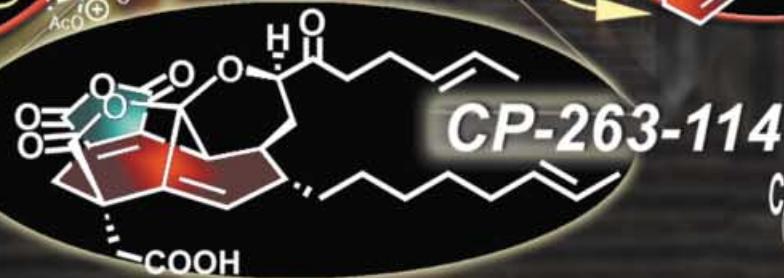


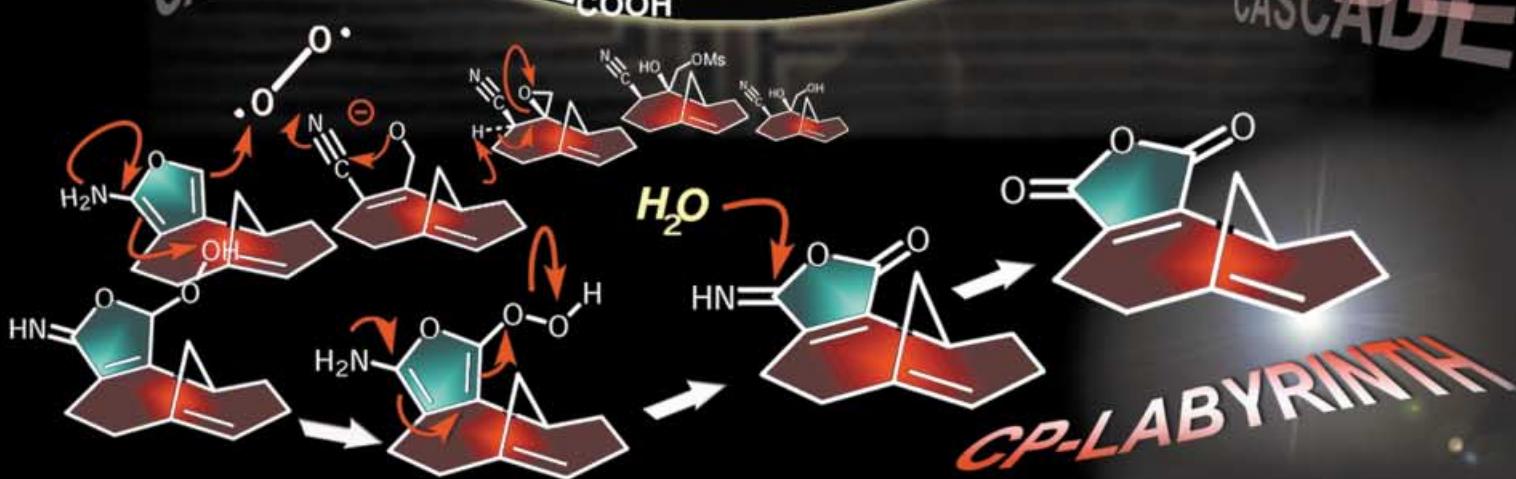
CASCADE

CASCADE



CASCADE
CASCADE

CASCADE
CASCADE



Das Labyrinth der CP-Verbindungen: ein Musterbeispiel dafür, wie Bemühungen in der Totalsynthese zu Entdeckungen und Erfindungen in der Organischen Synthese führen**

K. C. Nicolaou* und Phil S. Baran

Stellen Sie sich einen Künstler vor, der Gold findet, während er aus einer Marmorplatte eine Skulptur meißelt. Dieser Gedanke ist nicht weit hergeholt, möchte man die Tätigkeit eines präparativ arbeitenden Chemikers beschreiben, der sich mit der Totalsynthese von Naturstoffen beschäftigt. Am Ende wird er oder sie an dem künstlerischen Anspruch der vollbrachten Arbeit und dem Gewicht des entdeckten Goldes gemessen. Diese Beschreibung einer Totalsynthese gibt jedoch nicht den vollen Umfang der erbrachten Bemühungen wieder, so anschaulich sie auch sein mag, da Berichte über frustrierende Misserfolge und erfreuliche Momente der Entdeckung häufig außen vor bleiben. Um

die vollständige Natur dieser enormen Herausforderung, aber auch die damit einhergehenden Belohnungen wertschätzen zu können, muss zunächst ein Gefühl für den komplexen Hintergrund dieses Vorhabens entwickelt werden. Vielmehr stellt der Kampf mit einem starken Gegner einen anschaulichen Vergleich dar, um das Vorhaben einer Totalsynthese passend zu beschreiben. In diesem Artikel berichten wir über eine solche Herausforderung, die über die erfolgreiche Synthese des eigentlichen Zielmoleküls hinaus neuartige Strategien und Technologien für die chemische Synthese hervorbrachte. Die Totalsynthese der CP-Verbindungen kann mit den gefeierten Heldenataten des Theseus

verglichen werden, der mit Brillanz, Geschick und Mut den gefürchteten Minotaurus besiegte, nachdem er das bekannte Labyrinth mit Ariadnes Hilfe durchquert hatte. Diese Sage der griechischen Mythologie wird in den modernen Syntheseexpeditionen zu Naturstoffen zum Leben erweckt, wie beispielhaft an den Totalsynthesen der CP-Verbindungen gezeigt werden kann. Sie sind ein Musterbeispiel für moderne Totalsynthesen und deren Bestrebung, neue Reaktionen zu entdecken und die Organische Synthese ganz allgemein weiterzuentwickeln.

Stichwörter: CP-Verbindungen • Naturstoffe • Synthesemethoden • Totalsynthesen

1. Prolog

„Um diese Zeit kamen von der Insel Kreta zum drittenmal Abgeordnete des Königs Minos, um den gebräuchlichen

Tribut zu holen. Mit diesem verhielt es sich also: Der Sohn des Minos war im attischen Gebiete durch Hinterlist getötet worden. Dafür hatte sein Vater die Einwohner Athens mit einem verderblichen Krieg heimgesucht, und die Götter selbst hatten das Land durch Dürre und Seuchen verwüstet.... Um Minos zu besänftigen hatten die Athener sich mit Bitten an ihn gewendet und Frieden erhalten unter der Bedingung, dass sie alle neun Jahre sieben Jünglinge und sieben Jungfrauen als Tribut nach Kreta schicken sollten. Diese sollen nun von Minos in sein berühmtes Labyrinth eingeschlossen worden sein, und dort habe sie, der grässliche Minotaurus, ein zwittriges Geschöpf, das halb Mensch und halb Stier war, getötet oder sie auf andere Weise verschmachten lassen. Als nun die Zeit des dritten Tribut gekommen war..., erklärte Theseus, der Sohn des Königs von Athen, Ägeus, sich selbst ohne Los hingeben zu wollen...

Bisher war das Schiff, das die unglücklichen Opfer nach Kreta hinüberführte, zum Zeichen ihrer Rettungslosigkeit mit schwarzem Segel abgesendet worden. Jetzt rüstete Ägeus das

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

[**] Dieser Beitrag ist Frau Niki Goulandris für Ihren außerordentlichen Einsatz für die Menschlichkeit gewidmet sowie der Organisation Planet Earth anlässlich der Eröffnung des GAIA Center for Environmental Research and Education im Goulandris Natural History Museum in Athen, Griechenland

Schiff auf die selbe Weise aus: doch gab er dem Steuermann ein anders Segel von weißer Farbe mit und befahl ihm, wenn Theseus gerettet zurückkehrte dieses anzuspannen: wo nicht, mit dem schwarzen zurückzukehren und so das Unglück anzukündigen...

Als Theseus auf Kreta gelandet war und vor dem König Minos erschien, zog seine Schönheit und Heldenjugend die Augen der reizenden Königstochter Ariadne auf sich. Sie gestand ihm ihre Zuneigung und händigte ihm einen Knäuel Faden ein, dessen Ende er am Eingang des Labyrinthes fest knüpfen und den er während des Hinschreitens durch die verwirrenden Irrgänge in der Hand ablaufen lassen sollte, bis er zu dem Minotaurus gelangt war. Zugleich gab sie ihm ein gefeites Schwert, womit er dieses Ungeheuer töten könnte. Theseus ward mit all seinen Gefährten von Minos ins Labyrint geschickt, erlegte mit seiner Zauberwaffe den Minotaurus und wand sich mit allen, die bei ihm waren, durch Hilfe des abgespulten Fadens aus den Höhlengängen des Labyrinths glücklich heraus. Jetzt entfloß Theseus samt allen seinen Gefährten mit Hilfe und in Begleitung Ariadnes, die der junge Held mit sich führte... Schon glaubte er seine holde Beute ganz in Sicherheit und kehrte mit Ariadne sorglos auf der Insel Dia ein, die später Naxos genannt wurde. Da erschien ihm der Gott Bacchus im Traum, erklärte, dass Ariadne die ihm selbst vom Schicksal bestimmte Braut sei, und drohte ihm alles Unheil, wenn Theseus die Geliebte nicht ihm überlassen würde. Theseus scheute den Zorn der Götter, ließ die wehklagende, verzagende Königstochter auf der einsamen Insel zurück und schiffte weiter. In der Nacht erschien Ariadnes Bräutigam, Bacchus, und entführte sie auf den Berg Drios; dort verschwand zuerst der Gott, bald darauf ward auch Ariadne unsichtbar. Theseus und seine Gefährten waren über den Raub der Jungfrau sehr betrübt... In ihrer Traurigkeit vergaßen sie, dass ihr Schiff noch die schwarzen

Segel aufgezogen hatte, und das Schiff flog in seiner schwarzen Trauertracht der Heimatküste entgegen. Ägeus befand sich eben an der Küste als das Schiff herangesegelt kam. Aus der schwarzen Farbe der Segel schloss er, dass sein Sohn tot sei. Da erhob er sich von dem Felsen und im unbegrenzten Schmerze des Lebens überdrüssig, stürzte er sich in die jähre Tiefe.“^[1]

Diese Sage der griechischen Mythologie inspirierte viele Schriftsteller und Künstler angefangen im klassischen Griechenland bis zum zwanzigsten Jahrhundert (Abbildung 1). Viele Weisheiten können in dieser Geschichte gefunden werden, doch vielleicht leben diese gerade in der Totalsynthese viel plastischer und wirklicher wieder auf als in anderen Bereichen. Die besondere Bedeutung der Totalsynthese und die aus ihr resultierenden Erfahrungen wurden in einem Aufsatz unserer Gruppe ausführlich diskutiert.^[2] In diesem Aufsatz ist die besondere Herausforderung einer solchen Forschungsarbeit so bearbeitet worden, dass die Beteiligten mit den Charakteren des Theseus-Mythos in Verbindung gesetzt werden, um damit nachfolgenden Generationen von Chemikern wertvolle Erfahrungen und Inspirationen zu vermitteln. Dabei wollen wir in unserer Erzählung auf die wichtigen Elemente der Entdeckung und Erfindung, insbesondere vor dem Hintergrund des Misslingens eingehen. Die Eroberung des „teuflischen“ Moleküls (der Minotaurus) durch die Totalsynthese (das Labyrint) steht nicht allein für eine, wenn auch kreative Durchführung, sondern darüber hinaus für etwas, was begleitet wird von abrupten Drehungen, Wendungen und Anhäufungen von wissenschaftlichen Entdeckungen, Erfindungen und technischen Fortschritten (im Labyrint werden Schätze gefunden, Kniffe erfunden und Fähigkeiten entwickelt) gekoppelt mit dem letztendlichen Verdienst (der Befreiung Athens von den grausamen Opfer-

K. C. Nicolaou wurde auf Zypern geboren und studierte in Großbritannien und den USA. Er ist Direktor des Chemie-Instituts am Scripps Research Institut, La Jolla, Kalifornien, und Darlene Shiley Professor of Chemistry sowie Aline W. und L. S. Skaggs Professor of Chemical Biology. Er ist außerdem Professor für Chemie an der University of California, San Diego. Sein Einfluss auf Chemie, Biologie und Medizin wird in seinen Arbeiten über die Organische Synthese, die fast 550 Publikationen und 70 Patente umfasst, und in seiner Hingabe für das Chemiestudium sichtbar: Er hat mehr als 350 Doktoranden und Postdoktoranden ausgebildet. Sein bei Wiley-VCH erschienenes Buch „Classics in Total Synthesis“, das er zusammen mit E. J. Sorenson verfasst hat, wird weltweit als Lehrbuch für fortgeschrittene Studenten und als Quelle der Inspiration für Synthetiker genutzt.

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



K. C. Nicolaou



P. S. Baran

a)



b)



Abbildung 1. a) Darstellung der Heldenaten des Theseus auf der Innenfläche einer Kylix (griechisches Trinkgefäß, 440–430 BC) des British Museum in London. Im Zentrum steht der Held im Kampf mit dem Minotaurus. Copyright The British Museum. b) Der Minotaurus, Paris, 1. Januar 1928 von Pablo Picasso, Musée National d'Art Moderne, Centre National d'Art et de Culture Georges Pompidou, Paris. Copyright CNAC/MNAM/Dist. Réunion des Musées Nationaux/Art Resource, NY, Musée National d'Art Moderne, Centre Georges Pompidou, Paris, France. Estate of Pablo Picasso/Artists Rights Society (ARS), New York.

ritualen). Die Praktizierenden der Kunst der Totalsynthese, insbesondere Doktoranden und Postdoktoranden, könnten mit Theseus und seinen Gefährten verglichen werden, während ihr Doktorvater die Rolle des König Ägeus übernimmt. Einigen erscheint wohl eher König Minos als die passende Beschreibung ihres Doktorvaters zu sein! Wenn Sie weiterlesen, werden in diesem Artikel wahrscheinlich noch viel mehr Vergleiche und Erlebnisse lebendig werden.

Wir werden Ihnen nun die Hauptfiguren jenes Spiels vorstellen, welches sich oftmals in den Laboratorien abspielt, die sich mit Totalsynthesen beschäftigen. Der mächtige „molekulare Minotaurus“, die CP-Verbindungen, wurde in den Neunzigerjahren von einer Gruppe bei Pfizer entdeckt,

die von Takushi Kaneko geleitet wurde. 1995 erscheint über die CP-Verbindungen ein Beitrag in „Chemical and Engineering News“

„Neue Naturprodukte haben ungewöhnliche Strukturen“

Die Fermentation eines noch unidentifizierten Pilzes lieferte zwei Verbindungen, die potentielle Wirkstoffe in der Cholesterinsenkung und Krebsbehandlung sind. Darüber hinaus weisen diese beiden Verbindungen sehr ungewöhnliche strukturelle Elemente auf, weshalb sie als Syntheseziele besonders attraktiv sind.

Takushi Kaneko, Leiter der Abteilung für die Erforschung von Naturstoffen der Pfizer-Forschungslabotatorien in Groton, Connecticut, stellte im April auf der „International Conference on Biotechnology of Microbial Products“ in Oiso, Japan, die Strukturaufklärung dieser Moleküle vor, welche von fünfzehn Forschern der Firma durchgeführt worden war. Bis dahin waren die beiden Verbindungen nur unter den Pfizer-Code-Nummern CP-225,917 und CP-263,114 bekannt. Die Pfizer-Mitarbeiter sprachen von dem Mikroorganismus, der die Verbindungen hervorbrachte, als: „nicht identifizierter Pilz, isoliert von einem Wacholderzweig in Texas.“ Unter der Nummer ATCC 74256 haben sie Proben dieses Organismus in der American Type Culture Collection deponiert. Beide Verbindungen hemmen die Squalen-Synthase und die Farnesyl-Protein-Transferase. Die Squalen-Synthase katalysiert die Kondensation zweier sesquiterpenoide C15-Farnesyl-Pyrophosphat-Einheiten, wobei Squalen entsteht; ein Schritt beinhaltet dabei die Bildung des Presqualen-Pyrophosphats. Diese Reaktion ist eine von vielen in der Biosynthese von Cholesterin. Die Hoffnung besteht darin, dass solche Verbindungen zu neuen cholesterinsenkenden Medikamenten führen.

Farnesyl-Protein-1-Transferase leitet die Farnesylierung des Proteins p21, dem Produkt des *Ras* Oncogens, ein. Die Veränderung einer Aminosäurefunktion des Proteins p21 überführt es in einen permanent aktivierte Zustand, sodass Zellwachstum und Zellteilung unkontrolliert verlaufen. Hier besteht die Hoffnung, dass die Pfizer-Verbindungen den Aktivierungsschritt des p21-Proteins inhibieren und somit den kanzerogenen Prozess aufhalten.

Beide CP-Verbindungen gehören zur Klasse der Nonadriiden, das sind Naturstoffe, die aus einem Neunring mit Carboxygruppen an benachbarten Kohlenstoffatomen, die zu den entsprechenden Anhydrideinheiten cyclisiert sind, bestehen. Das Pfizer-Team klärte die Struktur dieser Verbindungen durch hochauflösende FAB(fast-atom-bombardment)-Massenspektrometrie und zweidimensionale NMR-Spektroskopie (2D-NMR) auf.

Bei den Verbindungen handelt es sich um bicyclische Systeme, die das Bredt-Gesetz, nach dem Brückenkopfatome polycyclischer Verbindungen keine Doppelbindungen tragen dürfen, verletzen. Dieses Gesetz wurde 1902 von Julius Bredt, Professor für Organische Chemie an der Universität Aachen, aufgestellt. Kaneko weist darauf hin, dass Synthesechemiker seitdem zwar die genialsten Mittel und Wege gefunden haben, diese Regel zu brechen, solche Verbindungen in der Natur jedoch nur selten vorkommen.

Ein weiterer Grund für die ausgeprägte Ringspannung ist das apikale Carbonylkohlenstoffatom des Bicyclus. Doch

diese Spannung wird durch die Überführung in ein sp^3 -hybridisiertes Kohlenstoffatom herabgesenkt, wonach durch Bildung eines Lactolringes mit der benachbarten Carboxygruppe die eine, und durch Bildung eines Lactol/Ketals aus der Carboxygruppe mit der benachbarten Hydroxyfunktion die andere Verbindung entsteht.“^[3]

Dieser Artikel^[3] hat uns und viele andere Synthesechemiker fasziniert. Unser Enthusiasmus, Totalsynthesen für die Verbindungen zu entwickeln, wurde jedoch durch das Fehlen einer expliziten Veröffentlichung der tatsächlichen Strukturen beeinträchtigt. In der Tat warfen die sehr ungewöhnlichen Strukturelemente, die in den *C&E News*^[3] aufgedeckt wurden, Schatten des Zweifels auf die wirklichen Strukturen. Wir hielten es für klüger, zunächst noch abzuwarten, außerdem war die Gruppe zu der Zeit mit einigen anderen Projekten beschäftigt, bei denen teilweise viel größere Moleküle synthetisiert werden sollten. Daher wurden diese kleinen „Jungs“ zunächst hinten angestellt.

Als wir uns ihnen dann doch endlich zuwandten – 1997 als die Kaneko-Gruppe die definitive Struktur der CP-Verbindungen im *Journal of the American Chemical Society* publizierte^[4] – ahnten wir noch nicht im entferntesten, was sie alles für uns auf Lager hatten. Ungefähr zwei Jahre später endete die Schlacht gegen den Minotaurus, der siegreiche Theseus hatte ihn erfolgreich niedergestreckt.^[5] Diese Heldentat wurde von *Science* 1999 wie folgt in der Rubrik *News of the Week* beschrieben:

„Vierzig Stufen zum Gipfel einer chemischen Synthese

Wie Bergsteiger, die immer schwierigere Gipfel besteigen, haben Organische Chemiker im letzten halben Jahrhundert die Grenzen ihrer Fähigkeiten getestet, mit der Bestrebung, zunehmend komplizierte Naturstoffe wie Antibiotika und Steroid-Hormone zu synthetisieren. Es dauerte ein Jahrzehnt und länger bis in den Syntheselaboratorien die komplexesten Ziele erobert werden konnten. Mit der Vollendung eines jeden neuen Projekts griffen diese Laboratorien nach immer höheren Zielen. In den letzten zwei Jahren war kaum etwas verlockender als die Synthese eines quallenförmigen Molekülpaares, das 1997 in einem Pilz gefunden wurde.

Die eine Verlockung war die antitumorale und die cholesterinsenkende Wirksamkeit dieser Naturstoffe, die CP-Verbindungen genannt wurden, und die andere war deren Komplexität. Die kompakte Struktur der Moleküle, mit einer Ansammlung chemischer Funktionalitäten, machte aus ihnen „teuflische“ Ziele, wie K. C. Nicolaou sagt, Professor für Organische Chemie am Scripps Institute in La Jolla und der University of California, San Diego. Doch in der ersten Juniausgabe der „Angewandten Chemie“ berichten Nicolaou und Mitarbeiter, den „teuflischen“ Gipfel erklimmen zu haben: Sie haben die erste erfolgreiche Totalsynthese der CP-Verbindungen durchgeführt.

„Das ist eine extrem beeindruckende Leistung,“ sagt Samuel Danishefsky, dessen eigene Gruppe sich an der Columbia University in New York dem gleichen Ziel näherte. Andere, kürzlich synthetisierte Moleküle waren mehr als viermal so groß wie die CPs, die jeweils nur aus 31 Kohlenstoffatomen aufgebaut sind. Danishefsky sagt aber, dass die Synthese der CP-Verbindungen eine spezielle Raffinesse

erfordert: „Die funktionellen Gruppen überschneiden sich gewissermaßen räumlich, sodass es schwierig ist, an einem Teil des Moleküls zu arbeiten ohne auf einen anderen Teil einzuwirken.“

Ursprünglich zogen die CP-Verbindungen die Aufmerksamkeit auf sich, als Forscher des Pharmareisens Pfizer entdeckten, dass die Wirkung eines krebserregenden Gens, bekannt als *Ras*, welches eine Überaktivität in bis zu 80 % der menschlichen Krebsarten aufweist, durch sie gehemmt wird. Es stellte sich heraus, dass die CPs die Anbindung einer Farnesyl-Gruppe an das *Ras*-Gen blockieren, die einen Schlüsselschritt bei dessen Aktivierung darstellt. Takushi Kaneko, Chemiker der Pharmaforschung am Pfizer-Forschungszentrum in Groton, Connecticut, und selber beteiligt an der Aufklärung der CP-Struktur, erklärt, dass weitere, potentere Farnesyl-Blocker entdeckt worden seien. Aber die neue Syntheseleistung hat nach wie vor eine besondere Bedeutung, sagt er, da sie den Chemikern nun erlaubt, CP-Analoga herzustellen. Diese könnten sich als wirksamer erweisen und leichter zu produzieren sein als die CPs selbst.

Um so weit zu kommen, waren fast zwei Jahre nötig. Alles in allem brauchte man mehr als 40 chemische Stufen und viele hundert Gramm Startmaterial, um einige Milligramm des Moleküls, dessen Grundgerüst aus einem Neunring besteht, der mit drei weiteren sauerstoffhaltigen Ringsystemen verknüpft ist, herzustellen. Und zweimal erreichte man wichtige Zwischenprodukte, die sich nur durch ein paar Bindungen von dem eigentlichen Zielmolekül unterschieden, um dann feststellen zu müssen, dass die letzten Verknüpfungen nicht zu bewerkstelligen waren.

Der abschließende Anlauf, der schließlich zum Gipfel führte, erforderte drei Schlüsselschritte. Erstens mussten die Forscher ausgehend von einer linearen Kohlenwasserstoffkette einen Neunring erzeugen, der das Grundgerüst der CP-Verbindungen darstellt. Dazu verwendeten sie eine weit verbreitete Ringschlussreaktion, die als intramolekulare Diels-Alder Reaktion bekannt ist und modifizierten die Reaktionsbedingungen und die Ausgangsverbindung solange, bis das Reaktionsprodukt dem notwendigen Grundgerüst der CP-Verbindungen entsprach.

Für den nächsten Schritt entwickelten die Scripps-Forscher eine neuartige Kaskadenreaktion. Solche Kaskadenreaktionen durchlaufen eine Vielzahl einzelner chemischer Umwandlungen, bei der jede Einzelreaktion automatisch das Ausgangsmaterial und die Reaktionsbedingungen für die nächste Einzelreaktion liefert, bis sie schließlich, am Endprodukt angekommen, wiederum automatisch zum Stillstand kommt. Die Wissenschaftler verwendeten zwei solcher Kaskadenreaktionen, um die zwei weiteren Kohlenstoff- und Sauerstoff-enthaltenden Fünfringsysteme an den gegenüberliegenden Seiten des Gerüsts zu installieren. Eine Vielzahl weiterer chemischer Transformationen gipfelte dann in der erfolgreichen Herstellung von CP-263,114, der stabileren der beiden CP-Verbindungen.

Zu dem Zeitpunkt wollte die Arbeitsgruppe auch die andere CP-Verbindung synthetisieren, die sich nur dadurch unterscheidet, dass eines der drei Ringsysteme offenkettig vorliegt, wobei beide Kettenenden mit Hydroxyfunktionen versehen sind. Es gestaltete sich zunächst sehr schwierig, die

stabilere Verbindung CP-263,114 in die weniger stabile Form zu überführen. Nach vielen Versuchen entwickelte die Arbeitsgruppe eine weitere Kaskadenreaktion, mit der sie schließlich auch dieses Ziel erreichte. Als die Struktur der resultierenden Verbindung dann die Prüfung anhand NMRspektroskopischer Untersuchungen bestand, war der Aufstieg geschafft. Am Gipfel des Berges angekommen sagt der Scripps-Doktorand Phil S. Baran: „Es fühlt sich an, als sei eine 200 Tonnen schwere Last von meinem Schultern genommen worden.“

Dennoch hat die Arbeit auf die ein oder andere Art erst jetzt begonnen. Nun geht der Wettkampf um die wirksameren, leichter herzustellenden CP-Analoga los. Außerdem startet die Scripps-Gruppe Studien über detaillierte biologische Effekte der CPs und ähnlicher Verbindungen. Und natürlich sucht man auch weiterhin nach neuen molekularen Bergen, die es zu erklimmen gilt.“^[6]

Wie ist das alles geschehen und was wurde in diesem Prozess entdeckt und entwickelt? Diese und andere faszinierende Fragen werden nachfolgend beantwortet, wenn wir Sie hinter die Kulissen der Schlacht gegen die CP-Verbindungen, den „molekularen Minotaurus“ aus unserer Geschichte, entführen.

2. Der Synthesechemiker und die Faszination und Verlockung der CP-Verbindungen

Im Reich der molekularen Baukunst der Naturstoffe nehmen die CP-Verbindungen (**1** und **2**, Abbildung 2) einen faszinierenden Platz ein, nicht nur wegen ihrer Größe,

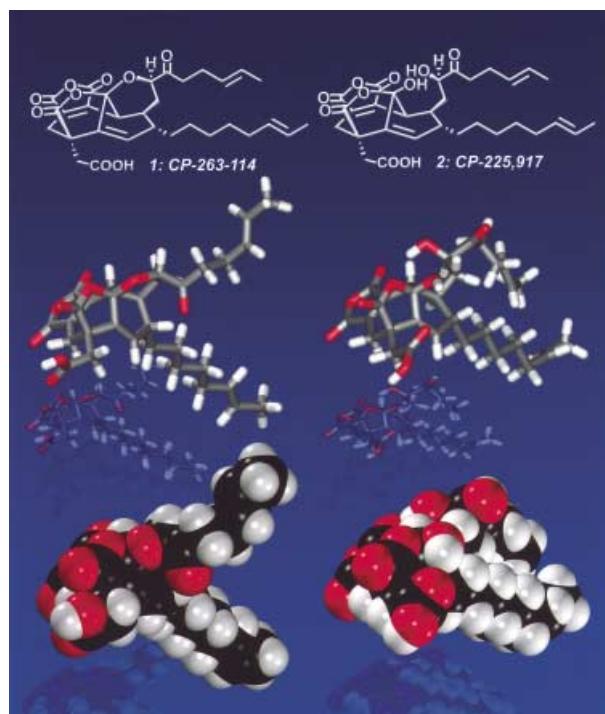
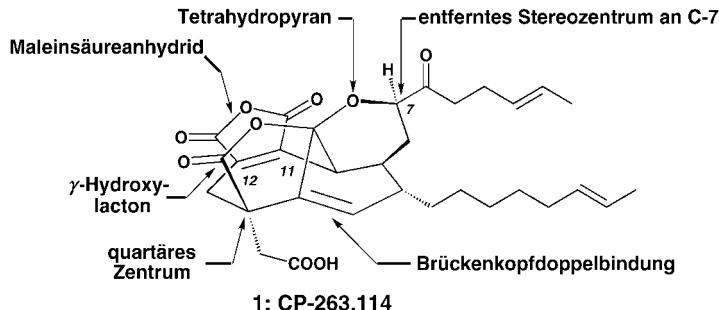


Abbildung 2. Molekülstrukturen und computergenerierte Modelle der CP-Verbindungen.

sondern auch wegen ihrer bemerkenswerten Struktur. Das Grundgerüst von **1** besteht aus nur 18 Atomen, die zwei Fünf- und zwei Sechsringe, einen Sieben- und einen Neunring sowie mehrere empfindliche, ungewöhnliche Funktionalitäten bilden, z.B. eine Maleinsäureanhydrideinheit, ein γ -Hydroxylacton, ein eingebundenes Ketal, ein Tetrahydropyranring, eine Brückenkopfdoppelbindung und ein quartäres Zentrum (Schema 1). Während jede dieser strukturellen Besonderhei-



Schema 1. Herausfordernde Strukturelemente der CP-Verbindungen.

ten sowie die fünf Stereozentren eine eigene präparative Herausforderung bedeuten, stellt doch der Aufbau des Moleküls in seiner Gesamtheit die eigentliche präparative Herausforderung dar. Mit anderen Worten die Molekülstruktur war extrem wehrhaft und wartete mit einer ganzen Reihe unvorhergesehener Hindernisse auf, die von dem Synthesechemiker in einem erbitterten Kampf niedergezwungen werden müssen (Abbildung 3). Der Ausgang dieses Wett-

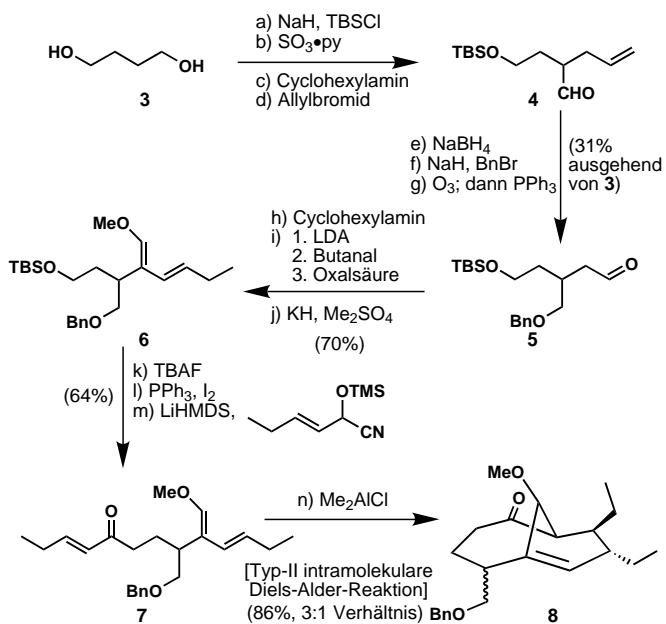


Abbildung 3. Der Blick auf die vom Minotaurus bewachten CP-Verbindungen aus der Sicht eines Doktoranden.

kampfes wird nun von der Findigkeit, dem Mut und dem Durchhaltevermögen des wagemutigen und erobernden Chemikers abhängen. Unsere ersten zaghaften Schritte in Richtung der CP-Verbindungen unternahmen wir 1996, um mögliche Zugänge zu der generellen Grundstruktur zu bekommen.

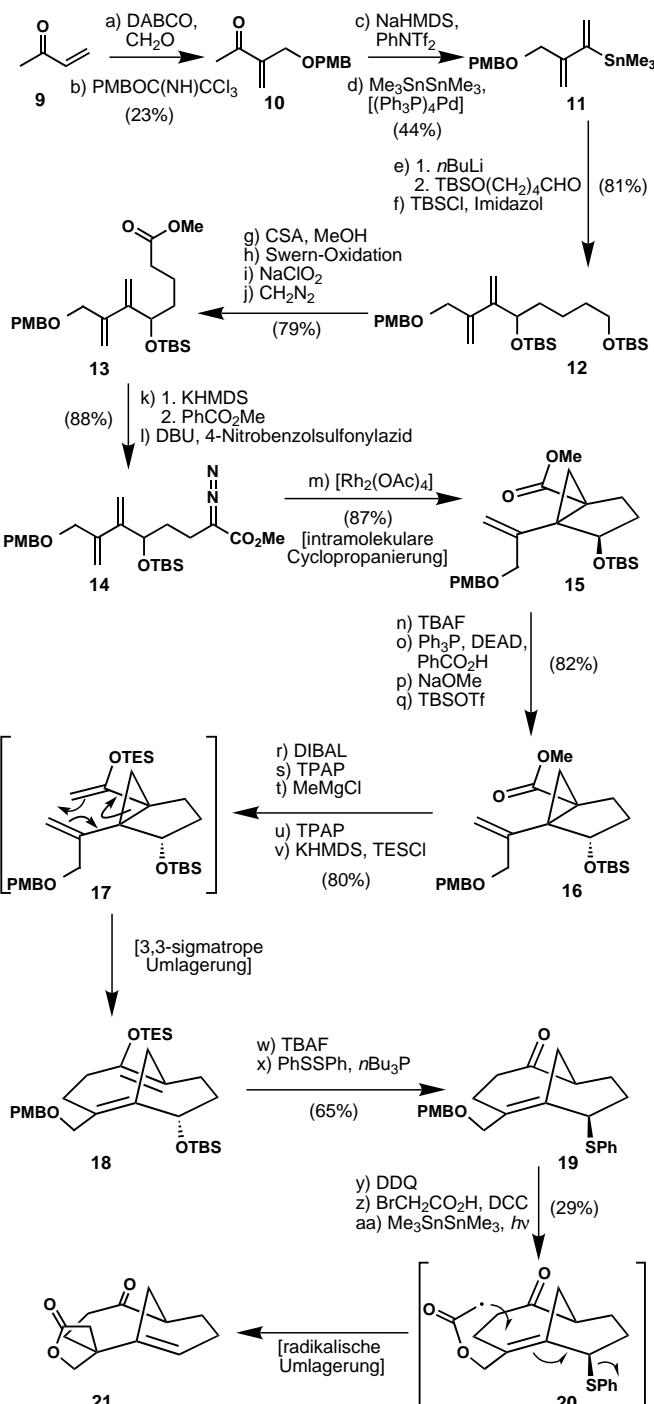
3. Der Eingang des Labyrinths: eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion im Vergleich zu einer (3,3)-sigmatropen Umlagerung von Divinylcyclopropan

So wie bei vielen Molekülen war der Zugang zum CP-Syntheselabyrinth von verschiedenen Seiten aus möglich (der Ausweg würde sich natürlich als eine andere Sache erweisen!). Wir wählten zwei Zugangsmethoden und untersuchten sie auf ihre Durchführbarkeit. Der erste Weg zum Grundgerüst der CP-Verbindungen schrie geradezu nach der ehrwürdigen Diels-Ader-Reaktion, in diesem Fall einer speziellen Typ-II-Version,^[7] mit der die entsprechende offenkettige Vorstufe zum [4.3.1]-bicyclischen System **8** verknüpft wurde, dessen offensichtliche Ähnlichkeit mit dem CP-Grundgerüst uns bereits sehr anspornte (Schema 2).^[8] Die hohe Ausbeute und das elegante stereochemische Ergebnis dieser zum gewünschten Kohlenstoffgerüst führenden Cycloaddition verliehen dem Potential dieses Einstiegs in die erwarteten Synthesekämpfe zusätzliches Gewicht.



Schema 2. Die Diels-Alder-Straegie zur Herstellung des CP-Grundgerüsts.

