

Der gezielte Aufbau von Biarylverbindungen: moderne Konzepte und Strategien

Von Gerhard Bringmann*, Rainer Walter und Ralf Weirich

Neue synthetische
Methoden (82)

Die präparative Bereitstellung insbesondere rotationsgehminderter Biarylsysteme ist ein anspruchsvolles Ziel nicht nur in der Natur- und Wirkstoffsynthese, sondern z. B. auch bei der Erschließung neuer Reagentien für die asymmetrische Synthese. Dieser Aufsatz gibt eine aktuelle Übersicht über moderne, leistungsfähige Verfahren zum gezielten Aufbau von Biarylen. Dies scheint besonders dringlich, weil in den letzten Jahren eine Fülle neuer oder modifizierter Zugänge zu den immer wichtiger werdenden Biarylsystemen erarbeitet worden ist. Der inzwischen erreichte Standard spiegelt sich eindrucksvoll in kürzlich publizierten regio- und stereoselektiven Synthesen wichtiger Biarylnaturstoffe wider, darunter Steganon, Ancistrocladin, Ancistrocladinis und Dioncophyllin A. Zu den wichtigsten Konzepten zählt dabei neben der Nutzung asymmetrischer Induktion im eigentlichen Kupplungsschritt neuerdings auch die thermodynamisch oder kinetisch kontrollierte Verdrillung von Biarylachsen.

1. Einleitung

Die Biarylachse ist zentrales Bauelement einer Fülle von Naturstoffen unterschiedlichster Struktur, biologischer Aktivität und biosynthetischer Herkunft, darunter z. B. Polyketide, Terpene, Lignane, Cumarine, Flavonoide, Tannine, Peptide und Alkaloide^[1] (Abb. 1).

Aufgrund ihrer interessanten Eigenschaften – nicht nur als pharmakologisch aktive Naturstoffe, sondern auch als chirale Reagentien^[11] und Kronenether^[12], als chirale Wirtsmoleküle für Einschlußverbindungen^[13], als Grundlage chiraler Phasen für die Chromatographie^[14], als starre Spacer zwischen zwei Molekülhälften^[15, 16] oder auch als Grundlage chiraler Flüssigkristalle^[17] – sind natürliche und unnatürliche Biarylverbindungen attraktive Syntheseeziele. Schlüsselschritt dieser Synthesen ist fast immer die eigentliche Verknüpfung der beiden aromatischen Molekülhälften.

Dieser Aufsatz will nicht flächendeckend alle neueren Arylkupplungsverfahren abhandeln, sondern die verschiedenen Strategien einander gegenüberstellen. Großes Gewicht kommt dabei vor allem denjenigen Verfahren zu, die (in steigender Priorität) die Probleme „gezielte Kreuzkupplung/Regioselektivität“, „Stereoselektivität“ und schließlich „chirale Ökonomie“ zu bewältigen vermögen und die dann tatsächlich auf die gezielte Synthese konkreter, gegebenenfalls funktionalisierter und sterisch gehinderter Biarylnaturstoffe anwendbar sind.

Die Wichtigkeit des Konzeptes, also z. B. der inter- oder der intramolekularen Reaktionsführung, zeigt sich daran, daß es neuerdings gelingt, die beiden formalen Teilaufgaben stereoselektiver Biarylsynthese – die CC-Verknüpfung und die asymmetrische Induktion – zeitlich und methodisch zu separieren (siehe Abschnitt 6.3). Dies eröffnet ganz neuartige, sich bislang erst ansatzweise abzeichnende Möglichkeiten. Doch sollen bewußt auch die wichtigsten der in der Literatur stark dominierenden Verfahren vorgestellt werden, die zwar nicht allen diesen Kriterien genügen (z. B. nicht stereoselektiv sind), die aber wegen ihrer Einfachheit bei unkomplizierten Systemen (z. B. bei nicht rotationsgehminderten

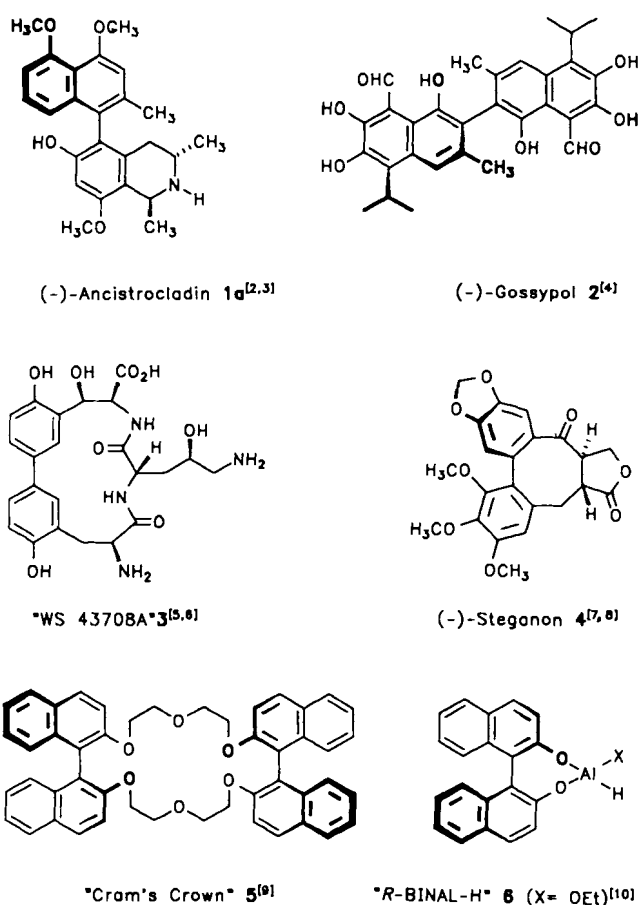


Abb. 1. Ausgewählte natürliche und unnatürliche Biaryle.

Biarylen) dennoch häufig die Methoden der Wahl sein können.

Wegen der großen Stofffülle beschränkt sich der Aufsatz auf die konvergente Verknüpfung bereits vorliegender isocyclischer Arene; Biarylsynthesen durch nachträglichen Aufbau von Ringsystemen werden ausgeklammert. Da der letzte umfassende^[18, 19] Übersichtsartikel über moderne Methoden zur Biarylsynthese bereits zehn Jahre zurückliegt^[20], wurde für die hier vorgestellten Syntheseverfahren die Grenze bei etwa 1980 gezogen – auch deshalb, weil es vor diesem Zeitpunkt nahezu^[21] keine stereoselektiven Arylkupplungsverfahren gab.

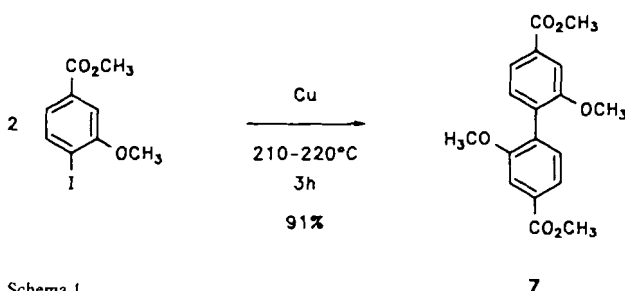
[*] Prof. Dr. G. Bringmann, Dipl.-Chem. R. Walter, Dipl.-Chem. R. Weirich
Institut für Organische Chemie der Universität
Am Hubland, D-8700 Würzburg

2. Intermolekulare (dimerisierende) Arylkupplung zu konstitutionell symmetrischen Biarylen

2.1. Die klassische Ullmann-Reaktion und andere reduktive Verfahren

Die reduktive Dimerisierung von Arylhalogeniden ist eine der ältesten Methoden^[22] zur Darstellung konstitutionell symmetrischer Biaryle. Die klassische Ullmann-Reaktion^[23] mit Kupferbronze als Reduktionsmittel liefert die höchsten Ausbeuten bei elektronenarmen Aryliodiden. So sind Nitrogruppen – auch in *ortho*-Position – besonders vorteilhaft, aber auch Aldehyd-, Ester- und Lactongruppen werden toleriert^[24]. Dagegen führen freie primäre oder sekundäre Amino- oder phenolische Hydroxygruppen unter *N*- bzw. *O*-Arylierung zu Biarylaminen^[25] bzw. Biarylethern^[26], was auch gezielt synthetisch ausgenutzt werden kann (Ullmann-Kondensation).

Determiniert durch die Position des Halogenatoms verläuft die Ullmann-Reaktion eindeutig bezüglich des Kupplungsortes – das Problem der Regioselektivität wird also auf die Stufe der Einführung des Halogens vorverlegt. Als heterogene Reaktion kann die Kupplung durch Ultraschall bedeutend beschleunigt werden^[27]. Sie liefert auch bei nicht-benzoiden Systemen wie Azulenen hohe Ausbeuten^[28]. Damit ist diese klassische Variante auch heute noch für einfachere, sterisch nicht zu stark gehinderte^[29] Zielmoleküle wie **7**^[30] (Schema 1) die Methode der Wahl.



Schema 1.

Um die teilweise sehr hohen Reaktionstemperaturen zu vermeiden, sind aufbauend auf Arbeiten von *Semmelhack et al.*^[31] zahlreiche neue Varianten entwickelt worden, bei

denen Ni⁰-Komplexe in stöchiometrischen Mengen, z. B. [Ni(cod)₂], die Funktion des Kupfers übernehmen. Auf diese Weise lassen sich Arylhalogenide in homogener Lösung bereits bei 40–50 °C in hohen Ausbeuten umsetzen. Funktionelle Gruppen wie CN, ja sogar freie Aminogruppen werden toleriert, Nitrogruppen sind jedoch mit diesem wie auch mit anderen Ni-unterstützten Verfahren – vermutlich wegen Bildung von Nitrosonickel(o)-Komplexen^[32] – prinzipiell unverträglich. Auch ist zu berücksichtigen, daß Protonendonoren den Reaktionsverlauf massiv in Richtung Hydrodehalogenierung lenken^[31]. Anstelle der teilweise empfindlichen Ni⁰-Komplexe kann auch aktiviertes Nickelpulver unter ähnlich milden Reaktionsbedingungen verwendet werden^[33, 34].

Modernere, bislang nur an einfachen Substraten erprobte Verfahren zielen auf den Einsatz nur mehr katalytischer Mengen an Nickelreagens ab. Die reaktive niedervalente Nickelspezies kann dabei entweder elektrochemisch^[35, 36] oder durch Coreduktantien wie Zink^[37, 38] und NaH^[39] regeneriert werden. Diese Methoden ermöglichen den Einsatz auch härterer Halogenide – Arylchloride reagieren am schnellsten^[38] – und bequemerer Lösungsmittel wie THF^[39].

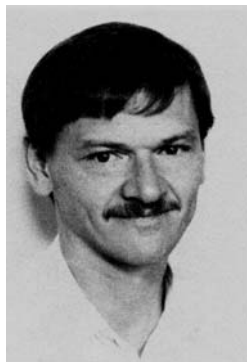
2.2. „Biomimetische“ Phenolkupplungen und verwandte oxidative Verfahren

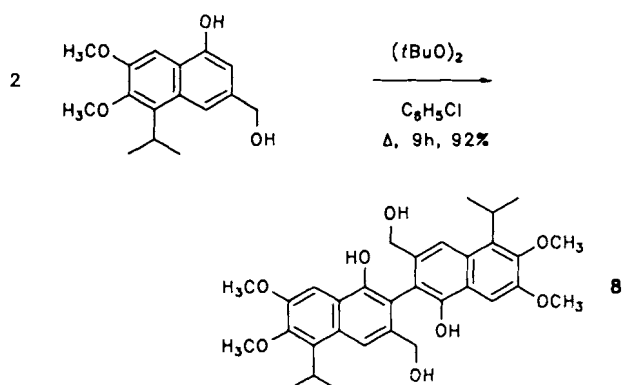
Komplementär zur Ullmann-Reaktion erfordert die Phenoloxidation den Einsatz elektronenreicher Arene mit freien OH-Gruppen. Dieser Reaktionstyp hat wegen seines biomimetischen Charakters^[40] eine sehr alte Tradition^[41], ist jedoch oft nur bedingt präparativ nützlich, selbst wenn es um die gezielte Darstellung konstitutionell symmetrischer Biaryle geht. Denn häufig bilden sich unerwünschte Nebenprodukte, falls im Aren mehrere sterisch und elektronisch vergleichbare Positionen vorhanden sind^[42]. Ferner konkurrieren mit der erwünschten Kupplung oft Nebenreaktionen wie Phenyletherbildung^[43] und Angriff auf benzyliche Positionen. Trotz dieser Schwierigkeiten gibt es auch in jüngster Zeit einzelne erwähnenswerte Anwendungsbeispiele mit zum Teil exzellenten Ausbeuten, etwa die Darstellung des Gossypol-Analogons **8**^[44] (Schema 2).

Gerhard Bringmann, geboren 1951, studierte ab 1970 Chemie an den Universitäten Gießen und Münster (1975 Diplom, 1978 Promotion bei Prof. Dr. B. Franck). Nebenher absolvierte er ein Grundstudium der Biologie. Nach einem Postdoc-Aufenthalt bei Sir Derek H. R. Barton in Gif-sur-Yvette, Frankreich, kehrte er 1979 nach Münster zurück (1984 Habilitation). 1986 erhielt er einen Ruf an die Universität Wien und 1987 einen an die Universität Würzburg. Seine Arbeitsgebiete liegen in der synthetischen und analytischen Naturstoffchemie (Isochinolinalkaloide aus tropischen Heilpflanzen, endogene Alkaloide im Säugerorganismus, N-haltige Synthesebausteine, Biaryle). 1985 wurden seine Arbeiten mit dem Dozentenstipendium des Fonds der chemischen Industrie und mit dem Preis zur Förderung des Wissenschaftlichen Nachwuchses der Universität Münster ausgezeichnet sowie 1988 mit dem Otto-Klung-Preis für Chemie.

