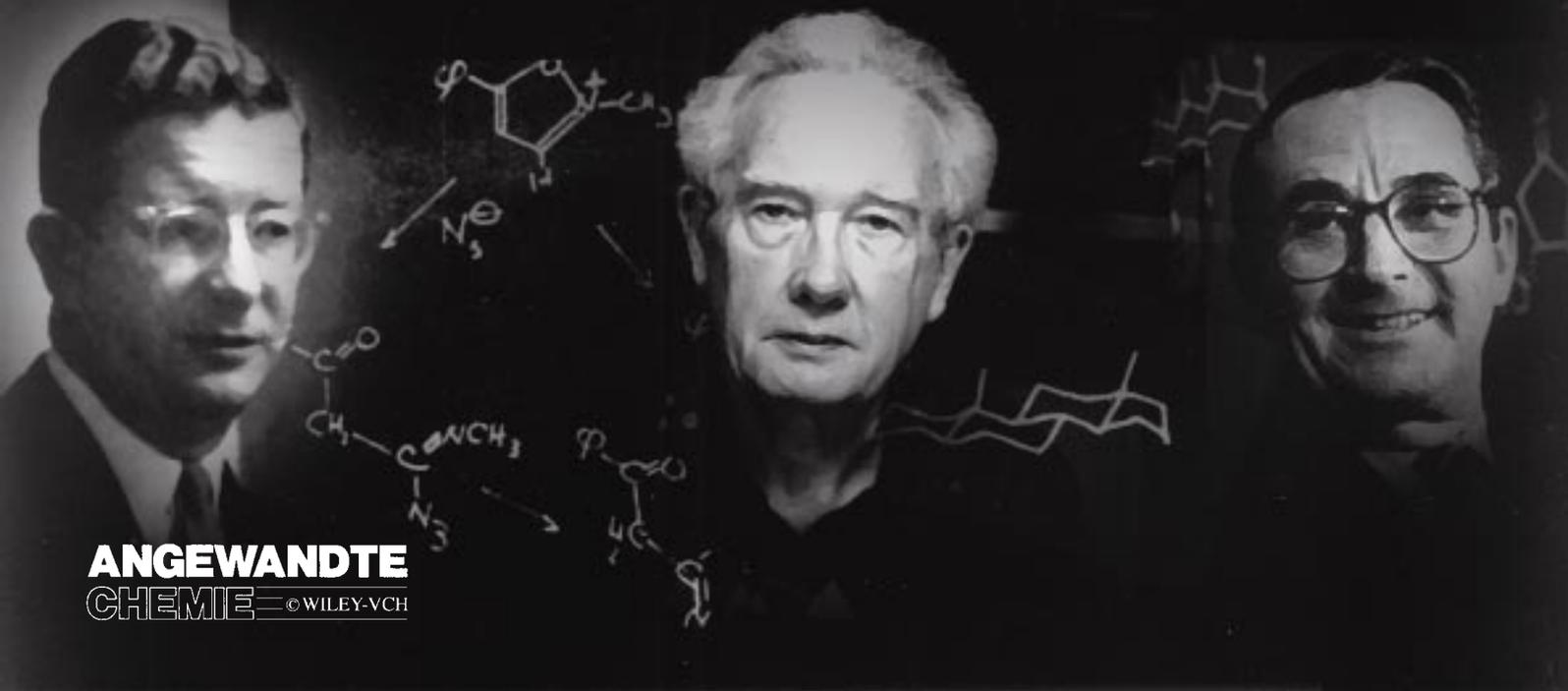


Totalsynthese – Kunst und Wissenschaft



Der Stand der Totalsynthese zu Beginn des 21. Jahrhunderts**

K. C. Nicolaou,* Dionisios Vourloumis, Nicolas Winssinger und Phil S. Baran

Professor Elias J. Corey für seine herausragenden Beiträge zur organischen Synthese gewidmet

Die Organische Chemie hat auf dem Gebiet der Totalsynthese zu Beginn des 21. Jahrhunderts ein sehr hohes Niveau erreicht. Mit Wöhlers Harnstoffsynthese im Jahr 1828 schlug die Geburtsstunde dieser facettenreichen chemischen Disziplin. Dieses bahnbrechende Ereignis – so trivial es nach heutigen Maßstäben erscheinen mag – trug zur „Entmystifizierung der Natur“ bei und markierte den Beginn einer Entwicklung, von der die Menschheit schon etliche Male profitieren konnte. Diese Disziplin, die exakte Wissenschaft und schöne Kunst in sich vereint, wird durch die ständige Entdeckung neuer herausfordernder Molekülstrukturen angetrieben und dient gleichzeitig als Motor für die organische Synthese insgesamt. Einige der wichtigsten Entdeckungen des 20. Jahrhunderts in

der Chemie, der Biologie und der Medizin sind weitgehend der organischen Synthese zuzuschreiben, die auch weiterhin eine treibende Kraft für die Entwicklung von Arzneimitteln ist. In diesem Aufsatz blicken wir zurück auf die Vergangenheit, beschreiben die Gegenwart und spähen in die Zukunft der Totalsynthese. Dass sie immer ausgereifter geworden ist, wird deutlich, wenn man ihre Geschichte in die Zeit vor dem Zweiten Weltkrieg, die Woodward- und die Corey-Ära sowie die neunziger Jahre einteilt und die wichtigsten Errungenschaften in diesen Zeitabschnitten betrachtet. Die Totalsynthese von Naturstoffen – dabei denkt man an die sorgfältige Auswahl strukturell herausfordernder und vorzugsweise biologisch aktiver Zielmoleküle, die Ad-hoc-Entwick-

lung neuer Synthesestrategien und -methoden und die chemische Biologie. Künftige Entwicklungen auf diesem Gebiet werden wahrscheinlich durch Fortschritte bei der Isolierung und Charakterisierung neuer Zielverbindungen aus natürlichen Quellen, durch neue Reagentien und Synthesemethoden sowie durch Informations- und Automationstechniken gefördert werden. Damit soll die Leistungsfähigkeit der organischen Synthese näher an die von der Natur vorgegebenen Grenzen, die derzeit trotz allem noch weit entfernt scheinen, oder sogar über diese hinaus gebracht werden.

Stichwörter: Naturstoffe · Synthesemethoden · Totalsynthesen · Wirkstoff-Forschung

1. Einleitung

„Eure Majestät, Eure Königlichen Hoheiten, meine Damen und Herren!

In unserer Zeit erregt die Chemie der Naturstoffe ein sehr lebhaftes Interesse. Ständig werden neue, mehr oder weniger komplizierte, mehr oder weniger nützliche Substanzen entdeckt und untersucht. Zur Bestimmung der Struktur, der

Architektur des Moleküls, gibt es heutzutage sehr wirkungsvolle Hilfsmittel, die oftmals der Physikalischen Chemie entstammen. Im Jahr 1900 wären Chemiker der Organischen Chemie äußerst erstaunt gewesen, wenn sie von den heute verfügbaren Methoden gehört hätten. Man kann jedoch nicht sagen, dass die Arbeit nun einfacher sei; die ständige Verbesserung der Methoden ermöglicht es, immer schwierigere Probleme in Angriff zu nehmen, und die Fähigkeit der Natur, komplizierte Verbindungen aufzubauen, ist anscheinend grenzenlos.

Bei der Untersuchung einer komplexen Verbindung stellt sich dem Forscher früher oder später das Problem der Synthese, also der Herstellung der Substanz durch chemische Methoden. Dabei kann er verschiedene Gründe haben: Vielleicht möchte er die Richtigkeit der von ihm bestimmten Struktur prüfen. Vielleicht möchte er unser Wissen über die Reaktionen und die chemischen Eigenschaften der Verbindung vergrößern. Wenn die Substanz praktische Bedeutung hat, könnte er hoffen, dass die synthetische Verbindung

[*] K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, N. Winssinger, P. S. Baran
Department of Chemistry and The Skaggs Institute
for Chemical Biology
The Scripps Research Institute
10550 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 (USA)
und
Department of Chemistry and Biochemistry
University of California, San Diego
9500 Gilman Drive, La Jolla, CA 92093 (USA)
Fax: (+1) 858-784-2469
E-mail: kcn@scripps.edu

[**] Eine Liste der Abkürzungen ist im Anhang zu finden.

billiger oder leichter zugänglich ist als der Naturstoff. Außerdem kann es wünschenswert sein, einige Bereiche der Molekülstruktur zu verändern. Oft wird ein medizinisch wichtiges Antibiotikum zuerst aus einem Mikroorganismus isoliert, etwa aus einem Schimmelpilz oder einer Hefe. Zu dieser Substanz sollte es eine Reihe verwandter Verbindungen mit ähnlichen Wirkungen geben; diese können mehr oder weniger wirksam sein, und einige haben möglicherweise unerwünschte Nebenwirkungen. Aus medizinischer Sicht ist die vom Mikroorganismus – vermutlich als Waffe im Existenzkampf – produzierte Verbindung wahrscheinlich nicht die allerbeste. Wenn die Verbindung synthetisiert werden kann, ist es auch möglich, Einzelheiten der Struktur zu verändern und so die wirksamsten Arzneimittel zu entdecken.

Die Synthese eines komplizierten Moleküls ist allerdings eine sehr schwierige Aufgabe; jede Gruppe, jedes Atom muss in der richtigen Position angebracht werden – und das ist durchaus wörtlich zu verstehen. Manchmal wird gesagt, dass die organische Synthese gleichzeitig eine exakte Wissenschaft und eine schöne Kunst ist. Hier ist die Natur zwar der unumstrittene Meister, aber ich darf wohl behaupten, dass der Preisträger dieses Jahres, Professor Woodward, nur knapp geschlagen wurde.^[1]

Mit diesen Worten stellte Professor A. Fredga als Mitglied des Nobel-Preiskomitees für Chemie der Königlichen Schwedischen Akademie der Wissenschaften R. B. Woodward bei der Verleihungszeremonie im Jahr 1965 vor, in dem Woodward den Preis für die Kunst der organischen Synthese erhielt.



K. C. Nicolaou



D. Vourloumis



N. Winssinger



P. S. Baran

K. C. Nicolaou wurde auf Zypern geboren und studierte in Großbritannien und den USA. Er ist Direktor des Chemie-Instituts am Scripps Research Institute, La Jolla, Kalifornien, und Darlene Shiley Professor of Chemistry sowie Aline W. and L. S. Skaggs Professor of Chemical Biology. Er ist außerdem Professor für Chemie an der University of California, San Diego. Sein Einfluss auf Chemie, Biologie und Medizin wird in seinen Arbeiten über die organische Synthese, die fast 500 Publikationen und 70 Patente umfasst, und in seiner Hingabe für das Chemiestudium sichtbar: Er hat mehr als 250 Doktoranden und Postdoktoranden ausgebildet. Sein bei VCH erschienenes Buch „Classics in Total Synthesis“,^[3] das er zusammen mit E. J. Sorensen verfasst hat, wird weltweit als Lehrbuch für fortgeschrittene Studenten und als Quelle der Inspiration für Synthetiker genutzt.

Dionisios Vourloumis, geboren 1966 in Athen, erhielt seinen B.Sc. von der Universität Athen und beendete 1994 seine Dissertation unter der Anleitung von Professor P. A. Magriotis, West Virginia University, über Synthesen neuartiger Endiin-Antibiotika. Seit seinem Eintritt in den Arbeitskreis von Professor K. C. Nicolaou 1996 hat er an den Totalsynthesen von Epothilon A und B, Eleutherobin, Sarcodictyin A und B und zahlreichen Analoga mitgewirkt. Vourloumis ist seit 1999 bei Glaxo Wellcome angestellt und arbeitet dort im Combichem Technology Team, Research Triangle Park, North Carolina.

Nicolas Winssinger wurde 1970 in Belgien geboren. Er erhielt seinen B.Sc. in Chemie an der Tufts-Universität nach Forschungsarbeiten im Labor von Prof. M. D'Alarcao. Bevor er 1995 als Doktorand für Chemie zum Scripps Institute kam, arbeitete er zwei Jahre unter Anleitung von Dr. M. P. Pavia bei Sphinx Pharmaceuticals über molekulare Diversität in der kombinatorischen Synthese. Im Arbeitskreis von Professor K. C. Nicolaou arbeitet an festphasenchemischen Methoden und kombinatorischen Synthesen. Seine Forschungsinteressen sind Naturstoffsynthese, molekulare Diversität, molekulare Evolution und ihre Anwendung in der chemischen Biologie.

Phil S. Baran wurde 1977 in Denville, New Jersey, geboren. Er erhielt seinen B.Sc. in Chemie von der New York University, wo er unter der Anleitung von Professor D. I. Schuster und S. R. Wilson an Fullerenen forschte. Nach seinem Eintritt in die Arbeitsgruppe von Professor K. C. Nicolaou am Scripps Research Institute 1997 beteiligte sich Baran am CP-Projekt. Seine Forschungsinteressen sind die Naturstoffsynthese als Basis für die Entdeckung grundlegender Prozesse und Konzepte der Chemie und ihre Anwendung in der chemischen Biologie.

25 Jahre später beendete Professor S. Gronowitz, der damals dem Nobel-Preiskomitee für Chemie angehörte, seine Vorstellung von E. J. Corey, dem Nobel-Preisträger von 1990, mit den folgenden Worten:

„... Corey wurde daher der Preis für drei eng zusammenhängende Gebiete verliehen, die ein Ganzes bilden. Durch retrosynthetische Analyse und Einführung neuer Synthesereaktionen gelang es ihm, biologisch wichtige Naturstoffe herzustellen, die zuvor unerreichbar schienen. Coreys Beiträge haben die Kunst der Synthese in eine Wissenschaft verwandelt...“^[2]

Diese Schilderung und das Lob der Totalsynthese haben noch heute und wahrscheinlich auch in Zukunft dieselbe Gültigkeit. Im Unterschied zu vielen einmaligen Entdeckungen und Erfindungen sind die Anstrengungen auf dem Gebiet der Totalsynthese^[3-6] in einem Zustand ständigen Fließens. Das ganze 20. Jahrhundert hindurch war sie in Bewegung und stand im Mittelpunkt des Interesses, und sie bietet auch weiterhin einen fruchtbaren Boden für neue Entdeckungen und Erfindungen. Ihre zentrale Rolle und Bedeutung in der Chemie wird ihre derzeitige herausragende Stellung zweifellos auch in Zukunft sichern. Die Praxis der Totalsynthese verlangt und fördert zunächst einmal folgende Eigenschaften: Erfindungsgabe, künstlerischen Geschmack, experimentelles Geschick, Beharrlichkeit und Charakterstärke. Der ausdauernde Synthesechemiker wird häufig mit Entdeckungen und Erfindungen belohnt, die sich nicht nur auf andere Gebiete der Chemie erheblich auswirken, sondern insbesondere auch auf die Materialwissenschaft, die Biologie und die Medizin. Die Erträge der chemischen Synthese haben unzählige Berührungspunkte mit unserem täglichen Leben: Arzneimittel, High-Tech-Materialien für Computer, Kommunikation und Verkehr, Ernährungsprodukte, Vitamine, Kosmetika, Kunststoffe, Bekleidung und Geräte für Biologie und Physik.^[7]

Warum aber hat die Totalsynthese als Fachgebiet innerhalb der Chemie eine so anhaltende Bedeutung? Für dieses Phänomen muss es mehrere Gründe geben. Sicher erregt ihre Doppelnatur als exakte Wissenschaft und schöne Kunst Interesse und bietet außergewöhnliche Höhepunkte. Am wichtigsten ist aber, dass diese Disziplin fortwährend durch neue Strukturen herausgefordert wird, die aus dem anscheinend unbegrenzten Vorrat molekularer Architekturen der Natur stammen. Glücklicherweise wird die Praxis der Totalsynthese ständig durch neue Hilfsmittel bereichert; dazu gehören neue Reagentien und Katalysatoren ebenso wie Analysegeräte zur raschen Reinigung und Charakterisierung von Verbindungen.

Damit wurde das ursprüngliche Ziel der Totalsynthese während der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts, nämlich die Struktur eines Naturstoffs zu bestätigen, langsam, aber sicher durch Ziele ersetzt, die sich mehr auf die Entdeckung und Untersuchung neuer Reaktionen auf dem Weg zur gewünschten Verbindung beziehen. In neuerer Zeit hatten Fragen aus der Biologie bei Totalsyntheseprogrammen sehr große Bedeutung. Damit steht fest, dass zu Beginn des 21. Jahrhunderts neue Entdeckungen in der Chemie und chemischen Biologie durch Entwicklungen in der Totalsynthese erleichtert werden.

In diesem Aufsatz wollen wir nach einem kurzen historischen Rückblick auf die Totalsynthese im 19. Jahrhundert eine Übersicht über die Kunst und Wissenschaft der Totalsynthese im 20. Jahrhundert geben. Diese Periode lässt sich unterteilen in die Zeit vor dem Zweiten Weltkrieg, die Woodward- und die Corey-Ära und die neunziger Jahre. In den letzten drei Abschnitten gibt es natürlich Überschneidungen, und wesentlich mehr als nur die hier erwähnten Forscher verdienen Anerkennung für ihre Beiträge zur Entwicklung der organischen Synthese in diesen Perioden. Die Einteilung in diese Zeitabschnitte ist willkürlich, wurde aber natürlich bestimmt durch den großen Einfluss, den Woodward und Corey auf die Gestaltung des Fachgebiets der Totalsynthese hatten. Wie in jedem Übersichtsartikel dieser Art sind Auslassungen unvermeidlich, und wir entschuldigen uns im Voraus bei denen, deren hervorragende Arbeiten aus Platzgründen weggelassen wurden.

2. Totalsynthese im 19. Jahrhundert

Die Geburt der Totalsynthese fand im 19. Jahrhundert statt. Die erste bewusste Totalsynthese eines Naturstoffs war die von Harnstoff (Abbildung 1) im Jahr 1828 durch Wöhler.^[8]

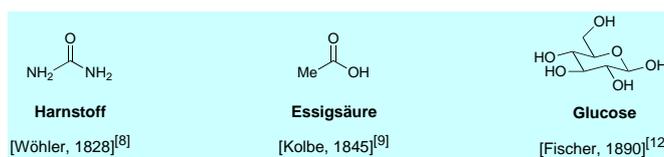


Abbildung 1. Herausragende Beispiele für Naturstoffe, die im 19. Jahrhundert durch Totalsynthese hergestellt wurden.

Dieses Ereignis kennzeichnet auch den Beginn der organischen Synthese und ist das erste Beispiel für die Umwandlung einer anorganischen Substanz (NH_4CNO : Ammoniumcyanat) in eine organische Verbindung. Die Synthese von Essigsäure aus elementarem Kohlenstoff durch Kolbe im Jahr 1845^[9] ist die zweite wichtige Leistung in der Geschichte der Totalsynthese. Von historischer Bedeutung ist, dass Kolbe in seiner Veröffentlichung 1845 erstmals das Wort „Synthese“ verwendete, um den Aufbau einer chemischen Verbindung aus anderen Substanzen zu beschreiben. Die Totalsynthesen von Alizarin (1869) durch Graebe und Liebermann^[10] und die von Indigo (1878) durch Baeyer^[11] waren Ansporn für die legendäre deutsche Farbenindustrie und sind Meilensteine auf diesem Gebiet. Die nach Harnstoff vielleicht spektakulärste Totalsynthese des 19. Jahrhunderts war die von (+)-Glucose (Abbildung 1) durch E. Fischer.^[12] Diese Totalsynthese ist nicht nur bemerkenswert wegen der Komplexität der Verbindung – erstmals enthielt ein Zielmolekül Stereozentren –, sondern auch wegen der damit verbundenen beachtlichen stereochemischen Kontrolle. Mit seiner sauerstoffhaltigen monocyclischen Struktur (Pyranose) und fünf Stereozentren (vier kontrollierbare) repräsentiert Glucose bezüglich der Zielmoleküle den Stand der Synthesekunst am Ende des 19. Jahrhunderts. Fischer war 1902 nach van 't Hoff (1901) der zweite Nobel-Preisträger für Chemie.^[13]

3. Totalsynthese im 20. Jahrhundert

Das 20. Jahrhundert war ein Zeitalter enormen wissenschaftlichen und technologischen Fortschritts. Wir stehen derzeit auf dem bisherigen Gipfel menschlicher Errungenschaften in Wissenschaft und Technologie, und das 21. Jahrhundert verspricht, sogar noch aufschlussreicher zu werden. Fortschritte in Medizin, Computerwissenschaft, Kommunikation und Verkehrswesen haben unser Leben und die Art, mit unserer Umwelt in Verbindung zu treten, drastisch verändert. Im Zentrum dieser technologischen Revolution stand eindeutig die Wissenschaft, und es ist unstrittig, dass die Grundlagenforschung das Fundament hierfür lieferte.

Die Chemie spielte eine zentrale und entscheidende Rolle für das 20. Jahrhundert. Beispielsweise erreichte Erdöl seine derzeitige Bedeutung nur, nachdem die Chemie seine Analyse, Fraktionierung und Umwandlung in unzählige nützliche Produkte wie Benzin und andere Brennstoffe ermöglicht hatte. Angesichts ihrer Schöpfungskraft und ihrer unbegrenzten Möglichkeiten ist die organische Synthese der vielleicht ausdrucksvollste Zweig der Chemie. Um ihren Einfluss auf die moderne Welt richtig einzuschätzen, muss man sich nur umsehen, und man erkennt schnell, dass diese Wissenschaft als tragende Säule hinter Pharmazeutika, High-Tech-Materialien, Polymeren, Düngemitteln, Pestiziden, Kosmetika und Bekleidung steht.^[7] Der Antriebsmotor für unsere Fähigkeit, derartige Verbindungen (aus denen wir für jede Anwendung die am besten geeignete auswählen können) durch chemische Synthese herzustellen, ist die Totalsynthese. Das Bestreben, die kompliziertesten und schwierigsten Produkte der Natur aufzubauen, wurde zur Hauptantriebskraft für den Fortschritt der organischen Synthese. Ihr Wert als Forschungsdisziplin geht damit weit über den eines Tests für den Stand der Technik hinaus. Sie bietet die Gelegenheit, nicht nur neues Wissen in der Chemie und in verwandten Disziplinen zu entdecken und zu schaffen, sondern auch junge Synthetiker, deren Fachkenntnis für viele Randgebiete in Wissenschaft und Technologie von Nutzen sein kann,^[6] hervorragend auszubilden.

3.1. Die Ära vor dem Zweiten Weltkrieg

Im 19. Jahrhundert waren die Synthesen verhältnismäßig einfach und richteten sich mit wenigen Ausnahmen auf benzoide Verbindungen. Als Edukte für diese Zielmoleküle wurden andere benzoide Verbindungen gewählt, weil sie mit der gewünschten Substanz Ähnlichkeit hatten und durch einfache Funktionalisierungsreaktionen leicht verknüpft werden konnten. Das 20. Jahrhundert sollte Aufsehen erregende Verbesserungen auf dem Gebiet der Totalsynthese bringen. Die Ära vor dem Zweiten Weltkrieg begann mit eindrucksvollen Fortschritten und mit zunehmender Molekülkomplexität und Ausgereiftheit der Strategieplanung. Einige der bemerkenswertesten Totalsynthesen dieser Zeit sind die von α -Terpineol (Perkin 1904),^[14] Campher (Komppa 1903, Perkin 1904),^[15] Tropinon (Robinson 1917, Willstätter 1901),^[16, 17] Hämin (H. Fischer 1929),^[18] Pyridoxinhydrochlorid (Folkers 1939)^[19, 20] und Equilenin (Bachmann 1939)^[21] (Abbildung 2).

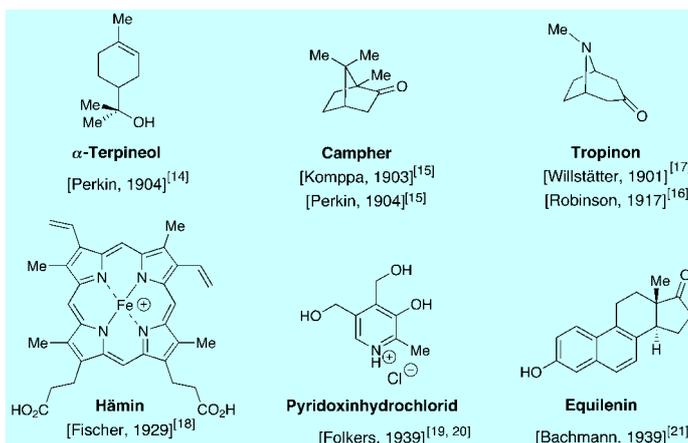


Abbildung 2. Zwischen 1901 und 1939 durch Totalsynthese hergestellte Naturstoffe.

Besonders eindrucksvoll waren Robinsons einstufige Tropinon-Synthese (1917)^[16] aus Succinaldehyd, Methylamin und Acetondicarbonsäure und H. Fischers Synthese von Hämin^[18] (1929). Diese Synthesen werden in Abschnitt 3.5 näher besprochen. Beide Wissenschaftler erhielten den Nobel-Preis für Chemie (Fischer 1929, Robinson 1947).^[13]

3.2. Die Woodward-Ära

1937 wurde R. B. Woodward im Alter von 20 Jahren Assistenzprofessor am Department of Chemistry der Harvard University, wo er zeit seines Lebens blieb. Woodward hat die Totalsynthese und die Organische Chemie für alle Zeiten geprägt. Ein großer Sprung nach vorn war notwendig, um die Totalsynthese zu einer starken Wissenschaft und einer Kunstform zu erheben. Unter Woodwards zunehmend anspruchsvolleren Beiträgen zur Totalsynthese fanden sich auch präparative Zugänge zu einigen der damals Ehrfurcht gebietenden Molekülarchitekturen. Verschiedene Strukturen von beispielloser Komplexität wurden angesichts seiner Genialität und Findigkeit eine nach der anderen durch Synthese bezwungen. Die folgenden Verbindungen (siehe auch Abbildung 3) stehen für seine spektakulärsten Syntheseleistungen: Chinin (1944),^[22] Patulin (1950),^[23] Cholesterin und Cortison (1951),^[24] Lanosterin (1954),^[25] Lysergsäure (1954),^[26] Strychnin (1954),^[27] Reserpin (1958),^[28] Chlorophyll *a* (1960),^[29] Colchicin (1965),^[286] Cephalosporin C (1966),^[30] Prostaglandin F_{2 α} (1973),^[31] Vitamin B₁₂ (zusammen mit Eschenmoser 1973)^[32] und Erythromycin A (1981)^[33]. Einige dieser Totalsynthesen werden in Abschnitt 3.5 kurz vorgestellt.

Woodwards überragender Verstand richtete sich in charakteristischer Art auf die entmutigenden Aufgaben der vierziger, fünfziger und sechziger Jahre. Seine spektakulären Erfolge gingen oft mit entsprechender Verbreitung in den Medien einher, und seine Vorlesungen und Seminare blieben wegen ihres intellektuellen Inhalts, präzisen Vortrags und faszinierenden Stils sowie ihrer anschaulichen Art und ihrer Länge unvergessen. Der große Fortschritt gegenüber seinen Vorgängern war, dass er auf Reaktionsmechanismen aufbaute und die stereochemische Kontrolle in dem Arbeitsgebiet

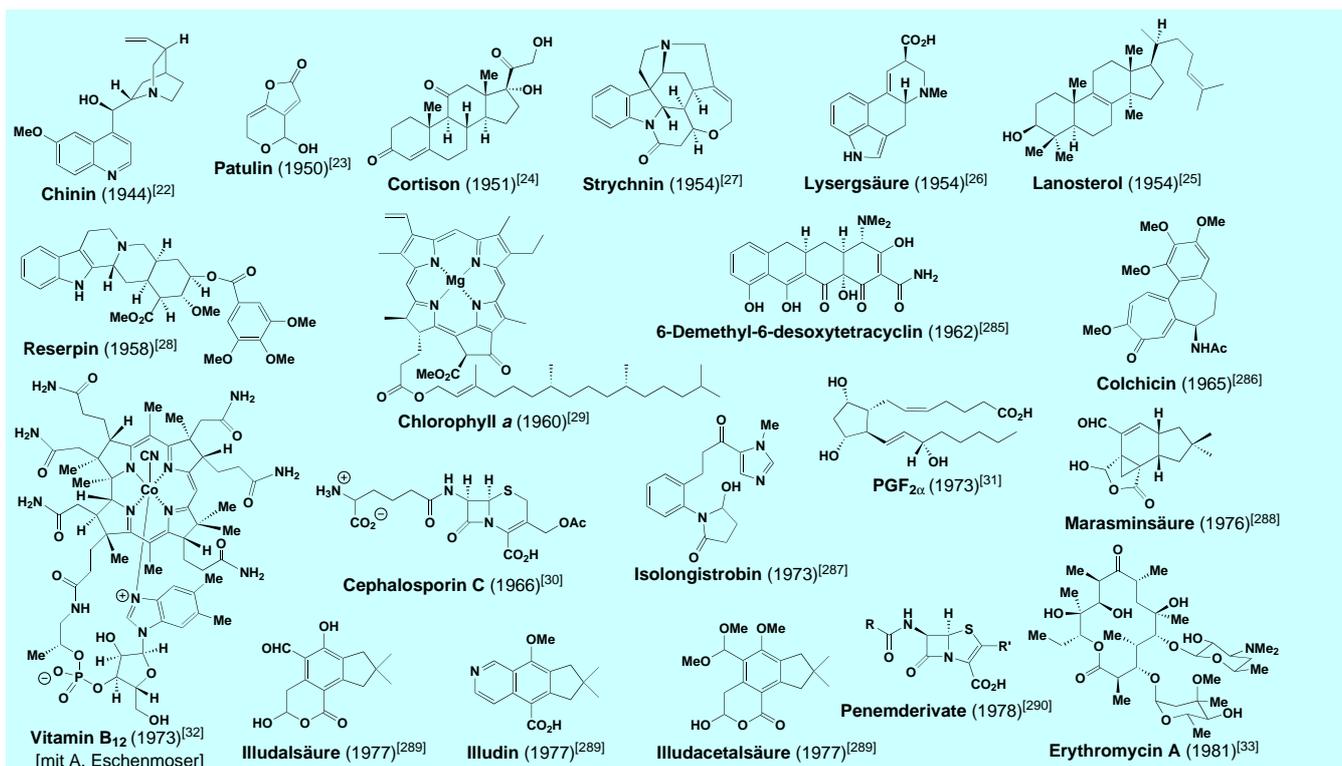


Abbildung 3. Ausgewählte von Woodward et al. synthetisierte Verbindungen (1944–1981).

etablierte. Nachdem Robinson den gebogenen Pfeil in die Organische Chemie (auf dem Papier) eingeführt hatte, machte Woodward ihn zu dem wirkungsvollen Hilfsmittel, das er für die Lehre und das mechanistische Verständnis wurde, und verwendete ihn, um seine Wissenschaft zu erklären und das Ergebnis chemischer Reaktionen vorherzusagen. Er war gewissermaßen nicht nur ein General, sondern auch ein Generalist und konnte Beobachtungen zu nützlichen Theorien verallgemeinern. Und er war nicht nur ein Meister in der Kunst der Totalsynthese, sondern auch der Strukturklärung, eine Aufgabe, an der er während seiner Karriere festhielt. Zweifellos beeinflusste er nicht nur seine Studenten, sondern auch seine Kollegen, z.B. Wilkinson (Sandwich-Struktur von Ferrocen), Block (Steroidbiosynthese) und Hoffmann (Woodward-Hoffmann-Regeln), die alle mit dem Nobel-Preis für Chemie ausgezeichnet wurden.^[13]

Ein unverwechselbares Merkmal seiner Synthesen ist die brillante Art, Ringe zu verwenden, um Stereozentren einzuführen und zu kontrollieren oder durch ihre Spaltung funktionelle Gruppen freizusetzen. Dieses Motiv erscheint bereits in seiner ersten Totalsynthese, der von Chinin,^[22] und kommt immer wieder vor, so in den Totalsynthesen von Reserpin,^[28] Vitamin B₁₂^[3, 32] und bemerkenswerterweise auch in seiner letzten Synthese, der von Erythromycin.^[33] Woodward war ein Künstler, der jeden einzelnen Strukturtyp absolut meisterlich behandelte. Er bewies eine erstaunliche Intuition beim Entwickeln von Synthesestrategien für die Zielverbindungen, indem er sie durch elegante, beinahe ballettartige Manöver mit geeigneten Ausgangsmaterialien in magisch anmutender Weise aufbaute.

Die Lawine von Naturstoffen, die durch die Entwicklung besserer analytischer Methoden ausgelöst wurde, verlangte

jedoch eine neue und systematischere Methode der Strategieplanung. Am Horizont war eine neue Denkrichtung aufgetaucht, die versprach, die Totalsynthese – und die organische Synthese im Allgemeinen – auf das nächste Perfektionsniveau zu bringen.

3.3. Die Corey-Ära

Im Alter von 31 Jahren kam E. J. Corey 1959 von der University of Illinois, Urbana-Champaign, als Ordentlicher Professor zur Harvard University. Er war der ideale Kandidat, um von Woodward den Staffelstab der Totalsynthese zu übernehmen, auch wenn beide Forscher zwei Jahrzehnte gleichzeitig an der Harvard University tätig waren. Coreys Arbeiten zur Totalsynthese zeichneten sich durch zwei charakteristische Elemente aus: die retrosynthetische Analyse und die Entwicklung neuer Synthesemethoden, wenngleich sich auch Woodward (bewusst oder unbewusst) mit derartigen Verfahren beschäftigt haben muss. Die offizielle Einführung der Grundlagen der retrosynthetischen Analyse^[4] erfolgte 1961 mit Coreys Synthese von Longifolen.^[34] Er verwendete und verbreitete dieses Konzept in der Welt der Totalsynthese, die damit auf eine wesentlich rationalere und systematischere Basis gestellt wurde. Studenten konnten nun in der „Logik“ der chemischen Synthese^[4] unterrichtet werden, indem sie lernten, komplizierte Zielmoleküle zu analysieren und mögliche Strategien für ihren Aufbau zu entwerfen. Die Syntheschemata der Zielverbindungen enthalten oft neue Synthesemethoden, und die Anwendung der Totalsynthese bietet die Gelegenheit zur Erfindung und Entdeckung neuer Reaktionen. Indem er seine systematischen und brillanten

Methoden der Totalsynthese mit den neuen Hilfsmitteln der organischen Synthese und der analytischen Chemie kombinierte, synthetisierte Corey zwischen 1960 und 1990 – dem Jahr, in dem er den Nobel-Preis erhielt – Hunderte von Naturstoffen und gezielt entworfenen Verbindungen (Abbildung 4).

Corey führte ein hoch organisiertes und systematisches Verfahren in das Gebiet der Totalsynthese ein, indem er wichtige Strukturtypen identifizierte, für die es noch keine Synthese gab, und solange an ihr arbeitete, bis sie vollendet war. Der Nutzen und die „Nebenprodukte“ seiner Bemühungen waren sogar noch eindrucksvoller: die Theorie der retrosynthetischen Analyse, neue Synthesemethoden, die asymmetrische Synthese, mechanistische Vorschläge und bedeutende Beiträge zur Biologie und Medizin. Einige seiner bemerkenswertesten Leistungen werden in Abschnitt 3.5 besprochen.

Wie die chemische Primärliteratur zeigt, war der Zeitraum von 1950 bis 1990 eine Ära, in der die Totalsynthese ein explosionsartiges Wachstum erfuhr. Außer den Arbeitskreisen von Woodward und Corey trugen zahlreiche andere Gruppen erheblich zu dieser für die Totalsynthese reichen Zeit bei,^[3–5] und einige tun es noch heute. In der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts lieferte eine Reihe großer Synthesechemiker bedeutende Beiträge zu diesem Gebiet, da die Naturstoffe die Möglichkeit boten, wichtige Forschungsprogramme zu initiieren und zu konzentrieren, und als Ausgangspunkt für präparative „Abenteuer“ dienten.

Zu diesen großen Chemikern gehören Stork, Eschenmoser und Barton, deren umfassende Beiträge mit der Woodward-Ära begannen und sich über ein halbes Jahrhundert erstreckten. Die Stork-Eschenmoser-Hypothese^[35] zum stereospezifischen Verlauf biomimetischer kationischer Cyclisierungen wie der Umwandlung von Squalen in Steroide stimulierte viele Synthesearbeiten (z. B. die Totalsynthese von Progesteron durch Johnson 1971).^[36] Storks elegante Totalsynthesen (z. B. von Steroiden, Prostaglandinen und Tetracyclinen)^[37–39] sind Glanzlichter der chemischen Literatur, und seine nützlichen Methoden (z. B. Chemie der Enamine, anionische Ringschlussreaktionen, Radikalchemie und Verbrückungsmethoden)^[40–43] haben in vielen Laboratorien und Industrieanlagen Anwendung gefunden.

Auch Eschenmosers wunderbare Totalsynthesen (z. B. von Colchicin, Corrinin, Vitamin B₁₂ und künstlichen Nucleinsäuren)^[44–47] waren oft verbunden mit einem tiefen Verständnis von Mechanismus und Synthese-Design von ähnlich bewundernswerter Klarheit und gründlicher Überlegung. Insbesondere seine ausgezeichnete Totalsynthese von Vitamin B₁₂ (mit Woodward) ist eine außerordentliche Leistung und wird immer ein Klassiker in den Annalen der organischen Synthese bleiben.^[3] Das Werk von Barton,^[48] das mit Arbeiten zur Konformationsanalyse und Theorie der Biogenese begann und mit hervorragenden Beiträgen zur Totalsynthese und zur Synthesemethodik fortgesetzt wurde, trug dazu bei, die Kunst und Wissenschaft der Naturstoffsynthese in ihrer heutigen Form zu gestalten. Zu seinen wichtigsten Arbeiten gehört die Barton-Reaktion (Photospaltung von Nitritestern^[49]) und ihre Anwendung auf die Synthese von Aldosteron-21-acetat^[50] sowie seine Desoxygenie-

rungen und die zugehörigen Radikalreaktionen,^[51] die zahlreiche Anwendungen in der organischen Synthese und der Naturstoffsynthese gefunden haben.

1990 sah es so aus, als hätten die Anstrengungen der Synthesechemiker die meisten bekannten Strukturtypen von Sekundärmetaboliten bewältigt: Prostaglandine, Steroide, β -Lactame, Makrolide, Polyenmakrolide, Polyether, Alkaloide, Porphyrinoide, Endiandrin säuren, Palitoxincarbonsäure und Ginkgolid – alle wurden durch die eindrucksvolle Kraft der Totalsynthese besiegt. Durch den Reiz anderer unerforschter und Erfolg versprechender Gebiete verleitet, erklärten einige Forscher die Totalsynthese sogar für tot. Sie hatten Unrecht. Für das scharfsinnige Auge blieb eine Reihe komplizierter und ästhetisch ansprechender Strukturen, die Synthesechemiker dieser Zeit zu einer Entdeckungsreise einluden, die sie zu neuen Erfindungen inspirierte. Bald wurden mehrere neue Strukturen in der Natur entdeckt, die nie dagewesene Herausforderungen und Möglichkeiten boten. Die letzte Dekade des 20. Jahrhunderts war sicher die aufregendste und lohnendste Zeitspanne in der Geschichte der Totalsynthese.

3.4. Die neunziger Jahre

Die in den achtziger Jahren zunehmende Produktivität in der Totalsynthese verhielt Gutes für die Zukunft, die Saat für weitere Durchbrüche war bereits ausgesät, und neue Früchte waren zu erwarten. Die Synthesechemiker standen völlig neuen Strukturtypen gegenüber, die sie herausforderten und ihnen neue Möglichkeiten eröffneten. Zu diesen verlockenden Strukturen gehörten die Endiine wie Calicheamicin und Dynemicin, die Polyether-Neurotoxine, z. B. Brevetoxin A und B, die Immunsuppressiva Cyclosporin, FK506, Rapamycin und Sanglifehrin A, Taxol und andere Tubulin-bindende Substanzen (z. B. die Epothilone, Eleutherobin und die Sarcodictyine), Ecteinascidin, die Manzamine, Glycopeptid-Antibiotika wie Vancomycin, die CP-Verbindungen und Everninomicin 13,384-1 (siehe Abschnitt 3.5).

Am wichtigsten aber war, dass die Totalsynthese für die Biologie und Medizin eine bedeutendere Rolle zu spielen begann. Die Eingliederung dieser Sparten in das Unternehmen Totalsynthese wurde durch die kombinatorische Chemie gefördert, und Entdeckungen der Genchemie führten zu neuen Aufgaben. So begründeten Synthesechemiker neue Forschungsgebiete in der chemischen Biologie, indem sie sich die neuartigen Molekülstrukturen und biologische Wirkung bestimmter Naturstoffe zu Nutzen machten. Dadurch erreichte die Totalsynthese der gewünschten Naturstoffe ihren Höhepunkt, und einige dieser neuen Programme dehnten sich nicht nur wie in der Vergangenheit auf die Entwicklung neuer Synthesemethoden aus, sondern auch auf die chemische Biologie, die Festphasensynthese und die kombinatorische Chemie. Synthesechemiker stiegen tiefer in die Biologie ein, besonders als sie die Wirksamkeit erkannten, mit der sie ihre Hilfsmittel einsetzen können, um biologische Phänomene zu untersuchen und Beiträge zu Chemie und Funktion des Genoms zu leisten. Biologen erkannten wiederum die gewaltigen Vorteile, die die chemische Synthese für ihre Wissenschaft bringen konnte, und übernahmen sie vor allem

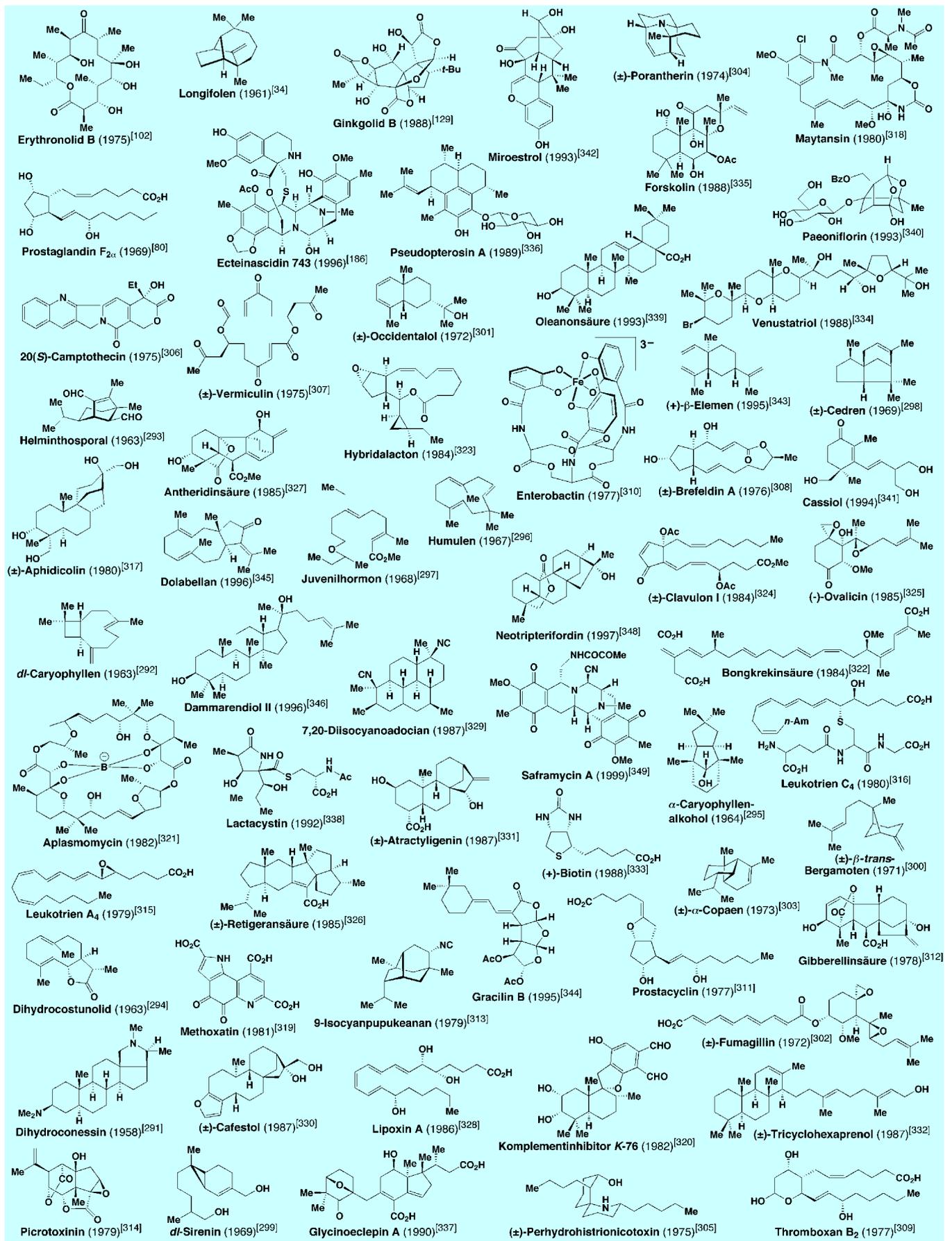


Abbildung 4. Ausgewählte von Corey et al. synthetisierte Verbindungen (1961–1999).

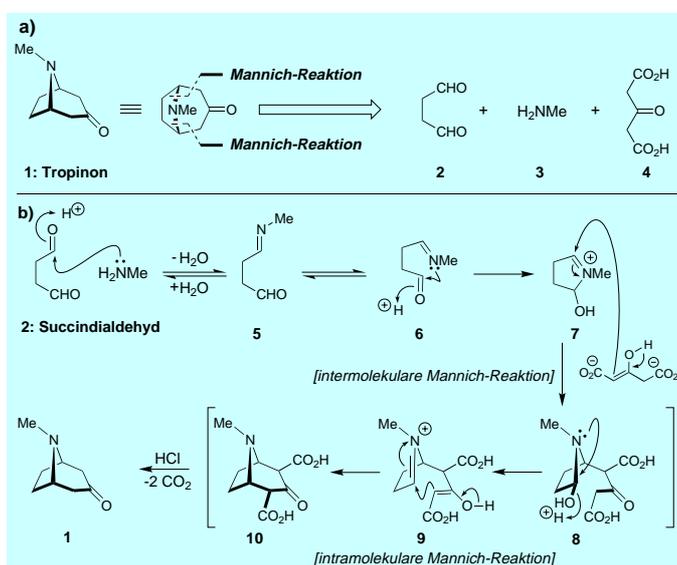
durch interdisziplinäre Zusammenarbeit mit Synthesechemikern. Eine neue Philosophie der Totalsynthese als wesentlicher Bestandteil der chemischen Biologie begann, sich zu etablieren; dabei standen die Naturstoffe weiterhin im Mittelpunkt. Im Folgenden wird eine Reihe ausgewählter Totalsynthesen des 20. Jahrhunderts kurz besprochen.

3.5. Ausgewählte Beispiele für Totalsynthesen

Zu den Glanzlichtern der chemischen Literatur des 20. Jahrhunderts gehören die wunderbaren Totalsynthesen von Naturstoffen.^[3-5] Wir haben einige davon ausgewählt, um sie hier als anschauliche Beispiele für Strukturtypen und Synthesestrategien näher zu besprechen.

Tropinon (1917)

Eine der ersten wirklich eindrucksvollen Totalsynthesen ist die des Alkaloids (\pm)-Tropinon (**1** in Schema 1), die bereits



Schema 1. a) Strategische Bindungsbrüche und retrosynthetische Analyse von (\pm)-Tropinon; b) Totalsynthese (Robinson, 1917).^[16]

1917 von Robinson beschrieben wurde.^[5, 16] Bei dieser eleganten Synthese – wegen ihrer Ähnlichkeit mit der Synthese von Tropinon in der Natur biomimetisch genannt – verwendete Robinson eine Dominosequenz, bei der äquimolare Mengen Succinaldehyd, Methylamin und Acetondicarbonsäure (oder -dicarboxylat) in einer einfachen Eintopfreaktion den Naturstoff liefern. Diese Synthese enthält zwei aufeinanderfolgende Mannich-Reaktionen, von denen die erste inter- und die zweite intramolekular abläuft. In gewisser Hinsicht war die Totalsynthese von (\pm)-Tropinon durch Robinson bezüglich Eleganz und Logik ihrer Zeit weit voraus. Mit dieser Synthese führte Robinson die Ästhetik in die Totalsynthese ein, und die Kunst wurde ein Teil der Synthesechemie. Es blieb jedoch Woodward überlassen, sie auf das künstlerische Niveau zu heben, das sie in den fünfziger Jahren erreichte, und Corey machte sie zu der exakten Wissenschaft, als die wir sie heute kennen.

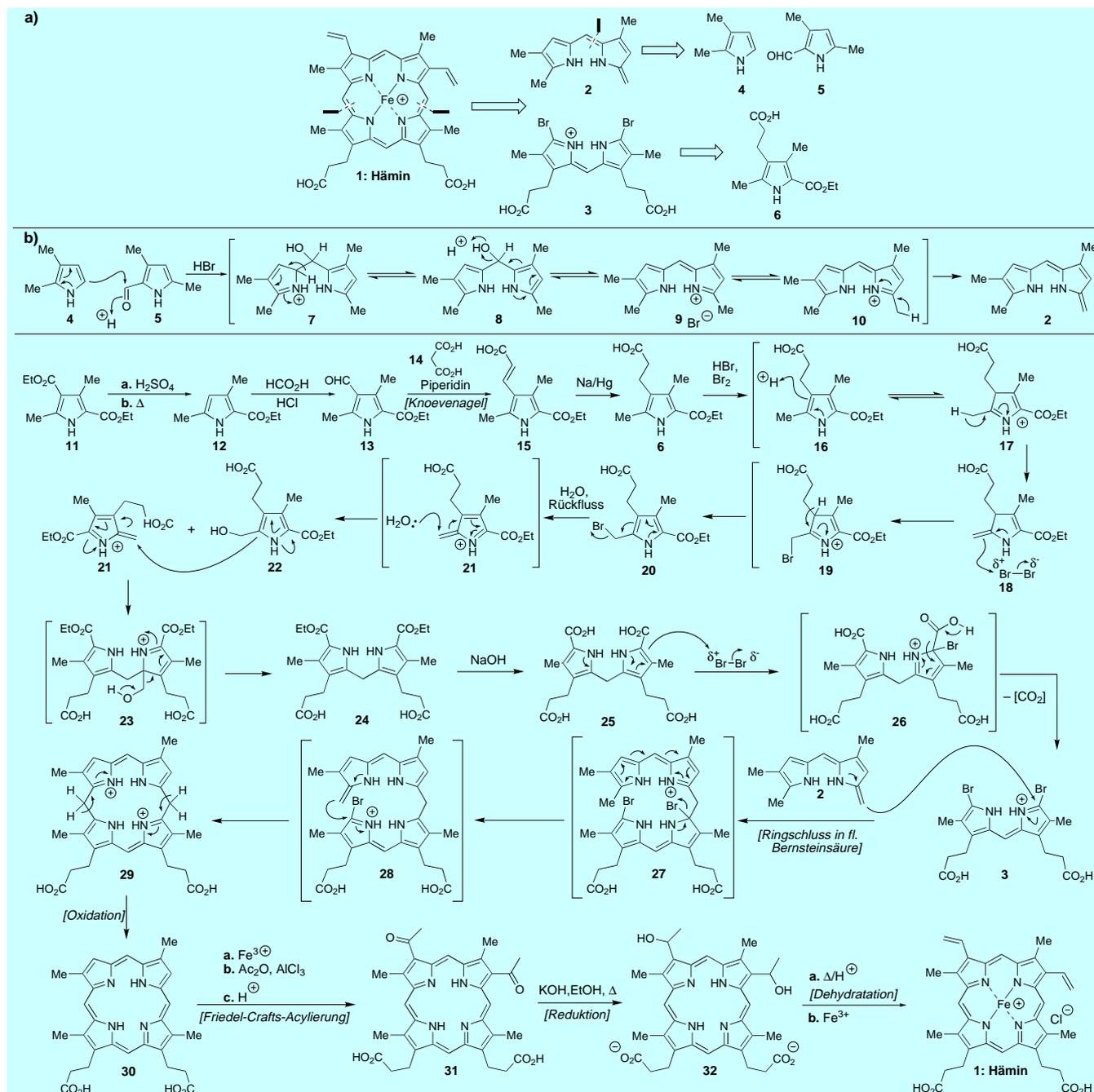
Hämin (1929)

Hämin (**1** in Schema 2), der rote Blutfarbstoff und Sauerstoffträger im menschlichen Körper, gehört zu den Porphyrinen. Sowohl die Strukturbestimmung als auch die Totalsynthese wurden von H. Fischer durchgeführt.^[5, 18] Diese Kombination – Strukturbestimmung durch chemische Synthese – ist exemplarisch für die Anfänge der Totalsynthese. Ein solches Vorgehen war für die Strukturaufklärung besonders zweckmäßig, da es die heute verwendeten physikalischen Methoden wie NMR-Spektroskopie, Massenspektrometrie und Röntgenstrukturanalyse noch nicht gab. Im Fall von Hämin wurde das Molekül in kleinere Bruchstücke gespalten, die, wie die chemische Synthese bestätigte, substituierte Pyrrole waren. Der Zusammenbau der Teilstücke nutzte die gegenüber der 3-Position stärkere Nucleophilie der 2-Position von Pyrrol und führte zum Hämingerüst, in das im letzten Schritt das Eisenion eingebaut wurde. Zu den bemerkenswertesten Punkten in Fischers Totalsynthese von Hämin gehören das Zusammenfügen der beiden Dipyrrol-Bausteine in Bernsteinsäure bei 180–190 °C, wobei in einem Schritt zwei C-C-Bindungen gebildet werden und das cyclische Porphyringerüst entsteht, sowie der ungewöhnliche Weg, die Carbonylgruppen erst zu Hydroxygruppen zu reduzieren und danach zu eliminieren. Im Vergleich zu den recht drastischen Reaktionsbedingungen dieser Porphyrinsynthese waren die Hilfsmittel wesentlich genauer und selektiver, als Woodward ca. dreißig Jahre später die Synthese von Chlorophyll *a* in Angriff nahm.

Equilenin (1939)

Mit der Totalsynthese von Equilenin (**1** in Schema 3) durch Bachmann et al. an der University of Michigan wurde 1939 nicht nur das erste Sexualhormon, sondern auch die erste Steroidverbindung im Labor hergestellt.^[21, 52] Diese Synthese zeichnet sich durch relativ einfache Reaktionen aus, wie auch die Autoren hervorheben: „The reactions which were used are fairly obvious ones...“^[21] Im Einzelnen enthält die Sequenz Enolatreaktionen, eine Reformatsky-Reaktion, eine Reduktion mit Natriumamalgam, eine Arndt-Eistert-Reaktion und eine Dieckmann-Cyclisierung mit anschließender Decarboxylierung, um den gewünschten Cyclopentanonring an das tricyclische System der Ausgangsverbindung zu kondensieren. Als letzte bedeutende Synthese vor dem Zweiten Weltkrieg markierte sie das Ende einer Ära – unter Führung von Woodward begann in den vierziger Jahren eine neue Epoche in der Synthesechemie.

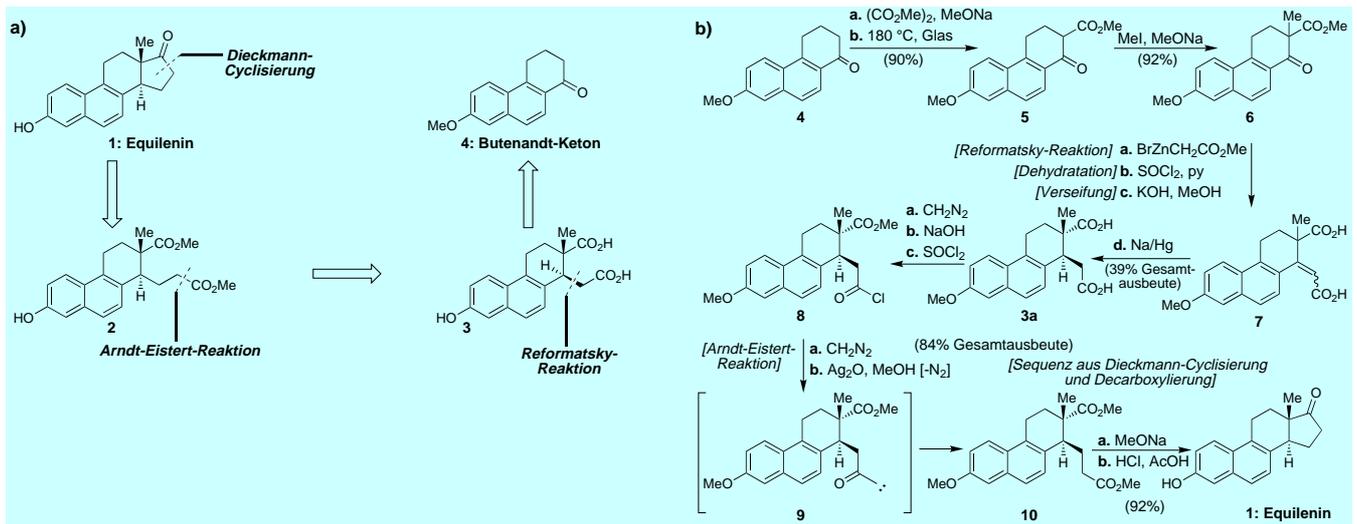
Bevor wir aber die Besprechung dieses Zeitabschnitts der Totalsynthese beenden und uns einem neuen zuwenden, könnten die folgenden Überlegungen dazu beitragen, die Denkweise von Chemikern vor dem Zweiten Weltkrieg, die von der ihrer Nachfolger abwich, zu verstehen. Die ziemlich geradlinige Synthese von Equilenin ist charakteristisch für die Totalsynthesen vor dem Zweiten Weltkrieg – mit Ausnahme von Robinsons einzigartiger Tropinonsynthese. Beim Planen einer Synthesestrategie für Equilenin muss Bachmann mehrere mögliche Ausgangsverbindungen in Erwägung gezogen haben, bevor er die Ähnlichkeit seines Zielmoleküls mit dem



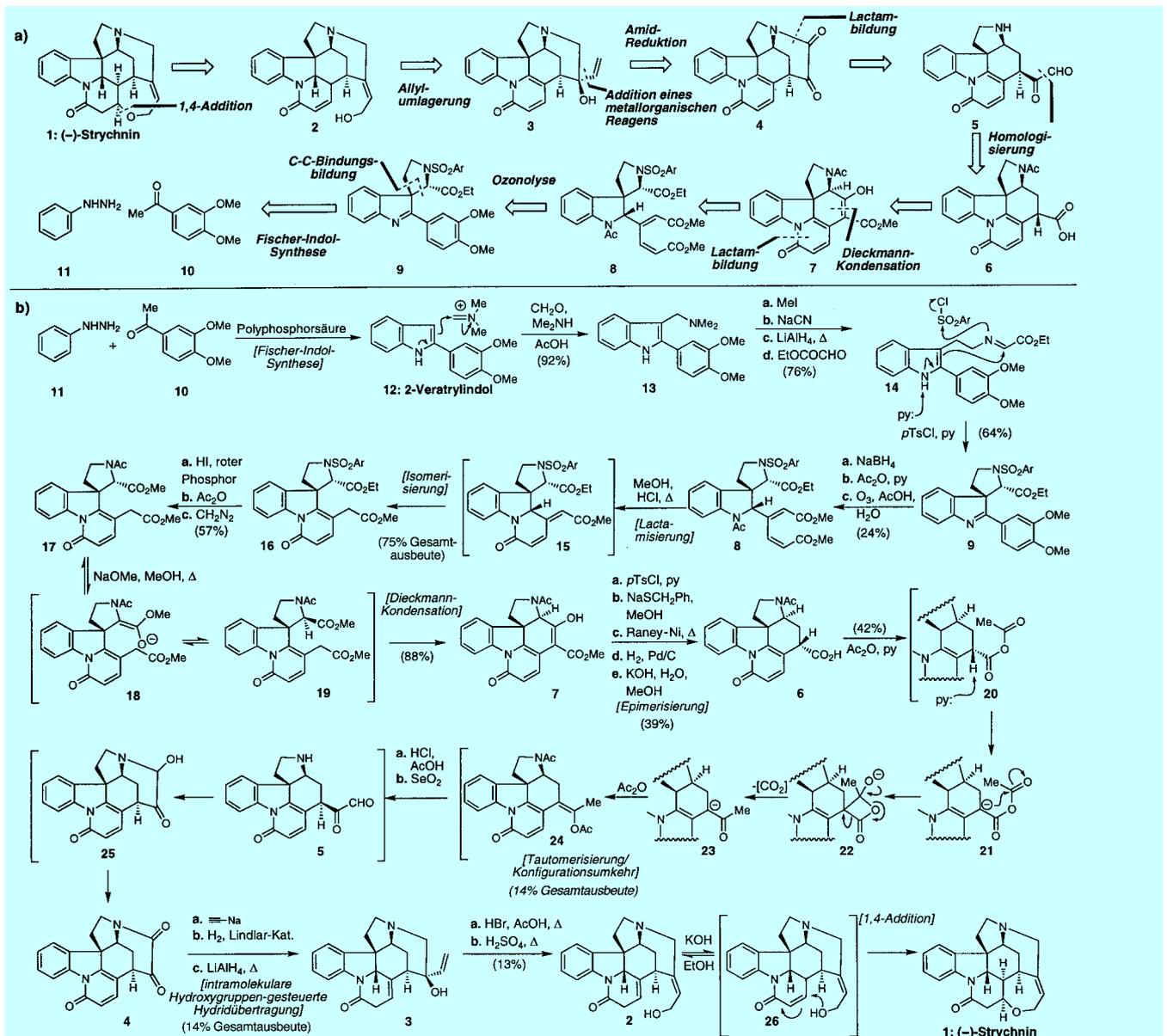
Schema 2. a) Strategische Bindungsbrüche und retrosynthetische Analyse von Häm; b) Totalsynthese (H. Fischer, 1929).^[18]

Butenandt-Keton (**4** in siehe Schema 3) erkannte. Diese strukturelle Ähnlichkeit ermutigte ihn sicherlich, seine Totalsynthese auf dem Butenandt-Keton aufzubauen. Dieses enthält schließlich bereits drei der Equileninringe, und er musste nur noch den zusätzlichen Ring ankondensieren und eine Methylgruppe am Cyclohexanring einführen, um sein Ziel zu erreichen. Anders als bei der rationalen Behandlung solcher Themen in späterer Zeit blieb das Problem der Konfiguration an den beiden Stereozentren vermutlich dem Zufall überlassen. Der Zusammenhang zwischen dem gewählten Edukt **4** und der Zielverbindung **1** war offenbar naheliegend für Bachmann, der ausdrücklich die Bekanntheit der für seine Synthese verwendeten Reaktionen erwähnte.

