

Carlos Güntner

**Untersuchungen zur
Totalsynthese von Mensacarcin**



Cuvillier Verlag Göttingen

Untersuchungen zur
Totalsynthese von Mensacarcin

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultäten
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von
Carlos Enrique Güntner
aus New York, United States of America

Göttingen 2003

Bibliografische Information Der Deutschen Bibliothek

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

1. Aufl. - Göttingen : Cuvillier, 2004
Zugl.: Göttingen, Univ., Diss., 2003
ISBN 3-86537-046-2

D7

Referent: Prof. Dr. Dr. h.c. L. F. Tietze

Korreferent: Prof. Dr. A. Zeeck

Tag der mündlichen Prüfung: 22.01.2004

“Gedruckt mit freundlicher Unterstützung des Deutschen Akademischen Austauschdienstes (DAAD)“

© CUVILLIER VERLAG, Göttingen 2004
Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen
Telefon: 0551-54724-0
Telefax: 0551-54724-21
www.cuvillier.de

Alle Rechte vorbehalten. Ohne ausdrückliche Genehmigung des Verlages ist es nicht gestattet, das Buch oder Teile daraus auf fotomechanischem Weg (Fotokopie, Mikrokopie) zu vervielfältigen.

1. Auflage, 2004

Gedruckt auf säurefreiem Papier

ISBN 3-86537-046-2

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Januar 2001 bis Oktober 2003 im Institut für Organische Chemie der Georg-August-Universität zu Göttingen angefertigt.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Dr. Dr. h.c. L. F. Tietze, für die interessante Themenstellung, das stete Interesse am Fortgang der Arbeit und die vielen Anregungen in hilfreichen Diskussionen sowie für die Unterstützung und Förderung während dieser Arbeit.

"In Christus liegen verborgen alle Schätze der Weisheit und der Erkenntnis."

Kolosser 2,3.

INHALTSVERZEICHNIS

ALLGEMEINER TEIL	5
1. Einleitung	5
2. Theoretische Grundlagen	8
2.1. Theorie der <i>Diels-Alder</i> -Reaktion	8
2.2. Biosynthese der Polyketide	28
3. Aufgabenstellung und Planung der Arbeit	40
4. Aufbau der Seitenkette an einem Testsystem	44
4.1. Aufbau der (<i>Z</i>)-Seitenkette an einem Testsystem	44
4.2. Aufbau der (<i>E</i>)-Seitenkette an einem Testsystem	46
4.3. Diskussion der spektroskopischen Daten von <i>rac-62</i> , <i>rac-65</i> , <i>rac-61</i>	49
5. Modellversuche zum Aufbau der Funktionalitäten des C-Ringes	52
5.1. Alkylierungsversuche des Epoxides 71	53
6. Synthese der Dienophile	56
7. Synthese der Diene	58
7.1. Synthese des Butadiens 84	58
7.2. Synthese des Butadiens 88	61
7.3. retro-[1,3]- <i>Brook</i> Umlagerung	62
7.4. Diskussion der spektroskopischen Daten von 84 und 89	64
8. Untersuchungen zur Regioselektivität der <i>Diels-Alder</i>-Reaktion	66
8.1. Untersuchungen der Regioselektivität	67
8.2. Diskussion der spektroskopischen Daten von 96	69
9. Darstellung des Grundgerüsts und Epoxidierung	76
9.1. Synthese des Grundgerüsts	76
9.2. Versuche zur Einführung einer Doppelbindung zwischen B- und C-Ring	77
9.3. Modifizierte Synthese zur Epoxideinführung	79
9.4. Diskussion der spektroskopischen Daten von <i>rac-106</i> , <i>rac-107</i> , <i>rac-109</i>	83
10. Einführung der tertiären Hydroxy-Gruppe und der Seitenkette in das Grundgerüst	88
10.1. Schützung des B-Ringes	88

10.2.	Einführung der Seitenkette	91
10.3.	Diskussion der spektroskopischen Daten von <i>rac</i> -116, <i>rac</i> -122, <i>rac</i> -124	95
11.	Zusammenfassung	99
EXPERIMENTELLER TEIL		110
12.	Allgemeine Methoden	110
12.1.	Verwendete Geräte	110
12.2.	Chromatographische Methoden	112
13.	Aufbau der (Z)-Seitenkette an einem Testsystem	113
13.1.	(1' <i>RS</i>)-3-(1-Hydroxybut-2-ynyl)-furan (57)	113
13.2.	(1' <i>RS</i>)-3-(1-Hydroxybutyl)-furan (59)	114
13.3.	(1' <i>RS</i>)-3-(1-Hydroxybut-2(<i>Z</i>)-enyl)-furan (58)	115
13.4.	(1' <i>RS</i> ,2' <i>RS</i> ,3' <i>RS</i>)-3-(2,3-Epoxy-1-hydroxybutyl)-furan (60)	116
13.5.	(2' <i>RS</i> ,3' <i>RS</i>)-3-(2,3-Epoxy-1-oxo-butyl)-furan (61)	117
14.	Aufbau der (E)-Seitenkette an einem Testsystem	118
14.1.	(1' <i>RS</i>)-3-(1-Hydroxybut-2(<i>E</i>)-en)-furan (62)	118
14.2.	(1' <i>RS</i> ,2' <i>RS</i> ,3' <i>SR</i>)/(1' <i>RS</i> ,2' <i>SR</i> ,3' <i>RS</i>)-3-(2,3-Epoxy-1-hydroxybutan)-furan (64)	119
14.3.	(2' <i>RS</i> ,3' <i>SR</i>)-3-(2,3-Epoxy-1-oxo-butyl)-furan (65)	121
15.	Modellversuche zum Aufbau der Funktionalitäten des C-Ringes	122
15.1.	1-Hydroxy-9,10-anthrachinon (69), 1-Acetoxy-8-hydroxy-9,10-anthrachinon (70)	122
15.2.	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>aR</i> ,9 <i>aR</i>)-1-Acetoxy-2,3-epoxy-8-hydroxy-1,2,3,4,4 <i>a</i> ,9 <i>a</i> -hexahydro-9,10-anthrachinon (71)	123
15.3.	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-2,8-dihydroxy-1,2-O-isopropyliden-1,2,3,4-tetrahydro-9,10-anthrachinon (72)	124
15.4.	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>aR</i> ,9 <i>R</i> ,9 <i>aR</i>)-1-Acetoxy-2,3-epoxy-8,9-dihydroxy-9-(prop-1-ynyl)-1,2,3,4,4 <i>a</i> ,9 <i>a</i> -heptahydro-9,10-anthrachinon (73)	125
16.	Synthese der Dienophile	127
16.1.	5-Hydroxy-1,4-naphthochinon (Juglon) (75)	127
16.2.	5-Methoxy-1,4-naphthochinon (Methyl-Juglon) (66)	128
16.3.	3-Brom-5-hydroxy-1,4-naphthochinon (77)	129
16.4.	3-Brom-5-methoxy-1,4-naphthochinon (76)	130
17.	Synthese der Diene	131
17.1.	2-Methoxy-essigsäurechlorid (80)	131
17.2.	3-Ethoxy-2-methoxy-cyclobutanon (81)	131