Rainer Walter, geboren 1963, studierte ab 1983 Chemie an der Technischen Hochschule Darmstadt und nach dem Vordiplom in Würzburg, wo er 1989 das Diplom ablegte. Im Rahmen seiner Doktorarbeit beschäftigt er sich mit der Entwicklung neuer Konzepte zur stereoselektiven Biarylsynthese.

Ralf Weirich, geboren 1962, studierte von 1983 bis 1989 Chemie an den Universitäten Düsseldorf und Würzburg. Thema seiner Doktorarbeit ist die chemische Totalsynthese axial-chiraler Naturstoffe.





Schema 2.

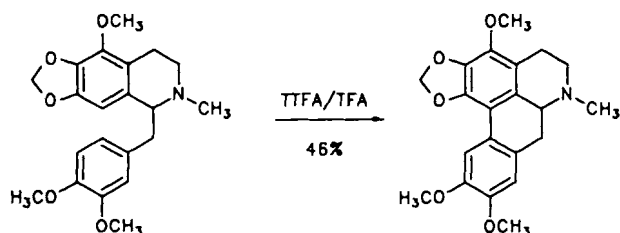
Neben häufig verwendeten klassischen Oxidationsmitteln wie FeCl_3 ^[45], das an Kieselgel adsorbiert gut handhabbar ist^[46], und Kaliumhexacyanoferrat(III)^[41] kommen auch Silberoxid^[47], *tert*-Butylperoxid^[43], Iodosobenzoldiacetat^[48] und Kaliumdichromat^[49] sowie Mangan(III)-acetylacetonat^[50] zum Einsatz. Darüber hinaus ermöglichen Reagentien wie Vanadiumoxyfluorid (VOF_3), Thallium(III)-trifluoracetat (TTFA) etc. auch eine „nichtphenolische“ Dehydromerisierung elektronenreicher Arene^[51] (siehe auch Abschnitt 3.1).

3. Intramolekulare Arylkupplungen (Brücke als Bestandteil des Zielmoleküls)

3.1. Oxidative Verfahren

Die Hauptprobleme der intermolekularen Methoden zum Aufbau von Biarylachsen – die oft fehlende Regioselektivität und das häufige Auftreten von *homo*-Kupplungsprodukten bei angestrebter Kreuzkupplung – lassen sich prinzipiell besser bei intramolekularer Reaktionsführung lösen. Dies gilt insbesondere für oxidative cyclisierende Arylkupplungsverfahren^[52], wie sie zur Synthese von Aporphinalkaloiden und Lignanene eingesetzt werden^[53]. Trotz ihres interessanten biomimetischen Bezuges^[54, 55] erlangte die klassische Phenoloxidation wegen meist schlechter Ausbeuten und mannigfaltiger Nebenreaktionen nur in Ausnahmefällen^[56] präparative Bedeutung zur Synthese von Alkaloiden.

Ein besserer Zugang z. B. zu den Aporphinalkaloiden erschloß sich erst durch Einführung leistungsfähiger neuer Oxidationsmittel, mit denen auch oxidative Kupplungen von Phenolethern („nichtphenolische“ Kupplungen) durchgeführt werden können, z. B. Vanadium(v)-Oxidantien^[48a, 57] mit dem heute populärsten Vertreter VOF_3 ^[58–61]. Neuerdings wird verstärkt das selektivere TTFA eingesetzt^[62–67], bei dem kaum Nebenreaktionen auftreten (Schema 3)^[62].

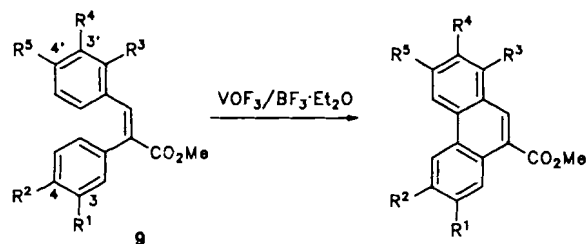


Schema 3.

Stellt man TTFA in situ aus Thallium(III)oxid und Trifluoressigsäure (TFA) her^[68], so lassen sich die Ausbeuten oft noch steigern, und die Hydrolysegefahr nimmt deutlich ab.

Vergleichbare Ergebnisse wie mit diesen Standardreagentien erreicht man mit Ruthenium(IV)-tetrakis(trifluoracetat)^[69, 70], ebenfalls in situ erzeugt aus RuO_2 und Trifluoressigsäure. Eisen(III)-Komplexe sind bei der nichtphenolischen oxidativen Kupplung eher exotische Oxidationsmittel, obwohl sich vereinzelt sehr gute Resultate erzielen lassen^[71]. Weniger bedeutsam für die Naturstoffsynthese ist die anodische elektrochemische Oxidation^[72].

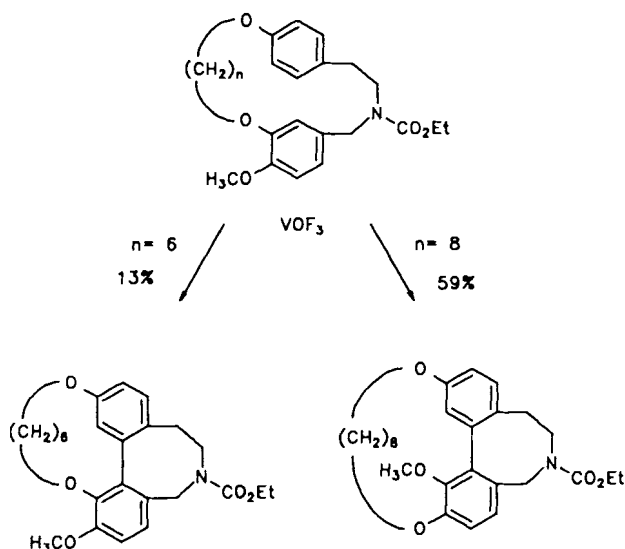
Für eine erfolgreiche Kupplung muß der eine Ring vom zu oxidierenden Substrat, z. B. von **9** (Schema 4), streng ein



	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Ausbeute [%]
a	OMe	OMe	H	OMe	OMe	96%
b	OMe	OMe	H	H	H	81%
c	H	H	OMe	OMe	H	-
d	OMe	H	H	OMe	H	-

Schema 4.

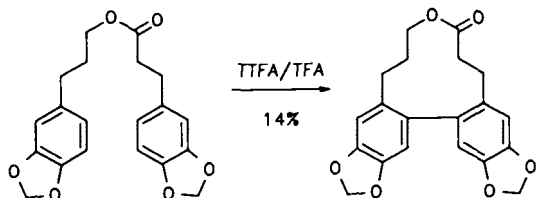
3,4-Dioxygenierungsmuster bezüglich der Brücke aufweisen, wie systematische Untersuchungen von Halton et al.^[58] und die Durchsicht zahlreicher Beispiele für Aporphin- und Lignanensynthesen (siehe Abschnitt 6.1) zeigen. Weniger Ansprüche werden dann an den anderen Ring gestellt, der im Extremfall sogar ohne O-Substituenten sein kann (vgl. **9b**). Bei der Kupplung störende benzyliche O-Atome (z. B. in Steganon **4**) müssen nachträglich eingeführt werden^[73]. Amin-N-Atome, soweit tertiär oder acyliert, stören nicht.



Schema 5.

Die Brücke zwischen den beiden zu kuppelnden Arenen bewirkt günstige Kreuzkupplungsausbeuten und, insbesondere bei kleineren Brücken, oft verlässliche Regioselektivitäten. Der Verlust der Regioselektivität bei größeren, z. B. achtegliedrigen Ringen mit zwei gleichwertigen Kupplungspositionen kann mitunter durch Verwendung einer zusätzlichen, in der Größe anzupassenden (Hilfs-)Brücke wettgemacht werden (Schema 5)^[60].

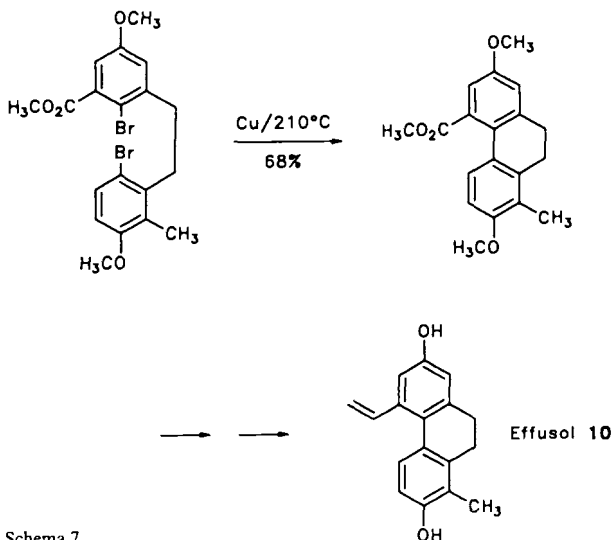
Auch siebengliedrige Ringe (z. B. Homoaporphine und Colchicin-Analoga)^[62, 63] und sogar elfgliedrige Ringe sind so erhältlich, wenn auch mit deutlich abnehmender Kupplungsausbeute und Regiokontrolle (Schema 6)^[74].



Schema 6.

3.2. Reduktive Verfahren

Die intramolekulare Reaktionsführung hat sich auch bei der Ullmann-Kupplung und bei verwandten Reaktionen bewährt^[31, 75, 76] (vgl. auch Abschnitt 6.2). Die Kupplung zweier unterschiedlicher Arene ist selbst dann möglich, wenn

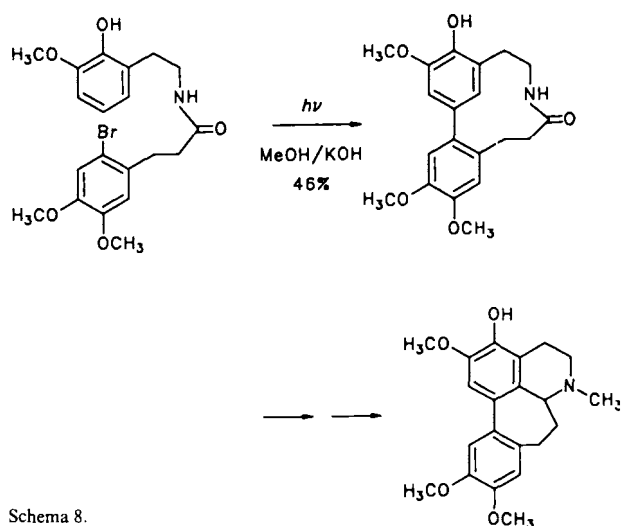


Schema 7.

diese vergleichsweise elektronenreich sind, wie etwa bei der Synthese von Effusol 10, einem Dihydrophenanthren aus Sumpfgäsern (Schema 7)^[77].

3.3. Redox-neutrale Verfahren

In einfachen, regiochemisch unproblematischen Fällen (z. B. bei Vorhandensein nur einer freien *ortho*-Position neben der Brücke) läßt sich die intramolekulare Kupplung mitunter auch redox-neutral durchführen, z. B. durch Pd-katalysierte^[78, 79], radikalische^[80] oder auch durch photo-



Schema 8.

chemische^[81] Dehydrohalogenierung, wobei zuweilen ungewöhnlich große Ringsysteme in erstaunlich guten Ausbeuten durch intramolekulare Arylkupplung erzeugt werden (Schema 8)^[82]. Gravierender Nachteil der redox-neutralen Kupplung ist das fast generelle Auftreten von Hydrodehalogenierung ohne gleichzeitige Kupplung. Da sich die Nebenprodukte zumeist nicht durch regioselektive Halogenierung wieder in den Prozeß einschleusen lassen, sind sie für die Synthese verloren.

4. Intermolekulare Kreuzkupplung zu konstitutionell unsymmetrischen racemischen Biarylen

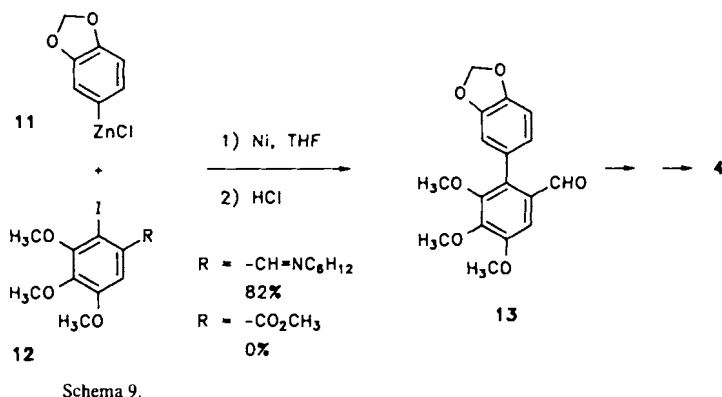
Gekreuzte, zudem regioselektive Kupplungen zweier Arene lassen sich, wie im vorangehenden Abschnitt beschrieben, durch intramolekulare Reaktionsführung erzwingen. Dagegen können zufriedenstellende Ausbeuten an Kreuzkupplungsprodukten bei intermolekularen Verfahren nur dann erzielt werden, wenn sich die beiden eingesetzten Arene elektronisch oder funktionell sehr stark unterscheiden. So muß man sowohl bei reduktiven^[83–85] als auch bei oxidativen Verfahren^[86] elektronenarme mit elektronenreichen Arenen zusammenbringen, um die ansonsten statistische Produktverteilung zugunsten der Kreuzkupplungsprodukte zu beeinflussen.

