

Fenestrane in der Synthese: einzigartige und inspirierende Grundgerüste

Aicha Boudhar, Mélanie Charpenay, Gaëlle Blond und Jean Suffert*

Bindungswinkel · Fenestrane · Gespannte Moleküle ·

Planar vierfach koordinierte Kohlenstoffatome ·

Synthesemethoden

Das Gerüst von Fenestraren ist einzigartig, da es vier kondensierte Ringe und ein verzerrtes vierfach koordiniertes zentrales Kohlenstoffatom aufweist, dessen Bindungswinkel größer als die regulären $109^{\circ}28''$ sind. In diesem Kurzaufsatz wird eine detaillierte Übersicht über die Entwicklungen bezüglich dieser Verbindungsklasse, einschließlich ihrer Synthese, für den Zeitraum seit 2006 gegeben. In den vergangenen Jahren wurden Naturstoffe, die als Heterofenestrane klassifiziert werden können, isoliert, und deren Synthesen werden ebenfalls diskutiert.

1. Einleitung

Seit mehr als einem Jahrhundert haben die Molekülsymmetrie im Allgemeinen und im speziellen die Symmetrie vierfach koordinierter Kohlenstoffatome Chemiker fasziniert. Im Jahr 1874 schlugen van't Hoff und Le Bel eine tetraedrische Umgebung für Kohlenstoffatome vor, die vier Substituenten tragen.^[1] Auf diese Weise konnten sie zum ersten Mal Chiralität und optische Aktivität erklären, die zuvor bei bestimmten Verbindungen beobachtet wurden. Nahezu 100 Jahre später eröffneten Hoffmann et al. die Diskussion erneut mit der außergewöhnlichen Idee eines planar vierfach koordinierten Kohlenstoffatoms (ptC).^[2] Sie postulierten, dass eine solche Konfiguration generell möglich sein sollte und schlugen Gerüste vor, in denen ein zentrales Kohlenstoffatom in eine planare Anordnung gezwungen werden würde. Hoffmann et al. schlugen außerdem zwei Methoden vor, mit denen ein vierfach koordiniertes Kohlenstoffatom dazu gezwungen werden könnte, eine planare anstelle einer tetraedrische Symmetrie anzunehmen. Die erste Option, der so genannte elektronische Ansatz, erfordert das Kohlenstoffatom in einer sp^2 -Hybridisierung mit zwei Elektronen im 2p-Orbital,^[3] wie zum Beispiel im berechneten

3,3-Dilithio-1,2-diboracyclopropan (Abbildung 1 a)^[4–6] oder in einigen synthetisierten metallorganischen Verbindungen (z.B. Abbildung 1 b).^[7,8] Die zweite Möglichkeit, ein ptC zu erhalten, beruht auf der Nutzung mechanischer Spannung oder Kraft; dies wird der mechanische Ansatz genannt. Dazu gehört der Aufbau einer dreidimensionalen Struktur, in der das Kohlenstoffatom in einem starren Käfig gefangen ist und somit in eine planare Symmetrie gezwungen wird,^[9] wie für Dimethanospiro[2.2]octaplan (Abbildung 1 c) berechnet wurde.^[10,11] Die Kombination von sp^2 -Hybridisierung und mechanischer Spannung führt ebenfalls zu einem ptC. Für die

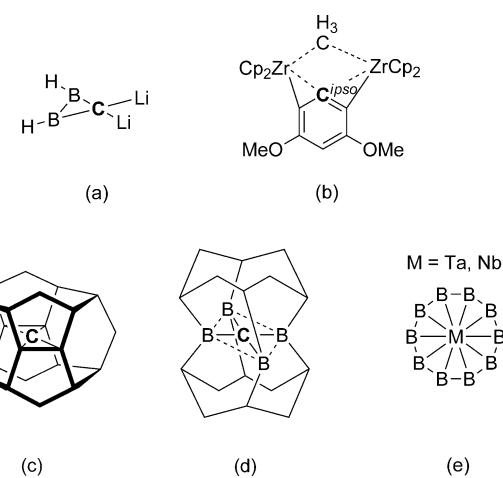


Abbildung 1. Bildung eines planaren Kohlenstoffzentrums durch den elektronischen (a und b) und den mechanischen (c und d) Ansatz, und planare Verbindungen mit höchsten Koordinationszahlen (e). ptC fett hervorgehoben. Cp = Cyclopentadienyl.

[*] Dr. A. Boudhar, Dr. M. Charpenay, Dr. G. Blond, Dr. J. Suffert

Faculté de Pharmacie, Université de Strasbourg

UMR 7200 CNRS/UDS

74 Route du Rhin, Strasbourg (Frankreich)

E-Mail: jean.suffert@unistra.fr

Homepage: <http://www-chimie.u-strasbg.fr/~lsb/>

Hintergrundinformationen für diesen Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/anie.201304555> zu finden.

Verbindung, die vier Boratome trägt (Abbildung 1 d) sind die berechneten gegenüberliegenden Winkel um das zentrale Kohlenstoffatom alle 180° .^[12] Darüber hinaus ist die Suche nach planaren Konfigurationen nicht auf vier Substituenten am Kohlenstoffatom begrenzt.^[13] Erst vor kurzem fanden Boldyrev und Mitarbeiter zehnfach koordinierte TaB_{10}^- - und NbB_{10}^- -Systeme mit der höchsten bisher bekannten Koordination in planaren Clustern (Abbildung 1 e).^[14]

Im Jahr 1970 schlugen Hoffmann et al. im Rahmen einer Diskussion, ob ein vierfach koordiniertes planares Kohlenstoffzentrum möglich ist, ein Gerüst mit vier kondensierten Ringen vor (Abbildung 2 a).^[2] Nur zwei Jahre später stellten sich Georgian und Saltzman der Herausforderung

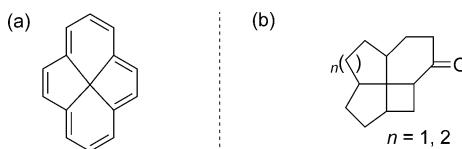


Abbildung 2. a) Von Hoffmann et al. 1970 vorgeschlagenes Fenestrane-Gerüst.^[2] b) Erste von Georgian und Saltzman 1972 synthetisierte Fenestrane.^[15]

mit der Synthese zweier Verbindungen, Tetracyclo-[5.5.1.0^{3,13}.0^{10,13}]tridecan-4-on und Tetracyclo-[6.5.1.0^{4,14}.0^{12,14}]tetradecan-11-on (Abbildung 2 b).^[15] Aufgrund der Ähnlichkeit der Struktur mit einem Fensterschlüsse schlugen sie den Namen Fenestrane für dieses Grundgerüst vor. Die typische Reaktion eines neugierigen Organikers auf

diese Moleküle ist die Frage, ob solche Grundgerüste stabil sind, und das Nachdenken über eine mögliche Synthese. Wie Hoffmann und Hopf in ihrem spannenden Artikel über das Interesse von Chemikern an gespannten Molekülen erklärten: „*One reason for synthesizing some pretty unhappy molecules is simply the desire to do what has not been done before. And to be praised for it.*“^[16]

In diesem Kurzaufsatz zeigen wir, wie die Fenestrane-Familie vor allem im letzten Jahrzehnt gewachsen ist und dass neben ein paar natürlich vorkommenden Fenestrane eine große Zahl nichtnatürlicher Verwandter durch herausfordernde Synthesen bekannt wurden. Der Leser wird zunächst Einblick in die Definition und Nomenklatur von Fenestrane gewinnen. Daraufhin folgt eine Zusammenfassung von Naturstoffen mit [m.n.p.q]Fenestrane-Gerüsten und deren kürzlich gelungenen Synthesen. Wir werden auch kurz auf [m.n.p]Fenestrane eingehen, da sie sowohl in der Natur, als auch in der Synthese verbreitet sind. Ein umfassender Überblick über die jüngsten zu Fenestrane führenden Syntheseansätze schließt diesen Bericht ab.^[17] Darüber hinaus enthalten die Hintergrundinformationen eine Liste aller bis heute synthetisierten Fenestrane, einschließlich der Verbindungen, die schon früher erhalten wurden und hier nicht im Detail diskutiert werden. Diese Zusammenstellung enthält auch die verfügbaren Informationen zu Bindungswinkeln und ist nach dem jeweiligen Schlüsselschritt der Synthese klassifiziert.



Jean Suffert studierte an der Université Louis Pasteur in Strasbourg und promovierte dort unter der Anleitung von Dr. A. Solla-die-Cavallo (1984). Nach seiner Ernennung zum Chargé de Recherches durch die CNRS (1982–1991) ging er für einen Postdoc-Aufenthalt zu Prof. P. A. Wender an die Stanford University (1985–1986). 1992 wechselte er an die Faculté de Pharmacie der Universität Strasbourg, wo er seither Directeur de Recherches am CNRS im Laboratoire d'Innovation Thérapeutique ist. Derzeit entwickelt er neue Kaskadenreaktionen mit Übergangsmetallen und für die Synthese komplexer polycyclischer Moleküle.



Gaëlle Blond studierte an der Universität Nantes und promovierte in organischer Chemie an der Université Claude Bernard Lyon 1 (2002). Sie arbeitete als Postdoc am Max-Planck-Institut für Kohlenforschung in Mülheim an der Ruhr in der Gruppe von Prof. A. Fürstner (2002–2003). Nach zwei weiteren Postdoc-Aufenthalten (in Maine und Bordeaux) erhielt sie 2005 eine Position als Chargé de Recherches am CNRS in der Gruppe von Dr. J. Suffert an der Universität Strasbourg. Sie entwickelt neue Methoden für den Aufbau komplexer polycyclischer Moleküle mit Übergangsmetallen.



Aicha Boudhar spezialisierte sich auf organische Synthese und erhielt ein französisches Ingenieurdiplom von der European Engineering School of Chemistry, Polymers and Materials Science in Strasbourg (2007) und ein deutsches Chemiediplom (2008) an der TU Dresden. Für ihre Doktorarbeit über die Synthese von Heterofenestrane und Cyclooctatrienen ging sie zurück nach Strasbourg in die Gruppe von Dr. J. Suffert (2009–2012). Derzeit arbeitet sie als Postdoc an der National University Singapore unter K. S. W. Tan.



Mélanie Charpenay studierte organische Chemie an der European Engineering School of Chemistry, Polymers and Materials Science in Strasbourg. Im Jahr 2009 erhielt sie ihren Masterabschluss an der Universität Strasbourg. Ihre Doktorarbeit unter der Aufsicht von Dr. J. Suffert umfasste die Entwicklung neuer Synthesemethoden zum Aufbau gespannter polycyclischer Strukturen mit Palladium-katalysierten Kaskadenreaktionen (2009–2012). Anschließend begann sie ihren Postdoc-Aufenthalt in der Gruppe von K. M. Brummond an der University of Pittsburgh.

