

Chimia 47 (1993) 3-18  
 © Neue Schweizerische Chemische Gesellschaft  
 ISSN 0009-4293

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

Vratislav Kvita<sup>a)</sup>\* und Walter Fischer<sup>b)</sup>

## Teil II: Reaktivität [1]

### 3. Reaktivität

#### 3.1. Diels-Alder-Reaktionen

##### 3.1.1. [4+2]-Cycloadditionen

##### 3.1.1.1. Allgemeiner Teil

Die älteste *Diels-Alder*-Reaktion mit einem 2H-Pyran-2-on ist die [4+2]-Cycloaddition, an der sich der 2H-Pyran-2-on-Ring als Enophil beteiligt. Gegenüber frei drehbaren Dienen hat dieses den Vorteil, konformationell fixiert zu sein, was die Bildung des Übergangszustands erleichtert. Das Anthrachinonderivat **1** ent-

steht aus **2** und dem Naphthochinon **3** in 60% Ausbeute, dagegen aus dem frei drehbaren Dien **4** mit **3** bei gleicher Temperatur selbst bei wesentlich längerer Reaktionszeit nur zu 21% [2] (*Schema 1*).

Bis in die 60er Jahre wurde diese Cycloaddition ausschliesslich zur Synthese von aromatischen Ringen verwendet. Als Enophil diente meist 2H-Pyran-2-on (**5**) selbst oder die noch leichter zugängliche 2-Oxo-2H-pyran-carbonsäure (Cumalinsäure) bzw. deren Ester. Von den zahlreichen Beispielen werden hier von den im Literaturverzeichnis angegebenen Hinweisen nur einige besonders interessante diskutiert. Allgemein verläuft die Reakti-

on mit dem 2H-Pyran-2-on (**5**) als Enophil in zwei Stufen. Zuerst entsteht durch eine [4+2]-Cycloaddition ein Bicyclicolacton **6**, das im weiteren Reaktionsverlauf CO<sub>2</sub> abspalten kann (→ **7**). Mit dieser Abspaltung wird die Rückreaktion (*Retro-Diels-Alder*-Reaktion) verunmöglicht (*Schema 2*). Die Cycloaddition mit elektronendefizitären Elektrophilen tritt meist erst bei höheren Temperaturen (>100°) ein. Dabei erfolgt die CO<sub>2</sub>-Abspaltung zu **7** spontan. Dieses reagiert oft leichter mit dem im Reaktionsgemisch noch vorhandenen Dienophil als der 2H-Pyran-2-on-Ring selbst, wobei ein Bicycloocten **8** [2-12] entsteht.

Ausser diesem allgemeinen *Schema* sind in der Literatur verschiedene Beispiele erwähnt, welche die Reaktionsbedingungen noch weiter ergänzen. Unter hohem Druck kann der CO<sub>2</sub>-Abspaltung entgegengewirkt werden: z.B. **5** + **9** → **10**, **11** + **12** → **13** [13][14] (*Schemata 3* und *4*).

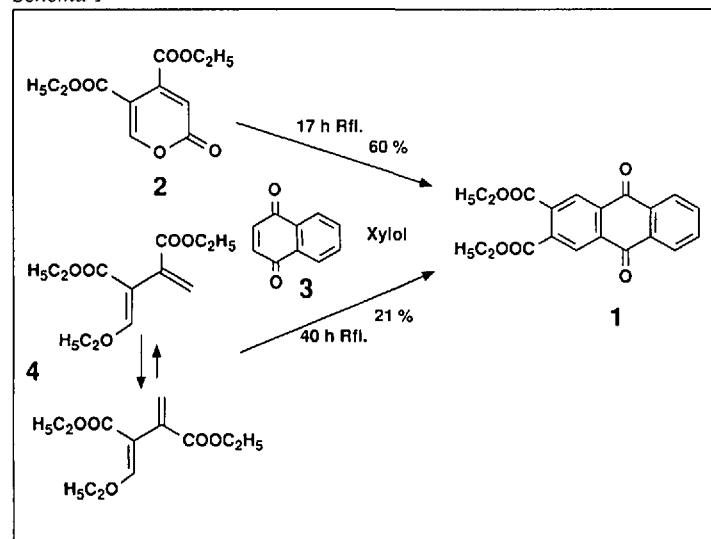
\*Korrespondenz: Dr. V. Kvita

<sup>a)</sup> Vogesenstr. 71  
 CH-4153 Reinach

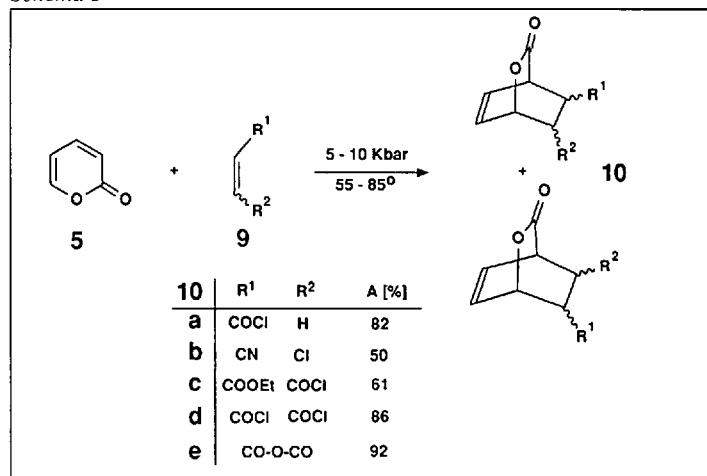
<sup>b)</sup> Ciba-Geigy AG  
 Division Polymere  
 K 401.212  
 CH-4002 Basel

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

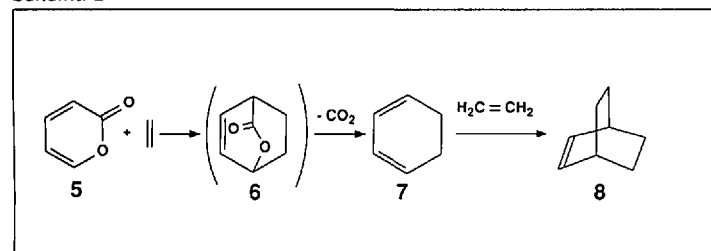
Schema 1



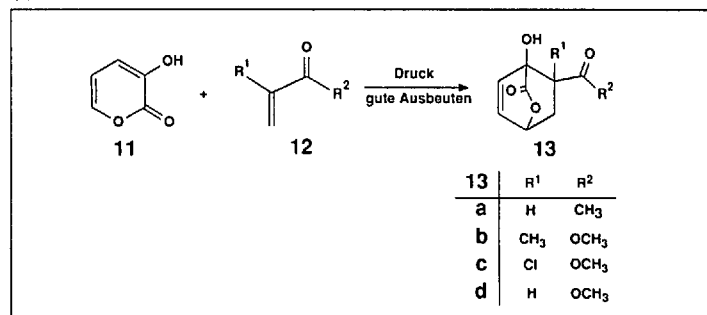
Schema 3



Schema 2



Schema 4



Dies erübrigt sich, wenn anstelle des unsubstituierten 2*H*-Pyran-2-ons (5) das 3-Br-Derivat 14 verwendet wird. Nach erfolgter Reaktion kann das Br-Atom durch Reduktion mit Bu<sub>3</sub>SnH entfernt werden. Als Beispiel für diese neue Methode sei die Diels-Alder-Reaktion von 14 mit 15 gezeigt (Schema 5). Das Cycloaddukt 16 wird anschliessend in 17 übergeführt [15].

Ein MeO-Rest an C(3) kann die Stabilität des entstandenen Bicyclolacton-Rings erhöhen (18 → 19) [16] (Schema 6).

Als besonders stabil hat sich das Bicyclolacton 20 erwiesen, das aus 3,5-Dichloro-2*H*-pyran-2-on (21) und Malein-

säure-anhydrid (9e) entsteht [17] (Schema 7).

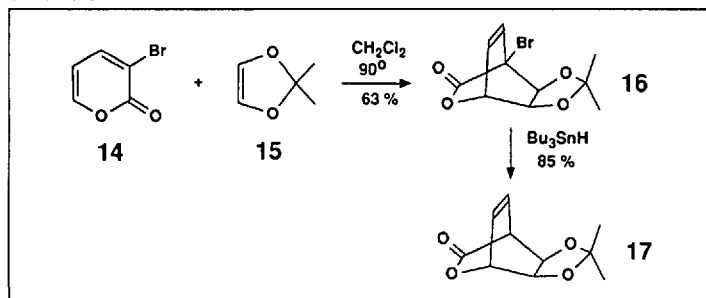
Mit der CO<sub>2</sub>-Abspaltung in Abhängigkeit des Substitutionsmusters haben sich Shusherina et al. [18] eingehend beschäftigt (Schema 8): Die Bicyclolactone 22c, e sind stabiler als die übrigen (22a, b, d). Das Bicyclolacton 22e liefert z.B. bei der Temperatur (150–196°), bei der sich CO<sub>2</sub> abspaltet, unter Diels-Alder-Dimerisierung sofort 24e.

Um die Temperatur bei der Bicyclolacton-Synthese herabzusetzen, empfehlen Shusherina et al. [19] die Anwendung von 2*H*-Pyran-2-thion (25). Die Diels-

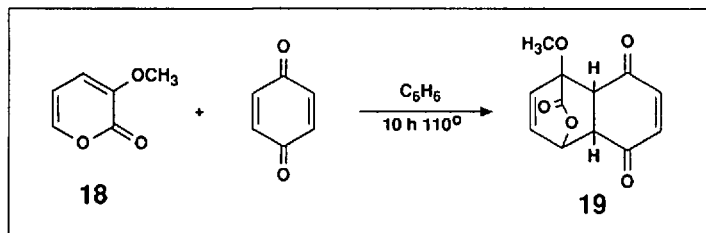
Alder-Reaktion zu 26 verläuft bereits bei 25° (Schema 9). Die Bildung des Bicycloocten-Rings 27 erfolgt schon bei 80°, wenn im Verhältnis von 1:2 (25/28) gearbeitet wird.

Soll ein substituiertes Benzol-Kern hergestellt werden, ist es oft vorteilhafter, ein Acetylen anstelle eines Olefins als Dienophil einzusetzen. Dabei wird der Aromat direkt nach der CO<sub>2</sub>-Abspaltung gebildet, und die oben erwähnten Probleme fallen weg. Das 2*H*-Pyran-2-on 29 ergibt z.B. mit den Ethinyl-Derivaten 30a–c in sehr guten Ausbeuten ein Gemisch von Regioisomeren 31a–c und 32a–c [20] (Sche-

