

werden, wie sich veränderte physikochemische Profile in verbesserten pharmakokinetischen Eigenschaften niederschlagen. Zwar werden einige physikochemische Parameter, ihr experimenteller Zugang und ihre Berechenbarkeit vorgestellt, doch erfährt der Leser von Konzepten oder Strategien einer physikochemisch orientierten Optimierung eigentlich wenig. Die Zusammenhänge verschiedener Parameter im physikochemischen Eigenschaftsraum bleiben vollends im Dunkeln, und auch ihre Bedeutung für frühe galenische Fragestellungen wird nicht erwähnt. Das Thema Amphiphilie bleibt völlig ausgespart.

An diesen etwas lustlos verfassten Beitrag schließt sich ein ganz ausgezeichnete Bericht von M. T. D. Cronin über die Vorhersage von Toxizität und Metabolismus an. Mit ausgewogen kritischem Blick werden QSAR-Methoden und regelbasierte Expertensysteme vorgestellt, ihre Stärken und Schwächen exemplarisch beleuchtet und interpretiert. Umfangreiche Literatur und Verweise auf die prominenten Anbieter kommerzieller Vorhersagesysteme runden diesen informativen Artikel ab.

Plötzlich ist man Ende des Buches angelangt und hätte sich hier die ordnende Hand der Herausgeber gewünscht, um noch einmal das Generalthema aufzugreifen: Wohin muss sich die moderne Wirkstoffforschung innerhalb der nächsten Dekade entwickeln, wenn der Schlüssel für gesteigerte Effektivität in einer intelligenten Kombination der vorgestellten Technologien zu suchen sein soll? Mit diesem Credo begann das Buch, ohne jedoch am Ende mindestens eine nachdenkenswerte Hypothese zu formulieren. Man hätte sich vorstellen können, hier die Beitragenden selbst zu ihren Visionen zu Worte kommen zu lassen. Auch hätte eine praxisnahe Betrachtung darüber Auskunft geben können, wie der Beitrag der einzelnen Technologien bei der Entscheidungsfindung eines stark fokussierenden Forschungsprozesses eingeschätzt werden kann und sich in Zukunft entwickeln könnte oder müsste.

Einige weitere Themen, die das Buch sicher bereichert hätten, blieben völlig ausgespart: Methoden des virtuellen Screenings fanden bedauerlicherweise keine nennenswerte Erwähnung,

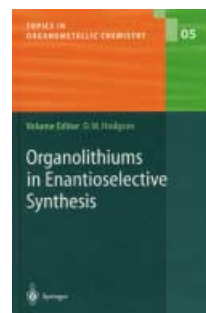
aber auch ein Beitrag zur frühen Formulierungsentwicklung hätte der Bestimmung physikochemischer Parameter eine zusätzliche Bedeutung verliehen. Ein gesonderter Beitrag über Vorhersageverfahren pharmakokinetischer Endpunkte in der frühen Forschungsphase hätte dem allseits bekannten Umstand, dass viele Wirkstoffe nicht zuletzt infolge ihrer mangelhaften pharmakokinetischen Eigenschaften in den späteren Entwicklungsphasen scheitern, Rechnung getragen. Und schließlich ist der Erfolg eines Wirkstofffindungsprozesses auch von den Möglichkeiten der Datenverarbeitung abhängig. Konzepte zur Bereitstellung von Information und zum Lernen aus verfügbarer Information zum Zwecke der Vorhersage sind leider allzu häufig vernachlässigte Themen.

Die hier geäußerte Kritik richtet sich vor allem an den vermeintlichen Anspruch des Buches, der am Ende nicht eingelöst scheint und beim Leser etwas Enttäuschung hinterlässt – hier hätte etwas Neues entstehen können. Liest man das Buch jedoch als Informationssammlung, so muss vor allem an die hervorragenden Übersichtsarbeiten erinnert werden. Die Qualität des Buches wird durch einige weniger lohnenswerte Artikel nicht in dem Maße beeinträchtigt, dass man nicht guten Gewissens eine Anschaffung empfehlen kann.

Fazit: Dieses Buch ist für Chemie- und Pharmaziestudierende ebenso geeignet wie für diejenigen, die unmittelbar an industrieller Wirkstofffindung beteiligt sind und sich einen konzentrierten und überwiegend aktuellen Überblick über, wohlgeordnet, *ausgewählte* Techniken und Methoden verschaffen wollen.

