

Die faszinierenden Alkaloide aus Yuzuriha**

Von Clayton H. Heathcock*

Die orientalische Pflanze Yuzuriha (*Daphniphyllum macropodum*) bildet eine Gruppe faszinierender polycyclischer, vom Squalen abgeleiteter Alkaloide, an denen sich der Stand der organischen Synthesechemie messen läßt. Die bezaubernden Strukturen dieser Naturstoffe haben uns dazu angeregt, zwei ziemlich verschiedene Synthesen zu entwerfen und zu untersuchen. Dieser Übersichtsartikel stellt beide Synthesewege vor und vergleicht sie miteinander. Dem ersten Ansatz lag eine Syntheseplanung auf der Basis von Coreys Netzwerkanalyse zugrunde, bei der ein effizienter Aufbau des polycyclischen Kohlenstoffgerüsts im Vordergrund steht. Wir konnten eine strategische Bindung identifizieren und konzipierten die Synthese so, daß diese Bindung zum Schluß geknüpft wurde. Die auf dieser Grundlage entwickelte Synthese verlief glatt bis zur Abspaltung funktioneller Gruppen, die einzig zur Bildung der strategischen Bindung eingebaut worden waren. Obwohl wir diese Probleme schließlich lösen konnten, erwies sich die Synthese als zu lang, und der Aufbau eines der asymmetrischen Zentren verlief nicht stereo-kontrolliert. Der zweite Syntheseansatz basierte auf einem möglichen Biosyntheseweg für eines der Alkaloide und ermöglichte einen erstaunlich leichten Zugang zu den einfacheren Vertretern dieser Verbindungsklasse. Der Erfolg dieser Synthese führte zu einem konkreten Vorschlag für die Biosynthese dieser Alkaloide und zur Entdeckung einer erstaunlichen Umsetzung, die in Schema 27 wiedergegeben ist. Bei dieser präzedenzlosen Reaktion wird ein acyclisches Squalen-Derivat durch schrittweise Umsetzung mit Allerweltschemikalien in ein pentacyclisches Alkaloid verwandelt. Dabei werden in einem Reaktionsschritt vier Kohlenstoff-Kohlenstoff-, zwei Kohlenstoff-Stickstoff- und eine Kohlenstoff-Wasserstoff-Bindung geknüpft!

1. Isolierung und Strukturaufklärung der Alkaloide

Im Orient wächst ein Baum, dem die Japaner den Namen „Yuzuriha“ gegeben haben. Frei übersetzt heißt das „Blätter von Hand zu Hand weiterreichen“. Dieser merkwürdige Name leitet sich von dem ungewöhnlichen Wachstumsverhalten dieses Baumes (*Daphniphyllum macropodum* Miquel) ab, der in jedem Frühling einen vollständigen Satz neuer Blätter

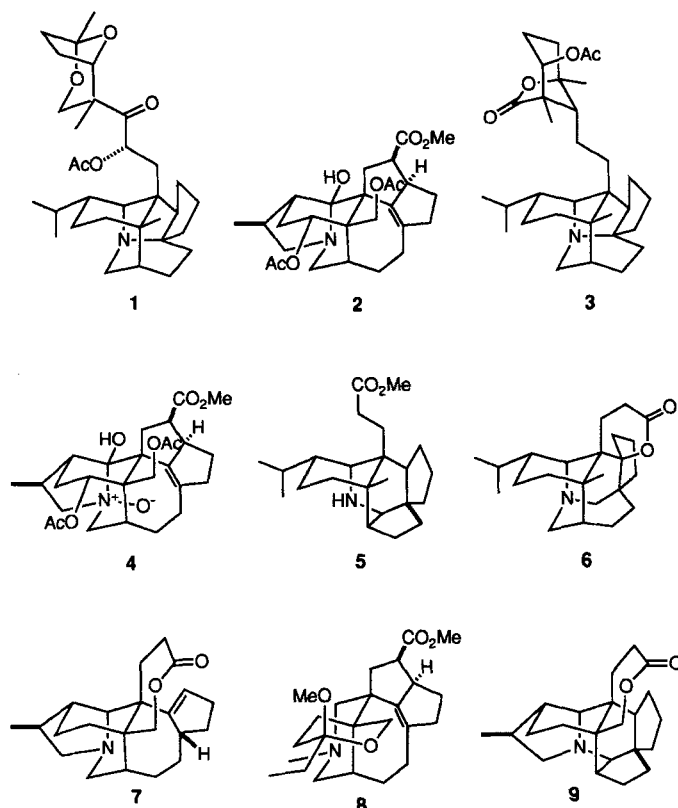
bekommt, während er die Blätter des Vorjahres erst später, im Sommer, abwirft. Schon seit der Antike werden Extrakte aus Stamm und Blättern von Yuzuriha als volkstümliches Heilmittel gegen Asthma verwendet. Der erste Versuch, die aktiven Inhaltsstoffe der Pflanze zu identifizieren, geht auf den japanischen Organiker Yagi zurück, der 1909 über die Isolierung eines amorphen, bei 75–84 °C schmelzenden Stoffes berichtete, den er Daphnimacrin^[2] nannte. Mit den damaligen Methoden war jedoch keine weitere Strukturaufklärung möglich. Heute ist anzunehmen, daß es sich bei Yagis Daphnimacrin um ein Gemisch von Alkaloiden handelte.

Erst in den 60er Jahren gelang es mit modernen Analysemethoden, die komplizierten Strukturen der Alkaloide aus Yuzuriha aufzuklären. Wie auch in vielen anderen Fällen gelang es schließlich der Arbeitsgruppe von Yoshimasa Hirata in Nagoya, zwei reine Verbindungen zu isolieren, das Daphni-

[*] Prof. C. H. Heathcock
Department of Chemistry
University of California
Berkeley, CA 94720 (USA)

[**] Dieser Übersichtsartikel ist nach einer im Juli 1990 veranstalteten Vorlesungsreihe im Rahmen einer Merck-Schuchardt-Gastprofessur entstanden. Alle Einzelheiten unserer Arbeiten zur Totalsynthese des *Daphniphyllum*-Alkaloids wurden kürzlich in einer Serie von Veröffentlichungen im *Journal of Organic Chemistry* beschrieben (siehe Lit. [1]).

phyllin **1**^[3] in einer Ausbeute von 0.01 % und das Yuzurimin **2**^[4] in einer Ausbeute von 0.015 % (bezogen auf das Trockengewicht an Pflanzenmaterial)^[5]. Im folgenden Jahrzehnt wurden weitere *Daphniphyllum*-Alkaloide wie Daphmacrin **3**^[6], Macrodaphnin **4**^[7], Methylhomosecodaphniphyllat **5**^[8], Daphnilacton A **6**^[9], Daphnilacton B **7**^[10] und Yuzurin **8**^[11] identifiziert. Mittlerweile sind insgesamt 33 Alkaloide aus



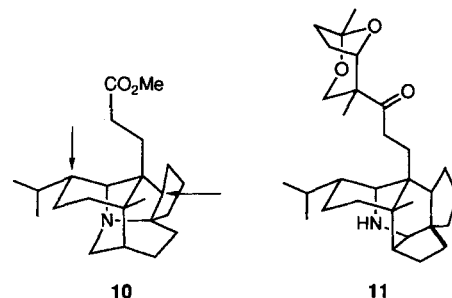
Yuzuriha isoliert und charakterisiert worden. Außerdem erschien im Jahre 1990 eine Veröffentlichung über die Isolierung eines strukturell ähnlichen Alkaloids, des Bukittinggins **9**, das aus Blättern und Zweigen von *Sappium baccatum* gewon-

nen wurde, einer Pflanze, die man in der Nähe der Stadt Bukittinggi in West-Sumatra, Indonesien, entdeckt hatte^[12].

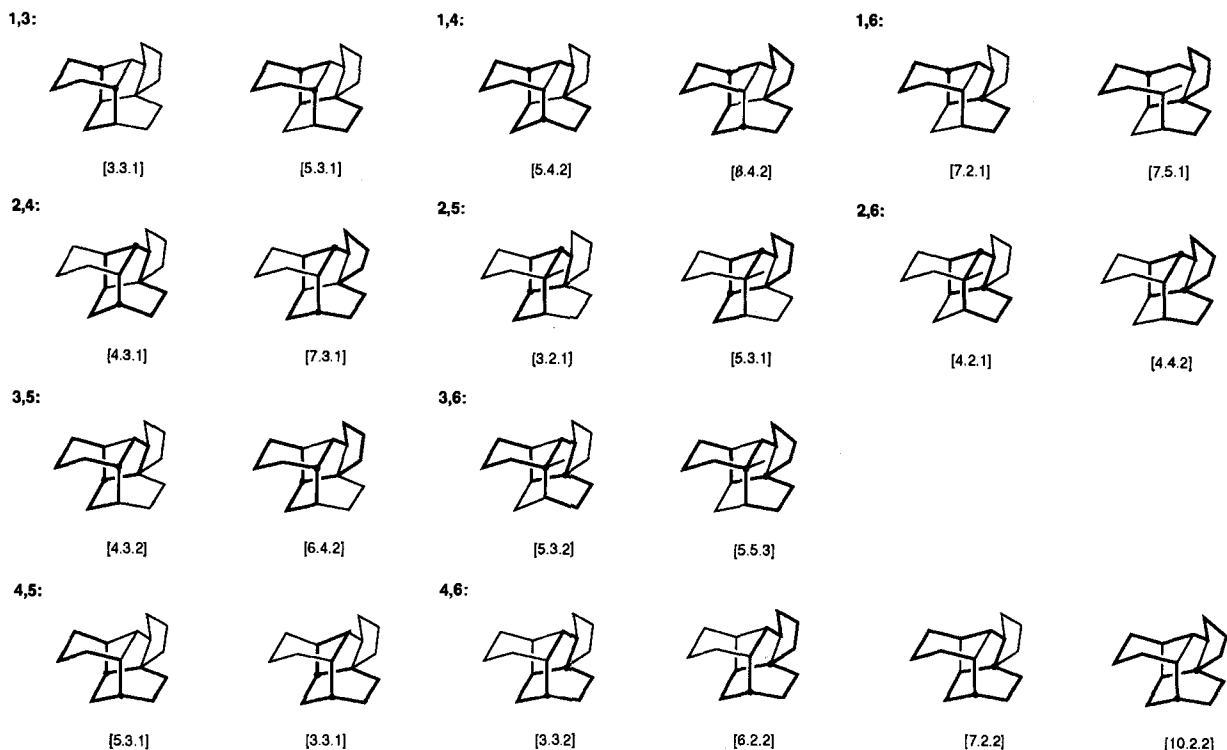
Die – einschließlich Bukittinggin – 34 *Daphniphyllum*-Alkaloide lassen sich nach ihrem Grundgerüst in sieben Klassen unterteilen: 1) Daphnan mit sieben, 2) Secodaphnan mit vier, 3) Daphnilacton A mit einer, 4) Daphnilacton B mit zwei, 5) Yuzurimin mit zehn, 6) Daphnigracin mit neun und 7) Bukittinggin mit einer Verbindung. Von den Alkaloiden **1–9** liegen Einkristall-Röntgenstrukturanalysen vor, so daß die Strukturen aller *Daphniphyllum*-Alkaloide und ihre absolute Konfiguration eindeutig bewiesen sind.

2. Erster Syntheseweg: Netzwerkanalyse

Von den reizvollen polycyclischen Strukturen der *Daphniphyllum*-Alkaloide gehen Sirenenrufe aus an Chemiker, die an der de-novo-Synthese komplexer organischer Moleküle interessiert sind. Als ich mich vor zwölf Jahren entschlossen hatte, diesen Rufen zu folgen, habe ich Methylhomodaphniphyllat **10**, ein dem Daphniphyllin verwandtes C₂₂-Molekül, als erstes Synthesziel gewählt. Für die Wahl von **10** sprachen im wesentlichen zwei Gründe: Erstens schien mir diese Verbindung – abgesehen von ihrer ungewöhnlichen pentacyclischen Struktur – mit nur zwei funktionellen Gruppen und zwei voneinander unabhängigen Stereozentren^[13] (in der Formel durch Pfeile angedeutet) einer der einfachsten Vertreter dieser Verbindungsklasse zu sein. Zweitens glaubte



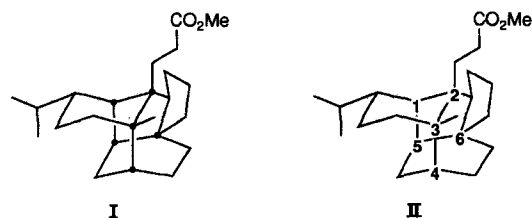
Clayton H. Heathcock wurde 1936 in San Antonio, Texas, geboren. Nach Abschluß der höheren Schule in San Antonio und der Undergraduate-Ausbildung am Abilene Christian College trat er 1958 als Leiter der Gruppe für chemische Tests der Champion Paper and Fibre Company in Pasadena, Texas, bei. 1960 gab er diese Stellung auf und begann an der University of Colorado im Arbeitskreis von Alfred Hassner eine Doktorarbeit über stickstoffhaltige Verbindungen mit Steroidgerüsten. Er promovierte 1963 und arbeitete von 1963–1964 in der Arbeitsgruppe von Gilbert Stork in Columbia. 1964 ging er als Assistant Professor an die University of California in Berkeley. Er blieb während seiner gesamten Laufbahn in Berkeley und war von 1986–1989 Chairman des Departments of Chemistry. Professor Heathcock war außerdem Vorsitzender der Fachgruppe Organische Chemie der American Chemical Society, der Abteilung Medizinisch-chemische Forschung der National Institutes of Health und der Gordon Conference on Stereochemistry. Er war Mitherausgeber von *Organic Syntheses* und ist derzeit Hauptherausgeber des *Journal of Organic Chemistry*. Zu seinen Auszeichnungen gehören der Ernest Guenther Award (1986), der American Chemical Society Award for Creative Work in Organic Synthesis (1990), der A. C. Cope Scholar Award (1990) und die Prelog-Medaille (1991). 1978 erhielt er den United States Senior Scientist Award der Alexander-von-Humboldt-Stiftung und war in Deutschland Gastprofessor bei Hans Bestmann und Paul von Ragué Schleyer in Erlangen. Neben seinem Interesse an Naturstoffsynthesen beschäftigt er sich intensiv mit der stereokontrollierten Synthese acyclischer Verbindungen.



Schema 1. Bezifferung der Atome siehe Formel II.

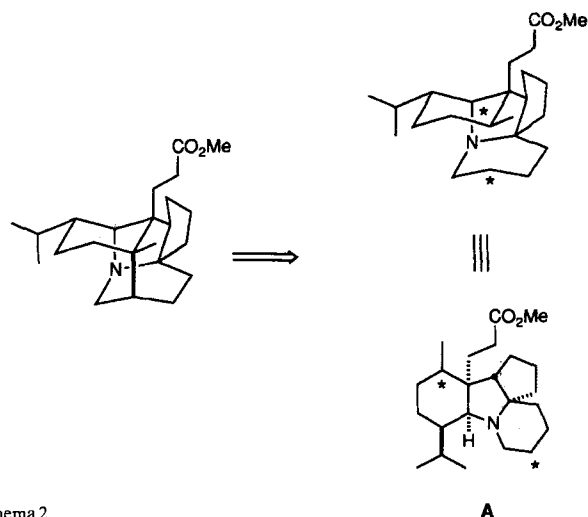
man, daß das Daphniphyllin-Gerüst der Urtyp dieser Alkaloid-Familie sei, denn Daphniphyllin ist weit verbreitet und kommt in größeren Mengen vor. So konnten beispielsweise bei einer Extraktion von *D. macropodum*-Blättern in größerem Maßstab 100 g Daphniphyllin, aber nur 1.1 g Secodaphniphyllin **11** isoliert werden^[14]. Im folgenden wird deutlich, warum diese Überlegungen trügerisch waren und daß wir mit **10** als erstem Zielmolekül eine unglückliche Wahl getroffen hatten.

