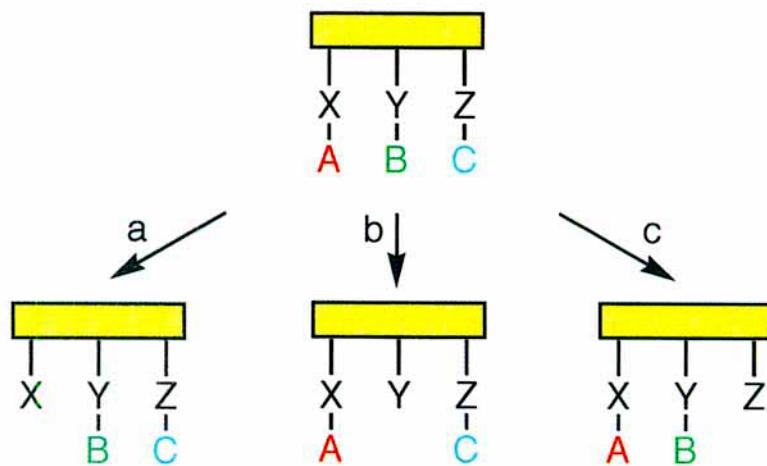
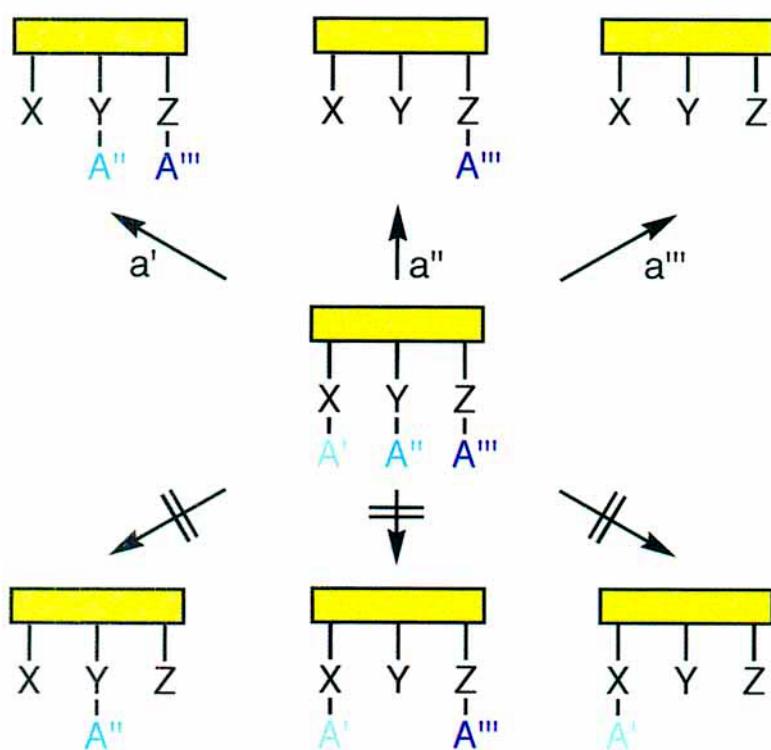


Orthogonale Stabilität



Abgestufte Labilität



Orthogonale Stabilität und abgestufte Labilität von Schutzgruppen werden oft gemeinsam innerhalb einer komplexen Synthese genutzt.

Schutzgruppenstrategien in der organischen Synthese

Michael Schelhaas und Herbert Waldmann*

Professor Leopold Horner zum 85. Geburtstag gewidmet

Die Wahl geeigneter Schutzgruppen ist eine der entscheidenden Voraussetzungen für die erfolgreiche Durchführung eines anspruchsvollen Syntheseprojekts. Die Schutzgruppen beeinflussen Länge und Effizienz der Synthese und sind oft sogar für ihren Erfolg oder Mißerfolg verantwortlich. Obgleich eine Vielzahl von Schutzgruppen für die unterschiedlichen funktionellen Gruppen zur Verfügung steht, wurden Strategien, nach denen diese vorteilhaft und zuverlässig

kombiniert werden können, bisher nicht oder nur vereinzelt vorgeschlagen. Der vorliegende Aufsatz soll einen Beitrag zum Schließen dieser Lücke leisten. Zunächst wird ein kurzer Überblick über bewährte Schutzgruppen gegeben, in dem diese nach ihrer Labilität und nicht wie sonst üblich nach der zu schützenden funktionellen Gruppe geordnet werden. Diese Einteilung verdeutlicht die grundlegenden Konzepte zur Entwicklung von Blockierungsstrategien. Auf

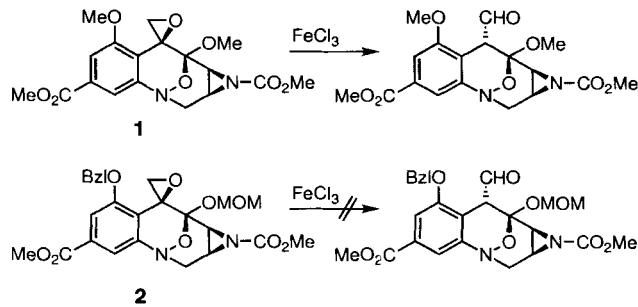
dieser knappen Übersicht aufbauend, werden anhand ausgewählter Beispiele aus der aktuellen Literatur bewährte Strategien aufgezeigt, nach denen Schutzgruppen in Synthesen unterschiedlicher Komplexität und Schwierigkeit vorteilhaft miteinander kombiniert werden können.

Stichworte: Retrosynthesen · Schutzgruppen · Synthesemethoden · Totalsynthesen

1. Einleitung

Die organische Synthese hat heute einen hohen Leistungsstand erreicht und macht auch sehr komplexe Zielverbindungen zugänglich^[1]. Voraussetzung hierfür ist einerseits die Verfügbarkeit effizienter Synthesemethoden^[2] und Reagentien^[3], andererseits die Tatsache, daß durch „retrosynthetische Analyse“^[4] in logisch konsequenter Weise Strategien für die effiziente Abfolge geeigneter, zum Zielmolekül führender Transformationen entwickelt werden können.

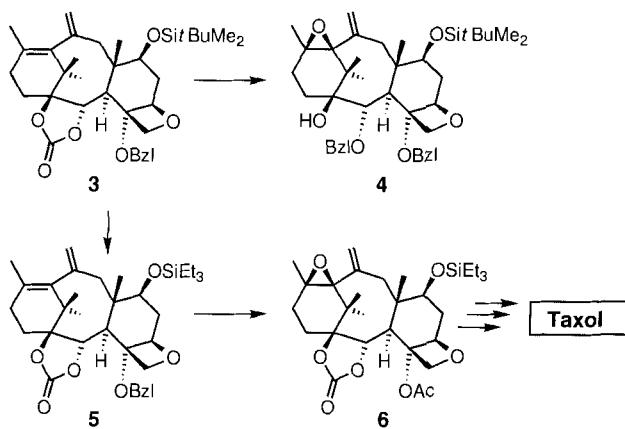
Diese Strategien umfassen Taktiken zum Aufbau des Molekülgerüstes, zur Festlegung der absoluten Konfiguration eventuell vorhandener Stereozentren, zur günstigsten Verknüpfung von Ringen, zur Straffung der Zahl der Einzeloperationen etc. Die komplexen Syntheseintermediate und -produkte enthalten in aller Regel eine Vielzahl funktioneller Gruppen, die meist maskiert, an einem bestimmten Punkt der Synthese jedoch wieder freigesetzt werden müssen. Die richtige Wahl der hierzu benötigten Schutzgruppen ist oft entscheidend für die Realisierung des Gesamtvorhabens. Dies wird z.B. in einer kürzlich vorgestellten Totalsynthese des Mitomycin-Analogs FR-900482 deutlich. In Modellstudien hatten S. Danishefsky et al. gezeigt, daß das Grundgerüst dieses Naturstoffs durch Öffnen des Epoxids in **1** mit FeCl_3 aufgebaut werden kann (Schema 1)^[51].



Schema 1. Schutzgruppenprobleme bei der Synthese des Mitomycin-Analogons FR-900482 nach S. Danishefsky et al. [5]; MOM = Methoxymethyl-, BzI = Benzyl-.

Die erfolgreiche Beendigung der Synthese gelang jedoch nicht, da bei der Spaltung der Methylether stets das Aziridin in Mitleidenschaft gezogen wurde. Um diese Schwierigkeit zu umgehen, wurden in **2** die Hydroxyfunktionen nicht als Methyl-, sondern als Benzyl- und Methoxymethylether maskiert. Nach dieser „scheinbar harmlosen“^[6] Änderung des Schutzgruppenmusters gelang jedoch nicht mehr die FeCl_3 -vermittelte selektive Öffnung des Oxirans infolge der höheren Labilität der nun verwendeten Etherfunktionen. Die Autoren waren gezwungen, ein neues Reagens zu finden, um die Synthese zu Ende zu führen^[6]. Auch in der Totalsynthese des Taxols durch S. Danishefsky et al.^[7] trat ein unerwartetes Schutzgruppenproblem auf: Das Intermediat **3** wurde zunächst in das Epoxid **4** umgewandelt, aus dem die TBDMS-Gruppe jedoch nicht mehr entfernt werden konnte (Schema 2). Daher wurde diese in **3** durch eine labilere Triethylsilyl(TES)-Gruppe ersetzt und aus **5** das Oxiran **6** aufgebaut,

[*] Prof. Dr. H. Waldmann, Dipl.-Chem. M. Schelhaas
Institut für Organische Chemie der Universität
Richard-Willstätter-Allee 2, D-76128 Karlsruhe
Telefax: Int. + 721/608-4825
E-mail: waldmann@ochhades.chemie.uni-karlsruhe.de



Schema 2. Schutzgruppenprobleme bei der Synthese des Taxols nach S. Danishefsky et al. [7].

dessen Überführung in den komplexen Naturstoff gelang. Die TES-Gruppe wurde dabei erst nach Fertigstellung des korrekt funktionalisierten, polycyclischen Moleküls entfernt.

Diese Beispiele verdeutlichen, daß für eine erfolgreiche Synthese nicht nur retrosynthetische Planungen notwendig sind, sondern daß diese von einer Schutzgruppenstrategie begleitet werden müssen, die den unterschiedlichen Erfordernissen, wie der Labilität der Intermediate und den Reagentien, angepaßt ist.

Aufgrund der großen Bedeutung der Schutzgruppen für die organische Synthese wurde eine Vielzahl von Blockierungstechniken für die unterschiedlichen funktionellen Gruppen entwickelt. Hier gilt daher das Motto: Wer die Wahl hat, hat die Qual! Nur in wenigen Fällen kommentieren die Autoren in der Beschreibung einer erfolgreich abgeschlossenen Totalsynthese, aus welchen Gründen sie das letztlich verwendete Schutzgruppenmuster wählten^[8]. Auch in den zum Thema „Schutzgruppenchemie“ veröffentlichten Monographien^[9, 10] und Übersichtsarbeiten^[11] werden hauptsächlich die Möglichkeiten beschrieben, die für den Schutz und die Demaskierung einer gegebenen funktionellen Gruppe bestehen. Strategien, nach denen Schutz-

gruppen miteinander kombiniert werden können und die wiederholt ihre Zuverlässigkeit auch in komplexen Synthesen unter Beweis gestellt haben, werden jedoch nicht oder nur vereinzelt vorgestellt^[12].

Die Schutzgruppen werden hier nach ihrer Labilität geordnet (für ausführlichere Darstellungen siehe Lit.^[9 – 11]) entgegen der sonst üblichen Klassifizierung nach den zu blockierenden funktionellen Gruppen. Für die Entwicklung von Strategien bietet dies den Vorteil, daß insbesondere die Empfindlichkeit der zu schützenden Verbindungen und den Bedingungen Rechnung getragen wird, die für die Reagentien erforderlich sind.

Die Erfahrung zeigt, daß in der Regel die Stabilität und die Abspaltung, nicht die Einführung einer Schutzgruppe die kritischen Punkte sind. Für die meisten der im Verlauf einer Synthese zu maskierenden funktionellen Gruppen sind Schutzfunktionen bekannt, die unter verschiedenen, oft alternativen Bedingungen labil sind. Darüber hinaus werden bei dieser Betrachtungsweise einheitliche Konzepte für die Entwicklung neuer Blockierungsmöglichkeiten deutlich. So ist vielen Urethan-, Ester- und Ethergruppen die gleiche Labilität gemeinsam. Beispielsweise lassen sich die N-*tert*-Butyloxycarbonyl(Boc)-Gruppe, der *tert*-Butylester und der *tert*-Butylether sauer spalten, die Trimethylsilyl-ethoxycarbonyl(Teoc)-Gruppe und der Trimethylsilylethyl(TES)-Ether werden von Fluoridionen in einer β -Eliminierung gespalten und Allyloxycarbonyl(Aloc)-Urethane, Allyl(All)-Ester, Allylether und das zur Maskierung von Carbonylgruppen eingesetzte 5-Methylen-1,3-dioxan-acetal^[13] können durch Edelmetall-katalysierte Reaktionen entfernt werden.

Auf dieser Übersicht aufbauend, werden anhand ausgewählter Beispiele aus der neuesten Literatur bewährte Strategien aufgezeigt, nach denen Schutzgruppen bei Synthesevorhaben unterschiedlicher Komplexität und Schwierigkeit in vorteilhafter und erfolgreicher Weise miteinander kombiniert werden können. Die vorliegende Übersicht kann als einfacher Leitfaden dienen, um für die eigenen Syntheseprobleme erfolgversprechende Strategien und Taktiken zu entwickeln.

Herbert Waldmann, geboren 1957, studierte Chemie an der Universität Mainz und promovierte 1985 bei Horst Kunz. Nach einem Postdoc-Aufenthalt an der Harvard University bei George Whitesides kehrte er 1986 an die Universität Mainz zurück und habilitierte sich dort 1991. Von 1991 bis 1993 war er als Professor für Organische Chemie an der Universität Bonn tätig und folgte dann einem Ruf auf ein Ordinariat für Organische Chemie an die Universität Karlsruhe. Seine Arbeiten wurden unter anderem mit dem Friedrich-Weygand-Preis, dem Dozentenstipendium des Fonds der Chemischen Industrie und dem Carl-Duisberg-Preis der Gesellschaft Deutscher Chemiker ausgezeichnet. Seine Forschung umfaßt diastereo- und enantioselektive Synthesen, die Peptid-, Kohlenhydrat- und Alkaloidchemie sowie die Anwendung von Enzymen in der organischen Synthese. Ein Schwerpunkt der aktuellen Arbeiten ist die Synthese neuer Werkzeuge, mit denen biologische Fragestellungen, wie die Kontrolle von Signaltransduktionswegen, bearbeitet werden können.



H. Waldmann



M. Schelhaas

Michael Schelhaas, geboren 1967, studierte Chemie an der Universität Bonn. Nach dem Diplom (1993) wechselte er nach Karlsruhe, wo er in der Arbeitsgruppe von Herbert Waldmann an seiner Dissertation über chemo-enzymatische Synthesen lipidmodifizierter Peptidkonjugate arbeitete. Er erhielt für sein Diplom den Heinrich-Hörllein-Preis und für weitere Arbeiten den Wolf & Sohn-Preis.

2. Labilität und Abspaltung von Schutzgruppen

Damit eine Schutzgruppe möglichst breit in der organischen Synthese zum Einsatz kommen kann, muß sie mehrere Eigenschaften haben. Insbesondere muß sie

- unter milden Bedingungen selektiv und mit hoher Ausbeute in die zu schützenden Verbindungen einzuführen sein; andere funktionelle Gruppen als die zu schützende(n) dürfen dabei nicht angegriffen werden
- für die Dauer des Schutzes unter allen Bedingungen der durchzuführenden Reaktionen, aber auch der Reinigungsoperationen stabil sein; sie sollte möglichst einen stabilisierenden Einfluß auf das Molekül ausüben und Racemisierungen oder Epimerisierungen unterdrücken
- unter möglichst milden Bedingungen selektiv und mit hoher Ausbeute abspaltbar sein; weitere im Molekül vorhandene Schutzgruppen und ungeschützte funktionelle Gruppen müssen dabei unangetastet bleiben.

Abgesehen von diesen Voraussetzungen, die unbedingt erfüllt sein müssen, sollte die Schutzgruppe

- mit leicht zugänglichen Reagentien so einzuführen und abzuspalten sein, daß die Produkte beider Umsetzungen leicht gereinigt werden können
- keine zusätzlichen Stereozentren einbringen
- den geschützten Intermediaten vorteilhafte physikalische Eigenschaften verleihen (die Verbindungen sollten z.B. gut kristallisierbar und/oder gut löslich sein).

Nur wenige Schutzfunktionen erfüllen alle diese Voraussetzungen, so daß in vielen Fällen ein Kompromiß gefunden werden muß, der den wichtigsten Ansprüchen Rechnung trägt. Eine möglichst hohe Stabilität der Schutzgruppe bei gleichzeitiger leichter Abspaltbarkeit zu gewährleisten (ein scheinbarer Widerspruch), ist in vielen Fällen das weitaus größere Problem als ihre effiziente Einführung oder die Vermittlung physikalischer und chemischer Eigenschaften. Nachfolgend werden die wichtigsten Schutzgruppen geordnet nach ihrer Labilität und damit auch nach ihrer Abspaltbarkeit zusammenfassend vorgestellt.

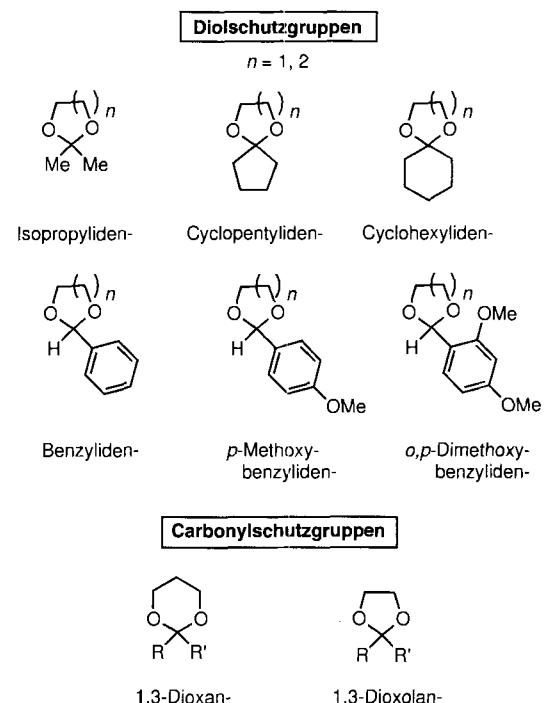
2.1. Säurelabile Schutzgruppen^[9–11]

Die Ablösung von Schutzgruppen durch säurevermittelte Hydrolyse zählt zu den am längsten bekannten Methoden der Schutzgruppenchemie und bildet auch heute noch eine ihrer tragenden Säulen. Breite Anwendung finden allerdings nur solche Schutzfunktionen, die unter genügend milden (aber nicht zu milden) sauren Bedingungen entfernt werden können.

2.1.1. Acetalschutzgruppen

Acetale werden säurekatalysiert gebildet und hydrolysiert. Sie sind in der Regel gegenüber Basen und Nucleophilen stabil und eignen sich somit gut zur Maskierung von Alkoholen, Diolen und Carbonylverbindungen. Darüber hinaus werden N,N- und N,O-Acetale für die Blockierung von Aminogruppen genutzt.

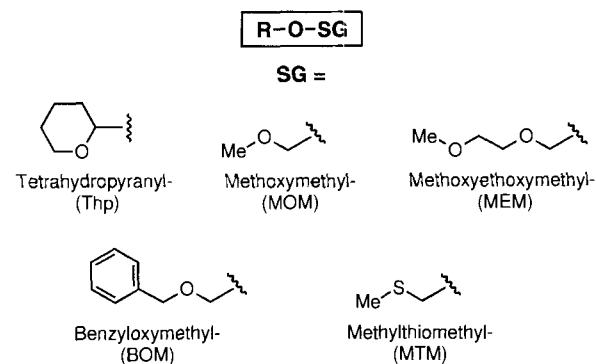
Cyclische O,O-Acetale können je nach Blickwinkel als Carbonyl- oder Diolschutzgruppen betrachtet werden. Carbonylverbindungen werden in der Regel mit Ethylen- oder Propylen-glycol als 1,3-Dioxolane oder -Dioxane geschützt (Schema 3).



Schema 3. Beispiele für cyclische O,O-Acetale als Schutzgruppen für 1,2- und 1,3-Diole sowie Carbonylverbindungen.

Entsprechend werden 1,2- und 1,3-Diole mit Aceton, (substituiertem) Benzaldehyd und cyclischen Ketonen (Cyclopentanon, Cyclohexanon, Cycloheptanon) als Isopropylidene-, (substituierte) Benzylidene- bzw. Cycloalkylenacetale maskiert. Kürzlich wurden mit der Dispiroketal(DISPOKE)-^[14] und der Cyclohexan-1,2-diacetal(CDA)-Gruppe^[15] zwei vielversprechende neue Acetalschutzgruppen vorgeschlagen (siehe Abschnitt 5).

Acyclische O,O-Acetale werden normalerweise zum Schutz von Alkoholen eingesetzt. Am häufigsten werden die Tetrahydropyranyl(Thp)-, die Methoxymethyl(MOM)-, die Benzyloxymethyl(BOM)-, die Methylthiomethyl(MTM)- und die Methoxyethoxymethyl(MEM)-Schutzgruppe verwendet (Schema 4). Sie



Schema 4. Beispiele für acyclische O,O- und O,S-Acetale als Schutzgruppen für Alkohole.

lassen sich unter schwach sauren Bedingungen abspalten und werden aufgrund ihrer komplexierenden Eigenschaften auch zur Steuerung des sterischen Verlaufs von Umsetzungen genutzt (siehe Abschnitt 3.5).

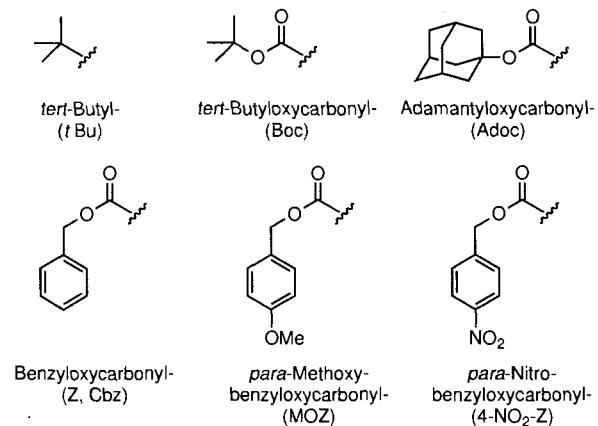
2.1.2. Bildung stabilisierter Kationen

Die zweite große Klasse der säurelabilen Schutzgruppen ist dadurch gekennzeichnet, daß bei ihrer Abspaltung stabilisierte Kationen gebildet werden. Hierzu gehören z.B. der *tert*-Butylether, der entsprechende Ester und das Urethan (Boc-Schutzgruppe), die zum Schutz von Alkoholen, Thiolen und Aminen sowie von Carbonsäuren herangezogen werden (Schema 5). Bei ihrer Abspaltung wird jeweils das *tert*-Butylkation freigesetzt. Analog werden Benzylkationen aus Benzylschutzgruppen erzeugt, die ebenfalls als Alkohol-, Thiol-, Ester- und Aminoschutzgruppen weit verbreitet sind. Durch Einführen zusätzlicher Substituenten, die die Stabilität der Kationen erhöhen oder erniedrigen, kann die Säureempfindlichkeit der Schutzgruppen

R-X-SG

X = O, NH

SG =



Schema 5. Beispiele für säurelabile Schutzgruppen, die unter Ausbildung stabilisierter Kationen abgespalten werden.

gesteuert werden. So sind die Adamantyloxycarbonyl(Adoc)- und die Methoxybenzyloxycarbonyl(MOZ)-Gruppe säureabiller als die zugrundeliegende Boc- bzw. Z-Gruppe; die 4-NO₂-Z-Gruppe ist jedoch deutlich stabiler als das Z-Urethan. Erwähnt sei hier, daß auch Silylether, die in der Regel durch Behandlung mit Fluoridionen gespalten werden (siehe Abschnitt 2.3), durch saure Hydrolyse unter milden Bedingungen spaltbar sind.

2.2. Basenlabile Schutzgruppen^[9 – 11]

Auch die Abspaltung von Schutzfunktionen unter basischen Bedingungen gehört zu den vielfach erprobten und etablierten Methoden der Schutzgruppenchemie. Anhand mechanistischer Gesichtspunkte lassen sich zwei Kategorien unterscheiden: die basische Hydrolyse und die baseninduzierte β -Eliminierung.