17.3.	4-Ethoxy-1-methoxy-2-trimethylsilyloxy-1(<i>Z</i>),3(<i>E</i>)-butadien (84)	132
17.4.	3-Ethoxy-2-methoxy-4-methyl-cyclobutanon (87)	133
17.5.	4-Ethoxy-1-methoxy-3-methyl-2-trimethylsilyloxy-1(<i>Z</i>),3(<i>E</i>)-butadien (88)	134
17.6.	4-Ethoxy-1-methoxy-1-trimethylsilyl-but-3(<i>E</i>)-en-2-on (89)	136
17.7.	1-(<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)-4-ethoxy-1-methoxy-but-3(<i>E</i>)-en-2-on (91)	137
17.8.	4-Ethoxy-1-methoxy-3-methyl-1-trimethylsilyl-but-3(<i>E</i>)-en-2-on (90)	138
17.9.	1-(<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)-4-ethoxy-1-methoxy-3-methyl-but-3(<i>E</i>)-en-2-on (92)	139
18.	Untersuchungen zur Regioselektivität der <i>Diels-Alder</i>-Reaktion	140
18.1.	(1 <i>SR</i> ,4 <i>SR</i> ,4 <i>aRS</i> ,9 <i>aSR</i>)-4-Ethoxy-5-hydroxy-1-methoxy-2-oxo-3,4,4 <i>a</i> ,9 <i>a</i> -tetrahydro-1 <i>H</i> -9,10-anthrachinon (93)	140
18.2.	(1 <i>SR</i> ,4 <i>SR</i> ,4 <i>aRS</i> ,9 <i>aSR</i>)-4-Ethoxy-5-hydroxy-1-methoxy-3-methyl-2-oxo-3,4,4 <i>a</i> ,9 <i>a</i> -tetrahydro-1 <i>H</i> -9,10-anthrachinon (94)	141
18.3.	(1 <i>RS</i> ,4 <i>RS</i> ,4 <i>aRS</i> ,9 <i>aSR</i>)-1-Ethoxy-4,5-dimethoxy-3-oxo-1,2,4 <i>a</i> ,9 <i>a</i> -tetrahydro-4 <i>H</i> -9,10-anthrachinon (95)	142
18.4.	(1 <i>RS</i> ,4 <i>RS</i> ,4 <i>aRS</i> ,9 <i>aSR</i>)-1-Ethoxy-4,5-dimethoxy-2-methyl-3-oxo-1,2,4 <i>a</i> ,9 <i>a</i> -tetrahydro-4 <i>H</i> -9,10-anthrachinon (96)	143
19.	Darstellung des Grundgerüsts und Epoxidierung	146
19.1.	4,5-Dimethoxy-3-hydroxy-2-methyl-9,10-anthrachinon (103)	146
19.2.	(1 <i>RS</i> ,4 <i>RS</i> ,4 <i>aRS</i> ,9 <i>aSR</i>)-1-Ethoxy-4,5-dimethoxy-3-trimethylsilyloxy-1,4,4 <i>a</i> ,9 <i>a</i> -tetrahydro-9,10-anthrachinon (101)	147
19.3.	(1 <i>RS</i> ,4 <i>RS</i> ,4 <i>aRS</i> ,9 <i>aSR</i>)-1-Ethoxy-4,5-dimethoxy-2-methyl-3-trimethylsilyloxy-1,4,4 <i>a</i> ,9 <i>a</i> -tetrahydro-9,10-anthrachinon (102)	148
19.4.	(1 <i>RS</i> ,4 <i>RS</i>)-1-Ethoxy-4,5-dimethoxy-2-methyl-3-trimethylsilyloxy-1,4-dihydro-9,10-anthrachinon (106)	149
19.5.	(1 <i>SR</i> ,2 <i>RS</i> ,3 <i>SR</i> ,4 <i>RS</i>)-1-Ethoxy-4,5-dimethoxy-2-methyl-2,3-epoxy-1,2,3,4-tetrahydro-9,10-anthrachinon (107)	150
19.6.	(2 <i>RS</i> ,3 <i>SR</i>)-2,3-Epoxy-5-methoxy-1,4-naphthochinon (108)	151
19.7.	(4 <i>RS</i> ,4 <i>aSR</i> ,9 <i>aRS</i>)-4 <i>a</i> ,9 <i>a</i> -Epoxy-1-ethoxy-4,5-dimethoxy-2-methyl-3-oxo-4 <i>H</i> -9,10-anthrachinon (109)	152
19.8.	(2 <i>RS</i> ,4 <i>RS</i> ,4 <i>aSR</i>)-1-Ethoxy-4 <i>a</i> -Hydroxy-4,5-dimethoxy-2-methyl-3-oxo-2,4 <i>a</i> -dihydro-4 <i>H</i> -9,10-anthrachinon (110)	153
19.9.	(4 <i>RS</i> ,4 <i>aSR</i> ,9 <i>aRS</i>)-1-Ethoxy-4 <i>a</i> -hydroxy-4,5-dimethoxy-2-methyl-3-oxo-9 <i>a</i> -trimethylsilyloxy-4 <i>a</i> ,9 <i>a</i> -dihydro-4 <i>H</i> -9,10-anthrachinon (111)	154
20.	Einführung der tertiären Hydroxy-Gruppe und der Seitenkette in das Grundgerüst	156
20.1.	5-Methoxy-naphthalen-1,4-diol (112)	156

