

Die Logik der chemischen Synthese: Vielstufige Synthesen komplexer „carbogener“ Moleküle (Nobel-Vortrag)**

Von Elias James Corey*

Die zur Familie der Kohlenstoffverbindungen gehörenden „Carbogene“ können in einer unendlichen Vielfalt an Zusammensetzungen, Formen und Größen auftreten. Die natürlich vorkommenden Carbogene, die traditionell als organische Verbindungen bezeichnet werden, sind die Basis allen Lebens auf der Erde, und ihre Erforschung auf molekularer Ebene ermöglicht eine grundlegende Beschreibung dieses Lebens. Die chemische Synthese der natürlich vorkommenden und der vielen Millionen nicht natürlich vorkommenden Carbogene ist eines der größten Gebiete der Wissenschaft in unserem Jahrhundert. Dieser Umstand wird bestätigt durch die Verleihung des Nobel-Preises für Chemie 1990 für die „Entwicklung von Theorien und Methoden der Organischen Synthese“. Die chemische Synthese ist das Herzstück der Chemie – der zentralen Wissenschaft –, und ihr Einfluß auf unser Leben und unsere Gesellschaft ist allgegenwärtig. So sind viele der heutigen Arzneimittel synthetischen Ursprungs, und viele Arzneimittel der Zukunft werden von Synthesechemikern entworfen und hergestellt. Die Synthesechemie hat eine Reihe von Aufgaben, deren Lösung wesentlich für die Zukunft der Menschheit ist, nicht nur hinsichtlich der gesundheitlichen, materiellen und ökonomischen Bedürfnisse unserer Gesellschaft, sondern auch, um Erkenntnis über die Materie, die chemischen Veränderungen und das Leben auf dem höchsten Niveau zu erlangen, dessen der menschliche Geist fähig ist.

Die Zeit nach dem zweiten Weltkrieg führte zu beachtlichen Erfolgen in der chemischen Synthese. In den vierziger und fünfziger Jahren wurden chemische Synthesen entwickelt, die vorher in diesem Jahrhundert undenkbar gewesen wären. Zum ersten Mal wurden sehr komplexe Moleküle in

sorgfältig geplanten, vielstufigen Synthesen aufgebaut, z. B. Vitamin A (*O. Isler*, 1949), Cortison (*R. B. Woodward*, *R. Robinson*, 1951), Morphin (*M. Gates*, 1956), Penicillin V (*J. C. Sheehan*, 1957) und Chlorophyll (*R. B. Woodward*, 1960)^[1]. Diesen beeindruckenden Leistungen, die auch durch die Verleihung des Nobel-Preises für Chemie 1965 an *R. B. Woodward* anerkannt wurden^[2], folgte ein nicht minder bedeutender wissenschaftlicher Fortschritt während der letzten drei Jahrzehnte, in denen die chemische Synthese ein qualitativ höheres Niveau erreichte. Heutzutage synthetisieren Chemiker in vielen Laboratorien der Welt in atemberaubender Geschwindigkeit komplexe carbogene Verbindungen, die in den fünfziger und frühen sechziger Jahren nicht hätten dargestellt werden können. Dieser Fortschritt wurde beschleunigt durch die Entwicklung leistungsfähigerer Konzepte zum Planen chemischer Synthesen, durch die Entwicklung neuer chemischer Methoden, d. h. neuer Reaktionen und Reagentien, und durch die Entwicklung besserer Methoden zur Analyse, Trennung und Strukturbestimmung.

Viele talentierte Forscher auf der ganzen Welt haben zum Aufschwung der chemischen Synthese in neuerer Zeit beigetragen. Ihre Anstrengungen, obwohl unabhängig voneinander, sind eine gewaltige, gemeinsame Unternehmung; mit ihren Ideen und Entdeckungen beeinflussen sie sich wechselseitig zum Wohle aller. Es ist mir eine Freude, daß mich das Nobel-Komitee für meine Beiträge zur chemischen Synthese auszeichnet; doch es ist mir eine noch größere Freude, daß dieses bedeutende Gebiet der Wissenschaft erneut hohe Anerkennung erfährt.

Vorgeschichte

Im Herbst 1947 belegte ich als Student am Massachusetts Institute of Technology bei dem berühmten Chemiker *A. C. Cope* einen Kurs in Organischer Synthese für Fortgeschrittene, in dem die wesentlichen Synthesereaktionen vorgestellt

[*] Prof. Dr. E. J. Corey
Department of Chemistry, Harvard University
Cambridge, MA 02138 (USA)

[**] Copyright © The Nobel Foundation 1991. Wir danken der Nobel-Stiftung, Stockholm, für die Genehmigung zum Druck einer deutschen Fassung des Vortrags.

wurden. Man erklärte uns, daß nur noch sehr wenige neue Synthesemethoden gefunden werden könnten, da lediglich fünf wichtige Reaktionen in den vorangegangenen fünfzig Jahren entdeckt worden waren.

Wir Studenten lernten, chemische Synthesen mit den bekannten chemischen Reaktionen zu entwickeln. Wir erhielten die Aufgabe, für eine Vielzahl molekularer Strukturen Synthesevorschläge zu machen. Nachdem ich einige dieser Aufgaben gelöst hatte, verfügte ich über genügend Geschick und Routine, um auch die übrigen Probleme mit der gleichen Selbstverständlichkeit zu lösen, mit der ich die englische Sprache oder das Schachspielen gelernt hatte oder mit der ich mathematische Aufgaben löste. Diese neu erworbene Fähigkeit, chemische Probleme zu lösen, schien aber eher auf ein automatisches Know-how als auf das bewußte Anwenden klar definierter Verfahren zurückzuführen zu sein. Obwohl ich die klassischen Reaktionen beherrschte, war ich nicht in der Lage, Synthesen für Moleküle zu entwerfen, die über das mäßig hohe Niveau der Übungsbeispiele hinausgingen. Moleküle wie Morphin, Cholesterin, Penicillin oder Sucrose waren so komplex, daß sie die Grenzen von 1947 bestimmten; jedes dieser Moleküle schien einzigartig zu sein und ein hohes Maß an Kreativität und Erfindungsgabe zu fordern. Ein Großteil meiner bisherigen wissenschaftlichen Aktivitäten diente der Erforschung dieser Grenzen und der Weiterentwicklung der chemischen Synthese mit einem Ansatz, der drei unerläßliche Bestandteile hat: die Entwicklung von noch breiter anwendbaren und leistungsfähigeren Theorien der Synthese, die Erfindung neuer, breit anwendbarer Reaktionen und Reagentien für die Synthese sowie das Planen und die Ausführung effizienter vielstufiger Synthesen komplexer Moleküle an der Grenze des heute Machbaren.

Retrosynthetische Analyse

In der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts wurden die meisten Synthesen ausgedacht, indem primär eine geeignete Ausgangsverbindung unter wohlfeilen Substanzen und mit einer der Zielverbindung ähnlichen Struktur nach dem Trial-and-Error-Verfahren gesucht wurde. Anschließend wurden Reaktionen für die Umsetzung der Ausgangsverbindungen zum gewünschten Produkt ausgewählt. Die Ausarbeitung einer Synthese hing meistens in großem Maße von der Ausgangsverbindung ab. Im Herbst 1957 kam mir ein einfacher Gedanke, der zu einer völlig anderen Art, eine chemische Synthese zu planen, führte. Danach wird die Zielstruktur einem Abbauprozess – einer „Dekonstruktion“ – unterworfen, der einer umgekehrten Synthesereaktion entspricht, so

daß die Zielstruktur in einfachere Vorläufer umgewandelt wird, ohne daß Annahmen über Ausgangsverbindungen nötig sind. Jeder dieser Vorläufer wird dann auf dieselbe Weise untersucht, wobei das Verfahren so lange wiederholt wird, bis man bei einfachen oder wohlfeilen Verbindungen angelangt ist. Dieses „retrosynthetische“ oder „antithetische“ Vorgehen ist die Grundlage einer allgemeinen Logik der Syntheseplanung, die im Verlaufe des darauffolgenden Jahrzehnts entwickelt und in der Praxis angewendet wurde^[3–5]. Ein frühes Beispiel ist die retrosynthetische Analyse des tricyclischen Sesquiterpens Longifolien 1 (Abb. 1, siehe Ende dieses Abschnitts), die mehrere interessante Synthesewege ergab. Einer von ihnen wurde ausgewählt und experimentell verifiziert^[6]. Die grundlegenden Ideen der retrosynthetischen Analyse wurden genutzt, um viele andere Synthesen zu planen und um ein Computerprogramm zu entwickeln, das mögliche Synthesewege für eine komplexe Zielstruktur entwickelt, ohne daß man potentielle Ausgangs- oder Zwischenverbindungen vorgeben muß^[4, 5]. Die Grundsätze der retrosynthetischen Analyse sind erst kürzlich in dem Lehrbuch „The Logic of Chemical Synthesis“^[7] zusammengefaßt worden, das sich an fortgeschrittene Studenten und Doktoranden der Chemie wendet. Der theoretische Ansatz der Retrosynthese ermöglichte es zudem, Studenten der mittleren und höheren Semester in logischer und effizienter Weise Syntheseplanung zu lehren; dies ist ein gutes Beispiel dafür, wie eng Lehre und Forschung an der Hochschule miteinander verbunden sind. Im folgenden soll ein kurzer Überblick über die Syntheseplanung mit Hilfe retrosynthetischer Analyse gegeben werden.

