

Desaromatisierungsstrategien in der Synthese strukturell komplexer Naturstoffe

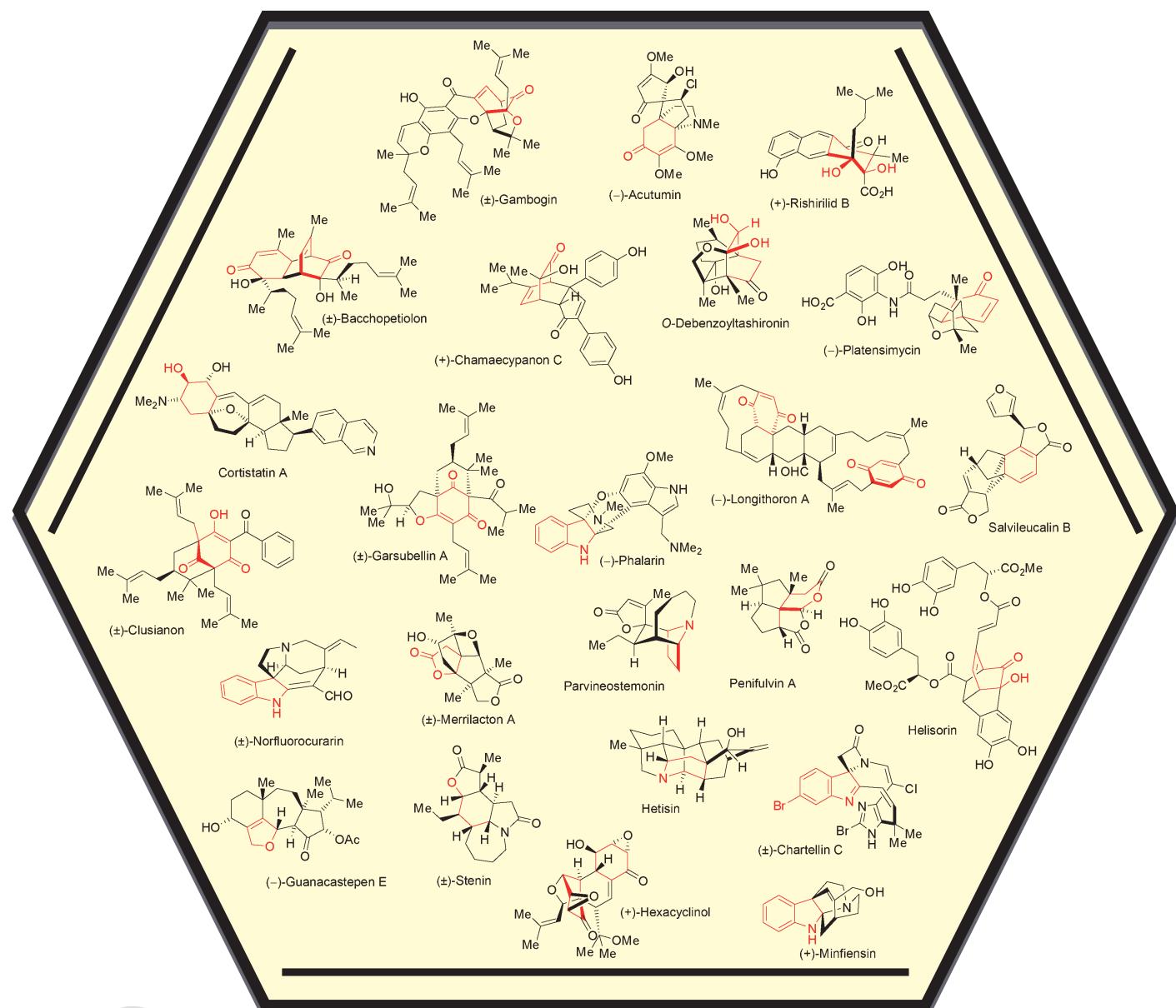
Stéphane P. Roche und John A. Porco Jr.*

Stichwörter:

Arene · Biomimetische Synthesen ·

Desaromatisierungen ·

Naturstoffe · Totalsynthesen

Professor Samuel J. Danishefsky gewidmet

Auf dem Gebiet der Totalsynthese von Naturstoffen hat es in den vergangenen zehn Jahren hochinteressante Entwicklungen gegeben. Zahlreiche chemoselektive und enantioselektive Methoden sind aus Totalsynthesen hervorgegangen und ermöglichen einen effizienten Zugang zu vielen wichtigen Naturstoffen. Dieser Aufsatz gibt einen Überblick über neuere Entwicklungen bezüglich der Desaromatisierung, die eine leistungsfähige Strategie zur Totalsynthese von strukturell komplexen Naturstoffen ist und bei der planare aromatische Vorstufen in dreidimensionale Molekülstrukturen umgewandelt werden.

1. Einleitung

Seit der deutsche Chemiker Friedrich A. Kekulé im Jahr 1865 als Struktur von Benzol einen Sechsring aus Kohlenstoffatomen mit alternierenden Einfach- und Doppelbindungen (1,3,5-Cyclohexatrien) vorschlug, sind die physikalischen Eigenschaften und die genaue Struktur von Benzol weitgehend bekannt. Das Konzept der Aromatizität begeisterte die Wissenschaftler, weil man erkannte, dass Benzol und damit alle aromatischen Verbindungen, die sich für die Grundlagen- und die angewandte Chemie als äußerst wichtig erwiesen haben, durch Resonanz stabilisiert sind. Quantitativ lässt sich der Grad der Aromatizität näherungsweise aus dem Wert für die Resonanzenergie^[1] sowie aus strukturellen und magnetischen Faktoren abschätzen.^[2] Trotz der hohen Resonanzenergie des Benzolrings gibt es in der Natur eine Reihe von Beispielen für seine Desaromatisierung durch Mikroorganismen unter Oxidation (Oxygenasen) oder unter Reduktion (Reduktasen).^[3] Bei der Desaromatisierung von Arenen und Heteroarenen entstehen normalerweise sehr reaktive Zwischenstufen, die zur Bildung von Kohlenstoff-Kohlenstoff- und Kohlenstoff-Heteroatom-Bindungen, zu spontanen Cycloadditionen und zu Reaktionskaskaden neigen.

Abbildung 1 zeigt eine Reihe von Strategien zur Desaromatisierung, die in der organischen Chemie bei komplizierten Totalsynthesen genutzt wurden. Aromatische Kerne, die im Verlauf dieser Synthesen desaromatisiert wurden, sind rot dargestellt. Ein klassisches Beispiel ist die von Myers et al. verwendete chemoenzymatische Methode zur Desaromatisierung durch Dihydroxylierung von Benzoësäure (**1**) mit dem Bakterium *A. eutrophus*, die hoch enantioselektiv zu dem 1,2-Dihydroxycyclohexadien **2** führte (Abbildung 1 a).^[4] Die einfache desaromatisierte Verbindung **2** wurde in eine Reihe nützlicher chiraler Bausteine (z.B. **3** und **4**) für Totalsynthesen umgewandelt und ist ein Beispiel für den Nutzen der enzymatischen Desaromatisierung. In 1960er Jahren berichteten Corey et al. über die alkylierende Desaromatisierung von Phenolen^[5] unter basischen Bedingungen, bei der das aus **5** erhaltene Phenolat eine intramolekulare *para*-Alkylierung zum Spirocyclus **6** einging (Abbildung 1 b). Die Einführung des quartären Zentrums in **6** war entscheidend für die Synthese des Naturstoffs Cedren (**7**). Schultz et al., Wegbereiter der diastereoselektiven Birch-Reduktion/alkylierenden Desaromatisierung, beschrieben die erste enantioselektive Synthese des Alkaloids (+)-Cepharamin (**8**; Abbil-

Aus dem Inhalt

1. Einleitung	4155
2. Desaromatisierung von Arenen	4156
3. Desaromatisierung von Phenolen und verwandten Verbindungen	4159
4. Desaromatisierung elektronenreicher Heteroarene: Furane, Pyrrole, Benzofurane und Indole	4168
5. Desaromatisierung elektronenarmer Heteroarene (Pyridinium und verwandte Verbindungen)	4172
6. Möglichkeiten und Perspektiven der asymmetrischen Desaromatisierung	4173
7. Zusammenfassung	4176

dung 1 c).^[6] Ihr Syntheseweg verläuft unter Birch-Reduktion des chiralen Benzamids **9** zu einer chiralen Enolat-Zwischenstufe, die *in situ* mit dem Iodid **10** zum 1,4-Cyclohexadien **11** alkyliert wurde, das als einziges Diastereomer in 95 % Ausbeute anfiel. In zwei anderen Arbeiten wurde die Desaromatisierung von Sorbicillin (**12**) genutzt: Corey et al. berichteten über einen Zugang zu enantiomerenreinem (–)-Trichodimerol,^[7] und Nicolaou et al. beschrieben die biometrische Synthese einer Reihe von Bisorbicillinoiden (Abbildung 1 d).^[8] Bei dieser Synthese lieferte die oxidative Desaromatisierung mit Bleitetraacetat das gewünschte *ortho*-Acetoxychinol **13** zusammen mit seinem Regiosomeren (5:1). Die kontrollierte Desacetylierung unter milden Bedingungen erzeugte ein hoch reaktives *ortho*-Chinol, das in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen verschiedene Reaktionskaskaden einging. Bei Umsetzung mit einer Base dimerisierte das desaromatisierte *ortho*-Chinol spontan über eine Diels-Alder-Reaktion direkt zum Naturstoff (±)-Bisorbicillinol (**14**). Danishefsky et al. verwendeten in ihrer Synthese von Tricycloillicinon (**15**) eine kaum untersuchte Desaromatisierungsstrategie über eine *ortho*-Claisen-Umlagerung (Abbildung 1 e).^[9] So lieferte die Umlagerung des reversen *O*-Prenylderivats **16** das gewünschte desaromatisierte Cyclohexadienon **17**, eine Vorstufe des Naturstoffs. Ein klassisches Beispiel für die Desaromatisierung eines Indols findet sich in

[*] Dr. S. P. Roche, Prof. Dr. J. A. Porco Jr.
Department of Chemistry, Center for Chemical Methodology and Library Development, Boston University
590 Commonwealth Avenue, Boston, MA 02215 (USA)
Fax: (+1) 617-358-2847
E-Mail: porco@bu.edu

der Synthese des Indolalkaloids Aspidophytin (**18**) von Corey et al. (Abbildung 1 f).^[10] Durch Kondensation des Tryptamins **19** mit dem enantiomerenreinen Dialdehyd **20** wurde unter intramolekularer Indolalkylierung an C3 ein desaromatisiertes Indoliniumderivat gebildet, das an C2 durch ein angehängtes Allylsilan zur Kernstruktur von Aspidophytin **21** abgefangen wurde. Diese Desaromatisierungskaskade ermöglichte den raschen Aufbau des Ringsystems von Aspidophytin mit vier Chiralitätszentren, darunter zwei quartären. Schließlich haben Magnus et al. Anfang der 1990er Jahre im Zusammenhang mit ihrer Totalsynthese des pentacyclischen Alkaloids Nirurin (**22**) eine eindrucksvolle Desaromatisierung von Pyridin beschrieben (Abbildung 1 g).^[11] Die Synthese des Azabicyclo[2.2.2]octan(Isochinuclidin)-Ringsystems von **22** begann mit der alkylierenden Desaromatisierung eines aus dem Pyridin **23** erhaltenen Acylpyridiniumderivats, durch die an C2 eine Allylseitenkette eingeführt wurde.^[12] Die anschließende Desilylierung lieferte das intermediäre Allenoat **24**, das unter intramolekularer [4+2]-Cycloaddition in zwei Stufen zu Kernstruktur von Nirurin reagierte.

Diese klassischen Beispiele für durchdachte Desaromatisierungen bei der Synthese strukturell komplexer Zielverbindungen bildeten die Basis für die Entdeckung neuer Reaktionen und für neue Anwendungen der Desaromatisierung beim Aufbau komplexer Gerüststrukturen. In einem Aufsatz über Alkylierungsmethoden für die Synthese polycyclischer Naturstoffe betonte Mander Anfang der 1990er Jahre auch die Desaromatisierungsstrategien.^[13] In weiteren wichtigen Übersichten wurde über die Entwicklung von Desaromatisierungsmethoden durch Komplexierung einfacher Arene an Übergangsmetalle berichtet.^[14] Später haben Pettus et al. die Herstellung und Verwendung maskierter *ortho*- und *para*-Benzochinone (MOBs und MPBs) und der entsprechenden Benzochinolderivate eingehend beschrieben.^[15] Auch Qui-deau et al. haben einen umfassenden Überblick über die oxidative Desaromatisierung von Phenolen und Anilinen mit Iod(III)- und Iod(V)-Reagentien gegeben^[16] und in einer kürzlich erschienenen Übersicht die Anwendungen dieser Reaktionen in der Naturstoffsynthese dargelegt.^[17] Dieser Aufsatz beschreibt die Desaromatisierung von Arenen, Phenolen und Heteroarenen, die zwischen 2002 und heute als Teilschritte in Totalsynthesen von strukturell komplexen Naturstoffen (vgl. **25–63**, Abbildung 2) durchgeführt wurden.



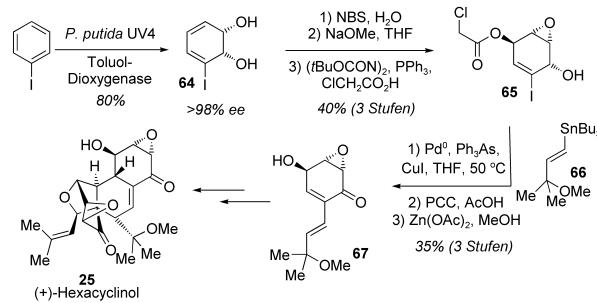
Stéphane P. Roche wurde 1979 in Thiers (Frankreich) geboren. Nach seiner Promotion in Chemie 2006 an der Blaise-Pascal-Universität unter der Anleitung von Professor D. J. Aitken arbeitete er als Forschungsstipendiat am Institute of Chemical and Engineering Sciences (ICES, @Star) in Singapur bei Professor K. C. Nicolaou (2006–2008). Ende 2008 wechselte er in die Arbeitsgruppe von Professor Porco an der Boston University. Zu seinen Forschungsinteressen gehören die Entwicklung neuer „biologisch inspirierter“ Methoden sowie Desaromatisierungsstrategien und ihre Anwendung auf kurze Totalsynthesen biologisch wirksamer Naturstoffe.

Die durch Desaromatisierung erhaltenen Naturstoff-Fragmente sind rot dargestellt (Abbildung 2). Neben ausgewählten Desaromatisierungsstrategien für die Synthese komplizierter Naturstoffe werden auch Perspektiven dieses Arbeitsgebiets, z.B. die Entwicklung enantioselektiver Desaromatisierungsmethoden, besprochen.

2. Desaromatisierung von Arenen

Die Desaromatisierung von Arenen ist seit Jahrzehnten als eine chemische Umwandlung von grundlegender Bedeutung bekannt. Sie bildet ein Verbindungsglied zwischen einer stabilen und reichlich vorhandenen Kohlenwasserstoffquelle und den alicyclischen Ringsystemen vieler biologisch wirksamer Produkte.^[13,14] Entsprechend sind Benzol und seine Derivate interessante Ausgangsverbindungen mit einem großen Potenzial zur Bildung komplexer alicyclischer Synthesebausteine mit freien funktionellen Gruppen sowie zur Knüpfung neuer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen und zur Einführung von Chiralitätszentren.

Enzymatische und mikrobiologische Verfahren werden in organisch-chemischen Laboratorien zwar nicht so häufig durchgeführt, aber Mikroorganismen eignen sich für nützliche Umwandlungen zur Herstellung enantiomerenreiner Synthesebausteine in präparativem Maßstab. Beispielsweise wurde das enantiomerenreine Cyclohexenol **64** (> 98% ee) durch enzymatische Dihydroxylierung von Iodbenzol mit der Toluol-Dioxygenase *P. putida* UV4 erhalten (Schema 1).^[18]



Schema 1. Synthese von Epoxychinolsynthonen durch enzymatische Dihydroxylierung von Iodbenzol und anschließende Umsetzung zu Hexacyclinol (Banwell et al., 2009).^[19]



John A. Porco, Jr., geboren 1963 in Danbury, Connecticut (USA), promovierte 1992 an der Harvard University unter der Anleitung von Professor Stuart Schreiber. Nach mehrjähriger Tätigkeit in der Industrie wurde er 1999 Assistant Professor am Department of Chemistry der Boston University, wo er im September 2004 zum Professor für Chemie berufen wurde. Seine Forschung konzentriert sich auf zwei Hauptgebiete: die Entwicklung neuer Methoden für die effiziente chemische Synthese komplizierter Verbindungen und die Synthese komplexer Substanzbibliotheken.

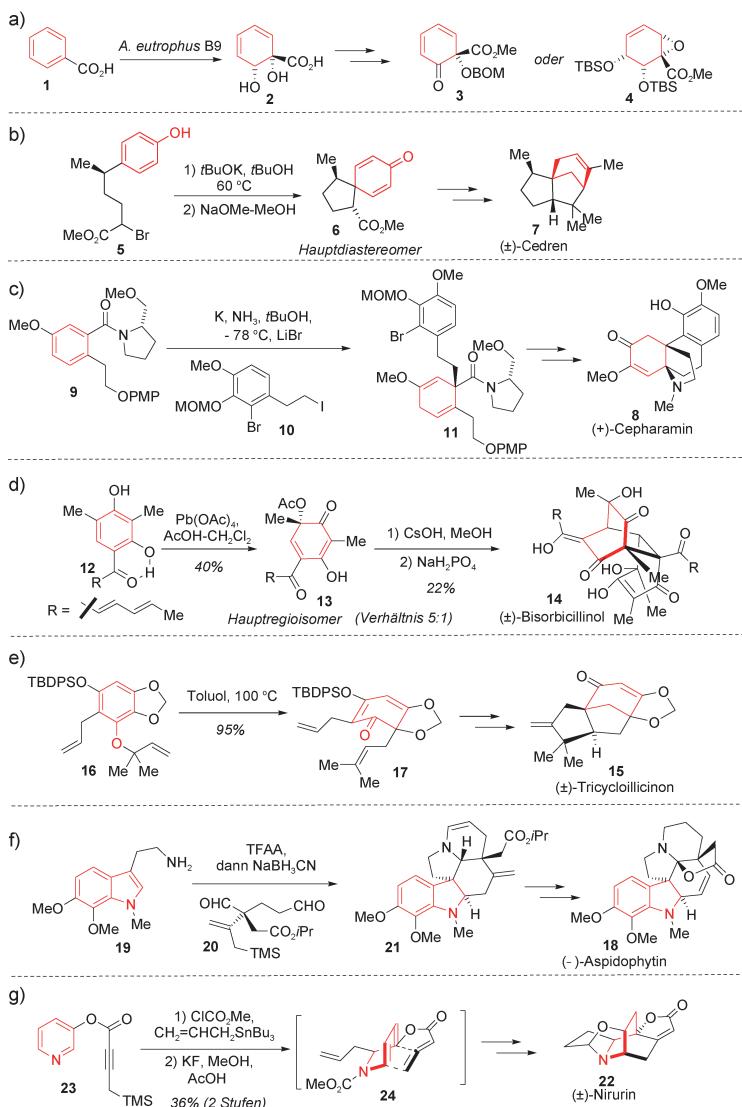


Abbildung 1. Klassische Beispiele für Desaromatisierungen in Synthesen strukturell komplexer Verbindungen: a) Myers et al.;^[4] b) Corey et al.;^[5] c) Schultz et al.;^[6] d) Nicolaou et al.;^[8] e) Danishefsky et al.;^[9] f) Corey et al.;^[10] g) Magnus et al.^[11]

Banwell et al. verwendeten das desaromatisierte Synthon **64** in ihrer Synthese von Hexacyclinol (**25**; Schema 1).^[19] Die Bromierung von **64** lieferte das entsprechende Bromhydrin, das in zwei Stufen mit 40% Gesamtausbeute zum enantiomerenreinen Synthesebaustein **65** umgesetzt wurde. Die Kreuzkupplung des geschützten Epoxydiols **65** mit dem Vinylstannan **66** führte nach Oxidation und Abspaltung der Schutzgruppe zum monomeren Epoxychinol **67**, aus dem durch Dimerisierung und Entschützen der antiproliferativ wirkende Naturstoff (+)-Hexacyclinol (**25**) in insgesamt neun Stufen aus Iodbenzol erhalten wurde.

Anfang der 1990er Jahre wiesen Mander et al. die Effizienz einer auf Carbenen basierenden Methode für die Desaromatisierung von Arenen über eine Cyclopropanierung (Buchner-Reaktion) nach.^[20] Auch Reisman et al. verwendeten bei einer neueren Synthese der Norcaradien-Kernstruktur von Salvileucalin B (**26**) die Büchner-Reaktion zum Aufbau des Naturstoffgerüsts (Schema 2).^[21] Das Triin **68** reagierte in

Gegenwart des Katalysators [RuCp(cod)Cl] unter [2+2+2]-Cycloaddition in 90% Ausbeute zum Indanderivat **69**, das in wenigen Schritten in das α -Diazoo- β -ketonitril **70** überführt wurde. Die Mikrowellenthermolyse von **70** in Gegenwart von 10 Mol-% [Cu(hfacac)₂] führte zur Desaromatisierung des Arens und Bildung des kondensierten Cyclopropans **71** in 49% Ausbeute (Schema 2). Damit bot die intramolekulare Cyclopropanierung des tricyclischen Arens **70** in einem späten Synthesestadium einen raschen Zugang zur Norcaradien-Kernstruktur des Naturstoffs und ist auch ein Beweis für die Umsetzbarkeit des vorgeschlagenen Synthesewegs zu Salvileucalin B (**26**).

Die bemerkenswerte Synthese von α -Cedren durch Wender lenkte das Interesse von Synthesechemikern auf die Alken-Aren-*meta*-Photocycloaddition, eine formale [3+2]-Photocycloaddition.^[22] Die Bedeutung dieser wegweisenden Arbeit verdeutlichten Mulzer et al. vor kurzem mit der enantioselektiven Synthese des Sesquiterpenoids (-)-Penifulvin A (**27**) (Schema 3).^[23] Diese Synthese begann mit einer enantioselektiven Alkylierung durch das Myers-Auxiliar und mehreren Umlandungen zum enantiomerenreinen Alkohol **72**. Beim Bestrahlen des Arens Substrats **72** entstand über den angeregten Singulettzustand das Excimer **73**, das durch *meta*-Photocycloaddition zum Diradikal **74** reagierte und ein Regiosomengemisch aus **75a** und **75b** bildete. Hierbei wird die π -Seitenselektivität durch die 1,3-Allylspannung aufgrund sterischer Wechselwirkungen zwischen der Arylmethyl- und der Hydroxymethylgruppe sowie durch *endo*-Kontrolle bei der Photocycloaddition bestimmt.^[22] Durch abschließende Cyclisierung des Diradikals **74** wurde das tricyclische System mit zwei benachbarten quartären Zentren als Gemisch der Konstitutionsisomere **75a** und **75b** erhalten. Die Birch-Reduktion des Isomers **75a** führte zum gewünschten Trichinan **76**, aus dem in einer innovativen oxidativen Reaktionskaskade in nur einem Schritt effizient die beiden kondensierten Lactonringe von (-)-Penifulvin A (**27**) gebildet wurden.

