

Gespannte Moleküle in der Naturstoffsynthese

Matthew R. Wilson und Richard E. Taylor*

Naturstoffe · Gespannte Alkene · Spannungsabbau ·

Strukturverzerrung · Totalsynthese

Gespannte Moleküle sind von außerordentlichem Interesse in der Chemie, und ihre hochenergetischen Bindungen dienen als „Treibstoff“ für komplexe Synthesen. Entwicklungen auf diesem Gebiet führten in jüngster Zeit zur vermehrten Nutzung gespannter Alkene als Intermediate in der Naturstoffsynthese. Dieser Kurzaufsatzz präsentiert diese neuen Fortschritte zusammen mit Entwicklungen im Hinblick auf das Verständnis der einzigartigen Reaktivität gespannter Alkene.

1. Einleitung

Die erhöhte Reaktivität sterisch gespannter Moleküle fasziniert Chemiker seit mehr als einem Jahrhundert. Das immense Interesse an diesen einzigartigen Molekülen kam auf, nachdem Adolf von Baeyer 1885 korrekt annahm, dass der zu der Zeit bemerkte Mangel an drei- und viergliedrigen Ringen in der Natur den verzerrten \angle CCC-Bindungswinkel und ihrer daraus folgenden Instabilität zuzuschreiben ist.^[1] In der Folge versuchten sich viele Chemiker daran, die Beziehung zwischen der Spannung, der Stabilität und der Reaktivität zu verstehen.^[2] Dem'yanov und Doyarenko beschrieben 1922 die erste Synthese von Cyclopropen, dem einfachsten gespannten Olefin, durch thermische Zersetzung (300 °C) von Trimethylcyclopropylammoniumhydroxid.^[3] Sie fanden, dass Cyclopropen, ebenso wie andere verzerrte Alkene, bei niedriger Temperatur eine kurze Lebensdauer hat und zur strukturellen Charakterisierung abgefangen werden muss. Nach und nach wurden milder Methoden etabliert, die zahlreiche gespannte Alkene mit diversen Architekturen zugänglich machen.^[4] Viele dieser gespannten Alkene sind reaktiver als ihre „spannungsfreien“ Pendants. Zum Beispiel beschrieben Danishefsky und Mitarbeiter vor kurzem, dass ein unsubstituiertes Cyclobutenon bei Raumtemperatur an einer einfachen Diels-Alder-Cycloaddition mit Cyclopentadien teilnimmt, wogegen die Reaktion mit Cyclopentenon nach 36 h Erhitzen auf 150 °C nur eine minimale Produktmenge hervorbringt.^[5]

Die erhöhte Reaktivität gespannter Verbindungen wird durch verschiedene Faktoren verursacht, darunter die Winkelkompression und die Verdrehung/Pyramidalisierung der Alken- π -Bindung. Die Winkelspannung resultiert daraus, dass der Einbau eines oder mehrerer trigonaler Zentren in ein Molekül eine Abweichung der Winkel von den idealen 120° bewirkt. Verdrehung und Pyramidalisierung beeinflussen das π -Orbitalgerüst, indem die überlappenden p-Orbitale aus der Coplanarität herausgedreht werden (Abbildung 1). Ein Beispiel für diese Verdrehung aus der Ebene heraus ist das hochgespannte *trans*-Cycloocten, in dem die π -Bindung um 44° aus der Planarität verdrillt ist.^[6] Durch die schwächere Alkenbindung wird das HOMO des Moleküls angehoben, und der HOMO-LUMO-Abstand und die Aktivierungsenergie sinken. Im Zusammenhang mit dem Anstieg der HOMO-Energie wurde auch die Auffassung vertreten, dass die günstige $sp^2 \rightarrow sp^3$ -Rehybridisierung im Übergangszustand, die formal als „Spannungsabbau“ bezeichnet wird, den Hauptbeitrag zur beobachteten Geschwindigkeitserhöhung

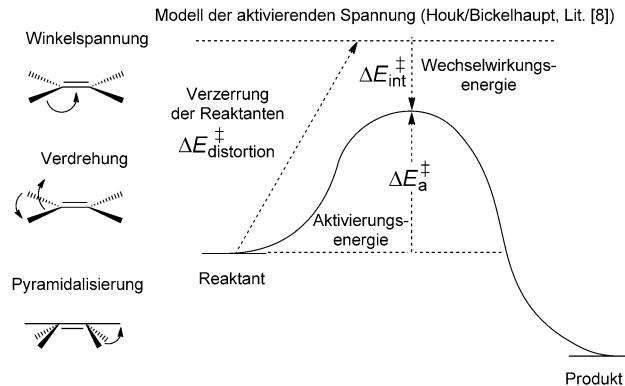


Abbildung 1. Eine Verzerrung der Alken- π -Bindung hat eine erhöhte Reaktivität zur Folge.

[*] M. R. Wilson, Dr. R. E. Taylor
Department of Chemistry and Biochemistry
University of Notre Dame
251 Nieuwland Science Hall, Notre Dame, IN 46556-5670 (USA)
E-Mail: taylor.61@nd.edu
Homepage: <http://www.nd.edu/~rtaylor/page4.html>

im Fall verzerrter Alkene beisteuert.^[7] Neue Hinweise aus den Arbeitsgruppen von Houk und Bickelhaupt^[8] deuten allerdings darauf hin, dass die niedrigere Aktivierungsenergie am ehesten mit der Verzerrungs- und Wechselwirkungsenergie korreliert (Abbildung 1). Die Verzerrungsenergie resultiert aus der Deformation der Reaktionspartner, die für eine optimale Übergangszustandsgeometrie erforderlich ist. Die Wechselwirkungsenergie umfasst stabilisierende elektrostatische, Charge-Transfer- und abstoßende Wechselwirkungen zwischen den sich annähernden Reaktionspartnern. Daraus folgt die Überlegung, dass das gespannte Alken bereits dem optimalen pyramidalen Übergangszustand ähnelt, was eine geringere Verzerrungsenergie für die Reaktion bedingt.^[8]

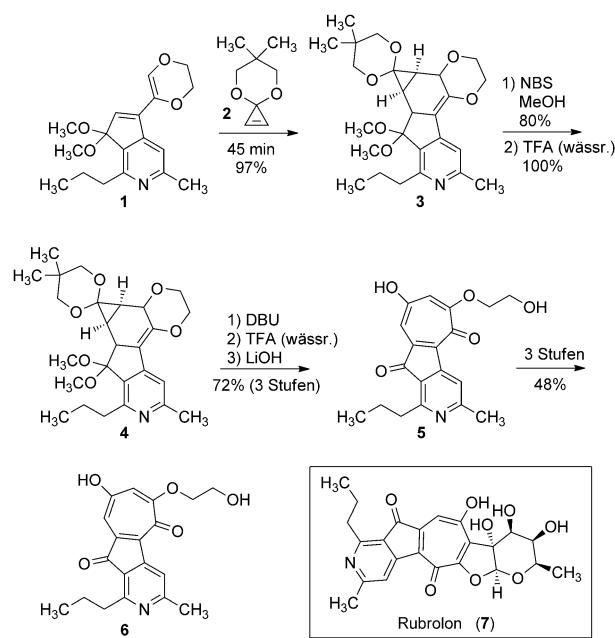
Gespannte Alkene gelten als privilegierte Strukturen in der Biologie,^[9] der theoretischen Chemie^[10] und der organischen Chemie.^[11] Jüngste Entwicklungen haben die einzigartige Fähigkeit gespannter Alkene zur Kontrolle der Chemo-selektivität, Regioselektivität und Asymmetrie aufgezeigt, sowie auch ihre Nützlichkeit in ansonsten schwierigen Synthese-bemühungen, unter anderem beim Aufbau von Naturstoffen.^[12] Nachstehend präsentieren wir diese neuen Fortschritte, wobei der Schwerpunkt auf dem Einsatz gespannter Alkene in ansonsten ungünstigen Reaktionen und in der atomökonomischen Erzeugung von molekularer Komplexität liegt.

2. Gespannte Alkene

2.1. Gespannte Alkene in [4+2]-Cycloadditionen

2.1.1. Intermolekulare Diels-Alder-Cycloaddition mit Cyclopropanonketal

Durch Torsion verzerrte Alkene sind außergewöhnlich reaktive Dienophile in Diels-Alder-Cycloadditionen. Wiberg und Mitarbeiter dokumentierten 1960 ein frühes Beispiel dieses Verhaltens anhand von Cyclopropen und Cyclopentadien.^[13] Ungefähr zwei Jahrzehnte später entdeckten Boger und Brotherton in ähnlicher Weise, dass gespannte Cyclopropenonketale mit elektronenarmen, elektronenreichen und neutralen Dienen bei Raumtemperatur eine rasche Cycloaddition eingehen.^[14] Eine schöne Anwendung dieser einfachen Reaktion von Boger und Mitarbeitern erlaubte die effiziente Bildung des Tropon-Ringsystems, das Teil des komplexen Alkaloids Rubrolon ist (7; Schema 1).^[15]



Schema 1. Diels-Alder-Reaktion mit Cyclopropanonketal in der Total-synthese von Rubrolon nach Boger et al. (2008).^[15] DBU = 1,8-Diaza-bicyclo[5.4.0]undec-7-en, NBS = *N*-Bromsuccinimid, TFA = Trifluoressigsäure.