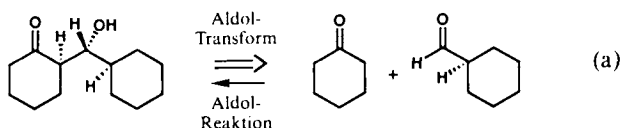
Die *retrosynthetische*^[8] (oder *antithetische*) Analyse ist eine problemorientierte Technik, bei der die Struktur einer *Zielverbindung* (TGT, von engl. target) über immer einfachere Strukturen auf einem Weg umgewandelt wird, der letztlich zu sehr einfachen oder wohlfeilen Ausgangsverbindungen für eine chemische Synthese führt. Die Umwandlung eines Moleküls in einen Synthesevorläufer wird durch die Anwendung eines „Transforms“ auf die Zielstruktur erreicht, dem genauen Gegenteil einer *Synthesereaktion*. Jede dieser antithetisch von einer Zielstruktur abgeleiteten Strukturen wird selbst eine Zielstruktur der weiteren Analyse. Durch wiederholtes Anwenden dieses Verfahrens wird schließlich ein Baum von Zwischenverbindungen erzeugt, bei dem Knotenpunkte für chemische Strukturen stehen und die vielen Pfade von der Wurzel bis zur Krone den möglichen Synthesewegen zum Zielmolekül (TGT) entsprechen. Solche Bäume, die EXTGT-Bäume genannt werden, da sie vom Zielmolekül her gebildet werden, können sehr komplex sein, denn an jedem Knoten ist ein hohes Maß an Verzweigung möglich,



Elias J. Corey, geboren 1928 in Methuen ca. 50 km nördlich von Boston, studierte von 1945–1950 am Massachusetts Institute of Technology, wo er unter John C. Sheehan mit einer Arbeit über synthetische Penicilline promovierte. Im Alter von 22 Jahren begann er seine Universitätskarriere als „Instructor“ an der University of Illinois at Urbana-Champaign, wo zu jener Zeit Roger C. Adams und Carl S. Marvel lehrten. Schon mit 27 wurde Corey 1956 Full Professor. Sein Arbeitsgebiet erstreckte sich damals von der enantioselektiven Synthese bis zur Enzymologie. 1959 folgte er einem Ruf an die Harvard University, der er bis heute treu blieb. Seine wissenschaftlichen Erfolge sind zahllos wie auch die ihm zuteil gewordenen Ehrungen, deren Krönung die Verleihung des Nobel-Preises für Chemie im letzten Jahr ist.

und die vertikalen Wege können viele Stufen umfassen. Dies macht die Entwicklung von Strategien notwendig, die das Erzeugen von EXTGT-Bäumen kontrollieren oder lenken, um explosives Verzweigen und nutzlose Reaktionswege zu vermeiden.

Jeder Retrosyntheseschritt benötigt in der Zielstruktur eine Schlüsseluntereinheit, auch *Retron* genannt, die die Anwendung eines speziellen „Transforms“ erlaubt. Das Retron für ein „Aldol-Transform“ ist die Untereinheit HO–C–C–C=O. Das Vorliegen dieser Untereinheit ermöglicht die Anwendung des Transforms wie z. B. in Gleichung (a) skizziert.



Transforme unterscheiden sich darin, in welchem Ausmaß sie die Zielstruktur vereinfachen. Die am stärksten vereinfachenden Transforme nehmen einen besonderen Platz in der Hierarchie aller Transforme ein. Ihre Anwendung kann, wenn das geeignete Retron nicht vorhanden ist, den Einsatz einer Reihe von nicht vereinfachenden Transformaten rechtfertigen, um dieses Retron zu erzeugen. Im allgemeinen liegt die Funktion vereinfachender Transforme darin, auf strukturelle Faktoren einzuwirken, die zur molekularen Komplexität beitragen, d. h. auf molekulare Größe, cyclische Konnektivität (Topologie), Zahl der Stereozentren, Elemente und funktionelle Gruppen, chemische Reaktivität, Strukturinstabilität und die Zahl kompliziert zu synthetisierender Einheiten. Welche Strategie man anwendet, richtet sich nach der molekularen Komplexität. Für jeden Typ molekularer Komplexität gibt es eine Reihe allgemeiner Strategien, die den Umgang mit dieser Art von Komplexität leiten. Im Falle komplexer polycyclischer Strukturen zum Beispiel müssen Strategien zur Vereinfachung des Molekülgerüsts (d. h. topologische Strategien) eine entscheidende Rolle bei der Auswahl der Transforme spielen. Am effizientesten ist die retrosynthetische Analyse jedoch, wenn eine möglichst große Zahl unterschiedlicher und unabhängiger Strategien zugleich angewendet wird. Die Hauptstrategien^[7] der retrosynthetischen Analyse lassen sich kurz wie folgt zusammenfassen^[8]:

1. Transformorientierte Strategien: breit angelegte Suche nach einem stark vereinfachenden Transform oder einer Kombination vereinfachender Transforme für ein Zielmolekül mit bestimmten Schlüsseluntereinheiten (Retrons). Es kann vorkommen, daß das für die Anwendung eines stark vereinfachenden Transforms nötige Retron in der komplexen Zielstruktur nicht vorliegt und daß eine Reihe antithetischer Zwischenschritte notwendig ist, um das Retron zu erhalten.

2. Strukturorientierte Strategien: ausgerichtet auf die Struktur einer potentiellen Zwischen- oder Ausgangsverbindung. Ein solches Ziel engt die retrosynthetische Analyse stark ein und ermöglicht die Anwendung von Suchtechniken in beiden Richtungen.

3. Topologische Strategien: die Identifizierung von einzelnen oder miteinander verknüpften Bindungsbruchstellen mit strategischer Bedeutung. Topologische Strategien können auch zum Erkennen von Schlüsselsubstrukturen für die Zer-

legung oder zur Anwendung von Umlagerungstransformaten führen.

4. Stereochemische Strategien: allgemeine Strategien, die stereogene Zentren oder stereochemische Beziehungen unter stereochemischer Kontrolle beseitigen. Diese Stereokontrolle kann sich aus dem Mechanismus des Transforms oder durch die Struktur des Substrates ergeben. Im ersten Fall enthält das Retron für ein spezielles Transform wesentliche (absolute oder relative) stereochemische Informationen über ein oder mehrere stereogene Zentren. Stereochemische Strategien können auch das Beibehalten von bestimmten Stereozentren während der Retrosynthese oder das Hinzufügen von Atomen in räumlicher Nähe erfordern. Die Hauptaufgabe stereochemischer Strategien ist es, Stereozentren, d. h. auch die molekulare Chiralität, (experimentell realisierbar) zu beseitigen.

5. Von funktionellen Gruppen ausgehende Strategien: Der funktionelle Gruppen nutzende retrosynthetische Abbau der molekularen Komplexität kann sehr vielfältig sein. Einzelne funktionelle Gruppen oder Paare von funktionellen Gruppen (und das sie verknüpfende Atomgerüst) können direkt den Abbau einer Zielstruktur in einfachere Moleküle aufzeigen oder auf die Anwendung von Transformaten hinweisen, die funktionelle Gruppen durch Wasserstoff ersetzen. Die Veränderung funktioneller Gruppen ist eine häufig genutzte Taktik, um Retrons für vereinfachende Transforme in einer Zielstruktur zu erzeugen. Funktionelle Gruppen können Transforme festlegen, die stereoselektiv stereogene Zentren beseitigen, topologisch wichtige Bindungen brechen oder benachbarte Atome unter Ringschluß verbinden.

6. Sonstige Strategien: Das Erkennen von Substrukturen innerhalb einer Zielverbindung, die besondere Schwierigkeiten bei der Synthese bereiten, kann die Strategiesuche voranbringen. Andere Strategien ergeben sich aus den Anforderungen spezieller Probleme, zum Beispiel der Anforderung, daß mehrere verwandte Zielmoleküle aus einer gemeinsamen Zwischenverbindung synthetisiert werden sollen. Ein Zielmolekül, das keine Vereinfachung durch Retrosynthese zuläßt, erzwingt möglicherweise die Erfindung neuer Synthesemethoden. Das Erkennen von Hindernissen bei der Synthese stimuliert die Entwicklung neuer Methoden. Es ist wichtig, eine Kette von Hypothesen anzuwenden, die die Suche nach einem effizienten Weg der retrosynthetischen Analyse leitet.

Bei anderen Strategien wird ein Syntheseplan optimiert, nachdem eine Reihe von Wegen antithetisch erzeugt wurde; die Optimierung geschieht dann insbesondere im Hinblick auf die Reihenfolge der Syntheseschritte, die Verwendung von Schutzgruppen und Aktivierungsschritten oder die Suche nach alternativen Reaktionswegen.

Bei der Lösung von Syntheseproblemen ist die systematische und konsequente retrosynthetische Analyse das *grundlegende Prinzip*, auf dem die individuellen Strategien aufbauen. Eine andere übergeordnete Idee ist die *gleichzeitige* Nutzung einer möglichst großen Zahl unabhängiger Strategien, die die Suche nach Retrosynthesewegen leiten. *Je mehr Strategien parallel genutzt werden, um einen Analyseweg zu entwickeln, desto müheloser ist wahrscheinlich die Analyse und desto einfacher der resultierende Syntheseplan*^[10].

Die 1957 durchgeführte Retrosynthese von Longifolen 1 ist in verkürzter Form in Abbildung 1 dargestellt. Retrosyntheseschritte werden durch den Doppelpfeil (\Rightarrow) angezeigt, um sie von Synthesereaktionen (einfacher Pfeil, \rightarrow) zu unter-

scheiden. Die Zahlen unter den Doppelpfeilen geben die Anzahl an notwendigen Transformatoren an, sofern es mehrere sind. Die Transform-Auswahl erfolgte zunächst nach topologischen Gesichtspunkten (Bruch der Bindung a in **1**, der aber nicht direkt möglich ist, sondern die retrosynthetische Umwandlung **1** \Rightarrow **2** anregt). Das „Michael-Transform“, das Struktur **2** zu Vorläufer **3** vereinfacht, kann durch allgemeine Transform-Selektionsverfahren gefunden werden^[5,9]. Die Ausgangsverbindungen der Synthese, **4** und **5**, die sich nach retrosynthetischer Analyse ergeben, erinnern überhaupt nicht mehr an die Zielstruktur **1**.

