

Die asymmetrische Hetero-Diels-Alder-Reaktion in Synthesen biologisch relevanter Verbindungen

Vincent Eschenbrenner-Lux, Kamal Kumar* und Herbert Waldmann*

Asymmetrische Synthese · Chemische Biologie ·
Cycloadditionen · Heterocyclen · Naturstoffe

Professor Roland Winter zum
60. Geburtstag gewidmet

Die Hetero-Diels-Alder-Reaktion gehört zu den effizientesten Umwandlungen im chemischen Repertoire für die Synthese von Aza- und Oxaheterocyclen mit mehreren Stereozentren. Allerdings wurde die Hetero-Diels-Alder-Reaktion sehr viel weniger untersucht und in der organischen Synthese angewendet als andere Cycloadditionen, besonders dipolare Cycloadditionen und Diels-Alder-Reaktionen. Dennoch ermöglichte diese leistungsfähige Umwandlung effiziente und kreative Synthesewege zu biologisch wichtigen niedermolekularen Verbindungen und verschiedenen Naturstoffen mit sechsgliedrigen Sauerstoff- und Stickstoffringsystemen. Der Aufsatz beleuchtet die jüngsten Entwicklungen auf diesem Gebiet, insbesondere im Hinblick auf die Einführung enantioselektiv katalysierter Hetero-Diels-Alder-Cycloadditionen, die durch eine Fülle verschiedener Katalysatoren gesteuert werden, und die Anwendung der so erhaltenen niedermolekularen Verbindungen für die Forschung in der chemischen Biologie und der medizinischen Chemie.

1. Einleitung

Die Hetero-Diels-Alder(HDA)-Reaktion, d.h. die [4+2]-Cycloaddition, in der das Dien oder das Dienophil mindestens ein Heteroatom enthält (Abbildung 1), gehört zu den leistungsfähigsten Synthesemethoden für Oxa- und Azaheterocyclen. Gegenüber der Diels-Alder(DA)-Reaktion reiner Kohlenstoffverbindungen wurde sie jedoch trotz ihrer Effizienz weit weniger gut untersucht und in der organischen Synthese genutzt. Beispielsweise machte die Entwicklung enantioselektiv katalysierter DA-Reaktionen große Fortschritte, aber nur relativ wenige Arbeiten gelten der Entwicklung asymmetrischer HDA-Reaktionen. Interessant ist in diesem Zusammenhang die Vermutung, dass die Biosynthese mehrerer Naturstoffe einen HDA-Schritt enthält.

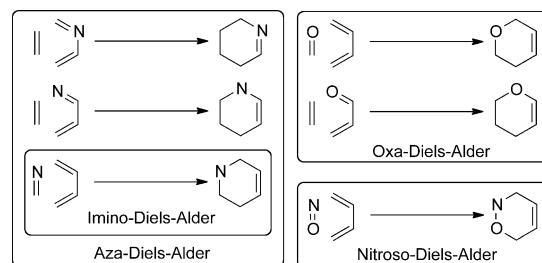


Abbildung 1. Nomenklatur von Hetero-Diels-Alder-Reaktionen. Mit einem Sauerstoffatom als Heteroatom wird die Reaktion als Oxa-Diels-Alder-Reaktion bezeichnet, mit einem Stickstoffatom heißt sie Aza-Diels-Alder-Reaktion. Eine Nitroso-Diels-Alder-Reaktion ist eine Variante, bei der vicinale N- und O-Atome an der Cycloaddition beteiligt sind.

Anders als bei den jüngst entdeckten Diels-Alderasen – Enzymen, die in vivo DA-Reaktionen zur Synthese von Sekundärmetaboliten katalysieren,^[1] – gibt es über Hetero-Diels-Alderasen nur wenige Informationen.^[2] Dennoch hat diese leistungsfähige Umwandlung, durch die sechsgliedrige Heterocyclen in einem Schritt entstehen, ihre logische Verwendung in Synthesestrategien gefunden, die zum Aufbau biologisch wirksamer niedermolekularer Verbindungen entwickelt wurden. In vielen Fällen ist die enantioselektive

[*] V. Eschenbrenner-Lux, Dr. K. Kumar, Prof. Dr. H. Waldmann
Max-Planck-Institut für molekulare Physiologie
Dortmund (Deutschland)
und
Technische Universität Dortmund (Deutschland)
E-Mail: herbert.waldmann@mpi-dortmund.mpg.de
kamal.kumar@mpi-dortmund.mpg.de

Synthese eines gewünschten Heterocyclus der entscheidende Schritt bei der Herstellung einer Verbindung mit bekannter biologischer Aktivität, z.B. eines Naturstoffs. Ziel der Synthese könnte es aber auch sein, einen Treffer oder eine Leitstruktur aus einer Verbindungskollektion auf der Basis biologisch relevanter Molekülgerüste zugänglich zu machen. Mit der Verwendung chiraler Katalysatoren oder in die Substrate eingebauter chiraler Auxiliare konnten niedermolekulare bioaktive Verbindungen durch diastereo- und enantioselektive HDA-Reaktionen synthetisiert werden. Zudem waren verschiedene, ursprünglich für die DA-Reaktion entwickelte Aktivierungsarten auch bei der HDA-Reaktion anwendbar. So lassen sich die relativen HOMO-LUMO-Orbitalenergien von Substraten durch richtige Wahl der Katalysatoren, z. B. einer Lewis-Säure oder eines nucleophilen Organokatalysators, oder durch Ändern der Reaktionsbedingungen wie der Temperatur modulieren.^[3]

Den Schwerpunkt dieses Kurzaufsatzes bilden die Anwendungen asymmetrischer HDA-Reaktionen in den seit 2005 beschriebenen Synthesen biologisch relevanter Verbindungen, darunter die Synthese von Naturstoffen und naturstoffinspirierten Verbindungsbibliotheken. Zu umfassenderen Besprechungen des Themas und Anwendungen asymmetrischer Hetero-Diels-Alder-Reaktionen in der industriellen Wirkstoffsynthese sei der Leser auf andere Quellen verwiesen.^[4–6] Weiterhin wird die Herstellung biologischer Synthesebausteine, z.B. Zucker, durch HDA-Reaktionen beschrieben. Schließlich wird auf asymmetrische HDA-Reaktionen eingegangen, die biomimetische Synthesen nutzen und Biokatalysatoren verwenden.

2. Asymmetrische Hetero-Diels-Alder-Reaktionen in der Totalsynthese von Naturstoffen

Hetero-Diels-Alder-Reaktionen mit aza- oder oxasubstituierten Dienen oder Dienophilen sind wirkungsvolle Methoden zum regio- und stereoselektiven Aufbau von Heterocyclen für die Synthese von Naturstoffen. Es gibt eine Reihe von Vorteilen, die HDA-Umwandlungen zu einer besonders nützlichen Methode für die Synthese strukturell komplexer Verbindungen machen. Milde Reaktionsbedingungen für organo- oder Lewis-Säure-katalysierte Umsetzungen, hohe Atomökonomie und die Verträglichkeit mit nicht wechselwirkenden funktionellen Gruppen machen die HDA-Reaktion zu einer bevorzugten Umwandlung.^[7]

Die zu den Polyketid-Naturstoffen gehörenden Anguimycine, Leptomycin B und ihre Derivate wurden über eine Oxa-Diels-Alder-Reaktion in einem frühen Synthesestadium synthetisiert.^[8] Die Totalsynthese beginnt mit der asymmetrischen HDA-Reaktion des Aldehyds **1** mit dem Dien **2**, die in Gegenwart des Jacobsen-Chrom(III)-Katalysators^[9] **3** in 86 % Ausbeute und mit 96 % *ee* zum Tetrahydropyran **4** führt (Schema 1). Anschließend erfolgen die weitere Umsetzung des Synthesebausteins **4** und der Aufbau der Polyketidkette durch Funktionalisierung des Alkins. Die mit der enantioselektiven Oxa-Diels-Alder-Reaktion eingeführte Konfiguration von **4** steuert die weitere Synthese von Polyketiden wie Leptomycin B (**5**).



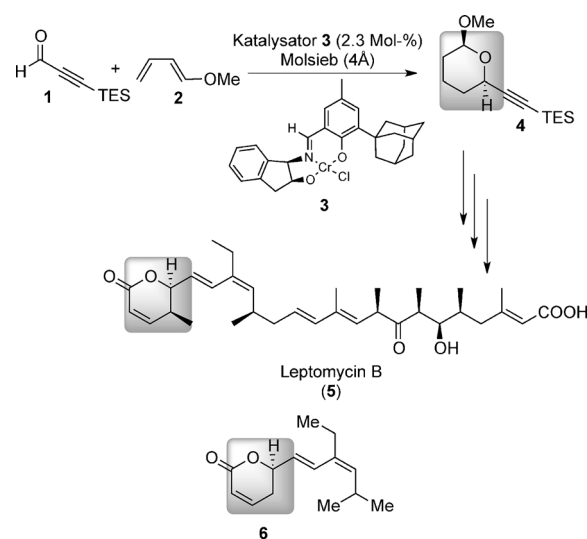
Herbert Waldmann wurde in Neuwied (Deutschland) geboren und promovierte 1985 unter Anleitung von Prof. H. Kunz. Nach einem Postdoktorat bei Prof. G. Whitesides an der Harvard University habilitierte er sich 1991 an der Universität Mainz. 1999 wurde er Direktor am Max-Planck-Institut für molekulare Physiologie (Dortmund) und Professor für organische Chemie an der Universität Dortmund. Seine Forschung konzentriert sich auf die Synthesen von Modulatoren der Signalübertragung und von naturstoffinspirierten Substanzbibliotheken sowie ihre biologische Untersuchung.



Kamal Kumar wurde in Amritsar (Indien) geboren. Er studierte pharmazeutische Wissenschaften an der Guru Nanak Dev Univ. Amritsar und promovierte 2000 unter Anleitung von Prof. M. P. S. Ishaar. Seit 2006 leitet er eine Forschungsgruppe in der Abteilung für Chemische Biologie am MPI für molekulare Physiologie (Dortmund). Zu seinen Forschungsinteressen gehören die Entwicklung naturstoffbasierter Verbindungsbibliotheken, Kaskadenreaktionen, organo- und münzmetallkatalysierte Anellierungen und die Untersuchung biologischer Wirkungen mit niedermolekularen Verbindungen.



