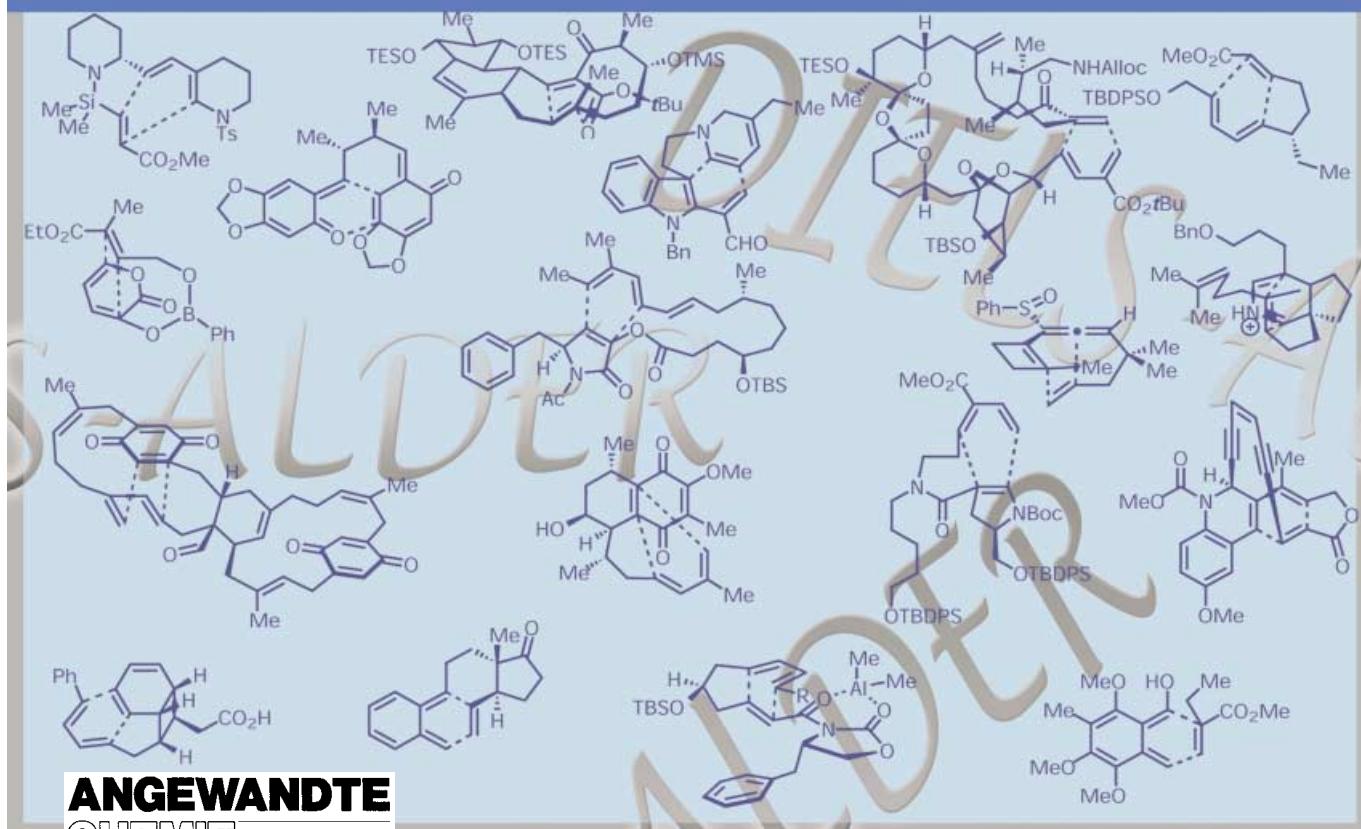


## Die *Diels-Alder*-Reaktion in Aktion



## Die Diels-Alder-Reaktion in der Totalsynthese

K. C. Nicolaou,\* Scott A. Snyder, Tamsyn Montagnon und Georgios E. Vassilikogiannakis

In den letzten Jahrzehnten hat wohl keine andere Reaktion das Forschungsgebiet der Totalsynthese mehr geprägt als die Diels-Alder-Reaktion. Mit einer Vielzahl von Anwendungen dieser großartigen pericyclischen Reaktion, oftmals als entscheidendes Element einer eleganten Kaskadenreaktion zur Herstellung komplexer Molekülstrukturen, ermöglichte die Diels-

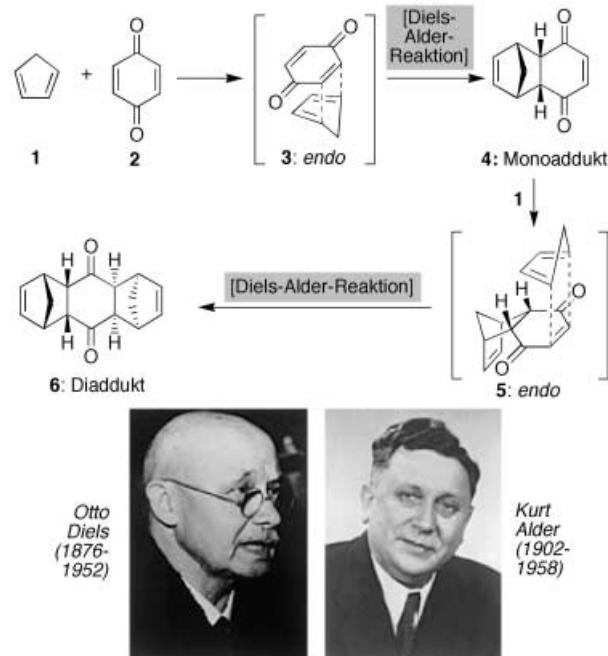
Alder-Cycloaddition die Lösung einer Reihe unterschiedlicher, von der Natur in Form von Naturstoffen gestellter Syntheseprobleme. Zur Feier des hundertjährigen Jubiläums von Alders Geburtstag soll dieser Aufsatz die ungemeine Leistungsfähigkeit der von ihm entdeckten Reaktion anhand ausgewählter Beispiele im Kontext der Totalsynthese verdeutlichen und ihre

Vielseitigkeit sowie ihr gewaltiges, noch immer nicht vollständig erfasstes Potential unterstreichen.

**Stichwörter:** Biomimetische Strategien • Cycloadditionen • Diels-Alder-Reaktionen • Kaskadenreaktionen • Totalsynthesen

### 1. Einleitung

Bereits zu Beginn des zwanzigsten Jahrhunderts wurde die [4+2]-Cycloaddition von einigen bedeutenden Persönlichkeiten der Organischen Chemie beinahe entdeckt.<sup>[1, 2]</sup> Die entscheidenden Erkenntnisse erzielten jedoch erst Professor Otto Diels<sup>[3]</sup> und sein Schüler Kurt Alder<sup>[4]</sup> durch die Analyse der Produkte **4** und **6** (Schema 1) der Reaktion von Cyclopentadien **1** mit Chinon **2**, für die beide mit einer Reaktion belohnt wurden, die von diesem Zeitpunkt an ihren Namen tragen sollte.<sup>[5]</sup> Mit nahezu prophetischer Voraussicht erkannten Diels und Alder bereits 1928 in ihrem historischen Artikel, wie wichtig ihre Entdeckung insbesondere für die Naturstoffsynthese war, wie folgende Anmerkung verdeutlicht: „Denn es erscheint uns die Möglichkeit der Synthese selbst komplizierter, mit Naturprodukten nahe verwandter oder damit identischer Stoffe wie Terpene, Sesquiterpene oder vielleicht auch Alkaloide in nahe Aussicht gerückt.“ In einem verblüffenden Anflug von wissenschaftlichem Kon-



Schema 1. Die Entdeckung der Diels-Alder-Reaktion im Jahre 1928, für die die Namensgeber, Professor O. Diels und sein Schüler K. Alder, 1950 mit dem Nobelpreis ausgezeichnet wurden.<sup>[5]</sup>

[\*] Prof. Dr. K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, Dr. T. Montagnon, Dr. G. E. Vassilikogiannakis  
Department of Chemistry  
and The Skaggs Institute for Chemical Biology  
The Scripps Research Institute  
10550 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 (USA)  
Fax: (+1) 858-784-2469  
E-mail: kcn@scripps.edu  
und  
Department of Chemistry and Biochemistry  
University of California San Diego  
9500 Gilman Drive, La Jolla, CA 92093 (USA)

kurrenzdenken, der für die heutige Leserschaft etwas merkwürdig, vielleicht sogar amüsant erscheinen mag, gaben die Autoren folgende Warnung an diejenigen Forscher aus, die eine Anwendung ihrer Entdeckung in der Totalsynthese im Sinn hatten: „Wir behalten uns die Anwendung der von uns

gefundenen Reaktionen zur Lösung derartiger Probleme ausdrücklich vor.“<sup>[2]</sup>

Bis 1950, in dem beide den Nobel-Preis für ihre Entdeckung erhielten, schienen die Synthesechemiker Diels und Alders Forderung auch größtenteils zu beherzigen, da ihre pericyclische Reaktion keine entscheidende Anwendung in der Totalsynthese fand, bis Stork sie 1951 für die stereo-kontrollierte Herstellung von Cantharidin<sup>[6]</sup> und Gates und Tschudi einige Monate später für die erste Synthese von Morphin<sup>[7]</sup> einsetzten. Diese offenbar verzögerte Anwendung

der Diels-Alder-Reaktion oder vielmehr der „Diensynthese“, wie sie zu diesem Zeitpunkt genannt wurde, in der Totalsynthese war wahrscheinlich die Folge von verschiedenen Faktoren. Erstens wurde die Totalsynthese während dieser Zeit mit wenigen Ausnahmen zum Nachweis der Molekülstruktur durchgeführt und war nicht wie heute ein eigenständiges Forschungsgebiet der Organischen Synthesechemie. Dieses Fachgebiet war damals geprägt durch die Umwandlung von bekannten Substanzen mithilfe von etablierten Methoden, sodass die erstmalige Anwendung einer neuen Reaktion in



K. C. Nicolaou



S. A. Snyder



T. Montagnon



G. E. Vassilikogiannakis

*K. C. Nicolaou wurde auf Zypern geboren und studierte in Großbritannien und den USA. Er ist Direktor des Chemie-Instituts am Scripps Research Institut, La Jolla, Kalifornien, und Darlene Shiley Professor of Chemistry sowie Aline W. und L. S. Skaggs Professor of Chemical Biology sowie Professor für Chemie an der University of California, San Diego. Sein Einfluss auf Chemie, Biologie und Medizin wird in seinen Arbeiten über die Organische Synthese, die über 500 Publikationen und 70 Patente umfasst, und in seiner Hingabe für das Chemiestudium sichtbar: Er hat mehr als 300 Doktoranden und Postdoktoranden ausgebildet. Sein bei Wiley-VCH erschienenes Buch „Classics in Total Synthesis“, das er zusammen mit E. J. Sorensen verfasst hat, wird weltweit als Lehrbuch für fortgeschrittene Studenten und als Quelle der Inspiration für Synthesechemiker genutzt.*

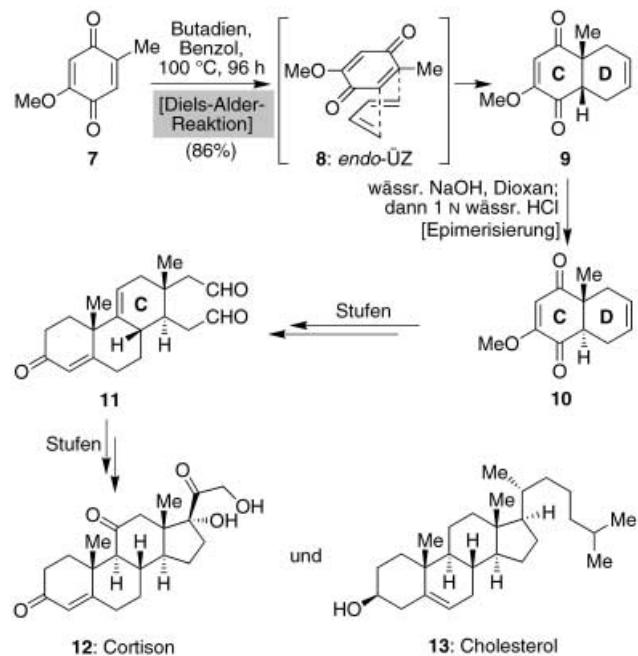
*Scott A. Snyder wurde 1976 in Palo Alto, Kalifornien, geboren und wuchs in einem Vorort von Buffalo, New York, auf. Er erhielt 1999 seinen B.A.-Titel mit summa cum laude vom Williams College in Williamstown, Massachusetts, wo er unter der Leitung von Prof. J. Hodge Markgraf Hetero-Diels-Alder-Reaktionen untersuchte. Anschließend begann er seine Doktorarbeit im Arbeitskreis von Prof. K. C. Nicolaou, in der er sich mit der Chemie und Biologie des marinischen antitumoralen Wirkstoffs Diazonamid A beschäftigt. Er ist Träger eines Barry M. Goldwater Fellowship in Science and Engineering, eines National Science Foundation Predoctoral Fellowship und eines graduierten Stipendiums der Pfizer, Inc. Seine Forschungsinteressen sind die Totalsynthese von Naturstoffen, Reaktionsmechanismen und Reaktionsdesign und ihre Anwendung in der chemischen Biologie.*

*Tamsyn Montagnon wurde 1975 in Hong Kong geboren. Sie erhielt ihr B.Sc. in Chemie und medizinischer Chemie von der University of Leeds und wechselte dann zur Promotion an die University of Sussex, wo sie sich im Rahmen ihrer Doktorarbeit unter der Anleitung von Prof. P. J. Parsons mit der Synthese komplex aufgebauter Naturstoffe wie den Squalenestatinen und Triptochinon C befasste. Sie wurde mit einem Postdoc-Stipendium von GlaxoWellcome ausgezeichnet und trat der Arbeitsgruppe von Prof. K. C. Nicolaou im Januar 2001 bei. Ihre Forschungsinteressen sind die Totalsynthese von Naturstoffen, Medizinische Chemie, Methodenentwicklung und Reaktionsmechanismen.*

*Georgios E. Vassilikogiannakis wurde 1970 in Iraklion auf Kreta, Griechenland, geboren. Er erhielt sein B.Sc. 1993 an der Universität Kreta, dort promovierte er 1998 unter der Anleitung von Prof. Michael Orfanopoulos über den Mechanismus elektrophiler Additionen von Singulett-Sauerstoff, Tetracyanoethylen, Triazolindionen und Fullerenen an Alkene. Er trat 1999 der Arbeitsgruppe von Prof. K. C. Nicolaou bei und war an der Totalsynthese von Bisorbicillinol, Bisorbibutenolid, Trichodimerol und Colombiasin A beteiligt. Im November 2001 erhielt er einen Ruf als Assistenzprofessor an die Universität Kreta. Seine Forschungsinteressen liegen in der Totalsynthese von Naturstoffen als Ausgangsbasis für neue chemische Entdeckungen und deren Anwendung in der chemischen Biologie.*

einer Synthese keinen besonders hohen Stellenwert besaß. Zudem waren die potentiellen Syntheseziele einer Diels-Alder-Cycloaddition noch stark limitiert, da die Reaktion erst an wenigen Verbindungen demonstriert worden war. Obwohl einige Ausflüge der Entdecker der Reaktion sicherlich wesentliche Auswirkungen auf die Terpensynthese hatten,<sup>[8]</sup> wurde ihr Interesse von einer Anwendung der Reaktion in der Synthese auf andere, in ihren Augen wichtigere Forschungsschwerpunkte wie die Untersuchung des Reaktionsmechanismus gelenkt.<sup>[9]</sup> Diese Bemühungen führten letztendlich zu solch wichtigen Erkenntnissen wie Alders *endo*-Regel, die den typischen stereochemischen Verlauf der Diels-Alder-Reaktion bestimmt.<sup>[10]</sup> Wahrscheinlich stellte jedoch der zweite Weltkrieg und seine Nachwirkungen, die entscheidende Verzögerung für eine Anwendung der Diels-Alder-Cycloaddition in der Totalsynthese dar. Niemand vermag heutzutage die zu dieser Zeit, insbesondere in Deutschland, mit der Erforschung der Organischen Synthese verbundenen Herausforderungen abzuschätzen.

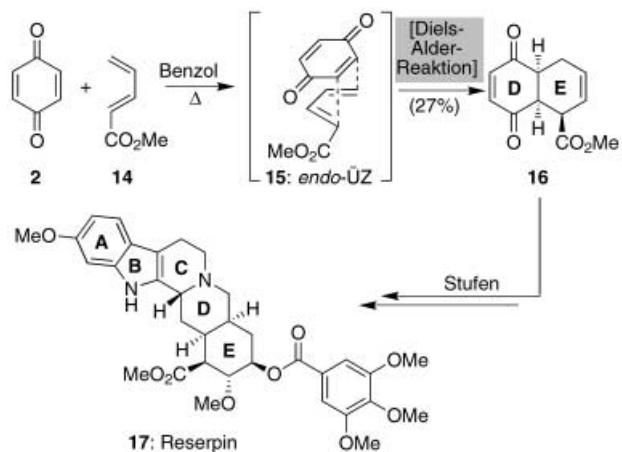
Die erste Anwendung der Diels-Alder-Reaktion in der Totalsynthese musste daher auf die Vorstellungskraft solcher chemischer Größen wie R. B. Woodward warten, die die Reaktion mit einem beispiellosen Maß an Kreativität in höchst eleganten und lehrreichen Synthesen anwendeten. 1952 beschrieben Woodward et al. ihre historische Syntheseroute zu den Steroiden Cortison **12** und Cholesterol **13** (Schema 2), deren erster Reaktionsschritt das bicyclische Addukt **9** in Folge einer Diels-Alder-Cycloaddition von Chinon **7** mit Butadien in Benzol über den intermediären *endo*-Übergangszustand **8** lieferte.<sup>[11]</sup> Einige Merkmale dieser speziellen [4+2]-Cycloaddition verdienen eine genauere Be- trachtung. So erkannte Woodward, dass durch verschiedene Chinongrundkörper die Regioselektivität der intermolekularen Diels-Alder-Reaktion beeinflusst werden kann, da elek-



Schema 2. Woodwards et al. bahnbrechende Verwendung (1952) eines Chinon-Dienophils in der Diels-Alder-Reaktion als Schlüsselschritt zur Totalsynthese der Steroidhormone Cortison **12** und Cholesterol **13**.<sup>[11]</sup>

tronenreichere, methoxysubstituierte Olefine einen geringeren dienophilen Charakter aufweisen als die entsprechenden methylsubstituierten Gegenstücke. Gleichermassen aufschlussreich erwies sich seine Annahme, dass das zunachst gebildete *cis*-Addukt der Diels-Alder-Reaktion relativ leicht in das thermodynamisch stabilere *trans*-verknupfte System, wie es im angestrebten Naturstoff vorliegt, umgewandelt werden kann. Die folgende Transformation lieferte daher nach Basen-induzierter Epimerisierung das gewunschte *trans*-verknupfte Ringsystem **10** (Schema 2), welches letztendlich in Folge einer Ringkontraktion in die entsprechende Substruktur des Steroidgeruestes umgeformt wurde.<sup>[12]</sup>

Ein vergleichbares Maß an synthetischem Scharfsinn zeigt sich ebenfalls in Woodwards Totalsynthese von Reserpin (**17**, Schema 3),<sup>[13]</sup> in der wiederum eine Diels-Alder-Reaktion zur



Schema 3. Diels-Alder-Reaktion in der Totalsynthese von Reserpin **17** von Woodward et al. (1956).<sup>[13]</sup>

Herstellung des entscheidenden bicyclischen Systems **16** als Ausgangspunkt für die folgende Synthesesequenz gewählt wurde.<sup>[14]</sup> In der Anwendung der Diels-Alder-Strategie spiegelt sich Woodwards Genialität wieder, da der Weg für die stereokontrollierte Herstellung des Zielmoleküls im weiteren Verlauf der Synthese durch den Aufbau des resultierenden Ringsystems und der Stereozentren geebnet wurde. Beide Beispiele aus Woodwards Arbeitsgruppe zeigen die Stärken der Diels-Alder-Reaktion zur Lösung von ansonsten nur schwer lösbaren Syntheseproblemen und veranschaulichen eine neue Schule, die in den 50er Jahren zur Herstellung komplexer Moleküle anhand einer rationalen Synthesestrategie aufkam.

In diesem Aufsatz möchten wir die didaktisch interessantesten Anwendungen der Diels-Alder-Reaktion in der Totalsynthese von Naturstoffen hervorheben. Stellvertretend werden die Arbeiten vorgestellt, die entscheidend zur Weiterentwicklung dieses pericyclischen Prozesses – noch über die bahnbrechenden Arbeiten von Woodward hinaus – beigetragen haben. Bei unserer Auswahl der Modellstudien erkannten wir jedoch schnell, dass ein Aufsatz über eine so weitreichend verwendete Reaktion mit einer nahezu 75jährigen Geschichte keinesfalls vollständig sein kann. Unser Bestreben liegt vielmehr darin, Beispiele zu schildern, die

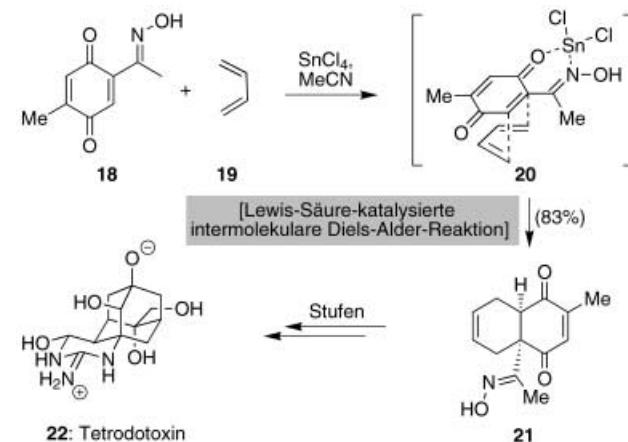
die Anwendung der Diels-Alder-Reaktion als unentbehrliches Werkzeug in der Totalsynthese verdeutlichen, sowie Musterbeispiele für die Veränderungen in diesem Forschungsgebiet in Folge einer neuartigen, innovativen Betrachtung dieser klassischen Reaktion darstellen. Wir hoffen, dass unser Artikel den Leser nicht nur dazu inspiriert, die Literatur der nicht besprochenen Synthesen zu studieren, sondern zudem weitere effiziente Anwendungsmöglichkeiten der Diels-Alder-Reaktion im Rahmen der eigenen Forschung zu untersuchen.

## 2. Die Kontrolle der Regiochemie und die Stereoselektion

Die zuvor geschilderten Totalsynthesen von Woodward et al. veranschaulichen hervorragend, wie mit der Diels-Alder-Reaktion komplexe Molekülstrukturen hergestellt werden können. Durch die Bildung von zwei neuen  $\sigma$ -Bindungen wird nicht nur ein Cyclohexanring generiert, gleichzeitig können auch bis zu vier benachbarten Stereozentren aufgebaut werden. Glücklicherweise kann aufgrund des stereospezifischen Verlaufs (immer als *cis*-Addition) und der beobachteten Diastereoselektivität der Diels-Alder-Reaktion basierend auf Alders *endo*-Regel<sup>[10]</sup> (welche die Bildung des sterisch weniger gehinderten jedoch anscheinend thermodynamisch ungünstigeren Produktes vorhersagt, falls das Dienophil geeignete konjugierte Substituenten aufweist) die Anordnung dieser chiralen Elemente im Produkt oftmals vorausgesagt werden. Für eine Kontrolle der absoluten Konfiguration sind jedoch neue Methoden der Diels-Alder-Reaktion erforderlich, die über die im Rahmen der Synthese von Reserpin und Cholesterin besprochenen Prinzipien hinaus gehen. Die von Woodward durchgeführten Diels-Alder-Cycloadditionen zeigen auf elegante Art und Weise die mithilfe der Grenzorbitaltheorie erklärbare Regioselektivität dieser Reaktion.<sup>[15]</sup> Allerdings geben diese Beispiele nicht die Schwierigkeiten wieder, eine entsprechende Kontrolle unter Verwendung von unsymmetrisch substituierten Dien- und/oder Dienophilen mit spezifischen sterischen und elektronischen Eigenschaften zu erzielen. Für diese Fälle werden leistungsfähigere Alternativen benötigt, die den selektiven Einbau von diversen Funktionalitäten in den Produkten der Diels-Alder-Reaktion ermöglichen. In diesem Abschnitt möchten wir einige Lösungen zur Kontrolle der Regio- und Stereoselektivität hervorheben, die von führenden Synthesechemikern entwickelt wurden, und so eine Einschätzung und Bewertung der derzeitigen Leistungsfähigkeit der Diels-Alder-Methode vornehmen.

Eine klassische Methode zur Kontrolle der Regioselektivität stellt die Verwendung von Lewis-Säuren als Katalysatoren dar. In Folge der Komplexbildung eines solchen Katalysators mit dem Dienophil wird die Diels-Alder-Reaktion mit normalem Elektronenbedarf begünstigt, da die Energiedifferenz zwischen dem LUMO des Dienophils und dem HOMO des Dien- und/oder Dienophilen mit spezifischen sterischen und elektronischen Eigenschaften zu erzielen. Für diese Fälle werden leistungsfähigere Alternativen benötigt, die den selektiven Einbau von diversen Funktionalitäten in den Produkten der Diels-Alder-Reaktion ermöglichen. In diesem Abschnitt möchten wir einige Lösungen zur Kontrolle der Regio- und Stereoselektivität hervorheben, die von führenden Synthesechemikern entwickelt wurden, und so eine Einschätzung und Bewertung der derzeitigen Leistungsfähigkeit der Diels-Alder-Methode vornehmen.

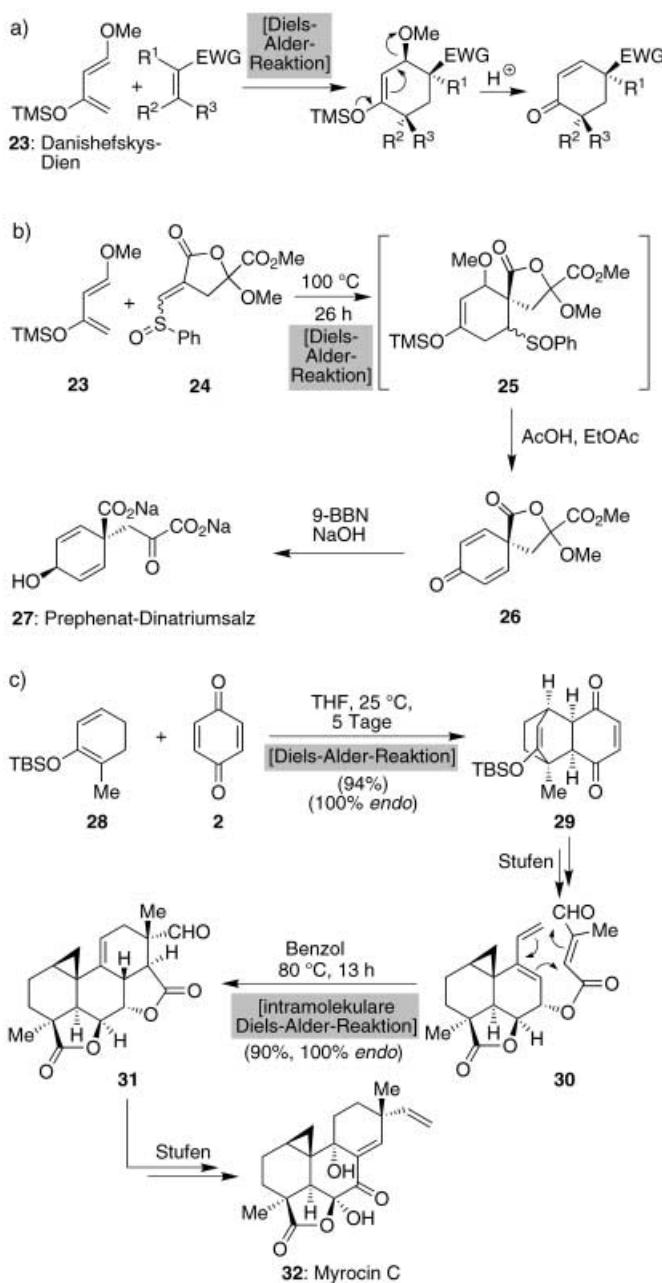
aufgrund der begünstigenden sekundären Orbitalwechselwirkungen, wodurch das *endo*-Produkt bevorzugt gebildet wird. Für die Synthese hat der Einsatz von Lewis-Säuren den Vorteil, dass auf diesem Wege die Regioselektivität der Diels-Alder-Reaktion oftmals umgekehrt wird. So können Produkte erhalten werden, die ansonsten nur in der thermisch induzierten Reaktion beobachtet werden.<sup>[16]</sup> Ein frühes, jedoch sehr elegantes Beispiel für dieses Prinzip liefert Kishis Totalsynthese von Tetrodotoxin **22** (Schema 4).<sup>[17]</sup> Analog



Schema 4. Kishis Lewis-Säure-katalysierte chemoselektive Herstellung des Schlüsselintermediats **21** in der Totalsynthese von Tetrodotoxin **22** (1972).<sup>[17]</sup>

Woodwards Musterbeispiel wurde eine Diels-Alder-Reaktion von Chinon **18** mit Butadien **19** als Ausgangspunkt für den Aufbau des Ringsystems und der Stereozentren eingesetzt. Die Besonderheit dieser Reaktion liegt darin, dass die Verwendung von  $\text{SnCl}_4$  eine chemoselektive Diels-Alder-Reaktion zwischen Butadien und dem über das Oxim gebundenen Dienophil induziert und somit **20** entsteht, während in Abwesenheit der Lewis-Säure ausschließlich die andere Doppelbindung des Chinons **18** reagieren würde. Obwohl Oxime sich normalerweise mesomer als elektronenschiebende Substituenten verhalten und somit zu einer Desaktivierung der benachbarten Doppelbindung führen, kehrt die Koordination einer Lewis-Säure dieses Verhalten um. Die Elektronendichte wird an dieser Gruppe herabgesetzt, woraus in direkter Nachbarschaft ein hochreaktives, elektronenarmes Dienophil entsteht.<sup>[18]</sup> Durch die Verwendung des Lewis-Säure-Katalysators konnte demnach die Regiochemie der eingesetzten [4+2]-Cycloaddition kontrolliert werden, wie es auf anderem Wege nicht möglich gewesen wäre.