Die Synthese begann mit der Umsetzung des elektronenreichen Dien 1 mit unsubstituiertem Cyclopropanon-acetal 2 bei Raumtemperatur, was zu einer nahezu quantitativen Ausbeute des Cycloaddukts 3 in Form des *exo*-Diastereomers führte. Die Reaktion wurde ohne Lösungsmittel durchgeführt, benötigte eine kurze Reaktionszeit und einen geringen Reinigungsauwand und kommt einem idealen Prozess nahe. Die hohe *exo*-Selektivität ergibt sich aus einer ungünstigen sterischen Wechselwirkung zwischen den geminalen Dimethylgruppen des Acetals und den Alkylsubstituenten des Pyridinrings im *endo*-Übergangszustand. Boger und Mitarbeiter führen die Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit auf die Ringspannung zurück, die bei der Alken-Rehybridisierung freigesetzt wird (25 kcal mol^{-1}). Quantitativ erhöht die Ringspannung die Energie des Grundzustands und verringert den HOMO-LUMO-Abstand, wodurch die Cycloaddition beschleunigt wird.^[16] Rechnerische Analysen zeigen allerdings einen kleinen Unterschied zwischen den HOMO-LUMO-Energien (ca. 0.6 eV) zwischen Ethen und



Matthew Wilson wurde 1986 in Goose Creek, South Carolina, geboren. Er studierte Chemie an der Winthrop University bei Prof. Christian Grattan und promoviert zurzeit in der Arbeitsgruppe von Prof. Richard Taylor an der University of Notre Dame. Seine Forschungen gelten der Synthese, Konformationsanalyse und Charakterisierung der mikrotubulären Bindungsstelle von (–)-Zampanolid.

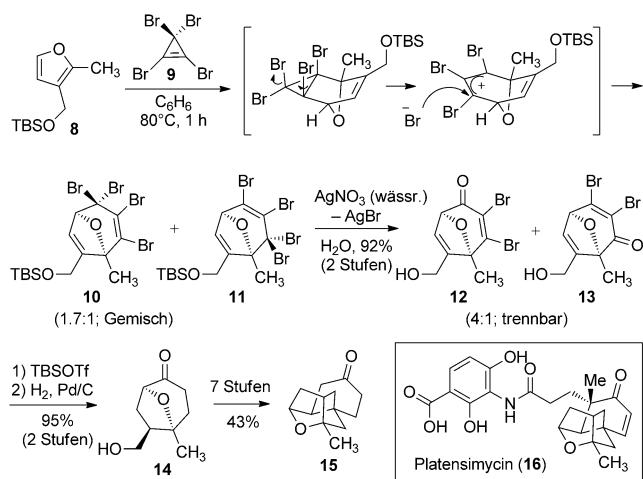


Richard Taylor studierte Chemie an der SUNY Oswego (B.S. 1987) und promovierte 1992 am Rensselaer Institute (1992). Nach einem Postdoktorat an der Stanford University bei Prof. Paul Wender begann er 1995 seine eigenständige Laufbahn an der University of Notre Dame, wo er 2004 zum Professor ernannt wurde. Seine Forschungen gelten der Naturstoffsynthese, der medizinischen Chemie und der Polyketidbiosynthese.

Cyclopropen.^[17] Daher ist die Steigerung der Reaktionsgeschwindigkeit am wahrscheinlichsten auf die Leichtigkeit des Cyclopropens zur Verzerrung aus der Ebene heraus zurückzuführen.^[5] Eine nachfolgende Manipulation der funktionellen Gruppen des Cyclopropanacetals **3** ergab ein reaktives Norcaradien-Intermediat, das spontan und in hoher Ausbeute eine elektrocyclische Ringöffnung zur Tropon-Teilstruktur **6** einging.

2.1.2. Intermolekulare Diels-Alder-Cycloaddition mit Tetrabromcyclopropen

Oblak und Wright erforschten ein verzerrtes Tetrabromcyclopropen in ihrer formalen Synthese von Platensimycin (**16**), bei dem es sich um ein potentes Antibiotikum handelt, das aus einer südafrikanischen Bodenprobe isoliert wurde und ein komplexes bicyclisches Gerüst enthält. Auch mit Blick auf das Problem einer zunehmenden Resistenz gegen gängige Antibiotika gibt es zahlreiche Bemühungen^[18] zur Entwicklung von Synthesestrategien für den hydrophoben Octabicyclo[3.2.1]octan-Käfig von **16**. Oblak und Wright entwarfen einen Syntheseplan für den raschen Aufbau des Kohlenstoffgerüsts **14** von Platensimycin, der eine einzigartige intermolekulare Diels-Alder-Cycloaddition von zwei einfach zugänglichen Vorstufen, Tetrabromcyclopropen **9** und Furan **8**, umfasst (Schema 2).^[19]



Schema 2. Formale Synthese von Platensimycin nach Oblak und Wright (2011).^[19] TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl, Tf = Trifluormethansulfonyl.

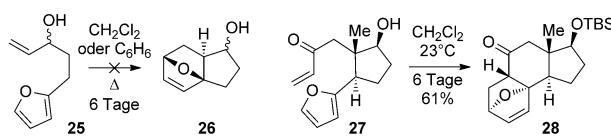
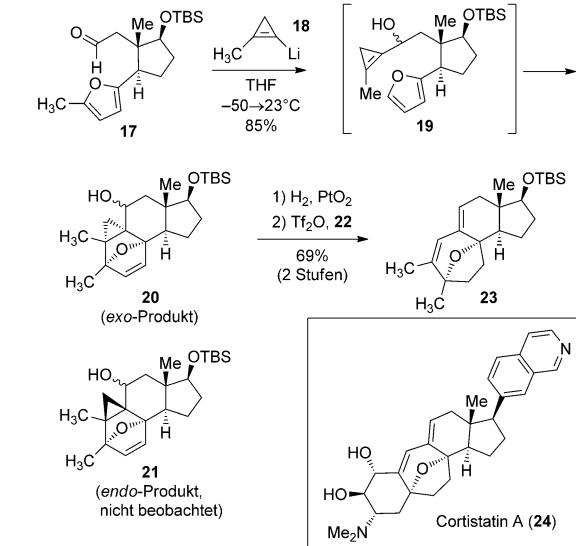
Behutsames Erhitzen von Tetrabromcyclopropen **9** mit dem Furan **8** führte zu einer schnellen *exo*-selektiven [4+2]-Cycloaddition, an die sich eine In-situ-Umlagerung zu einem Gemisch der Tetrabromide **10** und **11** anschloss. Der Ursprung der in diesen Perhalogencyclopropen-Cycloadditionen entstehenden *endo/exo*-Selektivität war unklar geblieben, seit diese Reaktionen 1968 durch Tobey und Law erstmals beschrieben wurden.^[20] Wright und Mitarbeiter bestätigten nun mittels Röntgenstrukturanalyse, dass die *exo*-Selektivität durch die Bildung eines Triazol-Addukts verursacht wird.^[21] Die erhöhte Stabilität von **9** im Vergleich zu Cyclopropen

kann auf die erhebliche Bromsubstitution zurückgeführt werden. Die geminalen Bromsubstituenten bewirken eine Stabilisierung des Cyclopropenrings, während die Alkenylbromide dessen beträchtliche Dienophilie zum Zwecke einer einfacheren Handhabung abschwächen.^[22]

Die Cyclopropyl-Allyl-Umlagerung beginnt mit einer Ionisierung durch Bromid und einer elektrocyclischen Ringöffnung gefolgt von einer Bromid-Addition an das gebildete Allylkation (Schema 2). Die nachfolgende Silber-vermittelte Hydrolyse der Tetrabromide **10** und **11** lieferte ein trennbares Gemisch der Dibromenone **12** und **13** im Verhältnis 4:1 mit einer Ausbeute von 92% über zwei Stufen. Nach Schützung des Enons **12** als Silylether und vollständiger Hydrolyse wurde das Keton **14** in hervorragender Ausbeute als ein einzelnes Diastereomer erhalten. Die abschließende Umwandlung von **14** zum bekannten Gerüst **15** verlief in sieben effizienten Schritten mit 43% Gesamtausbeute, wodurch die formale Synthese von Platensimycin (**16**) vervollständigt wurde.