Da die Beweggründe für eine Totalsynthese eng mit dem Strukturbeweis verknüpft waren, musste man besonders stark darauf vertrauen, dass die beabsichtigten Umsetzungen tatsächlich zur vorgeschlagenen Struktur führten. Außerdem verleitete das begrenzte Repertoire chemischer Reaktionen nicht gerade zu einer kreativen Abweichung vom direkten Kurs. Als die Komplexität der neu entdeckten Naturstoffe zunahm, sank das Vertrauen der Syntheschemiker in ihre geplanten Strategien bald und beschleunigte dadurch die Entwicklung neuer Strategien und neuer Reaktionen in den folgenden Jahren. Fortschritte in theoretischer und mechanistischer organischer Chemie sowie neue Hilfsmittel in der Synthese ermöglichten es zudem, wesentlich längere Sequen-



Schema 3. a) Strategische Bindungsbrüche und retrosynthetische Analyse von Equilenin; b) Totalsynthese (Bachmann et al., 1939).^[21]



Schema 4. a) Strategische Bindungsbrüche und retrosynthetische Analyse von (-)-Strychnin; b) Totalsynthese (Woodward et al., 1954).^[27]

zen zu planen, die ein erhöhtes Maß an Vertrauen erforderten, aber auch erhebliche Flexibilität zur Umgestaltung des Synthesewegs boten.

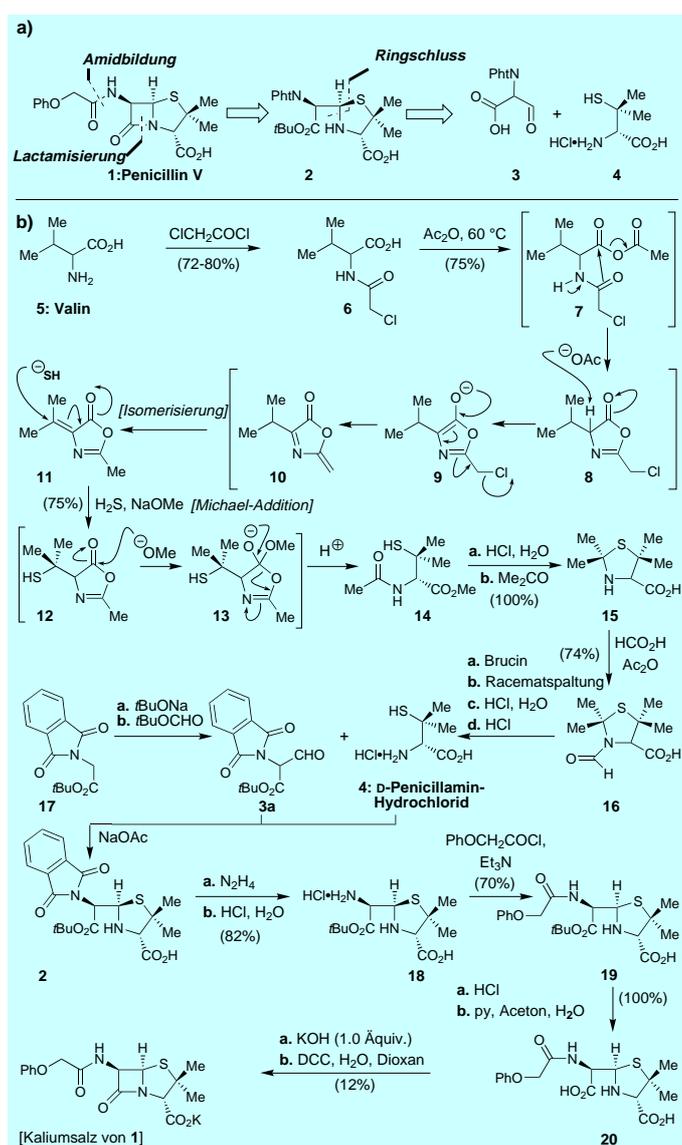
Strychnin (1954)

Als bekanntestes Gift^[53] der *Strychnos*-Arten beschäftigte Strychnin (**1** in Schema 4) die Gedanken von Strukturchemikern sehr lange. Seine Struktur wurde 1946 aufgeklärt^[54] und später durch eine Kristallstrukturanalyse bestätigt.^[55] „For its molecular size it is the most complex substance known“, so Robinson 1952.^[56] Diese Einschätzung entging offenbar nicht Woodwards Aufmerksamkeit, der mit der Totalsynthese von Strychnin bereits vollauf beschäftigt war. Woodward äußerte 1948, dass die oxidative Spaltung elektronenreicher aromatischer Ringe für die Biogenese der *Strychnos*-Alkaloide Bedeutung haben könnte.^[57] Dieser kühne Gedanke wurde 1954^[27] in seiner Strychninsynthese umgesetzt und machte Woodward zum unbestrittenen Meister der Kunst zu damaliger Zeit. Woodwards Totalsynthese von (-)-Strychnin (Schema 4) führte in ein goldenes Zeitalter der Totalsynthese und begründete ein beispielloses Vertrauen in und Respekt für die Wissenschaft der organischen Synthese. Obwohl mehrere ihrer Syntheseschritte wunderbar geplant und ausgeführt wurden, ist das vielleicht eindrucksvollste Merkmal das Vertrauen auf einfachste Reagentien, um kompliziert erscheinende chemische Umsetzungen durchzuführen. Die komplizierte Molekülstruktur von Strychnin beschäftigte auch in der Folgezeit mehrere Praktiker dieser Kunst, und seither wurden einige andere Totalsynthesen veröffentlicht.^[58, 59]

Penicillin (1957)

Nur wenige Entdeckungen des 20. Jahrhunderts können für sich einen ähnlich hohen Bekanntheitsgrad beanspruchen wie die von Penicillin (**1** in Schema 5). Das 1928 von Alexander Fleming in Sekreten des Schimmelpilzes *Penicillium notatum* entdeckte Penicillin^[60] hat bemerkenswerte antibakterielle Eigenschaften, wie Chain und Florey später zeigten.^[61] Nach gewaltigen Anstrengungen zur Entwicklung, bekannt als das britisch-amerikanische Penicillinprojekt,^[62, 63] wurde die Substanz während des Zweiten Weltkriegs als Medikament eingeführt und rettete unzählige Leben. Bezüglich der Molekülstruktur mit dem ungewöhnlichen gespannten β -Lactamring gab es einige Meinungsverschiedenheiten, bis Dorothy Crowfoot-Hodgkin sie durch Kristallstrukturanalyse nachwies.^[64]

Es überrascht nicht, dass Penicillin sofort zu einem Syntheseeziel wurde, dem hoher Wert beigemessen wurde und das die Aufmerksamkeit der damaligen Hauptakteure auf der Bühne der Totalsynthese auf sich zog. Es waren schließlich Sheehan und Henery-Logan^[65] am Massachusetts Institute of Technology, denen die Totalsynthese von Penicillin V gelang.^[66] Ihre 1957 veröffentlichte und in Schema 5 zusammengefasste Synthese war verbunden mit der Entwicklung der Phthalimid- und *tert*-Butylester-Schutzgruppen und der Ein-

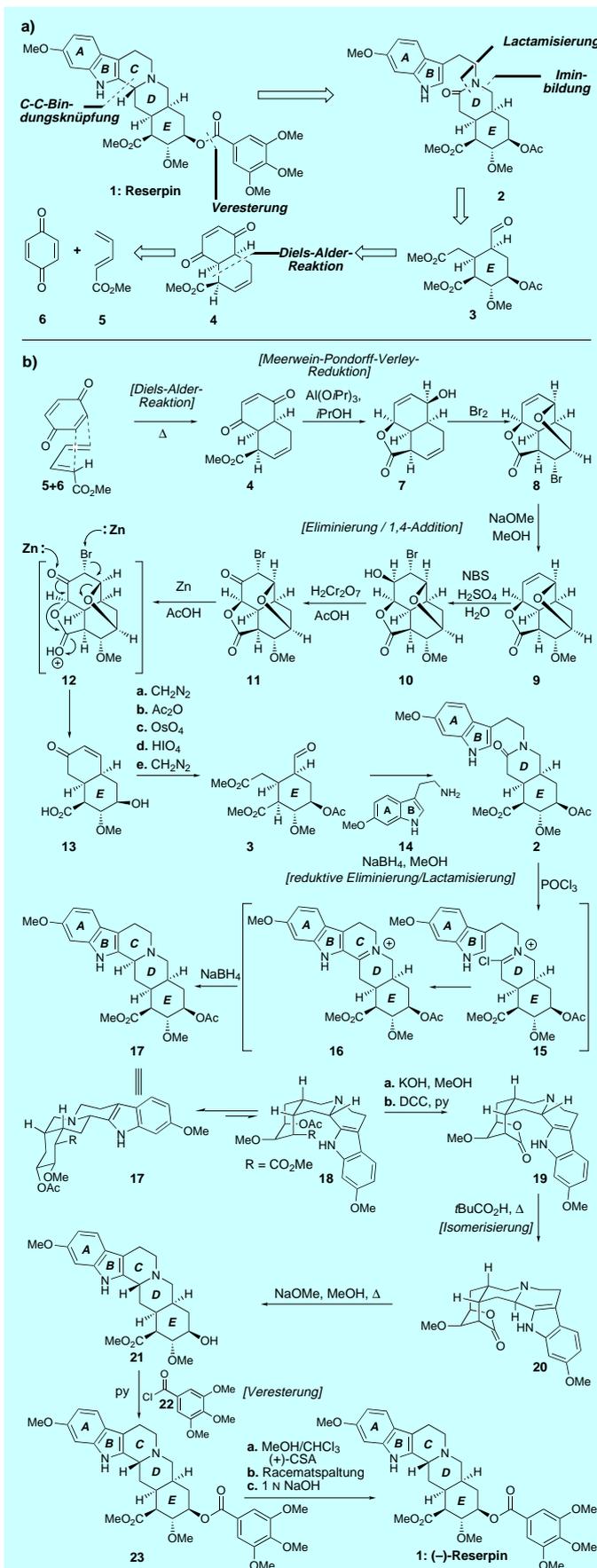


Schema 5. a) Strategische Bindungsbrüche und retrosynthetische Analyse von Penicillin V; b) Totalsynthese (Sheehan et al., 1957).^[65]

führung eines aliphatischen Carbodiimids als Reagens zum Knüpfen von Amidbindungen und – in diesem Fall – zum Aufbau des empfindlichen β -Lactamrings von Penicillin. Mit diesem Meilenstein war nun eine weitere Klasse von Naturstoffen bereit für chemische Veränderungen, und ein neuer Abschnitt in der Geschichte der Totalsynthese hatte begonnen.

Reserpin (1958)

Reserpin (**1** in Schema 6), ein Inhaltsstoff des Schlangenzurzes *Rauwolfia serpentina* BENTH., ist ein Alkaloid mit heilenden Eigenschaften,^[67] das z. B. zur Behandlung von Bluthochdruck sowie von Nerven- und Geisteskrankheiten verwendet werden kann.^[68] Reserpin wurde 1952 isoliert, 1955 gelang die Strukturaufklärung (Schlittler et al.)^[69] und 1958 seine Totalsynthese (Woodward et al.)^[28] Die erste Totalsynthese von Reserpin (Schema 6), die von einigen als eine der



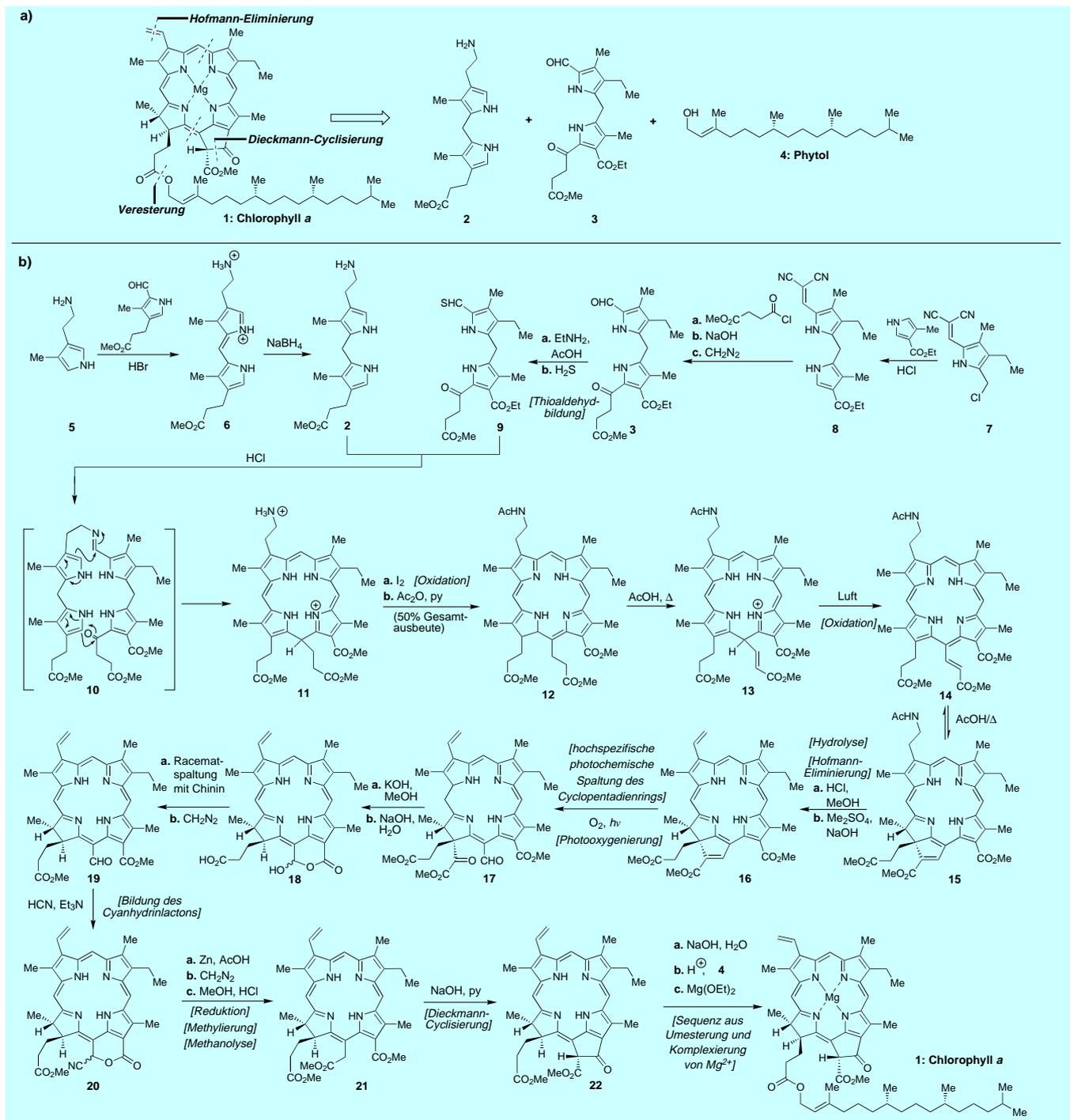
größten Leistungen Woodwards angesehen wird, ruft Bewunderung und Respekt hervor wegen der Art, mit der sie Molekülstrukturen nutzt, um ein bestimmtes Synthesziel zu erreichen. Mit dieser Synthese bewies Woodward glänzend die Fähigkeit der ehrwürdigen Diels-Alder-Reaktion, einen hoch funktionalisierten Sechsring aufzubauen, die Konfiguration an der Peripherie eines solchen Ringes zu kontrollieren und vor allem eine erwünschte Epimerisierung zu induzieren, indem das Molekül durch intramolekulare Verbrückung in eine ungünstige Konformation gezwungen wird. Woodwards Totalsynthese von Reserpin zeichnet sich durch eine brillante Strategie und bewunderswerte Ausführung aus. Ihr folgten mehrere andere Synthesen.^[70]

Die Synthese von Reserpin ist ein geeignetes Beispiel für Woodwards Auffassung der Totalsynthese. Auch wenn Woodward nicht von retrosynthetischer Analyse sprach, muss er sie unbewusst angewendet haben. Seiner Ansicht nach bestand Reserpin aus drei Teilen: dem Indol (der AB-Einheit, siehe Schema 6), der Trimethoxybenzoleinheit und dem hoch substituierten E-Ring-Cyclohexan. In Anbetracht der Einfachheit des Indol- und des Trimethoxybenzol-Bausteins und ihrer offensichtlichen Verknüpfung mit dem Fragment 3 interessierte sich Woodward vor allem für den stereoselektiven Aufbau von 3 und das beim Vervollständigen des CD-Ringsystems auftretende stereochemische Problem. Die erste Aufgabe löste er brilliant, indem er durch Diels-Alder-Reaktion ein cyclisches Templat herstellte, an das er die erforderlichen funktionellen Gruppen anbrachte, wobei er die besonderen Wirkungen von Ringsystemen auf das stereochemische Ergebnis der Reaktionen nutzte. Um die zweite Schwierigkeit zu überwinden, nämlich das letzte Stereozentrum an der Verknüpfungsstelle der Ringe C und D zu erzeugen, brachte er den Polycyclus geschickt in eine ungünstige Konformation (durch intramolekulare Verbrückung) und erzwang dadurch die Isomerisierung zum gewünschten Stereoisomer.

Diese Kunstgriffe stellten ohne Zweifel eine noch nie dagewesene Perfektion und rationale Denkweise bei der Planung chemischer Synthesen dar. Während dieses rationale Denken durch Coreys Konzepte der retrosynthetischen Analyse weiterentwickelt und formalisiert wurde, beherrschten die damaligen Strategien zur Kontrolle der Stereochemie die Syntheseplanung einige Zeit, bis sie vervollkommen waren und großenteils gegenüber Fortschritten auf den Gebieten der acyclischen Stereoselektion und asymmetrischen Synthese verblassten, die gegen Ende des Jahrhunderts aufkamen.

Chlorophyll a (1960)

Chlorophyll a (1 in Schema 7), der grüne Pflanzenfarbstoff und die essentielle Verbindung der Photosynthese, unterscheidet sich von dem verwandten Molekül Hämin durch zwei zusätzliche Wasserstoffatome (und damit zwei Chiralitätszentren) in einem der Pyrrolringe, die Phytlyseitenkette und die Einlagerung eines Magnesium- anstelle des Eisenions. Die Totalsynthese durch Woodward et al. im Jahr 1960^[29] ist ein



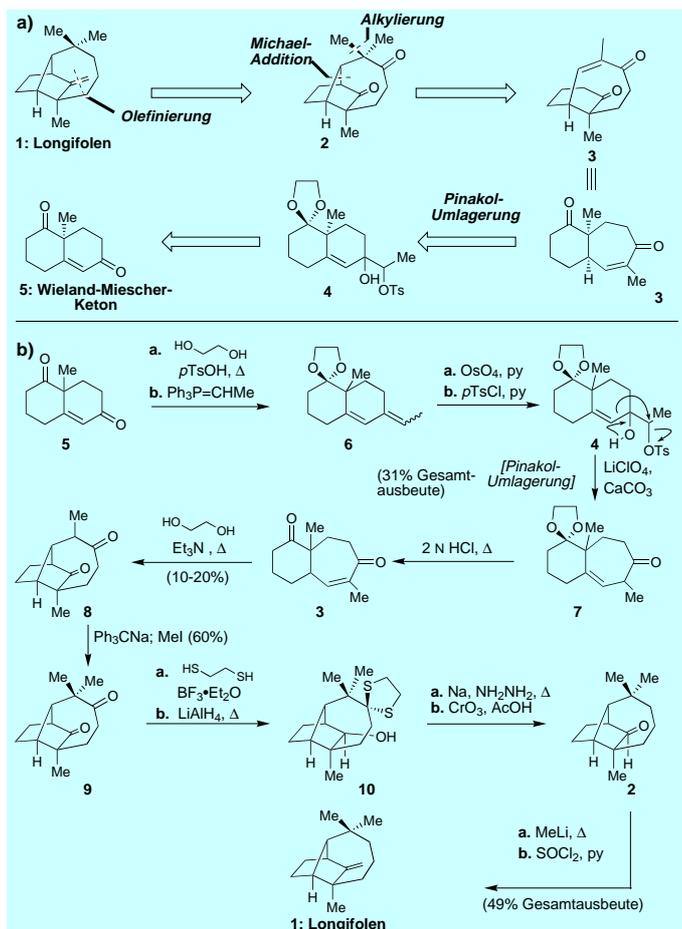
Schema 7. a) Strategische Bindungsbrüche und retrosynthetische Analyse von Chlorophyll a; b) Totalsynthese (Woodward et al., 1960).^[29]Durch die Schiff-Basen-Verknüpfung von **2** und **9** gelingt der Ringschluss mit der gewünschten Regioselektivität.

schönes Beispiel für mutige Planung und ausgezeichnete Durchführung. Zu dieser Synthese gehören neben Verbesserungen gegenüber Fischers Zugang zu Porphyrinbausteinen insbesondere eine Reihe geschickter Manöver, um die drei Stereozentren und den zusätzlichen Fünfring an der Peripherie des Chlorinsystems von Chlorophyll *a* einzuführen. Als wesentlicher Fortschritt gegenüber Fischers Totalsynthese von Hämin^[18] muss die chemische Synthese von Chlorophyll *a* für Woodward die Grundlage für sein gewagtes Vitamin-B₁₂-

Unternehmen gewesen sein, bei dem ihm Eschenmoser zur Seite stand (siehe S. 63).

Longifolen (1961)

Die Veröffentlichung der Totalsynthese von Longifolen (**1** in Schema 8) im Jahr 1961 durch Corey et al.^[34] ist von historischer Bedeutung, da Corey in ihr die Grundlagen seines systematischen Zugangs zur retrosynthetischen Analyse dar-

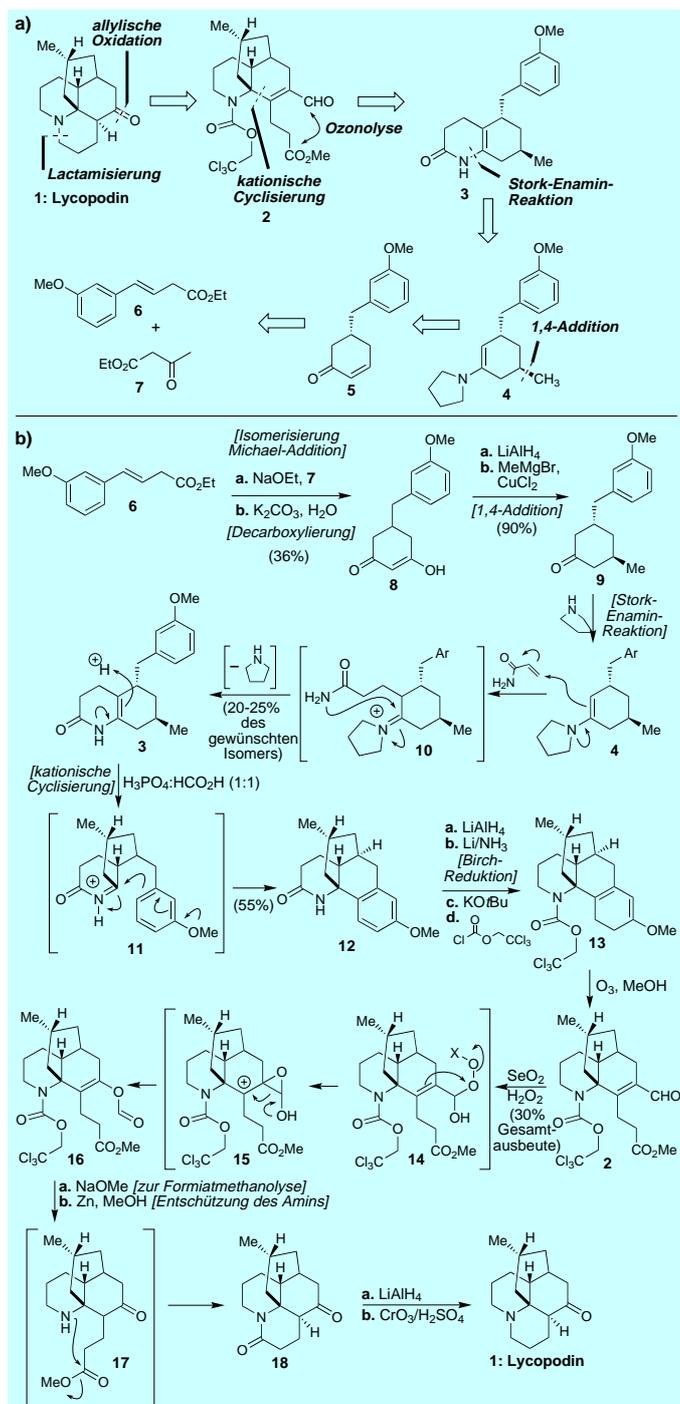


Schema 8. a) Strategische Bindungsbrüche und retrosynthetische Analyse von Longifolen; b) Totalsynthese (Corey et al., 1961).^[34]

legte. Unsere Denkweise in Bezug auf Synthesep lanung wurde seitdem sehr stark von den Grundlagen der retrosynthetischen Analyse geprägt, und dieses Konzept wird sicherlich noch lange Bestand haben. Coreys Synthese von Longifolen^[34] veranschaulicht, wie strategisch wichtige Bindungen erkannt und gedanklich getrennt werden, um den Zugang zur Zielstruktur zu vereinfachen. Das Verfahren der retrosynthetischen Analyse ergibt einen Retrosynthesebaum mit möglichen Reaktionswegen und Zwischenstufen, aus denen der Syntheschemiker die erfolgversprechendsten und/oder elegantesten Strategien auswählen kann. Zu der in Schema 8 gezeigten Totalsynthese von Longifolen selbst gehören eine Wittig-Reaktion, die Osmiumtetroxid-vermittelte Dihydroxylierung einer Doppelbindung, eine Ringerweiterung und eine der Michael-Reaktion ähnliche intramolekulare Alkylierung zum Aufbau des Longifolengerüsts. Diese Synthese ist ein Meilenstein in der Entwicklung der Kunst und Wissenschaft der Totalsynthese.

Lycopodin (1968)

Lycopodin (1 in Schema 9), das 1881 erstmals isoliert wurde, ist das häufigste Alkaloid in *Lycopodium*-Arten.^[71] Neben der reizvollen Aufgabe, sein polycyclisches Gerüst stereokontrolliert zu synthetisieren, besteht eine besondere



Schema 9. a) Strategische Bindungsbrüche und retrosynthetische Analyse von (±)-Lycopodin; b) Totalsynthese (Stork et al., 1968).^[72]

Schwierigkeit darin, das allen vier Ringen gemeinsame quartäre C13-Zentrum zu bilden. Stork war einer der ersten, die eine Totalsynthese von Lycopodin erfolgreich durchführten.^[72] Charakteristische Reaktionen seiner meisterhaft ausgeführten Synthese sind eine ungewöhnliche „Aza-Anelierungsstrategie“, die Storks Enamin-Verfahren^[73] (eine allgemein anwendbare Methode, um Enolate regiospezifisch herzustellen und abzufangen) nutzt, um Chinolone aufzubauen, eine stereospezifische kationische Cyclisierung zur Erzeugung des quartären C13-Zentrums und eine Reihe von

Reaktionen funktioneller Gruppen, um den erhaltenen aromatischen Ring zum Ring D umzuwandeln. Seither wurden mehrere andere Synthesen von Lycopodin veröffentlicht,^[74] und jede zeichnet sich durch eine ungewöhnliche Strategie aus, die Storks wunderbare Synthese ergänzt.

Cephalosporin C (1966)

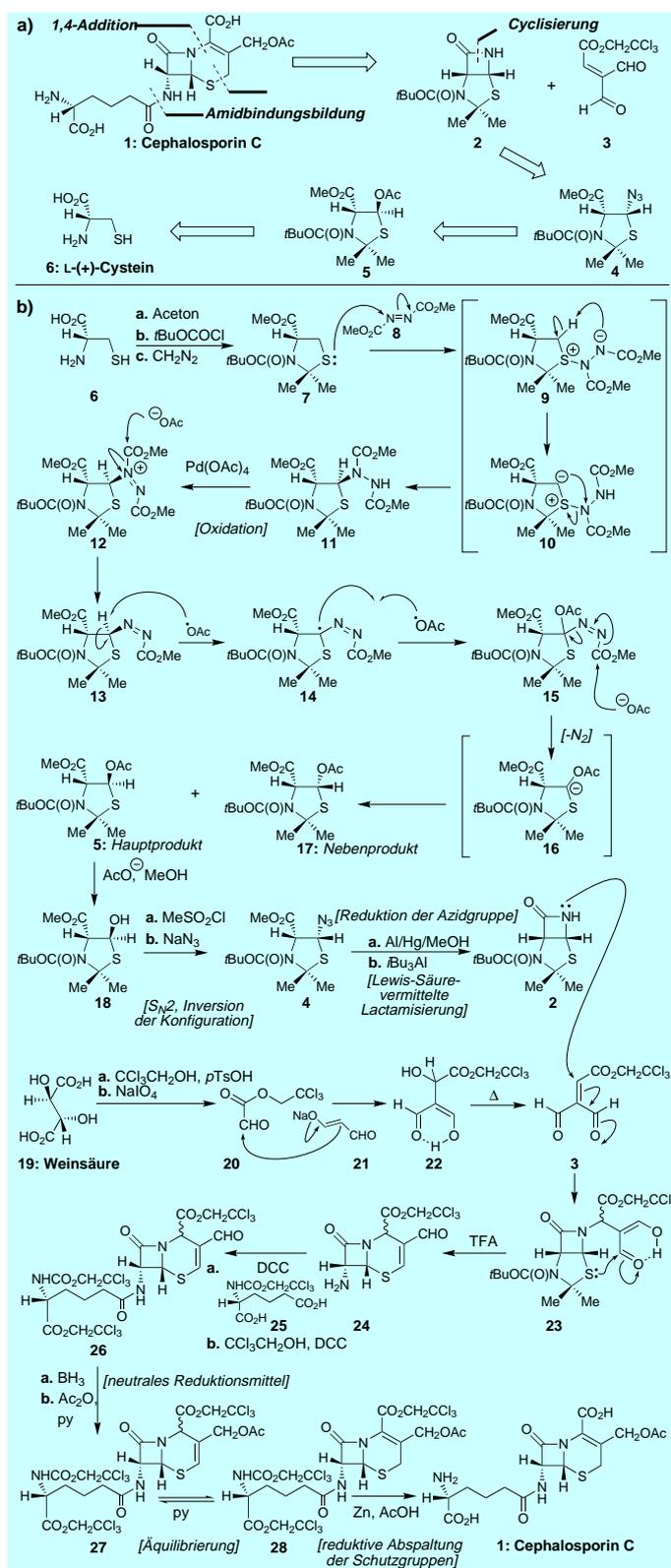
Cephalosporin C (**1** in Schema 10) wurde Mitte der fünfziger Jahre aus *Cephalosporium acremonium* isoliert,^[75] seine Struktur wurde 1961 röntgenkristallographisch aufgeklärt.^[76] Die Cephalosporine ähneln den Penicillinen und bilden eine zweite Untergruppe der β -Lactame; mehrere dieser Verbindungen wurden gegen Ende des 20. Jahrhunderts legendäre Antibiotika. Die Arbeitsgruppe von Woodward, die die Gelegenheit, Penicillin herzustellen, verpasst hatte, interessierte sich sofort für die Synthese von Cephalosporin C und vollendete 1965 die erste Totalsynthese dieser Verbindung.^[30]

Diese Synthese war genau genommen das einzige Thema von Woodward's Nobel-Vortrag 1965 in Stockholm. Woodward brach damals mit der Tradition und beschrieb erstmals bei diesem Anlass in einem atemberaubenden Vortrag die elegante Synthese von Cephalosporin C. Zu den Höhepunkten der in Schema 10 zusammengefassten Synthese gehören die Entwicklung der Azodicarboxylat-vermittelten Funktionalisierung der Methylengruppe in Nachbarstellung zum Schwefelatom von L-Cystein, der Aluminium-vermittelte Ringschluss des Aminoesters zum β -Lactam, die brillante Bildung des schwefelhaltigen Rings von Cephalosporin und die Verwendung der β,β,β -Trichlorethoxy-Einheit zum Schutz der Hydroxygruppe. Diese Totalsynthese ist eine Meisterleistung auf dem Gebiet der Naturstoffsynthese.

Prostaglandin $F_{2\alpha}$ und E_2 (1969)

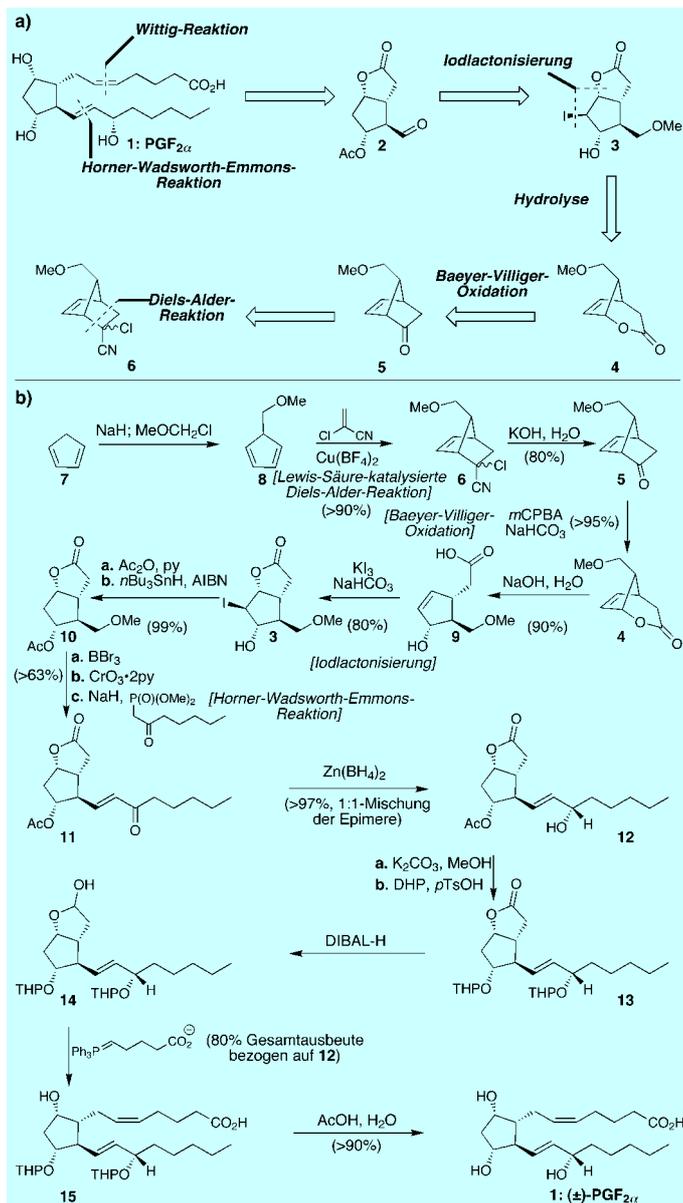
In den dreißiger Jahren entdeckte von Euler die Prostaglandine,^[77] ihre Strukturen wurden Mitte der sechziger Jahre durch die bahnbrechenden Arbeiten von Bergström et al. bekannt.^[78] Die starken und bedeutenden biologischen Wirkungen und die potentielle Anwendung dieser Verbindungen in der Medizin^[79] führten zu intensiven Bemühungen um ihre chemische Synthese. 1969 hatte Corey seine erste Totalsynthese der Prostaglandine $F_{2\alpha}$ (**1** in Schema 11) und E_2 entworfen und vollendet.^[80] Diese Synthesen erweiterten Coreys Konzepte der retrosynthetischen Analyse hervorragend und demonstrierten den Nutzen eines durch Diels-Alder-Reaktion erhaltenen Bicycloheptans als vielseitiger Schlüsselverbindung für die Synthese mehrerer Prostaglandine. Auf Coreys erste Synthese folgte eine Fülle von Synthesearbeiten;^[81–83] unzählige Prostaglandin-Analoga wurden seither synthetisiert und haben in der Medizin enorme Hilfe geleistet.

Coreys ursprüngliche Strategie entstand parallel zu den eindrucksvollen Entwicklungen auf dem Gebiet der asymmetrischen Katalyse, von denen er viele in die Wege leitete, und gipfelte in den neunziger Jahren in einer verbesserten, hoch effizienten und stereokontrollierten Synthese der Prostaglandine.^[84] In ihrer ursprünglichen Version war Coreys Synthese der Prostaglandine $F_{2\alpha}$ und E_2 nicht stereoselektiv und lieferte



Schema 10. a) Strategische Bindungsbrüche und retrosynthetische Analyse von Cephalosporin C; b) Totalsynthese (Woodward et al., 1966).^[30]

das Racemat als Gemisch der C15-Epimere. Durch Verwendung eines chiralen Auxiliars gab es im Jahr 1975 einen wesentlichen Fortschritt, da nun der stereochemische Verlauf der entscheidenden Diels-Alder-Reaktion zur Bildung des



Scheme 11. a) Strategische Bindungsbrüche und retrosynthetische Analyse von (±)-PGF_{2α}; b) Totalsynthese (Corey et al., 1969).^[80]

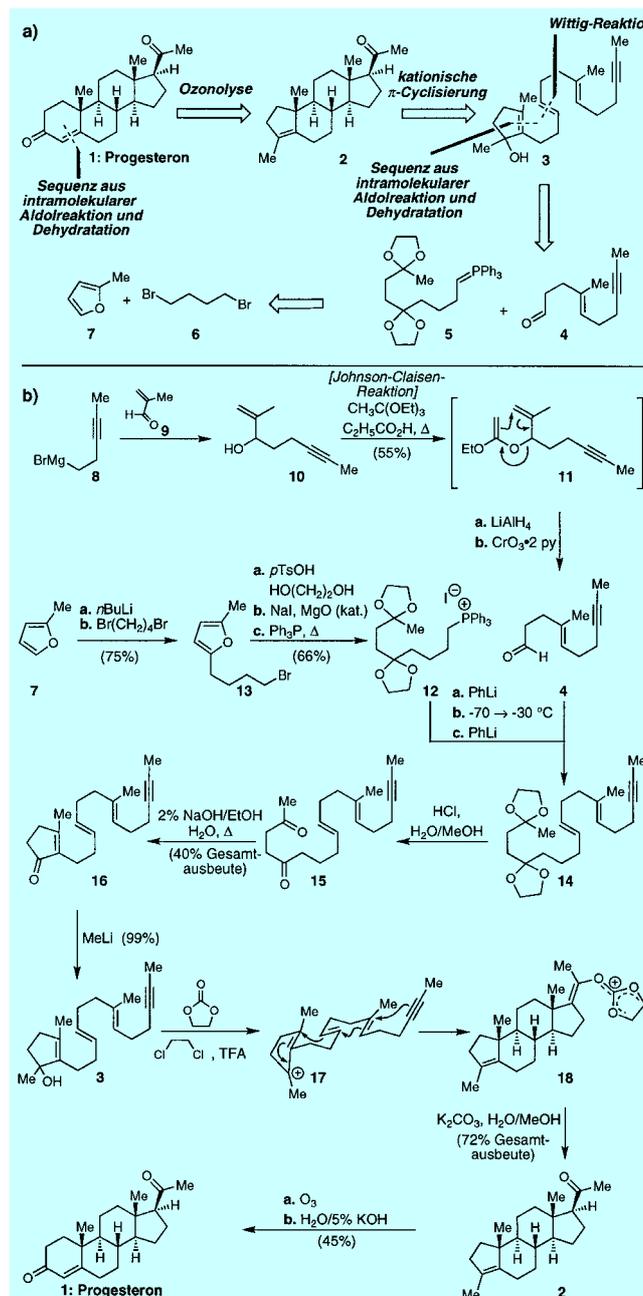
optisch aktiven Bicyclo[2.2.1]heptans gesteuert werden konnte.^[85] Die Verwendung chiraler Hilfsgruppen zur Steuerung der Konfiguration war im letzten Teil des 20. Jahrhunderts ein Hauptthema bei der Entwicklung von organischen Synthesen. Neben den Arbeiten von Corey trugen die von Myers,^[86] Evans,^[87] Opolzer^[88] und Brown^[89] und vielen anderen dazu bei, dieses Gebiet zu prägen.

Schließlich kam die Zeit der gezielt entwickelten Katalysatoren, und wieder spielten die Prostaglandine als treibende Kraft wie auch als Testsubstanzen eine Hauptrolle. In mehreren Arbeiten beschrieb Corey eine Reihe chiraler Aluminium- und Borkatalysatoren^[90, 91] für die Diels-Alder-Reaktion (und mehrere andere Reaktionen), mit denen eine enantiomerenangereicherte Zwischenstufe der Prostaglandinsynthese leichter hergestellt werden konnte. Schließlich wurde mit der Einführung des Oxazaborolidin-Katalysators (CBS-Reagens) durch Corey im Jahr 1987^[92] auch das Pro-

blem der Stereoselektivität an C15 gelöst. Diese Katalysatoren verbesserten nicht nur die industriellen Verfahren zur Prostaglandinproduktion, sondern fanden auch in vielen anderen Fällen sowohl bei Arbeiten im Labormaßstab als auch in Produktionsprozessen für potentielle Arzneimittel und Pharmazeutika Verwendung. Zu einer gründlicheren Betrachtung von Coreys Synthesen der Prostaglandine F_{2α} und E₂ und anderen Fortschritten der asymmetrischen Katalyse sei der Leser auf Lit. [4] verwiesen.

Progesteron (1971)

Progesteron (1 in Schema 12), ein Hormon, das die Gebärmutter Schleimhaut zur Einnistung einer befruchteten



Scheme 12. a) Strategische Bindungsbrüche und retrosynthetische Analyse von Progesteron; b) Totalsynthese (Johnson et al., 1971).^[94]

Eizelle vorbereitet, gehört zu den in der Natur ubiquitären Steroiden. Sein linear kondensiertes polycyclisches Kohlenstoffgerüst ist für zahlreiche Naturstoffe mit Steroid- oder Triterpenoidstruktur charakteristisch. Die Aufklärung der enzymkatalysierten Umwandlung^[93] von Squalenoxid in Lanosterin und das eng verwandte pflanzliche Triterpenoid Damaradienol inspirierte einen gewagten Zugang zum Progesterongerüst durch Johnson.^[94] Diese biomimetische Strategie wurde auch durch die Stork-Eschenmoser-Hypothese unterstützt, die 1955 vorgeschlagen wurde,^[35] um das stereochemische Ergebnis der biosynthetischen Umwandlung von Squalenoxid in Steroide zu erklären. Mit dieser Hypothese wurde vorhergesagt, dass mehrfach ungesättigte Moleküle mit *trans*-C=C-Bindungen, z. B. Squalenoxid, stereospezifisch cyclisieren sollten, wobei ein polycyclisches System mit *trans,anti,trans*-Konfiguration der kondensierten Ringe gebildet wird.

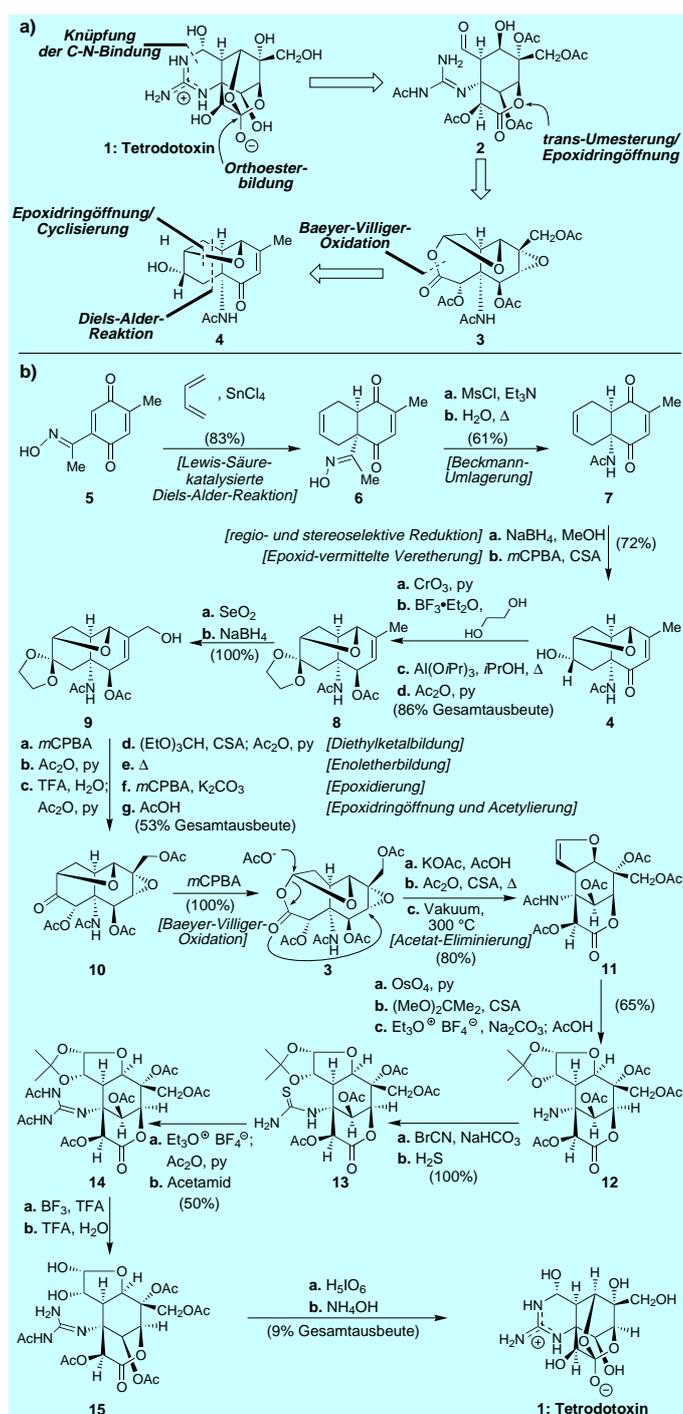
Dies wurde durch Johnson et al. mit der biomimetischen Totalsynthese von Progesteron (Schema 12) bestätigt. Als Initiator der Polyalken-Ringschlusskaskade diente in diesem Fall ein tertiärer Alkohol, aber auch andere Gruppen wurden für diesen Zweck erfolgreich eingesetzt (z. B. Acetal, Epoxid). Die Aufgabe des Terminators der Kaskade erfüllte in der Originalarbeit die Methylacetylgruppe. Seither wurde eine Reihe neuer Terminierungssysteme erfolgreich eingesetzt (z. B. Allyl- oder Propargylsilane, Vinylfluorid). Johnsons Arbeit wurde ergänzt durch Beiträge von van Tamelen^[95] und anderen,^[3, 4] die solche biomimetischen Kaskaden ebenfalls untersuchten.

Tetrodotoxin (1972)

Tetrodotoxin (**1** in Schema 13) ist das Hauptgift des japanischen Kugelfisches; seine Struktur wurde 1965 durch Woodward aufgeklärt.^[96] Im Jahr 1972 veröffentlichten Kishi et al. die Totalsynthese^[97] dieser strukturell höchst ungewöhnlichen und herausfordernden Verbindung. Diese herausragende Leistung aus Japan wurde damals mit großer Begeisterung aufgenommen und ist bis heute ein Klassiker der Totalsynthese. Die Zielverbindung wurde durch eine Reihe geschickter Umsetzungen erhalten: die Diels-Alder-Reaktion eines Chinons mit Butadien, eine Beckmann-Umlagerung zur Einführung des ersten Stickstoffatoms, stereoselektive Reduktionen, strategische Oxidationen, ungewöhnliche Umsetzungen funktioneller Gruppen und schließlich der Aufbau des Guanidiniumsystems. Die Synthese von Tetrodotoxin als hoch kondensiertes Molekül mit vielen funktionellen Gruppen war eine große Leistung auf dem Gebiet der Totalsynthese, die das Ansehen der Kunst wie auch des Ausführenden erhöhte und gleichzeitig einen Vorschau in die Zukunft der Totalsynthese gewährte.

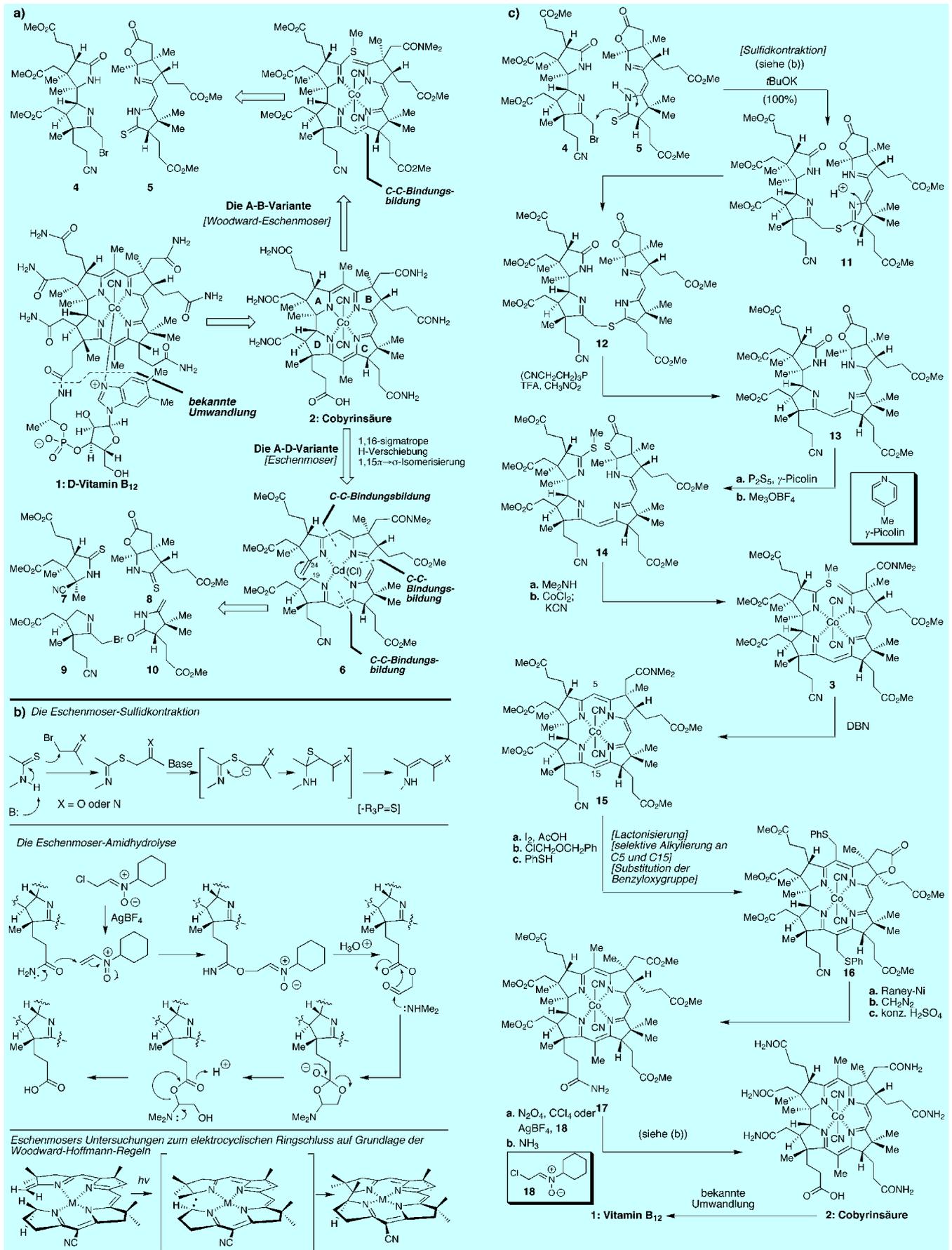
Vitamin B₁₂ (1973)

Die Totalsynthese von Vitamin B₁₂ (**1** in Schema 14), die in einer Zusammenarbeit der Arbeitsgruppen von Woodward und Eschenmoser^[3, 32] 1973 vollendet wurde, steht als überragende Leistung in den Annalen der organischen Synthese. Kaum eines der früheren Syntheseprojekte hatte so viel



Schema 13. a) Strategische Bindungsbrüche und retrosynthetische Analyse von Tetrodotoxin; b) Totalsynthese (Kishi et al., 1972).^[97]

Wissen hervorgebracht, unter anderem neue Verknüpfungsreaktionen und -strategien, raffinierte Lösungen für schwierige Syntheseprobleme, Überlegungen und Hypothesen zur Biogenetik und die Grundlagen des Prinzips der Erhaltung der Orbitalsymmetrie, die als Woodward-Hoffmann-Regeln bekannt sind.^[98] Die Struktur von Vitamin B₁₂ wurde 1956 durch die elegante röntgenkristallographische Arbeit von Dorothy Crowfoot-Hodgkin aufgeklärt.^[99] Die gewaltige Steigerung der Molekülkomplexität von Häm in über Chlorophyll *a* zu Vitamin B₁₂ ist nicht nur aus struktureller Sicht



Schema 14. a) Strategische Bindungsbrüche und retrosynthetische Analyse von (-)-Vitamin B₁₂; b) im Verlauf der Totalsynthese entwickelte Schlüsselmethoden; c) letzte Schritte der Woodward-Eschenmoser-Totalsynthese von Vitamin B₁₂ (Woodward und Eschenmoser et al., 1973).^[32]

interessant, sondern auch, weil die Totalsynthese jeder dieser Verbindungen die Grenzen der organischen Synthese in der jeweiligen Zeit widerspiegelt.

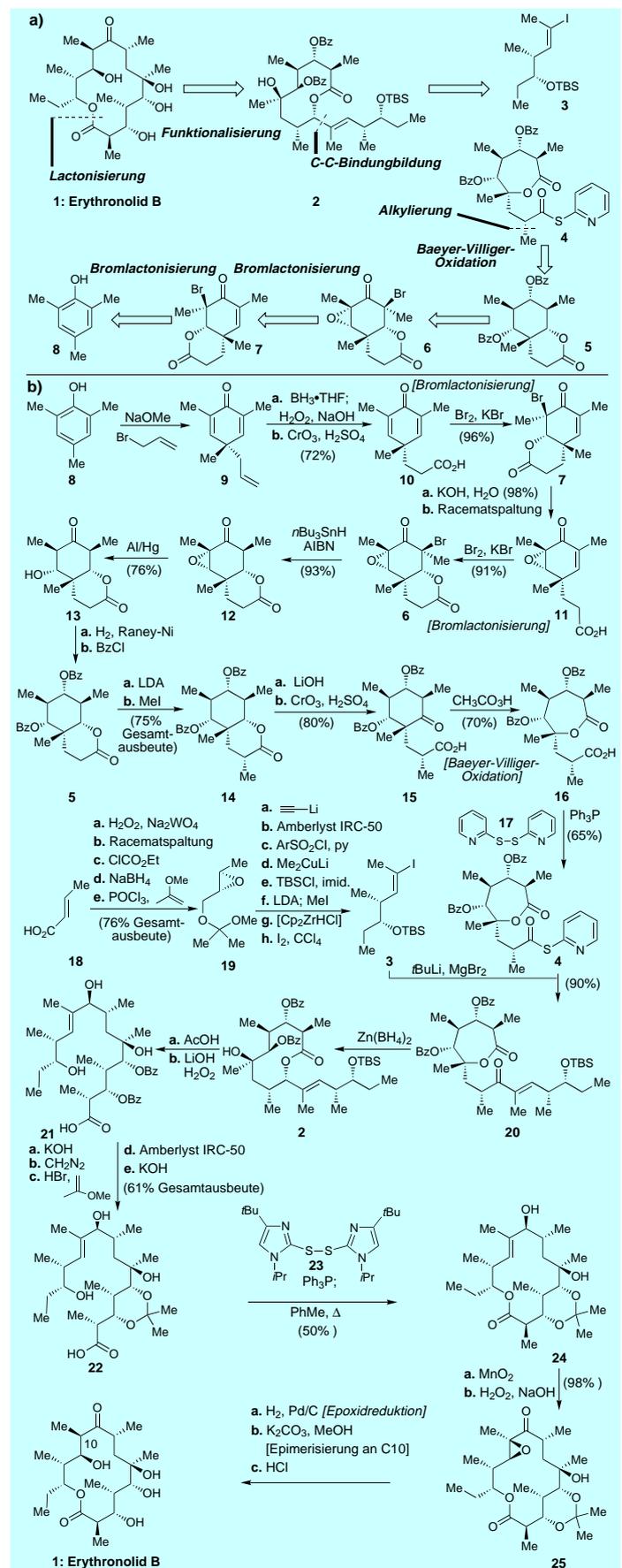
Eine der bemerkenswertesten Umsetzungen unter den vielen geschickten Reaktionen der Woodward-Eschenmoser-Synthese von Vitamin B₁₂ ist die photoinduzierte Cyclisierung einer linearen, präorganisierten, um ein Metalltemplat geschlungenen Verbindung zum Corrinring, eine Leistung von Eschenmosers Arbeitsgruppe. Der konvergente Zugang machte Cobyrynsäure (**2** in Schema 14) zur Schlüsselverbindung, die schon früher von Bernhauser et al. in Vitamin B₁₂ überführt worden war.^[100] Die Synthese von Vitamin B₁₂ kennzeichnete zur damaligen Zeit die Forschungsfront in der organischen Naturstoffsynthese. Zu einer ausführlicheren Erörterung dieses riesigen Werks sei der Leser auf Lit. [4] verwiesen.

Erythronolid B (1978)

Die Makrolid-Antibiotika, von denen Erythromycin das wohl prominenteste ist, galten lange Zeit als chemisch nicht synthetisierbar. Zur Ursache der anfänglichen Hindernisse und Schwierigkeiten äußerte sich Woodward 1956 wie folgt: „Erythromycin, with all our advantages, looks at present hopelessly complex, particularly in view of its plethora of asymmetric centers.“^[101] Neben den entmutigenden stereochemischen Schwierigkeiten, die Erythromycin und verwandte Verbindungen aufwarfen, war die Bildung des Makrocyclus ein ungelöstes Problem. Diese Herausforderungen förderten die Entwicklung neuer Synthesemethoden und -strategien, um die Probleme der Stereokontrolle und der Makrocyclisierung zu lösen.

Die von Corey et al. 1979 veröffentlichte brillante Totalsynthese von Erythronolid B^[102] (**1** in Schema 15), dem Aglycon von Erythromycin B, symbolisiert den präparativen Sieg über diese Naturstoffklasse. Außerdem ist sie ein weiteres Beispiel für die klassische Strategie zur Bildung von Stereozentren an cyclischen Templaten. Die Synthese ging von einem symmetrischen Aren aus, das über eine kurze Reaktionssequenz mit zwei Bromlactonierungen als Hauptumsetzungen zu einem an allen C-Atomen substituierten Cyclohexanonring umgewandelt wurde. Eine Baeyer-Villiger-Reaktion vervollständigte anschließend das oxygenierte Stereozentrum an C6 und ermöglichte die Ringspaltung zur offenkettigen Verbindung, die weiter umgesetzt wurde.

Wie bei vielen Synthesen von Corey ging der Totalsynthese von Erythronolid B die Erfindung einer neuen Methode voraus, in diesem Fall die doppelte Aktivierung zur Bildung makrocyclischer Lactone unter Verwendung von 2-Pyridinthioestern.^[103] Diese bahnbrechende Methode ermöglichte die Synthese mehrerer Makrolide, darunter Erythronolid B, und beschleunigte insbesondere die Entwicklung mehrerer Verbesserungen und anderer neuer Methoden für die Makrocyclisierung.^[104] Auf Coreys Synthese von Erythronolid B folgte bald die Totalsynthese von Erythromycin A durch Woodward.^[33]



Schema 15. a) Strategische Bindungsbrüche und retrosynthetische Analyse von Erythronolid B; b) Totalsynthese (Corey et al., 1978).^[102]

Bedeutung der 1,3-Allylspannung in acyclischen Verbindungen für konformative Präferenzen, welche wiederum für stereokontrollierte Reaktionen (z.B. die Epoxidierungen) genutzt werden können.

Eine zweite Totalsynthese von Monensin gelang 1980 Still et al. (Schema 17).^[110] Ebenso elegant wie Kishis Synthese, demonstriert Stills Totalsynthese von Monensin die meisterhafte Anwendung Chelat-kontrollierter Additionen an die Carbonylfunktion. Die sorgfältige Wahl optisch aktiver Ausgangsverbindungen sowie eine hoch konvergente Strategie, die die gleiche Sequenz aus Aldolreaktion und Spiroketalisierung wie in Kishis Synthese nutzte, ermöglichte den raschen Zugang zu der ziemlich komplexen Struktur von Monensin.

Endiandrinsäuren (1982)

Die Endiandrinsäuren (Schema 18) sind eine faszinierende Gruppe von Naturstoffen, die in den frühen achtziger Jahren von Black et al. in der australischen Pflanze *Endiandra introsa* (Lauraceae) entdeckt wurden.^[111] Ihre interessanten Strukturen und die Tatsache, dass sie racemisch vorliegen, führten zur so genannten Black-Hypothese, mit der ihre Entstehung in Pflanzen aus acyclischen, mehrfach ungesättigten Vorstufen mit einer Reihe nichtenzymatischer electrocyclischer Reaktionen erklärt wird (siehe Schema 18). Diese neuartigen Strukturen und die Black-Hypothese zu ihrer „biogenetischen“ Herkunft weckten unser Interesse, und wir konzentrierten uns auf ihre Totalsynthese. Dabei verfolgten wir zwei Strategien, eine schrittweise (Schema 19b) und eine direkte einstufige Methode (Schema 19c). Bei beiden Verfahren wird das polycyclische Endiandrinsäuregerüst über eine 8- π -Elektronen- und eine 6- π -Elektronen-Cyclisierung sowie eine [4+2]-Cycloaddition vom Diels-Alder-Typ aufgebaut. Die Totalsynthese^[112] dieser strukturell interessanten Verbindun-

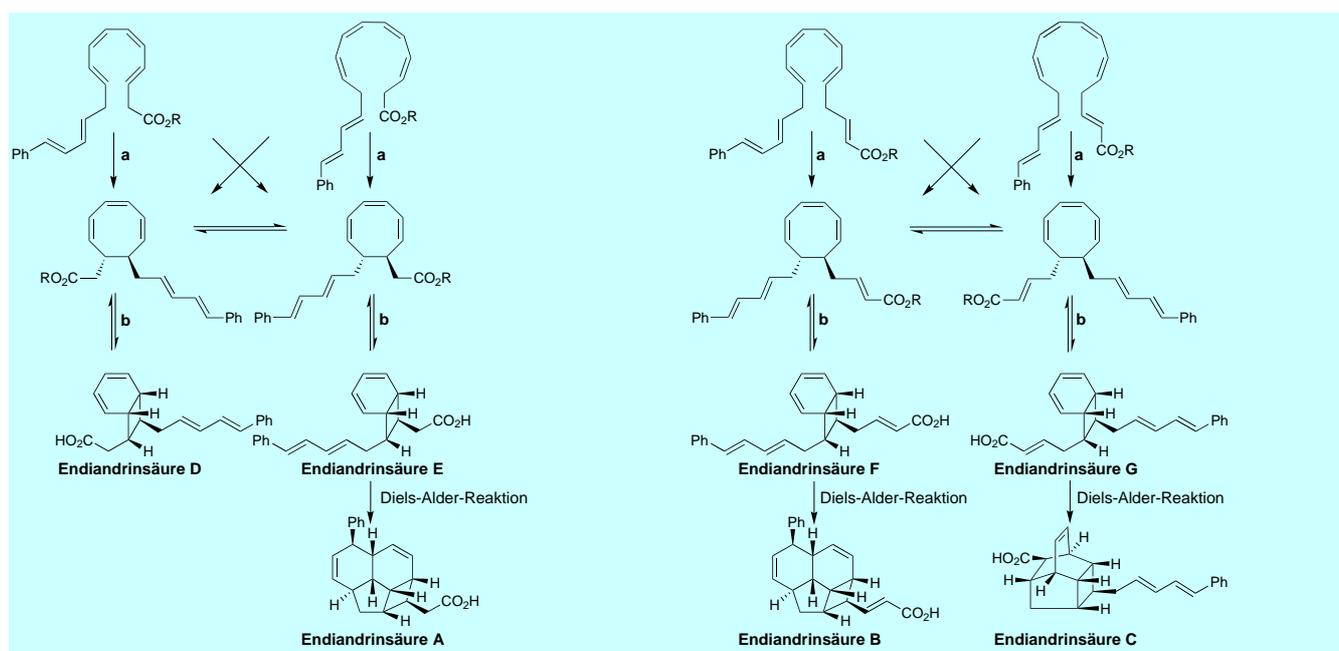
gen verdeutlichte eine Reihe wichtiger Prinzipien der organischen Chemie und verifizierte die Black-Hypothese. Bemerkenswert ist die „Eintopf“-Synthese dieser Zielverbindungen aus acyclischen Vorstufen über die Endiandrinsäure-Kaskade, besonders wenn man berücksichtigt, dass für jedes Endprodukt nicht weniger als vier Ringe und acht Stereozentren stereospezifisch gebildet werden.

