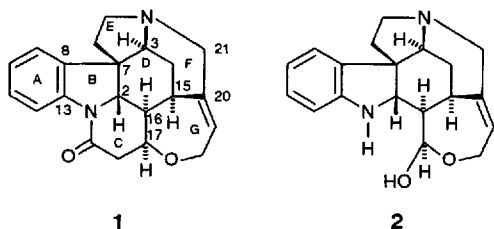


## Neue Totalsynthesen von Strychnin

Uwe Beifuss\*

Voller Geheimnisse steckt die Geschichte von Strychnin **1**, der wirksamen Komponente einiger berühmt-berüchtigter Pfeilgifte des südostasiatischen Raums<sup>[1]</sup>. Strychnin **1** ist ein Krampfgift,



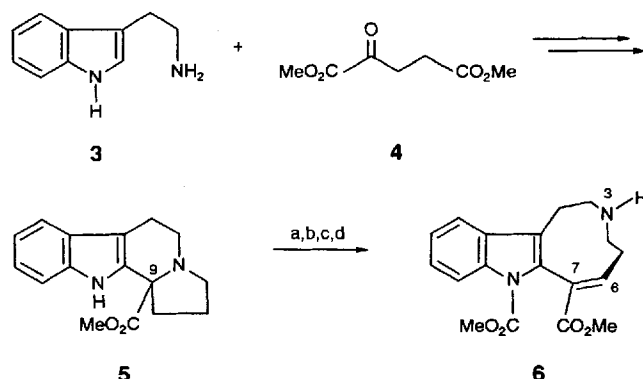
das im Rückenmark die postsynaptische Hemmung blockiert. Dabei wirkt es als Antagonist des inhibitorischen Neurotransmitters Glycin<sup>[2]</sup>. In therapeutischen Dosen übt es eine milde analeptische Wirkung aus, in toxischen Dosen führt es zu unkoordinierten tonischen Krämpfen, die durch akustische, taktile und optische Reizung ausgelöst werden können. Der Tod tritt durch Lähmung der Atemmuskulatur ein; die letale Dosis für einen erwachsenen Menschen beträgt 100–300 mg<sup>[2c]</sup>.

Strychnin **1**, das in nennenswerten Mengen unter anderem in der Brechnuß (*Strychnos nux vomica* L.) sowie der Ignatiisbohne (*Strychnos ignatii* Bergius) vorkommt, wurde als eines der ersten Alkaloide überhaupt 1818 von Pelletier und Caventou in reiner Form isoliert<sup>[3]</sup>. Die Strukturaufklärung des Naturstoffs durch chemischen Abbau erwies sich aufgrund der mit sieben Ringen und sechs stereogenen Zentren komplexen Struktur als überaus schwierig und langwierig. Viele Konstitutionsformeln waren vorgeschlagen und wieder verworfen worden, bevor 1946 Robinson et al. und 1947 Woodward et al. die richtige Konstitutionsformel präsentieren konnten<sup>[4]</sup>. Die Bestimmung der relativen und absoluten Konfiguration gelang einige Jahre später mit röntgenstrukturanalytischen Methoden<sup>[5]</sup>.

Der krönende Abschluß der Strukturaufklärung von **1** war Woodward et al. mit der ersten und für fast vierzig Jahre einzigen Totalsynthese dieses Naturstoffs vorbehalten<sup>[6]</sup>. Auch heute noch gilt diese Synthese als ein Highlight in der Entwicklung der modernen organischen Synthese, da zu jener Zeit die gezielte Planung und Durchführung der Synthese eines Moleküls dieser Komplexität völliges Neuland war. Obwohl sich die Organische Chemie seit dieser Zeit stürmisch weiterentwickelt hat, ist Strychnin bis heute ein ebenso attraktives wie herausforderndes Synthesziel geblieben. Wohl wurden eine ganze Reihe neuartiger Zugänge zu Strychnos-Alkaloiden entwickelt<sup>[7, 8]</sup>, doch fehlen den Zielmolekülen häufig gerade die Funktionalitäten, die zum Aufbau des siebengliedrigen Allylether-Rings G von **1** benötigt werden. Kürzlich jedoch, fast vierzig Jahre nach Woodward's Synthese, gelang innerhalb kurzer Zeit gleich vier Arbeitsgruppen die Totalsynthese von Strychnin **1**. Zunächst konnten

Magnus et al. 1992 über den erfolgreichen Abschluß der zweiten Totalsynthese von Strychnin, gleichzeitig die erste Totalsynthese des sogenannten Wieland-Gumlich-Aldehyds **2**, berichten<sup>[9]</sup>. Nur wenig später publizierten Overman et al. den ersten und bislang einzigen enantioselektiven Zugang zu Strychnin **1**<sup>[10]</sup>, und mittlerweile haben auch Kuehne et al.<sup>[11]</sup> und Rawal et al.<sup>[12]</sup> ihre Totalsynthesen erfolgreich abgeschlossen. Grund genug, die vier neuen Strychnin-Synthesen in diesem Beitrag vorzustellen.

Magnus Synthese<sup>[9]</sup> folgt im wesentlichen einer lange bekannten und bereits in den sechziger und siebziger Jahren von Harley-Mason erfolgreich zur Synthese einiger Naturstoffe eingesetzten retrosynthetischen Analyse des Strychnos-Gerüsts<sup>[13]</sup>. Schlüsselschritt dieser Strategie ist die transannulare Iminium-Ion-Cyclisierung eines neungliedrigen Rings, bei der die Ringe D und E der Strychnos-Alkaloide stereoselektiv aufgebaut werden. Magnus beginnt – von Anfang an dem klassischen Vorbild folgend – mit der mehrstufigen Umwandlung des leicht aus **3** und **4** zugänglichen tetracyclischen Amins *rac*-**5** in **6** (Schema 1).