Nikolaus Heinrich
Schering AG, Berlin

Organolithiums in Enantioselective Synthesis



(Serie: Topics in Organometallic Chemistry, Band 5). Herausgegeben von David M. Hodgson. Springer-Verlag, Heidelberg 2003. 320 S., geb., 235,00 €.—ISBN 3-540-00104-2

Mit der Herausgabe des fünften Bandes der Springer-Reihe „Topics in Organometallic Chemistry“ wird der großen Bedeutung von organischen Lithiumverbindungen in enantioselektiven Synthesen Rechnung getragen. Organolithiumverbindungen gehören zu den reaktivsten Nucleophilen und zu den stärksten Basen, sie sind in nahezu allen Bereichen der Organischen Chemie einsetzbar. Die in den letzten Dekaden entwickelten enantioselektiven Verfahren für Additionen, Deprotonierungen und Umlagerungen in organischen Synthesen unter Beteiligung von Organolithiumverbindungen sind Gegenstand des vorliegenden Bandes.

Das umfangreiche Themengebiet wird in einer Übersicht des Herausgebers vorgestellt und anschließend in acht Kapiteln abgehandelt. Enantioselektive Additionen von organischen Lithiumverbindungen an Aldehyde, Ketone, gespannte cyclische Ether und Acetale werden im ersten Kapitel von B. Goldfuss besprochen. Neben einer Erörterung der Faktoren, die in diesen ligandengesteuerten Additionen hohe Enantioselektivitäten bewirken, findet der Leser hier einen Bericht über den Einsatz und die Entwicklung chiraler Amin- und Alkoholatliganden über einen Zeitraum von 30 Jahren. Erzielte Enantioselektivitäten werden angegeben, und es wird auf die Strukturen der chiral modifizierten Organolithiumsysteme in Lösung und im Festkörper sowie auf deren Kinetik und die Rolle von achiralen Additiven näher eingegangen. Die Entwicklung der enantioselektiven Synthese des Anti-AIDS-Medikaments Efavirenz verdeutlicht besonders gut das erfolgreiche Zusammenspiel zwi-

schen synthetischen Herausforderungen und den Beiträgen von NMR-Untersuchungen, Röntgenstrukturanalysen und quantenchemischen Rechnungen.

Im zweiten Kapitel werden von K. Tomioka et al. enantioselektive 1,4-Additionen von Organolithiumverbindungen an Michael-Acceptoren und 1,2-Additionen an C=N-Gruppen beschrieben. Hierbei werden kovalent gebundene Auxiliare am Elektrophil, z.B. SAMP/RAMP-Hydrazone, und im Organolithiumsystem, z.B. chirale lithiierte Sulfoxide, vorgestellt. Chirale Amine und Aminoether dienen als externe Liganden für enantioselektive 1,2-Additionen an C=N-Gruppen.

Organolithiumverbindungen mit O-Substituenten in α -Stellung sowie deren enantioselektive Synthesen und Reaktionen werden im dritten Kapitel von D. Hoppe et al. behandelt. Diese Lithium-1-oxyalkanide können durch Zinn-Lithium-Austausch, durch reduktive Lithiierung aus Thioacetalen oder durch Lithiierung von CH-Gruppen hergestellt werden. Diese direkte Lithiierung wird auch in Abwesenheit konjugativer Stabilisierung durch Dialkylcarbamat-Funktionen ermöglicht. Nach der Umsetzung mit Elektrophilen kann der Alkohol durch reduktive Entfernung der Carbamoylgruppe freigesetzt werden. So sind vielseitige stereoselektive Lithiierungen möglich, die unter anderem zur Synthese von HIV-Protease-Inhibitoren genutzt werden können. Durch den Einfluss externer chiraler Diamine, insbesondere von (–)-Sparteine, sind enantiomerenreine Lithium-1-oxyalkanide zugänglich. Die Mechanismen der enantioselektiven Lithiierung von Alkylcarbamaten und der nachfolgenden Reaktionen werden diskutiert. Eine Vielzahl enantioselektiver Reaktionen der konfigurationslabilen lithiierten Benzyl- und Alkenylcarbamate ist mit (–)-Sparteine möglich, z.B. stereoselektive Homoaldol-Additionen. Die Lithiierung propargylierter Funktionen über Alkynylcarbamate kann zur Synthese chiraler Allene eingesetzt werden.

