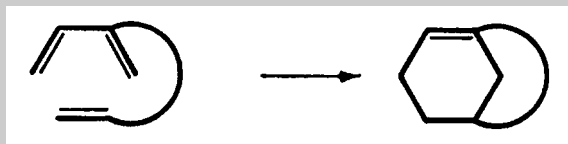
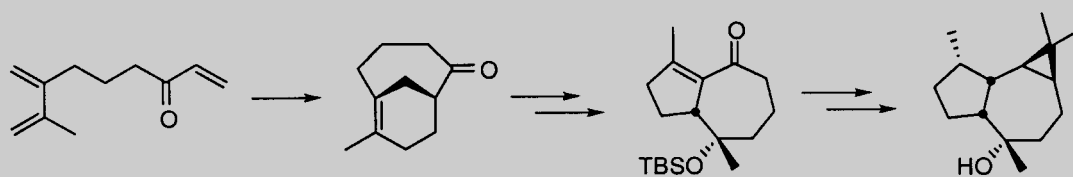
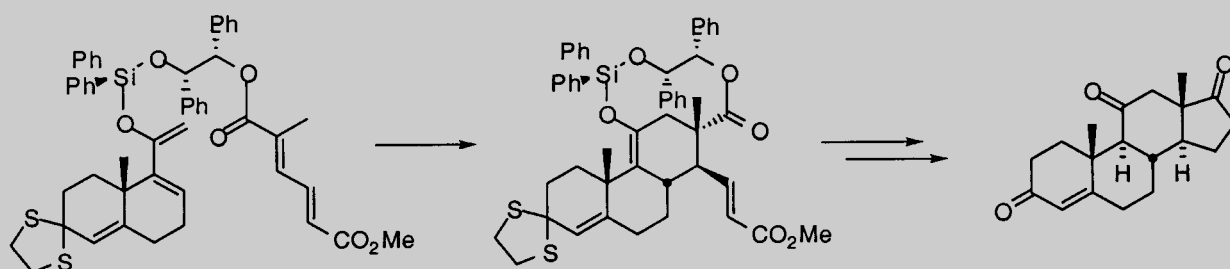
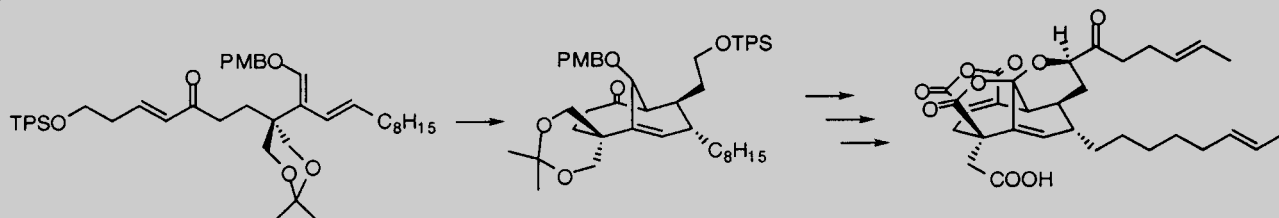
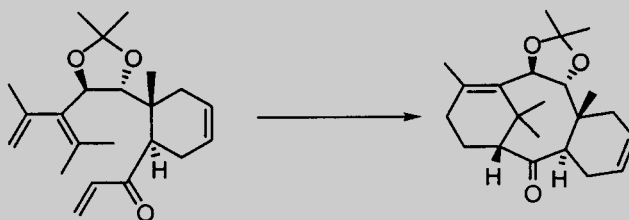
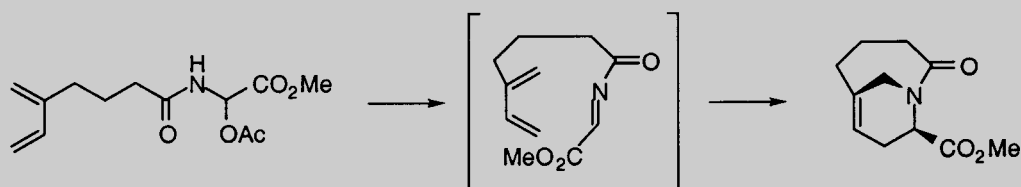


Die intramolekulare Diels-Alder-Reaktion vom Typ 2



ein vielseitiges Synthesewerkzeug



Intramolekulare Diels-Alder-Reaktion vom Typ 2: Synthese und Chemie von Brückenkopf-Alkenen

Brian R. Bear, Steven M. Sparks und Kenneth J. Shea*

Anti-Bredt-Alkene, bicyclische Moleküle mit einer Brückenkopf-Doppelbindung, galten lange als chemische Kuriosität. Mit der intramolekularen Diels-Alder-Reaktion vom Typ 2 gelang man in einem Reaktionsschritt zu dieser faszinierenden Klasse von Molekülen, und man erhielt so zahlreiche anti-Bredt-Alkene für Strukturuntersuchungen und chemische Studien. Kristallstrukturanalysen zeigten das Ausmaß der mit der Brückenkopf-Doppelbindung einhergehenden Deformationen auf, und die Messung

von Reaktionsgeschwindigkeiten ermöglichte quantitative Aussagen zu kinetischen Konsequenzen der Verzerrungen. In neuerer Zeit wurden die intramolekulare Diels-Alder-Reaktion vom Typ 2 und die dabei entstehenden anti-Bredt-Alkene auch in der präparativen Organischen Chemie eingesetzt. Die aus der Art der Verknüpfungen in der Vorstufe resultierenden Einschränkungen bewirken im Cycloadditionsschritt eine starke regio- und stereochemische Präferenz mit dem Ergebnis einer stereoselektiven

Synthese hochsubstituierter Sechsringe. Die Reaktion ermöglicht aber auch in einem Schritt eine einfache Synthese von Sieben- und Achtringen aus acyclischen Vorstufen. In letzter Zeit hat sich außerdem ihre Nützlichkeit bei der Totalsynthese komplexer Naturstoffe verwiesen.

Stichwörter: Brückenkopf-Alkene • Gespannte Moleküle • Naturstoffe • Synthesemethoden

1. Einleitung

Bei der intramolekularen Variante der Diels-Alder-Reaktion unterscheidet man zwei Arten der Verknüpfung von Dien und Dienophil. Beim Typ 1 sind Dien und Dienophil über Position 1 des Diens verbunden, und die Cycloaddition führt gewöhnlich zu einem kondensierten bicyclischen Addukt [Gl. (1)]. Diese Reaktion ist inzwischen in der präpara-



tiven Organischen Chemie von erheblicher Bedeutung.^[1] Beim Typ 2 ist das Dienophil über Position 2 an das Dien gebunden. In diesem Fall führt die Cycloaddition zu einem verbrückten Ringsystem [Gl. (2)]. In dieser Reaktion liegt ein beträchtliches Synthesepotential, da man nur wenige Methoden kennt, die von einer acyclischen Vorstufe in einem einzigen Schritt zu einem Bicyclus führen. Die Cycloaddition



nach Art der intramolekularen Diels-Alder-Reaktion vom Typ 2 (IMDA-Typ-2) ergibt eine Brückenkopf-Doppelbindung und somit ein anti-Bredt-Alken, führt also direkt zu dieser interessanten Molekülklasse.^[2]

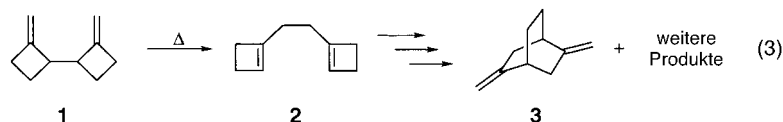
Wir beschreiben hier den Weg zur Entdeckung der IMDA-Typ-2-Cycloaddition, ihren Anwendungsbereich und eine Bewertung ihrer Einsatzmöglichkeiten in der Synthese. Die Reaktion wurde bisher zur Synthese von gespannten wie nicht gespannten Brückenkopf-Alkenen eingesetzt, sodass deren Struktur und Reaktivität untersucht werden konnten. Je besser man die intramolekulare Reaktion vom Typ 2 kennenlernte, umso mehr gewann sie an Bedeutung als allgemeine Strategie zur Steuerung der Stereo- und Regiochemie von Diels-Alder-Reaktionen. In neuerer Zeit kam es zu einer wachsenden Zahl an Anwendungen dieser Reaktion in der Naturstoffsynthese. Im letzten Teil des Aufsatzes wird ein Überblick über diese Anwendungen gegeben.

2. Hintergrund

Der erste Bericht über eine IMDA-Typ-2-Cycloaddition erschien 1978.^[3] Die Reaktion wurde zufällig bei einer Studie zum Mechanismus der Cope-Umlagerung entdeckt.^[4, 5] Dabei

[*] Prof. K. J. Shea, B. R. Bear, S. M. Sparks
Department of Chemistry
University of California
Irvine, CA 92697-2025 (USA)
Fax: (+1) 949-824-2210
E-mail: kjshea@uci.edu

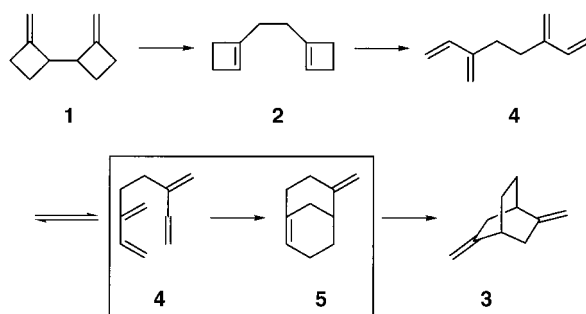
wurde die [3,3]sigmatrope Umlagerung von *d,l*- und *meso*-Bis(methylencycloalkanen) untersucht, um auf diesem unabhängigen Weg etwas über die sessel- und wannenförmigen Übergangszustände der Cope-Umlagerung zu erfahren. Unter anderem wurde Bis(methylencyclobutan) **1** thermolysiert [Gl. (3)]. Die Reaktion erwies sich wider Erwarten als komplex und lieferte nicht weniger als sieben isomere Produkte. Das erwartete Cope-Produkt **2** wurde bei der Pyrolyse



im Gasstrom ($T \geq 300^\circ\text{C}$, 10 s) nicht beobachtet. Eine der interessanteren Verbindungen der komplexen Reaktionsmischung war 2,5-Bismethylenbicyclo[2.2.2]octan **3**.

Die Struktur von **3** stellte die Forscher vor ein mechanistisches Rätsel. Nach der unabhängigen Synthese zur Bestätigung der vorgeschlagenen Struktur wurde als vorläufige Erklärung die Reaktionskaskade von Schema 1 angenommen. Danach sollte aus **1** zunächst über eine [3,3]sigmatrope Umlagerung **2** entstehen. Bei hohen Temperaturen ($\geq 300^\circ\text{C}$) sollte dieses durch aufeinander folgende elektrocyclische Ringöffnungen der beiden Cyclobutenringe das Tetraen **4** als Zwischenprodukt liefern.^[6] Davon ausgehend lässt die Verknüpfung im Endprodukt **3** stark auf eine

zweistufige Reaktionsfolge schließen, die mit einer intramolekularen Diels-Alder-Reaktion (Typ 2!) beginnen und zu dem hochgespannten anti-Bredt-Alken **5** führen würde. Danach bliebe nur noch eine *formale* [3,3]sigmatrope Umlagerung, um zu **3** zu gelangen, das einem lokalen thermodynamischen Minimum entspricht. Was zu jener Zeit beunruhigte, war der scheinbar unmögliche und bis dahin nie beobachtete Diels-Alder-Schritt in dieser Reaktionskaskade. Gleichwohl erbrachte eine sorgfältige Überprüfung des Reaktionsgemischs der Thermolyse Belege für diesen Vorschlag. Durch den Geruch aufmerksam geworden,^[7] konnten wir kleine Mengen des Brückenkopf-Alkens **5** durch präparative Gaschromatographie aus dem Reaktionsgemisch isolieren.



Schema 1. Vorschlag für eine Reaktionskaskade, die von **1** zu **3** führt.

Brian R. Bear wurde 1973 in Allentown, Pennsylvania, geboren. Er erhielt seinen BSc 1995 an der Pennsylvania State University. Ehe er 1996 an die University of California in Irvine (UCI) ging, arbeitete er ein Jahr bei Parke-Davis Pharmaceuticals unter Dr. Sheila Dewitt und Dr. Anthony W. Czarnik. An der UCI arbeitet er seither in der



B. R. Bear



S. M. Sparks



K. J. Shea

Gruppe von Professor Kenneth J. Shea über intramolekulare Hetero-Diels-Alder-Reaktionen und Synthesen von Naturstoffen aus der Familie der Steroide.

Steven M. Sparks wurde 1972 geboren und wuchs in Stockbridge, Massachusetts, auf. Er erhielt seinen BSc 1995 am Rensselaer Polytechnic Institute, wobei er ein einjähriges Forschungspraktikum bei Burroughs Wellcome in der Abteilung für Organische Chemie absolvierte. Nach einem Jahr als Forschungslaborant bei Albany Molecular Research begann er seine Doktorarbeit an der UCI unter Anleitung von Professor Kenneth J. Shea. Zu seinen Forschungsinteressen gehört die Entwicklung von Hetero-Diels-Alder-Typ-2-Reaktionen und die Naturstoffsynthese.

Kenneth J. Shea wurde in Queens im Staat New York geboren. Er erhielt den BSc und den MSc in Chemie von der University of Toledo. Seine Doktorarbeit führte er auf dem Gebiet der Physikalischen Organischen Chemie an der Pennsylvania State University durch. Nach einem Postdoc-Aufenthalt am California Institute of Technology wurde er 1974 Professor an der University of California in Irvine. Seine Forschungsinteressen sind auf präparative und mechanistische Organische Chemie, auf Polymerchemie und auf Materialforschung gerichtet.

Trotz der begrenzten Substanzmenge ließen sich für eine Charakterisierung ausreichende spektroskopische Daten erhalten. Es konnte auch sichergestellt werden, dass sich das reaktive Brückenkopf-Alken **5** unter den Bedingungen der Gasphasenthermolyse zu **3** umlagerte. Isolierung und Charakterisierung des gespannten Brückenkopf-Alkens **5** waren der erste Beleg dafür, dass die Typ-2-Bindungsanordnung eine Diels-Alder-Cycloaddition ermöglicht, obwohl als Reaktionsprodukt ein gespanntes anti-Bredt-Alken erhalten wird. Dieser Befund löste nicht nur ein mechanistisches Rätsel, sondern eröffnete auch die Möglichkeit, sich mit der allgemeinen Bedeutung der Reaktion zu befassen.

Im ersten Schritt dieser Bewertung wurde das thermische Verhalten einer Reihe acyclischer Triene untersucht (Ta-

Tabelle 1. IMDA-Typ-2-Cycloadditionen acyclischer Triene.

Edukt	Reaktionsbedingungen	Produkt	Umsatz [%]
	420 °C, 23 s		32
	455 °C, 5 s		55
	510 °C, 8 s		29

belle 1).^[3] Diese homologen Triene gingen unter Bedingungen, die denen der Thermolyse von **1** (400–500 °C, Gasphase, Atmosphärendruck, ca. 10–15 s Kontaktzeit) ähnlich sind, eine IMDA-Typ-2-Reaktion ein und lieferten die entsprechenden carbocyclischen Brückenkopf-Alkene als einzige Regioisomere. Besondere Beachtung fand die Bildung des Bicyclo[3.3.1]nonens **7**, des Prototyps eines anti-Bredt-Alkens, das zum ersten Mal 1967 von Marshall und Faubl^[8] sowie Wiseman^[9] durch Eliminierung aus der am Brückenkopf substituierten bicyclischen Vorstufe synthetisiert worden war. Bei den hohen Temperaturen der Thermolyse liegen das Trien **6** und das Bicyclononen **7** im Gleichgewicht miteinander vor (30:70 bei 350 °C). Unter den Cycloaddukten in Tabelle 1 befinden sich auch Produkte mit Sieben- und Achtringen, was sich später als Charakteristikum dieser Reaktion mit beträchtlicher präpartiver Bedeutung herausstellte.

Bei den Verbindungen in Tabelle 1 waren hohe Temperaturen für die Cycloaddition notwendig. Die hohen Aktivierungsenergien gehen teilweise auf die nichtaktivierten Dienophile in den Diels-Alder-Vorstufen, teilweise auf die Spannung im Produkt-Brückenkopf-Alken zurück.^[10] Trotz der erforderlichen hohen Temperaturen kann man mit der Thermolyse im Gasstrom bei Atmosphärendruck einfache Brückenkopf-Alkene im großen Maßstab herstellen. Die

Produkte lassen sich destillativ trennen, und dabei erhält man reines Cycloaddukt. Diese ersten Befunde bewiesen, dass die Typ-2-Verknüpfung zur Synthese von Brückenkopf-Alkenen eingesetzt werden kann.

Brückenkopf-Alkene enthalten eine *trans*-Cycloalken-Substruktur. Bei den Cycloaddukten der IMDA-Typ-2-Reaktion handelt es sich immer um Bicyclo[*n*.3.1]-Derivate. Die mit der Brückenkopf-Doppelbindung verbundene Spannung ist abhängig von der Größe der variablen Brücke (*n*). Das Bicyclo[3.3.1]nonen **7** (*n*=3) ist mit seinem *trans*-Cyclooctenring das kleinste isolierbare Brückenkopf-Alken.^[2] Die Brückenkopf-Doppelbindung erwies sich als 10⁶-mal reaktiver gegenüber Elektrophilen als spannungsfreie trisubstituierte Doppelbindungen. Spannung und Reaktivität nehmen rasch ab, wenn *n* auf 4 (*trans*-Cyclononen) oder 5 (*trans*-Cyclodecen) anwächst: Bei Brückenkopf-Alkenen mit der *trans*-Cyclononen-Substruktur ist die Reaktivität gegenüber Elektrophilen nur noch 10³-mal so groß wie bei spannungsfreien Alkenen, und Bicyclo[5.3.1]undecen-Derivate weisen keine Spannung und daher eine ähnliche Reaktivität wie ihre nichtverbrückten Analoga auf.

3. Abklären des Synthesepotentials der Reaktion

3.1. Synthese substituierter Brückenkopf-Alkene

3.1.1. Aktivierte Dienophile

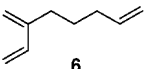

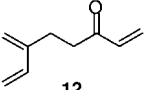
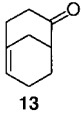
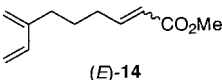
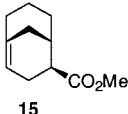


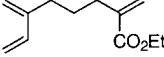

Aktivierende Substituenten im Dienophil ermöglichten moderatere Reaktionsbedingungen für die Cycloaddition und, was entscheidend ist, machten substituierte Derivate von Brückenkopf-Alkenen zugänglich.^[4, 11]

Die Cycloaddition von Trienen mit drei oder vier Atomen zwischen Dien und Dienophil (siehe Tabelle 2 bzw. 3) zeigen den Einfluss der Substituenten auf die Reaktionsgeschwindigkeit. In allen Fällen waren die Reaktionsbedingungen milder als für die nichtaktivierten Analoga. Aktivierende Gruppen, ob in exocyclischer oder endocyclischer Stellung zur Brücke zwischen Dien und Dienophil, erhöhten die Reaktivität. Dieser Punkt ist darum interessant, weil Modelle für den Übergangszustand der Reaktion von **12** zeigen, dass eine Coplanarität von Carbonyl- und Alkenteil des Dienophils nicht erreicht werden kann.

Nachfolgende Untersuchungen ergaben, dass viele dieser Cycloadditionen auch in Lösung gelingen (Tabelle 4 enthält einige der ersten so durchgeführten Reaktionen). Dabei wird üblicherweise in aromatischen Lösungsmitteln in abgeschmolzenen Ampullen bei Reaktionstemperaturen zwischen 170 und 250 °C gearbeitet.

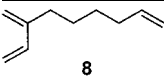
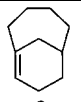
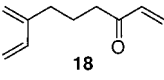
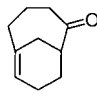
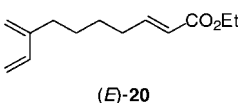
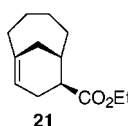
Die beschriebenen Cycloadditionen liefern in einem Schritt aus einer acyclischen Vorstufe ein funktionalisiertes Brückenkopf-Alken. In den meisten Fällen bleibt die Konfiguration des Dienophils erhalten. Die stereospezifische Bildung von *endo*- und *exo*-bicyclischen Derivaten aus den entsprechenden *cis*- bzw. *trans*-Alkenen (Tabelle 4) stimmt mit einer *konzertierten* Cycloaddition überein.

Tabelle 2. Gasphasenthermolyse von Trienen, Trienestern und -ketonen mit drei Atomen als verbindender Kette zwischen Dien und Dienophil.

Edukt	Reaktionsbedingungen ^[a]	Produkt	Ausbeute [%] ^[b]
	420 °C, 23 s		32
	395 °C, 18 s		72
	318 °C, 18 s		76
	365 °C, 12 s		
	390 °C, 12 s		30

[a] Atmosphärendruck, N₂ als Trägergas; Thermolysetemperatur und Kontaktzeit sind angegeben. [b] Über GC bestimmt, Prozentangaben sind auf den Umsatz (rückgewonnenes Edukt) bezogen. [c] Das (Z)-Isomer isomerisierte bei den Thermolysebedingungen zum (E)-Isomer. Das Cycloaddukt war identisch mit dem, das man aus (E)-14 erhielt.

Tabelle 3. Gasphasenthermolyse von Trienen, Trienestern und -ketonen mit vier Atomen als verbindender Kette zwischen Dien und Dienophil.

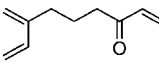
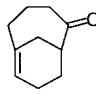
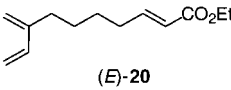
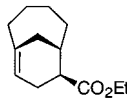
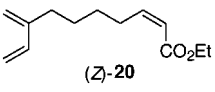
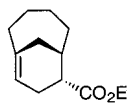
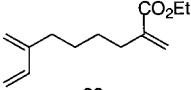
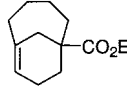
Edukt	Reaktionsbedingungen ^[a]	Produkt	Umsatz [%] ^[b]
	455 °C, 8 s		55
	398 °C, 8 s		85
	420 °C, 8 s		80

[a, b] Siehe Tabelle 2.

3.1.2. Lewis-Säure-Katalyse

Die in Abschnitt 3.1.1 aufgeführten Reaktionen haben zwar erfreulich hohe Ausbeuten, aber sie benötigen doch recht hohe Temperaturen. In einer späteren Arbeit wird beschrieben, dass viele der IMDA-Typ-2-Cycloadditionen durch Lewis-Säuren katalysiert werden können. Wie bei vielen Reaktionen ist die Wahl des Katalysators zumindest teilweise empirisch. Tabelle 5 fasst die Ergebnisse einer Untersuchung

Tabelle 4. Thermolyse von Trienestern und -ketonen in Lösung.

Edukt	Reaktionsbedingungen ^[a]	Produkt	Ausbeute [%] ^[b]
	201 °C, 15 min		57
	206 °C, 2 h		80 ^[c] (91)
	232 °C, 4 h		65
	232 °C, 4 h		63

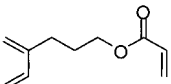
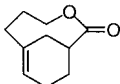
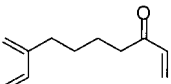
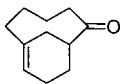
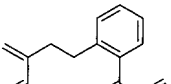
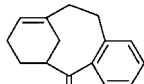
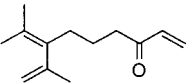
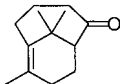
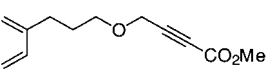
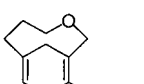
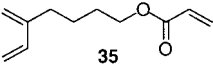
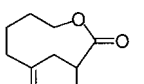

[a] Reaktionen in verdünnter (0.04–0.09 M) Xylollösung. [b] Über GC mit internem Standard bestimmt. [c] Ausbeute an isoliertem Produkt.

