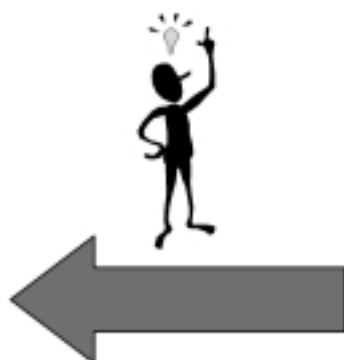


Die Syntheseroute zu einer Zielverbindung

Die Planung

Edukte



Zielverbindung

Die Wirklichkeit

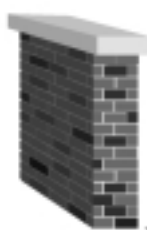
Edukte



Fortgeschrittene Zwischenstufe



Eine Sackgasse...



~~Zielverbindung~~

Ein misslungener Schlüsselschritt

Edukte



Fortgeschrittene Zwischenstufe



Neue Erkenntnisse helfen weiter



Immer mehr Stufen



Volltreffer!
(Endlich...)

Fehlschläge und Umwege bei Totalsynthesen in den neunziger Jahren**

Miguel A. Sierra* und María C. de la Torre

Die Organische Chemie und die Totalsynthese waren schon immer sehr nahe verbunden. Der Chemiestudent lernt in Vorlesungen über Organische Chemie, wie zwei Moleküle zu einer komplexeren Struktur zusammenzufügen sind. Selbstverständlich hat er noch einen weiten Weg vor sich, um ein erfahrener Synthesechemiker zu werden, aber er muss zweifellos ein Gespür für den Aufbau von Molekülen haben, da die Synthese die Essenz der Organischen Chemie ist. Unabhängig von den verschiedenen Ansichten über die Ausgereiftheit der präparativ-organischen Wissenschaft (oder Kunst, oder beides) ist es klar, dass wir zurzeit fast alle bisher isolierten Naturstoffe herstellen können, seien sie auch noch so komplex. Die entscheidende Frage ist dabei, wie leicht dies möglich ist.

Dem Leser, der die Beschreibungen von Totalsynthesen einfacher und komplexer Moleküle verfolgt, muss es so vorkommen, als verliefen die Synthesen meist ohne Schwierigkeiten. Das auf dem Papier gezeichnete Syntheschema wird allem Anschein nach im Labor mit nur wenigen Umänderungen, wenn überhaupt, nachvollzogen, und diese scheinen sich hauptsächlich nur mit der Optimierung experimenteller Bedingungen zu befassen. Der Fehlschlag eines geplanten Syntheschemas kurz vor dem Ziel und die Umwege, die eine unerwartete Reaktivität oder das Ausbleiben einer gewünschten Reaktion erzwingen, werden fast nie diskutiert, da sie eventuell den Wert einer Mitteilung verringern könnten. Dieser Aufsatz möchte die Totalsynthese aus einem anderen

Blickwinkel betrachten: Er befasst sich mit den Schwierigkeiten, die bei einer Synthese aufkommen und die wiederum Umänderungen des ursprünglichen Synthesepans oder gar eine neue Synthesepanung aufgrund eines Fehlschlags nötig machen. Von diesem Punkt an wird die Abänderung des ursprünglichen Konzepts bis zum endgültigen und erfolgreichen Synthesepan vorgestellt. Die hier besprochenen Synthesen wurden aufgrund der veröffentlichten Informationen über Misserfolge beim ursprünglichen Synthesepan und die Entwicklung zum endgültigen Syntheseweg bis zum Zielmolekül ausgesucht.

Stichwörter: Naturstoffe • Schutzgruppen • Synthesemethoden • Synthesepanung • Totalsynthesen

1. Einleitung

Ein großer Teil der chemischen Fachliteratur befasst sich mit der Synthese organischer Verbindungen und der Entwicklung neuer Synthesemethoden. Die Erfolge der neuen Syntheseverfahren sind beeindruckend, und im Prinzip sind durch sie die kompliziertesten Moleküle zugänglich.^[1] Anfang der neunziger Jahre hat sich unter den Chemikern das Gefühl verbreitet, dass dieser Zweig der Chemie ausgereift sei,^[2] und

Begriffe wie Atomökonomie,^[3] hoch effiziente homogene^[4] und heterogene Katalyse^[5] und kombinatorische Chemie^[6] sind heutzutage in der Organischen Chemie geläufig.

Die chemische Fachliteratur ist sehr optimistisch, wenn sie über Syntheseverfahren berichtet. Es scheint, dass unsere Fähigkeit, neue Synthesepäne zu ersinnen, unfehlbar geworden ist und dass die schwierigsten Zielverbindungen beinahe ohne ersichtliche Anstrengung hergestellt werden können. Ist dies immer der Fall – oder verbirgt sich immer noch hinter jedem Schritt einer mehrstufigen Synthese eine große Anstrengung? Den Lesern der organisch-chemischen Literatur sind Floskeln wie „nach zahlreichen Versuchen wurde gefunden, dass“, „zu unserer Freude verlief die Reaktion befriedigend“ geläufig. Es sieht so aus, als leide die Eleganz einer Synthese darunter, wenn man Einzelheiten beschrieb oder unfruchtbare Versuche diskutierte.^[7] Aus diesem Grund ist es oft nicht einfach, zu erkennen, wann eine Synthese wie geplant ausgeführt wurde. Dadurch geht eine Menge nützlicher Informationen verloren.^[8] In diesem Aufsatz wird die Totalsynthese von einem anderen Standpunkt aus betrachtet.

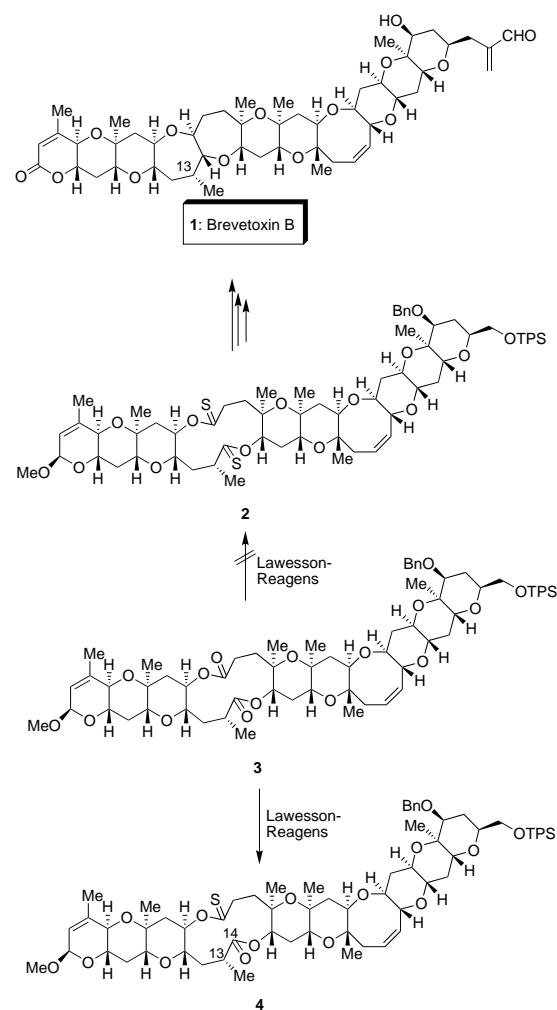
[*] Prof. Dr. M. A. Sierra
Departamento de Química Orgánica I
Facultad de Química
Universidad Complutense
28040-Madrid (Spanien)
Fax: (+349) 1-39-44-103
E-mail: sierraor@eucmax.sim.ucm.es
Dr. M. C. de la Torre
Instituto de Química Orgánica CSIC
Juan de la Cierva 3
28006-Madrid (Spanien)

[**] Eine Liste häufig verwendeter Abkürzungen befindet sich im Anhang.

Wir wollen uns sowohl mit Abweichungen vom ursprünglichen Syntheseplan als auch mit Fehlschlägen bei einer bestimmten Stufe während einer Totalsynthese beschäftigen, ferner mit den Gedankengängen, die zur Lösung eines Problems auf dem Weg zur Zielverbindung beitragen. Oft ist das endgültige Verfahren mindestens genauso attraktiv wie das zuerst geplante. Die im Folgenden diskutierten Beispiele wurden aus *Zuschriften* ausgesucht, in denen ausdrücklich auf das Misslingen eines ursprünglichen Synthesepplans und auf die Entwicklung des Plans hin zur – meistens – erfolgreichen Lösung des Problems eingegangen wurde.

Als Einstieg mag das folgende Beispiel dienen, bei dem das Misslingen einer gut untersuchten Umwandlung in einem späten Synthesestadium zum Misserfolg führte: Um den letzten Ringschluss bei der Synthese von Brevetoxin B **1** durchzuführen (Schema 1),^[9] planten Nicolaou et al. eine Überbrückung im zwölfgliedrigen Di(thiolacton) **2**. Der Prozess wurde anhand von Modellverbindungen wie **6** gründlich geprüft (Schema 2)^[10] und schien eine sehr attraktive Strategie zur Herstellung der Zielverbindung zu sein. Alle Versuche, **2** durch Reaktion des Intermediats **3** mit dem Lawesson-Reagens (2,4-Bis(4-methoxyphenyl)-1,3,2,4-dithiadiphosphetan-2,4-dithion)^[11] herzustellen, lieferten das gewünschte Di(thiolacton) **2** jedoch nur in sehr niedrigen Ausbeuten.^[9] Die C(14)-Lactoncarbonylgruppe blieb im Wesentlichen unverändert, sodass das Reaktionsprodukt die Monothioverbindung **4** war. Andere, dem Lawesson-Reagens ähnliche Reagentien waren auch nicht geeignet, und so musste dieser Weg schließlich aufgegeben werden.^[12] Dessen ungeachtet wurde im Rahmen dieser Versuche ein ganzes Methodenarsenal zur Herstellung kondensierter Siebenringssysteme entwickelt.^[10] Die von Nicolaou und Mitarbeitern schließlich erfolgreich durchgeführte Synthese von Brevetoxin B ist heute ein Meilenstein in der organischen Synthese.^[13]

Dieses Beispiel zeigt, wie der Fehlschlag einer einzigen Reaktion einer guten Planung einen Strich durch die Rech-



Schema 1. Die sterische Hinderung durch die C(13)-Methylgruppe ist die Ursache für das Misslingen der Umwandlung des Dilactons **3** zum Di(thiolacton) **2** und verhindert folglich den Zugang zu Brevetoxin B in einem fortgeschrittenen Stadium der Synthese.

Miguel A. Sierra studierte Chemie an der Universidad Complutense von Madrid (UCM). 1987 promovierte er dort und wurde zum Profesor Ayudante ernannt. Nach einem Forschungsaufenthalt an der Colorado State University bei Prof. Louis S. Hege (1988–1989) kehrte er nach Madrid zurück, wo er 1990 zum Profesor Titular befördert wurde. Sein Forschungsgebiet umfasst zum einen die Entwicklung neuer Prozesse auf der Grundlage katalytischer und stöchiometrischer Reaktionen von Übergangsmetallkomplexen (besonders homo- und heterobimetallische Systeme) und ihre Anwendung in der organischen Synthese und zum anderen den Entwurf und die Synthese neuer Chelatbildner zur Lieferung von Spurenelementen an Pflanzen sowie zur Boden- und Wasserentgiftung.

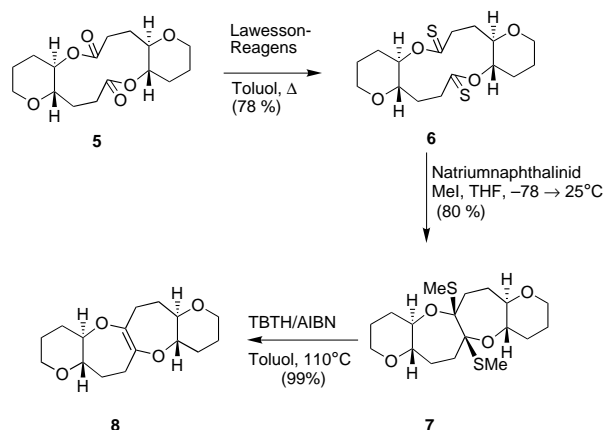


M. A. Sierra



M. C. de la Torre

María C. de la Torre studierte Chemie an der UCM und promovierte dort 1986. Nach zwei Forschungsaufenthalten am Imperial College bei Prof. Steven V. Ley (1987) und an der Colorado State University bei Prof. Albert I. Meyers (1988–1989) kehrte sie nach Madrid zurück, wo sie 1989 zum Colaborador Científico (Consejo Superior de Investigaciones Científicas) ernannt wurde. Ihre Forschungsinteressen konzentrieren sich auf die Chemie von dicht funktionalisierten Naturstoffen, die Entwicklung fraßhemmender Insektizide und auf die Herstellung von Naturstoff-Hybridverbindungen.



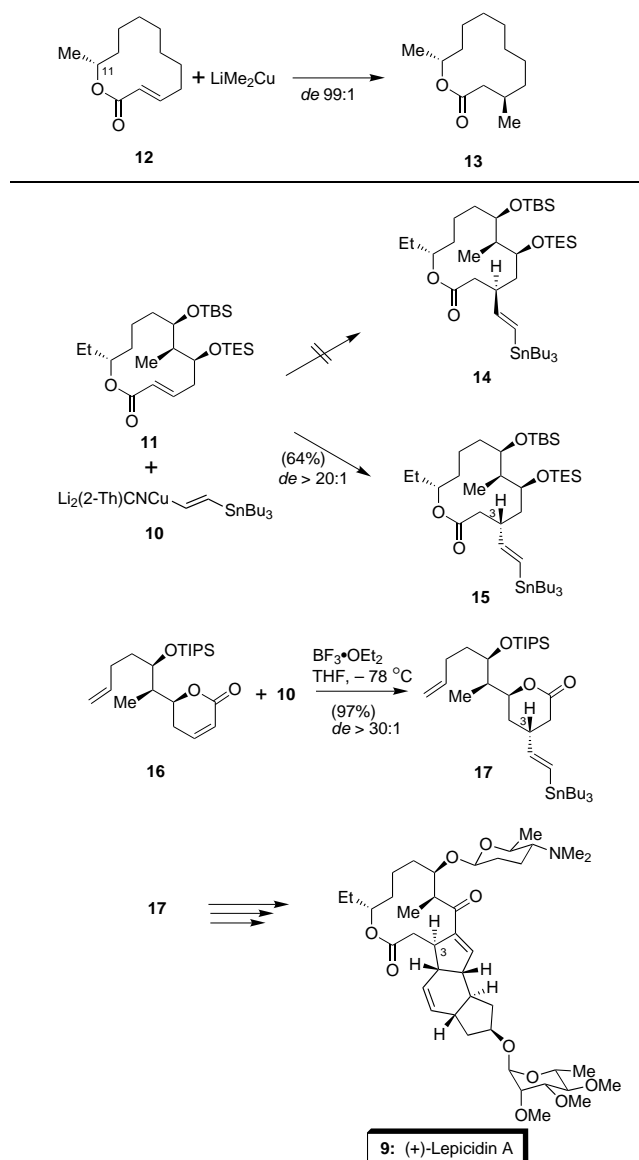
Schema 2. Eine Modellreaktion für die Synthese von Brevetoxin B: Die gut funktionierende Überbrückung der Makro-Di(thiolactone) zum Aufbau kondensierter Siebenringe.

nung machen kann. In den meisten Fällen kann das Misslingen einer Synthese allerdings verschiedenen Ursachen zugeschrieben werden. Die folgenden ausgesuchten Synthesebeispiele wurden nach ihrem Hauptproblem in sieben Gruppen aufgeteilt.

2. Nicht übertragbare Ergebnisse von Modellreaktionen

Betrachten wir zunächst einmal die Modellreaktionen. Ihr Nutzen in der Synthesechemie ist unbestritten. Die gewaltige Menge ausführlicher Arbeiten über die Synthese von Modellverbindungen vor allem für Naturstoffe oder ihre Substrukturen bezeugt dies. Trotzdem muss man fragen, welche Erfolge erzielt werden in Bezug auf die ursprünglichen Zielverbindungen, wenn mit Modellen gearbeitet wird. Zum Glück können meistens Erfolge vorgewiesen werden, aber eben nicht immer. Falls nicht, muss ein neuer Synthesepfad erstellt oder der vorhandene wenigstens grundlegend geändert werden, damit das gewünschte Ergebnis erreicht werden kann.

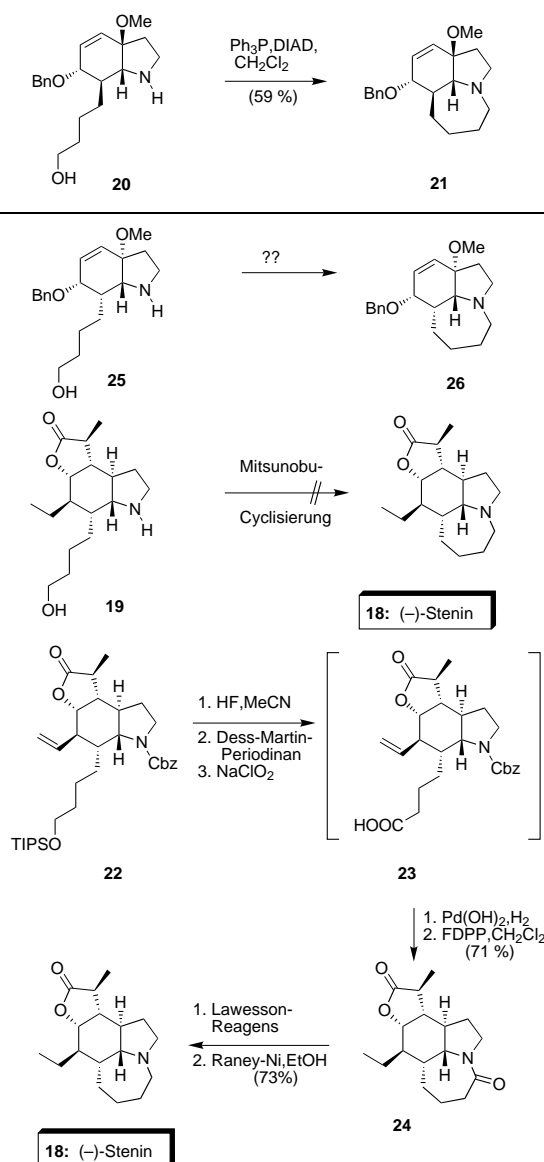
Wenn die Konfiguration eines neu gebildeten Chiralitätszentrums nicht mit den Ergebnissen vorhergehender, scheinbar geeigneter Modellversuche übereinstimmt, entsteht eine schwierige Situation. Einer dieser Fälle trat in Evans' Synthese von (+)-Lepicidin A **9**^[14] auf (Schema 3). Ein anfänglich geplanter Weg, um Lepicidin A herzustellen, endete mit einer 1,4-Addition des Organocuprats **10** an das α,β -ungesättigte Lacton **11**. Die vorausgegangenen Studien, die an dem Modellmakrolid **12** durchgeführt wurden (wobei durch Addition von Me_2CuLi das Michael-Additionsprodukt **13** entstand),^[15, 16] sprachen für die fast ausschließliche Bildung des gewünschten Michael-Additionsprodukts **14**, im Einklang mit Computerrechnungen.^[17] Die Addition des Cuprats **10** an **11** lieferte jedoch das Lacton **15** mit der an C(3) verkehrten Konfiguration. Folglich musste das ursprüngliche Konzept aufgegeben werden, das die Einführung des empfindlichen Stannylvinylrestes während der letzten Stufen der Synthese vorsah.