Eine wichtige, von Meyers et al. eingeführte Methode zur Desaromatisierung von Arenen ist die diastereoselektive Carbanion-Addition an aromatische Ringe.^[24] Clayden et al. haben dieses Gebiet weiterentwickelt und die erste enantioselektive Totalsynthese von (-)-Isodomoinäure C (**28**) in 15 Stufen aus dem Benzamid **77** beschrieben (Schema 4).^[25] Dieses Substrat wurde zunächst mit dem chiralen Lithiumamid **78** asymmetrisch deprotoniert und sauer hydrolysiert und anschließend durch desaromatisierende anionische Cyclisierung zum bicyclischen Enon **79** (86% ee) umgesetzt. Weitere Umsetzungen führten zum Keton **80**, aus dem schließlich (-)-Isodomoinäure C (**28**) erhalten wurde.

2008 berichteten Procter et al. über die Thioniumaktivierung von Aryl- α -ketoamiden, die zur Desaromatisierung des Arens führte (Schema 5).^[26] So ging das durch Addition von Thiolen ($R^F = CH_2CH_2C_8F_{17}$) an das *N*-Benzylglyoxamid-

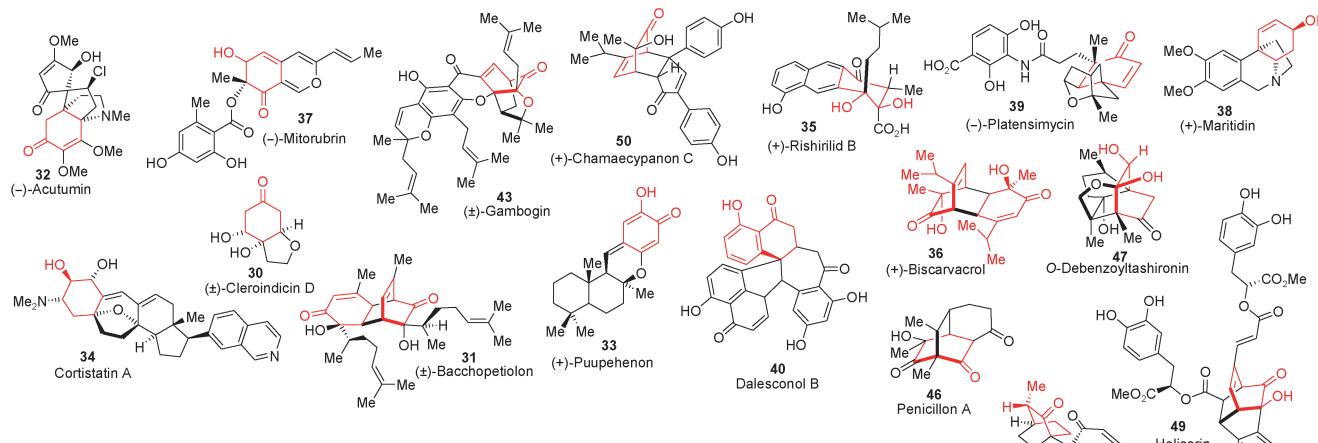
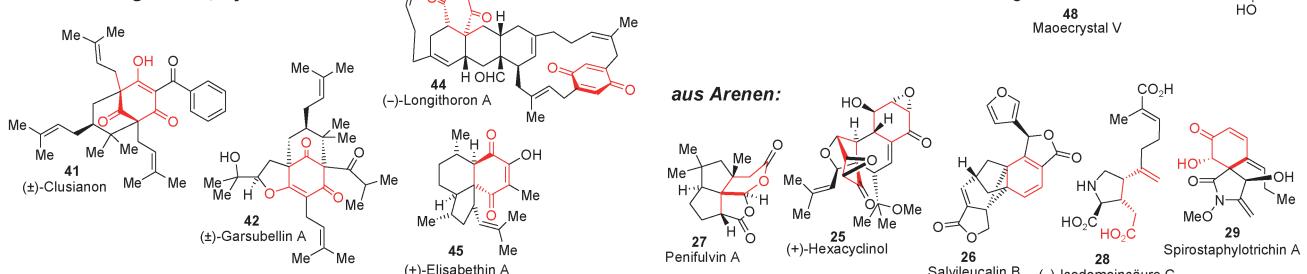
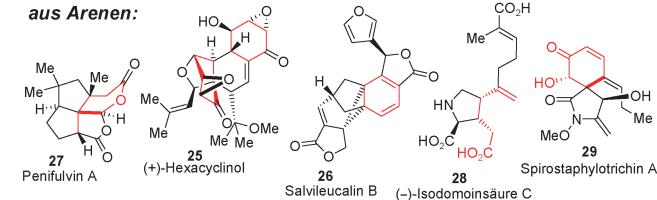
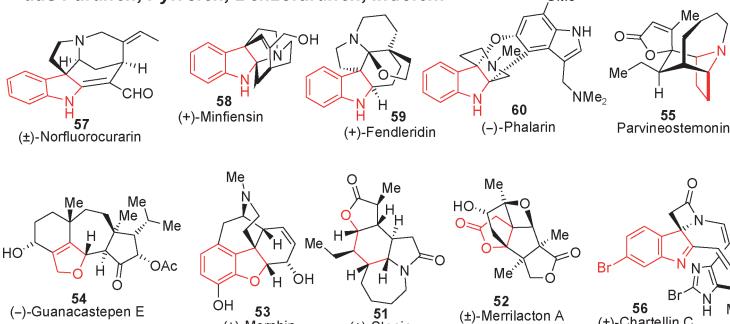
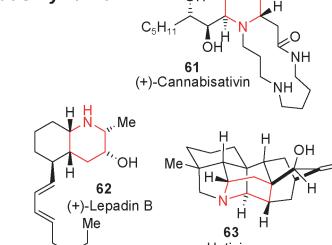
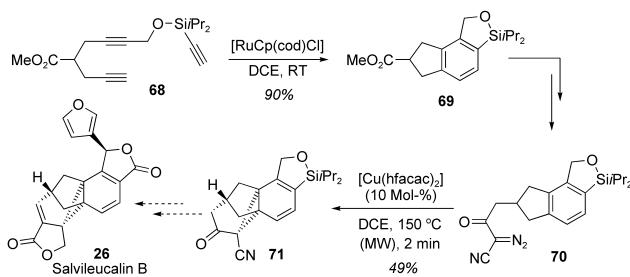
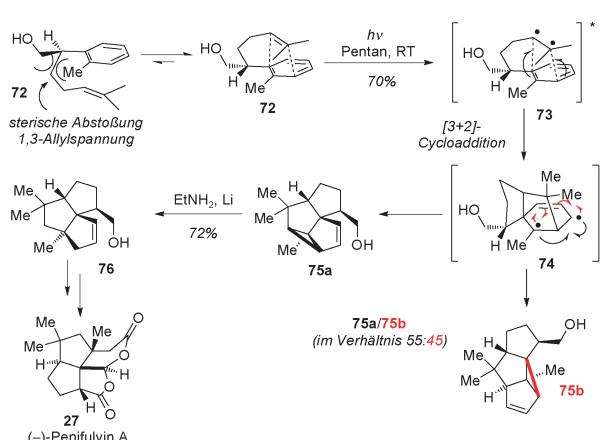
aus Naphthalen, Phenolen, Resorcinen, Catecholen:

aus Phloroglucinen, Hydrochinolen:

aus Arenen:
aus Arenen:

aus Furanen, Pyrrolen, Benzofuranen, Indolen:

aus Pyridinen:


Abbildung 2. Strukturell komplexe Naturstoffe, für deren Synthese Desaromatisierungsstrategien genutzt wurden (2002–2010).

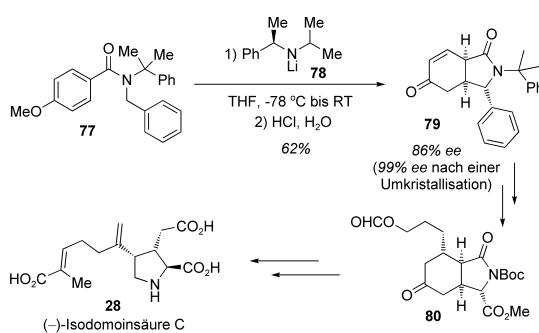


Schema 2. Synthesezugang zu Salvileucalin B: Aufbau des pentacyclischen Systems durch Buchner-Desaromatisierung (Reisman et al., 2010).^[21]

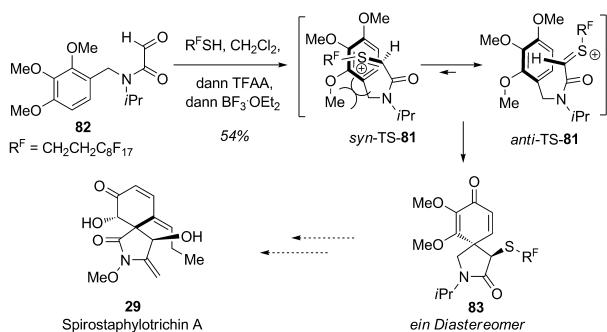
Derivat **82** erhaltene Thioniumion **81** eine neue, desaromatisierende Spirocyclisierung ein. Diese Reaktion der hoch aktivierte Thioniumverbindung verlief aufgrund sterischer Wechselwirkungen zwischen der *ortho*-Methoxygruppe und



Schema 3. Totalsynthese von Penifulvin A über eine photoinduzierte [3+2]-Cycloaddition (Mulzer et al., 2009).^[23]



Schema 4. Enantioselektive Synthese von (*-*)-Isodomoinsäure durch desaromatisierende Anioncyclisierung (Clayden et al., 2005).^[25]



Schema 5. Alkylierende Desaromatisierung durch Thionium-Aktivierung (Procter et al., 2008).^[26]

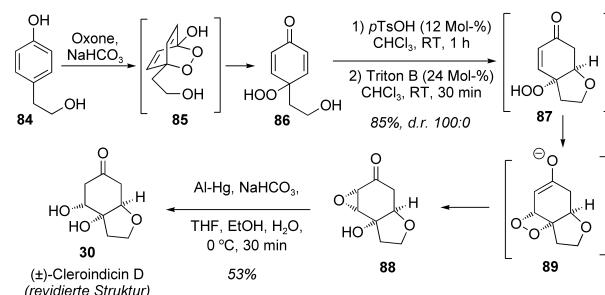
der Thionium-Einheit diastereoselektiv, wobei der *anti*-Übergangszustand **81** begünstigt war und zur Bildung von 2-Azaspiro[4.5]decan **83** als einzigm Diastereomer führte. Diese flexible Methode wurde auf mehrere Substrate angewendet, wobei gleichzeitig Kohlenstoff-Kohlenstoff- und Kohlenstoff-Schwefel-Bindungen sowie zwei neue Chiralitätszentren entstanden. Diese interessante Strategie wird sich künftig vielleicht auf die Synthese spirocyclischer Alkaloide wie Spirostaphylotrichin A (**29**) anwenden lassen.

3. Desaromatisierung von Phenolen und verwandten Verbindungen

In der Synthese komplexer Naturstoffe werden Phenole bei weitem am häufigsten als Substrate für eine Desaromatisierung eingesetzt. Der folgende Abschnitt gibt einen Überblick über die Desaromatisierung von Phenolen durch Bildung von C-X- und C-C-Bindungen. Brenzcatechin-, Resorcin- und Hydrochinonderivate wurden zu Cyclohexadienonen desaromatisiert, deren Reaktivität von ihrer spezifischen elektronischen Stabilisierung abhängt. Die resultierenden Cyclohexadienon-Zwischenstufen reagieren im Allgemeinen spontan oder durch chemische Aktivierung zu strukturell komplexen polycyclischen Verbindungen. Des Weiteren werden die alkylierende Desaromatisierung von Phenolat-Anionen, sigmatrope Desaromatisierungen sowie Kaskaden aus oxidativen Desaromatisierungen und Diels-Alder-Reaktionen besprochen.

3.1. Oxidative Desaromatisierung von Phenolen durch O-Alkylierung

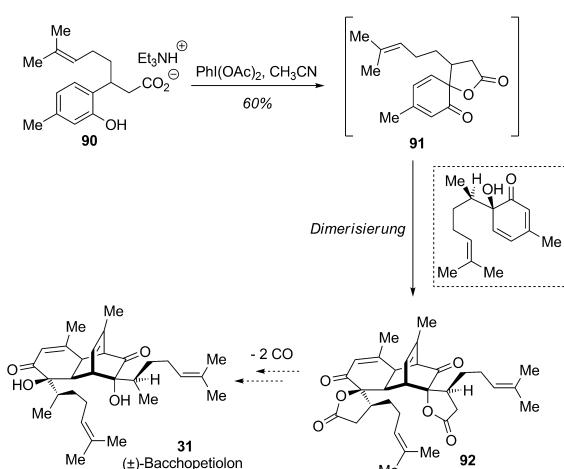
Die Desaromatisierung von Phenolen mit Sauerstoffnucleophilen beinhaltet im Allgemeinen eine Aktivierung mit hypervalentem Iod oder anderen Oxidationsmitteln und verläuft entweder als *ortho*-Desaromatisierung (*ortho*-Chinol oder maskiertes *ortho*-Benzochinon, MOB) oder als *para*-Desaromatisierung (*para*-Chinol oder *para*-Benzochinon). Carreño und Urbano entwickelten eine effiziente Methode zur selektiven oxidativen Desaromatisierung von *para*-Alkylphenolen mit Oxone als Quelle für Singulett-Sauerstoff, die zu *para*-Peroxychinolen und *para*-Chinolen führte.^[27] Bei der Anwendung dieser Methode auf die Synthese von (\pm)-Cleroindicin D (**30**) liefert die Desaromatisierung von *para*-(2-Hydroxyethyl)phenol **84** mit Oxone das cyclische Endoperoxid **85**, das unter Ringöffnung leicht zum entsprechenden prochiralen *para*-Peroxychinol **86** reagierte (Schema 6).^[28]



Schema 6. Totalsynthese von Cleroindicin durch oxidative Desaromatisierung mit Oxone (Carreño/Urbano et al., 2007).^[28]

Diese Verbindung wurde nacheinander mit *p*-TsOH und Triton-B zum cyclischen Peroxyenon **87** umgesetzt, das über die angenommene Dioxetan-Zwischenstufe **89** diastereospezifisch zum gewünschten tricyclischen Epoxid **88** umlagerte. In dieser Reaktionssequenz wurden durch oxidative Desaromatisierung und sequentielle saure und basische Umsetzungen diastereoselektiv zwei neue Ringe mit vier benachbarten Chiralitätszentren gebildet. Diese Methode ermöglichte die Synthese und stereochemische Zuordnung von (\pm)-Cleroindicin D (**30**).

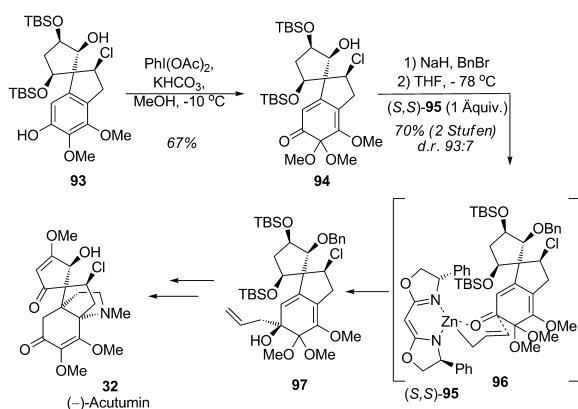
Eine bisher wenig genutzte Methode zur Desaromatisierung ist die oxidative Spirolactonisierung mit Iod(III)-Reagentien.^[29] Beispielhaft hierfür ist der Ansatz, den Wood et al. bei der Synthese des Naturstoffs (\pm)-Bacchopetiolon (**31**) verfolgen (Schema 7).^[29c] Tatsächlich kann Bacchopetiolon biosynthetisch durch [4+2]-Dimerisierung eines Bisabolen-Monomers erhalten werden (Schema 7, im Kästchen). Wood et al. planten eine oxidative Spirolactonisierung des Carboxylats **90** zu der monomeren Untereinheit **91**, die ein Surrogat für dieses Bisabolen-Monomer ist und spontan in nur einem Schritt zu dem komplexen Ringsystem **92** des Naturstoffs dimerisierte. Zudem wurden die Lactonöffnung und die Suárez-Fragmentierung der fortgeschrittenen Zwischenstufe **92** eingehend untersucht.^[29c] Derzeit werden weitere Arbeiten mit dem Ziel durchgeführt, zwei Kohlenmon-



Schemata 7. Zugang zu Bacchopetiolon durch oxidative Spirolactonisierung/Desaromatisierung (Wood et al., 2006).^[29c]

oxid-Einheiten zu entfernen und damit die Synthese von (\pm)-Bacchopetiolon (**31**) zu vollenden.

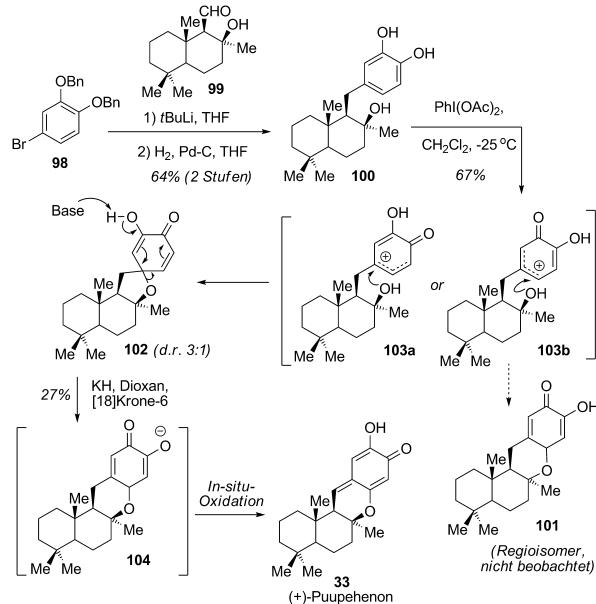
Die erste Totalsynthese von ($-$)-Acutumin (**32**) durch Castle et al. veranschaulicht den Nutzen der oxidativen Desaromatisierung des chiralen Chlorindans **93** zu dem entsprechenden MOB-Derivat **94** (Schema 8).^[30] Die Oxidation



Schemata 8. Totalsynthese von Acutumin durch Desaromatisierung in einem späten Synthesestadium (Castle et al., 2009).^[30]

der Phenolgruppe von **93** mit Di(acetoxy)iodbenzol (PIDA) in einem späten Synthesestadium verlief mit 67% Ausbeute. Dieses Ergebnis unterstreicht den Nutzen von Iod(III)-Reagentien für die oxidative Desaromatisierung strukturell hochkomplexer Substrate. Die Allylierung einer geschützten Form des Ketons **94** mit Allylmagnesiumbromid ergab zunächst nur eine mäßige Diastereoselektivität (d.r. 7:3). Dagegen führte die Addition des von Nakamura beschriebenen chiralen Allylzinkreagens (*S,S*)-**95** in Gegenwart eines Katalysators, vermutlich über den Übergangszustand **96**, zum gewünschten Allylalkohol **97** (d.r. 93:7). Weitere Umsetzungen, darunter eine anionische Oxy-Cope-Umlagerung, beendeten diese interessante Synthese von ($-$)-Acutumin (**32**).

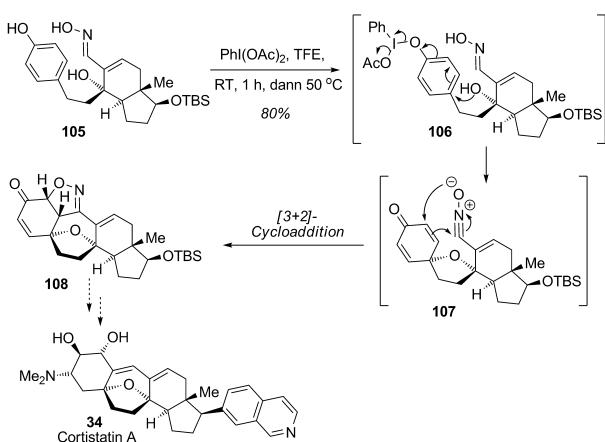
Quideau et al. haben in ihrer biomimetischen Synthese von (+)-Puupehenon (**33**), einem Driman-Sesquiterpen, das mit einer von Shikimisäure abgeleiteten Hydroxychinoneinheit verknüpft ist, die Regioselektivität der oxidativen Desaromatisierung eines unsymmetrischen Catechols untersucht (Schema 9).^[31] Durch Addition des Anions des geschützten



Schemata 9. Totalsynthese von (+)-Puupehenon durch regioselektive oxidative Desaromatisierung eines Catechols (Quideau et al., 2002).^[31]

Bromcatechols **98** an den enantiomerenreinen Aldehyd **99** und anschließende Hydrogenolyse wurde das Catechol **100** in 64 % Gesamtausbeute erhalten. Die entscheidende regioselektive oxidative Aktivierung des Catechols **100** mit dem hypervalenten Iodreagens PIDA führte nicht wie gewünscht zum tetracyclischen Ringsystem **101**, sondern zu dem Spirocyclus **102** (d.r. 3:1). Die Autoren vermuten daher, dass das Drimansystem elektronenschiebend wirkt, sodass das höher substituierte intermediaire Carbokation **103a** gegenüber **103b** stabilisiert ist und ausschließlich eine 5-exo-trig-Spiroanellierung stattfindet. Die weitere Umlagerung unter basischen Bedingungen erfolgte unter 1,2-Oxyalkylverschiebung zu der kondensierten heterocyclischen Zwischenstufe **104**, die in situ spontan mit 27 % Ausbeute zu (+)-Puupehenon (**33**) oxidierte.

