

Kersten Matthias Gericke

**Biosynthese und Synthese von biologisch
aktiven Anthrachinon-Naturstoffen -
Totalsynthese von (*S*)-Epicufolin und
Kwanzochinon C**



Cuvillier Verlag Göttingen

**Biosynthese und Synthese von biologisch aktiven
Anthrachinon-Naturstoffen –
Totalsynthese von (S)-Epicufolin und Kwanzochinon C**

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

vorgelegt von
Kersten Matthias Gericke
aus Wilhelmshaven

Göttingen 2005

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, 2006
Zugl.: Göttingen, Univ., Diss., 2005
ISBN 3-86537-830-7

D 7

Referent: Prof. Dr. Dr. h.c. L. F. Tietze
Korreferent: Prof. Dr. A. Zeeck
Tag der mündlichen Prüfung: 17.01.2006

© CUVILLIER VERLAG, Göttingen 2006
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, 2006
Gedruckt auf säurefreiem Papier

ISBN 3-86537-830-7

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Oktober 2002 bis Oktober 2005 unter der Leitung von Prof. Dr. Dr. h.c. L. F. Tietze am Institut für Organische und Biomolekulare Chemie der Universität Göttingen angefertigt.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. L. F. Tietze für die interessante Themenstellung, für die Schaffung vorbildlicher und sehr angenehmer Arbeitsbedingungen sowie für die stete Unterstützung und Förderung während des Fortgangs dieser Arbeit.

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

I.	Allgemeiner Teil	1
1	Einleitung	1
2	Theoretische Grundlagen	5
2.1	Theorie der <i>Diels-Alder</i>-Reaktion	5
2.1.1	Allgemeines	5
2.1.2	Mechanismus	13
2.1.3	Die <i>Klopman-Salem</i> -Gleichung	14
2.1.4	Einteilung der <i>Diels-Alder</i> -Reaktion	17
2.1.5	Regioselektivität.....	19
2.1.6	Stereoselektivität.....	22
2.2	Biosynthese der Polyketide	24
2.2.1	Allgemeines	24
2.2.2	Biosynthese von aliphatischen Polyketiden (PKS I).....	29
2.2.3	Biosynthese von aromatischen Polyketiden (PKS II).....	33
2.2.4	Methoden zur Aufklärung und Modifikation von Biosynthesewegen.....	34
3	Zielsetzung und Planung der Arbeit	37
3.1	Einleitung	37
3.2	Syntheseplanung	42
4	Darstellung der Ergebnisse	44
4.1	Darstellung des ¹³C-isotopenmarkierten Biosynthese-Vorläufers 67	44
4.1.1	Synthese der Dienophil-Komponenten 78–83	44
4.1.2	Synthese der Dien-Komponente 84.....	45
4.1.3	Synthese des Anthrachinons 87 durch Anwendung der <i>Diels-Alder</i> -Cycloaddition – Synthese und mechanistische Überlegungen	46
4.1.4	Versuche zur Einführung der Acetylgruppe durch mikrowellenunterstützte <i>Fries</i> - Verschiebung.....	48
4.1.5	Regioselektive Bromierung der C-2-Position im C-Ring-Fragment und weitere Transformationen zur Synthese des Anthracens 92	49
4.1.6	Einführung der Acetylgruppe über eine Lithiierung/Aldehyd-Additions-Sequenz ..	50
4.1.7	Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten der ¹³ C-isotopenmarkierten Ver- bindung 67.....	53
4.1.8	Seitenkettenverlängerung zur Synthese der ¹³ C-isotopenmarkierten 1,3-Diketo- Verbindung 68.....	56
4.1.9	Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten der isotopenmarkierten Verbindung 68.....	61
4.2	Ergebnisse erster Fütterungsexperimente	63
4.3	Synthese von acetylfunktionalisierten Islandicin-Derivaten	65

4.3.1	Synthese der Dien-Komponente 86	65
4.3.2	Synthese des Islandicins 91 durch <i>Diels-Alder</i> -Cycloaddition	66
4.3.3	Einführung der Acetyl-Funktionalität	67
4.3.4	Durchgeführte Schutzgruppenvariation	70
4.3.5	Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten der Verbindung 73	71
4.4	Synthese von strukturell vereinfachten Mensacarcin-Analoga	74
4.4.1	Synthese des Epoxids <i>rac</i> - 75	74
4.4.2	Synthese des Epoxids <i>rac</i> - 76	75
4.4.3	Synthese des Epoxids <i>rac</i> - 77	76
4.4.4	Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten der Verbindung <i>rac</i> - 76	77
4.5	Totalsynthese des Anthrachinon-Glykosids Kwanzochinon C	80
4.5.1	Biologische Wirkung des Kwanzochinons C (155).....	80
4.5.2	Synthesestrategie zur Darstellung des Kwanzochinons C (155)	80
4.5.3	Synthese der Dienophil-Komponente 160	81
4.5.4	Synthese der Dien-Komponente 166	82
4.5.5	Anwendung der <i>Diels-Alder</i> -Reaktion, Glykosidierung und Entschützung	83
4.5.6	Diskussion spektroskopischer Daten des Kwanzochinons C (155) und ein Vergleich mit publizierten Daten	86
4.6	Synthese eines neuen Anthrachinon-Naturstoffes	90
4.6.1	Synthese der Dienophil-Komponente 172	90
4.6.2	Synthese der Dien-Komponente 176	90
4.6.3	Anwendung der <i>Diels-Alder</i> -Reaktion und nachfolgende Entschützung	91
4.6.4	Diskussion spektroskopischer Daten des Anthrachinon-Naturstoffes (171)	93
4.7	Synthese eines neuen 4<i>H</i>-Anthra[1,2-<i>b</i>]pyran-Antibiotikums	96
4.7.1	Allgemeines zu den 4 <i>H</i> -Anthra[1,2- <i>b</i>]pyran-Antibiotika	96
4.7.2	Vorversuche zur Synthese des 4 <i>H</i> -Anthra[1,2- <i>b</i>]pyran-Antibiotikums 205	100
4.7.3	Entwicklung einer effizienten Synthese eines potentiellen Cyclisierungsvorläufers	102
4.7.4	Anwendung der <i>Diels-Alder</i> -Reaktion zum Aufbau des tricyclischen Grundgerütes.. ..	103
4.7.5	Synthese des Cyclisierungsvorläufers mit 1,3-Diketo-Seitenkette	106
4.7.5.1	Synthese der Seitenketten-Einheit.....	106
4.7.6	Synthese des Cyclisierungsvorläufers 232 mit Alkinon-Seitenkette	108
4.7.6.1	Synthese der Alkin-Seitenketten-Einheit	109
4.7.6.2	Einführung der Alkin-Seitenketten-Einheit	110
4.7.7	Synthese von 4 <i>H</i> -Anthra[1,2- <i>b</i>]pyran 205 durch eine Eintopf-Entschützung- Cyclisierungs-Reaktion	111
4.7.8	Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten der 4 <i>H</i> -Anthra[1,2- <i>b</i>]pyran- Verbindung 205	112
4.8	Totalsynthese des (<i>S</i>)-Epicufolins	115
4.8.1	Biologische Wirkung des Epicufolins (233)	115
4.8.2	Publizierte Totalsynthese des Epicufolins (233) durch 6- <i>endo</i> Ringschluss von <i>o</i> - Alkinoylnaphtholen.....	115

4.8.3	Totalsynthese des (<i>S</i>)-Epicufolins (233) unter Anwendung einer neuentwickelten Synthesestrategie	117
4.8.3.1	Synthese der Dien-Komponente 245	117
4.8.3.2	Anwendung der <i>Diels-Alder</i> -Reaktion und weitere Funktionalisierung zur Synthese des Anthracens 250	118
4.8.3.3	Synthese der Seitenketten-Einheit	119
4.8.3.4	Einführung der Seitenketten-Einheit	120
4.8.4	Cyclisierung zum Aufbau des 4 <i>H</i> -Anthra[1,2- <i>b</i>]pyran-Systems.....	121
4.8.4.1	Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten des Epicufolins (233)	122
4.9	Versuche zur enantioselektiven Totalsynthese des AH-1763 IIa-Naturstoffes...	125
4.9.1	Synthese der Seitenketten-Einheit.....	126
4.9.2	Einführung der Seitenketten-Einheit	127
4.9.3	Versuche zur Cyclisierung	128
4.10	Untersuchungen zur <i>in vitro</i>-Cytotoxizität.....	132
4.10.1	Der HTCFA-Test zur Bestimmung der Cytotoxizität	133
4.10.2	Untersuchungen zur <i>in vitro</i> -Cytotoxizität der synthetisierten Anthrachinon-Derivate	134
5	Zusammenfassung.....	138
5.1	Darstellung von ¹³C-isotopenmarkierten Biosynthese-Vorläufern des Mensacarcins	138
5.2	Synthese von acetylfunktionalisierten Islandicin-Derivaten	141
5.3	Synthese von strukturell vereinfachten Mensacarcin-Analoga	142
5.4	Totalsynthese des Anthrachinon-Glykosids Kwanzochinon C	144
5.5	Synthese eines neuen Anthrachinon-Naturstoffes.....	145
5.6	Synthese eines neuen 4<i>H</i>-Anthra[1,2-<i>b</i>]pyran-Antibiotikums	146
5.7	Totalsynthese des (<i>S</i>)-Epicufolins.....	148
5.8	Versuche zur enantioselektiven Totalsynthese des AH-1763 IIa-Naturstoffes...	150
II.	Experimenteller Teil	154
1	Allgemeine Methoden	154
1.1	Allgemeine Arbeitstechniken.....	154
1.2	Lösungsmittel und Reagenzien.....	154
2	Instrumentelle Analytik und verwendete Geräte	155
3	Chromatographische Methoden	156
4	Mikrobiologische Methoden.....	157
4.1	Verwendete Nährmedien	157
4.2	Verwendete Geräte.....	157
4.3	Aufarbeitungsschema.....	158
4.3.1	Aufarbeitung über Adsorberharz	158
4.4	Stammhaltung und Langzeitkonservierung	158

4.5	Kultivierung in Schüttelkolben	158
4.6	Kultivierung unter Zusatz möglicher Biosynthese-Intermediate	158
5	Materialien für die <i>in vitro</i>-Cytotoxizitätssays.....	159
6	Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV) und Darstellung von verwendeten Reagenzien	160
6.1	AAV 1: Umkristallisation von Kupfer(I)chlorid	160
6.2	AAV 2: Umkristallisation von <i>N</i>-Bromsuccinimid.....	160
6.3	AAV 3: Methyl/Isopropylether-Bildung von Juglonderivaten	160
6.4	AAV 4: Benzylether-Bildung von Juglonderivaten.....	160
6.5	Synthese verwendeter Reagenzien	161
6.5.1	3,3-Dimethyldioxiran.....	161
6.5.2	2-Iodobenzoesäure	161
6.5.3	1-Hydroxy-1,2-benziodoxol-3(1 <i>H</i>)-on-1-oxid (IBX)	162
6.5.4	1,1,1-Triacetoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1 <i>H</i>)-on (<i>Dess-Martin</i> -Periodinan)	163
6.5.5	1,2,3,4,6-Penta- <i>O</i> -acetyl- α -D-glucopyranose	163
6.5.6	2,3,4,6-Tetra- <i>O</i> -acetyl- α,β -D-glucopyranose	164
6.5.7	2,3,4,6-Tetra- <i>O</i> -acetyl- α -D-glucopyranosyltrichloracetimidat (168)	165
6.5.8	Co(II)(salpr)-Komplex.....	166
6.5.9	Co(III)(salpr)(OH)-Komplex (277)	167
7	Anwendung der <i>Diels-Alder</i>-Reaktion zur Synthese von ¹³C-isotopenmarkierten Biosynthesevorläufern des Mensacarcins.....	168
7.1	Synthese der Dienophil-Komponenten 79, 80, 81 und 82	168
7.1.1	5-Hydroxy-[1,4]naphthochinon (Juglon) (99)	168
7.1.2	3-Brom-5-hydroxy-[1,4]naphthochinon (3-Bromjuglon) (78).....	169
7.1.3	3-Brom-5-methoxy-[1,4]naphthochinon (79)	170
7.1.4	5-Benzyloxy-3-brom-[1,4]naphthochinon (80)	171
7.1.5	3-Chlor-5-hydroxy-[1,4]naphthochinon (3-Chlorjuglon) (81).....	172
7.1.6	3-Chlor-5-methoxy-[1,4]naphthochinon (82)	173
7.1.7	5-Benzyloxy-3-chlor-[1,4]naphthochinon (83).....	174
7.2	Synthese der Dien-Komponente 84.....	175
7.2.1	3,3-Dimethylacrylsäuremethylester (101).....	175
7.2.2	1-Methoxy-3-methyl-1-trimethylsilyloxy-1,3-butadien (84).....	176
7.3	Anwendung der <i>Diels-Alder</i>-Reaktionen und weitere Funktionalisierung	177
7.3.1	1-Hydroxy-8-methoxy-3-methylantrachinon (87)	177
7.3.2	8-Benzyloxy-1-hydroxy 3-methylantrachinon (88)	178
7.3.3	Essigsäure 8-methoxy-3-methyl-9,10-dioxo-9,10-dihydro-anthracen-1-yl ester (105)	179
7.3.4	2-Brom-1-hydroxy-8-methoxy-3-methylantrachinon (108)	180
7.3.5	2-Brom-1,8-dimethoxy-3-methylantrachinon (109)	182
7.3.6	2-Brom-1,8,9,10-tetramethoxy-3-methylantrachen (92)	183