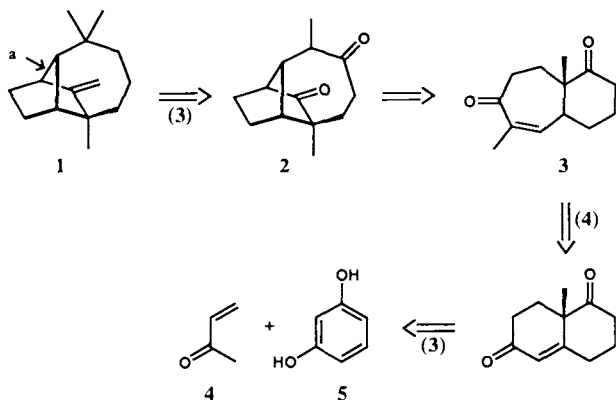


Abb. 1. Retrosynthetische Analyse von Longifolen **1** (siehe auch Text).

Dieses Beispiel der retrosynthetischen Analyse wurde an anderenorts im Detail beschrieben^[6b,10]. Während der letzten zwanzig Jahre hat das systematisch retrosynthetische Denken alle Bereiche der Synthese carbogener Moleküle durchdrungen. Es ist nicht mehr länger möglich, die Synthese carbogener Moleküle erfolgreich zu lehren, ohne Retrosynthesekonzepte und -gedanken umfassend zu nutzen.

Computergestützte retrosynthetische Analyse

Der Einsatz von Computern bei der Syntheseplanung, der zum erstenmal in den sechziger Jahren verwirklicht wurde^[4,5,9,11], war durch die Entwicklung der oben erläuterten Retrosynthesemethoden und der nötigen Computertechnik möglich geworden. Manuelle graphische Eingabe der Strukturen über eine elektrostatische Tafel mit einem speziellen Griffel, wie es den Gewohnheiten des Chemikers entspricht, und Ausgabe auf einen Bildschirm^[4,12] ergaben eine außergewöhnlich einfache und effiziente Schnittstelle zwischen Chemiker und Computer. Chemische Strukturen wurden im Computer mit Hilfe von Atom- und Bindungstabellen dargestellt und mit geeigneten Befehlen manipuliert. Es wurden Algorithmen zum maschinellen Erkennen von Struktureigenschaften, Mustern und Substrukturen konstruiert, die für die retrosynthetische Analyse benötigt werden. Um Informationen über chemische Transformatoren (sowie Retronerkennung und -verschlüsselung) zu speichern und wiederzufinden, wurden entsprechende Techniken in einer höheren Programmiersprache entwickelt. Das Programm (LHASA) wurde so gestaltet, daß mit ihm interaktiv gearbeitet werden kann, wobei der Anwender das Maß an Kontrolle und Eingabe selbst bestimmen kann; es ist der problemorientierten

Arbeitsweise des Synthesechemikers nachempfunden. Der Bestand an chemischem Wissen im Programm, das für jeden praktizierenden Chemiker verständlich sein soll, umfaßt alle Informationen, die zur Erzeugung und Beurteilung von Retrosynthesen nötig sind, z. B. Daten über einzelne Transformatoren und ihre Mechanismen, Anwendungsbereiche und Grenzen. Die Leistungsfähigkeit des Programms bleibt noch hinter dem zurück, was prinzipiell möglich ist, da die Aufgabe immens, unsere Forschungsanstrengungen jedoch bescheiden sind. Trotz der momentanen Grenzen, die auch darauf zurückzuführen sind, daß „nur“ ungefähr 2000 Transformatoren gespeichert sind, vermag LHASA interessante Anregungen für Synthesen schwieriger Zielmoleküle zu geben. Der heutige Leistungsstand von LHASA kann am besten anhand der Anwendung auf ein spezifisches Problem eingeschätzt werden. Abbildung 2 zeigt den von LHASA erzeugten EXTGT-Baum für den antiviralen Wirkstoff Aphidicolin, wobei nur ein spezieller Pfad genutzt wurde. Der Pfad, der in diesem Baum von den Zwischenverbindungen **332** und **333** zum Aphidicolin führt, besteht aus den in Abbildung 3^[13] gezeigten Strukturen. Der Hinweis von LHASA auf solche nicht offensichtlichen Reaktionspfade ist anregend und wertvoll für einen Chemiker.

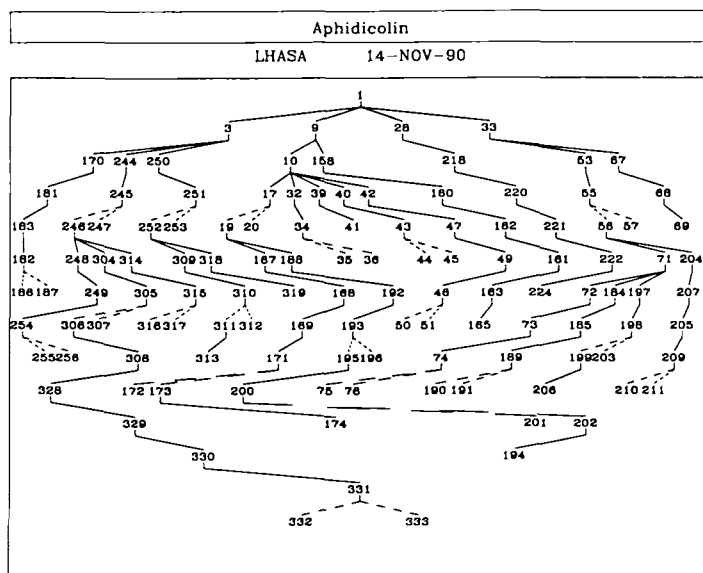


Abb. 2. Eine mit dem Computerprogramm LHASA durchgeführte retrosynthetische Analyse von Aphidicolin.

Die computergestützte retrosynthetische Analyse ist schon an sich faszinierend und ohne Zweifel eines der interessantesten Probleme im Bereich der künstlichen Intelligenz. Aufgrund der enormen Speichermöglichkeiten und Geschwindigkeiten moderner Computer sowie der Wahrscheinlichkeit weiterer Fortschritte scheint es außer Frage zu stehen, daß Computer in der Syntheseplanung eine bedeutende Rolle spielen können. Bevor dieses Potential allerdings genutzt werden kann, müssen noch viele schwierige Computerprobleme gelöst werden. Vielstufige Retrosynthesen benötigen, selbst wenn eine bestimmte Strategie verfolgt wird, komplexe und leistungsfähige Computerprogramme. Eine gewaltige Menge an Informationen über Strukturen, Stereochemie und Reaktivität muß unter Ausnutzung allen verfüg-

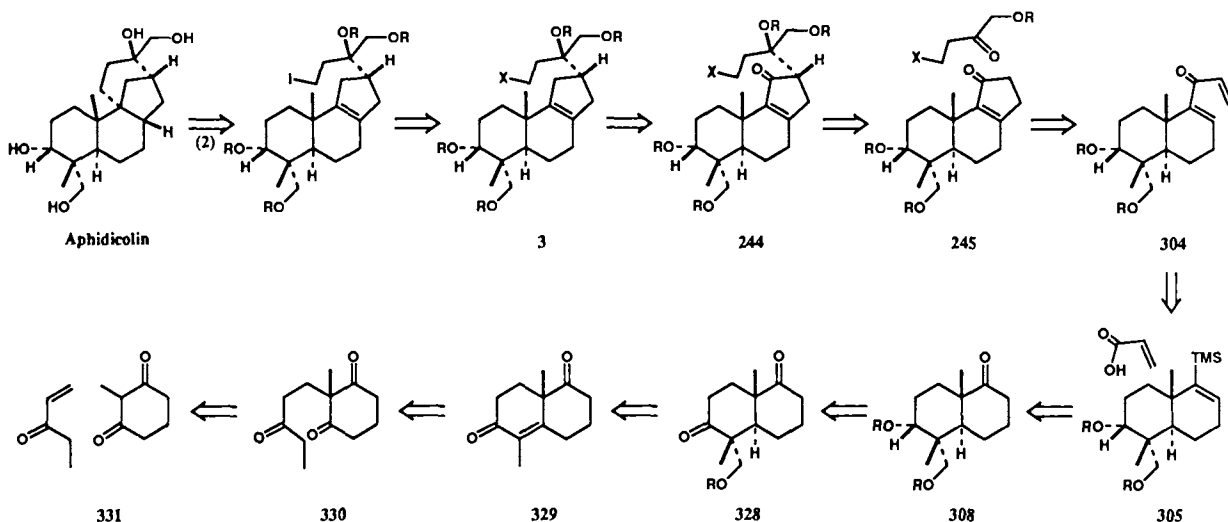


Abb. 3. Ein Retrosynthesepfad aus Abbildung 2, der von der Struktur 331 zu Aphidicolin führt.

baren chemischen Wissens erzeugt und analysiert werden. Dafür sind gewaltige Anstrengungen nötig.

Neue Synthesemethoden und vielstufige Synthesen komplexer Moleküle

Die Erfindung neuer Reaktionen und neuer Reagentien hat die „carbogene Synthese“ revolutioniert, indem außerordentlich leistungsfähige neue Reaktionen den klassischen der Zeit vor 1950 zur Seite gestellt werden. Ohne dieses Methodenarsenal wären die Leistungen der modernen chemischen Synthese nicht möglich gewesen. Zwei frühe Meilensteine dieser Entwicklung, die Entdeckung der Wittig-Reaktion zur Synthese von Olefinen und der Hydroborierung von Olefinen, führten zur Verleihung des Nobel-Preises für Chemie 1979 an G. Wittig und H. C. Brown. In jüngerer Zeit wurden viele Methoden entwickelt, die aufgrund ihrer hohen chemischen Selektivität und stereochemischen Kontrolle sowie ihrer Eignung zur Synthese komplexer Moleküle bemerkenswert sind. Tatsächlich sind viele neue Synthesereaktionen entwickelt worden, als spezifische Probleme mit neuen oder komplizierten Strukturen auftraten und gezielt nach Lösungen gesucht wurde. Das rationale Entwickeln von Methoden stützt sich auf die Anwendung von Theorien über Reaktionsmechanismen, stereochemischen Prinzipien und einem weiten Bereich der Chemie, der viele Elemente und kurzlebige, reaktive Zwischenprodukte umfaßt.

