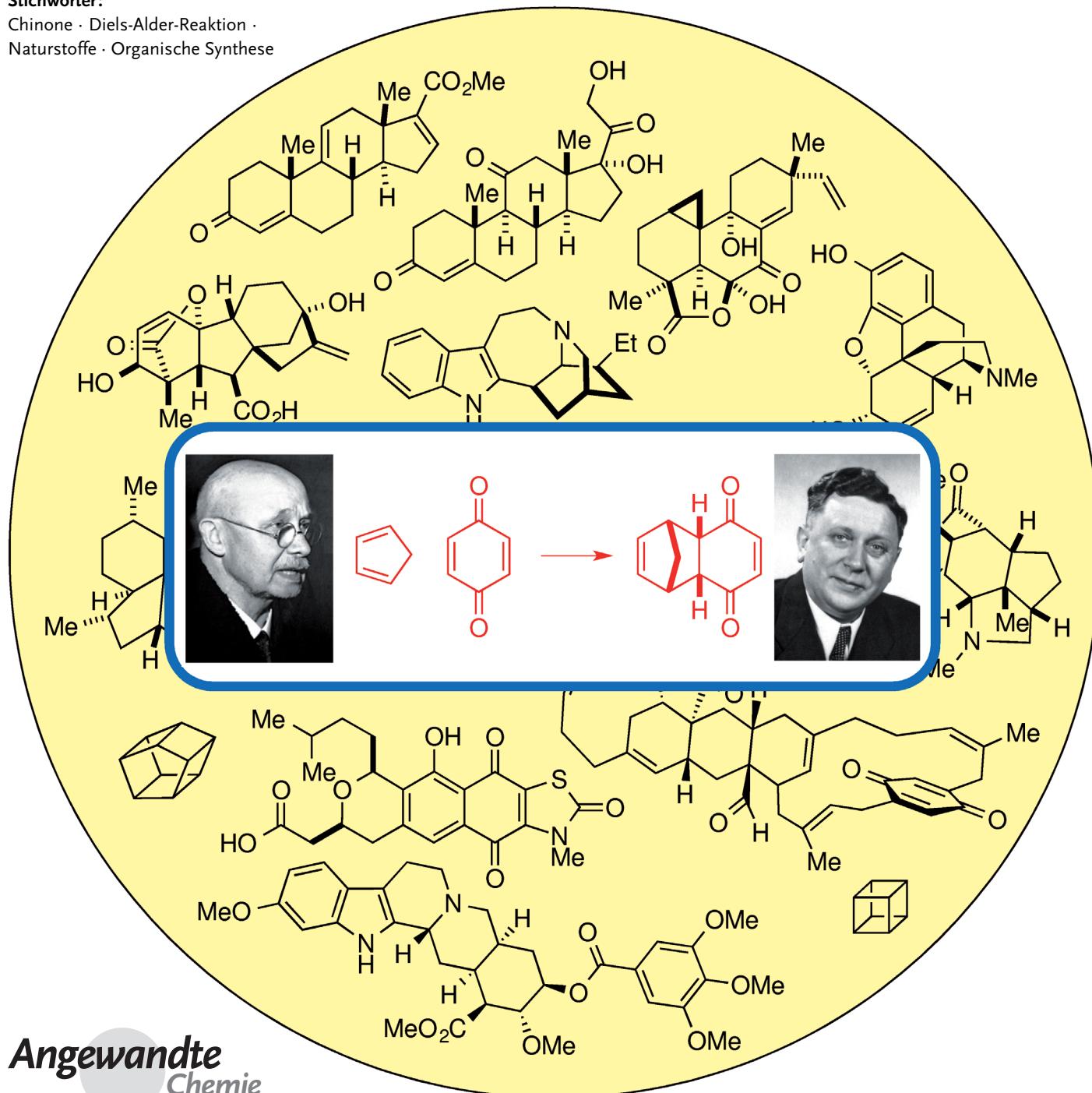


Chinone als Dienophile in der Diels-Alder-Reaktion – historische Entwicklung und Anwendungen in der Totalsynthese

Christopher C. Nawrat und Christopher J. Moody*

Stichwörter:

Chinone · Diels-Alder-Reaktion ·
Naturstoffe · Organische Synthese



Im Repertoire an Reaktionen, das dem Organiker in der Totalsynthese zur Verfügung steht, gehört die Diels-Alder-Reaktion zu den wirksamsten und am besten verstandenen. Ihre Fähigkeit, komplexe Molekülstrukturen rasch durch die gleichzeitige Bildung von zwei Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen aufzubauen, ist nahezu unerreicht. Das spiegelt sich in der Vielzahl von Anwendungen der Reaktion wider, die in der Literatur beschrieben wurden. Im historischen Zusammenhang ist die Verwendung von Chinonen als Dienophile von großer Bedeutung, da sie das allererste Beispiel bildeten, das von Diels und Alder untersucht wurde. Dieser Aufsatz gibt einen Überblick über die Anwendung der Diels-Alder-Reaktion von Chinonen in der Totalsynthese von Naturstoffen. Die behandelten Beispiele stammen aus einem Zeitraum von etwa 60 Jahren: von den bahnbrechenden Synthesen von Morphin 1952 durch Gates und von Reserpin 1956 durch Woodward bis hin zu aktuellen Beispielen wie den Tetracyclinen.

1. Historische Entwicklung und Bedeutung der Diels-Alder-Reaktion

Die [4+2]-Cycloaddition trägt wegen ihrer bahnbrechenden Veröffentlichung 1928 jetzt die Namen des Professors Otto Diels und seines Studenten Kurt Alder,^[1] die Geschichte hätte aber auch anders verlaufen können. In den vorausgehenden zwei Jahrzehnten hatten einige der bedeutendsten Organiker dieser Zeit, wie Thiele, Zincke^[2] und von Euler,^[3] diese Reaktion bereits beobachtet, ohne es zu wissen.^[4] Die von Diels und Alder untersuchte Reaktion war die zwischen Cyclopentadien und Benzochinon, die ein Gemisch aus Mono- und Diaddukten (**1** und **2**) lieferte. Die erfolgreiche Identifizierung der Produkte, deren Bildung mit dem damals bekannten chemischen Wissen nicht erklärt werden konnte, sicherte ihnen einen Platz in der Geschichte (Schema 1).

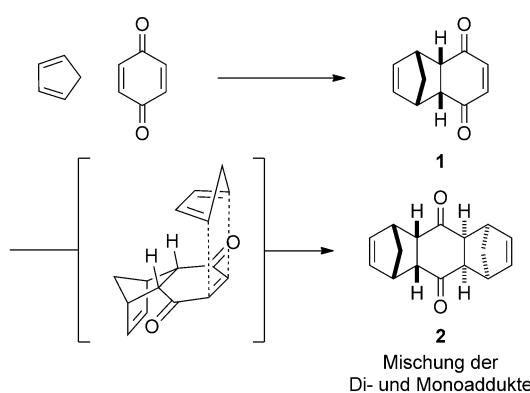
Mit außergewöhnlicher Voraussicht erkannten Diels und Alder schnell die potenziellen Anwendungen dieser Reaktion bei der Synthese von Naturstoffen und vermuteten sogar, dass die Reaktion in der Natur zum Aufbau von Terpenen genutzt wird. Bekanntlich beinhaltete ihre bahnbrechende Veröffentlichung auch den Versuch, andere Forscher davon abzu-

Aus dem Inhalt

1. Historische Entwicklung und Bedeutung der Diels-Alder-Reaktion	2087
2. Steroide	2088
3. Alkaloide	2091
4. Terpenoide	2095
5. Biomimetische Diels-Alder-Reaktionen von Chinonen	2102
6. Naphthochinone	2103
7. Sonstiges	2104
8. Ausblick	2106

halten, ihre Entdeckung weiter zu verfolgen: „Wir behalten uns die Anwendung der von uns entwickelten Reaktion bei der Lösung derartiger Probleme ausdrücklich vor.“ Eine Reihe von Faktoren – wie ein größeres Interesse an mechanistischen Aspekten der Reaktion als an ihren Anwendungen, unterschiedliche Motive für die Durchführung der Totalsynthese, die zu jener Zeit vor allem ein Hilfsmittel für die Strukturaufklärung war, und der Zweite Weltkrieg – führten dazu, dass die übrigen Syntheschemiker diesen Anspruch hinzunehmen schienen, bis Diels und Alder 1950 den Nobelpreis erhielten. Im folgenden Jahr veröffentlichten Stork und Mitarbeiter einen Syntheseweg zum Naturstoff Cantharidin.^[5] Das war die erste Totalsynthese, bei der die neue Reaktion als Schlüsselschritt genutzt wurde. Es sollte jedoch angemerkt werden, dass eine auf der Diels-Alder-Reaktion basierende erfolglose Annäherung an das gleiche Ziel, die in der Synthese von Desoxycantharidin gipfelte, schon zehn Jahre früher von dem erst 24 Jahre alten Robert Burns Woodward beschrieben wurde.^[6]

Woodward war schon als junger Mann von der Diels-Alder-Reaktion fasziniert, sodass er im Alter von nur 25 Jahren als alleiniger Autor einen Artikel zu deren Mechanismus veröffentlichte.^[7] Tatsächlich reichte Woodwards Interesse an der Diels-Alder-Reaktion sogar noch weiter zurück, wie in dem scharfsinnigen Beitrag von Lord Alexander Todd und John Cornforth als Mitautor zur Royal Society Biographical Memoir von Woodward wunderbar beschrieben wurde.^[8] Todd schrieb: „In einem bemerkenswerten unveröffentlichten Vortrag vor der American Chemical Society in Chicago am 28. August 1973 anlässlich der Verleihung des ersten Arthur Cope Award an ihn (gemeinsam mit Roald



Schema 1. Die Reaktion, die von Albrecht und später von Diels und Alder beobachtet wurde.

[*] Dr. C. C. Nawrat, Prof. Dr. C. J. Moody
School of Chemistry, University of Nottingham
University Park, Nottingham NG7 2RD (Großbritannien)
E-Mail: c.j.moody@nottingham.ac.uk

Hoffmann) führte Woodward aus, dass ihm bereits im Alter von 11 Jahren durch Literaturstellen in Chemielehrbüchern, die er in der Boston Public Library las, bewusst wurde, dass es Zeitschriften gibt, in denen Ergebnisse der chemischen Forschung regelmäßig veröffentlicht werden. Demzufolge nahm er mit dem deutschen Generalkonsul in Boston, Baron von Tipelskirch, Kontakt auf und erhielt über ihn Gratismusterexemplare der drei wichtigsten deutschen Fachzeitschriften – Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft, Journal für Praktische Chemie und Justus Liebigs Annalen der Chemie. Unter den Exemplaren der zuletzt genannten Zeitschrift befand sich zufällig die erste Ausgabe von 1928 mit dem berühmten Artikel von Otto Diels und Kurt Alder, in dem sie ihre Entdeckung der Cycloaddition von Alkenen und Dienen veröffentlichten, die als Diels-Alder-Reaktion bekannt ist. Der Artikel über die Diels-Alder-Reaktion faszinierte Woodward, der für sich in Anspruch nahm, dass er schon vor dem Lesen des Artikels zu dem Schluss gekommen sei, dass solch eine Reaktion ablaufen muss, um das – wenn auch nur vorübergehende – Vorliegen beider Kekulé-Formen von Benzol erklären zu können. Wie dem auch sein mag, sicher ist, dass das Lesen dieses Originalartikels in Justus Liebigs Annalen der Chemie der Ausgangspunkt seines lebenslangen praktischen und theoretischen Interesses an der Diels-Alder-Reaktion war und letztendlich bei der Entwicklung der Woodward-Hoffmann-Regeln zu Orbitalsymmetriebeziehungen eine wesentliche Rolle spielte.“

Anfang der 1950er Jahre wurden Gates' bahnbrechende Morphinsynthese^[9] und Woodwards Steroidsynthese^[10] veröffentlicht, danach folgte rasch eine Welle neuer Anwendungen der Reaktion, wie in einer Reihe hervorragender Übersichtsartikel beschrieben.^[11]

Dabei sollte die zentrale Rolle betont werden, die Chinone in der Diels-Alder-Reaktion in dieser frühen Periode spielten. Nicht nur in der ersten, von Diels und Alder erkannten [4+2]-Cycloaddition wurde ein Chinon als Dienophil eingesetzt, sondern auch in vielen früher beobachteten, aber falsch erklärten Reaktionen. Tatsächlich hatte Walther Albrecht (ein Student von Johannes Thiele) etwa 20 Jahre früher die gleiche Reaktion wie die in Schema 1 dargestellte durchgeführt, aber die Strukturen der Produkte falsch zugeordnet und deshalb nicht die Bedeutung der von ihm vollzogenen chemischen Reaktion erkannt.^[12] Hans von Euler, dem später der Nobelpreis für Chemie für seine Arbeiten zu Enzymen verliehen wurde, beobachtete ebenfalls einige Jahre früher die ähnliche Bildung eines Doppeladdukts von Isopren mit Benzochinon. Er erkannte die Struktur dieser Verbin-

dung richtig,^[3] doch er war zu beschäftigt mit anderen Projekten, um dieses bemerkenswerte Ergebnis weiter zu verfolgen.

Tatsächlich setzte sich diese Entwicklung bei der Verwendung von Chinonen in den ersten Jahrzehnten nach dem wegweisenden Bericht von Diels und Alder fort. Heutzutage werden derartige Dienophile in erster Linie auf dem Weg zu chinoiden Naturstoffen eingesetzt, doch dies war zwischen den 1950er und 1980er Jahren sicherlich nicht der Fall, als verschiedene Zielverbindungen, die all die wichtigen Klassen von Naturstoffen umfassten, mithilfe der Diels-Alder-Reaktion von Chinonen synthetisiert wurden. Das liegt nicht nur am elektronenarmen Charakter der Chinone, der sie zu geeigneten Reaktionspartnern für elektronenreiche oder elektronen neutrale Diene macht, sondern auch daran, dass Chinone eine nutzbare chemische Funktionalität enthalten, die die Grundlage für weitere Umwandlungen nach der Diels-Alder-Reaktion bilden kann. Das ist wichtig, wenn das Zielmolekül durch die Anwendung einer Diels-Alder-Reaktion nicht direkt zugänglich ist – was gewöhnlich der Fall ist – und weitere Syntheseschritte erforderlich sind, um das Cycloaddukt in das Endprodukt umzuwandeln. Tatsächlich werden Chinone als solche schon seit über 100 Jahren untersucht, und sie weisen mannigfaltige Reaktivitäten auf, die genutzt werden können, um Synthesewege zu beeinflussen. Die Auswahl der folgenden Beispiele erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit, sie entspricht lediglich der Sichtweise der Autoren auf einen wichtigen Teil der Geschichte der organischen Chemie.

2. Steroide

Im Tier- und Pflanzenreich kommen Hunderte verschiedene Steroide vor.^[13] Sie bilden eine der Klassen von Naturstoffen, deren Chemie und Biochemie am besten untersucht wurden, und ihre bekannten Funktionen in Lebewesen, als Hormone, Arzneistoffe und in Zellmembranen, sind wichtig. Ihre Bedeutung wird durch die Verleihung von fünf Nobelpreisen an sieben Chemiker für die direkt mit dieser Stoffklasse verbundenen Arbeiten unterstrichen. Da die Diels-Alder-Reaktion gut geeignet ist zur Herstellung von substituierten Decalin-systemen, überrascht es kaum, dass die Reaktion auf dem Gebiet der Steroidsynthese umfassend genutzt wird. Die Variante mit Chinonen hat sich zu Recht als gängig erwiesen und wurde unter anderem von Woodward,^[10]



Christopher Moody ist Sir Jesse Boot Professor an der University of Nottingham. Er studierte am King's College London, promovierte bei C. W. Rees an der University of Liverpool und arbeitete als Postdoktorand bei A. Eschenmoser an der ETH Zürich. Nach seiner Tätigkeit in der Industrie wurde er 1979 als Dozent an das Imperial College London berufen. Nachdem er Lehrstühle an der Loughborough University und an der University of Exeter innehatte, wechselte er 2005 zu seiner jetzigen Stelle.



Christopher Nawrat wurde 1986 in Carshalton (England) geboren und schloss 2008 sein Studium an der University of Nottingham ab. Danach trat er der Gruppe von Christopher Moody für seine Promotion auf dem Gebiet der Totalsynthese von natürlich vorkommenden Chinonen bei. Seit kurzem ist er als Postdoktorand bei David MacMillan an der Princeton University tätig.

Sarett,^[14] Dickinson,^[15] Wettstein,^[16] Walker^[17] und Chemiker der Monsanto Chemical Company^[18] genutzt. Obwohl die Verwendung von Chinonen als Dienophile, als Folge der Stereospezifität der Reaktion, zwangsläufig zu *cis*-Decalinen führt, wird durch das Vorhandensein benachbarter Carbonylgruppen und die starke Neigung derartiger bicyclischer Systeme, eine *trans*-Konfiguration einzunehmen, die Epimerisierung unter Bildung der Ringverknüpfung mit der benötigten Stereochemie ermöglicht. Aus Platzgründen werden hier nur die Synthesen von Sarett (1952), Woodward (1952) und Dickinson (1972) erörtert. Diese Synthesen veranschaulichen drei unterschiedliche Abläufe des Aufbaus von Steroidringen: BC → ABC → ABCD, CD → BCD → ABCD bzw. AB → ABC → ABCD.

