

# Kaskadenreaktionen in der Totalsynthese

K. C. Nicolaou,\* David J. Edmonds und Paul G. Bulger

**Stichwörter:**

Dominoreaktionen ·  
Kaskadenreaktionen · Naturstoffe ·  
Tandemreaktionen ·  
Totalsynthesen

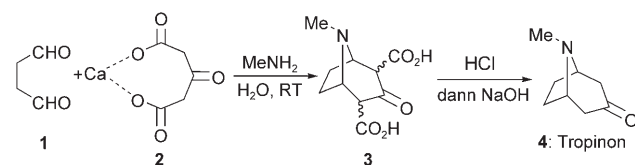
## KASKADEN

**Die Entwicklung und Umsetzung von Kaskadenreaktionen hat zu beachtlichen neuartigen, eleganten und effizienten Synthesestrategien geführt. Als besonders anspruchsvoll erwies sich die Anwendung von Kaskadenreaktionen in der Naturstoffsynthese, doch gerade hier winken verblüffende und zugleich aufschlussreiche Ergebnisse als Belohnung. In diesem Aufsatz werden ausgewählte Kaskadenreaktionen in der Totalsynthese erläutert, wobei neuere Anwendungen besonders hervorgehoben werden. Die erörterten Beispiele sollen die Leistungsfähigkeit dieser Prozesse beim Aufbau von komplexen Molekülstrukturen veranschaulichen und ihr Potenzial für zukünftige chemische Synthesen verdeutlichen.**

## 1. Einleitung

Kaskadenreaktionen bilden einen faszinierenden Zweig der organischen Chemie, der in den letzten Jahren ausgiebig erforscht wurde, wie durch die Zahl an Übersichten zu verschiedenen Aspekten dieser Prozesse deutlich wird.<sup>[1]</sup> Die unbestreitbaren Vorteile von Kaskadenreaktionen – wie Atomökonomie<sup>[2]</sup> oder die Verringerung des Zeit- und Arbeitsaufwands und der Abfallprodukte – wurden wiederholt nachgewiesen. Demnach können Kaskadenreaktionen der „Grünen Chemie“ zugeordnet werden,<sup>[3]</sup> da beachtliche Einsparungen möglich sind, wenn man mehrere Umsetzungen zu einem Syntheseschritt zusammenfasst. Beispielsweise kann ein einziges Lösungsmittel, ein einziger Aufarbeitungs- und Reinigungsschritt für die Synthese eines Produkts ausreichen, das anderenfalls in mehreren Einzelschritten hergestellt werden müsste. Solche Überlegungen werden in den kommenden Jahren an Bedeutung gewinnen, da in Chemie und Gesellschaft gleichermaßen ein verantwortungsvoller Umgang mit kostbaren Rohstoffen angestrebt wird.

Die zielgerichtete Synthese dient als Prüfstein für Reaktionsplanung und Anwendbarkeit. Die Entwicklung von Kaskaden zum Aufbau strukturell und stereochemisch komplexer Verbindungen stellt eine der kniffligsten Denkaufgaben in der Naturstoffsynthese dar. Daher leisten Kaskadenreaktionen einen unermesslichen Beitrag zur Wissenschaft und Kunst der Totalsynthese. Sie verbessern nicht nur die Effizienz, sondern sie steigern auch den ästhetischen Wert einer Synthese. Dieser doppelte Vorteil wurde natürlich schon früher erkannt und gewürdigt: So wurde Kaskadenreaktionen (gezielt entwickelten ebenso wie glücklich entdeckten) seit den Anfängen der Totalsynthese große Beachtung geschenkt. Als wegweisende Arbeit auf diesem Gebiet kann die Eintopfsynthese von Tropinon (**4**, Schema 1) durch

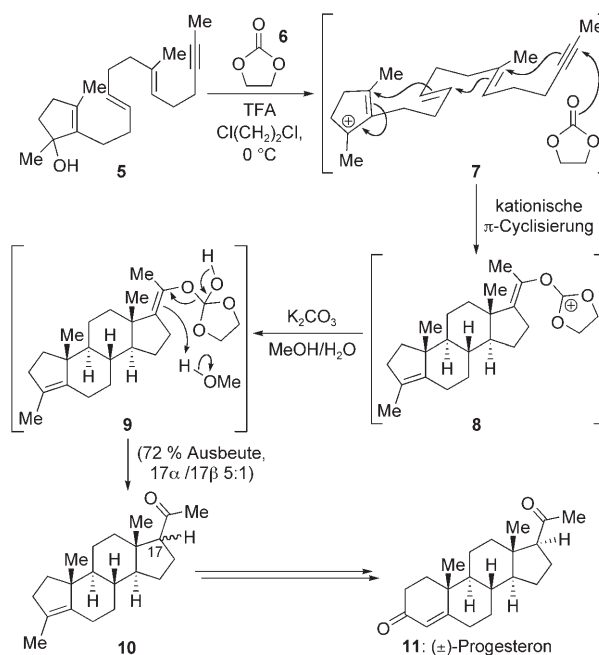


**Schema 1.** Wegweisende Totalsynthese von Tropinon (**4**) nach Robinson (1917).<sup>[4]</sup>

## Aus dem Inhalt

1. Einleitung	7293
2. Nucleophile Kaskaden	7295
3. Elektrophile Kaskaden	7303
4. Radikalische Kaskaden	7308
5. Pericyclische Kaskaden	7313
6. Übergangsmetallkatalysierte Kaskaden	7325
7. Zusammenfassung und Ausblick	7332

Robinson aus dem Jahr 1917 gelten.<sup>[4]</sup> Nachfolgende klassische Beispiele umfassen die von Johnson et al.<sup>[5]</sup> entwickelte kationische Polyolefin-Cyclisierung für Progesteron (**11**, Schema 2), die auf der Stork-Eschenmoser-Hypothese

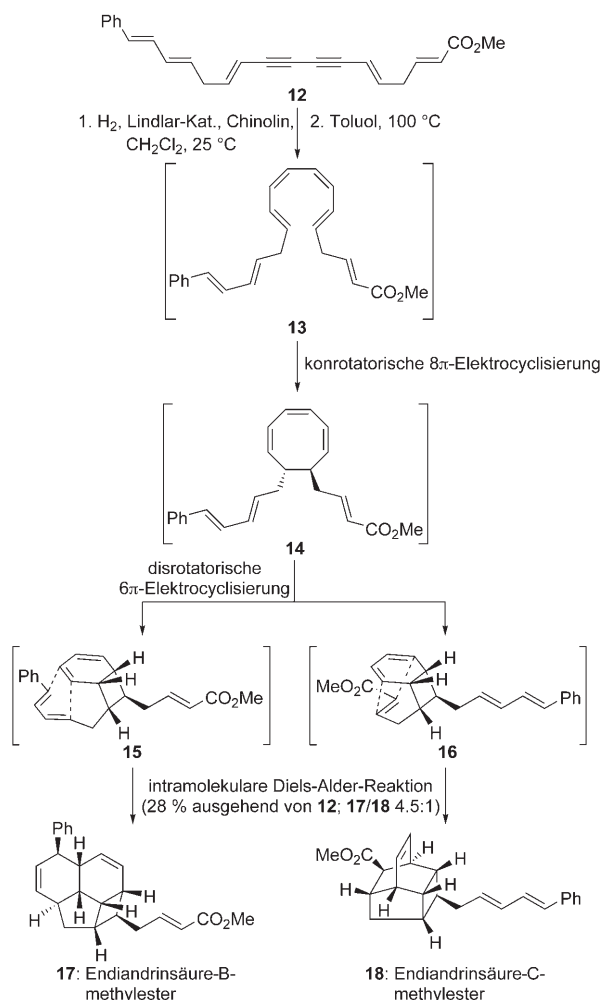


**Schema 2.** Die Totalsynthese von (±)-Progesteron (**11**) über eine Polyolefin-Cyclisierung (Johnson et al., 1971).<sup>[5]</sup>

[\*] Prof. Dr. K. C. Nicolaou, Dr. D. J. Edmonds, Dr. P. G. Bulger  
Department of Chemistry  
and The Skaggs Institute for Chemical Biology  
The Scripps Research Institute  
10550 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 (USA)  
Fax: (+1) 858-784-2469  
E-Mail: kcn@scripps.edu  
und  
Department of Chemistry and Biochemistry  
University of California San Diego  
9500 Gilman Drive, La Jolla, CA 92093 (USA)

beruht,<sup>[6]</sup> die „Endiandrin säure-Kaskade“ (Schema 3), die von Black et al.<sup>[7]</sup> vorgeschlagen und von der Arbeitsgruppe um Nicolaou<sup>[8]</sup> praktisch umgesetzt wurde, und die radikalische Synthese von Hirsuten (**22**, Schema 4) und anderen Triquinan-Naturstoffen durch Curran et al.<sup>[9,10]</sup>

Die meisterhaften Synthesen in Schema 1–4 sollten den meisten Chemiestudenten vertraut sein. Daher wird dieser Aufsatz nicht bei vergangenen Erfolgen verweilen, sondern



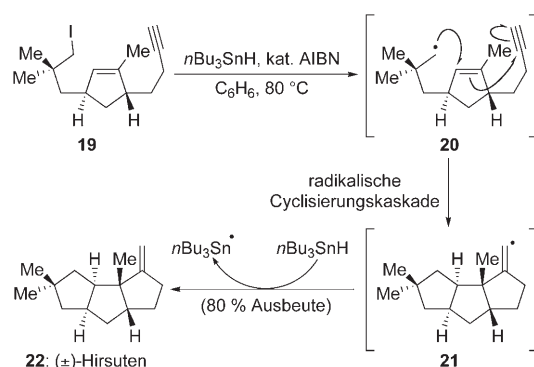
Schema 3. Die Endiandrin säure-Kaskade (Nicolaou et al., 1982).<sup>[8]</sup>



K. C. Nicolaou, gebürtig aus Zypern und ausgebildet in England und den USA, hat derzeit am Department of Chemistry am Scripps Research Institute den Darlene Shiley Chair in Chemistry und das L. S. Skaggs Professorship in Chemical Biology inne. Er ist außerdem Professor of Chemistry an der University of California, San Diego, und Program Director der Chemical Synthesis Laboratories am Biopolis, A\*STAR, Singapur. Die Bände *Classics in Total Synthesis*, die er gemeinsam mit Erik J. Sorensen und Scott A. Snyder verfasst hat, dienen Studenten und Forschern weltweit als Lehrmaterial und Inspirationsquelle.



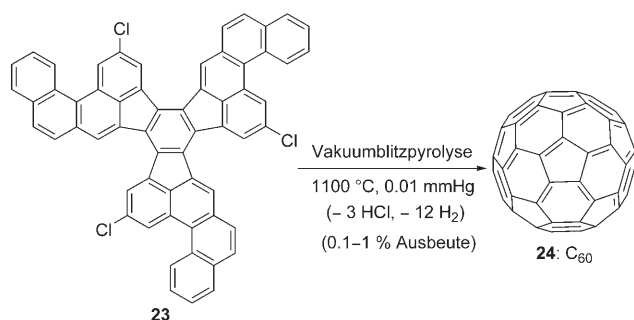
David J. Edmonds wurde 1980 in Glasgow, Großbritannien, geboren. Er erhielt 2001 seinen M.Sc. in Chemie und medizinischer Chemie von der University of Glasgow. Mit einem Stipendium der Universität promovierte er bei Dr. David J. Procter über die Anwendung Samarium(II)-vermittelter Reaktionen in der Totalsynthese. Zu Beginn des Jahres 2005 wechselte er mit einem European Merck Postdoctoral Fellowship in die Arbeitsgruppe von Prof. K. C. Nicolaou, wo er weiter seinen Forschungsinteressen an der Totalsynthese von Naturstoffen folgt.



Schema 4. Eine radikalische Cyclisierungskaskade in der Totalsynthese von (±)-Hirsuten (**22**; Curran und Chen, 1985).<sup>[9]</sup>

eine Auswahl neuerer Kaskadenreaktionen, die in der Totalsynthese von Naturstoffen angewendet werden, hervorheben und erläutern, um den Nutzen dieser Verfahren in der chemischen Synthese aufs Neue zu belegen. Unser Ziel ist keine umfassende Übersicht der Literatur, sondern die Auswahl einer breiten Vielfalt an Strategien, die zum Aufbau von komplexen Molekülstrukturen mithilfe von Kaskadenreaktionen entwickelt wurden. Wir haben versucht, eine Wiederholung des Inhalts aus früheren Übersichten zu vermeiden, obgleich einige Beispiele in Zusammenhang mit der Beschreibung einer bestimmten Reaktionsklasse oder Strategie erneut erwähnt werden. Leider müssen wir durch die Auswahl aus der umfangreichen Literatur und die weitere Beschränkung auf Anwendungen in der Totalsynthese von Naturstoffen unweigerlich viele beeindruckende Kaskadenverfahren, wie die rationale chemische Synthese von C<sub>60</sub> (**24**, Schema 5) von L. T. Scott et al.,<sup>[11]</sup> auslassen.

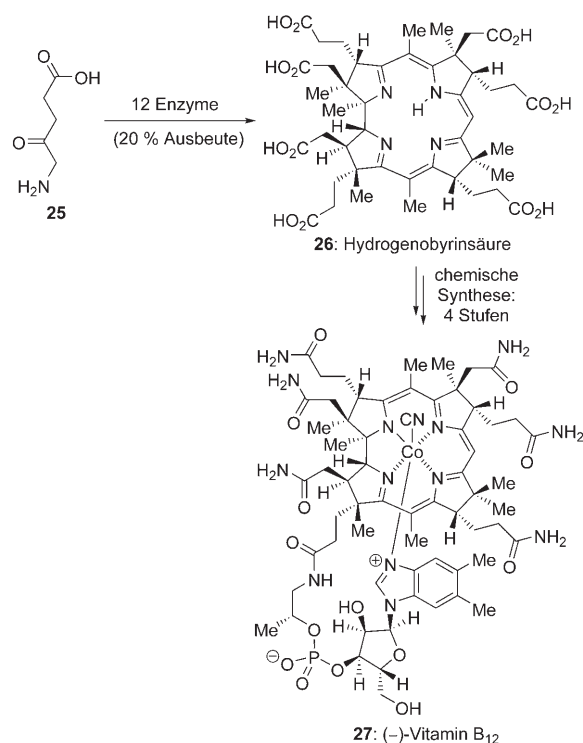
Da Kaskadenreaktionen oft verschiedene Schritte umfassen, ist ihre Klassifizierung zuweilen erschwert. Der Einfachheit halber haben wir die folgenden Beispiele in fünf Kapitel eingeteilt: nucleophile, elektrophile, radikalische, pericyclische und übergangsmetallkatalysierte Prozesse. Besonders bei Kaskaden, die mehr als einen Reaktionstyp umfassen, muss diese Einteilung willkürlich erfolgen, doch wir haben versucht, jede Kaskade nach ihrer wichtigsten Reaktion einzuordnen. Innerhalb jedes Abschnitts wurden die Beispiele nicht chronologisch, sondern im Dienste einer fortlaufenden Diskussion angeordnet. In Anbetracht des



**Schema 5.** Die Totalsynthese von  $\text{C}_{60}$  (24; Scott et al., 2002).<sup>[11]</sup>

engen Rahmens dieses Aufsatzes ist die wichtige Klasse der enzymkatalysierten Kaskadenreaktionen<sup>[12]</sup> nicht eingeschlossen – sie dient lediglich als „Goldstandard“ auf dem Gebiet, etwa in einem Beispiel der Arbeitsgruppe von A. I. Scott: Bei der Umwandlung von 5-Aminolävulinsäure (25) in Hydrogenobyrynsäure (26, Schema 6) durch eine gentechnisch veränderte Mischung von 12 Enzymen werden in 17 Schritten 9 Stereozentren gebildet – in einem einzigen Reaktionsgefäß!<sup>[13]</sup> Vier weitere chemische Umsetzungen führen von Hydrogenobyrynsäure zu Vitamin  $\text{B}_{12}$  (27).<sup>[14]</sup>

Doch vor der Diskussion von Beispielen sollen die Terminologie und der Aufbau dieses Aufsatzes erläutert werden. Verschiedene Autoren verwenden unterschiedliche Definitionen für einen Kaskadenprozess. In der Literatur stößt man auf eine Vielzahl von Begriffen – „Kaskaden“, „Dominoreaktionen“, „Tandemreaktionen“ und „Reaktionssequenzen“ –, die sehr frei gebraucht werden und häufig austauschbar erscheinen, obgleich schon versucht wurde, eine systematische Terminologie aufzustellen.<sup>[1b,c]</sup> Wir werden den Begriff „Kaskade“ verwenden und darin für unsere Zwecke alle zuvor erwähnten Beschreibungen einschließen, da wir bemüht sind, ein möglichst breites Spektrum an kreativer Syntheseplanung darzulegen. Beispielsweise würde die strengste Definition eines Kaskadenprozesses ein Beispiel, in dem die Reaktionsbedingungen während der Reaktionsfolge verändert werden, unberücksichtigt lassen; wir hingegen schließen nicht nur diese ein, sondern auch solche Reaktionsfolgen, in denen weitere Reagentien zu verschiedenen Zeitpunkten zugegeben werden („Eintopfumsetzungen“). Jedoch sehen wir von Prozessen ab, bei denen zwei oder mehr



**Schema 6.** Die enzymatische Synthese von Hydrogenobyrynsäure (26; Scott et al., 1994).<sup>[13]</sup>

Reaktionen am gleichen Substrat, doch im Wesentlichen unabhängig voneinander erfolgen (manchmal auch als „Tandemreaktionen“ bezeichnet).

Die Synthesestrategien in vielen der hier hervorgehobenen Beispiele beruhen auf Biosynthesestudien; diese biomimetische Synthese hat in den letzten Jahren eine Renaissance erlebt.<sup>[15]</sup> In anderen Beispielen werden mehrere bekannte Reaktionen, die normalerweise nacheinander ablaufen würden, zu einer Kaskadenreaktion im Eintopfverfahren kombiniert, oder es werden grundlegend neue Reaktionswege erschlossen. Allen Beispielen ist aber gemeinsam, dass komplexe Molekülstrukturen mithilfe von Kaskadenreaktionen gezielt aufgebaut werden. Mit unserem Aufsatz wollen wir nicht nur neuere Leistungen auf diesem Gebiet würdigen, sondern auch Impulse für die zukünftige Entwicklung von Kaskadenstrategien mit größerer Anwendungsbreite geben.

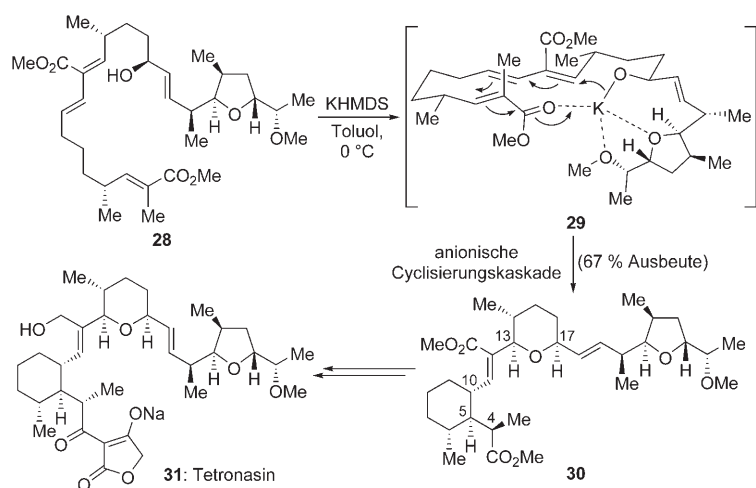


Paul G. Bulger wurde 1978 in London, England, geboren. Er erhielt 2000 seinen M.Chem. von der University of Oxford, wo er sein Studienprojekt bei Dr. Mark G. Moloney absolvierte. Er promovierte 2003 an der University of Oxford bei Professor Sir Jack E. Baldwin. Im Herbst 2003 wurde er Postdoktorand in der Forschungsgruppe von Prof. K. C. Nicolaou am Scripps Research Institute. Sein Forschungsinteresse gilt den Mechanismen und der Entwicklung von Reaktionen sowie deren Anwendung in der Synthese von komplexen Naturstoffen und in der chemischen Biologie.

## 2. Nucleophile Kaskaden

Definitionsgemäß muss der Schlüsselschritt jeder nucleophilen Kaskade einen nucleophilen Angriff einschließen. Dieser Abschnitt umfasst eine Vielfalt an konjugierten Additionen, die häufig in Verbindung mit anderen Reaktionen angewendet werden.<sup>[16]</sup> Es sind hier auch Additionen von Organometallverbindungen eingeschlossen, denen pericyclische oder anionische Umlagerungen wie die anionische Oxy-Cope-Reaktion oder die Brook-Umlagerung folgen.

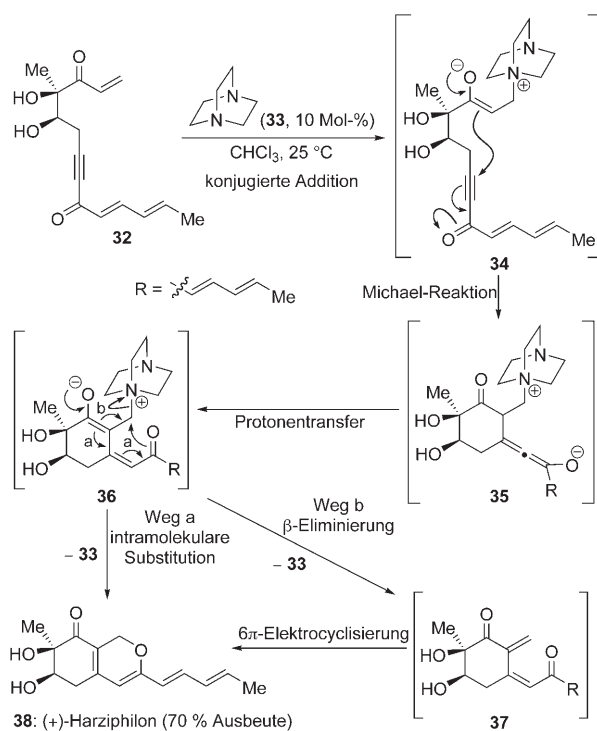
Der natürliche Polyketid-Ionophor Tetrinasin (31, Schema 7) ist als ein antibiotischer, antiparasitischer und wachstumsfördernder Nahrungszusatz für Wiederkäuer von



**Scheme 7.** Eine anionische Cyclisierungskaskade in der Totalsynthese von Tetrone (31; Ley et al., 1998).<sup>[18]</sup>

wirtschaftlicher Bedeutung. Seine interessante Struktur mit je einem Tetronsäure-, Tetrahydrofuran-, Tetrahydropyran- und Cyclohexanring veranlasste die Forschungsgruppen von Ley und Staunton zur Untersuchung der Biosynthese. Sie schlugen vor, dass der Tetrahydropyran- und der Cyclohexanring mit der korrekten Konfiguration in einem einzigen Schritt durch eine nucleophile Kaskade gebildet werden, die durch die Addition einer Alkohol-Hydroxyfunktion an ein aktives Trien ausgelöst wird.<sup>[17]</sup> Die Frage nach der Reproduzierbarkeit dieses Prozesses im Labor wurde ebenfalls von Ley et al. beantwortet, die bei der Entwicklung einer biomimetischen Totalsynthese von Tetrone die vorgeschlagene biosynthetische Cyclisierungskaskade einbezogen (Schema 7).<sup>[18]</sup> Die Behandlung der Kaskadenvorstufe 28 mit Kaliumhexamethyldisilazid (1.1 Äquiv.) in Toluol bei 0 °C führte zur erhofften effizienten Cyclisierung, die 30 in einer beachtlichen Ausbeute von 67% lieferte. Vermutlich verläuft diese Cyclisierung über das Kaliumsalz 29, in dem die Sauerstoff-Funktionalitäten an das Metallzentrum koordinieren. Diese Koordination, die der Bindung im natürlichen Ionophor ähnelt, richtet die reagierenden Gruppen günstig für die Cyclisierung aus. Die geordnete Struktur dieses Intermediats führte zur Bildung von 30 als einzigem Diastereomer; drei der neu gebildeten Stereozentren (C5, C10 und C13) in 30 wiesen die für den Naturstoff 31 erforderliche Konfiguration auf. Das Stereozentrum C4 entstand zunächst mit der falschen *R*-Konfiguration, doch diese Stelle wurde in den abschließenden Syntheseschritten leicht zur natürlichen *S*-Konfiguration epimerisiert.<sup>[19]</sup>

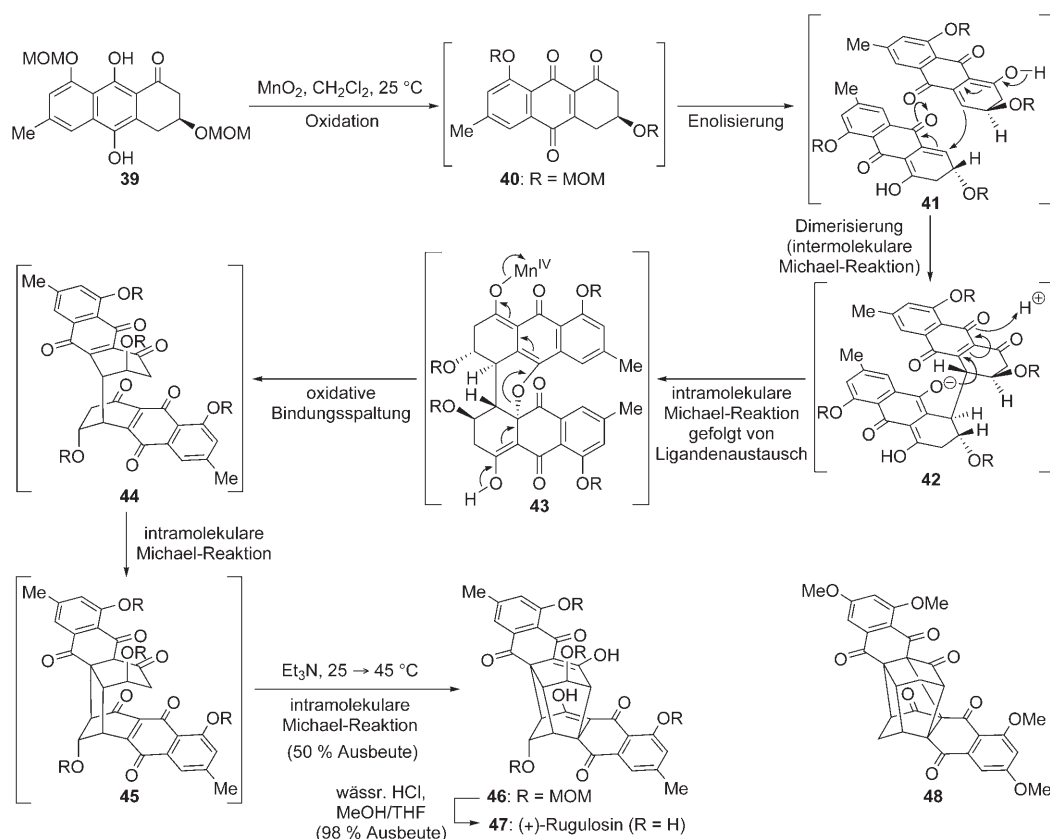
Die Forschungsgruppe von Sorensen berichtete kürzlich über eine nucleophil katalysierte Kaskadenreaktion in der enantioselektiven Totalsynthese von Harziphilone (38, Schema 8).<sup>[20]</sup> Sie entwickelten eine kluge Strategie zum Aufbau des bicyclischen Gerüsts der Zielverbindung. Diese verläuft über die konjugierte Addition eines Ketonenolats an ein Acetylenketon zur Bildung des Cyclohexanrings, woraufhin eine 6 $\pi$ -Elektrocyclisierung eines Dienons den Pyranring schließt. Der zweite Schritt beruhte auf einer Arbeit von Büchi und Marvell über die Cycloisomerisierung von *cis*-



**Scheme 8.** Totalsynthese von (+)-Harziphilone (38) über eine nucleophil katalysierte Cycloisomerisierung (Sorensen et al., 2004).<sup>[20]</sup>

Dienonen.<sup>[21]</sup> Somit führte die Umsetzung von Enon 32 mit 10 Mol-% DABCO (33) in CHCl<sub>3</sub> bei Raumtemperatur zunächst zum Enolat 34 in einem Prozess, der dem ersten Schritt der Baylis-Hillman-Reaktion ähnelt.<sup>[22]</sup> Die anschließende konjugierte Addition der Enolatgruppe an die nahegelegene Dreifachbindung schloss den Cyclohexanring (34→35), und darauf folgte vermutlich ein Protonentransfer unter Bildung des isomeren Enolats 36. Ein weiterer Cyclisierungsprozess ergab dann den gewünschten Naturstoff 38 und setzte gleichzeitig ein Molekül DABCO frei, das erneut als Katalysator wirken konnte. Für die Bildung des zweiten Rings können zwei Mechanismen vorgeschlagen werden. Der erste umfasst eine intramolekulare Substitution des quartären Ammoniumions durch das Sauerstoffatom der Ketoncarbonylgruppe in einem Schritt (Weg a). Die andere Möglichkeit ist eine Eliminierung von DABCO aus 36, die zum *cis*-Dienon 37 führen würde, das leicht eine 6 $\pi$ -Elektrocyclisierung eingehen kann (Weg b).<sup>[21]</sup> Interessanterweise zeigten Modellstudien, dass die Cyclisierungskaskade mit dem Substrat 32, das eine ungeschützte 1,2-Diol-Einheit aufweist, bedeutend schneller verlief als mit einem Substrat, in dem diese Gruppe als Acetonid geschützt war. Den Autoren zufolge könnte dieser Unterschied dadurch zustandekommen, dass das Enon durch intramolekulare Wasserstoffbrücken für die 1,4-Addition aktiviert wird.

Unter den Bianthrachinon-Naturstoffen finden sich einige Dimere (z.B. Rugulosin (47), Schema 9), in denen die monomeren Anthrachinon-Einheiten über eine bis vier Einfachbindungen zu Käfigstrukturen verbunden sind. Unter Berücksichtigung der Biosynthesevorschläge und der experimentellen Ergebnisse von Shibata et al.<sup>[23]</sup> entwickelten die

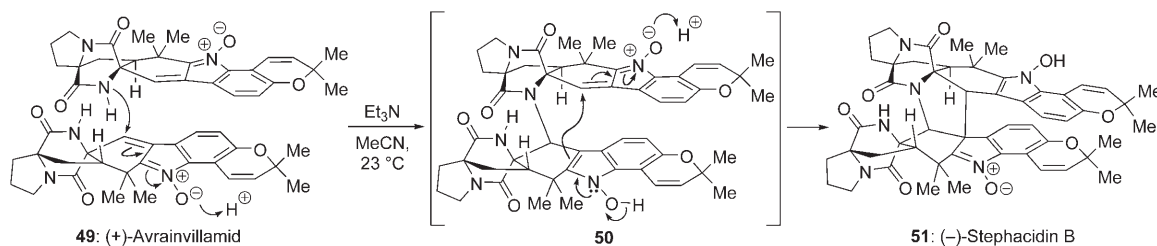


**Scheme 9.** Die Totalsynthese von (+)-Rugulosin (**47**) über eine Kaskade aus oxidativer Kupplung und Michael-Reaktionen (Nicolaou et al., 2005).<sup>[26]</sup>

Forschungsgruppen von Nicolaou<sup>[24]</sup> und Snider<sup>[25]</sup> unabhängig voneinander biomimetische Ansätze zur Synthese dieser Naturstoffe, in denen sie Kaskadenfolgen zur Herstellung von Modellsystemen und Analoga einsetzten. Ein Haupthindernis bei der Synthese der natürlichen Verbindungen ergibt sich aus den Hydroxy- oder Alkoxygruppen in  $\beta$ -Stellung zur Keto-Gruppe in tricyclischen Monomeren wie **39** und in dimeren Intermediaten, denn diese Strukturen neigen zur Eliminierung unter Bildung des Cyclohexenonrings und anschließender Aromatisierung. Die von Nicolaou et al. entwickelten Bedingungen erwiesen sich als ausreichend mild, um dieses Problem zu umgehen, und ermöglichten die Synthese von (+)-Rugulosin (**47**) in einem hoch effizienten Kaskadenprozess.<sup>[26]</sup> Es zeigte sich, dass die vollständige polycyclische Struktur von **47** in einer Eintopfreaktion durch eine Folge von Oxidations-, Bindungsbildungs- und Bindungsbruchschritten aus dem leicht zugänglichen Keton **39** erhalten werden konnte (Schema 9). Das monomere Keton **39** wurde mit  $\text{MnO}_2$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  zum Anthrachinon **40** oxidiert, worauf die Dimerisierung zur heptacyclischen Verbindung **43** folgte. Obwohl **43** formal das Produkt einer Hetero-Diels-Alder-Reaktion zwischen zwei Molekülen der Enolform **41** von Anthrachinon **40** ist, wird angenommen, dass die Verbindung durch eine Folge aus inter- und intramolekularen Michael-Reaktionen gebildet wird (**40**  $\rightarrow$  **41**  $\rightarrow$  **42**  $\rightarrow$  **43**), da der Einsatz einer sperrigeren TBS-Schutzgruppe für die Hydroxyfunktion ( $\text{R} = \text{TBS}$ ) die Isolierung des ersten Michael-Addukts (dem Intermediat **42** entsprechend) ermöglichte. Eine oxidative

Bindungsspaltung (**43**  $\rightarrow$  **44**) und eine Michael-Reaktion führten dann zu der doppelt verbrückten Struktur **45**. Durch die Zugabe von  $\text{Et}_3\text{N}$  zur Reaktionsmischung und anschließendes Erwärmen auf  $45^\circ\text{C}$  wurde nicht nur die abschließende intramolekulare Michael-Reaktion zum Aufbau des vollständigen Strukturgerüsts ermöglicht (**45**  $\rightarrow$  **46**), sondern auch die weitere oxidative Kohlenstoff-Kohlenstoff-Verknüpfung zwischen den Enolgruppen verhindert. In früheren Modellstudien ohne  $\text{Et}_3\text{N}$ <sup>[24]</sup> beobachteten Nicolaou et al. eine ähnliche oxidative Kupplung unter Bildung des gespannten Produkts **48**, das das Kohlenstoffgerüst des verwandten Naturstoffs Rugulin enthält. Von Verbindung **46** aus wurde die Totalsynthese von (+)-Rugulosin (**47**) durch die saure Hydrolyse der Schutzgruppen an den Hydroxyfunktionen abgeschlossen. Gegebenenfalls können **43**, **44** oder **45** nach dem jeweiligen Schritt isoliert werden. Hier war jedoch das Strukturgerüst **46** von Rugulosin das Ziel des Experiments, und es erwies sich als günstiger, alle sieben Schritte (**39**  $\rightarrow$  **46**) in einer Eintopfreaktion auszuführen, als die Struktur schrittweise aufzubauen.

Die mühelose Dimerisierung des Alkaloids Avrainvillamid (**49**) wurde von den Forschungsgruppen um Myers und Baran in der Totalsynthese von Stephacidin B (**51**, Schema 10) genutzt.<sup>[27]</sup> Beide Gruppen beobachteten, dass **49** in Gegenwart von Triethylamin bei Raumtemperatur dimerisierte. Die Umwandlung von **49** in **51** wurde auch während der Aufreinigung durch präparative DC sowie beim Einengen oder Auflösen beobachtet. Ein denkbarer Mechanismus für



**Schema 10.** Synthese von (-)-Stephacidin B (**51**) durch Dimerisierung von (+)-Avrainvillamid (**49**) über eine doppelte konjugierte Addition (Herzon und Myers, 2005; Baran et al., 2005).<sup>[27]</sup>

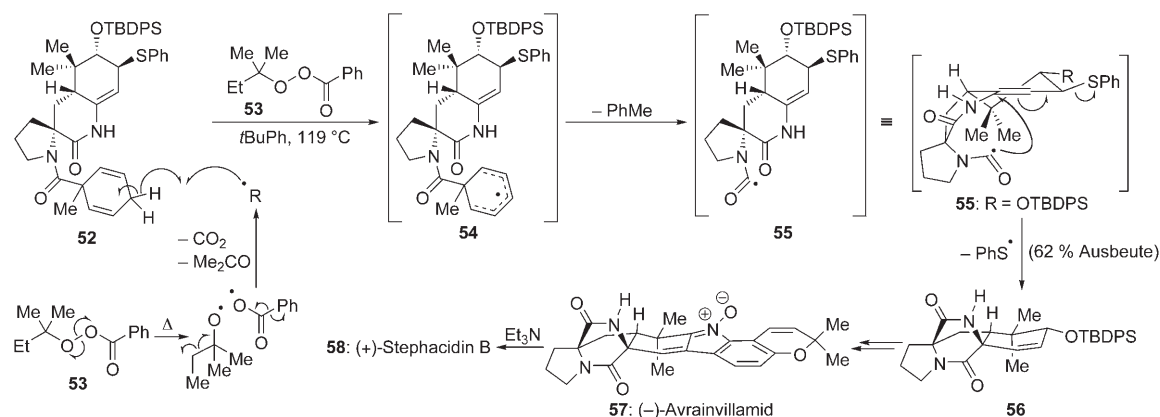
diese Dimerisierung schließt den nucleophilen Angriff durch das Amid-Stickstoffatom eines Moleküls **49** auf die  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Nitrongruppe eines zweiten Moleküls zum Intermediat **50** ein. Die konjugierte Addition der Hydroxyenamin-Einheit an die verbleibende  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Nitrongruppe führt dann zu der zweiten Bindung.<sup>[27a,28]</sup> In einem alternativen Mechanismus werden die beiden Bindungen in umgekehrter Reihenfolge gebildet,<sup>[29]</sup> doch dieser scheint in Anbetracht von Beobachtungen der Arbeitsgruppe um Myers zur Elektrophilie der  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Nitronfunktion weniger wahrscheinlich.<sup>[30]</sup>

Sowohl Myers als auch Baran setzten Kaskadenreaktionen auch in ihren Avrainvillamid-Synthesen ein (Schema 11 bzw. Schema 12). In der Synthese nach Myers (Schema 11),<sup>[27a]</sup> die zu den nichtnatürlichen Enantiomeren (-)-Avrainvillamid (**57**) und (+)-Stephacidin B (**58**) führte, baut eine radikalische Cyclisierungskaskade das Diazabicyclooctan-Ringsystem auf. Das Acylradikal **55** wurde nach einer Methode von Walton et al. aus dem Cyclohexadienylcarboxamid **52** gebildet.<sup>[31]</sup> Beim Erhitzen einer Mischung aus dem Amid **52** und dem Peroxid **53** als Initiator bildeten sich Radikale, die **52** durch eine Wasserstoffabstraktion von der biallylischen Methylengruppe in das Cyclohexadienyl-Radikal **54** umwandelten. Anschließend ergab die enthalpisch und entropisch begünstigte Abspaltung von Toluol aus **54** das Radikal **55**; die 6-*exo*-trig-Cyclisierung und die Verdrängung eines Phenylsulfinyl-Radikals brachten dann das gewünschte tetracyclische Produkt **56** in guter Gesamtausbeute hervor (62 %). Die Anellierung der verbleibenden drei Ringe der

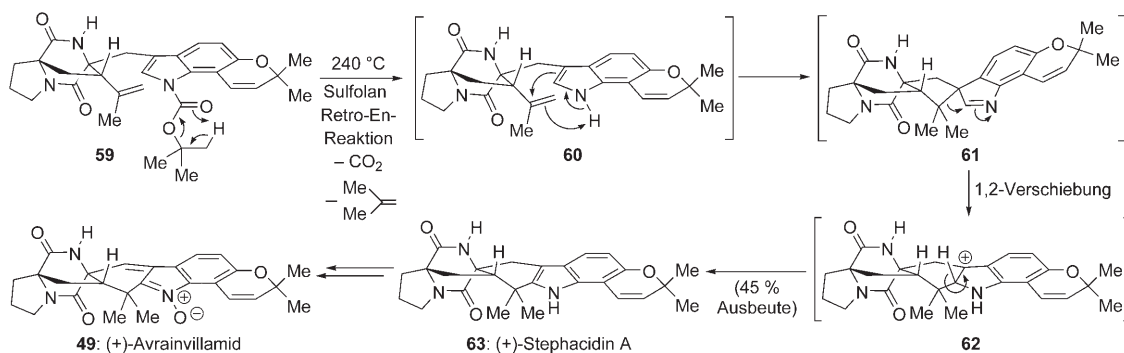
Avrainvillamid-Struktur an Verbindung **56** in fünf weiteren Schritten vollendete dann die Synthese des Monomers **57**.<sup>[32]</sup>

Die Synthese von (+)-Avrainvillamid (**49**) nach Baran enthielt eine Entschützungs-Cyclisierungs-Kaskade, die durch Erhitzen von **59** auf 240 °C ausgelöst wurde (Schema 12).<sup>[27b,33]</sup> Den ersten Schritt stellt die thermische Abspaltung der Boc-Schutzgruppe vom Indol-Stickstoffatom dar, die über einen Retro-En-Mechanismus und Verdrängung von Isobuten und Kohlendioxid zu **60** führt. Bei der hohen Reaktionstemperatur folgt dann eine formale En-Reaktion zwischen dem Indolring und der Isopropenylgruppe von **60**, die das spirocyclische Imin **61** als kurzlebiges Intermediat liefert. In diesem erfolgt eine 1,2-Verschiebung der höher substituierten Alkylgruppe, und es wird (+)-Stephacidin A (**63**) erhalten. Diese Verbindung wurde in die natürlichen Enantiomere von Avrainvillamid (**49**) und Stephacidin B (**51**) umgewandelt, was die Aufklärung der absoluten Konfigurationen ermöglichte (Schema 10).<sup>[34]</sup>

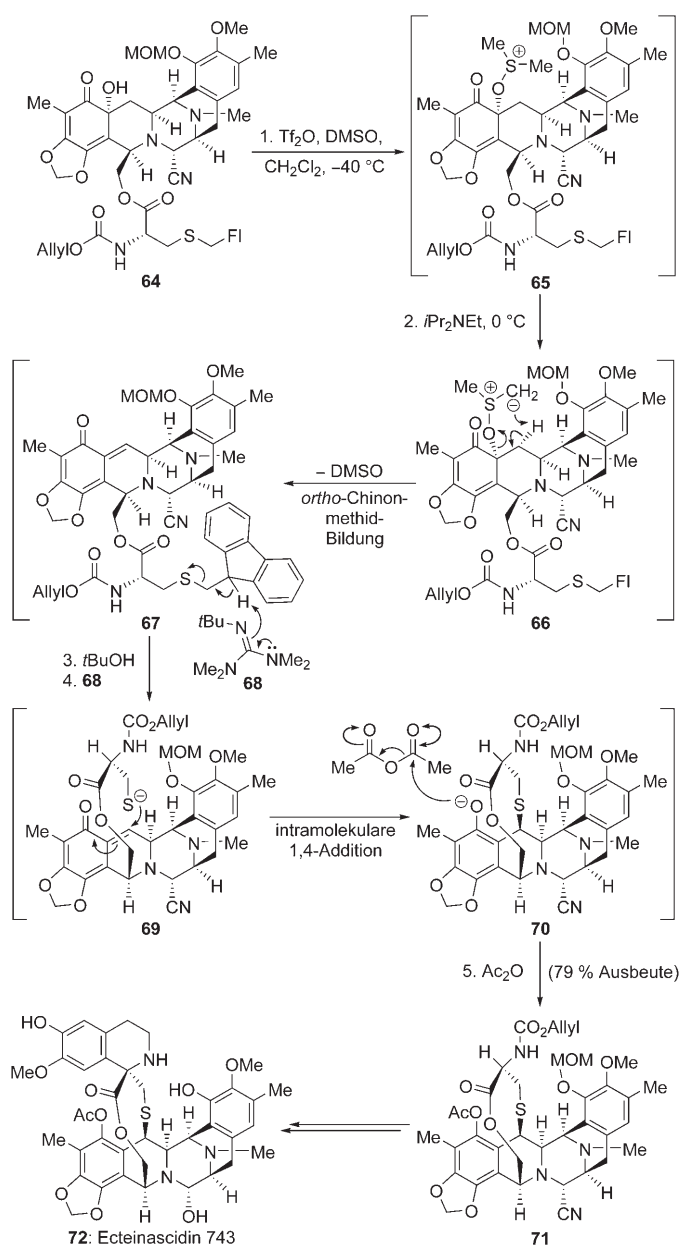
Ecteinascidin 743 (**72**, Schema 13) ist ein mariner Naturstoff, der aus der karibischen Tunikate *Ecteinascidia turbinata* isoliert wurde.<sup>[35,36]</sup> Dieses wirksame Cytostatikum wurde zur Behandlung verschiedener Krebsarten am Menschen klinisch getestet.<sup>[37]</sup> Die vielversprechende biologische Aktivität, das geringe Vorkommen und die interessante Molekülstruktur veranlasste die Forschungsgruppe um Corey zu Untersuchungen, die in der effizienten Totalsynthese von Ecteinascidin 743 (**72**) gipfelten.<sup>[38]</sup> Eine Besonderheit der Syntheseroute war der raffinierte Aufbau des überbrückenden schwefelhaltigen Zehnrings (Schema 13). Die komplizierte



**Schema 11.** Acylradikal-Bildung und Cyclisierung in der Totalsynthese von (-)-Avrainvillamid (**57**) und (+)-Stephacidin B (**58**; Herzon und Myers, 2005).<sup>[27a]</sup>



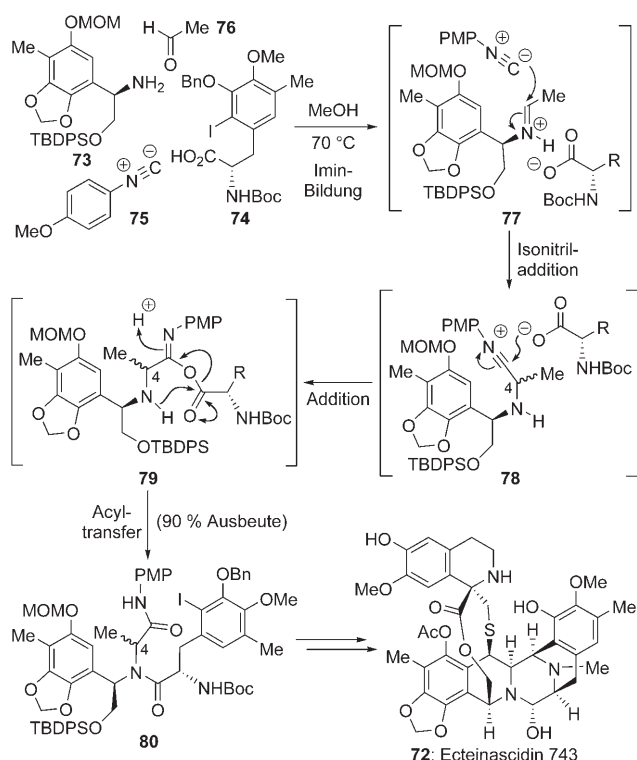
**Schema 12.** Die Totalsynthese von (+)-Stephacidin A (**63**) und (+)-Avrainvillamid (**49**) über eine thermische Kaskade (Baran et al., 2005).<sup>[27b]</sup>



**Schema 13.** Bildung und Abfangen des *ortho*-Chinonmethids in der Totalsynthese von Ecteinascidin 743 (**72**; Corey et al., 1996).<sup>[38]</sup>

hexacyclische Zwischenstufe **64** wurde aus zwei Aminosäurederivaten über eine Reihe von Iminium-Cyclisierungen synthetisiert. Dies schaffte die Voraussetzung für die Einführung der Sulfidbrücke durch die 1,4-Addition eines Thiolats an ein intermediäres *ortho*-Chinonmethid (**67**).<sup>[39]</sup> Um zu diesem hoch reaktiven Intermediat zu gelangen, wurde das Hydroxyketon **64** zunächst mit einem Swern-Reagens in ein *O*-Dimethylsulfoniumion **65** umgewandelt. Anstelle des üblichen Oxalylchlorids wurde Trifluormethansulfonsäureanhydrid verwendet, um eine Störung durch Chloridionen in den nachfolgenden Schritten zu vermeiden. Die Zugabe einer Aminbase (*i*Pr<sub>2</sub>NEt) führte über das Ylid **66** zur Cycloelimination von DMSO und ergab *ortho*-Chinonmethid **67**. Nach der Zugabe von *t*BuOH, um im Überschuss eingesetztes Swern-Reagens zu zersetzen, wurde die Guanidinbase **68** zugegeben, die das Thiolation aus der Fluorenylsulfid-Einheit freisetzte. Dieses Thiolation wurde in **69** dann von dem *ortho*-Chinonmethid unter Bildung des zehngliedrigen Sulfidrings abgefangen. Nach der Zugabe von Acetanhydrid wurde diese intramolekulare konjugierte Addition irreversibel, da das Phenolat **70** als Acetat **71** abgefangen wurde. Diese erstaunliche Eintopf-kaskade verlief in einer ausgezeichneten Gesamtausbeute (79%) und erforderte bezeichnenderweise keine Isolierung empfindlicher Zwischenstufen. Seitdem wurde eine ähnliche Kaskadenfolge in einer effizienten Semisynthese von Ecteinascidin 743 (**72**) angewendet, und dadurch konnten größere Mengen dieser zuvor schwer zugänglichen Verbindung hergestellt werden.<sup>[40]</sup>