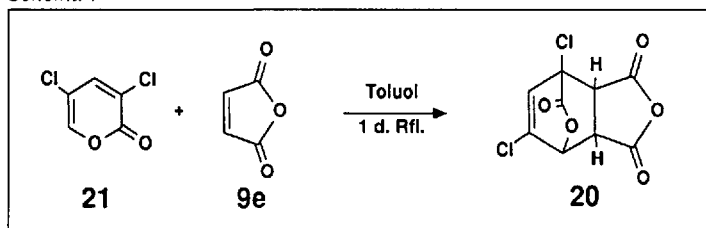
Schema 5



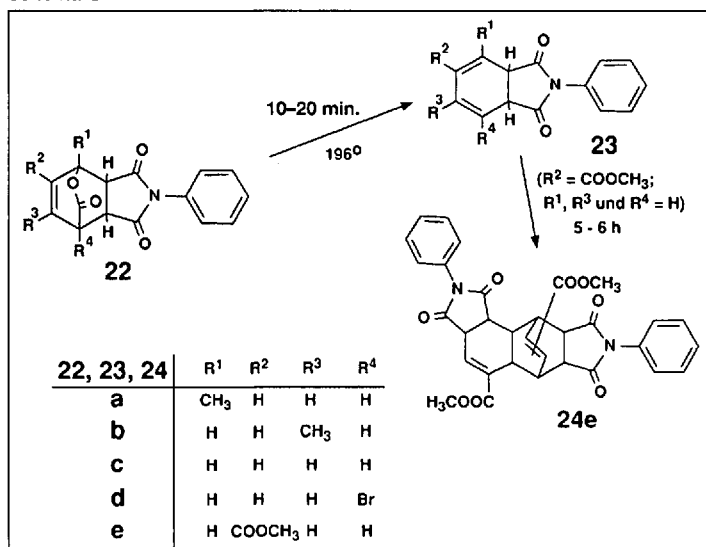
Schema 6



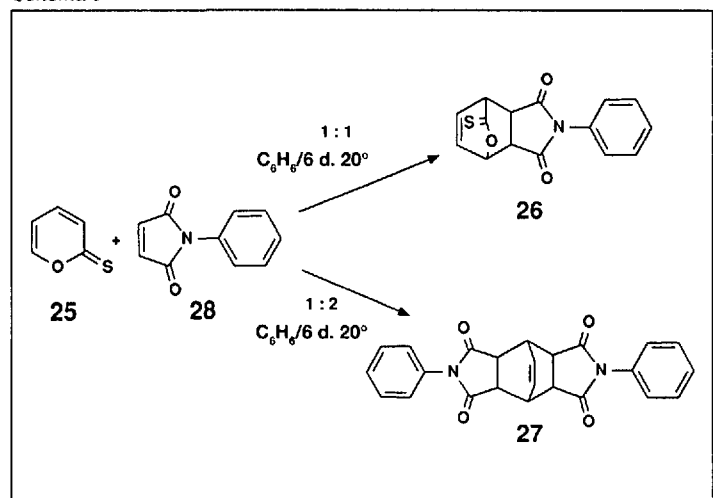
Schema 7



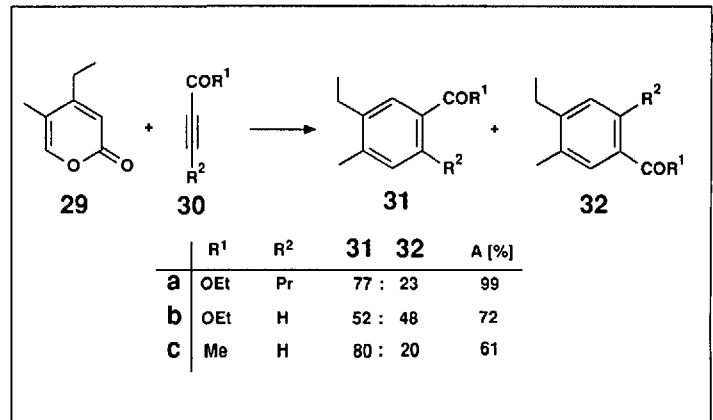
Schema 8



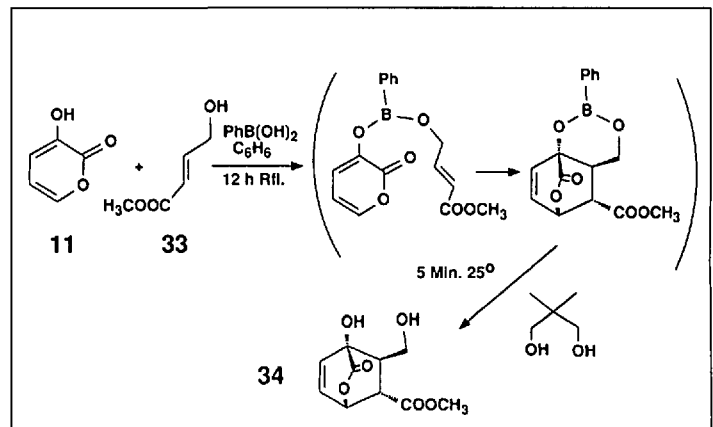
Schema 9



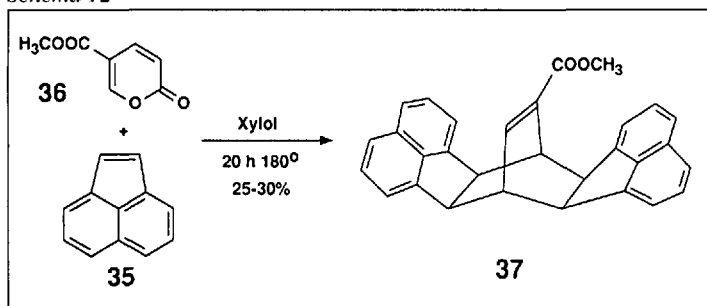
Schema 10



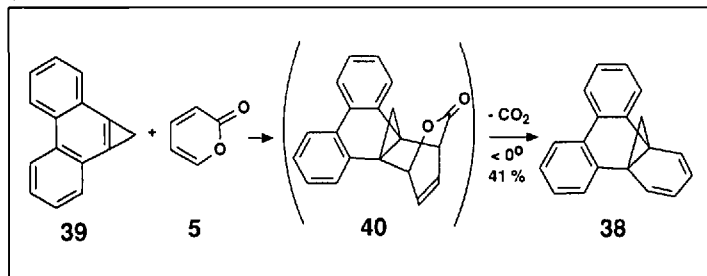
Schema 11



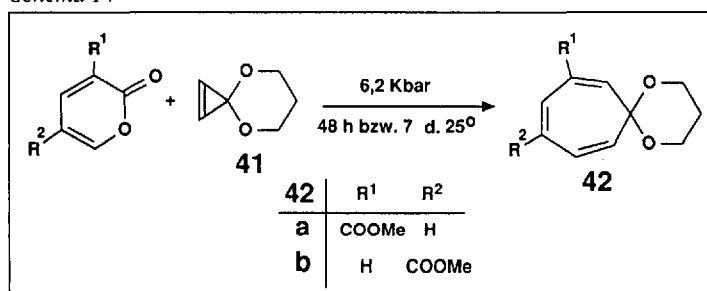
Schema 12



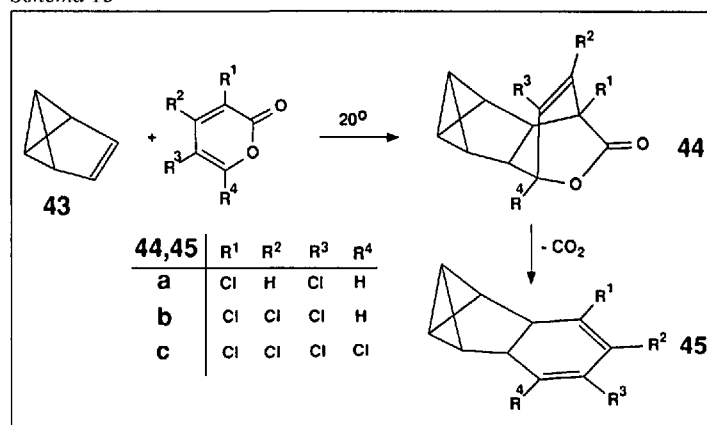
Schema 13



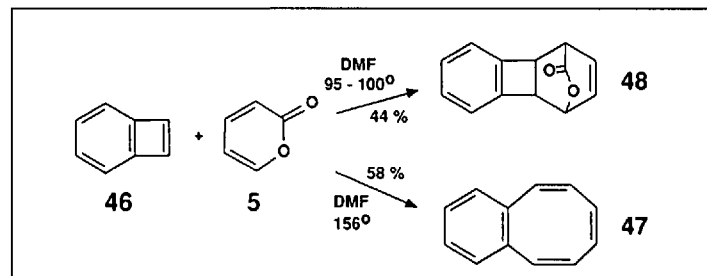
Schema 14



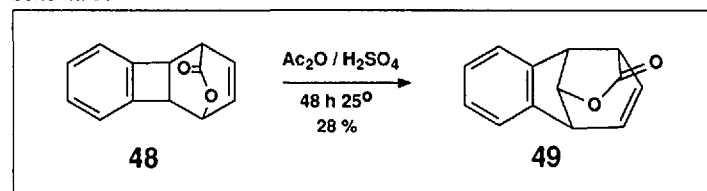
Schema 15



Schema 16



Schema 17



ma 10). Weitere Beispiele sind in [21–25] erwähnt.

Die Regio- und Diastereoselektivität bei der *Diels-Alder*-Reaktion kann in speziellen Fällen durch Zugabe von Phenylborsäure erhöht werden. Umsetzung von **11** mit **33** liefert intermediär einen Borsäure-ester, der die Regio- und Diastereoselektivität der eintretenden Cycloaddition zu **34** steuert [26] (Schema 11).

Im Gegensatz zu elektronendefizitären Dienophilen erfolgt die Cycloaddition mit elektronenreichen Dienophilen bereits bei 25°. In diesem Temperaturbereich spaltet sich CO<sub>2</sub> nicht ab. Wie in 3.1.1.4 gezeigt wird, werden durch dabei entstehende Bicycliclactone sonst kaum auftretende stereo- bzw. diastereospezifische Reaktionen möglich.

### 3.1.1.2. Nicht-polarisierte Dienophile

Die Reaktion von Acenaphthylen (**35**) mit **36** verläuft nach dem oben erwähnten Muster [27] (Schema 12).

Beträchtlich mildere Reaktionsbedingungen genügen für die Synthese von **38** (Schema 13). Das Phenanthren-Derivat **39** geht die Cycloaddition mit **5** und CO<sub>2</sub>-Abspaltung bereits unterhalb 0° ein. Dies ist durch die hohe Ringspannung des pri-

mär entstandenen Bicycliclactons **40** zu erklären [28] (Schema 13).

Auch die Umsetzung des Cyclopropenon-ketals **41** mit 2-Oxo-2H-pyran-3- oder -5-carboxylaten verläuft bei 25°, allerdings nur unter einem Druck von 6,2 kbar (Schema 14). Der unsubstituierte 2H-Pyran-2-on-Ring reagiert unter gleichen Bedingungen, jedoch langsamer [29][30]. Nach erfolgter CO<sub>2</sub>-Abspaltung tritt eine Ringerweiterung zum Cycloheptatrien **42** ein [31].

Das Benzvalen (**43**) bildet die entsprechenden Bicycliclactone **44a–c** ebenfalls unter milden Bedingungen (20°; Schema 15). Die Abspaltung von CO<sub>2</sub> unter Bildung von **45a–c** erfolgt jedoch erst bei 150° [32].

Je nach Bedingungen können aus **5** mit Benzocyclobuten (**46**) verschiedene Verbindungen gewonnen werden (Schema 16). In DMF bildet sich bei 156° erwartungsgemäss Benzocycloheptatrien (**47**) [33], während bei 95–100° das Bicycliclacton **48** gefasst werden kann. Das nach den oben erwähnten Bedingungen hergestellte **48** lagert mit Ac<sub>2</sub>O/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> bei 25° während 2 d zum stabileren Lacton **49** um [34] (Schema 17).

Auch die Reaktion des Cyclobuten-

Derivats **50** mit **5** (→ **51**) ist mit einer Ringerweiterung zu **52** verbunden [35] (Schema 18).

Bei der Umsetzung des Azabicycloheptadiens **53** mit **5** beteiligt sich sowohl die (C=C)-Bindung des Dihydropyrrolins als auch des Cyclobutens (Schema 19). Es entsteht ein Gemisch von 15% **54** und 18% **55** [36]. Ähnliche Reaktionen sind auch in [37] erwähnt.

Bei Fulvenen, z.B. **56** mit **5**, reagiert ausschliesslich eine der cyclischen (C=C)-Bindungen (→ **57**) [38] (Schema 20).

Bei Dienophilen, die noch eine zweite oder mehrere (C=C)-Bindungen aufweisen, erfolgt nach der Cycloaddition oft CO<sub>2</sub>-Abspaltung unter Bildung von Verbindungen mit komplizierten Käfig-Strukturen. Nach Anastassiou und Badri [39] kann die CO<sub>2</sub>-Abspaltung bei 80° vorerst vermieden werden. Durch weiteres Erwärmen erfolgt die Umlagerung zu Käfig-Verbindungen erst nach oder eher während der CO<sub>2</sub>-Abspaltung, wobei sich das System stabilisiert. Aus Cycloheptatrien (**58**) und **36** entsteht ein Gemisch von **59–61** (Schema 21). Letztere Verbindung hat auch bei der hohen Reaktionstemperatur den Lacton-Ring beibehalten, was darauf hindeutet, dass die Reaktion auch bei **59**

und **60** über eine Bicyclolacton-Stufe verläuft. Die Autoren nehmen an, dass im ersten Schritt jeweils eine der seitenständigen (C=C)-Bindungen in die Reaktion einbezogen wird [40][41]. Ein weiteres Beispiel ist in [42] erwähnt.

Sehr leicht, allerdings ohne CO<sub>2</sub>-Abspaltung, reagiert **36** mit einem mit Fe(CO)<sub>3</sub>-komplexierten Cycloheptatrien **62** (Schema 22). Das Bicyclolacton **63** entsteht in 86% Ausbeute [43].

Das Tropontosylhyrazon-Na-Salz **64** ergibt durch Erhitzen in Diglyme auf 120° intermediär das Cycloheptatrienylen **65** (Schema 23), das mit **36** zu **66** und **67** reagiert. Während die Bildungsweise von **66** leicht zu verstehen ist, ist die Entstehung von **67** mit einer mehrstufigen Umlagerung verbunden [44].

Die leichte Reaktion einer (C=C)-Bindung mit 2*H*-Pyran-2-onen (s. 3.1.1.1) wurde zur Herstellung von Phenylsilan-

Derivaten verwendet (Schema 24). Trichloro(ethynyl)silan (**68**) bildet mit **36** in sehr guter Ausbeute die silylierten Benzol-Derivate **69** und **70** [45] (weitere Beispiele s. [46]). Analog können auch zinnhaltige Benzol-Derivate hergestellt werden, z.B. **71a-c** aus **5**, **36** bzw. **72** [47] (Schema 25). Anstelle instabiler Acetylen-Verbindungen können für die Cycloaddition auch entsprechende Vorläufer eingesetzt werden, z.B. das 1,2,3-Selenadiazol **73** (→ **74**) [48] (Schema 26).

3.1.1.3. Autocycloadditionen

Die Bildung von (*E*)-Zimtsäure (**75**), die aus **5** durch Erhitzen in PhBr auf 200° entsteht, lässt sich durch eine [4+2]-Cycloaddimerisierung erklären [50] (Schema 27).

Den Weg zu 2*H*-Pyran-2-on-Dimeren zeigt Pirkle *et al.* auf [51] (Schema 28): **5** bzw. **76** gehen durch Erhitzen in 50%

Lösung in Benzol oder MeNO<sub>2</sub> auf 70° bei 7 kbar *endo*-Dimerisierungen zu **77** ein, wogegen beim Belichten in Gegenwart von Acetophenon als Photosensibilisator die *exo*-Regioisomeren **78** und **79** erhalten werden [51].

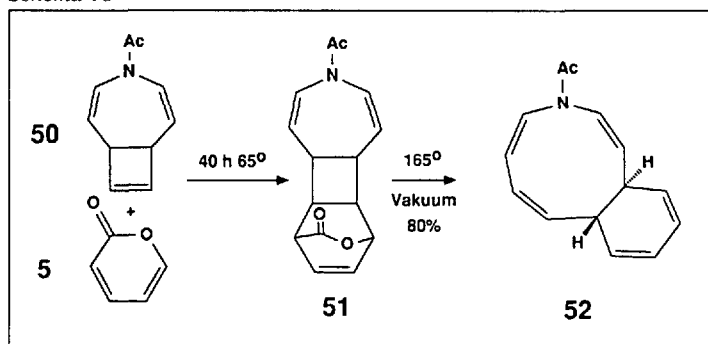
3.1.1.4. Elektronenreiche Dienophile

3.1.1.4.1. Vinylether- und Vinylthioether-Derivate

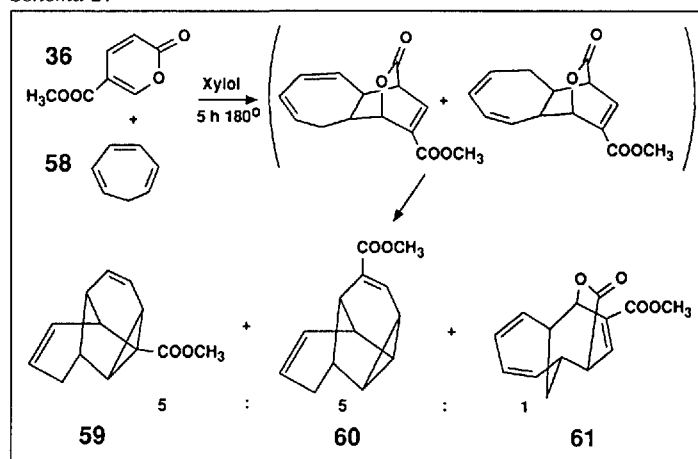
Elektronenreiche Dienophile reagieren erwartungsgemäss unter milderer Bedingungen (20°) und regioselektiv mit **36** (→ **80**) [52] (Schema 29). Weitere Beispiele sind in [53][54] erwähnt.

Die Diastereoselektivität, mit der diese Cycloadditionen verlaufen, wurde von Posner und Wettlaufer [55] ausgehend von **81** mit Hilfe von optisch aktiven Vinylethern **82** untersucht (Schema 30). Die entsprechenden Bicyclolactone **83a-c** entstanden in hohen Diastereoisomeren-Über-