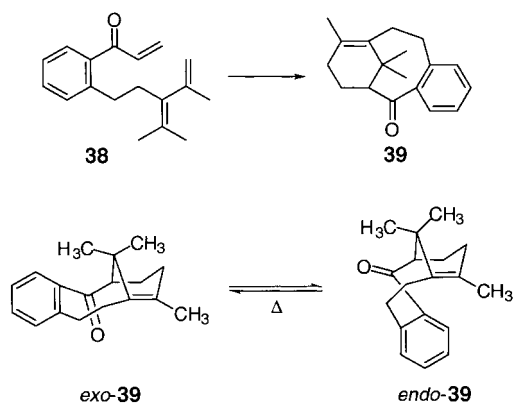
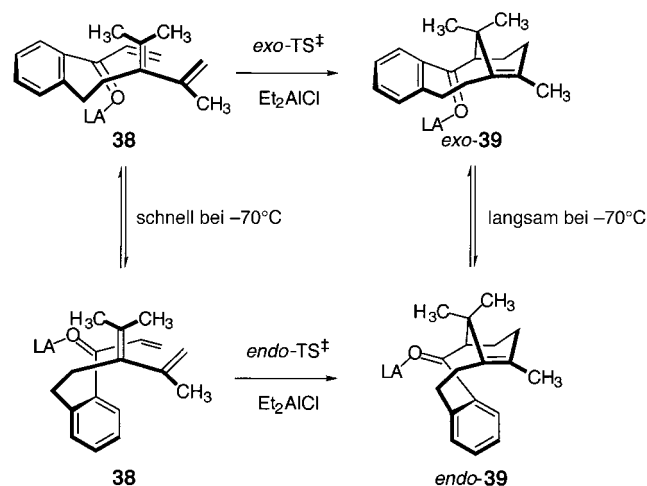
mit Diethylaluminiumchlorid zur Induktion der Cycloaddition zusammen. Die milden Bedingungen (niedrige Temperaturen) und kurzen Reaktionszeiten eignen sich zum Aufbau von bicyclischen Strukturen mit noch mehr funktionellen Gruppen und erweitern somit das Synthesepotential der Reaktion.^[12]

Die Lewis-Säure-Katalyse bot eine einmalige Gelegenheit zur Quantifizierung der relativen Energien zweier Übergangszustandskonformere der IMDA-Typ-2-Reaktion des Triens **38** (Schema 2).^[13] Das Cycloaddukt **39** liegt in zwei isomeren Formen vor, *exo*-**39** und *endo*-**39**, die durch eine Aktivierungsbarriere von 16.5 kcal mol⁻¹ getrennt sind. Bei den Bedingungen der thermischen Cycloaddition (155 °C, 93 h) stellt sich das Gleichgewicht schnell ein, bei 25 °C überwiegt *endo*-**39** (*endo*-**39**/*exo*-**39** = 89/11, $\Delta\Delta G^\circ = (1.24 \pm 0.15)$ kcal mol⁻¹). Die Reaktion kann aber auch durch Et₂AlCl katalysiert werden. Bei –70 °C ist die Umwandlung der *endo*- und *exo*-Isomere von **38** ineinander schnell, die der Isomere von **39** dagegen langsam (Schema 3). Für den Fall der Lewis-Säure-Katalyse entspricht das Verhältnis *endo*-**39**/*exo*-**39** dem Verhältnis der Reaktionsgeschwindigkeiten der kinetisch kontrollierten Produktbildung, $k_{endo}/k_{exo} = 70$ (–70 °C), aus dem der Unterschied in der freien Aktivierungsenthalpie für die beiden konkurrierenden Reaktionen berechnet wurde ($\Delta\Delta G^\circ_{-70C} = (1.70 \pm 0.02)$ kcal mol⁻¹). Die Energiedifferenz zwischen den beiden Übergangszuständen ist somit nur wenig größer als die zwischen den beiden Produktisomeren. Daraus wurde gefolgert, dass der Stabilitätsunterschied im Übergangszustand etwas ausgeprägter ist als im Produkt.

Seit diesen ersten Untersuchungen haben sich die Lewis-Säure-katalysierten IMDA-Typ-2-Reaktionen als äußerst wertvoll erwiesen, um die Reaktion komplexer Diels-Alder-Vorstufen zu starten.

Tabelle 5. Durch eine Lewis-Säure katalysierte IMDA-Typ-2-Reaktionen.

Trien-Edukt	Reaktionsbedingungen ^[a]	Produkt	Ausbeute [%]
 25	4 h, 21 °C	 26	50
 27	2 h, 21 °C	 28	75
 29	1 h, 21 °C	 30	71
 31	< 5 min, 21 °C	 32	70
 33	12 h, 21 °C	 34	85
 35	1 h, 21 °C	 36 +  37	90 (36 : 37 = 4:1)

[a] In CH₂Cl₂ mit Et₂AlCl als Lewis-Säure; Thermolysetemperatur und Kontaktzeit sind angegeben.Schema 2. Quantifizierung der relativen Energien zweier Übergangszustandskonformere bei der Cycloaddition des Triens **38**.Schema 3. Konkurrierende Reaktionen bei der Lewis-Säure-katalysierten Cycloaddition von **38**.

3.1.3. Alkin- und Allen-Dienophile – Synthese von Brückenkopf-Dienen

Alkine und Allene geben als Dienophile der Diels-Alder-Cycloaddition eine größere thermodynamische Triebkraft (Tabelle 6). Bei der intramolekularen Variante des Typs 2 muss man diesen Aspekt der größeren Spannungsenergie im Cycloaddukt gegenüberstellen. In beiden Fällen entstehen Brückenkopf-Diene, also Moleküle mit zwei nichtkonjugierten Brückenkopf-Doppelbindungen in nächster Nähe zueinander [Gl. (4) und (5)].^[14]

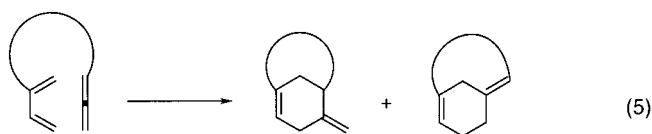
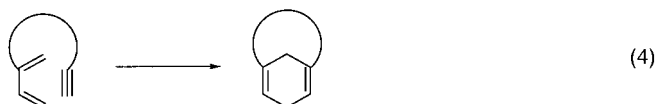






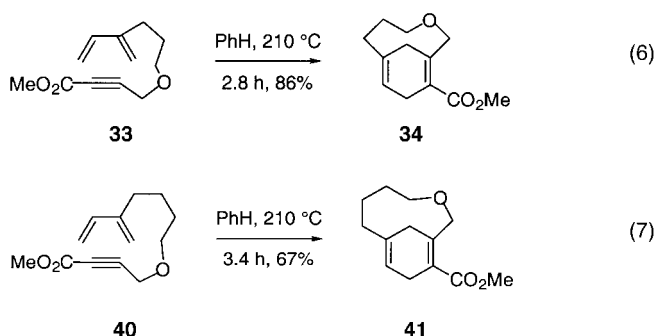


Tabelle 6. Thermodynamische Werte für bimolekulare Diels-Alder-Cycloadditionen.^[15]

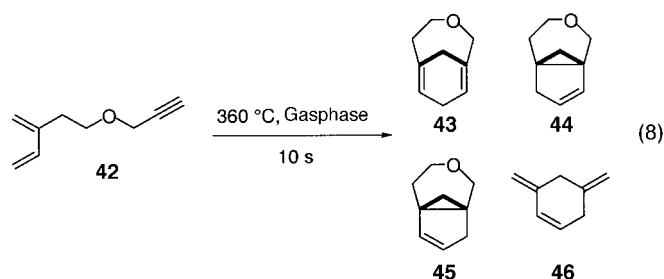
Reaktanten	Cycloaddukt	ΔH^0 [kcal mol ⁻¹]	ΔS^0 [cal K ⁻¹ mol ⁻¹]
		-40.5	-44.8
		-52.4	-42.6
		-50.0	-42.0

3.1.3.1. Alkin-Dienophile

Die ersten mit Alkin-Dienophilen ausgeführten Reaktionen sind die Umsetzungen (6) und (7). Dabei wurden die Alkinyldienylether **33** und **40** in hohen Ausbeuten in die



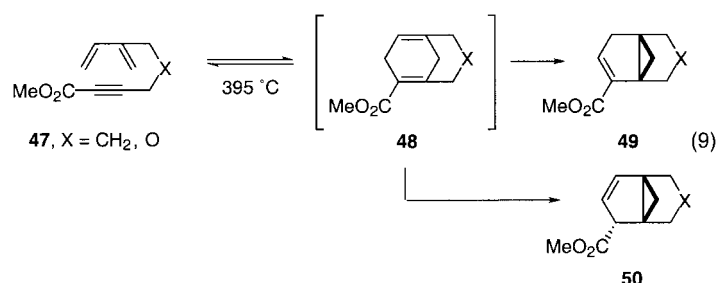
Brückenkopf-Diene **34** bzw. **41** überführt.^[16] Dieser Reaktionstyp führt allgemein in guten Ausbeuten zu stabilen Brückenkopf-Dienestern. An kristallinen Derivaten durchgeführte Röntgenstrukturanalysen lieferten Informationen über die Konformation um die beiden Brückenkopf-Doppelbindungen.^[17] Die Enthalpie-Änderung für eine Diels-Alder-Cycloaddition von Butadien an Acetylen ist ungefähr -52 kcal mol⁻¹ (siehe Tabelle 6). Diese Energie kann die thermodynamische Triebkraft für die Bildung sehr stark gespannter organischer Moleküle liefern. Das gespannteste Molekül dieser Art, das man bis jetzt isolieren konnte, ist das Cycloaddukt **43**, das als hochreaktives Brückenkopf-Dien bei der Cycloaddition des Dienins **42** entsteht [Gl. (8)].^[18] Das



Dien **43** hat bei 0 °C in Benzol in verdünnter Lösung eine Halbwertszeit von einigen Stunden. Es ist ein Derivat von *trans,trans*-1,4-Cyclononadien und enthält zwei stark verzerrte Brückenkopf-Doppelbindungen. Die kleineren, stärker

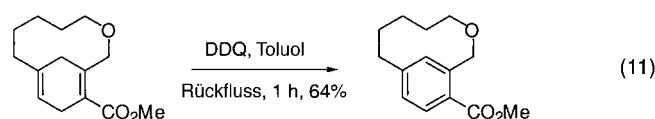
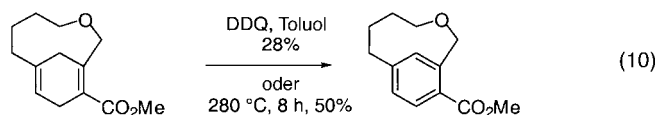
gespannten Brückenkopf-Diene reagieren bei höheren Temperaturen so weiter, dass die Spannung reduziert wird. So fand man, dass das Brückenkopf-Dien **43** unter den Reaktionsbedingungen in einer Homodienyl-1,5-Wasserstoffverschiebung die Propallane **44** und **45** bildet. Es sei daran erinnert, dass die übliche Homo-1,5-Wasserstoffverschiebung zur Spaltung eines Cyclopropanrings führt. Bei **43** dagegen entsteht durch die Wasserstoffverschiebung unter gleichzeitigem Verlust beider Brückenkopf-Doppelbindungen ein Cyclopropanring. Das Trien **46** bildet sich, wie man herausfand, sowohl in einer pericyclischen Zehn-Elektronen-Reaktion aus dem Brückenkopf-Dien **43** als auch durch Öffnen der Null-Brücke und Abspalten von Formaldehyd aus den Propellanen **44** und **45**.

Eine weitere erstaunliche Reaktion ist in Gleichung (9) aufgeführt. Die Cycloaddition des Dienins **47** führt zum Brückenkopf-Dien **48** mit einem *trans,trans*-1,4-Cyclooctadienring.^[19] Das Cycloaddukt ist unter den Reaktionsbedin-



gungen nicht stabil, sondern bildet über eine Homo-1,5-Wasserstoffverschiebung die isomeren [3.3.1]Propellane **49** und **50**. Die Bildung eines einzigen Isomers des Esters **50** (*endo*) spricht für eine ausschließliche Wanderung des C-3-*exo*-Wasserstoffatoms. Schätzungen der Spannungsenergie von **48** liegen bei 35–45 kcal mol⁻¹,^[20, 21] d. h., der größte Teil der exothermen Reaktionsenthalpie ist im Cycloaddukt als Spannungsenergie gespeichert. Obwohl man mit pericyclischen Reaktionen gewöhnlich keine gespannten Moleküle synthetisiert, zeigen die beschriebenen Beispiele, dass sich mit der großen exothermen Reaktionsenthalpie dieser Reaktionen neue Wege zur Synthese gespannter anti-Bredt-Alkene auftun.

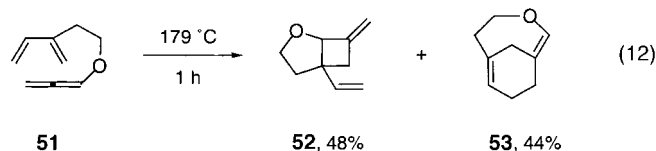
2,4-verbrückte 1,4-Cyclohexadiene mit längeren Brücken zeigen eine Thermochemie, die der für 1,4-Cyclohexadiene charakteristischen ähnelt. Ein repräsentatives Beispiel hierfür ist die Eliminierung von Wasserstoff in den Reaktionen (10) und (11) unter Bildung von Metacyclophanen.^[22]



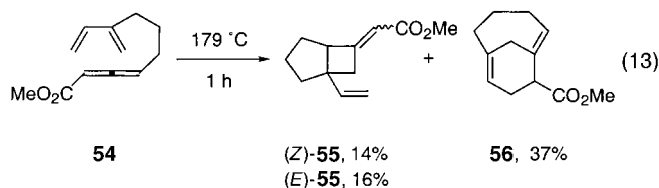
3.1.3.2. Allen-Dienophile

Für die Reaktion von Butadien mit Allen wird eine kaum weniger exotherme Reaktionsenthalpie berechnet als für die Reaktion mit Acetylen (siehe Tabelle 6). IMDA-Typ-2-Reaktionen mit Allendienophilen können auf zwei Arten ablaufen. Im einen Fall reagiert die endständige Doppelbindung, und es entsteht ein Bicyclus mit zwei nichtkonjugierten Brückenkopf-Doppelbindungen, die eine Zickzackanordnung haben [siehe Gl. (5)]. Im zweiten Fall reagiert die zur Molekülmitte hin gelegene Doppelbindung unter Bildung eines Brückenkopf-Alkens mit einer zusätzlichen exocyclischen Doppelbindung. Eine weitere Komplikation entsteht dadurch, dass Allene auch als 2π -Elektronendonoren in [2+2]-Cycloadditionen fungieren können.^[23] Experimentell ließen sich bei den Allen-Dien-Cycloadditionen alle drei Reaktionswege beobachten (ausgewählte Beispiele werden im Folgenden vorgestellt).

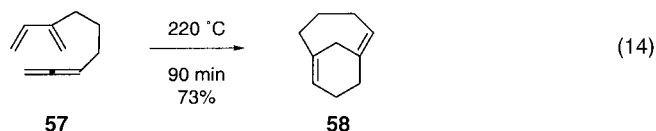
Die Thermolyse von 1,2-Propadienyl-3-methylenpent-4-enylether **51** ergibt als Hauptprodukte **52** und **53** in insgesamt 92 % Ausbeute [Gl. (12)].^[24] Das vorherrschende Produkt **52**



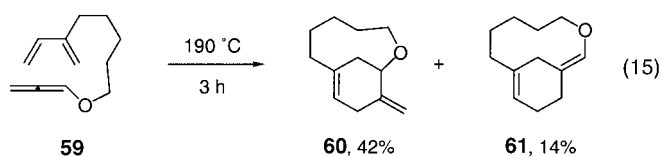
ist ein Oxabicyclo[3.2.0]heptan, das formal aus einer [2+2]-Cycloaddition zwischen Dien- und Allen-Gruppierung entsteht. Das zweite Cycloaddukt, 3-Oxabicyclo[4.3.1]deca-1,6-dien **53**, enthält eine *trans,trans*-Cyclononadien-Einheit im Bicyclus und entsteht in einer [4+2]-Cycloaddition zwischen Dien und endständiger Doppelbindung des Allens. Ist das Allen im reinen Kohlenwasserstoff aktiviert, ist die Reaktion etwas schneller, aber mit ähnlicher Verteilung der [4+2]- und [2+2]-Cycloaddukte [Gl. (13)]. Im Gegensatz hierzu entstand



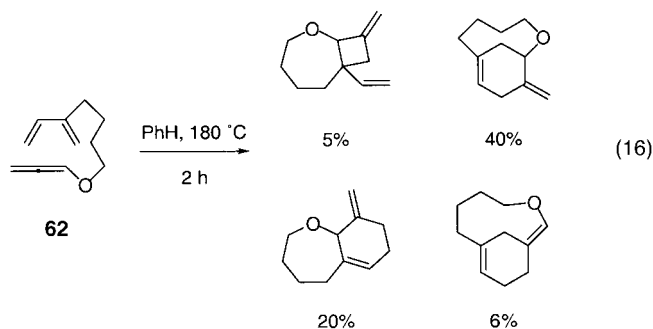
aus dem Stamm-Kohlenwasserstoff 7-Methylen-1,2,8-nona-trien **57** ausschließlich das [4+2]-Cycloaddukt **58** [Gl. (14)].



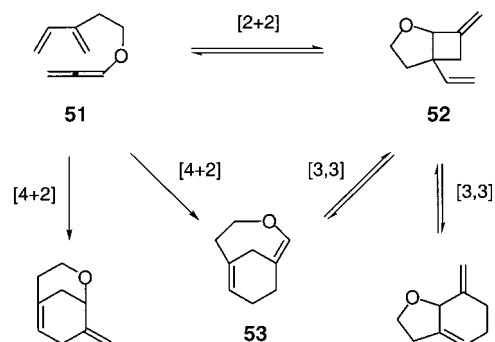
Die Verlängerung der Brücke zwischen Dien und Allen führt zur Bildung neuer Produktgemische. So ergibt der Ether **59** mit sechs Atomen in der Brücke die [4+2]-Cycloaddukte **60** und **61** durch Reaktion mit der näheren bzw. der entfernteren Doppelbindung [Gl. (15)]. Der Ether **62** mit



fünfatomiger Brücke wiederum liefert nicht weniger als vier Cycloaddukte, zwei aus der [4+2]- und zwei aus der [2+2]-Cycloaddition [Gl. (16)].



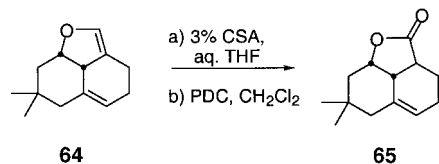
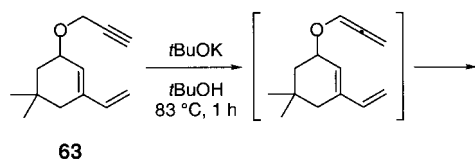
In mehreren Kinetikstudien wurde die Dynamik zwischen Reaktanten und Produkten analysiert. Schema 4 zeigt eine dieser Beziehungen zwischen dem Edukt **51** und den beiden



Schema 4. Beziehungen zwischen dem Edukt **51** und den Produkten **52** und **53**.

Hauptprodukten **52** und **53**. Bei 190 °C bildete sich rasch das [2+2]-Cycloaddukt und daran schloss sich eine langsamere Bildung des [4+2]-Produkts an. Die Thermolyse von angereichertem **53** (210 °C, 89 min, Toluol) ergab ein Gleichgewichtsgemisch der Cycloaddukte **52** und **53** (32:68). Unter den Reaktionsbedingungen wandelten sich also die Produkte ineinander um. Untersuchungen zur Geschwindigkeit der Abnahme von **51** und der wechselseitigen Umwandlung von **52** und **53** legen nahe, dass ein direkter Reaktionsweg möglich ist, aber wohl nicht ausschließlich beschränkt wird. Mindestens über zwei Reaktionspfade sind die beiden Produkte **52** und **53** verbunden. Auf dem einen stellt sich ein Gleichgewicht zwischen Edukt und [2+2]-Cycloaddukt (retro-[2+2]) ein, der zweite entspricht einer formalen [3,3]sigmatropen Umlagerung.

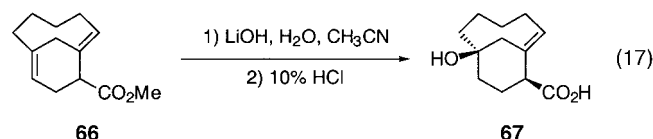
Die Synthese tricyclischer Lactone über eine intramolekulare Allencycloaddition wurde von Kanematsu et al. beschrieben.^[25] Wenn man den Propargylether **63** bei erhöhter Temperatur mit Base behandelt, bildet sich das Cycloaddukt **64** (Schema 5). Das Produkt entsteht über eine In-situ-



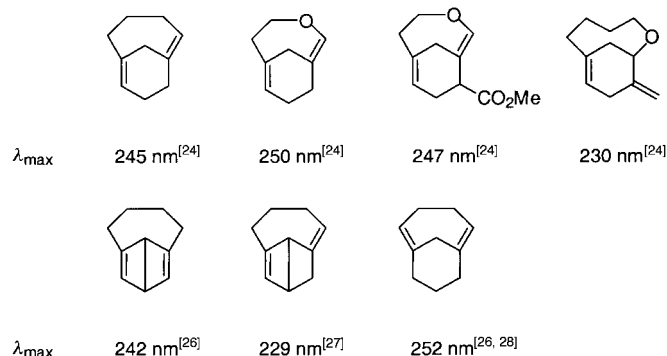
Schema 5. Synthese tricyclischer Verbindungen mit einem Allen als Dienophil nach Kanematsu et al. CSA = Camphersulfonsäure, PDC = Pyridiniumdichromat.

Isomerisierung des Edukts zur Allen-Zwischenstufe, die dann eine Cycloaddition eingeht. Der Tricyclus **64** wurde anschließend hydratisiert und zum tricyclischen Lacton **65** oxidiert.

Die vorgestellten Brückenkopf-Diene haben außergewöhnliche chemische und spektroskopische Eigenschaften. So wurde beim Versuch, den Carbonsäureester **66** zu verseifen, die reaktivere Brückenkopf-Doppelbindung hydratisiert [Gl. (17)].^[24] Eine Röntgenstrukturanalyse des Reak-



tionsprodukts **67** bestätigte die Chemo- und Regiochemie dieser Addition. Die UV-Spektren der Brückenkopf-Diene deuten auf transannuläre Wechselwirkungen zwischen den beiden formal nicht konjugierten Doppelbindungen hin. Während einfache Diene mit trisubstituierten nicht konjugierten Doppelbindungen kaum UV-Absorptionsmaxima über 200 nm zeigen, können Brückenkopf-Diene beträchtliche Absorptionsmaxima aufweisen, die über 250 nm hinaus reichen. Einige Beispiele sind in Schema 6 aufgeführt.



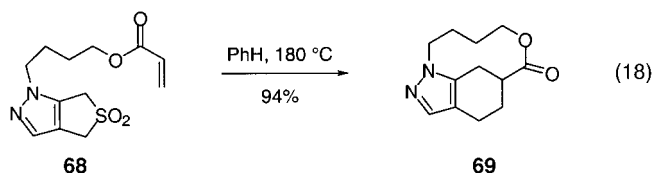
Schema 6. UV-Absorption einiger nichtkonjugierter Brückenkopf-Diene.

3.2. Maskierte Diene und Dienophile

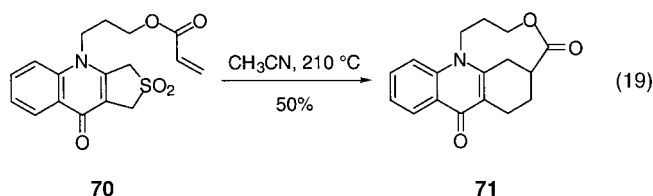
Eine Folge der Reaktivität 2-substituierter Diene ist, dass dieses Strukturelement mit einigen Synthesemethoden nicht

kompatibel sein mag. In solchen Fällen könnte man sich beispielsweise damit behelfen, diese Gruppe erst zuletzt in das Molekül einzuführen oder mit einem maskierten Dien zu arbeiten, das erst vor oder während des intramolekularen Diels-Alder-Reaktionsschritts freigesetzt wird.

Chou und Chen konnten an Heterocyclen ankondensierte 3-Sulfolene als maskierte Diene bei IMDA-Typ-2-Cycloadditionen einsetzen. Bei der 4 h Thermolyse von **68** bei 180 °C entwich SO₂, und es entstand das Dien als Zwischenstufe, das in einer IMDA-Typ-2-Reaktion das Pyrazol **69** ergab [Gl. (18)].^[29] Auf ähnliche Weise synthetisierten sie ein



2-substituiertes Dien und konnten so die erste IMDA-Typ-2-Cycloaddition eines *o*-Chinodimethans durchführen: Die Thermolyse von **70** bei 210 °C ergab den Tetracyclus **71** [Gl. (19)].^[30]

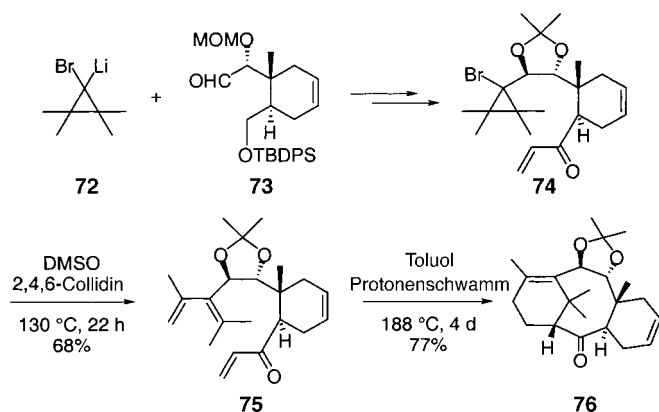


2-Metall-1,3-butadiene sind gängige Vorstufen von 2-substituierten Dienen. Bei ihrer Reaktion mit Elektrophilen konkurrieren jedoch leider die Metalloallene, die mit dem Dien im Gleichgewicht stehen [Gl. (20)].^[31] Um dieses Prob-

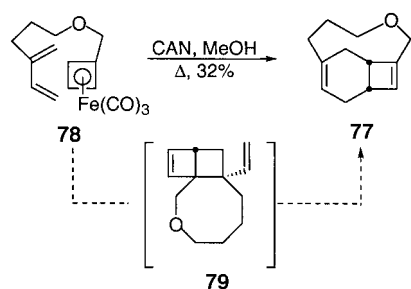


lem zu umgehen, nutzten wir ein 1-Brom-1-lithiocyclopropan als maskiertes Dien zur Synthese einer der letzten Zwischenstufen auf dem Weg zum Taxusin. Hierzu wurde aus Bromlithio-tetramethylcyclopropan **72** und dem Aldehyd **73** das Enon **74** erhalten (Schema 7).^[32] Die Freisetzung des hoch methylierten Diens **75** und dessen Thermolyse bei 188 °C ergab die Zwischenstufe **76** auf dem Weg zum Taxusin in 77 % Ausbeute.