Nachdem das Zielmolekül feststand, mußte ein Syntheseplan entwickelt werden. Betrachtet man die Struktur von **10** einmal näher, so scheint, wie häufig bei polycyclischen Verbindungen, die größte Hürde bei der Synthese der Aufbau des komplizierten pentacyclischen Kohlenstoffgerüsts zu sein. Corey hat einen Formalismus entwickelt, derartige Probleme zu lösen. Diese Methode, die zum ersten Mal von Corey bei seiner Synthese des Sesquiterpens Longifolen^[15] angewendet wurde, wird als Netzwerkanalyse bezeichnet^[16]. Das Kohlenstoffgerüst eines polycyclischen Moleküls birgt



mehrere bicyclische Systeme, manche anelliert, manche verbrückt, in sich. Die grundlegende Annahme der Netzwerkanalyse ist nun, es sei einfacher, anellierte Ringsysteme aufzubauen als verbrückte. Ziel der Netzwerkanalyse ist es daher, die Bindung oder die Bindungen zu finden, die den

meisten bicyclischen Systemen angehört („maximally bridging bonds“). Durch eine „retrosynthetische“ Spaltung dieser Bindungen läßt sich das Zielmolekül auf die größtmögliche Weise strukturell vereinfachen. Um in einer polycyclischen Verbindung die verbrückten Ringsysteme ausfindig zu machen, muß man zunächst die Atome identifizieren, die in mindestens einem verbrückten bicyclischen System Brückenkopfatom sein können. Die Brückenkopfatom von Methylhomodaphniphyllat **10** sind in der schematischen Darstellung I durch Punkte markiert.



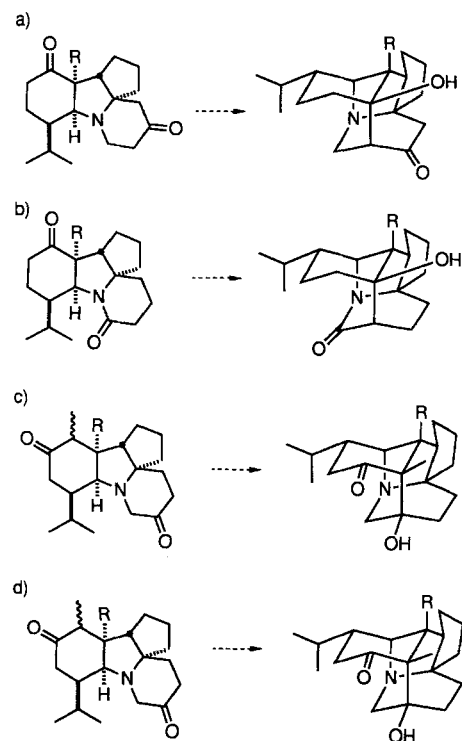
Schema 2.

Im nächsten Schritt muß man die Brückenkopfatom paarweise betrachten um alle denkbaren verbrückten bicyclischen Systeme zu erfassen. Im Falle des Homodaphniphyllat-Gerüsts ergeben sich, wie in Schema 1 gezeigt, 22 verbrückte bicyclische Systeme. Bei genauerer Betrachtung

stellt man fest, daß all diesen Systemen eine Gerüstbindung gemeinsam ist. Diese Gerüstbindung ist die gesuchte strategische Bindung^[14]. Nach der Netzwerkanalyse enthält Methylhomodaphniphyllat also nur eine strategische Bindung. Wird diese Bindung retrosynthetisch gespalten, so vereinfacht sich das Problem zum Aufbau des in Schema 2 dargestellten tetracyclischen Gerüsts. Das hypothetische Zielmolekül **A** hat nun zwar ein einfacheres Gerüst als **10**, die Stereochemie ist jedoch komplexer geworden, denn **A** hat fünf Stereozentren. Trotz alledem, Ziel der Netzwerkanalyse ist es, mögliche Synthesestufen mit weniger verbrückten Systemen aufzuspüren, und nach dieser Vorgabe ist **A** sicher ein geeignetes Zielmolekül.

3. Funktionalität ist notwendig, um die strategische Bindung zu knüpfen: „konsonante“ und „dissonante“ Beziehungen

Die Netzwerkanalyse liefert nur ein Zielmolekül, keinen Syntheseweg. Es bleibt also das Problem, einen Synthesepfad für das Zielmolekül zu entwickeln und – was ebenso wichtig ist – eine Methode zu finden, um die strategische Bindung zu knüpfen. Dieses Problem wollten wir mit der Enol-/Enolatchemie, d.h. intramolekularen Aldol- und Michael-Additionen, angehen. Für jede dieser Reaktionen benötigt man funktionelle Gruppen entweder an dem Kohlenstoffatom, zu dem die strategische Bindung geknüpft wird, oder an den Kohlenstoffatomen, die diesem benachbart sind. In Schema 3 sind vier mögliche intramolekulare Aldol-Additionen wiedergegeben. Die Möglichkeiten a) und b) haben den

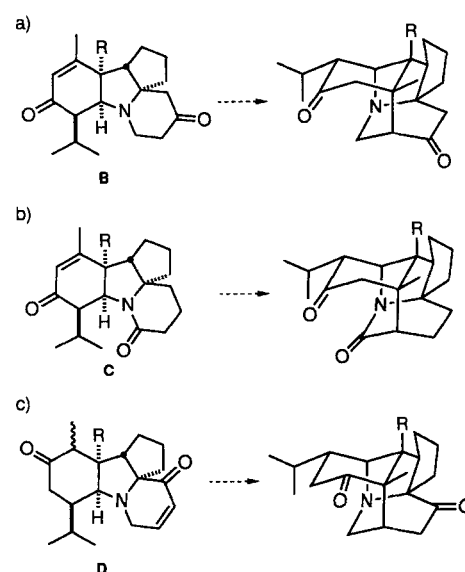


Schema 3.

Nachteil, daß nach Knüpfung der strategischen Bindung eine Brückenkopf-Hydroxygruppe in eine Methylgruppe umgewandelt werden muß. Die Möglichkeiten c) und d) sind in

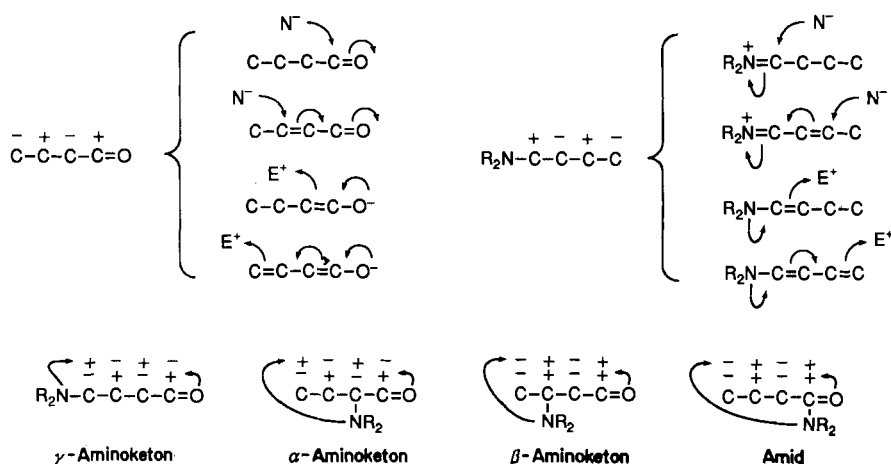
dieser Hinsicht zwar überlegen, doch wäre eine wenig elegante Umfunktionalisierung erforderlich, bei der eine Brückenkopf-Hydroxygruppe durch Wasserstoff ersetzt und zusätzlich noch die unerwünschte Carboxygruppe entfernt werden müßte. In Schema 4 sind drei intramolekulare Michael-Additionen zusammengefaßt, die zum Daphnan-Gerüst führen sollten. Es scheint, daß diese Umsetzungen besser geeignet sind als die intramolekularen Aldol-Reaktionen, da nach Knüpfung der strategischen Bindung nur zwei Carbonylgruppen entfernt werden müssen. Außerdem gibt es genügend Beispiele für die Bildung sechsgliedriger Ringe über basen- oder säurekatalysierte intramolekulare Michael-Additionen.

Die in Schema 4 gezeigten Edukte für die Michael-Addition sind jedoch unterschiedlich schwer zugänglich. Besonders das tetracyclische Aminodiketon **D** ist mit Standardmethoden schwieriger zu synthetisieren als **B** oder **C**. Was **B** und **C** von **D** unterscheidet, ist ihr Funktionalitätsmuster. Bei **B**



Schema 4.

und **C** ist die Aminogruppe in β -Stellung zur Carbonylgruppe angeordnet bzw. direkt an sie gebunden. Bei **D** befindet sich die Aminogruppe hingegen in α - und γ -Position zu den beiden Carbonylgruppen. Ein erfahrener Synthesechemiker kennt nun mehrere Methoden, um das Strukturelement $N-C-C-C=O$ (Mannich-Reaktion, Addition einer Aminogruppe an eine α,β -ungesättigte Carbonylfunktion, Acylierung eines Enamins) oder das Strukturelement $N-C=O$ (Amidbildung) aufzubauen, dagegen nur wenige Wege für den Aufbau eines Strukturelements $N-C-C=O$. Dieser Unterschied wurde schon vor langer Zeit von Lapworth erkannt, der die „Regel alternierender Polaritäten“ (rule of alternating polarities) aufstellte^[17]. Kürzlich führte Evans für dieses Phänomen die Bezeichnungen konsonante und dissonante bifunktionelle Beziehungen ein^[18,19]. Der grundlegende Gedanke dabei ist, daß ein Heteroatom in einem Kohlenstoffgerüst den einzelnen Atomen dieses Gerüsts alternierend elektrophilen oder nucleophilen Charakter verleiht. In Schema 5 ist dies für eine Carbonylgruppe und eine Aminogruppe dargestellt: Das Sauerstoffatom einer Carbonylgruppe bewirkt, daß das Carbonyl-Kohlenstoffatom und



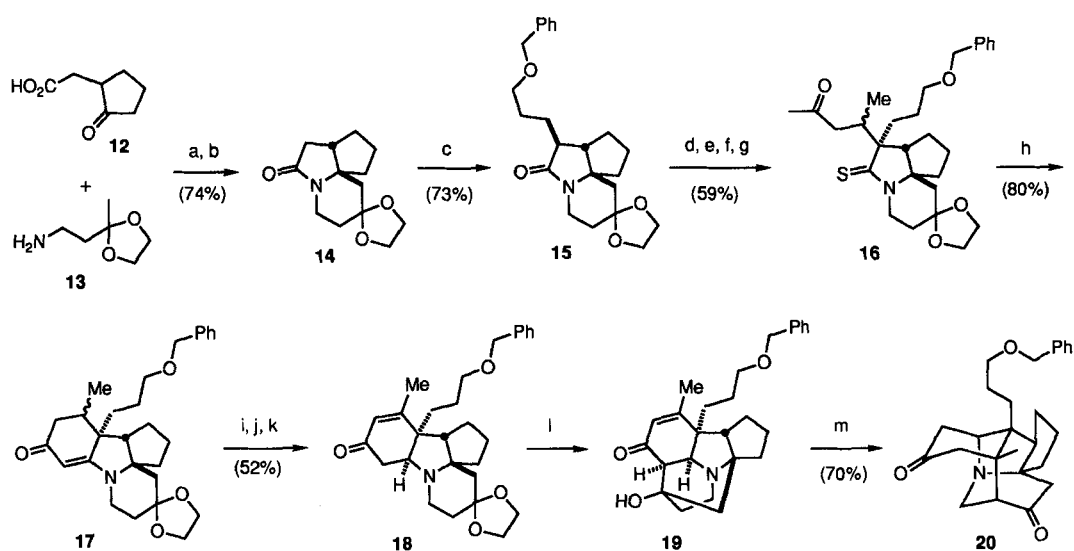
Schema 5.

die β -Kohlenstoffatome einen elektrophilen, die α - und γ -Kohlenstoffatome dagegen einen nucleophilen Charakter haben. Die Formelbilder in Schema 5 unten machen deutlich, warum α - und γ -Aminoketone im Gegensatz zu β -Aminoketonen schwer zu synthetisieren sind: bei den ersteren verleihen die beiden funktionellen Gruppen dem Kohlenstoffgerüst entgegengesetzte innere Polaritäten. Bei der Synthese von α - und γ -Aminoketonen ist es daher notwendig, die inhärente Polarität des Systems zu modifizieren. Dem Leser ist natürlich bekannt, daß eine Menge Forschungsarbeit in den letzten zwanzig Jahren darauf ausgerichtet war, die vorgegebene Elektrophilie oder Nucleophilie eines Kohlenstoffatoms durch verschiedene Kunstgriffe umzukehren. Diese Strategie bezeichnet man als „Umpolung“^[20]. Wird im Verlauf einer Synthese eine Umpolung vorgenommen, so erfordert dies in der Regel zusätzliche Reaktionsschritte, kostspielige Reagentien oder esoterische Reaktionsbedingungen. Das Ziel einer modernen Forschung sollte sein, Synthesewege möglichst zu vereinfachen, und eine Umpolung (oder die Einführung von Schutzgruppen) kann immer nur ein Kompromiß sein, den man dann eingeht, wenn ein gestelltes Pro-

blem nicht auf einem direkten Weg zu lösen ist. Die beste Lösung eines Syntheseproblems ist auf die Dauer immer noch eine gut aufgebaute Synthese, die die größtmöglichen Vorteile aus der natürlichen Funktionalität der herzustellenden Verbindung zieht^[21].

4. Die erste Synthese eines *Daphniphyllum*-Alkaloids: ein Pyrrhussieg

Die zuvor beschriebene Netzwerkanalyse richtete unser Augenmerk auf die tetracyclischen Ketone **B** und **C** als potentielle Vorstufen zum Aufbau des Daphnan-Gerüsts. Von diesen beiden Vorstufen erschien uns **B** als die geeignetere aufgrund des großen Aciditätsunterschieds und der besseren Enolisierbarkeit der Ketofunktion im Vergleich zur Lactam-Carbonylgruppe. Somit galt unsere Aufmerksamkeit dieser Verbindung. Schema 6 zeigt die Synthese eines tetracyclischen Diketons, das die Struktur von **B** hat. Die Keto-säure **12**^[22] und das Aminoketal **13**^[23] wurden nach der Me-



Schema 6. a: **12**, Et_3N , $ClCO_2Et$, dann **13**; b: *p*-Toluolsulfonsäure, Toluol, Rückfluß; c: Lithiumdiisopropylamid (LDA), $PhCH_2OCH_2CH_2CH_2Br$; d: Lawesson-Reagens; e: H_3O^+ ; f: $(CH_3OH)_2$, H^+ ; g: LDA, $CH_3COCH=CHCH_3$; h: $Et_3O^+BF_4^-$, dann Et_3N ; i: $Me_3O^+BF_4^-$, dann $NaBH_4$, dann H_3O^+ ; j: Lithium-2,2,6,6-tetramethylpiperid (LTMP), THF, $-78^\circ C$, dann $PhSeCl$; k: *m*-Chlorperbenzoesäure; l: H_3O^+ , Aceton; m: $MeONa$, $MeOH$.

thode der gemischten Anhydride zum Ketoamid gekuppelt, welches bei Umsetzung mit wasserfreier Säure cyclisierte. Die Cyclisierung erfolgte durch intramolekulare Mannich-Reaktion eines sich intermediär bildenden Enoleters mit einem Acylalkyldenammonium(Acyliminium)-Ion. Diese Reaktion wurde erstmals von Wenkert et al. beobachtet^[24]. Die zweistufige Umsetzung von **12** und **13** zum kristallinen tricyclischen Lactam **14** verlief in sehr guter Gesamtausbeute und konnte problemlos auch in größeren Ansätzen mit mehreren Gramm durchgeführt werden.