7.4	Einführung der ¹³C-Isotopenmarkierung	185
7.4.1	(<i>rac</i>)-1-(1,8,9,10-Tetramethoxy-3-methylanthracen-2-yl)-ethanol (<i>rac</i> -112)	185
7.4.2	(<i>rac</i>)-[1,2- ¹³ C]-1-(1,8,9,10-Tetramethoxy-3-methylanthracen-2-yl)-ethanol (<i>rac</i> -116)	186
7.4.3	(<i>rac</i>)-2-(1-Hydroxyethyl)-1,8-dimethoxy-3-methylanthrachinon (<i>rac</i> -113)	187
7.4.4	(<i>rac</i>)-[1,2- ¹³ C]-2-(1-Hydroxyethyl)-1,8-dimethoxy-3-methylanthrachinon (<i>rac</i> -117)	189
7.4.5	2-Acetyl-1,8-dimethoxy-3-methylanthrachinon (114).....	190
7.4.6	[1,2- ¹³ C]-2-Acetyl-1,8-dimethoxy-3-methylanthrachinon (118).....	191
7.4.7	2-Acetyl-1,8-dihydroxy-3-methylanthrachinon (115)	192
7.4.8	[1,2- ¹³ C]-2-Acetyl-1,8-dihydroxy-3-methylanthrachinon (67):.....	193
7.5	Verlängerung der Seitenkette zur Synthese der 1,3-Diketo-Verbindung 68	195
7.5.1	Essigsäure-8-acetoxy-2-acetyl-3-methyl-9,10-dioxo-9,10-dihydro-anthracen-1-yl ester (120).....	195
7.5.2	2-Acetyl-1,8-bis-benzyloxy-3-methylanthrachinon (125).....	196
7.5.3	[1,2- ¹³ C]-Acetyl-1,8-bis-benzyloxy-3-methylanthrachinon (129).....	197
7.5.4	(<i>rac</i>)-1,8-Bis-benzyloxy-2-(3-hydroxybutyryl)-3-methylanthrachinon (<i>rac</i> -126) ..	198
7.5.5	(<i>rac</i>)-[1,2- ¹³ C]-1,8-Bis-benzyloxy-2-(3-hydroxybutyryl)-3-methylanthra- chinon (<i>rac</i> -130).....	200
7.5.6	(<i>rac</i>)-1,8-Dihydroxy-2-(3-hydroxybutyryl)-3-methylanthrachinon (<i>rac</i> -127)	201
7.5.7	(<i>rac</i>)-[1,2- ¹³ C]-1,8-Dihydroxy-2-(3-hydroxybutyryl)-3-methylanthra- chinon (<i>rac</i> -131).....	202
7.5.8	1,8-Dihydroxy-2-(3-hydroxy-but-2-enoyl)-3-methylanthrachinon (128).....	203
7.5.9	[1,2- ¹³ C]-1,8-Dihydroxy-2-(3-hydroxy-but-2-enoyl)-3-methylanthrachinon (68) ..	205
8	Synthese von acetylfunktionalisierten Islandicin-Derivaten	207
8.1	Synthese der Dien-Komponente 86.....	207
8.1.1	(<i>rac</i>)-3-Methyl-4-nitrobutansäuremethylester (<i>rac</i> -133).....	207
8.1.2	(<i>rac</i>)-4,4-Dimethoxy-3-methylbutansäuremethylester (<i>rac</i> -134)	208
8.1.3	(<i>rac</i>)-3-Methyl-4-oxobutansäuremethylester (<i>rac</i> -135).....	209
8.1.4	(<i>E/Z</i>)-3-Methyl-4-trimethylsilyloxy-but-3-ensäuremethylester (136)	209
8.1.5	(<i>Z/E,Z/Z</i>)-1-Methoxy-3-methyl-1,4-bis-trimethylsilyloxy-buta-1,3-dien (86)	210
8.2	Anwendung der Diels-Alder-Reaktion und weitere Funktionalisierung	211
8.2.1	1,4,5-Trihydroxy-2-methylanthrachinon (Islandicin) (91)	211
8.2.2	1,4,5-Trimethoxy-2-methylanthrachinon (140)	213
8.2.3	1,4-Dihydroxy-5-methoxy-2-methylanthrachinon (142)	214
8.2.4	3-Brom-1,4-dihydroxy-5-methoxy-2-methylanthrachinon (95)	215
8.2.5	3-Brom-1,4,5-trimethoxy-2-methylanthrachinon (144).....	216
8.2.6	3-Brom-1,4,5,9,10-pentamethoxy-2-methylanthracen (95).....	217
8.3	Einführung der Acetylfunktionalität.....	219
8.3.1	(<i>rac</i>)-1-(1,4,8,9,10-Pentamethoxy-3-methylanthracen-2-yl)-ethanol (<i>rac</i> -145).....	219
8.3.2	(<i>rac</i>)-3-(1-Hydroxyethyl)-1,4,5-trimethoxy-2-methylanthrachinon (<i>rac</i> -146).....	220
8.3.3	3-Acetyl-1,4,5-trimethoxy-2-methylanthrachinon (71)	221

8.4	Entschützung und Variation der Schutzgruppen.....	222
8.4.1	3-Acetyl-1,4,5-trihydroxy-2-methylantrachinon (72).....	222
8.4.2	3-Acetyl-1,4,dihydroxy-5-methoxy-2-methylantrachinon (73).....	223
8.4.3	Essigsäure 4-acetoxy-2-acetyl-8-methoxy-3-methyl-9,10-dioxo-9,10-dihydro-anthracen-1-yl ester (74)	224
9	Synthese von strukturell vereinfachten Mensacarcin-Analoga.....	226
9.1	Synthese des Epoxids <i>rac</i>-75	226
9.1.1	(<i>rac</i>)-(E)-1-(1,8,9,10-Tetramethoxy-3-methylantracen-2-yl)-but-2-en-1-ol (<i>rac</i> - 147)	226
9.1.2	(<i>rac</i>)-(E)-2-(1-Hydroxy-but-2-enyl)-1,8-dimethoxy-3-methylantrachinon (<i>rac</i> - 148)	227
9.1.3	(E)-2-But-2-enoyl-1,8-dimethoxy-3-methylantrachinon (149)	228
9.1.4	(<i>rac</i>)-1,8-Dimethoxy-3-methyl-2-(3-methyl-oxirancarboxyl)-anthrachinon (<i>rac</i> - 75)	230
9.2	Synthese des Epoxids <i>rac</i>-76	231
9.2.1	(E)-2-But-2-enoyl-1-hydroxy-8-methoxy-3-methylantrachinon (150).....	231
9.2.2	(<i>rac</i>)-1-Hydroxy-8-methoxy-3-methyl-2-(3-methyl-oxirancarboxyl)-anthrachinon (<i>rac</i> - 76).....	232
9.3	Synthese des Epoxids <i>rac</i>-77	233
9.3.1	(<i>rac</i>)-(E)-1-(1,4,8,9,10-Pentamethoxy-3-methylantracen-2-yl)-but-2-en-1-ol (<i>rac</i> - 151)	233
9.3.2	(<i>rac</i>)-(E)-3-(1-Hydroxy-but-2-enyl)-1,4,5-trimethoxy-2-methylantrachinon (<i>rac</i> - 152).....	235
9.3.3	(E)-3-But-2-enoyl-1,4,5-trimethoxy-2-methylantrachinon (153)	236
9.3.4	(E)-3-But-2-enoyl-1,4-dihydroxy-5-methoxy-2-methylantrachinon (154)	237
9.3.5	(<i>rac</i>)-1,4-Dihydroxy-5-methoxy-2-methyl-3-(3-methyl-oxirancarboxyl)-anthrachinon (<i>rac</i> - 77).....	238
10	Totalsynthese des Anthrachinon-Glykosids Kwanzochinon C.....	240
10.1	Synthese der Dienophil-Komponente 160	240
10.1.1	1,5-Diacetoxynaphthalin (157)	240
10.1.2	5-Acetoxy-2-brom-[1,4]naphthochinon (158)	241
10.1.3	2-Brom-5-hydroxy-[1,4]naphthalin (2-Bromjuglon) (159)	242
10.1.4	2-Brom-5-benzyloxy-[1,4]naphthochinon (160)	243
10.2	Synthese der Dien-Komponente 166.....	244
10.2.1	Benzyloxyessigsäure (162)	244
10.2.2	Benzyloxy-acetylchlorid (163)	245
10.2.3	2-Benzyloxy-3-ethoxy-4-methylcyclobutanon (165)	246
10.2.4	((1Z,3E)-1-(Benzyloxy)-4-ethoxy-3-methylbuta-1,3-dien-2-yloxy)trimethylsilan (166).....	247
10.3	Anwendung der <i>Diels-Alder</i>-Reaktion, Glykosidierung und Entschützung	247
10.3.1	1,8-Bis(benzyloxy)-2-hydroxy-3-methylantrachinon (167)	247