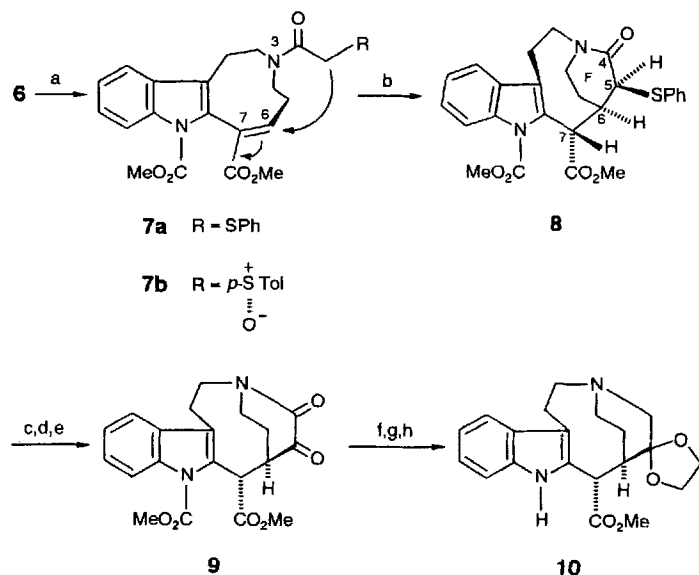
Schema 1. a)  $\text{ClCO}_2\text{CH}_2\text{CCl}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; b)  $\text{NaOMe}$ ,  $\text{MeOH}$ ; c) 50proz. wäßrige  $\text{NaOH}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{ClCO}_2\text{Me}$ , Benzyltriethylammoniumchlorid; d)  $\text{Zn}$ ,  $\text{CH}_3\text{COOH}$ ,  $\text{THF}$ .

Wesentlicher Schritt ist dabei die  $\beta,\beta,\beta$ -Trichlorethylchlorformiat induzierte Fragmentierung des tertiären Amins *rac*-**5** zum aufgeweiteten neungliedrigen Ringsystem. Eine der bemerkenswertesten Stufen der weiteren Synthese ist der Aufbau des F-Rings durch eine intramolekulare 1,4-Addition. Dazu wird das Amid **7a** hergestellt, dessen Behandlung mit Natriumhydrid in THF zur raschen und diastereoselektiven Umwandlung in *rac*-**8** führt. Die Autoren führen den stereoselektiven Verlauf dieser 1,4-Addition auf die von oben her erfolgende Protonierung des entstehenden Esterenolats zurück. Anschließend wird *rac*-**8** in das entsprechende Gemisch der Sulfoxide übergeführt, das nach Pummerer-Reaktion und  $\text{Hg}^{2+}$ -unterstützter Hydrolyse *rac*-**9** ergibt (Schema 2).

Mit recht großem Aufwand konnten Magnus et al. auch die beiden Enantiomere **9** und *ent*-**9** erhalten. Dies gelang durch Acylierung von **6** mit der (+)-(*R*)-*p*-Toluolsulfonylessigsäure und Cyclisierung des so erhaltenen Sulfoxids **7b**, Trennung der

[\*] Dr. U. Beifuss

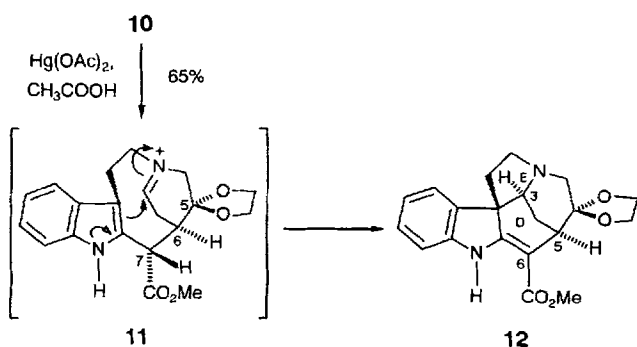
Institut für Organische Chemie der Universität  
Tammannstraße 2, D-37077 Göttingen  
Telefax: Int. + 551/39-9660



Schema 2. a)  $\text{PhSCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ , Bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinsäurechlorid (BOPCl),  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; b)  $\text{NaH}$ , THF; c) *m*-Chlorperbenzoesäure (MCPBA),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ ; d) Trifluoressigsäureanhydrid (TFAA), 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylpiperidin; e)  $\text{HgO}$ ,  $\text{CdCO}_3$ , THF,  $\text{H}_2\text{O}$ ; f)  $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ , 1,8-Diazobicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU),  $\text{C}_7\text{H}_8$ ; g)  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ ; h)  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , MeOH,  $65^\circ\text{C}$ .

entstandenen vier Diastereomere, Zusammenfügen der Paare mit derselben absoluten Konfiguration an C-6 und C-7 und anschließende Umwandlung in die beiden enantiomeren Formen **9** und *ent*-**9**<sup>[9a]</sup>. Da bei der Cyclisierung des Sulfoxids **7b** die bezüglich C-6 und C-7 spiegelbildlichen Verbindungen jedoch lediglich im Verhältnis von 55:45 anfallen, ist dieser Weg nicht nur sehr aufwendig, sondern auch vom Ergebnis her nicht wesentlich effizienter als eine Racemattrennung.

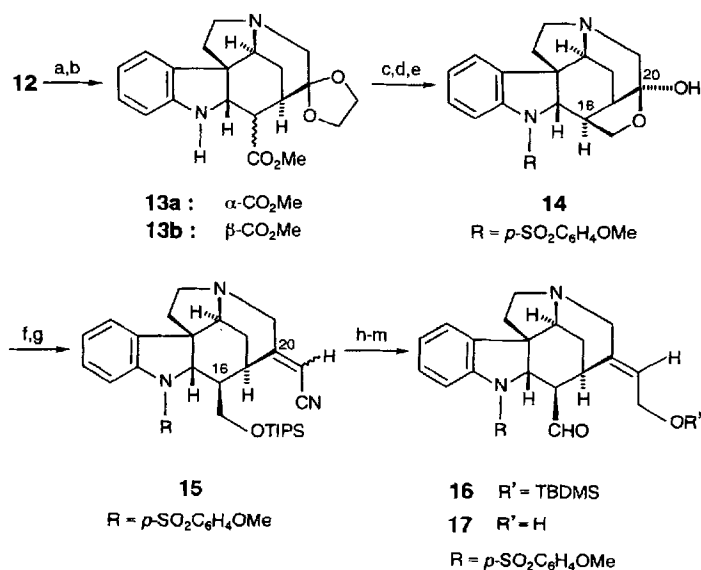
Nach Umwandlung von *rac*-**9** in das Acetal *rac*-**10** (Schema 2) werden die Ringe D und E aufgebaut. Dies gelingt im wohl entscheidenden Schritt der ganzen Synthese durch eine transannuläre Iminium-Ion-Cyclisierung<sup>[17, 13]</sup>, bei der mit bemerkenswerter Regio- und Stereoselektivität in 65% Ausbeute im wesentlichen nur *rac*-**12** anfällt<sup>[14]</sup>. Es wird daher davon ausgegangen,



daß bei der Behandlung von *rac*-**10** mit Quecksilber(II)-acetat in Essigsäure hauptsächlich das zur Bildung von *rac*-**12** führende neungliedrige cyclische Iminium-Ion *rac*-**11** erzeugt wird.