Schema 3. Der „falsche“ stereochemische Verlauf (bezogen auf die Modellreaktion) zwingt schon zu Beginn der Synthese zur Einführung einer sehr empfindlichen funktionellen Gruppe.

Bei der erfolgreichen Synthese von Lepicidin A **9** wurde der Stannylvinylrest an der Vorstufe **16** eingeführt. Die Michael-Addition von **10** an **16** ergab in diesem Fall die Verbindung **17** – mit der gewünschten α -Konfiguration. Der empfindliche Stannylsubstituent musste während des ganzen Synthesewegs bis zum Produkt **9** beibehalten werden (Schema 3).

Oft funktioniert ein Ringschluss bei einer Verbindung, die einer Vorstufe der Zielverbindung ähnlich ist. Wenn die gleiche Reaktion aber mit der tatsächlichen Vorstufe der Zielverbindung durchgeführt wird, weigert sie sich hartnäckig, ihren Dienst zu leisten. Solch einen Fall findet man bei Wipfs Synthese von (–)-Stenin **18** (Schema 4).^[18] Die Schlüsselreaktion zur Vollendung dieser Synthese war der Mitsunobu-Ringschluss von **19** zu **18**.^[19] Der Ringschluss gelingt einwandfrei mit der verwandten Modellverbindung **20**. So führte der Bicyclus **20** zum Tricyclus **21**, wenn die Bedingun-



Schema 4. Fehlgeschlagene und erfolgreiche Synthese von (-)-Stenin **18**.

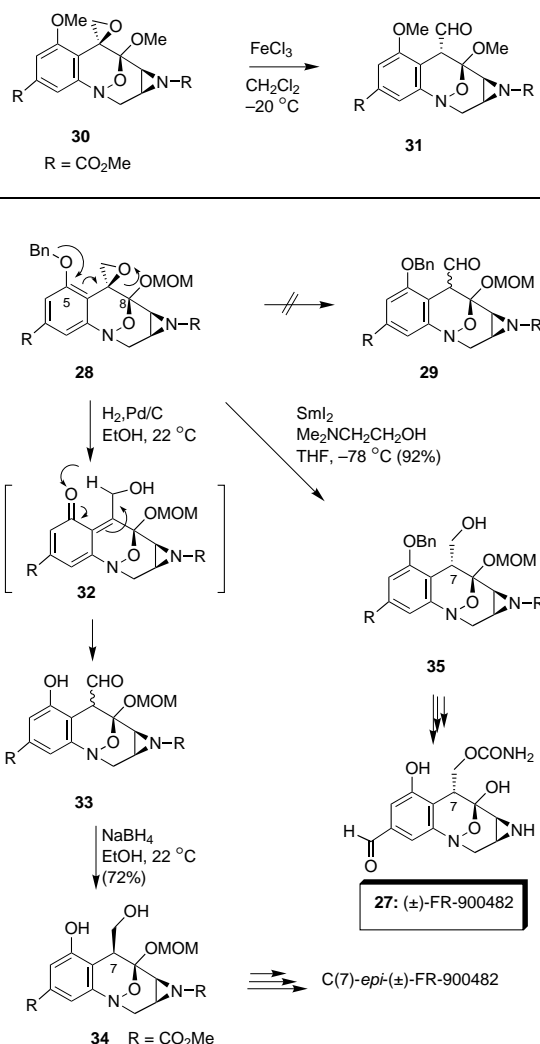
gen der Mitsunobu-Reaktion angewendet wurden, doch als **19** diesen Reaktionsbedingungen ausgesetzt wurde, blieb der Ringschluss aus. Dieser Misserfolg wurde darauf zurückgeführt, dass die Bildung mittlerer Ringe unter Mitsunobu-Bedingungen sehr von den relativen Geschwindigkeiten des Ringschlusses und der Nebenreaktionen der aktivierten Hydroxygruppe abhängt. Den Autoren nach bietet die Verbindung **20** bessere Voraussetzungen zur Bildung des Siebenrings als **19**. Daher musste der Mitsunobu-Ringschluss als Verfahren zur Herstellung von (-)-Stenin **18** aufgegeben werden.

Das gewünschte Ziel wurde über die doppelt geschützte Verbindung **22** erreicht. Die Entfernung der Silylschutzgruppe und anschließende Oxidation der freien Hydroxygruppe (\rightarrow **23**), dann Hydrierung der Doppelbindung und Ringschluss führten zu **24**. Zuletzt lieferte eine Zweistufenreduktion der Amidgruppe von **24** (-)-Stenin **18**.

Was haben **19** und **20** gemeinsam, wenn sie doch so unterschiedlich reagieren? Den misslungenen Ringschluss

bei **19** könnte man auch anderen Ursachen zuschreiben als nur dem Fehlen einer in **20** vorhandenen Präorganisation. Was diese betrifft,^[20] so ergaben Kraftfeldrechnungen, dass es keine nennenswerten Unterschiede zwischen den beiden Verbindungen gibt. Das *cis-anti*-Dreiringsystem **21** ist um 7.8 kcal mol⁻¹ stabiler als die Verbindung **26**, die wiederum die Ringkonfiguration der Zielverbindung **18** aufweist. Vielleicht ist bei **19** der energetisch anspruchsvollere Ringschluss zum *trans-syn*-kondensierten System von Stenin die Ursache für das Ausbleiben der Cyclisierung unter den Mitsunobu-Bedingungen.

Andere unerfreuliche Situationen entstehen, wenn Schutzgruppen, die bei einer Modellverbindung gut geeignet sind, nicht bei dem imitierten Intermediat der Synthese angewendet werden können. So wurde bei Danishefskys Synthese von (\pm)-FR-900482 **27** die Umlagerung des Epoxids **28** zum Aldehyd **29** als Schlüsselreaktion geplant (Schema 5).^[21] Diese Reaktion funktionierte beim Modell-Epoxid **30**, das sich in Gegenwart von FeCl₃ leicht in **31** umwandelte.^[22] Hingegen schlugen leider alle Versuche fehl, unter gleichen Bedingungen aus **28** den Aldehyd **29** zu erhalten. Die Verwendung von



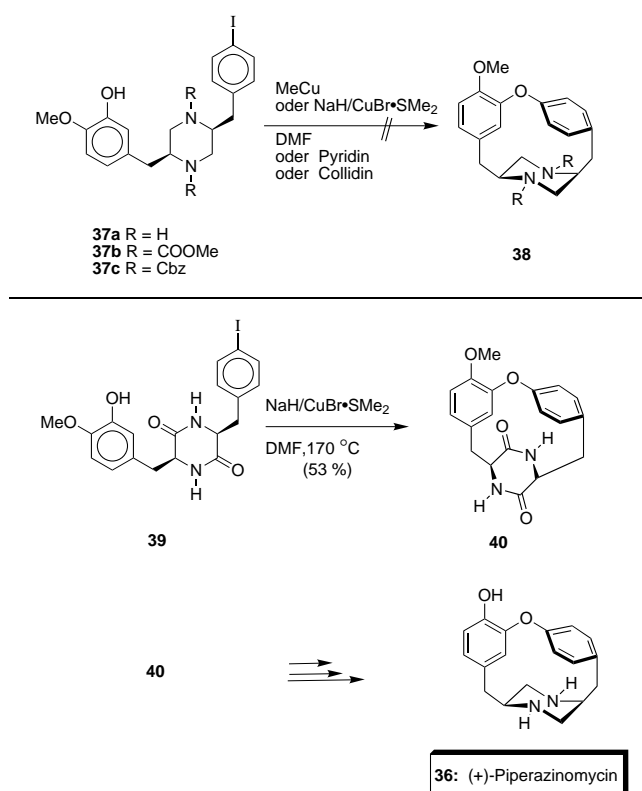
Schema 5. Die scheinbar harmlosen Änderungen von zwei Schutzgruppen hatten die Nichtübertragbarkeit der Modellreaktion zur Folge. Die durch diesen Fehlschlag gewonnenen Erkenntnisse wurden mit Erfolg auf die Totalsynthese von (\pm)-FR-900482 **27** angewendet.

FeCl_3 oder anderen milden Lewis-Säuren als Katalysatoren ergab nur komplexe Gemische. Diese Ergebnisse wurden mit der Unbeständigkeit der Ethergruppen an C(5) und C(8) erklärt. In Worten der Autoren: „The seemingly innocuous alterations of two protecting groups resulted in a breakdown of some of the model system chemistry.“

Interessanterweise machte man sich gerade diese Unbeständigkeit der Benzylethergruppe von **28** bei der Synthese von (\pm)-FR-900482 **27** zu Nutze: Die hydrogenolytische Abspaltung der Benzylgruppe führte über **32** zum Aldehyd **33**. Dieser lieferte durch Reduktion mit NaBH_4 das Produkt **34**, das die korrekte Konfiguration von C(7)-*epi*-(\pm)-FR-900482 aufwies. Die Entstehung von **34** wurde damit erklärt, dass sich anfänglich der Aldehyd in der α -Konfiguration des Naturstoffs bildet und anschließend schnell zur stabileren C(7)- β -Verbindung epimerisiert. Daher wurden die Reaktionsbedingungen so modifiziert, dass eine Protonenübertragung auf C(7) erfolgt und anschließend eine Epoxidringöffnung der weniger gehinderten β -Seite, um zu einem nicht epimerisierbaren Produkt, das die korrekte C(7)-Konfiguration ausweist, zu gelangen. Die Behandlung der Verbindung **28** mit SmI_2 ergab in ausgezeichneter Ausbeute das Produkt **35**, das allen stereochemischen Anforderungen gerecht war und schließlich in **27** umgewandelt werden konnte. Dieses Beispiel zeigt, wie man aus einem Fehlschlag lernen kann und neue Erkenntnisse erfolgreich in eine neue Strategie, die zur gewünschten Zielverbindung führt, einfließen lassen kann. Hätte der Leser wissen können, warum diese Synthese in dieser Weise durchgeführt wurde, wenn nur über den letzten Syntheseweg berichtet worden wäre?

In anderen Fällen kommt es vor, dass man bei einer Umwandlung keine befriedigenden Ergebnisse erzielt, wenn eine Verbindung eingesetzt wird, die dem gewünschten Endprodukt sehr ähnlich ist – doch wenn dann eine strukturell weniger nahe liegende Verbindung, die präparativ gleichwertig ist, eingesetzt wird, gelingt die Synthese. Dies kommt recht häufig vor und kann anhand von Bogers Synthese von (+)-Piperazinomycin **36** veranschaulicht werden (Schema 6).^[23]

Bevor der erfolgreiche Ringschluss durchgeführt wurde, der schließlich zu (+)-Piperazinomycin **36** führte, wurde die Cyclisierung an einer Reihe von Verbindungen des Typs **37**, die einer offenkettigen Form des Naturstoffs gleichen, untersucht. Diese Modellverbindungen haben mit dem Naturstoff den Piperazinring gemeinsam. Während andere Moleküle, in denen der Sechsring nicht vorhanden ist, die aber sonst **37** ähnlich sind, mit unterschiedlichem Erfolg cyclisiert werden konnten, schlug bei den Verbindungen **37** der gewünschte Ringschluss zu den Makrocyclen **38** systematisch fehl. Trotzdem waren die Verbindungen **37** a priori vortreffliche potentielle Substrate für die Cyclisierung, da es keine Möglichkeit zur Racematbildung unter diesen Ringschlussbedingungen gibt. Der Zugang zu (+)-Piperazinomycin **36** wurde schließlich mit dem Diketopiperazin **39** und einer Ullmann-Cyclisierung erreicht, die zum Makrocyclus **40** führte.^[24] Die Reaktionsbedingungen wurden sorgfältig optimiert, um eine Racematbildung im Substrat **39** auszuschließen. Die Reduktion der Amidcarbonylgruppen und das Entfernen der Phenolschutzgruppe lieferten letztlich (+)-Piperazinomycin **36**.

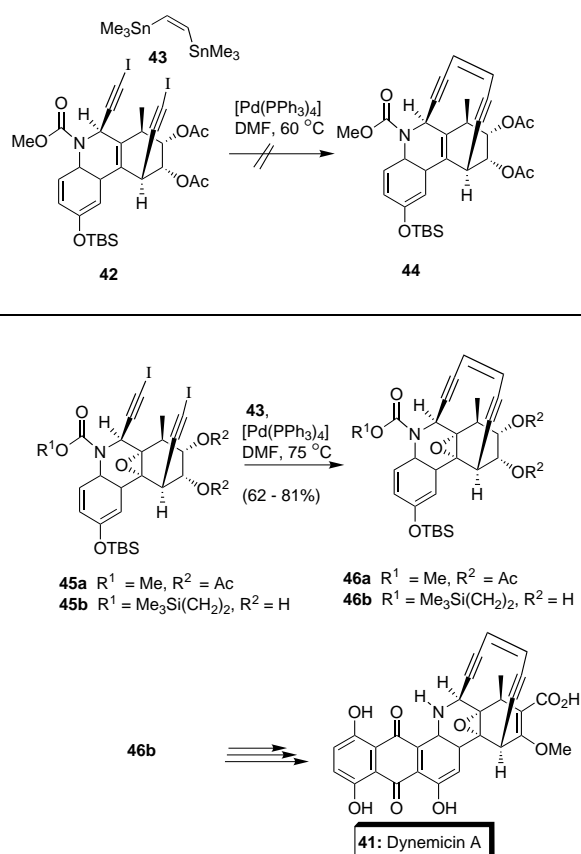


Schema 6. Wie nahe verwandt sollte eine Modellverbindung mit dem Syntheseintermediat sein? Bei der Totalsynthese (+)-Piperazinomycin **36** jedenfalls nicht zu nahe. Der fast planare Diketopiperazinring von **39** war der Schlüssel zur erfolgreichen Ullman-Cyclisierung.

Kraftfeldrechnungen konnten die beobachteten Unterschiede während der Cyclisierung von **37** und **39** erklären. Beide Verbindungen müssen zur Cyclisierung eine Wannenform einnehmen. Dieser Konformationswechsel beansprucht bei den Piperazinen **37** mehr Energie ($E_{\text{Wanne}} - E_{\text{Sessel}} = 6.6 \text{ kcal mol}^{-1}$) als beim flacheren Diketopiperazin **39**, bei dem die bevorzugte Konformation bereits wannenförmig ist ($E_{\text{Wanne}} - E_{\text{Sessel}} = -0.4 \text{ kcal mol}^{-1}$).

Eine interessante Situation ergibt sich, wenn eine Reaktion, die mit Modellverbindungen (oder mit einem frühen Intermediat der Syntheseroute) nicht möglich ist, hinterher erfolgreich in der endgültigen Route angewendet werden kann. Leider erlaubt es der Mangel an Veröffentlichungen hierzu nicht, festzustellen, wie häufig dies geschieht. Auf jeden Fall kann es einen Versuch wert sein, die Umsetzung einer guten Idee an ein paar Milligramm eines fortgeschrittenen Produkts zu probieren, selbst wenn nur geringe Chancen bestehen und sogar gegenteilige Ergebnisse aus Modellreaktionen vorliegen. Ein Beispiel hierfür bietet Danishefskys Synthese von Dynemicin A **41** (Schema 7).^[25]

Eine der empfindlichsten Stufen bei der Herstellung von Dynemicin A **41** war die Einführung des charakteristischen Endiinrestes. Die Reaktion wurde zuerst an der Verbindung **42** getestet. So ergab die Umsetzung des Tricyclus **42** mit dem Distannan **43** in Gegenwart von $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ eine schnelle und unbeabsichtigte Kreuzkupplung, die nicht zum gewünschten Endiin **44** führte, sondern zu einer doppelt intermolekular verbrückten Verbindung. Als Nächstes wurde dann die



Schema 7. Wenn eine empfindliche Umwandlung in einem frühen Synthesestadium fehlschlägt, könnte es ratsam sein, sie mit einer fortgeschrittenen Verbindung zu versuchen. Auch bei der erfolgreichen Herstellung von Dynemicin A wurden die bei einem Fehlschlag gewonnenen Erkenntnisse angewendet, um zur Zielverbindung zu gelangen.

Verbindung **45a**, die den im Endprodukt vorhandenen Epoxidring enthielt, geprüft. Die Reaktion mit **43** in Gegenwart von [Pd(PPh₃)₄] in verdünnter Lösung lieferte das Endiin **46a** in 62 % Ausbeute. Dieser Erfolg konnte durch die Gegenwart des Epoxidrings erklärt werden, der die Entfernung der beiden Ethynylgruppen verkürzt und dadurch eine gewisse Entlastung in Bezug auf die Spannung im Produkt gewährleistet. Gerade diese Spannung könnte der Grund für die nach Öffnung des Epoxidrings eintretende Bergman-Cyclisierung sein.^[26] Eine erfolgreiche, doppelte Stille-Cyclisierung (**45b** → **45b**) ermöglichte schließlich die Totalsynthese von Dynemicin A.

Die Verwendung von Modellverbindungen für die Vorhersage der Reaktivität eines komplexen Syntheseintermediats oder für die Vorhersage eines Ergebnisses bei einem dicht funktionalisierten Molekül hat noch viele Nachteile. Die wenigen Beispiele, die wir bisher vorgestellt haben, sind insofern auch eine kurze Einführung hinsichtlich der spezifischen Problemen, die noch besprochen werden. Es stellt sich nun eine schwerwiegende Frage in Bezug auf den großen Arbeitsaufwand, der damit verbunden ist, zahlreiche Verbindungen herzustellen, die dem Endprodukt oft kaum ähnlich sind: Ist dieser Aufwand wirklich der Mühe Wert? Wir haben unter den vielen möglichen Beispielen vier ausgesucht. Im Fall von Lepicidin A **9** und Stenin **18** sieht

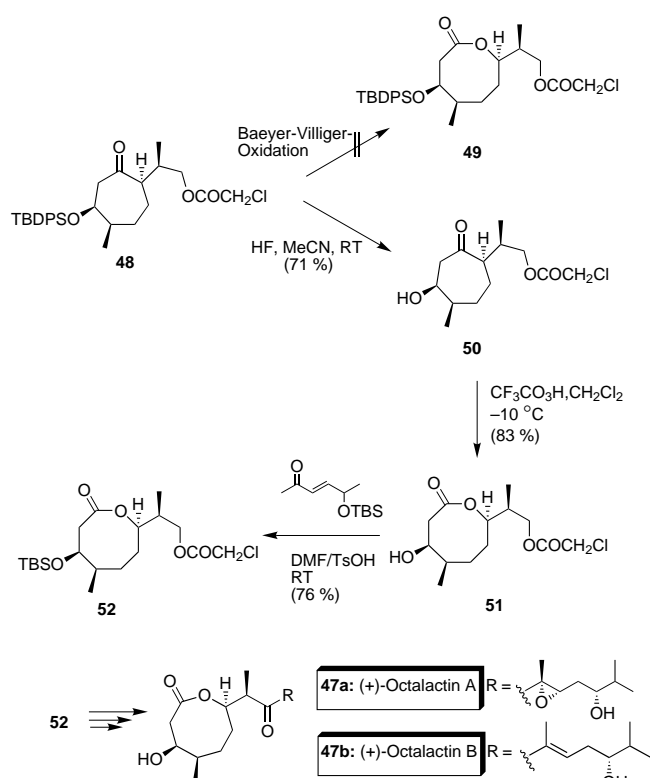
man, dass das Modell und das Gerüst der anvisierten Verbindung in der Nähe des Reaktionszentrums so ähnlich wie nur möglich sein müssen. Dies ist jedoch nicht der Fall bei der Synthese von Piperazinomycin **36**, bei der der Ringschluss bei den Modellverbindungen, die der Zielverbindung (oder ihren Vorstufen) am ähnlichsten sind, nicht funktioniert. Im Fall der Synthese von Dynemicin A **41**, bei der die Reaktion in einem frühen Stadium fehlschlägt, führt die Weiterentwicklung und die Einführung von Spannung zum Erfolg. Man kann nun folgern, dass Modelle brauchbare Auskunft liefern, bevor man das eigentliche „Schlachtfeld“ betritt, und selbst, wenn ein Modell versagt, kann die dabei gemachte Erfahrung helfen, den rauen Weg zum Ziel zu ebnen. Die Antwort auf die Frage, wie ein nützliches Modell beschaffen sein muss, lautet: *wahrscheinlich* den tatsächlichen Intermediaten so ähnlich wie möglich. Von nun an ist die Schlussfolgerung deutlich: Warum widmen wir uns nicht dem tatsächlichen Ziel, wenn schon alle chemischen Möglichkeiten anhand von Modellverbindungen ausgekundschaftet worden sind?