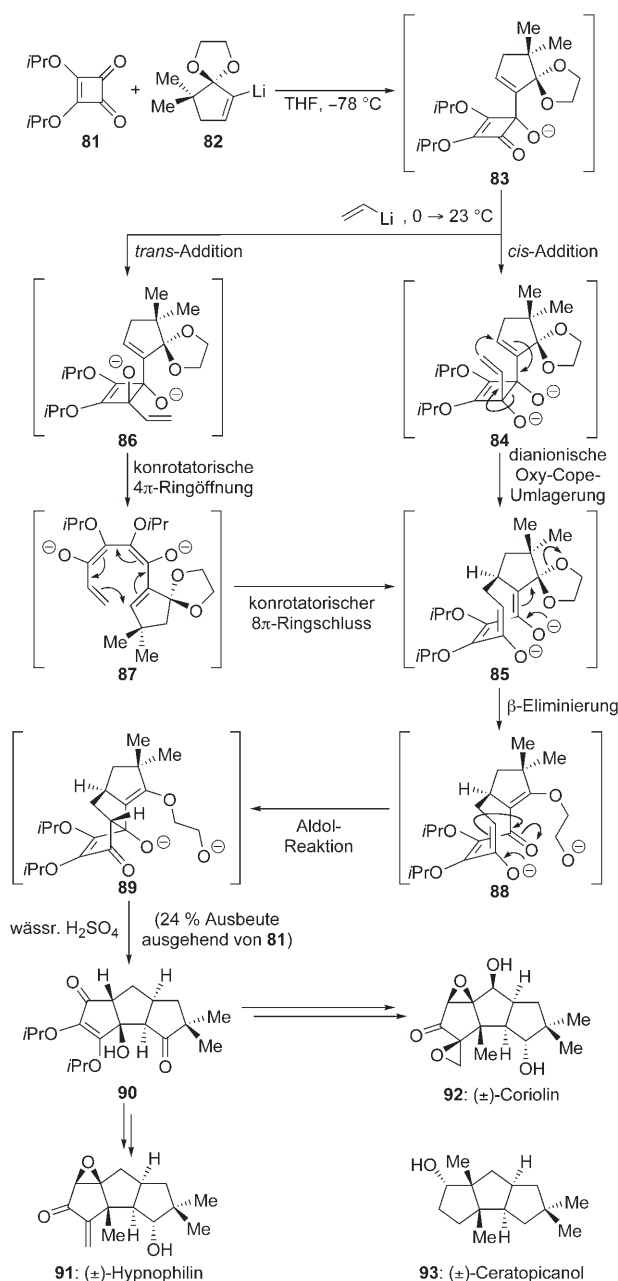
Mehrkomponentenreaktionen ermöglichen die schnelle Synthese von Verbindungen mit verschiedenartigen komplexen Strukturen aus relativ einfachen Bausteinen.<sup>[41,42]</sup> Die Ugi-Reaktion ist eine wirkungsvolle Vierkomponentenkupplung, in der, wie in vielen ähnlichen Prozessen, ein Isocyanid als Reaktionspartner eingesetzt wird.<sup>[43]</sup> Obgleich die Ugi-Reaktion in der kombinatorischen Synthese<sup>[44]</sup> sehr verbreitet ist, wird sie in der Totalsynthese relativ selten eingesetzt.<sup>[45]</sup> Eine der ausgefeiltesten Anwendungen zeigt die Totalsynthese von Ecteinascidin 743 (**72**) von Fukuyama et al. Die Autoren nutzten eine Ugi-Reaktion zur Kupplung von zwei Hauptfragmenten, bei der gleichzeitig die drei fehlenden Kohlenstoffatome in das hexacyclische Gerüst der Zielverbindung eingebaut wurden.<sup>[46]</sup> Amin **73**, Carbonsäure **74**, Isocyanid **75** und Acetaldehyd (**76**) wurden zur Bildung des Amids **80** in Methanol erhitzt (Schema 14). Der reversiblen



**Schema 14.** Die Ugi-Vierkomponentenkupplung in der Totalsynthese von Ecteinascidin 743 (72; Fukuyama et al., 2002).<sup>[46]</sup>

säurekatalysierten Bildung des Iminiumions (**73** + **76** → **77**) folgt der nucleophile Angriff durch das Isocyanid. Das hierbei gebildete Nitriliumion **78** wird durch das Carboxylation abgefangen, was zu dem neutralen Intermediat **79** führt. Es folgen ein schneller O → N-Acytransfer und die Bildung des Produkts **80** in hoher Ausbeute (90%) als Epimerenmischung bezüglich des neu gebildeten Stereozentrums C4. Die kontrollierte Einführung derartiger Stereozentren stellt nach wie vor ein allgemeines Problem dar. Bei dieser Syntheseplanung war die mangelhafte Selektivität jedoch unerheblich, da dieses Stereozentrum wieder aufgelöst und zu einem späteren Zeitpunkt in der korrekten Konfiguration erneut aufgebaut wird.<sup>[47]</sup>

Triquinan-Naturstoffe wie Hypnophilin (**91**), Coriolin (**92**) und Ceratopicanol (**93**, Schema 15) haben die Entwicklung etlicher Kaskadenprozesse in der Totalsynthese vorangetrieben.<sup>[48]</sup> Die Forschungsgruppe von Paquette nutzte die Quadratsäureester-Kaskade<sup>[49]</sup> zur Totalsynthese der drei Verbindungen (Schema 15).<sup>[50]</sup> Diese anionische Kaskade wird durch die Addition von zwei Vinylolithium-Reagentien an den Quadratsäureester **81** ausgelöst und kann zwei Reaktionswegen folgen. Der Verlauf hängt davon ab, ob das zweite Nucleophil in *cis*- oder *trans*-Stellung zur zuerst gebildeten Bindung angreift. Die *cis*-Addition wird durch die Komplexierung zwischen dem angreifenden Nucleophil und den Ketal-Sauerstoffatomen begünstigt. Das resultierende 1,5-Dien-Dialkoxid **84** geht leicht eine dianionische Oxy-Cope-Umlagerung ein, die über einen Übergangszustand mit Bootkonformation das Cyclooctatrien **85** ergibt. Dagegen führt die sterisch begünstigte *trans*-Addition zum Dialkoxid



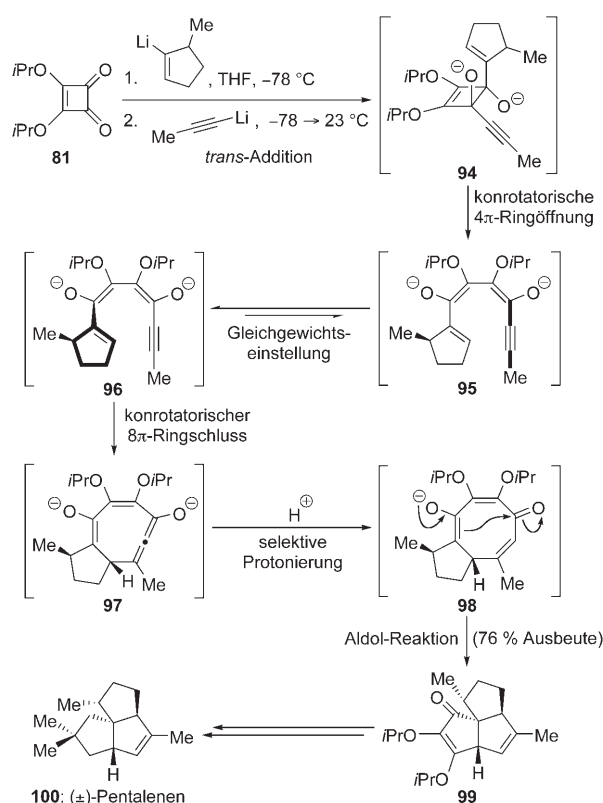
**Schema 15.** Die Quadratsäureester-Kaskade, die in der Totalsynthese von (±)-Hypnophilin (**91**) und (±)-Coriolin (**92**) angewendet wurde, und die Struktur von (±)-Ceratopicanol (**93**; Paquette und Geng, 2002).<sup>[50]</sup>

**86**, das aus stereoelektronischen Gründen keine [3,3]-sigmatrope Reaktion eingehen kann. Stattdessen erfolgt eine ladungsgesteuerte konrotatorische 4π-elektrocyclische Ringöffnung, wobei die elektrostatische Abstoßung eine entgegengesetzte Ausrichtung der beiden Alkoxid-Sauerstoffatome verursacht. Ein konrotatorischer 8π-Ringschluss des so gebildeten Octatetraens **87** führt dann zum Cyclooctatrien **85**. Falls beide Vinylolithiumreagentien in 2-Stellung substituiert sind, kann zwischen diesen Mechanismen unterschieden und der Reaktionsweg teilweise gesteuert werden.<sup>[49]</sup> Im Beispiel wird das gemeinsame dianionische Intermediat **85** wahrscheinlich auf beiden Reaktionswegen gebildet. Von **85** aus

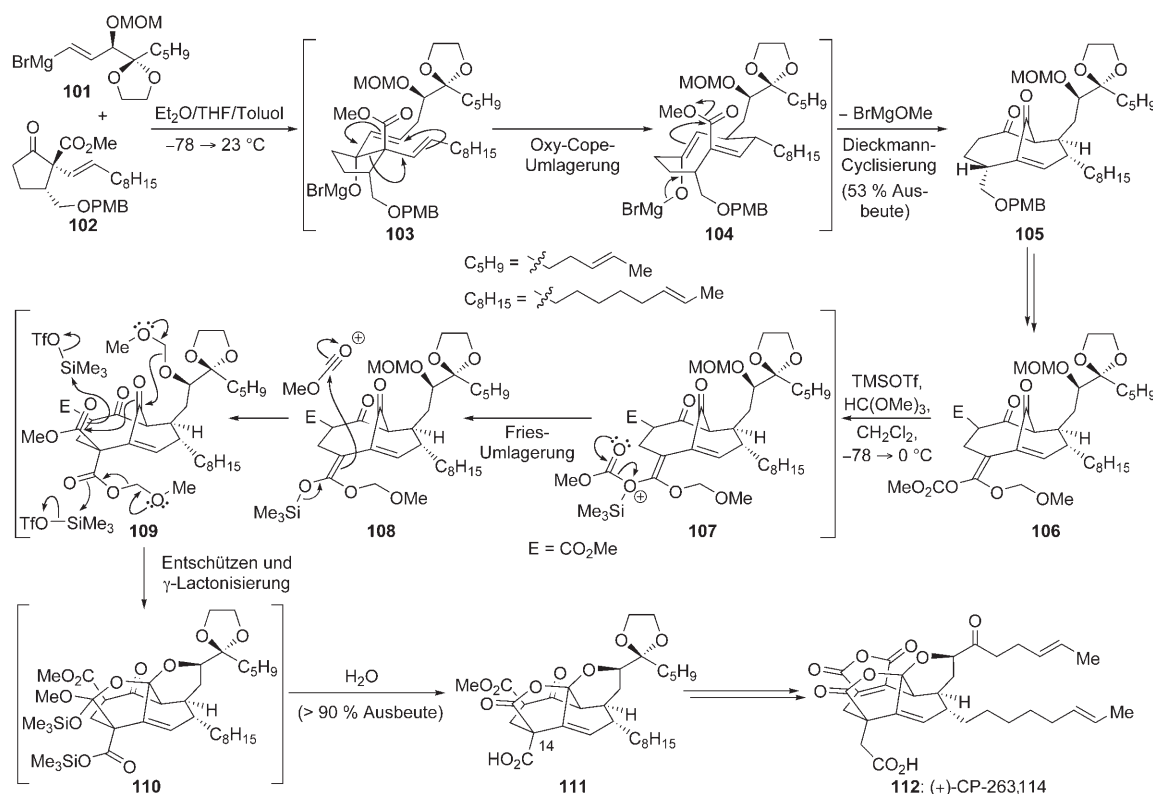
verläuft die Kaskade über die  $\beta$ -Eliminierung einer Ketal-Sauerstoffgruppe durch die benachbarte Enolatinheit regioselektiv zum Keton **88**. Eine intramolekulare Aldolreaktion zwischen der Ketogruppe und der verbliebenen Enolatinheit mit anschließender Hydrolyse ergab dann das tricyclische Produkt **90**, das in Hypnophilin (**91**) oder Coriolin (**92**) umgewandelt werden konnte. Eine ähnliche Kaskade führte zur Totalsynthese von Ceratopicanol (**93**).<sup>[50b]</sup>

Paquette und Geng synthetisierten das gewinkelte Triquinan Pentalenen (**100**, Schema 16) nach einem ähnlichen Verfahren.<sup>[51]</sup> In dieser Kaskade ist das zweite Nucleophil ein Acetylidanion. Die Synthese verläuft hauptsächlich über die *trans*-Addition zu dem hoch gespannten 1,2,4,6-Cyclooctatetraen **97**. Erwartungsgemäß wurde diese Verbindung aufgrund des einfacheren konrotatorischen  $8\pi$ -elektrocyclischen Ringschlusses des Konformers **96**, in dem sich der Methylsubstituent am Cyclopentanring außerhalb der helical gewundenen Dienolatstruktur befindet, hoch stereoselektiv gebildet. In diesem Fall liegt keine Abgangsgruppe zur Unterscheidung der beiden Enolatgruppen vor, doch aufgrund der Spannung ist die Protonierung des Allenolats begünstigt, und das Keton **98** wird selektiv erhalten. Eine transannulare Aldolreaktion liefert dann **99**, das eine Vorstufe des Naturstoffs **100** darstellt.<sup>[52]</sup>

Shair et al. verfolgten zur Synthese von (+)-CP-263,114 (Phomoidrid B, **112**) eine Strategie mit der Addition eines Organometallreagens und einer Cope-Umlagerung.<sup>[53a]</sup> Zunächst wird das Grignard-Reagens **101** an den  $\beta$ -Ketoester **102** addiert (Schema 17). Die Addition verläuft unter Che-



**Schema 16.** Die Totalsynthese von (±)-Pentalenen (**100**) mithilfe der Quadratsäureester-Kaskade (Paquette und Geng, 2002).<sup>[51]</sup>



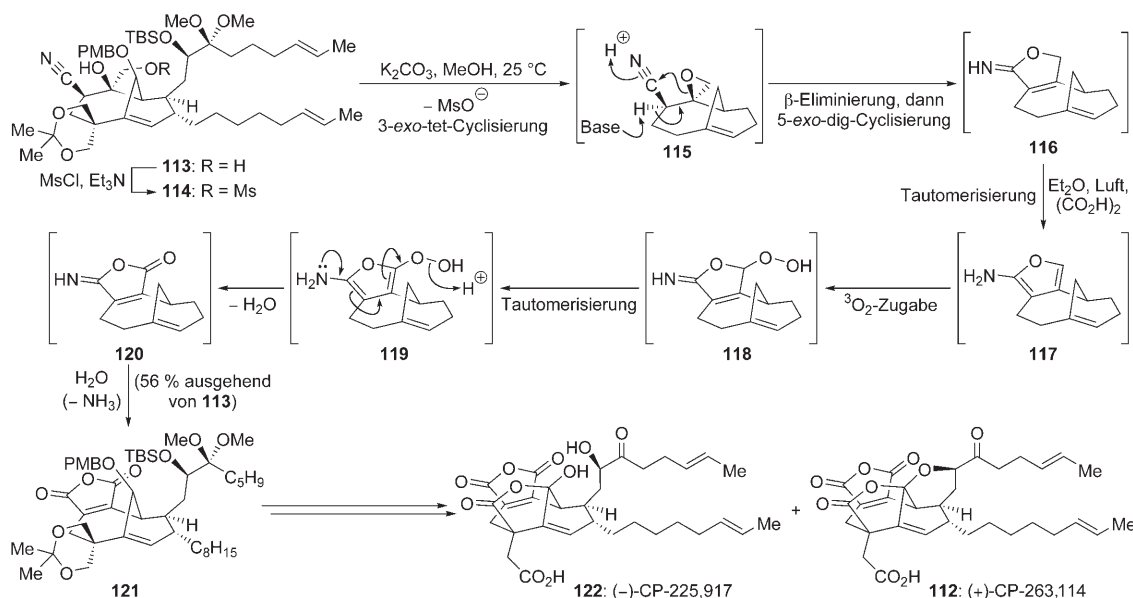
**Schema 17.** Kaskaden aus anionischer Oxy-Cope-Umlagerung und Dieckmann-Cyclisierung sowie einer Fries-Umlagerung in der Totalsynthese von (+)-CP-263,114 (**112**; Shair et al., 2000).<sup>[53]</sup>

latkontrolle mit vollständiger Selektivität zum gewünschten 1,5-Dien-Diastereomer **103**, das beim Erwärmen auf Raumtemperatur eine Oxy-Cope-Umlagerung zum Cyclononen-Enolat **104** eingeht. Interessanterweise waren Organolithium- oder Organocerreagentien in Modellstudien zum Additionsschritt erfolglos.<sup>[53b]</sup> Der letzte Schritt dieser Kaskade ist die transannuläre Dieckmann-Cyclisierung von **104** zum Keton **105** mit dem charakteristischen gespannten bicyclischen Gerüst der Zielverbindung. Nach der Synthese des  $\beta$ -Ketoesters **106** aus dem Keton **105** folgte eine weitere elektrophile Kaskade, die **106** durch Umsetzung mit TMSOTf (2.0 Äquiv.) und HC(OMe)<sub>3</sub> (2.0 Äquiv.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> mit über 90% Ausbeute in das Lacton **111** überführte (Schema 17). Ein denkbarer Mechanismus für diese Umwandlung beginnt mit der Ionisierung der Carbonatgruppe durch TMSOTf und führt zum Silylketenacetal **108**, das mit dem freigesetzten Acyliumion zu **109** reagiert. Die Lewis-Säure-katalysierte Entschützung der MOM-Gruppen und die anschließende Hydrolyse ergeben dann das Produkt **111**. Neben einem interessanten Weg zur  $\gamma$ -Lacton-Käfigstruktur wurde durch das Entschützen der Carbonsäuregruppe an C14 im Zuge der Umwandlung von **106** zu **111** ein geeigneter Angriffspunkt geschaffen, um das letzte fehlende Kohlenstoffatom der Zielstruktur (**112**) durch eine modifizierte Arndt-Eistert-Reaktion einzuführen. Weitere Untersuchungen dieser Additions-/Cope-Umlagerungsstrategie durch Shair et al. an ähnlichen Systemen offenbarten das Potenzial für ein Retroaldol-Aldol-Gleichgewicht des Organometall-Additionsprodukts (entsprechend dem Magnesiumalkoxid **103**) und eine mögliche Bedeutung für die dynamische kinetische Racematspaltung von Substraten mit quartären Kohlenstoffstereozentren.<sup>[54]</sup>

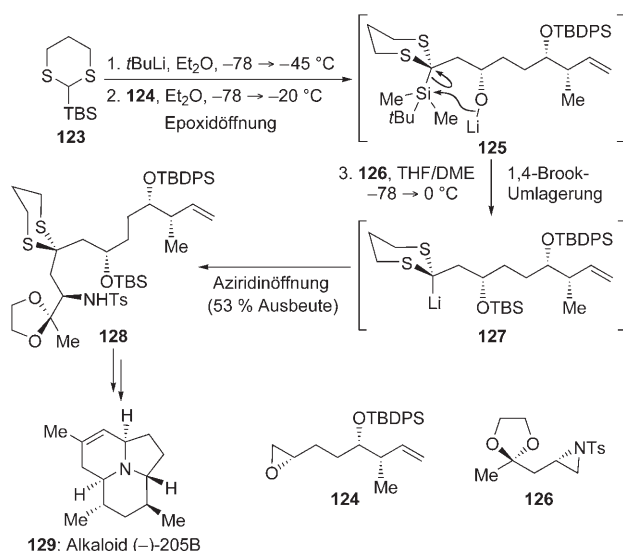
Nicolaou et al. wendeten eine Kaskadenreaktion in ihrer Totalsynthese von CP-225,917 (Phomoidrid A, **122**) und CP-263,114 (Phomoidrid B, **112**) an,<sup>[55]</sup> um die Maleinsäurean-

hydrid-Einheit in das Nitril **114** einzuführen. Zur Vorbereitung des Kaskadenprozesses wurde **113** selektiv an der primären Alkoholgruppe mesyliert. Das Mesylat **114** wurde dann schwach basischen Bedingungen ausgesetzt, wodurch vermutlich diese in Schema 18 dargestellte Reaktionsfolge ausgelöst wurde. Auf die basenkatalysierte Epoxidbildung (**114**→**115**) folgt die Epoxidöffnung zu einem intermediären Alkoxid, das sofort mit der Nitrilgruppe einen Ringschluss zum Iminobutenolid **116** eingeht. Die anschließenden Tautomerisierungs-, Oxidations- und Hydrolyseschritte lieferten das Maleinsäureanhydrid **121** über die Intermediate **117**–**120**. Durch weitere Modifizierungen der funktionellen Gruppen wurden die Synthesen von CP-225,917 (**122**) und CP-263,114 (**112**) abgeschlossen.<sup>[56]</sup>

Die Dithian-Strategie,<sup>[57]</sup> die von Smith et al. entwickelt wurde und auf Arbeiten von Tietze<sup>[58]</sup> beruht, nutzt die Brook-Umlagerung<sup>[59]</sup> zur erneuten Bildung einer Lithiumdithian-Verbindung nach der Öffnung eines Epoxids durch ein lithiiertes Silyldithian-Nucleophil. Sofern die Wanderung der Silylgruppe zeitlich kontrolliert erfolgt, kann das neue lithiierte Dithian ein zweites Elektrophil abfangen. Smith und Kim haben diese Strategie kürzlich in der Synthese der Giftpfrosch-Alkaloide (–)-Indolizidin 223AB und (–)-205B (**129**, Schema 19) um den Einsatz eines Aziridinelektrophils im zweiten Schritt erweitert.<sup>[60]</sup> Dabei führten die Lithiierung von Silyldithian **123** mit *t*BuLi in Diethylether und die Zugabe von Epoxid **124** zum Lithiumalkoxid **125** (Schema 19). Dann wurde das Aziridin **126** in einer Mischung aus THF und DME zugegeben, wobei das polare Lösungsmittel eine 1,4-Brook-Umlagerung zum lithiierten Dithian **127** auslöste. Die nucleophile Öffnung des Aziridinrings ergab dann das Sulfonamid **128**, das anschließend in das Alkaloid (–)-205B (**129**) umgewandelt wurde.<sup>[61]</sup>



**Schema 18.** Aufbau der Maleinsäureanhydrid-Einheit in der Totalsynthese der CP-Verbindungen (Nicolaou et al., 1999).<sup>[55]</sup> Die Substituenten in den Intermediaten **115**–**120** sind nicht gezeigt.

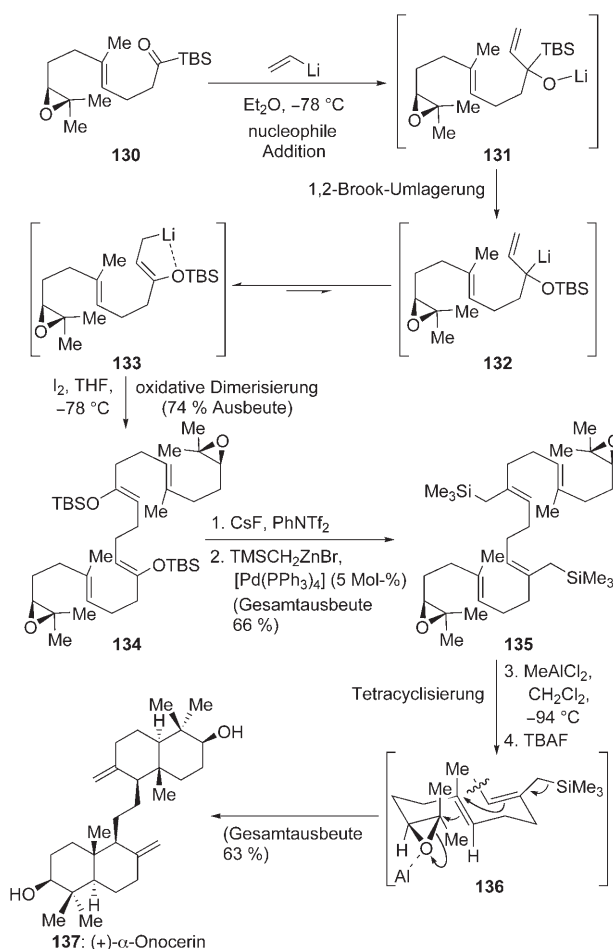


**Schema 19.** Dithian-Kupplung über eine 1,4-Brook-Umlagerung, die zur Totalsynthese des Giffrisch-Alkaloids (–)-205B (**129**) angewendet wurde (Smith und Kim, 2005).<sup>[60]</sup>

### 3. Elektrophile Kaskaden

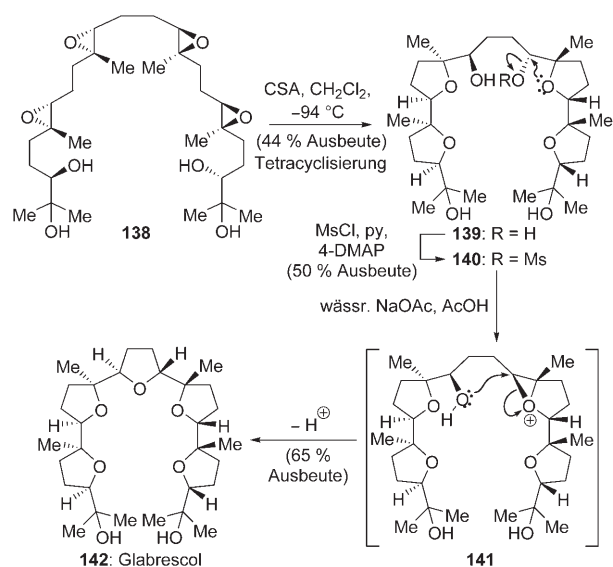
Die erste der folgenden Synthesen bildet einen Übergang zum vorangehenden Abschnitt, da sie sowohl eine nucleophile als auch eine elektrophile Kaskade enthält. Die Synthesemethode der Forschungsgruppe um Corey für das dimere Triterpen (+)- $\alpha$ -Onocerin (**137**, Schema 20) umfasste eine Additions-Dimerisierungs-Sequenz, um vier Komponenten zu der Vorstufe für eine bidirektionale elektrophile Tetracyclisierung zu koppeln.<sup>[62]</sup> Die Addition von Vinylolithium an das Acylsilan **130** ergab über die 1,2-Brook-Umlagerung des Alkoxids **131** und die Allylumlagerung (**132**→**133**) das komplexierte *Z*-Allyllithium-Intermediat **133**.<sup>[63]</sup> Die Zugabe von Iod führte in einer ausgezeichneten Ausbeute (74 %) zum Dimer **134**. Die Umwandlung der Silylenolethergruppen in die entsprechenden Enoltriflate gelang in einem einzigen Schritt mit Cäsiumfluorid und Phenyltriflimid, und das dimere Allylsilan **135** wurde anschließend durch eine Negishi-Kupplung erhalten (66 % Ausbeute bezogen auf **134**). Die Reaktion von **135** mit  $\text{MeAlCl}_2$  (2.5 Äquiv.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bei  $-94^\circ\text{C}$  und die Spaltung der möglicherweise vorliegenden TMS-Ether von **137** mit TBAF ergaben schließlich (+)- $\alpha$ -Onocerin (**137**) in 63 % Ausbeute (bezogen auf **135**). Zusätzlich zu dem erwarteten tetracyclischen Produkt, das über den Sessel-Sessel-Übergangszustand **136** gebildet wurde, wurde ein nicht  $\text{C}_2$ -symmetrisches Nebenprodukt (nicht gezeigt) in 9 % Ausbeute erhalten, das vermutlich aus einer Cyclisierung über einen Sessel-Boot-Übergangszustand hervorgeht. Diese bemerkenswerte Synthese beweist die große Bedeutung von Kaskadenreaktionen beim schnellen Aufbau komplexer Molekülstrukturen: Durch die beiden beschriebenen Kaskaden werden vier Ringe, neun Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen und sechs stereogene Zentren in lediglich vier Schritten gebildet.<sup>[64]</sup>

Die Öffnung von Epoxidringen unter Brønsted- oder Lewis-Säure-Katalyse bildet die Grundlage vieler eindrucks-



**Schema 20.** 1,2-Brook-Umlagerung und eine doppelte bidirektionale Epoxycyclisierung in der Totalsynthese von (+)- $\alpha$ -Onocerin (**137**; Corey et al., 2002).<sup>[62]</sup>

voller Kaskadenprozesse. In ihrer Totalsynthese des  $\text{C}_2$ -symmetrischen pentacyclischen Tetrahydrofuran-Naturstoffs Glabrescol (**142**), die auch zur endgültigen Bestimmung der Konfiguration des Naturstoffs diente, wendeten Corey und Xiong eine bidirektionale Kaskade von Epoxidöffnungen an.<sup>[65]</sup> Sie hatten zuvor mehrere *meso*-Isomere synthetisiert, einschließlich eines Isomers mit der ursprünglich angenommenen Konfiguration des Naturstoffs, und festgestellt, dass die vermutete Struktur inkorrekt war.<sup>[66]</sup> Alle Isomere wurden durch Kaskadencyclisierungen von Polyepoxiden hergestellt; die Kaskade zur Synthese des Naturstoffs ist in Schema 21 dargestellt. Das Tetraepoxid **138** wurde durch oxidative Dimerisierung und Epoxidierung nach der Methode von Shi et al. synthetisiert.<sup>[67]</sup> Die Behandlung von **138** mit Camphersulfonsäure führte in guter Gesamtausbeute zum erwarteten tetracyclischen Produkt **139**. Alle Epoxidringe wurden unter Inversion der Konfiguration und am höher substituierten Ende geöffnet, weil die Bildung von Fünfringen stereoelektronisch bevorzugt ist. Die selektive Monomesylierung von **139** und die anschließende Behandlung mit Essigsäure führte über einen Mechanismus mit doppelter Inversion (**140**→**141**→**142**) zum gewünschten  $\text{C}_2$ -symmetrischen Produkt **142**. Die Verwendung von Essigsäure, einem

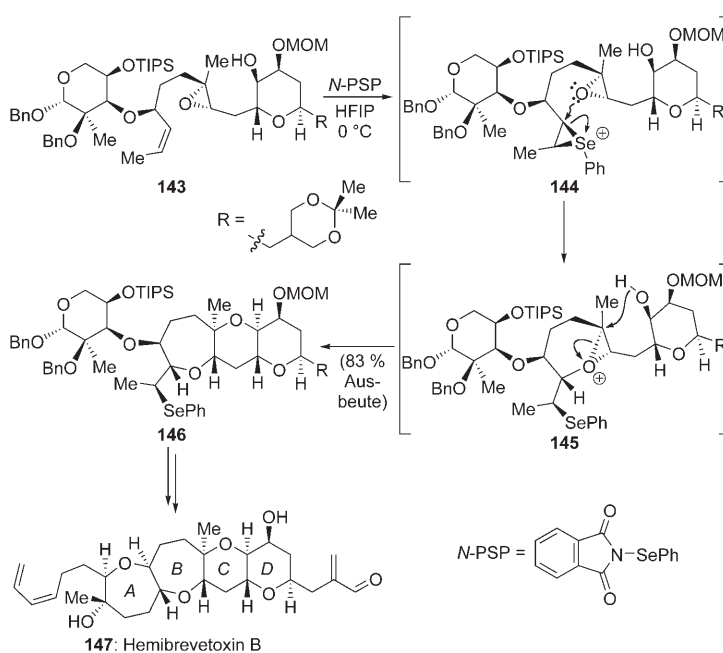


**Schema 21.** Polyepoxid-Cyclisierungen in der Totalsynthese von Glabrescol (**142**; Xiong und Corey, 2000).<sup>[65]</sup>

ionisierenden Lösungsmittel, und die sterische Abschirmung der sekundären Mesylatgruppe verhindern die direkte S<sub>N</sub>2-Substitution durch die Hydroxygruppe (die infolge einer einfachen Inversion zu einem Produkt mit unerwünschter Konfiguration führen würde) und ermöglichen den Angriff des benachbarten Ether-Sauerstoffatoms unter Bildung des Epoxonium-Intermediats **141**. In dieser Verbindung erfolgt dann durch die nahe Hydroxygruppe eine kinetisch bevorzugte 5-*exo*-Öffnung. Ein Vergleich zeigte, dass die synthetische Verbindung **142** mit natürlichem Glabrescol identisch war.<sup>[68]</sup>

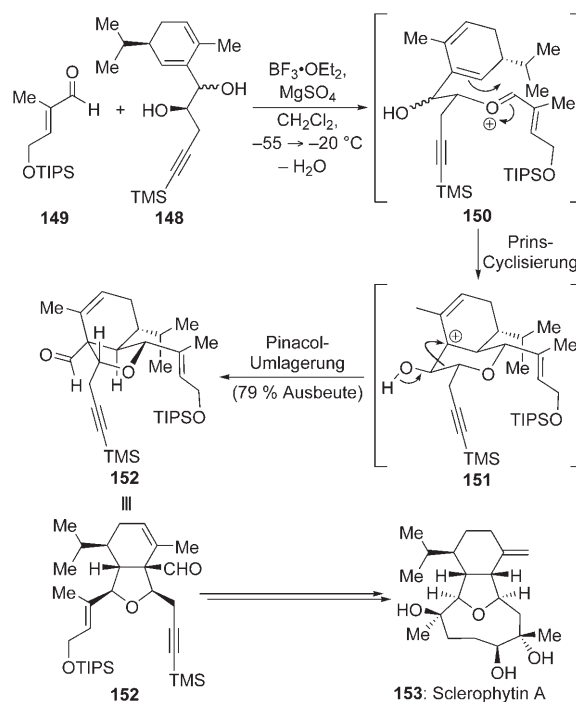
Holton et al. wendeten eine biomimetische elektrophile Kaskade<sup>[69]</sup> in ihrer Totalsynthese von Hemibrevetoxin B (**147**, Schema 22) an.<sup>[70]</sup> Ihrer Strategie zufolge sollten der B- und C-Ring der Zielstruktur durch die doppelte Cyclisierung einer Hydroxyepoxid-Vorstufe gebildet werden.<sup>[71]</sup> Sie entschieden sich schließlich für das Epoxyalken **143** als Substrat, in dem die Aktivierung der Doppelbindung durch ein Elektrophil die Kaskade auslöste. Die Behandlung von **143** mit *N*-Phenylselenophthalimid löste eine sequenzielle Ringschlussreaktion aus, bei der **146** in 83 % Ausbeute als einziges Stereoisomer entstand. Vermutlich verläuft diese Cyclisierung über den Angriff des Epoxid-Sauerstoffatoms am *epi*-Selenoniumion des Intermediats **144** unter Bildung des bicyclischen Epoxoniumions **145**. Der Angriff durch die Hydroxygruppe ergibt dann selektiv das *trans*-anellierte Oxepan **146**. Das sehr polare, doch nicht nucleophile Lösungsmittel 1,1,1,3,3,3-Hexafluor-2-propanol wurde gewählt, da es derartige geladene Verbindungen stabilisiert, ohne in die Reaktion einzugreifen. Der Ringschluss zum Oxepanring A in der Zwischenverbindung **146** und weitere Modifizierungen der Seitenketten vollendeten die Totalsynthese.<sup>[72]</sup>

Die Prins-Cyclisierung mit anschließender Pinakol-Umlagerung wurde von der Forschungsgruppe um Overman zu einer effizienten Methode der Naturstoffsynthese entwickelt.<sup>[73]</sup> Als Beispiel für die allgemeine Synthese von Diterpenmetaboliten aus der Cladiellin-Familie ist hier die Syn-



**Schema 22.** Totalsynthese von Hemibrevetoxin B (**147**) unter Anwendung einer Epoxyolefin-Cyclisierung (Holton et al., 2003).<sup>[70]</sup>

these der korrigierten Struktur von Sclerophytin A (**153**) gezeigt (Schema 23).<sup>[74]</sup> Die Reaktionsfolge beginnt mit der Lewis-Säure-katalysierten Kondensation des Diols **148** mit dem Aldehyd **149**, durch die das Oxocarbeniumion **150** entsteht. Welche Hydroxygruppe mit dem Aldehyd reagiert, muss in diesem Schritt nicht festgelegt werden, da nur **150** eine Prins-Cyclisierung eingehen kann und alle möglichen



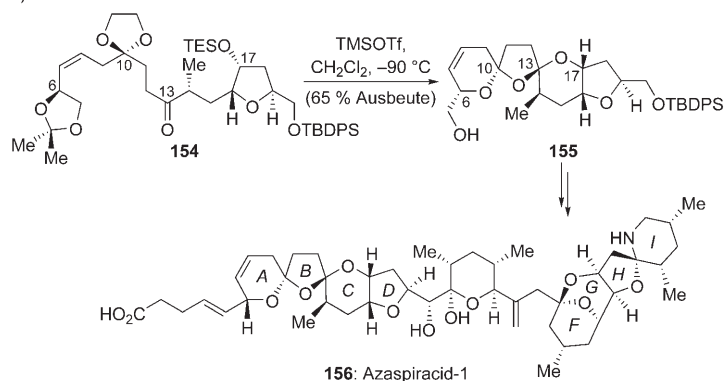
**Schema 23.** Die Prins-Pinakol-Reaktion in der Totalsynthese von Sclerophytin A (**153**; Overman et al., 2001).<sup>[74]</sup>

Kondensationsprodukte im Gleichgewicht vorliegen. Die Prins-Cyclisierung von **150** verläuft stereoselektiv, wobei die Annäherung des Oxocarbeniums durch den sperrigen Isopropylsubstituenten gesteuert wird. Durch die Cyclisierung wird das stabile allylische Carbokation **151** gebildet, das eine Pinakol-Umlagerung eingeht, aus der das bicyclische Tetrahydrofuranderivat **152** in 79 % Ausbeute isoliert werden kann. **152** erwies sich als vielseitige Ausgangsverbindung für die Synthese verschiedener Naturstoffe dieser Klasse, einschließlich Sclerophytin A (**153**), dessen ursprünglich angenommener Struktur, Desacetoxyalcyoninacetat und Cladiell-11-en-3,6,7-triol.<sup>[74–76]</sup>

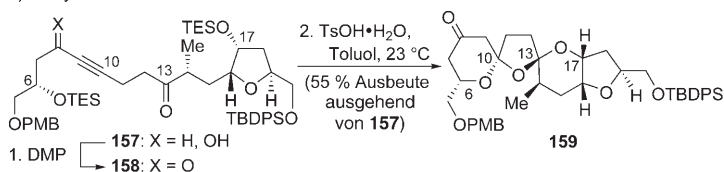
Oxocarbeniumionen werden in der Totalsynthese häufig als Intermediate zur Einführung von Acetal- und Ketal-schutzgruppen sowie bei der Bildung von Spiroketal-Struktureinheiten eingesetzt.<sup>[77,78]</sup> Der Aufbau solcher Motive mithilfe von Kaskadenprozessen wird durch zwei Synthesen des Trioxadispiroketal-Ringsystems ABCD im Muschelgift Azaspiracid-1 (**156**, Schema 24) veranschaulicht. In späteren Azaspiracid-Synthesen erhielt die Gruppe von Nicolaou durch eine Entschützungs-Cyclisierungs-Kaskade das Bis-spiroketal **155** in einem Schritt aus der Vorstufe **154**.<sup>[79]</sup> Ein TMSOTf-Überschuss führte bei tiefer Temperatur zur Abspaltung der TES-Ether-, Acetonid- und Dioxolan-Schutzgruppen von **154** und zur Bildung von drei Ringen der Verbindung **155** (65 % Ausbeute). Dabei entstehen an den anmeren Positionen C10 und C13 die thermodynamisch begünstigten Konfigurationen.<sup>[80]</sup>

Die Gruppe von Forsyth entwickelte ein anderes Konzept zum Aufbau des ABCD-Ringsystems. Nach der Synthese des Acetylenketons **158** gelangen die Abspaltung der beiden TES-Schutzgruppen und die anschließende doppelte, intramolekulare konjugierte Addition durch Umsetzung mit TsOH·H<sub>2</sub>O (1.0 Äquiv.) in Toluol bei Raumtemperatur.<sup>[81]</sup> Die Säurekatalyse unter Gleichgewichtsbedingungen er-

a) Nicolaou et al.



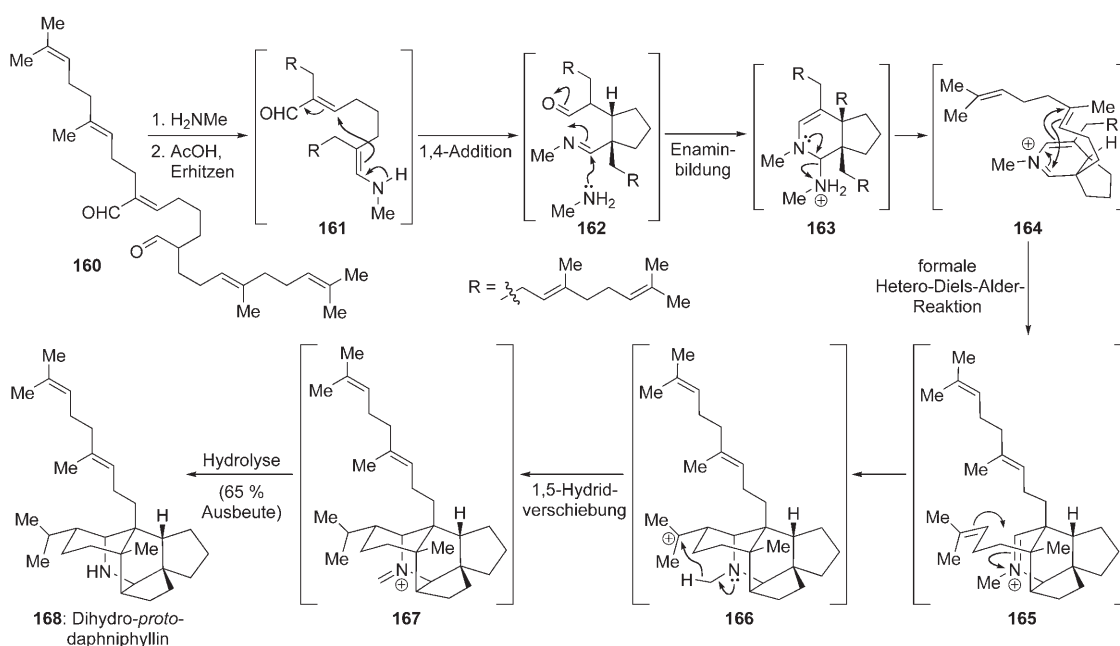
b) Forsyth et al.



**Schema 24.** a) Polycyclisierung nach dem Entschützen in der Totalsynthese von Azaspiracid-1 (**156**; Nicolaou et al., 2004).<sup>[79]</sup> b) Aufbau des ABCD-Ringgerüsts von Azaspiracid-1 durch eine säurekatalysierte nucleophile Additions-kaskade (Forsyth et al., 2004).<sup>[81]</sup>

möglichte die Bildung des gewünschten, thermodynamisch bevorzugten Ketals **159**, das als einziges Stereoisomer in 55 % Ausbeute aus dem Alkohol **157** erhalten wurde.<sup>[81–83]</sup>

Die einstufige Synthese von Dihydro-*proto*-daphniphyllin (**168**), der vermuteten Biosynthesevorstufe von polycyclischen Alkaloiden in *Daphniphyllum*, durch die Forschungsgruppe um Heathcock ist die wohl eindrucksvollste Kaskade mit Iminium-Intermediaten (Schema 25).<sup>[84]</sup> Der von Dihy-

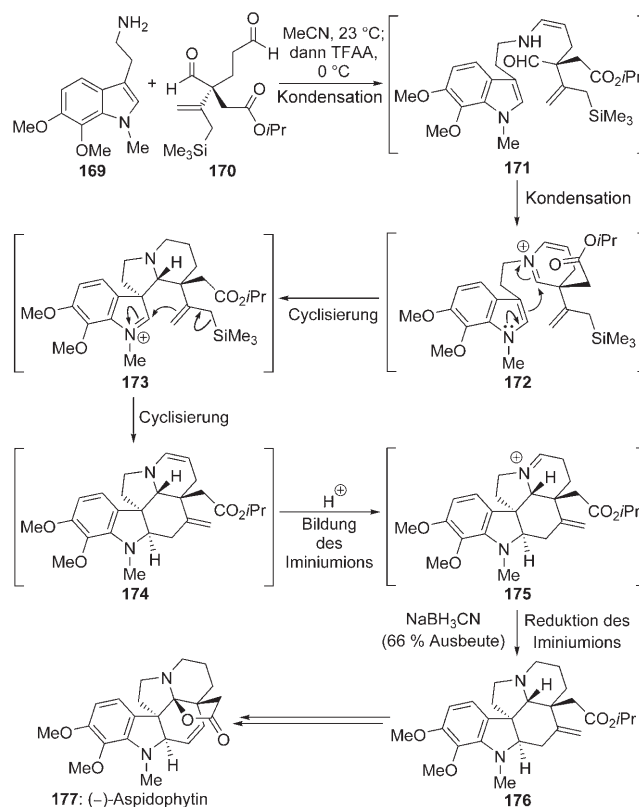


**Schema 25.** Biomimetische Synthese von Dihydro-*proto*-daphniphyllin (**168**; Heathcock et al., 1992).<sup>[84]</sup>

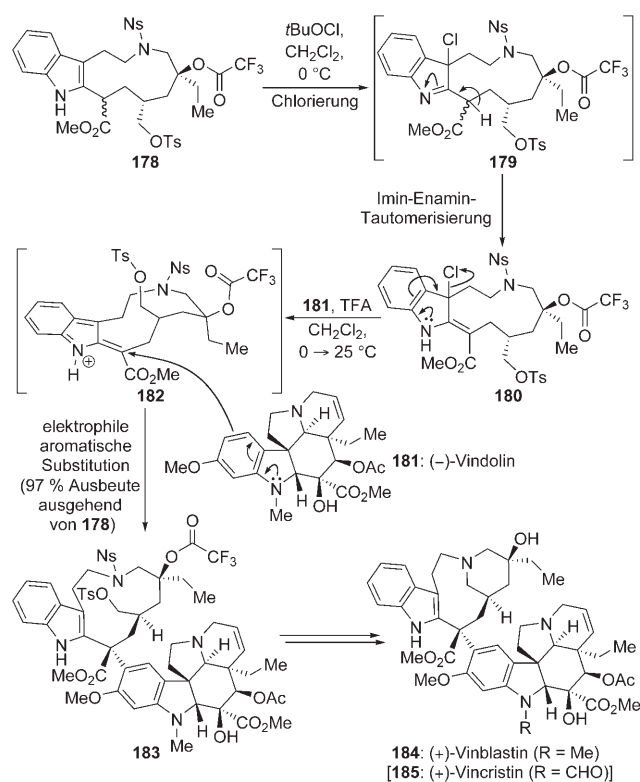
drosqualendialdehyd (**160**) ausgehende, zufällig entdeckte Prozess krönte mehrjährige Forschungsarbeiten.<sup>[85]</sup> Die Reaktion des acyclischen Dialdehyds **160** mit Methylamin in warmer Essigsäure führt in 65 % Ausbeute zur Zielverbindung **168**. Dabei werden diastereoselektiv fünf neue Ringe und acht neue stereogene Zentren gebildet. Der erste Schritt der Kaskade umfasst die Kondensation von Methylamin mit der reaktiveren Aldehydgruppe zum sekundären Enamin **161**. Eine intramolekulare Michael-Addition an der Enalgruppe des Enamins **161** ermöglicht die erste Kohlenstoff-Kohlenstoff-Verknüpfung der Reaktionsfolge unter Ringschluss (**161**→**162**). Eine weitere Kondensation und Cyclisierung führt zum Iminiumion **164**, und durch eine formale Hetero-Diels-Alder-Reaktion wird dann das tetracyclische Iminiumion **165** erhalten. Dieser Schritt verläuft vermutlich stufenweise über eine Prins-Cyclisierung zur Bildung des zweiten Fünfrings und einen Ringschluss zwischen dem gebildeten Enamin und dem tertiären Carbokation. Der letzte Ring von Intermediat **166** wird dann durch eine weitere Prins-Cyclisierung gebildet. Eine 1,5-Hydridverschiebung von der Methylgruppe des tertiären Aminosubstituenten zum carbokationischen Kohlenstoffzentrum und die anschließende Hydrolyse schlossen die Synthese von Dihydro-*proto*-daphniphyllin (**168**) ab. Mit Ammoniak anstelle von Methylamin wird das Produkt mit einer Isopropenyl-Seitenkette, anstelle der Isopropylgruppe, in deutlich geringerer Ausbeute erhalten. Somit kann durch die Verwendung von Methylamin nicht nur zwischen drei ähnlichen Doppelbindungen in der Ausgangsverbindung unterschieden werden, sondern auch das Voranschreiten der Kaskade unterstützt werden, da die substituierten Imin- und Enamin-Intermediate stabiler sind.