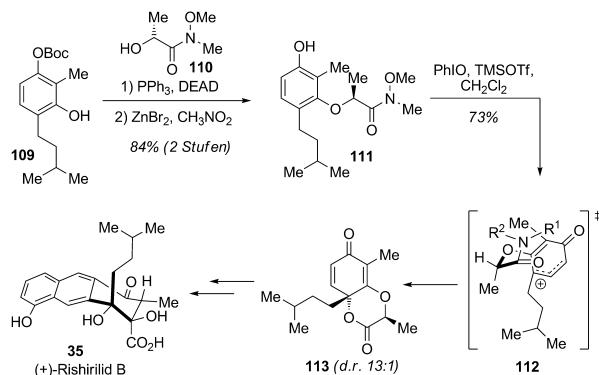
Kürzlich haben Sorensen et al. eine durch intramolekulare oxidative Desaromatisierung ausgelöste Reaktionskaskade zum Aufbau der pentacyclischen Kernstruktur von Cortistatin A (**34**) beschrieben (Schema 10).^[32] Diese eindrucksvolle Sequenz veranschaulicht die Wirkung der oxidativen Desaromatisierung in komplexen Reaktionssequenzen aus intramolekularer oxidativer *para*-Desaromatisierung und intramolekularer dipolarer Cycloaddition. Nach der Aktivierung des substituierten Phenols **105** mit PIDA erfolgte der nucleophile Angriff durch den benachbarten tertiären Alkohol über die Zwischenstufe **106**. Die Weiteroxidation des Oxims zum Nitriloxid lieferte die beiden Reaktionszentren



Schema 10. Zugang zur Kernstruktur von Cortistatin A durch sequenzielle oxidative Desaromatisierung/[3+2]-Cycloaddition (Sorensen et al., 2010).^[32]

im Substrat **107** für die intramolekulare dipolare [3+2]-Cycloaddition.^[33] Die beiden nacheinander im selben Reaktionsgefäß durchgeführten Umsetzungen ergaben das hexacyclische Produkt **108** als einziges Diastereomer; es enthält die pentacyclische Kernstruktur von Cortistatin A (**34**).

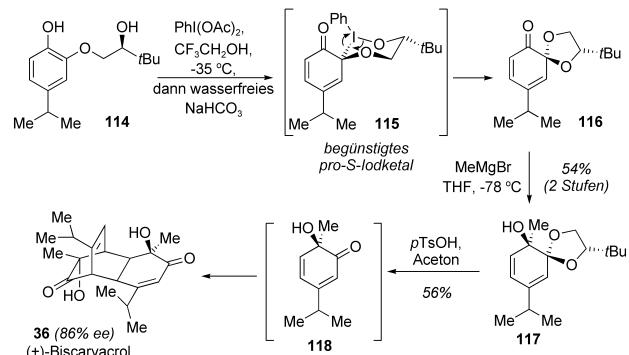
Die Arbeitsgruppen von Quideau und Pettus haben wichtige oxidative Methoden wie die *ortho*-Desaromatisierung^[34] von Catecholen und die *para*-Desaromatisierung^[35] von Resorcinen entwickelt (Schema 11 und Schema 12). Eine kurze asymmetrische Synthese von (+)-Rishirilid B (**35**) durch Pettus et al. zeichnet sich durch zwei hoch effiziente Methoden aus: 1) Die Kupplung von *ortho*-Chinonmethiden und 2) die diastereoselektive Desaromatisierung von Resorcinen bieten einen Zugang zu hoch funktionalisierten bicyclischen Enonen (Schema 11). Durch Mitsunobu-Kupplung des Resorcins **109** mit dem Lactatderivat **110** und Abspaltung der Schutzgruppe wurde **111** erhalten. Die diastereoselektive oxidative Desaromatisierung dieses Substrats mit *in situ* hergestelltem PhI[OTMS]OTf^[35] verlief vermutlich über den sesselförmigen Übergangszustand **112** und führte unter Chiralitätstransfer vom chiralen Auxiliar hoch diastereose-



Scheme 11. Totalsynthese von (+)-Rishirilid B durch diastereoselektive *para*-oxidative Desaromatisierung eines Resorcinols (Pettus et al., 2006).^[36]

lektiv zum 1,4-Dioxan-2-on **113**. Mit weiteren Umwandlungen von **113** wurde eine effiziente asymmetrische Totalsynthese von (+)-Rishirilid B (**35**) in 15 Stufen und mit 12.5 % Gesamtausbeute beendet.

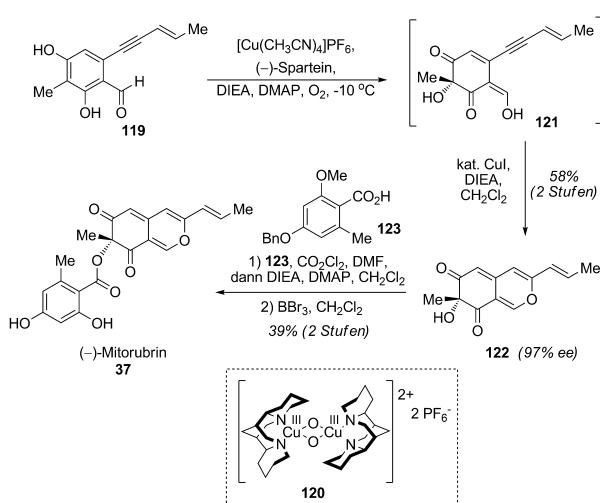
Quideau et al. haben als effizienten Zugang zu maskierten *ortho*-Benzochinonen (MOB) in nichtracemischer Form eine durch das λ 3-Iodan PIDA vermittelte *ortho*-oxidative Desaromatisierung von Catecholen entwickelt. Diese Methode wurde erfolgreich auf die asymmetrische Totalsynthese des Bis(monoterpen) (+)-Biscarvacrol (**36**) angewendet (Schema 12).^[37] Der Verlauf dieser Synthese ist ein Beispiel



Scheme 12. Totalsynthese von (+)-Biscarvacrol durch *ortho*-oxidative Desaromatisierung mit einem angehängten chiralen Auxiliar (Quideau et al., 2008).^[37]

dafür, wie sich ein chiraler Substituent zur diastereoselektiven Spiroketalisierung des Resorcins **114** nutzen lässt. Das stereochemische Ergebnis der Reaktion und die Bildung des *S,S*-MOB-Diastereomers **116** wurde mit der sesselförmigen Iod(III)-Zwischenstufe **115** erklärt, die durch Orbitalwechselwirkungen zwischen dem Iod- und dem Spiro-Kohlenstoffatom stabilisiert sein könnte. Die Addition von Methylmagnesiumbromid an die weniger gehinderte Seite des Ketons **116** verlief hoch diastereoselektiv (d.r. > 95:5) und ergab den Alkohol **117** mit 54 % Ausbeute über zwei Stufen. Die abschließende saure Spaltung des Ketalauxiliars löste die spontane und regioselektive Cyclodimerisierung des intermediären *ortho*-Chinols **118** aus, die (+)-Biscarvacrol (**36**) als Hauptstereoisomer (86 % ee) lieferte.

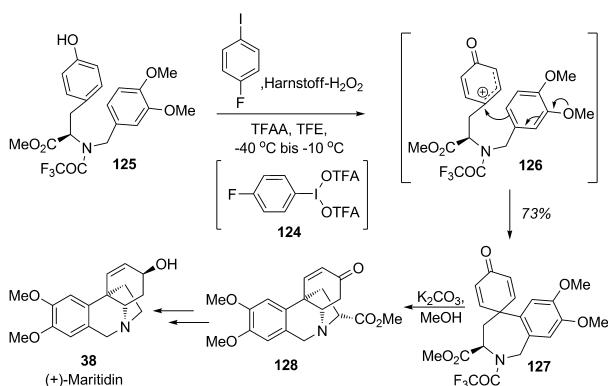
Porco et al. synthetisierten (–)-Mitorubrin (**37**) und verwandte Azaphilon-Naturstoffe durch enantioselektive oxidative Desaromatisierung von Resorcinen (Schema 13).^[38] Durch Desaromatisierung des Resorcinaldehyds **119** mit dem $[(–)\text{Spartein}]_2\text{Cu}_2\text{O}_2$ -Komplex **120** wurde die vinylog Säure **121** regioselektiv und mit hoher Enantioselektivität erhalten und durch Cu^{I} -katalysierte Cycloisomerisierung in die Kernstruktur **122** von Mitorubrin überführt (58 % über zwei Stufen, 97 % ee). Diese Verbindung wurde anschließend mit der Säure **123** verestert und lieferte nach dem Entschützen das gewünschte Azaphilon (–)-Mitorubrin (**37**). Diese konvergente Synthese zeichnet sich durch die hoch enantioselektive oxidative Desaromatisierung des Resorcinaldehyds **119** mit einem leicht zugänglichen chiralen Bis- μ -oxo-kupfer-Komplex aus.



Scheme 13. Totalsynthese von (*-*)-Mitorubrin durch enantioselektive *ortho*-oxidative Desaromatisierung (Porco, Jr. et al., 2006).^[38]

3.2. Oxidative und alkylierende Desaromatisierung von Phenolen mit gleichzeitiger C-C-Bindungsbildung

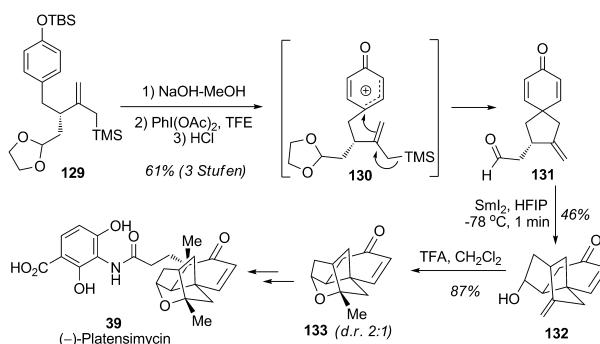
Wie aus dem vorigen Abschnitt hervorgeht, gehen viele oxidative Desaromatisierungen mit der Einführung weicher Heteronukleophile einher.^[39] Auch wenn es nur sehr wenige Beispiele für die C-C-Bindungsbildung bei der oxidativen Desaromatisierung gibt, ist sie für die Synthese strukturell komplexer Naturstoffe von großem Interesse.^[40] Kita et al. haben Iodaren-katalysierte Methoden für die C-C-Verknüpfung von Phenolen entwickelt.^[41] Die Verwendung des wieder verwendbaren Iod(III)-Reagens **124**, das *in situ* aus 1-Fluor-4-iodbenzol und Harnstoff-H₂O₂ (UHP) mit Trifluoracetanhydrid (TFAA) hergestellt wird, sollte neue Möglichkeiten für die oxidative Desaromatisierung eröffnen (Schema 14).^[41] Tatsächlich konnte das hochreaktive Iod(III)-Reagens **124** katalytisch hergestellt und mit dem phenolischen Substrat **125** zu der diskreten Carbokation-Zwischenstufe **126** umgesetzt werden, die selektiv durch den angehängten aromatischen Ring zum gewünschten spirocyclischen Aminoester **127** abgefangen wurde. Nach Abspalten des Tri-



Scheme 14. Formale Synthese von (*+*)-Maritidin durch oxidative Desaromatisierung/C-Arylierung (Kita et al., 2008).^[41]

fluoracetamids beendete die Cyclisierung zu **128** eine formale Synthese von (*+*)-Maritidin (**38**).

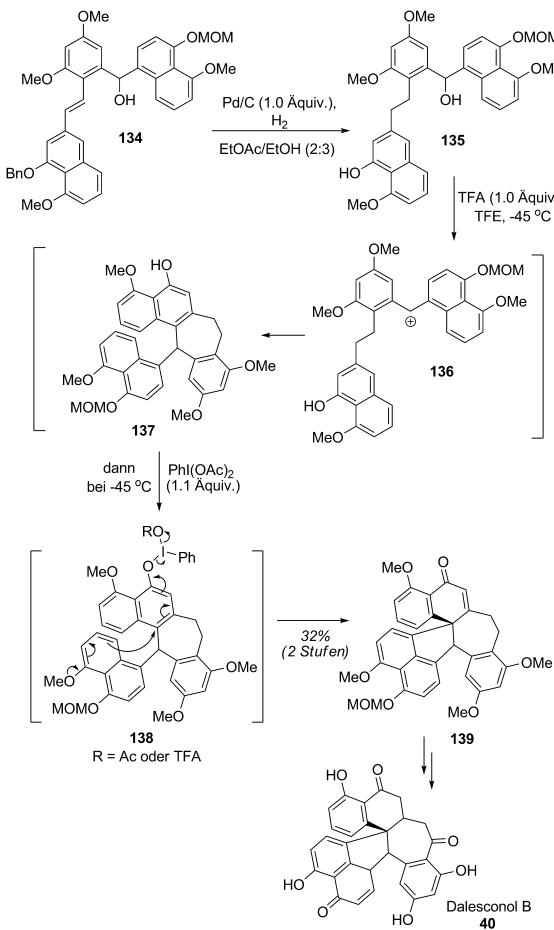
Eine interessante oxidative Desaromatisierung eines phenolischen Substrats mit gleichzeitiger C-C-Bindungsbildung haben Nicolaou et al. in ihrer enantioselektiven Synthese von (*-*)-Platensimycin (**39**) beschrieben (Schema 15).^[42]



Scheme 15. Totalsynthese von (*-*)-Platensimycin über eine oxidative *para*-Spiroanellierung (Nicolaou et al., 2007).^[42]

Hierin wurden die ersten beiden Ringe des Naturstoffs unter Aktivierung mit hypervalenten Iodreagentien durch oxidative Desaromatisierung und intramolekulare *para*-Spiroanellierung eines angehängten Allylsilans aufgebaut.^[43] Für die enantioselektive Synthese des Allylsilans **129** wurde das Myers-Auxiliar für asymmetrische Alkylierungen verwendet. Nach Abspaltung der Silyl-Schutzgruppe unter basischen Bedingungen wurde die entscheidende Spirocyclisierung/Desaromatisierung mit Iod(III)-Reagentien untersucht. Es sind nur wenige Beispiele für Iod(III)-vermittelte oxidative Desaromatisierungen mit nichtaromatischen Kohlenstoffnukleophilen beschrieben. Die Aktivierung der freien Phenolgruppe durch PIDA in einem polaren Solvens (TFE) führte zu der aktivierte Zwischenstufe **130** mit einem delokalisierten Carbokation, das intramolekular mit dem Allylsilan zum gewünschten spirocyclischen Dienon reagierte. Die anschließende Hydrolyse des Ethylenacetals lieferte in 61% Gesamtausbeute den freien Aldehyd **131**. Dieser wurde mit Samariumdiiodid radikalisch zum tricyclischen Produkt **132** cyclisiert, dessen saure Veretherung effizient die tetracyclische Kernstruktur **133** von Platensimycin lieferte.

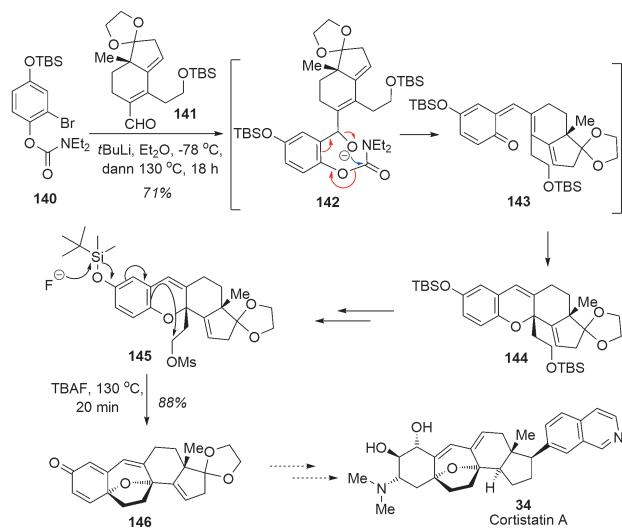
Kürzlich beschrieben Snyder et al. in einer Synthese des immunsuppressiv wirkenden Polyketids Dalesconol B (**40**) die oxidative Desaromatisierung als Teil einer durchdachten Reaktionssequenz (Schema 16).^[44] Die konsekutiven Friedel-Crafts-Cyclisierungen dieser Sequenz erforderten eine Feinabstimmung der beiden Phenolschutzgruppen und der Säurequellen, denn bei solchen komplexen Synthesen polypheinolischer Verbindungen können durch Retro-Friedel-Crafts-Reaktionen oder Gerüstumlagerungen stabilisierte Carbokationen entstehen, was zur Bildung mehrerer polycyclischer Verbindungen führt. Die Hydrierung des Substrats **134** lieferte das isolierbare freie Phenol **135**, das mit TFA zunächst zum Carbokation **136** reagierte und dadurch die kontrollierte intramolekulare Friedel-Crafts-Alkylierung zu **137** auslöste. Die nachfolgende Oxidation des Naphthols **137** mit PIDA im



Schema 16. Totalsynthese von Dalesconol B durch sequentielle Friedel-Crafts-/oxidative para-Cyclisierung (Snyder et al., 2010).^[44]

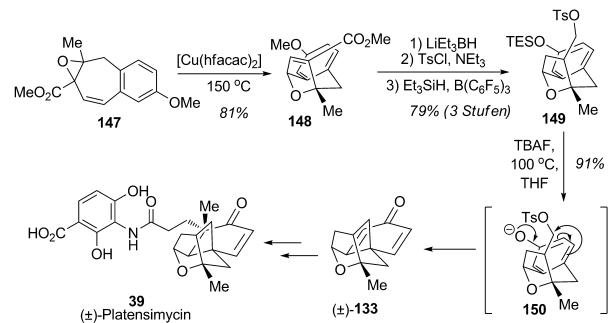
selben Reaktionsgefäß führte zu **138**, aus dem durch oxidative Desaromatisierung die polycyclische Dalesconol-Vorstufe **139** mit 32 % Gesamtausbeute erhalten wurde. Dieser bemerkenswerte Zugang zu der komplizierten heptacyclischen Kernstruktur durch Friedel-Crafts-Reaktion und nachfolgende oxidative Desaromatisierung ebnete den Weg für die Totalsynthese von Dalesconol B über wenige weitere Stufen.

Eine weitere nützliche Methode zum Aufbau polycyclischer Grundgerüste ist die *para*-Alkylierung von Phenolen unter basischen Bedingungen.^[45] Danishefsky et al. berichteten in ihren Arbeiten zur Synthese von Cortistatin A (**34**) über eine Reaktionskaskade aus Elektrocyclisierung mit anschließender alkylierender *para*-Desaromatisierung eines Phenols (Schema 17).^[46] Die Zugabe des aus dem Arylbromid **140** erhaltenen Aryllithiumderivats zum Aldehyd **141** löste eine Kaskade aus Acyltransfer, Eliminierung zum *ortho*-Chinonmethid **143** und 6π-Elektrocyclisierung aus, nach der das Dihydropyran **144** in 71 % Ausbeute isoliert werden konnte. Nach Schutzgruppenreaktionen erfolgte beim Erhitzen mit Fluorid die alkylierende Desaromatisierung des Substrats **145**, die unter regioselektiver Spirocyclisierung zur Bildung des letzten Etherrings im Cortistatin-Grundgerüst **146** führte (88 % Ausbeute).



Schema 17. Zugang zu Cortistatin A durch *para*-alkylierende Desaromatierung eines Phenols (Danishefsky et al., 2008).^[46]

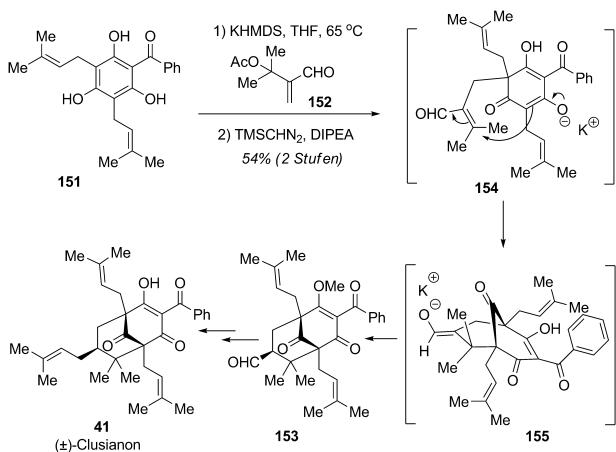
Eine ähnliche *para*-Alkylierung eines Phenolats nutzten Njardarson et al. zur Entwicklung einer kurzen Synthese des Dienons (\pm)-**133**, das eine wichtige Zwischenverbindung der Synthese von Platensimycin (**39**) ist (Schema 18).^[47] Hierbei



Schema 18. Zugang zu (\pm)-Platensimycin durch intramolekulare *para*-alkylierende Phenoldesaromatierung (Njardarson et al., 2009).^[47]

bewirkte eine Kupfer(II)-katalysierte Ringerweiterung des Vinyloxirans **147** die Umlagerung zum gewünschten Bicyclo[2.3.1]-Ether **148**, der in 81 % Ausbeute erhalten wurde. Die weitere Reduktion von **148** mit anschließender Tosylierung des primären Alkohols und Silylierung lieferte den Silylether **149**. Dieser ging beim Erhitzen mit Fluorid unter glatter Spirocyclisierung über **150** in die tetracyclischen Kernstruktur **133** von Platensimycin mit dem wichtigen quartären Chiralitätszentrum über (91 % Ausbeute).