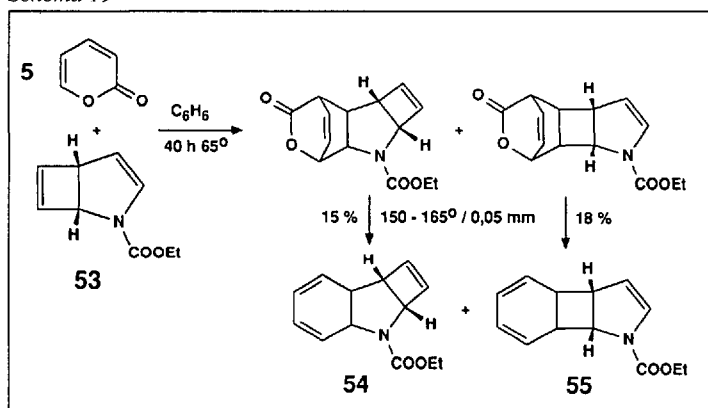
Schema 18



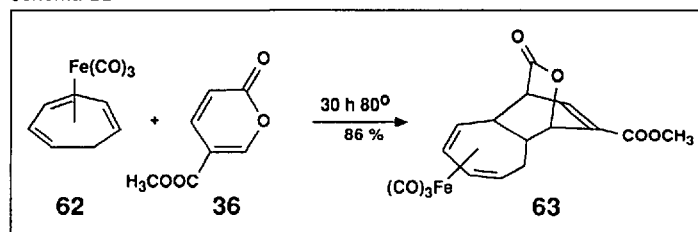
Schema 21



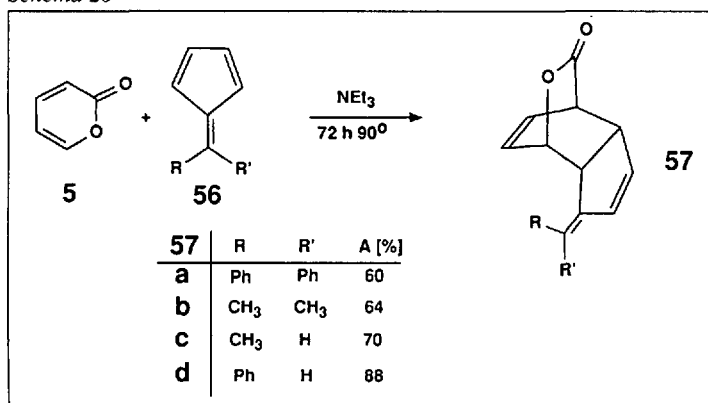
Schema 19



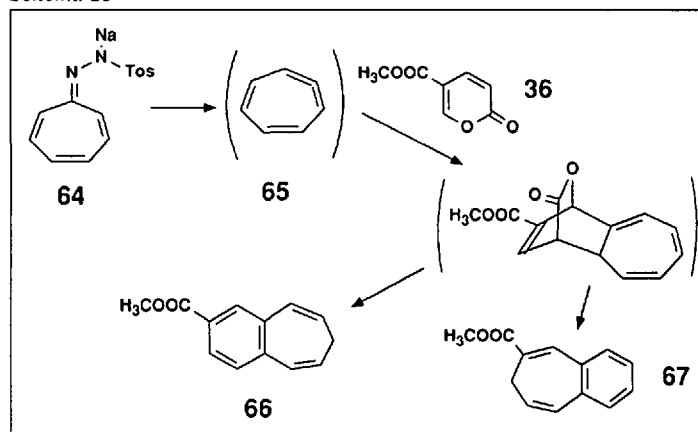
Schema 22



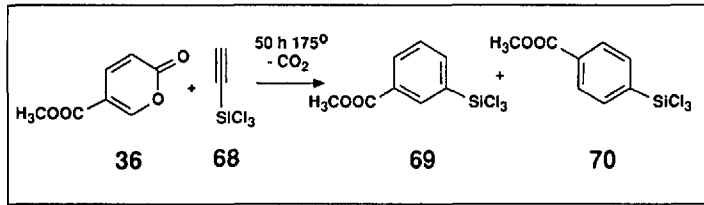
Schema 20



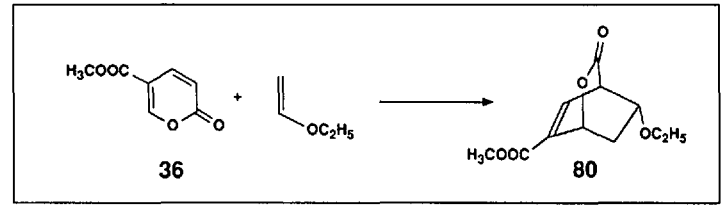
Schema 23



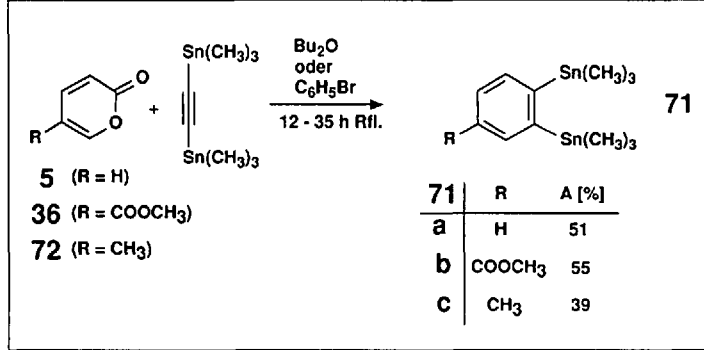
Schema 24



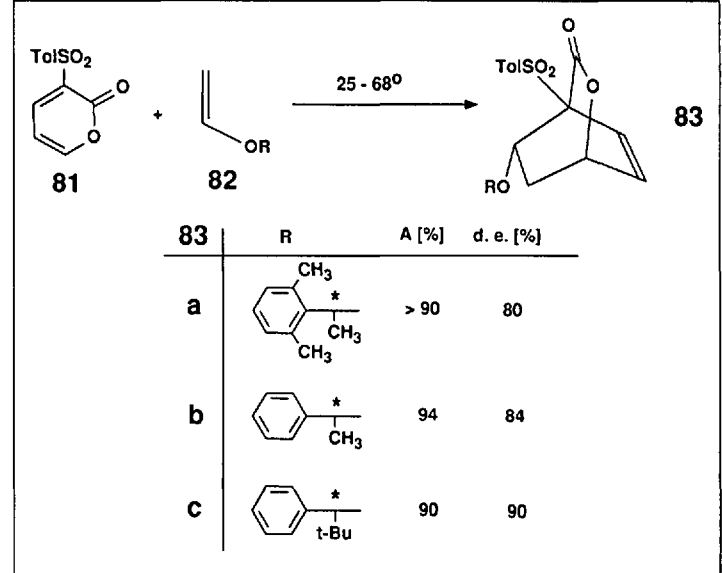
Schema 29



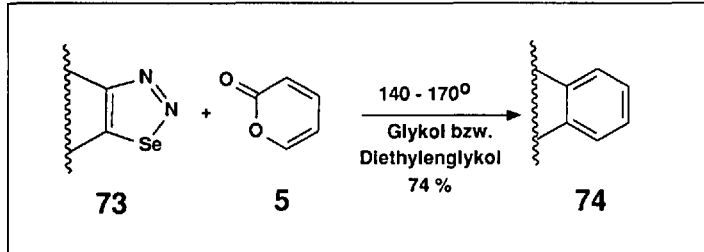
Schema 25



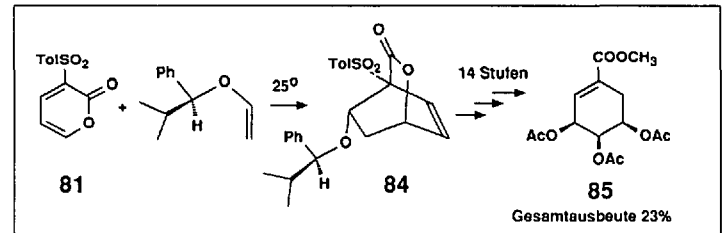
Schema 30



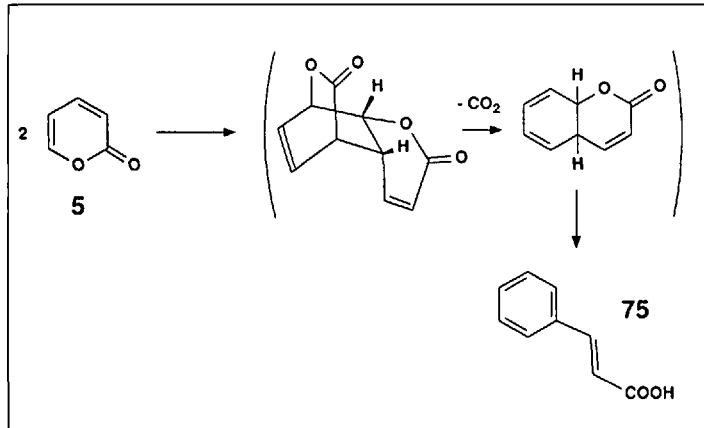
Schema 26



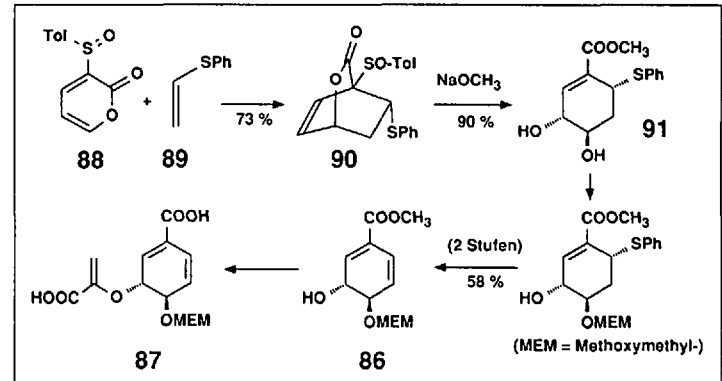
Schema 31



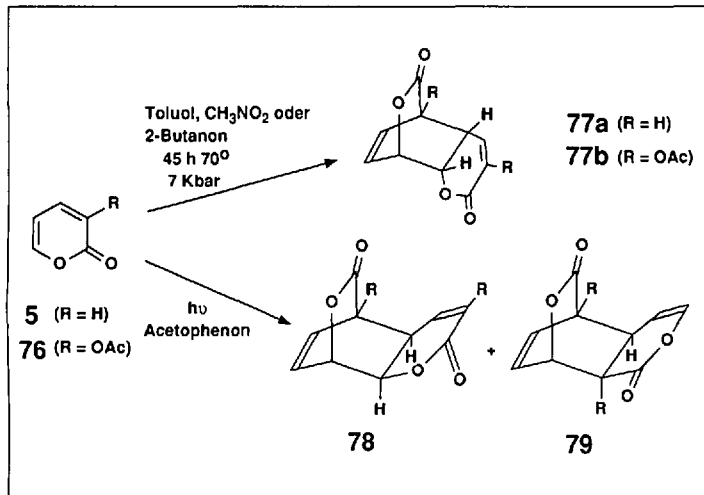
Schema 27



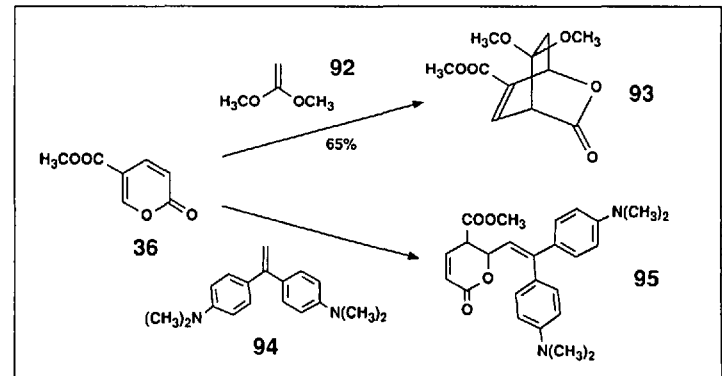
Schema 32



Schema 28



Schema 33



schüssen (d.e.). Die gleichen Autoren gelangten über das Chiron (–)–**84** in **14** Stufen zu Triacetyl-4-epishikimat (**85**) [56] (Schema 31).

Auch für das Schlüsselzwischenprodukt **86** bei der Totalsynthese des Chorisminsäure-Derivats **87** hat sich die *Diels-Alder*-Reaktion mit elektronenreichen Dienophilen bestens bewährt [57] (Schema 32). Aus **88** und **89** entsteht das Bicyclopacton **90**, das durch Alkohololyse das (*E*)-Diol **91** liefert. Dieses kann in drei Stufen in das bereits erwähnte Zwischenprodukt **86** umgewandelt werden. Seine Überführung in Chorisminsäure ist bereits früher durchgeführt worden [57].

2*H*-Pyran-2-on (**5**) reagiert nicht mit Keten-dimethyl-acetal (**92**), dagegen entsteht mit **36** glatt das erwartete Bicyclopacton **93** [58][59] (Schema 33). Dabei

dürften Zwitterionen als Zwischenprodukte auftreten. Im Falle von **36** mit dem 1,1-Diphenylethen **94** ist es gelungen, ein offenes Addukt **95** herzustellen [58][59] (Schema 33). Dies deutet auch für **92** auf einen zweistufigen Mechanismus hin. Ein weiteres Beispiel ist in [60] erwähnt.

Auch die Umsetzung von 3,4-Bis(benzyloxy)furan (**96**) mit **97** verläuft leicht, jedoch offensichtlich auch über Zwitterionen, die sich dann zu **98** und **99** cyclisieren [61] (Schema 34). Diese Reaktion bedingt eine günstige Lage des HOMO's von **96** und des LUMO's von **97** und reagiert empfindlich auf Veränderungen im Substituentenmuster. Wird z.B. im 2*H*-Pyran-2-on-Ring die Carboxy-Gruppe durch einen Me-Rest ersetzt, läuft die Reaktion selbst mit einer elektronenanziehenden Gruppe an C(3), wie z.B.

–COOR, –SO–Ph oder –SO<sub>2</sub>–Ph, nicht ab [61].

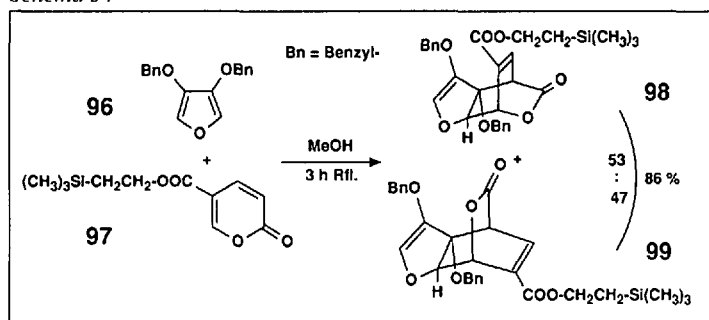
Die gleichen Autoren haben diese Umsetzung zur Synthese einer Teilstruktur **100** des Anthelminthikums Ivermectin ausgenutzt [62] (Schema 35).

### 3.1.1.4.2. Enamine und Iminine

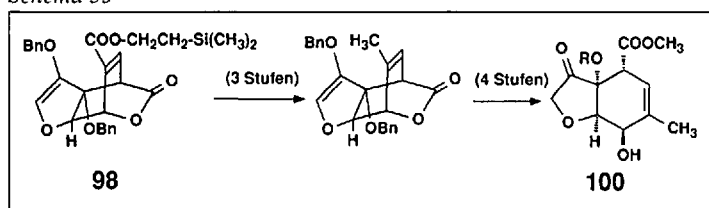
Die aus Enaminen **101** und 6-unsubstituierten 2*H*-Pyran-2-onen hergestellten Bicyclopactone **102** (Schema 36) verfügen über zwei leicht abspaltbare Gruppen (CO<sub>2</sub> und eine Amino-Gruppe). Deren Abspaltung führt unter Aromatisierung zu **103a, b** [63]. Leider sind die Ausbeuten wegen gleichzeitiger Zersetzung eher gering.

Ähnliches gilt für die Umsetzungen mit annelierten 2*H*-Pyran-2-onen, die C(6) besetzt haben (z.B. **104**) mit *N*-Vinylpyrrolidon (**105**) als Alkin-Äquivalent. Auch