Den Einfluss von Iminium-Intermediate in Kaskadenreaktionen zeigt auch die hoch effiziente Synthese von Aspidophytin (**177**, Schema 26) durch Corey et al. Die reduktive Kondensation des Tryptamin-Derivats **169** und des chiralen Dialdehyds **170** führte unter Bildung von drei Ringen, drei stereogenen Zentren und vier  $\sigma$ -Bindungen zum pentacyclischen Amin **176**.<sup>[86]</sup> Diese Umsetzung verläuft über die Kondensation des primären Amins **169** mit dem Dialdehyd **170**, vermutlich über das Enamin **171**, zum cyclischen Iminiumion **172**. Eine Pictet-Spengler-Cyclisierung führte zur Bildung des Pyrrolidinrings und des neuen quartären Stereozentrums. Der stereochemische Verlauf dieses Schritts wird vermutlich durch die Wechselwirkung zwischen dem Iminium-Kohlenstoffatom und dem Sauerstoffatom der Estercarbonylgruppe von **172** gesteuert, die einen Angriff durch das Indol von der gegenüberliegenden Molekülseite begünstigt. Die stereochemischen Vorgaben des spirocyclischen Intermediats **173** bestimmten dann die Seitendifferenzierung beim Angriff des Allylsilan-Substituenten<sup>[87]</sup> auf das neu gebildete Iminiumion, der zum pentacyclischen System **174** führte. Nach Abschluss dieser Kaskade wurde durch Reduktion der Enamingruppe mit Natriumcyanoborhydrid die Verbindung **176** erhalten, die dann in Aspidophytin umgewandelt wurde.<sup>[88]</sup>

In einem späten Stadium der Totalsynthese von (+)-Vinblastin (**184**, Schema 27) durch die Gruppe von Fukuyama wird eine elektrophile aromatische Substitution zur Kupplung der Fragmente **178** und **181** angewendet, die in ähnlicher Form in der Biosynthese dieses wichtigen klinischen Anti-



**Schema 26.** Die Totalsynthese von (-)-Aspidophytin (**177**) durch eine Folge von Iminium-Cyclisierungen (Corey et al., 1999).<sup>[86]</sup>



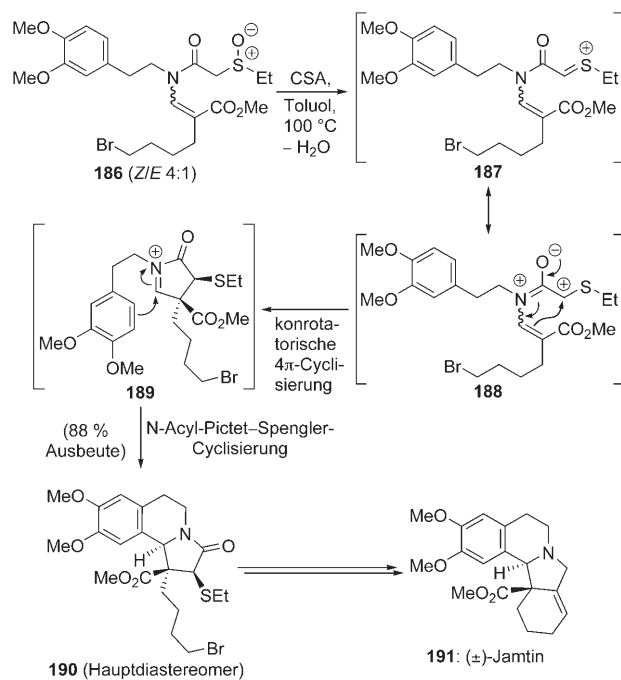
**Schema 27.** Die Totalsynthese von (+)-Vinblastin (**184**) über elektrophile aromatische Substitution (Fukuyama et al., 2002).<sup>[89]</sup>

krebsmittels auftritt.<sup>[89]</sup> Zunächst reagierte Indol **178** mit *t*BuOCl in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> zum Imin **179**, das dann zum Chlorindolen **180** tautomerisierte. Die Umsetzung einer Mischung aus **180** und synthetischem **181** ((-)-Vindolin, das selbst ein Naturstoff ist und zuvor von Fukuyama et al. synthetisiert wurde)<sup>[90]</sup> in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> mit einem Überschuss an TFA führte über die Addition des hoch reaktiven Elektrophils **182** an den aromatischen Ring von Vindolin in einer beachtlichen Ausbeute (97 % für die beiden Schritte, ausgehend von **178**) zum gewünschten Produkt **183** als einzigem Regio- und Stereoisomer.<sup>[91]</sup> Die Konfiguration des Kupplungsprodukts wurde nicht nur aufgrund früherer Modellstudien von Schill et al. erwartet,<sup>[92]</sup> sondern Moleküldynamikrechnungen zeigten überdies, dass der elfgliedrige Ring im Intermediat **182** bevorzugt die dargestellte Konformation einnehmen würde. Der Angriff von (-)-Vindolin (**181**) an der konvexen Seite dieses Rings würde dann zum Kupplungsprodukt **183** führen, dessen Konfiguration an C16 derjenigen des Naturstoffs **184** entspricht.<sup>[93]</sup> Fukuyama et al. haben diese Strategie auch zur Synthese des verwandten Alkaloids (+)-Vincristin (**185**) angewendet.<sup>[94]</sup>

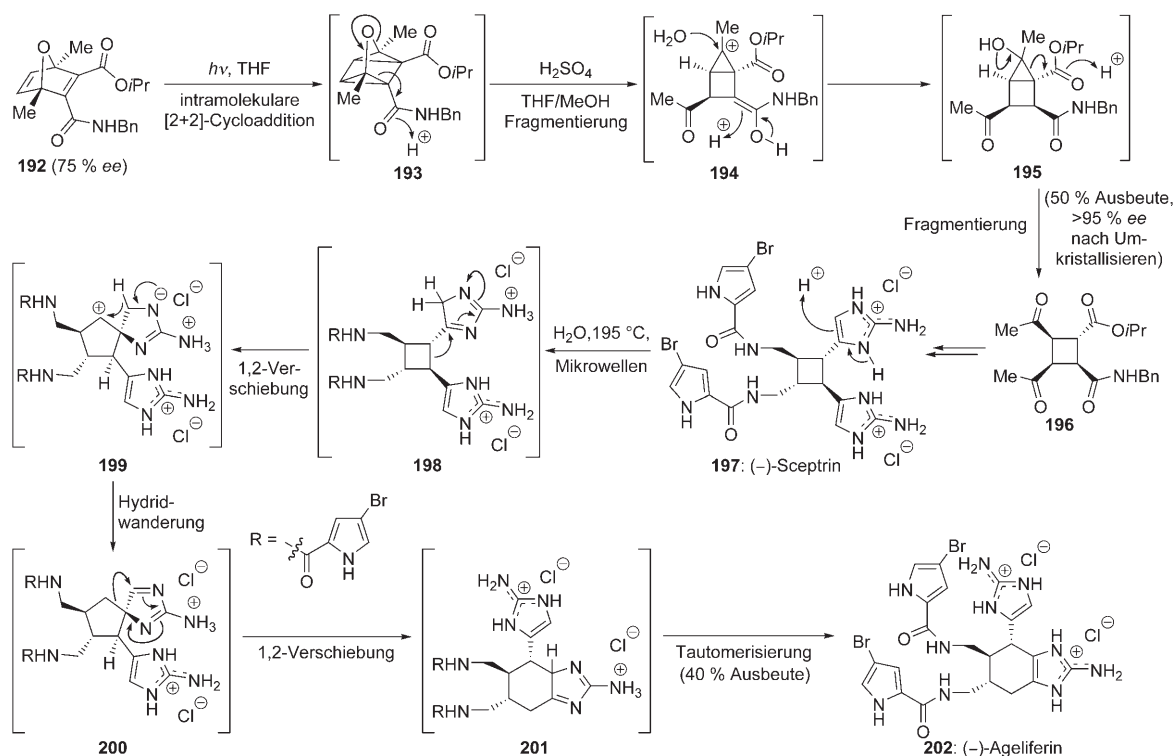
Padwa et al. nutzten zur Synthese des Alkaloids Jamtin (**191**) eine Kaskade aus Pummerer- und Pictet-Spengler-Reaktion<sup>[95–97]</sup> (Schema 28), an der sowohl Thionium- als auch Iminium-Intermediate beteiligt sind.<sup>[98]</sup> Diese Methode veranschaulicht auch die Vielseitigkeit von Sulfoxiden in der Totalsynthese. Die Umsetzung von Sulfoxid **186** (*Z/E* 4:1) mit CSA in siedendem Toluol führte zum Sulfoniumion **187**, das cyclisierte und das *N*-Acyliminiumion **189** bildete. Dieses Intermediat enthält einen elektronenreichen aromatischen Ring, sodass es durch eine Pictet-Spengler-Cyclisierung das tricyclische Gerüst des Naturstoffs **191** aufbauen kann. Die Cyclisierungskaskade ergab in 88 % Gesamtausbeute eine

5:2:1:1-Diastereomerenmischung, in der das gewünschte Diastereomer **190** als Hauptprodukt vorlag. Padwa et al. erklärten die bevorzugte Bildung des tricyclischen Stereoisomers **190** damit, dass eine Nazarov-4 $\pi$ -Elektrocyclisierung die Richtung des Ringschlusses im  $\alpha$ -Acylthioniumion-Intermediat bestimmt (**188→**189**). Bei der anschließenden Pictet-Spengler-Cyclisierung greift der aromatische Ring an der weniger gehinderten Seite der Iminium-Einheit an. Die Sulfoxidgruppe im Kaskadenprodukt **190** wurde in der Folge zur Einführung der trisubstituierten Doppelbindung unter thermischer Eliminierung eines Sulfoxids genutzt. Diese Strategie ermöglichte den schnellen Aufbau des polycyclischen Alkaloids Jamtin (**191**) aus einfachen Bausteinen.<sup>[99]</sup>**

Zwei verschiedene Kaskadenreaktionen mit carbokationischen Intermediaten finden sich in der Totalsynthese von Sceptrin (**197**) und Ageliferin (**202**) von Baran et al. (Schema 29). Bei der Synthese von racemischem Sceptrin<sup>[100]</sup> nutzen sie die Spaltung eines 3-Oxaquadricyclan-Systems, über die zuerst die Forschungsgruppen von McInnes<sup>[101]</sup> und Nelson<sup>[102]</sup> berichteten, zum Aufbau des benötigten all-*trans*-tetrasubstituierten Cyclobutanrings. Die Synthese von enantiomerenreinem Sceptrin über eine analoge Route erwies sich als schwierig, insbesondere angesichts des ungeklärten Mechanismus der Quadricyclan-Spaltung. Anfängliche Versuche zur Herstellung von nichtracemischen Cyclobutanen aus enantiomerenangereicherten chiralen 3-Oxaquadricyclanen führten zu einem erheblichen Verlust an Enantiomerenreinheit. Doch bei Verwendung des Monobenzylamids **193**, das in situ durch Bestrahlung des nichtracemischen Diens **192** erzeugt wurde, gelang Baran et al. die Synthese des tetrasubstituierten Cyclobutans **196** unter vollständiger Chiralitätsübertragung (Schema 29).<sup>[103]</sup> Ihr Mechanismusvorschlag führt zunächst durch die Spaltung der Sauerstoffbrücke zum Cyclopropylcarbokation **194**. Die Regioselektivität dieses Schritts, der für die Chiralitätsübertragung in der Kaskade entscheidend ist, hängt mit der größeren Stabilität von Amidolen im Vergleich zu Esterenolen zusammen.<sup>[104]</sup> Die Addition von Wasser an **194** ergibt das Cyclopropanol **195**, das seine Ringspannung durch eine Retroaldolreaktion zum Cyclobutan **196** abbaut. Im Unterschied zu früheren Reaktionen mit *meso*-Quadricyclanen lieferte diese Kaskade interessanterweise das *cis,trans,trans*-konfigurierte Produkt. Eine einfache Epimerisierung führte aber doch zur all-*trans*-Konfiguration von natürlichem (-)-Sceptrin (**197**).<sup>[105]</sup> Unter der Annahme, dass (-)-Sceptrin (**197**) eine natürliche Vorstufe des verwandten Naturstoffs (-)-Ageliferin **202** ist, und kein Produkt eines anderen Biosynthesewegs darstellt, untersuchten Baran et al. die Umlagerung von **197** zu **202**. Sie entdeckten, dass eine Umsetzung durch kurzes Erhitzen einer wässrigen Lösung von **197** unter Mikrowellenbestrahlung erzielt werden kann.<sup>[106,107]</sup> Der direkteste Weg von **197** zu **202** würde über eine konzertierte 1,3-sigmatrope Verschiebung mit anschließender Tautomerisierung verlaufen. Diese Variante ist jedoch unwahrscheinlich, da sie eine Inversion der Konfiguration am wandernden Zentrum erfordern würde, wohingegen experimentell eine Retention beobachtet wird. Zu den wahrscheinlicheren Mechanismen für die Umwandlung von **197** in **202** zählt die in Schema 29 dargestellte Folge von 1,2-Verschiebungen. Diese beginnt mit der Enamin-Imin-



**Schema 28.** Die Totalsynthese von (±)-Jamtin (**191**) über eine Pummerer-/Pictet-Spengler-Kaskade (Padwa und Danca, 2002).<sup>[98]</sup>



**Schema 29.** Die Totalsynthese von (-)-Sceptrin (**197**) und (-)-Ageliferin (**202**) durch eine kontrollierte Quadricyclan-Öffnung und kationische Ringerweiterung (Baran et al., 2006).<sup>[103]</sup>

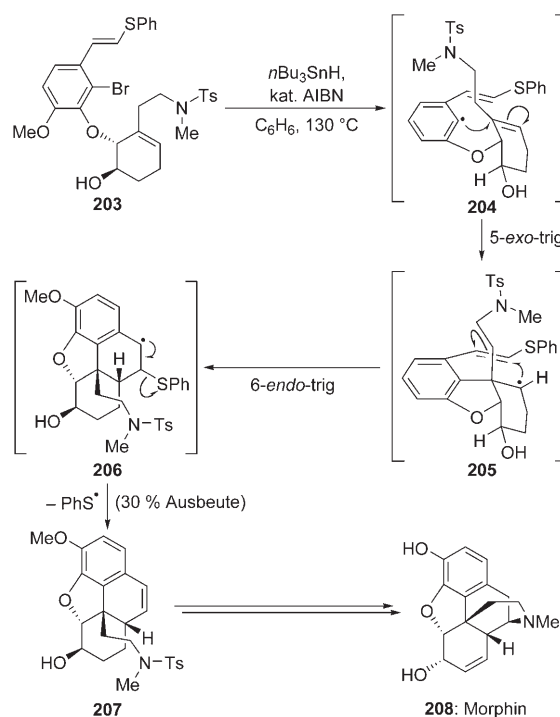
Tautomerisierung von (-)-Sceptrin (**197**) zu **198**, an dem eine erste 1,2-Alkylverschiebung zur Bildung des 5,5-Spirocarbokations **199** stattfindet. Danach führen eine Hydridverschiebung und eine zweite 1,2-Alkylverschiebung zum Cyclohexan **201**. Eine abschließende Tautomerisierung liefert schließlich (-)-Ageliferin **202** in einer mäßigen Gesamtausbeute (40 % ausgehend von **197**). Die Synthese von (-)-Sceptrin (**197**) und (-)-Ageliferin (**202**) nach Baran zeigte eine neue mögliche Beziehung für die Biosynthese dieser Naturstoffe und diente zur Aufklärung der absoluten Konfiguration von natürlichem (-)-Ageliferin.

#### 4. Radikalische Kaskaden

Organische Radikale eignen sich aufgrund ihrer Reaktivitätsprofile<sup>[108]</sup> hervorragend für den Einsatz in vielfältigen Kaskadenreaktionen.<sup>[109]</sup> In diesem Abschnitt beschreiben wir ausgewählte radikalische Kaskaden aus aktuellen Totalsynthesen, in denen Kohlenstoff- und Heteroatom-Radikale auftreten, sowie eine Reihe von Methoden zur Radikalbildung. Neben den klassischen AIBN/Zinnhydrid-Verfahren werden auch Eielektronentransfer und photochemische Prozesse berücksichtigt.

Parker und Fokas nutzen in ihrer Synthese von (-)-Morphin (**208**, Schema 30) eine radikalische Kaskade zur Bildung von zwei Ringen und dem quartären Kohlenstoffstereozentrum in einem einzigen Schritt. Die Umsetzung von Bromid **203** mit Tri-*n*-butylzinnhydrid und AIBN in siedendem Benzol ergab das tetracyclische Produkt **207** in mäßiger

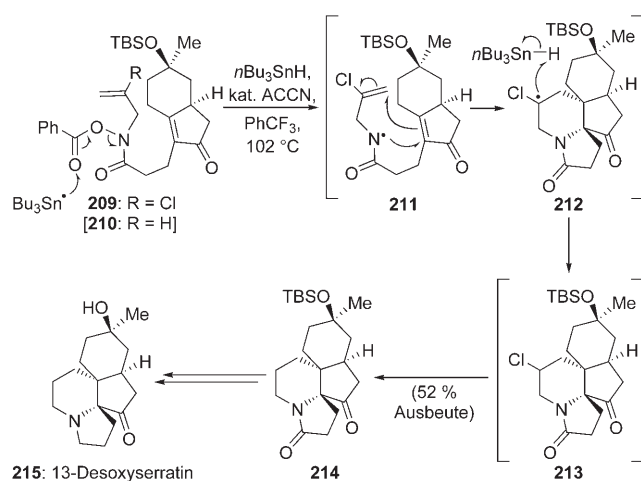
Ausbeute.<sup>[110]</sup> Zunächst wird das Arylradikal **204** gebildet, das an einem Kohlenstoffatom des Cyclohexenrings angreift und so das Dihydrobenzofuran-System und das quartäre Zentrum



**Schema 30.** Radikalische Cyclisierungen in der Totalsynthese von (-)-Morphin (**208**; Parker und Fokas, 2006).<sup>[110]</sup>

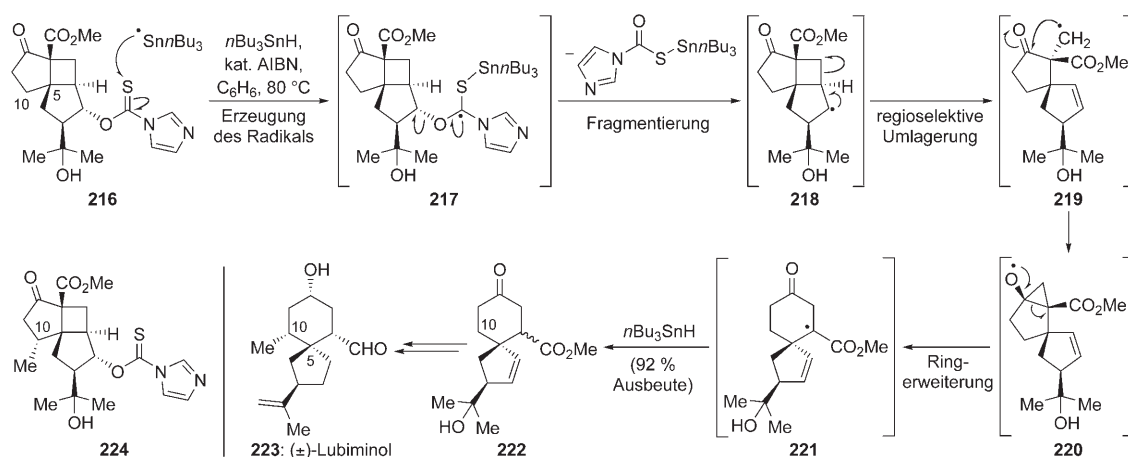
aufbaut. Der Angriff des Arylradikals von der unteren Seite der Doppelbindung in **204** wird durch die Etherverknüpfung vorgegeben. Darauf folgt eine 6-*endo*-trig-Cyclisierung des sekundären Radikals **205** zum Benzylradikal **206**. Die gespannte tricyclische Struktur von **205** verhindert eine 5-*exo*-trig-Cyclisierung, die andernfalls kinetisch begünstigt wäre. Schließlich führt die Abspaltung des Phenylsulfinyl-Radikals zur Bildung der Doppelbindung, die zum Abschluss dieser formalen Totalsynthese von Morphin erforderlich ist.<sup>[111]</sup> Bemerkenswerterweise lieferte eine analoge radikalische Cyclisierung mit einem Modellsubstrat ohne vinylicchen 2-Aminoethyl-Substituenten das entsprechende tetracyclische System in einer viel höheren Ausbeute (85 %). Dieses Ergebnis veranschaulicht die Schwierigkeiten, die beim Aufbau von quartären Zentren mit großen Kohlenstoffsubstituenten auftreten.

Zard et al. haben eine milde Methode zur Bildung der stickstoffzentrierten Amidylradikale aus *O*-Acylhydroxamsäuren entwickelt.<sup>[112]</sup> Dieser Prozess stand bei ihrer Synthese des *Lycopodium*-Alkaloids 13-Desoxyserratin (**215**) im Mittelpunkt (Schema 31).<sup>[113]</sup> Die Umsetzung von Benzoat **209** mit Tri-*n*-butylzinnhydrid und dem Radikalstarter 1,1'-Azobis(cyclohexanecarbonitril) führte zum Amidylradikal **211**. An diesem Intermediat erfolgten sequenzielle 5-*exo*-trig- und 6-*endo*-trig-Cyclisierungen, und eine anschließende Wasserstoffabstraktion aus Tri-*n*-butylzinnhydrid lieferte ein tetracyclisches Intermediat (**211**→**212**→**213**). In dieser Reaktion wirkt der Chlorvinyl-Substituent als dirigierende Gruppe.<sup>[114]</sup> Das Substrat **210**, das kein derartiges Steuerungselement aufweist, lieferte indessen das Produkt aus zwei 5-*exo*-trig-Cyclisierungen. Das Chloratom verändert den regiochemischen Verlauf, indem es den 5-*exo*-trig-Ringschluss sterisch ungünstiger erscheinen lässt und das Radikal aus der 6-*endo*-Cyclisierung stabilisiert. Die Effizienz der Synthese wird dadurch nicht beeinflusst, da kein zusätzlicher Schritt zur Einführung des Chlorsubstituenten notwendig war und dieser in situ problemlos entfernt werden kann. Dabei wird Verbindung **214** erhalten, die in wenigen Schritten in 13-Desoxyserratin (**215**) umgewandelt wurde. Die Ausbeute dieser Kaskade ist beeindruckend, wenn man bedenkt, dass zwei benachbarte quartäre Stereozentren in einem einzigen Schritt in eine relativ einfache Ausgangsverbindung eingeführt werden. Zard et al. haben kürzlich eine ähnliche Strategie zur Totalsynthese des Alkaloids Aspidospermidin angewendet.<sup>[115]</sup>



**Schema 31.** Cyclisierung eines stickstoffzentrierten Radikals in der Totalsynthese von 13-Desoxyserratin (**215**; Zard et al., 2002).<sup>[113]</sup>

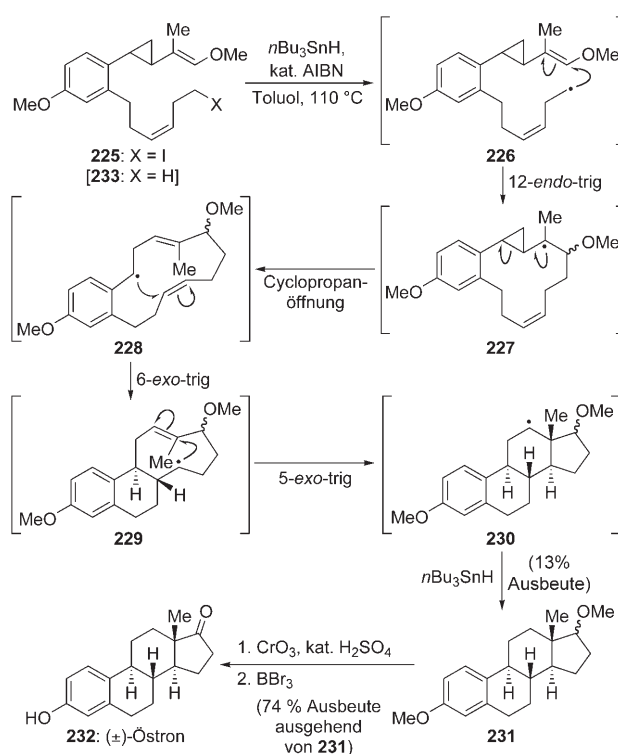
Die Anwendung von radikalischen Umlagerungen und Fragmentierungen kann den Aufbau von komplexen Systemen auf bemerkenswerten Synthesewegen ermöglichen, jedoch müssen die einzelnen Schritte der Kaskade zeitlich abgestimmt werden.<sup>[109]</sup> Ein aufschlussreiches Beispiel ist die Synthese von Lubiminol (**223**, Schema 32) durch die Gruppe von Crimmins.<sup>[116]</sup> Die Synthesestrategie beruht auf der radikalischen Fragmentierung/Ringerweiterung eines tricyclischen Systems wie **216**. Dieser Plan sah eine stereoselektive [2+2]-Photocycloaddition zur Bildung des spirocyclischen Systems einschließlich des quartären Zentrums C5 vor. Tatsächlich konnte das Cyclobutan **216** auf diese Weise als einziges Diastereomer synthetisiert werden. Die Behandlung von **216** mit Tri-*n*-butylzinnhydrid und AIBN führte unter Fragmentierung des Thiocarbamats zum sekundären Radikal **218**. Die Affinität von Zinn zum Schwefelatom der Thiocarbonylgruppe und die Bildung einer stärkeren C=O- anstelle der C=S-Bindung sind die Triebkräfte dieses Prozesses. Die



**Schema 32.** Die Totalsynthese von Lubiminol (**223**) über eine Kaskade aus Cyclobutan-Öffnung und Ringerweiterung (Crimmins et al., 1998).<sup>[116]</sup>

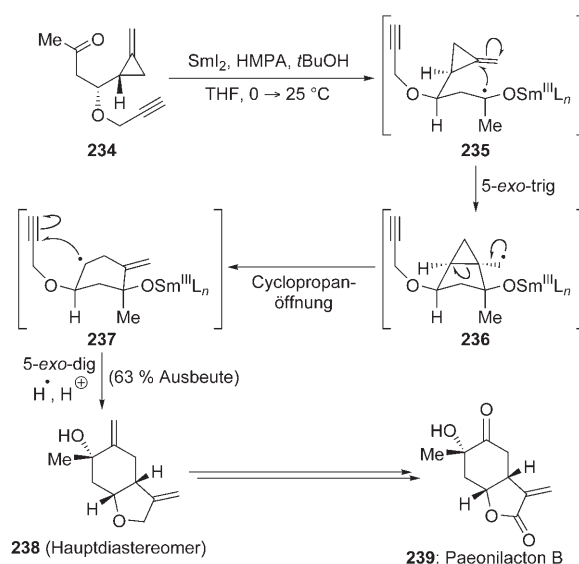
Ringspannung verursachte eine Öffnung des Cyclobutanrings in **218**, die regioselektiv das primäre Radikal **219** ergab. Dieses Intermediat ging dann eine Dowd-Beckwith-Ringerweiterung<sup>[117]</sup> ein, die eine 3-*exo*-trig-Cyclisierung mit der Ketocarbonylgruppe und eine regioselektive Bindungsspaltung im Sauerstoffradikal **220** umfasst. Nach der Reduktion von **221** wurde das Cyclohexanon **222** erhalten, das dann in ( $\pm$ )-Lubiminol (**223**) umgewandelt wurde.<sup>[118]</sup> Ein direkterer Weg zu dieser Zielverbindung würde über die radikalische Fragmentierung von **224** führen, das an C10 bereits den benötigten Methylsubstituenten trägt. Überraschenderweise reagierte das Cyclobutan **224** unter denselben Bedingungen wie für **216** nicht zu Cyclohexanon-Produkten.<sup>[116]</sup> Ein Grund für diese nachteilige Wirkung der scheinbar harmlosen Methylgruppe auf den radikalischen Prozess ist nicht offensichtlich. Der Dowd-Beckwith-Ringerweiterungsschritt könnte durch die stärkere sterische Hinderung der Methylgruppe weniger günstig sein, oder der intramolekulare Wasserstoffatomtransfer von dieser Gruppe könnte als Konkurrenzreaktion auftreten. Da jedoch das epimere Substrat mit methylsubstituiertem 10*S*-Zentrum die Kaskade ebenfalls nicht befriedigend durchlief, scheint auch die genaue Konformation eine Rolle zu spielen.

Die chemische Synthese von Steroiden spielt seit dem letzten Jahrhundert in der organischen Chemie eine wichtige Rolle.<sup>[119]</sup> Das starre Steroidgerüst hat die Entwicklung zahlreicher eleganter Kaskadenreaktionen angeregt, wie der biomimetischen Synthese von Progesteron (**11**) durch Johnson (Schema 2)<sup>[5]</sup> und Vollhardts cobaltkatalysierter Synthese von Östron (**232**);<sup>[120]</sup> unter den neueren Erfolgen sind die palladiumkatalysierte Reaktionsfolge von Tietze<sup>[121]</sup> und Negishi<sup>[122]</sup> und die Enin-Metathese-Kaskade von Grubbs<sup>[123]</sup> erwähnenswert. Pattenden et al. beendeten unlängst eine kurze Synthese von ( $\pm$ )-Östron (**232**), bei der sie eine einfallsreiche radikalische Kaskade anwendeten (Schema 33).<sup>[124]</sup> Die Radikalvorstufe **225** lieferte mit AIBN und Tri-*n*-butylzinnhydrid das tetracyclische Steroidgerüst **231**. Diese Reaktion beginnt mit der Makrocyclisierung des primären Radikals **226** zum tertiären Radikal **227** (im Unterschied zu Carbanionen tolerieren Radikale oxygenierte Funktionalitäten in  $\beta$ -Stellung zum Kohlenstoffzentrum). Die Öffnung des Cyclopropanrings (**227**→**228**) verursacht dann eine Verschiebung zu einem benzyllischen Radikal. Nach zwei transannularen Cyclisierungen (**228**→**229**→**230**) und dem Abfangen des sekundären Radikals **230** wurde **231** erhalten. Die Gesamtausbeute dieser Kaskade war zwar mäßig, doch dafür wurden drei Ringe und vier stereogene Zentren diastereoselektiv in einem einzigen Prozess gebildet. Zwei weitere Schritte führten dann von der tetracyclischen Verbindung **231** glatt zu ( $\pm$ )-Östron (**232**).<sup>[125]</sup> Die niedrige Gesamtausbeute dieser Kaskade wird im Wesentlichen der schwierigen Makrocyclisierung zu Beginn der Kaskade zugeschrieben. Da diese Makrocyclisierung relativ langsam abläuft, treten Konkurrenzreaktionen wie das einfache Abfangen des primären Radikals **226** durch Tri-*n*-butylzinnhydrid in den Vordergrund, und die reduzierte Verbindung **233** wurde folglich als Hauptprodukt in 52 % Ausbeute isoliert. Hatte die Makrocyclisierung jedoch stattgefunden, so verliefen die übrigen Schritte der Kaskade vergleichsweise effizient.



**Schema 33.** Totalsynthese von ( $\pm$ )-Östron (**232**) über eine radikalische Kaskadencyclisierung (Pattenden et al., 2004).<sup>[124]</sup>

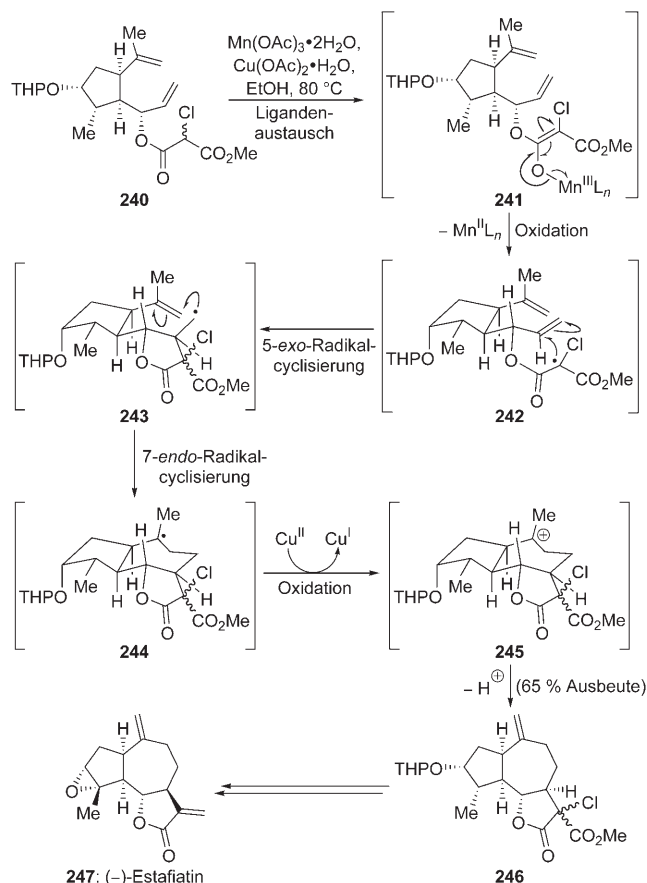
Radikalische Kaskaden können auch durch die Umsetzung von geeigneten Substraten mit Eielektronentransfer-Reagentien ausgelöst werden. Samarium(II)-iodid wurde in vielen Kaskadenreaktionen als mildes und selektives Reduktionsmittel eingesetzt, das sowohl radikalische als auch anionische Prozesse vermitteln kann.<sup>[126]</sup> Kilburn et al. verwendeten dieses Reagens in der Synthese von Paeonilacton B (**239**, Schema 34),<sup>[127]</sup> die eine Kaskadencyclisierung mit einer



**Schema 34.** Eine Kaskade aus Samarium(II)-vermittelter Cyclisierung und Ringerweiterung in der Totalsynthese von Paeonilacton B (**239**; Kilburn et al., 2001).<sup>[127]</sup>

Methylenecyclopropan-Gruppe einschließt. Die Einelektronenreduktion von Keton **234** mit Samarium(II)-iodid in Gegenwart von HMPA und *t*BuOH führte zum Ketylradikalanion **235**. Eine 5-*exo*-trig-Cyclisierung erzeugte das Cyclopropylcarbinyl-Radikal **236**, dessen Ringerweiterung unter Cyclopropanöffnung das Homoallylradikal **237** ergab. Durch die anschließende 5-*exo*-dig-Cyclisierung von **237** und Abfangen des Wasserstoffatoms wurde das bicyclische Produkt **238** in 63 % Ausbeute als eine 10:1-Diastereomerenmischung bezüglich des hydroxysubstituierten Zentrums erhalten. (In Schema 34 ist nur das Hauptdiastereomer dargestellt.) Einige Reaktionsschritte zur Modifizierung von Bicyclus **238** schlossen die Totalsynthese ab.<sup>[128]</sup> Die hohe Diastereoselektivität bei der Umsetzung von **235** zu **236** wird entscheidend durch die Lösungsmittelmischung bestimmt. Da die Selektivität darauf zurückzuführen ist, dass das sperrige solvatisierte Samariumalkoxid bei der Cyclisierung von **235** eine pseudo-äquatoriale Stellung einnimmt, war die Verwendung des stark koordinierenden HMPA ausschlaggebend.<sup>[129]</sup>

Radikale können auch oxidativ durch Einelektronentransfer von einem Substrat auf ein Metallzentrum gebildet werden. Lee et al. setzten das Mn<sup>III</sup>-Cu<sup>II</sup>-System in ihrer Totalsynthese des Guaianolid-Sesquiterpens (–)-Estafiatin (**247**, Schema 35) ein.<sup>[130]</sup> Die Behandlung von Allylchloromalonat **240** mit einer Mischung aus Mangan(III)- und Kupfer(II)-acetat in Ethanol bei 80 °C löste eine stereoselektive radikalische 5-*exo*-trig-/7-*endo*-trig-Cyclisierungskaskade aus, die in 65 % Ausbeute zum tricyclischen Produkt **246** führte. Der Chlorsubstituent wurde spezifisch in die Kaskadenvorstufe **240** eingebaut, um eine weitere Oxidation des Lactonprodukts durch einen Überschuss an Mangan(III)-acetat zu vermeiden. Während der Reaktionen zum Abschluss der Totalsynthese von (–)-Estafiatin (**247**) konnte das Chloratom aber glatt entfernt werden.<sup>[131]</sup> Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der radikalischen Cyclisierung ist die Bildung von Mangan(III)-enolat **241** durch einen Ligandenaustausch.<sup>[132]</sup> In einer schnellen Redoxreaktion folgt die Bildung des elektrophilen Radikals **242**, das eine 5-*exo*-trig-Cyclisierung zum primären Radikal **243** eingeht. Radikal **243** bildet dann in einer selektiven 7-*endo*-trig-Cyclisierung das tertiäre Radikal **244**. Die in ähnlichen Reaktionen beobachtete mäßige *endo*-Selektivität<sup>[133]</sup> ist hier dadurch erhöht, dass der Methylsubstituent an der Vinylgruppe die 6-*exo*-Cyclisierung erschwert und die 7-*endo*-Cyclisierung begünstigt. Außerdem könnte zur hohen *endo*-Selektivität beitragen, dass die Bildung eines gespannten *trans*-anellierten 6,5-Ringsystems ungünstig wäre. Im letzten Schritt der Kaskade wird das tertiäre Radikal **244** durch Kupfer(II)-acetat zu einem tertiären Carbokation oxidiert, das ein Proton abspaltet und schließlich das Exomethylen-Produkt **246** ergibt.

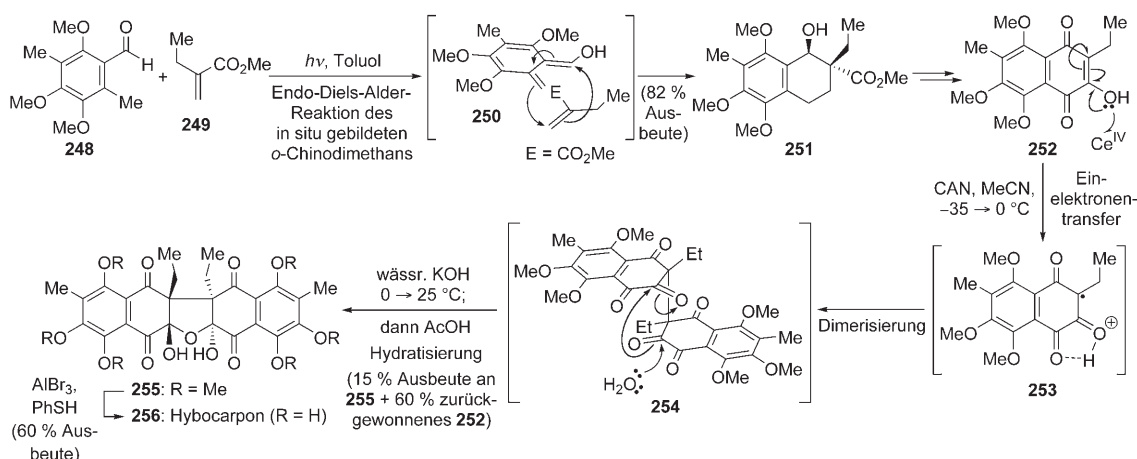


**Schema 35.** Totalsynthese von (–)-Estafiatin (**247**) über eine Kaskade aus Oxidations- und radikalischen Cyclisierungsschritten (Lee et al., 1997).<sup>[130]</sup>

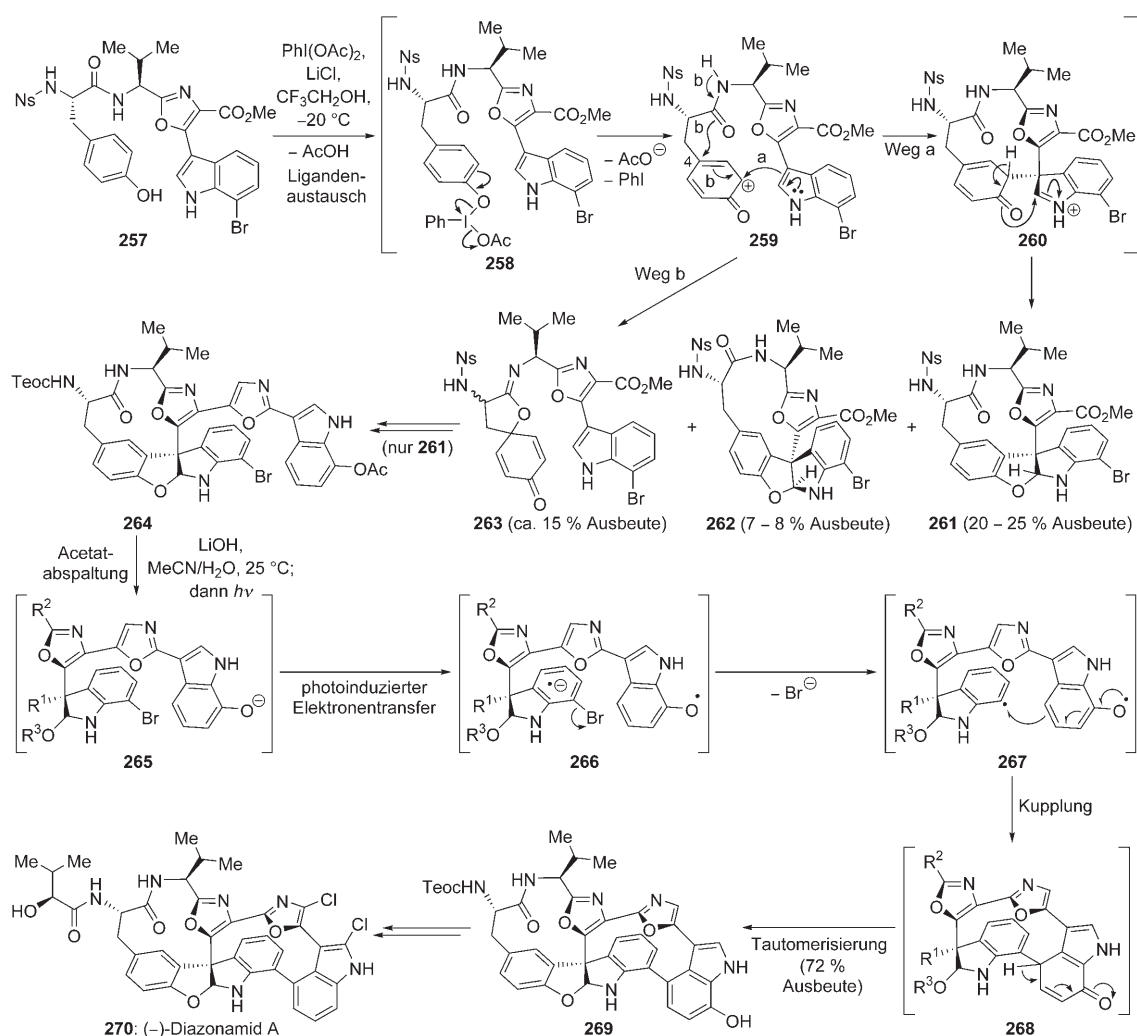
fer(II)-acetat in Ethanol bei 80 °C löste eine stereoselektive radikalische 5-*exo*-trig-/7-*endo*-trig-Cyclisierungskaskade aus, die in 65 % Ausbeute zum tricyclischen Produkt **246** führte. Der Chlorsubstituent wurde spezifisch in die Kaskadenvorstufe **240** eingebaut, um eine weitere Oxidation des Lactonprodukts durch einen Überschuss an Mangan(III)-acetat zu vermeiden. Während der Reaktionen zum Abschluss der Totalsynthese von (–)-Estafiatin (**247**) konnte das Chloratom aber glatt entfernt werden.<sup>[131]</sup> Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der radikalischen Cyclisierung ist die Bildung von Mangan(III)-enolat **241** durch einen Ligandenaustausch.<sup>[132]</sup> In einer schnellen Redoxreaktion folgt die Bildung des elektrophilen Radikals **242**, das eine 5-*exo*-trig-Cyclisierung zum primären Radikal **243** eingeht. Radikal **243** bildet dann in einer selektiven 7-*endo*-trig-Cyclisierung das tertiäre Radikal **244**. Die in ähnlichen Reaktionen beobachtete mäßige *endo*-Selektivität<sup>[133]</sup> ist hier dadurch erhöht, dass der Methylsubstituent an der Vinylgruppe die 6-*exo*-Cyclisierung erschwert und die 7-*endo*-Cyclisierung begünstigt. Außerdem könnte zur hohen *endo*-Selektivität beitragen, dass die Bildung eines gespannten *trans*-anellierten 6,5-Ringsystems ungünstig wäre. Im letzten Schritt der Kaskade wird das tertiäre Radikal **244** durch Kupfer(II)-acetat zu einem tertiären Carbokation oxidiert, das ein Proton abspaltet und schließlich das Exomethylen-Produkt **246** ergibt.

