

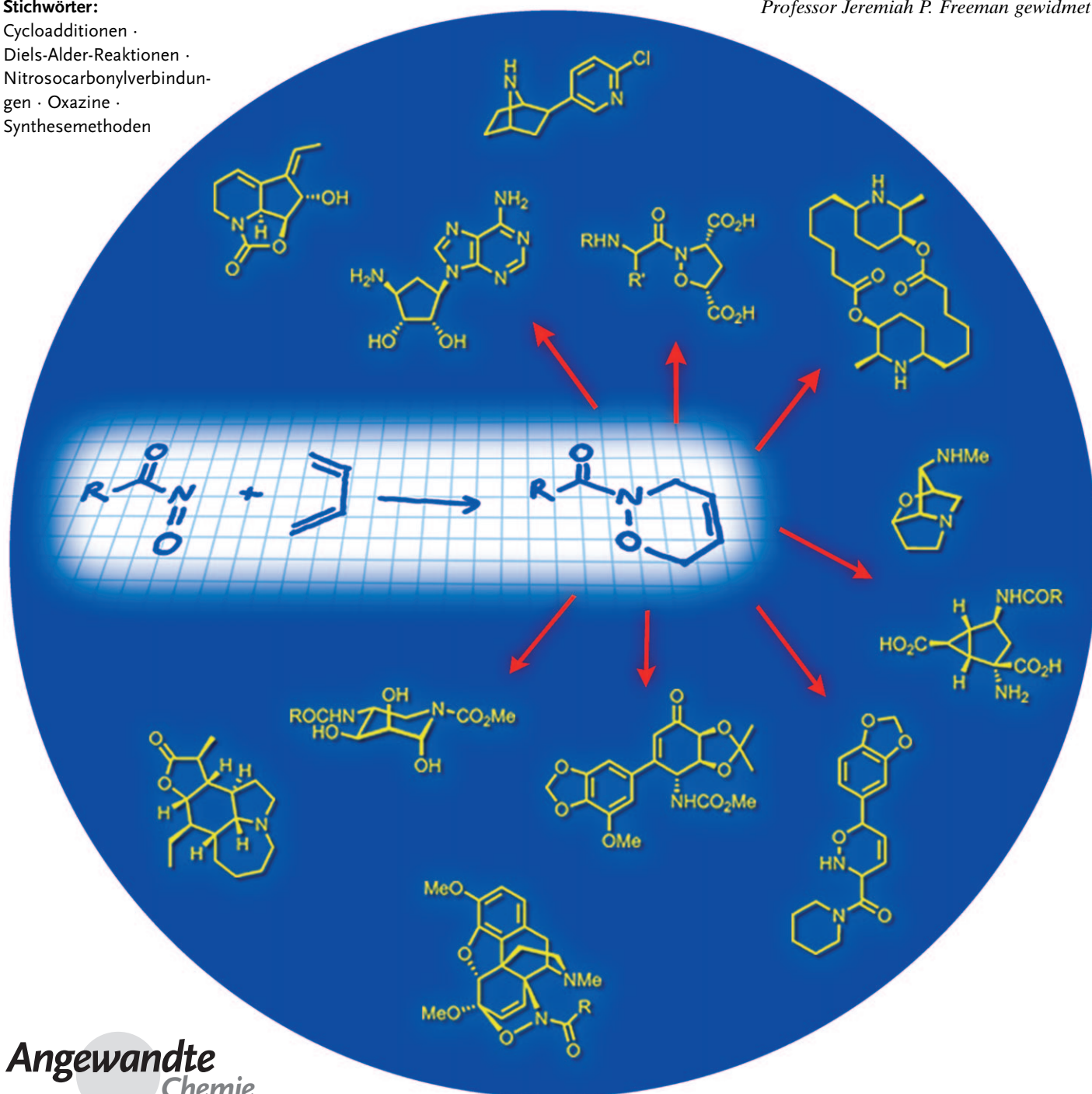
Hetero-Diels-Alder-Reaktionen von Nitrosocarbonylverbindungen als nützliches Verfahren in der organischen Synthese

Brian S. Bodnar und Marvin J. Miller*

Stichwörter:

Cycloadditionen ·
Diels-Alder-Reaktionen ·
Nitrosocarbonylverbindungen · Oxazine ·
Synthesemethoden

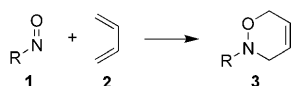
Professor Jeremiah P. Freeman gewidmet



Organische Transformationen, die in einem einzigen Reaktionsschritt mehrere kovalente Bindungen aufbauen, zählen zu den leistungsfähigsten Verfahren in der organischen Synthese. Hetero-Diels-Alder-(HDA)-Reaktionen von Nitrosocarbonylverbindungen ermöglichen die stereospezifische Einführung von Kohlenstoff-Stickstoff- und Kohlenstoff-Sauerstoff-Bindungen in einem einzigen Syntheseschritt und bieten einen direkten Zugang zu 3,6-Dihydro-1,2-oxazinen. In diesem Aufsatz werden die Entwicklung der Nitrosocarbonyl-HDA-Reaktion und der Nutzen der daraus erhältlichen Oxazinringe bei der Synthese verschiedener wichtiger biologisch aktiver Verbindungen beschrieben.

1. Einleitung

Die Hetero-Diels-Alder(HDA)-Reaktion von Nitrosoverbindungen **1** mit Dienen **2** bietet einen Zugang zu 3,6-Dihydro-1,2-oxazinen **3** (Schema 1). Aufgrund der hoch regio- und stereoselektiven Einführung der Stickstoff- und Sauerstoff-Funktionalität in das 1,3-Diensystem handelt es



Schema 1. Hetero-Diels-Alder-Reaktion von Nitrosoverbindungen.

sich bei der Nitroso-HDA-Reaktion oft um einen wichtigen Schritt in der Synthese von Naturstoffen und biologisch aktiven Verbindungen.^[1,2] Zahlreiche Aspekte der Nitroso-HDA-Reaktion wurden bereits in Übersichten behandelt, wobei die Anwendung von Nitroso-HDA-Reaktionen zur Synthese von Azazuckern,^[3] HDA-Reaktionen mit Acylnitrosoderivaten aus Aminosäuren,^[4] asymmetrische Nitroso-HDA-Reaktionen^[5,6] und der Einsatz von Nitroso-HDA-Reaktionen in der Naturstoffsynthese berücksichtigt wurden.^[1,7]

Während diese Übersichten die Bedeutung von Nitroso-HDA-Reaktionen für zahlreiche Synthesen belegen, wurden die chemischen Aspekte der Nitroso-HDA-Reaktionen selbst und der durch diese gebildeten 3,6-Dihydro-1,2-oxazine noch nicht detailliert in der Literatur behandelt. Dieser Aufsatz beschäftigt sich mit dem facettenreichen Gebiet der Nitrosocarbonyl-HDA-Reaktionen und nachfolgender Umwandlungen, die zu nützlichen, biologisch aktiven Produkten führen.

2. Nitrosoverbindungen

Beginnend mit der ersten Synthese von Nitrosobenzol durch Baeyer vor mehr als hundert Jahren wurde die Ni-

trosofunktion intensiv untersucht.^[8] In einer frühen Veröffentlichung wird die Addition von Nitrosoverbindungen an aktivierte Methylengruppen unter Bildung von Azomethinverbindungen beschrieben (Ehrlich-Sachs-Reaktion).^[9] Seit dieser Entdeckung wurde außerdem die mögliche Beteiligung der Nitrosogruppe an Nitrosoaldolreaktionen,^[10–13] En-Reaktionen,^[14] Hetero-Diels-Alder-Reaktionen und anderen grundlegenden organischen Prozessen nachgewiesen.^[7]

2.1. C-Nitrosoverbindungen und einfache Nitrosoverbindungen

Die einfachste Nitrosoverbindung, Nitroxyl oder Hyposalpetrige Säure (HNO), wurde nur selten in Cycloadditionen verwendet, was auf ihre hohe Neigung zur Dimerisierung in Distickstoffmonoxid unter Abspaltung von H₂O zurückzuführen ist.^[15,16] Dagegen wurden C-Nitrosoverbindungen

Aus dem Inhalt

1. Einleitung	5747
2. Nitrosoverbindungen	5747
3. Nitrosocarbonylverbindungen	5748
4. Hetero-Diels-Alder-Reaktionen von Nitrosocarbonylverbindungen	5750
5. Nitrosocarbonyl-HDA-Reaktionen an der festen Phase	5752
6. Chemie der 3,6-Dihydro-1,2-oxazine	5753
7. Anwendungen von intermolekularen Nitrosocarbonyl-HDA-Reaktionen in der Synthese	5756
8. Anwendungen von intramolekularen Nitrosocarbonyl-HDA-Reaktionen in der Synthese	5759
9. Zusammenfassung und Ausblick	5761

[*] Prof. Dr. M. J. Miller
Department of Chemistry and Biochemistry
University of Notre Dame, Notre Dame, IN 46556 (USA)
Fax: (+1) 574-631-6652
E-Mail: mmiller1@nd.edu
Homepage: <http://www.nd.edu/~mjmgroup/>
Dr. B. S. Bodnar
Chemsped Technologies, Inc.
113 North Center Drive, North Brunswick, NJ 08906 (USA)

vielfach als Dienophile in Cycloadditionen eingesetzt (Abbildung 1).^[4,10,17] Cyannitroso- (**4**),^[17] Arylnitroso- (**9**), Pyridylnitroso- (**10**),^[18] α -Halogenitroso- (**5**),^[19–21] α -Acetoxynitroso- (**6**),^[22,23] Vinylitroso- (**7**), Iminitroso- (**8**)^[24] und Acylnitroso-Verbindungen **11**^[17] sowie Nitrosoformiate **12**^[25] sind gängige Beispiele für in HDA-Transformationen verwendete Verbindungen.

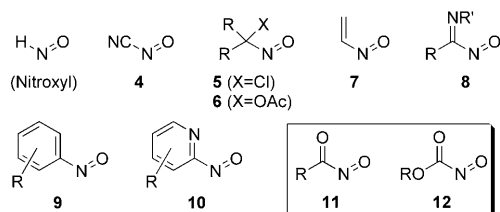


Abbildung 1. Beispiele für C-Nitrosoverbindungen.

Die Arylnitrosoverbindungen **9** gehörten zu den zuerst entdeckten entsprechenden Verbindungen und sind stabile Reagentien, die in [4+2]-Cycloadditionen langsam mit Dienen reagieren.^[4] Elektronenziehende Gruppen am aromatischen Ring beschleunigen die Reaktion in hohem Maß.^[17] Ähnliche Effekte wurden für in α -Position substituierte Nitrosoalkane beobachtet, zum Beispiel für die Chlornitrosospezies **5**^[19–21] und die Acetoxynitrosospezies **6**.^[22,23] Bei den reaktivsten Nitrosoverbindungen handelt es sich um direkt mit elektronenziehenden Gruppen verknüpfte, weswegen **4**, **8**, **11** und **12** unter den reaktivsten in HDA-Reaktionen verwendeten Nitrosodienophilen sind.

2.2. Heteroatom-Nitrosoverbindungen

Verbindungen, in denen die Nitrosogruppe direkt an ein Heteroatom mit freien Elektronenpaaren gebunden ist, sind wegen der Resonanzstabilisierung der Nitrosogruppe deutlich weniger reaktiv gegenüber Dienen als C-Nitrosoverbindungen (Abbildung 2). Infolgedessen wurden HDA-Reak-



Abbildung 2. Resonanzstabilisierung von X–N=O-Verbindungen.

tionen von Heteroatom-Nitrosoverbindungen deutlich weniger ausführlich untersucht als Umsetzungen mit entsprechenden C-Nitrosoverbindungen.

Die Verringerung der Dienophilie von Nitrosoverbindungen durch Resonanzstabilisierung wird umgangen, wenn keine freien Elektronenpaare als π -Donoren zur Verfügung stehen. Erwähnenswerte Beispiele für dieses Konzept sind die *P*-Nitrosophosphinoxide **13**^[26–28] und die *S*-Nitrososulfonylverbindungen **14** (Abbildung 3).^[29] Die *N*-Nitrosoverbindungen **15** erwiesen sich als unreaktiv gegenüber Dienen,^[30] obwohl die Gegenwart der Sulfonylgruppe die Stabilisierung durch die freien Elektronenpaare verringern sollte.

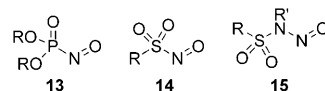


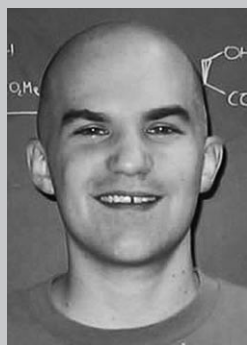
Abbildung 3. Beispiele für Nitrosoverbindungen mit Heteroatomen.

3. Nitrosocarbonylverbindungen

Bei den Nitrosocarbonylverbindungen **11** und **12** handelt es sich um zwei der reaktivsten Nitrosodienophile. Nachdem diese zunächst als transiente Intermediate bei der Oxidation von Hydroxamsäuren angenommen wurden,^[31] waren der einzige frühe Nachweis für die Existenz von Acylnitrosospezies **11** Produkte, die aus einem nucleophilen Angriff an der Acylnitrosocarbonylgruppen^[17] oder [4+2]-Cycloadditionen hervorgingen.^[32]

3.1. Synthese von Nitrosocarbonylverbindungen

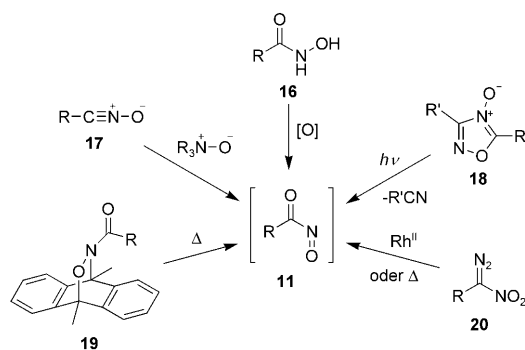
Da es sich bei Acylnitrosoverbindungen **11** um überaus reaktive Spezies handelt, werden diese in chemischen Reaktionen in situ erzeugt und weiterverwendet (Schema 2). Die mit Abstand gängigste Methode zur Erzeugung von Acylnitrosoverbindungen **11** ist die Oxidation der entsprechenden Hydroxamsäuren **16**.^[31] Acylnitrosoverbindungen **11** wurden unter einer Vielzahl von Bedingungen durch Einsatz von beispielsweise Periodaten, Swern-Oxidation,^[33] Blei- und Silberoxid^[34] und des Dess-Martin-Periodinans erhalten.^[35] Außerdem sind mehrere Methoden bekannt, welche die



Brian S. Bodnar erlangte 2003 seinen Bachelor of Science am College of New Jersey. Im Jahr 2008 promovierte er an der University of Notre Dame unter Anleitung von Marvin J. Miller mit einer Arbeit über die Synthese von Naturstoffanaloga. nach einer Tätigkeit als Forscher bei SiGNa Chemistry ist Brian nun als Anwendungsspezialist bei Chemspeed Technologies beschäftigt, wo er chemischen Service und Unterstützung für automatisierte Plattformen zur Verfügung stellt.