20.2.	4-Hydroxy-5-methoxy-4-(prop-1-ynyl)-4 <i>H</i> -1,4-naphthalen-1-on (113)	157
20.3.	(+)-4-Hydroxy-5-methoxy-3,4-di-(prop-1-ynyl)-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -naphthalen-1-on (114)	158
20.4.	(1 <i>SR</i> ,4 <i>RS</i> ,4 <i>aRS</i> ,9 <i>RS</i> ,9 <i>aSR</i> ,10 <i>SR</i>)-1-Ethoxy-4,5-dimethoxy-2-methyl-9,10-di-(prop-1-ynyl)-3-trimethylsilyloxy-1,4,4 <i>a</i> ,9,9 <i>a</i> ,10-hexahydro-anthracen-9,10-diol (115)	159
20.5.	(1 <i>SR</i> ,4 <i>RS</i> ,4 <i>aRS</i> ,9 <i>RS</i> ,9 <i>aSR</i> ,10 <i>SR</i>)-1-Ethoxy-9,10-dihydroxy-4,5-dimethoxy-2-methyl-9,10-di-(prop-1-ynyl)-1,2,4 <i>a</i> ,9,9 <i>a</i> ,10-hexahydro-4 <i>H</i> -anthracen-3-on (116)	160
20.6.	(4 <i>RS</i> ,4 <i>aRS</i> ,9 <i>RS</i> ,9 <i>aSR</i> ,10 <i>SR</i>)-9,10-Dihydroxy-4,5-dimethoxy-2-methyl-9,10-di-(prop-1-ynyl)-4 <i>a</i> ,9,9 <i>a</i> ,10-tetrahydro-4 <i>H</i> -anthracen-3-on (121)	161
20.7.	(1 <i>RS</i> ,3 <i>SR</i> ,4 <i>RS</i> ,4 <i>aRS</i> ,9 <i>RS</i> ,9 <i>aSR</i> ,10 <i>SR</i>)-1-Ethoxy-4,5-dimethoxy-2-methyl-9,10-di-(prop-1-ynyl)-3-vinyl-1,2,3,4,4 <i>a</i> ,9,9 <i>a</i> ,10-octahydro-anthracene-2,9,10-triol (122)	163
20.8.	(1 <i>RS</i> ,3 <i>SR</i> ,4 <i>RS</i> ,4 <i>aRS</i> ,9 <i>RS</i> ,9 <i>aSR</i> ,10 <i>SR</i>)-1-Ethoxy-3,9,10-trihydroxy-4,5-dimethoxy-2-methyl-9,10-di-(prop-1-ynyl)-1,2,3,4,4 <i>a</i> ,9,9 <i>a</i> ,10-octahydro-anthracen-3-carbaldehyd (123a)	165
20.9.	(1 <i>RS</i> ,3 <i>SR</i> ,4 <i>RS</i> ,4 <i>aRS</i> ,9 <i>RS</i> ,9 <i>aSR</i> ,10 <i>SR</i>)-1-Ethoxy-3-(1-hydroxybut-2-ynyl)-4,5-dimethoxy-2-methyl-9,10-di-(prop-1-ynyl)-1,2,3,4,4 <i>a</i> ,9,9 <i>a</i> ,10-octahydro-anthracen-2,9,10 (124)	167
20.10.	Entschützung von 4-Hydroxy-5-methoxy-4-(prop-1-ynyl)-4 <i>H</i> -1,4-naphthalen-1-on (66)	169
21.	Anhang	170
21.1.	Röntgenstrukturdaten von 71 .	170
21.2.	Röntgenstrukturdaten von 96 .	175
21.3.	Röntgenstrukturdaten von 114 .	180
22.	Abkürzungen	185
	Literaturverzeichnis	187

ALLGEMEINER TEIL

1. Einleitung

"To a chemist, the complex molecules of Nature are as beautiful as any of her other creations. The perception of that beauty depends on the understanding of chemical structures and their transformations, and, as with a treasured work of art, deepens as the subject is studied, perhaps even to a level approaching romance."

E. J. Corey, *Nobel Lecture*, Dezember 1990.

Diese treffenden Worte *Coreys* beschreiben die Passion und Liebe der Chemiker für Moleküle, sowie das Verstehen ihres Wirkmechanismus und Anwendungen. Die aktuellen Grenzen der Chemie überschneiden sich mit verschiedenen wissenschaftlichen Fachbereichen, wie beispielsweise Pharmazie, Pflanzenschutz, Ökologie, Lebensmittel-, Kunststoff- oder Farbchemie, wie auch mit Biochemie, Pharmakologie oder Molekularbiologie. Die effiziente Verknüpfung interdisziplinärer Bereiche führt zu Synergien in der Forschung und letztendlich wird hierdurch der Wohlstand und die Gesundheit der Menschen sowie das Gleichgewicht mit der Natur und der Welt gefördert. Eine zentrale Rolle nimmt dabei die organische Synthesechemie ein, in dessen Mittelpunkt die effiziente Herstellung von wichtigen Substanzen wie modernen Werkstoffen und Pharmazeutika steht. *Woodward* hat auf glänzende Weise komplizierte Moleküle der Naturstoffe, wie z. B. Strychnin **1**, Sterole **2**, Chlorophyll a **3** und Reserpin **4** synthetisiert und somit den Horizont des Potentials der organischen Synthese erweitert. Viele Naturstoffe haben eine große biologische Wirkung und da sie meistens nicht in großen Mengen in der Natur zu finden sind, werden die Wirkstoffe dank der Organischen Chemie synthetisiert.