2.1.3. Intramolekulare [4+2]-Cycloaddition mit Cyclopropen

Magnus und Littich demonstrierten 2009 den präparativen Nutzen der Cyclopropen-Cycloaddition am Beispiel der Synthese einer polycyclischen Teilstruktur von Cortistatin A (**24**; Schema 3), einem marinen Steroid mit antiangiogenetischer Aktivität.^[23] Der Syntheseplan umfasste den Aufbau des oxabicyclischen Gerüsts und des Steroidringsystems über eine Tandemreaktion aus nucleophiler Addition und intramolekularer Cyclopropen-Diels-Alder-Reaktion. Das lithierte Cyclopropen **18** wurde bei niedriger Temperatur mit



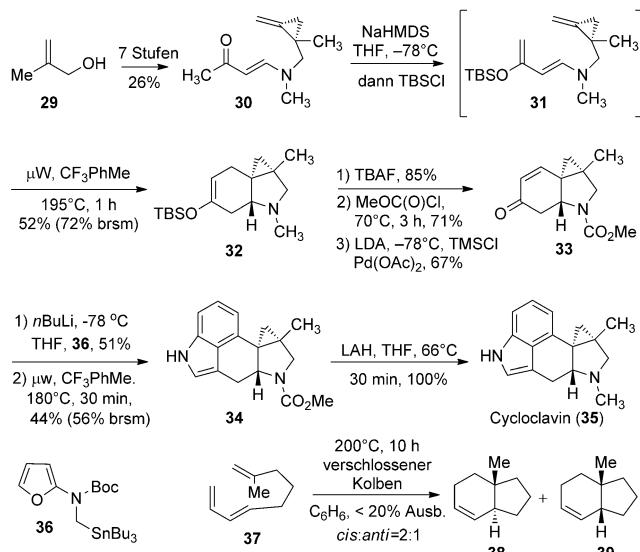
Schema 3. Synthese von **23** in der Totalsynthese von Cortistatin A nach Magnus und Littich (2009).^[23] DTBMP (**2**) = 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylpyridin.

dem Aldehyd **17** umgesetzt, der in sechs Stufen aus kommerziell erhältlichem Methylfuran zugänglich war, und ergab das Alkoholintermediat **19**. Langsames Erwärmen des Reaktionsgemisches löste die gewünschte *exo*-selektive Diels-Alder-Reaktion aus, und der Oxabicyclus **20** wurde in 85 % Ausbeute gebildet. Die ausschließliche *exo*-Selektivität dieser Cycloaddition weicht von der normalerweise mit Cyclopropen beobachteten Selektivität ab. Trost und Mitarbeiter beschrieben, dass ein Abfangen von Cyclopropen-Gas mit einem Überschuss an Furan zu einem 1:1-Gemisch der *endo*- und *exo*-Cycloaddukte führte.^[24] Magnus und Littich schlugen vor, dass die Kombination aus exothermer Freisetzung der Ringspannung zusammen mit der hochgespannten Beschaffenheit des *endo*-Cycloaddukts **21** die hohe *exo*-Selektivität verursacht.

Zu erwähnen ist, dass ähnlichen Strategien mit Diels-Alder-Reaktionen von substituiertem Furan und einem ungespannten Dienophil wenig effizient waren und teilweise gänzlich fehlschlugen. Beispielsweise fanden De Clercq und Mitarbeiter, dass 6-tägiges Rückflusserhitzen des Alkens **25** in Toluol nur zur Rückgewinnung des Ausgangsmaterials führte.^[25] Auch das reaktive Enon **27** ging nur sehr langsam die gewünschte Diels-Alder-Cycloaddition ein und ergab das Cycloaddukt **28** in geringer Ausbeute.^[26] Das Cortistatin-Ringsystem wurde schließlich durch eine Alkenhydrolyse und Lewis-Säure-vermittelte Cyclopropylcarbinol-Umlagerung des Cyclopropan **20** vervollständigt, und das Cortistatin-Gerüst **23** wurde in 69 % Ausbeute über zwei Stufen erhalten.

2.1.4. Intramolekulare Diels-Alder-Cycloaddition mit Methylen-cyclopropan

Petronijevic und Wipf verwendeten eine neuartige intramolekulare Methylenyclopropan-Cycloaddition in der Synthese des Mutterkornalkaloids Cycloclavin (**35**; Schema 4).^[27]



Schema 4. Synthese von Cycloclavin nach Petronijevic und Wipf (2011).^[27] Boc = *tert*-Butoxycarbonyl, HMDS = Hexamethyldisilazan, LAH = Lithiumaluminiumhydrid, LDA = Lithiumdiisopropylamid, TMS = Trimethylsilyl.

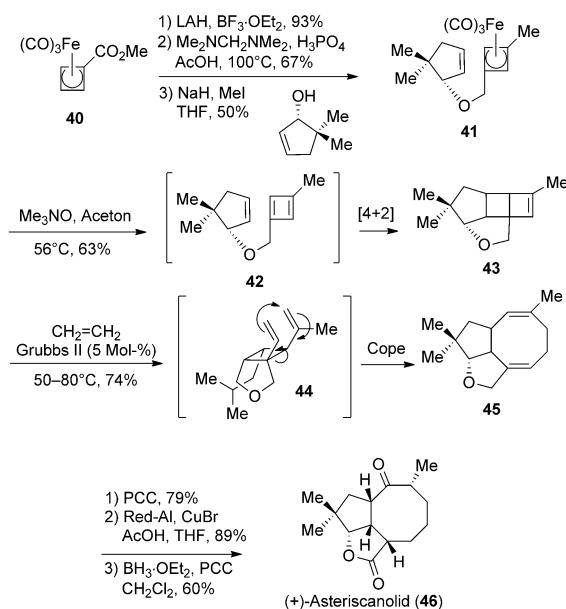
Das komplexe Alkaloid, das bis dahin nur einmal von Szanty und Mitarbeitern synthetisiert wurde,^[28] enthält drei benachbarte Stereozentren, einen anellierten disubstituierten Indolring und ein dicht funktionalisiertes Cyclopropan. Es wurde vorgeschlagen, dass eine simultane Installation des quartären Cyclopropan-Stereozentrums und des *trans*-Hydroindol-Ringsystems effizient durch eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion von Methylenyclopropan **31** kontrolliert werden könnte. Der Vorläufer **30** für die Cycloaddition wurde auf einfache Weise in sieben Schritten aus kommerziell erhältlichem Methallylalkohol **29** hergestellt.

Die Synthese begann mit der Behandlung des Ketons **30** mit NaHMDS und TBSCl, wodurch quantitativ der Silyl-enoether **31** erhalten wurde. Eine kurze Mikrowellenbestrahlung des Rohprodukts **31** lieferte das gewünschte Cycloaddukt **32** in 72 % Ausbeute (basierend auf reisolierter Ausgangsmaterial) als einziges *trans*-Diastereomer. Das *trans*-Hydroindol **32** wurde dann in nur sechs Schritten zu Cycloclavin (**35**) umgewandelt (Schema 4). Anzumerken ist, dass es sich bei der Schlüsselreaktion – der Cycloaddition – um das einzige beschriebene Beispiel für die Verwendung einer intramolekularen Diels-Alder-Reaktion mit einem Methylenyclopropan zum Aufbau eines komplexen Moleküls handelt.^[29] Die beobachtete Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit, die eine Folge der Ringspannung des Methylenyclopropan ist (40 kcal mol⁻¹), steht in starkem Kontrast zu anderen ähnlichen Diels-Alder-Reaktionen, bei denen ein ungespanntes Dienophil eingesetzt wird. Beispielsweise beschrieben Parker und Iqbal, dass das Erhitzen von Nonatrien **37** auf 200 °C für zehn Stunden die Cycloaddukte **38** und **39** in weniger als 20 % Ausbeute und mit geringer *cis*/*trans*-Selektivität ergab.^[30]

2.1.5. Intramolekulare [4+2]-Cycloaddition mit Cyclobutadien

Zahlreiche theoretische und strukturelle Studien wurden durchgeführt, um die beispiellose Reaktivität^[31] von Cyclobutadien zu ergründen. Dieses hochgespannte und antiaromatische Molekül erwies sich als sehr instabil, da es in Abwesenheit eines Alkenpartners rasch eine intermolekulare Dimerisierung und Oligomerisierung eingeht. 1965 konnten jedoch Pettit und Mitarbeiter zeigen,^[32] dass die Reaktivität von Cyclobutadien durch Bildung eines metalloaromatischen Komplexes mit Eisenpentacarbonyl moduliert werden kann. Auf der Grundlage dieses wichtigen Ergebnisses demonstrierten Snapper und Mitarbeiter, dass über interne Molekülketten angebrachte Alkene eine effiziente intramolekulare Cycloaddition mit dem Cyclobutadien eingehen und komplexe polycyclische Cyclobuten-Ringsysteme bilden.^[33] Die asymmetrische Synthese von (+)-Asteriscanolid (**46**; Schema 5), die von Snapper und Mitarbeitern beschrieben wurde, demonstriert den präparativen Nutzen dieser Synthesestrategie in der Naturstoffsynthese.^[34]

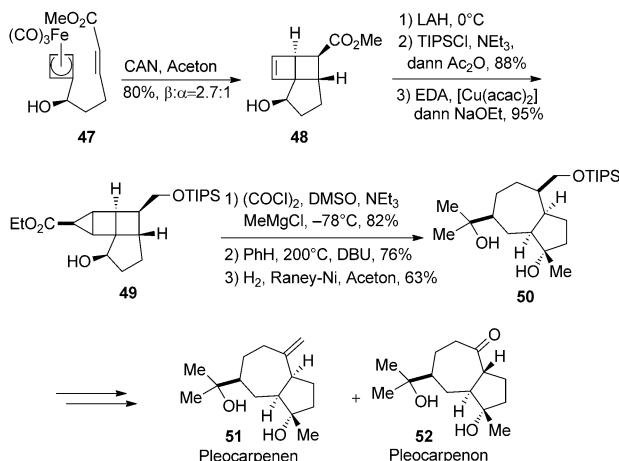
Die Synthese begann mit einer Reduktion, elektrophilen Aminomethylierung und Veretherung des Cyclobutadien/Eisencarbonylkomplexes **40**, der in einem Schritt aus kommerziell erhältlichem α -Pyron zugänglich war, um in guter Gesamtausbeute die Vorstufe **41** für die Cycloaddition zu ergeben. Eine oxidative Dekomplexierung von **41** mit Tri-