Eine der wichtigsten Entwicklungen der letzten 25 Jahre stellt Danishefskys Dienystem **23** (Schema 5a) dar, das eine exzellente Kontrolle der Regioselektivität in der Diels-Alder-Reaktion sowie den Einbau nützlicher funktioneller Gruppen gewährleistet.<sup>[19]</sup> Diese ursprünglich für den selektiven Aufbau von Pyranringen durch die Reaktion mit dienophilen Aldehyden entwickelte Methode,<sup>[20]</sup> zeigt ihre wahre Stärke in dem synergistischen Effekt der beiden Ethergruppen auf die Verteilung der Elektronendichte im Dienystem. Die Elektronendichte wird derart beeinflusst, dass als Produkt der



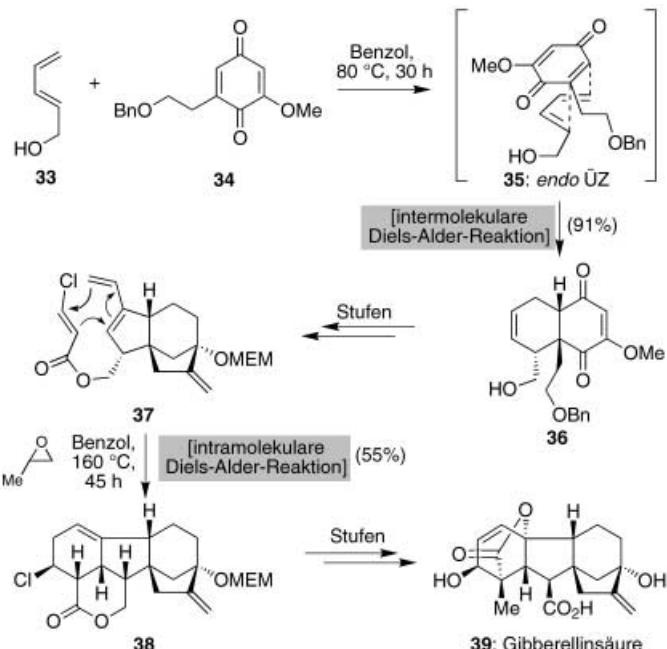
Schema 5. Die Anwendung von Danishefsky-Dien **23** in der Organischen Synthese: a) Verallgemeinerung der Stereochemie der Diels-Alder-Reaktion; b) die Verwendung von **23** als Teil der Totalsynthese von **27** (1979);<sup>[21]</sup> c) Totalsynthese von Myrocin C **32** mit dem Danishefsky-analogen Dien **28** (1994).<sup>[23]</sup>

Reaktion mit den meisten Dienophilen ausschließlich das *endo*-Addukt entsteht. Zusätzlich induziert die Abspaltung der Silylschutzgruppe unter milden sauren Bedingungen nach der Diels-Alder-Cycloaddition eine Kaskadenreaktion, die aufgrund der strategisch günstig positionierten Methoxy-Abgangsgruppe ein  $\alpha,\beta$ -ungesättigtes Carbonylsystem liefert. Eine frühe Anwendung dieser Strategie findet sich in der Synthese des Prephenat-Dinatriumsalzes **27** (Schema 5 b) von Danishefsky et al.<sup>[51]</sup> Obwohl das Zielmolekül nicht besonders komplex erscheint, liefert die Verwendung dieses Dien-Systems eine höchst elegante und präzise Lösung des Syntheseproblems. Nach der regioselektiven Bildung des Diels-

Alder-Produktes **25** führte die Behandlung dieser Verbindung *in situ* mit Essigsäure zu dem gewünschten  $\alpha,\beta$ -ungesättigten System. Die simultan erfolgende Eliminierung der Sulfoxid-Einheit lieferte **26**, welches in zwei einfachen Folgeschritten in das Zielmolekül umgeformt werden konnte.

Die Vielseitigkeit dieser Methode zeigt sich in der Variabilität der einsetzbaren Diensysteme.<sup>[22]</sup> So lieferte beispielsweise die Verwendung des Danishefsky-analogen Dien **28** (Schema 5c) einen eindrucksvollen Einstieg in die Totalsynthese von Myrocin C **32**,<sup>[23]</sup> obwohl in diesem speziellen Fall die regioselektive Addition des Chinons **2** offensichtlich nicht von besonderer Bedeutung für den weiteren Verlauf der Synthese war. Die zweite Diels-Alder-Reaktion in Danishefsky-Synthese von Myrocin C (**30** → **31**) verdient ebenfalls eine genaue Betrachtung, da in diesem intramolekularen Fall die gewünschte relative Konfiguration selektiv durch einen substratkontrollierten Prozess generiert wurde. Eine entscheidende Rolle spielt in diesem Beispiel das Stereozentrum in Nachbarschaft des Dienophils, welches den Angriff der Dienophil-Einheit ausschließlich auf eine der beiden diastereotopen Seiten des 1,3-Diensystems lenkt und somit die resultierende relative Konfiguration des Produktes **31** bestimmt.

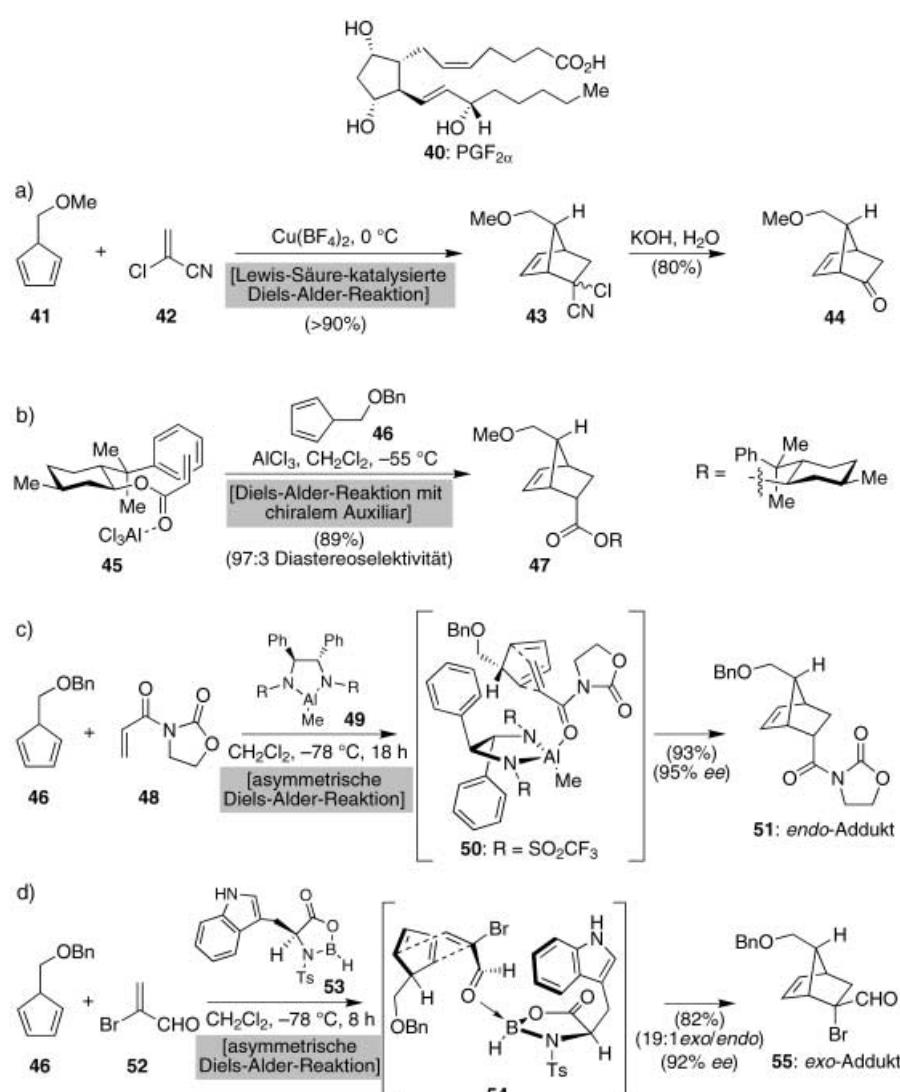
Ein ähnlich elegantes Beispiel für diese Strategie zur Kontrolle der Konfiguration findet sich in der brillanten Totalsynthese der Gibberillinsäure **39** (Schema 6) von Corey et al.<sup>[24]</sup> Die zu Beginn der Synthese in der chemo- und regioselektiven Diels-Alder-Addition zwischen dem Dien **33** und dem Chinon **34** festgelegte relative Konfiguration in **36** ermöglichte nach Umwandlung in **37** eine substratkontrollierte, intramolekulare Diels-Alder-Reaktion, die selektiv das erwartete Produkt **38** lieferte.<sup>[25]</sup> Diese Beispiele verdeutlichen, dass sich das Ergebnis einer intramolekularen Diels-Alder-Reaktion im Allgemeinen basierend auf der stereo-



Schema 6. Synthese der Gibberillinsäure **39** von Corey et al. (1978): Die Konfiguration wurde durch eine inter- und intramolekulare Diels-Alder-Reaktion kontrolliert.<sup>[24]</sup>

chemischen Anordnungen der im Molekül vorliegenden funktionellen Gruppen vorhersagen lässt.

Trotz dieser beachtlichen frühen Fortschritte in der Entwicklung von Methoden zur Kontrolle der relativen Konfiguration wurde die Problematik der absoluten Stereokontrolle der Diels-Alder-Reaktion erst in jüngerer Zeit angegangen. Einige lehrreiche Beispiele zur Lösung dieses Problems finden sich in den zahlreichen Totalsynthesen von Prostaglandin  $F_{2\alpha}$  (PGF $_{2\alpha}$ , **40**, Schema 7) und verwandten Verbindungen von Corey et al.<sup>[26]</sup> Die mit der Kontrolle der absoluten Konfiguration einer Diels-Alder-Reaktion im Zusammenhang mit der Synthese dieser Sekundärmetaboliten verbundene Herausforderung zeigt Coreys et al. erste, 1969 veröffentlichte Totalsynthese von PGF $_{2\alpha}$  (Schema 7a).<sup>[26c]</sup> Dieser Ansatz lieferte in Folge der mit einer Lewis-Säure katalysierten Diels-Alder-Addition von **41** und 2-Chloracrylnitril **42** ein racemisches Gemisch der Diels-Alder-Addukte



Schema 7. Diels-Alder-Reaktion in der Totalsynthese von Prostaglandin  $F_{2\alpha}$ , **40** von Corey et al.: a) ursprünglicher Ansatz unter Verwendung eines Ketenäquivalents (1969);<sup>[26c]</sup> b) diastereoselektive Diels-Alder-Addition mit einem chiralen Auxiliar (1975);<sup>[26f]</sup> c) asymmetrische Katalyse der Diels-Alder-Reaktion zur Herstellung des *endo*-Adduktes mit hohem Enantiomerenüberschuss (1989);<sup>[26g]</sup> d) Umkehr zu nahezu vollständiger *exo*-Topizität durch die Verwendung eines chiralen Oxazaborolidinon-Katalysators (1992).<sup>[26h]</sup>

**43**, wie aufgrund der nicht unterscheidbaren enantiotopen Seiten von **41** zu erwarten war. Die zufällig resultierende Konfiguration des Chlor- und Cyano-substituierten Kohlenstoffatoms wirkte sich jedoch nicht auf den weiteren Verlauf der Synthese aus, da in der nachfolgenden Hydrolyse das Keton **44** entstand. Eine asymmetrische Synthese von Prostaglandin  $F_{2\alpha}$ , **40** würde demnach eine Kontrolle der faciaalen Anordnung von Dien und Dienophil zueinander im Übergangszustand der Diels-Alder-Reaktion erfordern. Obwohl das Problem relativ einfach erscheint, waren einige Jahre Forschung nötig, ehe die Arbeitsgruppe von Corey das gewünschte Ziel erreichen sollte.<sup>[26, 27]</sup>

Die Anknüpfung eines homochiralen, vom Menthol abgeleiteten Cyclohexansystems an das Dienophil lieferte eine erste erfolgreiche Lösung dieses Problems und führte nahezu ausschließlich zur enantioselektiven Bildung des *endo*-Adduktes **47** (Schema 7b).<sup>[26f]</sup> Dieses Produkt resultiert vermutlich aus der energetisch günstigsten Konformation des Dienophils, in der die sterischen Wechselwirkungen zwischen dem chelatisierten Carbonylsubstituenten und dem vom Menthol abgeleiteten Phenylring minimal sind, und dem Angriff des Dien von der ungehinderten Seite. Insgesamt stellt diese Reaktion ein frühes Beispiel für eine asymmetrische Variante der Diels-Alder-Reaktion unter Verwendung eines chiralen Auxiliars dar, in der die vorgegebene Konfiguration der miteinander reagierenden Moleküle den stereochemischen Ausgang der Reaktion bestimmt.<sup>[28]</sup> Obwohl sich dieses Prinzip als sehr nützlich erweist, hat es doch auch einige Nachteile. Zunächst muss das Auxiliar besonders dicht am Reaktionszentrum (also am Dienophil, da eine entsprechende Gruppe an der Dieneinheit für eine Kontrolle der Konfiguration zu weit entfernt wäre) installiert werden und dann im weiteren Verlauf der Synthese auch wieder abgespalten werden. Ein wohl noch wesentlicherer Nachteil ist, dass zur selektiven Herstellung des entgegengesetzten Stereoisomers ein entsprechendes chirales Auxiliar wieder neu maßgeschneidert werden muss.

Die Gruppe von Corey stellte diese erste Lösung zur Kontrolle der Stereochemie allerdings noch nicht zufrieden. Vielmehr versuchten sie, durch rationale Überlegungen ein katalytisches System zu entwickeln, das eine entsprechende asymmetrische Induktion gewährleisten sollte. Das erste, in diesem Zusammenhang erfolgreich verwendete Reagens stellt der

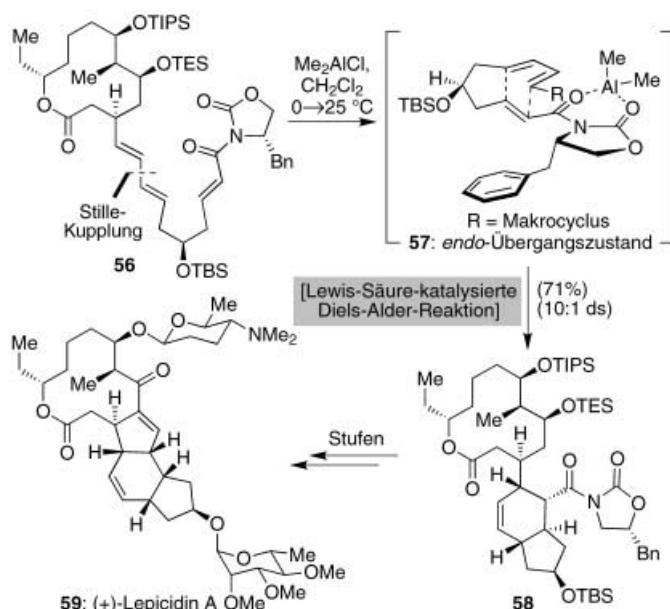
$C_2$ -symmetrische Aluminiumkatalysator **49** (Schema 7c) dar, der die asymmetrische Addition von Dien **46** und Dienophil **48** unter Bildung des *endo*-Adduktes **51** mit 95 % *ee* ermöglichte.<sup>[26g, 27ab]</sup> Die beobachtete asymmetrische Induktion lässt sich durch den angenommenen Übergangszustand **50** erklären. Das Aluminiumzentrum aktiviert als Lewis-Säure das Dienophil **48** für die Addition unter milden Reaktionsbedingungen und erhöht auf diesem Wege die Chance auf hohe Enantiomerenüberschüsse. Bezeichnenderweise konnte der chirale Ligand aus dem Reaktionsgemisch zurückgewonnen und wieder in den ursprünglichen Katalysator umgewandelt werden. Einen weiteren Katalysator stellt das chirale Oxaborolidinon **53** (Schema 7d) dar, mit dem unter Induzierung der entgegengesetzten *exo*-Selektivität das Addukt **55** mit ähnlich beeindruckenden Enantiomerenüberschüssen hergestellt werden konnte.<sup>[26h, 27c]</sup> In der Tat stellen diese neueren katalytischen Methoden noch heute hervorragende Lösungen zur Kontrolle der Topizität der Diels-Alder-Reaktion dar. Zudem haben kleine Veränderungen eine Anwendung dieser Katalysatoren in einer Vielzahl weiterer Reaktionen ermöglicht,<sup>[29]</sup> in denen ebenfalls bewundernswerte asymmetrische Induktionen erzielt werden. Die folgenden Schemata dieses Abschnitts zeigen weitere, ebenfalls sehr elegante Anwendungen dieser Prinzipien in der Totalsynthese komplexer Naturstoffe.

Wie bereits zuvor erwähnt, haben viele homochirale Auxiliare den Nachteil, dass ihre Anwendung häufig eingeschränkt ist. Eine Ausnahme dieses Trends stellen die Oxazolidinon-Systeme von Evans et al. dar, welche bereits in einer Reihe verschiedener Reaktionen der Organischen Chemie erfolgreich eingesetzt wurden.<sup>[30]</sup> Ein Musterbeispiel für die außerordentliche Leistungsfähigkeit dieser Gruppe von Auxiliaren in der Diels-Alder-Reaktion findet sich in der asymmetrischen Synthese von (+)-Lepicidin A **59** (Schema 8), wie sie 1993 von Evans und Black beschrieben

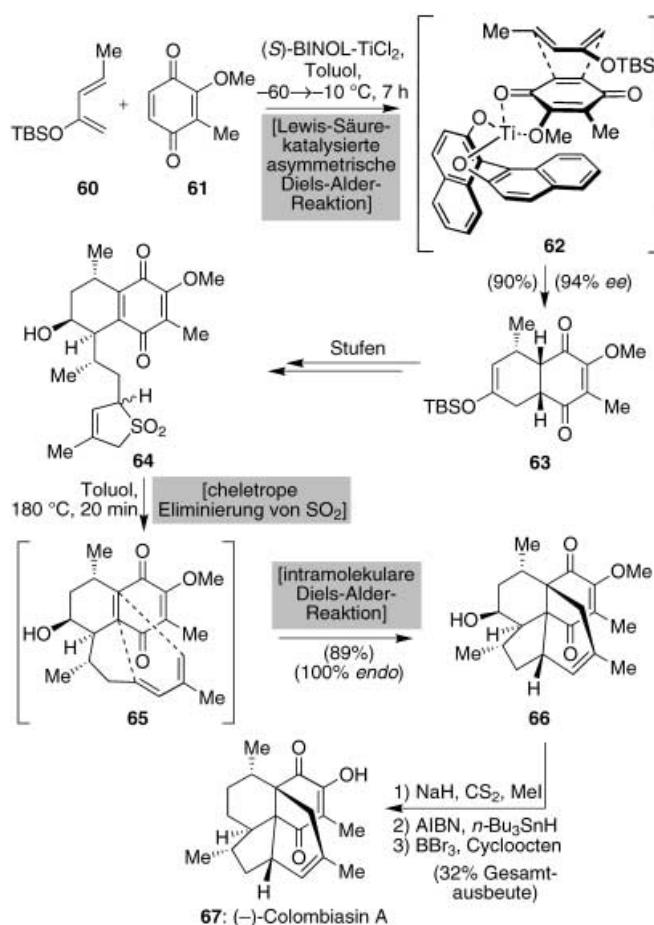
wurde.<sup>[31]</sup> Nach der Herstellung des Diensystems von **56** durch eine Stille-Kupplung lieferte die Behandlung dieser Verbindung mit katalytischen Mengen  $\text{Me}_2\text{AlCl}$  das *endo*-Addukt unter Kontrolle der Konfiguration über eine intramolekulare [4+2]-Cycloaddition. In dieser Reaktion führt die Koordination des Aluminiums an die beiden Carbonylgruppen des Dienophils zur Bildung eines sechsgliedrigen Ringsystems **57**. In der energetisch günstigsten Konformation lenkt die Benzylgruppe den Angriff der Dieneinheit ausschließlich auf die obere Seite des aktivierte Diens, was zur Generierung des gewünschten *endo*-Adduktes **58** mit hoher Diastereoselektivität (ca. 10:1) führt. Die Verwendung eines achiralen Imid-Auxiliars in dieser Diels-Alder-Reaktion führte zu einem 6:1 Verhältnis der *endo*:*exo*-Isomere, allerdings wurde in diesem Prozess bei der Umsetzung von **57** zu **58** die entgegengesetzte Konfiguration induziert! Die Möglichkeit, durch das chirale Oxazolidinon-Auxiliar die stereochemische Selektivität der Diels-Alder-Cycloaddition umzukehren, verdeutlicht die Stärke dieser Methode. Ein zusätzlicher Vorteil ist, dass das chirale Auxiliar unter schonenden Bedingungen zurückgewonnen werden kann, da eine Reihe verschiedener Reaktionen zur Abspaltung dieses Auxiliars unter Einbau neuer Funktionalitäten entwickelt wurden. Kürzlich gelang der Gruppe von Evans eine Erweiterung dieser Oxazolidinon-Methode über die reine Substratkontrolle hinaus zu einem exogenen katalytischen System. Dazu verwendeten sie einen Kupfer(II)-Katalysator,<sup>[32]</sup> der zuvor bereits erfolgreich in der Naturstoffsynthese, beispielsweise in der asymmetrischen Synthese von *ent*-Shikimisäure und Isopulo'upon eingesetzt worden war.<sup>[33]</sup>

Trotz dieser Fortschritte wurde bislang allerdings noch kein allgemein anwendbares katalytisches Verfahren für die verschiedenen Arten der Diels-Alder-Reaktion gefunden. So war beispielsweise bis vor kurzem kein bekannter Katalysator in der Lage, akzeptable Enantiomerenüberschüsse in der [4+2]-Cycloaddition mit Chinon zu induzieren, einer Reaktion, die für die Totalsynthese sowohl von einem historischen als auch von einem praktischen Standpunkt aus sehr interessant ist. Nach vielen Fehlversuchen gelangen White und Choi im Jahr 2000 ein erster Erfolg, als sie Mukamis Katalysatorsystem (in situ gebildet durch die Reaktion von (*S*)- oder (*R*)-BINOL mit  $(i\text{PrO})_2\text{TiCl}_2$ ) in der Totalsynthese von (-)-Imbogamin<sup>[34]</sup> für die enantioselektive Diels-Alder-Reaktion eines Chinon-Dienophils verwendeten.<sup>[35]</sup>

Kürzlich gelang der Gruppe von Nicolaou eine Erweiterung der Anwendungsmöglichkeiten dieses Katalysators in der Totalsynthese des einzigartigen Terpens (-)-Colombiasin A **67** (Schema 9).<sup>[36]</sup> In einem der ersten Schritte wurde Mukamis Katalysator (30 mol %) für die asymmetrische Diels-Alder-Reaktion des Danishefsky-analogen Dien **60** mit dem Chinon **61** eingesetzt. Obwohl die Reaktion ein 5:1-Gemisch des gewünschten Produktes **63** und des entsprechenden Regiosomers lieferte, wurde **63** mit einem Enantiomerenüberschuss von mehr als 94 % isoliert. Wie der Übergangszustand **62** verdeutlicht, wurde diese asymmetrische Induktion durch die chirale Information des koordinierten (*S*)-BINOL-Liganden erzielt. Die untere Seite des Chinons wird aufgrund der  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkung zwischen **61** und einem der beiden Naphtholringe des Katalysators blockiert,



Schema 8. Lewis-Säure-vermittelte, asymmetrische Diels-Alder-Reaktion mit Evans chiralem Auxiliar in der stereokontrollierten Synthese von (+)-Lepicidin A **59** von Evans und Black (1993).<sup>[31]</sup>

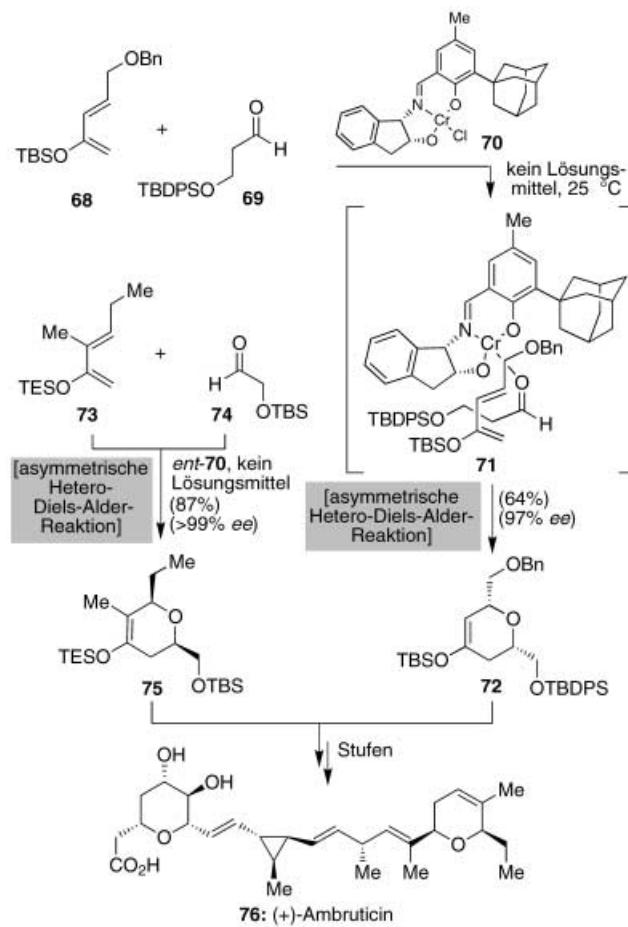


Schema 9. Diels-Alder-Reaktion von Chinon-Dienophilen mit einem  $\text{SO}_2$ -maskierten Dien in der asymmetrischen Totalsynthese von  $(-)$ -Colombiasin A **67** von Nicolaou et al. (2001).<sup>[36]</sup>

das hat den Angriff des Diens **60** auf die aktivierte Doppelbindung des Dienophils **61** von der oberen Seite zur Folge. Die Bildung des anderen Regioisomers lässt sich vermutlich auf einen analogen Übergangszustand zurückführen, in dem allerdings die andere Carbonylgruppe von **61** in Form einer monodentaten Anordnung von dem Katalysator koordiniert wird. Obwohl eine bidentate Koordination (vergleiche **62** in Schema 9) möglich ist, erscheint eine monodentate Komplexbildung von **61** plausibel, da der Sauerstoff Teil eines vinylogen Esters ist und somit eine viel höhere Lewis-Basizität hat als der andere Carbonyl-Sauerstoff. Zuletzt bleibt noch zu bemerken, dass relativ große Mengen des Katalysators nötig sind, um eine zufriedenstellende asymmetrische Induktion zu erzielen, da die nichtkatalysierte Diels-Alder-Reaktion ebenfalls rasch verläuft. In Gegenwart von geringen Katalysatormengen führt diese Hintergrundreaktion daher zu drastischen Einbußen der Enantioselektivität. Nach Umwandlung des Adduktes **63** in die Zwischenstufe **64** (einer Einheit, die ein  $\text{SO}_2$ -maskiertes Diensystem enthält) führt die thermische Abspaltung von  $\text{SO}_2$  gefolgt von einer zweiten, intramolekularen Diels-Alder-Reaktion mit dem zurückgewonnenen Chinonsystem zu der Generierung des Grundgerüsts des Zielmoleküls. Dieser *endo*-stereospezifische Diels-Alder-Prozess, der exakt die gleichen Kohlenstoffatome zum Aufbau der zwei benachbarten quartären

Zentren und der beiden neuen Ringsysteme verwendet, die auch als Dienophileinheit in der ersten Diels-Alder-Reaktion eingesetzt wurden, wird in Abschnitt 4 genauer beschrieben.