Das Lanthanoidsalz Ammoniumcarnitrat (CAN) mit Cer in der Oxidationsstufe +IV ist ebenfalls als Einelektronenoxidationsmittel in der organischen Synthese verbreitet.<sup>[126,134]</sup> Nicolaou und Gray setzten CAN im entscheidenden Dimerisierungsschritt ihrer Totalsynthese von Hybocarpon (**256**) ein.<sup>[135]</sup> Ihre Methode umfasste zwei getrennte Kaskadenfolgen (Schema 36): Die erste Kaskade diente der Synthese der monomeren Naphthazarin-Einheit von Hybocarpon (**256**) durch eine Photoenolisierung des Benzaldehyd-Derivats **248** in Gegenwart des Acrylats **249**. Die Bestrahlung von **248** führte zum *ortho*-Chinodimethan-Enol **250**, das durch das Dienophil **249** in situ unter Bildung des Cyclohexanols **251** in hoher Ausbeute abgefangen wurde.<sup>[136]</sup> Der Alkohol **251** wurde dann in das Chinon **252** als Ausgangsverbindung für die entscheidende Dimerisierung umgewandelt. Bei Untersuchungen mit einigen Elektronentransfer-Reagentien zeigte sich, dass eine kurze Behandlung von **252** mit CAN bei tiefer Temperatur die gewünschte Kohlenstoff-Kohlenstoff-Verknüpfung bewirkte. Vermutlich führt die Oxidation von **252** durch CAN zum tertiären Radikal **253**, das stereoselektiv zum C<sub>2</sub>-symmetrischen Diketon **254** dimerisiert. Die Reaktion wurde durch Basenzugabe abgebrochen, und die Hydratisierung des 1,4-Diketons lieferte den Pentacyclus **255**. Neben dem Hydratisierungsprodukt **255** wurde eine geringe Menge an unsymmetrischem Stereoisomer gebildet, das, wie es Molecular-Modelling-Studien bereits vorhergesagt hatten, durch eine schwache Säure zu **255** epimerisiert werden konnte. Die umfassende Entschützung von **255** mit Aluminiumbromid und Benzolthiol ergab schließlich Hybocarpon (**256**).<sup>[137]</sup>

Harran et al. wendeten in der Totalsynthese der revidierten Struktur von Diazonamid A (**270**) eine photochemische radikalische Kupplung an (Schema 37).<sup>[138]</sup> Außerdem nutzten sie die oxidative Anellierung einer phenolischen Vorstufe durch ein hypervalentes Iod(III)-Reagens. Das



**Schema 36.** Totalsynthese von Hybocarpin (**256**) über Kaskaden aus photochemischer Enolisierung und Diels-Alder-Reaktion sowie Oxidation und Kupplung (Nicolaou und Gray, 2001).<sup>[135]</sup>



**Schema 37.** Oxidative Phenolkupplung und photochemische Arenkupplung in der Totalsynthese von (-)-Diazonamid A (**270**; Harran et al., 2003).<sup>[138]</sup>

Gerüst von Diazonamid A (**270**) umfasst zwei makrocyclische Domänen, den „linken“ Makrolactampeptid-Teil und den „rechten“ heterocyclischen Teil. Zuerst wurde der Makro-

lactam-Teil der Zielverbindung durch die oxidative Cyclisierung der Peptid-Vorstufe **257** synthetisiert. **257** lieferte mit PhI(OAc)<sub>2</sub> und LiCl in CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH den gewünschten Ma-

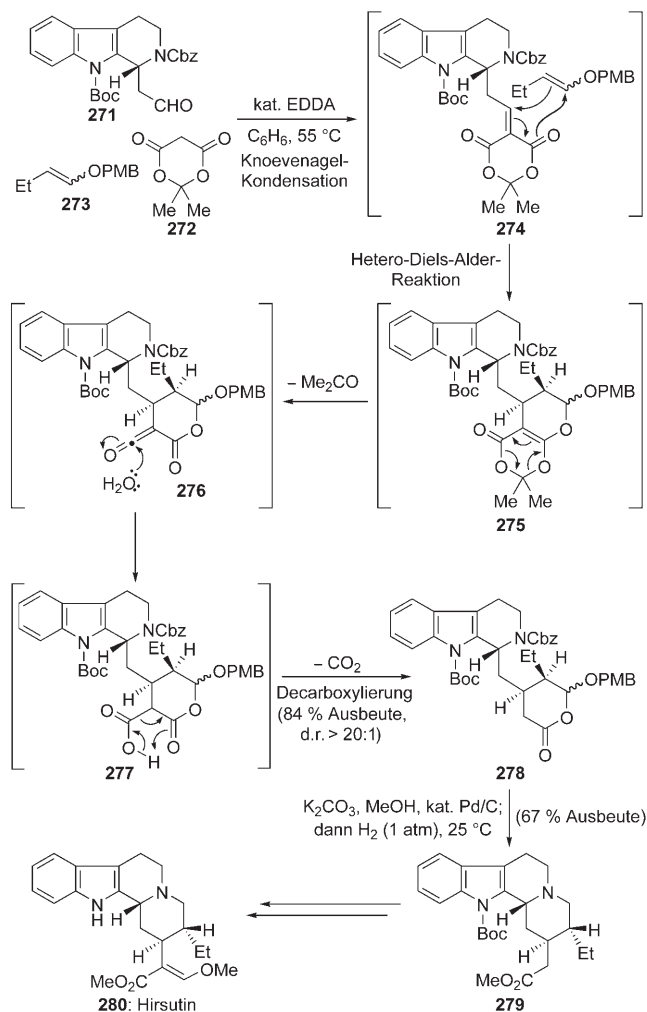
krocyclus **261** in mäßiger Ausbeute (20–25 %). Neben dem Hauptprodukt wurden in geringeren Mengen auch das Diastereomer **262** (7–8 %) und eine Mischung von epimeren Spirodienonen **263** (ca. 15 %) erhalten. Dieses Ergebnis könnte durch einige Mechanismen erklärt werden,<sup>[139]</sup> doch wahrscheinlich reagiert die Phenolgruppe mit der Iodoso-Verbindung zu **258**, das unter Freisetzung von Acetat und Iodbenzol zum Phenonium-Intermediat **259** führt.<sup>[140]</sup> Die Reaktion von **259** über Weg b (Schema 37) ergibt nach dem Angriff der Amidgruppe an C4 des Phenoniumions den Spirocyclus **263**. Der Angriff des nucleophilen Indolrings (Weg a) führt dagegen zum Makrocyclus **260**, aus dem unter Aromatisierung und gleichzeitigem Ringschluss das Aminoal-Ringsystem in **261** entsteht. Das diastereomere Nebenprodukt **262** ist das Ergebnis eines Angriffs des Indolrings mit anschließendem Ringschluss, der von der anderen Seite der C2-C3-Doppelbindung des Indolrings erfolgt. Die beobachtete Stereoselektivität bei der Bildung des makrocyclischen Produkts wird möglicherweise durch die beiden Stereozentren in der Kette verursacht, die der Vorstufe **257** eine helicale Struktur verleihen, in der sich der Phenolring nahe bei dem Indolring befindet, sodass die Makrocyclisierung gegenüber der scheinbar günstigeren Bildung des Fünfrings in den Spirodienonen **263** bevorzugt ist. Nach der Abtrennung der Nebenprodukte wurde der Makrocyclus **261** weiter zum Bromid **264** umgesetzt. Diese Ausgangsverbindung für die photochemische Makrocyclisierung ergab mit Lithiumhydroxid in wasserhaltigem Acetonitril unter Abspaltung der phenolischen Acetatgruppe das Phenolat **265**. Die anschließende Bestrahlung dieser Lösung löste die entscheidende Witkop-Cyclisierung aus,<sup>[141]</sup> die das makrocyclische Produkt **269** in 72 % Gesamtausbeute lieferte. Der Prozess umfasste einen photoinduzierten Elektronentransfer zwischen der Phenoxid-Gruppe und dem weniger elektronenreichen aromatischen Ring des Bromindolin-Systems. Die Abspaltung von Bromid aus dem so gebildeten Radikalanion **266** führt dann zu dem Diradikal **267**, das die erforderliche Bindung für das Biarylssystem knüpft (**267**→**268**) und zum vollständigen makrocyclischen Gerüst tautomerisiert (**268**→**269**).<sup>[142]</sup> Diese beiden unterschiedlichen Cyclisierungsmethoden lieferten daher elegante und kreative Lösungen zur Synthese der jeweiligen makrocyclischen Domänen von Diazonamid A (**270**). Nach der zügigen Synthese der Verbindung **269** konnten Harran et al. die Totalsynthese der faszinierenden Zielverbindung bald abschließen.<sup>[143]</sup>

## 5. Pericyclische Kaskaden

Pericyclische Reaktionen sind vermutlich die häufigsten Prozesse in Kaskadenreaktionen. Diese große Reaktionsklasse umfasst Cycloadditionen, sigmatrope Umlagerungen und elektrocyclische Reaktionen, die alle in Kaskaden zur Synthese von Naturstoffen angewendet wurden. Dieser Abschnitt beginnt mit Kaskaden, in denen Diels-Alder-Reaktionen<sup>[144]</sup> mit – pericyclischen und nicht-pericyclischen – Prozessen inter- oder intramolekular gekoppelt sind. Dann folgen Kaskaden, die auf anderen sigmatropen und elektrocyclischen Umwandlungen beruhen. Darüber hinaus sind

einige pericyclische Reaktionen als Bestandteile anderer Kaskaden in diesem Aufsatz vertreten.

Das erste Beispiel in diesem Abschnitt stammt aus der Totalsynthese des Indolalkaloids Hirsutin (**280**, Schema 38)



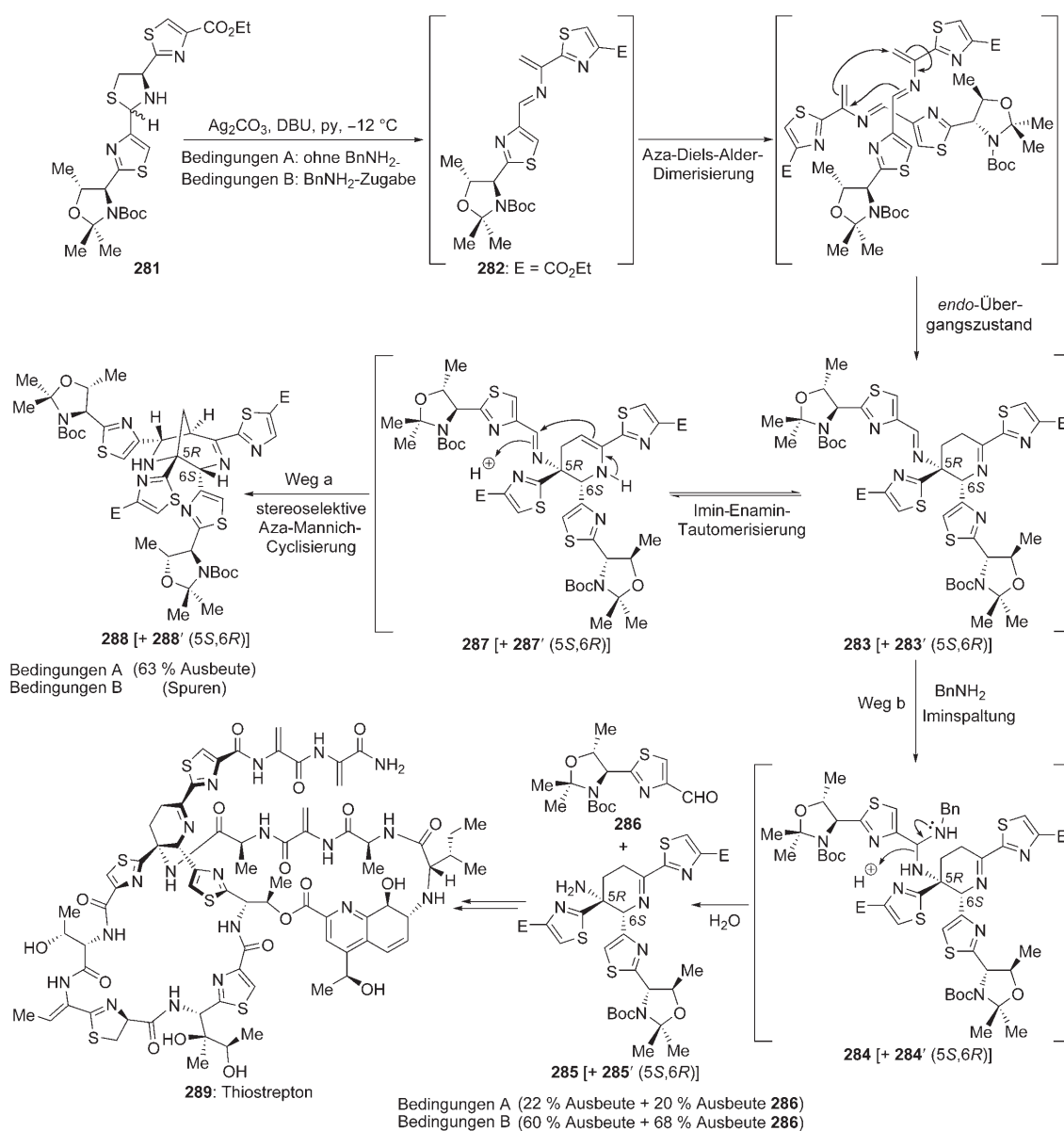
**Schema 38.** Knoevenagel-/Hetero-Diels-Alder-Reaktionskaskade in der Totalsynthese von Hirsutin (**280**; Tietze und Zhou, 1999).<sup>[145]</sup>

von Tietze und Zhou.<sup>[145]</sup> Wie viele andere Reaktionen in diesem Aufsatz auch, kann dieser Prozess nur sehr schwer klassifiziert werden, da er mehrere Reaktionsarten in einer eleganten Kaskade vereint. Der erste Schritt in dieser Dreikomponentenkupplung ist die Knoevenagel-Kondensation des chiralen Aldehyds **271** mit Meldrumsäure (**272**) unter sehr milden Bedingungen.<sup>[146]</sup> Das Alkylen-Intermediat **274** reagiert dann mit dem Enolether **273** in einer intermolekularen Hetero-Diels-Alder-Reaktion mit ausgezeichneter Diastereoselektivität zum Dihydropyran **275**. Anschließend bildet sich in einer Retro-[4+2]-Cycloaddition unter Abspaltung eines Acetonmoleküls das reaktive Ketten-Intermediat **276**. Die Hydratisierung von **276** ergibt das neue 1,3-Disäure-Derivat **277**, dessen thermische Decarboxylierung **278** in einer ausgezeichneten Gesamtausbeute (84 %) liefert. Im zweiten Kaskadenschritt führten die Behandlung von **278** mit  $K_2CO_3$  in Methanol und die palladiumkatalysierte Hy-

drierung zur Methanolyse des Lactons, Abspaltung der PMB- und Cbz-Schutzgruppen, Bildung eines Iminiums und schließlich zur Reduktion zu dem tetracyclischen Amin **279**, einer Vorstufe von Hirsutin (**280**).<sup>[147]</sup>

Eine andere Kaskadenfolge mit einer Hetero-Diels-Alder-Reaktion nutzten Nicolaou et al. in der Totalsynthese des Tierantibiotikums Thiostrepton (**289**, Schema 39),<sup>[148]</sup> der kompliziertesten Struktur unter den Thiopeptidantibiotika.<sup>[149]</sup> Bei der Untersuchung der [4+2]-Dimerisierung von Azadienen zum Aufbau des zentralen Dehydropiperidinrings im Naturstoffgerüst orientierten sie sich zunächst an den Biosynthesehypothesen von Floss et al.<sup>[150]</sup> Die Umsetzung von Thiazolidin **281** mit Silber(I)-carbonat und einer katalytischen Menge an DBU in Pyridin führte unter formaler Eliminierung von Schwefelwasserstoff zum reaktiven Azadien **282**. Die Diels-Alder-Dimerisierung von **282** über einen *endo*-Übergangszustand lieferte dann selektiv das Dihydro-

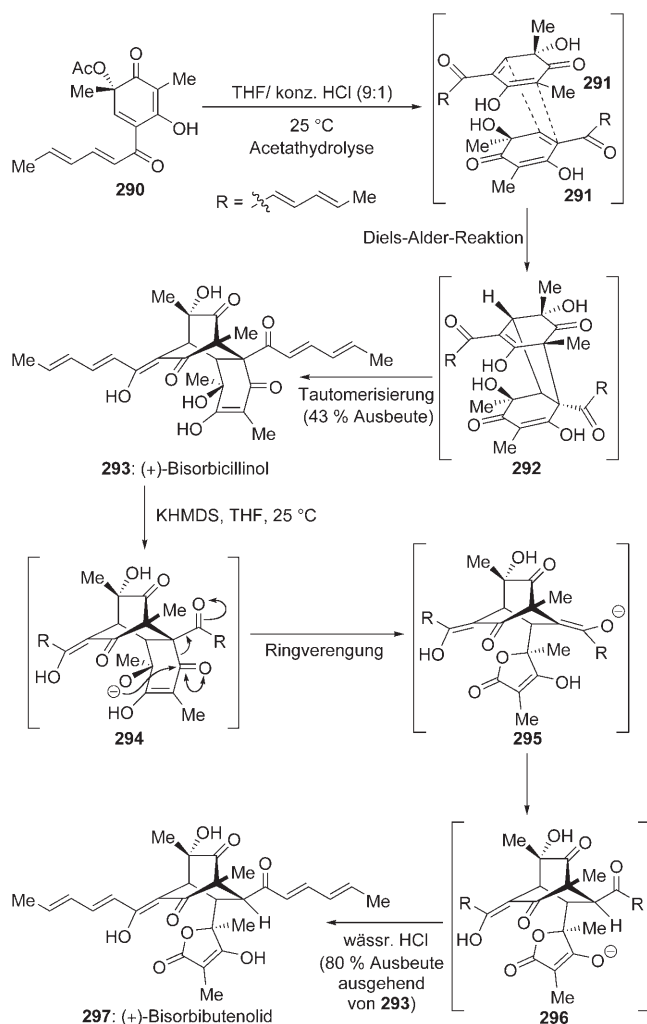
piperidin **283** mit den neuen stereogenen Zentren an C5 und C6 des Piperidinrings. Jedoch blieb die Reaktion von den entfernten Stereozentren des Substrats unbeeinflusst, sodass **283** als eine 1:1-Mischung der (5*R*,6*S*)/(5*S*,6*R*)-Diastereomere (**283** bzw. **284**) gebildet wurde. Bei der ersten Untersuchung dieser Reaktion führte die Zugabe von Wasser nach der Kaskade, um die exocyclische Iminereinheit von **283** zu hydrolysieren, zu niedrigen Ausbeuten (20 %) am gewünschten Amin **285**. Unter diesen Bedingungen erhält man das interessante bicyclische Imin **288** als Hauptprodukt, das vermutlich nach einer Tautomerisierung des anfänglich gebildeten [4+2]-Addukts **283** zum Enamin **287** durch eine hoch selektive Aza-Mannich-Cyclisierung entsteht (Weg a).<sup>[151]</sup> Dagegen verlief die Reaktion bei Zugabe von Benzylamin über die erwartete Spaltung des Imins (Weg b): Die Iminhydrolyse über eine Aminolyse (**283**→**284**→**285**) ergab das Dihydropiperazin-Produkt **285** in 60 % Ausbeute sowie eine ähnliche



Schema 39. Aza-Diels-Alder-Dimerisierung und Aza-Mannich-Reaktion in der Totalsynthese von Thiostrepton (**289**; Nicolaou et al., 2004).<sup>[148]</sup>

Menge an Aldehyd **286**, der erneut in der Synthese von Thiazolidin **281** eingesetzt werden konnte.<sup>[152, 153]</sup>

Die komplexen polycyclischen Strukturen der Bisorbicillinoide lassen ihre wesentlich einfacheren Biosynthesestufen kaum mehr errahnen. Die Forschungsgruppen von Nicolaou und Corey untersuchten die Biosynthese und Total-synthese einer Vielzahl dieser faszinierenden Pilzmetaboliten.<sup>[154, 155]</sup> Das Chinol **291** (Schema 40) wurde als ein mögli-

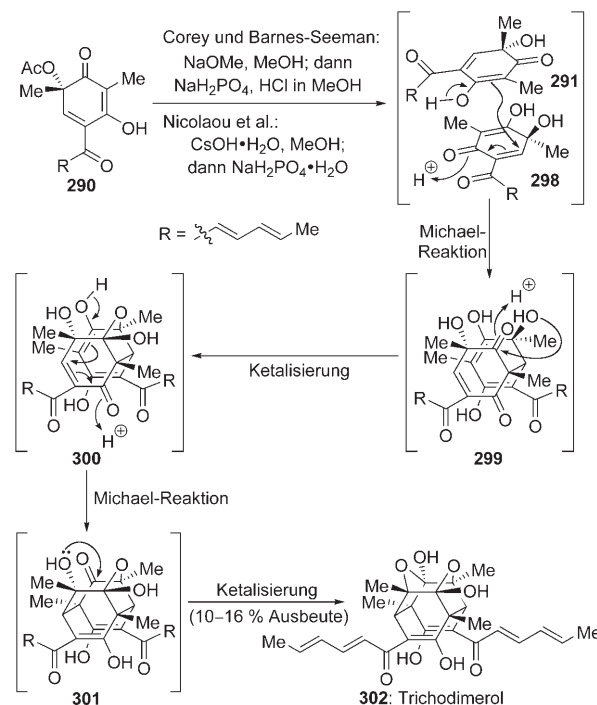


**Schema 40.** Diels-Alder-Dimerisierung und basenkatalysierte Isomerisierung in der Synthese von (+)-Bisorbicillinol (**293**) und (+)-Bisorbibutenolid (**297**; Nicolaou et al., 1999).<sup>[154]</sup>

ches Intermediat in der Synthese einiger dieser Naturstoffe identifiziert, jedoch wurde angenommen, dass eine derartige Verbindung sehr instabil ist.<sup>[156]</sup> Daher wurde das stabilere Acetat **290** als Vorstufe für das Chinol **291** durch Oxidation des entsprechenden Phenols mit  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$  in AcOH synthetisiert. Die Hydrolyse der Acetatgruppe unter basischen oder sauren Bedingungen sollte in situ die Bildung des reaktiven Intermediats **291** einleiten (Schema 40). So führte die säurekatalysierte Hydrolyse von **290** zur Diels-Alder-Dimerisierung von Chinol **291** und damit zu **292**, das durch Tautomerisierung in (+)-Bisorbicillinol **293** umgewandelt wurde

(43 % Ausbeute).<sup>[154]</sup> Unter basischen Bedingungen (10 Äquiv. KOH, THF/ $\text{H}_2\text{O}$  9:1) konnte das Kaliumsalz von **291**  $^1\text{H}$ -NMR-spektroskopisch nachgewiesen werden; eine Dimerisierung zu **293** trat aber erst nach Ansäuern ein, was die höhere Stabilität des Chinoxids beweist. Nicolaou et al. konnten außerdem (+)-Bisorbicillinol (**293**) durch eine basenkatalysierte Ringverengung in eine andere Verbindung dieser Klasse umwandeln. Die Deprotonierung von **293** mit KHMDS (1.1 Äquiv.) in THF bei Raumtemperatur verursachte einen intramolekularen Angriff der Alkoxidgegruppe des Anions **294** auf die Keton-Carbonylgruppe, worauf eine Retroaldolreaktion zum Butenolid-Anion **296** folgte. Die Protonierung dieses Intermediats mit 1N wässriger HCl lieferte dann (+)-Bisorbibutenolid (**297**). Bei der Umwandlung von Bisorbicillinol (**293**) in Bisorbibutenolid (**297**) werden die Ringspannung und die sterische Befrachtung deutlich verringert, was die notwendige Triebkraft für diese Umsetzung darstellt.

Die Bedingungen, unter denen das Acetat **290** hydrolysiert und das gebildete Chinolat neutralisiert werden, bestimmen die Produktverteilung. Sowohl Corey als auch Nicolaou verwendeten **290** als Vorstufe für die komplizierte pentacyclische Käfigstruktur von Trichodimerol (**302**, Schema 41). Die basische Hydrolyse des Acetats mit anschließender Neutralisation mit Natriumdihydrogenphosphat führte zum Naturstoff **302**. Die Ausbeute an isoliertem Trichodimerol (**302**) erscheint mit 10–16 % zwar niedrig, doch sollte die hoch komplexe Molekülstruktur in die Bewertung der Kaskade einbezogen werden. In der Reaktionsfolge werden vier neue  $\sigma$ -Bindungen und acht neue stereogene Zentren gebildet (darunter sechs quartäre Zentren). Unter

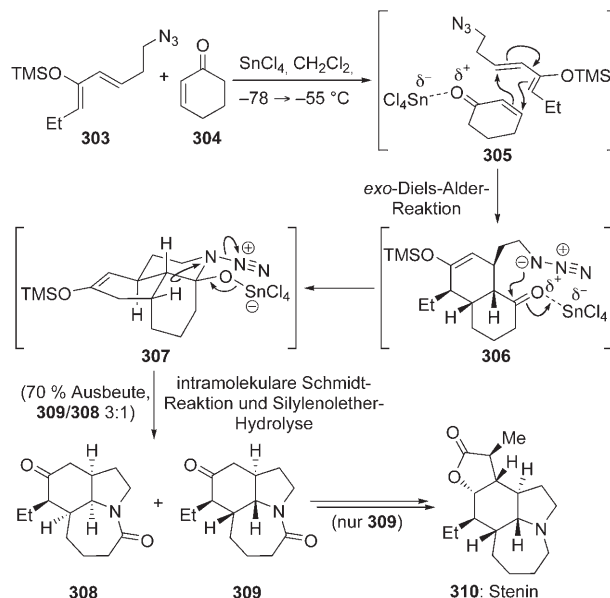


**Schema 41.** Eine Kaskade aus Michael-Reaktion und Ketalisierung in der Synthese von Trichodimerol (**302**; Nicolaou et al., 1999; Corey und Barnes-Seeman, 1999).<sup>[154, 155]</sup>

diesen Bedingungen geht Chinol **291** vielmehr eine Reihe von Michael-Additionen und Ketalisierungen ein und keine Diels-Alder-Reaktion. Die Addition des Enol-Tautomers **291** an das Keto-Tautomer **298** bildet zunächst das dimere Intermediat **299**. Eine Ketalisierung liefert dann das tricyclische Intermediat **300**, das eine Michael-Addition (**300**→**301**) und eine weitere Ketalisierung zur Zielverbindung eingeht (**301**→**302**). Neben Trichodimerol (**302**) isolierte die Nicolaou-Gruppe auch einen ähnlichen Anteil an Bisorbicillinol (**293**) aus der Reaktionsmischung, was auf eine Konkurrenz von Michael-Addition/Ketalisierung und Diels-Alder-Dimerisierung hindeutet.

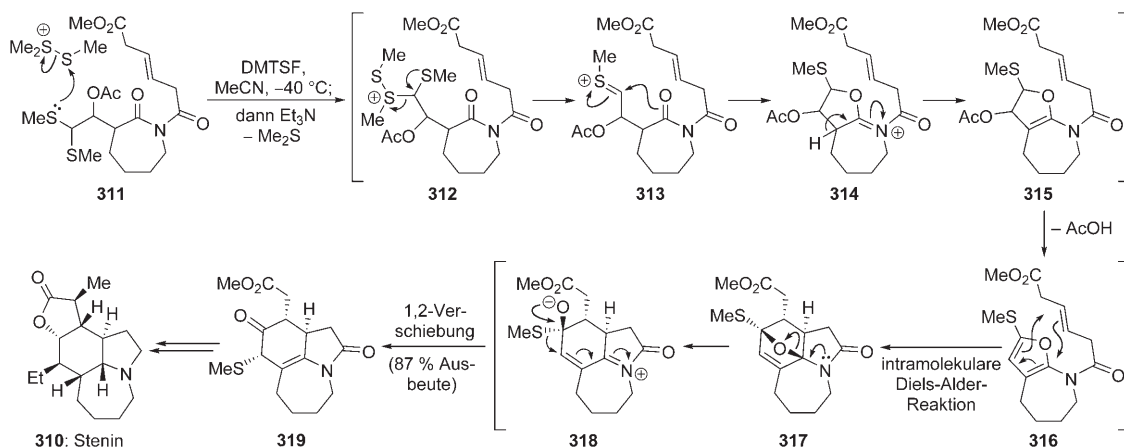
Aubé et al. haben einige Kaskadenprozesse entwickelt, die auf Sequenzen aus Diels-Alder- und intramolekularen Schmidt-Reaktionen beruhen; dazu wurden entweder Ketoazide oder Azidodiene unter Lewis-Säure-Katalyse verwendet.<sup>[157]</sup> Diese Strategie diente zum Aufbau eines Stickstoffheterocyclus in der Totalsynthese des *Stemona*-Alkaloids Stenin (**310**, Schema 42). Zur Synthese dieser Zielverbindung wurde zunächst eine Folge aus intramolekularer Diels-Alder- und Schmidt-Reaktion angewendet.<sup>[158]</sup> Doch die Herstellung der Vorstufe bereitete Schwierigkeiten, und die der Kaskade war nur begrenzt effizient, da unerwünschte Nebenprodukte entstanden. In einer späteren Synthese<sup>[159]</sup> kuppelte eine Lewis-Säure-katalysierte intermolekulare Diels-Alder-Reaktion das Azidodien **303** mit Cyclohexanon **304** zu *cis*-Decalin **306** (Schema 42). Die mäßige *exo*-Selektivität dieser Reaktion wurde auf die ungünstigen sterischen Wechselwirkungen zwischen dem cyclischen Dienophil und dem sperrigen TMS-Enolether des Diens zurückgeführt (in Schema 42 ist nur die *exo*-[4+2]-Cycloaddition dargestellt). Der anschließende Angriff des Azids auf die Ketogruppe verlief aufgrund der strukturellen Vorgaben des anellierten Ringsystems stereoselektiv zu **307**.<sup>[160]</sup> Die selektive Wanderung der Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung, die in **307** antiperiplanar zur äquatorialen N<sub>2</sub>-Abgangsgruppe steht, führte zum gewünschten tricyclischen Produkt **309** und seinem Diastereomer **308** (in geringerem Ausmaß durch die *endo*-[4+2]-Cycloaddition gebildet) in einem Verhältnis von 3:1 und einer Gesamtausbeute von 70%. Nach der Abtrennung von **308** wurde **309** in wenigen Schritten in Stenin umgewandelt.<sup>[161]</sup>

Padwa und Ginn nutzten in ihrer Synthese derselben Zielverbindung die intramolekulare Diels-Alder-Reaktion eines 2-Methylthio-5-amidofurans zur Anellierung des 6,5-bicyclischen Systems an einen vorhandenen Siebenring.<sup>[162]</sup> Das erforderliche aktivierte Furansystem wurde in situ im Zuge einer beeindruckenden Kaskadenreaktion hergestellt (Schema 43), die auch die Umlagerung des Diels-Alder-Pro-



**Schema 42.** Die Totalsynthese von Stenin (**310**) über eine Diels-Alder-/Schmidt-Reaktionskaskade (Zeng und Aubé, 2005).<sup>[159]</sup>

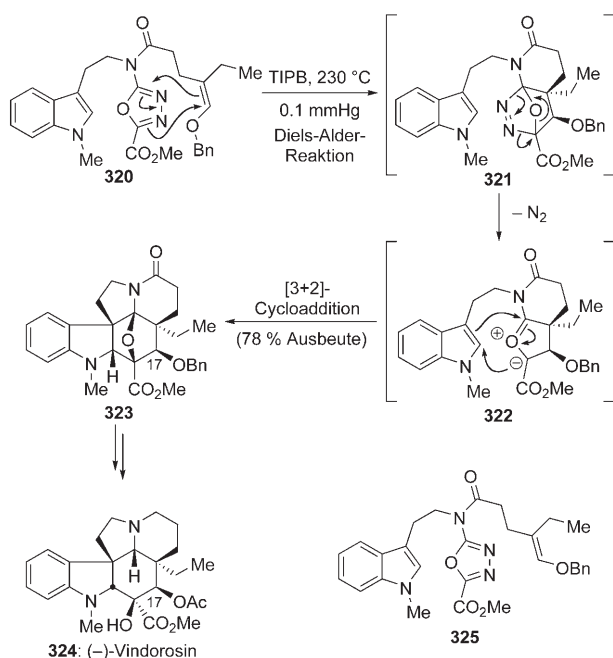
dukts einschloss. Zu Beginn der Reaktionsfolge wird aus dem Dithioacetal **311** mit DMTSF das Furan **316** gebildet. Die Methylsulfonylierung von **311** mit DMTSF führt zum Methylthiosulfoniumion **312**, das nach Fragmentierung das Sulfoniumion **313** bildet. Eine Pummerer-Cyclisierung von **313** durch die nahe Amidgruppe, die Abspaltung eines Protons und die Eliminierung von Essigsäure liefert den benötigten Furanring (**314**→**315**→**316**).<sup>[163]</sup> Eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion des elektronenreichen Furanrings mit der



**Schema 43.** Eine Kaskade aus Heterocyclisierung, Diels-Alder-Reaktion und Umlagerung in der Totalsynthese von Stenin (**310**; Ginn und Padwa, 2002).<sup>[162]</sup>

Doppelbindung der Seitenkette bildet dann das tetracyclische Intermediat **317**.<sup>[164]</sup> Interessanterweise verlief diese Diels-Alder-Reaktion bei Raumtemperatur problemlos, während das entsprechende Substrat mit einem Lactam-Sechsring auf 110 °C erhitzt werden musste. Dieser Unterschied kann mit der höheren Flexibilität des Intermediats mit dem Lactam-Siebenrings erklärt werden, dessen Furanring bei Raumtemperatur eine reaktive Konformation einnehmen kann.<sup>[165]</sup> Der Öffnung der gespannten Sauerstoffbrücke (**317**→**318**) durch den Angriff des Stickstoffatoms folgt eine 1,2-Verschiebung des Methylthio-Substituenten im aktivierten Iminiumion. So wird das tricyclische Enamid **319** erhalten, das strukturell und stereochemisch bereits ähnlich komplex ist wie der Naturstoff **310**.<sup>[166]</sup>

Boger et al. haben etliche Kaskadenprozesse entwickelt, die auf Hetero-Diels-Alder-Reaktionen von Azadienen beruhen.<sup>[167]</sup> Neuerdings verwendeten sie 1,3,4-Oxadiazole in den Totalsynthesen mehrerer Alkaloid-Naturstoffe, wie in Schema 44 am Beispiel von Vindorosin (**324**) gezeigt wird.<sup>[168]</sup>

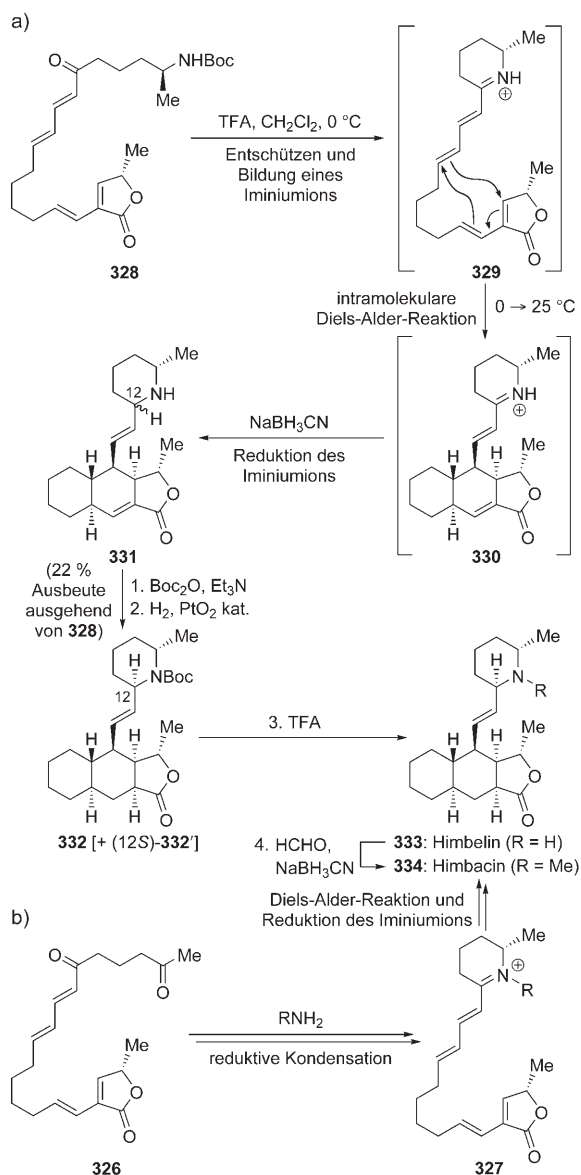


**Schema 44.** Diels-Alder- und [3+2]-Cycloadditionen in der Totalsynthese von Vindorosin (**324**; Boger et al., 2006).<sup>[168]</sup>

1,3,4-Oxadiazole waren schon zuvor in Diels-Alder-Reaktionen mit Olefinen zur Herstellung von bicyclischen Intermediaten eingesetzt worden. Diese Intermediate spalteten Distickstoff ab und bildeten 1,3-Dipole, die mit einem weiteren Olefinmolekül in einer zweiten Cycloaddition symmetrische 2:1-Addukte ergaben.<sup>[169]</sup> Die Gruppe um Boger hat diese Methode um Kaskadenprozesse erweitert, in denen 1,3,4-Oxadiazole in intramolekularen Cycloadditionen verwendet werden, sodass nichtsymmetrische Produkte zugänglich sind.<sup>[170]</sup> Padwa et al. hatten gezeigt, dass Vindorosin (**324**) und ähnliche Alkaloide über die 1,3-dipolare Cycloaddition eines Carbonyl-Ylids und eines angeknüpften Indol-Dipolarophils gewonnen werden können.<sup>[171]</sup> Boger et al. erkannten,

dass das pentacyclische Gerüst von Vindorosin (**324**) in einem einzigen Schritt aus der relativ einfachen Vorstufe **320** aufgebaut werden kann, wenn man das Olefin und den Indolring an ein entsprechend substituiertes 1,3,4-Oxadiazol anknüpft.<sup>[172]</sup> Erhitzen einer Lösung von **320** in Triisopropylbenzol auf 230 °C führte in einer langsamen, doch effizienten Umsetzung zum hexacyclischen Produkt **323** (Schema 44). Eine Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf zwischen dem Oxadiazolring und dem angeknüpften Enolether-Substituenten führt zunächst zu **321**. Darauf folgten die Verdrängung von Distickstoff unter Bildung des Carbonyl-Ylids **322** und eine stereoselektive 1,3-dipolare Cycloaddition zum gewünschten Produkt **323**. Insgesamt erzeugt diese Kaskade drei Ringe, vier Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen und sechs Stereozentren (davon vier quartäre). Die hier beobachtete *endo*-Selektivität,<sup>[172]</sup> die auch von Padwa et al.<sup>[171]</sup> beschrieben wurde, wird auf die bevorzugte Konformation des angeknüpften Dipolarophils zurückgeführt. Interessanterweise hängt die Effizienz der Kaskade stark von der Konzentration der Reaktionsmischung ab, wobei verdünnte Lösungen die besten Ergebnisse lieferten. Auch für den entsprechenden *E*-Enolether **325** (der zur Bildung des unerwünschten 17*S*-Epimers des hexacyclischen Produkts **323** führte) war ein Konzentrationseffekt erkennbar, doch hier führten höhere Konzentration zu höheren Ausbeuten in der Kaskadenfolge. Die achirale Vorstufe **320** lieferte das hexacyclische Produkt **323** als Racemat, das aber durch HPLC an einer chiralen stationären Phase aufgetrennt werden konnte.<sup>[171]</sup> Zusätzlich zu (–)-Vindorosin hat die Gruppe um Boger mithilfe analoger Kaskaden auch einige weitere Verbindungen dieser Alkaloidklasse synthetisiert.<sup>[173,174]</sup>

Mehrere Forschungsgruppen haben mithilfe einer intramolekularen Diels-Alder-Reaktion Himbacin (**334**), ein *Galbulimima*-Alkaloid der Klasse 1, synthetisiert.<sup>[175]</sup> Baldwin et al. entwickelten auf der Grundlage dieser Methode eine biomimetische Kaskade, die drei der vier Ringe der Zielverbindung in einem einzigen Schritt aufbaut (Schema 45a). Sie nahmen an, dass die reduktive Kondensation von Diketon **326** mit einem geeigneten Amin ein ungesättigtes cyclisches Iminiumion (**327**) hervorbringen würde, das in einer Diels-Alder-Reaktion die tetracyclische Struktur bildet (Schema 45b).<sup>[176,177]</sup> Mit dieser Hypothese als Leitfaden wurde das Tetraen **328** synthetisiert, das die chirale sekundäre Amineinheit bereits in geschützter Form enthält. Die Behandlung von **328** mit TFA in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> bewirkte die Abspaltung der Boc-Schutzgruppe und die Bildung des cyclischen Iminiumions **329**. Durch die Konjugation mit der Iminiumeinheit ist das benachbarte Diensystem zur intramolekularen Diels-Alder-Reaktion mit der anderen Dien-Einheit aktiviert (Verringerung der LUMO-Energie), die das tetracyclische Intermediat **330** ergibt. Die Zugabe von Natriumcyanoborhydrid zur Reaktionsmischung führte dann zum Amin **331**. Die Diels-Alder-Reaktion erfolgte sehr diastereoselektiv unter Bildung eines einzigen 6,6,5-Tricyclus, doch die anschließende Reduktion des Iminiums **330** verlief ohne Unterscheidung der Angriffsseiten, und das Amin **331** wurde als 1:1-Mischung der C12-Epimere gebildet. Die Epimerenmischung wurde erst nach der Einführung der Boc-Schutzgruppe an der sekundären Amineinheit und der selektiven Hydrierung der

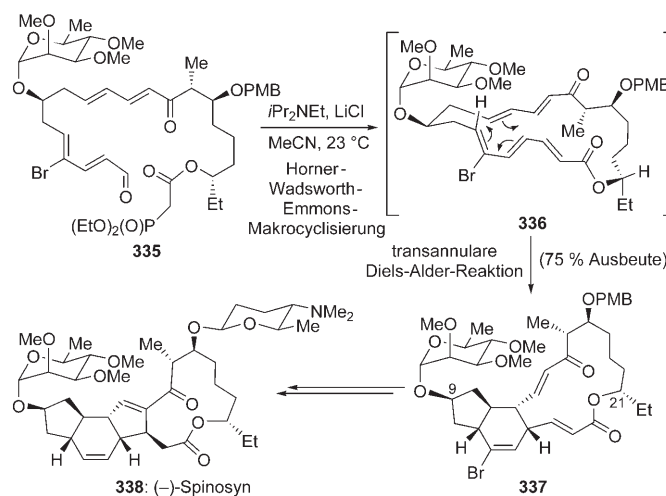


**Schema 45.** Cyclisierungs-/Cycloadditionskaskaden in der Totalsynthese von Himbelin (**333**) und Himbacin (**334**): a) biomimetischer Ansatz; b) vorgeschlagene Biosynthese (Baldwin et al., 2005).<sup>[176]</sup>

trisubstituierten Doppelbindung aufgetrennt. Der Tricyclus **332** und sein C12-Epimer wurden in einer mäßigen Gesamtausbeute erhalten. Standardmethoden überführten **332** zunächst in Himbelin (**333**) und dieses dann in Himbacin (**334**). Das andere Epimer des Kaskadenprodukts konnte auf ähnliche Weise zu Himandravin, dem C12-Epimer von Himbacin (**334**), umgesetzt werden, das ebenfalls dieser Naturstoffklasse angehört.<sup>[178]</sup>

Transannuläre Diels-Alder-Reaktionen werden in der Synthese von komplexen Naturstoffen häufig eingesetzt. Wegen der starren makrocyclischen Struktur der Substrate verlaufen diese Prozesse oft mit hoher Stereoselektivität. Dieses Gebiet wurde kürzlich von Deslongchamps et al. in einer Übersicht beschrieben.<sup>[179]</sup> Zwei bemerkenswerte Beispiele, über die seitdem berichtet wurde, haben wir in diesen Aufsatz aufgenommen, um die Wirkung der Reaktion in

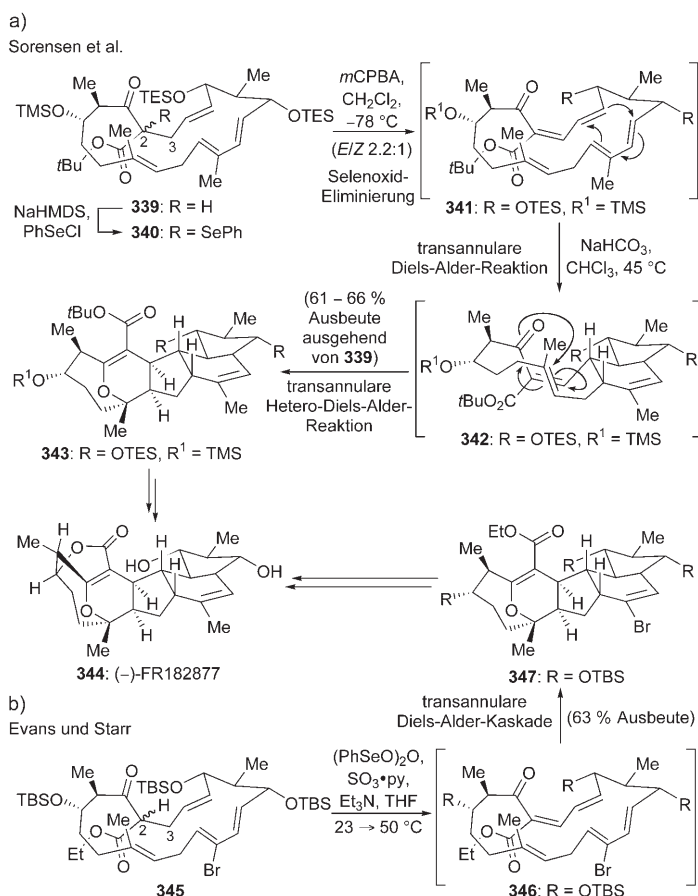
Kaskadenprozessen zu veranschaulichen. Das erste ist die Totalsynthese des Insektizids Spinosyn A (**338**, Schema 46) von der Forschungsgruppe um Roush.<sup>[180]</sup> Evans und Black hatten zuvor bei ihrer Totalsynthese dieser Verbindung be-



**Schema 46.** Totalsynthese von Spinosyn (**338**) mit einer Kaskade aus Makrocyclisierung und transannularer Diels-Alder-Reaktion (Roush et al., 2004).<sup>[180]</sup>

obachtet, dass die natürliche Vorzugskonformation des Substrats für eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion die Bildung des unerwünschten *endo*-Addukts begünstigt.<sup>[181]</sup> Sie konnten dieses Problem durch den Einsatz eines chiralen Auxiliars überwinden, doch eine solche Methode ist bei einer transannularen Cycloaddition nicht möglich. Für die gezielte Synthese des gewünschten Stereoisomers verwendeten Roush et al. ein vollständig funktionalisiertes makrocyclisches Substrat mit einem dirigierenden Bromsubstituenten an der Dieneinheit (Schema 46). Die Kaskade beginnt mit einer *E*-selektiven Horner-Wadsworth-Emmons-Makrocyclisierung<sup>[182]</sup> der linearen Vorstufe **335** zum Pentaen **336**. Dieses Intermediat geht spontan eine transannuläre Diels-Alder-Reaktion unter Bildung von **337** ein, das die richtige Konfiguration für die Synthese von Spinosyn A (**338**) aufweist. Die sterische Abstoßung zwischen dem Brom- und C9-Alkoxy-Substituenten unterstützt die Reaktion von **336** in der dargestellten Konformation,<sup>[183]</sup> während die Gesamtkonformation des Makrocyclus die Selektivität durch den Einfluss entfernter stereogener Zentren (z.B. C21) verbessert. Die hoch effiziente Umwandlung **335** → **337** ermöglichte den Abschluss der Totalsynthese von (-)-Spinosyn A (**338**).

Die Forschungsgruppen von Sorensen und Evans wendeten bei ihren Totalsynthesen des Antitumor-Polyketids (-)-FR182877 (**344**, Schema 47) jeweils eine transannuläre Diels-Alder-Kaskade an. Die Gruppe von Sorensen plante den Aufbau des polycyclischen Systems von (-)-FR182877 (**344**) über zwei Diels-Alder-Reaktionen und eine Kondensation zur Bildung eines großen Rings.<sup>[184]</sup> Dieser Entwurf wurde durch Biosynthesestudien zum verwandten Naturstoff Hexacyclinsäure gestützt.<sup>[185]</sup> Zunächst konzentrierten sie sich auf eine Reaktionsfolge, die eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion, die Bildung eines Makrocyclus und schließ-



**Schema 47.** Transannuläre Diels-Alder-Reaktionskaskade in der Totalsynthese von (–)-FR182877 (**344**; Sorensen et al., 2002; Evans und Starr, 2002).<sup>[188, 189]</sup>

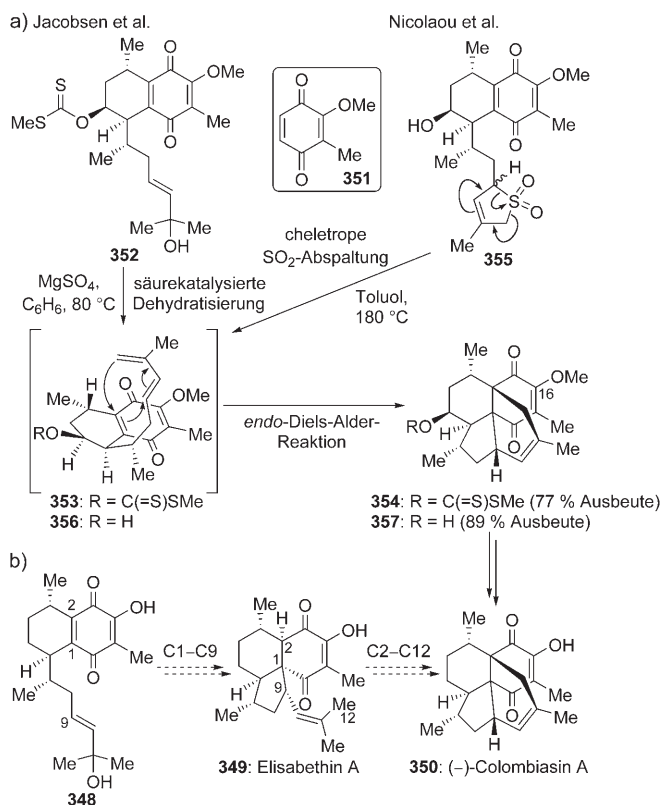
lich eine Hetero-Diels-Alder-Reaktion umfasste.<sup>[186]</sup> Letztlich waren sie mit einem anderen Synthesepfad erfolgreich: Nach dem Aufbau des Polyketid-Makrocyclus wurden transannuläre Diels-Alder- und Hetero-Diels-Alder-Reaktionen das pentacyclische Gerüst der Zielverbindung zusammenfügen. Ihre erste Totalsynthese von FR182877 ergab das nichtnatürliche (+)-Enantiomer,<sup>[187]</sup> doch sie konnten in der Folge die Synthese des natürlichen (–)-Antipoden **344** optimieren (Schema 47).<sup>[188]</sup> Die Effizienz der transannulären Diels-Alder-Kaskade hing von einer selektiven Oxidation zur Einführung der entscheidenden C2-C3-Doppelbindung in die Vorstufe **341** ab. Ohne diese ungesättigte Einheit wurde keine transannuläre Cycloaddition des Makrocyclus **339** beobachtet, da das Dienophil nicht durch Konjugation aktiviert ist. Die Selenierung des Ketoesters **339** mit Phenylselenchlorid und Natriumhexamethyldisilazid in Diethylether bei Raumtemperatur ergab ein Produktverhältnis von 10:1 zugunsten des gewünschten Selenid-Epimers. Der Oxidation folgte eine glatte Eliminierung von Selenoxid zum Pentaen **341**. Durch Erwärmen der Reaktionsmischung auf 45 °C wurde die Cycloadditionsfolge (**341**→**342**→**343**) ausgelöst, die in guter Gesamtausbeute zu dem gewünschten pentacyclischen Stereoisomer **343** führte. Die Eliminierung von Selenoxid ergab eine kleinere Menge des Alkens mit Z-konfigurierter C2-C3-Doppelbindung (nicht gezeigt), das eine andere Cycloaddi-

tionsfolge durchlief und Nebenprodukte bildete, die die Stoffbilanz dieser Reaktion weitgehend vervollständigten. Dennoch gelang der Gruppe von Sorensen die Herstellung von Gramm-Mengen der komplexen Zwischenverbindung **343** durch diese optimierte Route, was eine verlässliche Synthese des Naturstoffs **344** garantierte.