2. Definition der Fenestrane, ihre Nomenklatur und die Bindungswinkel um das zentrale Kohlenstoffatom

Seit Beginn der Suche nach ptCs wurden eine Reihe von Verbindungen vorgeschlagen, in denen vier kondensierte Ringe ein gemeinsames zentrales Kohlenstoffatom umschließen (siehe Abbildung 2a). Motiviert durch die Ähnlichkeit der Struktur mit einem vierteiligen Fenster schlugen Georgian und Saltzman 1972 einen vom lateinischen Wort *fenestra* und dem Begriff Alkan für Kohlenwasserstoff abgeleiteten Namen vor: *fenestra* + Alkan = „Fenestran“ (Abbildung 3a).^[15] Ihre Definition impliziert, dass jeder der kon-

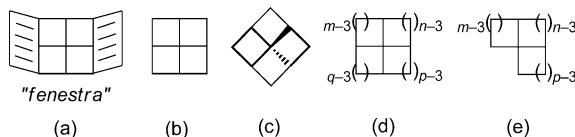


Abbildung 3. a) Idee für den Namen von Fenestrane und b-e) Strukturformeln der Gerüste.

densierten Ringe drei Kohlenstoffatome mit den benachbarten Ringen teilt und dass das zentrale Kohlenstoffatom Teil von allen vier Ringen sein muss (Abbildung 3b). Das Grundgerüst kann auch als doppelt verbrücktes Spiroalkan beschrieben werden (Abbildung 3c). Die Einteilung von Polycyclen entsprechend der IUPAC-Nomenklatur ist ziemlich komplex, sodass Liebman und Greenberg eine andere Nomenklatur für dieses Grundgerüst unter Verwendung des Präfixes $[m.n.p.q]$ für die Definition der Größe der vier Ringe vorschlugen (Abbildung 3d).^[18] Die Verbindung in Abbildung 3b ist somit ein [4.4.4.4]-Fenestran, was weit zweckdienlicher ist. Ähnliche tricyclische Strukturen, also Spiroalkane mit nur einer Brücke (Abbildung 3e), sind folglich $[m.n.p]$ -Fenestrene. In Analogie zu einem Fenster mit vier Scheiben fehlt diesen Verbindungen mit nur drei kondensierten Ringen eine Fensterscheibe und sie können zerbrochene Fenster genannt werden.^[17a]

Der kleinste mögliche Vertreter der Fenestranfamilie ist das [3.3.3.3]-Fenestran, das besonders gespannt ist und in der pyramidalen Konfiguration über eine gewisse kinetische Stabilität verfügen sollte, wie durch MINDO/3-Rechnungen gezeigt wurde (Abbildung 4a).^[3d] Dieses Fenestran wurde im Detail untersucht und Pyramidan genannt. Dagegen deuten Rechnungen für das [4.4.4.4]-Fenestran darauf hin, dass eine Präferenz für die abgeflachte tetraedrische Konfiguration D_{2d} (Abbildung 4b) über die pyramidale Konfiguration C_{4v} (Abbildung 4c) besteht.

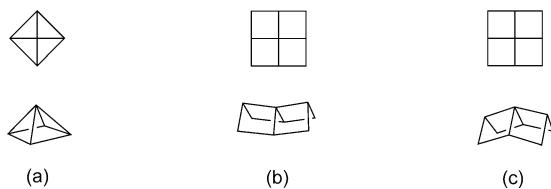


Abbildung 4. Berechnete Strukturen von [3.3.3.3]-Fenestran (a) und [4.4.4.4]-Fenestran (b, c).

Um Fenestrane beschreiben zu können, müssen auch die Nummerierung des Grundgerüsts und seiner Substituenten definiert werden. In der Vergangenheit wurde dies nicht entsprechend einer bestimmten Regel getan, da übliche Nummerierungssysteme nicht ohne Schwierigkeiten angewendet werden können. Als allgemeine Regel beginnt die Nummerierung am Brückenkopf-Kohlenstoffatom mit der höchsten Priorität, folgt dem äußeren Rahmen und endet mit dem zentralen Kohlenstoffatom (Abbildung 5a). Die Position

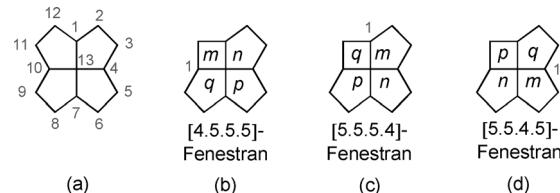


Abbildung 5. Nummerierung des Fenestran-Gerüsts.

C1 definiert auch den Ausgangspunkt für die Zuordnung der Ringgrößen entsprechend der $[m.n.p.q]$ -Definition, die dann den Ringen im Uhrzeigersinn folgt. Die Zuordnung des Brückenkopf-Kohlenstoffatoms mit höchster Priorität und somit C1 ist oft nicht trivial. In diesen Fällen ist die Nummerierung so definiert, dass der Name des Fenestrans mit dem kleinsten Ring beginnt: [4.5.5.5]-Fenestran (Abbildung 5b) ist besser als [5.5.5.4]-Fenestran (Abbildung 5c) oder [5.5.4.5]-Fenestran (Abbildung 5d).

Es ist wichtig, die Stereochemie dieses Grundgerüsts und die daraus resultierende Nomenklatur zu erläutern.^[17b, 19] Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden Fenestran-Gerüste in diesem Kurzaufsatzen durchweg in Fischer-Projektionen dargestellt. Fenestrane enthalten mindestens fünf Stereozentren (Abbildung 6a und b), mit Ausnahme des fiktiven Fenestrans,

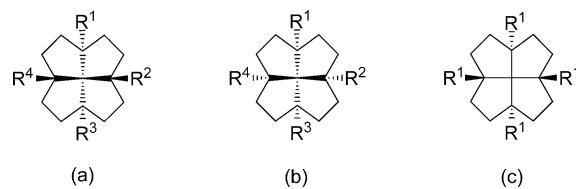


Abbildung 6. Stereozentren in Fenestrane.

das in Abbildung 6c gezeigt ist. Mit vier gleichen Substituenten und einem zentralen Kohlenstoffatom in vollkommen planarer Umgebung verfügt letzteres über eine interne Symmetrieebene und wäre entsprechend nicht chiral, sondern eine *meso*-Verbindung. Wie bei allen polycyclischen Molekülen sind das Cahn-Ingold-Prelog-System und die R/S-Nomenklatur mühsam und führen zu langen und komplexen Namen, die nur für Experimentalteile geeignet sind. Um dies zu erleichtern, wurde das Verhältnis zwischen den verschiedenen Bindungen unter Verwendung der Terminologie für Polycyclen und ihre Substituenten (*syn* und *anti*) oder der für Zucker (α und β) beschrieben.^[17a] Unserer Meinung nach

können diese Nomenklaturen jedoch immer noch ziemlich komplex und verwirrend sein.

Eine weitere Nomenklatur wurde von Keese eingeführt, der das Verhältnis zwischen den Bindungen als *cis* oder *trans* definierte.^[17c] Nach der Zuweisung eines Brückenkopfes als C1 entsprechend der höchsten Priorität und Ringgröße wird die Gruppe der H1-C1-C13-C7-Bindungen zunächst als *cis* oder *trans* zueinander bestimmt. Als Beispiel siehe das Fenestrane in Abbildung 7a, in dem die Beziehung zwischen den

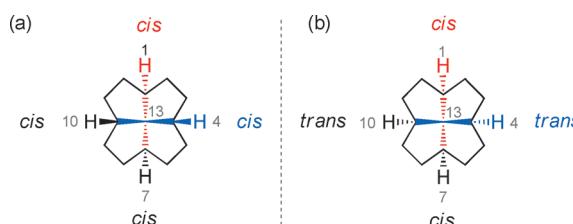


Abbildung 7. *cis/trans*-Nomenklatur von Keese und Mitarbeitern.

Bindungen H1-C1-C13-C7 *cis* (rot) ist. Daraufhin folgt die Zuordnung der anderen Bindungen immer als Dreiergruppierung (H4-C4-C13-C10, H7-C7-C13-C1 und zuletzt H10-C10-C13-C4). Entsprechend der Keese-Nomenklatur ist die in Abbildung 6a gezeigte Verbindung ein *cis,cis,cis,cis*-[5.5.5.5]Fenestrane oder sogar ein *all-cis*-[5.5.5.5]Fenestrane, und die Verbindung in Abbildung 6b ein *cis,trans,cis,trans*-[5.5.5.5]Fenestrane. Die jeweilige kürzere Nomenklatur *c,c,c,c*-[5.5.5.5]Fenestrane und *c,t,c,t*-[5.5.5.5]Fenestrane kann für diese beiden Beispiele ebenfalls genutzt werden, und wir werden in diesem Kurzaufsatz durchweg diese Nomenklatur zu verwenden.

Um die Beziehung zwischen der Struktur der Fenestrane und das Planarisierung des zentralen Kohlenstoffatoms analysieren zu können wurden verschiedene Modifikationen und ihre Auswirkungen untersucht. Für die Veränderung der hypothetischen Struktur wurden Werte der gegenüberliegenden Winkel α und β mit verschiedenen Methoden berechnet: Ab-initio-Methoden der Quantenchemie, Dichtefunktionaltheorie (DFT), semiempirische Methoden (AM1, MNDO, PM3) oder Molekülmechanikansätze (MM2, MM+).^[17a] Als Ausgangspunkt und Referenz wurden die Winkel α und β von *c,c,c,c*-[5.5.5.5]Fenestrane berechnet, die beide 113.8° betragen (Abbildung 8a). Zusätzliche Doppelbindungen in Brückenkopfpositionen können zur Aufweitung dieser Winkel bei-

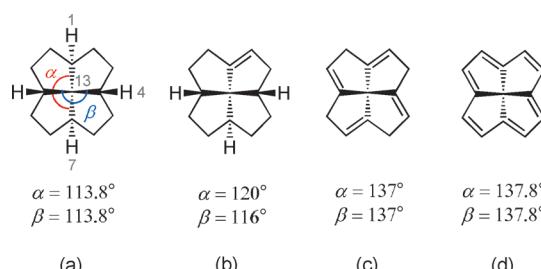


Abbildung 8. Einfluss von Brückenkopf-Doppelbindungen auf die Winkel (α und β) um das zentrale Kohlenstoffatom.

tragen, was zu einer Vergrößerung dieser Winkel auf 137.8° im vollkommen ungesättigten [5.5.5.5]Fenestren führt (Abbildung 8d).^[17c,20]

Die Verkleinerung der Größe von mindestens einem Ring hat ebenfalls einen Effekt auf das zentrale Kohlenstoffatom und seine Bindungswinkel. Für *c,c,c,c*-[4.5.4.5]Fenestran sind die berechneten Werte für beide Winkel 126° (Abbildung 9a). Der Einfluss sterisch anspruchsvoller Substituenten

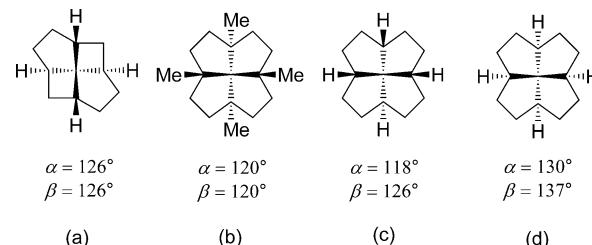


Abbildung 9. Einfluss der Ringgröße (a), Brückenkopfsubstituenten (b) und *trans*-Isomere (c und d).

an Brückenkopfpositionen ist weniger deutlich, das 1,4,7,10-Tetramethyl-*c,c,c,c*-[5.5.5.5]Fenestran hat zum Beispiel berechnete Winkel von 120° (Abbildung 9b). *trans*-Isomere sind vielversprechender: Die berechneten Winkel α und β sind jeweils 118° und 126° für *t,c,c,c*-[5.5.5.5]Fenestran (Abbildung 9c) und jeweils 130° und 137° für *c,t,c,t*-[5.5.5.5]Fenestran (Abbildung 9d).^[17c,21] In [4.5.5.5]Fenestr-8-en wurden Brückenkopf-Doppelbindungen, kleinere Ringe und *trans*-Beziehung in einer Verbindung kombiniert; α wäre hier 138° und β 131° (Abbildung 10a).^[17c] Sterisch anspruchsvolle

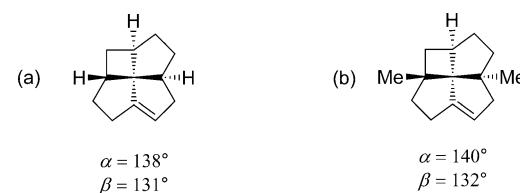


Abbildung 10. Berechnete Winkel für zwei *c,t,c,c*-[4.5.5.5]Fenestr-8-en.