10.3.2	(1,8-Bis(benzyloxy)-3-methylanthrachinon-2-yl)-2',3',4',6'-tetra- <i>O</i> -acetyl- β -D-glucopyranosid (169).....	249
10.3.3	(1,8-Dihydroxy-3-methylanthrachinon-2-yl)-2',3',4',6'-tetra- <i>O</i> -acetyl- β -D-glucopyranosid (170).....	250
10.3.4	Kwanzochinon C [(1,8-Dihydroxy-3-methylanthrachinon-2-yl)- β -D-glucopyranosid] (155).....	252
11	Synthese eines neuen Anthrachinon-Naturstoffes	254
11.1	Synthese der Dienophil-Komponente 172	254
11.1.1	5-Methoxy-[1,4]naphthochinon (172)	254
11.2	Synthese der Dien-Komponente 176.....	255
11.2.1	Methoxy-acetylchlorid (174)	255
11.2.2	2-Methoxy-3-ethoxy-4-methylcyclobutanon (175)	255
11.2.3	((1 <i>Z</i> ,3 <i>E</i>)-4-Ethoxy-1-methoxy-3-methylbuta-1,3-dien-2-yloxy)trimethylsilan (176)	256
11.3	Anwendung der <i>Diels-Alder</i>-Reaktion und Entschützung.....	258
11.3.1	7-Hydroxy-1-methoxy-6-methylanthrachinon (178)	258
11.3.2	1,7-Dihydroxy-6-methylanthrachinon (171).....	259
12	Synthese eines neuen 4<i>H</i>-Anthra[1,2-<i>b</i>]pyran-Antibiotikums	260
12.1	Synthese der Dienophil-Komponente 212	260
12.1.1	3-Brom-5-isopropoxy-[1,4]naphthochinon (212)	260
12.2	Anwendung der <i>Diels-Alder</i>-Reaktion und weitere Funktionalisierung	261
12.2.1	1-Hydroxy-8-isopropoxy-3-methylanthrachinon (214)	261
12.2.2	2-Brom-1-hydroxy-8-isopropoxy-3-methylanthrachinon (215)	262
12.2.3	2-Brom-1,8-dihydroxy-3-methylanthrachinon (211):.....	263
12.2.4	2-Brom-1,8-diisopropoxy-3-methylanthrachinon (216)	264
12.2.5	2-Brom-1,8-diisopropoxy-9,10-dimethoxy-3-methylanthracen (417).....	266
12.3	Synthese des Cyclisierungsvorläufers mit 1,3-Diketo-Seitenkette	267
12.3.1	Synthese der Seitenketten-Einheit.....	267
12.3.1.1	(<i>rac</i>)-3-(<i>tert</i> -Butyl-dimethyl-silyloxy)-butansäureethylester (<i>rac</i> - 219).....	267
12.3.1.2	(<i>rac</i>)-3-(<i>tert</i> -Butyl-dimethyl-silyloxy)-butan-1-ol (<i>rac</i> - 219).....	268
12.3.1.3	(<i>rac</i>)-3-(<i>tert</i> -Butyl-dimethyl-silyloxy)-butanal (<i>rac</i> - 221).....	269
12.3.2	Einführung der Seitenketten-Einheit.....	270
12.3.2.1	(<i>rac</i>)-3-(<i>tert</i> -Butyl-dimethyl-silyloxy)-1-(1,8-diisopropoxy-9,10-dimethoxy-3-methylanthracen-2-yl)-butan-1-ol (<i>rac</i> - 222).....	270
12.3.2.2	(<i>rac</i>)-2-(1,3-Dihydroxy-butyl)-1,8-diisopropoxy-3-methylanthrachinon (<i>rac</i> - 223).....	272
12.3.2.3	2-(1-Hydroxy-3-oxo-but-1-enyl)-1,8-diisopropoxy-3-methylanthrachinon (224)..	273
12.4	Synthese des Cyclisierungsvorläufers mit Alkinon-Seitenkette	275
12.4.1	Synthese der Seitenketten-Einheit	275
12.4.1.1	But-2-in-al (229)	275
12.4.2	Einführung der Seitenketten-Einheit.....	275

12.4.2.1	(<i>rac</i>)-1-(1,8-Diisopropoxy-9,10-dimethoxy-3-methylanthracen-2-yl)-but-2-in-1-ol (<i>rac</i> - 230)	275
12.4.2.2	(<i>rac</i>)-2-(1-Hydroxy-but-2-ynyl)-1,8-diisopropoxy-3-methylanthrachinon (<i>rac</i> - 231).	277
12.4.2.3	1,8-Diisopropoxy-3-methyl-2-(1-oxo-but-2-ynyl)-anthrachinon (232).....	278
12.5	Cyclisierung zur Synthese des 4<i>H</i>-Anthra[1,2-<i>b</i>]pyrans 205	279
12.5.1	11-Hydroxy-2,5-dimethyl-1-oxa-benzo[<i>a</i>]anthracen-4,7,12-trion (205).....	279
13	Totalsynthese des (<i>S</i>)-Epicufolins (233).....	282
13.1	Synthese der Dien-Komponente 244.....	282
13.1.1	(<i>E/Z</i>)-4-Brom-3-methyl-but-2-ensäuremethylester (242)	282
13.1.2	(<i>E/Z</i>)-4-Methoxy-3-methyl-but-2-ensäuremethylester (243).....	283
13.1.3	(<i>E</i>)-(1-Methoxy-3-(methoxymethyl)buta-1,3-dienyloxy)-trimethylsilan (244) ((1 <i>E</i> ,3 <i>E</i>)-1,5-Dimethoxy-3-methylpenta-1,3-dienyloxy)-trimethylsilan (245).....	284
13.2	Anwendung der Diels-Alder-Reaktion und weitere Funktionalisierung	285
13.2.1	1-Hydroxy-8-isopropoxy-3-methoxymethylanthrachinon (247)	285
13.2.2	2-Brom-1-hydroxy-8-isopropoxy-3-methoxymethylanthrachinon (248)	286
13.2.3	2-Brom-1,8-diisopropoxy-3-methoxymethylanthrachinon (249)	287
13.2.4	2-Brom-1,8-diisopropoxy-9,10-dimethoxy-3-methoxymethylanthracen (250).....	288
13.3	Synthese der Seitenkette-Einheit	290
13.3.1	(<i>S</i>)-2-Methylbutanal (252)	290
13.3.2	(5 <i>S</i>)-5-Methyl-hept-1-en-4-ol (253).....	291
13.3.3	(5 <i>S</i>)- <i>tert</i> -Butyldimethyl-(5-methylhept-1-en-4-yloxy)silan (254).....	291
13.3.4	(4 <i>S</i>)-3-(<i>tert</i> -Butyldimethylsilyloxy)-4-methylhexanal (255).....	292
13.4	Einführung der Seitenketten-Einheit	293
13.4.1	(4 <i>S</i>)-3-(<i>tert</i> -Butyl-dimethyl-silanyloxy)-1-(1,8-diisopropoxy-9,10-dimethoxy-3-methoxymethyl-anthracen-2-yl)-4-methylhexan-1-ol (256).....	293
13.4.2	2-((4 <i>S</i>)-1,3-Dihydroxy-4-methylhexyl)-1,8-diisopropoxy-3-methoxymethyl)-anthrachinon (257)	295
13.4.3	2-((4 <i>S</i>)-(1-Hydroxy-3-oxo-but-1-enyl)-1,8-diisopropoxy-3-methoxymethylanthrachinon (258)	296
13.5	Cyclisierung zum Aufbau des 4<i>H</i>-Anthra[1,2-<i>b</i>]pyran-Systems	298
13.5.1	(<i>S</i>)-2-(2-Methyl-propyl)-11-hydroxy-5-methoxymethyl-1-oxa-benzo[<i>a</i>]anthracen-4,7,12-trion (259)	298
13.5.2	(<i>S</i>)-Essigsäure 2-(2-Methyl-propyl)-11-hydroxy-4,7,12-trioxo-6a,7,12,12a-tetrahydro-4 <i>H</i> -1-oxabenz[<i>a</i>]anthracen-5-ylmethyl ester(260).....	299
13.5.3	(<i>S</i>)-Epicufolin [((<i>S</i>)-2-(2-Methyl-propyl)-11-hydroxy-5-hydroxymethyl-6a,12a-dihydro-1-oxa-benzo[<i>a</i>]anthracen-4,7,12-trion)] (233)	300
14	Versuche zur enantioselektiven Totalsynthese des Naturstoffes AH-1763 IIa	302
14.1	Synthese der Seitenketten-Einheit	302
14.1.1	(4 <i>S</i>)-4-Isopropyl-3-propionyl-oxazolidin-2-on (262)	302
14.1.2	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-(3-Hydroxy-2-methyl-butyryl)-4-isopropylloxazolidin-2-on (263)....	303

14.1.3	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-(3- <i>tert</i> -Butyl-diphenylsiloxy-2-methyl-butyl)-4-isopropylloxazolidin-2-on (264).....	304
14.1.4	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-(<i>tert</i> -Butyl-diphenylsiloxy)-2-methyl-1-butanol (265).....	305
14.1.5	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-(<i>tert</i> -Butyl-diphenylsiloxy)-2-methyl-1-butanon (266).....	306
14.1.6	(4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6-(<i>tert</i> -Butyl-diphenylsiloxy)-5-methylhept-1-en-4-ol (267)	307
14.1.7	(4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-4-(<i>tert</i> -Butyl-dimethylsiloxy)-6-(<i>tert</i> -butyl-diphenylsiloxy)-5-methyl-1-hepten (268).....	308
14.1.8	(3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-(<i>tert</i> -Butyl-dimethylsiloxy)-5-(<i>tert</i> -butyl-diphenylsiloxy)-4-methyl-1-hexanal (268).....	309
14.2	Einführung der Seitenketten-Einheit	310
14.2.1	(3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-(<i>tert</i> -Butyl-dimethyl-silanyloxy)-5-(<i>tert</i> -butyl-diphenyl-silanyloxy)-1-(1,8-diisopropoxy-9,10-dimethoxy-3-methy-anthracen-2-yl)-4-methylhexan-1-ol (270)	310
14.2.2	(3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2-[5-(<i>tert</i> -Butyl-diphenyl-silanyloxy)-1,3-dihydroxy-4-methyl-hexyl]-1,8-diisopropoxy-3-methylanthrachinon (271)	312
14.2.3	2-((4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> , <i>Z</i>)-5-(<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyloxy)-1-hydroxy-4-methyl-3-oxohex-1-enyl)-1,8-diisopropoxy-3-methylanthrachinon (272)	314
14.2.4	2-((4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> , <i>Z</i>)-5-(<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyloxy)-1-hydroxy-4-methyl-3-oxohex-1-enyl)-1-hydroxy-8-isopropoxy-3-methylanthrachinon (273)	315
14.3	Versuch zur Cyclisierung der Verbindung 273	317
III.	Anhang	321
1	Verwendete Abkürzungen und Akronyme.....	321
2	Literaturverzeichnis.....	325
3	Danksagung	335
4	Lebenslauf.....	339

I. Allgemeiner Teil

1 Einleitung

„Nature continues to be exceedingly generous to the synthetic chemist in providing ample opportunity for discovery and creative endeavor of highest magnitude and in surrounding him with an incredible variety of fascinating and complicated structures.“

E. J. Corey^[1]

Der Nobelpreisträger *E. J. Corey* beschreibt treffend, wie die Natur den Organischen Chemiker mit einer immer währenden Fülle faszinierender und komplizierter Verbindungen inspiriert und zu einer Synthese beinahe herausfordert, die hohe Ansprüche an seine intellektuellen und technischen Fähigkeiten stellt.

Auch Fachfremde können oftmals auf Anhieb nachempfinden, was die Faszination ausmacht, mit diesem letztlich übermächtigen „Gegner“ in eine Art Wettstreit zu treten. So lässt sich ein komplexer Naturstoff vielleicht am besten als ein dreidimensionales Puzzle veranschaulichen, wobei in dieser Allegorie das Motiv bereits durch die Natur vorgegeben ist und der Synthetiker sämtliche Puzzleteile in Form von niedermolekularen Bausteinen in den Händen hält. Dieses Sinnbild beschreibt auch den wissenschaftlichen Ehrgeiz, einen möglichst allgemeinen Bauplan für die vorgegebene Struktur zu finden. Mit dem Erfolg stellt sich ein gewisser Grad an Befriedigung ein, welcher umso größer ist, wenn beim Erforschen ein Weg beschritten wurde, den zuvor noch niemand gegangen ist. Für den Laien läßt sich die Berufsbezeichnung Synthesechemiker daher recht anschaulich als „Architekt auf molekularer Ebene“ übersetzen, wobei meist nicht nur die Erstellung der Entwürfe, sondern auch deren praktische Ausführung in seinen Händen liegt. Diese Berufsumschreibung wird auch dadurch belegt, dass inzwischen Adjektive wie kunstvoll und elegant zum selbstverständlichen Vokabular des Synthetikers gehören.

Das Ziel des Chemikers ist demnach eine möglichst schnelle und effiziente Synthese, mit dem Synergieeffekt, dabei innovative Methoden und Techniken zu entwickeln und erfolgreich anzuwenden.