2.1. 3-Keto- $\Delta^{4,9(11),16}$ -ätiocolatrienat (Woodward, 1951/52)

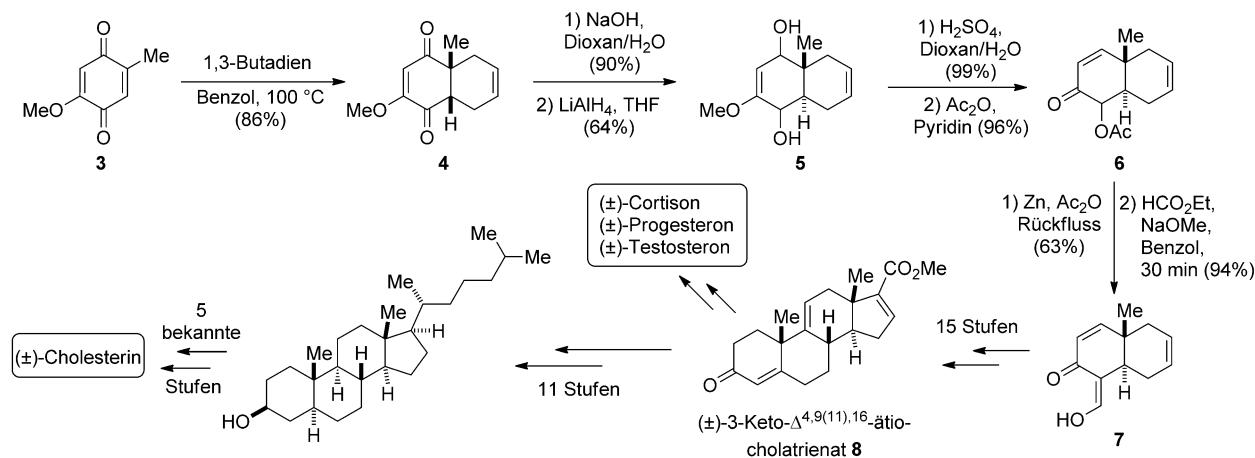
Woodward befasste sich am Anfang seiner Karriere intensiv mit der Steroidchemie – nach seinen Untersuchungen während seiner Promotion zur Anwendung der Diels-Alder-Reaktion in Synthesestudien zu Östron.^[19] Bekanntermaßen arbeitete er auch mit Konrad Bloch zusammen, um die Steroidbiosynthese bis ins Detail zu entschlüsseln.^[20] Für diese Arbeiten wurde Konrad Bloch 1964 der Nobelpreis für Medizin verliehen und Woodward 1965 der Nobelpreis für Chemie. Darüber hinaus entwickelte Woodward auch einen innovativen Syntheseweg zu racemischem Methyl-3-keto- $\Delta^{4,9(11),16}$ -ätiocolatrienat (8, Schema 2),^[10] einem flexiblen Zwischenprodukt, bei dem eine genügende Funktionalität in den Ringen A, C und D erhalten bleibt, um es unter Anwendung bekannter Reaktionen in eine Reihe von Steroiden, wie Cortison und Cholesterin, umzuwandeln. Diese Synthese ist zwar ziemlich umständlich und relativ wenig ergiebig, sie gehörte jedoch zu den ersten Synthesen eines nichtaromatischen Steroids und führte zur Entwicklung vieler neuer Reaktionen. So begann der Syntheseweg mit der thermischen Diels-Alder-Reaktion zwischen 2-Methoxy-5-methyl-1,4-benzochinon (3) und 1,3-Butadien in Benzol, die das erwartete *cis*-Addukt 4 in hervorragender Ausbeute lieferte, sogar

bei einer Ansatzgröße von fast 300 g (Schema 2). Zwar wurde das *trans*-Decalin als Vorstufe zu dem C/D-Ringsystem des Steroids benötigt, doch es war bereits gezeigt worden, dass *cis*-Systeme wie 4 leicht zu den thermodynamisch stabileren *trans*-Diastereomeren epimerisiert werden konnten. Das wurde erreicht durch Erwärmen des Diels-Alder-Addukts 4 mit wässriger Natriumhydroxidlösung in Dioxan und anschließendes Impfen des Reaktionsgemisches mit dem *trans*-Isomer, das zur selektiven Kristallisation des gewünschten Produkts führte. Als Nächstes wurden beide Ketone mit Lithiumaluminiumhydrid reduziert, wodurch das instabile Diol 5 gebildet wurde, das nach Behandlung mit Säure in das Enon 6 umgewandelt wurde. Die α -Acetoxygruppe wurde mit Zink in Essigsäureanhydrid reduktiv entfernt, an deren Stelle wurde eine Hydroxymethylengruppe eingeführt und dadurch die Verbindung 7 erhalten. Diese ermöglichte die Anwendung der Robinson-Anellierung zum Aufbau des C-Rings, bevor sie unter basischen Bedingungen entfernt wurde. Um in diesem Schritt eine zufriedenstellende Ausbeute zu erzielen, musste die Reaktion erheblich optimiert werden; zu diesem Zweck wurde sie über 300-mal wiederholt.^[21] Jetzt mussten nur noch der A-Ring eingeführt und die Größe des D-Rings geändert werden, um die Zielverbindung 8 zu erhalten, deren Umwandlung in eine Reihe wichtiger Steroide bereits aufgezeigt wurde. Außerdem ließ Woodward diese Verbindung weiter in Richtung Cholesterin reagieren, brach aber fünf Schritte vor dem Ziel ab und erklärte die formale Synthese für abgeschlossen, wobei er sich auf Arbeiten von Bruce,^[22] Birch,^[23] Ruzicka^[24] und Butenandt^[25] berief.

2.2. Cortison

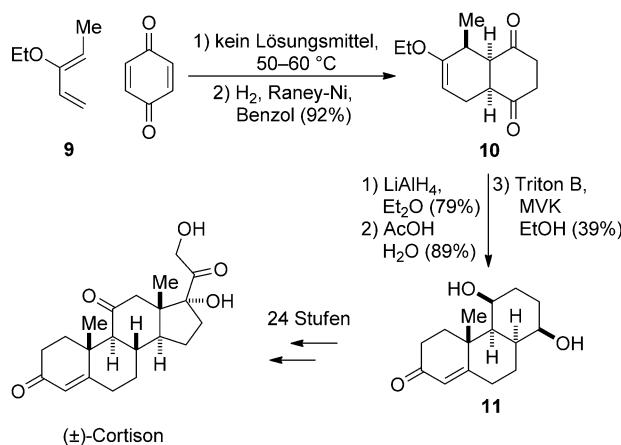
2.2.1. Sarett (1952)

Zwischen 1952 und 1954 veröffentlichten Lewis H. Sarett und Mitarbeiter (Merck) eine beeindruckende 13-teilige Artikelserie, in der sie ihre Studien detailliert beschrieben, die in der Totalsynthese von Cortison – einem besonders während des Zweiten Weltkriegs intensiv erforschten Steroid – gipfelten.^[14,26] Ihr Syntheseweg wurde ausschließlich mit dem



Schema 2. Woodwards formale Synthesen von racemischem Cortison, Progesteron, Testosteron und Cholesterin (1951/1952).

Ziel Cortison entwickelt, und, im Gegensatz zu Woodward, verzichteten sie auf Relais-Verbindungen, um Material im fortgeschrittenen Stadium zu ergänzen; die Zielverbindung wurde somit ohne Hilfe der Natur komplettiert. Eine Diels-Alder-Reaktion von Chinonen am Anfang des Synthesewegs lieferte große Mengen eines geeigneten funktionalisierten De-calinbausteins, in diesem Fall wurde aber das B/C-Ringsystem zuerst gebildet. Die beiden Komponenten in dieser Reaktion waren das aktivierte Dien **9** und 1,4-Benzochinon selbst, die ohne Lösungsmittel in einem der ersten Beispiele der Verwendung eines aktivierten Dien in einer Diels-Alder-Reaktion als Teil einer Totalsynthese kombiniert wurden (Schema 3). Das aus dieser Reaktion erhaltene Ausgangsprodukt



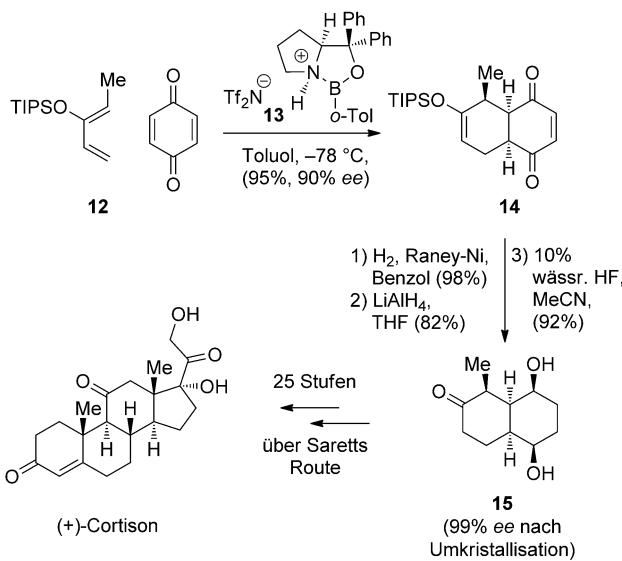
Schema 3. Sarett's Verfahren zur Synthese von racemischem Cortison (1952).

dukt war ziemlich unbeständig bei Lagerung und auch empfindlich unter schwach sauren und basischen Bedingungen und wurde deshalb umgehend mit Raney-Nickel und einem Äquivalent Wasserstoffgas zum stabileren Diketon **10** reduziert. Um den A-Ring anzulagern, wurden beide Carbonylgruppen im Diketon **10** mit Lithiumaluminiumhydrid reduziert, und der Enolether wurde danach durch Behandlung mit Essigsäure in Wasser demaskiert. Schließlich ergab die Robinson-Anellierung mit Methylvinylketon (MVK) und Triton B das tricyclische Enon **11**. Von diesem Punkt aus waren dann 24 weitere Syntheseschritte erforderlich, um die racemische Zielverbindung zu erhalten; es wurde auch die Trennung einer Reihe von Zwischenprodukten demonstriert, die die Herstellung nur eines Enantiomers des Naturstoffs ermöglicht.

2.2.2. Corey (2004)

2004 berichteten E. J. Corey und Mitarbeiter über einen neuen chiralen kationischen Oxazaborolidinium-Katalysator für die Diels-Alder-Reaktion, mit dem sie über den Syntheseweg von Sarett eine formale Synthese von $(+)$ -Cortison durchführen konnten.^[27] Ursprünglich hatte Sarett auf die Trennung des Brucinsalzes eines erweiterten tricyclischen Zwischenprodukts in einem späten Stadium gesetzt und eine enantiomerenangereicherte Verbindung in geringer Ausbeute

erhalten, mit dem unvermeidlichen Verlust der halben Menge der Verbindung, was die effiziente Herstellung von $(+)$ -Cortison schwierig macht. Corey nutzte am Anfang eine ähnliche Diels-Alder-Reaktion wie Sarett, verwendete aber anstatt des Enolethers **9** (Schema 3) das leichter zugängliche und stabile Dien **12** (Schema 4). In Gegenwart von 20 Mol-% des wie-

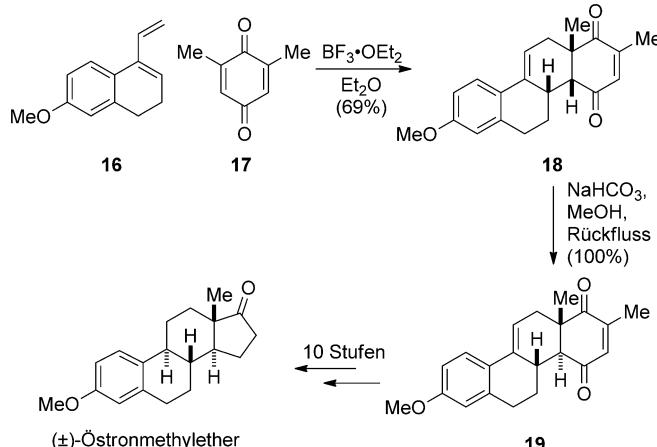


Schema 4. Coreys enantioselektive Synthese von Sarett's Diol **15** (2004).

derverwendbaren Katalysators **13** lief die Reaktion zwischen dem Dien **12** und 1,4-Benzochinon mit 95 % Ausbeute und 90 % ee, mit einer perfekten Regio- und Diastereoselektivität ab. Das Diketon **14** wurde anschließend unter Anwendung ähnlicher Reaktionen wie der von Sarett genutzten in das Diol **15** umgewandelt und konnte durch Umkristallisation mit bis zu 99 % ee erhalten werden. Damit war die formale Totalsynthese von $(+)$ -Cortison vollzogen.

2.3. Östronmethylether (Dickinson, 1972)

1960 veröffentlichten Eaton und Yates den ersten Bericht über den starken Beschleunigungseffekt von Aluminiumtrichlorid bei einer Reihe von Diels-Alder-Reaktionen, wobei in einigen Reaktionen Benzochinon als Dienophil eingesetzt wurde.^[28] Eine der ersten veröffentlichten Totalsynthesen, bei denen dieser bahnbrechende Bericht über die Lewis-Säure-Katalyse (zusammen mit der Synthese von Tetrodotoxin 1972 durch Kishi, siehe Abschnitt 3.4) genutzt wurde, war die Synthese von Östronmethylether durch Dickinson 1972.^[15] Hier konnte die Diels-Alder-Reaktion zwischen dem Aryldien **16** und dem Benzochinon **17** bei Raumtemperatur in Gegenwart eines geringen Überschusses an $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ unter Bildung des Diels-Alder-Addukts **18** in guter Ausbeute durchgeführt werden (Schema 5). Das regiochemische Ergebnis dieser Reaktion ist interessant; bei Durchführung der Reaktion in Gegenwart von $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ wurde neben dem gewünschten Hauptprodukt **18** (69 %) auch eine kleine Menge



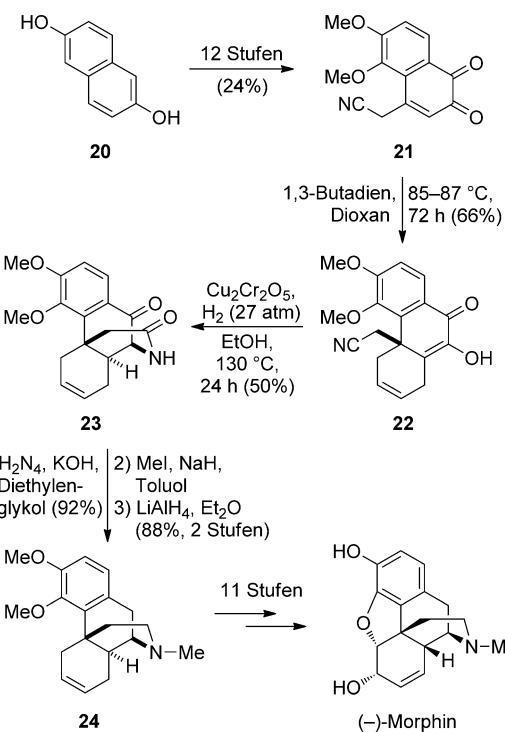
Schema 5. Dickinsons Totalsynthese von racemischem Östronmethylether über eine Lewis-Säure-katalysierte Diels-Alder-Reaktion eines Chinons (1972).

des regioisomeren Diels-Alder-Addukts erhalten (14%). Wurden jedoch die beiden Komponenten, ohne Lewis-Säure, nur in Benzol erwärmt, dann wurde das unerwünschte Regioisomer als einziges Produkt gebildet. Wenn auch das Vermögen von Lewis-Säuren, den regiochemischen Verlauf von Cycloadditionen zu verändern, jetzt ein gut verstandenes Phänomen ist, so war das der erste Bericht über die Verwendung eines derartigen Zusatzes, um den bevorzugten Ablauf einer Diels-Alder-Reaktion ganz bewusst zu kippen. Als Nächstes wurde das *endo-cis*-Addukt **18** durch Erwärmen mit Natriumhydrogencarbonat in Methanol in das entsprechende *trans*-Epimer **19** in quantitativer Ausbeute umgewandelt. Die selektive Entfernung einer der Carbonylgruppen des Chinons und die anschließende Veränderung der Größe des D-Rings ergaben dann den gewünschten Östronmethylether in zehn Schritten (Schema 5). Auch wenn das zum Zeitpunkt der Veröffentlichung nicht die kürzeste Synthese von Östron war, waren Dickinsons Arbeiten eine wichtige Demonstration der Wirksamkeit von Lewis-Säuren und Vorläufer der vielen modernen Verfahren zur asymmetrischen Katalyse der Reaktion.

3. Alkaloide

3.1. Morphin (Gates, 1952)

Die Synthese von Morphin, die Marshall Gates 1952 an der University of Rochester durchführte, war aus vielen Gründen von historischer Bedeutung. Sie war die erste Totalsynthese eines Alkaloids, die in einer oder anderen Form von Chemikern seit über 150 Jahren erforscht worden war. Sie stützte die weithin kritisierte Strukturaufklärung von Robinson und Gulland 1925^[29] und zeigte, dass auch die komplexesten Moleküle in der Natur durch eine Synthese zugänglich sind. Sie war auch eine der ersten Totalsynthesen, in der die Diels-Alder-Reaktion einen Schlüsselschritt darstellt, wobei ein ungewöhnliches *ortho*-Chinon-Dienophil genutzt wurde.^[9,30] Der Syntheseweg ging von 2,6-Dihydro-



Schema 6. Gates' bahnbrechende Synthese von Morphin mit einem *ortho*-Chinon-Dienophil (1952).

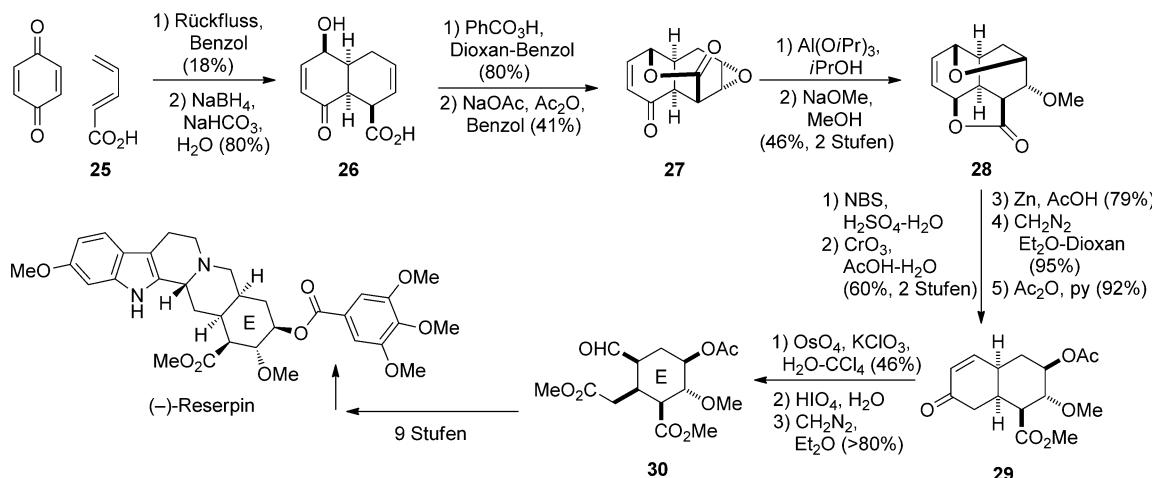
synaphthalin (**20**) aus, und es waren 12 Schritte erforderlich, um zum *ortho*-Chinon-Dienophil **21** zu gelangen (Schema 6). Nach Erhitzen mit 1,3-Butadien in Dioxan in einem geschlossenen Gefäß ging das Chinon **21** die erwartete Diels-Alder-Reaktion mit anschließender Tautomerisierung ein, und das Hydroxyenon **22** wurde in akzeptabler Ausbeute erhalten. Das Cycloaddukt **22** wurde mit Kupferchromat(III) in Ethanol in einer Wasserstoffatmosphäre erwärmt, wodurch es eine ungewöhnliche reduktive Cyclisierung (die Gates und Woodward einige Jahre vorher gemeinsam untersucht hatten)^[31] unter Bildung des Lactams **23** einging. Das Keton des B-Rings wurde danach unter Wolff-Kishner-Bedingungen in auffallend hoher Ausbeute entfernt, und die Methylierung des Amids und die folgende Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid zum tertiären Amin ergaben die Verbindung **24**. Jetzt waren noch 11 weitere Schritte erforderlich, einschließlich der Trennung mit Dibenzoyl-(+)-Weinsäure, um die Synthese des Naturstoffs abzuschließen.