Marvin J. Miller wurde in Dickinson, North Dakota, geboren und erhielt seinen Bachelor of Science in Chemie von der North Dakota State University. Sein weiteres Studium absolvierte er an der Cornell University unter Anleitung von G. Marc Loudon. Nach Abschluss seiner Doktorarbeit war er als NIH-Postdoktorand bei Henry Rapoport an der UC Berkeley tätig. Er wechselte 1977 an die University of Notre Dame; dort ist er George & Winifred-Clark-Professor der Chemie und Biochemie. Seine Forschungsschwerpunkte liegen auf organischer Synthese, bioorganischer Chemie und medizinischer Chemie.



Scheme 2. Gebräuchliche Synthesewege zu Nitrosocarbonylspezies.

Acylnitrosoverbindungen **11** durch übergangsmetallkatalysierte Oxidation der Hydroxamsäuren **16** unter Verwendung stöchiometrischer Mengen an Peroxiden als Oxidationsmittel erzeugen.^[36–41] Eine eingehende Untersuchung von Metallkatalysatoren für diese Art von Transformation wurde beschrieben.^[42]

Andere gängige Methoden zur Synthese der Acylnitrosopezies **11** sind die Oxidation von Nitriloxiden **17**,^[43] die Cycloreversion von 9,10-Dimethylantracen-Addukten **19**,^[44] die photochemische Spaltung von 1,2,4-Oxadiazol-4-oxiden **18**^[45] und die Umlagerung von aus Diazoverbindungen **20** erzeugten Nitrocarbenen.^[46]

3.2. Struktur und Reaktivität von Nitrosocarbonylverbindungen

Obwohl Acylnitrosoverbindungen seit deutlich mehr als fünfzig Jahren untersucht wurden, ist relativ wenig über ihre Struktur bekannt. Acylnitrosopezies wurden erstmals 1991 in der Gasphase mithilfe von Neutralisations-Reionisations-Massenspektrometrie detektiert^[47] und dann im Jahr 2003 durch zeitaufauflösende Infrarotspektroskopie auch in Lösung untersucht.^[48] Die Lebensdauer der Acylnitrosopezies bei unendlicher Verdünnung in einem organischen Lösungsmittel wird auf eine Größenordnung von 1 ms geschätzt.^[48]

Acylnitrosoverbindungen **11** liegen entweder in der *s-cis*- oder der *s-trans*-Konformation bezüglich der Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung vor (Abbildung 4). Gemäß den in der

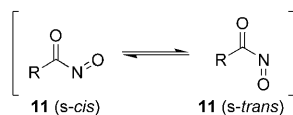
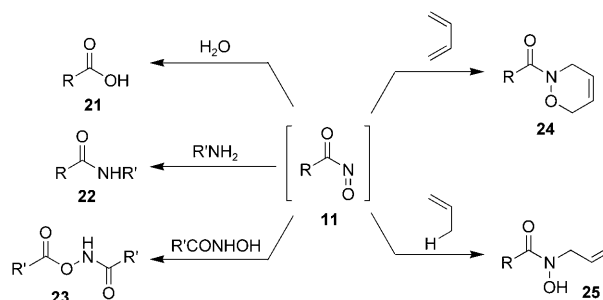


Abbildung 4. *s-cis*- und *s-trans*-Isomere von Nitrosocarbonylverbindungen.

Literatur beschriebenen Daten, muss die Präferenz jeder Acylnitrosopezies **11** für eines der beiden Konformere im Einzelfall berechnet werden. Darüber hinaus ist die Bevorzugung eines der beiden Konformere nicht zwangsläufig gering, und die Energiedifferenzen zwischen den *s-cis*- und den *s-trans*-Konformeren verschiedener Acylnitrosopezies reichen von 0–2 kcal mol^{–1} bis zu beinahe 15 kcal mol^{–1}.^[49–54]

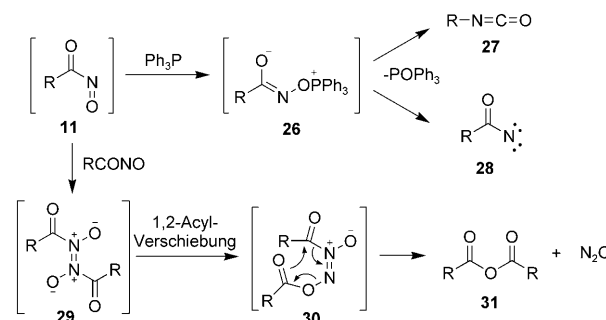
Zusätzlich zu der Reaktion mit Dienen zu *N*-Acyl-3,6-dihydro-1,2-oxazinen **24** (R = Acyl) und En-Reaktionen zu *N*-Allylhydroxamaten **25** gehen Acylnitrosoverbindungen **11** eine Reihe weiterer Transformationen ein (Schema 3). Die



Scheme 3. Reaktionen von Nitrosocarbonylverbindungen.

hohe Frequenz der Streckschwingung der Carbonylgruppe in der Acylnitrosoverbindung **11** (1735 cm^{–1})^[48] spiegelt deren Empfänglichkeit für einen nucleophilen Angriff an der Acylnitrosocarbonylgruppe wider. In Gegenwart von Nucleophilen wie Wasser, Aminen und Hydroxamsäuren werden die entsprechenden Carbonsäuren **21**, Amide **22** bzw. *O*-Acylhydroxamate **23** erhalten.^[17]

Eine der ersten mit Acylnitrosoverbindungen **11** (R = Alkyl, Aryl) beobachteten Reaktionen ist deren Desoxygenierung durch Phosphane, wodurch über das Phosphoniumintermediat **26** die Isocyanate **27** entstehen (Schema 4).^[55]



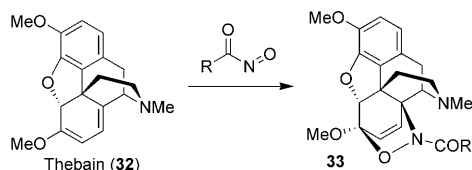
Scheme 4. Weitere Reaktionen von Nitrosocarbonylverbindungen.

Dagegen ergeben Nitrosoformiate **11** (R = Alkoxy) Produkte, die über die Arylnitrenspezies **28** entstehen, was auf die geringe Tendenz des Alkoxy substituenten im Phosphoniumintermediat **26** zur Verschiebung zurückzuführen ist.^[25]

Acylnitrosoverbindungen **11** bilden in Abwesenheit anderer Reaktanten außerdem symmetrische Anhydride **31** und Distickstoffmonoxid. Vermutlich verläuft dieser Prozess über das Nitrosodimer **29**, das durch eine 1,2-Acyverschiebung zu Verbindung **30** reagiert und anschließend einer intramolekularen Cyclisierung unterliegt.^[44]

4. Hetero-Diels-Alder-Reaktionen von Nitrosocarbonylverbindungen

Die häufigste Anwendung von Nitrosoverbindungen beruht auf deren Fähigkeit zur Teilnahme an [4+2]-Cycloadditionen. Die ersten Nitroso-HDA-Reaktionen mit Aryl- und Alkylnitrosoverbindungen wurden 1947 und 1948 von Wichterle^[56] und Arbuzov^[57] beschrieben. Kirby und Sweeny berichteten 1973 über eine der ersten HDA-Reaktionen unter Verwendung einer Acylnitrosoverbindung. Dabei wurden die Acylnitrosoverbindungen in Gegenwart von Thebain (**32**) erzeugt und selektiv zu den Cycloaddukten **33** umgesetzt (Schema 5).^[31]



Schema 5. Von Kirby et al. beschriebene Cycloaddition.^[31]

Die in HDA-Reaktionen mit Acylnitrosoverbindungen beobachtete bemerkenswerte Selektivität ermöglicht einen Zugang zu 3,6-Dihydro-1,2-oxazinen und letztlich zu 1,4-Aminoalkoholen. In diesem Abschnitt werden Untersuchungen im Hinblick auf den Mechanismus, die Selektivität und asymmetrische Varianten von Acylnitroso-HDA-Reaktionen vorgestellt.

4.1. Mechanismus der Nitrosocarbonyl-HDA-Reaktion

Der Mechanismus der Acylnitroso-HDA-Reaktion wurde rechnerisch von Houk und Leach untersucht,^[58,59] die einen konzertierten Ablauf über einen im hohen Maße asynchronen Übergangszustand belegen konnten. In dem berechneten Übergangszustand ist die C-N-Bindung kürzer als die C-O-Bindung, wohingegen im Produkt die umgekehrte Situation vorliegt. Außerdem fanden die Autoren heraus, dass der *endo*-Übergangszustand auf dem RB3LYP/6-31G*//RB3LYP/6-31G*-Niveau gegenüber dem *exo*-Übergangszustand um 8.6 kcal mol⁻¹ bevorzugt ist (**34**, Abbildung 5).^[59] Die von dem freien Elektronenpaar am Stickstoff verursachte n- π -Abstoßung („*exo* lone pair effect“)^[60,61] ist für die deutliche bevorzugte Positionierung des Stickstoffsubstituenten in der *endo*-Position verantwortlich.

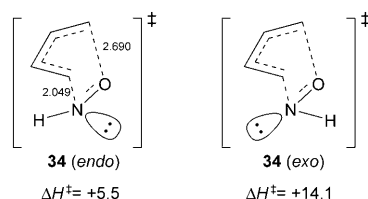
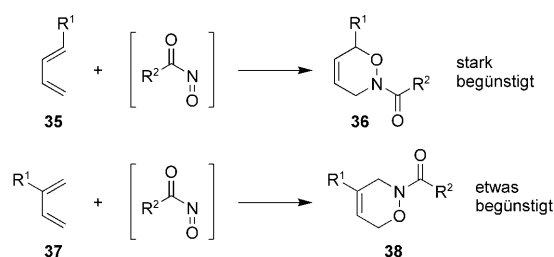


Abbildung 5. Berechnete Energien für Übergangszustände von Nitroso-HDA-Reaktionen.

Mit der Kombination der bevorzugten Positionierung des Stickstoffsubstituenten in der *endo*-Position und dem kleineren C-N-Abstand im Übergangszustand können die für Acylnitroso-HDA-Reaktionen beobachteten hohen Regio- und Stereoselektivitäten erklärt werden.

4.2. Regioselektivität in Nitrosocarbonyl-HDA-Reaktionen

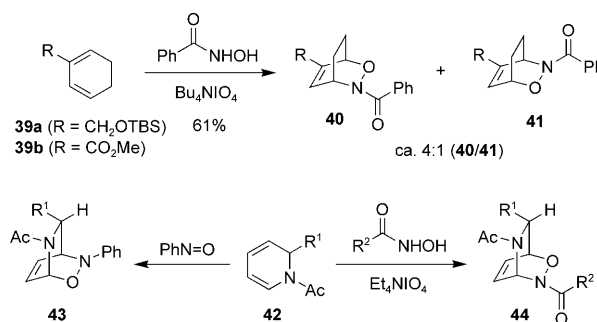
Die Regioselektivität intermolekularer Acylnitroso-HDA-Reaktionen wurde experimentell^[2,62] ebenso wie rechnerisch untersucht.^[59] Die meisten unsymmetrischen Diene addieren regioselektiv an Nitrosoverbindungen, wie in Schema 6 gezeigt. 1-Substituierte 1,3-Diene **35** liefern mit



Schema 6. Allgemein für unsymmetrische Diene beobachtete Selektivität.

hoher Selektivität die Oxazine **36**, wohingegen 2-substituierte 1,3-Diene **37** mit mäßiger Selektivität die Oxazine **38** ergeben. Die Regioselektivität der Nitroso-HDA-Reaktionen kann auf der Grundlage der Grenzorbitaltheorie erklärt werden, gemäß der Diene mit stark elektronenschiebenden oder elektronenziehenden Substituenten mit höherer Regioselektivität zu den Cycloaddukten reagieren als Diene mit nur schwach elektronenschiebenden oder elektronenziehenden Substituenten.^[59] Bemerkenswert ist außerdem, dass die Polarität des Lösungsmittels in den meisten Fällen nur eine geringe Auswirkung auf die Regioselektivität intermolekularer Nitroso-HDA-Reaktionen hat,^[62] wie in Abschnitt 8.2 beschrieben, ist für intramolekulare Nitroso-HDA-Reaktionen allerdings das Gegenteil der Fall.

Ein ähnlicher Trend für die Regioselektivität wird beim Einsatz substituierter cyclischer Diene in Acylnitroso-HDA-Reaktionen beobachtet (Schema 7). Die Oxidation von



Schema 7. Beispiele für die Regioselektivität von Nitrosocarbonyl-HDA-Reaktionen.

Benzohydroxamsäure in Gegenwart der substituierten Cyclohexadiene **39a** und **39b** ergab die Cycloaddukte **40** und **41** mit mäßiger Regioselektivität.^[62]

In den meisten Fällen liefern Arylnitroso- und Acylnitrosospezies Produkte mit der gleichen Regioselektivität; in wenigen Fällen sind die Selektivitäten allerdings umgekehrt. Entgegengesetzte Regioselektivitäten wurden zum Beispiel beobachtet, wenn *N*-Acyl-1,2-dihydropyridine **42** mit Arylnitroso- und Acylnitrosoverbindungen reagierten. Arylnitrosoverbindungen ergaben die Addukte **43**,^[63,64] wohingegen die Verwendung von Acylnitrosoverbindungen ($R^2 = \text{Alkyl}$) die Bildung der Cycloaddukte **44** zur Folge hatten.^[64] Gründe für diese unterschiedliche Regioselektivität wurden bisher nicht genannt.

4.3. Stereoselektivität in Nitrosocarbonyl-HDA-Reaktionen

Die Verwendung asymmetrischer Nitroso-HDA-Reaktionen in der organischen Synthese wird in einer Reihe von Übersichten genau beschrieben.^[1,4-6,50] Methoden zur Durchführung asymmetrischer Nitroso-HDA-Reaktionen umfassen den Einsatz chiraler Nitrosodienophile, chiraler Diene und, mit wechselndem Erfolg, chiraler Katalysatoren. Diese drei allgemeinen Ansätze werden in den folgenden Abschnitten behandelt.