Wie lässt sich jedoch der zumeist hohe Aufwand rechtfertigen, der betrieben wird, um einen Naturstoff auf chemischem Wege nachzubilden? Ist es nicht etwa eine Verschwendung von kostbaren Rohstoffen und wertvoller Arbeitskraft, da letztlich die Natur an synthetischer Effizienz nicht zu schlagen ist? Worin liegt hier der Nutzen für die Allgemeinheit?

Seit über 2500 Jahren werden zur Behandlung von Krankheiten chemische Substanzen der belebten und unbelebten Natur eingesetzt. Pflanzen und deren Extrakte gehören dabei zu den ältesten Heilmitteln der Menschheit und finden auch heute noch in der traditionellen Heilkunde vieler Völker sowie als Hausmittel in unserem Kulturkreis zahlreiche Anwendungsmöglichkeiten. Das Auffinden der Salicylsäure in der Rinde der Silberweide sowie der Opioid-Alkaloide Morphin und Codein im Milchsaft des Schlafmohns lassen sich in diesem Zusammenhang als Meilensteine in der Geschichte der Pharmakologie betrachten. Diese Verbindungen sind nach wie vor, wenn auch zum Teil in leicht abgewandelter Form, essentiell in der klinischen Schmerztherapie.^[2] Es ist schwer vorstellbar, dass bis zum Ende des 19. Jahrhunderts die Natur die einzige Quelle für wirksame Medikamente war. Dabei sind es nicht nur Pflanzen, die zur Isolierung von Naturstoffen herangezogen werden können, sondern auch die Sekundärmetaboliten von Bakterien, Pilzen und Meeresorganismen zeigen ein breites Spektrum an biologischer und besonders pharmakologischer Wirksamkeit. Die Tatsache, dass ungefähr 40 % der zur Zeit zugelassenen Arzneistoffe genuine, d. h. nicht veränderte, Naturstoffe bzw. auf ihren Strukturen basierende Analoga sind, beweist eindrucksvoll die Stärke der Natur bezüglich der Produktion von Verbindungen mit großer struktureller Diversität und vielförmiger biologischer Aktivität.^[3,4] Von insgesamt 1031 zwischen 1981 und 2002 durch die United States Food and Drug Administration (FDA) neu zugelassenen Präparaten waren nur 33 % rein synthetischen Ursprungs, bei den anderen dienten Naturstoffe zumindest als Leitstruktur.^[5] Hier zeichnet sich eine Renaissance der Naturstoffchemie ab.

Krankheiten wie Krebs und AIDS stellen nach wie vor eine beachtliche Gefährdung der Bevölkerung dar und rücken deswegen weiter in den Mittelpunkt der Pharmaforschung. Krebs ist, nach den Herz-Kreislauf-Erkrankungen, mit 25 % die zweithäufigste Todesursache in den Industrienationen. Die hohe Zahl der jährlichen Neuerkrankungen zeigt deutlich, dass auch in Zukunft Krebserkrankungen ein zentrales Problem der Medizin darstellen werden (Abbildung 1). Auch die Vielgestaltigkeit der auftretenden Krebserkrankungen unterstreicht, welcher immenser Forschungsbedarf auf dem Gebiet der Krebsbehandlung besteht. Nahezu jede Form von malignen Tumoren bedarf eines maßgeschneiderten Therapiekonzeptes mit unterschiedlichen Medikamenten. Da mit den zur Zeit zur Verfügung stehenden Cytostatika durch auftretende Nebenwirkungen, begrenzte Tumorselektivität und/oder sich bildender Tumoresistenzen nur bedingt Erfolge erzielt wurden, ist die weitere Suche nach neuen Wirkstoffen mit verbesserten Eigenschaften ein unverzichtbarer Teil der Naturstoffforschung.



Abbildung 1. Statistik über die Zahl der Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2000 (Quelle: Robert-Koch-Institut).

In vielen Fällen lassen sich die pharmakologisch interessanten Substanzen jedoch nur in sehr geringen Mengen aus ihren natürlichen Quellen isolieren. Außerdem wird immer deutlicher, dass meist nicht die Naturstoffe selbst, sondern vielmehr deren Derivate und synthetische Analoga den Weg in die klinische Anwendung finden. Zur Bereitstellung ausreichender Substanzmengen für umfangreiche Untersuchungen oder Anwendungen in der Medizin werden deshalb effiziente und hochselektive Synthesekonzepte benötigt, die den Aufbau selbst strukturell komplexer Moleküle in hoher Ausbeute erlauben. Hier schließt sich der Kreis, und es wird überdeutlich, dass nicht nur akademisches Interesse und die persönliche Herausforderung, sondern vielmehr das Ziel, neue potente Therapeutika zu entwickeln, die treibenden Kräfte in der Naturstoffsynthese darstellen.

Doch auch Kenntnisse über den Biosyntheseweg eines Naturstoffes sind von großem Interesse. Durch die genetische Kontrolle des biochemischen Aufbaus eines Naturstoffes kann zum einen die Menge als auch die Struktur des produzierten Naturstoffes beeinflusst werden. Die Vereinigung des genetischen Materials verschiedener Produzenten kann somit durch eine Art “kombinatorischer Biosynthese” zu neuen, pharmakologisch wirksamen Verbindungen führen.^[6]

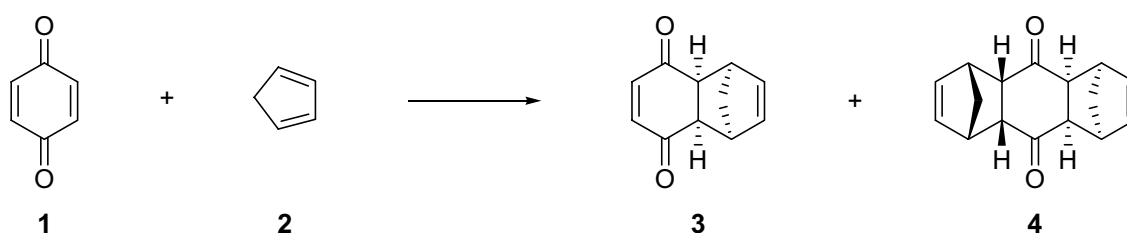
Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Synthese von ^{13}C -isotopenmarkierten Biosynthesevorläufern und strukturell vereinfachten Analoga eines neuartigen und vielversprechenden, cytostatischen und cytotoxischen Naturstoffes. Die Verbindungen sollen zum einen durch Fütterungsexperimente neue Einblicke in die Biosynthese ermöglichen und zum anderen anhand zellbiologischer Untersuchungen wichtige Erkenntnisse über die Struktur-Wirkungsbeziehung des Naturstoffes liefern. Darüber hinaus wurde die Totalsynthese von biologisch aktiven Anthrachinon-Naturstoffen sowie ein neuer und vielseitig anwendbarer Zugang zu den *4H*-Anthra[1,2-*b*]pyran-Antibiotika entwickelt.

2 Theoretische Grundlagen

2.1 Theorie der *Diels-Alder*-Reaktion

2.1.1 Allgemeines

Mit der Entdeckung, dass die Reaktion von *p*-Chinon (**1**) und Cyclopentadien (**2**) zu zwei Cycloaddukten **3** und **4** führt, vollbrachten *O. Diels* und *K. Alder* 1928 eine Pionierleistung, die noch heute als Meilenstein in der Organischen Synthesechemie betrachtet werden kann (Schema 1).^[7] Die Erkenntnis, dass aus leicht zugänglichen Edukten mittels einer einstufigen Cycloaddition der Aufbau eines neuen sechsgliedrigen Ringes erreicht wird, veranlasste ihre Erfinder schon damals zu der Prophezeiung, dass diese Methode einen Quantensprung, insbesondere hinsichtlich der Synthese von Naturstoffen mit komplizierter Molekülstruktur, darstellen sollte. Ihren Gründern zu Ehren wurde die Transformation fortan als *Diels-Alder*-Reaktion bezeichnet, wobei als endgültige Bestätigung ihrer herausragenden Leistung die Verleihung des Nobelpreises 1950 erwähnt werden muss.

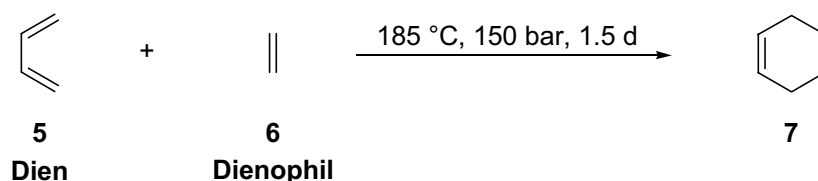


Schema 1. Historische *Diels-Alder*-Reaktion aus dem Jahr 1928.

Die *Diels-Alder*-Reaktion hat sich in der heutigen modernen Organischen Synthesechemie als eine der leistungsfähigsten Methoden etabliert und stellt ein nahezu unentbehrliches Werkzeug in der Totalsynthese komplexer Naturstoffe dar.^[8] Die große synthetische Bedeutung liegt zum einen in der zumeist einfachen Durchführbarkeit als zum anderen in der großen Variationsmöglichkeit bezüglich der einzelnen Komponenten. Aufgrund einer großen Toleranz gegenüber vielen verschiedenen Funktionalitäten wird ein leichter Zugang zu einer Vielzahl cyclischer Ringsysteme eröffnet. 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 stereogene Zentren aufgebaut werden können. Die Knüpfung von zwei σ -Bindungen bei gleichzeitiger Aufgabe zweier π -Bindungen resultiert in einem beträchtlichen Energiegewinn, der die große Triebkraft der Reaktion, selbst wenn ein ringgespanntes Cycloaddukt entsteht, begründet. Es konnte sogar gezeigt werden, dass die *Diels-*

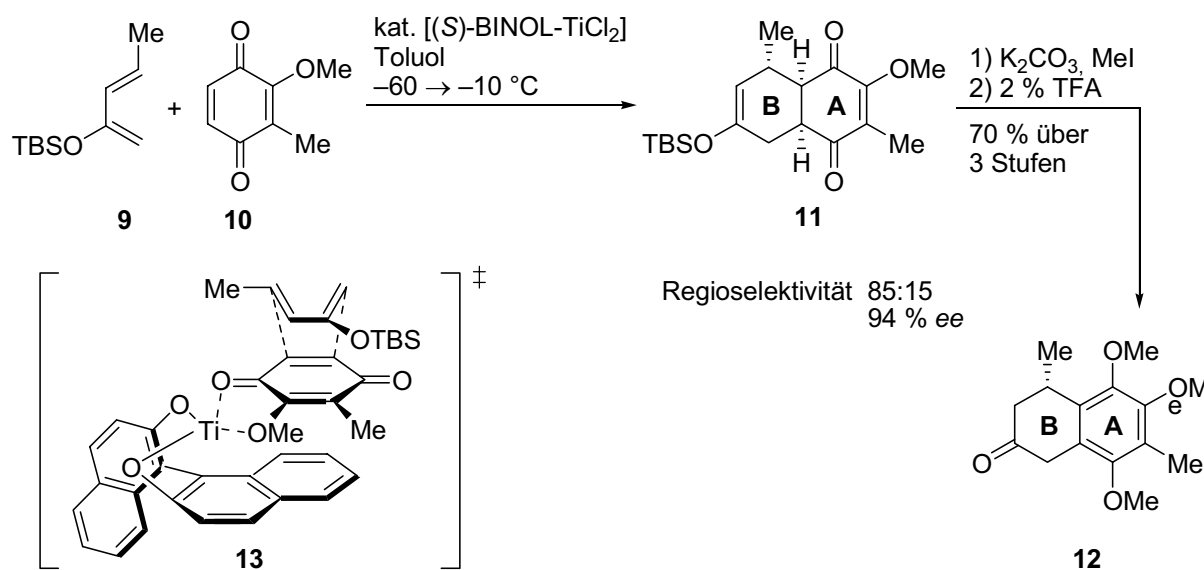
Alder-Reaktion einen synthetischen Zugang zu komplizierten Brückenkopf-Olefinen, welche die *Bredtsche* Regel verletzen,^[9,10] bietet.