3. Problematische Schutzgruppen

Die Berücksichtigung von Schutzgruppen ist eine grundlegende Notwendigkeit während der Syntheseplanung. Jeder angehende Organiker lernt, dass man durch die Wahl einer Schutzgruppe für eine Verbindung mit vielen funktionellen Gruppen die Selektivität bei folgenden Reaktionen beeinflussen kann. Es steht dem Syntheschemiker ein großes Schutzgruppenarsenal zur Verfügung, das fast alle erdenklichen Möglichkeiten abdeckt.^[27] Manchmal kann aber eine Schutzgruppe ein doppeltes Spiel spielen, indem sie, von ihrer schützenden Funktion abweichend, zu einem Störfaktor in der Synthese wird – entweder weil sie eine wichtige Reaktion behindert, oder weil sie sich nicht entfernen lässt, wenn ihre Dienste nicht mehr benötigt werden. Lästige Schutzgruppen kommen sehr häufig vor, obwohl es eine Menge bekannter Alternativen gibt.

Sehen wir uns zuerst einmal an, was geschieht, wenn die Gegenwart einer Schutzgruppe eine entscheidende Reaktion hemmt. Die Lösung dieses Problems besteht darin, die störende Schutzgruppe zu entfernen und die gewünschte Umwandlung entweder mit einer anderen Schutzgruppe oder ohne Schutzgruppe durchzuführen, was zwar keine bedeutsame Abweichung von der ursprünglichen Planung mit sich bringt, aber mit zusätzlichem Aufwand verbunden ist. Clardys Synthese von (+)-Octalactin A und B erläutert diesen Punkt kurz und bündig (Schema 8).^[28] Die am Siebenringketon **48** durchgeführte Baeyer-Villiger-Oxidation, durch die **49** mit dem für Octalactin A und B charakteristischen Lacton-Achterring gebildet werden sollte, führte zu niedrigen Ausbeuten und einer beträchtlichen Zersetzung des Edukts.

Nach Entfernen der TBDPS-Schutzgruppe an **48** und Reaktion des β -Hydroxyketons mit Trifluoressigsäure erhielt man das gewünschte Lacton **51** in 83 % Ausbeute. Die freie Hydroxygruppe von **51** wurde erneut geschützt und die so erhaltene Verbindung **52** zur Herstellung der Zielverbindungen **47a** und **47b** eingesetzt. Bei näherer Betrachtung der Struktur von **48** wird klar, dass die sperrige Silylschutzgruppe



Schema 8. Während der Synthese von Octalactin A **47a** und B **47b** schützte die TBDPS-Gruppe nicht nur die Hydroxygruppe von **48**, sondern schirmte auch die Carbonylgruppe ab, was die für die Ringerweiterung benötigte Baeyer-Villiger-Oxidation verhinderte.

durch ihr ungeheures Volumen nicht nur die Hydroxygruppe schützt, sondern auch die Carbonylgruppe abschirmt. Tatsächlich sind beide Seiten der Carbonylgruppe blockiert: die eine Seite durch die TBDPS-Gruppe und die andere durch die Methylgruppe der Seitenkette.

Im vorangegangenen Beispiel führte eine missglückte Umwandlung nur zu einer kleinen Änderung des anfänglichen Synthesepfades, da sich das Problem einfach durch Entfernung der Schutzgruppe lösen ließ. Trotzdem ist auch ein solcher Fall störend, denn kostbares Material wird verbraucht, das eigentlich zur Vervollständigung der Synthese bestimmt war. Es ist aber nicht immer so einfach, den Engpass zu überwinden, den die Gegenwart einer widerspenstigen Schutzgruppe verursacht, indem sie eine wichtige Reaktion hemmt oder einen ungewollten Verlauf der Reaktion zur Folge hat. In diesem Fall muss eine neue Schutzgruppe gefunden werden, die an einer früheren Vorstufe eingeführt werden muss. Die Synthese muss dann bis zum bereits erreichten Punkt wiederholt werden, um den problematischen Schritt zu vermeiden. Overmans Synthese von (±)-Akuammicin **53** (Schema 9) kann als Beispiel für beide Situationen dienen.^[29]

Die Aza-Cope-Mannich-Umlagerung^[30] von **54** zu **55**, das sich durch basische Hydrolyse der Pivaloylamidgruppe in (±)-Dehydrotubifolin **56** überführen ließ, funktionierte großartig. Als Nächstes stand die Umsetzung von **56** in (±)-Akuammicin durch direkte Funktionalisierung an C(3) bevor. Da verschiedene Versuche hierzu keinen Erfolg zeigten, wurde die Methoxycarbonylgruppe an C(3) schon am Keton **55**, also

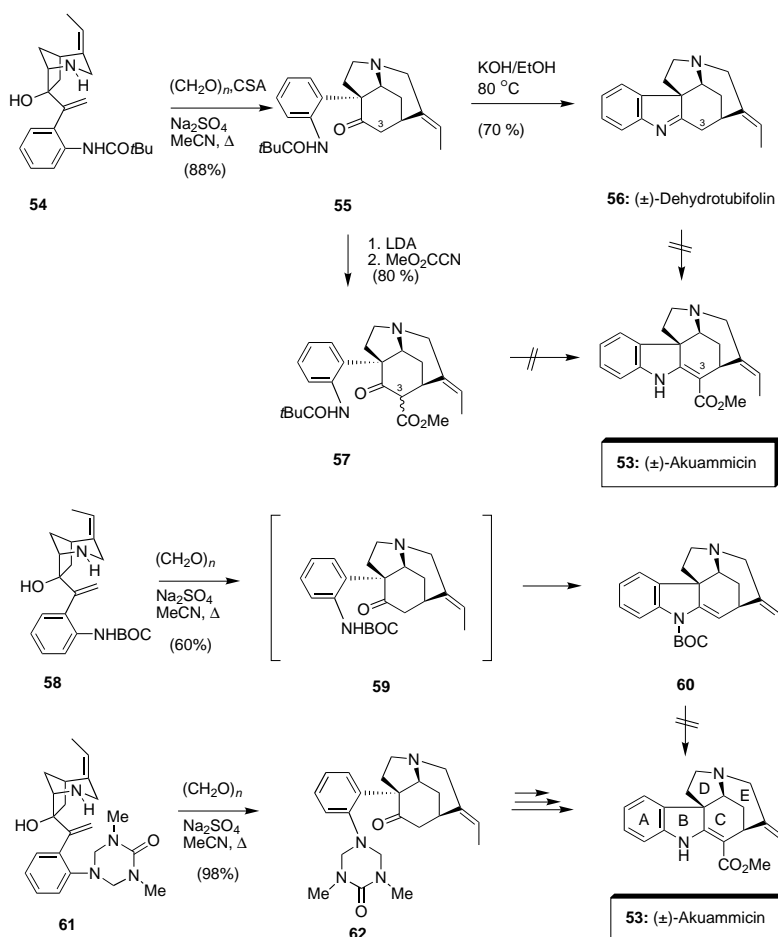
vor dem Ringschluss, eingeführt (**55** → **57**). Alle Versuche, nun den Pivalinsäurerest von **57** zu entfernen, führten entweder nur zur Isolierung des Edukts oder wiederum zu Dehydrotubifolin **56**.

Zweifelloos war die gute Beständigkeit der Pivaloylgruppe für die aussichtslose Umwandlung von **57** in Akuammicin **53** verantwortlich (überraschenderweise lieferte die Hydrolyse der gleichen Gruppe bei **55** Dehydrotubifolin **56** in 70 % Ausbeute). Aus diesem Grund wurde nun die BOC-Gruppe als Schutzgruppe des Anilin-Stickstoffatoms gewählt, da sie unter milden sauren Bedingungen entfernt werden kann. Nach mehreren Schwierigkeiten, die durch den scheinbar harmlosen Wechsel der Schutzgruppe verursacht worden waren, gelangte man zur Verbindung **58**. Diese reagierte nicht unter üblichen Aza-Cope-Mannich-Bedingungen zum erwarteten Keton **59**, sondern direkt zum tetracyclischen **60**. Alle Versuche, das Keton **59** als Zwischenprodukt zu isolieren, waren unfruchtbar. Der Grund für die Bildung von **60** ist vermutlich, dass das Carbamatstickstoffatom von **59** nucleophiler ist als das Pivaloyl-geschützte Stickstoffatom von **54**.

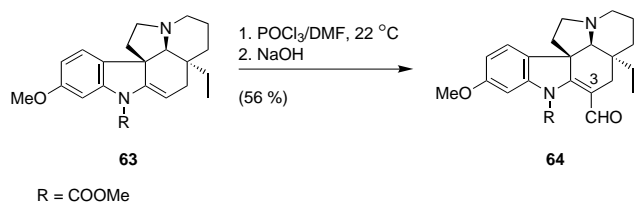
Aber auch der Tetracyclus **60** konnte nicht in (±)-Akuammicin **53** umgewandelt werden. Den Autoren zufolge demonstriert der bemerkenswerte Reaktivitätsunterschied der BOC- und Pivaloyl-geschützten Aniline „profound effects on reaction outcome that can arise from small changes in electron density.“ Die Erfahrungen, die hier gesammelt wurden, führten zu einer nahe liegenden Lösung: eine Schutzgruppe zu verwenden, die beide Aminprotonen abschirmen kann. Diese Gruppe müsste genügend stabil sein, um eine Aza-Cope-Mannich-Umlagerung zu überstehen, müsste aber dennoch am Ende der Synthese leicht zu entfernen sein. Die Wahl fiel letztlich auf ein Triazinon (1,3-Dimethylhexahydro-2-oxo-1,3,5-triazin), das zu Beginn der Synthese eingeführt wurde und über die ganze Syntheseroute bis hin zu **61** „mitgeschleppt“ wurde. Die Umlagerung von **61** zum Keton **62** gelang problemlos, und **62** ließ sich schließlich in Akuammicin **53** überführen.

Die in Schema 9 gezeigten Reaktionen werfen eine weitere interessante Frage auf: Warum konnte das Enamin **56** nicht in (±)-Akuammicin umgewandelt werden? Die C(3)-Position ist allem Anschein nach durch den benachbarten E-Ring abgeschirmt, sodass eine Reaktion an diesem Kohlenstoffatom ausgeschlossen ist. Hiermit in Einklang ist, dass die Formylierung von **63** zu **64** bei den Aspidosperma-Alkaloiden, die einen andersartigen E-Ring haben, möglich ist (Schema 10).^[31]

Die Gegenwart allzu wirksamer Schutzgruppen ist häufiger, als man allgemein annimmt. Die Schutzgruppe muss, nachdem sie ihren Zweck erfüllt hat, abgespalten werden. Bevor eine Schutzgruppe für eine funktionelle Gruppe ausgesucht wird, werden gewöhnlich erst einmal die Abspaltungsbedingungen vorsichtig abgewogen, denn die Abspaltung der Schutzgruppe ist oft ein problematischer Schritt während einer Synthese, der, wenn er auch nicht den ursprünglichen Synthesepfad vollständig vereitelt, doch zumindest zwingt, mit einer neuen Schutzstrategie einen Neubeginn zu wagen. Weinrebs Synthese von (–)-Bactobolin **65** ist einer dieser Fälle (Schema 11).^[32]



Schema 9. Die großen Auswirkungen, die kleine Änderungen in der Elektronendichte einer funktionellen Gruppe bei einer Reaktion haben können, in diesem Fall der Austausch einer Amidgruppe gegen eine Carbamoylgruppe, vereitelten die Synthese von (±)-Akuammicin in ihrem Endstadium. Die Einführung einer neuen Schutzgruppe am Anilin-Stickstoffatom zwang die Forscher, die Synthese von Anfang an zu wiederholen.



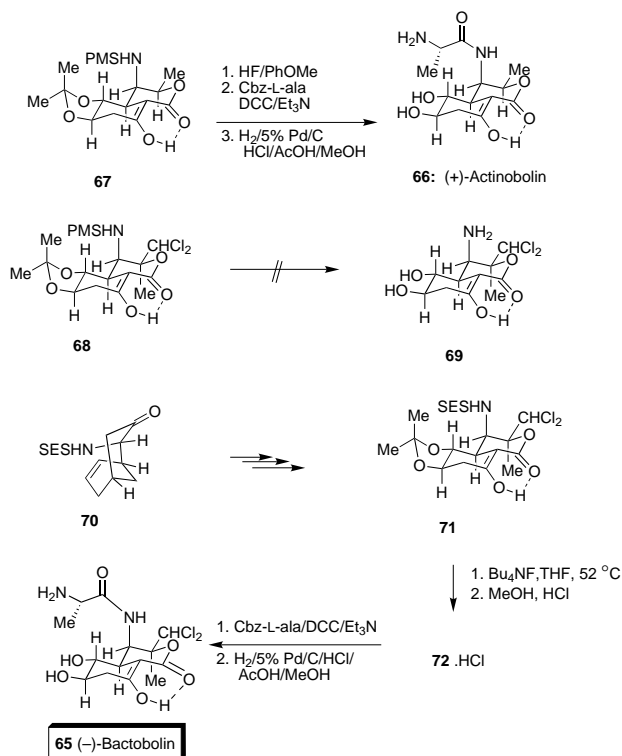
Schema 10. Gelungene Formylierung von **63**.

Bei der Synthese des nahe verwandten Actinobolins **66** wird auf den letzten Stufen die Aminoschutzgruppe von **67** aufgespalten. Die *p*-Methylbenzylsulfonyl(PMS)-Gruppe wurde bei **67** durch Behandlung mit HF abgespalten, wodurch gleichzeitig die Acetonidgruppe entfernt wurde. Eine entsprechende Umsetzung mit **68**, der Vorstufe von (–)-Bactobolin **65**, führte ausschließlich zur Abspaltung des Acetonidrestes, ohne dass die PMS-Gruppe beeinträchtigt wurde. Unter forcierten Bedingungen beobachtete man Zersetzungen. Das gewünschte Amin konnte auch nicht unter anderen Reaktionsbedingungen, die eine Vielfalt von reduktiven (H_2 , Pd/C, HF) oder oxidativen Methoden (LHMDS/ O_2 oder

MoOPh) einschlossen, erhalten werden. Daher war es in diesem Fall notwendig, das Stickstoffatom schon ganz zu Anfang der Synthese, auf der Stufe von **70**, auf andere Weise zu schützen. Es wurde dieses Mal die [β -(trimethylsilyl)ethyl]sulfonyl-(SES)-Gruppe gewählt, die während der ganzen Synthese beibehalten wurde, um schließlich durch Behandlung mit Fluorid von **71** abgespalten zu werden. Das auf diese Weise erhaltene Aminoderivat **72** wurde dann durch zwei weitere Reaktionen in (–)-Bactobolin überführt.

Für das Misslingen der ursprünglich geplanten Reaktion konnten sowohl die sterische Hinderung, die durch den sperrigen Substituenten am benachbarten Kohlenstoffatom bedingt war, als auch die Stabilität der Sulfonylschutzgruppe verantwortlich sein. Das Problem der zu großen Stabilität der Sulfonylgruppe konnte also nur durch Verwendung einer β -Silylethylgruppe gelöst werden.

Diese wenigen Beispiele zeigen, dass selbst, wenn eine stattliche Reihe sehr spezifischer Schutzgruppen zur Verfügung steht, die Gegenwart einer schwierigen Schutzgruppe genügt, damit eine Synthese misslingen kann. Meistens kann man im Nachhinein, wenn das Problem den Syntheseplan bereits vereitelt hat, die Ursache des Problems leicht erklären. Sofern wir nicht das deutlich unterschiedliche Verhalten strukturell so ähnlicher Verbindungen wie **55** und **57** oder **67** und **68** verstehen, wird es sehr schwer sein, Probleme wie die in diesem Abschnitt beschriebenen vorauszusehen.



Schema 11. Eine allzu wirksame Schutzgruppe vereitelt die (–)-Bactobolin-Synthese im Endstadium. Es musste wieder einmal eine neue Schutzgruppe im Anfangsstadium der Synthese neu eingeführt werden.

