

Arine und Cyclohexin in der Naturstoffsynthese**

Christian M. Gampe und Erick M. Carreira*

Arine · Cyclohexin · Indoline · Naturstoffe · Totalsynthese

Dieser Kurzaufsatz stellt neueste Fortschritte auf dem Gebiet der Arin- und Cyclohexinchemie vor, die es ermöglicht haben, die außergewöhnliche Reaktivität dieser Verbindungen in der Naturstoffsynthese nutzbar zu machen. Die vorgestellten Synthesen beruhen auf der Nutzung dieser reaktiven Spezies in chemoselektiven Umsetzungen, folgen noch nicht dagewesenen Synthesestrategien und sind daher inspirierend für die organische Synthesechemie.

1. Einleitung

Das einfachste Alkin, C_2H_2 , wurde zuerst 1836 von Davy entdeckt und dann 1857 von Berthelot, der es als Acetylen benannte, wiederentdeckt.^[1] Es ist der Prototyp einer Klasse von funktionellen Gruppen, die sich durch ihre lineare Struktur auszeichnen.^[2] 1933 schrieb Leopold Ruzicka, es sei „bisher noch kein Kohlenstoffring, der eine dreifache Bindung enthalten würde, bekannt geworden.“^[3] Diese Aussage sollte nur für ein weiteres Jahrzehnt halten, als dann schließlich eine Vielzahl von cyclischen Alkinen charakterisiert wurde. Arine und Cyclohexine wurden zunächst jedoch nur als hoch reaktive, kurzlebige Spezies beobachtet. Als Folge ihrer beschränkten Lebensdauer und der energischen Reaktionsbedingungen, die für ihre Herstellung nötig sind, war ihre Anwendung in der Synthesechemie stark eingeschränkt. In den 1940er Jahren vermuteten Wittig und Roberts erstmals, dass Dreifachbindungen auch in Kohlenstoffringen gebildet werden können, die klein genug sind, um die C-C-Dreifachbindung maßgeblich zu biegen.^[4] Dabei wurde angemerkt, dass die Dreifachbindung umso reaktiver ist, je kleiner die Ringgröße ist. Beispielsweise hat Cycloheptin eine Halbwertszeit von 1 h bei $-78^\circ C$.^[5] Das reaktivere Cyclohexin konnte sogar nur in einer Matrix bei $-100^\circ C$ abgefangen und mittels IR-Spektroskopie charakterisiert werden.^[6] Das derzeit am besten untersuchte „cyclische Alkin“ ist Benzin oder 1,2-Didehydrobenzol. IR-, UV-, Photoelektronen-, Massen-, Mikrowellen- und NMR-Spektren von Benzin in verschiedenen Matrixmaterialien und molekularen Käfigen sind ver-

fügar.^[7] Die erhöhte Reaktivität gespannter Cycloalkine ist auch im Bereich der natürlichen, bioaktiven Verbindungen, speziell der Endiine, klar

zu beobachten. Diese waren Gegenstand eingehender Studien, unter anderem durch die Arbeitsgruppen von Myers,^[8a,b] Danishefsky,^[8c,d] Nicolaou^[8f] und Magnus.^[8e,f]

Die Gründe für die drastisch veränderte Reaktivität der cyclischen Alkine und Arine im Vergleich zu ihren stabilen linearen Gegenstücken konnten in zahlreichen quantenchemischen Rechnungen identifiziert werden.^[4,9] Das Biegen der C-C-Dreifachbindung führt zu einer verringerten Überlappung der in einer Ebene liegenden p-Orbitale und dadurch zu einer niedrigeren Energie der Dreifachbindung (Abbildung 1). Es wurde beispielsweise berechnet, dass die Bindungsstärke der Dreifachbindung von 76 kcal mol^{-1} in Acetylen auf ca. 35 kcal mol^{-1} in Cyclohexin abnimmt.^[9h] Des Weiteren ergaben Computerstudien, dass geometrische Einschränkungen zu einer signifikanten Absenkung des LUMO von 6.41 eV in 2-Butin auf 1.33 eV in Benzin führen. Interessanterweise bleibt die Energie des HOMO praktisch unverändert.^[9a] Ähnliche Einordnungen wurden für Cyclohexin vorgenommen, woraus folgt, dass gespannte Cycloalkine und Arine typischerweise als Elektrophile reagieren. Theoretische Studien offenbaren jedoch, dass Arine und winkelspannte Cycloalkine sich auch als Diradikale oder Dicarbene verhalten können und daher ihre Darstellung mit klassischen Lewis-Strukturen eine zu starke Vereinfachung ist.

Arine und Cycloalkine haben Chemiker seit mehr als sieben Jahrzehnten fasziniert, und die Studien dieser Moleküle fanden in großem Umfang Eingang in die Literatur. Es

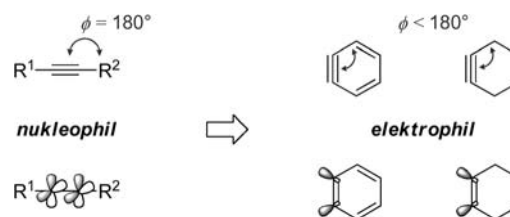


Abbildung 1. Biegung der Dreifachbindung führt zu verringerter Orbitalüberlappung und erhöhter Reaktivität.

[*] Dr. C. M. Gampe, Prof. Dr. E. M. Carreira
Laboratorium für Organische Chemie, ETH Zürich
HCI H335, 8093 Zürich (Schweiz)
E-Mail: carreira@org.chem.ethz.ch
Homepage: <http://www.carreira.ethz.ch>

[**] Wir danken M.Sc. J. Egger für die Übersetzung dieses Kurzaufsatzes.

ist nicht unsere Absicht, einen Überblick über das gesamte Gebiet zu geben, und wir verweisen hierzu auf eine Vielzahl hervorragender Übersichtsartikel.^[4,10] In den letzten Jahren wurden jedoch zahlreiche neue Reaktionen von Arinen, Indolinen und Cyclohexin aufgezeigt, auf die es wert ist hinzuweisen, da sie neue Möglichkeiten für die Synthese eröffnen. Zudem wurden erheblich verbesserte Methoden zur Herstellung dieser reaktiven Intermediate unter Bedingungen entwickelt, die mit den komplexeren Strukturen, wie sie als typische Intermediate mehrstufiger Naturstoffsynthesen vorkommen, vereinbar sind.^[11] In diesem Kurzaufsatz heben wir neue erfolgreiche Anwendungen von Benzinen, Indolinen und Cyclohexin in Naturstoffsynthesen hervor, die sehr aufschlussreich für die organische Syntheseplanung sind.

2. Arine

2.1. Hintergrund

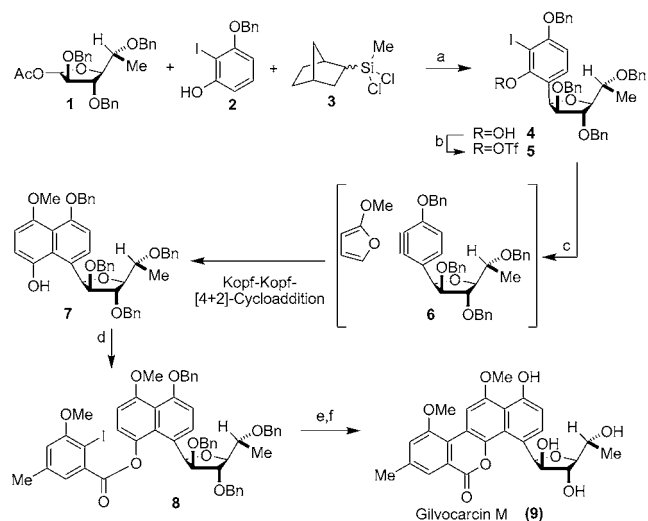
Die mögliche Existenz von 1,2-Didehydrobenzol oder Benzin als ein Intermediat in der Reaktion von Fluorbenzol mit Phenyllithium wurde erstmals von Wittig 1942 erwogen.^[12] Dieser ursprüngliche Bericht begründete eine außergewöhnliche Forschungsaktivität auf dem Gebiet der Arinchemie. In der Zwischenzeit sind die Existenz von 1,2-Didehydrobenzol und der Benzin-Mechanismus bei der aromatischen Substitution allgemein anerkannt. Substituierte Benzine wurden aus verschiedenen Vorstufen hergestellt und anschließend in Cycloadditionen weiter umgesetzt.^[4,10] Trotz der außergewöhnlichen Forschungsaktivitäten birgt die Chemie der Benzine noch immer Raum für weitere Entwicklungen, wie durch die faszinierenden Naturstoffsynthesen, die in diesem Abschnitt beschrieben werden, belegt wird.^[13]

2.2. Benzine in [4+2]- und [3+2]-Cycloadditionen

2.2.1. Synthese von Gilvocarcin M

Die Gilvocarcine sind eine Familie von tetracyclischen C-Glycosiden, die aufgrund ihrer breiten biologischen Aktivität große Aufmerksamkeit erfahren.^[14] Mitglieder dieser Naturstoffklasse wurden als antibakteriell, antiviral und zytotoxisch identifiziert und zeigen zudem Antitumoraktivität. Die ersten Gilvocarcine wurden 1955 aus *Streptomyces* isoliert, jedoch blieb ihre Struktur für beinahe vier Jahrzehnte

unbestimmt, bis die Totalsynthese von Gilvocarcin M (**9**) und V schließlich ihre tatsächliche Zusammensetzung und Konfiguration klärte (Schema 1). Der Bericht von Suzuki und Mitarbeitern ist daher ein Meilenstein und der perfekte Ausgangspunkt für die Diskussion weiterer Entwicklungen in der Arinchemie.^[15] Davon abgesehen, dass diese Arbeit wertvolle Strukturinformationen lieferte, ist sie auch bemerkenswert wegen der Anwendung eines Benzins in der Syn-



Schema 1. Reagentien und Bedingungen: a) AgClO_4 , -10°C , MS 4 Å, CH_2Cl_2 , 86%, d.r. = 26:1; b) Ti_2O , $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 , -78°C , 1 h, 99%; c) $n\text{BuLi}$, 2-Methoxyfuran, THF, -78°C , 10 min, 88%; d) 2-Iod-3-methoxy-5-methylbenzoylchlorid, $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, DMAP, THF, RT, 2 h, 91%; e) $[(\text{Ph}_3\text{P})\text{PdCl}_2]$ (26 Mol-%), NaOAc, DMA, 125°C , 5 h, 90%; f) H_2 , Pd/C (10 Mol-%), MeOH, THF, RT, 5 h, 90%. MS = Molekularsieb, Ti_2O = Trifluormethansulfonsäureanhydrid, DMAP = *N,N*-Dimethylaminopyridin.

these eines komplexen Moleküls. Während Diels-Alder-Reaktionen von Benzinen und substituierten Benzinen bereits früher untersucht wurden, verwendete Suzuki erstmals das hoch funktionalisierte Benzin **6**, das einen Benzyloxy- und einen Furanosubstituenten aufweist, in einer [4+2]-Cycloaddition mit einem 2-Methoxyfuran.^[16] Diese Synthesestrategie wurde gewählt, weil sich die regioselektive Bildung des Aryl-C-Glycosids ausgehend von einem Naphthalin als schwierig erwies. Es wurde deshalb überlegt, dass die schwierige Glycosylierung möglicherweise mit einem Phenol



Christian M. Gampe wurde 1981 in Donauwörth, Deutschland geboren. Er studierte Chemie an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg (Diplom bei Gerhard Bringmann) und promovierte 2011 an der ETH Zürich bei Prof. Erick Carreira. Zurzeit ist er Postdoc (DAAD-Stipendiat) in der Gruppe von Prof. Kahne an der Harvard University.



Erick M. Carreira wurde 1963 in Havanna, Kuba geboren. Er studierte Chemie an der University of Urbana-Champaign (BSc bei Scott Denmark) und promovierte an der Harvard University bei David A. Evans. Es folgte ein Postdoktorat bei Peter Dervan am California Institute of Technology, wo er sich der dortigen Chemiefakultät anschloss. Seit 1998 ist er Professor an der ETH Zürich.