Der Schlüssel zum Erfolg vieler vielstufiger chemischer Synthesen, die im Laufe der Jahre in unserem Laboratorium ausgeführt wurden, lag in der Erfindung neuer Methoden. Da mehr als fünfzig neue Methoden in unserem Laboratorium entwickelt wurden, kann dieser Aspekt der Syntheseforschung unmöglich in einem kurzen Aufsatz wie diesem zusammengefaßt werden. Dennoch mögen einige Beispiele zeigen, wie wirkungsvoll diese neuen Methoden Zugang zu seltenen und wertvollen carbogenen Verbindungen ermöglichen und welche Auswirkungen sie auf das gesamte Gebiet der chemischen Synthese haben.

Die Entdeckung und Identifizierung^[14] des Insektenwachstumshormons **6** (heute als JH-I bekannt, siehe Abb. 4) im Jahre 1967 riefen ein sehr großes Interesse hervor, da

solche ungiftigen Verbindungen neue Möglichkeiten für die Schädlingsbekämpfung boten^[15]. Die chemische Synthese war unumgänglich, da die Verbindung nur in geringen Mengen aus natürlichen Quellen gewonnen werden kann. Trotz der relativ einfachen Struktur von **6** war eine stereospezifische Synthese nicht offensichtlich, da es 1967 noch keine allgemeinen Methoden gab, um die trisubstituierten Olefinstrukturen in **6** stereochemisch kontrolliert herzustellen. Die erste stereospezifische Synthese von **6**^[16] wurde durch neue Methoden ermöglicht, die speziell zur Lösung dieses Problems entwickelt worden waren. Die Synthese ist in Abbildung 4 verkürzt wiedergegeben. Die olefinische Zwischenverbindung **7** wurde aus *p*-Methoxytoluol so synthetisiert, das die *Z*-Konfiguration dieser stereogenen Einheit gewährleistet wurde. Die Reaktion von **8** mit LiAlH₄ (*trans*-Hydroaluminierung) und anschließend mit Iod (Al wird durch I ersetzt) ergab in einer neuen Sequenz stereospezifisch **9**^[16]. Der Austausch von Iod in **9** durch eine Ethylgruppe wurde

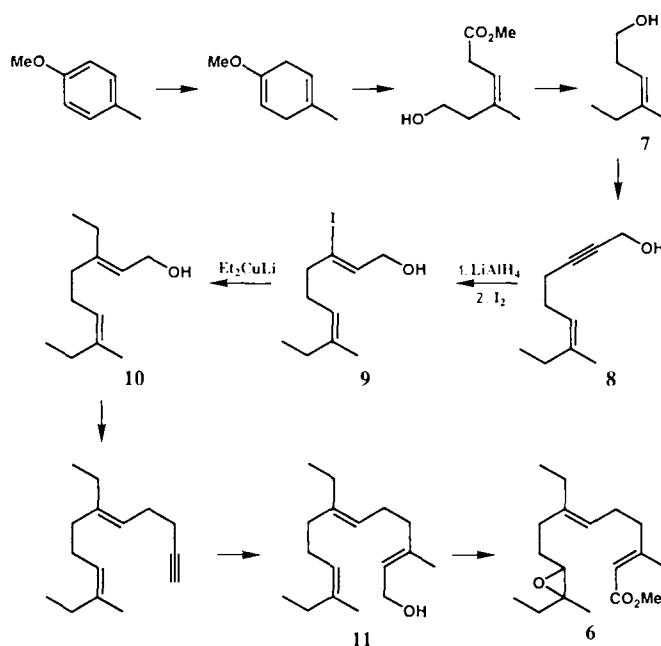


Abb. 4. Synthese des Insektenwachstumshormons JH-I **6**.

mit einer weiteren neuen Reaktion erreicht, der Kreuzkupplung eines vinyliischen Iodids mit einem Organokupfer-Reagens, die stereospezifisch zu **10** führte. In einer völlig analogen Reaktionsfolge wurde **10** in das Trien **11** überführt, von dem aus man mit einer neuen selektiven Oxidationsmethode zu JH-I **6** gelangte. Die in Abbildung 4 dargelegte Synthese stützte sich somit auf nicht weniger als vier neue Synthesemethoden, von denen drei mittlerweile weit verbreitet sind. Die Kupplung von Kohlenstoffgruppen mit Hilfe von Organokupferverbindungen ist heute eine vielgenutzte Methode^[17]. Die Carbometallierung von Alkinen, die ebenfalls bei der Synthese von **6** entwickelt wurde^[16b, 18], konnte in viele Richtungen ausgebaut werden; die Reaktion ist inzwischen üblich, um trisubstituierte Doppelbindungen, eine häufig vorkommende Struktureinheit in biologisch aktiven Naturstoffen, stereospezifisch darzustellen.

Die Verfügbarkeit des Insektenwachstumshormons **6** ermöglichte es, ein breites Spektrum biologischer Untersuchungen durchzuführen und das bestmögliche Verständnis dieser Schädlingsbekämpfungsmittel der „dritten Generation“ zu erlangen. Preiswerte Analoga des Insektenwachstumshormons werden heute kommerziell als umweltverträgliche Schädlingsbekämpfungsmittel hergestellt.

Viele der natürlich vorkommenden mikrobiellen Verbindungen, insbesondere Antibiotika, gehören zur Familie der „Makrolide“. Sie weisen eine Lactoneinheit als funktionelle Gruppe in einem vielgliedrigen Ring auf. Der Schlüssel zur erfolgreichen Synthese komplexer Makrolide, z. B. von Ery-

thronolid **12**, dem Vorläufer der Erythromycin-Antibiotika, war die Entwicklung neuer Methoden zur Knüpfung von Makrolactonringen (Abb. 5). Unsere Gruppe erarbeitete die sehr milde, effiziente und allgemein anwendbare „Doppelaktivierungsmethode“^[19], die bis heute häufig verwendet wurde. Der durch Totalsynthese gewonnene Thioester **13**^[20] wurde durch bloßes Erhitzen in Toluol in das Makrolacton **15** überführt. Ein Protonentransfer in **13** erzeugt das Zwitterion **14**, das so für den Ringschluß doppelt aktiviert ist. Erythronolid **12** wurde aus **15** in einer einfachen Reaktionsfolge erhalten^[20].

Die Doppelaktivierungsmethode konnte zur Synthese einer Reihe weiterer bemerkenswerter makrocyclischer Lactone eingesetzt werden (Abb. 5), z. B. zur Synthese von Brefeldin A **16**, einem Inhibitor von Proteintransport und -synthese in Säugetierzellen^[21], von Enterobactin **17**^[22], dem mikrobiellen Eisentransportmolekül, und von Hybridolacton **18**^[23], einem Eicosanoid marinen Ursprungs.

Bilobalid **19** ist ein komplexes und ungewöhnliches Molekül, das im Ginkgobaum *Ginkgo biloba* synthetisiert wird. Eine erfolgreiche Synthese von **19** wurde durch die Entwicklung einer bemerkenswerten Reaktion zur Bildung fünfgliedriger Ringe ermöglicht (Abb. 6)^[24]. Der wohlfeile chirale

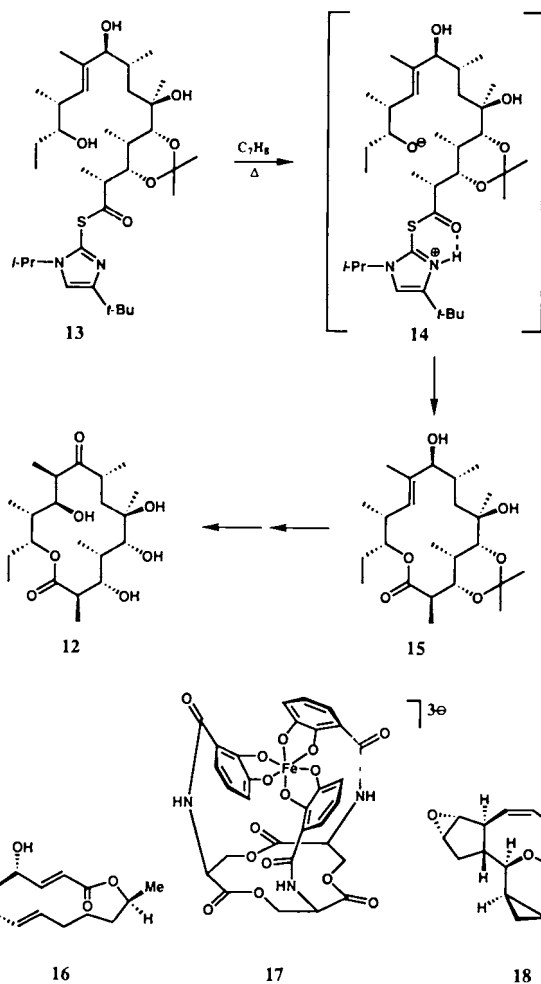


Abb. 5. Synthese makrocyclischer Lactone.

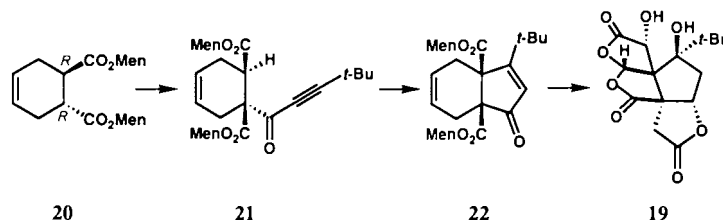


Abb. 6. Synthese von Bilobalid **19**.

Diester **20**, Men = Menthyl, wurde durch Claisen-Acylierung in den Acetylenketodiester **21** überführt. Behandlung von **21** mit Base bewirkte einen neuartigen Ringschluß zum bicyclischen Keton **22**, das dann in einer vielstufigen Sequenz in Bilobalid **19** umgewandelt wurde. Es gibt mehrere Varianten dieser Cyclisierungsmethoden, die ein beachtliches Anwendungsgebiet haben^[25].

Eine große Palette an Reagentien und Reaktanten hat eine Rolle für die in unserer Gruppe entwickelten neuen Methoden gespielt: Übergangsmetalle, Metallkomplexe sowie Silicio-, Sulfurio-, Borio-, Aluminio-, Phosphorio- und Stanniocarbogene. Die neu entwickelten allgemein anwendbaren Methoden umfassen Reaktionen für Ringbildung und Kettenverlängerung, Oxidationen, Reduktionen, Umwandlungen funktioneller Gruppen, Aktivierungen, Schutzgruppentechniken und stereochemische Kontrolle.

