

Naturstoffsynthesen

# Die Jagd auf Chinin: Etappenerfolge und Gesamtsiege

Teodoro S. Kaufman\* und Edmundo A. Rúveda

**Stichwörter:**

Alkaloide · Asymmetrische Synthesen ·  
Chemiegeschichte · Chinin ·  
Strukturaufklärung



Angewandte  
Chemie

**D**ie Synthese von Chinin war lange Zeit ein schwer erreichbares Ziel. Im Jahr 2004, in das der 60. Jahrestag der Veröffentlichung von Woodward und Doering über Chinin fiel, gelangen zwei neuartige, stereokontrollierte Totalsynthesen dieses Naturstoffs. Zusammen mit der ersten stereokontrollierten Totalsynthese von Chinin durch Stork 2001 belegen sie das auflebende Interesse von Organikern an der Synthese dieser Verbindung, die einst ein Wundermittel war. Diese aktuellen Veröffentlichungen über Chinin demonstrieren eindrucksvoll den immensen Fortschritt organischer Synthesemethoden während der letzten drei Jahrzehnte seit den partiell kontrollierten Chininsynthesen durch Uskokovic. Nach einem Abriss der historischen Bedeutung von Chinin als Antimalaria-Wirkstoff und einer kurzen Schilderung der Experimente, die zu seiner Isolierung und der Aufklärung seiner Struktur beitrugen, berichten wir über die ersten Verfahren zum Aufbau und schließlich die Totalsynthesen dieses Naturstoffs.

## 1. Einleitung

Vor etwas mehr als 60 Jahren berichteten Woodward und Doering über ihre formale Totalsynthese von Chinin,<sup>[1a]</sup> dem gefeierten Cinchona-Alkaloid und Wirkstoff, der „mehr menschliches Leid gelindert hat als jeder andere in der Geschichte“.<sup>[2]</sup> Chinin war mehrere Jahrhunderte lang das einzige wirksame Arzneimittel gegen Malaria, und diese epochale Veröffentlichung schien nun die fast einhundertjährige Geschichte des Versuchs, die Synthese dieses Naturstoffs zu meistern, erfolgreich abzuschließen. Die Autoren wurden daher als Helden gefeiert.

Malaria ist eine lebensbedrohliche Krankheit, die zu einem Schwächezustand führt, und die durch einige Arten des Parasiten *Plasmodium* hervorgerufen wird. Diese befallen rote Blutkörperchen, ernähren sich von den darin enthaltenen Proteinen und zerstören sie schließlich. *Plasmodium* wird durch die Weibchen mehrerer Arten von *Anopheles*-Mücken, die menschliches Blut zur Ernährung ihrer Larven verwenden, von Infizierten auf Gesunde übertragen.<sup>[3]</sup>

Der Parasit hält sich in den Speicheldrüsen der Stechmücken auf und gelangt beim Stich in die Blutbahn des Opfers. Das auffälligste Malariasymptom ist ein wiederholt auftretendes Fieber, das mit bestimmten Stadien im Lebenszyklus von *Plasmodium* assoziiert ist. Im Normalfall erholen sich Malariapatienten zunächst wieder, sind dann aber geschwächt, teilnahmslos und anämisch. Neuerliche Krankheitsschübe können noch Monate oder Jahre nach der Erstinfektion auftreten, weil eine Form des Parasiten sich in der Leber einnisten kann. Allerdings kann eine durch die *Plasmodium*-Art *P. falciparum* ausgelöste Malaria sogar bei ansonsten gesunden Individuen wegen der Bildung von Blutgerinnseln im Gehirn schnell zum Tod führen.