Substituenten in Brückenkopfpositionen, wie in 1,6-Dimethyl-[4.5.5.5]fenestr-8-en (Abbildung 10b), erhöhen die berechneten Winkel geringfügig. Seine gegenüberliegenden Winkel sind in der Tat die größten bisher berechneten Winkel α und β mit jeweils 140° und 132° .^[17a]

Aufgrund ihrer faszinierenden Struktur und ihrer Rolle bei der Suche nach ptCs sind Fenestrane beliebte Zielstrukturen. Die Gruppen, die an der Synthese dieser Gerüste arbeiten, haben oft beide Aspekte, Synthese und Theorie, erforscht und somit die Grundlage für einen möglichen Vergleich und ein besseres Verständnis ihrer Ergebnisse geschaffen. In den folgenden Abschnitten geben wir die Winkel α und β aus Röntgenstrukturanalysen und Berechnungen an, soweit sie bestimmt wurden (Ergebnisse der Röntgenstrukturanalyse (RSA): α, β ; [berechnete Ergebnisse]: α, β).

3. Naturstoffe der Fenestranfamilie und ihre Synthesen

3.1. Kohlenstoffgerüste

Corbett et al. arbeiteten 1979 mit Extrakten aus *Dacrydium cupressinum*, allgemein bekannt als Rimu, einem großen immergrünen Nadelbaum aus den Wäldern Neuseelands.^[22] Neben anderen Verbindungen fanden sie auch ein neues Diterpen, das etwa 12% des gesamten Öls ausmachte, welches durch Wasserdampfdestillation der Blätter und Zweigenden erhalten wurde. Sie schlugen für die Verbindung die Struktur **1** vor (Abbildung 11)^[23] und gaben ihr den Namen Laurenen oder Lauren-1-en.

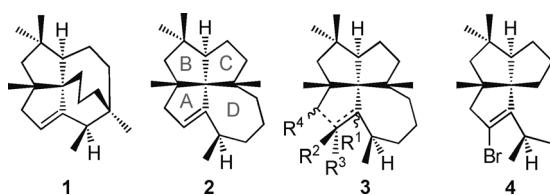


Abbildung 11. Von Corbett et al. isoliertes Laurenen (**2**)^[22] und seine Derivate, mit R¹ bis R⁴ als Kombination von H, OH, OAc, CO₂H usw.

Eine Reihe von Reaktionen und Modifikationen, die zu den Derivaten **3** führten, ermöglichen die Korrektur der vorgeschlagenen Struktur und die Identifizierung der neuen Verbindung als [5.5.5.7]Fenestren **2**. Die Winkel um das zentrale Kohlenstoffatom der Struktur, die durch Röntgenstrukturanalyse des bromierten Derivats **4** bestätigt wurde, betrugen 117.9° und 118.9°.^[24] Laurenen (**2**) ist der erste und bisher einzige isolierte Naturstoff mit einem Fenestran-Gerüst, das nur Kohlenstoffatome enthält. Seit seiner Entdeckung wurden drei Totalsynthesen von Laurenen abgeschlossen: Die von Crimmins und Gould^[25] und Tsunoda et al.^[26] wurden nahezu zeitgleich im Jahr 1987 veröffentlicht und die dritte von Wender et al.^[27] ein Jahr später.^[28]

3.2. [m.n.p]Fenestrene

[m.n.p]Fenestran-Gerüste sind in der Synthese und in Naturstoffen weiter verbreitet. Aufgrund der großen Zahl an Beiträgen auf diesem Gebiet ist es nicht möglich, hier eine detaillierte Aufstellung dieser Verbindungen vorzustellen. Wir möchten dennoch einen raschen Überblick über diese Verbindungsfamilie geben, um interessierten Lesern eine detailliertere Literatursuche zu erleichtern. Sesquiterpene mit einem Tricyclo[6.3.0.0^{1,5}]undecan-Kern (auch gewinkelte Triquinane genannt), der in der Tat ein [5.5.5]Fenestran-Gerüst darstellt, werden besonders oft isoliert (Abbildung 12).^[29] Sie können entsprechend der Positionen ihrer Substituenten in vier Unterkategorien aufgeteilt werden: Isocomane,^[30,31] Silphinane,^[32] Silphiperfolane^[33] und Pentalenane.^[34]

Ein Mitglied der Diterpenoid-Familie, das aus *Aspergillus flavus* isolierte Aflavinin (**5**), hat ein [6.6.6]Fenestran-Gerüst (Abbildung 13).^[35] Das später isolierte Sesquiterpen **6** mit

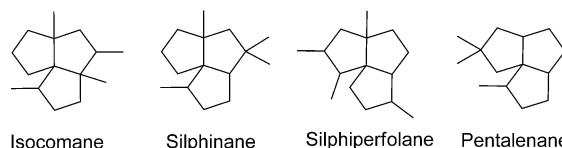
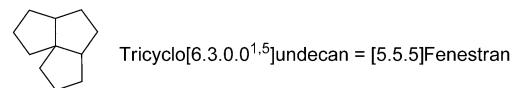


Abbildung 12. Das gewinkelte Triquinan-Gerüst, ein [5.5.5]Fenestran und Naturstoff-Familien mit Triquinan-Gerüst.

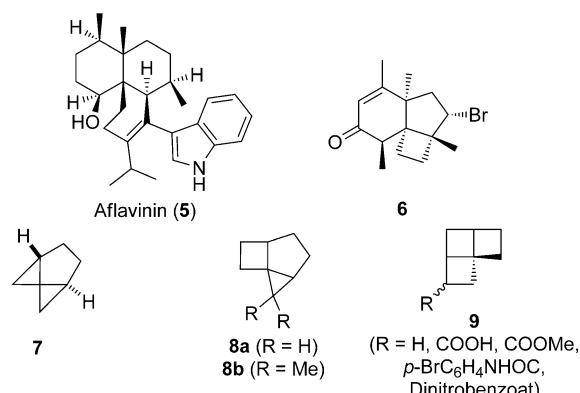


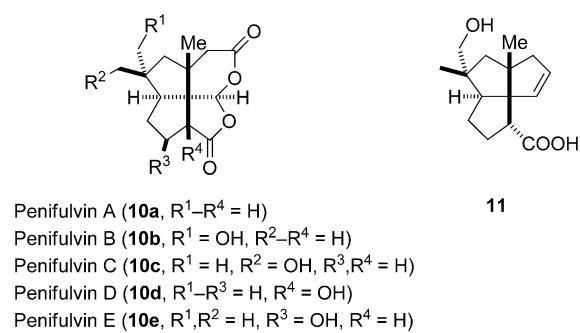
Abbildung 13. Naturstoffe (**5** und **6**) und synthetische Verbindungen (**7-9**) mit [m.n.p]Fenestran-Gerüst.

[4.5.6]Fenestran-Gerüst wurde aus der Rotalge *Laurencia obtusa* isoliert und weist eine leichte zytotoxische Aktivität gegen eine Reihe von Krebszelllinien auf.^[36] Weitere Beispiele für synthetisierte [m.n.p]Fenestrene sind: [3.5.3]Fenestran **7**, [3.5.4]Fenestrene **8**^[37] und [4.4.4]Fenestrene **9**.^[38]

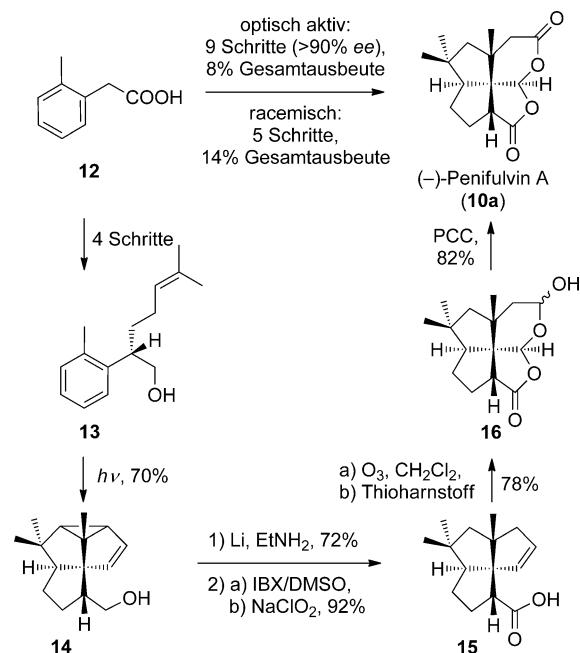
3.3. Fenestrene mit Heteroatomen

Nach der ursprünglichen Definition von Georgian und Saltzman sind Verbindungen mit Heteroatomen im Grundgerüst aus vier kondensierten Ringen eigentlich keine Fenestrene. Das macht sie jedoch nicht weniger interessant, und sowohl Naturstoffe als auch synthetische Verbindungen werden in der Regel der Fenestran-Familie zugeordnet. Gloer und Mitarbeiter isolierten 2006 eine Familie von Sesquiterpenen **10** aus Extrakten des Pilzes *Penicillium griseofulvum* Dierckx (MYC-1728 = NRRL 35584). Diese Sesquiterpene haben c,c,c,c-[5.5.5.6]Dioxafenestran-Strukturen und wurden Penifulvin A–E genannt (Abbildung 14).^[39] Penifulvin A verfügt über interessante antimykotische und insektizide Aktivitäten.^[40] Darüber hinaus wurde auch eine Verbindung mit einem Silphinan-Gerüst (zum Vergleich siehe Abbildung 12) identifiziert: [5.5.5]Fenestren **11**.