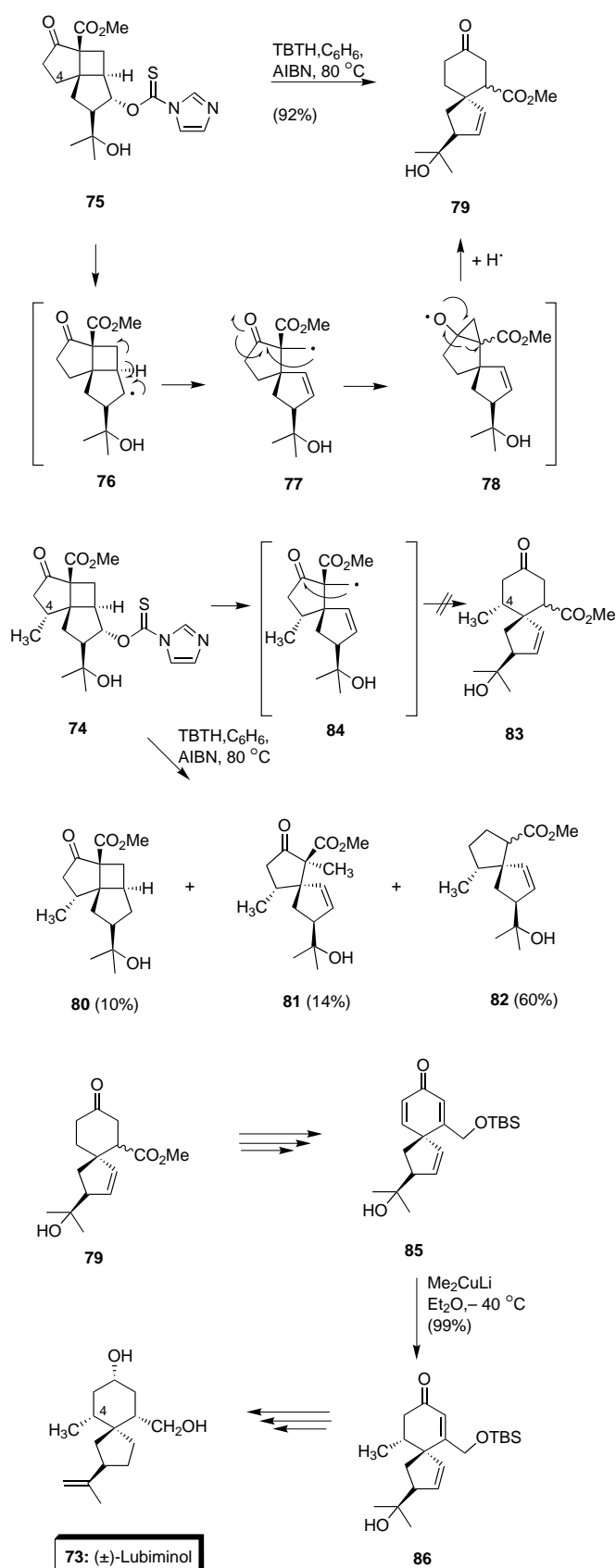
4. Unerwartete Einflüsse entfernt gelegener Substituenten

Die Planung der Synthese einer (nicht unbedingt komplizierten) Zielverbindung verlangt, dass der Chemiker die nötigen Reaktionen, die zum Ziel führen sollen, analysiert. Die Retrosynthese erlaubt oft mehrere Möglichkeiten, um einen spezifischen Synthesepfad anzugehen.^[33] Die einzelnen Reaktionsschritte müssen ausgearbeitet werden, und es muss ein Synthesepfad entworfen werden. Die entscheidenden Schritte werden kritisch und mit Vorsicht erwogen und in vielen Fällen gründlich an Modellsystemen getestet, und meistens (die Fälle ausgenommen, in denen die Synthese auf der Leistungsfähigkeit eines neuen präparativen Verfahrens beruht) werden wohlbekannte, etablierte Reaktionen gesucht. Manchmal aber versagt auch eine sehr gut untersuchte Reaktion an einem schon fortgeschrittenen Intermediat ihren Dienst – aufgrund des Einflusses eines entfernten Substituenten. Crimmins' Synthese von (\pm)-Lubiminol **73** ist einer dieser Fälle (Schema 12).^[34]

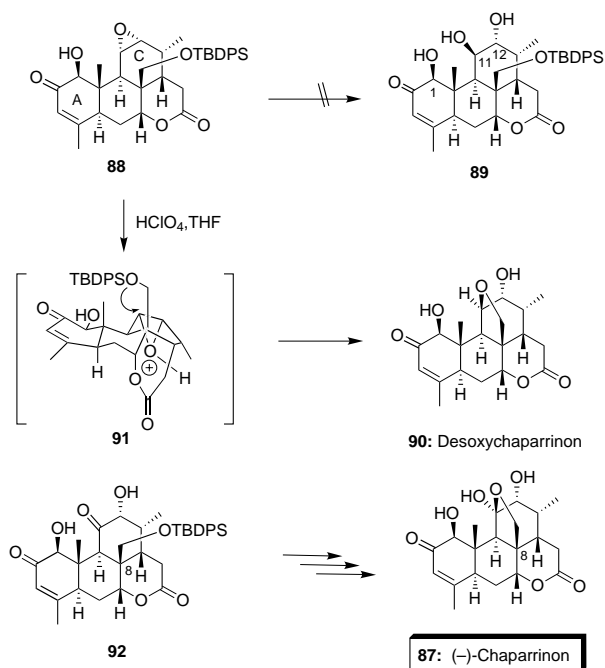
Die Verbindung **74** enthält alle notwendigen Kohlenstoffatome, und so schien der Abschluss der Lubiminol-Synthese ausgehend von **74** greifbar nahe. Die geplante radikalische Umlagerung, die zu Lubiminol **73** führen sollte, funktionierte sehr gut bei der C(4)-Demethylverbindung **75**. Beim Erhitzen von **75** in Gegenwart von TBTH/AIBN bildete sich das Radikal **76**, dessen Cyclobutanring regioselektiv unter Bildung des neuen Radikals **77** geöffnet wurde. Eine Dowd-Beckwith-Ringerweiterung^[35] von **77** führte zur Spiroverbindung **78**. Durch Aufnahme eines Wasserstoffatoms und Ringöffnung bildete sich daraus schließlich **79**. Das Erhitzen des Alkohols **74** führte hingegen zu einem Gemisch der Verbindungen **80–82**, nur nicht zum gewünschten Umlagerungsprodukt **83**.

Dass sich das Radikal **84** nicht zu **83** umlagert, ist anscheinend dem sterisch überfrachteten Übergangszustand beim Angriff des primären Radikals an die benachbarte Carbonylgruppe während der Dowd-Beckwith-Umlagerung zuzuschreiben. Die 1,3-Beziehung zwischen dem primären Radikal und der α -C(4)-Methylgruppe könnte entweder die Addition an die Carbonylgruppe sterisch hindern oder eine Wasserstoffübertragung von der α -Methylgruppe fördern. In diesem Sinne könnte sich **80** durch Abfangen eines Wasserstoffatoms vor der Cyclobutanringsspaltung des aus **74** zunächst erhaltenen, zu **76** analogen Radikals bilden; Wasserstoffaufnahme nach der Cyclobutanringsspaltung würde von **84** zu **81** und eine Decarbonylierung zu **82** führen. Dieser Misserfolg hatte eine erhebliche Verlängerung der Synthese zur Folge, da er zur Einführung der Methylgruppe am Trienon **85** nach der Umlagerung zwang.

Die Synthese von (\pm)-Lubiminol **73** ist ein Beispiel dafür, dass eine erwünschte Umwandlung durch eine Gruppe verhindert wird, die verschiedenartige, hauptsächlich sterische, Einschränkungen beim Übergangszustand bewirkt, die nicht unbedingt vorauszusagen sind. Eine andere Situation ergibt sich, wenn die gewünschte Umwandlung durch die Gegenwart einer „chemisch wirksamen“ Gruppe gehemmt wird. Dieses Problem trat bei Grecos Synthese von (–)-Chaparrinon **87** auf (Schema 13).^[36]



Schema 12. Eine entfernte, scheinbar harmlose Methylgruppe verhindert die Dowd-Beckwith-Umlagerung, den Schlüsselschritt bei der Synthese des spirocyclischen Gerüsts von (\pm)-Lubiminol **73**. Der Syntheseweg musste verlängert werden, um die hinderliche Methylgruppe nach der Umlagerung einzuführen.

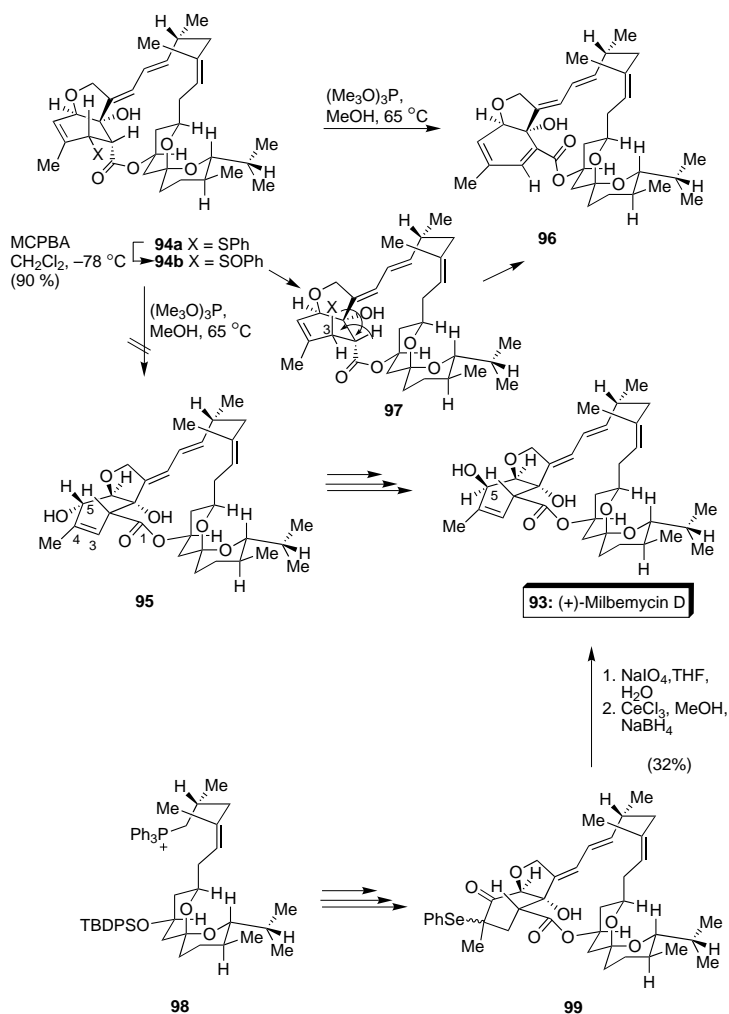


Schema 13. Die Überführung des Epoxids **88** ins Triol **89** schlug fehl, weil die Anordnung der geschützten Hydroxygruppe und des Epoxidrings eine intramolekulare Reaktion zu Desoxychaparrinon **90** ermöglichte. Der Austausch der TBDPS-Gruppe gegen eine andere Schutzgruppe war zwecklos; es musste eine völlig andere Strategie zur Synthese von (-)-Chaparrinon **87** angewendet werden.

Es schien eine unkomplizierte Aufgabe zu sein, die Diolgruppe am C-Ring, der Vorstufe des Halbketals, durch einfache Öffnung des Epoxidrings von **88** einzuführen. Man erwartete, dass die säurekatalysierte Ringöffnung zum Triol **89** führt. Aufgrund der Ergebnisse, die man bei der Synthese des verwandten Klaineanon erhalten hatte,^[37] war zu erwarten, dass die für die Epoxidringöffnung erforderlichen, stark sauren Bedingungen die im A-Ring vorhandenen funktionellen Gruppen nicht beeinträchtigen. Letzlich sollte ein selektiver Schutz der Hydroxygruppen an C(1) und C(12) in **89** und anschließende Oxidation der an C(11) verbleibenden Hydroxygruppe sowie im letzten Schritt die Entfernung aller Schutzgruppen den Zugang zu (-)-Chaparrinon **87** ermöglichen. Die Reaktion von **88** mit HClO₄ lieferte jedoch ausschließlich Desoxychaparrinon **90**. Diese Verbindung konnte durch eine säurekatalysierte intramolekulare Epoxidringöffnung entstehen, an der die geschützte Hydroxygruppe an C(8) beteiligt war (**91**). Weder der Austausch dieser Schutzgruppe noch die Herstellung von β -Epoxidanaloga von **88** erwiesen sich als erfolgreich. Folglich blieb als alternativer Zugang zu **87** nur der Einbau der 1 β -Hydroxy-2-oxo- Δ^3 -Olefineinheit im A-Ring in ein Substrat mit vollständig funktionalisiertem und geschütztem C-Ring. Dies wurde in Form des Tetracyclus **92** erreicht, der nach einem vom ursprünglichen Konzept abweichenden Syntheseplan erhalten wurde.

Ein letztes Beispiel in diesem Abschnitt bietet Crimmins' Synthese von (+)-Milbemycin D **93**.^[38] Hier trat in den allerletzten Stadien der Synthese, als bereits das vollständige Kohlenstoffgerüst der Zielverbindung aufgebaut war, eine

Umlagerung ein, die dazu zwang, zu einem früheren Intermediat zurückzukehren. Das Ziel, die Synthese von **93** ausgehend von **94** zu abzuschließen, war schon greifbar nahe (Schema 14). Es verblieben nur noch die Umlagerung des aus



Schema 14. Das Ziel, (+)-Milbemycin D **93**, war schon fast erreicht, doch Versuche zur Umwandlung des Sulfoxids **94b** ergaben leider eine Eliminierung (\rightarrow **96**) statt der erwarteten [2,3]-sigmatropen Umlagerung (\rightarrow **95**). Dieser Fehlschlag zwang zu einer Neuplanung der Synthese, durch die die Bildung eines cyclischen Diens vermieden werden konnte.

dem Sulfid **94a** erhaltenen Sulfoxids **94b** und eine anschließende Inversion an C(5). Die selektive Oxidation von **94a** zu **94b** verlief ohne Zwischenfälle. Das anschließende Erwärmen von **94b** in Gegenwart von (MeO)₃P hingegen führte durch Eliminierung zum Dien **96** statt zum Produkt der erwünschten [2,3]-sigmatropen Umlagerung, **95**. Dies konnte durch die äquatoriale Anordnung der Phenylsulfinylgruppe in **94b** erklärt werden sowie durch die Tatsache, dass der Makrolactonring geschlossen war, was anscheinend eine Verzögerung bei der allylischen Umlagerung verursachte, sodass die konkurrierenden Epimerisierungen der beiden Chiralitätszentren C(2) oder C(3) schneller verliefen als die [2,3]-sigmatrope Umlagerung. Die Epimerisierung an C(2) oder C(3) führt zu einer Verbindung mit der Phenylsulfinyl-

gruppe und dem C(2)-Wasserstoffatom in *syn*-Anordnung, was eine thermische Eliminierung begünstigte.

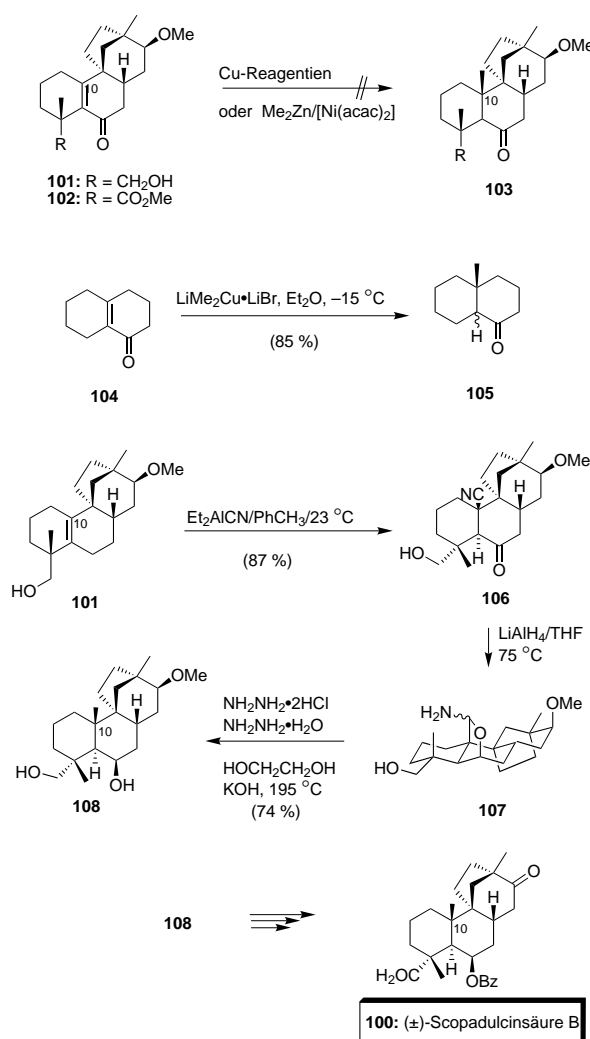
Die alternative, und schließlich erfolgreiche, Route zu (+)-Milbemycin D **93** schloss daher die Beseitigung der Doppelbindung im Sechsring von **94** ein, wodurch die Eliminierungsprobleme vermieden wurden. Die C(3)-C(4)-Doppelbindung wurde dann am Ende der Synthese durch Selenylierung und α -Eliminierung am Keton **99** hergestellt. Hierfür wurde **98** in mehreren Stufen in Verbindung **99** überführt, die keine lästige Doppelbindung enthielt. Anschließend wurden die Doppelbindung und das hydroxylierte C(5)-Stereozentrum in **99** eingeführt, um die Totalsynthese von **93** abzuschließen.

Zweifellos kann eine große Zahl von Beispielen aufgeführt werden, die sich mit verschiedenen, durch entfernte Substituenten verursachten Rückschlägen im Synthesevorhaben befassen. Der springende Punkt ist hier, dass die Probleme, die mit den Einflüssen entfernter Substituenten zusammenhängen, immer noch nicht ganz gelöst sind. Mit zunehmender Komplexität der herzustellenden Verbindung wächst auch die Zahl der Variablen, die bei einer einfachen Reaktion beteiligt sind, exponentiell. Dass solche Variablen auf ein Mindestmaß reduziert werden können, zeigt, wie weit die moderne Synthesechemie planbar sein kann. Die Fähigkeit, mit alternativen Routen eine fehlgeschlagene Reaktion zu umgehen und so ein spezifisches Problem zu lösen, ist bezeichnend für die ausgereiften präparativen Kenntnisse, über die man heutzutage verfügt. Andererseits deuten die empirische Natur der Synthesechemie und die Unvorhersagbarkeit so vieler Fälle darauf hin, dass Entwicklung dieser wissenschaftlichen Disziplin noch nicht abgeschlossen ist.

5. Lästige Seitenketten

In vielen Fällen zielt die Syntheseplanung auf das vollständig geschützte Grundgerüst einer Zielverbindung ab. Um die Synthese zu beenden, müssen im letzten Stadium dann nur noch die Kohlenstoffatome von Seitenketten (oft sogar nur ein einziges) eingeführt werden. Wie leicht ist es, diese „harmlosen“ Seitenketten ans Hauptgerüst der Zielverbindung anzuknüpfen? Bei oberflächlicher Betrachtung anscheinend sehr einfach, denn in der Fachliteratur, die sich mit Totalsynthesen beschäftigt, gibt es nur sehr wenige Hinweise zu diesem Thema. Wenn man dieser Angelegenheit aber auf den Grund geht, zeigt sich, dass es doch nicht immer so einfach ist. In diesem Abschnitt werden drei Fälle beschrieben, bei denen die schwierige Aufgabe, das komplizierte Grundgerüst des Zielmoleküls aufzubauen, bereits erfüllt worden ist, aber der Abschluss der Synthese durch Probleme beim Einführen einer Seitenkette hinausgezögert wird.

Overmans Synthese von (\pm)-Scopadulcinsäure B **100** ist ein gutes Beispiel, das zeigt, wie schwierig die Einführung allein einer Methylgruppe an ein schon bestehendes Molekülgerüst sein kann.^[39] Ausgehend von **101** war im Wesentlichen nur noch die Bildung eines quartären Zentrums an C(10) nötig, um zur Struktur von **100** zu gelangen (Schema 15). Es war zu erwarten, dass dies schwierig sein würde, da C(10) ein benachbartes quartäres Zentrum in der Bicyclo[3.2.1]octan-Einheit hat. Es misslangen alle Versuche, diese Methylgruppe



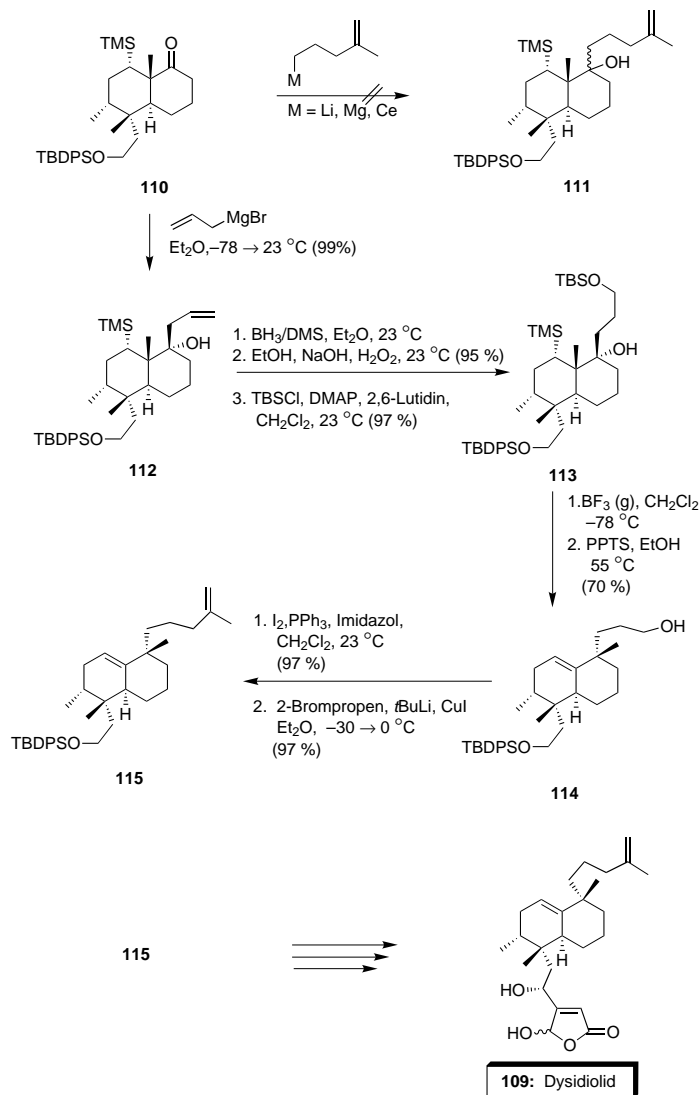
Schema 15. Die Einführung des letzten Kohlenstoffatoms an C(10), die zur vollständigen Struktur von Scopadulcinsäure B führen sollte, benötigte zusätzliche Synthesestufen, da die direkte Einführung der Methylgruppe bei **101** und **102** nicht gelang.

direkt in **101** oder **102** einzuführen. Dazu gehörten Umsetzungen mit Me₂CuLi/TMSCl, MeCu·*n*Bu₃P und Cyanocupraten „höherer Ordnung“ sowie BF₃·OEt₂-katalysierte Cupratadditionen und die [Ni(acac)₂]-katalysierte Addition von Me₂Zn. In allen Fällen erhielt man das Ausgangsenon und/oder das 1,2-Addukt. Nun sind β,β -disubstituierte Enone zwar als schwache Michael-Acceptoren bekannt;^[40] die Autoren hatten aber zuvor entdeckt, dass durch Behandlung des Modell-Enons **104** in Gegenwart von 5 Äquiv. Me₂CuLi in Diethylether das 1,4-Addukt **105** in guten Ausbeuten (86 %) erhalten werden konnte (dieses Beispiel ist somit gleichzeitig ein gutes Beispiel für nicht übertragbare Modellreaktionen, siehe Abschnitt 2).