Eine sehr elegante Anwendung eines neuen asymmetrischen Katalysators zur Lösung eines seit langer Zeit bestehenden Syntheseproblems gelang Jacobsen und Liu bei der Synthese von  $(+)$ -Ambruticin **76** (Schema 10).<sup>[37a]</sup> Sie verwendeten den Katalysator **70**<sup>[37b]</sup> sowie sein Enantiomer zur



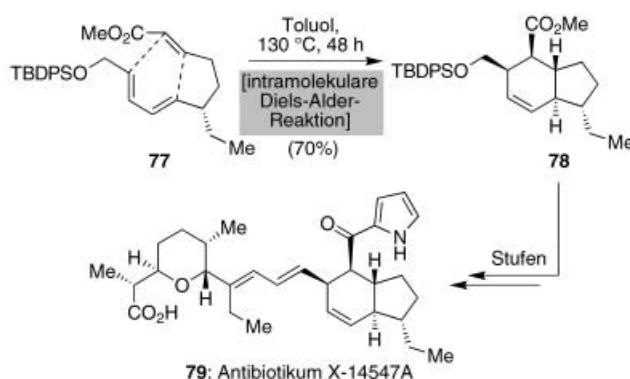
Schema 10. Anwendung eines neuartigen Chromkatalysators für die Hetero-Diels-Alder-Reaktion zur Herstellung von zwei terminalen Pyran-Systemen in der Totalsynthese von  $(+)$ -Ambruticin **76** von Jacobsen und Lin (2001).<sup>[37]</sup>

asymmetrischen Synthese der Pyranringssysteme **72** und **75** mit außergewöhnlich hohen Ausbeuten und hohen Enantiomerenüberschüssen. Dieses Katalysatorsystem stellt die erste Methode dar mit der die asymmetrische Hetero-Diels-Alder-Reaktion zwischen nichtaktivierten Carbonylverbindungen und Dienen, die weniger aktiviert sind als das Danzig-Dien und zwei Sauerstoffsubstituenten tragen, kontrolliert werden kann.<sup>[38]</sup> Obwohl noch kein plausibler Mechanismus gefunden wurde, der die beobachtete Selektivität dieser Addition erklärt, liegt es nahe, eine Lewis-Säure-Aktivierung des Aldehyds anzunehmen, in der die Anordnung der Alkylseitenkette durch den sterisch anspruchsvollen Adamantylrest bestimmt wird. Der Indanon-Ring dirigiert dann den Angriff des Dienophils und kontrolliert somit die resultie-

rende asymmetrische Induktion. Diese Erklärung ist im Einklang mit der Beobachtung, dass eine Abnahme der Enantioselektivität in analogen Systemen erhalten wurde, in denen der Aldehyd einen geringeren sterischen Anspruch als **69** oder **74** hat.<sup>[37b]</sup>

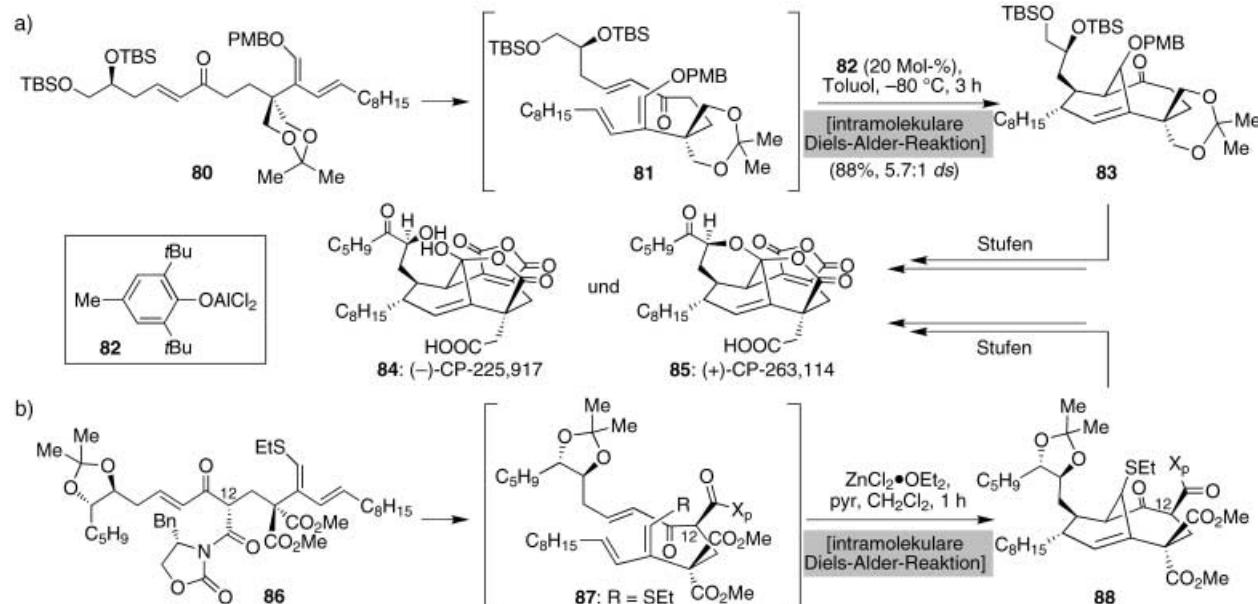
In der Abwesenheit von homochiralen Katalysatoren oder Auxiliaren ist die einzige Möglichkeit, die absolute Konfiguration der Diels-Alder-Reaktion zu kontrollieren, die Verwendung eines homochiralen Eduktes, das dann die resultierende Konfiguration des Additionsproduktes bestimmt. Diese substratkontrollierte Methode ist die direkte Erweiterung des bereits in der Synthese von Myrocin C<sup>[23]</sup> und Gibberilinsäure<sup>[24]</sup> besprochenen Prinzips, mit der Ausnahme, dass keine racemische Ausgangsverbindung für die pericyclische Reaktion verwendet wird. Ein frühes Beispiel aus der großen Anzahl der Totalsynthesen, die eine substratkontrollierte Diastereoselektivität aufweisen, ist die Umwandlung des Triens **77** in das bicyclische System **78** als Bestandteil von Nicolaous asymmetrischer Synthese des Antibiotikums X-14547A **79** (Schema 11).<sup>[39]</sup> Obwohl der Ausgang dieser Cycloaddition vorherzusehen war, stellt die erzielte *trans*-Verknüpfung des fünfgliedrigen Rings mit dem Cyclohexanring ein bemerkenswertes Ergebnis dar, da diese Einheit nur schwer auf einem anderen Wege als mit einer Diels-Alder-Reaktion aufgebaut werden könnte.<sup>[40]</sup>

Ein weiteres Beispiel für die Synthese von polycyclischen Systemen durch solche Diels-Alder-Reaktionen findet sich in der Synthese der CP-Verbindungen (**84** und **85**, Schema 12), zwei Naturstoffe die sich sowohl durch faszinierend komplexe Molekülarchitekturen als auch interessante biologische Eigenschaften auszeichnen. In zwei erfolgreich durchgeföhrten Synthesen dieser Naturstoffe, verwendete sowohl die Gruppe von Nicolaou<sup>[41]</sup> als auch Fukuyamas Gruppe<sup>[42]</sup> eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion zur Herstellung des carbocyclischen Grundgerüstes, welches ein Brückenkopf-Olefin



Schema 11. Asymmetrische Totalsynthese des Antibiotikums X-14547A **79** mit einer intramolekularen Diels-Alder-Reaktion zur Herstellung des bicyclischen Grundgerüstes von Nicolaou et al. (1985).<sup>[39]</sup>

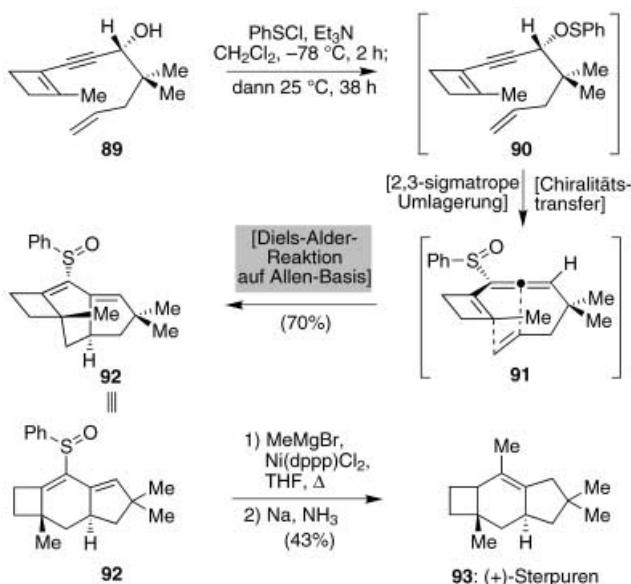
enthält, das die Bredtsche Regel verletzt.<sup>[43]</sup> Beide Synthesen zeigen nicht nur die Leistungsfähigkeit der Diels-Alder-Cycloaddition als hervorragendes Hilfsmittel zur Herstellung hochfunktionalisierter und gespannter Strukturen, sondern stellen zudem einzigartige, retrosynthetisch planbare Methoden zur substratkontrollierten Induzierung der Diastereoselektivität dar. In Nicolaous Synthese wurde eine homochirale Ausgangsverbindung **80** verwendet, die ein einziges, vom Reaktionszentrum weit entferntes Stereozentrum an der Alkylkette hat. In Kombination mit dem sterisch anspruchsvollen Lewis-Säure-Katalysator **82** wurde allerdings eine chirale Umgebung (siehe **81**) geschaffen, die ausreichte, um die beobachtete Diastereoselektivität der intramolekularen Diels-Alder-Reaktion unter Bildung von **83** und einer kleinen Menge des entsprechenden Diastereomers in einem günstigen 5.7:1-Verhältnis zu erzielen. Bezeichnenderweise scheiterten Versuche, eine höhere Induktion in dieser Reaktion durch andere chirale Lewis-Säuren zu erzeugen. In dem Musterbeispiel



Schema 12. Diels-Alder-Reaktion bei der Synthese der CP-Verbindungen, die eine neuartige, die Regel von Bredt verletzende Struktur aufweisen: a) Nicolaous et al. Methode mit einer substratkontrollierten, Lewis-Säure-katalysierten Diels-Alder-Reaktion (1999);<sup>[41]</sup> b) Fukayama et al. setzten das chirale Auxiliar von Evans ein (2000).<sup>[42]</sup>

spiel von Fukuyama et al. führte die Anknüpfung von Evans Auxiliar an das  $\alpha$ -Kohlenstoffatom der zentralen Enoneinheit in **86** und die Aktivierung durch  $ZnCl_2$  zur stereoselektiven Bildung des *endo*-Adduktes **88**. Interessanterweise vermittelte das Auxiliar in diesem Fall nicht die gleiche Selektivität, wie in den früheren Beispielen von Evans und Black (siehe Schema 8). Stattdessen erfüllte das Oxazolidinon einzig den Zweck einer sterisch anspruchsvollen Gruppe, die jedoch in der Lage war, die Bildung des gewünschten Diastereomers zu induzieren, da das Ausgangsmaterial bereits in stereochemisch reiner Form am  $C_{12}$ -Zentrum vorlag.

Ein ausgezeichnetes Beispiel für eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion, die von einem Chiralitätstransfer begleitet wird, lieferten Okamura et al. im Jahre 1988.<sup>[44]</sup> In ihrer eleganten Synthese von (+)-Sternpuren **93** (Schema 13) wird die chirale Information eines selektiv generierten Allen-Isomers verwendet, um die Orientierung des Dien und des



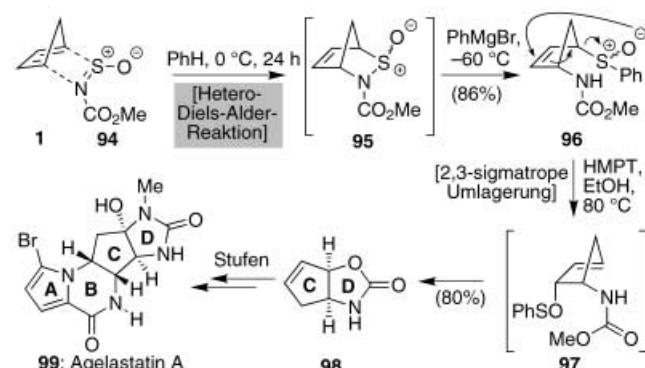
Schema 13. Asymmetrische Totalsynthese von (+)-Sternpuren **93** basierend auf einer unter Chiralitätstransfer ablaufenden [2,3]-sigmatropen Umlagerung zu einem Allen und nachfolgender intramolekularer Diels-Alder-Reaktion von Okamura et al. (1988).<sup>[44]</sup>

Dienophils derart festzulegen, dass nur einer der beiden möglichen Reaktionswege durchlaufen werden kann und ein einziges Produkt erhalten wird. Die Anbindung einer Thienylgruppe an den homochiralen Alkohol in **89** lieferte das Intermediat **90**, das eine hervorragende Ausgangsverbindung für eine [2,3]-sigmatrope Umlagerung darstellt. Nach der Übertragung der stereochemischen Information von **90** auf das chirale Element in **91**, bildete sich **92** als einziges Enantiomer in einer Ausbeute von 70 %. Diese Synthese ist ein sehr kreativer Ansatz zur Herstellung von **93** unter stereochemischer Kontrolle.<sup>[45]</sup> Zuletzt sei noch auf eine besonders interessante, vor kurzem von Wenders Gruppe beschriebene Methode hingewiesen, die auf der Verwendung von Allensystemen in der Diels-Alder-Reaktion beruht.<sup>[46]</sup> Ein Rhodium- und Nickel-Katalysatorsystem führte dabei zu einer selektiven Reaktion von einer der beiden allenischen Olefineinheiten als 2 $\pi$ -Elektronen-Komponente.

### 3. Die Hetero-Diels-Alder-Reaktion

Mit Ausnahme der Totalsynthese von (+)-Ambruticin (Schema 10) von Jacobsen et al.<sup>[37]</sup> wurde die Diels-Alder-Cycloaddition in den bislang besprochenen Beispielen ausschließlich zur Herstellung von rein carbocyclischen Produkten eingesetzt. Schon kurz nach ihrer Entdeckung dachten Synthesechemiker über die Möglichkeit nach, eine analoge Diels-Alder-Reaktion mit verschiedenenartigen Heteroatomen an einer der sechs möglichen Positionen des Dien oder Dienophils durchzuführen.<sup>[47]</sup> Tatsächlich wurde eines der ersten Beispiele für eine Hetero-Diels-Alder-Reaktion im Jahre 1943 von Alder selbst beschrieben. Durch puren Glück entdeckte er, dass ein Imin-Tautomer ein brauchbares Dien für die [4+2]-Cycloaddition darstellt.<sup>[48]</sup> Trotz des begrenzten Platzes hoffen wir, in diesem Abschnitt mit einigen ausgewählten Anwendungsbeispielen aus der Totalsynthese das Interesse des Lesers für diesen Prozess zu wecken. Anhand der folgenden Reaktionsschemata möchten wir die grundlegenden Prinzipien dieser Reaktion, mit besonderem Augenmerk auf Kaskadenreaktionen und nicht offensichtlichen, retrosynthetischen Bindungsbrüchen erläutern.

Als erstes Beispiel für die äußerst leistungsfähige Hetero-Diels-Alder-Reaktion möchten wir einen Fall vorstellen, in dem die Dienophil-Einheit zwei Heteroatome enthält. Obwohl bereits in den 50er Jahren von der Möglichkeit berichtet wurde, *N*-Sulfinylanilin als 1,3-Dien in der Diels-Alder-Reaktion einzusetzen,<sup>[49]</sup> blieb diese Variante der Diels-Alder-Cycloaddition ein obskurer Einzelfall in der Literatur, bis ausgiebige Studien diesen Prozess etliche Jahre später in ein brauchbares Hilfsmittel für die Synthese umwandelten. Die Stärke dieses Hetero-Diels-Alder-Prozesses zeigt sich eindrucksvoll in der Totalsynthese von Agelastatin A **99** (Schema 14) von Weinreb et al.,<sup>[50]</sup> die einen Höhepunkt der ausgiebigen Studien von Reaktionsmechanismen und kreativen Totalsynthesen dieser Gruppe darstellt.<sup>[51]</sup> Im ersten Schritt dieser Synthese wurde *N*-Sulfinylmethylen carbamat **94** mit Cyclopentadien **1** in einer Diels-Alder-Reaktion bei 0 °C zum Addukt **95** umgesetzt. Prinzipiell stellt die Addition mit diesem Typ von Hetero-Dienophil eine reversible Reaktion dar, weshalb die Produkte oftmals nicht den kinetischen

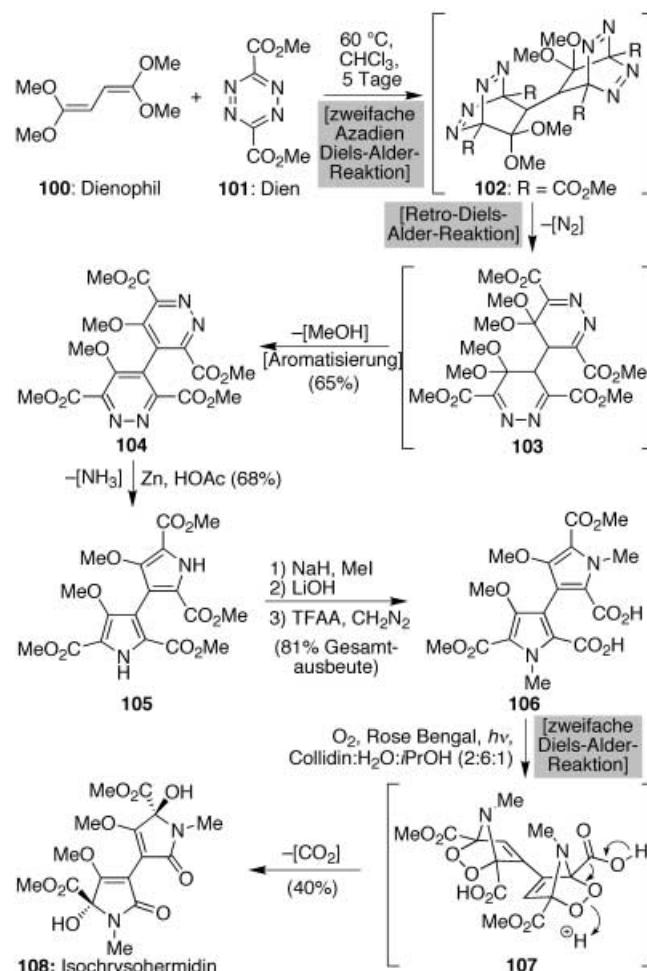


Schema 14. Totalsynthese von Agelastatin **99**, in der ein *N*-Methylcarbamat als Dienophil in einer Hetero-Diels-Alder-Reaktion eingesetzt wurde, von Weinreb et al. (1999).<sup>[50]</sup>

Verlauf des Prozesses widerspiegeln. Zusätzlich lässt sich die resultierende Konfiguration der Sulfoxid-Einheit in diesen Diels-Alder-Produkten oftmals schwer vorhersagen oder kontrollieren. In diesem Fall hatte die Konfiguration des Produktes jedoch keine Auswirkung, da durch die nachfolgende Umlagerung das erzeugte Chiralitätszentrum wieder zerstört wurde. Da **95** zu einer Retro-Diels-Alder-Reaktion neigt, wurde es nach seiner Bildung direkt mit Phenylmagnesiumbromid zu dem Intermediat **96** umgesetzt, das sich aus dem nucleophilen Angriff an dem Schwefelatom und der Spaltung der S-N-Bindung ergibt. Wurde eine Lösung dieser Verbindung in HMPT und  $\text{Et}_3\text{N}$  erhitzt, so wurde die Umwandlung zum Sulfenat-Ester **97** über eine [2,3]-sigmatrope Umlagerung (die Umkehrung der in Schema 13 dargestellten Reaktion) induziert. Durch den anschließenden Angriff des nucleophilen Sauerstoffatoms des benachbarten Esters entsteht das Carbamat **98**. Die insgesamt mit dieser Hetero-Diels-Alder-Reaktion erreichte Umwandlung stellt die regioselektive *syn*-Addition eines Sauerstoff- und eines Stickstoffatoms an eine Doppelbindung eines Cyclopentadienystems unter Bildung des in Naturstoffen weit verbreiteten 1,2-Aminoalkohols dar.<sup>[52]</sup> Weitere sehr nützliche Reaktionspartner für Hetero-Diels-Alder-Reaktionen in Naturstoffsynthesen aus der relativ limitierten Klasse von Dienophilen mit zwei Heteroatomen sind Nitrosoverbindungen ( $\text{RN}=\text{O}$ ).<sup>[53]</sup>

Einen bedeutenden Fortschritt für die Organische Synthese stellte die Erkenntnis dar, dass die Umkehr der elektronischen Eigenschaften der typischen Diels-Alder-Reaktion über einen  $\text{LUMO}_{\text{Dien}}/\text{HOMO}_{\text{Dienophil}}$ -kontrollierten Prozess ebenfalls eine [4+2]-Cycloaddition ermöglicht.<sup>[54]</sup> Während solche Reaktionen mit reinen Kohlenstoff-Dienen und -Dienophilen nur schwer durchführbar sind, führten ausgiebige Studien verschiedener Forscher zur Etablierung dieses Prinzips für die Hetero-Diels-Alder-Reaktion.<sup>[55]</sup> Die Entwicklung von neuartigen Dien/Dienophil-Partnern für die Hetero-Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf förderte die Anwendung dieser Methode in der Totalsynthese und führte zu spektakulären Ergebnissen.<sup>[56]</sup>

Stellvertretend zeigen wir hier ein sehr anschauliches Beispiel dieses Prinzips von Bogers Arbeitsgruppe: die Synthese von Isochrysohermidin **108** (Schema 15), einem wirksamen Reagens für die DNA-Quervernetzung.<sup>[57]</sup> In dieser lehrreichen Synthese wurde in der [4+2]-Cycloadditionsreaktion ein heteroaromaticisches Azadien als  $4\pi$ -Elektronenkomponente verwendet. Beginnend mit einer zweifachen Diels-Alder-Reaktion des elektronenreichen Dienophils **100** und dem elektronenarmen Azadien **101** wurde zunächst das gewünschte Cycloaddukt **102** gebildet. Im Anschluss lieferte eine zweifache Retro-Diels-Alder-Reaktion unter Abspaltung von Stickstoff das Intermediat **103**. Letztere Verbindung erwies sich als sehr kurzlebig und führte nach der Eliminierung von Methanol, ermöglicht durch den strategisch geschickten Einbau der Methoxygruppen neben der zentralen C-C-Bindung, zum aromatischen Produkt **104**. Für die erfolgreiche Durchführung dieser Eintopf-Reaktionskaskade mit einer Ausbeute von 65% musste der Reaktionsmischung Molsieb zur Entfernung des Alkohols zugegeben werden, da ansonsten die abschließende Aromatisierung sehr schwer-

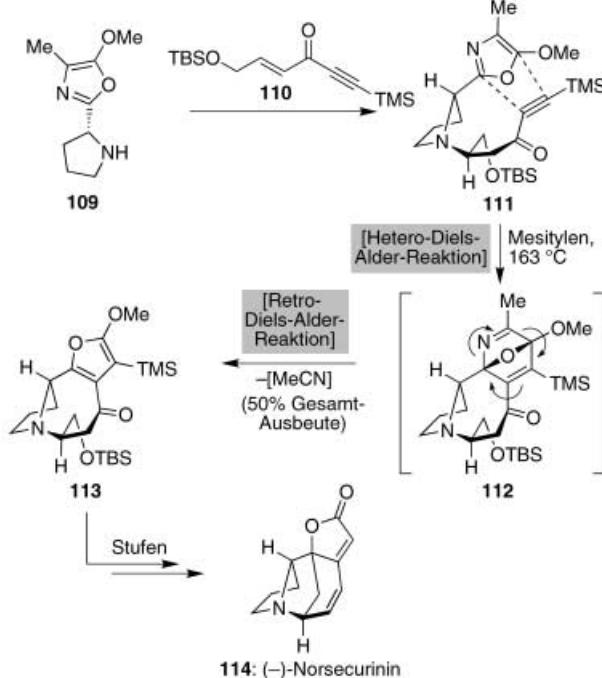


Schema 15. Totalsynthese von Isochrysohermidin **108** unter Anwendung einer zweifachen Azadien-Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf gefolgt von der Abspaltung von Stickstoff und einer [4+2]-Cycloadditions/Decarboxylierungssequenz mit Singulett-Sauerstoff von Boger et al. (1993).<sup>[57]</sup>

fällig verlief. Im Anschluss wurde **104** mit Zink in heißem Essigester umgesetzt, was in Folge einer zweifachen reduktiven Ringkontraktion (Verlust von zwei Molekülen Ammoniak) zu dem Bispyrrol-Derivat **105** führte. Die Ausgangsverbindung für die abschließende Diels-Alder-Reaktion mit Singulett-Sauerstoff (generiert durch die Bestrahlung von molekularem Sauerstoff in Gegenwart von Rose Bengal) wurde nach selektiver Deblockierung von zwei der vier Methylester und Methylierung der Pyrrolstickstoffatome erhalten. Die erfolgreiche pericyclische Addition führte zu dem Intermediat **107**, welches unter Abspaltung von Kohlendioxid, ausgehend von **106**, mit einer isolierten Ausbeute von ca. 70% (40% *dl*-**108**, 30% *meso*-**108**) unverzüglich zu der Zielverbindung **108** fragmentierte. Insgesamt wurden für diese außergewöhnlich symmetrische Totalsynthese acht Syntheseoperationen, zwei davon doppelte Hetero-Diels-Alder-Reaktionen, benötigt. Dieses Beispiel verdeutlicht nochmals die Leistungsfähigkeit dieser Hetero-Diels-Alder-Reaktion zur Herstellung von hochsubstituierten Pyrrol- oder Diazirringen, insbesondere in Biarylsystemen.<sup>[58]</sup>

Wie zuvor dargelegt wurde, stellt die Kombination einer Hetero-Diels-Alder-Cycloaddition gefolgt von einer Retro-

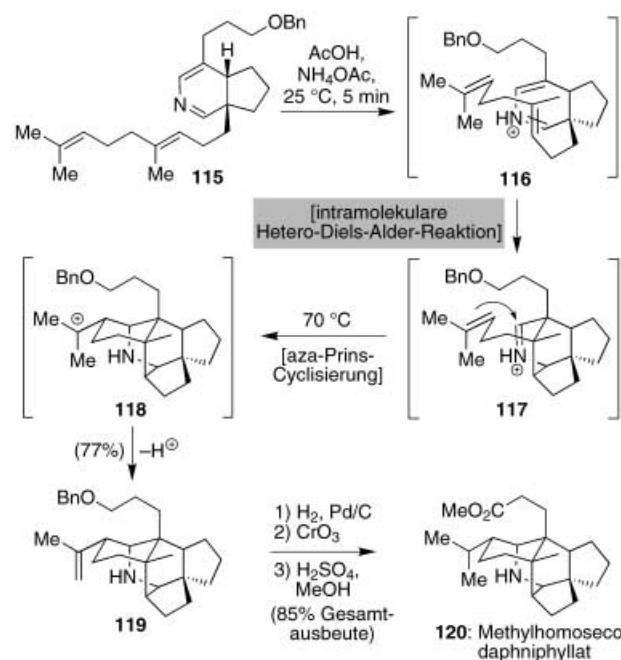
Diels-Alder-Reaktion eine äußerst effektive Strategie zur Synthese neuartiger Heterocyclen und molekularer Einheiten dar, die auf anderem Wege nur schwer zugänglich sind. Ein weiteres bemerkenswertes Beispiel für dieses Konzept ist die Synthese von substituierten Furanderivaten, die aus Methylsubstituierten Oxazolen in einer [4+2]-Cycloaddition mit nachfolgender thermisch induzierter Eliminierung von Acetonitril durch eine Retro-Diels-Alder-Reaktion hergestellt werden.<sup>[59]</sup> Diese Strategie wurde von Jacobi et al. anhand der höchst eleganten Synthese von Norsecurinin **114** (Schema 16)



Schema 16. Jacobis et al. elegante Anwendung einer Hetero-Diels-Alder/Retro-Diels-Alder-Reaktionskaskade (1989) zum Aufbau des molekularen Grundgerüsts von (-)-Norsecurinin **114**.<sup>[60]</sup>

entwickelt.<sup>[60]</sup> Im ersten Schritt ihrer Synthese entstand bei einer Michael-Addition von **109** an das  $\alpha,\beta$ -ungesättigte System **110** das Acetylen-Keton **111**, welches nach dem Erhitzen in Mesitylen – mit dem Diels-Alder-Addukt **112** als Intermediat – das Furanaddukt **113** mit einer Gesamtausbeute von 50% lieferte. Der strategisch günstige Einbau der Methoxygruppe in das Furansystem dieses speziellen Beispiels ermöglichte die mühelose Umwandlung dieser Einheit nach Hydrolyse und Abspaltung der Schutzgruppen in das gewünschte Butenolid des Naturstoffes.<sup>[61]</sup> Diese Methode erlaubt die Herstellung von hochsubstituierten Furanen und Butenoliden, die auf anderem Wege eine große Herausforderung darstellt. Die Strategie wurde auch auf Thiophene erweitert, um so die Herstellung von Thiophenen auf der Basis der Diels-Alder-Reaktion zu ermöglichen.<sup>[62]</sup>