4.3.1. Chirale Dienophile in Nitrosocarbonyl-HDA-Reaktionen

Die Verwendung chiraler Acylnitroso-Dienophile, insbesondere als chirale Auxiliare, stellt die gängigste Methode zur Chiralitätsinduktion in Acylnitroso-HDA-Reaktionen dar. In der Literatur ist eine Vielzahl von chiralen Acylnitrosospezies **45** erwähnt worden, die mit hervorragenden Diastereoselektivitäten die 1,3-Cyclohexadienaddukte **46** liefern (Abbildung 6).

Alle Acylnitrosospezies **45** wurden in situ durch die Oxidation der entsprechenden Hydroxamsäuren erzeugt. Die substituierten Pyrrolidine **45a–c** erbrachten mit hohen Diastereomerenüberschüssen die Cycloaddukte **46**.^[49] Außerdem wurden die Campherderivate **45d–f** beschrieben.^[30,33,51] Weitere Auxiliare sind das Imidazolidin-2-on **45g**^[52] und die von Menthol abstammende Verbindung **45h**.^[65]

Chirale α -substituierte Acylnitrosoverbindungen, die asymmetrische HDA-Reaktionen eingehen, sind die von α -Aminosäuren abstammende Nitrosospezies **47**^[4,66,67] und die von Mandelsäure abstammende Nitrosospezies **48** (Abbildung 7).^[53,54,68–71] Diese Auxiliare profitieren von ihrer relativ einfachen Herstellung aus leicht zugänglichen Chiralitätsquellen.

4.3.2. Chirale Diene in Nitrosocarbonyl-HDA-Reaktionen

In der Literatur wurde die Verwendung chiraler cyclischer und acyclischer Diene in diastereoselektiven Acylnitroso-HDA-Reaktionen beschrieben. Im Allgemeinen liefern Methoden mit chiralen acyclischen Dienen die Cycloaddukte mit geringeren Diastereomerenüberschüssen als Verfahren mit chiralen Acylnitroso-Dienophilen. Dies ist wahrscheinlich

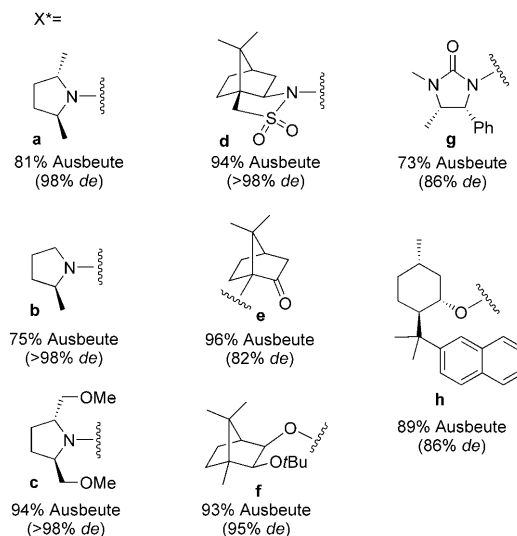
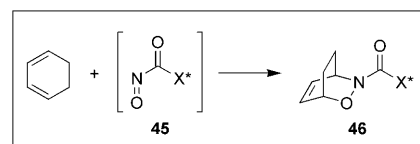


Abbildung 6. Beispiele für chirale Nitrosocarbonylverbindungen.

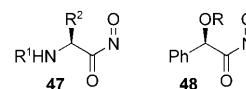


Abbildung 7. Andere chirale Nitrosocarbonylspezies.

eine Folge des asynchronen Übergangszustands der Nitroso-HDA-Reaktion, für den eine größere Nähe des Stickstoffsubstituenten zum Dien als zu dem freien Elektronenpaar des Sauerstoffatoms angenommen wird. Hierdurch wiederum wird der chirale Rest 1-substituierter Diene räumlich weiter von dem eintretenden sperrigen Nitroso-Dienophil entfernt platziert. Nichtsdestotrotz wurden chirale acyclische Diene einschließlich des chiralen *N*-Dienyllactams **49**,^[72,73] des von Pseudoephedrin abgeleiteten Oxazolidins **50**^[74] und des chiralen 1-Sulfinyldiens **51**^[75,76] erfolgreich in asymmetrischen Nitroso-HDA-Reaktionen eingesetzt (Abbildung 8).

Im Vergleich zu chiralen acyclischen Dienen ergeben chirale cyclische Diene die Cycloaddukte oftmals mit hervorragender Diastereoselektivität. Hudlicky beschrieb die Verwendung der durch mikrobielle Oxidation von Halogenbenzolen erhaltenen chiralen Diene **52a** und **52b** in asym-

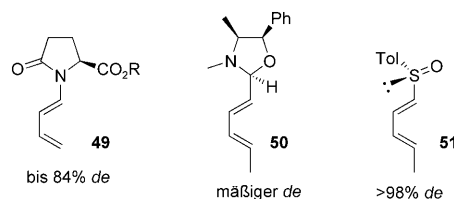
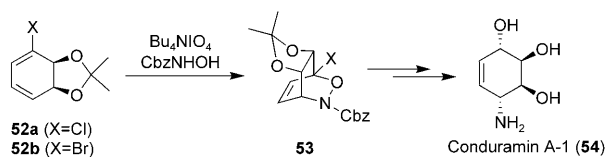


Abbildung 8. Beispiele für chirale acyclische Diene.

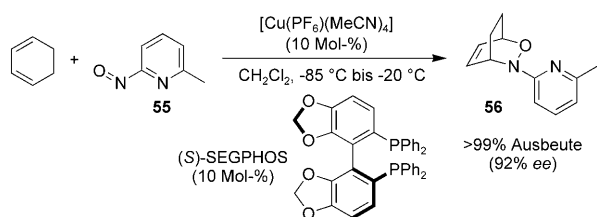
metrischen Nitroso-HDA-Reaktionen (Schema 8).^[77] Die Cycloaddukte **53** wurden in hohen Ausbeuten mit vollständiger Diastereo- und Regioselektivität gebildet. Außerdem wurde die Umwandlung des Cycloaddukts **53** in Conduramin A-1 (**54**) beschrieben.



Schema 8. Stereoselektive Nitrosocarbonyl-HDA-Reaktion unter Verwendung chiraler Diene.

4.3.3. Katalytische asymmetrische Nitroso-HDA-Reaktionen

Viele Jahre führten Versuche zur Entwicklung einer katalytischen asymmetrischen Nitroso-HDA-Reaktion lediglich zu niedrigen *ee*-Werten (ca. 15 %).^[78] Erst 2004 beschrieb Yamamotos Gruppe eine asymmetrische Nitroso-HDA-Reaktion mit der Pyridylnitrosospezies **55**, die als effektiver katalytischer Prozess verlief (Schema 9).^[79] Diese bahnbre-



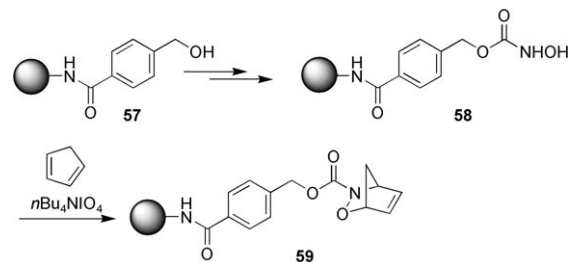
Schema 9. Katalytische asymmetrische Pyridylnitroso-Cycloaddition.

chende Entdeckung erwies sich als sehr nützlich für die Synthese der enantiomerenreinen Oxazine **56**. Eine ähnliche Methode für die Nitrosocarbonyl-HDA-Reaktion ist allerdings noch unbekannt.

Die Schwierigkeiten bei der Entwicklung einer katalytischen asymmetrischen Methode für die Nitrosocarbonyl-HDA-Reaktion liegen in einer sehr einfach ablaufenden Hintergrundreaktion und der Tendenz von Nitrosocarbonylspezies zur Dimerisierung begründet. Diese Probleme behinderten die Untersuchungen von Aryl- und Heteroarylnitrosospezies vor Yamamotos Entdeckung für lange Zeit.^[78] Nitrosocarbonylverbindungen sind allerdings reaktiver als Aryl- oder Heteroarylnitrosospezies und reagieren ebenso schnell oder rascher ohne Katalysatoren als eine Lewis-Säure-gebundene Nitrosocarbonylspezies.^[36,38] Für die Entwicklung einer katalytischen asymmetrischen Nitrosocarbonyl-HDA-Reaktion ist ein besseres Verständnis der Metallkoordinationschemie von Nitrosocarbonylspezies unerlässlich.

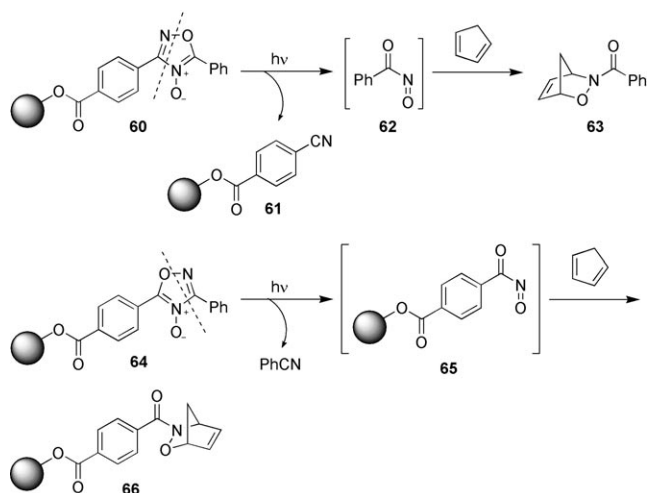
5. Nitrosocarbonyl-HDA-Reaktionen an der festen Phase

Wenngleich Nitrosocarbonyl-HDA-Reaktionen in der organischen Synthese vielfach in Lösung durchgeführt wurden, sind nur wenige Beispiele für Reaktionen an der festen Phase bekannt. In einem von Krchnak et al.^[80–82] beschriebenen Beispiel werden die von den Alkoholen **57** abstammenden festphasengebundenen Hydroxamsäuren **58** auf Wang-Harz verwendet (Schema 10). Die Hydroxamsäuren **58** wurden mithilfe von Tetrabutylammoniumperiodat in Gegenwart von Dienen oxidiert, wobei die Cycloaddukte **59** entstanden.



Schema 10. Nitrosocarbonyl-HDA-Reaktion an der festen Phase.

Weitere von Quadrelli und Mitarbeitern beschriebene Nitroso-HDA-Reaktionen an der festen Phase umfassen die Erzeugung von Acylnitrosoverbindungen aus festphasengebundenen Nitriloxiden^[83] und die photochemische Erzeugung von Acylnitrosoverbindungen aus den festphasengebundenen 1,2,4-Oxadiazol-4-oxiden **60** und **64** (Schema 11).^[84] Durch Bestrahlung wurden aus **60** das festphasengebundene Nitril **61** und die Acylnitrosoverbindung **62** erzeugt, und letztere wurde in situ mit Cyclopentadien unter Bildung des Cycloaddukts **63** abgefangen. Eine Bestrahlung der 1,2,4-Oxadiazol-4-oxide **64** lieferte Benzonitril und die festphasengebundenen

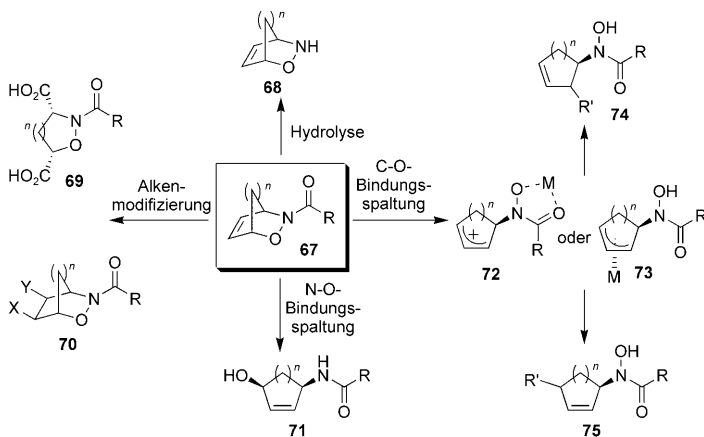


Schema 11. Weitere Nitrosocarbonyl-HDA-Reaktionen an der festen Phase.

bundene Acylnitrosoverbindung **65**, die anschließend mit einem Dien zu dem Cycloaddukt **66** reagierte.

6. Chemie der 3,6-Dihydro-1,2-oxazine

Der größte Nutzen der Acylnitroso-HDA-Reaktion für die organische Synthese liegt in den Folgereaktionen der Cycloadditionsprodukte. Der rasche Einbau einer großen Vielfalt an funktionellen Gruppen eröffnet einen Zugang zu verschiedenen Molekülgerüsten ausgehend von den einfachen bicyclischen Cycloaddukten **67** (Schema 12). Die struk-



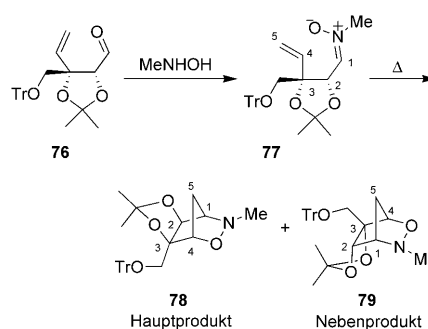
Schema 12. Modifizierung bicyclischer 3,6-Dihydro-1,2-oxazine.

turelle Modifizierung der Cycloaddukte **67** fällt in einen der vier wichtigsten Bereiche: Spaltung der N-Acylobindung zu den Oxazinen **68**, Spaltung der N-O-Bindung zu den Aminoalkoholen **71**, Spaltung der C-O-Bindung zu **72–75** sowie Alkenmodifizierung zu **69** und/oder **70**. Darüber hinaus können Verbindungen wie die Oxazine **67** verschiedene Umlagerungen und andere chemische Reaktionen eingehen.

Die Carbonylgruppe des Cycloaddukts **67** ist unter relativ milden Bedingungen anfällig gegenüber einer Hydrolyse ($R = \text{Alkyl oder Aryl}$).^[85] Dies bildet die Grundlage für das Entfernen vieler der in Abschnitt 4.3.1 beschriebenen chiralen Auxiliare. Im folgenden Abschnitt werden zahlreiche Umwandlungen der Cycloaddukte **67** erläutert, die häufig für organische Synthesen eingesetzt werden. Obwohl der größte Teil dieser Methodik unter Verwendung der bicyclischen Oxazine **67** entwickelt wurde, sind die meisten der hier dargestellten Transformationen auch auf monocyclische 3,6-Dihydro-1,2-oxazine übertragbar.