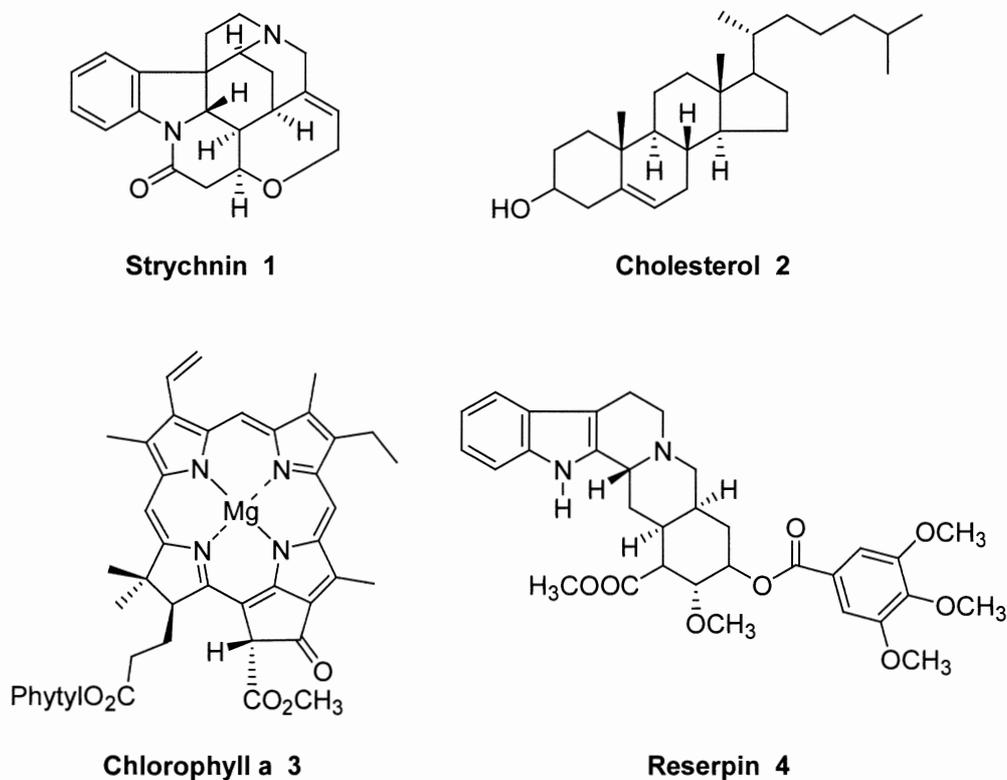


Abbildung 1. Strukturen von Strychnin 1, Cholesterol 2, Chlorophyll a 3 und Reserpin 4.

Die Tumorthherapie ist eines der großen Probleme der Medizin, so sterben in den Industrienationen etwa 25 % der Bevölkerung an Krebs und die Zahl der Erkrankungen wächst prozentual weiter an. Es ist schwierig die ersten Krebsbehandlungen geschichtlich zu bestimmen, denn in der Antike haben mehrere Völker schon Kräutermischungen zur Therapie verwendet. In den 1890ern, einer sehr kreativen Epoche auch für Musik, Malerei, Literatur und Technik, ergaben sich mehrere Entdeckungen die für den Fortschritt der Krebsbehandlung im 20ten Jahrhundert wichtig waren. Die Entdeckung der Röntgenstrahlen von *Röntgen* 1895 wurde mit der Entdeckung von Radium durch *Marie* und *Pierre Curie* ergänzt. Dies führte nicht nur zur Entwicklung der Bestrahlungstherapie gegen Krebskrankheit, sondern auch zur Entwicklung von Substanzen die den Effekt der DNA-Schädigung durch Bestrahlung nachahmen. *G. Beatson* beobachtete 1896 in Schottland, dass das Wachstum von Brustkrebs durch die Entfernung der Eierstöcke verhindert werden konnte. Folglich konnten Krebszellen von externen Faktoren beeinflusst werden. Zwei

Jahre später konnte *W. Coley* bei Lymphoma- und Sarcoma-Krebs mit der Verabreichung von sterilisierten Bakterienextrakten an Patienten eine Rückentwicklung erzielen. So kam zu Beginn des 20ten Jahrhunderts *Paul Ehrlich* sowie andere Wissenschaftler zu der Schlussfolgerung, dass Krebs und andere Infektionskrankheiten mit Substanzen niedrigen Molekulargewichts behandelt werden könnten. Chemotherapie spielt weiterhin als Methode der Krebsbehandlung, neben Operationen und Bestrahlung, eine entscheidende Rolle. Von den verfügbaren Medikamenten sind über 60 % Naturstoffe oder daraus abgeleitete Derivate und Analoga.

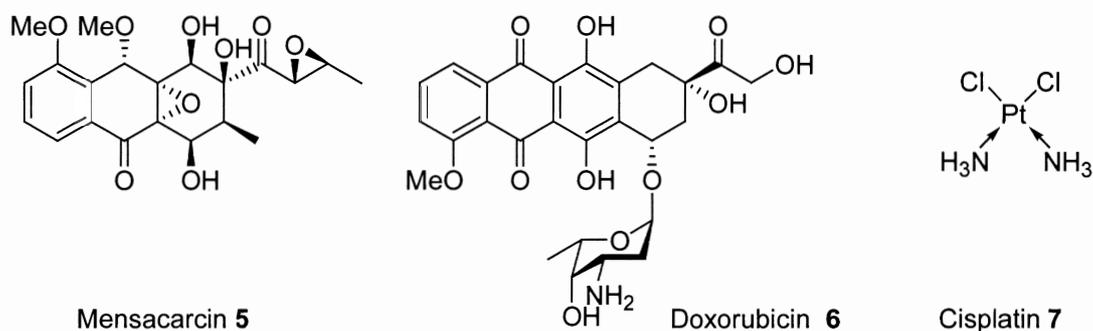


Abbildung 2. Strukturen von Mensacarcin 5, Doxorubicin 6, Cisplatin 7.