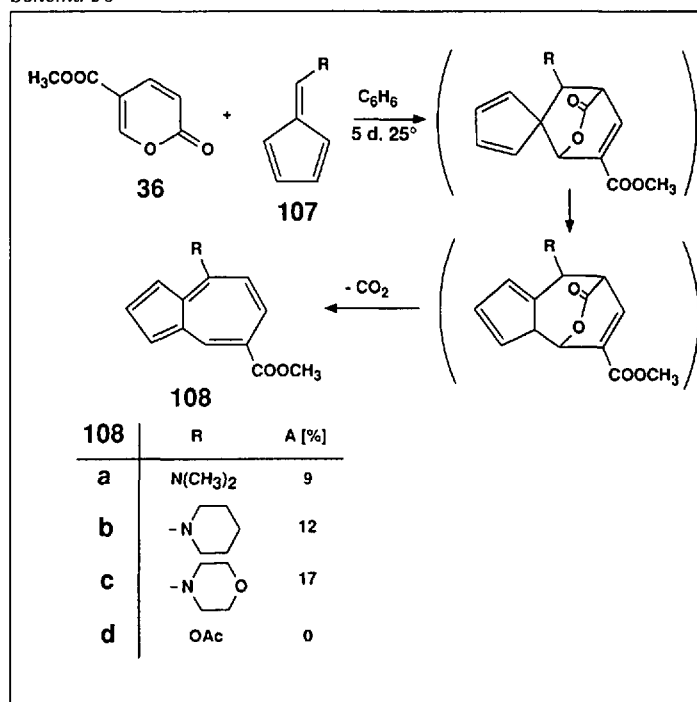
Schema 34



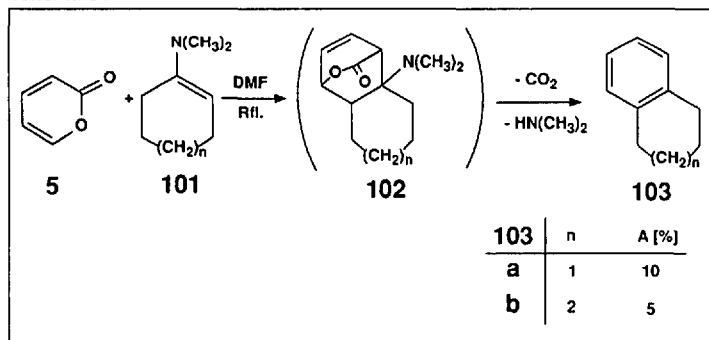
Schema 35



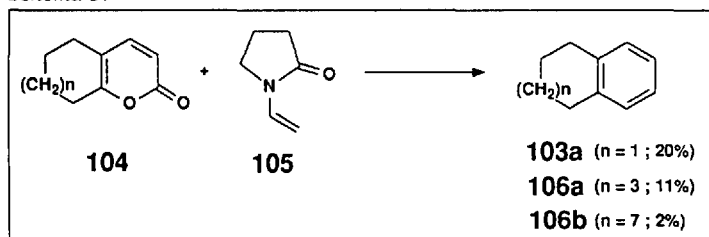
Schema 38



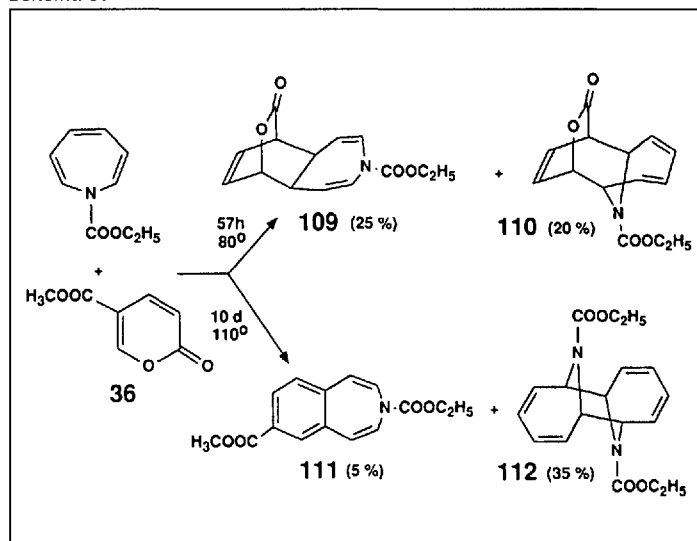
Schema 36



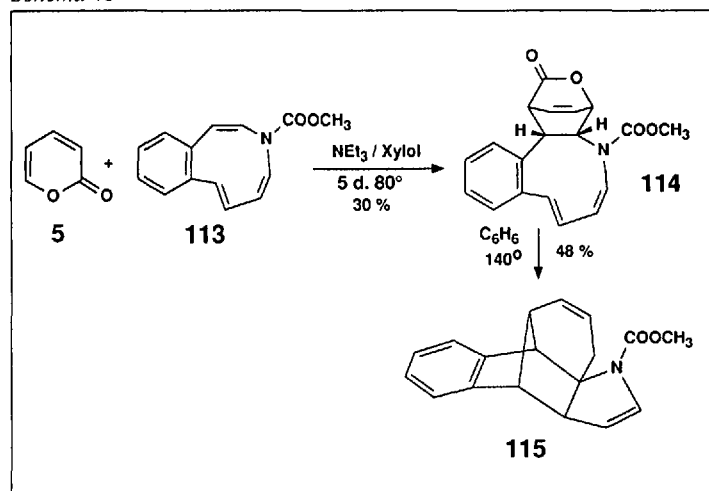
Schema 37



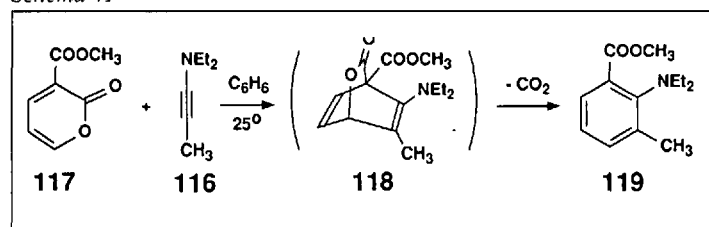
Schema 39



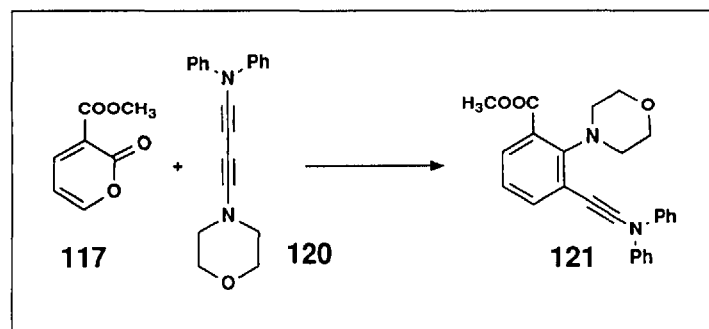
Schema 40



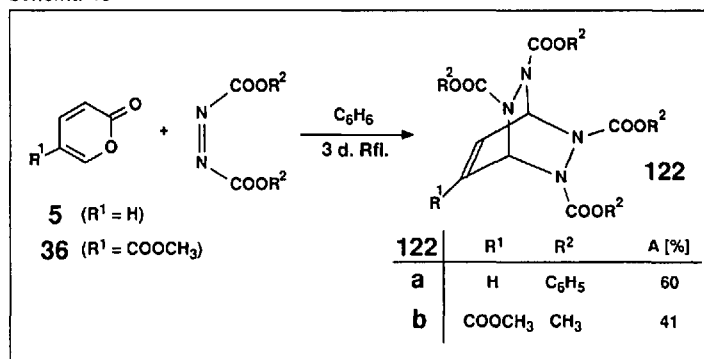
Schema 41



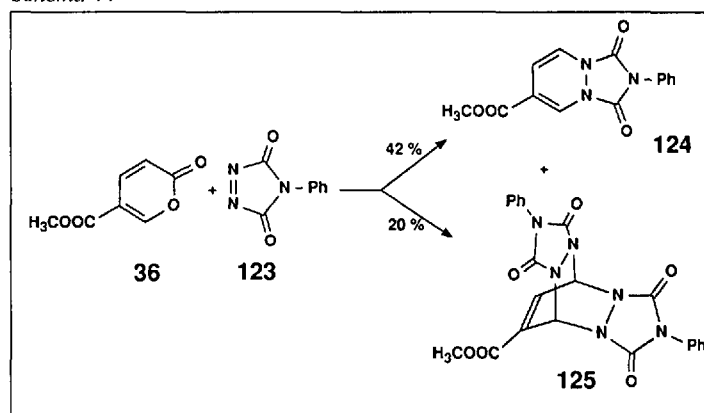
Schema 42



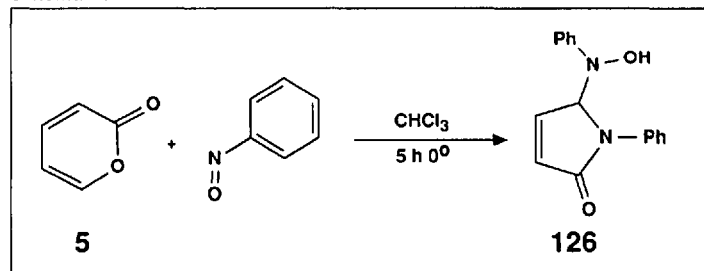
Schema 43



Schema 44



Schema 45



hier sind die Ausbeuten an **103a** bzw. **106a, b** eher gering [63] (Schema 37).

6-Aminofulven-Derivate **107** reagieren mit ihren nicht-cyclischen (C=C)-Bindungen mit **36** unter Bildung von Azulen-Derivaten **108a-c** (Schema 38). 6-Substituierte 2H-Pyran-2-one reagieren schlecht. Ausserdem ist die Reaktion vom Substituentenmuster des Enamins abhängig. Mit 6-(Acetoxymethyl)pyran-2-one wird kein Azulen (**108d**) erhalten [64].

Bei den Azepinen reagiert die mittlere der drei (C=C)-Bindungen [65] (Schema 39). Allerdings hängt die Produktbildung stark von den Bedingungen ab: Bei 80° entstehen nach 57 h durch [4+2]- und [4+4]-Cycloadditionen die beiden Bicyclicolactone **109** und **110**, bei 110° während **10d** in schlechter Ausbeute das Benzoderivat **111** neben einem Azepin-Dimeren **112**.

Ähnlich verläuft die Reaktion von *trans*-Benzazonin (**113**) mit 2H-Pyran-2-on (**5**) (Schema 40). Wegen mehrerer (C=C)-Bindungen im primär gebildeten

Bicyclicolacton **114** entsteht unter Abspaltung von CO<sub>2</sub> und Umlagerung **115** [66].

Von allen elektronenreichen Dienophilen sind die Inamine am reaktivsten. Das 1-(Diethylamino)prop-1-in (**116**) geht mit **117** sogar eine deutlich exotherme Reaktion ein (Schema 41). Das Bicyclicolacton **118** verliert spontan CO<sub>2</sub> unter der Bildung von **119** [67]. Ein weiteres Beispiel ist in [68] erwähnt.

Bei Di-inaminen, wie z.B. **120**, reagiert bevorzugt die elektronenreichere Bindung, z.B. bei **117** unter Bildung von **121** [69] (Schema 42).

### 3.1.1.5. Diazo-Verbindungen

Diazodicarboxylate reagieren mit 2H-Pyran-2-onen im Verhältnis von 2:1 zu Tetraazabicycloocten-Derivaten **122** [70] [71] (Schema 43).

Noch reaktiver als Diazo-dicarboxylate ist das Triazolindion **123** (Schema 44). Die Umsetzung mit **36** erlaubt bereits bei 15° die Isolierung von **124** in 42% Ausbeute [72]. Die Bildung von **125** kann aber

auch hier nicht vollständig unterdrückt werden. Ein weiteres Beispiel ist in [73] erwähnt.

### 3.1.1.6. Nitroso-Verbindungen

PhNO reagiert mit **5** bereits bei 0° unter CO<sub>2</sub>-Abspaltung (Schema 45). Das erhaltene Produkt ist jedoch kein einfaches Addukt, sondern **126**, dessen Entstehungsweise unklar ist [74].

### 3.1.1.7. Phosphalkin-Verbindungen

Phosphalkine **127** können, soweit sie stabil sind, direkt umgesetzt werden. Mit **5** wird unter CO<sub>2</sub>-Abspaltung ein Phosphimin-Ring **128** erhalten [75] (Schema 46). In Fällen, wo das Phosphalkin nicht stabil ist, kann das entsprechende  $\alpha$ -(Trimethyl)silylphosphan [76] in Gegenwart von KF und einem Kronenether verwendet werden.

### 3.1.2. [4+2]-Cycloaddition

Mit einem Butadien reagiert **36** sowohl als Dienophil zu **129** als auch als

Enophil zu **130** [77] (Schema 47). Anhand einer MO-Symmetrieanalyse können keine Voraussagen über die bevorzugte Produktbildung (beide symmetrieelaubt) gemacht werden. Ein mit der beobachteten Selektivität übereinstimmendes Rechenresultat wurde erst dann erhalten, als ausser HOMO und LUMO noch die nächsttieferen und -höheren Orbitale in die Berechnung einbezogen wurden [78]. Die [4+2]-Cycloaddition wurde auch später von Kraus und Frazier [79] für die Synthese des AB-Ringsystems von Verrucarol **131** benutzt (Schema 47).

Durch Verwenden der 2-Oxo-2H-pyran-5-carbonsäure (**132**) wurde nur das Tricycloocten **133** erhalten [80] (Schema 48), das in der Form des Dimethyl-esters **134** in 70% Ausbeute isoliert wurde [81]. Dabei tritt, wohl unter dem Einfluss der Carbonsäure-Protonen, keine Decarboxy-

lierung ein, sondern nur die Öffnung des Lacton-Rings.

Demgegenüber wurden mit Isopren (**135**) sowohl mit Cumalinsäure-ester (**36**) als auch mit dem Cumalinsäure-chlorid (**136**) nach Umsetzung mit MeOH die entsprechenden Lactone **137** und **138** isoliert [82] (Schema 49).

Die Umsetzung von **36** mit Cyclopentadien als Enophil ergibt ausschliesslich das Tetrahydrocoumarin-Derivat **139** [81] (Schema 50).

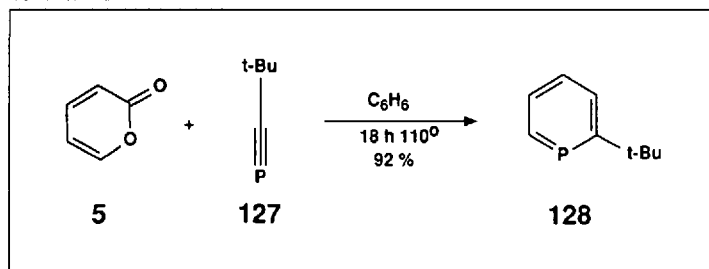
Die mit Donoren substituierten Butadiene reagieren mit 2H-Pyran-2-onen selektiver als Isopren (**135**) und nur im Sinne einer [4+2]-Cycloaddition. Mit einem Elektronendonator an C(1) (**140**) entsteht (**142**) wird **143** gebildet [84][88] (Schema 51). Diese Erfahrungen können bei der Synthese von Naturstoffen nützlich sein.

In der Trichothecen-Reihe (komplexe fungale Sesquiterpenoide, die antibakteriell, antiviral und cytostatisch wirken) dient ein Coumarin-Derivat **144** als wichtiges Zwischenprodukt (Schema 52). Es wird durch eine regioselektive Cycloaddition von **145** an **36** hergestellt [84]. Ein weiteres Beispiel ist in [85] erwähnt.

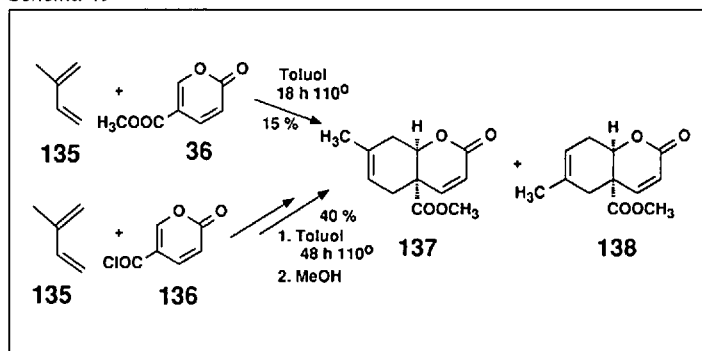
Bei der Totalsynthese der tricyclischen Sesquiterpene  $\alpha$ -Copaen und  $\alpha$ -Ylangen spielt der Ketoester **146** eine Schlüsselrolle (Schema 53). Dessen Herstellung basiert auf der Diels-Alder-Reaktion von **117** mit dem Cyclohexenon **147**, das offensichtlich in seiner Enol-Form reagiert [86]. Dadurch lässt sich auch die hohe Regioselektivität dieser Reaktion erklären.

Der Weg zum tricyclischen Gerüst des Naturstoffes Verrucarol führt über das Zwischenprodukt **148** (Schema 54), das