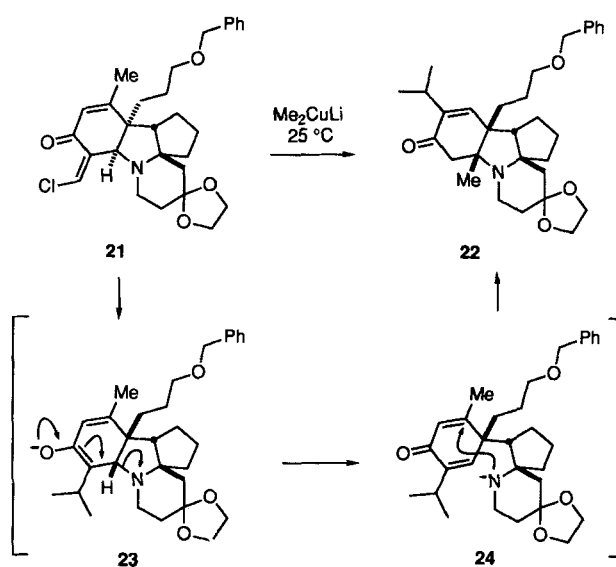
Das Lithiumenolat des Lactams **14** wurde mit dem Benzylether von 3-Brompropanol^[25] zu **15** umgesetzt. Die Umsetzung von **15** mit Lawesson-Reagens^[26] führte zum Thiolactam. Überraschenderweise reagierte nicht nur die Lactam-Carbonylgruppe mit dem Schwefel-Reagens, sondern es wurde zum Teil auch eines der Dioxolan-Sauerstoffatome ausgetauscht. Bevor die Synthese fortgesetzt werden konnte, war es daher notwendig, die Schutzgruppe abzuspalten und erneut einzuführen. Angesichts unserer Philosophie über Schutzgruppen, die wir am Ende des vorhergehenden Abschnitts zum Ausdruck gebracht haben, ist dieses unproduktive Manöver ein deutliches Manko der Synthese. Wir werden bald sehen, daß noch ein weiterer Grund gegen den gesamten Synthesepfad sprach. Es bestand daher wenig Anreiz, die Umsetzung zum Thiolactam zu optimieren. Das Lithiumenolat des Thiolactams reagierte mit Pent-3-en-2-on zu Verbindung **16**, die als ein 6:1-Gemisch der Diastereomere am Methyl-substituierten Stereozentrum in 80% Ausbeute isoliert wurde^[27].

Der vierte Ring konnte geschlossen werden, indem **16** nacheinander mit $\text{Et}_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$ und Triethylamin zum vinylogenen Amid **17** umgesetzt wurde. Auf diese Weise hatten wir unser erstes Synthesziel, eine Verbindung mit dem Gerüst **B**, erreicht. Nun galt es, die Doppelbindung in die richtige Position zu bringen, damit die strategische Bindung geknüpft werden konnte. Dazu war eine dreistufige Reaktionssequenz erforderlich. Zunächst wurde die Doppelbindung von **17** durch Umsetzung mit $\text{Me}_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$, NaBH_4 und wäßriger Säure reduziert, so daß das gesättigte Aminoketon entstand. Die Wiedereinführung der Doppelbindung erfolgte durch Deprotonierung mit LTMP in THF bei -78°C und anschließende Umsetzung des dabei entstehenden Enolats mit Phenylselenmonochlorid. Verbindung **18** wurde in einer Gesamtausbeute von etwa 50% erhalten.

Mit **18** konnten wir nun die gewünschte Michael-Addition und die Knüpfung der strategischen Bindung zum Daphnan-Gerüst untersuchen. Zu diesem Zweck wurde **18** wäßrig sauren Reaktionsbedingungen ausgesetzt, um das Ketal zu hydrolysieren und damit das **B** in Schema 4 entsprechende Endion freizusetzen. Das IR-Spektrum des Reaktionsprodukts wies auf eine gesättigte Carbonylverbindung und nicht auf die angestrebte α,β -ungesättigte Carbonylverbindung hin. Darüber hinaus enthielt das Produkt eindeutig eine Hydroxygruppe. Das zunächst entstandene Endion hatte unter den sauren Reaktionsbedingungen überraschend (aber vorhersehbar) in einer intramolekularen Aldol-Reaktion zu **19** weiterreagiert. Glücklicherweise erwies sich diese unbeabsichtigte Cyclisierung als unbedeutend, da die Aldol-Form aus geometrischen Gründen kein Wasser abspalten kann. Es ist bekannt, daß Aldole unter den für die Michael-Addition erforderlichen basischen Bedingungen leicht wieder gespalten werden. Das Aldol **19** reagierte daher mit Natriummethanolat

in Methanol glatt zum Aminodiketon **20**, der ersten synthetischen Verbindung mit dem pentacyclischen Daphnan-Gerüst.

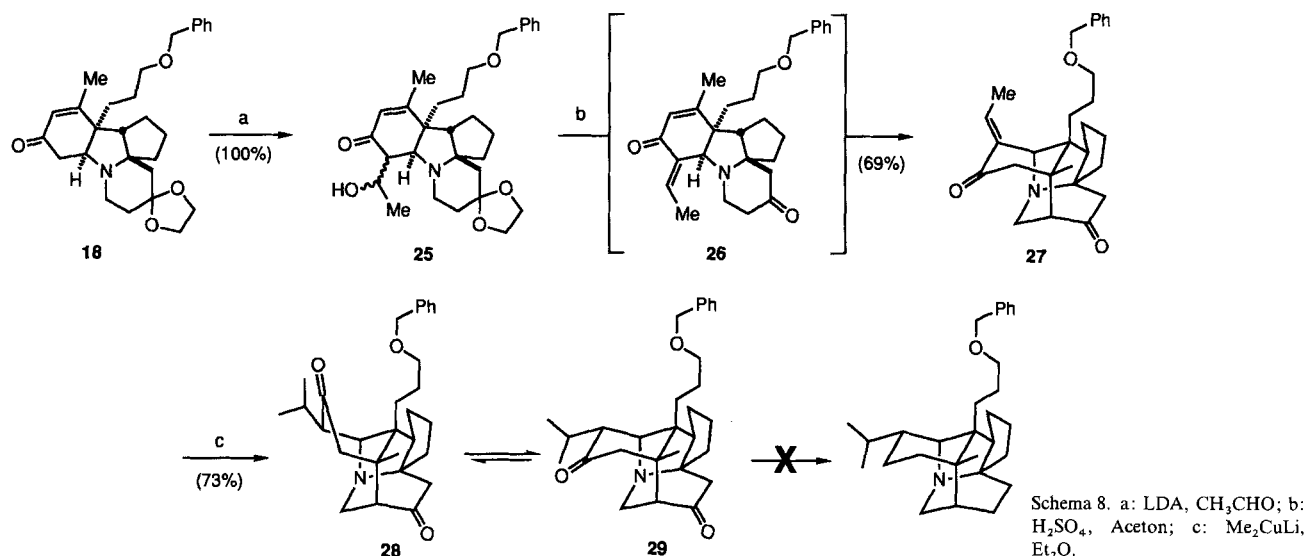
Auf dem gerade beschriebenen Reaktionsweg zum Homodaphniphyllat galt es noch drei weitere Aufgaben zu bewältigen. Die erste war die Einführung der restlichen drei Kohlenstoffatome als Isopropylgruppe. Die zweite war die scheinbar triviale Aufgabe, die beiden Carbonyl-Sauerstoffatome zu entfernen, die ja ihren Synthesezweck erfüllt hatten und nun überflüssig waren, und zu guter Letzt mußte noch die aus drei Kohlenstoffatomen aufgebaute Seitenkette richtig funktionalisiert werden. An dieser Stelle wurde ein kurzer Umweg erforderlich. Um die Isopropylgruppe einzuführen, wurde bei einem Versuch das Zwischenprodukt **18** formyliert und der dabei zunächst gebildete Ketoaldehyd mit Oxalylchlorid zum β -Chlorenon **21** umgesetzt. Bei der Reaktion von **21** mit Lithiumdimethylcuprat in Ether bei Raumtemperatur entstand als einziges identifizierbares Produkt das umgelagerte Enon **22** (Schema 7). Auf den ersten Blick erscheint



Schema 7.

die Umwandlung von **21** nach **22** sehr erstaunlich. Obwohl das Produkt, wie erwartet, ein Enon ist, scheinen die Isopropylgruppe und die Methylgruppe auf mysteriöse Weise ihre Position geändert zu haben. Die Erklärung ist jedoch trivial und die Reaktion sogar vorhersehbar gewesen. Das nach Umsetzung mit dem zweiten Äquivalent Cuprat gebildete Enolat **23** reagiert einfach in einer β -Eliminierung zum Cyclohexadienon **24**, das durch 1,4-Addition an die Methyl-substituierte Doppelbindung cyclisiert. Ironischerweise ist dieselbe innere Polarisierung, die den Aufbau dieses Gerüsts begünstigt hat, auch der Auslöser für seine Zerstörung!

Das Retro-Michael-Problem konnte auf relativ einfache Weise gelöst werden. Wie Schema 8 zeigt, reagiert das Lithiumenolat von **18** mit Acetaldehyd zum Aldol **25**, welches mit Schwefelsäure in wäßrigem Aceton umgesetzt wird. Eine genaue Untersuchung der Zwischenprodukte zeigte, daß das Aldol schnell Wasser abspaltete und daß das Ethylketal langsam zu **26** hydrolysierte. Diese Verbindung, in der aufgrund der Gegenwart der Ethyliden-Gruppe nun keine Möglichkeit mehr für eine β -Eliminierung oder eine intramolekulare Aldolreaktion vorhanden ist, konnte in etwa 70%

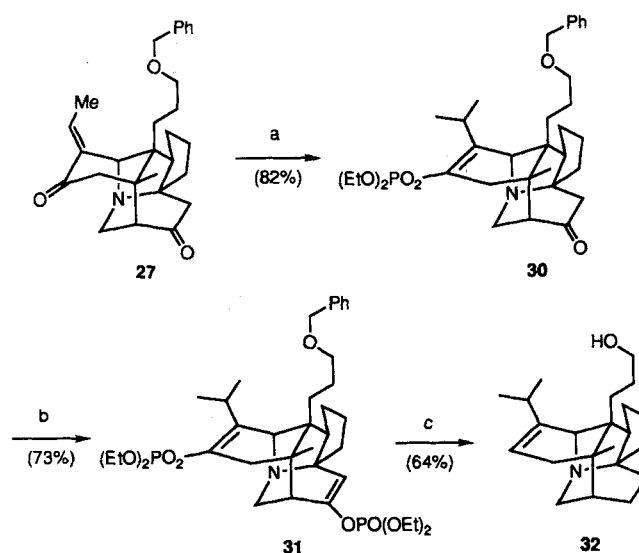


Ausbeute glatt zum pentacyclischen Endion 27 cyclisiert werden.

Im nächsten Schritt wollten wir das letzte fehlende Kohlenstoffatom des Homodaphniphyllats durch 1,4-Addition von Lithiumdimethylcuprat an 27 einführen. Wir hatten für diese Umsetzung keine Schwierigkeiten erwartet, da die Isopropylgruppe im Naturprodukt sich in äquatorialer Lage befindet. Diese Einschätzung erwies sich jedoch als allzu optimistisch. 27 reagierte zwar glatt mit Lithiumdimethylcuprat, das Produkt war jedoch ein 4:1-Gemisch epimerer Diketone, die sich in der Konfiguration am Isopropyl-substituierten Stereozentrum unterschieden. Dies warf drei weitere Probleme auf: 1. Die Isomere äquilibrierten sehr leicht, selbst bei dem Versuch einer säulenchromatographischen Trennung an Kieselgel. 2. Obwohl Molecular Modelling vermuten ließ, daß das gewünschte Isomer 29 im Gleichgewicht überwiegt, waren die berechneten Spannungsenergien der beiden Isomere so nahe beieinander, daß wir nicht davon überzeugt waren, daß 29 tatsächlich das Hauptprodukt war. 3. Als letztes und größtes Problem erwies sich die Abspaltung der beiden Carbonylgruppen. Viele Versuche zu seiner Lösung schlugen fehl, und es würde den Rahmen dieses Übersichtsartikels sprengen, alle für die Desoxygenierung von 28 und 29 untersuchten Methoden aufzuzählen. Es soll daher die Feststellung genügen, daß eine große Anzahl von Verfahren, von einer einfachen Wolff-Kishner-Reduktion bis hin zu mehreren Methoden, die über radikalische Zwischenprodukte verlaufen, untersucht worden sind. Die Ursache des Problems scheint die sterische Abschirmung der Carbonylgruppe in Nachbarschaft des Isopropyl-substituierten Kohlenstoffatoms zu sein.

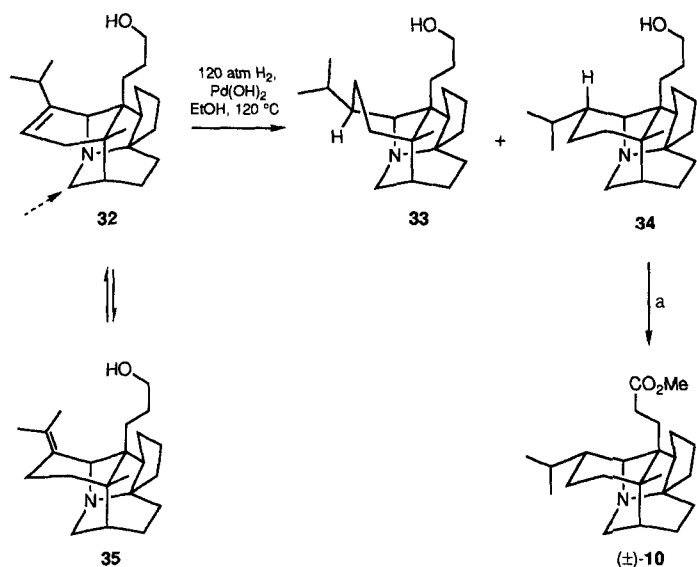
Schließlich haben wir einen Weg aus dieser Sackgasse gefunden, indem wir das bei der Umsetzung von 27 mit Lithiumdimethylcuprat zuerst gebildete Lithiumenolat zu 30 phosphoryliert haben (Schema 9). Verbindung 30 wurde anschließend deprotoniert und erneut zum Bis(enolphosphat) 31 phosphoryliert. Die Ireland-Reduktion^[28] von 31 ergab den ungesättigten Aminoalkohol 32. Über diese dreistufigen Synthese gelang es also – allerdings auf wenig elegante Weise – die letzte Methylgruppe einzuführen und die beiden Carbonylgruppen zu reduzieren, die Gesamtausbeute betrug jedoch nur 38 %.