6.1. Andere Wege zu 3,6-Dihydro-1,2-oxazinen

Wenngleich es sich bei der Nitroso-HDA-Reaktion um eine hervorragende Synthesemethode für 3,6-Dihydro-1,2-oxazine handelt, sind auch alternative Wege zu diesen heterocyclischen Systemen bekannt, die bereits im Rahmen von Übersichten behandelt wurden.^[86,87] Methoden zur Synthese monocyclischer 1,2-Oxazine umfassen die Ringschlussmeta-



Schema 13. [3+2]-Cycloaddition zur Synthese von 3,6-Dihydro-1,2-oxazinen.

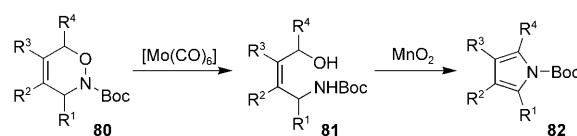
these von Alkenen^[88] und Eninen,^[89,90] die Addition von Nitronen an Methoxyallene^[91] und aktivierte Cyclopropane^[92,93] sowie die Durchführung von Nitrosoaldolreaktionen.^[94]

Ein Beispiel für eine alternative Synthese bicyclischer 1,2-Oxazinsysteme ist die intramolekulare [3+2]-Cycloaddition von Nitronen (Schema 13).^[95] Der von L-Arabinose abstammende Aldehyd **76** wurde zu dem Nitron **77** umgesetzt, das selektiv zu den Oxazinen **78** und **79** cyclisierte.

6.2. Spaltung der N-O-Bindung

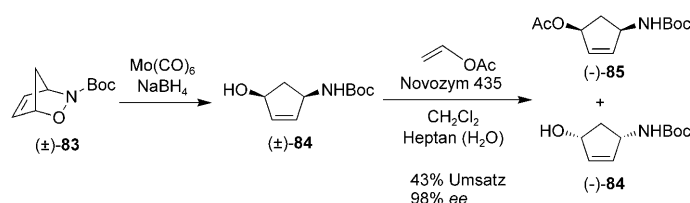
Bei der reduktiven Spaltung der N-O-Bindung handelt es sich um eine der am häufigsten verwendeten Methoden zur Derivatisierung von 1,2-Oxazinen. Gängige Reagentien und Verfahren, die die N-O-Bindungsspaltung erleichtern, sind Molybdänhexacarbonyl ($[\text{Mo}(\text{CO})_6]$),^[96,97] Zink in Essigsäure, die katalytische Hydrierung, Samariumdiodid^[98,99] und Titanocen(III)-chlorid.^[100] Weitere Methoden zur reduktiven Spaltung der N-O-Bindung nutzen photochemische^[101] und enzymatische^[102] sowie andere chemische^[103] Prozesse.

Die reduktive Spaltung der N-O-Bindung des monocyclischen 1,2-Oxazins **80** ergab die 1,4-Aminoalkohole **81**, die unter Einwirkung von Mangandioxid cyclisierten und einen Zugang zu den Pyrrolen **82** ermöglichten (Schema 14).^[104]



Schema 14. Pyrrolsynthese über eine reduktive Spaltung der N-O-Bindung.

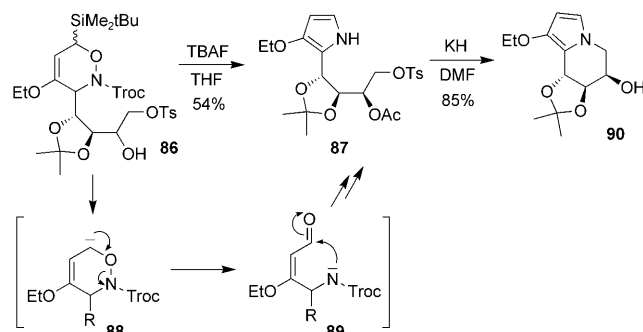
Die Behandlung des racemischen Cycloaddukts (\pm)-**83** mit Molybdänhexacarbonyl führte zu dem Aminocyclopentenol (\pm)-**84** (Schema 15). Die Arbeitsgruppe von Miller entwickelte eine Methode zur kinetischen enzymatischen Racematspaltung, die unter Verwendung von immobilisierter



Scheme 15. Enzymatische Trennung eines racemischen Alkohols.

Lipase aus *Candida antarctica* zu dem enantiomerenreinen Acetat (–)-**85** und dem Aminocyclopentenol (–)-**84** führte.^[105] Bei dem Acetat (–)-**85** handelt es sich um ein wichtiges Intermediat in der Synthese von 5'-norcarbocyclischen Nukleosiden, die in Abschnitt 7.1 behandelt werden.

Andere Methoden zur reduktiven Spaltung der N-O-Bindung sind zum Beispiel die Eliminierung unter Ringöffnung ähnlich der von Grierson beschriebenen Reaktion (Schema 16).^[106] Die Behandlung des 1,2-Oxazins **86** mit Te-

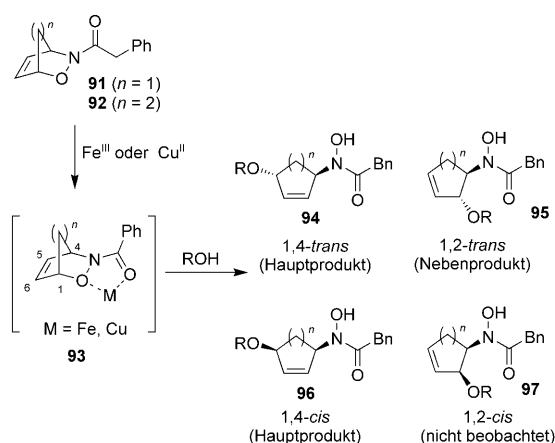


Scheme 16. Alternative Methode zur N-O-Bindungsspaltung.

trabutylammoniumfluorid (TBAF) lieferte das Pyrrol **87**. Das hieraus durch eine Reaktion mit Fluorid erzeugte anionische Intermediat **88** ergab den intermediären Aldehyd **89**, der nachfolgend durch eine dehydrierende Cyclisierung zu dem Pyrrol **87** reagierte. Durch KH in DMF wurde dann eine intramolekulare Cyclisierung zu dem Pyrrolo-Castanospermin **90** hervorgerufen. Diese Reaktionsfolge ähnelte der für die basenkatalysierte Zersetzung von Dialkylperoxiden beschriebenen Sequenz (Kornblum-DeLaMare-Umlagerung)^[107] und ist auch für andere monocyclische Oxazine bekannt.^[108]

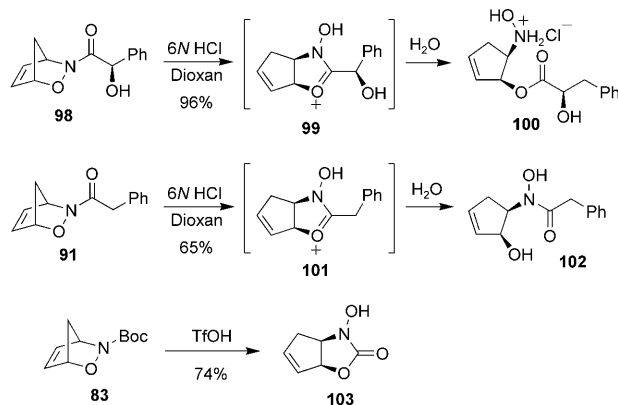
6.3. Spaltung der C-O-Bindung

Die Arbeitsgruppe von Miller beschrieb die Spaltung der C-O-Bindung der Cycloaddukte **91** und **92** durch Lewis-Säuren in Alkoholen als Lösungsmitteln unter Bildung der Hydroxamate **94–96** (Schema 17).^[109,110] Wahrscheinlich verläuft diese Transformation über eine Koordination der Lewis-Säure an die Hydroxamateinheit des Oxazinsystems zu einer Struktur wie im Komplex **93**. Die Reaktion erfolgt mit mäßiger Selektivität zugunsten des 1,4-*trans*-Hydroxamats **94** gegenüber dem 1,2-*cis*-Hydroxamat **96**. Die Bildung des 1,2-*cis*-Hydroxamats **97** wurde nicht beobachtet.



Scheme 17. Lewis-Säure-vermittelte C-O-Bindungsspaltung.

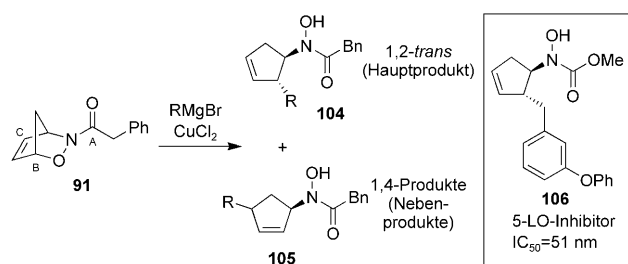
Die C-O-Bindung wurde auch in Gegenwart von Brønsted-Säuren gespalten, wodurch Produkte gebildet wurden, die aus einer intramolekularen Cyclisierung hervorgehen (Schema 18). Procter berichtete zum Beispiel, dass bei der



Scheme 18. Brønsted-Säure-vermittelte C-O-Bindungsspaltung. TfOH = Trifluormethansulfonsäure.

Behandlung des von Mandelsäure abstammenden Cycloaddukts **98** mit HCl in Dioxan das Hydroxamat **102** erhalten wurde.^[111,112] Es scheint ersichtlich, dass die beiden Reaktionen über die bicyclischen Intermediate **99** bzw. **101** ablaufen; eine Erklärung für die verschiedenen aus der Hydrolyse hervorgehenden Produkte wurde allerdings nicht gegeben. Vor kurzem wurde die Bildung des bicyclischen Hydroxamats **103** durch Behandlung des Cycloaddukts **83** mit Brønsted-Säuren beschrieben.^[113]

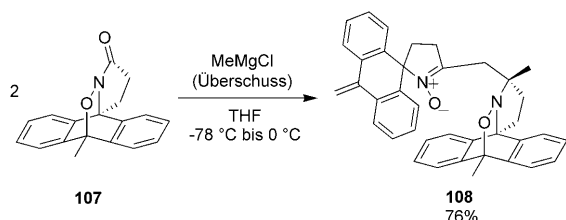
Die Umsetzung des Cycloaddukts **91** mit Grignard-Reagentien in Gegenwart von Cu^{II} führte zur selektiven Bildung des Hydroxamats **104** als Folge eines Angriffs an der „C“-Position und zu geringen Mengen des Hydroxamats **105** als Folge eines Angriffs an der „B“-Position (Schema 19).^[114] Eine ähnliche Reaktivität wurde bei der Reaktion der bicyclischen Cycloaddukte **67** mit Dialkylzinkreagentien in Gegenwart von Kupferkatalysatoren beobachtet.^[115,116] Wenn gleich ein Angriff an der Carbonylfunktion gemäß den Un-



Schema 19. C-O-Bindungsspaltung mit einem Grignard-Reagens.

tersuchungen von Keck zu erwarten wäre,^[85] wurden keine durch einen Angriff an der „A“-Position gebildeten Produkte beobachtet. Erneut macht dies wahrscheinlich die Schwächung der C-O-Bindung in einer metallkoordinierten Spezies, zum Beispiel in Komplex **93**, deutlich. Diese Methode wurde zur Synthese des Hydroxamats **106**, eines potenten 5-Lipoxygenaseinhibitors, angewendet.^[114]

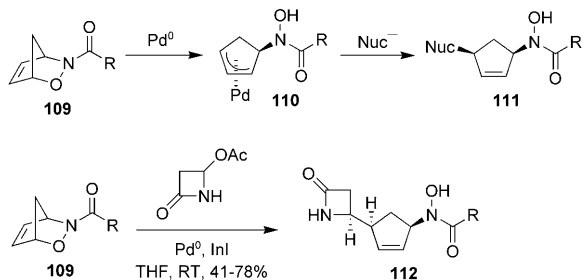
Weitere unerwartete Reaktionen wurden für die Behandlung von Acylnitroso-HDA-Cycloaddukten mit Grignard-Reagentien beschrieben. Bei der Reaktion des 9,10-Dimethylantracen-Addukts **107** mit einem Überschuss an MeMgCl in THF wurde das ungewöhnliche dimere Nitron **108** in 76 % Ausbeute erhalten (Schema 20).^[117] Die Autoren



Schema 20. Ungewöhnliche Reaktion mit einem Grignard-Reagens.

führten zur Erklärung dieses Ergebnisses zwar einen möglichen Mechanismus an, Details zur Bildung von **108** bleiben allerdings weiterhin unklar.

Die Reaktion der Cycloaddukte **108** mit Pd^0 ergab die π -Allylspezies **110**, die mit Nucleophilen selektiv zu den 1,4-*cis*-Cyclopenten **111** abgefangen wurden (Schema 21).^[109,118] Die π -Allylspezies **110** können mit In^I reduktiv zu den Allylindium(III)-Spezies transmetalliert werden, die nachfolgend mit reaktiven Aldehyden, Ketonen und anderen

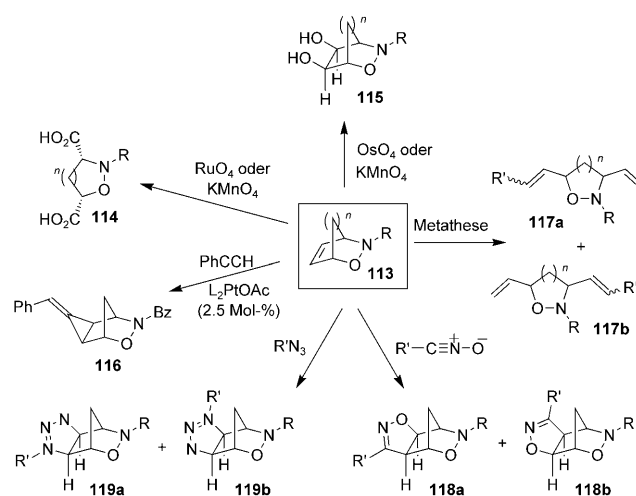


Schema 21. Pd/In-vermittelte C-O-Bindungsspaltung.