Im Jahr 2009 gelang Gaich und Mulzer die Totalsynthese von Penifulvin A (**10a**).^[41] Ihre Arbeit basierte auf einer [3+2]-Aren-Olefin-Cycloaddition von **13** als Schlüsselschritt beim Aufbau der tetracyclischen Verbindung **14**, der an-

Abbildung 14. Penifulvins A–E und das verwandte [5.5.5]Fenestren **11**.

schließenden Öffnung des Cyclopropanes durch Reduktion unter Birch-artigen Bedingungen und der Oxidation zur Carbonsäure **15** (Schema 1). Dies wird gefolgt von Ozonolyse und spontaner Cyclisierung zu **16** und einer letzten Oxidation, die zu **10a** führt. Zusätzlich zum enantiomerenreinen (–)-

Schema 1. Synthese von (–)-Penifulvin A (**10a**). DMSO = Dimethylsulfoxid, IBX = *ortho*-Iodoxybenzoësäure, PCC = Pyridiniumchlorochromat.

Penifulvin A (9 Schritte, Gesamtausbeute 8 %) ermöglicht ihre Methode auch den Zugang zur racemischen Form in noch besserer Ausbeute (5 Schritte, Gesamtausbeute 14 %). Darüber hinaus erhielten die Autoren durch Einsatz der gleichen Strategie die Derivate (–)-Penifulvin B (**10b**) und (–)-Penifulvin C (**10c**).^[42]

Vor kurzem wurde ein weiteres Sesquiterpen aus einem Extrakt des marinen Pilzes *Aspergillus aculeatus* (CRI323-04) von der Inselgruppe Kho Phi Phi in Thailand isoliert.^[43] Die Struktur dieser neuen Verbindung unterscheidet sich von der der Penifulvane nur in der Position eines Kohlenstoffatoms (Abbildung 15). Die Autoren schlugen für solche Gerüste den Namen Aspergilane und entsprechend für die isolierte Verbindung Asperaculin A (**17**) vor.

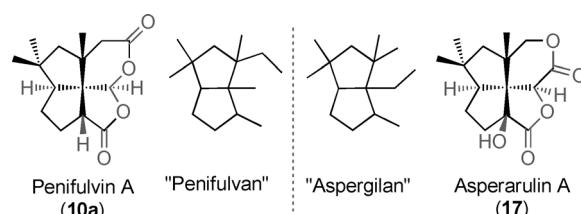
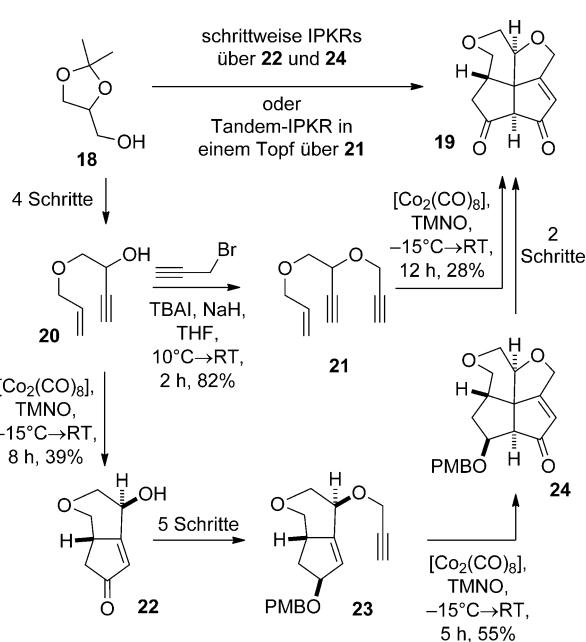


Abbildung 15. Verbindungen der Penifulvan- und Aspergilan-Familien.

Ein Jahr später untersuchten Mehta und Kahn im Zusammenhang mit der Synthese von Asperculin A den Aufbau des Dioxafenestran Gerüsts **19** durch intramolekulare Pauson-Khand-Reaktionen (IPKRs; Schema 2).^[44] Ausgehend vom aus Glycerin aufgebauten Solketal **18** gelang ihnen die Synthese von **19** mit einer Strategie, die zwei IPKRs als Schlüsselschritte und insgesamt 13 Schritte umfasste und über die Intermediate **22** und **24** verlief. Eine zweite Strategie nutzte eine Tandem-IPKR des Enediins **21** und führte in nur sechs Schritten zu dem gleichen Dioxafenestran **19**.

Schema 2. Zugang zum Aspergilan-Grundgerüst durch intramolekulare Pauson-Khand-Reaktion (IPKR). PMB = *para*-Methoxybenzyl, TBAI = Tetra-*n*-butylammoniumiodid, TMNO = Trimethylamin-N-oxid.

4. Neue Beispiele synthetischer Fenestrane

Während der letzten fünf Jahrzehnte haben eine Reihe von sehr kompetenten Chemikern Syntheseansätze für Fenestran-Gerüste entwickelt. Zu den verschiedenen Strategien, die dabei genutzt wurden, gehören Enon-Olefin-Photocycloadditionen,^[45, 46] Aren-Olefin-Cycloadditionen,^[47, 48] die Weiss-Reaktion,^[49] die Bildung benzanellierter Fenestrane durch Cyclodehydrierung^[50] und Pauson-Khand-Reaktionen (PKRs),^[51] um nur ein paar zu nennen. In den folgenden Abschnitten werden nur die Ergebnisse seit 2006 beschrieben.^[17] In einigen Fällen ist es allerdings notwendig, frühere

Beiträge zu zitieren, um diese letzten Ergebnisse zu erklären. Für die Verbindungen, die hier nicht diskutiert werden, findet der interessierte Leser in den Hintergrundinformationen eine Zusammenstellung.

4.1. Cycloadditionen, einschließlich Aren-Olefin-Cycloadditionen

Die erste Synthese von Azafenestranen wurde 2002 von Denmark et al. entwickelt, die Tandem-[4+2]- und Tandem-[3+2]-Cycloadditionen einsetzten. Ausgehend von dem Vinylether **25** und dem Nitroalken **27** erhielten sie das gewünschte *c,c,c,c-[5.5.5.5]-1-Azafenestran* (Abbildung 16).^[52]

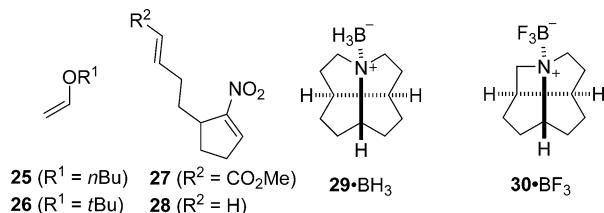
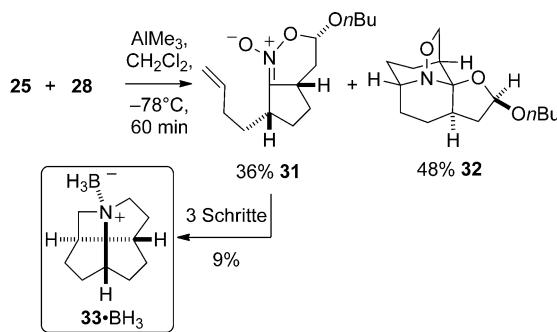


Abbildung 16. Azafenestane **29** $\cdot\text{BH}_3$ und **30** $\cdot\text{BF}_3$ und ihre Vorstufen.

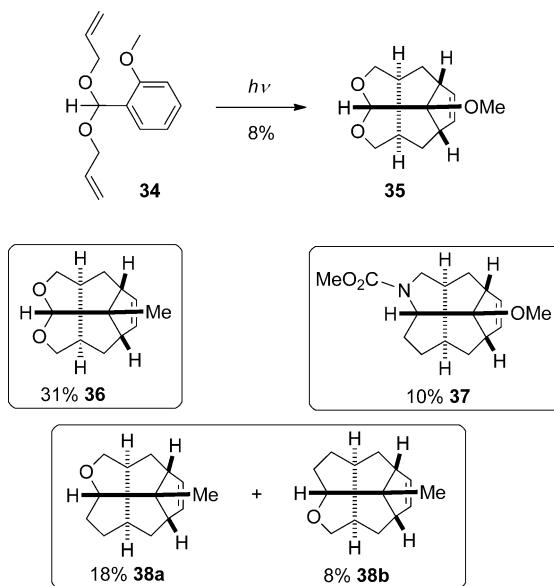
dessen Komplexierung mit BH_3 zu **29** $\cdot\text{BH}_3$ führte (RSA: 116.1° , 116.6° ; DFT: 114.5° , 117.5°). Unter Einsatz sterischer Effekte ergaben der alternative Vinylether **26** und das Nitroalken **28** anschließend das entsprechende *c,c,c,c-[4.5.5.5]-1-Azafenestran* **30** $\cdot\text{BH}_3$. Eine Röntgenstrukturanalyse konnte jedoch nur mit dem Addukt **30** $\cdot\text{BF}_3$ durchgeführt werden (RSA: 120.3° , 121.3° ; DFT: 118.2° , 123.2°). Vor kurzem wurde das Nitrosoacetal **31** auch aus Vinylether **25** und Nitroalken **28** aufgebaut (Schema 3).^[53] Ringkontraktion, Re-



Schema 3. Synthese des *c,c,c,t-[4.5.5.5]-1-Azafenestrans* **33**.

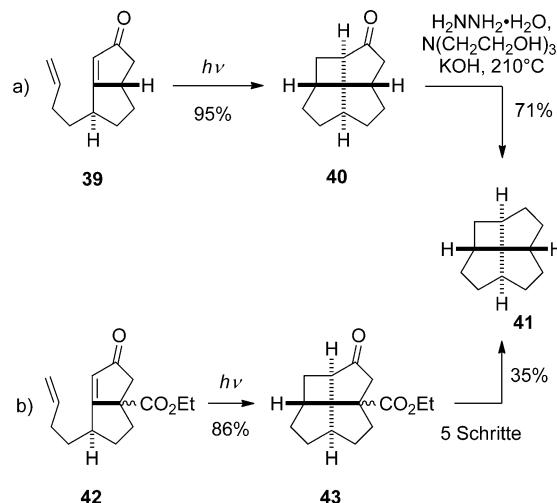
duktion und Behandlung mit $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ führten daraufhin zum *c,c,c,t-[4.5.5.5]-1-Azafenestran* **33** $\cdot\text{BH}_3$ (RSA: 126.3° , 120.7° ; DFT: 126.7° , 123.1°). Auf diesem Weise konnten Denmark et al. zeigen, dass die Kontraktion eines Rings des Fenestrans oder die Einführung einer *trans*-Konfiguration die Bindungswinkel beeinflusst: Die Abflachung des zentralen Kohlenstoffatoms nimmt vom *c,c,c,c-[5.5.5.5]* **29** $\cdot\text{BH}_3$ über *c,c,c,c-[4.5.5.5]* **30** $\cdot\text{BH}_3$ zum *c,c,c,t-[4.5.5.5]* **33** $\cdot\text{BH}_3$ in der Tat zu.

Im Jahr 2010 wurde eine lichtinduzierte doppelte [3+2]-Aren-Olefin-Cycloaddition als Schlüsselschritt in der Synthese von *c,c,c,c-[5.5.5.5]-Dioxafenestran* **35** eingesetzt (Schema 4, RSA: 120.2° , 128.5°).^[54] Die Ausbeute des isolierten Produkts ist gering (8%), die Methode kann jedoch im Hinblick auf die Zahl der in einem Schritt stereoselektiv erhaltenen Bindungen überzeugen. Später nutzten die Autoren die gleiche Strategie für den Zugang zu weiteren Beispielen und erhielten die Heterofenestane **36**, **37** und **38**.^[55]



Schema 4. Zugang zu Heterofenestranen durch Aren-Olefin-Cycloaddition.