## Aus dem Inhalt

1. Einleitung	877
2. Chinarinde aus der Neuen Welt zur Heilung von Malaria	878
3. Die Schatzsuche nach der aktiven Komponente in Cinchona-Rinde	879
4. Erste Versuche zur Synthese von Chinin: die Entstehung einer neuen Industrie	880
5. Die Struktur von Chinin	882
6. Die ersten Stufen durch Rabe; die Chininsynthese scheint einfacher zu werden	886
7. Die langersehnte Totalsynthese von Chinin	888
8. Meisterung der C8-N-Strategie: die erste Totalsynthese von Chinin und eine Variation des Themas	891
9. Nach 55 Jahren: eine moderne, stereokontrollierte Synthese von Chinin	895
10. Die Wiederbelebung der C8-N-Strategie: eine katalytische, enantioselektive Totalsynthese von Chinin	897
11. Noch eine C8-N-Verknüpfung: die jüngste Totalsynthese von Chinin	899
12. Schlussbemerkungen	900

Malaria hat die Menschheit seit den Anfängen schriftlicher Aufzeichnungen und wahrscheinlich schon zuvor begleitet.<sup>[4]</sup> Sie wurde seit Hippocrates mit Sumpfgebieten in Verbindung gebracht und von Thomas Sydenham um 1680 beschrieben.<sup>[5]</sup> Die Krankheitsursache blieb aber unbekannt, bis der französische Arzt Alphonse Laveran 1880 den Parasiten im Blut von Patienten entdeckte. Laveran, der italienische Physiologe Camilo Golgi, der britische Bakteriologe Sir Ronald Ross (der um die Jahrhundertwende die Rolle der Stechmücken bei der Übertragung entdeckte) und der Schweizer Chemiker Paul Hermann Müller (der Erfinder von DDT) erhielten Nobelpreise für ihre Beiträge zum Verständnis und zu einer besseren Bekämpfung der Malaria.<sup>[6]</sup>

[\*] Prof. T. S. Kaufman, E. A. Rúveda  
Instituto de Química Orgánica de Síntesis (CONICET-UNR)  
Universidad Nacional de Rosario  
Suipacha 531, S2002LRK Rosario (Argentinien)  
Fax: (+54) 341-437-0477  
E-mail: tkaufman@fbiof.unr.edu.ar



Malaria wird als „die für die Zivilisation bedeutendste Krankheit der letzten drei Jahrtausende“ angesehen<sup>[7]</sup> und breitet sich immer noch in zahlreichen Ländern, vor allem in Afrika südlich der Sahara, weiter aus. Selbst heutzutage, nach über 100 Jahren kontinuierlicher Forschung und bei einer Vielzahl verfügbarer Antimalaria-Wirkstoffe,<sup>[8]</sup> ist Malaria eine der wichtigsten Krankheiten und bedroht etwa 40 Prozent der Weltbevölkerung.<sup>[9]</sup> Die Weltgesundheitsorganisation WHO berichtete über 300–500 Millionen neue Erkrankungen jährlich und 1.5–2.7 Millionen Todesopfer, hauptsächlich Kinder.<sup>[10]</sup>

Aus dem Blickwinkel der Chemie ist die Synthese von Woodward auch deshalb ein Meilenstein, weil man sie als Anfang der „Woodward-Ära“ der Organischen Chemie auffassen kann, in der zahlreiche herausragende und zunehmend komplexe Totalsynthesen von Naturstoffen gelangen. Die Veröffentlichung von Woodward und Doering 1944 war der Beginn einer Reihe von Entdeckungen, die die organische Synthese bereicherten und ihrem Teilgebiet Naturstoffsynthese neue, starke Impulse lieferten. Sie war aber auch der Ursprung für den langjährigen Irrtum, Woodward und Doering sei die erste Totalsynthese von Chinin gelungen; diese Kontroverse dauert noch immer an.<sup>[11,12]</sup>

## 2. Chinarinde aus der Neuen Welt zur Heilung von Malaria

Malaria wurde von Europäern in die Neue Welt eingeschleppt.<sup>[13]</sup> Ironischerweise wurde fast unmittelbar danach und auch während der folgenden 300 Jahre das beste Mittel gegen diese Krankheit von dort nach Europa exportiert.

