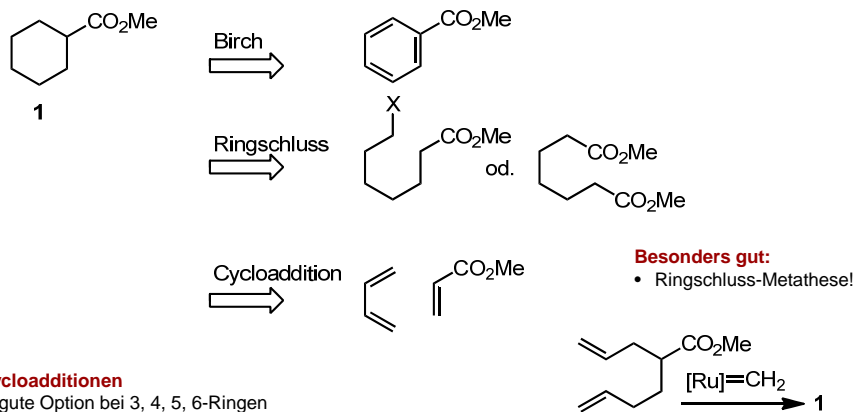


Ringe

Strategien

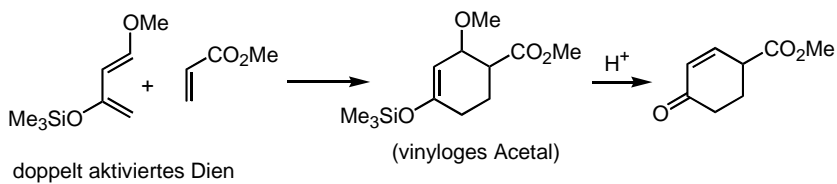
- Ringschluss aus offenkettigen Verbindungen (bzw. Knüpfung einer zusätzlichen Bindung bei bereits vorhandenen Ringen)
- Bildung zweier Ringbindungen über Cycloadditionen
- aus anderen Ringen (Birch-Reduktion, Umlagerungen, Ringerweiterungen, Ringverengungen)



Diels-Alder Reaktion

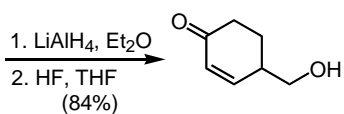
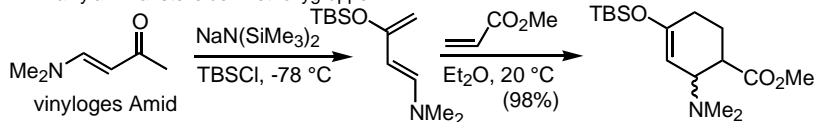
Beispiel

- Danishefsky-Dien + Acrylat
- synergistischer +M-Effekt beider OR-Gruppen (sehr elektronenreiches Dien)
- Hydrolyse des vinylogenen Acetals ergibt ein Cyclohexenon



Noch etwas reaktiver: Rawal-Dien

- Dialkylamin anstelle der Methoxygruppe



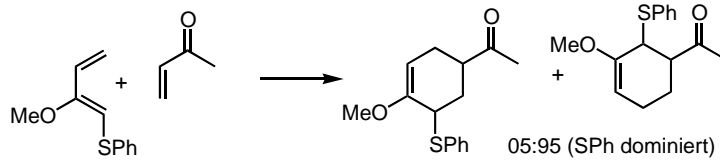
Rawal-Dien: ca. 3000 mal reaktiver als Danishefsky-Dien

S. A. Kozmin, S. He, V. H. Rawal, *Org. Synth.* **2000**, 78, 160-168.

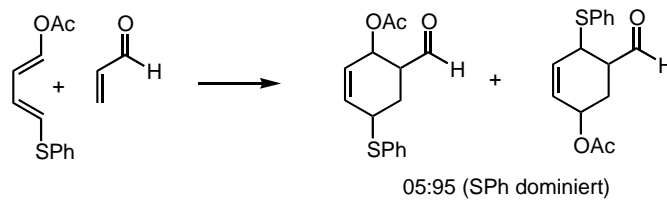
Diels-Alder Reaktion

Regiochemie

- Kontrolle möglich durch zusätzliche schiebende Gruppen (Kombination zweier Gruppen)



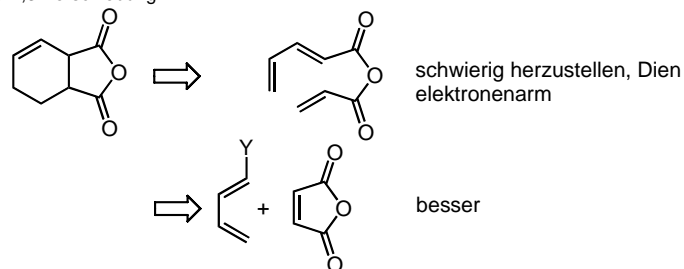
SPh als Kontrollelement



Diels-Alder Reaktion / Verschiebung der DB

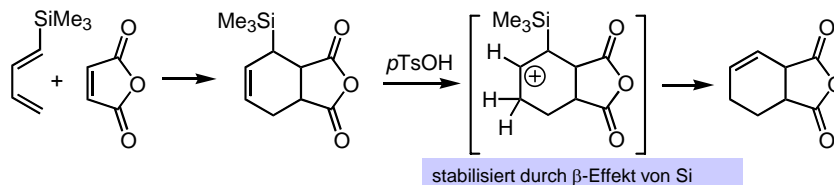
Verschiebung der DB nach der Cycloaddition