Zuletzt veröffentlichten Keese und Mitarbeiter eine neue Synthese von *c,c,c,c-[4.5.5.5]Fenestran* **41**.^[56] Dauben und Walker erhielten die gleiche Verbindung bereits 1982 durch Cycloaddition zum all-*cis*-[4.5.5.5]Fenestran **40** gefolgt von einer Wolff-Kishner-Reduktion (Schema 5a).^[46a] Dem gegenüber verwendeten Keese und Mitarbeiter ihre vorher

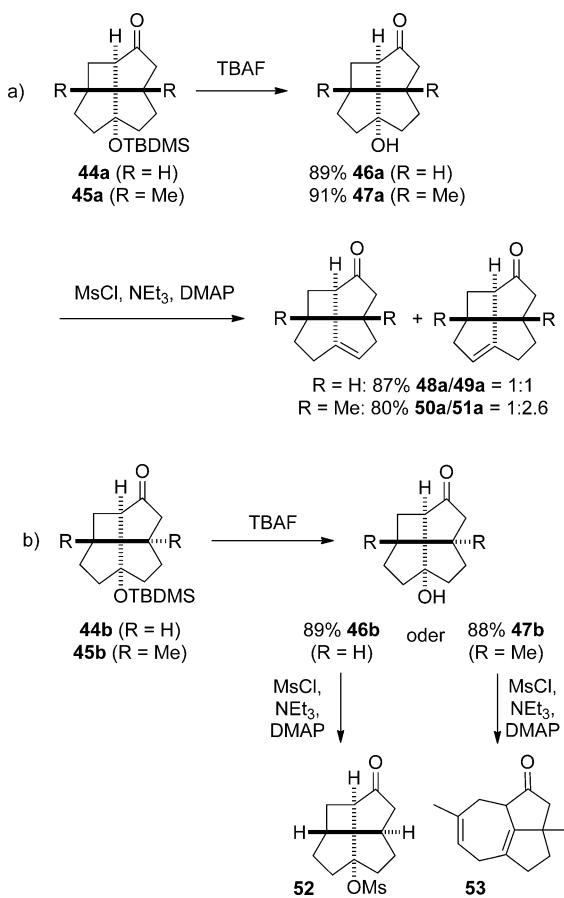


Schema 5. Synthese des Fenestrans **41** von a) Dauben und Walker 1982^[46a] und b) Keese und Mitarbeitern 2013.^[56,57]

entwickelte Route zu [4.5.5.5]Fenestrane vom Typ **43**^[57] und setzten die Mischung dann in fünf Schritten zu Verbindung **41** um (Schema 5b). Sie führten auch DFT- und MP2-Rechnungen für die gegenüberliegenden Winkel α und β für eine Reihe von Verbindungen durch und erhielten mit beiden Methoden für **41** relativ ähnliche Ergebnisse (DFT: $\alpha = 121.4^\circ$, $\beta = 122.3^\circ$; MP2: $\alpha = 122.0^\circ$, $\beta = 121.6^\circ$).

4.2. Pauson-Khand-Reaktion

Frühe Beispiele der Synthese von all-*cis*-[4.5.5.5]Fenestrane **44a** und seines *c,c,t,c*-Isomers **44b** (Schema 6, RSA **44b**: 131.1° , 120.2°) wurden von Keese und Mitarbeitern erzielt, die eine PKR mit einer photochemischen Cycloaddition

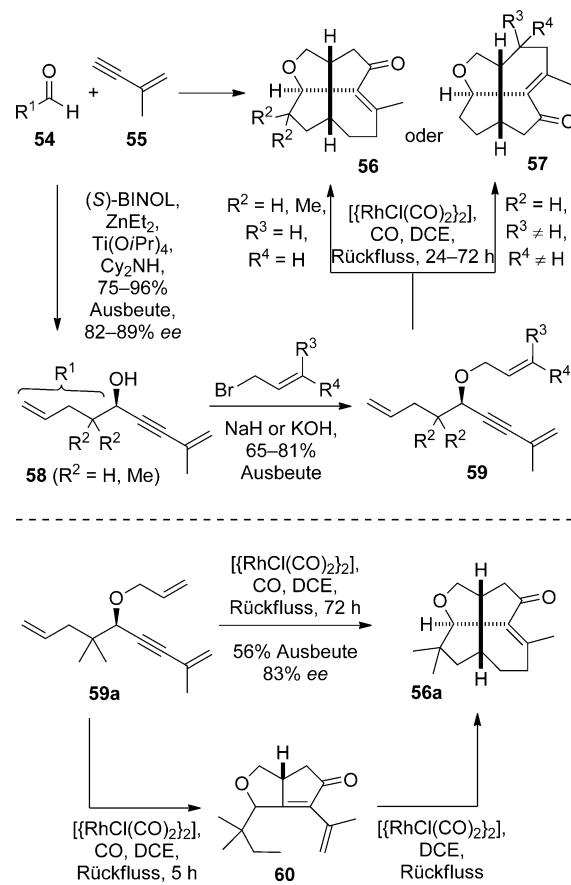


Schema 6. Einführung von Brückenkopf-Doppelbindungen ausgehend von Fenestrane **44** und **45**. DMAP = 4-Dimethylaminopyridin, Ms = Methansulfonyl, TBAF = Tetra-*n*-butylammoniumfluorid, TBDMS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

kombinierten.^[58] Um die Umgebung des zentralen Kohlenstoffatoms stärker abzuflachen, planten sie kürzlich die Einführung von Doppelbindungen in Brückenkopfpositionen, um [4.5.5.5]Fenestrene aufzubauen.^[59] Sie nutzten die Fenestrane **44a** und **44b** als Ausgangsverbindungen für weitere Umwandlungen und ermöglichen die Abspaltung der TBDMS-Gruppe in beiden Verbindungen mit guten Ausbeuten. Die Aktivierung der Hydroxygruppe des all-*cis*-De-

rivats **46a** als Mesylat und die anschließende Eliminierung führten zu einer Mischung der beiden Regioisomere **48a** und **49a** (Schema 6a). Für die *trans*-Verbindung **46b** ergab die gleiche Methode nicht das entsprechende Fenestran, sondern nur die Verbindung **52**, die immer noch die OMs-Gruppe trägt (Schema 6b). Zudem führte die entwickelte Methode mit PKR und photochemischer Cycloaddition zum Dimethyl-*c,c,c,c*-[4.5.5.5]fenestran **45a** und zum Dimethyl-*c,c,t,c*-[4.5.5.5]Fenestran **45b** (RSA: 128.9° , 122.8° , DFT: 129.8° , 123.8°).^[60] Analog zu den verwandten Verbindungen ohne Methylgruppen lieferte das Entschützen **47a** und **47b**. Die Mesylierung und Eliminierung von **47a** ergab eine Mischung der beiden all-*cis*-Fenestrene **50a** und **51a** (Schema 6a). Die Reaktion der *trans*-Verbindung **47b** ergab ebenfalls nicht das gewünschte Fenestren, sondern Verbindung **53** und verwandte Strukturen (Schema 6b).

Chen et al. untersuchten die asymmetrische Synthese von Polyquinanen mit quartären chiralen Kohlenstoffzentren und berichteten kürzlich von ihrem dreistufigen Ansatz, der eine Rh¹-katalysierte stereoselektive Tandem-PKR/[4+2]-Cycloaddition umfasst.^[61] Der erste Schritt ist die katalytische asymmetrische Addition von 1,3-Eninen an aliphatische Aldehyde (Schema 7, oben). Auf diese folgen Substitutionsreaktionen von Allylbromiden, die optisch aktive Trienine **59** ergeben. Schließlich gehen diese Trienine in Gegenwart einer

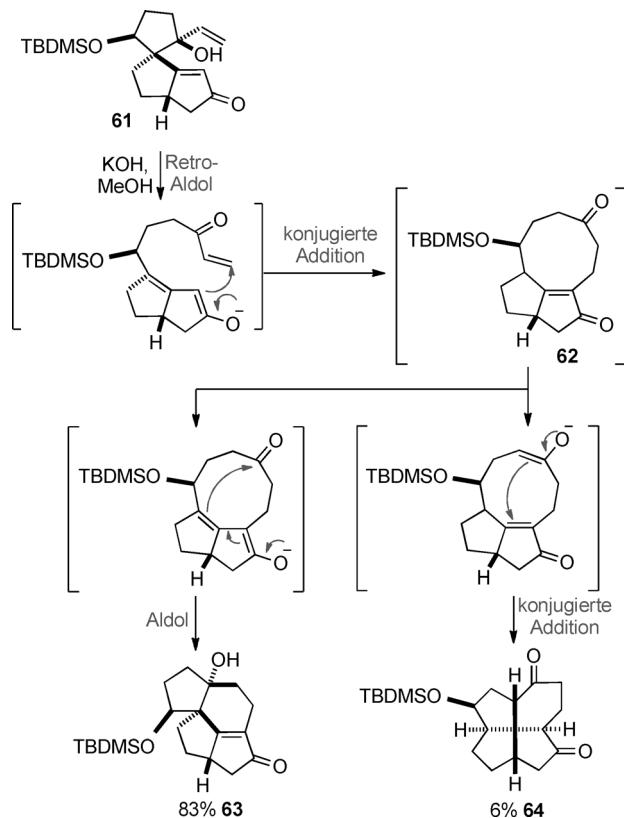


Schema 7. Zugang zu Oxafenestranen **56** und **57** durch Rh¹-katalysierte stereoselektive Tandem-PKR/[4+2]-Cycloaddition. BINOL = 2,2'-Dihydroxy-1,1'-binaphthyl, Cy = Cyclohexyl, DCE = Dichloorethan.

katalytischen Menge $[(\text{RhCl}(\text{CO})_2)_2]$ und 1 atm CO eine hoch stereoselektive Tandem-PKR/[4+2]-Cycloaddition unter Bildung optisch aktiver polycyclischer Produkte ein. Ob **56** oder **57** als Produkt erhalten wird, hängt von der Struktur des Ausgangstrienins **59** ab. Bezüglich des Mechanismus nimmt man an, dass die Rh-katalysierte PKR zuerst stattfindet, gefolgt von der [4+2]-Cycloaddition (durch eine *exo*-Diels-Alder-Reaktion), die ebenfalls metallkatalysiert ist. Diese Annahme wird durch die Beobachtung gestützt, dass ausgehend von dem Trienin **59a** ($\text{R}^2 = \text{Me}$, $\text{R}^3, \text{R}^4 = \text{H}$) nach einer kurzen Reaktionsdauer von fünf Stunden das Intermediat **60** isoliert werden kann (Schema 7, unten). Dieses Intermediat reagiert nicht beim Erhitzen in reinem 1,2-Dichlorethan, während der Zusatz von $[(\text{RhCl}(\text{CO})_2)_2]$ und Erhitzen unter Rückfluss in 1,2-Dichlorethan zu **56a** führt. Das gleiche Oxafenestran **56a** wird erhalten, wenn das Trienin **59a** mit dem Katalysator unter Rückfluss für 72 Stunden erhitzt wird, was den vorgeschlagenen Mechanismus bestätigt.