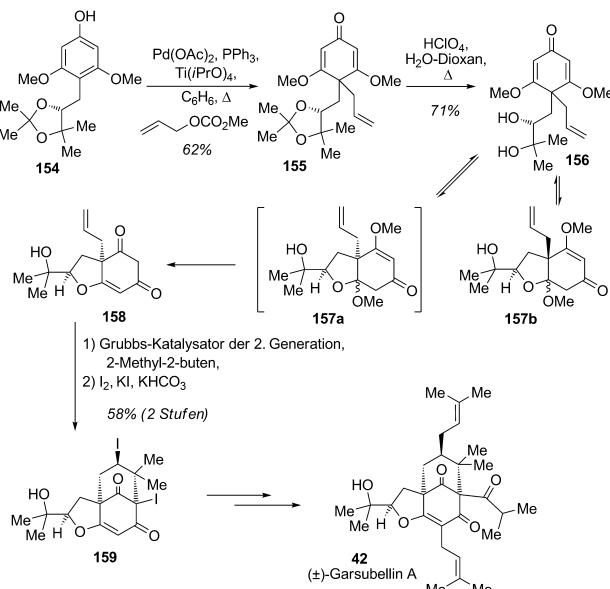
Porco und Qi haben über die Synthese des Bicyclo[3.3.1]-Systems des polycyclischen polypropenylierten Acylphloroglucins (PPAP) (\pm)-Clusianon (**41**) berichtet (Schema 19).^[48] Die konvergente Strategie umfasst eine dreistufige MEM-Reaktionskaskade (Michael-Addition, Eliminierung, Michael-Addition) des leicht zugänglichen natürlichen Acylphloroglucins Clusiaphenon B (**151**). Diese vermutlich bio-



Schema 19. Totalsynthese von (\pm)-Clusianon über eine MEM-Sequenz (Porco, Jr. et al., 2007).^[48]

mimetische Methode lieferte den bicyclischen Grundkörper des Naturstoffs in nur einem Schritt. Die Desaromatisierung erfolgte durch Umsetzung von **151** mit KHMDS und anschließende Zugabe von α -Acetoxyethylacrylat **152** und verlief über eine effiziente und hoch diastereoselektive MEM-Reaktionskaskade nach Bildung des Methylenols zum gewünschten Produkt **153** (54% Gesamtausbeute). Diese MEM-Kaskade umfasst drei Schritte: 1) Michael-Addition des aus dem Phloroglucin **151** erhaltenen Phenolats an den α,β -ungesättigten Aldehyd **152**, 2) Eliminierung des tertiären Acetats unter Bildung der Zwischenstufe **154** und 3) eine zweite Michael-Addition mit Anellierung zur Kernstruktur **155** unter Einführung zweier benachbarter quartärer Zentren. Die abschließende diastereoselektive Reprotonierung des Enolats **155** verlief thermodynamisch kontrolliert und lieferte ausschließlich den Aldehyd **153**. Durch Umwandlung der Aldehyd- in eine Prenylgruppe und abschließendes Entschützen wurde (\pm)-Clusianon (**41**) in insgesamt sieben Stufen erhalten. In einer anderen Arbeit beschreiben Mitasev und Porco eine effiziente Methode zur Desaromatisierung von Phloroglucinderivaten durch Alkylierung von Allylbromiden und primären Alkyltriflaten.^[49]

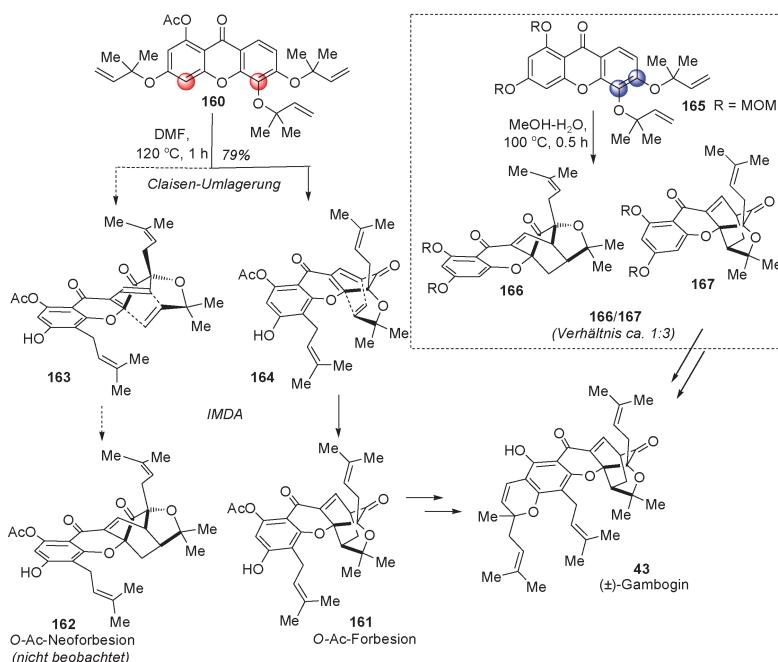
Eine andere Methode zur alkylierenden Desaromatisierung mit gleichzeitiger C-C-Bindungsbildung beruht auf der [3,3]-sigmatropen Umlagerung. Danishefsky et al. berichteten 2006 über die Synthese des Triterpens (\pm)-Garsubellin A (**42**; Schema 20).^[50] Zahlreiche Naturstoffe mit wichtigen biologischen Eigenschaften, darunter solche mit neurotropher Wirkung, enthalten das Bicyclo[3.3.1]nonan-Gerüst. Eine Schwierigkeit bei der Synthese der Kernstruktur von (\pm)-Garsubellin A (**42**) ist die Bildung eines *para*-desaromatisierten Produkts aus dem Phloroglucinderivat **154**. Danishefsky et al. lösten dieses Problems mit einer ungewöhnlichen Desaromatisierungsstrategie durch Allylierung des Phenols **154** an der *para*-Position, die entweder über eine direkte *para*-C-Allylierung oder über eine O-Allylierung und nachfolgende sequenzielle Claisen-Cope-Umlagerungen in Gegenwart einer Lewis-Säure ablaufen könnte.^[51] Diese Sequenz führte mit 62% Ausbeute zum gewünschten Dien-Enon **155**. Durch weitere Umsetzung des Acetonids **155** mit



Schema 20. Totalsynthese von (\pm)-Garsubellin A durch *para*-alkylierende Desaromatisierung eines Phloroglucins (Danishefsky et al., 2006).^[50]

Säure wurde das Diol **156** erhalten, das spontan zu einem Gemisch der Michael-Produkte **157a** und **157b** cyclisierte. Bei längerer Reaktionszeit fand mit der Umwandlung der Zwischenstufe **157a** in das zugehörige Keton **158** ein weiterer Schritt in der Reaktionskaskade statt (71% Gesamtausbeute). Nach Einführung der Isoprenseitenkette durch Kreuzmetathese gelang Danishefsky et al. die Carbocyclisierung einer Iodionium-Zwischenstufe unter basischen Bedingungen zum gewünschten Bicyclo[3.3.1]nonan-Gerüst **159**. Weitere Reaktionen beendeten eine beeindruckende Synthese von (\pm)-Garsubellin A (**42**).

Die Desaromatisierung durch Claisen-Umlagerung hat in der Totalsynthese nur selten Anwendung gefunden.^[52] Zu den interessantesten Beispielen gehören Arbeiten von Theodorakis et al.^[53] und von Nicolaou et al.,^[54] die unabhängig voneinander die Anwendbarkeit einer biomimetischen Synthesemethode^[55] für den Naturstoff (\pm)-Gambogin (**43**) durch Claisen-Umlagerung/Desaromatisierung nachwiesen (Schema 21). In der von Theodorakis beschriebenen Synthese führte die thermische Behandlung des acetylierten Xanthons **160**, das umgekehrte *O*-Prenyl-Seitenketten trägt, in polaren protischen Lösungsmitteln zu einer bemerkenswerten CDDA-Reaktionskaskade (aus Claisen-Desaromatisierung und Diels-Alder-Reaktion). In dieser Arbeit wurde die Wirkung verschiedener Xanthon-Schutzgruppen untersucht und nachgewiesen, dass die Regioselektivität der Claisen-Umlagerung durch elektronische Faktoren gesteuert wird. Bei Verwendung einer Acetylshutzgruppe entstand ausschließlich das gewünschte CDDA-Isomer *O*-Ac-Forbesion (**161**) mit 79% Ausbeute, das Konstitutionsisomer *O*-Ac-Neo-forbesion (**162**) wurde nicht gebildet. Die regioselektive Desaromatisierung des Xanthons **160** über zwei Claisen-Umlagerungen verläuft vermutlich über die Zwischenstufe **164**, die unter intramolekularer Diels-Alder-Cycloaddition



Schema 21. Totalsynthesen von Gambogin durch Claisen-Umlagerung/Desaromatisierung (Theodorakis et al., 2004; Nicolaou et al., 2005).^[53,54]

(IMDA) weiterreagierte. Abschließendes Entschützen und Kondensation mit Citral beendeten eine effiziente biomimetische Synthese von (\pm)-Gambogin (**43**).

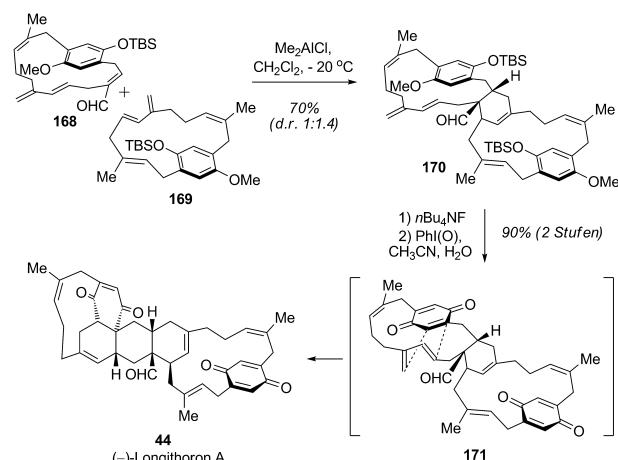
Nicolaou et al. berichteten über eine ähnliche Reaktionskaskade in einem polaren protischen Solvens (Methanol-Wasser), die deutlich schneller verlief (siehe Kästchen in Schema 21). In diesem Fall lieferte die Reaktion des Xanthons **165** die beiden pentacyclischen Strukturisomere **166** und **167** mit 100 % Ausbeute im Verhältnis 1:3. Allerdings war die elektronische Differenzierung der beiden Prenylgruppen bei dem MOM-geschützten Xanthon **165** nur gering, sodass beide Isomere **166** und **167** gebildet wurden. Von den Autoren in Zusammenarbeit mit Houk et al. durchgeführte DFT-Untersuchungen ließen erkennen, dass die Claisen-Umlagerung in der CDDA-Kaskade reversibel und relativ unselektiv ist, während die Diels-Alder-Cycloaddition die Regioselektivität zugunsten der Bildung des Fünfringethers bestimmt.^[56] Nachfolgendes Entschützen, Einführen der Prenylgruppen und Cyclisieren bildeten den Abschluss der zweiten Totalsynthese von (\pm)-Gambogin (**43**).

3.3. Durch oxidative Desaromatisierung von Phenol ausgelöste Diels-Alder-Cycloaddition

Untersuchungen zu Diels-Alder-Cycloadditionen in der Natur sind in der organischen Chemie von großem Interesse. Es sind nur wenige spontane Diels-Alder-Reaktionen in Biosynthesen und einige Beispiele für enzymatisch vermittelte Diels-Alder-Reaktionen beschrieben.^[57] Auf diesem Konzept beruhte ein Vorschlag von Schmitz et al. für eine Biosynthese von ($-$)-Longithorone A (**44**) durch aufeinander folgende inter- und intramolekulare Diels-Alder-Cycloadditionen.^[58] Einige Jahre später entdeckten Shair et al. eine

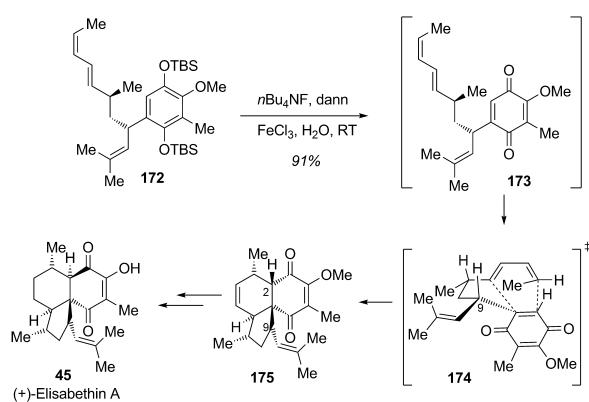
elegante biomimetische Synthese von ($-$)-Longithorone A (**44**) über eine intermolekulare Diels-Alder-Cycloaddition zwischen den [12]-Paracyclophanen **168** und **169**, die unter Lewis-Säure-Katalyse in 70 % Ausbeute zum Cyclohexenderivat **170** (d.r. 1:1.4) führte (Schema 22).^[59] Die weitere Oxidation der beiden Hydrochinon-Einheiten lieferte die entsprechende desaromatisierte Bischinon-Zwischenstufe **171**, deren spontane transannulare Diels-Alder-Cycloaddition simultan die letzten drei Ringe des Naturstoffs bildete (90 % Ausbeute). Diese Synthese enthält zwei aufeinander folgende Schlüsselumwandlungen, in denen zuerst durch [4+2]-Cycloaddition der Cyclohexenring entsteht und danach in einer Sequenz aus oxidativer Desaromatisierung und Diels-Alder-Cycloaddition die übrigen drei Ringe gebildet werden.

2001 beschrieben Nicolaou et al. eine kurze Synthese von Colombasin A, in der sie die spezifische Reaktivität eines desaromatisierten Chinons in einer effizienten IMDA-Cycloaddition zum Aufbau der Kernstruktur des Natur-



Schema 22. Totalsynthese von ($-$)-Longithorone A durch Oxidation mit einem hypervalenten Iodreagens und Diels-Alder-Cycloaddition (Shair et al., 2002).^[59]

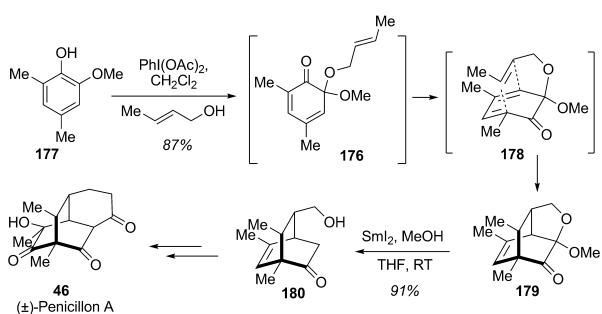
stoffen nutzten.^[60] Weitere interessante Beispiele für diese Methode sind die Totalsynthesen von (+)-Elisabethin A (**45**) durch Mulzer^[61a] und Elisapterosin B durch Rawal,^[61b] die beide Kaskaden aus oxidativer Desaromatisierung und IMDA-Cycloaddition nutzten (Schema 23). In der ersten Synthese durch Mulzer et al. führte die Desilylierung des Bis(silyl)hydrochinons **172** mit Tetrabutylammoniumfluorid glatt zum entsprechenden Hydrochinon, das in Gegenwart von Eisentrichlorid die Desaromatisierungs-IMDA-Kaskade einging. Bei dieser „Eintopfmethode“ entstand zunächst das trisubstituierte Bis(chinon) **173**, das in situ über den *exo*-Übergangszustand **174** spontan zum gewünschten tricyclischen Produkt **175** (91 % Ausbeute) cyclisierte. Diese Reak-



Schema 23. Totalsynthese von (+)-Elisabethin A durch oxidative Desaromatisierung/intramolekulare Diels-Alder-Cycloaddition (Mulzer et al., 2003).^[61a]

tionskaskade aus oxidativer Desaromatisierung und IMDA-Cycloaddition in einem fortgeschrittenen Synthesestadium nutzt die Z-Konfiguration des terminalen Alkens, um das Produkt mit der gewünschten Konfiguration zu erhalten. Die Seitenselektivität der Dien-Chinon-Cycloaddition wird vermutlich durch die Verringerung der Allylspannung zwischen den Substituenten an C9 und der Chinoncarbonylgruppe im *endo*-Übergangszustand **174** bestimmt, sodass das Cycloaddukt **175** als einziges Diastereomer entsteht. Die erforderliche chemoselektive Entfernung des endocyclischen Alkens, eine Epimerisierung an C2 und die Abspaltung der Schutzgruppen führten auf eindrucksvolle Weise zu Elisabethin A.

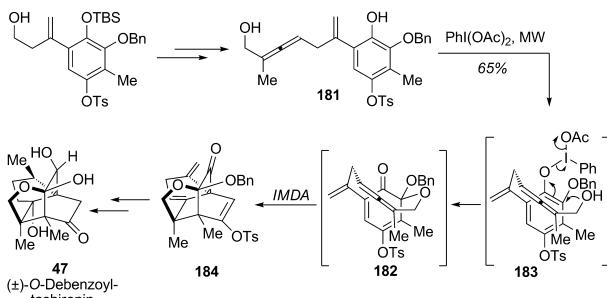
Die *ortho*-oxidative Desaromatisierung von Phenolen ermöglichte auch den Aufbau komplexer Molekülstrukturen durch Diels-Alder-Cycloaddition. Liao et al. führten umfangreiche Untersuchungen zur sequenziellen oxidativen Desaromatisierung/Diels-Alder-Cycloaddition durch.^[62] Ein Beispiel für diese Arbeiten ist die Bildung eines hoch funktionalisierten Bicyclo[2.2.2]octan-Systems in nur einem Schritt im Zusammenhang mit einer Synthese von (\pm)-Penicilllon A (**46**; Schema 24).^[63] Das maskierte *ortho*-Benzochinon (MOB) **176** wurde durch regioselektive *ortho*-oxidative Desaromatisierung des Phenols **177** mit PIDA und *trans*-Crotylalkohol hergestellt. Die hoch reaktive desaromatisierte Zwischenstufe **176** reagierte bei Raumtemperatur leicht unter IMDA-Cycloaddition über den vermuteten *endo*-Übergangszustand **178**. Die Reaktivität des MOB **176** als Dien



Schema 24. Totalsynthese von (\pm)-Penicilllon A durch *ortho*-oxidative Desaromatisierung/IMDA-Cycloaddition (Liao et al., 2007).^[63]

ermöglichte die Bildung des Bicyclo[2.2.2]octans **179** in nur einem Schritt und mit 87% Ausbeute. Durch anschließende Reduktion des cyclischen Ketals mit Samariumdiiodid wurde der Alkohol **180** erhalten und in sechs Stufen in den Naturstoff (\pm)-Penicilllon A (**46**) überführt.

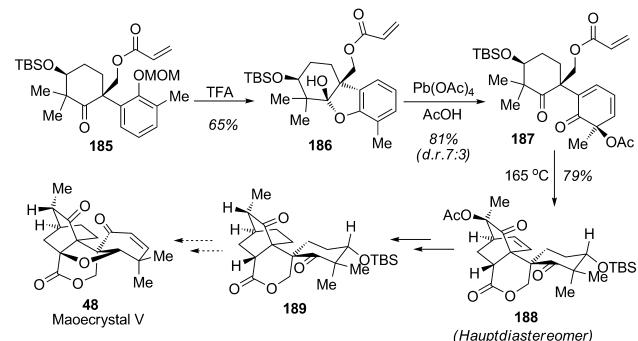
(\pm)-11-*O*-Debenzoyltashironin (**47**) hat eine tetracyclische Käfigstruktur mit drei quartären Zentren, wovon zwei Verknüpfungsstellen des bicyclischen [2.2.2]-Systems sind (Schema 25). Die von Danishefsky et al. vorgeschlagene



Schema 25. Totalsynthese von (\pm)-O-Debenzoyltashironin durch oxidative Desaromatisierung/Diels-Alder-Cycloaddition (Danishefsky et al., 2006).^[64]

Synthesestrategie für 11-*O*-Debenzoyltashironin (**47**) nutzt zunächst eine Sequenz aus *ortho*-oxidativer Desaromatisierung und IMDA-Cycloaddition (Schema 25).^[64] Das Allen-substrat **181** für diese Sequenz wurde aus dem entsprechenden Homoallylkohol in fünf Stufen mit 60% Ausbeute hergestellt. Die regioselektive *ortho*-oxidative Desaromatisierung des Phenols **181** lieferte über die aktivierte Zwischenstufe **183** das hoch reaktive MOB **182**, das beim Erhitzen eine transannulare Diels-Alder-Cycloaddition zum gewünschten tetracyclischen Addukt **184** einging (65% Ausbeute). Diese bemerkenswerte Umwandlung nutzt eine Aleneinheit als Dienophil für eine transannulare Cycloadditionskaskade, bei der alle vier Ringe der hoch substituierten Verbindung entstehen.

In ersten Studien zur Synthese von Maoecrystal V (**48**) verwendeten Baran et al. ebenfalls eine Sequenz aus *ortho*-oxidativer Desaromatisierung und IMDA-Cycloaddition zum Aufbau der Kernstruktur des Naturstoffs (Schema 26).^[65] Die



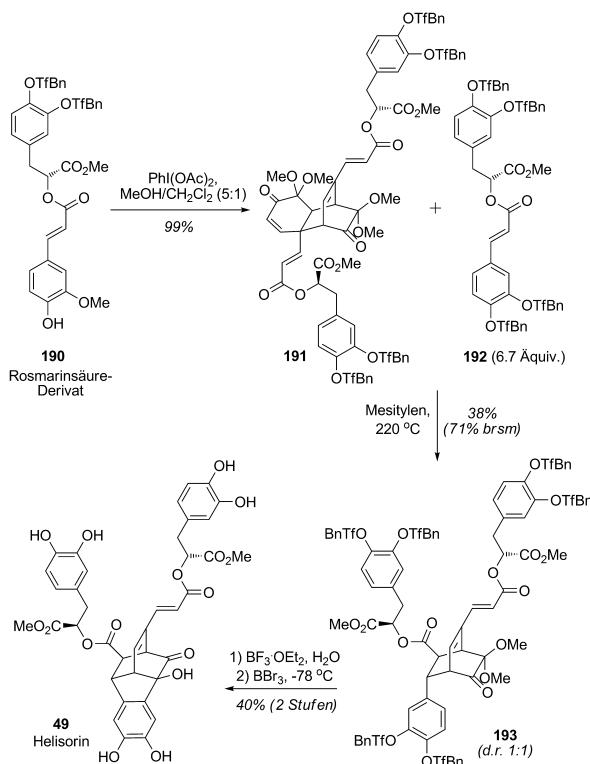
Schema 26. Zugang zu Maoecrystal V durch oxidative *ortho*-Desaromatisierung/IMDA-Cycloaddition (Baran et al., 2009).^[65]

Umsetzung des hoch substituierten Arylketons **185** mit TFA entfernte die Etherschutzgruppe und induzierte gleichzeitig die Cyclisierung zum Halbketal **186** (65 % Ausbeute). Die Wessely-Oxidation^[66] von **186** mit Pb(OAc)₄ verlief mit mäßiger Diastereoselektivität (d.r. 7:3) unter *ortho*-oxidativer Desaromatisierung zum *ortho*-Chinolderivat **187** (81 % Ausbeute), das danach durch Diels-Alder-Reaktion bei hoher Temperatur in die beiden *endo*-Cycloaddukte überführt wurde. (Nur das Hauptdiastereomer **188** ist gezeigt.) Nachfolgende Hydrierung, Spaltung des α -Acetoxyketons und diastereoselektive Reprotonierung (d.r. 17:3) lieferten das tricyclische Produkt **189** mit dem Kohlenstoffgerüst von Maoecystal V (**48**).