2.2.1. Basische Hydrolyse

Hierunter fallen nahezu alle Ester mit Ausnahme der in Abschnitt 2.1.2 erwähnten *tert*-Butylester. Carbonsäuren werden meist als (substituierte) Alkylester geschützt, Alkohole werden oft mit Essigsäure, Benzoesäure oder Pivalinsäure verestert (Schema 6). Über sterische und elektronische Einflüsse läßt sich

R-O-SG

SG =



Schema 6. Beispiele für basenlabile Acylschutzgruppen.

die Hydrolysegeschwindigkeit bei der Deblockierung steuern, so daß z.B. gezielt Trifluoracetate neben Acetaten und diese wiederum neben Pivaloaten gespalten werden können.

Die basische Spaltung von Amiden zur Freisetzung von Aminen wird wegen der meist notwendigen harschen Bedingungen nur selten durchgeführt. Eine Ausnahme bildet die Phthaloylgruppe, die mit Hydrazin unter milden, basischen Bedingungen abgespalten wird.

Hier sollte beachtet werden, daß auch Silylether durch basische Hydrolyse gespalten werden können (siehe Abschnitt 2.3).

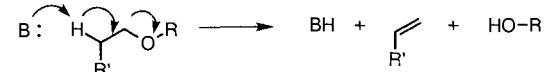
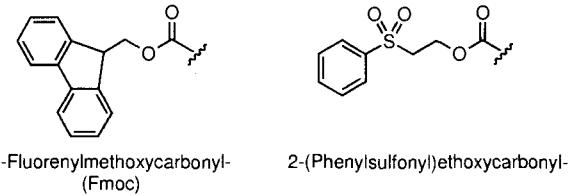
2.2.2. Abspaltung durch baseninduzierte β -Eliminierung

Schutzgruppen wie das Fluorenlmethoxycarbonyl(Fmoc)-Urethan, das sich als eine der Standardaminoschutzgruppen für die Peptidsynthese in Lösung und an fester Phase etabliert hat, und die Phenylsulfonylethylgruppe werden durch Abstraktion eines acidifizierten Protons und nachfolgende β -Eliminierung unter Bildung einer Vinylverbindung abgespalten (Schema 7). Der direkte Angriff einer Base auf eine Carbonylfunktion wird also vermieden. Dieser Schutzgruppentyp hat vielfach Anwendung gefunden.

R-X-SG

X = O, NH

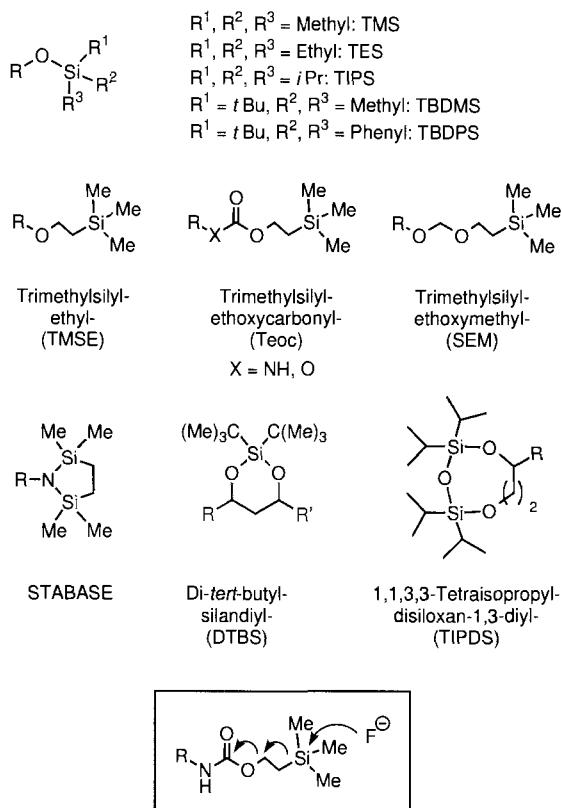
SG =



Schema 7. Beispiele für Schutzgruppen, die durch β -Eliminierung abgespalten werden.

2.3. Fluoridlabile Schutzgruppen^[9 – 11]

Silylschutzgruppen können durch Fluoridionen unter Bedingungen, bei denen nahezu alle anderen Schutzgruppen unangestört bleiben, abgespalten werden. Sie gehören daher zum Standardrepertoire der Schutzgruppenchemie (Schema 8). Durch Variation der Substituenten am Silicium läßt sich ihre Stabilität gegenüber Säuren und Basen sowie die Selektivität bei



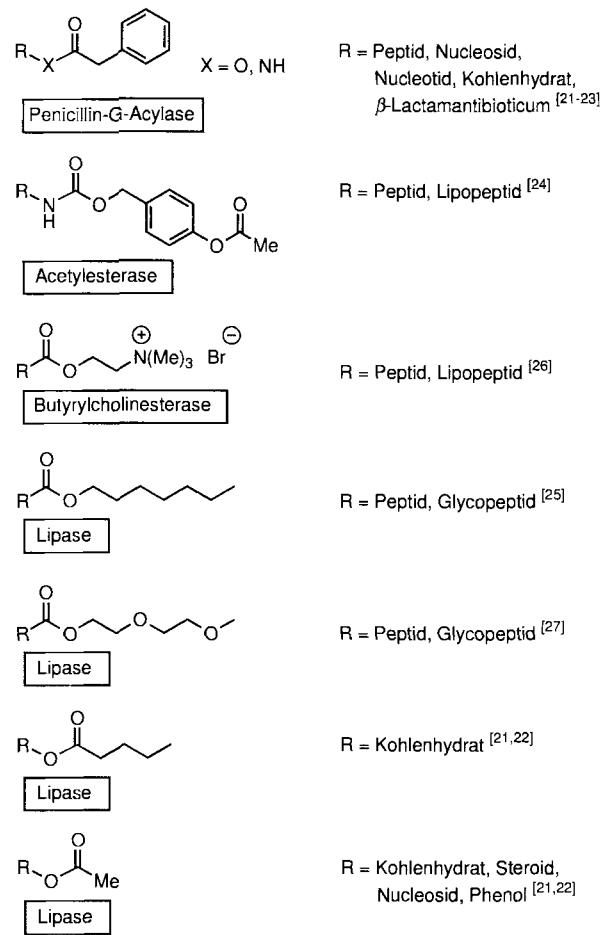
Schema 8. Beispiele für fluoridlabile Schutzgruppen.

der Abspaltung mit F^- in einem weiten Bereich steuern (siehe Abschnitt 3.2.2 und Schema 37); als Faustregel gilt, daß ein größerer sterischer Anspruch mit erhöhter Stabilität einhergeht. Alkohole werden in der Regel als Trialkylsilylether maskiert, wobei die Stabilität der Ether in der Reihenfolge $\text{TMS} < \text{TES} < \text{TBDMS} < \text{TIPS}^{[16]} \approx \text{Theanyl}$ zunimmt. Für besondere Anforderungen kann eine weitere Feinabstufung erreicht werden. Hierfür wurden z.B. die Isopropylidimethyl-^[17], die Diisopropylmethyl-^[18] und die Diethylisopropylsilyl(DEIPS)-Gruppe^[19] entwickelt. 1,3-Diole können z.B. in Silylenderivate umgewandelt (siehe auch Schema 44) oder mit der TIPDS-Gruppe maskiert werden. Zum direkten Schutz von Estern und Aminen werden Silylgruppen wegen zu großer Labilität der entstehenden Derivate meist nicht herangezogen (eine Ausnahme bildet die STABASE-Schutzgruppe für Amine^[20], siehe Schema 8). Für diesen Zweck wurden jedoch Trialkylsilylethylester und -carbamate entwickelt, die durch fluorid-induzierte Fragmentierung in Analogie zur beschriebenen β -Eliminierung (Abschnitt 2.2.2) gespalten werden (Schema 8). Dieses Prinzip wird auch bei der Trimethylsilylethyl(TMSE)- und der Trimethylsilyl-ethoxymethyl(SEM)-Schutzgruppe für Alkohole genutzt.

2.4. Enzymlabile Schutzgruppen^[21]

Die selektive Abspaltung unterschiedlicher Acylschutzgruppen von Aminen und Alkoholen sowie die gezielte Deblockierung von Carbonsäuren gelingt in vielen Fällen unter milden Bedingungen durch Biokatalysatoren^[21, 22]. Enzyme arbeiten in der Regel bei pH 5–9 und Raumtemperatur. Sie zeigen eine

hohe Spezifität für die Strukturen, die sie erkennen, und die Reaktionen, die sie katalysieren, bei gleichzeitiger breiter Substrattoleranz. Sie ermöglichen damit die gezielte Entfernung von im Prinzip auch klassisch-chemisch ablösbarer Schutzgruppen unter Bedingungen und mit einer Chemo- und Regioselektivität, die mit Hilfe klassisch-chemischer Verfahren nicht oder kaum zu erreichen sind. Obwohl die Entwicklung enzymatischer Schutzgruppentechniken erst seit wenigen Jahren intensiv vorangetrieben wird, konnten bereits interessante enzymlabile Schutzgruppen für die organische Synthese entwickelt werden (Schema 9).



Schema 9. Beispiele für enzymlabile Schutzgruppen.

So werden z.B. das Phenylacet(PhAc)-Amid^[23] und das 4-Acetoxybenzyloxycarbonyl(AcOZ)-Urethan^[24] als enzymatisch abspaltbare Schutzfunktionen für die Blockierung von Aminogruppen eingesetzt, und Carbonsäuren konnten z.B. durch enzymvermittelte Spaltung von Heptyl-^[25] und Cholinestern^[26] selektiv demaskiert werden. Als Acetat, Benzoat, Butyrat und sogar als Pivaloat geschützte Alkohole können enzymatisch entschützt werden^[21, 22], wobei die Umsetzungen bei polyfunktionellen Kohlenhydraten, Nucleosiden, Steroiden, Alkaloiden und phenolischen Naturstoffen oft mit erstaunlicher Regioselektivität verlaufen, die in klassisch-chemischen Umsetzungen nicht erreicht wird. Die Fähigkeit von Enzymen, auch in organischen Lösungsmitteln zu arbeiten, eröffnet darüber hinaus neue Möglichkeiten für die Einführung von Schutzgruppen.

2.5. Reduktionslabile Schutzgruppen^[9–11]

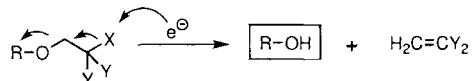
Unter reduktiven Bedingungen können unterschiedliche Schutzgruppentypen abgelöst werden, die mehr oder weniger intensiv in der organischen Synthese genutzt werden.

2.5.1. Abspaltung durch Hydrogenolyse

Benzylgruppen, die als Ether, Ester, Urethan, Carbonate oder Benzylidenacetale zum Schutz von Alkoholen, Carbonsäuren, Aminen sowie Diolen eingesetzt werden, lassen sich unter schonenden Bedingungen durch Hydrogenolyse entfernen. Durch Einführen von Elektronendonator oder -acceptor-Substituenten in den aromatischen Ring kann die Hydrogenolysegeschwindigkeit beeinflußt werden. Benzylschutzgruppen kommen vielfältig zum Einsatz.

2.5.2. Abspaltung durch reduktive Eliminierung

Schutzgruppen vom 2-Halogenethyltyp können durch Übertragung von Elektronen auf die Halogen-Kohlenstoff-Bindung und eine dadurch initiierte Fragmentierung, die den in den Abschnitten 2.2.2 und 2.3 vorgestellten β -Eliminierungen entspricht, gespalten werden (Schema 10). Als Elektronenüberträger wird bevorzugt Zink verwendet, aber auch elektrochemisch eingeleitete Umsetzungen gelingen.



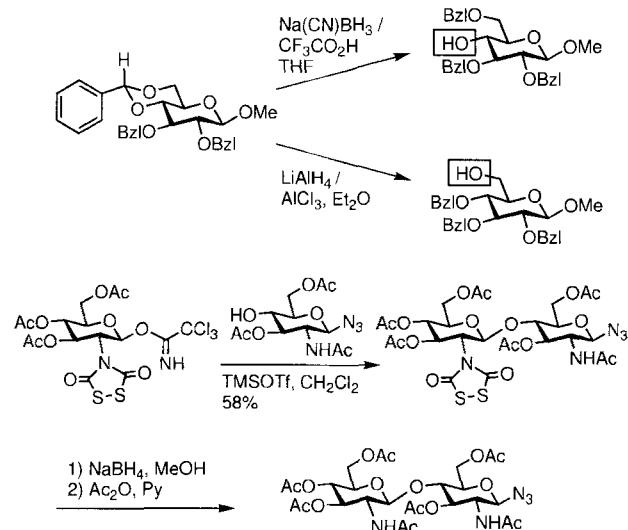
R-O = Ether, Ester, Urethan

e^- = Zn^0 , elektrochemisch

X = Br, Cl Y = H, Br, Cl

Schema 10. Reduktiv abspaltbare 2-Halogenethylschutzgruppen.

Die Reduktion von z.B. Esterschutzgruppen mit komplexen Hydriden, bei der auch Pivaloate angegriffen werden, kommt wegen der mangelnden Selektivität dieser Reagentien nur selten zur Anwendung. Eine bemerkenswerte Ausnahme bildet die regioselektive Öffnung von Benzylidenacetalen in der Kohlenhydratchemie^[28] (Schema 11). Ebenso wird die reduktive Spal-

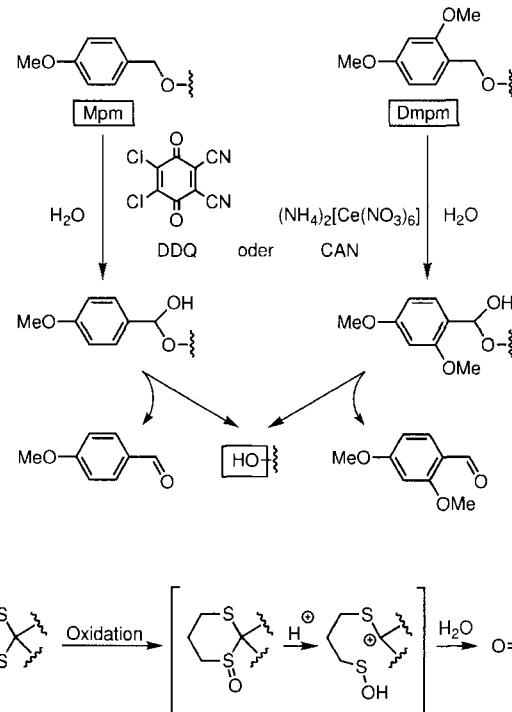


Schema 11. Regioselektive Öffnung von Benzylidenacetalen und reduktive Spaltung der Dithiasuccinimid (Dts)-Schutzgruppe in der Kohlenhydratchemie.

tung von Disulfiden mit Thiolen oder komplexen Hydriden nur wenig genutzt. Kürzlich ist jedoch eine interessante Anwendung dieser Technik in der Saccharidsynthese zur Freisetzung von Aminogruppen aus Dithiasuccinimiden (Dts-Schutzgruppe) vorgestellt worden^[29] (Schema 11).

2.6. Oxidationslabile Schutzgruppen^[9–11]

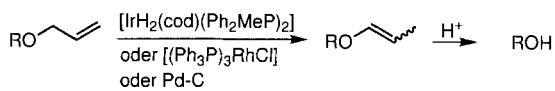
Es gibt nur wenige Schutzgruppen, die sich oxidativ entfernen lassen. Als wertvolle Hilfsmittel beim Aufbau komplexer Verbindungen haben sich die 4-Methoxybenzyl(Mpm)- und die labileren 2,4-Dimethoxybenzyl(Dmpm)-Ether erwiesen, die beide schonend durch Umsetzung mit Dichlordicyanchinon (DDQ) oder Cer(IV)-ammoniumnitrat (CAN) (Schema 12) oder aber unter sauren Bedingungen spaltbar sind (siehe Abschnitt 2.1.1). Bemerkenswert ist auch, daß sich S,S-Acetale von Carbonylverbindungen wie 1,3-Dithiane nach Oxidation des Schwefels hydrolyseren lassen (Schema 12).



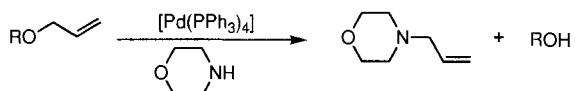
Schema 12. Beispiele für oxidationslabile Schutzgruppen.

2.7. Schutzgruppen, die mit Hilfe von Schwermetallsalzen oder -komplexen abgespalten werden^[9–11]

Die Aktivierung von Schutzgruppen mit Edelmetallen eröffnet Alternativen zur gezielten Deblockierung funktioneller Gruppen. So können als 1,3-Dithiane maskierte Carbonylverbindungen nach Umsetzung mit stöchiometrischen Mengen Hg^{II} -, Ag^{I} -, Cu^{II} - oder Tl^{III} -Salzen leicht hydrolytisch regeneriert werden. Katalytische Mengen von Rh^{I} -, Ir^{II} - und Pd^{0} -Komplexen sowie Pd-C reichen zur Entfernung von Schutzgruppen aus, die Allylsysteme enthalten. So können z.B. Allylether in Kohlenhydraten und Peptiden selektiv durch Pd-C, Rh^{I} - oder Ir^{II} -vermittelte Isomerisierung des Allyl- zum säurelabilen Prop-1-enylsystem und nachfolgende Hydrolyse unter milden Bedingungen gespalten werden (Schema 13). Die Allyl-Gruppe von Allyl-



$\text{R} = \text{Alkyl-, Acyl-}$ $\text{cod} = \text{C}_6\text{H}_{10}$



$\text{R} = \text{Acyl-, Carbamoyl-, Phosphatyl-, Alkoxy carbonyl-}$

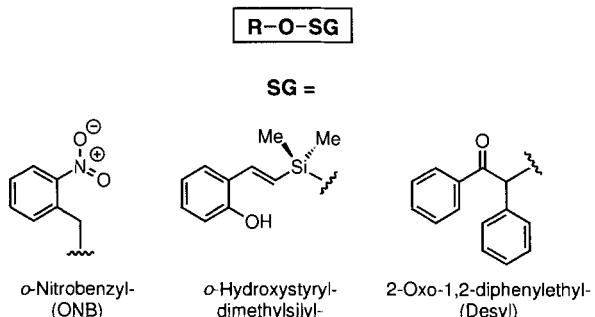
Schema 13. Spaltung von Allylethern, -estern, -urethanen und -carbonaten mit Hilfe von Schwermetallkomplexen.

estern, -urethanen und -phosphaten kann schonend durch Pd^0 -vermittelte Allylübertragung auf Nucleophile wie Amine und C-H-acide Verbindungen abgespalten werden (Schema 13). Infolge der milden Reaktionsbedingungen und ihrer Kompatibilität mit einer Vielzahl weiterer funktioneller Gruppen haben sich die Allylschutzgruppen einen festen Platz im Repertoire der Schutzgruppenchemie erobert, der sich in einer stetig wachsenden Zahl von Anwendungen auch in der Synthese komplexer Naturstoffe niederschlägt (siehe Abschnitt 3.1.3, Schemata 23–27).

1,3-Dithiane und Allylschutzgruppen können alternativ als „Zwei-Stufen-Schutzgruppen“ angesehen werden (siehe Abschnitt 2.9).

2.8. Photolabile Schutzgruppen^[9–11]

Photolabile Schutzgruppen enthalten einen Chromophor, der sich bei hoher chemischer Stabilität durch Licht geeigneter Wellenlänge selektiv aktivieren lässt. Unter den vielen beschriebenen photolabilen Schutzgruppen hat insbesondere die *o*-Nitrobenzylgruppe^[30] in Form ihrer Ether, Ester, Carbonate, Carbamate und Acetale Anwendung gefunden (Schema 14, siehe dazu



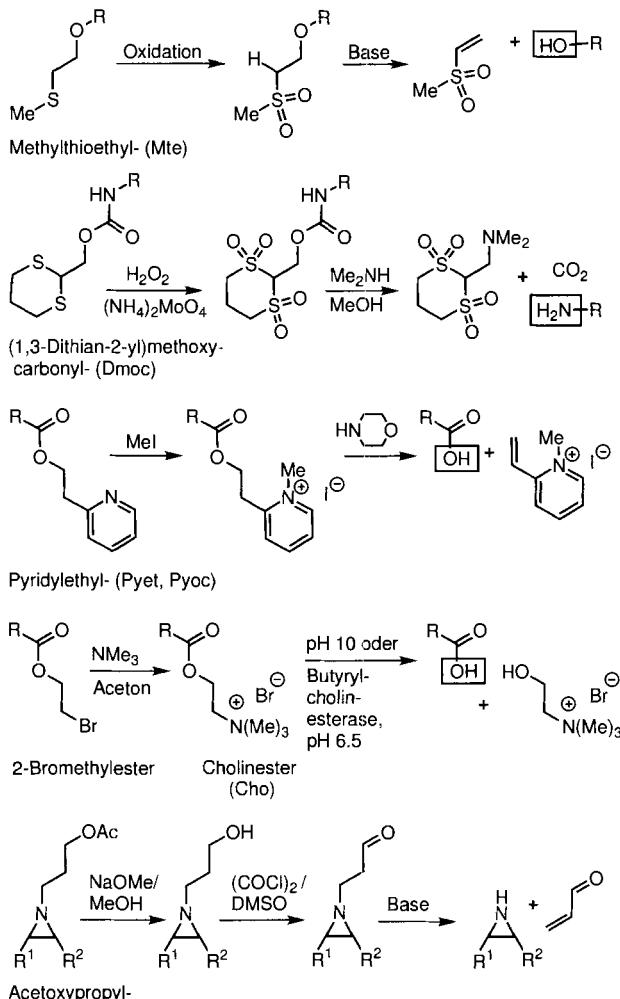
Schema 14. Beispiele für photolabile Schutzgruppen.

auch Abschnitt 3.1.5). Zwei weitere interessante Gruppen sind die 2-Oxo-1,2-diphenylethyl(Desyl)-^[31] und die *o*-Hydroxystyryldimethylsilylgruppe^[32] (Schema 14). Obgleich photolabile Schutzgruppen schonend durch Licht geeigneter Wellenlänge abgespalten werden und durch Wahl geeigneter Chromophore eine hochselektive Ablösung in Gegenwart anderer funktioneller Gruppen gewährleistet wird, wurden diese Schutzgruppen – verglichen mit anderen – bislang nur wenig genutzt.

2.9. Zwei-Stufen- und „Safety-Catch“-Schutzgruppen

Die inhärente (und bewußt eingesetzte) Reaktivität von z.B. säure- oder basenlabilen Schutzgruppen ist oft die Quelle unerwünschter Nebenreaktionen. So können diese Maskierungen im Laufe einer Synthese zum falschen Zeitpunkt (partiell) verloren gehen; sind mehrere Schutzgruppen ähnlicher Reaktivität in einem Molekül vorhanden, kann die selektive Freisetzung einer einzigen funktionellen Gruppe schwierig sein. Diese Probleme kann man umgehen, indem man Schutzgruppen verwendet, die zunächst in einer chemisch stabilen Form vorliegen, die dann aber zur Abspaltung gezielt in eine labile überführt werden – sogenannte Zwei-Stufen-Schutzgruppen^[33]. Beispiele hierfür sind die Methylthioethyl(Mte)- und die 1,3-Dithianylmethoxy-carbonyl(Dmoc)-Gruppe, die gegen Säuren und Basen unempfindlich sind, nach Oxidation des Schwefels zum Sulfon jedoch in einer baseninduzierten β -Eliminierung fragmentieren (Schema 15). Das gleiche Prinzip findet Anwendung bei den 2- und 4-Pyridylethylschutzgruppen, die nach Alkylierung des Pyridinstickstoffatoms bereits durch Morpholin abgespalten werden (Schema 15). 2-Brommethylester werden durch Umsetzung mit Trimethylamin in Salze der korrespondierenden Cholinester

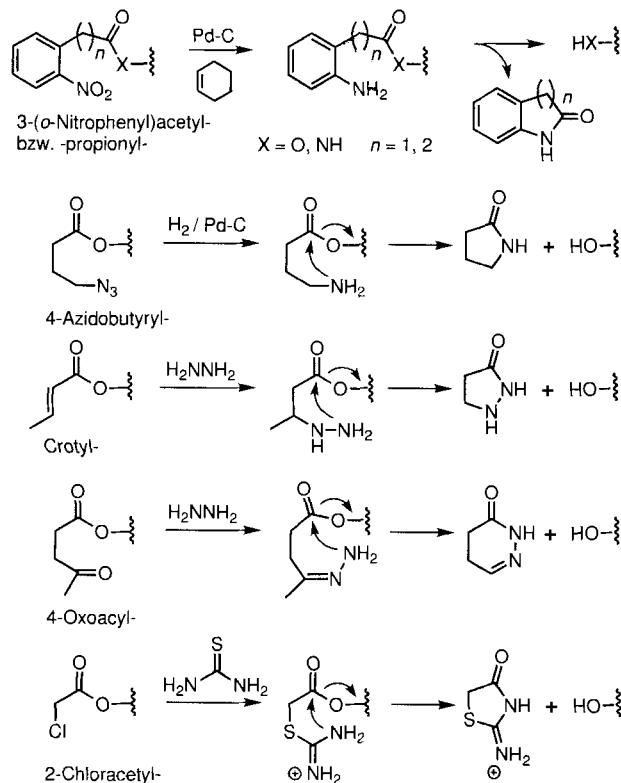
stabile Form \longrightarrow labile Form \longrightarrow Abspaltung



Schema 15. Ausgewählte Zwei-Stufen-Schutzgruppen.