Evans und Starr nutzten ebenfalls eine Diels-Alder-Kaskade bei ihrer Synthese von (–)-FR182877 (**344**).<sup>[189]</sup> Sie erhielten eine ähnliche Vorstufe (**345**), die in einem effizienten Eintopfverfahren zu **346** oxidiert wurde und dann eine Diels-Alder-Kaskade durchlief, bei der **347** als einziges Diastereomer in guter Ausbeute gebildet wurde. Da beide Forschungsgruppen bei intramolekularen Diels-Alder-Reaktionen ähnlicher Substrate eine schlechte Selektivität beobachteten, berechneten Evans und Starr den Einfluss des Makrocyclus auf die Selektivität der Kaskadenfolge. Sie entdeckten, dass die C6-C7-C8-Stereotriade aufgrund ihrer lokalen Symmetrie, selbst innerhalb eines Makrocyclus, nur sehr geringen Einfluss auf die Seiten Selektivität der Cycloaddition hatte. Wurde jedoch eines der Stereozentren C18 oder C19 in den Rechnungen berücksichtigt, so führte dies zur gewünschten Selektivität. Die verstärkende Wirkung beider Stereozentren bewirkte die ausgezeichnete Selektivität in der ersten transannulären Cycloaddition. Diese Beobachtung zeigt deutlich, dass das makrocyclische Gerüst den Einfluss von scheinbar entfernten Stereozentren vermitteln kann.

Die verschiedenen Synthesen von (–)-Colombiasin A (**350**, Schema 48–50) veranschaulichen eine Vielzahl pericyclischer Kaskadenprozesse. Wie in Schema 48b dargestellt ist, wird angenommen, dass die Biosynthese von **350** mit der schrittweisen Bildung des überbrückten bicyclischen Systems ausgehend von **348** über eine C1-C9-Cyclisierung zu Elisabethin A (**349**) und die folgende C2-C12-Verknüpfung abgeschlossen wird.<sup>[190]</sup> Die Isolierung von **348**,<sup>[191]</sup> **349**<sup>[192, 193]</sup> und **350**<sup>[190]</sup> aus dem gleichen Organismus (*Pseudopterogorgia elisabethae*) lässt diese Hypothese glaubwürdig erscheinen, kann aber nicht als eindeutiger Beweis gelten.

Jacobsen et al. waren an der Entwicklung einer direkteren Route zur Bildung der C1-C9- und C2-C12-Bindungen in einer Vorstufe wie **348** interessiert und synthetisierten dafür das Intermediat **352** (Schema 48a). Durch Erhitzen von **352** mit MgSO<sub>4</sub> in Benzol unter Rückfluss wurde eine Tandemreaktion aus Dehydratisierung und intramolekularer *endo*-Diels-Alder-Reaktion ausgelöst (**352**→**353**→**354**), die das tetracyclische Gerüst des Naturstoffs in 77% Ausbeute aufbaute. Eine Barton-McCombie-Reduktion der Xanthatestergruppe (*n*Bu<sub>3</sub>SnH/kat. AIBN) und die anschließende Demethylierung der Hydroxygruppe an C16 (AlCl<sub>3</sub>, PhNMe<sub>2</sub>) schlossen die kurze Totalsynthese von (–)-Colombiasin A (**350**) ab.<sup>[194]</sup> Eine ähnliche Methode mit einer intramolekularen Diels-Alder-Kaskade wurde zuvor von der Gruppe um Nicolaou zur Synthese der gleichen Verbindung angewendet.<sup>[195]</sup> Dabei wurde das Dien **353** in situ durch die cheletrophe Abspaltung von SO<sub>2</sub> aus dem Sulfon **355** erzeugt.<sup>[196]</sup> Es sollte angemerkt werden, dass die Maskierung der empfindlichen



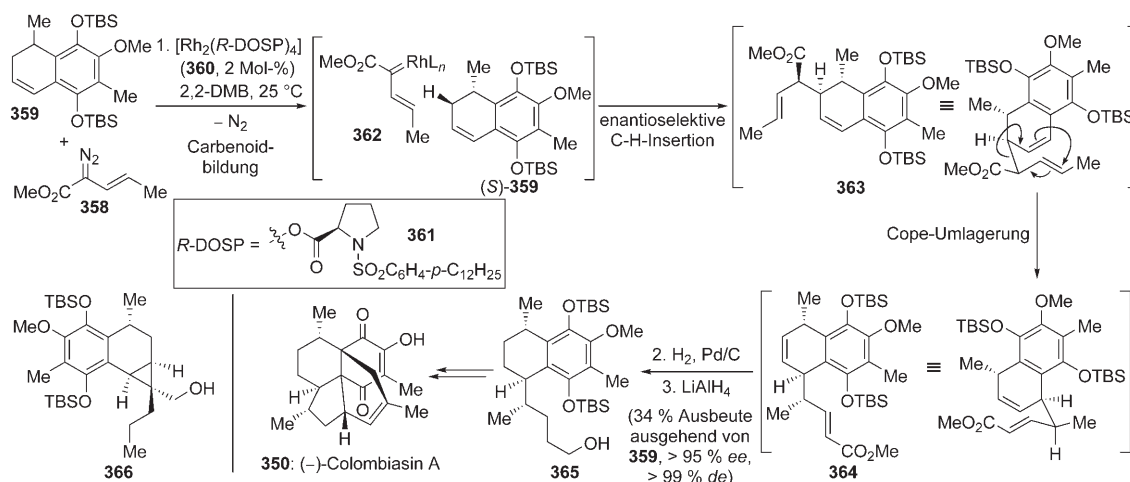
**Scheme 48.** a) Dien-Bildung und Diels-Alder-Reaktion in der Synthese von (-)-Colombiasin A (**350**; Nicolaou et al., 2001; Jacobsen et al., 2005);<sup>[194,195]</sup> b) vorgeschlagene Biosynthese von Elisabethin A (**349**) und (-)-Colombiasin A (**350**) aus der bicyclischen Verbindung **348**.

Dieneinheit als Sulfon unerlässlich war, um den Chinonteil der Kaskadenvorstufe **355** zu erhalten.

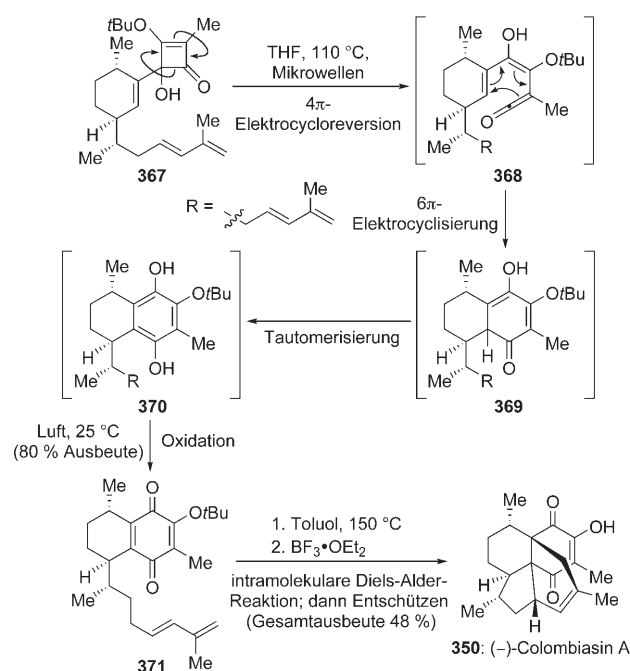
In der neuesten Totalsynthese von (-)-Colombiasin A (**350**) wendeten Davies und Mitarbeiter eine C-H-Insertion/Cope-Umlagerung<sup>[197]</sup> als Schlüsselschritt an.<sup>[198]</sup> Durch die langsame Zugabe von Methylvinylidiazooacetat (**358**, 3.0 Äquiv.) zu einer Lösung des racemischen Dihydronaph-

thalin-Derivats **359** mit 2 Mol-% des chiralen Rhodium(II)-Katalysators **360** in 2,2-Dimethylbutan wurde bei Raumtemperatur die in Schema 49 dargestellte Reaktionsfolge ausgelöst. Die Kaskade begann mit der Bildung des Rhodiumcarbenoids (**358**→**362**) und setzte sich mit der enantioselektiven intermolekularen C-H-Insertion zum  $\beta,\gamma$ -ungesättigten Ester **363** fort. Dieses kurzlebige Intermediat ging unter den Reaktionsbedingungen eine Cope-Umlagerung zu **364** ein (vermutlich über die dargestellte Sessel-Übergangskonformation). Das Produkt der Kaskade wurde erst nach der Hydrierung der beiden Doppelbindungen und der Reduktion des Esters zum primären Alkohol isoliert. Verbindung **365** wurde in einer Gesamtausbeute von 34 % (bezogen auf **359**) und beachtlicherweise als einziges Diastereomer mit über 95 % *ee* erhalten! 2 Mol-% chiraler Katalysator genügte also, um in einem einzigen Prozess drei Stereozentren in die racemischen Ausgangsverbindungen einzuführen. Der C-H-Funktionalisierungsschritt (**359**→**363**) ist besonders hervorzuheben, da das chirale Rhodiumcarbenoid **362** die beiden Enantiomere des Dihydronaphthalins **359** zu unterscheiden vermag. Während das *S*-Enantiomer die gewünschte C-H-Insertion eingeht, reagiert das *R*-Enantiomer bevorzugt unter Cyclopropanierung, die nach Hydrierung und Reduktion der Estergruppe das Cyclopropan **366** in 36 % Ausbeute und mit über 95 % *ee* liefert. Somit kann die Umsetzung von racemischem **359** zu enantiomerenangereichertem **364** als kinetische Racematspaltung angesehen werden.<sup>[199]</sup>

Die Synthesen von (-)-Colombiasin A (**350**) durch die Forschungsgruppen von Nicolaou, Jacobsen und Davies gingen alle vom gleichen Chinon aus (**351**, Schema 48), das auf geschickte Weise in das polycyclische Gerüst des Naturstoffs umgewandelt wurde. Harrowven et al. führten den Chinonring dagegen in ihrem ursprünglichen Ansatz erst in einer späteren Synthesephase durch den in Schema 50 dargestellten Dominoprozess ein.<sup>[200]</sup> Erhitzen einer THF-Lösung des Quadratsäure-Derivats **367** auf 110 °C unter Mikrowellenbestrahlung<sup>[107]</sup> löste eine Moore-Umlagerung aus,<sup>[201]</sup> die über sequenzielle 4 $\pi$ -Elektrocycloreversions- (**367**→**368**), 6 $\pi$ -Elektrocyclisierungs- (**368**→**369**) und Tauto-



**Scheme 49.** Kaskade aus enantioselektiver C-H-Insertion und Cope-Umlagerung in der Synthese von (-)-Colombiasin A (**350**; Davies et al., 2006).<sup>[198]</sup>

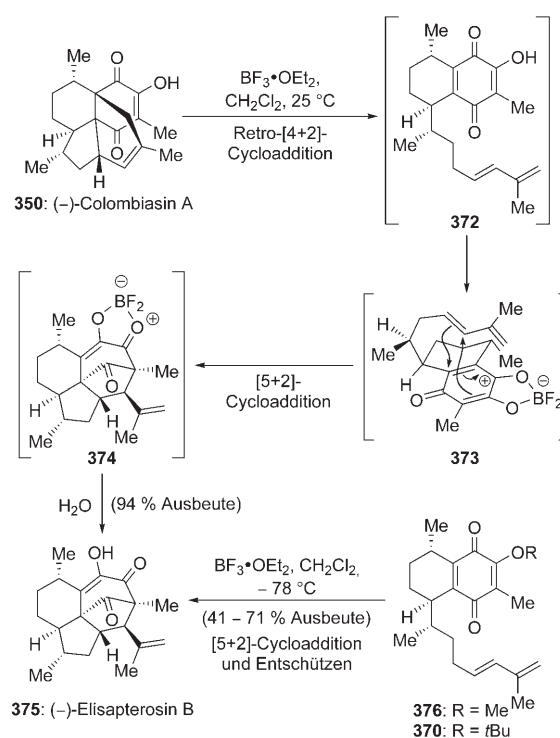


**Scheme 50.** Electrocyclisierungen in der Synthese von (–)-Colombiasin A (**350**; Harrowven et al., 2005).<sup>[200]</sup>

merisierungsschritte (**369**→**370**) zu dem vollständig substituierten Aren **370** als einzigem Regioisomer führte. Anschließend wurde **370** noch in der Reaktionsmischung durch Luft zum Chinon **371** oxidiert, das in 80 % Gesamtausbeute isoliert wurde (ausgehend vom **367**). Von **371** aus waren lediglich eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion und die Abspaltung der *tert*-Butyl-Schutzgruppe notwendig, um die Totalsynthese des faszinierenden marinen Naturstoffs abzuschließen.

Die strukturelle Ähnlichkeit zwischen marinen Diterpenen wurde durch die Umwandlung von (–)-Colombiasin A (**350**) in (–)-Elisapterosin B<sup>[202]</sup> (**375**) durch Jacobsen et al.<sup>[194]</sup> deutlich (Schema 51). Ein denkbarer Mechanismus für diese Umsetzung beruht auf einer Retro-[4+2]-Cycloaddition zum Chinon **372** und einer Lewis-Säure-katalysierten [5+2]-Cycloaddition<sup>[203]</sup> zur Bildung des umgelagerten carbocyclischen Gerüsts in einer beachtlichen Ausbeute von 94 %. Der [5+2]-Cycloadditionsschritt war bereits in der wegweisenden Totalsynthese von (–)-Elisapterosin B (**375**) durch Rychnovsky und Kim beobachtet worden.<sup>[204a]</sup> Mit einem großen Überschuss an  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (25 Äquiv.) setzten sie das Chinon **376** in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bei  $-78^\circ\text{C}$  zum Naturstoff um (41 % Ausbeute). Rychnovsky und Kim zufolge führt die Koordination der Borverbindung an das Chinon zu einem Pentadienylkation-Intermediat mit 4  $\pi$ -Elektronen (z.B. **373**; ähnliche Intermediate treten in der Lewis-Säure-katalysierten Nazarov-Cyclisierung auf<sup>[204b]</sup>). Dieses Kation kann eine thermisch erlaubte Cycloaddition mit der angeknüpften Doppelbindung eingehen. Mit dem verwandten *tert*-Butyl-Ether **370** erhielten Harrowven et al. danach auf ähnliche Weise (–)-Elisapterosin B (**375**) in 71 % Ausbeute.<sup>[200]</sup>

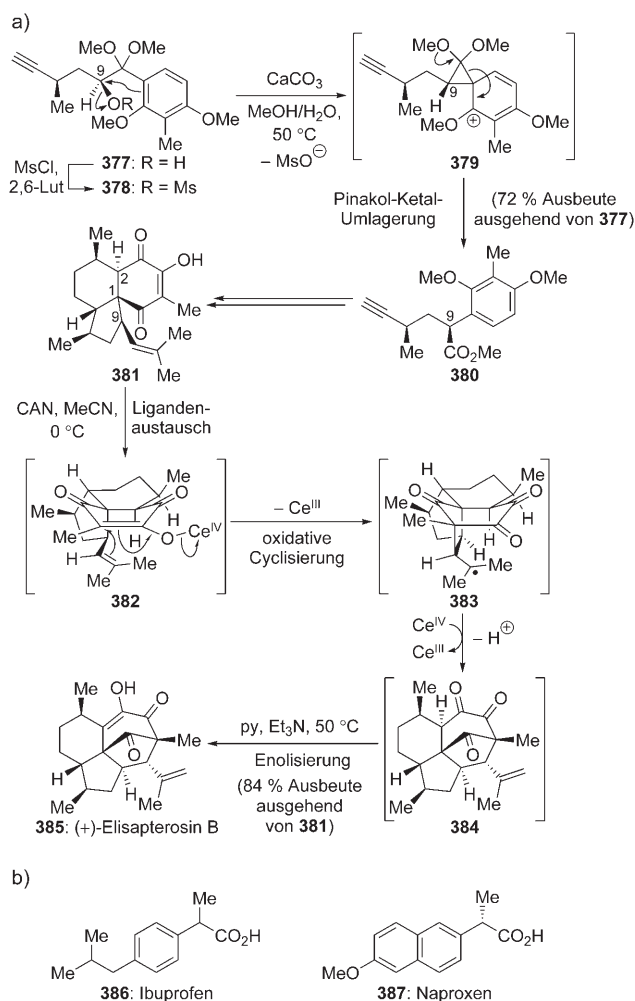
Wir beschließen unseren Streifzug durch die Chemie der Gorgonen-Diterpene mit der eleganten biomimetischen Synthese von (+)-Elisapterosin B (**385**, Schema 52a) der



**Scheme 51.** Umwandlung von (–)-Colombiasin A (**350**) in (–)-Elisapterosin B (**374**) über eine Retro-Diels-Alder-/[5+2]-Cycloadditionskaskade (Jacobsen et al., 2005)<sup>[194]</sup> und die Bildung von (–)-Elisapterosin B aus einem Chinon (Rychnovsky und Kim, 2003; Harrowven et al., 2005; Davies et al., 2006).<sup>[198, 200, 204]</sup>

Gruppe um Rawal, bei der das überbrückte bicyclische System nach einem anderen Konzept aufgebaut wird.<sup>[205]</sup> Das tricyclische *ent*-2-*epi*-Elisabethin A (**381**), das bereits die C1-C9-Bindung enthält, reagierte mit CAN in Acetonitril bei  $0^\circ\text{C}$  unter oxidativer Cyclisierung zum Triketon **384** (möglicherweise über den gezeigten Reaktionsweg);<sup>[206]</sup> dabei wurden auch die beiden fehlenden Stereozentren erzeugt. Nach Zugabe von Pyridin und Triethylamin zur Reaktionsmischung und Erwärmen auf  $50^\circ\text{C}$  folgte die Enolisierung zu (+)-Elisapterosin B (**385**, dem Enantiomer des Naturstoffs) in 84 % Gesamtausbeute ausgehend von **381**. Einen Schlüsselschritt in der Synthese der tricyclischen Verbindung **381** stellte die Pinakol-Ketal-Umlagerung von Mesylat **378** zum  $\alpha$ -Arylester **380** dar. Dabei wanderte der elektronenreiche Arenring, und es entstand das überbrückte Phenoniumion **379** unter Inversion der Konfiguration an C9. Diese Umlagerung, die von Tsuchihashi et al.<sup>[207]</sup> entwickelt wurde, liefert einen stereoselektiven Zugang zu  $\alpha$ -Arylkansäuren, zu denen auch die häufig eingesetzten nichtsteroiden Entzündungshemmer Ibuprofen (**386**) und Naproxen (**387**) zählen (Schema 52b).<sup>[208]</sup>

Wie durch die Synthesen der Endiadrinsäuren (Schema 3) und von (–)-FR182877 (**344**, Schema 47) gezeigt wurde, kann eine Kaskade aus sequenziellen pericyclischen Prozessen einen schnellen Zugang zu komplexen Molekülstrukturen eröffnen. Ein weiteres Beispiel liefern die Synthesen der antiangiogenen Pilzmetabolite Epoxychinol A (**392**) und B (**393**, Schema 53). Osada et al. nahmen an, dass diese Verbindun-



**Schema 52.** a) Kaskade aus Pinakol-Umlagerung und oxidativer Cyclisierung in der Totalsynthese von (+)-Elisapterosin B (**385**; Rawal et al., 2003);<sup>[205]</sup> b) Strukturen der nichtsteroiden Entzündungshemmer Ibuprofen (**386**) und Naproxen (**387**).

gen aus dem Chinol **388** über Oxidation zum Dienal **389**, 6 $\pi$ -Elektrocyclisierung zu einer Diastereomerenmischung der 2*H*-Pyrane **390** und **391** und eine abschließende intermolekulare Cycloaddition entstehen.<sup>[209]</sup> Die Bildung von Epoxychinol A (**392**) würde durch eine *endo*-Diels-Alder-Heterodimerisierung zwischen **390** und **391** erfolgen, während Epoxychinol B durch eine [4+2]-Homodimerisierung von **390** in einer *exo*-Anordnung gebildet wird. Das Interesse an dieser Verbindungsklasse stieg durch die spätere Isolierung von Epoxytwinol A (**394**) aus dem gleichen Pilz.<sup>[210]</sup> Dieses einzigartige C<sub>2</sub>-symmetrische Pentaketid-Dimer entsteht durch eine formale [4+4]-Cycloaddition aus zwei Molekülen **390**.

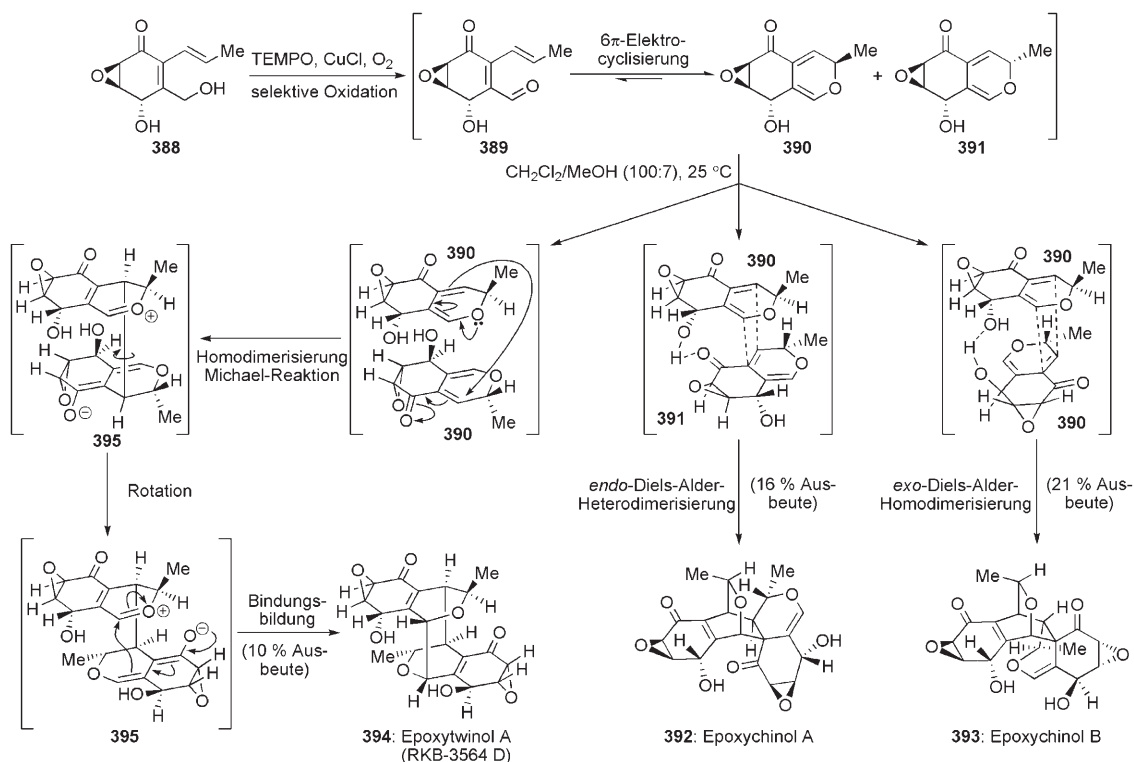
Zahlreiche Forschungsgruppen versuchten, diese Biosynthesehypothesen in Totalsynthesen der Naturstoffe umzusetzen. Zuerst berichteten Hayashi et al. über einen Syntheseweg zu den Epoxychinolen,<sup>[211]</sup> kurz darauf folgten die Forschungsgruppen von Porco,<sup>[212]</sup> Mehta<sup>[213]</sup> und Kuwahara.<sup>[214,215]</sup> Jede dieser eleganten Synthesen nimmt eine eigene Route zur monomeren Vorstufe **388**, doch alle wendeten dann erfolgreich die Kaskade aus Oxidation, Elektrocyclisierung und Diels-Alder-Reaktion an.<sup>[216]</sup>

Den Gruppen von Hayashi<sup>[217]</sup> und Porco<sup>[218]</sup> gelang außerdem die enantioselektive Synthese von Epoxytwinol A (**394**). Der Kürze halber gehen wir hier nur auf die Ergebnisse von Porco et al. ein, die in Schema 53 und 54 zusammengefasst sind. Die selektive Oxidation der primären Alkoholgruppe in Diol **388** unter den Bedingungen von Semmelhack et al. (kat. TEMPO, kat. CuCl, 1 atm O<sub>2</sub>, DMF, 25 °C)<sup>[219,220]</sup> lieferte eine Gleichgewichtsmischung der 2*H*-Pyran-Epimere **390/391** und des Aldehyds **389** (9:1). Durch Rühren dieser oxidierten Produktmischung in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (100:7) bei Raumtemperatur wurden verschiedene Dimerisierungen ausgelöst, die zu den Epoxychinolen A (**392**, 16 % Ausbeute, ausgehend von **388**) und B (**393**, 21 %) sowie zu Epoxytwinol A (**394**, 10 %) führten. Da diese Oxidations-/Dimerisierungskaskaden spontan unter Umgebungsbedingungen auftreten, sollten sie nicht durch Enzyme gesteuert sein.

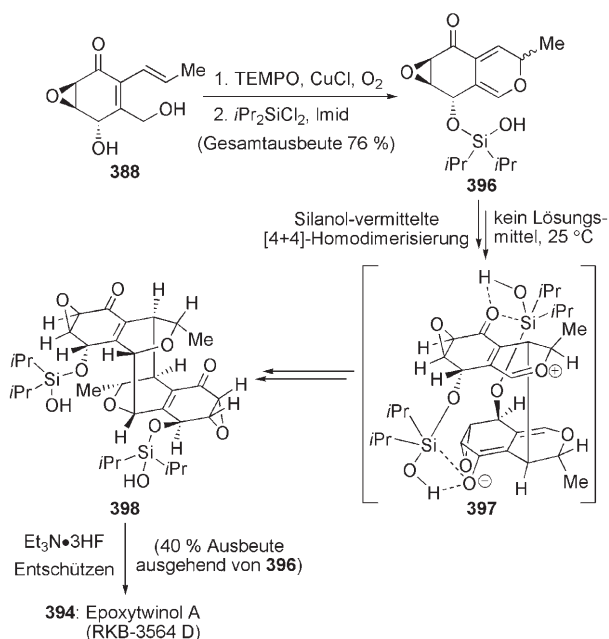
Eingehende mechanistische Untersuchungen von Hayashi et al. zeigten, dass die Übergangszustandsstrukturen, die zu Epoxychinol A (**392**) und B (**393**) führen, nicht nur durch die *anti*-Stellung der größeren Methylsubstituenten zueinander begünstigt sind, sondern auch durch die dargestellten intermolekularen Wasserstoffbrücken stabilisiert werden.<sup>[221]</sup> Die offensichtlich sehr ungünstige [4+2]-Homodimerisierung des 2*H*-Pyran-Epimers **391** wurde von Porco et al. nicht beobachtet.<sup>[222]</sup>

Besonders interessant ist der Dimerisierungsweg zum Epoxytwinol A (**394**). [4+4]-Cycloadditionen sind thermisch verboten und werden gewöhnlich photochemisch durch Bestrahlung<sup>[223]</sup> oder mit Übergangsmetallkatalysatoren ausgelöst.<sup>[224,225]</sup> Daher wurde für die Bildung von Epoxytwinol A (**394**) ein schrittweiser, ionischer Mechanismus in Betrachtung gezogen.<sup>[218]</sup> Die intermolekulare Michael-Reaktion zwischen zwei Molekülen **390** führt zunächst zum zwitterionischen Intermediat **395**, das nach einer Rotation um die neu gebildete Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung einen Ringchluss zwischen der Dienolat- und der Oxonium-Einheit vollziehen kann.

Nachdem die zuvor beschriebenen Kaskaden einen direkten Weg zu den Naturstoffen **392**, **393** und **394** eröffnet hatten, suchte die Gruppe von Porco weiter nach Reaktionsbedingungen, die die [4+4]-Cycloaddition gegenüber der vorherrschenden [4+2]-Diels-Alder-Reaktion begünstigen würden. Dies gelang ihnen mithilfe einer Alkoxysilanol-Schutzgruppe an der sekundären Alkoholgruppe (Schema 54): Die [4+2]-Dimerisierung wurde zugunsten einer [4+4]-Route umgangen, und Epoxytwinol wurde ausschließlich und in beachtlicher Gesamtausbeute erhalten.<sup>[226]</sup> Für die Wahl der ungewöhnlichen Silanol-Schutzgruppe<sup>[227,228]</sup> gibt es zwei Gründe: 1) Die Diels-Alder-Reaktionen zur Bildung von **392** oder **393** (Schema 53) bringen die Hydroxygruppe(n) in Positionen mit stärkerer sterischer Hinderung als bei der entsprechenden [4+4]-Reaktion, und demnach sollten sperrige Schutzgruppen die [4+2]-Cycloadditionen verhindern, und 2) die Bildung eines Intermediats wie **397** (Schema 54), das durch Wasserstoffbrücken und durch die Wechselwirkung der negativ geladenen Sauerstoffatome und des Carbonylsauerstoffatoms mit den elektropositiven Siliciumatomen stabilisiert ist, könnte die Michael-Addition zu Beginn des [4+4]-Synthesewegs erleichtern. Was auch immer



**Scheme 53.** Kaskaden aus pericyclischen und Michael-Reaktion in den Totalsynthesen von Epoxytychinol A (**392**) und B (**393**) sowie von Epoxytywinol A (**394**; Hayashi et al., 2002; Porco et al., 2002).<sup>[211, 212, 218]</sup>

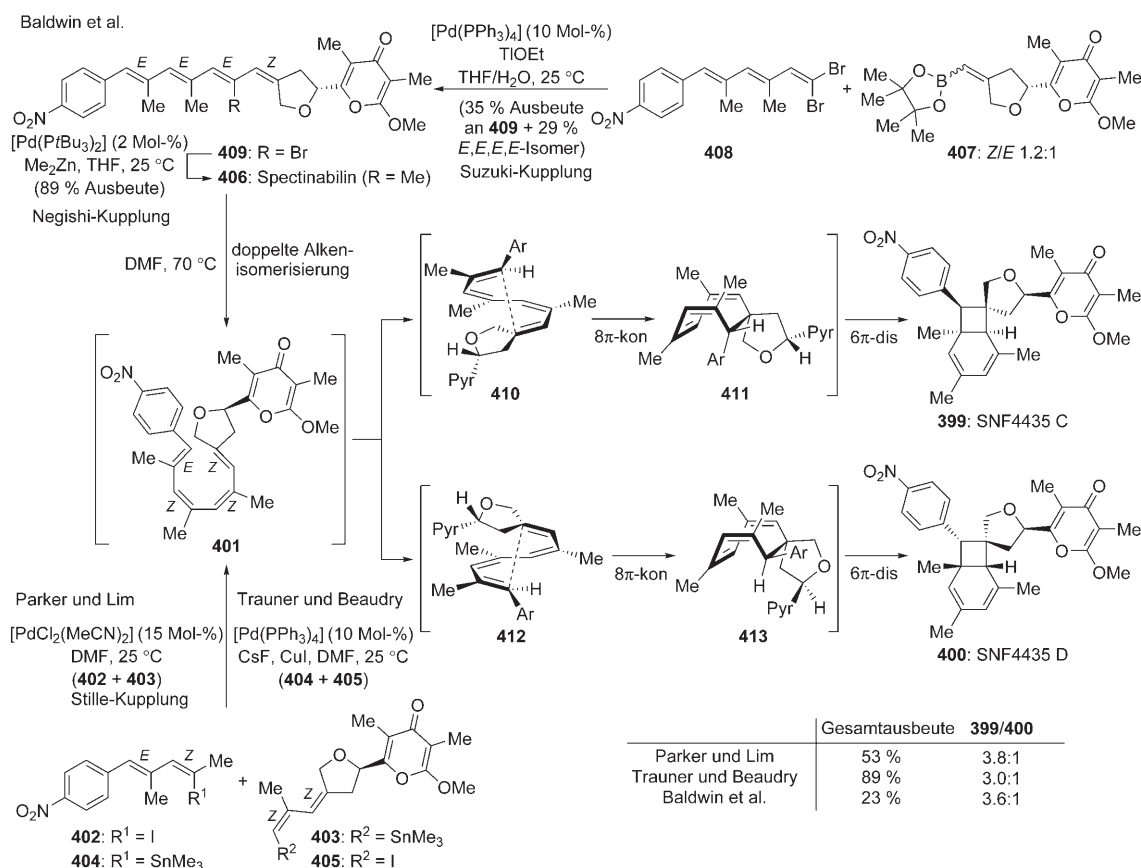


**Scheme 54.** Eine Silanolgruppe begünstigt die formale [4+4]-Dimerisierung unter selektiver Bildung von Epoxytywinol A (**394**; Li und Porco, 2004).<sup>[226]</sup>

die mechanistische Grundlage ist, diese innovative Verwendung eines Silanols als dirigierende Gruppe löste das Problem auf elegante Weise.

Die Totalsynthesen der Immunsuppressiva SNF4435 C (**399**) und D (**400**, Schema 55), die unabhängig von den

Gruppen um Parker,<sup>[229]</sup> Baldwin<sup>[230]</sup> und Trauner<sup>[231]</sup> beschrieben wurden, stellen eine „Endiandrin säure-Kaskade“ für das 21. Jahrhundert dar.<sup>[232]</sup> In Analogie zu Endiandrin säuren würde das Bicyclo[4.2.0]octadien-Gerüst von **399** und **400** in sequenziellen konrotatorischen 8 $\pi$ - und disrotatorischen 6 $\pi$ -Elektrocyclisierungen der entsprechend konfigurierten Tetraen-Vorstufe **401** erhalten werden.<sup>[233]</sup> In allen drei Totalsynthesen bauen palladiumkatalysierte Kreuzkupplungen das Tetraen-Gerüst auf. Diese Prozesse sind deutlich bequemer als die aufwändige Synthese der Vorstufe **13** für die Endiandrin säure-Kaskade (Schema 3) vor über zwanzig Jahren – als derartige Kreuzkupplungen noch im Entstehen begriffen waren – die über eine klassische Glaser-Acetylenkupplung<sup>[234, 235]</sup> verlief und weiterer Modifizierungsschritte bedurfte. Diese Route wäre nicht für die Herstellung von methylen-substituierten Derivaten des Tetraens **13** geeignet gewesen. Parker und Lim gelangten durch die Stille-Kupplung des Vinyljodids **402** mit dem Stannan **403** zum mutmaßlichen Tetraen-Intermediat **401**, das unter den Reaktionsbedingungen spontan die Elektrocyclisierungskaskade durchlief und eine 3.8:1-Mischung von **399** und **400** ergab. Zur Verbesserung der Gesamtausbeute an **399** und **400** kuppelten Trauner und Beaudry daraufhin die komplementären Reaktionspartner **404** und **405** unter abgewandelten Stille-Bedingungen.<sup>[236]</sup> Baldwin et al. gingen mit ihrem Biosynthesevorschlag für die SNF-Verbindungen noch einen Schritt weiter zurück, indem sie vermuteten, dass das Z,Z,Z,E-Tetraen **401** durch Isomerisierung der entsprechenden Z,E,E,E-Vorstufe Spectinabilin (**406**)<sup>[237]</sup> entsteht, die selbst ein Naturstoff aus dem gleichen Actinomycetenstamm (*Streptomyces spectabilis*) ist.<sup>[238]</sup> Sie



**Schema 55.** Totalsynthesen von SNF4435 C (**399**) und D (**400**) durch Elektrocyclisierungskaskaden (Parker und Lim, 2004; Baldwin et al., 2005; Trauner et al., 2005).<sup>[229–231]</sup>

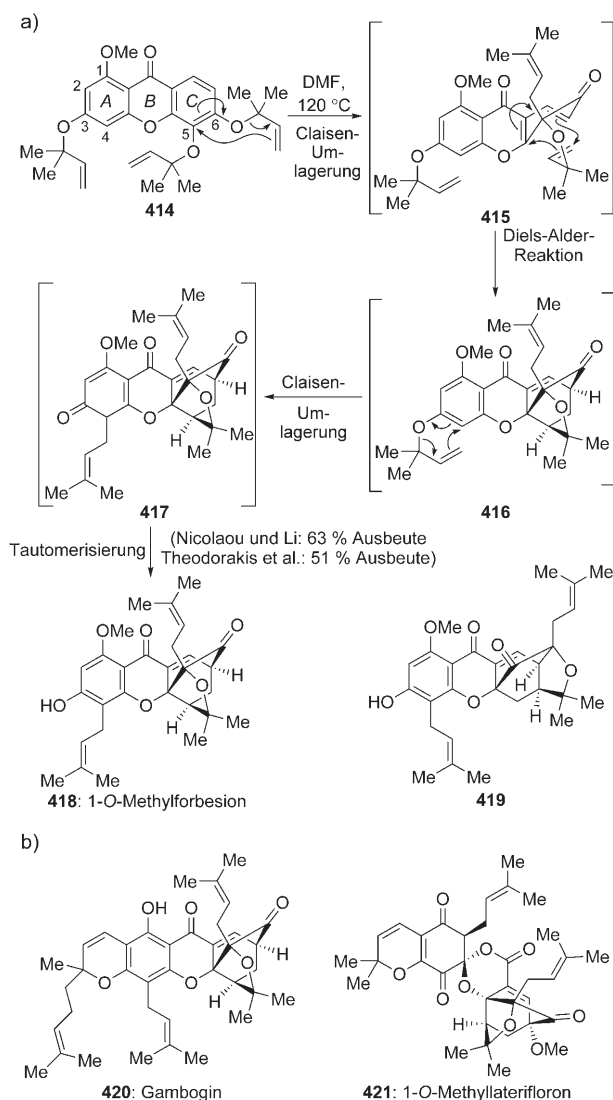
beobachteten, dass diese erweiterte Kaskade (**406**→**401**→**399**+**400**) durch Erhitzen einer Lösung von synthetischem **406**, das durch die Suzuki-Kupplung von **407** mit **408** und eine anschließende Negishi-Kupplung zur Einführung der Vinylmethyl-Gruppe erhalten worden war, in DMF auf 70 °C ausgelöst werden konnte. Die mäßige Gesamtausbeute für diese Isomerisierungs-/Elektrocyclisierungskaskade wird dadurch ausgeglichen, dass die entscheidenden Kreuzkupplungsfragmente **407** und **408** einfacher zugänglich sind als **402** und **403** oder **404** und **405**.

Diese Kaskaden lieferten SNF4435 C (**399**) und D (**400**) in Produktverhältnissen (3.0–3.8:1.0), die dem Verhältnis der Verbindungen in der Natur vergleichbar sind.<sup>[239]</sup> Die Ursache dieser Diastereoselektivität liegt in der konrotatorischen 8 $\pi$ -Elektrocyclisierung von Tetraen **401** über einen der helicalen Übergangszustände **410** oder **412**.<sup>[240,241]</sup> Der Übergangszustand **410** ist offensichtlich etwas günstiger, da der sperrige Pyron-Substituent aus der Helix herausragt. Ähnliche Dominanzprozesse aus 8 $\pi$ - und 6 $\pi$ -Elektrocyclisierungen wurden in der Totalsynthese weiterer faszinierender Naturstoffstrukturen angewendet.<sup>[242–244]</sup>

Einen weiteren Nachweis für den Wert von biomimetischen Strategien für Naturstoffe erbrachten die Totalsynthesen von 1-*O*-Methylforbesin (**418**, Schema 56) durch die Forschungsgruppen von Nicolaou<sup>[245]</sup> und Theodorakis.<sup>[246]</sup> Durch Erhitzen einer DMF-Lösung des leicht zugänglichen Xanthon-Derivats **414** auf 120 °C wurde die Kaskade aus

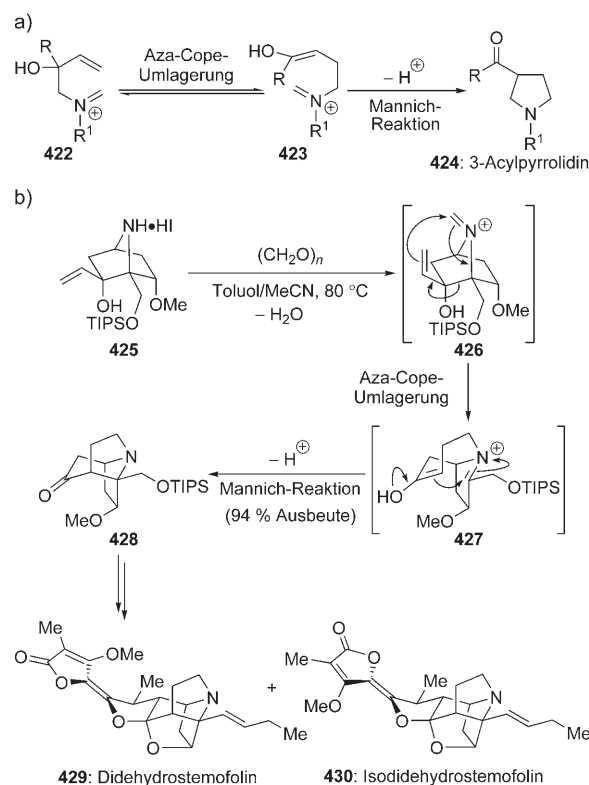
Claisen-Umlagerung, Diels-Alder-Reaktion und Claisen-Umlagerung ausgelöst (Schema 56a), die vier neue Stereozentren und zwei neue Ringe des Naturstoffs **418** direkt aufbaute. Als wichtigstes Nebenprodukt entstand das polycyclische Regioisomer **419**, das durch die [3,3]-sigmatrope Umlagerung der Allyloxygruppe am C5 (anstelle derjenigen am C6) und die entsprechende intramolekulare Diels-Alder-Reaktion gebildet wird. Bei der regioselektiven Claisen-Umlagerung der C3-Allyloxygruppe erfolgte die Wanderung ausschließlich zu C4. Die Daten beider Arbeitsgruppen sprechen für die in Schema 56a dargestellte Reaktionsfolge, in der die Claisen-Umlagerung am Ring A der Claisen/Diels-Alder-Kaskade von Ring C folgt. Dieser biomimetische Syntheseweg zum 4-Oxatricyclo[4.3.1.0]decan-2-on-System, der zuerst 1971 von Quillinan und Scheinmann vorgeschlagen wurde,<sup>[247]</sup> eröffnet einen eleganten Zugang zu dieser eindrucksvollen Käfigstruktur, der auch in den Synthesen der verwandten Verbindungen Gambogin<sup>[248]</sup> (**420**) und 1-*O*-Methylaterifloron (**421**, Schema 56b) angewendet wurde.<sup>[249]</sup>

Die Kaskade aus Aza-Cope-Umlagerung und Mannich-Reaktion liefert einen effizienten Zugang zu der 3-Acylpyrrolidin-Struktureinheit, die häufig in Alkaloiden auftritt (Schema 57a).<sup>[250]</sup> Overman et al. nutzten diesen Prozess unlängst in der Synthese der *Stemona*-Alkaloide Didehydrostemofolin (**429**) und Isodidehydrostemofolin (**430**, Schema 57b).<sup>[251,252]</sup> Eine Aza-Cope-/Mannich-Kaskade wird als entscheidender Syntheseschritt für das ungewöhnliche



**Schema 56.** a) Eine Claisen-/Diels-Alder-/Claisen-Reaktionskaskade in der Totalsynthese von 1-O-Methylforbesin (**418**; Nicolaou und Li, 2001; Theodorakis et al., 2004);<sup>[245, 246]</sup> b) Strukturen von Gambogin (**420**) und 1-O-Methylaterifloron (**421**).

polycyclische Gerüst von **429** und **430** durch ihre Retrosynthese zur gemeinsamen Vorstufe **428** nahegelegt, in der das 3-Acylpyrrolidin-Motiv als Teil der tricyclischen Struktur deutlich erkennbar ist. Trotzdem die Synthese des Ketons **428** zunächst schwierig erschien, konnte es in einem einzigen Schritt aus der leichter zugänglichen bicyclischen Verbindung **425** hergestellt werden. Mit einem Überschuss an Paraformaldehyd in Toluol/MeCN (3:1) reagierte **425** bei 80 °C zunächst zum Iminiumion **426**, das dann eine (reversible) ladungsbeschleunigte [3,3]-sigmatrope Umlagerung<sup>[253]</sup> zu **427** einging. Die Reaktionsfolge wurde dann durch eine irreversible und stark exotherme intramolekulare Mannich-Reaktion beendet. Diese Kaskade verlief mit einer bemerkenswerten Gesamtausbeute von 94 %, wobei die Konfiguration des Bicyclus **425** zuverlässig auf das komplexe Umlagerungsprodukt **428** übertragen wurde. Die Gruppe von Overman hat entscheidend zur Entwicklung der Aza-Cope-/Mannich-Kas-



**Schema 57.** Die Aza-Cope-/Mannich-Reaktionskaskade zum Aufbau von Acylpyrrolidin-Strukturen: a) allgemeiner Ansatz; b) Anwendung auf die Totalsynthese von Didehydrostemofolin (**429**) und Isodidehydrostemofolin (**430**; Overman et al., 2003).<sup>[251]</sup>

kade beigetragen<sup>[254]</sup> und ihren Nutzen in der Synthese zahlreicher komplexer Strukturen, einschließlich Strychnin,<sup>[255]</sup> Dehydrotubifolin<sup>[256]</sup> und 16-Methoxytabersonin,<sup>[257]</sup> bewiesen.

## 6. Übergangsmetallkatalysierte Kaskaden

Die Entwicklung von neuen übergangsmetallkatalysierten Reaktionen ist ein dynamisches Gebiet, das in den kommenden Jahren noch an Bedeutung gewinnen wird.<sup>[258]</sup> Ebenso wie organokatalytische Reaktionen<sup>[259]</sup> und enzymatische Prozesse,<sup>[260]</sup> bieten übergangsmetallvermittelte Reaktionen eine Möglichkeit zum enantioselektiven Aufbau komplexer Molekülstrukturen mit katalytischen Methoden. Damit erfüllen sie auch viele der Kriterien für „atomökonomische Umsetzungen“.<sup>[2]</sup> Während viele der bisher beschriebenen Kaskaden als biomimetisch bezeichnet wurden, gibt es zu übergangsmetallkatalysierten Kupplungen in der Natur oft keine direkten Parallelen. In den vergangenen Jahren wurde eine ungeheure Vielfalt an übergangsmetallvermittelten Kaskaden entwickelt, doch wir werden uns hier auf Anwendungen bekannter Prozesse in der Totalsynthese beschränken.