Schema 5. Synthese von Asteriscanolid nach Limanto und Snapper (2000).^[34] PCC = Pyridiniumchlorochromat, Red-Al = Natrium-bis(2-methoxyethoxy)aluminiumdihydrid.

methylamin-N-oxid (TMAO) setzte das Cyclobutadien-Intermediat **42** frei, das eine [4+2]-Cycloaddition auslöste, bei der das Cyclobuten **43** in 63 % Ausbeute als einziges Diastereomer entstand. Eine Kreuzmetathesereaktion von **43** mit Ethen unter Verwendung von Grubbs-Katalysator der zweiten Generation ergab das reaktive Cyclobutan **44**, das in situ eine Cope-Umlagerung zum Cyclooctadien **45** in 74 % Ausbeute einging. Die Synthese wurde anhand der zuvor von Wender et al. beschriebenen Route vervollständigt,^[35] wobei eine allylische Oxidation mit PCC, eine konjugierte Reduktion und eine Tandemsequenz aus Hydroborierung und Oxidation zum Einsatz kamen.

Eine weitere neue Anwendung der intramolekularen Cycloaddition von Cyclobutadienen ist die enantioselektive Synthese von Pleocarpenen (**51**) und Pleocarpenon (**52**), die von Snapper und Mitarbeitern beschrieben wurde.^[36] In diesem Beispiel geht das Cyclobutadien eine intramolekulare Cycloaddition mit einem aktivierten Alken ein. Der Aufbau des Alkens **47** erforderte nur sechs Schritte ausgehend von dem oben erwähnten Eisen/Cyclobutadienmethylesterkomplex **40**. Die oxidative Behandlung von **47** führte zu einer schnellen Cycloaddition zum Cyclobuten **48**, das in 80 % Ausbeute als 3:1-Diastereomerengemisch entstand (Schema 6). Die erhöhte Effizienz der Cycloaddition mit dem elektronisch aktivierten Alken resultiert aus der Absenkung des Alken-LUMO.^[33] Nachfolgende Syntheseschritte aus Reduktion, Schützung und hochdiastereoselektiver Cyclopropanierung ergaben das gespannte Intermediat **49** in hervorragender Ausbeute. Eine Tandemreaktion von **49** bestehend aus Oxidation und Grignard-Addition mit anschließender thermischer Fragmentierung^[37] und Hydrolyse führte zur gewünschten 5,7-bicyclischen Verbindung **50** in 76 % Ausbeute. Zur Vervollständigung der Synthese waren nur vier



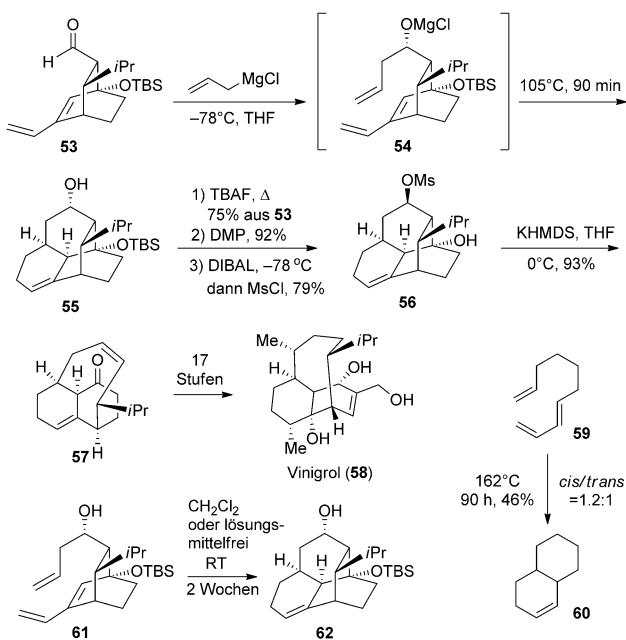
Schema 6. Synthesen von Pleocarpenon und Pleocarpenen nach Snapper et al. (2007).^[36] acac = Acetylacetat, CAN = Cerammoniumnitrat, DMSO = Dimethylsulfoxid, EDA = Ethyldiazoacetat, TIPS = Tri-isopropylsilyl.

weitere Schritte erforderlich, die beide Guanin-Naturstoffe in guter Gesamtausbeute ergaben.

2.1.6. Intramolekulare Diels-Alder-Cycloaddition mit Bicyclo[2.2.2]octen

Baran und Mitarbeiter beschrieben 2008 einen präzisen Zugang zu dem diterpenoiden Naturstoff Vinigrol (**58**) unter Verwendung einer bemerkenswerten „proximitätsinduzierten“ Diels-Alder-Cycloaddition.^[38] Das hochkomplexe Diterpen hat in den letzten 25 Jahre viele Forschungsbemühungen herausgefordert, die in mehreren Fällen auch fehlgeschlagen.^[39] Die Schwierigkeit beim Aufbau des dicht funktionalisierten Ringsystems resultiert hauptsächlich aus dem strukturell komplexen 1,5-Butanonaphthalin-Grundkörper. Baran und Mitarbeiter entwarfen eine neuartige Strategie zum raschen Aufbau des Vinigrol-Gerüsts **57**, die eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion und eine Grob-Fragmentierung als Schlüsselschritte umfasste (Schema 7). Erfreulicherweise ergab die Allylierung des Aldehyds **53**, der in fünf Schritten aus (*E*)-Methyl-4-methyl-2-pentenoat hergestellt wurde, das Magnesiumalkoxid **54**, das beim Erhitzen auf 105 °C eine [4+2]-Cycloaddition einging, die den Alkohol **55** in hervorragender Ausbeute und Diastereoselektivität nach nur 90 min ergab. Ließ man das protonierte Intermediat **61** bei Raumtemperatur stehen, wurde **62** nach nur zwei Wochen ebenfalls quantitativ erhalten. Alternativ führte die Diels-Alder-Cycloaddition mit dem acyclischen Alkadien **59** nach 90 h bei 162 °C in nur 46 % Ausbeute zum Decalin **60**.^[40]

Der beobachtete Reaktivitätsunterschied wurde auf eine niedrigere Verzerrungsenergie, Spannungsabbau und Wasserstoffbrücken zurückgeführt.^[41] Ähnlich anderen ungesättigten bicyclischen Ringsystemen,^[42] erfordert das eingeschränkte Dien **54** weniger Energie, um die optimale pyramidalen Übergangszustandsgeometrie einzunehmen, wodurch die Aktivierungsenergie der Reaktion erniedrigt wird. DFT-Rechnungen an einem analogen bicyclischen Modellsystem zeigten, dass **54** 1.6 kcal mol⁻¹ weniger Energie benötigt als



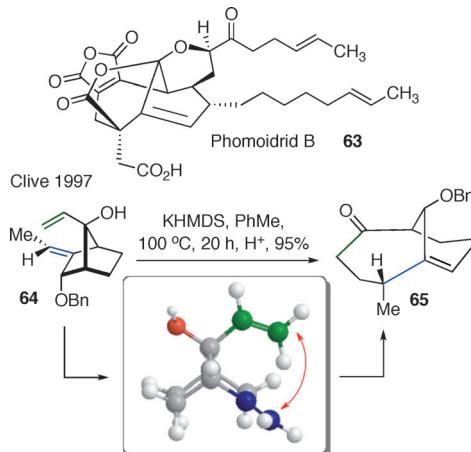
Schema 7. Synthese von Vinigrol nach Baran et al. (2009).^[38] DIBAL-H = Diisobutylaluminiumhydrid, DMP = Dess-Martin-Periodinan, Ms = Methansulfonyl, TBAF = Tetra-*n*-butylammoniumfluorid.

das ungespannte Pendant. Die verbleibende Reaktionsbeschleunigung folgt aus dem Abbau der sterischen Spannung, die durch die Brückenkopfsubstituenten vermittelt wird, und von den stabilisierenden Wasserstoffbrücken im Übergangszustand. Ausgehend vom Tricyclus **55** wurde die Synthese des Ketons **57** nach dreistufiger Anpassung des Oxidationszustands und Grob-Fragmentierung unter milden Bedingungen vervollständigt. Das resultierende Keton **57** wurde in nur 17 Stufen zu Vinigrol **58** umgewandelt, womit ein Meilenstein von großer Bedeutung in der Diterpenchemie erreicht wurde.