Vincent Eschenbrenner-Lux wurde in Strasbourg (Frankreich) geboren, wo er 2010 seinen M. Sc. in Chemie und Biologie von der Universität Strasbourg erhielt. Er ist derzeit Doktorand in der Arbeitsgruppe von Prof. H. Waldmann und arbeitet an der Synthese naturstoffinspirierter Verbindungskollektionen mit Hetero-Diels-Alder- und Kaskadenreaktionen.

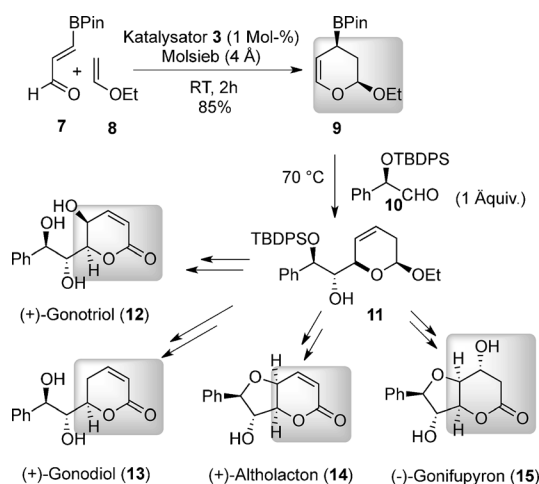


Schema 1. Synthese von Leptomycin B (**5**), bei der eine Oxa-Diels-Alder-Reaktion den Heterocyclus aufbaut. TES = Triethylsilyl.

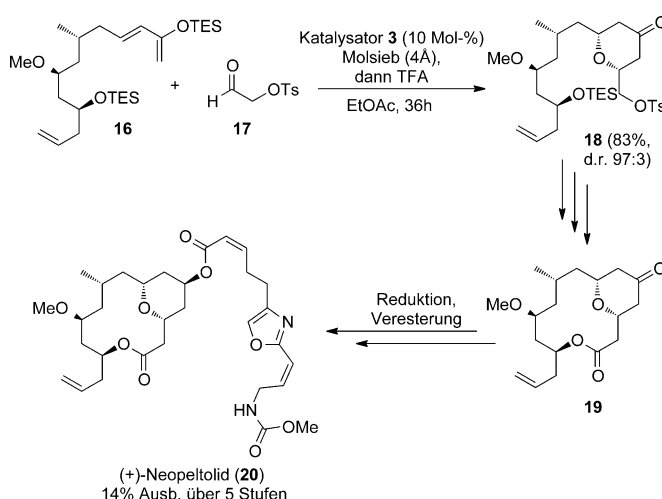
Diese Polyketide wurden von Gademann et al. auf eine Inhibierung des nukleozytoplasmatischen Transports untersucht.^[8] Die beiden Anguinomycine C und D erwiesen sich als starke Inhibitoren des Crm1-vermittelten nukleozytoplasmatischen Transports und könnten sich daher als Tumortherapeutika eignen. Das aus dem Oxa-Diels-Alder-Addukt in zwei Stufen erhaltene, verkürzte δ -Lacton **6** (Schema 1) blockierte in einer Konzentration von 50 nM den Crm1-vermittelten Kernexport völlig und führte bei 25 nM zur Akkumulation des Rio2-Proteins im Kern. Die strukturelle Vereinfachung komplexer Naturstoffe unter Erhaltung der gewünschten biologischen Wirkung der Stammverbindung ist ein vielversprechender Ansatz zur Entwicklung von neuen naturstoffinspirierten bioaktiven Verbindungen.^[10,11] Die HDA-Reaktion hat ihr Potenzial in der Synthese von Lepotomycin-Analoga bewiesen, denn sie lieferte als Schlüsselreaktion die funktionalisierte Kernstruktur, aus der später Naturstoffanaloga hergestellt wurden.

Ein weiteres Beispiel für eine Oxa-Diels-Alder-Reaktion mit einem Chrom(III)-Katalysator haben Carboni et al. beschrieben.^[12] Die HDA-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf des Oxadiens **7** mit dem Vinylether **8** als Dienophil verlief glatt und legte die Konfiguration in einem frühen Synthesestadium fest (Schema 2). Das so erhaltene Allylboran **9** reagierte mit dem Aldehyd **10** zur gemeinsamen Zwischenstufe **11**, aus der in wenigen Schritten (+)-Gonotriol (**12**), (+)-Gonodiol (**13**), (+)-Altholacton (**14**) und (–)-Gonifupyrone (**15**) zugänglich waren. Die aus *Goniothalamus*-Arten isolierten Verbindungen **12–15** haben Antitumorwirkung. Die Annexin-Färbung von HL-60-Zellen, die in einem Durchflusszytometrierversuch mit **14** behandelt worden waren, ließ eine konzentrationsabhängige Zunahme der Apoptose erkennen. Eine Vorbehandlung der Zellen mit dem Antioxidans *N*-Acetylcystein (1 mM) führte zu vollständiger Aufhebung der durch **14** induzierten Apoptose und war ein Hinweis auf die Beteiligung von oxidativem Stress.^[13,14]

Bei einer Synthese von (+)-Neopeltolid (**20**)^[15] wurde der Pyranring innerhalb des Makrocyclus durch eine Oxa-Diels-Alder-Reaktion des Silyoxydiens **16** mit dem Aldehyd **17** in



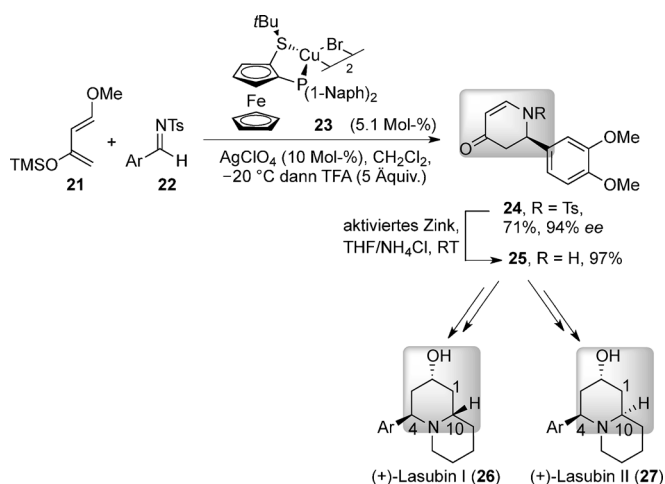
Schema 2. Synthese von (+)-Gonotriol und Analoga durch eine Hetero-Diels-Alder-Reaktion zwischen einem Oxadien (**7**) und einem Dienophil (**8**). Pin = Pinakol, TBDPS = *tert*-Butyldiphenylsilyl.



Schema 3. Synthese von (+)-Neopeltolid (**20**) durch eine Oxa-Diels-Alder-Reaktion mit dem Jacobsen-Chromkatalysator **3**. TFA = Trifluoressigsäure, Ts = 4-Toluolsulfonyl.

Gegenwart des Katalysators **3** gebildet und die Zwischenstufe **18** in 83% Ausbeute und mit guter Diastereoselektivität (d.r. 97:3; Schema 3) erhalten. Danach lieferten die Makrocyclisierung, Reduktion und Veresterung den potenten antiproliferativen und zytotoxischen Wirkstoff^[16,17] (+)-Neopeltolid (**20**) in 14% Ausbeute über fünf Stufen.

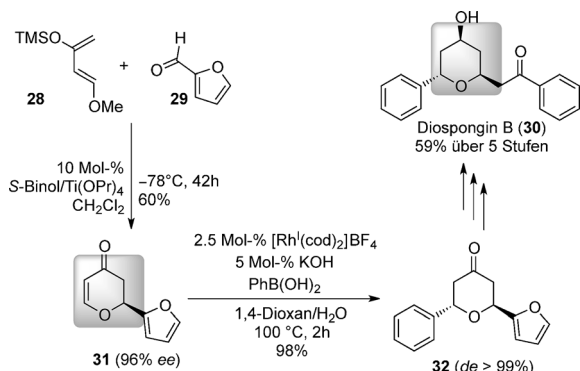
Indolizidin-, Chinolizidin- und Piperidinalkaloide bilden eine große Gruppe von Naturstoffen mit einem breiten Spektrum biologischer Wirkungen. Die Lasubine I (**26**) und II (**27**) sind zwei aus der *Lythraceae*-Pflanzenfamilie isolierte Chinolizidinalkaloide, die sich nur in der Konfiguration an C10 unterscheiden (Schema 4).^[18] Ihre Totalsynthese ist eine interessante Anwendung der asymmetrischen HDA-Reaktion, die den entscheidenden Schritt bildet und durch ein chirales Ferrocen katalysiert wird.^[19] So entstand die heterocyclische Kernstruktur durch eine Imino-Diels-Alder-Reaktion des Danishefsky-Diens **21** mit dem Tosylimin **22** in Gegenwart des dimeren Fesulphosbromo-Kupfer-Komplexes **23** als



Schema 4. Synthese der Lasubine **26** und **27** mit einer enantioselektiven Imino-Diels-Alder-Reaktion als Schlüsselschritt. THF = Tetrahydrofuran, TMS = Trimethylsilyl.

Katalysator und AgClO_4 in CH_2Cl_2 , die in 71 % Ausbeute und mit 94 % *ee* zum Piperidinon **24** führte. Die weitere Funktionalisierung von **24** liefert **26** und **27** über die gemeinsame Zwischenstufe **25**.

Diospongine sind eine neue, aus *Dioscorea spongiosa* isolierte Gruppe von Diarylheptanoid-Naturstoffen mit vielversprechender Inhibitorwirkung auf die Knochenresorption, die sich dementsprechend zur Behandlung von Osteoporose eignen könnten.^[20] Bei einer enantioselektiven Totalsynthese der Diospongine gelang die enantioselektive Einführung der Furylgruppe durch eine Oxa-Diels-Alder-Reaktion mit einem Binol-Titan-Komplex^[21] als Katalysator (Schema 5). Die da-



Schema 5. Enantioselective Synthese von Diospongine (**30**) über eine Oxa-Diels-Alder-Reaktion. Binol = 2,2'-Dihydroxy-1,1'-binaphthyl, cod = 1,5-Cyclooctadien.

durch festgelegte Konfiguration dirigierte anschließend eine diastereoselektive rhodiumkatalysierte Arylierung.^[22] Durch Verwendung von *S*- und *R*-Binol wurden beide Enantiomere des Addukts **31** erhalten und danach in die entsprechenden *trans*-Diastereomere **32** überführt. Ausgehend von **32** wurde die Synthese von Diospongine B (**30**) mit fünf weiteren Stufen in 59 % Gesamtausbeute beendet. Die stereoselektive Reduktion des Ketons zum sekundären Alkohol gelang durch Verwendung des Noyori-Katalysators. Außerdem erleichterte die HDA-Reaktion die Herstellung von Naturstoffanaloga mit der gewünschten biologischen Wirkung.