Im vierten Kapitel berichten P. Beak et al. über Lithiierungen in α -Position zu N-Atomen und nachfolgende Umsetzungen mit Elektrophilen. Begünstigt

werden diese α -Lithiierungen wiederum durch dirigierende Gruppen, insbesondere durch die Überführung von Aminofunktionen in Carbamate durch *tert*-Butyloxycarbonyl-Anbindung. Chirale externe Liganden wie (–)-Sparteine ermöglichen thermodynamische und kinetische Racematspaltungen und die enantioselektive Einführung von Elektrophilen, z.B. zur Herstellung α -substituierter Pyrrolidine. Insbesondere Lithiumbenzylide mit α -gebundenen N-Atomen eignen sich als vielseitige Bausteine für Alkaloidsynthesen. Mit kovalent gebundenen Auxiliaren oder durch externe Liganden können über Lithiumallylanionen mit N-Substituenten chirale Enamine oder nach Hydrolyse chirale α -substituierte Ketone erhalten werden.

Im fünften Kapitel von S. Nakamura et al. stehen α -lithiierte organische Schwefel-, Selen- und Phosphorverbindungen im Mittelpunkt. Wieder erlauben chirale externe Liganden enantioselektive Kupplungen lithiiertester Sulfide, Sulfoxide, Sulfone und Dithioacetale mit Elektrophilen. Enantioselektive Horner-Wadsworth-Emmons-Olefinierungen können zur Desymmetrisierung von 4-Alkylcyclohexanon eingesetzt werden. Zur Synthese enantiomerenreiner Liganden sind insbesondere α -lithiierte Phosphane und Phosphanoxide von Bedeutung.

Das sechste Kapitel von D. M. Hodgson et al. ist enantioselektiven Umlagerungen α -lithiiertester Ether gewidmet. Es werden 1,2-, 2,3- und 1,4-Wittig-Umlagerungen sowie 1,2-Retro-Brook- und Phosphat-Phosphonat-Umlagerungen behandelt. Die α -Lithiierung mit Amid-Basen überführt Epoxide in Carbenoide, die nach Ringöffnung als geschützte Carbene 1,2-Hydridumlagerungen, Cyclopropanierungen und C-H-Insertionen eingehen können. Auch hier können externe chirale Liganden, insbesondere (–)-Sparteine, für enantioselektive Reaktionen eingesetzt werden.

Thema des siebten Kapitels von J. Clayden ist die Herstellung planar- oder axial-chiraler Verbindungen mit Organolithiumverbindungen, die zu Synthesen der vielfältigen Ferrocen- und Chromaren-Systeme verwendet werden

können. Sie bilden auch die Grundlage für Synthesen axial-chiraler Biaryle und anderer Atropisomere sowie chiraler Allene. Enantioselektive Carbolithiierungen, unterteilt in inter- und intramolekulare Additionen an nichtaktivierte Olefine, werden von J. F. Norman in Kapitel 8 präsentiert. Auch hier leisten chirale externe Liganden, vor allem (–)-Sparteine, wertvolle Dienste. Ein detaillierter Index schließt den Band ab.

Zwangsläufig treten gelegentlich Überlappungen der Themenbereiche auf (z.B. bei α -lithiierten Alkoxygruppen). Diese sind jedoch, wie in der Einleitung vom Herausgeber geschildert, nicht unerwünscht, da somit Themengebiete aus den unterschiedlichen Blickwinkeln der Experten beleuchtet werden. In einigen Bereichen werden nicht nur die Vorzüge, sondern auch die Schwächen der Organolithiumchemie angesprochen, z.B. wenn es sich um stöchiometrische gegenüber katalytischen Verfahren handelt.

Das sehr umfangreiche, über Jahrzehnte gewachsene und sich weiterhin stürmisch entwickelnde Gebiet der enantioselektiven Organolithiumchemie in einer so kompakten Form darzustellen, war sicherlich eine große Herausforderung. Sie wurde jedoch mit dem vorliegenden Band sehr gut bewältigt. Durch die logische Wahl der Themenbereiche und der Kapiteleinteilungen (nach Typ der Elektrophile in Additionen, der α -gebundenen Heteroatome, der Umlagerungen und der Chiralität der Produkte) wird dem Leser ein leichter Zugang in diese komplexe Materie ermöglicht. Da dieser Band die erste umfassende Übersicht über enantioselektive Reaktionen mit Organolithiumverbindungen ist und anhand einer Vielzahl moderner Verfahren die enormen Möglichkeiten der organischen Lithiumverbindungen in enantioselektiven Synthesen aufzeigt, dürfte er für alle auf dem Gebiet der stereoselektiven Synthese arbeitenden Chemiker von großem Nutzen sein.

Bernd Goldfuss

Institut für Organische Chemie
Universität zu Köln

DOI: 10.1002/ange.200385063