Viel effektiver ist es allerdings, wenn man die beiden Arene von vornherein in Form eines Elektrophil/Nucleophil-Paares einsetzt. Dies ist dann sogar im Rahmen formaler Ullmann-Kupplungen möglich, bei denen eine zuvor getrennt erzeugte Arylkupferspezies mit Aryliodiden umgesetzt wird^[87], oder durch Reaktion von elektronenreichen Arenen mit Chinolacetaten^[88].

4.1. Ni- und Pd-katalysierte Grignard-Kupplungen

Eine präparativ günstige Kombination von elektrophilen und nucleophilen Arenen ist das Reaktionspaar Arylhalogenid/Arylmetall. Seit der Entdeckung, daß sich Reaktionen von Grignard-Arylverbindungen mit organischen Halogeniden (Kharash-Reaktion^[89]) durch Ni- oder Pd-Katalysatoren beschleunigen lassen^[90], wird diese Methode häufig zur CC-Verknüpfung eingesetzt^[91, 92].

Zur Vermeidung unerwünschter Addition an Carbonylgruppen verwendet man gelegentlich anstelle der reaktiven Grignard-Verbindungen die weniger aggressiven Zn-Analoga, die sich leicht durch Ummetallierung der entsprechenden Li-Verbindungen gewinnen lassen. Als Beispiel sei die Stegansynthese von Larson und Raphael^[93] genannt: Schlüsselschritt ist hier die regioselektive Kupplung der Organozinkverbindung **11** mit dem Arylhalogenid **12** (Schema 9). Bei



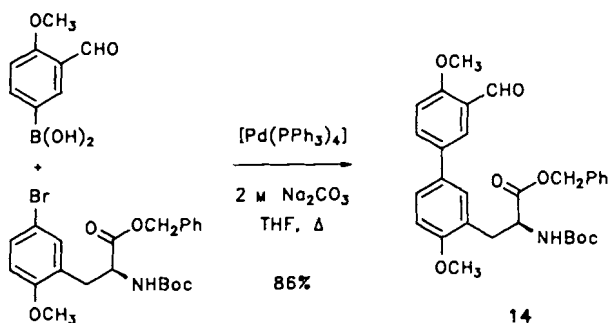
dieser Synthese des Biaryls **13** mit nur zwei Substituenten in *ortho*-Stellung bezüglich der Achse treten keine sterischen Probleme auf. Bei stärker gehinderten Reaktionspartnern erhält man jedoch kaum noch Kupplungsprodukte. Schon die Anwesenheit je eines *ortho*-Substituenten an beiden Arenen erweist sich als stark ausbeutemindernd^[94].

Organometallverbindungen des Kupfers^[95] und des Quecksilbers^[96, 97] gehen analoge Pd-katalysierte Kreuzkupplungen ein, was bislang allerdings kaum Verwendung findet.

4.2. Kupplungen durch andere (Halb-)Metalle

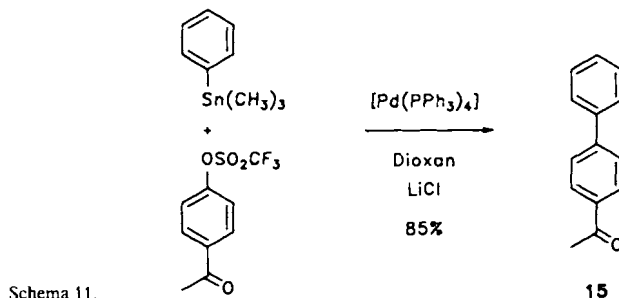
Anwesende Carbonylgruppen können unter den Reaktionsbedingungen der Grignard-Kupplung zu Nebenprodukten führen^[98] – ein Nachteil, der durch Verwendung von schwächer nucleophilen^[96] Organoderivaten der weniger elektropositiven (Halb-)Metalle wie Bor, Silicium oder Zinn^[99] umgangen werden kann. Diese Arylierungsreagentien können separat dargestellt und gereinigt werden, da sie relativ unempfindlich gegenüber Luftsauerstoff sind^[100].

Besonders die Pd-katalysierte Kupplung der gut zugänglichen Arylboronsäuren mit Arylhalogeniden unter Zusatz von Hilfsbasen wie Kaliumcarbonat^[98] wird häufig genutzt,

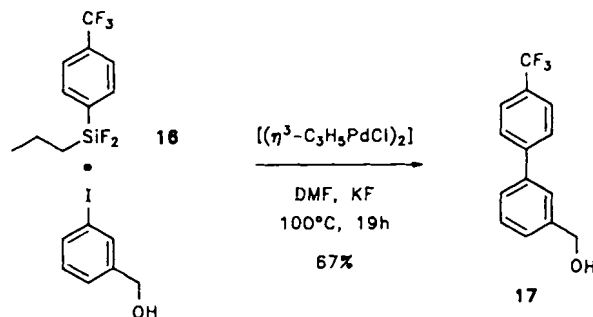


z.B. im Zusammenhang mit der Arenfunktionalisierung durch *ortho*-Metallierung beim schrittweisen Aufbau von Terarylen^[101] oder zur Darstellung von Derivaten des Cyclopeptids **3** (vgl. Abb. 1) über **14**^[102] (Schema 10). Bei dieser Methode wirkt sich jedoch eine sterische Abschirmung der Kupplungsposition durch *ortho*-Substituenten, insbesondere im Boronsäureteil, sehr nachteilig auf die Kupplungsausbeuten aus^[103].

Durch Pd-katalysierte Umsetzung der entsprechenden Aryltriflate mit Arylzinnverbindungen^[104–106] lassen sich auch phenolische Hydroxygruppen gegen Arylsubstituenten austauschen. Ein Beispiel ist die Synthese von 4-Acetylbiaryl **15**^[107] (Schema 11).

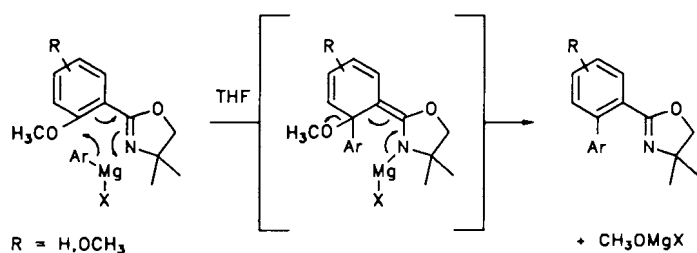


Vor kurzem wurde über die fluoridinduzierte Kreuzkupplung von Arylfluorsilanen (z. B. **16**, Schema 12) mit Aryliodiden berichtet^[108]. Die Pd-katalysierte Synthese des Biphenyls **17** in immerhin 67% Ausbeute zeigt, daß bei dieser Reaktion sogar freie Hydroxygruppen toleriert werden.



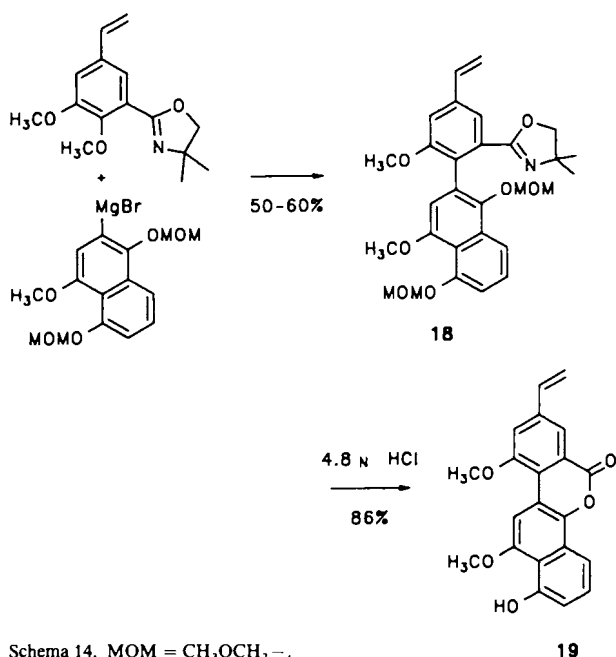
4.3. Die Oxazolin-Methode nach Meyers

Das derzeit wohl am meisten benutzte Verfahren zur regioselektiven Kreuzkupplung zweier Arene ist die von Meyers entwickelte Oxazolin-Methode – ein effizienter Weg zu konstitutionell unsymmetrischen Biarylen^[109]. Hierbei wird der Arylrest in Form einer Grignard-Verbindung durch nucleophile aromatische Substitution einer kernständigen Methoxygruppe eingeführt. Im Gegensatz zu der im vorigen Kapitel beschriebenen Kupplung mit Arylzinnverbindungen muß bei der hier vorliegenden unkatalysierten Reaktion eine *ortho*-Oxazolinereinheit vorhanden sein, die die Elektrophilie am Reaktionszentrum erhöht und gleichzeitig als zusätzlicher dirigierender Komplexligand für die angreifende Grignard-Spezies dient (Schema 13). Die Hilfsgruppe kann anschlie-



Schema 13.

Bend alkalisch (nach Quarternisierung des Stickstoffs mit Methyljodid) oder sauer, wenngleich unter sehr rauen Bedingungen, zur Carbonsäureeinheit hydrolysiert oder durch reduktive Verfahren^[110, 111] zum entsprechenden Alkohol oder Aldehyd umgewandelt werden.



Schema 14. MOM = CH₃OCH₂–.

Trotz einiger Nachteile dieser Methode, was die geduldete sterische Hinderung^[110], die mitunter schwierige oder unmögliche Gewinnung der Grignard-Arylverbindung^[112], die Beschränkung auf bestimmte Substitutionsmuster etc. angeht (siehe auch Abschnitt 5.2), wird sie häufig zur Gewinnung von Biaryl-Naturstoffen^[113, 114] angewendet. So wurde neben *rac*-Desertorin C^[115] und Cannabifuran^[116] auch das Biaryloxazolin **18** synthetisiert, das unter den angegebenen Reaktionsbedingungen direkt zum antimikrobiell wirksamen Lacton Defucogilvocarcin V **19**^[117, 118] cyclisiert (Schema 14).

5. Intermolekulare atropisomerenselektive Arylkupplung

5.1. Zur Stereochemie an der Biarylachse

Bedingt durch sperrige Substituenten *ortho* zur Kupplungsposition ist bei vielen der natürlichen oder synthetischen Biaryl-derivate die freie Drehbarkeit um die Biarylachse

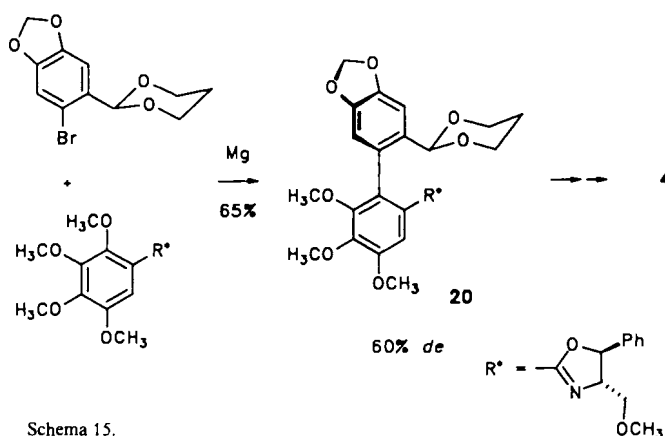
se aufgehoben. Dadurch erhält man mehr oder minder stabile Atropisomere, manchmal sogar dann, wenn es nur drei^[119] oder in Extremfällen sogar nur zwei *ortho*-Substituenten^[120] gibt.

Die gezielte Synthese solcher axial-chiralen Verbindungen erfordert die sichere Zuordnung der Konfiguration an der Biaryleinheit. Das sicherlich wichtigste Verfahren zur direkten Aufklärung der absoluten Konfiguration an der Achse ist die Untersuchung des Circular dichroismus (CD)^[121], gegebenenfalls nach Einebnung eventuell störender stereogener Zentren^[6, 119]. Die Röntgenstrukturanalyse liefert seltener Aussagen über die absolute Konfiguration an der Achse, dafür aber zumindest sehr verlässliche Aussagen über die axial-chirale Information relativ zu gleichfalls im Molekül vorhandenen Stereozentren^[122, 123]. Eine sichere Zuordnung der relativen Konfiguration läßt sich auch chemisch durch einen Atropisomer-differenzierenden Ringschluß zu Ansamakrocyclen erzielen^[124].

5.2. Nucleophile aromatische Substitution

Die in Abschnitt 4.3 angeführte Methode der nucleophilen aromatischen Substitution^[125] kann man bei Einsatz enantiomerenreiner chiraler Oxazoline auch atropisomerenselektiv gestalten^[110, 111]. Hohe Atropisomerenüberschüsse sind aber meist nur mit solchen Arenen erzielbar, deren *ortho*-Substituenten neben der Kupplungsposition sehr unterschiedlich groß sind (z. B. Wasserstoff vs. Alkyl bei **20**, siehe Schema 15), d. h. bei der Synthese lediglich dreifach *ortho*-substituierter Biaryle^[110]. Gerade bei solchen nur geringfügig rotationsgehinderten Biarylen ist aber wegen der dort niedrigen Atropisomerisierungsschwelle eine racemisierungsfreie Ablösung des chiralen Auxiliars oft sehr schwierig und nur reduktiv möglich.