überführt, die dann entweder basisch oder unter milder Bedingungen mit Butyrylcholinesterase spaltbar sind (siehe Abschnitte 2.4 und 3.1.4). Von Interesse ist die Acetoxypropyl-Aminoschutzgruppe (Schema 15), die durch Hydrolyse des Acetats, nachfolgende Oxidation des freigesetzten Alkohols zum Aldehyd und abschließende basenvermittelte Eliminierung zersetzt wird (Schema 15). Sie erwies sich z.B. bei der Totalsynthese von Mitomycin C als wertvolle Alternative zu klassischen Acylschutzgruppen^[34]. Zu diesem Prinzip der Schutzgruppenabspaltung werden auch 1) die Entfernung der 1,3-Dithiane durch Umsetzung mit Elektrophilen (oder Oxidation des Schwefels) und anschließende Hydrolyse (siehe Abschnitte 2.6 und 2.7) sowie 2) die Abspaltung von Allylgruppen durch a) Isomerisierung des Allylsystems und anschließende saure Hydrolyse oder durch b) Bildung eines π -Allylpalladiumkomplexes und Umsetzung mit einem Nucleophil gerechnet (siehe Abschnitte 2.7 und 3.1.3).

Eng verwandt mit den Zwei-Stufen-Schutzgruppen sind die „Safety-Catch“-Schutzgruppen^[35]. Auch bei diesen liegt zunächst eine chemisch stabile Vorstufe vor, die dann zur Abspaltung in ein aktiviertes Intermediat umgewandelt wird. Man benötigt jedoch kein weiteres Hilfsreagens wie eine Base oder ein Nucleophil, um die Abspaltung der Schutzgruppe zu erreichen. Das aktivierte Intermediat selbst trägt bereits eine reaktive funktionelle Gruppe (in der Regel ein Nucleophil), die dann intramolekular die Bindung zur geschützten funktionellen Gruppe angreift und somit die Abspaltung der Schutzgruppe auslöst. In Schema 16 sind einige Beispiele hierfür vorgestellt. So werden aus nitrosesubstituierten aromatischen Vorläufern durch Reduktion Aniline gebildet, die unter Freisetzung der geschützten funktionellen Gruppe zu Amiden cyclisieren. Das gleiche Prinzip wird bei der Verwendung von Azidobutyranen



Schema 16. Ausgewählte „Safety-catch“-Schutzgruppen.

genutzt; bei Crotyl- und 4-Oxoacylschutzgruppen wird Hydrazin als Nucleophil durch konjugierte Addition an das α,β -ungesättigte Carbonylsystem bzw. durch Bildung eines Hydrazons korrekt plaziert. Analog ergeben Chloressigsäureester bei der Umsetzung mit Thioharnstoff substituierte α -Thioessigsäureester, die ebenfalls durch Cyclisierung spontan fragmentieren.

3. Strategien zur Auswahl von Schutzgruppen

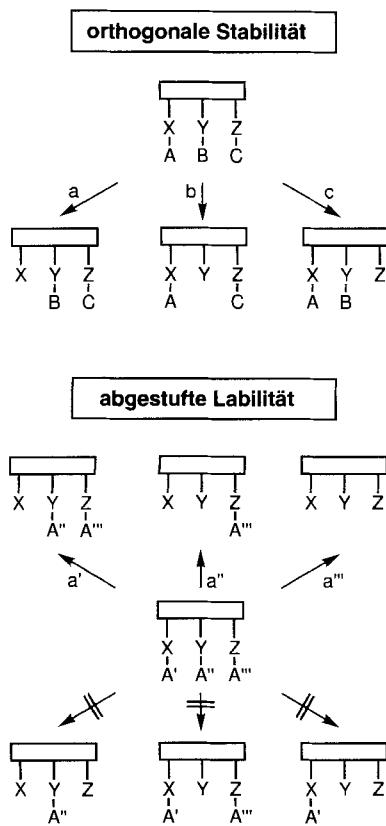
Bei der Planung einer Synthese ist die Wahl geeigneter Schutzgruppen untrennbar mit Überlegungen zum Gerüstaufbau und zur Stereochemie der Zielverbindung verbunden. Der erste Schritt der Syntheseplanung ist stets die retrosynthetische Analyse der Zielverbindung, aus der sich Fragmente mit zu schützenden funktionellen Gruppen ergeben. Aufgrund der Reaktivität einiger Intermediate können bereits sehr früh bestimmte Schutzgruppenstrategien ausgeschlossen werden. So würde man z.B. bei Anwesenheit von C-C-Doppelbindungen vermeiden, Benzylether oder -ester einzusetzen, die durch Hydrogenolyse entfernt werden müssen. Nach erfolgter Analyse werden gleichzeitig sowohl Reaktionen mit dazugehörigen Reagentien als auch die benötigten Schutzgruppen ausgewählt. Funktionelle Gruppen, die, nachdem sie eingebracht oder erzeugt wurden, bis zum Ende der Synthese geschützt bleiben sollen, werden mit permanenten Schutzgruppen maskiert, während die zu einem früheren Zeitpunkt wieder freizusetzenden Gruppen durch temporäre Schutzgruppen maskiert werden. In der Praxis müssen bei der Durchführung einer Synthese oft Alternativen für einzelne Reaktionen erprobt werden. Dabei muß bedacht werden, daß mit jeder neuen Umsetzung auch der Einsatz anderer Schutzgruppen notwendig werden kann. So könnte man bei einer Aldolreaktion, die durch Deprotonierung einer Carbonylverbindung mit starken Basen eingeleitet wird, säurelabile, aber basenstabile Schutzgruppen verwenden. Falls diese Aldolreaktion jedoch nicht zufriedenstellend, z.B. mit zu niedriger oder unerwünschter Stereoselektivität, verläuft, kann als Alternative die Lewis-Säure-vermittelte Aktivierung des zugehörigen silylierten Enolats gemäß der Mukaiyama-Variante der Aldolreaktion geprüft werden (einen solchen Fall beschreiben beispielsweise M. T. Reetz et al.^[36]); die Anforderungen an die Schutzgruppen würden sich genau umkehren, so daß die vorher verwendeten unter Umständen gegen andere ausgetauscht werden müßten. Dabei ist allerdings zu beachten, daß auch die Art der Blockierung den Verlauf der geplanten Synthese beeinflussen kann (siehe dazu Abschnitt 3.5).

Dieses Beispiel illustriert, daß eine Synthesealternative (hier Aldolreaktion unter basischen oder sauren Bedingungen) ein eigenes Schutzgruppenmuster (hier basenstabile oder säurestabile Schutzgruppen) benötigen kann.

Für die Entwicklung einer Schutzgruppenstrategie stehen zwei grundlegende Konzepte zur Verfügung (Schema 17):

- die Verwendung orthogonal stabiler Schutzgruppen
- die Verwendung von Schutzgruppen abgestufter Labilität.

Das Prinzip der orthogonalen Stabilität^[37] verlangt, daß nur solche Schutzfunktionen eingesetzt werden, die unter (in der Regel ganz unterschiedlichen) Reaktionsbedingungen abgelöst



Schema 17. Orthogonale Stabilität und abgestufte Labilität als grundlegende Konzepte für die Entwicklung einer Schutzgruppenstrategie.

auf A'' und A''' abgespalten werden, eine selektive Ablösung der stabilsten A''' unter Erhaltung von A'' und A' wäre jedoch nicht möglich.

Die Verwendung einer auf orthogonaler Stabilität basierenden Strategie gewährleistet eine große Flexibilität bei der Durchführung eines Syntheseprojektes. Besonders bei multifunktionellen Molekülen ist es jedoch kaum noch möglich, eine entsprechende Zahl orthogonal stabiler Schutzgruppen zu verwenden, da deren Abspaltung die Stabilität aller anderen Schutzfunktionen und die des maskierten Moleküls selbst unter unterschiedlichen Reaktionsbedingungen verlangt. In den Endstufen einer Synthese, in denen nur noch wenige funktionelle Gruppen gezielt freigesetzt werden müssen, ist eine strenge orthogonale Stabilität aller Schutzgruppen unnötig, zumal so eine Verlängerung der Gesamtsynthese die Folge wäre. Diese Nachteile bestehen nicht, wenn Schutzgruppen ähnlicher, aber abgestufter Labilität zum Einsatz kommen. In der Praxis wird daher oft eine Strategie verwendet, bei der in den frühen Stadien der Synthese größerer Wert auf orthogonale Stabilität, in den Endstufen dagegen auf ähnliche Labilität gelegt wird.

Diese grundlegenden Strategien können durch Hilfsstrategien wie die folgenden ergänzt werden:

- die möglichst frühzeitige Vereinheitlichung des Schutzgruppenmusters
- die Einführung von „Platzhaltern“
- die Verwendung von Schutzgruppen zur Lenkung von Umsetzungen.

werden, unter denen alle anderen Schutzgruppen unangetastet bleiben. Drei Schutzgruppen A, B und C, die z.B. im Sauren, im Basischen bzw. durch Hydrogenolyse angegriffen werden, könnten also zu jedem Zeitpunkt der Synthese in beliebiger Reihenfolge selektiv entfernt werden.

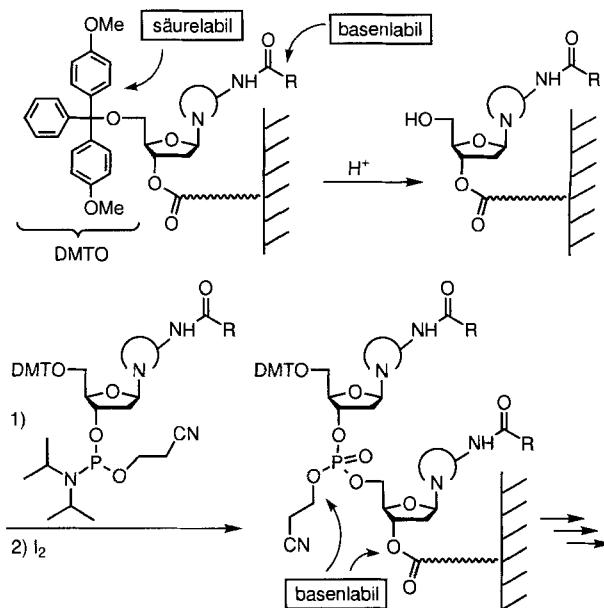
Im Fall der abgestuften Labilität werden Schutzgruppen verwendet, die eine gemeinsame, aber unterschiedlich stark ausgeprägte Empfindlichkeit gegenüber bestimmten Reaktionsbedingungen zeigen. Von drei Schutzgruppen A', A'' und A''', die alle z.B. säurelabil sind, könnte die labilste A' selektiv ohne Angriff

3.1. Verwendung orthogonal stabiler Schutzgruppen

Aus den im 2. Abschnitt vorgestellten Schutzgruppentypen unterschiedlicher Labilität lassen sich vielfältige Kombinationen orthogonal stabiler Gruppen bilden, so daß man hier die Qual der Wahl hat. Die Frage nach den günstigsten Kombinationen kann zwar nicht allgemeingültig beantwortet werden, doch gibt es einige bewährte, die ihre Leistungsfähigkeit wiederholt unter Beweis gestellt haben.

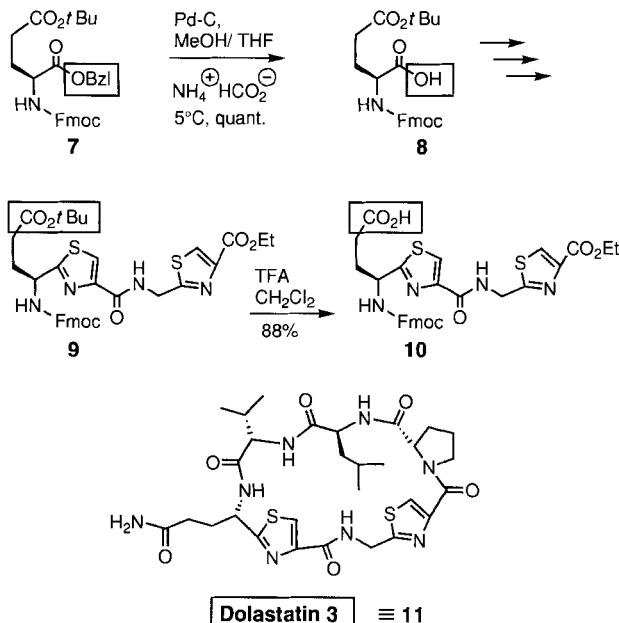
3.1.1. Saure Hydrolyse – basische Hydrolyse – Hydrogenolyse

Säurelabile, basenlabile und hydrogenolytisch abspaltbare Schutzgruppen kommen oft gemeinsam innerhalb einer Schutzgruppenstrategie zum Einsatz. In der Oligonucleotidchemie werden z.B. standardmäßig säurelabile Dimethoxytritylether zum Schutz der Alkoholfunktionen mit basenlabilen Amiden zur Maskierung der Aminofunktionen der Nucleobasen und basenlabilen Phosphorsäureestern kombiniert (Schema 18).



Schema 18. Oligonucleotidsynthese mit säurelabilen Alkoholschutzgruppen sowie basenlabilen Linkern und Aminoschutzgruppen; R = z.B. Phenyl oder Isobutyl.

Ähnlich wird in der Festphasenpeptidsynthese die basenlabile Fmoc-Gruppe zur Blockierung des N-Terminus verwendet, während die C-terminale Carbonsäure gebunden an einen polymeren Träger vorliegt (säurelabile polymere Schutzgruppe). Die orthogonale Stabilität aller drei Schutzgruppentypen wurde z.B. in einer Synthese eines Vorgängers der Dolastatin-Cytostatika von R. C. Kelly et al. genutzt^[38a] (Schema 19). Aus dem selektiv geschützten Glutaminsäurederivat 7 wurde der α -Benzylester durch Hydrogenolyse selektiv entfernt und dann die gewünschte Bisthiazoleinheit aufgebaut. Säurevermittelte Abspaltung des γ -tert-Butylesters aus 9 eröffnete die Möglichkeit, gezielt die γ -Carboxygruppe der Glutaminsäure in das Amid zu überführen. Hierbei blieb die Fmoc-Gruppe unangetastet. Bei Bedarf kann sie jedoch unter basischen Bedingungen entfernt werden, um nachfolgend die Aminosäurekette N-terminal zu verlängern^[38b].

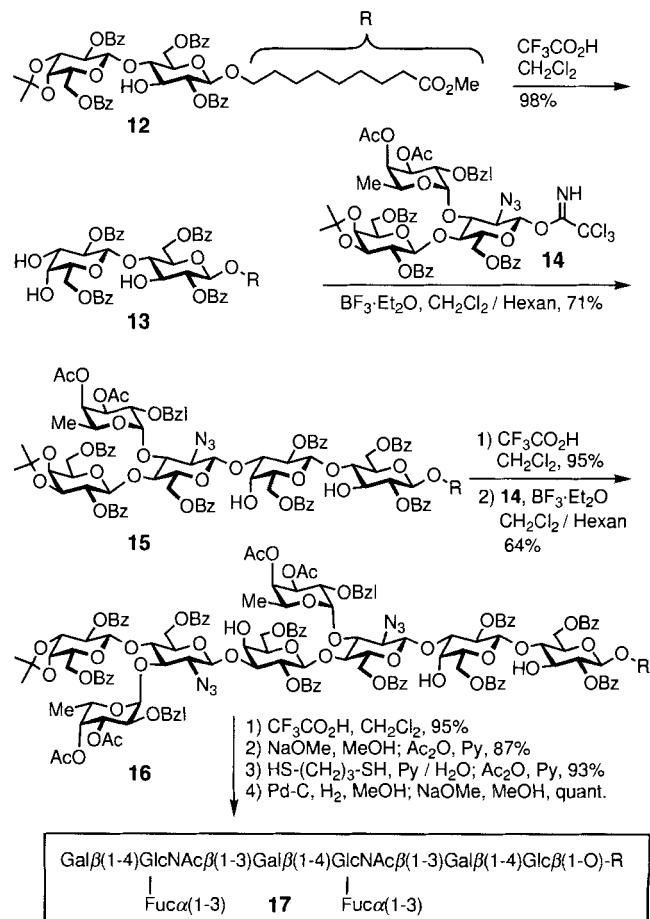


Schema 19. Kombination säure-, basen- und reduktionslabiler Schutzgruppen in der Synthese von Dolastatin-3-Fragmenten nach R. C. Kelly et al. [38a].

Zu den klassischen Kombinationen gehört auch die gemeinsame Verwendung von säurelabilen Acetalen zum Schutz von Carbonylgruppen oder 1,2-Diolen sowie basenlabilen Estern und durch Hydrogenolyse zu entfernenden Benzylgruppen. Diese Strategie findet besonders in der Kohlenhydratchemie breite Anwendung, z.B. in der Synthese des dimeren Lewis^x-Antigens durch R. R. Schmidt et al.^[39] (Schema 20). Hier wurde aus dem Lactosid **12** zunächst die Isopropylidengruppe durch saure Hydrolyse selektiv entfernt. Von den beiden deblockierten Hydroxygruppen in **13** reagierte in der nachfolgenden Glycosylierung nur die äquatoriale Alkoholgruppe mit dem aktivierte Trisaccharid **14**. In dem so gebildeten Pentasaccharid **15** lag eine Kombination aus basenlabilen Estern (Acetate, Benzoate), einem Benzylether und einem säurelabilen Acetal vor. Die Benzylschutzgruppe in der Fucose gewährleistete, daß bei der Anknüpfung dieses Monosaccharids die richtige Stereochemie gebildet wurde (siehe auch Abschnitt 3.5); die Acetate garantieren eine höhere Säurestabilität der O-fucosidischen Bindung^[40]. Aus dem komplexen Pentasaccharid **15** wurde die Acetalschutzgruppe selektiv durch saure Hydrolyse entfernt und damit eine erneute Glycosylierung mit dem Trisaccharid **14** zum vollständigen Octasaccharid **16** ermöglicht. Aus **16** konnten schließlich alle Schutzgruppen sukzessive abgelöst werden.

Wie an diesem Beispiel gezeigt, werden Acetale in solchen Kombinationen häufig als temporäre, Benzyl- und Acylschutzfunktionen bevorzugt als permanente Schutzgruppen eingesetzt. Bei der kompletten Deblockierung der Zielverbindung werden in der Regel Acyl- vor Benzylschutzgruppen entfernt, um die Gefahr einer sterischen Hinderung in der abschließenden heterogen katalysierten Hydrogenolyse möglichst gering zu halten. Aus diesem Grund kann es ratsam sein, Benzylschutzgruppen möglichst frühzeitig gegen Acylschutzgruppen auszutauschen (siehe Abschnitt 3.3).

Beispiele für Alkohole, die als acyclische O,O-Acetale geschützt vorliegen, sind in den Schemata 40, 45 und 50 gegeben. Auch oxidations- und säurelabile Schutzgruppen können vor-



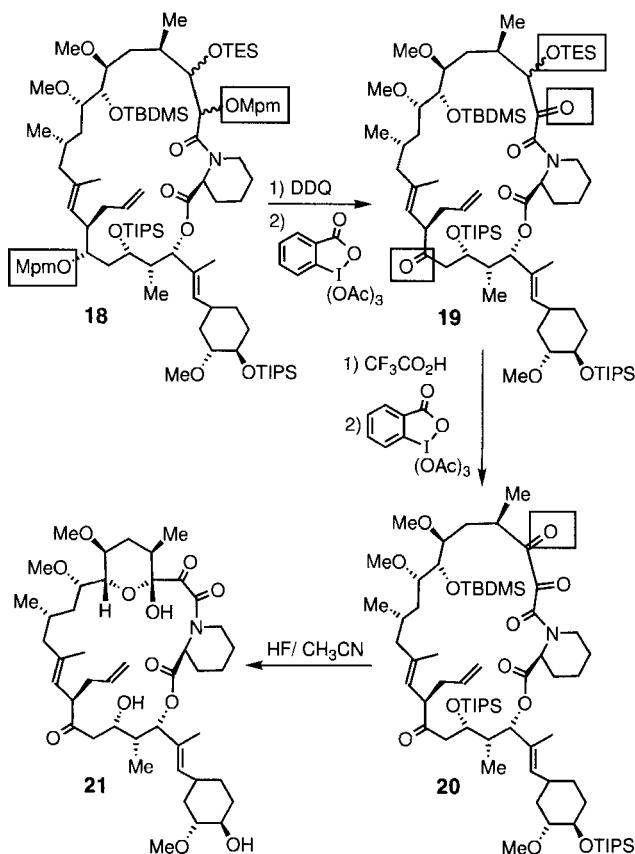
Schema 20. Synthese des dimeren Lewis^x-Antigens nach R. R. Schmidt et al. [39].

teilhaft kombiniert werden: Ein Beispiel, bei dem die oxidativ abspaltbaren (allerdings auch säurelabilen) Mpm- und Dmpm-Ether mit einem sauer ablösbar Dimethylacetal kombiniert wurden, ist in Schema 41 dargestellt.

3.1.2. Fluoridlabile neben oxidationslabilen Schutzgruppen

Die durch Oxidation zu Chinonmethiden abspaltbaren 4-Methoxybenzyl(Mpm)- und 2,4-Dimethoxybenzyl(Dmpm)-Ether können sehr vorteilhaft mit unterschiedlichen Schutzgruppen kombiniert werden. Als besonders leistungsfähig hat sich ihre Verwendung mit fluoridlabilen Silylethern erwiesen. Hier sind kaum Komplikationen zu erwarten, da die substituierten Benzylether vollkommen inert gegenüber der Behandlung mit F^- sind. Die Oxidationsmittel DDQ und CAN (siehe Abschnitt 2.3), die zur Entfernung der Mpm- und der Dmpm-Gruppe herangezogen werden, greifen allenfalls die labilen Silylether wie die TMS-Gruppe an, die aufgrund ihrer leichten Hydrolysierbarkeit ohnehin nur selten verwendet werden können.