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 (**5**) (konjugiertes Dien) und Ethen (**6**) (Dienophil) zum Cyclohexen (**7**) dar (Schema 2).



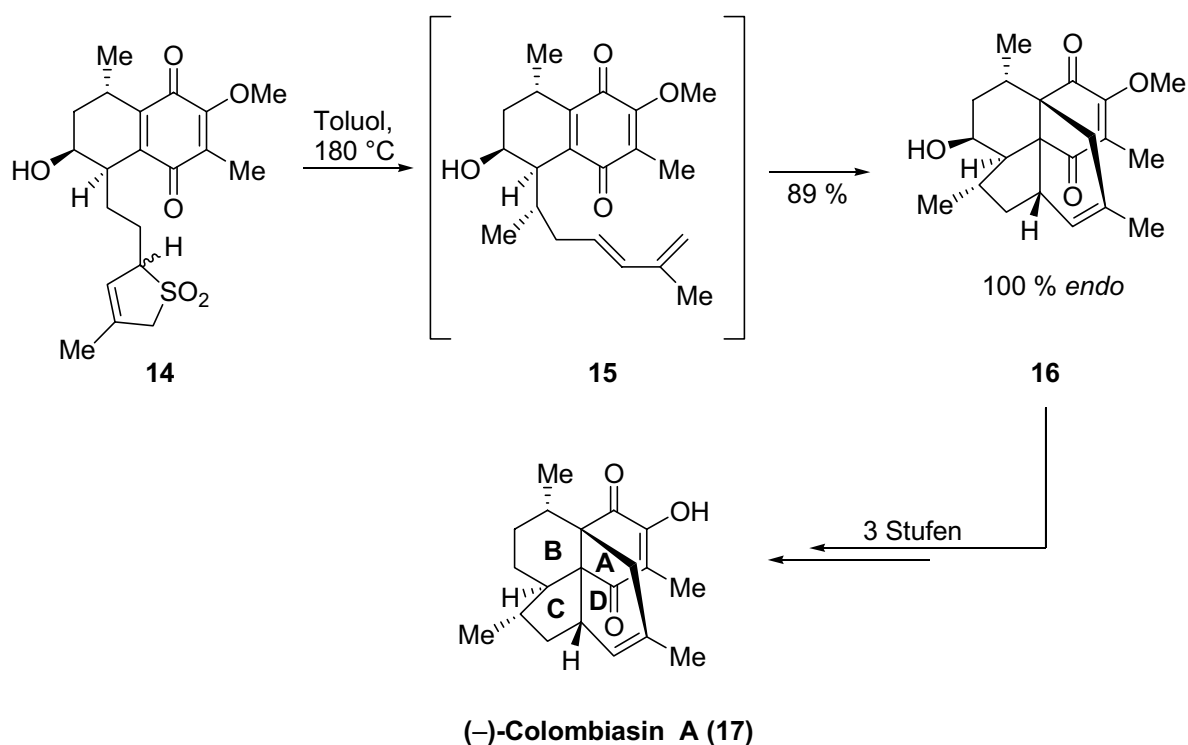
Schema 2. *Diels-Alder*-Reaktion mit neutralem Elektronenbedarf.

Ein bemerkenswertes 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 (**17**) (Schema 4).^[11] So konnte zunächst das Cycloaddukt **11** in einer *Lewis*-Säure-katalysierten intermolekularen *Diels-Alder*-Reaktion regio- und stereoselektiv aus dem Dien **9** und der Dienophil-Komponente **10** aufgebaut werden (Schema 3). Die anschließende Aromatisierung des A-Ringes und nachfolgende Silylenolether-Spaltung lieferte das A/B-Ring-Fragment **12** in 70 % Ausbeute über drei synthetische Stufen.



Schema 3. *Nicolaous* intermolekulare *Diels-Alder*-Reaktion zum Aufbau des A/B-Ring-Fragmentes **12** von (–)-Colombiasin A (**17**).

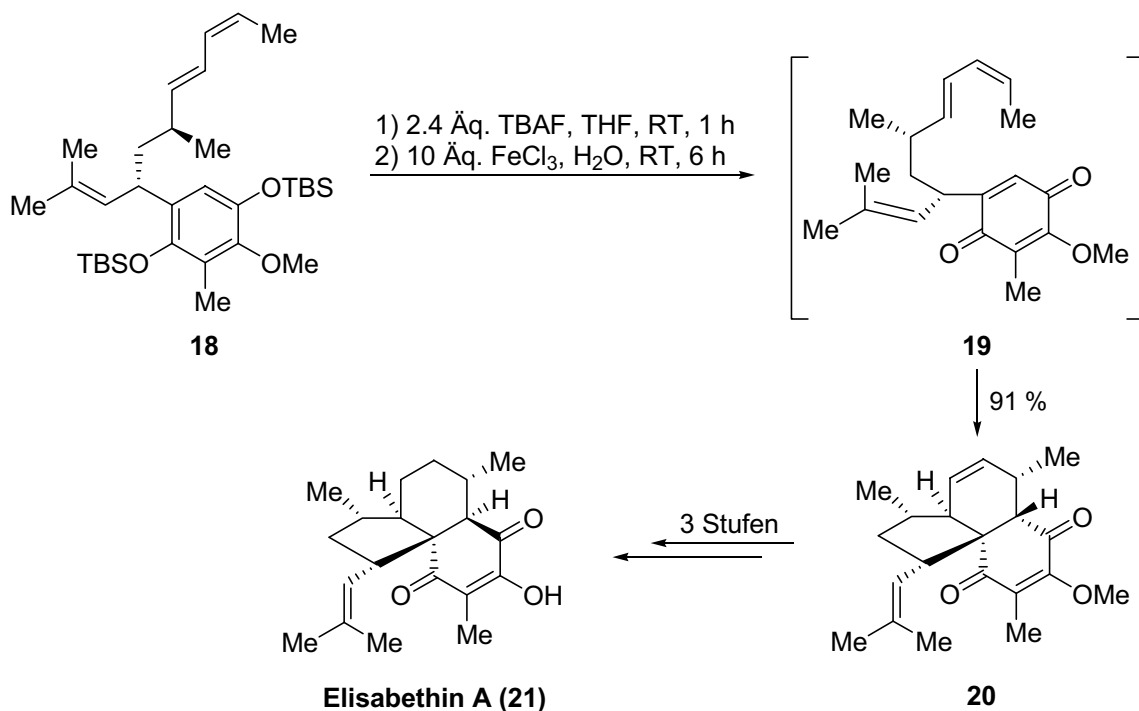
Der weitere Aufbau des C- und D-Ringes gelang durch eine intramolekulare *Diels-Alder*-Reaktion, bei der das Dien **15** bis zum Zeitpunkt der Cycloaddition in einer maskierten Form vorlag und erst *in situ* durch cheletrope Eliminierung von SO₂ aus dem cyclischen Sulfon **14** generiert wurde (Schema 4). Der verbrückte Tetracyclus **16** war somit in beeindruckender Ausbeute von 89 % zugänglich, wobei zusätzlich eine hervorragende Selektivität von 100 % zu Gunsten des *endo*-Produktes erzielt wurde.



Schema 4. Nicolaous intramolekulare *Diels-Alder*-Reaktion zum stereoselektiven Aufbau des C- und D-Ringes von (-)-Colombiasin A (**17**).

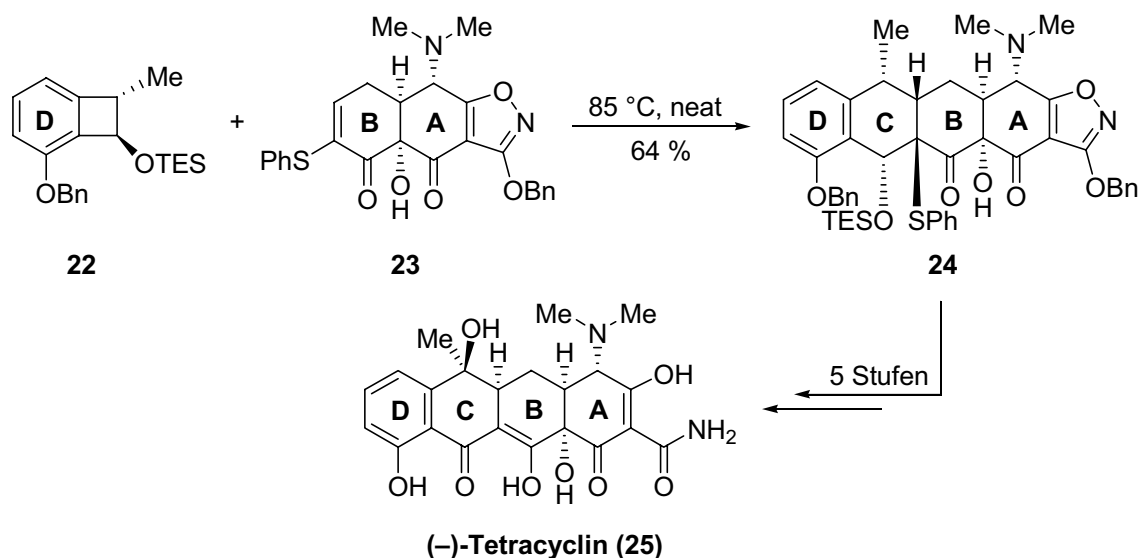
Weitere eindrucksvolle Beispiele innerhalb der Naturstoffsynthese verkörpern außerdem die Arbeiten zu der in Schema 5 dargestellten Totalsynthese des marinen Diterpenoids Elisabethin A (**21**) von *J. Mulzer et al.*^[12] und die Strategie zum Aufbau des (-)-Tetracyclins (**25**) aus der Arbeitsgruppe um *A. G. Myers*^[13] (Schema 6). Neben bedeutsamen pharmakologischen Eigenschaften wecken sowohl die komplexen Molekülarchitekturen als auch die vielschichtige Funktionalisierung der Verbindungen das Interesse des organischen Synthesechemikers und stellen somit eine große Herausforderung für die Syntheseplanung und die technische Umsetzung dar. In *Mulzers* Synthese des Elisabethins A kommt der *Diels-Alder*-Reaktion in ihrer intramolekularen Variante eine Schlüsselrolle zum Aufbau des tricyclischen Grundgerüsts zu. So können als signifikante Merkmale der erstmalige Einsatz eines terminalen (*Z*)-Olefins im Cyclisierungsvorläufer **18**, die Reaktionsführung unter ungewöhnlich

milden biomimetischen Bedingungen (wässriges Medium, Raumtemperatur), die bemerkenswert hohe Ausbeute von 91 %, sowie die sehr gute Stereoselektivität (nur Spuren von anderen Isomeren sind detektierbar) hervorgehoben werden. Durch einfache Entschützung der Silylether und anschließende Behandlung mit wässriger Eisen(III)chloridlösung konnte die Oxidation zum Chinonsystem **19** realisiert werden, welches ohne vorherige Isolierung *in situ* zum Tricyclus **20** reagierte. Nur drei weitere synthetische Stufen vervollständigten die Totalsynthese des Elisabethins A (**21**).



Schema 5. Biomimetische intramolekulare *Diels-Alder*-Reaktion in *Mulzers* stereoselektiven Totalsynthese von Elisabethin A (**21**).

Als eine Besonderheit der *Diels-Alder*-Cycloaddition in der Totalsynthese des (–)-Tetracyclins (**25**), eines Antibiotikums, das seit über 50 Jahren Verwendung in der Human- sowie Veterinärmedizin findet, präsentiert sich die eines als Cyclobutan maskierten Diens, welches durch thermisch-induzierte konrotatorische electrocyclische Ringöffnung im Vorläufermolekül **22** *in situ* für die *Diels-Alder*-Reaktion bereitgestellt wird (Schema 6). Durch direkte Umsetzung mit A/B-Ring-Fragment **23** unter lösungsmittelfreien Reaktionsbedingungen konnte der hochkomplexe Tetracyclus **24** in einer Ausbeute von 64 % erhalten werden, welcher nach nur fünf weiteren synthetischen Stufen das (–)-Tetracyclin (**25**) lieferte.