In der Zwischenzeit wurde eine zweite Variante untersucht, die es ermöglichen sollte, in das Labyrinth einzufallen (Schema 3).^[9] Das Design dieser Straegie basierte auf einer initialen Carbenoid-Addition an eine Doppelbindung, gefolgt von einer Claisen-artigen Umlagerung mit abschließender $\text{S}_{\text{H}}2$ -Reaktion.



Schema 3. Die sigmatrope Umlagerungsstrategie zur Herstellung des CP-Grundgerüsts.

Diese elegantere Sequenz bewies einträglich, dass alle Schlüsselschritte so funktionierten wie geplant, doch enttäuschte das stereochemische Ergebnis des radikal-basierten $\text{S}_{\text{H}}2$ -Prozesses. Dieser Schritt führte nämlich zu der falschen stereochemischen Anordnung am quartären Kohlenstoffzentrum (**21**, Schema 3).

Lag der Fehler in der Planung der Reaktion? Wie wäre vor allem das Ergebnis ausgefallen, hätten wir das Epimer des Ausgangsmaterials **19** verwendet? Die Antwort auf diese Frage wird unbeantwortet bleiben, da wir entsprechende

Versuche nicht durchgeführt haben, obwohl es wahrscheinlich erscheint, dass der radikalische S_N2' -Prozess mit einem *syn*-Mechanismus (in Analogie zu der Stereochemie des Produkts) verläuft, bei dem sich dann die Stereochemie der Abgangsgruppe umkehrt und der somit (vorausgesetzt kein anderer Faktor kommt hinzu) das gewünschte Produkt ergeben würde.^[9] Andererseits ist es möglich, dass ungeachtet der absoluten Konfiguration des Kohlenstoffatoms, welches die Phenylthiogruppe trägt, der Angriff des Acetylradikals immer von der konvexen Seite des Moleküls erfolgt. Während uns die ungenügende Information in der Literatur damals und auch heute noch daran hinderte, Haus und Hof auf solche stereochemischen Voraussagen hin zu verwetten, unterstreicht der Vorfall doch die Wichtigkeit mit der Synthesen auch vor ihrem mechanistischen Hintergrund geplant werden müssen. Zufälligerweise haben wir seit einiger Zeit wieder die Gelegenheit, diese Frage noch einmal genau zu untersuchen, da wir uns derzeit wieder mit ähnlichen S_N2' -Reaktionen von *cis*-1,2-Dichlorcyclobutenen zum Aufbau molekularer Diversität beschäftigen.^[10]

Die Qual der Wahl beim Zugangs zum Labyrinth der CP-Verbindungen wurde uns also durch das enttäuschende stereochemische Ergebnis der letzteren Methode abgenommen, sodass wir nun ganz klar die intramolekulare Typ-II-Diels-Alder-Reaktion favorisierten. Gerade zu dieser Zeit wurden die Kaneko-Strukturen der CP-Verbindungen publiziert,^[4] sodass sie nun als verbindlich und somit lohnende Ziele für eine Totalsynthese betrachtet werden konnten. Für mich (KCN) war es ein großes Glück und gutes Timing, dass im gleichen Jahr ein junger Mann namens Phil S. Baran in das Doktorantenprogramm des Scripps eintrat. Phil Baran entschied sich im Alter von 19 Jahren meiner Arbeitsgruppe beizutreten und nahm die Herausforderung der CP-Verbindungen mutig an. Er sollte zum „Theseus“ dieser Geschichte einer Totalsynthese werden.

4. Die Entwicklung der intramolekularen Typ-II-Diels-Alder-Strategie zum Aufbau des CP-Grundgerüsts

Mit den positiven Ergebnissen aus den zuvor beschriebenen Modellstudien im Hinterkopf begannen wir nun, am Design eines passenderen, zielorientierten Zwischenprodukts zu arbeiten, um dieses später in die Synthese des eigentlichen Naturstoffs einzufügen zu können. Die allgemeine retrosynthetische Planung sowie die Entwicklung des Plans bis hin zur tatsächlichen Strategie ist in Schema 4 wiedergegeben.

Unsere eigentliche retrosynthetische Analyse sah die Verwendung des Zwischenprodukts **22** vor, welches sich – wir erinnern uns an die intramolekulare Typ-II-Diels-Alder-Reaktion – in die prochirale Vorstufe **23** zerlegen lässt. Die erforderliche Vereinfachung von **23** sollte wie in Schema 4a dargestellt durch zwei Alkylierungen, zwei entscheidende C-C-Verknüpfungen und eine Aldolreaktion möglich sein. Die Durchführung dieses Plans ist in Schema 4b (links) gezeigt. Die erforderlichen Bausteine **25**, **29** und **31** wurden aus Dimethylmalonat **24**, Cycloocten **28** und dem Aldehyd **30** hergestellt. Der α,β -ungesättigte Aldehyd **26** konnte durch

den Angriff des aus **25** und Cyclohexylamin erzeugten Imin-Anions an **29** und anschließender Wasserabspaltung gewonnen werden. Die Umsetzung zu dem Iodid **27** erforderte ein zweites Anion, welches mit Dimethylsulfat abgefangen wurde, und einen Desilylierungs-Iodierungs-Prozess. Die Alkylierung des Cyanhydrins **31** mit **27** zu dem Enon-Dien **23b** gelang nur mit geringen Ausbeuten, **23b** ließ sich mit einer Me_2AlCl -katalysierten Diels-Alder-Reaktion problemlos in das notwendige [4.3.1]-bicyclische System überführen.

Dieser frühe Erfolg gab uns die Zuversicht die komplexe Zwischenstufe **22** auf diesem Wege herstellen zu können. Die Route musste jedoch noch einmal überdacht werden, da der Alkylierungsschritt mit dem sterisch anspruchsvollen Iodid **27** zu geringe Ausbeuten lieferte und unklar war, ob sich die Methoxygruppe als geeignete Schutzgruppe für die Brückenkopf-Funktionalität erweisen würde.

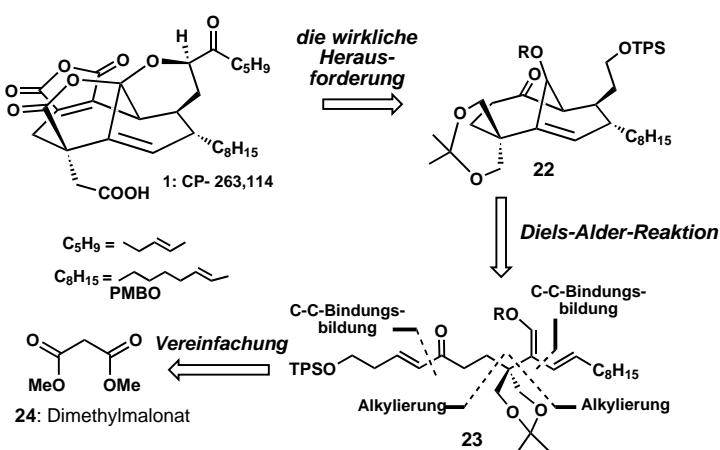
Deshalb wurde eine zweite Strategie für die anfänglichen Synthesebausteine entwickelt, bei der die Hydroxygruppe am Brückenkopf mit PMB derivatisiert werden sollte (Schema 4b, rechts). Der einzige Unterschied zu der anderen Sequenz war, dass bei der letzten Verknüpfung das Vinylolithium **36** und der Aldehyd **34** eingesetzt wurden. Die Effizienz der gesamten Synthese war zufriedenstellend, und so konnten mehrere hundert Gramm des bicyclischen Systems **22a** synthetisiert werden, um den Nachschub für den bevorstehenden Kampf zu garantieren.

5. Die Maleinsäureanhydrid-Hürde

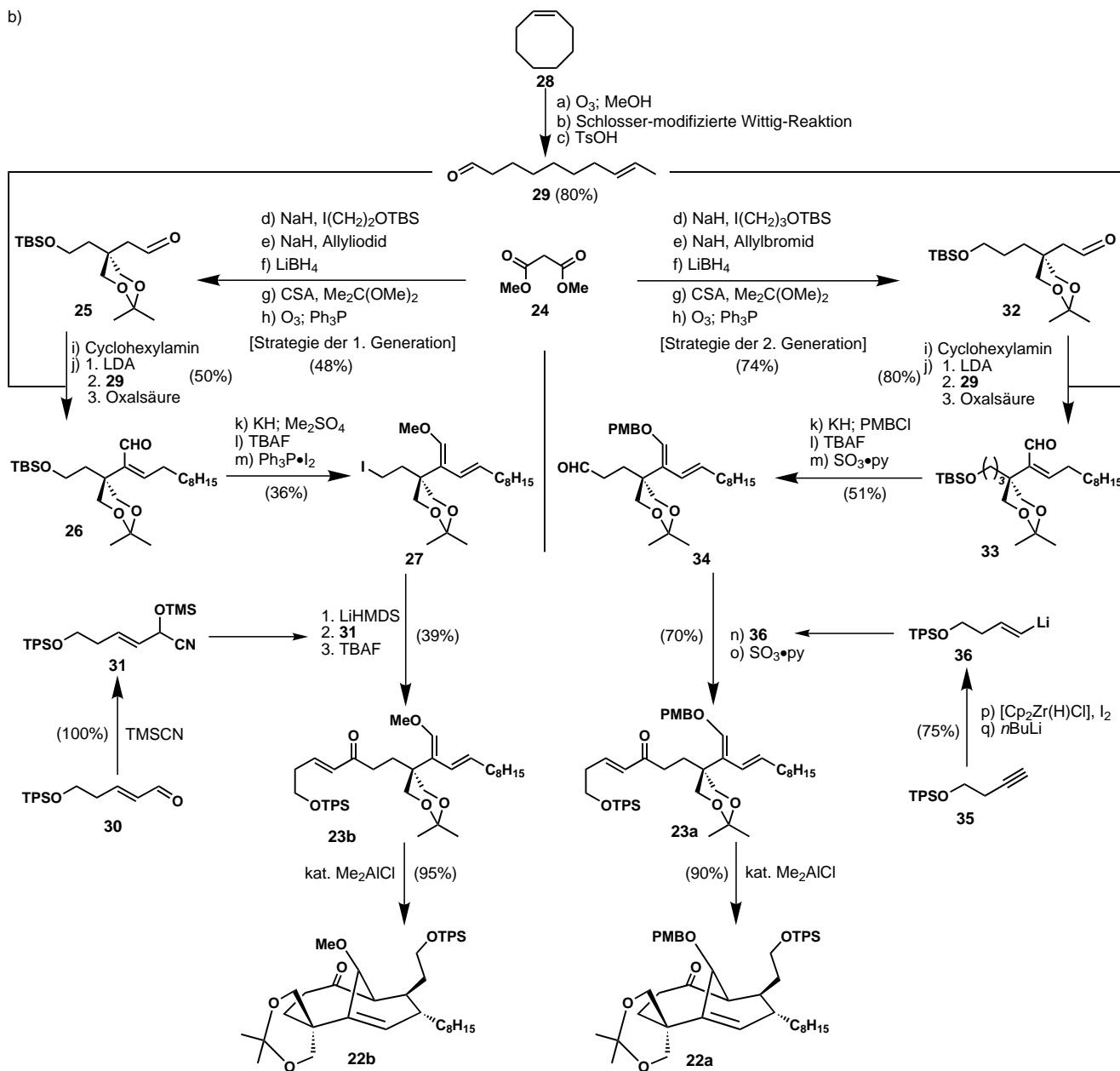
Von den vielen unterschiedlichen Funktionalitäten der Peripherie des CP-Skeletts entschieden wir uns zunächst für die Entwicklung eines zuverlässigen Zugangs zur Maleinsäureanhydrideinheit. Uns war nicht bewusst, dass diese auf den ersten Blick harmlos anmutende Struktureinheit eine der schwierigsten Herausforderungen im gesamten CP-Syntheselabyrinth ist. Unsere ersten Bemühungen waren alle mit dem Irrtum behaftet, zuerst an der sterisch gehinderten Position „A“ (Schema 5a) zu arbeiten, weil die zur Ketofunktion benachbarte Position funktionalisiert war. Diese Strategie beschäftigte uns für mehrere Monate, nicht zuletzt auch wegen der Leichtigkeit, mit der die Alkylierung des Keto-Enolats mit unterschiedlichen Elektrophilen verlief. Trotz vorheriger Erfolge mit einfachen Testsystemen, waren mehrere Versuche, das Vinyltriflat **37** (einfach herstellbar aus **22a**) unter Bildung geeigneter Anhydrid-Vorstufen umzusetzen, mit unvorhergesehenen Schwierigkeiten verbunden (Schema 5b). Diese Studien wurden parallel zu den gleichzeitig verlaufenden Optimierungsarbeiten der Diels-Alder-Sequenz (siehe Abschnitt 4) mehrere Wochen lang intensiv betrieben, wobei wir unterschiedlichste Reaktionsbedingungen und Katalysatoren ausprobierten und hofften, endlich einen gangbaren Weg zu finden. Es versagten nicht nur die Additions-Eliminierungs-Reaktionen^[11] von **37** (z. B. **37** → **38**), sondern auch palladiumkatalysierte Kupplungen^[12] (**37** → **39** oder **40**), metallorganische Additionen (**37** → **41**) und eine Reduktions-Carboxymethylierung mit DIBAL (**37** → **42**).^[13]

Schema 6 zeigt die dann verfolgten Strategien, die von **22a** und dem leicht zugänglichen Hydroxyketon **44** ausgingen.

a)

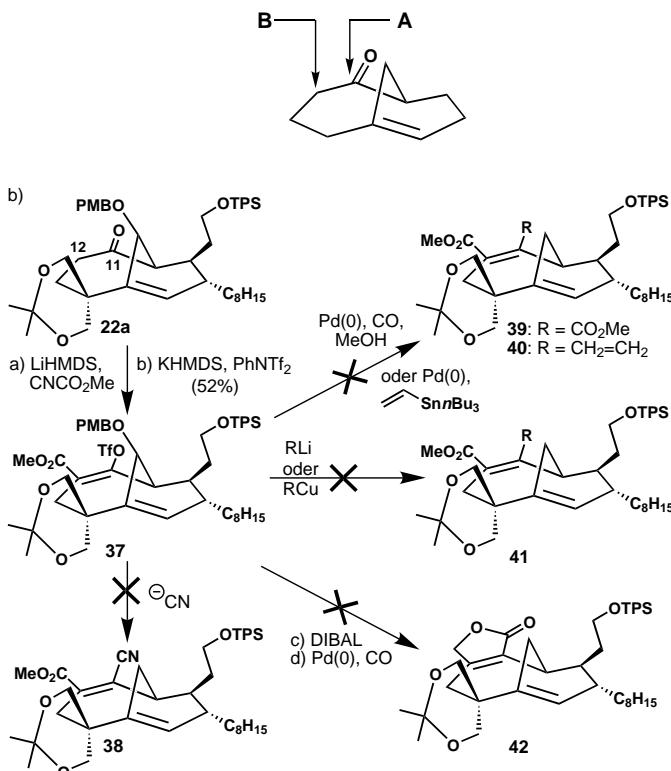


b)

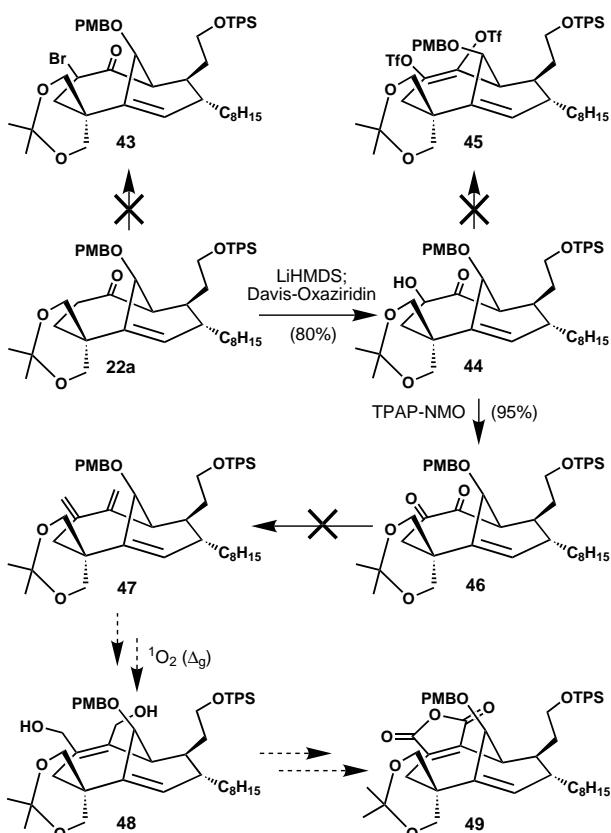


Schema 4. a) Allgemeine retrosynthetische Analyse der CP-Verbindungen. b) Erste und zweite Generation der intramolekularen Diels-Alder-Routen zu den CP-Grundgerüsten **22a** und **22b**.

a) **Welche Position soll zuerst modifiziert werden?**



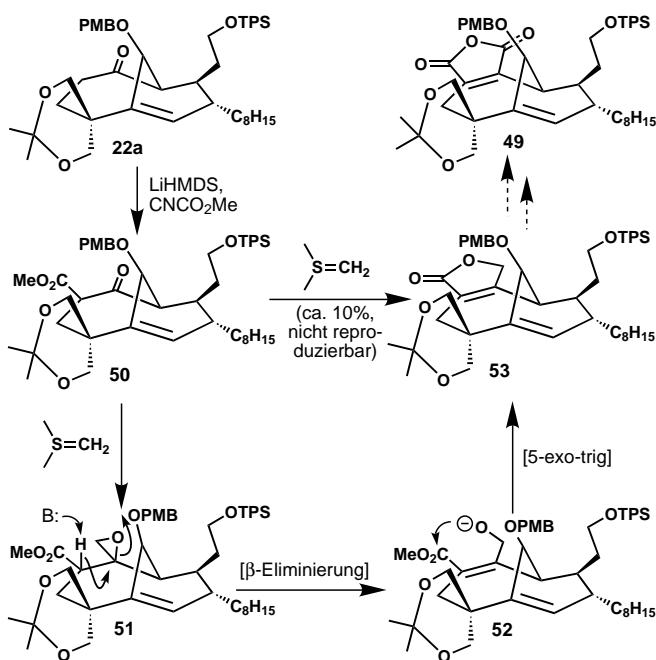
Schema 5. a) Erste Überlegungen zur Einführung der Maleinsäureanhydrideinheit (Substituenten wurden aus Übersichtsgründen nicht mit eingezzeichnet). b) Gescheiterte Versuche, aus **37** die Maleinsäureanhydrideinheit zu synthetisieren.



Schema 6. Gescheiterte Versuche, potentielle Vorstufen der Maleinsäure-anhydrideinheit zu synthetisieren.

Nachdem eine selektive Bromierung von **22a** zu **43** nicht funktionierte, wurde **22a** mit dem Davis-Oxaziridin^[14] zu **44** hydroxyliert. Der Versuch, das Ditriflat **45** zu erzeugen, scheiterte zwar, aber die Oxidation von **44** mit TPAP/NMO^[15] führte zum Diketon **46**. Leider zerschlugen sich bereits am Anfang die Hoffnungen, **46** könnte über die Sequenz **46** → **47** → **48** → **49** zum Maleinsäureanhydrid-Intermediat führen: **46** war nicht gewillt, eine zentrale Position in diesem Szenario einzunehmen, sodass wir schon wieder in einer Sackgasse landeten.

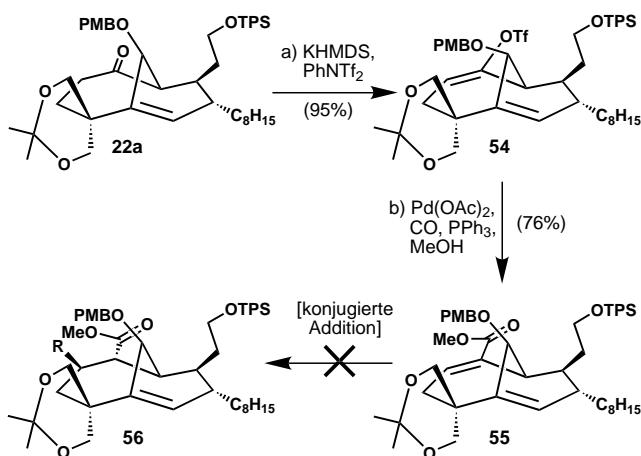
Ein erster Hoffnungsschimmer war die Schwefelylid-basierte Epoxidierung^[17] des Keto-Esters **50** (aus **22a**, Schema 7). Wir spekulierten auf eine β -Eliminierung des zuvor



Schema 7. Die Versuche, **50** zu oxidieren, führten zu **53**. Geringe Ausbeuten zwangen uns jedoch diesen Weg aufzugeben.

erzeugten Epoxids **51** unter Bildung des Alkoxyesters **52**, der dann zu der Maleinsäureanhydrid-Vorstufe **53** zerfallen sollte. Diese Hypothese basierte auf anfänglich durchgeführten Experimenten bei denen **53** mit ca. 10% Ausbeute entstand. Endlich erhielten wir etwas, das zumindest an die Maleinsäureanhydrideinheit erinnerte. Doch die Euphorie war leider schnell verflogen, da sich die Reaktion auch nach vielen Versuchen nicht optimieren ließ. Inzwischen war es Mitte September 1997.

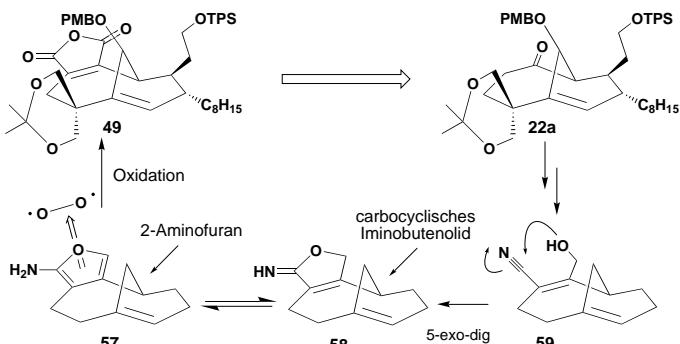
September 1997. Zwischenzeitlich wurden die Versuche zum Aufbau der Anhydrideinheit unterbrochen, da wir uns wieder der Optimierung der 13-stufigen Sequenz zur Herstellung des Diels-Alder-Produktes **22a** zuwandten (Schema 4b). Erst Anfang Dezember 1997 nahmen wir die Arbeit an der Maleinsäureanhydrideinheit wieder auf und gingen dabei zunächst ähnlich vor wie bisher (Funktionalisierung an Position A und erst danach an Position B, Schema 5a), bis wir schließlich an Heiligabend beschlossen, zuerst Position B zu funktionalisieren (Schema 8). **22a** wurde zum Vinyltriflat **54** umgesetzt, das anschließend in einer palladiumkatalysierten Carboxymethy-



Schema 8. Erfolgreiche Synthese des α,β -ungesättigten Esters, die uns jedoch in eine weitere Sackgasse führte.

lierung zu dem α,β -ungesättigten Ester **55** reagierte. Diese Umsetzung war die erste verlässliche Synthese einer an Position B sinnvoll funktionalisierten Verbindung, z. B. **55**, und wir begannen sofort mit der Evaluierung geeigneter Methoden^[11] zur Herstellung von Verbindungen des Typs **56**. Leider scheiterten all diese Versuche, was sich nicht gerade positiv auf unsere Stimmung in jenen trüben Tagen im Dezember auswirkte. Eine neue Strategie war nun dringend nötig, um uns aus dieser misslichen Lage zu befreien.

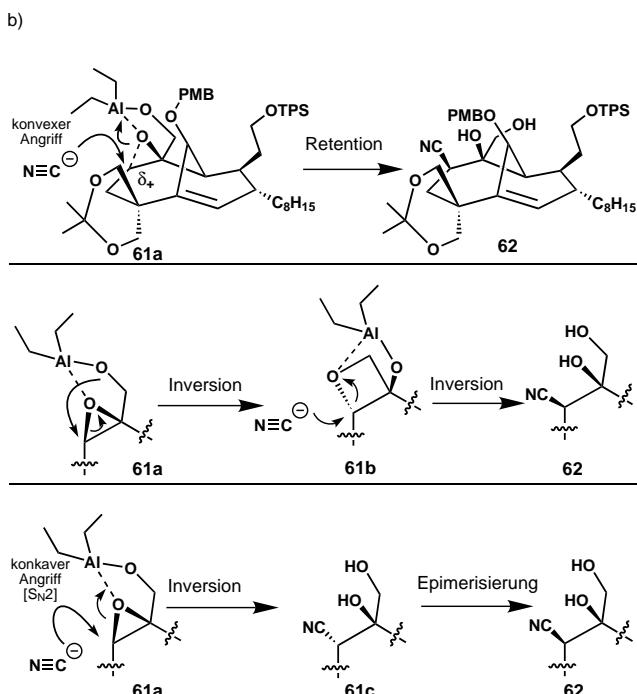
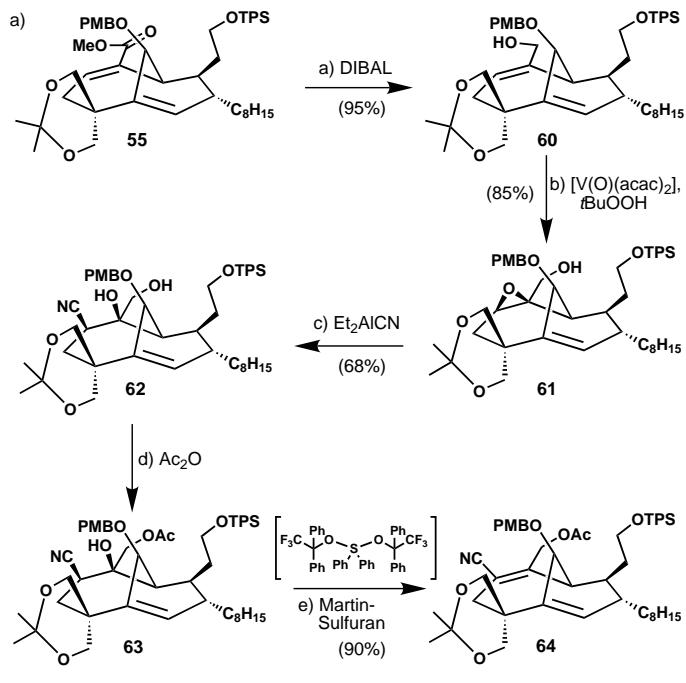
Kurz vor dem Neujahrstag 1998 arbeiteten wir den, in Schema 9 dargestellten, ziemlich wagemutigen Plan zur Synthese der Anhydrideinheit aus. Die Verwendung einer bisher neuartigen 2-Aminofuraneinheit^[17] als „molekularer Schwamm“ sollte nach Aufnahme von Sauerstoff und Abgabe von Ammoniak die Maleinsäureanhydrideinheit liefern.



Schema 9. Die neue Strategie, für die Umsetzung von **22a** zu **49**. (Substituenten von **57–59** wurden aus Übersichtsgründen nicht dargestellt).

Der Zugang zum erforderlichen 2-Aminofuran **57** wurde aufbauend auf Dewars Pionierarbeiten und seinen Berechnungen,^[18] ausgehend vom Iminobutenolid **58** angestrebt. Außerdem wurde diese Idee von den vorhergehenden Untersuchungen des Butenolids **53** (Schema 7) gestützt, die nahe legten, dass eine β -Eliminierung den Weg zu dieser seltenen Verbindungsklasse ebnen könnte. Die vorgesehene Syntheseroute führte also zu **59**, dessen Herstellung aus **22a** unproblematisch zu bewerkstelligen sein sollte. Mit dem nun für uns

verfügbaren α,β -ungesättigten Ester trieben wir die Synthese mit schwindelerregender Geschwindigkeit voran, am 1. Januar 1998 um 2 Uhr nachts erreichte sie ihren Höhepunkt, als das Cyanodiol **62** fertig wurde (Schema 10a). Kurze Zeit später konnten wir die für uns überraschende, unorthodoxe Stereochemie (-CN, -OH cis-konfiguriert) des Produkts durch NOE-Experimente aufklären. Für den Mechanismus gibt es drei verschiedene Erklärungsmöglichkeiten: Bei dem von uns

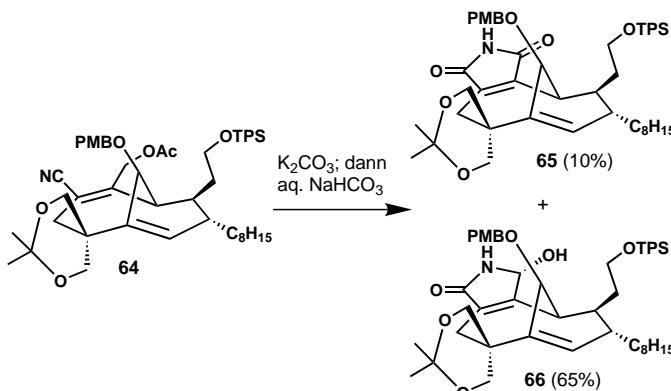


Schema 10. a) Die „Ankunft“ am Cyanoacetat **64**. b) Drei mögliche Erklärungen für die ungewöhnliche Stereoselektivität der Cyanidaddition an **61a**.

favorisierten Mechanismus reagiert ein Et_2AlCN -Molekül mit der Hydroxygruppe von **61** zu **61a** (Schema 10b, oben), welches dann an der zugänglicheren, konvexen Seite des Moleküls vom Cyanidion angegriffen wird, da eine der beiden C-O-Bindungen der Epoxideinheit deutlich schwächer ist und somit zur beobachteten Retention am C12-Kohlenstoffatom (CP-Numerierung) führt. Bei der zweiten Möglichkeit wird der anfangs geformte Komplex **61a** intramolekular umgelagert (Schema 10b, mitte), wodurch zunächst Inversion am relevanten Stereozentrum eintritt und **61b** entsteht. Die Cyanidreaktion unter erneuter Inversion könnte dann zu **62** führen. Bei der dritten Möglichkeit (Schema 10b, unten) wird ein Angriff des Cyanidions auf die konkave Seite des Komplexes **61a** postuliert. So entsteht das invertierte Reaktionsprodukt **61c**, welches am relevanten Zentrum zum Cyanodiol **62** epimerisiert.

Welcher Mechanismus auch immer zur Bildung des Reaktionsprodukts **62** führen mag, für uns stellte die Synthese von **62** einen Erfolg dar, da wir nun in der Lage waren, die Iminobutelin-Hypothese zu überprüfen. Nachdem wir die Synthese von **62** auch im großen Maßstab durchgeführt hatten, drängten wir voller Optimismus und ohne Pause vorwärts, und innerhalb von zwei Tagen erhielten wir durch Monoacetylierung von **62**, gefolgt von einer Martin-Sulfuranvermittelten^[20] Dehydrierung (**62** → **63** → **64**, Schema 10a) die für uns so wichtige Acetoxycyanidvorstufe **64**. Ich (KCN) werde niemals vergessen, wie ich an jenem Tag im Januar morgens um 8 Uhr ins Labor kam und PSB tief schlafend auf seinem Schreibtisch vorfand, neben sich ein NMR-Spektrum der Verbindung **64** liegend. Scharfsinn und Hingabe des CP-Teams hatten dieses ermöglicht.

Später am gleichen Tag wurde das entscheidende Experiment zur Herstellung des Iminobutenolids **58** (Schema 9) durchgeführt. Schema 11 schildert den Rest dieser Geschichte – enttäuschend, aber interessant. Basische Hydrolyse



Schema 11. Erste Versuche zur Herstellung des Anhydrids führten zu **65** und einem weiteren Produkt, welches später als **66** identifiziert wurde.

(K_2CO_3) von **64** und dessen schwach basische Aufarbeitung (NaHCO_3) führte zu zwei Verbindungen, bei denen es sich jedoch in keinem der beiden Fälle um das angestrebte Maleinsäureanhydridderivat **49** handelte. Stattdessen hatten wir das Maleinimid **65** sowie ein weiteres Hauptprodukt synthetisiert, welches später als ein Isomer des Hydroxyamids **66** charakterisiert wurde.

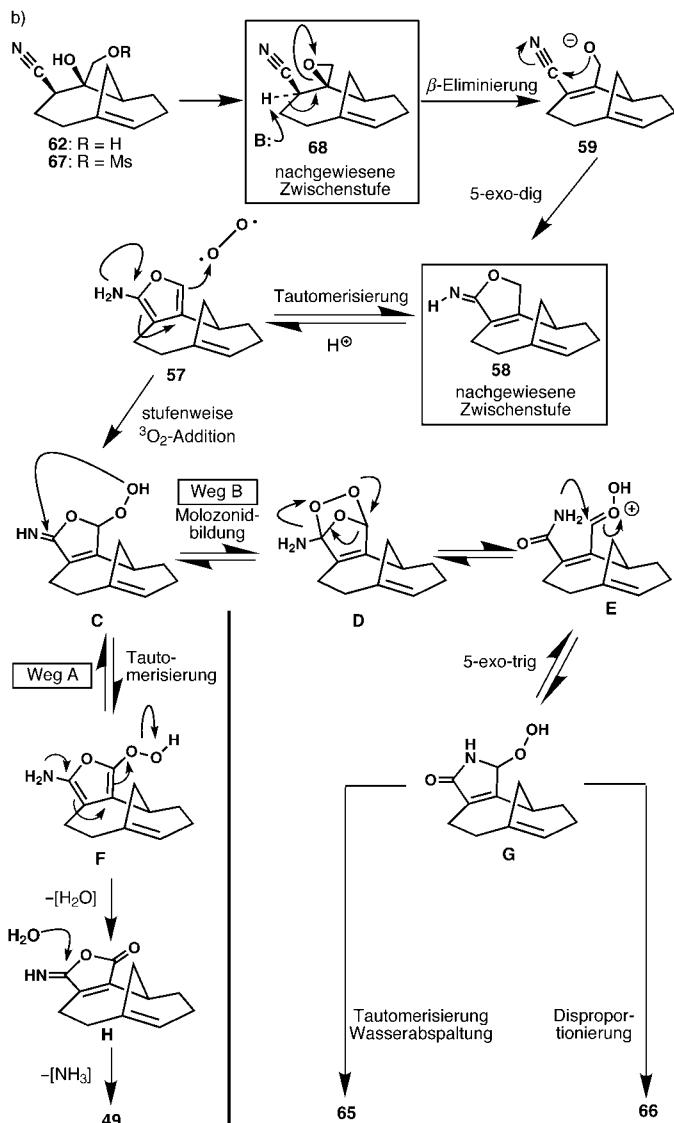
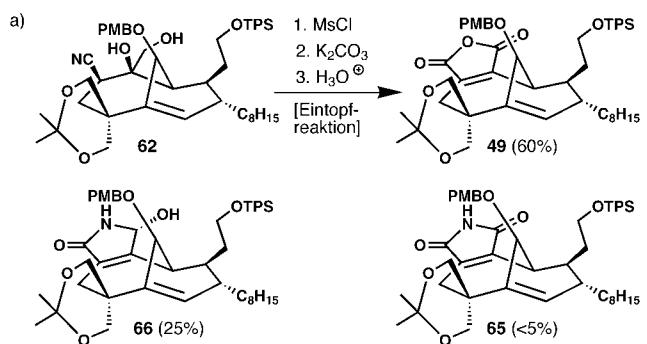
An dieser Stelle sollten wir noch einmal auf den Mechanismus dieser bemerkenswerten Transformationen eingehen, doch bleiben wir zunächst noch beim eigentlichen Thema, nämlich bei der Synthese der Maleinsäureanhydrideinheit. Es sollte noch sieben weitere Wochen dauern, bis wir endlich einen zuverlässigen Weg für die Herstellung von **49** aus **62** gefunden hatten (Schema 12a). Bei dieser Eintopfreaktion wurde **62** zunächst mit Mesylchlorid-Triethylamin und anschließend mit K_2CO_3 behandelt und unter Verwendung von Oxalsäure aufgearbeitet, wobei die folgenden chemischen Umwandlungen durchlaufen wurden: 1) Bildung des primären Mesylats; 2) Epoxidbildung; 3) β -Eliminierung unter Epoxidöffnung; 4) 5-exo-dig-Cyclisierung zum Iminobutenolid; 5) doppelte Oxygenierung und 6) Hydrolyse des Stickstoffs. Schema 12b zeigt einen plausiblen Mechanismus für diese Transformationen und liefert eine Erklärung für die Entstehung der Endprodukte **49**, **65** und **66**.