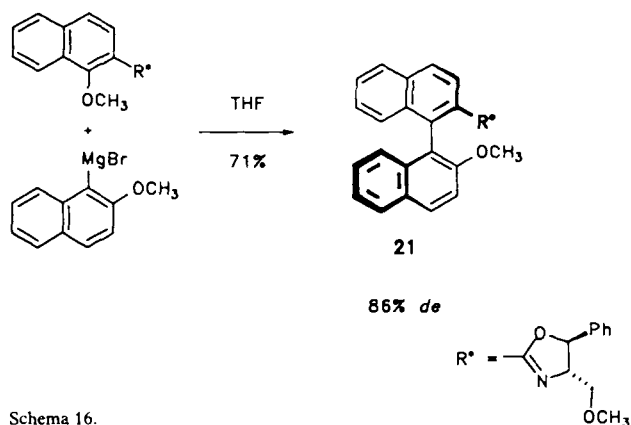
Der offenbar einzige Biaryl-Naturstoff, der durch stereoselektive Kupplung nach der Oxazolinmethode dargestellt wurde, ist Steganon **4**^[126] (Schema 15), doch geht bei dieser



Schema 15.

Synthese die axial-chirale Information an späterer Stelle durch Epimerisierung an der Achse (zu einem 1:1-Atropisomereengemisch) wieder verloren.

Deutlich geringere chemische Ausbeuten und viel schlechtere asymmetrische Induktionen findet man häufig bei Reaktionen, die zu vierfach *ortho*-substituierten Biphenylen führen^[110]. Eine Ausnahme ist der effiziente stereoselektive



Aufbau des Binaphthalins **21** (Schema 16)^[111]. Weitere Probleme können sich aus der kommerziellen Verfügbarkeit nur eines der beiden Enantiomere des chiralen Auxiliars sowie aus der Beschränkung des Verfahrens auf spezielle Biarylsubstitutionsmuster ergeben.

Ein entscheidender Einfluß auf die Stereoselektion bei dieser nucleophilen aromatischen Substitution wird dem Metallkation zugesprochen, da die Geometrie des primär gebildeten Anlagerungsproduktes durch die günstigsten Komplexierungsmöglichkeiten bestimmt wird^[111] (Abb. 2). Dies

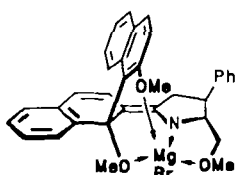
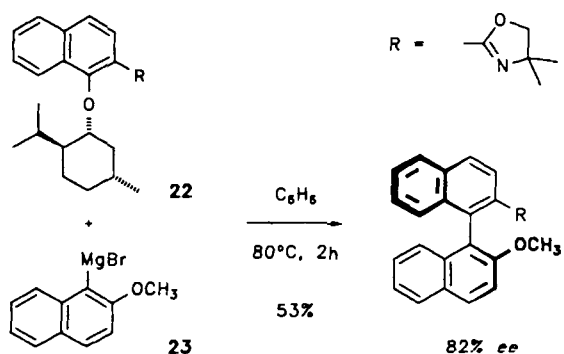


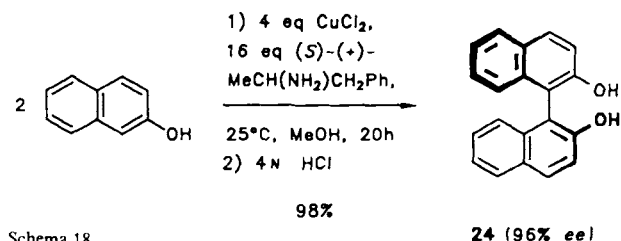
Abb. 2. Vermutete Zwischenstufe bei der Arylierung zu **21** nach Meyers et al. [111].

trifft auch auf die Variante von Cram zu, bei der man die erwünschte asymmetrische Induktion durch ein chirales Nucleofug erreicht^[127, 128]. Während jedoch der Einsatz chiraler Oxazoline chromatographisch leicht trennbare Diastereomergemische liefert, ist hier gegebenenfalls eine Abtrennung des unerwünschten Atropenantiomers erforderlich. Bei sterisch stark gehinderten Systemen wurde in der Umsetzung des (–)-Menthoxynaphthalins **22** (Schema 17) mit dem Grignard-Naphthylreagens **23** die höchste „Chiralitätstransfer-Effizienz“ beobachtet^[127].



5.3. Kupplung mit chiralen Kupferkomplexen

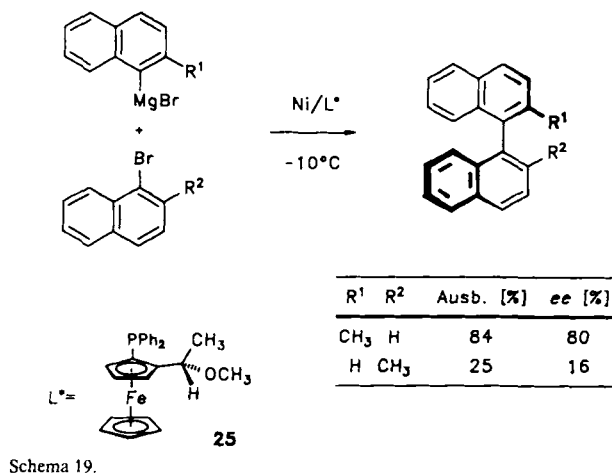
Auch ausgehend von nicht chiral modifizierten Arenen sind stereoselektive Arylkupplungen möglich, z.B. durch Kupferkomplex-vermittelte Phenoloxidationen^[129, 130]. So läßt sich β -Naphthol in Gegenwart eines chiralen Kupfer-(S)-amphetaminkomplexes in sehr guten chemischen und optischen Ausbeuten in das Binaphthol **24** umwandeln^[129] (Schema 18). Genauere Untersuchungen zeigen, daß es sich



hierbei nicht um einen kinetisch kontrollierten Überschuß handelt, sondern um eine nachträgliche Gleichgewichtseinstellung, also um eine thermodynamisch kontrollierte atropisomerelektive Synthese (vgl. hierzu Abschnitt 6.3.2). Dieser Reaktionstyp wurde sogar auf die stereoselektive Kreuzkupplung zu Terarylen ausgedehnt^[131]. Nachteil der Methode ist die erforderliche Gegenwart überstöchiometrischer Mengen an chiralem Auxiliar (bis zu 16 Äquivalente chirales Amin pro Äquivalent erzeugtes Biaryl!).

5.4. Kupplung mit chiralen Katalysatoren

Wachsende Bedeutung kommt damit der Entwicklung ökonomischerer Verfahren zu. Richtungsweisend auf dem Gebiet katalytischer atropenantioselektiver gekreuzter Grignard-Kupplungen zu Binaphthylsystemen sind neueste Ergebnisse von Hayashi et al.^[132]. Als Katalysatoren dienen hier Nickelkomplexe mit chiralem Ferrocenyl-Liganden wie **25** (Schema 19).



Wie der Vergleich der beiden Reaktionen zeigt, ist man allerdings auf bestimmte Substratkombinationen angewiesen. So muß die Grignard-Arylkomponeute für das Errei-

chen guter optischer Ausbeuten im allgemeinen zwei *ortho*-Substituenten aufweisen, während zur Erzielung guter chemischer Ausbeuten seitens des Arylhalogenids nur eine geringe sterische Hinderung geduldet wird. Diese Methode wurde inzwischen zur Synthese eines chiralen Binaphthyl-(cyclopentadienyl)titankomplexes genutzt^[133].

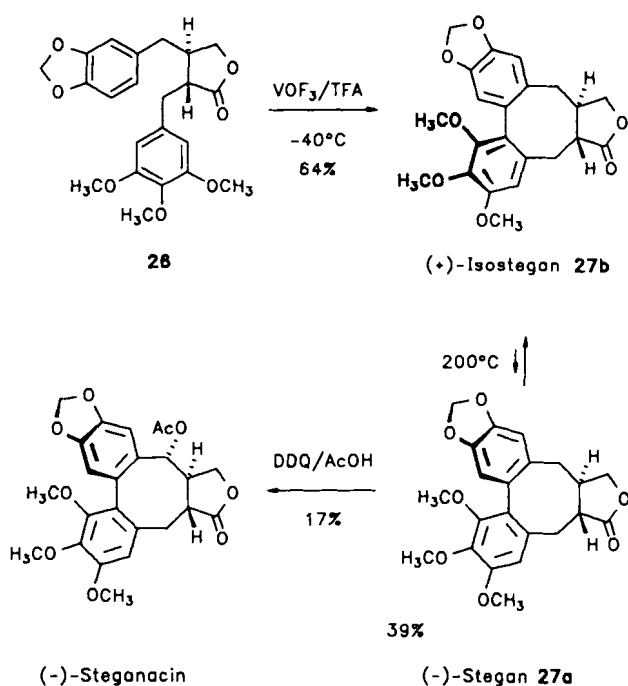
Das Verfahren kann auch zur stereoselektiven Synthese von Ternaphthylen eingesetzt werden^[134]. Eine Anwendung auf die Kupplung komplexer, funktionalisierter Arene, z. B. zur Gewinnung konkreter Biaryl-naturstoffe, steht jedoch noch aus.

6. Intramolekulare atropisomerenselektive Arylkupplung

In neuerer Zeit wurden verstärkt leistungsfähige Methoden zur intramolekularen Arylkupplung erarbeitet. Dabei bewirkt die Brücke nicht nur (wie bei den Beispielen in Abschnitt 3) eine Verbesserung der Kupplungsausbeute und eine verlässliche Regioselektivität, sondern sie beeinflusst auch die Höhe der Atropisomerisierungsschwelle und kann Sitz der Chiralität sein, von der die asymmetrische Induktion ausgeht. Nach der Kupplung kann die Brücke entweder vollständig oder teilweise – bis auf Brückenkopf-atome – im Molekül verbleiben oder auch restlos entfernt werden.

6.1. Kupplung unter Verwendung natürlich im Zielmolekül vorhandener Brücken

Bei vielen oxidativen intramolekularen Kupplungen zu Lignan^[68, 135–138] (vgl. Abschnitt 3.1) ist die Brücke nicht nur konstitutioneller Bestandteil des Zielmoleküls, sondern steuert zugleich auch den sterischen Verlauf der Kupplung: So entsteht bei der Umsetzung von **26** (Schema 20) mit VOF₃ kinetisch kontrolliert ausschließlich das unerwünschte Atropisomer **27b** („Isostegantyp“)^[139], das sich durch Erhitzen



Schema 20. DDQ = 2,3-Dichlor-5,6-dicyanobenzochinon.

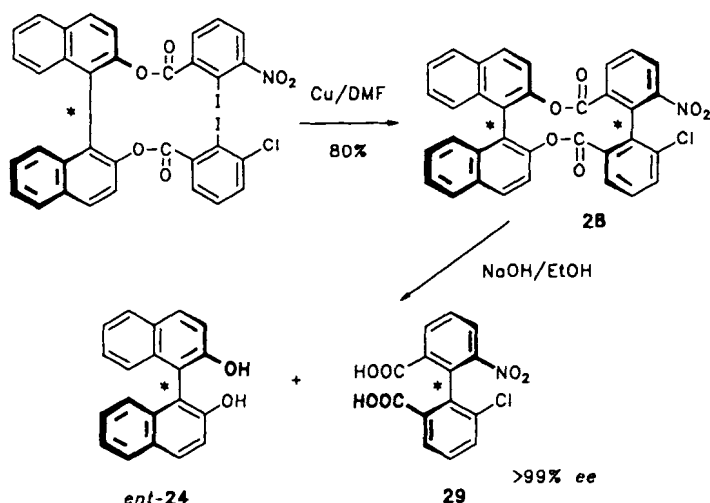
thermodynamisch kontrolliert zum Atropisomerengemisch **27a/b** (ca. 2:3^[140]) äquilibrieren läßt^[141], aus dem das natürliche, erwünschte Rotationsisomer **27a** („Stegantyp“) in 39% Ausbeute isoliert werden kann.

Die Atropisomerisierungsbarriere wie auch die kinetisch kontrollierte Bevorzugung des Isostegantisomers wird hier weitgehend von der konfigurativen Starrheit des Cyclooctadiensystems determiniert, so daß analoge Kupplungen sogar mit nur zwei *ortho*-Substituenten neben der Achse ausschließlich zum Isostegantyp führen^[120], solange das gebildete Cyclooctadien z. B. durch einen daran anellierten fünfgliedrigen Lactonring rigidisiert ist. Ohne diese zusätzliche Stabilisierung sinkt die Atropisomerisierungsbarriere drastisch ab, und man erhält thermodynamisch kontrollierte Isomerengemische^[120].

Sehr wahrscheinlich verlaufen auch viele der in Abschnitt 3.1 genannten Reaktionen stereoselektiv, aber leider wird in den meisten Publikationen nicht auf die Konfiguration an der Biarylachse oder auch nur auf die mögliche Existenz von Atropisomeren eingegangen. Etliche derartige Reaktionen wären daher bei genauerer stereochemischer Bearbeitung möglicherweise in diesem Abschnitt zu erwähnen.

6.2. Kupplung in Anwesenheit künstlicher chiraler Hilfsbrücken

Auch dann, wenn das Zielmolekül keine Brücke aufweist, kann man die Vorteile einer intramolekularen stereoselektiven Reaktionsführung nutzen, indem man die beiden Arene über eine chirale künstliche Brücke vorfixiert. So entwickelten Miyano et al. ein Verfahren zur atropiastereoselektiven, bei Bedarf auch gekreuzten, intramolekularen Ullmann-Reaktion mit optisch aktiven Hilfsbrücken^[142]. Die weitaus besten Ergebnisse erzielt man hier mit dem starren Templat eines weiteren Biaryls, des (*R*)-2,2'-Binaphthols **ent-24**. Dabei tritt vollständige asymmetrische Induktion auf, das Reaktionsprodukt **29** hat die Enantiomerenreinheit des eingesetzten Brückenauxiliars (Schema 21)^[143].