Statt maskierte Diene bei der IMDA-Typ-2-Reaktion einzusetzen, kann man auch reaktive Dienophile maskieren, bis man sie für die Reaktion benötigt. Snapper und Limanto nutzten diesen Ansatz, als sie Tricarbonylcyclobutadieneisen zur Synthese des bicyclischen Produkts **77** einsetzten (Schema 8).^[33] Bei der langsamen Zugabe von **78** zu einer am Rückfluss kochenden Methanollösung von CAN in großem Überschuss (55 Äquiv.) entstand **77** in 32 % Ausbeute. (Allerdings könnte **77** auch über eine [2+2]-Cycloaddition unter Bildung von **79** und anschließende Cope-Umlagerung entstanden sein.)



Schema 7. Synthese von **76**, einer der letzten Zwischenstufen auf dem Weg zum Taxusin.^[32]

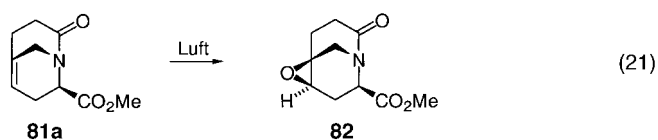


Schema 8. Synthese des tricyclischen Addukts **77**.^[33] CAN = Cer(IV)-ammoniumnitrat.

4. Hetero-Diels-Alder-Reaktionen

Mit der Heteroatomvariante der IMDA-Typ-2-Reaktion kann man in einem Schritt von acyclischen Vorstufen zu verbrückten Heterocyclen gelangen. Der Wert dieser Strategie wurde zum ersten Mal bei der Synthese von Brückenkopf-Lactamen erkannt.

Die IMDA-Typ-2-Reaktion mit Acyliminoverbindungen diene als Zugang zu Verbindungen, die sowohl eine Brückenkopf-Alken- als auch eine Brückenkopf-Lactameinheit enthalten. Bei der Thermolyse der Acetoxamide **80a–c** entstanden die *N*-Acylimine als Zwischenstufen, die zu den Cycloaddukten **81a–c** weiterreagierten (Tabelle 7).^[34, 35] Verbindung **81a** ist eines der gespanntesten isolierbaren Brückenkopf-Alkene, das bis jetzt hergestellt wurde. Die große Reaktivität geht aus seiner spontanen Oxidation an Luft zum Epoxid **82** hervor [Gl. (21)]. Da die Brückenkopf-Lactame



kristallin anfallen, konnte man Strukturdaten sowohl für die Brückenkopf-Doppelbindung als auch für die Brückenkopf-Lactameinheit erhalten (siehe Abschnitt 6).

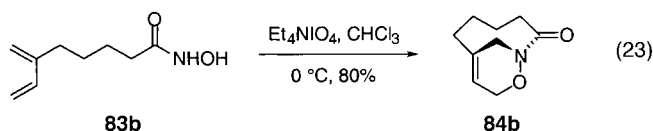
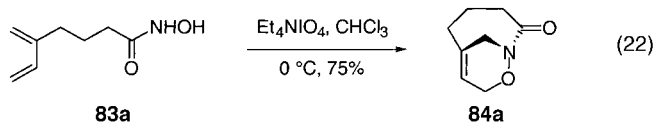
Hetero-DA-Typ-2-Reaktionen wurden auch mit *N*-Acylnitrosodienophilen durchgeführt. Dieses Dienophil wird durch

Tabelle 7. IMDA-Cycloadditionen von Acyliminium-Verbindungen.

Edukt	Reaktionsbedingungen ^[a]	Produkt	Ausbeute [%] ^[b]
 80a	250 °C, 2 min	 81a	29
 80b	200 °C, 2 h	 81b	82
 80c	215 °C, 2 h	 81c	76

[a] Reaktionen in 0.01 M Xylollösung. [b] Ausbeuten nach der Chromatographie.

Oxidation der entsprechenden Hydroxamsäure in situ erzeugt und reagiert unter milden Bedingungen, wie die Cycloadditionen der beiden Diels-Alder-Vorstufen **83a** und **83b** belegen.^[36] Über die In-situ-Erzeugung der Acylnitroso-Funktion durch Oxidation mit Periodat entstehen die verbrückten Oxazinlactame **84a** bzw. **84b** [Gl. (22), (23)].

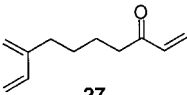
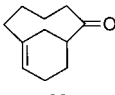
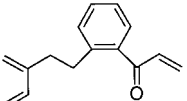
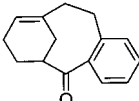
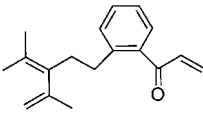
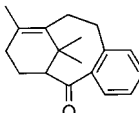


5. Kinetikstudien

Bisher existieren verhältnismäßig wenige Kinetikstudien zu den IMDA-Reaktionen.^[37] Aus diesen lässt sich schließen, dass nicht nur, wie erwartet, kinetische Vorteile aufgrund der günstigeren entropischen Faktoren bei intramolekularen Reaktionen existieren, sondern auch die Art der Brücke zwischen den beiden Reaktanten einen beträchtlichen Einfluss auf die intramolekulare Reaktion haben kann. Je nach Art der Verknüpfung kann dies für die Gesamtreaktionsgeschwindigkeit von Vor- oder Nachteil sein.

An der Cycloaddition des Trienketons **27** sei dies exemplarisch dargestellt.^[38] Aus den Halbwertszeiten der in Tabelle 8 aufgeführten Cycloadditionen ergibt sich, dass die Einführung zweier sp^2 -Zentren in die verbindende Kette die Reaktionsgeschwindigkeit auf das 10^6 -fache erhöhen kann. Mehrere Faktoren tragen hierzu bei. Der wichtigste mag die Abnahme der konformativen Freiheit beim Übergang von **27** zu **29** mit einer *cis*-Alken-Gruppierung in der Brücke zwischen Dien und Dienophil sein. Es wurde aber auch

Tabelle 8. Vergleich der Halbwertszeiten der Triene **27**, **29** und **38**.

Edukt	Produkt	$\tau_{1/2}$ [h] (T [°C])
		15 (155)
		1 (65)
		18 (155)

festgestellt, dass Arylvinylketone ungefähr 70-mal reaktiver sind als Methylvinylketon. Dieser Umstand trägt ebenfalls zum Anstieg der Reaktionsgeschwindigkeit bei. Dagegen nimmt die Reaktivität des Systems drastisch ab, wenn man in die Dieneinheit einen *cis*-Methylsubstituenten einführt.^[39]

So kann die Geschwindigkeit der Cycloaddition bis zum 10⁶-fachen *abnehmen* (vgl. die Reaktion von **38** in Tabelle 8).

In unserer Gruppe wurde mit den Alkinyldienylethern **33**, **85** und **87** eine systematische Untersuchung des Einflusses, den die Länge der verbindenden Kette und die Position des Heteroatoms auf Geschwindigkeit und Aktivierungsparameter der Cycloaddition haben, durchgeführt (Tabelle 9).^[40] Bei 210 °C ist der Alkinyldienylether **33** ungefähr 60-mal reaktiver als das Isomer **85** und der analoge Kohlenwasserstoff **87**. Die Aktivierungsentropien sind innerhalb der Messgenauigkeit für alle drei Reaktionen gleich. Folglich sind die Unterschiede in den Reaktionsgeschwindigkeiten von **33**, **85** und **87** enthalpischen Ursprungs. Modelle des Übergangszustands zeigen die unmittelbare Nähe der Homopropargylstellung der verbindenden Kette und der Dien-Wasserstoffatome der exocyclischen Methylengruppe (Abbildung 1). Im Dienether **33** ist die Homopropargylposition der Kette von einem

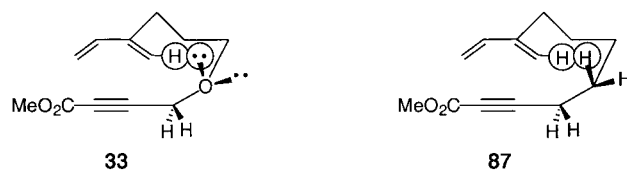


Abbildung 1. Vorgeschlagene Übergangszustände für die Cycloadditionen von **33** und **87**.

O-Atom besetzt, in **85** und **87** dagegen von einer Methylengruppe. Der bekannte Unterschied im Raumbedarf eines freien Elektronenpaares an einem O-Atom und einer C-H-Bindung dürfte somit eine Ursache für die höhere Aktivierungsenergie von **85** und **87** sein.

Der Auswirkung der Länge der verbindenden Kette auf die Reaktionsgeschwindigkeit der Cycloaddition wurde an den Alkinyldienylethern **33**, **40** und **89** untersucht (Tabelle 10). Bei 210 °C sind die Geschwindigkeiten der Cycloadditionen von **33** und **40** nahezu gleich, während die Geschwindigkeit beim Homologen **89** mit sieben Atomen in der verbindenden Kette nur ungefähr ein Fünftel beträgt. Die Analyse von E_a^\ddagger und ΔS^\ddagger enthüllte keine einfachen Trends. Die Aktivierungsentropie ΔS^\ddagger nimmt beim Übergang von fünf zu sechs

Tabelle 9. Einfluss der Länge der Kette zwischen Dien und Dienophil und der Stellung des Heteroatoms auf die Aktivierungsenergie und -enthalpie von Dienin-Cycloadditionen.

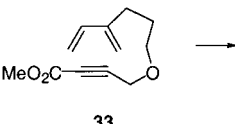
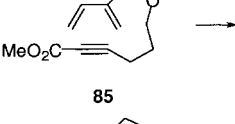
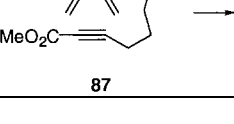
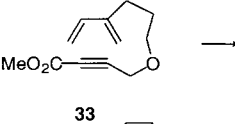
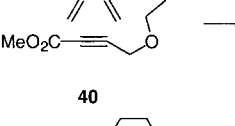
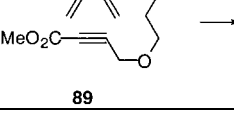
Reaktion	k_{rel} (210 °C)	E_a^\ddagger [kcal mol ⁻¹]	ΔS^\ddagger [cal K ⁻¹ mol ⁻¹]
	62	23.6	– 28
	1	27.0	– 29
	1	27.1	– 29

Tabelle 10. Relative Reaktionsgeschwindigkeiten und Aktivierungsparameter für die intramolekulare Diels-Alder-Cycloaddition von Alkinyldienylethern.

Reaktion	k_{rel} (210 °C)	E_a^\ddagger [kcal mol ⁻¹]	ΔS^\ddagger [cal K ⁻¹ mol ⁻¹]
	5.4	23.6	– 28
	5.5	20.6	– 35
	1	22.6	– 34

Atomen in der Kette zu und bleibt dann auf diesem Wert. Man hat vorgeschlagen, dass in einer solchen Reihe zunehmender Kettenlänge im Übergangszustand vielleicht nur drei oder vier Bindungen „eingefroren“ werden müssen, während die übrigen Bindungen ihre Freiheitsgrade behalten können und somit nicht zu den entropischen Kosten des Übergangszustands beitragen. Ein ähnliches Einpendeln der Entropie auf einen gleichbleibenden Wert ließ sich bei Makrocyclisierungen beobachten.^[41] Die Aktivierungsenergie E_a^\ddagger selbst folgt keinem Muster, was wegen miteinander konkurrierender Beiträge nicht überrascht. So nimmt mit wachsender Kettenlänge die sterische Energie im Produkt ab, was zu einem Wechsel von spätem zu frühem Übergangszustand und damit zu einer Modulation der Beiträge nichtbindender Wechselwirkungen im Übergangszustand führen kann. Dass es weder bei der Aktivierungsenthalpie noch bei der Aktivierungsentropie einen eindeutigen Trend gibt, betont die Verschiedenartigkeit der Beiträge zu diesen beiden Größen, die selbst in einer Reihe von sehr nahe verwandten Reaktanten die Vorhersage kinetischer Trends kompliziert machen kann.

Bei dieser Untersuchung wurde auch die effektive Molarität (EM) der Cycloaddition $40 \rightarrow 41$ [siehe Gl. (7)] ausgewertet. Ein Vergleich der Geschwindigkeitskonstanten mit denen des bimolekularen Gegenstücks ergab für EM einen ungefähren Wert von 0.4–0.5 M und damit einen verhältnismäßig geringen kinetischen Vorteil verglichen mit anderen intramolekularen Reaktionen.^[42]

6. Strukturuntersuchungen an Brückenkopf-Alkenen

Mit den IMDA-Typ-2-Reaktionen steht ein allgemeiner Zugang zu substituierten Brückenkopf-Alkenen und -Dienen zur Verfügung, und man erhielt eine ganze Anzahl für die Röntgenstrukturanalyse geeignete kristalline Derivate. Die charakteristische Substruktur eines Brückenkopf-Alkens ist das in den Bicyclus eingebettete *trans*-Cycloalken **91** (Abbildung 2). Die Spannung, unter der die Doppelbindung steht,

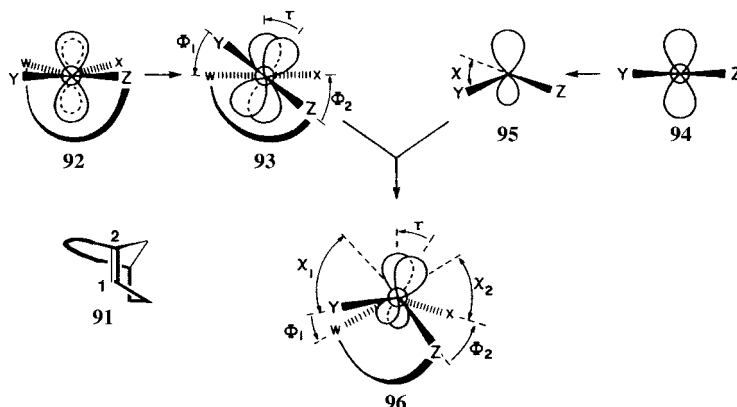


Abbildung 2. Analyse der Verzerrungsparameter χ und τ einer unter Verdrellungsspannung stehenden Doppelbindung.

dreht die π -Bindung aus der Coplanarität, sodass die 2p-Orbitale nicht mehr vollständig überlappen können. Diese Verzerrung bewirkt bei den sp^2 -C-Atomen eine Umhybridisierung mit einem erhöhten s-Anteil in den hybridisierten p-Orbitalen der π -Bindung, sodass jedes der sp^2 -C-Atome pyramidalisiert wird.

Das Ausmaß der Verzerrungen lässt sich mit dem Verdrillungswinkel τ zwischen den p-Orbitalen der Doppelbindung und mit dem Pyramidalisierungswinkel χ der Atome des π -Systems quantifizieren (siehe Abbildung 2).^[43] Das Bild, das sich beim Blick entlang der C1-C2-Achse des π -Systems **91** ergibt, ist in **92** dargestellt. Dreht man C1 relativ zu C2, werden die p-Orbitale der π -Bindung aus der Coplanarität gedreht (**93**). Der Winkel τ zwischen den Achsen der beiden p-Orbitale kann bei der Röntgenstrukturanalyse nicht direkt gemessen werden, er lässt sich aber aus den Torsionswinkeln YC_1C_2W (Φ_1) und ZC_1C_2X (Φ_2) bestimmen.

Die Umhybridisierung der beiden Atome des π -Systems erfolgt unabhängig voneinander. Durch Beimischen eines s-Anteils zum p-Orbital der π -Bindung (Umhybridisierung) ergibt sich das pyramidalisierte Atom **95**. Das Ausmaß der Pyramidalisierung wird für jedes der beiden Atome durch einen Pyramidalisierungswinkel χ angegeben (siehe **95**). Für ein $sp^{2.00}$ -Atom ist χ 0.0° , für ein $sp^{3.00}$ -Atom hingegen 60.0° . In der zusammengesetzten Struktur **96** sind Φ_1 und Φ_2 nicht mehr gleich, und das Ausmaß der Verdrillung τ ist dann als Mittelwert entsprechend $\tau = (\Phi_1 + \Phi_2)/2$ definiert. Strukturdaten für eine Reihe von Brückenkopf-Alkenen sind in einem Übersichtsartikel aufgelistet.^[44] Einige Beispiele sind im Folgenden aufgeführt.

Das Ausmaß an Pyramidalisierung (χ) und Verdrillung (τ) ist in Brückenkopf-Alkenen mit fünf und mehr Atomen in der verbindenden Kette gering, denn das *trans*-Cycloalken befindet sich in einem Ring mit zehn oder mehr Gliedern.^[44] Für die beiden Bicyclo[5.3.1]undecene **67** und **99** ist dies in Schema 9 gezeigt. Die Brückenkopf-Doppelbindungen haben jeweils τ -Werte von ungefähr 4° , und nur das Brückenkopf-C-Atom in **67** erfährt eine nicht vernachlässigbar kleine Pyramidalisierung. Entsprechend ist die Reaktivität dieser Brückenkopf-Doppelbindungen nicht außergewöhnlich.

Im Bicyclo[4.3.1]-Ringsystem sind Pyramidalisierung und Verdrillung größer (siehe die Daten für **100** und **101** in Schema 9).^[44] Beide sp^2 -C-Atome sind tatsächlich pyramidalisiert, und die τ -Werte betragen 6.8 bzw. 3.9° . Besonders ausgeprägte Verzerrungen findet man im Bicyclo[3.3.1]-Ringsystem. Der Gang der Verzerrungen lässt sich am besten in der homologen Reihe der Brückenkopf-Alkene/Lactame **81a–c** beobachten (Schema 9 und Abbildung 3).^[35] Das Verkürzen der Kette führt zu einem Anstieg von χ bei beiden C-Atomen und zu einer Zunahme von τ . Die Verzerrungen in **81a** gehören zu den größten, die bisher beschrieben wurden.

In den Molekülen dieser Gruppe befindet sich jeweils auch eine Brückenkopf-Lactamgruppierung, also eine Quasidoppelbindung, die in ähnlicher Weise auf die zunehmende Verzerrung reagiert (Abbildung 4, Tabelle 11). Da sich die Koordinationssphäre eines N-Atoms leichter verzerren lässt, wird das Brückenkopf-N-Atom vollständig pyramidalisiert. Im Gegensatz zur C-C-Doppelbindung, deren Länge sich bei

	χ_B	χ_E	τ
67:	15.3	4.8	3.8 ^[a]
99:	4.7	4.3	4.3

	χ_B	χ_E	τ
100:	18.7	10.0	6.8 ^[a]
101:	15.0	7.3	3.9

	χ_B	χ_E	τ
81a:	39.1	18.7	10.4
81b:	22.7	8.2	6.5
81c:	8.4	0.0	0.4

Schema 9. Geometrische Verzerrungen in den Bicyclo[5.3.1]undecen **67** und **99**, den Bicyclo[4.3.1]decenen **100** und **101** und den homologen Alkenen **81a–c**. χ_B ist die Pyramidalisierung des Brückenkopf-C-Atoms, χ_E die des exocyclischen C-Atoms. [a] Mittelwert aus berechneten H-Atom-Positionen in der kristallographisch bestimmten Struktur.

zunehmender Verzerrung nicht verändert, ist die C-N-Bindung in **81a** um einige Hundertstel Ångström länger als in **81b** und **81c**.

Mit den geometrischen Verzerrungen in den Bicyclo[4.2.1]- und -[3.3.1]-Ringsystemen geht eine erhöhte chemische Re-

aktivität einher. Bicyclo[3.3.1]nonene sind bei elektrophilen Additionen an die Doppelbindung über 10⁶-mal reaktiver als die weniger gespannten Brückenkopf-Alkene.^[45, 46]

7. Anwendungen der IMDA-Typ-2-Reaktion in der Synthese

Der präparative Nutzen einer Reaktion wird dadurch bestimmt, inwieweit man die Bildung isomerer Produkte steuern oder begrenzen kann. Trotz der großen Bedeutung der Diels-Alder-Reaktion ist die Isomerenbildung immer noch eine schwerwiegende Einschränkung für ihren nutzbringenden Einsatz zur Lösung von Syntheseproblemen. Mit der IMDA-Typ-2-Reaktion stehen jedoch Strategien zur Lösung dieser Probleme zur Verfügung.

Mit der IMDA-Typ-2-Reaktion lassen sich Regio- und Stereochemie der Cycloaddition steuern. Darüber hinaus kann durch den Einbau eines Stereozentrums in die Trien-Vorstufe die Unterscheidung der diastereotopen Seiten der beiden Reaktanten erreicht werden. Schließlich erlaubt die starre Konformation der entstehenden verbrückten Cycloaddukte stereoselektive Reaktionen an ihnen. Eine genaue Darstellung dieser Steuerungselemente geschieht in den folgenden Abschnitten.

7.1. Steuerung der Regiochemie

Die Regioselektivität bimolekularer Diels-Alder-Reaktionen lässt sich anhand einer FMO-Analyse verstehen. Die vorherrschende Störung im Fall eines in 2-Stellung mit einem Donor substituierten Diens und eines Dienophils, das eine elektronenziehende Gruppe trägt, führt zu einem 1,4-substituierten Cycloaddukt. So sind bei der Reaktion zwischen 2-Oxy-substituierten Dienen und Methacrylat die Selektivitäten größer als 95:5.^[47] Diesen intrinsischen regiochemischen Trend gilt es zu berücksichtigen, wenn man die Regiochemie einer Diels-Alder-Reaktion mit diesem Substitutionsmuster voraussagen will.

Im Gegensatz zur bimolekularen Reaktion liefert die IMDA-Typ-2-Reaktion bevorzugt das *meta*-Cycloaddukt. In Kleinringsystemen ist dies wahrscheinlich teilweise damit zu erklären, dass das *meta*-Cycloaddukt stabiler ist als das *para*-Cycloaddukt, weil im *meta*-Regioisomer das *trans*-Cycloalkan der größere, weniger gespannte Ring ist (Abbildung 5).

Der *meta-para*-Energieunterschied verringert sich mit zunehmender Ringgröße.^[48] Folglich werden die Cycloadditionen mit wachsender Länge der verbindenden Kette von den üblichen sterischen, konformernden und elektronischen Faktoren beeinflusst.

Basierend auf einer ansehnlichen Menge experimenteller Daten lassen

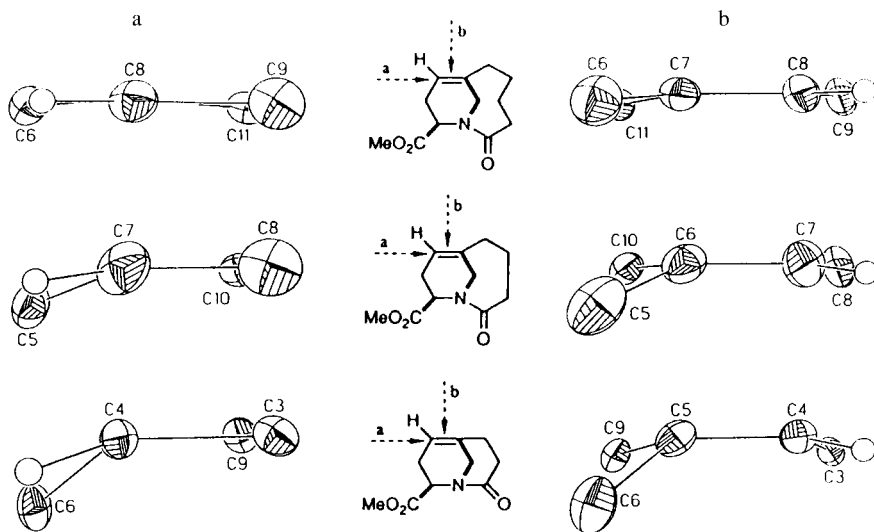


Abbildung 3. ORTEP-Darstellungen (für 20% Aufenthaltswahrscheinlichkeit) der Brückenkopf-Doppelbindungen in **81a–c** mit ihren Substituenten, aber ohne alle anderen Atome. An den Formeln in der Mitte ist mit gestrichelten Pfeilen die Blickrichtung angegeben: a) entlang der Doppelbindungsachse, das exocyclische Alken-C-Atom vorne, b) von der Seite.

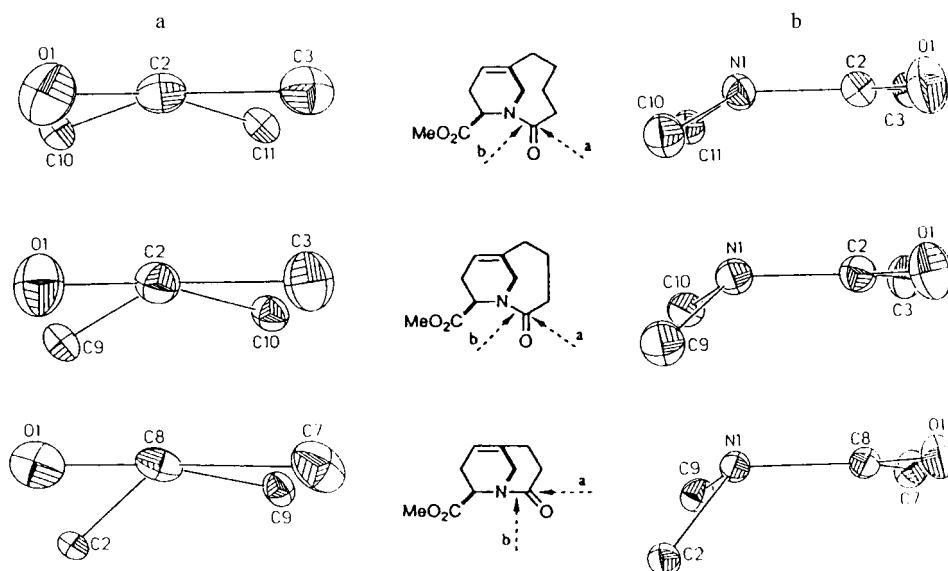


Abbildung 4. ORTEP-Darstellungen (für 20 % Aufenthaltswahrscheinlichkeit) der Brückenkopf-Lactambindungen in **81a-c** mit ihren Substituenten, aber ohne alle anderen Atome. An den Formeln in der Mitte ist mit gestrichelten Pfeilen die Blickrichtung angegeben: a) entlang der C-N-Bindung, das Carbonyl-C-Atom vorne, b) von der Seite.