Ein Beispiel für den Einsatz von Mpm-Ethern in Kombination mit unterschiedlichen Silylethern bietet die Synthese des Immunsuppressivums FK 506 **21** durch S. L. Schreiber et al.^[41] (Schema 21). In dem Intermediat **18** waren zwei OH-Gruppen als substituierte Benzylether und vier weitere als unterschiedliche Silylether maskiert. Durch Oxidation mit DDQ wurden selektiv die Alkoxybenzylether gespalten und die so freigesetzten OH-Gruppen nachfolgend mit dem Dess-Martin-Reagens zu



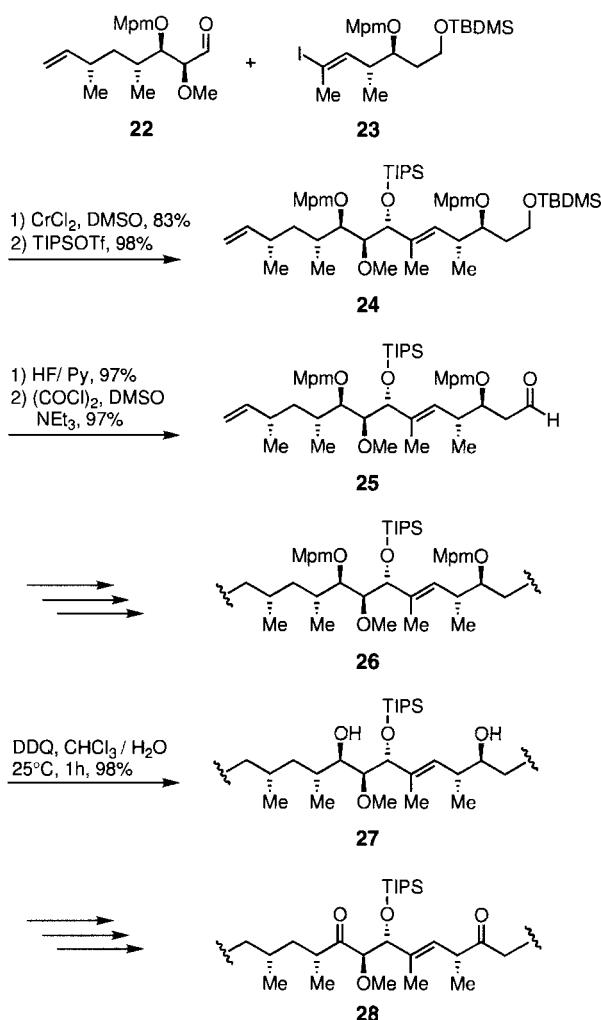
Schema 21. Abschließende Umsetzungen in der Synthese des Immunsuppressivums FK506 nach S. L. Schreiber et al. [41].

dem entsprechenden Diketon **19** oxidiert. Von den unterschiedlich stabilen Silylethergruppen in **19** (siehe auch Abschnitt 3.2.2) wurde die labilste durch Behandeln mit Säure gespalten und die auf diese Weise freigesetzte OH-Gruppe unter Bildung des Triketons **20** oxidiert (zur Strategie, Alkohole temporär als „Platzhalter“ für Carbonylgruppen einzuführen, siehe Abschnitt 3.4). Die Synthese wurde schließlich durch simultane Abspaltung der verbliebenen Silylgruppen beendet.

Auch bei der Synthese des Immunsuppressivums Rapamycin durch K. C. Nicolaou et al. bewährte sich die Kombination von Mpm- und Silylethern^[42] (Schema 22). Dabei wurde der durch Cr^{II}-vermittelte Addition des Vinyliodids **23** an den Aldehyd **22** gebildete Alkohol als TIPS-Ether **24** geschützt. Nach selektiver Abspaltung der TBDMs-Gruppe (siehe Abschnitt 3.2.2) ermöglichte die Oxidation der so deblockierten OH-Gruppe zur Aldehydgruppe die Durchführung einer Aldolreaktion (**25** → **26**). Das Intermediat **26** trug sowohl Mpm- als auch TIPS-Schutzgruppen, von denen die Methoxybenzylether durch Oxidation selektiv gespalten wurden. **27** wurde anschließend zur Dicarbonylverbindung **28** oxidiert. In dieser Reaktionssequenz blieben die TIPS-Ether unangetastet; sie wurden erst am Schluß der Synthese gespalten.

3.1.3. Allylgruppen neben säure- und basenlabilen Schutzgruppen

Allylgruppen können wegen ihrer Abspaltbarkeit durch Pd-, Rh- oder Ir-katalysierte Reaktionen (siehe Abschnitt 2.7) vorteilhaft mit anderen, besonders säure- und basenlabilen Schutzgruppen, kombiniert werden, wobei wahlweise Carbonsäuren,

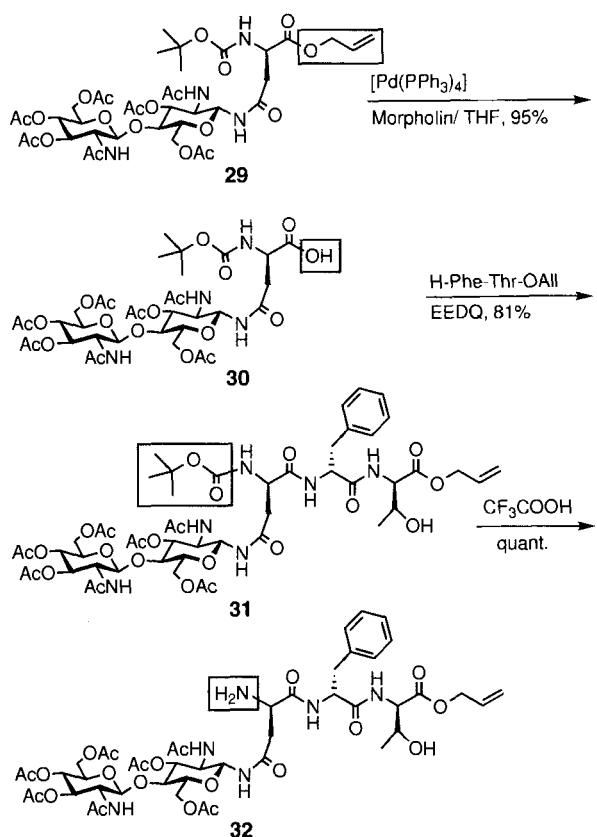


Schema 22. Ausschnitte aus der Synthese des Immunsuppressivums Rapamycin nach K. C. Nicolaou et al. [42].

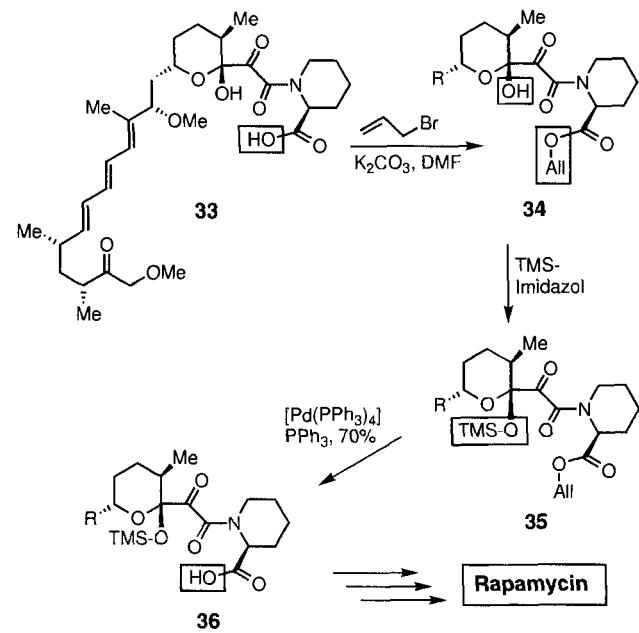
Amine oder Alkohole als Allylester, urethane, -ether oder -carbonate maskiert wurden. Die im Laufe der letzten zehn Jahre stetig zunehmende Zahl an Beispielen, in denen allylische Gruppen in entscheidenden Deblockierungen abgelöst wurden, belegt, daß sich dieser Schutzgruppentyp einen festen Platz in der Schutzgruppenchemie erobert hat.

Eines der ersten Beispiele, das die Leistungsfähigkeit von Allylschutzgruppen beim Aufbau komplexer Verbindungen demonstriert, ist die in Schema 23 gezeigte Synthese des Glycopeptids **32** nach H. Kunz et al.^[43] Aus dem glycosylierten Asparaginsäureallylester **29** wurde der Allylrest in einer Pd⁰-katalysierten Reaktion in nahezu quantitativer Ausbeute auf Morpholin als akzeptierendes Nucleophil übertragen. Weder das säurelabile *tert*-Butylurethan, noch die glycosidischen Bindungen, noch die basenlabilen Acetatreste wurden unter diesen Bedingungen angegriffen.

Die besonders milden Bedingungen bei der Spaltung von Allylestern nutzten auch S. Danishefsky et al. bei der Synthese des Immunsuppressivums Rapamycin^[44] (Schema 24). Beim Versuch, Intermediat **33** an der Carboxygruppe für eine Kondensationsreaktion zu aktivieren, fand Lactonisierung mit der tertiären OH-Gruppe am Tetrahydropyran statt, so daß dieser Alkohol geschützt werden mußte. Um Nebenreaktionen zu vermeiden, war es notwendig, die Carbonsäure als Allylester zu

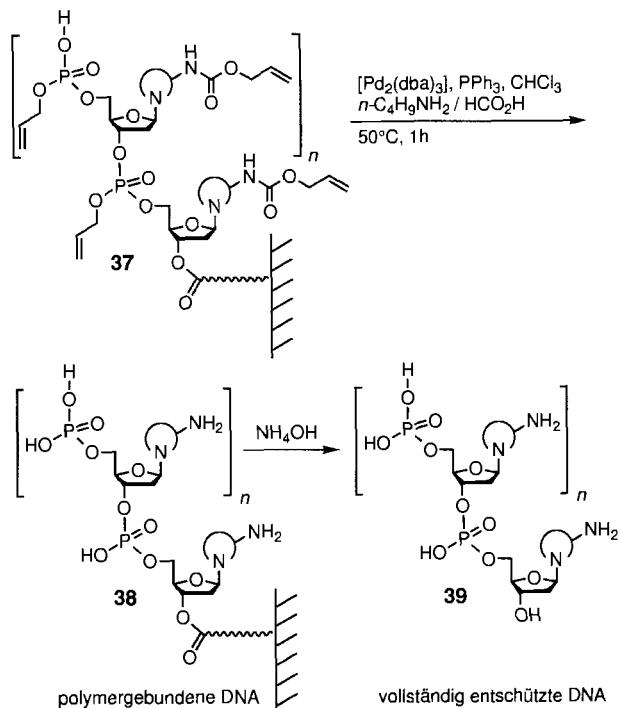


Schema 23. Verwendung des Allylestesters in der Glycopeptidsynthese nach H. Kunz et al. [43]; EEDQ = Ethyl-2-ethoxy-1,2-dihydrochinolin-1-carboxylat.



Schema 24. Ausschnitt aus der Synthese des Rapamycins nach S. Danishefsky et al. [44].

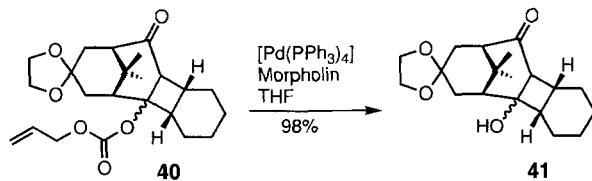
maskieren und die in 34 verbliebene freie OH-Gruppe zu silylieren, um aus dem so erhaltenen 35 die benötigte Carbonsäure wieder freizusetzen. Die Pd^0 -vermittelte Spaltung des Allylestesters in 35 verlief unter so schonenden Bedingungen, daß weder das komplexe Molekülgerüst (inklusive des α -Ketoamids) noch der säure- und basenlabile TMS-Ether in Mitleidenschaft gezogen wurden.



Schema 25. Verwendung von Allylschutzgruppen in der Oligonucleotidsynthese nach R. Noyori et al. [45]; dba = Dibenzylidenaceton.

R. Noyori et al. nutzten die Allylgruppe zum Schutz von Aminen und Phosphaten bei der Darstellung von Oligonucleotiden^[45] (Schema 25). Sie verwendeten O-allyl-maskierte Phosphoramidite als Kondensationsreagentien und Allyloxycarbonyl(Aloc)-geschützte Nucleobasen für den Aufbau von Oligonucleotiden 37 an der festen Phase. Nach beendeter Synthese wurden alle Allylschutzgruppen aus den polymergebundenen Oligonucleotiden 37 in einem einzigen Schritt entfernt. Die so zugänglichen, weiterhin an den polymeren Träger angeknüpften DNA-Oligomere 38 können direkt für biologische Untersuchungen verwendet oder von der festen Phase abgelöst werden. Durch simultane Abspaltung von 104 Allylgruppen war z.B. das 60mer 39 in 25 % Gesamtausbeute mit hoher Reinheit zugänglich (zum Vergleich: bei Verwendung konventioneller Schutzgruppen betrug die Gesamtausbeute 6 %).

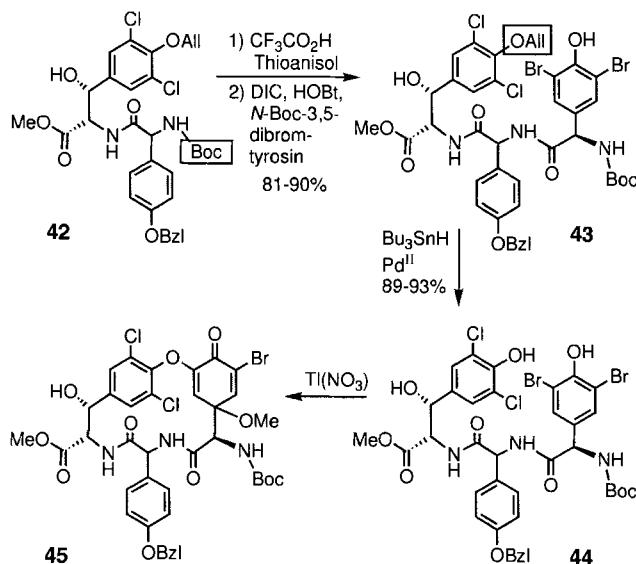
Die gezielte Spaltung eines Allylcarbonats setzten S. Blechert et al. bei der Synthese eines biologisch aktiven Analogons des Antitumoralalkaloids Taxol ein^[46] (Schema 26): In 40 wurde das



Schema 26. Spaltung eines Allylcarbonats in der Synthese eines Taxol-Analogons nach S. Blechert et al. [46].

Allylcarbonat ohne Angriff auf das Ketal und ohne ringerweiternde Fragmentierung der basenlabilen β -Hydroxyketoneinheit mit nahezu quantitativer Ausbeute gespalten.

Die selektive Spaltung eines Allylethers nutzten D. A. Evans et al. bei der Synthese des Vancomycins^[47] (Schema 27). Aus



Schema 27. Ausschnitt aus der Synthese des Vancomycins nach D. A. Evans et al. [47]; DIC = Diisopropylcarbodiimid, HOEt = 1-Hydroxybenzotriazol.

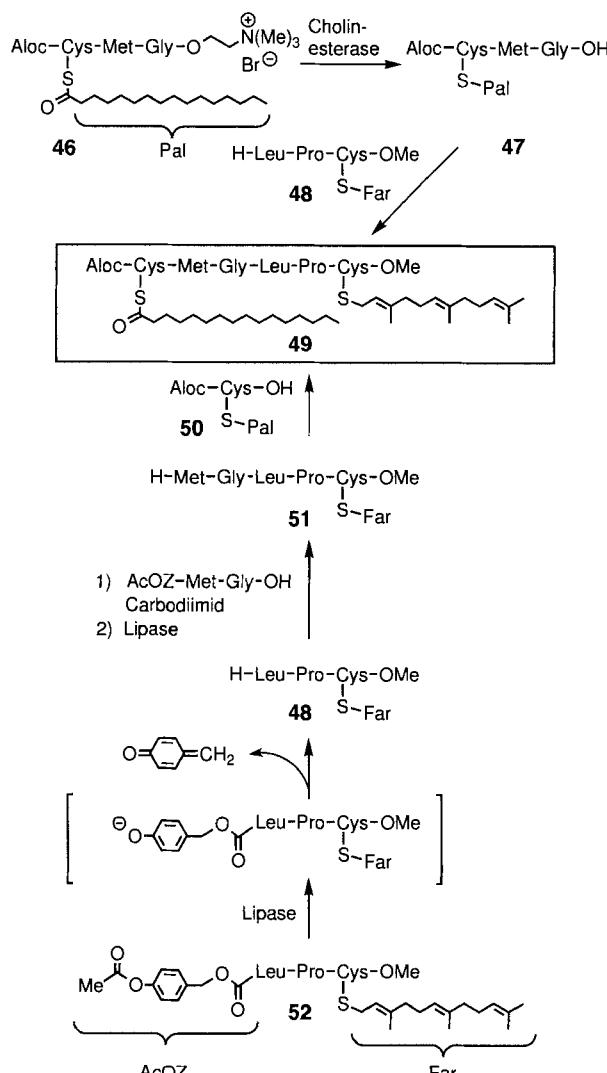
dem Dipeptid **42** wurde zunächst die Boc-Gruppe unter Erhaltung des phenolischen Allylethers entfernt und so eine selektive Verlängerung der Aminosäurekette unter Bildung von **43** ermöglicht. Durch schonende Abspaltung des Allylrestes konnte das Phenol **44** freigesetzt werden, das durch oxidativen Ringschluß **45** bildete.

3.1.4. Enzymlabile neben säure- und basenlabilen Schutzgruppen

Wegen der oft ausgeprägten Chemo-, Regio- und Stereoselektivität enzymatischer Umsetzungen können enzymlabile mit anderen Schutzgruppen kombiniert werden, die mit klassisch-chemischen Verfahren abgespalten werden (siehe Abschnitt 2.4). Enzymkatalysierte Reaktionen bewähren sich vor allem, wenn

- aufgrund der inhärenten Labilität der Substrate nur sehr milde, möglichst neutrale Deblockierungsbedingungen toleriert werden können
- durch die Chemo-, Regio- und Stereoselektivität des Enzyms eine Orthogonalität zwischen Schutzgruppen geschaffen wird, die bei der Deblockierung mit klassisch-chemischen Verfahren eine ähnliche oder gar inverse Labilität zeigen.

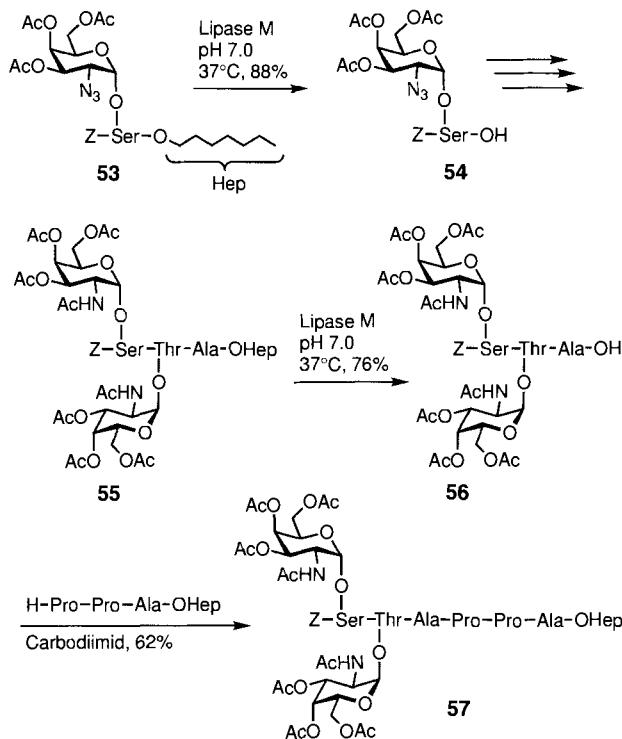
Beide Prinzipien wurden z.B. bei der chemoenzymatischen Synthese des S-palmitoylierten und S-farnesylierten C-terminalen Lipohexapeptids des menschlichen N-Ras-Proteins **49** genutzt^[24, 26] (Schema 28). So modifizierte Lipopeptide können nicht unter basischen Bedingungen deblockiert werden, da der labile Palmitinsäurethioester bevorzugt hydrolysiert wird. Im Säuren findet hingegen ein Angriff auf die Doppelbindungen des Farnesylrestes statt. Bei der selektiven, enzymatischen Hydrolyse des Cholinesters **46** wurde jedoch eine Chemospezifität beobachtet, die genau umgekehrt zu der bei nicht-enzymatischen Umsetzungen war; der Palmitinsäurethioester blieb unangestastet. Verlängerung der Peptidkette in **47** mit dem farnesylierten Tripeptid **48** ergab das gewünschte Lipopeptid **49**. Alternativ konnte aus **52** die N-terminale AcOZ-Schutzgruppe durch Lipase-initiierte spontane Fragmentierung unter neutralen Be-



Schema 28. Chemoenzymatische Synthese des S-palmitoylierten und S-farnesylierten C-terminalen Lipohexapeptids des menschlichen N-Ras-Proteins nach H. Waldmann et al. [24, 26].

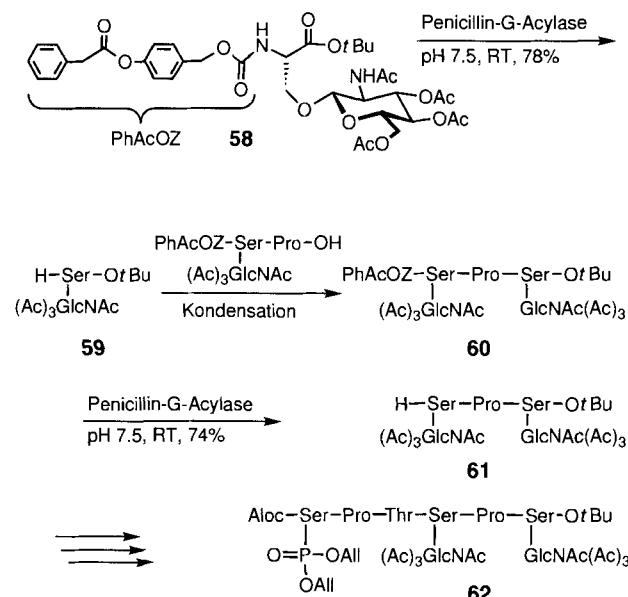
dingungen und ohne Angriff auf die C-C-Doppelbindungen entfernt werden. Nach Verlängerung der Peptidkette in **48** um ein AcOZ-geschütztes Dipeptid und enzymatische Entschützung wurde das Lipopentapeptid **51** erhalten, das mit dem S-palmitoylierten Cystein **50** ebenfalls das säure- und basenlabile Ras-Peptid **49** ergab. Bei diesen enzymkatalysierten Spaltungen der Urethanschutzgruppe differenziert der Biokatalysator zwischen dem C-terminalen Methylester und dem in die Urethangruppe inkorporierten Essigsäurearylester.

Die vorteilhaften Eigenschaften der enzymlabilen Schutzgruppen ermöglichen auch die chemoenzymatische Synthese basen- und säurelabiler O-Glycopeptide^[48, 49]. So wurde z.B. im glycosylierten Serinderivat **53** der C-terminale Heptylester durch lipase-vermittelte Hydrolyse selektiv gespalten^[48] (Schema 29). Nach Kondensation von **54** mit einem N-terminal deblockierten Glycodipeptid erwies sich auch die enzymatische Umsetzung von **55** als effizient. Das so in hoher Ausbeute zugängliche **56** wurde zum Glycohexapeptid **57** umgesetzt; **57** stellt einen charakteristischen Ausschnitt aus einem tumorassoziierten Antigen dar, das auf der Oberfläche von Mammacarcinomen auftritt.



Schema 29. C-terminale enzymatische Entschützung von Glycopeptidheptylestern nach H. Waldmann und H. Kunz et al. [48].

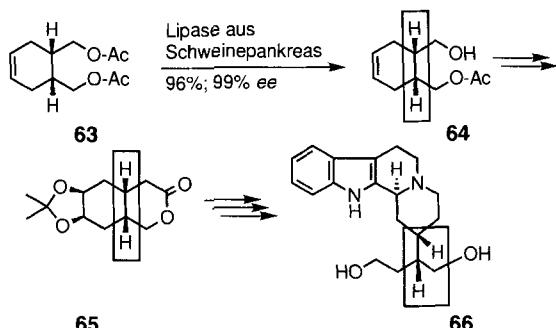
Mit Hilfe einer von der Penicillin-G-Acylase katalysierten Abspaltung der zur AcOZ-Schutzgruppe analogen Phenylacetoxymethoxykarbonyl(PhAcOZ)-Gruppe gelang eine selektive N-terminale Deblockierung von O-Glycopeptiden^[49] (Schema 30). Die enzymatische Spaltung dieser Urethan-Gruppe in **58** lieferte das Amin **59**. Nach Kondensation mit einem weiteren glycosylierten Dipeptid konnte aus **60** die N-terminale Schutzgruppe selektiv enzymatisch entfernt werden. Das dabei freigesetzte Peptid **61** wurde schließlich in das phosphorylierte und



Schema 30. Verwendung der enzymablen PhAcOZ-Gruppe in der Synthese einer Hexapeptidsequenz einer partiell prozessierten RNA-Polymerase nach H. Waldmann et al. [49].

glycosylierte Peptidkonjugat **62** überführt, eine charakteristische Sequenz einer partiell prozessierten RNA-Polymerase. Bei den in den Schemata 29 und 30 vorgestellten enzymatischen Umsetzungen wurde weder der Angriff auf die Essigsäureester in den Kohlenhydraten noch die β -Eliminierung des Kohlenhydratteils oder die Anomeralisierung der glycosidischen Bindungen beobachtet^[48 – 50].