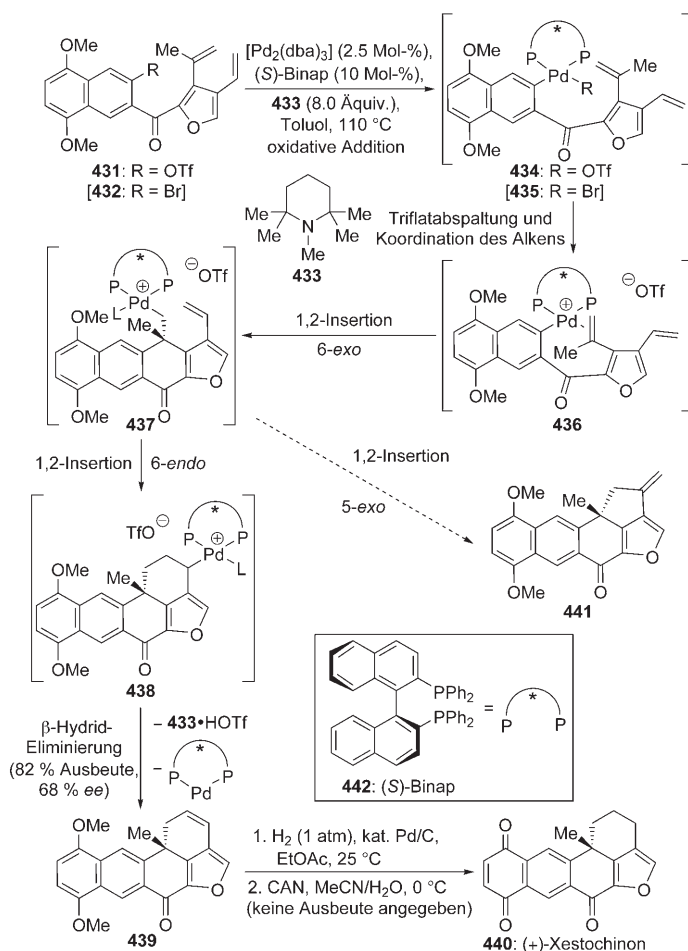
Die Bedeutung palladiumkatalysierter Kreuzkupplungen für die organische Synthese ist kaum hoch genug zu bewerten. In den vergangenen 25 Jahren haben sich diese Prozesse zu außergewöhnlich effizienten Verfahren für die Kohlenstoff-

Kohlenstoff- und Kohlenstoff-Heteroatom-Verknüpfung entwickelt.<sup>[261]</sup> Viele palladiumkatalysierte Kaskaden wurden in der Totalsynthese angewendet, doch wir beschränken uns hier nur auf einige aufschlussreiche Beispiele und verweisen zur intensiveren Beschäftigung mit diesem Thema auf spezielle Übersichten.<sup>[262]</sup>

Die Heck-Reaktion<sup>[263]</sup> wurde unter den palladiumkatalysierten Kohlenstoff-Kohlenstoff-Kupplungen zweifellos am häufigsten in Kaskadenprozessen angewendet. Insbesondere diente die intramolekulare Heck-Reaktion zur (diastereoselektiven oder enantioselektiven) Bildung von tertiären oder quartären Stereozentren und polycyclischen Systemen, selbst bei starker sterischer Hinderung.<sup>[264]</sup> Keay et al. nutzten eine asymmetrische Polyen-Heck-Cyclisierung in ihrer enantioselektiven Synthese von (+)-Xestochinon (**440**, Schema 58).<sup>[265]</sup> Dabei wurde das achirale Aryltriflat **431** in einem einzigen Schritt in den Pentacyclus **439** umgewandelt.<sup>[266,267]</sup> Obgleich die Enantioselektivität dieser Reaktion nicht optimal war, bot sie dennoch eine elegante Möglichkeit zum Aufbau der eindrucksvollen polycyclischen Ringstruktur sowie zur Bildung des quartären Kohlenstoffstereozentrums. Diese Polyen-Cyclisierung ging ursprünglich von dem Arylbromid **432** aus, das **439** aber mit schlechter Enantioselektivität ergab (höchstens 13% *ee*). Nach Erkenntnissen der Forschungs-

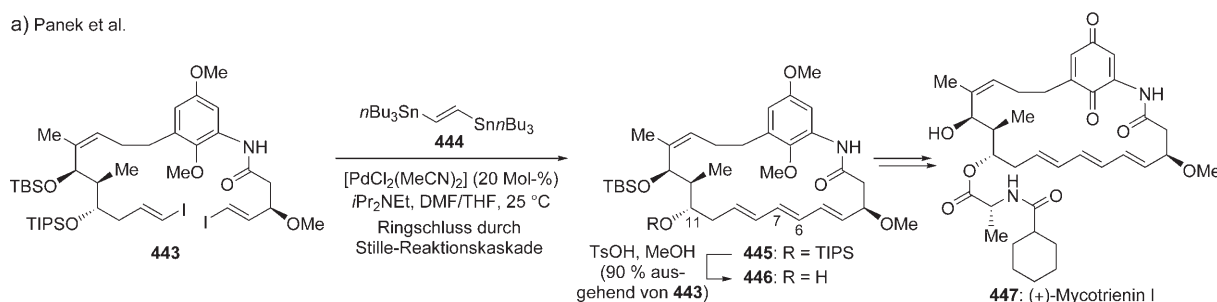
gruppen um Hayashi<sup>[268]</sup> und Cabri<sup>[269]</sup> zum Mechanismus von Heck-Reaktionen von Aryltriflaten unter Verwendung von Diphosphan-Liganden wurde das Aryltriflat **431** als optimales Substrat für diese Reaktion bestimmt.<sup>[270]</sup> Dabei wurde durch oxidative Addition des Aryltriflats **431** an eine Pd<sup>0</sup>-Verbindung zunächst der Pd<sup>II</sup>-Komplex **434** gebildet (Schema 58). Die Spaltung der kinetisch labilen Pd-OTf-Bindung setzte das Triflat-Gegenion frei und führte durch  $\pi$ -Koordination der Doppelbindung zum kationischen Komplex **436**. Da der chirale Binap-Ligand (**442**) während der Alken-Koordination und der anschließenden 1,2-Insertion zur Bildung des  $\sigma$ -Alkylpalladium(II)-Intermediats **437** an das Metallzentrum gebunden bleibt, verlaufen diese Schritte hoch enantioselektiv. Das Intermediat **437** kann eine weitere Insertion eingehen (**437**→**438**), bevor durch eine  $\beta$ -Hydrideliminierung die pentacyclische Verbindung **439** erhalten und der Pd<sup>0</sup>-Katalysator regeneriert wird. Die Bildung des 5-*exo*-Produkts **441** während der zweiten 1,2-Insertion ist offensichtlich ungünstig, weil daraus ein stärker gespanntes Ringsystem resultieren würde, sodass hauptsächlich der 6-*endo*-Ringschluss erfolgt. Dagegen ergibt das Arylbromid **432** durch oxidative Addition den entsprechenden Komplex **435** mit einer weniger labilen Pd-Br-Bindung. Vermutlich muss hier der Diphosphan-Ligand teilweise vom Palladiumzentrum abdissoziieren, um eine freie Koordinationsstelle für die Doppelbindung zur Verfügung zu stellen. Dieser Vorgang würde die experimentell beobachtete Verringerung der Enantioselektivität erklären.<sup>[271–273]</sup>

Die Stille-Reaktion ist zu einer Standardmethode für intermolekulare Fragmentkupplungen und intramolekulare Cyclisierungen von hoch funktionalisierten Substraten unter milden Bedingungen aufgestiegen.<sup>[274]</sup> Die Kombination dieser beiden Prozesse zu einer Kaskade zeigt eine „vernähen“-Stille-Cyclisierung („stitching cyclization“) zum Aufbau von makrocyclischen Strukturen. Nachdem die Gruppe von Nicolaou diese Kaskade bereits in der Totalsynthese von Rapamycin<sup>[275]</sup> eingesetzt hatte, fand sie in der Synthese von Panek et al. für das Ansamycin-Antibiotikum Mycotrienin I<sup>[276]</sup> (**447**) eine weitere Anwendung (Schema 59a).<sup>[277]</sup> Bei der Synthese des Bis-*E,E*-vinylidids **443** mussten einige unvorhergesehene Hürden überwunden werden, doch der vermeintlich schwierigste Schritt der gesamten Reaktionsfolge verlief bemerkenswert effizient. Die sequenzielle Zugabe von Diiodid **443**, Endistannan **444**<sup>[278]</sup> (1.2 Äquiv.) und *i*Pr<sub>2</sub>NEt (1.5 Äquiv.) zu einer Lösung von [PdCl<sub>2</sub>(MeCN)<sub>2</sub>] (20 Mol-%) in DMF/THF (1:1) führte bei Raumtemperatur binnen 24 h zum makrocyclischen Trien **445**. Die TIPS-Schutzgruppe an C11 von Makrocyclus **445** konnte anschließend mit TsOH in MeOH selektiv abgespalten werden, wie es bereits aufgrund von Modellstudien erwartet wurde. (Dieser kluge Plan ermöglichte erst den Einbau der Aminosäure-Seitenkette an der richtigen Hydroxygruppe.) Ausgehend vom Diiodid **443** entstand der Alkohol **446** in 90% Gesamtausbeute. Die entscheidende Cyclisierungskaskade führte somit in einer einzigen Reaktion die fehlende C6-C7-Einheit ein, vervollständigte die makrocyclische Struktur und baute die C4-C9-Trien-Einheit mit der erforderlichen *E,E,E*-Konfiguration auf!<sup>[279]</sup>

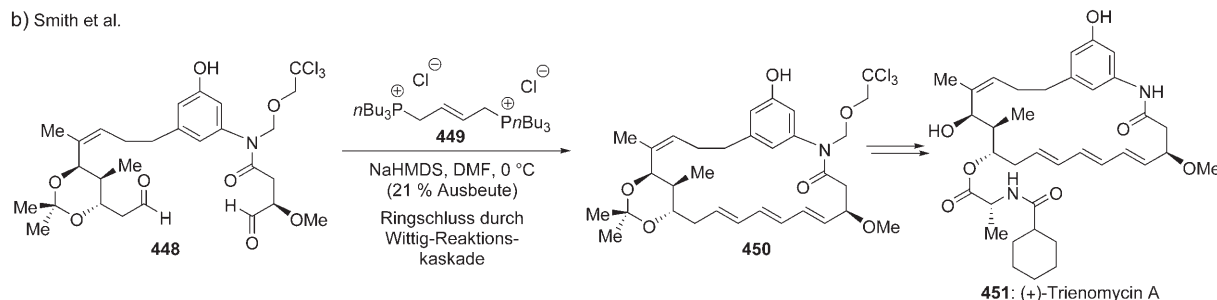


**Schema 58.** Eine katalytische asymmetrische Heck-Polyen-Cyclisierung in der Totalsynthese von (+)-Xestochinon (**440**; Keay et al., 1996).<sup>[266]</sup>

a) Panek et al.



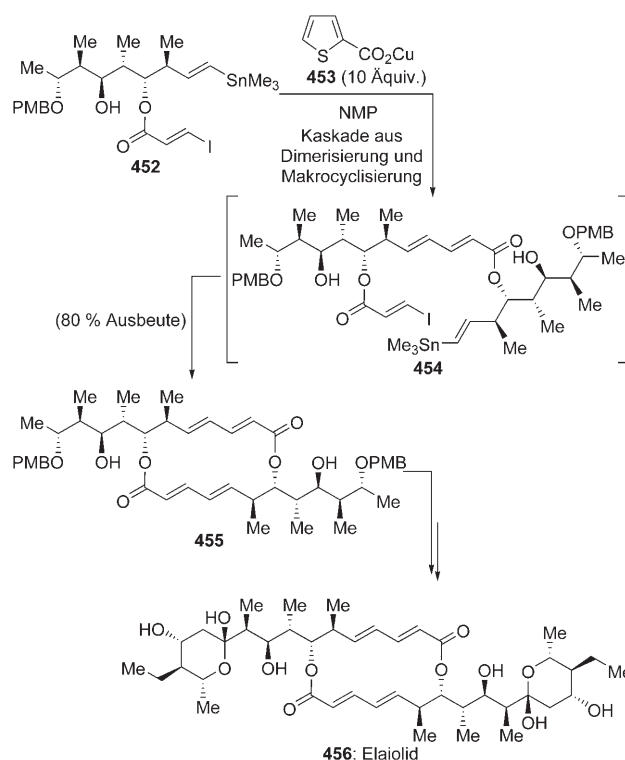
b) Smith et al.



**Schema 59.** Kaskadenreaktionen zur „vernähenden“ Cyclisierung: a) Eine Stille-Kupplungskaskade in der Totalsynthese von (+)-Mycotrienin I (447; Panek et al., 1998);<sup>[277]</sup> b) eine Wittig-Kupplungskaskade in der Synthese von (+)-Trienomycin A (451; Smith et al., 1996).<sup>[280]</sup>

Eine konzeptionell ähnliche Cyclisierungskaskade war zwei Jahre früher von Smith und Mitarbeitern in ihrer Synthese der strukturell verwandten Trienomycine<sup>[280,281]</sup> angewendet worden, wobei Wittig-Reaktionen die entscheidenden Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen knüpften. Wie in Schema 59b für die Synthese von (+)-Trienomycin A (451) dargestellt ist, lieferte die doppelte Olefinierung von Dialdehyd 448 mit dem Phosphoniumsalz 449<sup>[282]</sup> das makrocyclische *E,E,E*-Trien in 21 % Ausbeute neben einer Mischung anderer Trien-Isomere (34 % Gesamtausbeute). Dieses Beispiel veranschaulicht einen Vorteil von Kreuzkupplungen gegenüber älteren Olefinierungsmethoden, und zwar die zuverlässige Bildung von Polyensystemen mit vorhersagbarer Konfiguration.

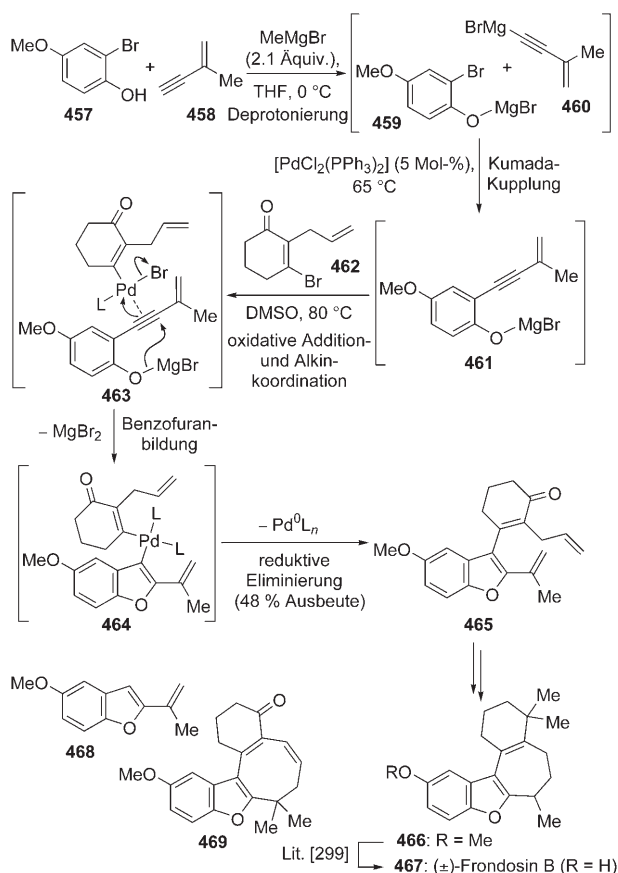
Als Alternative wurde von Baldwin et al. 1992<sup>[283]</sup> eine Stille-Reaktionskaskade für makrocyclische Strukturen ausgearbeitet, die die Eintopf-Cyclodimerisierung einer monomeren  $\alpha$ -Iod- $\omega$ -stannan-Vorstufe umfasst.<sup>[284]</sup> Die Gruppe um Paterson wendete dieses Verfahren in der Synthese von Elaiolid (456, Schema 60) an. Der Ester 452 reagierte mit Kupfer(I)-thiophen-2-carboxylat (10 Äquiv.) in NMP in einer palladiumfreien Stille-Kupplung nach Liebeskind<sup>[285,286]</sup> zum 16-gliedrigen *C*<sub>2</sub>-symmetrischen Makrolid 455 (80 % Ausbeute). Diese Reaktion war schon nach 15 Minuten bei Raumtemperatur beendet, ohne dass Spuren des angenommenen Intermediats 454 isoliert werden konnten. Geometrische Einschränkungen schließen eine intramolekulare Cyclisierung der Vorstufe 452 aus, während die intramolekulare Cyclisierung des offenkettigen Dimers 454 bei der verwendeten Konzentration schneller verläuft als konkurrierende Oligomerisierungen.<sup>[287]</sup> Diese Einschnitt-Cyclodimerisierungsmethode für die Makrolidsynthese bietet eine beachtenswerte Alternative zu den üblichen Makrolactonisierungsverfahren.<sup>[288]</sup>



**Schema 60.** Eine palladiumfreie Stille-Dimerisierung/Makrocyclisierung zur Synthese von Elaiolid (456; Paterson et al., 1999).<sup>[284]</sup>

Eine der gebräuchlichsten Verwendungen von Palladium in der organischen Synthese ist die Bildung von Heterocyclen.<sup>[289]</sup> Die Forschungsgruppe um Flynn berichtete über eine palladiumkatalysierte Mehrkomponentenkupplung für Benzo[*b*]furane,<sup>[290,291]</sup> die sie anschließend für die Synthese

des Norsesquiterpenoids Frondosin B nutzten (**467**, Schema 61).<sup>[292]</sup> Diese Reaktionsfolge begann mit der Umsetzung einer Mischung aus dem leicht zugänglichen *ortho*-Bromphenol **457** und dem Alkin **458** mit MeMgBr

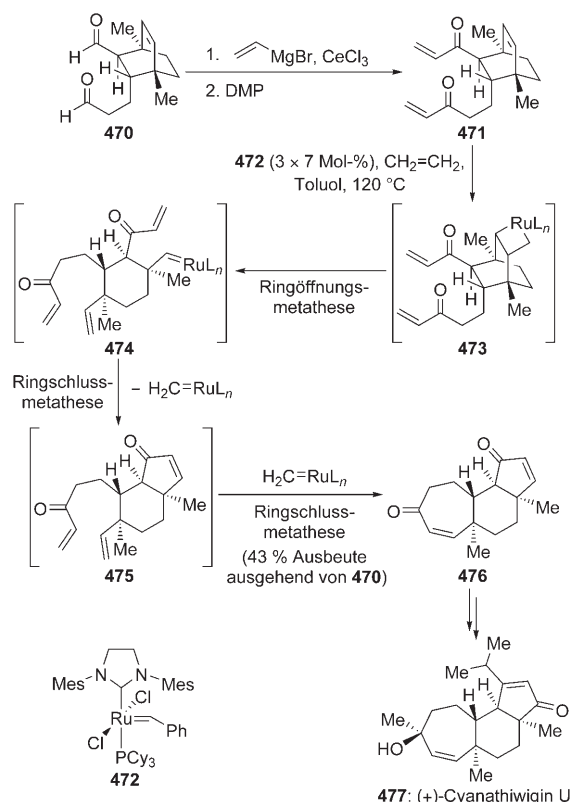


**Schema 61.** Eine palladiumkatalysierte Mehrkomponentenkupplung zum Aufbau von Benzo[*b*]furan-Strukturen in der Synthese von (±)-Frondosin B (**467**; Flynn et al., 2004).<sup>[292]</sup>

(2.1 Äquiv.) in THF, wobei sich das Magnesiumphenolat **459** und das Magnesiumacetylid **460** bildeten. Die anschließende Zugabe von 5 Mol-%  $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$  und Erhitzen auf 65 °C lösten eine Kumada-Kreuzkupplung aus,<sup>[293,294]</sup> die das *ortho*-Alkynylphenolat-Intermediat **461** ergab. Durch Verdünnen der Reaktionsmischung mit DMSO, Zugabe des Vinylbromids **462** und Erhitzen auf 80 °C wurde die Heteroanellierungskaskade – vermutlich über die Intermediate **463** und **464** – weitergeführt, und das 2,3-disubstituierte Benzo[*b*]furan **465** wurde in 48 % Gesamtausbeute erhalten.<sup>[295–297]</sup> Als Nebenprodukte dieser Reaktion fielen **468** (12 % Ausbeute) und der Tetracyclus **469** an (11 % Ausbeute); während **468** vermutlich durch die direkte Cyclisierung des *ortho*-Alkynylphenolat-Intermediats **461** entsteht, könnte **469** aus dem Kaskadenprodukt **465** durch eine Folge aus antarafacialer [1,7]-Wasserstoffverschiebung und konrotatorischer 8 $\pi$ -Elektrocyclisierung gebildet werden.<sup>[298]</sup> Abgesehen von diesen Konkurrenzreaktionen wurde die Synthese der tricyclischen Verbindung **465** aus handelsüblichen Ausgangsstoffen durch die Mehrkomponenten-Kupplungskaskade in nur

zwei Schritten ermöglicht. Lediglich drei weitere Umsetzungen führten zum Phenolmethylether **466** mit der vollständigen Gerüststruktur von Frondosin B (**467**). Die Entschützung von **466** zum Naturstoff **467** wurde zuvor in den Totalsynthesen der Gruppen von Danishefsky<sup>[299]</sup> und Trauner<sup>[300]</sup> beschrieben.

Während der letzten 15 Jahre haben sich Metathesereaktionen als Syntheseverfahren im Labor etabliert,<sup>[301]</sup> und die Ringöffnungsmetathese-Polymerisation von cyclischen Olefinen wird sogar zur industriellen Herstellung verschiedener Polymere eingesetzt.<sup>[302]</sup> Dennoch birgt dieses Forschungsgebiet, ebenso wie die palladiumkatalysierten Kreuzkupplungen, noch viel Potenzial. Auch für Totalsynthesen wurde eine Reihe eleganter Kaskaden entwickelt, die mit der Ringöffnungsmetathese eines gespannten Systems beginnen, beispielsweise Ringöffnungsmetathese/sigmatrope Umlagerungen,<sup>[303]</sup> Ringöffnungsmetathese/Kreuzmetathese<sup>[304–306]</sup> und insbesondere Ringöffnungsmetathese/Ringschlussmetathese („Ringumlagerungsmetathese“-)Strategien.<sup>[307]</sup> Phillips und Pfeiffer nutzen in ihrer Synthese von (+)-Cyanathiwigin U (**477**, Schema 62) eine elegante bidirektionale Ringöffnungsmetathese/Ringschlussmetathese-Tandemreaktion, um das tricyclische Gerüst des Naturstoffs aufzubauen.<sup>[308]</sup> Der enantiomerenreine bicyclische Dialdehyd **470** wurde durch eine asymmetrische Diels-Alder-Reaktion mit einem chiralen Auxiliar erhalten,<sup>[309]</sup> mit Vinylmagnesiumbromid umgesetzt und anschließend durch eine Dess-Martin-Oxidation in das Bis(enon) **471** umgewandelt. Erhit-



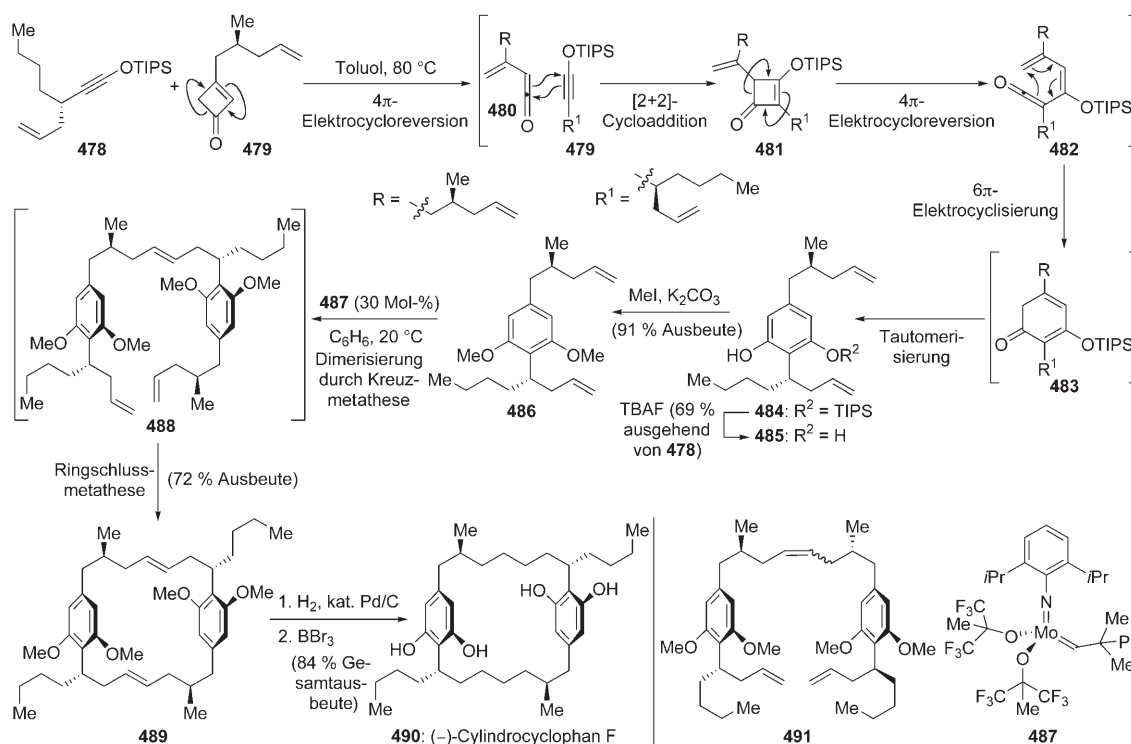
**Schema 62.** Totalsynthese von (+)-Cyanathiwigin U (**477**) über eine bidirektionale Ringöffnungs-Ringschluss-Olefinmetathesekaskade (Pfeiffer und Phillips, 2005).<sup>[308]</sup>

zen von **471** mit dem Rutheniumcarben **472**<sup>[310]</sup> in siedendem Toluol unter einer Ethen-Atmosphäre<sup>[311]</sup> führte über die gewünschte Umlagerung zum Tricyclus **476** (43 % Ausbeute ausgehend von **471**). Das Produkt **476** weist die richtige relative und absolute Konfiguration an den vier benachbarten Stereozentren des zentralen Cyclohexanrings auf, sodass die Totalsynthese in nur fünf weiteren Schritten abgeschlossen werden konnte. Von den verschiedenen denkbaren Mechanismen für die Umwandlung von **471** in **476** ist in Schema 62 nur einer gezeigt. Alle Schritte des Katalysezyklus sind zwar grundsätzlich umkehrbar, doch die Reaktion profitiert von einer starken thermodynamischen Triebkraft mit günstigen enthalpischen (Aufhebung der Ringspannung) und entropischen Beiträgen (Freisetzung von Ethen). Dieses Beispiel verdeutlicht einen entscheidenden Vorteil von Ringumlagerungsmetathesen: die Chiralitätsübertragung von einer leicht zugänglichen Vorstufe (in diesem Fall **470**) auf ein polycyclisches Produkt (**476**), das ansonsten nur schwer stereoselektiv aufgebaut werden könnte.

Kaskadenreaktionen spielen in der meisterhaften Synthese von (–)-Cylindrocyclophan F (**490**, Schema 63) durch die Gruppe von Smith eine bedeutende Rolle.<sup>[312,313]</sup> Nachdem sie diese Verbindung bereits Schritt für Schritt synthetisiert hatten,<sup>[314]</sup> untersuchten sie eine Synthese über eine Olefinmetathese-Dimerisierung. Dabei lieferte die Kopf-Schwanz-Verknüpfung von zwei Molekülen des funktionalisierten Resorcinol-Monomers **486** durch Kreuzmetathese mit anschließender Ringschlussmetathese das vollständige [7,7]-Paracyclophan-Gerüst von **489** in einer einzigen Umsetzung. Die Synthese der Dimerisierungsvorstufe gelang durch thermische Umsetzung von Silyloxyacetylen **478** und Cyclobutenon **479** zum Phenol **484** und die Einführung von Schutz-

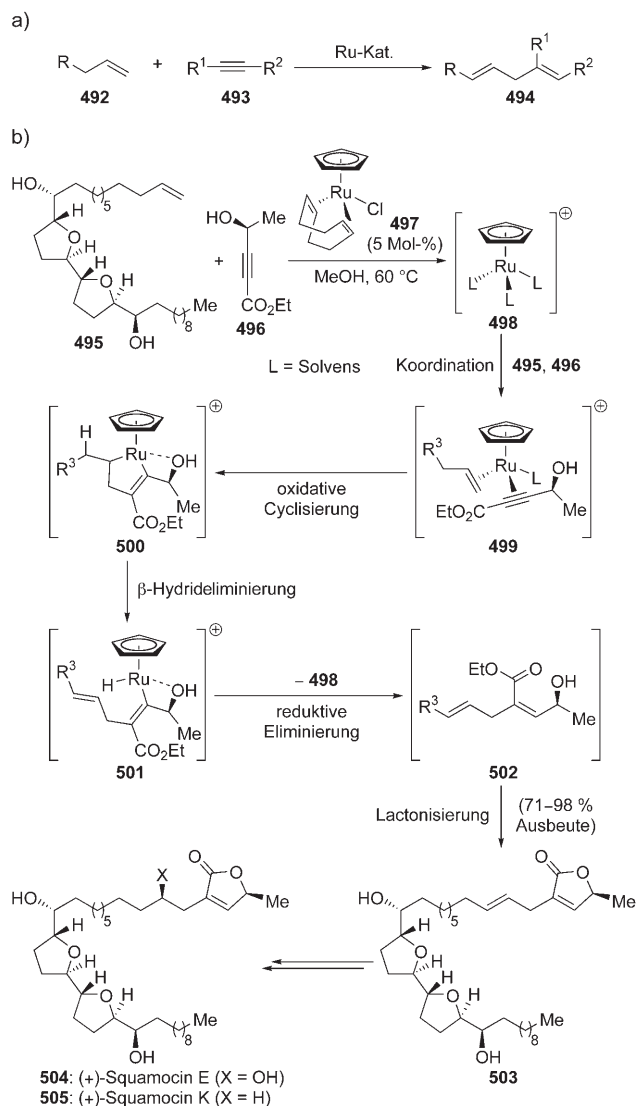
gruppen nach Routinemethoden. Diese erste Kaskade aus vier pericyclischen Reaktionen von Danheiser und Mitarbeitern<sup>[315]</sup> liefert bequem und regioselektiv hoch substituierte Arene<sup>[316]</sup> (Schema 63).<sup>[317]</sup> Smith et al. konnten die Vorstufe **486** in Benzol mit dem Schrock-Molybdäncarben **487**<sup>[318]</sup> (30 Mol-%) innerhalb von zwei Stunden bei 20 °C glatt in 72 % Ausbeute in das *E,E*-Isomer des gewünschten 22-gliedrigen Makrocyclus **489** umgewandelt. Die gleiche Umsetzung konnte auch durch **472**, den Grubbs-Katalysator der zweiten Generation, erzielt werden (15 Mol-%, Benzol, 40 °C, 27 h, 58 % Ausbeute). Die Totalsynthese von (–)-Cylindrocyclophan F (**490**) wurde dann in zwei weiteren Schritten abgeschlossen. Molecular-Modelling-Rechnungen zu dieser bemerkenswerten Metathesekaskade ergaben, dass das Produkt **489** das thermodynamisch stabilste von sieben möglichen cyclischen Dimeren von **486** darstellt (einschließlich der Kopf-Kopf-verknüpften [8,6]-Cyclophane und *Z*-Isomere). Demnach verläuft die Dimerisierung/Makrocyclisierung von **486** tatsächlich über eine Kaskade von reversiblen Olefinmetathesen<sup>[319]</sup> zum thermodynamisch stabilsten Produkt. Diese Vermutung wird dadurch unterstützt, dass sowohl das *E*- als auch das *Z*-Isomer des Schwanz-Schwanz-Dimers **491** als Metathesesubstrat ausschließlich das Kopf-Schwanz-verknüpfte *E,E*-[7,7]-Paracyclophan **489** ergeben. Gegenüber der ursprünglichen Strategie senkte die Metathesemethode die Zahl der Reaktionsschritte von 20 auf 11 und lieferte nahezu die dreifache Gesamtausbeute (22 % anstelle von 8 %). Dieses Resultat verdeutlicht erneut das Potenzial von Kaskadenprozessen zur Rationalisierung von Syntheseschritten.<sup>[320,321]</sup>

Die eindrucksvollen Ergebnisse, die Rutheniumcarbene wie **472** in den vergangenen zehn Jahren als Katalysatoren der



**Schema 63.** Selektive Olefinkreuzmetathese/Ringschlussmetathese in der Synthese von (–)-Cylindrocyclophan F (**490**; Smith et al., 2000).<sup>[312]</sup>

Olefin- und Eninmetathese erzielen, haben die gleichzeitige Entwicklung einiger bemerkenswerter rutheniumkatalysierter Kohlenstoff-Kohlenstoff-Kupplungen zu einem gewissen Maß überschattet.<sup>[322]</sup> Eine solche Reaktion ist die rutheniumkatalysierte intermolekulare Kupplung von Alkinen und terminalen Alkenen zu 1,4-Dienen von Trost et al. (Schema 64a).<sup>[323]</sup> Durch die überlegte Einführung von funktio-



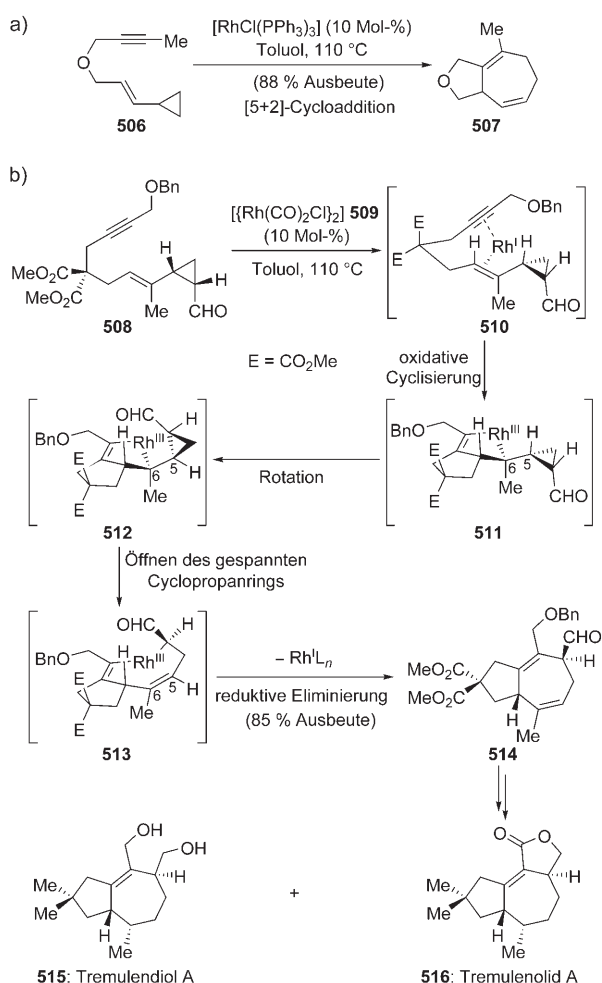
**Schema 64.** Rutheniumkatalysierte Alken-Alkin-Kupplung: a) allgemein; b) Anwendung zum Aufbau eines Butenolids in der Totalsynthese von (+)-Squamocin E (**504**) und (+)-Squamocin K (**505**; Trost et al., 1997).<sup>[326]</sup>

nellen Gruppen in die Reaktionspartner wurde diese Kupplung auf die Synthese von substituierten Butenoliden in einem Schritt ausgeweitet.<sup>[324,325]</sup> Die Gruppe von Trost präsentierte diese Methode in der Totalsynthese von Squamocin E (**504**) und K (**505**, Schema 64b).<sup>[326]</sup> Dabei wurde eine Lösung von Alken **495** (1.0 Äquiv.),  $\gamma$ -Hydroxyalkynoat **496** (1.0–1.6 Äquiv.) und Rutheniumkomplex **497** (5 Mol-%) in MeOH auf 60 °C erhitzt, und das Butenolid **503** wurde als einziges Regioisomer und in bis zu 98 % Ausbeute erhalten!

Diese Umsetzung erfordert keine Schutzgruppen und verläuft vermutlich über den in Schema 64b dargestellten Mechanismus. Auf die Bildung des aktiven Ruthenium-Intermediats **498** aus dem Präkatalysator **497** folgen demnach die Koordination der Alken- und Alkin Komponenten (**498**  $\rightarrow$  **499**), die oxidative Cyclisierung unter Bildung des Ruthenacyclopentens **500** und die *syn*- $\beta$ -Hydrideliminierung (**500**  $\rightarrow$  **501**), bevor eine reduktive Eliminierung das 1,4-Dien **502** freisetzt und den Katalysator **498** regeneriert.<sup>[327]</sup> Das Dien **502** kann zum Butenolid **503** lactonisieren, von dem aus die Synthese der Naturstoffe **504** und **505** durch einfache Reaktionen an der 1,2-disubstituierten Doppelbindung abgeschlossen wurde.<sup>[328]</sup> Die Regioselektivität der Butenolid-Bildung wird während der Koordinations- und Cyclisierungsschritte im Katalysezyklus festgelegt und eher durch Koordinationsverhalten und sterische Effekte gelenkt als durch elektronische Einflüsse. Diese spezielle Reaktion führt auf schnellem Weg zu dem, in vielen Naturstoffen enthaltenen, Butenolid-Ringsystem.<sup>[329]</sup> Allgemein empfiehlt sich die rutheniumkatalysierte Alken-Alkin-Kupplung als eine milde, chemoselektive und atomökonomische Methode zur Fragmentkupplung.<sup>[330]</sup>

Es ist bezeichnend, dass die nichtkatalysierte Reaktion von einfachen Alkenen mit Alkinen zu 1,4-Dienen (Schema 64a) – formal eine Variante der Alder-En-Reaktion – erst unter harschen Bedingungen (> 150 °C) erfolgt und daher kaum in der Synthese von komplexen Molekülstrukturen angewendet wird.<sup>[331]</sup> Mit Übergangsmetallkatalysatoren gelangen auch viele weitere pericyclische Prozesse, die rein thermisch nur schwer oder gar nicht durchzuführen wären.<sup>[332]</sup>

Insbesondere wurden und werden unzählige Cycloadditionen höherer Ordnung und mit mehreren Komponenten ( $[m+n+o\dots(+x)]$ ;  $m$ ,  $n$ , usw. bezeichnen die Anzahl der Atome jeder einzelnen Komponente) entwickelt, die vor der Einführung der Übergangsmetallkatalyse unvorstellbar waren.<sup>[333]</sup> Klassische Beispiele sind die [2+2+1]-Carbocyclisierung eines Alkens mit einem Alkin und CO unter Bildung von Cyclopentenonen (Pauson-Khand-Reaktion)<sup>[334]</sup> und die [2+2+2]-Cyclotrimerisierung von Alkinen zu benzoiden Ringen.<sup>[335–338]</sup> Arbeiten der Forschungsgruppe um Wender waren maßgeblich für die Entwicklung eines Homologen der Diels-Alder-Reaktion, bei dem Siebenringe durch eine formale [5+2]-Cycloaddition zwischen Vinylcyclopropanen (VCPs) und  $\pi$ -Systemen aufgebaut werden. Die ursprünglich als intramolekulare Cyclisierung von Alkin-VCPs (z.B. **506**  $\rightarrow$  **507**, Schema 65a)<sup>[339]</sup> beschriebene Reaktion wurde daraufhin auf Alken-<sup>[340]</sup> und Allen-VCPs<sup>[341]</sup> und sogar intermolekulare Prozesse<sup>[342]</sup> ausgedehnt. Da Siebenringe in zahlreichen Naturstoffen und synthetischen Verbindungen auftreten,<sup>[343]</sup> ist es kaum überraschend, dass diese vielseitige Reaktion ihre Anwendung in der Synthese gefunden hat. Ein Beispiel stellt der kürzlich von Martin und Ashfeld beschriebene Weg zum Bicyclo[5.3.0]decan-Gerüst der Tremulan-Sesquiterpene dar.<sup>[344]</sup> Erhitzen von Alkin **508** mit der Dirhodiumverbindung **509** (10 Mol-%) in siedendem Toluol löste die in Schema 65b gezeigte Reaktionsfolge aus, in der die beiden Ringe und die beiden Stereozentren des bicyclischen Aldehyds **514** vollständig diastereoselektiv aufgebaut wurden (85 % Ausbeute). Die ersten Schritte des Mechanismus zeigen enge Parallelen zur bereits erläuterten rutheniumkatalysierten Alken-Alkin-

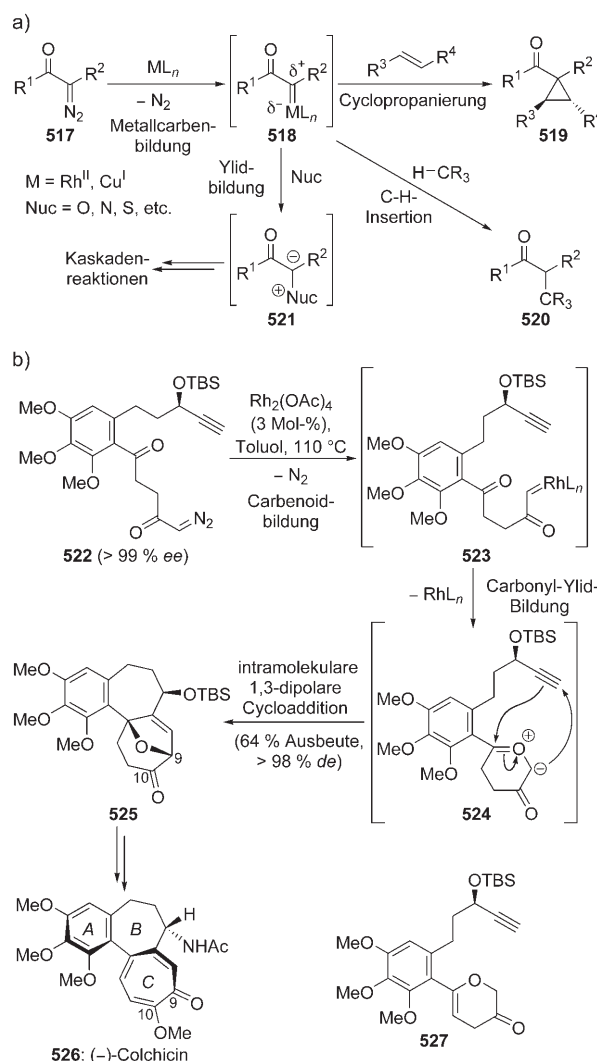


**Schema 65.** Rhodiumkatalysierte [5+2]-Cycloadditionen: a) erste Beispiele (Wender et al., 1995);<sup>[339]</sup> b) Anwendung auf die Totalsynthesen von Tremulendiol (**515**) und Tremulenolid A (**516**; Martin und Ashfeld, 2005).<sup>[344]</sup>

Kupplung (doch diesmal über einen  $\text{Rh}^{\text{I}} \rightarrow \text{Rh}^{\text{III}}$ -Weg): Bildung einer koordinativ ungesättigten  $\text{Rh}^{\text{I}}$ -Verbindung, Komplexierung der Doppel- und Dreifachbindung (**508**  $\rightarrow$  **510**) und oxidative Cyclisierung zum  $\text{Rh}^{\text{III}}$ -Metallacyclopenten **511**.<sup>[345]</sup> Das Intermediat **511** kann jedoch unter Öffnung des gespannten Cyclopropanrings den ringerweiterten Metallacyclus **513** bilden, der schließlich nach reduktiver Eliminierung das bicyclische Produkt **514** freisetzt.<sup>[346]</sup> Es sollte unbedingt erwähnt werden, dass die Cyclopropanöffnung eine Drehung um die C5-C6-Bindung des Metallacyclopentens **511** zum Konformer **512** erfordert (**511**  $\rightarrow$  **512**  $\rightarrow$  **513**). Dies garantiert nicht nur die korrekte Ausrichtung der beteiligten Kohlenstoff-Rhodium- und Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen für die konzertierte Ringerweiterung, sondern auch die richtige Position des C5-Wasserstoff- und C6-Methylsubstituenten für die Bildung der Z-konfigurierten C5-C6-Doppelbindung. Folglich wird gezielt eine der Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen des Cyclopropanrings gespalten, und **514** entsteht als einziges Regioisomer und Diastereomer, wie es Martin und Ashfeld aufgrund der mechanistischen Studien von Wender und Mitarbeitern erwartet hatten.<sup>[347]</sup> Nach dem Aufbau des

bicyclischen Gerüsts konnten sie in einer Reihe von weiteren Schritten die enantioselektiven Synthesen von Tremulendiol A (**515**) und Tremulenolid A (**516**) zum Abschluss führen.<sup>[348–350]</sup>

Als letzte Klasse übergangsmetallkatalysierter Prozesse behandeln wir hier Reaktionen von Metallcarbenoiden aus  $\alpha$ -Carbonyldiazoverbindungen. Die Koordination an ein Metallzentrum (gewöhnlich  $\text{Rh}^{\text{II}}$  oder  $\text{Cu}^{\text{I}}$ ) senkt die hohe Reaktivität von freien Carbenen und ermöglicht selektive Umsetzungen.<sup>[351]</sup> Aus praktischer Sicht gehen derartige Metallcarbene drei Hauptreaktionen ein, die in Schema 66a in vereinfachter Form zusammengefasst sind. Auf den Gebieten der Cyclopropanierung von Alkenen und der C-H-Insertionen sind – insbesondere bei intermolekularen und asymmetrischen Prozessen – in den vergangenen Jahren große Fortschritte erzielt worden, die in Übersichten ausführlich beschrieben sind.<sup>[352,353]</sup> Jeweils ein Beispiel wurde bei der Synthese von (–)-Colombiasin (**350**) durch die Gruppe um Davies erläutert (Schema 49). Das elektrophile metallge-

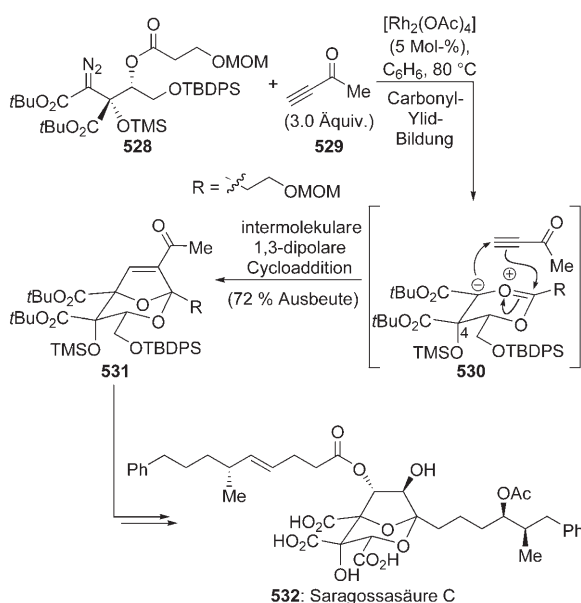


**Schema 66.** a) Bildung und Reaktion von Metall-Carben-Intermediaten **518** aus  $\alpha$ -Carbonyldiazoverbindungen (**517**); b) Carbonyl-Ylid-Bildung und 1,3-dipolare Cycloaddition in der Totalsynthese von (–)-Colchicin (**526**; Schmalz et al., 2005).<sup>[355]</sup>

bundene Kohlenstoffatom kann jedoch auch durch einen nucleophilen Angriff verschiedene Ylide bilden, die weitere Reaktionen eingehen können.

Eine elegante Kaskade<sup>[354]</sup> mit dieser Reaktionsfolge wendeten Schmalz et al. 2005 in ihrer enantioselektiven Synthese von (–)-Colchicin an (**526**, Schema 66b).<sup>[355,356]</sup> Colchicin (**526**) ist für Generationen von Syntheschemikern eine verlockende Zielverbindung gewesen, und es inspirierte in den vergangenen 50 Jahren zur Entwicklung vieler kreativer Synthesen.<sup>[357]</sup> Alle Synthesewege beruhten jedoch auf dem schrittweisen, linearen Aufbau des tricyclischen Ring-systems (d.h.  $A \rightarrow AB \rightarrow ABC$ ,  $A \rightarrow AC \rightarrow ABC$  usw.), wobei die regioselektive Synthese des Tropolon-Rings C häufig besonders problematisch war.<sup>[358]</sup> Die Gruppe von Schmalz nutzte nun eine rhodiumvermittelte Cycloadditionskaskade des  $\alpha$ -Diazoketons **522**, um den B- und den C-Siebenring in einem einzigen Schritt vollständig diastereoselektiv aufzubauen ( $A \rightarrow ABC$ ). Der Mechanismus dieser Umsetzung<sup>[359]</sup> beginnt mit der Bildung des elektrophilen Rhodiumcarbens **523** und setzt sich mit der intramolekularen Cyclisierung zur benachbarten, Lewis-basischen Carbonylgruppe unter Bildung des reaktiven Carbonyl-Ylids (**524**) fort. Dieses Ylid geht dann eine intramolekulare 1,3-dipolare Cycloaddition mit der angeknüpften Dreifachbindung ein, die **525** in 64 % Ausbeute ergibt.<sup>[360]</sup> Für eine erfolgreiche Reaktion musste auf 110 °C erhitzt werden, da bei Raumtemperatur ausschließlich der nichtcyclisierte Enoether **527** erhalten wurde, der formal durch eine 1,4-H-Verschiebung aus dem Carbonyl-Ylid **524** entsteht. Zusätzlich zum Aufbau des vollständigen Kohlenstoffgerüsts des Naturstoffs **526** wurden im Zuge dieser Reaktionsfolge auch die Sauerstoff-Funktionalitäten regioselektiv an C9 und C10 des späteren Tropolon-Rings C angefügt, sodass die Totalsynthese nach wenigen weiteren Schritten beendet war.<sup>[361]</sup>

Hashimoto et al. nutzten in ihrer Synthese von Saragossasäure C (**532**, Schema 67) eine intermolekulare Variante



**Schema 67.** Bildung und Cycloaddition eines Carbonyl-Ylids in der Totalsynthese der Saragossasäure C (**532**; Hashimoto et al., 2003).<sup>[362]</sup>

dieser Cycloadditionskaskade.<sup>[362]</sup> Die langsame Zugabe einer Lösung des von D-Tartrat abgeleiteten  $\alpha$ -Diazoketons **528** zu einer siedenden Lösung von Alkin **529** (3.0 Äquiv.) und Rhodium(II)-acetat (5 Mol-%) in Benzol führte in 72 % Ausbeute zur bicyclischen Verbindung **530** als einzigem Stereoisomer. Die Stereoselektivität dieser Reaktion wird durch die Annäherung des Alkin-Dipolarophils an die obere Seite des Carbonyl-Ylids **530** vorgegeben (Schema 67), wodurch sterische Wechselwirkungen mit der pseudo-axialen OTMS-Gruppe an C4 vermieden werden. Die Regioselektivität der Cycloaddition kann mithilfe der Grenzorbitaltheorie erklärt werden,<sup>[363]</sup> wobei angenommen wird, dass die elektronische Wechselwirkung zwischen dem Ylid-HOMO und dem Alkin-LUMO vorherrscht.<sup>[364]</sup> Diese Cycloaddition führt schnell zu dem hoch funktionalisierten 2,8-Dioxabicyclo[3.2.1]octan-Gerüst der Saragossasäuren und vermeidet einige der Probleme, die bei der säurekatalysierten intramolekularen Ketalisierung einer offenkettigen 1,3-Diol-Vorstufe zur Bildung dieses Strukturmotivs auftreten können.<sup>[365–367]</sup>

## 7. Zusammenfassung und Ausblick

Kaskadenreaktionen haben große Vorteile für organische Synthesen. Die Dynamik dieses Gebiets zeigt sich darin, dass die meisten der erfindungsreichen Beispiele in diesem Aufsatz erst in den vergangenen fünf Jahren beschrieben wurden. Da wir uns auf die Totalsynthese von Naturstoffen beschränkt haben, sind Kaskadenreaktionen unerwähnt geblieben, die für andere Anwendungen entwickelt wurden. Außerdem wurden die zahlreichen weniger erfolgreichen Kaskaden ausgelassen. Die Synthese der Kaskadenvorstufen kann durchaus problematisch sein, und es erfordert häufig erhebliches experimentelles Geschick (und Ausdauer!), um geeignete Bedingungen für eine erfolgreiche Kaskade zu finden.