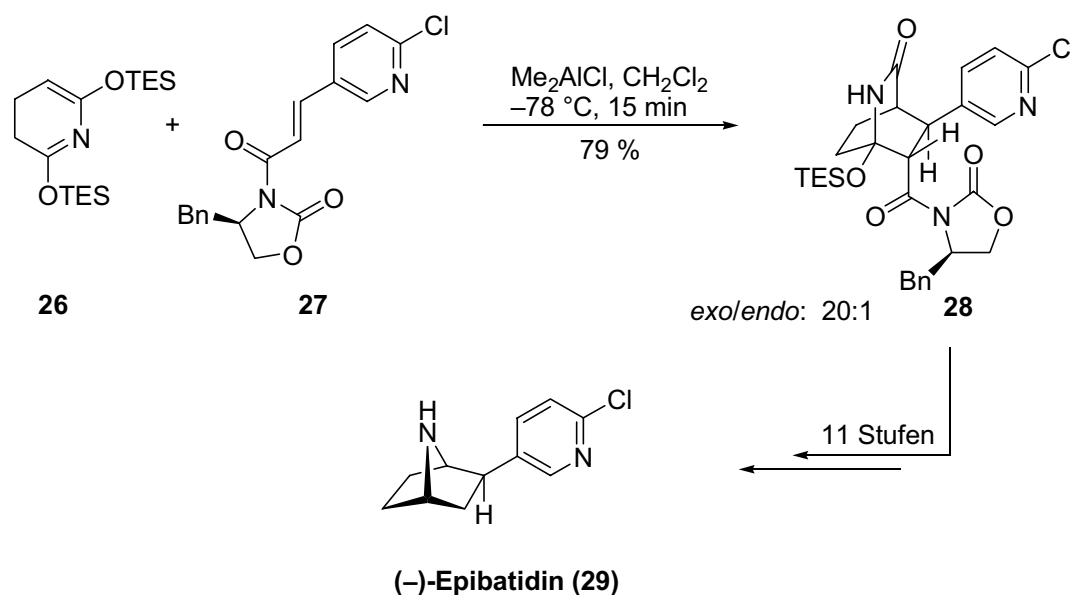


Schema 6. *Diels-Alder*-Reaktion unter Verwendung eines maskierten Diens **22** in *Myers* Totalsynthese von (-)-Tetracyclin (**25**).

Da die *Diels-Alder*-Reaktion nicht nur auf den Aufbau von Carbocyclen beschränkt ist, eröffnen sich hierdurch weitere Variationsmöglichkeiten. Bei den sogenannten Hetero-*Diels-Alder*-Reaktionen kann prinzipiell jede Position im Dien oder Dienophil von einem Heteroatom wie Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel besetzt sein, so dass hiermit ein einfacher und effizienter Weg für die Synthese von sechsgliedrigen Heterocyclen gegeben ist. Aufgrund dieser Tatsache nimmt die Hetero-*Diels-Alder*-Reaktion gerade in der modernen Naturstoffsynthese eine besondere Stellung ein.^[14]

Der Arbeitsgruppe von *D. A. Evans*^[15] gelang es beispielsweise in beeindruckender Weise, das aus der Haut des Pfeilgiftfrosches (*Epipedobates tricolor*) isolierte^[16] Alkaloid (-)-Epibatidin (**29**) über eine hoch-*exo*-selektive, asymmetrische Hetero-*Diels-Alder*-Reaktion zwischen einem Bistriethylsilyloxy-azadien **26** und einem ungesättigten Acyloxazolidinon **27** aufzubauen (Schema 7). Die Reaktion erfolgte unter *Lewis*-Säure-Katalyse, wobei die Stereoselektivität einerseits über eine faciale Differenzierung durch das von *Evans* etablierte chirale Oxazolidinon und andererseits durch eine bereits bekannte Bevorzugung des *exo*-Übergangszustandes von 2-Azadienen^[17] gesteuert wurde. Das Cycloaddukt **28** konnte so mit einem bemerkenswerten *exo/endo*-Verhältnis von 20:1 in einer Ausbeute von 79 % erhalten werden. Epibatidin (**29**) übertrifft die analgetische Wirkung des hochpotenten und in der Klinik vielfach angewendeten Opium-Alkaloids Morphin um etwa das 200-fache^[18] und steht somit in großem pharmakologischen Interesse hinsichtlich eines Einsatzes in der Schmerztherapie. Es stellte sich zwar heraus, dass Epibatidin für die direkte Anwendung am Menschen eine zu hohe Toxizität aufweist, aber unter den mehr als 500 synthetisierten und getesteten Strukturanaloga

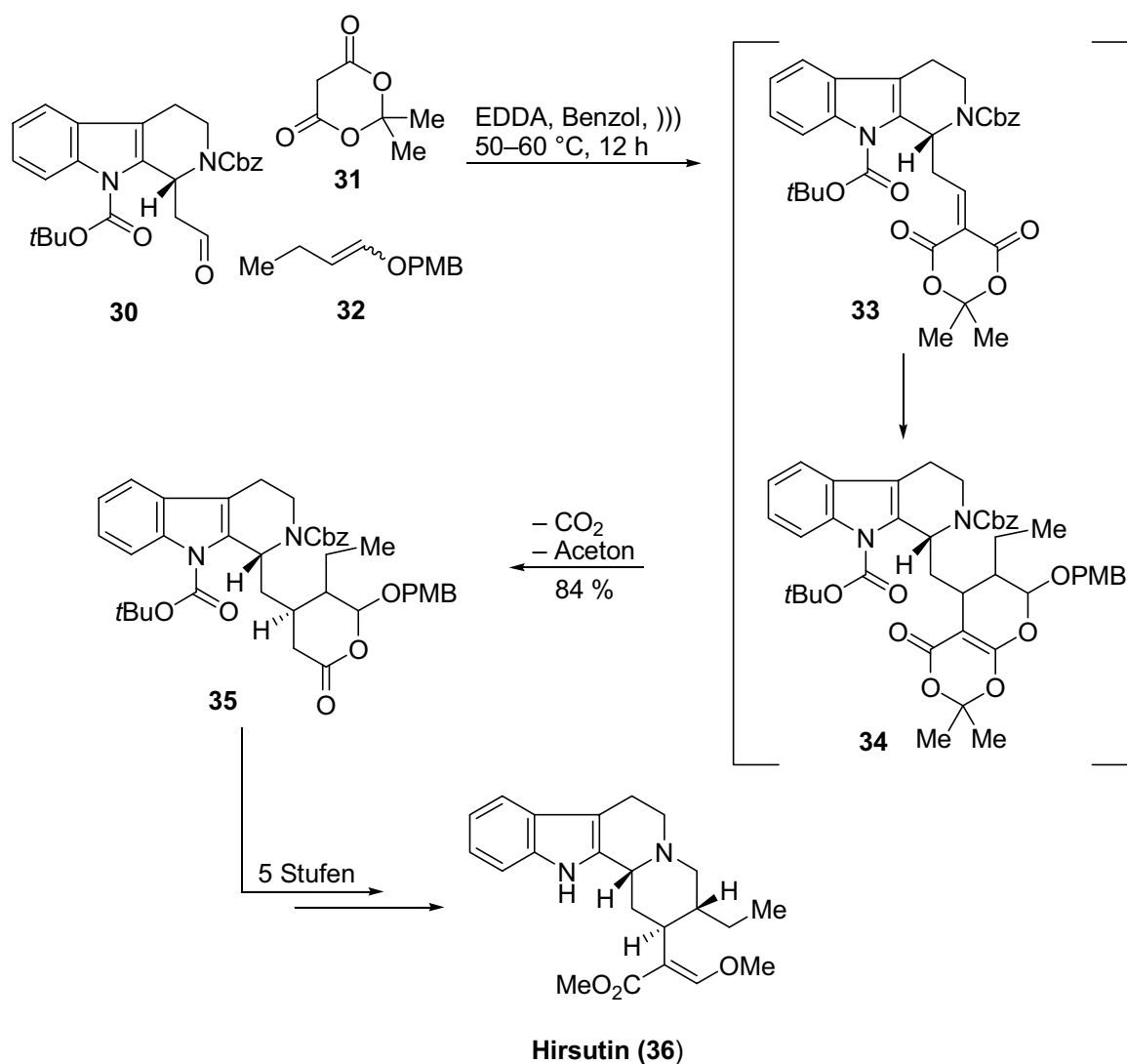
fanden sich bereits potente Analgetika, die einen völlig neuen Weg in der Behandlung von Schmerzen eröffnen könnten.^[19]



Schema 7. Evans Synthese des (-)-Epibatidins (29) als Beispiel einer Hetero-*Diels-Alder*-Reaktion.

Das Konzept der Domino-Reaktion^[20] hat sich innerhalb der letzten Jahren als hochgradig effiziente Methode im Bereich der Organischen Chemie etabliert. Nach *L. F. Tietze* bezeichnet der Begriff Domino-Reaktion einen Prozess, bei dem zwei oder mehr Bindungsknüpfungen (gewöhnlich C–C-Bindungen) oder Fragmentierungen unter ein und denselben Reaktionsbedingungen, d. h. ohne weitere Zugabe von Reagenzien oder Katalysatoren, vollzogen werden, wobei die jeweils nachfolgende Transformation an den im vorhergehenden Schritt gebildeten Funktionalitäten erfolgt. Sequentielle Reaktionen zeichnen sich häufig durch große Eleganz, hohe Stereoselektivität und einfache Reaktionsführung aus und ermöglichen den Aufbau, komplexer Moleküle in wenigen Stufen. Die Entwicklung derartiger Synthesemethoden kann darüber hinaus durch Einsparung von Aufarbeitungs- und Reinigungsschritten zur Verringerung der Menge unerwünschter Abfallprodukte führen. Die Methode der Domino-Synthese besitzt ferner ein hohes Innovationspotential und erfüllt im Idealfall die ökologisch bedeutenden Prinzipien der Atomökonomie^[21] und der “Green Chemistry“.^[22] Bei der Erforschung und Neuentwicklung von Domino-Reaktionen hat sich gezeigt, dass sich speziell die *Diels-Alder*-Reaktion ideal in Reaktionssequenzen integrieren lässt. Eine imposante Anwendung spiegelt sich in der von *L. F. Tietze* entwickelten enantioselektiven Totalsynthese des Anti-Influenza-A-Virus-aktiven^[23] Corynanthe-Indolalkaloids^[24] Hirsutin (36)^[25] wider (Schema 8).^[26] Die Schlüsselreaktion ist hierbei eine Kombination aus *Knoevenagel*-Kondensation und Hetero-*Diels-Alder*-Reaktion, wobei die Kondensation von Aldehyd 30 mit Meldrumsäure (31) zu-