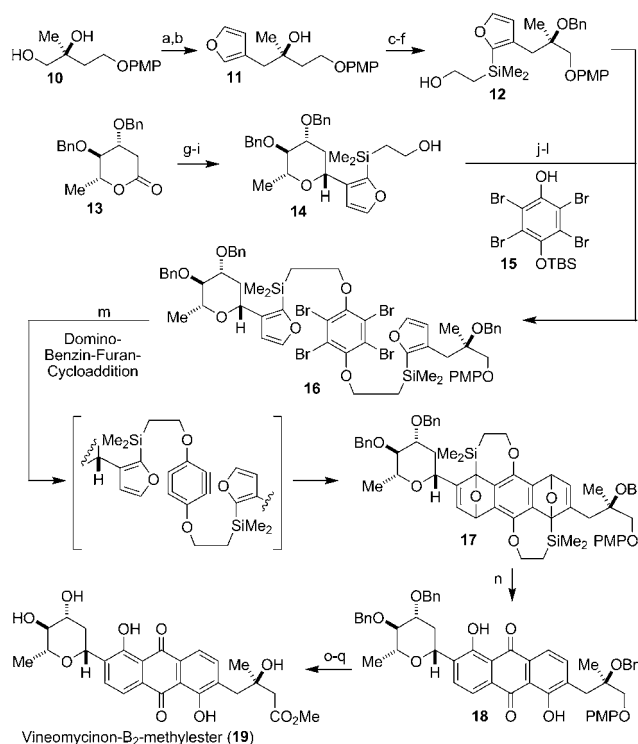
als Reaktionspartner durchgeführt und dieses wiederum weiter in das gewünschte Naphthalin umgewandelt werden kann. Für die erfolgreiche Umsetzung dieses Schlüsselschritts mussten jedoch erst Reaktionsbedingungen gefunden werden, die das Benzin **6** in effizienter Weise erzeugen. Ferner ist anzumerken, dass die erfolgreiche Umsetzung der Benzinstategie erfordert, dass das Arin eine regioselektive Cycloaddition mit 2-Methoxyfuran eingeht.

Das Glycosid **4** wurde durch eine kontrasterische C-Glycosidbildung hergestellt, bestehend aus einer O-Glycosylierung von Phenol **2**, gefolgt von einer 1,2-Umlagerung zur Bildung von **4**. Experimente zeigten, dass Norbornylsilan **3** zusammen mit AgClO_4 die gewünschte Glycosylierung-/Umlagerungssequenz in hoher Ausbeute (86 %) und exzellenter α -Selektivität von 26:1 vollzieht. Die Umwandlung von Phenol **4** in Triflat **5** ebnete dann den Weg für eine kontrollierte Benzinbildung durch Lithiierung und Eliminierung. Halogen-/Lithiumaustausch mit $n\text{BuLi}$ bei -78°C in Gegenwart von 2-Methoxyfuran, gefolgt von der Eliminierung von Lithiumtriflat ergab **6**. Benzin **6** und 2-Methoxyfuran reagierten dann bevorzugt in einer Kopf-Kopf-Verknüpfung, die nach Aromatisierung des kurzlebigen Cycloaddukts Naphthol **7** in 88 % Ausbeute ergab. Die exzellente Regioselektivität in diesem Schritt kann mit dem induktiven Effekt des benachbarten Benzyloxysubstituenten am Benzin erklärt werden. Der Angriff der sterisch weniger gehinderten 4-Position des Furans ist auf den β -Arinkohlenstoff gerichtet, was zu einem kurzlebigen Intermediat mit einer negativen Partialladung am α -Benzinkohlenstoff führt. Naphthol **7** wurde dann mit einem Benzoessäurederivat zu Verbindung **8** acyliert. Eine Palladium-katalysierte Bildung der Biarylachse mit anschließender globaler Entschützung führte zur ersten Totalsynthese von Glivocarcin M (**9**). Eine ähnliche Sequenz bot Zugang zu Glivocarcin V.

2.2.2. Synthese von Vineomycinon-B₂-methylester

Vineomycinon-B₂-methylester (**19**, Schema 2) ist das Aglycon von Vineomycin B₂, das zur Gruppe der glycosidischen Vineomycin-Antibiotika gehört, die aus *Streptomyces matensis vineus* isoliert wurden. Neben ihrer antibakteriellen Eigenschaften zeigen die Vineomycine Zytotoxizität gegen Sarcoma-180-Tumorzellen in Mäusen.^[17] Diese biologische Aktivität, zusammen mit der komplexen Struktur führte zu einem starken Interesse an der Synthese der Vineomycine, einschließlich mehrerer Totalsynthesen von Vineomycin-B₂-methylester.^[18] Eine der kürzesten Synthesen (16 lineare Stufen) wurde von Martin und Mitarbeitern beschrieben.^[19] Die effiziente Synthese von **19** gelang durch eine intramolekulare Domino-Benzin-Furan-Cycloaddition, die als Schlüsselschritt zur Verknüpfung des östlichen und westlichen Molekülteils und zum Aufbau des zentralen Anthrachinons diente.

Die Synthese begann mit der Herstellung der beiden Furanderivate **12** und **14**, die als Vorstufen der Substituenten des Anthrochinonkerns fungieren (Schema 2). Das bekannte Diol **10** wurde monotsyliert und mit 3-Lithiofuran behandelt, um **11** in 76 % Ausbeute zu ergeben. Auf eine Benzylschützung folgte die Bromierung des Furans, was es erlaubte,



Scheme 2. Reagentien und Bedingungen: a) TsCl , NEt_3 , DMAP, CH_2Cl_2 ; b) $n\text{BuLi}$, -78°C , 3-Lithiofuran, BF_3OEt_2 , THF, 76 % (2 Stufen); c) KH , BnBr , DMF, 99 %; d) NBS , DMF, 86 %; e) $n\text{BuLi}$, THF, -78°C , $\text{Me}_2\text{Si}(\text{Cl})\text{CH}=\text{CH}_2$, 87 %; f) 9-BBN, THF, H_2O_2 , NaOH, 96 %; g) 3-Lithiofuran, THF, -78°C ; HCl , EtOH, dann NaCNBH_3 , HCl , 50°C , 80 %; h) LDA , THF, -78°C , $\text{Me}_2\text{Si}(\text{Cl})\text{CH}=\text{CH}_2$, 70 %; i) 9-BBN, THF, H_2O_2 , NaOH, 94 %; j) **12**, **15**, DIAD, PPh_3 , THF, 75 %; k) $\text{HF}\cdot\text{py}$, THF, 85 %; l) **14**, DIAD, PPh_3 , THF, 85 %; m) $n\text{BuLi}$ (3.0 Äquiv.), Et_2O , -20°C , 85 %; n) KOH , DMF/ H_2O ; HCl , EtOH, 34 %; o) CAN , MeCN, H_2O , -15°C , 74 %; p) IBX , EtOAc, 80°C ; NaClO_2 , NaH_2PO_4 , 2-Methyl-2-buten, 70 %; q) BBR_3 , CH_2Cl_2 , -78°C ; MeOH, HCl , 71 %. TsCl = Tosylchlorid, DMF = Me_2NCHO , 9-BBN = 9-Borabicyclononan, THF = Tetrahydrofuran, DIAD = Diisopropylidiazodicarboxylat, CAN = $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$, IBX = 2-Iodoxybenzoesäure.

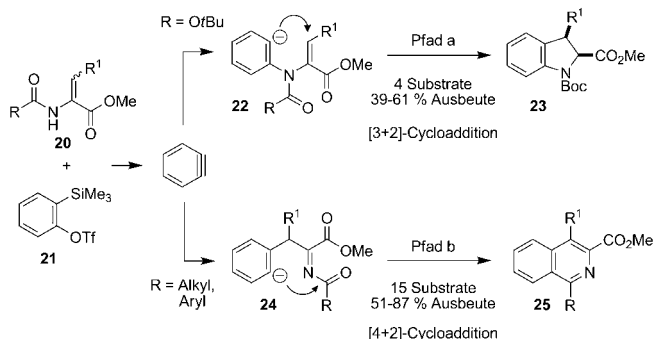
die C3-Silylgruppe durch Lithiierung und Reaktion mit Vinyltrimethylchlorsilan einzuführen. Hydroborierung/Oxidation lieferte Furan **12** in 71 % Ausbeute ausgehend von **11**. Das C-Glycosid **14** war ausgehend von dem bekannten Lacton **13** einfach erhältlich. Das Lactol, das durch nukleophile Addition von 3-Lithiofuran an **13** gebildet wurde, wurde in sein Ethoxyacetal (HCl , EtOH) umgewandelt und schließlich stereoselektiv mit NaCNBH_3 reduziert. Die Silanverknüpfung wurde dann in einer Sequenz ähnlich der vorherigen installiert.

Beide Furane **12** und **14** wurden unter Mitsunobu-Bedingungen an das Phenol **15** gekuppelt, wodurch die Voraussetzung für die entscheidende Domino-Benzin-Cycloaddition geschaffen wurde (54 % über 3 Stufen). Die optimierten Bedingungen umfassen die langsame Zugabe eines Überschusses von $n\text{BuLi}$ zum Tetrabromid **16** in Et_2O bei -20°C , um das Cycloaddukt **17** in 85 % Ausbeute zu erhalten. Die Entfernung der Silylverknüpfung erfolgte mit KOH in DMF/ H_2O , und darauffolgende Behandlung mit HCl führte zur regioselektiven Hydrolyse der Sauerstoffbrücken, was

nach Oxidation an Luft zum 1,5-Dihydroxyanthrachinon **18** in 34 % Ausbeute führte. Auf die oxidative Entschützung des PMP-Ethers folgte die Oxidation des resultierenden primären Alkohols. Durch Umsetzung des gebildeten Carboxylats mit BBr_3 wurde die Benzylschutzgruppe abgespalten, und Behandlung des Moleküls mit HCl in MeOH führte den Methylester ein, was schließlich den Vineomycinon- B_2 -methylester ergab (**19**, 37 % Ausbeute über 3 Stufen).

2.2.3. Zugang zu Indolinen und Isochinolinen und die Synthese von Chinocarcin

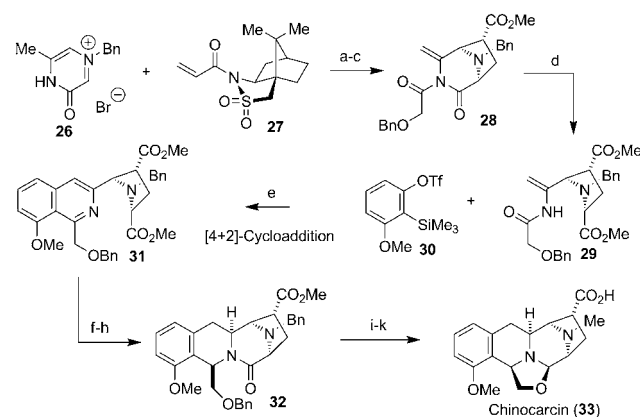
Stoltz und Mitarbeiter haben vor kürzerem einen neuen Typ einer formalen [2+3]- und [2+4]-Cycloaddition von Benzinen mit Enaminderivaten aufgezeigt.^[20] Dabei wurde festgestellt, dass *N*-Boc-Dehydroalaninester mit Benzin, das aus *o*-TMS-Aryltriflaten unter Kobayashi-Bedingungen hergestellt wurde,^[21] zu Indolinen reagieren (Schema 3, Pfad a).



Schema 3. Reagentien und Bedingungen: **21** (2 Äquiv.), TBAT (2 Äquiv.), THF, RT, 6–8 h. TBAT = $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{F}_2\text{Ph}_3\text{Si}^-$.