Efrotomycin (1985)

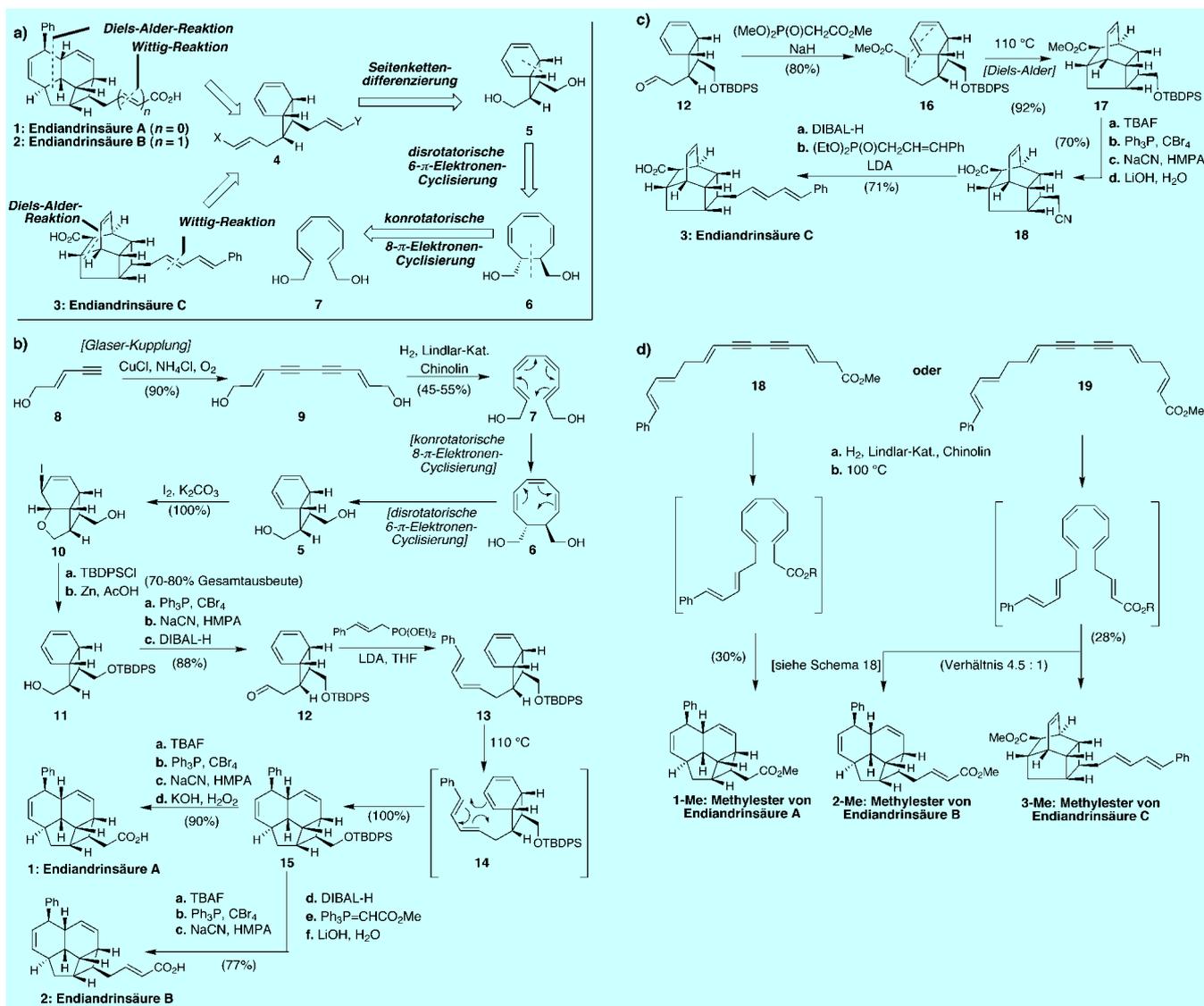
Efrotomycin (**1** in Schema 20), die komplizierteste Verbindung aus der Klasse der Elfamycin-Antibiotika,^[113] zu der auch Aurodox gehört, wurde aus *Nocardia lactamdurans* isoliert.^[114] Seine Molekülstruktur mit 19 Stereozentren und 7 Diastereomerieelementen war eine erhebliche Herausforderung für Syntheschemiker der achtziger Jahre, besonders hinsichtlich des Oligosaccharidbereichs und des all-*cis*-tetra-substituierten Tetrahydrofuranrings. Bei der Totalsynthese von Efrotomycin, die 1985 in unserem Arbeitskreis gelang,^[115] wurden beide Schwierigkeiten durch Entwicklung neuer Synthesemethoden für Glycoside und Tetrahydrofurane gelöst. In Schema 20 ist diese Totalsynthese zusammengefasst, bei der die zweistufige Aktivierung zur Synthese von Oligosacchariden mit Thioglycosiden und Glycosylfluoriden^[116] sowie die baseninduzierte Reißverschluss-artige Öffnung der beiden Epoxidringe von **7** als wirkungsvolle Methoden für die organische Synthese hervorzuheben sind. In der Folgezeit wurden zahlreiche Anwendungen und Erweiterungen dieser Syntheseverfahren beschrieben.^[117]

Okadasäure (1986)

Okadasäure^[118] (**1** in Schema 21) ist ein marines Toxin aus *Halichondria Okadai*. Diese Verbindung ist für Schalentiere



Schema 18. Die Endiandrinsäure-Kaskade (Black et al.; R = Me, H).^[111] a) Konrotatorische 8- π -Elektronen-Cyclisierung; b) disrotatorische 6- π -Elektronen-Cyclisierung.



Schema 19. a) Strategische Bindungsbrüche und retrosynthetische Analyse der Endiandrinensäuren A – C; b, c) Totalsynthese der Endiandrinensäuren A und B bzw. C; d) „biomimetische“ Synthese der Endiandrinäuremethylester A – C (Nicolaou et al., 1982).^[112]

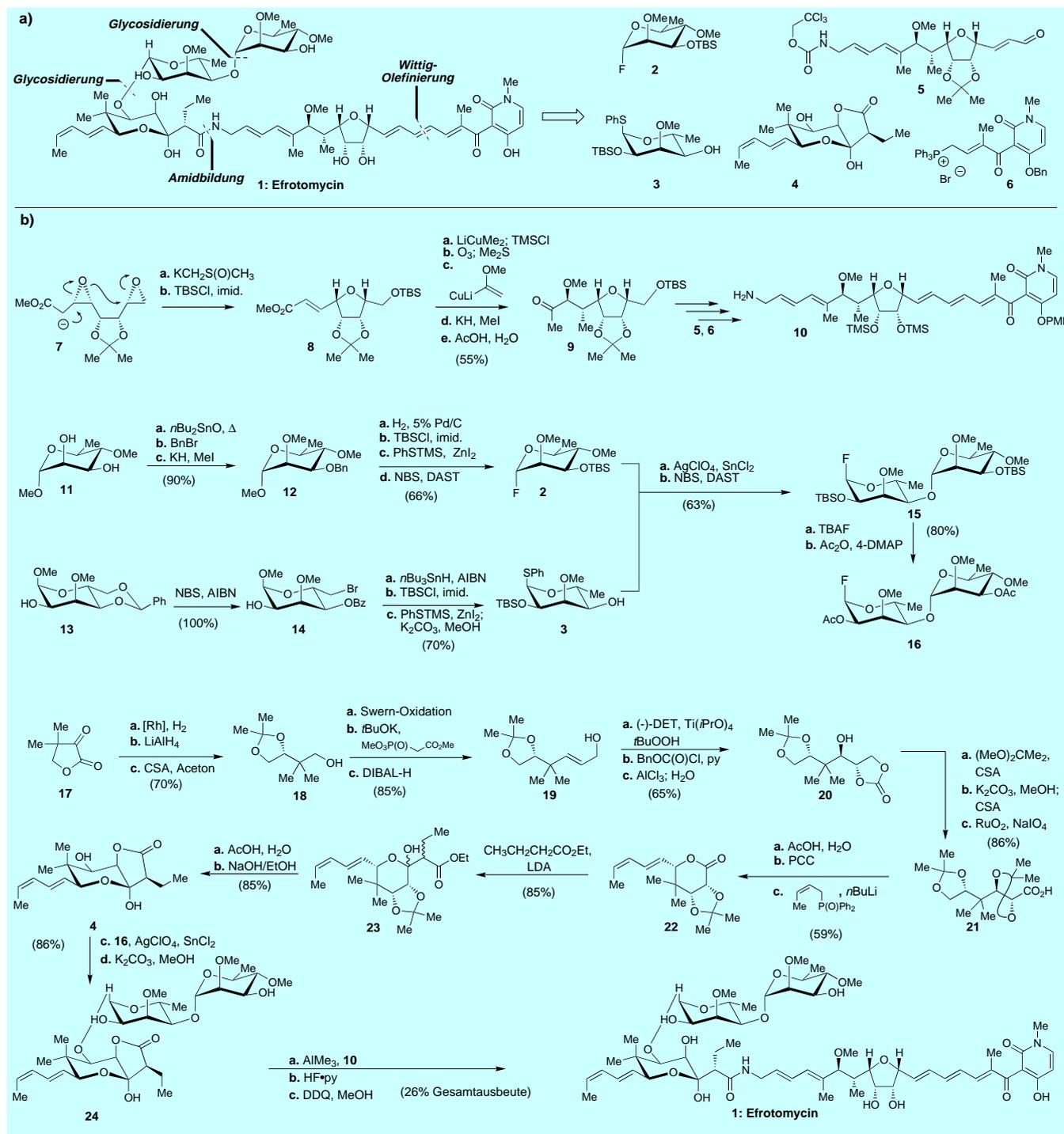
toxisch, und sie ist ein wirkungsvoller Inhibitor bestimmter Phosphatasen sowie ein starker Tumor-Promotor. Mit ihren drei Spiroketalenheiten und 17 Stereozentren bietet die polycyclische Struktur des Moleküls eine bedeutende Herausforderung für die Synthesechemie. Die erste Totalsynthese von Okadasäure gelang 1984 der Arbeitsgruppe von Isobe^[119] in Japan. Später folgten Synthesen durch Forsyth^[120] und Ley.^[121] Herausragende Punkte der in Schema 21 zusammengefassten Synthese von Okadasäure durch Isobe sind die Verwendung Sulfonyl-stabilsierter Carbanionen, die Steuerung der Konfiguration durch Chelatbildung und die Stereokontrolle bei der Spiroketalbildung durch Nutzen des anomeren Effekts.

Amphotericin B (1987)

Eine Untergruppe der natürlich vorkommenden Makrolide, die Polyen-Makrolide, wirft gewaltige Probleme für die

organische Synthesechemie auf. Unter ihnen nimmt Amphotericin B^[122] (**1** in Schema 22) aus *Streptomyces nodosus* wegen seiner Komplexität und medizinischen Bedeutung als das am weitesten verbreitete Antimykotikum eine hohe Stellung ein. Seine Totalsynthese^[123] im Jahr 1987 durch unsere Arbeitsgruppe ist der erste Durchbruch in diese Klasse komplexer Verbindungen. Charakteristische Merkmale dieser Totalsynthese sind das Erkennen raffinierter Symmetrieelemente im Zielmolekül, so dass aus der gleichen Ausgangsverbindung zwei – scheinbar nicht verwandte – Zwischenstufen aufgebaut werden können, und die Verwendung der damals neuen Sharpless-Epoxidierung,^[124] um das 1,3-Diol stereoselektiv zu erhalten.

Als wertvollste Reaktion der Synthese erwies sich die Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion,^[125] die fünfmal verwendet wurde, um C=C-Bindungen zu knüpfen. Besonders hervorzuheben ist die Anwendung der intramolekularen Ketophosphonat-Aldehyd-Kondensation zur Bildung des 38-

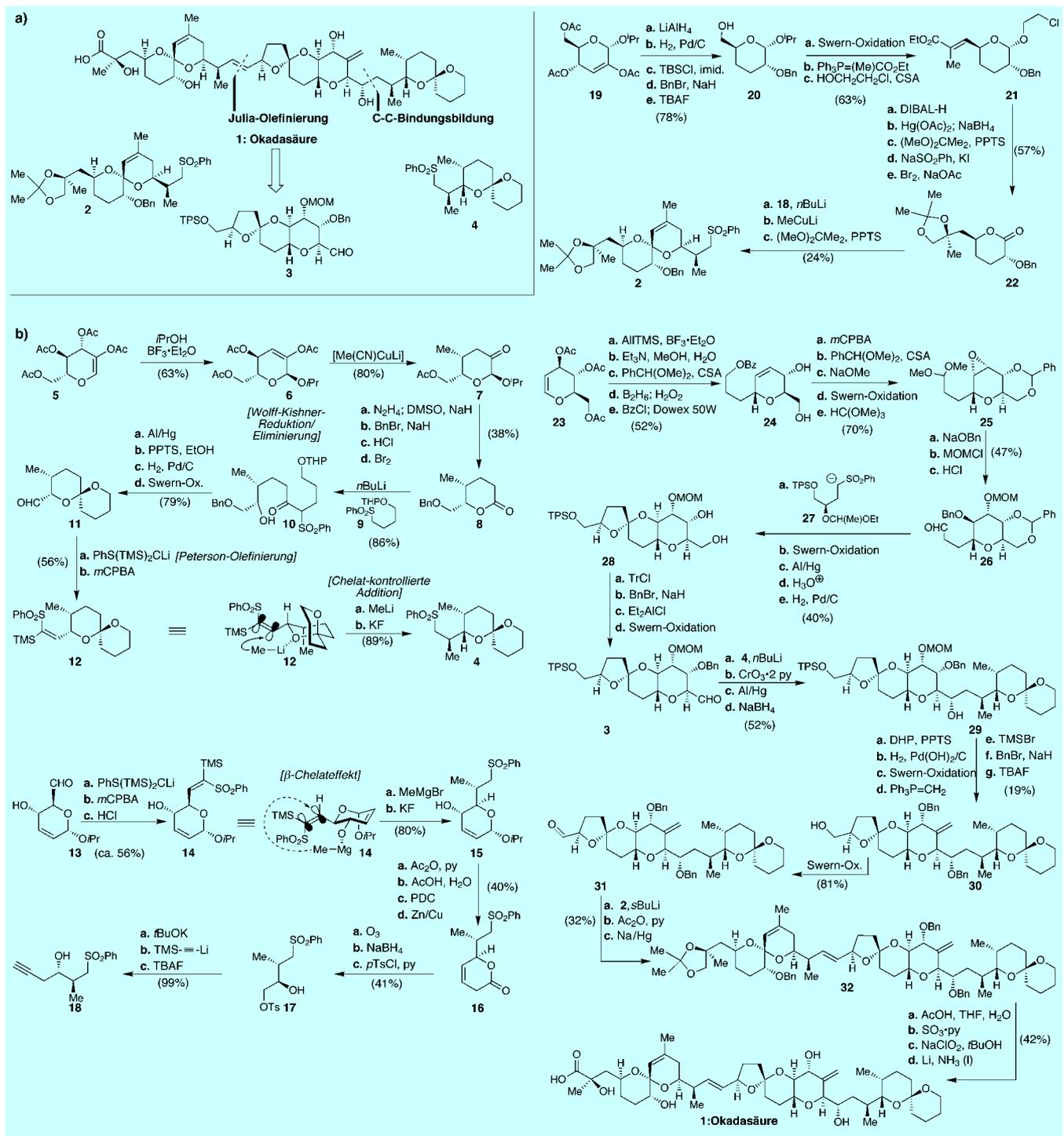


Schema 20. a) Strategische Bindungsbrüche und retrosynthetische Analyse von Efortomycin; b) Totalsynthese (Nicolaou et al., 1985).^[115]

gliedrigen Rings von Amphotericin B. Ein weiterer beachtenswerter Punkt dieser Totalsynthese ist die Strategie, mit der die Kohlenhydrateinheit stereoselektiv mit einem Derivat von Amphoteronolid B verknüpft wird, um die schwierige β -1,2-*cis*-Glycosidbindung des Zielmoleküls zu erhalten. In diesem Zusammenhang ist auch Masamunes elegante Synthese von 19-Dehydroamphoteronolid B von Bedeutung.^[126]

Ginkgolid B (1988)

Ginkgolid B (**1** in Schema 23) ist ein hoch funktionalisierter Naturstoff aus dem Baum *Ginkgo biloba*, dessen medizinische Eigenschaften weithin bekannt sind.^[127] Die Strukturaufklärung von Ginkgolid B im Jahr 1967 war eine bedeutende Leistung von Nakanishi et al.,^[128] und die Totalsynthese 1988 durch die Arbeitsgruppe von Corey^[129] ist ein Meilenstein der



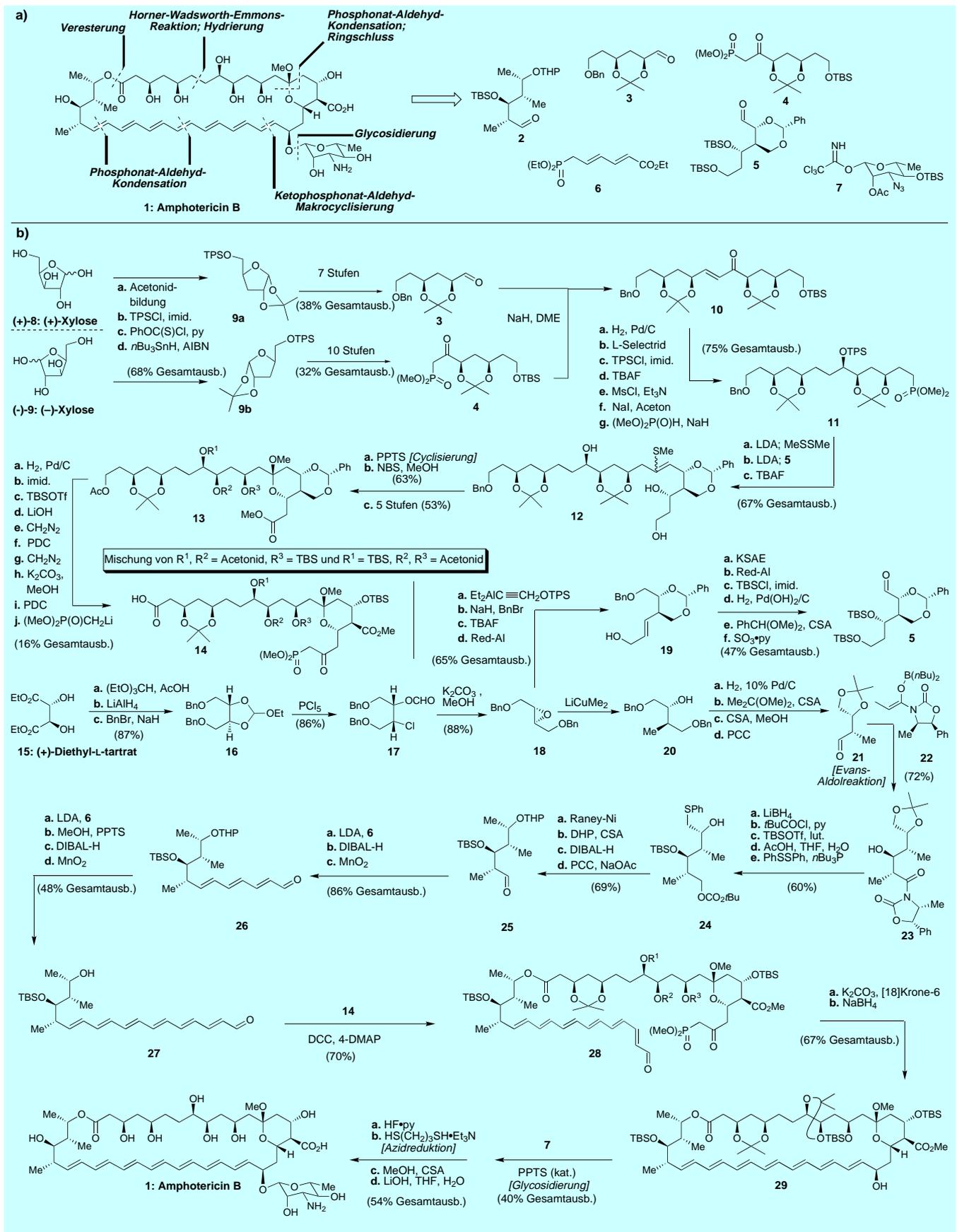
Schema 21. a) Strategische Bindungsbrüche und retrosynthetische Analyse von Okadasäure; b) Totalsynthese (Isobe et al., 1986).^[119]

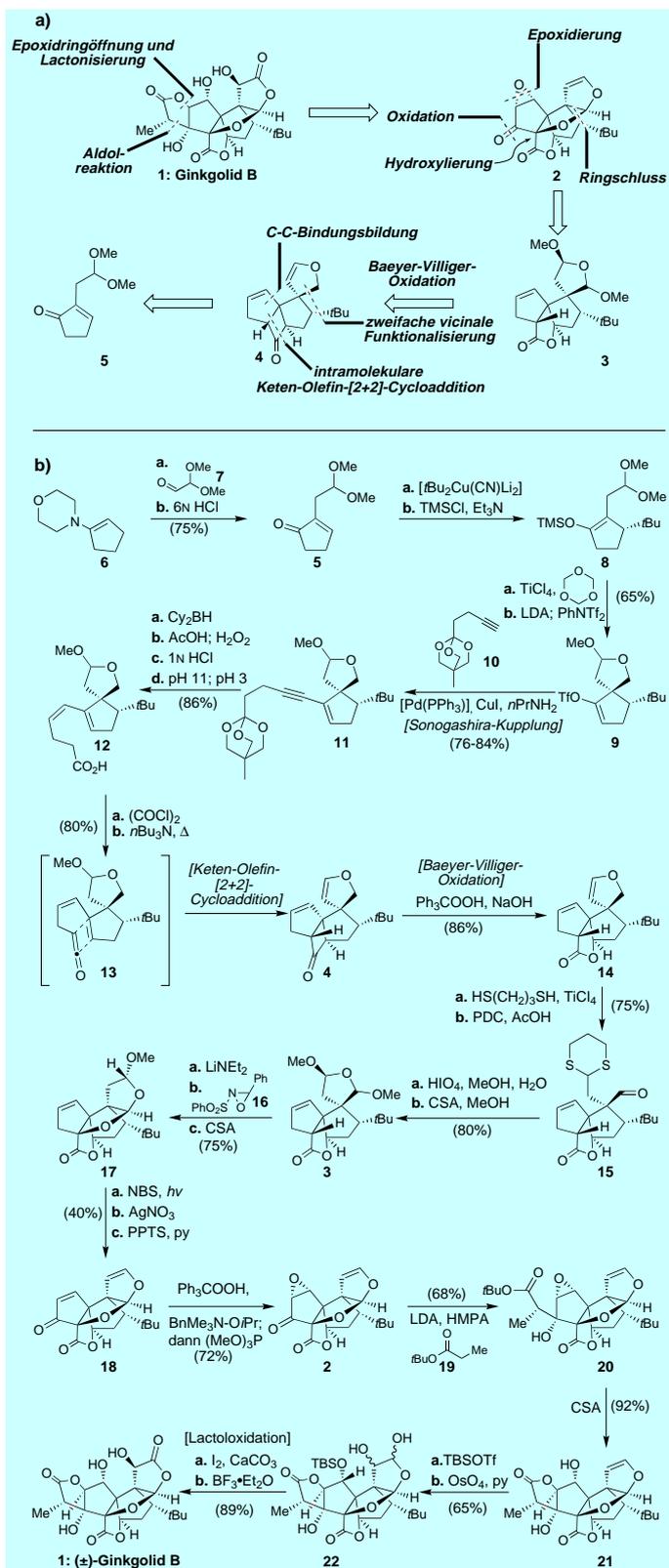
organischen Synthese. Trotz seiner relativ geringen Größe erwies sich Ginkgolid B als sehr widerstandsfähig gegenüber der chemischen Synthese, hauptsächlich wegen seiner äußerst ungewöhnlichen Bindungsverhältnisse. Zu den auffallendsten Strukturmerkmalen gehören die in der Natur selten vorkommende *tert*-Butylgruppe, elf Stereozentren, davon zwei quartäre, und sechs Fünfringe. Die Corey-Synthese von Ginkgolid B ist voller brillanter Strategien und Taktiken, aber am eindrucksvollsten ist wohl die intramolekulare [2+2]-Cycloaddition eines Ketens, die zwei der Ringe lieferte und damit

wesentlich zum Aufbau des gewünschten Kohlenstoffgerüsts beitrug.

Palitoxin (1989, 1994)

Das aus Weichkorallen der Gattung *Palythoa* isolierte Palitoxin (**1** in Schema 24) hat toxische Eigenschaften, die nur von wenigen anderen Substanzen übertroffen werden.^[130] Sowohl seine Strukturaufklärung als auch die Totalsynthese stellte die Chemiker vor außerordentliche Probleme. Wäh-





Schema 23. a) Strategische Bindungsbrüche und retrosynthetische Analyse von Ginkgolide B; b) Totalsynthese (Corey et al., 1988).^[129]

rend die Arbeitsgruppen von Hirata^[131] und Moore^[132] 1981 unabhängig voneinander die Struktur von Palitoxin beschrieben, erforderte seine Totalsynthese noch mehrere Jahre intensiver Anstrengungen. Der Sieger hieß in diesem Fall

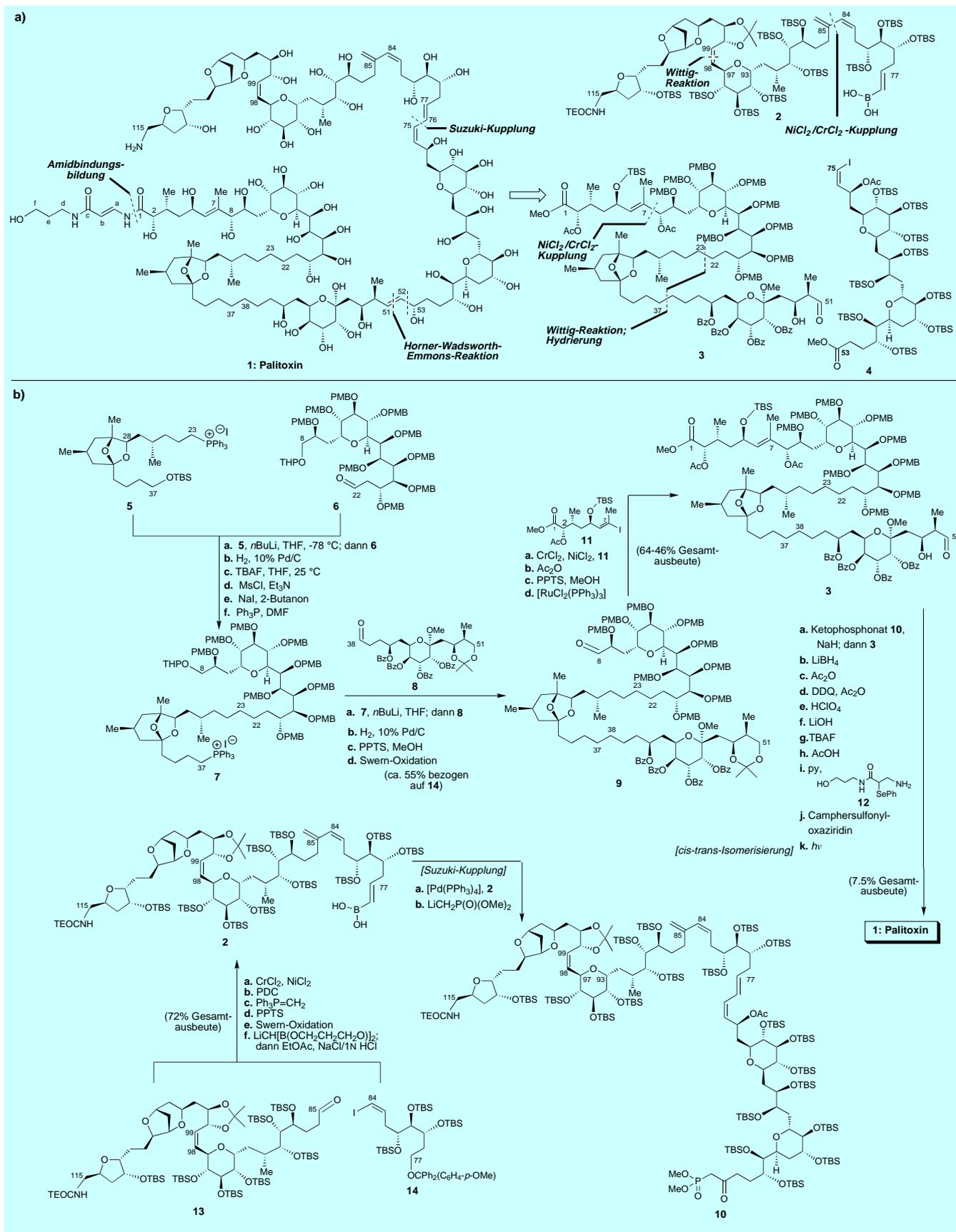
Kishi, dessen Arbeitsgruppe 1989 die Synthese von Palitoxincarbonsäure^[133] und 1994 die von Palitoxin selbst^[134] (siehe Schema 24) veröffentlichte. Die Synthese von Palitoxin nimmt in der Geschichte der Totalsynthese einen besonderen Platz ein, da Palitoxin sowohl bezüglich seiner Molekülmasse als auch der Zahl der Stereozentren der größte im Labor synthetisierte Sekundärmetabolit ist. Am wichtigsten ist aber, dass diese Mammutaufgabe zur Entdeckung und Entwicklung zahlreicher nützlicher Reaktionen für die Synthese führte. Dazu gehören die Verbesserung der NiCl₂/CrCl₂-vermittelten Kupplung von Iodalkenen mit Aldehyden, eine modifizierte und verbesserte Methode für die Palladium-katalysierte Suzuki-Kupplung zu konjugierten Dienen und eine neue Synthese von *N*-Acylharnstoffen.

Cytovaricin (1990)

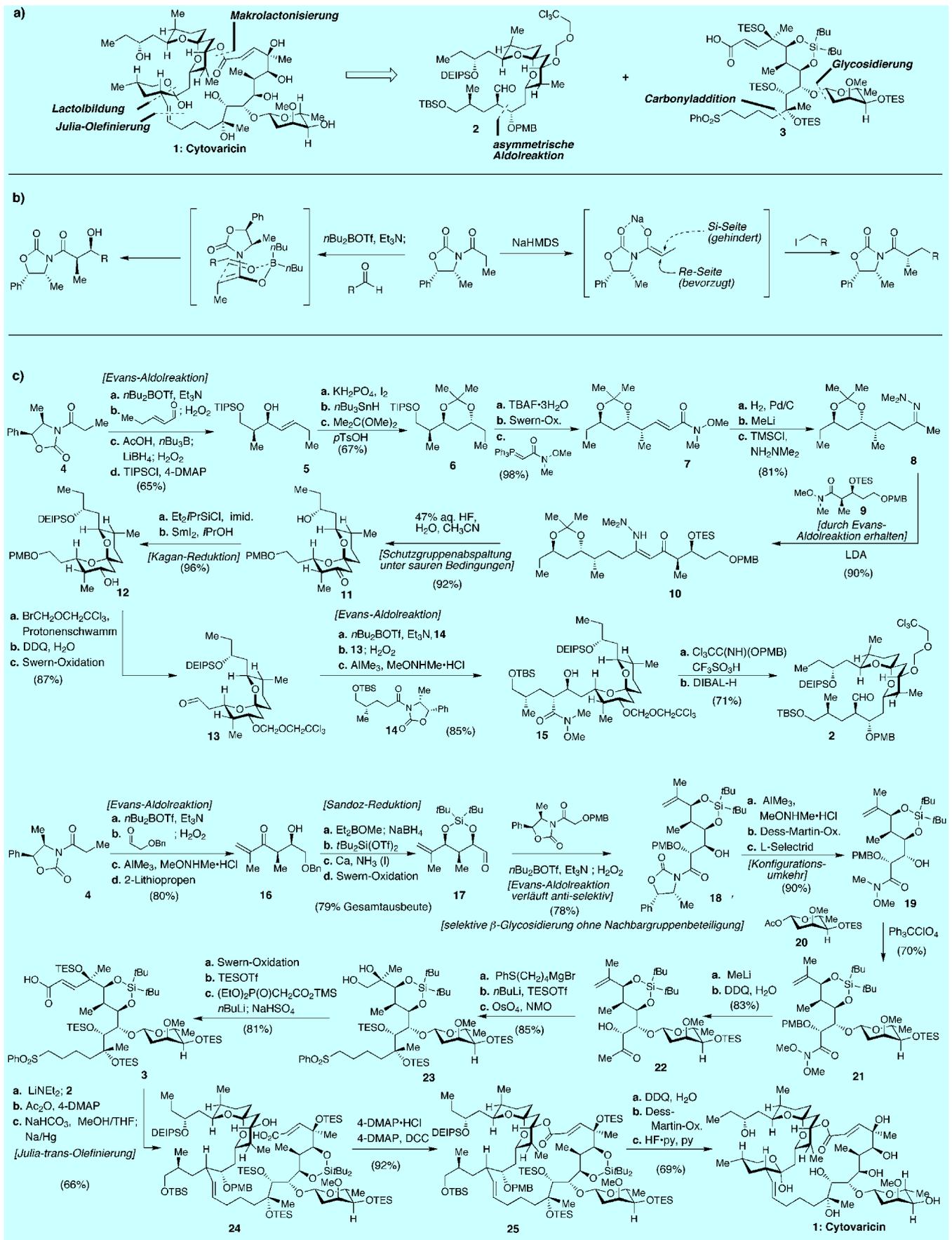
Cytovaricin (**1** in Schema 25), das 1981 aus *Streptomyces diastatochromogenes* isoliert wurde,^[135] ist ein 22-gliedriges Makrolid mit eindrucksvoller antineoplastischer Wirkung und komplexer Molekülstruktur. 17 Stereozentren im Hauptgerüst, ein Spiroketal und eine Glycosideinheit mit vier weiteren Stereozentren machten Cytovaricin zu einer beachtlichen Herausforderung für die Synthesechemie der achtziger Jahre. Die Aufklärung seiner Struktur durch röntgenkristallographische Analyse im Jahr 1983^[136] gab Evans et al. die Gelegenheit, ihre eleganten Alkylierungs- und Aldolreaktionen zur acyclischen Stereoselektion auf die Lösung des Cytovaricin-Problems anzuwenden: Sie veröffentlichten 1990 eine sehr schöne Totalsynthese,^[137] die die neuen Konzepte der stereochemischen Kontrolle durch acyclische Stereoselektion im Vergleich zu den bisher zur Lösung derartiger Probleme verwendeten klassischen Methoden verdeutlicht. Aufschlussreich ist ein Vergleich dieser Synthese mit der Strategie der cyclischen Template, die Corey,^[102] Woodward^[33] und Stork^[138] zur stereochemischen Kontrolle bei ihren Synthesen des Makrolidgerüsts von Erythromycin nutzten. Diese eindrucksvolle Anwendung der acyclischen Stereokontrolle mit dem chiralen Oxazolidon von Evans war sicherlich ein Antrieb für die Synthese der Polyketide, einer Verbindungskategorie, die nach heutigen Maßstäben präparativ relativ leicht zugänglich ist.

Calicheamicin γ₁ (1992)

Das Auftreten von Calicheamicin γ₁^[139] (**1** in Schema 26) und seinen Derivaten, die als Endiin-Cytostatika/Antibiotika bekannt sind,^[140] auf der Bühne der Naturstoffchemie in den achtziger Jahren brachte eine völlig neue Herausforderung für die organische Synthesechemie. Diese aus *Micromonospora echinospora ssp. calichensis* isolierte faszinierende Verbindung bot eine einmalige Gelegenheit für Entdeckungen und Erneuerungen auf den Gebieten der Chemie, Biologie und Medizin. Seine damals neuartige Molekülstruktur ist der Grund für seine biologischen Wirkungen, z.B. die starke Bindung an doppelsträngige DNA, die Doppelstrangspaltung durch Bildung von Benzoiddiradikalen und – als Folge davon – die starke cytostatische und antibiotische Wirkung.



Schema 24. a) Strategische Bindungsbrüche und retrosynthetische Analyse von Palitoxin; b) Höhepunkte der Totalsynthese (Kishi et al., 1989, 1994).^[133, 134]



Schema 25. a) Strategische Bindungsbrüche und retrosynthetische Analyse von Cytovaricin; b) die Schlüsselreaktionen: asymmetrische Alkylierung und Aldreaktion; c) Totalsynthese (Evans et al., 1990).¹³⁷⁾

Die Struktur von Calicheamicin γ_1^1 besteht aus einem Kohlenhydratteil und einem Endiin-Kernstück mit einer Trisulfidgruppe, die als Auslöser für die Ereigniskaskade wirkt, die über die Bergman-Cycloaromatisierung^[141] zur Diradikalspezies und zur DNA-Spaltung führt. Die Oligosaccharidregion von Calicheamicin γ_1^1 hat eine hohe Affinität zu bestimmten DNA-Sequenzen und dient der Freisetzung des Moleküls an seinem biologischen Wirkort. Der stark gespannte zehngliedrige Endiinring, der neuartige Oligosaccharidbaustein und die Trisulfideinheit sind nur einige der ungewöhnlichen und aus präparativer Sicht herausfordernden Merkmale von Calicheamicin γ_1^1 . Noch verlockender war natürlich die Kartierung der zugehörigen Sequenz, mit der all diese funktionellen Bausteine zur Zielverbindung zusammengebaut werden. Zwei Arbeitsgruppen, unsere (1992)^[142] und die von Danishefsky (1994),^[143] stellten sich der Aufgabe.

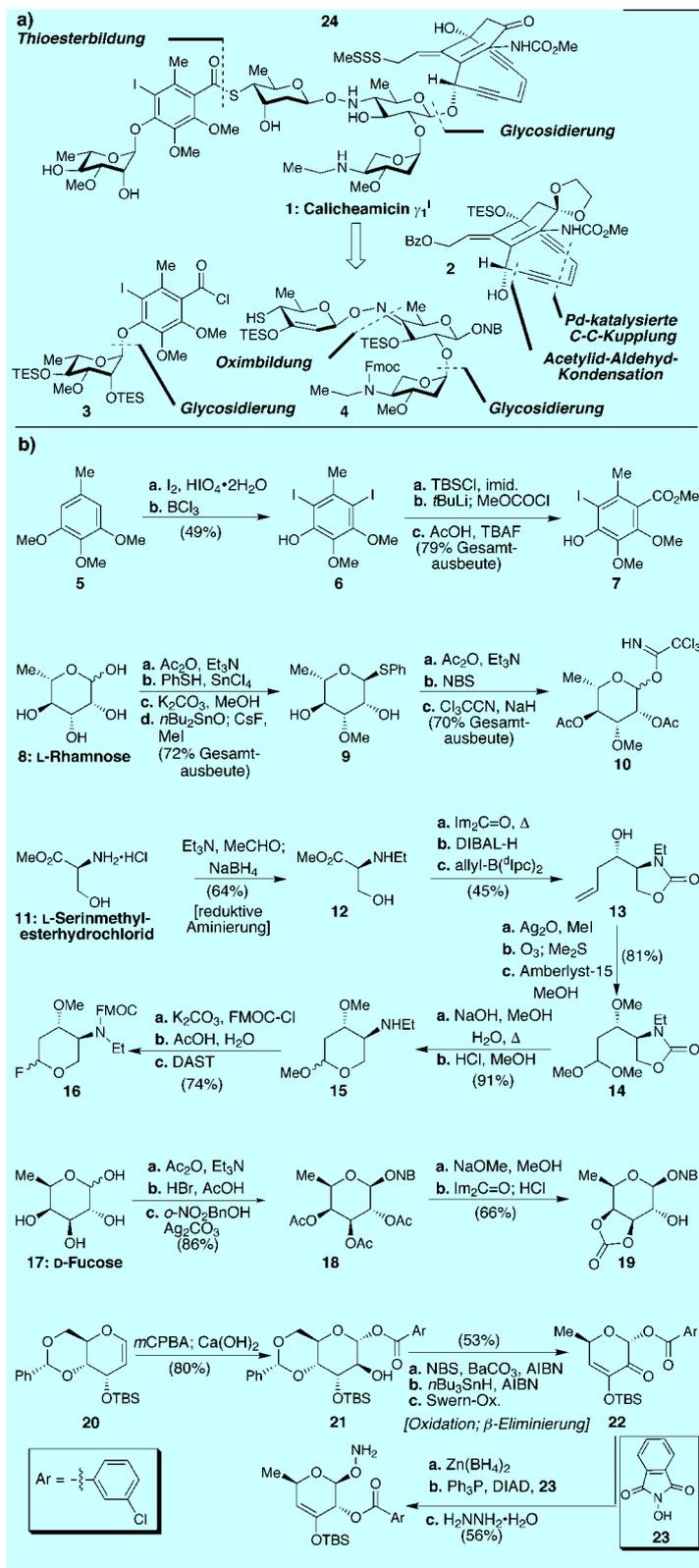
Bemerkenswerte Punkte unserer Totalsynthese von Calicheamicin γ_1^1 (Schema 26) sind der Einbau des Schwefelatoms in den Kohlenhydratteil durch stereospezifische [3,3]-sigmatrope Umlagerung und die [3+2]-Cycloaddition eines Alkens und eines Nitriloxids, die beim Aufbau des Endiin-Kernstücks verwendet wurde. Dass ein Molekül von solcher Komplexität innerhalb von fünf Jahren nach seiner Strukturklärung im Jahr 1987 im Labor synthetisiert werden konnte, spiegelt den hohen Stand der Synthesetechnik in den frühen neunziger Jahren wider. Ebenso eindrucksvoll ist Danishefskys Synthese von Calicheamicin, die in der Originalliteratur nachzulesen ist.^[143]

Strychnin (1993)

Obwohl (–)-Strychnin bereits 1954 dank Woodwards Genialität synthetisiert worden war (siehe Schema 4), kann die Verbindung aufgrund ihrer vielen, im heptacyclischen Grundgerüst dicht gepackten Stereozentren noch immer als Zielmolekül der Wahl angesehen werden, um neue Reaktionen und Strategien anzuwenden. Fast 40 Jahre nach Woodwards zukunftsweisender Synthese gab Overmans Strychninsynthese^[58] (Schema 27) Zeugnis von der Entwicklung der organischen Synthese. So wurden zweckmäßigerweise wirkungsvolle Palladium-vermittelte Reaktionen verwendet, um die entscheidende Zwischenstufe **13** (Schema 27) stereospezifisch aufzubauen und damit die Voraussetzung für den Schlüsselschritt, die anschließende Dominoreaktion aus Aza-Cope-Umlagerung und Mannich-Reaktion zu schaffen. Diese doppelte Umsetzung erwies sich als besonders effizient und geeignet und lieferte unter milden Bedingungen in nahezu quantitativer Ausbeute einen fortgeschrittenen Tricyclus bei gleichzeitiger stereospezifischer Bildung des quartären Zentrums. Diese ausgeklügelte Reaktionssequenz verdient wegen ihrer Eleganz besondere Aufmerksamkeit.

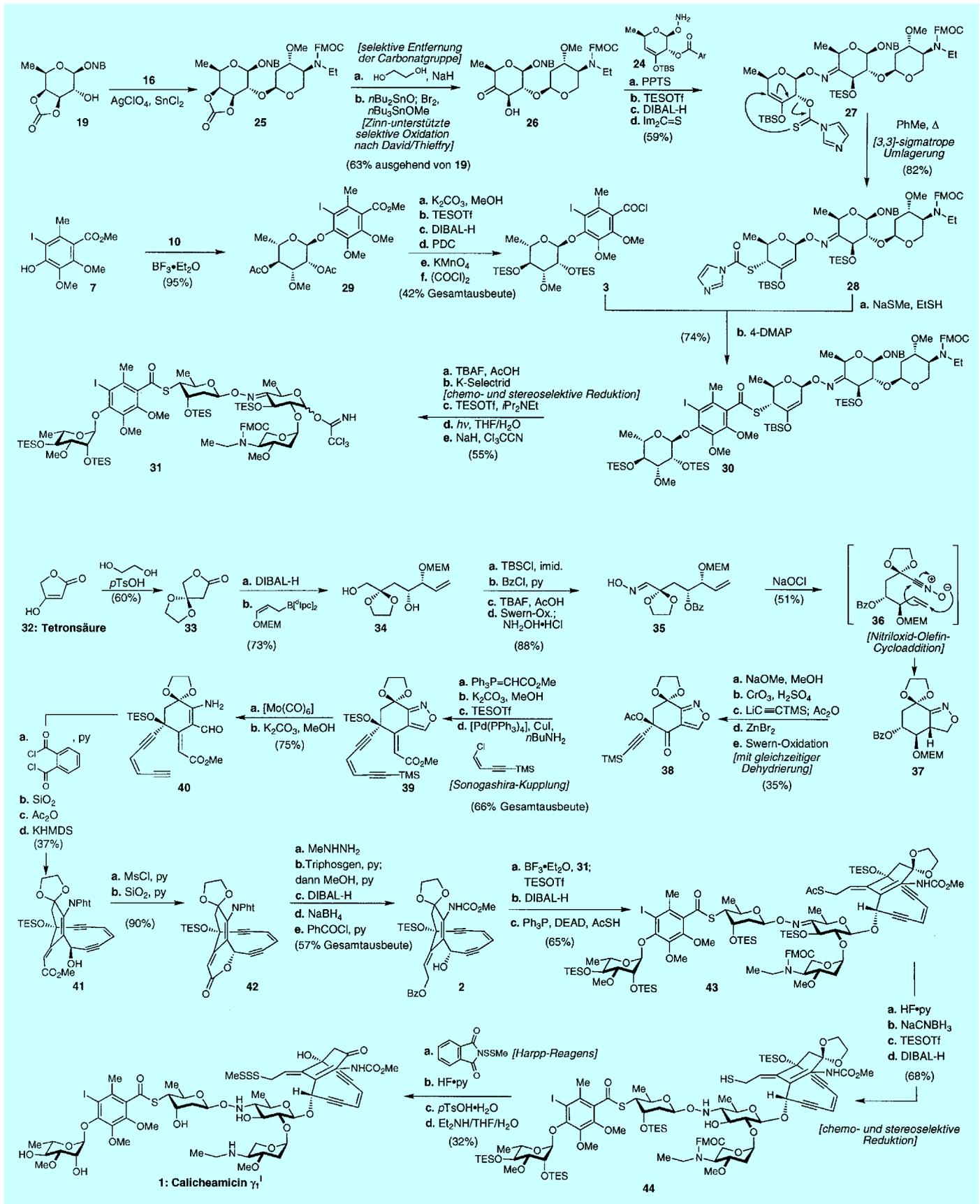
Rapamycin (1993)

Rapamycin (**1** in Schema 28), das 1975^[144] aus dem im Boden von Rapa Nui (Osterinseln) gefundenen Bakterienstamm *Streptomyces hygroscopicus* isoliert wurde und dessen Strukturaufklärung 1978^[145] gelang, ist ein wichtiges

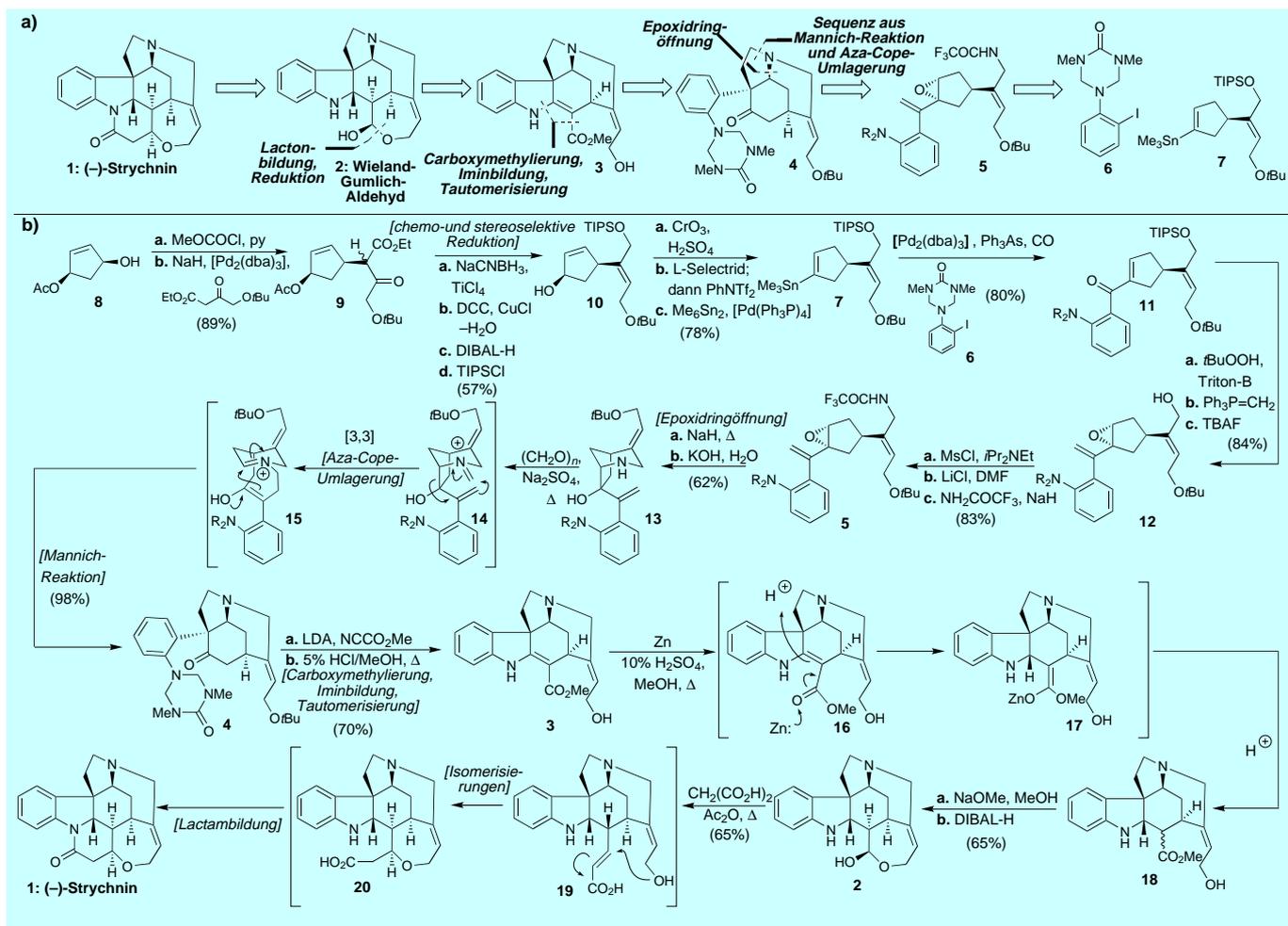


Schema 26. a) Strategische Bindungsbrüche und retrosynthetische Analyse von Calicheamicin γ_1^1 ; b) Totalsynthese (Nicolaou et al., 1992).^[142]

Immunsuppressivum. Seine starke immunsuppressive Wirkung erinnert an die von Cyclosporin und FK506, deren biologische und medizinische Bedeutung, besonders für die Organtransplantation, in den achtziger Jahren erkannt wur-



Schema 26 (Fortsetzung).



Schema 27. a) Strategische Bindungsbrüche und retrosynthetische Analyse von (-)-Strychnin; b) Totalsynthese (Overman et al., 1993).^[58]

de.^[146] Zwar haben die Strukturen von Rapamycin und FK506 auffallende Ähnlichkeiten, doch ist Rapamycin wesentlich komplexer und erregte in den späten achtziger und frühen neunziger Jahren großes Interesse bei Syntheschemikern. Bis 1995 gab es vier Totalsynthesen von Rapamycin,^[147-150] die erste wurde 1993 von unserer Arbeitsgruppe beschrieben (Schema 28).^[147] Diese asymmetrische Synthese von Rapamycin, ein Beispiel für hohe Konvergenz und acyclische Stereoselektion, ist vielleicht am bekanntesten wegen der Art, in der der makrocyclische Ring gebildet wurde. Eine Palladium-katalysierte Umsetzung auf der Basis der Stille-Kupplung ermöglichte eine „Cyclisierung durch Vernähen“, die gleichzeitig den 29-gliedrigen Ring des Zielmoleküls und das gewünschte konjugierte Trien bildete.^[151]

Taxol (1994)

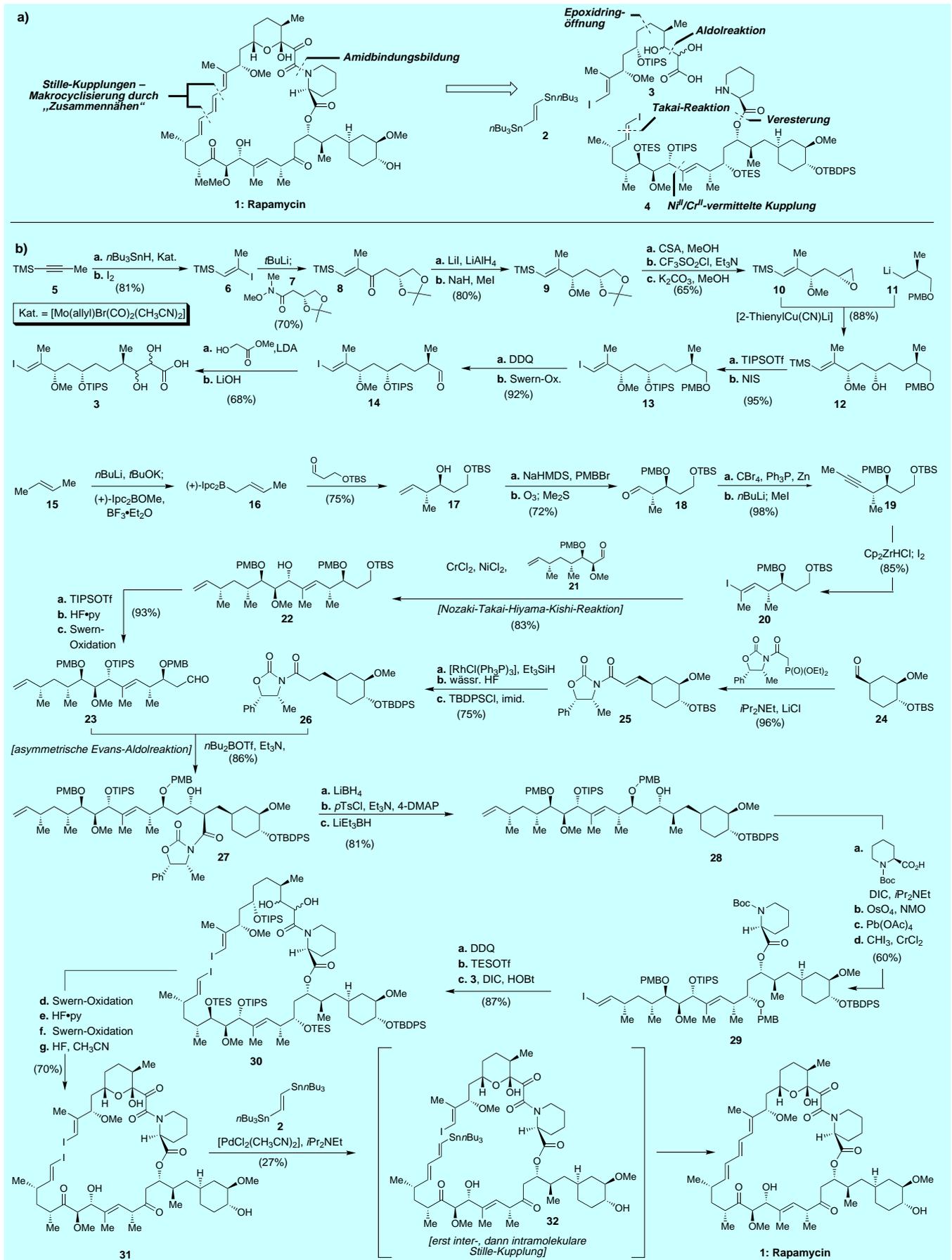
Taxol (**1** in Schema 29), einer der berühmtesten Naturstoffe, wurde aus der pazifischen Eibe isoliert; die Struktur wurde 1971 veröffentlicht.^[152] Sein mühsamer Weg in die Kliniken dauerte mehr als 20 Jahre, 1992 wurde es von der Food and Drug Administration (FDA) in den USA zur Behandlung von Ovarialtumoren zugelassen.^[153] Da die komplizierte Molekülstruktur von Taxol vielen Synthesestrategien widerstand, waren Syntheschemiker mit dieser Auf-

gabe mehr als zwei Jahrzehnte gefordert. Schließlich wurden 1994 nahezu gleichzeitig zwei völlig verschiedene Totalsynthesen von Taxol beschrieben.^[154, 155] Diesen beiden ersten Synthesen von unserer^[154] und Holtons Arbeitsgruppe^[155] folgten die der Arbeitsgruppen von Danishefsky,^[156] Wender,^[157] Mukaiyama^[158] und Kuwajima.^[159] Alle diese Synthesen, die sich durch neue Strategien und glänzende Taktiken auszeichnen, trugen gewaltig zum Fortschritt der Totalsynthese bei und ermöglichten Forschungen in Biologie und Medizin.

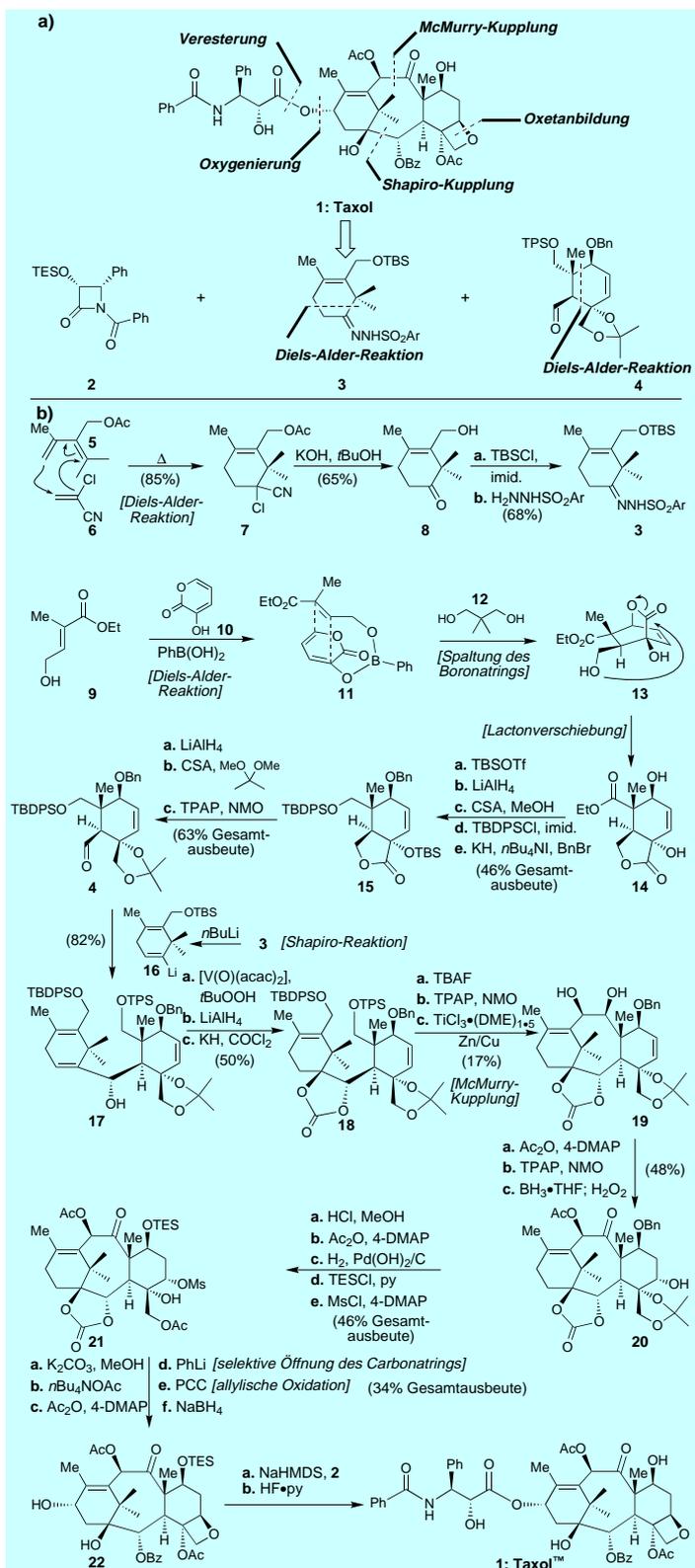
Zu den bemerkenswertesten Umsetzungen unserer Totalsynthese von Taxol (Schema 29) gehören die Bor-vermittelte Diels-Alder-Reaktion zum Aufbau des hoch funktionalisierten C-Rings, die Bildung des Achtrings durch Shapiro- und McMurry-Kupplung und die selektive Einführung der Sauerstoff-Funktionen am Achtring des Moleküls. Diese und andere Taxolsynthesen machten wegen des Potentials für die Tumorthherapie auch in der nicht wissenschaftlichen Presse Schlagzeilen, so dass auch die Öffentlichkeit Kenntnis vom Stand der Kunst und Wissenschaft der Totalsynthese erhielt.