2.2. Sigmatrope ringspannungsgtriebene Siloxy-Cope-Umlagerung

Sigmatrope Umlagerungen, die hochgespannte Alkene einsetzen, waren in der Synthese komplexer Molekülen bisher unterrepräsentiert, obgleich der Ringspannungsabbau in sigmatropen Umlagerungen keine unbekannte Strategie in der organischen Synthese ist.^[43] Etliche Naturstoffe wie Deoxyharringtonin,^[44] Vibsanin E^[45] und Gelsemoxonin^[46] wurden unter Verwendung einer ringspannungsgtriebenen [3,3]-Cope-Umlagerung mit einem Divinylcyclopropan hergestellt. In ähnlicher Weise nutzten Clive und Leighton die Antriebskraft der Torsionsspannung in sigmatropen Umlagerungen in ihrer Synthese des Ras-Farnesyltransferase-Inhibitors Phomoidrid B (**63**; Schema 8).

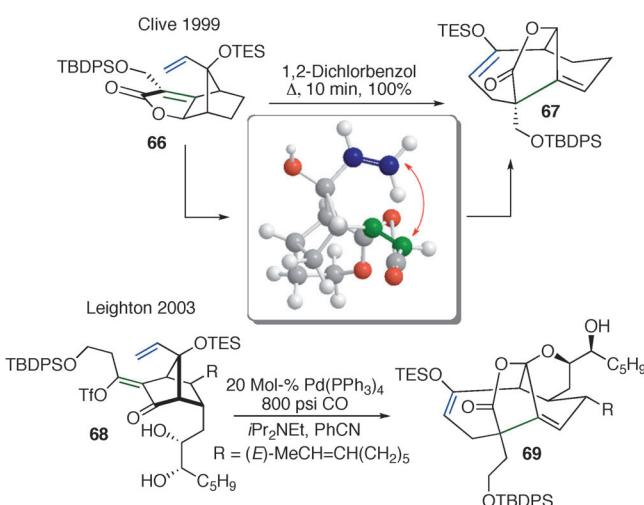
In einer 1997 erschienenen Studie stellten Sgarbi und Clive Überlegungen zur Anwendung einer anionischen Oxy-Cope-Umlagerung zur Bildung des Phomoidrid-Bicyclo-[4.1.3]-Gerüsts an.^[47] Ein einfaches Modellsystem zeigte jedoch, dass für diese Transformation harsche Bedingungen



Schema 8. Phomoidrid-Modellsystem nach Sgarbi und Clive (1997).^[47] Bn = Benzyl.

erforderlich waren. Die Behandlung des Alkohols **64** mit KHMDS gefolgt von Erhitzen auf 100°C für 20 h führte zum Keton **65**; eine erhöhte Substitution am Alken wurde jedoch nicht toleriert. Um diese Transformation realisierbar zu machen schlügen Sgarbi und Clive vor, dass eine Einschränkung des exocyclischen Norbornylalkens mit einem Pseudoester-Ringsystem zu einer erhöhten Spannung und einer größeren Nähe der Reaktionstermini führen könnte, was demzufolge eine schnellere Reaktion bewirken würde.

Zwei Jahre später^[48] bestätigten Clive et al. den Erfolg dieser Vorgehensweise durch die Beobachtung, dass das gespannte Lacton **66** nach nur 10 min Rückflusserhitzen in 1,2-Dichlorbenzol in quantitativer Ausbeute den Silylenolether **67** lieferte (Schema 9). Auf ähnliche Weise entwickelte Leighton eine hocheffiziente Pd-katalysierte Carbonylierung/Siloxo-Cope-Umlagerung im Eintopfverfahren^[49] mit dem Enoltriflat **68**, die zu dem nahezu vollständigen Phomoidrid-Gerüst **69** führte. Der bemerkenswerte Unterschied zwischen den Modell- und den gespannten Pseudoester-Ringsystemen



Schema 9. Zugang zu Phomoidriden (CP-Molekülen) nach Clive et al. (1999).^[48] sowie Bio und Leighton (1999 und 2003).^[49] TBDPS = *tert*-Butyldiphenylsilyl, TES = Triethylsilyl.

gibt Aufschluss über die Bedeutung der Torsionsspannung in der organischen Synthese.

Im Modellsystem **64** benötigt das Alken für eine optimale Überlappung der Orbitale eine deutliche Verdrehung des bicyclischen Gerüsts, was zu einer höheren destabilisierenden Verzerrungsenergie führt. Diese erhöhte Verzerrungsenergie ist die Ursache für die hohe Aktivierungsbarriere und die harschen Bedingungen, die für die anionische Oxy-Cope-Umlagerung notwendig sind. Im Vergleich dazu benötigt das gespannte Lacton **66** eine geringere Verzerrungsenergie, was zu einer um den Faktor 10^7 – 10^{10} erhöhten Reaktionsgeschwindigkeit führt.

2.3. Metallkatalysierte Reaktionen

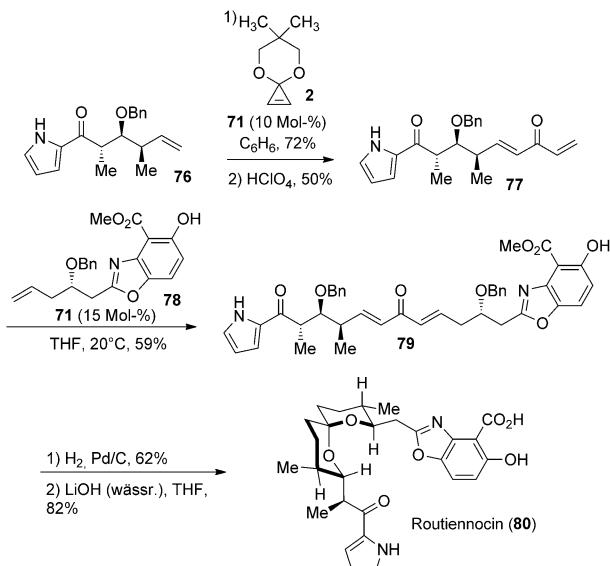
2.3.1. Cyclopropenon-Ketal-Kreuzmetathese

Gespannte Alkene binden aufgrund ihrer hohen HOMO- und niedrigen LUMO-Energien Übergangsmetalle ungewöhnlich stark.^[50] Die Übergangsmetallchemie mit verzerrten Alkenen wurde in den vergangenen zwei Jahrzehnten zwar ausführlich erforscht wurden,^[51] Anwendungen in der Naturstoffsynthese sind aber nach wie vor selten. In einer wegweisenden Studie verwendeten Kozmin und Mitarbeiter das gespannte Cyclopropenonacetal **2** als Zwischenstufe für die konvergente Bildung mehrerer biologisch aktiver Polyketide, einschließlich Bistramid A,^[52] Spirofungin A^[53] und Routiennocin.^[54] Als repräsentative Beispiele für diese Chemie präsentieren wir nur die neuesten Anwendungen, nämlich die enantioselektiven Synthesen von Spirofungin A (**75**) und Routiennocin (**80**; Schema 10).

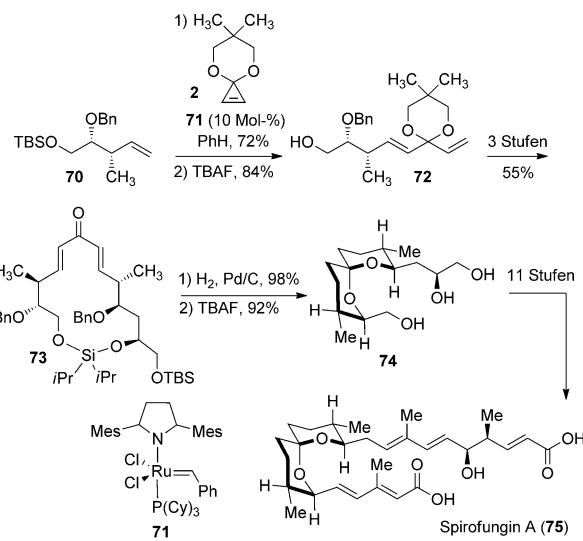
Spirofungin A (**75**; isoliert aus *Streptomyces violaceusniger*) zeigt antifungale und antiproliferative Aktivität und inhibiert selektiv die Isoleucyl-tRNA-Synthetase in Säugerzellen. Um die schwierige Spiroacetalisierung zu bewerkstelligen,^[55] entwarfen Kozmin et al. eine Metathesestrategie, die

drei einfach verfügbare geschützte Hommoallylfragmente einsetzt (Schema 10).^[53] Die Schlüsselreaktion – die Metathese – umfasst die Behandlung des benzylgeschützten Hommoallylkohols **70** mit einem geringen Überschuss an Cyclopropenonacetal **2** in Gegenwart des Grubbs-Katalysators zweiter Generation (**71**), wodurch das entsprechende Acetal in 72% Ausbeute erhalten wurde. Anschließende Manipulation der funktionellen Gruppen führte zum cyclisierten Makrolid **73**, das nach vollständiger Reduktion des Alkens, Debenzylierung und Spiroacetalisierung im Ein-topfverfahren das Spirofungin-Aglycon **74** in nahezu quantitativer Ausbeute ergab. Der erfolgreiche Verlauf der Metathese ist auf die irreversible Bildung des Metallocarbens sowie die erhöhten Initiationsgeschwindigkeiten als Folge des Spannungsabbaus bei der Reaktion mit dem Grubbs-Katalysator zurückzuführen.^[56] Die erhöhte Reaktivität erlaubt eine höhere Selektivität sowie die Durchführung der Metathesereaktion bei niedriger Temperatur.^[57]