Tabelle 11. Geometrische Verzerrungen der homologen Lactame **81a–c**.

Verbindung	$\chi_N^{[a]}$	$\chi_C^{[a]}$	τ	$d(\text{CN}) [\text{\AA}]$
81a	54.9	1.6	16.7	1.399
81b	46.5	1.1	7.5	1.374
81c	38.1	0.1	0.9	1.377

[a] χ_N ist die Pyramidalisierung des Brückenkopf-N-Atoms, χ_C die des Carbonyl-C-Atoms.

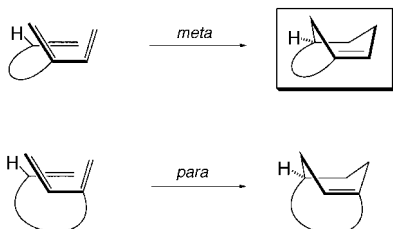
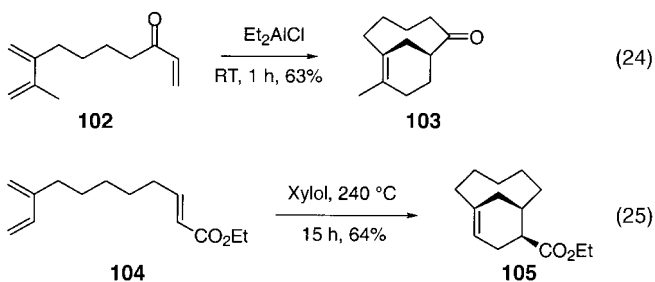


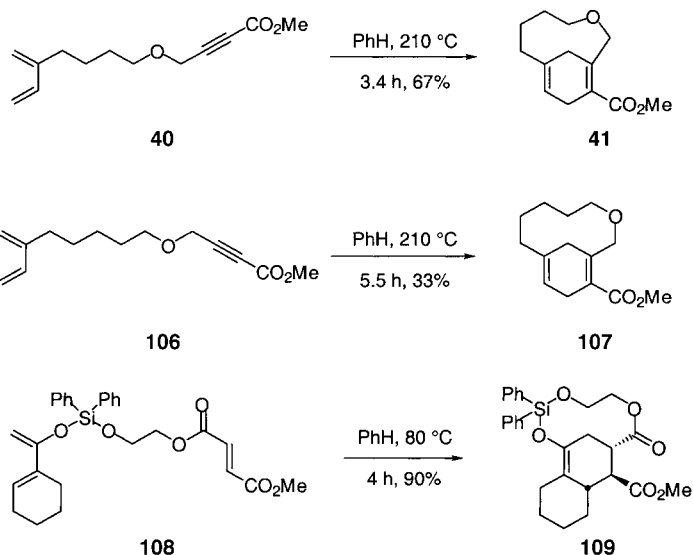
Abbildung 5. Regioaddukte der IMDA-Typ-2-Reaktion.

sich einige Verallgemeinerungen formulieren. Mit einer verbindenden Kette von drei, vier oder fünf Atomen entsteht bei der Cycloaddition *ausschließlich* und unabhängig vom Aktivierungsmuster des Dienophils das *meta*-Regioisomer.^[49] Dies belegen beispielsweise die Cycloadditionen der Triene **102** und **104** [Gl. (24) bzw. (25)].^[50] Die Lewis-Säure-kataly-



sierte Cycloaddition des intern^[51] aktivierten Triens **102** ergibt **103** als einziges Regioisomer. Die thermische Cycloaddition des extern^[51] aktivierten Esters **104** führt zu **105** als ebenfalls einzigem Cycloaddukt.

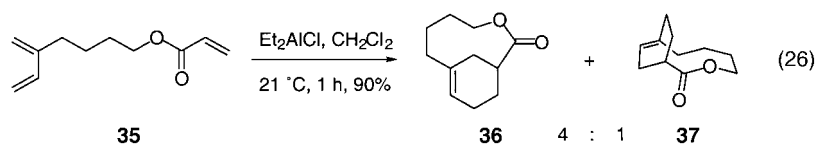
Das Zusammenspiel zwischen elektronischen Gesichtspunkten (FMO-Analyse) und sterischen oder Konformationsfaktoren bestimmt die Regioselektivität im Falle von verbindenden Ketten aus sechs und mehr Atomen. Bei externer Aktivierung resultieren ausschließlich die 1,3-Regioisomere. So ergeben die Dienine **40** und **106** mit sechs bzw. sieben Atomen in der verbindenden Kette als einziges Produkt 1,3-substituierte Brückenkopf-Diene (Schema 10).^[18] Auch mit 1,2-



Schema 10. IMDA-Typ-2-Reaktionen von Verbindungen, in denen das Dien über sechs oder sieben Atome mit dem Dienophil verbunden ist.

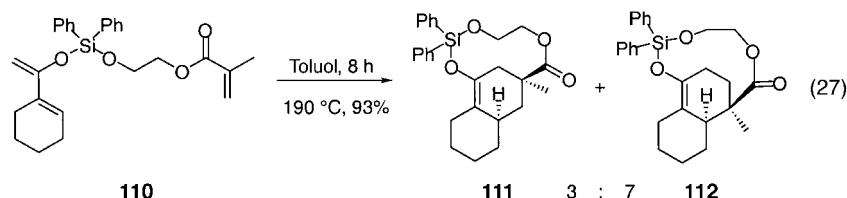
diaktivierten Dienophilen erhält man 1,3-Regioisomere als einziges Produkt, wie die ausschließliche Bildung von **109** bei der Cycloaddition des Fumarsäureesters **108** mit sieben Atomen in der verbindenden Kette belegt.^[52]

Intern aktivierte Dienophile mit sechs oder mehr Atomen in der verbindenden Kette ergeben Regioisomerenmischungen, deren Verhältnis von den intrinsischen Trends der Reaktanten und von Konformationsfaktoren bestimmt wird. So bilden sich bei der Lewis-Säure-katalysierten Cycloaddition des Acrylsäureesters **35** mit sechs Atomen in der verbindenden Kette die 1,3- und 1,4-Regioisomere **36** und **37** im Verhältnis 4:1 [Gl. (26)],^[12] während die Diels-Alder-Cycloaddition des 2-Siloxy-substituierten Methacrylats **110** (sieben Atome in der Kette) zu den 1,3- und 1,4-substituierten



Regioisomeren **111** und **112** im Verhältnis 3:7 zugunsten des 1,4-Isomers führt [Gl. (27)].^[53]

Diese Zusammenhänge ermöglichen es, die intrinsische Regiochemie der intermolekularen Diels-Alder-Reaktion umzukehren: *pericyclische Umpolung*. Kombiniert man sie



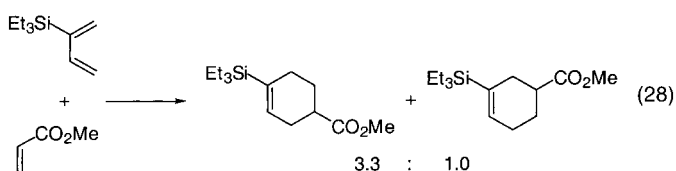
mit der Verwendung absplaltbarer Ketten, lassen sich Cyclohexenderivate mit Substitutionsmustern synthetisieren, die entgegengesetzt sind zu denen der bimolekularen Diels-Alder-Reaktion.^[53]

An der Synthese substituierter Cyclohexanone soll dieses Konzept erläutert werden. Die bimolekulare Cycloadditionsreaktion zwischen 2-Oxo-substituierten Dienen und Methacrylat führt überwiegend zum 1,4-Cycloaddukt (Schema 11 oben),^[47] dessen Hydrolyse ein Cyclohexanon mit 1,5-Orientierung der beiden Carbonylgruppen ergibt. Verknüpft man

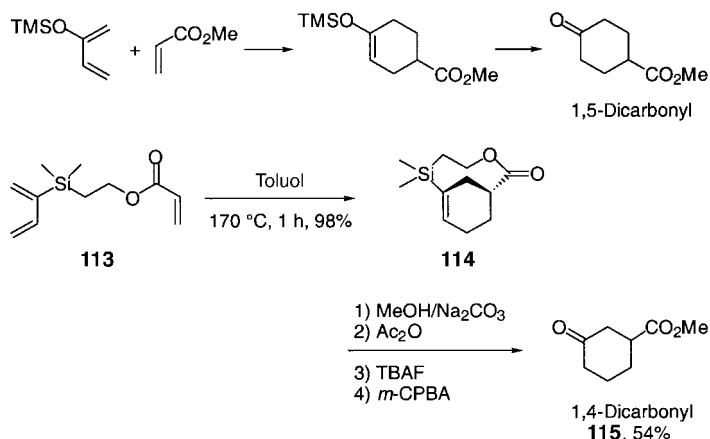
Im eben beschriebenen Beispiel diene Sili-cium als Sauerstoffersatz. Mit der Wahl von Silicium erhält man neben einer verringerten intrinsischen Tendenz zur 1,4-Regiochemie ein breiteres Spektrum von Kupplungsstrategien für die Vorstufen der Diels-Alder-Reaktion.

Bei der entsprechenden bimolekularen Reaktion von 2-Triethylsilyl-1,3-butadien mit Methacrylat entsteht eine Mischung der 1,4- und 1,3-Regioisomere im Verhältnis 3.3:1.0 [Gl. (28)].^[54]

Die bei diesen Untersuchungen festgestellten Reaktionsmuster ermöglichen eine Vorhersage der Regiochemie einer IMDA-Typ-2-Reaktion auf der Grundlage der Länge der verbindenden Kette und der Anordnung der aktivierenden Gruppen in den Reaktanten Dien und Dienophil. Darüber hinaus erlaubt das Konzept der pericyclischen Umpolung eine vollständige Revision der Syn-



thesestrategien, die Diels-Alder-Reaktionen für den Aufbau von Sechsringen nutzen. Für die Naturstoffsynthese wurden diese Strategien auf die Praxis zugeschnitten (Siehe Abschnitt 8).



Schema 11. Durch pericyclische Umpolung zu 3-Oxocyclohexancarbonsäuremethylester **115** (unten). Oben ist der Verlauf der normalen Diels-Alder-Reaktion gezeigt. TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid, *m*-CPBA = *meta*-Chlorperbenzoesäure.

die beiden Reaktanten zuvor reversibel, lässt sich die Cyclisierung vollständig in Richtung des 1,3-Regioisomers steuern, was an der Cycloaddition des Vinylsilans **113** exemplarisch dargestellt ist, bei der ausschließlich **114** entsteht. Eine oxidative Spaltung der verbindenden Kette ergibt den 3-Oxocyclohexancarbonsäuremethylester **115** mit einer 1,4-Orientierung der beiden Carbonylgruppen.

7.2. Stereochemische Steuerung

Die Stereoselektivität in der Diels-Alder-Reaktion wird auf sekundäre Orbitalwechselwirkungen zwischen Dien und Dienophil zurückgeführt, deren Größe typischerweise kleiner als einige kcal mol⁻¹ ist.^[55] Verständlicherweise ist die Steuerung der Stereochemie eine besondere Herausforderung. Intramolekulare DA-Typ-2-Reaktionen sind im Gegensatz zu den intramolekularen DA-Typ-1-Reaktionen [Gl. (1)] *vollständig stereoselektiv*. Die Cycloaddition vollzieht sich von einer Konformation aus, in der die verbindende Kette die *endo*-Stellung einnimmt, was zu einem „out“-verbrückten bicyclischen Addukt führt (Abbildung 6). Die Ursache dieser Bevorzugung lässt sich leicht anhand der beiden stereoisomeren Produkte verstehen, denn mit der verbindenden Kette in der *exo*-Stellung entsteht ein „in“-verbrücktes bicyclisches Addukt, das bei verbindenden Ketten kurzer oder mittlerer Länge ($n = 3 - 7$) energetisch erheblich ungünstiger ist als das „out“-Cycloaddukt. Die Übergangszustände, die zu diesen beiden stereoisomeren Produkten führen, spiegeln den relativen Spannungsunterschied der Cycloaddukte wider. Dies ist eine beträchtliche Energiedifferenz, die die Beiträge der sekundären Orbitalwechselwirkungen, die üblicherweise die Stereochemie bestimmen, bei weitem übertrifft. Folglich entstehen bei der Typ-2-Cycloaddition ausschließlich Produkte aus der *endo*-Stellung der verbindenden Kette heraus.

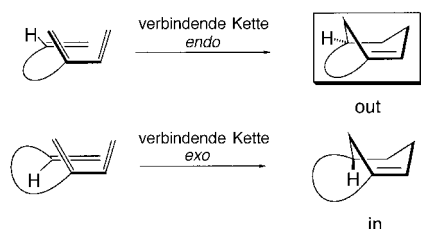
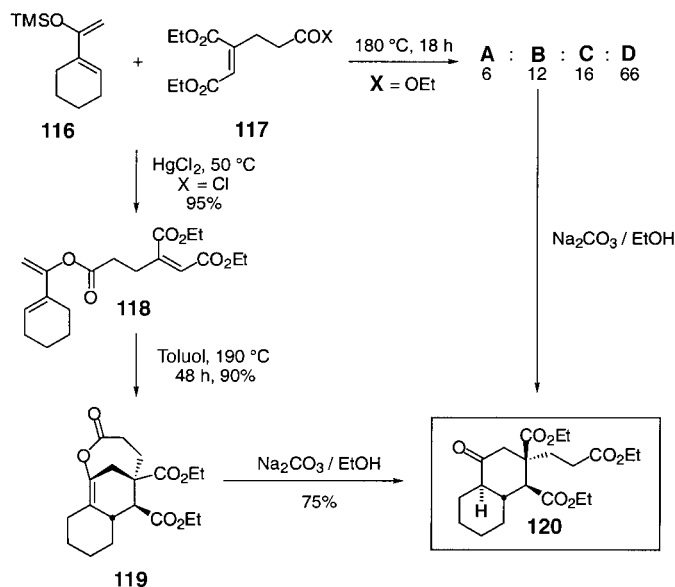


Abbildung 6. Stereoselektivität bei der IMDA-Typ-2-Reaktion.

Die Nützlichkeit dieser der IMDA-Typ-2-Reaktion eigenen stereochemischen Steuerung sei an der Reaktion von Schema 12 dargestellt.^[56] Bei der *bimolekularen* Cycloadditions-

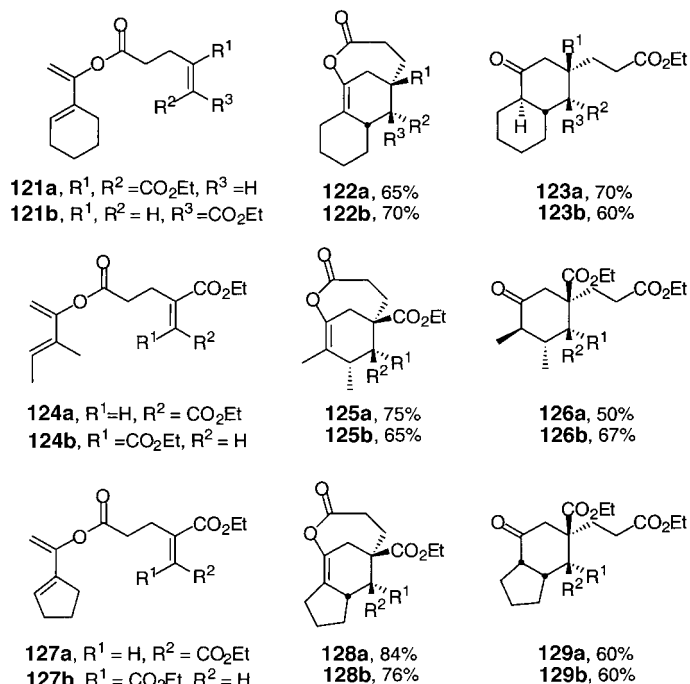


Schema 12. Beispiel für die Stereoselektivität bei der IMDA-Typ-2-Reaktion.

reaktion zwischen dem Dien-2-ol **116** und dem trisubstituierten Dienophil **117** bilden sich alle vier Regio- und Stereoisomere **A**, **B**, **C** und **D** (ohne Berücksichtigung der Enantiomere) im Verhältnis 6:12:16:66. Für die Synthese ist diese Reaktion also nutzlos. Wenn man die beiden Reaktanten **116** und **117** jedoch so verknüpft, dass daraus die Vorstufe **118** für eine DA-Typ-2-Reaktion entsteht, führt die Cycloaddition (190 °C, 48 h, Toluol) in 90 % Ausbeute zu **119**, einem Brückenkopf-Enollacton, als einzigem Cycloaddukt. Die Konfiguration der drei benachbarten asymmetrischen Zentren wurde zweifelsfrei in einer Röntgenkristallstrukturuntersuchung bestimmt. Danach verläuft die Reaktion mit *meta*-Regioselektivität und aus der *endo*-Stellung der verbindenden Kette heraus. Spaltung des Brückenkopf-Enollactons (Na_2CO_3 , MeOH) ergibt das 1-Decalon **120** mit einer unter den äquilibrierenden Bedingungen der Spaltung thermodynamisch kontrollierten Ringverknüpfung (*trans*-Decalon).^[57] Eines der Nebenprodukte der bimolekularen Cycloaddition, das Stereoisomer **B** (< 12 %), entspricht dem Produkt, das bei der IMDA-Typ-2-Reaktion ausschließlich entsteht.

Die Reaktionsfolge IMDA-Typ-2-Reaktion, Lactonspaltung und Epimerisierung ermöglicht, in vorhersagbarer Weise

die Konfiguration von vier benachbarten asymmetrischen Zentren relativ zueinander festzulegen und so ein regio- und stereochemisch einheitliches Produkt aus einer sonst nutzlosen Reaktion auszuwählen. Auf diesem Weg erhaltene Ringsysteme und Substitutionsmuster sind in Schema 13 aufgeführt.



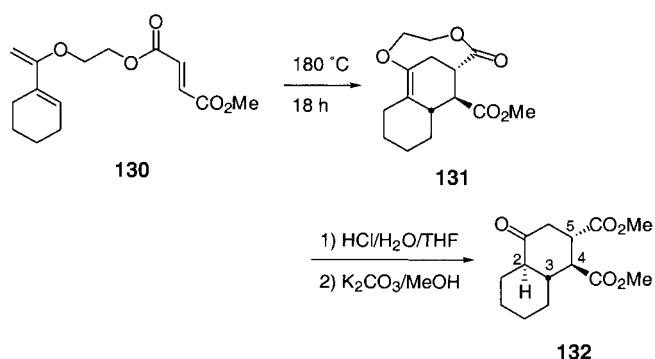
Schema 13. Produkte der Cycloadditionen von Enollactonen (links) vor (Mitte) und nach (rechts) Spaltung der Dien und Dienophil verbindenden Kette.

7.3. Absplittbare Ketten zwischen Dien und Dienophil: Möglichkeiten zur Steuerung der Regio- und Stereochemie

Die Verwendung absplittbarer Ketten in der IMDA-Typ-2-Reaktion ist eine Methode, um in einer sonst bimolekular verlaufenden Diels-Alder-Reaktion die Regio- und Stereoselektivität zu steuern.^[58–60] Bei dieser Strategie profitiert man von der 1,3-Regioselektivität, die der IMDA-Typ-2-Reaktion zu eigen ist, und erhält nach Abspaltung der verbindenden Kette Cyclohexenprodukte, die oft nur Nebenprodukte in der entsprechenden bimolekularen Diels-Alder-Reaktion sind. Die folgenden Abschnitte geben einen Überblick über die verschiedenen Arten von verbindenden Ketten, die man bisher eingesetzt hat, und beschreiben Diels-Alder-Reaktionen, deren Regio-, Stereo- und Enantioselektivität auf diese Art gesteuert wurde.

7.3.1. Vinylether und Silylacetale

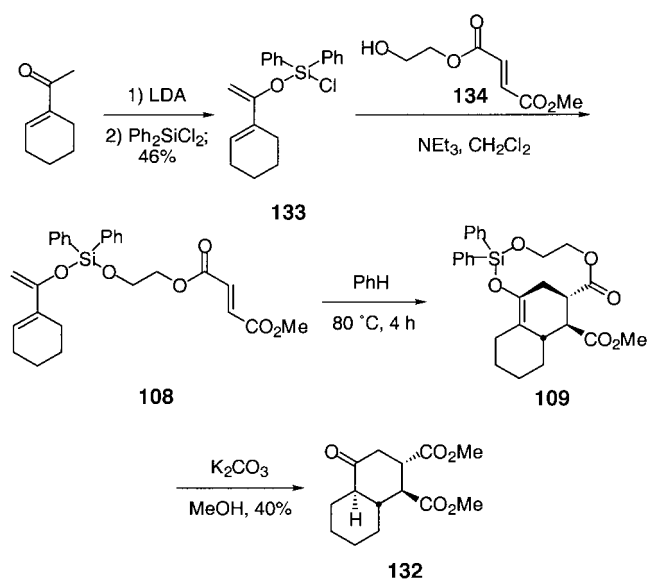
Eines der verhältnismäßig wenigen Beispiele für IMDA-Typ-2-Reaktionen von Verbindungen mit Vinylether-Linkern ist in Schema 14 gezeigt.^[52] Wenn man die Lösung des



Schema 14. Ein absplittbarer Vinylether-Linker bei der IMDA-Typ-2-Reaktion.

Vinylethers **130** erhitzt, erhält man das Cycloaddukt **131**. Mit der Cycloaddition ist die Konfiguration der Zentren 3, 4 und 5 relativ zueinander festgelegt. Hydrolyse und Veresterung bestimmen dann die relative Konfiguration an C2: Es entsteht das *trans*-Decalon **132**.

Eine geläufigere Methode ist der Einsatz von verbindenden Ketten, die Silicium enthalten. Zunächst nutzte man einen Silylacetal-Linker (Schema 15).^[52] Das Trien **108** erhielt man

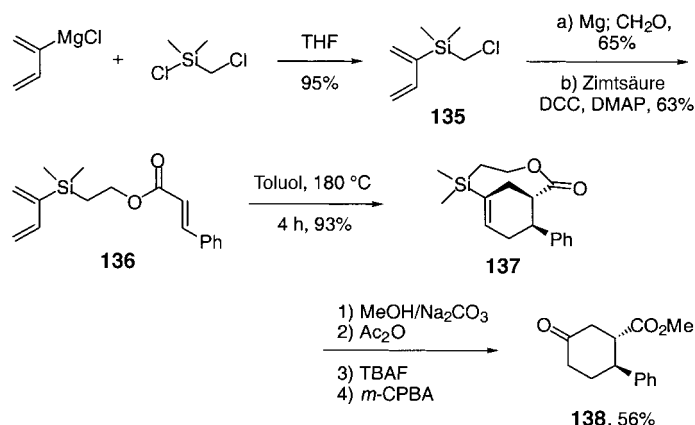


Schema 15. Einsatz eines Silylacetal-Linkers bei der IMDA-Typ-2-Reaktion. **109** wird ausgehend von **133** in 53 % Ausbeute erhalten. LDA = Lithiumdiisopropylamid.

ausgehend von Dichlordiphenylsilan und dem Enolat von 1-Acetylcyclohexen über den Chlorsilylenolether **133** und dessen Reaktion mit dem Alkohol **134**. Der Erfolg dieser Strategie beruht auf der unterschiedlichen Reaktivität der beiden Chloratome in Dichlordiphenylsilan, die die Synthese gemischter Silylacetale ermöglicht.^[61] Die Cyclisierung des Triens **108** in Benzol bei 80 °C ergab das Cycloaddukt **109**, dessen Struktur durch eine Röntgenstrukturanalyse am Einkristall gesichert ist. Methanolyse des Silylacetals **109** führte zum Decalon **132**. Die entsprechende bimolekulare Cycloaddition ergibt ein untrennbares Gemisch von Stereoisomeren.

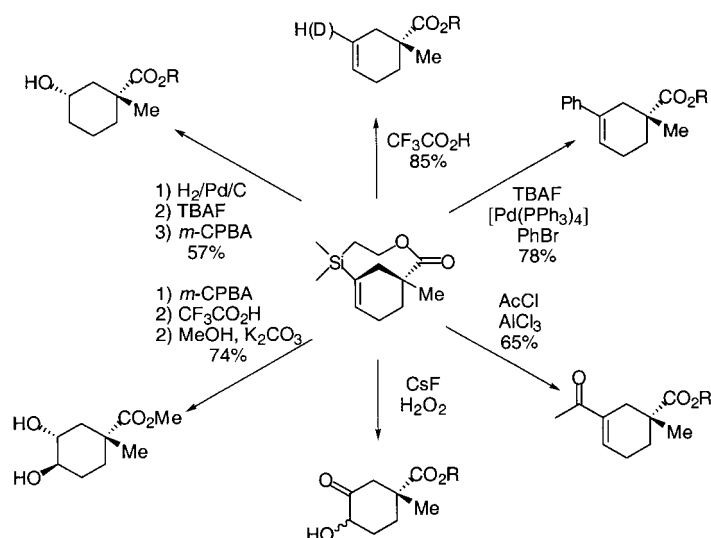
7.3.2. Vinylsilane

Vinylsilan-Linker wurden ebenfalls eingesetzt.^[53] Der Linker in Schema 16 wurde aus dem Grignard-Reagens von Chloropren und Chlor(chlormethyl)dimethylsilan hergestellt.