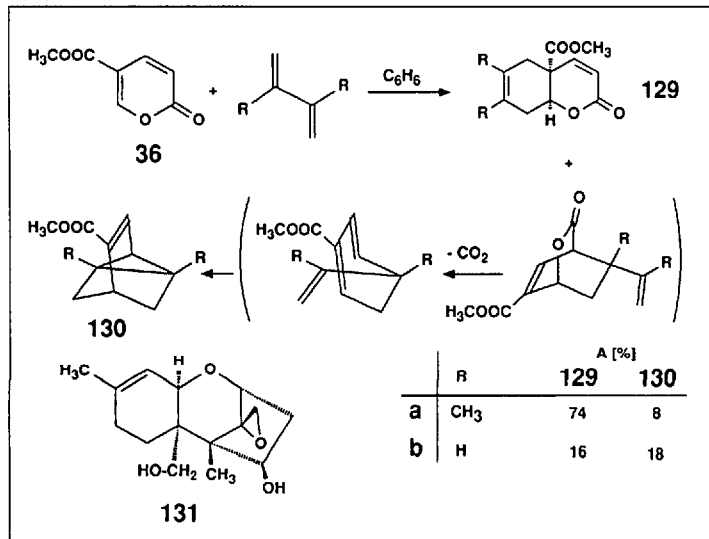
Schema 46



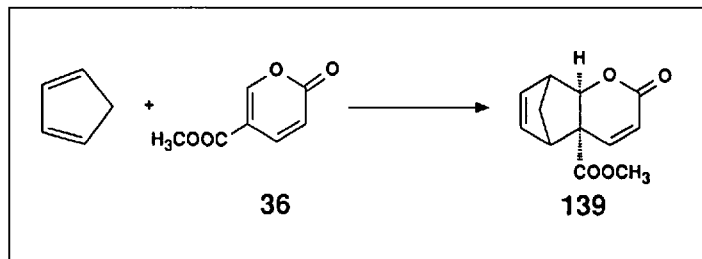
Schema 49



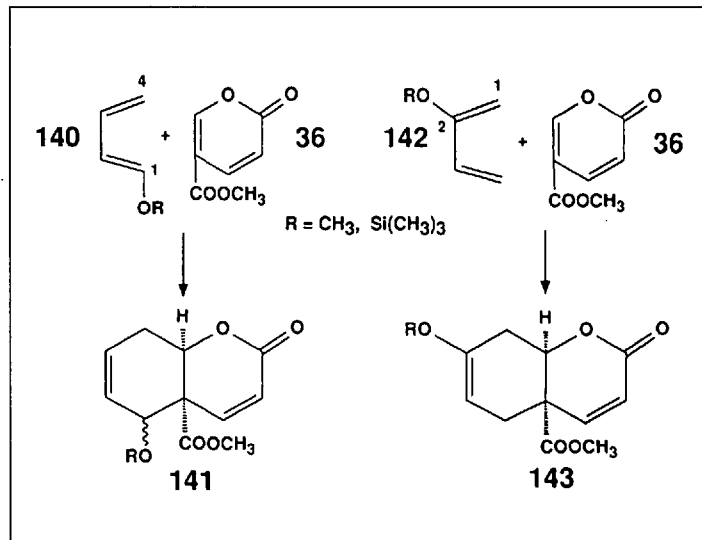
Schema 47



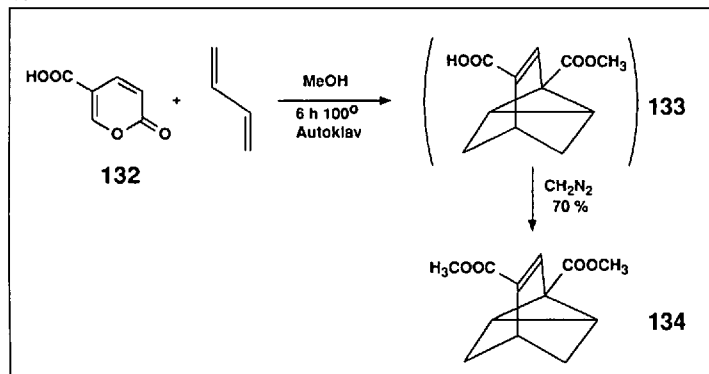
Schema 50



Schema 51

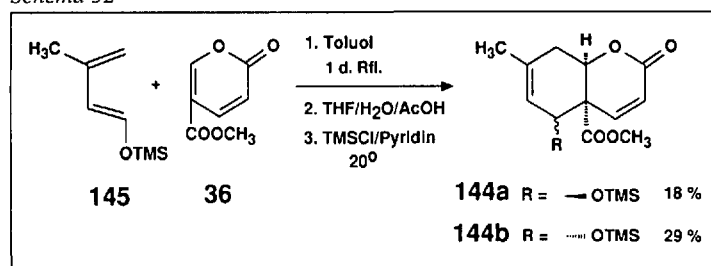


Schema 48

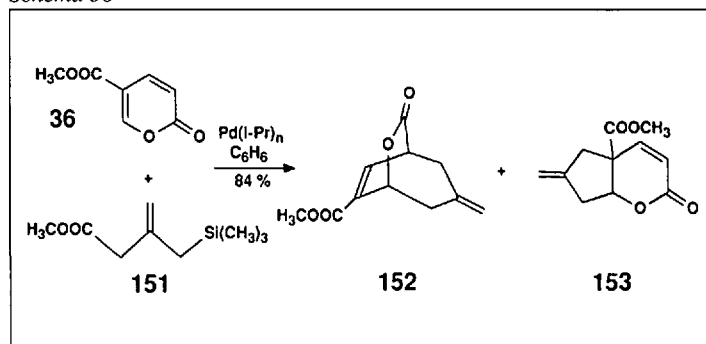




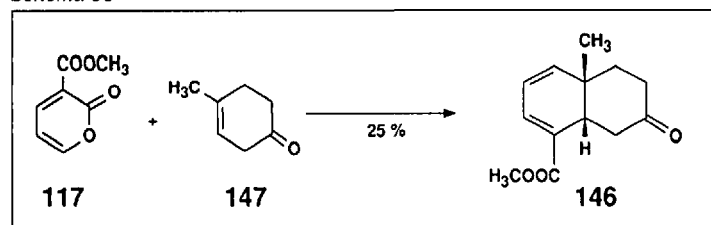
Schema 52



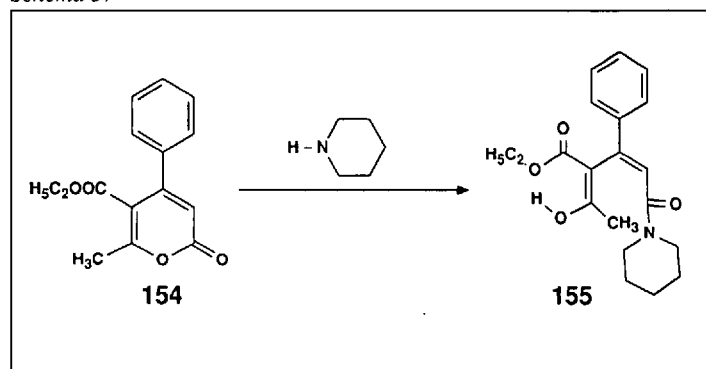
Schema 56



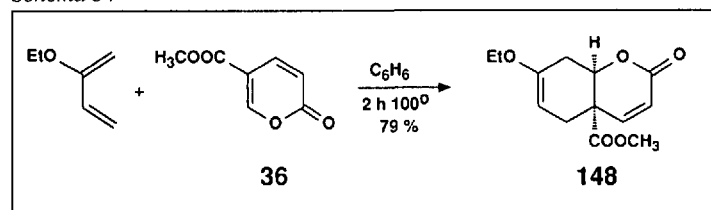
Schema 53



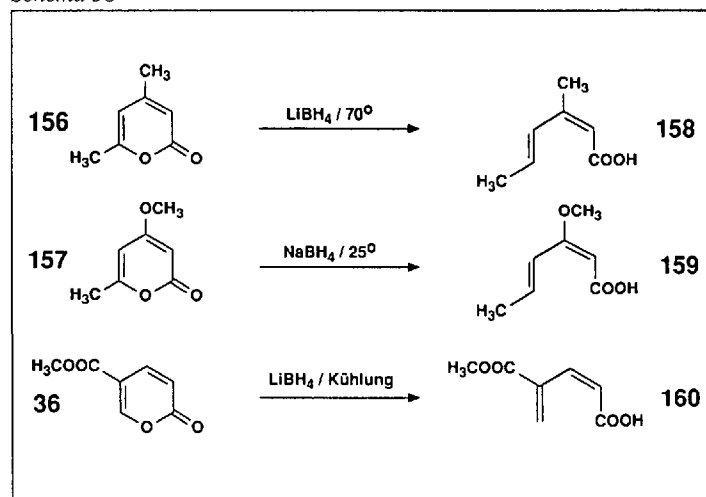
Schema 57



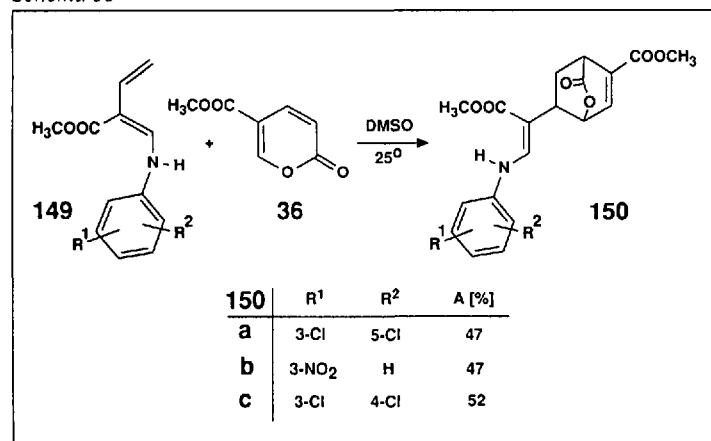
Schema 54



Schema 58



Schema 55



regioselektiv in 79% Ausbeute durch eine Cycloaddition von **36** und 2-Ethoxybutadien hergestellt werden kann [87].

Ob auch unsubstituierte 1-Aminobutadiene eine [4+2]-Diels-Alder-Reaktion eingehen, wurde zwar nicht untersucht, jedoch würde man das gleiche Verhalten gegenüber **36** erwarten, wie es bei den 1-Alkoxybutadienen beschrieben ist [84]. Dagegen reagiert ein Alkyl-1-aminobutadien-2-carbonylat mit **36** nur mit einer (C=C)-Bindung in einer [4+2]-Cycloaddition bei 25° ( $\rightarrow$  **150**) (Schema 55). Dass nur die unsubstituierte (C=C)-Bindung von **149** an der Reaktion teilnimmt, lässt sich leicht erklären, da die andere Teil eines 'push-pull'-Systems und damit desaktiviert ist [89].

### 3.2. 1,3-Dipolare Cycloaddition

Die grosse Versatilität des 2H-Pyran-2-on-Rings in electrocyclischen Reaktionen haben *Trost* und *Schneider* [90] unter Beweis gestellt, indem sie mit **36** und dem Trimethylenmethan-Vorläufer **151** die erste 1,3-dipolare Cycloaddition in der 2H-Pyran-2-on-Reihe fanden (Schema 56). Das aus **151** erzeugte, als Pd<sup>0</sup>-Komplex stabilisierte Trimethylenmethan bildet mit **36** in Benzol die beiden Cycloadditionsprodukte **152** ([3+4]) und **153** ([3+2]) in 84% Gesamtausbeute.

### 3.3. Reaktionen mit Nukleophilen

2H-Pyran-2-one bergen verschiedene strukturelle Aspekte in sich: Eine vinyloge Formylsäure, einen Enolester und

ein Dien. Alle diese Elemente üben eine gegenseitige Wechselwirkung aus. So kann schon *a priori* abgeschätzt werden, dass die Elektronendichten an C(6) und C(4) kleiner und an C(3) und C(5) grösser sein müssen. Die Substituenten haben einen entscheidenden Einfluss auf die Elektrophilie des Moleküls. Jede Ringbesetzung an C(5) und C(3) erhöht zusätzlich die Elektrophilie an C(6) und C(4).

Ein Substituent an C(6) kann die Reaktion mit einem Nucleophil durch sterische Interaktion dermassen erschweren, dass der Angriff eher an C(2) erfolgt. So entsteht aus **154** mit Piperidin das Amid **155** [91] (Schema 57). Wie aus den folgenden Beispielen ersichtlich ist, macht sich der

Einfluss des Substitutionsmusters auf die Reaktivität an C(6) deutlich bemerkbar.

3.3.1. Mit Hydriden

Die oben erwähnte Abhängigkeit zeigt sich z. B. bei **156**, **157** und **36** (Schema 58). Während **156** mit LiBH<sub>4</sub> bei 70° reagiert (→ **158**), genügt für den nucleophilen Angriff bei **157** das weniger reaktive NaBH<sub>4</sub> bei 25° (→ **159**), während **36** mit LiBH<sub>4</sub> oder NaBH<sub>4</sub> augenblicklich reagiert und Kühlung erfordert (→ **160**) [92]. Weitere Beispiele s. auch in [93].

3.3.2. Mit Carbanionen

Bei Behandlung von **5** mit MeMg-Halogeniden findet der nucleophile Angriff überwiegend an C(6) statt (Schema

59). Es entsteht **161** in 78% Ausbeute. Ein Angriff an C(2) (→ **162**) erfolgt nur zu 22%. Das Ausbeuteverhältnis kehrt sich jedoch um, wenn C(6) substituiert ist: **163** reagiert an C(6) nur in 35% Ausbeute zu **164**, während **165** durch Angriff an C(2) in 65% Ausbeute entsteht [94]. Weitere Beispiele sind in [95–99] erwähnt.

Das CN-Anion greift grundsätzlich nur C(6) des 2H-Pyran-2-ons (**5** → **166**) an, und zwar auch dann, wenn dieses substituiert ist (**156** → **167**) [100] (Schema 60). Die geringere Reaktivität von **156** manifestiert sich durch die erforderliche höhere Reaktionstemperatur.

Die methylenaktive Verbindung **168** wird unter sehr milden Bedingungen deprotoniert und reagiert mit **36** an C(6) zu

**169** (Schema 61). Das Basen/Lösungsmittelgemisch (DBU/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) hat sich hier am besten bewährt [101].

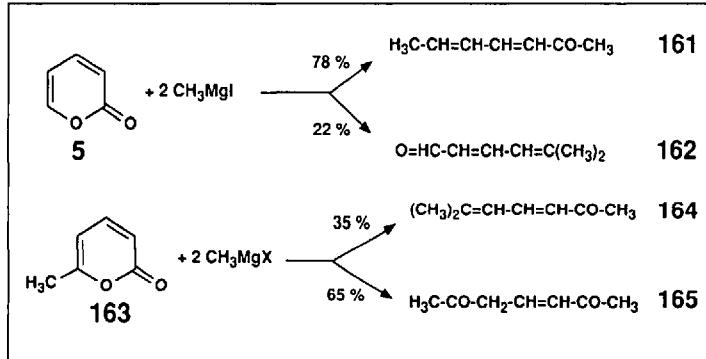
Eine ähnliche Umsetzung mit Dimethylmalonat (**170**) erfolgt zunächst auch an C(6) von **36** (Schema 62). Durch Zugabe eines weiteren equiv. **36** wird ein Tetraen-System erhalten, aus dem durch intramolekulare [4+2]-Cycloaddition der Bicyclus **171** folgt [102].

3.3.3. Mit Aminen

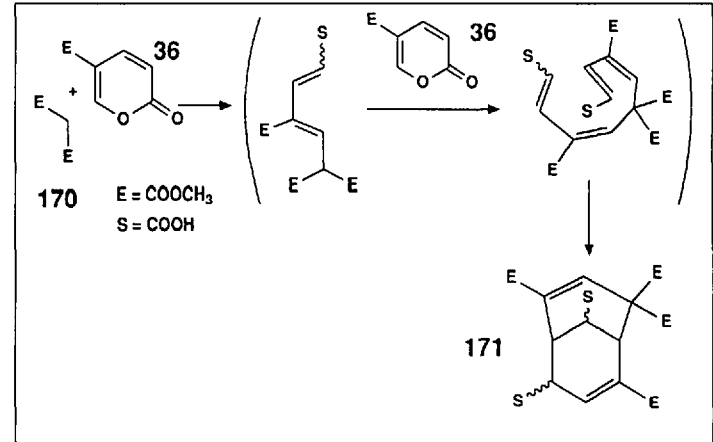
3.3.3.1. Mit primären aliphatischen Aminen

Bei den Umsetzungen von 6-unsubstituierten 2H-Pyran-2-onen mit Aminen entsteht durch Öffnung des 2H-Pyran-2-on-Rings eine 5-Aminopentadiensäure,