- Mitunter ist die DB nicht geschickt positioniert
- Direkter DA-Schnitt wäre ungünstig
- **Lösung:** 1,3-Verschiebung



Synthese

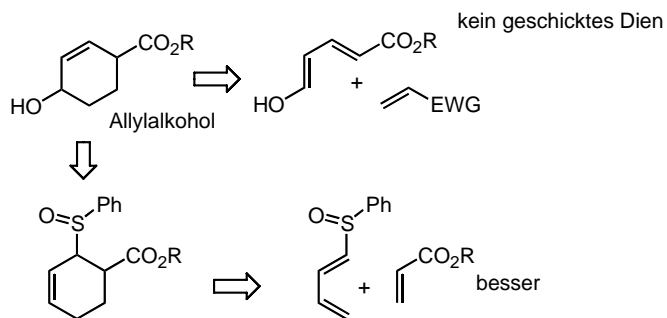
- DA generiert Allylsilan
- Protonierung bewirkt Verschiebung der DB und Abspaltung der TMS-Gruppe



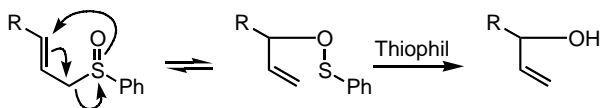
Diels-Alder Reaktion / Verschiebung der DB

Verschiebung der DB durch [2,3]-sigmatrope Verschiebung

- Allylkohole können in Allylsulfoxide zurückgeführt werden
- [2,3]-sigmatrope Verschiebung



Prinzip

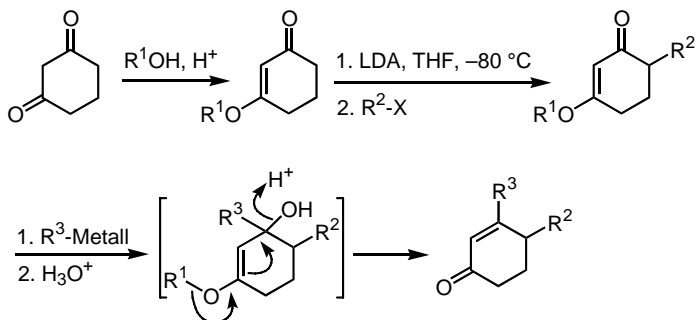


Alkylierung vinyloger Ester nach Stork

Vinyloge Ester aus cyclischen 1,3-Diketonen

- danach Alkylierung in α -Position zur C=O-Gruppe (1 oder 2 mal)
- anschließend Reaktion mit Nucleophilen (H^+ oder R^-), gefolgt von Hydrolyse ergibt hochfunktionalisierte Enone
- wichtiger und klassischer Zugang zu (3),4-substituierten Cyclohexenonen

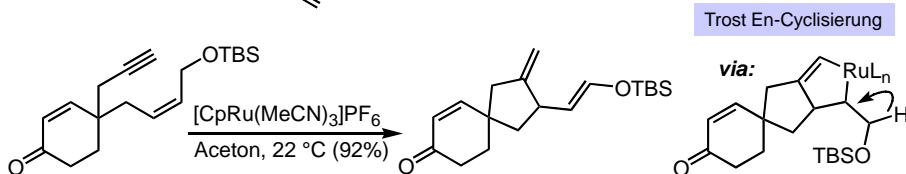
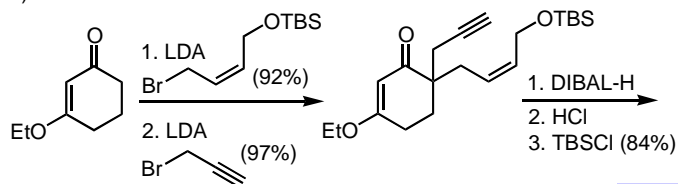
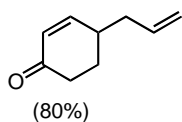
Prinzip



Alkylierung vinyloger Ester nach Stork

Beispiele

- Gut geeignet für anellierte Ringsysteme und spiro-verknüpfte Ringe

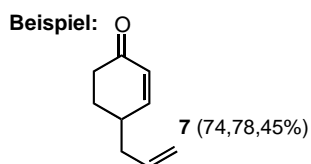
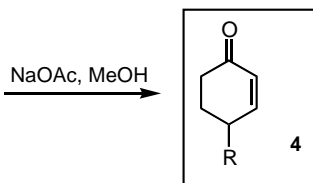
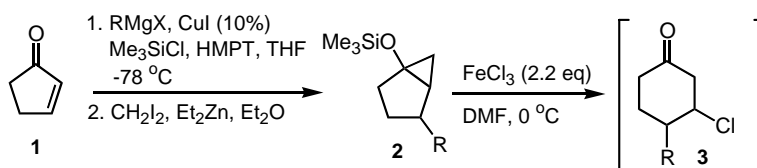


Synthese von Platensimycin (K.C. Nicolaou, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7244)

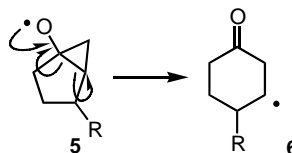
Ringerweiterung / Spaltung der Nullbrücke