Trotz der außergewöhnlichen Chemie dieser Reaktionskaskade zur Herstellung der Maleinsäureanhydrideinheit,^[21] warteten wir mit deren Veröffentlichung, bis weitere Fortschritte auf dem Weg zu den CP-Verbindungen zu verzeichnen waren (Ende 1998). Trotz der Erleichterung und Freude über den Erfolg, waren wir uns der Tatsache bewusst, immer noch sehr weit vom Zentrum des CP-Labyrinths entfernt zu sein. Außerdem stand für uns fest, dass wir im weiteren Verlauf der Synthese auf neue Hürden, unvorhergesehene Probleme und Sackgassen stoßen würden, wie sie in den folgenden Kapiteln unserer Erzählung beschrieben sind.

6. Die γ -Hydroxylacton-Hürde

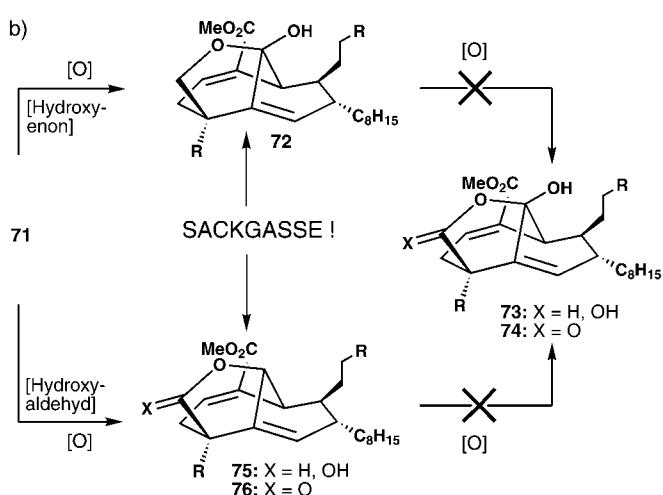
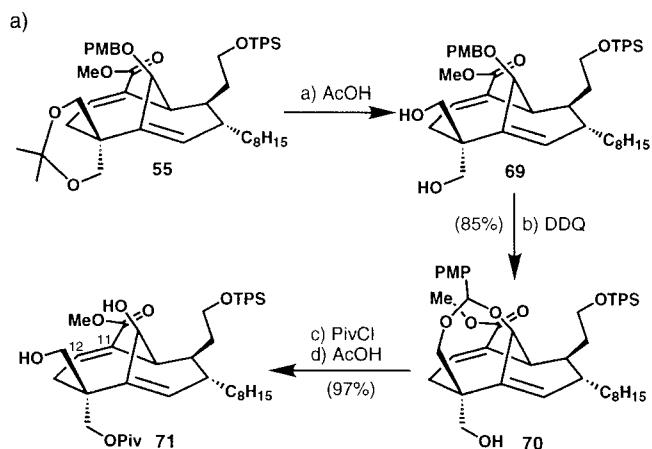
Nachdem die Synthese der Maleinsäureanhydrideinheit gesichert war, wandten wir uns der Herstellung des γ -Hydroxylacton-Systems der CP-Verbindungen zu. Anscheinend würde der Aufbau dieses Bereichs die Oxidation der entsprechenden Kohlenstoffatome auf ihre höchste Oxidationsstufe erfordern, was alles andere als trivial ist. Die verborgenen Herausforderungen der γ -Hydroxylactoneinheit kamen nach der Synthese des Modell-1,4-Diols **71** (Schema 13a) recht schnell zum Vorschein. Entsprechend Schema 13b gelang uns lediglich die Isolierung unvollständig oxidierten und somit für uns nutzlosen Formen des γ -Hydroxylactons. Bei der Verwendung geeigneter Reagenzien für die selektive Oxidation der Brückenkopfposition wurde zum Beispiel jedes Mal der Ringschluss zum Hemiketal **72** beobachtet. Auch die Versuche, selektiv die primäre Hydroxygruppe zu oxidieren, mündeten in einer Sackgasse, und es entstand nur das Lactol **75** und das Lacton **76**, die an der Brückenkopfposition nicht weiter zu oxidieren sind. Andere 1,4-Diole verhielten sich ähnlich resistent gegenüber Oxidationsangriffen, sodass wir gezwungen waren, uns nach anderen Wegen umzuschauen.

Da die Stereochemie der Brückenkopf-Hydroxygruppe entscheidend für die Bildung von **75** und **76** war (Schema 13b), dachten wir zunächst an eine Inversion dieses Stereozentrums. Eine andere Möglichkeit, um dieser Sackgasse mit den teilweise oxidierten Reaktionsprodukten auszuweichen, könnte die Oxidation des Brückenkopfkohlen-



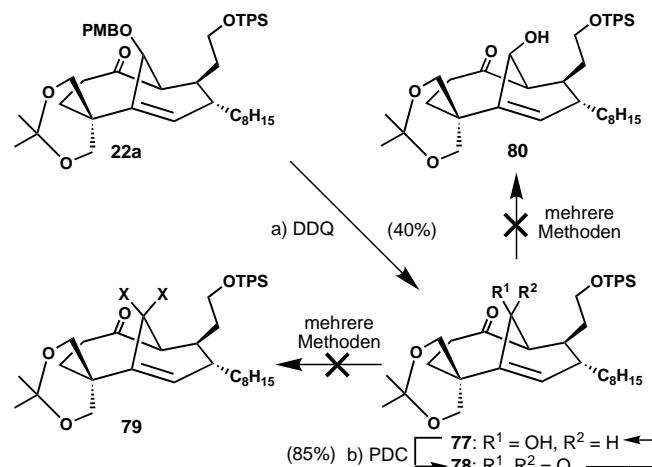
Schema 12. a) Die „magische“ Maleinsäureanhydridkaskade. Umsetzung von **62** zu **49**. b) Der vorgeschlagene Mechanismus der Umwandlung von **62** zu **49**, **65** und **66**. (Substituenten wurden aus Übersichtsgründen nicht mit eingezeichnet).

stoffatoms in die entsprechende Ketoverbindung und der anschließenden Einführung einer geeigneten Schutzgruppe sein, während der primäre Alkohol weiterhin als Acetonid blockiert ist. Leider führten diese Ideen ausgehend von Keton



Schema 13. a) Synthese des 1,4-Model-Diol-Systems **71** als Vorbereitung für die Synthese des γ -Hydroxylactons. b) Die Schwierigkeiten bei der Oxidation des 1,4-Diols zu der γ -Hydroxylactoneinheit.

22a, wie in Schema 14 dargestellt, nicht zum Erfolg. Die Brückenkopf-Hydroxygruppe konnte weder durch eine Mitsunobu-Reaktion,^[22] noch durch eine Oxidations-Reduktions-Sequenz invertiert werden. Außerdem konnte **78** auch nach mehreren Versuchen nicht blockiert werden.

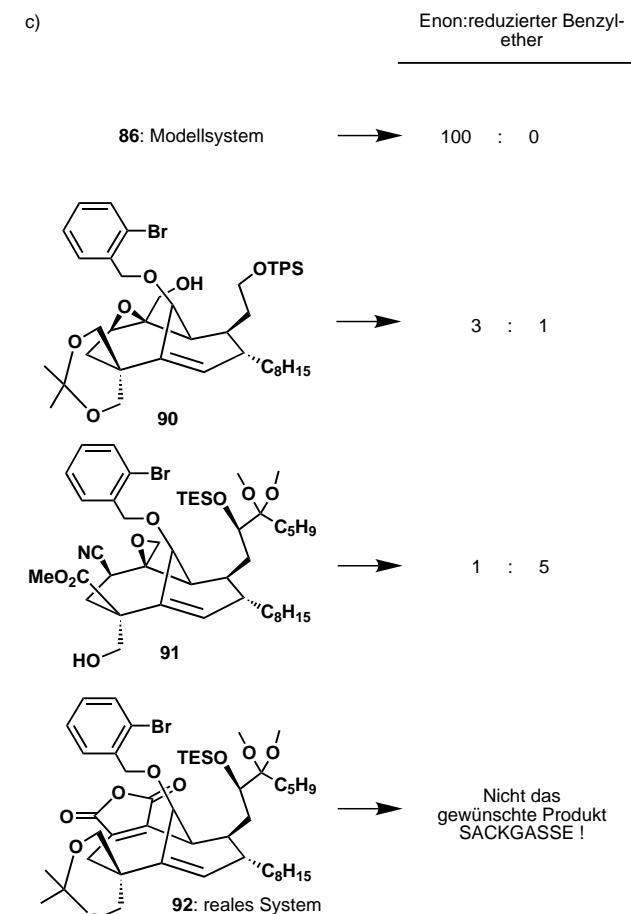
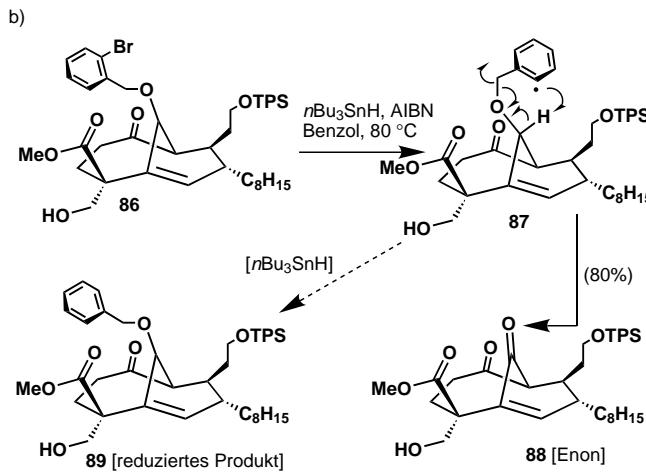
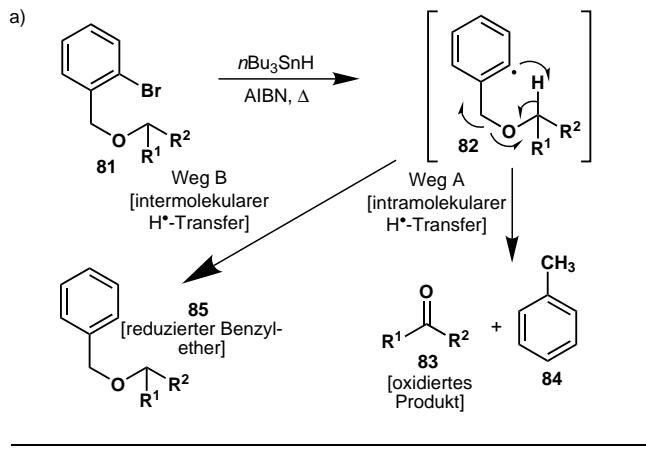


Schema 14. Gescheiterte Versuche, das Brückenkopfenon zu schützen oder die Stereochemie der Brückenkopfhydroxygruppe zu invertieren.

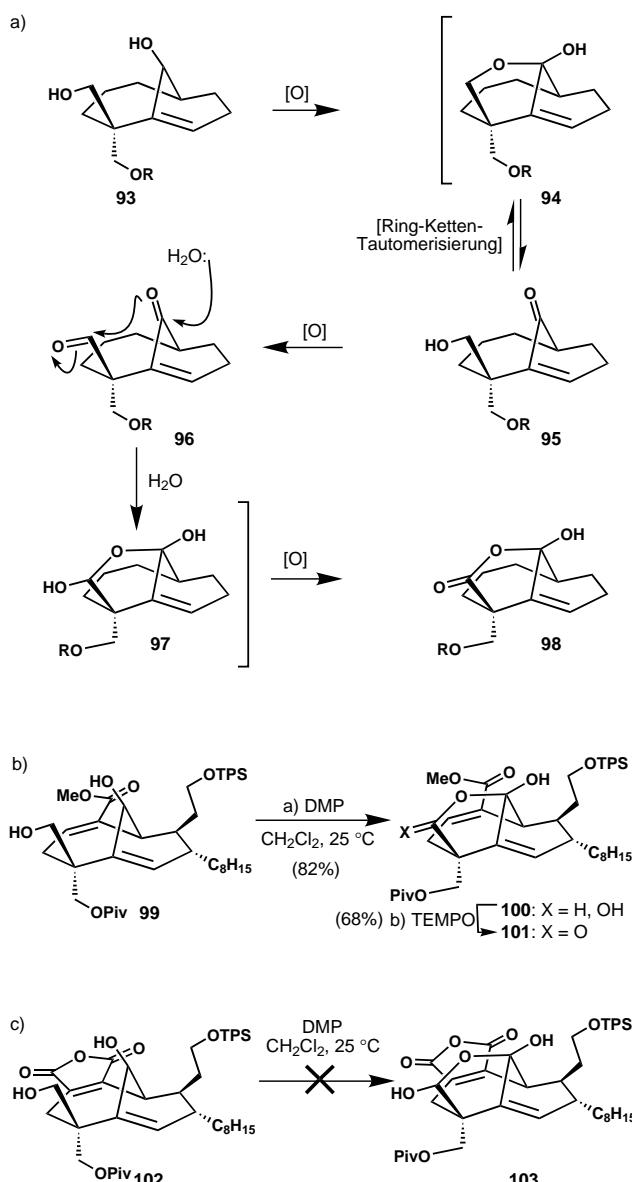
Als ein Mitglied unserer Arbeitsgruppe Professor Erik Sorensen, der sein Büro drei Stockwerke tiefer hat, einen Besuch abstattete und das Problem mit ihm diskutierte, machte dieser ihn auf eine Veröffentlichung von D. P. Curran und H. Yu aufmerksam, in der eine einzigartige selbstoxidierende Gruppe beschrieben wurde, die auf der Radikalchemie der *o*-Brombenzylethergruppe basiert.^[23] Ohne das Auftreten freier Hydroxyfunktionen am Brückenkopf brauchten wir uns folglich auch nicht mehr, um die daraus resultierenden, nicht weiter zu oxidierenden Abfallprodukte sorgen. Wir synthetisierten das Modellsystem **86**, wendeten die Curran-Methode an und hofften, dass diese neue Idee die Lösung unseres hartnäckigen γ -Hydroxylacton-Problems liefert (Schema 15b). Zu unserer großen Freude gelang die Reaktion unter radikalischen Debromierungsbedingungen, und es entstand als einziges Reaktionsprodukt mit 80% Ausbeute das Enon **88**. Der unerwünschte reduzierte Benzylether **89** konnte nicht detektiert werden, und der Weg zum γ -Hydroxylacton schien nun frei zu sein. Leider wurden unsere Hoffnungen, wie so häufig bei Totalsynthesen, schnell wieder zunichte gemacht, als wir herausfanden, dass höher funktionalisierte Substrate die bereits die Maleinsäureanhydridstruktur tragen unter den entsprechenden Bedingungen nicht das gewünschte Produkt, sondern vielmehr das reduzierte Produkt liefern oder sich gar zersetzen. Schema 15c stellt eine Zusammenfassung solcher Umsetzungen mit unterschiedlichen Substraten dar, von denen das eigentlich relevante Intermediat **92** jedoch nicht

das gewünschte Produkt lieferte und uns wieder einmal nicht weiterbrachte.

Abermals kehrten wir zurück ans Zeichenbrett und entwarfen neue Strategien, die auf der Ring-Ketten-Tautomerisierung von Hydroxyketonen basieren (Schema 16a).^[24] Wir nahmen an, dass das nicht weiter zu oxidierende Hemiketal, z. B. **94**, welches leicht aus Strukturen des Typs **93** gewonnen werden kann, mit einem Oxidationsmittel in seiner offenen Hydroxyenonform abgefangen werden kann, wobei ein Dicarbonylsystem, z. B. **96**, entsteht, welches nach Hydratisierung zum γ -Hydroxylactol **97** oder nach weiterer Oxidation möglicherweise zum γ -Hydroxylacton **98** führen könnte. Diese Hypothese wurde unter Verwendung des leicht herstellbaren 1,4-Diols **99** (Schema 16b) mit einem Überschuss an Dess-Martin-Periodinan (DMP)^[25] in CH_2Cl_2 (16 h) überprüft, wobei wir über die Bildung des erwarteten γ -Hydroxylactols **100** hocherfreut waren. Außerdem fanden wir heraus, dass sich eine Mischung aus TEMPO/NaOCl^[26] als geeignete Oxidationsmischung erwies, um das entsprechende γ -Hydroxylacton **101** herzustellen. Mit dieser Reaktion spielte uns unser einfaches Modellsystem einen Streich und bereitete uns gewissermaßen auf die große Überraschung vor, die noch vor uns lag. Als wir nämlich das komplexere 1,4-Diol-System **102** einsetzten, versagte die Reaktion über den Hemiketal-Status hinaus völlig, obwohl sich **99** und **102** nur durch die Maleinsäureanhydrideinheit unterschieden (Schema 16c). Nach einer Vielzahl weiterer, erfolgloser Versuche die Reak-

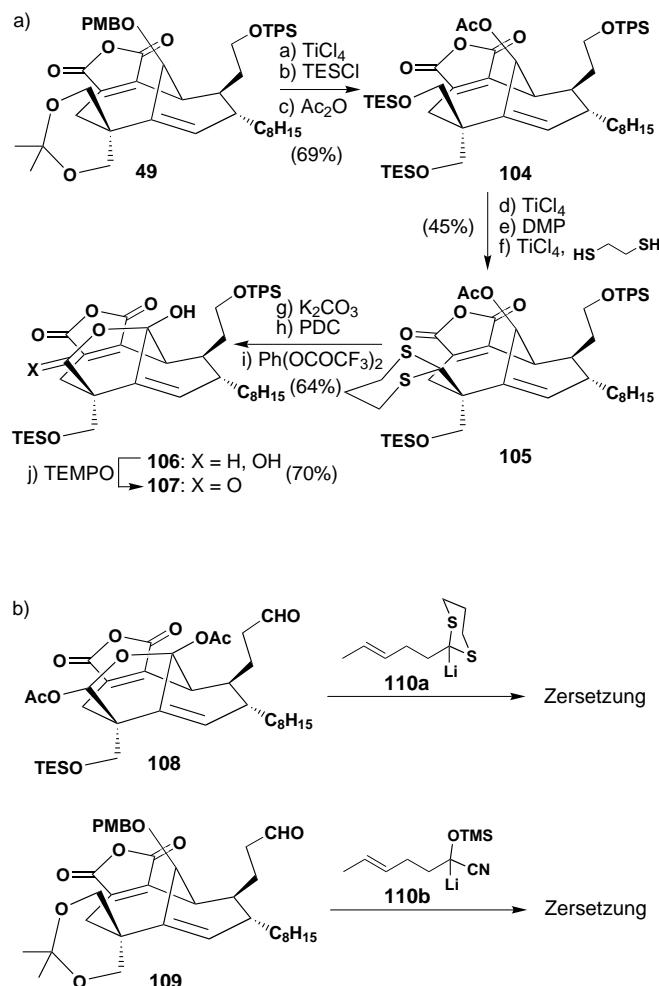


Schema 15. a) Currans selbstoxidierende Schutzgruppe. b) Die Modellstudien zeigen, dass die Herstellung eines Brückenkopf-Enons unter Verwendung der Curran-Schutzgruppe erfolgreich sind. c) Zusammenfassung der Versuche zur Herstellung eines Brückenkopfenons.



Schema 16. a) Allgemeines Konzept für die Tandemoxidation von **93** zum korrespondierenden γ -Hydroxylacton **98** basierend auf der Ring-Ketten-Tautomerisierung von Hemiketalen. (Substituenten wurden aus Übersichtsgründen nicht mit eingezeichnet, [O] = Oxidationsmittel). b) Der Beweis des Prinzips: Die DMP-vermittelte Oxidationskaskade von 1,4-Diolen. c) Die DMP-vermittelte Oxidationskaskade versagt in Anwesenheit der Maleinsäureanhydrideinheit.

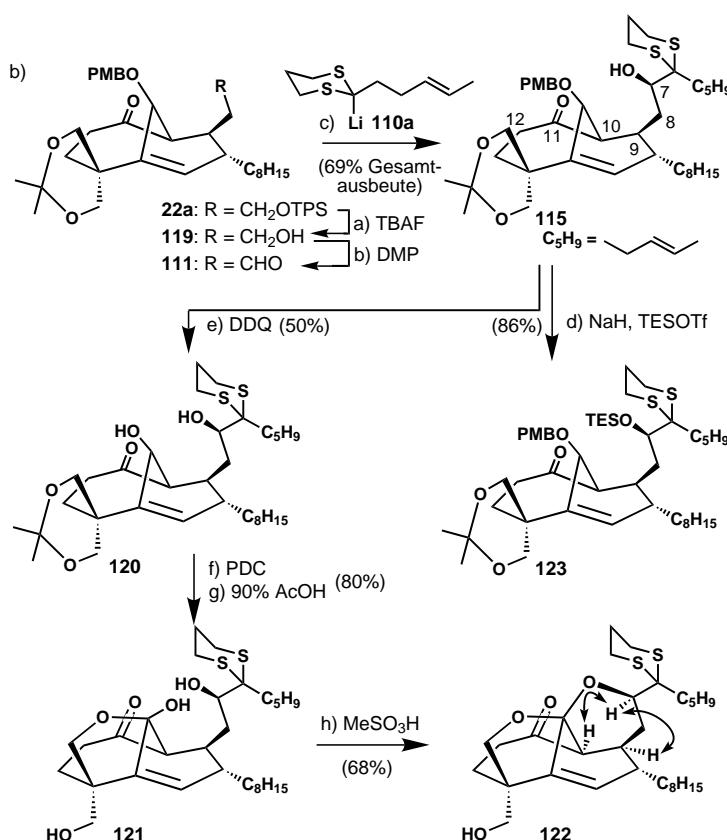
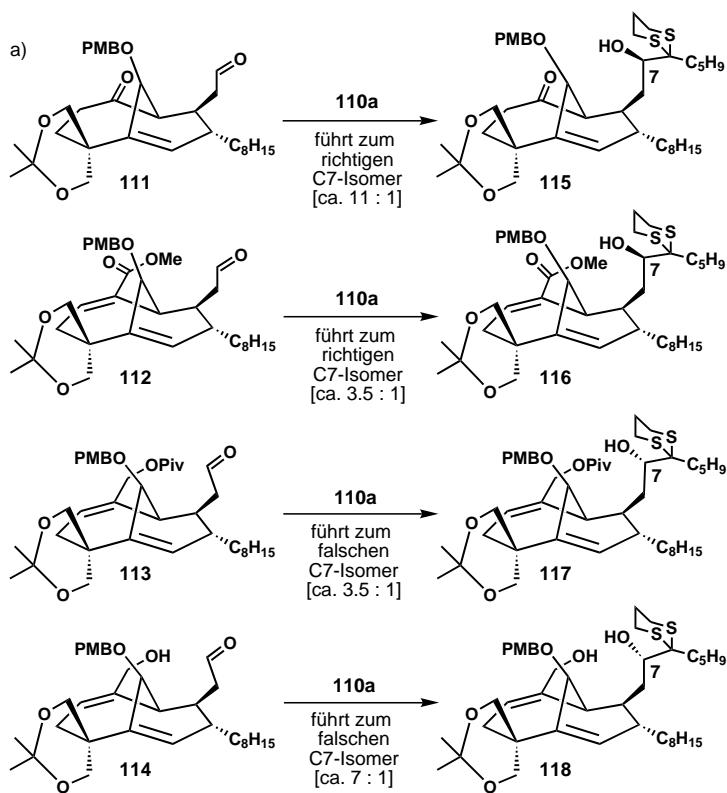
tion doch noch in die gewünschte Richtung zu lenken, entwickelten wir einen neuen linearen Weg, um Zugang zur γ -Hydroxylactoneinheit zu erhalten (Schema 17a).^[27] Im Nachhinein betrachtet, kostete uns diese Strategie, die auf konventionellen Schutzgruppenmanipulationen basierte, mehrere Monate, aber lieferte immerhin das bis dato den CP-Verbindungen ähnlichste Intermediat **107**.^[27] Wenig später mussten wir jedoch einsehen, dass die Anhydrideinheit die Bedingungen nicht tolerieren würden, die für die Verknüpfung mit der „oberen“ Seitenkette unter Verwendung von **108** und **109** benötigt wird. Nun war es unausweichlich an der Zeit, die bisherige Strategie erneut zu überdenken und zu früheren Zwischenprodukten zurückzukehren.



Schema 17. a) Schrittweiser Aufbau des γ -Hydroxylactons in Gegenwart der Maleinsäureanhydrideinheit. b) Die chemische Reaktivität der Anhydrideinheit lässt keine Seitenkettenverlängerungen durch eine metallorganische Addition an Aldehydderivate zu.

7. Die Strategie für den ersten ernsthaften Angriff auf die CP-Verbindungen

Nachdem wir erkannt hatten, dass die Anknüpfung der „oberen“ Seitenkette vor der Bildung des Maleinsäureanhydrids stattfinden muss, bereiteten wir, anhand der beiden zur Verfügung stehenden potentiellen Methoden zum Aufbau des γ -Hydroxylactons (DMP-vermittelte Kaskade und lineare Methode) ausgehend vom Diels-Alder-Produkt **22a**, eine Serie verschiedener Aldehyde mit CP-Grundgerüst (**111-114**, Schema 18a) für die Verknüpfung mit Lithiumdithian **110a** vor. In unserem ersten Versuch verwendeten wir **111**, das hauptsächlich ein Diastereomer (im Verhältnis von ca. 11:1) des entsprechenden Hydroxyketons **115** lieferte. Um die Konfiguration des neu eingeführten Stereozentrums an C-7 der letztgenannten Verbindung zu bestimmen, war es notwendig das Tetrahydropyranerivat **122** aus **120** zu synthetisieren (Schema 18b). Die beobachteten NOE-Signale des ^1H -NMR-Spektrums der starren Struktur **122** bestätigten die für die CP-Verbindungen notwendige 7(R)-Konfiguration. Dieser bemerkenswert hohe Grad an Stereokontrolle kann durch



Schema 18. a) Erweiterung der oberen Seitenkette, die Addition von Lithiumdithian an den CP-Grundkörper verläuft bemerkenswert stereokontrolliert. b) Aufbau der Schlüsselverbindung 115 und die Bestätigung der C-7-Stereochemie anhand von NOE-Messungen eines unflexibleren Derivats 122. Die Pfeile in Struktur 122 zeigen die beobachteten NOEs an.

Lithiumkomplexierung beider Carbonylgruppen in **111** erklärt werden, wobei die Konformation des Aldehyds in einer günstigen Position fixiert wird und somit zum gewünschten Produkt führt (Abbildung 4).^[28] Wie aus Schema 18a hervorgeht, verringert sich die beobachtete Selektivität in den Fällen, in denen eine solche Chelatisierung nicht möglich ist (Aldehyde **112-114**) oder dreht sich gar zu Gunsten des falschen *7(S)*-Isomers um (**117** und **118**).

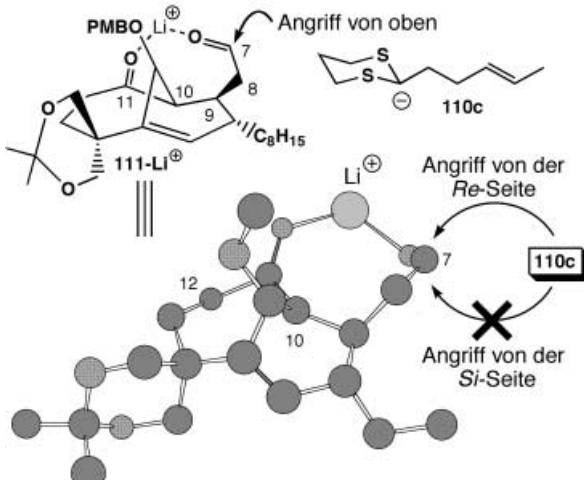
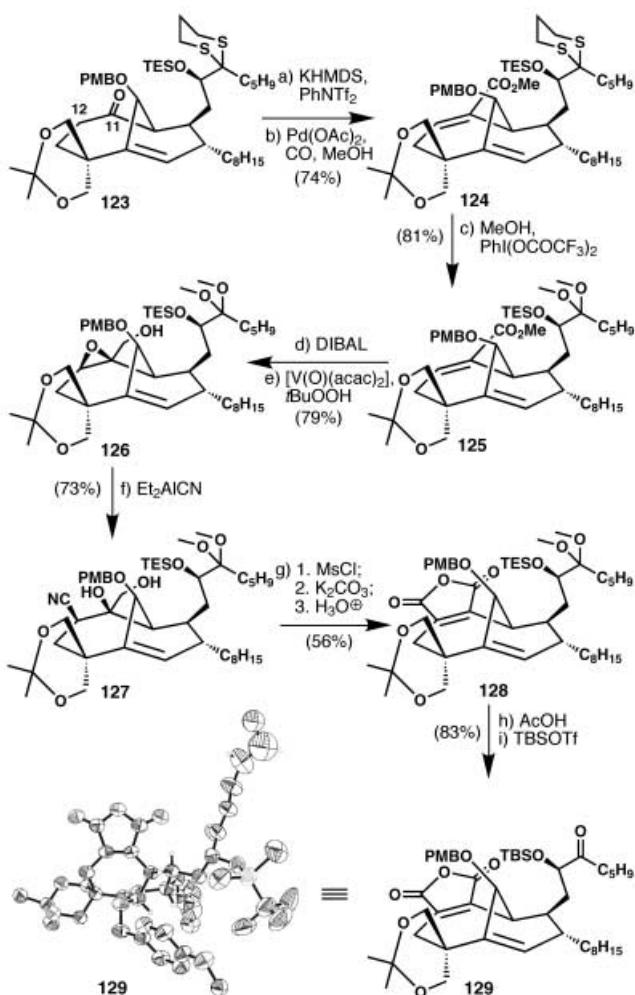


Abbildung 4. MM3-minimierte Struktur von **111**, das ein Lithium-Kation (Li^+) chelatisiert. Diese Interaktion erklärt die Abschirmung der *Si*-Seite vor dem angreifenden Dithiananion.

Mit dieser jetzt zur Verfügung stehenden, zuverlässigen Methode für die Befestigung der „oberen“ Seitenkette, konnten wir nun Schlüsselverbindung **129** herstellen (Schema 19). Schlüsselschritte dabei sind eine Pd-katalysierte Carboxymethylierung des Vinyltriflats, das aus **123** hergestellt wurde, eine hochstereoselektive Epoxidierung der allylischen Doppelbindung in **125** und natürlich die effiziente Bildung der Maleinsäureanhydrideinheit **127 → 128**. Die Struktur von **129** konnte durch Röntgenstrukturanalyse bestätigt werden.

Die erfolgreiche Synthese von **129** stellte gewissermaßen einen historischen Moment des CP-Projekts dar, und wir betrachteten dieses Molekül als Ausgangspunkt für weitere Exkursionen. Die Entscheidung, **129** als Syntheseplattform für alle zukünftigen Operationen zu nutzen, beruhte nicht nur auf der einfachen Herstellungsweise, sondern zum Teil auch auf unseren frustrierenden Misserfolgen mit zahlreichen anderen Plänen. Mehr als 10 Varianten von Synthesestrategien hatten wir inzwischen ausprobiert, die jedoch alle in einer Sackgasse endeten, wie Schema 20 zusammenfasst.

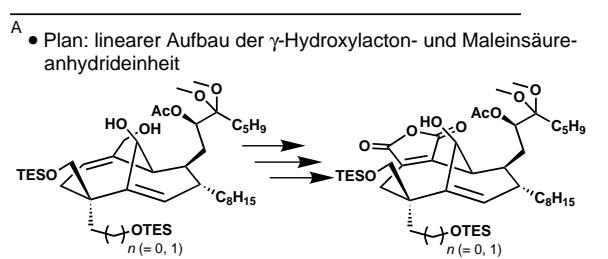
Die Entscheidung, den linearen, schutzgruppenbasierten Syntheseweg zum γ -Hydroxylacton zu verwerfen, war schwierig, da wir unsere Bemühungen nun auf einen zwar kürzeren, aber auch riskanteren Weg konzentrierten. Deshalb blieb ein Teil der Arbeitsgruppe dem linearen Konzept erst noch eine Weile treu, dann aber schlossen sie sich wieder den Anderen und deren neuen Strategie an. Was als nächstes geschah, ist ein bemerkenswertes Bei-



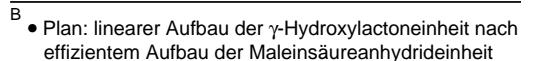
Schema 19. Synthese und Röntgenstruktur des Schlüsselbausteins 129.

spiel für rationales Design, obwohl die Syntheseidee als riskant und langwierig angesehen wurde. Aber eine gute Mischung aus rationalem Denken, Intuition, Verzweiflung und Mut brachte uns siegreich zur nächsten Etappe. Ein Gefühl sagte uns, dass die DMP-Oxidationskaskade zur Synthese des γ -Hydroxylacton-Systems eine weitere Chance verdiente. Die Inspiration, einen weiteren Versuch zu unternehmen (vorher waren wir gescheitert, siehe Schema 16), entwickelte sich aus der vorhergehenden Beobachtung, dass die obere Seitenkette die Reaktivität der Funktionalitäten des Grundgerüsts beeinflusst und umgekehrt. Eine komplett obere Seitenkette, wie in 129 unserer Syntheseplattform, könnte also möglicherweise das Gleichgewicht zwischen offener und geschlossener Kette der in die DMP-Oxidation involvierten Lactolstruktur beeinflussen (in Unterschied zu dem Fall mit einer kürzeren Seitenkette, bei dem die Lactolstruktur hartnäckig geschlossen blieb, Schema 16). So unwahrscheinlich diese Behauptung auch erscheinen mag, sie wurde als beinahe letzter Ausweg angesehen, und da es ausgehend von 129 nur fünf Stufen waren, beschlossen wir, diesen Plan zu verfolgen.

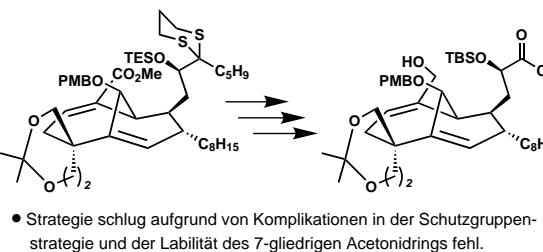
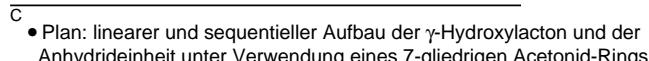
Anfang November 1998 erhielten wir das Hydroxylactol 132 mit der in Schema 21 a dargestellten Syntheseroute. Aber egal wie hoch wir den Überschuss an DMP in CH_2Cl_2 bei



• Verschiedene Variationen dieser Strategie scheiterten aufgrund der niedrigen Ausbeuten des Anhydrid-Schritts, der Labilität der Seitenketten-Schutzgruppen und der geringen Gesamtausbeute bestimmter Reaktionssequenzen.



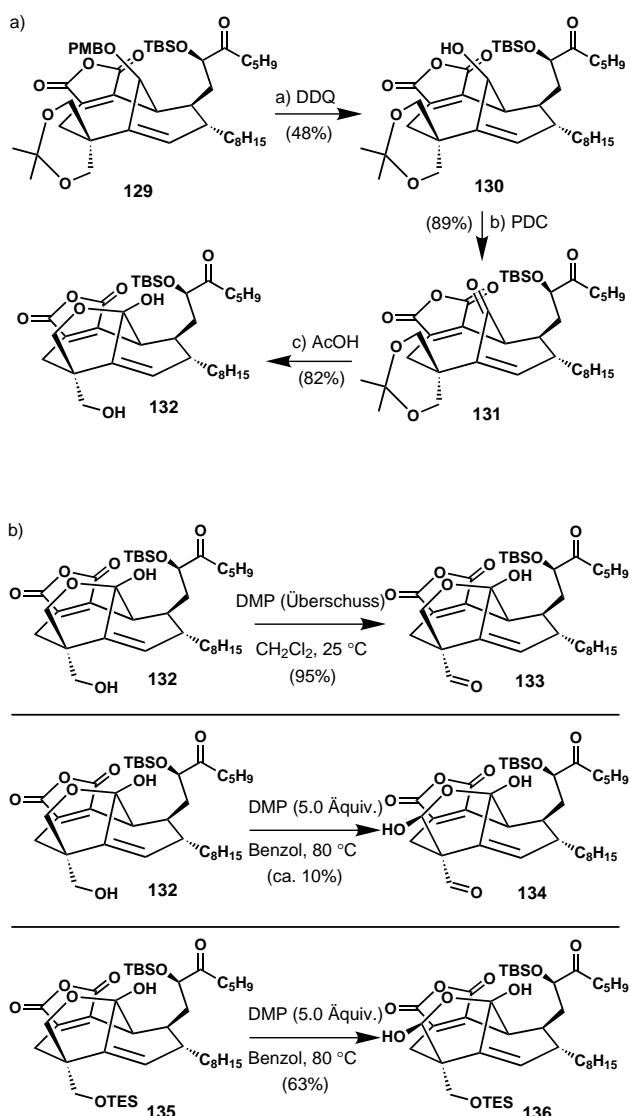
• Verschiedene Variationen dieser Strategie schlugen aufgrund von Problemen in der Schutzgruppenstrategie und der Labilität der Maleinsäureanhydrideinheit fehl.