Schema 16. Synthese eines Cyclohexanons mit Hilfe eines Vinylsilan-Linkers. DCC = Dicyclohexylcarbodiimid, DMAP = Dimethylaminopyridin.

Das hierbei gebildete Dien **135** wurde durch Behandlung mit Magnesium und Formaldehyd homologisiert. Die Acylierung ergab die Diels-Alder-Vorstufe **136**. Deren Cycloaddition in Toluol bei 180 °C lieferte nach 4 h das Cycloaddukt **137** in 93 % Ausbeute und die oxidative Spaltung der verbindenden Kette an der C-Si-Bindung das Cyclohexanon **138** als einziges Regioisomer. Die bei der Cycloaddition entstehenden Brückenkopf-Vinylsilane lassen sich auf verschiedenste Weise unter Bildung substituierter Cyclohexanderivate spalten (Schema 17).^[62, 63]

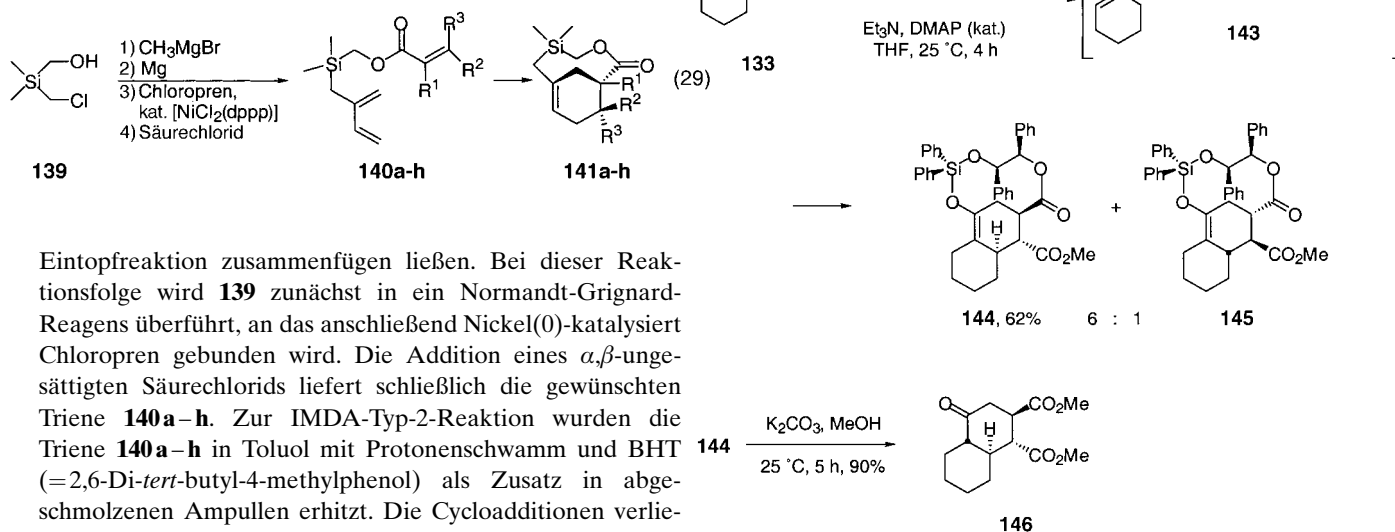


Schema 17. Möglichkeiten der Spaltung von Brückenkopf-Vinylsilanen.

7.3.3. Allylsilane

Mit Allylsilanen als Dien und Dienophil verbindenden Ketten bei der IMDA-Typ-2-Reaktion wurde ebenfalls gearbeitet.^[64] Die Diels-Alder-Vorstufen **140a–h** wurden aus (Chlormethyl)(hydroxymethyl)dimethylsilan **139** syntheti-

siert [Gl. (29)], einem Linker, mit dem sich Chloropren und eine Reihe von Dienophilen in mehreren Schritten in einer



Eintopfreaktion zusammenfügen ließen. Bei dieser Reaktionsfolge wird **139** zunächst in ein Normand-Grignard-Reagens überführt, an das anschließend Nickel(0)-katalysiert Chloropren gebunden wird. Die Addition eines α,β -ungesättigten Säurechlorids liefert schließlich die gewünschten Triene **140a–h**. Zur IMDA-Typ-2-Reaktion wurden die Triene **140a–h** in Toluol mit Protonenschwamm und BHT (=2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylphenol) als Zusatz in abgeschmolzenen Ampullen erhitzt. Die Cycloadditionen verliefen vollständig regio- und stereoselektiv (Tabelle 12).

Tabelle 12. Synthese von Allylsilanen als Diels-Alder-Vorstufen und deren Cycloaddition gemäß Gleichung (29).

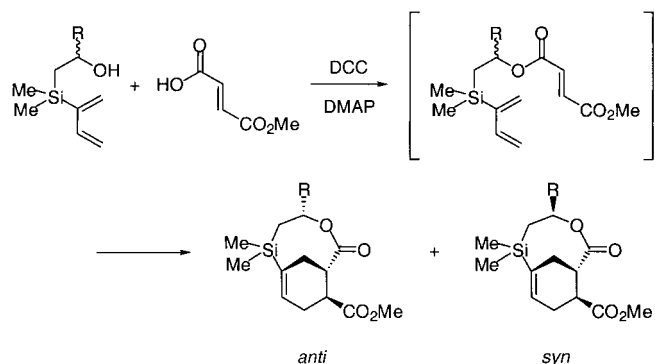
Verbindung	R ¹	R ²	R ³	Ausbeute an 140 [%]	Ausbeute an 141 [%]
a	H	H	H	92	80
b	CH ₃	H	H	82	90
c	H	CH ₃	H	95	94
d	CH ₃	CH ₃	H	90	77
e	H	Ph	H	89	96
f	CH ₃	Br	H	85	74
g	H	CO ₂ Me	H	71	75
h	CN	Ph	H	72	89

7.4. π -Seitenselektivität bei der IMDA-Typ-2-Reaktion

Mit dem Konzept der absplittbaren Kette ist es möglich, den Linker zwischen Dien und Dienophil aus mehreren Bausteinen zusammenzusetzen. Führt man ein asymmetrisches Segment in die Kette ein, kann man die π -Seitenselektivität in der Cycloaddition beeinflussen. Dies sei mit einer enantioselektiven Decalon-Synthese verdeutlicht (Schema 18).^[65] Dien und Dienophil wurden unter Verwendung des (+)-Hydrobenzoin **142** und des Silylenolethers **133** verknüpft. Die Cycloaddition von **143** führt zum Diastereomerenpaar **144** und **145** im Verhältnis 6:1. Reines **144** ließ sich chromatographisch in 62 % Ausbeute isolieren. Absolute und relative Konfiguration wurden durch Röntgenstrukturanalyse am Einkristall bestimmt. Abspaltung der Kette lieferte das *trans*-Decalon **146** in 90 % Ausbeute und mit >99,5 % *ee*. Da beide Enantiomere von Hydrobenzoin einfach erhältlich sind, ist auf diesem Weg auch das zu **146** enantiomere Decalon zugänglich.

Auch die Diastereoselektivität bei der Cycloaddition von Vinylsilanen wurde untersucht (Schema 19).^[62] Die Verknüpfung von substituierten Vinylsilanen mit Methylfumarat ergab

Schema 18. Enantioselektive Synthese eines Decalons über eine IMDA-Typ-2-Reaktion.



R	Bedingungen	Ausbeute [%]	anti/syn
H	60 °C, 18 h	89	—
Me	65 °C, 13 h	77	3.1 : 1
Ph	65 °C, 16 h	54	4.2 : 1
<i>i</i> Pr	60 °C, 14 h	75	4.8 : 1
<i>t</i> Bu	25 °C, 18 h	75	9.4 : 1

Schema 19. Diastereoselektive Synthese von Vinylsilanecycloaddukten.

Diels-Alder-Vorstufen, die bei der Cycloaddition *anti/syn*-Diastereomere lieferten. Mit dem Raumanspruch des Substituenten R in der Kette stieg die Diastereoselektivität an.

7.5. Stereoselektive Reaktionen an Bicyclo[*n*.3.1]-Ringsystemen

Da bicyclische Brückenkopf-Verbindungen konformativ eingeschränkt sind, lassen sich an ihnen stereoselektive Reaktionen ausführen. In den folgenden Abschnitten soll dies mit Umsetzungen verdeutlicht werden, bei denen funk-

tionelle Gruppen an die Brückenkopf-Doppelbindung addiert oder in die Ringe mittlerer Größe, die Teil der Bicyclo[*n*.3.1]alkene sind, eingeführt werden.

7.5.1. Additionen an die Brückenkopf-Doppelbindung

Die bei Brückenkopf-Doppelbindungen häufig vorliegenden Verzerrungen können zu einem drastischen Anstieg der chemischen Reaktivität führen.^[45, 46] Für das Folgende wichtiger ist jedoch, dass Additionen an diese Brückenkopf-Doppelbindungen *syn* verlaufen (Abbildung 7).^[2] Die Addi-

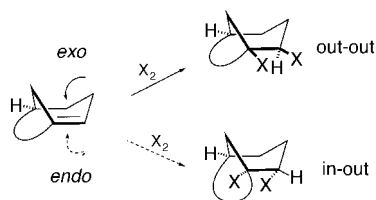
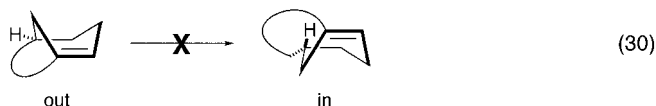
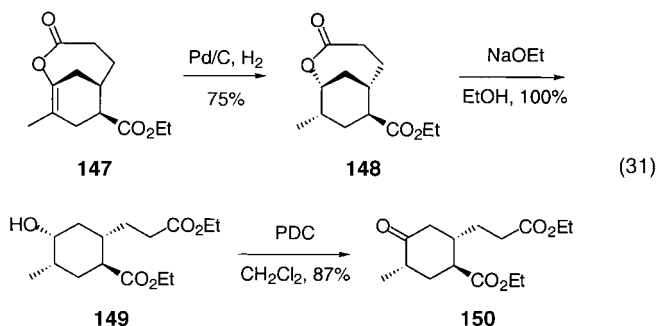


Abbildung 7. Stereochemie der Addition an Brückenkopf-Doppelbindungen.

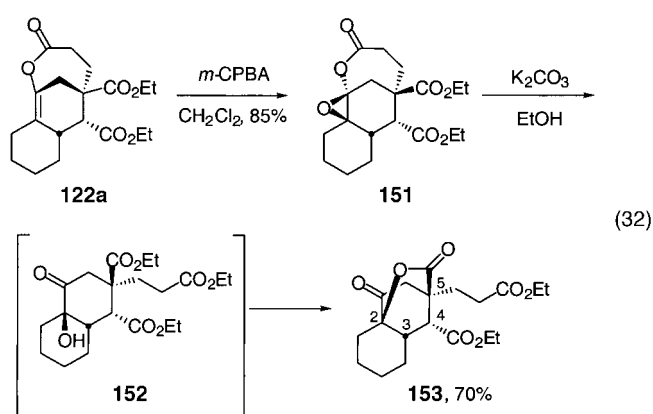
tion geschieht ausschließlich von der *exo*-Seite her und führt zum out-out-verbrückten Produkt und nicht von der *endo*-Seite, bei der das weniger stabile in-out-verbrückte Produkt entstehen würde. Die Umwandlung des out-Cycloaddukts in das in-Konformer ist bei kurzen Brücken energetisch nicht möglich, denn bei dieser homöomorphen Isomerisierung muss sich die Ein-Kohlenstoffatom-Brücke durch den mittleren Ring bewegen [Gl. (30)].^[66] Die Beständigkeit des out-Cycloaddukts macht somit nur die *exo*-Seite des Alkens Reagentien zugänglich.



Als Folge dieser Einschränkungen ermöglichen Reaktionen von Brückenkopf-Doppelbindungen einen stereokontrollierten Zugang zu funktionalisierten Sechseringen, wie die Reaktionen (31) und (32) exemplarisch belegen. Hydrierung



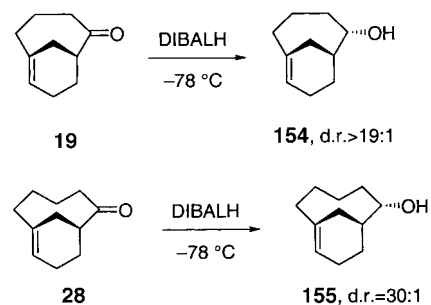
des Brückenkopf-Enollactons **147** und anschließende Lactonspaltung liefern das iserenreine Cyclohexan **149**,^[67] das zum Cyclohexanon **150** oxidiert werden kann. Wird da-



gegen auf die Reduktion/Reoxidation verzichtet, d.h. **147** direkt gespalten (NaOEt, EtOH), entsteht eine Mischung aus **150** und seinem C-2-Epimer im Verhältnis 15:85. In der Umsetzung (32) wird das Brückenkopf-Alken **122a** zunächst in das Epoxy-Brückenkopf-Lacton **151** überführt.^[56] Die anschließende Lactonspaltung löst zugleich den Bruch der Epoxid-C-O-Bindung aus, sodass das *cis*-Hydroxydecalonde-derivat **152** entsteht, das unter den Reaktionsbedingungen zum tricyclischen Keton **153** lactonisiert. Die Konfiguration von C-3, -4 und -5 wird im Cycloadditionsschritt, die von C-2 bei der Epoxidierung der Brückenkopf-Doppelbindung festgelegt.

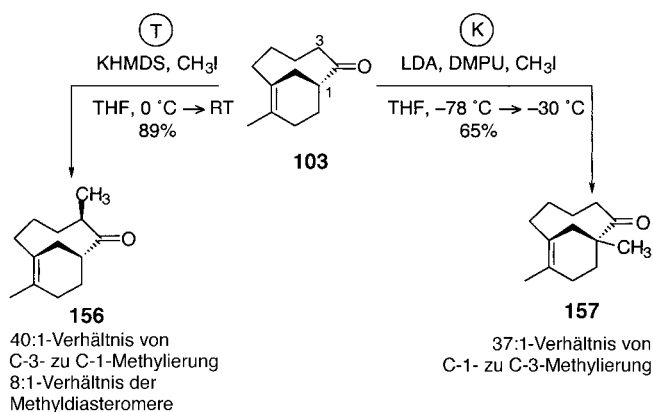
7.5.2. Funktionalisierung des Bicyclo[*n*.3.1]-Ringsystems

Bicyclische Systeme, die eine Brücke aufweisen, haben oft wohl definierte Minima auf der Konformerhyperfläche. Als Folge davon lassen sich an dem Ring mittlerer Größe, der Teil des Bicyclo[*n*.3.1]-Gerüsts ist, stereoselektive Reaktionen ausführen. Im Allgemeinen addieren sich Reagentien an diesen Ring von der *exo*-Seite, was sich oft nur schwer erreichen lässt, wenn der Ring mittlerer Größe monocyclisch vorliegt.^[68] Die Reduktion der Ketone **19** und **28** verdeutlicht das Prinzip (Schema 20).^[50] Die Reduktion mit DIBALH bei tiefen Temperaturen ergibt die Alkohole **154** bzw. **155** mit hoher Diastereoselektivität.



Schema 20. Stereoselektive Reduktion von Bicyclo[*n*.3.1]-Ketonen zu Alkoholen. DIBALH = Diisobutylaluminiumhydrid.

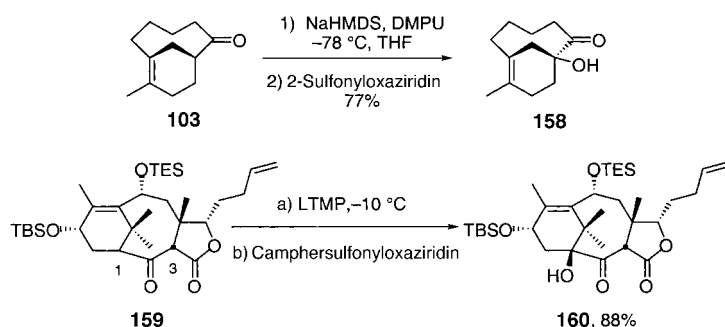
Ein interessantes Beispiel für die Steuerung durch eine Brückenkopf-Doppelbindung ist die Alkylierung des Ketons **103** (Schema 21).^[69] Anders als bei aliphatischen Ketonen



Schema 21. Kinetisch (K) versus thermodynamisch (T) gesteuerte Alkylierung des Ketons **103**. KHMDS = Kaliumsalz von Hexamethyldisilazan, DMPU = 1,3-Dimethylhexahydro-2-pyrimidinon.

ergibt die kinetisch kontrollierte Deprotonierung des Bicyclo[5.3.1]undecenons **103** das höher substituierte Brückenkopf-Enolat, während bei thermodynamischer Kontrolle das niedriger substituierte Enolat entsteht. Diese ungewöhnliche Selektivität lässt sich verstehen, wenn man sowohl die Spannung als auch stereoelektronische Faktoren berücksichtigt. Die C-H-Bindung von C-1 liegt in der gleichen Ebene wie das Carbonyl- π -System, während die an C-3 das Carbonyl- π -System in zwei Teile schneiden. Darum ist unter kinetischer Kontrolle die Deprotonierung an C-1 schneller, was die bevorzugte Alkylierung am Brückenkopf-C-Atom zur Folge hat (>37:1). Im Gegensatz dazu ist bei thermodynamischer Kontrolle das Enolat mit der geringeren Spannungsenergie (Doppelbindung zwischen C-2 und C-3) bevorzugt. Daher führt nun die Methylierung ausschließlich (>40:1) zur C-3-Alkylierung mit einem Diastereomerenverhältnis von 8:1. Das Haupt-Diastereomer entsteht aus der *exo*-Addition der Methylgruppe.

Das Bicyclo[5.3.1]undecen-Ringsystem ist eine der wichtigsten Substrukturen der Taxan-Naturstoffe. Die Enolisierung/Hydroxylierung am Brückenkopf des einfachen Bicyclo[5.3.1]-Ketons **103** zu **158** gelang (Schema 22)^[69] ebenso

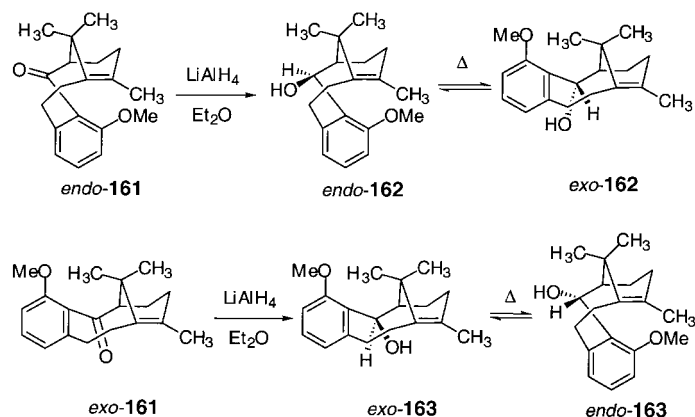


Schema 22. Hydroxylierungen am Brückenkopf des Bicyclo[5.3.1]undecen-Ringgerüsts. TES = Triethylsilyl, TBS = Tributylsilyl, LTMP = Lithiumtetramethylpiperidid.

wie die Funktionalisierung von **159** zu **160** in der Taxol-Synthese von Holton et al.^[70] **159** wird am Brückenkopf deprotoniert, obwohl man erwartet, dass das Proton an C-3 saurer ist. Auch von anderen wurde diese Umwandlung

genutzt, um die C-1-Hydroxygruppe in Taxan-Zwischenstufen einzuführen.^[71–73]

Weitere Beispiele für stereoselektive Reaktionen an dem Ring mittlerer Größe in Bicyclen findet man in der Chemie einer Familie atropisomerer C-aromatischer Taxanderivate. Die IMDA-Typ-2-Reaktion führte zu trennbaren diastereomeren Atropisomeren des Tricyclo[9.3.1.0^{3,8}]pentadecan-Ringsystems.^[74, 75] An diesen konformativ fixierten Derivaten konnte die Auswirkung der Konformation auf die Stereochemie der Reaktion untersucht werden (Schema 23). *endo*-**161**

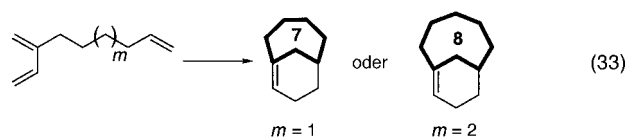


Schema 23. Selektive Hydridreduktion der Atropisomere *endo*-**161** und *exo*-**161**.

und *exo*-**161** wurden mit Lithiumaluminiumhydrid selektiv zu den Alkoholen *endo*-**162** bzw. *exo*-**163** reduziert. Diese bei kinetischer Kontrolle erhaltenen Reduktionsprodukte konnte man thermisch äquilibrieren, sodass danach im Gleichgewicht auch die anderen Atropisomere, *exo*-**162** bzw. *endo*-**163**, vorlagen.

7.6. Synthese von Ringen mittlerer Größe

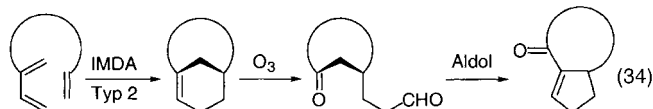
Die mit dem größten Erfolg gekrönten IMDA-Typ-2-Reaktionen sind die, bei denen die Kette zwischen Dien und Dienophil aus vier oder fünf Atomen besteht [Gl. (33)].



Dabei entstehen Cycloaddukte mit in das bicyclische Gerüst eingebetteten Sieben- bzw. Achtringen. Das heißt, die Ringe mittlerer Größe entstehen bei diesem Verfahren in einem Schritt aus acyclischen Vorstufen. An den sterisch eingegengten Ringen lassen sich stereoselektive Reaktionen ausführen, und durch oxidative Spaltung des Brückenkopf-Alkens werden die Ringe für weitere chemische Modifikationen frei. Eine alternative Strategie zur Synthese von Ringen mittlerer Größe beruht auf der Addition an die Brückenkopf-Doppelbindung und der nachfolgenden Ringerweiterung. Beispiele für beide Vorgehensweisen sind in den folgenden Abschnitten beschrieben.

7.6.1. Umwandlung einer verbrückten in eine kondensierte Ringverbindung

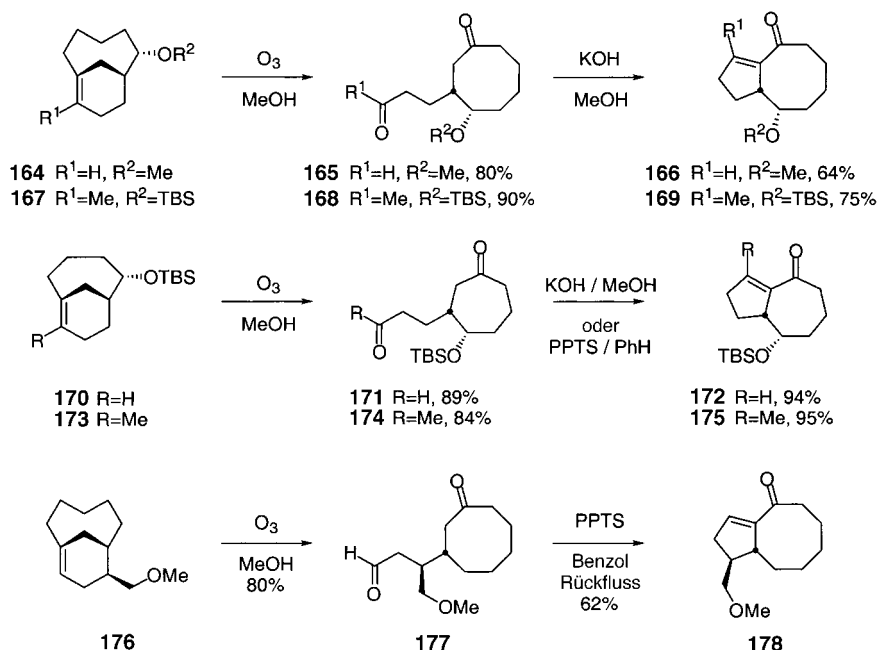
Oxidative Spaltung des Brückenkopf-Alkens setzt den Ring mittlerer Größe (sieben oder acht Ringatome) frei. Die dabei entstehende 1,6-Dicarbonylverbindung kann über eine Aldol-Cyclisierung in eine kondensierte Ringverbindung mit fünf und sieben bzw. mit fünf und acht Ringatomen umgewandelt werden [Gl. (34)]. Die Gesamtreaktion wurde als Umwandlung einer verbrückten in eine kondensierte Ringverbindung bezeichnet.