Um eine Hetero-Diels-Alder-Reaktion mit Azadienen durchzuführen, ist häufig eine Aktivierung der Dieneinheit durch Protonierung des Stickstoffatoms nötig. Ein eindrucksvolles Beispiel für diesen Prozess liefert die herausragende Synthese von Methylhomosecodaphniphyllat **120** (Schema 17) von Heathcock et al.<sup>[63]</sup> Die Behandlung von **115** mit

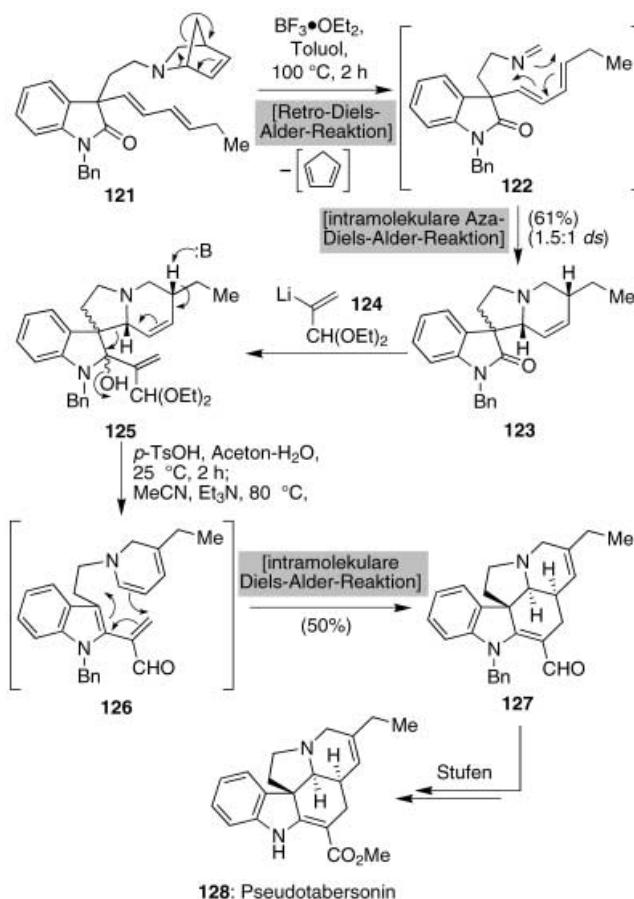


Schema 17. Diels-Alder/Aza-Prins-Cyclisierungskaskade zur Bildung des Grundgerüsts des tetracyclischen Naturprodukts Methylhomosecodaphniphyllat **120** von Heathcock et al. (1988).<sup>[63]</sup>

Ammoniumacetat in Essigsäure bei Raumtemperatur führte in Folge der Protonierung des Azadiensystems und einer schnellen intramolekularen Diels-Alder-Cycloaddition zu dem relativ stabilen Intermediat **117**. Nach dem Erhitzen dieses Intermediats auf 70 °C konnte **119** nach einer intramolekularen aza-Prins-Cyclisierung mit einer Ausbeute von 77% ausgehend von **115** erhalten werden. Im Unterschied dazu musste unter neutralen Bedingungen die Reaktion in siedendem Toluol durchgeführt werden, um eine Ausbeute von 50% für die Cycloaddition zu erzielen. Der zweite, kationische Prozess blieb unter diesen Reaktionsbedingungen ganz aus. Nach dem erfolgreichen Aufbau des molekularen Gerüsts von Methylhomosecodaphniphyllat mit dieser biomimetischen Kaskadenreaktion waren zur Vervollständigung der Synthese lediglich drei simple Umwandlungen nötig.<sup>[63]</sup> Es bleibt anzumerken, dass neben der Protonierung eine analoge Aktivierung von Dienen und Dienophilen durch benachbarte Heteroatom-stabilisierte Kationen (beispielsweise Oxalylkationen) erreicht werden kann. Diese Erkenntnis stellt einen bedeutenden Fortschritt für die Diels-Alder-Methode einschließlich der ionischen sowie der auf Radikalkationen basierenden, pericyclischen Prozesse dar.<sup>[64]</sup>

In der Praxis stellt der Versuch, ein Stickstoffatom in die 2 $\pi$ -Elektronenkomponente der Hetero-Diels-Alder-Reaktion in Form eines Imins einzubauen, häufig ein schwieriges, jedoch nicht unlösbares Problem dar.<sup>[54a]</sup> Beispielsweise sind elektronenarme Imine und Iminiumsalze typischerweise nicht sonderlich stabil (da sie bereits in Gegenwart von Wasserspuren hydrolysiert werden) und werden deshalb *in situ* erzeugt und dann in der Diels-Alder-Reaktion abgefangen. Während Imine eine Vielzahl von Nebenreaktionen mit Alkenen eingehen, können Acylimine die Rolle des Dien in einer Diels-Alder-Reaktion einnehmen. Eine Strategie,

Imine für Diels-Alder-Reaktionen zugänglich zu machen, ist die In-situ-Freisetzung des Imino-Dienophils in Nachbarschaft des 1,3-Diens, insbesondere bei einer intramolekularen Anordnung. Ein besonders lehrreiches Beispiel für diesen Ansatz zur Erzeugung komplexer Molekülstrukturen findet sich in der Totalsynthese von Pseudotabersonin **128** (Schema 18) von Grieco und Carroll.<sup>[65]</sup> Nach der Herstellung der Zwischenstufe **121** ermöglichte die Anwendung der von

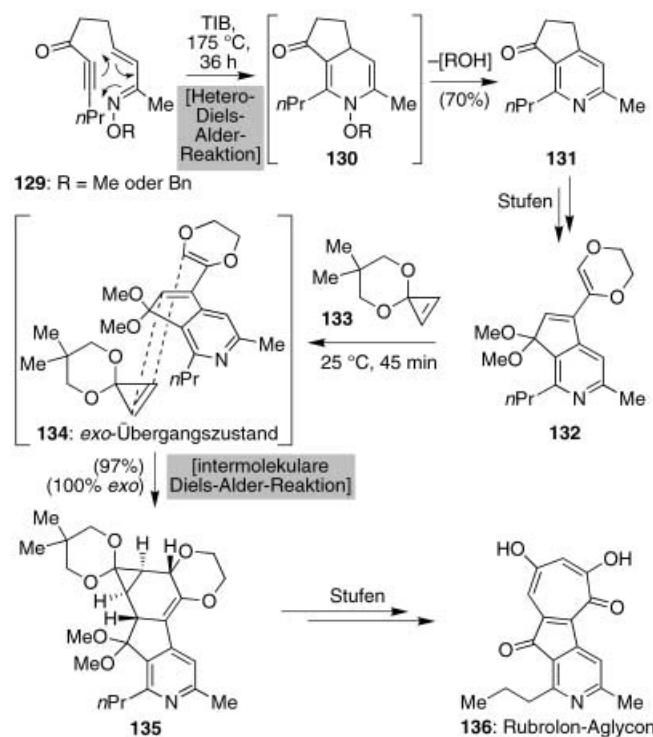


Schema 18. Die Aza-Diels-Alder-Reaktion eines in situ freigesetzten Imino-Dienophils sowie die nachfolgende intramolekulare Diels-Alder-Reaktion stellen Teilschritte in Griecos und Carolls eleganter Totalsynthese von Pseudotabersonin **128** von 1993 dar.<sup>[65]</sup>

Griecos Gruppe entwickelten Methode der Bildung des Imino-Dienophils **122** unter Abspaltung von Cyclopentadien durch eine  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ -induzierte Retro-Diels-Alder-Reaktion.<sup>[66]</sup> Im Anschluss erfolgte eine intramolekulare Hetero-Diels-Alder-Reaktion mit dem über das gleiche Kohlenstoffatom der Indoleinheit verbundenen Diensystem, wobei ein 1.5:1-Gemisch der beiden Diastereomere **123** entstand. Diese voraussehbare schlechte Diastereoselektivität des Prozesses war jedoch nicht von Bedeutung, da alle in dieser Reaktion aufgebauten Stereozentren im weiteren Verlauf der Synthese zerstört wurden. Somit konnten entlang der entworfenen Syntheseroute beide diastereomeren Produkte der Diels-Alder-Reaktion in das gewünschte Zielmolekül überführt werden. Nach der Bildung des Oxindol-Derivates **125** durch die Addition von 2-Lithio-1,1-diethoxy-2-propan **124** waren

alle Voraussetzungen für eine zweite Diels-Alder-Reaktion getroffen, die durch eine säureinduzierte Deblockierung des Ketals gefolgt von der baseninduzierten Umlagerung bei 80 °C zu **126** eingeleitet wurde. In Folge dieser Kaskadenreaktion konnte das pentacyclische Grundgerüst des Naturstoffes in Form der Zwischenstufe **127** erhalten werden, die in wenigen Schritten zu **128** umgeformt werden konnte. Diese Synthese von Pseudotabersonin **128** veranschaulicht nicht nur die einfallsreiche Methode zur Generierung von Imino-Dienophilen, sondern liefert zudem eine (wahrscheinlich biomimetische) Strategie zur Herstellung von verschiedenen Mitgliedern der Gruppe der *Aspidosperma*-Alkaloide. An dieser Stelle sollte noch bemerkt werden, dass viele weitere Beispiele von Diels-Alder-Reaktionen auf der Basis von Imino-Dienophilen ihren Weg in die Literatur gefunden haben. Insbesondere seien in diesem Zusammenhang die Arbeiten von Weinreb erwähnt, dessen Gruppe eine Reihe eleganter Anwendungen von Hetero-Diels-Alder-Reaktionen mit Imino-Dienophilen in der Totalsynthese entwickelt hat.<sup>[54a]</sup>

Im letzten Teil dieses Kapitels möchten wir die Totalsynthese des Rubrolon-Aglykons **136** (Schema 19) von Boger et al. vorstellen,<sup>[67]</sup> bei der ein Oximether als 4π-Elektronenkomponente in einer Aza-Diels-Alder-Reaktion zur Herstellung eines hochsubstituierten Pyridinsystems verwendet wurde.<sup>[68]</sup> Entgegen den zuvor besprochenen Ansätzen der Aza-Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf (vgl. Schema 15)<sup>[57]</sup> wurde vermutet, dass der Stickstoff eines Oximethers genügend Elektronendichte in die Dieneinheit einbringt, sodass eine Diels-Alder-Reaktion mit normalem



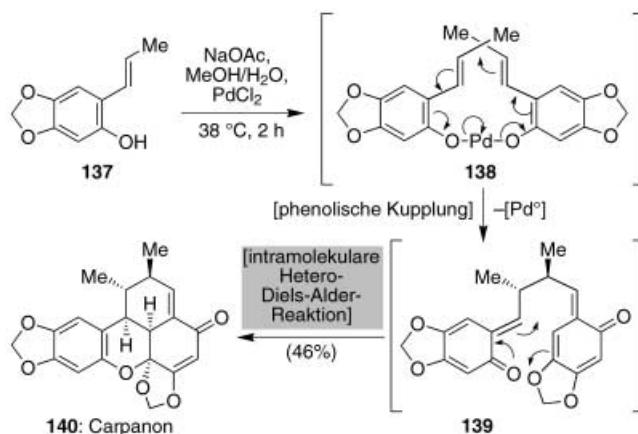
Schema 19. Die Totalsynthese des Rubrolon Aglykons **136** von Boger et al. (2000), in der eine Hetero-Diels-Alder-Reaktion eines Oxim-Diens und eine intermolekulare Diels-Alder-Cycloaddition mit einem gespannten Cyclopropen verwendet wurde.<sup>[67]</sup>

Elektronenbedarf unter Verwendung von elektronenarmen Dienophilen und geeigneten Reaktionsbedingungen (Erhitzen und/oder katalysiert durch eine Lewis-Säure) möglich wird. In einer frühen Stufe der Synthese wurde daher der Benzyl- oder Methyl-substituierte Ether **129** in 1,3,5-Triisopropylbenzol über einen längeren Zeitraum auf 175 °C erhitzt, woraus das Aza-Diels-Alder-Intermediat **130** resultierte, das *in situ* unter Abspaltung von Methanol oder Benzylalkohol zu dem gewünschten Pyridinsystem **131** umgeformt wurde. Nach Umwandlung der letzteren Verbindung in **132** wurde eine zweite Diels-Alder-Reaktion mit dem Cyclopropenonketal **133**<sup>[69]</sup> bei Raumtemperatur durchgeführt, die das *exo*-Addukt **135** in einer Ausbeute von 97% lieferte. Diese Addition wird wahrscheinlich durch zwei sich gegenseitig verstärkende Effekte ermöglicht. Zum einen wird die Elektronendichte des Dienos durch die beiden benachbarten Sauerstoffatome verstärkt und zum anderen führt die Umwandlung des Cyclopropenrings in eine Cyclopropan-Einheit zum Abbau der Ringspannung. Interessanterweise verlief dieser Prozess trotz des normalerweise bevorzugten *endo*-Cycloadduktes über den *exo*-Reaktionsweg. Da das Dienophil in diesem Beispiel keine weiteren konjugierten Orbitale hat, bestimmt vermutlich die geringere sterische Einschränkung im *exo*-Übergangszustand den stereochemischen Verlauf der Reaktion.

#### 4. Versteckte Diels-Alder-Reaktionen: Maskierte Diene und Dienophile

Bei der Mehrzahl der in Totalsynthesen verwendeten Diels-Alder-Reaktionen liegen Dien- und Dienophileinheit unmaskiert in der molekularen Grundstruktur vor und sind somit schon während der Synthese eindeutig als solche zu erkennen. Häufig besteht die weitaus reizvollere Strategie jedoch darin, die entsprechenden reaktiven Zentren erst unmittelbar vor der zu erwartenden Diels-Alder-Reaktion zu erzeugen. Derartige Vorhaben lassen sich häufig nur so realisieren, da es sich bei den erzeugten Diels-Alder-Vorläufern um sehr instabile und hochreaktive Strukturelemente handelt. Das von Grieco und Carroll *in situ* erzeugte Imino-Dienophil (Schema 18) stellt ein gutes Beispiel für eine solche Umsetzung dar.<sup>[65]</sup> Das gleiche Konzept wurde auch in der bereits vorgestellten Totalsynthese von Colombiasin A<sup>[36]</sup> (Schema 9) von Nicolaou et al. verwendet, bei der die für die zweite Diels-Alder-Reaktion vorgesehene Dieneinheit in der vorhergehenden Stufe zu Problemen geführt hatte. Diese konnten erst durch die Maskierung der entsprechenden Struktureinheit als Sulfon, bis zu dessen Freisetzung unmittelbar vor der relevanten pericyclischen Reaktion, behoben werden.

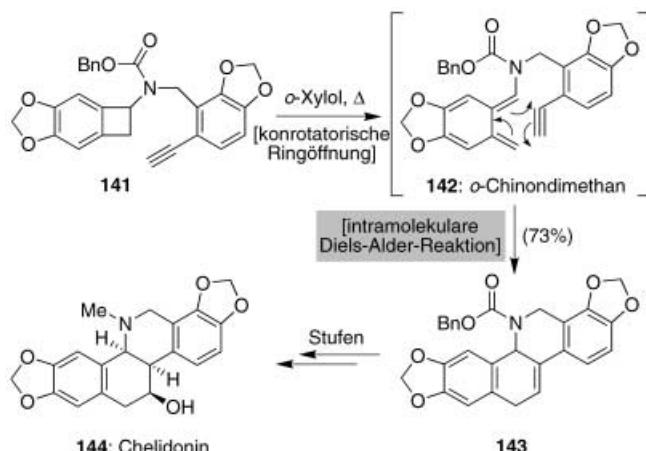
Die klassische biomimetrische Carpanon-Synthese **140** (Schema 20)<sup>[70]</sup> aus dem Jahre 1971 von Chapman et al. gehört zur Gruppe von Totalsynthesen, bei der im Verlauf einer Reaktionskaskade eine hochreaktive Diels-Alder-Komponente gebildet wird und diese anschließend eine [4+2]-Cycloaddition eingeht. In diesem Beispiel konnte durch die Verwendung von  $PdCl_2$  in basischem Milieu das Phenolderivat **137** zum entsprechenden Dimer **139** umgesetzt werden, wobei der reaktive Übergangszustand **138** durchlaufen wurde.



Schema 20. Biomimetische Synthese von Carpanon **140** mit einer sequentiellen Pd-vermittelten phenolischen Kupplung und einer intramolekularen Diels-Alder-Cycloaddition eines *o*-Oxochinodimethans von Chapman et al. (1971).<sup>[70]</sup>

Das so erzeugte, hochreaktive *o*-Oxochinodimethan **139** reagierte dann spontan nach einem intramolekularen Hetero-Diels-Alder-Mechanismus mit dem benachbarten Dienophil unter Bildung des isomerenreinen Zielmoleküls **140** mit 46% Ausbeute in nur einem Arbeitsschritt. Die große Bedeutung dieser Totalsynthese liegt jedoch nicht nur in ihrer Eleganz und Kürze, sondern vielmehr in dem dadurch erweckten Bewusstsein, ähnliche *o*-Oxochinodimethane als Bausteine in Totalsynthesen komplexerer Moleküle entsprechend verwenden zu können.<sup>[71]</sup>

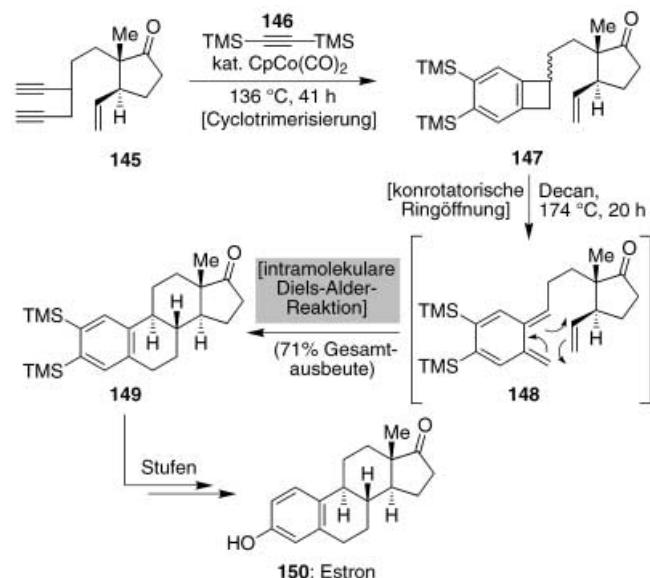
In diesem Zusammenhang stellte die 1971 von Oppolzer und seiner Arbeitsgruppe vorgestellte Totalsynthese von Chelidolin **144** (Schema 21) einen weiteren Meilenstein dar,<sup>[72]</sup> bei der wiederum eine *o*-Chinodimethan-Struktur in die vorgesehene Diels-Alder-Reaktion eingebracht wurde. Die aktive Dienospezies konnte hier durch eine elektrocyclischen Cyclobuten-Ringöffnung erzeugt werden. Das Erhitzen von **141** in siedendem *o*-Xylol führte wie erwartet zu einer reversiblen, konrotatorischen Ringöffnung unter Bildung des hochreaktiven *o*-Chinodimethans **142**, welches anschließend durch eine geplante Diels-Alder-Reaktion mit der benach-



Schema 21. Elektrocyclische Ringöffnung zur Herstellung von *o*-Chinodimethanen aus Benzocyclobuten bei der Totalsynthese von Chelidolin **144** von Oppolzer und Keller (1971).<sup>[72]</sup>

barten Alkin-Einheit das polycyclische Systems **143** mit 73 % Ausbeute als Vorläufer für den anvisierten Naturstoff lieferte. Oppolzer und Robbiani optimierten die Cyclobuten-Ringöffnungsmethode,<sup>[72b]</sup> und konnten somit nicht nur deutlich verbesserte Ausbeuten sicherstellen, sondern die Methode auch auf die Herstellung heterocyclischer Systeme unter Verwendung von Iminen erweitern, womit der Weg zu einer Vielzahl späterer Anwendungen geebnet wurde.<sup>[73]</sup>

Eine verwandte und ähnlich spektakuläre intramolekulare Diels-Alder-Reaktion mit einem Benzocyclobutenderivat als Vorläufer für die aktive *o*-Chinodimethan-Struktur wurde von Vollhardt et al. bei der Totalsynthese von Estron **150** (Schema 22) genutzt,<sup>[74]</sup> wobei das Steroid-Grundgerüst **149**<sup>[75]</sup> (Schema 22) genutzt wurde.

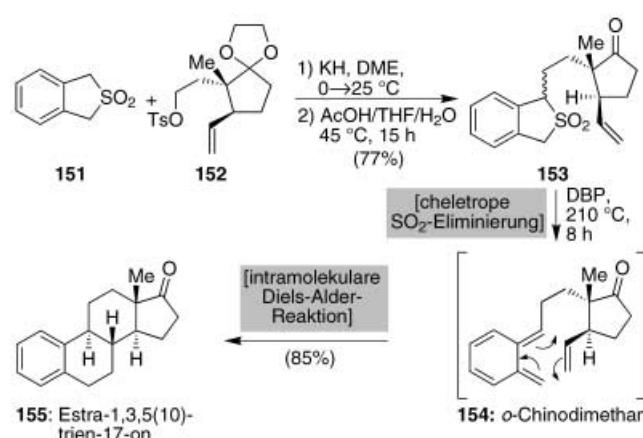


Schema 22. Totalsynthese von Estron **150** über eine Benzocyclobutenebildungs/Ringöffnungs/Diels-Alder-Dominosequenz, basierend auf einer Cobalt-vermittelten Cyclotrimerisierung von Acetylenderivaten von Vollhardt und Funk (1979).<sup>[74]</sup>

aus **147** erzeugt wurde. Diese elegante Totalsynthese beinhaltet aber abgesehen von dieser speziellen Transformation ein weiteres interessantes Merkmal am Anfang der Synthese: die Reaktion von Bis-trimethylsilylacetylen **146** mit dem Bis-acetylenderivat **145** unter Einsatz von katalytischen Mengen  $\text{CpCo}(\text{CO})_2$ . Das Reaktionsprodukt dieser  $[2+2+2]$ -Cycloaddition verdeutlicht die direkte Addition der einzelnen Reaktionspartner, wobei die besondere Atomökonomie dieser Reaktion mit der von Diels und Alder vergleichbar ist. Es soll noch erwähnt werden, dass die in diesem und vorherigem Beispiel vorgestellte Benzocyclobuten-Technologie von Kametani et al. anhand zahlreicher weiterer Anwendungen, auch auf dem Gebiet der Steroide, ausgeweitet wurde.<sup>[76]</sup>

Im Unterschied zur Benzocyclobuten-Methode zur Erzeugung von *o*-Chinodimethanen wird bei einer anderen Methode ein cyclisches Sulfon eingesetzt, welches in der bereits in Abschnitt 2 (Schema 9) beschriebenen Colombasin-Synthese verwendet wurde.<sup>[36]</sup> Seit den frühen Arbeiten Staudingers am Anfang des letzten Jahrhunderts<sup>[77]</sup> wurde sowohl die Addition von Schwefeldioxid an ein Diensystem als auch dessen thermisch-induzierte Abspaltung nach einem Retro-

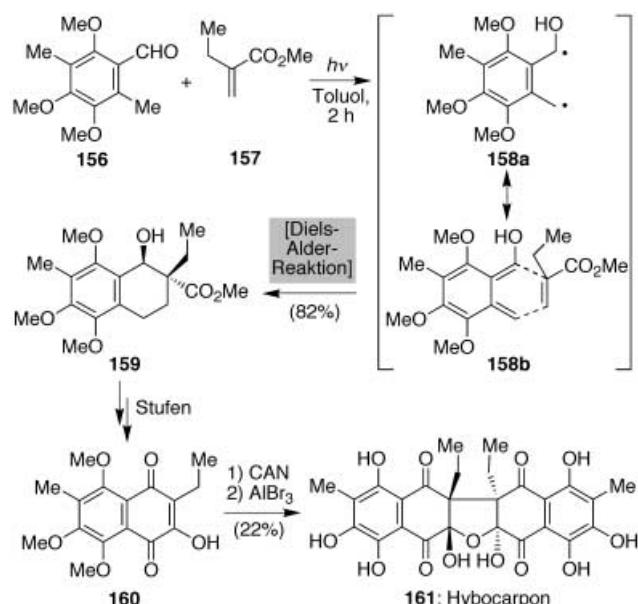
Diels-Alder-Mechanismus mehrfach dokumentiert.<sup>[78]</sup> Dieser  $\text{SO}_2$ -abspaltende Prozess wird auch als cheletrope  $\text{SO}_2$ -Eliminierung bezeichnet. Obwohl Sulfone in Diels-Alder-Reaktionen bereits vor 1950 zum Einsatz kamen, wurde diese Methode, bei der die *o*-Chinodimethan-Struktur thermisch aus aromatischen Sulfonen erzeugt wird,<sup>[79]</sup> erst durch die bahnbrechenden Arbeiten von M. P. Cava et al. etabliert und verallgemeinert. Die erste Anwendung dieser Strategie in einer Totalsynthese, bei der es sich zudem um eine intramolekulare Variante dieser Reaktion handelt, konnte in der Estra-1,3,5(10)-trien-17-on Steroid-Synthese **155** von Nicolaou und Barnette verwirklicht werden (Schema 23).<sup>[80]</sup> Unter thermischen Bedingungen kommt es in dem Sulfon **153** zu



Schema 23. Die cheletrope  $\text{SO}_2$ -Eliminierung mit anschließender intramolekularer Diels-Alder-Dominoreaktion bei der Totalsynthese von Estra-1,3,5(10)-trien-17-on **155** von Nicolaou und Barnette (1979).<sup>[80]</sup>

einer cheletropen Eliminierung von  $\text{SO}_2$ , wobei zunächst das *o*-Chinodimethan **154** intermediär entsteht, welches sofort unter Bildung des Zielmoleküls **155** weiterreagiert. Sowohl an diesem als auch am Beispiel der Colombasin-A-Totalsynthese konnte der Einsatz der Sulfongruppe als einfacher Zugang zu den reaktiveren Diensystemen demonstriert werden, wobei sich diese durch eine ausgeprägte Toleranz gegenüber verschiedenen anderen Reaktionsbedingungen auszeichnet. Aufgrund dieser Eigenschaften stellt sie eine der wenigen, effizienten Schutzgruppen für Diene dar.

Um die Stärke von *o*-Chinodimethanen bei der Totalsynthese von Naturstoffen hervorzuheben, soll eine Reihe weiterer neuer Methoden vorgestellt werden, bei der die photochemische Erzeugung von *o*-Chinodimethanen den Mittelpunkt innerhalb einer Totalsynthese darstellt.<sup>[81]</sup> Obwohl einige wenige Anwendungen unter Verwendung einfacher Ausgangsstoffe aus der Literatur bekannt sind, wurde die photochemische Erzeugung von *o*-Chinodimethanen in der Totalsynthese von komplexeren Naturstoffen bisher nicht beschrieben. Verlockt von der einzigartigen  $\text{C}_2$ -symmetrischen molekularen Struktur des Naturstoffs Hybocarpon **161** (Schema 24) sowie von dessen zelltoxischen Eigenschaften, stellten Nicolaou und Gray die Hypothese auf, dass die Biosynthese von **161** über die Dimerisierung eines Naphthazarin-Vorläufers verläuft, welche durch einen Ein-Elektronen-Übergang (SET, single electron transfer) initialisiert und von



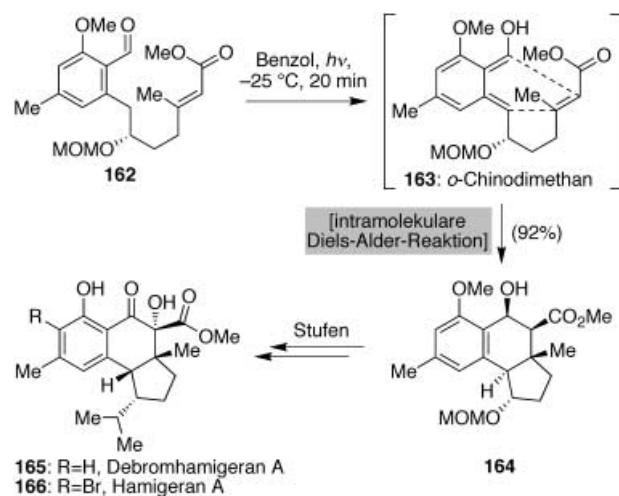
Schema 24. Die Totalsynthese von Hybocarpon **161** beinhaltet die intramolekulare Diels-Alder-Reaktion eines photolytisch erzeugten Hydroxy-*o*-chinodimethans (Nicolaou und Gray, 2001).<sup>[82]</sup>

einer Hydratisierung gefolgt wird.<sup>[82]</sup> Obwohl dieser biogenetischen Hypothese jegliche empirische Grundlage fehlte, diente sie als Inspiration bei der Planung der Totalsynthese von **161**. Zur Herstellung des Monomers **160** wurde das Hydroxy-*o*-chinodimethan **158b** photochemisch aus dem aromatischen Aldehyd **156** erzeugt und dann mit Methyl-2-ethylacrylat **157** in einer Diels-Alder-Reaktion zu dem erwünschten bicyclischen System **159** umgesetzt. Dabei wurde nach der Aktivierung der Carbonylfunktion und 1,5-Hydrid-Abstraktion das Diradikal **158a** bzw. das Hydroxy-*o*-chinodimethan **158b** gebildet. Mit vortrefflichem Erfolg auf diesem Versuchsgelände wurden die Reaktionsbedingungen im Hinblick auf intra- und intermolekulare Cycloadditionen optimiert, sodass auch komplexere aromatische Aldehyde und Diene erfolgreich umgesetzt werden konnten.<sup>[83a]</sup> Die Entwicklung der intramolekularen Variante dieser Reaktion ermöglichte darüber hinaus die Synthese mehrerer komplex aufgebauter polycyclischer Grundgerüste, wie sie in Myriaden unterschiedlichster Naturstoffe anzutreffen sind. Um den Nutzen dieser Strategie zu zeigen, synthetisierte die Nicolaou-Arbeitsgruppe mehrere Vertreter der Hamigeran-Familie (**165** und **166**, Schema 25).<sup>[83b]</sup>

Bevor wir diesen Abschnitt beenden, möchten wir darauf hinweisen, dass die hier hervorgehobenen Konzepte keineswegs das gesamte Spektrum der unterschiedlichsten Möglichkeiten zur Erzeugung hochreaktiver Diels-Alder-Strukturen aus entsprechend maskierten Vorläuermolekülen abdecken. Weitere Strategien sind in der Literatur beschrieben<sup>[84, 85]</sup> und einige werden im nächsten Abschnitt vorgestellt.