Vielstufige Synthesen – Allgemeines

Für den Synthesechemiker sind die komplexen Moleküle der Natur ebenso schön wie alle anderen Schöpfungen, die sie hervorgebracht hat. Die Wahrnehmung dieser Schönheit hängt vom Verständnis der chemischen Strukturen und ihrer Transformationen ab, und – wie bei einem bewunderten Kunstwerk – das Verständnis wächst, je mehr man sich mit ihnen beschäftigt, bisweilen bis zur Leidenschaft. Es wundert

nicht, daß der Synthetiker von heute sich über jede Entdeckung einer neuen natürlich vorkommenden Struktur und über jede neue Herausforderung zur Synthese freut. Es spielt dabei keine Rolle, daß viele Stunden der Arbeit, des Nachdenkens und der körperlichen Anstrengung nötig sind, um eine schwierige Synthese zustande zu bringen, denn eine komplexe chemische Synthese ist ein aufregendes Abenteuer, das zu einer wundervollen Schöpfung führt. Ich bin überzeugt, daß die Synthese von Molekülen eine hohe intellektuelle Anstrengung und eine wissenschaftliche Kunst ist. Der Chemiker, der eine neue und ästhetisch anspruchsvolle vielstufige Synthese entwirft und vollendet, gleicht einem Komponisten, Maler oder Dichter, der mit großer Individualität neue Formen der Schönheit in einem Wechselspiel von Gefühl und Verstand erschafft.

Zum Glück dient die Synthese von Molekülen auch dem praktischen Zweck, seltene oder neue Substanzen, die menschliche Bedürfnisse, insbesondere das nach Gesundheit, befriedigen, in größeren Mengen herzustellen; ferner dient die Synthese dem wissenschaftlichen Zweck, Forschung und Ausbildung in der gesamten Chemie anzuregen.

Auf unsere Forschungsgruppe gehen mehr als einhundert neue, vielstufige Synthesen von interessanten Verbindungen zurück – unsere Sonaten und Streichquartette. Der schrittweise Aufbau der meisten dieser Zielverbindungen wird in dem schon erwähnten Buch „The Logic of Chemical Synthesis“^[7] dargestellt und im Detail in der dort zitierten Originalliteratur behandelt. Die Strukturen einer kleinen und eher willkürlichen Auswahl zeigt Abbildung 7. Im folgenden sollen einige Anmerkungen zur Synthese dieser Verbindungen gemacht werden, um einen Überblick über diesen Aspekt unserer Forschung zu geben.

Maytansin^[26a] und Aplasmomycin^[26b], zwei seltene und therapeutisch interessante Substanzen, wurden unter Ausnutzung neuer Methoden zum Aufbau des Molekülgerüsts und zur Bildung des Makrocyclus enantioselektiv synthetisiert. Diese Synthesen wie auch die Synthese von Erythronolid B^[19, 26c] bewiesen zu einem frühen Zeitpunkt, daß solche komplexen Makrocyclen in vielstufigen Totalsynthesen dargestellt werden können.

Obwohl zahlreiche führende Laboratorien daran arbeiteten, gelang es mehr als zwei Jahrzehnte lang nicht, Gibberellinsäure totalsynthetisch herzustellen, da die Teilstrukturen eine ungewöhnlich anspruchsvolle Anordnung aufweisen. Die erste erfolgreiche Synthese und die folgenden verbesserten Versionen^[26d] erforderten eine tiefgehende und komplexe retrosynthetische Analyse^[26e] und eine Reihe neuer Konzepte und Methoden. Eine völlig andere Strategie wurde für die erste Totalsynthese des biosynthetisch verwandten Pflanzenregulators Antheridinsäure^[26f] genutzt, die die vorgeschlagene Grundstruktur bestätigte und die Stereochemie klärte. Die Verfügbarkeit von Antheridinsäure ist für weitere Untersuchungen dieses seltenen und hochwirksamen Pflanzenhormons wichtig.

Forskolin, der erste bekannte Aktivator des Enzyms Adenylat-Cyclase, ist ein vielversprechendes Therapeutikum, das nur in begrenzten Mengen aus pflanzlichen Quellen verfügbar ist. Eine vielstufige, enantio- wie stereoselektive Synthese von Forskolin wurde unter Ausnutzung mehrerer neuer Synthesemethoden entwickelt^[26g]. Die Synthese von Picrotoxinin, das seit 1811 bekannt und ein starker Inhibitor des Neurotransmitters γ -Aminobuttersäure (GABA) ist, wäre

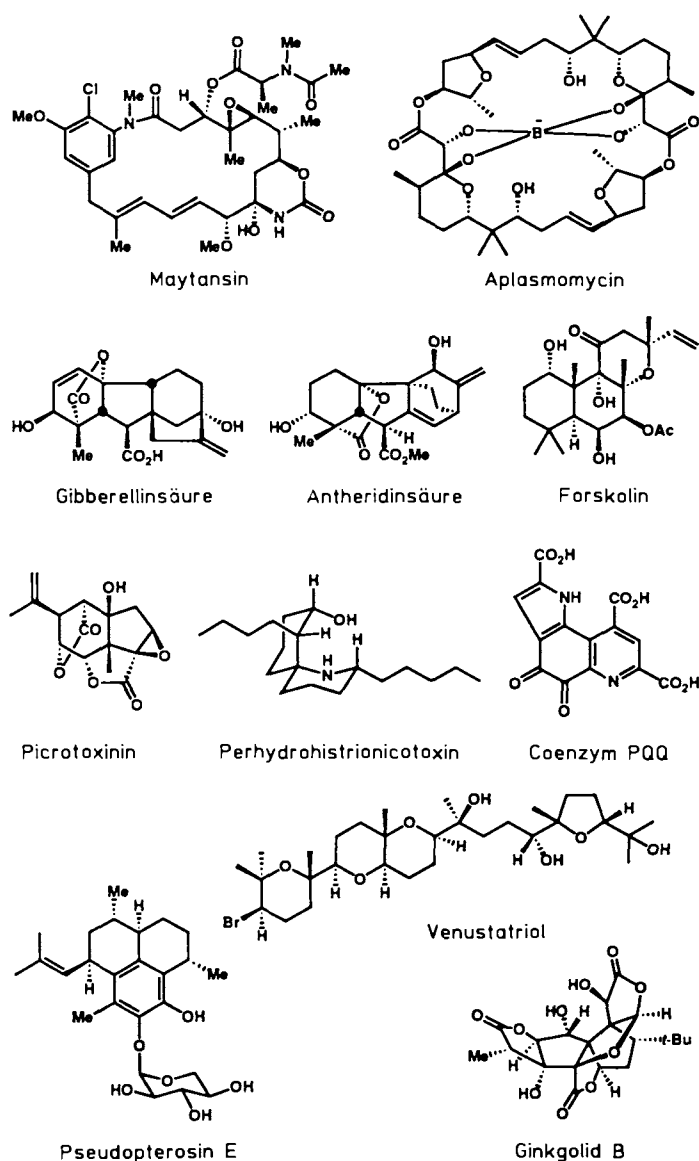


Abb. 7. Strukturen einiger komplexer Naturstoffe, deren Totalsynthesen in unserem Laboratorium gelangen.

nicht möglich gewesen ohne die retrosynthetische Analyse und neue Methoden^[26h]. Perhydrohistrionicotoxin, ein seltenes und stark bioaktives Alkaloid aus Giftfröschen, ist ein nützliches Hilfsmittel der Neurowissenschaften, das ohne Schwierigkeiten totalsynthetisch dargestellt wurde^[26i].

Pseudopterosin E^[26j], ein wirkungsvolles Antiphlogistikum, und Venustatriol^[26k], ein antivirales Mittel, werden in nur sehr geringen Mengen von Meeresorganismen produziert. Beide Substanzen sind durch enantioselektive vielstufige Synthesen verfügbar.

Schließlich soll in diesem kurzen Überblick über die Totalsynthese komplexer Moleküle Ginkgolid B genannt werden, das in vielerlei Hinsicht eine ungewöhnliche Substanz ist. Ginkgolid B wird in den Wurzeln des einzigartigen und evolutionsgeschichtlich uralten Ginkgobaumes, *Ginkgo biloba*, auf außerordentlich komplexe und unverstandene Weise biosynthetisiert. Es ist ein wirkungsvoller Inhaltsstoff des pharmazeutischen Ginkgo-Extraktes, der mittlerweile in der orientalischen und westlichen Medizin breite Anwendung findet. Die Totalsynthese von Ginkgolid B war in den achtziger Jahren eine große Herausforderung, vergleichbar mit

den schwierigsten Problemen der früheren Jahre, z. B. den Totalsynthesen der Steroide in den fünfziger oder von Vitamin B₁₂ und der Gibberillinsäure in den siebziger Jahren. In nur drei Jahren konnte diese Herausforderung bewältigt werden, vor allem dank der Leistungsfähigkeit der modernen retrosynthetischen Analyse und der Erfindung neuer Reaktionen für diese spezielle Synthese^{[26], [27]}.