In den Worten der Autoren wurde die letzte Hürde (die Addition der C(10)-Methylgruppe) „finally surmounted in an efficient, albeit classical, fashion.“ Zur Lösung des Problems des Aufbaus des quartären Zentrums wurde **101** zu **106** hydrocyanisiert. **106** wurde nun durch eine interessante Reaktion, die bei der Reduktion mit LiAlH₄ in THF erfolgte, fast quantitativ in den Pentacyclus **107** überführt. Die Reduktion

dieses stabilen cyclischen Aminals lieferte das tetracyclische Diol **108** unter forcierten Wolff-Kishner-Bedingungen in 74 % Ausbeute. Ausgehend von **108** gelangen dann die letzten Schritte zum Naturstoff **100**.

Coreys Synthese von Dysidiolid **109** veranschaulicht, wie die nicht geglückte Addition einer Seitenkette an einen zuvor hergestellten Bicyclus zum Erstellen eines neuen Synthesepfades zwingt (Schema 16).^[41] Die Umsetzung von **110** mit 4-Methyl-4-pentenyl-Lithium-, -Magnesium- und -Cer-Reagentien führte lediglich zur Isolierung des Edukts statt zu **111**.

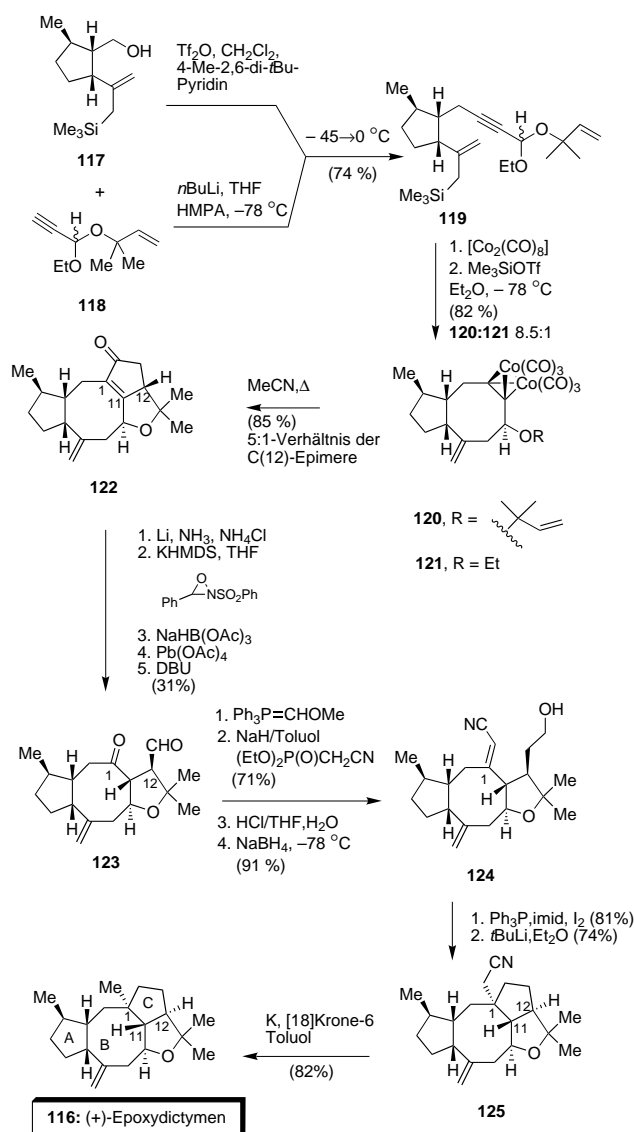


Schema 16. Die am Keton **110** nicht einföhrbare 4-Methyl-4-pentenyl-seitenkette zwang bei der Dysidiolid-Synthese dazu, diese Kette stufenweise einzubauen, was das Verfahren erheblich verlängerte.

Der Synthesepfad wurde nun dahingehend geändert, dass zunächst Allylmagnesiumbromid an **110** addiert wurde und das Produkt **112** weiter zu **113** umgesetzt wurde. Der für **109** charakteristische 4-Methyl-4-pentenylrest wurde dann durch Verlängerung der Allylseitenkette (**114**→**115**) erhalten, indem zuerst iodiert und dann eine nucleophile Substitution mit einem Cupratreagens durchgeführt wurde. Offensichtlich

wäre alles einfacher gewesen, wenn die komplette Seitenkette sich an das bicyclische Gerüst **110** hätte addieren lassen.

Das letzte Beispiel in diesem Abschnitt betrifft Schreibers Synthese von (+)-Epoxydictymen **116** (Schema 17).^[42] Der Aufbau der vollständig funktionalisierten tetracyclischen Zielverbindung ausgehend vom Cyclopentan **117** und dem



Schema 17. Nachdem es durch große Anstrengungen möglich war, den Tetracyclus des Naturstoffs in wenigen Stufen aufzubauen, verzögerte sich der Abschluss der Synthese durch die Schwierigkeiten, die bei der Einführung der letzten Methylgruppe auftraten.

linearen Enin **118** über eine Pauson-Khand/Nicholas-Sequenz ist ein ausgezeichnetes Beispiel für die zunehmende Komplexität im Laufe nur weniger Syntheseschritte.^[43, 44] Nachdem das Enon **122** hergestellt worden war, erforderte die weitere Synthese die Umwandlung des Enonrings zum C-Ring von **116**, wobei auch das letzte Kohlenstoffatom an C(1) eingeföhrt werden musste.

Dieses Beispiel ist komplizierter als die beiden vorangegangenen, denn hier geht es nicht allein um das Problem der Addition der Methylgruppe an C(1), sondern es findet auch

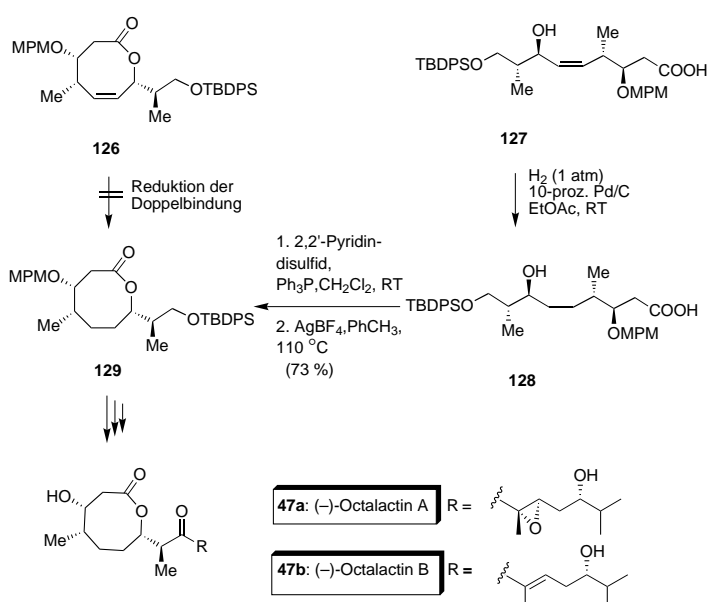
noch eine Epimerisierung an C(12) statt. Sämtliche Methylierungsversuche an C(1) schlugen fehl; durchweg wurden nur komplexe Reaktionsgemische oder Verbindungen mit der falschen Konfiguration an C(1) erhalten. Gründliche Experimente ließen darauf schließen, dass bei der Alkylierung an C(1) die gewünschte Konfiguration nur dann zu erreichen ist, wenn zuvor eine Inversion des C(12)-Chiralitätszentrums bei **122** stattfindet. Diese Hypothese wird auch durch Ergebnisse von Molecular-Modeling-Untersuchungen gestützt, denen zufolge eine C₂-Brücke zwischen C(1) und C(12) sich leichter an einer *syn*-Struktur als an einer *anti*-Struktur anbringen lässt. Daher wurde die Konfiguration an C(12) ausgehend von **122** in einer fünfstufigen Sequenz, bei der zwischenzeitlich der C-Ring geöffnet wurde, korrigiert. Nachdem die Seitenkette in **123** in Form eines C-Fragments eingeführt worden war, konnte der C-Ring wieder geschlossen werden, und die so entstandene Verbindung wurde in **124** überführt. Durch anionischen Ringschluss erhielt man die Vorstufe **125**, die das vollständige Gerüst und die absolute Konfiguration des Naturstoffs aufweist. Durch eine reduktive Cyanid-Eliminierung wurde die Synthese von (+)-Epoxydictymen **116** abgeschlossen.

Diese wenigen Beispiele demonstrieren, wie ein Syntheseplan vereitelt werden kann, wenn bei der Reaktion einer der letzten Vorstufen, der nur noch einige Seitenkettenkohlenstoffatome der Zielverbindung fehlen, unerwartete Hindernisse auftreten. Die missglückte Einführung einer Seitenkette in einem späten Synthesestadium führt nicht notwendigerweise in eine Sackgasse, die dazu zwingt, einen Syntheseplan aufzugeben, aber sie verursacht doch sehr schwer zu bearbeitende Probleme, die die Zahl der Reaktionsschritte erhöhen und sogar in manchen Fällen auf Umwege umlenken, bevor endlich die Zielverbindung erreicht wird.

6. Triviale Umwandlungen funktioneller Gruppen

Inwiefern ist die Reaktivität einer funktionellen Gruppe in einem dicht funktionalisierten Molekül voraussagbar? Eine dumme Frage, könnte man meinen, denn beispielsweise ist eine Carbonylgruppe immer eine Carbonylgruppe, selbst in der kompliziertesten molekularen Umgebung. Trotzdem kann selbst die einfachste Umwandlung einer funktionellen Gruppe zu einem Albtraum werden, wenn das Reaktionsergebnis anders als erwartet ausfällt oder wenn die funktionelle Gruppe sogar überhaupt nicht reagiert. Im ersten Abschnitt dieses Aufsatzes wurde ein Beispiel aufgeführt, in dem einige misslungene Umwandlungen dazu zwangen, den Syntheseplan kurz vorm Erreichen des Ziels aufzugeben (Schema 1 und 2). Die weiteren Beispiele, die weiter unten erläutert werden, zeigen, wie notwendig es ist, viele Informationen über die Reaktivität dicht funktionalisierter Moleküle zu sammeln und viel über das Verhalten der gewöhnlich verwendeten Reagentien im Einzelfall zu erfahren.

Beginnen wir mit einer der ersten Reaktionen, mit der man im Chemiestudium konfrontiert wird, der katalytischen Hydrierung von Olefinen. Bei Buszeks Synthese von Octalactin A **47a** und B **47b** (siehe auch Abschnitt 3) erwies sich diese Reaktion als Hemmschuh (Schema 18).^[45] Das ungesättigte Achtringlacton **126** enthält bereits das Octalactinge-

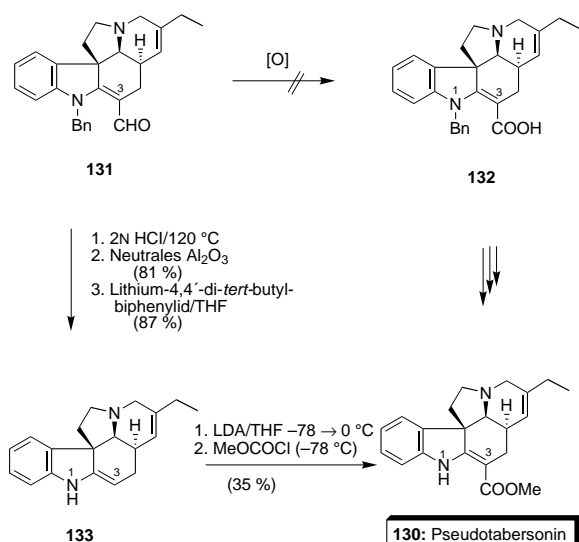


Schema 18. Das Fehlschlagen der Hydrierung der Doppelbindung von **126** zwang die Autoren, die riskante Cyclisierung der gesättigten Verbindung **128** zu versuchen.

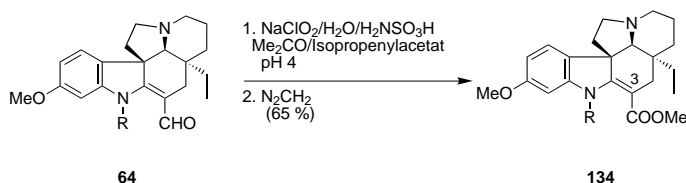
rüst und ist geeignet funktionalisiert, um in die gewünschte Zielverbindung umgewandelt zu werden. Doch zu ihrem Bedauern mussten die Autoren feststellen: „... the seemingly prosaic task of reducing the double bond could not be carried out under the many conditions tried, including heterogeneous and homogeneous catalytic hydrogenation, diimide reduction...“ Aus diesem Grund musste die Hydrierung der Doppelbindung an der offenkettigen Verbindung **127** vor der Lactonbildung stattfinden, obwohl die Literaturergebnisse nicht zu einer Lactonbildung einer gesättigten Kette wie der von **128** ermutigten. Gleichwohl lieferte die Cyclisierung der offenkettigen Hydroxysäure **128** mit hoher Ausbeute das gewünschte Lacton **129**, das dann zu Octalactin A und B umgesetzt werden konnte.

Bei Griecos Synthese von Pseudotabersonin **130** (Schema 19)^[46] war es eine andere gängige Reaktion, die Oxidation eines Aldehyds zur Carbonsäure, die am Ende der Syntheseplanung nicht gelang und zu einer großen Umänderung des ursprünglichen Plans führte. Die einzigen nötigen Schritte, um von **131** zu **130** zu gelangen, waren eine Umwandlung der Formylgruppe an C(3) in eine Methoxycarbonylgruppe und die Abspaltung der N(1)-Benzylgruppe, doch es scheiterten alle Versuche zur Oxidation von **131** zu **132**. Daher wurde die Formylgruppe von **131** hydrolytisch entfernt und dann die Benzylgruppe abgespalten. Dem Produkt **133** fehlte jedoch noch die Methoxycarbonylgruppe. Diese wurde – mit schlechter Ausbeute – durch Lithiierung und anschließende Reaktion mit Chlorameisensäuremethylester eingeführt. Auf diese Weise konnte Pseudotabersonin **130** endlich erhalten werden.

Es ist interessant, dass die Formylgruppe von **131** nicht oxidiert werden konnte, obwohl am Ende von Magnus' Synthese von (+)-16-Methoxytabernosin eine Oxidation bei der verwandten Verbindung **64** ohne Weiteres möglich war (Schema 20).^[31] Der vinyloge Amidcharakter der Formyl-



Schema 19. Die Oxidation des Aldehyds **131** zur Säure **132** schlug fehl. So musste ein langer Weg mit schlechter Ausbeute zur Zielverbindung Pseudotabersonin eingeschlagen werden.

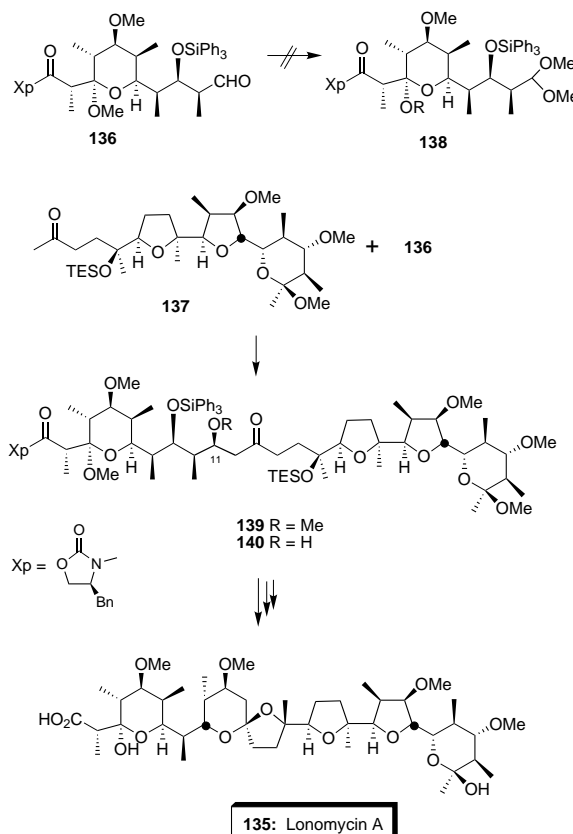


Schema 20. Bei der mit **131** verwandten Verbindung **64** gelingt die Oxidation der Formylgruppe.

gruppe von **131** könnte dafür verantwortlich sein; bei der im Fall von **64** hingegen verwendeten Carbamatschutzgruppe ist dieser Amidcharakter abgeschwächt, was eine Oxidation erlaubt. Ähnliches beobachteten Overman et al. bei ihrer Synthese von (±)-Akuammicin **53** (siehe Abschnitt 3, Schema 9).^[29]

Im letzten Beispiel dieses Abschnitts waren die Synthetiker ausnahmsweise nicht gezwungen, von ihrem ursprünglichen Synthesepfad abzuweichen, doch sahen sie sich mit einer neuen schwierigen Umwandlung konfrontiert. Evans et al. sahen bei der Planung der Synthese des Polyetherantibiotikums Lonomycin A **135** am Ende die Verknüpfung der Fragmente **136** und **137** vor (Schema 21).^[47] Für diese Umwandlung wurden zwei Wege erwogen. Dabei hielt man eine säurekatalysierte Reaktion des Dimethylacetals **138** mit dem aus dem Keton **137** abgeleiteten Silylenolether für attraktiver als eine konventionelle Aldolkondensation von **136** und **137**. Unter anderem war im ersten Fall die Möglichkeit, das methylierte Aldoladdukt **139** direkt zu erhalten, besonders reizvoll. Die Alternative würde eine obligatorische Methylierung nach der Aldolreaktion einschließen (**140** → **139**), ein Schritt, den die Autoren aufgrund der großen Zahl von Sauerstoffunktionalitäten als sehr riskant ansahen.