Es wurde davon ausgegangen, dass die Reaktion über das Phenylcarbanion **22** verläuft, das sich beim Angriff des deprotonierten Carbamats am Benzin bildet und anschließend 5-*endo*-trig cyclisiert. Dieses einfach auszuführende Protokoll (TBAT, THF, RT) ermöglicht schnellen Zugang zu 1,2- und 1,2,3-substituierten Indolinen. Der ursprüngliche Substratbereich war jedoch recht klein (vier Substrate), und die Ausbeuten waren mäßig (39–61 %). Zudem wies die Cycloaddition keine Regioselektivität in den Fällen unsymmetrisch substituierter Benzine auf. Bei der Suche nach weiteren Dehydroaminoestersubstraten entdeckten Stoltz und Mitarbeiter eine weitere noch unbekannte Reaktion von Benzinen. Es wurde gefunden, dass beim Wechsel von *N*-Carbamoylenaminen zu *N*-Acylenaminen sich der Reaktionspfad komplett ändert und Isochinoline gebildet werden (Schema 3, Pfad b). Es wurde angenommen, dass in diesem Fall der Angriff des Enaminkohlenstoffs am Benzin eine Reaktionssequenz auslöst, die zum Intermediat **24** führt, das cyclisiert und nach Dehydratisierung ein Isochinolin ergibt. Der Anwendungsbereich dieser Umwandlung stellte sich als weitaus größer heraus, sodass die Behandlung einer 2:1-Mischung von Triflat **21** und Enamid **20** ($\text{R} = \text{Alkyl}$, Aryl) mit TBAT (2 Äquiv.) in THF bei Raumtemperatur eine Vielzahl unterschiedlich substituierter Isochinoline **25** in guten Ausbeuten

(51–81 %) ergab. Besonders bemerkenswert ist, dass die beschriebene Arin-Anellierung mit hoher Regioselektivität mit 1-Methoxy-2,3-didehydrobenzol verläuft. Diese Eigenschaft der Reaktion wurde in einer 13-stufigen asymmetrischen Totalsynthese von Chinocarcin (**33**, Schema 4) genutzt. Dabei handelt es sich um die derzeit kürzeste Synthese dieses Alkaloids.^[22]



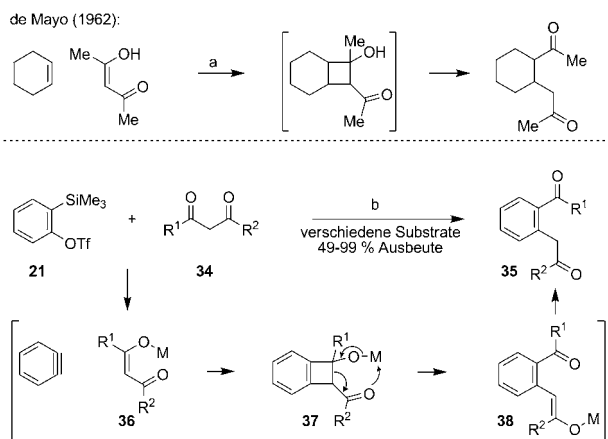
Schema 4. Reagentien und Bedingungen: a) *N*-Methylmorpholin, MeCN , -20°C ; b) NaOMe , MeOH , RT, 74 % (über 2 Stufen); c) 2-(Benzyloxy)acetylchlorid, DMAP, NEt_3 , CH_2Cl_2 , RT bis Rückfluss, 93%; d) $\text{Yb}(\text{OTf})_3$, MeOH , CH_2Cl_2 , Rückfluss, 69%; e) TBAT, THF, 40°C , 60%; f) H_2 , Pd/C , THF, RT; g) NaBH_3CN , HCl konz., MeOH , 0°C ; h) Toluol, 110°C , 55 % (über 3 Stufen); i) HCHO , H_2O , $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$, H_2 , MeOH , 80%; j) LiOH , THF, H_2O , RT; k) Li , NH_3 (fl.), THF, -78°C bis -30°C , dann 1 M HCl , 81 % (über 2 Stufen).

Die Synthese startete mit der stereoselektiven Herstellung von **28** in einer [1,3]-dipolaren Cycloaddition des Oxidopyraziniumsalzes **26** mit dem Acrylamid des Oppolzer-Sultams (**27**, Schema 4). Nach der Entfernung des Auxiliars folgte die Acylierung des Amids sowie die bemerkenswert selektive Methanolyse des Imids **28** unter Verwendung von Yb^{III} -Triflat, was die Voraussetzung für die Arin-Anellierung schuf. Während das *N*-Methylderivat von **29** das gewünschte Produkt nur in geringen Ausbeuten lieferte (nicht gezeigt), führte die Behandlung des sterisch anspruchsvolleren *N*-Benzylamins **29** unter den vorher beschriebenen Bedingungen zur Bildung von Isochinolin **31** in 80 % Ausbeute. Die Regioselektivität und Effizienz dieser Benzin-Anellierung mit dem recht komplexen Substrat **29** ist bemerkenswert. Auf die substratdirigierte Reduktion des Isochinolinkerns in einer zweistufigen Sequenz (H_2/Pd und NaBH_3CN) folgte die Cyclisierung zu **32** in 55 % Ausbeute ausgehend von **31**. Nach Entfernung der Benzylschutzgruppen und reduktiver Aminierung wurde der Methylester verseift und das Lactam mit Li/NH_3 zu (–)-Chinocarcin reduziert (**33**, 65 % Ausbeute ausgehend von **32**). Diese kurze Synthese von Chinocarcin (13 Stufen, 10 % Gesamtausbeute) illustriert in überzeugender Weise, wie es mithilfe von Umsetzungen von Benzin-derivaten gelingt, auch in fortgeschrittenen Stufen einer zielgerichteten Synthese schnell molekulare Komplexität aufzubauen.

2.3. Ringinsertionen mit Arinen

2.3.1. Acylalkylierung in der Synthese von Cytosporon B und (–)-Curvularin

2005 berichteten die Forschungsgruppen von Yoshida/Kunai und Stoltz unabhängig voneinander, dass Arine an C-C-Bindungsinsertionen mit Ähnlichkeit zur de-Mayo-Reaktion von Cycloalkenen teilnehmen.^[23,24] Die de-Mayo-Reaktion verläuft über eine photoinduzierte [2+2]-Cycloaddition von Cyclohexen mit der Enolform von Acetylaceton und ergibt nach einer Retro-Aldoladdition 1,5-Diketone (Schema 5).^[25] Analog dazu wird angenommen, dass die neu

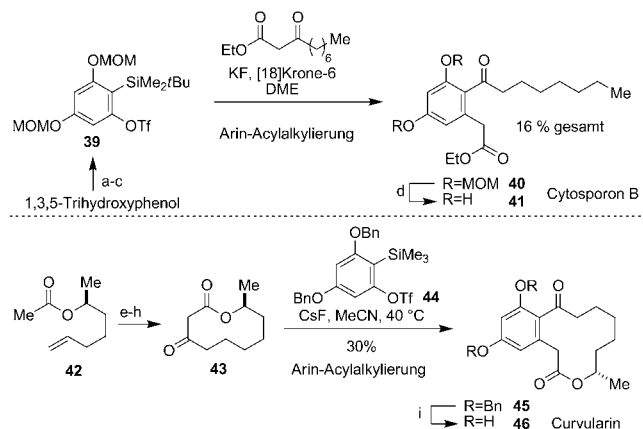


Schema 5. Reagentien und Bedingungen: a) $h\nu$, 80 W, 45 h, 78%; b) KF, [18]Krone-6, THF, RT oder CsF, MeCN, 80 °C.

beschriebene Insertion von Arinen in C-C- σ -Bindungen von 1,3-Dicarbonylverbindungen (z.B. Diketone, β -Ketoester und Malonate) durch eine [2+2]-Cycloaddition von Benzin an Enolate **36** beginnt und darauffolgende Ringfragmentierung das entsprechende acylalkylierte Produkt **35** ergibt.

Der Substratbereich dieser faszinierenden Kaskadenreaktion wurde ausführlich untersucht. Besonders mit *ortho*-substituierten Benzinen verläuft die Insertionsreaktion mit exzellenter Regioselektivität, wie durch Yoshida in der Synthese des bioaktiven Octaketids Cytosporon B gezeigt wurde (**41**, Schema 6).^[26] *tert*-Butyldimethylarylsilan **39** als Arin-vorstufe zeigte sich im Vergleich zur Trimethylsilylverbindung stabiler gegenüber Fluorid, was den Gebrauch von TBDMS-Phenolschutzgruppen in der Synthese von **39** erlaubte. Gleichwohl verlief die Arinininsertion in den entsprechenden β -Ketoester regioselektiv in Anwesenheit von KF und [18]Krone-6 und ergab nach einer abschließenden Entschützung Cytosporon B (**41**) in sechs Stufen und 16% Gesamtausbeute ausgehend vom Trihydroxyphenol.

Ähnlich demonstrierten Stoltz und Mitarbeiter die präparative Anwendung der Acylalkylierung in einer kurzen Synthese von (–)-Curvularin (Schema 6).^[27] Der β -Ketoester **43**, das Substrat für die Benzininsertion, war ausgehend vom bekannten Acetat **42** in vier Stufen zugänglich. Die Alkylierung des Acetats in **42** mit Acrolein bereitete das Substrat für eine Ringschlussmetathese vor, in der der Grubbs-Hoveyda-Katalysator der 3. Generation eingesetzt wurde. Hydrierung



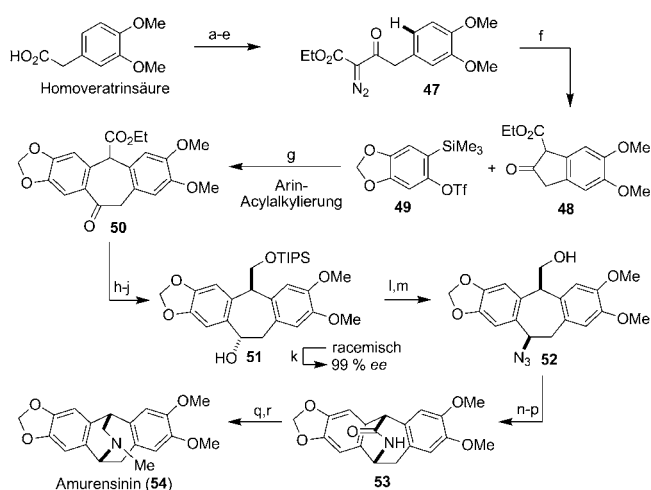
Schema 6. Reagentien und Bedingungen: a) TBDMSOTf, NEt_3 , CH_2Cl_2 ; b) NBS, CH_2Cl_2 ; c) $n\text{BuLi}$, dann TiF_4 , Et_2O , 74% (über 3 Stufen); d) TMSBr, CH_2Cl_2 , 26% (über 2 Stufen), 16% Gesamtausbeute; e) LDA, Acrolein, THF, –78 °C, 76%; f) HMDS, Grubbs-Hoveyda-Kat. 3. Generation (10%), PhH, 57%; g) H_2 , Pd/C, EtOH ; h) Dess-Martin-Periodinan, CH_2Cl_2 , 92% (2 Stufen); i) H_2 , Pd/C, MeOH, THF, 60%. TBDMSOTf = *tert*-Butyldimethylsilyltriflat, NBS = *N*-Bromsuccinimid, TMS = SiMe₃, HMDS = Hexamethyldisilazan.

der resultierenden Doppelbindung und Oxidation des sekundären Alkohols lieferten **43** in 40% Ausbeute ausgehend von **42**. Eine Acylalkylierung unter Verwendung von Aryltriflat **44** und die Abspaltung der Benzylschutzgruppen lieferten den Polyketidnaturstoff Curvularin (**46**).

2.3.2. Synthese von Amurensinin

Nach Etablierung der Acylalkylierungsmethode untersuchten Stoltz und Mitarbeiter weiter die Synthese von enantiomerenangereichertem Amurensinin (**54**, Schema 7), wobei sie die Arinininsertion zum konvergenten Aufbau des Kohlenstoffgerüsts dieses pharmakologisch relevanten Alkaloids nutzten.^[28] Die Synthese begann mit der fünfstufigen Herstellung des Diazoesters **47** ausgehend von 3,4-Dimethoxyphenyllessigsäure. Die Behandlung dieser Diazoverbindung mit $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ in Dichlorethan lieferte ein kurzlebiges Rhodiumcarben. Es ist bemerkenswert, dass das feine Zusammenspiel von sterischen und elektronischen Faktoren in diesem Intermediat eine formale C-H-Insertion ergibt, die regioselektiv am Arin geschieht und das Cyclopentanon **48** als das einzige beobachtete Produkt liefert. Der Zugang zum β -Ketoester **48** ermöglichte dann die Verknüpfung der beiden Molekülhälften mithilfe der Acylalkylierung des aus dem Silan **49** hergestellten Arins. Die bereits ausgearbeiteten Reaktionsbedingungen (CsF, MeCN, 80 °C) lieferten den Kohlenstoffkern von Amurensinin **50** in 57% Ausbeute.