Aus einer neben der Göttinger Nordmensa gewonnenen Erdprobe wurde von der Arbeitsgruppe *Zeeck*¹ der Streptomycetenstamm Gö C4/4 isoliert, aus dessen Kulturbrühen ein Naturstoff gewonnen werden konnte, der eine cytostatische und cytotoxische Wirkung zeigte. Aufgrund seines Fundortes und seiner Eigenschaften erhielt er den Namen **Mensacarcin 5**.² Die Wirksamkeit entspricht der des Doxorubicins 6 bzw. Cisplatins 7, beides in Anwendung befindliche Chemotherapeutika. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit Untersuchungen zur Totalsynthese dieses neuen, hochinteressanten cytotoxischen und cytostatischen Naturstoffs. Das Grundgerüst des Mensacarcins wurde hierbei über eine *Diels-Alder*-Reaktion aufgebaut.

2. Theoretische Grundlagen

2.1. Theorie der *Diels-Alder*-Reaktion

O. Diels und K. Alder entdeckten 1928, dass die Reaktion von *p*-Chinon **8** und Cyclopentadien **9** zum Aufbau eines neuen sechsgliedrigen Ringes führt und entwickelten damit die nach ihnen benannte *Diels-Alder*-Reaktion (Abbildung 3).³ Diese hat sich in der heutigen modernen Organischen Synthese als eine der leistungsfähigsten Reaktionen etabliert. Die große synthetische Bedeutung liegt zum einen in der zumeist einfachen Durchführbarkeit, zum anderen in der großen Variationsmöglichkeit bezüglich der einzelnen Komponenten; hierdurch wird eine Vielzahl cyclischer Ringsysteme zugänglich gemacht.

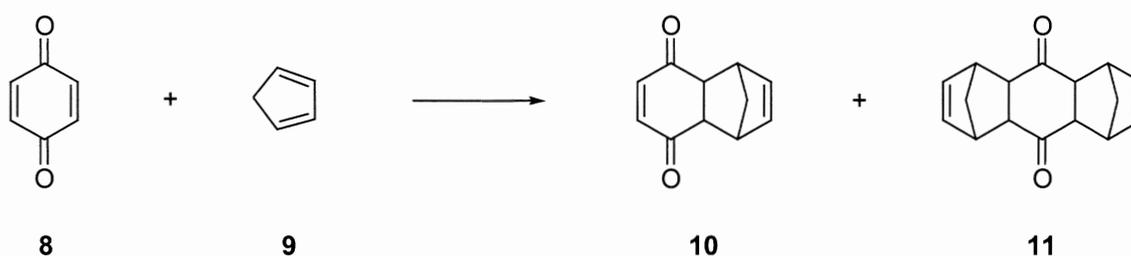


Abbildung 3. Historische *Diels-Alder*-Reaktion.

Bei der auch aus heutiger Sicht hocheffizienten Transformation erfolgt eine konzertierte und in den meisten Fällen regioselektive Knüpfung von zwei σ -Bindungen, bei der bis zu vier Chiralitätszentren aufgebaut werden können. Die Knüpfung von zwei σ -Bindungen bei gleichzeitiger Aufgabe von zwei π -Bindungen resultiert in einem beträchtlichen Energiegewinn, der die große Triebkraft der Reaktion, selbst wenn ein ringgespanntes Cycloaddukt entsteht, begründet.

Ein eindrucksvolles Beispiel einer enantioselektiven *Diels-Alder*-Reaktion zeigte kürzlich die Arbeitsgruppe von K. C. Nicolaou bei der Totalsynthese des marinen und biologisch aktiven (gegen *Mycobacterium tuberculosis* H37RV) Naturstoffes (-)-Colombiasin A **19** (Abbildung 5).⁴ So konnte zunächst der A- und B-Ring in einer

katalysierten intermolekularen *Diels-Alder*-Reaktion regio- und stereoselektiv aus dem Dien **12** und dem Dienophil **13** aufgebaut werden (Abbildung 4). Zur Steuerung der Stereo- als auch der Regioselektivität wurde der sogenannte *Mikami*-Katalysator [(*s*)-BINOL-TiCl₂] verwendet.