Alle Versuche, den Aldehyd in sein Dimethylacetal **138** umzuwandeln, scheiterten jedoch an dessen Säureunbeständigkeit. Dieser Fehlschlag zwang also die Autoren zur



Schema 21. Um die risikoreiche Methylierung einer Hydroxygruppe in einem späten Synthesestadium zu umgehen, sollte bei der Synthese von Lonomycin A eine Reaktion des Acetals **138** mit dem aus **137** erhaltenen Silylenolether eingesetzt werden. Die Unmöglichkeit, den Aldehyd **136** in das Acetal **138** umzuwandeln, zwang, zu einer alternativen Aldolreaktion von **136** und **137** überzugehen und eine riskante Methylierung nach der Aldolreaktion durchzuführen.

alternativen Synthese. Die Herstellung von Lonomycin A wurde mit der Addition des aus dem Keton **137** erhaltenen Lithiumenolats an den Aldehyd **136** begonnen und bis zur Zielverbindung weitergeführt. Die Methoxygruppe wurde an C(11) in einem späteren Stadium der Synthese eingebaut, da **140**, wie erwartet, nicht methyliert werden konnte.

Die hier aufgeführten Beispiele lassen lediglich erahnen, welche Komplikationen möglich sind, wenn einfache Reaktionen an komplexen Molekülen durchgeführt werden müssen. Dies heißt selbstverständlich nicht, dass chemische Reaktionen immer unvorhersehbare Ergebnisse bringen. Vielleicht wäre es angemessener, diesen Abschnitt wie folgt umzubenennen: „Wie trivial ist eine triviale Reaktion in der Praxis?“

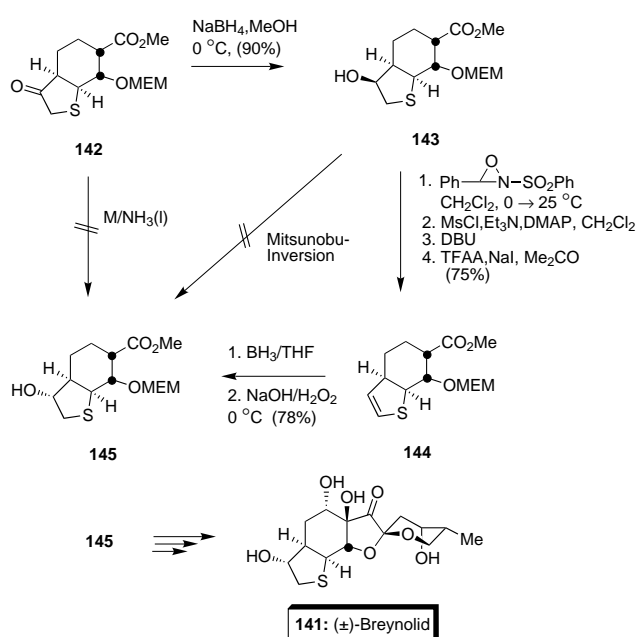
7. Der unvorhersehbare stereochemische Verlauf

In dieser Zeit der hoch selektiven Methoden, der ausgezeichneten Stereokontrolle, der enantiodifferenzierenden Reaktionen, der chiralen Unterscheidung usw. sollte man vielleicht nur mit einer gewissen Vorsicht von „unvorhersehbarem stereochemischem Verlauf“ einer Reaktion sprechen. Die hervorragenden Leistungen bei der Methodenentwick-

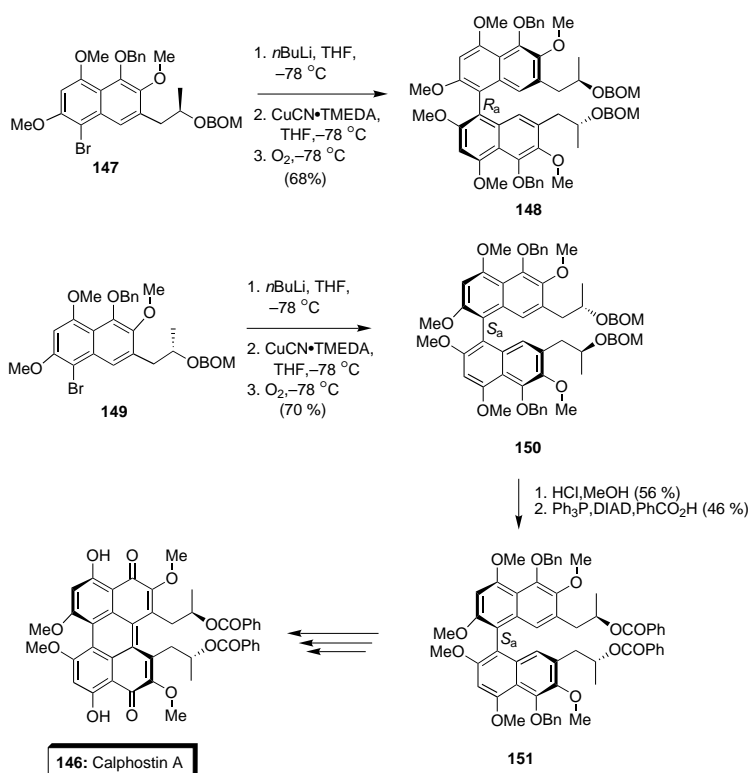
lung zur stereochemischen Kontrolle vieler Prozesse lassen heute die asymmetrische Synthese^[48] fast gleichbedeutend mit der Organischen Chemie erscheinen. Für uns, die Autoren, die noch studierten, als die moderne asymmetrische Synthese in den Kinderschuhen steckte, und die gern die erstaunliche Entwicklung auf diesem Feld verfolgten und noch immer verfolgen, ist die asymmetrische Synthese beinahe zur Doktrin geworden. Aber um beim Thema dieses Aufsatzes zu bleiben, beschreiben wir in diesem Abschnitt einige Fälle, bei denen die Stereokontrolle nicht im gewünschten Sinne verlief und auch hier wieder unerwünschte Syntheseänderungen erzwang oder zur Verlängerung der Syntheseroute führte.

Es ist eine der leichtesten Aufgaben für die asymmetrische Synthese, wenn das Kohlenstoffgerüst einer Zielverbindung schon hergestellt ist und die relative Konfiguration der Chiralitätszentren stimmt, nun ein neues Chiralitätszentrum durch Reduktion eines Ketons zum Alkohol einzuführen. Eine derartige Situation ereignete sich bei Smiths Synthese von (\pm)-Breynolid **141** (Schema 22).^[49] Die Schlüsselverbindung **142** wurde mit NaBH₄ reduziert, wobei als einziges Produkt der *endo*-Alkohol **143** erhalten wurde (>99:1). Da die relative Konfiguration der so eingeführten Hydroxygruppe nicht der im Naturstoff entsprach, wurden Standardverfahren zur Inversion des Chiralitätszentrums herangezogen. Bedauerlicherweise ergab sowohl die Vielfalt der hierfür angewendeten Methoden, darunter die Mitsunobu-Inversion, als auch die alternative Reduktion von **142** mit Metallen in flüssigem Ammoniak nur Spuren des gewünschten *exo*-Isomers **145**. Aus diesem Grund musste ein Umweg zur Herstellung des gewünschten Stereoisomers beschritten werden. Der Alkohol **143** wurde in vier Stufen in das Dihydrothiophenderivat **144** überführt, und die Hydroxygruppe wurde dann – in der richtigen Anordnung – durch Hydroborierung wieder eingeführt, wofür man die konvexe Seite der bicyclischen Struktur zu nutzen wusste. Gerade diese strukturelle Besonderheit war zuvor auch verantwortlich für die unerwünschte Stereoselektivität, denn die vollständig abgeschirmte konkave Seite bei **142** ermöglichte einen Hydridangriff nur in der Weise, dass **143** gebildet wurde. Die Gesamtausbeute dieses Fünf-Stufen-Umwegs (**143** → **145**) lag bei 19%.

Oft gilt es bei einer Synthese, zwei enantiomerenreine Verbindungen zu verknüpfen, ein Schritt, der in vielen konvergenten Synthesen anzutreffen ist und der je nach dem stereochemischen Ergebnis des Prozesses noch einer Verfeinerung bedarf.^[50] In Abwesenheit äußerer Faktoren zur Stereokontrolle bestimmt die dem Molekül eigene Chiralität den stereochemischen Verlauf, im gewünschten Sinne oder auch nicht. Dieser Punkt ist schon in vielen Veröffentlichungen ausgiebig diskutiert worden und soll hier nicht detailliert behandelt werden.^[51] Ein solcher Fall lässt sich gut anhand Colemans Synthese von Calphostin A **146** erläutern, bei der durch die Dimerisierung zweier identischer chiraler Verbindungen ein neues stereochemisches Element eingeführt wird (Schema 23).^[52]



Schema 22. Die unverhoffte Seitenselektivität bei der Reduktion des Ketons **142** durchkreuzte alle Pläne, den Alkohol **145** durch direkte Reduktion der Carbonylgruppe zu erhalten. Man machte sich dann zwar diese Selektivität zu Nutze, um **145** aus **144** zu erhalten, allerdings war dies ein großer Umweg.



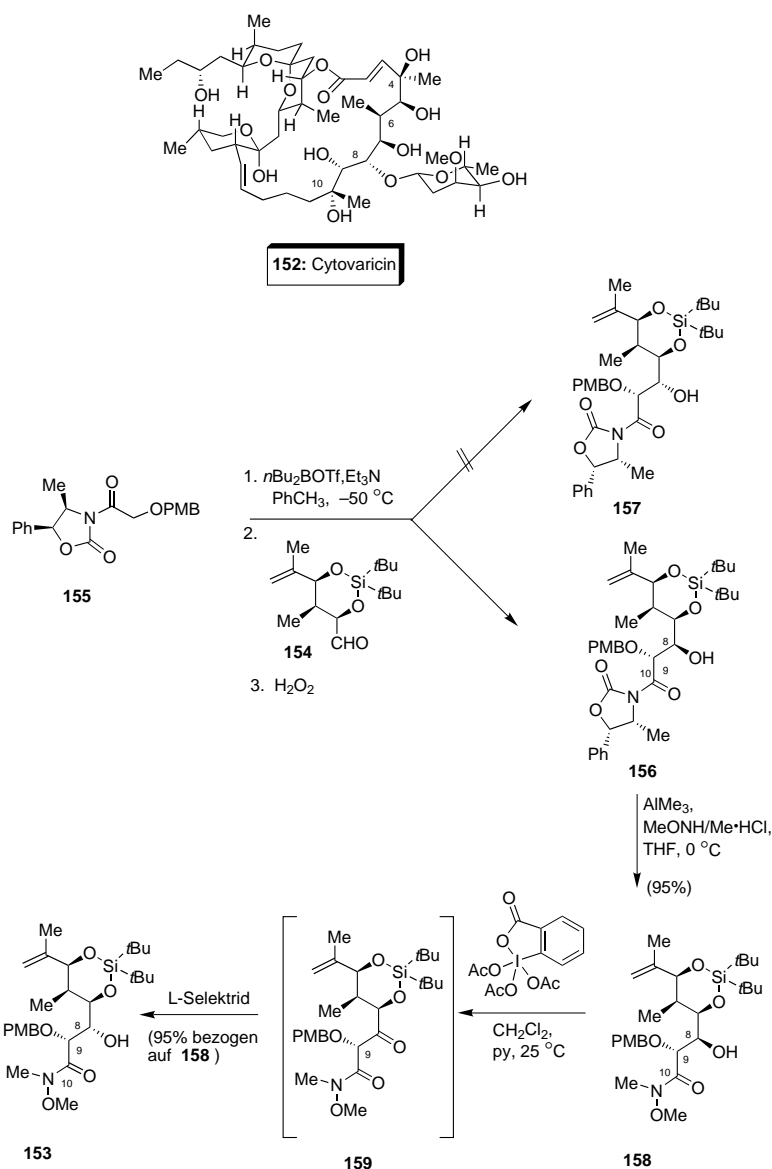
Schema 23. Ohne äußere Stereokontrolle ist es oft reine Glückssache, ein neues chirales Element mit der erwarteten Konfiguration zu erhalten, wenn zwei chirale Verbindungen verknüpft werden.

Die Synthese von Calphostin A **146** wurde zuerst mit einer Cu^I-katalysierten Kupplung zweier Moleküle **147** versucht. Die Reaktion lieferte ein 8:1-Diastereomerengemisch (in Bezug auf die Chiralitätsachse), in dem das unerwünschte R_a-

Diastereomer **148** überwog. Dieses Ergebnis unterschied sich von der zuvor beobachteten Atropdiastereoselektion bei mit **147** verwandten Substraten, bei denen die geschützte (*R*)-2-Hydroxypropylseitenkette zum *S_a*-Isomer führte.^[53] Der Zugang zum gewünschten Diastereomer wurde schließlich mit dem Enantiomer von **147**, dem Naphthalin **149**, erreicht, mit dem das gewünschte *S_a*-Atropisomer **150** als Hauptisomer gebildet wurde. Die Einführung des für den Naturstoff benötigten 2-(*R*)-Chiralitätszentrums wurde durch eine doppelte Mitsunobu-Inversion an **150** unter gleichzeitiger Einführung der Acylgruppen erreicht. Das doppelt acylierte Produkt **151** wurde dann in drei weiteren Stufen in Calphostin A **146** überführt.

Bei den beiden bisher in diesem Abschnitt beschriebenen Synthesen (Schema 22 und 23) wurden keine Versuche unternommen, die problematische intrinsische Selektivität der Substrate zu kontrollieren, stattdessen wurde sie genutzt, um die geplanten Synthesen auszuführen. Ein anderer Fall ergibt sich, wenn enantiomerenreine Reagentien genutzt werden, um geringfügige diastereofaciale Präferenzen eines chiralen Substrats zu unterdrücken und so den stereochemischen Verlauf der Reaktion zu beeinflussen. Hierbei ist die Konfiguration der Produkte leicht voraussagbar, und in den letzten zwanzig Jahren wurde eine Menge hervorragende Arbeit auf dem Gebiet der stereochemischen Kontrolle durch Hilfsreagentien geleistet.^[54] Es gibt manchmal aber immer noch Überraschungen. Ein Beispiel bietet Evans' Totalsynthese von Cytovaricin **152** (Schema 24).^[55]

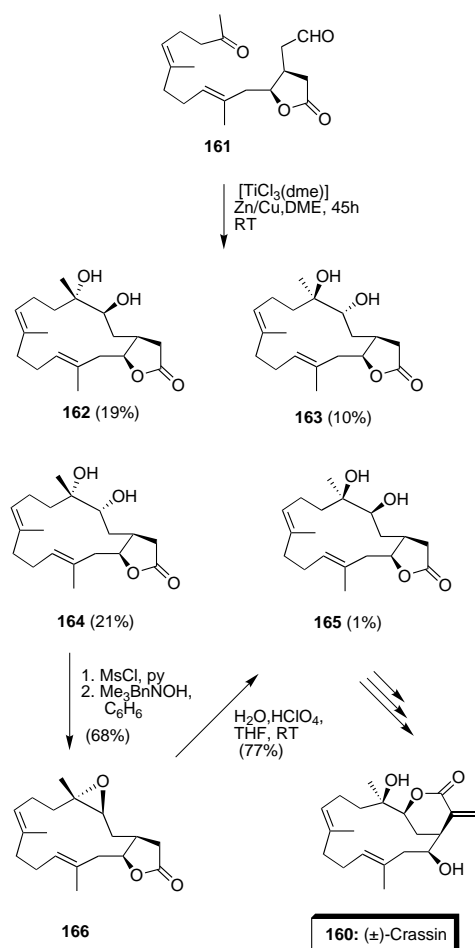
Die Synthese von **153**, das die Kohlenstoffatome C(3)–C(10) von Cytovaricin **152** enthält, wurde durch eine asymmetrische Aldolreaktion des Aldehyds **154** und des aus **155** erhaltenen Borenolats hergestellt. Die umfangreichen Kenntnisse über diese Art von Reaktion ließen eine vollständige Kontrolle des stereochemischen Verlaufs vermuten, der, ungeachtet der Konfiguration des Aldehyds, sowohl von der diastereofacialen Präferenz und der Struktur des chiralen Enolats als auch durch den cyclischen Übergangszustand der Aldolreaktion gesteuert werden sollte.^[56] Überraschenderweise wurde statt des erwarteten *syn*-Aldoladdukts **157** nur das *anti*-Aldoladdukt **156** als einziges Diastereomer erhalten. Eine derartige stereochemische Umkehr wurde bisher bei dieser Reaktion und diesem chiralen Enolat noch nicht beobachtet. Anscheinend wird die Konfiguration an C(9) durch das chirale Enolat bestimmt, während für die Konfiguration an C(8) die diastereofaciale Präferenz des Aldehyds (gemäß Vorhersage nach dem Felkin-Anh-Modell^[57]) verantwortlich ist. Andere metallorganische Reagentien, z.B. MeLi oder MeMgBr, addieren an die gleiche Seite der Carbonylgruppe mit einer Selektivität, die höher als 20:1 ist. Alle Anstrengungen, die diastereofaciale Präferenz des Aldehyds **154** aufzuheben, waren aussichtslos. In Worten der Autoren: „Ironically all three of the undesired aldol diastereomers could be obtained



Schema 24. Trotz der wirksamen Methoden zur acyclischen Stereokontrolle und aller Erkenntnisse über Aldolreaktionen erhielt man das Aldolprodukt **156** in unerwarteter Konfiguration. Zur Einführung der richtigen Konfiguration mussten weitere Syntheseschritte vollzogen werden.

as major products by variation of reaction conditions. A variety of metal enolates (B, Li, Ti, Zr, Mg) were surveyed. Stoichiometry, solvent, and auxiliary were also varied to no avail.“ Die Inversion der Konfiguration an C(8) wurde schließlich am transaminierten Produkt **158** unternommen, wobei die diastereofaciale Präferenz des trigonalen Carbonylkohlenstoffatoms C(8) genutzt wurde. Dafür wurde zunächst die Hydroxygruppe an C(8) oxidiert, woran sich sofort die Reduktion des β -Oxoamids **159** mit L-Selektid zum gewünschten *syn*-Alkohol **153** anschloss. Trotz der Tatsache, dass **159** das Intermediat bei der Umwandlung von **158** zu **153** ist, wurde keine Epimerisierung an C(9) beobachtet (eine Erklärung dafür wäre, dass 1,3-Allylspannung das Molekül in eine Konformation zwingt, die die Acidität des Methinwasserstoffatoms an C(9) genügend herabsetzt, um eine Epimerisierung an diesem Zentrum zu verhindern).

Im letzten Beispiel dieses Abschnitts wird gezeigt, wie die Anwendung einer neuen Synthesemethode (um ihre Praxis-tauglichkeit zu prüfen) bei einer Schlüsselreaktion zum falschen stereochemischen Ergebnis führt – entweder weil sich ein Diastereomergemisch bildet, in dem das gewünschte Produkt die Minderkomponente ist, oder weil sich einfach das falsche Stereoisomer bildet. Bei McMurrys Synthese von (\pm)-Crassin **160** sollte z.B. die intramolekulare McMurry-Kupplung am Oxoaldehyd **161** den notwendigen Ringschluss herbeiführen (Schema 25).^[58, 59]



Schema 25. Beim Aufbau des Crassin-Makrocyclus lieferte die McMurry-Kupplung ein Gemisch aus vier Diastereomeren; das gewünschte Diastereomer erhielt man dabei nur in 1 % Ausbeute.