Nachdem die unerwünschten Carbonylgruppen endlich entfernt waren, mußten wir nur noch die C₃-Seitenkette korrekt funktionalisieren und die Doppelbindung reduzieren, um die erste Synthese eines *Daphniphyllum*-Alkaloids zu vollenden. Die Reduktion der Doppelbindung erschien uns



Schema 9. a: Me₂CuLi, dann (EtO)₂POCl; b: LDA, THF, Hexamethylphosphorsäuretriäthyläther (HMPA), dann (EtO)₂POCl; c: Li, EtNH₂.

problemlos, da man anhand von Molekülmodellen von 32 erkennen konnte, daß dieselbe Methylengruppe (in Schema 10 durch einen Pfeil gekennzeichnet), die die Abspaltung des Carbonyl-Sauerstoffatoms verhindert hatte, auch jedem Reagens, das die Cyclohexen-Doppelbindung von „unten“ angreift, den Weg versperrt. Aus diesem Grund waren wir recht zuversichtlich, daß die Hydrierung von „oben“ erfolgen würde und daß das Daphnan-Gerüst mit der gewünschten Konfiguration am Isopropyl-substituierten Kohlenstoffatom entsteht. Die experimentellen Befunde zeigten jedoch das Gegenteil. Erste Rhodium-Katalysierte Hydrierungen ergaben zwar nur ein Produkt, dieses hatte jedoch die falsche Konfiguration am neu entstandenen Stereozentrum! Wie nachfolgende Untersuchungen ergaben, hängt die Stereochemie der Reduktion sowohl vom Katalysator als auch



Schema 10. a: Trennen, dann Jones-Oxidation, dann 6 M HCl, MeOH.

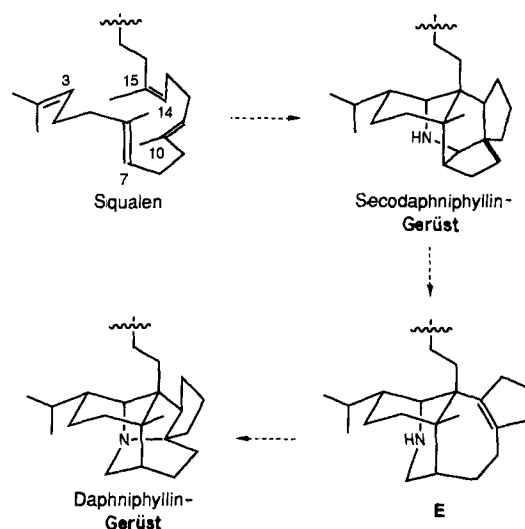
vom Lösungsmittel ab. Wir haben daher ausgedehnte Versuchsreihen zur Optimierung der Reaktionsbedingungen durchgeführt, doch selbst im günstigsten Fall (siehe Schema 10) erhielten wir nur ein 1:1-Gemisch der diastereomeren Aminoalkohole **33** und **34** mit nicht-natürlicher bzw. natürlichen Konfiguration am neuen Stereozentrum. Wieder hatte die Natur unsere allzu einfachen Pläne durchkreuzt. Die Hydrierung der sterisch gehinderten Doppelbindung verläuft nur langsam, und möglicherweise findet eine Isomerisierung statt, die zu einem Isomer – vielleicht **35** – führt, dessen Unterseite der Doppelbindung besser zugänglich ist als in **32**. Trotz alledem konnten **33** und **34** chromatographisch getrennt werden, und durch Oxidation und Veresterung wurde **34** in racemisches Methylhomodaphniphyllat (**±**)-**10** überführt.

Mit einigen wenigen Milligramm (**±**)-**10** in Händen war uns die erste Totalsynthese eines Alkaloids aus Yuzuriha gelungen. Einen wirklich effizienten Syntheseweg zu diesen faszinierenden Naturstoffen hatten wir damit jedoch noch nicht gefunden. Legt man den Stand der Synthesemethoden und die Komplexität des Zielmoleküls zugrunde, so ist die hier beschriebene Synthese nicht besonders lang. Ausgehend von der Ketosäure **12** und dem Aminoketal **13** wurden bis zum Naturstoff nur 19 Stufen benötigt. Mit der Netzwerkanalyse konnte zwar ein einfacher Weg zum Aufbau des pentacyclischen Kohlenstoffgerüsts entwickelt werden, doch waren die nachfolgenden Syntheseschritte zur Entfernung der aktivierenden Carbonylgruppen wenig elegant und ermöglichten keine Stereokontrolle über eines der nur zwei im Molekül vorhandenen unabhängigen Stereozentren. Das heißt, daß diese Methodik, so nützlich sie auch als heuristisches Prinzip für die Syntheseplanung war, die Synthese zugleich auch mit einer Schwachstelle versehen hatte.

5. Ein neuer Ansatz zur Lösung des Problems: Zerlegung des Zielmoleküls nach möglichen Biosynthesewegen

Bereits zu dem Zeitpunkt, als wir noch mit der Abspaltung der zwei Carbonylgruppen und der stereokontrollierten Re-

duktion der Doppelbindung in **32** kämpften, haben wir den ursprünglichen Syntheseplan noch einmal überdacht. An welcher Stelle hatten wir Fehler gemacht? Wir überprüften zunächst noch einmal die Gründe, die uns dazu bewogen hatten, Methylhomodaphniphyllat als erstes Zielmolekül zu wählen. Da diese Verbindung im Vergleich zu den anderen *Daphniphyllum*-Alkaloiden weit verbreitet ist und in größeren Mengen vorkommt, haben wir den Fehler begangen, sie für die weitaus wichtigste zu halten und sie zu unserem vorrangigen Syntheseziel zu machen. Betrachtet man das Gerüst des Daphnans und des Secodaphnans jedoch genauer, so erkennt man einen wichtigen Unterschied. Wie Schema 11 verdeutlicht, kann man in der pentacyclischen Struktureinheit des Secodaphniphyllins ein intaktes Squalen-Molekül erkennen, in der Struktur des Daphniphyllins ist es dagegen nicht zu sehen. Um Squalen in Secodaphniphyllin umzuwan-

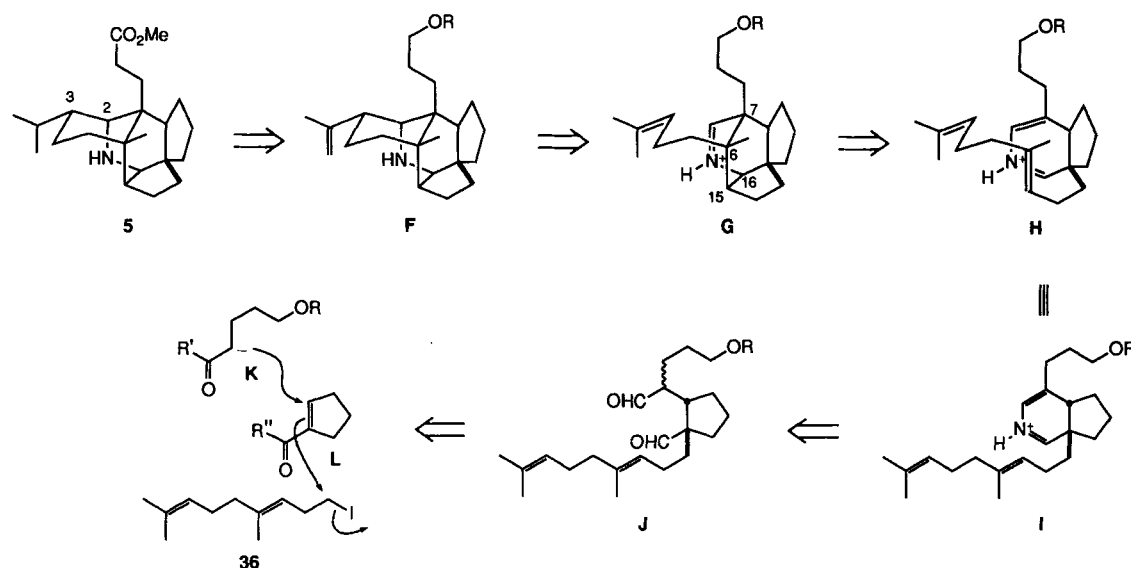


Schema 11.

deln, müssen vier C-C-Bindungen geknüpft werden: von C10 nach C14, von C6 nach C15, von C3 zur C15-Methylgruppe und von C7 zur C10-Methylgruppe. Das Stickstoffatom wird zwischen C7 und die C15-Methylgruppe eingefügt. Beim Daphniphyllin ist das Stickstoffatom dagegen zwischen C10 und der C10-Methylgruppe eingeschoben, welche selbst wiederum eine Bindung mit C7 eingeht. Diese Indizien sprechen dafür, daß die Biosynthese des Daphniphyllins über die Vorstufe Secodaphniphyllin verläuft. Als Zwischenstufe käme ein ungesättigtes Amin mit der Teilstruktur **E** in Betracht^[29].

Diese Erkenntnis über einen möglichen Verlauf der Daphniphyllin-Biosynthese ist deshalb so bedeutend, weil sie nahelegt, daß es auch eine vernünftige präparative Methode gibt, mit dem Secodaphniphyllin über ein Ring-geöffnetes Zwischenprodukt wie **E** in Daphniphyllin umgewandelt werden kann. Wenn wir eine solche Umsetzung finden könnten, so wäre dies ein besserer Zugang zu **10**. So war es nur natürlich, daß wir unsere Aufmerksamkeit nun dem Gerüst des Secodaphniphyllins zuwandten, wie es beispielsweise in der verwandten C₂₂-Verbindung Methylhomosecodaphniphyllat **5** vorliegt. Retrosynthetisch könnte man auch in diesem Fall so vorgehen, daß man sich zunächst auf den Aufbau des pentacyclischen Systems konzentriert. Da wir befürchteten,

daß auch dieser Synthesepfad mit einem Kampf um die Abspaltung notwendiger, aber ungewünschter funktioneller Gruppen enden könnte, haben wir den Gedanken an eine strategische Bindung aufgegeben und stattdessen nach Synthesewegen gesucht, mit denen man das Kohlenstoffgerüst ohne den unrentablen Gebrauch von zusätzlichen funktionellen Gruppen aufbauen könnte. Wie gelingt es der Natur, das Secodaphniphyllin-Gerüst aus dem Triterpen-Rohmaterial herzustellen? Ein Synthesepfad, der sich aus solchen Überlegungen ableitet, ist in Schema 12 zusammengefaßt.



Schema 12.

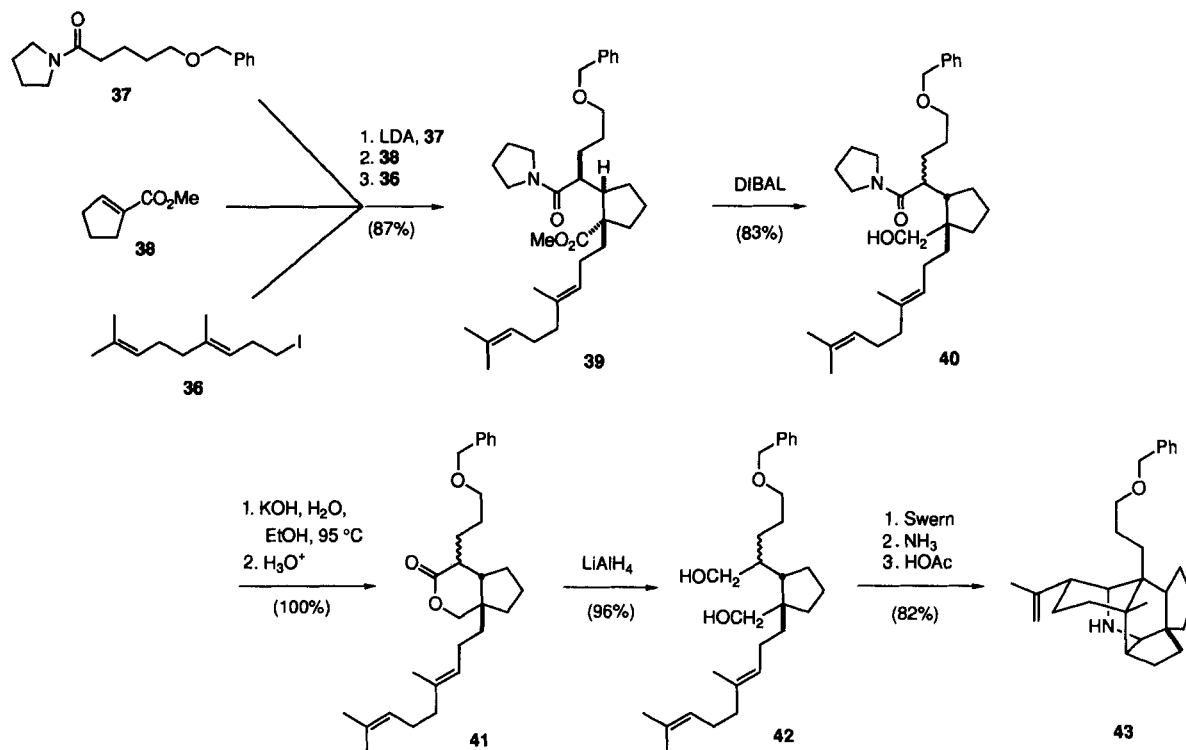
Das Grundprinzip dieses Synthesepfades war die Zerlegung des Molekülgerüsts nach möglichen Biosynthesewegen. Das bedeutet, daß bei der Retrosynthese die Bindungen so getrennt wurden, daß die Squalenkette so lange wie möglich erhalten blieb, bis eine klare Lösung des Problems über einfach zugängliche Ausgangsstoffe und bekannte Methoden erkennbar war. Diese Überlegungen zwangen uns, als letzten Schritt bei der Synthese des Secodaphniphyllins die Knüpfung der Bindung zwischen C2 und C3 ins Auge zu fassen. Das homoallylische Amin F hat ein geeignetes Retron für den gewünschten Transform^[30], der als eine En- oder Aza-Prins-Reaktion gesehen werden kann. Nachdem wir G als mögliches Synthesezwischenprodukt identifiziert hatten, lag es nahe, als nächsten Schritt die Knüpfung der Bindung von C6 nach C7 und der Bindung von C15 nach C16 in Betracht zu ziehen. Nun ist klar, daß eine Verbindung mit der Teilstruktur I durch Umsetzung eines monocyclischen Dialdehyds J mit Ammoniak leicht zugänglich wäre. Es ist sogar vorstellbar, daß der von uns entwickelte Synthesepfad bis zu diesem Punkt parallel mit der tatsächlichen Biosynthese des Alkaloids verläuft. Zur Herstellung des Dialdehyds J, der uns ein sehr attraktives Intermediat zu sein schien, erdachten wir dagegen einen Syntheseweg, der eindeutig nicht dem Biosyntheseverlauf entspricht. Die Verbindung J sollte sich in einem grandiosen, dreifach-konvergenten Schritt aus einem Enolat K, einer geeigneten α,β -ungesättigten Carbonylverbindung L und Homogeranyliodid 36 darstellen lassen!

6. Ein biomimetischer Syntheseweg zum Methylhomosecodaphniphyllat: die Tetracyclisierung nach Ruggeri

Dieser aufregende Plan wurde alsbald in die Tat umgesetzt. Das Lithiumenolat des Amids 37 wurde nacheinander mit dem α,β -ungesättigten Ester 38 und dem Homogeranyliodid 36^[31] umgesetzt. Dabei entstand in einer Gesamtausbeute von 99 % ein Gemisch aus drei diastereomeren Addukten. Als Hauptprodukt wurde in einer Ausbeute von 87 %

das Isomer 39 isoliert. Außerdem haben wir – in einer Ausbeute von 12 % – ein 2:1-Gemisch zweier weiterer Isomere isoliert. Es ist bemerkenswert, daß mit diesem einen konvergenten Reaktionsschritt das vollständige Gerüst des Alkaloids 5 aufgebaut wird. Als nächstes stand uns die Umwandlung der Ester- und Amidgruppe in 39 in Aldehydgruppen bevor. Eine Vielzahl von Experimenten führte uns zu dem in Schema 13 gezeigten dreistufigen Reaktionsweg. Durch Umsetzung von 39 mit DIBAL im Überschuß wurde das Hydroxyamid 40 erhalten, das mit KOH in wäßrigem Ethanol hydrolysiert wurde. Beim Ansäuern der Reaktionslösung bildete sich ein 1:1-Gemisch der Diastereomere des Lactons 41. Unter den stark alkalischen Reaktionsbedingungen war das die Benzyloxypropylgruppe tragende Stereozentrum epimerisiert worden. Die Konfiguration an diesem Kohlenstoffatom ist jedoch ohne Bedeutung, da es in einem späteren Stadium der Synthese sp^2 -hybridisiert ist. Die Reduktion von 41 mit Lithiumaluminiumhydrid führte in nahezu quantitativer Ausbeute zu einem äquimolaren Gemisch der epimeren Diole 42.