In mehreren Stufen wird dann *rac*-**12** in das cyclische Halb-acetal *rac*-**14** übergeführt (Schema 3). Diese Substanz ist für die weitere Synthese von großer Bedeutung, da sie nicht nur aus Tryptamin **3** und 2-Ketoglutaräuredimethylester **4** aufgebaut

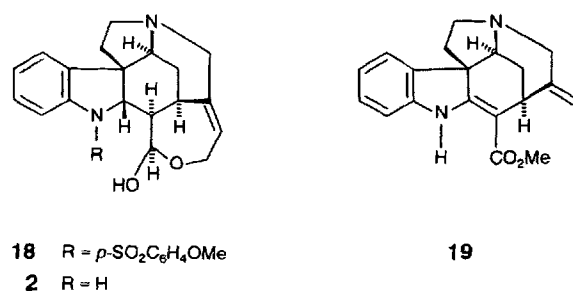
werden kann, sondern auch – in nur wenigen Stufen, in brauchbaren Mengen und in enantiomerenreiner Form – durch Abbau von Strychnin zugänglich ist. Mit ausreichend Substanz versorgt, konnte jetzt der Aufbau des G-Rings in Angriff genommen werden.



Schema 3. a)  $\text{Zn}$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , MeOH; b)  $\text{MeONa}$ , MeOH; c)  $p\text{-MeOC}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{Cl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}/\text{Pr}_3$ , 4-Dimethylaminopyridin (DMAP),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; d)  $\text{LiBH}_4$ , THF,  $\text{HN}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$ ; e)  $\text{HClO}_4$ ; f) Trifluormethansulfonsäuretriisopropylsilylester (TIPSOTf), DBU,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; g)  $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CN}$ , Kaliumbis(trimethylsilyl)amid (KHMDS), THF,  $25^\circ\text{C}$ ; h) Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{H}_3\text{O}^+$ ; i)  $\text{NaBH}_4$ , MeOH; j)  $2\text{N HCl}$ , MeOH; k) Trifluormethansulfonsäure-*tert*-butyldimethylsilylester (TBDMSOTf), DBU,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-20^\circ\text{C}$ ; l)  $\text{SO}_3 \cdot \text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ , DMSO,  $\text{Et}_3\text{N}$ ; m) Pyridin, HF.

Da nur eine Verbindung mit (*E*)-Konfiguration an der Doppelbindung wie **17** zur Synthese dieses Rings genutzt werden kann, muß der Aufbau der Hydroxyethyliden-Doppelbindung unbedingt diastereoselektiv sein. Die Lösung dieses Problems, vor dem bereits Woodward et al. standen, gelingt auch Magnus et al. nicht, da die Wittig-Horner-Reaktion das  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Cyanid **15** als 2:3-Gemisch der (*Z*)- und (*E*)-Isomere liefert. Obwohl das unerwünschte (*Z*)-Isomer isoliert und durch photochemische Isomerisierung in ein Gemisch der (*Z*) und (*E*)-Isomere umgewandelt werden kann, bleibt dieser Schritt doch unbefriedigend.

Die Schritte danach sind zunächst einmal die vielstufige Umwandlung von (*E*)-**15** in **16** und danach, nach Abspaltung der Silyl etherschutzgruppe, die Cyclisierung des nicht isolierbaren **17** zum hexacyclischen **18**. Mit der reduktiven Entfernung des