Elektrophilen wie dem Eschenmoser-Salz abgefangen werden können.^[119,120] Kürzlich gelang die hoch regio- und stereospezifische Reaktion der aus dem Cycloaddukt **109** in situ erzeugten Allylindium(III)-Spezies mit 4-Acetoxy-2-azetidinon zu **112**.^[120]

6.4. Spaltung und Modifizierung der Alkenfunktion

Verglichen mit den anderen Funktionalitäten des bicyclischen Oxazins **113** wurden relativ geringe Anstrengungen zur Modifizierung der Alkeneinheit des 3,6-Dihydro-1,2-oxazin-Systems unternommen. Entsprechend wurde das Potenzial des gespannten 2-Oxa-3-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-Systems zur selektiven Funktionalisierung der Alkeneinheit bisher nicht vollständig ausgeschöpft. Nur eine Handvoll von Transformationen wurde an der Alkeneinheit des bicyclischen Oxazins **113** durchgeführt (Schema 22). Die oxidative



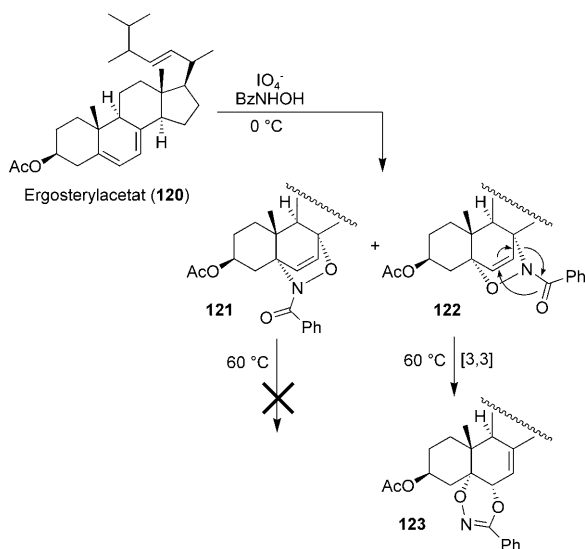
Schema 22. Beispiele für die Alkenmodifizierung bicyclischer Cycloaddukte.

Spaltung der Cycloaddukte **113** ergab die Disäuren **114**. Andere Untersuchungen belegten die Eignung der Alkenfunktion des bicyclischen Oxazins **113** für die ringöffnende Kreuzmetathese, wodurch **117a** und **117b** gebildet werden konnten,^[121,122] und für die Alkylidencyclopropanierung zu Verbindung **116**.^[123]

Additionen an die Alkenfunktion des bicyclischen Oxazins **113** ($n=1$) verlaufen oftmals hoch seitenselektiv aber nur wenig regioselektiv. Infolgedessen wurden bei der Dihydroxylierung der Cycloaddukte **113** die Dirole **115**^[124–126] und bei der Alkylidencyclopropanierung die Verbindung **116**^[123] mit hervorragender Selektivität gebildet. Auch dipolare Cycloadditionen an **113** sind hoch seitenselektiv aber wenig regioselektiv, sodass die Behandlung der Cycloaddukte **113** mit Nitriloxiden^[127,128] und organischen Aziden^[129] die Dihydroisoxazole **118a,b** bzw. die Triazoline **119a,b** als Regioisomergemische ergab.

6.5. Umlagerungen und andere chemische Transformationen

Zusätzlich zu den zuvor beschriebenen chemischen Reaktionen wurden Nitrosocarbonyl-HDA-Cycloaddukte in einer Reihe weiterer ungewöhnlicher und mechanistisch interessanter Transformationen eingesetzt.^[17,130] Kirby und Mackinnon beschrieben, dass bei der Behandlung von Ergosterylacetat (**120**) mit Acylnitrosoverbindungen in siedendem Benzol das Cycloaddukt **121** zusammen mit dem ungewöhnlichen Dihydrodioxazin **123** erhalten wurde (Schema 23).^[131]



Schema 23. [3,3]-Umlagerung eines Ergosterol-Cycloaddukts.

Eine Wiederholung der Reaktion bei 0 °C führte zu den regioisomeren Cycloaddukten **121** und **122**. Beim Erhitzen unter Rückfluss wurde das Cycloaddukt **122** dann in einer [3,3]-sigmatropen Umlagerung in das Dioxazin **123** umgewandelt; das Oxazin **121** ging keine solche Umlagerung ein, was mit der sterischen Überfrachtung des zu erwartenden Dioxazinprodukts erklärt wurde.

7. Anwendungen von intermolekularen Nitrosocarbonyl-HDA-Reaktionen in der Synthese

Der Nutzen der intermolekularen Nitrosocarbonyl-HDA-Reaktion in der organischen Synthese wird durch die Vielfalt der auf diesem Wege zugänglichen Produkte widerspiegelt. In diesem Abschnitt werden verschiedene Klassen von Molekülen zusammengefasst, die unter Verwendung der Nitrosocarbonyl-HDA-Methodik synthetisiert wurden.

7.1. Carbocyclische Nukleoside

Carbocyclische Nukleoside, in denen das Furanose-Sauerstoffatom des Nukleosids durch eine Methyleninheit ersetzt wurde, sind als antivirale Wirkstoffe interessant.^[132–136] Aristeromycin (**125**), das direkte carbocyclische Nukleosid-

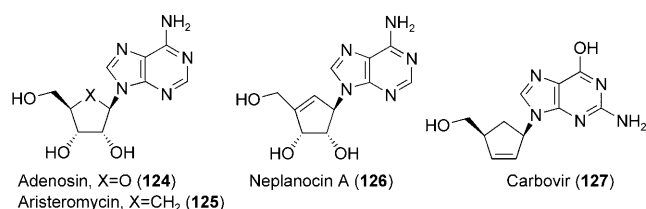
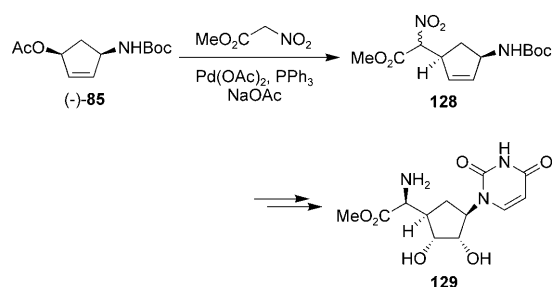


Abbildung 9. Repräsentative carbocyclische Nukleoside.

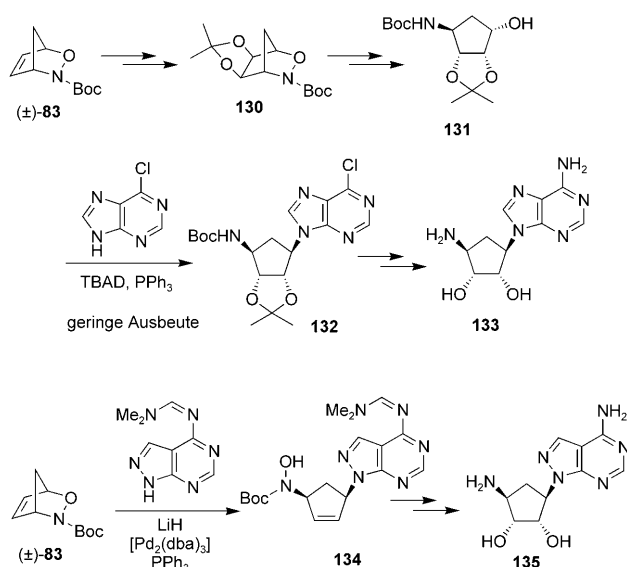
analogon von Adenosin (**124**), wirkt stark antiviral durch die Inhibierung der AdoHcy-Hydrolase (Abbildung 9).^[137] Die Synthese und die Untersuchung carbocyclischer Nukleoside spielten auf dem Gebiet der therapeutischen Forschung eine wichtige Rolle, und es wurden viele Methoden entwickelt, die einen Zugang zu dieser Substanzklasse ermöglichen.

Die Arbeitsgruppe von Miller hat mehrere Beiträge zum Aufbau carbocyclischer Nukleosidanaloga unter Verwendung von Nitrosocarbonyl-HDA-Reaktionen publiziert.^[66,138–143] Das enantiomerenreine Acetat (–)-**85**,^[105] das durch die in Abschnitt 6.2 beschriebene kinetische enzymatische Racematspaltung erhalten worden war, wurde zur Synthese des carbocyclischen Uracil Polyoxins C (**129**) und dessen Epimers über das Intermediat **128** verwendet (Schema 24).^[140,144] Das Enantiomer des Acetats (–)-**85** wurde für die Synthese des carbocyclischen Fragments des Nukleosids Q eingesetzt.^[145]



Schema 24. Synthese des carbocyclischen Uracils Polyoxin C (**129**).

Cowart et al. beschrieben außerdem eine Methode zur Synthese azacarbocyclischer Nukleosidanaloga, zum Beispiel **133** und **135**, aus dem Cycloaddukt **83** (Schema 25).^[126] Ausgehend von dem Acetonid **130** führte eine reduktive Spaltung der N-O-Bindung gefolgt von einer Inversion der Alkoholfunktion über eine Oxidations-Reduktions-Sequenz zu dem Alkohol **131**. Die Nukleosidbase wurde unter Mitsunobu-Bedingungen eingeführt, und Verbindung **132** wurde schließlich in das Analogon **133** umgewandelt. Diese Methode leidet unter den geringen Ausbeuten der Mitsunobu-Reaktion, weswegen eine alternative Strategie erarbeitet wurde, die mithilfe von Palladium- π -Allyl-Chemie die Base direkt in das Cycloaddukt **83** installierte und so das Hydroxamat **134** ergab. Eine Reduktion der Hydroxamateinheit gefolgt von einer Dihydroxylierung und Entschützung eröffnete einen effizienten Weg zu dem Analogon **135**.

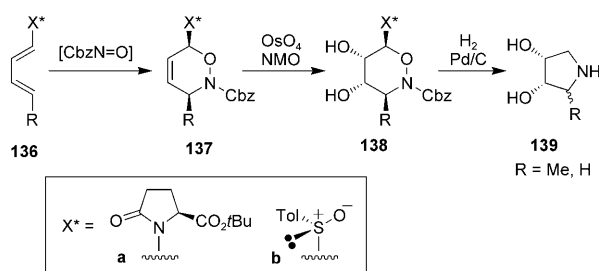


Scheme 25. Synthese azacarbo-cyclischer Nukleosidanaloge. TBAD = Di-*tert*-butylazodicarboxylat.

7.2. Azazucker

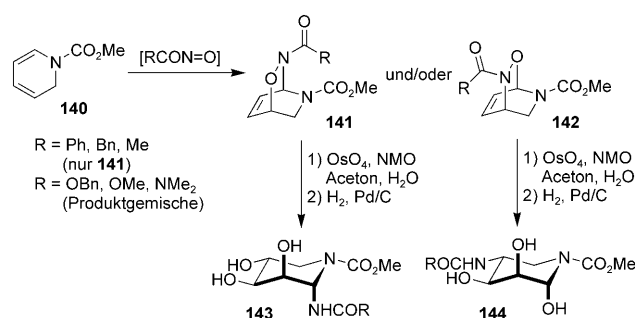
Die Nitroso-HDA-Reaktion ermöglicht den Aufbau von 3,6-Dihydro-1,2-oxazin-Ringen, die über ein für die Synthese vieler Azazucker erforderliches Substitutionsmuster verfügen. Die Anwendung der Nitroso-HDA-Reaktion zur Synthese von Azazuckern wurde in Übersichten behandelt.^[3,50] Auf diesem Weg sind sowohl Pyrrolidin- als Piperidinanaloga von Zuckern zugänglich.

Die acyclischen Diene **136a**^[72,146–148] und **136b**^[75] wurden zur Synthese pyrrolidinbasierter Zuckerderivate eingesetzt (Schema 26). Die Cycloaddukte **137** wurden mit hohen Ausbeuten und Diastereoselektivitäten erhalten. Eine Dihydroxylierung ergab mit hervorragender Seitenselektivität das Diol **138**, und die Reduktion der N-O-Bindung, gefolgt von einer intramolekularen Kondensation, eröffnete einen Zugang zu den Pyrrolidinen **139**.



Scheme 26. Syntheseweg zu Pyrrolidinen.

Piperidinbasierte Zuckerderivate wurden über eine Acylnitroso-HDA-Reaktion mit 1,2-Dihydropyridinen **140** synthetisiert (Schema 27).^[3] Während der Einsatz von Nitrosoformiaten zu Gemischen aus den Cycloaddukten **141** und **142** führte, ergab die Verwendung von Acylnitrosospezies, die von Carbonsäuren abstammen, ausschließlich die Cycloaddukte **141**. Eine seitenselektive Dihydroxylierung,



Scheme 27. Zugang zu Azazuckern ausgehend von 1,2-Dihydropyridinen.

gefolgt von einer katalytischen Hydrierung, lieferte die Azazuckerderivate **143** und **144**.

7.3. Tropan-Alkaloide und verwandte Strukturen

Seit der ersten Synthese von Tropinon (**145**) durch Robinson im Jahr 1917^[149] haben die Tropan-Alkaloide immer wieder das Interesse von Synthesechemikern geweckt (Abbildung 10). Diese Substanzklasse umfasst beispielsweise Nortropan (**146**), Homotropan (**147**), Scopin (**148**) und polyhydroxylierte Nortropane wie die Calystegine (**149**).

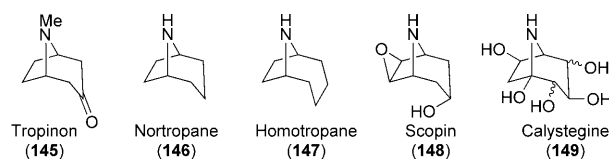
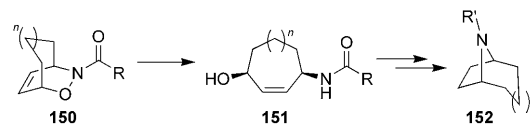


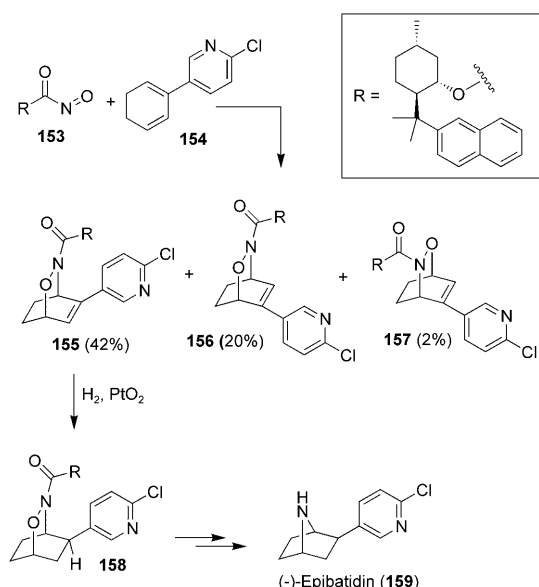
Abbildung 10. Strukturen von Tropan-Alkaloiden.

Es wurden mehrere Ansätze zur Synthese der Tropan-Alkaloide über Nitrosocarbonyl-HDA-Reaktionen beschrieben. Alle folgen dem gleichen allgemeinen Schema, das zuerst von Kibayashi geschildert wurde (Schema 28).^[150] Die reduktive Spaltung der N-O-Bindung im Cycloaddukt **150** lieferte das stickstoffverbrückte Tropansystem **152**.