3.2. Reserpin (Woodward, 1956)

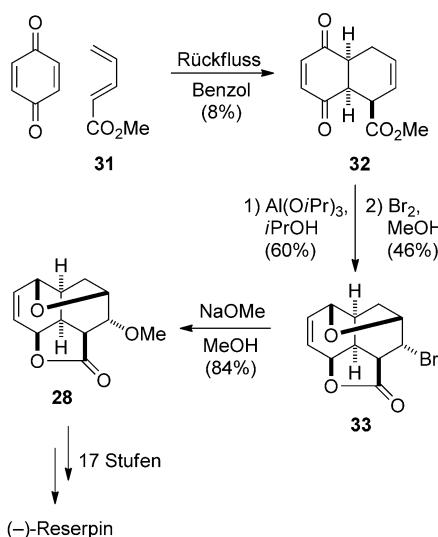
Reserpin ist eine klassische Zielverbindung mit beruhigender, fiebersenkender und blutdrucksenkender Wirkung, die durch Woodwards brillante Totalsynthese noch bekannter wurde, die er nur ein Jahr nach der Veröffentlichung seiner Strukturaufklärung realisierte. Seitdem haben sich einige der bedeutendsten Organiker der letzten 50 Jahre mit Reserpin auseinandergesetzt, das sich dadurch zu einem Maßstab für die Totalsynthese entwickelte. Die ungebrochene Popularität dieses Moleküls und der größeren Klasse der Yohimbin-Al-

kaloide (von denen Reserpin wohl das archetypische Beispiel ist) wird durch den Bericht über eine neue Totalsynthese erst in diesem Jahr^[32] und zwei im Jahr 2012 veröffentlichte neue Syntheseverfahren^[33] bezeugt. Woodwards Synthese dieser Zielverbindung, die wohl eine seiner besten Synthesen ist und in vielen Zusammenstellungen klassischer Synthesen^[34] und in einer Übersicht zur Synthese von Reserpin^[35] erörtert wurde, kann bei der historischen Entwicklung der Diels-Alder-Reaktion von Chinonen keinesfalls übergangen werden. Sein ursprünglicher Syntheseweg begann mit der Diels-Alder-Reaktion zwischen Vinylacrylsäure (25) und 1,4-Benzochinon im 3.5-kg-Maßstab in etwa 201 siedendem Benzol (Schema 7).^[36] Obwohl die Ausbeute dieser Reaktion wegen der irreversiblen Aromatisierung des Ausgangsprodukts ziemlich schlecht war, wurden mit jedem Durchlauf über 2 kg Produkt gebildet, wodurch ausreichend Material für die restlichen Untersuchungen zur Verfügung stand. Das in der Reaktion gebildete Cyclohexen wurde zum E-Ring von Reserpin, und mit diesem einzigen Schritt gelangen der Aufbau von drei von fünf benachbarten stereogenen Zentren, die für diese Aufgabe benötigt wurden, die Platzierung einer Carboxygruppe an der richtigen Stelle und die Bereitstellung einer Doppelbindung mit guten Voraussetzungen für die Einführung von Sauerstoffatomen an den restlichen beiden Positionen. Als Nächstes musste eine Möglichkeit gefunden werden, die beiden Carbonylgruppen zu unterscheiden. Es wurde festgestellt, dass bei Behandlung des Natriumsalzes des Diels-Alder-Addukts mit Natriumborhydrid in Wasser eine regioselektive Reduktion unter Bildung der Hydroxycarbonsäure 26, die nicht spontan lactonisierte, erfolgte. Die Epoxidierung des elektronenreichsten Alkens, die wenig überraschend von der konvexen Seite erfolgte, wurde dann mit Peroxybenzoësäure durchgeführt, und anschließend wurde in einer transannularen Lactonisierung durch Behandlung mit Essigsäureanhydrid die Käfigverbindung 27 gebildet. Als diese Verbindung den Bedingungen der Meerwein-Ponndorf-Verley-Reduktion ausgesetzt wurde, fand eine beträchtliche Abfolge von Reaktionen statt, wie Reduktion des Ketons, Umesterung unter Bildung des fünfgliedrigen Lactons, Epoxidöffnung mit dem freigesetzten Allylalkohol und Eliminierung von Wasser. Der gebildete α,β -ungesättigte Rohester wurde anschließend mit Natrium-methanolat behandelt, wodurch als Produkt der konjugierten Addition der Methylether 28 erhalten wurde – in Anbetracht dessen, was erreicht wurde, in einer außergewöhnlich guten Ausbeute. Die Behandlung dieses Tetracyclus mit NBS in verdünnter Schwefelsäure bewirkte die regio- und stereoselektive Bromhydrinbildung, unter Öffnung des Bromoniumions, die vermutlich durch die Wasserstoffbrücke zum Lacton gesteuert wurde. Die Oxidation dieses Zwischenprodukts mit saurem Chromtrioxid lieferte dann ein α -Bromketon, das bei Behandlung mit Zink in Essigsäure eine weitere beeindruckende Kaskade durchlief, die die Fragmentierung des Bromketons unter Bildung des Enons und die Reduktion des Lactons umfasste. Veresterung mit Diazomethan und Acetatschützung der freien Hydroxygruppe ergaben anschließend das Zwischenprodukt 29, das alle fünf stereogenen Zentren des E-Rings enthielt, die mit im Wesentlichen perfekter Stereokontrolle erzeugt wurden. Nachdem das stabile Decalinsystem seine Aufgabe erfüllt hatte, durch Substratkontrolle die benötigten Substituenten mit der richtigen Stereochemie einzuführen, konnte der unerwünschte Cyclohexenonring entfernt werden. So ergaben die Dihydroxylierung mit Osmiumtetroxid und die anschließende oxidative Spaltung unter Verlust eines Kohlenstoffatoms die Säure, die durch Behandlung mit Diazomethan in den Diester 30 umgewandelt wurde. Jetzt waren nur neun Schritte, einschließlich einer Enantiomerentrennung, erforderlich, um die Synthese des Naturstoffs abzuschließen.

Danach veröffentlichte Woodward im selben Jahr eine Kurzmitteilung, in der er einen noch kürzeren Syntheseweg zu dem tetracyclischen Ether 28 beschrieb.^[37] Mit den Erkenntnissen, die aus den oben detailliert beschriebenen Studien gewonnen wurden, konnten zwei Schritte der bisherigen Reaktionsfolge weggelassen werden, sodass das Lacton 28 in nur vier Schritten aus 1,4-Benzochinon hergestellt werden konnte (Schema 8). Der neue Syntheseweg begann mit einer etwas anderen Diels-Alder-Reaktion zwischen 1,4-Benz-



Schema 7. Woodwards ursprünglicher Syntheseweg zu Reserpin (1956).

**Schema 8.** Woodwards zweiter Syntheseweg zum Lacton **28** (1956).

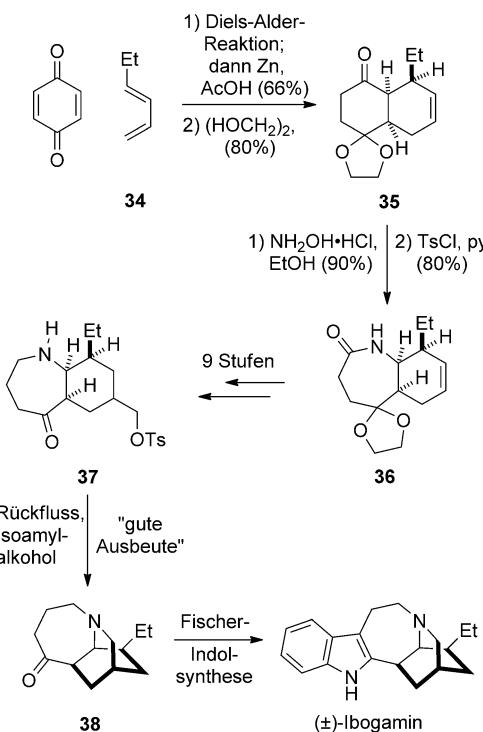
chinon und Methylvinylacrylat (**31**). Dieser Schritt, der nicht umfassend optimiert war, lief mit viel geringerer Ausbeute als die ursprüngliche Diels-Alder-Reaktion ab, das Decalin **32** wurde in nur 8% Ausbeute erhalten. Obwohl theoretisch das gleiche Zwischenprodukt **32** auch durch Veresterung des Diels-Alder-Addukts, das in der bisherigen Reaktionsfolge (Schema 7) erhalten wurde, zugänglich gemacht werden konnte, war dies mit erheblichen Verlusten aufgrund von Aromatisierung (unter sauren Bedingungen) oder Nebenreaktionen (mit Diazomethan) verbunden. Die Reduktion beider Carbonylgruppen unter Bedingungen der Meerwein-Ponndorf-Verley-Reduktion führte auch zur spontanen Lactonisierung (selektiven Bildung des stabileren fünfgliedrigen Rings) und intramolekularen Bromveretherung der verbliebenen Alkoholfunktion unter Bildung des Tetracyclus **33**. Wieder erfolgten beide Reaktionen von der konvexen Seite des Ringsystems mit nahezu perfekter Stereokontrolle. Das Bromatom in **33** wurde dann unter Erhaltung der Stereochemie durch Methanolat ersetzt, vermutlich über eine E1cB-Eliminierung von Bromid und eine anschließende konjugierte Addition von Methanol, wodurch das Lacton **28** erhalten wurde.

3.3. Ibogamin

Ibogamin gehört, neben Ibogain und Catharanthin, zur besonderen Klasse der Isochinuclidin enthaltenden Indol-Alkalioide, die aus einigen Pflanzen, z. B. *Tabernanthe iboga* und *Catharanthus roseus* (auch *Vinca rosea* genannt), isoliert wurden. Nicht nur ihre biologischen Eigenschaften und ungewöhnlichen Strukturen, sondern auch die Rolle des Iboga-Alkaloids Catharanthin in der Biosynthese der wirksamen zytostatischen Verbindungen Vincristin und Vinblastin haben Mitglieder dieser Klasse zu beliebten Zielen für die Totalsynthese werden lassen.

3.3.1. Sallay (1967)

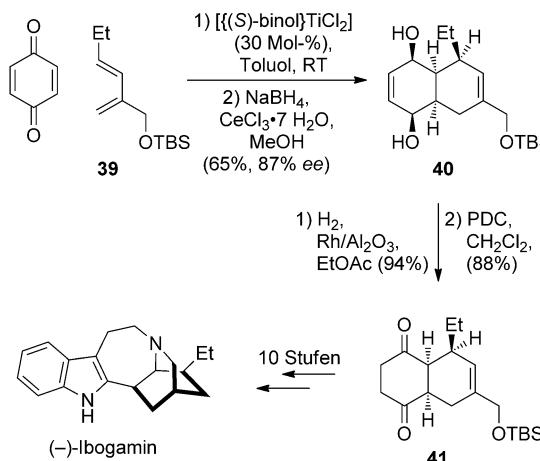
1967 berichtete Stephen Sallay in einem weiteren Beitrag aus der Industrie (Wyeth Laboratories) über eine kurze Synthese von racemischem Ibogamin, die auf einem kurzen Syntheseweg zu dem tricyclischen Azepanon **38** basierte – einem entscheidenden Zwischenprodukt, das den Zugang zu einer Reihe von Iboga-Alkaloiden über eine Fischer-Indol-synthese unter Verwendung unterschiedlicher Arylhydrazine ermöglicht (Schema 9).^[38] Sallays Syntheseweg zu dieser Schlüsselverbindung begann mit der Diels-Alder-Reaktion

**Schema 9.** Sallays Totalsynthese von racemischem Ibogamin (1967).

zwischen 1,3-Hexadien (**34**) und 1,4-Benzochinon, danach wurde die verbliebene Doppelbindung des Chinons durch Reduktion mit Zink in Essigsäure entfernt, wodurch das Diketon in guter Ausbeute erhalten wurde. Anschließend führte das selektive Schützen der sterisch am wenigsten gehinderten Carbonylgruppe des Diketons durch Dioxolanbildung mit Ethylenglykol zum Monoketal **35**. Das in Verbindung **35** verbliebene Keton wurde in das Oxim umgewandelt und mit Tosylchlorid in Pyridin erwärmt, um eine Beckmann-Umlagerung unter Bildung des Lactams **36** in hervorragender Ausbeute zu bewirken. Jetzt ergaben die Einführung einer Tosyloxymethylgruppe und die Entfernung der anderen Schutzgruppe in neun Schritten die Verbindung **37**, aus der durch intramolekulare Alkylierung nach Erwärmen in Amylalkohol das entscheidende tricyclische Zwischenprodukt **38** erhalten wurde.

3.3.2. White (2000)

Mehr als 30 Jahre nach der Veröffentlichung von Sallays Syntheseweg beschrieb James D. White (Oregon State University) eine modifizierte Variante dieser Synthese, die eines der ersten Beispiele einer Diels-Alder-Reaktion von Chinoen umfasst, die durch asymmetrische Lewis-Säure-Katalyse enantioselektiv durchgeführt werden konnte.^[39] Zusätzlich zu dieser neuen Verfahrensweise setzte er auch ein Dien ein, das höher funktionalisiert als das von Sallay verwendete war, was die Synthese von (–)-Ibogamin in nur 14 Schritten ermöglichte. Unerwartet wurde gefunden, dass die Ausbeuten und *ee*-Werte der durch 30 Mol-% $\{[(S)\text{-binol}]\text{TiCl}_2\}$ katalysierten Diels-Alder-Reaktion zwischen 1,4-Benzochinon und dem Dien **39** (Schema 10) in Abhängigkeit von der Quelle des

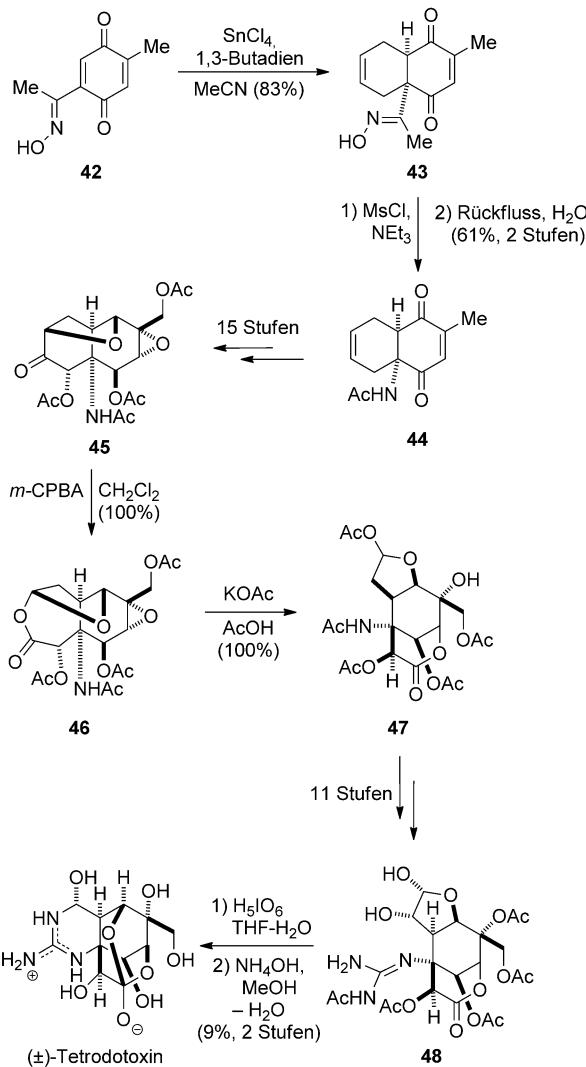


Schema 10. Whites asymmetrische Totalsynthese von Ibogamin (2000).

Katalysators erheblich schwankten und nur mit Mikamis Verfahren zur Herstellung des Katalysators durchweg gute Ergebnisse erzielt wurden.^[40] Das Diels-Alder-Addukt, das umgehend zum Diol **40** reduziert wurde, um die Oxidation an der Luft zu verhindern, wurde dann in 12 Schritten über das Diketon **41** – in Anlehnung an die Chemie des Verfahrens von Sallay – in den Naturstoff umgewandelt.

3.4. Tetrodotoxin (Kishi, 1972)

Eine der ersten Totalsynthesen, in der der Beschleunigungseffekt von Lewis-Säuren bei der Diels-Alder-Reaktion genutzt wurde, war die klassische Synthese von Tetrodotoxin 1972 durch Yoshito Kishi.^[41] Dieses kühne Vorhaben wurde mit der durch Zinn(IV)-chlorid katalysierten Diels-Alder-Reaktion zwischen 1,3-Butadien und dem Chinonoxim **42** eingeleitet, und das Addukt **43** wurde in hervorragender Ausbeute erhalten (Schema 11). Das Oxim wurde anschließend mesyliert, und durch Erwärmung der aktivierte Spezies in Wasser wurde das Acetamid **44** als Produkt der Beckmann-Umlagerung gebildet. Es sollte erwähnt werden, dass diese Reaktion, obwohl das Acetamid **44** das formale Diels-Alder-



Schema 11. Kishi's Totalsynthese von racemischem Tetrodotoxin (1972).

Addukt von 1,3-Butadien mit 2-Acetamido-5-methyl-1,4-benzochinon ist, eigentlich zum regiosomeren Addukt führen würde, da die Cycloaddition an der elektronenärmeren Doppelbindung und nicht am Enamid erfolgt. Somit stellt Kishi's Vorgehensweise der Nutzung des Oxims als latente Acetamidogruppe eine kluge Lösung der Probleme dar, die durch die elektronenschiebende Wirkung von Aminosubstituenten verursacht werden.

Wie bei Woodwards Reserpinsynthese wurde dann das durch die Diels-Alder-Reaktion gebildete stabile Decalingerrüst genutzt, um die Einführung zusätzlicher Funktionalität unter Substratkontrolle zu lenken, was zum Aufbau des Triacetats **45** in 15 Schritten führte. Nachdem das Decalon **45** seinen Zweck erfüllt hatte, die stereoselektive Oxidation des Kohlenstoffgerüsts zu ermöglichen, wurde es einer Baeyer-Villiger-Oxidation unterzogen und unter Bildung des Tetraacyclus **46**, der einen Großteil der Kernstruktur des Naturstoffs enthielt, umgelagert. Die Anordnung der peripheren Gruppen und die Einführung von geschütztem Guanidin lieferten das Diol **48**, das nach Behandlung mit Periodsäure eine zweite

oxidative Umlagerung einging. Die Entfernung aller fünf Acetylschutzgruppen mit Ammoniumhydroxid am Schluss führte zum Naturstoff in einer Abfolge von insgesamt 33 Schritten (Schema 11).

3.5. Dendrobin (Kende, 1974)

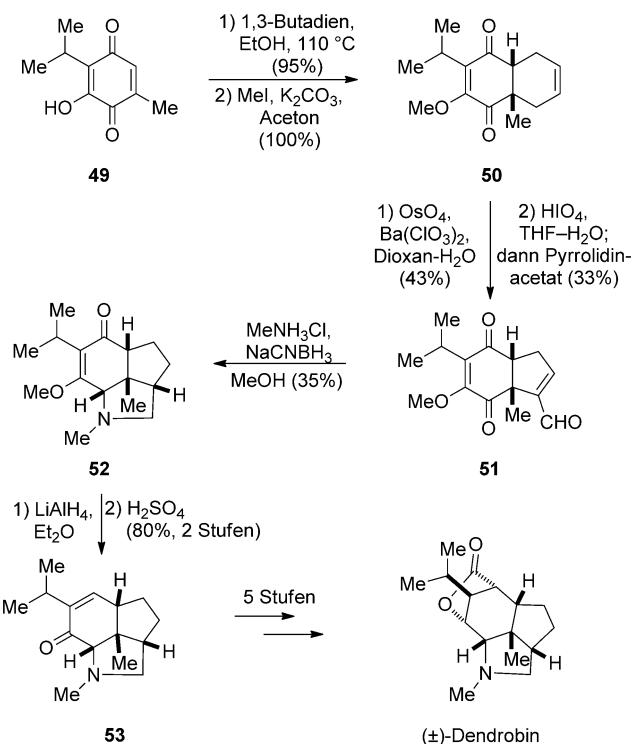
1974 veröffentlichten Andrew S. Kende und Mitarbeiter eine kurze Totalsynthese von racemischem Denbrobin über die Diels-Alder-Reaktion von Chinonen als Schlüsselschritt.^[42] Wegen seiner fiebersenkenden, blutdrucksenkenden und konvulsiven Wirkung sowie seiner kompakten und komplizierten Struktur mit sieben benachbarten Stereozentren ist dieses Alkaloid ein beliebtes Ziel für Synthesechemiker. Tatsächlich ist Kendes Verfahren immer noch eine der kürzesten Synthesen unter den 12 Total- und Formalsynthesen dieses Moleküls, die bisher veröffentlicht wurden,^[27,42,43] obwohl sie schon als dritte Synthese in der Literatur erschien. Der Syntheseweg begann mit der Diels-Alder-Reaktion zwischen dem Benzochinon **49** und 1,3-Butadien, die in einem verschlossenen Rohr durchgeführt wurde und nach Methylierung das Addukt **50** lieferte. Die oxidative Spaltung des neu gebildeten Cyclohexens und anschließende intramolekulare Kondensation des entstandenen Dialdehyds führten zum Enal **51**. Durch eine zweifache reduktive Aminierung mit Methylaminhydrochlorid und Natriumcyanoborhydrid wurde dann das tricyclische Pyrrolidin **52** in mäßiger Ausbeute erhalten. 1,2-Reduktion des Enons mit Lithiumaluminiumhydrid und Behandlung des entstandenen Allylalkohols mit Säure führten zum Enon **53**, das in fünf Schritten in Dendrobin umgewandelt wurde (Schema 12).