Oxidative Spaltung eines Cyclopropanringes

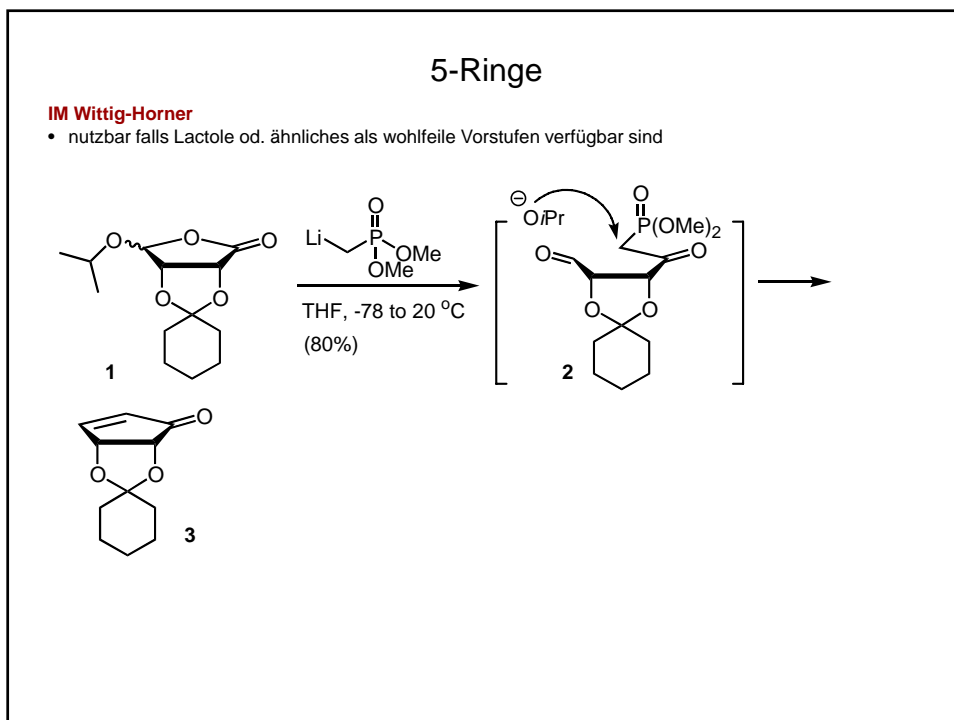
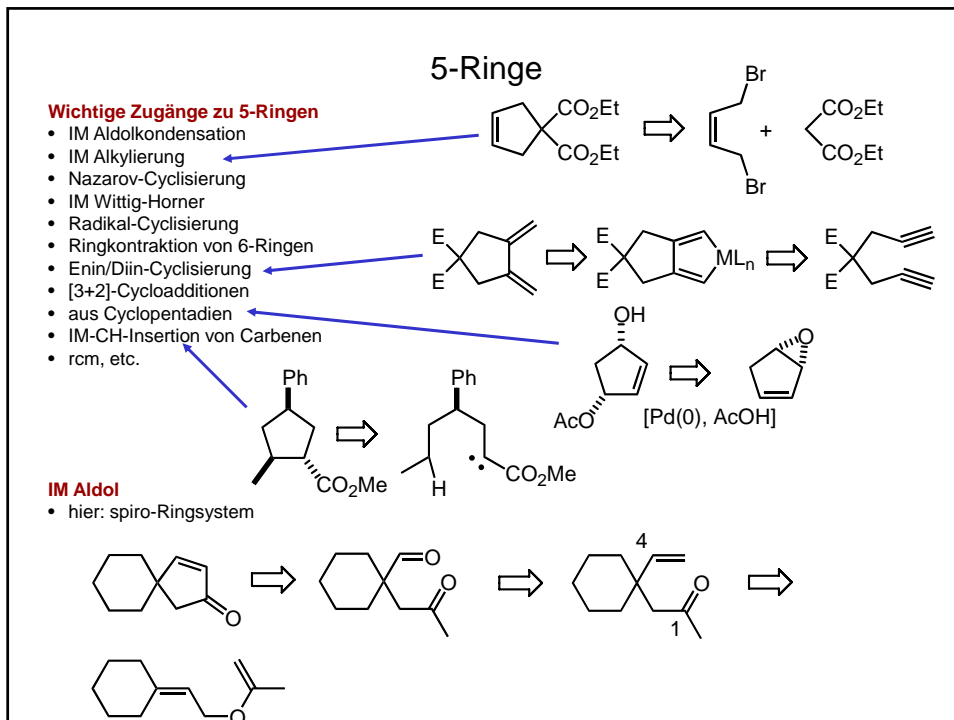
- Tandem-Reaktion Michael-Addition / Cyclopropanierung / Öffnung Cyclopropan



cyclopropane cleavage via:



Booker-Milburn, K. I.; Thompson, D. F.: A New 4-Substituted-2-Cyclohexenone Synthesis. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7291-7294.