Saragossasäure (1994)

Ein neu entdeckter Naturstoff mit beispielloser Molekülstruktur gibt oft den Anstoß für Bemühungen um seine



Schema 28. a) Strategische Bindungsbrüche und retrosynthetische Analyse von Rapamycin; b) Höhepunkte der Totalsynthese (Nicolau et al., 1993).^[147]



Schema 29. a) Strategische Bindungsbrüche und retrosynthetische Analyse von Taxol; b) Totalsynthese (Nicolaou et al., 1994).^[154]

Totalsynthese. Dies war auch bei Saragossasäure A (1 in Schema 30) der Fall, deren Struktur 1992 nahezu gleichzeitig von Arbeitsgruppen bei Merck^[160] und Glaxo^[161] (dort wurde die Verbindung Squalestatin S1 genannt^[162]) aufgeklärt wur-

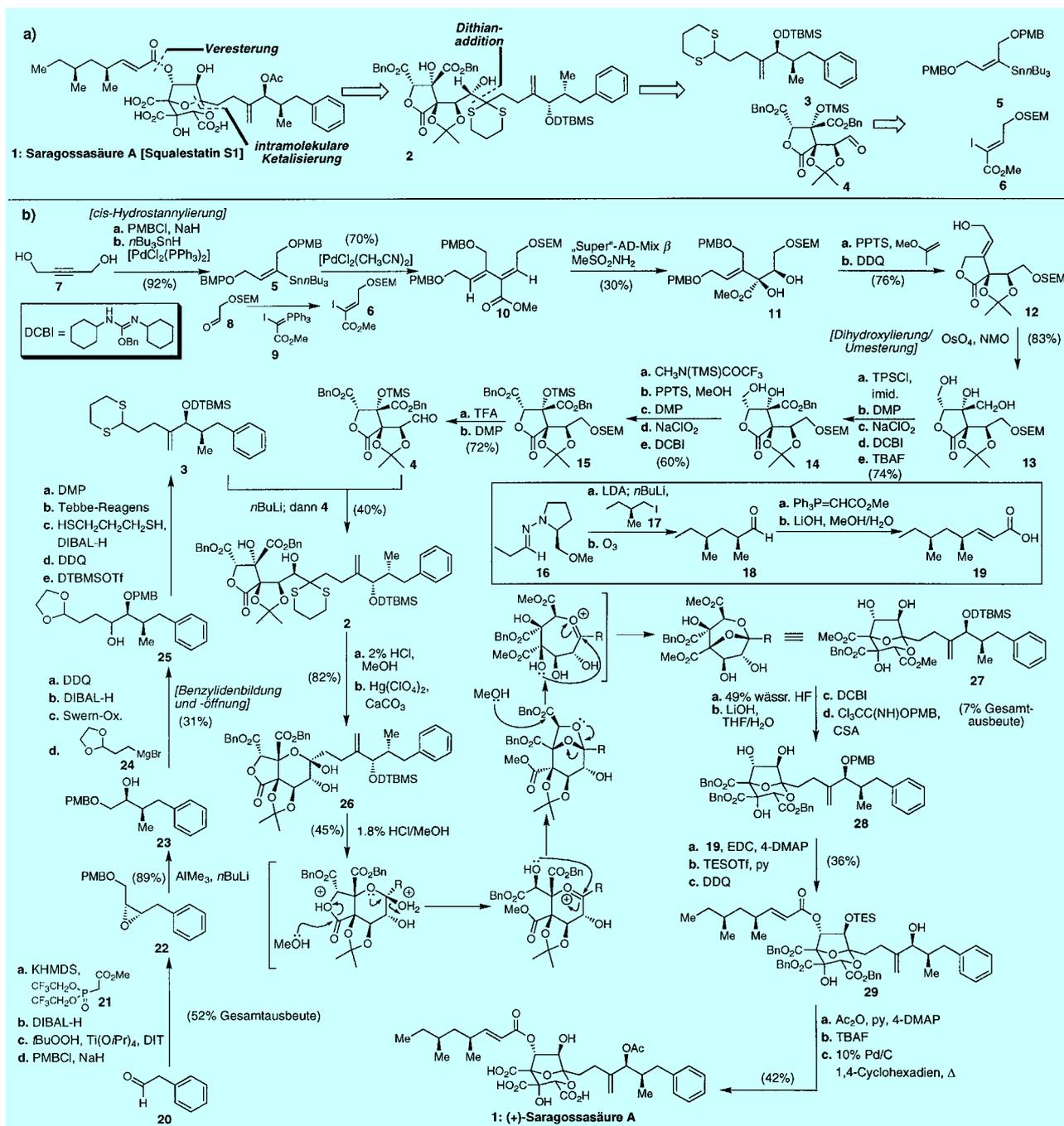
de. Die aus einem Pilz isolierte Saragossasäure A inhibiert die Cholesterinbiosynthese effizient in vitro und in vivo durch Bindung an Squalen-Synthase.^[163] Saragossasäure A hat ebenso wie seine zahlreichen Derivate ein ungewöhnliches, hoch oxygeniertes Tricarbonsäure-Herzstück, dessen Neuartigkeit und Komplexität ein interessantes Synthesziel ausmachen. Charakteristische Merkmale unserer Totalsynthese^[164] von Saragossasäure A (Schema 30) sind die Verwendung der Sharpless-Dihydroxylierung,^[165] um in einem komplexen prochiralen Dien die ersten beiden Stereozentren mit einer Sauerstoff-Funktion zu erhalten, und eine mehrstufige, säurekatalysierte Umlagerung zur Bildung des Saragossasäuregerüsts.

Synthesen von Saragossasäuren wurden etwa gleichzeitig mit unserer auch von Carreira et al. (Saragossasäure C)^[166] und Evans et al. (Saragossasäure C)^[167] durchgeführt. Ferner berichteten Heathcock et al. 1996 über eine andere Totalsynthese von Saragossasäure A.^[168]

Swinholid A (1994)

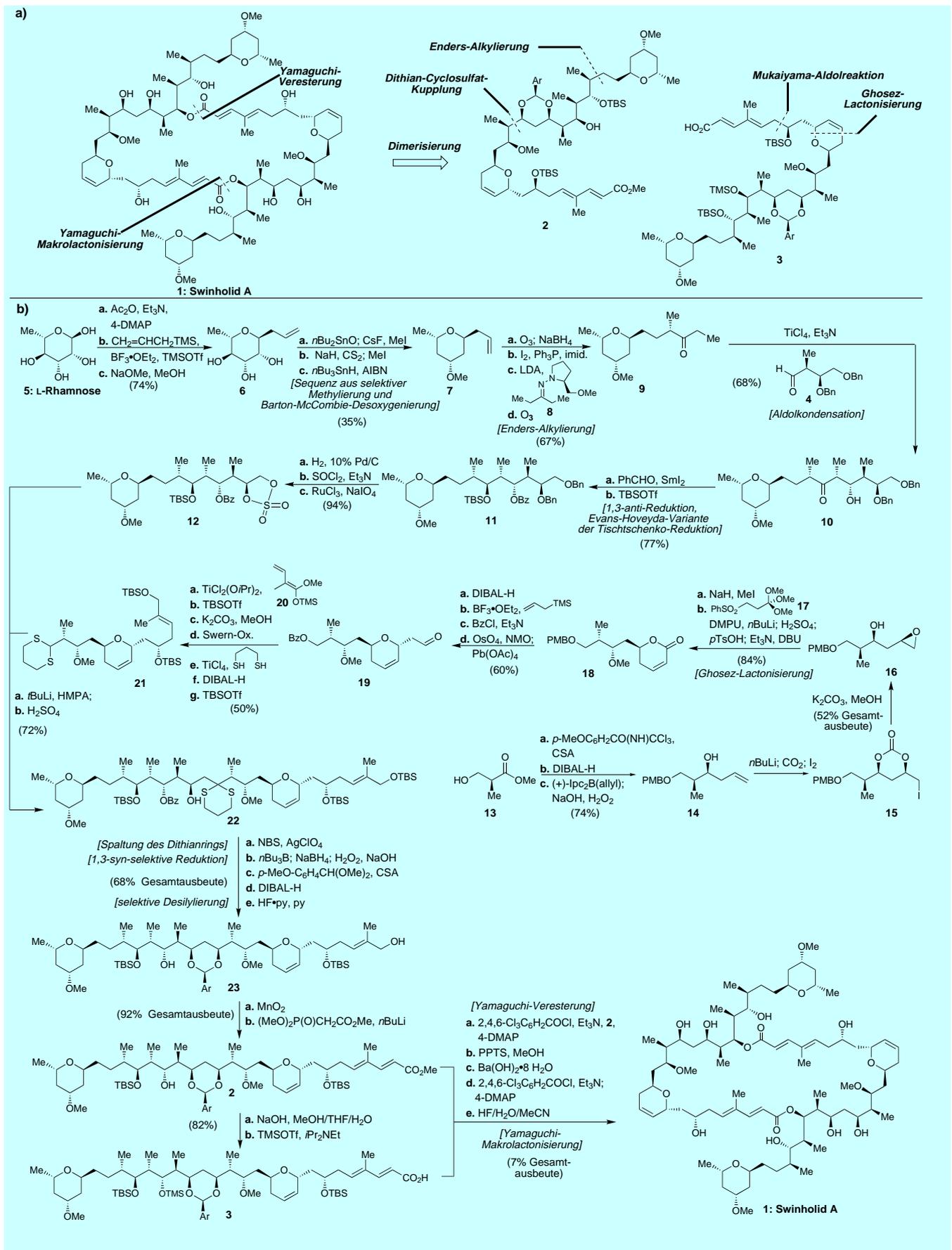
Swinholid A (1 in Schema 31), ein mariner Naturstoff mit fungizider und antineoplastischer Wirkung, stammt aus dem im Roten Meer vorkommenden Schwamm *Theonella swinhoei*.^[169a] Die Struktur dieser Verbindung, die in den späten achtziger Jahren durch röntgenkristallographische Analyse vollständig aufgeklärt wurde,^[169b] zeichnet sich durch C₂-Symmetrie aus und enthält je zwei konjugierte Diene, trisubstituierte Tetrahydropyrane und disubstituierte Dihydropyrane sowie einen 44-gliedrigen Diolidring und 30 Stereozentren. Diese bemerkenswerte Molekülstruktur und die biologische Wirkung von Swinholid A veranlasste mehrere Arbeitsgruppen zu Arbeiten mit dem Ziel der Totalsynthese. Die Aufgabe wurde zweimal erfolgreich gelöst, von Paterson et al. in Cambridge, Großbritannien,^[170] und von unserer Arbeitsgruppe.^[171]

Patersons Totalsynthese^[170] (Schema 31) erschien zuerst und stand im Zusammenhang mit der Entwicklung und Anwendung zahlreicher asymmetrischer Bor-gestützter Aldolreaktionen zum Knüpfen wichtiger C-C-Bindungen. Diese neuen Methoden,^[172] mit denen drei benachbarte Chiralitätszentren in zwei Schritten hoch diastereoselektiv eingeführt wurden (9 → 12 in Schema 31), waren ein äußerst willkommener Fortschritt in der acyclischen Stereokontrolle. Unsere Totalsynthese von Swinholid A^[171] (Schema 32) zeichnet sich durch zwei, zu der Zeit relativ neue Methoden für C-C-Verknüpfungen bei der Synthese komplexer Moleküle aus, nämlich die Ghosez-Cyclisierung,^[173] mit der α,β -ungesättigte β -Lactone aus Orthoestersulfonen und Epoxiden gebildet werden, und die Öffnung von cyclischen Sulfaten durch Dithian-stabilisierte Anionen.^[174] Die Makrolactonisierung erfolgte bei beiden Strategien mit dem Yamaguchi-Reagens.^[175] Beide Totalsynthesen sind hoch konvergent und ein Beweis für die hohe Kunstfertigkeit bei der acyclischen Stereoselektion und dem Aufbau großer Ringe. Sie sind bedeutende Leistungen auf dem Gebiet der Makrolidsynthese.

Schema 30. a) Strategische Bindungsbrüche und retrosynthetische Analyse von Saragossasäure A; b) Totalsynthese (Nicolaou et al., 1994).^[164]**Brevetoxin B (1995)**

Als einer der Hauptwirkstoffe im vergifteten Wasser der „Roten Flut“^[176] war Brevetoxin B (1 in Schema 33) die erste Verbindung ihrer Art, deren Struktur aufgeklärt wurde (1981).^[177] Die wunderbare Architektur des Brevetoxinmoleküls mit elf Ringen und 23 Stereozentren erregte sofort das Interesse der Synthesechemiker. Bemerkenswert ist die regelmäßige Struktur dieses Neurotoxins, dessen Wirkungsmechanismus mit dem Öffnen der Natriumkanäle in Zellmembranen zusammenhängt: Alle Ringe sind *trans*-verknüpft, und

jeder enthält ein Sauerstoffatom. Diese Ringsauerstoffatome sind alle durch eine C-C-Bindung getrennt, und jedes wird von zwei Wasserstoff- oder Methylsubstituenten in *syn*-Anordnung flankiert – mit Ausnahme des ersten, das „links“ eine Carbonylgruppe aufweist, und des letzten, an dessen Seiten zwei *anti*-orientierte Wasserstoffatome stehen. Mit seiner eindrucksvollen Struktur ist Brevetoxin B eine gewaltige – und entmutigende – Aufgabe für die organische Synthese. Es mussten nicht nur neue Methoden entwickelt werden, um die verschiedenen cyclischen Etherinheiten der Verbindung herzustellen, sondern vor allem die „richtige



Schema 32. a) Strategische Bindungsbrüche und retrosynthetische Analyse von Swinholid A; b) Totalsynthese (Nicolau et al., 1995).^[171]

Strategie“ für den Gesamtaufbau des Moleküls gefunden werden.

Nach mehreren fehlgeschlagenen Versuchen gelang uns 1995 schließlich die Totalsynthese von Brevetoxin B (Schema 33).^[178] Neben der Vollendung dieser Synthese ergab die zwölf Jahre dauernde Odyssee^[179] eine Fülle neuer Synthesemethoden für cyclische Ether verschiedener Größe. Darunter haben besondere Bedeutung (siehe Schema 33b): a) die regio- und stereoselektiven Synthesewege zu Tetrahydrofuranen, Tetrahydropyranen und Oxepanen unter Verwendung speziell entwickelter Hydroxyepoxide; b) die Silber-katalysierte Hydroxydithioacetal-Cyclisierung zu Didehydrooxocanen; c) die bemerkenswerte radikalische Verbrückung von Bis(thionolactonen) zu bicyclischen Systemen; d) die photoinduzierte Kupplung von Dithionoestern an Oxepane; e) die Silicium-induzierte Hydroxyketon-Cyclisierung zu Oxepanen; f) nucleophile Additionen an Thiolactone als Zugang zu mittleren und großen cyclischen Ethern; g) thermische Cycloadditionen von Dimethylacetylendicarboxylat an cyclische Enolether zur Synthese von Oxocyclen mittlerer Größe und h) die neue und beispiellose Chemie von Dithiatopazin. Für eine detailliertere Analyse dieser Totalsynthese sei der Leser auf Lit. [3] verwiesen.

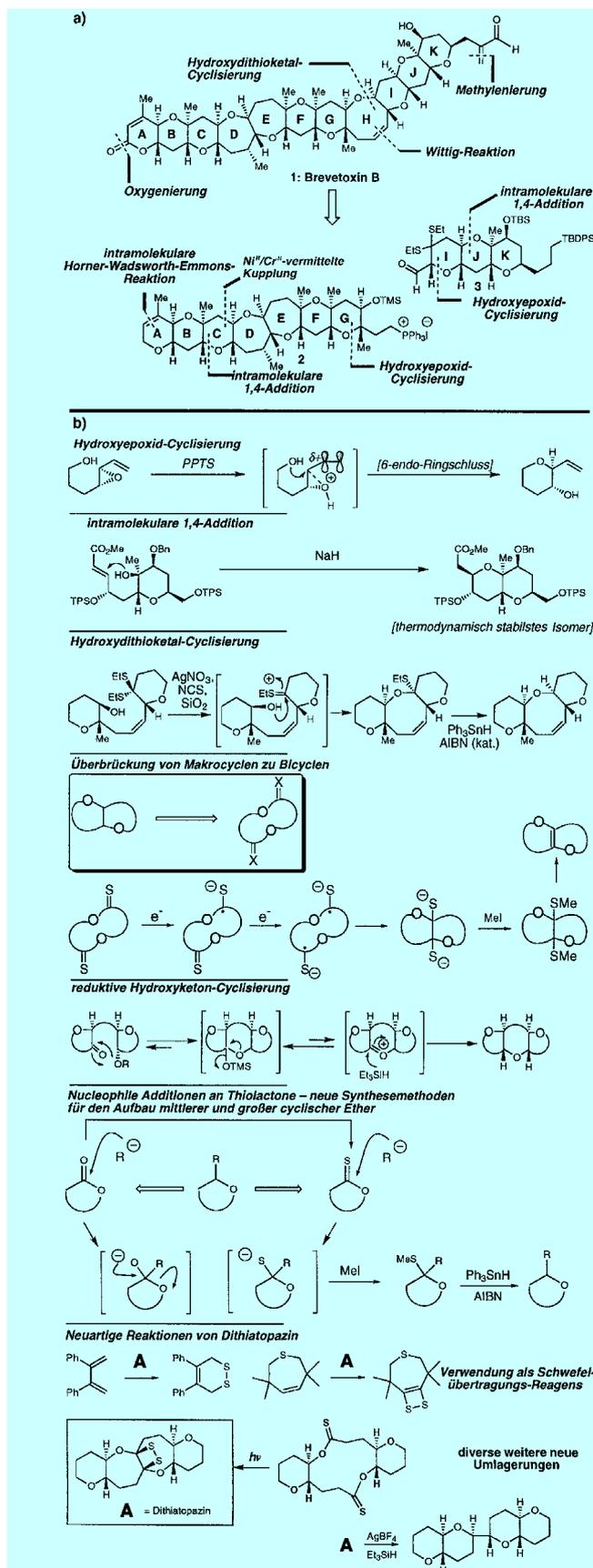
Dynemicin A (1995)

Das aus *Micromonospora chersina* isolierte Dynemicin A^[180] (**1** in Schema 35), eine dunkelblaue Verbindung mit starker Antitumorwirkung, gehört wie Calicheamicin γ_1 (Schema 26) zu den Endiin-Cytostatika/Antibiotika. Die ungewöhnliche Molekülstruktur^[140, 181] enthält einen stark gespannten zehngliedrigen Endiinring sowie nebeneinanderliegend eine Epoxid-, eine Imino- und eine Anthrachinon-gruppe. Der Reiz, den diese faszinierende DNA-spaltende Verbindung bot, führte zu intensiven Bemühungen mit dem Ziel ihrer Totalsynthese. 1993 berichteten Schreiber et al. als erste über die Totalsynthese von Di- und Trimethoxyderivaten von Dynemicinmethylester (**1** in Schema 34).^[182] Diese Synthese beruht auf der effizienten intramolekularen Diels-Alder-Reaktion, um den komplizierten Endiin-Teil des Moleküls aufzubauen, und einer Reihe selektiver Folgereaktionen, mit denen die methylierten Dynemicine erhalten werden.

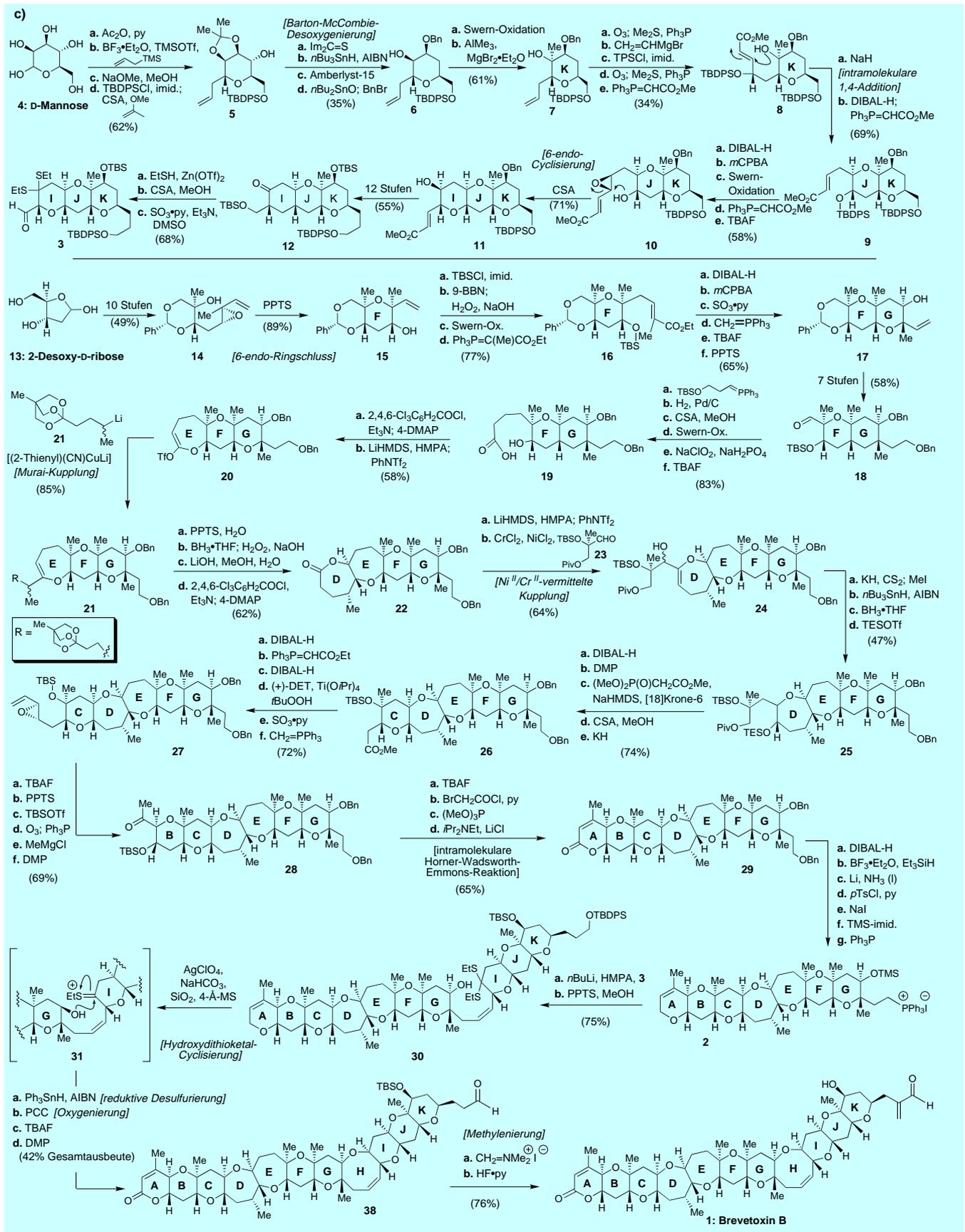
Myers et al. beschrieben 1995 die erste Totalsynthese von Dynemicin selbst.^[183] Höhepunkte dieser Synthese (Schema 35) sind die stereoselektive Einführung der Endiin-Brücke, die Verwendung eines Chinonimins als Dienophil in einer regio- und stereoselektiven Diels-Alder-Reaktion und eine Reihe anderer, neuartiger Schritte zur Vervollständigung der Totalsynthese. Die zweite Totalsynthese von Dynemicin durch Danishefsky et al.^[184] (Schema 36) nutzt eine doppelte Stille-Kupplung zum Aufbau der Endiin-Einheit. Alle drei Synthesen zeichnen sich durch bewunderswerte Eleganz und Perfektion aus.

Ecteinascidin 743 (1996)

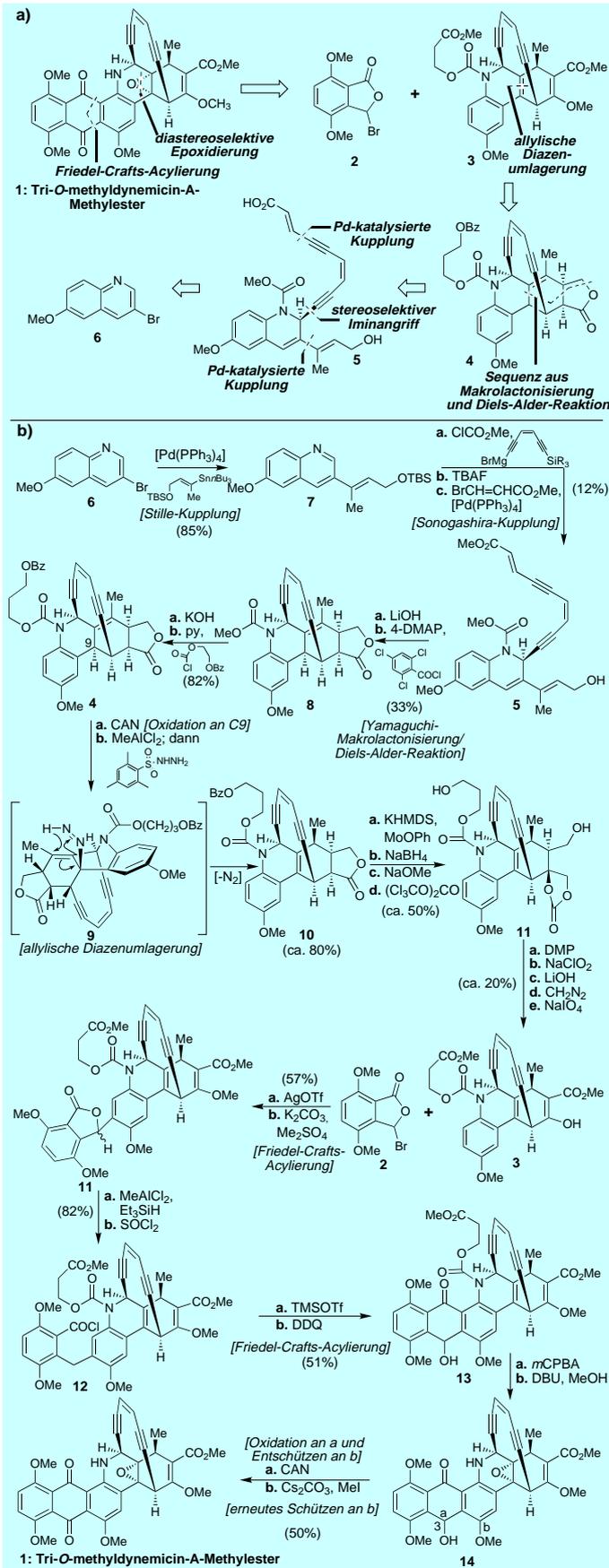
Der marine Naturstoff Ecteinascidin (**1** in Schema 37) hat eine ungewöhnliche Molekülstruktur und äußerst wirksame



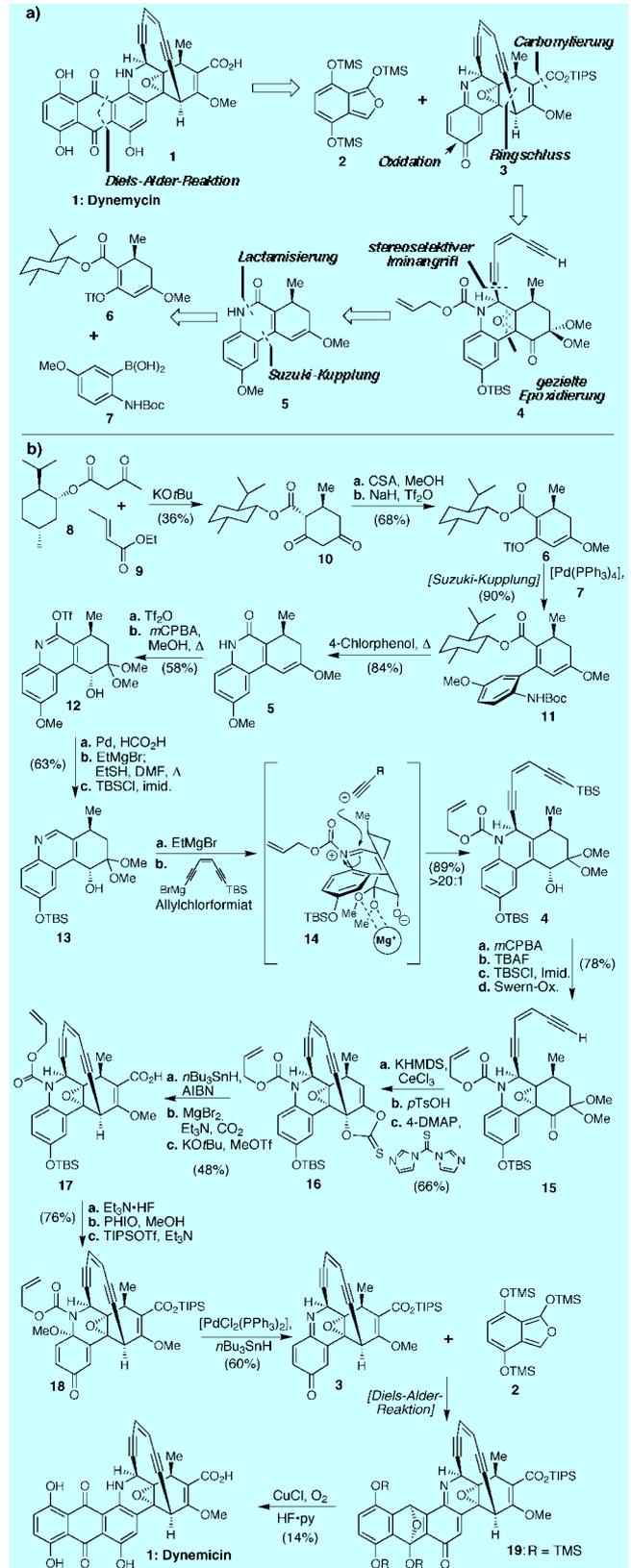
Schema 33. a) Strategische Bindungsbrücke und retrosynthetische Analyse von Brevetoxin B; b) zur Bildung polycyclischer Ether entwickelte Synthesemethoden und grundlegende Entdeckungen; c) Totalsynthese von Brevetoxin B (Nicolaou et al., 1995).^[178]



Schema 33 (Fortsetzung).

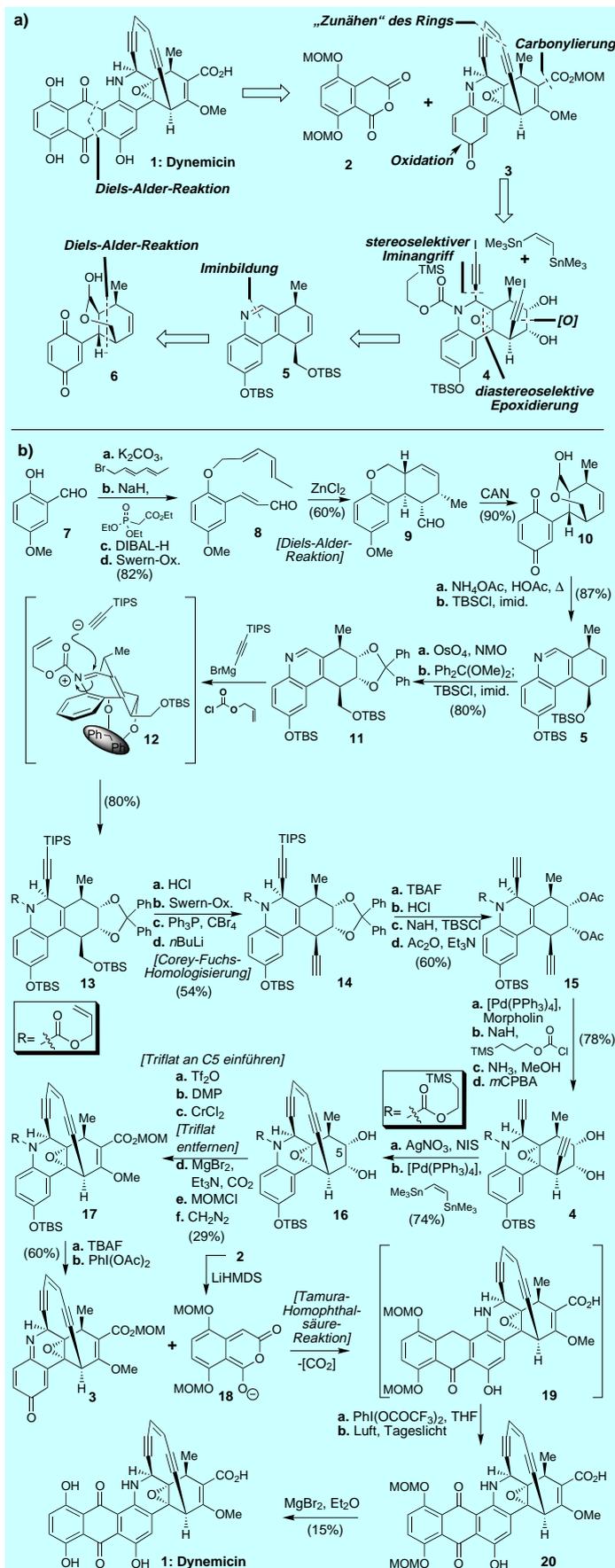


Schema 34. a) Strategische Bindungsbrüche und retrosynthetische Analyse des Methylesters von Tri-O-methyldynemicin A; b) Totalsynthese (Schreiber et al., 1993).^[182]



Schema 35. a) Strategische Bindungsbrüche und retrosynthetische Analyse von Dynemicin A; b) Totalsynthese (Myers et al., 1995).^[183]

Antitumoreigenschaften. Die Verbindung, die aus der Manteltierart *Ecteinascidia turbinata* isoliert wurde, setzt sich aus acht Ringen, darunter ein zehngliedriger Heterocyclus, mit



Schema 36. a) Strategische Bindungsbrüche und retrosynthetische Analyse von Dynemicin A; b) Totalsynthese (Danishefsky et al., 1996).^[184]

sieben Stereozentren zusammen.^[185] Seine attraktive Molekülstruktur, die beeindruckende biologische Wirkung und das geringe Vorkommen in der Natur veranlassten Corey et al., die Totalsynthese in Angriff zu nehmen. 1996 veröffentlichten sie auf der Basis einer glänzenden Strategie die erste Totalsynthese von Ecteinascidin 743 (Schema 37).^[186]

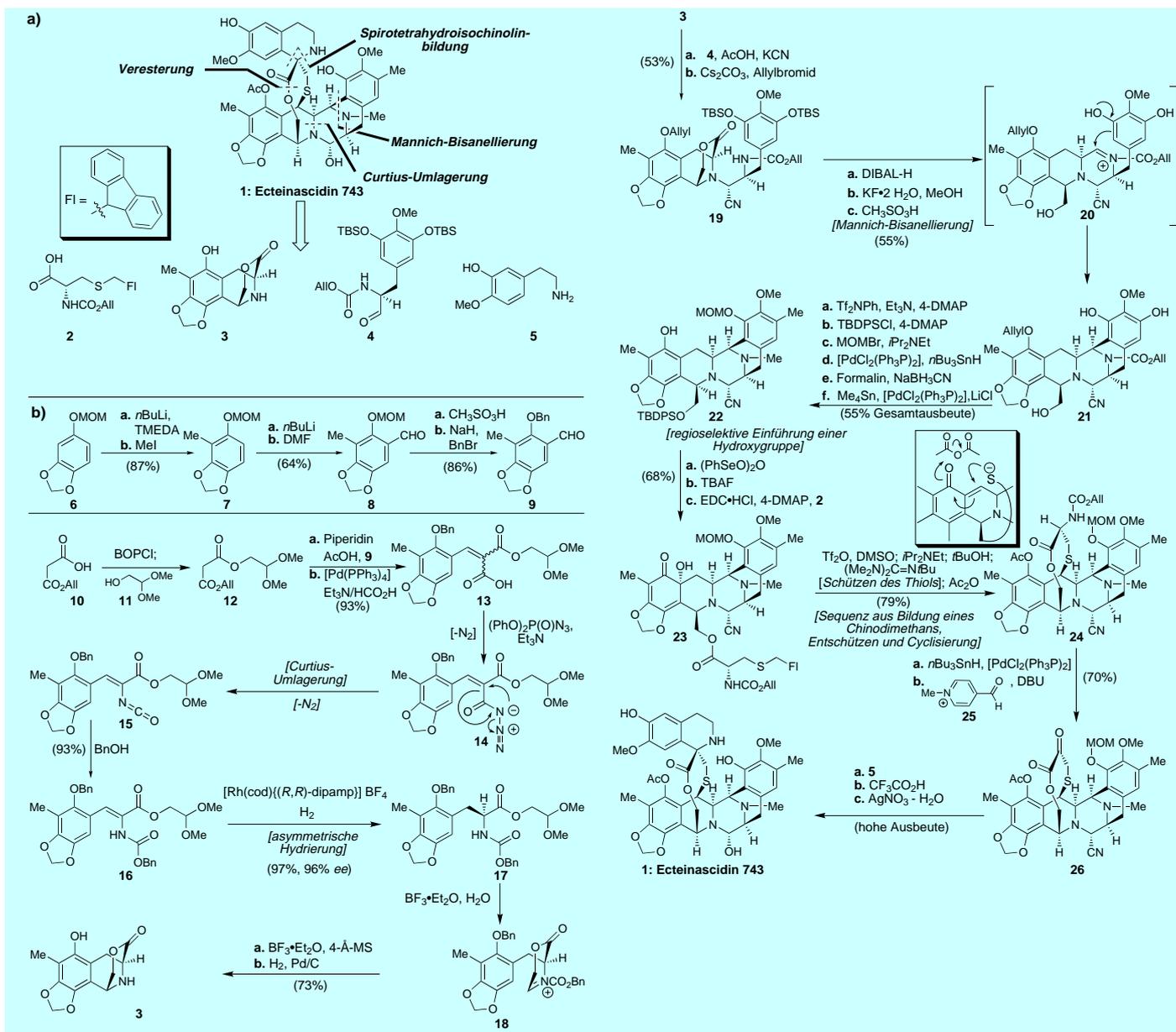
Der Syntheseplan war zumindest teilweise von der vorgeschlagenen Biosynthese des Naturstoffs inspiriert. Unter den vielen effizienten Umwandlungen in Coreys Totalsynthese von Ecteinascidin 743 sind drei hervorzuheben: Eine intramolekulare Mannich-Bisanellierungssequenz diente dazu, die Brücke zwischen dem aromatischen Kern und dem Piperazinring zu bilden, so dass das gewünschte Aminal entstehen konnte, während zwei asymmetrische Pictet-Spengler-Reaktionen die Schlüsselrolle bei der Bildung der Isochinolinringe spielten. Das Kernstück der Synthese ist jedoch die Bildung und biomimetische Abfangreaktion des Chinonmethids durch das Schwefelatom zur zehngliedrigen Lactonbrücke. Die meisterhafte Nutzung der Substrattopologie, um Reaktivität vorherzusagen, Asymmetrie einzuführen und Selektivität zu erreichen, wird in Coreys Synthese ausführlich demonstriert.

Schließlich erreicht diese Totalsynthese auch durch das Erkennen subtiler, von der Natur hinterlassener retrosynthetischer Spuren und ihre Anwendung im Zusammenhang mit einer chemischen Synthese ein außergewöhnlich brillantes Niveau. Diese beeindruckende Leistung steht auch für die Effizienz der Totalsynthese und die komplizierten Naturstoff-Analoga, die in großen Mengen synthetisiert werden können.^[187]

Epothilon A (1996)

Die Mitte der neunziger Jahre bekannt gewordenen Epothilone A (**1** in Schema 38) und B^[188] führten zu intensiven Forschungsaktivitäten in mehreren Laboratorien.^[189] Den Anstoß zu ihrer Totalsynthese gaben weniger ihre nur mäßig komplizierten Makrolidstrukturen als vielmehr ihre starken Tubulinbindungs-Eigenschaften und ihr Potential als dem Taxol überlegene Antitumormittel. Der ersten Totalsynthese von Epothilon A im Jahr 1996 durch Danishefsky et al.^[190] folgten wenig später Synthesen aus unserem Arbeitskreis^[191] und dem von Schinzer.^[192] Herausragende Reaktionen in Danishefskys Epothilon-Synthese (Schema 38) sind eine Suzuki-Kupplung, mit der eine entscheidende C-C-Bindung geknüpft wird, und die intramolekulare Enolat-Aldehyd-Kondensation zum 16-gliedrigen makrocyclischen Lacton. Diese und andere Methoden ermöglichten es der Danishefsky-Gruppe, mehrere andere natürlich vorkommende Epothilone, darunter Epothilon B,^[193] und synthetische Epothilone für umfangreiche biologische Untersuchungen zu synthetisieren.

Die chemisch-biologischen Eigenschaften waren auch für uns der Grund, Totalsynthesen von Epothilon A **1** in Lösung und an fester Phase zu entwickeln.^[194] Wie aus Schema 39 hervorgeht, basierte dieses neue Beispiel für die Totalsynthese eines komplizierten Moleküls an fester Phase auf einer neuartigen Olefinmetathese-Strategie.^[195] Besonders erwähnenswert ist der Cyclisierungs- und Freisetzungsmechanismus dieses Verfahrens, durch den der 16-gliedrige Epothilonring



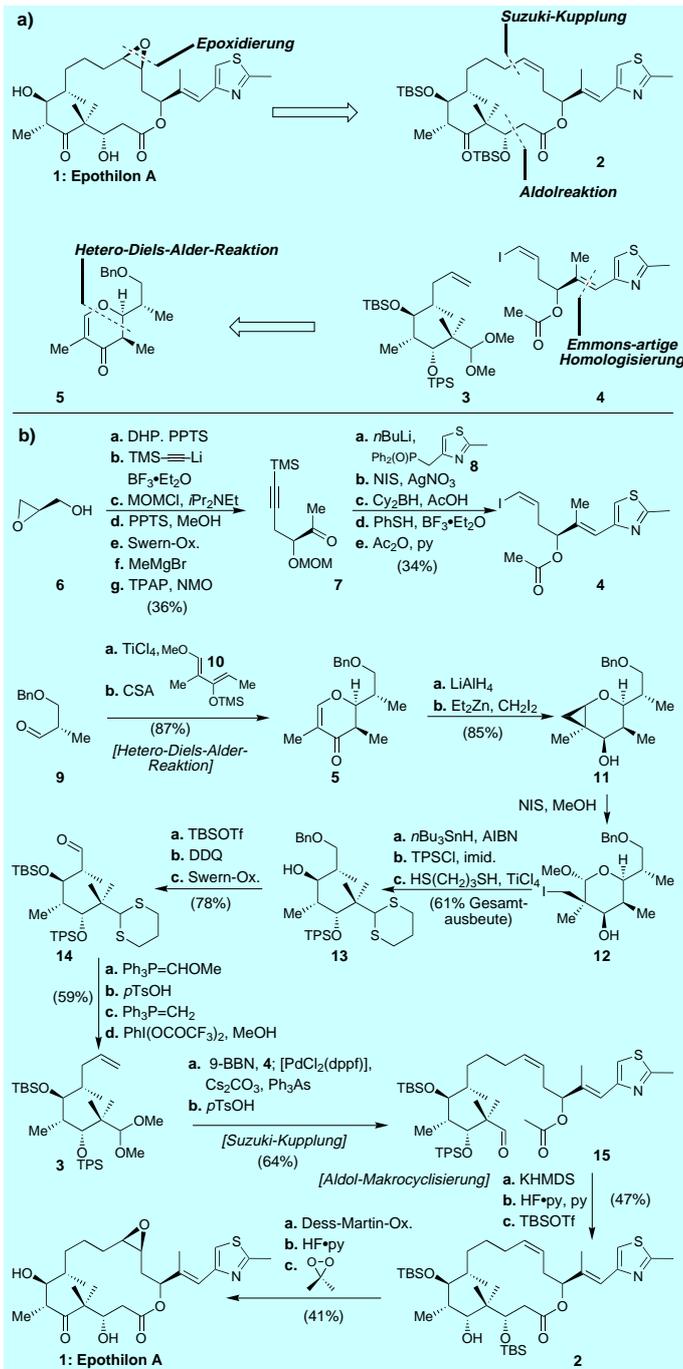
Schema 37. a) Strategische Bindungsbrüche und retrosynthetische Analyse von Ecteinascidin 743; b) Totalsynthese (Corey et al., 1996).^[186]

aufgebaut und gleichzeitig vom Trägerharz abgespalten wird. Am wichtigsten ist aber, dass diese Festphasenstrategie die Anwendung der Radiofrequenz-verschlüsselten Chemie (REC, Radiofrequency Encoded Chemistry; IRORI-Technologie)^[196] zum Aufbau kombinatorischer Epothilon-Bibliotheken^[197] für chemisch-biologische Untersuchungen ermöglicht. Diese Totalsynthese, die vielleicht einen Wendepunkt für die Synthesechemie markiert, demonstrierte die Fähigkeit der chemischen Synthese in den neunziger Jahren, eine Vielzahl komplexer Verbindungen für das biologische Screening zu liefern.

Eleutherobin (1997)

Die Struktur des bemerkenswerten marinen Naturstoffs Eleutherobin (**1** in Schema 40) enthält eine Reihe ungewöhn-

licher Merkmale. Diese nur in geringen Mengen in Weichkorallen einer *Eleutherobia*-Art vorkommende Substanz wurde 1995 beschrieben^[198] und erregte wegen ihrer neuartigen Molekülstruktur und Tubulinbindungs-Eigenschaften sofort das Interesse der Synthesechemiker. Zu den präparativen Schwierigkeiten des Eleutherobin-Moleküls gehören sein Sauerstoff-überbrückter Zehnring und die Glycosidbindung. Diese Probleme wurden durch Totalsynthesen 1997 von uns^[199] und wenig später von Danishefsky^[200] gelöst. Unsere in Schema 40 zusammengefasste Strategie ging von (+)-Carvon aus. Zu ihren Höhepunkten gehört die intramolekulare Acetylid-Aldehyd-Kondensation zum gewünschten Zehnring und der spontane intramolekulare Zusammenbruch eines in situ gebildeten Hydroxycyclodecenons unter Bildung des bicyclischen Eleutherobin-Gerüsts. Diese Totalsynthese ist

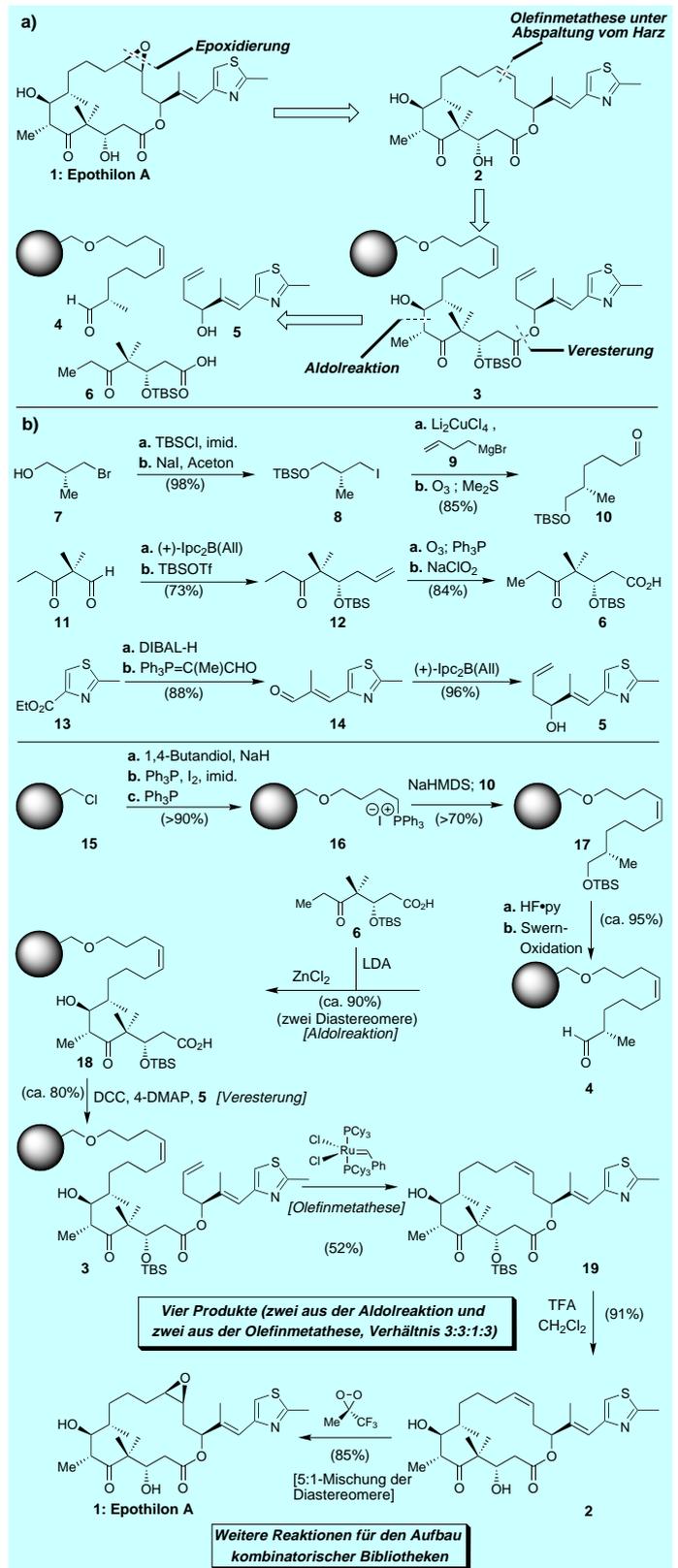


Schema 38. a) Strategische Bindungsbrüche und retrosynthetische Analyse von Epothilon A; b) Totalsynthese (Danishefsky et al., 1996).^[190]

ein Beispiel für die Fähigkeit der chemischen Synthese, aus der Natur nur schwer zugängliche Naturstoffe für biologische Untersuchungen zu liefern.

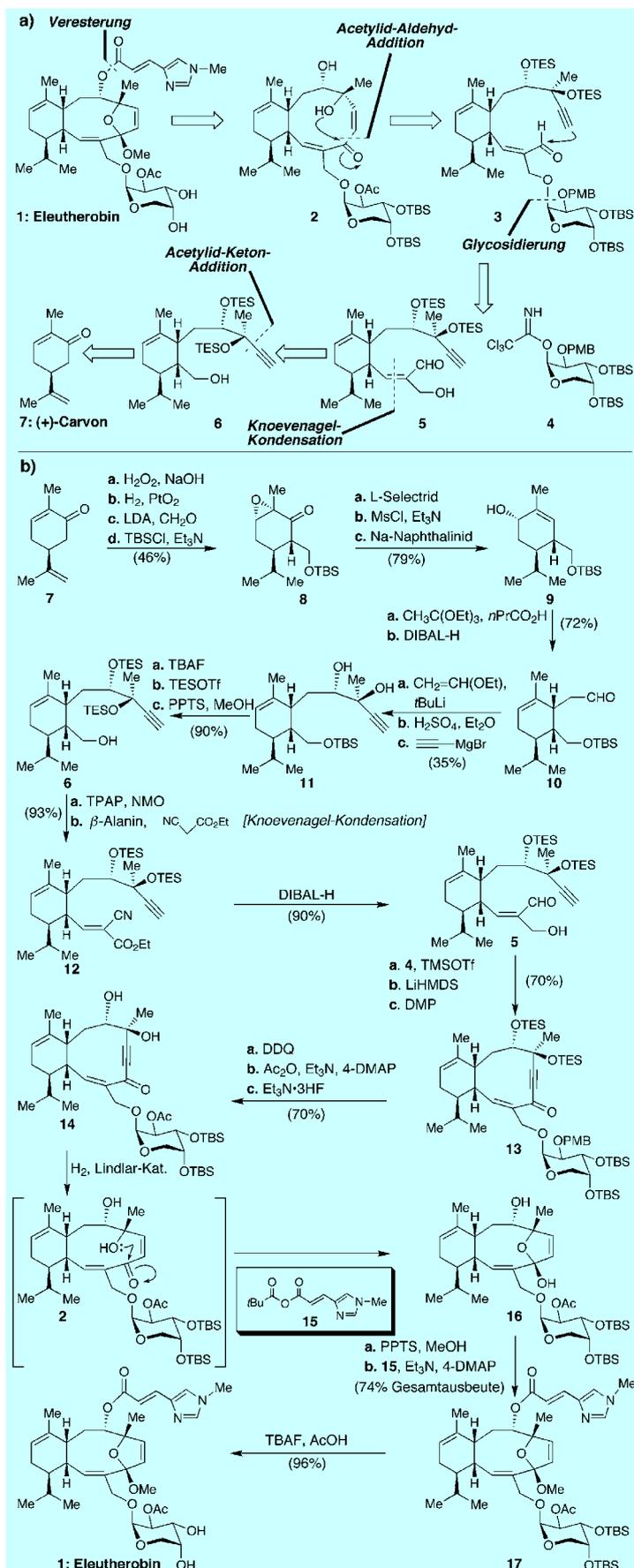
Sarcodictyin A (1997)

Die Sarcodictyine A und B (1 und 2 in Schema 41) sind marine Naturstoffe, die 1987 aus der im Mittelmeer vorkommenden Stolonifera-Koralle *Sarcodictyon roseum* isoliert wurden.^[201] Ihre starke Antitumorwirkung, die zumindest teilweise auf ihren Tubulinbindungs-Eigenschaften beruht,



Schema 39. a) Strategische Bindungsbrüche und retrosynthetische Analyse von Epothilon A; b) Totalsynthese (Nicolaou et al., 1997).^[194, 197]

erinnert an die von Eleutherobin und Taxol.^[202, 203] Während die strukturellen Ähnlichkeiten der Sarcodictyine mit Eleutherobin offenkundig sind, ist die Verwandtschaft mit Taxol



Schema 40. a) Strategische Bindungsbrüche und retrosynthetische Analyse von Eleutherobin; b) Totalsynthese (Nicolaou et al., 1997).^[199]

nicht so deutlich.^[203] Dennoch setzte die Begeisterung hinsichtlich ihrer Taxol-ähnlichen Eigenschaften sowie ihre schlechte Zugänglichkeit aus natürlichen Quellen Forschungsprogramme mit dem Ziel ihrer Totalsynthese in Gang.

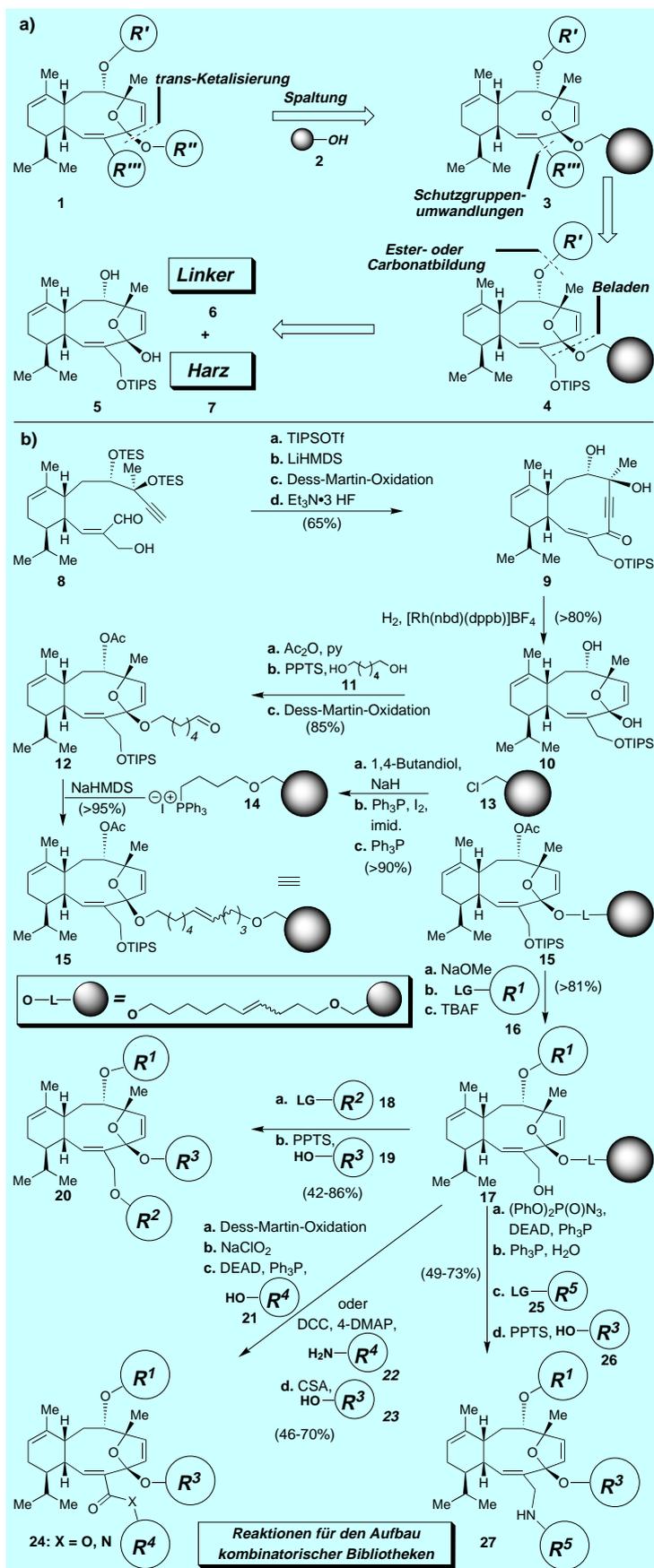
Bemerkenswerterweise gab nicht nur die neue Struktur den Anstoß zur chemischen Synthese dieser Verbindungen in den neunziger Jahren, sondern auch der Wunsch, die organische Synthese als eine Technik für die chemische Biologie anzuwenden. So war die Totalsynthese der Sarcodictyine A und B, die 1997 in unserem Arbeitskreis gelang,^[204] mehr als nur das Liefern der Naturstoffe. Besonders die Festphasenversion (Schema 41) wurde zum Aufbau kombinatorischer Bibliotheken für biologisches Screening eingesetzt.^[203, 205] Dass komplizierte Naturstoffe wie die Sarcodictyine zumindest teilweise an fester Phase synthetisiert werden konnten, ist der Beweis für die Leistungen und das Potential der jüngsten Verbesserungen in der Festphasenchemie. Noch eindrucksvoller ist die Fähigkeit der Synthesechemie an der Jahrhundertwende, kombinatorische Bibliotheken von komplizierten Naturstoffen oder synthetischen Produkten zu liefern, beispielsweise die in diesem oder dem oben beschriebenen Programm für Epothilone synthetisierten Verbindungen.

Resiniferatoxin (1997)

Die den Phorbolestern^[206] strukturell verwandte Verbindung Resiniferatoxin (**1** in Schema 43)^[207] wurde aus dem Kaktus *E. resinifere* isoliert und hat – anders als Phorbol, aber ähnlich wie Capsaicin^[208] – eine gewisse Bindungsaffinität zum Vanilloidrezeptor in sensorischen Neuronen. Neben seinem Potential in der Biologie und der Medizin bietet Resiniferatoxin dem Synthesechemiker unter anderem die Möglichkeit, das Molekül mit neuen Synthesemethoden aufzubauen. Die Struktur von Resiniferatoxin besteht aus einem ABC-Ringgerüst mit zwei *trans*-Verknüpfungen. Der C-Ring enthält fünf benachbarte Stereozentren, von denen drei Hydroxygruppen tragen, die Teil eines Benzylorthoesters sind. Nach ihrem Erfolg mit Phorbolestern^[209] beschrieben Wender et al. in Stanford 1997 die Totalsynthese von Resiniferatoxin (Schema 43).^[210] Diese Synthese verbindet klassische Syntheseverfahren brilliant mit modernen Methoden zu einer Strategie, die den Fortschritt in der Naturstoffsynthese kennzeichnet. Besonders hervorzuheben sind die intramolekulare [3+2]-dipolare Cycloaddition eines Oxidopyryliumions mit einem terminalen Alken, wobei das BC-Gerüst entsteht, und der Übergangsmetall-induzierte Ringschluss eines Enins zum Cyclopentan (Ring A).

Brevetoxin A (1998)

Das vergiftete Wasser der „Roten Flut“ enthält oft ein noch wirksameres Neurotoxin als Brevetoxin B, nämlich Brevetoxin A (**1** in Schema 42) aus dem Dinoflagellaten *Ptychodiscus brevis* DAVIS (*Gymnodium breve* DAVIS). Seine 1986 aufgeklärte Struktur^[211] mit 10 kondensierten Ringen und 22 Stereozentren ist ähnlich komplex wie die von Brevetoxin B, aber als Synthesziel ist Brevetoxin A wegen des Neurrings noch anspruchsvoller als Brevetoxin B. Tatsächlich kann Brevetoxin A, das alle Cyclen vom Fünfring bis zum



Schema 41. a) Strategische Bindungsbrüche und retrosynthetische Analyse der Festphasen-Sarcodictyin-Bibliothek; b) Totalsynthese (Nicolaou et al., 1998).^[205]

Neuring enthält, als bisher höchste Herausforderung für den Synthesechemiker angesehen werden, so weit es den Aufbau mittlerer Ringe betrifft. Nach zehnjähriger Arbeit veröffentlichten wir 1998 die Totalsynthese von Brevetoxin A (Schema 42).^[212] Wie auch im Fall von Brevetoxin B war dieses Projekt reich an neuen Synthesetechniken und -strategien, die sich als allgemein anwendbare „Nebenprodukte“ erwiesen (Schema 42c). Zu den wichtigsten im Zusammenhang mit dieser Arbeit entwickelten Synthesemethoden gehört die Palladium-katalysierte Kupplung von cyclischen Ketencetalphosphaten, die aus Lactonen mit geeigneten Substituenten erhalten wurden, zu cyclischen Enoletherdienen,^[213] die mit Singuletsauerstoff unter Cycloaddition reagieren können ($24 \rightarrow 26$ in Schema 42). Diese Methode war der entscheidende Wendepunkt zur Lösung der Probleme im Zusammenhang mit den sieben-, acht- und neungliedrigen Ringen der Zielverbindung und ebnete den Weg für die Bezwingung von Brevetoxin A.