2004 verwendete Corey einen chiralen kationischen Oxazaborolidinium-Katalysator und synthetisierte $(-)$ -**50** in 99 % Ausbeute und mit 99 % ee, womit er die formale Totalsynthese von $(-)$ -Dendrobin über Kendes Syntheseweg realisierte.^[27] Das ist besonders erwähnenswert, da dies der erste Bericht über die asymmetrische Katalyse einer Diels-Alder-Reaktion von Butadien selbst in einer Naturstoffsynthese war.

4. Terpenoide

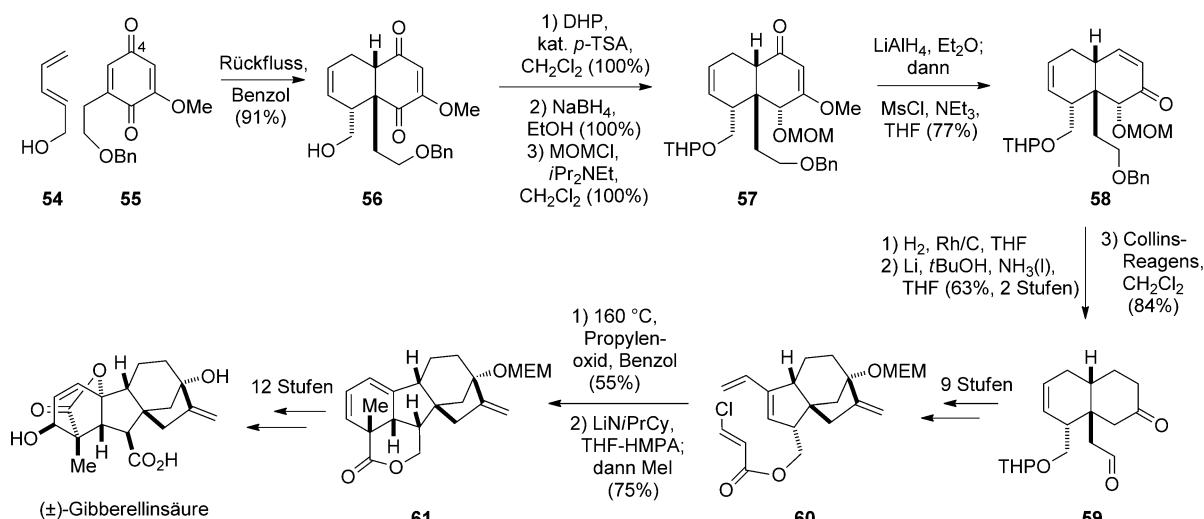
4.1. Gibberellinsäure (Corey, 1978)

1978 führten Corey und seine Mitarbeiter (Harvard University) die erste Totalsynthese des wichtigen Pflanzenhormons Gibberellinsäure durch, womit sie ein Wettrennen von etwa 25 Forschungsgruppen, die insgesamt bereits über 150 Artikel verfasst hatten, für sich entschieden.^[44] Dieses pentacyclische Diterpen, das endogen gebildet wird, um die Entwicklung zu steuern und das Zellwachstum zu fördern, wird aus dem pathogenen Pilz *Gibberella fujikuroi* kommerziell gewonnen, und ist eines der zahlreichen Gibberelline, die alle die Pflanzenentwicklung stark beeinflussen.^[45] Die Synthese wurde mit der Diels-Alder-Reaktion von *trans*-2,4-Pentadien-1-ol (**54**) mit dem Benzochinon **55** eingeleitet, die nach Erwärmen in Benzol über 30 h ein einziges Produkt (**56**)



Schema 12. Kendes Totalsynthese von racemischem Dendrobin (1974).

in hervorragender Ausbeute lieferte (Schema 13). Die beobachtete Regioselektivität ist vermutlich auf die Desaktivierung der Carbonylgruppe in 4-Stellung im Dienophil **55**, das als vinyloger Ester angesehen werden kann, zurückzuführen. Danach wollte die Gruppe die von Woodward für die Steroidsynthese entwickelte Abfolge (Schema 2, **4** → **6**) nutzen, um eine Unterscheidung zwischen den beiden Carbonylgruppen in **56** zu ermöglichen, da dies jedoch erfolglos war, entwickelte sie ein alternatives Verfahren. So wurde der primäre Alkohol mit einer THP-Gruppe geschützt, das reaktivere Keton mit Natriumborhydrid reduziert und der gebildete Alkohol mit der neu entwickelten MOM-Schutzgruppe geschützt, wodurch der vinyloger Ester **57** erhalten wurde. 1,2-Reduktion des vinylogen Esters, anschließende Behandlung des gebildeten Allylalkohols mit Mesylchlorid und Eliminierung führten zum umgelagerten Enon **58** in guter Ausbeute. Das Enon **58** wurde dann unter Verwendung eines Rhodium/Kohle-Katalysators und eines Äquivalents Wasserstoff vorsichtig hydriert, um nur die Doppelbindung des Enons zu reduzieren. Die Behandlung des entstandenen Ketons mit Lithium in Ammoniak hatte die Debenzylierung und Reduktion der Carbonylgruppe unter Bildung eines Diols zur Folge, dessen Oxidation das instabile Ketoaldehyd **59** lieferte, das in neun Schritten in das Dien **60** umgewandelt wurde. Beim Erhitzen einer Lösung von Dien **60** und Propylenoxid auf 160 °C fand eine intramolekulare *endo*-Diels-Alder-Reaktion statt, wobei sich der vierte Ring des Naturstoffs in mäßiger Ausbeute bildete. Die Abspaltung von Chlorid und nachfolgende Alkylierung mit Lithiumisopropylcyclohexylamid und Methyliodid in Gegenwart von HMPT lieferten das



Schema 13. Coreys Synthese von racemischer Gibberellinsäure (1978).

Lacton **61**, das in 12 weiteren Schritten in Gibberellinsäure umgewandelt wurde.

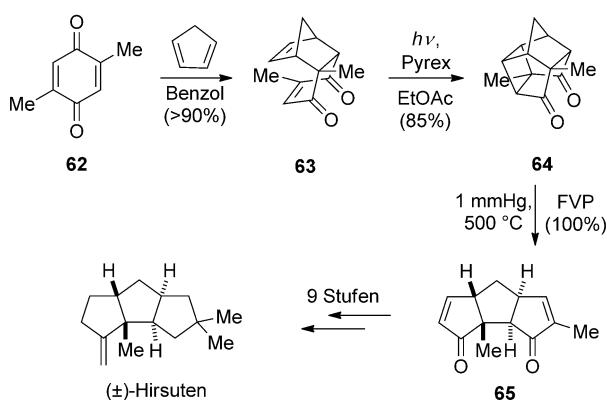
4.2. Hirsuten (Mehta, 1981)

Das lineare Triquinan Hirsuten hat sich als ungemein beliebtes Synthesenziele erwiesen, in dem neuesten Übersichtsartikel dazu sind mehr als 12 unterschiedliche Syntheseverfahren beschrieben.^[46] Eine außergewöhnliche formale Totalsynthese dieses Naturstoffs,^[47] die außerdem für den Zugang zu den anderen linearen Triquinan-Naturstoffen Capnellin und Coriolin angepasst wurde,^[48] wurde von Goverdhan Mehta und Mitarbeitern in Hyderabad entwickelt, die in den ersten drei Schritten nur Wärme und Licht nutzten. Der Syntheseweg begann mit der bekannten Diels-Alder-Reaktion zwischen 2,5-Dimethyl-1,4-benzochinon (**62**) und Cyclopentadien (Schema 14). Das erhaltene *endo*-Addukt **63** wurde anschließend UV-Licht ausgesetzt, was eine intramolekulare [2+2]-Photocycloaddition bewirkte, mit der das käfigförmige Diketon **64** in hervorragender Ausbeute

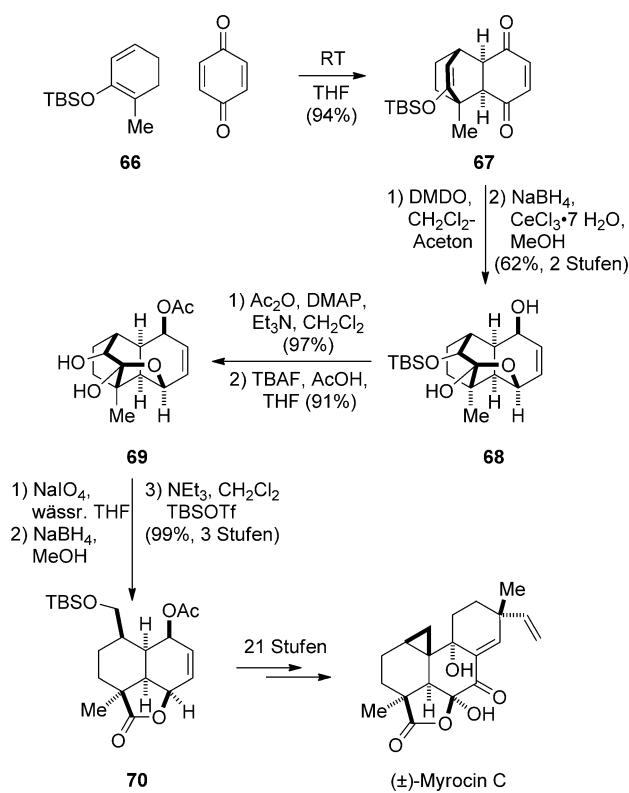
erhalten wurde. Das Diketon **64** wurde danach durch Vakuumblitzpyrolyse („flash vacuum pyrolysis“, FVP) in ein auf trennbares Gemisch aus drei linearen Triquinanen in quantitativer Ausbeute überführt. Nachdem ausreichende Mengen von Bis(enon) **65** erhalten wurden (durch thermische Gleichgewichtseinstellung des Gemisches und Abtrennung der gewünschten Verbindung), waren neun Schritte erforderlich, um die Synthese des Naturstoffs abzuschließen.

4.3. Myrocin (Danishefsky, 1994)

1994 berichteten Samuel J. Danishefsky und Mitarbeiter (Yale University) über eine interessante Totalsynthese des pentacyclischen Pimarans Myrocin C,^[49] eines Naturstoffs mit nachgewiesener Wirkung gegen Tumore und als Breitbandantibiotikum. Sie nahmen an, dass die Verbindung eine Bis-alkylierung *in vivo* über die Bildung einer aktiven elektrophilen Spezies durch Spaltung des Halbacetals und Öffnung des Cyclopropanrings eingeht. Deshalb beabsichtigte die Gruppe, die mechanistischen Aspekte dieser Abfolge durch Synthese von Analoga zu untersuchen. Der Syntheseweg wurde mit einer Diels-Alder-Reaktion zwischen dem Dien **66** – dem Produkt einer Birch-Reduktion von TBS-geschütztem *ortho*-Cresol – und 1,4-Benzochinon begonnen, diese lief bei Raumtemperatur mit hervorragender Ausbeute ab und lieferte das Addukt **67** (Schema 15). Eine ungewöhnliche Rußbottom-Oxidation des Silylenolethers **67** fand nach Behandlung dieser Verbindung mit DMDO statt, wobei die TBS-Gruppe nicht abgespalten wurde, sondern zum neu eingebrachten Sauerstoffatom wanderte – vermutlich als Folge der sterischen Hinderung um die benachbarte Methylgruppe. Die Reduktion beider Carbonylgruppen des Chinons unter Luche-Bedingungen ergab das Halbacetal **68**, das eine Unterscheidung der Hydroxygruppen des Endiols ermöglichte. Die Acetylierung des freien Allylalkohols und nachfolgende Entfernung der TBS-Schutzgruppe lieferten das vicinale Diol **69**. Durch Behandlung mit Natriumperiodat, der sich Re-



Schema 14. Mehtas formale Synthese von Hirsuten (1981).



Schema 15. Danishefsky's Totalsynthese von racemischem Myrocin C (1994).

duktion und Schützen des gebildeten Aldehyds anschlossen, wurde dann das tricyclische Lacton **70** in hervorragender Ausbeute erhalten. Während diese Verbindung bereits drei der fünf Ringe des Naturstoffs enthielt, erwies sich die Einführung des letzten Cyclopropan- und Cyclohexenrings als schwierig, und es waren weitere 21 Schritte erforderlich, um die Zielverbindung zu synthetisieren.

4.4. Colombiasin A und Elisapterosin B

Unter all den Meeresorganismen, aus denen Naturstoffe isoliert wurden, haben sich die Federgorgonien als eine der reichsten Quellen von Molekülen mit interessanten Strukturen und biologischer Aktivität erwiesen. Innerhalb dieser Familie hat *Pseudopterogorgia elisabethae* eine Reihe von Diterpenen geliefert, die entzündungshemmende, antituberkulöse,^[50] schmerzstillende, zytotoxische^[51] und antibakterielle Wirkungen sowie Wirkung gegen Malaria^[52] gezeigt haben. In den letzten zehn Jahren haben besonders drei Verbindungsklassen aufgrund ihrer komplexen käfigartigen Strukturen, ihrer hohen biologischen Aktivität und der faszinierenden Möglichkeit der biosynthetischen Verknüpfung ihrer Mitglieder die Aufmerksamkeit von Synthesechemikern auf sich gelenkt: Colombiasine,^[50a] Elisapterosine^[50b] und Elisabethine^[51] (Abbildung 1).

Wie es bei vielen Naturstoffen der Fall ist, veröffentlichte die Gruppe von K. C. Nicolaou (Scripps Institute) 2001 zuerst eine Synthese einer dieser Verbindungen, und danach be-

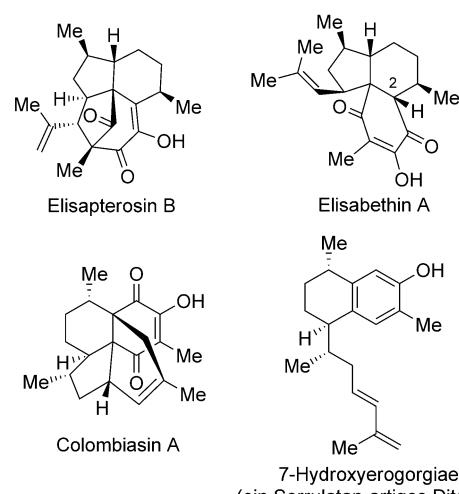
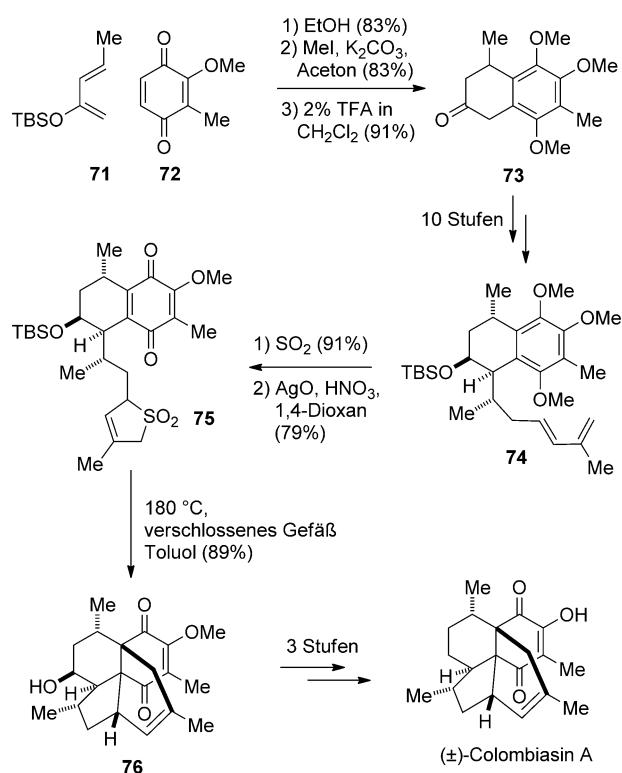


Abbildung 1. Typische, aus *Pseudopterogorgia elisabethae* isolierte Naturstoffe: Elisapterosin B, Colombiasin A und ihre vermuteten Biosyntheseverstufen Elisabethin A und 7-Hydroxyerogorgiaen (ein Serrulatan-artiges Diterpen)

richteten Rychnovsky,^[53] Jacobsen,^[54] Harrowven,^[55] Rawal^[56] und Davies^[57] über Synthesen von Mitgliedern dieser eng verwandten Klassen. Wohl wenig überraschend in Anbetracht dessen, dass all diese Verbindungen einen polycyclischen Cyclohexen-1,4-dion-Kern aufweisen, wurde bei allen bisherigen Synthesewegen mindestens eine Diels-Alder-Reaktion von Chinonen genutzt. Die folgende Erörterung konzentriert sich notwendigerweise auf die Vorgehensweise zur Anwendung dieser Reaktionen, die Synthesebemühungen auf diesem Gebiet sind in größerem Umfang in anderen Übersichten angeführt.^[58]

4.4.1. Nicolaou (2001)

2001 realisierte Nicolaous Gruppe die erste Totalsynthese von Colombiasin A,^[59] wobei sie zwei unterschiedliche Diels-Alder-Reaktionen von Chinonen als Schlüsselschritte der Bindungsbildung nutzten. Die erste Reaktion war die des einfachen Dien **71** mit dem Methoxybenzochinon **72** durch bloßes Verrühren der beiden Komponenten in Ethanol (Schema 16). Das instabile Ausgangsaddukt wurde danach durch Methylierung mit Methyliodid und Kaliumcarbonat geschützt, und der Enolether wurde mit Trifluoressigsäure (TFA) in Dichlormethan unter Bildung des Tetralons **73** hydrolysiert. Die das Dien enthaltende Seitenkette, die für die zweite, intramolekulare Diels-Alder-Reaktion benötigt wurde, wurde in einer Abfolge von zehn Schritten eingeführt. Bevor die entscheidende intramolekulare Diels-Alder-Reaktion versucht werden konnte, musste nur das Chinon demaskiert werden, doch alle Versuche zur oxidativen Demethylierung von **74** schlugen fehl. Nach Schützen des Dien als das entsprechende Sulfoxid konnte die oxidative Demethylierung unter Rapoports Bedingungen mit Silber(II)-oxid und Salpetersäure durchgeführt werden, wodurch das Chinon **75** erhalten wurde.^[60] Als das Chinon **75** in Toluol in einem verschlossenen Rohr auf 180°C erhitzt wurde, wurde das Dien durch cheletrope Eliminierung von Schwefeldioxid de-



Schema 16. Nicolaous Synthese von (±)-Colombiasin A (2001).

maskiert und ging eine zweite Cycloaddition mit dem benachbarten Chinon unter Bildung des Tetracyclus **76** ein. Die Entfernung der äußeren Hydroxygruppe durch eine Barton-McCombie-Desoxygenierung lieferte schließlich Colombiasin A.