Gegenwärtig sind erst wenige katalytische enantioselektive Kaskadenreaktionen bekannt, doch wahrscheinlich werden asymmetrische enzymatische, organokatalytische und Übergangsmetallkatalysierte Kaskadenprozesse in den kommenden Jahren an Bedeutung gewinnen. Aufgrund des steigenden Drucks zum schnellen, effizienten und ökonomischen Aufbau von immer komplexeren Molekülstrukturen werden Kaskadenreaktionen in vielen Syntheseansätzen eine wichtige Stellung einnehmen. Um die Entwicklung dieser Reaktionsfolgen voranzutreiben, müssen auch zukünftige Generationen von Syntheschemikern die Mechanismen und die Reaktionskinetik von organischen Umsetzungen genau verstehen. Die Erweiterung dieser Grundkenntnisse und eine hohe Kreativität werden zweifellos zu noch eindrucksvolleren Anwendungen von Kaskadenreaktionen führen.

## Abkürzungen

Ac	Acetyl
ACCN	1,1'-Azobis(cyclohexancarbonitril)
AIBN	2,2'-Azobis(2-methylpropionitril)
BINAP	2,2'-Diphenylphosphanyl-1,1'-binaphthyl
Bn	Benzyl

Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl
CAN	Ammoniumcer(IV)-nitrat
Cbz	Benzyloxycarbonyl
CSA	10-Camphersulfonsäure
2,2-DMB	2,2-Dimethylbutan
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
4-DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DME	Ethylenglycoldimethylether
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMP	Dess-Martin-Periodinan
DMSO	Dimethylsulfoxid
DMTSF	Dimethyl(methylthio)sulfonium-tetrafluoroborat
EDDA	Ethylendiamindiacetat
Fl	9-Fluorenyl
HFIP	1,1,1,3,3,3-Hexafluor-2-propanol
HMPA	Hexamethylphosphoramid
HOMO	höchstes besetztes Molekülorbital
imid	Imidazol
KHMDS	Kaliumbis(trimethylsilyl)amid
LUMO	niedrigstes unbesetztes Molekülorbital
2,6-lut	2,6-Lutidin
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -Chlorperoxybenzoesäure
MOM	Methoxymethyl
Ms	Methansulfonyl
NaHMDS	Natriumbis(trimethylsilyl)amid
NMP	1-Methyl-2-pyrrolidinon
Ns	2-Nitrobenzolsulfonyl
PMB	4-Methoxybenzyl
PMP	4-Methoxyphenyl
<i>N</i> -PSP	<i>N</i> -(Phenylseleno)phthalimid
py	Pyridin
TBAF	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumfluorid
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethyl-1-piperidinyloxy
Teoc	2-(Trimethylsilyl)ethoxycarbonyl
TES	Triethylsilyl
Tf	Trifluormethansulfonyl
TFA	Trifluoressigsäure
TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
THF	Tetrahydrofuran
THP	2-Tetrahydropyran
TIPB	Triisopropylbenzol
TIPS	Triisopropylsilyl
TMS	Trimethylsilyl
Ts	4-Toluolsulfonyl
TsOH	4-Toluolsulfonsäure

Mit enormem Stolz und großer Freude danken wir unseren Mitarbeitern, deren Namen in den Literaturverweisen aufgeführt sind. Ihre Beiträge haben die vorliegende Arbeit so lohnenswert und angenehm gestaltet. Wir danken außerdem Dr. David M. Shaw für das Korrekturlesen dieses Manuskripts. Wir danken den National Institutes of Health, dem Skaggs Institute for Chemical Biology, der George E. Hewitt Foundation, Amgen, Merck, Novartis und Pfizer für die Unter-

stützung unserer Forschungsprojekte. D.J.E. dankt Merck für ein Forschungsstipendium.

Eingegangen am 11. Mai 2006

Übersetzt von Dr. Ines Sprung, Edinburgh

- [1] a) L. F. Tietze, G. Brasche, K. Gericke, *Domino Reactions in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2006**, S. 672; b) L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 137–170; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 131–163; c) L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115–136; d) H. Pellissier, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1619–1665; e) H. Pellissier, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2143–2173; f) T.-L. Ho, *Tandem Organic Reactions*, Wiley, New York, **1992**, S. 502; g) R. A. Bunce, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 13 103–13 159.
- [2] a) B. M. Trost, *Science* **1991**, *254*, 1471–1477; b) B. M. Trost, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 285–307; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 259–281.
- [3] a) P. T. Anastas, J. C. Warner, *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, Oxford, **2000**, S. 135; b) A. S. Matlack, *Introduction to Green Chemistry*, Dekker, New York, **2001**, S. 570.
- [4] R. Robinson, *J. Chem. Soc. Trans.* **1917**, 762–768.
- [5] a) W. S. Johnson, M. B. Gravestock, B. E. McCarty, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 4332–4334; b) M. B. Gravestock, W. S. Johnson, B. E. McCarty, R. J. Parry, B. E. Ratcliffe, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4274–4282.
- [6] a) G. Stork, A. W. Burgstahler, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 5068–5077; b) A. Eschenmoser, L. Ruzicka, O. Jeger, D. Arigoni, *Helv. Chim. Acta* **1955**, *38*, 1890–1904; c) P. A. Stadler, A. Eschenmoser, H. Schinz, G. Stork, *Helv. Chim. Acta* **1957**, *40*, 2191–2198.
- [7] a) W. M. Bandaranayake, J. E. Banfield, D. St. C. Black, G. D. Fallon, B. M. Gatehouse, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 162–163; b) W. M. Bandaranayake, J. E. Banfield, D. St. C. Black, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 902–903; c) W. M. Bandaranayake, J. E. Banfield, D. St. C. Black, *Aust. J. Chem.* **1981**, *34*, 1655–1667; d) W. M. Bandaranayake, J. E. Banfield, D. St. C. Black, *Aust. J. Chem.* **1982**, *35*, 557–565; e) W. M. Bandaranayake, J. E. Banfield, D. St. C. Black, G. D. Fallon, B. M. Gatehouse, *Aust. J. Chem.* **1982**, *35*, 567–579; f) J. E. Banfield, D. St. C. Black, S. R. Johns, R. I. Willing, *Aust. J. Chem.* **1982**, *35*, 2247–2256.
- [8] a) K. C. Nicolaou, N. A. Petasis, R. E. Zipkin, J. Uenishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5555–5557; b) K. C. Nicolaou, N. A. Petasis, J. Uenishi, R. E. Zipkin, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5557–5558; c) K. C. Nicolaou, R. E. Zipkin, N. A. Petasis, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5558–5560; d) K. C. Nicolaou, N. A. Petasis, R. E. Zipkin, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5560–5562.
- [9] a) D. P. Curran, D. M. Rakiewicz, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1448–1449; b) D. P. Curran, D. M. Rakiewicz, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3943–3958.
- [10] D. P. Curran, M.-H. Chen, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4991–4994.
- [11] L. T. Scott, M. M. Boorum, B. J. McMahon, S. Hagen, J. Mack, J. Blank, H. Wegner, A. de Meijere, *Science* **2002**, *295*, 1500–1503.
- [12] a) S. F. Mayer, W. Kroutil, K. Faber, *Chem. Soc. Rev.* **2001**, *30*, 332–339; b) C.-H. Wong, G. M. Whitesides, *Enzymes in Synthetic Organic Chemistry*, Elsevier, Oxford, **1994**, S. 370.
- [13] a) C. A. Roessner, J. B. Spencer, N. J. Stolowich, J. Wang, G. P. Nayar, P. J. Santander, C. Pichon, C. Min, M. T. Holderman, A. I. Scott, *Chem. Biol.* **1994**, *1*, 119–124; b) A. I. Scott, *Synlett* **1994**, 871–883; c) A. I. Scott, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2529–2539.

- [14] a) F. Blanche, D. Thibaut, D. Frechet, M. Vuilhorgne, J. Crouzet, B. Cameron, K. Hlineny, U. Traub-Eberhard, M. Zboron, G. Müller, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 947–949; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 884–886; b) A. Eschenmoser, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 5–40; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 5–39.
- [15] Zu neueren Diskussionen verschiedener Aspekte der biometrischen Synthese: a) R. A. Yoder, J. N. Johnston, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4730–4756; b) M. C. de la Torre, M. A. Sierra, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 162–184; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 160–181; c) K. C. Nicolaou, T. Montagnon, S. A. Snyder, *Chem. Commun.* **2003**, 551–564; d) U. Scholz, E. Winterfeldt, *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 349–366.
- [16] Ein Kurzaufsatz zu asymmetrischen Prozessen, die durch eine konjugierte Addition ausgelöst werden: H.-C. Guo, J.-A. Ma, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 362–375; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 354–366.
- [17] a) H. C. Hailes, C. M. Jackson, P. F. Leadlay, S. V. Ley, J. Staunton, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 307–310; b) H. C. Hailes, S. Handa, P. F. Leadlay, I. C. Lennon, S. V. Ley, J. Staunton, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 311–314; c) H. C. Hailes, S. Handa, P. F. Leadlay, I. C. Lennon, S. V. Ley, J. Staunton, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 315–318.
- [18] a) G.-J. Boons, D. S. Brown, J. A. Clase, I. C. Lennon, S. V. Ley, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 319–322; b) G.-J. Boons, I. C. Lennon, S. V. Ley, E. S. E. Owen, J. Staunton, D. J. Wadsworth, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 323–326; c) S. V. Ley, D. S. Brown, J. A. Clase, A. J. Fairbanks, I. C. Lennon, H. M. I. Osborn, E. S. E. Stokes (née Owen), D. J. Wadsworth, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 2259–2276.
- [19] Zu einer früheren Totalsynthese von Tetronasin, die über die gleichen späten Intermediate zum tricyclischen Produkt **30** verlief: K. Hori, H. Kazuno, K. Nomura, E. Yoshii, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2183–2186.
- [20] L. M. Stark, K. Pekari, E. J. Sorensen, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 12064–12066.
- [21] a) G. Büchi, N. C. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 2318–2323; b) E. N. Marvell, G. Caple, T. A. Gosink, G. Zimmer, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 619–620; c) E. N. Marvell, T. Chadwick, G. Caple, T. Gosink, G. Zimmer, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2992–2997.
- [22] D. Basavaiah, A. J. Rao, T. Satyanarayana, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811–891.
- [23] a) Y. Ogihara, N. Kobayashi, S. Shibata, *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 1881–1886; b) S. Seo, U. Sankawa, S. Shibata, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 731–734; c) S. Seo, Y. Ogihara, U. Sankawa, S. Shibata, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 735–736; d) S. Shibata, *Pure Appl. Chem.* **1972**, *33*, 109–127; e) S. Seo, U. Sankawa, Y. Ogihara, Y. Iitaka, S. Shibata, *Tetrahedron* **1973**, *29*, 3721–3726; f) N. Takeda, S. Seo, Y. Ogihara, U. Sankawa, I. Iitaka, I. Kitagawa, S. Shibata, *Tetrahedron* **1973**, *29*, 3703–3719; g) D.-M. Yang, U. Sankawa, Y. Ebizuka, S. Shibata, *Tetrahedron* **1976**, *32*, 333–335.
- [24] K. C. Nicolaou, C. D. Papageorgiou, J. L. Piper, R. K. Chadha, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 5996–6001; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5846–5851.
- [25] B. B. Snider, X. Gao, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6863–6869.
- [26] K. C. Nicolaou, Y. H. Lim, C. D. Papageorgiou, J. L. Piper, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 8131–8135; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7917–7921.
- [27] a) S. B. Herzon, A. G. Myers, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5342–5344; b) P. S. Baran, C. A. Guerrero, B. D. Hafensteiner, N. B. Ambhaikar, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3960–3963; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3892–3895; c) P. S. Baran, B. D. Hafensteiner, N. B. Ambhaikar, C. A. Guerrero, J. D. Gallagher, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8678–8693; zur ausführlicheren Diskussion dieser Synthesen: d) C. Escolano, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7844–7847; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7670–7673.
- [28] F. von Nussbaum, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3170–3179; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3068–3071.
- [29] J. Qian-Cutrone, S. Huang, Y.-Z. Shu, D. Vyas, C. Fairchild, A. Menendez, K. Krampitz, R. Dalterio, S. E. Klohr, Q. Gao, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14556–14557.
- [30] A. G. Myers, S. B. Herzon, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12080–12081.
- [31] a) L. V. Jackson, J. C. Walton, *Chem. Commun.* **2000**, 2327–2328; b) A. F. Bella, L. V. Jackson, J. C. Walton, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 421–428.
- [32] Andere Stephacidin-Synthesen: a) L. A. Adams, C. R. Gray, R. M. Williams, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4489–4493; b) A. W. Grubbs, G. D. Artman III, R. M. Williams, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 9013–9016.
- [33] P. S. Baran, C. A. Guerrero, N. B. Ambhaikar, B. D. Hafensteiner, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 612–615; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 606–609.
- [34] Für die Synthese des verwandten Alkaloids Paraherquamid wurde eine ähnliche Strategie beschrieben: a) T. D. Cushing, J. F. Sanz-Cervera, R. M. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9323–9324; b) R. M. Williams, J. Cao, H. Tsujishima, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2640–2644; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2540–2544.
- [35] a) A. E. Wright, D. A. Forleo, G. P. Gunawardana, S. P. Gunasekera, F. E. Koehn, O. J. McConnell, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4508–4512; b) K. L. Rinehart, T. G. Holt, N. L. Fregeau, J. G. Stroh, P. A. Keifer, F. Sun, L. H. Li, D. G. Martin, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4512–4515; c) R. Sakai, K. L. Rinehart, Y. Guan, A. H.-J. Wang, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1992**, *89*, 11456–11460; d) R. Sakai, E. A. Jares-Erijman, I. Manzanares, M. V. Silva Elipe, K. L. Rinehart, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9017–9023.
- [36] Eine Übersicht zu diesem Gebiet: J. D. Scott, R. M. Williams, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1669–1730.
- [37] a) K. L. Rinehart, *Med. Res. Rev.* **2000**, *20*, 1–27; b) L. Lau, J. G. Supko, S. Blaney, L. Hershon, N. Seibel, M. Krailo, W. Qu, D. Malkin, J. Jimeno, M. Bernstein, S. Baruchel, *Clin. Cancer Res.* **2005**, *11*, 627–677.
- [38] a) E. J. Corey, D. Y. Gin, R. S. Kania, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9202–9203; b) E. J. Martinez, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 993–996.
- [39] Eine Übersicht über ortho-Chinonmethide: R. W. Van de Water, T. R. R. Pettus, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5367–5405.
- [40] C. Ceivas, M. Pérez, M. J. Martín, J. L. Chicharro, C. Fernández-Rivas, M. Flores, A. Francesch, P. Gallego, M. Zarzuelo, F. de la Calle, J. García, C. Polanco, I. Rodríguez, I. Manzanares, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2545–2548.
- [41] Ausgewählte Übersichten zu Mehrkomponentenreaktionen: a) *Multicomponent Reactions* (Hrsg.: J. Zhu, H. Bienaymé), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**, S. 468; b) D. J. Ramón, M. Yus, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1628–1661; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1602–1634; c) A. Ułaczyk-Lesanko, D. G. Hall, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2005**, *9*, 266–276; d) D. Tejedor, D. González-Cruz, A. Santos-Expósito, J. J. Marrero-Tellado, P. de Armas, F. García-Tellado, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 3502–3510.
- [42] Aktuelle Beispiele für Mehrkomponentenreaktionen in Totalsynthesen: a) P. R. Sebahar, R. M. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5666–5667; b) D. A. Powell, R. A. Batey, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2913–2916; c) K. Inanaga, K. Takasu, M. Ihara, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1352–1353.
- [43] a) A. Dömling, I. Ugi, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3300–3344; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168–3210; b) J. Zhu, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1133–1144; c) A. Dömling, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17–89.

- [44] A. Dömling, *Comb. Chem. High Throughput Screening* **1998**, *1*, 1–22.
- [45] Ausgewählte Beispiele: a) S. M. Bauer, R. W. Armstrong, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6355–6366; b) S. E. de Laszlo, P. G. Williard, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 199–203; c) J. E. Semple, P. C. Wang, Z. Lysenko, M. M. Joullie, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7505–7510.
- [46] A. Endo, A. Yanagisawa, M. Abe, S. Tohma, T. Kan, T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6552–6554.
- [47] Williams et al. berichteten über eine Kaskadenreaktion zur Synthese des pentacyclischen Ecteinascidin-743-Gerüsts: a) W. Jin, S. Metobo, R. M. Williams, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2095–2098; zwei aktuelle Totalsynthesen: b) J. Chen, X. Chen, M. Bois-Choussy, J. Zhu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 87–89; c) S. Zheng, C. Chan, T. Furuuchi, B. J. D. Wright, B. Zhou, J. Guo, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1786–1791; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1754–1759; d) C. Chan, S. Zheng, B. Zhou, J. Guo, R. M. Heid, B. J. D. Wright, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1781–1786; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1749–1754.
- [48] Übersicht zu Synthesen auf diesem Gebiet: G. Mehta, A. Srikrishna, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 671–719.
- [49] L. A. Paquette, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1709–1728.
- [50] a) F. Geng, J. Liu, L. A. Paquette, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 71–73; b) L. A. Paquette, F. Geng, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9199–9203.
- [51] L. A. Paquette, F. Geng, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4547–4549.
- [52] Zu anderen Totalsynthesen von Pentalenen: Lit. [48] und die Literaturzitate 4–26 in Lit. [51].
- [53] a) C. Chen, M. E. Layton, S. M. Sheehan, M. D. Shair, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7424–7425. Frühere Modellstudien: b) C. Chen, M. E. Layton, M. D. Shair, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10784–10785.
- [54] K. Xu, G. Lalic, S. M. Sheehan, M. D. Shair, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 2299–2301; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2259–2261.
- [55] a) K. C. Nicolaou, P. S. Baran, Y.-L. Zhong, H.-S. Choi, W. H. Yoon, Y. He, K. C. Fong, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1774–1781; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1669–1675; b) K. C. Nicolaou, P. S. Baran, Y.-L. Zhong, K. C. Fong, Y. He, W. H. Yoon, H.-S. Choi, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1781–1784; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1676–1678; c) K. C. Nicolaou, J.-K. Jung, W. H. Yoon, Y. He, Y.-L. Zhong, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1899–1902; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1829–1832; d) K. C. Nicolaou, J. Jung, W. H. Yoon, K. C. Fong, H.-S. Choi, Y. He, Y.-L. Zhong, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2183–2189; e) K. C. Nicolaou, P. S. Baran, Y.-L. Zhong, K. C. Fong, H.-S. Choi, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2190–2201; f) K. C. Nicolaou, Y.-L. Zhong, P. S. Baran, J. Jung, H.-S. Choi, W. H. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2202–2211.
- [56] Die Gruppen von Fukuyama und Danishefsky berichteten auch über die Totalsynthesen der CP-Verbindungen: a) N. Waizumi, T. Itoh, T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7825–7826; b) Y. Hayashi, T. Itoh, T. Fukuyama, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2235–2238; c) D. Meng, Q. Tan, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3393–3397; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3197–3201; d) Q. Tan, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4683–4685; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4509–4511; eine Übersicht zu den Syntheseansätzen auf diesem Gebiet: e) D. A. Spiegel, J. T. Njardarson, I. M. McDonald, J. L. Wood, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2691–2727.
- [57] a) A. B. Smith III, A. M. Boldi, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6925–6926; b) A. B. Smith III, S. M. Pitram, A. M. Boldi, M. J. Gaunt, C. Sfougataki, W. H. Moser, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14435–14445; zu Anwendungen dieser Strategie in der Totalsynthese: c) A. B. Smith III, C. M. Adams, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 365–377.
- [58] L. F. Tietze, H. Geissler, J. A. Gewert, U. Jakobi, *Synlett* **1994**, 511–512.
- [59] Übersicht zur Brook-Umlagerung: W. H. Moser, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2065–2084.
- [60] a) A. B. Smith III, D.-S. Kim, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1493–1495; b) A. B. Smith III, D.-S. Kim, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3247–3250; c) A. B. Smith III, D.-S. Kim, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2547–2557.
- [61] Eine frühere Totalsynthese dieses Alkaloids: N. Toyooka, A. Fukutome, H. Shinoda, H. Nemoto, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3938–3940; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3808–3810.
- [62] Y. Mi, J. V. Schreiber, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11290–11291.
- [63] a) E. J. Corey, S. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8765–8766; b) E. J. Corey, S. Lin, G. Luo, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5771–5774.
- [64] Frühere Synthesen von  $\alpha$ -Onocerin: a) G. Stork, J. E. Davies, A. Meisels, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 5516–5517; b) G. Stork, A. Meisels, J. E. Davies, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3419–3425; c) N. Danieli, Y. Mazur, F. Sondheimer, *Tetrahedron* **1967**, *23*, 509–514.
- [65] Z. Xiong, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9328–9329.
- [66] Z. Xiong, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4831–4832.
- [67] Z.-X. Wang, Y. Tu, M. Frohn, J.-R. Zhang, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11224–11235.
- [68] Weitere Totalsynthesen von Glabrescol: a) Y. Morimoto, T. Iwai, T. Kinoshita, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7124–7125; b) H. Hioki, C. Kanehara, Y. Ohnishi, Y. Umemori, H. Sakai, S. Yoshio, M. Matsushita, M. Kodama, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2652–2654; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2552–2554. Eine Übersicht zu Synthesemethoden für Oligotetrahydrofurane: c) U. Koert, *Synthesis* **1995**, 115–132.
- [69] a) M. S. Lee, G. Qin, K. Nakanishi, M. G. Zagorski, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6234–6241; b) A. V. K. Prasad, Y. Shimizu, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6476–6477; c) D. E. Cane, W. D. Celmer, J. W. Westley, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3594–3600.
- [70] A. Zakarian, A. Batch, R. A. Holton, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7822–7824.
- [71] Eine Übersicht zu Hydroxyepoxid-Cyclisierungen und Ether-Ringerweiterungen in der Synthese von *trans*-anellierten polycyclischen Ethern: K. Fujiwara, A. Murai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2004**, *77*, 2129–2146.
- [72] Weitere Totalsynthesen von Hemibrevetoxin B und verwandten Naturstoffen: a) T. Nakata, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4314–4347; b) M. Inoue, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4379–4405.
- [73] L. E. Overman, L. D. Pennington, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7143–7157.
- [74] D. W. C. MacMillan, L. E. Overman, L. D. Pennington, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9033–9044.
- [75] a) D. W. C. MacMillan, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10391–10392; b) L. E. Overman, L. D. Pennington, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2683–2686; c) F. Gallou, D. W. C. MacMillan, L. E. Overman, L. A. Paquette, L. D. Pennington, *J. Org. Chem.* **2001**, *3*, 135–137.
- [76] Andere Totalsynthesen von Sclerophytin A und verwandten Verbindungen: a) L. A. Paquette, O. M. Moradei, P. Bernardelli, T. Lange, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1875–1878; b) P. Bernardelli, O. M. Moradei, D. Friedrich, J. Yang, F. Gallou, B. P. Dyck, R. W. Doskotch, T. Lange, L. A. Paquette, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9021–9032; c) O. Corminboeuf, L. E. Overman, L. D. Pennington, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6650–6652; d) O. Corminboeuf, L. E. Overman, L. D. Pennington, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1543–1546; e) G. A. Molander, D. J. St. Jean, Jr., J. Hass, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1642–1643; f) M. T. Crimmins, B. H. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10264–10266.

- [77] Eine Übersicht zur Chemie von Spiroketalen: F. Perron, K. F. Albizzati, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1617–1661.
- [78] Eine Übersicht zur Synthese von Bisspiroacetal-Ringsystemen: M. A. Brimble, F. A. Farès, *Tetrahedron* **1999**, 55, 7661–7706.
- [79] a) K. C. Nicolaou, M. O. Frederick, G. Petrovic, K. P. Cole, E. Loizidou, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 2671–2677; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 2609–2615; b) K. C. Nicolaou, M. O. Frederick, E. Z. Loizidou, G. Petrovic, K. P. Cole, T. V. Koftis, Y. M. A. Yamada, *Chem. Asian J.* **2006**, 1, 245–263.
- [80] Ein weiteres eindrucksvolles Beispiel zur Entschüttung/Ketalisierung, das auch Cyclisierungen unter Epoxidöffnung umfasst: I. Paterson, R. D. Tillyer, J. B. Small, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7137–7140.
- [81] L. K. Geisler, S. Nguyen, C. J. Forsyth, *Org. Lett.* **2004**, 6, 4159–4162.
- [82] Zur Totalsynthese und Berichtigung der Struktur von Azaspiracid-1: a) K. C. Nicolaou, S. Vyskocil, T. V. Koftis, Y. M. A. Yamada, T. Ling, D. Y.-K. Chen, W. Tang, G. Petrovic, M. O. Frederick, Y. Li, M. Satake, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 4412–4418; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 4312–4318; b) K. C. Nicolaou, T. V. Koftis, S. Vyskocil, G. Petrovic, T. Ling, Y. M. A. Yamada, W. Tang, M. O. Frederick, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 4418–4424; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 4318–4324; c) K. C. Nicolaou, P. M. Pihko, F. Bernal, M. O. Frederick, W. Qian, N. Uesaka, N. Diedrichs, J. Hinrichs, T. V. Koftis, E. Loizidou, G. Petrovic, M. Rodriguez, D. Sarlah, N. Zou, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 2244–2257; d) K. C. Nicolaou, D. Y.-K. Chen, Y. Li, N. Uesaka, G. Petrovic, T. V. Koftis, F. Bernal, M. O. Frederick, M. Govindasamy, T. Ling, P. M. Pihko, W. Tang, S. Vyskocil, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 2258–2267; e) K. C. Nicolaou, T. V. Koftis, S. Vyskocil, G. Petrovic, W. Tang, M. O. Frederick, D. Y.-K. Chen, Y. Li, T. Ling, Y. M. A. Yamada, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 2859–2872.
- [83] Weitere neue Azaspiracid-Synthesen: a) X.-T. Zhou, R. G. Carter, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 1819–1822; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1787–1790; b) X.-T. Zhou, R. G. Carter, *Chem. Commun.* **2004**, 2138–2140; c) Y. Ishikawa, S. Nishiyama, *Heterocycles* **2004**, 63, 885–893; d) C. J. Forsyth, J. Hao, J. Aiguade, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 3775–3779; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3663–3667.
- [84] a) C. H. Heathcock, M. M. Hansen, R. B. Ruggeri, J. C. Kath, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2544–2553; b) C. H. Heathcock, S. Piettre, R. B. Ruggeri, J. A. Ragan, J. C. Kath, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2554–2566.
- [85] Zur Entwicklung dieses Prozesses: a) C. H. Heathcock, *Angew. Chem.* **1992**, 104, 675–691; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 665–681; b) C. H. Heathcock, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**, 93, 14323–14327.
- [86] F. He, Y. Bo, J. D. Altom, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 6771–6772.
- [87] Neue Einsatzmöglichkeiten für Allylsilane in der organischen Synthese: L. Chabaud, P. James, Y. Landais, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3173–3199.
- [88] Weitere Totalsynthesen von Aspidophytin: a) S. Sumi, K. Matsumoto, H. Tokuyama, T. Fukuyama, *Org. Lett.* **2003**, 5, 1891–1893; b) S. Sumi, K. Matsumoto, H. Tokuyama, T. Fukuyama, *Tetrahedron* **2003**, 59, 8571–8587; c) J. M. Mejia-Oneto, A. Padwa, *Org. Lett.* **2006**, 8, 3275–3278.
- [89] a) S. Yokoshima, T. Ueda, S. Kobayashi, A. Sato, T. Kuboyama, H. Tokuyama, T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 2137–2139; b) S. Yokoshima, T. Ueda, S. Kobayashi, A. Sato, T. Kuboyama, H. Tokuyama, T. Fukuyama, *Pure Appl. Chem.* **2003**, 75, 29–38.
- [90] S. Kobayashi, T. Ueda, T. Fukuyama, *Synlett* **2000**, 883–886.
- [91] Funk und Fuchs haben eine ähnliche Verbindung in der Totalsynthese von Perophoramidin eingesetzt: J. R. Fuchs, R. L. Funk, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 5068–5069.
- [92] G. Schill, C. U. Priester, U. F. Windhövel, H. Fritz, *Tetrahedron* **1987**, 43, 3765–3786.
- [93] Vier weitere Vinblastin-Synthesen nutzen natürliches Vindolin: a) P. Mangeney, R. Z. Andriamialisoa, N. Langlois, Y. Langlois, P. Potier, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 2243–2245; b) J. P. Kutney, L. S. L. Choi, J. Nakano, H. Tsukamoto, M. McHugh, C. A. Boulet, *Heterocycles* **1988**, 27, 1845–1853; c) M. E. Kuehne, P. A. Matson, W. G. Bornmann, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 513–528; d) P. Magnus, J. S. Mendoza, A. Stamford, M. Ladlow, P. Willis, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 10232–10245.
- [94] T. Kuboyama, S. Yokoshima, H. Tokuyama, T. Fukuyama, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, 101, 11966–11970.
- [95] A. Padwa, T. M. Heidelbaugh, J. T. Kuethe, M. S. McClure, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6778–6779.
- [96] Zu Pummerer-Reaktionen in der Heterocyclensynthese: a) A. Padwa, D. E. Gunn, Jr., M. H. Osterhout, *Synthesis* **1997**, 1353–1377; b) A. Padwa, D. M. Danca, J. D. Ginn, S. M. Lynch, *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, 12, 571–585; c) S. K. Bur, A. Padwa, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2401–2432.
- [97] Eine Übersicht zu Tandemmethoden in der Heterocyclensynthese: A. Padwa, *Pure Appl. Chem.* **2004**, 76, 1933–1952.
- [98] a) A. Padwa, M. D. Danca, *Org. Lett.* **2002**, 4, 715–717; b) A. Padwa, M. D. Danca, K. I. Hardcastle, M. S. McClure, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 929–941.
- [99] Eine weitere Synthese von Jamtin wurde kürzlich veröffentlicht: a) N. S. Simpkins, C. D. Gill, *Org. Lett.* **2003**, 5, 535–537; b) C. D. Gill, D. A. Greenhalgh, N. S. Simpkins, *Tetrahedron* **2003**, 59, 9213–9230.
- [100] P. S. Baran, A. L. Zografos, D. P. O'Malley, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 3726–3727.
- [101] J. Laing, A. W. McCulloch, D. G. Smith, A. G. McInnes, *Can. J. Chem.* **1971**, 49, 574–582.
- [102] S. F. Nelson, J. C. Calabrese, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 8385–8388.
- [103] P. S. Baran, K. Li, D. P. O'Malley, C. Mitsos, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 255–258; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 249–252.
- [104] a) N. Heinrich, W. Koch, G. Frenking, H. Schwarz, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 593–600; b) R. E. Rosenberg, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 5562–5567.
- [105] Zu einer weiteren Synthese von Sceptrin: V. B. Birman, X.-T. Jiang, *Org. Lett.* **2004**, 6, 2369–2371.
- [106] P. S. Baran, D. P. O'Malley, A. L. Zografos, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 2728–2731; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2674–2677.
- [107] Ausgewählte Übersichten zur Synthese mit Mikrowellen: a) A. de la Hoz, A. Diaz-Ortiz, A. Moreno, *Chem. Soc. Rev.* **2005**, 34, 164–178; b) P. Lidström, J. Tierney, B. Wathey, J. Westman, *Tetrahedron* **2001**, 57, 9225–9283; c) C. O. Kappe, A. Stadler, *Microwaves in Organic and Medicinal Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**, S. 410; d) J. P. Tierney, P. Lidström, *Microwave Assisted Organic Synthesis*, Blackwell, Oxford, **2005**, S. 296; e) C. O. Kappe, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 6408–6443; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 6250–6284; f) *Microwaves in Organic Synthesis* (Hrsg.: A. Loupy), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**, S. 499.
- [108] Allgemeines zur Radikalchemie: a) B. Giese, *Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon-Carbon Bonds*, Pergamon, Oxford, **1986**, S. 294; b) *Radicals in Organic Synthesis, Band 1&2* (Hrsg.: P. Renaud, M. P. Sibi), Wiley-VCH, Weinheim, **2001**, S. 1110; c) S. Z. Zard, *Radical Reactions in Organic Synthesis*, Oxford University Press, Oxford, **2003**, S. 256.
- [109] a) M. Albert, L. Fensterbank, E. Lacôte, M. Malacria, *Top. Curr. Chem.* **2006**, 264, 1–62; b) A. J. McCarroll, J. C. Walton, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 2282–2307; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2224–2248.

- [110] a) K. A. Parker, D. Fokas, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9688–9689; b) K. A. Parker, D. Fokas, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 449–455.
- [111] Übersicht zur Morphin-Synthese: a) L. M. Mascavage, M. L. Wilson, D. R. Dalton, *Curr. Org. Synth.* **2006**, *3*, 99–120; b) J. Zezula, T. Hudlicky, *Synlett* **2005**, 388–405; c) T. Hudlicky, G. Butora, S. P. Fearnley, A. G. Gum, M. R. Stabile, *Stud. Nat. Prod. Chem.* **1996**, *18*, 43–154.
- [112] a) A.-C. Callier, B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6109–6112; b) J. Boivin, A.-C. Callier-Dublanquet, B. Quiclet-Sire, A.-M. Schiano, S. Z. Zard, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 6517–6528; eine Übersicht zu stickstoffzentrierten Radikalen: c) A. G. Fallis, I. M. Brinza, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 17543–17594.
- [113] J. Cassayre, F. Gagosz, S. Z. Zard, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1861–1863; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1783–1785.
- [114] S. Knapp, F. S. Gibson, Y. H. Choe, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5397–5400.
- [115] L. A. Sharp, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 831–834. (Zu früheren Aspidospermidin-Synthesen: Literaturverweis [1] dieses Artikels.)
- [116] a) M. T. Crimmins, Z. Wang, L. A. McKerrlie, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8703–8706; b) M. T. Crimmins, Z. Wang, L. A. McKerrlie, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1747–1756.
- [117] P. Dowd, W. Zhang, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2091–2115.
- [118] Weitere Totalsynthesen von Lubiminol: a) A. Murai, S. Sato, T. Masamune, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 513–514; b) A. Murai, S. Sato, T. Masamune, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, *57*, 2286–2290; c) A. Murai, S. Sato, T. Masamune, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, *57*, 2291–2294; d) C. Iwata, H. Kubota, M. Yamada, Y. Takemoto, S. Uchida, T. Tanaka, T. Imanishi, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3339–3342; e) C. Iwata, Y. Takemoto, H. Kubota, T. Kuroda, T. Imanishi, *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 361–365.
- [119] Zwei neuere Übersichten zur Steroidsynthese: a) R. Skoda-Földes, L. Kollár, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 4095–4129; b) Lit. [15a].
- [120] a) R. L. Funk, K. P. C. Vollhardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5253–5261; b) R. L. Funk, K. P. C. Vollhardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 215–217; c) R. L. Funk, K. P. C. Vollhardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5483–5484.
- [121] L. F. Tietze, T. Nöbel, M. Spescha, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8971–8977.
- [122] Y. Zhang, G. Wu, G. Angel, E. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8590–8592.
- [123] W. J. Zuercher, M. Scholl, R. H. Grubbs, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4291–4298.
- [124] a) G. Pattenden, L. K. Reddy, A. Walter, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4027–4030; b) G. Pattenden, M. A. Gonzalez, S. McCulloch, A. Walter, S. J. Woodhead, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 12024–12029.
- [125] Die erste Totalsynthese von Östron: G. Anner, K. Miescher, *Helv. Chim. Acta* **1948**, *31*, 2173–2183.
- [126] Ausgewählte Übersichten zur Verwendung von Samariumdiodid in der Synthese: a) G. A. Molander, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 29–68; b) G. A. Molander, C. R. Harris, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 307–338; c) G. A. Molander, C. R. Harris, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 3321–3354; d) H. B. Kagan, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10351–10372; e) D. J. Edmonds, D. Johnston, D. J. Procter, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3371–3403.
- [127] a) R. J. Boffey, M. Santagostino, W. G. Whittingham, J. D. Kilburn, *Chem. Commun.* **1998**, 1875–1876; b) R. J. Boffey, W. G. Whittingham, J. D. Kilburn, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 487–496.
- [128] Zu weiteren Synthesen von Paeonilacton B: a) S. Kadota, M. Takeshita, K. Kiyoshi, T. Kikuchi, *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 843–845; b) D. P. Richardson, T. E. Smith, W. W. Lin, C. N. Kiser, B. R. Mahon, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5973–5976; c) S. Hatakeyama, M. Kawamura, E. Shimanuki, S. Takano, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 333–336; d) S. Hatakeyama, M. Kawamura, Y. Mukugi, H. Irie, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 267–268; e) C. Jonasson, M. Rönn, J.-E. Bäckvall, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2122–2126.
- [129] Weitere Beispiele für Samariumdiodid-vermittelte Kaskaden in der Totalsynthese: eine Ketyl-Olefin-Cyclisierungskaskade in der Totalsynthese von Hypnophilin und Coriolin durch die Curran-Gruppe: a) T. L. Fevig, R. L. Elliott, D. P. Curran, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5064–5067; eine stereoselektive reduktive Doppelalkylierung eines ungesättigten Bis(oxindols) in der Totalsynthese von meso-Chimonanthin und meso-Calycanthin durch Link und Overman: b) J. T. Link, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8166–8167; eine Kaskade aus Heteropinakol-Makrocyclisierung, N-O-Bindungsspaltung und N-Acylierung in der zweiten Totalsynthese von Diazonamid durch die Gruppe um Nicolaou: c) K. C. Nicolaou, P. Bheema Rao, J. Hao, M. V. Reddy, G. Rassias, X. Huang, D. Y.-K. Chen, S. A. Snyder, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1795–1800; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1753–1758; d) K. C. Nicolaou, J. Hao, M. V. Reddy, P. Bheema Rao, G. Rassias, S. A. Snyder, X. Huang, D. Y.-K. Chen, W. E. Brenzovich, N. Giuseppone, P. Giannakakou, A. O'Brate, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12897–12906.
- [130] E. Lee, J. W. Lim, C. H. Yoon, Y. Sung, Y. K. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8391–8392.
- [131] Weitere Synthesen von Estafiatin: a) M. T. Edgar, A. E. Greene, P. Crabbé, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 159–160; b) M. Demuyne, A. A. Devreese, P. J. De Clercq, M. Vandewalle, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2501–2504; c) A. A. Devreese, M. Demuyne, P. J. De Clercq, M. Vandewalle, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 3049–3054; d) M. Ando, A. Akahane, H. Yamaoka, K. Takase, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3909–3916; e) J. H. Rigby, J. Z. Wilson, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 8217–8224.
- [132] Übersichten zu Mangan(III)-vermittelten radikalischen Cyclisierungen: a) B. B. Snider, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 339–363; b) B. B. Snider, *Transition Metals for Organic Synthesis* (Hrsg.: M. Beller, C. Bolm), 2. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, S. 483–490.
- [133] a) B. B. Snider, J. E. Merritt, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 8663–8678; b) B. B. Snider, B. A. McCarthy, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 9447–9452.
- [134] Zur Verwendung von Cer(IV)-Reagentien in der Synthese: a) Lit. [126a]; b) V. Nair, J. Mathew, J. Prabhakaran, *Chem. Soc. Rev.* **1997**, *26*, 127–132.
- [135] a) K. C. Nicolaou, D. Gray, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 783–785; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 761–763; b) K. C. Nicolaou, D. L. F. Gray, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 607–612.
- [136] Eine Übersicht zu Photoenolisierungen: a) P. G. Sammes, *Tetrahedron* **1976**, *32*, 405–422; Übersicht zur Orthochinodime-than-Chemie: b) J. L. Charlton, M. M. Alauddin, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2873–2889.
- [137] Eine aktuelle formale Synthese von Hybocarpon: C. L. L. Chai, J. A. Elix, F. K. E. Moore, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 992–1001.
- [138] a) A. W. G. Burgett, Q. Li, Q. Wei, P. G. Harran, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5111–5116; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4961–4966; Totalsynthese der vorgeschlagenen Struktur von Diazonamid A und Berichtigung der Struktur: b) J. Li, S. Jeong, L. Esser, P. G. Harran, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4901–4906; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4765–4770; c) J. Li, A. W. G. Burgett, L. Esser, C. Amezcua, P. G. Harran, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4906–4909; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4770–4773.
- [139] Zur Oxidation von Phenolen mit hypervalenten Iodreagentien: a) R. M. Moriarty, O. Prakash, *Org. React.* **2001**, *57*, 327–415; allgemeine Übersichten zur Verwendung von hypervalenten

- Iodreagentien in der Synthese: b) T. Wirth, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3722–3731; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3656–3665; c) V. V. Zhdankin, P. J. Stang, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2523–2584; d) R. M. Moriarty, O. Prakash, *Org. React.* **1999**, *54*, 273–418; e) P. J. Stang, V. V. Zhdankin, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1123–1178.
- [140] Zu Mechanismen der Oxidation von Phenolen mit hypervalenten Iodreagentien: a) L. Kürti, P. Herczegh, J. Visy, M. Simonyi, S. Antus, A. Pelter, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 379–380; b) D. Magdziak, S. J. Meek, T. R. R. Pettus, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1383–1429, zit. Lit.
- [141] O. Yonemitsu, P. Cerutti, B. Witkop, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3941–3945.
- [142] Übersichten zu Substitutionsreaktionen, die über Elektronen-transfer-Mechanismen verlaufen: a) J.-M. Savéant, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 10117–10165; b) R. A. Rossi, A. B. Pierini, A. B. Peñéñory, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 71–167.
- [143] Weitere Totalsynthesen von Diazonamid A: a) K. C. Nicolaou, M. Bella, D. Y.-K. Chen, X. Huang, T. Ling, S. A. Snyder, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3645–3649; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3495–3499; b) K. C. Nicolaou, D. Y.-K. Chen, X. Huang, T. Ling, M. Bella, S. A. Snyder, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12888–12896; sowie Lit. [129c] und [129d].
- [144] Eine Übersicht zu Tandem-Diels-Alder-Reaktionen: J. D. Winkler, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 167–176.
- [145] L. F. Tietze, Y. Zhou, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2076–2078; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2045–2047.
- [146] Zur Entwicklung und Anwendung dieser und ähnlicher Kaskadenreaktionen: Lit. [1c] und L. F. Tietze, N. Rackelmann, *Pure Appl. Chem.* **2004**, *76*, 1967–1983.
- [147] Weitere Totalsynthesen von Hirsutin: a) E. Wenkert, Y. D. Vankar, J. S. Yadav, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7971–7972; b) R. T. Brown, M. F. Jones, M. Wingfield, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 847–848; c) T. Naito, O. Miyata, I. Ninomiya, *Heterocycles* **1987**, *26*, 1739–1742; d) M. Lounasmaa, J. Miettinen, P. Hanhinen, R. Jokela, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1455–1458; e) M. Lounasmaa, R. Jokela, C. Laine, P. Hanhinen, *Heterocycles* **1998**, *49*, 445–450.
- [148] a) K. C. Nicolaou, M. Nevalainen, B. S. Safina, M. Zak, S. Bulat, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2021–2025; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1941–1945; b) K. C. Nicolaou, B. S. Safina, M. Zak, A. A. Estrada, S. H. Lee, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5197–5202; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5087–5092; c) K. C. Nicolaou, M. Zak, B. S. Safina, S. H. Lee, A. A. Estrada, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5202–5207; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5092–5097; d) K. C. Nicolaou, B. S. Safina, M. Zak, S. H. Lee, M. Nevalainen, M. Bella, A. A. Estrada, C. Funke, F. J. Zécri, S. Bulat, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11159–11175; e) K. C. Nicolaou, M. Zak, B. S. Safina, A. A. Estrada, S. H. Lee, M. Nevalainen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11176–11183.
- [149] Zur Übersicht der Thiopeptid-Antibiotika: M. C. Bagley, J. W. Dale, E. A. Merritt, X. Xiong, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 685–714.
- [150] U. Mocek, Z. Zeng, D. O'Hagan, P. Zhou, L.-D. G. Fan, J. M. Beale, H. G. Floss, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7992–8001.
- [151] Zu einer ähnlichen Dimerisierungs-/Aza-Mannich-Reaktionsfolge: G. Wulff, H. Böhnke, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 101–102; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 90–92.
- [152] Eine fortgeschrittene Synthesemethode für Thiostrepton: a) T. Mori, Y. Satouchi, H. Tohmiya, S. Higashibayashi, K. Hashimoto, M. Nakata, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6417–6422; b) T. Mori, H. Tohmiya, Y. Satouchi, S. Higashibayashi, K. Hashimoto, M. Nakata, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6423–6427.
- [153] Eine Aza-Diels-Alder-Reaktion in der Totalsynthese des ähnlichen Antibiotikums Amythiamicin D: a) R. A. Hughes, S. P. Thompson, L. Alcaraz, C. J. Moody, *Chem. Commun.* **2004**, 946–948; b) R. A. Hughes, S. P. Thompson, L. Alcaraz, C. J. Moody, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15644–15651.
- [154] a) K. C. Nicolaou, K. B. Simonsen, G. Vassilikogiannakis, P. S. Baran, V. P. Vidali, E. N. Pitsinos, E. A. Couladouros, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3762–3766; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3555–3559; b) K. C. Nicolaou, G. Vassilikogiannakis, K. B. Simonsen, P. S. Baran, Y.-L. Zhong, V. P. Vidali, E. N. Pitsinos, E. A. Couladouros, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3071–3079.
- [155] D. Barnes-Seeman, E. J. Corey, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1503–1504.
- [156] Vermutungen zur oxidativen Dimerisierung zu Bisorbicillinoiden in der Biosynthese: a) N. Abe, T. Murata, A. Hirota, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **1998**, *62*, 661–666; b) N. Abe, T. Murata, A. Hirota, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1998**, *62*, 2120–2126; c) K. C. Nicolaou, R. Jautelat, G. Vassilikogiannakis, P. S. Baran, K. B. Simonsen, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 3651–3665.
- [157] Y. Zeng, S. Reddy, E. Hirt, J. Aubé, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4993–4995.
- [158] J. E. Golden, J. Aubé, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4492–4494; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4316–4318.
- [159] Y. Zeng, J. Aubé, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15712–15713.
- [160] Die erste intramolekulare Schmidt-Reaktion: a) J. Aubé, G. L. Milligan, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8965–8966; ausgewählte Anwendungen dieser Reaktion in der Totalsynthese: b) R. Iyengar, K. Schildknecht, J. Aubé, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1625–1627; c) R. Iyengar, K. Schildknecht, M. Morton, J. Aubé, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10645–10652; d) B. T. Smith, J. A. Wendt, J. Aubé, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2577–2579; e) A. Wroblewski, K. Sahasrabudhe, J. Aubé, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9974–9975; f) A. Wroblewski, K. Sahasrabudhe, J. Aubé, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5475–5481.
- [161] Eine ähnliche Synthesestrategie für das Stenin-Ringsystem umfasst eine Beckmann-Umlagerung: S. H. Jung, J. E. Lee, H. J. Joo, S. H. Kim, H. Y. Koh, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2000**, *21*, 159–160.
- [162] a) J. D. Ginn, A. Padwa, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1515–1517; b) A. Padwa, J. D. Ginn, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5197–5206.
- [163] A. Padwa, J. D. Ginn, M. S. McClure, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1559–1561.
- [164] a) A. Padwa, M. A. Brodney, M. Dimitroff, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5304–5305; ausgewählte Anwendungen der intramolekularen Diels-Alder-Reaktion von aktivierten Furanen: b) A. Padwa, M. A. Brodney, S. M. Lynch, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1716–1724; c) H. Zhang, A. Padwa, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 247–250.
- [165] S. K. Bur, S. M. Lynch, A. Padwa, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 473–476.
- [166] Weitere Totalsynthesen von Stenin: a) C. Chen, D. J. Hart, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6236–6240; b) C. Chen, D. J. Hart, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3840–3849; c) P. Wipf, Y. Kim, D. M. Goldstein, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11106–11112; d) Y. Morimoto, M. Iwahashi, K. Nishida, Y. Hayashi, H. Shirahama, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 968–970; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 904–906; e) Y. Morimoto, M. Iwahashi, T. Kinoshita, K. Nishida, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 4107–4116.
- [167] Ausgewählte Beispiele: a) D. L. Boger, J. S. Panek, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5745–5754; b) D. L. Boger, R. S. Coleman, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2717–2727; c) D. L. Boger, R. S. Coleman, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1321–1323; d) H. H. Wasserman, R. W. DeSimone, D. L. Boger, C. M. Baldino, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8457–8458; e) D. L. Boger, C. M. Baldino, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11418–11425.
- [168] G. I. Elliot, J. Velcicky, H. Ishikawa, Y. Li, D. L. Boger, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 636–638; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 620–622.
- [169] R. N. Warrener, D. Margetic, E. R. T. Tiekink, R. A. Russell, *Synlett* **1997**, 196–198.