Schema 21. DMF = Dimethylformamid.

Der Nachteil des hohen Preises des in stöchiometrischen Mengen erforderlichen chiralen Biaryls **24** wird durch dessen Wiederverwertbarkeit teilweise kompensiert. Mit anderen,

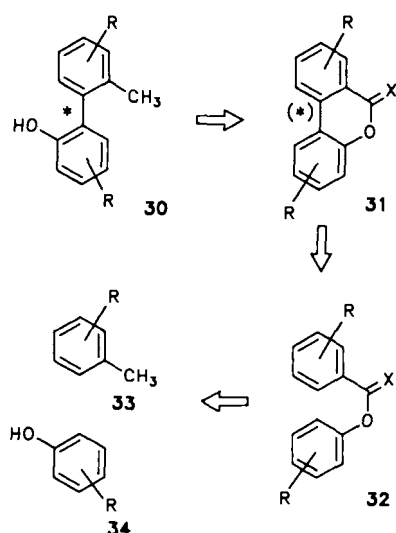
billigeren chiralen Diolen als Brücken muß man deutlich schlechtere asymmetrische Induktionen in Kauf nehmen^[144]. Als Grund für die hohe Stereoselektivität bei der Verwendung der Binaphtholbrücke wird eine doppelhelixartige Anordnung des entstehenden zwölfgliedrigen Ringes **28** als energetisch günstigste Konformation des Kupplungsproduktes diskutiert^[145]. Die Bildung des entsprechenden Diastereomers kann aufgrund ungünstiger Geometrie von vornherein ausgeschlossen werden.

Einem universelleren Einsatz dieses Verfahrens, z. B. auch in der Naturstoffsynthese, stehen die oft nur mäßigen Ausbeuten sowie die Beschränkung auf elektronenärmere Kupplungssubstrate und auf spezielle Substitutionsmuster entgegen.

6.3. Kupplung in Anwesenheit künstlicher Hilfsbrücken ohne stereogene Zentren

6.3.1. Allgemeines Prinzip

Zum regio- und stereoselektiven Aufbau auch hochgradig substituierter Biarylachsen für die Natur- und Wirkstoffsynthese wurde kürzlich ein neues Verfahren entwickelt^[7, 124, 146–149]. Die beiden Arene werden über eine achirale chemische Hilfsbrücke (die nicht Bestandteil des Zielmoleküls zu sein braucht, sich aber aus schon vorhandenen Brückenkopfatomem aufbauen läßt) in einen günstigen gegenseitigen Abstand gebracht und dann intramolekular, durch cyclisierende Kupplung, verknüpft. Da in Biarylnaturstoffen die Substituenten häufig wie in **30** angeordnet sind, werden die beiden zu kuppelnden Arene **33** und **34** zunächst über eine ether- oder auch eine esterartige Hilfsbrücke (wie in **32**) vorfixiert. Diese Hilfsbrücke kann nach der Arylkupplung zu **31** leicht reaktiv abgespalten werden (Schema 22).



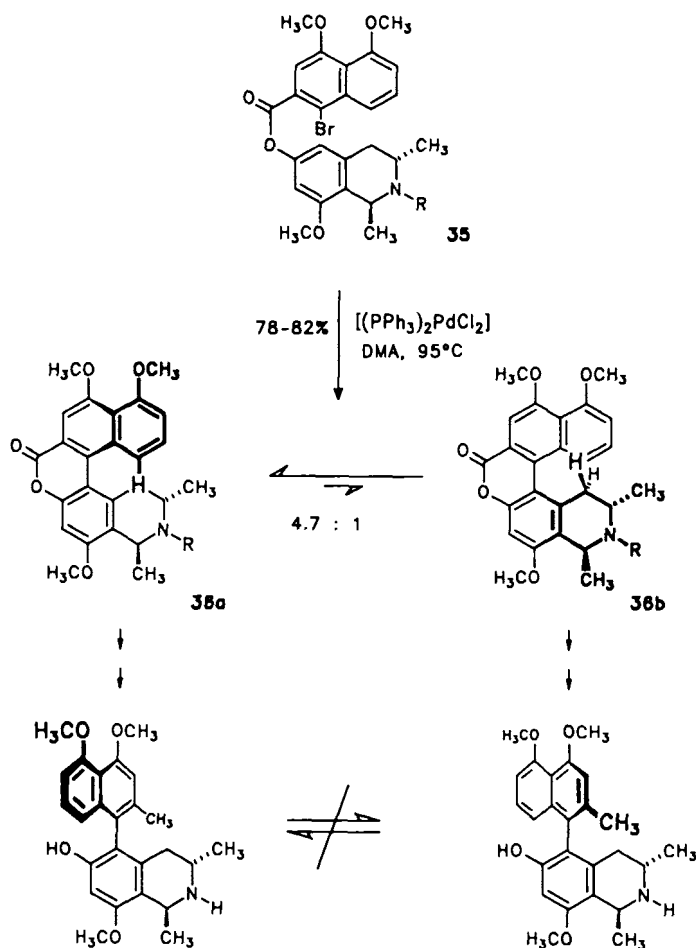
Schema 22.

Dabei bewirkt die Hilfsbrücke nicht nur sehr gute Kupplungsausbeuten und eine verlässliche *ortho*-Regiospezifität durch die intramolekulare Reaktionsführung, sondern insbesondere eine drastische Senkung der Atropisomerisierungsschwelle bei den verbrückten Biarylen **31** im Vergleich

zu ihren Öffnungsprodukten **30**. Dieser Effekt läßt sich gezielt nutzen, denn je nach Ausmaß der sterischen Hinderung an der Biarylachse sind die überbrückten Biaryle **31** entweder stabil helical (siehe Abschnitt 6.3.2) und lassen sich, unter Retention der Konfiguration an der Biarylachse, ringöffnen; oder sie sind stereochemisch noch nicht differenziert, sondern axial-prostereogen^[146], können dann aber unter kinetischer Kontrolle atropdiastereoselektiv oder atropenantioselektiv (siehe Abschnitt 6.3.3) geöffnet werden – durch stereoselektive Verdrillung eines im zeitlichen Mittel noch planaren Biarylsystems.

6.3.2. Kupplung über helical verdrehte überbrückte Biaryle

Die Leistungsfähigkeit dieses neuen Arylierungskonzeptes zeigt sich besonders deutlich bei der regio- und stereoselektiven Totalsynthese^[147] von Ancistrocladin **1a**, dem bekanntesten Vertreter der Naphthylisochinolin-Alkaloide^[7], das an seiner rotationsgehinderten Achse bis über 200 °C konfigurationsstabil ist: Die esterartige Vorfixierung der beiden Molekülhälften wie in **35** ermöglicht die (intermolekular nicht realisierte^[112]) Arylkupplung in hoher Ausbeute, zudem hochgradig regioselektiv (Schema 23). Bedingt durch die sterische Hinderung an der Achse ist hier die überbrückte Biarylvorstufe (das Lacton **36**) nicht eingeebnet, sondern in helicenartig gespannte Atropisomere **36a/b** aufgespalten, die



(-)-Ancistrocladin **1a**

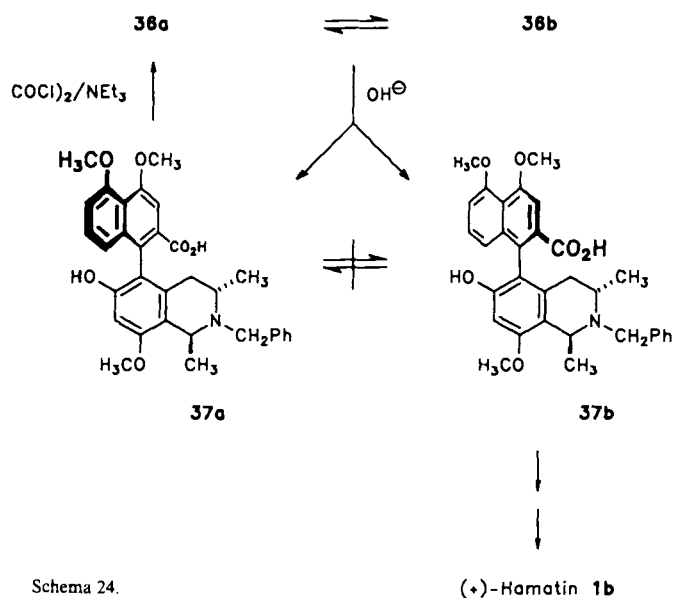
(+)-Hamotin **1b**

Schema 23. DMA = *N,N*-Dimethylacetamid.

sich in Ancistrocladin **1a** und sein natürlich vorkommendes Atropisomer Hamatin **1b** überführen lassen, mit einem klaren Atropisomerenüberschuß (z. B. 4.7:1 für R = CH₂Ph) zugunsten des auch in den Pflanzen stärker vertretenen^[7] Ancistrocladintyps.

Der Atropisomerenüberschuß hängt dabei stark von der konformativen Starrheit des Tetrahydroisochinolinringes (wie auch der Brücke) ab. So kann durch Einführung des *N*-Trifluoracetylrestes in **35** das Isomerenverhältnis stark zugunsten der Ancistrocladinvorstufe **36a** (praktisch 100:0 für R = COCF₃)^[124] verschoben werden, die sich milde, unter Retention der Konfiguration an der Achse, ringöffnen läßt – eine thermodynamisch kontrollierte atropdiastereoselektive Biarylsynthese.

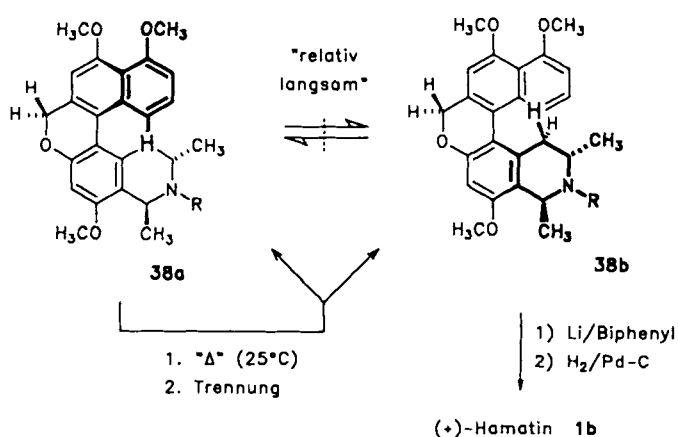
Anders als bei der in Abschnitt 5.2 geschilderten intermolekularen atropisomerelektiven Kreuzkupplung mit chiralen Kupferkomplexen, bei der das Isomerengleichgewicht durch ein externes chirales Auxiliar (die Aminliganden am Kupfer) beeinflusst wird, erfolgt die Steuerung hier durch interne asymmetrische Induktion: durch die schon im Substrat vorhandenen stereogenen Zentren C-1 und C-3.



Schema 24.

Eine rationelle Synthese auch von Hamatin **1b** durch Isomerentrennung schon auf der Stufe der Lactone **36a/b** wird dadurch erschwert, daß sich diese Atropisomere, bedingt durch die kurze und einebnend wirkende Brücke, schon bei Raumtemperatur mit „Halbwertszeiten“ von weniger als 1 min ineinander umwandeln. Viel einfacher kann man das Lactongemisch **36a/b** durch basenkatalysierte Esterverseifung zu den stabilen und damit bequem trennbaren Säuren **37a/b** öffnen (Schema 24)^[124]. Nach der Trennung läßt sich das jeweils erwünschte Atropisomer in das betreffende Alkaloid umwandeln, während das nicht benötigte Stereoisomer im Sinne „axialchiraler Ökonomie“^[124] erneut in das Verfahren eingeschleust werden kann – ein Recycling durch Recyclisierung.

Noch einfacher, ohne Verseifungs-Lactonisierungs-Kreislauf, läßt sich Hamatin **1b** über die konformativ stabileren und damit bequemer trennbaren cyclischen Ether **38a/b** synthetisieren (Schema 25)^[148] – durch Ringöffnung des jetzt erwünschten Stereoisomers **38b** und Recycling des nicht be-



Schema 25.

nötigten *M*-helicalen Isomers (des *M*-Helimers^[148]) **38a** durch Äquilibration bei Raumtemperatur und Wiederholung der Prozedur. Hier also ein Verfahren, aus identischen Vorstufen bedarfsweise jedes der beiden atropisomeren Alkaloide (Hamatin **1b** oder Ancistrocladin **1a**) zu synthetisieren.