Im selben Jahr berichtete die Gruppe des Scripps Institute danach in einer zweiten Veröffentlichung über die Bestimmung der absoluten Konfiguration des Naturstoffs unter Verwendung des Mikami-Katalysators (hergestellt aus (*S*)-Binol und $[(iPrO)_2TiCl_2]$),^[40] um die ursprüngliche Diels-Alder-Reaktion enantioselektiv zu gestalten.^[61] Während die Ausbeute in diesem Schritt durch die unvollkommene Regioselektivität (85:15 zugunsten des erwünschten Produkts) aufgrund der Anwendung des Katalysators etwas verringert war, wurde der Schlüsselbaustein **73** nach Methylierung und Hydrolyse mit 94 % *ee* erhalten. Die enantiomerenangereichte Verbindung **73** wurde der vorher beschriebenen Abfolge unterzogen (Schema 16); dabei wurde (–)-Colombiasin gebildet, dessen Daten dem des Naturstoffs entsprachen, womit zum ersten Mal seine absolute Stereochemie ermittelt wurde.

4.4.2. Rychnovsky (2003)

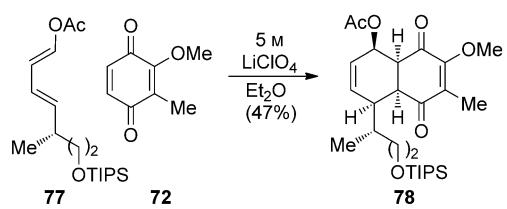
Die Gruppe von Scott Rychnovsky (University of California, Irvine) führte 2003 die zweite Totalsynthese von (–)-Colombiasin A aus,^[53] sie stützte sich dabei wiederum auf zwei getrennte Diels-Alder-Reaktionen von Chinonen am Anfang und am Ende der Synthese. Interessanterweise verwendete die Gruppe statt des asymmetrischen Katalysators,

den Nicolaous Gruppe in der ersten Diels-Alder-Reaktion eingesetzt hatte, ein enantiomerenangereichertes Dien und nutzte die Substratkontrolle, um das Ergebnis direkt zu beeinflussen – eine äußerst ungewöhnliche Vorgehensweise in der Diels-Alder-Reaktion von Chinonen. Das Dien **77** wurde in nur drei Schritten hergestellt, mit einer Myers-Alkylierung und einer Kowalski-Homologisierung als den entscheidenden Umwandlungen. Die Reaktion des Dien **77** mit dem Chinon **72** wurde unter Daileys Bedingungen (5 M LiClO₄ in Et₂O) bei Raumtemperatur durchgeführt,^[62] und das erwünschte Addukt **78** wurde in einer mäßigen Ausbeute von 47 % erhalten. Allerdings war dieses Produkt zu 28 % mit einem nicht abtrennabaren Diastereomer verunreinigt, das bei der restlichen Synthese mitgeführt werden musste. Das Cycloaddukt **78** wurde in sieben Schritten in den Aldehyd **79** umgewandelt, der anschließend einer Wittig-Reaktion zur Bildung der Seitenkette und Entschützung unterzogen wurde. Dem schloss sich eine Oxidation mit Luft unter Bildung des Chinon-Dienophils **80** an. Das Erhitzen dieser Verbindung in Toluol in einem verschlossenen Rohr auf 180 °C förderte die benötigte intramolekulare Diels-Alder-Reaktion des Chinons, und der Tetracyclus **81** bildete sich in guter Ausbeute. Die Demethylierung mit Aluminiumtrichlorid, gepuffert mit Dimethylanilin, lieferte schließlich Colombiasin A, allerdings als Diastereomerengemisch im Verhältnis 1.7:1 als Folge der schlechten Selektivität der ersten intermolekularen Diels-Alder-Reaktion. In diesem Stadium war schließlich eine Trennung mittels Flash-Säulenchromatographie möglich, und eine Probe des reinen Naturstoffs konnte erhalten werden (Schema 17).

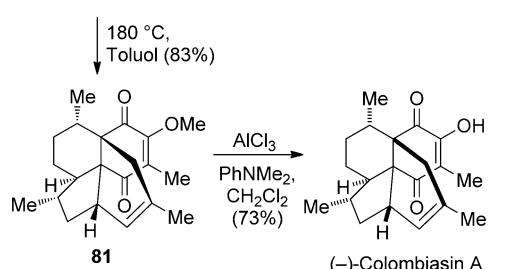
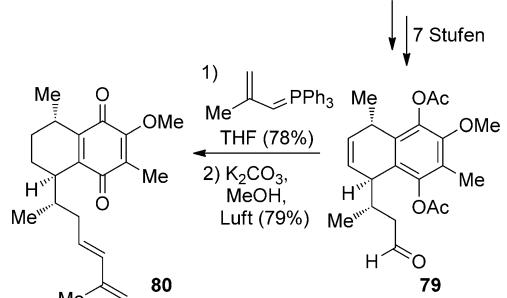
Rychnovsky hat seinen Syntheseweg zu Colombiasin A bewusst so entwickelt, dass er über das Dien **80** abläuft, wegen der Ähnlichkeit von Colombiasin A mit den Serrulatan-Diterpenen, den vermutlichen Biosynthesestufen von Elisabethin A,^[51] von dem sich vermutlich Colombiasin A und Elisapterosin B ableiten. Während Colombiasin A offensichtlich das Ergebnis einer [4+2]-Cycloaddition zwischen der Dien-Seitenkette und dem benachbarten Chinon ist, scheint Elisapterosin B die Folge einer viel weniger gebräuchlichen [5+2]-Cycloaddition mit der gleichen Einheit zu sein. Nach einigen Optimierungsversuchen wurde festgestellt, dass die Behandlung des Dien **80** mit einem großen Überschuss an Bortrifluorid bei tiefer Temperatur zur Bildung eines Gemisches aus dem [4+2]-Cycloaddukt (–)-*O*-Methylcolombiasin A (22 % Ausbeute) und (–)-Elisapterosin B (41 % Ausbeute) führt, somit war die erste Synthese dieses Naturstoffs vollzogen.

4.4.3. Rawal (2003)

Basierend auf einem von Rodríguez vorgeschlagenen biosynthetischen Ansatz^[51] begannen Viresh Rawal und Mitarbeiter (University of Chicago) mit der Herstellung von Elisabethin A, um danach die biomimetische Umwandlung von Elisabethin A in das eng verwandte Diterpen Elisapterosin B über eine oxidative Cyclisierung zu versuchen.^[56] Der Schlüsselschritt in der Synthese war eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion des Chinons, in der zwei der drei restlichen Ringe gleichzeitig gebildet wurden (Schema 18). Die

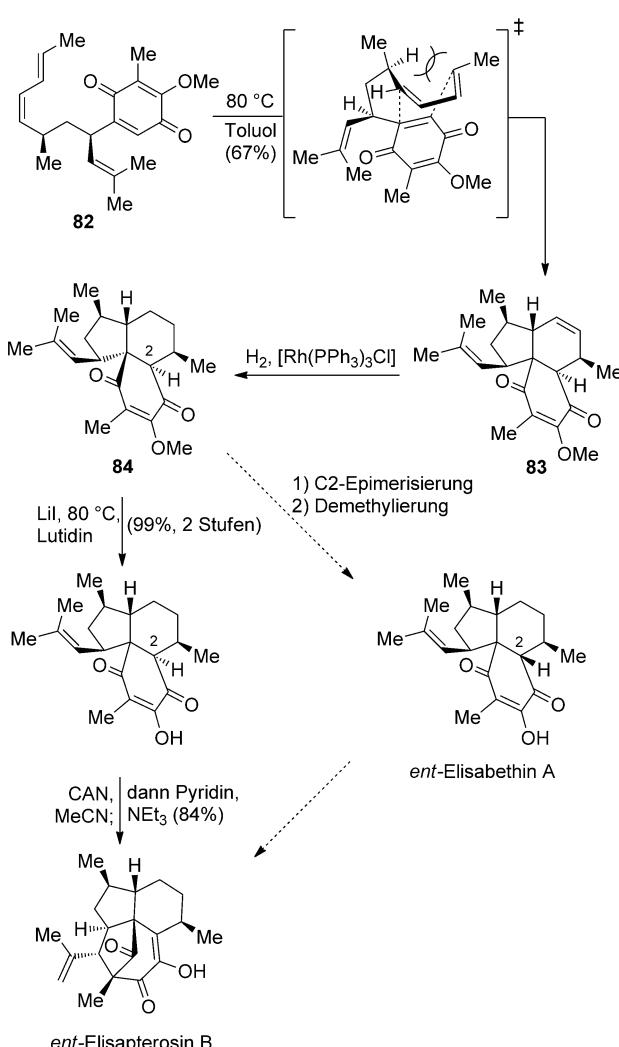


(+28 % nicht abtrennbares Diastereomer)



Schema 17. Rychnovskys substratkontrolliertes Verfahren mit Diels-Alder-Reaktion zur Synthese von (–)-Colombiasin A (2003).

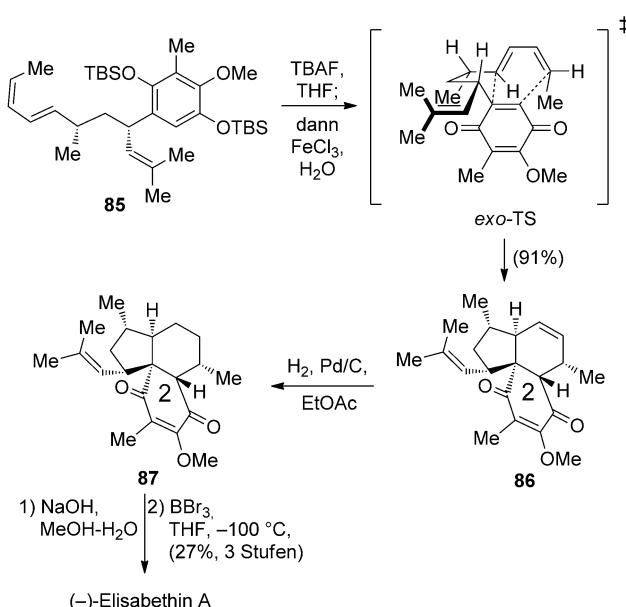
Vorstufe zu diesem Schritt, das Dienylchinon **82**, wurde aus kostengünstiger L-Glutaminsäure in 15 Schritten effizient hergestellt. Die erwartete Diels-Alder-Reaktion der Verbindung **82** lief mit guter Ausbeute ab und die selektive Hydrierung des disubstituierten Alkens **83** mit Wilkinson-Katalysator mit quantitativer Ausbeute. Es waren nur noch *O*-Demethylierung und C2-Epimerisierung erforderlich, um die erste Totalsynthese von Elisabethin A (allerdings als synthetisches Enantiomer) abzuschließen. Während die *O*-Demethylierung durch Erwärmen mit Lithiumiodid leicht vollzogen werden konnte, konnte die Epimerisierung am C2-Zentrum vor oder nach Abspaltung der Methylgruppe, selbst unter zwingenden Bedingungen, nicht realisiert werden. Da Elisabethin A nicht synthetisiert werden konnte, wurde stattdessen die verfügbare 2-*epi*-Verbindung **84** verwendet, um die Umwandlung dieser Verbindungsklasse in die Elisapterosine zu untersuchen. Da das Stereozentrum an C2 in diesem Schritt aufgelöst würde, hatte seine Konfiguration keine Auswirkung, solange die Reaktion noch ablief. Die Demethylierung von *ent*-2-*epi*-Elisabethin A (**84**) mit Lithiumiodid sowie die anschließende Oxidation mit Cer(IV)-ammoniumnitrat (CAN) in Acetonitril und durch Basen geförderte Enolisierung bewirkten die Umwandlung zu *ent*-Elisapterosin B in hervorragender Ausbeute.



Schema 18. Rawals biomimetische Synthese von *ent*-Elisapterosin B über *ent*-2-*epi*-Elisabethin A (2003).

4.4.4. Elisabethin A (Mulzer, 2003)

Kurz bevor Rawals Synthese von *ent*-2-*epi*-Elisabethin A in der Literatur erschien, veröffentlichten Johann Mulzer und Mitarbeiter die erste Totalsynthese von Elisabethin A über ein ähnliches Verfahren mit intramolekularer Diels-Alder-Reaktion, jedoch mit den entgegengesetzten (natürlichen) Enantiomeren.^[63] Das Dien **85** wurde in 14 Schritten hergestellt, wobei sich ein Stereozentrum vom Roche-Ester ableitete und das andere Stereozentrum durch eine asymmetrische Evans-Alkylierung eingeführt wurde (Schema 19). Das latente Chinon im Dien **85** wurde durch TBAF-vermittelte Abspaltung der TBS-Schutzgruppen demaskiert, dem schloss sich die Behandlung des Hydrochinons mit wässriger Eisen(III)-chlorid-Lösung an. Während Rawal bei dem ähnlichen System **82** hohe Temperaturen anwenden musste, lief die erwünschte intramolekulare Diels-Alder-Reaktion zur Bildung des tricyclischen Zwischenprodukts **86** erstaunlicherweise spontan bei Raumtemperatur unter nahezu biomimetischen Bedingungen ab. Die Reaktion war hochstereoselektiv, mit



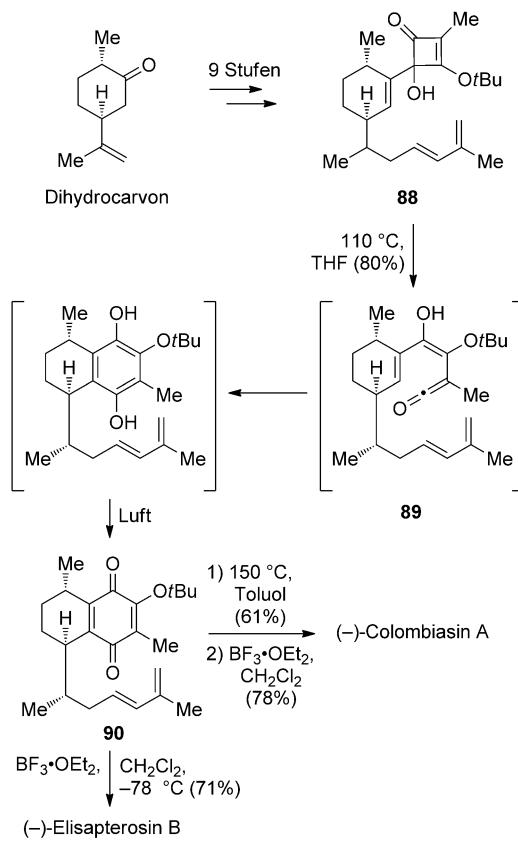
Schema 19. Mulzers Synthese von (-)-Elisabethin A (2003).

Protonen-NMR-Spektroskopie wurden keine anderen Isomere festgestellt. Ursprünglich wurde nahegelegt, dass dieses Ergebnis aus einem *endo*-Übergangszustand hervorgeht, der dem von Rawal vorgeschlagenen ähnelt (Schema 18), doch später erfolgte die Korrektur zum *exo*-Übergangszustand (Schema 19).^[64] Entscheidend ist die Verwendung eines Dien, das ein endständiges *Z*-Alken enthält; das ist eines der ersten Beispiele für eine erfolgreiche intramolekulare Diels-Alder-Reaktion an einem Substrat dieses Typs, da Isomerisierung und lange Reaktionszeiten deren Anwendung häufig verhindern. Die relative Stereochemie des Diels-Alder-Produkts **86** wurde durch NOESY-Experimente bestätigt, und es wurde entsprechend Hydrierung, Epimerisierung und Entschützung unterzogen. Dabei wurde eine Verbindung gebildet, von der angenommen wurde, dass es sich um Elisabethin A handelt. Nach der Veröffentlichung dieser Synthese zweifelten jedoch Zanoni und Mitarbeiter in einem Artikel die Bildung der Zielverbindung an.^[65] Basierend auf einer Analyse des Literaturbeispiels bei ähnlichen Diels-Alder-Reaktionen wurde nahegelegt, dass der vorgeschlagene *exo*-Übergangszustand unwahrscheinlich ist und dass entweder ein *endo*-Übergangszustand oder eine Isomerisierung des Dien unter den Reaktionsbedingungen zur Bildung eines anderen Diastereomers von **86** als des beschriebenen Diastereomers und folglich eines Stereoisomers des Naturstoffs geführt haben könnten. Außerdem betonte Zanoni, wie leicht Mulzer die Epimerisierung von **87** durchführen konnte, während Rawal sein Enantiomer **84** (Schema 18) nicht epimerisieren konnte und Modelle nahelegen, dass diese Verbindung in einer Konformation vorliegt, bei der die C2-H-Bindung fast koplanar zur C=O-Bindung der Carbonylgruppe ist. Aufgrund dieser Widersprüche und der mangelnden Übereinstimmung der NMR-spektroskopischen Daten von Mulzer mit den Daten des Naturstoffs schloss Zanoni, dass „weitere Arbeiten erforderlich sind, ehe Elisabethin A in die Reihe der Naturstoffe aufgenommen werden kann, deren Synthese abgeschlossen wurde.“

Reihe der Naturstoffe aufgenommen werden kann, deren Synthese abgeschlossen wurde.“

4.4.5. Harrowven (2005)

Die erste der beiden Synthesen von (-)-Elisapterosin B und (-)-Colombiasin A, die 2005 erschienen, veröffentlichte die Gruppe von David Harrowven (University of Southampton).^[55] In einem späten Stadium wurde eine ähnliche Diels-Alder-Reaktion wie die von Nicolaou, Rychnovsky und Jacobsen genutzt zur Bildung der letzten beiden Ringe des Naturstoffs angewendet. Der zur Herstellung des Substrats für diese Reaktion entwickelte Weg unterschied sich jedoch stark von den vorher beschriebenen Wegen, bei diesem wurde keine Diels-Alder-Chemie eingesetzt. Im Unterschied zu vorher veröffentlichten Verfahren mit chiralen Auxiliaren und asymmetrischer Katalyse wurde ein Verfahren auf der Basis des chiralen Pools angewendet, wobei eine Moore-Umlagerung als Schlüsselschritt zur Herstellung des für die Diels-Alder-Reaktion erforderlichen Chinons genutzt wurde. Der Syntheseweg ging von (*S*)-Dihydrocarvon aus, das mit bekannten Reaktionen in das Cyclobutonen **88** umgewandelt wurde (Schema 20). Beim Erhitzen dieser Verbindung auf 100°C erfolgte eine Moore-Umlagerung über eine elektrocyclische Ringöffnung zum konjugierten Keten **89**, das danach über Elektrocyclisierung, Tautomerisierung und Oxidation das Chinon **90** bildete.^[66] Diese Vorstufe konnte

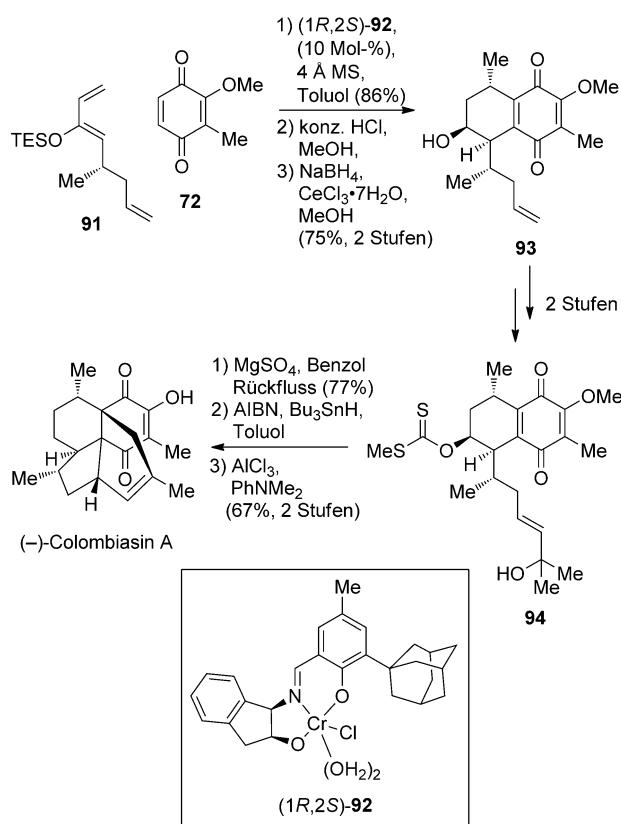


Schema 20. Harrowvens Synthese von (-)-Colombiasin A und (-)-Elisapterosin B (2005).

anschließend thermisch umgewandelt werden, durch eine Diels-Alder-Reaktion des Chinons und Entschützen zu $(-)$ -Colombiasin A oder durch Behandlung mit $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ bei -78°C zu $(-)$ -Elisapterosin B.