An der berüchtigten Azaspiracid-Vergiftung erkrankten 1995 in den Niederlanden mindestens acht Personen nach dem Verzehr von Miesmuscheln (*Mytilus edulis*).^[23] 1998 isolierten Yasumoto et al. mit Azaspiracid-1 (**33**) das für diese Vergiftung ursächliche Toxin.^[24] Seither wurden elf Azaspiracid-Analoga beschrieben. Die biologische Untersuchung der Azaspiracide ließ eine Reihe toxischer Wirkungen erkennen, darunter die Zytotoxizität in Säugetierzelllinien,^[25] teratogene Wirkungen in Fischen,^[26] eine Störung der Zelladhäsion,^[27] die Modulation des Aktin-Zellskeletts^[28] und Inhibitorwirkungen auf die neuronale Signalübertragung.^[29] Dass Azaspiracide aus natürlichen Quellen in nur winzigen Mengen verfügbar sind, ist ein wesentliches Hindernis für fundiertere biologische Untersuchungen und damit eine bessere Kenntnis der Ursache ihrer Toxizität.^[30,31] Demnach war die Totalsynthese dieser Naturstoffe ein logisches Ziel, um Zugang zu diesen komplizierten Verbindungen und ihren Analoga zu erhalten.

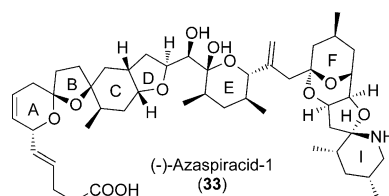
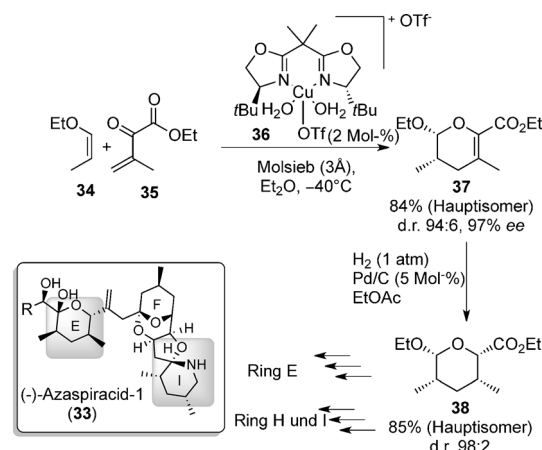


Abbildung 2. Struktur von (-)-Azaspiracid-1 (**33**).

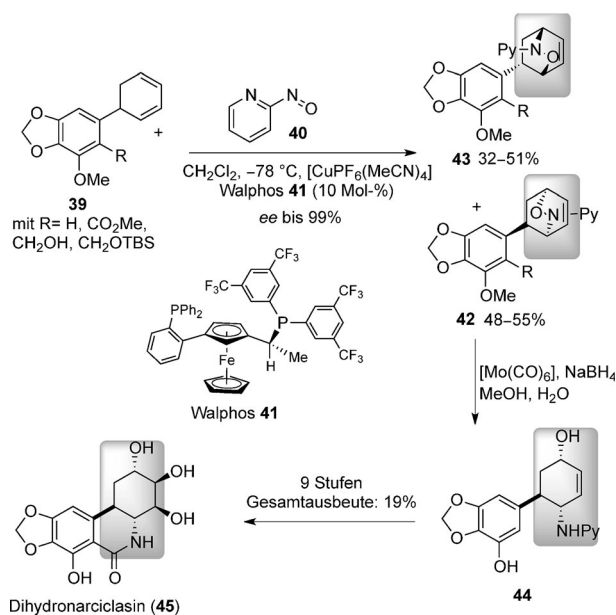


Schema 6. Enantioselective Oxa-Diels-Alder-Synthese des gemeinsamen Synthesebausteins **37** zum Aufbau der Azaspiracidringe E und I. Tf = Trifluormethansulfonyl.

Die Ringe E und I von Azaspiracid-1 (**33**; Abbildung 2) enthalten zwei *syn*-1,3-Dimethylfragmente der gleichen Konfiguration und können aus einer gemeinsamen Vorstufe (**38**; Schema 6) aufgebaut werden.^[32] Hierzu wurde das Dihydropyran **37** über eine enantioselective Oxa-Diels-Alder-Reaktion hergestellt. In Diethylether als am besten geeignetem Lösungsmittel lieferte diese spezielle HDA-Reaktion (97 % *ee*, d.r. 94:6), die auf 10–20 g aufskaliert wurde, **37** als einziges Isomer in 84 % Ausbeute. Die Cycloaddition des Oxadiens **35** mit dem Vinylether **34** verlief glatt in Gegenwart des Kupferkomplexes **36** (2 Mol-%). Die nachfolgende Hydrierung der Doppelbindung mit Pd/C ergab **38** mit sehr hohem Diastereomerenverhältnis (98:2). Die Zwischenstufe **38** wurde im Verlauf der Totalsynthese von **33** weiter zu den gewünschten E- und I-Ringsystemen umgesetzt.

Über eine interessante Anwendung der enantioselectiven Nitroso-Diels-Alder-Reaktion wurde bei der Totalsynthese von (+)-*trans*-Dihydronarciclasin (**45**; Schema 7) berichtet.^[33] Die wichtige HDA-Reaktion des substituierten Cyclohexadiens **39** mit 2-Nitrosopyridin (**40**) induzierte die gewünschte Konfiguration in der Zielverbindung und lieferte die regioisomeren bicyclischen Verbindungen **42** und **43** mit *ee*-Werten bis 99 %.^[34] Als Katalysator für die HDA-Reaktion wurde das chirale Walphos **41** in Gegenwart von Kupfer(I) verwendet. Nach der Ringöffnung des Bicyclus in **42** wurde die Zwischenstufe **44** erhalten und in neun Stufen in einer Gesamtausbeute von 19 % in **45** überführt.

(+)-*trans*-Dihydronarciclasin (**45**) ist ein Derivat von Narciclasin, einem natürlich vorkommenden und aus *Narcissus pseudonarcissus* isolierten Amaryllidaceae-Alkaloid,

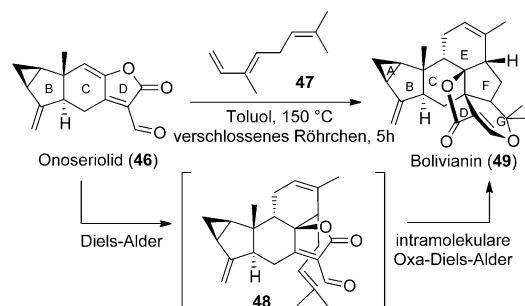


Scheme 7. Synthese von Dihydronarciclasin (**45**) mit einer enantio- und regioselektiven Nitroso-Diels-Alder-Reaktion als Schlüsselschritt.^[31] Py = Pyridin, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

das die Zellzyklusprogression reguliert. Narciclasin ist ein wirksamer Inhibitor von menschlichen Cytochrom CYP3A4, sein Dihydroanalogon ist hingegen inaktiv.

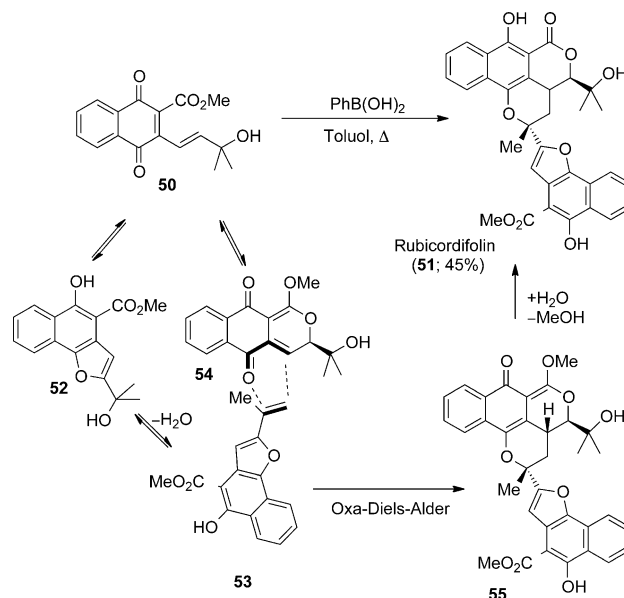
Carbo- und Hetero-DA-Reaktionen können mehrere neue Stereozentren bilden, und bei einer Verwendung der beiden Cycloadditionen als Tandem- oder Kaskadenreaktion lässt sich molekulare Komplexität rasch aufbauen. So verliefen bei einer Totalsynthese von Bolivianin (**49**) eine DA- und eine intramolekulare Hetero-Diels-Alder(IMHDA)-Reaktion als Kaskadenreaktion. Das heptacyclische Sesquiterpen **49** enthält neun Stereozentren und wurde aus *Hedyosmum angustifolium* isoliert.^[35] Durch DA-Reaktion von Onoseriolid (**46**) mit β -E-Ocimen (**47**) wurde die Zwischenstufe **48** gebildet, die gleichzeitig eine intramolekulare Oxa-Diels-Alder-Reaktion zwischen der α,β -ungesättigten Aldehydeinheit von Onoseriolid und der verbliebenen Doppelbindung von **47** einging (Schema 8).^[36] Diese interessante und anspruchsvolle DA-IMHDA-Reaktionskaskade bildete in nur einem Schritt den EFG-Tricyclus von Bolivianin (**49**).