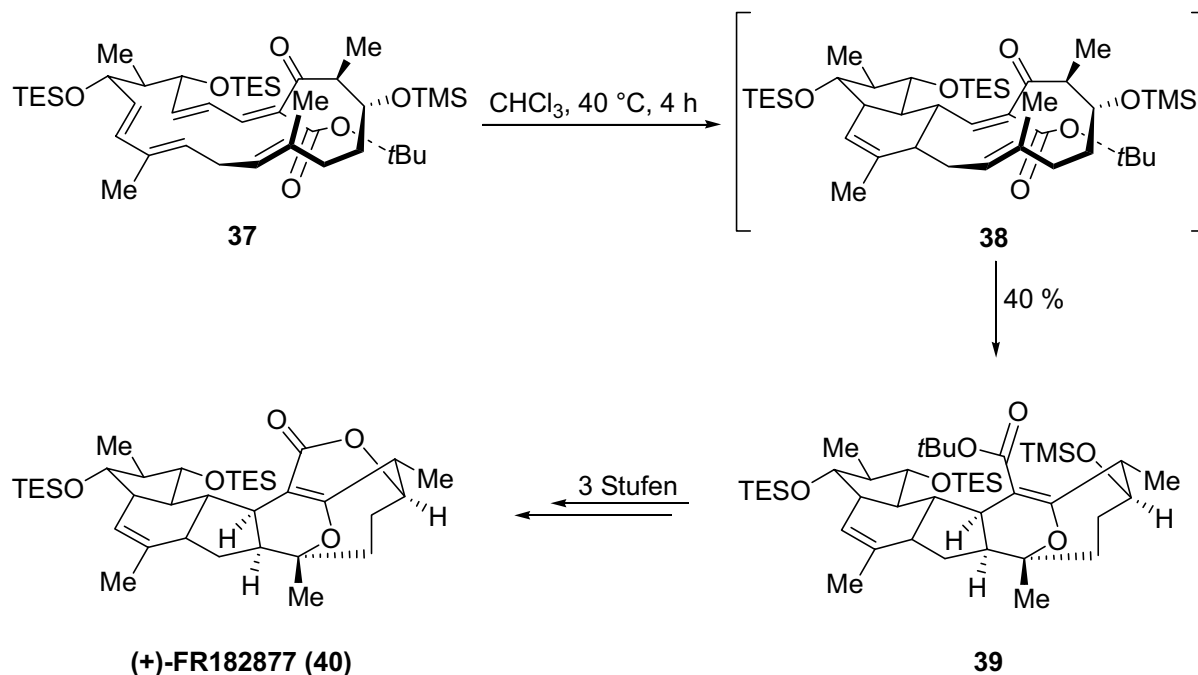
nächst das Intermediat **33** lieferte, welches *in situ* mit dem anwesenden Enolether **32** in einer Hetero-*Diels-Alder*-Reaktion unter einer asymmetrischen 1,3-Induktion von >20:1 zum Cycloaddukt **34** weiter reagierte. Abschließende Fragmentierung unter Freisetzung von CO₂ und Aceton ergab das Zielprodukt **35** in 84 % Ausbeute. Ausgehend vom Letzteren, konnte nach nur fünf weiteren Operationen die synthetische Bereitstellung von Hirsutin (**36**) verwirklicht werden.



Schema 8. Tietzes Domino Knoevenagel/Hetero-*Diels-Alder* Synthesestrategie in der enantioselektiven Totalsynthese des Hirsutins (**36**).

Doch auch die Kombination mehrerer *Diels-Alder*-Reaktionen ist bei geschickter Komposition der Vorläufermolekül-Architektur möglich, wie das Beispiel der ersten doppelten transannularen *Diels-Alder*-Reaktion von *E. J. Sorensen* zur Totalsynthese des cytotoxischen Naturstoffes (+)-FR182877 (**40**) zeigt (Schema 9).^[27] So führt ein leichtes Erhitzen einer Lösung des Substrates **37** in Chloroform zu einer Reaktionskaskade, bestehend aus einer initiie-

renden transannularen *Diels-Alder*-Reaktion und einer terminierenden transannularen Hetero-*Diels-Alder*-Reaktion. Die Tatsache, dass während der Reaktionssequenz in nur einer Stufe der Makrocyclus **37** hoch-ökonomisch und diastereoselektiv nach Durchlaufen des Intermediates **38** zum Pentacyclus **39** transformiert wird, veranschaulicht nochmals deutlich das bedeutsame synthetische Potential von Domino-*Diels-Alder*-Reaktionen.



Schema 9. Sorensens Totalsynthese von (+)-FR182877 (**40**) durch eine transannulare-*Diels-Alder*-transannulare-hetero-*Diels-Alder*-Dominoreaktion.

Schon kurz nach ihrer Entdeckung wurden für die *Diels-Alder*-Reaktion einige empirisch gefundene Gesetzmäßigkeiten formuliert, die Vorhersagen für den Ablauf der Reaktion zulassen:^[28]

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 gleich-

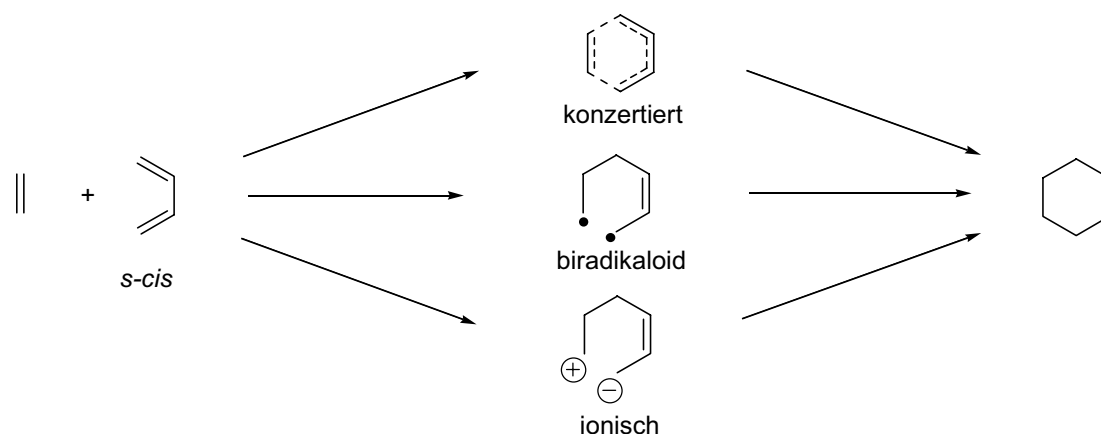
zeitig zu einer Erhöhung der Stereo- und Regioselektivität bei der Bildung der Cycloaddukte führen.

6. **Lösungsmittelleffekte:** Die Lösungsmittelabhängigkeit der *Diels-Alder*-Reaktion ist im Allgemeinen gering.

2.1.2 Mechanismus

Auch mit Hilfe der oben aufgeführten Gesetzmäßigkeiten konnte lange Zeit kein schlüssiger Mechanismus für den Ablauf der *Diels-Alder*-Reaktion entwickelt werden. Erst das 1965 von *R. B. Woodward* und *R. Hoffmann* formulierte Prinzip der Erhaltung der Orbitalsymmetrie brachte den Durchbruch und erlaubte erstmals eine Interpretation der empirischen Fakten.^[29] *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 (Schema 10), da die Möglichkeit einer stereospezifischen Reaktion nur dann gegeben ist, wenn die Rotation um die neugebildete Einfachbindung langsamer ist als der Ringschluss durch Ausbildung der zweiten σ -Bindung.



Schema 10. Mögliche Mechanismen der *Diels-Alder*-Reaktion.

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*-Konfor-

mation vor. Da jedoch die Rotationsbarriere um die zentrale σ -Bindung mit ca. $30 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ 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, sodass auf diesem Weg keine stereospezifische Reaktion zu erwarten ist.

Durch quantenmechanische *ab initio*-Berechnungen konnte gezeigt werden, dass bei Homo-*Diels-Alder*-Reaktionen der konzertierte Reaktionsmechanismus im Allgemeinen energetisch günstiger ist.^[30] Auch stark negative Aktivierungsentropien und Aktivierungsvolumina sowie die oft beobachtete hohe Stereoselektivität deuten auf sterisch kompakte und hochgeordnete Übergangsstrukturen hin, wie sie bei einem konzertierten Reaktionsverlauf anzunehmen sind. Wenn jedoch die gleichzeitige Bindungsbildung aus sterischen oder elektronischen Gründen erschwert ist, kann der zweistufige mit dem konzertierten Reaktionsverlauf konkurrieren.^[31] 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 in Abhängigkeit der Substituenten an den reagierenden Spezies zu einem zweistufigen Prozess kommen kann.^[32]

2.1.3 Die *Klopman-Salem-Gleichung*

Nach dem Grenzorbitalmodell, das auf die Frontier-Molecular-Orbital-Theorie (FMO-Theorie) von *K. Fukui*^[33] und den von *K. N. Houk*^[34] 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.^[35]

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

Gleichung 1. *Klopman-Salem-Gleichung.*

Hierin beschreiben:

- q_a und q_b die Elektronenpopulation in den Atomorbitalen a und b ;
- β_{ab} und S_{ab} die Resonanz- bzw. Überlappungsintegrale der Atomorbitale a und b ;
- Q_k und Q_l die Gesamtladungen an den Atomen k und l ;
- ϵ die lokale Dielektrizitätskonstante;
- R_{kl} den Abstand zwischen den Atomen k und l ;
- c_{ra} den Koeffizienten des Atomorbitals a im Molekülorbital r ;
- c_{sb} den Koeffizienten des Atomorbitals b im Molekülorbital s ;
- E_r und E_s die Energien der Moleküle r und s .

Die drei Terme der Gleichung beschreiben die unterschiedlichen Arten von Wechselwirkungen der sich annähernden Reaktanden. Im ersten Term, der sogenannten *closed-shell*-Abstoßung, werden die antibindenden Wechselwirkungen der besetzten Molekülorbitale der miteinander reagierenden Moleküle berücksichtigt. Da es bei der Annäherung zweier Reaktionspartner in jedem Fall zu einem Energieanstieg kommt, beinhaltet der erste Term auch den größten Anteil der Aktivierungsenergie der Reaktion. Der zweite Term beschreibt die elektrostatischen (*Coulomb*-) Wechselwirkungen der Moleküle, die vor allem bei ionischen oder stark polaren Spezies von Bedeutung sind. Term 3 repräsentiert die Wechselwirkungen aller besetzten mit allen unbesetzten Molekülorbitalen korrekter Symmetrie (bindende Wechselwirkung). Er ist für die Reaktionen zwischen unpolaren Reaktionspartnern, wie sie normalerweise bei *Diels-Alder*-Reaktionen auftreten, am wichtigsten und führt in jedem Fall zu einer Energieabsenkung.

Die *Klopman-Salem*-Gleichung kann durch einige Näherungen erheblich vereinfacht werden. So kann davon ausgegangen werden, dass die *closed-shell*-Abstoßung bei Reaktionen mit ähnlichen oder verwandten Reaktionswegen in etwa gleich ist und somit nicht näher betrachtet werden muss. Außerdem kann, sofern keine polaren oder ionischen Spezies auftreten, der zweite Term vernachlässigt werden. Bei näherer Betrachtung des dritten Terms wird ersichtlich, dass die Beiträge energetisch sehr unterschiedlicher Orbitalpaare klein sind ($E_r - E_s$ wird

groß und steht im Nenner). Den größten Beitrag zu Term 3 liefern somit die energetisch am dichtesten zusammenliegenden Molekülorbitale, die HOMOs und LUMOs der Reaktionspartner. Nach *Fukui* kann sich meist auf die Betrachtung dieser sogenannten Grenzorbitale (FMOs) beschränkt werden. Bei der *Diels-Alder*-Reaktion werden nur die Wechselwirkungen zwischen den endständigen Atomen 1 des Diens mit 1' des Dienophils und 4 des Diens mit 2' des Dienophils betrachtet (Abbildung 2).

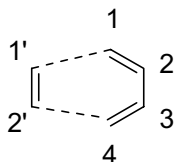


Abbildung 2. Wechselwirkende Atome bei der *Diels-Alder*-Reaktion.

Aufgrund dieser Näherungen vereinfacht sich die *Klopman-Salem*-Gleichung in folgender Weise (Gleichung 2):

$$\Delta E = \frac{(c_{HOMO,1}c_{LUMO,1'}\beta_{1,1'} + c_{HOMO,4}c_{LUMO,2'}\beta_{4,2'})^2}{E_{HOMO,Dien} - E_{LUMO,Dienophil}} + \frac{(c_{LUMO,1}c_{HOMO,1'}\beta_{1,1'} + c_{LUMO,4}c_{HOMO,2'}\beta_{4,2'})^2}{E_{HOMO,Dienophil} - E_{LUMO,Dien}}$$

Gleichung 2. Vereinfachte *Klopman-Salem*-Gleichung.