## 5. Diels-Alder-Reaktionen in Kaskadenreaktionen

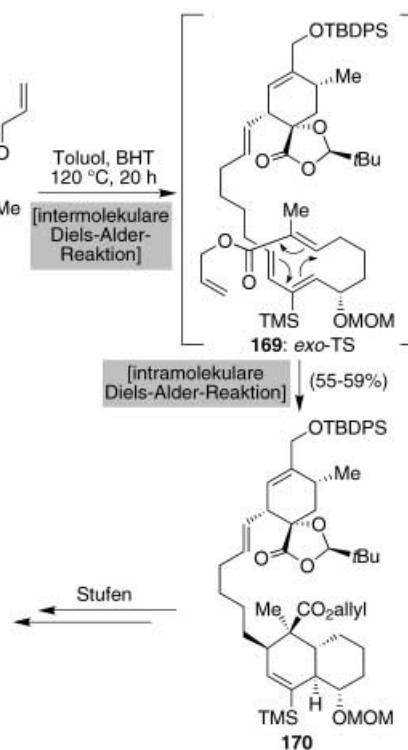
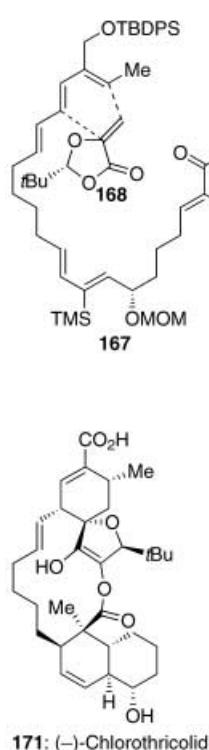
Kaskadenreaktionen stellen verglichen mit anderen Synthesewegen den mit Abstand effizientesten Weg zum Aufbau



Schema 25. Die Totalsynthese der Hamigerane beinhaltet die intramolekulare Diels-Alder-Reaktion eines photolytisch erzeugten Hydroxy-*o*-chinodimethans (Nicolaou et al., 2001).<sup>[83b]</sup>

komplexer Moleküle dar. Die Geschichte solcher Kaskadenreaktionen und deren Anwendung in der Organischen Synthese ist bereits sehr alt und kann vom heutigen Zeitpunkt kontinuierlich zurück bis in die Zeit von Sir Robert Robinsons eleganter biomimetrischer Tropinon-Synthese aus dem Jahre 1917<sup>[86]</sup> und der Progesteron-Totalsynthese von Johnson et al.<sup>[87]</sup> aus dem Jahre 1971 zurückverfolgt werden. Vor dem wachsenden Druck, in kürzester Zeit sehr komplexe Moleküle effizient, atomökonomisch<sup>[88]</sup> und selektiv aufzubauen zu müssen, wird die Entwicklung und der Einsatz von Kaskadenreaktionen in der Totalsynthese auch in Zukunft immer wichtiger werden. In diesem Abschnitt stellen wir verschiedene Beispiele solcher oft wundersam anmutenden aber zukunftsweisenden Kaskadenreaktionen vor, bei denen die Diels-Alder-Reaktion den Schlüsselschritt darstellt.<sup>[89]</sup>

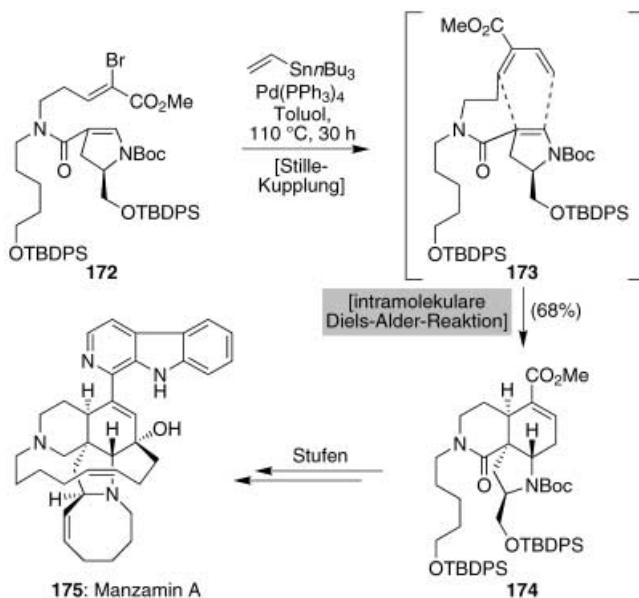
Roush und Sciotti's überaus kurze und elegante enantioselektive Totalsynthese des Antibiotikums (–)-Chlorthricolid **171** (Schema 26) stellt einen geeigneten Einstieg in die Thematik dar.<sup>[90]</sup> Der Schlüsselschritt bei dieser Synthese besteht in einer Domino-artigen inter/intramolekularen Diels-Alder-Sequenz, mit der nicht nur ein pentasubstituierter Cyclohexenring und ein *trans*-Decalin-System, sondern darüber hinaus sieben neue Stereozentren in einem einzigen Arbeitsschritt aufgebaut werden. Entscheidend für den Erfolg der geplanten, in Toluol bei 120 °C in Anwesenheit von BHT ablaufenden Kaskade war die hohe diastereofaciale, regiospezifische Selektivität der intermolekularen *exo*-Diels-Alder-Reaktion zwischen dem reaktiveren Diensystem in **167** und dem Dienophil **168**, welche anhand mehrerer Modellstudien vorab sorgfältig untersucht wurde.<sup>[91]</sup> Die strategisch platzierte TMS-Gruppe am verbleibenden Diensegment ermöglichte die Durchführung der zweiten Diels-Alder-Reaktion mit hoher Selektivität, bei der die Bildung des erwarteten Produkts **170** gegenüber anderen möglichen Diels-Alder-Produkten mit anderer Konfiguration deutlich bevorzugt wurde. Tatsächlich sind unter Berücksichtigung aller potentiellen *endo*, *exo*, diastereofaciale und regiochemischen Möglichkeiten 96 unterschiedliche Reaktionsprodukte zu erwarten. Vor diesem Hintergrund verdient die experimen-



Schema 26. Roush und Sciotti's enantioselektive Totalsynthese (1994) von (-)-Chlorothricolid **171** unter Einsatz einer inter/intramolekularen Diels-Alder-Dominokaskade. Dieser Prozess kann auch in umgekehrter Reihenfolge verlaufen.<sup>[90]</sup>

telle Durchführung dieser erstaunlichen Reaktionskaskade besondere Bewunderung, da die Gesamtausbeute (55–59 %) des Produkts **170** die sorgfältige Optimierungsarbeit wiederspiegelt. Darüber hinaus konnte ein Nebenprodukt isoliert und anschließend weiter verwendet werden, welches aus der erfolgreichen Diels-Alder-Reaktion im unteren Molekülbereich resultierte, bei dem jedoch die vorherige Diels-Alder-Reaktion mit **168** versagte, da der Trienbereich im oberen Molekülbereich zu einem *E,E,E*-System isomerisierte. Nach intensiven Studien konnte eine Methode zur Umwandlung dieser Verbindung in das gewünschte Addukt gefunden werden, bei der die Substanz mit **168** diesmal in Trichloräthylen als Lösungsmittel behandelt wurde.<sup>[92]</sup>

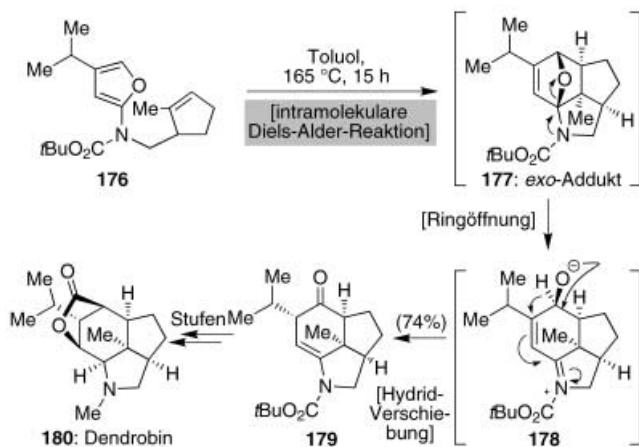
Die jüngste Totalsynthese von Manzamin A **175** (Schema 27) von Martin et al. repräsentiert eine weitere brillante Verkettung von Kaskadenreaktionen als elegante Lösung eines Syntheseproblems.<sup>[93]</sup> Im weiteren Verlauf der Synthese wurde sowohl der Acht- als auch der Dreizehring durch Ringschlussmetathesereaktionen erzeugt, wofür das tricyclische System **174** als Ausgangsmaterial diente. Folglich wurde Vinylbromid **172** mit Tri-*n*-butylvinylstannan und katalytischen Mengen  $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$  in siedendem Toluol einer Stille-Kupplung/Diels-Alder-Reaktionskaskade unterzogen, die das gewünschte Reaktionsprodukt **174** mit 68 % Ausbeute lieferte. Die Komplexität des erzeugten Ringsystems ist verblüffend, obwohl die Vereinigung dieser beiden Sequenzen zu einer Dominoreaktion keinen Präzedenzfall darstellt.<sup>[94]</sup> Eine weitere bemerkenswerte Eigenschaft dieses Diels-Alder-Schritts ist die *endo*-Selektivität (bezogen auf den Fünfring)



Schema 27. Stillekupplungen/Diels-Alder-Dominosequenz zum Aufbau dreier Stereozentren und fünf Ringsystemen bei der Totalsynthese von Manzamin A **175** von Martin et al. (1999).<sup>[93]</sup>

der Reaktion, die durch die *E*-Geometrie des eingesetzten Dien und diastereofaciale Selektivität aufgrund des einzigen Stereozentrums in **172** hervorgerufen wurde. Somit konnten drei neue chirale Zentren erzeugt werden, wobei es sich bei einem um ein Quartäres handelt. Tatsächlich ist der Einsatz von *E*-Dienen insbesondere bei einer intramolekularen Reaktionsführung in Diels-Alder-Reaktionen bis heute noch relativ selten, da stark gespannte Übergangszustände durchlaufen werden müssen, um die notwendige Orbitalanordnung dieser [4+2]-Cycloaddition gewährleisten zu können.

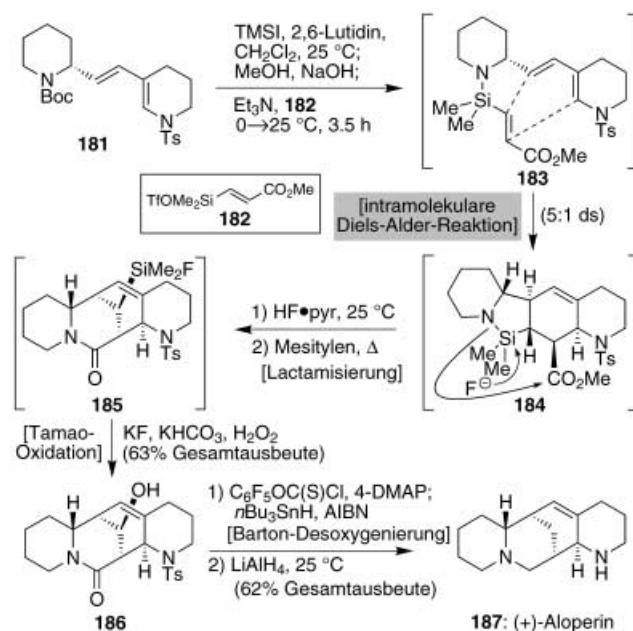
Ein weiteres kürzlich vorgestelltes Beispiel einer Reaktionskaskade kommt in der Totalsynthese von Dendrobin **180** (Schema 28) von Pawda et al. zur Geltung.<sup>[95]</sup> Zuerst wird durch eine initiale *exo*-selektive Diels-Alder-Reaktion zwischen dem nichtaktivierten Dienophil und dem elektronenreichen Furansystem in **176** das Molekül **177** gebildet. Die



Schema 28. Diels-Alder-Reaktion mit einem Furanderivat beim Aufbau eines Schlüsselbausteins der Totalsynthese von Dendrobin **180** (Padwa et al., 2001).<sup>[95]</sup>

*exo*-Selektivität dieses Prozesses kommt dadurch zustande, dass aufgrund eines fehlenden konjugierten  $\pi$ -Systems am Dien keine sekundären Orbitalwechselwirkungen auftreten können und somit ein *endo*-Übergangszustand durchlaufen wird. Die Platzierung eines Stickstoffatoms in  $\alpha$ -Position zum verbrückten System in **177** leitet dann spontan eine Ringöffnungsreaktion ein, die von einer Hydrid-Verschiebung gefolgt wird und so das funktionalisierte tricyclische Grundgerüst des Naturstoffs in einer Gesamtausbeute von 74 % liefert. Unter den zahlreichen Diels-Alder-basierten Totalsynthesen dieses Naturstoffes<sup>[96]</sup> stellt diese Sequenz eine der kürzesten und elegantesten Lösungen dieser großen Syntheseherausforderung dar und demonstriert einmal mehr eine kreative Anwendung der Diels-Alder-Reaktion in Reaktionskaskaden.

Es ist angemessen, diesen Abschnitt mit der Totalsynthese des Naturstoffs (+)-Aloperin **187** (Schema 29) von Overmann et al. zu beenden,<sup>[97]</sup> bei der ein temporär verankertes



Schema 29. Totalsynthese von (+)-Aloperin **187**, bei der eine Silicium-gebundene Diels-Alder/Tamao-Oxidationskaskade verwendet wurde (Overmann et al. 1999).<sup>[97]</sup>

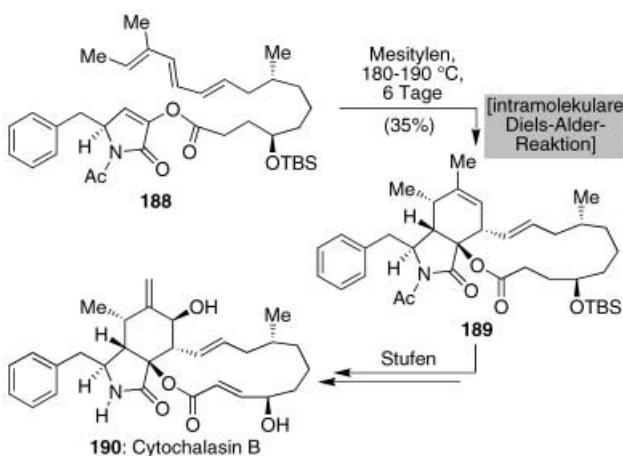
Dienophil zum Einsatz kommt. Obwohl es sich bei Aloperin **187**, gerade im Vergleich mit anderen Zielmolekülen, die mit einer Diels-Alder-Strategie synthetisiert wurden, um ein relativ kleines Molekül handelt, erforderte die Synthese dieses Grundgerüstes doch eine profunde Analyse der Struktur und präparatives Geschick. Für die Synthese wurde ein temporär erzeugtes Dienophil in Form eines *N*-Silylsystems **183** entwickelt, welches in dieser Form noch nicht in Diels-Alder-Reaktionen zum Einsatz kam. Die erfolgreiche diastereoselektive Kontrolle dieser Reaktion wurde basierend auf den Untersuchungen von Diels-Alder-Reaktionen an ähnlichen Systemen von Gschwend<sup>[98]</sup> geplant. Die Wahl eines *N*-silyl-verknüpften Dienophils wurde durch die Arbeiten von Nishiyama und Stork inspiriert, die *O*-silyl-verknüpfte Systeme für verschiedenste intramolekulare Transformationen verwendeten.<sup>[99]</sup> Zunächst wurden ausgehend von **181** in einer

Eintopfreaktion einige Schutzgruppenmanipulationen vorgenommen. Dabei wurde **182** unter Bildung des Intermediats **183** in das Molekül eingebracht, welches anschließend eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion bei moderaten Temperaturen einging und das gewünschte Produkt **184** mit 67 % *de* lieferte. Da sich **184** jedoch äußerst empfindlich gegenüber einer wässrigen Aufarbeitung erwies, wurde das Diels-Alder-Produkt ohne entsprechende Aufarbeitung direkt mit HF·Py behandelt und anschließend in Mesitylen erhitzt. Unter diesen Bedingungen konnte nicht nur die *N*-Si-Bindung gespalten werden, sondern beeindruckenderweise auch gleichzeitig die Lactamisierung zu **185** erreicht werden. Die anschließende Tamao-Oxidation vollendete dann die Umwandlung von **181** in **186** mit 63 % Gesamtausbeute; **186** bildete eine geeignete Syntheseplattform für die Vollendung der Totalsynthese des Naturstoffs **187**. Diese besondere Reaktionsführung (**181** → **186**) ohne einen einzigen Reinigungsschritt setzt einen neuen Standard für zukünftige Synthesen dieses Molekültyps und demonstriert den erfolgreichen Einsatz einer temporären *N*-Silylspiezies zur Steuerung der Stereoselektivität in Diels-Alder-Reaktionen.<sup>[100]</sup> Ein weiteres Beispiel hierfür ist auch im nächsten Abschnitt angeführt.

## 6. Außerordentliche Diels-Alder-Reaktionen in der Totalsynthese

Die chemische Literatur ist voller Beispiele für erfolgreiche Anwendungen der Diels-Alder-Reaktion in Totalsynthesen, die sich alle von bestimmten einzigartigen Strategien ableiten, sodass es schwierig erscheint, eine geeignete Klassifizierung wie in den vorhergegangenen Abschnitten vorzunehmen. Daher werden in diesem Abschnitt eine geeignete Auswahl dieser lehrreichen Anwendungen vorgestellt. Fest steht aber, dass sich jedes einzelne der hier zitierten Beispiele mit Leichtigkeit für die Aufnahme in dieses Kapitel qualifiziert hat.

Die Anwendung der intramolekularen Diels-Alder-Reaktion zur Synthese von Fünf- oder Sechsringen entweder als verbrücktes oder anilliertes Reaktionsprodukt wurde in den vorhergehenden Abschnitten bereits reichlich erörtert. Der Einsatz dieser Reaktion zur Herstellung von mittelgroßen und großen Ringsystemen soll als nächstes diskutiert werden. Corey und Petrizlka stellten diese Möglichkeit erstmalig im Jahre 1975<sup>[101]</sup> vor und Stork und Nakamura verwendeten auf beeindruckende Weise diese Makrocyclisierungsstrategie 7 Jahre später bei ihrer Synthese von Cytochalasin F und B **190** (Schema 30).<sup>[102]</sup> Nachdem **188** stereoselektiv aufgebaut worden war, konnte das gewünschte tetracyclische Diels-Alder-Produkt **189** mit 35 % Ausbeute und einem *endo*:*exo*-Verhältnis von 4:1 durch Erhitzen von **188** über einen Zeitraum von fast einer Woche auf 180–190 °C gebildet werden. Dieses Ergebnis ist nicht nur deshalb bemerkenswert weil bei der Reaktion ein stark gespanntes, ungesättigtes Vierzehnringssystem aufgebaut werden konnte, sondern auch weil das reagierende Dienophil-System nicht besonders elektronenarm ist. Seit Storks und Nakamuras bahnbrechender



Schema 30. Storks und Nakamuras Verwendung einer Diels-Alder-Reaktion bei der Totalsynthese von Cytochalasin B **190** (1983).<sup>[102]</sup>

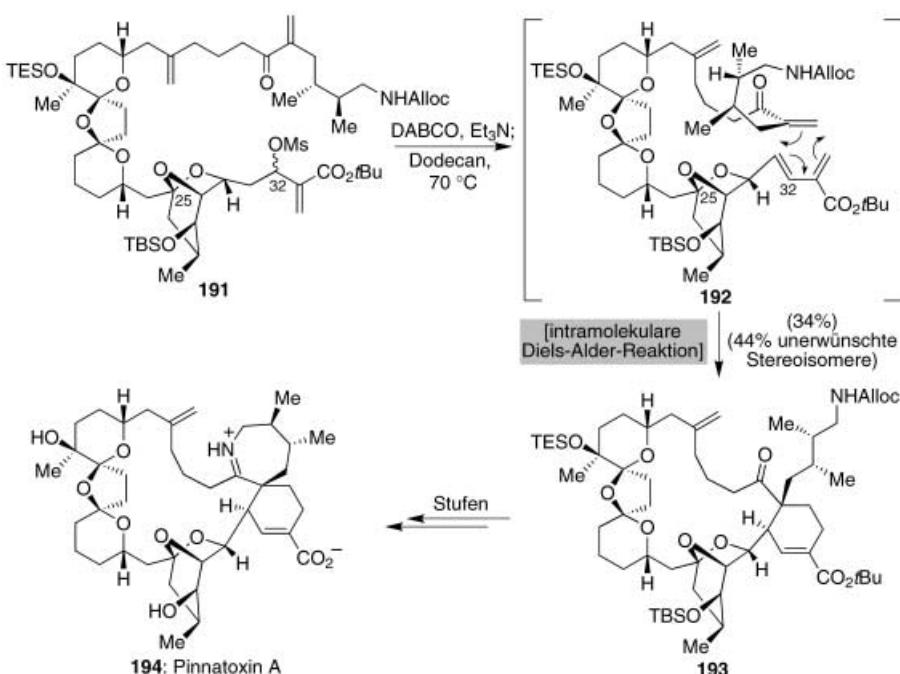
Cytochalasin-Synthese wurde eine Reihe weiterer Totalsynthesen dieser Naturstoffklasse unter Verwendung der vorgestellten Diels-Alder-Strategie beschrieben.<sup>[103]</sup>

Ähnlich eindrucksvoll ist die auf der Diels-Alder-Reaktion basierende Makrocyclisierungsstrategie von Kishi et al. bei der Totalsynthese von Pinnatoxin A **194** (Schema 31), einem Calcium-Transport-Aktivator mariner Herkunft, der eine gänzlich neue molekulare Architektur aufzeigt.<sup>[104]</sup> Die allylische Mesylatfunktion im Schlüsselintermediat **191** wurde zunächst mit DABCO substituiert und anschließend mit  $\text{Et}_3\text{N}$  eliminiert, wobei das für die bevorstehende Diels-Alder-Reaktion notwendige Diensystem gebildet wurde. Aufgrund einer [4+2]-Dimerisierung des Rohprodukts beim Einengen im Vakuum nach der Aufarbeitung wurde selbiges direkt in Dodecan auf 70 °C erhitzt. Der Ringschluss unter Bildung des

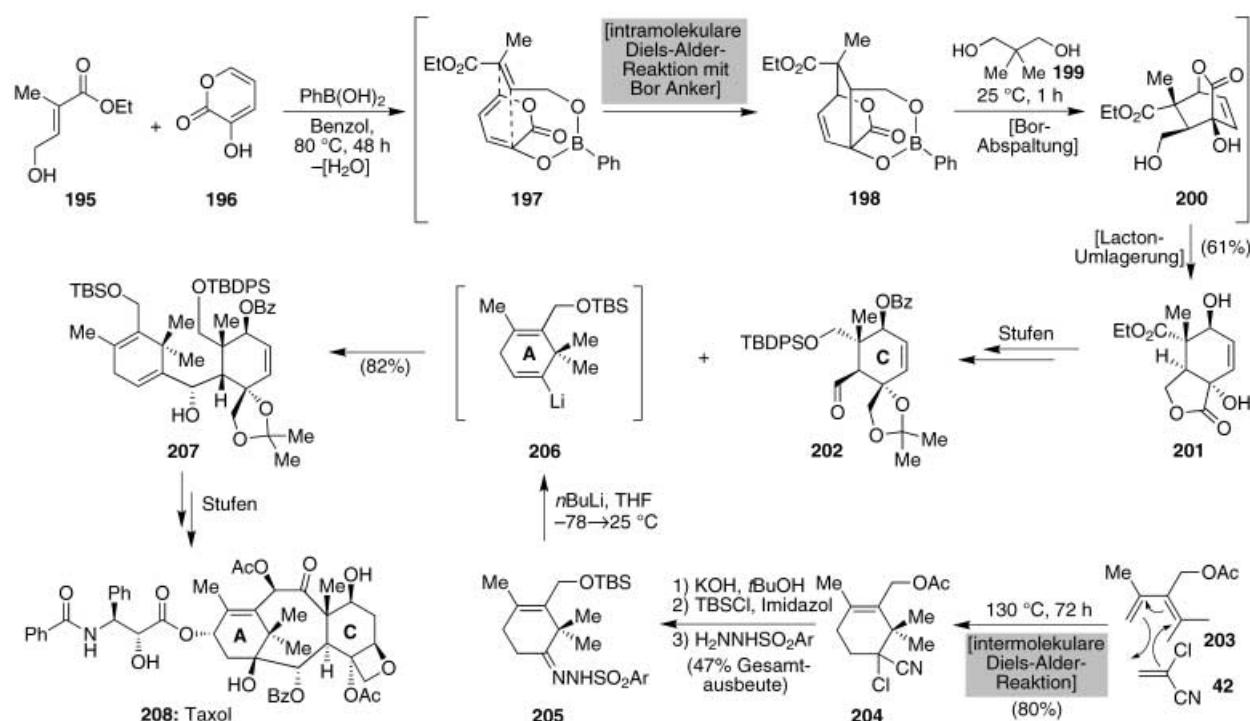
erwarteten *exo*-Produkts **193** mit 34 % Ausbeute konnte somit realisiert werden, wobei ein weiteres *exo*- und ein weiteres *endo*-Isomer im Verhältnis 1.0:0.9:0.4 isoliert werden konnte. Dieses Ergebnis ist bemerkenswert, wenn man bedenkt, dass insgesamt acht mögliche Diels-Alder-Produkte entstehen können. Natürlich ist die stereochemische Vorhersage dieser komplexen Reaktion eine besondere Herausforderung. Voruntersuchungen mit anderen Intermediaten hatten zuvor gezeigt, dass die faciale Selektivität dieser Reaktion stark von dem Funktionalitätsmuster entlang der C<sub>25</sub>–C<sub>32</sub>-Kette abhängt. Die Veränderung der Reaktionsbedingungen (Lösungsmittel und Temperatur) hatten darüber hinaus einen entscheidenden Einfluss auf das Verhältnis der drei isolierten Produkte.