Die Cinchona-Alkaloide kommen in der Rinde von Cinchona- und Remijia-Arten vor, immergrünen Bäumen des Hochwalds (1500–2700 m) auf den Osthängen der Anden von Venezuela bis Bolivien. Die Ureinwohner nannten die Cinchona-Bäume „quina-quina“ (in indianischer Sprache „Rinde der Rinden“) und schienen auch von der fiebersenkenden Wirkung zu wissen (die Rinde war auch unter dem Namen „ganna perides“ oder „Fieberstock“ bekannt), denn sie setzten die Rinde schon lange vor der Ankunft der Spanier

zur Fiebersenkung ein. Den Jesuiten, besonders Pater Antonio de la Calancha in Peru und Kardinal Juan de Lugo in Europa, ist die Einführung der Cinchona-Rinde als Arzneimittel in Europa um 1640 zu verdanken, nach der Entdeckung ihrer Antimalariawirkung in Peru, die wohl einem glücklichen Zufall zuzuschreiben ist<sup>[14]</sup> (so erklären sich auch die Namen Jesuitenrinde, Kardinalspulver, päpstliches Pulver etc.).<sup>[15]</sup> Die Entdeckung scheint in die Zeit zu fallen, in welcher der Graf von Chinchon Vizekönig dieses Teils der spanischen Kolonien war; nach einer bekannten Legende wurde die Malariaerkrankung seiner Frau, der Gräfin von Chinchon, wie durch ein Wunder durch Behandlung mit einem Mittel aus Cinchona-Rinde geheilt, das eigens von Loxa (jetzt Loja, Ecuador) nach Lima gebracht worden war.<sup>[16]</sup>

Die Jesuiten sorgten für die Verbreitung des Mittels in Europa, nicht zuletzt, weil in der Mitte des 17. Jahrhunderts Rom die Malariahauptstadt der Welt war. Ein entscheidender Beitrag kam auch von Robert Talbor, einem englischen Apotheker, der zahlreiche Edelleute und etliche Mitglieder europäischer Königsfamilien (einschließlich Karls II., König von England, und des Sohns des französischen Königs Ludwig XIV) von Malaria heilte. Während es in Europa noch eine Kontroverse über den Einsatz des neuen Arzneimittels gab, verwendete Talbor eine geheime heilende Rezeptur, die – wie nach seinem Tod bewiesen wurde – auf Cinchona-Rinde basierte. Die Rinde wurde 1677 offiziell in das Londoner Arzneibuch aufgenommen und war ab 1681 als Antimalariamittel allgemein akzeptiert.<sup>[17]</sup> Die wertvollen Eigenschaften des Mittels ließen den Bedarf an Rinde steigen und gipfelten schließlich in einem kommerziellen Monopol der Spanier sowie dem langsamen Aussterben der natürlichen Cinchona-Wälder durch Übernutzung.<sup>[18]</sup> Wegen des hohen Bedarfs war Cinchona-Rinde, die über 200 Jahre lang zu immensen Kosten aus Südamerika importiert wurde, in Europa chronisch knapp.<sup>[19]</sup>

Die Menschheit scheint ihre Lektion aus der Plünderung der Cinchona-Bestände aber gelernt zu haben: Vor einigen Jahren wurde klar, dass der Weltbedarf am wirkungsvollen Antitumor-Wirkstoff Paclitaxel zum Aussterben der natürlichen Quelle, der pazifischen Eibe, führen könnte. Die Pharmaunternehmen konzentrierten sich daraufhin auf die



Teodoro S. Kaufman machte Abschlüsse in Biochemie (1982) und Pharmazie (1985) an der Universidad Nacional de Rosario (Argentinien) und promovierte 1987 bei Prof. Edmundo A. Rúveda. Nach zwei Jahren als Postdoktorand bei Prof. Robert D. Sindelar an der University of Mississippi (USA) kehrte er 1989 als Assistant Professor an die Universidad Nacional de Rosario zurück, wo er zurzeit Associate Professor ist. Zudem gehört er dem argentinischen Nationalen Forschungsrat an und ist Vizedirektor des Instituts für synthetische organische Chemie. Er beschäftigt sich mit Heterocyclenchemie und Naturstoffsynthesen.