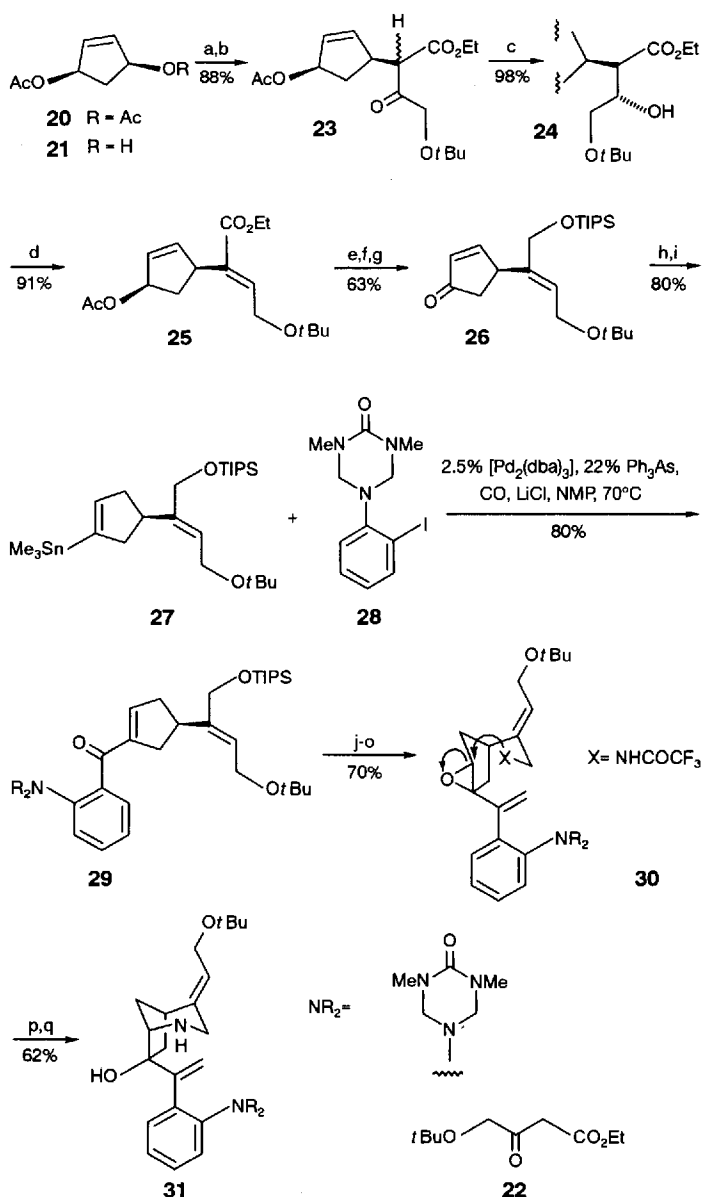


Sulfonamids haben Magnus et al. ihr erstes Ziel, die Totalsynthese des Wieland-Gumlich-Aldehyds **2**, erreicht. Auch dem Abschluß der Totalsynthese von Strychnin steht jetzt nichts mehr im Wege, da es den Autoren gelingt, **2** nach der Methode von Robinson et al.<sup>[15]</sup> in einstufiger Reaktion durch Umsetzung mit Malonsäure in den Naturstoff zu überführen. Während die Synthese mit 27 Stufen nur unwesentlich kürzer gerät als Woodward's 28-Stufen-Synthese von 1954, erzielt Magnus mit ca. 0.03% und damit etwa dem Faktor 1000 eine deutlich höhere Gesamtausbeute als Woodward mit 0.00006% – ein Ergebnis, das ohne die Entwicklung immer leistungsfähigerer Synthesemethoden undenkbar gewesen wäre. Magnus Synthesestrategie hat klassischen Zuschnitt, und auch der Zugang zu enantiomerenreinen Verbindungen gelingt ihm am besten auf traditionellem Weg, nämlich über eine Relaisverbindung durch den Abbau des Naturstoffs selbst.

Die dritte Totalsynthese von Strychnin **1**, gleichzeitig die erste und bislang einzige enantioselektive Herstellung des Naturstoffs, gelang Overman et al.<sup>[10]</sup>. Der Schlüssel ihres Wegs zu **1** ist die bereits vielfach und überaus erfolgreich in der Alkaloidsynthese eingesetzte sequentielle kationische Aza-Cope-Umlagerung-Mannich-Cyclisierung. Daß diese Strategie auch einen effizienten Zugang zu den Strychnos-Alkaloiden erschließt, haben die Autoren bereits mit der Synthese von Akuammicin *rac*-**19** gezeigt<sup>[9g]</sup>.

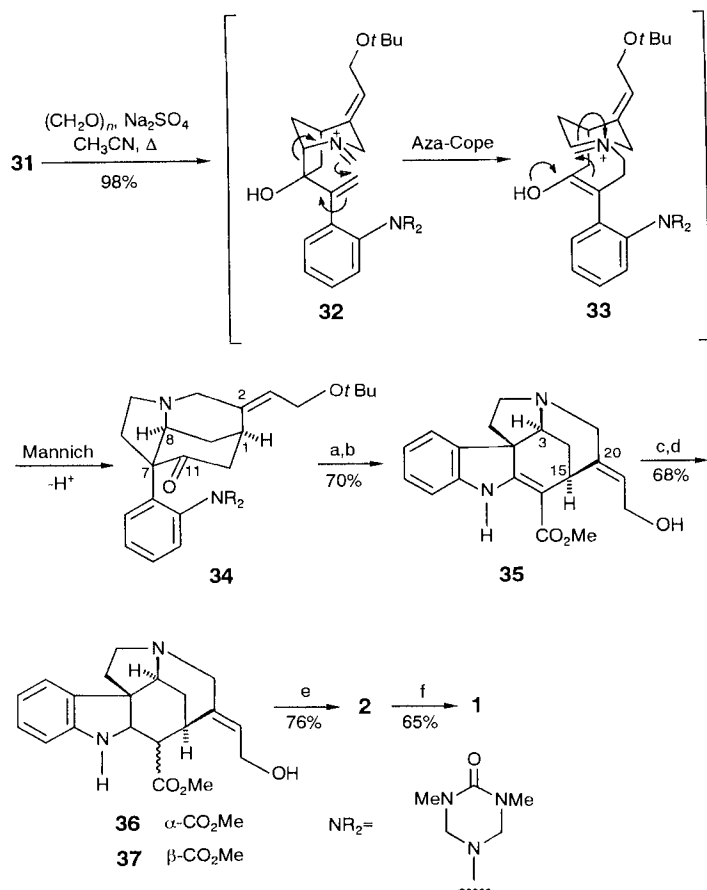
Schlüsselverbindung ihrer Strychnin-Synthese ist das Azabicyclo[3.2.1]octan **31**, das Substrat für die Aza-Cope-Mannich-Sequenz (Schema 4). Es wird, ausgehend von **21**, das mit hoher Enantiomerenreinheit durch die bekannte Acetylcholinesterase-katalysierte Hydrolyse des *meso*-Diesters **20** gewonnen wird, in 18 Stufen mit einer Ausbeute von 14% hergestellt. Die Reaktion des aus **21** erhältlichen Allylcarbonats mit **22** in Palladium-katalysierter allylischer Substitution ergibt die *cis*-Produkte **23**, die mit hoher Diastereoselektivität (> 20:1) entsprechend dem Felkin-Anh-Modell zum Gemisch der *trans*- $\beta$ -Hydroxyester **24** reduziert werden. Die folgende *syn*-Eliminierung ergibt fast ausschließlich (97:3) das (*E*)-Isomer **25**. Damit haben sich Overman et al. bereits frühzeitig des leidigen Problems des stereoselektiven Aufbaus der späteren Allylether-Doppelbindung an C-20 des Naturstoffs entledigt. Nächstes wichtiges Intermediat ist das  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Keton **29**. Es wird durch Palladium-katalysierte, carbonylierende Kreuzkupplung des Vinylstannans **27** mit dem Triazon-geschützten *o*-Iodanilin **28** zugänglich gemacht; **27** wiederum wird, ebenfalls Palladium-katalysiert, durch Stille-Kupplung des regioselektiv aus **26** erhältlichen Enoltriflats aufgebaut. Schlüsselschritt der Umwandlung von **29** in **31** ist die stereoselektiv verlaufende intramolekulare Aminolyse des Epoxids **30**, das durch Substrat-kontrollierte, ebenfalls stereoselektive Epoxidierung und anschließende Wittig-Methylenierung aus **29** hervorgeht.