• Verschiedene Variationen dieses Plans misslangen aufgrund von Problemen in der Homologisierung und des Aufbaus der Anhydrideinheit nach Herstellung des γ -Hydroxylactons.

Schema 20. Zusammenfassung einiger gescheiteter Versuche, um aus der „Patt-Situation“ auszubrechen.

Raumtemperatur auch wählten, um dieses Intermediat über den Lactolaldehyd-Status hinaus zu oxidieren, die Hemiketalstruktur blieb geschlossen und intakt (Schema 21 b, oben). Am Gipfel ihrer Verzweiflung und ihrer Hoffnung postulierten Yong-Li Zhong und Phil, dass die Erhöhung der Temperatur die primäre Hydroxygruppe des Lactols freisetzen und sie damit anfällig für die DMP-Oxidation machen könnte. Sie verfolgten diesen Gedanken in absoluter Geheimhaltung (vor KCN) und führten ein Experiment mit 132 und einem Überschuss an DMP in siedendem Benzol durch. Wäre ich von dem Vorhaben, DMP auf solche Temperaturen zu erhitzen, im Vorfeld unterrichtet worden, hätte ich sie, wegen der Explosivität von DMP bei hohen Temperaturen, zugegebenermaßen angewiesen, diesen Weg nicht einzuschla-



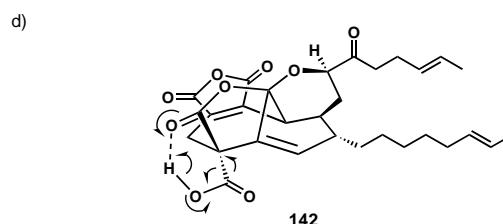
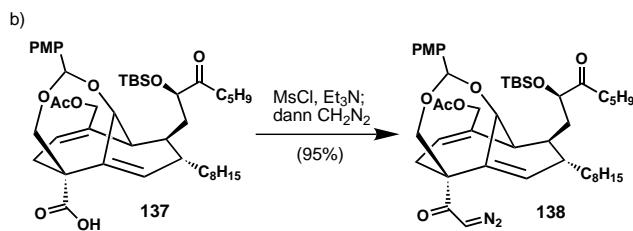
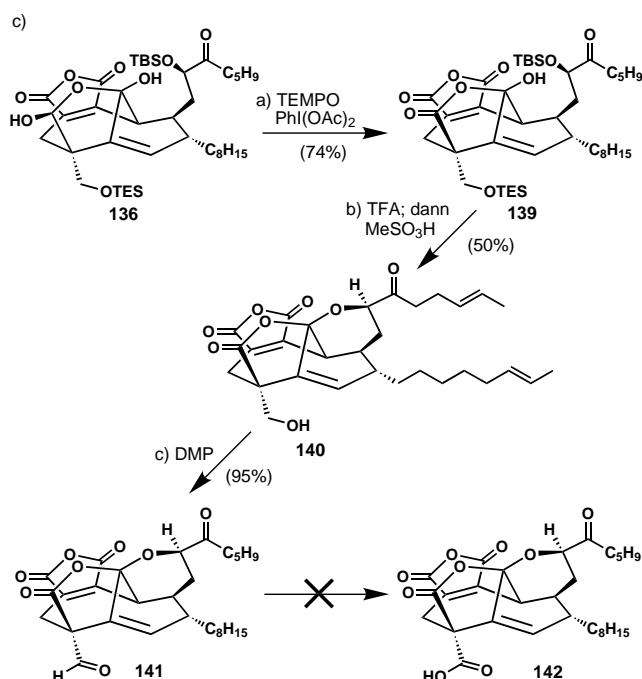
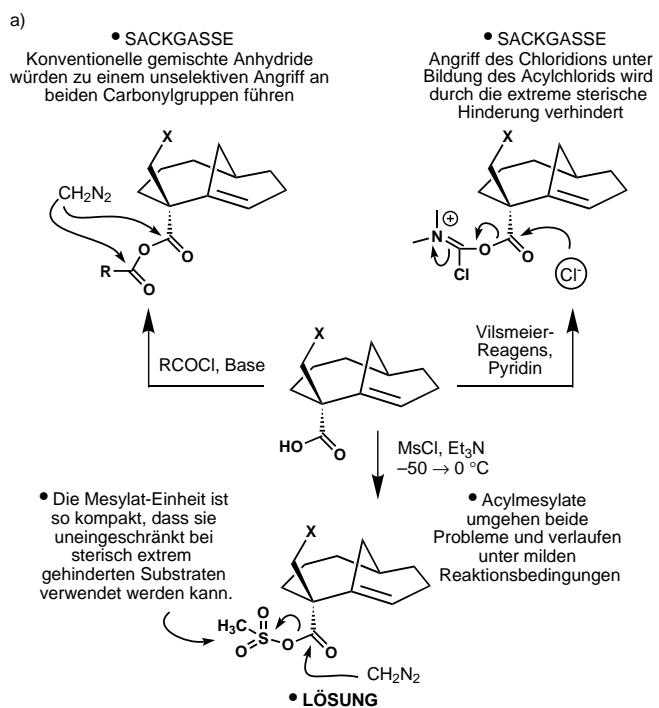
Schema 21. a) Synthese von **132** aus **129**. b) Erforschung der DMP-vermittelten Reaktionskaskade von **135**. Oben: Ein Überschuss an DMP bei milden Temperaturen oxidiert den primären Alkohol, aber es entsteht kein γ -Hydroxylacton; mitte: DMP bei 80 °C liefert ermutigende Anzeichen von **132**; unten: DMP bei 80 °C liefert in zufriedenstellenden Ausbeuten **136** aus **135**.

gen. Der erreichte Erfolg gab dieser kleine Verschwörung jedoch Recht. Erste Anzeichen einer erfolgreichen Umsetzung machten sich bemerkbar, als Spuren des gewünschten γ -Hydroxylactol-Aldehyds **134** (Schema 21b, mitte) im NMR-Spektrum detektiert werden konnten, obwohl die dünn-schichtchromatographische Analyse der Reaktion ein eher unschönes Bild lieferte. Die beiden zögerten nicht, das aus diesem Ergebnis resultierende Experiment durchzuführen, bei dem das TES-geschützte Lactol **135** (Schema 21b, unten) eingesetzt wurde, wobei sich das gewünschte Produkt **136** in einer Ausbeute von 63% bildete. Zu diesem Zeitpunkt hörte ich (KCN) von ihren kühnen Hochtemperatur-DMP-Oxidationen. Im Nachhinein bin ich natürlich froh, dass ich an dieser Stelle der Untersuchungen nicht eingeschritten bin, da wir uns auf diese Weise dem Minotaurus, d.h. den CP-Verbindungen, beachtlich nähern konnten.

Um vom letzten Intermediat (**136**, Schema 21b, unten) zum Zielmolekül zu gelangen, sollten eigentlich nur noch ein paar Funktionalitäten neu angeordnet werden und eine Homologisierung der Carbonsäureseitenkette um ein Kohlenstoffatom durchgeführt werden. Zumal stellten wir uns das so vor.

Zur Überprüfung der bevorstehenden Arndt-Eistert-Homologisierung^[29] (der letzte wichtige Schritt der geplanten Synthese) hatten wir Modellstudien mit relevanten Testsystemen durchgeführt. Schnell erkannten wir, dass die Palette unterschiedlichster Methoden zur Aktivierung der Carboxygruppe, um Zugang zu einem Diazoketon ausgehend von einer Carbonsäure zu erhalten, aufgrund des sterisch anspruchsvollen CP-Gerüsts unzureichend war (Schema 22a). Deshalb waren wir also gezwungen, so zu reagieren, wie es Chemiker in solchen Situationen gelernt haben: Wir mussten ein neues, verbessertes Werkzeug erfinden. Wir erkannten, dass ein relativ kleines Reagens wie ein Sulfen (hergestellt *in situ* aus MsCl und Et_3N) nicht nur in der Lage wäre, das sterische Schutzschild des CP-Gerüsts zu durchbrechen und aus der Carbonsäure ein Acylsulfonat zu formen, die entstehende Struktur sollte darüber hinaus mindestens die Aktivität eines entsprechenden Acylchlorids aufweisen. Am 14. Dezember 1998 wurde die Modellverbindung **137** (Schema 22b) für 10 Minuten mit $\text{MsCl}/\text{Et}_3\text{N}$ bei 0 °C behandelt und anschließend wurde die Mischung bei der gleichen Temperatur mit einer Lösung von Diazomethan in Diethylether versetzt. Zu unserer Freude setzt sich **137** zum korrespondierenden Diazoketon (**138**, Schema 22b) mit 95% Ausbeute um. Nun hatten wir eine nützliche Methode, um weiterzumachen, und den Eifer, den Minotaurus im letzten Kampf zu bezwingen, deshalb wollten wir diese neue Methode erst nach dem Abschluss unserer Totalsynthese erweitern und verallgemeinern (siehe Abschnitt 11.1). Die Oxidation des γ -Hydroxylactons **136** verlief im Hinblick auf die Totalsynthese in Anwesenheit von $\text{TEMPO}/\text{PhI}(\text{OAc})_2$ ^[30] unter Bildung des γ -Hydroxylactons **139** mit guten Ausbeuten (Schema 22c). Die säurevermittelte Abspaltung beider Silylschutzgruppen von **139**, gefolgt von der Dehydratisierung unter Pfizer-Bedingungen^[4] lieferte das Pyran-Alkohol-System **140**. Nun hatten wir unsere Aufregung kaum noch unter Kontrolle.

Absolut zuversichtlich, dass wir die CP-Verbindungen (**1** und **2**) in Kürze bezwingen würden, planten wir, zunächst **1** fertig zu stellen und anschließend mit einer geeigneten Schutzgruppenstrategie **2** herzustellen. In der Tat waren wir von unserem bevorstehenden Erfolg derart überzeugt, dass wir bereits eine Kurzmitteilung über unsere Totalsynthese entwarfen, bei der nur noch die Ausbeuten der letzten beiden Schritte fehlten. Der Minotaurus war endlich geschlagen (Abbildung 5)! Doch so weit waren wir noch nicht..., noch nicht! Was wir als nettes Weihnachtsgeschenk erhofften, sollte in einer großen Niederlage enden. Wieder einmal drohte uns der Minotaurus. Der Alkohol **140** wurde zu **141**, der so genannten „Weihnachtsverbindung“ umgesetzt (Schema 22c). Dieser Aldehyd stellte sich als extrem labil gegenüber oxidierenden Bedingungen dar, wie sie zur Überführung in die Carbonsäure **142** nötig waren. Sogar die mildesten Methoden wie die NaClO_2 -basierte Oxidation versagte, und am ersten Weihnachtstag 1998 hatten wir nichts außer einem NMR-Spektrum in den Händen, welches eine unüber-



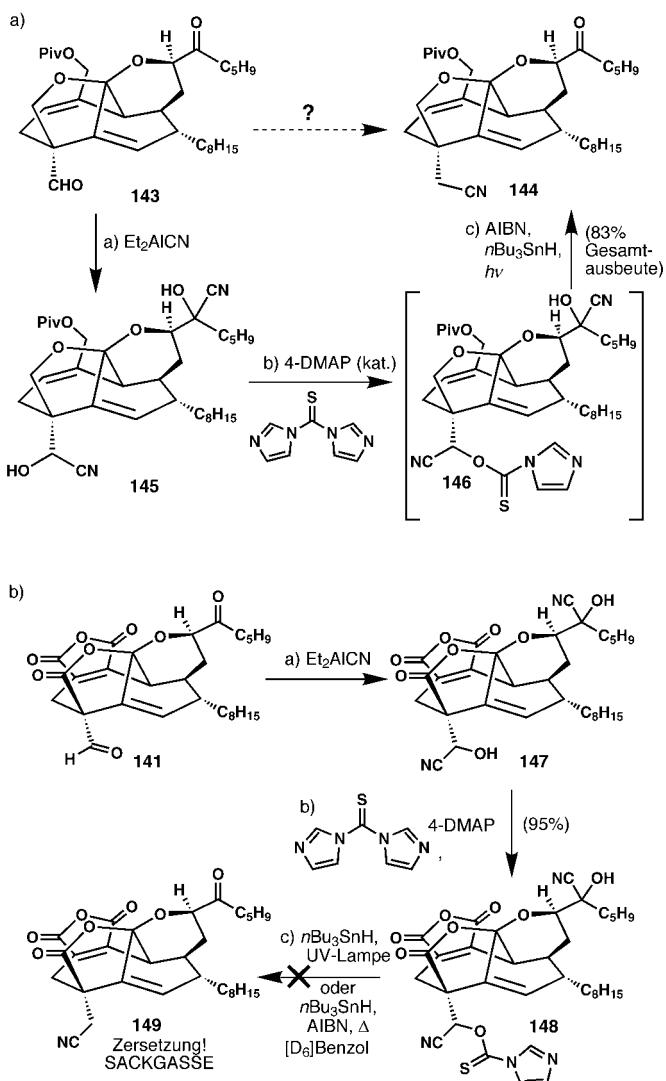
Schema 22. a) Die Schwierigkeiten bei der Herstellung des sterisch gehinderten Diazoketons für die Arndt-Eistert-Homologisierung führten zur Verwendung von gemischten Acylmesylaten für die Carboxylaktivierung. b) Darstellung des Prinzips der Aktivierung von sterisch anspruchsvollen Carbonsäuren durch Mesylierung und Synthese von sterisch abgeschirmten Diazoketonen aus gemischten Mesylaten. c) „Weihnachtsverbindung“ 141 und die schwer zu fassende Carbonsäure 142. d) Vorschlag für den Mechanismus der (vermutlich radikalischen) schnellen Zersetzung von 142.



Abbildung 5. Der letzte Schlag gegen den Minotaurus wurde verfehlt („Weihnachtsverbindung“ 141).

schaubare Mischung aus mindestens dreißig Zersetzungprodukten aufzeigte. Zuerst beschuldigte ich (KCN) meine Mitarbeiter und warf ihnen unzureichende praktische Fähigkeiten vor und sagte: „Das ist eine der einfachsten Reaktionen aus dem Lehrbuch der Organischen Chemie!“ Aber auch nach mehreren Wiederholungen, Verwendung von alternativen Oxidationsmitteln und Versuchen, die freie Säure als Methylester abzufangen, blieben wir erfolglos. Ich lag falsch und entschuldigte mich in aller Form bei meinen überaus tüchtigen Mitarbeitern. Eine mögliche Erklärung für diese Katastrophe ist in Schema 22d dargestellt. Eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung könnte beide beteiligten funktionellen Gruppen aktivieren und führt zu einem nucleophilen Angriff oder der Decarboxylierung.

Da wir nun überzeugt davon waren, die gewünschte Carbonsäure 142 weder durch direkte Oxidation noch über Umwege aus 141 gewinnen zu können, entwickelten wir kurzerhand eine neue Strategie, um diesem Problem beizukommen. Warum sollte die Homologisierung des relativ stabilen Aldehyds 141 nicht ohne die intermedial auftretende Säurefunktion durchgeführt werden können, stellte eben diese doch das Hauptproblem unserer bisherigen Bemühungen dar. Eine milde Methode zur Desoxygenierung einer Cyanhydrinfunktion müsste bereits genügen, um diese Hypo-

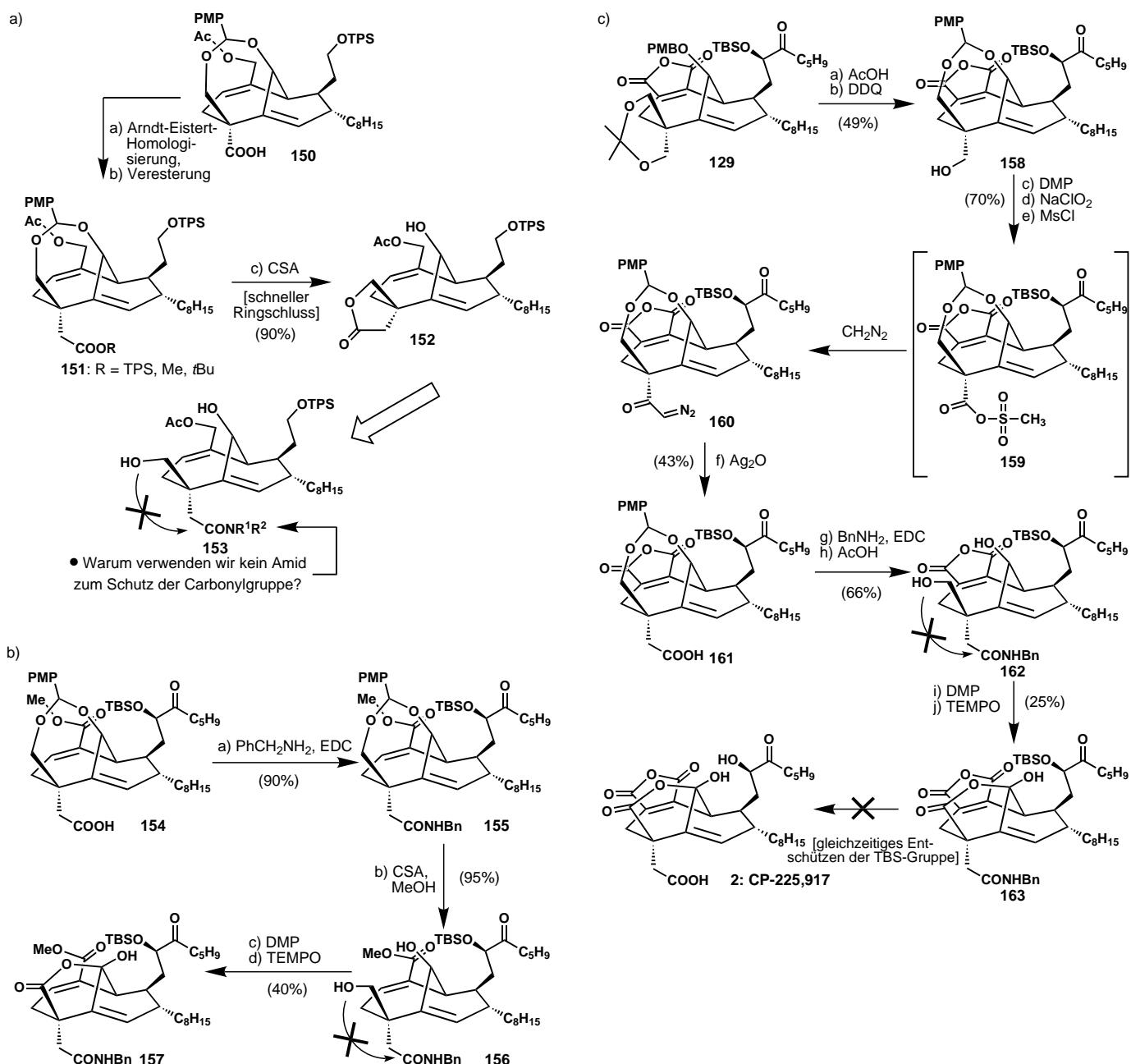


Zukunft auch davon Abstand nahmen. Immerhin belohnte uns das Experiment mit der Entwicklung einer gänzlich neuen, milden Homologisierungsmethode für abgeschirmte Aldehyde in Gegenwart von Ketofunktionen und erlaubte uns darüber hinaus einen interessanten Einblick in die Reaktivität von Cyanhydrinen und den damit verbundenen Mechanismen. Wir werden auf die Beschreibung dieser Methode an einer anderen Stelle dieses Artikels noch genauer eingehen. Nach ein paar weiteren Tagen mit einigen frustrierenden letzten Versuchen mit dem Aldehyd **143**, entschlossen wir uns eine gänzlich neue Methode zu entwickeln, in die alle neuen Erkenntnisse einfließen sollten.

8. Der zweite Angriff auf die CP-Verbindungen

Aufgrund der letzten Serie von Misserfolgen waren die meisten Mitglieder des CP-Teams ziemlich deprimiert, einige waren sogar der Ansicht **129** würde niemals zu den CP-Verbindungen führen. Doch dieses Gefühl hielt lediglich ein paar Tage zu Beginn des Jahres 1999 an. In der Zeit überprüften wir unsere Probleme noch einmal genau und schmiedeten neue Pläne. Da die Homologisierung offensichtlich vor dem Aufbau der Lactoleinheit erfolgen musste, unternahmen wir verschiedene Versuche zur Verwendung des Ausgangsmaterials **150** und synthetisierten so verschiedene Ester des Typs **151** (Schema 24a). Dabei stellte sich für uns die Frage, ob wir das 1,4-Diolsystem der Verbindungen **151** freisetzen können, um auf diese Weise ein γ -Hydroxylacton aufzubauen. Doch sobald die Benzyliden-Gruppe entfernt wurde, zerfiel die Verbindung relativ schnell, wobei sich das γ -Lacton **152** bildete. Auch dieser Plan war wieder eine Sackgasse. Wenn es einen Weg gäbe, die homologisierte Carbonsäurekette vor dem Angriff der räumlich nahen primären OH-Funktion abzuschirmen, könnte das Problem gelöst werden. Mehrere Möglichkeiten wurden überdacht, unter anderem die vollständige Reduktion der Carbonsäurefunktion zum entsprechenden Alkohol mit anschließender Einführung einer Schutzgruppe sowie weitere Homologisierungsmethoden. Doch bedeuteten alle neuen Optionen eine signifikante Verlängerung der gesamten Synthese oder zeichneten sich durch deutlich reduzierte Ausbeuten verglichen mit der Arndt-Eistert-Homologisierung aus. Auf dem Höhepunkt dieses Chaos, in dem jeder seinen eigenen Eingebungen folgte, fragte ich Phil nach seiner Strategie. „Ich habe eine Idee,“ antwortete er, „sie ist sehr einfach“. Er dachte an die Verwendung eines Amids als Schutzgruppe für die Carbonsäure – mit verglichen mit einem Ester deutlich geringerer Carbonylaktivität, die hoffentlich dem Angriff des 1,4-Diols standhalten würde und somit die offenkettige Struktur bewahren könnte.

Da die schonende Aktivierung und Abspaltung von Benzylamiden bekannt ist,^[31] planten wir die Synthese des 1,4-Diolsystems **156**. Am 8. Februar 1999 zeigten Phil und Zhong innerhalb von vierundzwanzig Stunden anhand der Synthese des modellhaften Benzylamid- γ -lactons **157** das das Konzept funktioniert (Schema 24b). Mit diesem Erfolg kehrte die Hoffnung in das CP-Team zurück und verlieh der Arbeitsgruppe neues Leben. Eifrig wurde am Aufbau von **163**

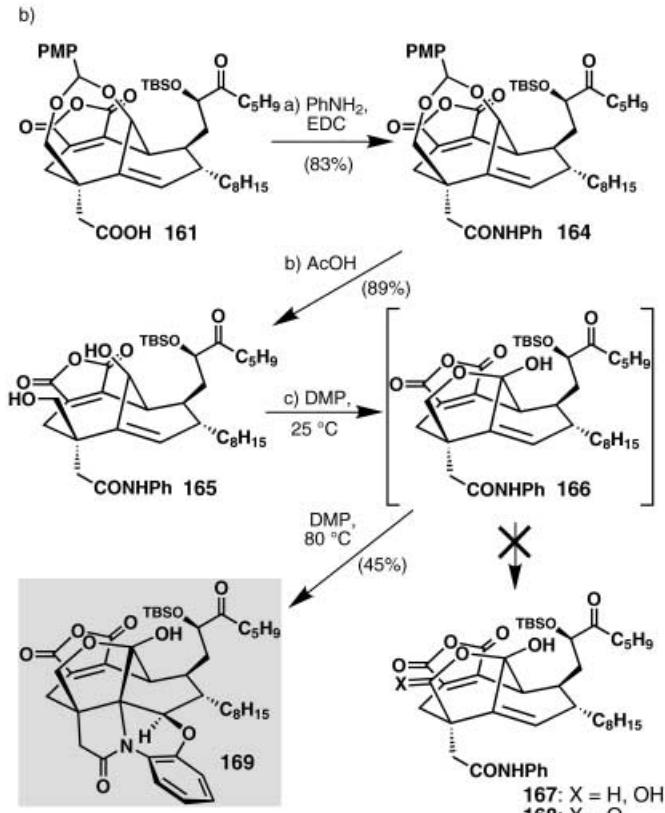
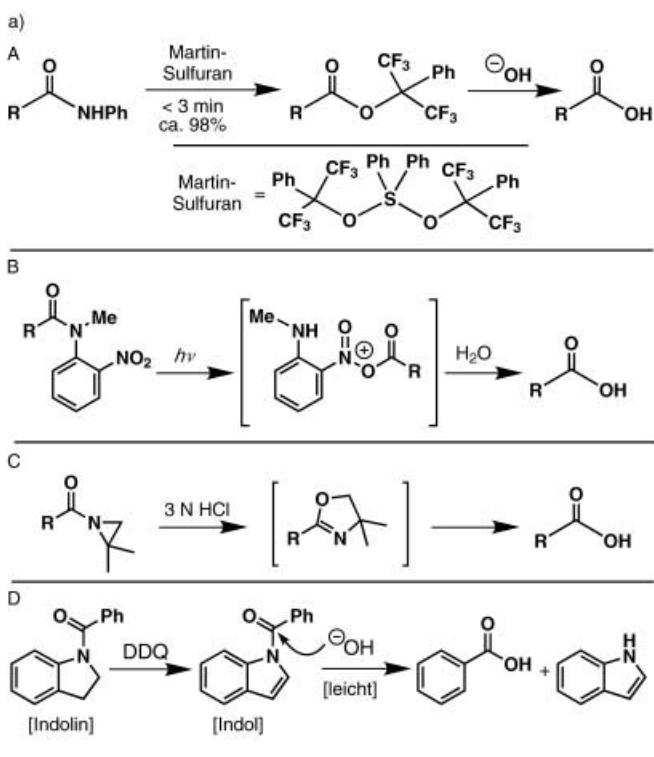


Schema 24. a) Die nicht mehr weiter oxidierbaren Strukturen brachten uns auf die Idee der Amid-Strategie. b) Diese erlaubt die Herstellung offenkettiger 1,4-Diole. c) Nur noch ein Schritt bis zu den CP-Verbindungen: Doch die Hydrolyse von **163** versagt.

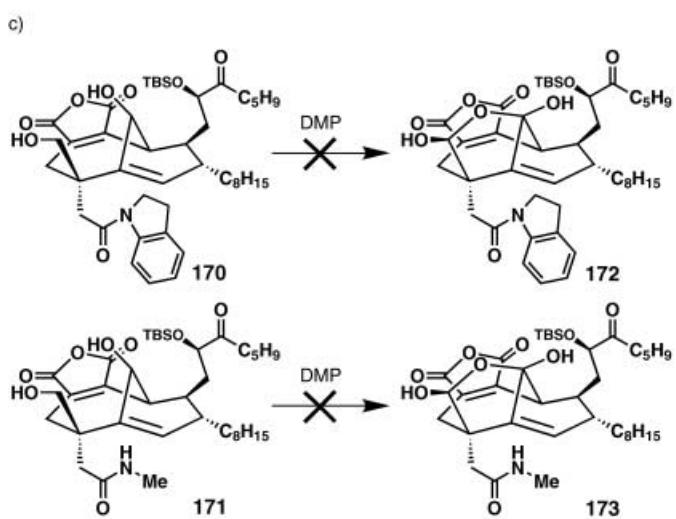
gearbeitet. Innerhalb einer Woche gelang es dem Team, wie in Schema 24c gezeigt, die neue Schlüsselverbindung ausgehend von **129** herzustellen. Mit 30 mg des Benzylamids **162** waren wir uns sicher, in Kürze bei den CP-Verbindungen anzukommen. Unsere Aufregung steigerte sich sogar noch mit der erfolgreichen Synthese von **163** und durch die Etablierung schonender Bedingungen für die Abspaltung der Benzylamid-Funktion des CP-analogen Modellsystems. Nun waren wir nur noch einen einzigen Schritt vom Minotaurus entfernt. Aber auch diesmal konnte er unserem Schwert geschickt ausweichen und sich clever aus der Bedrängnis retten (Abbildung 6). Die Zerbrechlichkeit der intakten CP-Verbindungen war einfach zu groß, um den notwendigen hydrolytischen Bedingungen standzuhalten, und wir waren einmal mehr in die

Enge getrieben, lediglich mit einer geschützten Form des CP-225,917 **2** in unseren Händen. Weitere Strategien und Taktiken waren notwendig, um den Kampf wieder aufzunehmen.

Eine gründliche Literaturrecherche führte uns zu einigen weiteren möglichen Amiden (Schema 25a) als Alternativen zu unseren ursprünglichen Plänen. Zuerst erprobten wir das Anilinamid (Anilid), da die von Martin und Franz^[32] beschriebenen Bedingungen für dessen Abspaltung bemerkenswert mild waren. Wie in Schema 25b gezeigt, erreichten wir in Kürze das Anilid-Diol **165**, welches wir mit DMP umsetzten und eine Verbindung isolierten, dessen Polarität (DC) und hochauflösendes Massenspektrum genau mit den für das γ -Hydroxylacton **168** (Oxidation von **167**, Schema 25b) erwarteten Eigenschaften übereinstimmte! Die Auswertung des



Schema 25. a) Neue Amid-basierende Strategien: A) Verwendung des Martin-Sulfurans für die Umsetzung von Aniliden zu Estern und Carbonsäuren.^[32] B) Die photolabile Amidgruppe.^[33] C) Meyers-Aziridin-Ring-erweiterungsmethode.^[34] D) Bartons „latentes“ Heteroatompinzip zur Blockierung/Deblockierung von Carbonsäuren. b) Ein weiterer Stein im Weg oder ein verborgener Schatz? Die Isolierung des ungewöhnlichen Polycyclus **169**. c) Weitere Fehlschläge der Amid-Strategie führen dazu, unsere bisherigen Pläne zu überdenken.



¹H-NMR-Spektrums des Produktes warf jedoch ernsthafte Zweifel auf, da das Signal eines olefinischen Brückenkopfprotons fehlte, dafür aber das Signal eines überzähligen Protons auftauchte. Nachdem die Reaktion in einem großen Maßstab wiederholt wurde, erhielten wir saubere ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren, die zeigten, dass die erhaltene Verbindung dem Lacton **168** nicht ähnelt. Wiederum blieb der Minotaurus unversehrt (Abbildung 6)! Aber wie sah die Struktur der seltsamen Verbindung aus? Nach mehreren 2D-NMR-Experimenten und gründlichen mechanistischen Überlegungen konnten wir endgültig die Struktur der „mysteriösen Verbin-

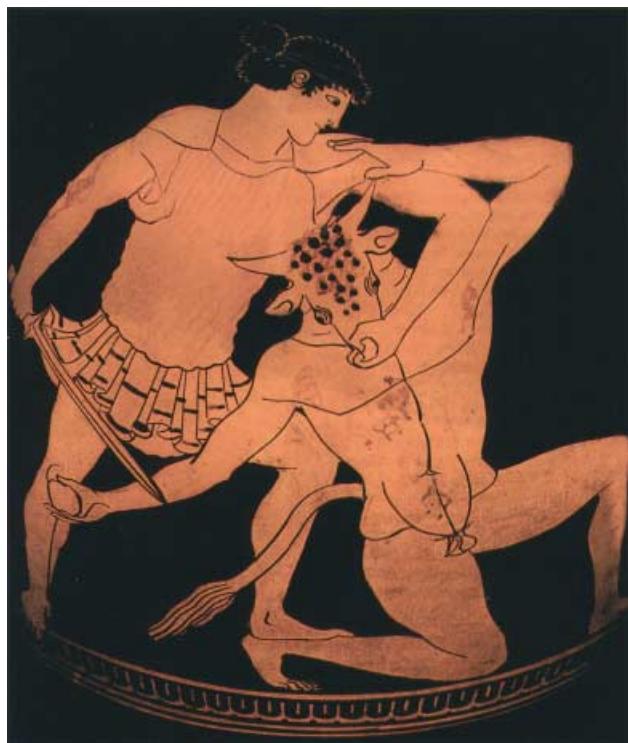


Abbildung 6. Auch die letzten Versuche, das Monster endgültig zu treffen, werden abgewehrt (Benzylamid **162** und Heterocyclus **208**).

dung“ – ein ungewöhnlicher Polycyclus **169** – aufklären. Sollte es sich hierbei um den verborgenen Schatz des Minotaurs oder nur um eine weitere Hürde handeln? Da uns beide Möglichkeiten zu diesem Zeitpunkt nicht weiter brachten, trafen wir die Entscheidung, vor Vollendung der Totalsynthese dieser merkwürdigen Entdeckung nicht weiter nachzugehen. Die in Schema 25c dargestellten Fehlversuche entmutigten uns zudem so sehr, dass weitere Zweifel an der Amidstrategie und ihrer Aussicht auf Erfolg aufkamen.