Edmundo A. Rúveda machte Abschlüsse in Pharmazie (1956) und Biochemie (1960) an der Universidad Nacional de Rosario (Argentinien); 1963 erhielt er seinen PhD bei Prof. Venancio Deloufeu. Er ging dann als Postdoktorand nach England zu Prof. Alan Battersby (1964–1965). Danach wurde er Associate Professor und 1974 Full Professor an der Universität Buenos Aires. 1973 erfolgte ein Aufenthalt bei Prof. Ernest Wenkert in Bloomington (USA). Nach einer kurzen Tätigkeit in der Pharmaindustrie wechselte er 1975 als Associate Director des Instituts für Chemie an die Universität Campinas (Brasilien). 1980 kehrte er als Direktor des Instituts für synthetische organische Chemie an die Universidad Nacional de Rosario zurück, wo vor kurzem emeritiert wurde.

Herstellung von Analoga und halbsynthetischen Derivaten; vor 150–200 Jahren hatten solche Umweltbelange noch keine Rolle gespielt.<sup>[20]</sup>

### 3. Die Schatzsuche nach der aktiven Komponente in Cinchona-Rinde

Schriftliche Aufzeichnungen über den Gebrauch von Pflanzen als Arzneimittel gibt es seit Tausenden von Jahren, die ältesten stammen aus Mesopotamien, etwa aus dem Jahr 2600 v. Chr. Die Schriften nennen nicht nur ein oder zwei populär gewordene Mittel, sondern enthalten Hinweise auf zahlreiche Arzneimittel auf pflanzlicher Basis (bis zu 1000 in Mesopotamien).<sup>[21]</sup>

Mitte des 18. Jahrhunderts stieg das Interesse von Chemikern an Heilkräutern einschließlich der Cinchona-Rinde wieder an, weil sich die Überzeugung durchsetzte, die getrocknete und pulverisierte Rinde müsse ein „aktives Prinzip“, eine bestimmte chemische Verbindung enthalten, die für die heilende Wirkung verantwortlich ist und als reiner Extrakt ein noch besseres Heilmittel wäre. In der Folge wurden Anfang des 19. Jahrhunderts auch die ersten aktiven Inhaltsstoffe von Pflanzen isoliert und die Wirksamkeit natürlicher Arzneimittel wissenschaftlich und nicht mehr mit Magie oder Hexerei begründet.

In dieser entdeckungsreichen Zeit begannen angesehene Wissenschaftler an mehreren europäischen Laboratorien auch mit der Untersuchung der Cinchona-Rinde. Die Konzentration an aktivem Inhaltsstoff in der Rinde variierte je nach der natürlichen Quelle, und beim Transport nach Europa nahm die Qualität wohl stets etwas ab, was manche auch dazu verleitete, ein verfälschtes Produkt anzubieten. Das Ziel war deshalb eine bessere Kenntnis der wesentlichen Inhaltsstoffe, besonders der aktiven Komponente, und das Aufdecken der häufigeren Verfälschungen dieser wertvollen Importware aus Übersee.<sup>[22]</sup>

1746 erhielt Graf Claude Toussaint Marot de la Garaye in Frankreich aus der Rinde eine kristalline Substanz, die er „sel essentiel de quinquina“ nannte. Wenige Jahre später stellten die beiden französischen Chemiker Buquet und Cornette ein neues „sel essentiel de quinquina“ vor – in beiden Fällen erwies sich dieses aber als das unwirksame Calciumsalz von Chininsäure. Als Irrtum stellte sich auch der Bericht des schwedischen Arztes Westerling von 1782 über die Entdeckung der von ihm „vis coriaria“ genannten aktiven Komponente heraus, bei der es sich nach späteren Befunden um „Cinchotannin“ handelte.<sup>[22b]</sup>