Scheme 28. Allgemeiner Zugang zu Tropan-Alkaloiden.

Dieser allgemeine Zugang zu Tropanen wurde durch die enantioselektive Totalsynthese von (–)-Epibatidin (**159**) erweitert (Schema 29).^[65,151] Die chiralen Nitrosoformiate **153** wurden in Gegenwart des Diens **154** erzeugt und ergaben mit mäßiger Selektivität die drei Cycloaddukte **155–157**. Das Cycloaddukt **155** wurde verwendet, um die Synthese von (–)-Epibatidin (**159**) über das Intermediat **158** abzuschließen.



Schema 29. Totalsynthese von (–)-Epibatidin.

In anderen Arbeitskreisen wurden ähnliche Ansätze zur Synthese weiterer Tropan-Alkaloide wie Nortropan (**146**),^[152] Homotropan (**147**),^[153–155] Scopin (**148**) und Pseudoscopin^[156] sowie polyhydroxylierter Nortropane (**149**) verwendet.^[157,158]

7.4. Amaryllidacea-Alkaloide und verwandte Strukturen

Alkaloide aus Pflanzen der *Amaryllidacea*-Familie wurden bei der Behandlung von Krebserkrankungen eingesetzt.^[159] Verbindungen dieser Alkaloidfamilie sind beispielsweise Lycorin (**160**), Pancratistatin (**161**), Desoxypancratistatin (**162**), Narciclasin (**163**) und Lycoricidin (**164**) (Abbildung 11).

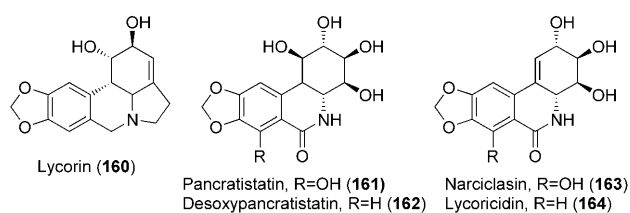
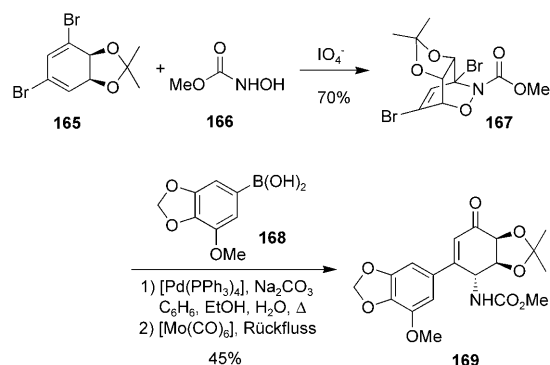


Abbildung 11. Strukturen der *Amaryllidacea*-Alkaloide.

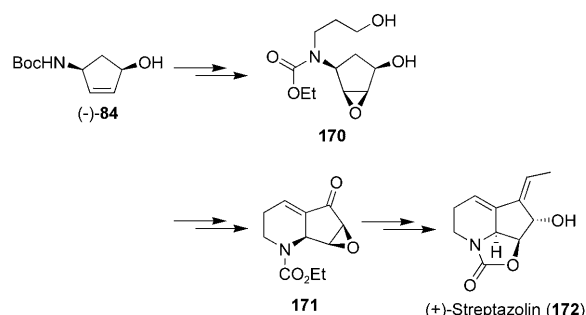
Für die Synthese von *Amaryllidacea*-Alkaloiden wurden Nitrosocarbonyl-HDA-Reaktionen mit substituierten 1,3-Cyclohexadienen durchgeführt. Synthesewege zu Narciclasin (**163**) wurden durch den Arbeitskreis von Hudlicky veröffentlicht.^[77,160,161] Das Nitrosoformiat **166** wurde in Gegenwart des chiralen Diens **165** oxidiert und reagierte dann zu dem Cycloaddukt **167** (Schema 30).^[160] Eine Suzuki-Miyaura-Reaktion im Eintopfverfahren gefolgt von der Reduktion der N-O-Bindung ergab das Schlüsselintermediat **169**, das weiter in Narciclasin (**163**) umgewandelt wurde. Auch andere Wege zu den *Amaryllidacea*-Alkaloiden und ihrer Kernstruktur



Schema 30. Syntheseweg zu Narciclasin.

wurden beschrieben, die auf eine ganz ähnliche Weise Nitrosocarbonyl-HDA-Reaktionen verwenden.^[33,161–165]

Die Totalsynthese des verwandten kondensierten polycyclischen piperidinhaltigen Alkaloids (+)-Streptazolin (**172**) wurde ebenfalls durch den Arbeitskreis von Miller beschrieben (Schema 31).^[166,167] Das chirale Cyclopentenol (–)-**84** wurde in das Intermediat **170** umgewandelt, das über eine intramolekulare Aldolkondensation zu **171** reagierte. Der selektive Einbau der Z-Alken-Funktion gelang durch den Einsatz einer Ringschlussmetathese mit Siliciumbrücke^[167] und lieferte schließlich (+)-Streptazolin (**172**).



Schema 31. Syntheseweg zu (+)-Streptazolin.

7.5. Aminosäurenanaloga und verwandte Strukturen

Die Nitrosocarbonyl-HDA-Reaktion ermöglichte einen Zugang zu mehreren neuen Analoga von Aminosäuren und anderen biologisch relevanten Produkten. Die Arbeitsgruppe von Miller beschrieb die Synthese verschiedener therapeutisch relevanter Verbindungen. Über eine oxidative Spaltung von Nitrosocarbonyl-HDA-Cycloaddukten wurden mehrere Analoga von Aminosäuren synthetisiert, die strukturell den antibakteriell wirksamen Disäuren **173**^[168] ähneln (Abbildung 12).^[68,169–173] Weitere vom Arbeitskreis von Miller beschriebene Synthesen hatten biologisch aktive Substanzen wie das *meso*-DAP-Analogon,^[174] BCX-1812 (**174**), das LY354740-Analogon **175**, den 5-Lipoxygenaseinhibitor **106**,^[114] Phosphodiesteraseinhibitoren^[175–177] und das konformativ eingeschränkte Substratanalogon **176** der Siderophor-Biosynthese zum Ziel.^[178]

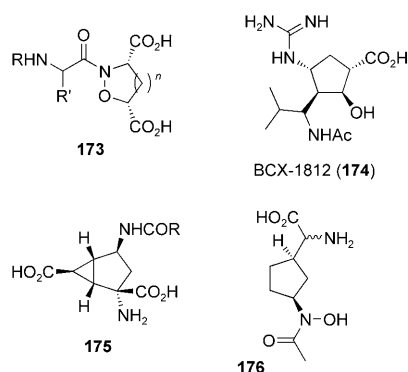
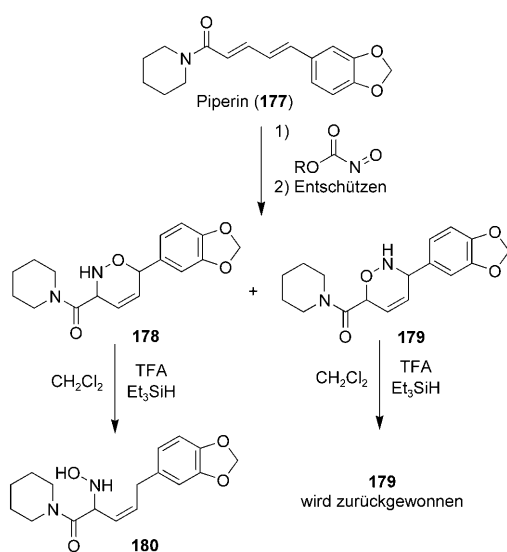


Abbildung 12. Repräsentative Aminosäurederivate und verwandte Strukturen.

7.6. Derivatisierung von Naturstoffen

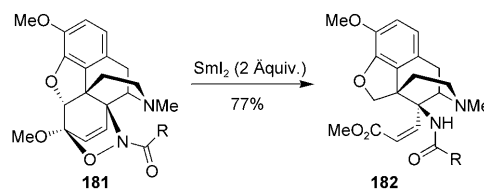
Seit dem Bericht von Kirby und Sweeny über Acylnitroso-HDA-Reaktionen mit Thebain^[31] wurde die Acylnitroso-HDA-Reaktion zur Synthese von Naturstoffderivaten eingesetzt. Die Vorteile liegen hierbei in der oft hervorragenden Stereo- und Regioselektivität der Nitroso-HDA-Cycloaddition ebenso wie in der vielfältigen Chemie ihrer Produkte.

Es wurden zahlreiche Bemühungen dahingehend unternommen, Nitroso-HDA-Reaktionen als Zugang zu Steroiden und neuen Analoga und Derivaten zu verwenden.^[25, 131, 179–181] Der Arbeitskreis von Miller beschrieb vor kurzem eine Strategie zur Derivatisierung von Naturstoffen, die ausschließlich Nitrosocycloadditionen nutzt.^[182] Piperin (**177**), eine der Hauptkomponenten von Pfeffer, reagierte mit polymergebundenen Nitrosocarbonylspezies nach Entschützen zu den Cycloaddukten **178** und **179** (Schema 32).^[183] Die Autoren waren überrascht darüber, dass bei der Behandlung mit TFA und Triethylsilan zum Abfangen von Kationen aus **178** das Hydroxylamin **180** entstand. Unter den gleichen Bedingungen wurde das Cycloaddukt **179** unverändert aus dem Reaktionsgemisch zurückgewonnen.



Schema 32. Nitroso-Diels-Alder-Reaktion mit Piperin (**177**).

Thebain ermöglichte einen interessanten Einblick, wie sich über Nitroso-HDA-Cycloaddukten in wenigen Schritten strukturell neue Naturstoffderivate aufbauen lassen. Kirby beschrieb mehrere ungewöhnliche Reaktionen, die von Acylnitrosocycloaddukten von Thebain Gebrauch machen.^[17, 184] In einem jüngeren Beispiel berichteten Sheldrake und Soissons über die selektive Öffnung des Thebaingerüsts in dem Cycloaddukt **181** mithilfe von Samariumdiodid (Schema 33).^[185] Ähnlich wie im Fall anderer Reaktionen von Acylnitroso-HDA-Cycloaddukten^[186] erleichtert Samariumdiodid die Spaltung der N-O- und C-C-Bindungen im



Schema 33. Thebain-Analoga aus einer unerwarteten Ringspaltung.

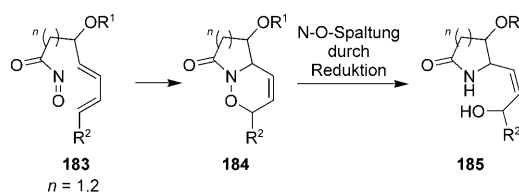
Eintopfverfahren, wodurch das neue Derivat **182** erhalten wird.

8. Anwendungen von intramolekularen Nitrosocarbonyl-HDA-Reaktionen in der Synthese

Intramolekulare Nitrosocarbonyl-HDA-Reaktionen wurden bei der Synthese von Naturstoffen, Alkaloiden und anderen biologisch relevanten Verbindungen eingesetzt. Wenngleich intermolekulare Nitrosocarbonyl-HDA-Reaktionen oft bereits regioselektiv verlaufen, gewährleistet das Anbinden der Nitrosocarbonylgruppe an das reagierende Dien Regiospezifität und zusätzliche Diastereoselektivität. In diesem Abschnitt wird die Verwendung intramolekularer Nitrosocarbonylreaktionen bei der Synthese verschiedener Alkaloidklassen diskutiert und noch einmal der Nutzen der Nitrosocarbonyl-HDA-Reaktion zum Aufbau komplizierter Strukturen hervorgehoben.

8.1. Monocyclische Alkaloide

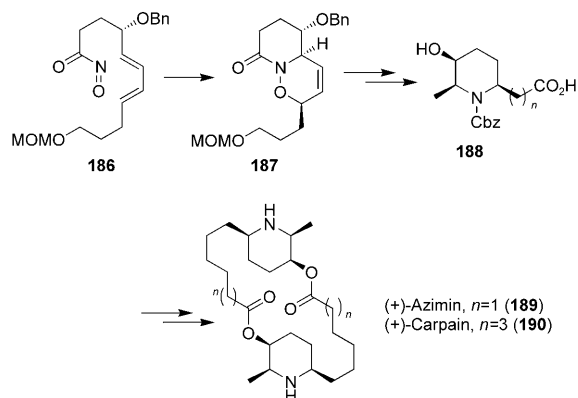
Die einfachsten mithilfe von intramolekularen Nitrosocarbonyl-HDA-Reaktionen synthetisierten Alkaloide sind monocyclische Alkaloide. Die Synthese von **185** aus der



Schema 34. Allgemeiner Zugang zu monocyclischen Alkaloiden.

Acylnitrosospezies **183** repräsentiert eine allgemeine Methode, die oftmals stark den ersten Schritten bei der Synthese monocyclischer ebenso wie polycyclischer Alkaloidsysteme ähnelt (Schema 34). In frühen Untersuchungen zu diesem Thema erarbeiteten Keck^[187] und Kibayashi^[188–190] die für den Aufbau komplizierterer Strukturen benötigte Methodik.

Kürzlich berichtete Kibayashis Gruppe über enantioselektive Totalsynthesen von (+)-Azimin (**189**) und (+)-Carpain (**190**), die die Anwendung der intramolekularen Acylnitroso-HDA-Reaktion hervorheben (Schema 35).^[191] Die Acylnitrosoverbindung **186** ging eine spontane stereoselektive HDA-Reaktion zu dem Oxazin **187** ein, das über mehrere

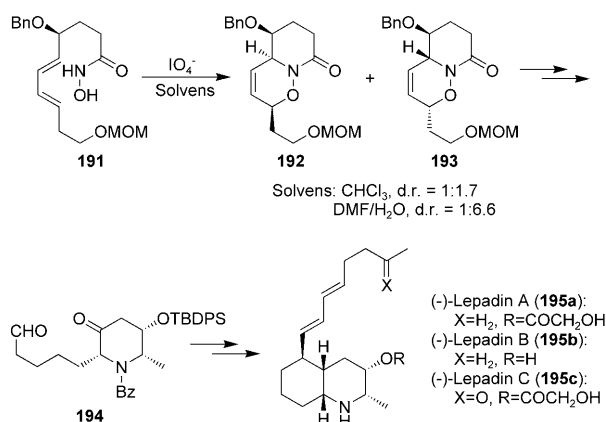


Schema 35. Synthesen von (+)-Azimin und (+)-Carpain.