Vielstufige Synthesen – das Beispiel der Prostaglandine

Die Prostaglandine, die ersten bekannten Eicosanoide, wurden vor mehr als fünfzig Jahren als bioaktive Substanzen entdeckt. Doch erst K. Sune Bergström und seine Gruppe in Schweden ermittelten in den fünfziger und sechziger Jahren in Pionierarbeiten die Strukturen der verschiedenen Prostaglandine^[28]. Für diese Forschungsarbeiten erhielten Bergström und Bengt Samuelsson (zusammen mit John Vane) 1982 den Nobel-Preis für Medizin und Physiologie – verdienstermaßen, denn „ihre (der Prostaglandine) Wirkung und die Pharmaka, die ihre Bildung beeinflussen, berühren nahezu jeden Aspekt der medizinischen Praxis“^[29]. Das Vorkommen von nur äußerst geringen Mengen an Prostaglandinen in Zellen von Säugetieren und die starke Wirkung dieser C₂₀-Carbonsäuren auf Muskeln und Blutgefäße machten eine leistungsfähige Synthese notwendig, die alle Prostaglandine in ausreichenden Mengen für die Untersuchung ihrer physiologischen Wirkungen und ihres therapeutischen Nutzens bereitstellen würde. Das Problem der chemischen Synthese wurde dadurch erschwert, daß man wenig über die Stabilität und die Chemie der Prostaglandine wußte und daß sie in drei Familien (PG₁, PG₂ und PG₃) mit jeweils zahlreichen Verbindungen vorkommen. Die erste Totalsynthese der wichtigsten Prostaglandine 1967^{[30], [31]} eröffnete den Zugang zu den bedeutenden Mitgliedern der ersten Familie (PGA₁, PGE₁ und PGF_{1α}) und ermöglichte eine Beurteilung ihrer chemischen Eigenschaften, die die Planung einer allgemeinen Synthesestrategie für alle Prostaglandine erleichterte. Diese allgemeine Synthesestrategie ermöglichte den Zugang zu allen Prostaglandinen ausgehend von einer einzigen Zwischenverbindung, die heute als Corey-Lactonaldehyd bekannt ist^{[32], [33]}. Diese flexible Synthese wurde in unterschiedlichen Formen von Laboratorien in aller Welt genutzt, um nicht nur natürlich vorkommende Prostaglandine, sondern auch unzählige Analoga in jedem beliebigen Maßstab zu synthetisieren^[34].

Die ursprüngliche Version der 1969 entwickelten allgemeinen Synthese der Prostaglandine ist in Abbildung 8 knapp dargestellt. Das Bicycloheptenon **23** wurde in einer Cu^{II}-katalysierten Diels-Alder-Reaktion mit anschließender alkalischer Hydrolyse des resultierenden Adduktes stereospezifisch synthetisiert. Alkalisches Peroxid wandelte **23** in die Hydroxycarbonsäure **24** um, von der durch Racematspaltung mit (+)-Ephedrin ein Enantiomer angereichert wurde. Lactonisierung und Reaktionen zur Umwandlung der funktionellen Gruppen führten von **24** zum Corey-Lactonaldehyd **25**, dem vielseitigen Vorläufer aller Prostaglandine und ihrer Analoga. Enon **26**, das stereospezifisch aus **25** durch Horner-Emmons-Kupplung erhalten wurde, ergab nach Reduktion mit Zinkboranat den gewünschten (15*S*)-Alkohol

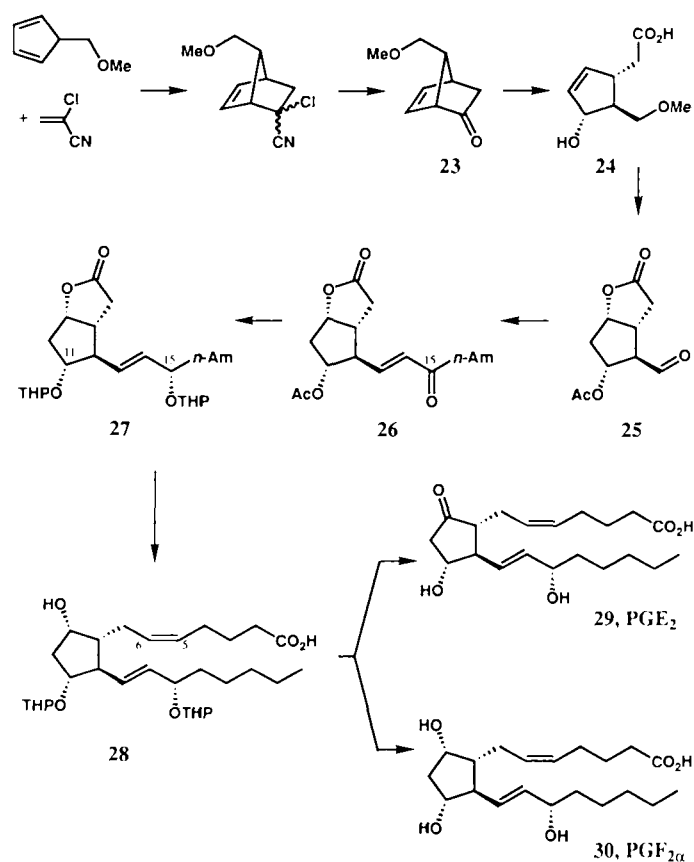


Abb. 8. Allgemeine Synthese von Prostaglandinen. Am = C₅H₁₁, THP = Tetrahydropyranyl.

zusammen mit dem (15*R*)-Diastereomer, das abgetrennt und über **26** ebenfalls zum (15*S*)-Alkohol umgesetzt („recycled“) werden konnte. Schutz der OH-Gruppen an C11 und C15 ergab den Bistetrahydropyranyllether **27**. Reduktion der Lactonfunktion in **27** zum Lactol (mit R₂AlH) und Wittig-Kupplung ergab stereospezifisch **28**. Saure Hydrolyse von **28** führte zu PGF_{2α} **30**, Oxidation von **28** mit anschließender Hydrolyse hingegen zu PGE₂ **29**. Hydrierung der 5,6-Doppelbindung in **28** und die gleichen abschließenden Schritte ergaben PGF_{1α} und PGE₁. Eine parallele Reaktionsreihe wurde genutzt, um aus **25** PGF_{3α} und PGE₃ darzustellen.

Obwohl die Bicycloheptenon-Route aus dem Jahre 1969 eine sehr effiziente Synthese der Prostaglandine im großen Maßstab ermöglichte, war sie noch nicht das Optimum. Der Diels-Alder-Weg zu **23** ergab ein racemisches Gemisch, das eine Racematspaltung auf der Stufe der Hydroxycarbonsäure **24** erforderte. Ein weiteres Problem war das Fehlen der Stereospezifität bei der Reduktion der C15-Ketogruppe von **26**. Diese beiden Nachteile konnten durch die Einführung neuer Methoden überwunden werden, die in vielen Bereichen Neuland für die Synthese erschlossen.

Das Problem der Stereokontrolle bei der Reduktion der C15-Ketogruppe in **26** wurde auf zwei Wegen gelöst (Abb. 9). Die Verwendung eines sperrigen Trialkylborhydrid-Reagens führte zusammen mit einer geeigneten Steuergruppe am Sauerstoffatom von C11, z. B. Phenylcarbamoyl (**31**), zur Reduktion der C15-Ketogruppe unter Bildung des gewünschten (15*S*)-Diastereomers (**32**) mit einer Diastereoselektivität von über 10:1^{[33], [35]}. Zudem konnten die geringen Anteile des (15*R*)-konfigurierten Nebenprodukts ein-

fach abgetrennt und recycled werden. Der zweite Weg nutzt den chiralen Katalysator **33** (10 Mol-%) und Boran (0.6 Moläquivalente): in Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur wurde das C15-Keton **34** zum (1*S*)-Alkohol **35** mit einer Diastereoselektivität von 9:1 reduziert^[33, 36].

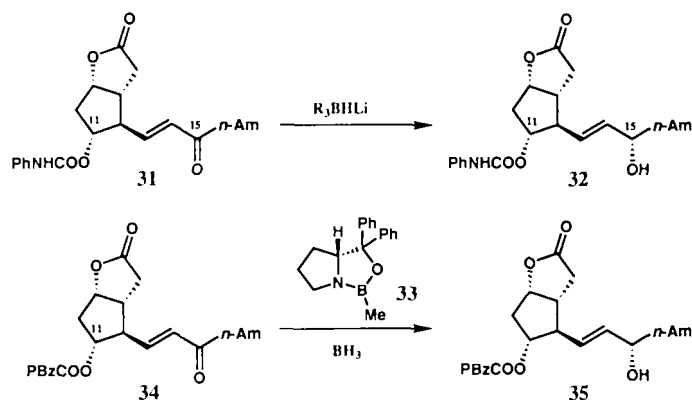


Abb. 9. Zwei Wege der hochstereoselektiven Reduktion der C15-Ketogruppe bei Prostaglandinsynthesen.

Oxazaborolidin **33** ist ein bemerkenswerter Katalysator. Es kontrolliert die absolute Stereochemie der Reduktion bei einer Vielzahl von Ketonen und erhöht zusätzlich die Reaktionsgeschwindigkeit der Reduktion durch Boran. Die absolute Stereochemie des Reduktionsprodukts eines achiralen Ketons R_5COR_L , bei dem R_5 kleiner als R_L ist, kann vorausgesagt werden^[37, 38]. Die beobachtete Katalyse und Enantioselektivität stehen in Einklang mit dem in Abbildung 10 dargestellten Mechanismus. Es konnte gezeigt werden, daß

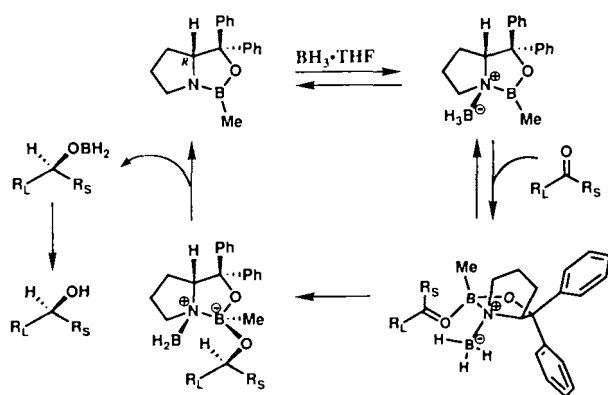


Abb. 10. Mechanismus der katalytischen, enantioselectiven Reduktion von Ketonen mit dem Reagens **33**/ BH_3 .

der Katalysator **33** durch Boran stereospezifisch komplexiert wird. Dabei ergibt sich eine für die Bindung von Ketonen aktivierte Spezies. Die Komplexbildung an dem sterisch weniger gehinderten freien Elektronenpaar des Carbonylsauerstoffatoms und der intramolekulare Hydridtransfer führen dann zum isolierbaren enantiomerenreinen sekundären Alkohol. In diesem Mechanismus wirkt das Reagens **33** buchstäblich wie ein *molekularer Roboter*. Zunächst nimmt es einen der Reaktanten, BH_3 , auf und hält ihn fest und wird so gegenüber dem anderen aktiviert. Es wird in einer eindeutig definierten dreidimensionalen Anordnung an das Keton

gebunden, wodurch der Wasserstofftransfer zwischen den beiden Reaktanten ermöglicht wird, bei dem ein spezifisches Enantiomer gebildet wird. Der molekulare Roboter gibt schließlich die Produkte frei und beginnt den Reaktionszyklus von neuem. Diese Wirkung eines kleinen Moleküls wie **33** erinnert an die Katalyse durch Enzyme, die ebenso als molekulare Roboter aufgefaßt werden können. Natürlich weist **33** nicht die Substratspezifität nach Größe und Form auf wie die Enzyme, da es viel zu klein ist, um eine Bindungstasche oder weitere (entfernte) Erkennungsstellen für Mehrfachkontakte zu haben.