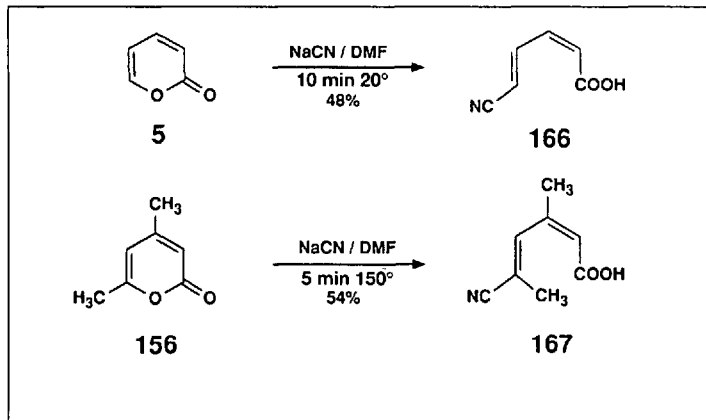
Schema 59



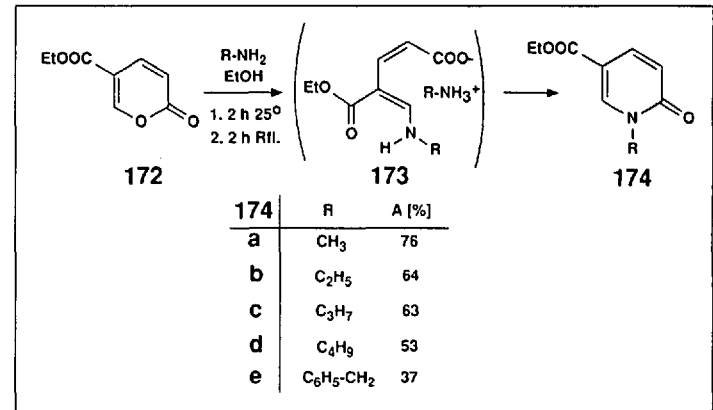
Schema 62



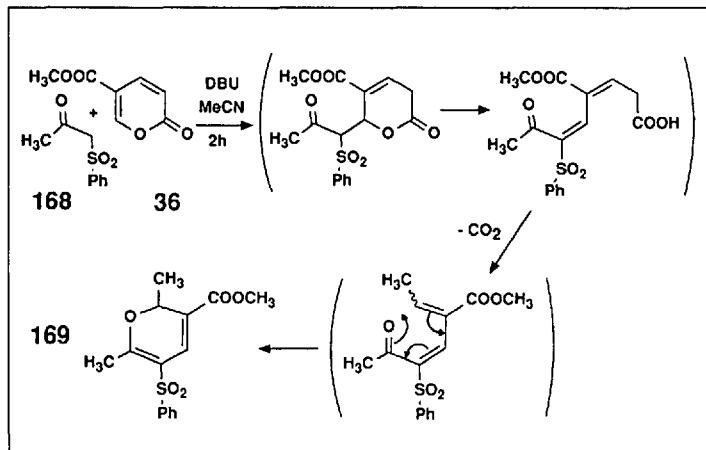
Schema 60



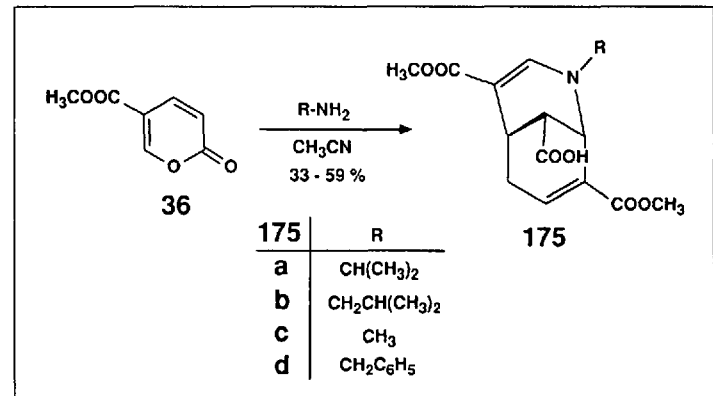
Schema 63



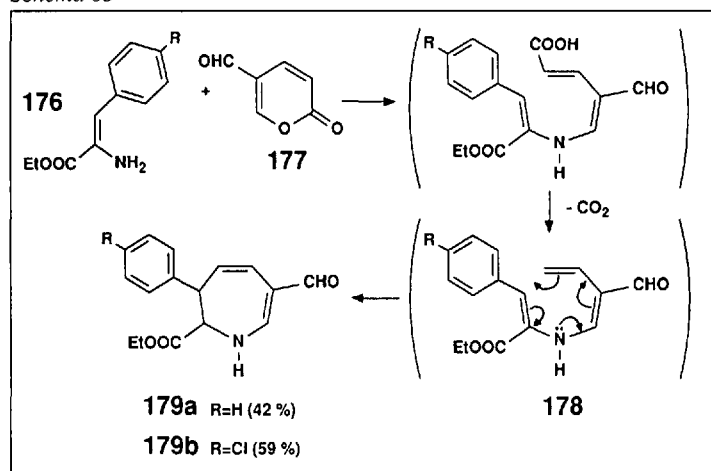
Schema 61



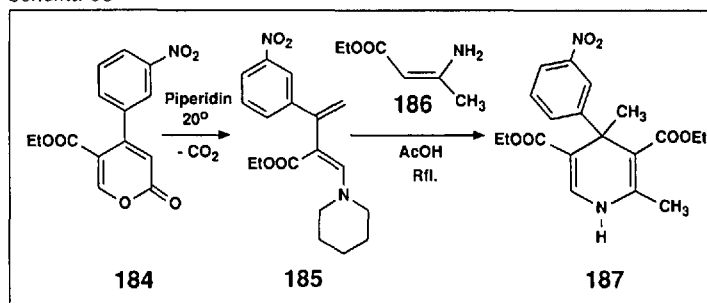
Schema 64



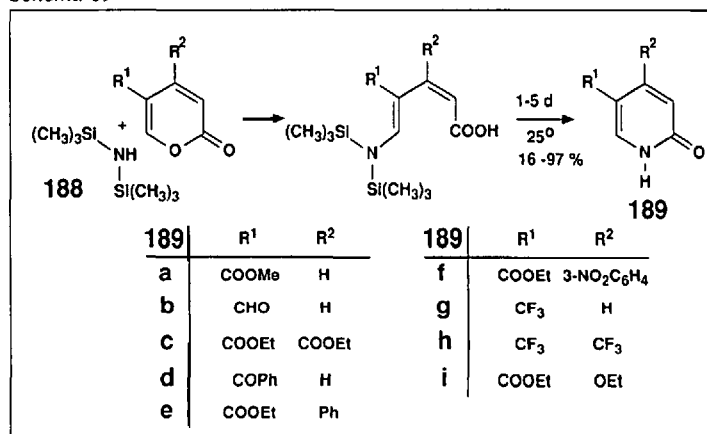
Schema 65



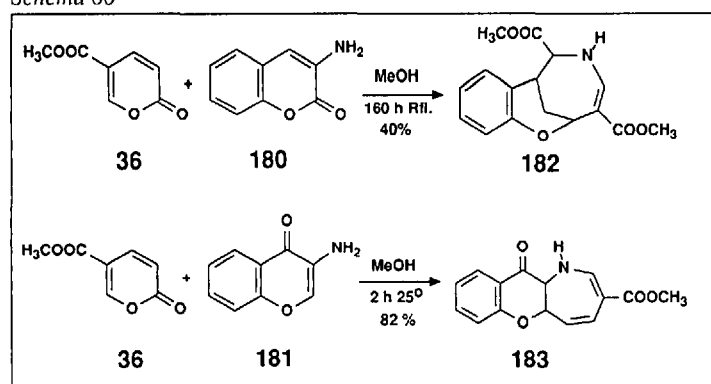
Schema 68



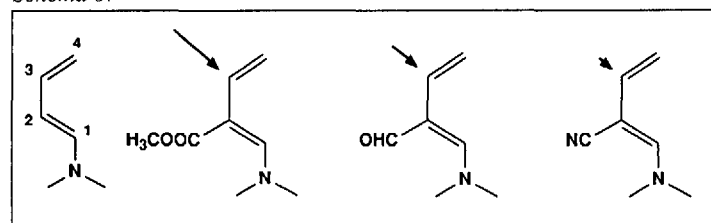
Schema 69



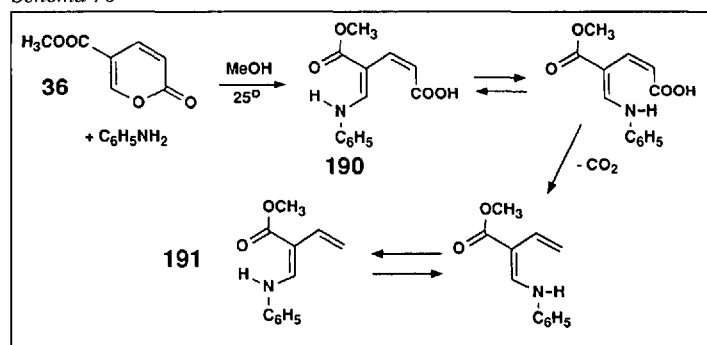
Schema 66



Schema 67



Schema 70



die nachträglich noch CO<sub>2</sub> abspalten kann (Schema 63). Diese wird durch eine Substitution des Rings an C(6) oder C(3) mit elektronenanziehenden Gruppen wesentlich erleichtert. Was nach der Ring-Öffnung geschieht, hängt von den Eigenschaften desamins (aliphatisch, aromatisch, primär oder sekundär) sowie von der gewählten Stöchiometrie ab.

Um mit primären aliphatischen Aminen zu identifizierbaren Produkten zu kommen, muss das Verhältnis Amin/2H-Pyran-2-on bei 2:1 oder 1:2 gehalten werden. So bildet sich z.B. aus 172 mit R-NH<sub>2</sub> im Verhältnis 1:2 das Salz der 5-Aminopentadiensäure 173 (Schema 63). Die COOH-Gruppe wird dabei durch Salz-Bildung stabilisiert, es tritt keine Decarboxylierung ein. Durch Erhitzen des Gemisches dissoziiert das Salz. Dies führt zur Bildung des entsprechenden 1H-Pyridin-2-ons 174 [91]. Bei umgekehrtem Mol-Verhältnis von 2:1 reagiert das primäre Amin mit 2 equiv. 36 (Schema 64). Dabei ent-

steht eine Azabicyclonadiencarbonsäure 175. Der Mechanismus wird später im Schema 72 diskutiert [91].

Unerwartet verhalten sich die  $\alpha$ -Aminoacryl-Systeme 176 gegenüber 2H-Pyran-2-onen (Schema 65). Durch Ring-Öffnung von 177 und Decarboxylierung wird das 1-Aminobutadien 178 erhalten, das mit der Acryl-(C=C)-Bindung reagiert und in guten Ausbeuten die Dihydroazepine 179 ergibt [103]. Auf ähnliche Weise werden aus den cyclischen Aminoacrylaten 180 und 181 die Produkte 182 und 183 erhalten (Schema 66) [103].

### 3.3.3.2. Mit sekundären aliphatischen Aminen

Alle 1-Aminobutadiene, besonders aber jene aliphatischen, die sich aus sekundären aliphatischen Aminen und substituierten 2H-Pyran-2-onen durch eine exotherme Reaktion bilden, weisen interessante Eigenschaften auf: Ein 1-Aminobutadien hat zwei elektrophile (C(1),

C(3)) und zwei nukleophile (C(2), C(4)) Stellen (Schema 67). Wird C(2) durch einen -M-Substituenten besetzt, wird die Elektrophilie von C(3) umso mehr herabgesetzt, je mehr sich der Substituent an der Mesomerie des Aminobutadien-Systems beteiligt. Im Falle des Carbonsäure-esters ist dieser Einfluss noch nicht allzu stark. Deshalb ist die Elektrophilie von C(3) am stärksten ausgeprägt. Die Folge davon ist, dass diese Stellung durch H<sub>2</sub>O oder andere Nucleophile angegriffen werden kann. Dies ist auch der Grund für die relative Instabilität dieser Systeme. Ihre Stabilität ist umgekehrt proportional zur Elektrophilie von C(3). Ist C(3) durch einen Substituenten blockiert, verbessert sich die Stabilität.

Diese Eigenschaften zeigen sich z.B. bei der Synthese von 4,4-disubstituierten 1,4-Dihydropyridinen (Schema 68). Das 2H-Pyran-2-on 184 wird mit Piperidin in das dreifach substituierte Aminobutadien 185 übergeführt. Seine Reaktion mit Ethyl-

aminocrotonat (**186**) verläuft in zwei Stufen: Zuerst wird das Piperidin durch das primäre Amin ersetzt, dann erfolgt Ringchluss zu **187** [104].

Wird anstelle eines sekundären aliphatischenamins Hexamethyldisilazan (**188**) eingesetzt, bewirkt die hohe Affinität des Siliziums zum Sauerstoff, dass sich anstelle des entsprechenden 1-Aminobutadiens ein 1*H*-Pyridin-2-on **189** bildet (Schema 69). Da **188** nur eine schwache Base ist, reagiert es nur mit den reaktivsten 2*H*-Pyran-2-onen. Sonst ist die Zugabe von DBU erforderlich, um das Hexamethyldisilazan zu deprotonieren und dadurch die Reaktion in Gang zu bringen. Alkylierte Silazane führen zu *N*-alkylierten 1*H*-Pyridin-2-onen [105].

3.3.3.3. Mit primären aromatischen Aminen

Im Unterschied zu den stark basischen sekundären aliphatischen Aminen sind aromatische Amine weniger reaktiv und bewirken keine spontane Decarboxylierung.

Bei diesen Aminen ist der Reaktionsverlauf, wie später diskutiert, mit dem  $pK_a^*$ -Wert des Amins korreliert und konnte durch <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie detailliert verfolgt werden (Schema 70). Das Amin öffnet den 2*H*-Pyran-2-on-Ring von **36** an C(6) und bildet die 5-(Arylamino)pentadiensäure **190**. Diese ist stabil und lässt sich demzufolge gut isolieren. Beste Resultate werden in CH<sub>3</sub>OH erzielt. Wird **190** jedoch in einem polaren, aprotischen Lösungsmittel (am besten DMSO) gelöst, erfolgt nach kurzer Zeit bei 25° eine spontane Decarboxylierung, wobei sich ein instabiles Aminobutadien **191** bildet [106].

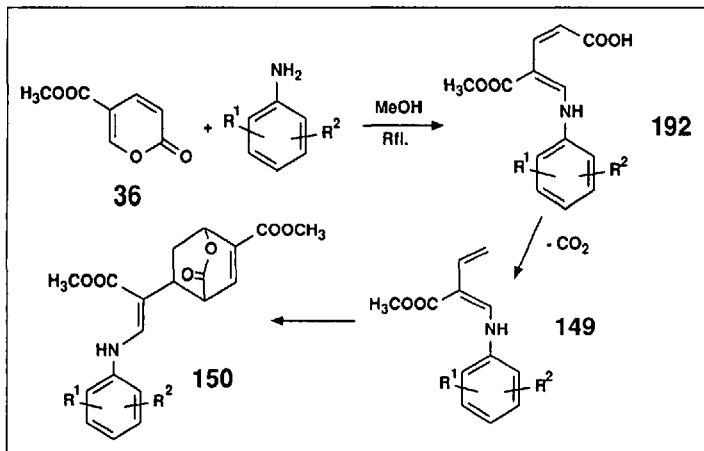
Entscheidend für den Reaktionsverlauf zwischen 1 equiv. an substituiertem Anilin und 2 equiv. **36** ist der  $pK_a^*$ -Wert des Anilins. Schwach basische Amine mit einem  $pK_a^*$ -Wert zwischen -0,28 und 1,0 reagieren überhaupt nicht. Umsetzungen mit Anilinen mit einem  $pK_a^*$ -Wert zwischen 1,15 und 2,75 verlaufen ausschliesslich im Sinne des Schemas 71: Das über **192** *in situ* entstandene 1-Aminobu-

tadien **149** reagiert in MeOH am Rückfluss mit dem 2 equiv. **36** wie ein Dienophil, unter Entstehung des Bicyclocrotonat **150** [89] (vgl. auch Schema 55). Substituierte Aniline, deren  $pK_a^*$ -Wert zwischen 2,85 und 5,08 liegt, verhalten sich unter den gleichen Bedingungen überwiegend im Sinne des Schemas 72. Die Aminogruppe der 5-(Arylamino)pentadiensäure **192** ist hier basisch genug, um mit einem weiteren equiv. **36** zu reagieren. Die entstehende Dicarbonsäure **193** decarboxyliert einseitig und ergibt nach [4+2]-Cycloaddition das Azabicyclononan-Derivat **194** [89]. Dieser Reaktionsverlauf wurde auch bei den primären aliphatischen Aminen beobachtet [91].

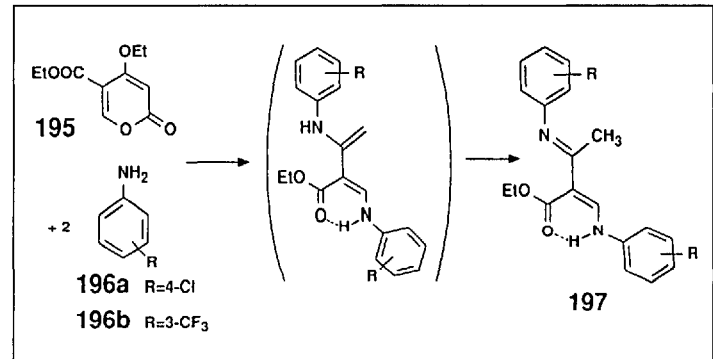
Wegen des Einflusses der 4-EtO-Gruppe wird bei **195** mit 2 equiv. substituiertem Anilin (**196**) ein anderer Reaktionsverlauf, nämlich zu **197** beobachtet [91] (Schema 73).

Ausgehend von **177** und Piperidin kann **198** mit Aminoacrolein-Teilstruktur isoliert und separat zur Reaktion gebracht

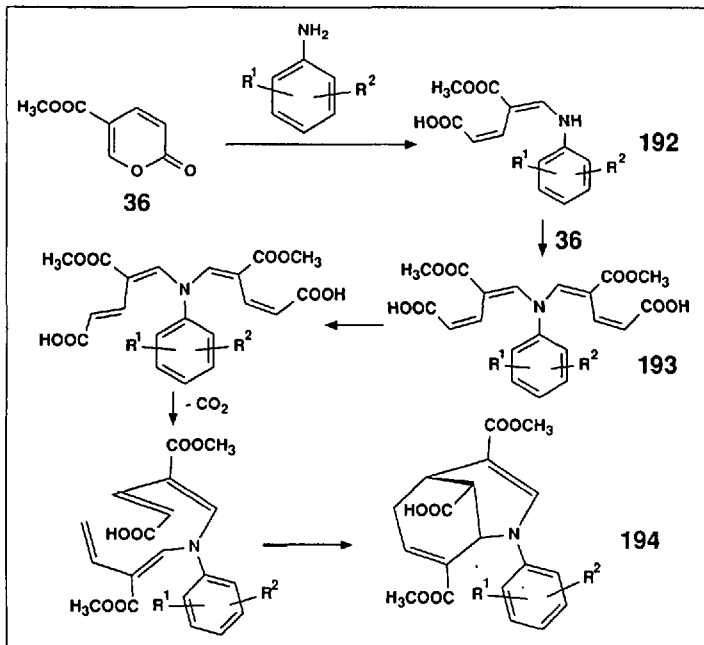
Schema 71



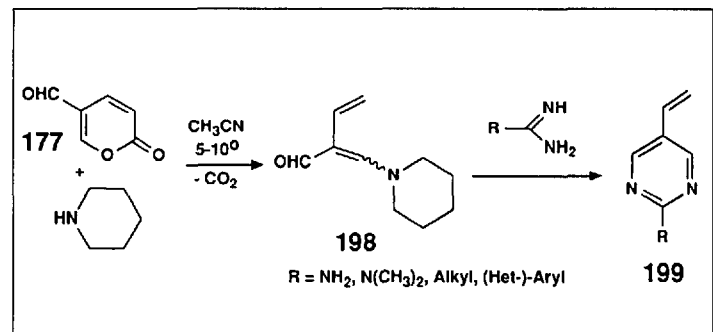
Schema 73



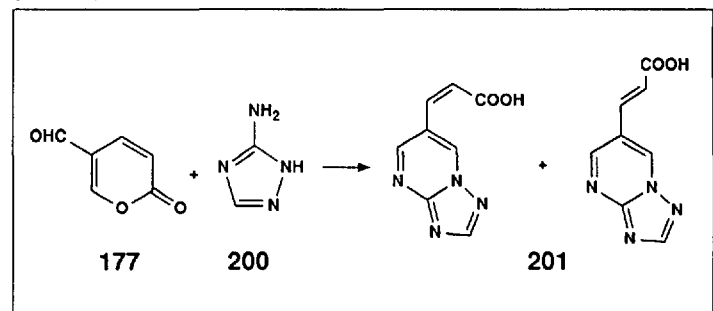
Schema 72



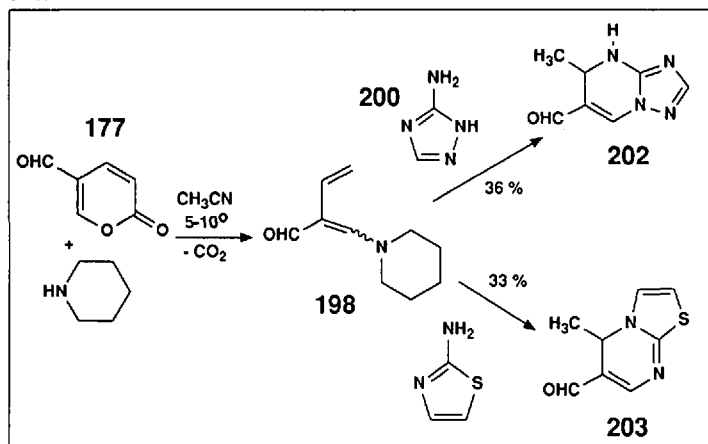
Schema 74



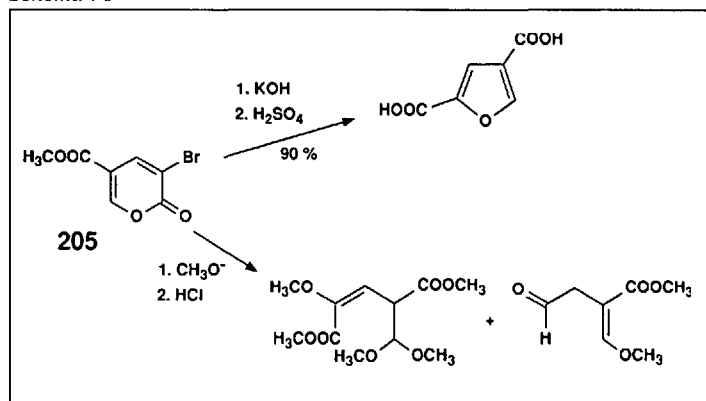
Schema 75



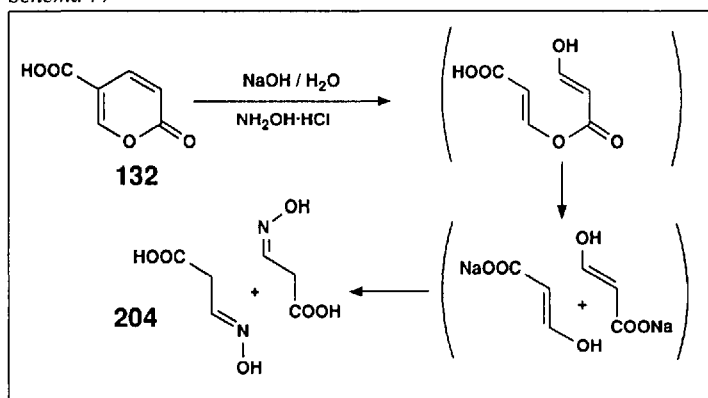
Schema 76



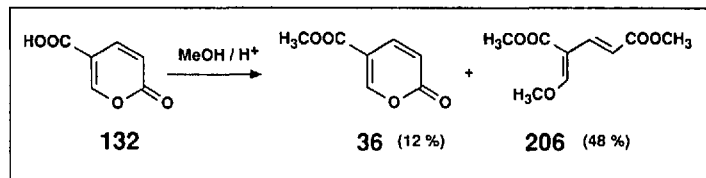
Schema 78



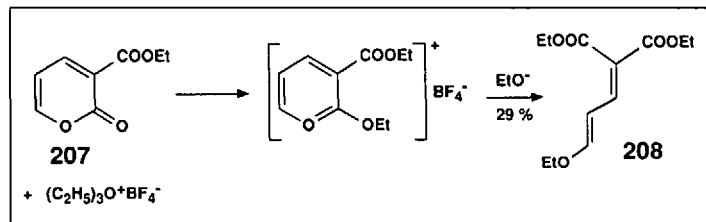
Schema 77



Schema 79



Schema 80



werden (Schema 74). Mit Guanidinen bzw. mit aliphatischen und aromatischen Amidinen werden sonst schwer zugängliche S-Vinylpyrimidine **199** erhalten [107].