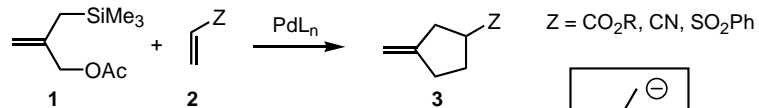


5-Ringe

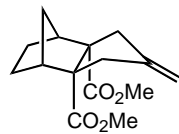
Formale [3+2]-Cycloaddition

- B. M. Trost

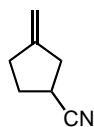
Trimethylenemethane Equivalente:



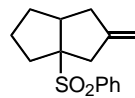
Beispiele:



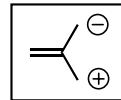
4 [(*i*Pr)₃P/Pd(OAc)₂, reflux, 3.5 h, THF (63%)]



5 [(Ph₃P)₄Pd, toluene, 60 °C, 6 d (35%)]



6 [(Ph₃P)₄Pd, THF, reflux, 40 h (58%)]

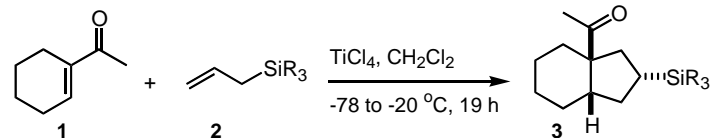


5-Ringe

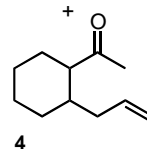
Formale [3+2]-Cycloaddition

- Allyltriisopropylsilylan als C-3-Baustein
- Lewis-Säure-vermittelte Michael-Addition an Enon (Hosomi-Sakurai)
- Je nach SiR₃-Gruppe: Bildung eines **Siliranium-Ions**
- H.-J. Knölker, *J. Prakt. Chem.* **1997**, 339, 304

outcome of the Hosomi-Sakurai reaction depends on the steric demand of the silyl moiety:



R	yield of 3 (%)	yield of 4 (%)
CH ₃	18	76
<i>i</i> Pr	86	2

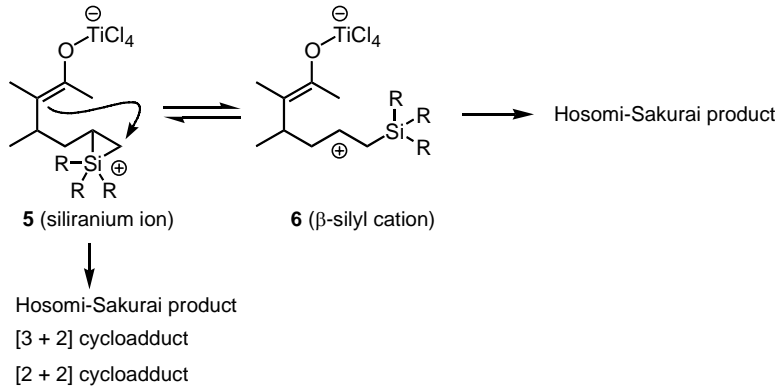


5-Ringe

Zum Mechanismus

- Siliranium-Ion vs. Eliminierung von R_3Si^+

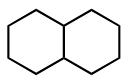
mechanism (important intermediates):



Anellierte Ringsysteme

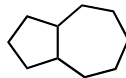
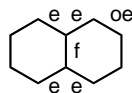
Monocyclus mit zwei Substituenten, die einen weiteren Ring bilden

- Bestandteil vieler Pharmaka (Steroide etc.) und Naturstoffe
- Interessanter Artikel: Waldmann, H. et al.: Charting biologically relevant chemical space: A structural classification of natural products (SCONP). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2005**, *102*, 17272-17277.
- **Retro**: nicht alle Bindungen sind gleichermaßen für Schnitte geeignet



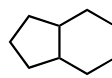
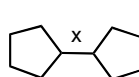
1

fused (one common bond)



2

directly joined (no common atoms)



3

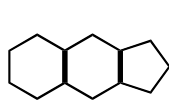
f fusion bond

e exendo (exo to one ring, endo to another)

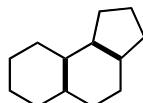
oe offexendo (off or from an exendo bond)

x exo to two rings

different relationships between fusion bonds:



not directly linked



directly linked

am wichtigsten:
e-bond (exendo)

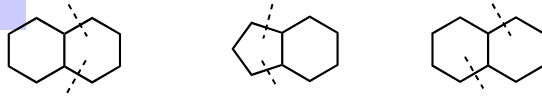
Rascher Anstieg der Komplexität bei der Knüpfung einer e-Bindung

Anellierte Ringsysteme

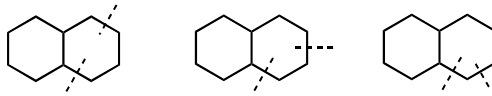
Strategie

- a) möglichst 2 e-Bindungen schneiden
- b) notfalls: 1 e-Bindung und eine weitere Bindung schneiden

a)



b)



Zugänge:

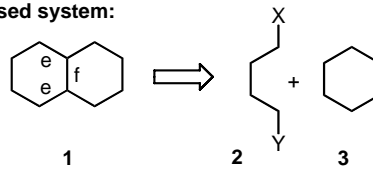
Tandem-Reaktionen (sequentielle Reaktionen)
Cycloadditionen

Anellierte Ringsysteme - Beispiele

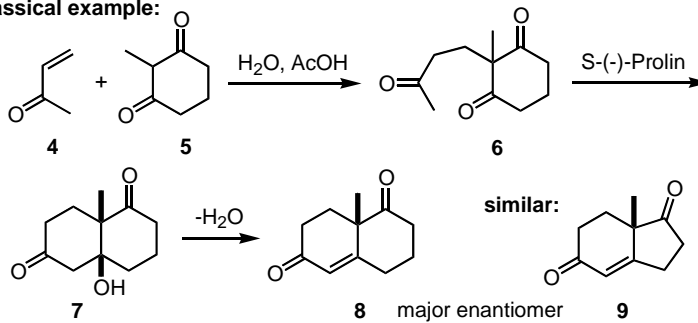
Robinson-Anellierung

- Michael-Addition
- IM Aldol

fused system:



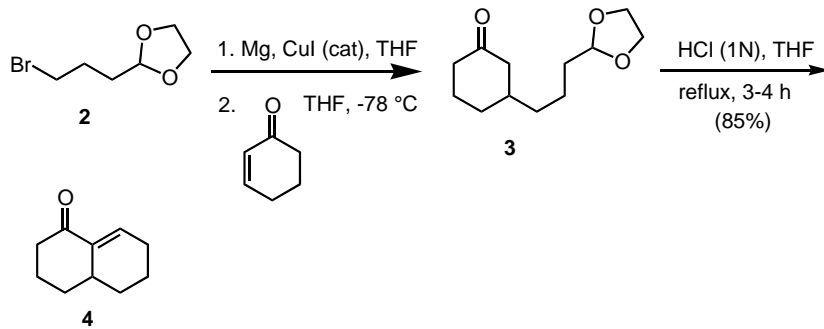
classical example:



Anellierte Ringsysteme - Beispiele

IM Aldol

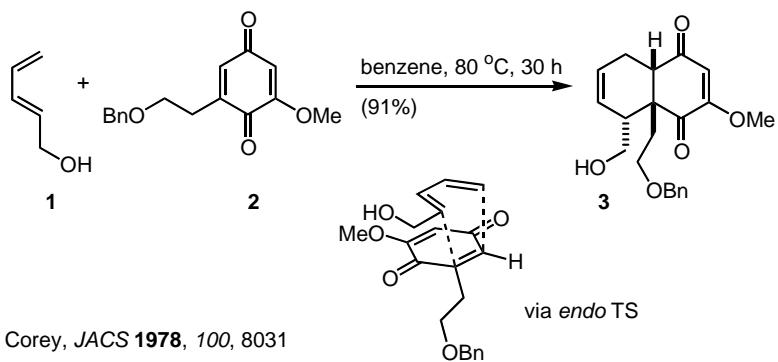
- Michael-Addition
- IM Aldol
- Varseev, G. *Org. Lett.* **2005**, 7, 3881



Anellierte Ringsysteme - Beispiele

Bimolekulare Cycloaddition

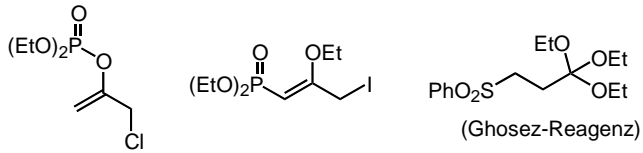
- eine der Komponenten enthält bereits einen Ring
- Benzochinone als ideale Dienophile



Weitere Anellierungs-Reagenzien

Verschiedene Kombinationen möglich

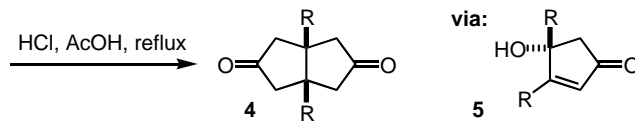
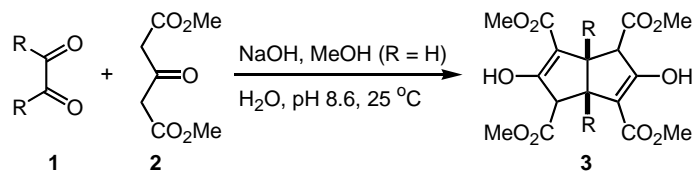
- oft Elektrophil-Nucleophile Zentren im Reagenz



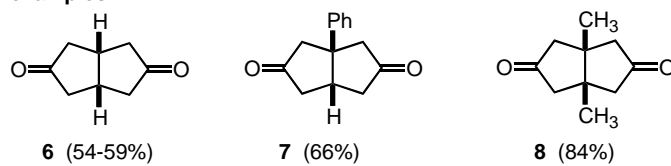
Weiss-Cook-Anellierung

Kondensation von Dimethyl 3-ketoglutarat mit 1,2-Diketonen

- Bicyclische Diketone
- Doppelte Aldolkondensationen, Michael-Additionen



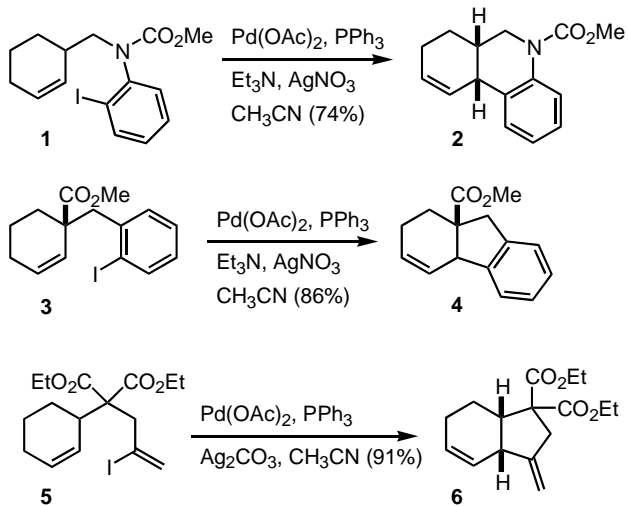
examples:



Intramolekulare Heck-Reaktion

Metall-Katalyse

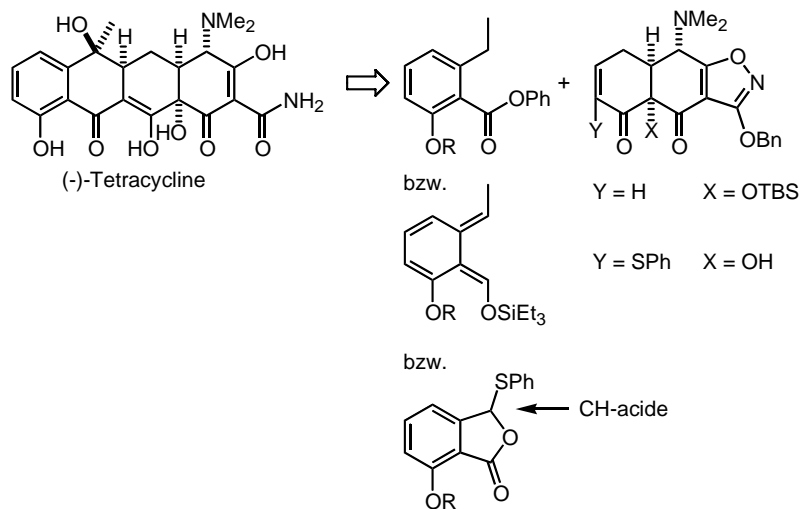
- Heck, Suzuki, Stille, etc.



Tetracyclin-Synthese

Antibiotikum

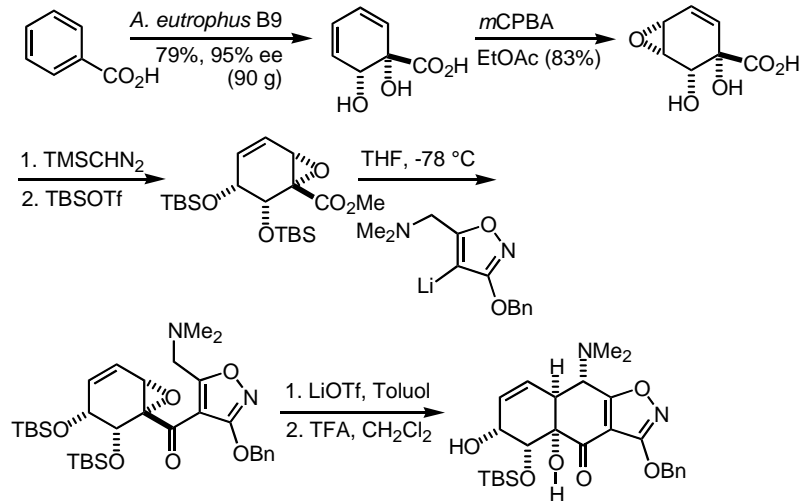
- 4 linear fused rings
- Neue Synthese: Myers, A. G.: Synthesis of (-)-Tetracycline. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 8292-8293.



Tetracyclin-Synthese

Synthese

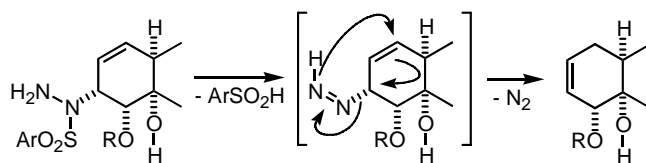
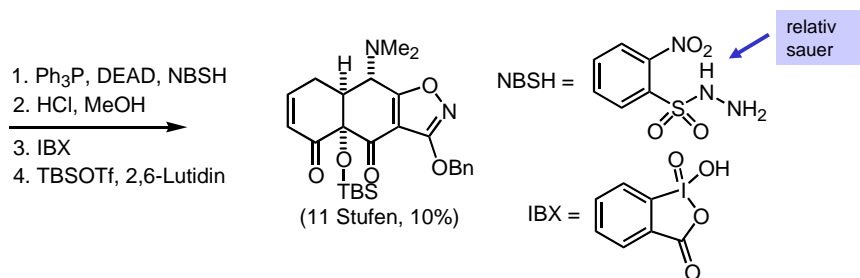
- Chiralität durch Oxidation von Benzoesäure (Mikrobielle Dihydroxylierung)
- Isoxazol als Surrogat für 3-Ketoamid
- Kationische Cyclisierung (allylisches Epoxid öffnet)



Tetracyclin-Synthese

Synthese AB-Ringsystem

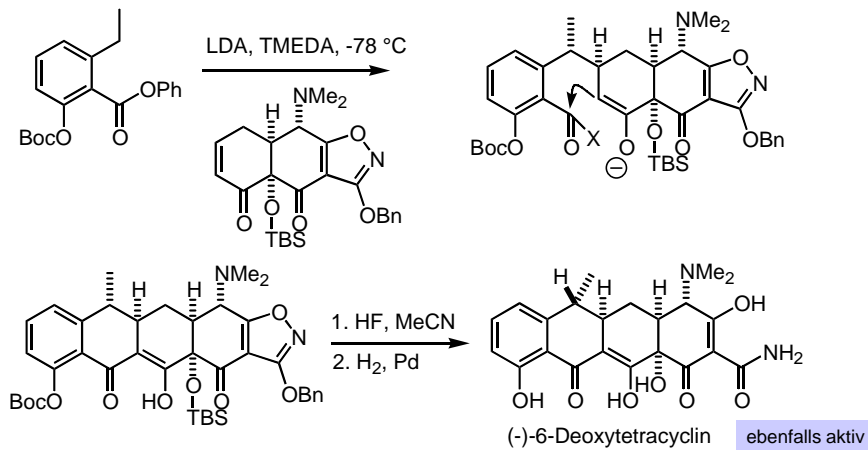
- reduktive Transposition einer DB (Diazen als Intermediat)
- Oxidation zum Cyclohexanon mit IBX (Iodoxybenzoic acid, I = +5)