6.3.3. Kupplung über planarisierte („axial-prostereogene“) überbrückte Biaryle

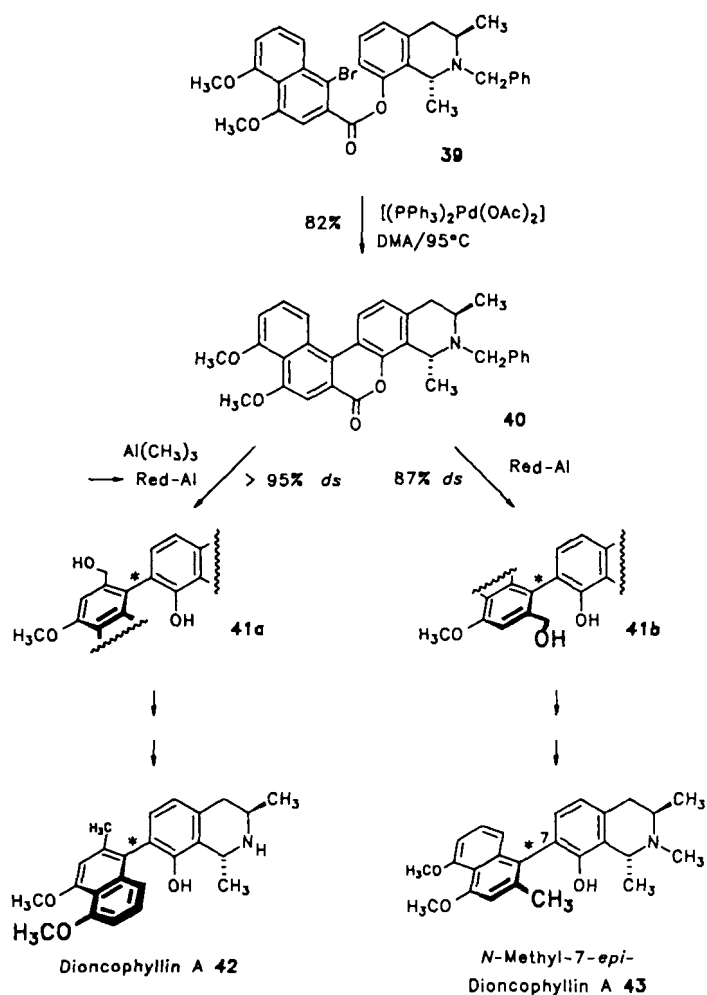
6.3.3.1. Kupplung durch interne asymmetrische Induktion

Stereochemisch noch nicht festgelegt ist das planarisierte prostereogene Biarylsystem z. B. der in wiederum sehr guten Kupplungsausbeuten gewinnbaren Alkaloidvorstufe **40**^[149]. Man kann jedoch die Abspaltung der Hilfsbrücke unter Bildung der konfigurationsstabilen Biaryle **41a,b** durch Ausnutzung interner asymmetrischer Induktion stereoselektiv steuern (Schema 26)^[124]: Durch Reduktion von **40** mit Lewis-sauren Hydridübertragungsreagentien oder entsprechenden Kombinationen entsteht praktisch ausschließlich (*ds* > 95%) das Ringöffnungsprodukt **41a**, eine Vorstufe von (–)-Dioncophyllin A **42**, während durch Einsatz basischer Hydridübertragungsreagentien (z. B. Red-Al) mit gutem Überschuß alternativ das Atropisomer **41b** erhalten werden kann, das in Form von **43** ebenfalls in der Natur realisiert ist^[150, 151] – ein neues Prinzip zur (kinetisch kontrollierten) atropisomerelektiven Biarylsynthese durch diastereoselektive Wellung und Ringöffnung axial-prostereogener Lactonvorstufen mit achiralen H-Nucleophilen.

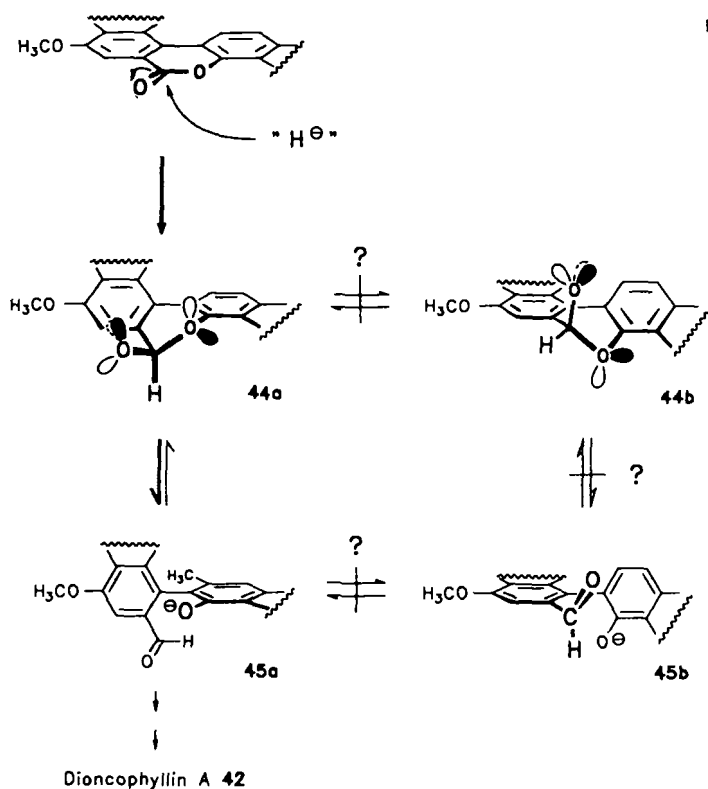
Das zugrundeliegende mechanistische Arbeitskonzept^[124] fordert für diese gerichtete Verdrillung der Biarylachse die Erfüllung folgender drei Bedingungen:

1) Der diastereofaciale Angriff des Hydridübertragungsreagens auf die Lactongruppe von **40** darf aus nur einer Richtung (z. B. nur von der Unterseite her, Schema 27) kommen, unter Bildung z. B. nur der (Metall-)Lactolatdiastereomere **44** mit α -ständigem Wasserstoff. In diesem Fall ist die Oberseite des Moleküls durch das sperrige, fest komplexierende Al-Reagens abgeschottet, weshalb das Nucleophil von der Unterseite des Moleküls her angreift^[152].

2) Die Ringöffnung des (Metall-)Lactolates **44** muß (gegebenenfalls stereoelektronisch kontrolliert) aus einer der beiden möglichen Konformationen **a/b** heraus bevorzugt ablaufen, denn durch die Öffnung z. B. von **44a** zu **45a** wür-



Schema 26.



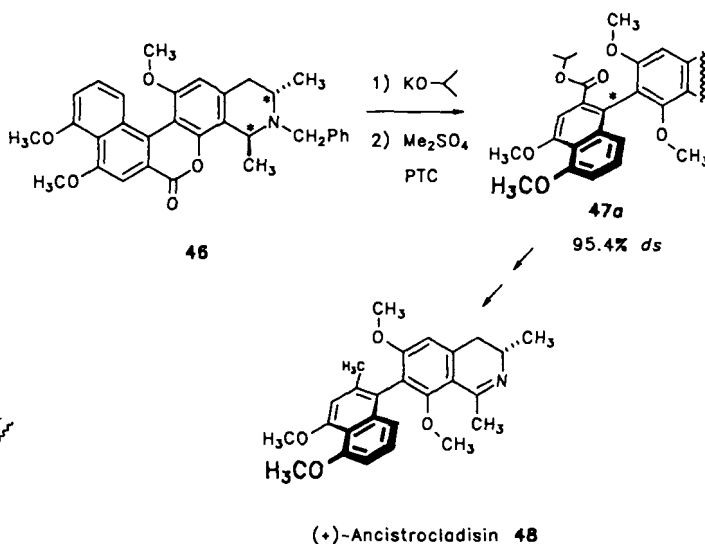
Schema 27.

de zugleich die schon im Lactol jeweils vorgebildete Konformation an der Biphenylachse als axiale „Konfiguration“ endgültig festgeschrieben.

3) Der resultierende Aldehyd 45a muß schnell genug zum konfigurativen stabilen Alkohol 41a (siehe Schema 26) reduziert werden, ehe die in ihn gesteckte Information über die axiale Chiralität durch Recyclisierungs- und Isomerisierungsprozesse wieder verloren geht.

Diese stereokontrollierte Synthese von Dioncophyllin A 42 und (wahlweise) seinem Atropisomer ist zugleich ein vielversprechender erster Schritt hin zu einer generellen Strategie der gezielten Umwandlung einer leicht aufbaubaren, stereochemisch noch indifferenten Achse in eine stereogene Achse beliebiger Konfiguration – durch stereoselektive Reaktion an einem damit gekoppelten stereogenen Zentrum (hier an der Carbonylgruppe), gefolgt von einem Chiralitäts-transfer von zentro-chiral nach axial-chiral.

Dabei können zur stereoselektiven Torsion der Biarylachse bei ausreichender sterischer Hinderung auch z. B. O-Nucleophile verwendet werden (siehe Schema 28)^[153]. So ergibt die präparativ leicht durchführbare Ringöffnung des verwandten Lactons 46 bereits mit Kaliumisopropylalkoholat sehr hohe Atropisomenüberschüsse, die sich z. B. durch Verwendung von (+)-Mentholaten noch weiter verbessern, durch Einsatz von (–)-Mentholaten („mismatch“-Fall) hingegen geringfügig umkehren lassen. Der ringoffene Ester 47a wird unter Erhalt der Konfiguration an der Biarylachse in das hier erstmals synthetisierte Alkaloid (+)-Ancistrocladisin 48 umgewandelt, während das andere, unerwünschte Atropisomer im Sinne „axial-chiraler Ökonomie“ wiederum



Schema 28. PTC: Phasentransferkatalyse mit Benzyl-tri-*N*-butylammoniumchlorid.

zum axial-prostereogenen Lacton 46 recyclosiert werden kann^[146].

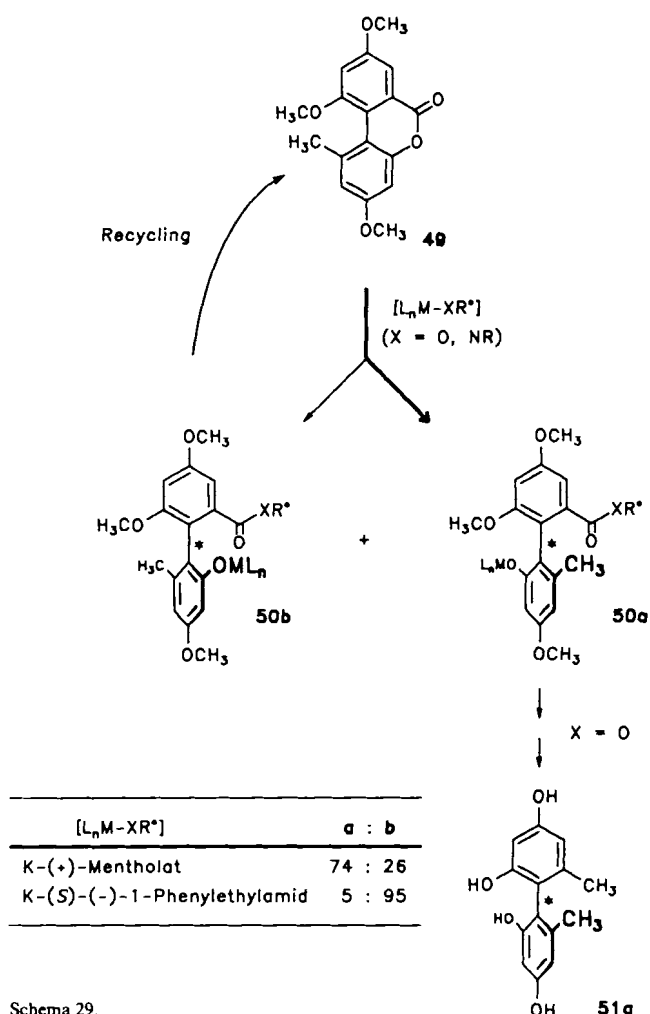
Dieses Beispiel demonstriert einen wichtigen praktischen Aspekt des neuen Synthesprinzips: Es handelt sich um die erste atropisomerenselektive Synthese eines axial-chiralen Naturstoffs mit zwei identischen *ortho*-Substituenten (OCH₃) neben der Biarylachse^[154] – ein noch unlösbares Problem für alle anderen Methoden der stereoselektiven Arylkuppung. Denn dort macht es energetisch natürlich keinen Un-

terschied, ob sich ein in der Nahsphäre symmetrisches Aren (d. h. ein Aren mit zwei gleichen *ortho*-Substituenten) unter Bildung des einen oder des anderen Atropisomers nähert, selbst dann, wenn in der Fernsphäre Unterschiede bezüglich der Substituenten bestehen, ein hier mühelos erreichtes Ziel, weil dieser stereoselektiven Ringöffnung ganz andere Steuerungsmechanismen zugrunde liegen.

6.3.3.2. Kupplung durch externe asymmetrische Induktion

Bei den voranstehend beschriebenen Alkaloidsynthesen konnte man zur Etablierung der Axialchiralität auf eine interne asymmetrische Induktion durch bereits im Molekül befindliche stereogene Zentren zurückgreifen. Angesichts der zahlreichen wichtigen Biaryl-naturstoffe, die außer der chiralen Achse keine weiteren stereogenen Elemente haben, ist es von besonderem präparativen Interesse, daß sich dieses Reaktionsprinzip jetzt auch auf die atropenantioselektive Biarylsynthese ausdehnen läßt – durch stereokontrollierte Verdrillung planarer, achiraler Lactonvorstufen während der Ringöffnung mit optisch aktiven Nucleophilen.

So gelingt die stereoselektive Ringöffnung des Benzocumarin-artigen Lactons **49** (Schema 29) – Modellvorstufe für



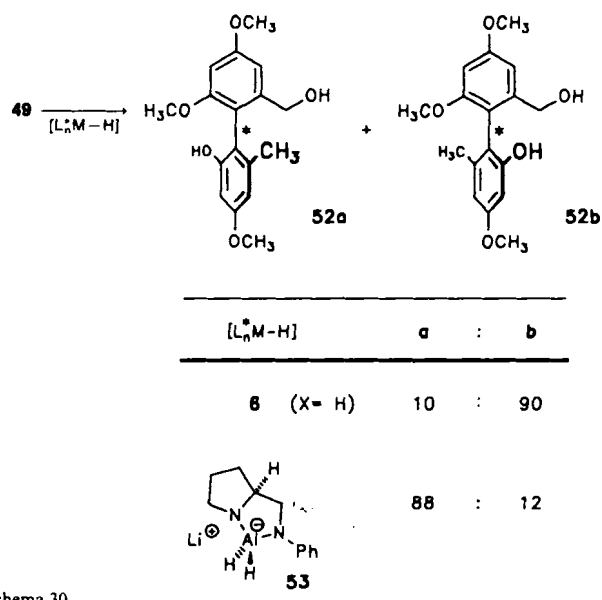
Schema 29.

eine ganze Reihe neben der Biarylachse ähnlich substituierter axialchiraler Naturstoffe [z. B. Gossypol **2**] – schon mit so einfachen, billigen und sterisch wenig differenzierten O-Nu-

cleophilen wie (–)-Mentholat in recht brauchbaren Atropisomerenverhältnissen, wobei, mechanistisch bedeutsam, die besten Ergebnisse stets mit den Kaliumalkoholaten erzielt werden^[155].