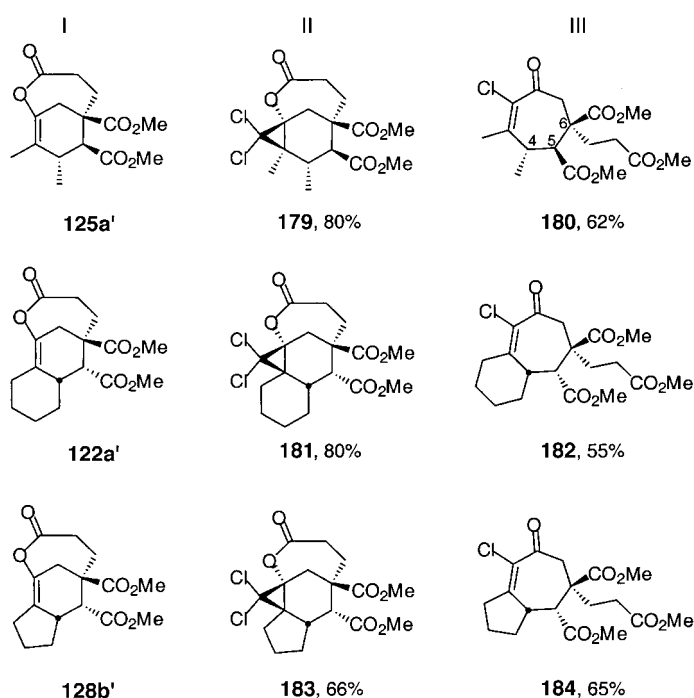
Die Reaktionen in Schema 24 verdeutlichen dieses Konzept.^[50, 76, 77] Die sich an die Cycloaddition anschließende Ozonolyse der Brückenkopf-Doppelbindungen führt in hohen Ausbeuten zur Freisetzung von cyclischen Dicarbonylverbindungen mittlerer Ringgröße, die bei der Kondensation (unter basischen oder sauren Bedingungen) anellierte Cycloheptan- oder Cyclooctanringverbindungen bilden. Diese Methode wurde bei mehreren Naturstoffsynthesen genutzt (siehe Abschnitt 8).

7.6.2. Ringerweiterung von Brückenkopf-Alkenen

Eine alternative Strategie zur Synthese von Ringen mittlerer Größe durch Addition und Ringerweiterung wurde für die stereospezifische Synthese substituierter siebengliedriger Ringe entwickelt (Schema 25).^[78] Die *exo*-Addition von



Schema 24. Beispiele für die Überführung einer verbrückten in eine kondensierte Ringverbindung. PPTS = Pyridinium-*para*-toluolsulfonat.



Schema 25. Ringerweiterung bei Brückenkopf-Enollactonen (I) zu Cycloheptenonen (III) über Cyclopropan-Zwischenprodukte (II).

Dichlorcarben (PhHgCBrCl₂, Benzol, Rückfluss) an die Brückenkopf-Enollactone **125a'**, **122a'** und **128b'** führt zu den Brückenkopf-Dichlorcyclopropanen **179**, **181** bzw. **183**. Das Lacton wird unter basischen Bedingungen (MeOH, Na₂CO₃) gespalten. In der dabei auftretenden Zwischenstufe, einem Dichlorcyclopropanol, wird die innere C-C-Bindung gespalten und damit verbunden ein Chlorid-Ion freigesetzt, was die Cycloheptenone **180**, **182** bzw. **184** liefert. Diese Spaltung der inneren C-C-Bindung eröffnet einen stereoselektiven Weg zu siebengliedrigen Chlorketonen. Die Konfiguration der Stereozentren 4, 5 und 6 relativ zueinander wird im Cycloadditionsschritt festgelegt.

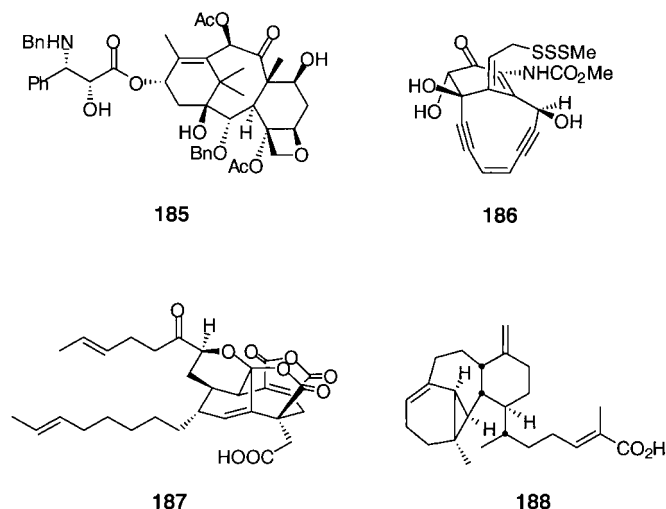
8. Anwendungen in der Naturstoffsynthese

Die einstufige Synthese eines bicyclischen Gerüsts aus einer acyclischen Vorstufe ist ein Syntheseweg von großem Potential. Die direkte Anwendung dieser Reaktion als Schlüsselschritt in der Synthese natürlich vorkommender bicyclischer Verbindungen ist ein Beweis für ihren praktischen Nutzen. Die IMDA-Typ-2-Reaktion wurde nicht nur direkt zum Aufbau natürlich vorkommender bicyclischer verbrückter Systeme genutzt, sondern auch zur Regio- und Stereokontrolle bei der Synthese einer Reihe von Naturstoffen (z.B. Adrenosteron, ein

Plocamium-Monoterpen und Ledol). Beispiele für beide Anwendungen werden in den folgenden Abschnitten beschrieben.

8.1. Direkte Anwendungen

Eine ganze Anzahl biologisch wichtiger Naturstoffe enthält bicyclische verbrückte Einheiten, darunter die zu Taxol **185**,^[79] dem Esperamicin-A₁-Aglycon **186**,^[80] (–)-CP-263,114 **187**^[81] und der Cerorubensäure III **188**^[82] gehörenden Naturstoff-Familien (Schema 26). Bei der Synthese enger Analoga



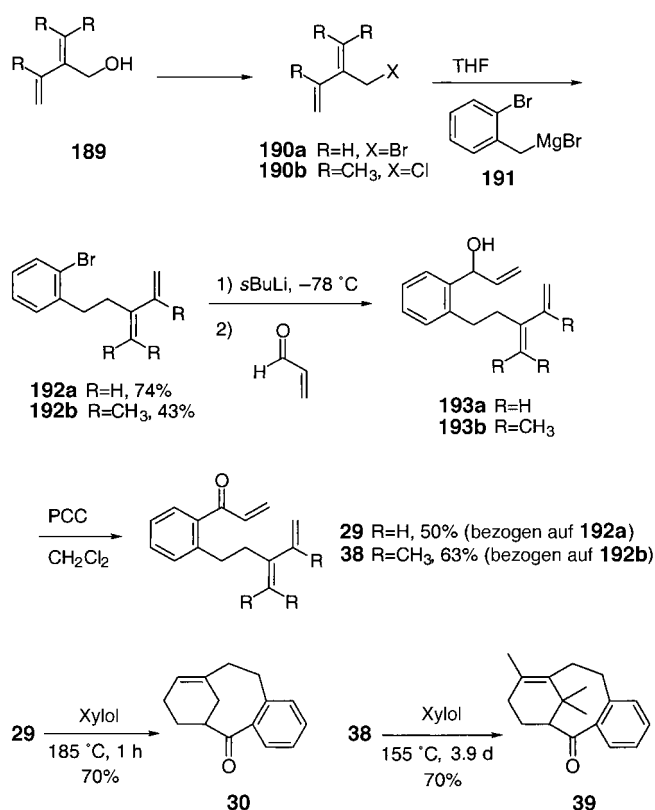
Schema 26. Repräsentative komplexe Naturstoffe mit Brückenkopf-Doppelbindungen.

von **185** und **186**^[83] und bei den Totalsynthesen von **187**^[84] wurde die IMDA-Typ-2-Reaktion als Schlüsselschritt zum Aufbau des bicyclischen Gerüsts eingesetzt.

8.1.1. Taxane

Taxol, der bekannteste Naturstoff aus der Gruppe der Taxane, wurde 1992 zur Behandlung von Eierstockkrebs zugelassen.^[79, 85] Schon bevor man das Problem seiner begrenzten Verfügbarkeit anging, gab es große Anstrengungen zu seiner Totalsynthese.^[79] Eingebettet in das komplexe Gerüst dieser Verbindung ist ein Tricyclo[9.3.1.0^{3,8}]pentadecen-Ring mit elf Stereozentren und einer ganzen Anzahl verschiedenartig geschützter Sauerstoff-Substituenten.

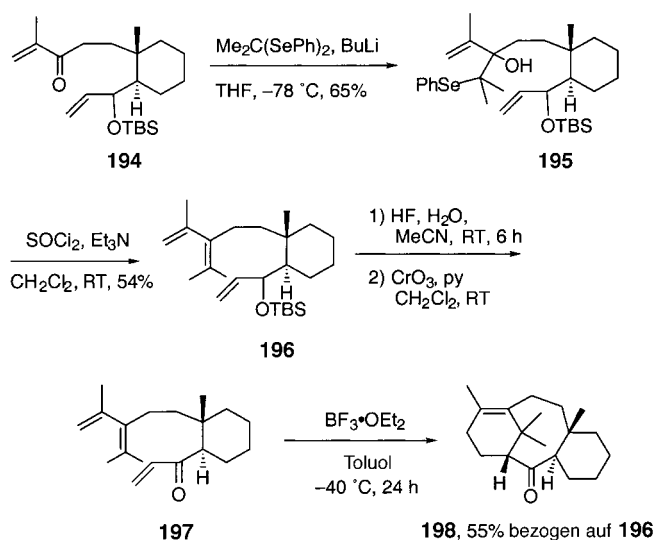
Die IMDA-Typ-2-Reaktion wurde bei einem der ersten Versuche auf dem Weg zu einer Taxol-Synthese, nämlich bei der Synthese eines C-aromatischen Taxangerüsts, eingesetzt.^[38] Die Synthese der Vorstufen **29** und **38** der Cycloaddition begann mit der Reaktion der aus **189** erhaltenen Butadienderivate **190a** bzw. **190b** mit dem Grignard-Reagens **191**, das direkt aus dem Dibromid zugänglich war, zu **192a** bzw. **192b** (Schema 27). Anschließend wurde in zwei Stufen die Dienophilgruppierung von **29** bzw. **38** eingeführt: 1) Metallierung und Addition von Acrolein (\rightarrow **193**), 2) Oxidation. Die Diels-Alder-Vorstufe **29** ergab bei der thermischen IMDA-Typ-2-Reaktion den Tricyclus **30**. Besondere Sorgen



Schema 27. Unsere Synthese der C-aromatischen Taxangerüste **30** und **39**.^[38]

bereitete auf diesem Weg zum Taxan-Ringsystem der Einsatz eines methylierten Diens. Doch mit der erfolgreichen Cycloaddition von **38** zum vollständig methylierten A-Ring des Taxanderivats **39** verfliegen sie.

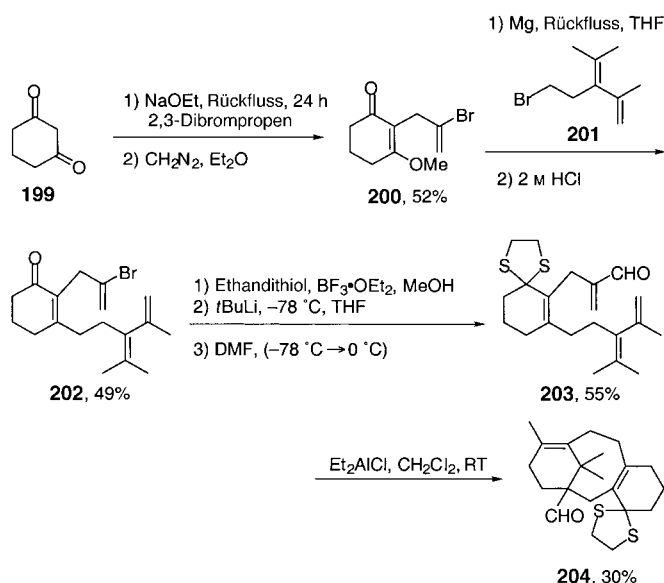
Jenkins und Bonnert konnten das Taxangerüst mit der Methylgruppe an C-19 und der natürlichen Konfiguration an C-1 und C-8 in einem verbrückt-kondensierten Taxan-Tricyclus mit einem gesättigten C-Ring aufbauen (Schema 28).^[86] Sie wählten für die Synthese des Triens **197** einen alternativen Weg zum 2-substituierten Dienteil. Mit Hilfe des Selenid-



Schema 28. Synthese des Taxangerüsts **198** nach Jenkins und Bonnert.

Reagens $\text{LiCMe}_2\text{SePh}$ wurden ausgehend vom Enon **194** über das β -Hydroselenid **195** durch Eliminierung mit Hilfe von Thionylchlorid die geminalen Methylgruppen an C-17 und C-18 (Taxan-Zählung) der Diengruppierung eingeführt. Entschützung und Oxidation des Triens **196** lieferte das Enon **197**. Bei der Behandlung von **197** mit einem Lewis-Säure-Katalysator entstand in einer IMDA-Reaktion das Taxanderivat **198**.

Bei einem ähnlichen Ansatz zur Synthese eines Analogons mit ungesättigtem C-Ring verwendeten wir ein intern aktiviertes Dienophil (Schema 29).^[87] Die Vorstufe **203** der

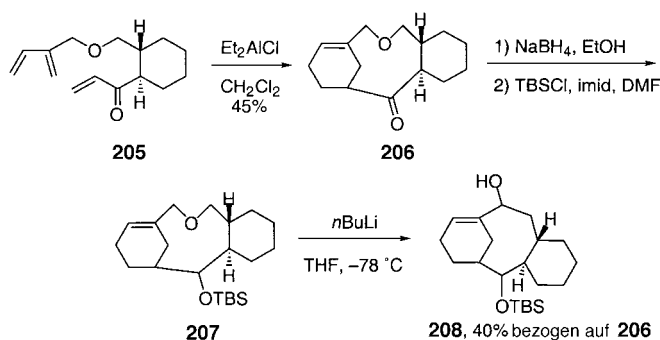


Schema 29. Unsere Synthese eines Taxangerüsts mit gesättigtem C-Ring (**204**).

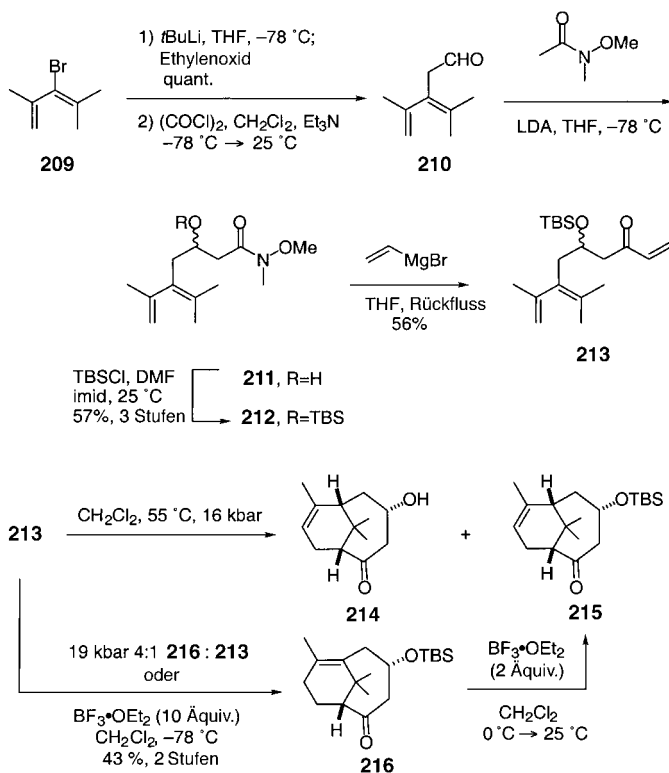
Cycloaddition wurde aus dem 1,3-Cyclohexadion **199** hergestellt. Dazu wurde dieses mit 2,3-Dibrompropen alkyliert und anschließend in den vinylgen Ester **200** umgewandelt. Bei dessen Umsetzung mit dem Grignard-Reagens des Diens **201** und anschließender Hydrolyse entstand das Vinylbromid **202**. Schützen der Carbonylgruppe und Formylieren der Vinylbromidgruppierung lieferte **203**, das durch Lewis-Säure-katalysierte Cyclisierung zum Dithianderivat **204** von Taxan reagierte. Die latent α,β -ungesättigte Gruppierung wurde in den C-Ring eingebaut, um später die Methylgruppe an C-18 einführen zu können.

Yadav und Ravishankar nutzten eine Kombination aus IMDA-Typ-2-Reaktion und Wittig-Umlagerung zum Aufbau des Taxangerüsts (Schema 30).^[88] Die Lewis-Säure-katalysierte Cycloaddition des Enons **205** ergab das tricyclische Addukt **206**. Reduktion der Carbonylgruppe und Schützen des Alkohols führte zum Silylether **207**. Dessen Wittig-Umlagerung lieferte das Taxangerüst **208**.

Bei der Entwicklung einer Zugangs zu Taxinin durch intramolekulare Diels-Alder-Ringexpansion konnten Phillips und Abell unter Hochdruck ein Bicyclo[4.2.1]-Ringsystem aufbauen (Schema 31).^[89] Die Synthese der Vorstufe **213** für die Cycloaddition startete mit der Überführung des Bromids



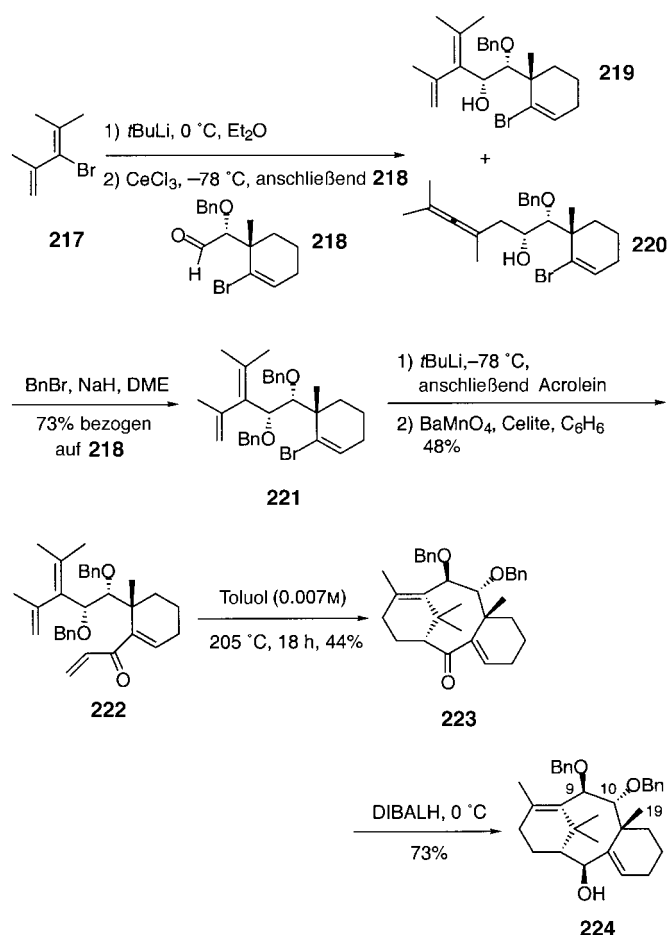
Schema 30. Synthese des Taxangerüsts **208** nach Yadav und Ravishankar. imid=Imidazol.



Schema 31. Die Hochdruck-IMDA-Typ-2-Reaktionen von Phillips und Abell.

209 in die Vinyllithiumverbindung; an diese wurde Ethylenoxid zum Alkohol addiert, der unter Swern-Bedingungen zum Aldehyd **210** oxidiert wurde. In diesen wurde durch Aldol-Addition die Weinreb-Amideinheit eingeführt (\rightarrow **211**). Schützen des Alkohols (\rightarrow **212**) und Grignard-Addition lieferten das Enon **213**, das bei hohem Druck (16 kbar) unter Doppelbindungsisomerisierung zu den Cycloaddukten **214** und **215** reagierte. Noch höherer Druck (19 kbar) ergab das Brückenkopf-Alken **216** und das Enon **213** im Verhältnis 4:1. Auch durch Behandlung mit $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ im Überschuss konnte das Enon **213** in das IMDA-Typ-2-Produkt **216** überführt werden. **216** wiederum ließ sich weiter zu **215** umsetzen.

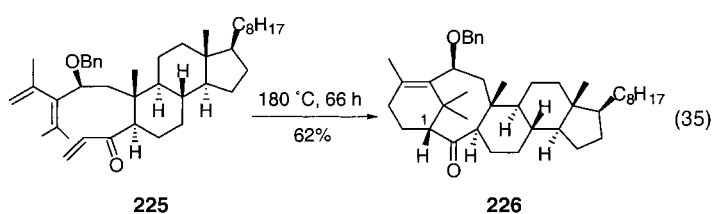
Versuche zum Einbau von funktionellen Gruppen an C-9 und C-10 sowie der essentiellen C-19-Methylgruppe wurden von mehreren Gruppen unternommen. Ein Beispiel hierfür ist die thermisch induzierte IMDA-Typ-2-Reaktion des Dienons **222** (Schema 32).^[90] Die Synthese von **222** ging aus vom



Schema 32. Unsere Synthese des funktionalisierten Taxangerüsts **224**. DME = Dimethoxyethan, Bn = Benzyl.

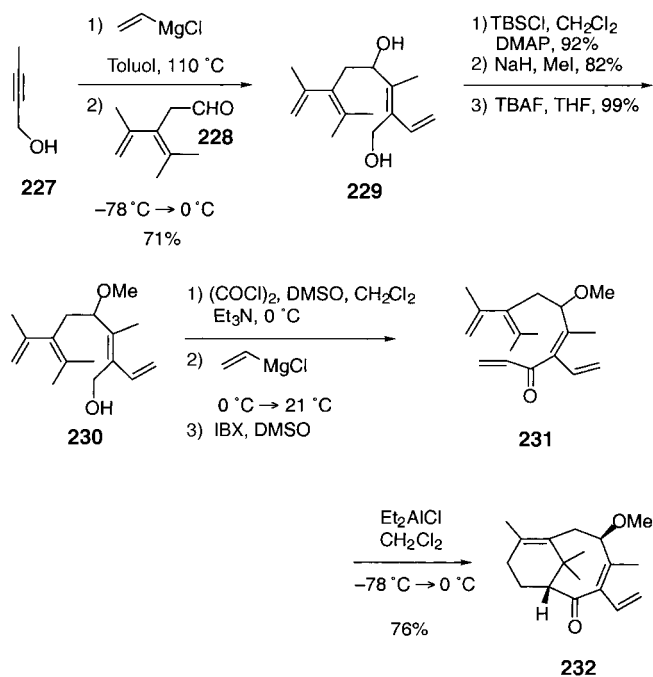
Aldehyd **218**, der mit dem sich aus dem Bromdien **217** ableitenden Cer-Reagens behandelt wurde, wobei eine 4:1-Mischung aus dem Dienalkohol **219** und dem Allenylalkohol **220** entstand. Deren Benzilylierung führte zum Bisbenzylether **221**. Metall-Halogen-Austausch und Behandlung mit Acrolein gaben eine Mischung sekundärer Alkohole, die dann zum Enon **222** oxidiert wurde. Dessen thermisch induzierte Cyclisierung führte zum tricyclischen Cycloaddukt **223**. Dieses wurde zum Alkohol **224** reduziert, der röntgenstrukturanalytisch charakterisiert wurde. Danach war bei der Cycloaddition das C-1-*epi*-Taxinin **223** entstanden. Die Umkehrung der π -Seitenselektivität wurde dem ungesättigten Charakter an C-3 und C-4 der Diels-Alder-Vorstufe **222** zugeschrieben. Wenn auch die Cycloaddition somit die falsche relative Konfiguration an C-1 ergab, so entstand doch das richtige Taxusin-Oxygenierungsmuster an C-9 und C-10.

Zur Aufklärung des Einflusses, den Substituenten an C-9 und C-10 auf die π -Seitenselektivität der Diels-Alder-Reaktion haben, setzten Park et al. mit Erfolg ein Steroidgerüst für die IMDA-Typ-2-Cycloaddition ein^[91] und erhielten so ein Baccatin-III-Steroidhybrid [Gl. (35)]: In einer thermisch induzierten Cyclisierung entsteht mit einem Umsatz von 83 % aus **225** das Keton **226** mit der natürlichen (C-1- β)-Konfiguration. Bei diesen Reaktionsbedingungen konkurriert die Eliminierung des Allylalkohols an C-10 mit der Cycloaddition.



Vor kurzem gelang uns die Synthese von **76**, einer späten Zwischenstufe auf dem Weg zu Taxusin, über eine IMDA-Typ-2-Reaktion (siehe Schema 7).^[32] In diesem Cycloaddukt sind nicht nur alle Methylgruppen des Taxangerüsts vorhanden, sondern es stimmen auch die relativen Konfigurationen von C-1, C-3, C-8, C-9 und C-10 mit denen des Naturstoffs überein.