Antoine François Fourcroy analysierte systematisch die Rinde und extrahierte sie mit Wasser, Alkohol sowie sauren und alkalischen Lösungen. Schließlich erhielt er 1790 eine dunkelrote, harzartige, geruch- und geschmacklose Masse, die er „Chinchona-Rot“ nannte, und die er für den eigentlich pharmakologisch wirksamen Rindenbestandteil hielt. Später wurde allerdings gezeigt, dass Malaria mit „Chinchona-Rot“ nicht geheilt werden konnte. Fourcroy beobachtete auch, dass Wasser, das in Kontakt mit der Rinde steht, Lackmus blau färbt, schon zu dieser Zeit eine bekannte Eigenschaft von Alkalien. Ferner erhielt er einen grünen Niederschlag bei

Zugabe von Kalkwasser zu einem Rindenaufguss. Fourcroy war sehr nahe daran, als derjenige in die Geschichte einzugehen, der Chinin als erster isolierte; er entschied sich aber überraschenderweise, die Erforschung der Rinde zu einstellen. Vielleicht dank einer Vorahnung schrieb er, dass „diese Forschungen zweifellos eines Tages zur Entdeckung eines Fiebertmittels gegen das periodische Fieber führen werden, das nach seiner Identifizierung auch aus anderen Pflanzen extrahiert werden wird.“<sup>[22b,38]</sup>

Anfang des 19. Jahrhunderts war die Natur des Wirkstoffs der Peruanischen Rinde, wie sie in dieser Zeit genannt wurde, immer noch nicht aufgeklärt. 1811 extrahierte der portugiesische Marinearzt Bernardo Antonio Gomes die Rinde der grauen Baumart mit Alkohol, gab Wasser und eine kleine Menge Kaliumhydroxid hinzu und fand einige ausgefallene Kristalle. Gomes nannte diese Substanz Cinchonin. Cinchonin war schon vorher von Duncan in Edinburgh aus bestimmten Arten von Chinabäumen isoliert worden, und auch der Botaniker Aylmer B. Lambert scheint die gleiche Verbindung erhalten zu haben; keiner von ihnen vermutete jedoch den alkalischen (alkaloiden) Charakter der Substanz.

1817 berichtete der deutsche Chemiker Friedrich Wilhelm Sertürner<sup>[23]</sup> über die Salzbildung von Morphinum mit Säuren, die ihm die Isolierung dieses wichtigen Alkaloids ermöglichte. Angeregt durch die Befunde von Sertürner beauftragte Joseph Louis Gay-Lussac seinen Kollegen Pierre Jean Robiquet von der Ecole de Pharmacie in Paris mit der Suche nach nützlichen Anwendungen des Verfahrens. Robiquets Mitarbeiter Pierre Joseph Pelletier wurde mit der Durchführung dieser Untersuchung beauftragt und isolierte in Zusammenarbeit mit Joseph Bienaimé Caventou, einem jungen Pharmakologiestudenten, rasch unter anderem die Verbindungen Emetin (1817), Strychnin (1818), Brucin (1819) und Veratrin (1819),<sup>[24]</sup> die vom deutschen Chemiker Wilhelm Meissner 1819 Alkaloide genannt wurden.<sup>[25]</sup>