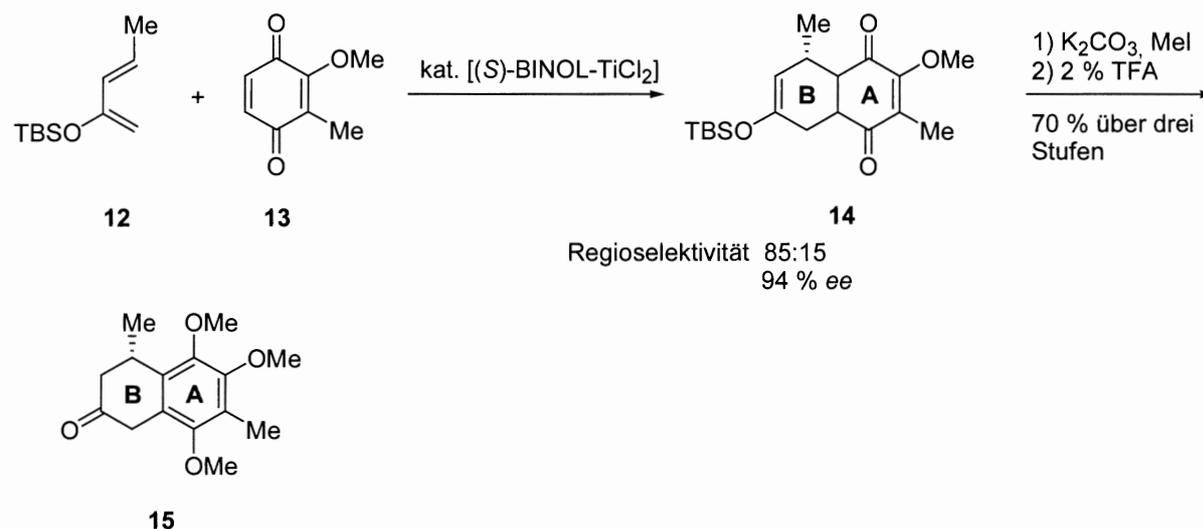


Abbildung 4. Intermolekulare *Diels-Alder*-Reaktion zum Aufbau des A- und B-Ringes des (–)-Colombiasins A **19**.

Der Aufbau des C- und D-Ringes gelang durch eine intramolekulare *Diels-Alder*-Reaktion, bei der das Dien **17** *in situ* durch cheletrope Verdrängung von SO₂ aus dem cyclischen Sulfon **16** generiert wurde (Abbildung 5). Hierbei wurde eine bemerkenswerte Selektivität von 100 % zu Gunsten des *endo*-Produktes **18** erzielt.

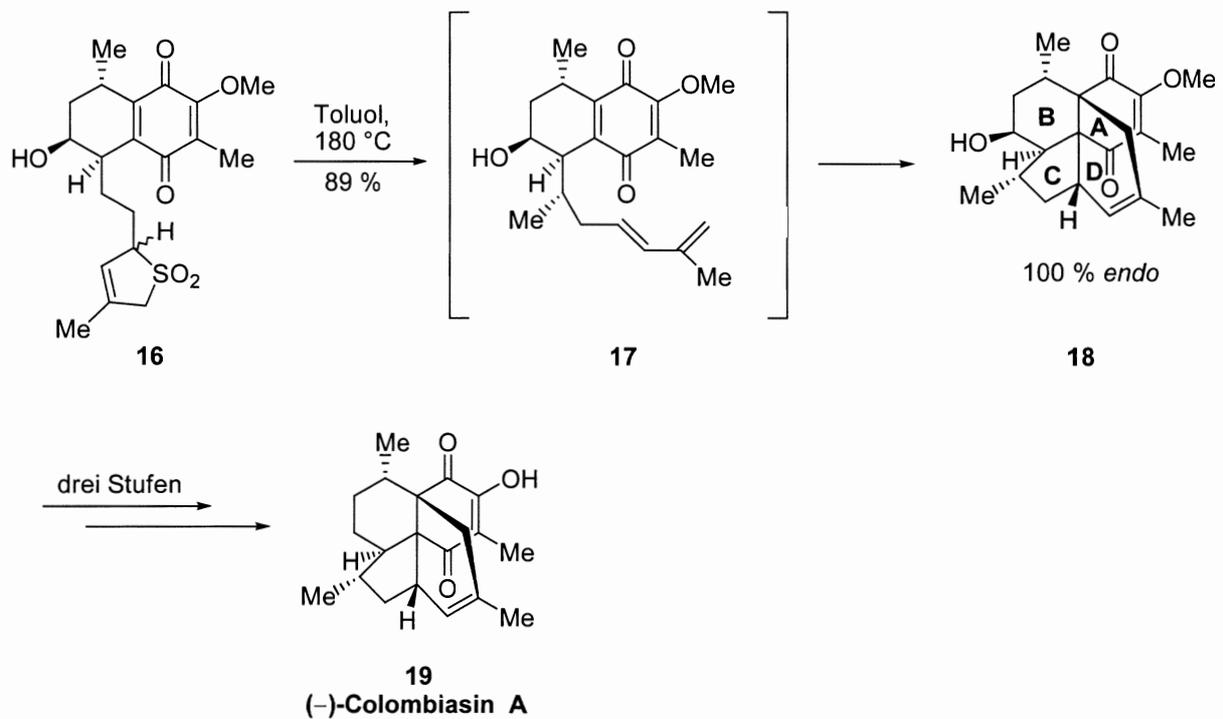


Abbildung 5. Intramolekulare *Diels-Alder*-Reaktion zum Aufbau des C- und D-Ringes des (-)-Colombiasins A **19**.

Bei der *Diels-Alder*-Reaktion wird der einfach ungesättigte sechsgliedrige Ring in einer [4+2]-Cycloaddition gebildet. Das einfachste Beispiel stellt hierbei die jedoch nur unter drastischen Bedingungen ablaufende Reaktion von 1,3-Butadien **20** (konjugiertes Dien) und Ethen **21** (Dienophil) zum Cyclohexen **22** dar (Abbildung 6).

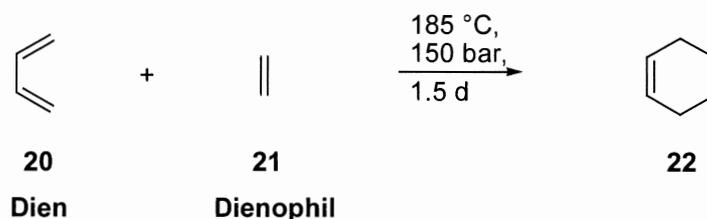


Abbildung 6. *Diels-Alder*-Reaktion mit neutralem Elektronenbedarf.