Syntheseschritte in das monomere Schlüsselintermediat **188** umgewandelt wurde. Die Dimerisierung von **188** über die Bildung zweier Esterbindungen ergab die Naturstoffe **189** und **190**.

8.2. Decahydrochinolin-Alkaloide

Decahydrochinolin-Alkaloide wurden mit einer ähnlichen Methodik synthetisiert wie monocyclische Alkaloide. Im Jahr 2001 wurde die Synthese von (–)-Lepadine A, B und C beschrieben (**195a–c**, Schema 36).^[192,193] Die Synthese der



Schema 36. Totalsynthesen der (–)-Lepadine A, B und C.

Lepadinfamilie veranschaulicht außerdem einen wichtigen Unterschied zwischen intra- und intermolekularen Acylnitroso-HDA-Reaktionen bezüglich des Effekts der Lösungsmittelpolarität auf die Reaktionsselektivität. Die Selektivität intermolekularer Nitroso-HDA-Reaktionen war zumeist unempfindlich gegenüber der Polarität des Lösungsmittels; die Verwendung wässriger Medien für intramolekulare Acylnitroso-HDA-Reaktionen erhöhte die Diastereoselektivität allerdings signifikant.^[194] So war bei der Oxidation der Hydroxamsäure **191** in wässrigen Lösungsmittelgemischen die Selektivität zugunsten des Cycloaddukts **193** gegenüber dem Cycloaddukt **192** höher als bei entsprechenden Reaktionen in unpolaren Lösungsmitteln. Das Cycloaddukt **193** wurde in das monocyclische Intermediat **194** umgewandelt, von dem aus die (–)-Lepadine **195a–c** erreicht wurden. Bei der Synthese der Pumiliotoxin-Alkaloide nutzte Kibayashis Gruppe eine ähnliche Vorgehensweise.^[194–197]

8.3. Indolizidin- und Pyrrolidizin-Alkaloide

Pyrrolidizin- und Indolizidin-Alkaloide wurden aus einer großen Zahl natürlicher Quellen isoliert und weisen interes-

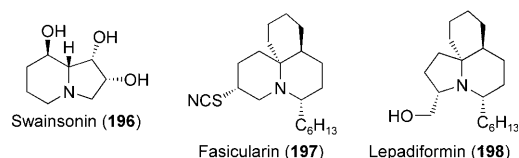
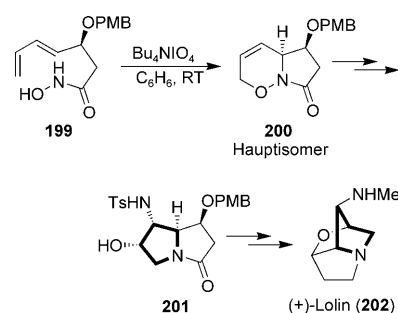


Abbildung 13. Repräsentative Indolizidin- und Pyrrolidizin-Alkaloide.

sante biologische Eigenschaften auf.^[198] Repräsentative Verbindungen dieser Klasse von Alkaloiden, die mit der intramolekularen Acylnitroso-HDA-Strategie synthetisiert wurden, sind Swainsonin (**196**) und dessen Derivate,^[199,200] Fascicularin (**197**) und Lepadiformin (**198**)^[201] sowie andere Indolizidin-Alkaloide (Abbildung 13).^[187,189,199,202–209]



Schema 37. Totalsynthese von (+)-Lolin.

Die Synthese eines besonders interessanten Pyrrolidizin-Alkaloids, (+)-Lolin (**202**), beruht auf einer intramolekularen Acylnitroso-HDA-Reaktion (Schema 37).^[210,211] Die Hydroxamsäure **199** wurde zu dem Oxazin **200** oxidiert. Nachfolgende Modifikationen führten zu dem Intermediat **201**, das in (+)-Lolin **202** umgewandelt wurde.

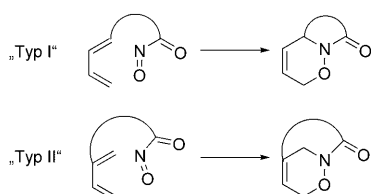
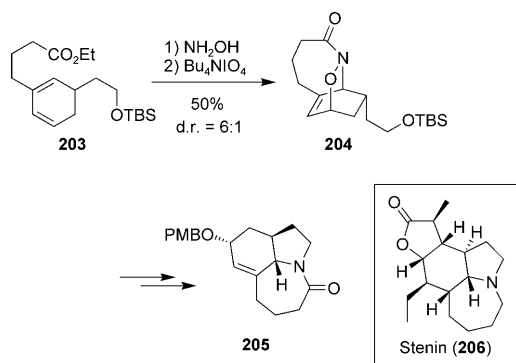


Abbildung 14. Intramolekulare Nitrosocarbonyl-HDA-Reaktionen vom Typ I und Typ II.

8.4. Verbrückte Oxazinolactame unter Verwendung intramolekularer Cycloadditionen vom Typ II

Die überwiegende Mehrheit intramolekularer Acylnitroso-HDA-Reaktionen nutzt Diene, die über die 1-Position angeknüpft sind. Bei intramolekularen Reaktionen vom Typ II besteht eine Verknüpfung mit der 2-Position des Diens (Abbildung 14); diese Umsetzungen eröffnen einen Zugang zu verbrückten Oxazinolactamen.



Schema 38. Jüngstes Beispiel einer intramolekularen Nitrosocarbonyl-HDA-Reaktion vom Typ II.

Vor kurzem wurde die Synthese des tricyclischen Kernstücks des Alkaloids Stenin (**206**) durch eine intramolekulare Acylnitroso-HDA-Reaktion vom Typ II beschrieben (Schema 38).^[212] Der Ethylester **203** wurde in eine Hydroxamsäure umgewandelt, deren Oxidation die tricyclische Struktur **204** ergab. Durch nachfolgende Modifizierungen wurde das fortgeschrittene Intermediat **205** aufgebaut.

Weitere Beispiele für die Anwendung intramolekularer Acylnitroso-HDA-Reaktionen vom Typ II in Synthesen aus dem Arbeitskreis von Shea^[213–216] zeigen das Potenzial dieser oft übersehenen Variationen der gängigeren intramolekularen Acylnitroso-HDA-Reaktionen vom Typ I.

9. Zusammenfassung und Ausblick

Wenngleich Nitrosocarbonyl-HDA-Reaktionen bereits für die Synthese vieler wichtiger biologisch aktiver Substrate genutzt wurden, gibt es noch weiteren Spielraum für die Methodenentwicklung, um die Anwendungsmöglichkeiten

der so aufgebauten 3,6-Dihydro-1,2-oxazin-Ringe in der organischen Synthese zu erweitern. Die Acylnitroso-HDA-Reaktion ist ein wertvolles Verfahren für die organische Synthese, da sie den raschen stereokontrollierten Aufbau komplizierter Alkaloide ermöglicht. Eines der Ziele dieses Aufsatzes ist es, die Möglichkeiten bei der Funktionalisierung der N-Acyl-, N-O-, C-O- und C=C-Bindungen von Nitrosocarbonyl-HDA-Cycloaddukten aufzuzeigen. Wir ermutigen dazu, weitere Forschungen auf dem Gebiet der Nitrosocarbonyl-HDA-Reaktionen zu betreiben und die Grundprinzipien der hier präsentierten Nitroso-HDA-Reaktion in vielen neuen und spannenden Synthesen anzuwenden.

10. Anmerkung bei der Korrektur

Nach dem Einreichen dieses Manuskripts wurden die Autoren auf die neuesten Arbeiten von Monbaliu et al. aufmerksam, in denen die Mikroreaktionstechnik für HDA-Reaktionen verschiedener Nitrosodienophile eingesetzt wird.^[217] Hierbei handelt es sich um ein hervorragendes Beispiel dafür, wie neue Entwicklungen den Nutzen etablierter leistungsfähiger Syntheseverfahren weiter steigern können.

Wir bedanken uns bei den NIH (GM068012 und GM075855) und bei Eli Lilly für die Unterstützung.

Eingegangen am 14. September 2010
Online veröffentlicht am 21. April 2011

Übersetzt von Dr. Farina Schill, Göttingen

- [1] J. Streith, A. Defoin, *Synthesis* **1994**, 1107.
- [2] S. M. Weinreb, R. R. Staib, *Tetrahedron* **1982**, 38, 3087.
- [3] J. Streith, A. Defoin, *Synlett* **1996**, 189.
- [4] P. F. Vogt, M. J. Miller, *Tetrahedron* **1998**, 54, 1317.
- [5] Y. Yamamoto, H. Yamamoto, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2031.
- [6] H. Waldmann, *Synthesis* **1994**, 535.
- [7] H. Yamamoto, M. Kawasaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2007**, 80, 595.
- [8] A. Baeyer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1874**, 7, 1638.
- [9] P. Ehrlich, F. Sachs, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1899**, 32, 2341.
- [10] H. Yamamoto, N. Momiyama, *Chem. Commun.* **2005**, 3514.
- [11] N. Momiyama, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 1080.
- [12] Y. Yamamoto, N. Momiyama, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 5962.
- [13] N. Momiyama, H. Yamamoto, *Org. Lett.* **2002**, 4, 3579.
- [14] W. Adam, O. Krebs, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 4131.
- [15] X. Sha, T. S. Isbell, R. P. Patel, C. S. Day, S. B. King, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9687.
- [16] N. Bahr, R. Guller, J. L. Reymond, R. A. Lerner, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 3550.
- [17] G. W. Kirby, *Chem. Soc. Rev.* **1977**, 6, 1.
- [18] H. Labaziewicz, K. R. Lindfors, T. H. Kejonen, *Heterocycles* **1989**, 29, 2327.
- [19] H. Noguchi, T. Aoyama, T. Shioiri, *Heterocycles* **2002**, 58, 471.
- [20] D. Zhang, C. Sueling, M. J. Miller, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 885.
- [21] J. M. J. Tronchet, E. Jean, F. Barbalat-Rey, G. Bernardinelli, *J. Chem. Res. Synop.* **1992**, 228.
- [22] G. Calvet, R. Guillot, N. Blanchard, C. Kouklovsky, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 4395.
- [23] H.-U. Reißig, D. Dugović, R. Zimmer, *Sci. Synth.* **2010**, 41, 259.

- [24] C. A. Miller, R. A. Batey, *Org. Lett.* **2004**, 6, 699.
- [25] G. W. Kirby, H. McGuigan, J. W. M. Mackinnon, D. Mclean, R. P. Sharma, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1985**, 1437.
- [26] R. W. Ware, C. S. Day, S. B. King, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 6174.
- [27] R. W. Ware, Jr., S. B. King, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 8725.
- [28] R. W. Ware, Jr., S. B. King, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 6769.
- [29] K. K. Singal, B. Singh, B. Raj, *Synth. Commun.* **1993**, 23, 107.
- [30] V. Gouverneur, G. Dive, L. Ghosez, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 1173.
- [31] G. W. Kirby, J. G. Sweeny, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1973**, 704.
- [32] G. W. Kirby, J. G. Sweeny, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1981**, 3250.
- [33] S. F. Martin, M. Hartmann, J. A. Josey, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3583.
- [34] L. H. Dao, J. M. Dust, D. Mackay, K. N. Watson, *Can. J. Chem.* **1979**, 57, 1712–1719.
- [35] N. E. Jenkins, R. W. Ware, Jr., R. N. Atkinson, S. B. King, *Synth. Commun.* **2000**, 30, 947.
- [36] J. A. K. Howard, G. Ilyashenko, H. A. Sparkes, A. Whiting, *Dalton Trans.* **2007**, 2108.
- [37] S. Iwasa, A. Fakhruddin, Y. Tsukamoto, M. Kameyama, H. Nishiyama, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 6159.
- [38] K. R. Flower, A. P. Lightfoot, H. Wan, A. Whiting, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2002**, 2058.
- [39] K. R. Flower, A. P. Lightfoot, H. Wan, A. Whiting, *Chem. Commun.* **2001**, 1812.
- [40] S. Iwasa, K. Tajima, S. Tsushima, H. Nishiyama, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5897.
- [41] J. A. K. Howard, G. Ilyashenko, H. A. Sparkes, A. Whiting, A. R. Wright, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 869.
- [42] M. F. A. Adamo, S. Bruschi, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2666.
- [43] P. Quadrelli, M. Mella, A. G. Invernizzi, P. Caramella, *Tetrahedron* **1999**, 55, 10497.
- [44] J. E. T. Corrie, G. W. Kirby, J. W. M. Mackinnon, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1985**, 883.
- [45] P. Quadrelli, M. Mella, P. Caramella, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 797.
- [46] P. E. O'Bannon, D. P. William, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 5719.
- [47] P. E. O'Bannon, D. Suelzle, H. Schwarz, *Helv. Chim. Acta* **1991**, 74, 2068.
- [48] A. D. Cohen, B. B. Zeng, S. B. King, J. P. Toscano, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 1444.
- [49] V. Gouverneur, S. J. McCarthy, C. Mineur, D. Belotti, G. Dive, L. Ghosez, *Tetrahedron* **1998**, 54, 10537.
- [50] A. Defoin, A. Brouillard-Poichet, J. Streith, *Helv. Chim. Acta* **1992**, 75, 109.
- [51] Y.-C. Wang, T.-M. Lu, S. Elango, C.-K. Lin, C.-T. Tsai, T.-H. Yan, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 691.
- [52] B. Cardillo, R. Galeazzi, G. Mobbili, M. Orena, M. Rossetti, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 1535.
- [53] A. Miller, G. Procter, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 1041.
- [54] A. Miller, T. M. Paterson, G. Procter, *Synlett* **1989**, 32.
- [55] J. E. T. Corrie, G. W. Kirby, R. P. Sharma, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1982**, 1571.
- [56] O. Wichterle, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1947**, 12, 292.
- [57] Y. A. Arbuzov, *Dokl. Akad. Nauk SSSR* **1948**, 60, 993.
- [58] A. G. Leach, K. N. Houk, *Chem. Commun.* **2002**, 1243.
- [59] A. G. Leach, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 5192.
- [60] M. A. McCarrick, Y. D. Wu, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3330.
- [61] M. A. McCarrick, Y. D. Wu, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 1499.
- [62] D. L. Boger, M. Patel, F. Takusagawa, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 1911.
- [63] A. Lemire, D. Beaudoin, M. Grenon, A. B. Charette, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2368.
- [64] S. K. Dubey, E. E. Knaus, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2080.
- [65] S. Aoyagi, R. Tanaka, M. Naruse, C. Kibayashi, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4513.
- [66] P. F. Vogt, J.-G. Hansel, M. J. Miller, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2803.
- [67] A. R. Ritter, M. J. Miller, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 4602.
- [68] A. G. Pepper, G. Procter, M. Voyle, *Chem. Commun.* **2002**, 1066.
- [69] A. D. Morley, D. M. Hollinshead, G. Procter, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 1047.
- [70] A. Miller, G. Procter, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 1043.
- [71] G. W. Kirby, M. Nazeer, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 6173.
- [72] J.-B. Behr, C. Chevrier, A. Defoin, C. Tarnus, J. Streith, *Tetrahedron* **2003**, 59, 543.
- [73] A. Defoin, J. Pires, J. Streith, *Synlett* **1991**, 417.
- [74] A. Hussain, P. B. Wyatt, *Tetrahedron* **1993**, 49, 2123.
- [75] C. Arribas, M. C. Carreno, J. L. Garcia-Ruano, J. F. Rodriguez, M. Santos, M. Ascension Sanz-Tejedor, *Org. Lett.* **2000**, 2, 3165.
- [76] M. C. Carreno, M. B. Cid, L. J. Garcia Ruano, M. Santos, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1405.
- [77] T. Hudlicky, H. F. Olivo, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6077.
- [78] A. P. Lightfoot, R. G. Pritchard, H. Wan, J. E. Warren, A. Whiting, *Chem. Commun.* **2002**, 2072.
- [79] Y. Yamamoto, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 4128.
- [80] V. Krchnak, U. Moellmann, H.-M. Dahse, M. J. Miller, *J. Comb. Chem.* **2008**, 10, 94.
- [81] V. Krchnak, U. Moellmann, H.-M. Dahse, M. J. Miller, *J. Comb. Chem.* **2008**, 10, 112.
- [82] V. Krchnak, U. Moellmann, H.-M. Dahse, M. J. Miller, *J. Comb. Chem.* **2008**, 10, 104.
- [83] G. Faita, M. Mella, A. M. Paio, P. Quadrelli, P. Seneci, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2002, 1175.
- [84] P. Quadrelli, R. Scrocchi, A. Piccanello, P. Caramella, *J. Comb. Chem.* **2005**, 7, 887.
- [85] G. E. Keck, R. R. Webb, J. B. Yates, *Tetrahedron* **1981**, 37, 4007.
- [86] P. G. Tsoungas, *Heterocycles* **2002**, 57, 1149.
- [87] P. G. Tsoungas, *Heterocycles* **2002**, 57, 915.
- [88] A. Le Flohic, C. Meyer, J. Cossy, J.-R. Desmurs, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 8577.
- [89] Y. K. Yang, J. H. Choi, J. Tae, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 6995.
- [90] Y.-K. Yang, J. Tae, *Synlett* **2003**, 2017.
- [91] H.-U. Reißig, R. Zimmer, *Sci. Synth.* **2006**, 33, 371.
- [92] M. P. Sibi, Z. Ma, C. P. Jasperse, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 5764.
- [93] M. D. Ganton, M. A. Kerr, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 8554.
- [94] S. Kumarn, D. M. Shaw, D. A. Longbottom, S. V. Ley, *Org. Lett.* **2005**, 7, 4189.
- [95] J. K. Gallos, C. I. Stathakis, S. S. Kotoulas, A. E. Koumbis, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 6884.
- [96] S. Cicchi, A. Goti, A. Brandi, A. Guarna, F. De Sarlo, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 3351.
- [97] M. Nitta, T. Kobayashi, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1985**, 1401.
- [98] G. E. Keck, T. T. Wager, S. F. McHardy, *Tetrahedron* **1999**, 55, 11755.
- [99] G. E. Keck, S. F. McHardy, T. T. Wager, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 7419.
- [100] C. Cesario, L. P. Tardibono, M. J. Miller, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 448.
- [101] Y. H. Lee, D. J. Choo, *Bull. Korean Chem. Soc.* **1993**, 14, 423.
- [102] K. Klier, G. Kresze, O. Werbitzky, H. Simon, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 2677.
- [103] G. Galvani, G. Calvet, N. Blanchard, C. Kouklovsky, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 1063.
- [104] G. Calvet, N. Blanchard, C. Kouklovsky, *Synthesis* **2005**, 3346.