Rubicordifolin (**51**) wurde aus *Rubia cordifolia* isoliert.^[37] Es wirkt *in vitro* und *in vivo* signifikant zytotoxisch und in-



Scheme 8. Synthese von Bolivianin (**49**) durch eine Kaskadenreaktion aus Diels-Alder- und intramolekularer Hetero-Diels-Alder-Reaktion.

hibiert in niedrigen Konzentrationen bei Mäusen die Entwicklung einer Sarkom-Aszites. In einer biomimetischen Totalsynthese dieses Naturstoffs nutzten Trauner et al. eine Oxa-Diels-Alder-Reaktion^[38] als wichtigen Schritt und erhielten durch diastereoselektive Dimerisierung des Naphthalindions **50** den Naturstoff **51** in nur einem Schritt in 45 % Ausbeute (Schema 9). Der Mechanismus dieser Reaktion

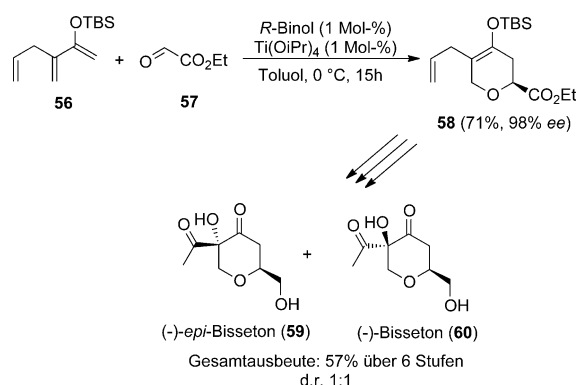


Scheme 9. Diastereoselektive Oxa-Diels-Alder-Reaktion als wichtiger Schritt einer Kaskadensynthese von Rubicordifolin (**51**).

wurde anhand von Berechnungen der Energien und Geometrien der Intermediate eingehend untersucht.^[39] Das Monomer **50** cyclisiert divergent zum Oxadien **54** und dem Dienophil **53**, die eine Oxa-Diels-Alder-Reaktion zur Zwischenstufe **55** eingehen, aus der durch Abspaltung von Methanol das gewünschte Produkt **51** entsteht. Die kurze biomimetische Synthese von Rubicordifolin war nicht nur der zweifelsfreie Beleg für dessen Struktur, sie lieferte auch hunderte Milligramm des biologisch wirksamen Naturstoffs, der leicht zu Analoga für biologische Untersuchungen modifiziert werden konnte.

(–)-*epi*-Biseton (**59**) ist ein antimikrobielles Pyranon, das aus *Briareum polyanthes* extrahiert wurde.^[40] Als entscheidende Reaktion in seiner Totalsynthese fungierte eine Oxa-Diels-Alder-Cycloaddition mit einem Binol/Titan-Komplex als Katalysator.^[41] Unter Lewis-Säurekatalyse reagierten das Dien **56** und der Aldehyd **57** in Toluol zum Dihydropyran **58**, das in 71 % Ausbeute und mit 98 % *ee* erhalten wurde (Schema 10). Weitere Modifizierungen dieser Vorstufe führten in 57 % Gesamtausbeute zu einem 1:1-Gemisch der Diastereomeren (–)-Biseton (**60**) und *epi*-Biseton (**59**).

Eine asymmetrische rhodiumkatalysierte HDA-Reaktion wurde bei der Totalsynthese von (–)-*cis*-Aerangislacton (**66**) verwendet.^[42] Dabei entstand durch Oxa-Diels-Alder-Reaktion des methylsubstituierten Diens **61** mit dem Aldehyd **62** in Gegenwart des Dirhodiumkatalysators **67** in CH_2Cl_2 das Dihydropyran **63** (Schema 11). Die anschließende Umsetzung



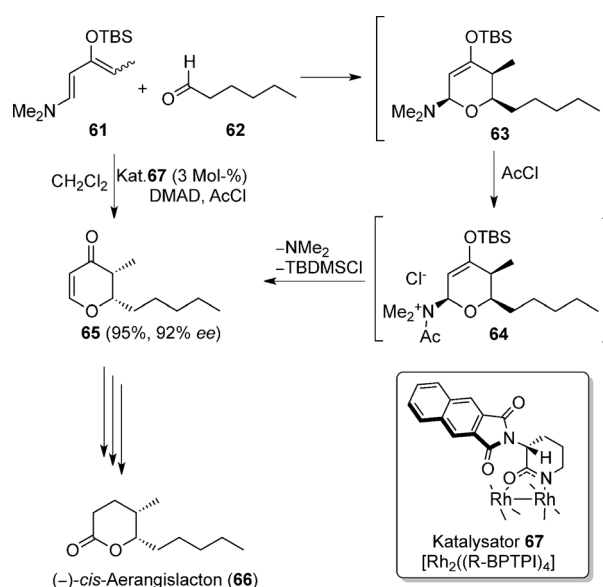
Scheme 10. Diastereoselektive Oxa-Diels-Alder-Reaktion in der Synthese von (-)-Bisseton (60).

des Reaktionsgemischs mit Dimethylacetylendicarboxylat (DMAD) und Acetylchlorid führte unter kombinierter Eliminierung von Dimethylamin und *tert*-Butyldimethylsilylchlorid in hervorragender Ausbeute und mit hoher Enantioselectivität zum Dihydropyranon **65**. DMAD diente zum Abfangen des Überschusses **61**, das anderenfalls mit einem aus **64** gebildeten Oxacarbenium-Ion reagieren und dadurch die Ausbeute an **65** verringern würde. Aerangislactone sind Duftstoffe, die aus der weißen Orchidee *Aerangis confusa* extrahiert wurden; ihre enantioselective Synthese hat große Bedeutung, weil sich die Enantiomere in ihrem Duft unterscheiden.^[43]

3. Hetero-Diels-Alder-Reaktionen in der Entwicklung niedermolekularer Hilfsmittel für die chemische Biologie

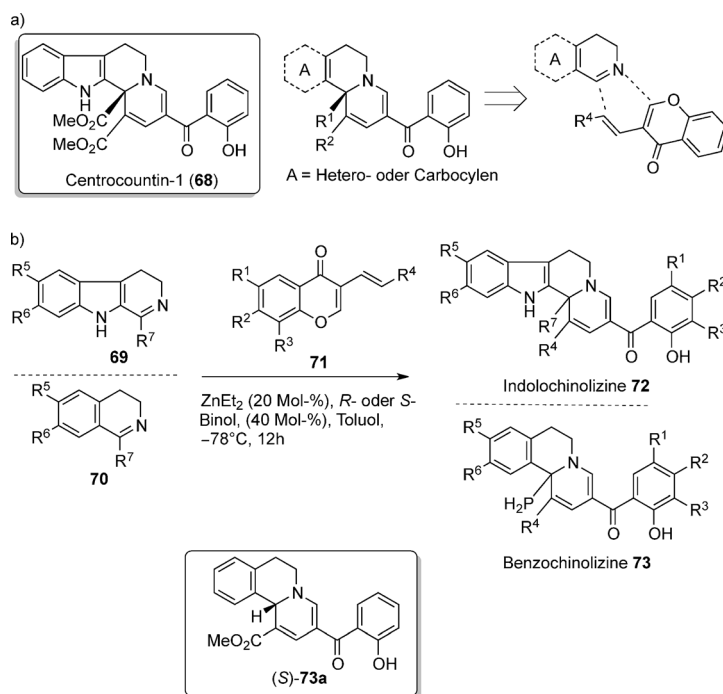
Die HDA-Reaktion spielt bei der Synthese von strukturell komplexen Naturstoffen und niedermolekularen Verbindungsbibliotheken eine wichtige Rolle. Von Bedeutung ist dabei, dass durch HDA-Cycloadditionen bei Verwendung geeignet substituierter Heterodiene und Dienophile verschiedene heterocyclische Grundgerüste entstehen können. Für die Synthese von Verbindungskollektionen, die zur Identifizierung biologisch aktiver niedermolekularer Verbindungen dienen, wurden asymmetrische HDA-Reaktionen allerdings nur relativ selten genutzt.

Waldmann et al. entdeckten Modulatoren der Centrosomintegrität, die als Centrocountine bezeichnet werden und durch Bindung an die Centrosom-assoziierten Proteine Nucleophosmin und Crm1 zu fragmentierten und überzähligen Centrosomen, Defekten der Chromosomenkongression, multipolaren Mitosespindeln, acentrosomalen Spindelpolen und multipolarer Zellteilung führen.^[44] Die molekulare Kernstruktur der Centrocountine, das Tetrahydro[2,3-*b*]indolochinolizin, wurde über eine Kaskadenreaktion synthetisiert, bei der ein Stereozentrum mit einer Estereinheit gebildet wird (Schema 12a).^[45,46]



Scheme 11. Rhodiumkatalysierte Synthese von (-)-cis-Aerangislacton (66).

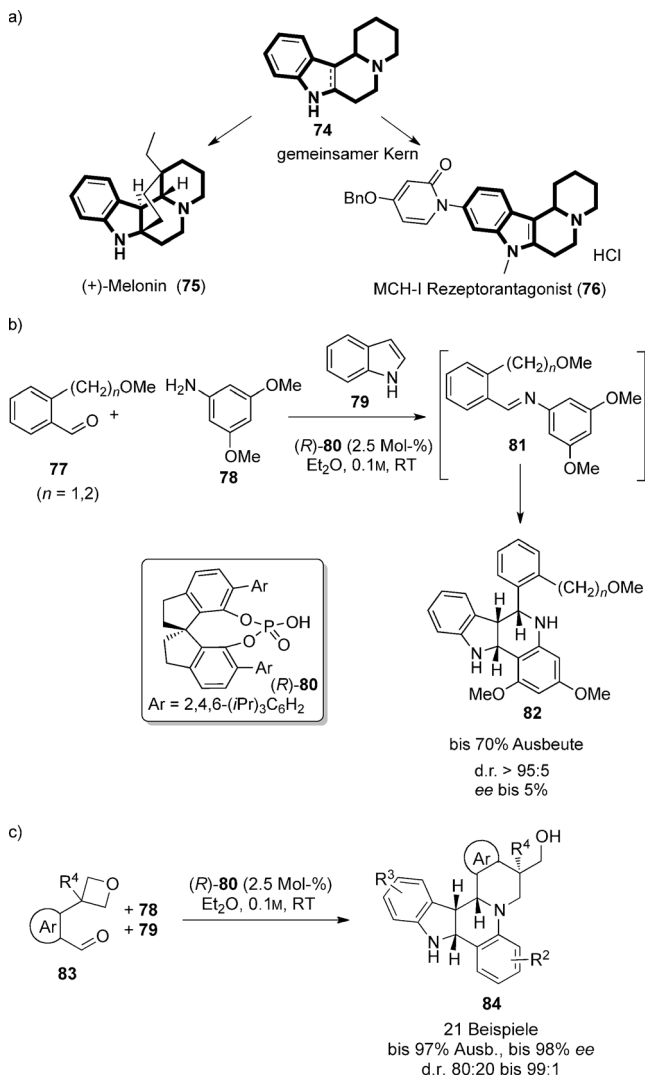
Mit der Entwicklung einer neuen Synthesestrategie sollten die Esterfunktion variiert und die Indoleinheit durch andere Carbo- oder Heterocyclen (Ring A; Schema 12a) ersetzt werden, um so wirksamere Verbindungen als Centrocountin-1 (**68**) erhalten zu können. Dazu wurde eine enantioselective Imino-Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf (IEDIDA-Reaktion) entwickelt, bei der verschiedene elektronenreiche cyclische Imine (**69** und **70**) mit



Scheme 12. a) Centrocountin-1 (**68**) und retrosynthetische Analyse für die Synthese von Analoga durch IEDIDA-Reaktion. b) Synthese einer Kollektion anellierter Chinolizine.

elektronenarmen Chromondien (**71**) zu Centrocountin-Analoga reagierten (Schema 12b). Ein zuvor hergestellter chiraler Binol-Zink-Komplex katalysierte die IEDIDA-Reaktion zu intermediären Cycloaddukten, die sich zu Indolochinolizinen (**72**) oder Benzochinolizinen (**73**) öffnen. Die Synthese führte in Ausbeuten bis 97 % und mit *ee*-Werten bis 94 % zu einer Verbindungskollektion, die anschließend an HeLa-Zelllinien auf eine Modulation des Zellzyklus untersucht wurde. Dabei erwies sich (*S*)-**73a** als hoch wirksame Verbindung, die in ausgewählten Krebszelllinien die Mitose blockierte, indem sie eine Fehlausrichtung der Chromosomen und die Bildung von tri- und multipolaren Spindeln induzierte, was schließlich zum apoptotischen Zelltod führte.