4.3. Andere Strategien

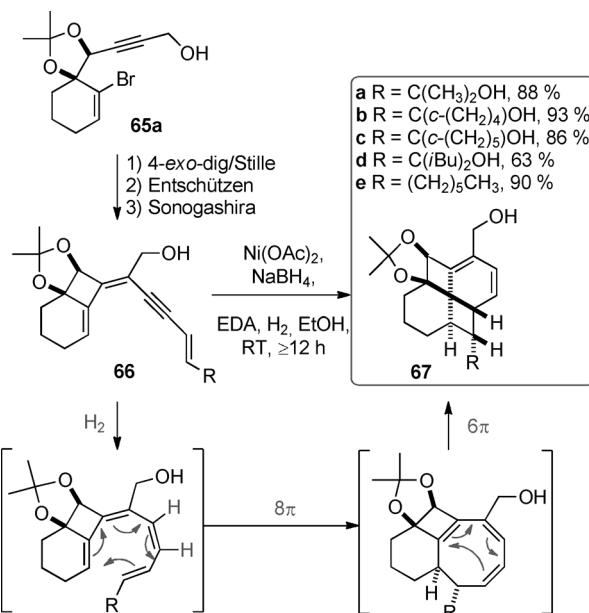
Während eines Versuchs, das Gerüst von Aquarian durch eine ringerweiternde Cope-Umlagerung als Schlüsselschritt zu erhalten, beobachteten Thornton und Burnell die Bildung eines [5.5.5.6]Fenestrans als Nebenprodukt.^[62] Die Vorstufe **61** reagierte nicht wie erwartet in einer konzertierten anionischen Oxy-Cope-Umlagerung, sondern in einer Retro-Aldol-Ringöffnung gefolgt von einer konjugierten Addition (Schema 8). Das Intermediat **62** war unter basischen Bedingungen



Schema 8. Isolierung des [5.5.5.6]Fenestrans **64** als Nebenprodukt.

nicht stabil, sondern reagierte weiter zu Enolen, die entweder durch Aldolreaktion zu **63** oder durch eine weitere konjugierte Addition zu Fenestran **64** führten.

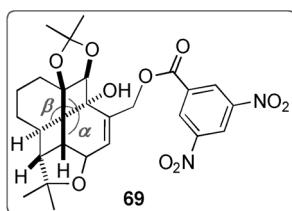
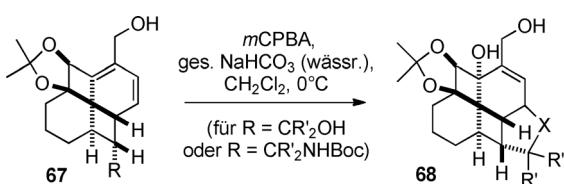
Suffert und Mitarbeiter berichteten 2008 über ihren Zugang zu den [4.6.4.6]Fenestradienen unter Nutzung von Kaskadenreaktionen. Die Trienin-Vorstufe **66** wurde ausgehend von Cyclohexenon in neun Schritten aufgebaut, zu denen eine Tandem-4-*exo*-dig-Cyclocarbopalladierung/Stille-Kupplung des Propargylalkohols **65** gehörte. In Gegenwart des Katalysators P-2 Ni, der bei Raumtemperatur in situ aus $\text{Ni}(\text{OAc})_2$ und NaBH_4 erzeugt wird (Schema 9), geht **66** eine



Schema 9. Synthese des [4.6.4.6]Fenestradiens **67**. EDA = Ethylenediamin.

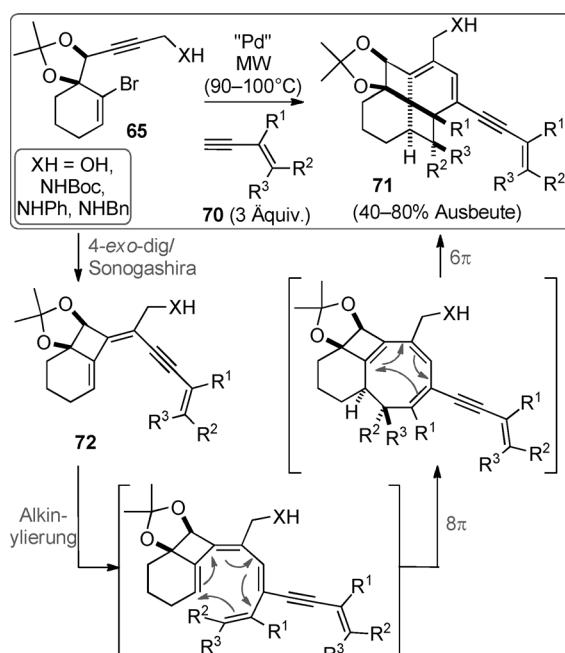
Kaskadenreaktion ein: Eine Semihydrierung wird gefolgt von einer 8 π -Elektrocyclisierung und dann einer 6 π -Elektrocyclisierung, die zu [4.6.4.6]Fenestradienen **67** in einem Ein-topfprozess führt.^[63,64] Die Fenestradiene **67** können des Weiteren durch Epoxidierung und Umlagerung mit *m*-CPBA stabilisiert werden, was zu [4.6.4.6]Fenestrenen **68** führt (Schema 10). Die freie Hydroxygruppe von **68a** wurde verestert, und das 3,5-Dinitrobenzoat **69** ergab Kristalle für die Röntgenstrukturanalyse. Die Winkel α und β waren jeweils 118° und 124° (berechnet: 120.6° und 119.3°).

In letzter Zeit untersuchte die Gruppe einen anderen Zugang zum Fenestran-Gerüst mit einer fünfstufigen Kaskadenreaktion ausgehend von Propargylalkoholen oder -aminen **65** (Schema 11).^[65] Unter Bestrahlung bei 90–100°C wird zunächst das Trienin **72** durch 4-*exo*-dig-Cyclocarbopalladierung und Sonogashira-Kupplung gebildet.^[66] Die Addition eines weiteren Äquivalents des Enins **70** zur Dreifachbindung, formal eine Alkylierung, führt zu einem Tetraen-Intermediat, das spontan eine 8 π -Elektrocyclisierung eingeht, welche das [4.6.4.6]Fenestradien **71** als Hauptprodukt ergibt. Wie in der vorhergehenden Reihe wurde eines der Fenestradiene **71** in



a X = O, R' = CH₃, 63 %
b X = O, R' = c-(CH₂)₄, 68 %
d X = O, R' = iBu, 67 %
 über 2 Schritte:
g X = O, R' = H, 35 %
h X = NBoc, R' = H, 28 %

Schema 10. Epoxidierung und Umlagerung von **67** und kristalline Verbindung **69**. Boc = *tert*-Butoxycarbonyl, mCPBA = *meta*-Chlorperoxybenzoësäure.

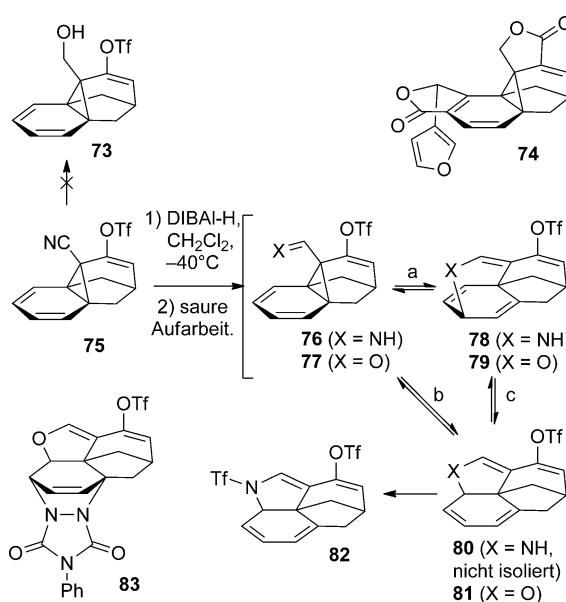


Schema 11. Eintopfsynthese der Fenestradiene **71** ausgehende von Propargylalkoholen oder -aminen **65** („Pd“ = Pd(OAc)₂, PPh₃, Cul, iPr₂NH); R¹ = H, Me; R² = H, CH₂NHBoc, CH₂OH, CH₂OTBDMS, CH₂CH₂Ph, Cc-(CH₂)₄OH, Cc-(CH₂)₅OH; R³ = H, CH₂OTBDMS. Bn = Benzyl, MW = Mikrowellenreaktor.

ein 3,5-Dinitrobenzoat überführt, dessen Röntgenstrukturanalyse tatsächlich eine stärker verformte Umgebung des zentralen Kohlenstoffatoms zeigt, die vermutlich auf die neue Brückenkopf-Doppelbindung zurückgeführt werden kann ($\alpha = 126^\circ$, $\beta = 122^\circ$).

Während der Synthese des biologisch aktiven Neoclerodans Salvileucalin B (**74**), das ein [5.3.1]Propellan enthält, fanden Banwell und Mitarbeiter einen Zugang zu Aza- und Oxa-[5.6.5.6]Fenestratetraenen **80–83** durch sigmatrope Umlagerungen (Schema 12).^[67]

Die versuchte Umwandlung von **75** in **73** durch Behandlung mit DIBAL-H ergab nicht das gewünschte Produkt,



Schema 12. Zu [5.6.5.6]Fenestratetraenen **81** und **82** führende Umlagerungen. a) [3,3]-Sigmatrope Umlagerung. b) [3,5]-Sigmatrope Umlagerung. c) 1,3-Verschiebung. DIBAL-H = Diisobutylaluminiumhydrid, Tf = Trifluormethansulfonyl.

sondern die [5.6.5.6]Fenestratetraene **81** und **82**. Mechanistische Überlegungen führen zu einem Reaktionspfad mit sigmatropen und allylischen Umlagerungen sowie der Abspaltung des Cyclopropanrings. Röntgenstrukturanalysen von **82** und **83** zeigten vergrößerte Bindungswinkel in beiden Verbindungen (RSA **82**: 112.7°, 121.2°; RSA **83**: 113.5°, 126.0°).

Ohne ins Detail zu gehen, sollte hier erwähnt werden, dass andere Fenestrane mit mehr als einem Heteroatom untersucht und synthetisiert wurden (Abbildung 17). Diese Verbindungen haben entweder ein Gerüst, das nicht sehr starr ist, wie in der Tetraaza-Verbindung **84**,^[68] oder sie haben kein zentrales Kohlenstoffatom, wie die Silicium-Verbindung **86**.^[69] Somit sind sie für die Untersuchung von ptCs nicht geeignet. Sie sind aber trotzdem interessante Syntheseziele; ein extremes Beispiel ist das „anorganische Fenestrane“ **85**, dessen Gerüst keinerlei Kohlenstoffatome in den kondensierten Ringen enthält.