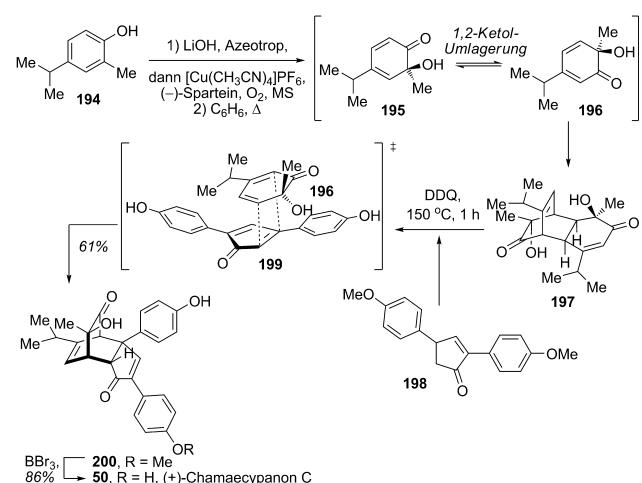
Natürliche Flavonoide, Polyphenole und Heteroarene bilden viele strukturell komplexe desaromatisierte Metaboliten. Tatsächlich führte die Neigung von Polyphenolen zur oxidativen Desaromatisierung unter Übertragung eines Elektrons (single-electron transfer, SET) zur Bildung zahlreicher Verbindungen mit hoch komplexen Strukturen. In diesem Zusammenhang untersuchten Snyder et al. einen biomimetischen Zugang zu Helisorin und verwandten Neolignan-Naturstoffen aus Rosmarinsäure (Schema 27).^[67] So verlief die oxidative Homodimerisierung des Rosmarinsäuremethyleneester-Derivats **190** mit PIDA über eine Diels-Alder-Cycloaddition zum tricyclischen Produkt **191**. Bei dieser Art der *ortho*-oxidativen Desaromatisierung von Substraten ohne stabilisierende Substituenten an der *para*-Position ist bekannt, dass die resultierenden MOB-Zwischenstufen spontan dimerisieren.^[68] Das Dimer **191** wurde danach bei erhöhter

Temperatur mit einem großen Überschuss des Dienophils **192** über eine Retro-Diels-Alder-/Diels-Alder-Sequenz mit 38 % Ausbeute zum gewünschten Diels-Alder-Heteroaddukt **193** (d.r. 1:1) umgesetzt. Das entfernte Chiralitätszentrum des Rosmarinsäurederivats **192** hatte während der Diels-Alder-Cycloaddition zwar keine hohe Stereoselektivität induziert, aber durch chromatographische Trennung der diastereomen Cycloaddukte wurde das reine Bicyclo[2.2.2]octenon **193** erhalten. Dieses reagierte mit BF₃·OEt₂ unter intramolekularer Friedel-Crafts-Alkylierung zur tetracyclischen Kernstruktur von Helisorin. Die nachfolgende kontrollierte Umsetzung mit BBr₃ bei niedriger Temperatur führte zu vollständiger Abspaltung der *para*-Trifluormethylbenzylether-Schutzgruppen und lieferte Helisorin (**49**) in 40 % Ausbeute (zwei Stufen). Diese eindrucksvolle Synthese von Helisorin (**49**) ist nicht nur ein Beleg für einen gemeinsamen biomimetischen Weg zu mehreren Neolignan-Naturstoffen, sondern auch für die sorgfältige Handhabung, die der Zugang zu den hoch oxygenierten und empfindlichen Zwischenstufen erfordert.

Porco et al. haben kürzlich ähnliche *ortho*-Chinolderivate in einer enantioselektiven Synthese von (+)-Chamaecypanon C (**50**) erfolgreich nachgewiesen (Schema 28).^[69] Diese



Schema 27. Totalsynthese von Helisorin mit *ortho*-oxidativer Desaromatisierung und einer Retro-Diels-Alder-/Diels-Alder-Sequenz (Snyder et al., 2009).^[67]



Schema 28. Totalsynthese von (+)-Chamaecypanon C durch enantioselektive kupfervermittelte oxidative Desaromatisierung/[4+2]-Cycloaddition (Porco, Jr. et al., 2009).^[69]

Arbeit berichtet über die Verwendung von nichtracemischen *ortho*-Chinolen, die durch enantioselektive *ortho*-oxidative Desaromatisierung von Lithiumphenolaten mit einem Kupferbis(oxo)-Komplex von (-)-Spartein erhalten wurden. Dieser chirale Kupferkomplex vermittelte die chemoselektive *ortho*-Desaromatisierung des 2,4-disubstituierten Phenols **194** zum *ortho*-Chinol **195**, das durch [1,2]-Ketolverschiebung zum Isomer **196** äquilibrierte. Durch spontane Diels-Alder-Dimerisierung des *ortho*-Chinols **196** entstand das Bicyclo[2.2.2]octenon **197** in 80 % Gesamtausbeute (>99 % ee). Nach einer Retro-Diels-Alder-Cycloaddition des dimeren chiralen *ortho*-Chinols **197** beim Erhitzen erfolgte eine weitere Diels-Alder-Cycloaddition mit dem in situ hergestellten Diarylcyclopentadienon **198**. Diese dreistufige Reaktions-

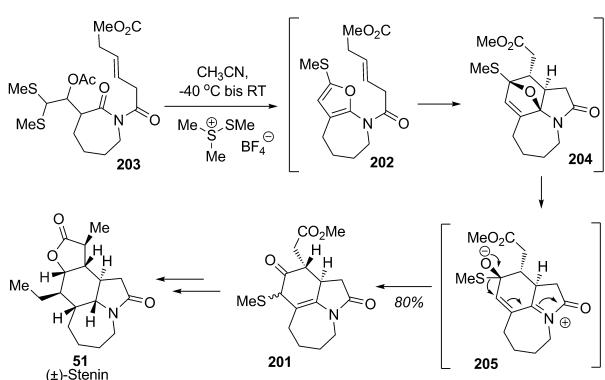
kaskade besteht demnach aus 1) der thermolytischen Bildung des chiralen *ortho*-Chinols **196**, 2) der Oxidation des Cyclopentenons **198** zu dem hoch reaktiven 2,4-Diarylcyclopentadienon **199** und 3) ihrer Verknüpfung durch *endo*- und seitenselektive Diels-Alder-Cycloaddition zum gewünschten enantiomerenreinen Cycloaddukt **200** in 61 % Ausbeute. Die abschließende Demethylierung von **200** mit BBr_3 lieferte (+)-Chamaecypanon C (**48**) in 86 % Ausbeute.

4. Desaromatisierung elektronenreicher Heteroarene: Furane, Pyrrole, Benzofurane und Indole

Die Desaromatisierung elektronenreicher Arene wurde häufig als wichtige Teilreaktion in komplizierten Totalsynthesen genutzt. Beispielsweise fanden intramolekulare Diels-Alder(IMDA)-Cycloadditionen^[70] und entsprechende Hetero-Diels-Alder(HDA)-Reaktionen^[71] von Furanen vielfach Verwendung zum Aufbau komplizierter Ringsysteme. Andere Anwendungen, darunter vinyloge Aldolreaktionen, sind typisch für 2-Silyloxyfurane und dienen dem Knüpfen von C-C-Bindungen und der Einführung von Butenolid-Einheiten in einem Schritt.^[72] In diesem Abschnitt werden repräsentative Beispiele von Totalsynthesen vorgestellt, die unter Desaromatisierung von Furanen, Pyrrolen, Indolen und ähnlichen Heterocyclen verlaufen. Darüber hinaus werden neue diastereo- und enantioselektive Desaromatisierungen von elektronenreichen Heteroarenen zum Aufbau komplizierter chiraler Gerüststrukturen anhand von Beispielen besprochen.

4.1. Desaromatisierung von Furanen, Pyrrolen und Benzofuranen in der Totalsynthese

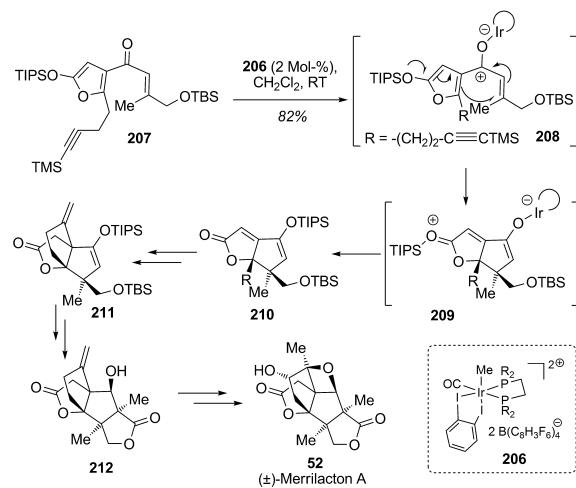
Die Hydrooxindol-Kernstruktur von Stenin (**51**) enthält sieben benachbarte Chiralitätszentren und ist ein gemeinsames Strukturmotiv mehrerer *Stemona*-Alkaloide (Schema 29). Padwa et al. konnten mit ihren Arbeiten nachweisen, dass strukturell komplexe Heterocyclen mit einer sequenziellen Amido-Pummerer-/Diels-Alder-Reaktion in nur einem Schritt und unter gleichzeitiger Bildung von drei



Schema 29. Totalsynthese von (+)-Stenin durch Desaromatisierung eines 2-Thiomethylfurans (Padwa et al., 2002).^[75]

neuen Ringen zugänglich sind.^[73] Umfangreichen Untersuchungen zufolge haben 2,5-heterodisubstituierte Furane ein großes Desaromatisierungspotenzial, vor allem über Reaktionskaskaden, die mit IMDA-Cycloadditionen beginnen.^[74] In einer neuen Arbeit von Padwa und Ginn zur Totalsynthese von (\pm)-Stenin (**51**) erwies sich die IMDA-/N-Acyliminium-Strategie als besonders nützlich zum Aufbau des hoch funktionalisierten Hydrooxindolsystems **201** (Schema 29).^[75] Das für die intramolekulare [4+2]-Cycloaddition benötigte 2-Methylthio-5-amidofuran **202** wurde durch Cyclisierung des Imidodithioacetal **203** mit Dimethyl(methylthio)sulfonium-tetrafluorborat (DMTSF) hergestellt. Die Zwischenverbindung **202** konnte nicht isoliert werden,^[75] sondern reagierte direkt durch intramolekulare [4+2]-Cycloaddition zum desaromatisierten cyclischen Halbaminal **204**. Durch Ringöffnung dieser Verbindung wurde die N-Acyliminium-Zwischenstufe **205** erhalten und danach über eine 1,2-Verschiebung zum Azepinoindol **201** in 80 % Gesamtausbeute (d.r. 1:1) umgelagert. Die Totalsynthese von (\pm)-Stenin (**51**) aus ϵ -Caprolactam gelang in 16 Stufen und mit 2.1 % Gesamtausbeute.

Frontier et al. haben die stereoselektive Totalsynthese des pentacyclischen Sesquiterpendilaktons (\pm)-Merrilacton A (**52**) beschrieben, die über eine katalytische Nazarov-Cyclisierung von 2-Silyloxyfuranen verläuft (Schema 30).^[76] Die

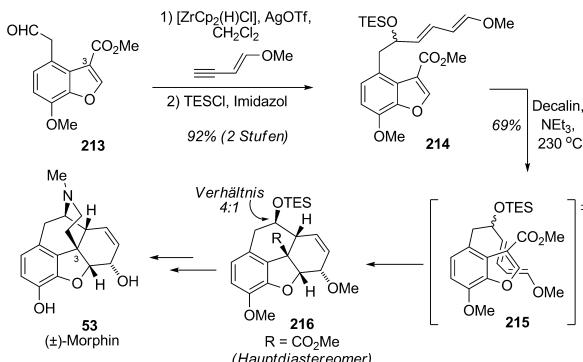


Schema 30. Totalsynthese von (\pm)-Merrilacton A: katalytische Nazarov-Cyclisierung durch Desaromatisierung eines 2-Silyloxyfurans (Frontier et al., 2008).^[76]

Untersuchung katalytischer Nazarov-Cyclisierungen mit zahlreichen Übergangsmetallkomplexen hatte ergeben, dass Dienone mit hoher Elektronendichte an einem Ende der Pentadienylkation-Zwischenstufe eine hohe Cyclisierungsaktivität aufweisen. Frontier et al. nutzten den Iridiumkomplex **206** als Katalysator für die Nazarov-Cyclisierung des Trialkyl-2-silyloxyfuranylenons **207** (Schema 30). Sie nahmen an, dass der Iridium(III)-Komplex **206** oder eine Lewis-saure Siliciumverbindung an der Desaromatisierung des Silyloxyfurans und der Aktivierung der Enoneinheit beteiligt ist, die über **208** zum bicyclischen Intermediat **209** führt, aus dem

durch anschließenden Silyltransfer das bicyclische Enon **210** mit 82 % Ausbeute erhalten wird. Diese durch Desaromatisierung des 2-Silyoxyfurans ausgelöste katalytische Enonaktivierung lieferte das gewünschte trisubstituierte Nazarov-Produkt **210** mit zwei benachbarten, sterisch dicht gedrängten Chiralitätszentren. Der dritte Ring wurde in wenigen Schritten durch radikalische Cyclisierung zum Produkt **211** gebildet. Die abschließende Etherbildung des exocyclischen Alkens **212** führte das anguläre Oxetan ein und beendete die Synthese von (\pm)-Merrilacton A (**52**).

Bei der Synthese von Morphinalkaloiden bildet das System aus vier Ringen mit dem gemeinsamen Kohlenstoffatom C3, das stark zu Gerüstumlagerungen neigt, eine besondere Herausforderung. Eine Reihe von Arbeitsgruppen hat die Diels-Alder-Reaktion von Indolen und Benzofuranen eingehend untersucht,^[77] die erfolgreich in einer formalen Synthese von Morphin durch Stork et al. verwendet wurde (Schema 31).^[78] Eine Suzuki-Reaktionssequenz aus Hydro-

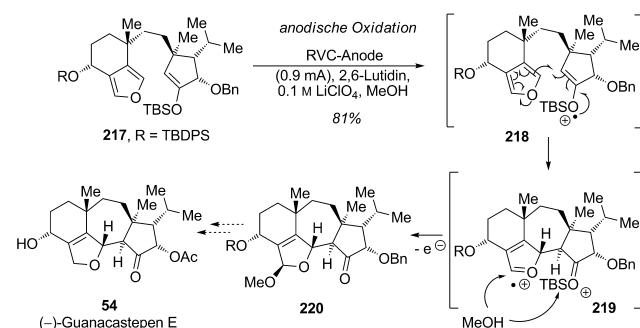


Schema 31. Formale Synthese von (\pm)-Morphin durch IMDA-Desaromatisierung eines Benzofurans (Stork et al., 2009).^[78]

zirconierung und In-situ-Addition an den Benzofuranacetalddehyd **213** lieferte den Silylether **214** in 95 % Ausbeute. Die nachfolgende IMDA-Cycloaddition von **214** verlief über den *endo*-Übergangszustand **215**, der die Kontrolle der fünf benachbarten Chiralitätszentren im tetracyclischen Produkt **216** ermöglichte. Entsprechend lieferte die Cycloaddition in Decalin bei erhöhter Temperatur das Cycloaddukt **216** (d.r. 4:1) in 69 % Ausbeute zusammen mit der Ausgangsverbindung. Diese intramolekulare *endo*-Diels-Alder-Cycloaddition führte vier der fünf Chiralitätszentren von Morphin (**53**) ein und erleichterte nachfolgende Umsetzungen wie den Aufbau des verbrückenden tertiären Amins erheblich, sodass nach wenigen weiteren Schritten der Naturstoff (\pm)-Codein, eine Vorstufe des Alkaloids (\pm)-Morphin (**53**), erhalten wurde.

Mehrere Arbeitsgruppen haben die elektrochemische oxidative Desaromatisierung von Furancen mit Enolethern als Reaktionspartnern angewendet.^[79] Cyclovoltammetrischen Untersuchungen zufolge sollte die elektrochemische Oxidation des Silylenolethers bevorzugt ablaufen sollte [TMS-Enolether: $E_{\text{ox}} = 0.87 \text{ V}$ (gegen Ag/Ag⁺); monosubstituiertes Furan: $E_{\text{ox}} = 1.31 \text{ V}$ (gegen Ag/Ag⁺)]. Trauner et al. gelang bei ihrem Zugang zu den Guanacastepen-Naturstoffen (z.B. zu ($-$)-Guanacastepen E (**54**)) eine oxidative Radikalkation-

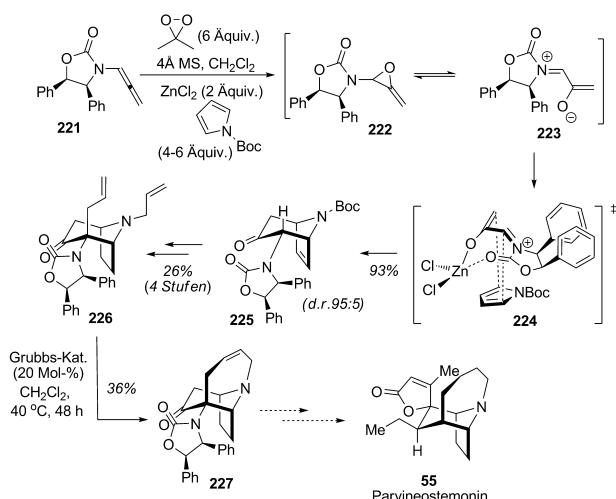
Reaktionskaskade in einem komplizierten Molekülgerüst (Schema 32).^[80] Die anodische Oxidation des polycyclischen Substrats **217** in einem späten Synthesestadium führte ver-



Schema 32. Synthesezugang zu ($-$)-Guanacastepen E: oxidative radikalische Anellierung durch Desaromatisierung eines Furans (Trauner et al., 2005).^[80]

mutlich zu dem Radikalkation **218**, das dann mit dem angehängten bicyclischen Furan unter Bildung einer neuen C-C-Bindung zu der Zwischenstufe **219** reagierte. Durch Abfangen des Oxoniums **219** mit Methanol gefolgt von einer zweiten Oxidation und Desilylierung wurde das Acetal **220** in 81 % Gesamtausbeute erhalten. Diese Radikalkation-Reaktionskaskade löste die Desaromatisierung des Furans durch eine der Umpolung ähnliche Reaktivität aus, wodurch die beiden Nucleophile nacheinander an C2 und C4 der Furaneinheit angreifen konnten, was zu dem hoch funktionalisierten tetracyclischen Guanacastepen-System **220** führte.

Die [4+3]-Cycloaddition von Furancen und Pyrrolen ist eine wirkungsvolle Desaromatisierung zum Aufbau verbrückter bicyclischer Verbindungen.^[81] Hsung et al. haben hoch stereoselektive [4+3]-Cycloadditionen von *N*-substituierten Pyrrolen mit stickstoffstabilisierten chiralen Oxyallylkationen, die sich von Allenamid ableiten, beschrieben (Schema 33).^[82] Diese diastereoselektive Reaktion erwies sich als eine effiziente Methode zum Aufbau des chiralen Tropinonalkaloids Parvineostemonin (**55**). So führte die Umsetzung des Allenamids **221** mit Dimethyldioxiran in Gegenwart von *N*-Boc-Pyrrol zur Allenoxid-Zwischenstufe **222**, die danach zum hochreaktiven Oxyallylkation **223** taumomerisiert wurde. Das zunächst verwendete chirale Seebach-Auxiliar (nicht gezeigt)^[83] erwies sich als gut geeignet und induzierte hohe Diastereoselektivität (81 % Ausbeute, d.r. 95:5). Das stereochemische Ergebnis bei Verwendung des Allenamids **221** mit der (1*R*,2*S*)-Diphenyloxazolidinon-Hilfsgruppe wurde mithilfe des mutmaßlichen Übergangszustands **224** erklärt: Darin ist die Unterseite des Zink-chelatisierten Oxyallylkations offen für eine [4+3]-Cycloaddition, die mit 93 % Ausbeute und d.r. 95:5 zum bicyclischen Derivat **225** führte. Nach Hydrierung, Abspaltung der Schutzgruppen und Einführung der Allylgruppe wurde das bicyclische Piperidinderivat **226** in 26 % Ausbeute über vier Stufen erhalten. Schließlich lieferte die transannulare Ringschlussmetathese des Substrats **226** die tricyclische Kernstruktur **227** des Naturstoffs Parvineostemonin in 36 % Ausbeute.



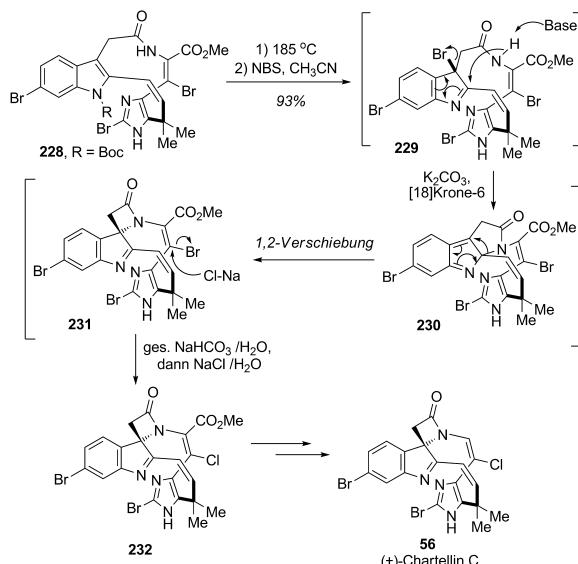
Schema 33. Zugang zu Parvineostemonin mit einer asymmetrischen Oxyallylierung-[4+3]-Cycloaddition zur Desaromatisierung eines Pyrrols (Hsung et al., 2007).^[82]

4.2. Desaromatisierung von Indolen in der Totalsynthese

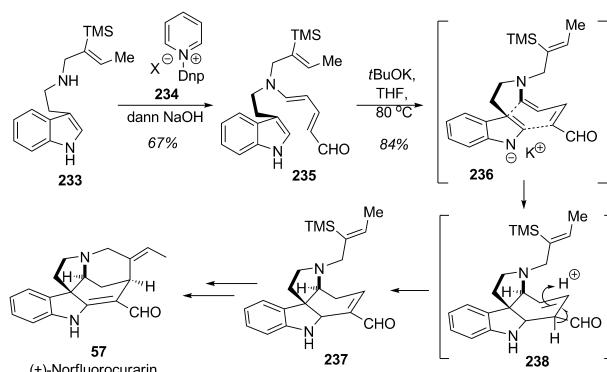
Wie in der Einleitung dieses Aufsatzes erwähnt wurde, sind viele Grundstrukturen von Indolalkaloiden entweder durch Diels-Alder-Cycloaddition oder durch schrittweise nucleophile Desaromatisierung an C3 und nachfolgendes Abfangen an C2 zugänglich. In jüngster Zeit wurden eindrucksvolle Beispiele für die Desaromatisierung von Indolen bekannt, die im folgenden Abschnitt zusammengefasst werden.

So beschrieben Baran et al. mehrere Totalsynthesen, die über eine effiziente Desaromatisierung von Indolen verlaufen.^[84] Für die Synthese von (\pm)-Chartellin C (**56**) entwickelten sie eine biomimetische Strategie über eine bromierende Desaromatisierung mit anschließendem Abfangen eines Amids (Schema 34).^[85] Zunächst wurde die Carbamatschutzgruppe thermisch abgespalten und danach durch Zugabe von *N*-Bromsuccinimid (NBS) eine Reaktionskaskade ausgelöst. Durch Einwirken von NBS und einer Base auf den Makrocyclus **228** bildete sich vermutlich zunächst das Bromindolenin **229**, das an C2 durch das benachbarte Amidstickstoffatom zum Pyrroloindolin **230** abgefangen wurde. Diese Verbindung reagierte danach unter Ringverengung zum β -Lactam **231**, dessen wässrige Aufarbeitung die Substitution des Bromatoms zum Chlorenamid **232** ermöglichte (93 % Gesamtausbeute). Die nachfolgende Esterhydrolyse und thermische Decarboxylierung beendeten eine interessante Synthese von (\pm)-Chartellin C (**56**).