Die Wirkung des molekularen Roboters **33** führt in eine neue Richtung der chemischen Synthese. In der Vergangenheit waren die meisten Synthesereaktionen durch das paarweise Zusammenstoßen der Reaktanten ohne die Unterstützung von roboterartigen Substanzen charakterisiert. Es ist zu erwarten, daß die Synthesechemie in Zukunft viele neue molekulare Roboter hervorbringen wird, die zu ihrem Aufschwung beitragen werden.

Zur enantioselectiven Synthese des Bicycloheptenons **23** (Abb. 8) mit der korrekten Chiralität wurden zwei Lösungen entwickelt. Die erste war eine stereokontrolliert verlaufende $AlCl_3$ -katalysierte Diels-Alder-Reaktion zwischen Benzoyloxymethylcyclopentadien **37** (Abb. 11) und dem Acrylat-ester von 8-Phenylmenthol, **36**, bei der das gewünschte Addukt **38** mit sehr hoher Enantioselectivität (32:1) gebildet wurde^[39]. Das Addukt **38** wurde über das Keton **23** in das

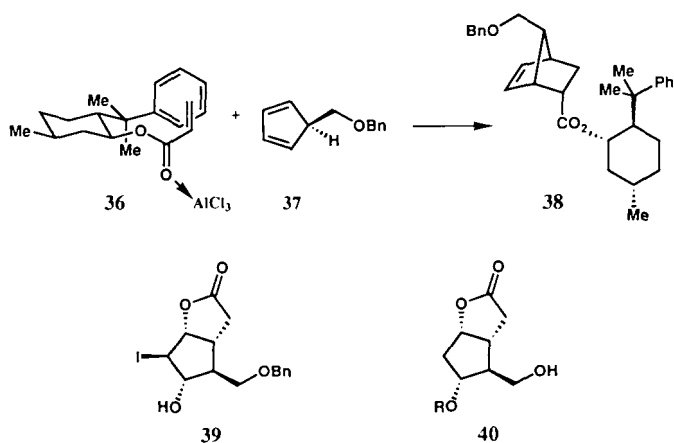


Abb. 11. Enantioselective Diels-Alder-Reaktion zur Synthese des Bicycloheptenons **23** (siehe Abb. 8).

Iodolacton **39** überführt, das nach einfacher Umkristallisation enantiomerenrein mit hoher Ausbeute erhältlich war und in die gebräuchliche Prostaglandin-Zwischenverbindung **40** umgewandelt werden konnte. Darüber hinaus konnte 8-Phenylmenthol zurückgewonnen werden. Die enantioselective Bildung von **38** kann man aus der Struktur des Komplexes $36 \cdot AlCl_3$ und der Abschirmung der „rückwärtigen“ *si*-Seite der α,β -Doppelbindung des Acrylats durch die Phenylgruppe verstehen. Die Effizienz von 8-Phenylmenthol als Steuersubstanz stimulierte die Entwicklung weiterer Steuersubstanzen (chiraler Auxiliare) für die enantioselective Synthese^[40].

In allerjüngster Zeit wurde eine noch bessere Synthese entwickelt, bei der ein molekularer Roboter die achiralen Komponenten so zusammenbringt, daß das gewünschte

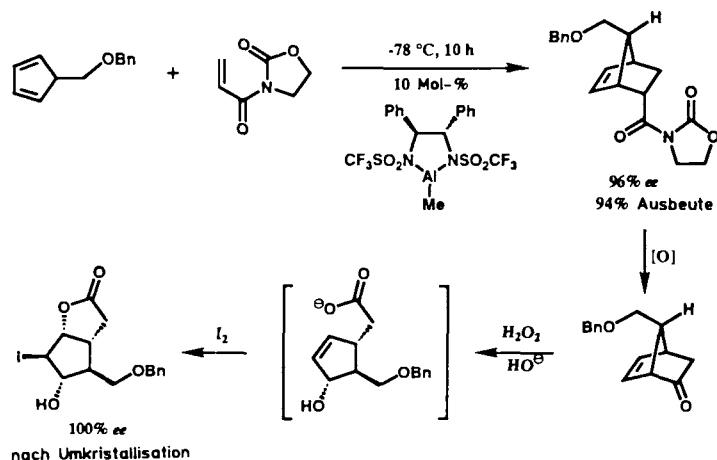


Abb. 12. Enantioselektive katalytische Diels-Alder-Reaktion zur Synthese des Bicycloheptenons 23.

Diels-Alder-Addukt in einer Ausbeute von 94% und mit einer Enantioselektivität von fast 50:1 entsteht (Abb. 12)^[38, 41]. Die Umwandlung in das enantiomerenreine Iodlacton erfolgte dann nach Standardvorschriften^[42].

Die allgemeine Synthese der Prostaglandine mit Hilfe des 1969 ausgearbeiteten Synthesepans kann nun erfolgreich und unter vollständiger Stereokontrolle in einer Weise durchgeführt werden, die vor zwanzig Jahren noch unmöglich erschien. Solche Verfahren lassen Großes für die Zukunft der chemischen Synthese erwarten. Es ist nicht auszuschließen, daß die heutige chemische Synthese, so großartig sie jetzt scheinen mag, sich verglichen mit jener des kommenden Jahrhunderts als wenig entwickelt herausstellen wird.

Ausgehend von der Synthese der Prostaglandine wurden in mehr als zwei Jahrzehnten viele andere Mitglieder der zwanzig Kohlenstoffatome enthaltenden Eicosanoid-Regulatoren aus Säugetierzellen hergestellt. Einige der Höhepunkte dieses Forschungsprogramms verdienen es, genannt

zu werden. Die Biosynthese der Prostaglandine verläuft über die oxidative Umwandlung der Arachidonsäure, einer ungesättigten C₂₀-Carbonsäure, zum bicyclischen Endoperoxid PGH₂, das nicht nur für PGE₂ und PGF_{2α}, sondern auch für PGI₂ und Thromboxan A₂ als Vorläufer dient^[43]. Es gelang uns, das stabile aktive Azo-Analogon 41 des instabilen PGH₂^[44] (Abb. 13) und stabile aktive Analoga (z. B. 42) des instabilen Thromboxans A₂^[45] sowie das PGI₂^[46] selbst (43) zu synthetisieren. 1977 schlugen wir die Struktur des instabilen Eicosanoids vor, das heute als Leukotrien A₄ (LTA₄) 44 bekannt ist, und Anfang 1979 hatten wir diese Verbindung synthetisiert, noch bevor sie aus natürlichen Quellen isoliert werden konnte^[47]. Durch gemeinsame Forschung mit dem Karolinska-Team um Bengt Samuelsson fanden wir heraus, daß LTA₄ 44 mit Glutathion einen Komplex bildet, die sogenannte primäre „slow reacting substance“, nun bekannt unter der Bezeichnung LTC₄ 45^[47]. Die detaillierte Aufklärung der Stereochemie des chemotaktischen Leukotriens LTB₄ 46 wurde zuerst durch Synthese erreicht^[47, 48]. Die chemische Synthese dieser Leukotriene machte die Verbindungen in ausreichenden Mengen für viele hundert biologische Untersuchungen verfügbar. Ein weiteres Ergebnis unserer Forschung war die Synthese neuer Verbindungen, die als Antagonisten zu PGF_{2α}^[49], Thromboxan A₂^[50] und LTB₄ 46^[51] sowie als Inhibitoren der Leukotrien-Biosynthese^[52] wirken.

Es ist meine Hoffnung, daß sich unsere Forschung auf dem Gebiet der Eicosanoide^[34] als ein Vorbote zukünftiger Programme der akademischen Syntheseforschung erweisen wird, denn hier besteht die einzigartige Möglichkeit, daß die chemische Synthese zur Beantwortung grundlegender biologischer und medizinischer Fragen beitragen kann.

Danksagung

Es ist mir eine große Freude, meiner Dankbarkeit gegenüber all jenen Ausdruck zu verleihen, denen Anerkennung für die hier beschriebenen Leistungen gebührt: meinen Lehrern an der Lawrence High School und am Massachusetts Institute of Technology, meinen Kollegen an der University of Illinois und der Harvard University, meinen ausgezeichneten Mitarbeitern und meiner geliebten Familie. Die National Science Foundation, die National Institutes of Health, Pfizer Inc. und zahlreiche andere Förderer haben die nötige finanzielle Unterstützung gegeben.