Tetracyclin-Synthese

Zweite Anellierung

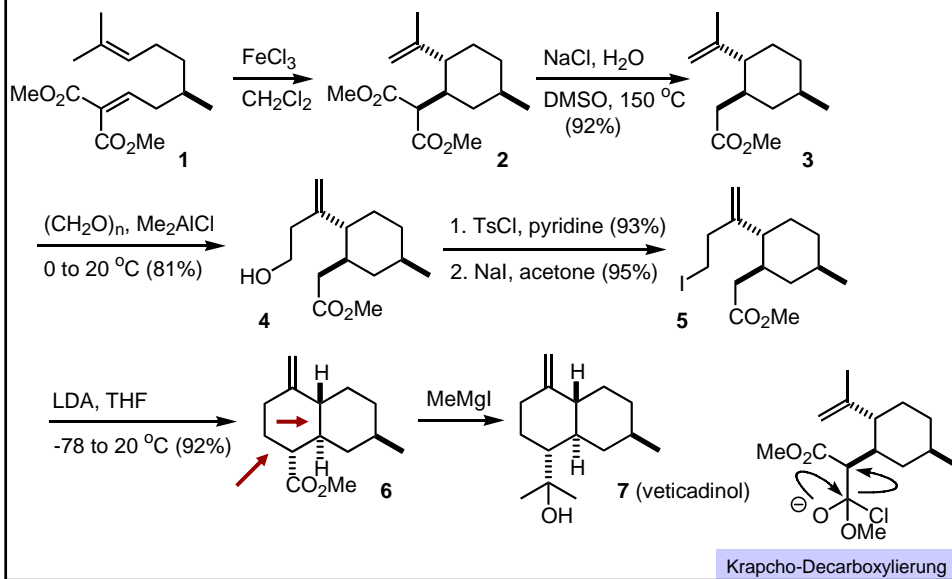
- Deprotonierung der benzylichen Position
- Tandem Michael-Addition, Claisen-Kondensation



Ausnahme

Eine Art Bicyclisierungs-Reaktion

- f-Bindung und oe-Bindung werden geknüpft (En-Reaktion, Alkylierung)

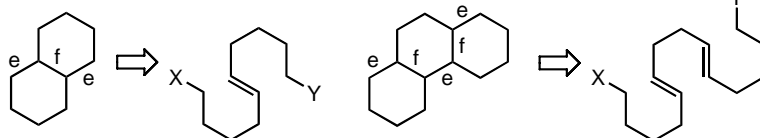


Bicyclisierungs-Reaktionen

Zwei Ringe (od. mehr) in einem Schritt aus offenkettigen Vorläufern

- Funktioniert falls sich Sequenzen **e-f-e** (oder länger) finden lassen
- **Chemie:** Kationische, Radikalische oder metal-vermittelte Cyclisierungen

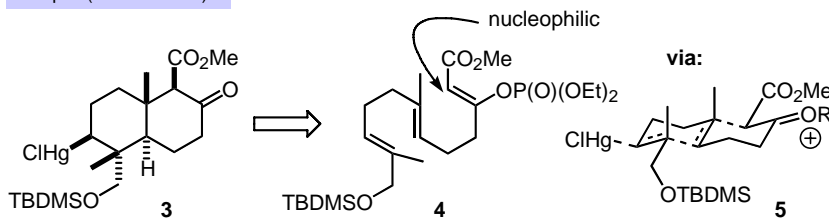
fused rings with sequences of contiguous exendo and fusion bonds:



chain of e-f-e
e must be in different rings

chain of e-f-e-f-e

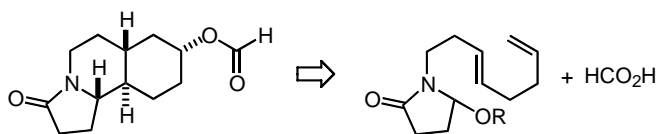
Beispiel (biomimetisch):



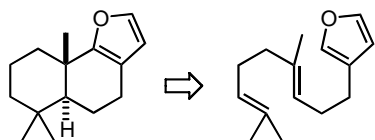
Bicyclisierungs-Reaktionen

Weitere Beispiele

- Gute Nucleophile oder Elektrophile auf einer Seite



Speckamp-Reaktion



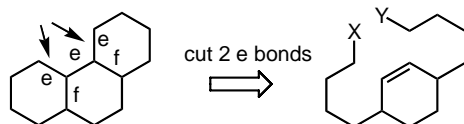
Cyclisierung mit $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$

Bicyclisierungs-Reaktionen

Abfolge von 3 Ringen

- 3 benachbarte e-Bindungen
- Strategie: Schnitt der äußeren e-Bindungen führt zu einem difunktionalisiertem Monocyclus
- Substrate sind mitunter gut zugänglich
- Cyclisierungen basieren oft auf Radikalen