Eines Morgens nach einem erneuten Misserfolg rief ich (KCN) Phil in mein Büro und sagte: „Dieses Projekt verläuft seit langem im Chaos und bereitet allen Beteiligten Kopfzerbrechen. Ich denke, wir sollten unsere Niederlage hinnehmen und die CP-Verbindungen einfach vergessen. Ich würde nicht schlecht über Sie denken, wenn Sie das Projekt jetzt beenden würden.“ Phils Augen weiteten sich und er stellte sofort klar: „Unmöglich, ich werde nicht aufhören, bis die CP-Verbindungen besiegt sind und ich weiß, das Zhong genauso denkt. Das ist doch der Sinn einer Doktorarbeit, oder?“

„Gut, Sie haben den Test bestanden. Sie können jetzt mit ihrer Arbeit fortfahren.“

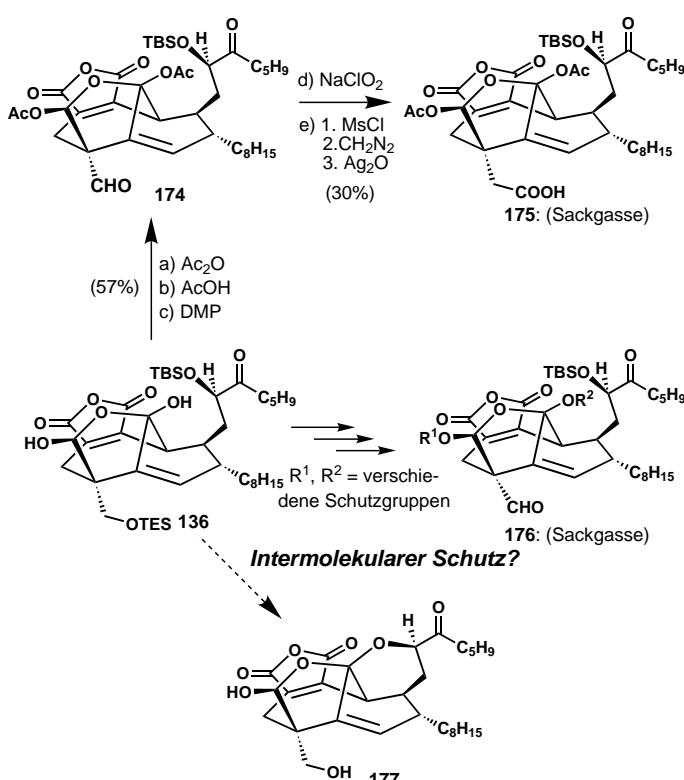
9. Der dritte und finale Angriff auf die CP-Verbindungen

Es war nun schon Anfang März 1999 und wir suchten verzweifelt nach einer neuen Strategie. Wie in Schema 26 dargestellt, musste zunächst eine Reihe verschiedener strategischer Fragen geklärt werden, bevor eine neue Retrosyn-

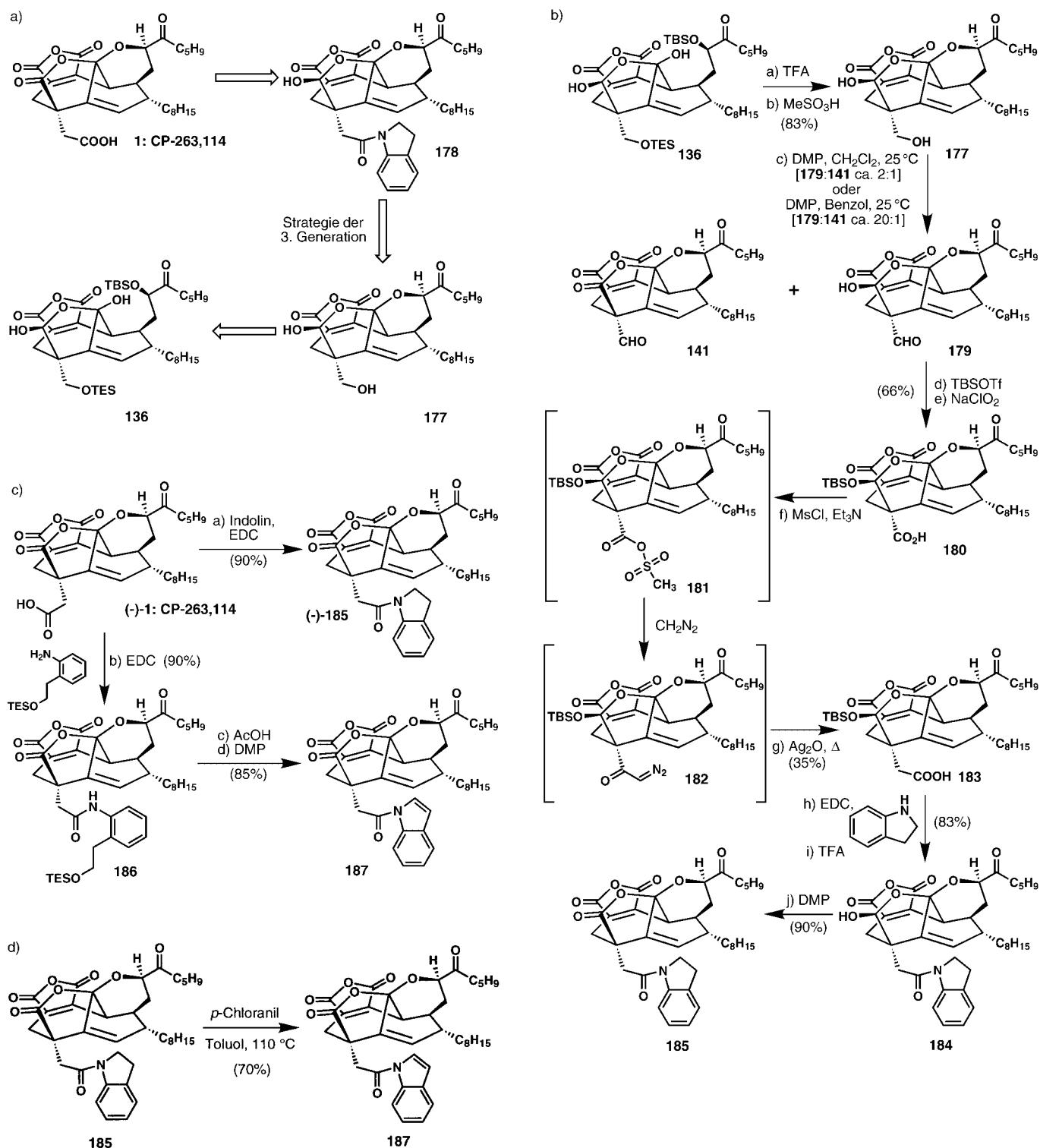
these entworfen werden konnte. Seit wir festgestellt hatten, dass der DMP-Kaskade zur Herstellung der γ -Hydroxylactoneinheit eine Homologisierung der Carbonsäureseitenkette vorausgehen muss, konzentrierten wir unser Interesse auf eine geeignete Schutzgruppe für das Lactol **136**. Für etwa eine Woche probierten wir eine Reihe verschiedener Schutzgruppen aus, mussten dabei allerdings feststellen, dass es sich um kein einfaches Vorhaben handelte und waren gezwungen, unsere Strategie aufgrund der neuerlichen Fehlschläge zu überdenken (einige Untersuchungen in Richtung dieser Sackgasse sind in Schema 26 dargestellt). In der Zwischenzeit schickten wir eine Kurzmitteilung an *Organic Letters*, die unsere Untersuchungen im Rahmen des CP-Projektes und die daraus resultierenden, bereits fortgeschrittenen Modellverbindungen genauer beschrieb. Allerdings verzichteten wir darauf, die überarbeitete Vorschrift zur Herstellung des γ -Hydroxylactons unter Verwendung von DMP bei hohen Temperaturen zu erwähnen.^[27] Zu diesem Zeitpunkt hatten wir noch keine Vorstellung davon, dass wir in wenigen Wochen dem Minotaurs entgegentreten und das CP-Labyrinth erobern würden!

Die entscheidende Idee, die uns aus dem Irrgarten führte, lag im Inneren der Struktur einer der CP-Verbindungen versteckt. Plötzlich realisierten wir, dass uns vielleicht die ganze Zeit von der Natur ein Hinweis zur Beantwortung der Schutzgruppenproblematik gegeben wurde! Während unseres Feldzuges hatten wir beobachtet, dass die CP-Strukturen in der offenen Lactolform (CP-225,917, **2**) auf Kieselgel und unter den meisten Reaktionsbedingungen weniger stabil waren als die entsprechenden geschlossenen Pyranderivate (CP-263,114, **1**). Daher wählten wir als Ziel für unsere Synthese das leichter zugängliche und weniger empfindliche geschlossene Lactol **177** (Schema 26). Das mit dieser Strategie offensichtlich verbundene Risiko lag allerdings darin, dass wir höchstwahrscheinlich nur Zugang zu CP-263,114 **1** erlangen würden – die Umwandlung von **1** zu **2** zu diesem Zeitpunkt war noch nicht bekannt.

Mit dem Gedanken, dass die Synthese einer CP-Verbindung immer noch besser sei als die Synthese keiner CP-Verbindung, arbeiteten wir weiter und entwarfen die in Schema 27a dargestellte Retrosynthese. Basierend auf unseren bereits gesammelten Erfahrungen, planten wir die Herstellung von CP-264,114 **1** ausgehend von **178** (zur Begründung siehe Schema 25a D), dessen Ursprung auf die Verbindungen **177** und **136** zurückgeht. Ende März 1999 begannen wir, mit hoher Geschwindigkeit an unserem neuen Plan zu arbeiten. Während dieser Zeit arbeiteten Zhong und Phil in 8-Stunden-Schichten, oft traf ich (KCN) sie beim Austausch ihrer Materialien oder fand sie morgens festschlagend im Labor. Während der eine schlief, arbeitete der andere. Mein Beitrag bestand darin, ihnen gelegentlich Verpflegung ins Labor zu bringen! Der Weg zum Indolinamid **185** ist in Schema 27b dargestellt. Eine entscheidende Entdeckung war, dass aus dem Lactol **177** nach einer DMP-Oxidation in Dichlormethan während der Aufarbeitung das gewünschte Produkt **179** entstand, allerdings zusammen mit einer erheblichen Menge der unter einem schlechten Stern stehenden „Weihnachtsverbindung“ **141**. Obwohl wir keine Verwendung für letztere Verbindung **141** hatten, zeigte uns



Schema 26. Die Entwicklung neuer interner Schutzgruppenstrategien.



Schema 27. a) Die dritte Generation retrosynthetischer Analysen der CP-Verbindungen. b) Synthese des Indolinamids 185. c) Synthese von 185 und 187 aus dem Naturstoff 1. d) Synthese von 187 aus 185 mit *p*-Chloranil.

ihre Isolierung, dass sich die Hydroxyverbindung 179 wie ein normales Lactol verhält und das wir im späteren Verlauf der Synthese nicht auf das Oxidationsmittel TEMPO (siehe Abschnitt 6) beschränkt sind, um 179 in das gewünschte Lacton zu überführen. TEMPO ist zwar sehr mild, aber nicht so leicht zu handhaben wie DMP, welches mitsamt seiner Nebenprodukte nach beendeter Reaktion einfach entfernt

werden kann. An dieser Stelle konnten wir aus unseren früheren Untersuchungen Kapital schlagen: Durch den Austausch des Lösungsmittels Dichlormethan durch Benzol konnten wir die Reaktivität des DMPs „zähmen“ und so die Isolierung des Lactols 179 als Hauptprodukt ermöglichen, während wir die Entstehung des zwar aufschlussreichen für uns aber belanglosen Lactons 141 umgingen.

Als wir die Synthese des Indolins **185** anfingen, schlügen wir wiederum mit großen Erwartungen unsere Zelte im Labor auf. Sehnstüchtig erwarteten wir die Fertigstellung von **185**, da wir eine authentische Probe ausgehend von natürlichem CP-263,114 **1** hergestellt hatten (Schema 27c). Wären beide Proben identisch, würde eine Totalsynthese erstmals in Sichtweite geraten und außerdem zeigen, dass die bei Pfizer durchgeführte, alleine auf NMR-Untersuchungen basierende Strukturzuordnung^[4] wahrscheinlich korrekt ist. Am 7. April 1999 um 20:30 Uhr schleppte mich (KCN) das CP-Team nach unten in die erste Etage des Beckman-Gebäudes vor ein NMR-Spektrometer. „Das müssen Sie sich unbedingt ansehen,“ sagte Phil mit einem breiten Grinsen auf seinem Gesicht. „Hoffentlich ist es das wert,“ sagte ich im Aufzug, auf dem Weg zum NMR-Raum. Der Bildschirm zeigte zwei übereinander dargestellte Spektren: oben das Spektrum des vom Naturstoff abgeleiteten Materials, unten die Signale einer 1:1 Mischung des synthetischen Indolinolactols **184** und des Indolinolactons **185**. Obwohl diese Reaktion nur im 100- μ g-Maßstab durchgeführt wurde und das Spektrum eine 1:1 Mischung von Ausgangsmaterial und Produkt zeigte, verdeutlichten die Spektren sowie die DC- und HPLC-Analyse, dass synthetisches **185** identisch mit dem vom Naturstoff abgeleiteten **185** ist! Dieses Mal war der Minotaurus nicht nur am nebelbedeckten Horizont gesichtet (siehe Abbildung 3), sondern, wie sich noch herausstellen sollte, tödlich verwundet (siehe blutender Minotaurus, Abbildung 7).

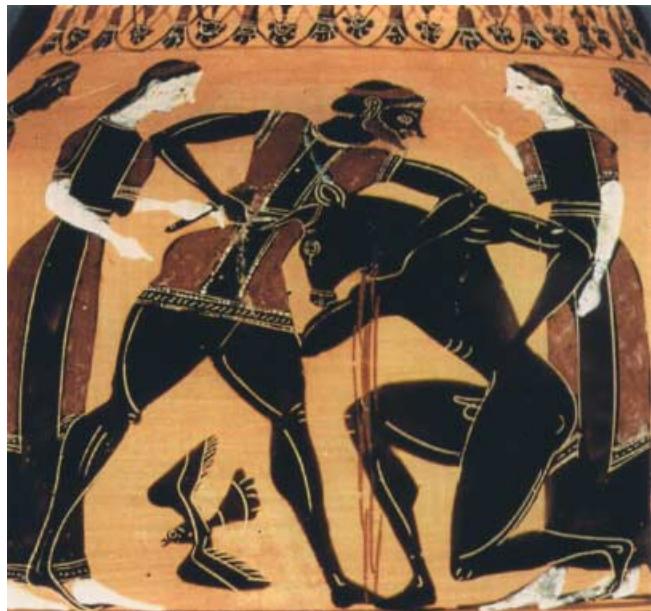
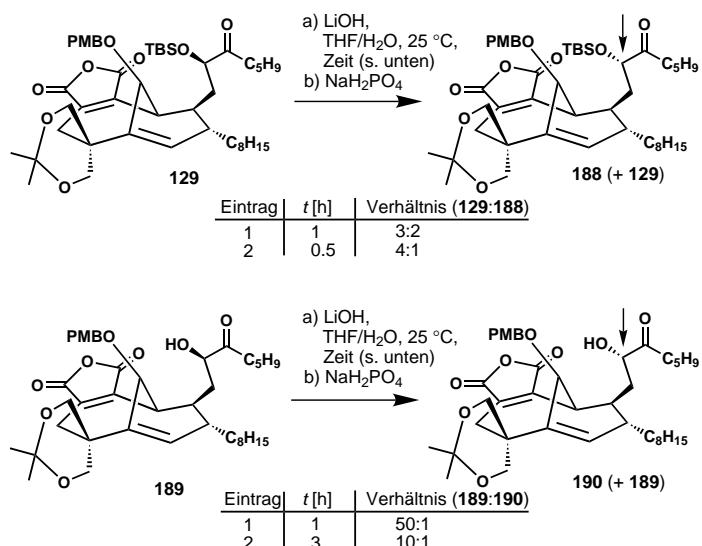


Abbildung 7. Das synthetische Indolinamid **185** stimmt mit der aus dem Naturstoff gewonnenen Probe überein. Der tödlich getroffene Minotaurus strauchelt!^[7]

Bevor wir unseren endgültigen Sieg verkünden konnten, musste jedoch noch einiges mehr an Arbeit erledigt werden. Unverzüglich begannen wir mit Modellstudien zur oxidativen Umwandlung des Indolins in das entsprechende Indol-Genstück. Gleichzeitig bereiteten wir eine authentische Probe des Indols **187** ausgehend vom Naturstoff (CP-263,114, **1**) vor.

Nach ungefähr 30 Stunden pausenloser Recherche kamen wir zu dem Schluss, dass *p*-Chloranil den mildesten und somit am besten geeigneten Kandidaten für den Schlüsselschritt von **185** zu **187** darstellt. Nachdem wir mehr synthetisches Indolin **185** hergestellt hatten, führten wir die Reaktion in siedendem Toluol mit einem Überschuss *p*-Chloranil durch und erhielten das begehrte synthetische Indol **187** (Schema 27d), welches identisch mit dem vom Naturstoff abgeleiteten Material war (Schema 27c).

Am 10. April 1999 waren wir bereit, die Totalsynthese abzuschließen. Lediglich ein letzter Schritt fehlte: die Hydrolyse der Indoleinheit. Wir überlegten uns, dass LiOH aufgrund des milden Charakters und der einzigartigen Löslichkeit, das am besten geeignete Reagens zur Bewältigung dieser Transformation sein sollte. Bevor wir die Reaktion mit unserer kostbaren Substanz ausprobieren wollten, entschlossen wir uns, eine Reihe verschiedener Modellstudien durchzuführen. Diese eher einfachen Experimente, deren primäres Ziel es war, die Stabilität der Maleinsäureanhydrid- und Hydroxyketoneinheit zu untersuchen, stellten sich jedoch als erstaunlich aufschlussreich heraus. Es gab mehrere Probleme, die vor einer Umsetzung unter basischen Reaktionsbedingungen überdacht werden mussten: 1) in welchem Ausmaß, wenn überhaupt, würde das sorgfältig aufgebaute C-7 Zen- trum epimerisieren?; 2) würde in Folge einer zerstörerischen Enolisierung des α -Hydroxyketons ein Gemisch von regioisomeren Hydroxyketonen entstehen?; und 3) wie stabil ist die empfindliche Maleinsäureanhydrideinheit unter basischen Reaktionsbedingungen? Zu unserem Entsetzen mussten wir feststellen, dass die Behandlung der Schlüsselverbindung **129**, die im fortgeschrittenen Teil der Synthese entsteht, mit LiOH (10 Äquivalente) in THF/Wasser, und einer NaH₂PO₄-Aufarbeitung bereits nach 1 Stunde zu einem 3:2 Gemisch der C-7 Epimere (**129:188**) führte, wie ¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt werden konnte (Schema 28). Stoppt man die Reaktion nach 30 Minuten, so wurde ein 4:1-Epimeren- gemisch mit **129** als Hauptbestandteil erhalten. Dieses



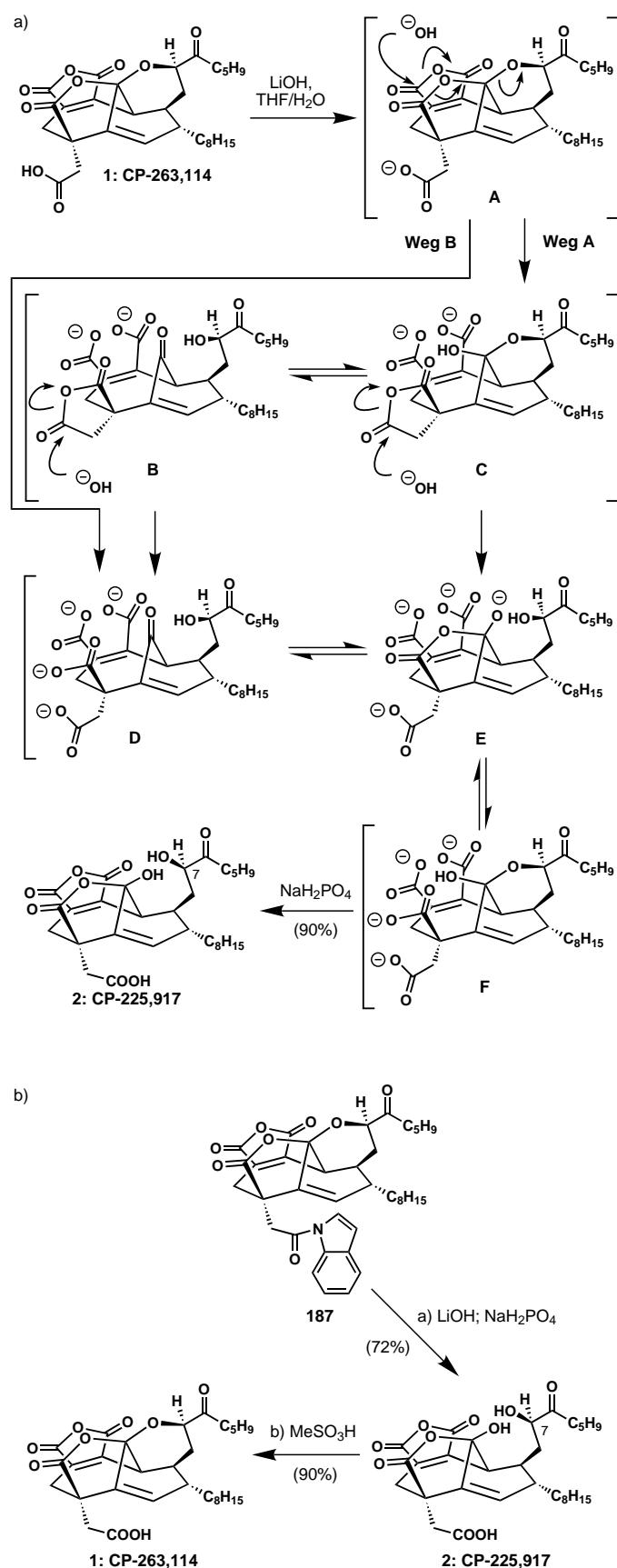
Schema 28. Modellstudien vor der finalen LiOH-Hydrolyse der Indoldeivate, bei der die CPs dann entstehen sollen.

Ergebnis war bereits beunruhigend und da im realen System ebenfalls mit einer zerstörerischen Isomerisierung des α -Hydroxyketonsystems gerechnet werden musste, konnte es nur noch schlimmer kommen. Mit diesem Gedanken im Hinterkopf setzten wir das Hydroxyketon **189** analogen Reaktionsbedingungen (LiOH, 10 Äquivalente, THF/Wasser und anschließende Aufarbeitung mit NaH_2PO_4) aus und stellten erfreut fest, dass das α -Hydroxyketonsystem ohne signifikante Epimerisierung ($>50:1$ **189:190** $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch bestimmt) nach 1 Stunde Reaktionszeit unversehrt blieb. Nach 3 Stunden betrug das Verhältnis immer noch bemerkenswerte 10:1 zugunsten von **189**.

Auf Basis dieser beruhigenden Modellstudien, testeten wir die Widerstandsfähigkeit von CP-263,114 **1**. Die Ausgangsverbindung CP-**1** hielt den Reaktionsbedingungen nicht lange stand und wurde rasch in das Schwestermolekül CP-**2** überführt! Ehrfreulicherweise verblieb das Stereozentrum C-7 intakt. Da es nun eine Möglichkeit gab, **1** in **2** zu überführen, erschien es uns als ob die Götter im finalen Kampf gegen den gefürchteten Minotaurus auf unserer Seite waren (so wie sie Theseus im Kampf gegen den Minotaurus zur Seite standen). Bevor wir allerdings den letzten Teil der Geschichte erzählen, müssen wir noch die Aufmerksamkeit auf den faszinierenden Mechanismus lenken, der die baseninduzierte Umwandlung von CP-263,114 **1** in CP-225,917 **2**, wie in Schema 29a dargestellt, untermauert. Bei dieser Sequenz handelt es sich um eine einzigartige Reaktionskaskade, bei der ausgehend von **1** das Maleinsäureanhydrid als Dianion zeitweilig maskiert wird, das γ -Hydroxylacton basisch geöffnet wird, die C29-Carbonsäure deprotoniert wird und der Wiederaufbau von **2** nach saurem Reaktionsabbruch bewerkstelligt wird.

Nachdem wir alle nötigen Vorbereitungen für den letzten Akt getroffen hatten, ließen wir uns mit geschärftem Schwert ein letztes Mal auf den Minotaurus ein. Die finale Reaktion wurde am 12. April 1999 um 1:00 Uhr angesetzt. Einige Stunden später war sie beendet (Schema 29b)! Ich (KCN) erfuhr von diesen Heldenataten bei Ankunft im Labor um 8:00 Uhr des gleichen Tages. Ich brauche wohl nicht zu erwähnen, dass Phil und Zhong nur durch pures Adrenalin wegen der erfolgreichen Isolierung von CP-225,917 **2** und der anschließenden Überführung in CP-263,114 **1** wach gehalten wurden. Nach diesem finalen Schlag schickten wir innerhalb von 24 Stunden an die *Angewandte Chemie* zwei Kurzmitteilungen.^[5a,b] Abbildung 8b zeigt das triumphierende CP-Team, das mit einem breiten Grinsen die erbrachte Leistung feiert.

Häufig stellt das Erreichen des Zielmoleküls den Endpunkt einer Totalsynthese dar, nicht aber in diesem Fall. Für uns war es klar, dass wir im Verlaufe unserer Reise zum Mittelpunkt des Labyrinths an mehreren Stellen auf Gold gestoßen waren. Nun war es an der Zeit, die Erfolge dieser Kampagne zusammenzuführen und die zahlreichen Erfindungen und Entdeckungen zu verwerten. Im Folgenden beschreiben wir die Anwendung dieser neuen Methoden, beginnend mit der Bestimmung der absoluten Konfiguration der CP-Verbindungen durch eine asymmetrische Synthese.



Schema 29. a) Die Umwandlung von CP-263,114 **1** in CP-225,917 **2**. Die bemerkenswerte LiOH-Kaskadenhydrolyse sowie Betrachtungen des Mechanismus. b) 12. April 1999: Die Totalsynthese der CP-Verbindungen **1** und **2** ist abgeschlossen.

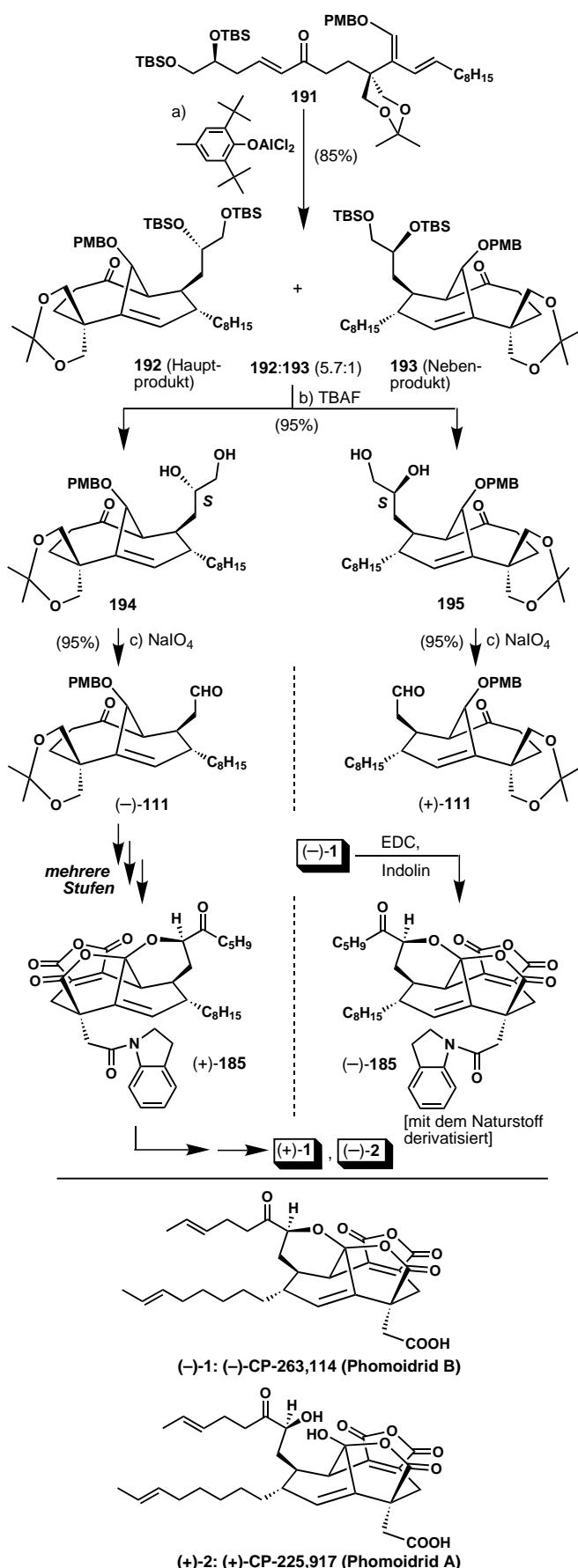


Abbildung 8. Oben: links: K. C. Nicolaou (links) und Phil S. Baran (rechts) vor dem „Schlachtfeld der CPs“; rechts: Phil S. Baran (links) und Yong-Li Zhong (rechts) bei einer Eroberung außerhalb des Labors. Unten: Das triumphierende „CP-Team“ kurz nach Vollendung der Totalsynthese, von links nach rechts: Ha-Soon Choi, Won-Hyung Yoon, Kin Chiu Fong, Yong-Li Zhong, Phil S. Baran und Yun He, K. C. Nicolaou sitzend.

10. Asymmetrische Synthese der CP-Verbindungen

Die von uns und von anderen Gruppen durchgeführten Versuche, die absolute Konfiguration der CP-Verbindungen durch die Röntgenstrukturanalyse kristalliner Schweratom-derivate zu bestimmen, wurden vereitelt, da keine geeigneten Einkristalle gezüchtet werden konnten. Daher richteten wir unsere Aufmerksamkeit auf die Bestimmung der absoluten Konfiguration dieser Verbindungen durch eine chemische Synthese. Unsere asymmetrische Totalsynthese zur Bestimmung der absoluten Konfiguration der CP-Verbindungen ist in Schema 30 zusammengefasst.^[5c] Das besondere Kennzeichen dieser Strategie ist die Kombination aus substrat- und reagensbasierter Kontrolle der Stereoselektivität.

Kurz nach unserer Veröffentlichung erschienen drei weitere Synthesen der CP-Verbindungen von den Arbeitsgruppen um Shair,^[36] Fukuyama^[37] und Danishefsky.^[28] Alle drei Synthesen haben ein elegantes Konzept und wurden meisterhaft durchgeführt. Die von Shair^[36] und Fukuyama^[37] durchgeführten Synthesen bestätigten zudem die von uns getroffene Zuordnung der absoluten Konfiguration.



Schema 30. Asymmetrische Totalsynthese der CP-Verbindungen (oben) und Bestimmung der absoluten Konfiguration.

11. Der Abbau des Goldes: Entdeckung und Entwicklung neuer Synthesemethoden

Nachdem wir das Labyrinth der CP-Synthese durchlaufen und die interessanten Punkte markiert hatten, begannen wir damit, die unterschiedlichen Möglichkeiten, die allgemeine Gültigkeit sowie die mechanistischen Aspekte der entwickelten und entdeckten Reaktionen zu untersuchen. Diese Untersuchungen verliefen nach einem Schneeballsystem, da uns die zusammengetragenen Erkenntnisse über die Mechanismen der verwendeten Reaktionen die Ausarbeitung weiterer Strategien und unter Verwendung altbekannter Reagenzien die Durchführung neuer Reaktionen ermöglichte. Im Folgenden berichten wir kurz und in nahezu chronologischer Reihenfolge von den neuen Synthesestrategien, die im Laufe dieser Untersuchungen entwickelt wurden.

11.1. Acylmesylate und die Synthese sterisch gehinderter Diazoketone

Die Verwendung von Acylmesylaten als neuartiger Ersatz für die bereits erwähnten Acylchloride sterisch gehinderter Carbonsäuren (Schema 22b) wurde durch die Synthese einer Vielzahl gehinderter Ketone (Schema 31a) in verschiedenen molekularen Grundgerüsten, einschließlich Steroiden wie **196** und Verbindungen der Familie der Vancomycin-Antibiotika wie **198**, demonstriert.^[38] Zusätzlich ermöglichte die Isolie-

lung des ersten stabilen Acylmesylates **201** die vollständige Charakterisierung der physikalischen Eigenschaften dieser chemischen Einheit (Schema 31b).^[38] Diese Studien beleuchteten zudem die unerforschte Chemie dieser hochreaktiven Spezies (in allgemeiner Form dargestellt in Schema 31c) und lieferte Hinweise auf die zu erwartenden Produkte, abhängig von der an die reaktive Gruppe gebundene Molekülstruktur.^[38]

11.2. Homologisierung sterisch gehinderter Aldehyde durch die Bildung von Cyanhydrinen

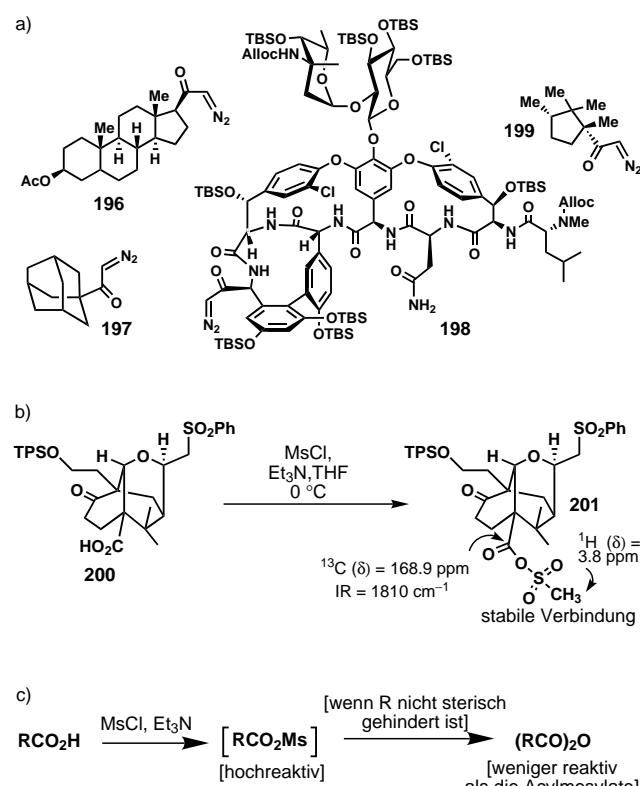
Unser Bemühen, die „Weihnachtsverbindung“ **141** um ein Kohlenstoffatom zu verlängern, führte zu der Entwicklung einer neuen Strategie zur Homologisierung sterisch gehinderter Aldehyde, bei der sogar die Anwesenheit von Ketonen und anderen elektrophilen Funktionalitäten toleriert wird (siehe Schema 23a). Wir konnten zeigen, dass dieser Prozess eine breite Anwendbarkeit hat, Schema 32a zeigt einige ausgewählte Beispiele, geordnet nach Substanzklassen und ihrem Stellenwert.^[39] Außerdem führten wir Experimente zur Bestätigung des einzigartigen Mechanismus der Reaktion (Schema 32b) durch, sodass wir die spezielle Bedeutung der eingesetzten Reagenzien im Reaktionsverlauf untersuchen konnten sowie einen Einblick in die Reaktivität der Cyanhydrine und ihrer potentiellen Anwendung als Schutzgruppen für Ketone erhielten.^[39]

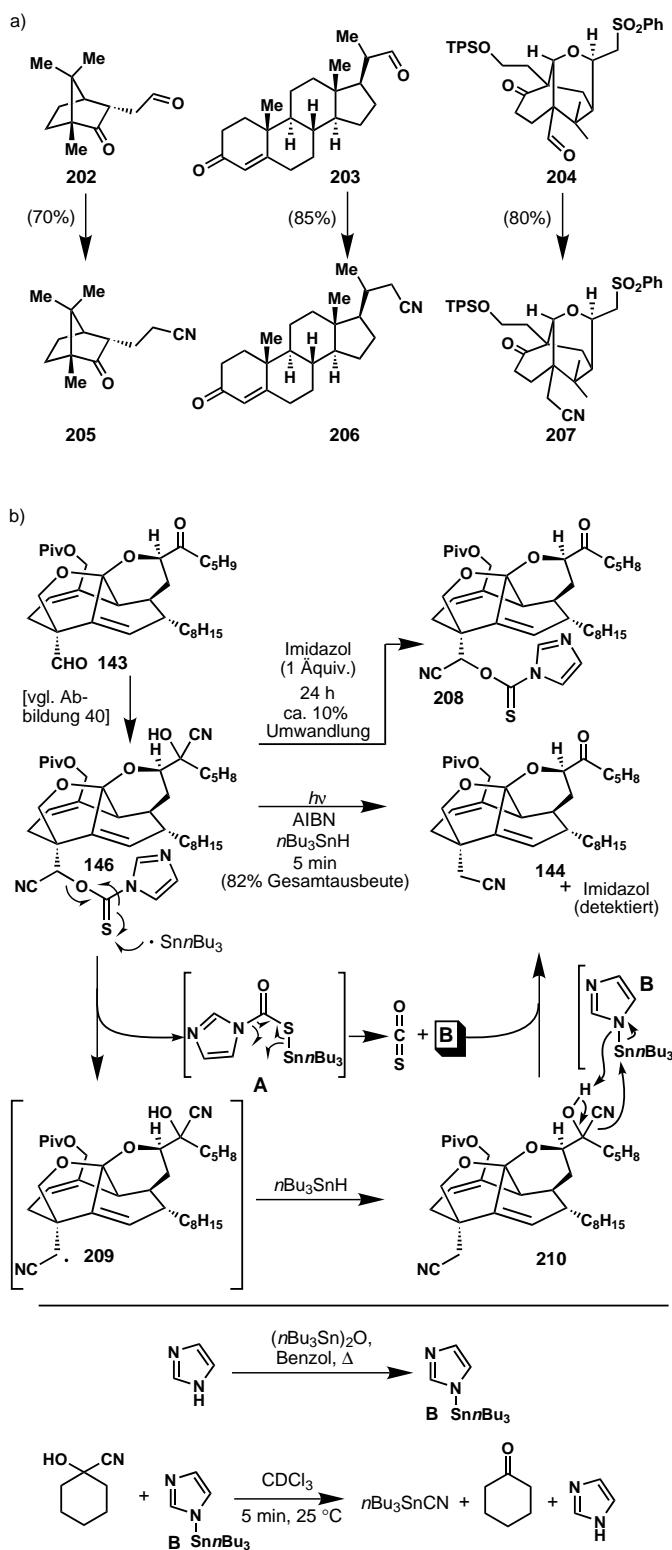
11.3. Die DMP- und IBX-Kaskadenreaktion zur Synthese von Heterocyclen ausgehend von Aniliden, Urethanen und Harnstoffderivaten

Die Faszination über die unerwartete Reaktion von DMP mit Substrat **166** zur Herstellung des Heterocyclus **169** (siehe Schema 25b) führte uns auf eine Expedition zur genaueren Untersuchung dieser Oxidation. Nach welchem Mechanismus verläuft diese beispiellose Transformation, welche Voraussetzungen waren nötig und wie groß ist das Substratspektrum?