Nach dieser Schlüsselreaktion wurde durch Reduktion des Ketons in **50** durch L-Selectride der sekundäre Alkohol an C12 in der gewünschten *anti*-Konfiguration bezüglich der Carboxylgruppe installiert. An dieser Stelle musste zunächst der Ester reduziert werden, um eine mögliche Dehydratisierung als Nebenreaktion zu unterbinden, was andernfalls zum Verlust der Enantioselektivität später in der Synthese geführt hätte (nicht gezeigt). Einer LiAlH_4 -Reduktion des Esters folgte die Silyl-Schützung des primären Alkohols, was zum

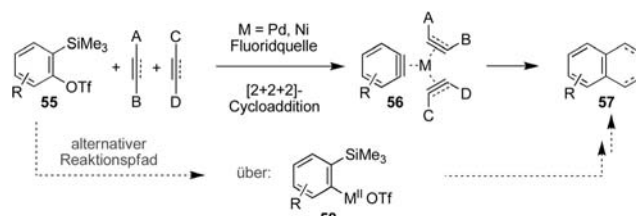


Scheme 7. Reagentien und Bedingungen: a) SOCl_2 , DMF, PhH ; b) Meldrumsäure, Pyridin, CH_2Cl_2 , 0°C bis RT; c) HCl (aq.); d) EtOH , 75°C , 96% (über 4 Stufen); e) *p*-ABSA, NEt_3 , MeCN, 0°C bis RT, 99%; f) $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, 1,2-Dichlorethan, 96%; g) CsF , MeCN, 80°C , 57%; h) L-Selectrid, THF, -78°C , 97%; i) LiAlH_4 , THF, 0°C ; j) TIPSCl , Imidazol, DMF, 86% (über 2 Stufen); k) $[\text{Pd}(\text{Sparteine})\text{Cl}_2]$ (20 Mol-%), (–)-Sparteine (20 Mol-%), Cs_2CO_3 , O_2 , 2-Methyl-2-buten (20 Mol-%), CHCl_3 , 23°C , 82 h; 47%, *ee* > 99%; l) $(\text{PhO})_2\text{P}(\text{O})\text{N}_3$, DBU, PhMe , 0°C ; m) TBAF, THF, 62% (über 2 Stufen); n) Dess-Martin-Periodinan, CH_2Cl_2 , 0°C bis RT; o) NaClO_2 , 2-Methyl-2-buten; p) H_2 , Pd/C , EtOAc, 49% (über 3 Stufen); q) LiAlH_4 , THF, Rückfluss; r) CH_2O , H_2O , NaBH_3CN , MeCN, 52% (über 2 Stufen). *p*-ABSA = *p*-Acetamidbenzolsulfonfylazid, TIPS = Triisopropylsilyl, DBU = 1,8-Diazabicyclo-[5.4.0]undec-7-en.

Alkohol **51** führte. Durch oxidative kinetische Racematspaltung mit $[\text{Pd}(\text{–})\text{-Sparteine}]\text{Cl}_2/\text{O}_2$ konnte Substrat **51** in 47% Ausbeute auf 99% *ee* angereichert werden (50% ist die maximale Ausbeute, *s*-Faktor > 47).^[29] Interessanterweise stellten die Autoren fest, dass die Zugabe von 2-Methyl-2-buten zur Reaktionsmischung förderlich ist, vermutlich weil so oxidative, radikalische Nebenreaktionen unterbunden werden. Die genaue Rolle des Additivs blieb jedoch unklar. Unter Thompsons Bedingungen wurde unter Konfigurationserhaltung ein Azid eingeführt. Lactam **53** wurde in einer vierstufigen Sequenz hergestellt, die eine Desilylierung und Oxidation des primären Alkohols beinhaltet, gefolgt von der Reduktion des Azids (30% Ausbeute ausgehend von (–)-**51**). Vollständige Reduktion des Amids und reduktive Alkylierung des resultierenden Amins mit Formaldehyd lieferten (+)-Amurensinin (**54**) in 52% Ausbeute über zwei Stufen. Die Synthese illustriert, wie die neu entdeckte Arin-Reaktivität zu neuen Synthesestrategien und der schnellen Synthese komplexer Moleküle führen kann. Im dargelegten Fall erfüllt die Arininsertion als Schlüsselreaktion zwei grundlegende Zwecke: Das Kohlenstoffgerüst wurde in konvergenter Weise aus zwei Bausteinen ähnlicher Größe aufgebaut, und zugleich wurde der Cyclopentanorring zum zentralen Siebenring des Amurensinins erweitert.

2.4. [2+2+2]-Cycloaddition in der Synthese von Taiwanin C und E

Arine nehmen an metallkatalysierten [2+2+2]-Cycloadditionen teil (Schema 8). Dieses Verhalten von Arinen wurde erstmals von Guitián und Mitarbeitern in der Pd^0 -katalysierten Homotrimerisierung von Arinen beobachtet und wurde schnell in $\text{Pd}^{0/\text{II}}$ und $\text{Ni}^{0/\text{II}}$ -vermittelten Cyclotrimerisierungen von Arinen mit Arinen, Alkinen, Allenen, Nitrilen und Alkenen weiterentwickelt.^[30]

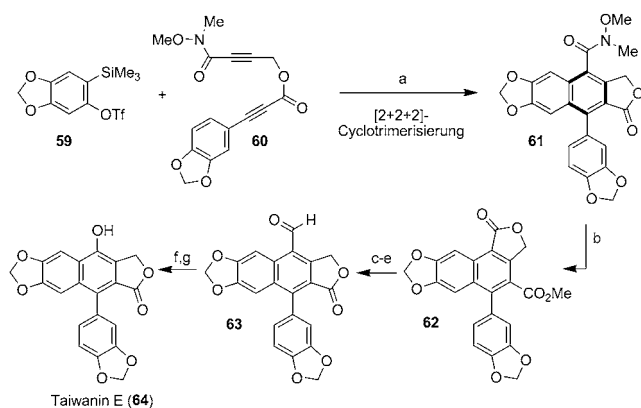


Scheme 8. Mechanistische Annahmen für die [2+2+2]-Cycloaddition.

Obwohl die meisten Publikationen auf diesem Gebiet einen arinbasierten Reaktionsmechanismus nahelegen, sind diese Annahmen selten durch experimentelle Daten untermauert worden, sondern wurden im Einklang mit der Tatsache formuliert, dass 1) Arine aus Arylsilanen wie **55** gebildet werden können und 2) Alkine an [2+2+2]-Cyclotrimerisierungen teilnehmen (vgl. **56**). In dieser Hinsicht muss ein Vorbehalt angebracht werden: Es wurden Reaktionspfade aufgedeckt, die durch oxidative Insertion von Pd^0 in das Aryltriflat ausgelöst werden (vgl. **58**), und es wurde vermutet, dass der Mechanismus der Reaktion (Arin- oder Organometallmechanismus) stark von der Palladiumquelle und dem Substitutionsmuster der Benzinvorstufe abhängt.^[30c] Es ist daher Vorsicht geboten, da die Reaktionen nicht zwangsläufig über das freie Benzinintermediat verlaufen muss. In diesen Fällen kann ein einfaches Kontrollexperiment Klarheit bringen: Arene mit einem regioisomeren Substitutionsmuster, in dem das Silan und das Triflat die Positionen getauscht haben, bilden das gleiche Benzin, aber eine regioisomere Organometallspezies **58**. Daher wird der gleiche Reaktionsausgang erhalten, wenn ein freies Arin beteiligt ist, die Reaktion wird aber voraussichtlich ein anderes Produkt ergeben, wenn die Reaktion über ein metallorganisches Intermediat **58** verläuft.^[31]

Eine detaillierte Analyse des Mechanismus dieser Reaktionen ist nicht Gegenstand dieses Kurzaufsatzes, und wir sprechen deshalb lediglich aus Konsistenzgründen von einer [2+2+2]-Cyclotrimerisierung, ohne dass wir damit einen spezifischen Reaktionsmechanismus meinen.

Die Anwendung der genannten Arin-Alkin-Trimerisierung in der Naturstoffsynthese wurde von Mori und Mitarbeitern demonstriert,^[32] die in der Synthese des Lignans Taiwanin E (**64**, Schema 9) die Biarylachse auf eine ungewöhnliche Weise aufbauten, indem sie anstelle einer Biarylkuppelung eines Phenols mit einem Naphthalin eine [2+2+2]-Reaktion nutzten. Zunächst wurde das Diin **60** mit der Arinvorstufe **59** umgesetzt. Optimierungstudien ergaben $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]/\text{P}(o\text{-Tol})_3$ als das optimale Katalysatorsystem, mit



Schema 9. Reagentien und Bedingungen: a) $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ (5 Mol-%), $\text{P}(\text{o-tol})_3$ (40 Mol-%), CsF (6.0 Äquiv.), MeCN , RT, 4 h, 61%; b) NaH , MeOH , CH_2Cl_2 , RT, 78%; c) DIBAL-H , CH_2Cl_2 , -78°C , 63%; d) NaBH_4 , MeOH , 0°C bis RT, 95%; e) PCC , MS 4 \AA , CH_2Cl_2 , 0°C , 89%; f) mCPBA , CH_2Cl_2 , RT; g) K_2CO_3 , MeOH , RT, 88% (über 2 Stufen). dba = Dibenzylidenacetone, DIBAL-H = $i\text{Bu}_2\text{AlH}$, PCC = Pyridiniumchlorochromat, mCPBA = m -Chlorperbenzoesäure.

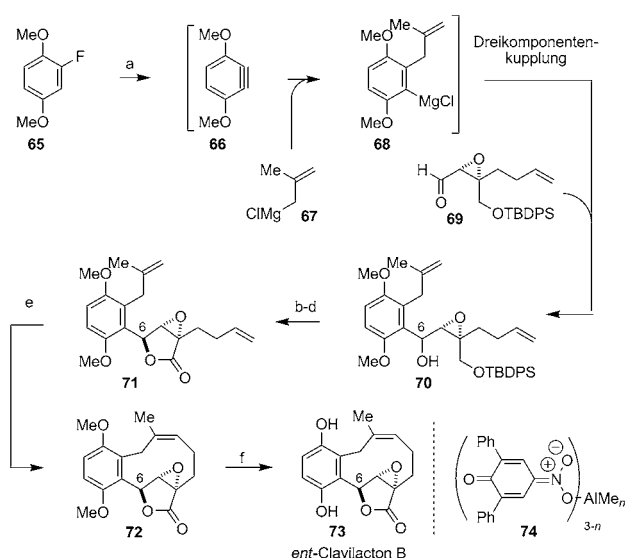
dem in Gegenwart von CsF in 4 h bei Raumtemperatur das Biaryl **61** in 61% Ausbeute gebildet wurde. Überraschenderweise scheiterten Versuche, das Weinreb-Amid in **61** zum entsprechenden Aldehyd zu reduzieren, weil es hierbei zum bevorzugten Angriff des Hydrids am Lacton mit anschließender Translactonisierung kam (nicht gezeigt). Die Synthesesequenz wurde daher überarbeitet, und Ester **62** wurde zunächst durch Behandlung von **61** mit NaOMe gebildet. Eine dreistufige Reduktions/Oxidations-Sequenz ergab dann Aldehyd **63**, der durch Baeyer-Villiger-Oxidation und basische Hydrolyse des resultierenden Formiatesters in Taiwanin E umgewandelt wurde. Diese Synthese illustriert, wie Biaryle durch Cyclotrimerisierung eines Arins mit zwei Alkinen hergestellt werden können, und liefert somit eine faszinierende Route zu Naphthalinen.

2.5. Drei- und Vierkomponentenkupplungen

Die elektrophile Natur der Alkin- π -Bindungen macht Arine zu exzellenten Substraten für Carbometallierungen, wie im vorigen Abschnitt anhand der Carbopalladierung und Carbonickelierung von Arinen gezeigt wurde. Des Weiteren können Arine Carbomagnesierungen und Carbolithierungen unterzogen werden, und die erhaltene metallorganische Spezies lässt sich dann durch Kohlenstoffelektrophile wie Ketone, Aldehyde und CO_2 abfangen. Dieser Abschnitt illustriert Beispiele für die Anwendung von Drei- und Vierkomponentenkupplungen in der Synthese von *ent*-Clavilacton B (**73**) und Dehydroaltenuen B (**83**).

2.5.1. Synthese von Clavilacton B

Clavilacton B (**73**, Schema 10) ist ein Pilzmetabolit mit antibakterieller Aktivität, der im Jahr 2000 isoliert wurde.^[33] Es wurde gezeigt, dass die Clavilactone potente Kinaseinhibitoren sind, was zu einem verstärkten Interesse an dieser



Schema 10. Reagentien und Bedingungen: a) $n\text{BuLi}$, THF, **67**, -78°C bis RT, dann: **69**, -78°C bis -35°C , 65% (d.r. = 2:1); b) Bu_4NF , THF, 87%; c) TEMPO (20 Mol-%), $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, CH_2Cl_2 , 65%; d) **74** (60 Mol-%), CH_2Cl_2 , 80%; e) Grubbs-Kat. 2. Generation (40 Mol-%), Tetrafluorbenzochinon (80 Mol-%), PhMe , 80°C , 65%; f) CAN, MeCN , H_2O , 74%. CAN = $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$, TEMPO = Tetramethylpiperidin- N -oxid.