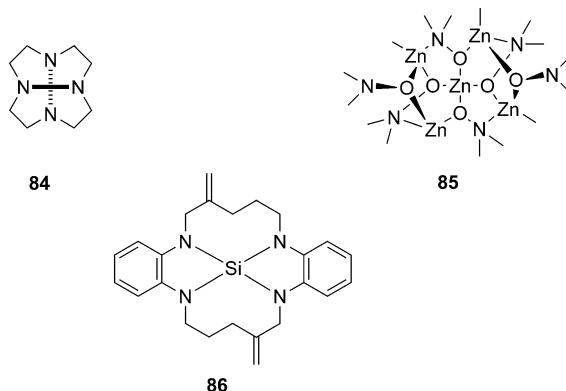


Abbildung 17. Weitere Beispiele für Heterofenestrane.

5. Zusammenfassung und Ausblick

In den vergangenen 40 Jahren wurde eine große Zahl an Fenestransen unter Einsatz verschiedener Schlüsselschritte synthetisiert, zu denen in der Regel lichtinduzierte [2+2]-Cycloadditionen oder [3+2]-Aren-Olefin-Cycloadditionen, die PKR und Cyclohydrierungen zählen. Um die Verformung um das zentrale Kohlenstoffatom untersuchen zu können, wurden die Winkel für die meisten anvisierten und erhaltenen Verbindungen berechnet und zusätzlich für die kristallinen Verbindungen durch Röntgenstrukturanalyse ermittelt. Im Allgemeinen stimmten die gemessenen Winkel mit den vorhergesagten Werten überein. Es wurde außerdem gezeigt, dass die Verformung durch die folgenden Modifikationen erhöht werden kann: die Nutzung sterisch anspruchsvoller Brückenkopfsubstituenten, die Einführung von Brückenkopf-Doppelbindungen, der Einbau kleinerer Ringe im Gerüst und die Nutzung von *trans*-ständigen Brückenkopfsubstituenten. Dennoch ist die Synthese von Fenestransen nicht unkompliziert, und bis heute wurde kein Fenestran erhalten, in dem beide Winkel größer als 130° sind. Die Beispiele mit den größten Winkeln sind in Abbildung 18 gezeigt:

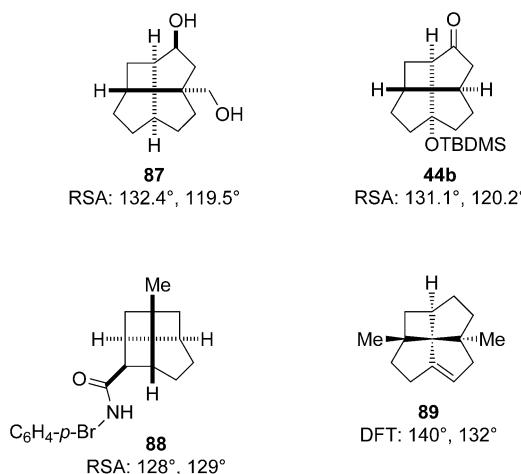


Abbildung 18. Größte gemessene und berechnete Winkel in Fenestransen.

das *c,c,t,c*-[4.5.5.5]Fenestran **87** (RSA: 132.4°, 119.5°),^[57b] das *c,c,t,c*-[4.5.5.5]Fenestran **44b** (RSA: 131.1°, 120.2)^[58a] und das *c,c,c,c*-[4.4.4.5]Fenestran **88** (RSA: 128°, 129°).^[71] Die Verbindung, die alle vier Bedingungen für die Planarisierung erfüllt, das 1,7-Dimethyl-*c,c,t,c*-[4.5.5.5]fenestr-9-en **89**, sollte die größten Winkel haben (DFT: 140°, 132°).^[17a] Diese Verbindung ist jedoch noch nie hergestellt worden, und die Herausforderung ihrer Synthese ist immer noch offen. Wie in der Einleitung dieses Kurzaufsatzes gezeigt, wurde die vollständige Planarisierung in der Form eines ptC mit anderen Gerüsten, wie zum Beispiel CAl_3Si oder verschiedenen metallorganischen Verbindungen, erreicht. Basierend auf Berechnungen ist es unwahrscheinlich, dass Fenestrane mit einem ptC synthetisiert werden können; wahrscheinlicher ist dies für andere Käfigstrukturen, wie Dimethanospiro-[2.2]octaplan (Abbildung 1c), dessen zentrales Kohlenstoff-

atom laut Berechnungen eine perfekte planare Konfiguration aufweist. Trotzdem bleiben Fenestrane faszinierende Synthesenziele, die leicht die Aufmerksamkeit neugieriger Chemiker auf sich ziehen. Im Hinblick auf die neu gefundenen Naturstoffe, die Penifulvane und Aspergilane, könnte eine Untersuchung der Biosynthese dieser Gerüste ebenfalls interessant sein. Es ist wahrscheinlich, dass Penifulvin A (**10a**) biogenetisch mit den Silphinenen verwandt ist,^[40] und daher ausgehend von einem Silphinen-artigen Intermediat durch oxidative Spaltung eines Analogons von Silphinen und anschließende Biolactonisierung entsteht. Aber warum bildet eine Pflanze solch komplexe Gerüste? Diese Frage ist noch fesselnder im Hinblick auf Laurenen (**2**), für das unseres Wissens keine biologische Funktion oder Aktivität gefunden wurden. Im Allgemeinen sind Untersuchungen der biologischen oder sogar medizinischen Aktivität von Fenestransen selten, speziell für die synthetischen Verbindungen. Ausnahmen sind die Untersuchungen von Suffert und Mitarbeitern bezüglich der proapoptotischen Aktivitäten gegenüber menschlichen TRAIL-resistenten metastatischen Zelllinien^[72] oder die antimykotische oder insektizide Aktivität von Penifulvin A (**10a**). Funktionalisierte Fenestrane könnten mit ihrem starren Grundgerüst ideale und selektive Liganden für biologische Ziele sein. Auf ein weiteres Problem sollte ebenfalls eingegangen werden, nicht nur in Hinblick auf mögliche Anwendungen in der medizinischen Chemie: Die enantioselektive Synthese eines Fenestrans mit einem Grundgerüst, das nur aus Kohlenstoffatomen besteht, wurde bisher noch nicht versucht; in allen gelungenen Synthesen wurde eine racemische Mischung isoliert.

Wir danken dem CNRS und der MENRT für die finanzielle Unterstützung von M.C., Prestwick Chemical-Illkirch Frankreich für einen Zuschuss für A.B. (CIFRE) und den Gutachtern für wertvolle Kritik, die wesentlich zur Qualität dieses Kurzaufsatzes beigetragen hat.

Eingegangen am 27. Mai 2013,
veränderte Fassung am 18. Juni 2013
Online veröffentlicht am 7. November 2013
Übersetzt von Dr. Susanne Kruse, Weinheim

- [1] a) J. H. van't Hoff, *Arch. Neerl. Sci. Exactes Nat.* **1874**, 9, 44; b) J. A. Le Bel, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1874**, 22, 337.
- [2] R. Hoffmann, R. W. Alder, C. F. Wilcox, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 4992–4993.
- [3] a) K. B. Wiberg, G. B. Ellison, *Tetrahedron* **1974**, 30, 1573–1578; b) J. B. Collins, J. D. Dill, E. D. Jemmis, Y. Apeloig, P. von R. Schleyer, R. Seeger, J. A. Pople, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 5419–5427; c) W. Siebert, A. Gunuale, *Chem. Soc. Rev.* **1999**, 28, 367–371; d) V. I. Minkin, R. M. Minyaev, R. Hoffmann, *Russ. Chem. Rev.* **2002**, 71, 869–892.
- [4] K. Sorger, P. von R. Schleyer, *J. Mol. Struct. THEOCHEM* **1995**, 338, 317–346.
- [5] Für andere Beispiele vorhergesagter Strukturen, siehe: a) P. von R. Schleyer, A. I. Boldyrev, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 1536–1538; b) L. S. Wang, A. I. Boldyrev, X. Li, J. Simons, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7681–7687; c) X. Li, H.-J. Zhai, L.-S. Wang, *Chem. Phys. Lett.* **2002**, 357, 415–419; d) R. M. Minyaev, T. N. Gribanova, V. I. Minkin, A. G. Starikov, R. Hoffmann, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 6693–6704; e) T. N.

Gribanova, R. M. Minyaev, V. I. Minkin, *Russ. J. Gen. Chem.* **2008**, *78*, 750–768, zit. Lit.

[6] Für vorhergesagte C_5^{2-} -Dianionen, siehe: a) R. W. Weber, J. M. Cook, *Can. J. Chem.* **1978**, *56*, 189–192; b) G. Merino, M. A. Mendez-Rojas, A. Vela, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6026–6027; c) A. J. Pihko, A. M. P. Koskinen, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8769–8807; d) G. Merino, M. A. Mendez-Rojas, A. Vela, T. Heine, *J. Comput. Chem.* **2007**, *28*, 362–372.

[7] S. L. Buchwald, E. A. Lucas, W. M. Davis, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 397–398.

[8] Für andere metallorganische Verbindungen, siehe Lit. [3c] sowie: a) R. Choukroun, P. Cassoux, *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 494–502; b) G. Erker, *Chem. Soc. Rev.* **1999**, *28*, 307–314; c) M. Su, *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 4829–4833; d) D. Roy, C. Corminboeuf, C. S. Wannere, R. B. King, P. v. R. Schleyer, *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 8902–8906; zit. Lit.

[9] Für käfigförmige Kohlenwasserstoffe, siehe: a) J. F. Liebman, A. Greenberg, *Chem. Rev.* **1976**, *76*, 311–365; b) P. E. Eaton, B. D. Leipzig, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1656–1658; c) K. B. Wiberg, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 975–983; d) M. P. McGrath, L. Radom, H. F. Schaefer III, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4847–4850; e) H. Dodziuk, J. Leszczyrski, K. S. Nowirinski, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6860–6863, zit. Lit.

[10] a) L. Radom, D. R. Rasmussen, *Pure Appl. Chem.* **1998**, *70*, 1977–1984; b) D. R. Rasmussen, L. Radom, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3051–3054; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2875–2878.

[11] Für andere Alkaplane, siehe: a) M. P. McGrath, L. Radom, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3320–3321; b) D. R. Rasmussen, L. Radom, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 2470–2483.

[12] Z.-X. Wang, P. von R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 994–995.

[13] Für planare Vertreter mit höheren Koordinationszahlen, siehe: a) K. Exner, P. von R. Schleyer, *Science* **2000**, *290*, 1937–1940; b) Y. Pei, X. C. Zeng, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2580–2592; c) J. O. C. Jimenez-Halla, Y. B. Wu, Z. X. Wang, R. Islas, T. Heine, G. Merino, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 8776–8778; d) T. Heine, G. Merino, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 4349–4350; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4275–4276.

[14] T. R. Galeev, C. Romanescu, W. L. Li, L. S. Wang, A. I. Boldyrev, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 2143–2147; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2101–2105.

[15] V. Georgian, M. Saltzman, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 4315–4317.

[16] R. Hoffmann, H. Hopf, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4548–4556; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4474–4481.