Jetzt fehlt nur noch der Auslöser der Aza-Cope-Mannich-Kaskade, die Überführung des Amins **31** in das entsprechende Formaldiminium-Ion **32** (Schema 5). Dies gelingt durch Umsetzung mit Paraformaldehyd – und zwar ohne den üblichen Zusatz von Säure. Unter den Reaktionsbedingungen geht **32** die kationische [3.3]-sigmatrope Umlagerung zu **33** ein, das seinerseits alle Strukturelemente für die sich anschließende intramolekulare Mannich-Cyclisierung aufweist. Am Ende der Sequenz fällt **34** stereoselektiv und mit 98% Ausbeute nahezu quantita-



Schema 4. a)  $\text{ClCO}_2\text{Me}$ , Pyridin,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $23^\circ\text{C}$ ; b)  $t\text{BuOCH}_2\text{COCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$  **22**, NaH, 1%  $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ , 15%  $\text{PPh}_3$ , THF,  $23^\circ\text{C}$ ; c)  $\text{NaCNBH}_3$ ,  $\text{TiCl}_4$ ,  $-78^\circ\text{C}$ ; d) Dicyclohexylcarbodiimid (DCC),  $\text{CuCl}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_6$ ,  $80^\circ\text{C}$ ; e) DIBAL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$ ; f) TIPSCl, Tetramethylguanidin, *N*-Methyl-2-pyrrolidon (NMP),  $-10^\circ\text{C}$ ; g) Jones-Oxidation,  $-5^\circ\text{C}$ ; h) L-Selectride,  $\text{PhNTf}_2$ , THF,  $-78 \rightarrow 0^\circ\text{C}$ ; i)  $\text{Me}_6\text{Sn}_2$ , 10%  $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ , LiCl, THF,  $60^\circ\text{C}$ ; j)  $t\text{BuO}_2\text{H}$ , Triton-B, THF,  $-15^\circ\text{C}$ ; k)  $\text{Ph}_3\text{P} = \text{CH}_2$ , THF,  $0 \rightarrow 23^\circ\text{C}$ ; l) Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF), THF,  $-15^\circ\text{C}$ ; m) Methansulfonylchlorid ( $\text{MsCl}$ ),  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-23^\circ\text{C}$ ; n) LiCl, DMF,  $23^\circ\text{C}$ ; o)  $\text{NH}_2\text{COCF}_3$ , NaH, DMF,  $23^\circ\text{C}$ ; p) NaH,  $\text{C}_6\text{H}_6$ ,  $100^\circ\text{C}$ ; q) KOH,  $\text{EtOH-H}_2\text{O}$ ,  $60^\circ\text{C}$ .

tiv an – ein hervorragendes Beispiel für die außerordentliche Leistungsfähigkeit und Flexibilität dieser Synthesestrategie. Das Cyclisierungsprodukt **34** wird danach mit Cyanameisensäuremethylester acyliert und ergibt nach Abspaltung der Triazon-Schutzgruppe den Pentacyclus **35**, der alle für die Synthese des Wieland-Gumlich-Aldehyds **2** nötigen C-Atome enthält. Mit der Umwandlung von **36** in Strychnin **1** auf konventionellem Weg beschließen Overman et al. die erste Synthese dieses Naturstoffs, die ohne Racematspaltung und ohne Relaisverbindung auskommt, nach insgesamt 25 Stufen und einer Ausbeute von etwa 3%. Hervorzuheben ist aber nicht nur, daß hier die erste

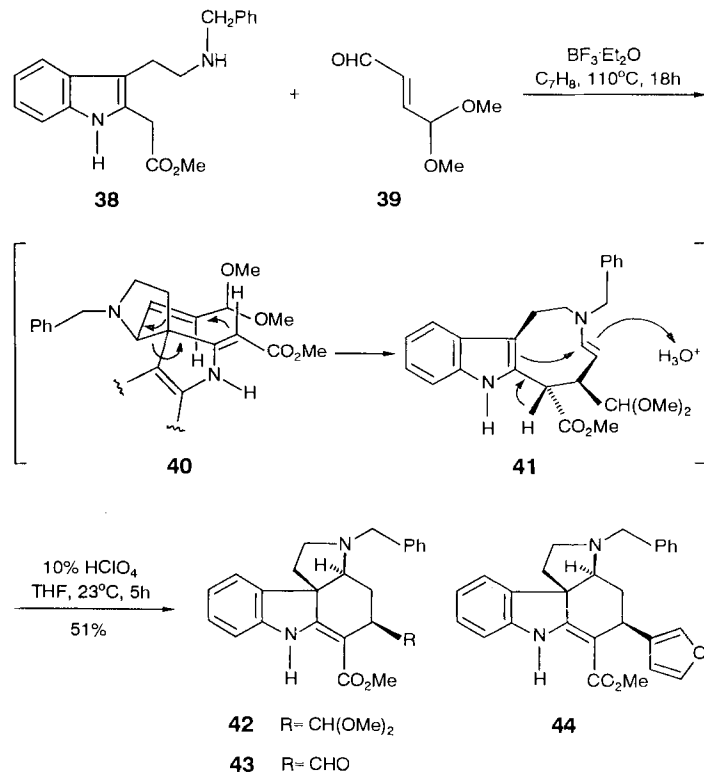


Scheme 5. a) Lithiumdiisopropylamid (LDA), NCCO<sub>2</sub>Me, THF, -78 °C; b) 5% HCl-MeOH, Rückfluß; c) Zn, 10% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-MeOH, Rückfluß; d) NaOMe, MeOH, 23 °C; e) DIBAL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C; f) CH<sub>2</sub>(CO<sub>2</sub>H)<sub>2</sub>, Ac<sub>2</sub>O, NaOAc, HOAc, 110 °C.

enantioselektive Totalsynthese in ganz ausgezeichneter Ausbeute gelingt, sondern auch die zugrundeliegende retrosynthetische Analyse, die durch die Kombination moderner, vielfach Palladium-katalysierter Reaktionen mit Overmans Markenzeichen, der eleganten Aza-Cope-Mannich-Sequenz, umgesetzt wird.

Kuehnes Totalsynthese racemischen Strychnins *rac-1*<sup>[11]</sup> beginnt überaus verheißungsvoll, da der hochdiastereoselektive Aufbau des Tetracyclus *rac-42* durch Umsetzung des Tryptamins **38** mit dem Butenal **39** in nur einer Syntheseoperation gelingt (Schema 6). Die Ausbeute für diese neuartige und effiziente sequentielle Reaktion beträgt nach Acetalspaltung zum Aldehyd *rac-43* immerhin 51%. Dabei folgt vermutlich nach cyclisierender Mannich-Reaktion unter Bildung von *rac-40* eine [3.3]-sigmatrope Umlagerung zu *rac-41*, an die sich die Säurekatalysierte Cyclisierung zu *rac-42* anschließt. Nach dieser neuen Methode ist auch das Indolenin *rac-44* zugänglich<sup>[8e]</sup>, eine Verbindung, die bis auf zwei Atome des C-Rings bereits alle Kohlenstoffatome des Zielmoleküls enthält. Da es bislang aber nicht möglich ist, den Furanring zum Aufbau der Ringe F und G des Naturstoffs zu nutzen, griffen Kuehne et al. auf *rac-42* als Edukt für die Strychnin-Synthese zurück.