Das erwünschte Atropdiastereomer (z. B. **50a**) läßt sich unter Erhalt der Konfiguration an der Biarylachse in das Zielmolekül (z. B. in das enantiomerenreine dimere Orcin **51a**) umwandeln, während das unerwünschte Atropdiastereomer, ebenfalls unter Rückgewinnung des chiralen Alkohols, durch Recyclisierung wieder in das Verfahren eingeschleust werden kann – chiral-ökonomisch im Hinblick auf Substrat und Reagens.

Noch selektiver verlaufen Ringöffnungsreaktionen schon mit dem einfachen, in beiden enantiomeren Formen billig erhältlichen N-Nucleophil (*R*)-1-Phenylethylamin, wieder mit der gleichen frappierenden Tendenz, daß die besten Ergebnisse (Diastereomerenverhältnis *dr* 95:5) mit dem jeweiligen Kaliumamid erzielt werden^[156].



Schema 30.

Diese insgesamt *enantioselektiven* Biarylsynthesen aus achiralen überbrückten Biarylvorstufen verlaufen im eigentlichen Öffnungsschritt natürlich *atropdiastereoselektiv*, denn sie führen (wie die oben beschriebenen Reaktionen an chiralen Substraten) zunächst zu Diastereomeren. Der Vorteil ist, daß diese leicht getrennt und daß das unerwünschte Isomer wieder in den Reaktionscyclus eingeschleust werden kann – allerdings muß anschließend das chirale Auxiliar unter Spaltung der zuvor geknüpften CO- oder CN-Bindung entfernt werden. Diese zusätzlichen Reaktionsschritte lassen sich einsparen durch tatsächlich *atropenantioselektive* Ringöffnung (Schema 30), z. B. mit chiralen Hydridübertragungsreagentien wie **6** oder auch mit **53**, die recht gute asymmetrische Induktionen ergeben^[157].

7. Zusammenfassung und Ausblick

Diese Übersicht zeigt, daß trotz intensiver Bemühungen mehrerer Arbeitsgruppen in den vergangenen Jahren noch

nicht die allgemeingültige, auf jedes individuelle Verknüpfungsproblem anwendbare Arylkupplungsmethode gefunden wurde, die allen regio- und stereochemischen Ansprüchen gerecht wird. Dennoch zeichnen sich in jüngster Zeit beachtliche, leistungsfähige Verfahren ab, die a) ihre Anwendbarkeit nicht nur an Modellsubstanzen, sondern nun auch bei ersten stereoselektiven Synthesen konkreter, funktioneller Naturstoffe mit zum Teil sterisch stark gehinderter Biarylachse unter Beweis stellen, die b) chiral-ökonomische Aspekte berücksichtigen (z. B. Recycling unerwünschter Isomere, wahlweise Synthese beider Atropisomere aus identischen Vorstufen, katalytische Reaktionsführung) und die sich c) auch dann bewähren, wenn im Zielmolekül oder in dessen Vorstufen die *ortho*-Substituenten neben der Biarylachse sehr ähneln, im Extremfall sogar gleich sind, z. B. im Ancistrocladisin 48. Hier sind in Zukunft weitere richtungsweisende Fortschritte zu erwarten.

Für die großzügige Förderung unserer Arbeit danken wir der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Normalverfahren und Sonderforschungsbereich Nr. 1373 „Selektive Reaktionen metallaktivierter Moleküle“) und dem Fonds der Chemischen Industrie. Besonderer Dank gebührt den Mitarbeitern, die aktiv an der Entwicklung unseres Arylkupplungskonzeptes beteiligt waren, den Herren Dipl.-Chem. H. Reuscher, C. Ewers, B. Schöner, T. Hartung, M. Rübenacker, H. Busse und insbesondere Herrn Dr. J. R. Jansen. Frau L. Kinzinger danken wir für die engagierte technische Assistenz und Frau M. Lehrmann für die Erstellung des Manuskriptes.

Eingegangen am 26. März 1990 [A 777]

- [1] a) K.G.B. Torrsell: *Natural Product Chemistry*, Wiley, Chichester 1983; b) P. Manitto: *Biosynthesis of Natural Products*, Horwood, Chichester 1981; c) R.H. Thomson: *The Chemistry of Natural Products*, Blackie and Son, Glasgow 1985; d) G.A. Cordell: *Introduction to Alkaloids, A Biogenetic Approach*, Wiley, New York 1981.
- [2] T. Govindachari, K. Nagarajan, P.C. Parthasarathy, T.G. Rajagopalan, H.K. Desai, G. Kartha, S.L. Chen, K. Nakanishi, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1974, 1413.
- [3] G. Bringmann in A. Brossi (Hrsg.): *The Alkaloids*, Vol. 29, Academic, New York 1986, S. 141.
- [4] Vgl. hierzu auch L. Huang, Y.-K. Si, G. Snatzke, D.-K. Zheng, J. Zhou, *Collect. Czech. Chem. Commun.* 53 (1988) 2664.
- [5] I. Uchida, M. Ezaki, N. Shigematsu, M. Hashimoto, *J. Org. Chem.* 50 (1985) 1341.
- [6] R. Kannan, D.H. Williams, *J. Org. Chem.* 52 (1987) 5435.
- [7] S.M. Kupchan, R.W. Britton, M.F. Ziegler, C.J. Gilmore, R.J. Restivo, R.F. Bryan, *J. Am. Chem. Soc.* 95 (1973) 1335.
- [8] K. Tomioka, T. Ishiguro, K. Koga, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 2973.
- [9] D.J. Cram, J.M. Cram, *Science (Washington D.C.)* 183 (1974) 803.
- [10] R. Noyori, I. Tomino, Y. Tanimoto, M. Nishizawa, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 6709.
- [11] R. Noyori, *Chem. Soc. Rev.* 18 (1989) 187.
- [12] D.J. Cram, *Angew. Chem.* 100 (1988) 1041; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 27 (1988) 1009.
- [13] E. Weber, *J. Mol. Graphics* 7 (1989) 12.
- [14] F. Mikes, G. Boshart, *J. Chromatogr.* 149 (1978) 455.
- [15] V. Brandmeier, M. Feigl, M. Bremer, *Angew. Chem.* 101 (1989) 466; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 28 (1989) 486.
- [16] I. Tabushi, K. Yamamura, T. Nabeshima, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 5267.
- [17] a) K. Yamamura, S. Ono, I. Tabushi, *Tetrahedron Lett.* 29 (1988) 1797; b) K. Yamamuro, S. Ono, H. Ogoshi, H. Masuda, Y. Kuroda, *Synlett* 1989, 18.
- [18] Neuere Kurzübersicht: H.-J. Altenbach, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* 36 (1988) 1324.
- [19] Verwandte Thematik: R.A. Abramowitch, D.H.R. Barton, J.-P. Finet, *Tetrahedron* 44 (1988) 3039; P. Kovacic, M.B. Jones, *Chem. Rev.* 87 (1987) 357.
- [20] M. Sainsbury, *Tetrahedron* 36 (1980) 3327.
- [21] Vgl. aber R.E. Damon, R.H. Schlessinger, J.F. Blount, *J. Org. Chem.* 41 (1976) 3772.
- [22] F. Ullmann, *J. Bielecki, Chem. Ber.* 34 (1901) 2174.
- [23] P.E. Fanta, *Synthesis* 1974, 9.
- [24] E. Brown, J.-P. Robin, R. Dhal, *Tetrahedron* 38 (1982) 2569.
- [25] S. Gauthier, J.M.J. Frechet, *Synthesis* 1987, 383.
- [26] A. Rodriguez de Lera, R. Suau, L. Castedo, *J. Heterocycl. Chem.* 24 (1987) 313.
- [27] J. Lindlay, T.J. Mason, J.P. Lorimer, *Ultrasonics* 25 (1987) 45; *C. A.* 107 (1987) 96106r.
- [28] T. Morita, K. Takase, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 55 (1982) 1144.
- [29] Ausnahmen siehe beispielsweise [24]; F. Dallacker, M.-T. Sommer, *Chem.-Zig.* 108 (1984) 329.
- [30] M.A. Rizzacasa, M.V. Sargent, *Aust. J. Chem.* 41 (1988) 1087.
- [31] M.F. Semmelhack, P. Helquist, L.D. Lones, L. Keller, L. Mendelson, L. Speltz Ryono, J. Gorzynski Smith, R.D. Stauffer, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 6460.
- [32] R.S. Berman, J.K. Kochi, *Inorg. Chem.* 19 (1980) 248.
- [33] H. Matsumoto, S. Inaba, R.D. Rieke, *J. Org. Chem.* 48 (1983) 840.
- [34] H. Lam, S.M. Marcuccio, P.I. Svirskaya, S. Greenberg, A.B.P. Lever, C.C. Leznoff, R.L. Cerny, *Can. J. Chem.* 67 (1989) 1087.
- [35] Y. Rollin, M. Troupel, D.G. Tuck, J. Perichon, *J. Organomet. Chem.* 303 (1986) 131.
- [36] C. Amatore, A. Jutand, *Organometallics* 7 (1988) 2203.
- [37] K. Takagi, N. Hayama, K. Sasaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 57 (1984) 1887.
- [38] I. Colon, D.R. Kelsey, *J. Org. Chem.* 51 (1986) 2627.
- [39] R. Vanderesse, J.-J. Brunet, P. Caubere, *J. Organomet. Chem.* 264 (1984) 263.
- [40] D.H.R. Barton, T. Cohen, *Festschrift Prof. A. Stoll zum siebzigsten Geburtstag*, Birkhäuser, Basel 1957.
- [41] W.I. Taylor, A.R. Battersby: *Oxidative Coupling of Phenols*, Dekker, New York 1967.
- [42] D.A. Young, E. Young, D.G. Roux, E.V. Brandt, D. Ferreira, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1987, 2345.
- [43] D.R. Armstrong, R.J. Breckenridge, C. Cameron, D.C. Nonhebel, P.L. Pauson, P.G. Perkins, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 1071.
- [44] V.I. Ognyanov, O.S. Petrov, E.P. Tiholov, N.M. Mollov, *Helv. Chim. Acta* 72 (1989) 353; vgl. hierzu auch M.C. Venuti, *J. Org. Chem.* 46 (1981) 3124.
- [45] F. Toda, K. Tanaka, S. Iwata, *J. Org. Chem.* 54 (1989) 3007.
- [46] a) T.C. Jemphy, L.L. Miller, Y. Mazur, *J. Org. Chem.* 45 (1980) 749; b) T.C. Jemphy, K.A.Z. Gogins, Y. Mazur, L.L. Miller, *ibid.* 46 (1981) 4545.
- [47] H. Laatsch, *Liebigs Ann. Chem.* 1985, 2420.
- [48] Bislang nur intramolekular: a) M.A. Schwartz, P.T.K. Pham, *J. Org. Chem.* 53 (1988) 2318; b) D.G. Vanderlaan, M.A. Schwartz, *ibid.* 50 (1985) 743.
- [49] F.R. Hewgill, J.M. Stewart, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1988, 1305.
- [50] F. Diederich, M.R. Hester, M.A. Uyeki, *Angew. Chem.* 100 (1988) 1775; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 27 (1988) 1705.
- [51] A. McKillop, A.G. Turrell, D.W. Young, E.C. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 6504.
- [52] Eine sehr gute Übersicht über die Literatur bis einschließlich 1979: O.P. Dhirga in W.S. Trahanovsky (Hrsg.): *Oxidation in Organic Chemistry, Part D*, Academic, New York 1982, S. 207.
- [53] S. Nishiyama, S. Yamamura, *Yuki Gosei Kagaku Kyokaiishi* 46 (1988) 192.
- [54] T. Kametani, K. Fukumoto, *Synthesis* 1972, 657.
- [55] B. Franck, *Angew. Chem.* 91 (1979) 453; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 18 (1979) 429.
- [56] B. Franck, L.F. Tietze, *Angew. Chem.* 79 (1967) 815; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 6 (1967) 799.
- [57] M.A. Schwartz, M.F. Zoda, *J. Org. Chem.* 46 (1981) 4623.
- [58] B. Halton, A. Maidment, D.L. Officer, J.M. Warnes, *Aust. J. Chem.* 37 (1984) 2119.
- [59] A. Gunasekaran, K. Balasubramanian, *Ind. J. Chem. Sect. B* 27 (1988) 308.
- [60] M. Murase, T. Takeya, S. Tobinaga, *Heterocycles* 15 (1981) 709.
- [61] G.E. Schneiders, R. Stevenson, *J. Org. Chem.* 46 (1981) 2969.
- [62] E.C. Taylor, J.G. Andrade, G.J.H. Rall, A. McKillop, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 6513.
- [63] J.S. Sawyer, T.L. Macdonald, *Tetrahedron Lett.* 29 (1988) 4839.
- [64] P. Magnus, J. Schultz, T. Gallagher, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 4984.
- [65] P. Magnus, J. Schultz, T. Gallagher, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1984, 1179.
- [66] R.C. Cambie, M.G. Dunlop, P.S. Rutledge, P.D. Woodgate, *Synth. Commun.* 10 (1980) 827.
- [67] A.A. Adesomaju, W.A. Davis, R. Rajaraman, J.C. Pelletier, M.P. Cava, *J. Org. Chem.* 49 (1984) 3220.
- [68] R.C. Cambie, G.R. Clark, P.A. Craw, P.S. Rutledge, P.D. Woodgate, *Aust. J. Chem.* 37 (1984) 1775.
- [69] Y. Landais, A. Lebrun, V. Lenain, J.-P. Robin, *Tetrahedron Lett.* 28 (1987) 5161.
- [70] Y. Landais, D. Rambault, J.P. Robin, *Tetrahedron Lett.* 28 (1987) 543.
- [71] a) M. Murase, E. Kotani, K. Okazaki, S. Tobinaga, *Chem. Pharm. Bull.* 34 (1986) 3159; b) T. Takeya, T. Okubo, S. Nishida, S. Tobinaga, *ibid.* 33 (1985) 3599.
- [72] a) A.J. Majeed, P.J. Patel, M. Sainsbury, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1985, 1195; b) P. Bird, M. Powell, M. Sainsbury, D.I.C. Scopes, *ibid.* 1983, 2053.