Verbindungsklasse geführt hat. Während die relative Konfiguration durch Röntgenkristallographie etabliert wurde, blieb die absolute Konfiguration der Clavilactone zunächst unbestimmt, bis Barrett und Mitarbeiter mithilfe einer enantioselektiven Totalsynthese diese Lücke schlossen.^[34] Hierzu wurde eine Synthesestrategie entworfen, die eine Dreikomponenten-Benzinkupplung als Schlüsselschritt enthielt. Als elektrophiler Kupplungspartner wurde Aldehyd **69** in sechs Stufen ausgehend von Propargylalkohol in exzellenter Ausbeute (77%) und Enantiomerenreinheit (97%) hergestellt. Verschiedene Benzinvorstufen wurden getestet, von denen sich Fluorbenzol **65** am besten eignete. Die Lithiierung von **65** mit $n\text{BuLi}$ ergab ein Fluorarylithiumintermediat, das beim Erwärmen von -78°C auf Raumtemperatur LiF eliminierte und Dimethoxybenzin (**66**) freisetzte. Das Arin wurde mit dem Grignard-Reagens **67** abgefangen, und der Aldehyd **69** wurde zugegeben, um daraufhin eine Mischung von Alkoholepimeren **70** in 65% kombinierter Ausbeute zu erhalten. Diese Schlüsselreaktion kuppelte somit alle benötigten Kohlenstoffatome für den Aufbau von Clavilacton B (**73**).

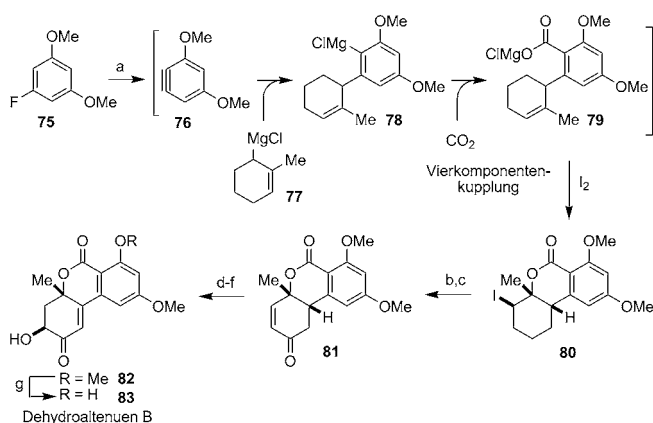
Die Mischung der epimeren Alkohole **70** wurde einer Desilylierung und Oxidation unterzogen, um Lacton **71** als Epimerenmischung an C6 (56% über 2 Stufen) zu erhalten. An diesem Punkt wurde eine neue Aluminium-Lewis-Säure **74** gefunden, die die Isomerisierung am stereogenen C6-Zentrum induziert (vermutlich über das benzyliche Kation) und die Mischung der C6-Epimere von **71** in 80% Ausbeute in reines **71** umwandelte.

Das Dien **71** war nun bereit für eine abschließende Ringschlussmetathese (RCM). Vorhergehende Experimente hatten jedoch gezeigt, dass **71** ein herausforderndes Substrat für eine RCM ist, da leicht eine Dimerisierung des weniger

gehinderten Olefins eintritt. Daher bestand die Strategie darin, die Reaktion dieses Olefins reversibel zu gestalten, um vernünftige Ausbeuten des gewünschten Makrocyclus zu gewinnen. Die optimierten Bedingungen umfassten schließlich die langsame Zugabe von Grubbs-Katalysator (2. Generation) und Tetrafluorbenzochinon zur Reaktionsmischung, und unter Entfernung von Ethylen entstand **72** in 65 % Ausbeute. Der Vergleich der optischen Rotation des synthetischen **72** mit dem derivatisierten Naturstoff bewies, dass das Enantiomer des Naturstoffs hergestellt wurde. Damit war geklärt, dass die absolute Konfiguration von Clavilacton B dem Enantiomer von **73** entspricht. Die Demethylierung von **72** schloss die erste asymmetrische Totalsynthese von *ent*-Clavilacton B (**73**) ab.

2.5.2. Synthese von Dehydroaltenuen B

Nach der erfolgreichen Strukturbestimmung von Clavilacton B (**73**) erweiterten Barrett und Mitarbeiter den Anwendungsbereich von Arin-Mehrkomponentenreaktionen und nutzten die Strategie zur Synthese des Naturstoffs Dehydroaltenuen B (**83**, Schema 11),^[35] der zusammen mit seinem Hydroxyepimer, Dehydroaltenuen A, und den gesättig-



Schema 11. Reagentien und Bedingungen: a) *n*BuLi, -78°C , dann: **77**, bis RT, dann: CO_2 , -78°C bis RT, dann: I_2 , 0°C bis RT, 56%; b) DBU, THF, 65°C , 95%; c) $[\text{Rh}_2(\text{cap})_4]$ (10 Mol-%), *t*BuOOH, K_2CO_3 , CH_2Cl_2 , RT, 77%; d) $(\text{PhSe}(\text{O}))_2\text{O}$, CSA, 71%; e) $(\text{Ph}_3\text{PCuH})_6$, 0°C bis RT, 82%; f) LiHMDS, -78°C dann: Davis' Oxaziridin; g) BCl_3 , CH_2Cl_2 , 0°C , 81 % (über 2 Stufen). cap = Caprolactam, CSA = Camphersulfonsäure, LiHMDS = Lithiumhexamethyldisilazid.

ten Dihydroaltenuenen A und B isoliert wurde.^[36] Die Synthese dieser marinen Naturstoffe sollte es ermöglichen, genaue Studien ihrer antibakteriellen Wirkung anzustellen und ihre bisher daher unbekannte absolute Konfiguration zu bestimmen. Zu diesem Zweck wurde eine schnelle Route zu den Dehydroaltenuenen unter Anwendung einer Vierkomponenten-Arnikupplung entworfen. Das Fluordimethoxybenzol **75** erwies sich als eine geeignete Vorstufe für Dimethoxybenzol **76**, das durch die Deprotonierung von **75** mit *n*BuLi gebildet wurde. Beim Erwärmen der Reaktionsmischung auf Raumtemperatur in Gegenwart des Grignard-Reagens **77** wurde das Phenylmagnesiumintermediat **78** regioselektiv

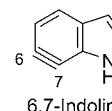
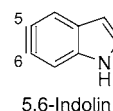
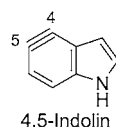
gebildet und mit CO_2 abgefangen, um das Carboxylat **79** zu bilden. Die Selektivität des nukleophilen Angriffs am Arin kann durch den Einfluss der benachbarten Methoxygruppe erklärt werden. Das Grignard-Reagens greift an der Position an, die ein Carbanion in *ortho*-Stellung zum Methoxysubstituenten ergibt; es ist in dieser Position induktiv und durch Chelatisierung stabilisiert. Die erhaltene Reaktionsmischung wurde schließlich mit Iod behandelt, um in einer substratkontrollierten diastereoselektiven Iodlactonisierung **80** in 56 % Ausbeute ausgehend von **75** zu erhalten.

Die beschriebene Vierkomponentenkupplung lieferte das gesamte Kohlenstoffgerüst des Naturstoffs in einer einzigen Syntheseoperation, sodass im weiteren Verlauf lediglich noch die Oxidationsstufe des Cyclohexanrings angepasst werden musste. Dazu wurde HI durch Behandlung von Iodid **80** mit DBU eliminiert, um eine Doppelbindung zu bilden, die nachfolgend eine allylische Oxidation unter Doyles Bedingungen eingeht und Enon **81** in 73 % Ausbeute über zwei Stufen lieferte. Der Oxidation von **81** zum Dienon mit Benzolselenoxidandehydrid folgte die Reduktion des sterisch weniger gehinderten Enons mit Stryker-Reagens sowie eine Hydroxylierung mit dem Davis-Oxaziridin, um Methyldehydroaltenuen B (**82**) zu erhalten. O-Demethylierung mit BCl_3 lieferte racemisches Dehydroaltenuen in 47 % Ausbeute ausgehend von **81**. Die erste Synthese dieses antibakteriellen Naturstoffs benötigte somit insgesamt sieben Stufen ausgehend von **75**. Um diese Syntheseroute enantioselektiv zu machen, wäre die asymmetrische Allylierung eines Arins nötig, was Raum für weitere Innovationen auf dem Gebiet der Arinchemie lässt.

3. Indoline

3.1. Hintergrund

Benzine gehen diverse präparativ nützliche Umsetzungen ein, wie es in den vorigen Abschnitten dargestellt wurde. Viele bioaktive Naturstoffe enthalten einen Indolkern, woraus sich die strategische Frage ableitet, ob diese Indolalkaloide aus Indolin-Intermediaten zusammengesetzt werden können, von denen erwartet wird, dass sie zahlreiche Reaktionen ähnlich zu den Benzinen vollziehen. Diese Strategie ist besonders interessant, weil sie den Einsatz eines von sich aus elektronenreichen Indolbausteins als elektrophilen Reaktionspartner erlauben würde.

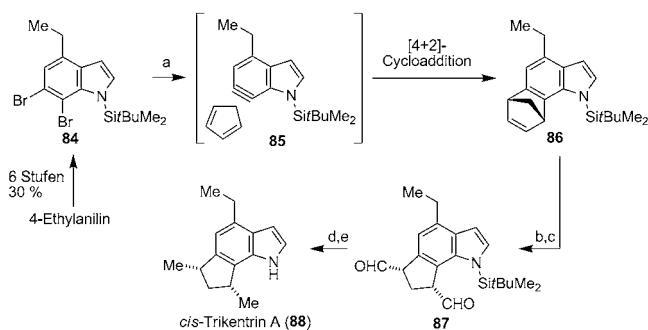


Die Existenz von Indolinen wurde in den 1960er Jahren von Igolen und Mitarbeitern vorgeschlagen,^[37] die in einer Vielzahl von Publikationen den elektrophilen Charakter der Indoline demonstrierten, die durch die Behandlung von Bromindolen mit Amidbasen hergestellt wurden. Beispielsweise wurde eine Mischung von 4- und 5-Aminoindolen

durch die Behandlung von 5-Bromindol mit KNH_2 erhalten. Die zumeist jedoch mäßigen Ausbeuten ($< 50\%$) verhinderten die weitergehende präparative Anwendung der Indoline. Das Forschungsgebiet blieb daher 40 Jahre still und ist erst in jüngster Zeit wieder aufgelebt. Der Schlüssel für die neuerlichen Fortschritte war die Entwicklung neuer Methoden zur Erzeugung von Indolinen. Insgesamt ist die Indolinreaktivität bisher jedoch weit weniger verstanden als die der Benzine, insbesondere in Bezug auf die Regioselektivität in Cycloadditionen und den Angriff von Nukleophilen.

3.2. Indoline in [4+2]-Cycloadditionen. Synthese von *cis*-Triketrin A

2007 zeigten Buszek et al., dass 4,5-, 5,6- und 6,7-Indoline aus den entsprechenden Dihalogendolinen (Cl, Br) durch Halogen-Lithium-Austausch mit $t\text{BuLi}$ und anschließende Eliminierung hergestellt werden können.^[38] Diese Reaktionssequenz bietet eine schnelle Syntheseroute zum Indolalkaloid *cis*-Triketrin A (**88**, Schema 12). Indol **84** wurde durch eine Bartoli-Indolsynthese in sechs Stufen in 30 % Ausbeute ausgehend von 4-Ethylanilin hergestellt. Behandlung von **84** mit $n\text{BuLi}$ in Gegenwart von Cyclopentadien initiierte die Indolinbildung, der sich die [4+2]-Cycloaddition der beiden Reaktionspartner zum Addukt **86** in 77 % Ausbeute anschls. Die Verwendung von Toluol als Lösungsmittel war entscheidend, um die Deprotonierung des Cyclopentadiens durch die Organometallspezies zu verhindern, und auch die Silylierung des Indolstickstoffs war essenziell. Die Doppelbindung in **86** wurde nach der Methode von Lemieux und Johnson (OsO_4 , NaIO_4) oxidativ zum Dialdehyd **87** (87 %) gespalten. Die Synthese von *cis*-Triketrin A (**88**) wurde schließlich durch die Umwandlung von **87** in das Dithioacetal mit einhergehender Desilylierung und anschließender Desulfurierung mit Raney-Nickel erreicht, um schließlich die Zielverbindung in 74 % Ausbeute zu erhalten.



Schema 12. Reagentien und Bedingungen: a) Cyclopentadien, $n\text{BuLi}$, PhMe , -78°C bis RT, 77 %; b) OsO_4 , NMO , THF , H_2O , 88 %; c) NaIO_4 , THF , H_2O , 99 %; d) EtSH , BF_3OEt_2 , -78°C bis RT, 91 %; e) Raney-Ni, EtOH , Rückfluss, 85 %. $\text{NMO} = N$ -Methylmorpholin- N -oxid.