Die gleiche Vorgehensweise wurde in einer kurzen Synthese des Antibiotikums Routiennocin angewendet (**80**; Schema 11).^[54] Die hoch konvergente Synthese beruhte auf zwei nahezu sequenziellen Kreuzmetathesereaktionen zur



Schema 11. Synthese von Routiennocin nach Mazumoto und Kozmin (2008).^[54]

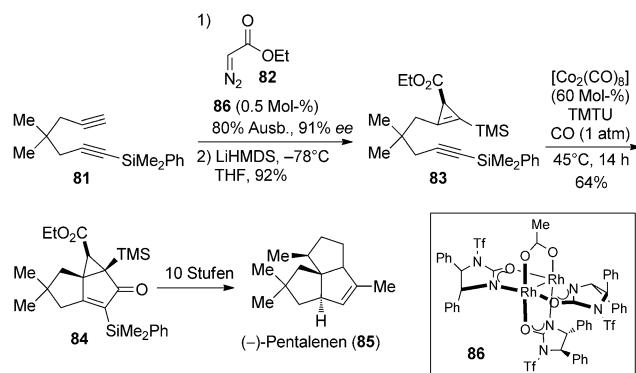


Schema 10. Synthese von Spirofungin A nach Marjanovic und Kozmin (2007).^[53] Cy = Cyclohexyl, 2,4,6-Trimethylphenyl.

effizienten Bildung des Enon-Intermediats **79**. Hierzu wurde das gespannte Cyclopropenonacetal **2** mit dem Alken **76** in Gegenwart des Grubbs-Katalysators **71** zur Reaktion gebracht, und nach Hydrolyse des Acetals wurde das Enon **77** in guter Ausbeute erhalten. Bemerkenswert ist, dass diese Ringöffnungsreaktion bei Raumtemperatur abläuft und bis zum vollständigen Umsatz nur 1.5 Stunden benötigt. Die Synthese wurde durch hydrolysevermittelte Spiroacetalbildung und Esterhydrolyse abgeschlossen und ergab **80** in nur acht Gesamtstufen.

2.3.2. Intramolekulare Pauson-Khand-Reaktion

Die Pauson-Khand-Reaktion, eine formale Mehrkomponenten-[2+2+1]-Cycloaddition, hat sich als eine atomökonomische Synthesestrategie zur Bildung von Cyclopentenon-Ringsystemen bewährt.^[58] Die Einführung von Amin-Additiven zur Erhöhung der Reaktionsausbeute neben verschiedenen Alken- und Alkinkupplungspartnern hat die Pauson-Khand-Reaktion zu einem nützlichen Werkzeug für die Naturstoffsynthese gemacht.^[59] Allerdings bestehen Einschränkungen, wie z.B. die unreaktive Natur tri- und tetrasubstituierter Alkene. Eine Lösung dieses Problems wurde durch Pallerla^[60] und Fox^[61] vorgestellt, die zeigen konnten, dass die Ringspannungsenergie als effiziente Triebkraft für reaktionsträge Pauson-Khand-Reaktionen genutzt werden kann. Ein elegantes Beispiel für diese Strategie ist die enantioselektive Synthese von (–)-Pentalenen (**85**; Schema 12),^[62] einem angulär anellierten Triquinan aus *Streptomyces gri-seochromogenes*.



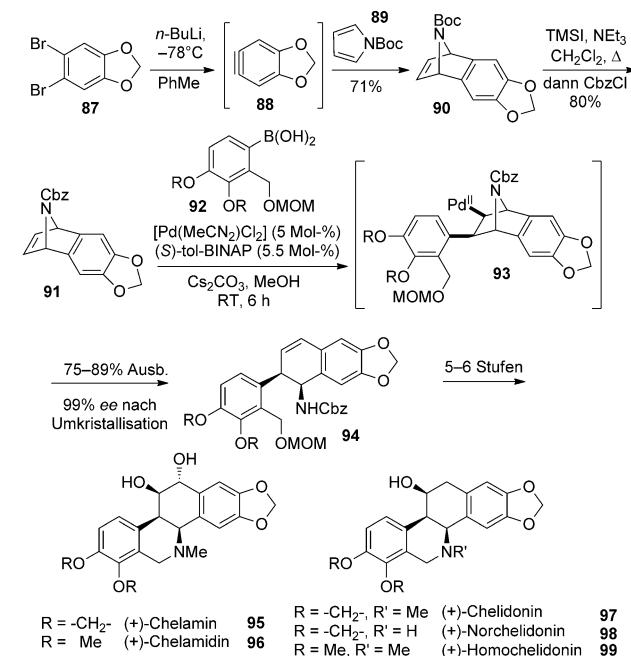
Schema 12. Synthese von Pentalen nach Pallerla und Fox (2007).^[61] TMTU = 1,1,3,3-Tetramethyl-2-thioharnstoff.

In der von Pallerla und Fox beschriebenen Methode wurde das quartäre Stereozentrum, das in das tricyclische Gerüst eingebettet ist, durch eine intramolekulare Pauson-Khand-Reaktion mit dem tetrasubstituierten Cyclopropen **83** aufgebaut. Das enantiomerenreine Cyclopropen wurde mit Hilfe einer enantioselektiven Cyclopropenierungsreaktion und einer anionvermittelten Silylierung in nur zwei Schritten aus dem Diin **81** in 74 % Ausbeute erhalten. Die Umsetzung des Cyclopropens **83** mit einer katalytischen Menge eines Dicobaltoctacarbonyl-Komplexes in Gegenwart eines Thioharnstoff-Promotors und atmosphärischem Kohlenmonoxid führte zum Cyclopentenon **84** in 64 % Ausbeute als einziges Diastereomer. Dieses Ergebnis unterscheidet sich von der üblicherweise fehlenden Reaktivität tetrasubstituierter Alkene in Pauson-Khand-Reaktionen.^[63] Computerstudien von Gimbert, Pericàs und Mitarbeitern deuten darauf hin, dass die höhere Reaktivität gespannter Alkene in Pauson-Khand-Reaktionen das Ergebnis einer ausgeprägteren Rückbindung in das energetisch niedrigere LUMO eines gespannten Alkens ist.^[61b,c] Diese Rückbindung ermöglicht eine niedrigere Energiebarriere für die Bildung eines Cobaltacyclus und hat somit erhöhte Reaktionsgeschwindigkeiten und weniger Ne-

benreaktionen zur Folge. Daher kompensiert die Spannung innerhalb des Cyclopropens **83** wahrscheinlich die ungünstigen sterischen Wechselwirkungen im Übergangszustand und erlaubt somit eine günstige Reaktion. Mit einer präparativ brauchbaren Menge an Cyclopropan **84** konnte die Synthese in zehn Schritten abgeschlossen werden, und (–)-Pentalenen **85** wurde in 9 % Gesamtausbeute erhalten.

2.3.3. Addition an gespannte azabicyclische Alkene

Die günstige Wechselwirkung gespannter Alkene mit Übergangsmetallen beschleunigt auch nucleophile Additionen, sogar unter milden Bedingungen.^[51] Zum Beispiel beschrieben Lautens und Mitarbeiter in mehreren Veröffentlichungen die effiziente metallkatalysierte asymmetrische Addition/Ringöffnung gespannter oxa- und azabicyclischer Alkene mit mehreren Kohlenstoffatom- und Heteroatomnucleophilen.^[64] Lautens und Mitarbeiter setzten 2008 diese Methode zur enantioselektiven Synthese mehrerer Isochinolinalkaloide **95–99** ein (Schema 13).^[65]



Schema 13. Synthese der B/C-Hexahydrobenzo[c]phenanthridin-Alkaliole **95–99** nach Lautens et al. (2008).^[65] BINAP = 2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl, Cbz = Benzoyloxycarbonyl, MOM = Methoxymethyl.