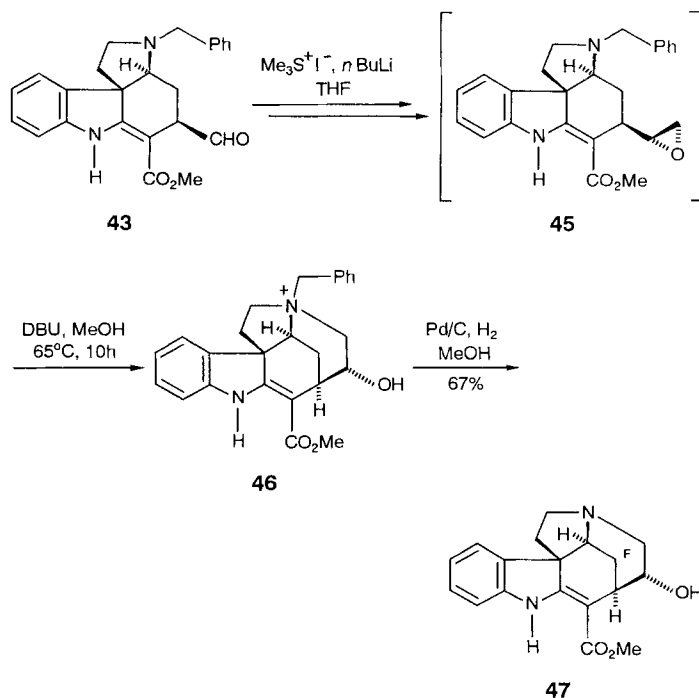
Natürlich bedeutet das nichts anderes als den langwierigen und mühsamen sukzessiven Aufbau der drei noch fehlenden Ringe F, G und C. Dabei bereitet die Synthese des F-Rings noch die wenigsten Probleme, da sie in nur drei Stufen und mit 67%



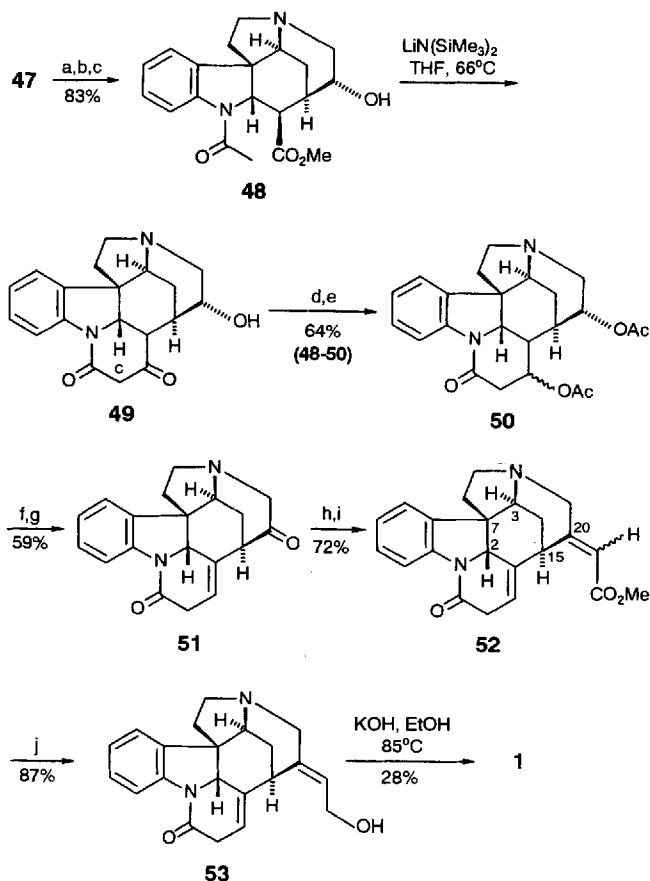
Scheme 6.

Ausbeute (*rac-43* → *rac-47*) schnell und effektiv gelingt (Schema 7). Schlüsselschritt ist die intramolekulare, nucleophile Ringöffnung des nicht isolierten Epoxids *rac-45*, bei der in thermodynamisch kontrollierter Reaktion nur *rac-46* erhalten wird.

Anders als Magnus und Overman, die auf die Synthese des Wieland-Gumlich-Aldehyds *rac-2* und seine unproblematische



Scheme 7.