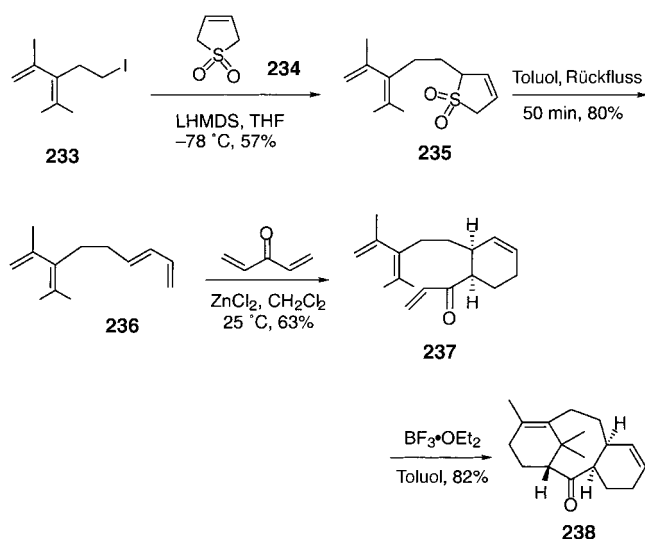
Fallis et al. gelang der Aufbau der AB-Ringe des Taxansystems mit einer IMDA-Typ-2-Reaktion als Schlüsselschritt (Schema 33).^[92] Zunächst wurde Vinylmagnesiumchlorid an



Schema 33. Synthese des Taxan-Bicyclus **232** nach Fallis et al. IBX = 1-Hydroxy-1,2-benziodoxol-3(1H)-on-1-oxid (oder *o*-Iodoxybenzoesäure).

2-Butinol **227** addiert. Umsetzung mit dem Aldehyd **228** lieferte das Tetraendiol **229**. In drei Stufen wurde die sekundäre Hydroxygruppe als Methylether geschützt (\rightarrow **230**). Die nächsten Schritte waren eine Swern-Oxidation, eine Vinyl-Grignard-Addition und eine Oxidation (\rightarrow **231**). Die Lewis-Säure-katalysierte IMDA-Typ-2-Reaktion von **231** liefert schließlich das Taxangerüst **232** als einziges Diastereomer. Als Ursache der Diastereoselektivität dürfte die Chelatierung der Lewis-Säure während der Cycloaddition durch das Methylether- und das Carbonyl-Sauerstoffatom zu sehen sein.

Winkler erarbeitete einen Tandem-Diels-Alder-Zugang zum Taxangerüst (Schema 34).^[93, 94] Dabei wurde das Monoanion des Sulfons **234** mit dem Iodid **233** zum Sulfon **235**



Schema 34. Synthese des Taxangerüsts **238** nach Winkler et al.

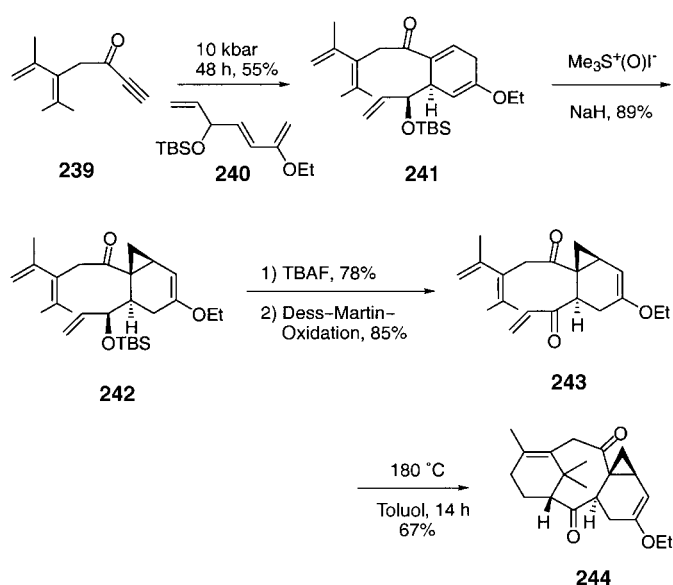
umgesetzt. Die Abspaltung von SO₂ aus **235** (vgl. Abschnitt 3.2.1) führte zur Bildung des Tetraens **236**. Die Wahl der Lewis-Säure war für die richtige Reihenfolge der Diels-Alder-Reaktionen (**236**→**238**) wichtig. Der C-Ring entstand in einer ZnCl₂-katalysierten intermolekularen Diels-Alder-Reaktion; daran schloss sich die Bildung des A-Rings in Gegenwart von BF₃·OEt₂ an. Auch wenn bei dieser Umsetzung ein nur wenig substituiertes Gerüst erhalten wurde, eröffnete diese Vorgehensweise doch einen schnellen Zugang zum tricyclischen Taxangerüst. Die Synthese nutzt die unterschiedliche Reaktivität der beiden Dieneinheiten im Tetraen **236** geschickt für die schrittweise Ausführung der Cycloadditionen. Interessanterweise katalysiert keine der beiden Lewis-Säuren beide Diels-Alder-Reaktionen in einer Eintopfreaktion.

Mit Hilfe einer Variante der Tandem-Diels-Alder-Reaktion konnte Winkler auch das Cyclopropyltaxanderivat **244** synthetisieren (Schema 35).^[95] Dazu wurde zunächst durch Cycloaddition das Alkin **239** und das Trien **240** in das oxosubstituierte 1,4-Cyclohexadien **241** überführt. Bei dessen Cyclopropanierung entstand unter gleichzeitiger Δ^{4,5}-Wanderung der Doppelbindung der Bicyclus **242**. Desilylierung und Oxidation lieferten die Vorstufe **243** für die IMDA-Reaktion, die thermisch ausgeführt den Tetracyclus **244** ergab.

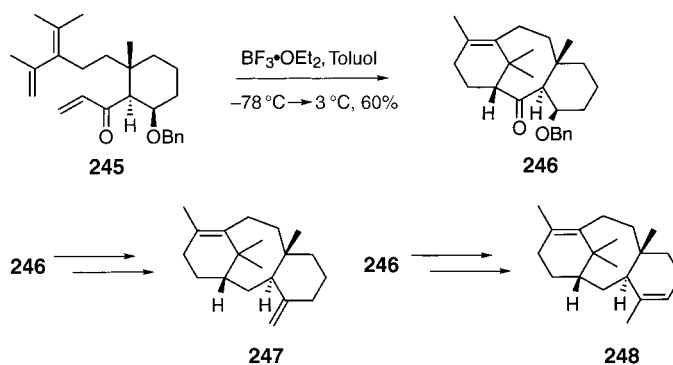
Die IMDA-Typ-2-Reaktion wurde auch zum Aufbau verwandter Verbindungen der Taxoid-Familie eingesetzt. So beschreiben Williams und Rubenstein die Synthese von Taxa-4(20),11-dien **247** und Taxa-4,11-dien **248** (Schema 36), beides vermutlich Zwischenstufen in der Biosynthese von Taxol.^[96] Bei der Lewis-Säure-katalysierten IMDA-Typ-2-Cyclisierung entstand der Tricyclus **246**, der sich in die beiden Diene **247** und **248** überführen ließ.

8.1.2. Esperamicin

Das Esperamicin/Calicheamicin-Gerüst enthält eine Bicyclo[7.3.1]tridecanon-Einheit (**186** in Schema 26). Allen Esper-



Schema 35. Synthese des Cyclopropyltaxanderivats **244** nach Winkler et al.

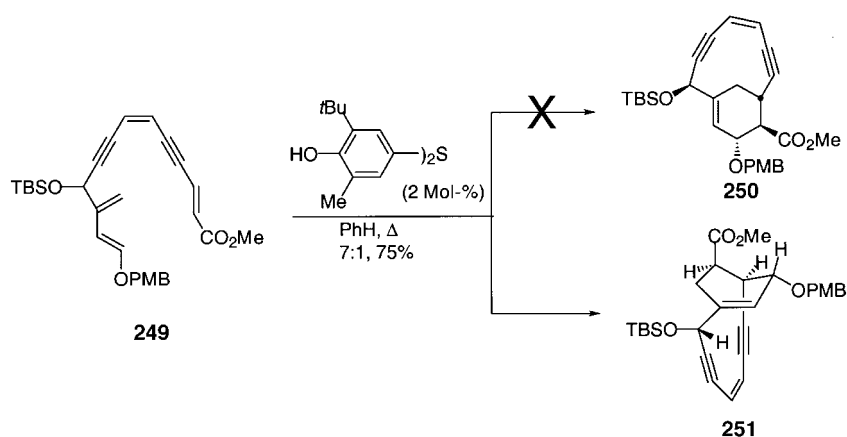
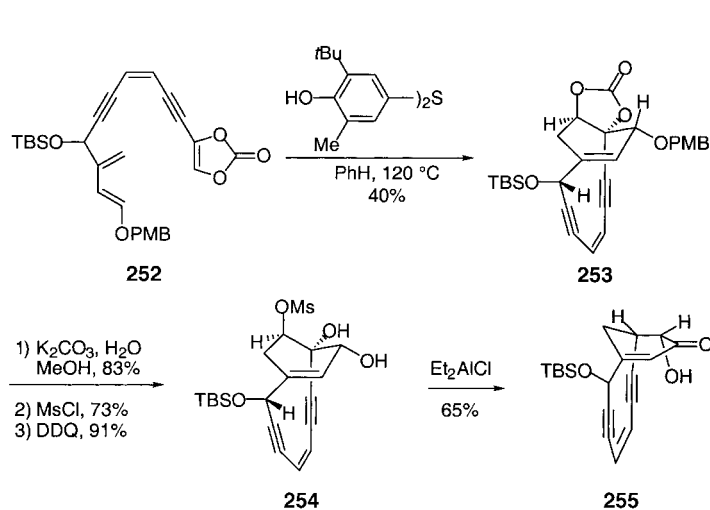


Schema 36. Synthese der Zwischenstufen **247** und **248** auf dem Biosyntheseweg zu Taxol nach Williams und Rubenstein.

amicin/Calicheamicin-Naturstoffen gemeinsam ist die Endiin-Einheit, der Träger der einzigartigen biologischen Aktivität dieser Klasse von Tumortheraeutika. Die Endiin-Einheit ist in 1,3-Stellung an den Cyclohexenonring gebunden – ein Strukturelement, das über eine IMDA-Typ-2-Reaktion zugänglich sein sollte.

Zunächst wurde versucht, das Esperamicin/Calicheamicin-Gerüst mit Hilfe der IMDA-Typ-2-Reaktion des Endiins **249** aufzubauen (Schema 37).^[83] Dabei spielte natürlich die Regiochemie der Cycloaddition eine entscheidende Rolle. Die Autoren gingen davon aus, dass die Verbindung **250** das Produkt der Cycloaddition war. Eine erneute Untersuchung der Reaktion und der Produkte aus nachfolgenden Umwandlungen des Cycloaddukts ergab jedoch, dass nicht das *meta*-**250**, sondern das *para*-Regioisomer **251** entstanden war.^[83c]

Daraufhin entwickelte die Gruppe von Schreiber einen Weg zur Isomerisierung des 1,4-Regioisomers in das erforderliche 1,3-Regioisomer (Schema 38).^[83a] Die Vorstufe **252** der Diels-Alder-Reaktion wurde in Gegenwart eines Radikalfängers zum 1,4-Regioisomer **253** cyclisiert. Verseifung des Carbonats, Mesylierung der sekundären Hydroxygruppe und Debenzylierung führten zum Pinakolderivat **254**. Durch Tsuchihashi-Pinakol-Umlagerung mit gleichzeitiger diaste-

Schema 37. IMDA-Typ-2-Cycloaddition des Polyenins **249**. PMB = *para*-Methylbenzoyl.Schema 38. Synthese des Esperamicingerüsts **255** nach Schreiber et al. Ms = Methansulfonyl, DDQ = Dichlordicyanbenzochinon.

reoselektiver Acyloin-Verschiebung konnte **254** in **255** mit dem natürlichen Ringsystem umgewandelt werden. Dessen Struktur wurde durch Röntgenstrukturanalyse eines Derivats abgesichert.

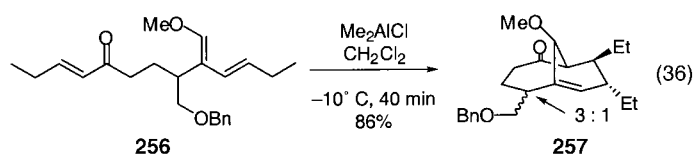
Die vorgestellten Reaktionen verdeutlichen die Spannbreite an empfindlichen funktionellen Gruppen, die während der Cycloaddition unversehrt bleiben.

8.1.3. CP-263,114 und CP-225,917

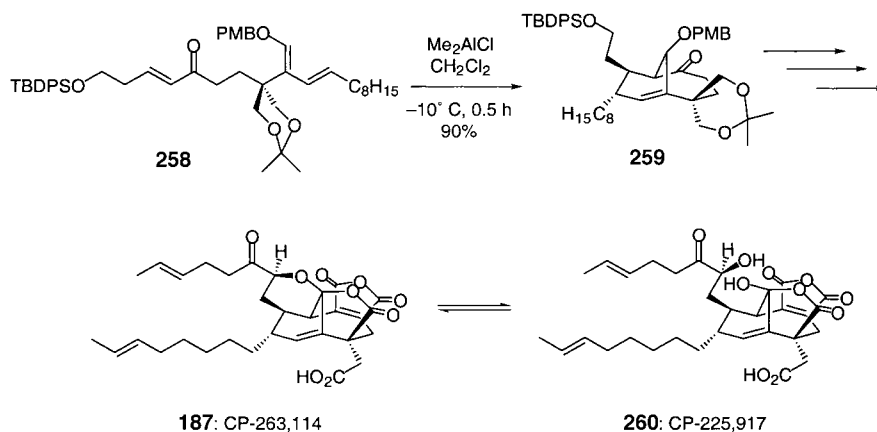
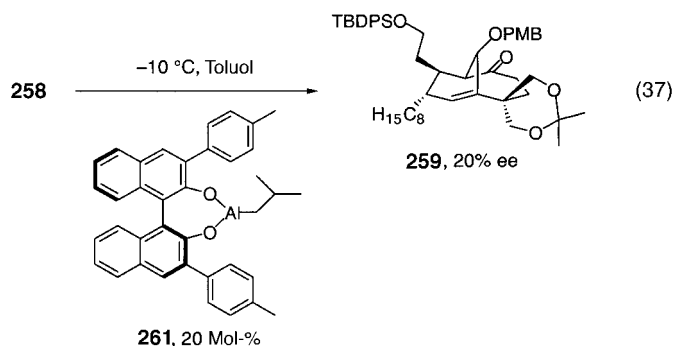
Die Naturstoffe der CP-Familie haben wegen ihrer biologischen Aktivität als Leitstrukturen für die Entwicklung von Wirkstoffen zur Senkung des Cholesterinspiegels und gegen Krebs beträchtliche Aufmerksamkeit gefunden. Das Gerüst der CP-Moleküle ist ein Bicyclo[4.3.1]decen. Da bereits mehrere Synthesen dieses Ringsystems mit Hilfe der IMDA-Typ-2-Reaktion beschrieben waren,^[4, 50] lag es nahe, in der CP-Reihe analog vorzugehen. Aus der Gruppe von Nicolaou gibt es beispielsweise die Synthese des CP-Ge-

rüsts ausgehend vom Trien **256** [Gl. (36)],^[97] bei der in einer Lewis-Säure-katalysierten Cyclisierung das Keton **257** als Diastereomergemisch entsteht. Die Konfiguration des Hauptdiastereomers wurde nicht bestimmt.

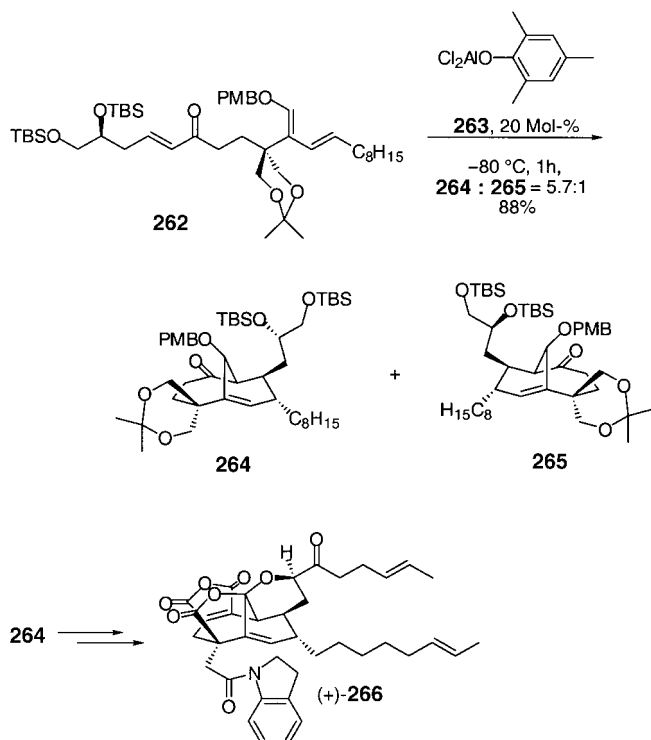
Bei der Synthese von racemischem CP-225,917 **260** und CP-263,114 **187** gingen Nicolaou et al. von einem komplizierteren Vorläufer für die Cycloaddition aus (**258**, Schema 39).^[84a,b] Dessen Lewis-Säure-katalysierte IMDA-Reaktion ergab den Bicyclus **259**, der in einer Folge von Manipulationen der funktionellen Gruppen in **187** und **260**



überführt wurde. Mit dem gleichen Ansatz versuchten Nicolaou et al. auch die enantioselektive Synthese der beiden CP-Verbindungen.^[98] Dazu testeten sie eine Reihe von Lewis-Säuren als Katalysatoren der Cyclisierung des prochiralen Ketons **258** und ermittelten, dass das Binol-Aluminium-Derivat **261** der optimale Katalysator für die asymmetrische Induktion ist; allerdings betrug der maximale Enantiomerenüberschuss nur enttäuschende 20% [Gl. (37)].

Schema 39. Synthese der CP-Verbindungen **187** und **260** nach Nicolaou et al.

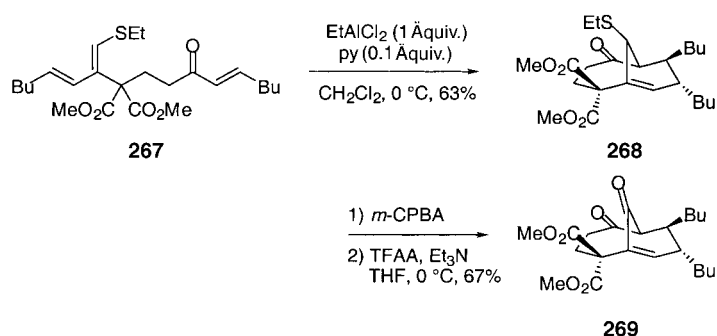
Bei Versuchen, die absolute Konfiguration des Naturstoffs zu bestimmen,^[98] wurde die chirale Vorläuferverbindung **262** aus (*R*)-Glycidol hergestellt und mit 20 Mol-% des Katalysators **263** zu einem 5.7:1-Gemisch (70% *de*) der diastereomeren Cycloaddukte **264** und **265** umgesetzt (Schema 40). Die



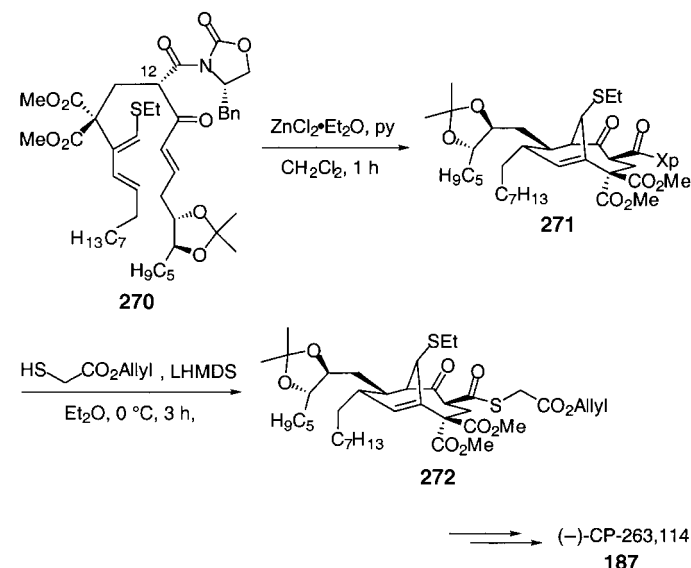
Schema 40. Diastereoselektive Cycloaddition als Hilfe zur Bestimmung der absoluten Konfiguration von CP-263,114.

anschließende Überführung des Hauptdiastereomers **264** in **(+)-266** ermöglichte den direkten Vergleich mit **(-)-266**, das aus einer Probe des Naturstoffs **(-)-CP-263,114** hergestellt worden war. Auf diesem Weg konnten die absoluten Konfigurationen von **(-)-CP-263,114** und **(+)-CP-225,917** bestimmt werden. Das synthetische Produkt **(+)-266** wurde zu **ent-187** und **ent-260** weiter umgesetzt, womit eine Möglichkeit der asymmetrischen Synthese der CP-Moleküle verwirklicht war.

Auch Fukuyama et al. beschrieben die Synthese des CP-Gerüsts mit Hilfe einer IMDA-Typ-2-Reaktion. Als erstes wurde die Synthese des bicyclischen Ketons **269**, eines Moleküls mit zahlreichen funktionellen Gruppen und stereogenen Zentren, die zum Aufbau von CP-225,917 und CP-263,114 nötig sind, vorgestellt (Schema 41),^[99] bei der zunächst **267** mit EtAlCl_2 in 63% Ausbeute zum Brückenkopf-Alken **268** umgesetzt wurde, dessen Struktur durch Röntgenstrukturanalyse gesichert ist. Durch Oxidation des Schwefelsubstituenten in **268** und Pummerer-Umlagerung erhielt man das bicyclische Diketon **269**. Kürzlich wurde von Fukuyama et al. nun auch die asymmetrische Totalsynthese von **(-)-CP-263,114 187** veröffentlicht, bei der das Bicyclo[4.3.1]decen-Ringsystem mit Hilfe einer IMDA-Typ-2-Reaktion aufgebaut wurde (Schema 42).^[84c] Die Ausgangsverbindung **270** wurde in einer diastereoselektiven Cycloaddition in **271** überführt,



Schema 41. Synthese des CP-Gerüsts **269** nach Fukuyama et al.



Schema 42. Synthese von **(-)-CP-263,114 187** nach Fukuyama et al.

das mit einem Lithiumthiolat zum Thioester **272** umgesetzt wurde (Ausbeute über zwei Stufen 53%). Die Diastereoselektivität der Cycloaddition wird durch den C-12-Substituenten gesteuert.

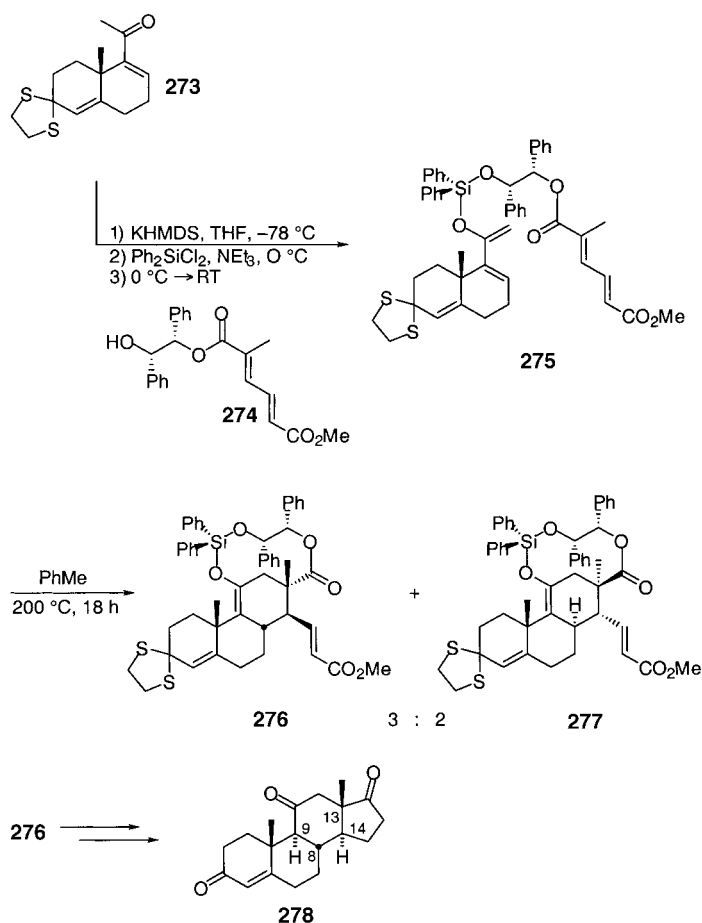
Die Totalsynthesen von CP-263,114 und CP-225,917 waren wichtige Meilensteine. Die strukturelle Komplexität in einem kleinen, kompakten Naturstoff offenbart den Nutzen der IMDA-Typ-2-Reaktion in der Naturstoffsynthese.

8.2. Indirekte Anwendungen der IMDA-Typ-2-Reaktion in der Naturstoffsynthese: Nutzen der stereochemischen und regiochemischen Steuerung

Die direkte Anwendung der IMDA-Typ-2-Reaktion zum Aufbau bicyclischer Gerüste von Naturstoffen wird auch weiterhin an Bedeutung zunehmen. Vermutlich genauso wichtig ist jedoch die Möglichkeit, auf diese Art die Stereo- und Regiochemie von Diels-Alder-Cycloadditionen zu steuern. Der Einsatz dieser Strategie stellt neue Paradigmen für die Analyse von Syntheseproblemen zur Verfügung und erweitert die Möglichkeiten, bei der Synthese komplexer Naturstoffe auf die Diels-Alder-Reaktion zurückzugreifen.