- [105] M. J. Mulvihill, J. L. Gage, M. J. Miller, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3357.
- [106] P. Kefalas, D. S. Grierson, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3555.
- [107] N. Kornblum, H. E. DeLaMare, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 880.
- [108] M. C. Desai, J. L. Doty, L. M. Stephens, K. E. Brighty, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 961.
- [109] M. J. Mulvihill, M. D. Surman, M. J. Miller, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4874.
- [110] M. D. Surman, M. J. Miller, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2466.
- [111] J. P. Muxworthy, J. A. Wilkinson, G. Procter, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7539.
- [112] J. P. Muxworthy, J. A. Wilkinson, G. Procter, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7535.
- [113] B. S. Bodnar, M. J. Miller, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 796.
- [114] M. D. Surman, M. J. Mulvihill, M. J. Miller, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4115.
- [115] M. Pineschi, F. DelMoro, P. Crotti, F. Macchia, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3605.
- [116] M. Pineschi, F. Del Moro, P. Crotti, F. Macchia, *Pure Appl. Chem.* **2006**, *78*, 463.
- [117] W. Chen, C. S. Day, S. B. King, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9221.
- [118] M. D. Surman, M. J. Mulvihill, M. J. Miller, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 139.
- [119] W. Lee, K.-H. Kim, M. D. Surman, M. J. Miller, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 139.
- [120] C. Cesario, M. J. Miller, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1293.
- [121] G. Calvet, N. Blanchard, C. Kouklovsky, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1485.
- [122] J. M. Ellis, S. B. King, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5833.
- [123] J. Bigeault, L. Giordano, I. deRiggi, Y. Gimbert, G. Buono, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3567.
- [124] S. Ranganathan, K. S. George, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 3347.
- [125] C. C. Lin, Y. C. Wang, J. L. Hsu, C. C. Chiang, D. W. Su, T. H. Yan, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3806.
- [126] M. Cowart, M. J. Bennett, J. F. Kerwin, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2240.
- [127] P. Quadrelli, M. Mella, P. Paganoni, P. Caramella, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2613.
- [128] P. Quadrelli, R. Scrocchi, P. Caramella, A. Rescifina, A. Perno, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 3643.
- [129] B. S. Bodnar, M. J. Miller, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3929.
- [130] A. A. Freer, M. A. Islam, G. W. Kirby, M. P. Mahajan, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 1001.
- [131] G. W. Kirby, J. W. M. Mackinnon, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1985**, 887.
- [132] L. S. Jeong, J. A. Lee, *Antiviral Chem. Chemother.* **2004**, *15*, 235.
- [133] J. B. Rodriguez, M. J. Comin, *Mini-Rev. Med. Chem.* **2003**, *3*, 95.
- [134] A. Roy, S. W. Schneller, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9269.
- [135] S. W. Schneller, *Curr. Top. Med. Chem.* **2002**, *2*, 1087.
- [136] J.-G. Hansel, S. O'Hogan, S. Lensky, A. R. Ritter, M. J. Miller, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2913.
- [137] E. De Clercq, *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **2005**, *24*, 1395.
- [138] B. T. Shireman, M. J. Miller, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9537.
- [139] M. J. Mulvihill, M. J. Miller, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 6605.
- [140] D. Zhang, A. Ghosh, C. Suling, M. J. Miller, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3799.
- [141] A. Ghosh, A. R. Ritter, M. J. Miller, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5808.
- [142] M. X.-W. Jiang, B. Jin, J. L. Gage, A. Priour, G. Savela, M. J. Miller, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4164.
- [143] W. Lin, A. Gupta, K. H. Kim, D. Mendel, M. J. Miller, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 449.
- [144] F. Li, J. B. Brogan, J. L. Gage, D. Zhang, M. J. Miller, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4538.
- [145] K.-H. Kim, M. J. Miller, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4571.
- [146] J.-B. Behr, A. Defoin, N. Mahmood, J. Streith, *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 1166.
- [147] M. Joubert, A. Defoin, C. Tarnus, J. Streith, *Synlett* **2000**, 1366.
- [148] A. Defoin, J. Pires, J. Streith, *Synlett* **1990**, 111.
- [149] R. Robinson, *J. Chem. Soc.* **1917**, 111, 762.
- [150] H. Iida, Y. Watanabe, C. Kibayashi, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1818.
- [151] S. Aoyagi, R. Tanaka, M. Naruse, C. Kibayashi, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8397.
- [152] A. Bathgate, J. R. Malpass, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5937.
- [153] C. R. Smith, D. Justice, J. R. Malpass, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 11037.
- [154] J. R. Malpass, D. A. Hemmings, A. L. Wallis, S. R. Fletcher, S. Patel, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 1044.
- [155] J. R. Malpass, C. Smith, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 273.
- [156] D. E. Justice, J. R. Malpass, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11977.
- [157] B. Groetzel, S. Handa, J. R. Malpass, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 9147.
- [158] J. Soulie, J.-F. Betzer, B. Muller, J.-Y. Lallemand, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9485.
- [159] S. F. Martin in *The Alkaloids*, Vol. 31 (Hrsg.: A. R. Brossi), Academic Press, New York, **1987**, p. 252.
- [160] T. Hudlicky, U. Rinner, D. Gonzalez, H. Akgun, S. Schilling, P. Siengalewicz, T. A. Martinot, G. R. Pettit, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8726.
- [161] D. Gonzalez, T. Martinot, T. Hudlicky, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3077.
- [162] T. Hudlicky, H. F. Olivo, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9694.
- [163] S. F. Martin, H. H. Tso, *Heterocycles* **1993**, *35*, 85.
- [164] K. H. Shukla, D. J. Boehmler, S. Bogacz, B. R. Duvall, W. A. Peterson, W. T. McElroy, P. DeShong, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4183.
- [165] H. F. Olivo, M. S. Hemenway, A. C. Hartwig, R. Chan, *Synlett* **1998**, 247.
- [166] F. Li, N. C. Warshakoon, M. J. Miller, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8836.
- [167] F. Li, M. J. Miller, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5221.
- [168] G. P. Nora, M. J. Miller, U. Moellmann, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 3966.
- [169] P. Ding, M. J. Miller, Y. Chen, P. Helquist, A. J. Oliver, O. Wiest, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1805.
- [170] M. D. Surman, M. J. Mulvihill, M. J. Miller, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1131.
- [171] L. J. Heinz, W. H. W. Lunn, R. E. Murff, J. W. Paschal, L. A. Spangle, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4838.
- [172] A. R. Ritter, M. J. Miller, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9379.
- [173] B. T. Shireman, M. J. Miller, M. Jonas, O. Wiest, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6046.
- [174] B. T. Shireman, M. J. Miller, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4809.
- [175] M. X.-W. Jiang, N. C. Warshakoon, M. J. Miller, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2824.
- [176] W. Lee, M. J. Miller, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4516.
- [177] T. Mineno, M. J. Miller, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6591.
- [178] M. D. Surman, M. J. Miller, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 519.
- [179] P. Horwood, G. W. Kirby, R. P. Sharma, J. G. Sweeny, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1981**, 1802.
- [180] G. Kirsch, R. Golde, G. Neef, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4497.
- [181] A. Perez-Medrano, P. A. Grieco, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1057.
- [182] F. Li, B. Yang, M. J. Miller, J. Zajicek, B. C. Noll, U. Möllmann, H. M. Dahse, P. A. Miller, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2923.
- [183] V. Krchnak, K. R. Waring, B. C. Noll, U. Möllmann, H.-M. Dahse, M. J. Miller, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4559.
- [184] R. I. Gourlay, G. W. Kirby, *J. Chem. Res. Synop.* **1997**, 152.
- [185] G. N. Sheldrake, N. Soissons, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 789.
- [186] B. J. McAuley, M. Nieuwenhuysen, G. N. Sheldrake, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1457.
- [187] G. E. Keck, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 4767.

- [188] C. Kibayashi, S. Aoyagi, *Synlett* **1995**, 873.
- [189] Y. Watanabe, H. Iida, C. Kibayashi, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4088.
- [190] S. Aoyagi, Y. Shishido, C. Kibayashi, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 4325.
- [191] T. Sato, S. Aoyagi, C. Kibayashi, *Org. Lett.* **2003**, 5, 3839.
- [192] T. Ozawa, S. Aoyagi, C. Kibayashi, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 3338.
- [193] T. Ozawa, S. Aoyagi, C. Kibayashi, *Org. Lett.* **2000**, 2, 2955.
- [194] M. Naruse, S. Aoyagi, C. Kibayashi, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 9213.
- [195] S. Aoyagi, S. Hirashima, K. Saito, C. Kibayashi, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5517.
- [196] C. Kibayashi, S. Aoyagi, *Yuki Gosei Kagaku Kyokaishi* **1999**, 57, 981.
- [197] M. Naruse, S. Aoyagi, C. Kibayashi, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1996**, 1113.
- [198] J. R. Liddell, *Nat. Prod. Rep.* **2002**, 19, 773.
- [199] G. E. Keck, D. R. Romer, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 6083.
- [200] M. Naruse, S. Aoyagi, C. Kibayashi, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1358.
- [201] H. Abe, S. Aoyagi, C. Kibayashi, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 1205.
- [202] G. E. Keck, D. G. Nickell, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 3632.
- [203] H. Iida, Y. Watanabe, C. Kibayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 5534.
- [204] N. Yamazaki, C. Kibayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 1396.
- [205] N. Machinaga, C. Kibayashi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 405.
- [206] Y. Shishido, C. Kibayashi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 1237.
- [207] N. Machinaga, C. Kibayashi, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5178.
- [208] Y. Shishido, C. Kibayashi, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2876.
- [209] N. Yamazaki, T. Ito, C. Kibayashi, *Org. Lett.* **2000**, 2, 465.
- [210] P. R. Blakemore, S.-K. Kim, V. K. Schulze, J. D. White, A. F. T. Yokochi, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **2001**, 1831.
- [211] P. R. Blakemore, V. K. Schulze, J. D. White, *Chem. Commun.* **2000**, 1263.
- [212] L. Zhu, R. Lauchli, M. Loo, K. J. Shea, *Org. Lett.* **2007**, 9, 2269.
- [213] C. L. Molina, C. P. Chow, K. J. Shea, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 6816.
- [214] S. M. Sparks, C. P. Chow, L. Zhu, K. J. Shea, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 3025.
- [215] C. P. Chow, K. J. Shea, S. M. Sparks, *Org. Lett.* **2002**, 4, 2637.
- [216] S. M. Sparks, J. D. Vargas, K. J. Shea, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1473.
- [217] J.-C. M. R. Monbaliu, A. Cukalovic, J. Marchand-Brynaert, C. V. Stevens, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 5830.