Ausgehend von der Vermutung, dass für die Reaktion ein Anilid und eine Oleinfunktion benötigt wird, konzentrierten wir uns auf Substrate, die diese funktionellen Gruppen enthielten. Unsere ersten Versuche verliefen enttäuschend, da sie nur mit sehr geringen Ausbeuten zum gewünschten Produkt führten (Schema 33a). Wir kamen zu der Überzeugung, dass der Einbau der Olefineinheit in das Ringsystem die Effizienz der Reaktion, aufgrund der eingeschränkten Konformation und der erhöhten Elektronendichte, deutlich verbessern sollte. Und tatsächlich erwies sich diese Modifikation als entscheidend, um komplexe polycyclische Systeme mit präparativ akzeptablen Ausbeuten aufzubauen (Schema 33b).

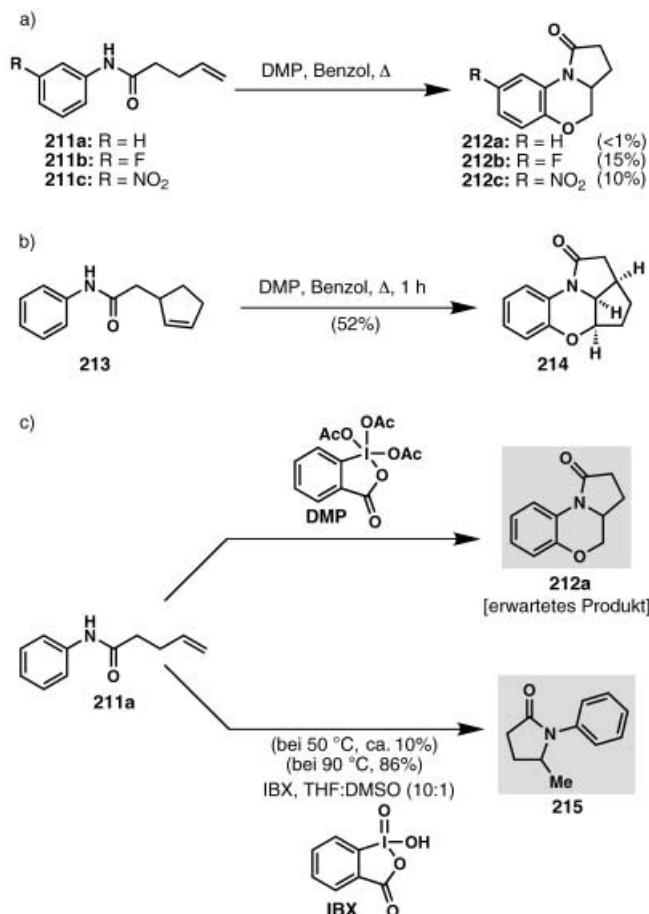
Gleichzeitig untersuchten wir, wie die DMP-Vorstufe IBX (2-Iodoxybenzoësäure) mit Aniliden reagieren würde. Möglicherweise lieferten diese Versuche den gleichen Polycyclus sogar noch effizienter. Als Lösungsmittel verwendeten wir nicht Benzol, sondern aufgrund der besseren Lösungseigenschaften





Schema 32. a) Beispiele für die selektive Homologisierung von Keto-aldehyden unter Verwendung der Cyanhydrin-Technologie. b) Mechanismus der Cyanhydrin-basiierenden Homologisierung sterisch anspruchsvoller Aldehyde in Gegenwart von Ketonen.

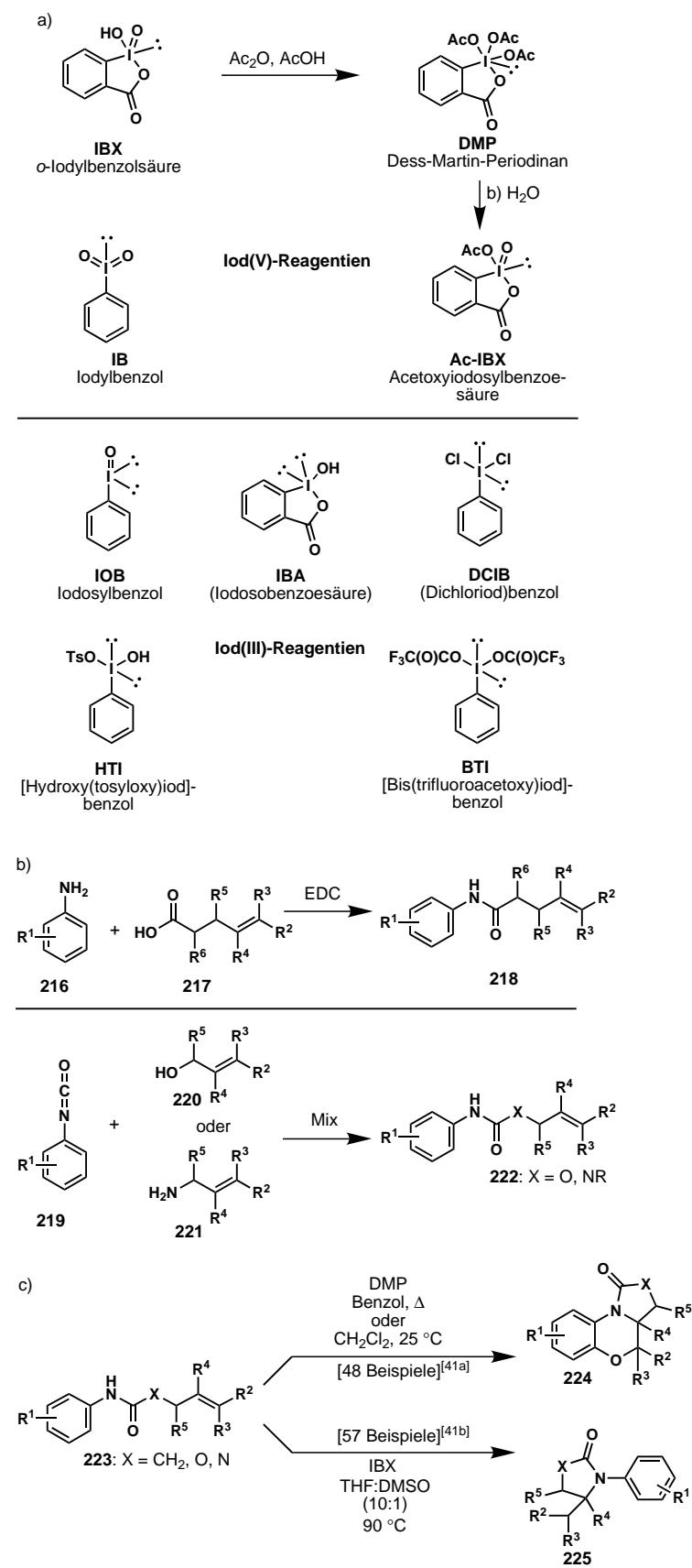
schaften und der Analogie zu den Alkoholoxidationen mit IBX ein Gemisch aus THF:DMSO (10:1). Führten wir die Reaktion mit dem vereinfachten Substrat **211a** bei 50°C durch, so erhielten wir nicht den Polycyclus **212a**, sondern das



Schema 33. a) Die ersten enttäuschenden Versuche zur Herstellung von polycyclischen Systemen unter Verwendung von DMP. b) Die Verwendung von höher substituierten Molekülen in der DMP-Kaskade führt zu Heterocyclen in brauchbarer Ausbeute. c) Entdeckung der IBX-Cyclisierung.

γ -Lactam **215** in 10% Ausbeute (Schema 33c). Erhöhten wir die Reaktionstemperatur aber auf 90°C, so konnten wir eine erstaunlich effiziente Umwandlung zu **215** beobachten. In Wirklichkeit wurde dieses Resultat von mir (KCN) mit beträchtlicher Skepsis aufgenommen. Sollte dieses bizarre Ergebnis durch mangelhafte experimentelle Fähigkeit zu Stande gekommen sein oder hatten wir eine weitere neue Reaktion entdeckt? Und wie war es möglich, dass noch niemand von der Reaktion dieser auf Iod(v)-basierenden Reagenzien oder hypervalenten Iodverbindungen im Allgemeinen berichtet hatte? Es war an der Zeit, dieses Ergebnis von einem globaleren Standpunkt aus zu betrachten.

Schema 34a zeigt einige Beispiele von auf Iod(III)- und Iod(V)-Spezies-basierenden Reagentien. Während die Chemie der Iod(III)-Reagentien ausgiebigst untersucht wurde, ist die Anwendung der Iod(V)-Reagentien bislang beschränkt auf die Oxidation von Alkoholen und einigen ähnlichen Reaktionen. Zum Beispiel beinhaltet Varvoglis 223 Seiten lange Abhandlung über hypervalente Iodreagentien^[40] nur 10 Seiten, die sich mit den Reaktionen von Iod(V)-Verbindungen beschäftigen (5 Seiten behandeln die Oxidation von Alkoholen und 5 Seiten beschäftigen sich mit der Verwendung von Iod(V)-Reagentien als Co-Oxidationsmittel in selen- und



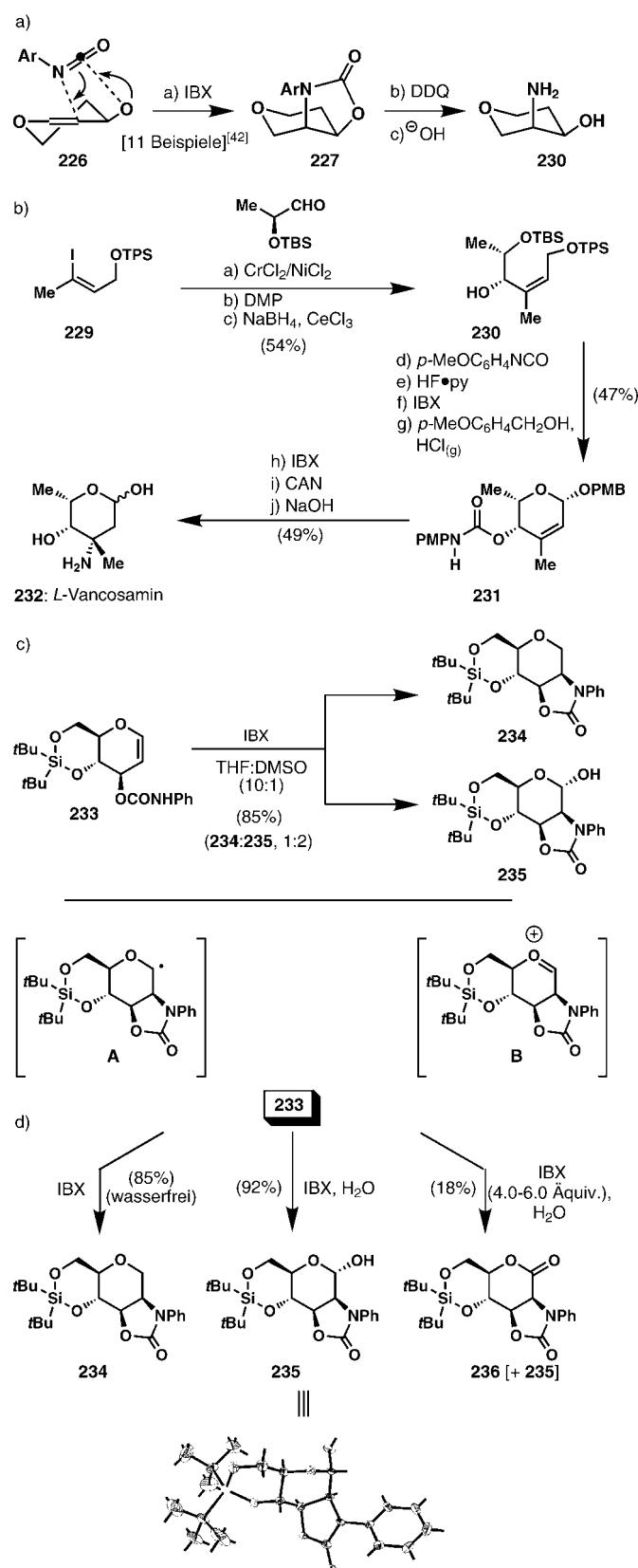
Schema 34. a) Ausgewählte Beispiele hypervalenter Iodverbindungen (III und V). b) Die einfache Herstellung von Amiden (oben) wurde im Hinblick auf größere Diversität auf kommerziell erhältliche Phenylisocyanate und allylische Alkohole und Amine ausgeweitet (unten). c) Allgemeingültiges Schema für die bemerkenswerten DMP- und IBX-Reaktionen.

vanadiumkatalysierten Reaktionen); der restliche Artikel konzentriert sich auf die populäreren Iod(III)-Spezies. Um herauszufinden, in wie weit es sich bei unserer Entdeckung um eine einfache Anomalie oder um eine präparativ brauchbare Anwendung handelte, begannen wir sofort mit der Aufklärung der allgemeinen Gültigkeit und des Substratspektrums dieser Transformation.

Da die Ausgangsverbindungen für die DMP- und die IBX-Cyclisierungen identisch waren, konnten wir die Verwendbarkeit beider Reagenzien gleichzeitig überprüfen. Die als Substrat eingesetzte Anilidbibliothek wurde rasch durch einfache Synthesebausteine erweitert, wie in Schema 34b dargestellt ist. Auf diesem schnellen Wege gelang es uns, die für eine erfolgreiche Reaktion benötigten Strukturparameter, d.h. eine Anilideinheit in direkter Nachbarschaft zu einem Olefin, genau festzulegen. Wir vermuteten zudem, dass sich diese Reaktion auch auf die Reaktion olefinischer Urethane und Harnstoffderivate ausweiten lassen würde. Und tatsächlich konnte die DMP- und IBX-Cyclisierung mit Urethanen und Harnstoffen als Ausgangsmaterial zur Herstellung diverser Heterocyclen genutzt werden (Schema 34b und c). Es dauerte einige Tage, bis wir realisierten, welches Potential in der Goldmine steckte, auf die wir gestoßen waren!^[41] Aufgrund der aufregenden Entdeckungen verlief unser erster Streifzug in dieses unerforschte Terrain nicht besonders geordnet und oftmals gingen wir beim Studium der neuen Reaktionen von DMP und IBX einige Schritte vor und wieder zurück, wobei wir immer von Hypothesen über den Reaktionsmechanismus geleitet wurden. Im Folgenden werden wir versuchen, in chronologischer Reihenfolge von diesen Entdeckungen zu berichten und werden daher erst später auf die DMP-Cyclisierungen und ihren Mechanismus eingehen; zunächst waren wir fasziniert von den IBX-Cyclisierungen.

11.4. IBX-vermittelte Synthese von Aminozuckern

Die hohe Effizienz mit der *cis*-1,2-Aminoalkohole ausgehend von Allylalkoholen mit dieser neu entdeckten IBX-Reaktion synthetisiert werden können, inspirierte uns dazu, diesen Prozess an Kohlenhydratgerüsten genauer zu studieren (Schema 35a). Die Herstellung von Aminozuckern und deren Derivaten stellt ein wertvolles Synthesenziele dar, da diese Verbindungen eine wichtige Stoffklasse biologisch aktiver Moleküle darstellen. Verwendeten wir die abspaltbare *p*-Methoxyphenylgruppe am Stickstoffatom waren wir in der Lage, eine Reihe verschiedener Aminozucker in hohen Ausbeuten unter vollständiger Stereokontrolle zu erhalten. Um ihre Leistungsstärke weiter zu zeigen, nutzten wir



Schema 35. a) Anwendung der IBX-Cyclisierung in der Aminozuckersynthese, Ar = *p*-Methoxyphenyl. b) Die Synthese von **233** unter Verwendung der IBX-basierten Aminozuckersynthese. c) Die Reaktion von **233** mit IBX führt zu einem Gemisch aus **234** und **235**, wahrscheinlich verläuft die Reaktion über die radikalische Spezies **A** und die Oxoniumspezies **B**. d) Die Synthese der 1-Desoxyaminozucker, Aminozucker und Aminozuckerlactone, ausgehend von **233** und Glycalurethanen.

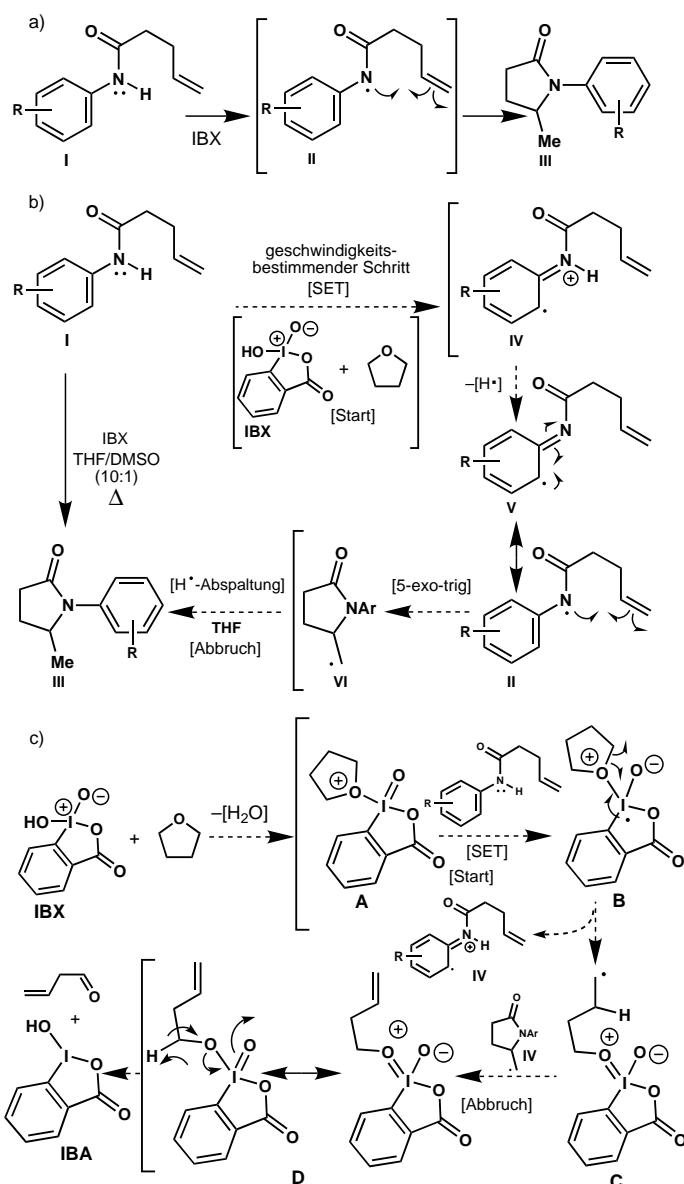
die Reaktion, zu der effizienten Synthese von L-Vancosamin **232**, wie in Schema 35b gezeigt ist.

Die IBX-Reaktion verlockte uns außerdem dazu, das Glycalurethan **233** als Substrat einzusetzen (Schema 35c). Entgegen unseren Erwartungen wurde nicht ausschließlich der 1-Desoxyaminozucker **234** isoliert, sondern zusätzlich die Bildung des Aminozuckerderivates **235** als Nebenprodukt (im Verhältnis von ca. 1:2) beobachtet. Wir stellten die Hypothese auf, dass **235** aus dem Angriff eines Wassermoleküls an eine Oxoniumspezies wie **B** in Schema 35c hervorgehen könnte. Daraus folgerten wir, dass die Kontrolle des Wassergehalts im Reaktionsgemisch ermöglichen sollte, die Reaktion entweder in Richtung der 1-Desoxyaminozucker oder Aminozucker zu lenken. Tatsächlich wurde unsere Vermutung bestätigt, da das Glycal **233** (und eine Reihe weiterer Glycale) verlässlich und in hohen Ausbeuten in 1-Desoxyaminozucker, z. B. **234**, oder Aminozuckerderivate, z. B. **235**, überführt wird, wobei ausschließlich der Wassergehalt die Reaktion kontrolliert (Schema 35d). Durch die Verwendung von überschüssigem Oxidationsmittel kann diese einstellbare Kaskadenreaktion ebenfalls zur Herstellung von Aminozuckerlactonen wie **236** eingesetzt werden; obwohl das gleiche Ziel effizienter durch die separate Oxidation der Aminoalkohole erreicht werden kann, z. B. **235** → **236**.

Nach unseren Untersuchungen zur Synthese von Aminozuckern^[42] machten wir uns Gedanken über den Mechanismus der IBX-induzierten Cyclisierungsreaktion. Unsere Vorstellung des Reaktionsmechanismus ist in Schema 36 dargestellt. Das anfängliche Postulat, dass Amidradikale in die Reaktion involviert sind (Schema 36a), war zwar richtig, allerdings zu simpel. H. Martin R. Hoffman machte uns als erster darauf aufmerksam, dass diese Reaktion nach einem Ein-Elektronen-Transfer-Mechanismus (SET) verlaufen könnte, und wir postulierten daraufhin den in Schema 36b gezeigten Mechanismus für diesen Prozess. Die Möglichkeit eines IBX·THF-Komplexes (Schema 36c) wurde erst einige Monate später, nach Isotopenmarkierungs- und NMR-Experimenten sowie kinetischen und elektrochemischen Untersuchungen formuliert.^[43] Erst zu diesem Zeitpunkt realisierten wir das volle Potential von IBX als vielseitigem und leicht kontrollierbarem SET-Reagens.

11.5. IBX-vermittelte Herstellung von α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen

Mit einem zunehmenden jedoch noch nicht vollständigem Maß an Verständnis für die Reaktivität von IBX machten wir uns Gedanken darüber, welche weiteren Verbindungstypen mit IBX eine Komplexbildung eingehen könnten. Bekannt war, dass Alkohole mit IBX Komplexe bilden, aus denen dann die entsprechenden oxidierten Spezies entstehen (Schema 37a). Zusätzlich fanden wir, dass THF mit IBX vermutlich eine Art Komplex bildet (Schema 37a). Würde eine Carbonylgruppe in ihrer Enolform ebenfalls einen Komplex mit IBX bilden? Wenn ja, könnte man auf diesem Wege das entsprechende α,β -ungesättigte System erhalten? Zu diesem Zeitpunkt war diese Erwartung wahrscheinlich noch zu weit hergeholt. Wäre IBX tatsächlich in der Lage



Schema 36. Unsere revidierte Vorstellung des Mechanismus der SET-basierten IBX-vermittelten Cyclisierung von Aniliden und ähnlichen Verbindungen (a und b) und die Rolle des Lösungsmittels, THF dabei (c).

diese Umwandlung durchzuführen, warum hatte im Laufe der hundertjährigen Geschichte des Reagens noch niemand davon berichtet? Wir erwarteten, dass, wenn IBX in der Lage ist, die Carbonylverbindung in ihrer Enolform abzufangen, eigentlich die Oxidation zur entsprechenden α,β -ungesättigten Verbindungen resultieren sollte.

Das erste Experiment zur Einführung einer Doppelbindung in Nachbarstellung zu einer Carbonylfunktion mit IBX wurde am 9. März 2000 erfolgreich durchgeführt. Als Zhong und Phil mir von dieser Neuigkeit berichteten, reagierte ich (KCN) wiederum skeptisch, war aber zugleich heimlich etwas erfreut. Wie in Schema 37b gezeigt, wurden unsere Schlussfolgerungen über den Mechanismus (gleichgültig ob richtig oder falsch!) mit einer effizienten Methode zur Herstellung einer Vielzahl verschiedener α,β -ungesättigter Verbindungen belohnt. Da IBX zudem ein sehr leistungsfähiges Oxidations-

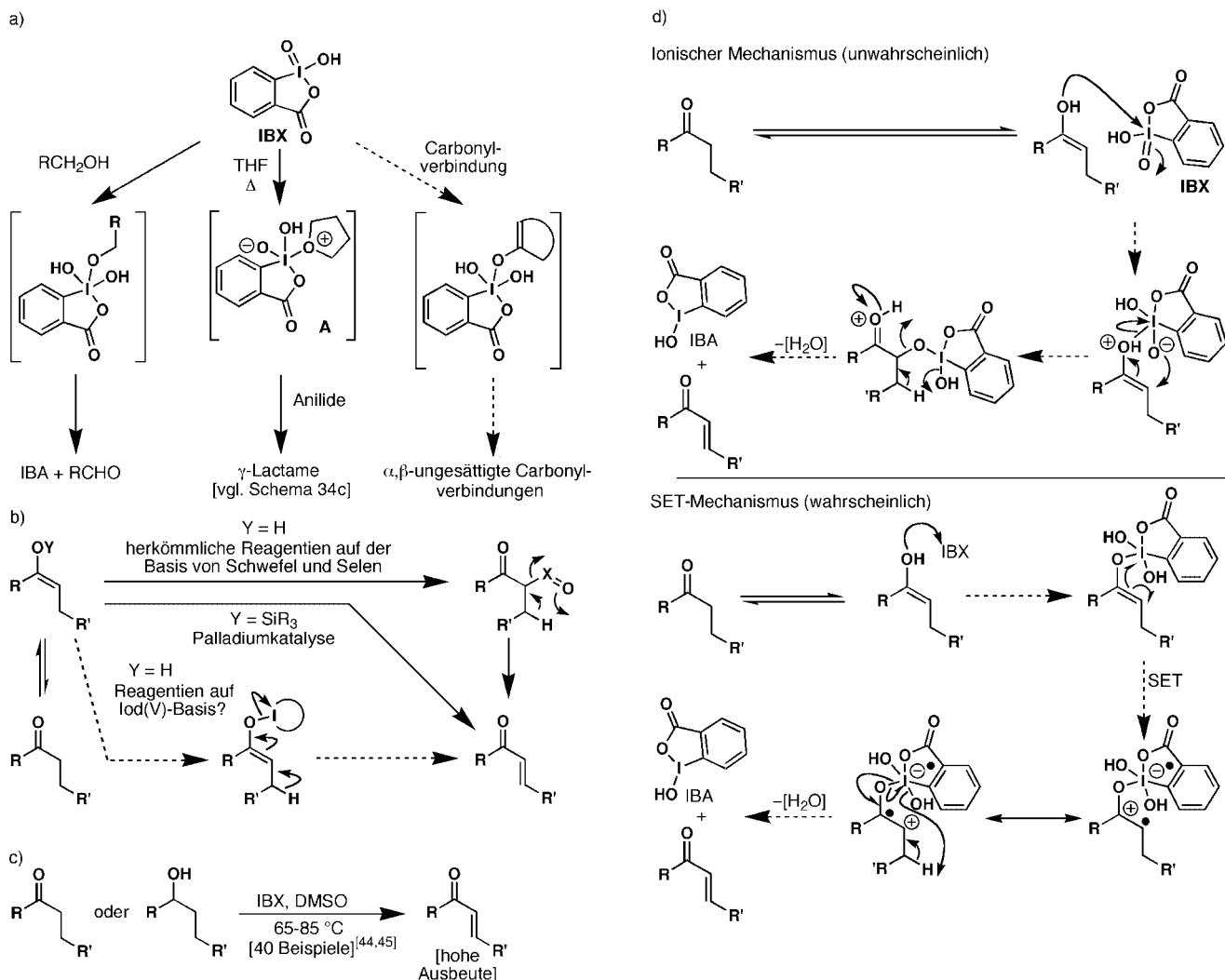
mittel für Alkohole ist, gelang uns in einer Eintopfreaktion ausgehend von den entsprechenden Alkoholen die Synthese α,β -ungesättigter Carbonylverbindungen mit sehr hohen Gesamtausbeuten (Schema 37c). Wir konnten zudem feststellen, dass viele Schutzgruppen sowie andere empfindliche Funktionalitäten, einschließlich stickstoffhaltiger Heterocyclen und Amide, die Reaktion nicht beeinträchtigen. Einfache primäre Alkohole können sogar in hohen Ausbeuten zu den entsprechenden α,β -ungesättigten Aldehyden oxidiert werden.^[44,45]

Wie sich herausstellte, musste der anfänglich vorgeschlagene ionische Reaktionsverlauf zugunsten des SET-basierten Mechanismus (Schema 37d) abgeändert werden. Doch kehren wir jetzt zu den DMP-Cyclisierungen und den detaillierten Untersuchungen des Mechanismus zurück, die zur Entwicklung einer Vielzahl zusätzlicher Technologien geführt hat.

11.6. Neue Synthesetechnologien zur Herstellung von *p*-Chinonen, *o*-Imidochinonen und davon abgeleiteten komplexen Molekülstrukturen

Ohne die benötigten Informationen war uns bewusst, dass unsere erste Analyse des Reaktionsmechanismus der DMP-Kaskadenreaktion zunächst rein spekulativ und wie sich später herausstellen sollte, eher primitiv war. Nach ausführlichen Optimierungsstudien, bemerkten wir den besonderen Einfluss von Wasser auf die Reaktion. Anhand von Kontrollexperimenten und Isotopenmarkierungsstudien (Schema 38a) waren wir in der Lage, den in Schema 38b dargestellten Mechanismus zu formulieren. Außergewöhnlich an dieser Reaktion ist, dass zwei verschiedene Iod(v)-Reagentien, DMP und Ac-IBX, zusammenwirken. Diese synergistische Reaktivität konnte nachgewiesen werden, da keine Reaktion beobachtet wurde, wenn eine Überschuss an DMP oder ausschließlich Ac-IBX verwendet wurde. Diese detailliertere Untersuchung der DMP-Cyclisierung führte zu einer überarbeiteten Synthesevorschrift, welche die Durchführung der Reaktion in Dichlormethan bei Raumtemperatur ermöglicht.^[43]

Im Zuge der Untersuchungen des Mechanismus der DMP-Reaktion stolperten wir über das ^{18}O -markierte *p*-Chinon Nebenprodukt **240- ^{18}O** (Schema 38a). Diese Verbindungstypen hatten wir zuvor, aufgrund der unter den ursprünglichen Reaktionsbedingungen verwendeten höheren Reaktionstemperatur, bei der diese Spezies nicht stabil ist, nicht beobachtet. Logischerweise sollte das Entfernen der im Ausgangsanilid gebundenen Olefineinheit zu einer Maximierung der Ausbeute der *p*-Chinonverbindung führen. Die in der Natur sowie in medizinisch Wirkstoffen weit verbreitete und vielfach eingesetzte Chinoneinheit trieb uns an, dieses genauer zu untersuchen. Zu unserer Freude fanden wir, dass etliche an 4-Position substituierte Anilide einfach und in guten Ausbeuten zu den entsprechenden *p*-Chinonen oxidiert werden konnten (Schema 38c oben). Obwohl in 3-Position substituierte Anilide zu unvorhersehbaren Ergebnissen führten, lieferten ihre in 2-Position substituierten Gegenstücke die entsprechenden *o*-Imidochinone in hohen Ausbeuten (Sche-



Schema 37. a) Betrachtungen der IBX-Reaktivität führen zum b) Mechanismus-inspirierten Design des IBX-vermittelten Prozesses zur Einführung von α,β -ungesättigten Systemen in Carbonylsysteme. c) Die IBX-vermittelte Dehydrierung von Carbonylverbindungen. d) Mögliche ionische (oben) und SET-vermittelte (unten) Mechanismen für die Dehydrierung von Carbonylverbindungen mit IBX.

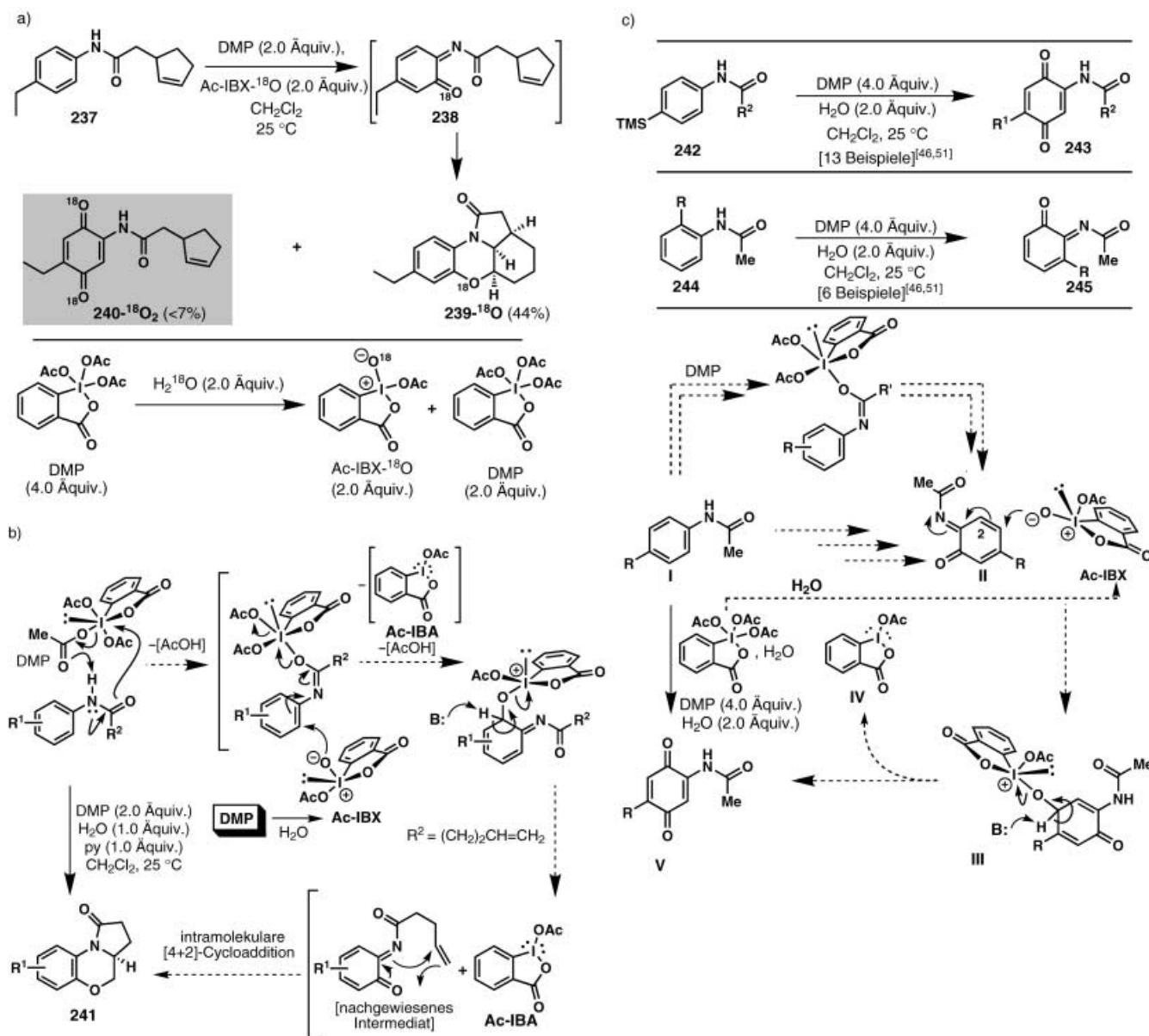
ma 38c mitte). Dieses ist die erste allgemeine Methode für die Synthese dieser seltenen Verbindungsart.^[46]

Anhand der Markierungsstudien (Schema 38a) konnte verdeutlicht werden, dass an der Bildung der *p*-Chinone zwei Moleküle Ac-IBX beteiligt sind. Wie in Schema 38c unten gezeigt, postulierten wir, dass ein *o*-Imidochinon (**II**) die Vorstufe des *p*-Chinons (**V**) ist, welches sich in Folge des Angriffs eines weiteren Ac-IBX-Moleküls bildet. Im Falle der in 2-Position substituierten Anilide könnte die erhöhte sterische Hinderung einen Angriff des Ac-IBX auf das intermedial gebildete *o*-Imidochinon verhindern, was erklärt, warum letztgenannte Verbindungen nicht zu den *p*-Chinonen führen. Wie in Schema 39a dargestellt, stellte es sich heraus, dass *o*-Imidochinone eine effiziente intermolekulare Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf eingehen. Diese Reaktion stellt die intermolekulare Variante der ursprünglichen DMP-Kaskadencyclisierung dar (Schema 38b).