Eine weitere sehr berühmte Anwendung der Diels-Alder-Reaktion in der Totalsynthese von Naturstoffen wurde 1994 von Nicolaou et al. im Zuge der ersten Taxol-Synthese (**208**, Schema 32) vorgestellt, bei der zwei verschiedene [4+2]-Cycloadditionen zum Aufbau der beiden Sechsringe des Zielmoleküls verwendet wurden.<sup>[105]</sup> Erste Versuche, die beiden Diels-Alder-Komponenten **195** und **196** zusammenzufügen schlügen aufgrund schlechter Ausbeuten und geringer Stereoselektivität fehl. Erst die Verwendung eines Bor-Ankers in Anlehnung an die Arbeiten von Narasaka et al.<sup>[106]</sup> führte nicht nur zu einer exzellenten Lösung dieses regiochemischen Problems, sondern auch zu einer Verbesserung der Ausbeuten. Die Reaktion einer Mischung aus **195** und **196** in Anwesenheit von Phenylborsäure führte unter Abspaltung von zwei Wassermolekülen zum Intermediat **197**, wobei in diesem Fall der erzwungene Übergangszustand **197** zum *endo*-Produkt **198** führt. Während der Aufarbeitung mit dem Diol **199** wurde der Bor-Anker wieder abgespalten, wobei das bicyclische System **200** freigesetzt wurde, aus dem nach einer Umlagerung mit Lactonwanderung das Produkt **201** in 61%

isolierte Ausbeute entstand.<sup>[107]</sup> Im Zuge dieser Reaktionskaskade konnten zwei polyfunktionalisierte Ring- systeme und vier benachbarte Stereo- zentren aufgebaut werden. Der Auf-bau des zweiten Sechsring im Taxol begann mit der Diels-Alder-Reaktion zwischen dem Dien **203** und 2-Chlor- acrylonitil **42** unter Bildung von **204** als einzigem Produkt mit 80% Aus- beute. Obwohl die Regiochemie die- ses Reaktionsprodukts aufgrund des Substitutionsmusters des Diensys- tems prinzipiell erwartet wurde, herrschten anfangs noch Bedenken, ob die Anhäufung zu vieler Substi- tuenten in der einen Molekülhälfte den notwendigen Übergangszustand gefährden könnte.<sup>[108]</sup> Es stellte sich jedoch heraus, dass die Reaktion regiospezifisch verlief, sodass das re- sultierende Cyclohexenderivat in ei- ner Shapiro-analogen Verknüpfung mit **202** die Verbindung **207** mit 82% Ausbeute lieferte. Ein interessanter



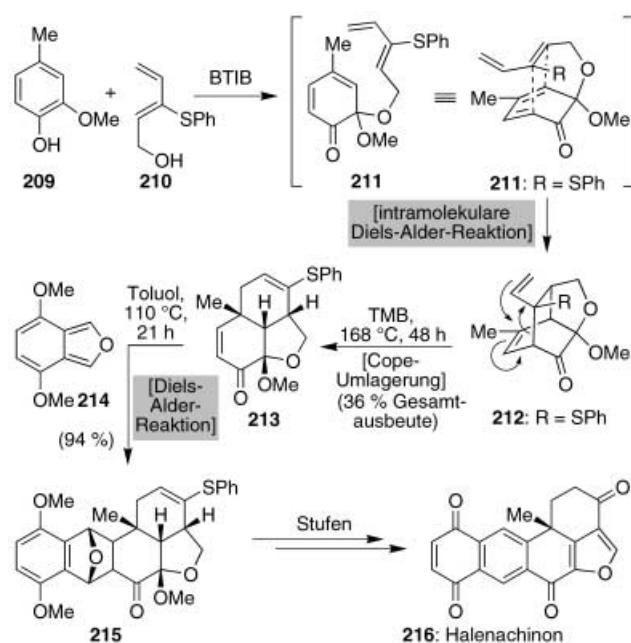
Schema 31. Die Verwendung einer exo-selektiven Diels-Alder-Reaktion zur Makrocyclisierung bei der Totalsynthese von Pinnatoxin A **194** (Kishi et al., 1998).<sup>[104]</sup>



Schema 32. Taxol-Synthese (208) von Nicolaou et al. (1994) mit zwei Diels-Alder-Reaktionen zum Aufbau der beiden Sechsringssysteme.

Aspekt dieser zweiten Diels-Alder-Reaktion ist die Verwendung von 2-Chloracrylnitril **42** als synthetisches Keten-Äquivalent, welches nach erfolgter Cycloaddition und basischer Hydrolyse zu Ketoverbindungen führt (dieses Konzept wurde zuerst in Coreys Prostaglandinsynthese beschrieben, Schema 7a). Da aber Ketenderivate wegen der Tendenz, eine [2+2]-Cycloaddition mit einer der olefinischen Doppelbindungen des 1,3-Diensystems einzugehen nicht direkt in Diels-Alder-Reaktionen verwendet werden können, ist die Maskierung solcher Bausteine wie in Verbindung **42** und deren Einsatz in Diels-Alder-Reaktionen ein vielseitig untersuchtes Forschungsgebiet.<sup>[109]</sup>

Auch die Verwendung von *o*-Benzochinonen in der Diels-Alder-Reaktion ist im Allgemeinen eine ähnlich große Herausforderung, weil sie während des Diels-Alder-Prozesses einer starken Polymerisationstendenz unterliegen und häufig nicht regioselektiv reagieren. Eine interessante Strategie, um diese Probleme zu umgehen, wurde in der Totalsynthese von Halenachinon **216** (Schema 33) von Rodrigo et al. beschrieben.<sup>[110a]</sup> Die oxidative Ketalisierung von Methylguaiacol **209** mit dem ungesättigten Alkohol **210** in Anwesenheit von BTIB führte zur Bildung des *o*-Chinonmonoketals **211**,<sup>[110b]</sup> welches anschließend in der geplanten Diels-Alder-Reaktion zu den beiden Reaktionsprodukten **212** und **213** (Cope-Umlagerungsprodukt) führte. Anstatt einer chromatographischen Reinigung dieser beiden Reaktionsprodukte wurde die Reaktionsmischung für 48 Stunden in 1,2,4-Trimethylbenzol auf 168 °C erhitzt, wobei die Umwandlung von **212** nach **213** komplettiert wurde und **213** mit einer Gesamtausbeute von 36% ausgehend von **209** isoliert werden konnte. Es sei angemerkt, dass die Thiophenol-Einheit in dieser Reaktion nicht wegen der erhöhten Elektronendichte der Dieneinheit verwendet wurde, sondern vielmehr, um in Hinblick auf die



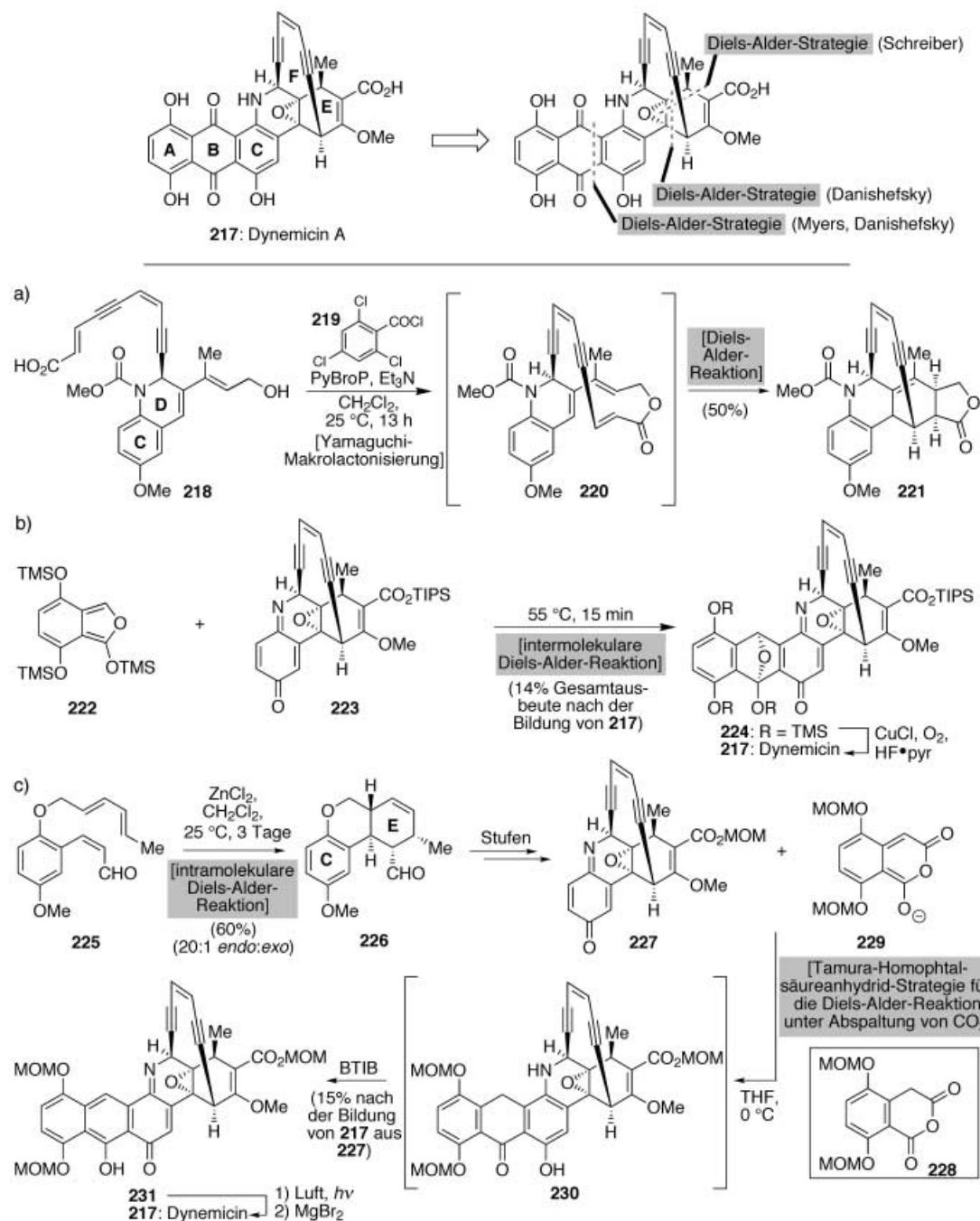
Schema 33. Halenachinon-Synthese (216) von Rodrigo et al. (2001) unter Einsatz einer Domino-Annulierungs-Strategie, bei der nach oxidativer Ketalbildung, einer Diels-Alder-Reaktion und einer Cope-Umlagerung ein Dienophilintermediat für die zweite Diels-Alder-Reaktion erzeugt wurde.<sup>[110]</sup>

weitere Syntheseplanung einen geeigneten Angriffspunkt für weitere Funktionalisierungen zu schaffen. Im nächsten Schritt wurde eine zweite Diels-Alder-Reaktion mit dem Naphtofuran **214** in siedendem Benzol durchgeführt, bei der das verbrückte Produkt **215** mit einer bemerkenswerten Ausbeute von 94% gebildet werden konnte.<sup>[111]</sup> Naphtofurane sind gut geeignete Diels-Alder-Substrate, weil nach entsprechender

Reaktion die Aromatizität des Benzolrings im Reaktionsprodukt wieder hergestellt wird. Obwohl einfache Furane, wie von Alder selbst demonstriert,<sup>[112]</sup> plausible Dienpartner in [4+2]-Additionen repräsentieren, führt der Verlust der Aromatizität häufig zu einem Retro-Diels-Alder-Prozess, nach dem dann das thermodynamisch bevorzugte *endo*-Produkt entsteht. Die beiden ähnlichen Verbindungen Thiophen und Pyrrol konnten bisher nur selten mit Erfolg in Diels-Alder-Reaktionen eingesetzt werden.<sup>[113]</sup>

Als letztes Beispiel dieses Abschnitts wenden wir uns dem Testgebiet der Diels-Alder-Reaktion bei der Synthese von Dynemicin A **217** (Schema 34) zu. Dieses potente Endiin-

Antitumor-Antibiotikum beherbergt ein komplex aufgebautes, heterocyclisches Ringsystem und ein Netzwerk unterschiedlichster, empfindlicher Funktionalitäten. Drei verschiedene Arbeitsgruppen nahmen sich dieser Synthese herausforderung unter Verwendung sehr eleganter [4+2]-Cycloadditionen an. In der ersten, von Schreiber et al. veröffentlichten Synthese wurde das Schlüsselmolekül **221** in einer Kaskadenreaktion bestehend aus einer Yamaguchi-Macrolactonisierung und einer Diels-Alder-Sequenz aufgebaut (Schema 34 a).<sup>[114]</sup> Die Reaktion beginnt mit der initialen Bildung des Intermediats **220** aus **218** unter Verwendung des Yamaguchi-Reagens **219**. **220** erliegt dann einer transan-



Schema 34. Diels-Alder-Reaktionen bei der Totalsynthese von Dynemicin A **217**. a) Verwendung einer Yamaguchi-Macrolactonisierungs/Diels-Alder-Dominoreaktion von Schreiber et al. (1993);<sup>[114]</sup> b) Diels-Alder-Strategie zum Aufbau des B-Rings von Myers et al. (1995);<sup>[116]</sup> c) Methode von Danishefsky et al. unter Verwendung zweier Cycloadditionen (1996).<sup>[117]</sup>

nularen Diels-Alder-Reaktion, die bei gemäßigten Temperaturen das Produkt **221** in 50% Ausbeute liefert. Die bemerkenswerte Leichtigkeit, mit der diese Schlüsselreaktion mit relativ geringer Aktivierungsenergie abläuft, liegt wohl an der einzigartigen Molekülstruktur, bei der die Diinbrücke als molekulare Klammer die Dien- und die Dienophileinheit relativ nah zusammenführt. Aus diesem Grund schlugen mehrere Versuche, **218** in einer Diels-Alder-Reaktion umzusetzen, fehl, da bei Temperaturen ab 180°C lediglich Zersetzung der verwendeten Ausgangsverbindung beobachtet wurde. Die vorherige Makrocyclisierung der Verbindung **218** unter Bildung einer molekularen Klammer stellte bei dieser Synthesestrategie also die entscheidende Voraussetzung dar.<sup>[115]</sup>

Myers et al. stellten in ihrer Synthese einen gänzlich neuartigen Zugang zur Zielstruktur **217** vor, bei der nicht nur aus Konvergenzgründen, sondern auch im Hinblick auf geplante Untersuchungen zur Struktur-Aktivitäts-Beziehung eine späte Diels-Alder-Reaktion durchgeführt wurde, da so die Synthese von Dynemacin-A-Analoga ermöglicht wird.<sup>[116]</sup> In diesem Schritt wurde das *in situ* aus geschütztem Phtalan erzeugte Dien **222** nach einem Diels-Alder-Mechanismus mit dem Dienophil **223** umgesetzt und somit das hexacyclische Grundgerüst **224** des Naturstoffs aufgebaut. Dieses Addukt wurde dann direkt zum Naturstoff **217** umgesetzt, wobei unter Verwendung von CuCl und O<sub>2</sub> in Anwesenheit von HF·Py gleichzeitig oxidiert und deblockiert wurde.

Die Synthese von Dynemicin A von Danishefsky et al. (Schema 34c) basierte auf einem ähnlich späten Diels-Alder-analogen Verknüpfungsschritt wie in der eben beschriebenen Synthese, wobei jedoch ein anderes Dien bei der Cycloaddition verwendet wurde.<sup>[117]</sup> Vor diesem Syntheseschritt wurde bereits eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion eingesetzt, bei der in Anwesenheit von ZnCl<sub>2</sub> **225** fast ausschließlich zum *endo*-Produkt **226** reagiert. Das tricyclische System **226** wurde im Verlauf der Synthese unter Bildung von **227** weiter funktionalisiert und mit **229** in einer intermolekularen Diels-Alder-Reaktion verknüpft. Diese weit verbreitete Methode zur Synthese von Naphthochinonringssystemen wurde von Tamura et al. entwickelt,<sup>[118]</sup> bei der Verbindungen wie **228** verwendet werden. Setzt man diese homophthalischen Anhydride mit Base um, werden sie an der reaktiven Methylenseite deprotoniert und bilden dabei Diensysteme wie **229**. In diesem Beispiel wurde **228** bei 0°C mit LiHMDS behandelt, wobei in einer anschließenden Cycloaddition mit dem Dienophil **227** unter gleichzeitiger Abspaltung von Kohlendioxid der hochreaktive Polycyclus **230** entsteht, der sofort mit BTIB zum Anthracenol **231** oxidiert wurde. Die drei hier vorgestellten unterschiedlichen aber doch ähnlichen Dynemicin-A-Synthesen veranschaulichen das breite Anwendungsspektrum der Diels-Alder-Reaktion selbst bei der Synthese von hochkomplexen Strukturen.

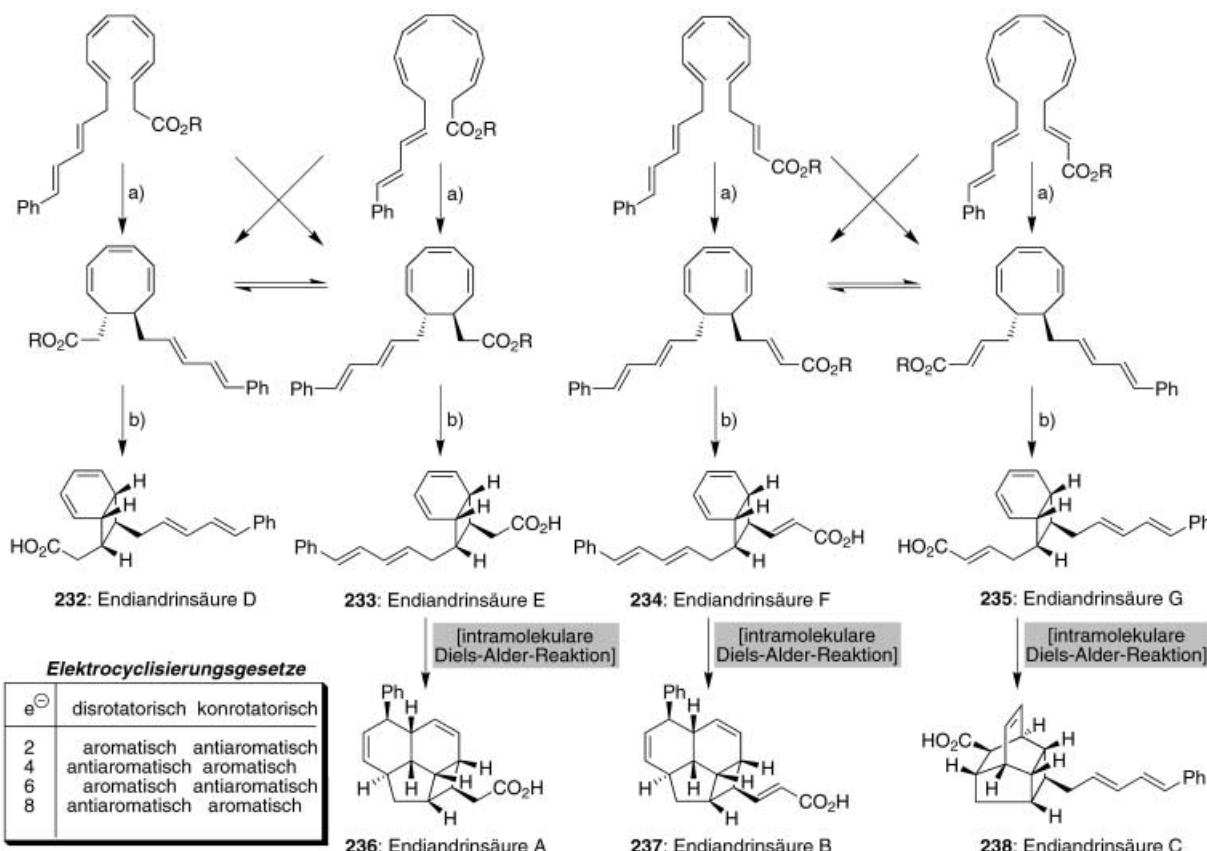
## 7. Diels-Alder-Reaktionen in der Natur (?)

Die Vielzahl der in diesem Aufsatz vorgestellten Diels-Alder-Reaktionen verdeutlicht die Leistungsfähigkeit dieser Reaktion zum Aufbau von eindrucksvollen Molekülgerüsten.

Dabei wurde bisher jedoch die Frage ausgespart, ob und inwieweit die Natur derartige [4+2]-Cycloadditionen nutzt, um ihrerseits molekulare Komplexität aufzubauen. So leistungsfähig die Diels-Alder-Reaktion in den Händen eines Organischen Synthesechemikers auch sein mag, zu Beginn dieses Abschnitts sei angemerkt, dass ihre Beteiligung in der Biosynthese, wenn auch häufig angenommen, weiterhin fraglich bleibt.<sup>[119]</sup>

Anhand mehrerer Studien konnte bereits bestätigt werden, dass biologische Makromoleküle wie katalytische Antikörper<sup>[120]</sup> und metallbindende RNA-Fragmente<sup>[121]</sup> tatsächlich geeignete Katalysatoren für die Diels-Alder-Reaktion sind. Jedes dieser eleganten und aufschlussreichen Beispiele ist jedoch das Produkt einer chemischen Manipulation, da synthetische Haptene für die Produktion der Antikörper benötigt werden und auch die aktiven RNA-Moleküle künstlich erzeugt wurden. Um diese Frage aus rein biologischer Sichtweise aufzuklären, begann man mit der intensiven Suche nach Enzymen, die eine Diels-Alder-Reaktion herbeiführen könnten. Obwohl es heutzutage kaum Beweise für eine tatsächliche Existenz von „Diels-Alder-assen“ (Einheiten, deren spezifische Eigenschaft darin besteht, den Ablauf einer Diels-Alder-Reaktion zu generieren) gibt,<sup>[122]</sup> deuten unumstößliche Daten doch auf die Existenz von Enzymen hin, deren Funktion sich auch für die Aktivierung von Substraten für Diels-Alder-Reaktionen unter bestimmten Bedingungen eignet.<sup>[119, 123]</sup> Derartige Cycloadditionen könnten wahrscheinlich aufgrund der relativen Nähe von Dien und Dienophil hervorgerufen werden, die wiederum nach der Durchführung der primären enzymatischen Funktion durch die Tertiärstruktur des Enzyms erzwungen wird. Vor diesem Hintergrund scheint es selbst ohne tatsächlich bestätigte Diels-Alder-assen plausibel, dass die Natur diese Reaktion zur C-C-Bindungsknüpfung verwendet, auch wenn die Aktivierung solcher Reaktionen lediglich durch den Einschluss des Substrats in das Enzym erfolgt. In diesem Abschnitt werden wir verschiedene, lehrreiche Totalsynthesen hervorheben, deren Syntheseplanungen von einer biogenetischen Hypothese geprägt sind und bei denen ein Diels-Alder-Prozess mit oder ohne Zuhilfenahme von Enzymen verwendet wird. Alle vorgestellten Beispiele wurden vor dem Hintergrund ausgesucht, dass eine pericyclische Reaktion bei deren Bildung unausweichlich zu sein schien. Als weiteres Auswahlkriterium diente natürlich die chemische Eleganz, die zu deren Bildung führte.

Als Einstieg in dieses faszinierende Gebiet werden wir die Endiandrin-Säuren (**232**–**238**, Schema 35) näher untersuchen. Diese Familie von Naturprodukten, die 1980 erstmals von Black et al. aus der australischen Pflanzenart *Endiandra introrsa* isoliert wurde, hat eine hochinteressante molekulare Architektur und einzigartige strukturelle Wechselbeziehungen.<sup>[124]</sup> Die Endiandrin-Säuren liegen in der Natur trotz ihrer acht Stereozentren als Racemat vor. Diese höchst ungewöhnliche Eigenschaft für Naturstoffe mit Chiralitätszentren legt die Vermutung nahe, dass sie aus den entsprechenden prochiralen Vorläufermolekülen in Abwesenheit eines chiralitätsinduzierenden Enzyms entstanden sind. Black et al. entwickelten aufgrund dieser kuriosen Beobachtungen eine interessante Hypothese für die Biosynthese, bei der eine Reihe elektrocyclischer Reaktionen ausgehend von achiralen

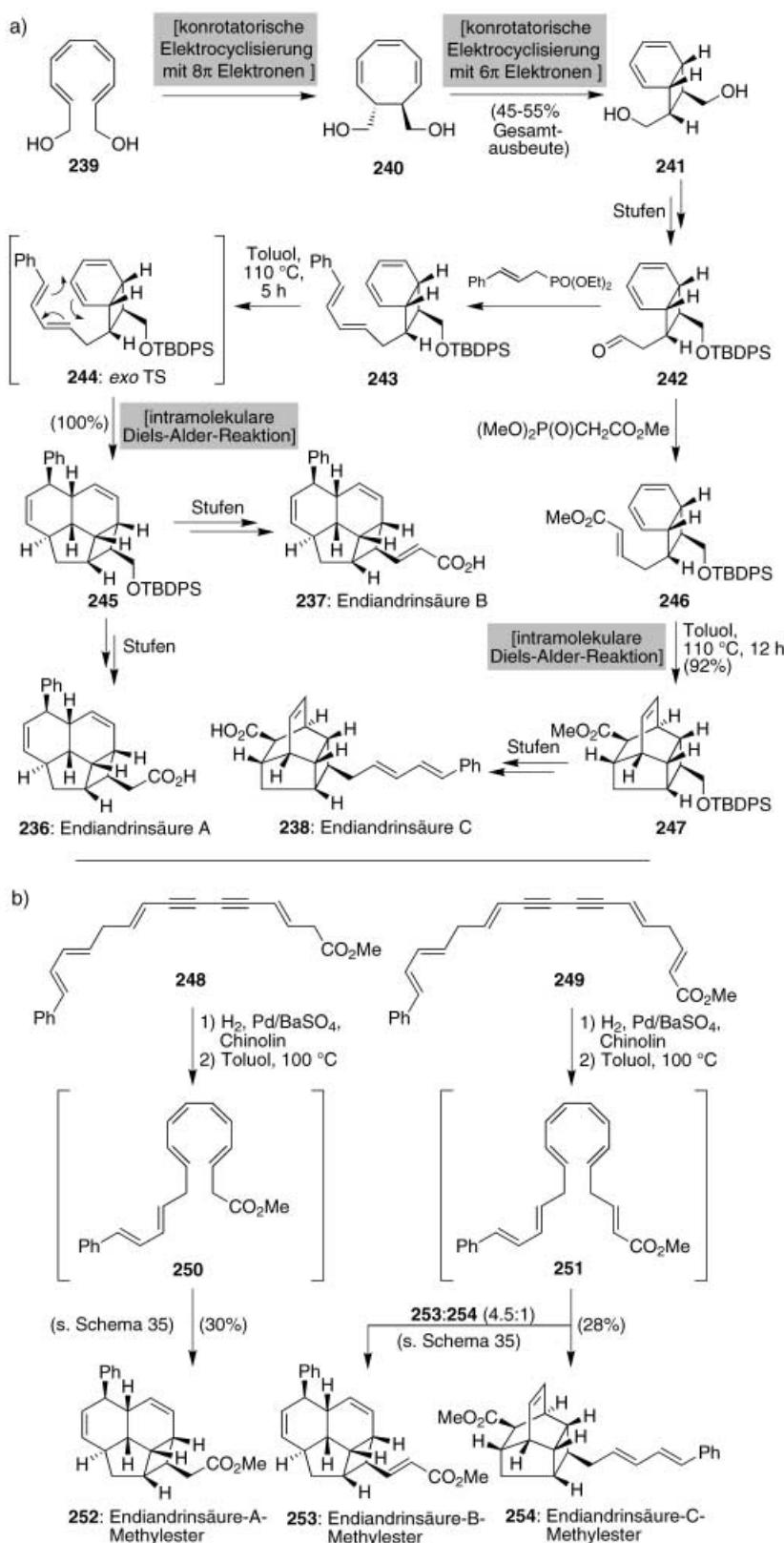


Schema 35. Die von Blacks et al. 1980 vorgeschlagene biosynthetische Endiandrin-Säure-Kaskade (R = Me, H). a) konrotatorische  $8\pi$ -Elektrocyclisierung; b) disrotatorische  $6\pi$ -Elektrocyclisierung.<sup>[124]</sup>

Polyenen postuliert wurde. Dabei sollen sich erst die Endiandrin-Säuren D – G (232 – 235) bilden und dann in einer abschließenden Diels-Alder-Reaktion die polycyclischen Endiandrin-Säuren A – C (236 – 238).<sup>[124]</sup> Obwohl die Ausgangsmaterialien keine Stereozentren tragen, wird die Stereoselektivität der vorgeschlagenen Reaktionskaskade über die Geometrie der eingebrachten Doppelbindungen definiert. Aufgrund dieser faszinierenden Hypothese begann die Nicolaou-Gruppe 1982 mit der Entwicklung einer stufenweisen und einer biomimetischen Synthesesequenz, um einen Zugang zu allen Vertretern der Endiandrin-Säure-Gruppe zu erhalten (Schema 36).<sup>[125]</sup> Durch dieses erfolgreiche Unternehmen wurde nicht nur die erstmalige Verwendung von  $8\pi$ - und  $6\pi$ -Elektronensystemen in der Naturstoffsynthese demonstriert, sondern auch Blacks Hypothese bestätigt. Dieses entwickelte Eintopfverfahren ist deshalb beachtlich, da gleichzeitig acht Stereozentren und vier Ringsysteme in jedem Naturstoff aufgebaut wurden. Außerdem konnte die Bildung der korrespondierenden Endiandrin-Säure-Methylester D – F (Schema 35) als Reaktionsprodukte der biomimetischen Reaktionskaskade direkt nach der Hydrogenierung beobachtet werden. Das Erhitzen dieser Verbindungen führte dann zu reversiblen Isomerisierungsprozessen, bei denen eventuell die Endiandrin-Säuren A – C entstanden.