Neueste Studien der Gruppen von Buszek und Garg zeigten, dass Indoline bereitwillig in [2+2]-, [3+2]- und [4+2]-Cycloadditionen unter anderem mit Enolethern, organischen Aziden und Pyrrolen reagieren.^[39,40] Diese Studien vermit-

teln, dass diese hochreaktiven Arin-Intermediate ähnlich breite Anwendung in der Synthesechemie finden könnten wie ihre Stammverbindung Benzin, allerdings sind die Regioselektivitäten in diesen Additionsreaktionen (mit unsymmetrischen Substraten) eher mäßig. Des Weiteren sind die Faktoren, die diese Reaktionen steuern, noch nicht gut verstanden.

3.3. Nukleophile Reaktionen von Indolinen. Synthese von Indolactam V

Garg et al. etablierten ein Forschungsprogramm mit dem Ziel, die Verwendung von Indolinen in der organischen Synthese zu entwickeln. Die bisherigen Arbeiten bestätigen, dass Indoline mithilfe von Kobayashis Strategie der Freisetzung des Arins aus einem *ortho*-Trimethylsilyltriflat durch Behandlung mit einer Fluoridquelle einfach und unter milden Bedingungen hergestellt werden können (Tabelle 1).^[40,41] Diese Bedingungen erlauben auch Zugang zu NH -Indolinen, ohne dass der Indolstickstoff geschützt werden müsste. Mit dieser Methode untersuchten Garg und Mitarbeiter kürzlich in einer Zusammenarbeit mit Houk den nukleophilen Angriff an Indoline.^[41] Quantenchemische Rechnungen offenbarten eine deutliche Verzerrung des Arinkohlenstoffgerüsts, was zur Vorhersage eines bevorzugten Angriffs des Nukleophils am Kohlenstoffatom mit dem größten internen C-C-C-Winkel führt (schwarze Pfeile in Tabelle 1). So erfordert der nukleophile Angriff an C5 im 4,5-Indolin (**92**) weniger geometrische Umlagerung des Arins auf dem Weg zur berechneten Übergangszustandsstruktur als ein Angriff an C4. Des Weiteren führt die Verzerrung des Indolinkohlenstoffgerüsts zu einem ungünstigen, verkleinerten C-C-C-Winkel an C3a. Diese Winkelspannung wird bei einem nukleophilen Angriff an C5 verringert, wohingegen sie beim Angriff an C4 verstärkt würde. Berechnungen der Geometrien von 5,6- und 6,7-

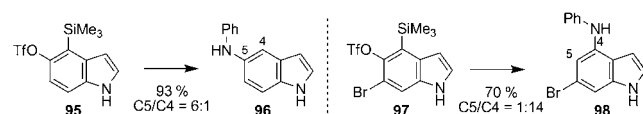
Tabelle 1: Präferenzen beim nukleophilen Angriff an Indolin.^[a]

Nukleophil	R	Verhältnis		
		3:1	2:1	nur C6-Angriff
<i>p</i> -Methylphenol	Me	3:1	2:1	nur C6-Angriff
	H	5:1	2:1	10.7:1
	Boc	8.2:1	1.1:1	nur C6-Angriff
Anilin	Me	12.5:1	3:1	nur C6-Angriff
	H	6.4:1	2.9:1	13.8:1
	Boc	8.3:1	1.5:1	nur C6-Angriff
KCN	Me	3.3:1	1.7:1	nur C6-Angriff
	H	3.4:1	1.8:1	7.6:1
	Boc	3.5:1	1.6:1	nur C6-Angriff

[a] Reaktionsbedingungen: Überschuss Nukleophil (1.5–5 Äquiv.), CsF (3 Äquiv.), MeCN , 50 – 80°C .

Indolinen (**93** und **94**) ergaben ähnliche Ergebnisse und sagten voraus, dass der nukleophile Angriff entsprechend bevorzugt an C5 bzw. C6 erfolgt, d. h. am Kohlenstoffatom mit dem größten internen C-C-C-Winkel. Diese theoretischen Studien wurden experimentell bestätigt. Dabei wurde das gewünschte Indolin durch die Reaktion eines Fluorids mit dem Trimethylsilyltriflat (**89–91**) gebildet und mit *p*-Methylphenol, Anilin und KCN abgefangen. Für das 4,5-Indolin (**92**) wurde mäßige bis gute Selektivität für die Bildung des C5-Addukts erhalten (3:1 bis 12.5:1). Interessanterweise hatte im Fall von *p*-Methylphenol und Anilin die Stickstoffschutzgruppe einen drastischen Einfluss auf die beobachtete Regioselektivität. Außerdem wurden gefunden, dass das 5,6-Indolin (**93**) eine weniger starke Präferenz für den Angriff an C5 hat, mit Selektivitäten nicht höher als 3:1. Des Weiteren hatte die N-Schutzgruppe hier nur geringen Einfluss auf den Ausgang der Reaktion. Demgegenüber liefern 6,7-Indoline (**94**) unabhängig vom Stickstoffsubstituenten praktisch nur das C6-Addukt, was diese Strategie sehr wertvoll für die regioselektive nukleophile Funktionalisierung des Indolkerns macht.

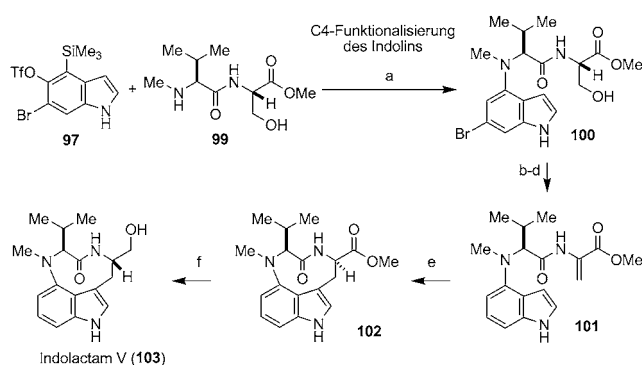
Nachdem beobachtet wurde, dass Nukleophile bevorzugt an C5 und C6 der Indoline addieren, begannen Garg et al. mit Untersuchungen, wie diese inhärente Regioselektivität überwunden werden kann, um Indolin selektiv an C4 zu funktionalisieren.^[42] Zu diesem Zweck wurden die beiden Indole **95** und **97** synthetisiert, um den Einfluss eines Bromsubstituenten an dem der Dreifachbindung benachbarten Kohlenstoffatom zu untersuchen (Schema 13). Interessan-



Schema 13. Reagentien und Bedingungen: CsF, MeCN, Anilin, 50 °C.

terweise zeigten diese Studien, dass die Regioselektivität durch den Einfluss des Halogens komplett verändert wird. Während beispielsweise die Reaktion von **95** mit CsF in MeCN in Gegenwart von Anilin das C5-Addukt **96** mit einer Selektivität von 6:1 ergab (93 % Ausbeute), lieferte Bromindol **97** das Amin **98** in einer Selektivität von 14:1 für den Angriff an C4 (70 % Ausbeute).

Die oben beschriebenen Erkenntnisse ebneten den Weg für die Synthese von Indolactam V (**103**, Schema 14) durch C4-Funktionalisierung des Indolins.^[41] Demzufolge wurde das ungeschützte Indol **97** mit dem Dipeptid **99** und CsF in MeCN behandelt und das Addukt **100** in 62 % Ausbeute erhalten. Die Effizienz dieser Reaktion ist bemerkenswert in Anbetracht der hohen Chemoselektivität einer intermolekularen Reaktion, in der beide Reaktionspartner zahlreiche konkurrierende reaktive Stellen aufweisen. Der Erfolg dieses intermolekularen Ansatzes war auch deshalb überraschend, weil frühere Versuche, den Makrocyclus auf intramolekulare Weise an einem Indolin ohne Halogensubstituenten zu schließen, gescheitert waren. Der C-N-Bindungsbildung folgten die reduktive Entfernung des Bromids und Dehydrierung, um Enoat **101** (69 % über drei Stufen) zu er-



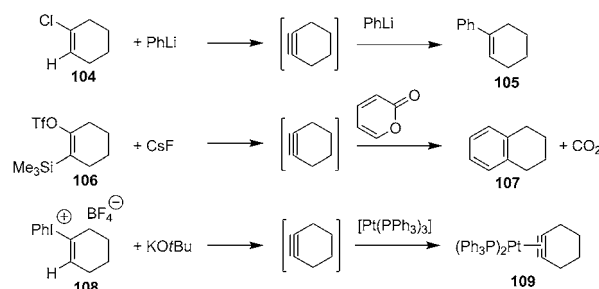
Schema 14. Reagentien und Bedingungen: a) CsF, MeCN, 0 °C bis RT, 62 %; b) H₂, Pd/C, NEt₃, MeOH; c) Ac₂O, AcOH, RT; d) K₂CO₃, DMF, 65 °C, 69 % (über 3 Stufen); e) ZrCl₄, CH₂Cl₂, 34 °C, 56 %; f) Lit. [43].

halten. Die durch ZrCl₄ vermittelte Alkylierung des Indols an C3 lieferte den Makrocyclus **102** (auch ein Intermediat in Nakatsukas Synthese), der in zwei Stufen zum Indolactam V (**103**) umgewandelt werden konnte.^[43]

4. Cyclohexin

4.1. Hintergrund

Während sich die Arinchemie inzwischen zu einem leistungsstarken Werkzeug für die organische Synthese entwickelt hat, wurde Cyclohexin bisher noch nicht in der organischen Synthese verwendet. Ein Grund hierfür ist sicher, dass sich die Bildung dieses cyclischen Alkins in präparativ brauchbaren Ausbeuten als schwierig erwiesen hat. Roberts und Scardiglia formulierten erstmals Cyclohexin als ein kurzlebiges Intermediat, das sich durch Eliminierung von HCl aus Chlorcyclohexen **104** durch PhLi bildet (Schema 15)^[44] und durch Carbolithierung zu **105** reagiert. Die Gruppen von Wittig und Caubère zeigten später, dass die Bildung von Cyclohexin durch baseninduzierte Eliminierung von Chlorhexen zur konkurrierenden Bildung von 1,2-Cyclohexadien, also einem Cycloallen, führt.^[45] Zur Lösung dieses Problems übernahmen Guitián und Mitarbeiter Kobayashis Methode zur Arinbildung für die Synthese von Cyclohexin.^[46] Dabei ergibt Triflat **106** durch Behandlung mit CsF bei Raumtemperatur ein Cyclohexin. Kürzlich berichteten Fujita und Mitarbeiter, dass Cyclohexin auch durch die Reaktion



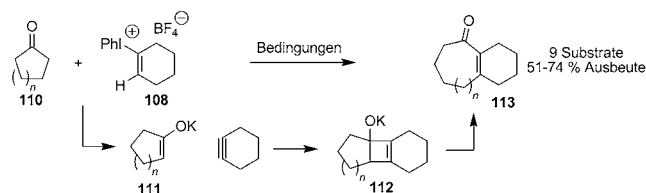
Schema 15. Cyclohexinbildung durch Eliminierung von substituierten Cyclohexenen.

von KOtBu mit dem Iodoniumsalz **108** bei 0°C gebildet und unter anderem als Platinkomplex **109** abgefangen werden kann.^[47] Interessanterweise wurde in diesem Fall keine konkurrierende Bildung von Cycloallen oder Benzin beobachtet.

Es muss darauf hingewiesen werden, dass die hier vorgestellten Methoden der Cyclohexinbildung nur eine Auswahl der Arbeiten auf diesem Gebiet darstellen. Konzeptionell andere Zugänge zu Cyclohexinen beruhen auf der Bildung vicinaler Dicarbene oder exocyclischer Vinylidene, die zu Cyclohexinen umlagern.^[48] Diese Methoden wurden bereits früher besprochen und sollen nicht Gegenstand dieses Kurzaufsatzes sein.^[4,49]

4.2. Ringinsertionen auf dem Weg zu Sandresolid A

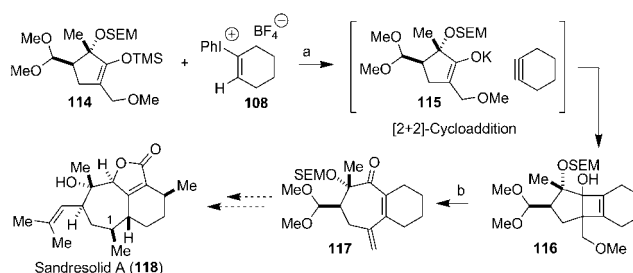
Carreira et al. berichteten kürzlich über die erste Anwendung von Cyclohexin in der Synthese eines komplexen Moleküls.^[50] In dieser Arbeit wurden n -cyclische Ketone **110** mit KOCe_3 in THF in Gegenwart von Fujitas Cyclohexinvorstufe **108** behandelt und $[n+2.6.0]$ -bicyclische Enone **113** erhalten (Schema 16). Interessant ist, dass die Verwendung



Schema 16. Reagentien und Bedingungen: KOCe_3 , THF, -78°C bis RT.

des relativ basischen KOCe_3 (im Vergleich zu KOtBu) die Cycloinsertion mit einer Vielzahl von einfachen cyclischen Ketonen, Steroiden und Terpenen in präparativ brauchbaren Ausbeuten von 51–74% ermöglicht. Die Tatsache, dass Cyclobutenole isoliert und als Reaktionsintermediate identifiziert werden konnten, gibt einen Hinweis auf den Mechanismus dieser Kaskadenreaktion. Das Kaliumalkoxid setzt demnach das Cyclohexin aus dem Iodoniumsalz **108** frei und wandelt das Keton in sein Enolat **111** um. Diese beiden Spezies vollziehen eine formale $[2+2]$ -Reaktion zum Cyclobutenolat **112**, welches das Cyclobuten wiederum öffnet, um nach protonolytischer Aufarbeitung die beobachteten Enonprodukte **113** zu ergeben.