Da die *Diels-Alder*-Reaktion nicht nur auf Carbocyclen beschränkt ist, eröffnen sich hiermit weitere vielzählige Variationsmöglichkeiten. Bei den sogenannten Hetero-*Diels-Alder*-Reaktionen kann prinzipiell jede Position im Dien oder Dienophil von einem Hetero-Atom wie Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel besetzt sein, so dass ein

einfacher Weg zum Aufbau von sechsgliedrigen Heterocyclen besteht. Aufgrund dieser Tatsache nimmt die *Diels-Alder*-Reaktion gerade in der modernen Naturstoff-Synthese eine besondere Stellung ein⁵. Der Arbeitsgruppe von *D. A. Evans*⁶ gelang es beispielsweise, das aus der Haut des Pfeilgiftfrosches (*Epipedobates tricolor*) isolierte⁷ Alkaloid (-)-Epibatidin **26** über eine hoch-*exo*-selektive, asymmetrische Hetero-*Diels-Alder*-Reaktion zwischen einem Bis-silyloxyazadien **23** und einem ungesättigten Acyloxazolidinon **24** aufzubauen (Abbildung 7). Die Reaktion erfolgte unter Lewis-Säure-Katalyse, wobei die Stereochemie durch das von *Evans* etablierte chirale Oxazolidinon gesteuert wurde.

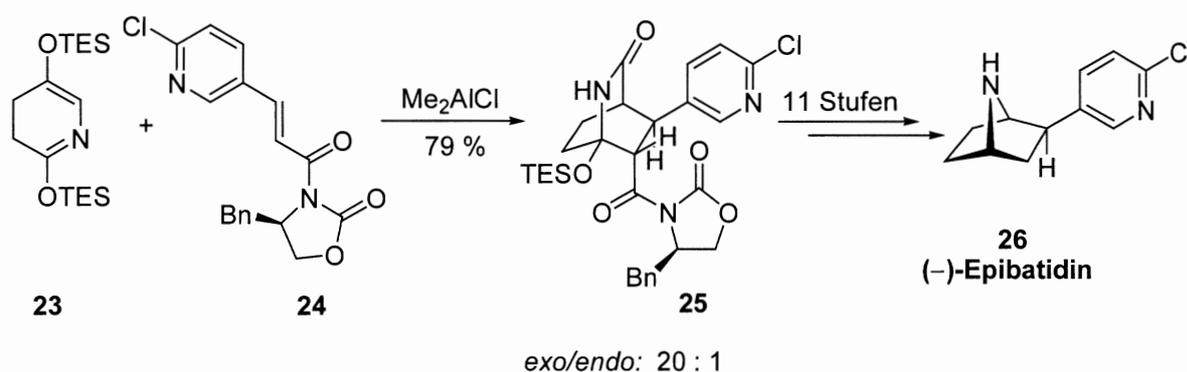


Abbildung 7. Synthese von (-)-Epibatidin **26** als Beispiel einer Hetero-*Diels-Alder*-Reaktion.

Epibatidin übertrifft die analgetische Wirkung von Morphin um etwa das 200-fache⁸ und steht somit in großem pharmakologischen Interesse. Für die direkte Anwendung am Menschen ist Epibatidin zu toxisch, aber unter den mehr als 500 synthetisierten und getesteten Strukturanaloga fanden sich bereits potente Analgetika, die einen völlig neuen Weg in der Schmerzbehandlung eröffnen.⁹

Schon kurz nach ihrer Entdeckung wurden für die *Diels-Alder*-Reaktion einige empirisch gefundenen Gesetzmäßigkeiten formuliert, die einige Vorhersagen für den Ablauf der Reaktion zulassen:¹⁰

1. Das **cis-Prinzip**: Die relative Konfiguration der Edukte bleibt während der Reaktion erhalten und ist somit im Cycloaddukt in gleicher Form wiederzufinden.
2. Die **Alder-Regel**: Stark unterschiedliche elektronische Eigenschaften in Dien und Dienophil beschleunigen die Reaktion.
3. Die **endo-Regel**: Bei Addition an cyclische Systeme tritt häufig eine Bevorzugung des thermodynamisch instabileren *endo*-Produktes auf.
4. Die **ortho-Regel**: Unsymmetrisch substituierte Edukte bilden regioselektiv das *ortho*-Produkt.
5. **Lewis-Säure-Katalyse**: Lewis-Säuren können bei Dienophilen mit C=O- oder C=N-Funktionalitäten zu einer Beschleunigung der Reaktionsgeschwindigkeit und gleichzeitig zu einer Erhöhung der Stereo- und Regioselektivität bei der Bildung der Cycloaddukte führen.
6. **Lösungsmittelleffekte**: Die Lösungsmittelabhängigkeit der *Diels-Alder*-Reaktionen ist im Allgemeinen gering.

Mechanismus

Auch mit Hilfe dieser Gesetzmäßigkeiten konnte lange Zeit kein schlüssiger Mechanismus für die *Diels-Alder*-Reaktion entwickelt werden. Erst das 1965 von *R. B. Woodward* und *R. Hoffmann* formulierte Prinzip der Erhaltung der Orbital-symmetrie brachte den Durchbruch und erlaubte erstmals eine Interpretation der empirischen Fakten.¹¹ *Woodward* und *Hoffmann* betrachteten die Symmetrie der Molekülorbitale (MOs), die durch Linearkombination der Atomorbitale eines Moleküls gebildet werden. Sie kamen dabei zu dem Ergebnis, dass es sich bei der *Diels-Alder*-Reaktion um eine orbitalkontrollierte, thermisch erlaubte, konzertierte [4+2]-Cycloaddition mit supra-suprafacialer Anordnung der reagierenden π -Systeme

während des gesamten Reaktionsverlaufes handelt. Diese Aussage steht im völligen Einklang mit der empirisch entwickelten *cis*-Regel.