Ein jüngeres Beispiel einer Diels-Alder-Reaktion als ein wichtiger Bestandteil findet sich in der postulierten Biosynthese des Naturstoffs Dodecaketide(+) -bisorbicillinol 258

(Schema 37), ein Mitglied der Bisorbicillinoid-Familie. Diese Naturstoffklasse inhibiert wirksam die lipopolysaccharid-induzierte Produktion des Tumor-Nekrose-Faktors  $\alpha$ . Gründliche Untersuchungen auf diesem Gebiet führten zu mehreren Biosynthese-Hypothesen der Arbeitsgruppen von Abe<sup>[126]</sup> und Nicolaou.<sup>[127]</sup> Beide Ansätze implizieren ein hochreaktives Chinol-Intermediat (Tautomere 256 und 257, maskiert als Acetat 255) als Schlüsselbaustein für die Biosynthese aller Mitglieder dieser Familie. Die erste experimentelle Bestätigung dieser Hypothese gelang der Nicolaou-Gruppe 1999: Behandelt man das homochirale Acetat 255 mit Base oder noch besser mit konzentrierter Salzsäure in THF entsteht regio- und diastereoselektiv das Diels-Alder-Addukt (+)-Bisorbicillinol 258.<sup>[127]</sup> Die dabei beobachtete Stereoselektivität des Prozesses resultiert aus der angenommenen *endo*-Selektivität des postulierten Übergangszustands der Diels-Alder-Reaktion. NMR-spektroskopische Untersuchungen bestätigten diesen Reaktionsweg: Eine Desacylierung gefolgt von der Bildung des Chinolat-Systems, welches die beiden im Gleichgewicht befindlichen Dien- und Dienophileinheiten trägt, bildete dann in einer Diels-Alder-analogen Reaktion das tricyclische Grundgerüst 258 mit vier Stereozentren von denen zwei quartäre Zentren sind. Anschließend wurde 258 mit KHMDS in THF behandelt, wobei – vermutlich nach dem vorgeschlagenen Mechanismus mit 259 und 260 als Zwischenstufen – nach saurer Aufarbeitung (+)-Bisorbicillinol 261 in 80% Ausbeute isoliert wurde. Kurz nach der Fertigstellung

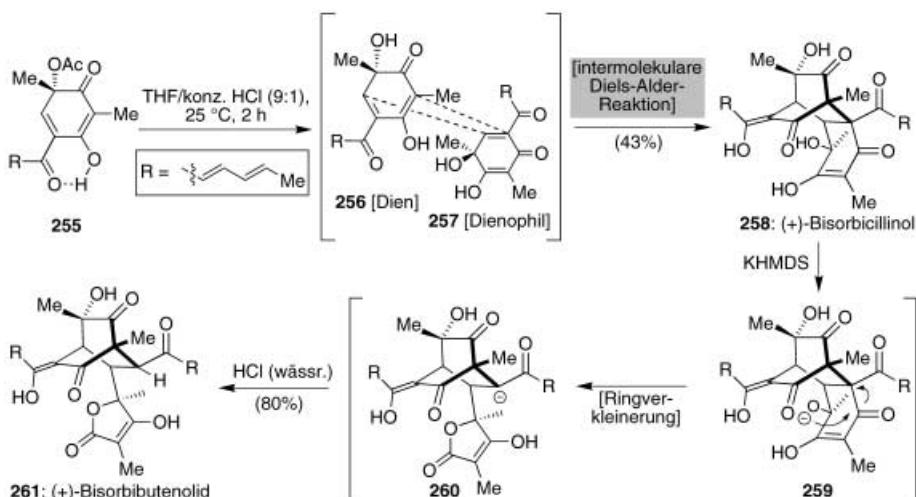


Schema 36. Totalsynthese der Endiandrinsäuren A–C (236–238) über einen schrittweisen (a) und einen biomimetischen (b) Zugang unter Verwendung der Diels-Alder-Reaktion. (Nicolaou et al., 1982)<sup>[125]</sup>

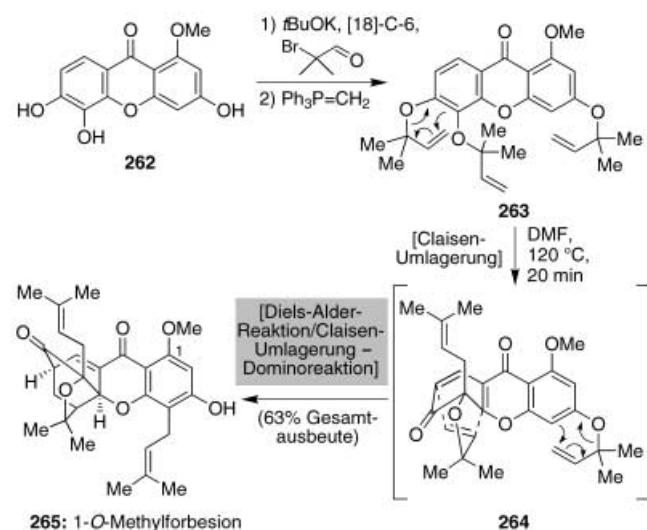
dieser Totalsynthese bestätigten Abe et al. die Hypothese der Biosynthese durch die sorgfältige Isolierung des Chinonomonomers aus natürlich vorkommenden Quellen.<sup>[128]</sup>

Ein ähnliches Ergebnis konnten Nicolaou und Li vor kurzem mit der Bestätigung<sup>[129]</sup> der Biosynthese-Hypothese von Scheinmann und Quillinan<sup>[130]</sup> von 1971 erzielen. Bei dieser Hypothese wurde die Aneinanderreihung mehrerer Claisen-analoger Umlagerungen gefolgt von einer intramolekularen Diels-Alder-Reaktion als Schlüssel für die Bildung des 4-oxatricyclischen [4.3.1.0]Decan-2-on-Systems vorgeschlagen, welches in mehreren Sekundärmetaboliten der Pflanzengattung *Guttiferae* vorkommt. Als Testobjekt für die zu untersuchende Kaskadensequenz wurde der Naturstoff Forbesion (das C1-Phenolanalagon von 265, Schema 38) ausgewählt: Das triprenylierte Derivat 263 wurde synthetisiert und für 20 Minuten in DMF auf 120 °C erhitzt, wobei 1-O-Methyl-forbesion mit 63 % Ausbeute entstand. Vermutlich handelt es sich bei diesem Endprodukt um das Ergebnis der mutmaßlichen Biosynthese, bei der über einen Claisen-Umlagerungs/Diels-Alder-Mechanismus 264 als Intermediat entsteht. Die erfolgreiche Entwicklung dieser Methode ist gerade im Hinblick auf die zukünftige Synthese des vollständig funktionalisierten Grundgerüsts dieser wichtigen Naturstoffklasse sehr vielversprechend.

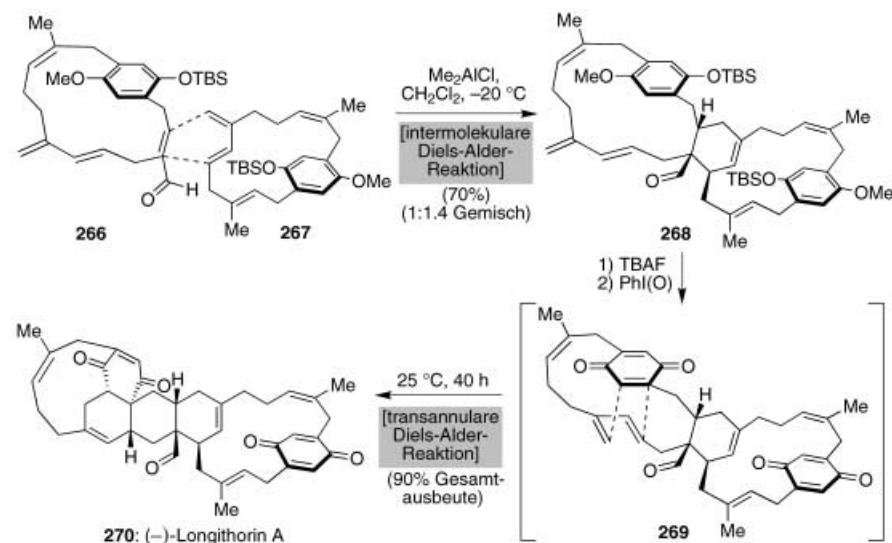
Shair et al. stellten kürzlich eine elegante Totalsynthese des marinen Naturstoffs Longithoron A 270 (Schema 39) vor,<sup>[131]</sup> deren Planung auf der von Schmitz<sup>[132]</sup> et al. entwickelten Hypothese für die Biosynthese basierte. Hier lieferte die intermolekulare Diels-Alder-Reaktion zweier [12]-Cyclophanderivate des Typs 266 und 267, gefolgt von einer intramolekularen transannularen Diels-Alder-Reaktion unter Bildung dreier neuer Ringsysteme das Zielmolekül. Die Verbindungen 266 und 267 wurden unter Einsatz der En-In-Ringschlussmetathese aufgebaut. Die anschließende Diels-Alder-Reaktion in Anwesenheit von  $\text{Me}_2\text{AlCl}$  verlief regioselektiv und bildete zwei diastereomere Reaktionsprodukte im Verhältnis 1:1.4 zugunsten des ungewünschten Isomers. Die genaue Untersuchung der Verbindungen 266 und 267 ergab keinerlei Anhaltspunkte, die auf eine entsprechende diastereoselektive [4+2]-Cycloaddition schließen lassen, sodass das Auftreten eines einzigen Diastereomers von Longithoron A in der Natur einen enzymvermittelten Zusammenschluss dieser beiden Fragmente rechtfertigt, wobei die Richtigkeit der vorgeschlagenen Biosynthese natürlich vorausgesetzt wird. Die Deblockierung von 268 und anschließende Chinonbildung unter Verwendung von Iodosylbenzol lieferte das Intermediat 269, welches die erwartete transannulare Diels-Alder-Reaktion dieser Synthese einging.



Schema 37. Biomimetische Totalsynthese von (+)-Bisorbicillinol **258** und (+)-Bisorbibutenolid **261** durch eine [4+2]-Dimerisierung zweier tautomerer Chinone (Nicolaou et al., 1999).<sup>[127]</sup>



Schema 38. Biomimetische Totalsynthese von 1-O-Methylforbesion **265** über eine Claisen-Umlagerungs/Diels-Alder-Reaktionskaskade (Nicolaou und Li, 2001).<sup>[129]</sup>



Schema 39. Auf einer doppelten Diels-Alder-Strategie basierende biomimetische Totalsynthese von (-)-Longithorin A **270** (Shair et al., 2002).<sup>[131]</sup>

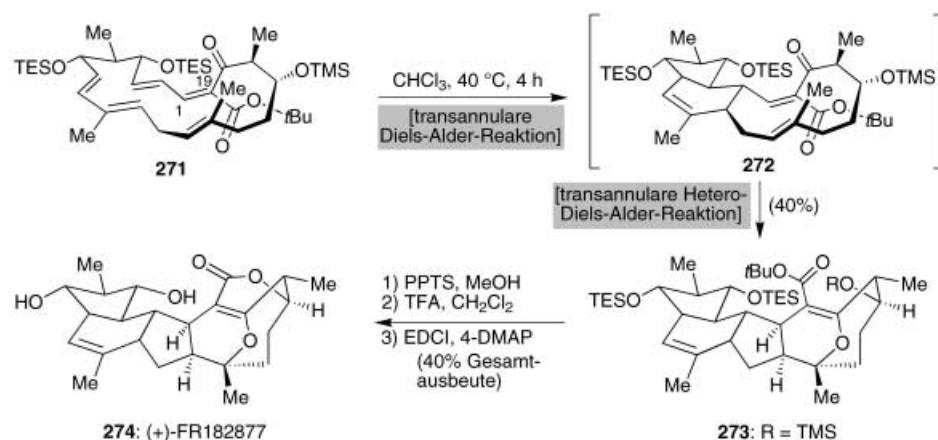
Das Reaktionsprodukt konnte dabei mit einer eindrucksvollen Ausbeute von 90% bei gemäßigten Temperaturen und relativ langer Reaktionszeit gebildet werden.

Als letztes Beispiel in diesem Aufsatz haben wir Sorensens et al. kürzlich erschienene biomimetische Totalsynthese des Naturstoffs (+)-FR182877 **274** (Schema 40)<sup>[133]</sup> als beeindruckendes Beispiel für den Einsatz einer transannularen Diels-Alder-Reaktion in der Totalsynthese ausgewählt.<sup>[115]</sup> Die Synthese des Schlüsselbausteins **271** wurde in sechzehn Stufen, ausgehend von kommerziell erhältlichen Startmaterialien realisiert, bei der die Makrocyclisierung unter Verwendung der Palladium-katalysierten Tsuji-Trost-Reaktion

durchgeführt wurde. Das Erhitzen dieser Verbindung in Chloroform auf 40 °C leitete eine bisher unbekannte Domino-Sequenz transannularer Diels-Alder-Reaktionen ein, bei der **273** diastereoselektiv als einziges Produkt mit sieben neuen Stereozentren und einer pentacyclischen Grundstruktur in einer Gesamtausbeute von 40% aus **271** ohne einen externen chiralen Katalysator gebildet wurde. Dabei gilt es besonders zu beachten, dass das Startmaterial dieser Reaktion als 1:1 Gemisch der *E*- und *Z*-Isomere der olefinischen C1-C19-Doppelbindungen in die Reaktion eingebracht wurde und somit ungefähr 80% des erforderlichen *E*-Isomers erfolgreich umgesetzt werden konnte. Die hohe Diastereoselektivität des Prozesses in Verbindung mit der Beobachtung, dass diese Domino-Diels-Alder-Reaktion auch bei gemäßigten Temperaturen abläuft (wenn auch langsamer), legt die Vermutung nahe, dass eine ähnliche Reaktionskaskade auch in der Natur abläuft. Dieses Beispiel stellt einen neuen biosynthetischen Zugang zum Kohlenstoffgerüst des Naturstoffs (+)-FR182877 dar. Es ist das erste seiner Art, bei dem eine doppelte transannulare Diels-Alder-Reaktion in der

Organischen Synthese verwendet wird, da bisher solche Umsetzungen nur für makrocyclische Ausgangsverbindungen mit einem Minimum von achtzehn Atomen vorstellbar waren. Die Synthese unterstreicht nicht nur die Vielseitigkeit der transannularen Diels-Alder-Reaktion, sondern einmal mehr ihre ausgeprägte Atomökonomie. Sowohl die entropische als auch die enthalpische Aktivierung der makrocyclischen Umgebung in Verbindung mit transannularen, sterischen und elektronischen Wechselwirkungen ermöglichen den leichten Ablauf dieser Kaskadensequenz.<sup>[115]</sup>

Bevor wir zum Ende dieses Abschnitts kommen, soll noch darauf hingewiesen werden, dass auch andere, in den vorhergehenden Kapiteln dieses



Schema 40. Totalsynthese von (+)-FR182877 **274** bei der eine neue doppelte transannulare Diels-Alder-Reaktionskaskade zum Aufbau des polycyclischen Grundgerüsts verwendet wurde (Sorensen et al. 2002).

Aufsatzen vorgestellte Anwendungen der Diels-Alder-Reaktion in der Totalsynthese auf Biosynthese-Hypothesen beruhten. In diesen Fällen standen für uns jedoch andere faszinierende Merkmale im Vordergrund, wodurch die entsprechende Einteilung zustande kam. Darüber hinaus erheben wir keineswegs Anspruch auf Vollständigkeit und weisen darauf hin, dass die chemische Literatur eine große Anzahl weiterer exzellenter Beispiele für biomimetische Diels-Alder-Strategien in der Organischen Synthese bereit hält.<sup>[134]</sup>

## 8. Zusammenfassung und Ausblick

Die in den vorherigen Abschnitten dargestellte, kurze Einführung in die Geschichte der Diels-Alder-Reaktion unterstreicht die besondere Leistungsfähigkeit dieser Reaktion in der Organischen Synthese. Obwohl man Spekulationen über die Zukunft im Allgemeinen vermeiden sollte, lässt sich wohl mit ziemlicher Sicherheit voraussagen, dass die Grenzen dieser Reaktion im Hinblick auf Effizienz, Vielseitigkeit und Reichweite noch lange nicht erreicht sind.<sup>[135]</sup> Zweifellos werden Natur und Menschheit für die weitere, erfolgreiche Verwendung dieser Reaktion in der hohen Kunst der Totalsynthese von Naturstoffen sorgen. Die kontinuierlich wachsende Kollektion unterschiedlichster Strukturen aus dem Repertoire der molekularen Diversität der Natur stellt dem Wissenschaftler Myriaden von neuen Strukturen zur Verfügung, an denen unzählige retrosynthetische Strategien unter Verwendung der Diels-Alder-Reaktion erprobt werden können. Das Bestreben des Synthesechemikers, solche Retrosynthesen unter Verwendung dieser leistungsfähigen Reaktion umzusetzen, wird ihr zu besonderer Langlebigkeit, wenn nicht sogar Unsterblichkeit verhelfen.

Natürlich repräsentiert die Verwendung der Diels-Alder-Reaktion in der Totalsynthese von Naturstoffen, obwohl es sich hier so anhören mag, nicht alle Möglichkeiten ihrer vielseitigen Einsatzbereiche. Nicht nur die Anwendungen beim Aufbau von entworfenen, für theoretische Untersuchungen bedeutsame Moleküle oder ähnliche Anwendungen bei der Synthese von Verbindungen zur Untersuchung von biologischen Aktivitäten, sondern auch die Herstellung werk-

stoffwissenschaftlicher Materialien könnten in Zukunft einen weitaus größeren Stellenwert einnehmen. Der Häufigkeit mit der die Diels-Alder-Reaktion in der Literatur erwähnt wird, verdeutlicht den Stellenwert dieser Reaktion, als geeignetes Werkzeug zur Herstellung maßgeschneiderter Verbindungen. Dieser Trend wird auch im Zuge der rasch anwachsenden Nachfrage nach ganzen Verbindungsbibliotheken anhalten. Dabei ist das Konzept ihrer Einbindung in besonders leistungsfähige Reaktionskaskaden zur Erzeugung molekularer Diversität und Komplexität besonders

attraktiv. Derartige Dominoreaktionen können aufgrund ihrer Effizienz einen wichtigen Beitrag für eine umweltverträgliche Chemie leisten.

Aus dem Blickwinkel des Jahres 2002 möchten wir die Vermutung äußern, dass Diels und Alder wahrscheinlich hocherfreut über die vielen wichtigen und eleganten Anwendungen ihrer Reaktion in der Totalsynthese wären. Wahrscheinlich würden sie sich sogar über die Tatsache freuen, dass sich nachfolgende Chemikergenerationen nicht im geringsten an ihre Weisung hielten, dass dieses Reaktion, außer von ihnen selber, nicht in der Totalsynthese von Naturstoffen verwendet werden dürfte. Wir hingegen wagen es nicht, Vorraussagen über die zukünftigen, bezaubernden Anwendungen der Diels-Alder-Reaktion in der Organischen Chemie zu treffen, die in diesem Aufsatz zu Ehren von Alders hundertsten Geburtstag zusammengetragen werden.

## Abkürzungen

Ac	Acetyl
AIBN	2,2'-Azobisisobutyronitril
Alloc	Allyloxycarbonyl
BBN	Borabicyclo[3.3.1]nonan
BHT	tert-Butylhydroxytoluol
BINOL	2,2'-Dihydroxy-1,1'-binaphthyl
Bn	Benzyl
BOC	tert-Butoxycarbonyl
BTIB	[Bis-(trifluoracetoxy)iod]benzol
Bz	Benzoyl
CAN	Cerammoniumnitrat
Cp	Cyclopentadienyl
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2.]octan
DBP	<i>n</i> -Dibutylphthalat
DME	Ethylenglycoldimethylether
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
dppp	1,3-Bis(diphenylphosphanyl)propan
EWG	Elektronenziehende Gruppe
HMPT	Hexamethylphosphorsäuretriamid
Imid.	Imidazol
MEM	(2-Methoxyethoxy)methyl

MOM	Methoxymethyl
PGF	Prostaglandin F
PMB	<i>p</i> -Methoxybenzyl
PPTS	Pyridinium- <i>p</i> -toluolsulfonat
PyBroP	Brom-tris(pyrrolidino)phosphonium hexafluorophosphat
pyr	Pyridin
TBAF	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumfluorid
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TES	Triethylsilyl
Tf	Trifluormethansulfonyl
TFA	Trifluoressigsäure
TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
THF	Tetrahydrofuran
TIB	1,3,5-Triisopropylbenzol
TIPS	Triisopropylsilyl
TMB	Trimethylbenzol
TMS	Trimethylsilyl
Ts	<i>p</i> -Toluolsulfonyl
<i>p</i> -TsOH	<i>p</i> -Toluolsulfansäure
ÜZ	Übergangszustand
X <sub>p</sub>	Evans chirales Auxiliar

Voller Stolz und mit großer Freude möchten wir den Mitarbeitern danken, deren Namen im Literaturverzeichnis erwähnt sind und deren Beiträge diese Arbeit nicht nur ermöglichten, sondern sie zu einer Freude machten. Dank gebührt dem National Institut of Health (USA), Merck & Co., DuPont, Schering Plough, Hoffman-La Roche, GlaxoWellcome, Rhone-Poulenc Rorer, Amgen, Novartis, Abbott Laboratories, Bristol Myrs Squibb, Boehringer Ingelheim, Zeneca, CaPCURE, der George E. Hewitt Foundation, dem Skaggs Institute for Chemical Biology, Pfizer (Forschungsstipendium für S.A.S.) und der National Science Foundation (Forschungsstipendium für S.A.S.) für die Unterstützung unserer Forschungsprojekte.

Eingegangen am 21. Februar 2001 [A 521]

- [1] a) T. Zincke, H. Günther, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1892**, 272, 243–270; b) T. Zincke, F. Bergmann, B. Francke, W. Prenntzell, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1897**, 296, 135–158; c) T. Zincke, K. H. Meyer, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1909**, 367, 1–13; d) T. Zincke, W. Pfaffendorf, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1913**, 394, 3–22; e) W. Albrecht, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1906**, 348, 31–49; f) H. Wieland, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1906**, 39, 1492–1499; g) S. V. Lebedev, *J. Russ. Phys. Chem. Soc.* **1910**, 42, 949–952; h) H. Staudinger, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1911**, 44, 524–533; i) H. von Euler, K. O. Josephson, *Ber. Dtsch. Chem. Ges. B* **1920**, 53, 822–826.
- [2] Für frühe Beispiele der Diels-Alder-Reaktion, siehe: a) J. A. Berson, *Tetrahedron* **1992**, 48, 3–17; b) J. A. Berson, *Chemical Creativity*, Wiley-VCH, Weinheim, **1999**, S. 9–32.
- [3] Für die Biographie von Otto Diels, siehe: a) S. Olsen, *Chem. Ber.* **1962**, 95, v–xlii; b) L. R. Walters in *Nobel Laureates in Chemistry 1901–1992* (Hrsg.: L. K. James), American Chemical Society, Rahway, **1994**, S. 332–337. Wir möchten anmerken, dass sich im letzten Jahr Otto Diels 125-jähriger Geburtstag jährte und die Entdeckung der Reaktion im nächsten Jahr ihr 75-jähriges Jubiläum hat (vgl. Lit. [5]).
- [4] Für die Biographie von Kurt Alder, vgl.: a) F. Feher, *Chem. Ber.* **1970**, 103, 1–10; b) J. Sauer, *Chem. Ber.* **1970**, 103, 11–39.

- [5] O. Diels, K. Alder, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1928**, 460, 98–122.
- [6] a) G. Stork, E. E. Van Tamalen, L. J. Friedman, A. W. Burgstahler, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 4501; b) G. Stork, E. E. Van Tamalen, L. J. Friedman, A. W. Burgstahler, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 384–392.
- [7] a) M. Gates, G. Tschudi, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 1109–1110; b) M. Gates, G. Tschudi, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 1380–1393; c) M. Gates, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 228–234.
- [8] K. Alder, H. F. Rickert, *Ber. Dtsch. Chem. Ges. B* **1937**, 70, 1364–1369.
- [9] a) O. Diels, *Ber. Dtsch. Chem. Ges. B* **1942**, 75, 1452–1467; b) K. Alder, W. Gunzl, K. Wolff, *Chem. Ber.* **1960**, 93, 809–825.
- [10] a) K. Alder, G. Stein, F. von Buddenbrock, W. Eckardt, W. Frercks, S. Schneider, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1934**, 514, 1–33; b) K. Alder, G. Stein, M. Liebmann, E. Rolland, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1934**, 514, 197–211; c) K. Alder, G. Stein, E. Rolland, G. Schulze, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1934**, 514, 211–227.
- [11] R. B. Woodward, F. Sondheimer, D. Taub, K. Heusler, W. M. McLamore, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 4223–4251.
- [12] Einige Monate nach Woodwards et al. Synthese wurde von einer weiteren Totalsynthese von Cortison unter Verwendung der Diels-Alder-Strategie berichtet: L. H. Sarett, G. E. Arth, R. M. Lukes, R. E. Beyler, G. I. Poos, W. F. Johns, J. M. Constantin, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 4974–4976.
- [13] a) R. B. Woodward, F. E. Bader, H. Bickel, A. J. Frey, R. W. Kierstead, *Tetrahedron* **1958**, 2, 1–57; b) R. B. Woodward, F. E. Bader, H. Bickel, A. J. Frey, R. W. Kierstead, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 2023–2025; c) R. B. Woodward, F. E. Bader, H. Bickel, A. J. Frey, R. W. Kierstead, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 2657.
- [14] Für weitere Beispiele der Totalsynthese von Reserpin unter Verwendung von Diels-Alder-Reaktionen, vgl.: a) P. A. Wender, J. M. Schaus, A. W. White, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 6159–6161; b) S. F. Martin, S. Grzejszczak, H. Rüger, S. A. Williamson, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 4072–4074.
- [15] I. Fleming in *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, Wiley, Chichester, **1978**, S. 87–181.
- [16] Das erste Beispiel für eine Lewis-Säure-katalysierte Diels-Alder-Reaktion, welches das Prinzip der Reaktionsbeschleunigung und der verbesserten *endo*-Selektivität demonstriert, stammt aus dem Jahre 1960: P. Yates, P. Eaton, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 4436–4437. Ein exzellentes Lehrbuch über Lewis-Säure-katalysierte Diels-Alder-Reaktionen ist: W. Oppolzer in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 5 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, L. A. Paquette), Pergamon, Oxford, **1991**, Kap. 4.1.4, S. 339–345. Für repräsentative Literaturstellen zur Umkehr der Regioselektivität im Unterschied zur nicht Lewis-Säure-katalysierten Diels-Alder-Reaktion, vgl. a) W. Kreiser, W. Haumesser, A. F. Thomas, *Helv. Chim. Acta* **1974**, 57, 164–167; b) T. A. Engler, R. Iyengar, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 1929–1934.
- [17] a) Y. Kishi, M. Aratani, T. Fukuyama, F. Nakatsubo, T. Goto, S. Inoue, S. Sugiura, H. Kakoi, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 9217–9219; b) Y. Kishi, T. Fukuyama, M. Aratani, F. Nakatsubo, T. Goto, S. Inoue, S. Sugiura, H. Kakoi, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 9219–9221.
- [18] a) Y. Kishi, F. Nakatsubo, M. Aratani, T. Goto, S. Inoue, H. Tanino, H. Kakoi, S. Sugiura, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 59, 5127–5128; b) Y. Kishi, F. Nakatsubo, M. Aratani, T. Goto, S. Inoue, H. Tanino, H. Kakoi, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 59, 5129–5132.
- [19] Zu dem Danishefsky-Dien siehe: S. Danishefsky, T. Kitahara, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 7807–7808. Die Weiterentwicklung dieses Dieneinheit findet sich in folgendem Übersichtsartikel: a) S. Danishefsky, *Acc. Chem. Res.* **1981**, 14, 400–406; b) S. J. Danishefsky, *Aldrichimica Acta* **1986**, 59–69.
- [20] a) S. Danishefsky, J. F. Kerwin, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 358–360; b) S. Danishefsky, N. Kato, D. Askin, J. F. Kerwin, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 360–362.
- [21] S. Danishefsky, M. Hirama, N. Fritsch, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 7013–7018.
- [22] Weitere ausgewählte Beispiele für die Anwendungen des Danishefsky-Diens in der Diels-Alder-Reaktion finden sich in: a) S. Danishefsky, C. Maring, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 7762–7764; b) D. C. Myles, S. J. Danishefsky, G. Schulte, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1636–1648.
- [23] a) M. Y. Chu-Moyer, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 8333–8334; b) M. Y. Chu-Moyer, S. J. Danishefsky, G. K. Schulte, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 11213–11228.