4.4.6. Jacobsen (2005)

Das Verfahren von Eric Jacobsen und Mitarbeitern zur Synthese von Colombiasin A und Elisapterosin B ähnelt konzeptionell dem von Rychnovsky, weil die Gruppe beschloss, eine vielseitige Vorstufe auf Serrulatan-Basis anzuvisieren, die in beide Naturstoffe umgewandelt werden kann, wie vorher demonstriert wurde.^[54] Diese Vorstufe sollte mit einer Diels-Alder-Reaktion des Chinons in einem frühen Stadium aufgebaut werden, doch anstatt sich nur auf die Substratkontrolle durch die Dien-Komponente **91** zu stützen, beschloss die Gruppe der Harvard University, ein Verfahren mit doppelter Stereodifferenzierung unter Verwendung eines chiralen, nichtracemischen Dien und eines asymmetrischen Katalysators anzuwenden (Schema 21). Das Dien **91** wurde in

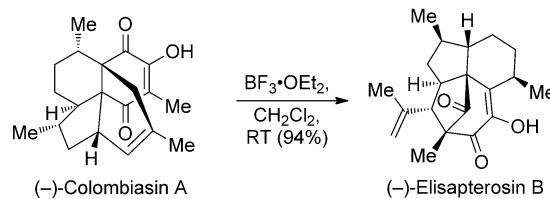


Schema 21. Jacobsens Verfahren mit katalytischer asymmetrischer Diels-Alder-Reaktion zur Synthese von $(-)$ -Colombiasin A (2005).

vier Schritten synthetisiert, darunter eine eindrucksvolle katalytische asymmetrische Hetero-Diels-Alder-Reaktion zwischen *E*-Crotonaldehyd und Ethylvinylether. Das Dien **91** wurde danach mit dem Benzochinon **72** in Gegenwart von 10 Mol-% des Chromkatalysators **(1R,2S)-92** verknüpft, es

wurde ein Gemisch von Isomeren, die sich in der Position der Doppelbindung des Silylenolethers unterschieden, in 86% Ausbeute erhalten. Das war jedoch nicht von Bedeutung, da die Behandlung des Gemisches mit konzentrierter Salzsäure in Methanol nur ein einziges Hydrolyseprodukt lieferte, das als Diastereomerengemisch im Verhältnis 10:1 erhalten wurde. Jacobsen hatte zuvor Details zur Entwicklung des Verfahrens mit der Diels-Alder-Reaktion zum Aufbau von Bausteinen für die Synthese von Colombiasin veröffentlicht, die sowohl die Optimierung des Katalysators und der Reaktion als auch die Verwendung verschiedener Diene und Dienophile umfassten.^[54] Die diastereoselektive Reduktion des Ketons unter Luche-Bedingungen ergab, nach Reoxidation des Chinons mit Luft, den Alkohol **93**. Der freie Alkohol wurde anschließend in das Xanthat **94** umgewandelt, was vorher schon Nicolaou beschrieben hatte.^[59] Dieses wurde einer Ein-Topf-Abfolge von Dehydratisierung und Diels-Alder-Reaktion unterzogen, nach Abspaltung des Xanthats und der O-Methylgruppe wurde $(-)$ -Colombiasin A erhalten. Jacobsens Synthese, die durch ein maßgeschneidertes Verfahren mit asymmetrischer Diels-Alder-Reaktion ermöglicht wurde, ist mit nur 12 Schritten der derzeit kürzeste Weg zu dieser Zielverbindung in einer beeindruckenden Gesamtausbeute von 11.5%.

Interessanterweise entdeckte die Gruppe eine bisher unbekannte Umwandlung, während sie die Bedingungen für den Demethylierungsschritt erforschte: Colombiasin A konnte durch einfache Behandlung mit Bortrifluoriddiethyletherat bei Raumtemperatur in das Kongener Elisapterosin B umgewandelt werden (Schema 22). Diese unerwartete Reaktion

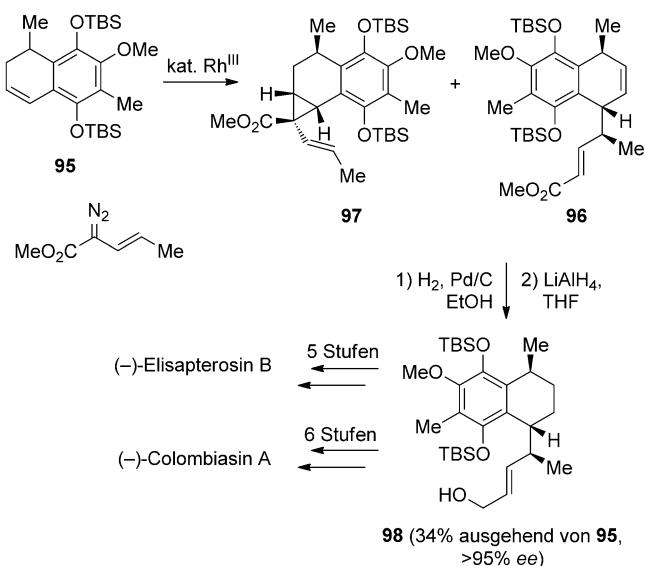


Schema 22. Umwandlung von Colombiasin A zu Elisapterosin B durch die Gruppe von Jacobsen.

stellt die erste erfolgreiche Synthese von Elisapterosin B aus einem anderen Naturstoff dar und die erste Synthese aus einer tetracyclischen Vorstufe, was dieses Verfahren unter den vier bisher beschriebenen Synthesen dieser Verbindung einzigartig macht.

4.4.7. Davies (2006)

Der Syntheseweg von Huw Davies und Mitarbeitern begann mit der gleichen Diels-Alder-Reaktion wie der von Nicolaou angewendeten (Schema 16), konzentrierte sich aber auf ein effizienteres Verfahren zur Einführung der Seitenkette, die später zum Dien umgebildet wird, das für die [4+2]- und [5+2]-Cycloaddition am Schluss benötigt wird.^[57] Das bekannte Diels-Alder-Addukt aus dem Dien **71** und dem Benzochinon **72** wurde in das Dihydropaphthalin **95** umge-



Schema 23. Davies' Verfahren mit C-H-Insertion/Cope-Umlagerung zur Einführung der Dien-Seitenkette.

wandelt, das die Gruppe einem von ihr zuvor beschriebenen Verfahren mit rhodiumkatalysierter C-H-Aktivierung und Cope-Umlagerung unterzog (Schema 23).^[67] Wenn ein Gemisch aus dem racemischen Dihydronaphthalin **95** und Methyl-2-diazopent-3-enoat mit 2 Mol-% [Rh₂(R-DOSP)₄] (DOSP = (R)-(N-Dodecylbenzolsulfonyl)prolinat) behandelt wurde, lief eine bemerkenswerte enantiodivergente Reaktion ab, wobei das erwünschte Enantiomer in das Produkt **96** der C-H-Funktionalisierung, das unerwünschte Enantiomer jedoch in das Cyclopropan **97** umgewandelt wurde. Beide Produkte wurden jeweils als einziges Diastereomer im Verhältnis 1:1 gebildet, konnten jedoch in diesem Stadium nicht getrennt werden und wurden deshalb im Gemisch nachfolgenden Hydrierungs- und Reduktionsschritten unterzogen. Nach diesen Umwandlungen konnte das erhaltene Alkoholgemisch leicht getrennt werden, und das gewünschte Zwischenprodukt **98** wurde in drei Schritten aus dem Dihydronaphthalin **95** in 34% Ausbeute (gegenüber der theoretischen maximalen Ausbeute von 68%) und mit >95% ee erhalten. Anschließend wurde der Alkohol **98** unter Nutzung ähnlicher Verfahren wie bei den bisherigen Synthesewegen in Elisapetosin B oder Colombiasin A umgewandelt.

5. Biomimetische Diels-Alder-Reaktionen von Chinonen

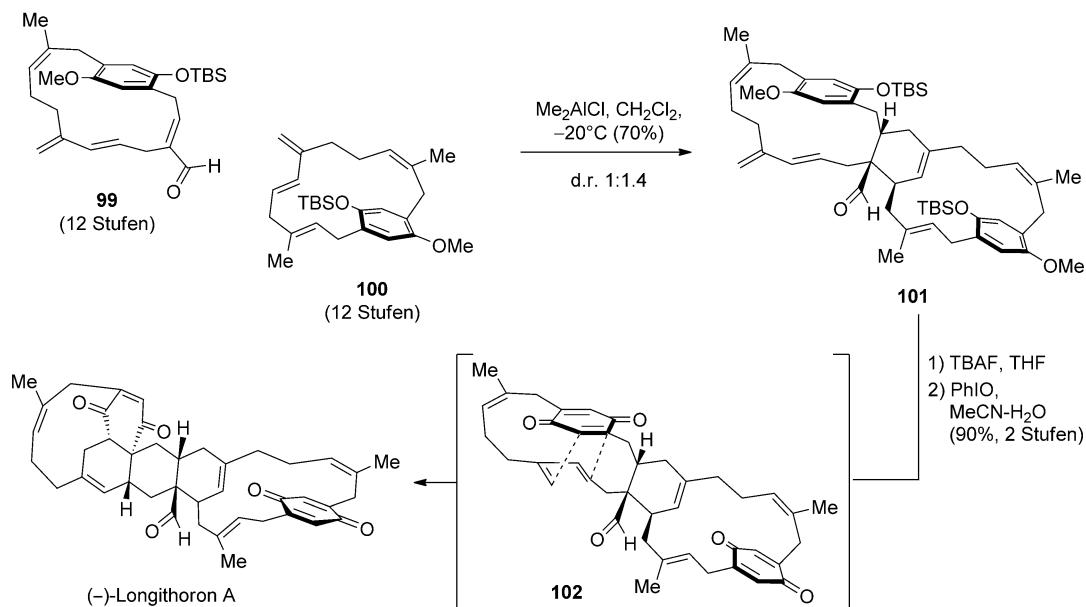
Ebenso wie die zahlreichen Anwendungen, die von Chemikern für Diels-Alder-Reaktionen mit Chinonen als Dienophilen gefunden wurden, gibt es etliche isolierte Naturstoffe, bei denen ersichtlich wird, dass diese Reaktionen auch von der Natur genutzt werden, um Moleküle aufzubauen. In einigen Fällen wurden diese Umwandlungen durch Chemiker im Labor erfolgreich nachgeahmt, womit derartigen biosynthetischen Ansätzen Glaubwürdigkeit verliehen wurde und was zu eindrucksvollen und effizienten Synthesen führte.

5.1. Longithoron A (Shair, 2002)

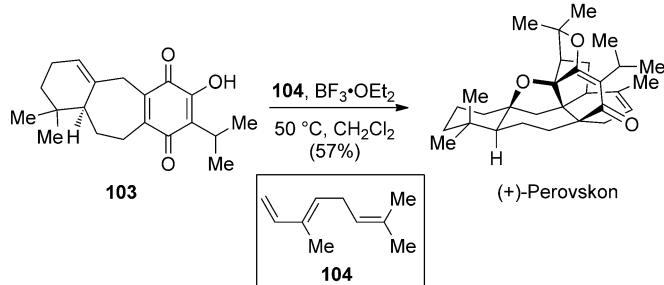
2002 veröffentlichten Matthew Shair und Mitarbeiter (Harvard University) eine biomimetische Totalsynthese des ungewöhnlichen heptacyclischen Naturstoffs Longithoron A.^[68] Diese Synthese war insofern einzigartig, als anders als bei den bisher erörterten Synthesen die Diels-Alder-Reaktion des Chinons der letzte Schritt in der Syntheseabfolge war. Obwohl der Naturstoff beeindruckend anmutet – er weist sowohl eine Reihe benachbarter stereogener Zentren als auch Atropisomerie auf, die sich aus der gehinderten Rotation um das isolierte G-Ring-Chinon ergibt – schien ein faszinierender biosynthetischer Ansatz von Helm und Schmitz,^[69] der auf zwei Diels-Alder-Reaktionen basiert, die Aufgabe erheblich zu vereinfachen. Um diesen vermeintlichen Biosyntheseweg zu erforschen, wurden die beiden [12]Paracyclophane **99** und **100**, als einzelne Atropisomere, jeweils in 12 Schritten hergestellt (Schema 24). Eine Lösung dieser beiden Komponenten in Dichlormethan wurde dann mit Dimethylaluminiumchlorid behandelt, um eine Diels-Alder-Reaktion zu bewirken, die ein Gemisch aus **101** und einem unerwünschten Diastereomer im Verhältnis 1:1.4 in guter Ausbeute lieferte.^[70] Interessanterweise lief diese Reaktion, bei der vollkommene *endo*-Selektivität beobachtet wurde, ohne Lewis-Säure nicht ab, was wohl auf Enzymbeteiligung in diesem Stadium der Biosynthese schließen lässt. Anschließend wurden die beiden TBS-Schutzgruppen abgespalten, und die gebildeten Phenole wurden mit Iodosobenzol in wässrigem Acetonitril zu den Chinonen oxidiert. Das erwartete Bis(chinon) **102** wurde jedoch nicht isoliert, da es offensichtlich eine spontane transannulare Diels-Alder-Reaktion unter Bildung von Longithoron A in hervorragender Ausbeute einging.

5.2. Perovskon (Majetich, 1994/2011)

2011 beschrieben George Majetich und Mitarbeiter (University of Georgia) eine verbesserte enantioselektive Variante ihrer ursprünglichen Synthese des ungewöhnlichen Triterpenoid-Naturstoffs Perovskon.^[71] Beide Synthesewege basierten auf einem aufschlussreichen biosynthetischen Ansatz von Ahmad und Mitarbeitern,^[72] die erkannten, dass Perovskon aus der Kombination einer Icetaxon-Komponente mit einem Geranylpyrophosphat-Molekül formal hervorzu-gehen scheint. Majetich und Zhang modifizierten dieses Konzept und nutzten die vermeintlich biomimetische Diels-Alder-Reaktion zwischen dem Icetaxon-artigen tricyclischen Benzochinon **103** und *trans*- β -Ocimen (**104**), der sich eine doppelte Cyclisierung unter Bildung von drei der Ringe und fünf der stereogenen Zentren des Naturstoffs in einem einzigen Schritt anschloss (Schema 25). Unter optimierten Bedingungen führte die Verwendung von Bortrifluoriddiethyl-etherat als Katalysator in siedendem Dichlormethan über eine faszinierende Reaktionskaskade zu dem Naturstoff in guter Ausbeute.



Schema 24. Shairs biomimetische Totalsynthese von (-)-Longithoron A (2002).



Schema 25. Majetichs enantioselektive biomimetische Totalsynthese von (+)-Perovskon (2011).

6. Naphthochinone

Naphthochinone bilden den Kern einer Reihe von wirtschaftlich und biologisch wichtigen Molekülen, darunter etliche klinisch angewendete Arzneistoffe.^[73] In Anbetracht dessen, dass sich Benzochinone als Dienophile in der Diels-Alder-Reaktion eignen, sollte es nicht überraschen, dass sich diese Reaktion historisch als gängige Methode zum Aufbau dieser wichtigen Verbindungen erwiesen hat. Aus strategischer Sicht ist dies eine wünschenswerte, wesentliche Trennung, die hochkonvergente Synthesen ermöglichen könnte, unter der Voraussetzung, dass eine geeignete Funktionalität in die Dien- und Chinon-Komponenten eingebunden werden kann. Nachdem in den 1950er und 1960er Jahren nur einige Beispiele erschienen waren, bei denen die Diels-Alder-Reaktion zum Aufbau natürlich vorkommender Naphthochinone genutzt wurde, wuchs das Interesse an dieser Anwendung in den folgenden zwei Jahrzehnten erheblich. Entscheidende Untersuchungen zu hochselektiven Reaktionen von Silyketenacetalen mit halogenierten Benzochinonen von

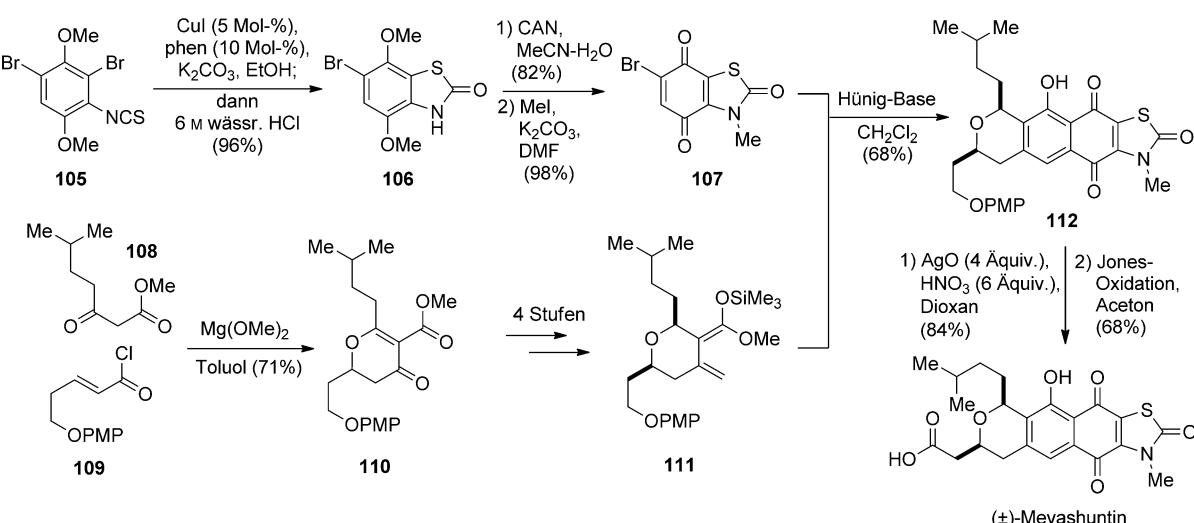
Brassard und die Einführung neuer Diene durch Danishefsky,^[74] Rawal,^[75] Brassard^[76] und Birch^[77] ermöglichen die Verwendung immer komplexerer Reaktionspartner.

Eine der wichtigsten Klassen natürlich vorkommender Naphthochinone bilden die Ansamycin-Antibiotika, insbesondere die Rifamycine und ihre Derivate, die als wirksame Antibiotika beim Menschen dienen.^[78] Bis vor kurzem wurden bei den Synthesewegen zu den Aminonaphthochinon-Kernen dieser Verbindungen oft noch die gleichen langen Abfolgen der klassischen Arenchemie wie in den ersten Synthesen dieser Verbindungen vor etwa 30 Jahren angewendet.^[79] Die Veröffentlichung neuer Diene und Verfahren zum schnellen Aufbau von Aminonaphthochinonen über die Diels-Alder-Reaktion von Aminobenzochinonen zeigt jedoch, dass dieses wichtige Gebiet immer noch intensiv erforscht wird.^[80]

Obwohl mit dieser Reaktion eine große Zahl an Totalsynthesen von Naphthochinonen durchgeführt wurde und diese Thematik ohne Weiteres den Gegenstand eines gesonderten Übersichtsartikels bilden könnte, sollen hier zwei neuere, repräsentative Beispiele vorgestellt werden.