Auch die durch Enzyme vermittelte Stereoselektivität ist für die Bereitstellung gezielt funktionalisierter und geschützter Syntheseintermediate von Vorteil. Ein Beispiel hierfür bietet die enzymatische Umsetzung des *meso*-Diacetats **63** in der enantioselektiven Synthese des Indolalkaloids (–)-Anthirin **66** von G. Lesma et al.^[51] (Schema 31). Zunächst wurde **63** durch Lipase



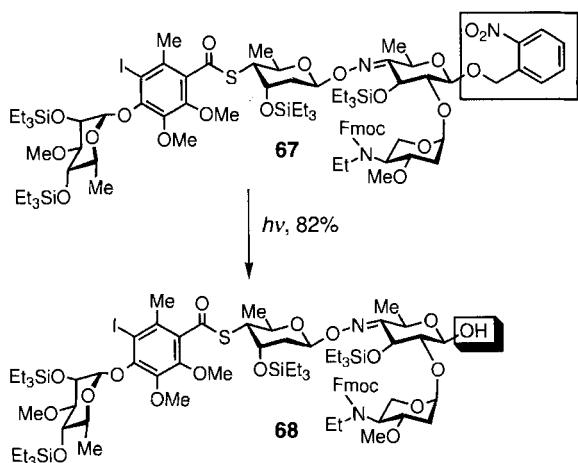
Schema 31. Beispiel einer enzymatischen Umsetzung in der Synthese von (–)-Anthirin nach G. Lesma et al. [51].

aus Schweinepankreas mit nahezu vollständiger Enantioselektivität unter Bildung von **64** gespalten. Die Konfiguration blieb beim Aufbau der Zielverbindung **66** aus **65** erhalten. Weitere Anwendungen^[52] biokatalysierter Umsetzungen umfassen z.B. die Synthese des Showdomycins^[53], des Biotins^[54], eines Thromboxan-A₂-Analogs^[55], des Rhizoxins^[56], des Neplanocins A^[57], des Nicardipins^[58], der Chrysanthemum-, Permethrin- und Caronsäure^[59], des Rifamycins^[60], des Compactins^[61], des (+)-Disparlurs^[62] und des Aphanorphins^[63].

3.1.5. Photolabile neben anderen Schutzgruppen^[64]

Die Abspaltung von Schutzgruppen durch Licht geeigneter Wellenlänge lässt sich vorteilhaft zu orthogonalen Deblockierungen nutzen. Unter diesen Bedingungen bleiben viele andere Schutzgruppen unangetastet, so daß sich keine bevorzugten Kombinationen gebildet haben.

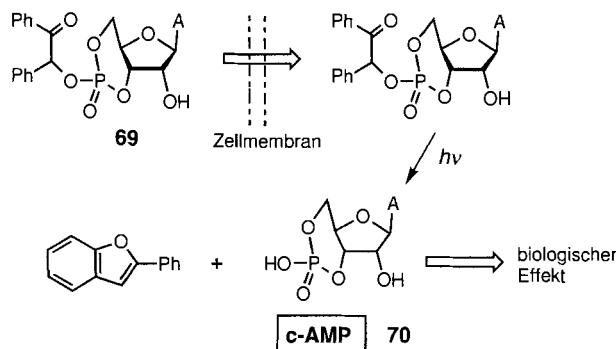
Einen sehr eindrucksvollen Beleg für die Leistungsfähigkeit dieser Technik wurde mit der Synthese des Endiin-Antitumorantibiotikums Calicheamycin γ_1^1 von K. C. Nicolaou et al. geliefert^[65] (Schema 32). Um das komplexe Oligosaccharid für die Verknüpfung mit dem Aglycon aktivieren zu können, mußte in **67** das anomere Zentrum der terminalen Kohlenhydrateinheit freigesetzt werden. Als Schutzgruppe bewährte sich die *o*-Nitrobenzylfunktion, die infolge ihrer hohen Stabilität zu einem frühen Zeitpunkt der Synthese eingeführt werden konnte. Auch unter recht drastischen Bedingungen, wie bei Behandlung mit Methanolat, Tetrabutylammoniumfluorid, Brom und Diisobutylaluminiumhydrid, erwies sie sich als stabil. Durch Photolyse ließ sie sich jedoch aus **67** in hoher Ausbeute abspalten, wobei das Oxim, die glycosidischen Bindungen und der Thio-



Schema 32. Anwendung der photolabilen *o*-Nitrobenzylschutzgruppe in der Synthese des Calicheamycins γ_1 nach K. C. Nicolaou et al. [65].

ester ebenso unangetastet blieben wie die Fmoc-Gruppe und die Silylether.

Geschwindigkeit und Selektivität der photochemischen Deblockierungen ist in biologischen Studien integraler Bestandteil der „Caging“-Technik^[66] (Schema 33). Hierbei wird ein photolabil geschütztes, inaktives Substrat (z.B. 69) in ein biologisches



Schema 33. Beispiel für eine photolabile Schutzgruppe in der „Caging“-Methode; A = Adenin.

System, etwa eine Zelle gebracht. Durch einen intensiven Lichtblitz wird die Schutzgruppe entfernt und so die aktive Verbindung (z. B. 70) freigesetzt. Der Vorteil dieser Methode ist das präzise Triggern der Freisetzung, so daß schnelle Prozesse pharmakokinetisch messbar werden. Voraussetzung für den Einsatz der „Caging“-Technik ist eine geringe Toxizität der Photoabbauprodukte. Auch sollte die Anregung der Substrate in einem Wellenlängenbereich und mit einer Lichtintensität erfolgen, daß die Zellen nicht merklich geschädigt werden. Da bei der photochemischen Abspaltung der in Synthesen meist verwendeten *o*-Nitrobenzylgruppe der toxische *o*-Nitrosobenzaldehyd als Nebenprodukt gebildet wird, kommen bei diesen Anwendungen meist andere photolabile Schutzgruppen, wie die 1-Pyrenylethylgruppe^[67] oder die Benzoingruppe^[68] (siehe Schema 33), zum Einsatz. Eine Ausnahme bildet ein von W. Mäntele et al. beschriebenes *aci*-Nitro-Intermediat^[69], dessen Zerfall IRspektroskopisch zur Reaktionskontrolle verfolgt wurde.

Obgleich die photolabilen Schutzgruppen viele Vorteile bieten, ist ihr Einsatz insofern begrenzt, als die zu deblockierenden

Substanzen selbst keine durch Licht anregbaren funktionellen Gruppen enthalten dürfen. Diese Schutzgruppenstrategie fand daher bislang keine breite Anwendung. In neueren Entwicklungen, z.B. zur Etablierung von Ankergruppen für die kombinatorische Chemie (siehe dazu Abschnitt 5), wird aber immer wieder auf sie zurückgegriffen.

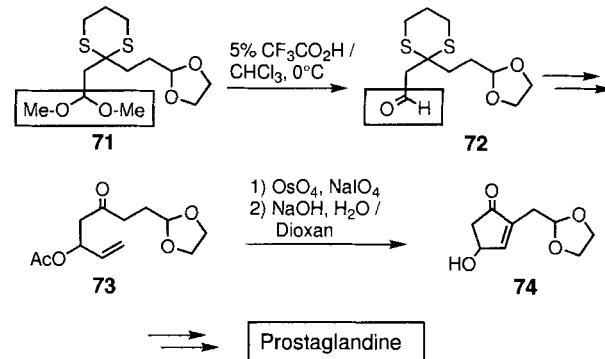
3.2. Verwendung von Schutzgruppen mit abgestufter Labilität

Schutzgruppen abgestufter Labilität werden in der organischen Synthese oft genutzt, obwohl sie nicht das Maß an Sicherheit bieten, das der Einsatz orthogonal stabiler Schutzgruppen gewährleistet. Diese Strategie kommt insbesondere dann zum Tragen, wenn mehrere gleiche funktionelle Gruppen in dem zu maskierenden Molekül vorhanden sind, für die nicht genügend orthogonal stabile Schutzgruppen zur Verfügung stehen, oder wenn bei der Abspaltung der stabilsten unerwünschte Nebenreaktionen eintreten. Im Prinzip können Schutzgruppen abgestufter Labilität für jede der unter Abschnitt 2 erwähnten Klassen entwickelt werden. Als besonders geeignet haben sich jedoch säure-, basen- und fluoridlabile, in geringerem Umfang auch oxidationslabile Schutzgruppen erwiesen.

Die Abstufung der Labilität vieler Schutzgruppen kann in Lit. [9] nachgeschlagen werden.

3.2.1. Abgestufte Säure- oder Basenlabilität

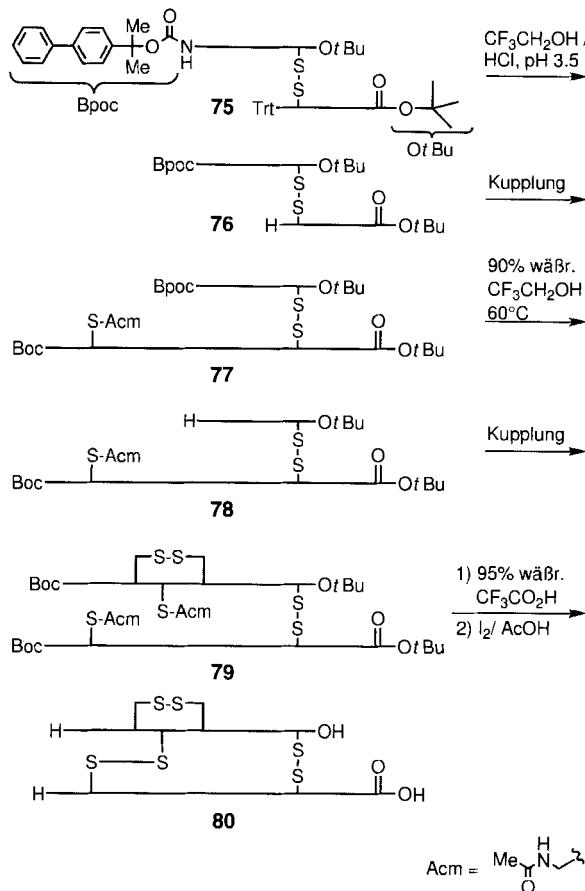
Acetale zeigen in vielen Fällen eine unterschiedliche Stabilität gegenüber Säuren: So sind acyclische Acetale säurelabiler als cyclische. Diese Eigenschaft wurde z.B. von R. Ellison et al. in der Synthese von Prostaglandinvorläufern genutzt^[70] (Schema 34). In 71 gelang die selektive Spaltung des Dimethylacetals



Schema 34. Verwendung säurelabiler Schutzgruppen mit abgestufter Labilität in der Synthese von Prostaglandinvorstufen nach R. Ellison et al. [70].

in nahezu quantitativer Ausbeute, so daß der freigesetzte Aldehyd zur Verlängerung der Kohlenstoffkette zur Verfügung stand. Nach Entfernen der Dithian-Gruppe und Ringschluß wurde die Prostaglandinvorstufe 74 erhalten.

Das Prinzip, Schutzgruppen abgestufter Säurelabilität zu verwenden, hat in der Peptidchemie wiederholt Anwendung gefunden (siehe Abschnitt 2 und Abschnitt 4). Ein Beispiel hierfür ist die Synthese des Humaninsulins nach P. Sieber et al.^[71], die in Schema 35 skizziert ist. 75 trägt mit dem *tert*-Butylester, der Boc- und der Trityl(Trt)-Gruppe drei Schutzgruppen unterschiedlicher Labilität. Zunächst konnte der Tritylrest in Gegen-



Schema 35. Verwendung säurelabiler Schutzgruppen mit abgestufter Labilität in der Synthese des Humaninsulins nach P. Sieber et al. [71].

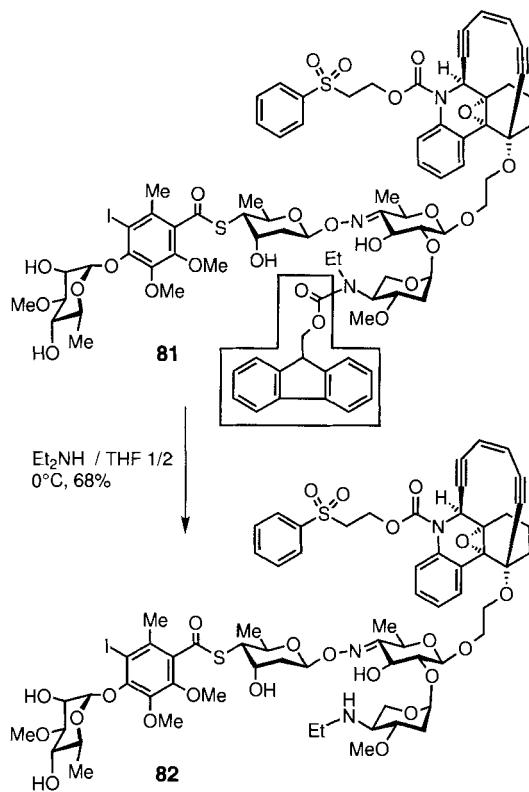
wart der ebenfalls sehr säurelabilen Bpoc-Gruppe selektiv entfernt werden. Nach Verlängerung der B-Kette des Insulins (**76** → **77**) wurde die Bpoc-Gruppe gezielt entfernt und so die Möglichkeit zur Vervollständigung der A-Kette gegeben. Im Anschluß an die Anknüpfung eines ebenfalls Boc-geschützten Peptids an **78** wurden aus **79** alle *tert*-Butylschutzgruppen simultan entfernt. Nach Deblockierung der Cysteinseitenketten gelang schließlich der Ringschluß zum Insulin **80**.

Obwohl die in Schema 35 vorgestellte Synthese belegt, daß diese Vorgehensweise sehr erfolgreich sein kann, hat sie sich in der Peptidchemie wegen der Gefahr des Verlusts weiterhin benötigter Schutzgruppen nicht durchsetzen können. Die höhere Sicherheit der orthogonal stabilen Maskierungen wird in der Regel bevorzugt.

Die abgestufte Basenlabilität zweier Urethanschutzgruppen nutzten K. C. Nicolaou et al. in der Synthese eines Calicheamycin-Dynemicin-Hybridmoleküls^[72] (Schema 36). Aus dem komplexen Glycosid **81** wurde zunächst die 2-Fluorenylmethoxycarbonyl(Fmoc)-Gruppe mit Diethylamin abgespalten, ohne daß ein Angriff auf die ebenfalls basenlabile 2-Phenylsulfonylethoxy-carbonyl(Psec)-Gruppe erfolgte. Deren Abspaltung im Basischen diente später zur Freisetzung der reaktiven Gruppe, die im Dynemicin-Aglycon von **82** verborgen ist.

3.2.2. Abgestufte Labilität von Silylschutzgruppen

Die Labilität von Silylethern gegenüber Säuren, Basen und F^- kann durch Variation der Substituenten am Silicium gezielt



Schema 36. Verwendung unterschiedlich labiler Aminoschutzgruppen in der Synthese eines Calicheamycin-Dynemicin-Hybridmoleküls nach K. C. Nicolaou et al. [72].

relative Stabilitäten von Silylethern $R-O-SiR_3$

Acidolyse: $R_3Si: Me_3Si (1) < Et_3Si (64) < tBuMe_2Si (20000) < tPr_2Si (700000) < tBuPh_2Si (5000000)$

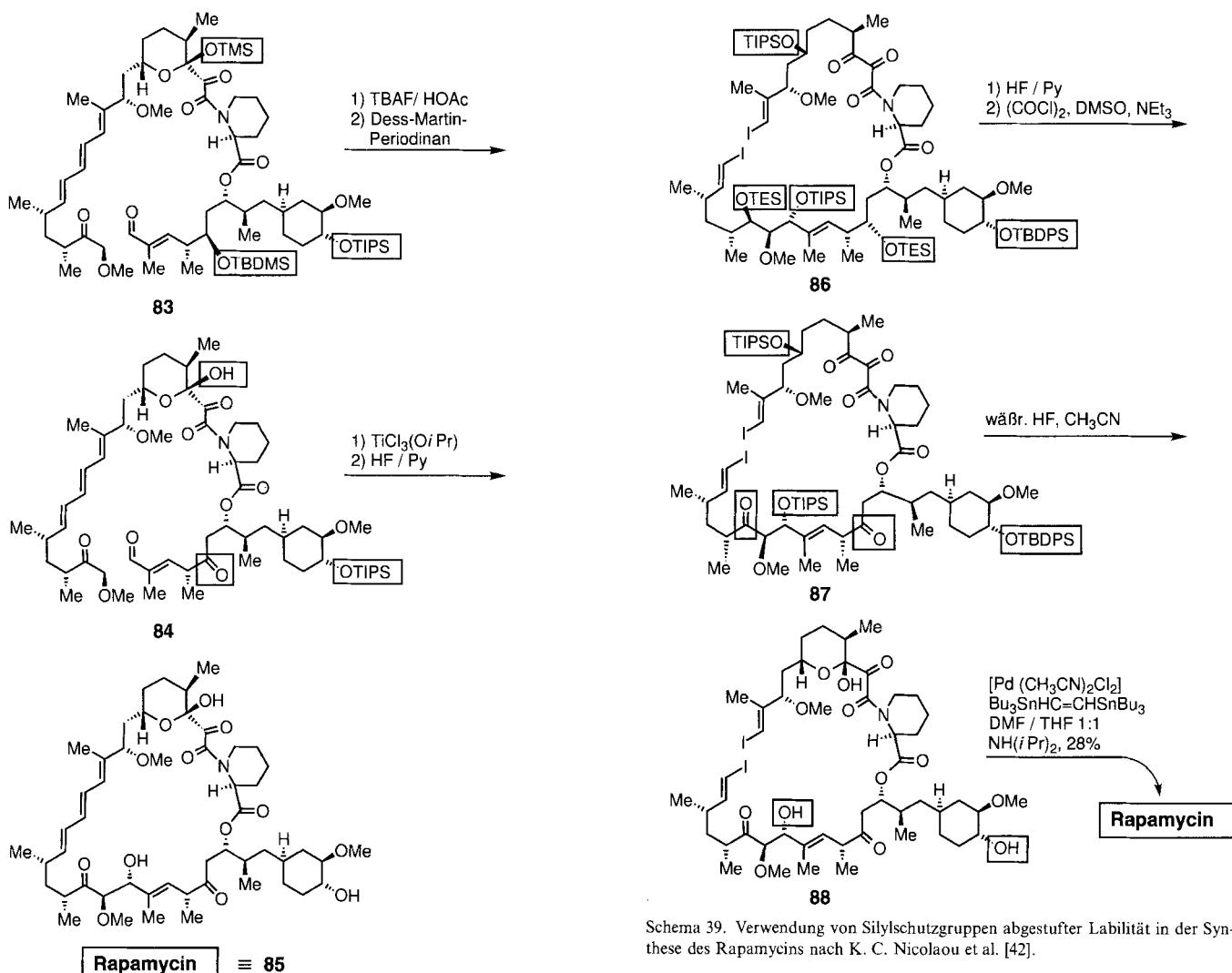
basische Solvolyse: $R_3Si: Me_3Si (1) < Et_3Si (10-100) < tBuMe_2Si = tBuPh_2Si (20000) < tPr_2Si (100000)$

Schema 37. Verhältnis der Hydrolysegeschwindigkeiten von Silylethern $R-O-SiR_3$ (k_{rel}^{-1}).

beeinflußt werden. In Schema 37 sind die relativen Hydrolysegeschwindigkeiten unterschiedlicher Silylether im Sauren und Basischen aufgeführt. (Das Verhältnis der Reaktionsgeschwindigkeiten bei der Umsetzung mit Fluoridionen ist ähnlich.) Infolge dieser Flexibilität wurde die abgestufte Hydrolyse von Silylethern in der Synthese vielfältig genutzt.

tert-Butyldimethylsilyl(TBDMS)-Ether können z.B. mit Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) gespalten werden, während für die stabileren Triisopropylsilyl(TIPS)- und *tert*-Butyldiphenylsilyl(TBDPS)-Schutzgruppen Lösungen von HF in Pyridin, Acetonitril oder gar Wasser zum Einsatz kommen müssen.

Diese deutlichen Reaktionsunterschiede nutzten S. Danishefsky et al. in der Synthese des Immunsuppressivums Rapamycin^[44] (Schema 38). **83** enthält einen TMS-, einen TBDMS- und einen TIPS-Ether. Mit TBAF wurden der TMS- und der TBDMS-Ether gespalten, die TIPS-Gruppe blieb jedoch intakt. Nach Oxidation der freigesetzten sekundären OH-Gruppe wurde der Ringschluß zum Macrocyclus durchgeführt und abschließend die TIPS-Gruppe im Cyclohexanring mit HF/Pyridin unter Freisetzung des Naturstoffes entfernt.



Schema 38. Verwendung von Silylschutzgruppen abgestufter Labilität in der Synthese des Rapamycins nach S. Danishefsky et al. [44].

Auch in der Synthese des Rapamycins durch K. C. Nicolaou et al. [42] wurde die unterschiedliche Labilität von Silylethern ausgenutzt. In Schema 22 ist gezeigt, daß aus **24** mit HF/Pyridin nur die TBDMS-Schutzgruppe entfernt wurde, während die TIPS-geschützte sekundäre Hydroxygruppe unangetastet blieb. Eine ähnliche Strategie wurde in den Endstufen der Synthese genutzt (Schema 39). Von den fünf in **86** enthaltenen Silylschutzgruppen wurden durch HF/Pyridin nur die TES-Gruppen entfernt, so daß die selektive Oxidation der demaskierten Hydroxy- zu den entsprechenden Carbonylgruppen gelang. Die noch verbliebenen Silylether wurden durch Behandeln mit HF in $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ gespalten und die Synthese durch Pd^0 -vermittelte Kupplung der beiden Vinyliodide beendet.

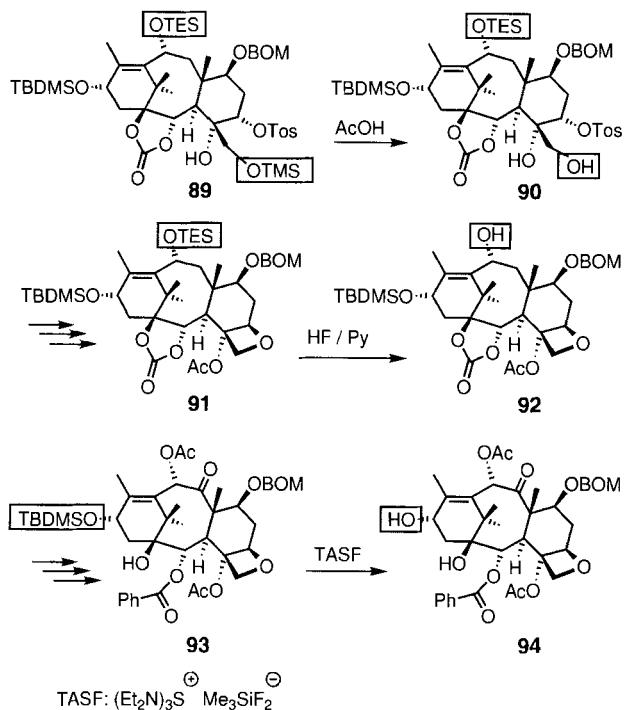
Die unterschiedliche Säureempfindlichkeit von Silylethern ermöglichte S. Schreiber et al. die selektive Deblockierung eines Syntheseintermediates in der Synthese von FK506^[41] (Schema 21). Der Macrocyclus **19** enthält TIPS-, TBDMS- und TES-Schutzgruppen, von denen mit wässriger Trifluoressigsäure nur die TES-Gruppe abgespalten und somit nur eine der vier OH-Gruppen für die nachfolgende Oxidation demaskiert wurde.

Schema 39. Verwendung von Silylschutzgruppen abgestufter Labilität in der Synthese des Rapamycins nach K. C. Nicolaou et al. [42].