- [73] J. Quick, R. Ramachandra, *Tetrahedron* 36 (1980) 1301.
- [74] S. Nishiyama, S. Yamamura, *Chem. Lett.* 1981, 1511.
- [75] a) C.F. Carvalho, M.V. Sargent, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1984, 2573; b) *ibid.* 1984, 1621.
- [76] M. Kihara, S. Vangveravong, K. Ohnishi, Y. Imakura, S. Kobayashi, *Chem. Pharm. Bull.* 37 (1989) 1744.
- [77] C.F. Carvhalo, M.V. Sargent, E. Stanojevic, *Aust. J. Chem.* 37 (1984) 2111.
- [78] D.E. Ames, A. Opalko, *Tetrahedron* 40 (1984) 1919.
- [79] R.F. Heck: *Palladium Reagents in Organic Syntheses*, Academic, London 1985.
- [80] N.S. Narasimhan, I.S. Aidhen, *Tetrahedron Lett.* 29 (1988) 2987.
- [81] G. Bringmann, J.R. Jansen, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 2537.
- [82] O. Hoshino, H. Ogasawara, A. Takahashi, B. Umezawa, *Heterocycles* 23 (1985) 1943; *ibid.* 25 (1987) 155.
- [83] P.J. Wittek, T.K. Liao, C.C. Cheng, *J. Org. Chem.* 44 (1979) 870.
- [84] D.L. Coffen, B. Schaer, F.T. Bizzarro, J.B. Cheung, *J. Org. Chem.* 49 (1984) 296.
- [85] a) M. Lourak, R. Vanderesse, Y. Fort, P. Caubere, *Tetrahedron Lett.* 29 (1988) 545; b) *J. Org. Chem.* 54 (1989) 4844.
- [86] M. Hovorka, J. Günterová, J. Závada, *Tetrahedron Lett.* 31 (1990) 413.
- [87] F.E. Ziegler, I. Chliwner, K.W. Fowler, S.J. Kanfer, S.J. Kuo, N.D. Sinha, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 790.
- [88] O. Hoshino, H. Hara, M. Ogawa, B. Umezawa, *Chem. Pharm. Bull.* 23 (1975) 2578.
- [89] M.S. Kharasch, E.K. Fields, *J. Am. Chem. Soc.* 63 (1941) 2316.
- [90] B.M. Trost, T.R. Verhoeven in G. Wilkinson (Hrsg.): *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Vol. 8, Pergamon, Oxford 1982, S. 799.
- [91] E. Negishi, *Acc. Chem. Res.* 15 (1982) 340.
- [92] M. Kumada, *Pure Appl. Chem.* 52 (1980) 669.
- [93] E.R. Larson, R.A. Raphael, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1982, 521.
- [94] D.A. Widdowson, Y.-Z. Zhang, *Tetrahedron* 42 (1986) 2111.
- [95] Vgl. hierzu auch a) J. Cornforth, A.F. Sierakowski, T.W. Wallace, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1982, 2299; b) S.D. Carter, T.W. Wallace, *J. Chem. Res. (S)* 1985, 136; c) G.W. Ebert, R.D. Riecke, *J. Org. Chem.* 53 (1988) 4482.
- [96] I.P. Beletskaya, *J. Organomet. Chem.* 250 (1983) 551.
- [97] N.A. Bumagin, I.O. Kalinowskii, I.P. Beletskaya, *J. Organomet. Chem.* 267 (1984) C1.
- [98] N. Miyauro, T. Yanagi, A. Suzuki, *Synth. Commun.* 11 (1981) 513.
- [99] Auch bei intramolekularen Kupplungen: T.R. Kelly, Q. Li, V. Bhushan, *Tetrahedron Lett.* 31 (1990) 161.
- [100] Siehe beispielsweise J.K. Stille, *Angew. Chem.* 98 (1986) 504; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 25 (1986) 505.
- [101] a) M.J. Sharp, W. Cheng, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* 28 (1987) 5093; b) W. Cheng, V. Snieckus, *ibid.* 28 (1987) 5097.
- [102] U. Schmidt, R. Meyer, V. Leitenberger, A. Lieberknecht, *Angew. Chem.* 101 (1989) 946; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 28 (1989) 929.
- [103] W.J. Thompson, J. Gaudino, *J. Org. Chem.* 49 (1984) 5237.
- [104] D. Milstein, J.K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 4992.
- [105] G.T. Crisp, S. Papadopoulos, *Aust. J. Chem.* 41 (1988) 1711.
- [106] T.R. Bailey, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 4407.
- [107] A.M. Echavarren, J.K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 5478.
- [108] Y. Hatanaka, S. Fukushima, T. Hiyama, *Chem. Lett.* 1989, 1711.
- [109] a) A.I. Meyers, E.D. Mihelich, *J. Am. Chem. Soc.* 97 (1975) 7383; b) A.I. Meyers, R. Gabel, E.D. Mihelich, *J. Org. Chem.* 43 (1978) 1372.
- [110] A.I. Meyers, K.A. Lutomski, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 879.
- [111] A.I. Meyers, R.J. Himmelsbach, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 682.
- [112] M.A. Rizzacasa, M.V. Sargent, B.W. Skelton, A.H. White, *Aust. J. Chem.* 43 (1990) 79.
- [113] M.A. Rizzacasa, M.V. Sargent, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1989, 301.
- [114] A.B. Hughes, M.V. Sargent, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1989, 1787.
- [115] M.A. Rizzacasa, M.V. Sargent, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1988, 2425.
- [116] J. Novak, C.A. Salemink, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 101.
- [117] A.D. Patten, N.H. Nguyen, S. Danishefsky, *J. Org. Chem.* 53 (1988) 1003.
- [118] J.A. Findlay, A. Daljeet, P.J. Murray, R.N. Rej, *Can. J. Chem.* 65 (1987) 427.
- [119] Siehe beispielsweise G. Bringmann, M. Rübenacker, J.R. Jansen, D. Scheutzwow, L. Aké Assi, *Tetrahedron Lett.* 31 (1990) 639.
- [120] J.S. Buckleton, R.C. Cambie, G.R. Clark, P.A. Craw, C.E.F. Rickard, P.S. Rutledge, P.D. Woodgate, *Aust. J. Chem.* 41 (1988) 305.
- [121] N. Harada, K. Nakanishi: *Circular Dichroic Spectroscopy – Exciton Coupling in Organic Stereochemistry*, Oxford University Press, Oxford 1983.
- [122] P.C. Parthasarathy, G. Kartha, *Ind. J. Chem. Sect. B* 22 (1983) 590.
- [123] N. Ruangrunsi, V. Wongpanich, P. Tanativatana, H.J. Cowe, P.J. Cox, S. Funayama, G.A. Cordell, *J. Nat. Prod.* 48 (1985) 529.
- [124] G. Bringmann, J.R. Jansen, A. Hille, H. Reuscher: *The Stereocontrolled Total Synthesis of Naphthyl Isoquinoline Alkaloids: Symposia in print of the „6ème Colloque International, consacré aux Plantes Médicinales et Substances d’Origine Naturelle“*, Angers, France 1988, S. 181.
- [125] Bei sehr elektronenarmen Arenen wie Oxazolin-substituierten Chinolinen braucht der elektrophile Kupplungspartner kein Nucleofug zu haben; er kann unter Chiralitätstransfer oxidativ, durch Entfernung des zu substituierenden Wasserstoffs, rearomatisiert werden: A.I. Meyers, D.G. Wettlaufer, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 1135.
- [126] A.I. Meyers, J.R. Flisak, R.A. Aitken, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 5446.
- [127] J.M. Wilson, D.J. Cram, *J. Org. Chem.* 49 (1984) 4930.
- [128] J.M. Wilson, D.J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 881.
- [129] J. Brussee, J.L.G. Groenendijk, J.M. te Koppele, A.C.A. Jansen, *Tetrahedron* 41 (1985) 3313.
- [130] K. Yamamoto, H. Fukushima, M. Nakazaki, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1984, 1490.
- [131] K. Yamamoto, H. Yumioka, Y. Okamoto, H. Chikamatsu, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1987, 168.
- [132] T. Hayashi, K. Hayashizaki, T. Kiyoi, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988) 8153.
- [133] S.L. Colletti, R.L. Halterman, *Tetrahedron Lett.* 30 (1989) 3513.
- [134] T. Hayashi, K. Hayashizaki, Y. Ito, *Tetrahedron Lett.* 30 (1989) 215.
- [135] R.C. Cambie, P.A. Craw, P.S. Rutledge, P.D. Woodgate, *Aust. J. Chem.* 41 (1988) 897.
- [136] J.K. Burden, R.C. Cambie, P.A. Craw, P.S. Rutledge, P.D. Woodgate, *Aust. J. Chem.* 41 (1988) 919.
- [137] Y. Landais, J.-P. Robin, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 1785.
- [138] J.-P. Robin, Y. Landais, *J. Org. Chem.* 53 (1988) 224.
- [139] K. Tomioka, T. Ishiguro, Y. Itaka, K. Koga, *Tetrahedron* 40 (1984) 1303.
- [140] K. Tomioka, H. Mizuguchi, T. Ishiguro, K. Koga, *Chem. Pharm. Bull.* 33 (1985) 121.
- [141] Bei einem unnatürlichen, biologisch aber wirksameren Aza-analogen Dibenzocyclooctadien liegt das thermodynamische Gleichgewicht sogar bei nur 1:40; K. Tomioka, Y. Kubota, H. Kawasaki, K. Koga, *Tetrahedron Lett.* 30 (1989) 2949.
- [142] a) S. Miyano, M. Tobita, M. Nawa, S. Sato, H. Hashimoto, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1980, 1233; b) S. Miyano, K. Shimizu, S. Sato, H. Hashimoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 58 (1985) 1345; c) S. Miyano, S. Handa, M. Tobita, H. Hashimoto, *ibid.* 59 (1986) 235.
- [143] S. Miyano, H. Fukushima, S. Handa, H. Ito, H. Hashimoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 61 (1988) 3249.
- [144] S. Miyano, S. Handa, K. Shimizu, K. Tagami, H. Hashimoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 57 (1984) 1943.
- [145] S. Miyano, M. Tobita, H. Hashimoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 54 (1981) 3522.
- [146] G. Bringmann, H. Reuscher, *Tetrahedron Lett.* 30 (1989) 5249.
- [147] G. Bringmann, J.R. Jansen, H.-P. Rink, *Angew. Chem.* 98 (1986) 917; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 25 (1986) 913.
- [148] G. Bringmann, J.R. Jansen, *Heterocycles* 28 (1989) 137.
- [149] G. Bringmann, J.R. Jansen, H. Reuscher, M. Rübenacker, K. Peters, H.G. von Schnering, *Tetrahedron Lett.* 31 (1990) 643.
- [150] a) G. Bringmann, F. Pokorny, H. Reuscher, D. Lisch, L. Aké Assi, *Planta med.*, im Druck; b) G. Bringmann, D. Lisch, H. Reuscher, L. Aké Assi, K. Günther, *Phytochemistry*, im Druck.
- [151] Ein weiterer Vorteil dieses Verfahrens ist es, daß neben 42 und 43 auch Hydroxymethylverbindungen des Typs 41 und Lactone des Typs 40 als Naturstoffe in denselben Pflanzen vorkommen und hier ohne Mehraufwand synthetisch gleich mit erschlossen werden können: G. Bringmann, M. Rübenacker, J. Jansen, T. Geuder, L. Aké Assi, *Planta med.*, im Druck.
- [152] Dagegen sollte durch Vorkomplexierung des Alkalimetall-Kations basischer Hydridübertragungsreagentien am Stickstoffatom und Angriff des anionischen Hydridteils des Reagens von derselben (Ober-)Seite her das (in Schema 27 nicht dargestellte) andere Lactoladiastereomer (mit β -ständigem Wasserstoff) entstehen, das analog zu 45b weiterreagieren sollte.
- [153] G. Bringmann, H. Reuscher, *Angew. Chem.* 101 (1989) 1725; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 28 (1989) 1672.
- [154] Vgl. hierzu die nicht stereoselektive Synthese eines (vermutlich nicht trennbaren) Gemisches aller vier möglichen stereoisomeren Ancistrocladisine [113].
- [155] G. Bringmann, M. Berndsen, R. Walter, unveröffentlicht.
- [156] G. Bringmann, C. Ewers, unveröffentlicht.
- [157] G. Bringmann, T. Hartung, unveröffentlicht.