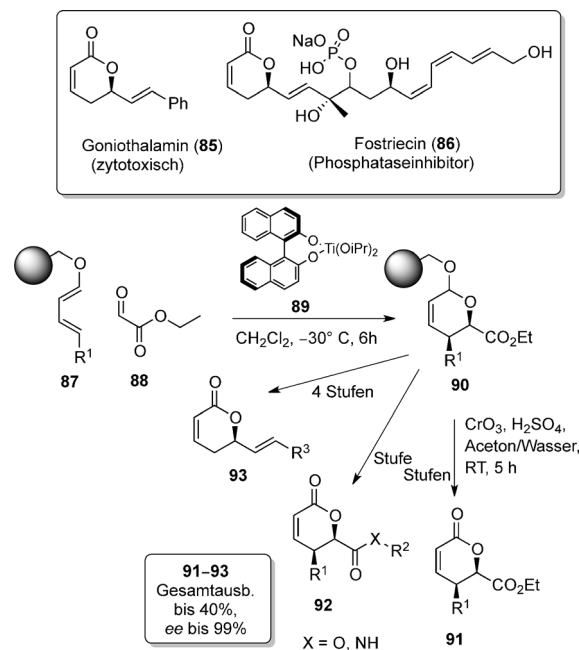
Naturstoffe mit dem tetracyclischen Indolgrundgerüst (**74**; Schema 13a), z. B. (+)-Melonin (**75**), werden zur Behandlung verschiedener Beschwerden eingesetzt, darunter Adipositas, Angststörungen, Depression, nicht alkoholbedingte Fettleber und psychiatrische Erkrankungen.^[47,48] Die tetracyclische Kernstruktur dieser bioaktiven Verbindungen



Schema 13. a) Drei-Komponenten-/Hetero-Diels-Alder-Eintopfreaktion. b, c) Synthese einer Melonin-inspirierten Substanzbibliothek aus **82** und **84**.

hat zur Synthese von Verbindungskollektionen durch asymmetrische Aza-Diels-Alder-Reaktionen angeregt.^[49] Beispielsweise entstanden bei der Synthese der tetracyclischen Indole **82** aus den Aldehyden **77** und dem Anilin **78** zunächst die Imine **81**, die in Gegenwart von (*R*)-**80** eine Aza-Diels-Alder-Reaktion mit Indol (**79**) eingingen (Schema 13b). Die Einführung von dirigierenden Etherfunktionen in **77** ermöglichte die Bildung von drei Stereozentren in **82** mit hoher Diastereoselektivität (95:5) bei allerdings niedriger Enantioselektivität. Mit einem Oxetananring als dirigierender Gruppe am Aldehyd (siehe **83**) verlief die Reaktion mit bemerkenswerter Diastereo- und Enantioselektivität (Schema 13c). Das sekundäre Amin der Cycloaddukte induzierte die Ringöffnung des Oxetans und damit die Bildung des Tetrahydroisochinolins in **84**.

Das α,β -ungesättigte δ -Lacton ist eine verbreitete Struktureinheit in Naturstoffen,^[50] die häufig antiproliferative, immunsuppressive oder enzyminhibitorische Wirkung haben. Für die Synthese einer Substanzbibliothek auf der Basis des δ -Lactongerüsts entwickelten Waldmann et al. eine enantioselective Oxa-Diels-Alder-Reaktion an einem festen Träger (Schema 14).^[51,52] Dabei reagierte das trägergebundene Dien

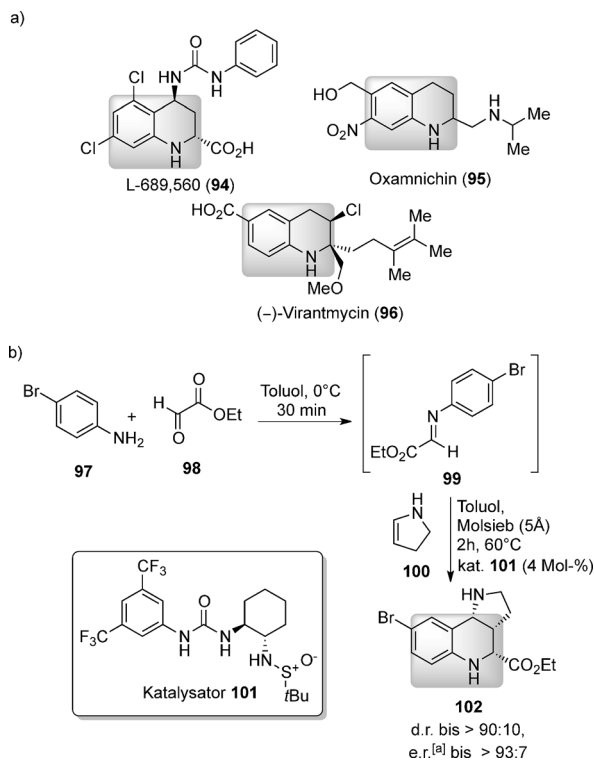


Schema 14. Festphasensynthese von naturstoffinspirierten Dehydrolactonen (**91–93**) über eine enantioselective Oxa-Diels-Alder-Reaktion.

87 mit Ethylglyoxylat (**88**) in einer durch den chiralen Binol-Titan-Komplex **89** katalysierten Oxa-Diels-Alder-Reaktion zu den trägergebundenen Cycloaddukten **90**, deren Abspaltung unter oxidativen Bedingungen die δ -Lactone **91** lieferte. Die Cycloaddukte **90** wurden zudem in verschiedenen substituierte δ -Lactone (**92** und **93**) überführt. Mit dieser Methode wurden vierzig Verbindungen in bis zu 40 % Gesamtausbeute und mit *ee*-Werten bis 99 % synthetisiert. Die Untersuchung der so erhaltenen δ -Lactone in zwei Phänotyp-basierten Tests, in denen die Inhibition des Zellzyklus und der Eintritt

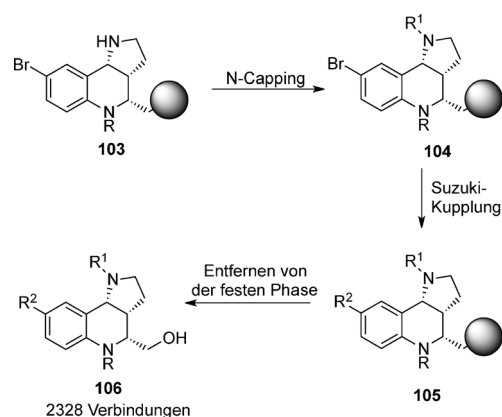
von Viren in die Zelle beobachtet wurde, führte zur Entdeckung neuer Modulatoren dieser beiden biologischen Vorgänge.

Tetrahydrochinolin (THQ) ist eine häufig vorkommende Struktureinheit in Naturstoffen und niedermolekularen synthetischen Verbindungen mit biologischer Wirkung (Schema 15a). Hoch substituierte THQs lassen sich mit der Povarov-Reaktion synthetisieren, bei der gleichzeitig bis zu drei



Schema 15. Synthese von THQ **102** durch enantioselective Povarov-Reaktion. a) Biologisch wirksame natürliche und synthetische Verbindungen mit THQ-Grundgerüst. b) Enantioselective Synthese einer THQ-Verbindungsbibliothek. [a] Der Enantiomerenüberschuss wurde für das Hauptdiastereomer **102** bestimmt.

benachbarte Stereozentren entstehen können. Für diese Reaktion wurden mehrere asymmetrische Varianten entwickelt.^[53–58] Eine Bibliothek aus THQs wurde durch kooperative Katalyse mit chiralen Harnstoffen und mit einer Kombination aus Lösungs- und Festphasenreaktionen synthetisiert. So entstand aus dem Anilin **97** und dem Aldehyd **98** das Imin **99**, dessen Povarov-Reaktion mit dem Dienophil **100** in Gegenwart des Katalysators **101** mit hoher Diastereo- und Enantioselectivität zum THQ **102** führte (Schema 15b). Der Aufbau einer Bibliothek aus THQs erfolgte durch weitere Umsetzung des stereochemisch angereicherten THQ-Gerüsts an der Festphase.^[59] Zur Einführung von Diversität in die Bibliothek wurde das aus **102** erhaltene, trägergebundene THQ **103** durch Suzuki-Kupplung und Reaktionen am Stickstoffatom (N-Acylierung und N-Sulfonylierung, Amid-synthese, reduktive Aminierung usw.) derivatisiert (Schema 16). Nach Abspaltung von der Festphase wurden 2328 THQ-Verbindungen (**106**) isoliert. Die Wahl der in der Pro-



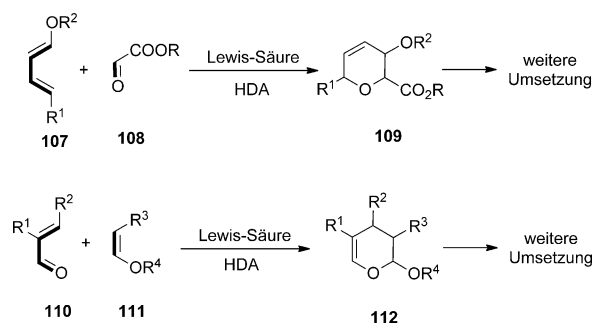
Schema 16. Weitere Umsetzung des THQ-Grundgerüsts an der Festphase zur Synthese einer Substanzbibliothek.

duktionsphase verwendeten Synthesebausteine beruhte auf der Computer-gestützten Planung der Substanzbibliothek, die eine Anpassung der Moleküleigenschaften von Einzelverbindungen der Bibliothek ermöglichte.