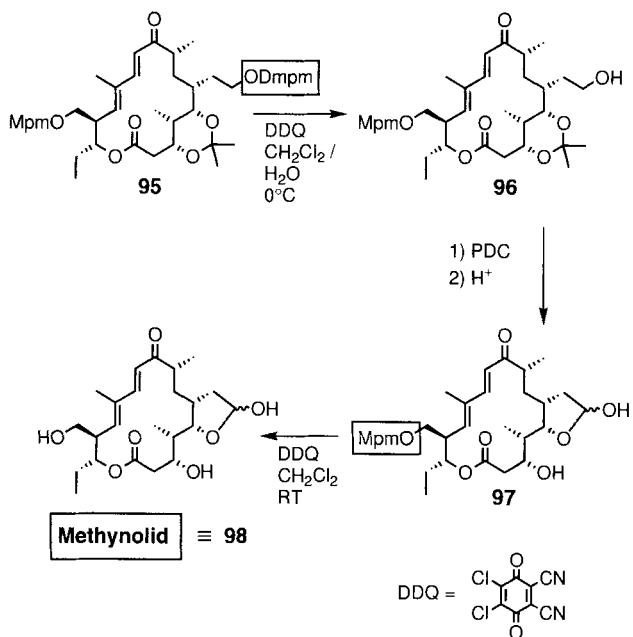
R. A. Holton et al. nutzten die unterschiedliche Labilität von Silylethern gegenüber Basen und Fluoridquellen in der Synthese des Antitumorwirkstoffs Taxol^[73] (Schema 40). So wurde in **89** durch Essigsäure nur der TMS-Ether gespalten, das ebenfalls säurelabile BOM-Acetal und die anderen Silylgruppen blieben intakt. Nach Überführung des Alkohols **90** in das Oxetan **91** wurde die TES-Gruppe mit HF/Pyridin selektiv entfernt. Anschließend konnte der zentrale Achtring oxygeniert werden. Schließlich wurde die TBDMS-Schutzgruppe mit dem Reagens TASF (siehe Schema 40) entfernt (diese Umsetzung gelang nicht mit TBAF), um nachfolgend die noch fehlende Seitenkette anzuknüpfen.

3.2.3. Abgestufte Oxidationslabilität

Die oxidationslabilen Mpm- und Dmpm-Ether (siehe Abschnitt 2.6) werden durch Dichlorodicyaninon (DDQ) bei 0–5 °C unterschiedlich schnell angegriffen. Diese abgestufte Labilität kann für die gezielte Freisetzung von OH-Gruppen in der Synthese polyfunktioneller, auch Olefine enthaltender Zielverbindungen genutzt werden. So wurde im Verlauf einer Totalsynthese des Methynolids **98** durch O. Yonemitsu et al. das als Mpm- und Dmpm-geschützte Macrolacton **95** mit DDQ bei 0 °C gezielt von der elektronenreicherem und somit leichter oxi-



Schema 40. Verwendung von Silylschutzgruppen abgestufter Labilität in der Synthese des Taxols nach R. A. Holton et al. [73].

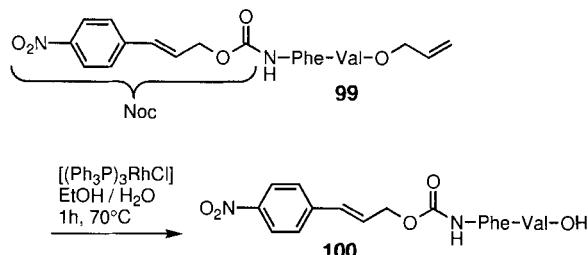


Schema 41. Selektive oxidative Abspaltung der Dmpm-Gruppe neben der Mpm-Gruppe in der Synthese des Methynolids nach O. Yonemitsu et al. [74, 75]; PDC = Pyridiniumdichromat.

dierbaren Dmpm-Gruppe befreit^[74, 75] (Schema 41). Die so deblockierte OH-Gruppe in **96** wurde zum Aldehyd oxidiert; nach saurer Hydrolyse des Acetals wurde das Halbacetal **97** durch Cyclisierung gebildet. Schließlich wurde der Naturstoff durch oxidative Abspaltung des Mpm-Ethers bei Raumtemperatur freigesetzt.

Auch bei anderen Schutzgruppentypen kann die Reaktivität durch geeignete Substituenten abgestimmt werden. So bewirkt z.B. ein Nitrophenylsubstituent am Allylsystem der Allyloxy-

carbonyl(Aloc)-Gruppe, daß die resultierenden 4-Nitrophenyl-allyl(Noc)-Urethane deutlich langsamer von den zur Abspaltung unsubstituierter Allylschutzgruppen verwendeten Pd⁰- und Rh^I-Katalysatoren angegriffen werden^[76]. Wie in Schema 42 gezeigt, gelang aufgrund dieser abgestuften Labilität die selektive Spaltung des Allylestes in **99** ohne Angriff auf die Noc-Gruppe.



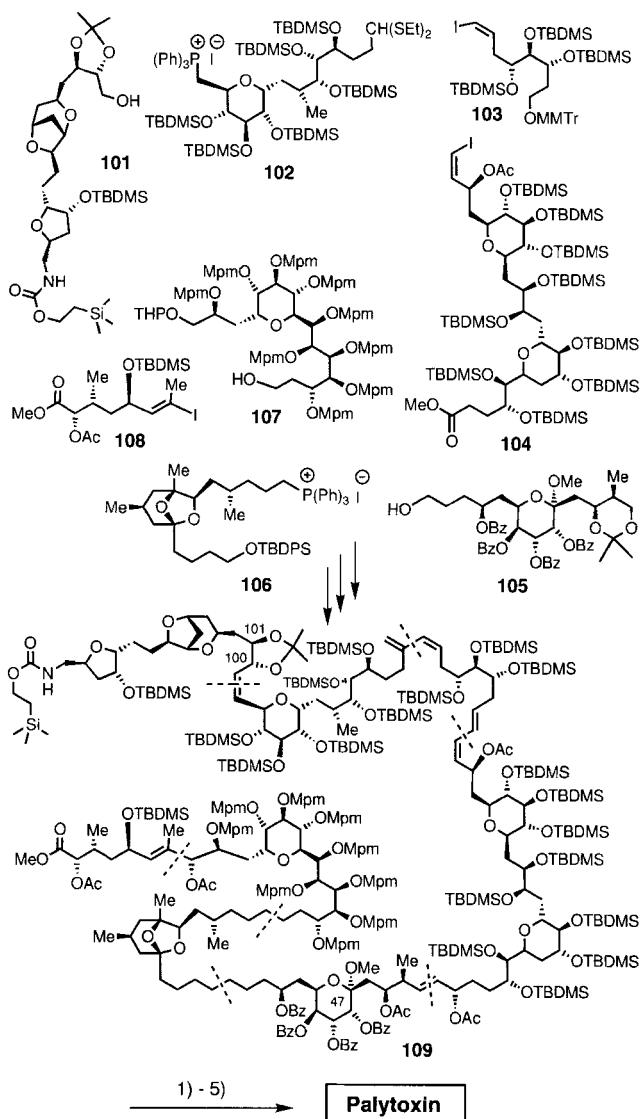
Schema 42. Selektive Spaltung eines unsubstituierten Allylestes in Gegenwart einer Nitrophenylallylgruppe nach H. Kunz et al. [76].

3.3. Vereinheitlichung von Schutzgruppen

Die Taktik, beim Aufbau polyfunktioneller Moleküle Schutzgruppen einzusetzen, die unter stark variierenden Reaktionsbedingungen abgespalten werden, kann insbesondere in den Endstufen einer Synthese, z. B. nach erfolgreicher Konstruktion des Molekülgerüsts, unerwünschte Probleme aufwerfen. So muß das aufgebaute Intermediat unter allen Bedingungen der Deblockierungen stabil bleiben. Dies muß bei der Auswahl der Schutzgruppen für die einzelnen Blöcke, aus denen das Zielmolekül zusammengesetzt ist, beachtet werden. Es ist dabei durchaus möglich, daß nur wenige – unter Umständen zu wenige – der verfügbaren Schutzgruppen diesen Anforderungen gerecht werden. Zudem wird die Anzahl der Umsetzungen am Ende der Synthese erhöht, d. h. zu einem Zeitpunkt, an dem Verluste besonders nachteilig und schmerzlich sind.

Daher wird besonders in komplexen, vielstufigen Synthesen oft die Strategie verfolgt, so früh wie möglich Schutzgruppen zu verwenden, die unter gleichen Reaktionsbedingungen abgespalten werden können, um damit das Schutzgruppenmuster weitestgehend zu vereinheitlichen: Z.B. kann für die Intermediate von Beginn der Synthese an ein einheitlicher Schutzgruppentyp verwendet werden, so daß sich die Vereinfachung des Problems automatisch ergibt. Bestehen dagegen Labilitäten in den Intermediaten, die im Verlauf der Synthese bestätigt werden, oder will man den dirigierenden Effekt von Schutzgruppen nutzen (siehe Abschnitt 3.5), kann diese Vorgehensweise nicht zum Zuge kommen. Stattdessen müssen aus den Intermediaten Schutzgruppen abgespalten und durch andere, dem verbliebenen Typ entsprechende ersetzt werden. Unter Umständen wird dadurch die Gesamtsynthese um einige Schritte verlängert, doch treten eventuelle Verluste bei einfacher und rascher wieder zugänglichen frühen Zwischenprodukten auf.

Die Strategie, möglichst einheitlich geschützte Intermediate zu erzeugen, die am Ende der Synthese in nur wenigen Schritten entschützt werden können, verfolgten Y. Kishi et al. in der Synthese des marinen Naturstoffs Palytoxin^[77] (Schema 43). Die Größe des Moleküls, die Zahl der zu schützenden funktionellen



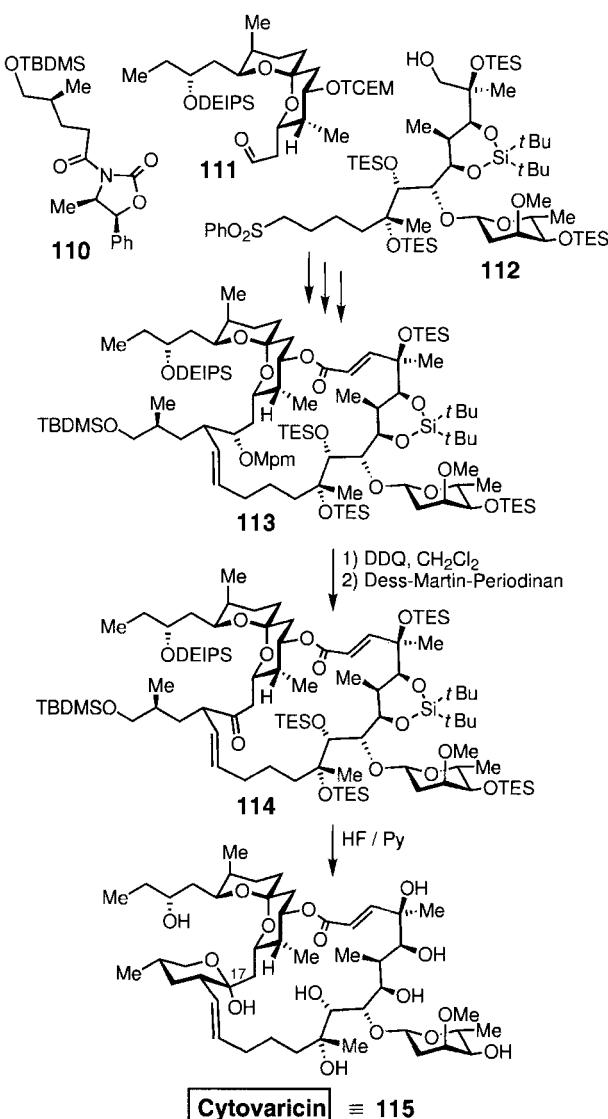
1) - 5)

Palytoxin

Schema 43. Ausschnitt aus der Synthese des Palytoxins nach Y. Kishi et al. [77]; 1) DDQ/tBuO₂-CH₂Cl₂, RT, dann Ac₂O/DMAP in Pyridin; 2) HClO₄ (1.18 n) in THF, 25 °C, 8 d; 3) 0.08 n LiOH/H₂O/THF (1/2/8), 25 °C, 20 h; 4) *n*Bu₄NF in THF, 22 °C, 20 h; 5) AcOH/H₂O (1/9), RT, 12 h.

Gruppen und die Syntheseprobleme verhinderten, daß nur ein Schutzgruppentyp verwendet werden konnte. Das in Schema 43 gezeigte Intermediat **109** enthielt das vollständige, aber noch voll geschützte Gerüst des Palytoxins, das durch Kupplung der Fragmente **101** bis **108** aufgebaut wurde. In **101**, **102**, **103** und **104** kamen fast ausschließlich fluoridlabile Silylschutzgruppen zum Einsatz, **105** und **108** wiesen basenlabile Ester auf und in **107** waren die OH-Gruppen als oxidationslabile Mpm-Ether geschützt. Darüber hinaus war es notwendig, das Halbacetal an C-47 und die Dioleinheit an C-100 und C-101 als säurelabile Acetale zu maskieren. Diese weitgehende Vereinheitlichung auf fluorid-, basen- und oxidationslabile Schutzgruppen ermöglichte am Ende der Palytoxin-Synthese eine effiziente Deblockierung des Moleküls in nur fünf Schritten (Schema 43).

Die Strategie, alle permanenten Schutzgruppen vom gleichen Typ zu wählen, verfolgten D. A. Evans et al. in der Synthese des Cytovaricins^[78] (Schema 44). Die Bausteine **110**–**112**, aus de-

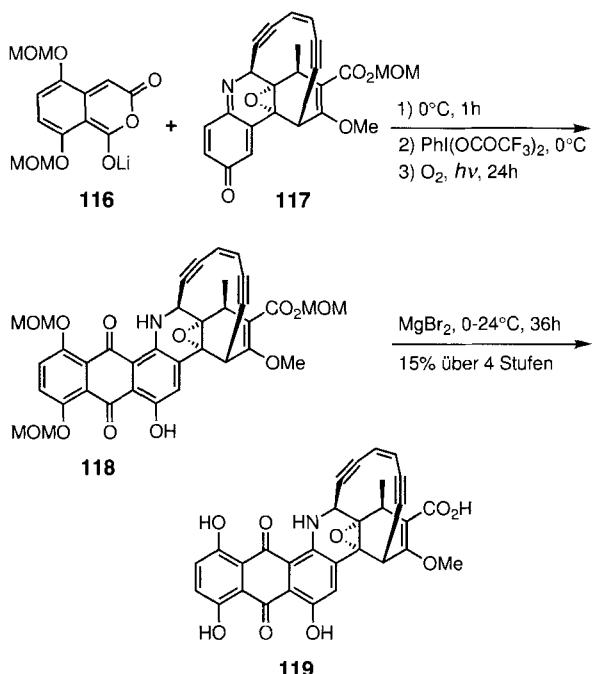


Schema 44. Synthese des Cytovaricins nach D. A. Evans et al. [78]; DEIPS = Diethylisopropylsilyl-, TCEM = Trichlorethoxymethyl-.

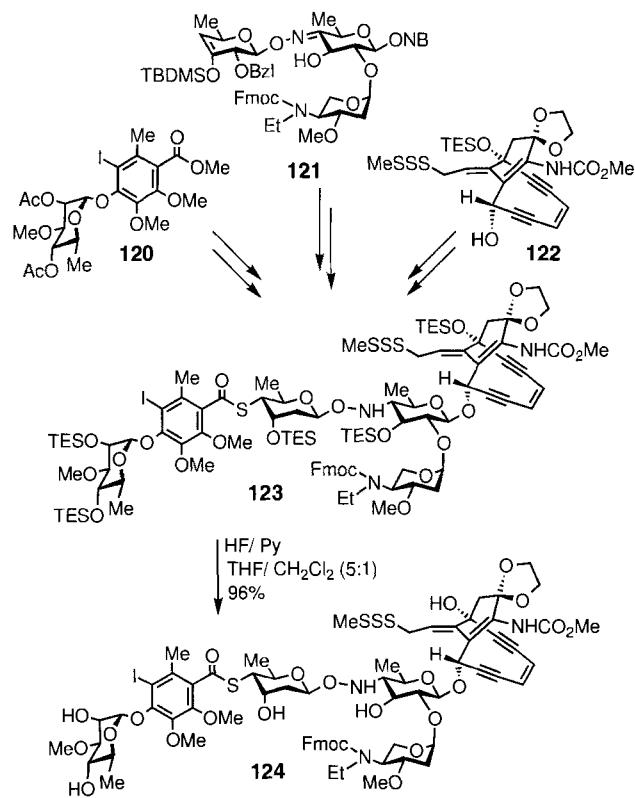
nen der Naturstoff **115** aufgebaut wurde, trugen ausschließlich Silylgruppen, die am Ende der Synthese in einem einzigen Schritt mit hoher Ausbeute entfernt wurden. Die Bedingungen waren dabei so schonend, daß das an C-17 gebildete Halbacetal stabil blieb und nicht unter Wasserabspaltung zum Dien reagierte.

S. Danishefsky et al. nutzten das gleiche Prinzip in der Synthese des Endiin-Antibioticums Dynemicin A^[79] (Schema 45). Dabei wurde das dreifach als MOM-Acetal geschützte **118** aus **116** und **117** aufgebaut und alle MOM-Schutzgruppen schließlich unter Freisetzung des empfindlichen Naturstoffs **119** entfernt.

Einen Wechsel im Schutzgruppenmuster fortgeschrittener Syntheseintermediate wurde von K. C. Nicolaou et al. in der Synthese des Calicheamycins γ_1^1 ^[65] (Schema 46) vollzogen. Das komplexe Glycosid **123** wurde dabei aus dem überwiegend acylgeschützten **120**, sowie den Intermediaten **121** und **122** erzeugt, wobei die Essigsäureester nach erfolgter Kupplung in Silylether überführt wurden. Diese wurden dann zusammen mit den durch



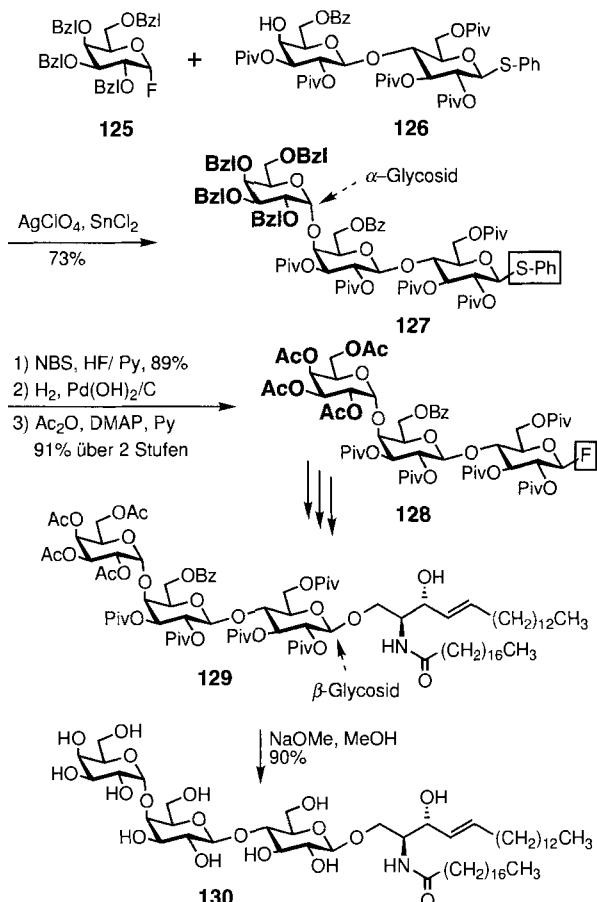
Schema 45. Verwendung eines einheitlichen Schutzgruppentyps in der Synthese des Dynemicins nach S. Danishefsky et al. [79]; MOM = Methoxymethyl-.



Schema 46. Wechsel des Schutzgruppenmusters in der Synthese des Calicheamycin γ_1 nach K. C. Nicolaou et al. [80]; NB = Nitrobenzyl-.

121 und **122** eingebrachten Silylethern in einem Schritt mit HF/Pyridin in nahezu quantitativer Ausbeute gespalten.

In der Synthese des Glycosphingolipids Gb_3 **130** tauschten Nicolaou et al.^[80] reduktionsempfindliche Benzylether gegen basenlabile Acetate aus, um das Schutzgruppenmuster zu vereinheitlichen (Schema 47). Das Galactosylfluorid **125** trug da-

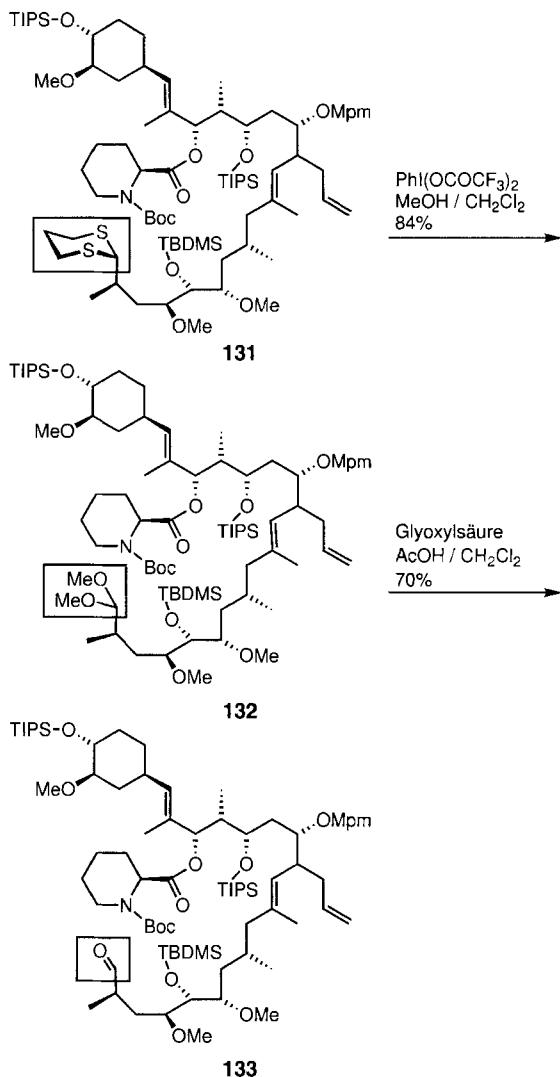


Schema 47. Vereinheitlichung des Schutzgruppenmusters in der Synthese des Glycosphingolipids Gb_3 nach K. C. Nicolaou et al. [81].

bei zunächst Benzylgruppen, die gewährleisteten, daß bei der Verknüpfung von **125** mit **126** mit hoher Selektivität das α -Anomere von **127** gebildet wurde. **126** trug Acylschutzgruppen, die eine hohe β -Selektivität bei der Einführung des Sphingosinrests garantierten (siehe dazu auch Abschnitt 3.5). Im Trisaccharid **127** wurden die Benzylschutzgruppen durch Hydrogenolyse entfernt und die dabei freigesetzten Hydroxygruppen als Essigsäureester geschützt. Das Trisaccharid trug damit ausschließlich basenlabile Acylschutzgruppen, die am Ende der Synthese simultan mit hoher Ausbeute abgespalten wurden. Diese Strategie erwies sich auch beim Aufbau des trimeren Lewis^x-Nonasaccharids^[81] als sehr leistungsfähig.

3.4. Einführung von „Platzhaltern“

Bei der Synthese polyfunktioneller Zielverbindungen können die Labilität der Intermediate und die Tatsache, daß eventuell nicht genügend unterschiedliche Schutzgruppen für eine Klasse funktioneller Gruppen zur Verfügung stehen, die Wahl der Schutzgruppenstrategie erheblich erschweren. So werden Aldehyde und Ketone in der Regel als Thioacetale oder O,O-Acetale geschützt. Ein Beispiel hierfür ist die Synthese des FK 506 nach S. Schreiber et al.^[41] (Schema 48). In **131** war der terminale Aldehyd als 1,3-Dithian maskiert; alle Versuche, die so maskierte Carbonylgruppe durch etablierte Verfahren freizusetzen,



Schema 48. Verwendung von 1,3-Dithian- und Dimethylacetal-Gruppen in der Synthese des Immunsuppressivums FK506 nach S. L. Schreiber et al. [41].

führten nur zu niedrigen Ausbeuten an gewünschtem Produkt. Erst die Dethioacetalisierung mit einer hypervalenten Iodverbindung als mildem Oxidationsmittel ergab zufriedenstellende Resultate. Der Aldehyd wurde jedoch nicht in Substanz isoliert, sondern als Dimethylacetal **132** abgefangen. Aus diesem sehr empfindlichen Intermediat wurde die Carbonylgruppe schließlich durch Umacetalisierung mit Glyoxylsäure unter milden Bedingungen freigesetzt. Diese Vorgehensweise ist nahezu identisch mit der von T. K. Jones et al. für die Synthese des FK506 gewählten^[82].

Das vorstehende Beispiel illustriert, daß trotz der großen Leistungsfähigkeit der Thioacetal- und Acetalgruppen die Abspaltungsbedingungen ihre Anwendung oftmals verhindern. Als vorteilhafte Alternative zu säurelabilen Acetalen haben sich Silylenderivate für den Schutz von 1,3-Diolen bewährt (siehe z.B. **114** in Schema 44). Wenn eine solche Möglichkeit jedoch fehlt, muß eine völlig andere Taktik zum Zuge kommen.