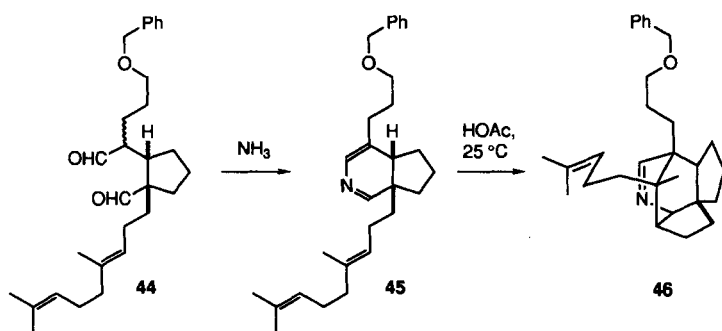
Nun waren alle Vorbereitungen für den entscheidenden Schritt der Synthese getroffen. Die Diole 42 wurden nach der Methode von Swern zum Dialdehyd oxidiert, der sich als sehr empfindlich gegen eine Retro-Michael-Fragmentierung erwies. Wir haben daher Reaktionsbedingungen erarbeitet, unter denen diese Verbindung in situ hergestellt und sofort weiter umgesetzt wurde. Dazu wurde nach Abschluß der Swern-Oxidation Ammoniak auf die gerührte Dichlorme-



Schema 13. DIBAL = Diisobutylaluminiumhydrid.

than-Lösung geblasen. Nach dem Einengen des Reaktionsgemisches wurde der Rückstand in HOAc/NH₄OAc aufgenommen. Dieses Reaktionsgemisch wurde auf 70 °C erhitzt und wie gewohnt aufgearbeitet, wobei das pentacyclische Amin **43** in 82% Ausbeute isoliert werden konnte. Die Absicherung der Struktur von **43** erfolgte durch Umsetzung zum (±)-Methylhomosecodaphniphyllat.

Einige Zwischenstufen bei der Umwandlung der Dirole **42** zum pentacyclischen Amin **43** können isoliert werden (Schema 14). Wie bereits erwähnt, lieferte die Swern-Oxidation



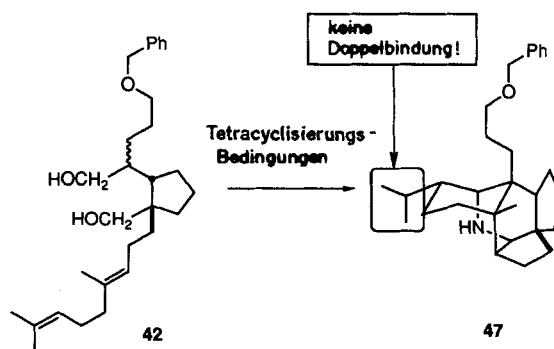
Schema 14.

die Dialdehyde **44**. Nach Beendigung der Oxidationsreaktion und nach der Zugabe von Ammoniak, aber noch vor dem Ansäuern mit Essigsäure, konnte das Aziden **45** isoliert werden. Beim Lösen in Essigsäure reagiert **45** rasch zum tetracyclischen Imin **46**. Durch Dünnschichtchromatographie konnte gezeigt werden, daß die Diels-Alder-Reaktion in weniger als fünf Minuten abgeschlossen war. Die Geschwindigkeit der Diels-Alder-Reaktion hängt in sehr starkem Maße von der Säurekatalyse ab: Die thermische Umsetzung

von **45** nach **46** hat in siedendem Toluol eine Halbwertszeit von mehr als 2 h.

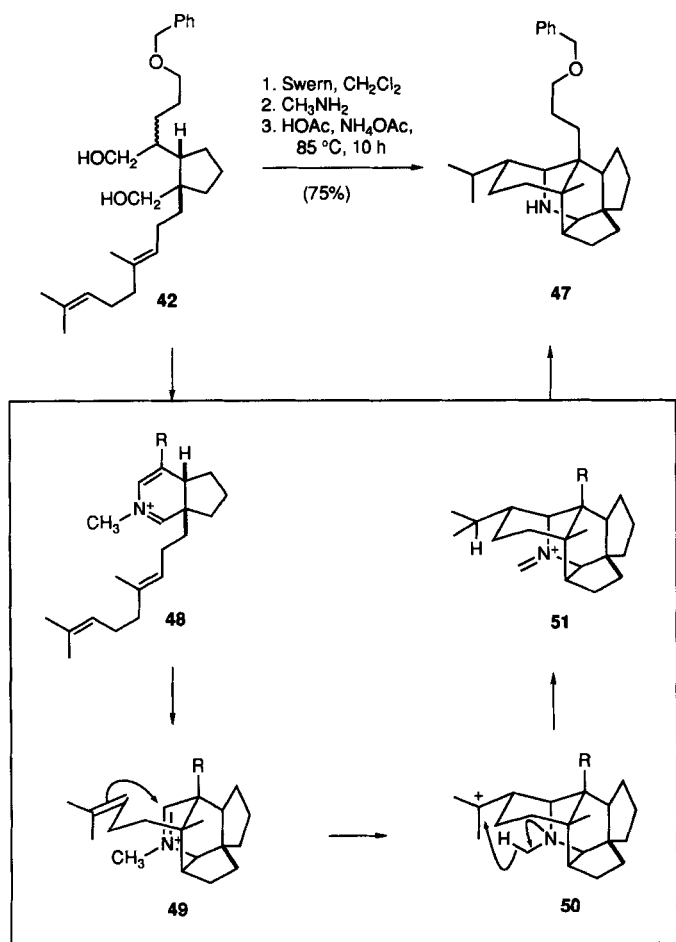
7. Ein glücklicher Zufall: die Sache mit Vollhardts „Ammoniak“

In diesem Abschnitt wollen wir von einem recht bemerkenswerten glücklichen Zufall berichten. Als wir wieder einmal die Tetracyclisierung durchführten, um größere Mengen des pentacyclischen Amins **43** zu erhalten, kam einer meiner Mitarbeiter mit der schier unglaublichen Neuigkeit, er habe unter den von uns im Laufe von zwei Jahren ausgearbeiteten Standard-Reaktionsbedingungen unerklärlicherweise nicht wie erwartet **43**, sondern das gesättigte pentacyclische Amin **47** erhalten.



Nachdem der Mitarbeiter mit den verschiedensten Verleumdungen, die von Gedächtnisschwund bis zur Verwechslung von NMR-Proben reichten, bedacht worden war, wiederholte er die bemerkenswerte Umsetzung und konnte mich

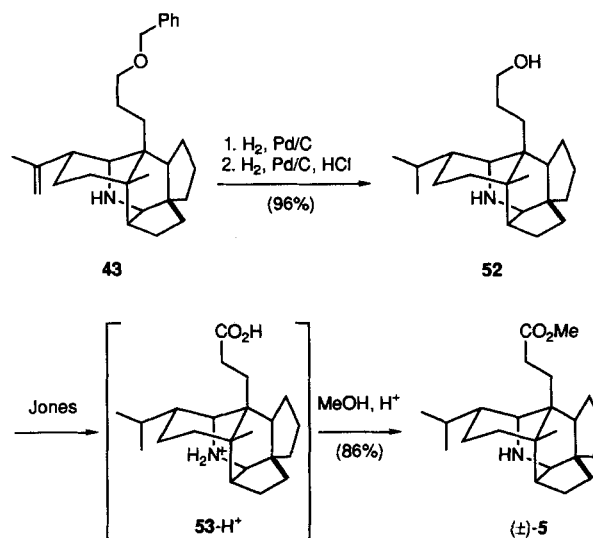
schließlich davon überzeugen, daß bei der Reaktion tatsächlich die gesättigte Verbindung **47** entstanden war. Doch wo war die Doppelbindung geblieben? Eine sorgfältige Untersuchung der eingesetzten Substanzen führte uns auf eine heiße Spur. Im Laufe der vorangegangenen Woche war unsere Ammoniakbombe zur Neige gegangen, und meine Mitarbeiter hatten bei meinem Kollegen Professor Vollhardt eine neue Ammoniakbombe ausgeliehen. Die massenspektrometrische Untersuchung von Vollhardts „Ammoniak“ ergab – seinem Etikett zum Trotz – Methylamin. Anfänglich bereitete uns diese Erkenntnis eher Unbehagen. Das Problem schien noch mysteriöser. Nun saßen wir nicht nur wegen einer verschwundenen Doppelbindung in der Klemme, sondern mußten uns zusätzlich noch mit einer verschwundenen Methylgruppe herumschlagen! Des Rätsels Lösung fand schließlich ein anderer Kollege, Professor Pedersen, der den in Schema 15 eingerahmten Mechanismus vorschlug. Da-



Schema 15.

nach führt die Umsetzung des Dialdehyds **44** mit dem primären Amin zu Verbindung **48**, die mit Essigsäure zum tetracyclischen Iminiumsalz **49** reagiert. In der Tat konnte aus dem Reaktionsgemisch ein verunreinigtes Intermediat isoliert werden, dessen NMR-Spektren mit der Struktur **49** in Einklang waren. Wir vermuten, daß durch weitere Cyclisierung von **49** das kationische Amin **50** entsteht. Diese Verbindung ist ideal für einen intramolekularen Hydridtransfer zu **51**^[33], welches bei der Aufarbeitung zu **47** hydrolysiert.

Nachdem nun ein effizienter Weg zum Amin **43** gefunden war, mußte nur noch die Funktionalität an der C3-Seitenkette modifiziert werden, um die Synthese des Methylhomosecodaphniphyllats zum Abschluß zu bringen. Mit Pd/Aktivkohle als Katalysator konnte das Alken problemlos hydriert werden (Schema 16). Die ¹H-NMR-spektroskopische Un-



Schema 16.

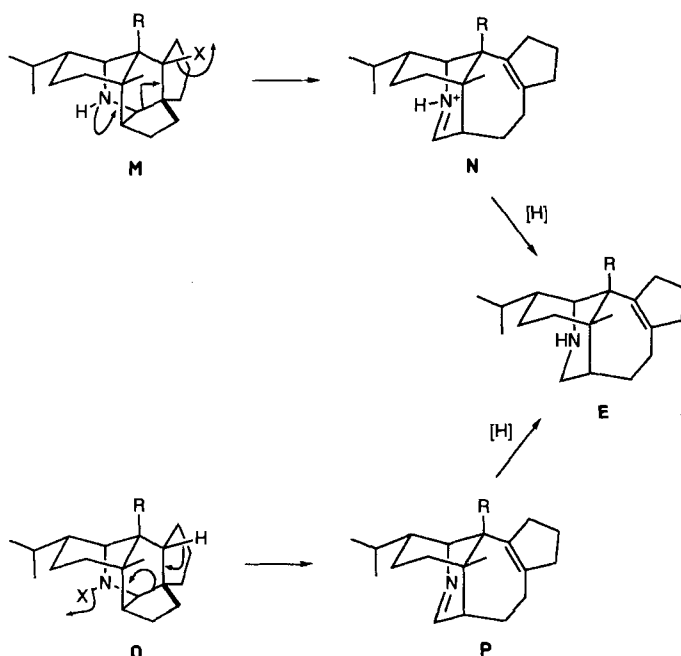
tersuchung des Reaktionsgemisches zeigte, daß in einer schnellen Umsetzung das Amin **47** und geringe Mengen des Aminoalkohols **52** gebildet wurden. Durch Zusatz einer kleinen Menge HCl wurde die Geschwindigkeit der Hydrierung erheblich erhöht und eine vollständige Umsetzung zum Aminoalkohol **52** erreicht, der als Hydrochlorid in 96 % Ausbeute isoliert werden konnte. Diese Verbindung wurde mit Jones-Reagens im Überschuß direkt zur Aminosäure **53** oxidiert^[34]. **53** konnte schließlich durch Fischer-Veresterung zu racemischem Methylhomosecodaphniphyllat (\pm)-**5** umgesetzt werden, welches durch NMR-Spektroskopie und durch Vergleich der *R_f*-Werte mit einer authentischen Probe des natürlichen Alkaloids identifiziert wurde^[35].

Für die Totalsynthese des (\pm)-Methylhomosecodaphniphyllats waren nur neun Stufen erforderlich, und ausgehend von den einfachen Edukten **36**, **37** und **38** wurde eine Gesamtausbeute von 48 % erzielt. Das Amid **37** und der α,β -ungesättigte Ester **38** sind über jeweils zwei Stufen aus käuflichen Verbindungen erhältlich. Das Iodid **36** ist weniger leicht zugänglich; für dessen Synthese werden, ausgehend von Geraniol, vier Stufen benötigt. Die längste lineare Reaktionssequenz setzt sich somit aus dreizehn Stufen zusammen, wobei die Gesamtausbeute 18 % beträgt. Schlüsselschritte der Synthese sind die Tandem-Reaktion aus Michael-Addition und Alkylierung, bei der das gesamte Kohlenstoffgerüst aufgebaut wird, und die Tetracyclisierung, bei der in einem Schritt das vollständige pentacyclische System entsteht. Die einzige unbefriedigende Reaktionssequenz ist die Umwandlung des Amids **39** in das Diol **42**. Für diese einfache Umfunktionalisierung sind drei Stufen erforderlich. Dies war jedoch der einzige gangbare Weg, den wir für diese Umsetzung finden konnten, und die Ausbeute über die drei Stufen ist recht gut. Alle Syntheseschritte sind im Gramm-Maßstab durchge-

führt worden, und wir haben auf diesem Weg mehr als 3.5 g (\pm)-Methylhomosecodaphniphyllat hergestellt, ein Mehrfaches der jemals aus natürlichem Material isolierten Menge. Schließlich verläuft diese Synthese – im Gegensatz zu unserer ersten Synthese des Methylhomodaphniphyllats – völlig stereospezifisch.

8. Mutter Natur noch einmal in die Karten geschaut: Umwandlung des Secodaphnan-Gerüsts in das Daphnan-Gerüst

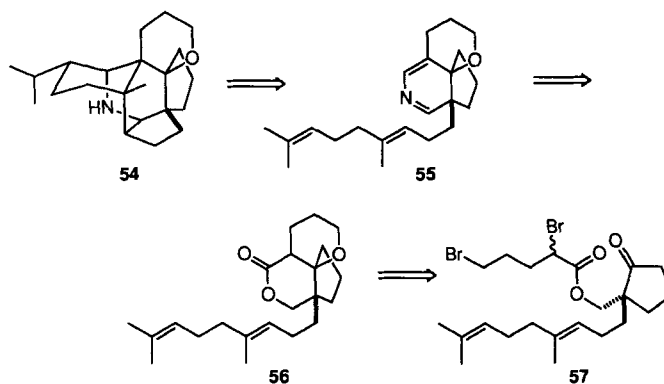
Mit diesem Erfolg war das Problem, das wir in Angriff genommen hatten, jedoch erst zum Teil gelöst. Es mußte nun eine Methode gefunden werden, um das Secodaphnan-Gerüst in das Daphnan-Gerüst umzuwandeln. Wir haben bereits darauf hingewiesen, daß die gewünschte Umlagerung in zwei Stufen erfolgen könnte. Zunächst würde das Secodaphnan zu einem ungesättigten Amin mit der Struktur **E** fragmentieren, und dieses durch eine transanulare Addition an die Doppelbindung zum Daphnan-Gerüst umlagern. In Schema 17 sind zwei denkbare Fragmentierungswege des Secodaphnan-Gerüsts wiedergegeben. Beide hypothetischen Umwandlungen gehören zu den Eschenmoser-Grob-Fragmentierungen^[36]. Die erste Fragmentierung ist geläufiger und würde ein angular funktionalisiertes Secodaphnan **M** in ein Iminium-Ion **N** überführen. Die zweite Möglichkeit ist weniger bekannt und beinhaltet eine Elektronenbewegung in die entgegengesetzte Richtung; ein *N*-funktionalisiertes Secodaphnan **O** wird in ein Imin **P** überführt. In beiden Fällen müßte die im ersten Fragmentierungsschritt entstehende Kohlenstoff-Stickstoff-Doppelbindung reduziert werden, damit **E** entsteht.