Die Umsetzung von **161** in DME mit einem niedervalenten Titanreagens führte zu einem Gemisch der cyclischen Diole **162**–**165**, d.h., alle vier möglichen Konfigurationen an den neuen Chiralitätszentren waren vertreten. Ausgerechnet das Diol **165**, das die Konfiguration von (\pm)-Crassin **160** aufweist, war das in geringsten Mengen vorhandene Produkt (1 %). Um die Synthese von **160** weiterzuführen, war deshalb eine Inversion beider Hydroxygruppen im Hauptprodukt **164** nötig. Dies wurde ermöglicht durch Behandlung von **164** mit Mesylchlorid im Überschuss und anschließende Reaktion des Monomesylats mit Benzyltrimethylammoniumhydroxyd zum

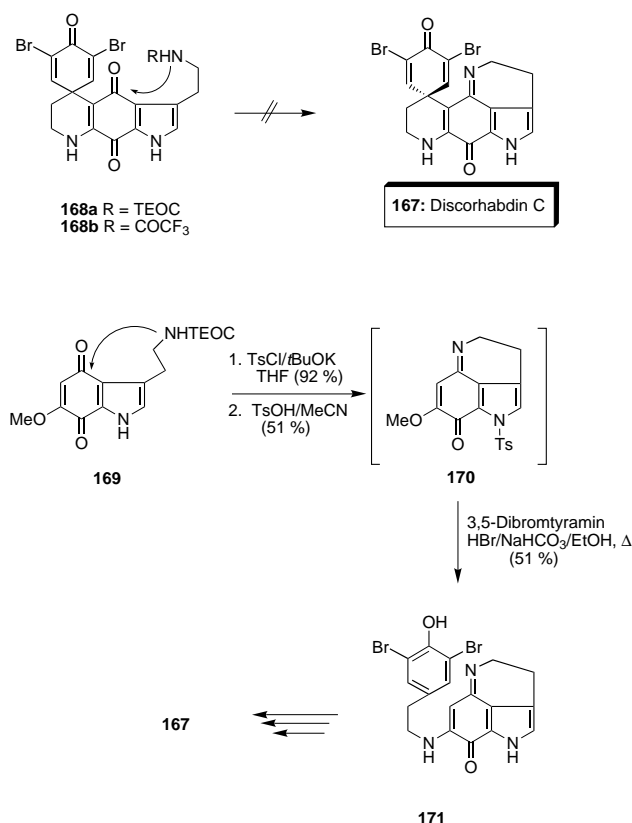
Epoxid **166**. Die Ringöffnung des Epoxids **166** zum Diol **165** wurde mit 10-proz. HClO_4 erreicht.

Diese wenigen in diesem Abschnitt besprochenen Beispiele sind einfache Fälle, bei denen eine erfolgreiche Synthese durch den unerwünschten stereochemischen Verlauf einer Reaktion behindert wird. Man hat schon vieles über die Faktoren zur Kontrolle der Stereochemie in chemisch wichtigen Reaktionen gelernt, und die Leistungsfähigkeit der Chiralitätskontrolle vieler katalytischer und stöchiometrischer Reagentien ist atemberaubend. Die neuen katalytischen asymmetrischen Reaktionen und die in den letzten zwanzig Jahren entwickelten hoch wirksamen chiralen Auxiliare sind erstaunlich, und trotzdem bleibt immer noch ein langer Weg zurückzulegen, um die allgemeine Anwendbarkeit und Selektivität dieser Umwandlungen gründlich zu beherrschen. Noch immer nicht ganz gelöst sind z.B. Probleme der Stereokontrolle bei der Verknüpfung zweier chiraler Verbindungen, die mehrere Chiralitätszentren enthalten (oder nur eines, wie im Fall von Calphostin A **146**), und Probleme bei der Überwindung der diastereofacialen Präferenz cyclischer Substrate (cyclische Stereokontrolle?).^[60]

8. Der widerspenstige Ringschluss

Kommen wir nun zu einem der interessantesten Themen der Totalsynthese: dem Ringschluss. Viele der Syntheserouten beinhalten in irgendeinem Synthesestadium eine Cyclisierung, da die meisten Zielverbindungen wenigstens einen Ring in ihrer Struktur enthalten. Daher ist es auch kein Zufall, dass der Entwicklung neuer Ringschlussmethoden in der Synthesechemie schon seit langem hohe Priorität eingeräumt wird. Es ist nicht das Ziel dieses Aufsatzes, eine Übersicht über die verschiedenen Ringschlussverfahren zu geben oder gar ihre Tauglichkeit zu bewerten. Wir haben nur einige Beispiele ausgesucht, die veranschaulichen, dass ein Ringschluss nicht immer leicht zu beherrschen ist. Es ist allerdings so, dass Fehlschläge bei einer erwarteten Cyclisierung weitaus drastischere Veränderungen in einem Syntheseplan verursachen können als die bisher erwähnten Misserfolge.

Der letzte Schritt bei Kitas ursprünglicher Planung der Synthese von Discorhabdin C **167** (Schema 26)^[61] sollte eine Iminbildung zwischen dem Tryptaminstickstoffatom und der Chinoncarbonylgruppe der Verbindungen **168a** oder **168b** sein, doch alle Bemühungen hierzu schlugen fehl. Das Misslingen der Cyclisierung wurde auf den nur schwach elektrophilen Charakter der Chinoncarbonylgruppe von **168** zurückgeführt, das als ein vinyloger Harnstoff angesehen werden kann, der außerdem noch sterisch überfrachtet ist. Die Einführung eines Elektronenacceptors am Stickstoffatom misslang ebenfalls – wegen der Unbeständigkeit der Verbindung **168b** unter den angewendeten basischen Bedingungen. Der Alternativplan für den Abschluss der Synthese von Discorhabdin C **167** sah schließlich vor, als Schlüsselreaktion eine intramolekulare Phenolkupplung am dafür hergestellten Aminoindolochinonimin **171** durchzuführen. **171** wurde aus dem in einem früheren Synthesestadium hergestellten Intermediat **169** erhalten. Die Cyclisierung zum Imin **170** wurde hier durch die Einführung der Elektronen ziehenden Tosyl-

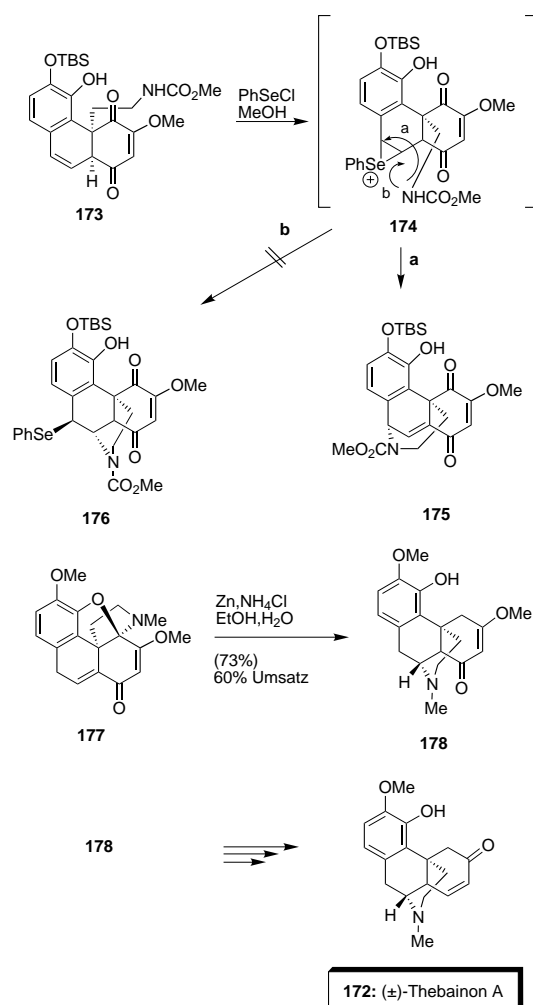


Schema 26. Der Fehlschlag, der durch einen wichtigen Ringschluss verursacht wurde, führte zu schwerwiegenden Änderungen im Syntheseplan – die Reihenfolge der Schritte beim Ringaufbau musste geändert werden.

gruppe und einer 6-Methoxygruppe am Chinongerüst ermöglicht.

Die Größe eines Rings, der sich bei einer Reaktion bildet, lässt sich anhand des kinetischen Verhaltens bei dieser Reaktion vorhersagen, aber oftmals ist eine solche Vorhersage eben auch falsch. Ein Beispiel hierfür findet sich bei Tius' Synthese von Thebainon A **172** (Schema 27).^[62] Zunächst wurde versucht, zum tetracyclischen Thebainon-A-Gerüst zu gelangen, indem der Piperidinring so aufgebaut wurde, dass erst die C-C-Doppelbindung von **173** aktiviert wurde und dann ein intramolekularer Stickstoffangriff stattfand. Die Autoren schrieben: „... the hope that a kinetic preference would be observed for formation of the six-membered rather than the seven-membered ring from **19** [hier **173**] was unfounded.“

Bei der Umsetzung von **173** mit PhSeCl in Methanol bildete sich nicht das erwartete **176**, sondern stattdessen der sieben-gliedrige Azaheterocyclus **175**. Es war also nötig, einen neuen Syntheseweg zu entwickeln, der sehr verschieden vom ursprünglichen war und auf einem anderen Konzept beruhte. Dieses Mal konnte das tetracyclische Tebainon-A-Gerüst ausgehend von **177** gebildet werden, indem sowohl der Sauerstoff- als auch der Stickstoffheterocyclus reduktiv mit Zinkstaub und NH₄Cl aufgebrochen wurden. Die dabei freigesetzte Aminogruppe ging eine 1,4-Addition ein, die direkt zu **178** führte, das schließlich erfolgreich in Thebainon A überführt werden konnte. Das Misslingen der Synthese von **176** ab **173** kann der benzylichen Natur des angegriffe-

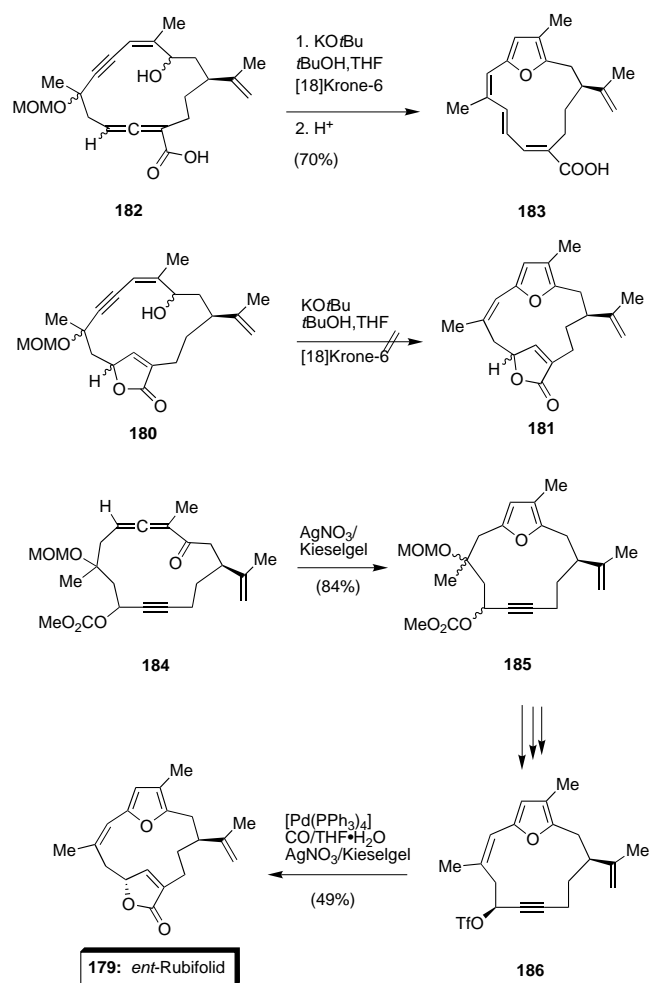


Schema 27. Die Erwartung, dass die Bildung des Sechsrings kinetisch vor der Bildung des Siebenrings bevorzugt ist, wurde enttäuscht.

nen Kohlenstoffatoms zugeschrieben werden. Das Selenacyclopropan **174** dürfte einem α -Selenocarbokation sehr nahe stehen, bei dem die positive Ladung hauptsächlich an der benzyliischen Position konzentriert ist. Aus diesem Grund greift das Carbamat ausschließlich diese Position an.

Eine andere interessante Situation ergab sich bei Marshalls Synthese von *ent*-Rubifolid **179** (Schema 28).^[63] **180** enthielt schon das für **179** benötigte makrocyclische Gerüst, sodass im Wesentlichen nur noch der Ringschluss zum Furan verblieb. Die Umsetzung von **180** mit KO^tBu führte zu nicht identifizierbaren Produkten, obwohl die Reaktion bei der Modellverbindung **182** erfolgreich – mit 70 % Ausbeute – verlief. Bei der alternativen Route zu *ent*-Rubifolid **179** wurde der Furanring aus dem makrocyclischen Allenon **184** aufgebaut. Weitere Reaktionen am Produkt **185** führten zu **186**. Hier wurde das Butenolidgerüst eingebaut, was schließlich **179** lieferte.

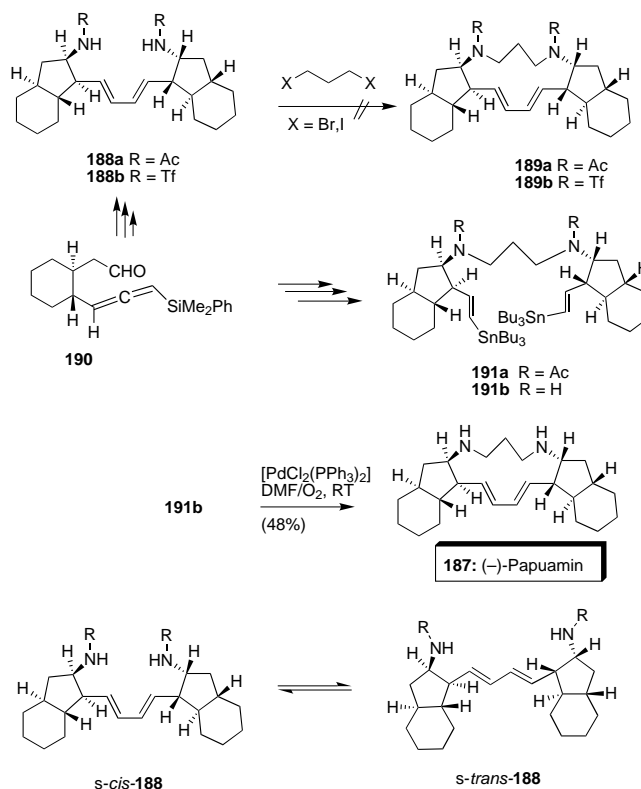
Die Reihenfolge, in der Fragmente in einer Makrocyclisierung eingesetzt werden, kann grundlegend für eine Synthese sein. Ein vorzügliches Beispiel hierfür ist Weinrebs Synthese von (–)-Papuamin **187** (Schema 29).^[64] Der geplante Weg zu Papuamin sollte über das Intermediat **188a** verlaufen, in dem die Dienbrücke bereits vorhanden war. Um zu *N,N*-Diace-



Schema 28. Die Synthese von *ent*-Rubifolid durch aufeinander folgende Cyclisierung zum Furan- und zum Butenolidring schlug fehl. Die Umgekehrte Reihenfolge war hingegen erfolgreich.

tylpapuamin **189** zu gelangen, musste noch der 13-gliedrige Ring gebildet werden. Es wurden zahlreiche Versuche unternommen, durch doppelte N-Alkylierung von **188a** mit 1,3-Diodpropan oder 1,3-Dibrompropan den Ring zu schließen. **189a** war so nicht zugänglich, ebenso wenig war es **189b** aus **188b**.

Die Syntheseroute musste also dahingehend abgewandelt werden, dass zuerst die aliphatische Kette des Moleküls eingeführt wurde und die Dienbrücke beim Ringschluss erhalten wurde. Der Aldehyd **190** war insofern die Weiche der Syntheseroute, als er sowohl als Edukt für die Diene **188** wie auch für das Distannan **191a** diente. Alle Versuche einer intramolekularen Kupplung von **191a** schlugen fehl und ergaben kein *N,N*-Diacetylpapuamin **189**. Dies erklärte man mit der Schwierigkeit von **191a**, die für einen erfolgreichen Ringschluss erforderliche Konformation einzunehmen, bedingt durch die ungünstigen Amidrotamere. Schließlich wurde der Ringschluss an **191b** mit den freien Aminogruppen durch Einwirkung von [PdCl₂(PPh₃)₃]/DMF in Gegenwart von Sauerstoff durchgeführt; d. h., letztlich wurde der Zeitpunkt der Desacetylierung vorverlegt. (–)-Papuamin **187** wurde so in 48% Ausbeute erhalten.



Schema 29. Es gibt keinen einleuchtenden Grund dafür, dass der Ringschluss der Diene **188** zum Papuaminmakrocyclus nicht gelingt. Trotzdem musste für eine erfolgreiche Synthese des marinen Naturstoffs **187** der Ringschluss mit der olefinischen statt mit der aliphatischen Kette erfolgen.

Es ist nicht einfach, eine vernünftige Erklärung für das Fehlschlagen der Cyclisierung **188** → **189** zu finden. **189** liegt als *s-trans*-Konformer vor. Man könnte annehmen, dass vor dem Ringschluss ein Konformationswechsel zum *s-cis*-Konformer erfolgen muss, wofür ein Energieaufwand von 6.5 kcal mol^{–1} erforderlich ist. Der N–N-Abstand in *s-trans*-**189** ist jedoch mit 5.1 Å kleiner als in *s-cis*-**189** (6.3 Å). Hinzu kommt noch, dass *s-trans*-Papuamin um 1.6 kcal mol^{–1} stabiler ist als *s-cis*-Papuamin. Daraus kann man eigentlich nur folgern, dass der Ringschluss theoretisch eintreten müsste, aber dies geschieht nicht.

9. Schlussfolgerungen (und Ausblick?)

In der Literatur zur organischen Synthese gibt es noch viele andere Beispiele, die sich mit den Problemen wie den hier beschriebenen befassen.^[65] Die wenigen aufgeführten Beispiele sind stellvertretende Spezialfälle eines allgemeinen Problems. Oft werden als Ursache von Fehlschlägen die Komplexität der Moleküle und zusätzliche elektronische, sterische oder konformative Effekte angegeben. Der Ursprung all dieser Schwierigkeiten kann an den immer noch spärlichen Kenntnissen über das Verhalten von dicht funktionalisierten Molekülen mit flexibler Konformation liegen. Die Verlässlichkeit von Computerrechnungen ist in diesen Fällen noch sehr begrenzt, und es gibt noch sehr viel darüber zu lernen, wie kleine Veränderungen auf molekularer Ebene

das Resultat einer Reaktion beeinflussen können. Auch wenn ein hoch selektives Reagens sich bei einfachen Umwandlungen erfolgreich bewährt hat, kann es sich in Gegenwart einiger funktioneller Gruppen als unnütz erweisen (ein Fall ist das so genannte „methyl, ethyl, butyl, futile syndrome“^[66]). Es können heutzutage zweifellos selbst die kompliziertesten Moleküle mit den gegenwärtigen Synthesemethoden hergestellt werden, aber der Aufwand, der manchmal für eine einfache Umwandlung aufgebracht werden muss, kann enorm sein. Ein Fazit hieraus könnte lauten: „Wir haben Probleme bei Synthesen gelöst, und bei jeder Problemlösung lernen wir, wie man es in Zukunft einfacher, besser und rationeller angehen kann.“

In diesem Aufsatz haben wir versucht, unseren Enthusiasmus hinsichtlich der vorgestellten Beispiele, ihrer ausgezeichneten Ausführung und der eindrucksvollen präparativen Arbeit nicht zu offen zu zeigen, doch hier ist der Moment gekommen, dies zum Ausdruck zu bringen. Die überwältigende Schönheit einer Totalsynthese ist nur mit dem Gefühl zu vergleichen, das die Betrachtung eines Kunstwerks auslöst, und wie bei einem Kunstwerk können die modernen Methoden das Schaffen erleichtern, aber es ist immer noch eine wahre Liebe zur Kunst nötig, um eine kompliziert aufgebaute Verbindung herzustellen. Nun kümmert es sicherlich niemanden, wenn ein Künstler, dem Ergebnis zuliebe, einige Teile eines Gemäldes übermalt oder ein Komponist manchen Takt einer Symphonie revidiert; doch sollten in der organischen Synthese die ausführlichen Kenntnisse unfruchtbarer Synthesewege, die negativen Ergebnisse und die Bemühungen, die für eine Totalsynthese nötig waren, auch beschrieben und diskutiert werden. Der Wert der Arbeit würde sich dadurch steigern und die Bahn für zukünftige Entwicklungen geebnet werden.