Cyclische Amidine, z.B. **200**, ergeben unter ähnlichen Bedingungen unter Öffnung des 2H-Pyran-2-on-Rings, jedoch ohne Decarboxylierung, die Heterobicyclen **201** (Schema 75). Die (C=C)-Bindungsisomerie von **201** ist lösungsmittelabhängig [108]. Weitere Beispiele (**177** → **202** bzw. **203**) sind in [108] beschrieben (Schema 76).

3.3.4. Mit Oxy-Anionen

Im alkalischen Milieu ist der 2H-Pyran-2-on-Ring instabil. Er zersetzt sich in die zwei Bestandteile, aus denen der Ring auch gebildet werden kann, nämlich in 2 equiv. der sehr instabilen Formyllessigsäure, die sich, wie bereits v. Pechmann gezeigt hat, als Oxim **204** abfangen lässt [109] (Schema 77).

Ohne Fragmentierung verläuft eine Reaktion von 3-Bromo-2-oxo-2H-pyran-5-carbonsäure-ester (**205**) mit NaOH bzw. mit NaOCH<sub>3</sub> [110] (Schema 78). Ein weiteres Beispiel ist in [111] beschrieben.

Durch Protonierung des 2H-Pyran-2-on-Systems erhöht sich die Elektrophilie an C(6) derart, dass mit MeOH angegriffen werden kann. Durch längeres Erhitzen

der 2-Oxo-2H-pyran-5-carbonsäure (**132**) in MeOH/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wird die Säure-Gruppe verestert (Schema 79) und gleichzeitig auch zum Teil der 2H-Pyran-2-on-Ring geöffnet. Es entstehen 12% **36** und 48% **206**. Die Ausbeute an **206** kann durch Einwirkung von Orthoameisensäure-ester auf 89% erhöht werden [112].

Die Elektrophilie des 2H-Pyran-2-on-Rings an C(6) kann auch durch Alkylierung des Lacton-O-Atoms erhöht werden (Schema 80). Durch NaOEt wird der Ring von **207** unter Bildung von **208** angegriffen [113].

3.4. 1H-Pyridin-2-on-Synthesen

Die 1H-Pyridin-2-on-Bildung ist eine der ältesten und bestbekanntesten Reaktionen der 2H-Pyran-2-one [114]. Sie wurde mit wässrigem [114] oder alkoholischem [115] NH<sub>3</sub> bzw. NH<sub>4</sub>OAc [116] in AcOH oder DMF [117] bei 25° oder erhöhter Temperatur durchgeführt. Die Ausbeuten sind vom Substitutionsmuster des 2H-Pyran-2-on-Rings und von der Beschaffenheit der Amine abhängig. Auch diese Reaktion beginnt mit einem nucleophilen Angriff an C(6). Dies wurde durch die Arbeit von einem von uns [91] bewiesen. Es muss jedoch betont werden, dass bei 2H-Pyran-2-onen, die die an C(6) substituiert sind, die Reaktion auch an C(2)

beginnen kann. Die Standardmethode für die 1H-Pyridin-2-on-Synthese wurde in 3.3.3.1 diskutiert. Als zusätzliches Beispiel sei hier die Umsetzung von **36** mit Tryptamin (**209**) zu **210** erwähnt [118] (Schema 81).

3.5. Reaktionen mit Elektrophilen

Die bisher diskutierten elektrophilen Eigenschaften des 2H-Pyran-2-on-Rings können, wie Liu et al. [119] gezeigt haben, in nucleophile Eigenschaften 'umgepolt' werden. Durch Einwirkung von AcONa erhöht sich die Nucleophilie von **132** dermassen, dass sich in komplizierter Weise **211** bilden kann (Schema 82).

3.6. Photochemische Reaktionen

Das photochemische Verhalten des 2H-Pyran-2-on-Rings ist ausserordentlich mannigfaltig. Je nach Reaktionsbedingungen (Lösungsmittel, Temperatur, Anwesenheit eines Photosensibilisators, etc.) entstehen verschiedene monomere und dimere Produkte. Das Substitutionsmuster des 2H-Pyran-2-on-Rings kann dabei auch eine Rolle spielen.

Durch Bestrahlen von 2H-Pyran-2-on (**5**) in Et<sub>2</sub>O entsteht das Bicyclolacton **212** [120] (Schema 83), welches sich in MeOH leicht zur Pentadiensäure **213** umwandeln lässt. Aus **156** entsteht in CH<sub>3</sub>OH der

Ester **214** (Schema 84). Seine Bildung wurde durch eine intermediäre 2*H*-Pyran-2-on-Ring-Öffnung zum Keten **215** und eine nachfolgende Addition von MeOH interpretiert [121]. Dieser Mechanismus wurde neulich in Frage gestellt, denn es wurde bewiesen [122], dass CH<sub>3</sub>OH sich direkt mit dem 2*H*-Pyran-2-on-Ring zu den cyclischen Ketalen **216** und **217** umsetzt. Diese werden dann leicht mit HCl in CH<sub>3</sub>OH zum entsprechenden Carbonsäure-ester-Gemisch **214** und **218–220** umgelagert (Schema 84).

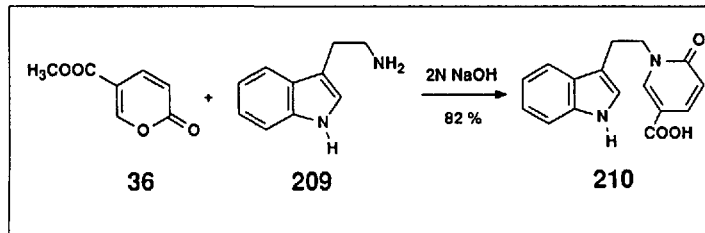
Dagegen entsteht aus **36** auch in CH<sub>3</sub>OH das Bicyclolacton **221** als Zwischenprodukt, welches sich anschliessend in den Monomethylester **222** umwandelt [123] (Schema 85).

Wie durch hochauflösende IR-Spektroskopie nachgewiesen wurde, bildet sich durch Bestrahlung von **5** bei tiefer Temperatur das Keten **223** als Hauptprodukt neben einer kleinen Menge **212** [124] (Schema 86). Durch die tiefe Temperatur wird die Rückreaktion von **223** zu **5** unterdrückt.

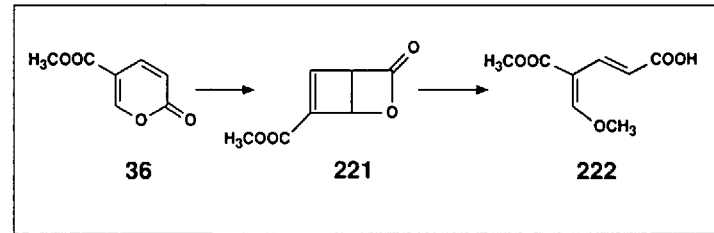
Wird **5** in einer Ar- oder N-Matrix bestrahlt, entstehen **223** und **212**. Weitere Bestrahlung von **212** in festem Ar bewirkt, durch Abspaltung von CO<sub>2</sub>, die Entstehung des instabilen Cyclobutadiens **224**, welches einer photochemischen Spaltung zu Acetylen (**225**) unterliegt. Durch Aufwärmen der Matrix dimerisiert **224** zu **226** [125] (Schema 87).

Das Cyclobutadien **227** kann durch den Einbau in einen Metall-Komplex stabilisiert werden (Schema 88). Ausgehend von **36** bildet sich zuerst das Bicyclo-

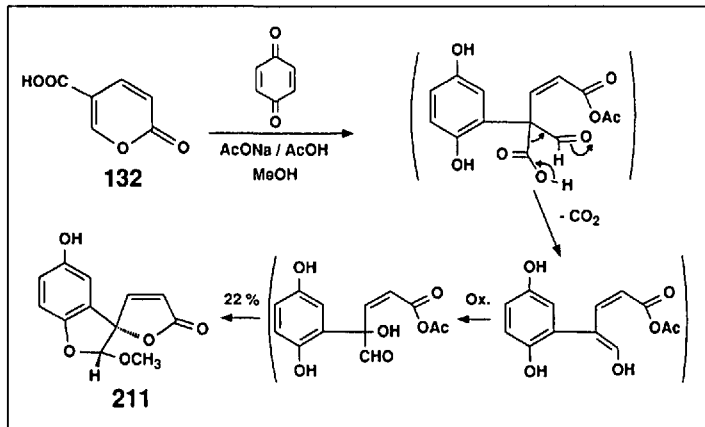
Schema 81



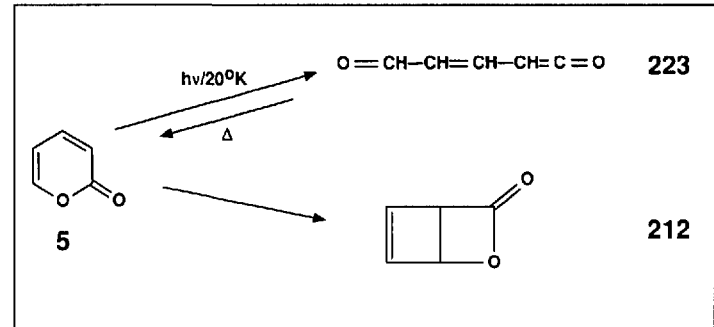
Schema 85



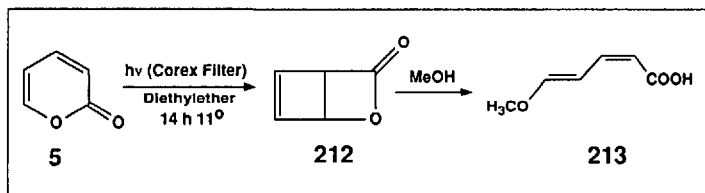
Schema 82



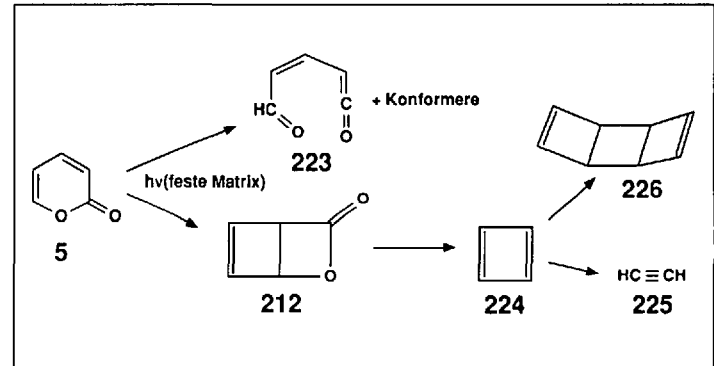
Schema 86



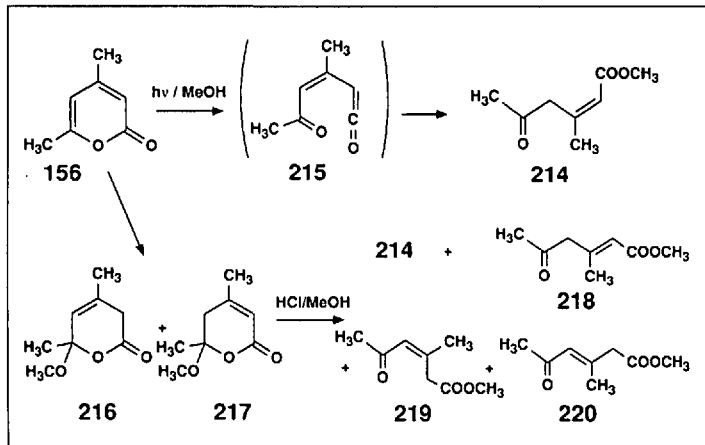
Schema 83



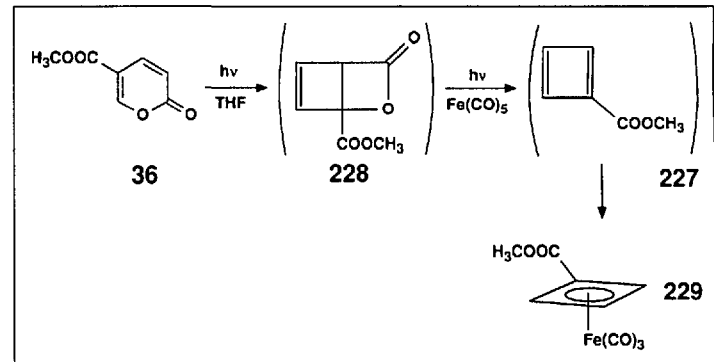
Schema 87



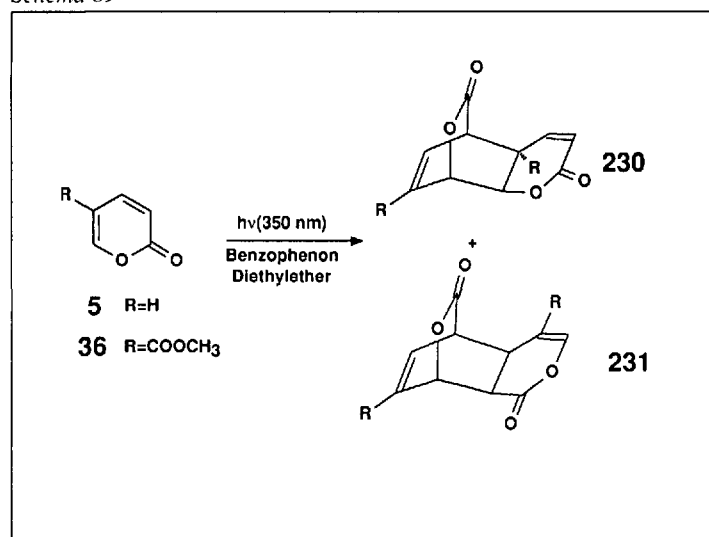
Schema 84



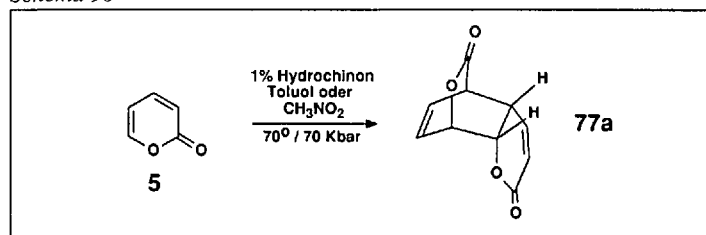
Schema 88



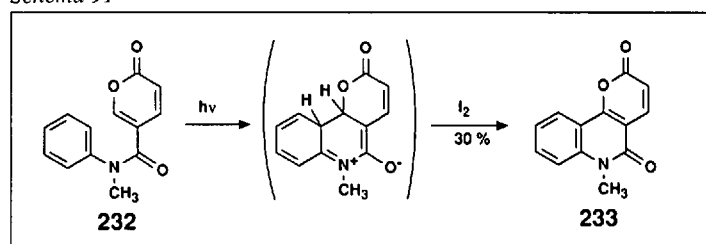
Schema 89



Schema 90



Schema 91



lacton **228**, welches unter Weiterbestrahlung in Gegenwart von  $\text{Fe}(\text{CO})_5$  als **229** abgefangen wird [126]. Es wurden auch Komplexe mit Rh, Co [126] und V [127] beschrieben.