- [24] a) E. J. Corey, R. L. Danheiser, S. Chandrasekaran, P. Siret, G. E. Keck, J.-L. Gras, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 8031–8034; b) E. J. Corey, R. L. Danheiser, S. Chandrasekaran, G. E. Keck, B. Gopalan, S. D. Larsen, P. Siret, J.-L. Gras, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 8034–8036. Die gleiche Gruppe veröffentlichte eine weitere enantioselektive Synthese der Gibberillinsäure: E. J. Corey, A. Guzman-Perez, T.-P. Loh, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3611–3612.
- [25] Eine weitere Synthese von Gibberillinsäure unter Verwendung der Diels-Alder-Strategie findet sich in: a) H. Nagaoka, M. Shimano, Y. Yamada, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 971–974; b) F. Nuyttens, J. Hoflack, G. Appendino, P. J. DeClercq, *Synlett* **1995**, 105–107; c) M. Toyota, T. Odashima, T. Wada, M. Ihara, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9036–9037.
- [26] a) E. J. Corey, N. H. Anderson, R. M. Carlson, J. Paust, E. Vedejs, I. Vlattas, R. E. K. Winter, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 3245–3247; b) E. J. Corey, I. Vlattas, N. H. Anderson, K. Harding, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 3247–3248; c) E. J. Corey, N. M. Weinshenker, T. K. Schaaf, W. Huber, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 5675–5677; d) E. J. Corey, T. K. Schaaf, W. Huber, U. Koelliker, N. M. Weinshenker, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 397–398; e) E. J. Corey, R. Noyori, T. K. Schaaf, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 2586–2587; f) E. J. Corey, H. E. Ensley, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 6908–6909; g) E. J. Corey, R. Imwinkelried, S. Pikul, Y. B. Xiang, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5493–5495; h) E. J. Corey, T.-P. Loh, T. D. Roper, M. D. Azimioara, M. C. Noe, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8290–8292.
- [27] Coreys Arbeiten zur Entwicklung eines Katalysators für die Diels-Alder-Reaktion finden sich in: a) E. J. Corey, N. Imai, S. Pikul, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7517–7521; b) E. J. Corey, S. Sarshar, J. Bordner, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7938–7939; c) E. J. Corey, T.-P. Loh, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8966–8967; d) E. J. Corey, N. Imai, H.-Y. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 728–729; e) E. J. Corey, D. Barnes-Seeman, T. W. Lee, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4351–4354.
- [28] Einen Einstieg in die Verwendung von chiralen Auxiliaren in der Diels-Alder-Reaktion liefert: W. Oppolzer in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 5 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, L. A. Paquette), Pergamon, Oxford, **1991**, Kap. 4.1.6, S. 352–377.
- [29] Eine Übersicht über Coreys Arbeiten zur Entwicklung von chiralen Katalysatorsystemen für verschiedene Reaktionen findet sich in: E. J. Corey, *Pure Appl. Chem.* **1990**, *62*, 1209–1216.
- [30] Eine frühe Übersicht über Evans chirale Oxazolidinon-Auxiliar findet sich in: D. A. Evans, J. V. Nelson, T. R. Taber, *Top. Stereochem.* **1982**, *13*, 1–115. Für die Anwendung in der Diels-Alder-Reaktion, vgl.: D. A. Evans, K. T. Chapman, J. Bisaha, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1238–1256.
- [31] D. A. Evans, W. C. Black, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4497–4513.
- [32] Besondere Beispiele finden sich in: a) D. A. Evans, S. J. Miller, T. Lectka, P. von Matt, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7559–7573; b) J. S. Johnson, D. A. Evans, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 325–335.
- [33] D. A. Evans, D. M. Barnes, J. S. Johnson, T. Lectka, P. von Matt, S. J. Miller, J. A. Murry, R. D. Norcross, E. A. Shaughnessy, K. R. Campos, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7582–7594.
- [34] J. D. White, Y. Choi, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2373–2376.
- [35] K. Mikami, M. Terada, Y. Motoyama, T. Nakai, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 643–646; b) K. Mikami, Y. Motoyama, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2812–2820.
- [36] a) K. C. Nicolaou, G. Vassilikogiannakis, W. Mägerlein, R. Kranich, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2543–2547; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2482–2486; b) K. C. Nicolaou, G. Vassilikogiannakis, W. Mägerlein, R. Kranich, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 5359–5371.
- [37] a) P. Liu, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10772–10773; b) A. G. Dossetter, T. F. Jamison, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2549–2552; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2398–2400. Eine weitere Totalsynthese von Ambruticin unter Verwendung der Diels-Alder-Reaktion findet sich in: A. S. Kende, J. S. Mendoza, Y. Fujii, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 8015–8038.
- [38] Ein weiteres in der Hetero-Diels-Alder-Reaktion verwendetes Katalysatorsystem findet sich in: D. A. Evans, E. J. Olhava, J. S. Johnson, J. M. Jane, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3554–3557; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3372–3375.
- [39] K. C. Nicolaou, D. P. Papahatjis, D. A. Claremon, R. L. Magolda, R. E. Dolle, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1440–1456.
- [40] Weitere Totalsynthesen von X-14547A unter Verwendung einer Diels-Alder-Reaktion finden sich in: a) M. P. Edwards, S. V. Ley, S. G. Lister, B. D. Palmer, D. J. Williams, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3503–3516; b) R. K. Boeckman, E. J. Enholm, D. M. Demko, A. B. Charette, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4743–4745; c) S. D. Burke, A. D. Piscopio, M. E. Kort, M. A. Matulenko, M. H. Parker, D. M. Armistead, K. Shankaran, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 332–347; d) W. R. Roush, S. M. Peseckis, A. E. Walts, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3429–3432.
- [41] Die erste Synthese der CP-Verbindungen, in der die Diels-Alder-Reaktion racemische Substanzen lieferte, findet sich in: 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*, 1774–1781; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1669–1675; 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*, 1781–1784; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1676–1678. Neuere Ergebnisse auf der Basis einer asymmetrischen Diels-Alder-Strategie finden sich in: c) K. C. Nicolaou, J.-K. Jung, W. H. Yoon, Y. He, Y.-L. Zhong, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1899–1902; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1829–1832; d) K. C. Nicolaou, J. Jung, W. H. Yoon, K. C. Fong, H.-S. Choi, Y. He, Y.-L. Zhong, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2183–2189; e) K. C. Nicolaou, P. S. Baran, Y.-L. Zhong, K. C. Fong, H.-S. Choi, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2190–2201; f) K. C. Nicolaou, Y.-L. Zhong, P. S. Baran, J. Jung, H.-S. Choi, W. H. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2202–2211.
- [42] N. Waizumi, T. Itoh, T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7825–7826.
- [43] B. R. Bear, S. M. Sparks, K. J. Shea, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 864–894; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 820–849.
- [44] a) R. A. Gibbs, W. H. Okamura, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4062–4063; b) R. A. Gibbs, K. Bartels, R. W. K. Lee, W. H. Okamura, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3717–3725.
- [45] Weitere Ansätze zur Herstellung von Sterpuren unter Verwendung von Diels-Alder-Cycloadditionen finden sich in: a) L. A. Paquette, H.-S. Lin, B. P. Gunn, M. J. Coglan, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5818–5826; b) N. Krause, *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 521–525.
- [46] P. A. Wender, T. E. Jenkins, S. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1843–1844.
- [47] Eine exzellente Einführung in die Chemie der Heterodienophile liefert: S. M. Weinreb in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 5 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, L. A. Paquette), Pergamon, Oxford, **1991**, Kap. 4.2, S. 401–449. Für eine Übersicht über die Heterodien-Reaktionspartner in der Diels-Alder-Reaktion, vgl.: D. L. Boger in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 5 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, L. A. Paquette), Pergamon, Oxford, **1991**, Kap. 4.3, S. 451–512.
- [48] K. Alder in *Neuere Methoden der Präparativen Organischen Chemie*, Verlag Chemie, Berlin, **1943**, 251–412.
- [49] O. Wichterle, J. Rocek, *Chem. Listy* **1953**, *47*, 1768–1780.
- [50] D. Stein, G. T. Anderson, C. E. Chase, Y. Koh, S. M. Weinreb, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9574–9579.
- [51] Für eine Übersicht über N-S-Dienophile siehe: S. M. Weinreb, *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 313–318. Weitere Anwendungen dieses Dienophils finden sich in: R. S. Garigipati, A. J. Freyer, R. R. Whittle, S. M. Weinreb, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7861–7867.
- [52] Für ausgewählte Übersichtsartikel zur Synthese und Anwendungen von 1,2-Aminoalkoholen, siehe: a) T. Kunieda, T. Ishizuka in *Studies in Natural Products Chemistry*, Vol. 12 (Hrsg.: Atta-ur-Rahman), Elsevier, New York, **1993**, S. 411ff.; b) A. Golebiowski, J. Jurczak, *Synlett* **1993**, 241–245; c) Y. Ohfune, *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 360–366; d) T. Yokomatsu, Y. Yuasa, S. Shibuya, *Heterocycles* **1992**, *33*, 1051–1078; e) M. T. Reetz, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1559–1573; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1531–1545.
- [53] Für Übersichtsartikel über nützliche Dienophile in der Diels-Alder-Reaktion, siehe: a) J. Streith, A. Defoain, *Synthesis* **1994**, 1107–1117; b) J. Streith, A. Defoain, *Synlett* **1996**, 189–200.
- [54] a) S. M. Weinreb, *Acc. Chem. Res.* **1985**, *18*, 16–21; b) D. L. Boger, *Chemtracts: Org. Chem.* **1996**, 149–189.
- [55] Ausgewählte Übersichtartikel: a) D. L. Boger, *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, *33*, 1519–1531; b) D. L. Boger, *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 781–793; c) D. L. Boger, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2869–2939.

- [56] Neuere Übersichtsartikel über die Chemie von Azadienen: a) S. Jayakumar, M. P. S. Ishar, M. P. Mahajan, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 379–471; b) M. Behforouz, M. Ahmadian, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5259–5288.
- [57] a) D. L. Boger, C. M. Baldino, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11418–11425; b) H. H. Wasserman, R. W. DeSimone, D. L. Boger, C. M. Baldino, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8457–8458.
- [58] Weitere ausgewählte Beispiele aus Bogers Arbeitsgruppe für die Verwendung von Azadienen in der Totalsynthese finden sich in: a) D. L. Boger, J. S. Panek, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5745–5754; b) D. L. Boger, J. Hong, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8515–8519.
- [59] Für weitere ausgewählte Furan-Synthesen unter Verwendung der Diels-Alder-Methode, vgl.: a) P. A. Jacobi, K. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4295–4303; b) P. A. Jacobi, C. S. R. Kaczmarek, U. E. Uddong, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5475–5488; c) P. A. Jacobi, D. G. Walker, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4611–4613.
- [60] P. A. Jacobi, C. A. Blum, R. W. DeSimone, U. E. S. Uddong, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7173–7176.
- [61] Eine weitere Synthese des Norserurinins mit einem Diels-Alder-Schlüsselschritt findet sich in: G. Han, M. G. LaPorte, J. J. Folmer, K. M. Werner, S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6293–6300.
- [62] Eine Anwendung dieser Methode zur Herstellung von Thiophenen findet sich in: P. A. Jacobi, M. Egbertson, R. F. Frechette, C. K. Miao, K. T. Weiss, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 3327–3338.
- [63] a) R. B. Ruggeri, M. M. Hansen, C. H. Heathcock, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8734–8736. b) C. H. Heathcock, M. M. Hansen, R. B. Ruggeri, J. C. Kath, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2544–2553. Einige interessante Übersichtsartikel über diese Totalsynthese: c) C. H. Heathcock, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 675–814; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 665–804; d) C. H. Heathcock, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**, *93*, 14323–14327.
- [64] Einige lehrreiche Beispiele für eine Anwendung in der Totalsynthese finden sich in: a) P. A. Grieco, Y. Dai, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5128–5129, zit. Lit.; b) S. R. Magnuson, L. Sepp-Lorenzino, N. Rosen, S. J. Danishesky, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1615–1616, zit. Lit. Das Forschungsgebiet der Carbokationen- und Radikalkationen-katalysierten Diels-Alder-Reaktion wurde erstmals von Gassman untersucht (jedoch nicht im Bereich der Totalsynthese): P. G. Gassman, D. A. Singleton, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6085–6086 für einen Einstieg in dieses Gebiet vergleiche auch die zit. Lit.
- [65] W. A. Carroll, P. A. Grieco, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1164–1165.
- [66] P. A. Grieco, A. Bahsas, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5746–5749.
- [67] D. L. Boger, S. Ichikawa, H. Jiang, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12169–12173.
- [68] Weitere Beispiele für Pyridinsynthesen der Boger Gruppe finden sich in: D. L. Boger, J. Hong, M. Hikota, M. Ishida, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2471–2477.
- [69] D. L. Boger, K. Takahashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12452–12459.
- [70] O. L. Chapman, M. R. Engel, J. P. Springer, J. C. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 6696–6698.
- [71] Andere Totalsynthesen von Carpanon unter Verwendung der Diels-Alder-Strategie mit *o*-Chinodimethanen finden sich in: a) M. Matsumoto, K. Kuroda, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4437–4440; b) C. W. Lindsay, L. K. Chan, B. C. Goess, R. Joseph, M. D. Shair, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 422–423.
- [72] a) W. Oppolzer, K. Keller, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 3836–3837; b) W. Oppolzer, C. Robbiani, *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 1119–1128.
- [73] W. Oppolzer, E. Francotte, K. Bättig, *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 478–481.
- [74] a) W. G. L. Aalbersberg, A. J. Barkovich, R. L. Funk, R. L. Hillard, K. P. C. Vollhardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5600–5602; b) R. L. Funk, K. P. C. Vollhardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *100*, 215–217; c) R. L. Funk, K. P. C. Vollhardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5253–5261.
- [75] Weitere Totalsynthesen von Esteron unter Verwendung einer Diels-Alder-Reaktion finden sich in: a) J. Das, R. Kubela, G. A. MacAlpine, Z. Stojanac, Z. Valenta, *Can. J. Chem.* **1979**, *57*, 3308–3319; b) H. Nemoto, M. Nagai, M. Moizumi, K. Kohzuki, K. Fukumoto, T. Kametani, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1989**, 1639–1645; c) T. Doi, K. Shimizu, T. Takahashi, J. Tsuji, K. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3313–3316; d) G. S. R. Subba Rao, D. K. Banerjee, L. U. Devi, U. Sheriff, *Aust. J. Chem.* **1992**, *45*, 187–203; e) S. Takano, M. Moriya, K. Ogasawara, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1909–1910; f) G. Quinkert, M. Del Grosso, A. Doering, W. Doering, R. I. Schenkel, M. Bauch, G. T. Dambacher, J. W. Bats, G. Zimmerman, G. Duerner, *Helv. Chem. Acta* **1995**, *78*, 1345–1391; M. E. Jung, K. M. Halweg, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2121–2124.
- [76] Einige repräsentative Beispiele für die von Kametani entwickelte Chemie des *o*-Chinodimethans in der Totalsynthese finden sich in: a) T. Kametani, Y. Hirai, F. Satoh, K. Fukumoto, *J. Chem. Soc.* **1977**, *16*–18; b) T. Kametani, M. Aizawa, H. Nemoto, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1980**, 2793–2796; c) T. Kametani, M. Tsubuki, H. Nemoto, K. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1256–1258; d) T. Kametani, T. Toya, K. Ueda, M. Tsubuki, T. Honda, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1988**, 2433–2438.
- [77] a) H. Staudinger, DE 506,839; [Chem. Abstr.] **1913**, *25*, 522]; b) H. Staudinger, B. Ritzenthaler, *Chem. Ber.* **1935**, *68B*, 455–471.
- [78] Eine Übersicht über die Verwendung von  $\text{SO}_2$ -maskierten Dienen in der Diels-Alder-Reaktion und deren Anwendung in der Totalsynthese findet sich in: A. Ichihara, *Synthesis* **1987**, 207–222.
- [79] a) M. P. Cava, A. A. Deana, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 4266–4268; b) M. P. Cava, M. J. Mitchell, A. A. Deana, *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 1481–1484.
- [80] a) K. C. Nicolaou, W. E. Barnette, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 1119–1120; b) K. C. Nicolaou, W. E. Barnette, P. Ma, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1463–1470.
- [81] Für frühe Arbeiten auf diesem Gebiet, vgl.: N. C. Yang, C. Rivas, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 2213.
- [82] K. C. Nicolaou, D. Gray, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 783–785; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 761–763.
- [83] a) K. C. Nicolaou, D. Gray, J. Tae, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3787–3790; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3675–3678; b) K. C. Nicolaou, D. Gray, J. Tae, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3791–3795; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3679–3683.
- [84] Weitere Beispiele, in denen das Dien oder das Dienophil in situ freigesetzt wird, finden sich in: a) H. Miyaoka, Y. Kajiwara, Y. Hara, Y. Yamada, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1429–1435; b) T. K. M. Shing, Q. Jiang, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7059–7069; c) E. Vedejs, R. J. Galante, P. G. Goekjian, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3613–3622.
- [85] Die Diels-Alder-Cycloaddition kann ebenfalls als Reaktion zum Schutz von Olefinen über mehrere Synthesestufen eingesetzt werden. Ein anschauliches Beispiel für dieses Konzept in der Totalsynthese unter Verwendung von Cyclopentadien zum Schutz eines olefinischen Benzochinonins findet sich in: P. Wipf, J.-K. Jung, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6319–6339.
- [86] R. Robinson, *J. Chem. Soc.* **1917**, 762–768.
- [87] a) W. S. Johnson, M. B. Gravestock, R. J. Parry, R. F. Myers, T. A. Bryson, D. H. Miles, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 4330–4332; b) W. S. Johnson, M. B. Gravestock, B. E. McCarry, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 4332–4334; c) M. B. Gravestock, W. S. Johnson, B. E. McCarry, R. J. Parry, B. E. Ratcliffe, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4274–4282.
- [88] B. M. Trost, *Science* **1991**, *254*, 1471–1477.
- [89] Eine Übersicht über Kaskadenreaktionen unter Verwendung der Diels-Alder-Reaktion findet sich in: R. A. Bunce, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 13103–13159.
- [90] a) W. R. Roush, R. J. Sciotti, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6457–6458; b) W. R. Roush, R. J. Sciotti, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7411–7419.
- [91] a) W. R. Roush, S. E. Hall, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5200–5211; b) W. R. Roush, M. Kageyama, R. Riva, B. B. Brown, J. S. Warmus, K. J. Moriarty, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1192–1210; c) W. R. Roush, R. J. Sciotti, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4691–4694.
- [92] Eine weitere Totalsynthese von Chlorthricolid unter Verwendung der Diels-Alder-Reaktion findet sich in: K. Takedo, Y. Igarashi, K. Okazaki, E. Yoshii, K. Yamaguchi, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3431–3434.
- [93] S. F. Martin, J. M. Humphrey, A. Ali, M. C. Hillier, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 866–867. Frühere Modellstudien auf dem Gebiet von Manzamin A: a) S. F. Martin, Y. Liao, Y. Wong, T. Rein, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 691–694; b) S. F. Martin, H.-J. Chen, A. K. Courtney, Y. Liao, M. Patzel, M. N. Ramser, A. S. Wagman, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7251–7264.

- [94] Eine weitere Verwendung der Stille/Diels-Alder-Strategie findet sich in: R. Skoda-Foeldes, G. Jeges, L. Kollar, J. Horvath, Z. Tuba, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1326–1332.
- [95] A. Padwa, M. A. Brodney, M. Dimitroff, B. Liu, T. Wu, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3119–3123. Frühere Studien: A. Padwa, M. A. Brodney, M. Dimitroff, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5304–5305.
- [96] Für weitere Totalsynthesen von Dendrobin unter Verwendung einer Diels-Alder-Reaktion, vgl.: a) A. S. Kende, J. T. Bentley, R. A. Mader, D. Ridge, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 4333–4334; b) W. R. Roush, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1390–1404; c) S. F. Martin, W. Li, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 642–650.
- [97] A. D. Brosius, L. E. Overman, L. Schwink, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 700–709.
- [98] a) H. W. Gschwend, *Helv. Chim. Acta* **1973**, *56*, 1763–1775; b) H. W. Gschwend, A. O. Lee, H.-P. Meier, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2169–2175.
- [99] a) H. Nishiyama, T. Kitajima, M. Matsumoto, K. Itoh, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2298–2300; b) G. Stork, M. Kahn, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 500–501.
- [100] Eine Übersicht über die Verwendung von Silikon-Bindegliedern in intramolekularen Reaktionen findet sich in: a) D. Gauthier, K. S. Zandi, K. J. Shea, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 2289–2338; b) L. Fensterbank, M. Malacria, S. M. Sieburth, *Synthesis* **1997**, 813–854; c) M. Bols, T. Skrydstrup, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1253–1277.
- [101] E. J. Corey, M. Petrzilka, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 2537–2540.
- [102] G. Stork, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5510–5512.
- [103] Eine Übersicht über die Synthese von Cytochalasin findet sich in: E. J. Thomas, *Acc. Chem. Res.* **1991**, *24*, 229–235. Repräsentative Totalsynthesen unter Verwendung der Diels-Alder-Reaktion: a) E. Vedejs, J. G. Reid, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4617–4618; b) E. J. Thomas, J. W. F. Whitehead, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1989**, 507–518; c) M. Y. Kim, J. E. Starrett, S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 5383–5389.
- [104] J. A. McCauley, K. Nagasawa, P. A. Lander, S. G. Mischke, M. A. Semones, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7647–7648.
- [105] a) K. C. Nicolaou, Z. Yang, J.-J. Liu, H. Ueno, P. G. Nantermet, R. K. Guy, C. F. Claiborne, J. Renaud, E. A. Couladouros, K. Paulvannan, E. J. Sorensen, *Nature* **1994**, *367*, 630–634; b) K. C. Nicolaou, P. G. Nantermet, H. Ueno, R. K. Guy, E. A. Couladouros, E. J. Sorensen, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 624–633; c) K. C. Nicolaou, J.-J. Liu, Z. Yang, H. Ueno, E. J. Sorensen, C. F. Claiborne, R. K. Guy, C.-K. Hwang, M. Nakada, P. G. Nantermet, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 634–644; d) K. C. Nicolaou, Z. Yang, J.-J. Liu, P. G. Nantermet, C. F. Claiborne, J. Renaud, R. K. Guy, K. Shibayama, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 645–652; e) K. C. Nicolaou, H. Ueno, J.-J. Liu, P. G. Nantermet, Z. Yang, J. Renaud, K. Paulvannan, R. Chadha, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 653–659.
- [106] K. Narasaka, S. Shimada, K. Osoda, N. Iwasawa, *Synthesis* **1991**, 1171–1172.
- [107] K. C. Nicolaou, J. J. Liu, C.-K. Hwang, W.-M. Dai, R. K. Guy, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 1118–1120.
- [108] K. C. Nicolaou, C.-K. Hwang, E. J. Sorensen, C. F. Claiborne, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 1117–1118.
- [109] Eine Übersicht über Ketenäquivalente in [4+2]-Cycloadditionen findet sich in: V. K. Aggarwal, A. Amjad, M. P. Coogan, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 293–312.
- [110] a) H. S. Sutherland, F. E. S. Souza, R. G. A. Rodrigo, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3639–3641; b) R. Carlini, K. Higgs, C. Older, S. Randhawa, R. Rodrigo, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2330–2331.
- [111] Für eine weitere Totalsynthese von Halenaquinon unter Verwendung der Diels-Alder-Reaktion, vgl.: N. Harada, T. Sugioka, Y. Ando, H. Uda, T. Kuriki, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8483–8487.
- [112] O. Diels, K. Alder, E. Naujoks, *Ber. Dtsch. Chem. Ges. B* **1929**, *62*, 554–562.
- [113] Für eine allgemeine Erläuterung dieser Problemstellung, vgl.: a) T. L. Gilchrist, *Heterocyclic Chemistry*, 3. Auf., Longman, London, **1992**, S. 193–230; b) J. A. Joule, K. Mills, *Heterocyclic Chemistry*, 4. Aufl., Blackwell Science, Oxford, **2000**, S. 233–314.
- [114] J. Taunton, J. L. Wood, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10378–10379, zit. Lit.
- [115] Eine aktuelle Übersicht über transannulare Diels-Alder-Reaktionen findet sich in: E. Marsault, A. Toro, P. Nowak, P. Deslongchamps, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4243–4260.
- [116] A. G. Myers, M. E. Fraley, N. J. Tom, S. B. Cohen, D. J. Madar, *Chem. Biol.* **1995**, *2*, 33–43.
- [117] M. D. Shair, T. Y. Yoon, K. K. Mosny, T. C. Chou, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9509–9525.
- [118] Y. Tamura, F. Fukata, M. Sasho, T. Tsugoshi, Y. Kita, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2273–2277.
- [119] Eine aufschlussreiche Übersicht über dieses Themengebiet findet sich in: a) G. Pohnert, *ChemBioChem* **2001**, *2*, 873–875; b) S. Laschat, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 313–315; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 289–291.
- [120] a) D. Hilvert, K. W. Hill, K. D. Nared, M. T. M. Auditor, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 9261–9262; b) V. E. Governeur, K. N. Houk, B. de Pascual-Teresa, B. Beno, K. D. Janda, R. A. Lerner, *Science* **1993**, *262*, 204–208; c) J. T. Yli-Kauhaluoma, J. A. Ashley, C.-H. Lo, L. Tucker, M. M. Wolfe, K. D. Janda, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7041–7047; d) F. E. Romesberg, B. Spiller, P. G. Schultz, R. C. Stevens, *Science* **1998**, *279*, 1929–1933; e) A. Heine, E. A. Stura, J. T. Yli-Kauhaluoma, C. Gao, Q. Deng, B. R. Beno, K. N. Houk, K. D. Janda, I. A. Wilson, *Science* **1998**, *279*, 1934–1940; f) J. Xu, Q. Deng, J. Chen, K. N. Houk, J. Bartek, D. Hilvert, I. A. Wilson, *Science* **1999**, *286*, 2345–2348.
- [121] a) K. N. Morris, T. M. Tarasow, C. M. Julin, S. L. Simons, D. Hilvert, L. Gold, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1994**, *91*, 13028–13032; b) B. Seelig, A. Jäschke, *Chem. Biol.* **1999**, *6*, 167–176; c) T. M. Tarasow, S. L. Tarasow, B. E. Eaton, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1015–1021.
- [122] Für einen überzeugenden Bericht über die Isolierung einer wirklichen Diels-Alder-ase, vgl.: K. Auclair, A. Sutherland, J. Kennedy, D. J. Witter, J. P. Van den Heever, C. R. Hutchinson, J. C. Vederas, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11519–11520.
- [123] Ein Beispiel für dieses Konzept findet sich in: H. Oikawa, T. Kobayashi, K. Katayama, Y. Suzuki, A. Ichihara, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8748–8756.
- [124] a) W. M. Bandaranayake, J. E. Banfield, D. St. C. Black, G. D. Fallon, B. M. Gatehouse, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 162–163; b) W. M. Bandaranayake, J. E. Banfield, D. St. C. Black, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 902–903; c) W. M. Bandaranayake, J. E. Banfield, D. St. C. Black, G. D. Fallon, B. M. Gatehouse, *Aust. J. Chem.* **1981**, *34*, 1655–1667; d) c) W. M. Bandaranayake, J. E. Banfield, D. St. C. Black, *Aust. J. Chem.* **1982**, *35*, 557–565; e) c) W. M. Bandaranayake, J. E. Banfield, D. St. C. Black, G. D. Fallon, B. M. Gatehouse, *Aust. J. Chem.* **1982**, *35*, 567–579; f) J. E. Banfield, D. St. C. Black, S. R. Johns, R. I. Williams, *Aust. J. Chem.* **1982**, *35*, 2247–2256.
- [125] a) K. C. Nicolaou, N. A. Petasis, R. E. Zipkin, J. Uenishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5555–5557; b) K. C. Nicolaou, N. A. Petasis, J. Uenishi, R. E. Zipkin, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5557–5558; c) K. C. Nicolaou, R. E. Zipkin, N. A. Petasis, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5558–5560; d) K. C. Nicolaou, N. A. Petasis, R. E. Zipkin, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5560–5562.
- [126] N. Abe, T. Murata, A. Hirota, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1998**, *62*, 2120–2126.
- [127] a) K. C. Nicolaou, K. B. Simonsen, G. Vassilikogiannakis, P. S. Baran, V. P. Vidali, E. N. Pitsinos, E. A. Couladouros, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3762–3766; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3555–3559; b) K. C. Nicolaou, G. Vassilikogiannakis, K. B. Simonsen, P. S. Baran, Y.-L. Zhong, V. P. Vidali, E. N. Pitsinos, E. A. Couladouros, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3071–3079.
- [128] N. Abe, O. Sugimoto, K. Tanji, A. Hirota, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12606–12607.
- [129] K. C. Nicolaou, J. Li, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4394–4398; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4264–4268.
- [130] A. J. Quillinan, F. Scheinmann, *J. Chem. Soc. (D)* **1971**, 966–967.
- [131] M. E. Layton, C. A. Morales, M. D. Shair, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 773–775.
- [132] a) X. Fu, M. B. Hossain, F. J. Schmitz, D. van der Helm, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3810–3819; b) X. Fu, M. B. Hossain, D. van der Helm, F. J. Schmitz, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 12125–12126.
- [133] D. A. Vosburg, C. D. Vanderwal, E. J. Sorensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, ASAP.

- [134] Ein weiteres exzellentes Beispiel einer biomimetischen Synthese auf der Basis der Diels-Alder-Reaktion findet sich in: a) L. F. Tietze, J. Bachmann, J. Wichmann, O. Burkhardt, *Synthesis* **1994**, 1185–1194; b) N. Kato, X. Wu, H. Nishikawa, K. Nakanishi, H. Takeshita, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 1047–1053; c) S. F. Martin, C. W. Clark, M. Ito, M. Mortimore, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9804–9805; d) R. M. Williams, J. F. Sanz-Cervera, F. Sancenón, J. A. Marco, K. Halligan, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1090–1091; e) J. E. Baldwin, T. D. W. Claridge, A. J. Culshaw, F. A. Heupel, V. Lee, D. R. Spring, R. C. Whitehead, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 3154–3161; f) C. Li, E. Lobkovsky, J. A. Porco, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10484–10485.
- [135] *The Diels–Alder Reaction: Selected Practical Methods* (Hrsg.: F. Fringuelli, A. Taticchi), Wiley, New York, **2002**.