- [170] S. E. Wolkenberg, D. L. Boger, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7361–7364.
- [171] a) A. Padwa, A. T. Price, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6258–6259; b) A. Padwa, A. T. Price, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 556–565.
- [172] G. D. Wilkie, G. I. Elliott, B. S. J. Blagg, S. E. Wolkenberg, D. R. Soenen, M. M. Miller, S. Pollack, D. L. Boger, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11292–11294.
- [173] Minovin: a) Z. Q. Yuan, H. Ishikawa, D. L. Boger, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 741–744; Vindolin: b) Y. Choi, H. Ishikawa, J. Velcicky, G. I. Elliott, M. M. Miller, D. L. Boger, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4539–4542.
- [174] Ausgewählte Synthesen von Vindorosin und Vindolin: a) G. Büchi, K. E. Matsumoto, H. Nishimura, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 3299–3301; b) M. Ando, G. Büchi, T. Ohnuma, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 6880–6881; c) J. P. Kutney, U. Bunzli-Trepp, K. K. Chan, J. P. de Souza, Y. Fujise, T. Honda, J. Katsube, F. K. Klein, A. Leutwiler, S. Morehead, M. Rohr, B. R. Worth, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4220–4224; d) R. Z. Andriamialisoa, N. Langlois, Y. Langlois, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 961–967; e) M. E. Kuehne, D. E. Podhorez, T. Mulamba, W. G. Bornmann, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 347–353; f) P. L. Feldman, H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1603–1604; g) K. Cardwell, B. Hewitt, M. Ladlow, P. Magnus, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2242–2248; h) Lit. [90]; i) Lit. [89].
- [175] a) D. J. Hart, W.-L. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9369–9370; b) D. J. Hart, J. Li, W.-L. Wu, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5023–5033; c) S. Chackalamannil, R. J. Davies, T. Asberom, D. Doller, D. Leone, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9812–9813; d) S. Chackalamannil, R. J. Davies, Y. Wang, T. Asberom, D. Doller, J. Wong, D. Leone, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1932–1940; e) M. Takadoi, T. Katoh, A. Ishiwata, S. Terashima, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3399–3402; f) L. S.-M. Wong, M. S. Sherburn, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3603–3606.
- [176] J. E. Baldwin, R. Chesworth, J. S. Parker, A. T. Russell, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9551–9554.
- [177] Eine Übersicht zu Diels-Alder-Reaktionen in Biosynthesen: E. M. Stocking, R. M. Williams, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3186–3223; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3078–3115.
- [178] a) K. Tchabanenko, R. M. Adlington, A. R. Cowley, J. E. Baldwin, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 585–588; b) K. Tchabanenko, R. Chesworth, J. S. Parker, N. K. Anand, A. T. Russell, R. M. Adlington, J. E. Baldwin, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11649–11656.
- [179] E. Marsault, A. Toró, P. Nowak, P. Deslongchamps, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4243–4260.
- [180] a) D. J. Mergott, S. A. Frank, W. R. Roush, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 11955–11959; b) S. A. Frank, W. R. Roush, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4316–4324; c) D. J. Mergott, S. A. Frank, W. R. Roush, *Org. Chem.* **2002**, *4*, 3157–3160.
- [181] a) D. A. Evans, W. C. Black, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4497–4513; Paquette und Mitarbeiter haben auch eine Totalsynthese von Spinosyn A entwickelt: b) L. A. Paquette, Z. Gao, Z. Ni, G. F. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2543–2552; c) L. A. Paquette, I. Collado, M. Purdie, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2553–2562.
- [182] Übersichten: a) W. S. Wadsworth, Jr., *Org. React.* **1977**, *25*, 73–253; b) K. B. Becker, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 1717–1745; c) B. E. Maryanoff, A. B. Reitz, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863–927.
- [183] a) W. R. Roush, M. Kageyama, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4327–4330; b) R. K. Boeckman, Jr., T. E. Barta, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3421–3423; c) W. R. Roush, M. Kageyama, R. Riva, B. B. Brown, J. S. Warmus, K. J. Moriarty, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1192–1210.
- [184] C. D. Vanderwal, D. A. Vosburg, S. Weiler, E. J. Sorensen, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 645–648.
- [185] R. Höfs, M. Walker, A. Zeeck, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3400–3403; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3258–3261.
- [186] C. D. Vanderwal, D. A. Vosburg, E. J. Sorensen, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4307–4310.
- [187] D. A. Vosburg, C. D. Vanderwal, E. J. Sorensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4552–4553.
- [188] C. D. Vanderwal, D. A. Vosburg, S. Weiler, E. J. Sorensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5393–5407.
- [189] a) D. A. Evans, J. T. Starr, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1865–1868; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1787–1790; b) D. A. Evans, J. T. Starr, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13531–13540.
- [190] A. D. Rodríguez, C. Ramírez, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 507–510.
- [191] a) R. S. Thornton, R. G. Kerr, *J. Chem. Ecol.* **2002**, *28*, 2083–2090; b) W. O'Neal, J. R. Pawlik, *Mar. Ecol. Prog. Ser.* **2002**, *240*, 117–126.
- [192] Zur Isolierung von Elisabethin A: A. D. Rodríguez, E. González, S. D. Huang, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7083–7091.
- [193] a) T. J. Heckrodt, J. Mulzer, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4680–4681; b) G. Zanoni, M. Franzini, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4942–4946; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4837–4841.
- [194] 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.
- [195] a) K. C. Nicolaou, G. Vassilikogiannakis, W. Mägerlein, R. Kranich, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2543–2547; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2482–2486; b) K. C. Nicolaou, G. Vassilikogiannakis, W. Mägerlein, R. Kranich, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 5359–5371.
- [196] Eine Übersicht behandelt ähnliche Kaskaden aus cheletroper Verdrängung und IMDA: A. Ichihara, *Synthesis* **1987**, 207–222.
- [197] a) H. M. L. Davies, Q. Jin, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5472–5475; b) H. M. L. Davies, Q. Jin, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10862–10863; c) H. M. L. Davies, R. E. J. Beckwith, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 9241–9247.
- [198] H. M. L. Davies, X. Dai, M. S. Long, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2485–2490.
- [199] Übersichten zur kinetischen Racematspaltung: E. Vedejs, M. Jure, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4040–4069; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3974–4001, zit. Lit.
- [200] 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.
- [201] a) J. O. Karlsson, N. V. Nguyen, 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; c) A. Enhsen, K. Karabelas, J. M. Heerding, H. W. Moore, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1177–1185.
- [202] A. D. Rodríguez, C. Ramírez, I. I. Rodríguez, C. L. Barnes, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1390–1398.
- [203] a) P. Joseph-Nathan, M. E. Garibay, R. L. Santillan, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 759–763; b) I. H. Sanchez, R. Yanez, R. Enriquez, P. Joseph-Nathan, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2818–2819; c) P. Joseph-Nathan, V. Mendoza, E. Garcia, *Tetrahedron* **1977**, *33*, 1573–1576.
- [204] a) A. I. Kim, S. D. Rychnovsky, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1305–1308; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1267–1270. Ausgewählte Übersichten zur Nazarov-Cyclisierung: b) A. J. Frontier, C. Collison, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7577–7606; c) H. Pellissier, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6479–6517; d) M. A. Tius, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2193–2206; e) K. L. Habermas, S. E. Denmark, T. K. Jones, *Org. React.* **1994**, *45*, 1–158.
- [205] N. Waizumi, A. R. Stankovic, V. H. Rawal, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13022–13023.
- [206] Mögliche Mechanismen dieser und ähnlicher Reaktionen: a) Lit. [193b]; b) T. Linker, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *661*, 159–167.

- [207] a) G. Tsuchihashi, K. Kitajima, S. Mitamura, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 4305–4308; b) Y. Honda, A. Ori, G. Tsuchihashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, 60, 1027–1036.
- [208] Synthese von  $\alpha$ -Arylalkansäuren durch 1,2-Aryl-Verschiebung: C. Giordano, G. Castaldi, F. Uggeri, *Angew. Chem.* **1984**, 96, 413–419; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 413–419.
- [209] a) H. Kakeya, R. Onose, H. Koshino, A. Yoshida, K. Kobayashi, S.-I. Kageyama, H. Osada, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 3496–3497; b) H. Kakeya, R. Onose, A. Yoshida, H. Koshino, H. Osada, *J. Antibiot.* **2002**, 55, 829–831.
- [210] H. Kakeya, R. Onose, H. Koshino, H. Osada, *Chem. Commun.* **2005**, 2575–2577.
- [211] a) M. Shoji, J. Yamaguchi, H. Kakeya, H. Osada, Y. Hayashi, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 3324–3326; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 3192–3194; b) M. Shoji, S. Kishida, M. Takeda, H. Kakeya, H. Osada, Y. Hayashi, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 9155–9158.
- [212] a) C. Li, S. Bardham, E. A. Pace, M.-C. Liang, T. D. Gilmore, J. A. Porco, Jr., *Org. Lett.* **2002**, 4, 3267–3270.
- [213] a) G. Mehta, K. Islam, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 3569–3572; b) G. Mehta, K. Islam, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 3611–3615.
- [214] S. Kuwahara, S. Imada, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 547–549.
- [215] Übersichten zur Synthese von Naturstoffen mit Epoxychinon-Strukturen: a) K. Miyashita, T. Imanishi, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 4515–4536; b) J. Marco-Contelles, M. T. Molina, S. Anjum, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2857–2899.
- [216] Eine derartige Kaskade aus Oxidation, Elektrocyclisierung und Diels-Alder-Dimerisierung wurde zuvor von der Gruppe um Porco für die Totalsynthese von Torreyansäure erarbeitet: a) C. Li, E. Lobkovsky, J. A. Porco, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 10484–10485; b) C. Li, R. P. Johnson, J. A. Porco, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 5095–5106. Eine neuere Torreyansäure-Synthese: c) G. Mehta, S. C. Pan, *Org. Lett.* **2004**, 6, 3985–3988.
- [217] M. Shoji, H. Imai, M. Mukaida, K. Sakai, H. Kakeya, H. Osada, Y. Hayashi, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 79–91.
- [218] C. Li, J. A. Porco, Jr., *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 6053–6065.
- [219] M. F. Semmelhack, C. R. Schmid, D. A. Cortés, C. S. Chou, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 3374–3376.
- [220] Ausgewählte Übersichten zu Oxidationen, die durch Nitroxylradikale vermittelt werden: a) R. A. Sheldon, I. W. C. E. Arends, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1051–1071; b) N. Merboubh, J. M. Bobbitt, C. Brueckner, *Org. Prep. Proced. Int.* **2004**, 36, 3–31.
- [221] a) M. Shoji, S. Kishida, Y. Kodera, I. Shiina, H. Kakeya, H. Osada, Y. Hayashi, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 7205–7207; b) M. Shoji, H. Imai, I. Shiina, H. Kakeya, H. Osada, Y. Hayashi, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1548–1556.
- [222] Hayashi et al. beobachteten Spuren der Produkte dieser [4+2]-Dimerisierung bei der Synthese des Naturstoffs Epoxychinon C: Lit. [217].
- [223] Übersichten zu Photocycloadditionen: a) F. Müller, J. Mattay, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 99–117; b) J. J. McCullough, *Chem. Rev.* **1987**, 87, 811–860.
- [224] a) P. A. Wender, N. C. Ihle, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 4678–4679; b) M. Murakami, K. Itami, Y. Ito, *Synlett* **1999**, 951–953.
- [225] Übersichten zu [4+4]-Cycloadditionen in der Naturstoffsynthese: a) S. M. Sieburth, N. T. Cunard, *Tetrahedron* **1996**, 52, 6251–6282; b) G. Kaupp, *Angew. Chem.* **1992**, 104, 435–437; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 422–424.
- [226] C. Li, J. A. Porco, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 1310–1311.
- [227] Übersichten zu Synthese und Struktur von Silanolen: a) V. Chandrasekhar, R. Boomishankar, S. Nagendran, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 5847–5910; b) P. D. Lickiss, *Adv. Inorg. Chem.* **1995**, 42, 147–262.
- [228] Ausgewählte Anwendungen von Organosilanolen in der organischen Synthese: a) S. Özçubukçu, F. Schmidt, C. Bolm, *Org. Lett.* **2005**, 7, 1407–1409 (Katalysatoren für asymmetrische Organozink-Additionen); b) S. E. Denmark, M. H. Ober, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1703–1714; c) S. E. Denmark, R. F. Sweis, *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 835–846 (Hiyama-Kreuzkupplungen); d) A. Mori, Y. Danda, T. Fujii, K. Hirabayashi, K. Osakada, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10774–10775 (konjugierte Additionen); e) S. M. Sieburth, L. Fensterbank, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 6314–6318 (als dirigierende Gruppe in der ortho-Metallierung).
- [229] K. A. Parker, Y.-H. Lim, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 15968–15969.
- [230] a) M. F. Jacobsen, J. E. Moses, R. M. Adlington, J. E. Baldwin, *Org. Lett.* **2005**, 7, 2473–2476; b) M. F. Jacobsen, J. E. Moses, R. M. Adlington, J. E. Baldwin, *Tetrahedron* **2006**, 62, 1675–1689.
- [231] C. M. Beaudry, D. Trauner, *Org. Lett.* **2005**, 7, 4475–4477.
- [232] Übersicht zu biosynthetischen und biomimetischen Elektrocyclisierungen: C. M. Beaudry, J. P. Malerich, D. Trauner, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 4757–4778.
- [233] C. M. Beaudry, D. Trauner, *Org. Lett.* **2002**, 4, 2221–2224.
- [234] Übersicht zu Acetylen-Kupplungen: K. Sonogashira, *Comprehensive Organic Synthesis, Band 3* (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 551–561.
- [235] Ausgewählte Entwicklungen bei der Glaser-Kupplung: a) G. W. Kabalka, L. Wang, R. M. Pagni, *Synlett* **2001**, 108–110; b) J. Li, H. Jiang, *Chem. Commun.* **1999**, 2369–2370; c) S. Höger, A.-D. Meckenstock, H. Pellen, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4556–4557.
- [236] S. P. H. Mee, V. Lee, J. E. Baldwin, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 1152–1153; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1132–1136.
- [237] J. E. Moses, J. E. Baldwin, R. Marquez, R. M. Adlington, A. R. Cowley, *Org. Lett.* **2002**, 4, 3731–3734.
- [238] K. Kakinuma, C. A. Hanson, K. L. Rinehart, Jr., *Tetrahedron* **1976**, 32, 217–222.
- [239] a) K. Kurosawa, K. Takahashi, E. Tsuda, *J. Antibiot.* **2001**, 54, 541–547; b) K. Takahashi, E. Tsuda, K. Kurosawa, *J. Antibiot.* **2001**, 54, 548–553.
- [240] B. E. Thomas IV, J. D. Evanseck, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 4165–4169.
- [241] F. L. Ansari, R. Qureshi, M. L. Qureshi, *Electrocyclic Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, **1999**, S. 288.
- [242] Totalsynthese von Ocellapyron A: J. E. Moses, R. M. Adlington, R. Rodriguez, S. J. Eade, J. E. Baldwin, *Chem. Commun.* **2005**, 1687–1689.
- [243] Totalsynthese der Ocellapyrone A und B: A. K. Miller, D. Trauner, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 4678–4682; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4602–4606.
- [244] Totalsynthese der Elysiapyrone A und B: J. E. Barbarow, A. K. Miller, D. Trauner, *Org. Lett.* **2005**, 7, 2901–2903.
- [245] K. C. Nicolaou, J. Li, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 4394–4398; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 4264–4268.
- [246] a) E. J. Tisdale, I. Slobodov, E. A. Theodorakis, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, 101, 12030–12035; b) E. J. Tisdale, I. Slobodov, E. A. Theodorakis, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 4418–4422; frühere Modellstudien derselben Gruppe: c) E. J. Tisdale, C. Chowdhury, B. G. Vong, H. Li, E. A. Theodorakis, *Org. Lett.* **2002**, 4, 909–912.
- [247] A. J. Quillinan, F. Scheinmann, *Chem. Commun.* **1971**, 966–967.
- [248] K. C. Nicolaou, H. Xu, M. Wartmann, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 766–771; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 756–761.
- [249] a) K. C. Nicolaou, P. K. Sasmal, H. Xu, K. Namoto, A. Ritzén, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 4357–4361; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4225–4229; b) K. C. Nicolaou, P. K. Sasmal, H. Xu, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 5493–5501.
- [250] Kurzübersicht zur Aza-Cope-/Mannich-Kaskade: L. E. Overman, *Acc. Chem. Res.* **1992**, 25, 352–359.

- [251] M. Brüggemann, A. I. McDonald, L. E. Overman, M. D. Rosen, L. Schwink, J. P. Scott, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15284–15285.
- [252] Eine Übersicht zur Chemie von *Stemona*-Alkaloiden: R. A. Pilli, M. C. Ferreira de Oliveira, *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 117–127.
- [253] Eine Übersicht zu ladungsbeschleunigten [3,3]-sigmatropen Umlagerungen: R. P. Lutz, *Chem. Rev.* **1984**, *84*, 205–247.
- [254] L. A. Overman, M. Kakimoto, M. E. Okazaki, G. P. Meier, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6622–6629.
- [255] a) S. D. Knight, L. E. Overman, G. Pairaudeau, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9293–9294; b) S. D. Knight, L. E. Overman, G. Pairaudeau, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5776–5788.
- [256] a) J. M. Fevig, R. W. Marquis, Jr., L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5085–5086; b) S. R. Angle, J. M. Fevig, S. D. Knight, R. W. Marquis, Jr., L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3966–3976.
- [257] L. E. Overman, M. Sworin, R. M. Burk, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2685–2690.
- [258] a) *Transition Metals for Organic Synthesis* (Hrsg.: M. Beller, C. Bolm), 2. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, S. 1344; b) L. S. Hegedus, *Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules*, 2. Aufl., University Science Books, Sausalito, **1999**, S. 337; c) *Comprehensive Organometallic Chemistry II, Band 12* (Hrsg.: E. W. Abel, F. G. A. Stone, G. Wilkinson), Pergamon, Oxford, **1995**, S. 1359.
- [259] a) *Asymmetric Organocatalysis* (Hrsg.: A. Berkessel, H. Gröger), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**, S. 440; b) J. Seayad, B. List, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 719–724; c) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5248–5286; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138–5175.
- [260] a) *Enzyme Catalysis in Organic Synthesis, Band 1–3* (Hrsg.: K. Drauz, H. Waldmann), 2. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2002**, S. 1556; b) B. G. Davis, V. Boyer, *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 618–640.
- [261] a) *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions, Band 1 & 2* (Hrsg.: F. Diederich, P. J. Stang), 2. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, S. 916; b) *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis* (Hrsg.: E. Negishi), Wiley Interscience, New York, **2002**, S. 3350; c) „Cross-Coupling Reactions: A Practical Guide“: *Top. Curr. Chem.* **2002**, *219*, 248 (Hrsg.: N. Miyaura).
- [262] a) K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4516–4563; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442–4489; b) L. F. Tietze, H. Ila, H. P. Bell, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3453–3516; c) G. Poli, G. Giambastiani, A. Heumann, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5959–5989; d) A. de Meijere, S. Bräse, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 88–110; e) A. Heumann, M. Réglier, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 9289–9346.
- [263] a) R. F. Heck, J. P. Nolley, Jr., *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320–2322; b) T. Mizoroki, K. Mori, A. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581; c) I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009–3066; d) M. Shibasaki, E. M. Vogl, T. Ohshima, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1533–1552.
- [264] a) A. B. Dounay, L. E. Overman, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2945–2963; b) J. T. Link, *Org. React.* **2002**, *60*, 157–534; c) M. Shibasaki, E. M. Vogl, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 1–15; d) M. Shibasaki, C. D. J. Boden, A. Kojima, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 7371–7395; e) E. Negishi, C. Copéret, S. Ma, S.-Y. Liou, F. Liu, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 365–393; f) L. E. Overman, *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 1423–1430.
- [265] H. Nakamura, J. Kobayashi, M. Kobayashi, Y. Ohizumi, Y. Hirata, *Chem. Lett.* **1985**, 713–716.
- [266] a) S. P. Maddaford, N. G. Andersen, W. A. Cristofoli, B. A. Keay, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10766–10773; Modellstudien derselben Gruppe: b) W. A. Cristofoli, B. A. Keay, *Synlett* **1994**, 625–627.
- [267] Diastereoselektive intramolekulare Polyen-Heck-Cyclisierungen wurden von Overman und Mitarbeitern in der Synthese der natürlichen Scopadulcinsäure-Diterpene eingeführt: a) M. E. Fox, C. Li, J. P. Marino, Jr., L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5467–5480; b) L. E. Overman, D. J. Ricca, V. D. Tran, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12031–12040; c) L. E. Overman, D. J. Ricca, V. D. Tran, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2042–2044; d) D. J. Kucera, S. J. O'Connor, L. E. Overman, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5304–5306.
- [268] F. Ozawa, A. Kubo, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1417–1419.
- [269] a) W. Cabri, I. Candiani, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 2–7; b) W. Cabri, I. Candiani, S. DeBernardinis, F. Francalanci, S. Penco, R. Santi, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5796–5800.
- [270] Zur ausführlicheren Diskussion: Lit. [264a].
- [271] Anschließend untersuchten Shibasaki et al. die asymmetrische Cyclisierung von Bromid **432** zum Alken **439**; diese Umsetzung führte unter stark modifizierten Bedingungen zu 39% Ausbeute und 63% *ee*: F. Miyazaki, K. Uotsu, M. Shibasaki, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13073–13078.
- [272] Zu einer anderen Totalsynthese von Xestochinon: a) H. S. Sutherland, K. C. Higgs, N. J. Taylor, R. Rodrigo, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 309–317; b) R. Carlini, K. Higgs, C. Older, S. Randhawa, R. Rodrigo, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2330–2331; c) N. Harada, T. Sugioka, H. Uda, T. Kuriki, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3158–3163.
- [273] Ein eleganter palladiumkatalysierter Prozess, der eine Kaskade aus intermolekularer Suzuki-Kupplung und intramolekularer asymmetrischer Heck-Reaktion umfasst, wurde von Shibasaki et al. bei ihrer enantioselektiven Synthese von (+)-Halenachinon angewendet: a) A. Kojima, T. Takemoto, M. Sodeoka, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4876–4877; b) A. Kojima, T. Takemoto, M. Sodeoka, M. Shibasaki, *Synthesis* **1998**, 581–589.
- [274] Übersichten zur Stille-Reaktion: a) V. Farina, V. Krishnamurthy, W. J. Scott, *Org. React.* **1997**, *50*, 1–652; b) P. Espinet, A. M. Echavarren, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4808–4839; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4704–4734; c) J. K. Stille, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 504–520; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508–524.
- [275] Eine „vernähende“ Cyclisierungskaskade wurde erstmals von der Gruppe um Nicolaou bei der Totalsynthese von Rapamycin angewendet: a) K. C. Nicolaou, T. K. Chakraborty, A. D. Piscopio, N. Minowa, P. Bertinato, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4419–4420; b) K. C. Nicolaou, A. D. Piscopio, P. Bertinato, T. K. Chakraborty, N. Minowa, K. Koide, *Chem. Eur. J.* **1995**, *1*, 318–333.
- [276] M. Sugita, Y. Natori, T. Sasaki, K. Furihata, A. Shimazu, H. Seto, N. Otake, *J. Antibiot.* **1982**, *35*, 1460–1466.
- [277] a) J. S. Panek, C. E. Masse, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8290–8291; b) C. E. Masse, M. Yang, J. Solomon, J. S. Panek, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4123–4134.
- [278] E. J. Corey, R. H. Wollenberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5581–5583.
- [279] „Vernähende“ Cyclisierungskaskade zur Bildung eines Endiinsystems bei der Totalsynthese von Dynemicin A: a) M. D. Shair, T. Y. Yoon, K. K. Mosny, T. C. Chou, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9509–9525; b) M. D. Shair, T. Yoon, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1883–1885; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1721–1723; c) M. D. Shair, T. Yoon, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3755–3757.
- [280] a) A. B. Smith III, J. Barbosa, W. Wong, J. L. Wood, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10777–10778; b) A. B. Smith III, J. Barbosa, W. Wong, J. L. Wood, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8316–8328.
- [281] Isolierung und Strukturaufklärung der Trienomycin-Antibiotika: a) I. Umezawa, S. Funayama, K. Okada, K. Iwasaki, J. Satoh, K. Masuda, K. Komiya, *J. Antibiot.* **1985**, *38*, 699–

- 705; b) S. Funayama, K. Okada, K. Komiyama, I. Umezawa, *J. Antibiot.* **1985**, 38, 1107–1109; c) S. Funayama, K. Okada, K. Iwasaki, K. Komiyama, I. Umezawa, *J. Antibiot.* **1985**, 38, 1677–1683; d) H. Nomoto, S. Katsumata, K. Takahashi, S. Funayama, K. Komiyama, I. Umezawa, S. Omura, *J. Antibiot.* **1989**, 42, 479–481; e) A. B. Smith III, J. L. Wood, A. E. Gould, S. Omura, K. Komiyama, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1627–1630; f) A. B. Smith III, J. L. Wood, W. Wong, A. E. Gould, C. J. Rizzo, J. Barbosa, K. Komiyama, S. Omura, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 8308–8315.
- [282] C. W. Spangler, R. K. McCoy, A. A. Dembek, L. S. Sapochak, B. D. Gates, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1989**, 151–154.
- [283] a) J. E. Baldwin, R. M. Adlington, S. H. Ramcharitar, *Tetrahedron* **1992**, 48, 2957–2976; b) J. E. Baldwin, R. M. Adlington, S. H. Ramcharitar, *Synlett* **1993**, 875–877.
- [284] a) I. Paterson, H.-G. Lombart, C. Allerton, *Org. Lett.* **1999**, 1, 19–22; b) I. Paterson, J. Man, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 695–698.
- [285] G. D. Allred, L. D. Liebeskind, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 2748–2749.
- [286] Zur Anwendung von Kupfer(I)-thiophencarboxylat in der organischen Synthese: A. Innitzer, *Synlett* **2005**, 2405–2406.
- [287] Bei einer höheren Substratkonzentration von 0.2 M wurde das Monomer **452** zu einer Mischung aus makrocyclischen Dimeren (**455**, 42% Ausbeute) und Trimeren (47% Ausbeute) umgesetzt.
- [288] Eine alternative Synthese von Elaiolid: D. A. Evans, D. M. Fitch, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 454–455.
- [289] J. J. Li, G. W. Gribble, *Palladium in Heterocyclic Chemistry*, Pergamon, New York, **2000**, S. 413.
- [290] J. H. Chaplin, B. L. Flynn, *Chem. Commun.* **2001**, 1594–1595.
- [291] Übersicht zur Benzo[b]furan-Synthese: a) X.-L. Hou, Z. Yang, H. N. C. Wong, *Prog. Heterocycl. Chem.* **2003**, 15, 167–205; b) C. P. Dell, *Sci. Synth.* **2001**, 10, 11–86; neuere Entwicklungen in der Synthese von Benzo[b]furanen: c) C. Chen, P. G. Dormer, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 6964–6967, zit. Lit.
- [292] D. J. Kerr, A. C. Willis, B. L. Flynn, *Org. Lett.* **2004**, 6, 457–460.
- [293] Entwicklungen in der palladiumkatalysierten Kreuzkupplung von Organomagnesiumreagentien: M. E. Limmert, A. H. Roy, J. F. Hartwig, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 9364–9370.
- [294] Eisenkatalysierte Kreuzkupplungen: a) A. Fürstner, R. Martin, *Chem. Lett.* **2005**, 34, 624–629; b) C. Bolm, J. Legros, J. Le Paih, L. Zani, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 6217–6254.
- [295] Zur Synthese von Benzo[b]furanen und ähnlichen Heterocyclen durch palladiumkatalysierte Anellierung von internen Alkinen: R. C. Larock, E. K. Yum, M. J. Doty, K. K. C. Sham, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3270–3271.
- [296] Heterocyclensynthese mit Palladium- $\pi$ -Olefin- und - $\pi$ -Alkin-Chemie: G. Zeni, R. C. Larock, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2285–2309.
- [297] Allgemeine Übersicht zu übergangsmetallkatalysierten Reaktionen in der Heterocyclensynthese: I. Nakamura, Y. Yamamoto, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2127–2198.
- [298] Beispiele für [1,7]-Wasserstoffverschiebungs-/8 $\pi$ -Elektrocyclisierungskaskaden: G. Pohnert, W. Boland, *Tetrahedron* **1994**, 50, 10235–10244.
- [299] a) M. Inoue, A. J. Frontier, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 777–780; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 761–764; b) M. Inoue, M. W. Carson, A. J. Frontier, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 1878–1889.
- [300] a) C. C. Hughes, D. Trauner, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 1639–1642; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1569–1572; b) C. C. Hughes, D. Trauner, *Tetrahedron* **2004**, 60, 9675–9686.
- [301] Eine umfassende Abhandlung von Metathesereaktionen und ihren Anwendungen: *Handbook of Metathesis, Band 1, 2 & 3* (Hrsg.: R. H. Grubbs), Wiley-VCH, Weinheim, **2003**, S. 1234.
- [302] a) C. Slugovc, *Macromol. Rapid Commun.* **2004**, 25, 1283–1297; b) J. C. Mol, *J. Mol. Catal. A* **2004**, 213, 39–45; c) M. Schuster, S. Blechert, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2124–2145; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2036–2056.
- [303] Eine Anwendung in der Totalsynthese von (+)-Asteriscanolid: J. Limanto, M. L. Snapper, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 8071–8072.
- [304] Eine Ringöffnungsmetathese-/Kreuzmetathesekaskade in der Totalsynthese von Bistramid A: A. V. Statsuk, D. Liu, S. A. Kozmin, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 9546–9547.
- [305] Entwicklung von asymmetrischen Ringöffnungsmetathese-/Kreuzmetathesereaktionen: D. S. La, E. S. Sattely, J. G. Ford, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 7767–7778.
- [306] Eine Tandem-Ringschlussmetathese/Kreuzmetathesekaskade in der Totalsynthese von (–)-Muricatacin: K. J. Quinn, A. K. Issacs, R. A. Arvary, *Org. Lett.* **2004**, 6, 4143–4145.
- [307] Ausgewählte Anwendungen in der Totalsynthese: a) J. R. Stille, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 855–856; b) M. Schaudt, S. Blechert, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2913–2920; c) Lit. [160f]; d) C. Stapper, S. Blechert, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 6456–6460; e) R. Stragies, S. Blechert, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9584–9591; f) R. Stragies, S. Blechert, *Tetrahedron* **1999**, 55, 8179–8188; asymmetrische Synthesen: g) G. S. Weatherhead, G. A. Cortez, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, 101, 5805–5809; h) S. D. Burke, N. Müller, C. M. Beaudry, *Org. Lett.* **1999**, 1, 1827–1829.
- [308] M. W. B. Pfeiffer, A. J. Phillips, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 5334–5335.
- [309] C. Palomo, M. Oiarbide, J. M. García, A. González, A. Le-cumberri, A. Linden, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 10288–10289.
- [310] M. Scholl, S. Ding, C. W. Lee, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **1999**, 1, 953–956.
- [311] Modellstudien von Phillips et al. zeigten, dass eine Ethenatmosphäre für diese Ringumlagerungsmetathesen vorteilhaft ist, da sie vermutlich aktive Katalysatorspezies stabilisiert: T. L. Minger, A. J. Phillips, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5357–5359.
- [312] a) A. B. Smith III, S. A. Kozmin, C. M. Adams, D. V. Paone, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4984–4985; b) A. B. Smith III, C. M. Adams, S. A. Kozmin, D. V. Paone, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 5925–5937.
- [313] Die Gruppe um Hoyer berichtete gleichzeitig und unabhängig über eine alternative Dimerisierungs-/Makrocyclisierungsstrategie in der Totalsynthese des strukturverwandten (–)-Cylindrocyclophan A, die auf einer doppelten Horner-Wadsworth-Emmons-Olefinierung beruhte: T. R. Hoyer, P. E. Humpal, B. Moon, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4982–4983.
- [314] A. B. Smith III, S. A. Kozmin, D. V. Paone, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 7423–7424.
- [315] a) R. L. Danheiser, A. Nishida, S. Savariar, M. P. Trova, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4917–4920; b) R. L. Danheiser, S. K. Gee, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 1672–1674; c) R. L. Danheiser, S. K. Gee, J. L. Perez, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 806–810.
- [316] Eine Übersicht zur Synthese von benzoiden Verbindungen aus acyclischen Vorstufen: P. Bamfield, P. F. Gordon, *Chem. Soc. Rev.* **1984**, 13, 441–488.
- [317] Diese aromatische Anellierungsstrategie wurde anschließend von der Danheiser-Gruppe verbessert. Das Vinylketen-Intermediat wurde dabei in situ durch die photochemische Wolff-Umlagerung eines  $\alpha,\beta$ -ungesättigten  $\alpha'$ -Diazoketons gebildet: a) R. L. Danheiser, R. G. Brisbois, J. L. Kowalczyk, R. F. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 3093–3100; b) R. L. Danheiser, D. D. Cha, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 1527–1530.
- [318] R. R. Schrock, J. S. Murdzek, G. C. Bazan, J. Robbins, M. DiMare, M. O'Regan, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 3875–3886.

- [319] Es sollte jedoch daran erinnert werden, dass die Umkehrreaktion langsam verläuft, da die Doppelbindung im Produkt normalerweise stärker gehindert ist als diejenige in der Ausgangsverbindung. Zur Diskussion: a) A. Fürstner, O. R. Thiel, L. Ackermann, *Org. Lett.* **2001**, 3, 449–451; b) A. Fürstner, K. Radkowski, C. Wirtz, R. Goddard, C. W. Lehmann, R. Mynott, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 7061–7069.
- [320] Andere ausgewählte Kreuzmetathese-/Ringschlussmetathesekaskaden: a) Lit. [319a]; b) T. D. Clark, M. R. Ghadiri, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 12364–12365; c) K. Arakawa, T. Eguchi, K. Kakinuma, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4741–4745.
- [321] Ausführlichere Übersichten zu Metathesen in der Totalsynthese: a) K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 4564–4601; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4490–4527; b) J. Mulzer, E. Öhler, *Top. Organomet. Chem.* **2004**, 7, 269–366.
- [322] Übersichten zu nichtmetathetischen rutheniumkatalysierten Kohlenstoff-Kohlenstoff-Kupplungen: a) B. M. Trost, M. U. Frederiksen, M. T. Rudd, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 6788–6825; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 6630–6666; b) S. Dérien, F. Monnier, P. H. Dixneuf, *Top. Organomet. Chem.* **2004**, 7, 1–44; c) B. Schmidt, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 5146–5149; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4996–4999; d) B. M. Trost, F. D. Toste, A. B. Pinkerton, *Chem. Rev.* **2001**, 101, 2067–2096; e) T. Naota, H. Takaya, S.-I. Murahashi, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 2599–2660.
- [323] B. M. Trost, A. F. Indolese, T. J. J. Müller, B. Treptow, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 615–623.
- [324] a) B. M. Trost, T. J. J. Müller, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4985–4986; b) B. M. Trost, T. J. J. Müller, J. Martinez, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 1888–1899.
- [325] Palladiumkatalysierte Kupplung von  $\gamma$ -Hydroxyalkinoaten und terminalen Alkinen zu  $\beta$ -substituierten Butenoliden: B. M. Trost, M. C. McIntosh, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 7255–7256.
- [326] B. M. Trost, T. L. Calkins, C. G. Bochet, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2746–2748; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2632–2635.
- [327] Eine ausführliche Diskussion des Mechanismus dieses Kupplungsprozesses: a) Lit. [323]; b) Lit. [322a].
- [328] Eine alternative Totalsynthese von Squamocin E: a) T. R. Hoyer, Z. Ye, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 1801–1802; Totalsynthese der Squamocine A und D: b) U. Emde, U. Koert, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 5979–5982; c) U. Emde, U. Koert, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1889–1904.
- [329] Butenolid-Synthesen: a) R. Brückner, *Curr. Org. Chem.* **2001**, 5, 679–718; b) D. W. Knight, *Contemp. Org. Synth.* **1994**, 1, 287–315.
- [330] Trost et al. haben die Alken-Alkin-Kupplung kürzlich auch zur Makrocyclisierung angewendet; ein Beispiel zeigt ihre Totalsynthese und Berichtigung der Struktur von Amphidinol A: a) B. M. Trost, P. E. Harrington, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 5028–5029; b) B. M. Trost, S. T. Wroblewski, J. D. Chisholm, P. E. Harrington, M. Jung, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 13589–13597; c) B. M. Trost, P. E. Harrington, J. D. Chisholm, S. T. Wroblewski, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 13598–13610.
- [331] Ausgewählte Übersichten zu En-Reaktionen: a) K. Mikami, T. Nakai, *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: I. Ojima), 2. Aufl., Wiley-VCH, New York, **2000**, S. 543–568; b) K. Mikami, M. Shimizu, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 1021–1050; c) B. B. Snider, *Comprehensive Organic Synthesis*, Band 2 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, London, **1991**, S. 527–581; d) B. B. Snider, *Comprehensive Organic Synthesis*, Band 5 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, London, **1991**, S. 1–27; e) H. M. R. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1969**, 81, 597–618; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, 8, 556–577.
- [332] Eine frühe Übersicht: F. D. Mango, *Coord. Chem. Rev.* **1975**, 15, 109–205.
- [333] Übergangsmetallkatalysierte Cycloadditionen (Carbocyclisierungen): a) I. Nakamura, Y. Yamamoto, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2127–2198; b) C. Aubert, O. Buisine, M. Malacria, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 813–834; c) H.-W. Frühauf, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 523–596; d) I. Ojima, M. Tzarmarioudaki, Z. Li, R. J. Donovan, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 635–662; e) M. Lautens, W. Klute, W. Tam, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 49–92.
- [334] a) I. U. Khand, G. R. Knox, P. L. Pauson, W. E. Watts, M. I. Foreman, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1973**, 977–981; Übersicht zur Pauson-Khand-Reaktion: b) S. E. Gibson, N. Mainolfi, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 3082–3097; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 3022–3037, zit. Lit.
- [335] K. P. C. Vollhardt, *Acc. Chem. Res.* **1977**, 10, 1–8.
- [336] Fortschritte bei [2+2+2]-Cycloadditionen: a) L. V. R. Boñaga, H.-C. Zhang, A. F. Moretto, H. Ye, D. A. Gauthier, J. Li, G. C. Leo, B. E. Maryanoff, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 3473–3485; b) Y. Yamamoto, K. Kinpara, T. Saigoku, H. Takagishi, S. Okuda, H. Nishiyama, K. Itoh, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 605–613; c) P. A. Evans, K. W. Lai, J. R. Sawyer, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 12466–12467; d) H. A. Duong, M. J. Cross, J. Louie, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 11438–11439; e) M. J. Eichberg, R. L. Dorta, K. Lamottke, K. P. C. Vollhardt, *Org. Lett.* **2000**, 2, 2479–2481; f) J. Seo, H. M. P. Chui, M. J. Heeg, J. Montgomery, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 476–477.
- [337] Neuere Entwicklungen bei übergangsmetallkatalysierten Anellierungen: M. Rubin, A. W. Sromek, V. Gevorgyan, *Synlett* **2003**, 2265–2291.
- [338] Übersicht zu übergangsmetallvermittelten Cycloadditionen von Alkinen: N. E. Schore, *Chem. Rev.* **1988**, 88, 1081–1119.
- [339] P. A. Wender, H. Takahashi, B. Witulski, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 4720–4721.
- [340] P. A. Wender, C. O. Husfeld, E. Langkopf, J. A. Love, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 1940–1941.
- [341] P. A. Wender, F. Glorius, C. O. Husfeld, E. Langkopf, J. A. Love, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 5348–5349.
- [342] a) P. A. Wender, H. Rieck, M. Fuji, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 10976–10977; b) P. A. Wender, C. O. Husfeld, E. Langkopf, J. A. Love, N. Pleuss, *Tetrahedron* **1998**, 54, 7203–7220; c) P. A. Wender, C. M. Barzilay, A. J. Dyckman, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 179–180; d) P. A. Wender, A. J. Dyckman, C. O. Husfeld, M. J. C. Scario, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1609–1611; e) P. Binger, P. Wedemann, S. I. Kozhushkov, A. de Meijere, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 113–119.
- [343] Ausgewählte Übersichten zur Synthese von Siebenringen: a) J. B. Bremner, *Prog. Heterocycl. Chem.* **2003**, 15, 385–430; b) E. J. Kantorowski, M. J. Kurth, *Tetrahedron* **2000**, 56, 4317–4353; c) P. A. Wender, J. A. Love, *Adv. Cycloaddit.* **1999**, 5, 1–45; d) J. O. Hoberg, *Tetrahedron* **1998**, 54, 12631–12670.
- [344] B. L. Ashfeld, S. F. Martin, *Org. Lett.* **2005**, 7, 4535–4537.
- [345] Trost et al. haben anschließend rutheniumkatalysierte intramolekulare [5+2]-Cycloadditionen entwickelt, die durch das gleiche Katalysatorsystem vermittelt werden wie Alken-Alkin-Kupplungen: B. M. Trost, H. C. Shen, D. B. Horne, F. D. Toste, B. G. Steinmetz, C. Koradin, *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 2577–2590.
- [346] Ein alternativer Mechanismus, der die Bildung des Metallacyclohexens aus der VCP-Einheit und die anschließende Insertion in die Dreifachbindung zum Aufbau von Intermediat **513** umfasst, ist ebenfalls denkbar. Zur weiteren Diskussion des Mechanismus dieser Reaktion: Lit. [342a].
- [347] a) P. A. Wender, A. J. Dyckman, C. O. Husfeld, D. Kadereit, J. A. Love, H. Rieck, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 10442–10443; b) P. A. Wender, A. J. Dyckman, *Org. Lett.* **1999**, 1, 2089–2092.
- [348] Davies und Doan berichteten zuvor über kurze Synthesen von ( $\pm$ )-Tremulendiol A und ( $\pm$ )-Tremulenolid A über eine elegante Cyclopropanierungs-/Cope-Umlagerungskaskade: H. M. L. Davies, B. D. Doan, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 657–660.

- [349] Weitere Totalsynthesen mit [5+2]-Cycloadditionen dieser Art: a) P. A. Wender, L. Zhang, *Org. Lett.* **2000**, 2, 2323–2326; b) P. A. Wender, M. Fujii, C. O. Husfeld, J. A. Love, *Org. Lett.* **1999**, 1, 137–139.
- [350] Ein anderes Konzept für übergangsmetallkatalysierte [5+2]-Cycloadditionen: Y. Zhang, L. S. Liebeskind, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 465–472, zit. Lit.
- [351] a) M. P. Doyle, *Top. Organomet. Chem.* **2004**, 7, 203–222; b) F. Zaragoza Dörwald, *Metal Carbenes in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **1999**, S. 283; c) M. P. Doyle, M. A. McKerver, T. Ye, *Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds: From Cyclopropanes to Ylides*, Wiley, New York, **1998**, S. 652.
- [352] Ausgewählte Übersichten zu metallkatalysierten Carbenoid-Cyclopropanierungen: a) A. Pfalz, *Transition Metals for Organic Synthesis, Band 1* (Hrsg.: M. Beller, C. Bolm), 2. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, S. 157–170; b) A. J. DelMonte, E. D. Dowdy, D. J. Watson, *Top. Organomet. Chem.* **2004**, 6, 97–122; c) H. M. L. Davies, E. G. Antoulinakis, *Org. React.* **2001**, 57, 1–326; Themenheft zu Cyclopropanen und ähnlichen Ringen: *Chem. Rev.* **2003**, 103, 931–1648.
- [353] Ausgewählte Übersichten zu Metall-Carbenoid-C-H-Insertionen: a) H. M. L. Davies, M. S. Long, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 3584–3586; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 3518–3520; b) D. F. Taber, P. V. Joshi, *Modern Rhodium-Catalyzed Organic Reactions* (Hrsg.: P. A. Evans, J. Tsuji), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**, S. 357–377; c) H. M. L. Davies, R. E. J. Beckwith, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2861–2903.
- [354] a) G. Mehta, S. Muthusamy, *Tetrahedron* **2002**, 58, 9477–9504; b) A. Padwa, M. D. Weingarten, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 223–269.
- [355] T. Graening, V. Bette, J. Neudörfl, J. Lex, H.-G. Schmalz, *Org. Lett.* **2005**, 7, 4317–4320.
- [356] Frühere Modellstudien derselben Gruppe: T. Graening, W. Friedrichsen, J. Lex, H.-G. Schmalz, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 1594–1597; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1524–1526.
- [357] Eine Übersicht zu Colchicin-Totalsynthesen: T. Graening, H.-G. Schmalz, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 3292–3318; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3230–3256.
- [358] Zur Tropolon-Chemie: a) G. Fischer, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1996**, 66, 285–403; b) G. Fischer, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1995**, 64, 81–157; c) F. Pietra, *Acc. Chem. Res.* **1979**, 12, 132–138; d) F. Pietra, *Chem. Rev.* **1973**, 73, 293–364.
- [359] Frühe Studien und die Entwicklung dieser Kaskaden: a) K. Ueda, T. Ibata, M. Takebayashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1972**, 45, 2779–2782; b) A. Padwa, S. P. Carter, H. Nimmesgern, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 1157–1158; c) A. Padwa, S. P. Carter, H. Nimmesgern, P. D. Stull, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 2894–2900; d) A. Padwa, G. E. Fryxell, L. Zhi, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 3100–3109.
- [360] Ausgewählte Übersichten zu 1,3-dipolaren Cycloadditionen: a) *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis* (Hrsg.: S. Kobayashi, K. A. Jørgensen), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**, S. 344; b) *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products* (Hrsg.: A. Padwa, W. H. Pearson), Wiley, New York, **2002**, S. 940; c) S. Karlsson, H.-E. Högborg, *Org. Prep. Proced. Int.* **2001**, 33, 103–172.
- [361] Ähnliche Cycloadditionskaskaden in der Synthese von Benzotropolon-Strukturen: a) C. Plüg, W. Friedrichsen, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 7509–7510; b) C. Plüg, W. Friedrichsen, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1996**, 1035–1040; c) C. Plüg, W. Friedrichsen, T. Debaerdemaeker, *J. Prakt. Chem.* **1997**, 339, 205–216; d) J. E. Baldwin, A. V. W. Mayweg, K. Neumann, G. J. Pritchard, *Org. Lett.* **1999**, 1, 1933–1935.
- [362] a) S. Nakamura, Y. Hirata, T. Kurosaki, M. Anada, O. Kataoka, S. Kitagaki, S. Hashimoto, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 5509–5513; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5351–5355; b) S. Nakamura, *Chem. Pharm. Bull.* **2005**, 53, 1–10.
- [363] I. Fleming, *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, Wiley, New York, **1976**, S. 249.
- [364] O. Kataoka, S. Kitagaki, N. Watanabe, J. Kobayashi, S. Nakamura, M. Shiro, S. Hashimoto, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2371–2374.
- [365] Weitere Cycloadditionen mit Carbonyl-Yliden in der Synthese der Saragossasäuren: a) D. M. Hodgson, J. M. Bailey, C. Villalonga-Barber, M. G. B. Drew, T. Harrison, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 3432–3443; b) D. M. Hodgson, C. Villalonga-Barber, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 5597–5600; c) D. M. Hodgson, J. M. Bailey, T. Harrison, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4623–4626; d) H. Koyama, R. G. Ball, G. D. Berger, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 9185–9188.
- [366] Weitere Totalsynthesen von Saragossasäure C: a) E. M. Carreira, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 10825–10826; b) E. M. Carreira, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 8106–8125; c) D. A. Evans, J. C. Barrow, J. L. Leighton, A. J. Robichaud, M. Sefkow, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 12111–12112; d) H. Sato, S. Nakamura, N. Watanabe, S. Hashimoto, *Synlett* **1997**, 451–454; e) A. Armstrong, L. H. Jones, P. A. Barsanti, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3337–3340; f) A. Armstrong, P. A. Barsanti, L. H. Jones, G. Ahmed, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 7020–7032.
- [367] Totalsynthesen von Saragossasäure A: a) K. C. Nicolaou, A. Nadin, J. E. Leresche, E. W. Yue, S. La Greca, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 2312–2313; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 2190–2191; b) K. C. Nicolaou, E. W. Yue, S. La Greca, A. Nadin, Z. Yang, J. E. Leresche, T. Tsuru, Y. Naniwa, F. De Riccardis, *Chem. Eur. J.* **1995**, 1, 467–494; c) S. Caron, D. Stoermer, A. K. Mapp, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 9126–9134; d) K. Tomooka, M. Kikuchi, K. Igawa, M. Suzuki, P.-H. Keong, T. Nakai, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 4676–4679; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 4502–4505.