Schema 17.

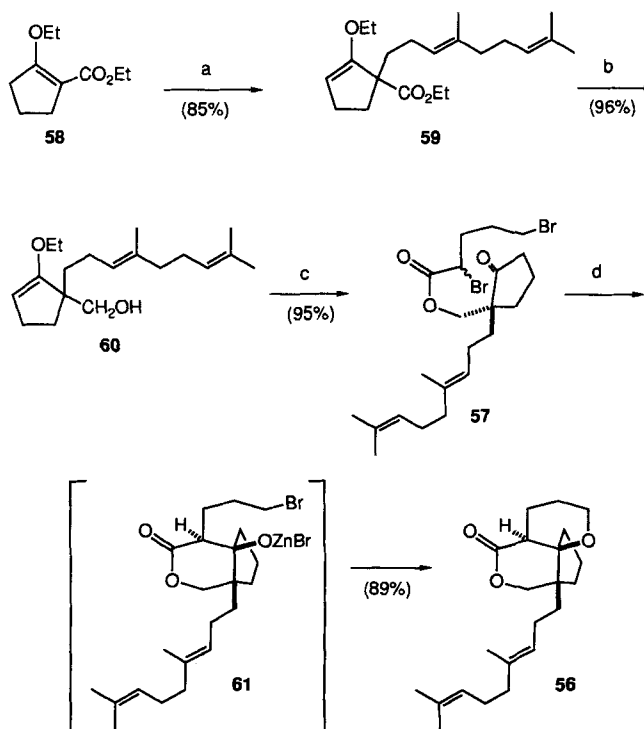
Wir haben beide in Schema 17 aufgezeigten Möglichkeiten untersucht. Aus Platzgründen will ich hier jedoch nur auf die Ergebnisse im Zusammenhang mit der geläufigeren Fragmentierung eingehen. Da X ein Heteroatom sein muß und da

die C3-Seitenkette mit einem Heteroatom endet, erschien es uns ökonomisch, wenn ein und dasselbe Heteroatom beide Funktionen übernehmen könnte. Die Ausgangsverbindung für die Fragmentierung wäre demnach der hexacyclische Aminoether **54** (Schema 18) und das für die Cyclisierung benötigte Substrat das Azadien **55**. Wenn wir **55** auf demselben Syntheseweg herstellen wollten wie Methylhomosecodaphniphyllat, so müßten wir vom tricyclischen Lacton **56** ausgehen, welches durch eine intramolekulare Reformatsky-Reaktion von **57** und anschließende Cyclisierung des dabei entstehenden Bromalkohols zugänglich sein sollte.



Schema 18.

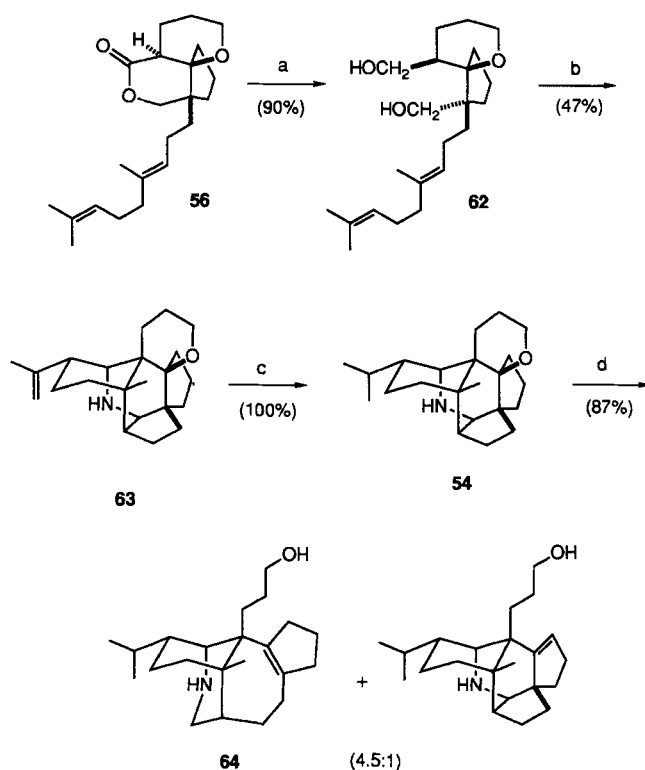
Bei der Herstellung einer geeigneten Ausgangsverbindung für die zweifache Reformatsky-Anellierung sind wir vom Enolether **58** ausgegangen, der auf einfache Weise aus dem entsprechenden β -Ketoester erhalten werden konnte. Die Alkylierung des Lithiumenolats von **58** mit Homogeranyliodid **36** führte zur Verbindung **59**, die mit Lithiumaluminiumhydrid zum Alkohol **60** reduziert wurde (Schema 19).



Schema 19. a: LDA, dann **36**; b: LiAlH_4 ; c: $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHBrCOBr}$, dann H_3O^+ ; d: Zn , THF, HMPA.

Die Veresterung mit 2,5-Dibrompentanoylbromid^[37] ergab nach saurer Hydrolyse des Enoethers den Ketoester **57**. Dieses Zwischenprodukt wurde mit aktiviertem Zink, das durch Reaktion von ZnCl_2 mit Naphthalinnatrium in THF erzeugt wurde^[38], zum tricyclischen Lactonether **56** umgesetzt. Obwohl die Reformatsky-Reaktion schnell verlief, erfolgte die anschließende Cyclisierung des Zinkalkoxids in reinem THF nur langsam. Daher wurde das Reaktionsgemisch direkt nach Zugabe von **57** zur Zink-Suspension mit HMPA versetzt. Die Zuordnung der relativen Konfiguration von **56** erfolgte auf der Basis der Einkristall-Röntgenstrukturanalyse einer verwandten Verbindung mit einer Methyl- anstelle der Homogeranylgruppe.

Die Reduktion des Lactons **56** führte in hoher Ausbeute zum Diol **62** (Schema 20). Die Tetracyclisierung dieses Diols verlief wunschgemäß, nur war die Ausbeute an hexacyclischem Aminoether **63** geringer als bei der Cyclisierung des Diols **42**. Unter Berücksichtigung der Tatsache, daß das

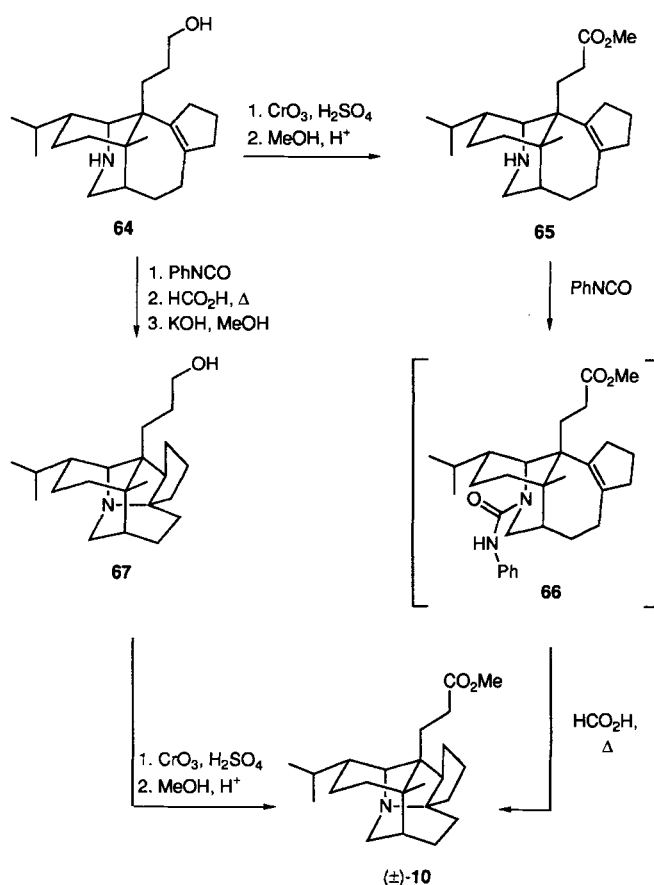


Schema 20. a: LiAlH_4 ; b: Swern-Oxidation, dann NH_3 , dann HOAc , 55°C ; c: H_2 , PtO_2 ; d: DIBAL, Toluol, 36 h Rückfluß.

Diol **62** eine Etherbindung zu einem tertiären Kohlenstoffatom aufweist, die in einigen Zwischenstufen der Tetracyclisierung darüber hinaus noch allylisch ist, waren wir mit einer optimierten Ausbeute von 47% mehr als zufrieden. Die Hydrierung der Doppelbindung mit einem Adams-Katalysator führte quantitativ zum gesättigten hexacyclischen Aminoether **54**. Damit die Fragmentierung wie in Schema 17 vorgeschlagen ablaufen konnte, brauchten wir eine Lewis-Säure, um die Alkoxy-Abgangsgruppe zu aktivieren, und ein Reduktionsmittel, um das wahrscheinlich entstehende Iminium-Ion zu reduzieren. Wir dachten, daß ein Dialkylaluminiumhydrid beiden Anforderungen genügen könnte und daß es bei der Deprotonierung des sekundärenamins vielleicht auch noch das Nucleofug aktivieren würde. Zu diesem

Zweck wurde Verbindung **54** in siedendem Toluol 72 h mit DIBAL im Überschuß umgesetzt, wobei der gewünschte ungesättigte Aminoalkohol **64** in 71% Ausbeute entstand, neben einer kleineren Menge (16%) an Eliminierungsprodukt **65**.

Mit dem ungesättigten Aminoalkohol **64** in Händen konnten wir dem zweiten Schritt der Secodaphnan-Daphnan-Isomerisierung in Angriff nehmen. Dazu wurde **64** zunächst einer Jones-Oxidation unterworfen, und die dabei entstehende Aminosäure wurde anschließend mit Schwefelsäure in siedendem Methanol zum ungesättigten Aminoester **65** verestert (Schema 21). Es war nicht überraschend

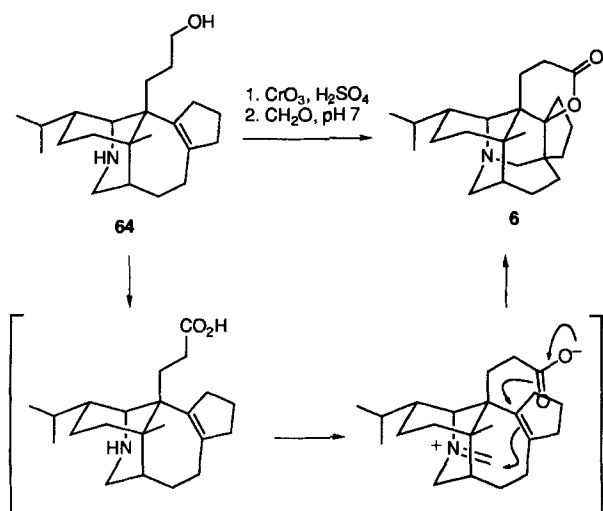


Schema 21.

für uns, daß **65** aus anderen sauren Medien unverändert hervorging (z.B. siedende Ameisensäure, *p*-Toluolsulfonsäure in siedendem Benzol). Unter diesen sauren Bedingungen ist das Amin vermutlich vollständig protoniert und deshalb nicht nucleophil, selbst wenn die Doppelbindung protoniert wird. Das *N*-Phenylharnstoff-Derivat **66**, das sich bei der Umsetzung von **65** mit Phenylisocyanat bildet, cyclisiert dagegen in siedender Ameisensäure glatt zum (±)-Methylhomodaphniphyllat **10**, wobei die Gesamtausbeute 63% beträgt. In einer alternativen Reaktionsfolge wurde der ungesättigte Aminoalkohol **64** nacheinander mit Phenylisocyanat, siedender Ameisensäure und methanolischer KOH zum (±)-Homodaphniphyllol **67** umgesetzt. Jones-Oxidation von **67** und Fischer-Veresterung der dabei entstehenden Aminosäuren führten in einer Gesamtausbeute von über 70% zu (±)-**10**. Mit diesen erfolgreichen Cyclisierungsreaktionen hatten wir schließlich das Problem einer stereokon-

trollierten Synthese des Methylhomodaphniphyllats gelöst. Für diese Synthese von (\pm) -**10** waren ausgehend vom Homogeranyliodid dreizehn Schritte erforderlich, die Gesamtausbeute betrug dabei 11 %.

Wie Schema 22 zeigt, konnte Verbindung **64** auch zu racemischem Daphnilacton A (\pm) -**6** umgesetzt werden. Die Oxi-

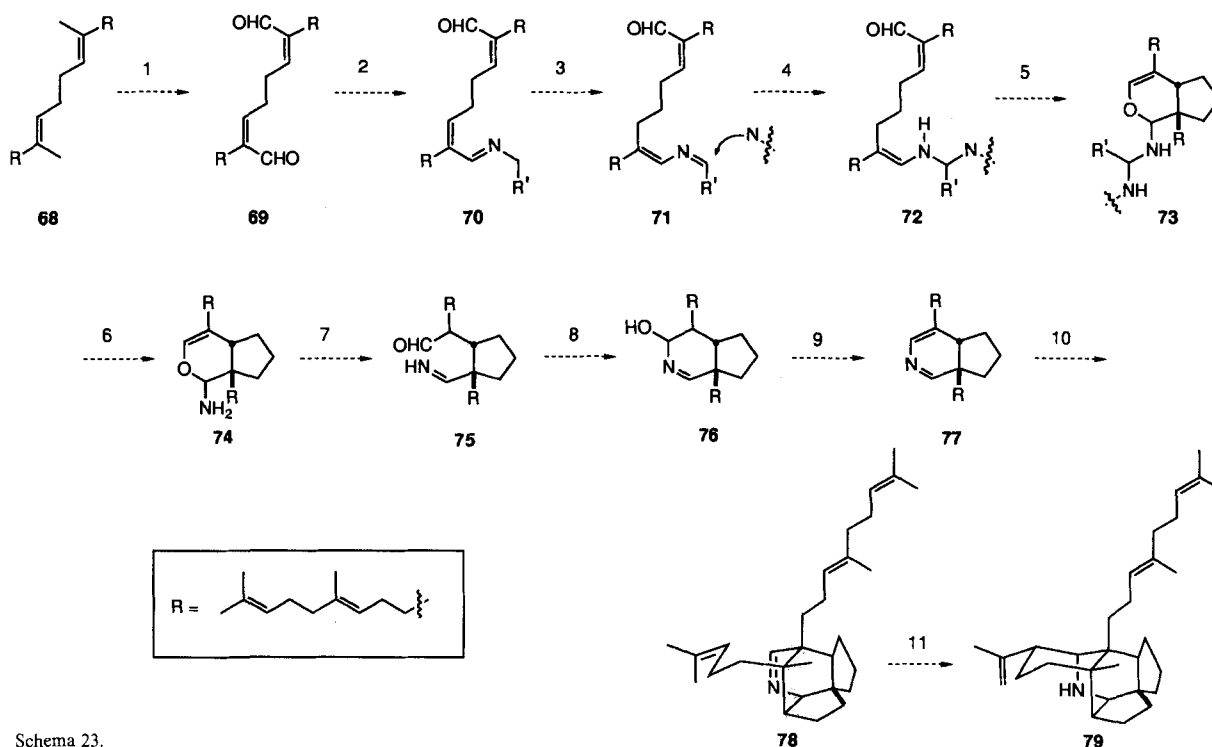


Schema 22.