Eingegangen am 11. Januar 1991 [A 815]

Übersetzt von Dipl.-Chem. Harald Schwalbe, Frankfurt am Main

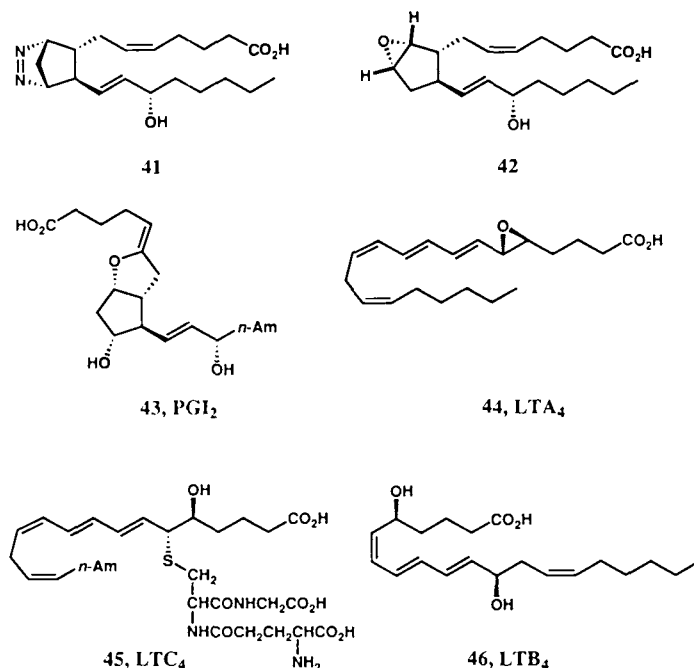


Abb. 13. Einige ungesättigte C₂₀-Verbindungen.

- [1] N. Anand, J. S. Bindra, S. Ranganathan: *Art in Organic Synthesis*, Holden-Day, San Francisco, 1. Aufl. 1970. Das Buch enthält eine Zusammenstellung dieser und anderer bemerkenswerter Synthesen der Zeit zwischen 1940 und 1970.
- [2] R. B. Woodward in: *Les Prix Nobel en 1965*, Almquist & Wiksell, Stockholm 1966 S. 192; *Angew. Chem.* 78 (1966) 557.
- [3] E. J. Corey, *Pure Appl. Chem.* 14 (1967) 19.
- [4] E. J. Corey, W. T. Wipke, *Science* 166 (1969) 178.
- [5] E. J. Corey, *Q. Rev. Chem. Soc.* 25 (1971) 455.
- [6] a) E. J. Corey, M. Ohno, P. A. Vatakencherry, R. B. Mitra, *J. Am. Chem. Soc.* 83 (1961) 1251; b) *ibid.* 86 (1964) 478.
- [7] E. J. Corey, X.-M. Cheng: *The Logic of Chemical Synthesis*, Wiley, New York 1989.
- [8] Dieser Abschnitt ist im wesentlichen aus [7] entnommen.
- [9] E. J. Corey, R. D. Cramer III, W. J. Howe, *J. Am. Chem. Soc.* 94 (1972) 440.

- [10] Siehe [7], Kap. 6.
- [11] E. J. Corey, A. K. Long, S. D. Rubenstein, *Science* 228 (1985) 408.
- [12] E. J. Corey, W. T. Wipke, R. D. Cramer III, W. J. Howe, *J. Am. Chem. Soc.* 94 (1972) 421.
- [13] Die Computeranalyse wurde von Mr. John Kappos in unserer LHASA-Gruppe angefertigt.
- [14] H. Röller, K.-H. Dahm, C. C. Sweeley, B. M. Trost, *Angew. Chem.* 79 (1967) 190; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 6 (1967) 179.
- [15] S. S. Tobe, B. Stay, *Adv. Insect Physiol.* 18 (1985) 305.
- [16] a) E. J. Corey, J. A. Katzenellenbogen, N. W. Gilman, S. A. Roman, B. W. Erickson, *J. Am. Chem. Soc.* 90 (1968) 5618; b) E. J. Corey, *Mitt. Schweiz. Entomol. Ges.* 44 (1971) 87; c) [7], S. 146; d) E. J. Corey, G. H. Posner, *J. Am. Chem. Soc.* 89 (1967) 3911.
- [17] G. H. Posner: *An Introduction to Organic Synthesis Using Organocopper Reagents*, Wiley, New York 1980.
- [18] E. J. Corey, J. A. Katzenellenbogen, *J. Am. Chem. Soc.* 91 (1969) 1851.
- [19] a) E. J. Corey, K. C. Nicolaou, *J. Am. Chem. Soc.* 96 (1974) 5614; b) E. J. Corey, K. C. Nicolaou, L. S. Melvin, Jr., *ibid.* 97 (1975) 654; c) E. J. Corey, D. J. Brunelle, P. J. Stork, *Tetrahedron Lett.* 1976, 3405; d) E. J. Corey, D. J. Brunelle, *ibid.* 1976, 3409.
- [20] E. J. Corey, S. Kim, S.-e. Yoo, K. C. Nicolaou, L. S. Melvin, Jr., D. J. Brunelle, J. R. Falck, E. J. Trubalski, R. Lett, P. W. Sheldrake, *J. Am. Chem. Soc.* 100 (1978) 4620.
- [21] a) E. J. Corey, R. H. Wollenberg, *Tetrahedron Lett.* 1976, 4705; b) E. J. Corey, R. H. Wollenberg, D. R. Williams, *ibid.* 1977, 2243; E. J. Corey, P. Carpino, *ibid.* 31 (1990) 7555.
- [22] E. J. Corey, S. Bhattacharyya, *Tetrahedron Lett.* 1977, 3919.
- [23] E. J. Corey, B. De, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 2735.
- [24] a) E. J. Corey, W.-g. Su, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 7534; b) *Tetrahedron Lett.* 29 (1988) 3423.
- [25] a) E. J. Corey, W.-g. Su, I. N. Houpi, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 5951; b) E. J. Corey, W.-g. Su, *ibid.* 28 (1987) 5241.
- [26] a) Siehe [7], S. 116–123; b) siehe [7], S. 128–133; c) siehe [7], S. 104–107; d) siehe [7], S. 205–211; e) siehe [7], S. 84–85; f) siehe [7], S. 212–214; g) siehe [7], S. 230–233; h) siehe [7], S. 86–87, 178–179; i) siehe [7], S. 83–84, 136–137; j) siehe [7], S. 237–238; k) siehe [7], S. 234–236; l) siehe [7], S. 89–91; 221–226.
- [27] E. J. Corey, *Chem. Soc. Rev.* 17 (1988) 111.
- [28] S. Bergström, *Science* 157 (1967) 382.
- [29] J. A. Oats, G. A. Fitzgerald, R. A. Branch, E. K. Jackson, H. R. Knapp, L. J. Roberts II, *New Eng. J. Med.* 319 (1988) 689.
- [30] a) E. J. Corey, N. H. Andersen, R. M. Carlson, J. Paust, E. Vedejs, I. Vlattas, R. E. K. Winter, *J. Am. Chem. Soc.* 90 (1968) 3245; b) E. J. Corey, I. Vlattas, N. H. Andersen, K. Harding, *ibid.* 90 (1968) 3247; c) E. J. Corey, I. Vlattas, K. Harding, *ibid.* 91 (1969) 235; d) E. J. Corey, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 180 (1971) 24.
- [31] Siehe [7], S. 250–254.
- [32] a) E. J. Corey, N. M. Weinshenker, T. K. Schaaf, W. Huber, *J. Am. Chem. Soc.* 91 (1969) 5675; b) E. J. Corey, T. K. Schaaf, W. Huber, U. Koelliker, N. M. Weinshenker, *ibid.* 92 (1970) 397; c) E. J. Corey, R. Noyori, T. K. Schaaf, *ibid.* 92 (1970) 2586.
- [33] Siehe [7], S. 255–296.
- [34] Eine andere allgemeine Übersicht über dieses Projekt und die folgenden Untersuchungen der Eicosanoide: E. J. Corey, *Japan Prize in Science for 1989 (Annu. Rep. Sci. Tech. Found. Jpn. 1989, S. 95–109)*.
- [35] E. J. Corey, S. M. Albonico, U. Koelliker, T. K. Schaaf, R. K. Varma, *J. Am. Chem. Soc.* 93 (1971) 1491.
- [36] E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, C.-P. Chen, V. K. Singh, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 7925.
- [37] E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 555.
- [38] E. J. Corey, *Pure Appl. Chem.* 62 (1990) 1209.
- [39] E. J. Corey, H. E. Ensley, *J. Am. Chem. Soc.* 97 (1975) 6908.
- [40] a) W. Oppolzer, *Angew. Chem.* 96 (1984) 840; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 876; b) G. Helmchen, R. Karge, J. Weetman, *Mod. Synth. Methods* 4 (1986) 261.
- [41] E. J. Corey, R. Imwinkelried, S. Pikul, Y. B. Xiang, *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 5493.
- [42] E. J. Corey, N. Imai, *Tetrahedron Lett.*, im Druck.
- [43] N. A. Nelson, R. C. Kelly, R. A. Johnson, *Chem. Eng. News* 60 (1982), S. 30.
- [44] a) E. J. Corey, K. C. Nicolaou, Y. Machida, C. L. Malmsten, B. Samuelson, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 72 (1975) 3355; b) E. J. Corey, K. Narasaka, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* 98 (1976) 6417.
- [45] a) T. K. Schaaf, D. L. Bussolotti, M. J. Parry, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 6502; b) E. J. Corey, W.-g. Su, *Tetrahedron Lett.* 31 (1990) 2677.
- [46] a) E. J. Corey, G. E. Keck, I. Székely, *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 2006; b) E. J. Corey, H. L. Pearce, I. Székely, M. Ishiguro, *Tetrahedron Lett.* 1978, 1023.
- [47] a) E. J. Corey, *Experientia* 38 (1982) 1259; b) siehe [7], S. 312–317; c) E. J. Corey, Y. Arai, C. Mioskowski, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 6748; d) E. J. Corey, D. A. Clark, G. Goto, A. Marfat, C. Mioskowski, B. Samuelsson, S. Hammarström, *ibid.* 102 (1980) 1436, 3663.
- [48] a) E. J. Corey, A. Marfat, G. Goto, F. Brion, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 7984; b) E. J. Corey, A. Marfat, J. E. Munroe, K. S. Kim, P. B. Hopkins, F. Brion, *Tetrahedron Lett.* 22 (1981) 1077.
- [49] R. B. Stinger, T. M. Fitzpatrick, E. J. Corey, P. W. Ramwell, J. C. Rose, P. A. Kot, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 220 (1982) 521.
- [50] E. J. Corey, W.-g. Su, *Tetrahedron Lett.* 31 (1990) 3833.
- [51] H. J. Showell, I. G. Otterness, A. Marfat, E. J. Corey, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 106 (1982) 741.
- [52] Siehe [7], S. 345–352.