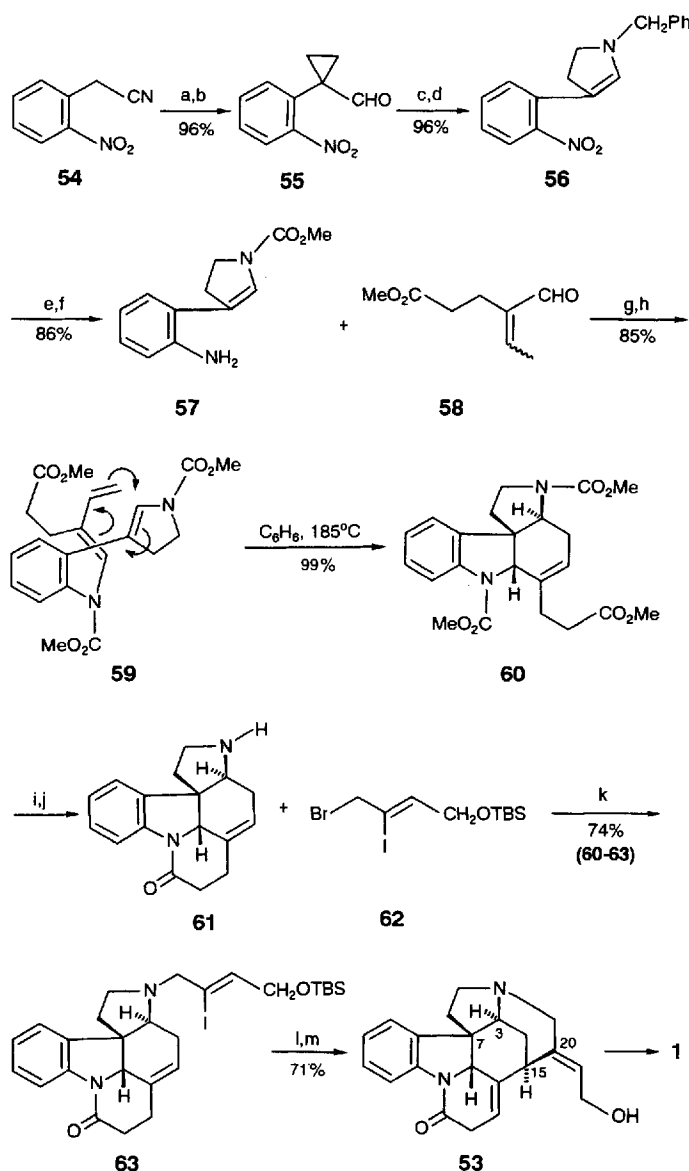


Schema 8. a)  $NaBH_3CN$ ,  $HOAc$ ,  $23^\circ C$ ; b)  $Ac_2O$ , Pyridin; c)  $NaOMe$ ,  $MeOH$ ,  $0^\circ C$ ; d)  $NaBH_4$ ,  $MeOH$ ; e)  $Ac_2O$ , Pyridin; f)  $DBU$ , Dioxan- $H_2O$ ,  $100^\circ C$ ; g) Swern-Oxidation; h)  $(EtO)_2P(O)CH_2CO_2Me$ ,  $KN(SiMe_3)_2$ , THF,  $23^\circ C$ , 2 h; i)  $hv$ ; j)  $DIBAL$ ,  $BF_3 \cdot Et_2O$ ,  $-78^\circ C$ .

Umwandlung in Strychnin *rac*-1 zielen, strebt Kuehne primär die Synthese von Isostrychnin *rac*-53 an (Schema 8) und nimmt damit die schon Woodward als äußerst problematisch bekannte Isostrychnin-Strychnin-Umwandlung in Kauf. Als nächstes wird daher Ring C aufgebaut. Seine Synthese gelingt mit der intramolekularen Claisen-Reaktion des Acetamidoesters *rac*-48 zum Ketolactam *rac*-49 als Schlüsselschritt, gestaltet sich jedoch trotz der guten Ausbeute von 31 % (*rac*-47  $\rightarrow$  *rac*-51) mit acht Stufen vergleichsweise aufwendig. Wie schon Magnus macht Kuehne im folgenden die unangenehme Erfahrung, daß der für den Ringschluß des G-Rings so wichtige (*E*)-selektive Aufbau der Allylether-Gruppierung an C-20 auf einer so späten Stufe nicht möglich ist. Die Wittig-Olefinierung von *rac*-51 ergibt vielmehr ein 1:1-Gemisch der (*E*)- und (*Z*)-Isomere von *rac*-52, das sich – wiederum photochemisch – auf 8:1 zugunsten des benötigten (*E*)-Acrylesters anreichern läßt. Die Reduktion von (*E*)-*rac*-52 zu Isostrychnin *rac*-53 verläuft unkompliziert, wohingegen sich der letzte Schritt der Synthese, die Umwandlung von Isostrychnin *rac*-53 in Strychnin *rac*-1, erwartungsgemäß nicht befriedigend lösen läßt, da man neben 61% unumgesetzten Edukt nur 28% Strychnin *rac*-1 isoliert. Man mag einwenden, daß nicht jeder Schritt mit der gewünschten Selektivität und Ausbeute verläuft und daß keine enantioselektive Synthese von Strychnin gelingt – dennoch muß betont werden, daß die auf einer neuen und effizienten Schlüsselsequenz beruhende Synthese mit 17 Stufen und einer Gesamtausbeute von etwa 2%

einer der kürzesten Wege zu Strychnin *rac*-1 ist. Und sicher läßt sich die Synthese durch Vermeiden der Isostrychnin-Strychnin-Umwandlung und der damit verbundenen aufwendigen Synthese des C-Rings noch effizienter gestalten.

Eine Strategie, die geschickt die Vorzüge der intramolekularen Diels-Alder-Reaktion mit denen der intramolekularen Heck-Reaktion in sich vereint, wurde in Rawals Synthese von *rac*-1 erfolgreich erprobt<sup>[12]</sup>. Erhitzen des aus 54 in acht Stufen zugänglichen Precursors *rac*-59 bei  $185^\circ C$  ergibt in 99% Ausbeute den Tetracyclus *rac*-60 als einziges Produkt der Diels-Alder-Reaktion (Schema 9). Bemerkenswert ist auch der mit zwei Stufen extrem schnelle Aufbau des C-Rings durch intramolekulare Amidbildung. Allylierung von *rac*-61 mit 62 gibt *rac*-63, dessen intramolekulare Heck-Reaktion den diastereoselektiven Ringschluß zum verbrückten Piperidinsystem unter Erhaltung der Doppelbindungsgeometrie des Vinylidids ermöglicht.



Schema 9. a)  $BrCH_2CH_2Br$ , 50%  $NaOH$ ,  $CH_3CN$ ,  $nBu_4NBr$ ,  $23^\circ C$ ; b)  $DIBAL$ ,  $C_7H_8$ ,  $-78^\circ C$ ,  $H_3O^+$ ; c)  $BnNH_2$ ,  $Et_2O$ ; d)  $Me_3SiCl$ ,  $NaI$ ,  $DMF$ ,  $60^\circ C$ ; e)  $ClCO_2Me$ , Aceton,  $23^\circ C$ ; f) 10%  $Pd/C$ ,  $HCO_2NH_4$ ,  $MeOH$ ; g)  $23^\circ C$ ; h)  $ClCO_2Me$ ,  $PhNEt_2$ ; i)  $Me_3SiI$ ,  $CHCl_3$ ,  $61^\circ C$ , 5 h; j)  $MeOH$ ,  $65^\circ C$ , 6 h; k)  $DMF$ , Aceton,  $K_2CO_3$ ; l)  $Pd(OAc)_2$ ,  $Bu_4NCl$ ,  $DMF$ ,  $K_2CO_3$ ,  $70^\circ C$ , 3 h; m) 2  $NHCl$ , THF.

Nach Entschützen haben Rawal et al. in 14 Stufen und 35 % Ausbeute die bis jetzt kürzeste Synthese von racemischem Isostrychnin *rac*-53 durchgeführt, stehen aber ebenfalls vor dem Problem der effizienten Umwandlung in Strychnin *rac*-1. Nimmt man hierfür einmal die von Kuehne publizierte Ausbeute von 28 % an<sup>[16]</sup>, so gelingt Rawal die Synthese des Naturstoffs – wenn auch in racemischer Form – in nur 15 Stufen und einer Ausbeute, die mit nahezu 10 % in der Größenordnung der Ergebnisse Overmans und Kuehnes liegt.