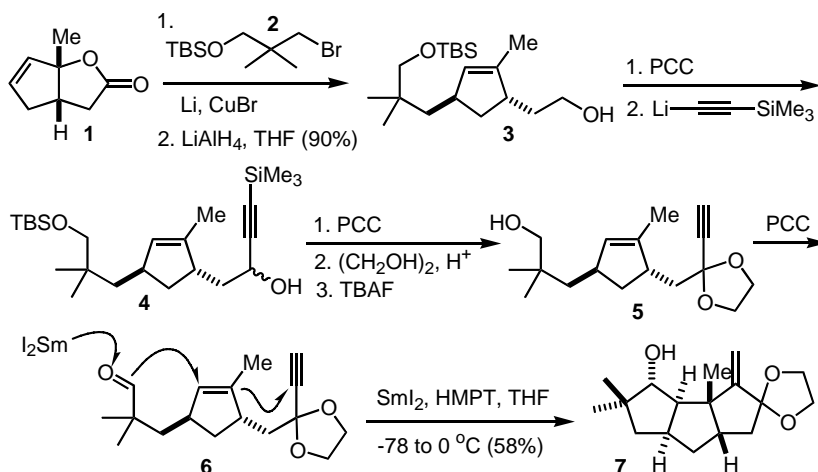
general principle:



Bicyclisierungs-Reaktionen

Beispiel

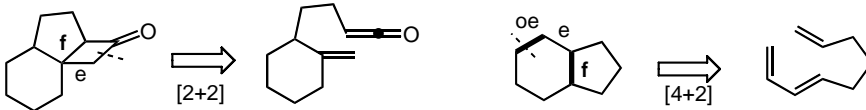
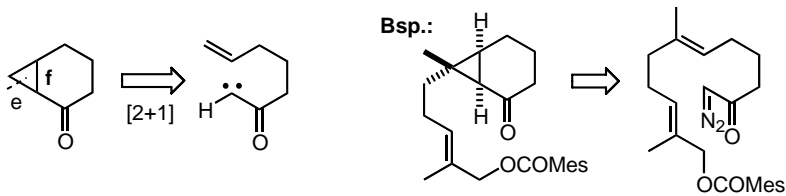
- Coriolin-Synthese nach Curran (*JACS* **1988**, *110*, 5064)



Intramolekulare Cycloadditionen

Prinzip

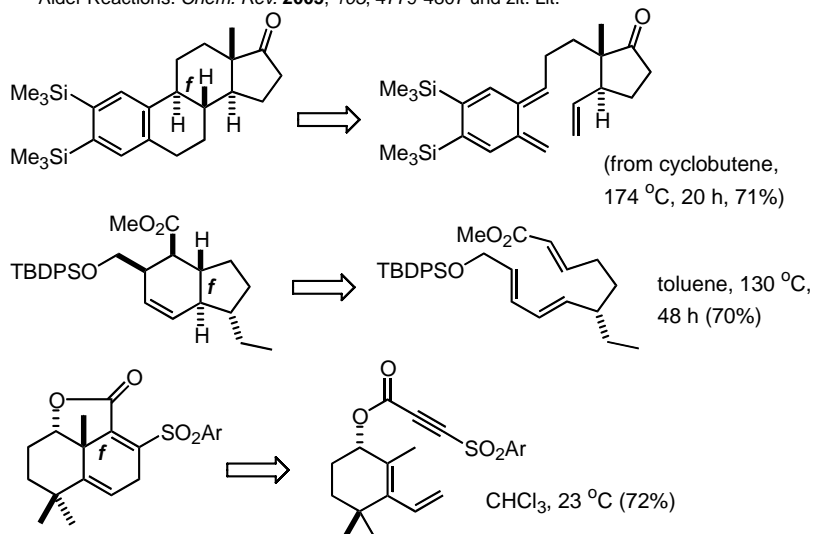
- Schnitt mindestens einer f-Bindung (zuerst f-Bindung suchen)
- dann Schnitt der übernächsten Bindung
- → man schneidet quasi ein Alken heraus



Beispiele für IM Diels-Alder

Vorteil: 2 Ringe auf einen Schlag

- Zahlreiche Beispiele
- Lit.: Tadano, K.-i. et al.: Recent Advances in Natural Product Synthesis by Using Intramolecular Diels-Alder Reactions. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4779-4807 und zit. Lit.



Zusammenfassung / Lernziele

- Generelle Strategien
 - Ringschluss
 - Cycloadditionen
 - aus anderen Ringen
- Diels-Alder, Bsp.: Cyclohexan-Derivate
 - Regiochemie
 - Diels-Alder + Verschiebung der DB
- Ringerweiterung / Ringverengung
- 5-Ringe
 - IM Aldol
 - IM Wittig-Horner
 - [3+2]-Cycloaddition
- Anellierte Ringsysteme
- Strategien
 - möglichst viele e-Bindungen (*exendo*) schneiden
 - Robinson-Anellierung
 - Intermolekulare Diels-Alder
 - Weiss-Cook-Anellierung
 - IM-Heck-Reaktion
 - Tetracyclin-Synthese nach Myers
- Bicyclisierungs-Reaktionen (2 Ringe auf einmal)
 - e-f-e-Sequenz: Zerlegung in acyclische Vorstufen
 - Intramolekulare Cycloadditionen
 - Schnitt einer f-Bindung und der übernächsten Bindung