Diese faszinierende Ringinsertionsreaktion erlaubt schnellen Zugang zu bicyclischen Gerüsten mit Ringen mittlerer Größe und wurde deshalb als ein nützliches Werkzeug für die Synthese von Terpenen betrachtet. Die Anwendung in der Synthese eines komplexen Moleküls würde jedoch erfordern, dass die Reaktionsbedingungen kompatibel mit komplizierteren Substraten sind. Ein Beispiel ist Sandresolid A (**118**, Schema 17), das ein hochsubstituiertes bicyclisches Kohlenstoffgerüst aufweist und sich damit als Testmolekül für die Cyclohexin-Cycloinsertion mit einem komplexeren Substrat anbietet. Insbesondere enthält das Sandresolidgerüst einen Methylsubstituenten an C1, der in der

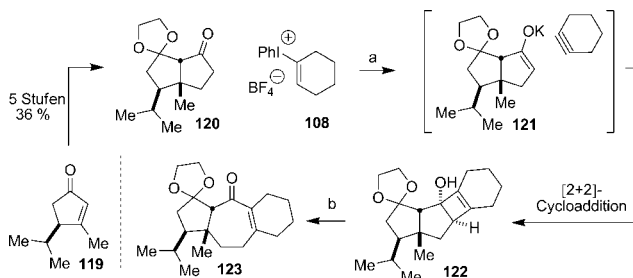


Schema 17. Reagentien und Bedingungen: a) **108** (2.4 Äquiv.), KOtBu (3.0 Äquiv.), H_2O (1.2 Äquiv.), THF, -78°C bis RT; b) KHMDS (1.1 Äquiv.), [18]Krone-6 (0.5 Äquiv.), THF, RT. KHMDS = Kaliumhexamethyldisilazid, SEM = 2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl.

Cycloinsertionsreaktion durch die Verwendung eines entsprechend substituierten TMS-Enolethers **114** installiert werden könnte. Bemerkenswerterweise ermöglichte die Verwendung einer stöchiometrischen Menge Wassers zusammen mit KOtBu die Bildung des freien Enolats aus dem TMS-Enolether **114**, ohne dabei die Eliminierung der β -Methoxygruppe auszulösen, sodass Cyclobutenol **116** in 83% Ausbeute isoliert wurde. Die Anwesenheit der Methoxygruppe in **116** erwies sich als entscheidend für die Cyclobutenöffnung und ermöglichte die fragmentierende Ringöffnung als Reaktionspfad. Während ein ähnliches Substrat ohne die Methoxygruppe keine Ringöffnung unter basischen Bedingungen vollzog, ergab **116** das Dienon **117** in 51% Ausbeute.

4.3. Synthese der Guanacastepene O und N

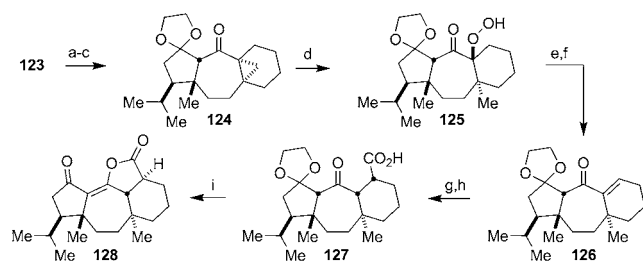
Auf der Grundlage dieser Ergebnisse entwickelten Gampe und Carreira eine Strategie für die Synthese der Guanacastepene, die eine Cyclohexin-Cycloinsertion in das Pentalenon **120** als Schlüsselreaktion umfasst (Schema 18).^[51] Diese Ringinsertion würde das Hauptproblem der Synthese angehen, nämlich die Konstruktion des tricyclischen Kohlenstoffgerüsts, das einen Fünf-, Sieben-, und Sechsring enthält. Durch die Insertion des Sechsrings in ein bicyclisches System würde der Fünf- zum benötigten zentralen Siebenring erweitert. Die Synthese begann mit dem bekannten Enon **119**, das in fünf Stufen und 36% Ausbeute in das Pentalenon **120** überführt wurde. Die Reaktion von **120** mit der Cyclohexinvorstufe **108** in Gegenwart von KOCe_3 lieferte Cyclo-



Schema 18. Reagentien und Bedingungen: **108**, KOCe_3 , THF, -78°C bis RT, **122**: 74%, **120**: 13%; b) $[\text{Fe}_2(\text{CO})_9]$, PhH, 90°C , dann Zugabe von DBU, 51%.

butenol **122** als ein einziges Diastereomer in 74 % Ausbeute. Um Nebenreaktionen zu verhindern, wurde das Cyclobutenol **122** nicht unter basischen Bedingungen geöffnet, sondern stattdessen einer Eisen-vermittelten elektrocyclischen Ringöffnung unterzogen. Enon **123** wurde in 51 % Ausbeute erhalten und somit der tricyclische Kern der Guanacastepene in sieben Stufen von Cyclopentenon **119** ausgehend erreicht.

Die nächste Aufgabe in der Syntheseroute war die Installation des zweiten quartären Zentrums. Hierzu wurde eine dreistufige Prozedur angewendet, bestehend aus der diastereoselektiven 1,2-Reduktion des Enons **123**, einer dirigierten Cyclopropanierung des resultierenden allylischen Alkohols und einer Oxidation, um das Cyclopropylketon **124** zu erhalten (61 % über 3 Stufen, Schema 19). Die Öffnung des

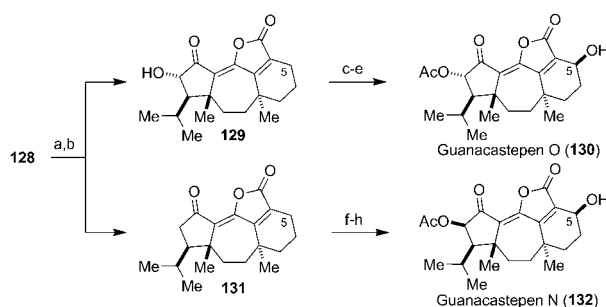


Schema 19. Reagentien und Bedingungen: a) DIBAL-H, *n*BuLi, -78°C , 30 min, d.r. > 95:5; b) ZnEt₂, TFA, CH₂I₂, CH₂Cl₂, 0°C , 15 min, 61 % (über 2 Stufen); c) PDC, Ac₂O, CH₂Cl₂, RT, 99%; d) Li/NH₃, THF, dann SiO₂, CH₂Cl₂, O₂; e) Me₂S, Aceton, RT, 79 % (über 2 Stufen); f) SOCl₂, Pyridin, RT, 95%; g) Me₂AlCCTMS, Et₂O, RT, dann NaOMe, MeOH, 81%; h) RuCl₃, Peroxomonosulfat, NaHCO₃, H₂O, MeCN, EtOAc, RT, 55 % (1 × Rezyklierung); i) HCl (0.1 M), THF, 57°C , dann (COCl)₂, Pyridin, CH₂Cl₂, 0°C , 15 min, 79%. TFA = Trifluoessigsäure.

Cyclopropan wurde mit Li/NH₃ erreicht, und es wurde festgestellt, dass das zunächst erhaltene Enol eine einfache SiO₂-vermittelte Oxidation an Luft vollzieht und das Hydroperoxid **125** ergibt. Die Reduktion von **125**, gefolgt von Dehydratisierung lieferte Enon **126** (75 % über 2 Stufen). Der fehlende Kohlenstoff wurde durch eine 1,4-Addition von TMS-Acetylen an das Enon **126** eingefügt, gefolgt von der oxidativen Spaltung des internen Alkins mit RuO₄, um die Säure **127** zu erhalten (45 % über 2 Stufen), die unter sauren Bedingungen in das Lacton **128** umgewandelt wurde.

Lacton **128** befand sich am Verzweigungspunkt der stereodivergenten Synthese der beiden Guanacastepene N und O (Schema 20). **128** reagierte mit TBSOTf zum entsprechenden Bis(TBS)-Silylenolether, der mit OsO₄ behandelt wurde, um α -Hydroxyketon **129** in guter Stereoselektivität (d.r. = 9:1) zusammen mit dem dehydrierten Lacton **131** zu erhalten. **129** wurde zunächst acyliert, und eine radikalische allylische Hydroxylierung an C5 komplettierte schließlich die erste Totalsynthese von Guanacastepene O (**130**). Die Behandlung von Lacton **131** mit Mn(OAc)₃ installierte direkt die Acetoxygruppe in epimerer Konfiguration (d.r. = 4:1) und lieferte damit Guanacastepene N (**132**).

Diese Synthese umfasst das erste Beispiel für die Verwendung von Cyclohexin als Baustein in einer Naturstoffsynthese und stellt daher einen Meilenstein in der Chemie winkelgespannter Cycloalkine dar. Es wurde gezeigt, wie man



Schema 20. Reagentien und Bedingungen: a) *t*BuMe₂SiOTf, NEt₃, CH₂Cl₂; b) OsO₄, NMO, MeSO₂NH₂, Aceton, HOtBu, H₂O, 0°C , über 2 Stufen: **131**: 40%; **129**: 29%, d.r. = 9:1; c) Ac₂O, NEt₃, DMAP, CH₂Cl₂, RT, 87%; d) NBS, (PhCOO)₂, CCl₄, 80°C , 76%; e) Bu₃SnH, Toluol, Luft, dann PPh₃, 72%; f) Mn(OAc)₃, Benzol, MS 3 Å, 80°C , 68%, d.r. = 4:1; g) NBS, (PhCOO)₂, CCl₄, 80°C , 1 h, 58%; h) Lit. [52].

sich die inhärente Reaktivität des Cyclohexins zu Nutze machen kann, um eine Cycloinsertionsreaktion zu ermöglichen, die außerhalb klassischer Synthesestrategien liegt.

5. Zusammenfassung und Ausblick

Über die letzten sieben Jahrzehnte wurde das Gebiet der Arin- und winkelgespannten Cycloalkinchemie stetig weiterentwickelt, sodass diese reaktiven Intermediate nicht länger nur chemische Kuriositäten darstellen. Wir haben in diesem Kurzaufsatz eine Reihe von Naturstoffsynthesen aus den letzten zehn Jahren vorgestellt, in denen diese hochreaktiven Moleküle zum Aufbau von Bindungen genutzt wurden, die andersweitig schwierig zu knüpfen wären. Neuartige Reaktivitäten von Benzinen wurden aufgedeckt und für den schnellen Zugang zu Naturstoffen genutzt. Auch hochsubstituierte Benzine können hergestellt und in Reaktionen mit fortgeschrittenen Syntheseintermediaten eingesetzt werden. Studien zur Reaktivität von Indolinen wurden hingegen erst vor kurzem begonnen. Erste Arbeiten von Buszek und Garg legen jedoch nahe, dass die Indolinchemie weiterentwickelt werden kann und starken Einfluss auf zukünftige Synthesestrategien für Indolalkaloide haben wird. Die Anwendung eines winkelgespannten Cycloalkins in einer Naturstoffsynthese wurde kürzlich erstmals durch Carreira et al. beschrieben. In dieser Synthese der Guanacastepene O und N vollzieht Cyclohexin eine faszinierende Cycloinsertionsreaktion und demonstriert damit das Synthesepotenzial der winkelgespannten Cycloalkine. Es wird spannend sein, die zukünftigen Entwicklungen in der Chemie der winkelgespannten Cycloalkine zu beobachten, insbesondere mit Blick auf die Verwendung substituierter Cyclohexine und Cyclopentene.

Eingegangen am 24. Oktober 2011
Online veröffentlicht am 15. März 2012

- [1] E. Davy, Report of the British Association for the Advancement of Science, **1836**, 62.
- [2] Monographie: *Acetylene Chemistry, Chemistry, Biology, and Material Science* (Hrsg.: F. Diederich, P. J. Stang, R. R. Tykwinski), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.