6.1. Mevashuntin (Moody, 2012)

Unsere Gruppe entwickelte an der University of Nottingham kürzlich selbst eine hochkonvergente Synthese des ungewöhnlichen Naphthochinonthiazolons Mevashuntin (Schema 26).^[81] Die Verwendung des Chinons **107** und des Dien **111** als hochfunktionalisierte Komponenten in der entscheidenden Diels-Alder-Reaktion in einem späten Stadium führte dazu, dass nur zwei weitere Schritte erforderlich waren, um die Synthese des Naturstoffs abzuschließen. Es sollte erwähnt werden, dass die Diels-Alder-Reaktion nur ein einziges Regioisomer lieferte – gemäß der „Brassard-Regel“



Schema 26. Moodys Synthese des ungewöhnlichen Chinonthiazolons Mevashuntin (2012).

(der empirischen Beobachtung, dass in Diels-Alder-Reaktionen zwischen elektronenreichen Dienen und Halogenchinen das nucleophilere Ende des Dienos an die nichthalogenierte Position des Chinons gebunden wird).^[82] Das Benzochinonthiazolon-Dienophil **107** wurde aus dem *ortho*-Bromarylisothiocyanat **105** hergestellt, das einer effizienten und skalierbaren kupfervermittelten Cyclisierung unterzogen wurde, wodurch sich das Benzothiazolon **106** bildete, das im Anschluss methyliert und zum Chinon oxidiert wurde. Das Pyran enthaltende Dien **111** wurde hergestellt über eine durch Magnesiummethanolat vermittelte Kondensation des β -Ketoesters **108** mit γ -funktionalisiertem Acryloylchlorid (**109**) und eine anschließende ähnliche Folge von Schritten wie die von Brassard in einer Synthese von Ventilagon angewendete.^[82e] Diese beiden Komponenten wurden danach mit der Diels-Alder-Reaktion mit guter Ausbeute verknüpft, Entschützung und nachfolgende Oxidation des primären Alkohols zur Säure lieferten den Naturstoff.

6.2. Bisoranjidiol (Kozlowski, 2012)

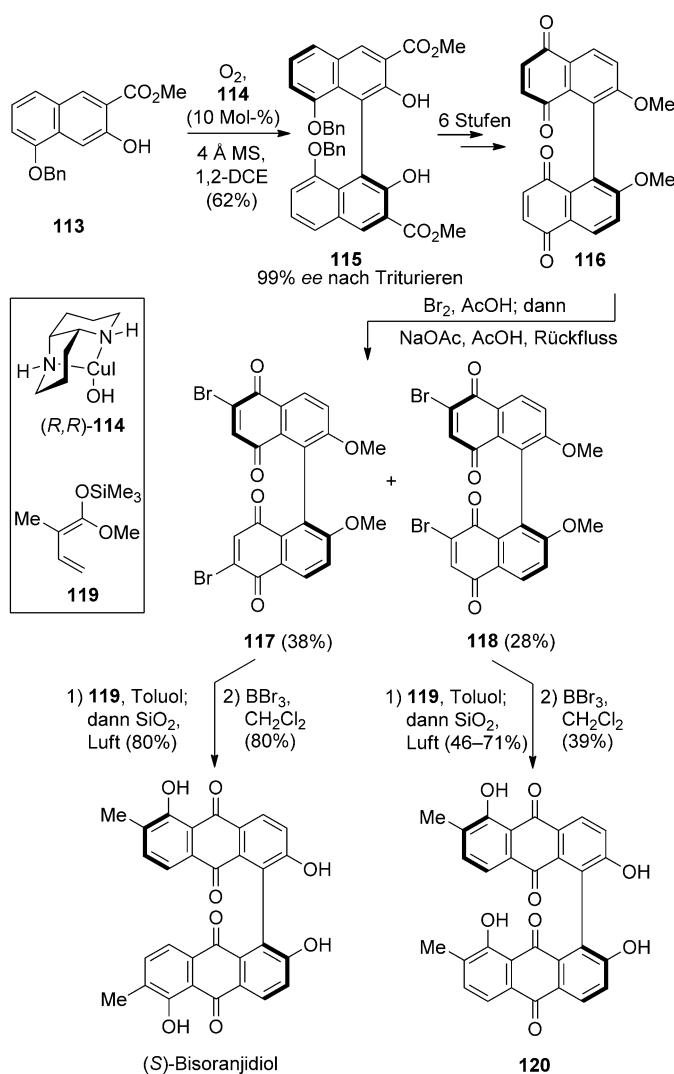
(S)-Bisoranjidiol wurde 2006 aus der argentinischen Strauchpflanze *Heterophyllaea pustulata* isoliert. Die Wirkung dieses Naturstoffs als Photosensibilisator ist für die beobachtete Phototoxizität dieser Pflanze verantwortlich, die sie zu einer Gefahr für Weidevieh macht.^[83] Nach der Aufnahme wird durch die Reaktion mit Sonnenlicht Singulett-Sauerstoff gebildet, der eine Schädigung der Haut und der Augen verursacht. Jedoch gerade diese Eigenschaft führte zur kürzlichen Untersuchung von Bisoranjidiol als Agens in der photodynamischen Krebstherapie, und es zeigte neben anderen Mitgliedern dieser Klasse von Naturstoffen antibiotische Aktivität.^[84]

Das Syntheseverfahren von Marisa Kozlowski (University of Pennsylvania) basierte auf der Herstellung des Bis(naphthochinons) **116** als Vorstufe, das mit einer zweifachen Diels-Alder-Reaktion in das gewünschte Bis(anthrachinon) umge-

wandelt werden konnte (Schema 27).^[85] Das Bis(naphthochinon) **116** wurde hergestellt aus im Handel erhältlichen Naphthol **113** über eine durch den Kupferkomplex (*R,R*)-**114** katalysierte oxidative Biarylkupplung mit hoher Ausbeute und Enantioselektivität unter Bildung von **115** und nachfolgende Ausrichtung der Substitution an den Biarylringen. Danach wurde eine Bromierung durchgeführt, da an den Chinonen Halogenatome vorhanden sein mussten, um die Diels-Alder-Reaktion zu steuern und die Aromatisierung der Ausgangsaddukte zu ermöglichen. Die Bromierung erfolgte zwar mit hervorragender Ausbeute (95 %), es wurde aber ein Gemisch der regioisomeren Bromide **117** und **118** erhalten. Die Demethylierung von **116** beeinflusste das Regioisomerenverhältnis erheblich, jedoch wurde das unerwünschte Bromid **118** bevorzugt gebildet. Die chromatographische Trennung der Bromide **117** und **118** war schwierig, wobei die Anwendung von HPLC erforderlich war, und führte zu einem gewissen Stoffverlust. Als Nächstes wurden die beiden Bromchinone **117** und **118** dann in der entscheidenden Diels-Alder-Reaktion untersucht und zeigten dabei sehr unterschiedliche Reaktivitäten. Das gewünschte, wichtige „Außen-aussen“-Bromid **117** durchlief die geplante Diels-Alder-Reaktion mit dem Dien **119** innerhalb von 2 Tagen mit hoher Ausbeute, und nach Demethylierung mit Bortribromid wurde (S)-Bisoranjidiol erhalten. Das „Innen-aussen“-Bromid **118** reagierte dagegen viel langsamer, unter Verzögerung nach dem Ablauf nur einer Cycloaddition (wahrscheinlich wegen der stärkeren Behinderung des zweiten Äquivalents an Dien **119**), das synthetische Anthrachinon **120** wurde erst nach 6 Tagen und in geringerer Ausbeute gebildet.

7. Sonstiges

Vor kurzem haben Myers und Mitarbeiter außerdem ein neues Verfahren zur Bildung großer Mengen (> 100 g) des tricyclischen A/B-Ring-Enons als Baustein, der für die Herstellung von Tetracyclin-Analoga genutzt werden kann, pa-



Schema 27. Kozlowski's Verfahren mit zweifacher Diels-Alder-Reaktion zur Synthese von (S)-Bisoranjidiol (2012).

tentieren lassen^[86] und veröffentlicht,^[87] wobei wiederum die Diels-Alder-Reaktion des Chinons als Schlüsselschritt angewendet wird. Die Diels-Alder-Reaktion des Chinons wurde auch für den Zugang zu einigen ungewöhnlichen Zielverbindungen genutzt, so war sie ein Schlüsselschritt in der Synthese der hochgespannten Kohlenwasserstoffe Cuban und Hypostrophen durch Pettit bzw. Paquette^[88] sowie in Eatons Synthese von Pentaprisman,^[89] dem längsten Prismen, das bisher synthetisiert wurde.

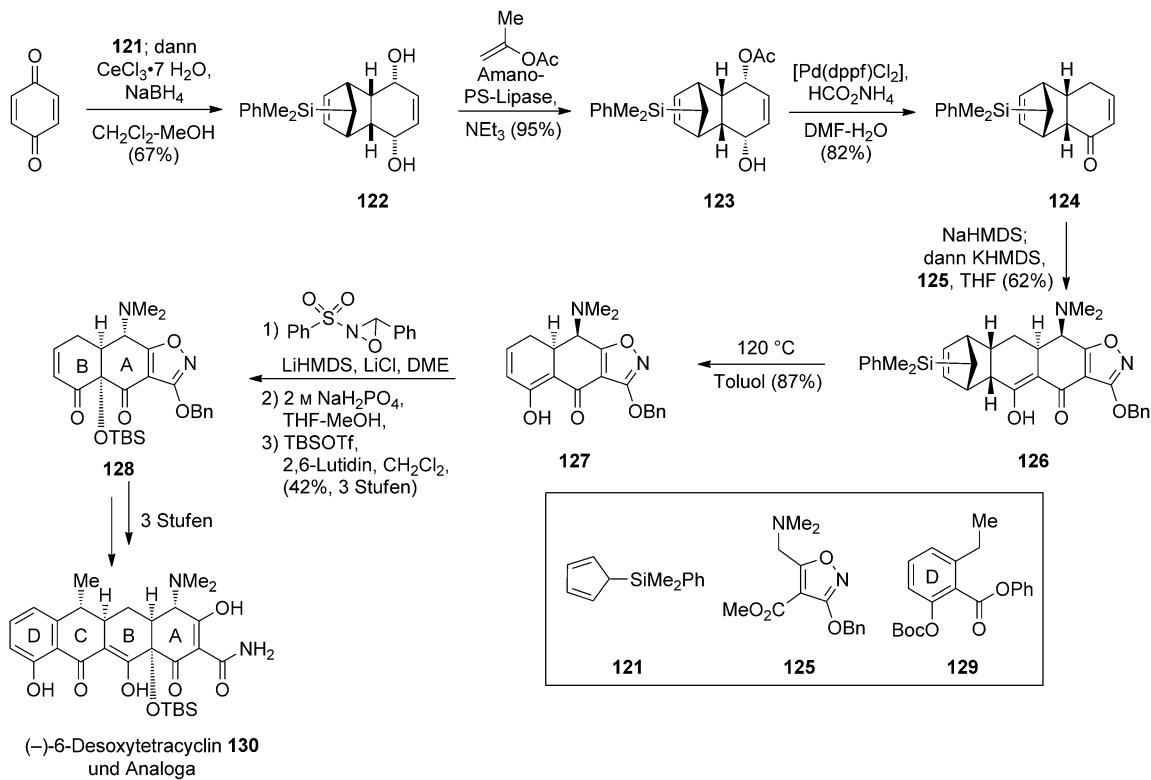
7.1. Tetracycline (Myers, 2011)

Ein in hohem Maße skalierbares Verfahren zur Herstellung chiraler Enone als Bausteine für die Synthese neuer Tetracyclin-Analoga ließen Andrew G. Myers und Mitarbeiter (Harvard University) 2010 patentieren^[86] und veröffentlichten dieses Verfahren 2011.^[87b] Der Syntheseweg stützte sich auf einen etwas früher von Ogasawara und Mitarbeitern

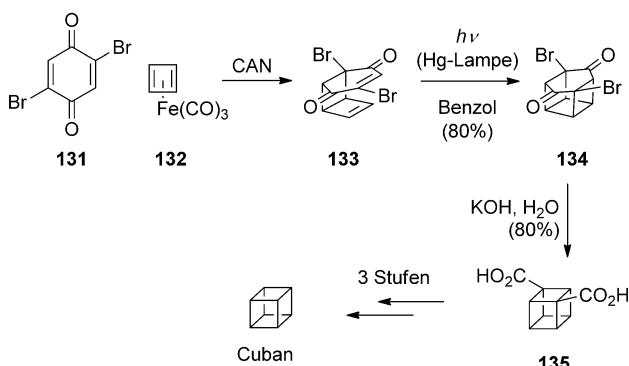
entwickelten Ansatz und begann mit der Diels-Alder-Reaktion zwischen dem Silylcyclopentadien-Derivat **121** und 1,4-Benzochinon (Schema 28).^[90] Obwohl die temporäre Schützung von Chinonen über die reversible Bildung von Diels-Alder-Addukten mit Cyclopentadien bekannt ist und diese ursprünglich angewendet wurde, waren die Bedingungen für die Retro-Diels-Alder-Reaktion harsch, wenig ergiebig und nicht für die Herstellung in großem Maßstab geeignet. Deswegen beschloss die Gruppe, die Verwendung eines alternativen Dienis zu untersuchen, in der Hoffnung, ein Dien zu finden, das die Rückreaktion leichter eingeht. Verschiedene Gruppen schlugen Lösungen vor, um die für die Cycloreversion von Norbornenyl-Diels-Alder-Addukten erforderlichen Temperaturen zu senken;^[91] Alder selbst beschrieb die Anwendung von 1,1-Dimethylfulven für diesen Zweck,^[92] Grieco setzte Pentamethylcyclopentadien ein, um ein ähnliches Problem in der Synthese von Prostaglandinen zu lösen,^[93] und Magnus erschloss die Verwendung von Silylcyclopentadien in Studien zu den Aspidosperma-Alkaloiden.^[94] Nach einigen Versuchen wählte Myers Dimethylphenylsilylcyclopentadien (**121**) aus, das zudem den Vorteil hatte, hochkristalline Cycloaddukte hervorzubringen. Die Diels-Alder-Reaktion wurde unter Mischen der beiden Komponenten bei 0 °C durchgeführt. Es wurde jedoch festgestellt, dass das anfängliche Cycloaddukt nicht beständig gegen Oxidation durch Luft war, was eine spätere Retro-Diels-Alder-Reaktion verhinderte. Deshalb wurde es umgehend in situ zu dem Diol **122** reduziert, das leichter isoliert und gehandhabt werden konnte. Eine enzymvermittelte Desymmetrisierung des *meso*-Diols **122** wurde mit hervorragender Ausbeute vollzogen, dieser schloss sich eine ungewöhnliche palladiumkatalysierte Eliminierung ausgehend von der Verbindung **123** unter Bildung des Enons **124** an. Diese Verbindung ging eine Anellierung mit dem bekannten Stork-Hagedorn-Isoxazol **125**^[95] unter Bildung des entscheidenden tetracyclischen Zwischenprodukts **126** ein. Da das B-Ring-Enol nicht mehr geschützt werden musste, wurde es durch eine Retro-Diels-Alder-Reaktion in siedendem Toluol demaskiert, wobei das Dienol **127** erhalten wurde. Diese Verbindung wurde anschließend in drei Schritten in das zuvor von Myers beschriebene A/B-Enon **128** umgewandelt, das dann durch Umsetzung mit der D-Ring-Vorstufe **129** in unterschiedliche Tetracyclin-Derivate wie **130** und dessen Analoga überführt wurde.^[87a]

7.2. Cuban (Pettit, 1966)

Eine Reihe von Synthesen des hochgespannten Kohlenwasserstoffs Cuban wurde veröffentlicht,^[96] doch die bisher kürzeste Synthese ist die des gebürtigen Australiers Rowland Pettit – der es offensichtlich schaffte, zwei Doktortitel zu erwerben – und seiner Mitarbeiter (University of Texas, Austin), die ausgehend vom 2,5-Dibrombenzochinon (**131**) nur sechs Schritte benötigten (Schema 29).^[88a] Der Syntheseweg wurde eingeleitet mit der Diels-Alder-Reaktion zwischen **131** und Cyclobutadieneisentrikarbonyl (**132**),^[97] einem stabilen Ersatz für das hochreaktive Cyclobutadien, in Gegenwart von CAN. Obwohl in der Originalveröffentlichung keine Details zu diesem höchst ungewöhnlichen Schritt an-



Schema 28. Myers' Verfahren zur Bildung des enantiomerenreinen A/B-Ringsystems **128** und seine Verwendung bei der Herstellung von Tetacyclin-Analoga wie **130** (2011).



Schema 29. Pettit's Synthese von Cuban (1966).

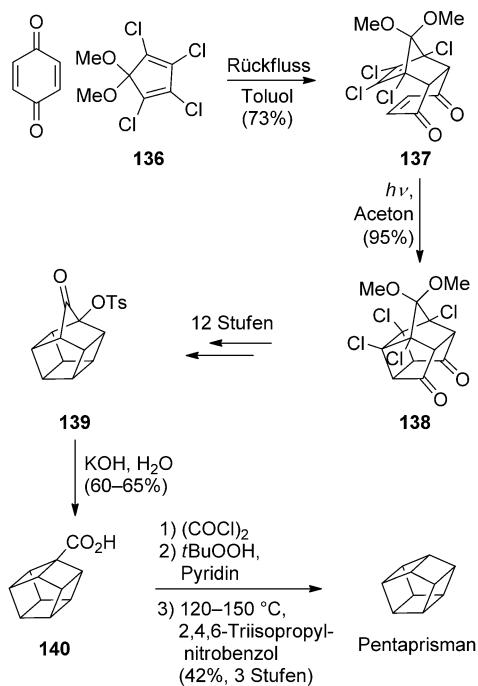
geföhrt wurden, wird in einem späteren Bericht der Gruppe eine analoge Reaktion zwischen 1,4-Benzochinon und **132** unter Verwendung von CAN in wässrigem Aceton beschrieben, die im Gramm-Maßstab 40–44 % Ausbeute liefert.^[97a] Dieser Reaktion schloss sich dann eine photochemische [2+2]-Cycloaddition unter Bildung des käfigartigen Dibromids **134** an. Als Nächstes führte eine zweifache Favorskii-Ringverengung mit wässriger Kaliumhydroxidlösung zu Cubanidicarbonsäure (**135**). Diese Verbindung wurde schließlich in einer Abfolge von drei Schritten, die bereits für Cubanidicarbonsäure von Eaton beschrieben wurde, unter Bildung der Zielverbindung decarboxyliert.^[96a]

7.3. Pentaprisman (Eaton, 1981)

Nach vielen erfolglosen Versuchen mehrerer Forschungsgruppen^[98] berichteten Philip Eaton und Mitarbeiter (Chicago) 1981 über die erste Synthese des gespannten Kohlenwasserstoffs Pentaprisman.^[89] Ihr Syntheseweg begann mit der früher beschriebenen Diels-Alder-Reaktion zwischen 1,4-Benzochinon und dem Cyclopentadien **136** (Schema 30). Das entstandene Diketon **137** wurde danach einer photochemischen [2+2]-Cycloaddition unterzogen, wodurch die käfigartige Verbindung **138** gebildet wurde, die über eine Abfolge von 12 Schritten in das Tosylat **139** umgewandelt wurde. Zum Schluss führten die Favorskii-Umlagerung dieser Verbindung und nachfolgende Decarboxylierung der Säure **140** über Pyrolyse des *tert*-Butylperesters zum schwer erreichbaren Pentaprisman.