[17] Frühere Beiträge sind in den folgenden Aufsätzen zusammengefasst: a) B. R. Venepalli, W. C. Agosta, *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 399–410; b) M. Thommen, R. Keese, *Synlett* **1997**, 231–240; c) R. Keese, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4787–4808.

[18] J. F. Liebman, A. Greenberg, *Chem. Rev.* **1976**, *76*, 311–365.

[19] W. Luef, R. Keese, *J. Mol. Struct. THEOCHEM* **1992**, *257*, 353–366.

[20] A. K. Gupta, X. Fu, J. P. Snyder, J. M. Cook, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 3665–3710.

[21] D. Hirschi, W. Luef, P. Gerber, R. Keese, *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 1897–1908.

[22] R. E. Corbett, D. R. Lauren, R. T. Weavers, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1979**, 1774–1790.

[23] D. R. Lauren, Ph.D. Thesis, University of Otago, **1971**.

[24] a) R. E. Corbett, C. M. Couldwell, D. R. Lauren, R. T. Weavers, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1979**, 1791–1794; b) R. T. Weavers, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6453–6461.

[25] M. T. Crimmins, L. D. Gould, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6199–6200.

[26] T. Tsunoda, M. Amaike, U. S. F. Tambunan, Y. Fujise, S. Ito, M. Kodama, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2537–2540.

[27] P. A. Wender, T. W. Von Geldern, B. H. Levine, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4858–4860.

[28] Für einen alternativen Ansatz, siehe: a) L. A. Paquette, M. E. Okazaki, J.-C. Caille, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 477–481; b) G. Mehta, K. S. Rao, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 425–427.

[29] Für Aufsätze über gewinkelte Triquinan-Naturstoffe und ihre Synthese, siehe: a) G. Mehta, A. Srikrishna, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 671–719; b) L. A. Paquette, *Top. Curr. Chem.* **1979**, *79*, 41–165, particularly pages 108–133; c) L. A. Paquette, *Top. Curr. Chem.* **1984**, *119*, 1–163; d) L. A. Paquette, A. M. Doherty, *Polyquinane Chemistry. Synthesis and Reactions*, Springer, Berlin, **1987**.

[30] L. H. Zalkow, R. N. Harris III, N. I. Burke, *J. Nat. Prod.* **1979**, *42*, 96–102.

[31] Für spätere Synthesen von Isocomenen, siehe: a) Y. Iura, T. Sugahara, K. Ogasawara, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 291–293; b) A. W. Schmidt, T. Olpp, E. Baum, T. Stiffel, H.-J. Knölker, *Synlett* **2007**, *15*, 2371–2374; c) A. W. Schmidt, T. Olpp, E. Baum, T. Stiffel, H.-J. Knölker, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4562–4568.

[32] Für Synthesen von Silphinanen, siehe: a) F. Bohlmann, L. N. Misra, J. Javupovic, H. Robinson, R. M. King, *J. Nat. Prod.* **1984**, *47*, 658–662; b) M. T. Crimmins, S. W. Mascarella, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3435–3438; c) Y. K. Rao, M. Nagarajan, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5678–5683; d) N. T. Tzvetkov, T. Arndt, J. Mattay, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10497–10510, zit. Lit.

[33] Für Synthesen von Silphiperfolanen, siehe: a) A. S. Feliciano, J. M. M. Del Corral, E. Caballero, A. Alvarez, M. Medarde, *J. Nat. Prod.* **1986**, *49*, 845–853; b) A. B. Trendafilova-Savkovaa, M. N. Todorovaa, C. V. Gussev, *Z. Naturforsch. C* **2003**, *58*, 817–819; c) A. Srikrishna, G. Nagaraju, V. M. Sheth, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 2650–2656, zit. Lit.

[34] Für Synthesen von Pentalanen, siehe: a) H. Seto, H. Yonehara, *J. Antibiot.* **1980**, *33*, 92–93; b) G. Mehta, K. S. Rao, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 8015–8021; c) N. E. Schore, E. G. Rowley, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5224–5225; d) N. M. Harrington-Frost, G. Pattenden, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 403–405; e) M. K. Pallerla, J. M. Fox, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5625–5628, zit. Lit.

[35] J. B. Gloer, M. R. TePaske, J. S. Sima, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5457–5460, zit. Lit. Für eine Synthese von Aflavin, siehe: S. Danishefsky, S. Chackalamannil, P. Harrison, M. Silvestri, P. Cole, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2474–2484.

[36] M. Kladi, H. Xenaki, C. Vagias, P. Papazafiri, V. Roussis, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 182–189.

[37] U. H. Brinker, T. Schrivers, L. Xu, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8609–8611.

[38] a) Für einen Überblick über Synthesen von $[m.n.p]$ Fenestranten, siehe: Lit. [17a], S. 403–404; b) für ein spätes Beispiel, siehe: J. Deschamp, T. Hermant, O. Riant, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 3457–3467.

[39] S. H. Shim, J. B. Gloer, D. T. Wicklow, *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 1601–1605.

[40] S. H. Shim, D. C. Swenson, J. B. Gloer, P. F. Dowd, D. T. Wicklow, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1225–1228.

[41] T. Gaich, J. Mulzer, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 452–453.

[42] T. Gaich, J. Mulzer, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 272–275.

[43] N. Ingavat, C. Mahidol, S. Ruchirawat, P. Kittakop, *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 1650–1652.

[44] G. Mehta, T. B. Khan, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4558–4561.

[45] Für einen Aufsatz über Enon-Olefin-Photocycloadditionen, einschließlich der Synthesen von $[m.n.p.q]$ Fenestranten und $[m.n.p]$ Fenestranten, siehe: M. T. Crimmins, *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 1453–1473.

[46] Für einige Beispiele der Synthese von Fenestranten durch Enon-Olefin-Photocycloadditionen, siehe die folgenden Publikationen und darin zitierte Literatur: a) W. G. Dauben, D. M. Walker, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 711–714; b) S. Wolff, B. R. Venepalli, C. F. George, W. C. Agosta, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6785–

6790; c) P. Gerber, R. Keese, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3987–3988.

[47] Für einen allgemeinen Aufsatz über *meta*- (oder [3+2]-) Photocycloadditionen von Arenen an Alkene, siehe: J. Cornelisse, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 615–669.

[48] Für einige Beispiele für die Synthese von Fenestranen durch Aren-Olefin-Cycloadditionen, siehe die folgenden Publikationen und darin zitierte Literatur: a) J. Mani, S. Schuettel, C. Zhang, P. Bigler, C. Mueller, R. Keese, *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 487–495; b) P. A. Wender, M. A. DeLong, F. C. Wireko, *Acta Crystallogr. Sect C* **1997**, *53*, 954–956.

[49] Für einige Beispiele für die Synthese von Fenestranen durch Weiss-Reaktionen, siehe: X. Fu, G. Kubiak, W. Zhang, W. Han, A. K. Gupta, J. M. Cook, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1511–1524, zit. Lit.

[50] Für Aufsätze von Kuck und Mitarbeitern über benzanellierte Fenestrene oder mehrfach kondensierte Cyclopantan- und Indaneinheiten basierend auf Cyclohydrierung und einschließlich Fenestranen, siehe: a) D. Kuck, *Synlett* **1996**, 949–965; b) D. Kuck in *Advances in Theoretically Interesting Molecules*, Vol. 4 (Ed.: R. P. Thummel), JAI, Greenwich, London, **1998**, S. 81–155; c) D. Kuck, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4885–4925.

[51] Für einige Beispiele von Fenestransynthesen durch PKRs, siehe die folgenden Publikationen und darin zitierte Literatur: a) W. A. Smit, S. M. Bukhanyuk, S. O. Simonyan, A. S. Shashkov, Y. T. Struchkov, A. I. Yanovskii, R. Caple, A. S. Gybin, L. G. Anderson, J. A. Whiteford, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2105–2108; b) A. Van der Waals, R. Keese, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 570–571; c) J. Wang, R. Guidetti-Grept, R. Keese, H. Stoeckli-Evans, *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80*, 1169–1175; d) S. U. Son, K. H. Park, Y. K. Chung, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6838–6839.

[52] a) S. E. Denmark, L. A. Kramps, J. I. Montgomery, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4296–4299; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4122–4125; b) S. E. Denmark, J. I. Montgomery, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3798–3802; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3732–3736; c) mechanistic study: R. L. Davis, D. J. Tantillo, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1693–1700.

[53] S. E. Denmark, J. I. Montgomery, L. A. Kramps, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11620–11630.

[54] C. S. Penkett, J. A. Woolford, I. J. Day, M. P. Coles, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4–5.

[55] C. S. Penkett, J. A. Woolford, T. W. Read, R. J. Kahan, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1295–1304.

[56] P. Macchi, W. Jing, R. Guidetti-Grept, R. Keese, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 2479–2483.

[57] a) R. Keese, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 307–309; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 344–345; b) D. Hirschi, W. Luef, P. Gerber, R. Keese, *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 1897–1908.

[58] a) M. Thommen, M. Frötsch, R. Keese, *Acta Crystallogr. Sect. C* **1996**, *52*, 2051–2053; b) M. Thommen, R. Keese, *Synlett* **1997**, 231–240.

[59] M. Thommen, L. Prevot, M. K. Eberle, P. Bigler, R. Keese, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 3868–3873.

[60] a) P. Weyermann, R. Keese, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 3874–3880; b) P. Weyermann, R. Keese, H. Stoeckli-Evans, *Acta Crystallogr. Sect. E* **2010**, *66*, o340.

[61] W. Chen, J.-H. Tay, J. Ying, X.-Q. Yu, L. Pu, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 2256–2265.

[62] P. D. Thornton, D. J. Burnell, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3195–3198.

[63] C. Hulot, G. Blond, J. Suffert, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5046–5047.

[64] Für die Rechnungen über der Kinetik dieser Verbindungen, siehe: C. Hulot, S. Amiri, G. Blond, P. R. Schreiner, J. Suffert, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13387–13398.

[65] M. Charpenay, A. Boudhar, G. Blond, J. Suffert, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 4455–4458; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4379–4382.

[66] Für die Untersuchung einer Tandemreaktion mit 4-*exo*-dig-Cyclocarbopalladierung und Sonogashira-Kupplung, siehe: M. Charpenay, A. Boudhar, A. Siby, S. Schigand, G. Blond, J. Suffert, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 3151–3156.

[67] N. Heinrich, A. C. Willis, I. A. Cade, J. Ho, M. L. Coote, M. G. Banwell, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 13585–13588.

[68] a) J. E. Richman, H. E. Simmons, *Tetrahedron* **1974**, *30*, 1769–1774; b) V. Galasso, D. Jones, J. E. Richman, *J. Mol. Struct. THEOCHEM* **1998**, *429*, 247–253.

[69] B. Ding, R. Keese, H. Stoeckli-Evans, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 387–388; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 375–376.

[70] M. Ullrich, R. J. F. Berger, C. Lustig, R. Froehlich, N. W. Mitzel, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, 4219–4224.

[71] B. R. Venepalli, C. F. George, S. Wolff, W. C. Agosta, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5732–5739.

[72] C. Hulot, J. Peluso, G. Blond, C. D. Muller, J. Suffert, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 6836–6839.