4. Asymmetrische HDA-Reaktionen in der Synthese und bei weiteren Umsetzungen von Kohlenhydraten

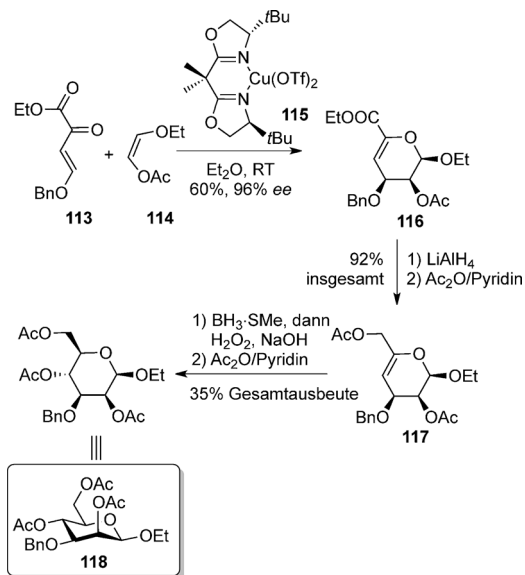
Kohlenhydrate spielen bei zahlreichen biologischen Vorgängen wie der Angiogenese,^[60] der Entwicklung von Krebs,^[61,62] der Funktion des Immunsystems^[63] sowie der mikrobiellen und viralen Pathogenese^[64] eine wichtige Rolle und finden zunehmendes Interesse in der pharmazeutischen Forschung. Dementsprechend hoch ist der Bedarf an innovativen Methoden für die Kohlenhydratsynthese.

Bei der Aufnahme und Wirkung von Kohlenhydraten in vivo hat die Chiralität entscheidende Bedeutung, und selbst eine einzige Änderung an einem Stereozentrum kann ein Kohlenhydrat biologisch unwirksam machen.^[65] Die asymmetrische Oxa-Diels-Alder-Reaktion kann funktionalisierte Zucker auf zwei Wegen zugänglich machen: durch Cycloadditionsreaktionen von 1,3-Dienen (**107**) mit Heterodienophilen wie dem Aldehyd **108** zu Dihydropyranen (**109**) oder durch Umsetzung von Oxa-1,3-dienen (**110**) mit Vinylethern wie **111** als Dienophilen zu Dihydropyranen (**112**; Schema 17).^[66]



Schema 17. HDA-Methode zur Synthese und weiteren Umsetzung von Zuckern.

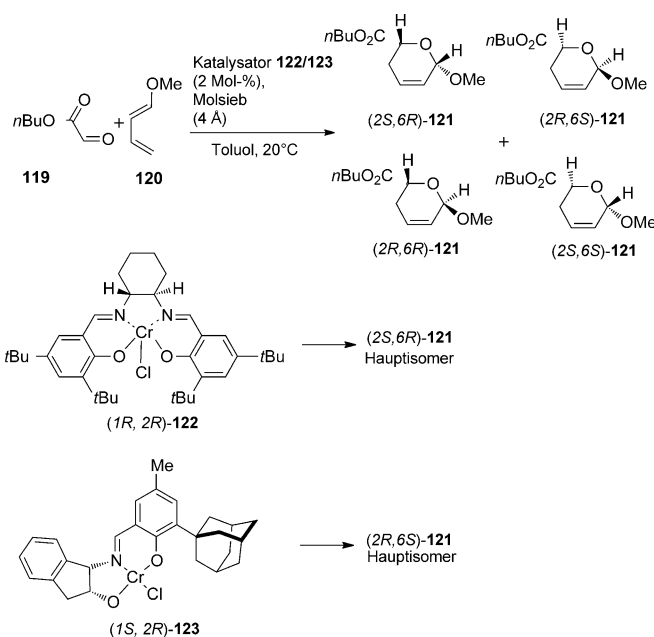
Die Synthese des β -D-Mannohexopyranosids **118** gelang über eine Oxa-Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf (IEDODA-Reaktion; Schema 18). Die durch den Kupferkomplex **115** katalysierte IEDODA-Reaktion des Oxadiens **113** mit dem Dienophil **114** lieferte das Dihydropyran **116** in 60 % Ausbeute und mit 96 % *ee*.^[67] Nach Reduktion des Ethylesters mit Lithiumaluminiumhydrid und Hydroborierung mit oxidativer Aufarbeitung führte die O-Acetylierung zu **118**.



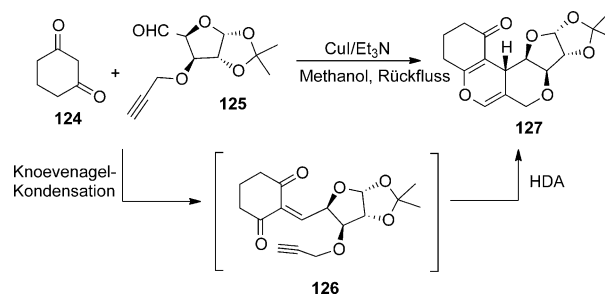
Schema 18. β -D-Mannohexopyranosid (**118**) durch HDA-Reaktion des Ketoesters **113** mit dem Vinylether **114**.

Jurczak et al. nutzten eine andere Oxa-Diels-Alder-Strategie und setzten 1-Methoxybuta-1,3-dien (**120**) mit dem Glyoxylat **119**^[68] in Gegenwart eines Jacobsen-Chrom(III)-Katalysators um (Schema 19). Dabei führte der Salenkomplex (1*R*,2*R*)-**122** zur bevorzugten Bildung des Cycloaddukts (2*S*,6*R*)-**121** in guter Ausbeute (83 %) und mit akzeptabler Enantioselektivität (70 % *ee*), dagegen lieferte der dreizählige Cr^{III}Cl-Komplex (1*S*,2*R*)-**123** das Addukt (2*R*,6*S*)-**121** in hoher Ausbeute (96 %) und mit hohem Enantiomerenüberschuss (88 %).

Anellierte Pyranopyrangerüste bilden häufig die Kernstrukturen verschiedener Naturstoffe. Dazu gehört auch Biscoppyran,^[69] ein phytotoxisches hexasubstituiertes Pyranopyran, das aus *Vitex rotundifolia* isoliert wurde und Entzündungsreaktionen im Zusammenhang mit Asthma unterdrückt.^[70] Die Synthese seines Grundgerüsts ist schwierig und erfordert oft mehrstufige Sequenzen. Durch eine interessante Dominosynthese mit einer Oxa-Diels-Alder-Reaktion wurden verwandte Kohlenhydratanaloga zugänglich. So reagierte das *O*-Propargylderivat **125** mit dem 1,3-Diketon **124** unter Knoevenagel-Kondensation zur Zwischenstufe **126**, die ein Oxadien in Nachbarschaft zu einer Alkineinheit enthält (Schema 20). In Gegenwart von Kupferiodid folgte eine HDA-Reaktion, die das Tetrahydrofuropyranopyran **127** in 80 % Ausbeute lieferte.^[71]



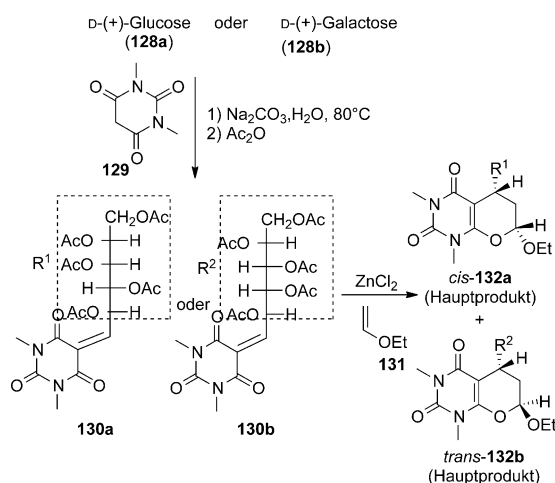
Schema 19. Asymmetrische HDA-Reaktion von **120** mit **119**, katalysiert durch die Chrom(III)-Komplexe **122** und **123**.



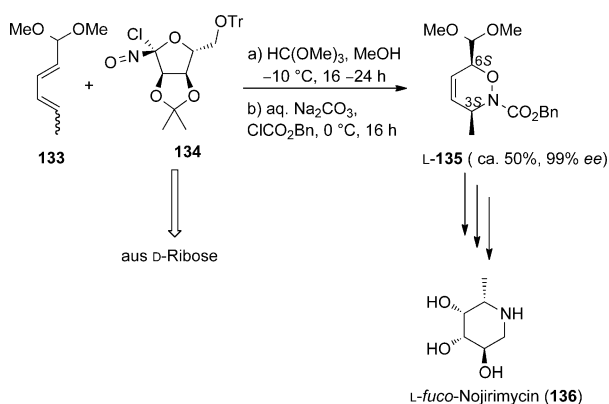
Schema 20. Stereoselektive sequenzielle Knoevenagel-HDA-Reaktion zu anellierten Furo[3,2-*b*]pyrano[4,3-*d*]pyranen (**127**).

Kohlenhydrate können auch als stereodirigierende chirale Auxiliaren in HDA-Reaktionen fungieren, wie eine Synthese von Pyranopyrimidinen belegt (Schema 21).^[72] Durch Knoevenagel-Kondensation von Zuckern, z. B. D-(+)-Glucose (**128a**) oder D-(+)-Galactose (**128b**), mit *N,N*-Dimethylbarbitursäure in Wasser wurden in Gegenwart einer Base die Natriumsalze von 5-Glycopyranosyl-1,3-dimethylbarbituraten erhalten, deren O-Acetylierung zu den benötigten Oxadienen **130** führte. Die zuckerfunktionalisierten Barbitursäuren **130** reagierten mit dem Vinylether **131** in einer durch Zinkchlorid katalysierten Oxa-Diels-Alder-Reaktion zu den Pyrano[2,3-*d*]pyrimidinen **132**. Dabei beeinflusste die Zuckereinheit die Diastereoselektivität: Das aus D-Glucose erhaltene Oxadien **130a** ergab vorwiegend das *cis*-Addukt **132a**, dagegen lieferte das aus D-Galactose hergestellte Oxadien **130b** das *trans*-Addukt **132b** als Hauptprodukt.