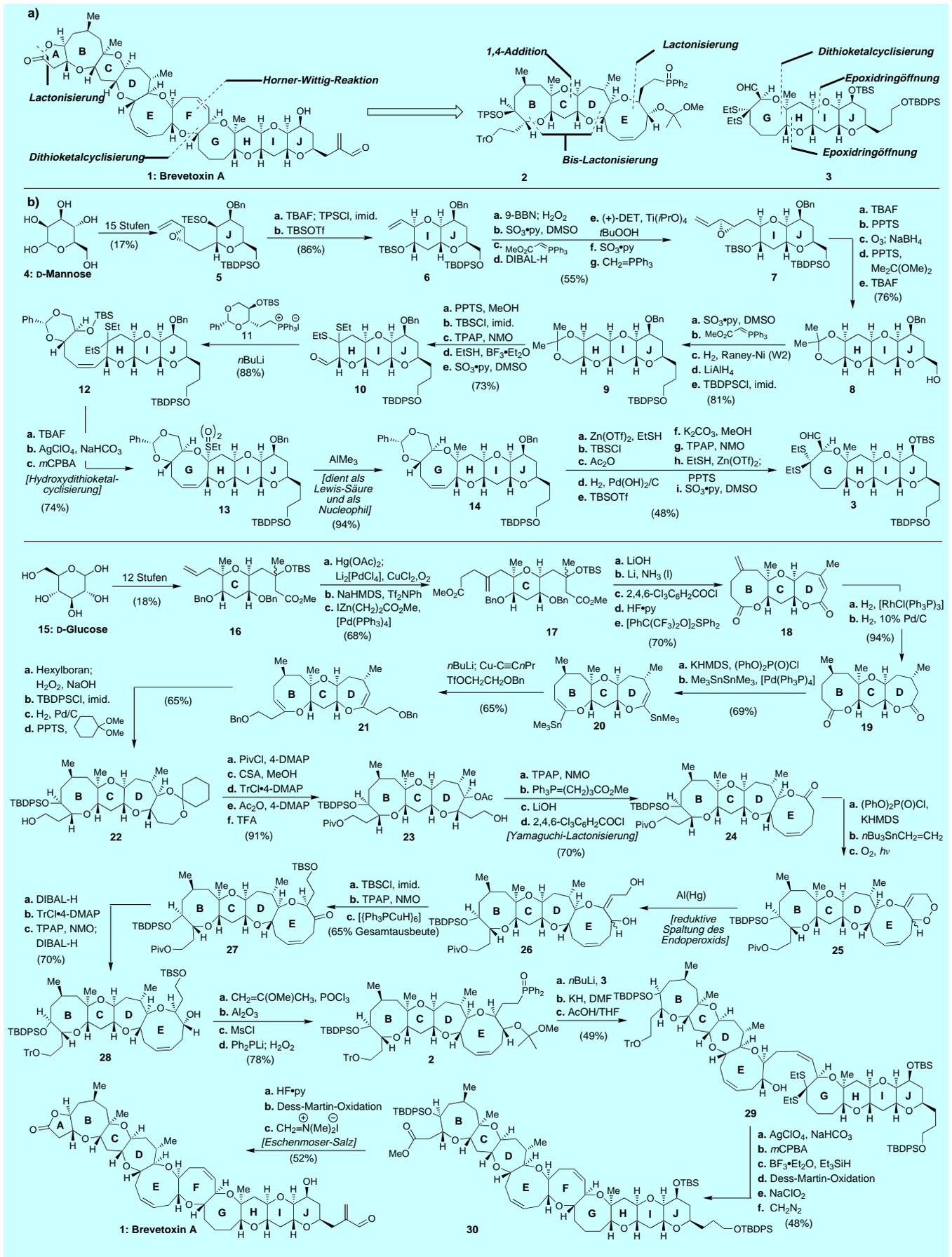
Manzamin A (1998)

Manzamin A (**1** in Schema 44) ist eine aus Schwämmen der Gattungen *Haliclona* und *Pellina* isolierte Verbindung mit starker Antitumorwirkung. Die 1986 veröffentlichte Struktur von Manzamin A^[214] und die der später beschriebenen verwandten Verbindungen^[215] erregte bei Synthesechemikern große Aufmerksamkeit. Das Interesse an den Manzaminen als Synthesezielen wurde noch verstärkt durch eine 1992 von Baldwin et al. aufgestellte Hypothese zu ihrer Biosynthese.^[216] Bis Anfang 1999 wurden zwei Totalsynthesen^[217, 218] von Manzamin A sowie Hinweise,^[219] die die biosynthetische Hypothese stützten, veröffentlicht.

Baldwins faszinierende Hypothese zur Biosynthese der Manzamin-Alkaloide postuliert vier einfache Ausgangsverbindungen und eine intramolekulare Diels-Alder-Addition als Schlüsselreaktion, um das polycyclische Gerüst aufzubauen (siehe Schema 45). Die erste, 1998 erschienene Totalsynthese von Manzamin A durch Winkler et al.^[217] verwendete Ircinal (**2** in Schema 44, ebenfalls ein Naturstoff) als Ausgangsverbindung, aus der das polycyclische Gerüst über eine photoinduzierte [2+2]-Cycloaddition, einen Mannich-Ringschluss und eine intramolekulare N-Alkylierung erhalten wurde. Mit Synthesestudien, deren Höhepunkt die Synthese von Keramaphidin B (Schema 45) war – wenn auch in niedriger Ausbeute –, lieferten Baldwin et al. Anfang 1999 Beweise für ihre Hypothese.^[219] Dagegen entsteht das pentacyclische Gerüst des Zielmoleküls in der 1999 von Martin et al. beschriebenen Synthese (Schema 46)^[218] über eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion und zwei Olefinmetathese-Ringschlüsse. Alle drei Totalsynthesen sind elegant konzipiert und brilliant ausgeführt und demonstrieren ein weiteres Mal die Fähigkeit der organischen Synthese, den durch neuartige Strukturen aus der Natur gestellten neuen Herausforderungen rasch zu begegnen.

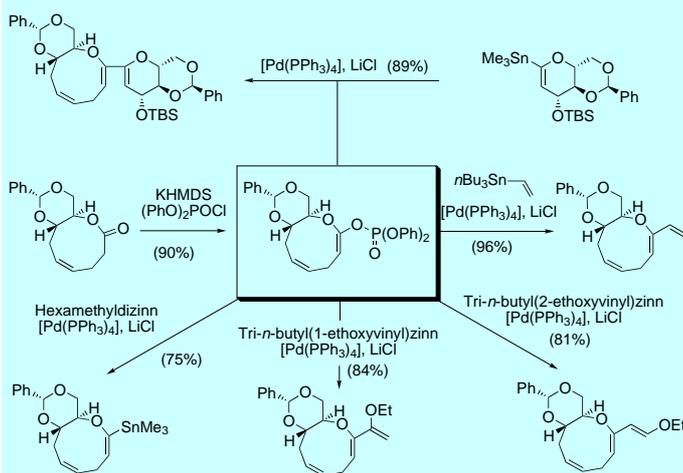
Vancomycin (1999)

Vancomycin (**1** in Schema 48), ein Glycopeptid-Antibiotikum,^[220] wurde in den fünfziger Jahren isoliert und

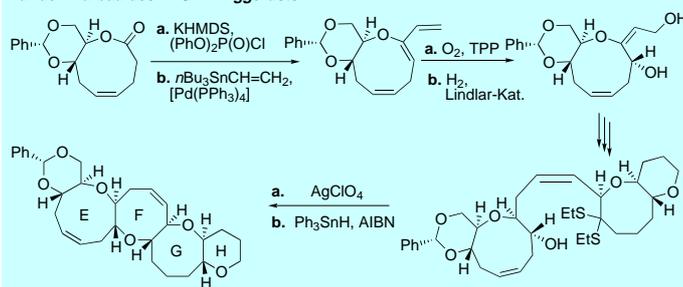


Schema 42. a) Strategische Bindungsbrüche und retrosynthetische Analyse von Brevetoxin A; b) Totalsynthese (Nicolaou et al., 1998);^[21] c) während der Totalsynthese entwickelte Methoden (Nicolaou et al., 1998).

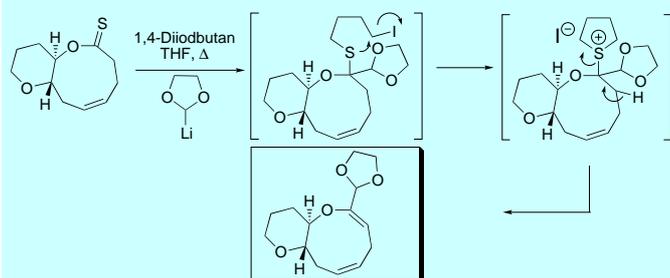
c) Cyclische Ketenacetalphosphate für den Aufbau mittlerer und großer cyclischer Ether



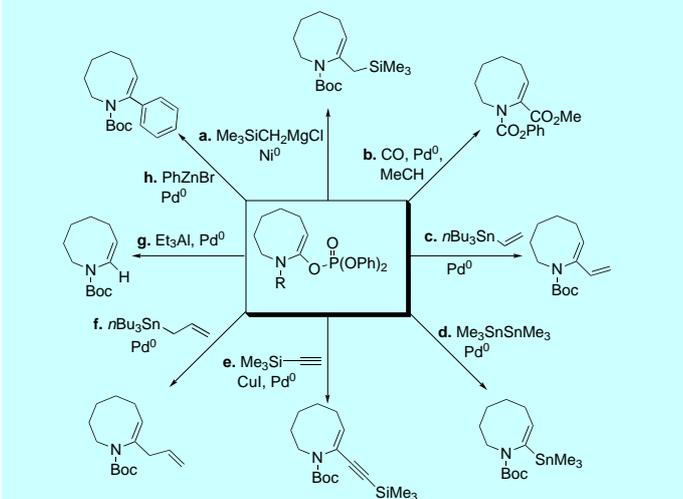
Enolphosphat- und Thioaketal-vermittelte Veretherungen für den Aufbau des EFGH-Ringerüsts



Neuartige stereokontrollierte Synthese des Nonacenringsystems – Konformations/Reaktivitäts-Effekte in neungliedrigen Ringen



Synthese von N-Heterocyclen über Ketenaminalphosphate, die aus Lactamen erhalten wurden – asymmetrische Synthese cyclischer Aminosäuren



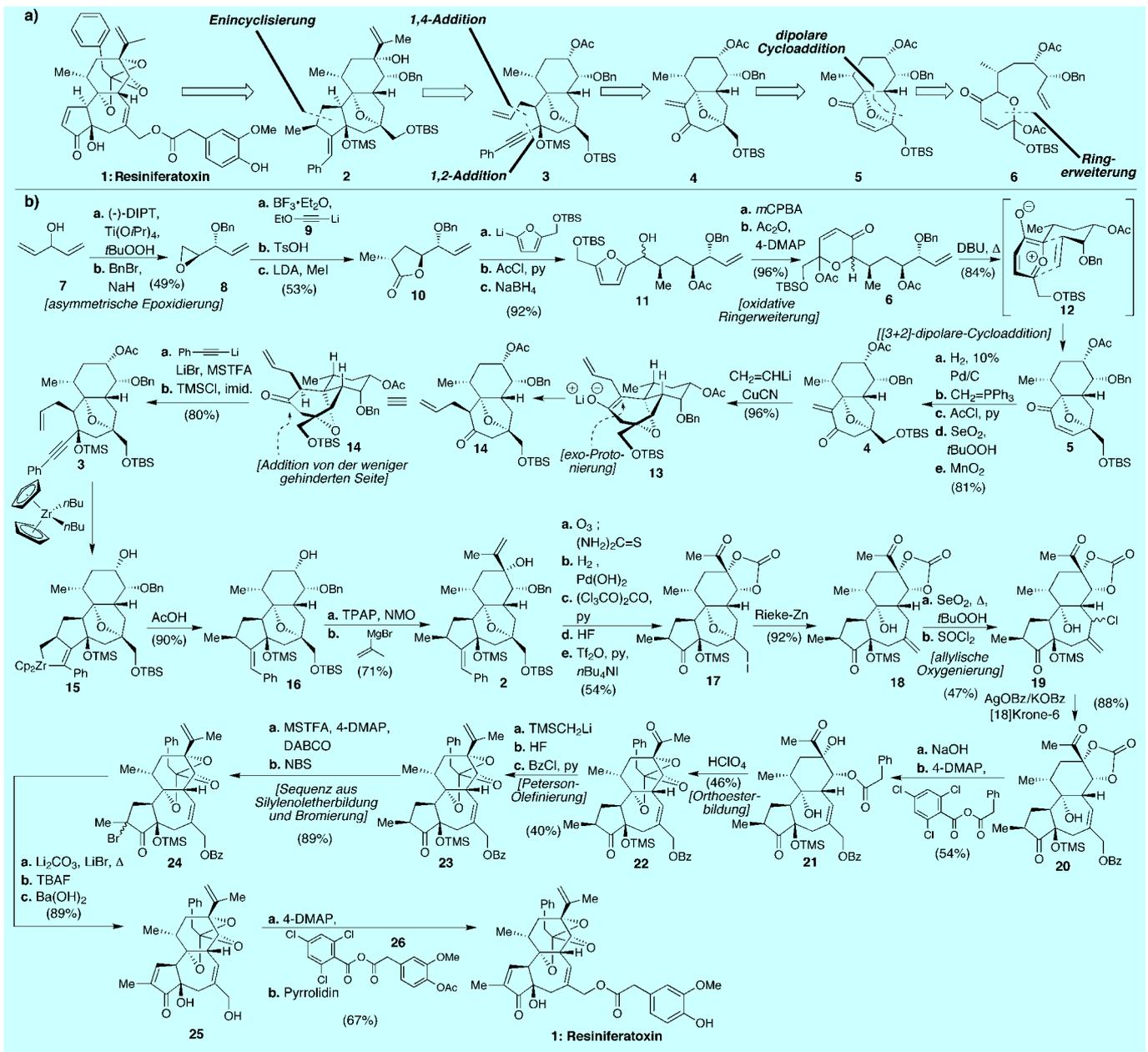
mehr als vier Jahrzehnte als letzte Waffe im Kampf gegen bakterielle Erkrankungen eingesetzt. Die Strukturaufklärung des aus Actinomyceten der Art *Amycolatopsis orientalis* isolierten^[221] Vancomycins gelang erst 1982.^[222] Innerhalb von wenigen Jahren wurde es Gegenstand von Synthesestudien – hauptsächlich wegen seiner neuartigen Molekülstruktur, der biologischen Wirkung und medizinischen Anwendungen sowie des interessanten Wirkmechanismus. Als Syntheseziel bot Vancomycin Syntheschemikern einmalige Gelegenheiten, neue Synthesemethoden und -strategien zu entwickeln. Zu den interessantesten Strukturmerkmalen des Moleküls gehören seine beiden 16-gliedrigen Biarylether-Makrocyclen und der 12-gliedrige Biarylring, die durch ihre Atropisomerie zu zusätzlichen Schwierigkeiten führen. Auch die beiden an das Heptapeptid gebundenen Kohlenhydrateinheiten tragen zu der Herausforderung bei, die dieses Zielmolekül bietet.

1998 veröffentlichten Evans et al.^[223] und wir^[224] zwei Totalsynthesen des Vancomycin-Aglycons, und Anfang 1999 wurde die erste Totalsynthese^[225, 226] von Vancomycin selbst beschrieben, der ein weiterer Bericht über die Synthese des Aglycons durch Boger et al. folgte.^[227] Unsere Synthese von Vancomycin ist in Schema 48 zusammengefasst. Im Zusammenhang mit dieser Totalsynthese wurde eine Reihe neuer Methoden und Strategien geplant und entwickelt, unter denen die Triazen-gesteuerte Biarylether-Synthese^[228] vielleicht am meisten auffällt. Die erforderlichen Aminosäurebausteine wurden durch moderne asymmetrische Reaktionen hergestellt, anschließend zu passenden Peptiden zusammengesetzt und zum gewünschten Grundgerüst cyclisiert. Während die beiden makrocyclischen Biarylether durch Triazen-gesteuerte Cyclisierung entstanden, wurde der Biarylring schrittweise durch Suzuki-Kupplung und anschließende Makrolactamisierung aufgebaut. Schließlich wurden die Kohlenhydrateinheiten nacheinander stereoselektiv mit dem entsprechend geschützten Aglycon zum geschützten Vancomycin-derivat verknüpft, aus dem die freie Verbindung erhalten wurde.

Charakteristische Merkmale von Evans' Synthese des Vancomycin-Aglycons^[223] (Schema 47) sind der stereokontrollierte Aufbau der Aminosäure-Bausteine und ihre Verknüpfung zum Heptapeptidgerüst, die über eine Vanadium-vermittelte C-C-Bindungsbildung zum Biarylring führt, sowie zwei durch *o*-Nitrogruppen aktivierte, nucleophile aromatische Substitutionen zu den beiden makrocyclischen Biarylethern. Die Synthese des Vancomycin-Aglycons durch Boger et al.^[227] (Schema 50) zeichnet sich durch umfangreiche Untersuchungen zur Bestimmung der für die Atropisomerisierung jedes Makrocyclus erforderlichen Aktivierungsenergie aus. Auf diese Weise gelang die selektive Atropisomerisierung des AB-Ringsystems in Gegenwart des COD-Gerüsts. Diese Synthesen fügten den Annalen der Totalsynthese ein weiteres herausragendes Kapitel hinzu und setzten die Glycopeptid-Antibiotika auf die Erfolgsliste der organischen Synthesechemie.

CP-Verbindungen (1999)

CP-263,114 und CP-225,917 (**1** bzw. **2** in Schema 49), von Wissenschaftlern bei Pfizer 1997 aus einem nicht bestimmten

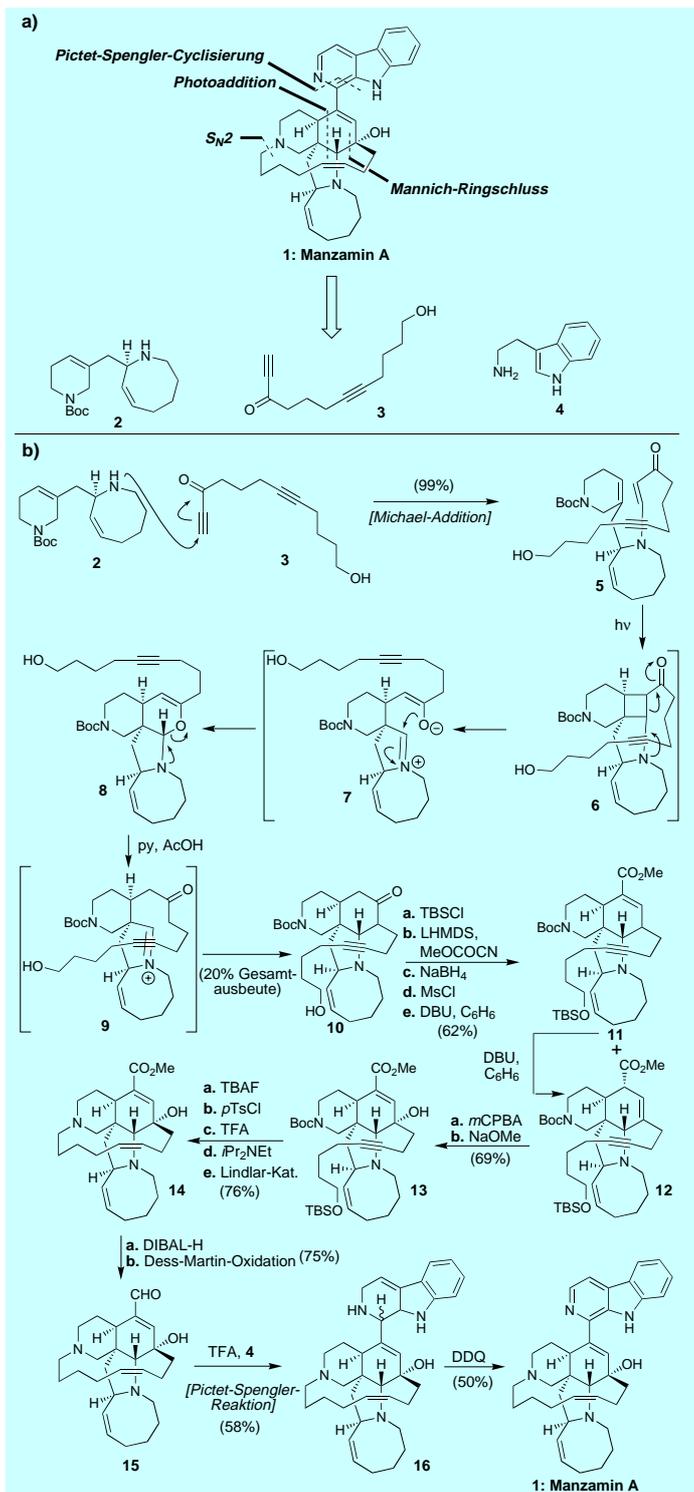


Schema 43. a) Strategische Bindungsbrüche und retrosynthetische Analyse von Resiniferatoxin; b) Totalsynthese (Wender et al., 1997).^[210]

Pilz isoliert,^[229] inhibieren die Squalen-Synthase und Ras-Farnesyl-Transferase und sind daher wegweisend für neue Cholesterin-senkende Wirkstoffe und Cytostatika. Die Natur bildete in diesen Verbindungen eine exotische Ansammlung präparativ herausfordernder und seltener Funktionalitäten, die Syntheschemiker in aller Welt in ihre Labors lockte. Die Totalsynthese dieser Verbindungen gelang schließlich nach langwieriger Suche in einem entmutigenden Syntheselabyrinth mit vielfältigen und unerwarteten Hindernissen 1999 in unserem Arbeitskreis.^[230] Der retrosynthetische Entwurf dieser Totalsynthese ist in Schema 49 a wiedergegeben. Für das „Zerschneiden“ der bicyclischen Verbindung **6** zur offenkettigen Vorstufe **7** wurde eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion gewählt. Auch wenn diese retrosynthetische Analyse als konzeptioneller Überblick über die Synthese

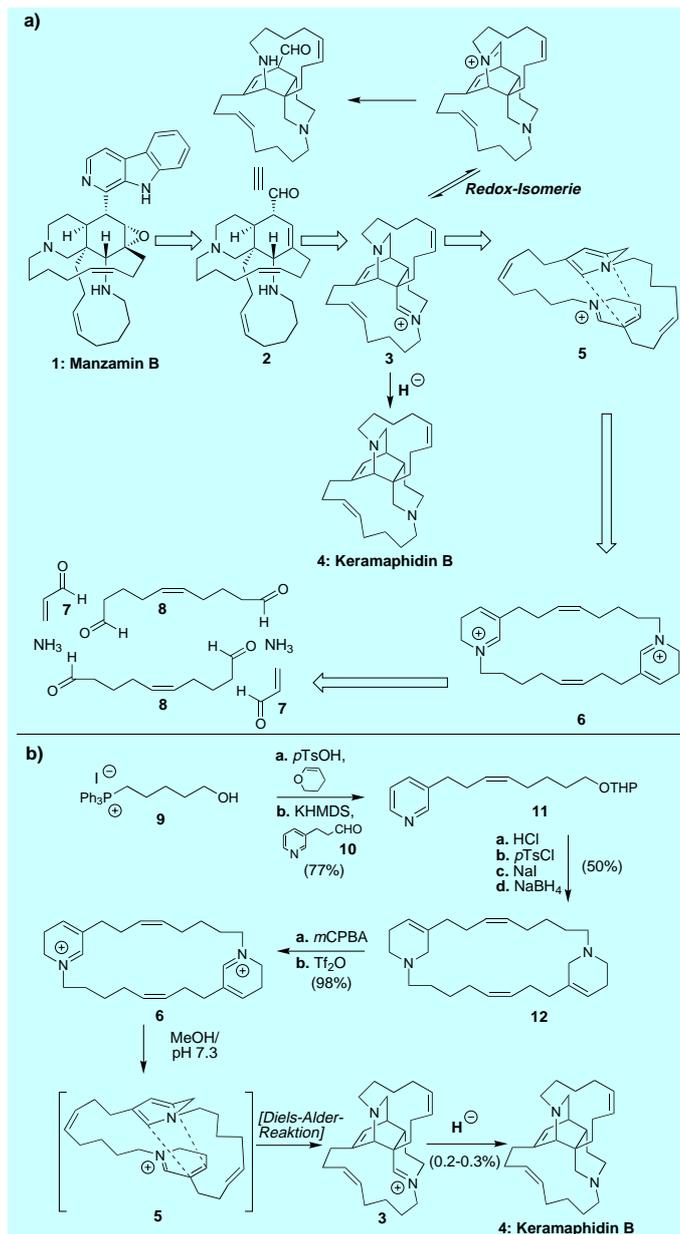
dient, sollte man berücksichtigen, dass sie sich in Wirklichkeit aus mehreren erfolglosen Retrosynthesen herauskristallisiert hat, mit denen die Umwandlung des Ketons **6** in die CP-Verbindungen geplant wurde.

Ausgehend von Dimethylmalonat **8** verlief die Synthese der CP-Verbindungen glatt über mehrere Zwischenstufen und lieferte schließlich stereoselektiv die gewünschte acyclische Vorstufe **7** (Schema 49b). Bei der Umsetzung von **7** mit Me₂AlCl in Dichlormethan bei -20 °C erfolgte innerhalb von zwei Minuten die vollständige Umwandlung zu **6** durch eine Lewis-Säure-katalysierte intramolekulare Diels-Alder-Reaktion. Die knifflige Aufgabe, das entfernt liegende Stereozentrum an C7 einzuführen, wurde mit Dithianmethoden gelöst (**6**→**15**). Die hohe Diastereoselektivität (ca. 11:1) könnte möglicherweise auf einen Abschirmeffekt des CP-Gerüsts



Scheme 44. a) Strategische Bindungsbrüche und retrosynthetische Analyse von Manzamin A; b) Totalsynthese (Winkler et al., 1998).^[217]

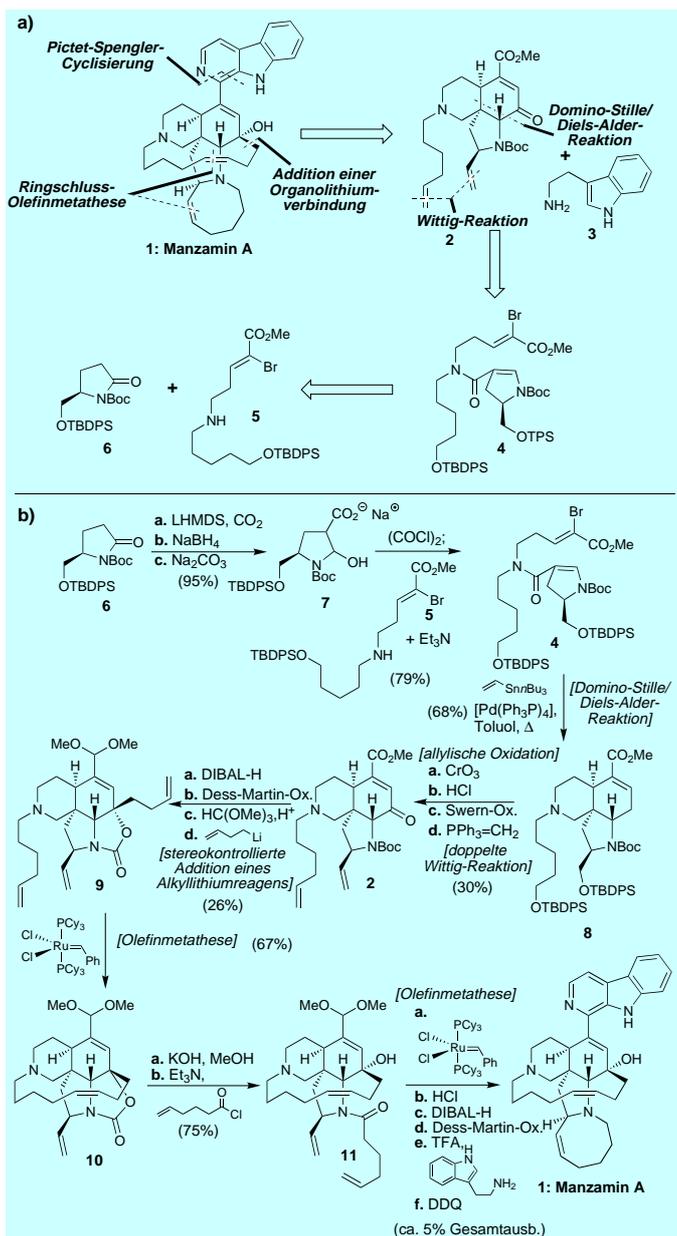
zurückzuführen sein. Tatsächlich war die überraschend enge Annäherung dieser Seitenkette an das übrige Molekül während der ganzen Synthese ziemlich offensichtlich. Nun waren die Voraussetzungen für den Einbau der kondensierten Maleinsäureanhydrid-Einheit geschaffen. Die Synthese dieser Gruppe war wegen der ungewöhnlichen Umgebung des Ketons **15** eine Herausforderung. Angesichts mehrerer fehl-



Scheme 45. a) Strategische Bindungsbrüche und retrosynthetische Analyse Manzamin B; b) biomimetische Totalsynthese von Keramaphidin B (Baldwin et al., 1998).^[219]

geschlagener Strategien war die Entwicklung einer neuen Strategie für den Aufbau des Anhydrids eine Folge der Beharrlichkeit.^[231] So wurde das Keton **15** glatt in das Enoltriflat und anschließend durch Palladium-katalysierte Carboxymethylierung und Austausch der Dithiangruppe gegen ein Dimethoxyacetal in den ungesättigten Ester **16** überführt.

Nach der Reduktion mit DIBAL-H führte eine Hydroxygruppen-gesteuerte Sharpless-Epoxidierung des Allylalkohols selektiv (ca. 10:1) zum Epoxid **17**. Die Einführung dieser elektrophilen Gruppe ermöglichte es, ein weiteres Kohlenstoffatom im richtigen Oxidationszustand für die folgende Kaskadensequenz einzubauen. Dieses Kohlenstoffatom wurde mit Et₂AlCN in Form eines Cyanids vollkommen regio- und stereospezifisch (siehe **17b**) in das Epoxid **17** eingeführt.



Schema 46. a) Strategische Bindungsbrüche und retrosynthetische Analyse von Manzamin A; b) Totalsynthese (Martin et al., 1999).^[218]

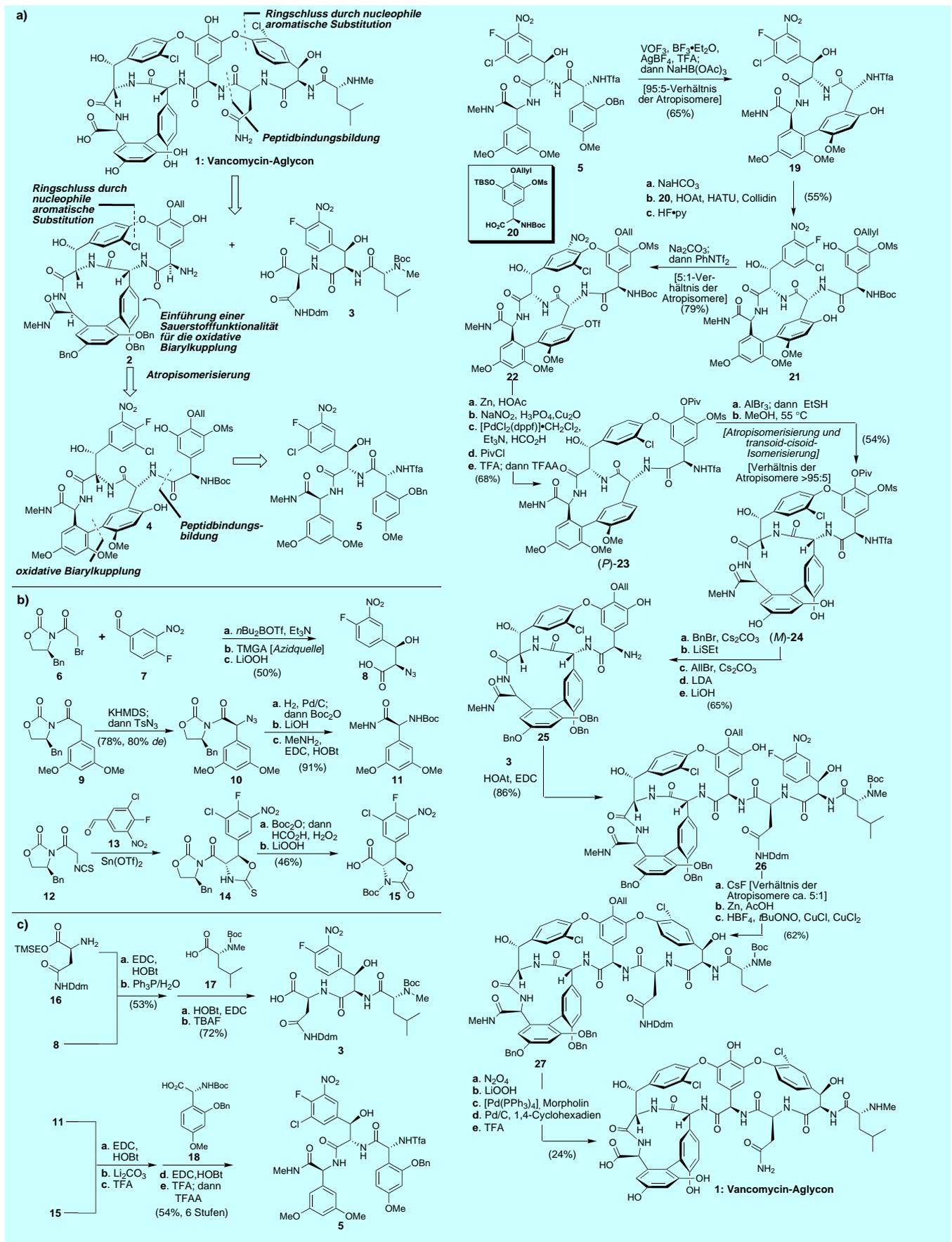
Nach zahlreichen Versuchen entdeckten wir, dass das Diol **18** in nur einem Syntheseschritt umgesetzt werden konnte. So lieferte die selektive Mesylierung von **18**, anschließendes Behandeln mit einer Base und saure Aufarbeitung das Maleinsäureanhydrid **5**. Diese verwirrende Dominosequenz verläuft mit Sicherheit über die Bildung des bis dahin beispiellosen carbocyclischen Iminobutenolids **21** (eine gesicherte Zwischenstufe und die erste isolierte Verbindung dieses Typs), an die sich die einfache Tautomerisierung zum elektronenreichen und leicht oxidierbaren 2-Aminofuran **22** anschließt.

Die schrittweise Oxidation des Furans **22** mit anschließender Stickstoffabspaltung führt zum Anhydrid **5**. Die bemerkenswerte Effizienz dieser Reaktion (56% Gesamtausbeute, sieben Umwandlungen in einem Verfahren) spricht für die Zweckmäßigkeit von Dominoreaktionen in der organischen

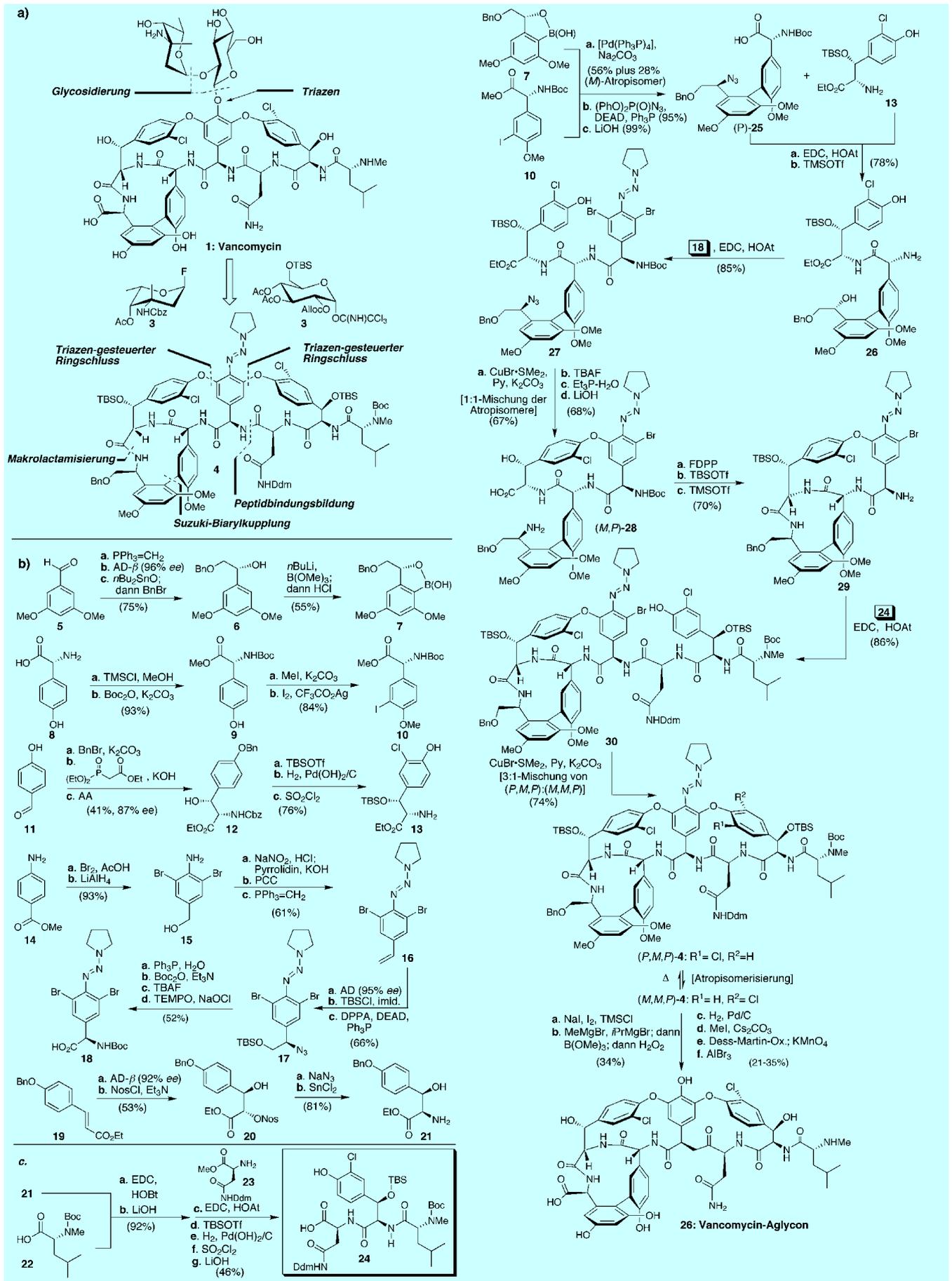
Synthese. Nach einigen kurzen Veränderungen an den Schutzgruppen waren die Voraussetzungen für eine weitere Kaskadenreaktion gegeben. Die Umsetzung von **23** mit Dess-Martin-Periodinan in siedendem Benzol führte in 63% Ausbeute zum gewünschten γ -Hydroxylactonol. Diese Dominoreaktion beruhte auf der einfachen Ring-Ketten-Tautomerisierung von Hydroxyketonen und ermöglichte die entscheidende Oxidation.^[232]

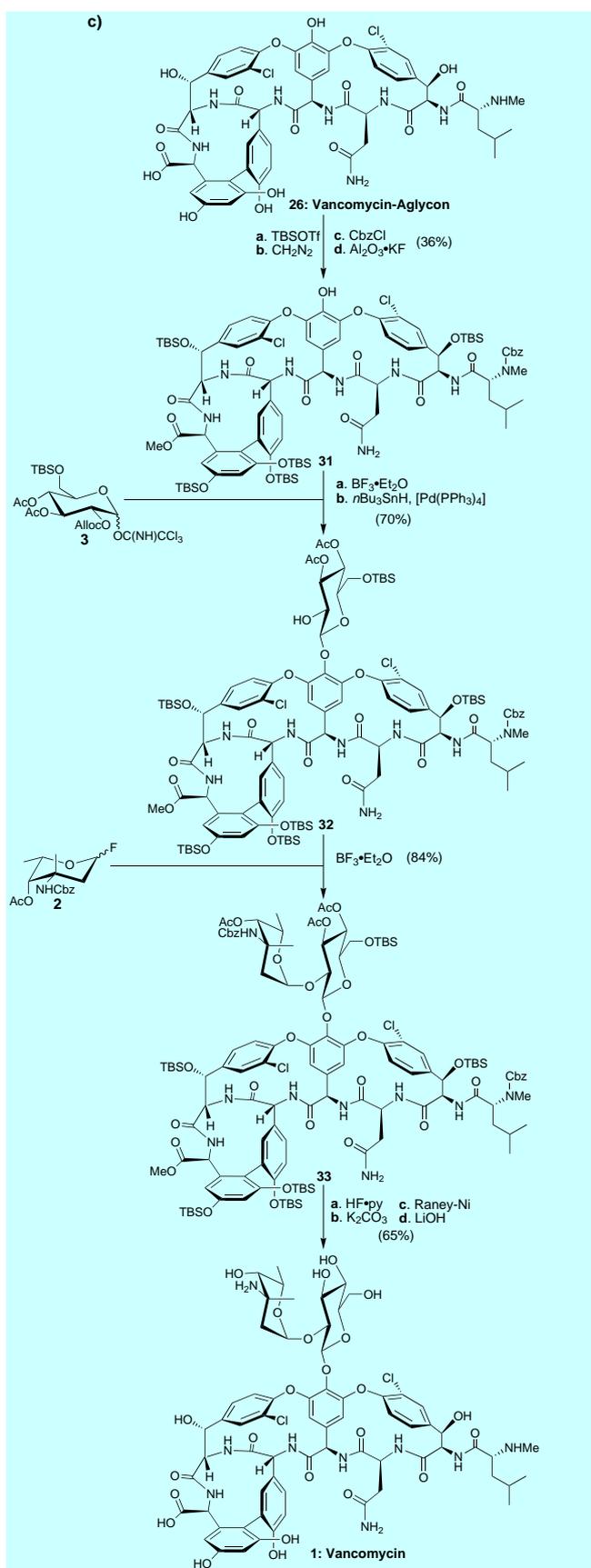
Der nächste Schlüsselschritt bestand in der Verlängerung der Zwischenstufe **4** um ein Kohlenstoffatom durch eine klassische Arndt-Eistert-Reaktion. Da die aus **4** entstehende Carbonsäure sterisch äußerst gehindert ist, wurde eine neue, speziell zur Herstellung sterisch gehinderter α -Diazoketone maßgeschneiderte Methode entwickelt.^[233] Dieses neue Verfahren beruhte auf der erwarteten äußerst hohen Reaktivität eines Acylmesylats. So aktivierte das Acylmesylat **25** die gehinderte Carbonsäure erfolgreich für einen Angriff durch Diazomethan, und das für die nachfolgende Wolff-Umlagerung benötigte α -Diazoketon entstand. Die Schlussstufe der Synthese erforderte die Überführung des Indols **27** in die CP-Verbindungen. Die Umwandlung von **2** in **1** war zwar bekannt, aber die entgegengesetzte Reaktion der anscheinend stabileren Verbindung **1** zum hydratisierten Derivat **2** erschien unwahrscheinlich. Wir erkannten, dass LiOH aufgrund seiner ungewöhnlichen Löslichkeit und Reaktivität diese Umwandlung bewirken könnte. Bei dieser LiOH-vermittelten Reaktionskaskade wurde nicht nur das Indolamid in **27** erfolgreich zur entsprechenden Carbonsäure hydrolysiert, sondern auch die Ringöffnung der stabilen Pyranstruktur induziert, wobei direkt **2** entstand. Die säurekatalysierte Umwandlung von **2** in **1** verlief glatt und vervollständigte damit die Totalsynthese der CP-Verbindungen.

Insgesamt waren die ersten Totalsynthesen dieser (racemischen) Verbindungen von einer Fülle grundlegender Entdeckungen, Kaskadenreaktionen und neuer Synthesemethoden begleitet, unter denen die folgenden wohl am bemerkenswertesten sind (siehe Schema 49c, d): 1) die Planung und Ausführung einer Kaskadenreaktion mit nicht weniger als sieben Schritten, die über zuvor unbekannte chemische Anordnungen zur kondensierten Maleinsäureanhydrid-Einheit führte;^[231] 2) die Verwendung einer weiteren Dominosequenz auf der Basis der Ring-Ketten-Tautomerisierung von Hydroxyketonen, um die γ -Hydroxylacton-Einheit am bicyclischen Gerüst zu bilden;^[232] 3) die Entwicklung einer milden und effizienten Methode zur Herstellung sterisch extrem gehinderter Diazoketone über Acylmesylate (Schema 49d, oben);^[233] 4) ein neues Beispiel für den zweistufigen Aufbau von bemerkenswert komplexen, Naturstoff-ähnlichen Heterocyclen aus handelsüblichen Chemikalien (Schema 49d, Mitte);^[234] 5) eine neue Methode zur Homologisierung sterisch gehinderter Aldehyde (Schema 49d, unten);^[235] 6) die gewagte und gegen die Intuition sprechende Umwandlung der strukturell stabileren CP-Verbindung **1** in das hydratisierte CP-Derivat **2**, die in einer weiteren Kaskade über eine mehrfach geladene Zwischenstufe verläuft.^[230] Die Totalsynthese der CP-Verbindungen ist ein aufschlussreiches Beispiel dafür, wie die Totalsynthese als treibende Kraft für die Entdeckung und Entwicklung neuer Konzepte und Methoden in der Chemie wirken kann.



Schema 47. a) Strategische Bindungsbrüche und retrosynthetische Analyse des Vancomycin-Aglycons; b) Schlüsselmethoden zur Synthese nichtnatürlicher Aminosäuren; c) Totalsynthese (Evans et al., 1998).^[223]





Schema 48. a) Strategische Bindungsbrüche und retrosynthetische Analyse des Vancomycin-Aglycons; b) Schlüsselmethoden zur Synthese nicht-natürlicher Aminosäuren; c) Synthese von Vancomycin **1** aus seinem Aglycon **26** (Nicolaou et al., 1999).^[224–226]

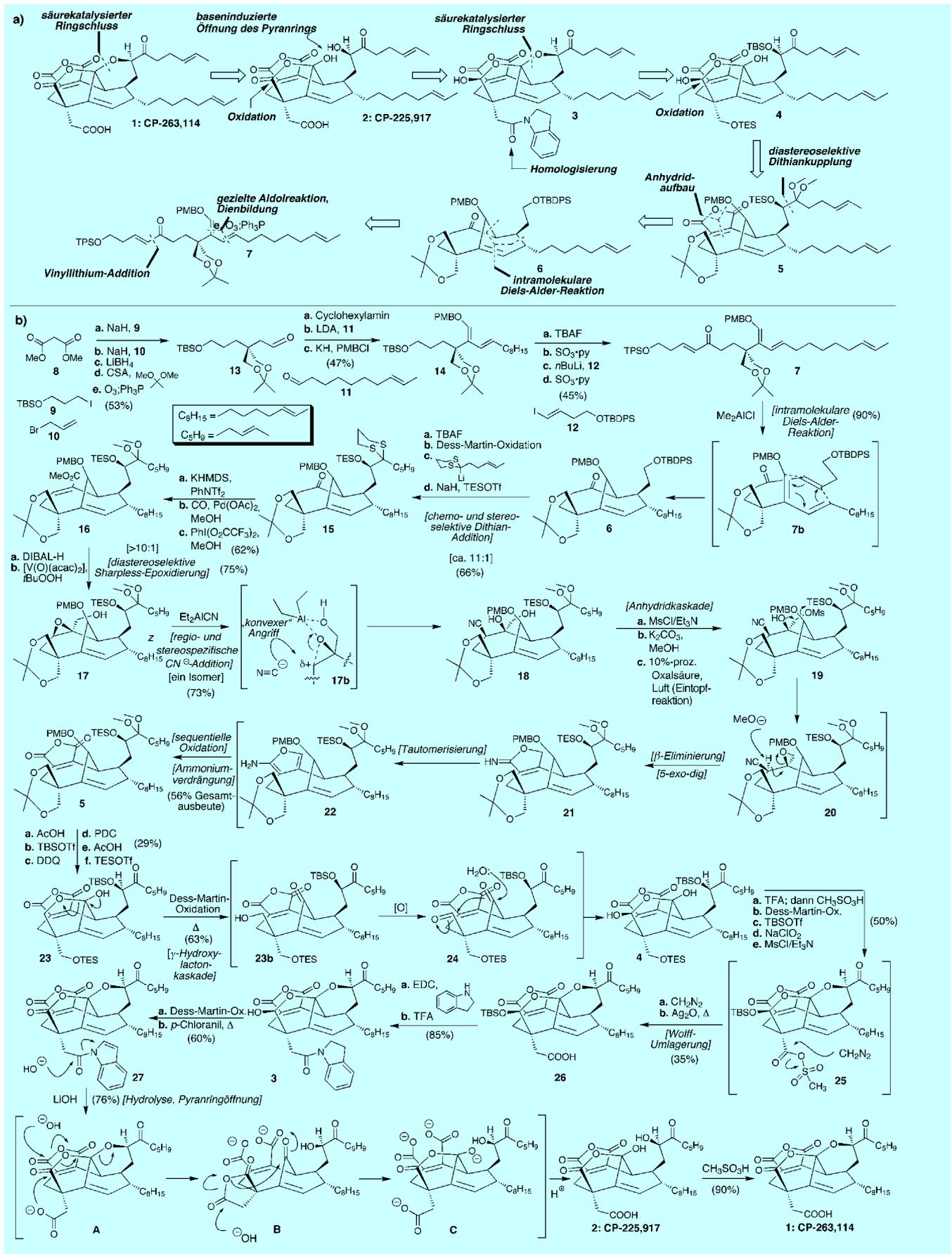
Aspidophytin (1999)

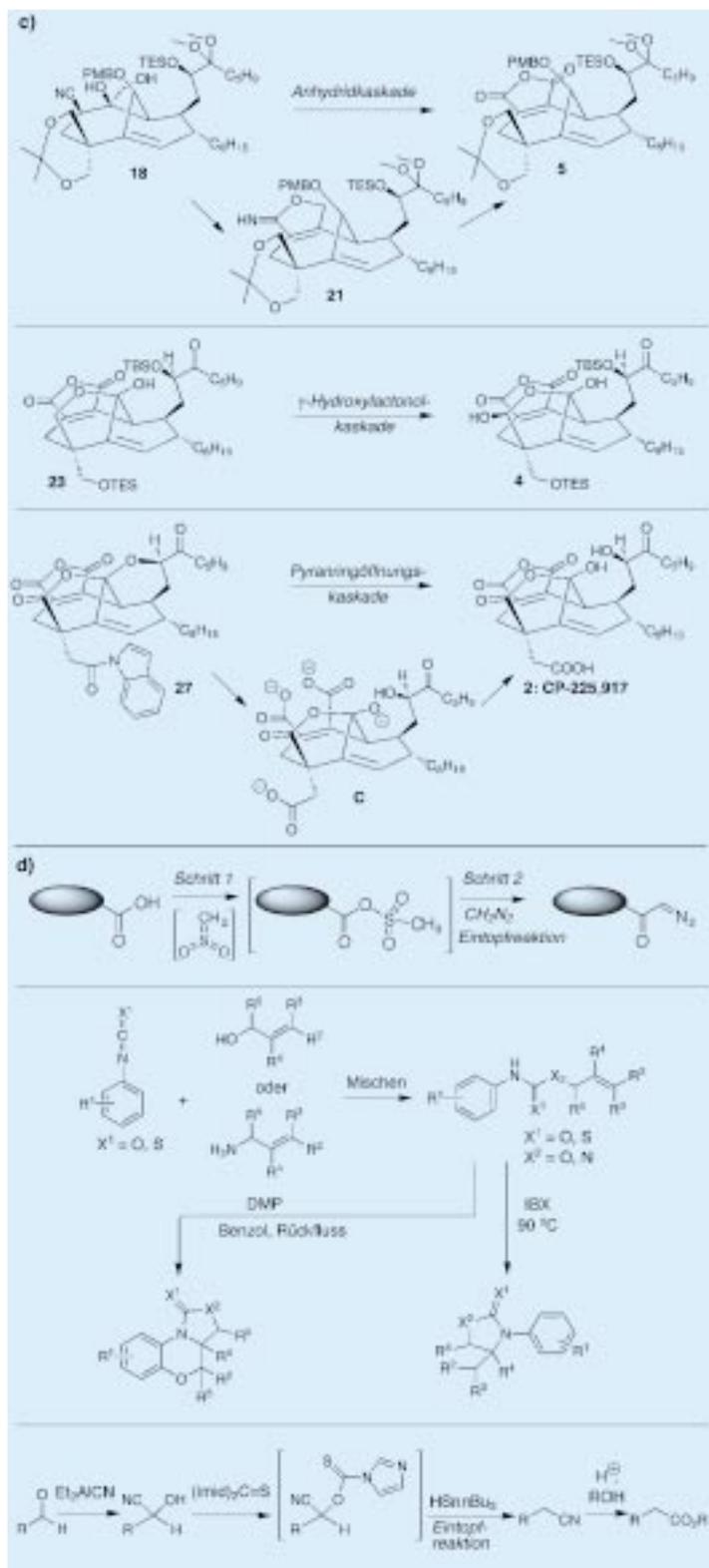
Mehr als 25 Jahre ist Aspidophytin (**1** in Schema 51) für die organische Synthese ein ungelöstes Problem geblieben. Obwohl es als Insektizid, besonders gegen Küchenschaben, bestens bekannt ist – schon die Azteken in Teilen von Mexiko und Mittelamerika verwendeten es^[236] – wurde seine komplexe Struktur erst 1973 durch die Arbeitsgruppen von Cava, Yates und Zacharias aufgeklärt.^[237] Die erste (enantioselektive) Totalsynthese dieser Verbindung, die sich durch den raschen Aufbau des Aspidophytingerüsts über eine neue Kaskadenreaktion auszeichnet, gelang schließlich Corey et al. 1999.^[238] Charakteristisch für diese Synthese ist die Reaktionssequenz, durch die der Dialdehyd **3** mit dem Indol **2** in einer Eintopfreaktion verknüpft wird. Auch die Umsetzung der Säure **9** zum Lacton **11** durch Angriff der Iminiumverbindung **10** ist bemerkenswert. Alle vier Stereozentren von **1** (davon drei quartäre) werden aus einem Chiralitätszentrum erhalten, das schon zu Beginn der Synthese durch CBS-Reduktion (siehe S. 61) erzeugt wird. Außer durch die Entwicklung einer atemberaubenden neuen Dominosequenz zum Aufbau des Aspidophytingerüsts zeichnet sich diese Arbeit dadurch aus, dass sie neue Maßstäbe für die kurze Synthese äußerst komplexer Alkaloide aus einfachen Ausgangsverbindungen setzt.

Sanglifehrin A (1999)

Sanglifehrin A (**1** in Schema 53) wurde erstmals von einem Wissenschaftlerteam bei Novartis aus einem Actinomycetenstamm isoliert, der aus einer Bodenprobe aus Malawi erhalten wurde.^[239] Diese Verbindung verfügt über eine sehr hohe Affinität zu Cyclophilin A (20-mal höher als Cyclosporin A) und signifikante immunsuppressive Wirkung (10-mal niedriger als Cyclosporin A). Da sich ihr Wirkungsmechanismus von dem anderer Cyclophilin-bindender Verbindungen wie Cyclosporin A zu unterscheiden scheint, besteht großes Interesse daran, den Mechanismus der Immunsuppression von Sanglifehrin A zu verstehen.

Die fantastische Struktur von Sanglifehrin besteht aus einem außergewöhnlichen [5.5]-Spirolactam-Baustein, der mit einem 22-gliedrigen Makrolactonring verknüpft ist. Dieser enthält zwei ungewöhnliche Aminosäurereste (Piperazinsäure und *meta*-Tyrosin) sowie L-Valin. Die beispiellosen Strukturelemente und neuen biologischen Eigenschaften machten Sanglifehrin A zu einem erstrangigen Ziel für die Totalsynthese. Sie gelang erstmals 1999 in unserem Arbeitskreis.^[240] Wie aus Schema 53 hervorgeht, wurden die beiden Hauptteile des Moleküls durch intermolekulare Stille-Kupplung verknüpft. Der Aufbau des empfindlichen Iodmakrocyclus erfolgte über eine Veresterung, zwei Peptidverknüpfungen und schließlich eine regioselektive intramolekulare Stille-Kupplung. Bei der Synthese der Spirolactam-Einheit wurden die ersten fünf Stereozentren durch Paterson-Aldolreaktionen hergestellt, während das Spirolactam durch intramolekulare Cyclisierung eines 9-Hydroxy-5-ketoamids gebildet wurde. Die hierfür entwickelte Chemie demonstrierte die Leistungsfähigkeit der Stille-Kupplung bei der Synthese komplexer Moleküle und eröffnete den Weg zum Aufbau von Substanzbibliotheken für das biologische Screening.





Schema 49. a) Strategische Bindungsbrüche und retrosynthetische Analyse der CP-Verbindungen **1** und **2**; b) Totalsynthese (Nicolau et al., 1999).^[230] c) Neue Kaskadenreaktionen: Die Anhydridkaskade zeichnet sich durch die erstmalige Verwendung eines instabilen 2-Aminofurans in der Synthese aus. Die γ -Hydroxylactonolkaskade wurde entwickelt wegen des Bedarfs an einer milden Methode für den Aufbau der γ -Hydroxylacton-Einheit; deren direkte Vorstufe, das γ -Hydroxylactonol, wurde durch diese Sequenz erhalten. Die Pyranringöffnungskaskade verläuft über eine Reihe von Zwischenstufen, darunter das Tetraanion **C**. d) Neue Synthesemethoden. (Näheres siehe Text.)

Everninomicin 13,384-1 (1999)

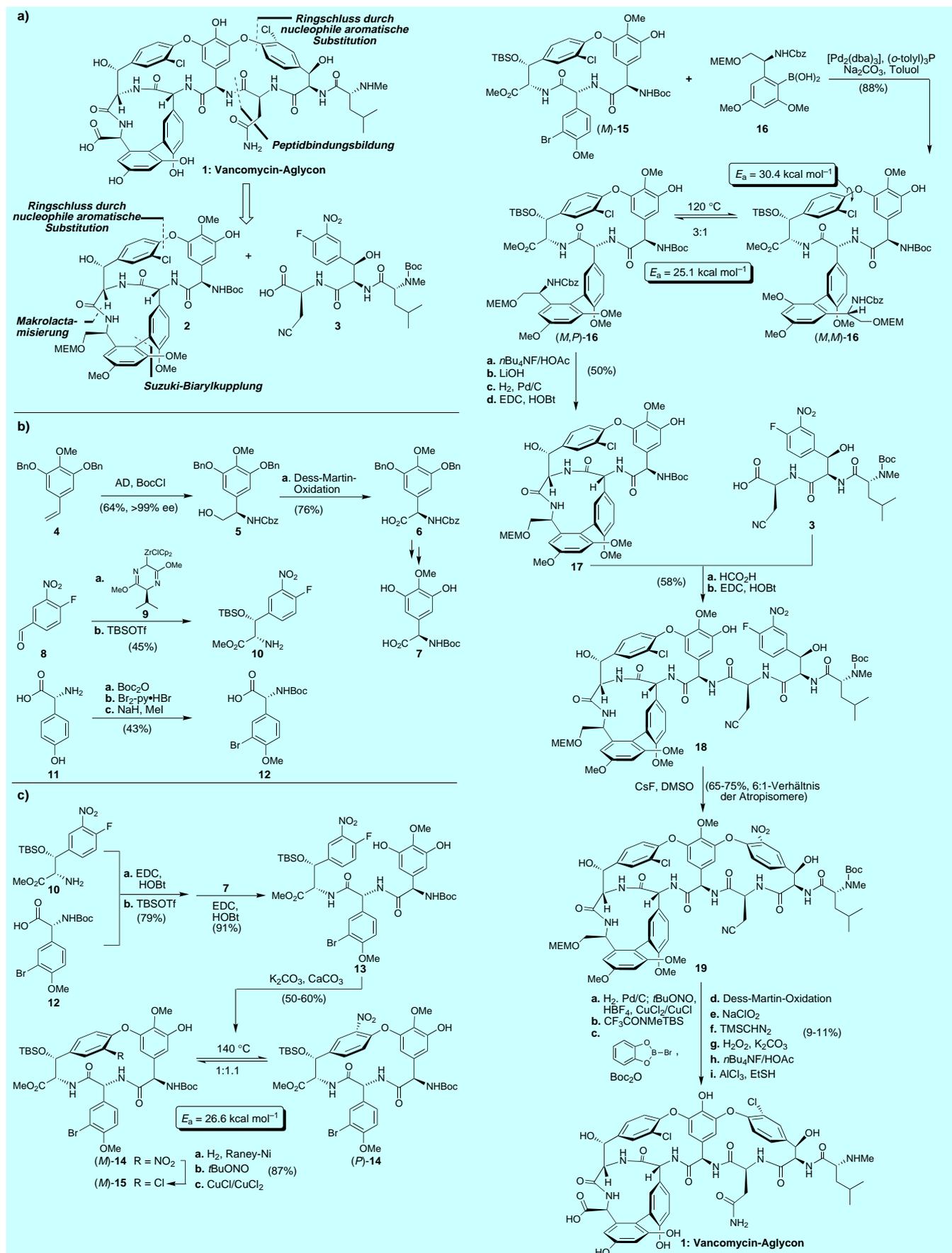
Everninomicin 13,384-1 (Ziracin; **1** in Schema 52)^[241] gehört zu den Orthosomicin-Antibiotika^[242] und befindet sich derzeit in der klinischen Prüfung. Es ist eine neue viel versprechende Waffe gegen Arzneimittel-resistente Bakterien wie Methicillin-resistente Staphylokokken sowie Vancomycin-resistente Streptokokken und Enterokokken.^[243] Die Verbindung wurde aus *Micromonospora carbonacea* var *africana* (gefunden in einer Bodenprobe vom Ufer des Nyiro-Flusses in Kenia) isoliert; sie hat eine neuartige Oligosaccharidstruktur mit zwei empfindlichen Orthoestergruppen, einer 1,1'-Disaccharidbrücke, einem Nitrozucker, mehreren β -Mannosidbindungen und zwei hoch substituierten aromatischen Estergruppen an den Enden.^[244]

Aufgrund seiner ungewöhnlichen Bindungsverhältnisse und seiner Polyfunktionalität und Empfindlichkeit stellte Everninomicin 13,384-1 eine gewaltige Aufgabe für die organische Synthese dar. Nachdem mehrere „Generationen“ von Glycosidierungs- und Schutzgruppenstrategien untersucht und neue Synthesemethoden entwickelt worden waren, gelang uns 1999 schließlich die Totalsynthese dieser Verbindung.^[245] Zu den Höhepunkten dieser Synthese gehören: 1) die stereokontrollierte Bildung der 1,1'-Disaccharidbindung auf der Basis eines Zinnacetals;^[246] 2) die selektive Orthoesterbildung durch 1,2-Wanderung von Phenylselenanylgruppen, die auf einer Änderung der Methode von Sinaÿ^[247] beruht; 3) die stereokontrollierte Bildung von acht ungewöhnlichen Glycosidbindungen mit verschiedenen Methoden, unter anderem auf der Basis von Nachbargruppeneffekten durch Schwefel-, Selen- und Estergruppen.