Kürzlich beschrieben Vanderwal und Martin eine Synthese des *Strychnos*-Alkaloids (\pm)-Norfluorocurarin (**57**) über die IMDA-Cycloaddition eines Indols ohne Schutzgruppen, die das funktionalisierte tetracyclische System rasch zugänglich machte (Schema 35).^[86] Dabei wurde das aus Tryptamin leicht erhältliche sekundäre Amin **233** mit dem Dinitrophenylpyridiniumsalz **234** nach der Zincke-Methode kondensiert und durch Ringöffnung des intermedienen Pyridiniumsalzes in den Dienaminaldehyd **235** umgewandelt.^[87]



Schema 34. Totalsynthese von Chartellin C durch bromierende Desaromatisierung eines Indols und Auffangen des Amids (Baran et al., 2006).^[85]

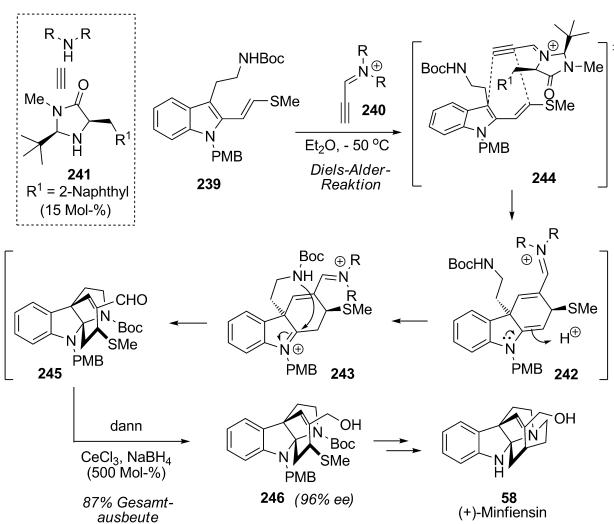


Schema 35. Totalsynthese von (\pm)-Norfluorocurarin durch IMDA-Indoldesaromatisierung (Vanderwal et al., 2009).^[86]

Wie Marko et al. bereits beschrieben hatten,^[88] gelang die doppelte Cyclisierung des Indolanions **236** durch Umsetzung des Indolderivats **235** mit *t*BuOK in THF bei 80 °C im geschlossenen Röhrchen. Dabei entstand das tetracyclische Alkaloidsystem **237** in Form eines Diastereomers in 84 % Ausbeute über eine formale Diels-Alder-Cycloaddition und Alkenisomerisierung des Aldehyds **238**. Es ist zwar noch nicht geklärt, ob diese Reaktionskaskade schrittweise oder konzertiert abläuft, aber mit dieser beeindruckenden Desaromatisierung über die doppelte Cyclisierung des Anions von **235** wird in einem einzigen Schritt die tetracyclische Kernstruktur der *Strychnos*-Alkalioide aufgebaut. Die Einführung von Iod am Vinylsilan und eine abschließende Heck-Cyclisierung beendeten die Totalsynthese von (\pm)-Norfluorocurarin (**57**) in 16 % Gesamtausbeute (neun Stufen in der längsten linearen Sequenz).

Die Totalsynthese von (+)-Minfiensin (**58**) wurde mehrfach beschrieben. Hierbei ist die organokatalytische enantioselektive

tioselektive Reaktionskaskade, die unter Indoldesaromatisierung durch Diels-Alder-Cycloaddition abläuft, eine wichtige Leistung in der Alkaloidsynthese (Schema 36).^[89] Mac-

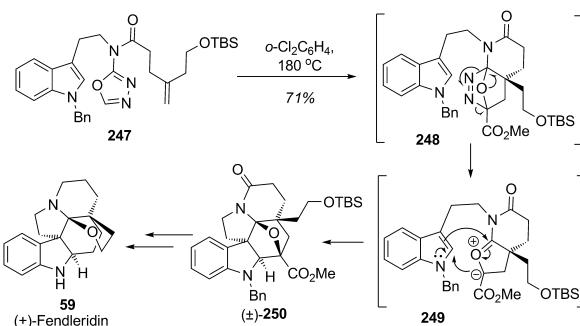


Schema 36. Totalsynthese von (+)-Minfiensin; enantioselektive Iminium-katalysierte Diels-Alder-Desaromatisierung von Indolen (MacMillan et al., 2009).^[89]

Millan et al. haben eine bemerkenswerte Synthese mit den folgenden wichtigen Schritten beschrieben: 1) Eine organokatalytische [4+2]-Cycloaddition gekoppelt mit einer Halbaminal-Isomerisierung/Cyclisierung ermöglichte den raschen Zugang zum gewünschten tetracyclischen System, und 2) mit einer zweiten radikalischen Cyclisierung wurde der letzte Ring des Alkaloids geschlossen. Im ersten Schritt ging das geschützte Tryptamin **239** eine Desaromatisierungs-kaskade durch katalytische Diels-Alder-Reaktion mit dem (aus dem Imidazolidinonkatalysator **241** erhaltenen) Propin-4-imidazolidonium-Salz **240** zur Enamin-Zwischenstufe **242** ein, deren Isomerisierung zum Indoliniumderivat **243** führte. Durch nachfolgende 5-*exo*-trig-Cyclisierung des angehängten geschützten Amins wurde das Pyrroloindolin **245** erhalten. Die Autoren schlugen für die Diels-Alder-Cycloaddition eine spezifische Anordnung vor, in der die Alkingruppe der Iminium-Zwischenstufe **244** eine vom *tert*-Butyl-Substituenten des Katalysators **241** abgewandte Position einnimmt. Dadurch wird die *endo*-Selektivität während der Cycloaddition unterstützt (vgl. **244**) und das C3-Chiralitätszentrum der Indolinzwischenstufe **242** festgelegt. Die reduktive Aufarbeitung im selben Reaktionsgefäß lieferte das Produkt **246** in 87% Ausbeute und mit 96% ee. Diese beeindruckende Sequenz aus organokatalytischer Reaktionskaskade und nachfolgender Reduktion ermöglichte die enantio- und diastereoselektive Synthese der tetracyclischen Kernstruktur von Minfiensin **246** in nur einem Schritt. Weitere Umwandlungen (darunter eine radikalische 6-*exo*-dig-Cyclisierung) vervollständigten eine effiziente neunstufige Totalsynthese von (+)-Minfiensin (**58**).

Wie in der Einleitung erwähnt wurde, waren Methoden zum Aufbau des tricyclischen Systems von *Aspidosperma*-

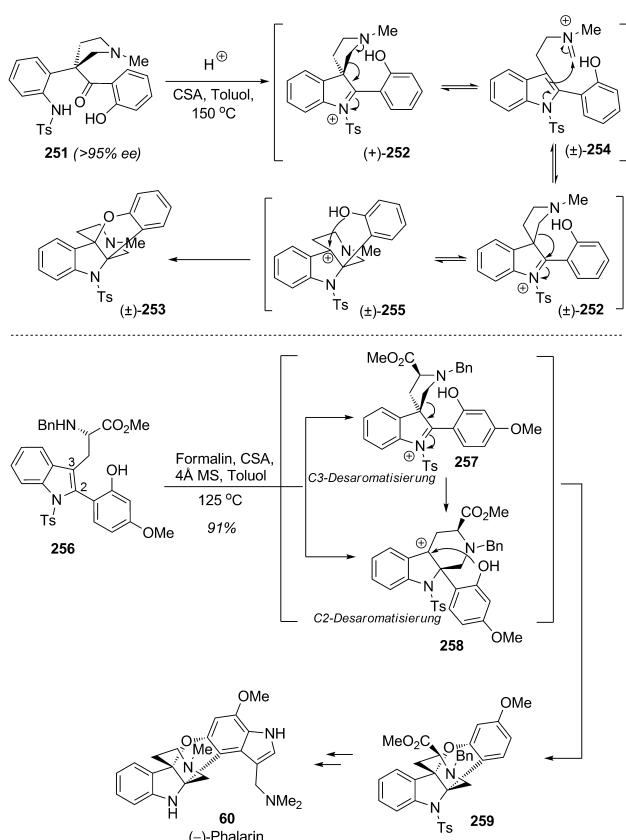
Alkaloiden, das ein anguläres tertiäres Amin enthält, ein Hauptziel bei der Synthese verschiedener Indolalkaloide. Boger et al. haben eine eindrucksvolle Methode entwickelt, mit der ein solches Ringsystem in nur einem Schritt durch [4+2]/[3+2]-Cycloaddition eines 1,3,4-Oxadiazolsubstrats gebildet werden kann.^[90] In ihrer kürzlich veröffentlichten Synthese von (+)-Fendleridin (**59**; Schema 37)^[91] beschreiben



Schema 37. Totalsynthese von (+)-Fendleridin durch sequentielle [4+2]- und [3+2]-Cycloadditionen von 1,3,4-Oxadiazolen mit Indoldesaromatisierung (Boger et al., 2010).^[91]

sie eine interessante Reaktionskaskade, die ausgehend von dem (in vier Stufen aus N-Benzyltryptamin hergestellten) Tryptaminderivat **247** über eine regioselektive intramolekulare [4+2]-Cycloaddition der 1,3,4-Oxadiazol-Einheit mit dem angehängten 1,1-disubstituierten Alken verläuft. Das Diels-Alder-Cycloaddukt **248** spaltete spontan Stickstoff unter Bildung der 1,3-dipolaren Zwischenstufe **249** ab, die durch Substitution an den Dipolenden stabilisiert ist. Dieses Intermediat löste anschließend die Indoldesaromatisierung durch regio- und diastereoselektive [3+2]-Cycloaddition aus, die in 71% Ausbeute zu der racemischen hexacyclischen Alkaloidkernstruktur **250** führte. Die spezifische Regioselektivität der darauf folgenden 1,3-dipolaren Cycloaddition wird durch das Verbindungsstück verstärkt, und die *endo*-Cycloaddition, in der das Dipolarophil sterisch zur entgegengesetzten Seite des neu gebildeten kondensierten Lactams gerichtet ist, bestimmt die relative Konfiguration. Insgesamt werden in einem einzigen Schritt, der das Produkt **250** liefert, vier C-C-Bindungen, drei Ringe, fünf Stereozentren mit entsprechender relativer Konfiguration einschließlich des N,O-Ketals an C19 und das komplette Gerüst des Naturstoffs aufgebaut. Es ist bemerkenswert, dass die Verwendung eines 1,1-disubstituierten Alkens als Dienophil für die [4+2]-Cycloaddition mit inversem Elektronenbedarf die Bildung des wichtigen quartären Chiralitätszentrums ermöglichte. Nachfolgende Modifizierungen der N,O-Ketal-Einheit, Redoxreaktionen und die Trennung der Enantiomeren durch HPLC beendeten die Synthese von (+)-Fendleridin (**59**).

Im Zuge von Studien zur Synthese des Alkaloids (−)-Phalarin (**60**) entwickelten Danishefsky et al. einen neuen Weg, bei dem eine Pictet-Spengler-Zwischenstufe mit einem angehängten Nucleophil abgefangen wird (Schema 38).^[92] Bei dieser Methode löste die Umsetzung des enantiomerenreinen Anilinderivats **251** (> 95% ee) mit Säure die Cyclisierung zu



Schema 38. Totalsynthese von (*-*)-Phalarin durch Indoldesaromatisierung: Pictet-Spengler-Cyclisierung und intramolekulares Abfangen des Carbokations (Danishefsky et al., 2010).^[92c]

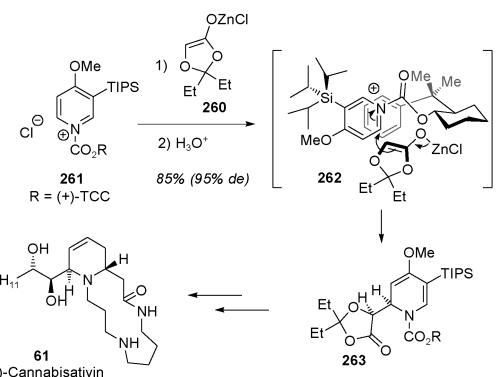
der nichtracemischen spirocyclischen Indoliniumverbindung (+)-252 aus. Als möglichen Weg zur Bildung der pentacyclischen Kernstruktur 253 von Phalarin schlugen die Autoren eine 1,2-Verschiebung, ähnlich einer Wagner-Meerwein-Umlagerung, vor, die suprafacial und diastereoselektiv zum Produkt (+)-253 führen sollte. Danishefsky et al. erhielten allerdings racemisches (±)-253, wobei die Racemisierung sehr wahrscheinlich über eine Retro-Mannich-Reaktion zum achiralen aromatisierten Tryptaminiminum-Derivat 254 stattgefunden hat. Aus dieser aromatischen Zwischenstufe wurde durch Desaromatisierung (Pictet-Spengler-Reaktion) das racemische spirocyclische Indoliniumderivat (±)-252 erzeugt. Die nachfolgende 1,2-Verschiebung führte zu dem benzylischen Carbokation (±)-255, das durch das benachbarte Phenol mit 52 % Ausbeute zur racemischen pentacyclischen Verbindung (±)-253 abgefangen wurde. Danishefsky et al. lösten das Problem der Racemisierung mit einer diastereoselektiven Pictet-Spengler-Reaktion des enantiomerenreinen Tryptophanderivats 256.^[92c] Demnach lieferte die Desaromatisierung über Iminiumreaktionen an C2 oder C3 (über die Zwischenstufen 257 bzw. 258) den Pentacyclus 259 als einziges Diastereomer in 91 % Ausbeute. Beide Mechanismen über die Iminiumverbindung 257 oder das stabilisierte Carbokation 258 sind plausibel und bieten eine gute Möglichkeit zum Chiralitätstransfer auf C2 und C3 während der Desaromatisierung. Die Totalsynthese von (*-*)-Phalarin (60)

wurde mit einer reduktiven Decarboxylierung und der Einführung der Tryptamineinheit durch Gassman-Oxindolsynthese beendet. Diese Arbeiten belegen die Vielseitigkeit der Desaromatisierung durch die Pictet-Spengler-Reaktion in Verbindung mit einer Abfangreaktion durch ein Nucleophil, die in nur einem Schritt zur gewünschten Kernstruktur des Naturstoffs führt.

5. Desaromatisierung elektronenärmer Heteroarene (Pyridinium und verwandte Verbindungen)

Pyridine und ihre aktivierten Pyridiniumderivate sind interessante Substrate für Desaromatisierungen und Synthesen komplizierter Piperidine, Chinoline und Alkaloiden. Da Pyridiniumverbindungen an C2 und C4 sehr elektronenarm sind, resultieren zwei mögliche regioselektive Desaromatisierungswege.^[93] Bemerkenswerterweise wurden nur sehr wenige alkylierende Methoden zur katalytischen enantioselektiven Desaromatisierung von Pyridinium- und Isochinoliniumverbindungen beschrieben.^[94]

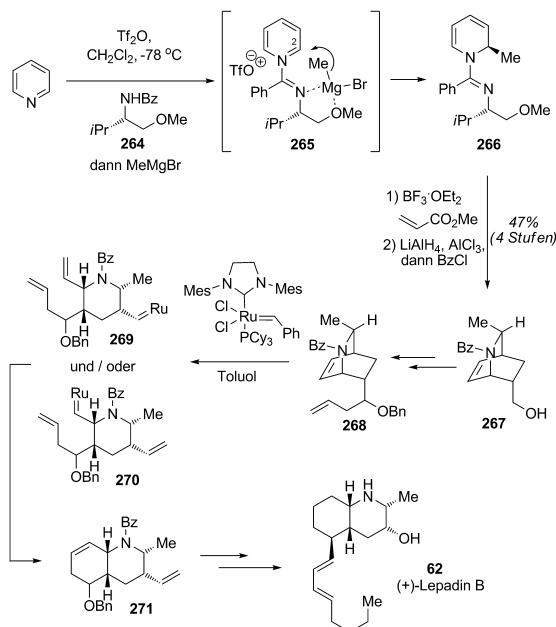
Die meisten der bisher beschriebenen Methoden zur Desaromatisierung von Pyridiniumverbindungen verlaufen diastereoselektiv. Comins et al. belegten in einem frühen Stadium der stereoselektiven Synthese von (+)-Cannabisativin (61) die hohe Selektivität ihrer alkylierenden Methode durch die Zugabe des prochiralen Zinkenolats 260 zum Pyridiniumelektrophil 261 (Schema 39).^[95] Die Addition des



Schema 39. Totalsynthese von (+)-Cannabisativin durch diastereoselektive C2-Alkylierung von Pyridiniumsalzen (Comins et al., 2004).^[95]

zuvor hergestellten *E*-Zinkenolats 260 an das Pyridiniumderivat 261 verlief stereoselektiv unter Differenzierung zwischen den beiden diastereotopen Seiten, die durch das chirale *trans*-2-(*R*)-Cumylcyclohexyl-Auxiliar [(+)-TCC] geschaffen werden, über den angenommenen Übergangszustand 262^[96] zum Dihydropyridon 263, das mit 95 % *de* und 85 % Ausbeute erhalten wurde. Die Autoren schlagen für diese Reaktion den acyclischen Übergangszustand 262 mit synkinaler Orientierung vor, wobei das TCC-Auxiliar die Rückseite des Pyridiniumsalzes 261 blockiert. Mit weiteren Umsetzungen wurde die dihydroxylierte Seitenkette des Naturstoffs eingeführt und durch anschließende Makrocyclisierung (+)-Cannabisativin (61) synthetisiert.

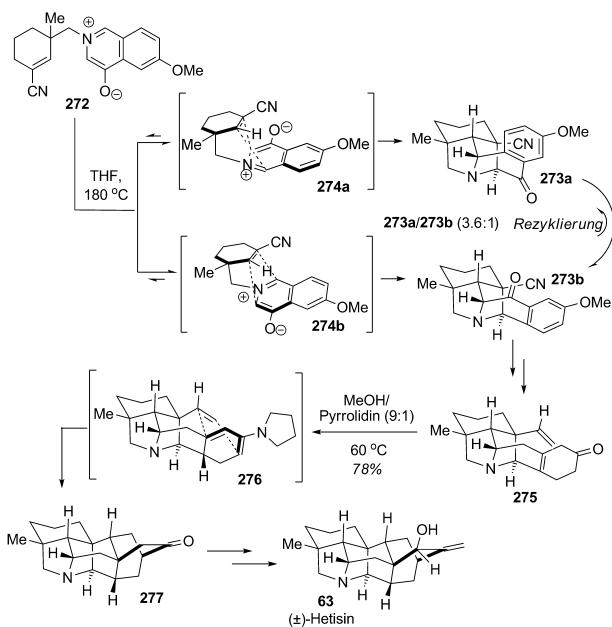
Charette et al. nutzten für die Synthese des Alkaloids (+)-Lepadin B (**62**) eine ähnliche diastereoselektive Desaromatisierungsstrategie, die auf der Alkylierung einer Pyridiniumverbindung beruhte (Schema 40).^[97] Dabei reagierte Py-



Schema 40. Totalsynthese von (+)-Lepadin B durch diastereoselektive Alkylierung einer Pyridiniumverbindung (Charette et al., 2008).^[97]

ridin mit dem Trifluorsulfonsäureamidat des L-(OMe)-Valinols **264** zum Amidiniumsalz **265**, das regio- und diastereoselektiv an C2 alkyliert wurde.^[98] Tatsächlich verhinderte die sperrige Phenylgruppe den nucleophilen Angriff an C4 durch Komplexbildung des Valinol-Auxiliars mit Organomagnesium- oder Zinkatreagentien, sodass die Desaromatisierung (für Methylmagnesiumbromid gezeigt) zum Amidinprodukt **266** führte. Durch *endo*-selektive Diels-Alder-Cycloaddition, nachfolgende Reduktion und Schutzgruppeneinführung wurde das Isochinolinlderivat **267** mit 47% Gesamtausbeute (über drei Stufen) und 84% *ee* erhalten und in wenigen Schritten zum Isochinolin **268** umgesetzt. Eine erfolgreiche Tandemmetathese (ROM-RCM) dieses Substrats verlief vermutlich über ein Gemisch der Zwischenstufen **269** und **270** zum gewünschten *cis*-verknüpften Decahydrochinolin **271** mit dem bicyclischen Grundgerüst des Naturstoffs. Diese stereo-selektive Totalsynthese von (+)-Lepadin B (**62**) zeigt eine wichtige Synthesestrategie für kondensierte Piperidine und verknüpft die diastereoselektive alkylierende Desaromatisierung/Diels-Alder-Cycloaddition mit der Tandem-ROM-RCM.

1,3-Dipolare Cycloadditionen von Oxidopyridiniumbetainen wurden in der Alkaloidsynthese schon früher verwendet.^[99] Gin et al. verdeutlichten den Nutzen dieser Desaromatisierungsmethode in ihrer Synthese des strukturell komplexen (\pm)-Hetisin (**63**; Schema 41).^[100] Hierbei führte die Desaromatisierung des Oxidoisochinoliniumbetrains **272** bei 180 °C durch intramolekulare 1,3-dipolare Cycloaddition

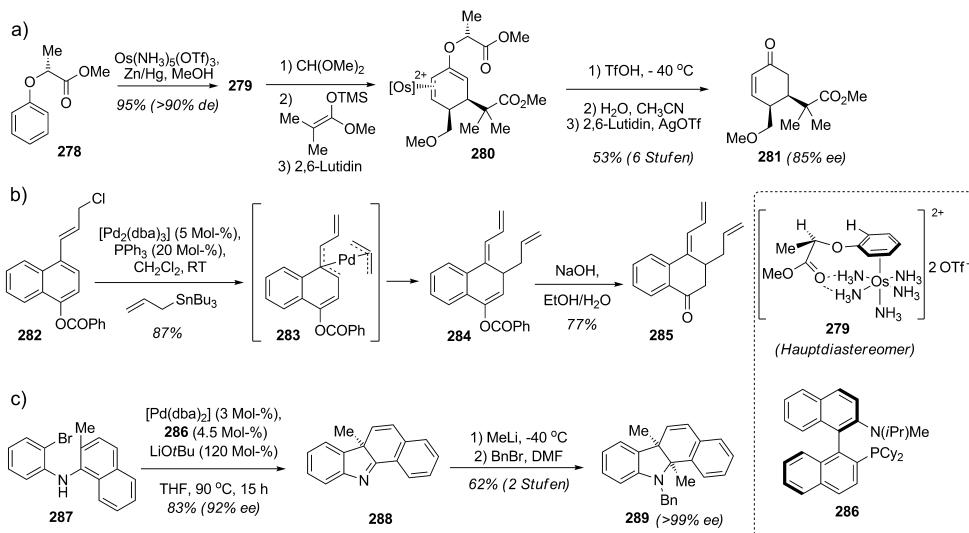


Schema 41. Totalsynthese von (\pm)-Hetisin durch intramolekulare 1,3-dipolare Cycloaddition von Oxidoisochinoliniumbetainen (Gin et al., 2006).^[100]

zu den Pyrrolidinen **273a** und **273b** (im Verhältnis 3.6:1). Diese beiden Konstitutionsisomere entstehen durch Annäherung der Dipolarophil-Einheit von verschiedenen Seiten an den Anordnungen **274a** bzw. **274b**. Da die 1,3-dipolare Cycloaddition reversibel und thermodynamisch kontrolliert verlief, konnte das unerwünschte Isomer **273a** wieder verwendet und so der Anteil der gewünschten pentacyclischen Verbindung **273b** erhöht werden. Über einige weitere Stufen wurde das β,γ -ungesättigte Cyclohexenon **275** erhalten und mit Pyrrolidin zum Dienamin **276** umgesetzt, das unter intramolekularer Diels-Alder-Cycloaddition glatt zur gewünschten heptacyclischen Verbindung **277** reagierte (78% Ausbeute). Damit war (\pm)-Hetisin (**63**) schließlich in 15 Stufen aus käuflichen Ausgangsverbindungen erhältlich, was den Nutzen der Desaromatisierung von Oxidoisochinoliniumbetainen durch 1,3-dipolare Cycloaddition zum Aufbau strukturell komplexer Alkaloide unterstreicht.