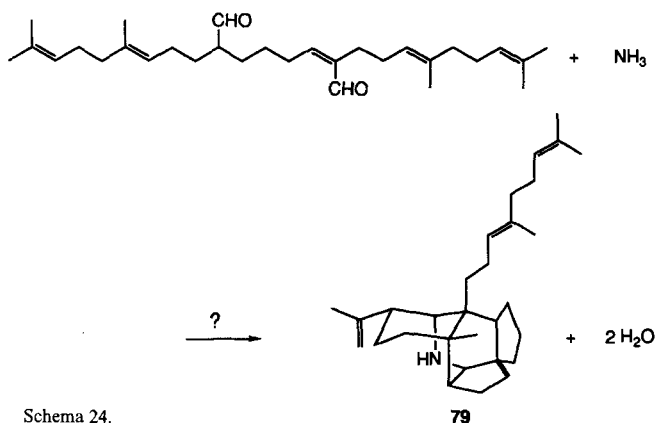
dation von **64** führte zur entsprechenden Aminosäure, die in wäßriger Formaldehyd-Lösung bei pH 7 direkt zu (\pm) -**6** reagierte. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Produkts und sein Laufverhalten bei der Dünnschichtchromatographie waren identisch mit dem einer authentischen Probe des Naturstoffs, die wir von Professor Yamamura erhalten hatten. Die gesamte Synthese von Daphnilacton A umfaßte, ausgehend von Homogeranyliodid, elf Stufen; die Ausbeute über alle Reaktionsschritte betrug 8 %.

9. Überführung eines Squalen-Derivats in ein pentacyclisches Alkaloid in einer Eintopfreaktion

Die Zielsetzung dieses Projekts war rein präparativer Art – als Molekülbauer fühlten wir uns von den faszinierenden und komplexen Strukturen der Alkaloide aus Yuzuriha herausgefordert. Obwohl wir uns bei unserer zweiten retrosynthetischen Analyse von Gedanken an die Biosynthese leiten ließen, indem wir die Bindungen so brachen, daß die Squalen-Kette möglichst lange erhalten blieb, war diese Synthese nicht im eigentlichen Sinne biomimetisch, da sie keinem bekannten Biosyntheseweg folgte. Mit diesem Ansatz entdeckten wir jedoch die ungewöhnlich leicht verlaufende Tetracyclisierungsreaktion. Sollte diese Umsetzung also tatsächlich biomimetisch sein? Ein denkbarer Biosyntheseweg ist in Schema 23 skizziert. Er läßt sich in groben Zügen wie folgt beschreiben: Der erste Schritt ist eine oxidative Umwandlung des Squalens **68** in den Dialdehyd **69**^[39]. Es wird angenommen, daß im zweiten Schritt irgendein primäres Amin, vielleicht Pyridoxamin^[40], oder eine Aminosäure mit einer der Carbonylgruppen von **69** zum Imin **70** kondensiert. Der dritte Schritt ist die prototop Umlagerung eines 1-Azadiens zu einem 2-Azadien, eine Umsetzung, die bei Iminen aus α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen und Benzylamin gut bekannt ist^[41]. Obwohl für die prototop Umlagerung von Benzyliminen Kalium-*tert*-butoxid verwendet wurde, kann man sich vorstellen, daß Imine aus Pyridoxamin oder einer Aminosäure unter weit milderen Bedingungen umlagern könnten. Da das in der prototypen Umlagerung entstehende 2-Azadien ein Enimin ist, ist seine Doppelbindung nicht besonders nucleophil. Sollte dennoch, wie in Schritt 4, eine nucleophile Spezies an die Doppelbindung addiert werden, so entsteht als Produkt ein nucleophiles Enamin **72**. Für die anschließende Cyclisierung zu **73** gibt es einen in-vitro-Präzedenzfall in den Arbeiten von Schreiber, Meyers und Wiberg^[42]. In den Reaktionsschritten 6–9 wird



Schema 23.

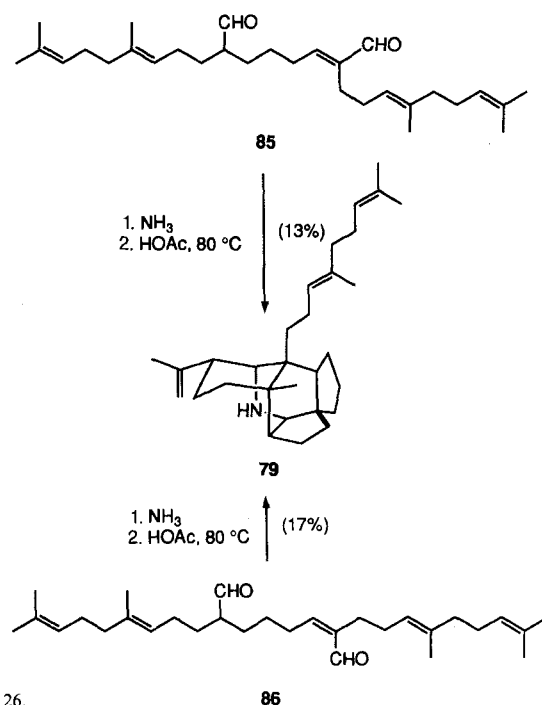


das bicyclische Dihydropyran-Derivat **74** in ein Dihydropyridin-Derivat **77** verwandelt, ähnlich der in-vitro-Umsetzung von **42** nach **43**. Für die Umwandlung von **74** in **77** sind auch andere Szenarien vorstellbar. Nach unserer Vorstellung zur Biosynthese müßte **77** in einer katalysierten Diels-Alder-Reaktion zu **78** reagieren. Der letzte Ring würde in einer En-artigen Cyclisierung geschlossen unter Bildung des Alkaloids **79**, von dem man annimmt, daß es die Stammverbindungen der *Daphniphyllum*-Alkaloide ist. Da **79** vermutlich die erste pentacyclische Verbindung ist, die im Verlauf der Biosynthese der Alkaloide aus Yuzuriha auftritt, haben wir diese Substanz als Protodaphniphyllin bezeichnet^[43].

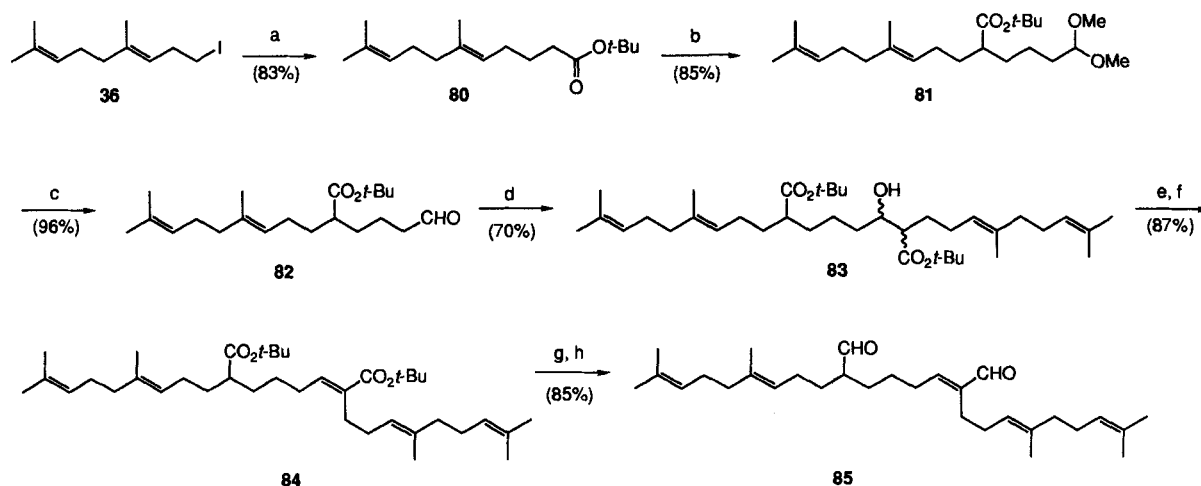
Inwieweit würde es uns möglich sein, diesen postulierten Biosyntheseweg im Labor nachzuahmen? Wir hielten es für möglich, die vorgeschlagene Reaktionssequenz auf der Stufe des Zwischenprodukts **72** oder des entsprechenden Dialdehyds zu unterbrechen (Schema 24). Wir haben daher die relativ einfache Aufgabe in Angriff genommen, ein geeignetes Squalen-Derivat herzustellen, mit dem wir den vorgeschlagenen Reaktionsweg testen konnten. Die Synthese des gewünschten Squalen-Derivats ist in Schema 25 zusammengefaßt. Das Lithiumenolat von *tert*-Butylacetat wurde mit Homogeranyliodid alkyliert, wobei der Ester **80** entstand, der mit dem Dimethylacetal von 4-Brombutanal^[44] zu **81** alkyliert wurde. Bei der Hydrolyse des Acetals entstand der Aldehyd **82**, der mit dem Lithiumenolat von **80** zu einem Diastereomerengemisch der β -Hydroxyester **83** reagierte. Zur Eliminierung wurde das Methansulfonat von **83** in To-

luol bei 80 °C mit DBU versetzt. Der Diester **84** wurde in ausgezeichneter Ausbeute, neben etwa 10 % des (*Z*)-Isomers, erhalten. Nach chromatographischer Trennung der Stereoisomeren Diester wurde **84** in den (*E*)-Dialdehyd **85** übergeführt (Schema 25). Das reine (*Z*)-Isomer wurde auf einem etwas anderen Weg erhalten, bei dem die C10-C11-Doppelbindung durch Peterson-Olefinierung gebildet wurde.

Die Pentacyclisierung wurde zunächst unter denselben Reaktionsbedingungen untersucht, die bei der Tetracyclisierung von **42** nach **43** angewandt worden waren (Schema 26): Eine Lösung von **85** oder **86** in Dichlormethan wurde bei Raumtemperatur mit Ammoniak und Triethylaminhydrochlorid umgesetzt, bis nach 16 h im Dünnschichtchromatogramm keine Ausgangssubstanz mehr zu erkennen war. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in Essigsäure aufgenommen und für 2 h auf 80 °C er-



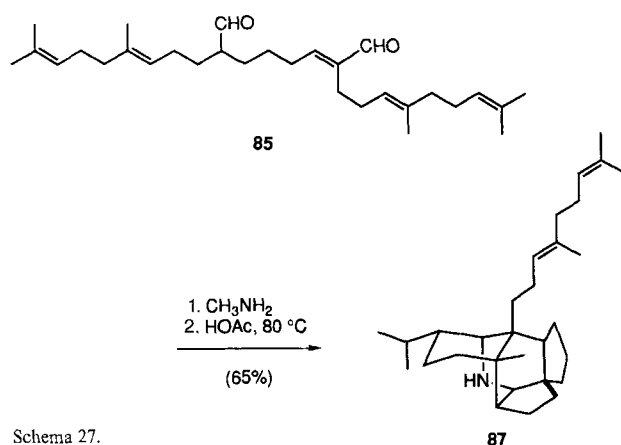
hitzt. Nach der Aufarbeitung konnte Protodaphniphyllin **79** in $15 \pm 2\%$ Ausbeute isoliert werden. Auch wenn die Aus-



Schema 25. a: Li-Enolat von *tert*-Butylacetat; b: LDA, dann $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OMe})_2$; c: H_3O^+ ; d: Li-Enolat von **80**; e: $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$, Et_3N ; f: 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), Toluol, Δ ; g: DIBAL; h: Swern-Oxidation.

beute bei dieser biomimetrischen Cyclisierung nicht besonders hoch ist, so muß doch anerkannt werden, daß eine grundlegende Strukturänderung eingetreten ist: Das Einwirken von Allerweltschemikalien wie Ammoniak und Essigsäure auf die Ausgangssubstanz hat die Knüpfung von sechs σ -Bindungen und den Aufbau von fünf Ringen bewirkt.

Eine Vielzahl von Experimenten führte schließlich zu einem etwas komplizierteren zweistufigen Reaktionsweg, bei dem **85** oder **86** nacheinander mit KOH unter Phasentransferbedingungen, mit Ammoniak in DMSO und mit Essigsäure umgesetzt wurden. Das gewünschte Produkt **79** wurde über diesen Weg in einer Gesamtausbeute von mehr als 50 % erhalten. Die beste Lösung für die Pentacyclisierung lieferte jedoch schließlich unsere unvorhergesehene Erfahrung mit Vollhardts „Ammoniak“ (Methylamin). Da die geringe Ausbeute bei der Pentacyclisierung von **85** oder **86** mit Ammoniak vermutlich auf der geringen Selektivität bei der Bildung der ersten Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung beruhte, folgerten wir, daß das stärker nucleophile *N*-Methylenamin, das bei der Umsetzung mit Methylamin entsteht, die mit Ammoniak beobachtete Ausbeute von 15 % verbessern könnte. In der Tat führte die Umsetzung des Dialdehyds **85** mit Methylamin und anschließendes Erhitzen des Rohprodukts in Essigsäure auf 80 °C für 11 h in einer Ausbeute von 65 % zum Dihydroprotodaphniphyllin **87** (Schema 27).



Schema 27.

10. Epilog

Wenn sich solch wichtige Bereiche wie Medizin, Biochemie und Materialforschung noch weiter entwickeln, so ist es unerlässlich, daß wir wie selbstverständlich in der Lage sind, jede erdenkliche Molekülstruktur zu synthetisieren – dies ist das Ziel, das wir mit der Erforschung organischer Synthesen anstreuen. Die andernorts geäußerte Meinung, wonach Organiker bereits genügend Syntheseerfahrung besitzen, was eine wissenschaftliche Betätigung wie die hier beschriebene überflüssig macht, ist trügerisch. Ich glaube, daß diese Fehleinschätzung zum Teil auf einer Verwechslung der Adjektive effektiv (ausreichend, um eine bestimmte Aufgabe zu erfüllen; effective: „adequate to accomplish a purpose“^[45]) und effizient (Erfüllung einer Aufgabe auf die bestmögliche und am wenigsten verschwenderischste Art und Weise; efficient: „performing or functioning in the best possible and least wasteful manner“^[45]) beruht. Obwohl Chemiker im Verlauf der letzten fünfzig Jahre bei der Herstellung kleiner Mengen

sehr komplizierter Moleküle tatsächlich sehr großes Geschick erlangt haben, besitzen sie im allgemeinen doch nicht die Fähigkeit, sehr gesuchte organische Verbindungen effizient und wirklich kostengünstig herzustellen. Wir können fast jedes gegebene Molekül synthetisieren und nachweisen, daß es wirklich entstanden ist. Dies verdanken wir jedoch eher der Entwicklung leistungsfähiger Trenn- und Analysemethoden (HPLC, Kapillar-GC, DC, FT-NMR-Spektroskopie) als einer grundlegenden Veränderung unserer Möglichkeiten zur Lösung von Syntheseproblemen. Das heißt: Da Trennungen und Strukturbestimmungen schon mit sehr geringen Substanzmengen durchgeführt werden können, sind Synthesen in viel kleinerem Maßstab möglich. Wir können also vielstufige Synthesen in einem sehr viel kürzeren Zeitraum durchführen als noch vor zehn oder zwanzig Jahren, da wir mehr Zeit auf die Entwicklung neuer Chemie verwenden können und weniger Zeit für die Herstellung von Nachsubstanz verschwenden müssen. Diesen Grad an Reife sollte man als einen normalen Entwicklungsschritt einer schöpferischen Wissenschaft betrachten, und nicht als Zeichen dafür, daß alle Probleme bereits gelöst sind und dieses Gebiet nicht weiter erforscht zu werden braucht. Wie jeder weiß, der sich in der Praxis mit Synthesechemie beschäftigt, gibt es noch genügend Probleme, die bisher ungelöst sind. Unsere Lehrbücher beschreiben Hunderte von Synthesemethoden, deren Grenzen niemals ausgelotet werden, wenn sie nicht in wirklich herausfordernden Synthesen mit polyfunktionellen Verbindungen getestet werden. Auch wenn wir erfahrener darin geworden sind, wie wir Probleme angehen, so benötigen wir noch ausgereifere Synthesestrategien. Es gibt keinen Grund dafür, weshalb Organiker nicht in der Lage sein sollten, bei der Synthese komplexer organischer Strukturen die Natur an Virtuosität zu übertreffen. Meist sind wir von diesem Ziel jedoch noch sehr weit entfernt.