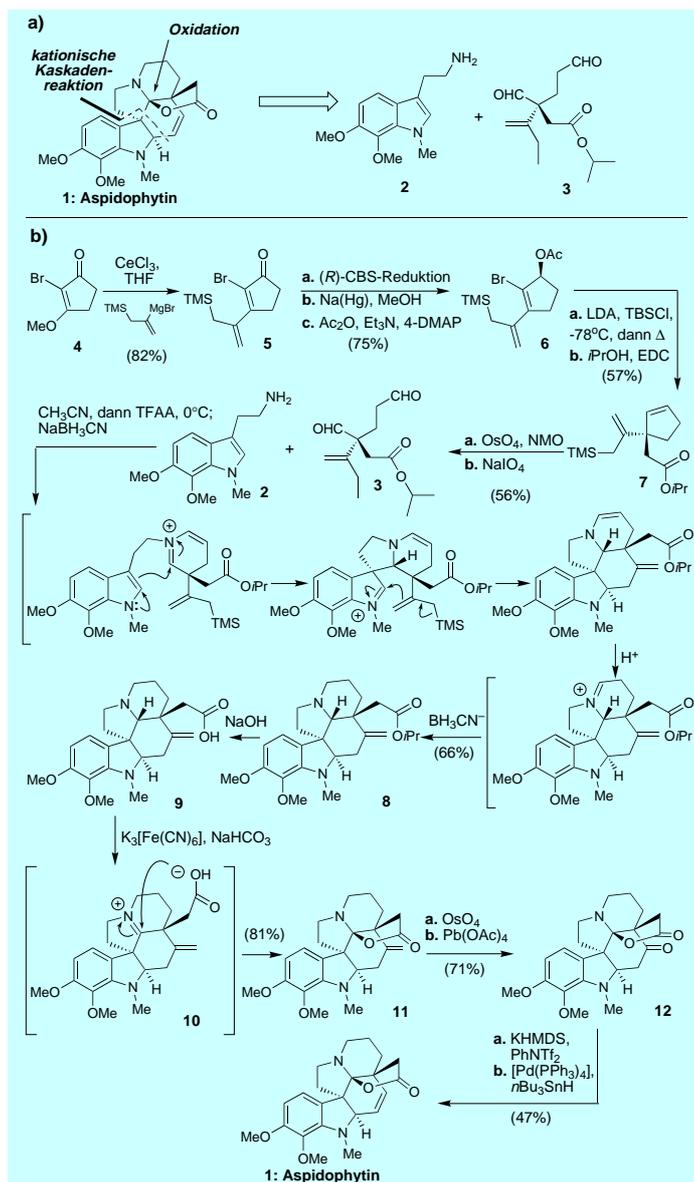
Weitere Beispiele für Naturstoffe, die im 20. Jahrhundert synthetisiert wurden, sind in Abbildung 5–8 zusammengestellt.^[350–458] Aber auch diese Auflistung wird nicht den Leistungen derer gerecht, deren großartige Beiträge hier nicht erwähnt sind, sei es aus Platzgründen oder weil sie uns unbeabsichtigt entgangen sind. Um ein vollständigeres Bild zu erhalten, sollte der Leser auf die Primärliteratur zurückgreifen.

4. Was haben wir aus einem Jahrhundert der organischen Synthese und der Naturstoffsynthese gelernt?

Ausgestattet mit der Kenntnis der Natur der chemischen Bindung und mit Einblicken in Reaktionsmechanismen haben wir während des 20. Jahrhunderts den Pfeil als graphisches Element eingeführt, um Bindungsbildung und Bindungsbruch zu kennzeichnen. In dieser für die organische Synthese revolutionären Zeit haben wir es auch geschafft, konformative Probleme zu verstehen und die Konformationsanalyse zu nutzen, pericyclische Reaktionen zu verwenden, Anionen und Kationen sowie Carbene und Radikale kontrolliert zu bilden und chemische Bindungen zu spalten. Die Woodward-Hoffmann-Regeln führten zum Verstehen und Verallgemeinern von pericyclischen Reaktionen wie der Diels-Alder-Reaktion, photoinduzierten [2+2]-Cycloadditionen und 1,3-dipolaren Cycloadditionen.



Schema 50. a) Strategische Bindungsbrüche und retrosynthetische Analyse des Vancomycin-Aglycons; b) Schlüsselmethoden zur Synthese nichtnatürlicher Aminosäuren; c) Totalsynthese (Boger et al., 1999).^[227]



Schema 51. a) Strategische Bindungsbrüche und retrosynthetische Analyse von Aspidophytin; b) Totalsynthese (Corey et al., 1999).^[238]

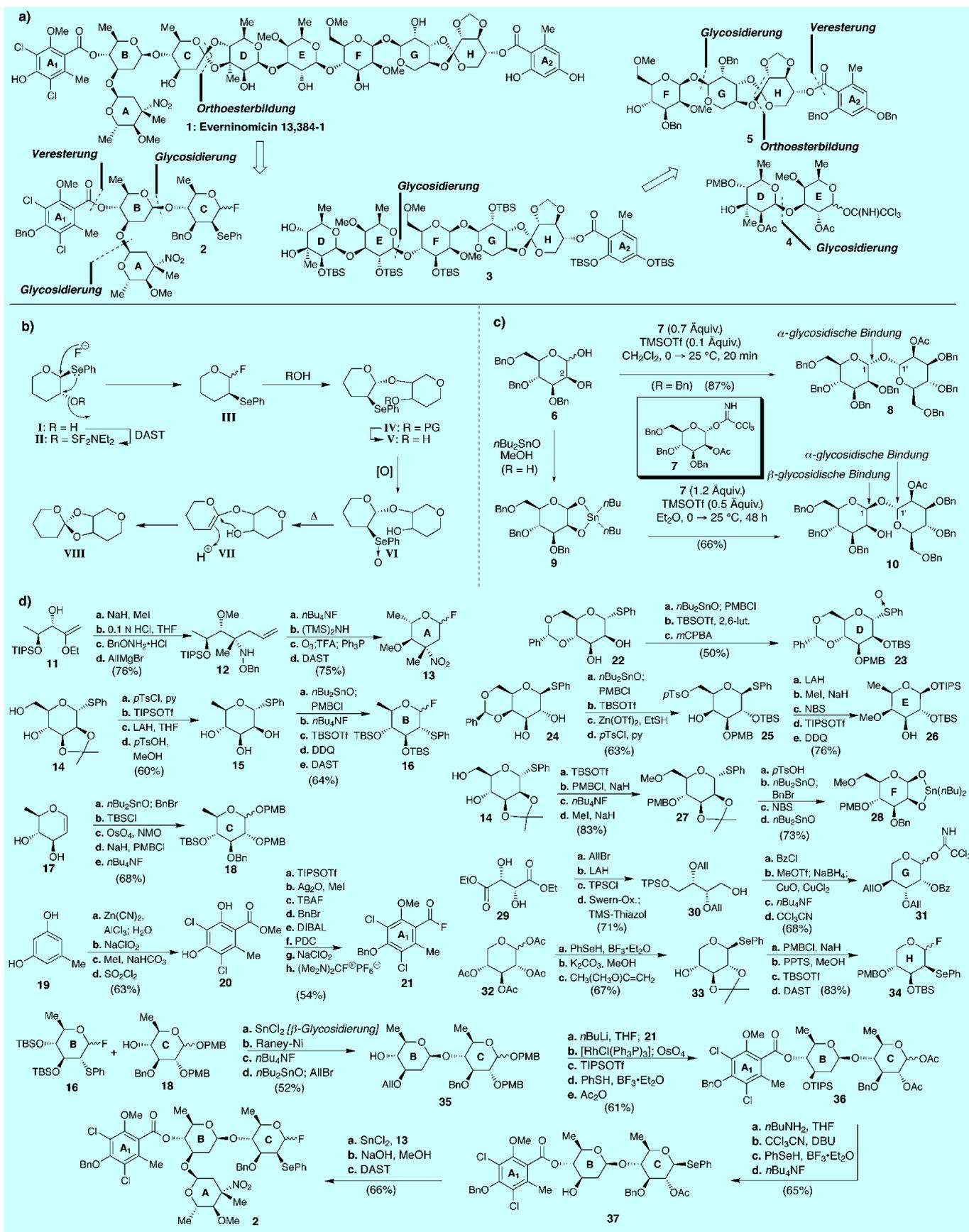
Wir haben neue Kontinente der Chemie und eine unglaubliche Zahl von Synthesereaktionen auf der Basis von Heteroatomen (z.B. Stickstoff, Phosphor, Bor, Schwefel und Silicium) und metallorganischen Reagentien und Katalysatoren entdeckt. Die metallorganische Chemie hatte einen langen Weg von den Natrium- und Grignard-Reagentien zu Cupraten und Titanreagentien zurückzulegen. Besondere Bedeutung hatten neuere Fortschritte in der Katalyse, die Übergangsmetalle sowohl zur Bildung von C-C-Bindungen als auch für die asymmetrische Synthese nutzte. Die von Corey eingeführten Grundlagen der retrosynthetischen Analyse revolutionierten die Strategieplanung in der Totalsynthese, und die zahlreichen, während der zweiten Hälfte des Jahrhunderts entdeckten Metall-katalysierten Verfahren erleichterten in eindrucksvoller Weise den Aufbau komplizierter Moleküle. Zu den herausragendsten katalytischen Ver-

fahren gehören die Palladium-katalysierten Reaktionen zur C-C-Verknüpfung^[248] und die Olefinmetathese,^[249] die mit den Grubbs-^[250] (Ruthenium) und Schrock-Katalysatoren^[251] (Molybdän) für die Synthese nutzbar wurde.

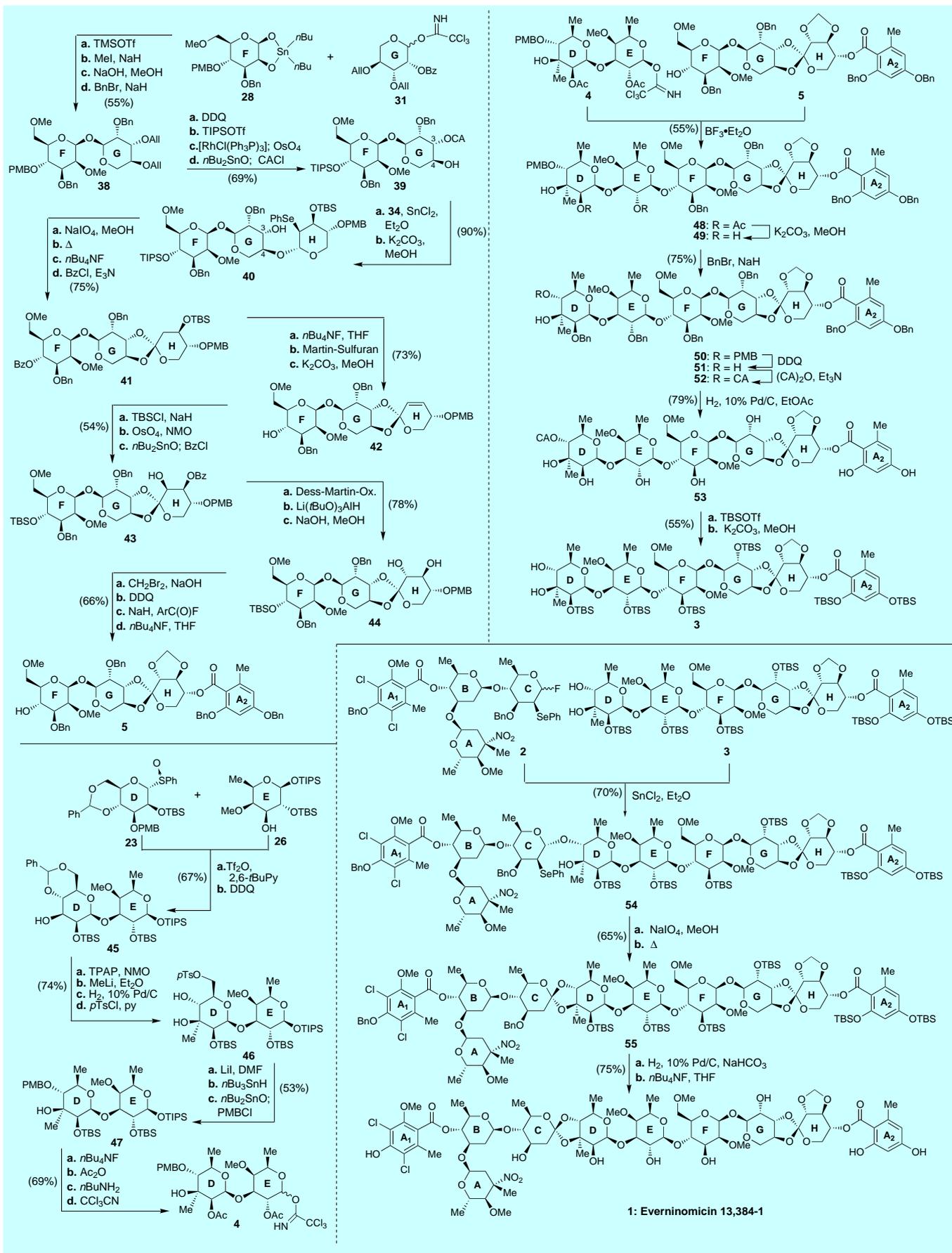
In dieser Zeit haben wir auch die Einführung von Enzymen^[252] als wichtigen Hilfsmitteln für die organische Synthese und von katalytischen Antikörpern^[253] als viel versprechenden und nützlichen Reagentien für präparative und mechanistische Untersuchungen sowie die Anwendung der Gentechnologie auf die Totalsynthese erlebt.^[254]

Was die stereochemische Kontrolle betrifft, so offenbart eine Reise durch das 20. Jahrhundert den gewaltigen Fortschritt von stereochemischen Zufallsreaktionen bis zu stereo-kontrollierten Methoden, die zuerst an cyclischen Templaten und später an acyclischen Verbindungen zuverlässig durchgeführt wurden. Die acyclische Stereoselektion – über interne chirale Auxiliare oder über externe Katalysatoren – führte uns nicht nur zu diastereoselektiven Verfahren, sondern auch zur asymmetrischen Synthese. Besonders beeindruckend waren die Fortschritte in der asymmetrischen Katalyse, durch die heute viele Bausteine und gewünschte Endprodukte nach Belieben synthetisiert werden können. Klassische Methoden der Enantiomerentrennung, die für die ersten Totalsynthesen charakteristisch waren, wurden durch stereoselektive Verfahren ersetzt, die nur das gewünschte Enantiomer in hoher Enantiomerenreinheit liefern. Zu diesen Verfahren gehören die durch optisch aktive Aminosäuren katalysierte Hajos-Wiechert-Cycloaldolreaktion,^[255] das asymmetrische Hydrierungsverfahren von Knowles zur industriellen Herstellung von L-Dopa, bei dem lösliche Rhodiumkatalysatoren mit chiralen Phosphanliganden verwendet werden,^[256] der Takasago-Prozess zur Produktion von L-Menthol durch asymmetrische katalytische Amino-Enamin-Isomerisierung mit einem Rhodium-BINAP-Katalysator,^[257] die asymmetrische katalytische Noyori-Hydrierung von Ketonen (1988, *S*- oder *R*-[RuBr₂(binap)] als Katalysator),^[258] die asymmetrische katalytische Katsuki-Sharpless-Epoxidierung (1980, *L*- (+)- oder *D*-(-)-Diethyltartrat/Ti(O*i*Pr)₄ als Katalysator),^[259] die Sharpless-Dihydroxylierung (1988, OsO₄-Katalysator),^[165] Coreys Oxazaborolidin-katalysierte Reduktion von Ketonen (1988)^[92] und die C-C-Verknüpfungen von Shibasaki unter Verwendung von zweikernigen Übergangsmetallkatalysatoren.^[260]

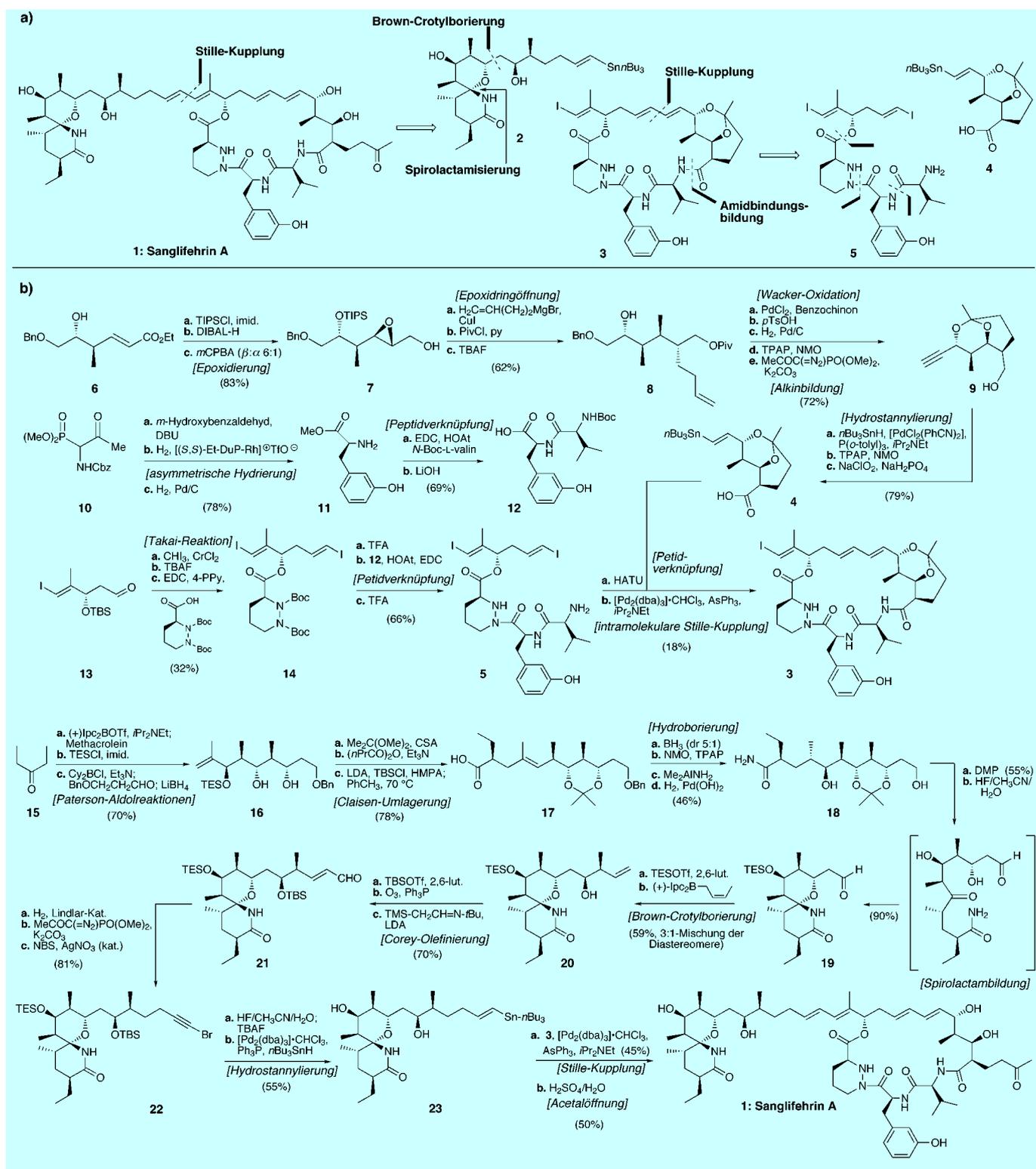
Kaskadenreaktionen, bei denen mehrere Umwandlungen hintereinander in einem Reaktionsgefäß durchgeführt werden, haben zunehmende Bedeutung für die Totalsynthese.^[261] Derartige Kaskaden können definiert werden als Eintopfsequenzen unter Beteiligung instabiler Zwischenstufen, von denen jede zur Bildung der nächsten führt, bis ein stabiles Produkt entstanden ist, oder als Reaktionen mit einzelnen Zwischenstufen, die gegebenenfalls isoliert werden können, sich aber zur nächsten Stufe umsetzen lassen, bis das gewünschte Produkt erhalten wird. Erweitert man die Definition der Kaskadenreaktion, so gehören auch die Eintopfreaktionen dazu, in denen eine Reihe von Reagentien und/oder Reaktionskomponenten nacheinander zugegeben wird und das Endprodukt ohne zwischenzeitliche Aufarbeitung oder Isolierung erhalten wird. Beispiele für Kaskadenreaktionen



Schema 52. a) Strategische Bindungsbrüche und retrosynthetische Analyse von Everninomicin 13,384-1; b, c) wichtige Synthesemethoden: b) Orthoesterbildung über 1,2-Wanderung der Phenylselenanylgruppe und anschließende Glycosidierung (I → II → III → IV) sowie Ringschluss nach *syn*-Eliminierung (V → VI → VII → VIII); c) stereoselektiver Aufbau von 1,1'-Disacchariden; d) Synthese der Bausteine und Abschluss der Totalsynthese von Everninomicin 13,384-1 (Nicolaou et al., 1999).^[245]



Schema 52 (Fortsetzung).



Schema 53. a) Strategische Bindungsbrüche und retrosynthetische Analyse von Sanglifehrin A; b) Totalsynthese (Nicolaou et al., 1999).^[240]

sind die Robinson-Synthese von Tropin,^[16] die biomimetische Synthese von Steroiden,^[262] die Synthese von Endiandrin säure,^[112] die Ugi-Drei-Komponenten-Reaktion,^[263] die Vollhardt-Synthese von Östron,^[358h] die Synthese der CP-Verbindungen und die zahlreichen radikalischen^[264] und Palladium-katalysierten^[265] Dominosequenzen zur Bildung polycyclischer Kohlenstoffgerüste.

5. Der Einfluss der Totalsynthese

Wenn man die Entwicklung der organischen Synthese und der Totalsynthese bis zu ihrem derzeitigen Stand nachzeichnet, ist es aufschlussreich, auch ihre Auswirkungen auf andere wissenschaftliche Disziplinen und auf die Gesellschaft zu berücksichtigen. Dieser Einfluss war gewaltig und hat unsere

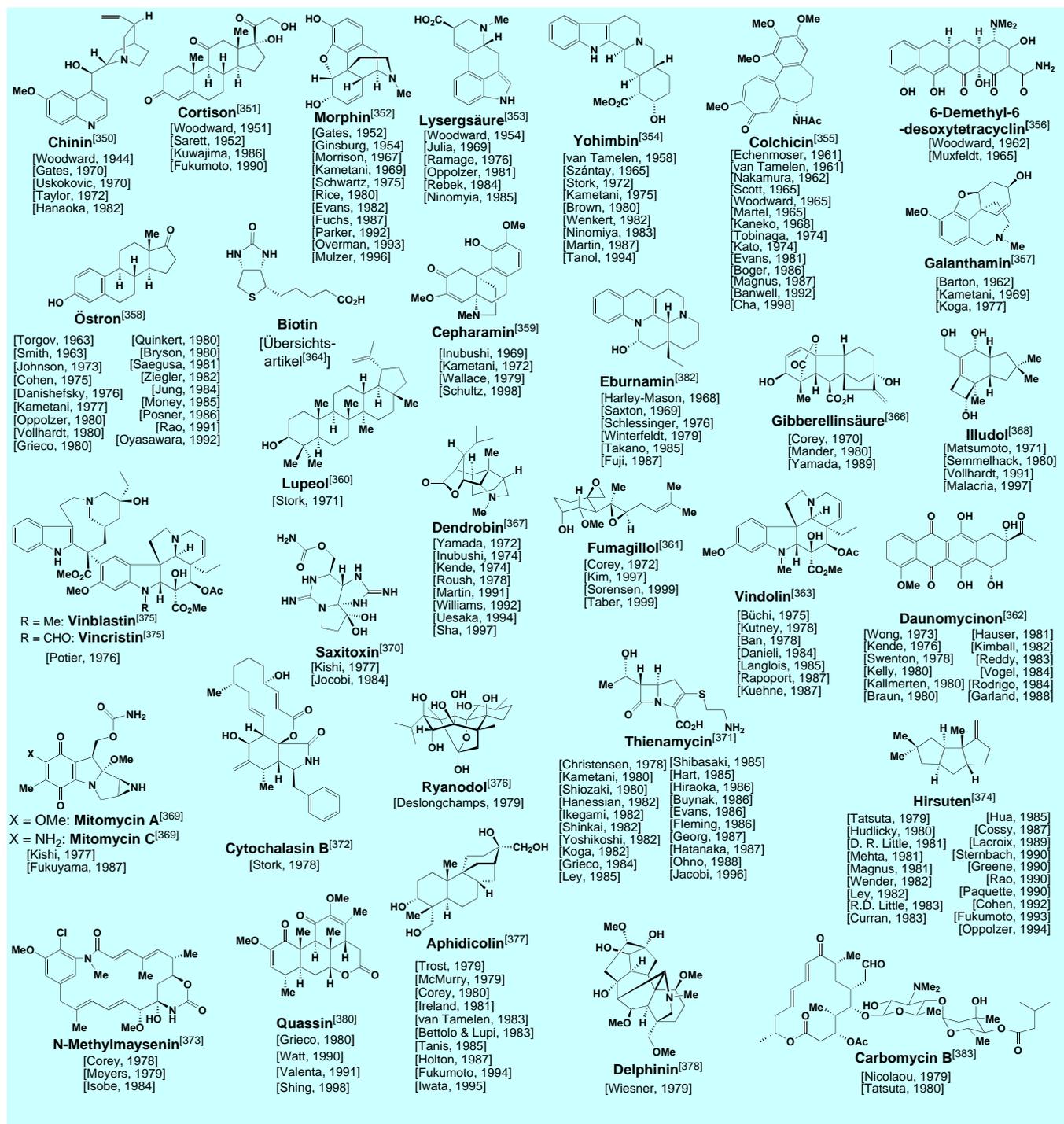


Abbildung 5. Ausgewählte Naturstoffsynthesen des 20. Jahrhunderts (1).

Welt durch die unzähligen synthetischen Stoffe, mit denen wir täglich zu tun haben, verändert. Die Totalsynthese wurde sicherlich durch ihre eigenen Fortschritte gefördert, aber vor allem auch durch Entwicklungen bei Analyse- und Reinigungsverfahren und spektroskopischen Methoden.

5.1. Wie sich der Stand der Technik in der organischen Synthese entwickelt

Die Totalsynthese fordert oft neue Synthesemethoden und -strategien. Sie wurde außerdem zum Prüfstein für die

Beurteilung neuer Verfahren und Strategiekonzepte hinsichtlich Anwendbarkeit, Effizienz und Nutzen. Im Grunde liefert die Totalsynthese die Herausforderungen, denen sich neue Synthesemethoden stellen müssen, bevor diese in der täglichen Forschung und/oder für die Erfordernisse in der industriellen Produktion ausgiebig genutzt werden. Tatsächlich ist die Totalsynthese komplizierter Naturstoffe häufig der Grund für die Entwicklung einer neuen Synthesemethode, um zu einem mit bestehenden Methoden unerreichbaren Ziel zu gelangen. Außerdem ist die erfolgreiche Anwendung neuer Synthesemethoden in der Totalsynthese ein überzeugender

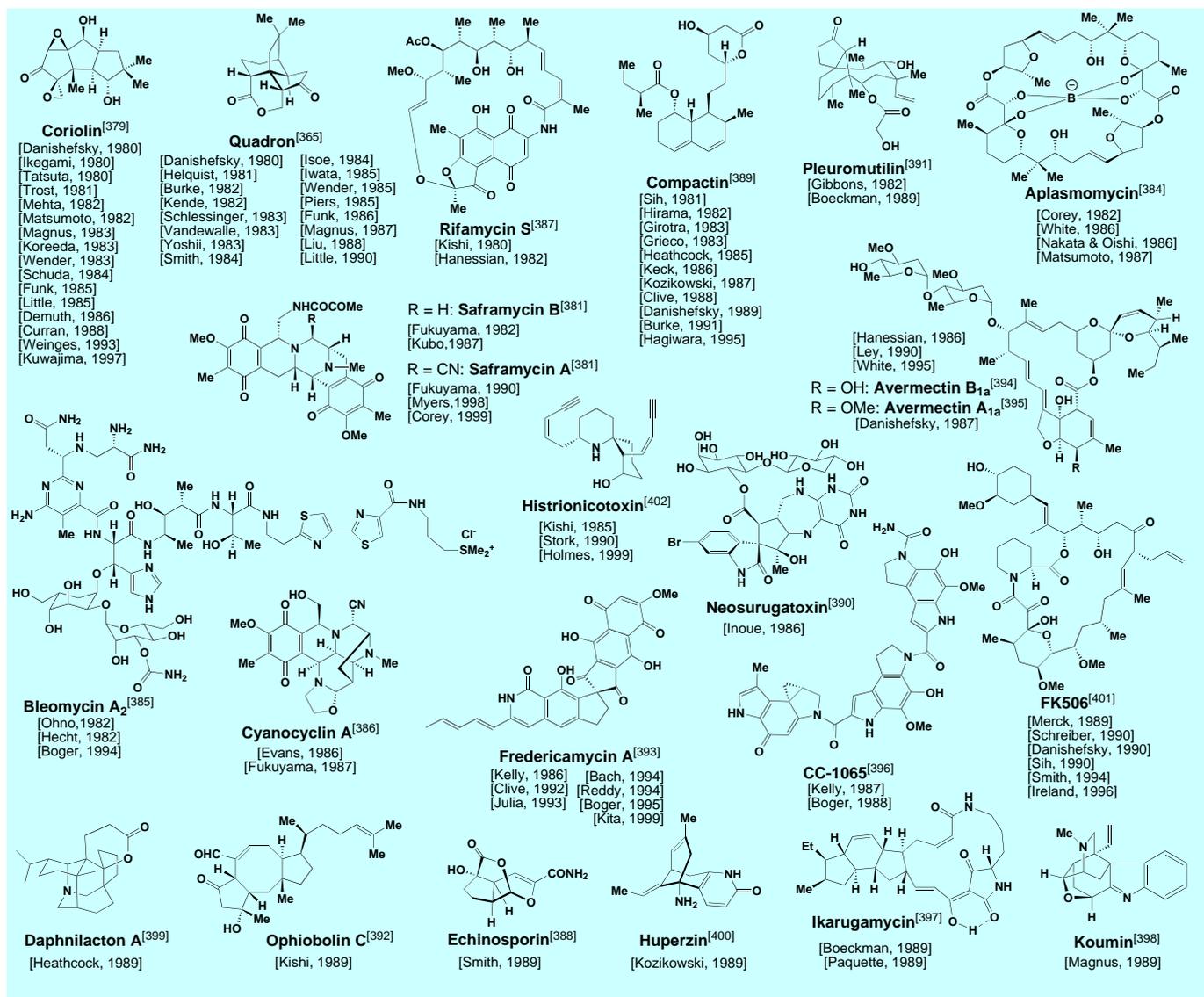


Abbildung 6. Ausgewählte Naturstoffsynthesen des 20. Jahrhunderts (2).

Beweis für ihre Nützlichkeit. Beispiele hierfür sind die Diels-Alder-Reaktion,^[266] die Wittig-Reaktion,^[267] die Hydroborierung,^[268] die Corey-Dithianreaktionen,^[269] die Sharpless-Epoxidierung,^[259] die Palladium-katalysierten Kupplungen,^[270] die Metathesereaktion^[271] und nicht zuletzt die große Zahl von Schutzgruppen, die den Syntheschemikern zur Verfügung steht.^[272]

Von Bedeutung ist auch, dass die Totalsynthese die organische Synthese nicht nur im Hinblick auf Synthesemethoden und -strategien voranbringt, sondern häufig auch zu grundlegenden Theorien und Modellvorstellungen führt. So kristallisierten sich die Theorien der Konformationsanalyse^[273] (Barton und Hassel), die Woodward-Hoffmann-Regeln^[98] und die Grundlagen der retrosynthetischen Analyse von Corey^[3, 4, 34] auf dem Gebiet der Totalsynthese von Naturstoffen heraus.

Heute wird unser Wunsch und unsere Fähigkeit, zur Biologie und Medizin beizutragen, weitgehend von der Totalsynthese bestimmt, die nicht nur seltene Naturstoffe, sondern auch kombinatorische Bibliotheken verwandter Substanzen für biologische Untersuchungen liefern kann.

Die Totalsynthese bestimmt und verlangt nicht nur die Erfindung und Entwicklung neuer Synthesestrategien, sondern bietet auch Gelegenheiten zur Entdeckung solcher Methoden und Verfahren. Derartige Entdeckungen werden oft als Ergebnis sorgfältiger Überlegungen, manchmal aber auch rein zufällig gemacht. So sind einige der einschneidendsten und maßgeblichsten Entdeckungen unseres Jahrhunderts einem Zufall zuzuschreiben. In diesem Zusammenhang ist eine Bemerkung Pasteurs erwähnenswert: „Die Gunst des Glücks erweist sich denen gegenüber als höchst großzügig, die den Zufall zu nutzen wissen.“ Der Zufall wird zweifellos auch weiterhin Teil dieser Wissenschaft sein.

5.2. Entdeckung und Entwicklung von Arzneimitteln

Die größten Auswirkungen hatte die Totalsynthese auf die Entdeckung und Entwicklung von Arzneimitteln^[274] – die Prozesse der Arzneimittelfindung und -entwicklung ver-

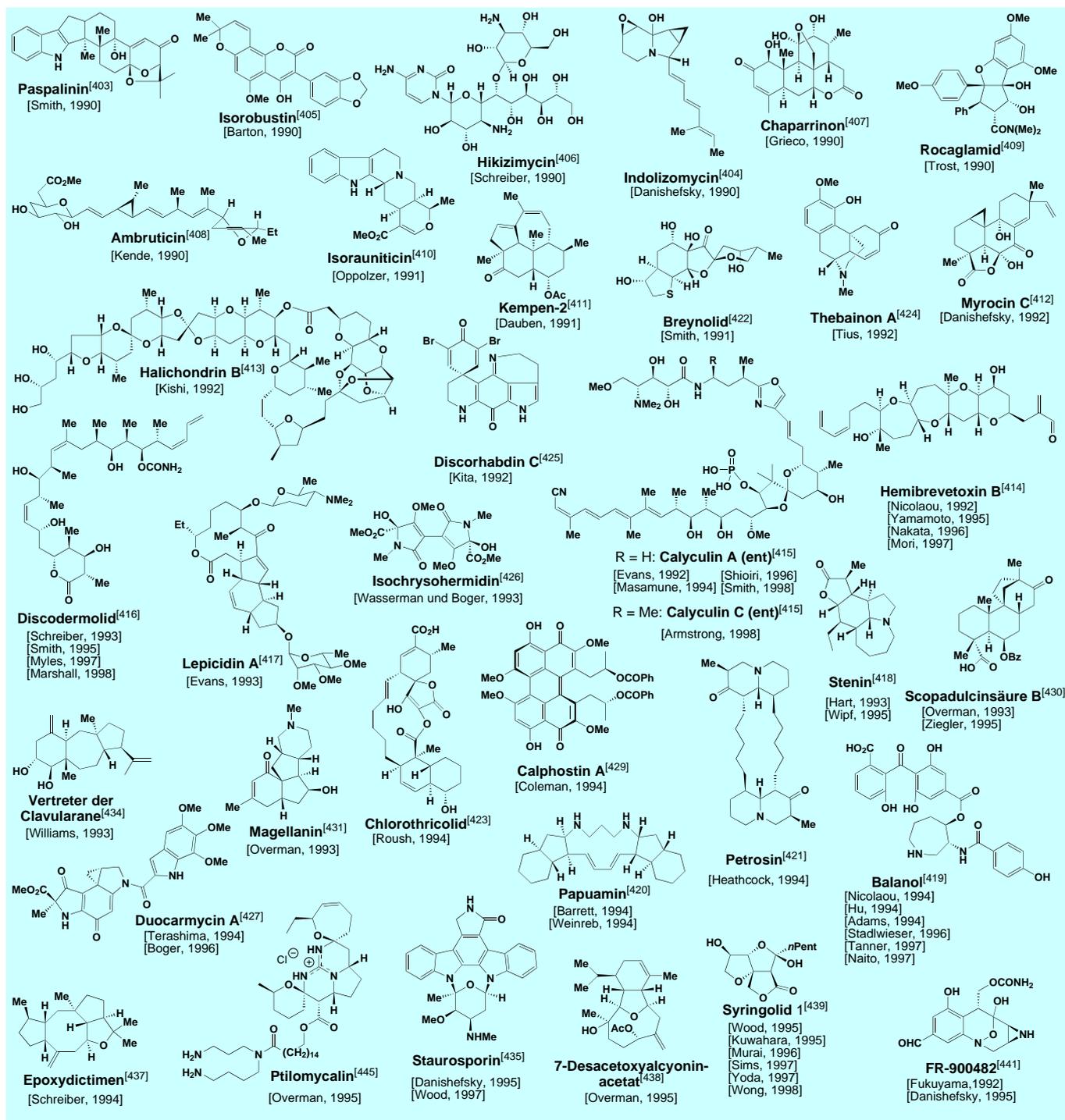


Abbildung 7. Ausgewählte Naturstoffsynthesen des 20. Jahrhunderts (3).

laufen stark parallel mit denen der Totalsynthese. Beide Gebiete müssen in Übereinstimmung betrachtet werden, da sie stark synergistisch und komplementär sind. Die akademische Forschung konzentriert sich auf die allgemeine organische Synthese und die Naturstoffsynthese, die für wichtige Kenntnisse der Grundlagen sorgen und jungen Männern und Frauen, die der Wissenschaft der Arzneimittelforschung und -entwicklung nachgehen möchten, eine ausgezeichnete Ausbildung bieten.

Die pharmazeutische Industrie wendet das gewonnene Wissen auf die Entdeckung und Herstellung neuer Medikamente zum Wohl der Gesellschaft an. Dass Chemiker in der medizinischen und kombinatorischen Chemie bei ihrer Suche nach unzähligen verschiedenen neuen kleinen Molekülen heute über so viele Hilfsmittel verfügen, ist hauptsächlich auf die Beiträge der Totalsynthese und der organischen Synthese als Ganzes zurückzuführen. Die Rückbesinnung auf die Bedeutung der chemischen Synthese

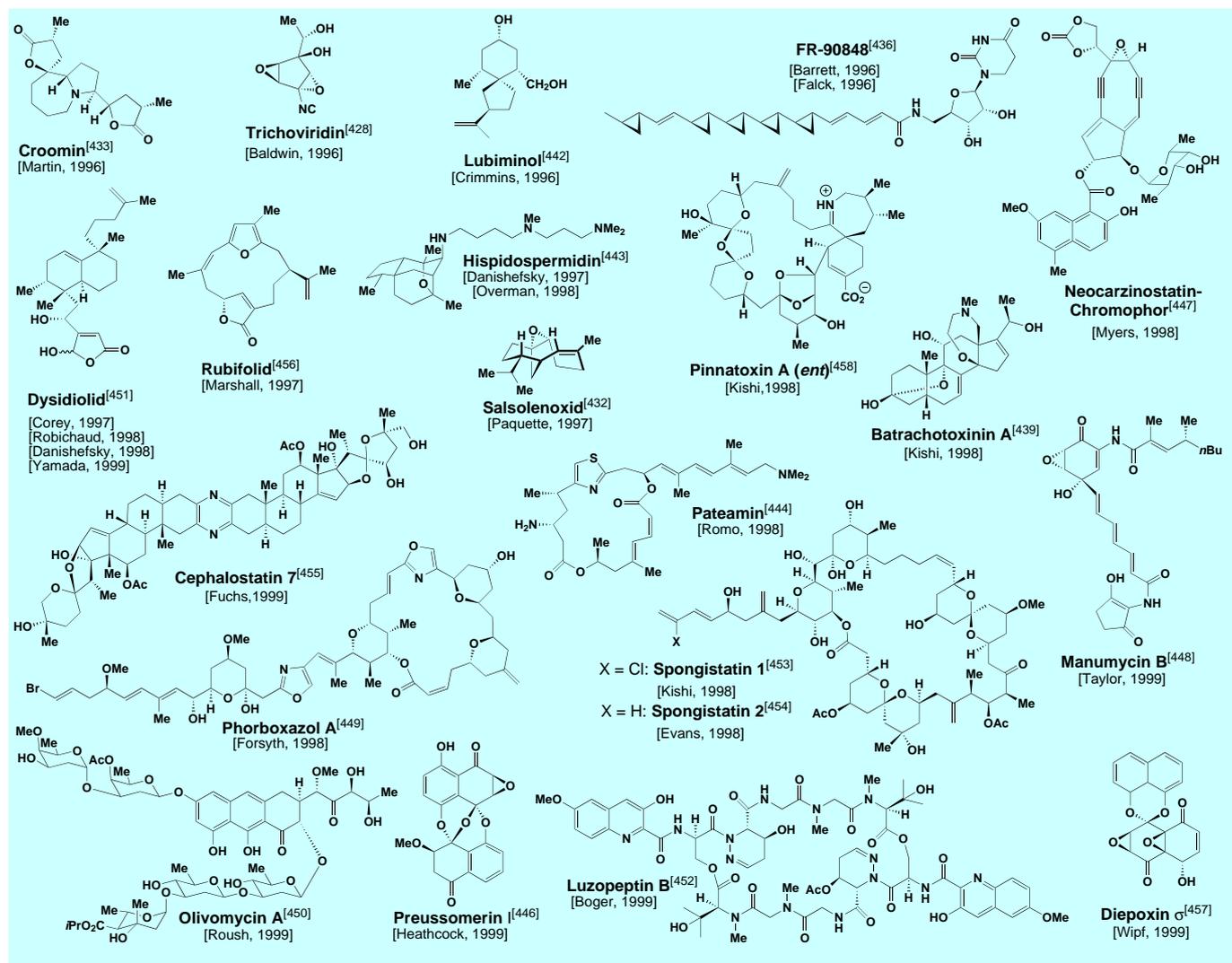


Abbildung 8. Ausgewählte Naturstoffsynthesen des 20. Jahrhunderts (4).

als einen der beiden Hauptzweige im Prozess der Arzneimittelentdeckung – der andere ist die Erkennung passender biologischer Wirkorte – trägt dazu bei, die Totalsynthese in einem größeren Zusammenhang zu sehen. Fortschritte in der Molekularbiologie erleichtern durch Aufklären des menschlichen Genoms und Proteoms heute die Entdeckung von Wirkstoffen ebenso wie Fortschritte in der Totalsynthese, die den Aufbau von Verbindungen ermöglicht, die benötigt werden, um an die mit der Erkrankung zusammenhängenden biologischen Rezeptoren zu binden und ihre Funktion zu verändern.

Die verlockenden Eigenschaften der Totalsynthese fordern zum Wettbewerb auf, der – wie bei jedem anderen menschlichen Bestreben – unumgänglich, aber auch förderlich ist. Glücklicherweise gibt der kreative Charakter der Naturstoffsynthese, im Unterschied zu vielen anderen Wissenschaften, allen Beteiligten die gleiche Möglichkeit zu hervorragenden Beiträgen, ob sie eine Synthese nun als erste oder als letzte beenden. Es gibt in dieser Wissenschaft so viele Dinge zu entdecken und zu erfinden; allein unsere Vorstellungskraft setzt Grenzen.

6. Ausblick

Die Wissenschaft und Kunst der organischen Synthese ist Anziehungspunkt für viele, die sich mit dem Erfinden, Entdecken und Entwickeln neuer Reaktionen und Reagentien beschäftigen. Derartige neue Verfahren und technische Reaktionen sind für Forschungschemiker und Hersteller chemischer Produkte von Pharmazeutika von überragender Bedeutung. Andere Synthesechemiker übernehmen die Totalsynthese als ihr Hauptbestreben mit dem Ziel, elegante Strategien für komplizierte Verbindungen zu entwerfen und auszuführen. Um solche Leistungen zu beurteilen, muss man nicht nur die Schönheit und Effizienz der Strategien und Taktiken anerkennen, sondern auch den Wert der Anwendung im Hinblick auf den Zugang zur gewünschten Verbindung und ihren Analoga für – meistens, aber nicht immer – biologische Untersuchungen. Andere Synthetiker versuchen, die zielorientierte Synthese mit der Entdeckung und Entwicklung neuer Synthesemethoden zu verbinden. Und schließlich gibt es diejenigen, deren Ziel es ist, die Biologie in ihre Totalsyntheseprojekte und Methodenentwicklung zu

integrieren und so die Naturstoffe zu Ausgangspunkten für kreative Wissenschaft in Totalsynthese, Synthesemethodik und chemischer Biologie zu machen.

Alle Untergebiete der organischen Naturstoffsynthese sind als gleichbedeutend für den Wissensfortschritt und das Wohl der Menschheit anzusehen. Außerdem kann man wählen, welches dieser Konzepte man in sein Forschungsprogramm einfließen lassen will, da alle drei ihren Platz in der Wissenschaft haben. Im Grunde liegt das Besondere der Totalsynthese in der Herausforderung und den Möglichkeiten, kreative und nützliche Beiträge zu vielen anderen Fachgebieten zu liefern. Es ist daher Sache des Synthetikers, sich neue Richtungen vorzustellen und die Messlatte der Erwartungen an Kunst und Wissenschaft der organischen und der Naturstoffsynthese ständig höher zu legen.

Während ihrer ganzen Geschichte hat die Totalsynthese ihre Eigenschaft als ästhetisch ansprechende und wissenschaftlich bedeutende Disziplin bewiesen. Da sie zugleich Kunst und Wissenschaft ist, hat sie einige der kreativsten Köpfe des 20. Jahrhunderts angezogen, und ihr Einfluss auf die Gesellschaft ist überragend, wenn sie auch durch die Allgemeinheit nicht völlig richtig eingeschätzt wird. Wenn wir das Buch des 20. Jahrhunderts schließen und uns ins 21. Jahrhundert bewegen, wird vieles über das Schicksal der Totalsynthese ungewiss sein. Die besten Wegweiser, die wir haben, sind die Geschichte und der heutige Stand der Technik. Beide sprechen Bände bezüglich der Vitalität dieser Kunst und Wissenschaft und ihres Potentials für weitere Fortschritte und Beiträge. Zum einen hat uns die Natur noch nicht alle ihre Geheimnisse enthüllt, und viele andere neue, derzeit nicht vorstellbare Strukturen sind dazu bestimmt, unsere Augen zu verblüffen, uns schwindelig werden zu lassen und unsere Kreativität herauszufordern. Zum anderen befindet sich der Stand der präparativen Chemie – gemessen an der anscheinend magischen und wirkungsvollen Biosynthese in der Natur – noch auf einer frühen Entwicklungsstufe. Natürlich verlangt der Wettbewerbscharakter der pharmazeutischen und biotechnologischen Industrie und ihr Bestreben, neue Heilmittel zu entdecken und herzustellen, neue und bessere Werkzeuge für die organische Synthese. Angeheizt durch diese und andere Industrien, wird das Fachgebiet der Totalsynthese begabte Personen als Synthetiker anziehen und die für noch höhere Effizienz und Selektivität benötigten neuen Hilfsmittel liefern.

Noch kompliziertere Zielverbindungen erfordern hinsichtlich Bindungsknüpfung und Umwandlung funktioneller Gruppen wirksamere Reaktionen. Die Gesamteffizienz muss ebenso wie die Selektivität verbessert werden. Um diese Ziele zu erreichen, müssen Kaskadenreaktionen und andere neue Strategien zur Herstellung komplizierter und unterschiedlicher Verbindungen entwickelt werden. Neue Katalysatoren müssen entwickelt werden, um sonst schwierige oder unmögliche Umsetzungen durchführen zu können. Es besteht kaum ein Zweifel daran, dass wir auf Mutter Natur zählen können, die uns die Zielverbindungen und die Möglichkeiten liefert, derartige Methoden in Zukunft zu erfinden und zu entwickeln.

Die Festphasensynthese^[275] erhält jetzt zunehmende Bedeutung für die Naturstoffsynthese. Diese anfangs nur zur

Synthese von Peptiden^[276] und Oligonucleotiden^[277] eingesetzte Methode wird nun verwendet, um kleine organische Moleküle in großer Zahl herzustellen, besonders für die Entdeckung von Arzneimittel-Wirkstoffen,^[278] die Katalysator-Entwicklung^[279] und die Materialwissenschaft.^[280] Auch hier werden neue Verfahren, Strategien und Taktiken benötigt, um diese Bemühungen hinsichtlich Ausgereiftheit, Eignung und Anwendungsmöglichkeiten auf ein höheres Niveau zu heben. Wie bereits erwähnt wurde, spielt die Totalsynthese eine führende Rolle bei den Spitzenentwicklungen neuer Methoden für die Festphasensynthese und die kombinatorische Chemie. Auf der Grundlage solcher Fortschritte sollte auch die Automation der Synthese- und der kombinatorischen Chemie möglich sein und bald zur Verfügung stehen. Tatsächlich sind die Automationstechniken schon dabei, das Gebiet der chemischen Syntheselaboratorien zu erobern.^[281] Schließlich wird ein Ziel von überragender Bedeutung für das nächste Jahrhundert zweifellos darin bestehen, Synthesestrategien für den raschen Aufbau komplizierter Naturstoffe zu entwickeln, die mit der Effizienz der Natur konkurrieren oder sie sogar übertreffen.

Weiterhin beginnen Synthesechemiker, neben Naturstoffen und ihren Analoga auch komplizierte und exotische Naturstoff-ähnliche Verbindungen für das biologische Screening herzustellen.^[282] Derartige Bemühungen sind eindeutig mit der Totalsynthese verwandt, und beide werden durch Fortschritte auf diesem Gebiet inspiriert und erleichtert. Besonders ermöglichen dies Beiträge, die sowohl neue Synthesemethoden als auch neue Molekülstrukturen umfassen. Beispiele für derartigen Bemühungen kommen von Schreiber et al.,^[283a] Sharpless et al.^[283b] und von uns^[283c] (Abbildung 9).

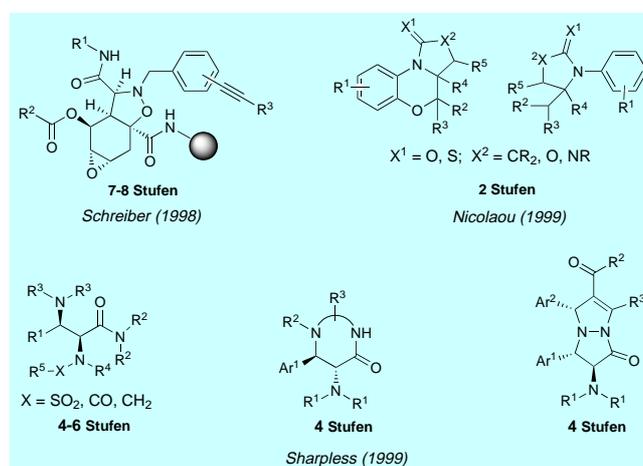


Abbildung 9. Neue, kürzlich für das biologische Screening synthetisierte Naturstoff-ähnliche Verbindungen. (Zahl der Stufen ausgehend von handelsüblichen Reagentien.)^[283]

Überblickt man abschließend die Kunst und Wissenschaft der Totalsynthese des 20. Jahrhunderts, so steht man mit Ehrfurcht vor ihren Errungenschaften und ihrer Stärke. Einen Ausführenden dieser Kunst erfüllt es mit überwältigendem Stolz, an so attraktiven Bemühungen teilzunehmen und die Verantwortung dafür zu haben, ihre Bedeutung und ihren Wert der Gesellschaft zu vermitteln.^[284] Am wichtigsten aber

ist, dass man überaus begeistert und optimistisch sein muss – sowohl, was die Zukunft des Fachgebiets angeht, als auch hinsichtlich der Übertragung dieses Enthusiasmus auf die nächste Generation von Chemikern. Es wäre wirklich äußerst interessant, den derzeitigen Stand der Synthesetechnik mit dem am Ende des 21. Jahrhunderts zu vergleichen.

Abkürzungen

AA	asymmetrische Aminohydroxylierung	dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphanyl)ferrocen
Ac	Acetyl	DTBMS	Di- <i>tert</i> -butylmethylsilyl
acac	Acetylacetonyl	EDC	1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid
AD	asymmetrische Dihydroxylierung	FDPP	Pentafluorphenyldiphenylphosphinat
AIBN	2,2'-Azobisisobutyronitril	FMOC	9-Fluorenylmethoxycarbonyl
All	Allyl	HATU	<i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N,N'</i> -Tetramethyluroniumhexafluorophosphat
Alloc	Allyloxycarbonyl	HBTU	<i>O</i> -Benzotriazol-1-yl- <i>N,N,N,N'</i> -tetramethyluroniumhexafluorophosphat
9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan	HMDS	Bis(trimethylsilyl)amid
BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphanyl)-1,1'-binaphthyl	HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid
Bn	Benzyl	HOAt	1-Hydroxy-7-azabenzotriazol
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl	HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
BOP	Benzotriazol-1-yloxy-tris(dimethylamino)phosphonium-hexafluorid	IBX	<i>o</i> -Iodoxybenzoesäure
Bz	Benzoyl	imid.	Imidazol
CA	Chloracetyl	Ipc	Isopinocampheyl
CAN	Cerammoniumnitrat	KSAE	Asymmetrische Epoxidierung nach Katsuki/Sharpless
Cbz	Benzyloxycarbonyl	LDA	Lithiumdiisopropylamid
cod	1,5-Cyclooctadien	lut.	2,6-Lutidin
Cp	Cyclopentadienyl	<i>m</i> CPBA	3-Chlorperbenzoesäure
CSA	10-Camphersulfonsäure	MOM	Methoxymethyl
Cy	Cyclohexyl	Ms	Methansulfonyl
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan	MSTFA	Trifluoressigsäure(methyl)(trimethylsilyl)amid
DAST	(Diethylamino)schwefeltrifluorid	nbd	Norbornadien (Bicyclo[2.2.1]hepta-2,5-dien)
dba	<i>trans,trans</i> -Dibenzylidenacetone	NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
DBN	1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en	NIS	<i>N</i> -Iodsuccinimid
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en	NMO	4-Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
DCB	3,4-Dichlorbenzyl	Nos	4-Nitrobenzolsulfonyl
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid	OTf	Trifluormethansulfonat
Ddm	4,4'-Dimethoxydiphenylmethyl	PCC	Pyridiniumchlorochromat
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon	PDC	Pyridiniumdichromat
DEAD	Diethylazodicarboxylat	PG	Schutzgruppe
DEIPS	Diethylisopropylsilyl	Pht	Phthalimidyl
DET	Diethyltartrat	Piv	Pivaloyl
DHP	3,4-Dihydro-2 <i>H</i> -pyran	PMB	<i>p</i> -Methoxybenzyl
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat	PPTS	Pyridinium-4-toluolsulfonat
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid	<i>p</i> Ts	4-Toluolsulfonyl
DIC	5-(3,3-Dimethyl-1-triazenyl)-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxamid	py	Pyridin
DIPT	Diisopropyltartrat	Red-Al	Natriumbis(2-methoxyethoxy)aluminiumhydrid
DMA	<i>N,N</i> -Dimethylacetamid	SEM	2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl
4-DMAP	4-Dimethylaminopyridin	TBAF	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumfluorid
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid	TBAI	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumiodid
DMP	Dess-Martin-Periodinan	TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
DMPU	<i>N,N</i> -Dimethylpropylenharnstoff	TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
DMSO	Dimethylsulfoxid	TEMPO	2,2,6,6-Tetramethyl-1-piperidinyloxy
Dopa	3-(3,4-Dihydroxyphenyl)alanin	TEOC	Trimethylsilylethylcarbonyl
DPPA	Diphenylphosphorylazid	TES	Triethylsilyl
dppb	1,4-Bis(diphenylphosphanyl)butan	Tfa	Trifluoracetyl
		TFA	Trifluoressigsäure
		TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
		THF	Tetrahydrofuran
		THP	Tetrahydropyran
		TIPS	Triisopropylsilyl
		TMGA	Tetramethylguanidiniumazid
		TMS	Trimethylsilyl
		TPAP	Tetra- <i>n</i> -propylammoniumperthuthenat
		TPS	Triphenylsilyl
		Tr	Trityl = Triphenylmethyl

Es erfüllt uns mit großem Stolz und mit Freude, unseren Mitarbeitern zu danken, deren Namen im Literaturverzeichnis genannt sind und deren Beiträge unsere eigenen der hier beschriebenen Arbeiten nicht nur ermöglichten, sondern sie zu einer Freude machten. Wir danken den National Institutes of Health (USA), den Firmen Merck & Co., DuPont, Schering Plough, Pfizer, Hoffmann-La Roche, Glaxo Wellcome, Rhone-Poulenc Rorer, Amgen, Novartis, Abbott Laboratories, Bristol Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Astra-Zeneca und CaPCURE, der George E. Hewitt Foundation und dem Skaggs Institute for Chemical Biology für die finanzielle Förderung unserer Forschungsprogramme.