- [3] L. Ruzicka, M. Hürbin, H. A. Boekennoogen, *Helv. Chim. Acta* **1933**, *16*, 498–505.
- [4] Monographien: a) R. W. Hoffmann, *Dehydrobenzene and Cycloalkynes*, Academic Press, New York, **1967**; b) R. Gleiter, R. Merger in *Modern Acetylene Chemistry* (Hrsg.: P. J. Stang, F. Diederich), VCH, Weinheim, **1995**, S. 285–319; c) H. Hopf, *Classics in Hydrocarbon Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, S. 156–160; d) H. Hopf, J. Grunenberg in *Strained Hydrocarbons* (Hrsg.: H. Dodziuk), Wiley-VCH, Weinheim, **2009**, S. 375–398; Übersichtsartikel: e) G. Wittig, *Pure Appl. Chem.* **1963**, *7*, 173–191; f) A. Krebs, J. Wilke, *Top. Curr. Chem.* **1983**, *109*, 189–233.
- [5] G. Wittig, J. Meske-Schüller, *Liebigs Ann. Chem.* **1968**, *711*, 65–75.
- [6] C. Wentrup, R. Blanch, H. Briehl, G. Gross, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1874–1880.
- [7] Siehe Lit. [4c], zit. Lit.
- [8] Neueste Beispiele: a) F. Ren, P. C. Hogan, A. J. Anderson, A. G. Myers, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5381–5383; b) N. Ji, H. O'Dowd, B. M. Rosen, A. G. Myers, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14825–14827; c) M. D. Shair, T. Y. Yoon, K. K. Mosny, T. C. Chou, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9509–9525; d) M. D. Shair, T.-Y. Yoon, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1883–1885; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1721–1723; Übersichtsartikel: e) A. Basak, S. Mandal, S. S. Bag, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 4077–4094; f) K. C. Nicolaou, A. L. Smith, E. W. Yue, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, *90*, 5881–5888.
- [9] a) N. G. Rondan, L. N. Domelsmith, K. N. Houk, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3237–3240; b) W. F. Maier, G. C. Lau, A. B. McEwen, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4724–2731; c) S. Olivella, M. A. Pericas, A. Riera, A. Sole, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4160–4163; d) J. Tseng, M. L. McKee, P. B. Shevlin, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5474–5477; e) J. C. Gilbert, S. Kirschner, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 559–602; f) J. C. Gilbert, S. Kirschner, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 603–606; g) M. J. Dewar, J. C. Gilbert, S. Kirschner, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1105–1106; h) R. P. Johnson, K. J. Daoust, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 362–367; i) J. C. Gilbert, S. Kirschner, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 2279–2290; j) S. M. Bachrach, J. C. Gilbert, D. W. Laird, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6706–6707; k) M.-D. Su, *J. Chin. Chem. Soc.* **2005**, *52*, 599–624; l) I. Yavari, F. Nasiri, H. Djahaniani, A. Jabbari, *Int. J. Quantum. Chem.* **2006**, *106*, 697–703; m) L. R. Domingo, P. Pérez, R. Contreras, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 498–506; n) P. Jaramillo, L. R. Domingo, P. Pérez, *Chem. Phys. Lett.* **2006**, *420*, 95–99; o) D. R. Glowacki, S. P. Marsden, M. J. Pilling, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13896–13897.
- [10] a) S. V. Kessar in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 4 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, New York, **1991**, S. 483–515; b) H. Pellissier, M. Santelli, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 701–730; c) H. H. Wenk, M. Winkler, W. Sander, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 518–546; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 502–528; d) R. Sanz, *Org. Prep. Proced. Int.* **2008**, *40*, 215–291; e) T. Kitamura, *Aust. J. Chem.* **1960**, *63*, 987–1001.
- [11] Übersicht über früherere Arbeiten: a) E. R. Biehl, S. P. Khanapure, *Acc. Chem. Res.* **1989**, *22*, 275–281; b) L. Castedo, E. Guitian, *Stud. Nat. Prod. Chem.* **1989**, *3*, 417–454; c) H. Zhao, E. Biehl, *J. Nat. Prod.* **1995**, *58*, 1970–1974.
- [12] G. Wittig, *Naturwissenschaften* **1942**, *30*, 696–703.
- [13] Eine Auswahl von Studien, in denen die Verwendung von Aminen in der Synthese von Naturstoffderivaten und pharmazeutischen Wirkstoffen beschrieben wird: a) S. Sörgel, C. Azap, H.-U. Reißig, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4405–4418; b) D. Le Goanvic, M. A. Tius, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7800–7804; c) K. J. Procko, H. Li, S. F. Martin, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5632–5635; d) C. Dockendorff, S. Sahli, M. Olsen, L. Milhau, M. Lautens, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15028–15029.
- [14] Übersichtsartikel: P. G. Hultin, *Curr. Top. Med. Chem.* **2005**, *5*, 1299–1331.
- [15] T. Hosoya, E. Takashiro, T. Matsumoto, K. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1004–1015.
- [16] Im gesamten Text impliziert der Begriff „[X+Y]-Cycloaddition“ keinen konzertierten Reaktionsmechanismus, sondern gibt lediglich die Zahl der Atome X und Y an, die ein cyclisches Produkt ergeben.
- [17] a) S. Omura, H. Tanaka, R. Oiwa, J. Awaya, R. Masuma, K. Tanaka, *J. Antibiot.* **1977**, *30*, 908–916; b) N. Imamura, K. Kakinuma, N. Ikekawa, H. Tanaka, S. Omura, *J. Antibiot.* **1981**, *34*, 1517–1518.
- [18] a) S. Danishefsky, B. J. Uang, G. Quallich, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1285–1293; b) M. A. Tius, J. Gomez-Galeno, X. Q. Gu, J. H. Zaidi, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5775–5783; c) V. Bolitt, C. Mioskowski, R. O. Kollah, S. Manna, D. Rajapaksa, J. R. Falck, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6320–6321; d) T. Matsumoto, M. Katsuki, H. Jona, K. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6982–6992.
- [19] C.-L. Chen, S. M. Sparks, S. F. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13696–13697.
- [20] C. D. Gilmore, K. M. Allan, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1558–1559.
- [21] Y. Himeshima, T. Sonoda, H. Kobayashi, *Chem. Lett.* **1983**, 1211–1214.
- [22] K. M. Allan, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17270–17271.
- [23] H. Yoshida, M. Watanabe, J. Ohshita, A. Kunai, *Chem. Commun.* **2005**, 3292–3294.
- [24] U. K. Tambar, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5340–5341.
- [25] P. de Mayo, H. Takeshita, A. B. M. A. Sattar, *Proc. Chem. Soc.* **1962**, 119.
- [26] H. Yoshida, T. Morishita, J. Ohshita, *Chem. Lett.* **2010**, *39*, 508–509.
- [27] P. M. Tadross, S. C. Virgil, B. M. Stoltz, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1612–1614.
- [28] U. K. Tambar, D. C. Ebner, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11752–11732.
- [29] S. Krishnan, J. T. Bagdanoff, D. C. Ebner, Y. K. Ramtohl, U. K. Tambar, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13745–13754.
- [30] a) D. Peña, S. Escudero, D. Pérez, E. Guitián, L. Castedo, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2804–2806; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2659–2661; b) D. Peña, D. Pérez, E. Guitián, L. Castedo, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5827–5828; c) E. Yoshikawa, Y. Yamamoto, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 185–187; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 173–175; d) E. Yoshikawa, K. V. Radhadrishnan, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7280–7286; e) J.-C. Hsieh, C.-H. Cheng, *Chem. Commun.* **2008**, 2992–2994.
- [31] Dies gilt nur, wenn beide Regioisomere über den selben Reaktionspfad reagieren, d.h. beide über ein Arin oder beide über eine Organometallspezies, und ein Wechsel im Substitutionsmuster nicht zu einem Wechsel im Reaktionsmechanismus führt. Siehe Lit. [30d] und E. Guitián, D. Pérez, D. Peña, *Top. Organomet. Chem.* **2005**, *14*, 109–147.
- [32] a) Y. Sato, T. Tamura, M. Mori, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2490–2494; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2436–2440; b) Y. Sato, T. Tamura, A. Kinbara, M. Mori, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 647–661.
- [33] a) A. Arnone, R. Cardillo, S. V. Meille, G. Nasini, M. Tollazi, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 2165–2168; b) L. Merlini, G. Nasini, L. Scaglioni, G. Casinelli, C. Lanzi, *Phytochemistry* **2000**, *53*, 1039–1041.
- [34] I. Larrosa, M. I. Da Silva, P. M. Gomez, P. Hannen, E. Ko, S. R. Lenger, S. R. Linke, A. J. P. White, D. Wilton, A. G. M. Barrett, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14042–14043.

- [35] D. Soorukram, T. Qu, A. G. M. Barrett, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3833–3835.
- [36] P. Jiao, J. B. Gloer, J. Campbell, C. A. Shearer, *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 612.
- [37] a) M. Julia, Y. Huang, J. Igolen, *C. R. Acad. Sci. Ser. IIc* **1967**, *265*, 110–112; b) J. Igolen, A. Kolb, *C. R. Acad. Sci. Ser. IIc* **1969**, *269*, 54–56; c) M. Julia, F. L. Goffic, J. Igolen, M. Baillarge, *C. R. Acad. Sci. Ser. IIc* **1967**, *264*, 118–120; d) M. Julia, J. Igolen, M. Kolb, *C. R. Acad. Sci. Ser. IIc* **1971**, *273*, 1776–1777.
- [38] a) K. R. Buszek, N. Brown, D. Luo, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 201–204; b) N. Brown, D. Luo, J. A. Decapo, K. R. Buszek, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 7113–7115.
- [39] a) K. R. Buszek, D. Luo, M. Kondrashov, N. Brown, D. VanderVelde, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4135–4137; b) N. Brown, D. Luo, D. VanderVelde, S. Yang, A. Brassfield, K. R. Buszek, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 63–65; c) A. N. Garr, D. Luo, N. Brown, C. J. Cramer, K. R. Buszek, D. VanderVelde, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 96–99.
- [40] S. M. Bronner, K. B. Bahnck, N. K. Garg, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1007–1010.
- [41] a) P. H.-Y. Cheong, R. S. Paton, S. M. Bronner, G.-Y. J. Im, N. K. Garg, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1267–1269; b) G.-Y. J. Im, S. M. Bronner, A. E. Goetz, R. S. Paton, P. H.-Y. Cheong, K. N. Houk, N. K. Garg, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17933–17944.
- [42] S. M. Bronner, A. E. Goetz, N. K. Garg, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3832–3835.
- [43] T. Masuda, S.-I. Nakatsuka, T. Goto, *Agric. Biol. Chem.* **1989**, *53*, 2257–2260.
- [44] F. Scardiglia, J. D. Roberts, *Tetrahedron* **1957**, *1*, 343–344.
- [45] a) G. Wittig, P. Fritze, *Angew. Chem.* **1966**, *78*, 905; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1966**, *5*, 846; b) B. Fixari, J. J. Brunet, P. Caubère, *Tetrahedron* **1976**, *32*, 927–934.
- [46] N. Atanes, S. Escudero, D. Pérez, E. Guitián, L. Castedo, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3039–3040.
- [47] a) M. Fujita, Y. Sakanishi, W. H. Kim, T. Okuyama, *Chem. Lett.* **2002**, 908–909; b) M. Fujita, W. H. Kim, Y. Sakanishi, K. Fujiwara, S. Hirayama, T. Okuyama, Y. Ohki, K. Tatsumi, Y. Yoshioka, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7548–7558; c) T. Okuyama, M. Fujita, *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 679–686.
- [48] Grundlegende Studien zur Bildung von Cyclopentin und Cyclohexin: a) J. C. Gilbert, M. E. Baze, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 664–665; b) K. L. Erickson, J. Wolinsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1142–1143; c) L. Fitjer, U. Kliebisch, D. Wehle, S. Modaressi, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 1661–1664; d) Lit. [6]; e) H. Meier, E. Voigt, *Tetrahedron* **1972**, *28*, 187–198; f) M. Al-Omari, K. Banert, M. Hagedorn, *Angew. Chem.* **2005**, *118*, 315–317; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *45*, 309–311.
- [49] Für theoretische Studien zur Reaktivität von Cyclohexin siehe Lit. [9].
- [50] C. M. Gampe, S. Boulos, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 4186–4189; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4092–4095.
- [51] C. M. Gampe, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 3019–3022; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2962–2965.
- [52] S. Iimura, I. E. Overman, R. Paulini, A. Zakarian, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13095–13101.