6. Möglichkeiten und Perspektiven der asymmetrischen Desaromatisierung

Wie in Abschnitt 2 beschrieben wurde, ist die Desaromatisierung von Arenen eine sehr wichtige chemische Umwandlung zur Herstellung der polycyclischen Kernstrukturen vieler biologisch wirksamer Naturstoffe. In den letzten Jahren wurde die übergangsmetallkatalysierte Desaromatisierung durch Koordinierung von Arenen entwickelt (Schema 42).^[101] Beispielsweise haben Harman et al. eine nützliche Methode zur Arendesaromatisierung beschrieben. Die einfache Koordinierung von Arenen an ein Übergangsmetall, insbesondere an π -basische Übergangsmetallkomplexe, stört ihre aromatische Stabilisierung durch η^2 -Koordinierung (Schema 42a).^[102]



Schema 42. Neue Strategien zur Desaromatisierung von Arenen unter Übergangsmetallkatalyse (Harman,^[102] Y. Yamamoto,^[103] Buchwald^[105] et al., 2008–2010).

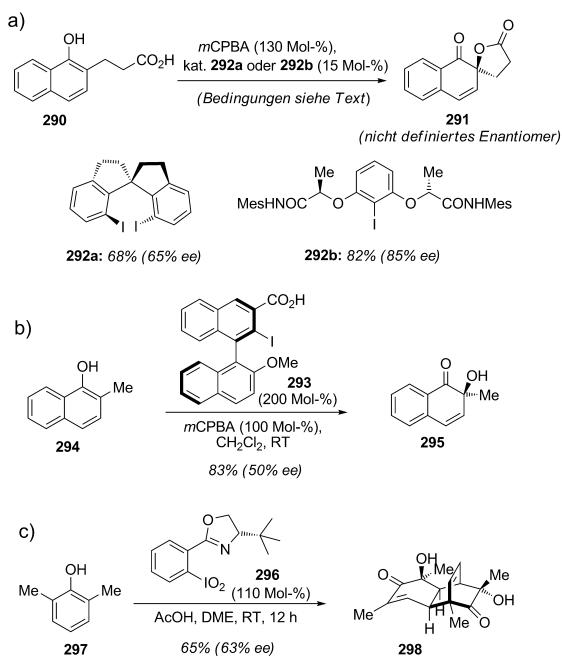
Eine solche Koordinierung des chiralen enantiomerenreinen Phenolethers **278** an Osmium ließ sich in dem definierten Komplex **279** verwirklichen (> 90% *de*), der die diastereo-selektive Addition an Elektrophile (z.B. Formiat) und die nachfolgende Addition eines Silylketenacetals zum hoch substituierten Cyclohexadien **280** vermittelte. Die anschließende Umsetzung mit Säure liefert unter Abspaltung des Auxiliars und Dekomplexierung den nützlichen Cyclohexanon-Baustein **281** mit 53 % Gesamtausbeute und 85 % *ee*. In einer weiteren Arbeit zur π -Allylreaktivität entdeckten Yamamoto et al. die unerwartete Reaktivität der Benzylchloride und der Naphthalinylchloride **282** (Schema 42b).^[103] So reagierten beide Verbindungsarten in Gegenwart eines Palladium(0)-Katalysators über π -Allyl-Zwischenstufen zu verschiedenen desaromatisierten Produkten. Im Fall des Naphthalinylchlorids **282** nehmen die Autoren an, dass die ursprüngliche Bis(η^3 -allyl)palladium-Zwischenstufe zu dem stabileren η^3 -Benzylpalladium-Intermediat **283** isomerisieren könnte, aus dem durch reduktive Eliminierung das ursprüngliche Palladium(0)-Derivat regeneriert und die desaromatisierte Verbindung **284** mit einer Butadien- und einer Allyleinheit gebildet wird. Die abschließende Abspaltung der Carbonatschutzgruppe lieferte den Cyclohexanon-Baustein **285**. Diese Reaktionen sind ein Beispiel für die Möglichkeit, aus einfachen Naphthalinen oder Phenanthrenen durch sehr milde palladiumkatalysierte allylierende Desaromatisierung mit Allyltributylstannan kondensierte Sechsringssysteme zu synthetisieren. Rawal et al. haben ebenfalls eine Palladium-vermittelte alkylierende Desaromatisierung mit Allylmethylcarbonat an C3 für zahlreiche Indolsubstrate beschrieben.^[104]

Methoden zur asymmetrischen Desaromatisierung sind bisher noch nicht sehr weit entwickelt, haben aber ein großes Potenzial. Die Messlatte für weitere Anwendungen in der Totalsynthese strukturell komplexer Verbindungen wird daher die Entwicklung neuer katalytischer und enantioselektiver Desaromatisierungsmethoden sein, wie sie kürzlich

von Buchwald et al. beschrieben wurden (Schema 42c).^[105] Darin katalysierte ein Palladium(0)-Komplex mit dem chiralen P,N-Liganden **286** die asymmetrische intramolekulare Desaromatisierung von Naphthalinderivaten wie **287** zum kondensierten tetracyclischen Indolenin **288** (83 % Ausbeute, 92 % *ee*), das zwei benachbarte nichtaromatische Ringe mit einem gemeinsamen quartären Chiralitätszentrum enthält. Das Indolenin **288** wurde danach an C2 durch hoch diastereoselektive Addition von Methylolithium (d.r. 9:1) funktionalisiert und am Indolinstickstoffatom direkt

geschützt, wobei das tetracyclische Produkt **289** in 62 % Gesamtausbeute und mit 99 % *ee* anfiel. Diese interessante Arbeit sollte eine Anregung für künftige Untersuchungen auf dem Gebiet der übergangsmetallkatalysierten enantioselektiven Desaromatisierung sein.

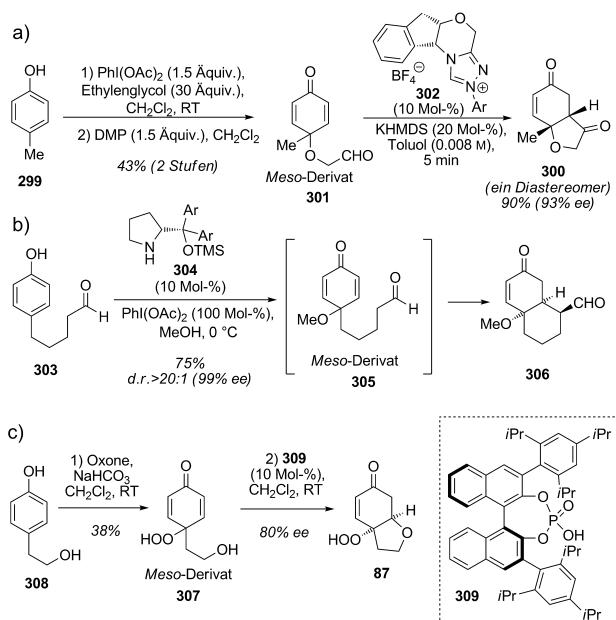
In Abschnitt 3 dieses Aufsatzes wurden drei Hauptaufgaben genannt, die bei der Entwicklung der oxidativen, durch hypervalente Iodreagentien induzierten Desaromatisierung von Phenolen noch zu lösen sind: 1) die Addition von Kohlenstoffnucleophilen, 2) die Entwicklung katalytischer Methoden und schließlich 3) die Verbesserung katalytischer enantioselektiver Desaromatisierungen (Schema 43). Mehrere Arbeitsgruppen untersuchen derzeit enantioselektive oxidative Desaromatisierungen mit hypervalenten Iodreagentien. Ein neueres Beispiel hierfür ist die von Kita et al. beschriebene erste katalytische enantioselektive Desaromatisierung des Naphthols **290** zum chiralen *ortho*-Spirolacton **291** (Schema 43a).^[106] In dieser Arbeit wurden ein neues, *in situ* aus **292a** gebildetes chirales spirocyclisches Organiod-(III)-Reagens und der Einfluss von polaren Solventien auf die Ausbeute und die Enantioselektivität der Desaromatisierung untersucht. Spezielle Bedingungen verhinderten die Bildung eines diskreten Carbokations, das zu verminderter Enantioselektivität führen kann, und das Spirolacton **291** wurde in 68 % Ausbeute und mit 65 % *ee* erhalten. Die Reaktion wurde in Dichlormethan oder Chloroform in Gegenwart stöchiometrischer Mengen Essigsäure und *meta*-Chlorperbenzoesäure zur Regenerierung des Iod(III)-Katalysators aus dem Reagens **292a** durchgeführt. Zu Beginn des Jahres 2010 beschrieben Ishihara et al. die gleiche Reaktion mit dem neuen C_2 -symmetrischen Iodreagens **292b** als Katalysator, bei der sie das gewünschte Spirolacton **291** mit 82 % Ausbeute und nun 85 % *ee* isolieren konnten.^[107] Optimierte Reaktionen mit Dichlormethan/Nitromethan als Lösungsmittelgemisch und ohne Säureadditiv ergaben hohe Enantioselektivitäten für die intramolekulare oxidative Desaromatisierung von Naphtholen. Bereits zuvor hatten Quideau et al. das von einem Bi-



Scheme 43. Enantioselektive und katalytische oxidative Desaromatisierungsmethoden (Kita,^[106] Ishihara,^[107] Quideau,^[108] Birman^[110] et al., 2008–2010).

naphthyl abgeleitete Iodreagens **293** entwickelt (Schema 43b).^[108] Zwar gelang es bisher nicht, mit diesem Reagens das Naphthol **294** auf katalytischem Weg enantioselektiv zu desaromatisieren, aber die Ergebnisse der enantioselektiven intermolekularen Desaromatisierung, die mit 83 % Ausbeute und 50 % *ee* zum α -Hydroxyketon **295** führten, waren vielversprechend. Auch neue Iod(V)-Reagentien wurden entwickelt, vor allem von Zhdankin et al.,^[109] die IBX-Derivate erfolgreich zur Desaromatisierung von Phenolen einsetzten. Des Weiteren haben Birman et al. das Potenzial neuer chiraler Organiod(V)-Reagentien untersucht (Schema 43 c).^[110] Dabei wurden *ortho*-substituierte Iodoxybenzolderivate wie **296** mit chiralen Oxazolingruppen zur enantioselektiven oxidativen Desaromatisierung von *ortho*-Alkylphenolen verwendet. Substrate wie das 2,6-disubstituierte Phenol **297** konnten mit einem chiralen hypervalenten Iod(V)-Reagens in stöchiometrischer Menge und Essigsäure zu einem *ortho*-Chinol desaromatisiert werden, das spontan mit 29–68 % Ausbeute zu enantiomerenangereicherten tricyclischen Produkten wie **298** (62–77 % *ee*) dimerisierte.

Eine weitere vielversprechende Anwendungsmöglichkeit für die oxidative Desaromatisierung beruht auf der Desymmetrisierung der erhaltenen *meso*-Dienone zu enantiomerenreinen polycyclischen Synthesebausteinen (Schema 44).^[111] Rovis et al. haben eine dreistufige Sequenz aus Desaromatisierung, Oxidation und Stetter-Kondensation beschrieben, die das *para*-Alkylphenol **299** mit hoher Diastereo- und Enantioselektivität in verschiedene strukturell komplexe Lactone **300** überführt (Schema 44 a).^[112] Diese Methode lieferte durch *para*-oxidative Desaromatisierung von Phenolen wie **299** mit Ethylenglycol und nachfolgende



Scheme 44. Organokatalytische Desymmetrisierung von *meso*-Dienonen, die durch oxidative Desaromatisierung erhalten wurden (Rovis,^[112] Gaunt,^[113] You^[114] et al., 2006–2010).

Oxidation mit Dess-Martin-Periodinan (DMP) *meso*-Cyclohexadienonaldehyde wie **301** (20–50 % Ausbeute) und bildet damit eine effiziente Basis für die anschließende enantioselektive Desymmetrisierung durch die Stetter-Reaktion. Im nächsten Schritt führte diese wichtige asymmetrische intramolekulare Umwandlung in Gegenwart eines chiralen enantiomerenreinen NHC-Katalysators (dem Triazoliumsalz **302**) mit guter Ausbeute zum Hydrobenzofuranon **300**, das als Einzeldiastereomer mit ausgezeichneter Enantioselektivität erhalten wurde (93 % *ee*). Auch Gaunt et al. berichteten über die direkte Umwandlung *para*-substituierter Phenole **303** in hoch funktionalisierte chirale Synthesebausteine durch *para*-oxidative Desaromatisierung mit Methanol und anderen protischen/schwachen Nucleophilen und nachfolgende Prolin-katalysierte enantioselektive Desymmetrisierung (Schema 44 b).^[113] Diese einfallsreiche Umsetzung ist ein Beispiel für die Durchführbarkeit von Reaktionskaskaden mit hypervalenten Iodreagentien und einem Organokatalysator. In Gegenwart des Prolin-Katalysators **304** cyclisierte das *meso*-Cyclohexadienon **305** über Enaminzwischenstufen hoch diastereo- und enantioselektiv zu bi- oder tricyclischen Verbindungen wie **306** (75 %). Ausgehend von einer früheren Arbeit von Urbano und Carreño^[27] berichteten You et al. vor kurzem über die Desymmetrisierung des *meso*-Peroxychinols **307** durch enantioselektive Oxa-Michael-Addition (Schema 44 c).^[114] Die Desaromatisierung des *para*-Alkylphenols **308** mit Oxone führte zu dem *meso*-*para*-Peroxychinol **307**, das danach in Gegenwart der chiralen Brønsted-Säure **309** als Katalysator vermutlich über eine thermodynamische Oxa-Michael-Reaktion zum enantiomerenangereicherten bicyclischen Ether **310** (80 % *ee*) desymmetriert wurde.

7. Zusammenfassung

In diesem Aufsatz wurde eine Reihe von Beispielen und Möglichkeiten für die Desaromatisierung von Arenen, Phenolen und heteroaromatischen Verbindungen vorgestellt, mit denen sich bei geeigneter Anordnung komplizierte Gerüststrukturen von Naturstoffen stereokontrolliert synthetisieren lassen. Weitere Erkenntnisse über die Aromatizität und damit über die Desaromatisierung werden zu neuen Möglichkeiten bei der Entwicklung von Methoden und bei Anwendungen in der Totalsynthese führen. Darüber hinaus können oxidative, aber auch reduktive und alkylierende Desaromatisierungen zu effizienten Methoden in der chemischen Synthese weiterentwickelt werden. Für Reagens-kontrollierte und katalytische enantioselektive Desaromatisierungen von Arenen, Indolen und Pyridinen gibt es bisher erst wenige Beispiele. In Zukunft wird die verstärkte Forschung auf diesem Gebiet weitere Strategien und Methoden zum Aufbau polycyclischer Systeme ermöglichen, die für die Totalsynthese von Naturstoffen große Bedeutung haben werden.

Abkürzungen

Ac	Acyl
acac	Acetylacetonat
Bn	Benzyl
Boc	tert-Butoxycarbonyl
CDDA	Claisen-Desaromatisierung/Diels-Alder
cod	Cyclooctadien
Cp	Cyclopentadienyl
Cy	Cyclohexyl
CSA	Camphersulfonsäure
dba	<i>trans,trans</i> -Dibenzylidenaceton
DCE	Dichlorethan
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyanbenzochinon
DIEA	Diisopropylethylamin
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMP	Dess-Martin-Periodinan
Dnp	3,5-Dinitrophenyl
hfacac	Hexafluoracetylacetonat
HFIP	Hexafluor-2-propanol
IBX	2-Iodoxybenzoësäure
IMDA	intramolekulare Diels-Alder
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid
mCPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoësäure
MES	Mesitylen
MOB	maskiertes <i>ortho</i> -Benzochinon
MOM	Methoxymethylether
NBS	N-Bromsuccinimid
PCC	Pyridiniumchlorchromat
PIDA	Bis(acetoxy)iodbenzol
Piv	Pivaloyl
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl
PMP	<i>para</i> -Methoxyphenyl
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TES	Triethylsilyl

Tf	Trifluormethansulfonyl, SO ₂ CF ₃
TFA	Trifluoressigsäure
TFAA	Trifluoracetanhydrid
TFE	2,2,2-Trifluorethanol
THF	Tetrahydrofuran
TIPS	Triisopropylsilyl
Ts	Tosyl, <i>p</i> -Toluolsulfonyl
TS	Übergangszustand

Wir danken den National Institutes of Health (GM-073855) und der National Science Foundation (0848082) für finanzielle Förderung. Darüber hinaus gilt unser Dank den aktuellen und ehemaligen Mitgliedern der Arbeitsgruppe Porco für ihre vielen Beiträge zur Desaromatisierung in der Totalsynthese, vor allem Dr. Ji Qi, Dr. Jianglong Zhu und Dr. Suwei Dong. Wir danken Dr. Brad Balthaser, Dr. Matthew Medeiros, Dr. Benedikt Crone und Dr. Andrew Kleinke für hilfreiche Diskussionen und die sorgfältige Durchsicht des Manuskripts.

Eingegangen am 25. September 2010
Übersetzt von Dr. Kathrin-M. Roy, Langenfeld

- [1] J. L. Franklin, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 4278–4280.
- [2] a) T. M. Krygowski, M. K. Cyrański, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 1385–1419; b) A. T. Balaban, D. C. Oniciu, A. R. Katritzky, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2777–2812; c) Z. Chen, C. S. Wannere, C. Corminboeuf, R. Puchta, P. von R. Schleyer, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3842–3888.
- [3] a) M. Boll, *J. Mol. Microbiol. Biotechnol.* **2005**, *10*, 132–142; b) B. Thiele, O. Rieder, B. T. Golding, M. Müller, M. Boll, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14050–14051; c) J. W. Kung, S. Baumann, M. Von Bergen, M. Müller, P.-L. Hagedoorn, W. R. Hagen, M. Boll, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9850–9856.
- [4] a) A. G. Myers, D. R. Siegel, D. J. Buzard, M. G. Charest, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2923–2926; ein neueres Beispiel: b) M. D. Mihovilovic, H. G. Leisch, K. Mereiter, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7087–7090.
- [5] E. J. Corey, N. N. Girotra, C. T. Mathew, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 1557–1559.
- [6] a) A. G. Schultz, A. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8259–8260; Übersicht zur asymmetrischen Birch-Reduktion: b) A. G. Schultz, *Chem. Commun.* **1999**, 1263–1271.
- [7] D. Barnes-Seeman, E. J. Corey, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1503–1504.
- [8] a) K. C. Nicolaou, K. B. Simonsen, G. Vassilikogiannakis, P. S. Baran, V. P. Vidali, E. N. Pitsinos, E. A. Couladourous, *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. Couladourous, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3071–3079.
- [9] a) T. R. R. Pettus, X.-T. Chen, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12684–12685; b) T. R. R. Pettus, M. Inoue, X.-T. Chen, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6160–6168; neuere Entwicklungen in der prenylischen Desaromatisierung: c) X. Lei, M. Dai, Z. Hua, S. J. Danishefsky, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6383–6385.
- [10] F. He, Y. Bo, J. D. Altom, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6771–6772.
- [11] a) P. Magnus, J. Rodriguez-López, K. Mulholland, I. Matthews, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 382–383; b) P. Magnus, J. Rodriguez-López, K. Mulholland, I. Matthews, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 8059–8072.
- [12] R. Yamaguchi, M. Moriyasu, M. Yoshioka, M. Kawanisi, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3507–3512.