8. Ausblick

Die entscheidende Rolle, die Chinone bei der Entdeckung der Diels-Alder-Reaktion gespielt haben, sowie ihr Beitrag bei der Etablierung dieser Reaktion als besonders leistungsfähige Methode in der Totalsynthese sind unbestreitbar, und die Reaktion hat zweifellos einige der bedeutendsten Organiker aller Zeiten inspiriert. In den ersten 20 Jahren ihrer Anwendung wurde die Diels-Alder-Reaktion von Chinonen in erster Linie als Hilfsmittel genutzt, um am Anfang eines Synthesewegs schnell auf funktionalisierte De-



Schema 30. Eatons Synthese von Pentaprisman (1981).

calinbausteine zugreifen zu können. Tatsächlich wird sie bei einigen der bekanntesten, in diesem Aufsatz erörterten Synthesen in dieser Funktion genutzt, etwa in den Synthesen von Reserpin, Tetrodotoxin oder Cholesterin. Später, in den 1970er und 1980er Jahren, wurde damit begonnen, die Reaktion für die Synthese von Naturstoffen auf Naphthochinon- und Anthrachinonbasis anzuwenden, wofür sie ganz besonders geeignet ist. Dies wurde durch die Entwicklung neuer elektronenreicher Diene und Verfahren zur Steuerung des regiochemischen Verlaufs gefördert. Erst kürzlich wurde postuliert, dass die Reaktion an der Biosynthese von Verbindungen wie Longithoron und Perovskon beteiligt ist, und die Nachahmung der vermuteten natürlichen Synthesen dieser Verbindungen ermöglichte effiziente Synthesen im Labor. Entwicklungen in der enzymatischen Trennung und der asymmetrischen Katalyse führen dazu, dass die Diels-Alder-Reaktion von Chinonen jetzt zur Herstellung enantiomerenreiner Bausteine genutzt werden kann, die Anwendung in der medizinischen Chemie und Naturstoffchemie finden. Bei den unzähligen und verschiedenartigen Anwendungen, die Chemiker in den vergangenen 60 Jahren gefunden haben, besteht kein Zweifel daran, dass die Verwendung von Chinonen als Dienophile in der Diels-Alder-Reaktion eine leistungsfähige und wichtige Methode in der Totalsynthese ist und als solche weiter genutzt werden wird.

Wir danken dem EPSRC für Unterstützung.

Eingegangen am 8. Juli 2013
Online veröffentlicht am 20. Januar 2014

Übersetzt von Kerstin Mühle, Chemnitz

- [1] O. Diels, K. Alder, *Liebigs Ann. Chem.* **1928**, 460, 98–122.
- [2] T. Zincke, W. Pfaffendorf, *Liebigs Ann. Chem.* **1912**, 394, 3.
- [3] H. von Euler, K. O. Josephson, *Chem. Ber.* **1920**, 53, 822.
- [4] J. A. Berson, *Tetrahedron* **1992**, 48, 3–17.
- [5] a) G. Stork, E. E. van Tamelen, L. J. Friedman, A. W. Burgstahler, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 4501–4501; b) G. Stork, E. E. van Tamelen, L. J. Friedman, A. W. Burgstahler, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 384–392.
- [6] R. B. Woodward, R. B. Loftfield, *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, 63, 3167–3171.
- [7] R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, 64, 3058–3059.
- [8] A. R. Todd, J. W. Cornforth, *Biogr. Mem. Fellows R. Soc.* **1981**, 27, 628–695.
- [9] M. Gates, G. Tschudi, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 1109–1110.
- [10] R. B. Woodward, F. Sondheimer, D. Taub, K. Heusler, W. M. McLamore, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 4223–4251.
- [11] a) K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, T. Montagnon, G. Vassilikogiannakis, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 1742–1773; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1668–1698; b) H. B. Kagan, O. Riant, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 1007–1019; c) G. Brieger, J. N. Bennett, *Chem. Rev.* **1980**, 80, 63–97.
- [12] W. Albrecht, *Liebigs Ann. Chem.* **1906**, 348, 31.
- [13] L. F. Fieser, M. Fieser, *Steroids*, Reinhold, New York, **1959**.
- [14] a) R. E. Beyler, L. H. Sarett, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 1406–1411; b) R. E. Beyler, L. H. Sarett, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 1397–1401; c) R. M. Lukes, G. I. Poos, L. H. Sarett, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 1401–1405; d) L. H. Sarett, G. E. Arth, R. M. Lukes, R. E. Beyler, G. I. Poos, W. F. Johns, J. M. Constantin, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 4974–4976; e) L. H. Sarett, R. M. Lukes, G. I. Poos, J. M. Robinson, R. E. Beyler, J. M. Vandegrift, G. E. Arth, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 1393–1397.
- [15] R. A. Dickinson, R. Kubela, G. A. MacAlpine, Z. Stojanac, Z. Valenta, *Can. J. Chem.* **1972**, 50, 2377–2380.
- [16] K. Heusler, P. Wieland, A. Wettstein, *Helv. Chim. Acta* **1959**, 42, 1586–1603.
- [17] J. E. Cole, W. S. Johnson, P. A. Robins, J. Walker, *J. Chem. Soc.* **1962**, 244–278.
- [18] A. J. Speziale, J. A. Stephens, Q. E. Thompson, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 5011–5013.
- [19] R. B. Woodward, Ph.D. thesis, Massachusetts Institute of Technology, **1937**.
- [20] R. B. Woodward, K. Bloch, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 2023–2024.
- [21] O. T. Benfey, P. J. T. Morris, *Robert Burns Woodward: Architect and Artist in the World of Molecules*, Chemical Heritage Foundation, Philadelphia, **2001**.
- [22] W. F. Bruce, *Org. Synth.* **1937**, 17, 43.
- [23] A. J. Birch, *J. Chem. Soc.* **1950**, 2325–2326.
- [24] L. Ruzicka, P. A. Plattner, R. Aeschbacher, *Helv. Chim. Acta* **1938**, 21, 866–872.
- [25] A. Butenandt, A. Wolff, *Chem. Ber.* **1935**, 68, 2091–2094.
- [26] a) R. M. Lukes, G. I. Poos, R. E. Beyler, W. F. Johns, L. H. Sarett, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 1707–1712; b) G. I. Poos, G. E. Arth, R. E. Beyler, L. H. Sarett, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 422–429; c) L. H. Sarett, W. F. Johns, R. E. Beyler, R. M. Lukes, G. I. Poos, G. E. Arth, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 2112–2118; d) G. E. Arth, G. I. Poos, R. M. Lukes, F. M. Robinson, W. F. Johns, M. Feurer, L. H. Sarett, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 1715–1722; e) W. F. Johns, R. M. Lukes, L. H. Sarett, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 5026–5030; f) G. I. Poos, R. M. Lukes, G. E. Arth, L. H. Sarett, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 5031–5034; g) G. E. Arth, G. I. Poos, L. H. Sarett, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 3834–3839; h) G. I. Poos, W. F. Johns, L. H. Sarett, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 1026–1027.
- [27] Q.-Y. Hu, G. Zhou, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 13708–13713.

- [28] P. Yates, P. E. Eaton, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4436–4437.
- [29] a) R. Robinson, J. M. Gulland, *Mem. Proc.-Manchester Lit. Philos. Soc.* **1925**, *69*, 79–86; b) J. M. Gulland, R. Robinson, *J. Chem. Soc.* **1923**, *123*, 980–998; c) J. M. Gulland, R. Robinson, *J. Chem. Soc.* **1923**, *123*, 998–1011.
- [30] a) M. Gates, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 228–234; b) M. Gates, G. Tschudi, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 4839–4840; c) M. Gates, G. Tschudi, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 1380–1393.
- [31] M. Gates, R. B. Woodward, W. F. Newhall, R. Künzli, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 1141–1146.
- [32] N. S. Rajapaksa, M. A. McGowan, M. Rienzo, E. N. Jacobsen, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 706–709.
- [33] a) G. A. Barcan, A. Patel, K. N. Houk, O. Kwon, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5388–5391; b) M. Yar, M. Arshad, M. N. Akhtar, S. A. Shahzad, I. U. Khan, Z. A. Khan, N. Ullah, I. Ninomiya, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *3*, 26–31.
- [34] a) K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, *Classics in Total Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **1996**, S. 55–64; b) T. Hudlický, J. W. Reed, *The Way of Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**, S. 541–573; c) I. Fleming in *Selected Organic Syntheses: A Guidebook for Organic Chemists*, Wiley, New York, **1972**, S. 214–220.
- [35] F.-E. Chen, J. Huang, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4671–4706.
- [36] R. B. Woodward, F. E. Bader, H. Bickel, A. J. Frey, R. W. Kierstead, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2023–2025.
- [37] R. B. Woodward, F. E. Bader, H. Bickel, A. J. Frey, R. W. Kierstead, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2657–2657.
- [38] S. I. Sallay, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 6762–6763.
- [39] J. D. White, Y. Choi, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2373–2376.
- [40] K. Mikami, Y. Motoyama, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2812–2820.
- [41] a) Y. Kishi, M. Aratani, T. Fukuyama, F. Nakatsubo, T. Goto, S. Inoue, H. Tanino, S. Sugiura, H. Kakoi, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 9217–9219; b) Y. Kishi, T. Fukuyama, M. Aratani, F. Nakatsubo, T. Goto, S. Inoue, H. Tanino, S. Sugiura, H. Kakoi, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 9219–9221; c) Y. Kishi, F. Nakatsubo, M. Aratani, T. Goto, S. Inoue, H. Kakoi, S. Sugiura, *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 5129–5132; d) Y. Kishi, F. Nakatsubo, M. Aratani, T. Goto, S. Inoue, H. Kakoi, S. Sugiura, *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 5127–5128.
- [42] A. S. Kende, T. J. Bentley, R. A. Mader, D. Ridge, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 4332–4334.
- [43] a) K. Yamada, M. Suzuki, Y. Hayakawa, K. Aoki, H. Nakamura, H. Nagase, Y. Hirata, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 8278–8280; b) Y. Inubushi, T. Kikuchi, T. Ibuka, K. Tanaka, I. Saji, K. Tokane, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, *0*, 1252–1253; c) W. R. Roush, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3599–3601; d) C. H. Lee, M. Westling, T. Livinghouse, A. C. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4089–4095; e) C.-K. Sha, R.-T. Chiu, C.-F. Yang, N.-T. Yao, W.-H. Tseng, F.-L. Liao, S.-L. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4130–4135; f) J. Cassayre, S. Z. Zard, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6072–6073; g) L. M. Kreis, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 3492–3495; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3436–3439; h) B. M. Trost, A. S. Tasker, G. Ruther, A. Brandes, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 670–672; i) N. Uesaka, F. Saitoh, M. Mori, M. Shibasaki, K. Okamura, T. Date, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5633–5642.
- [44] a) E. J. Corey, R. L. Danheiser, S. Chandrasekaran, G. E. Keck, B. Gopalan, S. D. Larsen, P. Siret, J. L. Gras, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 8034–8036; b) E. J. Corey, R. L. Danheiser, S. Chandrasekaran, P. Siret, G. E. Keck, J. L. Gras, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 8031–8034.
- [45] a) A. Lang, *Annu. Rev. Plant Physiol.* **1970**, *21*, 537–570; b) S. Yamaguchi, *Annu. Rev. Plant Biol.* **2008**, *59*, 225–251.
- [46] V. Singh, B. Thomas, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 3647–3692.
- [47] G. Mehta, A. V. Reddy, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 756–757.
- [48] G. Mehta, A. N. Murthy, D. S. Reddy, A. V. Reddy, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3443–3452.
- [49] M. Y. Chu-Moyer, S. J. Danishefsky, G. K. Schulte, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11213–11228.
- [50] a) A. D. Rodríguez, C. Ramírez, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 507–510; b) A. D. Rodríguez, C. Ramírez, I. I. Rodríguez, C. L. Barnes, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1390–1398.
- [51] A. D. Rodríguez, E. González, S. D. Huang, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7083–7091.
- [52] a) I. I. Rodríguez, Y.-P. Shi, O. J. García, A. D. Rodríguez, A. M. S. Mayer, J. A. Sánchez, E. Ortega-Barria, J. González, *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1672–1680; b) A. D. Rodríguez, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 4571–4618.
- [53] A. I. Kim, S. D. Rychnovsky, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1305–1308; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1267–1270.
- [54] A. A. Boezio, E. R. Jarvo, B. M. Lawrence, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 6200–6204; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6046–6050.
- [55] D. C. Harrowven, D. D. Pascoe, D. Demurtas, H. O. Bourne, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1247–1248; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1221–1222.
- [56] N. Waizumi, A. R. Stankovic, V. H. Rawal, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13022–13023.
- [57] H. M. L. Davies, X. Dai, M. S. Long, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2485–2490.
- [58] a) J. Mulzer, *Natural Product Synthesis II: Targets, Methods, Concepts*, Springer-Verlag, Berlin und Heidelberg, **2005**; b) M. Presset, Y. Coquerel, J. Rodriguez, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 525–595; c) S. P. Roche, J. A. Porco, Jr., *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 4154–4179; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4068–4093.
- [59] K. C. Nicolaou, G. Vassilikogiannakis, W. Mägerlein, R. Kranich, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2543–2547; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2482–2486.
- [60] C. D. Snyder, H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 227–231.
- [61] K. C. Nicolaou, G. Vassilikogiannakis, W. Mägerlein, R. Kranich, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 5359–5371.
- [62] M. A. Forman, W. P. Dailey, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2761–2762.
- [63] T. J. Heckrodt, J. Mulzer, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4680–4681.
- [64] T. J. Heckrodt, J. Mulzer, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9538–9538.
- [65] G. Zanoni, M. Franzini, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4942–4946; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4837–4841.
- [66] a) J. O. Karlsson, V. N. Nghi, L. D. Foland, H. W. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3392–3393; b) S. T. Perri, H. J. Dyke, H. W. Moore, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2032–2034.
- [67] a) H. M. L. Davies, A. M. Walji, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1761–1763; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1733–1735; b) H. M. L. Davies, Q. Jin, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10862–10863.
- [68] a) M. E. Layton, C. A. Morales, M. D. Shair, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 773–775; b) C. A. Morales, M. E. Layton, M. D. Shair, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 12036–12041.
- [69] X. Fu, M. B. Hossain, D. van der Helm, F. J. Schmitz, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 12125–12126.
- [70] E. Marsault, A. Toró, P. Nowak, P. Deslongchamps, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4243–4260.
- [71] a) G. Majetich, Y. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4979–4980; b) G. Majetich, Y. Zhang, X. Tian, J. E. Britton, Y. Li, R. Phillips, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 10129–10146.
- [72] A. Parvez, M. I. Choudhary, F. Akhter, M. Noorwala, F. V. Mohammad, N. M. Hasan, T. Zamir, V. U. Ahmad, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4339–4340.
- [73] a) R. J. O'Brien, M. A. Lyle, D. E. Snider, *Rev. Infect. Dis.* **1987**, *9*, 519–530; b) R. N. Brogden, A. Fitton, *Drugs* **1994**, *47*, 983–1009.

- [74] S. Danishefsky, *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 400–406.
- [75] S. A. Kozmin, M. T. Green, V. H. Rawal, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8045–8047.
- [76] M. Courchesne, P. Brassard, *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 722–730.
- [77] A. J. Birch, J. S. Hill, *J. Chem. Soc. C* **1966**, 419–424.
- [78] A. Bryskier, *Antimicrobial Agents: Antibacterials and Antifungals*, ASM, Washington, DC, **2005**.
- [79] a) H. Iio, H. Nagaoka, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7965–7967; b) Y. Kishi, *Pure Appl. Chem.* **1981**, *53*, 1163–1180; c) H. Nagaoka, Y. Kishi, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3873–3888.
- [80] a) C. C. Nawrat, W. Lewis, C. J. Moody, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7872–7881; b) C. C. Nawrat, L. I. Palmer, A. J. Blake, C. J. Moody, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5587–5603; c) C. A. Kuttruff, S. Geiger, M. Cakmak, P. Mayer, D. Trauner, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1070–1073; d) S. Rasapalli, G. Jarugumilli, G. R. Yarrapothu, J. A. Golen, A. L. Rheingold, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1736–1739; e) S. Rasapalli, G. Jarugumilli, G. R. Yarrapothu, J. A. Golen, A. L. Rheingold, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 2615–2618.
- [81] C. C. Nawrat, C. J. Moody, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1484–1487.
- [82] a) J. Banville, J. L. Grandmaison, G. Lang, P. Brassard, *Can. J. Chem.* **1974**, *52*, 80–87; b) B. A. Pearlman, J. M. McNamara, I. Hasan, S. Hatakeyama, H. Sekizaki, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4248–4251; c) J. Savard, P. Brassard, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 3455–3464; d) L. Boisvert, P. Brassard, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4052–4059; e) M. Blouin, M. C. Béland, P. Brassard, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1466–1471; f) M. E. Botha, R. G. F. Giles, S. C. Yorke, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 85–88; g) J. R. Grunwell, A. Karipides, C. T. Wigal, S. W. Heinzman, J. Parlow, J. A. Surso, L. Clayton, F. J. Fleitz, M. Daffner, J. E. Stevens, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 91–95; h) A. B. Smith III, J. P. Sestelo, P. G. Dorner, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10755–10756.
- [83] S. C. Núñez Montoya, A. M. Agnese, J. L. Cabrera, *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 801–803.
- [84] a) I. Fernández, L. Comini, A. Nigra, S. Núñez, B. R. Vittar, J. Cabrera, V. A. Rivarola, *Biocell* **2009**, *33*, A266; b) L. R. Comini, S. C. Montoya, P. L. Paez, G. A. Arguello, I. Albesa, J. L. Cabrera, *J. Photochem. Photobiol. B* **2011**, *102*, 108–114.
- [85] a) E. E. Podlesny, M. C. Kozlowski, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 466–476; b) E. E. Podlesny, M. C. Kozlowski, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1408–1411.
- [86] A. G. Myers, D. A. Kummer, D. Li, E. Hecker, A. Dion, P. M. Wright, WO2010126607A2, **2010**.
- [87] a) J. D. Brubaker, A. G. Myers, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3523–3525; b) D. A. Kummer, D. Li, A. Dion, A. G. Myers, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1710–1718.
- [88] a) J. C. Barborak, L. Watts, R. Pettit, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 1328–1329; b) L. A. Paquette, R. F. Davis, D. R. James, *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 1615–1618.
- [89] P. E. Eaton, Y. S. Or, S. J. Branca, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2134–2136.
- [90] H. Konno, K. Ogasawara, *Synthesis* **1999**, 1135–1140.
- [91] A. Ichihara, *Synthesis* **1987**, 207–222.
- [92] K. Alder, F. H. Flock, H. Beumling, *Chem. Ber.* **1960**, *93*, 1896–1899.
- [93] P. A. Grieco, N. Abood, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 410–412.
- [94] P. Magnus, P. M. Cairns, J. Moursounidis, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2469–2471.
- [95] G. Stork, A. A. Hagedorn, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3609–3611.
- [96] a) P. E. Eaton, T. W. Cole, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3157–3158; b) M. Bliese, J. Tsanaktsidis, *Aust. J. Chem.* **1997**, *50*, 189–192; c) P. E. Eaton, N. Nordari, J. Tsanaktsidis, S. P. Upadhyaya, *Synthesis* **1995**, 501–502.
- [97] a) L. Brener, J. S. McKennis, R. Pettit, *Org. Synth. Coll. Vol. VI*, **1988**, *6*, 1002–1003; b) R. Pettit, J. Henery, *Org. Synth. Coll. Vol. VI*, **1988**, *6*, 310–311.
- [98] a) K.-W. Shen, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 3064–3066; b) E. L. Allred, B. R. Beck, *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 437–440.