Besonders in letzter Zeit ist daher oft die Strategie verfolgt worden, einen „Platzhalter“ für die benötigte funktionelle Gruppe einzuführen: Im Falle der Carbonylgruppen wurden maskierte Alkohole verwendet, die nach Deblockierung zu den

gewünschten Aldehyden oder Ketonen oxidiert werden müssen. Auf diese Weise wird zwar das Problem, eine weitere Schutzgruppe in der Synthese mitzuführen zu müssen, nicht umgangen, doch ist für Hydroxygruppen eine ungleich größere Zahl an Maskierungsmöglichkeiten etabliert.

Die in Schema 21 skizzierte Synthese des FK506 illustriert diese Vorgehensweise^[41]. Die sehr empfindliche und reaktive Tricarbonyleinheit in **20** wurde erst am Ende der Synthese durch Entschützen und Oxidieren entsprechender Hydroxygruppen aufgebaut. Sukzessive Deblockierung und Oxidation verhinderte die Bildung von Produktgemischen infolge unvollständiger Oxidation. Als „Platzhalter“ für die Carbonylgruppen kamen dabei TES- und Mpm-geschützte OH-Gruppen zum Einsatz, während die in **20** vorhandenen Hydroxygruppen als TIPS- und TBDMS-Ether maskiert blieben.

Ähnlich wird auch bei der in Schema 38 vorgestellten Rapamycin-Synthese nach S. Danishefsky et al.^[44] in **83** kurz vor Abschluß der Synthesesequenz eine der drei geschützten Hydroxygruppen selektiv deblockiert und zur Carbonylgruppe oxidiert.

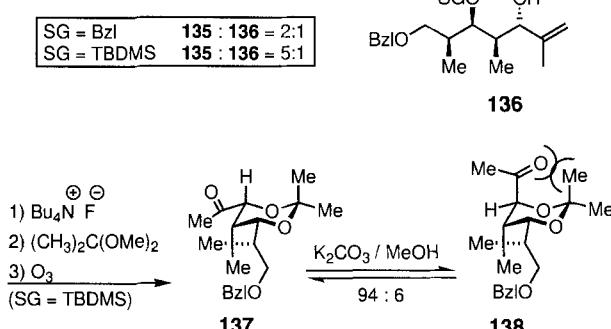
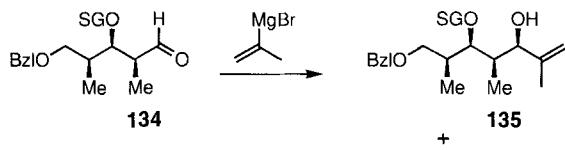
Auch D. Evans et al. nutzten diese Strategie bei der in Schema 44 skizzierten Synthese des Cytovaricins^[47]. Die zu oxidierende Hydroxygruppe in **113** lag als Mpm-Ether geschützt vor, alle anderen waren als Silylether blockiert. Nach Abspaltung der benzyischen Schutzgruppe mit DDQ wurde die benötigte Carbonylgruppe erzeugt und abschließend alle Silylgruppen entfernt. Diese Vorgehensweise war notwendig, da das im letzten Schritt erzeugte Halbacetal sehr empfindlich ist (siehe Abschnitt 3.3).

3.5. Einfluß von Schutzgruppen auf den Verlauf von Synthesen

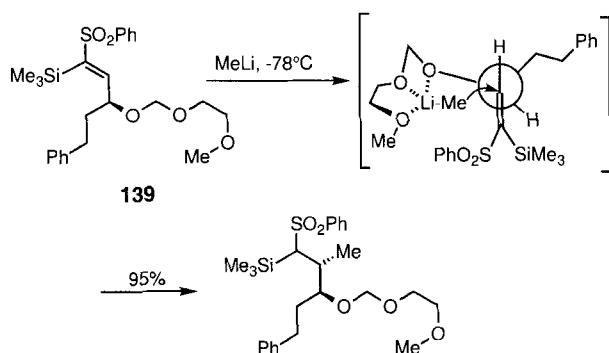
Beim Planen einer Schutzgruppenstrategie muß unbedingt bedacht werden, daß die Schutzgruppe auch aktiven Einfluß auf den Verlauf von Umsetzungen nehmen kann.

So kann die (Un)Fähigkeit von Schutzgruppen, Metallionen zu komplexieren, vorteilhaft für die Steuerung des sterischen Verlaufs einer Reaktion genutzt werden. Diese „(nicht)chelatisierenden“ Schutzgruppen gehören zu den etablierten Werkzeugen der asymmetrischen Synthese^[83]. Einen solchen Effekt nutzten J. Mulzer et al.^[84] in der Synthese des Erythronolids B (Schema 49). Bei der Addition von Propenylmagnesiumbromid an den Aldehyd **134** hing das Verhältnis der Diastereomeren **135** und **136** von der Art der in **134** enthaltenen Etherfunktion ab: Ist die sekundäre OH-Gruppe als Benzylether geschützt, beträgt es 2:1, für den entsprechenden Silylether 5:1. Die Silylgruppe behindert die Bildung eines 1,3-Chelats, das zum *anti*-Diol **136** führt und begünstigt einen Felkin-Anh-Übergangszustand zum *syn*-Diol. Zur weiteren Erhöhung des Diastereomerenverhältnisses wurde das Gemisch aus **135** und **136** in die Acetonide **137** und **138** überführt. In **138** trat eine ungünstige 1,3-diaxiale Wechselwirkung des Ketons mit einer Methylgruppe des Acetals auf, so daß **138** durch Behandeln mit K_2CO_3 in Methanol zum stabileren **137** äquilibriert werden konnte.

Als chelatisierende Gruppen werden in der Regel BOM-, MOM- oder MEM-Ether eingesetzt (siehe Abschnitt 2.1.1). So nutzten M. Isobe et al. den steuernden Einfluß einer MEM-Gruppe zum stereoselektiven Aufbau einer Vorstufe des Maytansins^[85] (Schema 50). Bei der Umsetzung von **139** mit Methyl-



Schema 49. Stereodirigierende Einflüsse von Schutzgruppen in der Synthese des Erythronolids B nach J. Mulzer et al. [84].

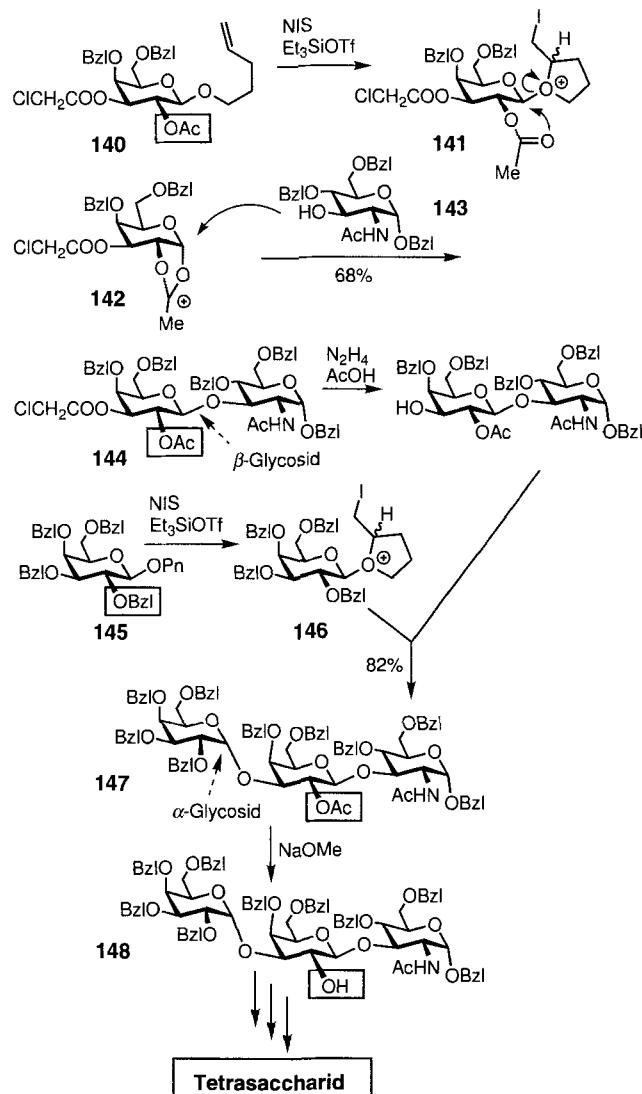


Schema 50. Dirigierender Einfluß der MEM-Schutzgruppe in der Synthese einer Vorstufe von Maytansin nach M. Isobe et al. [85].

lithium komplexieren die Sauerstoffatome der Schutzgruppe das Lithium so, daß der Angriff der metallorganischen Verbindung von der *Re*-Seite der Doppelbindung des Vinylsulfons erfolgt.

In der Oligosaccharidsynthese wird der dirigierende Einfluß von Schutzgruppen häufig zur Steuerung von Glycosylierungen eingesetzt. In Glycosyldonoren wie **140** (Schema 51) die in der 2-Stellung eine Estergruppe tragen, schirmt diese die Unterseite des intermediären Glycosylkations **142** ab, so daß der Glycosylakzeptor **143** von der Oberseite, d. h. unter Bildung des β -Glycosids **144**, angreift^[86]. Ist die 2-Position des Glycosyldonors hingegen nicht durch eine zur Nachbargruppenunterstützung befähigten Gruppe blockiert, wie im benzylgeschützten Glycosyldonor **145**, entstehen bevorzugt die α -Glycoside (z. B. **147**). Diese dirigierenden Effekte wurden von B. Fraser-Reid et al. in der Synthese des für die menschliche Blutgruppe B kennzeichnenden Tetrasaccharids (Schema 51), aber auch in der Herstellung des Gb_3 -Glycolipids von Nicolaou et al. (Schema 47) genutzt.

Die Art der Schutzgruppen bestimmt nicht nur den sterischen Verlauf der Glycosidsynthesen, sondern beeinflußt auch die Reaktivität des Glycosyldonors. Da Ester bessere Elektronen-acceptoren sind als Ether, ist die Bildung von Glycosylkationen aus acylgeschützten Glycosyldonoren wie **140** weniger günstig als aus alkylgeschützten wie **145**. Auch ist die Nucleophilie der am anomeren Zentrum befindlichen Abgangsgruppen durch den elektronischen Einfluß der Estergruppen geringer als bei alkyl-



Schema 51. Steuerung der α / β -Selektivität durch geeignete Schutzgruppen in der Synthese des Blutgruppen-B-Tetrasaccharids nach B. Fraser-Reid et al. [86]; Pn = Pentenyl, NIS = *N*-Iodsuccinimid.

geschützten Analoga. B. Fraser-Reid et al. bezeichneten daher acylmaskierte Glycosyldonoren als „disarmed“ gegenüber der Aktivierung durch Elektrophile, alkylmaskierte Donoren als „armed“^[87]. Das „armed/disarmed“-Konzept hat inzwischen seine Gültigkeit für unterschiedliche Glycosyldonoren bewiesen.

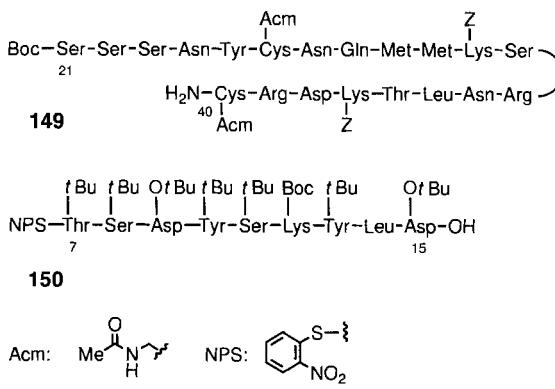
4. Die beste Schutzgruppe ist keine Schutzgruppe

Die erläuterten Beispiele belegen die Leistungsfähigkeit der heute verfügbaren Schutzgruppentechniken und zeigen, daß Schutzgruppen auch aktiv zur Beeinflussung von Umsetzungen genutzt werden können. Nachteilig ist, daß ihre Einführung und Abspaltung die Synthesen verlängert, so daß sie oft als „unproduktiv“^[84] angesehen werden.

Durch Ausnutzen von Reaktivitätsunterschieden ähnlicher oder gleicher funktioneller Gruppen kann die Zahl der Schutzgruppenmanipulationen klein gehalten werden. Unter Umständen kann dies den gesamten Syntheseplan und das zu wählende Schutzgruppenmuster entscheidend prägen.

Eine solche Vorgehensweise wird z.B. oft in der Glycosidsynthese gewählt, da verlässliche Informationen über die Reaktivität der Hydroxygruppen der Kohlenhydrate verfügbar sind. Auch R. R. Schmidt et al. wandten diese Strategie in der Synthese der dimeren Lewis^x-Determinante an (Schema 20)^[39]. In **12** und **15** waren die Hydroxyfunktionen an C-3 und C-4 des terminalen Kohlenhydrats gemeinsam als Acetal geschützt. Nach Spaltung des Isopropylidenacetals in **12** bzw. **15** reagierte der Glycosyldonor **14** in beiden Fällen regioselektiv mit der äquatorialen OH-Gruppe an C-3 zum Pentasaccharid **15** bzw. zum Octasaccharid **16**; die Einführung einer Schutzgruppe an C-4 war somit unnötig. Auch in der Synthese des tri- und tetrameren Lewis^x-Glycosphingolipids griffen R. R. Schmidt et al.^[88] auf die unterschiedliche Reaktivität von Hydroxygruppen zurück.

Beim Aufbau von Oligopeptiden wird die unterschiedliche Reaktivität funktioneller Gruppen in der „Minimalschutz-Taktik“ genutzt, die z.B. von R. Hirschmann und D. F. Veber et al. in eindrucksvoller Weise bei der Herstellung des S-Proteins der Ribonuclease A eingesetzt wurde^[89]. Dieses aus 103 Aminosäuren bestehende Peptid enthält alle trifunktionellen Aminosäuren mit Ausnahme von Tryptophan. Wie für das maskierte 21–40-Fragment **149** in Schema 52 gezeigt ist, wurden nur die α -Amino-



Schema 52. „Minimalschutz-Taktik“ in der Synthese des S-Proteins der Ribonuclease A (21–40-Fragment **149**) nach R. Hirschmann und D. F. Veber et al. [89] und der „Maximalschutz-Taktik“ in der Synthese des Glucagons (7–15-Fragment **150**) nach E. Wünsch et al. [90].

nogruppe von Lysin und die β -Mercaptogruppe des Cysteins maskiert, die Seitenketten von Arginin, Asparaginsäure, Serin, Threonin und Tyrosin blieben ungeschützt. Dieser Strategie steht die „Maximalschutz-Taktik“ gegenüber, bei der möglichst alle funktionellen Gruppen, die Nebenreaktionen verursachen können, maskiert werden: Z.B. wurden in einer Synthese des Peptidhormons Glucagon^[90] durch E. Wünsch et al. die Seitenketten aller Hydroxyaminosäuren, des Histidins, des Lysins und der Asparaginsäure durch säurelabile Schutzgruppen maskiert. Das 7–15-Fragment **150** (Schema 52) vermittelt einen Eindruck davon, daß ein deutlich höherer Aufwand für die Herstellung der Syntheseintermediate getrieben werden muß als bei Einsatz der „Minimalschutz-Taktik“.

Während beim Minimalschutz die Gefahr der Nebenreaktionen größer ist und nur noch wenige Kupplungsmethoden eingesetzt werden können, können bei der maximalen Blockierung durch das Entschützen Ausbeuteverluste auftreten. Zudem sind die geschützten Peptidfragmente oftmals schwer löslich oder schwierig zu reinigen.

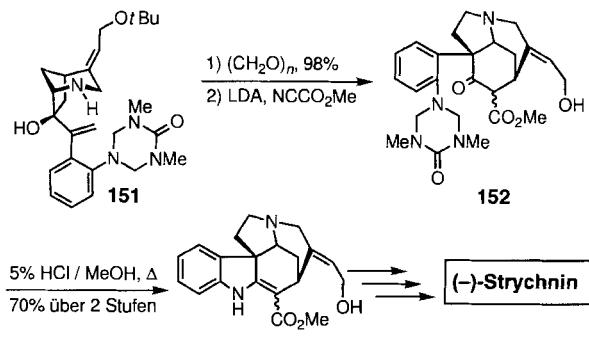
5. Neue Entwicklungen

Die meisten der in den Abschnitten 2 bis 4 vorgestellten Schutzgruppen sind bereits seit längerem bekannt. Ihre Leistungsfähigkeit wurde in einer Vielzahl komplexer Synthesen belegt, und sie können als etabliert gelten^[10, 11] (diese Feststellung gilt allerdings noch nicht für die enzymlabilen Schutzgruppen).

Die Entwicklung neuer Schutzgruppentechniken und die Verbesserung bestehender Methoden ist weiterhin ein intensiv bearbeitetes, aktuelles Forschungsgebiet der organischen Synthese. Aus der Vielzahl der Neuentwicklungen lassen sich folgende Trends ausmachen:

5.1. Entwicklung von Schutzgruppen mit neuer Labilität/Stabilität

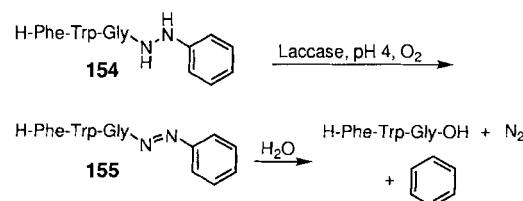
Unter den Schutzgruppen mit abgestufter Labilität sind insbesondere bei den Silylethern Neuerungen zu verzeichnen (siehe Abschnitt 2.3), aber auch neue säurelabile Gruppen wurden entwickelt und erfolgreich angewendet. Ein Beispiel hierfür ist die Triazon-Aminoschutzgruppe durch S. Knapp et al.^[91], die zwei N-H-Positionen blockiert und leicht mit verdünnter wäßriger Säure abgespalten werden kann. Nur durch Einsatz dieser Schutzgruppe gelang L. E. Overman et al.^[92] die Synthese von Strychnosalkaloiden wie des Strychnins (Schema 53). In **151**



Schema 53. Verwendung der Triazonenschutzgruppe in der Synthese des Strychnins nach L. E. Overman et al. [92].

wurde die Aminogruppe des Anilins als Triazon maskiert, das nach Durchlaufen einer Domino-Sequenz aus Mannich-Reaktion und Aza-Claisen-Umlagerung aus **152** wieder entfernt wurde, um den Ringschluß zu **153** zu ermöglichen. Kommt bei dieser Sequenz an Stelle der Triazongruppe das *tert*-Butylurethan (Boc) oder ein Pivalinsäureamid zum Einsatz, gelingt die selektive Abspaltung nicht.

Orthogonal stabile Schutzgruppen erhalten besonders durch die Anwendung von Biokatalysatoren neue Impulse. Ein illustratives Beispiel ist in Schema 54 gezeigt. Peptide wie **154**, die

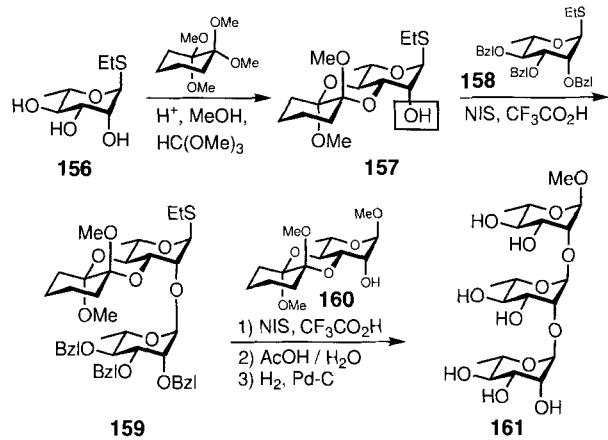


Schema 54. Enzymatische Spaltung von Phenylhydraziden in Peptiden nach A. N. Semenov et al. [93].

am C-Terminus ein Phenylhydrazid tragen, werden durch das Enzym Laccase zu Diimiden (wie **155**) oxidiert, die dann spontan hydrolyseren und das deblockierte Peptid freisetzen^[93]. Phenylhydrazide können klassisch nur unter wesentlich drastischeren Bedingungen gespalten werden.

5.2. Entwicklung von Schutzgruppen, die alternative Selektivitäten in Reaktionen vermitteln

Durch Schutzgruppen, die bei ihrer Einführung zwischen mehreren funktionellen Gruppen ähnlicher Reaktivität differenzieren, werden Blockierungs-/Deblockierungsschritte unnötig, so daß die Effizienz von Synthesen gesteigert wird. Beispiele hierfür bieten die kürzlich entwickelten Dispiroketal-(DISPOKE)- und die Cyclohexan-1,2-diacetal(CDA)-Gruppen^[14, 15, 94], die selektiv diäquatoriale 1,2-Diole maskieren. In der Synthese der Trisaccharideinheit **161** eines Streptokokken-Antigens wurden z.B. die beiden OH-Gruppen in 3- und 4-Stellung in **156** gezielt blockiert und so die axiale Hydroxygruppe an C-2 für die Verknüpfung mit dem Glycosyldonor **158** zur Verfügung gestellt (Schema 55)^[15]. Das Disaccharid **159** stand für eine weitere Glycosylierung zur Verfügung, und durch Kupplung mit **160** und Abspaltung der CDA- und Benzylgruppen wurde das Trisaccharid **161** in effizienter Weise erhalten.



Schema 55. Synthese eines Rhamnosetrisaccharids unter Verwendung der CDA-Schutzgruppe nach S. V. Ley et al. [15]; NIS = *N*-Iodsuccinimid.

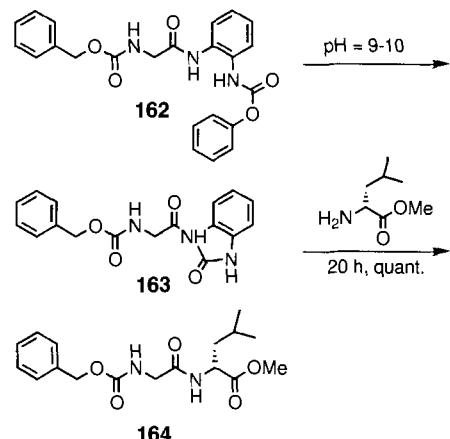
Auch die Entwicklung von Reagentien, mit deren Hilfe Schutzgruppen unter alternativen Bedingungen eingeführt werden können, kann von großem Interesse sein. Hierunter fallen z.B. die Bildung von Allyl-, Benzyl- und *tert*-Butylethern über die zugehörigen Trichloracetimidate^[95] unter sauren (und nicht unter den sonst notwendigen basischen) Bedingungen sowie die Bildung von Benzylidenacetalen mit Hilfe von Benzyliden-1,2-dibromid unter basischen (und nicht unter den sonst notwendigen sauren) Bedingungen^[96].

5.3. Entwicklung von Schutzgruppen, die in aktivierte Gruppen überführt werden können

Wenn es gelingt, Schutzgruppen in eine Form zu überführen, die eine Aktivierung für die nachfolgende Reaktion zur Folge

hat, so wären diese nicht länger ein „notwendiges Übel“, sondern sie würden vorteilhaft eingesetzt.

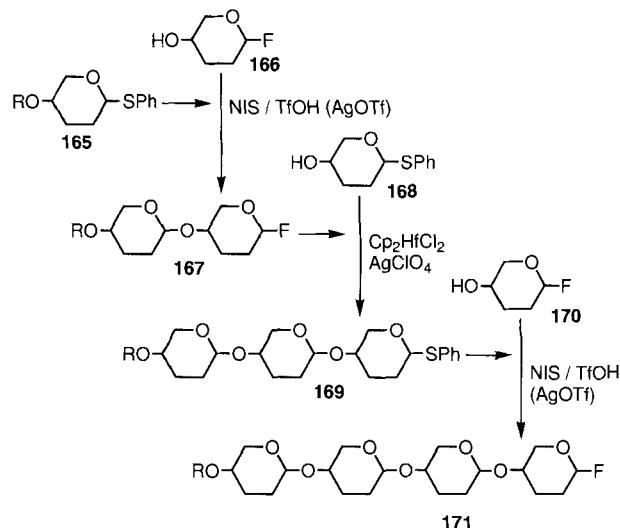
Ein Beispiel stellt die Verwendung aktivierbarer Schutzgruppen auf *o*-Phenyldiamin-Basis^[97] in der Peptidsynthese dar (Schema 56). Unter basischen Bedingungen reagieren Peptid-



Schema 56. Aktivierbare Schutzgruppen auf *o*-Phenyldiaminbasis in der Synthese von Peptiden nach R. Pascal et al. [97].

derivate wie **162** unter Spaltung des Phenylurethans zu 1-Acylbenzimidazolin-2-onen wie **163**, die direkt mit Aminosäure- und Peptidestern umgesetzt werden können. Die Verwendung von *n*-Pentenylgruppen in der Kohlenhydratchemie^[86, 98] ist ein weiteres Beispiel (siehe Abschnitt 3.5, Schema 51). In **140** und **145** sind die anomeren Zentren als Pentenylether geschützt. Mit *N*-Iodsuccinimid und Triethylsilyl triflat werden die stabil geschützten **140** und **145** in die aktivierte Glycosyldonoren **141** und **146** überführt.