Ob mit den vier neuen Totalsynthesen ein *wesentlicher* Fortschritt gegenüber Woodwards Strychnin-Synthese erreicht wird und wie groß dieser Fortschritt im einzelnen ist, darüber läßt sich natürlich streiten. Unbestritten aber ist, daß Overman et al. die erste und bislang einzige enantioselektive Synthese des Naturstoffs geglückt ist und daß Kuehne sowie Rawal mit ihren 17- bzw. 15-Stufen-Synthesen im Vergleich mit Woodwards 28-, Magnus 27- und Overmans 25-Stufen-Synthese eine deutliche Verringerung der Reaktionsschritte gelingt. Bemerkenswert ist auch die beträchtliche Verbesserung der Gesamtausbeuten gegenüber der ersten Totalsynthese. Während Magnus bereits eine Steigerung der Ausbeute um etwa den Faktor 1000 gelingt, erreichen Overman, Kuehne und Rawal sogar eine Verbesserung um den Faktor 100.000! Diese beeindruckenden Werte sind sicherlich nicht nur auf verbesserte Synthesemethoden und moderne Reagentien zurückzuführen, sondern unterstreichen auch die Bedeutung, die sequentielle Reaktionen<sup>[17]</sup> beim Aufbau komplexer Naturstoffe mittlerweile erlangt haben.

Die vier neuen Totalsynthesen zeigen, daß einige Probleme der Strychnin-Synthese, wie der diastereoselektive Aufbau der Doppelbindung an C-20, inzwischen überzeugend gelöst werden konnten, andere – wie die Isostrychnin-Strychnin-Umwandlung – hingegen noch nicht. Deshalb braucht man keine hellseherischen Fähigkeiten, um vorauszusagen, daß die Suche nach immer besseren Lösungen für die effiziente Synthese von Strychnin und Strychnos-Alkaloiden ungebrochen weitergehen wird.

- [1] L. Lewin, *Die Pfeilgifte*, J. A. Barth, Leipzig, 1923.
- [2] a) H. Betz, *Angew. Chem.* **1985**, 97, 363; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, 24, 365; b) E. Teuscher, U. Lindequist, *Biogene Gifte*, Gustav Fischer, Stuttgart, 1987; c) *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie* (Hrsg.: W. Forth), 5. Aufl., Bibliographisches Institut & F. A. Brockhaus, Mannheim, 1987.
- [3] P. J. Pelletier, J. B. Caventou, *Ann. Chim. Phys.* **1818**, 8, 323.
- [4] a) H. T. Openshaw, R. Robinson, *Nature* **1946**, 157, 438; b) R. B. Woodward, W. J. Brehm, A. L. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, 69, 2250.
- [5] a) J. H. Robertson, C. A. Beevers, *Acta Crystallogr.* **1951**, 4, 270; b) C. Bokhoven, J. C. Schoone, J. M. Bijvoet, *ibid.* **1951**, 4, 275; c) A. F. Peerdeman, *ibid.* **1956**, 9, 824.
- [6] a) R. B. Woodward, M. P. Cava, W. D. Ollis, A. Hunger, H. U. Jaeniker, K. Schenker, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 4749; b) *Tetrahedron* **1963**, 19, 247.
- [7] Übersichten: a) J. Bosch, J. Bonjoch in *Studies in Natural Product Chemistry. Vol. 1. Stereoselective Synthesis (Part A)* (Hrsg.: Atta-ur-Rahman), Elsevier, Amsterdam, **1988**, S. 31; b) G. Massiot, C. Delaude in *The Alkaloids, Vol. 34* (Hrsg.: A. Brossi), Academic Press, New York, **1988**, S. 211.
- [8] a) J. Bonjoch, D. Solé, J. Bosch, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 2064; b) M. Amat, J. Bosch, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5792; c) M. Amat, A. Linares, J. Bosch, *ibid.* **1990**, 55, 6299; d) G. A. Kraus, D. Bougie, *Synlett* **1992**, 279; e) R. L. Parsons, J. D. Berk, M. E. Kuehne, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7482; f) M. E. Kuehne, D. A. Frasier, T. D. Spitzer, *ibid.* **1991**, 56, 2696; g) S. R. Angle, J. M. Fevig, S. D. Knight, R. W. Marquis, Jr., L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 3966; h) J. M. Fevig, R. W. Marquis, Jr., L. E. Overman, *ibid.* **1991**, 113, 5085; i) V. H. Rawal, C. Michoud, R. F. Monestel, *ibid.* **1993**, 115, 3030; j) H.-J. Teuber, C. Tsaklakidis, J. W. Bats, *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 461; k) J. Nkiliza, J. Vercauteren, J.-M. Léger, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1787; l) D. B. Grotjahn, K. P. C. Vollhardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 2091; m) *ibid.* **1990**, 112, 5653.
- [9] a) P. Magnus, M. Giles, R. Bonnert, C. S. Kim, L. McQuire, A. Merritt, N. Vicker, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 4403; b) P. Magnus, M. Giles, R. Bonnert, G. Johnson, L. McQuire, M. Deluca, A. Merritt, C. S. Kim, N. Vicker, *ibid.* **1993**, 115, 8116. Ich danke Prof. Magnus sehr herzlich für die vorzeitige Übersendung des Manuskripts.
- [10] S. D. Knight, L. E. Overman, G. Pairadeau, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 9293.
- [11] M. E. Kuehne, F. Xu, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7490. Ich danke Prof. Kuehne sehr herzlich für die vorzeitige Übersendung des Manuskripts.
- [12] a) V. H. Rawal, S. Iwasa, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, im Druck. Ich danke Prof. Rawal sehr herzlich für die vorzeitige Übersendung des Manuskripts.
- [13] J. Harley-Mason, *Pure Appl. Chem.* **1975**, 41, 167.
- [14] Im Durchschnitt wurde *rac*-12 mit einer Ausbeute von 50 % erhalten [9b].
- [15] F. A. L. Anet, R. Robinson, *Chem. Ind. (London)* **1953**, 245.
- [16] Für die Umwandlung von Isostrychnin *rac*-53 in Strychnin *rac*-1 geben die Autoren keine Ausbeute an.
- [17] L. F. Fietze, U. Beifuss, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 137; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 131.