Aus der vereinfachten *Klopman-Salem*-Gleichung ist direkt ersichtlich, dass der Energiegewinn ΔE und somit die Reaktivität der *Diels-Alder*-Reaktion mit abnehmender Energiedifferenz zwischen dem HOMO und dem LUMO der Reaktionspartner ansteigt.

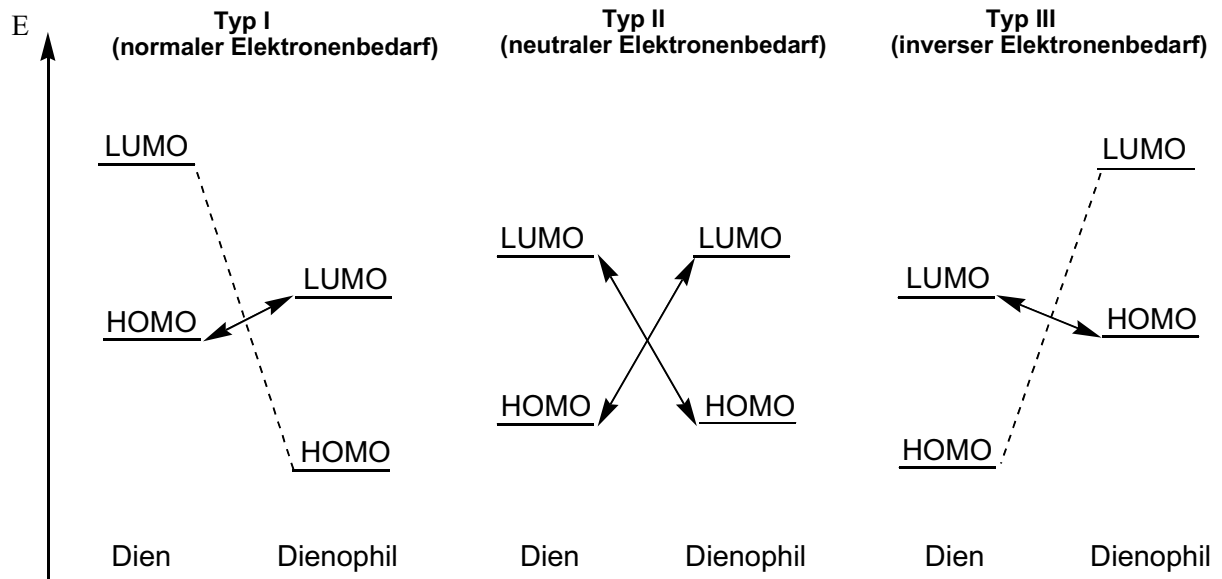
Ein Vorteil dieser Gleichung ist, dass die HOMO- und LUMO-Energien im Verhältnis zu den Übergangsstrukturen leicht zu berechnen und zusätzlich auch aus physikalischen Daten zugänglich sind. So entspricht die HOMO-Energie in etwa dem negativen Wert des ersten Ionisierungspotentials und ist somit durch Photoelektronenspektroskopie ermittelbar.^[36] Die LUMO-Energie ist aus polarographisch bestimmbar Redoxpotentialen^[37] erhältlich.

2.1.4 Einteilung der *Diels-Alder*-Reaktion

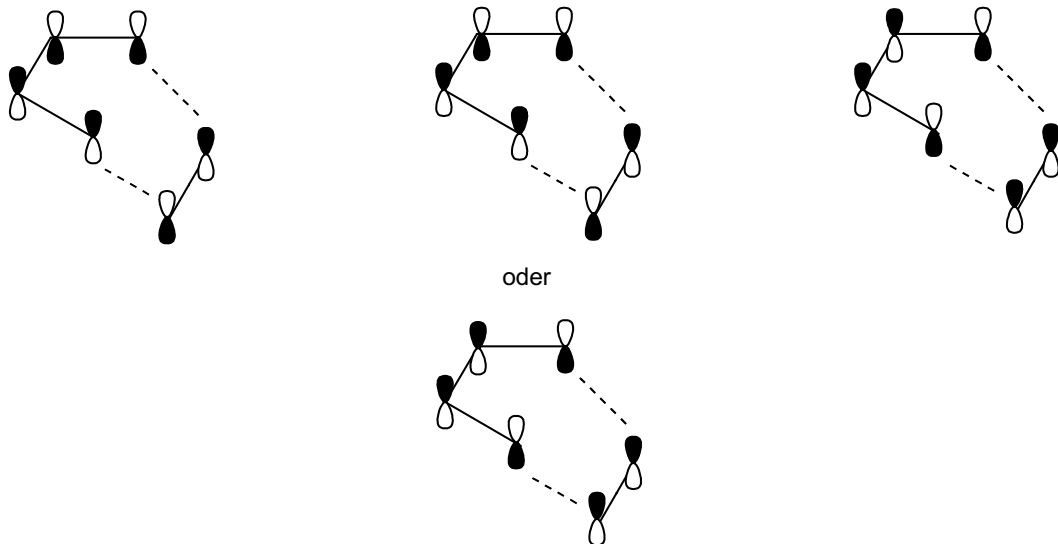
Da nach der *Klopman-Salem*-Gleichung der Energiegewinn und damit die Reaktivität einer Reaktion umso größer ist, je geringer die Energiedifferenz zwischen dem HOMO und dem LUMO der einzelnen Reaktanden ist, sollte versucht werden, durch geeignete Substitution der Reaktionspartner eben diese Energiedifferenz möglichst gering zu halten. Um eine Reaktivitätssteigerung zu erreichen, muss die HOMO-Energie durch elektronenliefernde Substituenten angehoben und die LUMO-Energie durch elektronenziehende Substituenten abgesenkt werden. Die Betrachtung der für die Reaktivität entscheidenden Grenzorbitale ermöglicht die Einteilung der *Diels-Alder*-Reaktion in drei verschiedene Typen (Abbildung 3). Typ I wird als *Diels-Alder*-Reaktion mit normalem Elektronenbedarf bezeichnet. Bei diesem Typ dominiert die Wechselwirkung zwischen dem HOMO des Diens und dem LUMO des Dienophils den energetischen Ablauf der Reaktion. Elektronenliefernde Substituenten im Dien bewirken eine Anhebung der HOMO-Energie und Elektronenakzeptoren im Dienophil eine Absenkung der LUMO-Energie. Die Energien der Grenzorbitale liegen somit dichter zusammen, sodass von einer gesteigerten Reaktivität ausgegangen werden kann. *Diels-Alder*-Reaktionen mit normalem Elektronenbedarf laufen folglich zwischen elektronenreichen Dienen und elektronenarmen Dienophilen bevorzugt ab.

Der zweite Typ, die neutrale *Diels-Alder*-Reaktion, zeichnet sich durch ähnliche oder gleiche Orbitalenergien beider Reaktanden aus. In diesem Fall müssen somit beide Möglichkeiten der HOMO–LUMO-Wechselwirkungen berücksichtigt werden. Dies hat zur Folge, dass die Einführung von Substituenten jeglicher Art eine Reaktivitätssteigerung verursacht, da die Energiedifferenz HOMO – LUMO verringert wird. *Diels-Alder*-Reaktionen mit neutralem Elektronenbedarf laufen im Allgemeinen nur unter drastischen Bedingungen (hohe Temperaturen, hoher Druck, lange Reaktionszeiten) ab (vgl. Schema 2).

Die *Diels-Alder*-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf (Typ III) stellt das Gegenstück zur *Diels-Alder*-Reaktion mit normalem Elektronenbedarf dar. Bei ihr dominiert die Grenzorbitalwechselwirkung zwischen dem LUMO des Diens und dem HOMO des Dienophils. In diesem Fall führen Elektronenakzeptoren im Dien und Elektronendonatoren im Dienophil zur Angleichung der Grenzorbitalenergien und somit zu einer Reaktionsbeschleunigung.



schematisch:



Beispiel:

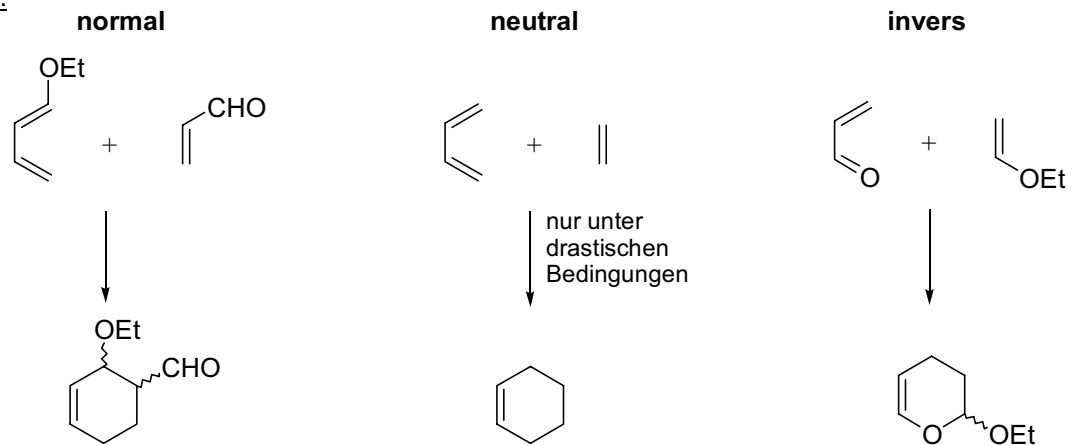


Abbildung 3. Einteilung der *Diels-Alder*-Reaktionen nach ihrem Elektronenbedarf.

Diese Klassifizierung ermöglicht eine qualitative Beschreibung der Reaktivitätsmuster bei der *Diels-Alder*-Reaktion. Voraussetzung für eine Einteilung ist die Kenntnis der Einflüsse von Substituenten auf die Energien der Grenzorbitale. *K. N. Houk*, der sich mit dieser Problemstellung beschäftigte, schlug eine Einteilung der Substituenten in drei Klassen vor.^[38]

1. **C-Substituenten** sind zur Konjugation befähigte Systeme wie Phenyl- oder Vinylgruppen, die die LUMO-Energien absenken und die HOMO-Energien anheben.
2. **Z-Substituenten** sind Elektronenakzeptoren wie z. B. Cyano- oder Carbonylgruppen, die zu einer gleichzeitigen Absenkung der HOMO- und LUMO-Energien führen.
3. **X-Substituenten** sind Elektronendonatoren wie Alkoxy- oder Aminogruppen, deren nicht bindende π -Orbitale mit dem betrachteten π -System überlappen können und somit zu einer gleichzeitigen Anhebung der HOMO- und LUMO-Energien führen.

Eine *Diels-Alder*-Reaktion mit normalem Elektronenbedarf wird demnach durch Z-Substituenten am Dienophil und X-Substituenten am Dien beschleunigt, während bei der *Diels-Alder*-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf X-Substituenten am Dienophil und Z-Substituenten am Dien die Reaktivität steigern. C-Substituenten wirken in allen Fällen aktivierend.

2.1.5 Regioselektivität

Neben der Erklärung der Reaktivität ermöglicht die Grenzorbitaltheorie auch die Erklärung der Regioselektivität der *Diels-Alder*-Reaktion zwischen unsymmetrischen Edukten. Diese wird nicht von der Energiedifferenz der miteinander wechselwirkenden Orbitale, sondern von den Molekülorbital-Koeffizienten der reagierenden Atome bestimmt. Diese MO-Koeffizienten können durch ESR-spektroskopische Messungen und quantenmechanische Rechnungen (PM3-Methode) bestimmt werden. Eine Abschätzung der MO-Koeffizienten einfacher Systeme ist auf Basis der in Abbildung 4 gezeigten Schemata leicht möglich und in den meisten Fällen auch ausreichend.