Können gleich für zwei orthogonale Systeme in aktivierte Gruppen überführt werden, hat man ein leistungsfähiges Werkzeug für die Synthese von Oligomeren zur Hand. Für den Aufbau von Oligosacchariden haben T. Ogawa et al.^[99] kürzlich ein solches System beschrieben. Sie nutzten die Möglichkeit, Thioglykoside und Glycosylfluoride orthogonal zueinander zu aktivieren (Schema 57). Die Thioglycoside **165** und **169** wurden mit



Schema 57. Aufbau von Oligosacchariden durch orthogonale Aktivierung nach T. Ogawa et al. [99]; NIS = *N*-Iodsuccinimid, TfOH = Trifluormethansulfonsäure.

N-Iodsuccinimid (NIS) und Trifluormethansulfonsäure (TfOH) oder Silber(I)trifluormethansulfonat (AgOTf) in reaktive Glycosyldonoren überführt, wobei die Fluorzucker am anomeren Zentrum stabil blieben. Mit Bis(cyclopentadienyl)hafnium-dichlorid und Silber(I)perchlorat wurden dagegen selektiv die Glycosylfluoride **167** und **171** aktiviert. Durch diese wechselseitige Aktivierung und unmittelbar anschließende Glycosylierung lassen sich schnell und elegant Oligosaccharide aufbauen. Die Strategie verspricht eine hohe Effizienz, und es ist zu erwarten, daß weitere Kombinationen orthogonal aktivierbarer Schutzgruppen Anwendung finden werden.

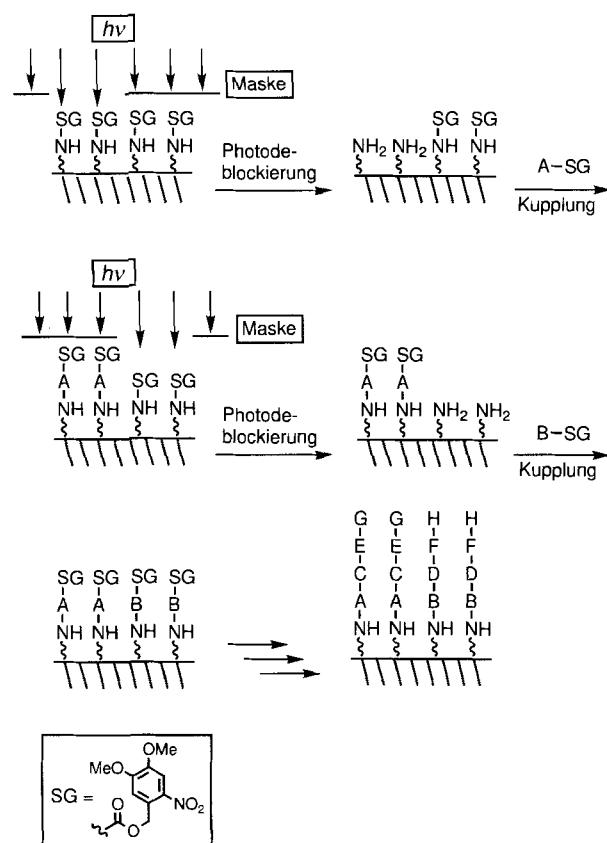
5.4. Entwicklung neuer Ankergruppen für Synthesen an fester Phase

Bei der Herstellung von Oligopeptiden und -nucleotiden an polymeren Trägern wird das terminale Monomer über eine Ankergruppe an die feste Phase geknüpft. Die Ankergruppen leiten sich in der Regel von Schutzgruppen ab, die für Umsetzungen in Lösung entwickelt wurden. Die Festphasensynthese kann daher als Synthese mit polymermodifizierten Schutzgruppen verstanden werden.

Synthesen an polymeren Trägern haben durch den großen Aufschwung der kombinatorischen Chemie^[100] besonderes Interesse gefunden. Die in der Oligopeptid- und -nucleotidchemie verwendeten Ankergruppen können häufig nicht direkt auf die Darstellung von Verbindungen anderer Substanzklassen übertragen werden. Mit zunehmendem Einsatz kombinatorischer Techniken wird daher auch der Bedarf an neuen Ankergruppen wachsen, die auf die Ansprüche der kombinatorischen Chemie und die Eigenschaften der jeweiligen Substanzklassen abgestimmt sind. Ein anschauliches Beispiel stellt die Kombination moderner Schutzgruppenchemie mit photolithographischen Methoden zur parallelen Synthese von Oligopeptiden und -nucleotiden an einer Festphase nach S. Fodor et al.^[101] dar (Schema 58). Die Festphase wird zu Beginn mit photolabil geschützten Aminogruppen derivatisiert. Mit einer Lichtundurchlässigen Maske werden dann bestimmte Bereiche abgedeckt. Die gesamte Oberfläche wird bestrahlt, so daß nur in nicht abgedeckten Arealen die Schutzgruppen entfernt und die Aminogruppen freigesetzt werden. Diese werden wiederum mit photolabil geschützten Aminosäurederivaten verknüpft. Mit anderen Masken lassen sich nun weitere Bereiche gezielt deblockieren und umsetzen, so daß jederzeit ein Bereich einer bestimmten Sequenz zugeordnet werden kann.

6. Ausblick

Die kontinuierliche Entwicklung neuer Schutzgruppentechniken während der letzten Jahrzehnte hat die Etablierung der Mehrzahl der beschriebenen Strategien erst ermöglicht und damit einen wesentlichen Beitrag zu dem heute hohen Leistungsstand der organischen Synthese geleistet. Insbesondere die erfolgreiche Anwendung der Silyl- und Allylschutzgruppen in komplexen Synthesen ist hierfür ein Beleg. Nach unserer Ansicht verfügen biokatalysierte Verfahren über ein ähnlich großes Potential. Hier sind die zugrundeliegenden Methoden zwar in vielen Fällen entwickelt, doch wurde deren Leistungsfähigkeit oft noch nicht in anspruchsvollen Synthesen erprobt.



Schema 58. Lichtgesteuerte Parallelsynthese von Oligomeren nach S. P. A. Fodor et al. [101].

Die Entwicklung leistungsfähiger Schutzgruppentechniken, bei denen das Hauptaugenmerk z. B. auf die unterschiedliche Reaktivität ähnlicher funktioneller Gruppen (siehe Abschnitt 4) oder auf die unterschiedliche Stabilität und Selektivität neuer Reagenzien (siehe Abschnitt 5) gerichtet ist, kann auch in Zukunft der organischen Synthese neue Möglichkeiten eröffnen.

Grundlage und Motivation für die vorliegende Übersicht waren die an den Universitäten Mainz, Bonn und Karlsruhe durchgeführten Untersuchungen zur Entwicklung und Etablierung enzymatisch abspaltbarer Schutzgruppen (siehe Lit. [21]). An diesen Arbeiten waren außerdem Peter Braun, Alain Cotté, Stefanie Gabold, Simone Glomsda, Axel Heuser, Volker Jungmann, Thomas Kappes, Bruno Klaholz, Karsten Kuhn, Edgar Nägele, Torsten Pohl, Armin Reidel, Jörg Sander, Bernd Sauerbrei, Dagmar Sebastian und Paul Stöber beteiligt. Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie, dem Bundesministerium für Bildung und Forschung sowie der Boehringer Mannheim GmbH, der BASF AG und der Degussa AG für finanzielle Unterstützung unserer Arbeiten.

Ein eingegangen am 15. Dezember 1995,
veränderte Fassung am 11. März 1996 [A 145]

- [1] K. C. Nicolaou, E. J. Sorenson, *Classics in Total Synthesis; Targets, Strategies, Methods*, VCH, Weinheim, 1996.
 [2] *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 1–8 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, 1991.
 [3] *Encyclopedia of Reagents for Organic Chemistry* (Hrsg.: L. A. Paquette), Wiley, New York, 1995.

- [4] E. J. Corey, X.-M. Cheng, *The Logic of Chemical Synthesis*, Wiley, New York, 1989.
- [5] K. F. McClure, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6094–6100.
- [6] J. M. Schkeryantz, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4722–4723.
- [7] J. J. Masters, J. T. Link, L. B. Snyder, W. B. Young, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1886–1888; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1723–1726.
- [8] Ausnahmen bilden die Peptid- und Nucleotidchemie. Die für die Synthese von Oligopeptiden und -nucleotiden vorteilhaftesten Schutzgruppenkombinationen und -strategien werden in den einschlägigen Veröffentlichungen und auch in Lehrbüchern oft kommentiert (für Beispiele siehe Schemata 35 und 52). Da bei diesen Substanzklassen nur eine begrenzte Zahl zu schützender funktioneller Gruppen jeweils gleichbleibender Art und durchzuführender Reaktionen existiert, ist das Problemfeld in diesen Fällen deutlich enger umgrenzt als z.B. bei der stereoselektiven Synthese eines komplexen Naturstoffes. – Für Ausführungen von Schutzgruppenstrategien in der Peptidsynthese siehe z.B. [35], [37] und zit. Lit. oder J. Jones, *The Chemical Synthesis of Peptides*, Clarendon, Oxford, 1992; *Methods in Molecular Biology*, Vol. 35: *Peptide Synthesis Protocols* (Hrsg.: M. W. Pennington, B. M. Dunn), Humana Press, Totowa, NJ, USA, 1994; S. Sakakibara, *Biopolymers (Peptide Science)* **1994**, *37*, 17–28.
- [9] T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, 2. Aufl., Wiley, New York, 1991.
- [10] P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, 1. Aufl., Thieme, Stuttgart, 1994.
- [11] H. Kunz, H. Waldmann in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 6 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, E. Winterfeldt), Pergamon, Oxford, 1991, S. 631–701.
- [12] In [9] wird die Wahl der Schutzgruppen bei der Totalsynthese des Palytoxins durch Kishi et al. [77] im Vorwort geschildert (siehe auch Abschnitt 3.3). In [10] wird die Synthese des Dihydroerythronolids von Hoffmann et al. (R. Stürmer, K. Ritter, R. W. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 112–114; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 101–103) unter ähnlichen Gesichtspunkten analysiert.
- [13] E. J. Corey, J. W. Suggs, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 3775–3778.
- [14] S. V. Ley, M. Woods, A. Zanossi-Gerosa, *Synthesis* **1992**, 52–54.
- [15] a) S. V. Ley, H. M. W. Pripke, S. L. Wartiner, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2410–2412; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2290; b) S. V. Ley, H. M. W. Pripke, *ibid.* **1994**, *106*, 2412–2414 bzw. **1994**, *33*, 2292.
- [16] C. Rücker, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1009–1064.
- [17] E. J. Corey, R. K. Varma, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 7319–7320.
- [18] K. K. Ogilvie, E. A. Thompson, M. A. Quilliam, J. B. Westmore, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 2865–2868.
- [19] K. Toshima, S. Mukaiyama, M. Kinoshita, K. Tatsuta, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6413–6416.
- [20] S. Djuric, J. Venit, P. Magnus, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1787–1790; R. P. Bonar-Law, A. P. Davis, B. J. Dorgan, *ibid.* **1990**, *31*, 6721–6728.
- [21] a) H. Waldmann, D. Sebastian, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 911–937; b) A. Reidel, H. Waldmann, *J. Prakt. Chem.* **1993**, *335*, 109–127; c) T. Pohl, E. Nägele, H. Waldmann, *Catalysis Today* **1994**, *22*, 407–426; d) H. Waldmann in [22], Vol. 2, S. 851–886.
- [22] *Enzyme Catalysis in Organic Chemistry* (Hrsg.: K. Drauz, H. Waldmann), VCH, Weinheim, 1995.
- [23] H. Waldmann, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1131–1134; *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 1175–1180.
- [24] H. Waldmann, E. Nägele, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2425–2428; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2259.
- [25] a) P. Braun, H. Waldmann, W. Vogt, H. Kunz, *Synlett* **1990**, 105–107; b) *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 165–170.
- [26] M. Schelhaas, S. Glomsda, M. Hänsler, H.-D. Jakubke, H. Waldmann, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 82–85; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 106–109.
- [27] H. Kunz, D. Kowalczyk, P. Braun, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 353–355; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 336.
- [28] a) P. Fügedi, A. Liptak, P. Nanasi, *Carbohydr. Res.* **1982**, *104*, 55–67; b) P. J. Garegg, H. Hultberg, S. Wallin, *ibid.* **1982**, *108*, 97–101.
- [29] a) G. Barany, R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 7363–7365; b) E. Meinjohanssen, M. Meldal, H. Paulsen, K. Bock, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 405–415.
- [30] J. A. Bartrop, P. J. Plant, P. Schofield, *Chem. Commun.* **1966**, 822–823.
- [31] a) J. C. Sheehan, R. M. Wilson, A. W. J. Oxford, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 7222–7728; b) R. S. Givens, Ph. S. Athey, B. Matuszewski, L. W. Kueper III, J.-Y. Xue, T. Fister, *ibid.* **1993**, *115*, 6001–6012.
- [32] M. C. Pirrung, Y. R. Lee, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6961–6963.
- [33] a) A. T. Tesser, I. C. Balvert-Geers, *Int. J. Pept. Protein Res.* **1975**, *7*, 295–305; b) G. G. J. Verhart, G. I. Tesser, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1988**, *107*, 621–626.
- [34] a) F. Nakatsubo, T. Fukuyama, A. J. Cocuzza, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 8115–8116; b) *Tetrahedron Lett.* **1977**, 4295–4298.
- [35] J. Rudinger, *Pure Appl. Chem.* **1963**, *7*, 335–362; aktuelle Übersicht: M. Patek, *Int. J. Pept. Protein Res.* **1993**, *42*, 97–117.
- [36] M. T. Reetz, M. W. Drewes, A. Schmitz, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 1186–1188; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 1141–1143.
- [37] R. B. Merrifield, *Pept., Proc. Am. Pept. Symp., 5th* **1977**, 488.
- [38] a) R. C. Kelly, I. Gebhard, N. Wicentski, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4590–4594; b) G. R. Pettit, Y. Kamano, C. W. Holzapfel, W. J. van Zyl, A. A. Tuinman, C. L. Herald, L. Baczyński, J. M. Schmidt, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7581–7582.
- [39] R. Windmüller, R. R. Schmidt, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7927–7930.
- [40] H. Kunz, C. Unverzagt, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 1763–1765; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1697–1699.
- [41] M. Nakatsuka, J. A. Ragan, T. Sammakia, D. B. Smith, D. E. Uehling, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5583–5601.
- [42] a) A. D. Piscopio, N. Minowa, T. K. Chakraborty, K. Koide, P. Bertinato, K. C. Nicolaou, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 617–618; *ibid.* **1993**, 619–622; b) K. C. Nicolaou, T. K. Chakraborty, A. D. Piscopio, N. Minowa, P. Bertinato, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4419–4420.
- [43] H. Kunz, H. Waldmann, *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 885–887; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 883.
- [44] C. M. Hayward, D. Yohannes, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9345–9346.
- [45] Y. Hayakawa, S. Wakabayashi, H. Kato, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1691–1696.
- [46] S. Blechert, A. Kleine-Klausing, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 428–429; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 412.
- [47] D. A. Evans, J. A. Ellman, K. M. DeVries, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8912–8914.
- [48] P. Braun, H. Waldmann, H. Kunz, *Synlett* **1992**, 39–40; *Bioorg. Med. Chem.* **1993**, *1*, 197–207.
- [49] T. Pohl, H. Waldmann, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1829–1832; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1720–1723.
- [50] H. Kunz, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 297–311; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 294.
- [51] B. Danieli, G. Lesma, M. Mauro, G. Palmisano, D. Passarella, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 8837–8852.
- [52] A. L. Margolin, *Enzyme Microb. Technol.* **1993**, *5*, 266–280; K. Mori, *Synlett* **1995**, 1097–1109.
- [53] M. Ohno, Y. Ito, M. Arita, T. Shibata, K. Adachi, H. Sawai, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 145–152.
- [54] S. Iruchijima, K. Hasegawa, G. Tsuchihashi, *Agric. Biol. Chem.* **1982**, *46*, 1907–1910.
- [55] J. Fried, V. John, M. J. Szwedo, Jr., C.-K. Chen, C. O'Yang, T. A. Morinelli, A. K. Okwu, P. V. Halushka, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4510.
- [56] S. Kobayashi, M. Nakada, M. Ohno, *Pure Appl. Chem.* **1993**, *64*, 1121.
- [57] M. Arita, K. Adachi, Y. Ito, H. Sawai, M. Ohno, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 4049–4055.
- [58] X. K. Holdgrün, C. J. Sih, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3465–3468.
- [59] M. Schneider, M. Engel, H. Boenmann, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 52–54; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 64–66.
- [60] P. Mohr, N. Waespe-Sarcevic, C. Tamm, K. Gawronska, J. K. Gawronski, *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 2501–2511.
- [61] K. J. Harris, Q.-M. Gu, Y. E. Shih, G. Girdaukas, C. J. Sih, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3941–3944.
- [62] J.-L. Brevet, K. Mori, *Synthesis* **1992**, 1007.
- [63] K. O. Hallinan, T. Honda, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 12211–12216.
- [64] a) V. R. N. Pillai, *Synthesis* **1980**, 1–26; b) *Org. Photochem.* **1987**, 225; c) U. Zehavi, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1988**, *46*, 179–204.
- [65] a) R. D. Groneberg, T. Miyazaki, N. A. Stylianides, T. J. Schulze, W. Stahl, E. P. Schreiner, T. Suzuki, A. L. Schmitz, K. C. Nicolaou, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7593–7611; b) A. L. Schmitz, E. N. Pitsinos, C.-H. Hwang, Y. Mizuno, H. Saito, G. R. Scarlato, T. Suzuki, K. C. Nicolaou, *ibid.* **1993**, *115*, 7612–7624; c) K. C. Nicolaou, M. Nakada, K. Shibayama, E. N. Pitsinos, H. Saito, Y. Mizuno, K.-U. Baldenius, A. L. Schmitz, *ibid.* **1993**, *115*, 7625–7635.
- [66] S. R. Adams, J. P. Y. Kao, R. Y. Tsien, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7957–7968.
- [67] M. C. Pirrung, S. W. Shuey, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3890–3897.
- [68] R. S. Givens, P. S. Athey, L. W. Kueper III, B. Matuszewski, J.-Y. Xue, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8708–8710.
- [69] A. Barth, K. Hauser, W. Mäntele, J. E. T. Corrie, D. R. Trentham, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10311–10316.
- [70] R. A. Ellison, E. R. Lukenbach, C. W. Chiu, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 499–502.
- [71] P. Sieber, B. Kamber, A. Hartmann, A. Jöhl, B. Riniker, W. Rittel, *Helv. Chim. Acta* **1974**, *57*, 2617–2621.
- [72] K. C. Nicolaou, E. P. Schreiner, Y. Iwabuchi, T. Suzuki, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 317–319; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 340.
- [73] a) R. A. Holton, C. Somoza, H.-B. Kim, F. Liang, R. J. Biedinger, P. D. Boatman, M. Shindo, C. C. Smith, S. Kim, H. Nadizadeh, Y. Suzuki, C. Tao, P. Vu, S. Tang, P. Zhang, K. K. Murthi, L. N. Gentile, J. H. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1597–1598, 1599–1600.

- [74] K. Horita, T. Yoshioka, T. Tanaka, Y. Oikawa, O. Yonemitsu, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3021–3028.
- [75] T. Tanaka, Y. Oikawa, T. Hamada, O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3651–3654.
- [76] H. Kunz, J. März, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 1424–1425; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1375.
- [77] a) R. W. Armstrong, J. M. Beau, S. H. Cheon, W. J. Christ, H. Fujioka, W. H. Ham, L. D. Hawkins, H. Jin, S. H. Kang, Y. Kishi, M. J. Martinelli, W. D. McWhorter, Jr., M. Mizuno, M. Nakata, A. E. Stutz, F. X. Talamas, M. Taniguchi, J. A. Tino, K. Ueda, J. I. Uenishi, J. B. White, M. Yonaga, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7525–7530, 7530–7533.
- [78] D. A. Evans, S. W. Kaldor, T. K. Jones, J. Cardy, T. J. Stout, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7001–7031.
- [79] M. D. Shair, T.-Y. Yoon, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1883–1885; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1720–1723.
- [80] a) K. C. Nicolaou, T. J. Caulfield, H. Kataoka, T. Kumazawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7910–7912; b) K. C. Nicolaou, *Chemtracts – Org. Chem.* **1991**, *4*, 181–198.
- [81] K. C. Nicolaou, T. J. Caulfield, H. Kataoka, N. A. Stylianides, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3693–3695.
- [82] T. K. Jones, S. G. Mills, R. A. Reamer, D. Askin, R. Desmond, R. P. Volante, I. Shinkai, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1157–1159.
- [83] Siehe z.B.: M. Nogradi, *Stereoselective Synthesis*, 2. Aufl., VCH, Weinheim, 1994.
- [84] J. Mulzer, H. M. Kirsstein, J. Buschmann, C. Lehmann, P. J. Luger, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 910–923.
- [85] M. Isobe, M. Kitamura, T. Goto, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 3465–3468.
- [86] U. E. Uodong, C. S. Rao, B. Fraser-Reid, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 4713–4724.
- [87] a) D. R. Mootoo, P. Konradsson, U. Uodong, B. Fraser-Reid, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5583–5584; b) B. Fraser-Reid, U. E. Uodong, Z. Wu, H. Ottoson, R. Merrit, C. S. Rao, C. Roberts, *Synlett* **1992**, 927.
- [88] A. Toepfer, W. Kinzy, R. R. Schmidt, *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 449–464.
- [89] R. G. Denkewalter, D. F. Veber, F. W. Holly, R. Hirschmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 502–503.
- [90] a) E. Wünsch, G. Wendlberger, *Chem. Ber.* **1968**, *101*, 341–345; b) *ibid.* **1968**, *101*, 3659–3663.
- [91] a) S. Knapp, J. J. Hale, M. Bastos, F. S. Gibson, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2109–2112; b) S. Knapp, J. J. Hale, M. Bastos, A. Molina, K. Y. Chen, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6239–6256.
- [92] a) S. R. Angle, J. M. Fevig, S. D. Knight, R. W. Marquis, Jr., L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3966–3976; b) S. D. Knight, L. E. Overman, G. Pairaudeau, *ibid.* **1993**, *115*, 9293–9294; c) *ibid.* **1995**, *117*, 5776–5788.
- [93] A. N. Semenov, I. V. Lomonosova, V. I. Berezin, M. I. Titov, *Biotech. Bioeng.* **1990**, *42*, 1137–1141.
- [94] Kurzer Übersichtsartikel: T. Ziegler, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2362–2365; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2339.
- [95] a) T. Iverson, D. R. Bundle, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 1240–1241; b) H.-P. Wessel, T. Iverson, D. R. Bundle, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1985**, 2247.
- [96] a) H. G. Fletcher, Jr., *Methods Carbohydr. Chem.* **1963**, *2*, 307; b) M. E. Evans, *ibid.* **1980**, *8*, 313; c) P. J. Caregg, C. G. Swahn, *Acta Chem. Scand.* **1972**, *26*, 3895.
- [97] R. Pascal, D. Chauvey, R. Sola, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6291–6294.
- [98] a) B. Fraser-Reid, P. Konradsson, D. R. Mootoo, U. Uodong, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 823–825.
- [99] O. Kanie, Y. Ito, T. Ogawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 12073–12074; H. Paulsen, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1562–1564; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1432–1434.
- [100] a) M. A. Gallop, R. W. Barrett, W. J. Dower, S. P. A. Fodor, E. M. Gordon, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1233–1251; b) *ibid.* **1994**, *37*, 1385–1401.
- [101] S. P. A. Fodor, J. L. Read, M. C. Pirrung, L. Stryer, A. Tsai Lu, D. Solas, *Science* **1994**, *251*, 767–773; siehe auch: G. v. Kiedrowski, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 839–840; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 822.