Durch Bestrahlung von **5** bzw. **36** in Anwesenheit von Benzophenon bzw. Acetophenon als Photosensibilisatoren bilden sich durch [4+2]-Dimerisierung **230** und **231** [120][123] (Schema 89).

Im Unterschied zur oben diskutierten Dimerisierung kann die Reaktion auch unter hohem Druck bei 70° ablaufen. Dabei entsteht jedoch ein zu **230** isomeres Bislacton **77a** [128] (Schema 90).

Eine Photocyclisierung unter dehydrierenden Bedingungen ( $\text{I}_2$ ) von **232** ergibt **233** [129] (Schema 91).

Eingegangen am 6. August 1992

[1] Teil II: Synthese, vgl. *Chimia* **1992**, 46, 457.  
 [2] V. Kvita, unveröffentlichte Ergebnisse.  
 [3] T.L. Nesterova, N.P. Shusherina, E.V. Shulishov, *J. Org. Chem. (URSS)* **1985**, 21, 427.  
 [4] F. Effenberger, T. Ziegler, *Chem. Ber.* **1987**, 120, 1339.  
 [5] U.S. Patent 3,074,915 (22.1.1963) und U.S. Patent 2,890,207 (9.6.1959) (*Union Carbide Corp.*).  
 [6] N.P. Shusherina, M.H. Hakimi, V.S. Deeva, L.V. Bettanelli, *J. Org. Chem.* **1975**, 11, 1986.  
 [7] A. Krantz, C.Y. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 5662.  
 [8] T. Sasaki, K. Kanematsu, T. Hirarnatsu, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1974**, 1213.  
 [9] a) A.S. Kende, U.S. Patent 4,116,981 (26.7.1978); b) A.S. Kende, D.P. Curran, Yuhgeng Tsay, J.E. Mills, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 3537.  
 [10] M.A. Battiste, M. Visnick, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 4771.  
 [11] K.R. Kopecky, Ming-Pui Lan, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 526.

[12] J. E. McCaskie, T.R. Nelsen, D.C. Dittmer, *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 3048.  
 [13] E. Pfaff, H. Plieninger, *Chem. Ber.* **1982**, 115, 1967.  
 [14] J.A. Gladysz, S.J. Lee, J.A.V. Tomasello, Y.S. Yu, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 4170.  
 [15] G.H. Posner, T.D. Nelson, C.M. Kinter, K. Afarinkia, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5295.  
 [16] P. Bosshard, S. Fumagalli, R. Good, W. Trueb, W. v. Philipsborn, C.H. Eugster, *Helv. Chim. Acta* **1964**, 47, 769.  
 [17] G. Märkl, *Chem. Ber.* **1963**, 96, 1441.  
 [18] N.P. Shusherina, T.L. Nesterova, O.V. Polyakova, *J. Org. Chem. (URSS)* **1980**, 16, 1111.  
 [19] N.P. Shusherina, V.S. Pilipenko, *J. Org. Chem. (URSS)* **1978**, 14, 834.  
 [20] R.K. Dieter, W.H. Balke, J.R. Fishpugh, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 44, 1915.  
 [21] T. Ziegler, M. Layh, F. Effenberger, *Chem. Ber.* **1987**, 120, 1347.  
 [22] a) R.T. Kohl, T. Katto, I.N. Braham, J.K. Stille, *Macromolecules* **1978**, 11, 340; b) E. Goldstein, A. Kallel, P.S. Beauchamp, *J. Macromol. Struct. (Theochem.)* **1987**, 151, 297.  
 [23] a) T. Molz, P. König, R. Goes, G. Ganglitz, H. Meier, *Chem. Ber.* **1984**, 117, 833; b) H. Meier, T. Molz, U. Merkle, T. Echter, M. Lorch, *Liebigs Ann. Chem.* **1982**, 914.  
 [24] G.R. Newkome, J.M. Roper, J.M. Robinson, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 4380.  
 [25] J.A. Reed, C.L. Schilling, R.F. Tarvin, T.A. Rettig, J.K. Stille, *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 2188.  
 [26] K. Narakasa, S. Shimada, K. Osoda, N. Iwasawa, *Synthesis* **1991**, 1171.  
 [27] T. Sasaki, K. Kanematsu, T. Hirarnatsu, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1974**, 1213.  
 [28] B. Halton, B.R. Dent, S. Böhm, D.L. Officer, H. Schmickler, F. Schophoff, E. Vogel, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 7175.  
 [29] a) D.L. Boger, C.E. Brotherton, *Tetrahedron* **1986**, 2777; b) D.L. Boger, C.E. Brotherton, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 6695.  
 [30] T.J. Barton, R.C. Kippenhan, Jr., A.J. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 2272.  
 [31] A.G. Anastassiou, S.S. Libsch, R.C. Griffith, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 3103.  
 [32] M. Christl, S. Freund, *Chem. Ber.* **1985**, 118, 979.

[33] J.W. Barton, D.V. Lee, M.K. Shepherd, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1985**, 1407.  
 [34] a) J.W. Barton, J.A.K. Howard, M.K. Shepherd, A.M. Stringer, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1987**, 2443; b) J.W. Barton, D.V. Lee, M.K. Shepherd, *ibid.* **1985**, 1407.  
 [35] A.G. Anastassiou, E. Reichmanis, R.L. Elliot, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 3805.  
 [36] a) A.G. Anastassiou, E. Reichmanis, S.J. Girgenti, M. Schaefer-Ridder, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 315; b) M. Ikeda, T. Uno, K. Ohno, Y. Tamura, Kagaku *Toronkai Roen Yoshishu 12th* **1979**, 201-5 (Abstracts of Papers, Congress of Heterocyclic Chem.), *Kitasato Daigaku Yakugakubu*, Tokyo, Jap. (CA: 93: 114241e).  
 [37] a) T. Sasaki, T. Manabe, S. Nishida, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 476; b) A.G. Anastassiou, R. Badri, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 4465.  
 [38] a) K.N. Houk, L.I. Luskus, *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 3836; b) T. Imagawa, *Mem. Fac. Engg. Kyoto Univ.* **1983**, 45, 24.  
 [39] A.G. Anastassiou, R. Badri, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 4465.  
 [40] a) T. Sasaki, K. Kanematsu, Y. Yukimoto, T. Hirarnatsu, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 2536; b) T. Sasaki, K. Kanematsu, Y. Yukimoto, T. Hirarnatsu, E. Kato, *Heterocycles* **1974**, 2, 227.  
 [41] T. Imagawa, N. Sueda, M. Kawanisi, *Chem. Lett.* **1973**, 417.  
 [42] E. Osawa, Y. Tahara, A. Togashi, T. Iizuka, N. Tanaka, T. Kan, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 1923.  
 [43] T. Bau, K. Nagai, Y. Miyamoto, K. Harano, M. Yasuda, K. Kanematsu, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 110.  
 [44] a) R.H. Parker, W.M. Jones, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2548; b) K. Saito, H. Ishihara, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, 60, 4447.  
 [45] K. Tamao, J. Yoshida, M. Akita, Y. Sugihara, T. Iwahara, M. Kumada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, 55, 255.  
 [46] a) H. Sakurai, Y. Eriyama, A. Hosomi, Y. Nakadaira, C.H. Kabuto, *Chem. Lett.* **1984**, 595; b) H. Sakurai, Y. Nakadaira, A. Hosomi, Y. Eriyama, *ibid.* **1982**, 1982; c) D. Seyferth, D.L. White, *J. Organomet. Chem.* **1972**, 34, 119.

- [47] A.B. Evinin, D. Seyferth, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 952;
- [48] H. Meier, T. Molz, U. Merkle, T. Echter, M. Lorch, *Liebigs Ann. Chem.* **1982**, 914.
- [49] H. Gugel, H. Meier, *Chemiker-Ztg.* **1979**, 103, 155.
- [50] D. L. White, D. Seyferth, *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 3545.
- [51] W.H. Pirkle, C.A. Eckert, W.V. Turner, B.A. Scott, L.H. McKendry, *J. Org. Chem.* **1976**, 2495.
- [52] T. Shimo, K. Somekawa, M. Sato, S. Kumamoto, *Nippon Kagaku Kaishi* **1984**, 1927.
- [53] T. Shimo, F. Muraoka, K. Somekawa, *Nippon Kagaku Kaishi* **1989**, 10, 1765.
- [54] H. Behringer, P. Heckmaier, *Chem. Ber.* **1969**, 102, 2835.
- [55] G.H. Posner, D.G. Wettlaufer, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 667.
- [56] G.H. Posner, D.G. Wettlaufer, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 7373.
- [57] G.H. Posner, A. Haces, W. Harrison, C.M. Kinter, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4836.
- [58] M.E. Jung, J.A. Hagenah, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1889.
- [59] H. Behringer, P. Heckmaier, *Chem. Ber.* **1969**, 102, 2835.
- [60] G.H. Posner, W. Hamson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1786.
- [61] M.E. Jung, L.I. Street, Y. Usui, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 6810.
- [62] M.E. Jung, Y. Usui, Chi Truc Vu, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5977.
- [63] G. Märkl, R. Fuchs, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 46, 4695.
- [64] M. Sato, S. Ebine, J. Tsunetsugu, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 2769.
- [65] a) K. Saito, S. Iida, T. Mukai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, 57, 3483; b) S. Iida, T. Mukai, *Heterocycles* **1978**, 11, 401.
- [66] a) A.G. Anastassiou, R. Badri, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 4465; b) A.G. Anastassiou, *Acc. Chem. Res.* **1976**, 9, 453.
- [67] T.A. Bryson, D.M. Donelson, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 2930.
- [68] G. Himbert, W. Brunn, *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, 1067.
- [69] M. Feustel, G. Himbert, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 2165.
- [70] P.G. Arora, D. MacKay, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1969**, 677.
- [71] A.K. Bahl, W. Kemp, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1971**, 2268.
- [72] T. Sheradsky, R. Moshenberg, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 587.
- [73] N.P. Shusherina, M. Said, *J. Org. Chem. (URSS)* **1976**, 12, 2201.
- [74] Y. Becker, S. Bronstein, A. Eisenstadt, Y. Shuo, *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 2496.
- [75] W. Rösch, M. Regitz, *Z. Naturforsch., B* **1986**, 41, 931.
- [76] G. Märkl, Gui Yu Jin, E. Silbereisen, *Angew. Chem.* **1982**, 94, 383.
- [77] T. Imagawa, N. Sueda, M. Kawanisi, *Tetrahedron* **1974**, 30, 2227.
- [78] T. Imagawa, A. Haneda, T. Nakagawa, M. Kawanisi, *Tetrahedron* **1978**, 34, 1893.
- [79] G.A. Kraus, K. Frazier, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 4820.
- [80] T. Imagawa, M. Kawanisi, K. Sisido, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 1292.
- [81] T. Imagawa, T. Nakagawa, M. Kawanisi, K. Sisido, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, 52, 1506.
- [82] a) B. A. Brown, E.W. Colvin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 22, 1514; b) T. Matsui, T. Inoue, M. Nakayama, J. D. White, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, 56, 647.
- [83] T. Imagawa, T. Nakagawa, M. Kawanisi, K. Sisido, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, 52, 1506.
- [84] E.W. Colvin, I.G. Thom, *Tetrahedron* **1986**, 42, 3137.
- [85] Y. Nakahara, T. Tatsumo, *Chem. Pharm. Bull.* **1980**, 28, 1981.
- [86] a) E.J. Corey, D.S. Watt, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 2303; b) D.S. Watt, E.J. Corey, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 4651.
- [87] J.D. White, T. Matsui, J.A. Thomas, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 3376.
- [88] T. Matsui, S. Kitajima, M. Nakayama, *Bull. Chem. Soc. (Jpn.)* **1988**, 61, 316.
- [89] V. Kvita, H. Sauter, G. Rihs, *Helv. Chim. Acta* **1985**, 68, 1569.
- [90] B.M. Trost, S. Schneider, *Angew. Chem.* **1989**, 101, 215.
- [91] V. Kvita, H. Sauter, G. Rihs, *Helv. Chim. Acta* **1991**, 74, 407.
- [92] K. Yamada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1962**, 35, 1329.
- [93] G. Vogel, *Chem. Ind.* **1962**, 268.
- [94] J.-P. Schirrmann, J. Dreux, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1967**, 3896.
- [95] M. Trollet, J. Royer, R. Longerey, J. Dreux, *Tetrahedron* **1974**, 30, 173.
- [96] P. Lhoste, M. Moreau, J. Dreux, *C. R. Acad. Sci., Serie C* **1974**, 801.
- [97] J. Dreux, P. Lhoste, M. Moreau, J. Royer, *J. Comput. Chem.* **1985**, 6, 9.
- [98] P. Lhoste, M. Moreau, J. Dreux, *Tetrahedron* **1984**, 40, 1551.
- [99] P. Lhoste, M. Moreau, J. Dreux, *Tetrahedron* **1984**, 40, 1563.
- [100] G. Vogel, *Chem. Ind.* **1962**, 1829.
- [101] A.R. Frisbee, M.H. Nantz, G.W. Kramer, P.L. Fuchs, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 7143.
- [102] B. Tuck, V. Kvita, unveröffentlichte Arbeiten.
- [103] V. Kvita, H. Sauter, G. Rihs, *Helv. Chim. Acta* **1989**, 72, 457.
- [104] V. Kvita, H. Sauter, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1987**, 26, 790.
- [105] V. Kvita, *Synthesis* **1991**, 803.
- [106] V. Kvita, H. Sauter, G. Rihs, *Helv. Chim. Acta* **1983**, 66, 2769.
- [107] V. Kvita, *Synthesis* **1986**, 786.
- [108] V. Kvita, H. Sauter, B. Tuck, *Helv. Chim. Acta* **1988**, 71, 1467.
- [109] H. v. Pechmann, *Liebigs Ann. Chem.* **1891**, 264, 261.
- [110] a) D.L. Dare, I.D. Entwistle, R.A.W. Johnstone, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1973**, 1, 1130; b) H. Gilman, R.R. Burtner, *ibid.* **1933**, 55, 2904.
- [111] F. Feist, *Chem. Ber.* **1901**, 34, 1992.
- [112] M.H. Nantz, P.L. Fuchs, *Synth. Commun.* **1987**, 17, 761.
- [113] H. Plieninger, He Duck Mah, *Chem. Ber.* **1972**, 105, 2766.
- [114] a) H. v. Pechmann, *Chem. Ber.* **1884**, 17, 2392; b) R.H. Wiley, S.C. Slaymaker, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 2393.
- [115] a) E.P. Kohler, *J. Am. Chem. Soc.* **1922**, 44, 379; b) E.P. Kohler, L.I. Smith, *ibid.* **1922**, 44, 624; c) L.I. Smith, R.E. Kelly, *ibid.* **1952**, 74, 3305.
- [116] a) N.P. Shusherina, E.A. Luk'yanets, R.Y. Levina, *J. Org. Chem. (USSR)* **1965**, 1, 679; b) A. Roedig, G. Märkl, *Liebigs Ann. Chem.* **1962**, 659, 1.
- [117] F.C. Uhle, H. Schröter, *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 4169.
- [118] R. Oehl, G. Lenzer, P. Rosenmund, *Chem. Ber.* **1976**, 109, 705.
- [119] C.T. Liu, D.M.S. Wheeler, C.S. Day, *Synth. Commun.* **1981**, 11, 983.
- [120] a) W.H. Pirkle, L.H. McKendry, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 1179; b) W.H. Pirkle, L.H. McKendry, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 5279.
- [121] a) P. de Mayo, *Adv. Org. Chem.* **1960**, 2, 394; b) P. de Mayo, R.W. Yip, *Proc. Chem. Soc.* **1964**, 84.
- [122] C.L. McIntosh, O.L. Chapman, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 247.
- [123] H. Javaheripour, D.C. Neckers, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 1844.
- [124] a) R.G.S. Pong, J.S. Shirk, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 248; b) O.L. Chapman, C.L. McIntosh, J. Pacansky, *ibid.* **1973**, 95, 244.
- [125] a) C.Y. Lin, A. Krantz, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 1111; b) O.L. Chapman, C.L. McIntosh, J. Pacansky, *ibid.* **1973**, 95, 614; c) R.G.S. Pong, B.S. Huang, J. Laureni, A. Krantz, *ibid.* **1977**, 99, 4153; d) B.S. Huang, R.G.S. Pong, J. Laureni, A. Krantz, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 4154.
- [126] a) J. Agar, F. Kaplan, B.W. Roberts, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 3451; b) S.A. Gardner, M.D. Rausch, *J. Organomet. Chem.* **1973**, 56, 365; c) M. Rosenblum, B. North, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 1060; d) M. Rosenblum, B. North, D. Wells, P. Giering, *ibid.* **1972**, 94, 1239; e) M. Rosenblum, C. Gatsonis, *ibid.* **1967**, 89, 5074.
- [127] M.D. Rausch, A.V. Grossi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 401.
- [128] W.H. Pirkle, C.A. Eckert, W.V. Turner, B.A. Scott, L.H. McKendry, *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 2495.
- [129] I. Ninomiya, T. Kiguchi, T. Naito, *Heterocycles* **1978**, 9, 1023.