Eingegangen am 10. Juni 1999 [A349]

Übersetzt von Dr. Kathrin-M. Roy, Langenfeld

- [1] *Nobel Lectures: Chemistry 1963–1970*, Elsevier, New York, **1972**, S. 96–123.
- [2] *Nobel Lectures: Chemistry 1981–1990*, World Scientific, New Jersey, **1992**, S. 677–708.
- [3] K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, *Classics in Total Synthesis*, VCH, Weinheim, **1996**.
- [4] E. J. Corey, X.-M. Cheng, *The Logic of Chemical Synthesis*, Wiley, New York, **1989**.
- [5] I. Fleming, *Selected Organic Syntheses*, Wiley, New York, **1973**.
- [6] K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, N. Winssinger, *J. Chem. Educ.* **1998**, *75*, 1225–1258.
- [7] R. Breslow, *Chemistry: Today and Tomorrow*, American Chemical Society, Washington, D.C. **1996**.
- [8] F. Wöhler, *Ann. Phys. Chem.* **1828**, *12*, 253.
- [9] H. Kolbe, *Ann. Chem. Pharm.* **1845**, *54*, 145.
- [10] a) C. Graebe, C. Liebermann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1869**, *2*, 332; b) erste kommerzielle Synthese: C. Graebe, C. Liebermann, H. Caro, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1870**, *3*, 359; W. H. Perkin, *J. Chem. Soc.* **1970**, 133–134.
- [11] A. Baeyer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1878**, *11*, 1296–1297; erste kommerzielle Produktion: K. Heumann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, *23*, 3431.
- [12] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, *23*, 799–805.
- [13] Broschüre des Nobel-Komitees für Physik und Chemie, Königlich-Schwedische Akademie der Wissenschaften, *List of Nobel Prize Laureates 1901–1994*, Almquist & Wiksell Tryckeri, Uppsala, Schweden, **1995**.
- [14] W. H. Perkin, *J. Chem. Soc.* **1904**, *85*, 654–671.
- [15] Siehe S. F. Thomas in *The Total Synthesis of Natural Products, Vol. 2* (Hrsg. J. Apsimon), Wiley, New York, **1973**, S. 149–154.
- [16] R. Robinson, *J. Chem. Soc.* **1917**, *11*, 762–768.
- [17] R. Willstätter, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, *34*, 129–130; R. Willstätter, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, *34*, 3163–3165; R. Willstätter, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1896**, *29*, 936–947. Zu einem Bericht in englischer Sprache: H. L. Holmes in *The Alkaloids, Vol. 1* (Hrsg.: R. H. F. Manske, H. L. Holmes), Academic Press, New York, **1950**, S. 288–292.
- [18] H. Fischer, K. Zeile, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1929**, *468*, 98.
- [19] S. A. Harris, K. Folkers, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 1242–1244; S. A. Harris, K. Folkers, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 1245–1247.
- [20] S. A. Harris, K. Folkers, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 3307–3310.
- [21] W. E. Bachmann, W. Cole, A. L. Wilds, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 974–975.
- [22] R. B. Woodward, W. E. Doering, *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 849–850.
- [23] R. B. Woodward, G. Singh, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 1428.
- [24] R. B. Woodward, F. Sondheimer, D. Taub, K. Heusler, W. M. McLamore, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 4223–4251.
- [25] R. B. Woodward, A. A. Patchett, D. H. R. Barton, D. A. H. Ives, R. B. Kelly, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 2852–2853.
- [26] E. C. Kornfield, E. J. Fornfeldt, G. B. Kline, M. H. Mann, R. G. Jones, R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 5256–5257.
- [27] a) R. B. Woodward, M. P. Cava, W. D. Ollis, A. Hunger, H. U. Daeniker, K. Schenker, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 4749–4751; b) R. B. Woodward, M. P. Cava, W. D. Ollis, A. Hunger, H. U. Daeniker, K. Schenker, *Tetrahedron* **1963**, *19*, 247–288.
- [28] R. B. Woodward, F. E. Bader, H. Bickel, A. J. Frey, R. W. Kierstead, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2023–2055; R. B. Woodward, F. E. Bader, H. Bickel, A. J. Frey, R. W. Kierstead, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2657; R. B. Woodward, F. E. Bader, H. Bickel, A. J. Frey, R. W. Kierstead, *Tetrahedron* **1958**, *2*, 1–57.
- [29] a) R. B. Woodward, *Pure Appl. Chem.* **1961**, *2*, 383–404; b) R. B. Woodward, W. A. Ayer, J. M. Beaton, F. Bickelhaupt, R. Bonnett, P. Buchschacher, G. L. Closs, H. Dutler, J. Hannah, F. P. Hauck, S. Itô, A. Langermann, E. Le Goff, W. Leimgruber, W. Lwowski, J. Sauer, Z. Valenta, H. Volz, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 3800–3802.
- [30] a) R. B. Woodward, K. Heusler, J. Gosteli, P. Naegeli, W. Oppolzer, R. Ramage, S. Ranganathan, H. Vorbruggen, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 852–853; b) R. B. Woodward, *Science* **1966**, *153*, 487–493.
- [31] R. B. Woodward, J. Gosteli, I. Ernest, R. J. Friary, G. Nestler, H. Raman, R. Sitrin, C. Suter, J. K. Whitesell, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6853–6855.
- [32] a) R. B. Woodward, *Pure Appl. Chem.* **1968**, *17*, 519–547; b) R. B. Woodward, *Pure Appl. Chem.* **1971**, *25*, 283–304; c) R. B. Woodward, *Pure Appl. Chem.* **1973**, *33*, 145–177; d) A. Eschenmoser, C. E. Wintner, *Science* **1977**, *196*, 1410–1420; e) R. B. Woodward and Vitamin B₁₂, *Proceed. 3rd European Symposium on Vitamin B₁₂ and Intrinsic Factor* (Hrsg.: B. Zagalak, W. Friedrich), de Gruyter, Berlin, **1979**, S. 37; f) A. Eschenmoser, *Pure Appl. Chem.* **1963**, *7*, 297–316; g) A. Eschenmoser, *Pure Appl. Chem.* **1971**, *15*, 69 (Special Lectures XXIII IUPAC Int. Congress, Boston); h) A. Eschenmoser, *Naturwissenschaften* **1974**, *61*, 513–525.
- [33] R. B. Woodward, E. Logusch, K. P. Nambiar, K. Sakan, D. E. Ward, B. W. Au-Yeung, P. Balaram, L. J. Browne, P. J. Card, C. H. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3210–3213; R. B. Woodward, B. W. Au-Yeung, P. Balaram, L. J. Browne, D. E. Ward, P. J. Card, C. H. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3213–3215; R. B. Woodward, E. Logusch, K. P. Nambiar, K. Sakan, D. E. Ward, B. W. Au-Yeung, P. Balaram, L. J. Browne, P. J. Card, C. H. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3215–3217.
- [34] E. J. Corey, M. Ohno, P. A. Vatakencherry, R. B. Mitra, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1251–1253. Siehe auch E. J. Corey, M. Ohno, R. B. Mitra, P. A. Vatakencherry, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 478–485.
- [35] a) G. Stork, A. W. Burgstahler, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 5068–5077; b) A. Eschenmoser, L. Ruzicka, O. Jeger, D. Arigoni, *Helv. Chim. Acta* **1955**, *38*, 1890–1904; c) P. A. Stadler, A. Eschenmoser, H. Schinz, G. Stork, *Helv. Chim. Acta* **1957**, *40*, 2191–2198.
- [36] a) W. S. Johnson, M. B. Gravestock, B. E. McCarry, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 4332–4334; b) M. B. Gravestock, W. S. Johnson, B. E. McCarry, R. J. Parry, B. E. Ratcliffe, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4274–4282.
- [37] a) G. Stork, F. West, H. Y. Lee, R. C. A. Isaacs, S. Manabe, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10660–10661; b) G. Stork, P. J. Franklin, *Aust. J. Chem.* **1992**, *45*, 275–284; c) G. Stork, N. A. Saccamano, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2087–2090; d) G. Stork, G. Clark, T. Weller, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5367–5370; e) G. Stork, J. D. Winkler, C. S. Shiner, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 3767–3768; f) G. Stork, G. Clark, C. S. Shiner, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4948–4949; g) G. Stork, E. W. Logusch, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1219–1220; h) G. Stork, *Inf. Chim.* **1979**, *192–193*, 137–140; i) G. Stork, J. E. McMurry, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5464–5465; j) G. Stork, D. Sherman, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 3758–3759.
- [38] a) G. Stork, S. Raucher, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 1583–1584; b) G. Stork, T. Takahashi, I. Kawamoto, T. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 8272.
- [39] a) G. Stork, J. J. La Clair, P. Spargo, R. P. Nargund, N. Totah, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5304–5305; b) G. Stork, Y. K. Yee, *Can. J. Chem.* **1984**, *62*, 2627–8; c) G. Stork, A. A. Hagedorn III, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3609–3611.
- [40] P. W. Hickmott, *Tetrahedron* **1982**, *28*, 1975–2050; siehe auch Lit. [73].
- [41] a) G. Stork, J. D. Winkler, N. A. Saccamano, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 465–468; b) G. Stork, C. S. Shiner, J. D. Winkler, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 310–312; c) G. Stork, A. R. Schoofs, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 5081–5082; d) G. Stork, P. G. Williard, *J. Am. Chem.*

- Soc.* **1977**, *99*, 7067–7068; e) G. Stork, A. Y. W. Leong, A. M. Touzin, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3491–3493; f) G. Stork, *Pure Appl. Chem.* **1975**, *43*, 553–562; g) G. Stork, J. C. Depezay, J. D'Angelo, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 389–392; h) G. Stork, J. D'Angelo, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7114–7116; i) G. Stork, L. D. Cama, D. R. Coulson, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5268–5270; j) G. Stork, L. Maldonado, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5272–5274; k) G. Stork, M. E. Jung, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 3682–3684; l) G. Stork, B. Ganem, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6152–6153; m) G. Stork, J. O. Gilbert; R. K. Beckman, Jr., K. A. Parker, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2014–2016; n) G. Stork, L. Maldonado, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 5286–5287; o) G. Stork, S. Danishefsky, M. Ohashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5459–5460.
- [42] a) G. Stork, R. Mah, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3609–3612; b) G. Stork, M. E. Reynolds, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6911–6913; c) G. Stork, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 149–154; d) G. Stork, R. Mook, Jr., *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4529–4532; e) G. Stork, R. Mook, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2829–2831; f) G. Stork, N. H. Baine, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5927–5930; g) G. Stork, M. J. Sofia, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6826–6828; h) G. Stork, M. Kahn, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 500–501; i) G. Stork, P. M. Sher, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6765–6766; j) G. Stork, R. Mook, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3720–3722; k) G. Stork, R. Mook, Jr., S. A. Biller, S. D. Rychnovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3741–3742; l) G. Stork, N. H. Baine, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2321–2323.
- [43] a) G. Stork, J. J. La Clair, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 247–248; b) G. Stork, T. Y. Chan, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6595–6596; c) G. Stork, T. Y. Chan, G. A. Breault, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7578–7579; d) G. Stork, G. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1087–1088; e) G. Stork, H. S. Suh, G. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7054–7056.
- [44] A. Eschenmoser, C. E. Wintner, *Science* **1977**, *196*, 1410–1420.
- [45] A. Eschenmoser, *Quart. Rev. Chem. Soc.* **1970**, *24*, 366–415.
- [46] a) Siehe Lit.[32f–h]; b) A. Eschenmoser, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 5–40; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 5–40.
- [47] a) A. Eschenmoser, *Science* **1999**, *284*, 2118–2124; b) M. Beier, F. Reck, T. Wagner, R. Krishnamurthy, A. Eschenmoser, *Science* **1999**, *283*, 699–703.
- [48] *Reason and Imagination*, (Hrsg.: D. H. R. Barton), World Scientific, New Jersey, **1996**.
- [49] a) D. H. R. Barton, J. M. Beaton, L. E. Geller, M. M. Pechet, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 2640–2641; b) D. H. R. Barton, J. M. Beaton, L. E. Geller, M. M. Pechet, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 4076–4083; c) D. H. R. Barton, *Pure Appl. Chem.* **1968**, *16*, 1–15; d) D. H. R. Barton, *Aldrichim. Acta* **1990**, *23*, 3–10.
- [50] a) D. H. R. Barton, J. M. Beaton, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 2641; b) D. H. R. Barton, J. M. Beaton, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 4083–4089.
- [51] a) D. H. R. Barton, S. W. McCombie, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1975**, 1574–1585; b) D. H. R. Barton, W. B. Motherwell, *Pure Appl. Chem.* **1981**, *53*, 15–31; c) W. Hartwig, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2609–2645; d) D. H. R. Barton, S. Z. Zard, *Pure Appl. Chem.* **1986**, *58*, 675–684.
- [52] A. A. Akhrem, Y. A. Titov, *Total Steroid Synthesis*, Plenum, New York, **1970**.
- [53] a) P. J. Pelletier, J. B. Caventou, *Ann. Chim. Phys.* **1818**, *8*, 323; b) P. J. Pelletier, J. B. Caventou, *Ann. Chim. Phys.* **1819**, *10*, 142.
- [54] a) L. H. Briggs, H. T. Openshaw, R. Robinson, *J. Chem. Soc.* **1946**, 903; b) R. Robinson, *Experientia* **1946**, *2*, 28; c) zu einer umfangreichen Übersicht siehe G. F. Smith, *Alkaloids* **1965**, 591.
- [55] a) C. Bokhoven, J. C. Schoone, J. M. Bijvoet, *Proc. K. Ned. Akad. Wet.* **1948**, *51*, 990; b) C. Bokhoven, J. C. Schoone, J. M. Bijvoet, *Proc. K. Ned. Akad. Wet.* **1949**, *52*, 120; c) C. Bokhoven, J. C. Schoone, J. M. Bijvoet, *Acta Crystallogr.* **1951**, *4*, 275–280; d) J. H. Robertson, C. A. Beevers, *Nature* **1950**, *165*, 690–691; e) J. H. Robertson, C. A. Beevers, *Acta Crystallogr.* **1951**, *4*, 270–275; f) A. F. Peerdeman, *Acta Crystallogr.* **1956**, *9*, 824.
- [56] R. Robinson, *Prog. Org. Chem.* **1952**, *1*, 2.
- [57] R. B. Woodward, *Nature* **1948**, *162*, 155–156.
- [58] a) S. D. Knight, L. E. Overman, G. Pairaudeau, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9293–9294; b) S. D. Knight, L. E. Overman, G. Pairaudeau, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5776–5788.
- [59] a) P. Magnus, M. Giles, R. Bonnert, G. Johnson, L. McQuire, M. Deluca, A. Merritt, C. S. Kim, N. Vicker, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8116–8129; b) P. Magnus, M. Giles, R. Bonnert, C. S. Kim, L. McQuire, A. Merritt, N. Vicker, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4403–4405; c) M. E. Kuehne, F. Xu, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7490–7497; d) V. H. Rawal, S. Iwasa, M. T. Crimmins, *Org. Chem.* **1994**, *7*, 262–265; e) D. Sole, J. Bonjoch, S. Garcia-Rubio, E. Peidro, J. Bosch, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 408–410; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 395–397.
- [60] A. Fleming, *Br. J. Exp. Path.* **1929**, *10*, 226.
- [61] E. Chain, H. W. Florey, A. D. Gardner, N. G. Heatley, M. A. Jennings, J. Orr-Ewing, A. G. Sanders, *Lancet* **1940**, 239, 226.
- [62] a) Zu einer detaillierten Beschreibung des britisch-amerikanischen Penicillinprojekts: *The Chemistry of Penicillin* (Hrsg.: H. T. Clarke, J. R. Johnson, R. Robinson), Princeton University Press, Princeton, NJ, **1949**; b) Übersicht: A. H. Cook, *Quart. Rev. (London)* **1948**, *2*, 203.
- [63] Im Verlauf der gewaltigen Bemühungen während der Kriegszeit, Penicillin zu synthetisieren, gelang es einer Arbeitsgruppe bei Merck, geringe Mengen des Antibiotikums herzustellen: a) K. Folkers in *Perspectives in Organic Chemistry* (Hrsg.: A. Todd), Interscience, New York, **1956**, S. 409; b) V. duVigneaud, F. H. Carpenter, R. W. Holley, A. H. Livermore, J. R. Rachele, *Science* **1946**, *104*, 431–433; c) V. duVigneaud, J. L. Wood, M. E. Wright in *The Chemistry of Penicillin* (Hrsg.: H. T. Clarke, J. R. Johnson, R. Robinson), Princeton University Press, Princeton, NJ, **1949**, S. 893–894.
- [64] D. Crowfoot, C. W. Bunn, B. W. Rogers-Low, A. Turner-Jones in *The Chemistry of Penicillin* (Hrsg.: H. T. Clarke, J. R. Johnson, R. Robinson), Princeton University Press, Princeton, NJ, **1949**, S. 310.
- [65] a) J. C. Sheehan, K. R. Henery-Logan, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1262–1263; b) J. C. Sheehan, K. R. Henery-Logan, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 3089–3094.
- [66] J. C. Sheehan, *The Enchanted Ring: The Untold Story of Penicillin*, The MIT Press, Cambridge, MA, **1982**.
- [67] J. M. Müller, E. Schlittler, H. J. Bein, *Experientia* **1952**, *8*, 338.
- [68] A. Scriabine in *Pharmacology of Antihypertensive Drugs* (Hrsg.: A. Scriabine), Raven, New York, **1980**, S. 119.
- [69] a) C. F. Huebner, H. B. MacPhillamy, E. Schlittler, A. F. St. André, *Experientia* **1955**, *11*, 303; b) E. Wenkert, L. H. Liu, *Experientia* **1955**, *11*, 302–303; c) C. F. Huebner, E. Wenkert, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 4180; d) P. A. Diassi, F. L. Weisenborn, C. M. Dylon, O. Winterseiner, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 4687–4689; e) E. E. van Tamelen, P. D. Hance, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 4692–4693.
- [70] Andere Totalsynthesen von Reserpin: a) B. A. Pearlman, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6398–6404, 6404–6408; b) P. A. Wender, J. M. Schaus, A. W. White, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6157–6159; P. A. Wender, J. M. Schaus, A. W. White, *Heterocycles* **1987**, *25*, 263–270; c) S. F. Martin, H. Rüeger, S. A. Williamson, S. Grzejszczak, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6124–6134; d) G. Stork, *Pure Appl. Chem.* **1989**, *61*, 439–442.
- [71] K. Wiesner, *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* **1962**, *20*, 271–297.
- [72] a) G. Stork, R. A. Kretchmer, R. H. Schlessinger, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 1647–1648; b) G. Stork, *Pure Appl. Chem.* **1968**, *17*, 383–401.
- [73] a) G. Stork, R. Terrell, J. Szmuszkowicz, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 2029; b) G. Stork, H. Landesman, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 5128–5129; c) G. Stork, A. Brizzolara, H. Landesman, J. Szmuszkowicz, R. Terrell, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 207–222.
- [74] a) W. A. Ayer, W. R. Bowman, T. C. Joseph, P. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 1648–1650; b) S. Kim, Y. Bando, Z. Horii, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 2293–2294; c) C. H. Heathcock, E. F. Kleinman, E. S. Binkley, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 8036–8037; d) C. H. Heathcock, E. F. Kleinman, E. S. Binkley, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1054–1068; e) D. Schumann, H. J. Müller, A. Naumann, *Liebigs Ann. Chem.* **1982**, 1700–1705; f) E. Wenkert, C. A. Broka, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 714–717; g) G. A. Kraus, Y.-S. Hon, *Heterocycles* **1987**, *25*, 377–386; h) P. A. Grieco, Y. Dai, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5128–5129.
- [75] a) G. G. F. Newton, E. P. Abraham, *Nature* **1955**, *175*, 548; b) G. G. F. Newton, E. P. Abraham, *Biochem. J.* **1956**, *62*, 651–658.
- [76] a) E. P. Abraham, G. G. F. Newton, *Biochem. J.* **1961**, *79*, 377–393; b) D. C. Hodgkin, E. N. Maslen, *Biochem. J.* **1961**, *79*, 393–402.

- [77] Zu einer aufschlussreichen Erörterung und einer Zusammenstellung wichtiger Zitate: J. S. Bindra, R. Bindra, *Prostaglandin Synthesis*, Academic Press, New York, **1977**, S. 7.
- [78] a) S. Bergström, J. Sjövall, *Acta Chem. Scand.* **1957**, *11*, 1086; b) S. Bergström, J. Sjövall, *Acta Chem. Scand.* **1960**, *14*, 1693–1700; c) S. Bergström, J. Sjövall, *Acta Chem. Scand.* **1960**, *14*, 1701–1705; d) S. Bergström, R. Ryhase, B. Samuelsson, J. Sjövall, *Acta Chem. Scand.* **1962**, *16*, 501–502; e) S. Bergström, R. Ryhase, B. Samuelsson, J. Sjövall, *J. Biol. Chem.* **1963**, *238*, 3555–3564.
- [79] P. W. Collins, S. W. Djuric, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1533–1564.
- [80] a) E. J. Corey, N. M. Weinshenker, T. K. Schaaf, W. Huber, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 5675–5677; b) E. J. Corey, T. K. Schaaf, W. Huber, U. Koelliker, N. M. Weinshenker, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 397–398; c) E. J. Corey, R. Noyori, T. K. Schaaf, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 2586–2587; d) E. J. Corey, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1971**, *180*, 24–37.
- [81] a) J. S. Bindra, R. Bindra, *Prostaglandin Synthesis*, Academic Press, New York, **1977**; b) A. Mitra, *The Synthesis of Prostaglandins*, Wiley-Interscience, New York, **1977**.
- [82] *New Synthetic Routes to Prostaglandins and Thromboxanes* (Hrsg.: S. M. Roberts, F. Scheinmann), Academic Press, San Diego, **1982**.
- [83] a) M. P. L. Caton, *Tetrahedron* **1979**, *35*, 2705–2742; b) K. C. Nicolaou, G. P. Gasic, W. E. Barnette, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 356–379; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 293–312; c) R. F. Newton, S. M. Roberts, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 2163–2196; d) R. Noyori, M. Suzuki, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 854–882; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 847–876.
- [84] Zur Entwicklung von Coreys Synthese der Prostaglandine siehe Lit. [3, 4].
- [85] E. J. Corey, D. H. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 6908–6909.
- [86] A. I. Myers, *J. Heterocycl. Chem.* **1998**, *35*, 991–1002.
- [87] a) D. A. Evans, J. V. Nelson, E. Vogel, T. R. Taber, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3099–3111; b) D. A. Evans, J. M. Takacs, L. R. McGee, M. D. Ennis, D. J. Mathre, J. Bartroli, *Pure Appl. Chem.* **1981**, *53*, 1109–1127; c) D. A. Evans, J. V. Nelson, T. R. Taber, *Top. Stereochem.* **1982**, *13*, 1–115; d) D. A. Evans, *Aldrichim. Acta* **1982**, *15*, 23–32.
- [88] W. Oppolzer, *Pure Appl. Chem.* **1990**, *62*, 1241–1250.
- [89] a) H. C. Brown, P. K. Jadhav, K. S. Bhat, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1535–1538; b) P. K. Jadhav, K. S. Bhat, T. Perumal, H. C. Brown, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 432–439.
- [90] a) E. J. Corey, R. Imwinkelried, S. Pikul, Y. B. Xiang, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5493–5495; b) E. J. Corey, N. Imai, S. Pikul, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7517–7520.
- [91] a) E. J. Corey, T. P. Loh, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8966–8967; b) E. J. Corey, T. P. Loh, T. D. Roper, M. D. Azimioara, M. C. Noe, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8290–8292.
- [92] a) E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551–5553; b) E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, C. P. Chen, V. K. Singh, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7925–7926; c) E. J. Corey, S. Shibata, R. K. Bakshi, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2861–2863; d) E. J. Corey, R. K. Bakshi, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 611–614.
- [93] a) W. S. Johnson, *Acc. Chem. Res.* **1968**, *1*, 1–8; b) W. S. Johnson, *Angew. Chem.* **1976**, *88*, 33–41; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, *15*, 9–16; c) W. S. Johnson, *Bioorg. Chem.* **1976**, *5*, 51–98.
- [94] a) R. B. Clayton, *Quart. Rev. (London)* **1968**, *19*, 168; b) R. B. Woodward, K. Bloch, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 2023–2024; c) E. E. van Tamelen, J. D. Willet, R. B. Clayton, K. E. Lord, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 4752–4754; d) E. E. van Tamelen, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6480–6481; e) E. J. Corey, W. E. Russey, P. R. Ortiz de Montellano, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 4750–4751; f) E. J. Corey, S. C. Virgil, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4025–4026; g) E. J. Corey, S. C. Virgil, S. Sars, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8171–8172; h) E. J. Corey, S. C. Virgil, D. R. Liu, S. Sarshar, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1524–1525.
- [95] a) E. E. van Tamelen, *Acc. Chem. Res.* **1975**, *8*, 152–158; b) E. E. van Tamelen, G. M. Milne, M. I. Suffness, M. C. Rudler Chauvin, R. J. Anderson, R. S. Achini, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 7202–7204; c) E. E. van Tamelen, J. W. Murphy, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 7206–7207; d) E. E. van Tamelen, R. J. Anderson, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 8225–8228; e) E. E. van Tamelen, R. A. Holton, R. E. Hopla, W. E. Konz, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 8228–8229; f) E. E. van Tamelen, M. P. Seiler, W. Wierenga, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 8229–8231.
- [96] T. Goto, Y. Kishi, S. Takahashi, Y. Hirata, *Tetrahedron*, **1965**, *21*, 2059, zit. Lit.
- [97] Totalsynthese: a) Y. Kishi, F. Nakatsubo, M. Aratani, T. Goto, S. Inoue, H. Kakoi, S. Sugiura, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 5127–5128; b) Y. Kishi, F. Nakatsubo, M. Aratani, T. Goto, S. Inoue, H. Kakoi, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 5129–5132; c) Y. Kishi, M. Aratani, T. Fukuyama, F. Nakatsubo, T. Goto, S. Inoue, H. Tanino, S. Sugiura, H. Kakoi, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 9217–9219; d) Y. Kishi, T. Fukuyama, M. Aratani, F. Nakatsubo, T. Goto, S. Inoue, H. Tatino, S. Sugiura, H. Kakoi, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 9219–9221.
- [98] a) R. B. Woodward, *Spec. Publ. Chem. Soc.* **1967**, *21*, 217; b) R. B. Woodward, R. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1969**, *81*, 797–869; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 781–853; c) R. B. Woodward, R. Hoffmann, *The Conservation of Orbital Symmetry*, Academic Press, New York, **1970**, S. 178.
- [99] a) D. Crowfoot-Hodgkin, A. W. Johnson, A. R. Todd, *Spec. Publ. Chem. Soc.* **1955**, *3*, 109; b) D. Crowfoot-Hodgkin, J. Kamper, M. MacKay, J. Pickworth, K. C. Trueblood, J. G. White, *Nature* **1956**, *178*, 64–66; c) D. Crowfoot-Hodgkin, J. Kamper, J. Lindsey, M. MacKay, J. Pickworth, J. H. Robertson, C. B. Shoemaker, J. G. White, R. J. Prosen, K. N. Trueblood, *Proc. R. Soc. London Ser. A* **1957**, *242*, 228; d) R. Bonnett, *Chem. Rev.* **1963**, *63*, 573–605.
- [100] W. Friedrich, G. Gross, K. Bernhauser, P. Zeller, *Helv. Chim. Acta.* **1960**, *43*, 704–712.
- [101] R. B. Woodward in *Perspectives in Organic Chemistry* (Hrsg.: A. Todd), Interscience, New York, **1956**, S. 160.
- [102] a) E. J. Corey, E. J. Trybulski, L. S. Melvin, Jr., K. C. Nicolaou, J. A. Secrist, R. Lett, P. W. Sheldrake, J. R. Falck, D. J. Brunelle, M. F. Haslanger, S. Kim, S. Yoo, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4618–4620; b) E. J. Corey, S. Kim, S. Yoo, K. C. Nicolaou, L. S. Melvin, Jr., D. J. Brunelle, J. R. Falck, E. J. Trybulski, R. Lett, P. W. Sheldrake, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4620–4622.
- [103] E. J. Corey, K. C. Nicolaou, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5614–5616.
- [104] a) E. J. Corey, K. C. Nicolaou, L. S. Melvin, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 653–654; E. J. Corey, K. C. Nicolaou, L. S. Melvin, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 654–655; b) K. C. Nicolaou, *Tetrahedron* **1977**, *33*, 683–710; c) S. Masamune, G. S. Bates, J. W. Corcoran, *Angew. Chem.* **1977**, *89*, 602–624; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1977**, *16*, 585–607; d) I. Paterson, M. M. Mansuri, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3569–3624.
- [105] A. Agtarap, J. W. Chamberlin, M. Pinkerton, L. Steinrauf, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5737–5739.
- [106] a) M. Dobler, *Ionophores and Their Structures*, Wiley, New York, **1981**; b) J. W. Westley, *Adv. Appl. Microbiol.* **1977**, *22*, 177; c) B. C. Pressman, *Annu. Rev. Biochem.* **1976**, *45*, 501; d) J. W. Westley, *Annu. Rep. Med. Chem.* **1975**, *10*, 246.
- [107] *Polyether Antibiotics: Naturally Occurring Acid Ionophores, Vol. 1–2* (Hrsg.: J. W. Westley), Marcel Dekker, New York, **1982**.
- [108] a) G. Schmid, T. Fukuyama, K. Akasaka, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 259–260; b) T. Fukuyama, C.-L. Wang, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 260–262; c) T. Fukuyama, K. Akasaka, D. S. Karanewsky, C.-L. Wang, G. Schmid, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 262–263.
- [109] T. Nakata, G. Schmid, B. Vranesic, M. Okigawa, T. Smith-Palmer, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2933–2935.
- [110] a) D. B. Collum, J. H. McDonald III, W. C. Still, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2117–2118; b) D. B. Collum, J. H. McDonald III, W. C. Still, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2118–2120; c) D. B. Collum, J. H. McDonald III, W. C. Still, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2120–2121.
- [111] a) W. M. Bandaranayake, J. E. Banfield, D. S. C. Black, G. D. Fallon, B. M. Gatehouse, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 162–163; b) W. M. Bandaranayake, J. E. Banfield, D. S. C. Black, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 902–903; c) W. M. Bandaranayake, J. E. Banfield, D. S. C. Black, G. D. Fallon, B. M. Gatehouse, *Aust. J. Chem.* **1981**, *34*, 1655–1667; d) W. M. Bandaranayake, J. E. Banfield, D. S. C. Black, *Aust. J. Chem.* **1982**, *35*, 557–565; e) W. M. Bandaranayake, J. E. Banfield, D. S. C. Black, G. D. Fallon, B. M. Gatehouse, *Aust. J. Chem.* **1982**, *35*, 567–579; f) J. E. Banfield, D. S. C. Black, S. R. Johns, R. I. Willing, *Aust. J. Chem.* **1982**, *35*, 2247–2256.

- [112] a) K. C. Nicolaou, N. A. Petasis, R. E. Zipkin, J. Uenishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5555–5557; b) K. C. Nicolaou, N. A. Petasis, J. Uenishi, R. E. Zipkin, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5557–5558; c) K. C. Nicolaou, R. E. Zipkin, N. A. Petasis, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5558–5560; d) K. C. Nicolaou, N. A. Petasis, R. E. Zipkin, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5560–5562; e) K. C. Nicolaou, N. A. Petasis in *Strategies and Tactics in Organic Synthesis, Vol. 1* (Hrsg.: T. Lindberg), Academic Press, San Diego, **1984**, S. 155–173.
- [113] K. C. Nicolaou, *Chem. Br.* **1985**, 813–817.
- [114] R. S. Dewey, B. H. Arison, J. Hannah, D. H. Shih, G. Albers-Schonberg, *J. Antibiot.* **1985**, *38*, 1691–1698.
- [115] a) R. E. Dolle, K. C. Nicolaou, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 1016–1018; b) R. E. Dolle, K. C. Nicolaou, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1691–1694; c) R. E. Dolle, K. C. Nicolaou, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1695–1698.
- [116] K. C. Nicolaou, R. E. Dolle, D. P. Papahatjis, J. L. Randall, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4189–4192.
- [117] K. C. Nicolaou, *Chemtracts: Org. Chem.* **1991**, *4*, 181–198.
- [118] a) K. Tachibana, P. J. Scheuer, Y. Tsukitani, H. Kikutsi, D. V. Engen, J. Clardy, Y. Gopichand, F. Schmitz, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2469–2471; b) M. Murata, M. Shimatani, H. Sugitani, Y. Oshima, T. Yasumoto, *Bull. Jpn. Soc. Sci. Fish.* **1982**, *48*, 549. Zur biologischen Wirkung: a) R. Boe, B. T. Gjertsen, O. K. Vintermyr, G. Houge, M. Lanotte, S. O. Diskeland, *Exp. Cell Res.* **1991**, *195*, 237–246; b) A. Takai, G. Mieskes, *Biochem. J.* **1991**, *275*, 233–239.
- [119] a) M. Isobe, Y. Ichikawa, H. Masaki, T. Goto, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3607–3610; b) Y. Ichikawa, M. Isobe, T. Goto, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5049–5052; c) M. Isobe, Y. Ichikawa, T. Goto, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5199–5202; d) M. Isobe, Y. Ichikawa, D.-I. Bai, T. Goto, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5203–5206; e) M. Isobe, Y. Ichikawa, T. Goto, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 963–966; f) M. Isobe, Y. Ichikawa, D.-I. Bai, H. Masaki, T. Goto, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 4767–4776.
- [120] a) C. J. Forsyth, S. F. Sabes, R. A. Urbaneck, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8381–8382; b) S. F. Sabes, R. A. Urbaneck, C. J. Forsyth, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2534–2542.
- [121] S. V. Ley, A. C. Humphries, H. Eick, R. Bownham, A. R. Ross, R. J. Boyce, J. B. J. Pavey, J. Pietruszka, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 3907–3912.
- [122] a) J. Vandeputte, J. L. Wachtel, E. T. Stiller, *Antibiot. Annu.* **1956**, 587; b) W. Mechinski, C. P. Shaffner, P. Ganis, G. Avitabile, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 3873–3876; c) P. Ganis, G. Avitabile, W. Mechinski, C. P. Shaffner, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 4560–4564.
- [123] a) K. C. Nicolaou, R. A. Daines, J. Uenishi, W. S. Li, D. P. Papahatjis, T. K. Chakraborty, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2205–2208; b) K. C. Nicolaou, R. A. Daines, T. K. Chakraborty, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2208–2210; c) K. C. Nicolaou, T. K. Chakraborty, R. A. Daines, N. S. Simpkins, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 413–416; d) K. C. Nicolaou, R. A. Daines, T. K. Chakraborty, Y. Ogawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2821–2822; e) K. C. Nicolaou, R. A. Daines, J. Uenishi, W. S. Li, D. P. Papahatjis, T. K. Chakraborty, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4672–4685; f) K. C. Nicolaou, R. A. Daines, T. K. Chakraborty, Y. Ogawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4685–4696; g) K. C. Nicolaou, R. A. Daines, Y. Ogawa, T. K. Chakraborty, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4696–4705.
- [124] T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974–5976.
- [125] Neuere Übersicht: K. C. Nicolaou, M. W. Härter, J. L. Gunzner, A. Nadin, *Liebigs Ann.* **1997**, 1283–1301.
- [126] R. M. Kennedy, A. Abiko, T. Takemasa, M. Okumoto, S. Masamune, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 451–454.
- [127] a) S. Furukawa, *Sci. Pap. Inst. Phys. Chem. Res.* **1932**, *19*, 27; b) S. Furukawa, *Sci. Pap. Inst. Phys. Chem. Res.* **1933**, *21*, 273; c) S. Furukawa, *Sci. Pap. Inst. Phys. Chem. Res.* **1934**, *24*, 304; d) B. Max, *Trends Pharmacol. Sci.* **1987**, *8*, 290; e) R. T. Major, *Science* **1967**, *157*, 1270–1272; f) H. Lutz, *J. Am. Forests* **1931**, *37*, 475; g) H. J. Prideux-Brune, *R. Hort. Soc.* **1947**, *72*, 446; h) J. N. Wilford in *The New York Times: Medical Science*, **1988**, March 1, L, S. C3.
- [128] a) K. Nakanishi, *Pure Appl. Chem.* **1967**, *14*, 89–113; siehe auch: b) N. Sakabe, S. Takada, K. Okabe, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1967**, 259–261; c) K. Okabe, K. Yamada, S. Yamamura, S. Takada, *J. Chem. Soc. C* **1967**, 2201–2206.
- [129] a) E. J. Corey, M. C. Kang, M. C. Desai, A. K. Ghosh, I. N. Houpis, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 649–651; siehe auch: b) M. C. Desai, A. K. Ghosh, M. C. Kang, I. N. Houpis in *Strategies and Tactics in Organic Synthesis, Vol. 3* (Hrsg.: T. Lindenberg), Academic Press, New York, **1991**, S. 89. Siehe auch Lit. [3]. Eine weitere Synthese von Gingkolid B wurde kürzlich beschrieben: M. T. Crimmins, J. M. Pace, P. G. Nantermet, A. S. Kim-Meade, J. B. Thomas, S. H. Watterson, A. S. Wagman, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10249–10250.
- [130] Übersichten zu Palytoxin: a) R. E. Moore, *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* **1985**, *48*, 81–202; b) Y. Hirata, D. Uemura, Y. Ohizumi, *Handbook of Natural Toxins, Vol. 3* (Hrsg.: A. T. Tu), Marcel Dekker, New York, **1988**, S. 241.
- [131] D. Uemura, K. Ueda, Y. Hirata, H. Naoki, T. Iwashita, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2781–2784.
- [132] R. E. Moore, G. Bartolini, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2491–2494.
- [133] 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. W. 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; b) 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. W. 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*, 7530–7533. Siehe auch Lit. [3].
- [134] E. M. Suh, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11205–11206. Siehe auch Lit. [3].
- [135] T. Kihara, H. Kusakabe, G. Nakamura, T. Sakurai, K. Isono, *J. Antibiot.* **1981**, *34*, 1073–1074.
- [136] T. Sakurai, T. Kihara, K. Isono, *Acta Crystallogr. Sect. C* **1983**, *39*, 295–297; T. Kihara, K. Isono, *J. Antibiot.* **1983**, *36*, 1236–1241.
- [137] D. A. Evans, S. W. Kaldor, T. K. Jones, J. Clardy, T. J. Stout, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7001–7031. Siehe auch Lit. [3].
- [138] a) G. Stork, S. D. Rychnovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1564–1565; G. Stork, S. D. Rychnovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1565–1566; b) G. Stork, S. D. Rychnovsky, *Pure Appl. Chem.* **1986**, *58*, 767–772.
- [139] a) M. D. Lee, T. S. Dunne, M. M. Siegel, C. C. Chang, G. O. Morton, D. B. Borders, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3464–3466; b) M. D. Lee, T. S. Dunne, C. C. Chang, G. A. Ellestad, M. M. Siegel, G. O. Morton, G. O. McGahren, D. B. Borders, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3466–3468; c) M. D. Lee, T. S. Dunne, C. C. Chang, M. M. Siegel, G. O. Morton, G. A. Ellestad, W. J. McGahren, D. B. Borders, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 985–997.
- [140] Übersichten: a) K. C. Nicolaou, W.-M. Dai, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1453–1481; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1387–1416; b) K. C. Nicolaou, A. L. Smith, E. W. Yue, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, *90*, 5881–5888.
- [141] a) R. G. Bergman, *Acc. Chem. Res.* **1973**, *6*, 25–31; b) R. R. Jones, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 660–661; c) T. P. Lockhart, P. B. Gomita, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4091–4096.
- [142] a) K. C. Nicolaou, C. W. Hummel, E. N. Pitsinos, M. Nakada, A. L. Smith, K. Shibayama, H. Saimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10082–10084; b) R. D. Groneberg, T. Miyazaki, N. A. Stylianides, T. J. Schulze, W. Stahl, E. P. Schreiner, T. Suzuki, Y. Iwabuchi, A. L. Smith, K. C. Nicolaou, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7593–7611; c) A. L. Smith, E. N. Pitsinos, C.-K. Hwang, Y. Mizuno, H. Saimoto, G. R. Scarlato, T. Suzuki, K. C. Nicolaou, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7612–7624; d) K. C. Nicolaou, C. W. Hummel, M. Nakada, K. Shibayama, E. N. Pitsinos, H. Saimoto, Y. Mizuno, K.-U. Baldenius, A. L. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7625–7635; e) K. C. Nicolaou, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1462–1471; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1377–1385.
- [143] S. A. Hitchcock, S. H. Boyer, M. Y. Chu-Moyer, S. H. Olson, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 928–932; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 858–862.
- [144] a) C. Vézina, A. Kudelski, S. N. Sehgal, *J. Antibiot.* **1975**, *28*, 721–726; b) S. N. Sehgal, H. Baker, C. Vézina, *J. Antibiot.* **1975**, *28*, 727–732.

- [145] a) D. C. N. Swindells, P. S. White, J. A. Findlay, *Can. J. Chem.* **1978**, *56*, 2491–2492; b) J. A. Findlay, L. Radics, *Can. J. Chem.* **1980**, *58*, 579–590.
- [146] M. K. Rosen; S. L. Schreiber, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 413–429; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 384–400; b) S. L. Schreiber, *Science* **1991**, *251*, 283–287; c) S. L. Schreiber, J. Liu, M. W. Albers, R. Karmacharya, E. Koh, P. K. Martin, M. K. Rosen, R. F. Standaert, T. J. Wandless, *Transplant. Proc.* **1991**, *23*, 2839–2844.
- [147] a) K. C. Nicolaou, T. K. Chakraborty, A. D. Piscopio, N. Minowa, P. Bertinato, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4419–4420; b) A. D. Piscopio, N. Minowa, T. K. Chakraborty, K. Koide, P. Bertinato, K. C. Nicolaou, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 617–618; c) K. C. Nicolaou, P. Bertinato, A. D. Piscopio, T. K. Chakraborty, N. Minowa, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 619–622; d) K. C. Nicolaou, A. D. Piscopio, P. Bertinato, T. K. Chakraborty, N. Minowa, K. Koide, *Chem. Eur. J.* **1995**, *1*, 318–323. Siehe auch Lit. [3].
- [148] D. Romo, S. D. Meyer, D. D. Johnson, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7906–7909.
- [149] C. M. Hayward, D. Johannes, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9345–9346.
- [150] A. B. Smith III, S. M. Condon, J. A. McCauley, J. L. Leazer, Jr., J. W. Leahy, R. E. Maleczka, Jr., *J. Org. Chem.* **1995**, *117*, 5407–5408.
- [151] M. A. Duncton, G. Pattenden, *J. Chem. Soc. Perkins Trans. 1*, **1999**, 1235–1246.
- [152] M. C. Wani, H. L. Taylor, M. E. Wall, P. Coggon, A. T. McPhail, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2325–2327.
- [153] K. C. Nicolaou, W.-M. Dai, R. K. Guy, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 38–69; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 15–44; K. C. Nicolaou, R. K. Guy, P. Potier, *Sci. Am.* **1996**, *272*(6), 84–88.
- [154] a) K. C. Nicolaou, Z. Yang, J.-J. Liu, H. Ueno, P. G. Nantermet, R. K. Guy, C. F. Claiborne, J. Renaud, E. A. Couladouros, K. Paulvannan, E. J. Sorensen, *Nature* **1994**, *367*, 630–634; b) K. C. Nicolaou, P. G. Nantermet, H. Ueno, R. K. Guy, E. A. Couladouros, E. J. Sorensen, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 624–633; c) K. C. Nicolaou, J.-J. Liu, Z. Yang, H. Ueno, E. J. Sorensen, C. F. Claiborne, R. K. Guy, C.-K. Hwang, M. Nakada, P. G. Nantermet, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 634–644; d) K. C. Nicolaou, Z. Yang, J.-J. Liu, P. G. Nantermet, C. F. Claiborne, J. Renaud, R. K. Guy, K. Shibayama, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 645–652; e) K. C. Nicolaou, H. Ueno, J.-J. Liu, P. G. Nantermet, Z. Yang, J. Renaud, K. Paulvannan, R. Chadha, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 653–659; f) K. C. Nicolaou, R. K. Guy, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2047–2059; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2079–2090. Siehe auch Lit. [3].
- [155] a) R. A. Holton, C. Somoza, K. B. Kim, F. Liang, R. J. Biediger, 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; b) R. A. Holton, K. B. Kim, C. Somoza, F. Liang, R. J. Biediger, 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*, 1599–1600.
- [156] J. J. Masters, J. T. Link, L. B. Snyder, W. B. Young, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1995**, *34*, 1886–1888; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1723–1726.
- [157] a) P. A. Wender, N. F. Badham, S. P. Conway, P. E. Floreancig, T. E. Glass, J. B. Houze, N. E. Krauss, D. Lee, D. G. Marquess, P. L. McGrane, W. Meng, M. G. Natchus, A. J. Shuker, J. C. Sutton, R. E. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2757–2758; b) P. A. Wender, N. F. Badham, S. P. Conway, P. E. Floreancig, T. E. Glass, C. Graenicher, J. B. Houze, J. Jaenichen, D. Lee, D. G. Marquess, P. L. McGrane, W. Meng, T. P. Mucciari, M. Muehlebach, M. G. Natchus, H. Paulsen, D. B. Rawlins, J. Satkofsky, A. J. Shuker, J. C. Sutton, R. E. Taylor, K. Tomooka, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2755–2756; c) P. A. Wender, D. G. Marquess, L. P. McGrane, R. E. Taylor, *Chemtracts: Org. Chem.* **1994**, *7*, 160–171.
- [158] I. Shiina, K. Saitoh, I. Frechard-Ortuno, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1998**, 3–4; T. Mukaiyama, I. Shiina, H. Iwadare, M. Saitoh, T. Nishimura, N. Ohkawa, H. Sakoh, K. Nishimura, Y.-I. Tani, M. Hasegawa, K. Yamada, K. Saitoh, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 121–161.
- [159] K. Morihira, R. Hara, S. Kawahara, T. Nishimori, N. Nakamura, H. Kusama, I. Kuwajima, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12980–12981.
- [160] J. D. Bergström, M. M. Kurtz, D. J. Rew, A. M. Amend, J. D. Karkas, R. G. Bostedor, V. S. Bansal, C. Dufresne, F. L. VanMiddlesworth, O. D. Hensens, J. M. Liesch, D. L. Zink, K. E. Wilson, J. Onishi, J. A. Milligan, G. Bills, L. Kaplan, M. Nallin Omstead, R. G. Jenkins, L. Huang, M. S. Meinz, L. Quinn, R. W. Burg, Y. L. Kong, S. Mochales, M. Mojena, I. Martin, F. Pelaez, M. T. Diez, A. W. Alberts, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, *90*, 80–84.
- [161] a) M. J. Dawson, J. E. Farthing, P. S. Marshall, R. F. Middleton, M. J. O'Neill, A. Shuttleworth, C. Stylli, R. M. Tait, P. M. Taylor, H. G. Wildman, A. D. Buss, D. Langley, M. V. Hayes, *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 639–648; b) P. J. Sidebottom, R. M. Highcock, S. J. Lane, P. A. Procopiou, N. S. Watson, *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 648–658.
- [162] A. Nadin, K. C. Nicolaou, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1732–1766; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1623–1656.
- [163] A. Baxter, B. J. Fitzgerald, J. L. Hutson, A. D. McCarthy, J. M. Motteram, B. C. Ross, M. Sapra, M. A. Snowden, N. S. Watson, R. J. Williams, C. Wright, *J. Biol. Chem.* **1992**, *267*, 11705–11708.
- [164] a) K. C. Nicolaou, E. W. Yue, Y. Naniwa, F. DeRiccardis, A. Nadin, J. E. Leresche, S. La Greca, Z. Yang, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2306–2309; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2184–2187; b) K. C. Nicolaou, A. Nadin, J. E. Leresche, S. La Greca, T. Tsuri, E. W. Yue, Z. Yang, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2309–2312; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2187–2190; c) K. C. Nicolaou, A. Nadin, J. E. Leresche, E. W. Yue, S. La Greca, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2312–2313; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2190–2191; d) K. C. Nicolaou, E. W. Yue, S. La Greca, A. Nadin, Z. Yang, J. E. Leresche, T. Tsuri, Y. Naniwa, F. De Riccardis, *Chem. Eur. J.* **1995**, *1*, 467. Siehe auch Lit. [3].
- [165] a) Ausgezeichnete Übersichten zur asymmetrischen Sharpless-Dihydroxylierung (AD-Reaktion): a) H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483–2547; b) D. J. Berensford, C. Bolm, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1159–1170, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1059–1070.
- [166] a) E. M. Carreira, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10825–10827; b) E. M. Carreira, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8106–8125.
- [167] D. A. Evans, J. C. Barrow, J. L. Leighton, A. J. Robichaud, M. J. Sefkow, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 12111–12112.
- [168] D. Stoermer, S. Caron, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9115–9125; b) S. Caron, D. Stoermer, A. K. Mapp, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9126–9134.
- [169] a) S. Carmely, Y. Kashman, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 511–514; b) M. Kobayashi, J. Tanaka, T. Katori, M. Matura, I. Kitagawa, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2963–2966; c) M. Kobayashi, J. Tanaka, T. Katori, M. Matura, M. Yamashita, I. Kitagawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 2409–2418; d) I. Kitagawa, M. Kobayashi, T. Katori, M. Yamashita, M. Doi, T. Ishida, J. Tanaka, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3710–3712; e) M. Doi, T. Ishida, M. Kobayashi, I. Kitagawa, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3629–3632.
- [170] a) I. Paterson, J. G. Cumming, R. A. Ward, S. Lambole, *Tetrahedron* **1995**, *34*, 9393–9412; b) I. Paterson, J. S. Smith, R. A. Ward, *Tetrahedron* **1995**, *34*, 9413–9436; c) I. Paterson, R. A. Ward, J. D. Smith, J. G. Cumming, K.-S. Yeung, *Tetrahedron* **1995**, *34*, 9437–9466; d) I. Paterson, K.-S. Yeung, R. A. Ward, J. D. Smith, J. G. Cummings, S. Lambole, *Tetrahedron* **1995**, *34*, 9467–9486.
- [171] A. P. Patron, P. Richter, M. J. Tomaszewski, R. A. Miller, K. C. Nicolaou, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1147–1150; P. K. Richter, M. J. Tomaszewski, R. Miller, A. P. Patron, K. C. Nicolaou, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1151–1152; K. C. Nicolaou, K. Ajito, A. P. Patron, H. Khatuya, P. K. Richter, P. Bertinato, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3059–3060; K. C. Nicolaou, A. P. Patron, K. Ajito, P. K. Richter, H. Khatuya, P. Bertinato, R. A. Miller, M. J. Tomaszewski, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 847–868.
- [172] a) C. J. Cowden, I. Paterson, *Org. React.* **1997**, *51*, 1–200; b) I. Paterson, M. A. Lister, C. K. McClure, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4787–4190; c) I. Paterson, A. N. Hulme, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3288–3300; d) I. Paterson, J. M. Goodman, M. A. Lister, R. C. Schumann, C. K. McClure, R. D. Norcross, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4663–4684.
- [173] J. Carretero, L. Ghosez, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2059–2063.
- [174] a) Y. Gao, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7538–7539; b) B. Kim, K. B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 655–658; c) B.

- Lohray, Y. Gao, K. B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2623–2626.
- [175] J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989–1993.
- [176] a) *International Symposium on Red Tides* (Hrsg.: T. Okaichi, D. M. Anderson, T. Nemoto), Elsevier, New York, **1989**; b) „Marine Toxins: Origin, Structure and Molecular Pharmacology“: V. L. Trainer, R. A. Edwards, A. M. Szmant, A. M. Stuart, T. J. Mende, D. G. Baden, *ACS Symp. Ser.* **1990**, *418*; c) D. M. Anderson, A. W. White, *Oceanus* **1992**, *35*, 55; d) D. M. Anderson, *Sci. Am.* **1994**, *271*(8), 62–68, zit. Lit.; e) V. L. Trainer, D. G. Baden, W. A. Catterall, *J. Biol. Chem.* **1994**, *269*, 19904–19909.
- [177] Y.-Y. Lin, M. Risk, S. M. Ray, D. Van Engen, J. Clardy, J. Golik, J. C. James, K. Nakanishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6773–6775.
- [178] a) K. C. Nicolaou, E. A. Theodorakis, F. P. J. T. Rutjes, J. Tiebes, M. Sato, E. Untersteller, X.-Y. Xiao, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1171–1172; b) K. C. Nicolaou, F. P. J. T. Rutjes, E. A. Theodorakis, J. Tiebes, M. Sato, E. Untersteller, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1173–1174; K. C. Nicolaou, C.-K. Hwang, M. E. Duggan, D. A. Nugiel, Y. Abe, K. Bal Reddy, S. A. DeFrees, D. R. Reddy, R. A. Awartani, S. R. Conley, F. P. J. T. Rutjes, E. A. Theodorakis, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10227–10238; K. C. Nicolaou, E. A. Theodorakis, F. P. J. T. Rutjes, M. Sato, J. Tiebes, X.-Y. Xiao, C.-K. Hwang, M. E. Duggan, Z. Yang, E. A. Couladouros, F. Sato, J. Shin, H.-M. He, T. Bleckman, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10239–10251; K. C. Nicolaou, F. P. J. T. Rutjes, E. A. Theodorakis, J. Tiebes, M. Sato, E. Untersteller, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10252–10263.
- [179] K. C. Nicolaou, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 644–664; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 588–607. Siehe auch Lit. [3].
- [180] M. Konishi, H. Ohkuma, T. Tsuno, T. Oki, G. D. Van Duyne, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *1127*, 3715–3716.
- [181] H. Kamei, Y. Nishiyama, A. Takahashi, Y. Obi, T. Oki, *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 1306–1311.
- [182] J. Taunton, J. L. Wood, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10378–10379.
- [183] A. G. Myers, M. E. Fraley, M. J. Tom, S. B. Cohen, D. J. Madar, *Chem. Biol.* **1995**, *2*, 33–43.
- [184] M. D. Shair, T. Y. Yoon, K. K. Mosny, T. C. Chou, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9509–9525.
- [185] a) K. L. Rinehart, T. G. Holt, N. L. Fregeau, P. A. Keifer, G. R. Wilson, T. J. Perun, Jr., R. Sakai, A. G. Thompson, A. G. Stroh, L. S. Shield, D. S. Seigler, L. H. Li, D. G. Martin, C. J. P. Grimmelikhuijzen, G. Gade, *J. Nat. Prod.* **1990**, *53*, 771–792; b) K. L. Rinehart, R. Sakai, T. G. Holt, N. L. Fregeau, T. J. Perun, Jr., D. S. Seigler, G. R. Wilson, L. S. Shield, *Pure Appl. Chem.* **1990**, *62*, 1277–1280; c) K. L. Rinehart, T. G. Holt, N. L. Fregeau, J. G. Stroh, P. A. Keifer, F. Sun, L. H. Li, D. G. Martin, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4512–4515; d) A. E. Wright, D. A. Forleo, G. P. Gunawardana, S. P. Gunasekera, F. E. Koehn, O. J. McConnell, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4508–4512; e) R. Sakai, K. L. Rinehart, Y. Guan, H.-J. Wang, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1992**, *89*, 11456–11460.
- [186] E. J. Corey, D. Y. Gin, R. S. Kania, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9202–9203.
- [187] E. J. Martinez, T. Owa, S. L. Schreiber, E. J. Corey, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1999**, *96*, 3496–3501.
- [188] G. Höfle, N. Bedorf, H. Steinmetz, D. Schomberg, K. Gerth, H. Reichenbach, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1671–1673; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1567–1569.
- [189] Übersicht: K. C. Nicolaou, F. Roschangar, D. Vourloumis, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2120–2153; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2014–2045.
- [190] A. Balog, D. Meng, T. Kamenecha, P. Bertinato, D.-S. Su, E. J. Sorensen, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2976–2978; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2801–2803.
- [191] Z. Yang, Y. He, D. Vourloumis, H. Vallberg, K. C. Nicolaou, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 170–172; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 166–168.
- [192] D. Schinzer, A. Limberg, A. Bauer, O. M. Bohm, M. Cordes, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 543–544; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 523–524.
- [193] D.-S. Su, D. Meng, P. Bertinato, A. Balog, E. J. Sorensen, S. J. Danishefsky, Y.-H. Zheng, T. C. Chou, L. He, S. B. Horwitz, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 775–777; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 757–759.
- [194] K. C. Nicolaou, N. Winssinger, J. Pastor, S. Ninkovic, F. Sarabia, Y. He, D. Vourloumis, Z. Yang, T. Li, P. Giannakakou, E. Hamel, *Nature* **1997**, *387*, 268–272.
- [195] K. C. Nicolaou, Y. He, D. Vourloumis, H. Vallberg, Z. Yang, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2554–2556; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *34*, 2399–2401.
- [196] K. C. Nicolaou, X.-Y. Xiao, Z. Parandoosh, A. Senyei, M. P. Nova, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2476–2479; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *33*, 2289–2291.
- [197] K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, T. Li, J. Pastor, N. Winssinger, Y. He, S. Ninkovic, F. Sarabia, H. Vallberg, F. Roschangar, N. P. King, M. R. V. Finlay, P. Giannakakou, P. Verdier-Pinard, E. Hamel, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2181–2187; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2097–2103.
- [198] a) W.-H. Fenical, P. R. Jensen, T. Lindel, USA 5473057, **1995** [*Chem. Abstr.* **1996**: 34898]; b) T. Lindel, P. R. Hensen, W.-H. Fenical, B. H. Long, A. M. Casazza, J. Carboni, C. R. Fairchild, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8744–8745.
- [199] K. C. Nicolaou, F. van Delft, T. Ohshima, D. Vourloumis, J. Xu, S. Hosokawa, J. A. Pfefferkorn, S. Kim, T. Li, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2631–2634; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2520–2524; K. C. Nicolaou, T. Ohshima, S. Hosokawa, F. van Delft, D. Vourloumis, J. Xu, J. A. Pfefferkorn, S. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8674–8680.
- [200] X.-T. Chen, B. Zhou, S. K. Bhattacharya, C. E. Gutteridge, T. R. R. Pettus, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 835–838; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 789–892.
- [201] M. D'Ambrosio, A. Guerriero, F. Pietra, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 2019–2027; **1988**, *71*, 964–976.
- [202] M. Ciomei, C. Albanese, W. Pastori, M. Grandi, F. Pietra, M. D'Ambrosio, A. Guerriero, C. Battistini, *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* **1997**, *38*, 5.
- [203] Übersicht über Sarcodictyine und Eleutherobine: K. C. Nicolaou, J. A. Pfefferkorn, *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, *47*, 1199–1213.
- [204] a) K. C. Nicolaou, J.-Y. Xu, S. Kim, T. Ohshima, S. Hosokawa, J. A. Pfefferkorn, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11353–11354; b) K. C. Nicolaou, J.-Y. Xu, S. Kim, J. A. Pfefferkorn, T. Ohshima, D. Vourloumis, S. Hosokawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8661–8662.
- [205] a) K. C. Nicolaou, N. Winssinger, D. Vourloumis, T. Ohshima, S. Kim, J. Pfefferkorn, J.-Y. Xu, T. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10814–10826; b) K. C. Nicolaou, S. Kim, J. A. Pfefferkorn, J.-Y. Xu, T. Ohshima, S. Hosokawa, D. Vourloumis, T. Li, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1483–1486; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1418–1421.
- [206] M. Hergenbahn, W. Adolf, E. Hecker, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 1595–1598.
- [207] R. J. Schmidt, F. Evans, *Phytochem.* **1976**, *15*, 1778–1779.
- [208] M. J. Caterina, M. A. Schumache, M. Tominaga, T. A. Rosen, J. D. Levine, D. Julius, *Nature* **1997**, *389*, 816–824. Siehe auch: M. A. Rouhi, *Chem. Eng. News* **1998**, *76* (4), 31–34.
- [209] P. A. Wender, K. D. Rice, M. E. Schnute, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7897–7898; P. A. Wender, R. M. Keenan, H. Y. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4390–4392.
- [210] P. A. Wender, C. D. Jesudason, H. Nakahira, N. Tamura, A. L. Tebbe, Y. Ueno, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12976–12977.
- [211] Y. Shimizu, H.-N. Chou, H. Bando, G. VanDuyne, J. C. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 514–515; J. Pawlak, M. S. Tempesta, M. G. Zagorski, M. S. Lee, K. Nakanishi, T. Iwashita, M. L. Gross, K. B. Tomer, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1144–1150.
- [212] K. C. Nicolaou, Z. Yang, G.-Q. Shi, J. L. Gunzner, K. A. Agrios, P. Gartner, *Nature* **1998**, *392*, 264–269; K. C. Nicolaou, M. E. Bunnage, D. G. McGarry, S. Shi, P. K. Somers, P. A. Wallace, X.-J. Chu, K. A. Agrios, J. L. Gunzner, Z. Yang, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 599–617; K. C. Nicolaou, P. A. Wallace, S. Shi, M. A. Ouellette, M. E. Bunnage, J. L. Gunzner, K. A. Agrios, G.-Q. Shi, P. Gartner, Z. Yang, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 618–627; K. C. Nicolaou, G.-Q. Shi, J. L. Gunzner, P. Gartner, P. A. Wallace, M. A. Ouellette, S. Shi, M. E. Bunnage, K. A. Agrios, C. A. Veale, C.-K. Hwang, J. Hutchinson, C. V. C. Prasad, W. W. Ogilvie, Z. Yang, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 628–645; K. C. Nicolaou, J. L. Gunzner, G.-Q. Shi, K. A. Agrios, P. Gartner, Z. Yang, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 646–658.

- [213] K. C. Nicolaou, G.-Q. Shi, J. L. Gunzner, P. Gartner, Z. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5467–5468.
- [214] R. Sakai, T. Higa, C. W. Jefford, G. Bernardinelli, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6404–6405.
- [215] Übersichten: a) M. Tsuda, J. Kobayashi, *Heterocycles* **1997**, *46*, 765–794; b) N. Matzanke, R. Gregg, S. Weinreb, *Org. Prep. Proc. Intl.* **1998**, *30*, 1–51; c) E. Magnier, Y. Langlois, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 6201–6258.
- [216] J. E. Baldwin, R. C. Whitehead, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2059–2062.
- [217] J. D. Winkler, J. M. Axten, A. Ali, M. C. Hillier, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6425–6426.
- [218] S. F. Martin, J. M. Humphrey, A. Ali, M. C. Hillier, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 866–867.
- [219] J. E. Baldwin, T. E. W. Claridge, A. J. Culshaw, F. A. Heupel, V. Lee, D. R. Spring, D. C. Whitehead, R. J. Boughtflower, I. M. Mutton, R. J. Upton, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2806–2808; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2661–2663.
- [220] K. C. Nicolaou, C. N. C. Boddy, S. Bräse, N. Winssinger, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2230–2287; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2096–2152.
- [221] M. H. McCormick, W. M. Stark, G. E. Pittenger, J. M. McGuire, *Antibiot. Annu.* **1955–1956**, 606–611.
- [222] C. M. Harris, T. M. Harris, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4293–4295.
- [223] D. A. Evans, M. R. Wood, B. W. Trotter, T. I. Richardson, J. C. Barrow, J. K. Katz, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2864–2868; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2700–2704; D. A. Evans, C. J. Dinsmore, P. S. Watson, M. R. Wood, T. I. Richardson, B. W. Trotter, J. L. Katz, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2868–2872; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2704–2708.
- [224] K. C. Nicolaou, S. Natarajan, H. Li, N. F. Jain, R. Hughes, M. E. Solomon, J. M. Ramanjulu, C. N. C. Boddy, M. Takayanagi, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2872–2878; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2708–2714; K. C. Nicolaou, N. F. Jain, S. Natarajan, R. Hughes, M. E. Solomon, H. Li, J. M. Ramanjulu, M. Takayanagi, A. E. Koumbis, T. Bando, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2879–2881; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2714–2717; K. C. Nicolaou, M. Takayanagi, N. F. Jain, S. Natarajan, A. E. Koumbis, T. Bando, J. M. Ramanjulu, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2881–2883; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2717–2719.
- [225] K. C. Nicolaou, H. J. Mitchell, N. F. Jain, N. Winssinger, R. Hughes, T. Bando, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 253–255; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 240–244.
- [226] K. C. Nicolaou, H. Li, C. N. C. Boddy, J. M. Ramanjulu, T. Y. Yue, S. Natarajan, X.-J. Chu, S. Bräse, R. Rübbsam, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2584–2601; K. C. Nicolaou, C. N. C. Boddy, H. Li, A. E. Koumbis, R. Hughes, S. Natarajan, N. F. Jain, J. M. Ramanjulu, S. Bräse, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2602–2621; K. C. Nicolaou, A. E. Koumbis, M. Takayanagi, S. Natarajan, N. F. Jain, T. Bando, H. Li, R. Hughes, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2622–2647; K. C. Nicolaou, H. J. Mitchell, N. F. Jain, R. Hughes, N. Winssinger, S. Natarajan, A. E. Koumbis, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2648–2667.
- [227] D. L. Boger, S. Miyazaki, S. H. Kim, J. H. Wu, O. Loiseleur, S. L. Castle, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3226–3227.
- [228] K. C. Nicolaou, C. N. C. Boddy, S. Natarajan, T.-Y. Yue, H. Li, S. Bräse, J. M. Ramanjulu, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3421–3422.
- [229] T. T. Dabrah, T. Kaneko, W. Masseski, Jr., E. B. Whipple, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1594–1598; T. T. Dabrah, H. J. Harwood, Jr., L. H. Huang, N. D. Jankovich, T. Kaneko, J.-C. Li, S. Lindsey, P. M. Moshier, T. A. Subashi, M. Therrien, P. C. Watts, *J. Antibiot.* **1997**, *50*, 1–7.
- [230] K. C. Nicolaou, P. S. Baran, Y.-L. Zhong, H.-S. Choi, W. H. Yoon, Y. He, K. C. Fong, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1774–1781; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1669–1675; K. C. Nicolaou, P. S. Baran, Y.-L. Zhong, K. C. Fong, Y. He, W. H. Yoon, H.-S. Choi, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1781–1784; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1676–1678.
- [231] K. C. Nicolaou, P. S. Baran, R. Jautelat, Y. He, K. C. Fong, H.-S. Choi, W. H. Yoon, Y.-L. Zhong, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 532–535; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 549–552.
- [232] K. C. Nicolaou, Y. He, K. C. Fong, W. H. Yoon, H. S. Choi, Y. L. Zhong, P. S. Baran, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 63–66.
- [233] K. C. Nicolaou, P. S. Baran, Y.-L. Zhong, H.-S. Choi, K. C. Fong, Y. He, W. H. Yoon, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 883–886.
- [234] a) K. C. Nicolaou, Y.-L. Zhong, P. S. Baran, *Angew. Chem.*, im Druck; b) K. C. Nicolaou, Y.-L. Zhong, P. S. Baran, *Angew. Chem.*, im Druck.
- [235] K. C. Nicolaou, **1999**, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [236] a) E. F. Rogers, H. R. Snyder, R. F. Fischer, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 1987–1989; b) H. R. Snyder, R. F. Fischer, J. F. Walker, H. E. Els, G. A. Nussberger, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 2819–2825, 4601–4605; c) H. R. Snyder, H. F. Strohmayer, R. A. Mooney, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3708–3710.
- [237] P. Yates, F. N. MacLachlan, I. D. Rae, M. Rosenberger, A. G. Szabo, C. R. Willis, M. P. Cava, M. Behforouz, M. V. Lakshmikantham, W. Zeigler, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7842–7850.
- [238] F. He, Y. Bo, J. D. Altom, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6771–6772.
- [239] a) J.-J. Sanglier, V. Quesniaux, T. Fehr, H. Hofmann, M. Mahnke, K. Memmert, W. Schuler, G. Zenke, L. Gschwind, C. Mauer, W. Schilling, *J. Antibiot.* **1999**, *52*, 466–473; b) T. Fehr, J. Kallen, L. Oberer, J.-J. Sanglier, W. Schilling, *J. Antibiotics* **1999**, *52*, 474–479; c) D. E. Zacharias, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1970**, *25*, 1455–1464.
- [240] K. C. Nicolaou, J. Xu, F. Murphy, S. Barluenga, O. Baudoin, H. Wei, D. L. F. Gray, T. Ohshima, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2599–2604; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2447–2451.
- [241] a) A. K. Ganguly, B. Pramanik, T. C. Chan, O. Sarre, Y.-T. Liu, J. Morton, V. M. Girijavallabhan, *Heterocycles* **1989**, *28*, 83–88.
- [242] D. E. Wright, *Tetrahedron* **1979**, *35*, 1207–1237.
- [243] a) J. A. Maertens, *Curr. Opin. Anti-Infect. Invest. Drugs* **1999**, *1*, 49–56; b) J. A. Maertens, *Idrugs* **1999**, *2*, 446–453.
- [244] a) A. K. Ganguly, J. L. McCormick, T. M. Chan, A. K. Saksena, P. R. Das, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7989–7991; b) T. M. Chan, R. M. Osterman, J. B. Morton, A. K. Ganguly, *Magn. Res. Chem.* **1997**, *35*, 529–532.
- [245] K. C. Nicolaou, H. J. Mitchell, H. Suzuki, R. M. Rodríguez, O. Baudoin, K. C. Fylaktakidou, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3523–3528; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3334–3339; K. C. Nicolaou, R. M. Rodríguez, K. C. Fylaktakidou, H. Suzuki, H. J. Mitchell, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3529–3534; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3340–3345; K. C. Nicolaou, H. J. Mitchell, R. M. Rodríguez, K. C. Fylaktakidou, H. Suzuki, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3535–3540; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3345–3350.
- [246] K. C. Nicolaou, F. L. van Delft, S. C. Conley, H. J. Mitchell, J. Jin, M. Rodríguez, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9057–9058.
- [247] a) G. Jaurand, J.-M. Beau, P. Sinaÿ, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 701–703; b) M. Trumtel, P. Tavecchia, A. Veyrières, P. Sinaÿ, *Carbohydr. Res.* **1990**, *202*, 257–275.
- [248] R. F. Heck, *Palladium Reagents in Organic Synthesis*, Academic Press, London, **1985**.
- [249] S. K. Armstrong, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 371–388. Siehe auch Lit. [271]. Frühere bahnbrechende Untersuchungen zu dieser Reaktion: T. J. Katz, S. J. Lee, N. Acton, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 4247–4250; T. J. Katz, N. Acton, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 4251–4254; T. J. Katz, J. McGinnis, C. Altus, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 606–608; T. J. Katz, *Organomet. Chem.* **1977**, *16*, 283–317.
- [250] a) S. T. Nguyen, L. K. Johnson, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3974–3975; b) S. T. Nguen, R. H. Grubbs, J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9858–9859; c) W. A. Herrmann, W. C. Schattenmann, O. Nuyken, S. C. Glander, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1169–1170; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *36*, 1087–1088; d) P. Schwab, R. H. Grubbs, J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 100–110.
- [251] R. R. Schrock, J. S. Murdzek, G. C. Bazan, J. Robbins, M. DiMare, M. O. Regan, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3875–3886.
- [252] C.-H. Wong, G. M. Whitesides, *Enzymes in Synthetic Organic Chemistry*, Pergamon, Oxford, **1994**.
- [253] a) K. Ehud, R. A. Lerner, *Isr. J. Chem.* **1996**, *36*, 113–116; b) P. G. Schultz, R. A. Lerner, *Science* **1995**, *269*, 1835–1842; c) P. G. Schultz, R. A. Lerner, *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 391–395.
- [254] a) D. E. Kane, C. T. Walsh, C. Khosla, *Science* **1998**, *282*, 63–68; b) C. Khosla, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2577–2590; c) L. Katz, *Chem. Rec.* **1997**, *97*, 2557–2575; d) P. F. Leadlay, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1997**, *1*, 162–168; e) I. A. Scott, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 13315–13333; f) C. A. Roessner, I. A. Scott, *Annu. Rev. Microbiol.* **1996**, *50*, 467–490; g) I. A. Scott, *J. Nat. Prod.* **1994**, *57*, 557–573.