Der Syntheseplan sah vor, zwei der drei benachbarten Stereozentren mit *syn*-Konfiguration, die in dieser Klasse an Naturstoffen vorhanden sind, zusammen mit dem gesamten Kohlenstoffgerüst in einem einzigen Schritt aus der asymmetrischen Ringöffnung des *meso*-azabicyclischen Alkens **91** aufzubauen. Das Alken **91** war sehr einfach im Multigramm-Maßstab durch eine [4+2]-Cycloaddition des Benzin-Intermediats **88**, das *in situ* aus Dibrombenzol **87** erzeugt wurde, mit Pyrrol **89** gefolgt von einem Austausch der Schutzgruppen zugänglich (**90** zu **91**). In der Schlüsseltransformation ging die

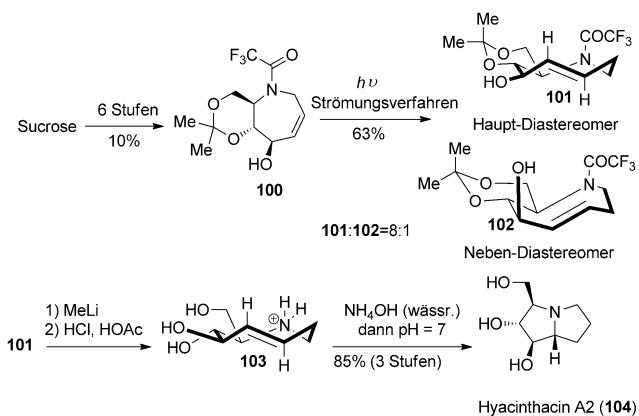
Boronsäure **92** eine glatte Pd^{II}-katalysierte asymmetrische Addition ein, wodurch der *syn*-Azabicyclus **93** produziert wurde, der durch eine β -Heteroatom-Eliminierung mit hervorragender Ausbeute und hohem Enantiomerenüberschuss das Dihydronaphthalin **94** ergab. Anzumerken ist, dass die Reaktion auch in großem Maßstab durchgeführt werden konnte und innerhalb von nur zwei Stunden bei Raumtemperatur mit nahezu vollständigem Umsatz verlief. Die strukturelle Verzerrung innerhalb des Alkens **91** vereinfacht die migratorische Insertion und steuert die faciale Selektivität. Ausgehend vom Dihydronaphthalin **94** konnte die Synthese in nur fünf bis sechs Schritten abgeschlossen werden, und es ist damit die erste enantioselektive Synthese der Hexahydrobenzo[*c*]phenanthridin-Alkaloide **95–99**.

2.4. Nucleophile Addition

2.4.1. Intramolekulare trans-Cycloocten-Hydroaminierung

Fox und Mitarbeiter verwendeten eine beeindruckende ringspannungsgtriebene transannulare Hydroaminierung in ihrer kurzen enantioselektiven Synthese des Pyrrolizidinalkaloids Hyacinthacin A2 (**104**).^[66] Im Zentrum der Synthese stand die Hydroaminierung des hochreaktiven, funktionalisierten *trans*-Cyclooctenderivats **101**. Da *trans*-Cyclooctenderivate in reiner Form schwer zugänglich sind, etablierten Fox und Mitarbeiter zunächst eine praktische photochemische Methode zur Synthese von *trans*-Cyclooctenen aus *cis*-Cycloocten über eine selektive Metallkomplexbildung mit AgNO₃.^[12c] Der Einsatz dieser Methode innerhalb der Synthese von Hyacinthacin A2 begann mit der Herstellung von *cis*-Cycloocten **100**, die nur sechs Schritte ausgehend von einfach zugänglicher und kostengünstiger Saccharose erforderte. Das resultierende *cis*-Cycloocten wurde in einem Strömungsreaktor bei 254 nm bestrahlt, wodurch ein 8:1-Gemisch der Diastereomere **101** und **102** in 63% Ausbeute erhalten wurde. Die Diastereokontrolle resultiert aus der Unfähigkeit des Nebendiastereomers **102**, eine günstige Kronenkonformation einzunehmen, was auf eine destabilisierende *trans*-diaxiale Ringanellierung zurückzuführen ist. Daher muss **102** eine energetisch höhere Sesselkonformation besetzen. Die Vervollständigung der Synthese brachte die Entfernung der Trifluoracetylgruppe mit MeLi gefolgt von einer Acetalhydrolyse mit sich, um das instabile Ammoniumsalz **103** zu ergeben (Schema 14). Die Reaktion der Rohverbindung **103** mit wässrigem NH₄OH initiierte eine rasche intramolekulare Hydroaminierungsreaktion, die nach nur 5 min bei Raumtemperatur Hyacinthacin A2 als einziges Diastereomer in 85% Gesamtausbeute lieferte.

Die erhöhte Reaktivität mit dem gespannten *trans*-Cycloocten **101** resultiert wahrscheinlich aus der signifikanten Verdrehung des Alken- π -Systems, die zu einem unsymmetrischen Orbitalgerüst führt.^[67] Infolgedessen bekommt das HOMO des Alkens eine deutlich höhere Energie, was dem freien NH-Elektronenpaar erlaubt, mit dem elektronenreichen Olefin- π -System in Berührung zu kommen. Abermals verdeutlicht dieses Beispiel die Fähigkeit des Spannungsabbaus, die destabilisierenden elektronischen Eigenschaften einer Reaktion intrinsisch außer Kraft zu setzen.



Schema 14. Synthese von Hyacinthacin A2 nach Fox et al. (2011).^[66]

3. Zusammenfassung und Ausblick

Die Ringspannung kann auf strategische Weise genutzt werden, um komplexe Transformation auf atomökonomische Weise zu fördern, darunter auch solche Reaktionen, die normalerweise eine signifikante Aktivierung benötigen. Die ungewöhnliche Reaktivität verzerrter Alkene ist seit Beginn des 20. Jahrhunderts bekannt und hat stets große Aufmerksamkeit seitens der Synthesechemie erfahren. In diesem Kurzaufsatzz wurden neue Anwendungen verzerrter Alkene in der Naturstoffsynthese vorgestellt, die auf vielseitige Weise in verschiedenen Reaktionsarten einsetzbar sind, einschließlich Cycloadditionen, Umlagerungen, metallkatalysierten Reaktionen und nucleophilen Additionen. Hochgespannte Alkene wie Cyclopropen-, Cyclobutadien- und *trans*-Cycloocten-Derivate sind dank beträchtlicher Fortschritte bei der Entwicklung von Synthesemethoden als Ausgangsverbindungen gut zugänglich. Des Weiteren wurden detaillierte Computerstudien durchgeführt, um die Beziehung zwischen den Strukturen verzerrter Alkene und ihrer Reaktivität zu erforschen. Mit Blick auf die neuartigen Reaktivitäten und einfachen synthetischen Zugänge steht fest, dass gespannte Alkene weitere Innovationen in der Synthesechemie komplexer Moleküle vorantreiben werden.

Eingegangen am 24. September 2012

Online veröffentlicht am 28. Februar 2013

Übersetzt von Dr. Farina Schill, Göttingen

- [1] A. von Baeyer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1885**, *18*, 2278.
- [2] a) K. B. Wiberg, *Found. Chem.* **2004**, *6*, 65–80; b) K. B. Wiberg, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 312–322; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 312–322.
- [3] a) N. Y. Dem'yanov, M. N. Doyarenko, *Bull. Acad. Sci. Russ.* **1922**, *16*, 297; b) N. Y. Dem'yanov, M. N. Doyarenko, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1923**, *86*, 2002.
- [4] J. F. Liebman, A. Greenberg, *Chem. Rev.* **1976**, *76*, 311–365.
- [5] a) X. Li, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11004–11005; b) R. S. Paton, S. Kim, A. G. Ross, S. J. Danishefsky, K. N. Houk, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 10550–10552; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2011**, *50*, 10366–10368; c) A. G. Ross, X. Li, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 16080–16084.
- [6] M. Trätteberg, *Acta Chem. Scand. Ser. B* **1975**, *29*, 29.