- [13] L. N. Mander, *Synlett* **1991**, 134–144.
- [14] a) A. R. Pape, K. P. Kaliappan, E. P. Kündig, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 2917–2940; b) P. L. Smith, M. D. Chordia, W. D. Harman, *Tetrahedron* **2001**, 57, 8203–8225; c) E. P. Kündig, A. Pape, *Top. Organomet. Chem.* **2004**, 7, 71–94; d) J. M. Keane, W. D. Harman, *Organometallics* **2005**, 24, 1786–1798; e) F. López Ortiz, M. J. Iglesias, I. Fernández, C. M. Andújar Sánchez, G. R. Gómez, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 1580–1691.
- [15] D. Magdziak, S. J. Meek, T. R. R. Pettus, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 1383–1429.
- [16] a) S. Quideau, L. Pouységu, *Org. Prep. Proced. Int.* **1999**, 31, 617–680; b) S. Quideau, L. Pouységu, D. Deffieux, *Synlett* **2008**, 467–495.
- [17] L. Pouységu, D. Deffieux, S. Quideau, *Tetrahedron* **2010**, 66, 2235–2261.
- [18] a) D. R. Boyd, N. D. Sharma, B. Byrne, M. V. Hand, J. F. Malone, G. N. Sheldrake, J. Blacker, H. Dalton, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 1935–1943. Übersichten zur Biokatalyse der oxidativen enantioselektiven Desaromatisierung: b) T. Hudlicky, D. Gonzalez, D. T. Gibson, *Aldrichimica Acta* **1999**, 32, 35–62; c) T. Hudlicky, J. W. Reed, *Synlett* **2009**, 685–702.
- [19] D. M. Pinkerton, M. G. Banwell, A. C. Willis, *Org. Lett.* **2009**, 11, 4290–4293.
- [20] a) L. N. Mander, S. G. Pyne, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 3373–3375; b) L. N. Mander, *Acc. Chem. Res.* **1983**, 16, 48–54; c) G. R. King, L. N. Mander, N. J. T. Monck, J. C. Morris, H. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 3828–3829; d) B. Frey, A. P. Wells, D. H. Rogers, L. N. Mander, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 1914–1915.
- [21] S. Levin, R. R. Nani, S. E. Reisman, *Org. Lett.* **2010**, 12, 780–783.
- [22] a) P. A. Wender, J. J. Howbert, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 688–690. Übersichten zur desaromatisierenden Cycloaddition von Arenen: b) J. Cornelisse, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 615–669; c) N. Hoffmann, *Synthesis* **2004**, 481–495; d) D. Chappell, A. T. Russell, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 4409–4430; e) J. Mattay, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 674–677; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 663–665.
- [23] a) T. Gaich, J. Mulzer, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 452–453; b) T. Gaich, J. Mulzer, *Org. Lett.* **2010**, 12, 272–275.
- [24] a) P. Beak, A. I. Meyers, *Acc. Chem. Res.* **1986**, 19, 356–363; b) A. I. Meyers, K. Higashiyama, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4592–4597; c) R. C. Andrews, S. J. Teague, A. I. Meyers, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 7854–7858; d) A. J. Robichaud, A. I. Meyers, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2607–2609.
- [25] a) J. Clayden, F. E. Knowles, I. R. Baldwin, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 2412–2413; Übersicht zur intramolekularen Desaromatisierung durch Alkylierung mit nucleophilen Anionen: b) J. Clayden, M. N. Kenworthy, *Synthesis* **2004**, 1721–1736.
- [26] C. Ovens, N. G. Martin, D. J. Procter, *Org. Lett.* **2008**, 10, 1441–1444.
- [27] M. C. Carreño, M. González-López, A. Urbano, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 2803–2807; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 2737–2741.
- [28] S. Barradas, M. C. Carreño, M. González-López, A. Latorre, A. Urbano, *Org. Lett.* **2007**, 9, 5019–5022.
- [29] a) C. Cox, S. J. Danishefsky, *Org. Lett.* **2000**, 2, 3493–3496; b) J. L. Wood, J. K. Graeber, J. T. Njardarson, *Tetrahedron* **2003**, 59, 8855–8858; c) A. Bérubé, I. Drutu, J. L. Wood, *Org. Lett.* **2006**, 8, 5421–5424; d) J. G. M. Morton, L. D. Kwon, J. D. Freeman, J. T. Njardarson, *Synlett* **2009**, 23–27.
- [30] F. Li, S. S. Tartakoff, S. L. Castle, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 6674–6675.
- [31] S. Quideau, M. Lebon, A.-M. Lamidey, *Org. Lett.* **2002**, 4, 3975–3978.
- [32] J. L. Frie, C. S. Jeffrey, E. J. Sorensen, *Org. Lett.* **2010**, 12, 5394–5397.
- [33] a) B. A. Mendelsohn, S. Lee, S. Kim, F. Teyssier, V. S. Aulakh, M. A. Ciufolini, *Org. Lett.* **2009**, 11, 1539–1542; b) B. A. Mendelsohn, M. A. Ciufolini, *Org. Lett.* **2009**, 11, 4736–4739.
- [34] S. Quideau, I. Fabre, D. Deffieux, *Org. Lett.* **2004**, 6, 4571–4573.
- [35] a) R. W. Van De Water, C. Hoarau, T. R. R. Pettus, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 5109–5113; b) L. H. Mejorado, C. Hoarau, T. R. R. Pettus, *Org. Lett.* **2004**, 6, 1535–1538; c) C. Hoarau, T. R. R. Pettus, *Org. Lett.* **2006**, 8, 2843–2846; d) T. A. Wenderski, S. Huang, T. R. R. Pettus, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 4104–4109.
- [36] L. H. Mejorado, T. R. R. Pettus, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 15625–15631.
- [37] L. Pouységu, S. Chassaing, D. Dejugnac, A.-M. Lamidey, K. Miqueu, J.-M. Sotiropoulos, S. Quideau, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 3608–3611; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 3552–3555.
- [38] a) J. Zhu, N. P. Grigoriadis, J. P. Lee, J. A. Porco, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 9342–9343; b) J. Zhu, J. A. Porco, Jr., *Org. Lett.* **2006**, 8, 5169–5171.
- [39] Ausgewählte Beispiele für weiche Nucleophile in der oxidativen Desaromatisierung: a) M. Ousmer, N. A. Braun, M. A. Ciufolini, *Org. Lett.* **2001**, 3, 765–767; b) siehe Lit. [33b]; c) H. Liang, M. A. Ciufolini, *Org. Lett.* **2010**, 12, 1760–1763; Übersicht über Stickstoff-Nucleophile in der oxidativen Desaromatisierung: d) M. A. Ciufolini, N. A. Braun, S. Canesi, M. Ousmer, J. Chang, D. Chai, *Synthesis* **2007**, 3759–3772.
- [40] Neuere Beispiele für die oxidative Desaromatisierung mit C-C-Bindungsbildung: a) J. S. Swenton, A. Callinan, Y. Chen, J. J. Rohde, M. L. Kearns, G. W. Morrow, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 1267–1274; b) H. Tohma, Y. Harayama, M. Hashizume, M. Iwata, Y. Kiyono, M. Egi, Y. Kita, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11235–11240; c) A. Ozanne-Beaudenon, S. Quideau, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 7227–7231; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 7065–7069; d) T. Honda, H. Shigeohisa, *Org. Lett.* **2006**, 8, 657–659; e) H. Shigeohisa, J. Takayama, T. Honda, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 7301–7306; f) K. C. Nicolaou, U. Majumder, S. P. Roche, D. Y.-K. Chen, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 4799–4802; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 4715–4718; g) K. C. Guérard, C. Sabot, L. Racicot, S. J. Canesi, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 2039–2045; h) K. Eastman, P. S. Baran, *Tetrahedron* **2009**, 65, 3149–3154.
- [41] T. Dohi, Y. Minamitsuji, A. Maruyama, S. Hirose, Y. Kita, *Org. Lett.* **2008**, 10, 3559–3562.
- [42] K. C. Nicolaou, D. J. Edmonds, A. Li, G. S. Tria, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 4016–4019; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 3942–3945.
- [43] a) S. Quideau, M. A. Looney, L. Pouységu, *Org. Lett.* **1999**, 1, 1651–1654; b) S. Quideau, L. Pouységu, M. Oxoby, M. A. Looney, *Tetrahedron* **2001**, 57, 319–329; c) C. Sabot, B. Commaré, M.-A. Duceppe, S. Nah, K. C. Guérard, S. Canesi, *Synlett* **2008**, 3226–3230; d) C. Sabot, K. C. Guérard, S. Canesi, *Chem. Commun.* **2009**, 2941–2943.
- [44] S. A. Snyder, T. C. Sherwood, A. G. Ross, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 5272–5276; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 5146–5150.
- [45] a) S. Masamune, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 1009–1010; b) D. L. Boger, K. Machiya, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 10056–10058; c) G. Lalic, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2007**, 9, 4921–4923.
- [46] M. Dai, S. J. Danishefsky, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 6610–6612.
- [47] N. A. McGrath, E. S. Bartlett, S. Sittikan, J. T. Njardarson, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 8695–8698; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 8543–8546.
- [48] J. Qi, J. A. Porco, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12682–12683.
- [49] B. Mitasev, J. A. Porco, Jr., *Org. Lett.* **2009**, 11, 2285–2288.

- [50] D. R. Siegel, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1048–1049.
- [51] a) J. Borgulya, H. J. Hansen, R. Barner, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **1963**, *46*, 2444–2445; b) T. Satoh, M. Ikeda, M. Miura, M. Nomura, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4877–4879.
- [52] a) E. J. Tisdale, C. Chowdhury, B. G. Vong, H. Li, E. A. Theodorakis, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 909–912; b) E. J. Tisdale, B. G. Vong, H. Li, S. H. Kim, C. Chowdhury, E. A. Theodorakis, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6873–6887; c) E. J. Tisdale, I. Slobodov, E. A. Theodorakis, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 4418–4422; d) zu *Garcinia*-Käfigxanthonen: O. Chantarasriwong, A. Batova, W. Chavasiri, E. A. Theodorakis, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9944–9962.
- [53] E. J. Tisdale, I. Slobodov, E. A. Theodorakis, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 12030–12035.
- [54] K. C. Nicolaou, X. Hao, M. Wartmann, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 766–771; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 756–761.
- [55] a) D. Hilvert, K. D. Nared, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5593–5594; b) V. E. Gouverneur, K. N. Houk, B. de Pascual-Teresa, B. Beno, K. D. Janda, R. A. Lerner, *Science* **1993**, *262*, 204–208; c) Y. M. Chook, J. V. Gray, H. Ke, W. N. Lipscomb, *J. Mol. Biol.* **1994**, *240*, 476–500; d) A. Y. Lee, P. A. Karplus, B. Ganem, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3627–3628.
- [56] A. E. Hayden, X. Hao, K. C. Nicolaou, K. N. Houk, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2989–2992.
- [57] a) E. M. Stocking, R. M. Williams, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3186–3223; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3078–3115; b) T. Ose, K. Watanabe, T. Mie, M. Honma, H. Watanabe, M. Yao, H. Oikawa, I. Tanaka, *Nature* **2003**, *422*, 185–189; c) 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; d) H. Oikawa, T. Kobayashi, K. Katayama, Y. Suzuki, A. Ichihara, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8748–8756; Übersicht zu biomimetischen Diels-Alder-Reaktionen: e) U. Pindur, G. H. Schneider, *Chem. Soc. Rev.* **1994**, *23*, 409–415.
- [58] 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.
- [59] a) M. E. Layton, C. A. Morales, M. D. Shair, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 773–775; b) C. A. Morales, M. E. Layton, M. D. Shair, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 12036–12041.
- [60] K. C. Nicolaou, G. Vassilikogiannakis, W. Mägerlein, R. Kranich, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2543–2547; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2482–2486.
- [61] a) T. J. Heckrodt, J. Mulzer, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4680–4681; eine ähnliche Strategie mit einer anderen oxidativen Desaromatisierung: b) N. Waizumi, A. R. Stankovic, V. H. Rawal, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13022–13023.
- [62] Reaktionskaskaden aus oxidativer Desaromatisierung und IMDA: a) C.-C. Liao, R. K. Peddinti, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 856–866; b) C.-C. Liao, *Pure Appl. Chem.* **2005**, *77*, 1221–1234.
- [63] D.-S. Hsu, C.-C. Liao, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4563–4565.
- [64] S. P. Cook, A. Polara, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16440–16441.
- [65] P. J. Krawczuk, N. Schöne, P. S. Baran, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4774–4776.
- [66] Neuere Beispiele für die Wessely-Oxidation: G. Mehta, P. Maity, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8865–8868; siehe auch Lit. [7] und [28a].
- [67] S. A. Snyder, F. Kontes, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1745–1752.
- [68] J. Gagnepain, R. Méreau, D. Dejugnac, J.-M. Léger, F. Castet, D. Deffieux, L. Pouységuy, S. Quideau, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6493–6505.
- [69] S. Dong, E. Hamel, R. Bai, D. G. Covell, J. A. Beutler, J. A. Porco, Jr., *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 1522–1525; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1494–1497.
- [70] Ausgewählte Beispiele für die Desaromatisierung von Furanen durch Diels-Alder-Cycloaddition: a) T. Matsumoto, T. Sohma, H. Yamaguchi, S. Kurata, K. Suzuki, *Synlett* **1995**, 263–265; b) D. E. Kaelin, Jr., O. D. Lopez, S. F. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6937–6938; c) A. Toró, P. Deslongchamps, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6847–6852; d) M. Dadwal, M. K. Kesharwani, V. Danayak, B. Ganguly, S. M. Mobin, R. Muruganantham, I. N. N. Namboothiri, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 6106–6118; e) F. I. Zubkov, J. D. Ershova, A. A. Orlova, V. P. Zaytsev, E. V. Nikitina, A. S. Peregovodov, A. V. Gurbanov, R. S. Borisov, V. N. Khrustalev, A. M. Maharramov, A. V. Varlamov, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3789–3803; f) P. Magnus, R. Littich, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3938–3941.
- [71] Neuere Beispiele für die photooxidative Desaromatisierung von Furan in der Totalsynthese: a) G. Vassilikogiannakis, M. Stratakis, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5623–5626; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5465–5468; b) G. Vassilikogiannakis, I. Margaros, T. Montagnon, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2039–2042; c) M. Miyashita, M. Sasaki, I. Hattori, M. Sakai, K. Tanino, *Science* **2004**, *305*, 495–499; d) F. Yoshimura, M. Sasaki, I. Hattori, K. Komatsu, M. Sakai, K. Tanino, M. Miyashita, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6626–6644.
- [72] Neuere Beispiele für die Bildung von Butenoleniden durch Desaromatisierung von 2-Silyloxyfuranen: a) J. Burghart, R. Brückner, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 7777–7782; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7664–7668; b) B. Simmons, A. M. Walji, D. W. C. MacMillan, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 4413–4417; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4349–4353.
- [73] Zur Pummerer-Diels-Alder-Reaktionskaskade in Verbindung mit der Furandesaromatisierung: a) A. Padwa, *Chem. Commun.* **1998**, 1417–1424; b) S. K. Bur, A. Padwa, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2401–2432.
- [74] a) J. D. Ginn, S. M. Lynch, A. Padwa, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9387–9391; b) S. K. Bur, S. M. Lynch, A. Padwa, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 473–476; c) H. Zhang, J. Boonsombat, A. Padwa, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 279–282.
- [75] J. D. Ginn, A. Padwa, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1515–1517.
- [76] W. He, J. Huang, X. Sun, A. J. Frontier, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 300–308.
- [77] Neuere Beispiele für die Benzofuran-Desaromatisierung durch Diels-Alder-Cycloaddition: a) C.-H. Chen, P. D. Rao, C.-C. Liao, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 13254–13255; b) A. Marrocchi, L. Minuti, A. Taticchi, H. W. Scheeren, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4959–4965; c) S. France, J. Boonsombat, C. A. Leverett, A. Padwa, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8120–8123; Beispiele für die Indol-Desaromatisierung durch Diels-Alder-Cycloaddition: d) S. Kobayashi, T. Ueda, T. Fukuyama, *Synlett* **2000**, 883–886; e) S. L. Crawley, R. L. Funk, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3169–3171; zur katalytischen enantioselektiven Desaromatisierung von Indol durch Diels-Alder-Cycloaddition: f) C. Gioia, L. Bernardi, A. Ricci, *Synthesis* **2010**, 161–170.
- [78] G. Stork, A. Yamashita, J. Adams, G. R. Schulte, R. Chesworth, Y. Miyazaki, J. J. Farine, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11402–11406.
- [79] Zur Elektrochemie von Furanen: a) J. B. Sperry, D. L. Wright, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 605–621; b) K. D. Moeller, *Synlett* **2009**, 1208–1218.
- [80] C. C. Hughes, A. K. Miller, D. Trauner, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3425–3428.
- [81] Zur Verwendung von stickstoffstabilisierten Oxyallylkationen in stereoselektiven [4+3]-Cycloadditionen: a) M. A. Walters, H. R. Arcand, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1478–1486; b) D. I. MaGee, E. Godineau, P. D. Thornton, M. A. Walters, D. J. Sponholtz, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3667–3680; zu stereose-

- lektiven Oxyallylkationen in [4+3]-Cycloadditionen: c) M. Harmata, S. K. Ghosh, X. Hong, S. Wacharasindu, P. Kirchhoefer, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2058–2059; d) J. Huang, R. P. Hsung, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 50–51.
- [82] J. E. Antoline, R. P. Hsung, J. Huang, Z. Song, G. Li, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1275–1278.
- [83] a) T. Hintermann, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 2093–2121; b) C. Gaul, D. Seebach, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1501–1504.
- [84] a) P. S. Baran, J. M. Richter, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7450–7451; b) P. S. Baran, C. A. Guerrero, B. D. Hafenstein, N. B. Ambhaikar, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3960–3963; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3892–3895; c) P. S. Baran, T. J. Mai-mone, J. M. Richter, *Nature* **2007**, *446*, 404–408.
- [85] a) P. S. Baran, R. A. Shenvi, C. A. Mitsos, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3780–3783; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3714–3717; b) P. S. Baran, R. A. Shenvi, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14028–14029.
- [86] D. B. C. Martin, C. D. Vanderwal, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3472–3473.
- [87] Neueres Beispiel für die Ringöffnung eines Pyridiniumsalzes mit einem sekundären Amin: S. E. Steinhardt, J. S. Silverston, C. D. Vanderwal, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7560–7561.
- [88] a) L. Turet, I. E. Markó, B. Tinant, J.-P. Declercq, R. Touillaux, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6591–6595; b) N. Heureux, J. Wouters, I. E. Markó, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5245–5248.
- [89] S. B. Jones, B. Simmons, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13606–13607.
- [90] a) G. D. Wilkie, G. I. Elliott, B. S. J. Blagg, S. E. Wolkenberg, D. R. Soenen, M. M. Miller, S. Pollack, D. L. Boger, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11292–11294; b) G. I. Elliott, J. R. Fuchs, B. S. J. Blagg, H. Ishikawa, H. Tao, Z.-Q. Yuan, D. L. Boger, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10589–10595; c) D. Kato, Y. Sasaki, D. L. Boger, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3685–3687; Übersicht zur HDA-Reaktion und die Anwendbarkeit der Stickstoffabspaltung: d) D. L. Boger, *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 781–793; eine wichtige Arbeit zur HDA-Reaktion mit Indol, die eine Stickstoffabspaltung auslöst: e) S. C. Benson, L. Lee, L. Yang, J. K. Snyder, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1165–1180.
- [91] E. L. Campbell, A. M. Zuhl, C. M. Liu, D. L. Boger, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3009–3012.
- [92] a) C. Li, C. Chan, A. C. Heimann, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1466–1469; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1444–1447; b) C. Li, C. Chan, A. C. Heimann, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1470–1472; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1448–1450; c) J. D. Trzupek, D. Lee, B. M. Crowley, V. M. Marathias, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8506–8512.
- [93] Beispiel für die Desaromatisierung von Pyridiniumverbindungen: a) C. Legault, A. B. Charette, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6360–6361; b) G. Arnott, H. Brice, J. Clayden, E. Blaney, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3089–3092; c) G. Barbe, G. Pelletier, A. B. Charrette, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3398–3401; d) J. J. Mousseau, A. Fortier, A. B. Charrette, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 516–519; Übersichten zur Pyridinium-Desaromatisierung: e) R. Lavilla, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **2002**, 1141–1156; f) D. L. Comins, *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, *36*, 1491–1500.
- [94] Beispiele für enantioselektive Pyridinium-/Isochinolinium-Desaromatisierungen: a) K. Frisch, A. Landa, S. Saaby, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 6212–6217; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6058–6063; b) M. S. Taylor, N. Tokunaga, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 6858–6862; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6700–6704; c) Y. Yamaoka, H. Miyabe, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6686–6687.
- [95] J. T. Kuethe, D. L. Comins, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5219–5231.
- [96] a) D. L. Comins, H. Hong, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8851–8852; b) D. L. Comins, H. Hong, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5035–5036; c) D. L. Comins, J. T. Kuethe, H. Hong, F. J. Lakner, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2651–2652; d) D. L. Comins, J. T. Kuethe, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5227–5228.
- [97] G. Barbe, A. B. Charette, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13873–13875.
- [98] a) A. B. Charette, M. Grenon, A. Lemire, M. Pourashraf, J. Martel, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11829–11830; b) A. Lemire, M. Grenon, M. Pourashraf, A. B. Charette, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3517–3520; c) T. Focken, A. B. Charette, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2985–2988.
- [99] a) A. P. Kozikowski, G. L. Araldi, R. G. Ball, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 503–509; b) M. J. Sung, H. I. Lee, Y. Chong, J. K. Cha, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 2017–2019; Übersicht zur Oxidopyridinium-Desaromatisierung: c) K. V. Radhakrishnan, *Top. Heterocycl. Chem.* **2008**, *13*, 71–98.
- [100] a) K. M. Peese, D. Y. Gin, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3323–3325; b) K. M. Peese, D. Y. Gin, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8734–8735.
- [101] Neuere und innovative Beispiele für übergangsmetallkatalysierte Desaromatisierungen: a) F. C. Pigge, J. J. Coniglio, R. Dalvi, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3498–3499; b) S. Levy, A. Pérez-Luna, E. P. Kündig, *Synlett* **2008**, 2621–2624; c) Y. Lian, H. M. L. Davies, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 440–441; d) M. R. Fructos, E. Alvarez, M. M. Diaz-Requejo, P. J. Pérez, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4600–4607.
- [102] Ausgewählte Beispiele für π -basische Desaromatisierungsgentien: a) M. D. Chordia, W. D. Harman, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2725–2736; b) S. M. Stokes, Jr., F. Ding, P. L. Smith, J. M. Keane, M. E. Kopach, R. Jervis, M. Sabat, W. D. Harman, *Organometallics* **2003**, *22*, 4170–4171; c) E. C. Lis, Jr., R. J. Salomon, M. Sabat, W. H. Myers, W. D. Harman, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12472–12476; eine neuere Übersicht zu diesem Thema: d) siehe Lit. [14d].
- [103] a) M. Bao, H. Nakamura, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 759–760; b) S. Lu, Z. Xu, M. Bao, Y. Yamamoto, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4438–4441; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4366–4369; DFT-Rechnungen zur palladiumkatalysierten Desaromatisierung: c) A. Ariaillard, Z. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13010–13016.
- [104] N. Kagawa, J. P. Malerich, V. H. Rawal, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2381–2384.
- [105] J. García-Forantan, F. Kessler, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6676–6677.
- [106] T. Dohi, A. Maruyama, N. Takenaga, K. Senami, Y. Minamitsuji, H. Fujioka, S. B. Caemmerer, Y. Kita, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3847–3850; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3787–3790.
- [107] M. Uyanik, T. Yasui, K. Ishihara, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 2221–2223; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2175–2177.
- [108] S. Quideau, G. Lyvinec, M. Marguerit, K. Bathany, A. Ozanne-Beaudenon, T. Buffeteau, D. Cavagnat, A. Chénédé, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 4675–4679; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4605–4609.
- [109] a) U. Ladziata, A. Y. Koposov, K. Y. Lo, J. Willging, V. N. Nemykin, V. V. Zhdankin, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7289–7293; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7127–7131; b) U. Ladziata, J. Willging, V. V. Zhdankin, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 167–170.
- [110] J. K. Boppisetti, V. B. Birman, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1221–1223.
- [111] a) M. Breuning, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1559–1562; b) R. Imbos, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 184–185.
- [112] a) Q. Liu, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2552–2553; b) Q. Liu, T. Rovis, *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 598–604.
- [113] N. T. Vo, R. D. M. Pace, F. O'Hara, M. J. Gaunt, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 404–405.
- [114] Q. Gu, Z.-Q. Rong, C. Zheng, S.-L. You, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4056–4057.