Iminozucker wie der Glycosidase-Inhibitor^[73] L-fuco-
Nojirimycin (**136**) können durch eine Nitroso-Diels-Alder-
Reaktion synthetisiert werden, in der das chirale Kohlenhy-
dratauxiliar die Konfiguration steuert (Schema 22).^[74] So er-
gab die HDA-Reaktion des Diens **133** mit dem (aus D-Ribose



Scheme 21. Durch Zucker gesteuerte, diastereoselektive sequenzielle Knoevenagel-HDA-Reaktion zu den Pyranopyrimidinen **132**.

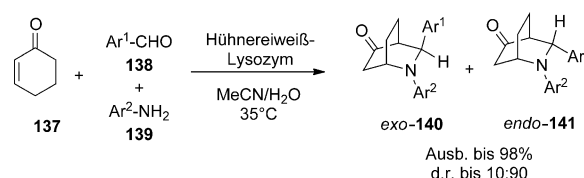


Scheme 22. Synthese von L-fuco-Nojirimycin (**136**) über eine enantioselektive Nitroso-Diels-Alder-Reaktion. Tr = CPh₃.

synthetisierten) Nitroso-funktionalisierten Zucker **134** nach der N-Acylierung das Addukt L-**135** mit einem Enantiomerenüberschuss von 99 %.

5. Biologische Katalysatoren für asymmetrische HDA-Reaktionen

Bisher wurde zwar noch keine Hetero-Diels-Alderase entdeckt, aber das Beispiel der Diels-Alderase regte dazu an, Biomoleküle wie Antikörper und andere Proteine als Katalysatoren für asymmetrische HDA-Cycloadditionen zu untersuchen.^[75–77] Guan et al. berichteten über die Verwendung von Hühnereiweiß-Lysozym in einer diastereoselektiven formalen Aza-Diels-Alder-Reaktion zu den Azabicyclooctanonen *exo*-**140** und *endo*-**141** (Schema 23). Die Produkte wurden in Ausbeuten bis 98 % und mit Diastereomerenverhältnissen bis 90:10 erhalten. Diese Umwandlung verfügt über einen breiten Anwendungsbereich und toleriert verschiedene Amine und Aldehyde.^[78] Die Stereoselektivität der Reaktion lässt sich durch Verändern von Temperatur und Lösungsmittel modulieren. Beispielsweise verlief die Reaktion vollkommen diastereoselektiv zugunsten des *exo*-Produkts **140**,

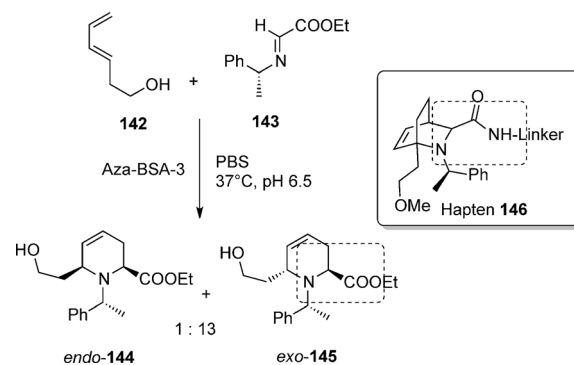


Scheme 23. Diastereoselektive, durch Hühnereiweiß-Lysozym katalysierte Aza-Diels-Alder-Reaktion.

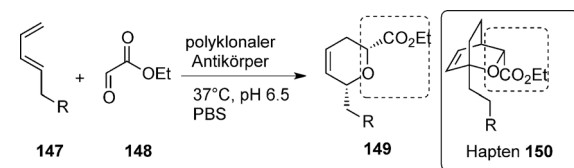
wenn sie bei 25 °C in reinem Wasser durchgeführt wurde. Die Autoren nehmen an, dass das Produkt über einen Mannich-Michael-Prozess entsteht, der nur formal einer Aza-Diels-Alder-Reaktion entspricht. Für die Katalyse könnten die Reste Aspartat 52 und Glutamat 35 des Enzyms von Bedeutung sein. Glu-35 könnte die Carboxygruppe des Cyclohexenons protonieren, während Asp-52 das acide Proton abziehen und so in einem nicht konzertierten Prozess die Enoladdition an ein in situ entstandenes Imin steuern könnte.

Weiterhin wurde versucht, die Imino-Diels-Alder-Reaktion mit polyklonalen Antikörpern zu katalysieren. Hierzu wurde das azabicyclische Hapten **146** entwickelt, das Ähnlichkeit mit dem *exo*-Übergangszustand der geplanten HDA-Reaktion hat und zur Herstellung von Antikörpern verwendet wurde.^[79] Der Antikörper Aza-BSA-3 (Anti-Hapten **146**) katalysierte die Imino-Diels-Alder-Reaktion des Diens **142** mit dem Iminoester **143** in Phosphat-gepufferter Kochsalzlösung (PBS) bei 37 °C und pH 7 zu einem Gemisch der Addukte **144** und **145** (Schema 24). Dass dabei überwiegend das *exo*-Addukt entstand, bestätigte die Entwicklung von **146**.

In einer ähnlichen Arbeit katalysierten polyklonale, zu dem Hapten **150**^[80] gezüchtete Antikörper die Oxa-Diels-Alder-Reaktion des Diens **147** mit Ethylglyoxylat (**148**), die das Addukt **149** als einziges Diastereomer lieferte (Schema 25).^[79]



Scheme 24. Antikörperkatalysierte diastereoselektive Aza-Diels-Alder-Reaktion.



Scheme 25. Antikörperkatalysierte diastereoselektive Oxa-Diels-Alder-Reaktion.

6. Ausblick

Sechsgliedrige Aza- und Oxaheterocyclen sind häufige Struktureinheiten von Naturstoffen und niedermolekularen bioaktiven Verbindungen, darunter auch Wirkstoffe mit einer Vielzahl biologischer Aktivitäten. Obwohl Hetero-Diels-Alder-Reaktionen einen effizienten Zugang zu diesen Kernstrukturen bieten, hat die Anwendung dieser Methode nicht das gleiche Interesse gefunden wie beispielsweise die Verwendung dipolarer Cycloadditionen für die Heterocyclensynthese oder die Anwendung von Diels-Alder-Reaktionen in der Synthese von Carbocyclen. Der Einbau einer HDA-Reaktion in die Synthesestrategie für strukturell komplexe Verbindungen, z. B. Naturstoffe, kann einerseits dadurch erschwert werden, dass die benötigten Substrate, vor allem die Heterodiene, oft mehrstufige und mühsame Synthesen erfordern. Andererseits^[81] können häufig Reaktivitäts- und Selektivitätsprobleme auftreten, und an Modellsubstraten optimierte Reaktionsbedingungen sind nicht auf kompliziertere Ausgangsverbindungen übertragbar. Allgemein bleibt die Entwicklung asymmetrischer und insbesondere enantioselektiv katalysierter Hetero-Diels-Alder-Reaktionen eine anspruchsvolle Aufgabe, und ein präparativ nützliches Maß an Stereoselektion erfordert oft stöchiometrische Mengen der chiralen Mediatoren.^[82] Darüber hinaus können die Substrate für die HDA-Reaktionen zu unerwünschten Nebenreaktionen wie Hydrolyse, nucleophilen Additionen und/oder anderen Cycloadditionen neigen,^[83] sodass strikte Optimierung und Einhaltung der Reaktionsbedingungen notwendig sind. Trotz der jüngsten Fortschritte bei den Methoden für asymmetrische HDA-Reaktionen bleibt genügend Raum für weitere Entwicklungen. Besonders gefragt sind katalytische Methoden, die leicht zugängliche chirale Liganden und Katalysatoren nutzen, eine effiziente Kontrolle der Diastereo- und Enantioselektivität bieten und über ein breites Substratspektrum verfügen. Bemerkenswert ist, dass bisher nur wenige asymmetrische Hetero-Diels-Alder-Reaktionen mit inversem Elektronenbedarf entwickelt wurden. In jüngster Zeit haben Synthesemethoden und Reaktionswege, die Kaskaden- und Dominoreaktionen nutzen, breites Interesse gefunden.^[84] Diese Reaktionssequenzen könnten so geplant werden, dass asymmetrische Hetero-Diels-Alder-Reaktionen die Schlüsselschritte der Synthese komplexer Heterocyclen mit mehreren Stereozentren bilden.

Eingegangen am 8. April 2014,

veränderte Fassung am 3. Juni 2014

Online veröffentlicht am 12. September 2014

Übersetzt von Dr. Kathrin-M. Roy, Langenfeld

- [1] H. J. Kim, M. W. Ruzsyczky, S.-h. Choi, Y.-n. Liu, H.-w. Liu, *Nature* **2011**, 473, 109–112.
- [2] V. Gouverneur, M. Reiter, *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 5806–5815.
- [3] G. Masson, C. Lalli, M. Benohoud, G. Dagousset, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 902–923.
- [4] J.-A. Funel, S. Abele, *Angew. Chem.* **2013**, 125, 3912–3955; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 3822–3863.
- [5] G. B. Rowland, E. B. Rowland, Q. Zhang, J. C. Antilla, *Curr. Org. Chem.* **2006**, 10, 981–1005.