Aufgrund der allgemeinen Gültigkeit der *p*-Chinonbildung (Schema 38a oben) hat die direkte Synthese dieser Verbindungen ausgehend von Aniliden eine wesentliche Bedeutung

in der Organischen Synthese. So erfordert der Aufbau der *p*-Chinoneinheit ausgehend von einem Arengrundkörper nicht länger die Verwendung von Schutzgruppen an den Sauerstoffatomen. Im Wesentlichen kann man eine Anilideinheit als latentes *p*-Chinonsystem auffassen, da beide Sauerstoffatome unter Verwendung von DMP gleichzeitig eingebaut werden können. Um zu zeigen, dass diese Synthesemethode zum Aufbau komplexer Molekülstrukturen geeignet ist, setzten wir uns die Totalsynthese der natürlich vorkommenden und biologisch aktiven Substanzen Epoxychinomycin B (250, Schema 39b)^[47] und BE-10988 (254, Schema 39c)^[44] als Ziel.

Die Epoxychinomycine, isoliert aus *Amycolatopsis* sp. MK299-95F4, stellen eine Klasse strukturell verwandter Antibiotika und entzündungshemmender Wirkstoffe dar.^[47] Aufgrund der möglichen therapeutischen Anwendung als entzündungshemmende Wirkstoffe und zur Behandlung rheumatischer Arthritis, schenken Syntheschemiker den Epoxychinomycinen sowie verwandten Verbindungen beachtliche Aufmerksamkeit.^[49] Unsere Totalsynthese von Epo-



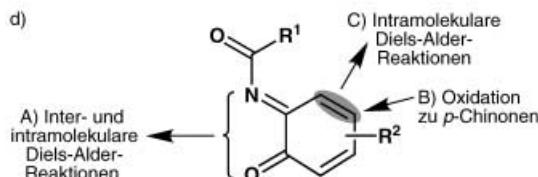
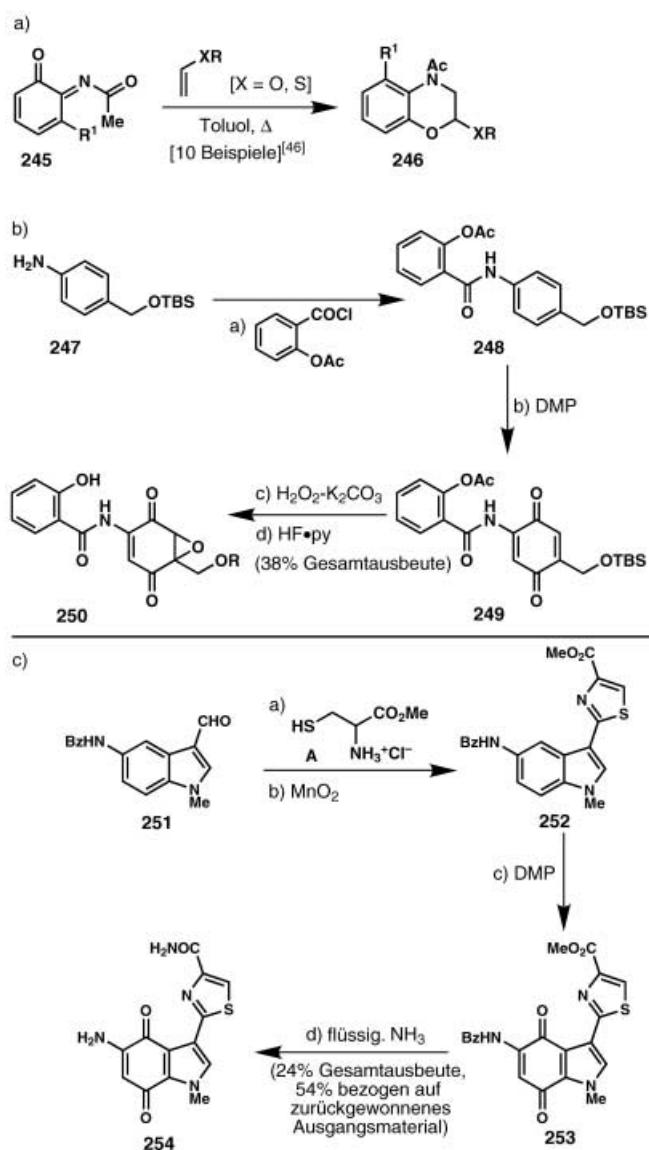
Schema 38. a) ^{18}O -markierte Studien der DMP-Kaskadenreaktion. b) Die vorgeschlagenen Mechanismen zeigen die DMP-vermittelte Polycyclisierung olefinischer Arylamide. c) Synthese von *p*-Chinonen ausgehend von 4-substituierten Aniliden (oben), Synthese von *o*-Imidochinonen ausgehend von 2-substituierten Aniliden (mitte) und ein vorgeschlagener Mechanismus als Erklärung der Oxidation von *o*-Imidochinonen in *p*-Chinone mit DMP (unten).

xychinomycin B **250**,^[46] des wirksamsten Mitglieds dieser Substanzklasse, stellt den derzeit kürzesten Zugang zu dieser Verbindung dar. Die Synthese besteht aus vier einfachen Syntheseoperationen, geht von leicht zugänglichen Ausgangsverbindungen aus und liefert das Zielmolekül mit einer Gesamtausbeute von 38 % (Schema 39b).

BE-10988 (**254**, Schema 39c) hat ein sehr hohes Potential für die Anwendung in der Chemotherapie, da die Verbindung ein hochwirksamer Topoisomerase-II-Inhibitor ist.^[49, 50] Die Molekülstruktur von BE-10988 **254** besteht aus einem neuartigen thiazolsubstituierten Indol-Chinon-Grundkörper, welcher eine neue Möglichkeit eröffnet, die Anwendbarkeit und Chemoselektivität der Tandem-DMP-Cyclisierung zu studieren. Unsere Totalsynthese von BE-10988 **254** (Schema 39c) ist die kürzeste und effizienteste Route (24 % isolierte Gesamtausbeute, 54 % Ausbeute bezogen auf zu-

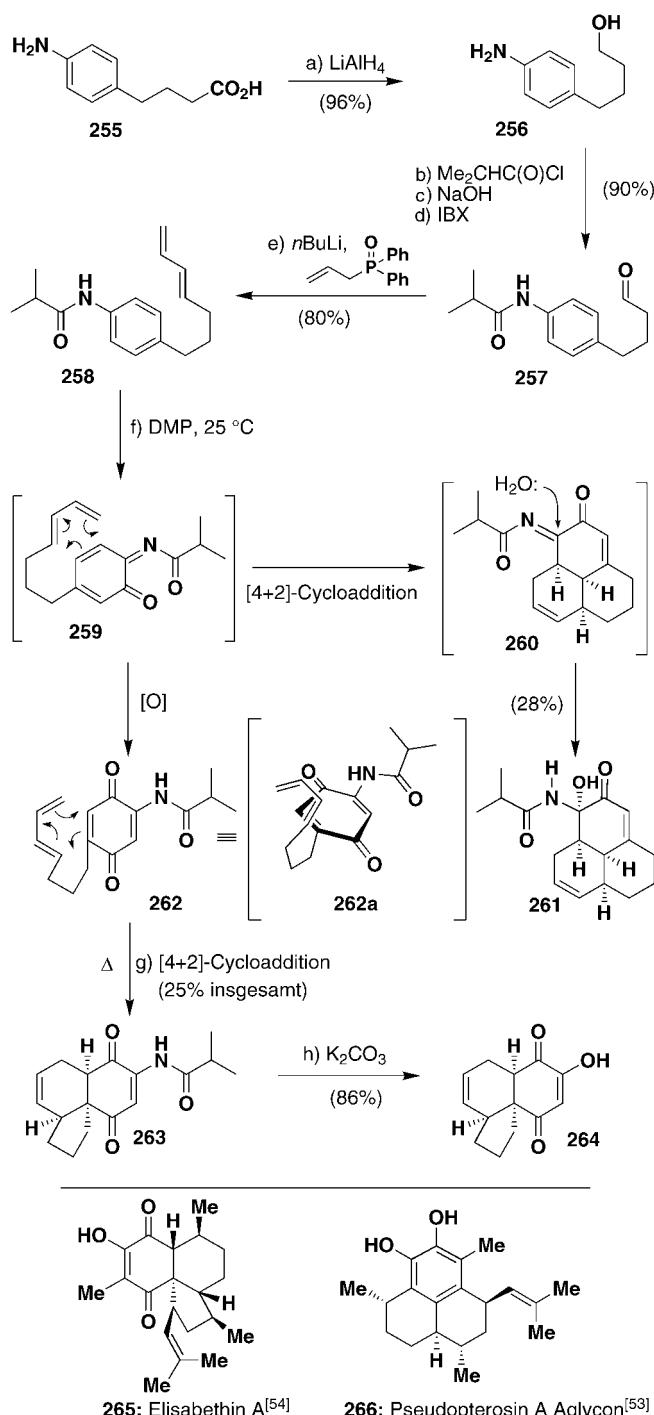
rückgewonnenes Ausgangsmaterial) zu diesem wichtigen Antitumorwirkstoff.

Der mühelose Aufbau der *o*-Imidochinon-Substruktur ausgehend von Aniliden und DMP^[46] und ihrer bereits erwähnten Fähigkeit, eine inter- und intramolekulare Diels-Adler-Reaktion als Heterodien (Reaktionsverlauf A Schema 39d) oder eine weitere Oxidation zu *p*-Chinonen (Reaktionsverlauf B, Schema 39c) einzugehen, stellten die Voraussetzungen für einen weiteren Reaktionsverlauf dieser eher seltenen chemischen Spezies dar. Wir kamen zu dem Schluss, dass elektronenarme Olefine in direkter Nachbarschaft zur Imidfunktion der *o*-Imidochinoneinheit ebenfalls in der Lage sein sollten, als Dienophil in einer intramolekularen Diels-Alder-Reaktion (Reaktionsverlauf C, Schema 39d) zu reagieren und auf diesem Wege neue und biologisch relevante molekulare Diversität zu erzeugen.^[52]



Schema 39. a) Anwendung von *o*-Imidochinonen in Diels-Alder-Reaktionen mit inversem Elektronenbedarf. b) Totalsynthese von Epoxychinosycin B **250** und c) BE-10988 **254** unter Verwendung der DMP-vermittelten *p*-Chinonsynthese. d) Untersuchung der Reaktivität von *o*-Azachinonen: A) Verwendung in inter- und intramolekularer Diels-Alder Reaktion, B) Oxidation zu *p*-Chinonen und C) vorgeschlagene intramolekulare Diels-Alder-Reaktionen.

Zur Erforschung dieser neuartigen Anwendungsmöglichkeit synthetisierten wir das in Schema 40 gezeigte Anilidien **258**. Im Einklang mit unseren Erwartungen lieferte diese Verbindung unter Verwendung von DMP und Wasser in Dichlormethan bei Raumtemperatur das Ketohydroxyamid **261** sowie das Chinon **262** in 28% bzw. 25% Ausbeute. Das neuartige Ketohydroxyamid **261** wurde vermutlich nach



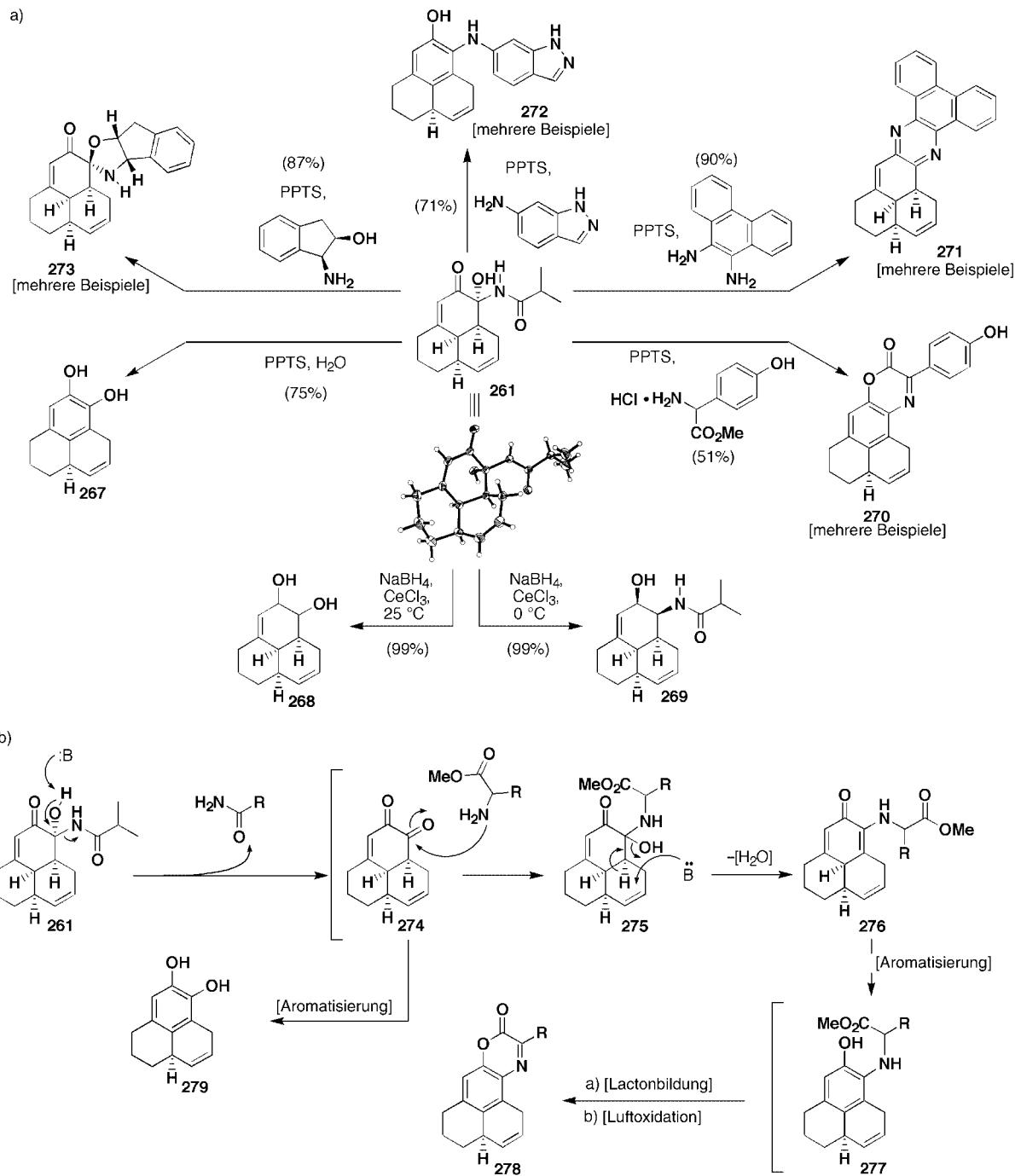
Schema 40. Schneller Einstieg in komplexe aufgebaute Molekülstrukturen wie das Pseudopterosin A Aglycon und Elisabethin A ausgehend von Aniliden und DMP.

Hydratisierung des ursprünglich gebildeten Diels-Alder-Adduktes **260** gebildet. Interessanterweise ähneln das Ketohydroxyamid **261** und seine Derivate der Familie der Pseudopterosin-Naturstoffe (z.B. Pseudopterosin-A-Aglykon, **266**, Schema 40).^[53] Beim Erhitzen konnte das zunächst gebildete Chinon **262** in Folge einer intramolekularen Diels-Alder-Reaktion quantitativ in das tricyclische System **263** überführt werden, welches das vollständige carbocyclische Gerüst der natürlich vorkommenden Substanz Elisabethin A

265 ist. Interessant ist auch, dass die Strukturen beider, anscheinend nicht miteinander verwandten Naturstoffklassen (Pseudopterosin A und Elisabethin A) von dem gleichen Organismus produziert werden, gerade so wie die gegenwärtige DMP-Kaskade beide komplexen, Pseudopterosin- und Elisabethin-ähnliche Strukturen (**261** und **263**) in einem Reaktionsansatz liefert.

Die leichte Zugänglichkeit des Ketoamids **261** sowie die bislang unbekannte Chemie dieser Einheit^[55] verlockten uns dazu, die Reaktivität und das Synthesepotential dieser Verbindung genauer zu untersuchen. Es wurde schnell klar, dass das Ketoamid **261** diverse neuartige

Transformationen eingeht, die zu einer Reihe ungewöhnlicher Produkte führen (Schema 41 a). Diese Reaktionen offenbarten, dass diese Substanz, trotz ihres irreführenden Äußeren, nicht immer im Sinne eines schlichten, geschützten α -Diketons reagiert, sondern eine eigene chemische Identität hat. Demnach führte die Reaktion des Ketoamids **261** mit PPTS in wässrigem Medium mit einer Ausbeute von 75 % zu dem Diphenol **267**, während die Behandlung mit Natriumborhydrid in Gegenwart von Cer(IV)chlorid abhängig von der verwendeten Reaktionstemperatur entweder eine Mischung der diastereomeren Alkohole **268** (99 %, im Verhältnis 1:1, 25 °C) oder das Hydroxyamid **269** (99 %, ein Isomer, 0 °C)



Schema 41. a) Bemerkenswerte Reaktivität von **261** und b) der postulierte Mechanismus für die heterocyclische „Annelierungskaskade“ von **261** unter Bildung von **278**.

liefert. Die Reaktion von **261** mit C-terminal geschützten Aminosäurederivaten verlief über eine interessante Kaskadenreaktion (Schema 41 b) zu einer Heteroannulierung unter Bildung komplexer polycyclischer Gerüste wie **270**, **278**. Die Umsetzung des Keto-hydroxyamids **261** mit 1,2-Diaminen führte zu polycyclischen Pyrazinen **271**, während aromatische Amine mit **261** in hohen Ausbeuten Anilinderivate wie **272** lieferten.

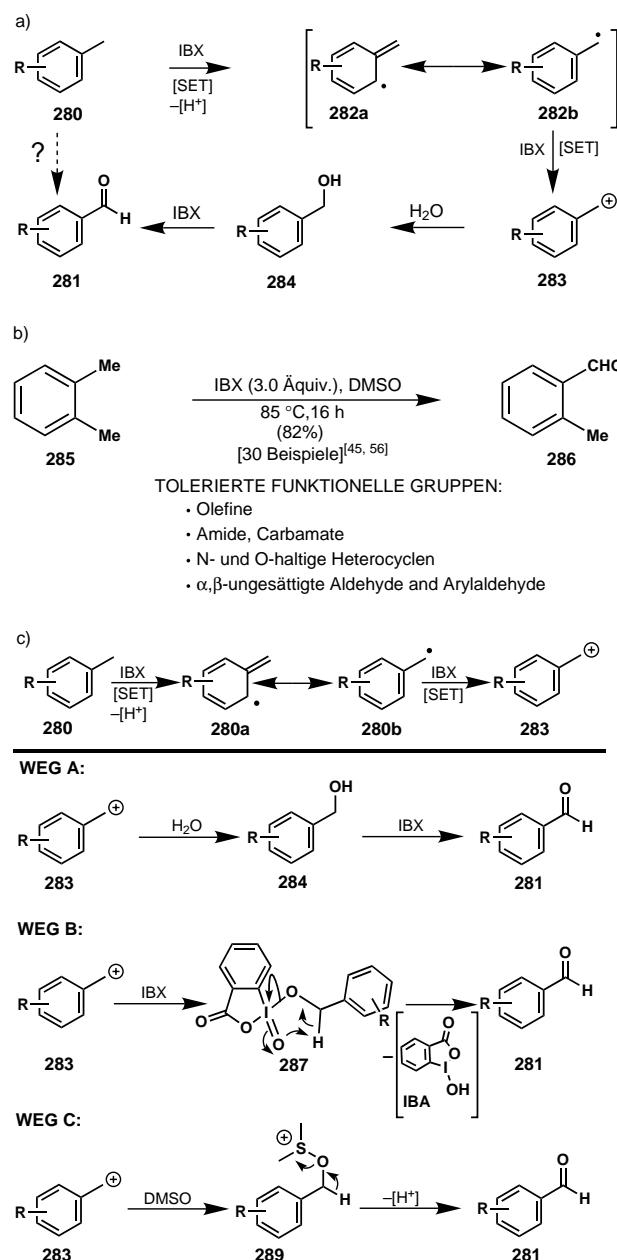
11.7. Oxidation benzylischer Positionen mit IBX

Parallel zu den ausgiebigen Erkundigungen auf dem DMP-Schauplatz, untersuchten wir neue IBX-vermittelte Reaktionen. Da wir zu dem Schluss gekommen waren, dass IBX sich wie ein übliches SET-Reagens verhält, folgerten wir, dass die Oxidation von Kohlenstoffatomen in Nachbarschaft von aromatischen Systemen ebenfalls möglich sein sollten. Ein solcher Prozess könnte ausgelöst werden durch die stufenweise SET-Oxidation des substituierten Toluols **280**, die über das stabilisierte Benzylkation **283** verläuft, und der nachfolgenden Oxidation mit einem weiteren IBX-Molekül, wobei das entsprechend substituierte Benzaldehyd **281** gebildet wird, der Mechanismus ist in Schema 42 a dargestellt. Die milde Natur des IBX und seine Chemoselektivität in anderen Reaktionen führten uns zu dieser Annahme.

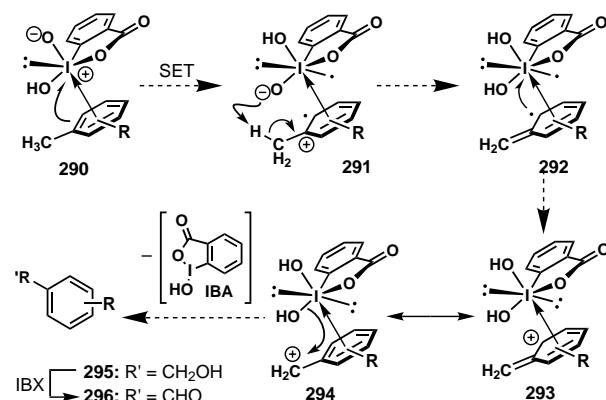
Das Konzept funktionierte (Schema 42 b)! Einige Wochen nach dieser Entdeckung setzten Phil und Zhong die neue Reaktion ein, um anhand von verschiedenen Anwendungsbeispielen das Substratspektrum und die Allgemeingültigkeit zu demonstrieren.^[56] Bezeichnenderweise und im Unterschied zu den herkömmlichen Methoden erlaubt die Reaktion die Gegenwart einer Vielzahl empfindlicher und leicht oxidierbarer funktioneller Gruppen (Schema 42 b). Es wurde niemals eine Überoxidation des resultierenden Aldehyds beobachtet. Die anschließende, detailliertere Analyse des Mechanismus dieses Prozesses ließ uns, wie in Schema 42 c gezeigt, einige andere mögliche Reaktionswege in Betracht ziehen.^[45] Zudem war es verlockend, unser eigenes Grundprinzip zu entwickeln und einen anderen Mechanismus für die IBX-vermittelte Oxidation benzylischer Positionen, basierend auf Literaturbeispielen für die Beteiligung von Aryl- π -Iod-Komplexen in Ein-Elektronen-Transfer-Redoxreaktionen, in Erwägung zu ziehen (Schema 43).^[57]

11.8. Eine unerwartete Entdeckung führte zur Erforschung der Chemie α -sulfonierter Ketone

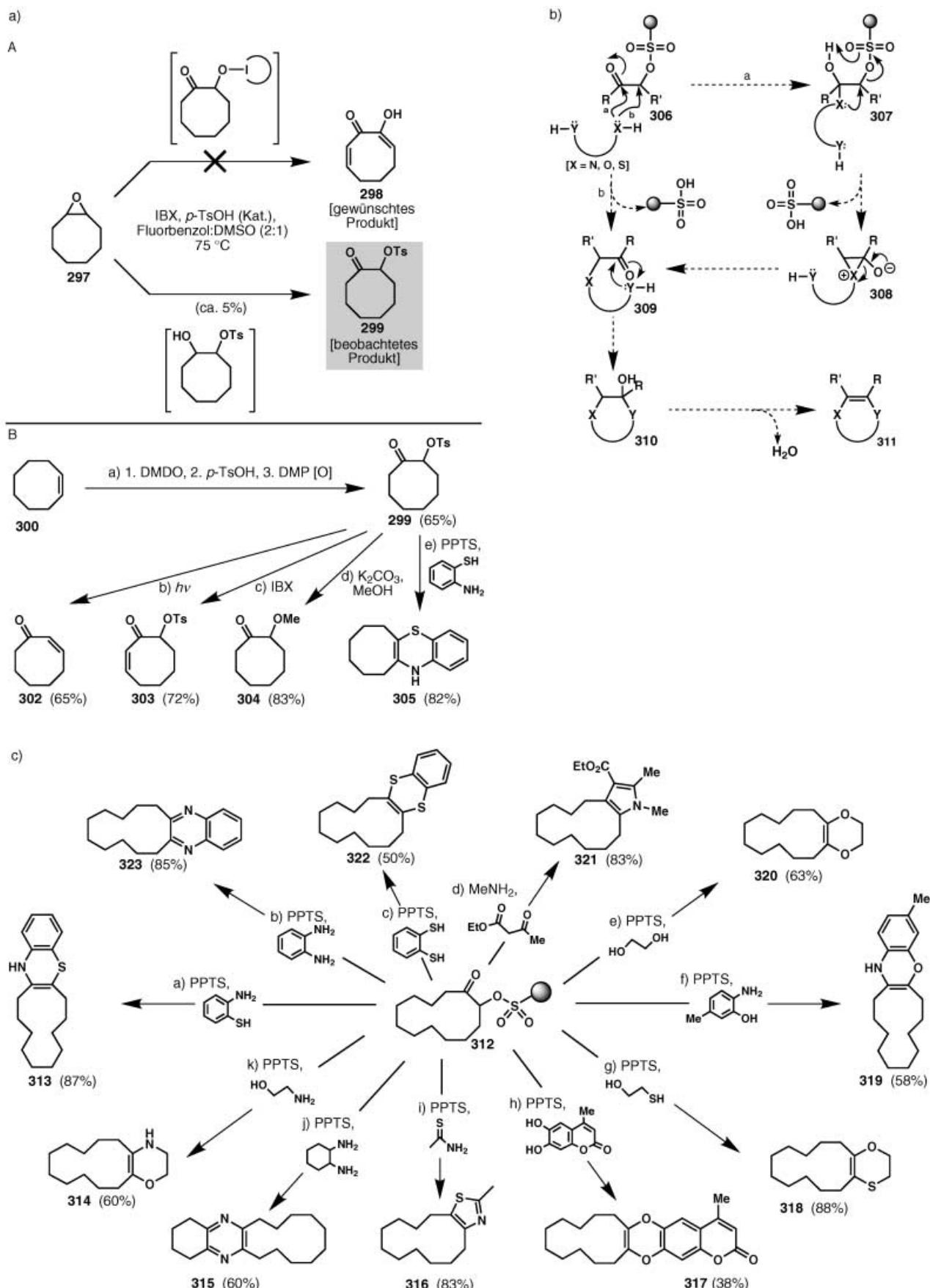
Etwa zur gleichen Zeit als wir an der Entwicklung der IBX-induzierten Dehydrierung von Carbonylverbindungen arbeiteten, entdeckten wir das Potential von α -sulfonierte Ketonen für die Organische Synthese. Wie hängen diese anscheinend nicht miteinander verbundenen Ergebnisse mit der Untersuchung der Iod(v)-Reagentien zusammen? Eines frühen Morgens schlug ich (KCN) Phil und Zhong vor, die IBX-Reaktion mit Epoxiden auszuprobieren. Wir hofften, wie in Schema 44 a dargestellt, dass der nucleophile Angriff des IBX an der Epoxideinheit (**297**) und der unmittelbar



Schema 42. a) Durch den Mechanismus inspiriertes Design der IBX-vermittelten benzylischen Oxidation. b) Oxidation in benzylischer Position. c) Alternativer Mechanismus für die Oxidation.



Schema 43. Konzenterter Mechanismus für die IBX-vermittelte benzylische Oxidation.



Schema 44. a) Entdeckung einer neuen Methode für die Synthese von α -Hydroxyketonen aus Epoxiden (oben); Eintopfverfahren zur Synthese von α -Hydroxyketonen aus Olefinen und vorläufige Untersuchungen ihrer Chemie (unten). b) Begründung der Theorie der Heterocyclus-Abspaltung auf der Basis des Mechanismus. c) Anwendungen am Beispiel von **312**.

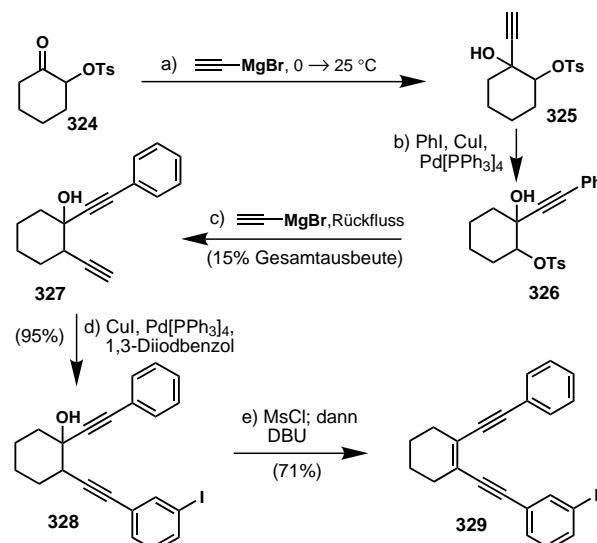
folgenden Dehydrierung in einem Reaktionsschritt zu dem hochoxidierten System **298** führen sollte. Die vorgeschlagene Reaktion wurde mit IBX sofort durchgeführt, leider wurde jedoch keine Umwandlung beobachtet. Nach der Zugabe von katalytischen Mengen TsOH entstanden Spuren eines neuen, stark UV-aktiven Produktes. Wie sich herausstellte, handelte es sich bei dieser Verbindung um das α -tosyierte Keton **299**. Als wir die Reaktion mit der stöchiometrisch benötigten Menge TsOH wiederholten, erhielten wir das Sulfonyloxyketon **299** in hohen Ausbeuten. Begeistert von dieser neuen Entdeckung überprüften wir sorgfältig die Literatur, was unsere Vermutung bestätigte, dass es sich in der Tat um einen neuen Zugang zu diesen Verbindungen handelte. Schnell realisierten wir das Potential dieser nunmehr leicht zugänglichen Intermediate für die Organischen Synthese, insbesondere der Festphasensynthese. Die anfänglichen Untersuchungen in Lösung (Schema 44a, B) verliefen vielversprechend; besonders interessant war die einzigartige Synthese des Heterocyclus **305**.

In Anbetracht der Einsatzmöglichkeiten der einfach zugänglichen α -sulfonierten Ketone erinnerten wir uns an die bekannte und ergiebige Chemie der α -Haloketone. Obwohl α -Haloketone vielseitig verwendbar sind, können sie nicht einfach an polymere Träger gebunden werden, weshalb ihre Nutzung als Vorstufen zur Erzeugung molekularer Diversität mithilfe kombinatorischer Methoden eingeschränkt ist. Im Unterschied zu den Einschränkungen der α -Haloketone in der Festphasenchemie fanden wir heraus, dass in α -Position sulfonierte Ketone bei der Verwendung von Sulfonsäurepolymeren mit Leichtigkeit am Harz gebildet werden können. Dieser Vorteil der α -sulfonierten Ketone sowie ihre hohen Stabilität und ihre bisweilen einzigartige Chemie^[58] veranlasste uns, weitere Untersuchungen durchzuführen. Durch die Übernahme einiger Aspekte der reichhaltigen Chemie der verwandten Sulfonyloxyketone^[59] und die Erkenntnisse aus unseren Umsetzungen gelang es uns, einen neuartigen nahtlosen Linker vorzustellen, der den Zugang zu Bibliotheken mit weitreichenden Strukturtypen ermöglicht.^[60]

Zuversichtlich, dass die festphasengebundenen α -Sulfonyloxyketone ihre verwandten Verbindungen in Lösung nachahmen würden, überlegten wir uns eine Strategie zur Abspaltung der Heterocyclen vom polymeren Träger. Erfreulicherweise kann mit unserem in Schema 44b dargestellten Konzept zur Abspaltung festphasengebundener Heterocyclen eine Vielzahl ubiquitärer Heterocyclen hergestellt werden. Schema 44c zeigt einen Auszug der von uns untersuchten Variationsmöglichkeiten.^[60, 61]

Wir untersuchten auch die hohe Effizienz mit der α -Sulfonyloxyketone zur Bildung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen eingesetzt werden können, arbeiteten wir an Reaktionsbedingungen, die uns die Synthese der bedeutenden Endiine sowie verwandter Systeme ermöglichen sollten. Eine neuartige Strategie zur Herstellung von Dialkinol-Bibliotheken (stabile Vorstufen von Endiinen) wurde entwickelt. Ein Beispiel für die Anwendung dieser Methode ist in Schema 45 dargestellt.^[61]

Die Geschichte der α -Sulfonyloxyketone ist ein gutes Beispiel dafür wie ein unerwartetes Nebenprodukt und ein wenig Einfallsreichtum zur Entwicklung neuer Chemie füh-



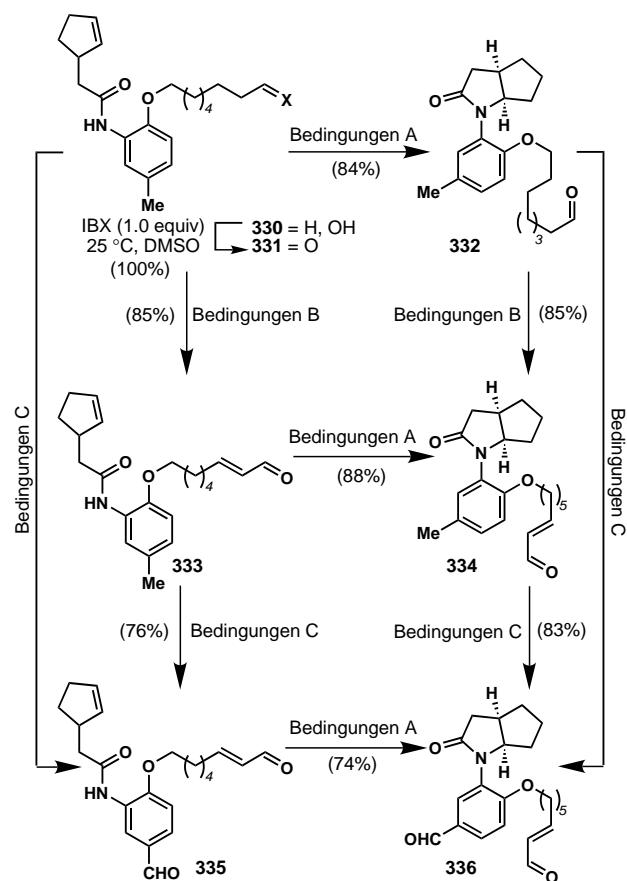
Schema 45. Synthese des Endiins **329** ausgehend von dem α -Tosylketon **324**.

ren kann. Die Moral der Geschichte ist, dass man unerwartete Beobachtungen niemals zu schnell unter den Teppich kehren sollte, wenn sie nicht den unmittelbaren Zweck erfüllen. Vielmehr sollte man diese Entdeckungen mit einem erweiterten Blickwinkel betrachten und mit Neugier weiteren Untersuchungen bezüglich des Reaktionsmechanismus und Synthesepotentials nachgehen.