8.2.1. Abspaltbare Ketten zwischen Dien und Dienophil

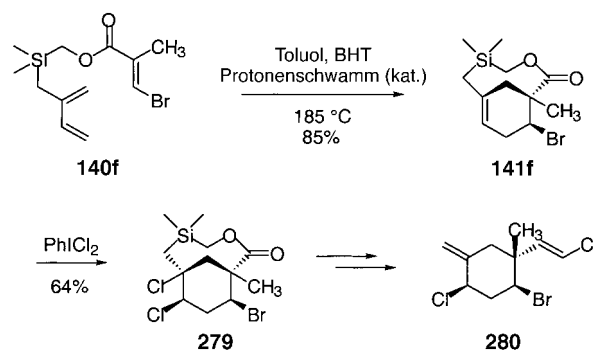
Die enantiospezifische Synthese des Corticosteroids (+)-Adrenosteron konnte mit Hilfe einer abspaltbaren Kette zwischen Dien und Dienophil ausgeführt werden (Schema 43).^[100] Wir nahmen an, dass es möglich sein sollte, mit



Schema 43. Unsere enantioselektive Synthese von (+)-Adrenosteron **278**.

Hilfe einer IMDA-Typ-2-Reaktion ausgehend vom Wieland-Miescher-Keton den C-Ring aufzubauen und die Konfiguration der Stereozentren an den Verbindungsstellen zwischen den Ringen B, C und D des Steroids (C-8, -9, -13, -14) festzulegen. Bei diesem Reaktionsschritt musste die „normale“ Regiochemie der bimolekularen Cycloaddition umgekehrt werden, was eine IMDA-Typ-2-Reaktion mit einem abspaltbaren chiralen Silaacetal als verbindender Kette ermöglichte. Hierzu wurde das Enon **273** kinetisch kontrolliert deprotoniert, als (Chlordiphenylsilyl)dienylether abgefangen und mit dem (–)-Hydrobenzoinester **274** gequenchet. Das dabei gebildete Silaacetal **275** reagierte bei 200 °C in Toluol innerhalb von 18 h zu einem Gemisch aus **276** und **277** im Verhältnis 3:2 (90 % Ausbeute bezogen auf **273**, 45 % Umsatz). Das Hauptprodukt **276** entstand bei der α -Annäherung des Dienophils und weist die korrekte stereochemische Beziehung zwischen der C-10-Methylgruppe und den Stereozentren an den Verknüpfungsstellen zwischen den Ringen B, C und D auf. Aus **276** erhielt man über weitere Reaktionen schließlich (+)-Adrenosteron **278**.

Aus den roten Meeresalgen *Plocamium* sp. konnte man die verschiedensten polyhalogenierten Monoterpen-Naturstoffe isolieren.^[101] Das quartäre Zentrum und das komplexe Halogenierungsmuster dieser Verbindungen stellen eine bedeutende Herausforderung für die Synthese dar. Auch hier wurde die Methode der abspaltbaren Kette zwischen Dien und Dienophil erfolgreich eingesetzt, wie die Totalsynthese des Monoterpens **280** aus *Plocamium* belegt (Schema 44).^[102]



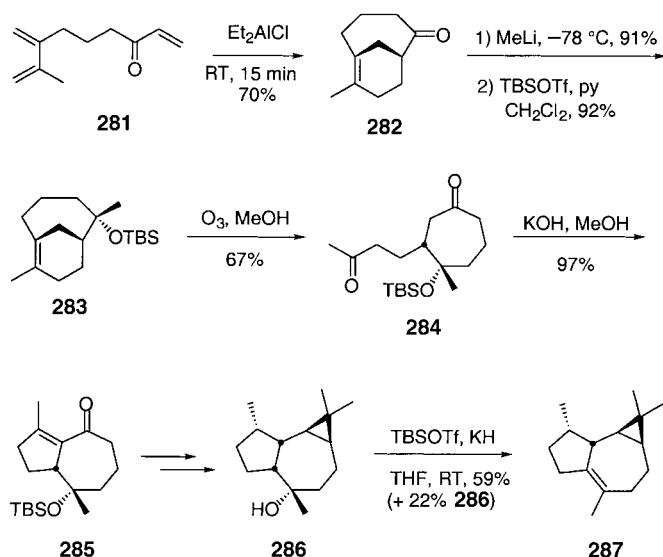
Schema 44. Unsere Synthese des Monoterpens **280** aus *Plocamium*.

Die IMDA-Typ-2-Reaktion von **140f** ergab vollständig regioselektiv das Brückenkopf-Allylsilan **141f**. Dieses wurde mit (Dichloriod)benzol *exo* zum polyhalogenierten Cyclohexan **279** chloriert. Aus dieser Zwischenstufe wurde schließlich in drei Schritten das polyhalogenierte Monoterpen **280**, ein Naturstoff aus *Plocamium*, erhalten.

8.2.2. Ein Beispiel für die Umwandlung einer verbrückten in eine kondensierte Ringverbindung

Die Aromadendrane sind eine Klasse von Sesquiterpen-Naturstoffen, die durch eine Dimethylcyclopropan-Einheit charakterisiert ist, die an ein Hydroazulengerüst an kondensiert ist.^[103] Ledol ist ein Vertreter dieser Klasse und zeigt Aktivität gegen den Pilz *Coriolus renatus*.^[104] Die IMDA-Typ-2-Reaktion hatte sich als effiziente Methode zur Synthese von Ringen mittlerer Größe erwiesen. Eine bestimmte Stereochemie in solchen Ringen zu erzielen kann wegen ihrer konformativen Flexibilität schwierig sein.^[68] Ein reizvolles Merkmal der IMDA-Typ-2-Reaktion ist, wie im Folgenden beschrieben wird, die Möglichkeit zur Festlegung der Stereochemie eines Rings mittlerer Größe, indem man den Vorteil der starren bicyclischen Zwischenstufe nutzt. Auf diesem Weg gelang uns die Totalsynthese von Ledol und Leden (Schema 45).^[50, 77]

Der siebengliedrige Ring in Ledol **286** wurde mit einer IMDA-Typ-2-Reaktion aufgebaut: Die Lewis-Säure-katalysierte Cycloaddition des Triens **281** ergab den Bicyclus **282** in 70 % Ausbeute. Stereoselektive Reaktionen an den funktionellen Gruppen des Bicyclo[*n*.3.1]-Ringsystems dienten anschließend dazu, die relative Konfiguration festzulegen. Hierzu wurde das Keton **282** mit MeLi behandelt, wobei man den Alkohol stereospezifisch in 91 % Ausbeute erhielt. Nach dem Schützen der Hydroxygruppe (→**283**) wurde der verbrückende in einen kondensierten Ring überführt. Hierzu wurde zuerst eine Ozonolyse zum Dicarbonyl **284** ausgeführt



Schema 45. Unsere Synthese von Ledol **286** und Leden **287**.

und danach eine Aldolcyclisierung zu **285**. Aus **285** konnte schließlich Ledol **286** erhalten werden. Anschließend ließ sich Ledol zu Leden **287** dehydratisieren.

9. Zusammenfassung und Ausblick

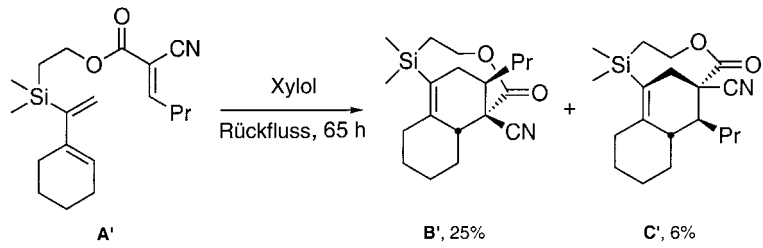
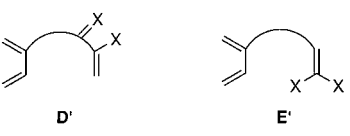
Innerhalb einer verhältnismäßig kurzen Zeit entwickelten sich die anti-Bredt-Alkene von einer Klasse chemischer Kuriositäten zu Verbindungen, die eine Schlüsselrolle bei der Synthese komplexer Naturstoffe spielen. Die IMDA-Typ-2-Reaktion, eine einfache intramolekulare Variante der wohl bekannten Diels-Alder-Cycloaddition, eröffnet ausgehend von einer acyclischen Vorstufe in einem einzigen Schritt einen direkten Zugang zu dieser Gruppe von Verbindungen. Die Anwendungsmöglichkeiten der IMDA-Typ-2-Reaktion sind beeindruckend. Die Spannbreite der Reaktionsprodukte reicht von einigen der am stärksten gespannten isolierbaren anti-Bredt-Alkene bis zum Taxolgerüst. Die der intramolekularen Cycloaddition eigene regiochemische und stereochemische Präferenz führte zu Synthesestrategien, bei denen die Diels-Alder-Reaktion nur ein einziges Isomer liefert. Der Nutzen dieser Innovation wurde mit der Entwicklung abspaltbarer Ketten zwischen Dien und Dienophil noch größer, da so monocyclische Produkte zugänglich wurden, deren Synthese über eine bicyclische Stufe eine Selektivität ermöglicht, die anders nicht zu erreichen war. In manchen Fällen ist die Regiochemie bei der IMDA-Typ-2-Cycloaddition entgegengesetzt zu der der bimolekularen Variante. Mit dieser *pericyclischen Umpolung* entstehen neue Strategien zur Planung organischer Synthesen. In neuerer Zeit wurde die IMDA-Typ-2-Reaktion auch als Schlüsselschritt beim Aufbau der komplexen polycyclischen Gerüste einer Reihe wichtiger Naturstoffe genutzt. Mit Sicherheit wird der Einsatz der IMDA-Typ-2-Reaktion bei organischen Synthesen weiter zunehmen. Ein wichtiger Bereich künftiger Entwicklung ist die Heteroatomvariante der Reaktion, um so einen direkten Zugang zu Heterocyclen mittlerer Größe zu schaffen. Die

Steuerung der Regio- und Stereochemie mit der IMDA-Typ-2-Reaktion ist ein besonders reizvolles Charakteristikum bei diesem Ansatz.

Wir danken den ehemaligen und gegenwärtigen Mitgliedern der Arbeitsgruppe für ihren Beitrag zu dieser Forschung. Die Arbeit wurde von den National Institutes of Health und von der National Science Foundation gefördert.

Eingegangen am 15. Februar, ergänzte Fassung am 24. Oktober 2000 [A 395]
Übersetzt von Dr. Hans Jörg Meier, Konstanz

- [1] a) W. Oppolzer, *Angew. Chem.* **1977**, *89*, 10; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1977**, *16*, 10; b) E. Ciganik, *Org. React.* **1984**, *32*, 1; c) A. G. Fallis, *Can. J. Chem.* **1984**, *62*, 183; d) D. F. Taber, *Intramolecular Diels-Alder and Alder Ene Reactions*, Springer, Berlin, **1984**; e) D. Craig, *Chem. Soc. Rev.* **1987**, *16*, 187; f) W. R. Roush in *Advances in Cycloaddition*, Vol. 2 (Hrsg.: D. P. Curran), JAI, Greenwich, **1990**, S. 91; g) W. R. Roush in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 5 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, L. A. Paquette), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 513.
- [2] a) K. J. Shea, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 1683; b) P. M. Warner, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1067; c) G. Szeimies in *Reactive Intermediates*, Vol. 3 (Hrsg.: R. A. Abranovitch), Plenum, New York, **1983**, S. 299–366; d) R. Keese, W. Luef in *Topics in Stereochemistry*, Vol. 20 (Hrsg.: E. L. Eliel, S. H. Wilen), Wiley, New York, **1991**, S. 231–318; e) W. T. Broden, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1099; f) G. A. Krause, Y. S. Yon, P. J. Thomas, S. Laramay, S. Liras, J. Hanson, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1591.
- [3] K. J. Shea, S. Wise, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 6519.
- [4] K. J. Shea, S. Wise, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 1011.
- [5] a) K. J. Shea, G. J. Stoddard, W. P. England, C. D. Haffner, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2635; b) K. J. Shea, R. B. Phillips, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3156; c) K. J. Shea, R. B. Phillips, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 654.
- [6] K. J. Shea, S. Wise, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2710.
- [7] Gespannte Brückenkopf-Alkene haben einen charakteristisch scharfen, stechenden Geruch. Das Gaschromatogramm des Thermolysats von **1** war recht komplex und enthielt mehrere Peaks für primäre, sekundäre und tertiäre Umlagerungsprodukte. Ganz am Ende des Chromatogramms, so berichtete der Doktorand (Sean Wise), kam ein ekelhafter Geruch aus dem Chromatographen. (Es handelte sich um ein Instrument für präparative GC mit einem thermischen Leitfähigkeitsdetektor.) Der Geruch erschien zu einer Zeit, die keinem Peak im Chromatogramm entsprach. Diese stechend riechende Verbindung existierte folglich nur in geringen Mengen. K. J. S. hatte von früher her Erfahrung mit gespannten Alkenen (Biscyclopropene) und vermutete, dass der Geruch von einem interessanten Umlagerungsprodukt herrühren könnte. Eine sorgfältige erneute Untersuchung von Thermolysen mit großen Substanzmengen führte schließlich zur Isolierung und Charakterisierung kleiner Mengen der für den ekelhaften Geruch verantwortlichen Verbindung, des Brückenkopf-Alkens **5**.
- [8] J. A. Marshall, H. Faubl, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5965.
- [9] J. R. Wiseman, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5966.
- [10] a) W. F. Maier, P. von R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1891; b) P. M. Warner, S. Peacock, *J. Comput. Chem.* **1982**, *3*, 417.
- [11] K. J. Shea, S. Wise, L. D. Burke, P. D. Davis, J. W. Gilman, A. C. Greeley, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5708.
- [12] K. J. Shea, J. W. Gilman, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 657.
- [13] K. J. Shea, J. W. Gilman, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4791.
- [14] K. J. Shea, A. C. Greeley, S. Nguyen, P. D. Beauchamp, D. H. Aue, J. S. Witzeman, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5901.
- [15] S. W. Benson, *Thermal Chemical Kinetics*, Wiley, New York, **1976**.
- [16] K. J. Shea, D. K. Cooper, W. P. England, J. W. Ziller, T. G. Lease, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6843.
- [17] K. J. Shea, L. D. Burke, R. J. Doedens, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 1841 (Symposia in Print).
- [18] K. J. Shea, L. D. Burke, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 318.

- [19] K. J. Shea, L. D. Burke, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 735.
 [20] P. M. Warner, S. Peacock, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4169.
 [21] A. B. McEwen, P. von R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 3951.
 [22] K. J. Shea, L. D. Burke, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 5305.
 [23] a) S. Landor, *The Chemistry of Allenes*, Vol. 2, Academic Press, New York, **1982**; b) H. F. Schuster, G. M. Coppola, *Allenenes in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1984**.
 [24] W. P. England, Dissertation, University of California, Irvine, **1988**.
 [25] K. Hayakawa, S. Ohsuki, K. Kanematsu, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4205.
 [26] P. Warner, W. Boulanger, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 123.
 [27] F. Bickelhaupt, L. A. M. Turkenberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 3256.
 [28] K. J. Shea, L. D. Burke, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 725.
 [29] a) T. S. Chou, H. C. Chen, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 961; b) T. Chou, H.-C. Chen, W.-C. Yang, W.-S. Li, I. Chao, S.-J. Lee, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 5760.
 [30] T. S. Chou, H. C. Chen, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7823.
 [31] C. A. Aufdermarsh, *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 1994.
 [32] K. J. Shea, M. M. Stec, H. Nguyen, unveröffentlichte Ergebnisse.
 [33] J. Limanto, M. L. Snapper, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6440.
 [34] K. J. Shea, T. G. Lease, J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 8627.
 [35] T. G. Lease, K. J. Shea, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 2248.
 [36] S. M. Sparks, J. D. Vargas, K. J. Shea, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1473.
 [37] a) H. W. Gschwend, H.-P. Meier, *Angew. Chem.* **1972**, 84, 291; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1972**, 11, 294; b) H. W. Gschwend, A. O. Lee, H.-P. Meier, *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 2169; c) M. E. Jung, J. Gervay, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 224; d) M. E. Jung, M. Kiankari, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2968.
 [38] K. J. Shea, P. D. Davis, *Angew. Chem.* **1983**, 95, 422; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, 22, 419.
 [39] Dieser Wert wurde aus der Halbwertszeit der Reaktion von **38** zu **39** abgeschätzt.
 [40] K. J. Shea, L. D. Burke, W. P. England, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 860.
 [41] G. Illuminati, L. Mandolini, *Acc. Chem. Res.* **1981**, 14, 95.
 [42] A. J. Kirby, *Adv. Phys. Org. Chem.* **1980**, 17, 183.
 [43] F. K. Winkler, J. D. Dunitz, *J. Mol. Biol.* **1971**, 59, 169.
 [44] T. G. Lease, K. J. Shea in *Advances in Theoretically Interesting Molecules*, Vol. 2 (Hrsg.: R. P. Thummel), JAI, Greenwich, **1992**, S. 79–112.
 [45] K. J. Shea, J. S. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 4846.
 [46] K. J. Shea, J. S. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 3044.
 [47] M. E. Jung, C. A. McCombs, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 2935.
 [48] A. Greenberg, J. F. Liebman, *Strained Organic Molecules*, Academic Press, New York, **1978**.
 [49] Die einzige Ausnahme von dieser Verallgemeinerung ist die Bildung von **B'** und nicht **C'** als Hauptprodukt bei der Cycloaddition des Triens **A'**.
- 
- [50] S. L. Gwaltney, S. T. Sakata, K. J. Shea, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 7438.
 [51] Mit „intern aktiviert“ wird ein durch die verbindende Kette aktiviertes Dienophil bezeichnet (**D'**), mit „extern aktiviert“ eines, dessen Aktivierung exocyclisch zu dieser Kette erfolgt (**E'**).
- 
- [52] K. J. Shea, K. S. Zandi, A. J. Staab, R. Carr, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 5885.
 [53] K. J. Shea, A. J. Staab, K. S. Zandi, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2715.
 [54] D. G. Batt, B. Ganem, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 3323.
 [55] L. M. Stephenson, D. E. Smith, S. P. Current, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 4170.
 [56] K. J. Shea, W. M. Fruscella, R. C. Carr, L. D. Burke, D. K. Cooper, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 447.
 [57] E. L. Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compounds*, McGraw-Hill, New York, **1962**.
 [58] M. Bols, T. Skrydstrup, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1253.
 [59] L. Fensterbank, M. Malacria, S. M. Sieburth, *Synthesis* **1997**, 813.
 [60] D. R. Gauthier, K. S. Zandi, K. J. Shea, *Tetrahedron* **1998**, 54, 2289.
 [61] R. D. Walkup, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 511.
 [62] A. J. Staab, Dissertation, University of California, Irvine, **1992**.
 [63] K. S. Zandi, Dissertation, University of California, Irvine, **1992**.
 [64] J. M. Whitney, Dissertation, University of California, Irvine, **1996**.
 [65] K. J. Shea, D. R. Gauthier, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 7311.
 [66] M. Saunders, N. Krause, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 1791.
 [67] K. J. Shea, E. Wada, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 5715.
 [68] a) F. A. L. Anet, *Conformational Analysis*, Academic Press, New York, **1971**; b) F. A. L. Anet, R. Anet, *Top. Curr. Chem.* **1974**, 45, 169; c) J. Dale, *Stereochemistry and Conformational Analysis*, Verlag Chemie, Weinheim, **1978**; d) N. A. Petasis, M. A. Patane, *Tetrahedron* **1992**, 48, 5757; e) allerdings gibt es zahlreiche Beispiele für stereoselektive Umwandlungen von Ringen mittlerer Größe, z.B.: W. C. Still, I. Galyunker, *Tetrahedron* **1981**, 37, 3981.
 [69] K. J. Shea, S. T. Sakata, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4261.
 [70] R. A. Holton, C. Somoza, H. B. Kim, F. Liang, R. J. Biediger, P. D. Boatman, M. Shindo, C. C. Smith, S. C. Kim, H. Nadizadeh, Y. Suzuki, C. L. Tao, P. Vu, S. H. Tang, P. S. Zhang, K. K. Murthi, L. N. Gentile, J. H. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 1597.
 [71] P. A. Wender, T. P. Mucciario, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 5878.
 [72] P. A. Wender, T. E. Glass, N. E. Krauss, M. Muhlebach, B. Peschke, D. B. Rawlins, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 7662.
 [73] P. A. Wender, N. F. Badham, S. P. Conway, P. E. Floreancig, T. E. Glass, C. Granicher, J. B. Houze, J. Janichen, D. S. Lee, D. G. Marquess, P. L. McGrane, W. Meng, T. P. Mucciario, M. Muhlebach, M. G. Natchus, H. Paulsen, D. B. Rawlins, J. Satkofsky, A. J. Shuker, J. C. Sutton, R. E. Taylor, K. Tomooka, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 2755.
 [74] R. W. Jackson, R. G. Higby, J. W. Gilman, K. J. Shea, *Tetrahedron* **1992**, 48, 7013.
 [75] R. W. Jackson, R. G. Higby, K. J. Shea, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4695.
 [76] S. L. Gwaltney, S. T. Sakata, K. J. Shea, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 7177.
 [77] S. L. Gwaltney, K. J. Shea, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 949.
 [78] K. J. Shea, W. M. Fruscella, W. P. England, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5623.
 [79] K. C. Nicolaou, W. M. Dai, R. K. Guy, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 38; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 15.
 [80] a) M. D. Lee, T. S. Dunne, C. C. Chang, G. O. Morton, D. B. Borders, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 3464; b) M. D. Lee, T. S. Dunne, C. C. Chang, G. A. Ellestad, M. M. Siegel, G. O. Morton, W. J. McGahren, D. B. Borders, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 3466; c) J. Golik, G. Dubay, G. Groenewold, H. Kawaguchi, M. Konishi, B. Krishnan, H. Ohkuma, K. Saitoh, T. W. Doyle, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 3462; d) J. Golik, J. Clardy, G. Dubay, G. Groenewold, H. Kawaguchi, M. Konishi, B. Krishnan, H. Ohkuma, K. Saitoh, T. W. Doyle, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 3461.
 [81] a) T. T. Dabrah, T. Kaneko, W. Massefski, E. B. Whipple, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 1594; b) T. T. Dabrah, H. J. Harwood, L. H. Huang, N. D. Jankovich, T. Kaneko, J. C. Li, S. Lindsey, P. M. Moshier, T. A. Subashi, M. Therrien, P. C. Watts, *J. Antibiot.* **1997**, 50, 1.
 [82] a) L. A. Paquette, M. A. Poupart, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4245; b) L. A. Paquette, G. Y. Lassalle, C. J. Lovely, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4254; c) L. A. Paquette, D. N. Deaton, Y. Endo, M. A. Poupart, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4262; d) L. A. Paquette, S. Hormuth, C. J. Lovely, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 4813; e) L. A. Paquette, B. P. Dyck, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 5953.

- [83] a) F. J. Schoenen, J. A. Porco, S. L. Schreiber, G. D. Vanduyne, J. Clardy, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 3765; b) S. L. Schreiber, L. L. Kiessling, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 631; c) S. L. Schreiber, L. L. Kiessling, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 433.
- [84] a) K. C. Nicolaou, P. S. Baran, Y. L. Zhong, H. S. Choi, W. H. Yoon, Y. He, K. C. Fong, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 1774; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1669; b) K. C. Nicolaou, P. S. Baran, Y. L. Zhong, K. C. Fong, Y. He, W. H. Yoon, H. S. Choi, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 1781; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1676; c) N. Waizumi, T. Itoh, T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7825.
- [85] K. C. Nicolaou, R. K. Guy, P. Potier, *Sci. Am.* **1996**, 272, 84.
- [86] R. V. Bonnert, P. R. Jenkins, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 1540.
- [87] K. J. Shea, C. D. Haffner, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 1367.
- [88] J. S. Yadav, R. Ravishankar, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2629.
- [89] A. J. Phillips, J. C. Morris, A. D. Abell, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 2723.
- [90] R. W. Jackson, K. J. Shea, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1317.
- [91] T. K. Park, I. J. Kim, S. J. Danishefsky, S. Degala, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 1019.
- [92] P. Forgione, P. D. Wilson, G. P. A. Yap, A. G. Fallis, *Synthesis* **2000**, 921.
- [93] J. D. Winkler, H. S. Kim, S. H. Kim, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 687.
- [94] J. D. Winkler, H. S. Kim, S. Kim, K. Ando, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2957.
- [95] J. D. Winkler, J. M. Holland, D. A. Peters, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 9074.
- [96] a) S. M. Rubenstein, R. M. Williams, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7215; b) A. Vázquez, R. M. Williams, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 7865.
- [97] K. C. Nicolaou, M. W. Härter, L. Boulton, B. Jandeleit, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 1243; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 1194.
- [98] K. C. Nicolaou, J.-K. Jung, W. H. Yoon, Y. He, Y.-L. Zhong, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 1899; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 1829.
- [99] N. Waizumi, T. Itoh, T. Fukuyama, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6015.
- [100] C. D. Dzierba, K. S. Zandi, T. Mollers, K. J. Shea, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 4711.
- [101] D. J. Faulkner, *J. Nat. Prod.* **1990**, 269.
- [102] J. M. Whitney, J. S. Parnes, K. J. Shea, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 8962.
- [103] H. J. M. Gijsen, J. B. P. A. Wijnberg, G. A. Stork, A. de Groot, *Tetrahedron* **1992**, 48, 2465.
- [104] D. K. Tkhu, V. I. Roshohin, O. N. Malysheva, V. A. Solov'ev, *Khim. Drev.* **1987**, 1, 103.