Anhang: häufig verwendete Abkürzungen

Ac	Acetyl
AIBN	2,2'-Azobisisobutyronitril
Bn	Benzyl
BOC	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl
BOM	Benzyloxymethyl
Cbz	Benzyloxycarbonyl
CSA	Camphersulfonsäure
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DCC	<i>N,N</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DME	1,2-Dimethoxyethan
DMS	Dimethylsulfid
FDPP	Pentafluorphenyldiphenylphosphinat
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid
imid	Imidazol
KHMDS	Kalium-bis(trimethylsilyl)amid
LDA	Lithiumdiisopropylamid
MCPBA	<i>m</i> -Chlorperbenzoesäure
MEM	(2-Methoxyethoxy)methyl
MPM	Methoxyphenylmethyl
MOM	Methoxymethyl

Ms	Methansulfonyl (Mesyl)
PMB	<i>p</i> -Methoxybenzyl
PMS	<i>p</i> -Methylbenzylsulfonyl
PPTS	Pyridinium- <i>p</i> -toluolsulfonat
py	Pyridin
SES	[β -(Trimethylsilyl)ethyl]sulfonyl
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TBTH	Tri- <i>n</i> -butylzinnhydrid
TEOC	Trimethylsilylethylcarbonyl
TES	Triethylsilyl
Tf	Trifluormethansulfonyl
TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
Th	Thienyl
TIPS	Triisopropyl
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethylethylendiamin
TMS	Trimethylsilyl
TPS	Triphenylsilyl
Ts	Toluol-4-sulfonyl

Genau wie es in der organischen Synthese geschieht, mussten auch bei diesem Aufsatz zwischen der ursprünglichen Idee und der endgültigen Fassung Umwege beschritten und einige Sackgassen überbrückt werden. Wir sind Prof. Mar Gómez-Gallego und Dr. María J. Mancheño (UCM) für ihre wertvollen Anregungen und ihre Geduld während des Korrekturlesens zu Dank verpflichtet. Wir danken Dr. Bernardo Herradon (CSIC) für seine Unterstützung, bei der er seine enzyklopädischen Kenntnisse der organischen Synthese einbrachte, und Dr. Jesús Jiménez-Barbero (CSIC) für seine unschätzbare Hilfe bei den Kraftfeldrechnungen. Schließlich danken wir den Gutachtern für ihre hilfreichen Kommentare und Anregungen sowie ihre Kritik und unterschiedlichen Auffassungen, die erheblich dazu beigetragen haben, diesen Aufsatz zu bereichern. Diese Arbeit wurde mit Zuschüssen (PB97-0323, 2FD97-0314-C02-02 (M.A.S.) und AGF98-0805-C02-02 (M.C.T.)) der Dirección General de Enseñanza Superior e Investigación Científica y Técnica (MEC-Spanien) und der Europäischen Kommission unterstützt.

Eingegangen am 26. November 1998,
veränderte Fassung am 3. August 1999 [A 313]
Übersetzt von Mónica María Söllhuber Kretzer, Madrid

- [1] Zusammenfassungen der schönsten Synthesen, die jemals durchgeführt wurden: a) K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, *Classics in Total Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **1996**; b) K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, N. Winssinger, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 46–126; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 44–122.
- [2] Siehe z. B.: D. Seebach, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1363–1409; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1320–1367; eine andere Ansicht über die Ausgereiftheit der organischen Synthese findet sich im Epilog des folgenden Aufsatzes von Heathcock: C. H. Heathcock, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 675–691; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 665–681.
- [3] B. M. Trost, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 285–307; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 259–281.
- [4] Übersicht über homogene Katalyse: a) W. A. Herrmann, B. Cornils, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1074–1095; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1048–1067; ausgewählte Übersichten: b) E. J. Corey, A. Guzman-Pérez, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 402–415; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 388–401; c) D. J. Berrisford, C. Bolm, K. B. Sharpless,

- Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1159–1171; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1059–1070.
- [5] a) J. M. Thomas, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 963–989; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 913–937; b) siehe auch die Sonderausgabe von *Chemical Reviews* über heterogene Katalyse: *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 475–788.
- [6] a) L. A. Thompson, J. A. Ellman, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 555–600; b) F. Balkenhohl, C. von dem Bussche-Hünnefeld, A. Lansky, C. Zechel, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2436–2488; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2288–2337; c) siehe auch die Sonderausgabe von *Chemical Reviews* über kombinatorische Chemie: *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 347–509.
- [7] Einer der Gutachter dieses Aufsatzes wies auf zwei weitere Gründe hin, deretwegen man bei der Veröffentlichung von Fehlschlägen nicht in die Details geht: *First: „failed“ reactions often lead to results which are not clean. These are usually described in papers as giving „decomposition of starting materials“ or „complex mixtures of products“. For those involved in Organic Synthesis such reactions seem to occur far too often! From such experiments conclusive and/or publishable information is difficult to glean. Reporting of results in this fashion, while being honest, does not provide much information from which the reader can learn and is often avoided. Second: often Organic Synthesis relies on luck! It doesn't matter how well planned a synthesis is, the route is nearly always going to have stages which are risky and predictably so in advance. Such risks are assessed in the planning stages before undertaking synthetic work. It may sometimes be judged that a very high-risk strategy may offer significant potential benefits which warrant investigation. Failures of high-risk work may go unreported as with the benefit of hindsight they may look to have strayed across the border between courageous and foolish!*
- [8] Es gibt selbstverständlich noch weitere Gründe, nicht zu viele Details über Fehlschläge zu mitzuteilen. Folgende Aussage von Danishefsky ist in dieser Hinsicht sehr aufschlussreich: *Before relating a few of these episodes [dies bezieht sich auf die Synthese einiger der vielen Verbindungen, die in seiner Arbeitsgruppe hergestellt wurden] some important cautionary notes and attributions are in order. For those schooled in the art (of Organic Synthesis), there will be little need for either. The experienced practitioner is well aware that the pathways of synthesis are circuitous, bumpy, and even treacherous. Seldom do straight lines suffice to connect points in a synthesis of real consequence. Hence, the seasoned chemist will appreciate that along with these „magic moments“ of success, one could have reported a litany of setbacks and reversals. However, for younger and more optimistic enthusiasts, it is appropriate to underscore the uncertainties, the detours and, yes, the frustrations associated with Organic Synthesis. Success is often a prize reserved for those who temper noble ideas with appropriate measures of realism and skepticism. Given the episodic nature of our science, wisdom may well be more valuable than cleverness. The ability to plumb the implications of each experiment, positive and negative, is central to the process of learning as we go along. Our quest to reach the promised land should not render us insensitive to opportunities for discovery, even as we find our way through the desert.* Siehe: S. J. Danishefsky, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 8689–8730.
- [9] K. C. Nicolaou, C. K. Hwang, M. E. Duggan, D. A. Nugiel, Y. Abe, K. B. 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. Siehe Lit. [1a], S. 750–752, für eine ausführliche Diskussion über diesen Zugang zu Brevetoxin B.
- [10] a) K. C. Nicolaou, C. K. Hwang, M. E. Duggan, K. B. Reddy, B. E. Marron, D. G. McGarry, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6800–6802; b) K. C. Nicolaou, C. K. Hwang, B. E. Marron, S. A. DeFrees, E. Couladouros, Y. Abe, P. J. Carroll, J. P. Snyder, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3040–3054.
- [11] Zur Verwendung des Lawesson-Reagens: a) M. P. Cava, M. I. Levinson, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5061–5087; b) B. A. Jones, J. S. Bradshaw, *Chem. Rev.* **1984**, *84*, 17–30; zur spezifischen Anwendung einiger Thionierungsreagentien auf Makrodilactone: c) K. C. Nicolaou, D. G. McGarry, P. K. Somers, B. H. Kim, W. W. Ogilvie, G. Yiannikouros, C. V. C. Prasad, C. A. Veale, R. R. Hark, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6263–6276.
- [12] Nicolaous Beschreibung dieses Fehlschlags in seinem Aufsatz über seine persönliche Geschichte der Brevetoxin-B-Totalsynthese liest sich besonders dramatisch: *Die durch den raschen und effizienten Zugang zu 51 [im vorliegenden Aufsatz 3] erzeugte Euphorie wurde allerdings – wie wir sehen werden – durch den hartnäckigen Widerstand der Verbindung schon bald wieder zunichte gemacht. Zunächst war es die miserable Ausbeute bei der Umsetzung des Dilactons zum entsprechenden Di(thiolacton) unter Verwendung des Lawesson-Reagens. ... Die mit den auf diese Weise erhaltenen spärlichen Mengen an Di(thiolacton) [gemeint ist Verbindung 2 im vorliegenden Aufsatz] verursachte Überbrückungsreaktion erwies sich als ebenso problematisch und ergab nur geringe Ausbeuten an Produktgemischen. In beiden Fällen war das Versagen eindeutig der C-13-Methylgruppe neben einem der Reaktionszentren anzulasten. Diese so unschuldig aussehende C-13-Methylgruppe war perfekt positioniert, um durch die von ihr ausgehende sterische Hinderung unseren Vormarsch zu stoppen, und ist mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit für diesen Fehlschlag verantwortlich.* Siehe: K. C. Nicolaou, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 644–664; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 589–607.
- [13] a) 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; b) 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.
- [14] D. A. Evans, W. C. Black, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4497–4513.
- [15] W. C. Still, I. Galyner, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3981–3996.
- [16] In diesem Aufsatz sind in den Schemata alle Reaktionen, die mit Modellverbindungen durchgeführt worden sind, durch Striche von der Anwendung der jeweiligen Reaktion bei der Totalsynthese getrennt.
- [17] Den Autoren nach wurden alle Rechnungen mit dem MM2-Kraftfeld an Strukturen durchgeführt, die mit einer Konformerensuche mit Macromodel 3.5 erzeugt wurden.
- [18] P. Wipf, Y. Kim, D. M. Goldstein, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11 106–11 112.
- [19] a) O. Mitsunobu, *Synthesis* **1981**, 1–28; b) D. L. Hughes, *Org. React. N.Y.* **1992**, *42*, 335–665.
- [20] Die Kraftfeldrechnungen wurden mit dem in Macromodel 4.5 implementierten MM2-Kraftfeld durchgeführt (für die Dielektrizitätskonstante wurde ein Wert von $\epsilon = 10$ eingesetzt); F. Mahamadi, N. G. I. Richards, W. C. Guida, R. Liskamp, C. Canfield, G. Chang, T. Hendrickson, W. C. Still, *J. Comput. Chem.* **1990**, *11*, 440–467.
- [21] J. M. Schkeryantz, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4722–4723.
- [22] a) K. F. McClure, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 850–853; b) K. F. McClure, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6094–6100.
- [23] D. L. Boger, J. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11 426–11 433.
- [24] D. W. Knight in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 3 (Hrsg.: B. M. Trost), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 481–520.
- [25] M. D. Shair, T. Y. Yoon, K. K. Mosny, T. C. Chou, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9509–9525.
- [26] a) Ähnliches berichteten Myers et al.: A. G. Myers, M. E. Fraley, N. J. Tom, S. B. Cohen, D. J. Madar, *Chem. Biol.* **1995**, *2*, 33–43; b) siehe auch: *Enediyne Antibiotics as Antitumor Agents* (Hrsg.: D. B. Borders, T. W. Doyle), Dekker, New York, **1995**.
- [27] a) T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2. Aufl., Wiley, New York, **1991**; b) M. Schelhaas, H. Waldmann, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2192–2219; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2056–2083.
- [28] J. C. McWilliams, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8378–8379.
- [29] a) S. R. Angle, J. M. Fevig, S. D. Knight, R. W. Marquis, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3966–3976; b) J. M. Fevig, R. W. Marquis, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5085–5086.
- [30] a) L. E. Overman, D. J. Ricca in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 2 (Hrsg.: B. M. Trost), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 1007–1046; b) L. E. Overman, *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 352–359.
- [31] K. Cardwell, B. Hewitt, M. Ladlow, P. Magnus, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2242–2248.
- [32] a) R. S. Garigipati, D. M. Tschaen, S. M. Weinreb, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3475–3482; b) R. S. Garigipati, D. M. Tschaen, S. M. Weinreb, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7790–7792; c) R. S. Garigipati,

- S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4143–4145; d) S. M. Weinreb, R. S. Garigipati, *Pure Appl. Chem.* **1989**, *61*, 435–438.
- [33] E. J. Corey, X. M. Cheng, *The Logic of Chemical Synthesis*, Wiley, New York, **1989**.
- [34] a) M. T. Crimmins, Z. Wang, L. A. McKelvie, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1747–1756; b) M. T. Crimmins, Z. Wang, L. A. McKelvie, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8703–8706.
- [35] P. Dowd, W. Zhang, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2091–2115.
- [36] P. A. Grieco, J. L. Collins, E. D. Moher, T. J. Fleck, R. S. Gross, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6078–6093.
- [37] a) P. A. Grieco, D. T. Parker, R. P. Nargund, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5568–5569; b) P. A. Grieco, R. P. Nargund, D. T. Parker, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6287–6294.
- [38] M. T. Crimmins, R. S. Al-awar, I. M. Vallin, W. G. Hollis, R. O'Mahony, J. G. Lever, D. M. Bankaitis-Davis, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7513–7528.
- [39] a) L. E. Overman, D. J. Ricca, V. D. Tran, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12031–12040; b) L. E. Overman, D. J. Ricca, V. D. Tran, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2042–2044.
- [40] Siehe z. B.: a) P. Perlmutter, *Conjugate Addition Reactions in Organic Synthesis*, Pergamon, Oxford, **1992**, S. 100; b) J. A. Kozlowski in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 4 (Hrsg.: B. M. Trost), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 169–198.
- [41] E. J. Corey, B. E. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12425–12431.
- [42] a) T. F. Jamison, S. Shambayati, W. E. Crowe, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5505–5506; b) T. F. Jamison, S. Shambayati, W. E. Crowe, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4353–4363.
- [43] a) N. E. Schore in *Comprehensive Organometallic Chemistry II*, Vol. 12 (Hrsg.: E. W. Abel, F. G. A. Stone, G. Wilkinson), Pergamon, Oxford, **1995**, S. 703–739; b) N. E. Schore, *Org. React. N.Y.* **1991**, *40*, 1–90; c) P. L. Pauson, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5855–5860.
- [44] A. J. M. Caffyn, K. M. Nicholas in *Comprehensive Organometallic Chemistry II*, Vol. 12 (Hrsg.: E. W. Abel, F. G. A. Stone, G. Wilkinson), Pergamon, Oxford, **1995**, S. 685–702.
- [45] K. R. Buszek, N. Sato, Y. Jeong, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5511–5512.
- [46] W. A. Carroll, P. A. Grieco, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1164–1165.
- [47] D. A. Evans, A. M. Ratz, B. E. Huff, G. S. Sheppard, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3448–3467.
- [48] a) Unter den zahlreichen Büchern, die sich mit asymmetrischer Synthese befassen, stechen die fünf Bände der Reihe *Asymmetric Synthesis*, die von Morrison herausgegeben wurden, immer noch hervor: *Asymmetric Synthesis*, Vol. 1–5 (Hrsg.: J. D. Morrison), Academic Press, Orlando, FL, **1983–1985**; b) siehe auch die Sonderausgabe von *Chemical Reviews* über enantioselektive Synthese: *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 741–1140.
- [49] A. B. Smith III, J. R. Empfield, R. A. Rivero, H. A. Vaccaro, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4037–4038.
- [50] R. S. Atkinson, *Stereoselective Synthesis*, Wiley, Chichester, **1995**.
- [51] A. H. Hoveyda, D. A. Evans, G. C. Fu, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1307–1370.
- [52] R. S. Coleman, E. B. Grant, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8795–8796.
- [53] Diese Ergebnisse wurden bei FeCl₃-vermittelten Dimerisierungen von mit **147** verwandten Aryllithium-Reagentien erhalten: C. A. Broka, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 859–862.
- [54] S. Masamune, W. Choy, J. S. Petersen, L. R. Sita, *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 1–31; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 1–30.
- [55] D. A. Evans, S. W. Kaldor, T. K. Jones, J. Clardy, T. J. Stout, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7001–7031.
- [56] a) D. A. Evans, J. V. Nelson, T. R. Taber, *Top. Stereochem.* **1982**, *13*, 1–115; b) D. A. Evans, *Aldrichimica Acta* **1982**, *15*, 23–32.
- [57] N. T. Ahn, O. Eisenstein, *Nouv. J. Chim.* **1977**, *1*, 61.
- [58] a) J. E. McMurry, R. G. Dushin, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6942–6949; b) J. E. McMurry, R. G. Dushin, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8928–8929.
- [59] J. E. McMurry, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1513–1524.
- [60] a) A. J. Duplantier, M. H. Nantz, J. C. Roberts, R. P. Short, P. Somfai, S. Masamune, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *30*, 7357–7360; b) W. R. Roush, *Chemtracts: Org. Chem.* **1990**, *3*, 201–203.
- [61] Y. Kita, H. Tohma, M. Inagaki, K. Hatanaka, T. Yakura, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2175–2180.
- [62] M. A. Tius, M. A. Kerr, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5959–5966.
- [63] J. A. Marshall, C. A. Sehon, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4313–4320.
- [64] a) R. M. Borzilleri, S. M. Weinreb, M. Parvez, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10905–10913; b) R. M. Borzilleri, S. M. Weinreb, M. Parvez, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9789–9790.
- [65] In den folgenden Zitaten werden Fälle behandelt, die in der ursprünglichen Version dieses Aufsatzes aufgeführt waren und die als zusätzliche Beispiele für Fehlschläge und Umwege während einer Totalsynthese nützlich sein könnten: a) P. Wipf, Y. Kim, D. M. Goldstein, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11106–11112; b) J. Zhu, T. Laib, J. Chastanet, R. Beugelmans, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2664–2666; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *34*, 2517–2519; c) M. Y. Chu-Moyer, S. J. Danishefsky, G. K. Schulte, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11213–11228; d) G. E. Keck, S. F. McHardy, J. A. Murry, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7289–7290; e) C. H. Lee, M. Westling, T. Livinghouse, A. C. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4089–4095; f) C. P. Jasperse, D. P. Curran, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5601–5609; g) L. A. Paquette, T. Z. Wang, M. R. Sivik, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11323–11332; h) L. A. Paquette, L. Q. Sun, D. Friederich, P. B. Savage, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8438–8450; i) S. C. Sinha, A. Sinha, S. C. Sinha, E. Keinan, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12014–12015; j) V. A. Boyd, G. A. Sulikowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8472–8473; k) A. B. Smith III, T. A. Rano, N. Chida, G. A. Sulikowski, J. L. Wood, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8008–8022; l) J. D. White, K. M. Yager, T. Yakura, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1831–1838.
- [66] Hegedus beschrieb dieses „Syndrom“ erstmals: L. S. Hegedus, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 1147–1161; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1988**, *27*, 1113–1126.