11.9. Selektivität der IBX-vermittelten Reaktionen

Die bereits vorgestellte Möglichkeit mit IBX, die Bildung N-zentrierter Radikale (ausgehend von Aniliden und mit einer anschließenden Cyclisierung), die Wasserabspaltung von Carbonylverbindungen und die Oxidation in der Nachbarschaft von aromatischen Systemen zu induzieren, zieht eine Überprüfung der Selektivität des Reagens in dieser Reaktion nach sich. Wie leicht lassen sich diese Prozesse in einem Szenario steuern, in dem alle Möglichkeiten vorstellbar sind? Schema 46 beantwortet diese wichtige Frage mittels der Synthese und der Reaktionen des dafür konzipierten Alkoholamids **330**. Unter Verwendung von drei standardisierten Reaktionsbedingungen konnte das Substrat **330** auf einfache Art und Weise in jede der Verbindungen **331**–**336** überführt werden. Diese Reaktionsabfolgen illustrieren anschaulich, wie einfach die IBX-vermittelten Oxidationen beeinflusst werden können, um eine große Bandbreite an hochfunktionalisierten Produkten zu erhalten.^[56]

Die Tatsache, dass wir **333** (Bedingungen A, Schema 46) in einem geschlossenen Reaktionsgefäß mit IBX in THF/DMSO auf 90 °C erhitzen konnten, ohne eine Oxidation der Benzylposition oder Carbonyldehydrierung zu beobachten, verblüffte uns. Und warum hatte es den Anschein als ob in Abwesenheit von THF (Bedingungen B, Schema 46) der zur Bildung des γ -Lactams führende Prozess unterdrückt wurde? Derartige Fragen verstärkten unsere ersten Vermutungen bezüglich der Rolle des Lösungsmittels in diesen IBX-



Schema 46. Selektive chemische Transformationen mit IBX. Reaktionsbedingungen A: IBX (2.2 Äquiv.), THF:DMSO (10:1), 85 °C, 8 h; B: IBX (2.0 Äquiv.), TsOH (0.2 Äquiv.), PhF:DMSO, 65 °C, 5 h; C: IBX (3.0 Äquiv.), DMSO, 90 °C, 2 h.

Reaktionen und führten zu der Hypothese, dass das Lösungsmittel wirklich einen diskreten Komplex mit IBX bildet, wodurch das beobachtete Reaktivitätsmuster zu Stande kommt.

11.10. Modifizierung des Iod(v)-Grundkörpers von IBX mit verschiedenen Liganden: Dehydrierung von Carbonylverbindungen bei Raumtemperatur

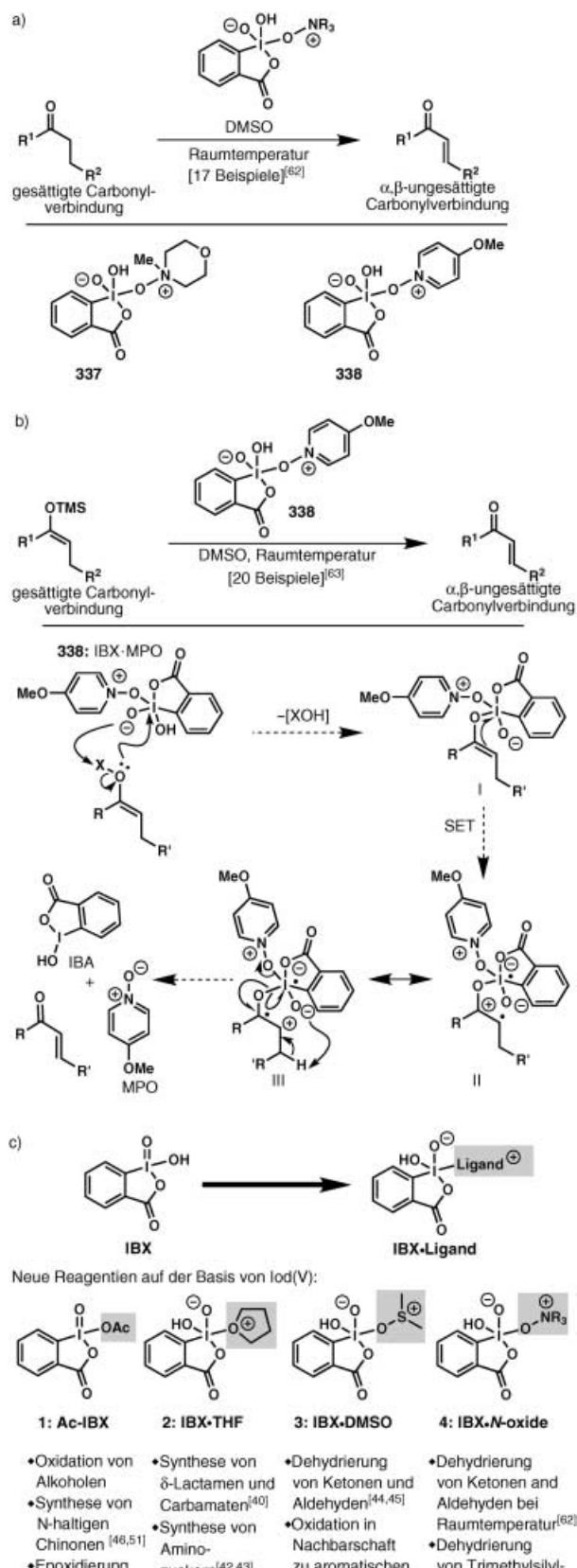
Zum ersten Mal konnte die Vermutung, dass ein Lösungsmittelmolekül einen Komplex mit IBX bildet, qualitativ bestätigt werden. Nach dem Abkühlen einer für einige Minuten auf 80 °C erhitzten Lösung von IBX in DMSO wurde ein Komplex erhalten, mit dem, im Unterschied zu IBX, welches gerade mal bei Raumtemperatur in DMSO gelöst wurde, es möglich war, eine Carbonyldehydrierung bei Raumtemperatur durchzuführen.^[62] Da die Umsetzung bei dieser Reaktion nicht besonders hoch war, untersuchten wir den Einfluss anderer Liganden auf diesen Prozess. In ausführlichen Studien fanden wir heraus, dass sich NMO als Ligand für IBX am besten eignet. Wie ¹H-NMR-spektroskopisch nachgewiesen werden konnte, bilden NMO und IBX bei Raumtemperatur einen Komplex, der bei Raumtemperatur Dehydrierungen in guten Ausbeuten ermöglicht. Am 12. Mai

2001 informierte mich (KCN) Tamsyn Montagnon, eine neue Postdoktorandin aus England, über diesen bemerkenswerten Fortschritt.^[62]

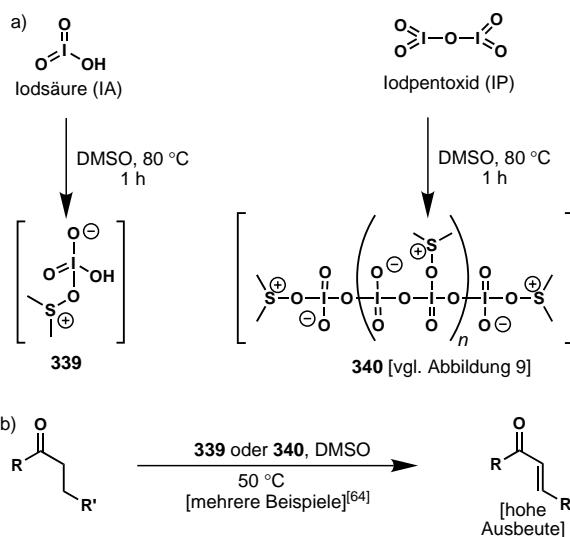
Es war wiederum nur schwer vorstellbar, aber ein sauberes ¹H-NMR-Spektrum des IBX·NMO-Komplexes ließ wenig Zweifel darüber, was wirklich passiert war. Bei der weiteren Optimierung dieser Reaktion erkannten wir, dass 4-Methoxypyridin-N-oxid (MPO) ein außergewöhnlich effizienter Ligand für die Dehydrierung einer großen Auswahl an Carbonylverbindungen bei Raumtemperatur ist.^[62] Weiterhin konnte die Anwendung dieses neuen und milden Reagens (IBX·NMO) auf die hocheffiziente und schnelle Oxidation von Trimethylsilylthern zu den entsprechenden Enonen (Schema 47b) ausgeweitet werden.^[63] Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass sich diese neuen Methoden gegenseitig in ihren Stärken ergänzen und die Umwandlung einer außergewöhnlichen Bandbreite an Ketonen und Aldehyden zu ihren α,β -ungesättigten Derivaten in hohen Ausbeuten ermöglichen. Insgesamt lieferten diese Entwicklungen und das daraus resultierende neue Verständnis der chemischen Eigenschaften von IBX ein Musterbeispiel dafür, wie die Modifizierung des Iod(v)-Grundkörpers durch maßgeschneiderte Liganden die Kontrolle des Reaktivitätsprofils ermöglicht (Schema 47c).

11.11. Die Verwendung von Iodsäure und Iopentoxid in der Organischen Synthese

Eines Tages im Juli 2001 hatten wir, während wir über die Reaktivität von IBX grübelten, eine Art göttliche Eingebung. Es hatte uns schon immer gestört, dass die Anwendung von IBX in industriellen Prozessen durch das hohe Molekulargewicht, den Preis und die Angst vor einer Explosion bei hohen Temperaturen (> 200 °C) eingeschränkt wird. So fragten wir uns, welche exakte Rolle die aromatische Einheit des IBX spielt. Könnte der Austausch dieser Einheit zu Reagentien mit deutlich höherer Atomökonomie führen? Sollte es immer noch möglich sein, unter Verwendung der gleichen Oxidationsstufe des Iods in IBX, jedoch unter Auslassung der aromatischen Einheit, beispielsweise eine Carbonyldehydrierung durchzuführen? Die einfachsten Iod(v)-Reagentien, die Iodsäure (HIO_3 , IA) und ihr Anhydrid, Iopentoxid (I_2O_5 , IP), wurden sofort zur Beantwortung dieser Fragen untersucht.^[64] Ausgehend von unseren Studien mit IBX folgerten wir, dass man die größte Aussicht auf Erfolg hat, wenn die entsprechenden in Schema 48a gezeigten DMSO-Komplexe sich vor der eigentlichen Umsetzung bilden. Erstaunlicherweise waren diese DMSO-Komplexe (339 und 340) in der Lage, die Dehydrierung von Carbonylverbindungen bei moderaten Temperaturen (45–65 °C) und in hohen Ausbeuten durchzuführen (Schema 48b). Trotz der häufigen Anwendung in industriellen Prozessen^[65] und ihrer kommerziellen Zugänglichkeit,^[66] wurde IA und IP bislang nur spärlich in der Organischen Synthese eingesetzt. Ihre industrielle Anwendung und die Studien bei höheren Temperaturen^[67] legen den Schluss nahe, dass es sich um stabile Oxidationsmittel handelt. Diese Eigenschaft lässt sich möglicherweise anhand des in Lösung zumindest teilweise intakten



Schema 47. a) N-Oxidliganden und IBX erlauben die Dehydrierung von Carbonylverbindungen bei RT. b) Die neue Methode lässt sich auf die Dehydrierung von Trimethylsilyl-Enolettern ausweiten. c) Zugang zu neuen Iod(v)-basierten Reagenzien unter Austausch des verwendeten Liganden.



Schema 48. a) Herstellung von IP- und IA-DMSO-Komplexen und b) deren Verwendung zu Herstellung α,β -ungesättigter Carbonylverbindungen aus Carbonylverbindungen.

ausgedehnten sekundären Bindungsnetzwerks dieser Feststoffe erklären. Um unser Verständnis über das Verhalten dieser Iod(v)-DMSO-Komplexe zu verbessern, präparierten wir Kristalle von **340** durch Lyophilisierung einer Lösung von IP in DMSO.^[64] Die Röntgenstrukturanalyse dieses kristallinen Feststoffes offenbarte seine außergewöhnliche helicale Struktur und lieferte die erste physikalische Bestätigung für unsere vor langer Zeit aufgestellte Hypothese, dass DMSO sich wie ein Ligand verhält, eine Komplexierung mit dem Iod(v)kern eingeht und auf diesem Wege diese Spezies aktiviert (Abbildung 9).

12. Ausblick

In diesem Aufsatz berichten wir über unsere Erfahrungen mit CP-263,114 **1** und CP-225,917 **2**, zwei Verbindungen, deren Totalsynthese durch eine Vielzahl an Entdeckungen und Erfindungen in der Organischen Chemie angereichert war (die zeitliche Abfolge der wichtigsten Ereignisse in diesem Syntheselabyrinth ist in Abbildung 10 dargestellt). Die verlockende Herausforderung der ungewöhnlichen Molekülstruktur und ihrer extremen Empfindlichkeit lieferte den Ansporn, die Messlatte der verwendeten Chemie auf eine von bisherigen Methoden unerreichte Höhe zu legen. Dieser Herausforderung stellte sich ein Team von engagierten Doktoranden und Postdoktoranden, das sich nahezu zwei Jahre lang durch das „Syntheselabyrinth“ kämpfte, bis der „Minotaurus“ angesichts ihrer hartnäckigen und einfallsreichen Angriffe besiegt war. Ein ganze Reihe neuer Synthesestrategien und -methoden wurden auf dem Weg zum Ziel erfunden und viele weitere Synthesemethoden in weiterführenden Folgestudien entdeckt. Die herausragenden Reaktionen sind die Maleinsäureanhydrid-Kaskade, die DMP-vermittelte stufenweise Oxidation von 1,4-Diolen zum Aufbau von γ -Hydroxylactonen, die gemischte Acylsulfonyl-anhydrid-Methode zur Aktivierung sterisch gehinderter Car-

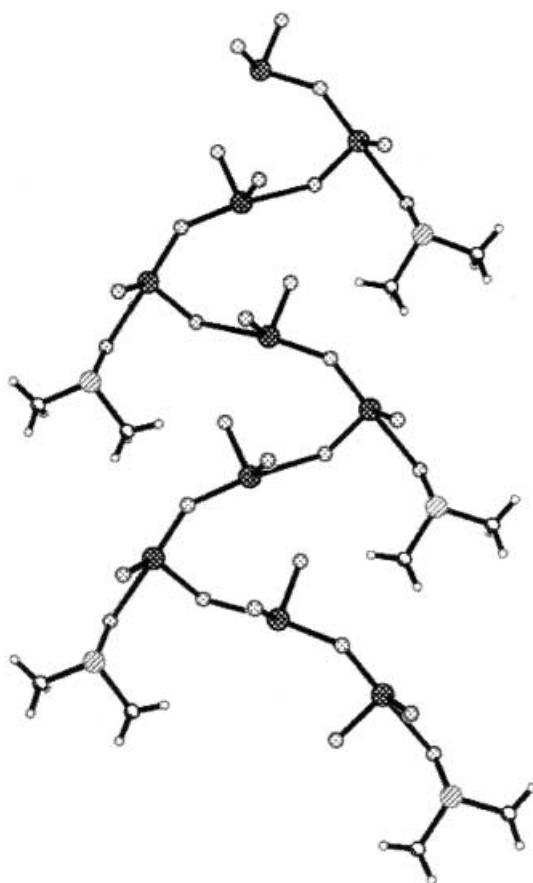


Abbildung 9. ORTEP-Darstellung der helicalen Struktur des IP · DMSO-Komplex.

bonsäuren, die Cyanhydrin-basierte Homologisierung stereisch gehinderter Aldehyde, die stufenweise Hydrolyse von **1** zu **2** sowie die Vielzahl neuer Reaktionen basierend auf Iod(v)verbindungen.

Die höchst ergiebigen und miteinander verwobenen Studien zur Synthesestrategie und Methodik, inspiriert durch das „teuflische“ Zielmolekül, sind ein leuchtendes Beispiel dafür wie eine Totalsynthese in der heutigen Zeit durchgeführt werden sollte. Dieses Beispiel beschreibt anschaulich, wie attraktiv die Bemühungen in der Totalsynthese im Hinblick auf wissenschaftliche Entdeckungen und Entwicklungen sind, insbesondere in dem Bereich der neuen Synthesemethoden und der chemischen Biologie. Sehr lohnend bei der Betrachtungsweise von Totalsynthesen von Naturstoffen ist es, einen Zusammenhang mit Studien der biologischen Eigenschaften herzustellen. Beispiele für die in diesem Labor unternommene Anstrengungen sind die Endiin-[68] Epothilon-[69] und Vancomycin-Projekte,[70] die mittlerweile einen bedeutsamen Beitrag zum Verständnis der Biologie und Medizin geleistet haben.

Insgesamt lassen sich die Bemühungen in der Totalsynthese nur schwer in Bezug auf ihren wissenschaftlichen Beitrag und der Entwicklung brauchbarer Anwendungen in der Biologie und Medizin bewerten, auch darf dabei die Ausbildung junger Menschen in der Kunst der chemischen Synthese nicht vergessen werden. Der Gewinn aus den erbrachten Leistungen findet sich oftmals verschlüsselt in dem vorgesehenen

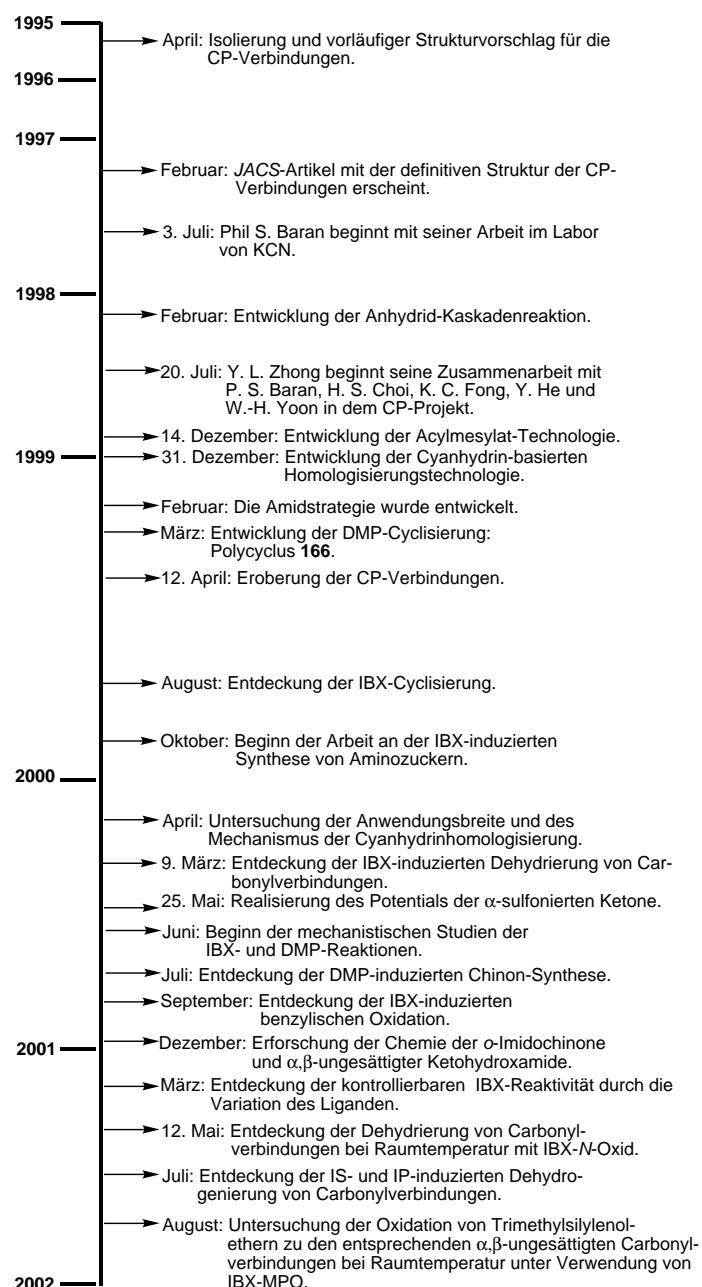


Abbildung 10. Zeitliche Abfolge des wissenschaftlichen Abenteuers der Entdeckung des CP-Labyrinths.

Weg und wird durch mehrere Faktoren, zu denen zugegebenermaßen auch Zufall und Glück zählen, bestimmt. Dennoch kann der Forscher diesen Gewinn durch rationales Überlegen und Vorstellungskraft optimieren und bereits durch die umsichtige Auswahl des Zielmoleküls maximieren. Das gesamte Vorhaben sollte also nicht nur auf der Voraussetzung beruhen, dass angestrebte Ziel zu erreichen, sondern im Wesentlichen darauf, die „Güter und Reichtümer“ auf dem Weg dorthin einzusammeln.

Abschließend möchten wir uns weitere Zielmoleküle mit ähnlich herausfordernden Strukturen wie die der CP-Verbindungen wünschen, anhand derer ein neuer „Theseus“^[71] sein Geschick und Können unter Beweis stellen und sein Wissen erweitern kann. Mit Sicherheit gibt es diese Struktu-

ren in der Natur. Es liegt nur an uns, sie zu finden, ihnen nachzugehen und auf diesem Weg die wertvollen Lektionen, die sie uns bieten, zu lernen. Seit jeher besticht die Natur durch ihre meisterlichen Entwicklungen, und es ist ein lohnendes Bestreben, ihre Effizienz und Eleganz nachzuahmen.

Abkürzungen

Ac	Acetyl
acac	Acetylacetoxyl
AIBN	2,2'-Azabisobutyronitril
Alloc	Allyloxycarbonyl
Bn	Benzyl
Bz	Benzoyl
CAN	Cerammoniumnitrat
CSA	10-Camphersulfonsäure
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon
DEAD	Diethylazodicarboxylat
DIBAL	Diisobutylaluminiumhydrid
4-DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMDO	2,2-Dimethyldioxiran
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMP	Dess-Martin-Periodinan
DMPU	<i>N,N</i> -Dimethylpropylharnstoff
DMSO	Dimethylsulfoxid
EDC	1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid
HMDS	Bis(trimethylsilyl)amid
IBA	Iodbenzoësäure
IBX	<i>o</i> -Iodoxybenzoësäure
imid	Imidazol
LDA	Lithiumdiisopropylamid
Ms	Methansulfonyl
NMO	4-Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
PDC	Pyridiniumdichromat
Piv	Pivaloyl
PMB	<i>p</i> -Methoxybenzyl
PMP	<i>p</i> -Methoxyphenyl
PPTS	Pyridinium-4-toluolsulfonat
Ts	4-Toluolsulfonat
py	Pyridin
TBAF	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumfluorid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethyl-1-piperidinyloxy
TES	Triethylsilyl
Tf	Trifluormethansulfonat
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
TPAP	Tetra- <i>n</i> -propylammoniumperruthenat
TPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl

Voller Stolz und mit großer Freude möchten wir den im Literaturverzeichnis namentlich erwähnten Mitarbeitern danken. Ihre Beiträge haben diese Arbeit nicht nur ermöglicht, sondern sie zu einer Freude gemacht. Dank gebührt dem

National Institut of Health (USA), Merck & Co., DuPont, Schering Plough, Pfizer, Hoffman-La Roche, GlaxoWellcome, Rhone-Poulenc Rorer, Amgen, Novartis, Abbott Laboratories, Bristol Myrs Squibb, Boehringer Ingelheim, Zeneca, CaPCURE, der George E. Hewitt Foundation (Forschungsstipendium für P.S.B.) für die Unterstützung unseres Forschungsprojektes. Zudem sind wir Frau Dr. T. Montagnon und Herrn S. A. Snyder für ihre Beiträge in der Zusammenstellung dieses Manuskriptes zu Dank verpflichtet.

Eingegangen am December 21 2001 [A 509]

- [1] G. Schwab, *Die schönsten Sagen des klassischen Altertums*, Droemer Knaur, München, 1968, S 156ff.
- [2] K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, N. Winssinger, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 46; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 44.
- [3] S. Stinson, *Chem. Eng. News* **1995**, *73*(21), 29.
- [4] T. T. Dabrah, T. Kaneko, W. Massefski Jr., E. B. Whipple, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1594.
- [5] K. C. Nicolaou, P. S. Baran, Y.-L. Zhong, H.-S. Choi, W. H. Yoon, Y. He, K. C. Fong *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1774; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1669; b) K. C. Fong, Y. He, W. H. Yoon, H.-S. Choi, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1778; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1676 c) K. C. Nicolaou, J.-K. Jung, W. H. Yoon, Y. He, Y.-L. Zhong, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1899; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1829; d) K. C. Nicolaou, J. Jung, W. H. Yoon, K. C. Fong, H.-S. Choi, Y. He, Y.-L. Zhong, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2183; e) K. C. Nicolaou, P. S. Baran, Y.-L. Zhong, K. C. Fong, H.-S. Choi, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2190; f) K. C. Nicolaou, Y.-L. Zhong, P. S. Baran, J. Jung, H.-S. Choi, W. H. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2202, für eine Übersicht siehe auch: J. T. Starr, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1473; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1415.
- [6] R. F. Service, *Science* **1999**, *284*, 1598.
- [7] B. R. Bear, S. M. Sparks, K. J. Shea, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 864; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 820.
- [8] K. C. Nicolaou, M. W. Härtler, L. Boulton, B. Jandeleit, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1243; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1194.
- [9] K. C. Nicolaou, M. H. D. Postema, N. D. Miller, G. Yang, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2922; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2821.
- [10] K. C. Nicolaou, J. A. Vega, G. Vassilikogiannakis, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4573; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4441.
- [11] P. Perlmutter, *Conjugate Addition Reactions in Organic Synthesis*, Pergamon, Oxford, **1992**, p. 376.
- [12] J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts*, Wiley, New York, **1995**, p. 560.
- [13] G. T. Crisp, A. G. Meyer, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6972.
- [14] F. A. Davis, M. S. Haque, *Adv. Oxygenated Processes* **1990**, *2*, 61.
- [15] S. V. Ley, J. Norman, W. P. Griffith, S. P. Marsden, *Synthesis* **1994**, *7*, 639.
- [16] E. J. Corey, M. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1345.
- [17] D. J. Lythgoe, I. McClenaghan, C. A. Ramsden, *J. Heterocycl. Chem.* **1993**, *30*, 113; Für eine geschickte Anwendung der verwendeten Amidofurane in der Synthese siehe A. Padwa, M. Dimitroff, B. Liu, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3233, zit. Lit.
- [18] N. Bodor, M. J. S. Dewar, A. J. Harget, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 2929.
- [19] W. Nagata, M. Yoshioka, T. Okumura, *Tetrahedron Lett.* **1966**, 847.
- [20] J. C. Martin, J. A. Franz, R. J. Arhart, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 4604.
- [21] K. C. Nicolaou, P. S. Baran, R. Jautelat, Y. He, K. C. Fong, H.-S. Choi, W. H. Yoon, Y.-L. Zhong, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 532; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 549.
- [22] D. L. Hughes, *Org. React.* **1992**, *42*, 335.
- [23] D. P. Curran, H. Yu, *Synthesis* **1992**, 123.
- [24] a) J. E. Whiting, J. T. Edward, *Can. J. Chem.* **1971**, *49*, 3799; b) C. D. Hurd, W. Saunder, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5324.
- [25] a) D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155; b) D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277; c) S. D. Meyer, S. L. Schreiber, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7549.

- [26] P. L. Anelli, C. Biffi, F. Montanari, S. Quici, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2559.
- [27] K. C. Nicolaou, Y. He, K. C. Fong, W. H. Yoon, H.-S. Choi, Y.-L. Zhong, P. S. Baran, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 63.
- [28] Für ähnliche Beobachtungen siehe: Q. Tan, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4683; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4509.
- [29] F. Arndt, B. Eistert, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1935**, *68B*, 200.
- [30] A. D. Mico, R. Margarita, L. Parlanti, A. Vescouli, G. Piancatelli, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6974.
- [31] Die Abspaltung der Benzylamideinheit an Modellverbindungen konnte unter Verwendung der in den folgenden Artikeln beschriebenen Reaktionsbedingungen realisiert werden: D. A. Evans, P. H. Carter, C. J. Dinsmore, J. C. Barrow, J. L. Katz, D. W. Kung, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4535; D. L. Flynn, R. E. Zelle, P. A. Grieco, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2424.
- [32] J. C. Martin, J. A. Franz, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 6137.
- [33] D. Ramesh, R. Wieboldt, A. P. Billington, K. B. Carpenter, G. P. Hess, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4599.
- [34] A. I. Meyers, D. L. Temple, D. Haidukewych, E. D. Mihelich, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2787.
- [35] M. V. De Oliveira Baptista, A. G. M. Barrett, D. H. R. Barton, M. Girijavallabhan, R. C. Jennings, J. Kelly, V. J. Papadimitriou, J. V. Turner, N. A. Usher, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1977**, 1477.
- [36] C. Chuo, M. E. Layton, S. M. Sheehan, M. D. Shair, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7424.
- [37] W. Nobuaki, T. Itoh, T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7825.
- [38] K. C. Nicolaou, P. S. Baran, Y.-L. Zhong, H.-S. Choi, K. C. Fong, Y. He, W. H. Yoon, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 883.
- [39] K. C. Nicolaou, G. Vassilikogiannakis, R. Kranich, P. S. Baran, Y.-L. Zhong, S. Natarajan, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1895.
- [40] A. Varvoglis, *Hypervalent Iodine In Organic Synthesis*, Academic Press, New York, **1997**, p. 223; für weitere Übersichtsartikel, a) T. Wirth, U. H. Hirt, *Synthesis* **1999**, 1271; b) A. Varvoglis, S. Spyroudis, *Synlett* **1998**, 221; c) T. Kitamura, Y. Fujiwara, *Org. Prep. Proced. Int.* **1997**, *29*, 409; d) P. J. Stang, V. V. Zhdankin, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1123; e) R. M. Moriarty, R. K. Vaid, *Synthesis* **1990**, 431.
- [41] a) K. C. Nicolaou, Y.-L. Zhong, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 636; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 622; b) K. C. Nicolaou, Y.-L. Zhong, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 639; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 625.
- [42] K. C. Nicolaou, P. S. Baran, Y.-L. Zhong, J. A. Vega, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2625; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2525.
- [43] K. C. Nicolaou, P. S. Baran, R. Kranich, Y.-L. Zhong, K. Sugita, N. Zou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 202.
- [44] K. C. Nicolaou, Y.-L. Zhong, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7596.
- [45] K. C. Nicolaou, T. Montagnon, P. S. Baran, Y.-L. Zhong, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2245.
- [46] K. C. Nicolaou, K. Sugita, P. S. Baran, Y.-L. Zhong, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 213; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 207.
- [47] N. Matsumoto, T. Tsuchida, M. Umekita, N. Kinoshita, H. Iinuma, T. Sawa, M. Hamada, T. Takeuchi, *J. Antibiot.* **1997**, *50*, 900; N. Matsumoto, H. Iinuma, T. Sawa, T. Takeuchi, S. Hirano, T. Yoshioka, M. Ishizuka, *J. Antibiot.* **1997**, *50*, 906; N. Matsumoto, N. Agata, H. Kuboki, H. Iinuma, T. Sawa, T. Takeuchi, K. Umezawa, *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 637.
- [48] Totalsynthese anderer Arbeitsgruppen: H. Oka, T. Yoshinari, T. Murai, K. Kuwamura, F. Satoh, K. Funaishi, A. Okura, H. Suda, M. Okanishi, Y. Shizuri, *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 486.
- [49] N. Matsumoto, A. Ariga, S. To-E, H. Nakamura, N. Agata, S.-I. Hirano, J.-I. Inoue, K. Umezawa, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 865; O. Block, G. Klein, H.-J. Altenbach, D. J. Brauer, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 716; P. Wipf, P. D. G. Coish, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5053; L. Alcaraz, G. Macdonald, J. Ragot, N. J. Lewis, R. J. K. Taylor, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3707; für die erste Totalsynthese: N. Matsumoto, H. Iinuma, T. Sawa, T. Takeuchi, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 2945.
- [50] Totalsynthesen anderer Arbeitsgruppen: C. J. Moody, E. Swann, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1987; H. Suda, M. Ohkubo, K. Matsunaga, S. Yamamura, W. Shimomoto, N. Kimura, Y. Shizuri, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3797.
- [51] K. C. Nicolaou, K. Sugita, P. S. Baran, Y.-L. Zhong, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2221.
- [52] K. C. Nicolaou, Y.-L. Zhong, P. S. Baran, K. Sugita, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2203; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2145.
- [53] S. A. Look, W. Fenical, G. Matsumoto, J. Clardy, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5140; W. Fenical, *J. Nat. Prod.* **1987**, *50*, 1001; S. A. Look, W. Fenical, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3363.
- [54] Für Studien zur Synthese, E. J. Corey, S. E. Lazerwith, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12777, zit. Lit.
- [55] Nach unserem Wissen finden sich in der Literatur keine Angaben zur Herstellung von α,β -ungesättigten Ketohydroxyäden wie **258**, abgesehen von einer kurzen Studie über 3-Bromo-2-hydroxy-2-acetamidocyclohexanon, siehe: K. M. Ermolaev, V. I. Maimind, *Biol. Akt. Soedin.* **1968**, 142.
- [56] K. C. Nicolaou, P. S. Baran, Y.-L. Zhong, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3183.
- [57] F. Lehmann, A. Pedro, *J. Med. Chem.* **1972**, *15*, 404.
- [58] S. S. Simons Jr., M. Pons, D. F. Johnson, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3084.
- [59] R. V. Hoffman, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 1109.
- [60] K. C. Nicolaou, P. S. Baran, Y.-L. Zhong, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10246.
- [61] K. C. Nicolaou, T. Montagnon, T. Ulven, P. S. Baran, Y.-L. Zhong, F. Sarabia, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5718.
- [62] K. C. Nicolaou, T. Montagnon, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1035; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 993.
- [63] K. C. Nicolaou, D. L. F. Gray, T. Montagnon, S. T. Harrison, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1444; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 996.
- [64] K. C. Nicolaou, T. Montagnon, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1444; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1386.
- [65] Eine Suche mit Scifinder Scholar führte zu Hunderten von möglichen Anwendungen, einschließlich in der Nichtlinearen Optik D. N. Nikogosyan, G. G. Gurzadyan, *Kvantovaya Elektron. (Moscow)* **1987**, *12*, 1529; C. D. Lack, T. M. Thomas, Q. Ye, *PCT Int. Appl.* **2001**, *23* [CA Abstract No. 135:154189]; Halbleiter: K. Anderson, M. Hamalainen, M. Malmquist, H. Roos, *PCT Int. Appl.* **1999**, *133* [CA Abstract No. 132:20747]; Biosensoren I. E. Vermeir, H. H. Goossens, F. Vandenkerchove, W. P. Gomes, *J. Electrochem. Soc.* **1992**, *139*, 1389 Elektrochemie T. R. Green [CA Abstract No. 134:316180].
- [66] IA und IP sind kommerziell erhältlich, beispielsweise von Aldrich.
- [67] Kristallines IP konnte z. B. durch Sublimation von gepulvertem IP bei 250 °C präpariert werden, K. Selte, A. Kjekshus, *Acta Chem. Scand.* **1970**, *24*, 1912.
- [68] a) K. C. Nicolaou, W.-M. Dai, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1453; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1387; b) K. C. Nicolaou, W.-M. Dai, S.-C. Tsay, V. A. Estevez, W. Wrasidlo, *Science* **1992**, *256*, 1172; c) K. C. Nicolaou, P. Stabila, B. Asmaeli-Azad, W. Wrasidlo, A. Hiatt, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, *90*, 3142.
- [69] a) K. C. Nicolaou, F. Roschangar, D. Vourloumis, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2120; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2014; b) K. C. Nicolaou, A. Ritzén, K. Namoto, *Chem. Commun.* **2001**, 1523.
- [70] a) K. C. Nicolaou, C. N. C. Boddy, S. Bräse, N. Winssinger, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2230; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2097; b) K. C. Nicolaou, R. Hughes, S.-Y. Cho, N. Winssinger, C. Smethurst, H. Labischinski, R. Endermann, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3981; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3823; c) K. C. Nicolaou, S. Y. Cho, R. Hughes, N. Winssinger, C. Smethurst, H. Labischinski, R. Endermann, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3798; d) K. C. Nicolaou, R. Hughes, S. Y. Cho, N. Winssinger, H. Labischinski, R. Endermann, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3824.
- [71] *Greek Mythology* (Ed.: Techni S. A.), **1998**, Athen.