- [255] a) Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615–1621; b) U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem.* **1971**, *83*, 492–493; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, *10*, 496–497; c) Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3239–3243; d) G. Sauer, U. Eder, G. Haffer, G. Neef, R. Wiechert, *Angew. Chem.* **1975**, *87*, 413; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, *14*, 417.
- [256] a) W. S. Knowles, M. J. Sabacky, B. D. Vineyard, D. J. Weinkauff, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 2567–2568; b) W. S. Knowles, *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 106–112; c) W. S. Knowles, *J. Chem. Educ.* **1986**, *63*, 222–225.
- [257] a) H. B. Kagan, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1988**, 846–853; b) J. W. Scott, *Top. Stereochem.* **1989**, *19*, 209–226; c) J. Crosby, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 4789–4846; d) S. Akutagawa in *Organic Synthesis in Japan, Past, Present, and Future* (Hrsg.: R. Noyori), Tokyo Kagaku Dozin, Co., Tokyo, **1992**, S. 75.
- [258] R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1994**.
- [259] Zur Originalveröffentlichung siehe Lit. [124]. Ausgezeichnete Übersichten zur asymmetrischen Sharpless-Epoxidierung: a) B. E. Rossiter in *Asymmetric Synthesis, Vol. 5* (Hrsg.: J. D. Morrison), Academic Press, New York, **1985**, S. 193–246; b) M. G. Finn, K. B. Sharpless in *Asymmetric Synthesis, Vol. 5* (Hrsg.: J. D. Morrison), Academic Press, New York, **1985**, S. 247–308; c) R. A. Johnson, K. B. Sharpless in *Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 7* (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, New York, **1991**, S. 389–436; d) R. A. Johnson, K. B. Sharpless in *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: I. Ojima), VCH, New York, **1993**, S. 103; e) A. Pfenninger, *Synthesis* **1986**, 89–116; f) T. Katsuki, V. S. Martin, *Org. React.* **1996**, *48*, 1–299.
- [260] M. Shibasaki, H. Sasai, T. Arai, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1290–1310; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1237–1256.
- [261] a) K. Neuschütz, J. Velker, R. Neier, *Synthesis* **1998**, *3*, 227–255; b) H. Waldmann, *Organic Synthesis Highlights II*, VCH, Weinheim, **1995**, S. 193–202; c) S. T. Dennison, D. C. Harrowven, *J. Chem. Educ.* **1996**, *73*, 697–701; d) L. F. Tietze, *Chem. Ind.* **1995**, *12*, 453–457; e) P. J. Parsons, C. S. Penkett, A. J. Shell, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 195–206; f) R. A. Bunce, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 13103–13159; g) L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115–136; h) J. D. Winkler, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 167–176; i) T. L. Ho, *Tandem Organic Reactions*, Wiley, New York, **1992**.
- [262] Siehe Lit. [93, 94] und a) E. E. van Tamelen, *Acc. Chem. Res.* **1975**, *8*, 152–158; b) E. E. van Tamelen, G. M. Milne, M. I. Suffness, M. C. Rudler Chauvin, R. J. Anderson, R. S. Achini, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 7202–7204; c) E. E. van Tamelen, J. W. Murphy, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 7206–7207; d) E. E. van Tamelen, R. J. Anderson, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 8225–8228; e) E. E. van Tamelen, R. A. Holton, R. E. Hopla, W. E. Konz, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 8228–8229; f) E. E. van Tamelen, M. P. Seiler, W. Wierenga, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 8229–8231; g) K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 6999–7001; h) P. A. Bartlett in *Asymmetric Synthesis, Vol. 3* (Hrsg.: J. D. Morrison), Academic Press, New York, **1984**, S. 341; i) W. S. Johnson, D. M. Bailey, R. Owyang, R. A. Bell, B. Jaques, J. K. Crandall, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1959–1966; j) W. S. Johnson, J. K. Crandall, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 1785–1790.
- [263] I. Ugi, *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 826–35; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 810–819.
- [264] D. P. Curran, *ACS Symp. Ser.* **1998**, *685*, 62–71.
- [265] B. M. Trost, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 285–307; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 259–281; siehe auch A. de Meijere, S. Bräse, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 88–100.
- [266] a) O. Diels, K. Alder, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1928**, *460*, 98–122; b) *Nobel Lectures: Chemistry 1942–1962*, Elsevier, New York, **1964**, S. 259–303; c) W. Oppolzer in *Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 5* (Hrsg.: B. M. Trost, I. A. Fleming, L. A. Paquette), Pergamon, New York, **1991**, S. 315–400.
- [267] a) G. Wittig, G. Geissler, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1953**, *71*, 44; b) K. C. Nicolaou, M. W. Härter, J. L. Gunzner, A. Nadin, *Liebigs Ann. Chem.* **1997**, 1283–1301; c) *Nobel Lectures: Chemistry 1971–1980*, World Scientific, River Edge, NJ, **1993**, S. 368–376.
- [268] H. C. Brown, B. C. S. Rao, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 5694–5695; b) H. C. Brown, *Hydroboration*, W. A. Benjamin, New York, **1962**; c) *Nobel Lectures: Chemistry 1971–1980*, World Scientific, River Edge, NJ, **1993**, S. 333–364.
- [269] a) E. J. Corey, D. Seebach, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 4097–4099; b) D. Seebach, E. J. Corey, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 231–237.
- [270] *Palladium Reagents and Catalysts* (Hrsg.: J. Tsuji), Wiley, New York, **1996**.
- [271] a) R. H. Grubbs, S. J. Miller, G. C. Fu, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 446–452; b) M. Schuster, S. Blechert, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2124–2145; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2037–2056; c) „Alkene Metathesis in Organic Synthesis“ in *Topics in Organometallic Chemistry, Vol. 1* (Hrsg.: A. Fürstner), Springer, New York, **1998**; siehe auch: R. H. Grubbs, S. Chang, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4413–4450.
- [272] T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1999**.
- [273] D. H. R. Barton, *Experientia* **1950**, *6*, 316–320.
- [274] R. A. Hirschmann, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1305; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1278–1301.
- [275] J. S. Früchtel, G. Jung, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 19–46; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 17–42.
- [276] B. Merrifield in *Peptides* (Hrsg.: B. Gutte), Academic Press, San Diego, **1995**, S. 93–169.
- [277] *Combinatorial Chemistry* (Hrsg.: S. R. Wilson, A. W. Czarnik), Wiley, New York, **1997**.
- [278] a) *Combinatorial Chemistry and Molecular Diversity Drug Discovery* (Hrsg.: E. M. Gordon, J. F. Kerwin, Jr.), Wiley, New York, **1998**, S. 516ff; b) R. E. Dolle, *Mol. Diversity* **1998**, *3*, 199–233; b) R. E. Dolle, K. H. Nelson, Jr., *J. Comb. Chem.* **1999**, *1*, 235–282.
- [279] a) K. D. Shimizu, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1885–1889; b) A. H. Hoveyda, *Chem. Biol.* **1998**, *5*, R187–R191; c) M. B. Francis, T. F. Jamison, E. N. Jacobsen, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1998**, *2*, 422–428.
- [280] P. G. Schultz, X.-D. Xiang, *Curr. Opin. Solid State Mater. Sci.* **1998**, *3*, 153–158.
- [281] IRORI (San Diego, CA) und Argonaut (San Francisco, CA) sind zwei Firmen, die sich auf die Entwicklung und Herstellung automatisierter Systeme für die chemische Synthese spezialisiert haben (K.C.N. ist Berater bei IRORI).
- [282] W. Wells, *Chem. Biol.* **1999**, *6*, R209–R211.
- [283] a) D. S. Tan, M. A. Foley, M. D. Shair, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8565–8566; b) K. B. Sharpless, persönliche Mitteilung; c) siehe Lit. [234].
- [284] *Chemical Research – 2000 and Beyond: Challenges and Visions* (Hrsg.: P. Barkan), Oxford University Press, New York, **1998**, S. 218.
- [285] a) H. H. Rennhard, C. R. Stephens, R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3222–3224; b) R. B. Woodward, *Pure Appl. Chem.* **1963**, *6*, 561–573; c) J. J. Krost, J. D. Johnston, K. Butler, E. J. Bianco, L. H. Conover, R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 439–457.
- [286] R. B. Woodward, *The Harvey Lectures, Vol. 31*, Academic Press, New York, **1965**.
- [287] a) M. A. Wuonola, R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 284–285; b) M. A. Wuonola, R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5098–5099; c) M. A. Wuonola, R. B. Woodward, *Tetrahedron* **1976**, *32*, 1085–1095.
- [288] a) W. J. Greenlee, R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6075–6076; b) W. J. Greenlee, R. B. Woodward, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 3361–3366; c) W. J. Greenlee, R. B. Woodward, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 3367–3375.
- [289] R. B. Woodward, T. R. Hoye, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 8007–8014.
- [290] a) I. Ernest, J. Gosteli, C. W. Greengrass, W. Holick, H. R. Pfaendler, R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 8214–8222; b) M. Lang, K. Prasad, W. Holick, J. Gosteli, I. Ernest, R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6296–6301; c) I. Ernest, J. Gosteli, R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6301–6305; d) H. R. Pfaendler, J. Gosteli, R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6306–6310; e) H. R. Pfaendler, J. Gosteli, R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2039–2043; f) M. Lang, K. Prasad, J. Gosteli, R. B. Woodward, *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63*, 1093–1097.
- [291] a) E. J. Corey, A. G. Hortmann, W. R. Hertler, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 2903–2905; b) E. J. Corey, A. G. Hortmann, W. R. Hertler, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 5209–5212.
- [292] a) E. J. Corey, R. B. Mitra, H. Uda, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 362–366; b) E. J. Corey, R. B. Mitra, H. Uda, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 485–492.

- [293] a) E. J. Corey, S. Nozoe, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3527–3529; b) E. J. Corey, S. Nozoe, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 5728–5733.
- [294] a) E. J. Corey, A. G. Hortmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 4033–4034; b) E. J. Corey, A. G. Hortmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 5736–5741.
- [295] a) E. J. Corey, S. Nozoe, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1652; b) E. J. Corey, S. Nozoe, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 5733–5735.
- [296] a) E. J. Corey, E. Hamanaka, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2758–2759; b) E. J. Corey, S. Daigneault, B. R. Dixon, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3675–3678.
- [297] a) E. J. Corey, J. A. Katzenellenbogen, N. W. Gilman, S. A. Roman, B. W. Erickson, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5618–5620; b) E. J. Corey, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 6636–6637; c) E. J. Corey, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 6637–6638.
- [298] a) E. J. Corey, N. N. Girotra, C. T. Mathew, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 1557–1559; b) E. J. Corey, R. D. Balanson, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3153–3156.
- [299] E. J. Corey, K. Achiwa, J. A. Katzenellenbogen, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 4318–4320.
- [300] a) E. J. Corey, D. E. Cane, L. Libit, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 7016–7021; b) E. J. Corey, M. C. Desai, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3535–3538.
- [301] D. S. Watt, E. J. Corey, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 4651–4654.
- [302] E. J. Corey, B. B. Snider, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2549–2550.
- [303] E. J. Corey, D. S. Watt, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2303–2311.
- [304] E. J. Corey, R. D. Balanson, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 6516–17.
- [305] a) E. J. Corey, J. F. Arnett, G. N. Widiger, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 430–431; b) E. J. Corey, M. Petrzilka, Y. Ueda, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4343–4346; c) E. J. Corey, M. Petrzilka, Y. Ueda, *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 2294–2302.
- [306] E. J. Corey, D. N. Crouse, J. E. Anderson, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2140–2141.
- [307] E. J. Corey, K. C. Nicolaou, T. Toru, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 2287–2288.
- [308] a) E. J. Corey, R. H. Wollenberg, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 4705–4708; b) E. J. Corey, P. Carpino, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7555–7558.
- [309] a) E. J. Corey, M. Shibasaki, J. Knolle, T. Sugahara, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 785–788; b) E. J. Corey, M. Shibasaki, J. Knolle, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 1625–1626.
- [310] E. J. Corey, S. Bhattacharyya, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 3919–3922.
- [311] E. J. Corey, G. E. Keck, I. Székely, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 2006–2009.
- [312] a) E. J. Corey, R. L. Danheiser, S. Chandrasekaran, G. E. Keck, B. Gopalan, S. D. Larsen, P. Siret, J. L. Gras, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 8034–8036; b) E. J. Corey, J. Gorzynski Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1038–1039.
- [313] E. J. Corey, M. Behforouz, M. Ishiguro, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1608–1609.
- [314] E. J. Corey, H. L. Pearce, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 5841–5843.
- [315] a) E. J. Corey, Y. Arai, C. Mioskowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6748–6749; b) E. J. Corey, S.-I. Hashimoto, A. E. Barton, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 721–722; c) E. J. Corey, J. O. Albright, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2114–2115; d) E. J. Corey, W.-G. Su, M. M. Mehrotra, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5123–5126; e) E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6748–6749.
- [316] E. J. Corey, D. A. Clark, G. Goto, A. Marfat, C. Mioskowski, B. Samuelsson, S. Hammarstroem, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1436–1439.
- [317] E. J. Corey, M. A. Tius, J. Das, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1742–1744.
- [318] E. J. Corey, L. O. Weigel, A. R. Chamberlin, H. Cho, D. H. Hua, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6613–6615.
- [319] E. J. Corey, A. Tramontano, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5599–5600.
- [320] E. J. Corey, J. Das, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5551–5553.
- [321] a) E. J. Corey, D. H. Hua, B. C. Pan, S. P. Seitz, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6818–6820; b) E. J. Corey, B. C. Pan, D. H. Hua, D. R. Deardorff, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6816–6818.
- [322] E. J. Corey, A. Tramontano, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 462–465.
- [323] E. J. Corey, D. Biswanath, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 2735–2736.
- [324] E. J. Corey, M. M. Mehrotra, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3384–3384.
- [325] a) E. J. Corey, J. P. Dittami, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 256–257; b) E. J. Corey, A. Guzman-Perez, M. C. Noe, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 12109–12110.
- [326] E. J. Corey, M. C. Desai, T. A. Engler, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4339–4341.
- [327] a) E. J. Corey, A. G. Myers, N. Takahashi, H. Yamane, H. Schraudolf, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5574–5575; b) E. J. Corey, A. G. Myers, N. Takahashi, H. Yamane, H. Schraudolf, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5083–5084; c) E. J. Corey, H. Kigoshi, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5025–5028.
- [328] a) E. J. Corey, M. M. Mehrotra, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5173–5176; b) E. J. Corey, W. Su, M. B. Cleaver, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4181–4184.
- [329] E. J. Corey, P. A. Magriotis, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 287–289.
- [330] E. J. Corey, G. Wess, Y. B. Xiang, A. K. Singh, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4717–4721.
- [331] a) A. K. Singh, R. K. Bakshi, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6187–6189; b) E. J. Corey, A. Guzman-Perez, S. E. Lazerwith, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11769–11776.
- [332] E. J. Corey, R. M. Burk, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6413–6416.
- [333] E. J. Corey, M. M. Mehrotra, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 57–60.
- [334] E. J. Corey, D. C. Ha, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3171–3174.
- [335] a) E. J. Corey, P. da Silva Jardine, J. C. Rohloff, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3672–3673; b) E. J. Corey, P. da Silva Jardine, T. Mohri, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6409–6412; c) E. J. Corey, P. da Silva Jardine, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7297–7300.
- [336] a) E. J. Corey, P. Carpino, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5472–5474; b) E. J. Corey, P. Carpino, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3857–3858.
- [337] E. J. Corey, I. N. Houpis, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8997–8998.
- [338] a) E. J. Corey, G. A. Reichard, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10677–10678; b) E. J. Corey, S. Choi, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6969–6972; c) E. J. Corey, W. Li, G. A. Reichard, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2330–2336; e) E. J. Corey, W. Li, T. Nagamitsu, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1784–1787; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1676–1679.
- [339] E. J. Corey, J. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8873–8874.
- [340] E. J. Corey, Y. J. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8871–8872.
- [341] E. J. Corey, A. Guzman-Perez, T.-P. Loh, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3611–3612.
- [342] a) T. G. Gant, M. C. Noe, E. J. Corey, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8745–8748; b) E. J. Corey, L. I. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9327–9328.
- [343] E. J. Corey, B. E. Roberts, B. R. Dixon, R. Brian, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 193–196.
- [344] E. J. Corey, M. A. Letavic, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9616–9617.
- [345] E. J. Corey, R. S. Kania, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1229–1230.
- [346] E. J. Corey, S. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8765–8766.
- [347] E. J. Corey, G. Luo, L. S. Lin, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1147–1149; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1126–1128.
- [348] E. J. Corey, K. Lui, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9929–9930.
- [349] E. J. Martinez, E. J. Corey, *Org. Lett.* **1999**, *1*, im Druck.
- [350] Chinin: a) R. B. Woodward, W. E. Doering, *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 860–874; b) M. Gates, B. Sugavanam, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 205–207; c) J. Gutzwiller, M. Uskokovic, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 204–205; d) E. C. Taylor, S. F. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6218–6220; e) T. Imanishi, M. Inoue, Y. Wada, M. Hanaoka, *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 1925–1928.
- [351] Cortison: a) R. B. Woodward, F. Sondheimer, D. Taub, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 405–407; b) L. H. Sarett, G. E. Arth, R. M. Lukes, R. E. Beyler, G. I. Poos, W. F. Johns, J. M. Constantine, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 4974–4976; c) Y. Horiguchi, E. Nakamura, I. Kuwajima, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4323–4325; d) H. Nemoto, N. Matsuhashi, M. Imaizumi, M. Nagai, K. Fukumoto, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5625–5631.
- [352] Morphin: a) M. Gates, G. Tschudi, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *72*, 1109–1110; M. Gates, G. Tschudi, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 1380–1393; b) D. Elad, D. Ginsburg, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 312–313; c) G. C. Morrison, R. O. Waite, J. Shavel, Jr., *Tetrahedron Lett.* **1967**, 4055–4056; d) T. Kametani, M. Ihara, K. Fukumoto, H. Yagi, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 2030–2033; e) M. A. Schwartz, I. S. Mami, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1239–1240; f) K. C. Rice, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3135–3137; g) D. A. Evans, C. H. Mitch, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 285–288; h) J. E. Toth, P. L. Fuchs, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 473–475; i) K. A. Parker, D. Fokas, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9688–9689; j) C. Y. Hong, N. Kado, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11028–11029; k) J. Mulzer, G. Dürner, D. Trauner,

- Angew. Chem.* **1996**, *108*, 3046–3048; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2830–2832.
- [353] Lysergsäure: a) Lit. [26]; b) M. Julia, F. Le Goffic, J. Igolen, M. Baillarge, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 1569–1571; c) V. W. Armstrong, S. Coulton, R. Ramage, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 4311–4314; d) W. Oppolzer, E. Francotte, K. Baettig, *Helv. Chim. Acta.* **1981**, *64*, 478–481; e) J. Rebeck, Jr., D. F. Tai, Y. K. Shue, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1813–1819; f) I. Ninomyia, C. Hashimoto, T. Kiguchi, T. Naito, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1985**, 941–948.
- [354] Yohimbine: a) E. E. van Tamelen, M. Shamma, A. W. Burgstahler, J. Wolinsky, R. Tamm, P. E. Aldrich, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 5006–5007; b) L. Toke, K. Honty, C. Szántay, *Chem. Ber.* **1969**, *102*, 3248–3259; c) G. Stork, R. N. Guthikonda, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 5109–5110; d) T. Kametani, M. Kajiwara, T. Takahashi, K. Fukumoto, *Heterocycles* **1975**, *3*, 179–182; e) R. T. Brown, S. B. Pratt, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 165–167; f) E. Wenkert, J. S. Pyrek, S. Uesato, Y. D. Vankar, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2244–2246; g) O. Miyata, Y. Hirata, T. Naito, I. Ninomiya, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 1231–1232; h) S. F. Martin, H. Rueger, S. A. Williamson, S. Grzeszczak, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6124–6134; i) J. Aube, S. Ghosh, M. Tanol, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9009–9018.
- [355] Colchicin: a) J. Schreiber, W. Leimgruber, M. Pesaro, P. Schudel, T. Threlfall, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta.* **1961**, *44*, 540–597; b) E. E. van Tamelen, T. A. Spencer, D. S. Allen, R. L. Orvis, *Tetrahedron* **1961**, *14*, 8–34; c) T. Nakamura, Y. Murase, R. Hayashi, Y. Endo, *Chem. Pharm. Bull.* **1962**, *10*, 281; d) A. I. Scott, F. McCapra, R. L. Buchanan, A. C. Day, D. W. Young, *Tetrahedron* **1965**, *21*, 3605–3631; e) R. B. Woodward, *The Harvey Lectures Series* 59, Academic Press, New York, **1965**, S. 31; f) J. Martel, E. Toromanoff, C. Huynh, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 1752–1759; g) S. Kaneko, M. Matsui, *Agr. Biol. Chem.* **1968**, *32*, 995–1001; h) E. Kotani, F. Miyazaki, S. Tobinaga, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1974**, 300–301; i) M. Kato, F. Kido, M. D. Wu, A. Yoshikoshi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1974**, *47*, 1516–1521; j) D. A. Evans, S. P. Tanis, D. J. Hart, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5813–5821; k) D. L. Boger, C. E. Brotherton, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6713–6719; l) P. Magnus, L. M. Principe, M. J. Slater, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1483–1486; m) M. G. Banwell, J. N. Lambert, M. F. Mackay, R. J. Greenwood, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 974–975; n) J. C. Lee, S.-J. Jin, J. K. Cha, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2804–2805.
- [356] 6-Demethyl-6-desoxytetracycline: a) Lit. [285a,b]; b) H. Muxfeldt, W. Rogalski, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 933–934. Zu einer neueren Synthese des Tetracyclin-Gerüsts siehe Lit. [39a].
- [357] Galanthamin: a) D. H. R. Barton, G. W. Kirby, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1962**, 806–807; b) T. Kametani, K. Yamaki, H. Yagi, K. Fukumoto, *J. Chem. Soc. D* **1969**, 425–426; c) K. Shimizu, K. Tomioka, S. Yamada, K. Koga, *Heterocycles* **1977**, *8*, 277–282.
- [358] Östron: a) S. N. Ananchenko, I. V. Torgov, *Tetrahedron Lett.* **1963**, 1553–1558; b) G. H. Douglas, J. M. H. Graves, D. Hartley, G. A. Hughes, B. J. McLoughlin, J. Siddall, H. Smith, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1963**, 5072–5094; c) P. A. Bartlett, W. S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7501–7502; P. A. Bartlett, J. I. Brauman, W. S. Johnson, R. A. Volkmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7502–7503; d) N. Cohen, B. L. Banner, W. F. Eichel, D. R. Parrish, G. Saucy, J.-M. Cassal, W. Meier, A. Furst, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 681–685; e) S. J. Danishefsky, P. Cain, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 4975–4983; f) T. Kametani, H. Nemoto, H. Ishikawa, K. Shiroyama, K. Fukumoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 3378–3379. Siehe auch: T. Kametani, H. Nemoto, H. Ishikawa, K. Shiroyama, H. Matsumoto, K. Fukumoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3461–3466; H. Nemoto, M. Nagai, M. Moizumi, K. Kohzaki, K. Fukumoto, T. Kametani, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4959–4962; g) W. Oppolzer, *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63*, 1703; W. Oppolzer, *Synthesis* **1978**, 793–802; h) R. L. Funk, K. P. C. Vollhardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5483–5484; R. L. Funk, K. P. C. Vollhardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 215–217; R. L. Funk, K. P. C. Vollhardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5253–5261; i) P. A. Grieco, T. Takigawa, W. J. Schillinger, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2247–2251; j) G. Quinkert, W. D. Weber, U. Schwartz, G. Dürner, *Angew. Chem.* **1980**, *92*, 1060–1062; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 1027–1029; G. Quinkert, U. Schwartz, H. Stark, W. D. Dietrich, H. Baier, F. Adam, G. Dürner, *Angew. Chem.* **1980**, *92*, 1062–1063; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 1029–1030; k) T. A. Bryson, C. J. Reichel, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2381–2384; l) Y. Ito, M. Nakatsuka, T. Saegusa, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 476–477; m) F. E. Ziegler, T.-F. Wang, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1179–1182; n) M. E. Jung, K. M. Halweg, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2121–2124; o) J. H. Hutchinson, T. Money, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1819–1822; p) G. H. Posner, C. Switzer, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 1239–1244; q) G. S. R. S. Rao, L. U. Devi, U. J. Sheriff, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 964–965; r) S. Takano, M. Moriya, K. Ogasawara, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1909–1910.
- [359] Cepharamin: a) Y. Inubushi, T. Ibuka, M. Kitano, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 1611–14; b) T. Kametani, T. Kobari, K. Fukumoto, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 288–289; c) M. Schwartz, R. Wallace, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 3257–3260; d) A. G. Schultz, A. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8259–8260.
- [360] Lupeol: G. Stork, S. Uyeo, T. Wakamatsu, P. Grieco, J. Labovitz, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 4945–4947.
- [361] Fumagillol: a) E. J. Corey, B. B. Snider, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2549–2550. b) D. Kim, S. K. Ahn, H. Bae, W. J. Choi, H. S. Kim, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4437–4440; c) D. Vosburg, S. Weiler, E. J. Sorensen, *Angew. Chem.* **1999**, 1024–1027; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 971–974; d) D. F. Taber, T. E. Christos, A. L. Rheingold, I. A. Guzei, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5589–5590.
- [362] Daunomycinon: a) C. M. Wong, R. Schwenk, D. Propien, T.-L. Ho, *Can. J. Chem.* **1973**, *51*, 466–467; b) A. S. Kende, Y.-G. Tsay, J. E. Mills, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 1967–1969; c) K. Krohn, K. Tolkiehn, *Chem. Ber.* **1979**, *112*, 3453–3471; d) J. S. Swenton, P. W. Reynolds, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 6188–6195; e) T. R. Kelly, J. Vaya, L. Ananthasubramania, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5983–5984; f) K. A. Parker, J. Kallmerten, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5881–5886; g) M. Braun, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3871–3874; M. Braun, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 4585–4591; h) F. M. Hauser, S. Prasanna, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6378–6386; i) D. S. Kimball, K. S. Kim, D. K. Mohanty, E. Vanotti, F. Johnson, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3871–3874; j) A. V. R. Rao, K. B. Reddy, A. R. Mehendale, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 564–566; j) J. Tamariz, P. Vogel, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 4549–4560; k) B. A. Keay, R. Rodrigo, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 4597–4607; l) D. W. Hansen, Jr., R. Pappo, R. B. Garland, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4244–4253.
- [363] Vindolin: a) M. Ando, G. Büchi, T. Ohnuma, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 6880–6881; b) J. P. Kutney, U. Bunzli-Trepp, K. K. Chan, J. P. De Souza, Y. Fujise, T. Honda, J. Katsube, F. K. Klein, A. Leutwiler, S. Morehead, M. Rohr, B. R. Worth, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4220–4224; c) Y. Ban, Y. Sekine, T. Oishi, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *151*–154; d) B. Danieli, G. Lesma, G. Palmisano, R. Riva, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 909–911; e) R. Z. Andriamialisoa, N. Langlois, Y. Langlois, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 961–967; f) P. L. Feldman, H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1603–1604; g) M. E. Kuehne, D. E. Podhorez, T. Mulamba, W. G. Bornmann, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 347–353.
- [364] Biotin: Zu einem umfassenden Übersichtsartikel über die Totalsynthesen von Biotin (mehr als 40 Synthesen wurden beschrieben) siehe: P. J. De Clercq, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1755–1792.
- [365] Quadron: a) S. J. Danishefsky, K. Vaughan, R. C. Gadwood, K. Tsuzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4262–4263; b) W. K. Bornack, S. S. Bhagwat, J. Ponton, P. Helquist, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4647–4648; c) S. D. Burke, C. W. Murtiashaw, J. O. Saunders, M. S. Dike, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 872–874; d) A. S. Kende, B. Roth, P. J. Sanfilippo, T. J. Blacklock, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *114*, 5808–5810; e) R. H. Schlessinger, J. L. Wood, A. J. Poss, R. A. Nugent, W. H. Parsons, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1146–1147; f) J. M. Dewanckele, F. Zutterman, M. Vandewalle, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 3235–3244; g) K. Takeda, Y. Shimono, E. Yoshii, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 563–568; h) A. B. Smith III, J. P. Konopelski, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4094–5; i) K. Kon, K. Ito, S. Isoe, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3739–3742; j) C. Iwata, M. Yamashita, S. Aoki, K. Suzuki, I. Takahashi, H. Arakawa, T. Imanishi, T. Tanaka, *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 436–439; T. Imanishi, M. Matsui, M. Yamashita, C. Iwata, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 1802–1804; k) P. A. Wender, D. J. Wolanin, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4418–4420; l) E. Piers, N. Moss, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2735–2738; m) R. L. Funk, M. M. Abelman, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3247–3248; n) P. Magnus, L. M.

- Principe, M. J. Slater, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1483–1486; o) H. J. Liu, M. Llinas-Brunet, *Can. J. Chem.* **1988**, *66*, 528–530; p) C. G. Sowell, R. L. Wolin, R. D. Little, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 485–488.
- [366] Gibberellinsäure: a) E. J. Corey, R. L. Danheiser, S. Chandrasekaran, P. Siret, G. E. Keck, J. L. Gras, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 8031–8034 und Lit. [312a]; b) J. M. Hook, L. N. Mander, R. Ulrech, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6628–6629; c) H. Nagaoka, M. Shimano, Y. Yamada, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 971–974.
- [367] Dendrobin: a) K. Yamada, M. Suzuki, Y. Hayakawa, K. Aoki, H. Nakamura, H. Nagase, Y. Hirata, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 8278–8280; b) Y. Inubushi, T. Kikuchi, T. Ibuka, K. Tanaka, I. Saji, K. Tokane, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 1252–1253; c) A. S. Kende, T. J. Bentley, R. A. Mader, D. Ridge, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 4332–4334; d) W. R. Roush, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3599–3601; e) S. F. Martin, L. Wei, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 642–650; f) C. H. Lee, M. Westling, T. Livinghouse, A. C. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4089–4095; g) N. Uesaka, F. Saitoh, M. Mori, M. Shibasaki, K. Okamura, T. Date, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5633–5642; h) C.-K. Sha, R.-T. Chiu, C.-F. Yang, N.-T. Yao, W.-H. Tseng, F.-L. Liao, S.-L. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4130–4135.
- [368] Illudol: a) T. Matsumoto, K. Miyano, S. Kagawa, S. Yu, J. I. Ogawa, A. Ichihara, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 3521–3524; b) M. F. Semmelhack, S. Tomoda, K. M. Hurst, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7567–7568; c) E. P. Johnson, K. P. C. Vollhardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 381–382; d) M. R. Elliott, A.-L. Dhimane, M. Malacria, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3427–3428.
- [369] Mitomycin A und C: a) T. Fukuyama, F. Nakatsubo, A. J. Cocuzza, Y. Kishi, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 4295–4298; b) T. Fukuyama, L. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8303–8304.
- [370] Saxitoxin: a) H. Tanino, T. Nakata, T. Kaneko, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 2818–2819; b) P. A. Jacobi, M. J. Martinelli, S. Polanc, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5594–5598.
- [371] Thienamycin: a) D. B. R. Johnston, S. M. Schmitt, F. A. Bouffard, B. G. Christensen, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 313–315; b) T. Kametani, S.-P. Huang, S. Yokohama, Y. Suzuki, M. Ihara, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2060–2065; c) M. Shiozaki, T. Hiraoka, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4473–4476; d) S. Hanessian, D. Desilets, G. Rancourt, R. Fortin, *Can. J. Chem.* **1982**, *60*, 2292–2294; e) M. Shibasaki, A. Nishida, S. Ikegami, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2875–2878; f) I. Shinkai, T. Liu, R. A. Reamer, M. Sletzing, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4899–4902; g) M. Miyashita, N. Chida, A. Yoshikoshi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 1354–1356; h) N. Ikota, O. Yoshino, K. Koga, *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 1929–1931; i) P. A. Grieco, D. L. Flynn, R. E. Zelle, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6414–6417; j) S. T. Hodgson, D. M. Hollinshead, S. V. Ley, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5871–5878; k) T. Iimori, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1523–1526; l) D. J. Hart, D.-C. Ha, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5493–5496; m) H. Maruyama, T. Hiraoka, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 399–402; n) J. D. Buynak, J. Mathew, M. N. Rao, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 941–942; o) D. A. Evans, E. B. Sjogren, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4961–4964; p) I. Fleming, J. D. Kilburn, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 1198–1199; q) G. I. Georg, J. Kant, H. S. Gill, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1129–1135; r) M. Hatanaka, H. Nitta, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 69–72; s) H. Kaga, S. Kobayashi, M. Ohno, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1057–1060; t) P. A. Jacobi, S. Murphree, F. Rupprecht, W. Zheng, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2413–2427.
- [372] Cytochalasin B: a) G. Stork, Y. Nakahara, Y. Nakahara, W. J. Greenlee, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 7775–7777; b) zu einer eleganten Synthese von Cytochalasin G: H. Dyke, R. Sauter, P. Steel, E. J. Thomas, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 1447–1449.
- [373] N-Methylmaysenin: a) E. J. Corey, L. O. Weigel, D. Floyd, M. G. Bock, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2916–2918. Siehe auch: E. J. Corey, L. O. Weigel, A. R. Chamberlin, B. Lipshutz, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *104*, 1439–1441; b) A. I. Meyers, D. M. Roland, D. L. Comins, R. Henning, M. P. Fleming, K. Shimizu, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4732–4734; c) M. Kitamura, M. Isobe, Y. Ichikawa, T. Goto, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3517–3527.
- [374] Hirsutin: a) K. Tatsuta, K. Akimoto, M. Kinoshita, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6116–6118; b) T. Hudlicky, T. M. Kutchan, S. R. Wilson, D. T. Mao, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6351–6353; c) D. R. Little, G. W. Muller, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2744–2749; d) G. Mehta, A. V. Reddy, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 756–757; e) P. Magnus, D. A. Quagliato, *Organometallics* **1982**, *1*, 1243–1244; P. Magnus, D. A. Quagliato, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1621–1626; f) P. A. Wender, J. J. Howbert, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3983–3986; g) S. V. Ley, P. J. Murray, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 1252–1253; h) R. D. Little, R. G. Higby, K. D. Moeller, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3139–3140; i) D. P. Curran, D. M. Rakiewicz, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *107*, 1448–1449; j) H. D. Hua, G. Sinai-Zingde, S. Venkataraman, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4088–4090; k) J. Cossy, D. Belotti, J. P. Pete, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4547–4550; l) G. Mehta, A. N. Murthy, D. S. Reddy, A. V. Reddy, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3443–3452; m) M. Franck-Neumann, M. Miesch, E. Lacroix, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3529–3532; n) D. D. Sternbach, C. L. Ensinger, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2725–2736; o) J. Castro, H. Sorensen, A. Riera, C. Morin, A. Moyano, M. A. Pericas, A. E. Greene, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9388–9389; p) T. K. Sarkar, S. K. Ghosh, P. S. V. S. Rao, V. R. Mamdapur, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3465–3466; q) K. J. Moriarty, C. C. Shen, L. A. Paquette, *Synlett* **1990**, 263–264; r) K. Ramig, M. A. Kuzemko, K. McNamara, T. Cohen, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1968–1969; s) M. Toyota, Y. Nishikawa, K. Motoki, N. Yoshida, K. Fukumoto, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6099–6102; t) W. Oppolzer, C. Robyr, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 415–424.
- [375] Vinblastin, Vincristin: N. Langlois, F. Guéritte, Y. Langlois, P. Potier, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 7017–7024; P. Mangeney, R. Z. Andriamialisoa, N. Langlois, Y. Langlois, P. Potier, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 2243–2245.
- [376] Ryanodol: A. Belanger, D. J. F. Berney, H.-J. Borschberg, R. Brousseau, A. Doutheau, R. Durand, H. Katayama, R. Lapalme, D. M. Leturc, C.-C. Liao, F. N. MacLachlan, J.-P. Maffrand, F. Marazza, R. Martino, C. Moreau, L. Saint-Laurent, R. Sointonge, P. Soucy, L. Ruest, P. Deslongchamps, *Can. J. Chem.* **1979**, *57*, 3348–3354; siehe auch: P. Deslongchamps, A. Belanger, D. J. F. Berney, H. J. Borschberg, R. Brousseau, A. Doutheau, R. Durand, H. Katayama, R. Lapalme, D. M. Leturc, C.-C. Liao, F. N. MacLachlan, J.-P. Maffrand, F. Marazza, R. Martino, C. Moreau, L. Ruest, L. Saint-Laurent, R. Sointonge, P. Soucy, *Can. J. Chem.* **1990**, *68*, 115–127; P. Deslongchamps, A. Belanger, D. J. F. Berney, H. J. Borschberg, R. Brousseau, A. Doutheau, R. Durand, H. Katayama, R. Lapalme, D. M. Leturc, C.-C. Liao, F. N. MacLachlan, J.-P. Maffrand, F. Marazza, R. Martino, C. Moreau, L. Ruest, L. Saint-Laurent, R. Sointonge, P. Soucy, *Can. J. Chem.* **1990**, *68*, 127–153; P. Deslongchamps, A. Belanger, D. J. F. Berney, H. J. Borschberg, R. Brousseau, A. Doutheau, R. Durand, H. Katayama, R. Lapalme, D. M. Leturc, C.-C. Liao, F. N. MacLachlan, J.-P. Maffrand, F. Marazza, R. Martino, C. Moreau, L. Ruest, L. Saint-Laurent, R. Sointonge, P. Soucy, *Can. J. Chem.* **1990**, *68*, 153–186; P. Deslongchamps, A. Belanger, D. J. F. Berney, H. J. Borschberg, R. Brousseau, A. Doutheau, R. Durand, H. Katayama, R. Lapalme, D. M. Leturc, C.-C. Liao, F. N. MacLachlan, J.-P. Maffrand, F. Marazza, R. Martino, C. Moreau, L. Ruest, L. Saint-Laurent, R. Sointonge, P. Soucy, *Can. J. Chem.* **1990**, *68*, 186–192.
- [377] Aphidicolin: a) B. M. Trost, Y. Nishimura, K. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1328–1330; b) J. E. McMurry, A. Andrus, G. M. Ksander, J. H. Musser, M. A. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1330–1332; c) E. J. Corey, M. A. Tius, J. Das, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1742–1744; d) R. E. Ireland, J. D. Godfrey, S. Thaisrivongs, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2446–2448; e) E. E. van Tamelen, S. R. Zawacky, R. K. Russell, J. G. Carlson, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 142–143; f) R. M. Bettolo, P. Tagliatesta, A. Lupi, D. Bravetti, *Helv. Chim. Acta.* **1983**, *66*, 1922–1928; g) S. P. Tanis, Y. H. Chuang, D. B. Head, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6147–6150; h) R. A. Holton, R. M. Kennedy, H. B. Kim, M. E. Krafft, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1597–1600; i) M. Toyota, Y. Nishikawa, K. Fukumoto, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6495–6498; siehe auch: M. Toyota, Y. Nishikawa, K. Fukumoto, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5379–5382; j) T. Tanaka, O. Okuda, K. Murakami, H. Yoshino, H. Mikamiyama, A. Kanada, S.-W. Kim, C. Iwata, *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *43*, 1407–1411.
- [378] Delphinin: K. Wiesner, *Pure Appl. Chem.* **1979**, *51*, 689–703.
- [379] Coriolin: a) S. J. Danishefsky, R. Zamboni, M. Kahn, S. J. Etheredge, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2097–2098; b) M. Shibasaki, K. Iseki, S. Ikegami, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3587–3590; c) K. Tatsuta, K. Akimoto, M. Kinoshita, *J. Antibiot.* **1980**, *33*, 100–102; d) B. M.

- Trost, D. P. Curran, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7380–7381; e) G. Mehta, A. V. Reddy, A. N. Murthy, D. S. Reddy, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 540–541; f) T. Ito, N. Tomiyoshi, K. Nakamura, S. Azuma, M. Izawa, F. Maruyama, M. Yanagiya, H. Shirahama, T. Matsumoto, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 1721–1724; g) C. Exon, P. Magnus, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2477–2478; h) M. Koreeda, S. G. Mislankar, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7203–7205; i) P. A. Wender, J. J. Howbert, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5325–5328; P. A. Wender, C. R. D. Correia, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2523–2525; j) P. F. Schuda, M. R. Heimann, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2365–2380; k) R. L. Funk, G. L. Bolton, J. U. Daggett, M. M. Hansen, L. H. M. Horcher, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3479–3495; l) L. Van Hijfte, R. D. Little, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3940–3942; m) M. Demuth, P. Ritterskamp, E. Weigt, K. Schaffner, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4149–4154; n) T. L. Fevig, R. L. Elliott, D. P. Curran, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5064–5067; o) K. Weinges, R. Braun, U. Huber-Patz, H. Irngartinger, *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 1133–1140; p) K. Domon, K. Masuya, K. Tanino, I. Kuwajima, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 465–468.
- [380] Quassin: a) P. A. Grieco, S. Ferriño, G. Vidari, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7587–7588; b) M. Kim, K. Kawada, R. S. Gross, D. S. Watt, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 504–511; c) H. Stojanac, Z. Valenta, *Can. J. Chem.* **1991**, *69*, 853–855; d) T. K. M. Shing, Q. Jiang, T. C. W. Mak, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2056–2057.
- [381] Saframycin B: a) T. Fukuyama, R. A. Sachleben, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4957–4958; b) A. Kubo, N. Saito, R. Yamauchi, S. Sakai, *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 2158–2161; c) siehe auch Synthesen von Saframycin A: T. Fukuyama, L. Yang, K. L. Ajeck, R. A. Sachleben, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3712–3713; A. G. Myers, D. Kung, *Book of Abstracts, 216th National Meeting of the American Chemical Society*, Washington, D.C., **1998**, ORGN0501; E. J. Martinez, E. J. Corey, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 75–77.
- [382] Eburnamin: a) L. Castedo, J. Harley-Mason, T. J. Leeney, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1968**, 1186; b) K. H. Gibson, J. E. Saxton, *J. Chem. Soc. D.* **1969**, 799; c) J. L. Herrmann, G. R. Kieczkowski, S. E. Normandin, R. H. Schlessinger, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 801–804; d) E. Boelsing, F. Klatt, U. Rosentreter, E. Winterfeldt, *Chem. Ber.* **1979**, *112*, 1902–1912; e) M. Node, H. Nagasawa, K. Fuji, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7901–7903.
- [383] Carbomycin: a) K. C. Nicolaou, M. R. Pavia, S. P. Seitz, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 2327–2330; K. C. Nicolaou, S. P. Seitz, M. R. Pavia, N. A. Petasis, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4011–4013; K. C. Nicolaou, S. P. Seitz, M. R. Pavia, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1222–1224; K. C. Nicolaou, M. R. Pavia, S. P. Seitz, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1224–1226; b) K. Tatsuta, Y. Amemiya, S. Maniwa, M. Kinoshita, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2837–2840.
- [384] Aplasmomycin: a) E. J. Corey, B. C. Pan, D. H. Hua, D. R. Dear-dorff, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6816–6818; E. J. Corey, D. H. Hua, B. C. Pan, S. P. Seitz, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6818–6820; b) J. D. White, T. R. Vedananda, M. C. Kang, S. C. Choudhry, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 8105–8107; c) T. Nakata, K. Saito, T. Oishi, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 6345–6348; d) F. Matsuda, N. Tomiyosi, M. Yanagiya, T. Matsumoto, *Chem. Lett.* **1987**, 2097–2100.
- [385] Bleomycin: a) T. Takita, Y. Umezawa, S. Saito, H. Morishima, H. Naganawa, H. Umezawa, T. Tsushiya, T. Miyake, S. Kageyama, S. Umezawa, Y. Muraoka, M. Suzuki, M. Otsuka, M. Narita, S. Kobayashi, M. Ohno, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 521–524, zit. Lit.; b) Y. Aoyagi, K. Katano, H. Suguna, J. Primeau, L.-H. Chang, S. M. Hecht, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5537–5538; c) Übersicht über Chemie und Biologie von Bleomycin: D. L. Boger, H. Cai, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 470–498; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 448–476; D. L. Boger, S. L. Colletti, T. Honda, R. F. Menezes, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5607–5618; D. L. Boger, T. Honda, Q. Dang, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5619–5630; D. L. Boger, T. Honda, R. F. Menezes, S. L. Colletti, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5631–5646; D. L. Boger, T. Honda, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5647–5656.
- [386] Cyanocyclin: a) D. A. Evans, C. R. Illig, J. C. Sandler, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2478–2479; b) T. Fukuyama, L. Li, A. A. Laird, R. K. Frank, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 15873–15879.
- [387] Rifamycin: a) H. Nagaoka, W. Rutsch, G. Schmid, H. Lio, M. R. Johnson, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7962–7965; H. Lio, H. Nagaoka, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7965–7967; b) S. Hanessian, J. R. Pougny, I. K. Boessenkool, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6164–6166.
- [388] Echinospurin: A. B. Smith III, G. A. Sulikowski, K. Fujimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8039–8041.
- [389] Compactin: a) N. Y. Wang, C. T. Hsu, C. J. Sih, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6538–6539; b) M. Hirama, M. Uei, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4251–4253; c) N. N. Girotra, N. L. Wendler, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 5501–5504; d) P. A. Grieco, R. E. Zelle, R. Lis, J. Finn, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1403–1404; e) T. Rosen, C. H. Heathcock, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3731–3733; f) G. E. Keck, D. F. Kachensky, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2487–2493; g) A. P. Kozikowski, C. S. Li, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3541–3552; h) D. L. J. Clive, K. S. K. Murthy, A. G. H. Wee, J. S. Prasad, G. V. J. Da Silva, M. Majewski, P. C. Anderson, R. D. Haugen, L. D. Heerze, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6914–6916; i) S. J. Danishefsky, B. Simoneau, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2599–2604; j) S. D. Burke, D. N. Deaton, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4651–4654; k) H. Hagiwara, T. Nakano, M. Konno, H. Uda, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 777–783.
- [390] Neosurugatoxin: S. Inoue, K. Okada, H. Tanino, H. Kakoi, *Tetrahe-dron Lett.* **1986**, *27*, 5225–5228.
- [391] Pleuromutilin: a) E. G. Gibbons, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1767–1769; b) R. K. Boeckman, Jr., D. M. Springer, T. R. Alessi, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8284–8286.
- [392] Ophiobolin C: M. Rowley, M. Tsukamoto, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2735–2736.
- [393] Fredericamycin: a) T. R. Kelly, S. H. Bell, N. Ohashi, R. J. Arm-strong-Chong, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6471–6480; b) D. L. J. Clive, Y. Tao, A. Khodabocus, Y. J. Wu, A. G. Angoh, S. M. Bennett, C. N. Boddy, L. Bordeleau, D. Kellner, G. Kleiner, D. S. Middelton, C. J. Nichols, S. R. Richardson, P. G. Uernon, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 1489–1490; c) L. Saint-Jalmes, C. Lila, J. Z. Xu, L. Moreau, B. Pfeiffer, G. Eck, L. Pelsez, C. Rolando, M. Julia, *Bull. Soc. Chem. Fr.* **1993**, *130*, 447–449; d) J. A. Wendt, P. J.-Gauvreau, R. D. Bach, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9921–9926; e) A. V. R. Rao, A. K. Singh, B. V. Rao, K. M. Reddy, *Heterocycles* **1994**, *37*, 1893–1912; f) D. L. Boger, O. Hueter, K. Mbiya, M. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11839–11849; g) Y. Kita, K. Higuchi, Y. Yoshida, K. Lio, S. Kitagaki, S. Akai, H. Fujioka, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 683–686; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 683–686.
- [394] Avermectin B_{1a}: a) J. D. White, G. L. Bolton, A. P. Dantnarayana, C. M. J. Fox, R. N. Hiner, R. W. Jackson, K. Sakuma, U. S. Warrior, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1908–1939; b) M. J. Ford, J. G. Knight, S. V. Ley, S. Vile, *Synlett* **1990**, 331–332; D. Diez-Martin, P. Grice, H. C. Kolb, S. V. Ley, A. Madin, *Synlett* **1990**, 326–328; A. Armstrong, S. V. Ley, A. Madin, S. Mukherjee, *Synlett* **1990**, 328–330; A. Armstrong, S. V. Ley, *Synlett* **1990**, 323–325; c) S. Hanessian, A. Ugolini, D. Dube, P. J. Hodges, C. Andre, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2776–2778; S. Hanessian, A. Ugolini, P. J. Hodges, P. Beaulieu, D. Dube, C. Andre, *Pure Appl. Chem.* **1987**, *59*, 299–316.
- [395] Avermectin A_{1a}: S. J. Danishefsky, D. M. Armistead, F. E. Wincott, H. G. Selnick, R. Hungate, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 8117–8119; S. J. Danishefsky, H. G. Selnick, D. M. Armistead, F. E. Wincott, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 8119–8120.
- [396] CC-1065: a) R. C. Kelly, I. Bebbard, N. Wicnienski, P. A. Aristoff, P. O. Johnson, D. G. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6837–6838; b) D. L. Boger, R. S. Coleman, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1321–1323.
- [397] Ikarugamycin: a) R. K. Boeckman, Jr., C. H. Weidner, R. B. Perni, J. J. Napier, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8036–8037; b) L. A. Paquette, D. Macdonald, L. G. Anderson, J. Wright, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8037–8039.
- [398] Koumin: P. Magnus, B. Mugrage, M. DeLuca, G. A. Cain, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 786–789.
- [399] Daphnilacton A: R. B. Ruggeri, K. F. McClure, C. H. Heathcock, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1530–1531.
- [400] Huperzin: Y. Xia, A. P. Kozikowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4116–4117.
- [401] FK506: a) 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; b) M. Nakatsuka, J. A. Ragan, T. Sannakia, D. B. Smith, D. E. Uehling, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*,

- 5583–5601; c) A. B. Jones, A. Villalobos, R. G. Linde, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2786–2797; d) R. L. Sih, C. J. Sih, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3287–3290; e) A. B. Smith III, K. Chen, D. J. Robinson, L. M. Laakso, K. J. Hale, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4271–4274; f) R. E. Ireland, J. L. Gleason, L. D. Gegnas, T. K. Highsmith, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6856–6872.
- [402] Histriocotocin: a) S. C. Carey, M. Aratani, Y. Kishi, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5887–5890; b) G. Stork, K. Zhao, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5875–5876; c) G. M. Williams, S. D. Roughley, J. E. Davies, A. B. Holmes, J. P. Adams, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4900–4901.
- [403] Paspalinin: A. B. Smith III, T. Sunazuka, T. L. Leenay, J. Kingery-Wood, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8197–8198.
- [404] Indolizomycin: a) G. Kim, M. Y. Chu-Moyer, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2003–2004; G. Kim, M. Y. Chu-Moyer, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 30–39.
- [405] Isorobustin: D. H. R. Barton, D. M. X. Donnelly, J.-P. Finet, P. J. Guiry, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7449–7452.
- [406] Hikizimycin: N. Ikemoto, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9657–9658.
- [407] Chaparrinon: R. S. Gross, P. A. Grieco, J. L. Collins, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9436–9437.
- [408] Ambruticin: A. S. Kende, Y. Fujii, J. S. Mendoza, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9645–9646.
- [409] Rocaglamid: B. M. Trost, P. D. Greenspan, B. V. Yang, M. G. Saulnier, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9022–9024.
- [410] Isorauniticin: W. Oppolzer, H. Bienaymé, A. Genevois-Borella, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9660–9662.
- [411] Kempen-2: W. G. Dauben, I. Farkas, D. P. Bridon, C.-P. Chuang, K. E. Henegar, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5883–5884.
- [412] Myrocin C: M. Y. Chu-Moyer, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8333–8334.
- [413] Halichondrin B: T. D. Aicher, K. R. Buszek, F. G. Fang, C. J. Forsyth, S. H. Jung, Y. Kishi, M. C. Matelich, P. M. Scola, D. M. Spero, S. K. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3162–3164.
- [414] Hemibrevetoxin B: a) K. C. Nicolaou, K. R. Reddy, G. Skokotas, F. Sato, X.-Y. Xiao, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7935–7936; b) I. Kadota, J.-Y. Park, N. Koumura, G. Pollaud, Y. Matsukawa, Y. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5777–5780; c) M. Morimoto, H. Matsukura, T. Nakata, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6365–6358; d) Y. Mori, K. Yaegashi, H. Furukawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4557–4558.
- [415] Calyculin A: a) D. A. Evans, J. R. Gage, J. L. Leighton, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1964–1965; D. A. Evans, J. R. Gage, J. L. Leighton, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9434–9453; b) N. Tanimoto, S. W. Gerritz, A. Sawabe, T. Noda, S. A. Filla, S. Masamune, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 674–676; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 673–675; c) F. Yokokawa, Y. Hamada, T. Shioiri, *Chem. Commun.* **1996**, 871–872; d) A. B. Smith III, G. K. Friested, J.-W. J. Duan, J. Barbosa, K. G. Hull, M. Iwashima, Y. Qiu, G. P. Spoor, E. Bertounesque, B. A. Salvatore, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7596–7597; Calyculin C: e) A. K. Ogawa, R. W. Armstrong, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12435–12442.
- [416] Discodermolid: a) J. B. Nerenberg, D. T. Hung, P. K. Somers, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 12621–12622; b) A. B. Smith III, Y. Qiu, D. R. Jones, K. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12011–12012; c) S. S. Harried, G. Yang, M. A. Strawn, D. C. Myles, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6098–6099; d) J. A. Marshall, B. A. Johns, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7885–7886.
- [417] Lepicidin A: D. A. Evans, W. C. Black, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4497–4513.
- [418] Stenin: a) C.-Y. Chen, D. J. Hart, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3840–3849; b) P. Wipf, Y. Kim, D. M. Goldstein, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11106–11112.
- [419] Balanol: a) K. C. Nicolaou, M. E. Bunnage, K. Koide, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8402–8403; b) J. W. Lampe, P. F. Hughes, C. K. Biggers, S. H. Smith, H. Hu, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5147–8; c) C. P. Adams, S. M. Fairway, C. J. Hardy, D. E. Hibbs, M. B. Hursthouse, A. D. Morley, B. W. Sharp, N. Vicker, I. Warner, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 2355–2362; d) P. Barbier, J. Stadlwieser, *Chimia* **1996**, *50*, 530–532; e) D. Tanner, I. Tedenborg, A. Almarino, I. Paterson, I. Csoeregh, N. M. Kelly, P. G. Andersson, T. Hoegberg, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 4857–4868; f) H. Miyabe, M. Torieda, T. Kiguchi, T. Naito, *Synlett* **1997**, 580–682.
- [420] Papuamin: a) A. G. M. Barrett, M. L. Boys, T. L. Boehm, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1881–1882; b) R. M. Borzilleri, S. M. Weinreb, M. Parvez, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10905–10913.
- [421] Petrosin: R. W. Scott, J. R. Epperson, C. H. Heathcock, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8853–8854.
- [422] Breynolid: A. B. Smith III, J. R. Empfield, R. A. Rivero, H. A. Vaccaro, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4037–4038.
- [423] Chlorothricolid: W. R. Roush, R. J. Sciotti, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6457–6458. Siehe auch: W. R. Roush, R. J. Sciotti, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7411–7419.
- [424] Thebainon A: M. A. Tius, M. A. Kerr, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5959–5966.
- [425] Discorhabdin C: Y. Kita, H. Tohma, M. Inagaki, K. Hatanaka, T. Yakura, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2175–2180.
- [426] Isochrysohermidin: H. H. Wasserman, R. W. DeSimone, D. L. Boger, C. M. Baldino, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8457–8458.
- [427] Duocarmycin: a) Y. Fukuda, Y. Itoh, K. Nakatani, S. Terashima, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2793–2808; Y. Fukuda, K. Nakatani, S. Terashima, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2809–2820; b) D. L. Boger, J. A. McKie, T. Nishi, T. Ogiku, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2301–2302.
- [428] Trichoviridin: J. E. Baldwin, R. M. Adlington, I. A. O’Neil, A. T. Russell, M. L. Smith, *Chem. Commun.* **1996**, 41–42.
- [429] Calphostin A: R. S. Coleman, E. B. Grant, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8795–8796.
- [430] Scopadulcinsäure: a) L. E. Overman, D. J. Ricca, V. D. Tran, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2042–2043; siehe auch: L. E. Overman, D. J. Ricca, V. D. Tran, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12031–12040; b) F. E. Ziegler, O. B. Wallace, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3626–3636.
- [431] Magellanin: G. C. Hirst, T. O. Johnson, Jr., L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2992–2993.
- [432] Salsolenoxid: L. A. Paquette, L.-Q. Sun, T. J. N. Watson, D. Friedrich, B. T. Freeman, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2767–2768.
- [433] Croomin: S. F. Martin, K. J. Barr, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3299–3300.
- [434] Die Familie der Clavularane: D. R. Williams, P. J. Coleman, S. S. Henry, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11654–11655.
- [435] Staurosporin: a) J. T. Link, S. Raghavan, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 552–553; b) J. L. Wood, B. M. Stoltz, S. N. Goodman, K. Onwueme, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9652–9661.
- [436] FR-90848: a) A. G. M. Barrett, K. Kasdorf, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11030–11037; b) J. R. Falck, B. Mekonnen, J. Yu, J.-Y. Lai, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6096–6097.
- [437] Epoxydictimen: T. F. Jamison, S. Shambayati, W. E. Crowe, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5505–5506; T. F. Jamison, S. Shambayati, W. E. Crowe, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4353–4363.
- [438] 7-Desacetoxyalcyoninacetat: D. W. C. MacMillan, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10391–10392.
- [439] Syringolid 1: a) J. L. Wood, S. Jeong, A. Salcedo, J. Jenkins, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 286–287; b) S. Kuwahara, M. Moriguchi, K. Miyagawa, M. Konno, O. Kodama, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 8809–8014; c) J. Ishihara, T. Sugimoto, A. Murai, *Synlett* **1996**, *4*, 335–336; d) C.-M. Zeng, S. L. Midland, N. T. Keen, J. J. Sims, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4780–4784; e) H. Yoda, M. Kawauchi, K. Takabe, K. Hosoyam, *Heterocycles* **1997**, *45*, 1895–1898; f) P. Yu, Q.-G. Wang, T. C. W. Mak, H. N. C. Wong, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1783–1788.
- [440] Batrachotoxinin: M. Kurosu, L. R. Marcin, T. J. Grinstead, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6627–8662.
- [441] FR-900482: a) T. Fukuyama, L. Xu, S. Goto, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 383–385; b) J. M. Schkeryantz, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4722–4723.
- [442] Lubiminol: M. T. Crimmins, Z. Wang, L. A. McKerlie, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8703–8706; M. T. Crimmins, Z. Wang, L. A. McKerlie, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1747–1756.
- [443] Hispidospermidin: a) A. J. Frontier, S. Raghavan, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6686–6687; b) L. E. Overman, A. L. Tomasi, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4039–4040.
- [444] Pateamin: R. M. Rzasa, H. A. Shea, D. Romo, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 591–592.

- [445] Ptilomycin: L. E. Overman, M. H. Rabinowitz, P. A. Renhowe, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2657–2658.
- [446] Preussomerin I: S. Chi, C. H. Heathcock, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 3–6.
- [447] Neokarzinostatin-Chromophor: A. G. Myers, J. Liang, M. Hammond, P. M. Harrington, Y. Wu, E. Y. Kuo, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5319–5320.
- [448] Manumycin B: J. J. C. Grové, X. Wei, R. J. K. Taylor, *Chem. Commun.* **1999**, 421–422.
- [449] Phorboxazol A: C. J. Forsyth, F. Ahmed, R. D. Cink, C. S. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5597–5598.
- [450] Olivomycin A: W. R. Roush, R. A. Hartz, D. J. Gustin, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1990–1991.
- [451] Dysidiolid: a) E. J. Corey, B. E. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12425–12431; b) J. Boukouvalas, Y.-X. Cheng, J. Robichaud, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 228–229; c) S. R. Magnuson, L. Sepp-Lorenzino, N. Rosen, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1615–1616; d) Y. Kajiwara, H. Miyaoka, Y. Yamada, *41st Symp. Chem. Nat. Prod.* **1999**, 25–30.
- [452] Luzopeptin B: D. L. Boger, M. W. Ledebor, M. Kume, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1098–1099.
- [453] Spongistatin 1: J. Guo, K. J. Duffy, K. L. Stevens, P. I. Dalko, R. M. Roth, M. M. Hayward, Y. Kishi, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 198–202; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 187–192; M. M. Hayward, R. M. Roth, K. J. Duffy, P. I. Dalko, K. L. Stevens, J. Guo, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 202–206; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 192–196.
- [454] Spongistatin 2: D. A. Evans, P. J. Coleman, L. C. Dias, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2951–2954; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2738–2741; D. A. Evans, B. W. Trotter, B. Côté, P. J. Coleman, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2954–2957; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2741–2744; D. A. Evans, B. W. Trotter, B. Côté, P. J. Coleman, L. C. Dias, A. N. Tyler, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2957–2961; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2744–2747.
- [455] Cephalostatin 7: J. U. Jeong, C. Guo, P. L. Fuchs, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2071–2084.
- [456] Rubifolid: J. A. Marshall, C. A. Sehon, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4313–4320.
- [457] Diepoxin: P. Wipf, J.-K. Jung, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1092–1093.
- [458] Pinnatoxin: J. A. McCauley, K. Nagasawa, P. A. Lander, S. G. Mischke, M. A. Semones, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7647–7648.