- [7] W. F. Maier, P. v. R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1891–1900.
- [8] a) F. Schoenebeck, D. H. Ess, G. O. Jones, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8121–8133; b) W. J. van Zeist, F. M. Bickelhaupt, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3118–3127.
- [9] Übersichten zur Verwendung gespannter Alkene in Biokonjugationen: a) E. M. Sletten, C. R. Bertozzi, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 7108–7133; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6974–6998; b) M. F. Debets, S. S. van Berkel, J. Dommerholt, A. J. Dirks, F. P. Rutjes, F. L. van Delft, *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 805–815; c) D. S. Liu, A. Tangpeerachaikul, R. Selvaraj, M. T. Taylor, J. M. Fox, A. Y. Ting, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 792–795.
- [10] a) W. T. Borden, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1095–1109; b) R. D. Bach, O. Dmitrenko, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4444–4452.
- [11] a) „Strain and Its Implication in Organic Chemistry“: K. J. Shea, *NATO ASI Ser. Ser. C* **1989**, *273*, 133–141; b) K. J. Shea, J. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4846–4855.
- [12] Beispiele für den Aufbau von Cyclopropenen: a) Y. Lou, M. Horikawa, R. A. Kloster, N. A. Hawryluk, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8916–8918; b) N. Yan, X. Liu, M. K. Pallerla, J. M. Fox, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4283–4286; Beispiele für die Synthese von *trans*-Cycloocten: c) M. Royzen, G. P. A. Yap, J. M. Fox, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3760–3761; Beispiele für die Bildung von hochgespannten Brückenkopfalkenen: d) L. Cleary, H. Yoo, K. J. Shea, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1781–1783; e) T. Suzuki, A. Sasaki, N. Egashira, S. Kobayashi, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 9343–9345; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9177–9179.
- [13] K. B. Wiberg, W. J. Bartley, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 6375–6380.
- [14] D. L. Boger, C. E. Brotherton, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2777–2785.
- [15] D. L. Boger, S. Ichikawa, H. Jiang, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12169–12173.
- [16] a) K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 4092–4094; b) K. N. Houk, *Acc. Chem. Res.* **1975**, *8*, 361–369.
- [17] a) J. Kao, L. Radom, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 379–385; b) T. A. Halgren, D. A. Kleier, J. H. Hall, Jr., L. D. Brown, W. N. Lipscomb, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 6595–6608.
- [18] Übersichtsartikel: M. Saleem, H. Hussain, I. Ahmed, T. van Ree, K. Krohn, *Nat. Prod. Rep.* **2011**, *28*, 1534–1579.
- [19] E. Z. Oblak, D. L. Wright, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2263–2265.
- [20] D. C. F. Law, S. W. Tobey, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2376–2386.
- [21] R. S. Orugunti, I. Ghiviriga, K. A. Abboud, M. A. Battiste, D. L. Wright, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 570–572.
- [22] W. R. Dolbier, Jr., M. A. Battiste, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1071–1098.
- [23] P. Magnus, R. Littich, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3938–3941.
- [24] R. W. La Rochelle, B. M. Trost, L. Krepki, *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1126–1136.
- [25] a) P. J. De Clercq, L. A. Van Royen, *Synth. Commun.* **1979**, *9*, 771; b) L. A. Van Royen, R. Mijngheer, P. J. De Clercq, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3283–3286.
- [26] L. A. Van Royen, R. Mijngheer, P. J. De Clercq, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4667–4680.
- [27] F. R. Petronijevic, P. Wipf, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7704–7707.
- [28] M. Incze, G. Dörnyei, I. Moldvai, E. Temesvári-Major, O. Egyed, C. Szánty, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2924–2929.
- [29] Zur Verwendung einfacher Methylenyclopropanerivate in intermolekularen [4+2]-Cycloadditionen: F. E. Meyer, K. H. Ang, A. G. Steinig, A. De Meijere, *Synlett* **1994**, 191, zit. Lit.; eine durch Druck vermittelte, intramolekulare Diels-Alder-Cycloaddition von Methylenyclopropan: T. Heiner, S. I. Kozhushkov, M. Noltemeyer, T. Haumann, R. Boese, A. De Meijere, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 12185–12196.
- [30] K. A. Parker, T. Iqbal, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4369–4377.
- [31] Eine kürzlich erschienene Arbeit, die den Ursprung der bemerkenswerten Reaktivität von Cyclobutadien diskutiert: J. I. Wu, Y. Mo, F. A. Evangelista, P. v. R. Schleyer, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 8437–8439, zit. Lit.
- [32] G. F. Emerson, L. Watts, R. Pettit, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 131–133.
- [33] J. A. Tallarico, M. L. Randall, M. L. Snapper, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9196–9197; eine mechanistische Studie der intramolekularen Cycloaddition von Cyclobutadien: a) J. Limanto, J. A. Tallarico, J. R. Porter, K. S. Khuong, K. N. Houk, M. L. Snapper, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14748–14758; b) J. Limanto, K. S. Khuong, K. N. Houk, M. L. Snapper, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 16310–16321.
- [34] J. Limanto, M. L. Snapper, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8071–8072.
- [35] P. A. Wender, N. C. Ihle, C. R. D. Correia, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5904–5906.
- [36] M. J. Williams, H. L. Deak, M. L. Snapper, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 486–487.
- [37] H. L. Deak, S. S. Stokes, M. L. Snapper, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5152–5153.
- [38] a) T. J. Maimone, A. F. Voica, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3097–3099; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3054–3056; b) T. J. Maimone, J. Shi, S. Ashida, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 17066–17067.
- [39] Aktuelle Übersichten, die das Vinigrol-Problem und bisherige Syntheseansätze diskutieren: a) G. Tessier, L. Barriault, *Org. Prep. Proced.* **2007**, *39*, 311–353; b) A. D. Huters, N. K. Garg, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 8586–8595.
- [40] Y. T. Lin, K. N. Houk, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2269–2272.
- [41] E. H. Krenske, E. W. Perry, S. V. Jerome, T. J. Maimone, P. S. Baran, K. N. Houk, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3016–3019.
- [42] Ein aktuelle Arbeit, die die Ursachen der außergewöhnlichen Reaktivität von Norbornenen diskutiert: S. A. Lopez, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **2013**, DOI: 10.1021/jo301267b, zit. Lit.
- [43] a) E. Piers in *Comprehensive Organic Synthesis. Selectivity, Strategy, and Efficiency in Modern Organic Chemistry*, Bd. 5 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Elsevier, Pergamon, **1991**, S. 971–998; b) R. J. Felix, D. Weber, O. Gutierrez, D. J. Tantillo, M. R. Gagné, *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 405–409.
- [44] J. D. Eckelbarger, J. T. Wilmot, D. Y. Gin, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10370–10371.
- [45] B. D. Schwartz, J. R. Denton, Y. Lian, H. M. L. Davies, C. M. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8329–8332.
- [46] J. Shimokawa, T. Harada, S. Yokoshima, T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 17634–17637.
- [47] P. W. M. Sgarbi, D. L. J. Clive, *Chem. Commun.* **1997**, 2157–2158.
- [48] D. L. J. Clive, S. Sun, X. He, J. Zhang, V. Gagliardini, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4605–4609.
- [49] a) M. M. Bio, J. L. Leighton, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 890–891; b) M. M. Bio, J. L. Leighton, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2905–2907; c) M. M. Bio, J. L. Leighton, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1693–1700.
- [50] R. H. Crabtree, *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals*, Wiley, Weinheim, **2009**, S. 122–153.
- [51] Übersichten über die Verwendung von Cyclopropen- und Methylenyclopropan-Derivaten in übergangsmetallkatalysierten Reaktionen: a) M. Nakamura, H. Isobe, E. Nakamura, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1295–1326; b) J. M. Fox, N. Yan, *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 719–732; c) M. Rubin, M. Rubina, V. Gevorgyan, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3117–3179; d) I. Marek, S. Simaan, A. Masarwa, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 7508–7520; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7364–7376; e) Z. Zhu, Y. Wei, M. Shi, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5534–5563; neuere Studien, in denen das gespannte Alken Norbornen als Shuttle zur Funktionalisierung von C-H-Bindungen benutzt wird: f) A. Martins, B. Mariampilai, M. Lautens, *Top. Curr. Chem.* **2010**, *292*, 1–33; g) L. Jiao, E.

- Herdweck, T. Bach, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 14563–14572, zit. Lit.
- [52] A. V. Statsuk, D. Liu, S. A. Kozmin, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9546–9547.
- [53] J. Marjanovic, S. A. Kozmin, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 9010–9013; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8854–8857.
- [54] K. Matsumoto, S. A. Kozmin, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 557–560.
- [55] T. Shimizu, T. Satoh, K. Murakoshi, M. Sodeoka, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5573–5576.
- [56] Z. Wu, S. T. Nguyen, R. H. Grubbs, J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5503–5511.
- [57] D. A. Clark, B. S. Basile, W. S. Karnofel, S. T. Diver, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4927–4929.
- [58] R. R. Torres, *The Pauson–Khand Reaction: Scope, Variations, and Applications*, Wiley, Weinheim, **2012**, S. 1–323.
- [59] J. Blanco-Urgoiti, L. Añorbe, L. Pérez-Serrano, G. Domínguez, J. Pérez-Castells, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 32–42.
- [60] M. K. Pallerla, J. M. Fox, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3593–3595.
- [61] a) I. Marchueta, X. Verdaguera, A. Moyano, M. A. Pericàs, A. Riera, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3193–3196; b) M. A. Pericàs, J. Balcells, J. Castro, I. Marchueta, A. Moyano, A. Riera, J. Vázquez, X. Verdaguera, *Pure Appl. Chem.* **2002**, *74*, 167–174; c) T. J. M. de Bruin, A. Milet, A. E. Greene, Y. Gimbert, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1075–1080, zit. Lit.
- [62] M. K. Pallerla, J. M. Fox, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5625–5628; frühes Beispiel einer Pauson–Khand-Reaktion in der Totalsynthese, bei der ein gespanntes Cyclobuten verwendet wird: W. G. Dauben, B. A. Kowalczyk, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 635–638.
- [63] Hochsubstituierte Alkene können bei der Bildung eines Cobaltacyclus aufgrund der sterischen Hinderung um die Doppelbindung nicht mit anderen Alkinmolekülen konkurrieren. Siehe: a) I. U. Khand, G. R. Knox, P. L. Pauson, W. E. Watts, *J. Chem. Soc. D* **1971**, 36a; b) I. U. Khand, G. R. Knox, P. L. Pauson, W. E. Watts, M. I. Foreman, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1973**, 977–981.
- [64] T. D. Nguyen, R. Webster, M. Lautens, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1370–1373, zit. Lit.
- [65] a) H. A. McManus, M. J. Fleming, M. Lautens, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 437–440; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 433–436; b) M. J. Fleming, H. A. McManus, A. Rudolph, W. H. Chan, J. Ruiz, C. Dockendorff, M. Lautens, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2112–2124.
- [66] M. Royzen, M. T. Taylor, A. DeAngelis, J. M. Fox, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 2162–2165.
- [67] O. Ermer, *Angew. Chem.* **1974**, *86*, 672–673; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1974**, *13*, 604–606; für neuere Studien zur Reaktivität von *trans*-Cyclooctenen siehe Lit. [11] und [8a].