- [6] a) M. G. Memeo, P. Quadrelli, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 12554–12582; b) S. Jayakumar, M. P. S. Ishar, M. P. Mahajan, *Tetrahedron* **2002**, 58, 379–471.
- [7] H. Waldmann, *Synthesis* **1994**, 535–551.
- [8] S. Bonazzi, O. Eidam, S. Güttinger, J.-Y. Wach, I. Zemp, U. Kutay, K. Gademann, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 1432–1442.
- [9] D. E. Chavez, E. N. Jacobsen, *Org. Synth.* **2005**, 82, 34–42.
- [10] P. A. Wender, J. L. Baryza, C. E. Bennett, C. Bi, S. E. Brenner, M. O. Clarke, J. C. Horan, C. Kan, E. Lacote, B. Lippa, P. G. Nell, T. M. Turner, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 13648–13649.
- [11] D. S. Kim, C. G. Dong, J. T. Kim, H. B. Guo, J. Huang, P. S. Tiseni, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 15636–15641.
- [12] A. Favre, F. Carreaux, M. Deligny, B. Carboni, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4900–4907.
- [13] S. H. Inayat-Hussain, A. B. Osman, L. B. Din, N. Taniguchi, *Toxicol. Lett.* **2002**, 131, 153–159.
- [14] C. Wiart, *Evidence-Based Compl. Alt. Med.* **2007**, 4, 299–311.
- [15] A. K. Ghosh, K. A. Shurrush, Z. L. Dawson, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 7768–7777.
- [16] A. E. Wright, J. C. Botelho, E. Guzman, D. Harmody, P. Linley, P. J. McCarthy, T. P. Pitts, S. A. Pomponi, J. K. Reed, *J. Nat. Prod.* **2007**, 70, 412–416.
- [17] H. Fuwa, M. Kawakami, K. Noto, T. Muto, Y. Suga, K. Konoki, M. Yotsu-Yamashita, M. Sasaki, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 8100–8110.
- [18] K. Fuji, T. Yamada, E. Fujita, H. Murata, *Chem. Pharm. Bull.* **1978**, 26, 2515–2521.
- [19] O. G. Mancheño, R. G. Arrayás, J. Adrio, J. C. Carretero, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 10294–10297.
- [20] J. Yin, K. Kouda, Y. Tezuka, Q. Le Tran, T. Miyahara, Y. J. Chen, S. Kadota, *Planta Med.* **2004**, 70, 54–58.
- [21] G. E. Keck, X. Y. Li, D. Krishnamurthy, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 5998–5999.
- [22] G. Kumaraswamy, G. Ramakrishna, P. Naresh, B. Jagadeesh, B. Sridhar, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 8468–8471.
- [23] M. J. Twiner, N. Rehmann, P. Hess, G. J. Doucette, *Mar. Drugs* **2008**, 6, 39–72.
- [24] M. Satake, K. Ofuji, H. Naoki, K. J. James, A. Furey, T. McMahon, J. Silke, T. Yasumoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 9967–9968.
- [25] M. J. Twiner, P. Hess, M. Y. B. Dechraoui, T. McMahon, M. S. Samons, M. Satake, T. Yasumoto, J. S. Ramsdell, G. J. Doucette, *Toxicol.* **2005**, 45, 891–900.
- [26] J. R. Colman, M. J. Twiner, P. Hess, T. McMahon, M. Satake, T. Yasumoto, G. J. Doucette, J. S. Ramsdell, *Toxicol.* **2005**, 45, 881–890.
- [27] G. Ronzitti, P. Hess, N. Rehmann, G. P. Rossini, *Toxicol. Sci.* **2007**, 95, 427–435.
- [28] N. Vilarino, K. C. Nicolaou, M. O. Frederick, E. Cagide, I. R. Ares, M. C. Louzao, M. R. Vieytes, L. M. Botana, *Chem. Res. Toxicol.* **2006**, 19, 1459–1466.
- [29] N. V. Kulagina, M. J. Twiner, P. Hess, T. McMahon, M. Satake, T. Yasumoto, J. S. Ramsdell, G. J. Doucette, W. Ma, T. J. O'Shaughnessy, *Toxicol.* **2006**, 47, 766–773.
- [30] A. Alfonso, M. R. Vieytes, K. Ofuji, M. Satake, K. C. Nicolaou, M. O. Frederick, L. M. Botana, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2006**, 346, 1091–1099.
- [31] C. Vale, K. C. Nicolaou, M. O. Frederick, B. Gomez-Limia, A. Alfonso, M. R. Vieytes, L. M. Botana, *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 356–363.
- [32] D. A. Evans, L. Kværnø, T. B. Dunn, A. Beauchemin, B. Raymer, J. A. Mulder, E. J. Olhava, M. Juhl, K. Kagechika, D. A. Favor, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 16295–16309.
- [33] J. McNulty, A. Thorat, N. Vurgun, J. J. Nair, E. Makaji, D. J. Crankshaw, A. C. Holloway, S. Pandey, *J. Nat. Prod.* **2011**, 74, 106–108.
- [34] C. K. Jana, A. Studer, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 6326–6328.

- [35] L. Acebey, M. Sauvain, S. Beck, C. Moulis, A. Gimenez, V. Jullian, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4693–4696.
- [36] C. Yuan, B. Du, L. Yang, B. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9291–9294.
- [37] H. Itokawa, Z. Z. Ibraheim, Y.-F. Qiao, K. Takeya, *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, *41*, 1869–1872.
- [38] J.-P. Lumb, D. Trauner, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2870–2871.
- [39] J.-P. Lumb, J. L. Krinsky, D. Trauner, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5162–5165.
- [40] J. H. Cardellina, R. L. Hendrickson, K. P. Manfredi, S. A. Strobel, J. Clardy, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 727–730.
- [41] J. Majer, J. Jurczak, P. Kwiatkowski, L. Cotarca, J. C. Caille, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 8463–8469.
- [42] Y. Watanabe, N. Shimada, M. Anada, S. Hashimoto, *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, *25*, 63–73.
- [43] D. Bartschat, D. Lehmann, A. Dietrich, A. Mosandl, *Phytochem. Anal.* **1995**, *6*, 130–134.
- [44] H. Dücker, V. Pries, V. Khedkar, S. Menninger, H. Bruss, A. W. Bird, Z. Maliga, A. Brockmeyer, P. Janning, A. Hyman, S. Grimme, M. Schürmann, H. Preut, K. Hübel, S. Ziegler, K. Kumar, H. Waldmann, *Nat. Chem. Biol.* **2012**, *8*, 179–184.
- [45] V. Eschenbrenner-Lux, H. Dücker, V. Khedkar, H. Bruss, H. Waldmann, K. Kumar, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 2294–2304.
- [46] V. Eschenbrenner-Lux, P. Küchler, S. Ziegler, K. Kumar, H. Waldmann, *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 2166–2169; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 2134–2137.
- [47] S. Baassou, H. M. Mehri, A. Rabaron, M. Plat, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 761–762.
- [48] P. R. Guzzo, M. D. Surman, A. J. Henderson, M. X. Jiang, *Azine-substituted azapolycycle mch-1 antagonists, methods of making, and use thereof*, WO 2011003012 A2011003011, **2011**.
- [49] Z. Chen, B. Wang, Z. Wang, G. Zhu, J. Sun, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 2081–2085; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2027–2031.
- [50] M. A. Koch, A. Schuffenhauer, M. Scheck, S. Wetzel, M. Casalta, A. Odermatt, P. Ertl, H. Waldmann, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2005**, *102*, 17272–17277.
- [51] T. Leßmann, M. G. Leuenberger, S. Menninger, M. Lopez-Cañet, O. Müller, S. Hümmer, J. Bormann, K. Korn, E. Fava, M. Zerial, T. U. Mayer, H. Waldmann, *Chem. Biol.* **2007**, *14*, 443–451.
- [52] M. A. Sanz, T. Voigt, H. Waldmann, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1511–1515.
- [53] L. He, M. Bekkaye, P. Retailleau, G. Masson, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3158–3161.
- [54] L. Ren, T. Lei, J. X. Ye, L. Z. Gong, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 795–798; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 771–774.
- [55] M. S. Xie, X. H. Liu, Y. Zhu, X. H. Zhao, Y. Xia, L. L. Lin, X. M. Feng, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13800–13805.
- [56] H. Liu, G. Dagousset, G. Masson, P. Retailleau, J. P. Zhu, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4598–4599.
- [57] T. Akiyama, H. Morita, K. Fuchibe, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13070–13071.
- [58] H. Xu, S. J. Zuend, M. G. Woll, Y. Tao, E. N. Jacobsen, *Science* **2010**, *327*, 986–990.
- [59] B. Gerard, M. W. O'Shea, E. Donckele, S. Kesavan, L. B. Akella, H. Xu, E. N. Jacobsen, L. A. Marcaurelle, *ACS Comb. Sci.* **2012**, *14*, 621–630.
- [60] R. Kannagi, M. Izawa, T. Koike, K. Miyazaki, N. Kimura, *Cancer Sci.* **2004**, *95*, 377–384.
- [61] P. Nangia-Makker, J. Conklin, V. Hogan, A. Raz, *Trends Mol. Med.* **2002**, *8*, 187–192.
- [62] S. F. Slovin, S. J. Keding, G. Ragupathi, *Immunol. Cell Biol.* **2005**, *83*, 418–428.
- [63] L. Morelli, L. Poletti, L. Lay, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 5723–5777.
- [64] J. M. Binley, Y. E. A. Ban, E. T. Crooks, D. Eggink, K. Osawa, W. R. Schief, R. W. Sanders, *J. Virol.* **2010**, *84*, 5637–5655.
- [65] J. E. Hein, D. G. Blackmond, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 2045–2054.
- [66] D. D'Alonzo, A. Guaragna, G. Palumbo, *Curr. Org. Chem.* **2009**, *13*, 71–98.
- [67] H. Audrain, J. Thorhauge, R. G. Hazell, K. A. Jorgensen, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4487–4497.
- [68] P. Kwiatkowski, M. Asztemborska, J. Jurczak, *Synlett* **2004**, 1755–1758.
- [69] A. Evidente, A. Andolfi, L. Maddau, A. Franceschini, F. Marras, *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 568–571.
- [70] S. Park, M.-S. Park, K.-H. Jung, J. Song, Y. A. Kim, H. J. Cho, B.-I. Min, H. Bae, *PLoS One* **2014**, *9*, e87558.
- [71] J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, A. V. H. Gopal, R. N. Rao, R. Somaiah, P. P. Reddy, A. C. Kunwar, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2305–2308.
- [72] A. Pałasz, J. Kalinowska-Tluscik, M. Jablonski, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 8216–8227.
- [73] E. T. Reese, F. W. Parrish, M. Ettling, *Carbohydr. Res.* **1971**, *18*, 381–388.
- [74] M. Dubernet, A. Defoin, C. Tarnus, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 1172–1174.
- [75] M. S. Humble, P. Berglund, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3391–3401.
- [76] A. Babbie, N. Tokuriki, F. Hollfelder, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2010**, *14*, 200–207.
- [77] O. P. Ward, A. Singh, *Curr. Opin. Biotechnol.* **2000**, *11*, 520–526.
- [78] Y.-H. He, W. Hu, Z. Guan, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 200–207.
- [79] Z.-D. Shi, B.-H. Yang, Y.-L. Wu, Y.-J. Pan, Y.-Y. Ji, M. Yeh, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 2321–2324.
- [80] Y.-J. Hu, Y.-Y. Ji, Y.-L. Wu, B.-H. Yang, M. Yeh, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 1601–1606.
- [81] A. K. Ghosh, K. Xi, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1163–1170.
- [82] K. Ishihara, M. Miyata, K. Hattori, T. Tada, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10520–10524.
- [83] C. H. Krauch, S. Farid, G. O. Schenck, *Chem. Ber./Recl.* **1965**, *98*, 3102–3117.
- [84] V. Eschenbrenner-Lux, H. Waldmann, K. Kumar, *Domino Reactions* (Hrsg.: L. F. Tietze), Wiley-VCH, Weinheim, **2013**, S. 497–522.