Die Reaktionskaskade in Schema 27 ist ein bedeutender Fortschritt bezüglich unserer Fähigkeit, eine molekulare Umordnung zu lenken. Bei dieser großartigen Reaktion wird ein acyclischer Dialdehyd mit Allerweltschemikalien in ein pentacyclisches Produkt umgewandelt, indem vier Kohlenstoff-Kohlenstoff-, zwei Kohlenstoff-Stickstoff- und eine Kohlenstoff-Wasserstoff-Bindung geknüpft werden. Darüber hinaus verläuft die Reaktion mit sehr hoher Stereoselektivität und in ausgezeichneter Ausbeute. Damit jedoch keine Mißverständnisse aufkommen: Selbst diese hoch effiziente Synthese ist nicht perfekt, da wir noch immer Kompromisse eingehen mußten. So wurde beispielsweise bei der Synthese in Schema 25 eine Schutzgruppe (Dimethylacetal) benötigt und Estergruppen an die Stelle der Aldehydfunktionen gesetzt. Die Unfähigkeit, derartige Probleme direkter anzugehen, demonstriert, daß es im Bereich der Synthesechemie noch immer Schwachstellen gibt, die ohne Zweifel eines Tages beseitigt werden können.

Ich danke meinen begabten und engagierten Mitarbeitern, die die schwierigen Experimente, auf denen dieser Artikel basiert, durchgeführt haben. Die erste Synthese des Methylhomodaphniphyllats wurde von Graduate-Student Mark Sanner und den Postdoktoranden Sander Mills und Steven Davidson durchgeführt. Die Tetracyclisierung wurde von Graduate-Student Roger Ruggeri entdeckt, optimiert und auf die Synthese von Daphnilacton A und Methylhomodaphniphyllat angewandt. Graduate-Student Marvin Hansen gelang mit der Ruggeri-Cyclisierung die Synthese des Methylhomoseco-

daphniphyllats. Die glückliche Entdeckung der Methylamin-Cyclisierung machte Graduate-Student John Kath, der darüber hinaus am Ende einer Totalsynthese des C₃₀-Alkaloids (–)-Codaphniphyllin steht. Die Pentacyclisierung und die Synthese des Protodaphniphyllins bearbeitete der Postdoktorand Serge Piettre, der außerdem wichtige mechanistische Untersuchungen durchführte, die in Lit. [1c] im Detail beschrieben sind. Die großartige Umwandlung des Dihydrosqualendialdehyds 85 zum Dihydroprotodaphniphyllin wurde von Postdoktorand John Ragan untersucht. Aus Platzgründen wurde an dieser Stelle nicht auf die Totalsynthesen des C₃₀-Alkaloids (–)-Secodaphniphyllin (11, Lit. [1d]) und des (±)-Bukittinggins (7, Lit. [1e]) eingegangen, mit denen sich der Postdoktorand Jeff Stafford beschäftigt hat. Ebenfalls nicht erwähnt wurde eine bisher nicht veröffentlichte Arbeit der Graduate-Studentin Daisy Joe, die in Schema 17 aufgezeichnete alternative Fragmentierung untersucht hat, und dabei einige faszinierende Umlagerungen des Secodaphnangerüsts entdeckte. Ich danke auch der National Science Foundation für die finanzielle Unterstützung unserer Arbeiten.

Eingegangen am 30. August 1991 [A 860]

Übersetzt von Dr. Sabine Töteberg-Kaulen, Odenthal-Osenau

- [1] a) C. H. Heathcock, S. K. Davidsen, S. G. Mills, M. A. Sanner, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2531; b) C. H. Heathcock, M. M. Hansen, R. B. Ruggeri, J. C. Kath, *ibid.* **1992**, 57, 2544; c) C. H. Heathcock, S. Piettre, R. B. Ruggeri, J. A. Ragan, J. C. Kath, *ibid.* **1992**, 57, 2554; d) C. H. Heathcock, J. A. Stafford, *ibid.* **1992**, 57, 2566; e) C. H. Heathcock, J. A. Stafford, D. N. Clark, *ibid.* **1992**, 57, 2575; f) C. H. Heathcock, R. B. Ruggeri, K. F. McClure, *ibid.* **1992**, 57, 2585.
- [2] S. Yagi, *Kyoto Igaku Zasshi* **1909**, 6, 208.
- [3] a) N. Sakabe, Y. Hirata, *Tetrahedron Lett.* **1966**, 965; b) H. Irikawa, N. Sakabe, S. Yamamura, Y. Hirata, *Tetrahedron* **1968**, 24, 5691.
- [4] N. Sakurai, N. Sakabe, Y. Hirata, *Tetrahedron Lett.* **1966**, 6309.
- [5] Hirata et al. haben die Struktur noch vieler anderer komplexer Naturstoffe aufgeklärt, darunter a) Aplysin: S. Yamamura, Y. Hirata, *Tetrahedron* **1963**, 19, 1485; b) Tetrodotoxin: T. Goto, Y. Kishi, S. Takahashi, Y. Hirata, *ibid.* **1965**, 21, 2059; c) Dihydroteleocidin B: H. Harada, Y. Sakabe, Y. Hirata, Y. Tomiie, I. Nitta, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1966**, 39, 1773; d) K. Yamada, S. Takada, S. Nakamura, Y. Hirata, *Tetrahedron* **1968**, 24, 199, 1255; e) Palytoxin: D. Uemura, K. Ueda, Y. Hirata, H. Naoki, H. Iwashita, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 22, 2781; f) Halichondrine: D. Uemura, K. Takahashi, T. Yamamoto, C. Katayama, J. Tanaka, Y. Okumura, Y. Hirata, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 4796; Y. Hirata, D. Uemura, *Pure Appl. Chem.* **1986**, 58, 701.
- [6] a) T. Nakano, Y. Saeki, C. S. Gibbons, J. Trotter, *Chem. Commun.* **1968**, 600; b) C. S. Gibbons, J. Trotter, *J. Chem. Soc. B* **1969**, 840.
- [7] T. Nakano, B. Nilsson, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 2883.
- [8] a) K. Sasaki, Y. Hirata, *J. Chem. Soc. B* **1971**, 1565; b) M. Toda, Y. Hirata, S. Yamamura, *Tetrahedron* **1972**, 28, 1477.
- [9] K. Sasaki, Y. Hirata, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1972**, 1411; *Tetrahedron Lett.* **1972**, 1275.
- [10] K. Sasaki, Y. Hirata, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 1891.
- [11] S. Yamamura, K. Sasaki, M. Toda, Y. Hirata, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 2023.
- [12] D. Arbain, L. T. Byrne, J. R. Cannon, V. A. Patrick, A. H. White, *Aust. J. Chem.* **1990**, 43, 185.
- [13] Das Alkaloid 10 hat natürlich mehr als zwei Stereozentren, aber an einigen dieser Zentren kann aus geometrischen Gründen keine Stereoisomerisierung stattfinden. So würde beispielsweise eine Inversion der Konfiguration an einem der Kohlenstoffatome in Schema 2, die durch die fettgedruckte Bindung miteinander verknüpft sind, zu Diastereomeren führen, die zu gespannt wären, um existieren zu können. Die relativen Konfigurationen dieser Brückenkopfatome sind also voneinander abhängig.
- [14] M. Toda, Y. Hirata, S. Yamamura, *Tetrahedron* **1972**, 28, 1477.
- [15] E. J. Corey, M. Ohno, P. A. Vatakencherry, R. B. Mitra, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 1251; *ibid.* **1964**, 86, 478.
- [16] E. J. Corey, W. J. Howe, H. W. Orf, D. A. Pensak, G. Petersson, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 6116; siehe auch E. J. Corey, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 469; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 455.
- [17] A. Lapworth, *Mem. Proc. Manchester Lit. Philos. Soc.* **1920**, 64, (3), 1; siehe auch R. Robinson, *J. Chem. Soc.* **1947**, 989 und M. D. Salzman, *Chem. Brit.* **1986**, 543.
- [18] D. A. Evans, G. C. Andrews, *Accounts Chem. Res.* **1974**, 7, 147.
- [19] Neuere Diskussionen des Lapworth-Evans-Formalismus: a) J. Klein, *Tetrahedron* **1988**, 44, 503; b) Y. Cohen, J. Klein, M. Rabinowitz, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 4734; c) F. Serratosa, *Organic Chemistry in Action: The Design of Organic Synthesis*, Elsevier, Amsterdam, **1990**.
- [20] D. Seebach, *Angew. Chem.* **1979**, 91, 259; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, 18, 239.
- [21] Im amerikanischen Südwesten, wo ich geboren und aufgewachsen bin, ist dieses Prinzip schon lange bekannt. Im Volksmund sagt man: „Es ist immer einfacher ein Pferd in die Richtung zu reiten, in die es ohnehin laufen will.“
- [22] a) R. P. Linstead, E. M. Meade, *J. Chem. Soc.* **1934**, 935; b) A. Kötz, *Liebigs Ann. Chem.* **1933**, 55, 1168.
- [23] A. M. Islam, R. A. Raphael, *J. Chem. Soc.* **1955**, 3151.
- [24] E. Wenkert, R. V. Stevens, K. G. Dave, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 6177.
- [25] C. H. Heathcock, E. F. Kleinman, E. S. Binkley, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 1054.
- [26] a) S.-O. Lawesson, R. Shabana, S. Scheibye, K. Clausen, S. O. Olesen, *Nouv. J. Chem.* **1980**, 4, 47. b) S.-O. Lawesson, I. Thompson, K. Clausen, S. Scheibye, *Organic Syntheses Collective Volume 7*, Wiley, New York, **1990**, S. 372.
- [27] Diese Reaktion und verwandte Michael-Additionen des entsprechenden Oxolactams lösten eine sehr fruchtbare Untersuchung über den stereochemischen Verlauf der Michael-Addition an strukturell vorgebildeten Lithiumenolaten aus: a) C. H. Heathcock, M. A. Henderson, D. A. Oare, M. A. Sanner, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 3019; **1990**, 55, 132; b) C. H. Heathcock, D. A. Oare, *ibid.* **1985**, 50, 3022; *ibid.* **1990**, 55, 157; d) D. A. Oare, C. H. Heathcock, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 6169; e) D. A. Oare, C. H. Heathcock, *Top. Stereochem.* **1989**, 19, 227.
- [28] R. E. Ireland, G. Pfister, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 2145.
- [29] In dieser Übersicht und in anderen Publikationen aus Berkeley haben wir die traditionelle, von der Arbeitsgruppe in Nagoya verwendete Nomenklatur benutzt. Dem Leser dürfte jedoch aufgefallen sein, daß die Verwendung der Vorsilbe „seco“ im Namen des Alkaloids 11 nicht völlig mit der Struktur der Substanz übereinstimmt, die dieselbe Anzahl von Ringen und Gerüstbindungen aufweist wie Daphniphyllin. Genauso mysteriös ist der Ursprung der Vorsilbe „homo“ in den Namen der Verbindungen 5 und 10. Der Chemical Abstracts Service bezeichnet das C₂₂-Gerüst der Homodaphniphyllinsäure als Daphnan und das C₂₂-Gerüst des unbekannten, aber hypothetischen Biosynthese-Zwischenprodukts mit der Struktur E als 1,12-Secodaphnan. Im Nomenklatorsystem der Chemical Abstracts wird das C₂₂-Gerüst des Methylhomosecodaphniphyllats als 12,16-Cyclo-1,12-secodaphnan bezeichnet.
- [30] Corey definiert einen „Transform“ als die „Umkehrung einer Synthesereaktion“ und das „Retron“ zu einem gegebenen Transform als „die Struktureinheit, die diesen Transform möglich macht“. So ist zum Beispiel ein sechsgliedriger Ring mit einer Doppelbindung das Retron für einen Diels-Alder-Transform: E. J. Corey, X.-M. Cheng, *The Logic of Chemical Synthesis*, Wiley, New York, **1989**, S. 6. Siehe auch E. J. Corey, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 469; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 455.
- [31] J. P. McCormick, D. C. Barton, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 2566.
- [32] D. Swern, A. J. Mancusco, *Synthesis* **1981**, 165.
- [33] Intramolekulare Hydridverschiebungen dieses Typs sind schon beschrieben von T. Cohen, A. Onopchenko, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4531.
- [34] C. Djerassi, R. R. Engle, A. Bowers, *J. Org. Chem.* **1956**, 21, 1547.
- [35] Wir danken Professor S. Yamamura, Keio University, für eine Vergleichsprobe.
- [36] a) A. Eschenmoser, A. Frey, *Helv. Chim. Acta* **1952**, 35, 1660; b) C. A. Grob, W. Baumann, *ibid.* **1955**, 38, 594; c) C. A. Grob, *Experientia* **1957**, 13, 126; d) C. A. Grob, F. Ostermayer, *Helv. Chim. Acta* **1962**, 45, 1119; e) A. Eschenmoser, D. Felix, G. Ohloff, *ibid.* **1967**, 50, 708, 2108; f) C. A. Grob, P. W. Schiess, *Angew. Chem.* **1967**, 79, 1; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1967**, 6, 1; g) C. A. Grob, H. R. Kiefer, H. J. Lutz, H. J. Wilkens, *Helv. Chim. Acta* **1967**, 50, 416; h) C. A. Grob, *Angew. Chem.* **1969**, 81, 543; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, 8, 535.
- [37] N. Isenberg, I. Barkocy, S. R. Parker, *Angew. Chem.* **1963**, 75, 1205; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1964**, 3, 63.
- [38] R. T. Arnold, S. T. Kulenovic, *Synth. Commun.* **1977**, 7, 223.
- [39] Es sind Terpenoide bekannt, in denen zwei Methylgruppen auf der Oxidationsstufe des Aldehyds vorliegen. Ein Beispiel dafür ist Petrodial: S. Isoe, Y. Ge, K. Yamamoto, S. Katsumura, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4591.
- [40] Pyridoxamin ist ein weit verbreiteter N-Donor bei Alkaloid-Biosynthesen: a) D. R. Dalton, *The Alkaloids, A Biogenetic Approach*, Dekker, New York, **1976**; b) M. Akhtar, V. C. Emery, J. A. Robinson in *The Chemistry of Enzyme Action* (Hrsg.: M. I. Page), Elsevier, Amsterdam, **1984**, S. 303.
- [41] S. K. Malhotra, D. F. Moakley, F. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 2794.
- [42] S. L. Schreiber, H. V. Meyers, K. B. Wiberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 8274.
- [43] S. Piettre, C. H. Heathcock, *Science (Washington, D. C.)* **1990**, 248, 1532.
- [44] a) E. Vedejs, M. J. Arnost, J. P. Hagen, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 3234; b) J. S. Petersen, S. Töteberg-Kaulen, H. Rapoport, *ibid.* **1984**, 49, 2948; c) M. E. Kuehne, J. C. Bohnert, *ibid.* **1981**, 46, 3443.
- [45] *The Random House Dictionary of the English Language*, Random House, New York, **1979**.