Zweistufenmechanismen über ionische oder biradikalische Intermediate müssen ebenfalls diskutiert werden (Abbildung 8), da die Möglichkeit einer stereospezifischen Reaktion dann gegeben ist, wenn die Rotation um die neugebildete Einfachbindung langsamer ist als der Ringschluss durch Ausbildung der zweiten σ -Bindung. Entscheidend für das Zustandekommen einer *Diels-Alder*-Reaktion ist die *s-cis*-Anordnung im Dien, da nur so die Möglichkeit des konzertierten Reaktionsverlaufes gewährleistet ist. Acyclische Diene liegen normalerweise in der thermodynamisch stabileren *s-trans*-Konformation vor. Da jedoch die Rotationsbarriere um die zentrale σ -Bindung mit ca. 30 kJ mol^{-1} klein ist, erfolgt eine schnelle Rotation zur weniger bevorzugten aber reaktiven *s-cis*-Konformation. Bei einer *s-trans*-Anordnung würde der zweistufige Mechanismus eine energetisch relativ aufwendige Rotation um eine allylische Einfachbindung erfordern, so dass auf diesem Weg keine stereospezifische Reaktion zu erwarten wäre.^{12]}

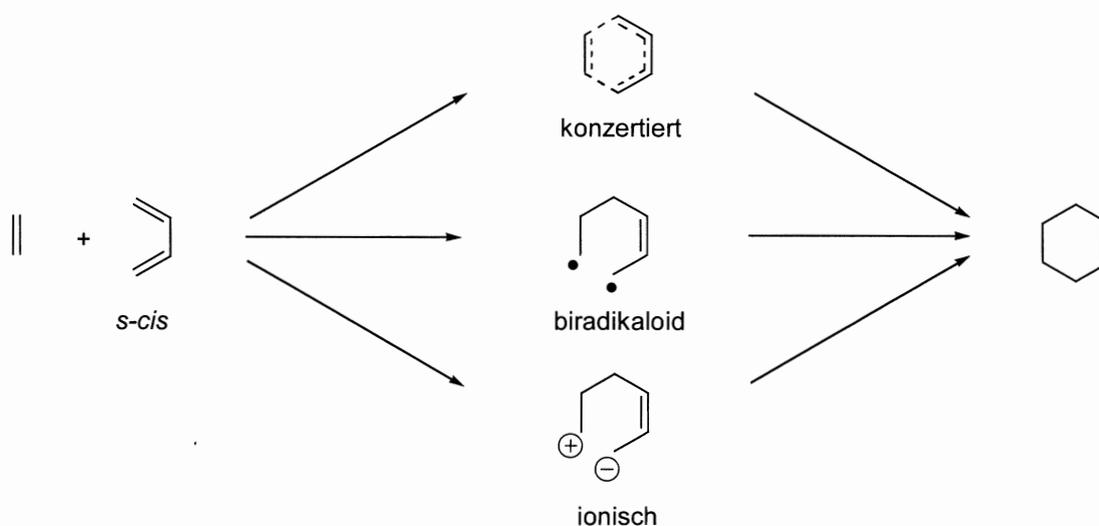


Abbildung 8. Mögliche Mechanismen der *Diels-Alder*-Reaktion.

Durch quantenmechanische *ab initio*-Berechnungen konnte gezeigt werden, dass bei Homo-*Diels-Alder*-Reaktionen der konzertierte Reaktionsmechanismus im Allgemeinen energetisch günstiger ist.¹³ Auch stark negative Aktivierungsentropien und Aktivierungsvolumina, sowie oft beobachtete hohe Stereoselektivität deuten auf sterisch kompakte und hochgeordnete Übergangsstrukturen hin, wie sie bei einem

konzertierten Reaktionsverlauf zu erwarten sind. Wenn jedoch die gleichzeitige Bindungsbildung durch sterische oder elektronische Gründe erschwert ist, kann der zweistufige mit dem konzertierten Reaktionsverlauf konkurrieren.¹⁴ Im Vergleich zu Homo-*Diels-Alder*-Reaktionen ist bei Hetero-Dienen der Unterschied in der Aktivierungsenergie zwischen dem einstufigen, konzertierten Reaktionspfad und dem zweistufigen Mechanismus weniger stark ausgeprägt. So konnte an einigen Reaktionen gezeigt werden, dass die Übergangszustände unsymmetrisch sind und es abhängig von den Substituenten an den reagierenden Spezies zu einem zweistufigen Prozess kommen kann.¹⁵

Klopman-Salem-Gleichung

Nach dem Grenzorbitalmodell, das auf die Frontier-Molecular-Orbital-Theorie (FMO-Theorie) von *K. Fukui*¹⁶ und den von *K. N. Houk*¹⁷ beschriebenen Begriff des Orbitalkoeffizienten zurückgeführt werden kann, ist die Reaktivität der beteiligten Systeme von den Wechselwirkungen des höchsten besetzten Molekülorbitals (HOMO) und des niedrigsten unbesetzten Molekülorbitals (LUMO) abhängig. Die bei Cycloadditionen auftretenden Übergangszustände werden elektronisch im wesentlichen durch bindende HOMO-LUMO-Wechselwirkungen stabilisiert. Der Energiegewinn ΔE und die damit verbundene Stabilisierung des Übergangszustandes ist am größten, je geringer die Energiedifferenz zwischen diesen Grenzorbitalen ist.

Ausgehend von der Störungstheorie haben *K. Klopman* und *L. Salem* eine Gleichung (Gleichung 1) abgeleitet, mit der eben diese Energie ΔE , die bei der Überlappung der Orbitale eines Reaktanden mit denjenigen eines anderen gewonnen und verloren wird, berechnet werden kann.¹⁸

$$\Delta E = \underbrace{-\sum_{ab} (q_a + q_b) \beta_{ab} S_{ab}}_{\text{1. Term}} + \underbrace{\sum_{k < l} \frac{Q_k Q_l}{\epsilon R_{kl}}}_{\text{2. Term}} + \underbrace{\sum_r^{\text{bes.}} \sum_s^{\text{unbes.}} - \sum_s^{\text{bes.}} \sum_r^{\text{unbes.}} \frac{2 \left(\sum_{ab} c_{ra} c_{sb} \beta_{ab} \right)^2}{E_r - E_s}}_{\text{3. Term}}$$

Gleichung 1. *Klopman-Salem-Gleichung.*