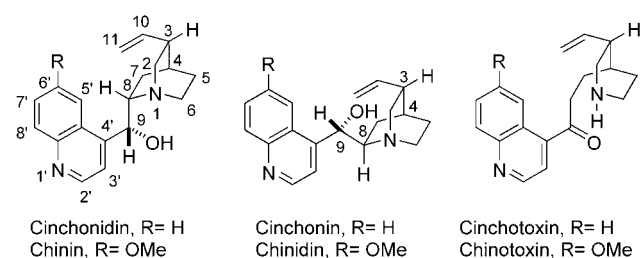
1820 begannen Pelletier und Caventou, nun Experten für die Isolierung von Alkaloiden, mit der Untersuchung der gelben Cinchona-Rinde, die wirksamer gegen Malaria ist als die graue, von Gomes untersuchte Rinde.<sup>[26]</sup> Im alkoholischen Extrakt bildete sich nach Verdünnen mit Wasser und Zugabe von Kaliumhydroxid kein Niederschlag, sondern eine gelbliche, gummiartige Masse, die extrem bitter schmeckte und in Wasser, Alkohol und Ether löslich war. Letzteres ist ein Hauptunterschied zu der von Gomes erhaltenen Substanz. Wie Pelletier und Caventou am Ende einer 70-jährigen Suche elegant demonstrierten, ist das Cinchonin von Gomes eine Mischung zweier Alkaloide, die sie Chinin und Cinchonin nannten.<sup>[27]</sup> Ihre Originalmuster sind nun im London Science Museum ausgestellt. Die Isolierung von Chinin ermöglichte die quantitative Bestimmung der Qualität von Chinarinde, die Verwendung des reinen Wirkstoffs als spezifisches Antimalariamittel und die Erstellung genauerer Dosierungsvorschriften.

Obwohl beide Apotheker waren, wagte es keiner der beiden, die Heilwirkung des isolierten Naturstoffs zu bestimmen; sie schrieben nur: „Ein fähiger Arzt wird mit Vorsicht und Scharfsinn angemessene klinische Versuche durchführen.“<sup>[27]</sup> Diese Ärzte fanden sich rasch und wiesen die bemerkenswert hohe Wirksamkeit von Chinin gegen Mala-

riafieber nach; Cinchonin stellte sich dagegen als inaktiv heraus. Der ausgezeichnete Physiologe Francois Magendie sammelte viel Erfahrung mit der Verschreibung von Chinin an seine Patienten und veröffentlichte 1821 Gebrauchsanweisungen in der *formulaire pour la préparation et L'emploi de plusieurs nouveaux médicaments*. 1834 wendete der französische Heeresarzt François Clément Maillot, der zuvor auf Korsika Cinchona-Rinde eingesetzt hatte, Chinin erfolgreich bei den Truppen in Argel und Ajaccio an. Schon bald ersetzte reines Chinin die pulverisierte Rinde als Mittel der Wahl zur Behandlung von Malaria.<sup>[5,28]</sup>

Pelletier und Caventou ließen ihre Erfindung nicht patentieren, wurden stattdessen aber vom französischen Staat reich mit hohen Ämtern und Ehren belohnt. Die Akademie der Wissenschaften in Paris erkannte den Wissenschaftlern den Montyon-Preis zu, und Pelletier wurde 1832 stellvertretender Direktor der École de Pharmacie und 1840 Mitglied der französischen Académie des Sciences. Als Geschäftsleute errichteten Pelletier und Caventou eine Fabrik in Paris zur Extraktion von Chinin. Dieser Schritt wird oft als Beginn der modernen Pharmaindustrie angesehen.

Die Isolierung von Chinin führte auch zu einer Reihe weiterer interessanter Entdeckungen. 1821 isolierte Robiquet



Coffein, da er annahm, Chinin wäre auch in Kaffeebäumen enthalten, die zur gleichen Familie, den Rubiaceen, gehören wie die Cinchona-Bäume. Später wurden andere Alkaloide aus Cinchona-Arten isoliert: 1833 von Delondre und Henry das Chinidin<sup>[29]</sup> und 1844 von Winckler eine Verbindung, die Pasteur 1851 Cinchonidin nannte.<sup>[30]</sup> Bis 1884 waren 25 weitere, mit Chinin verwandte Alkaloide isoliert worden, und weitere sechs folgten zwischen 1884 und 1941.<sup>[31]</sup>

Pasteur, der vielseitige französische Wissenschaftler, erhielt mehrere „Toxine“ (Cinchotoxin und Chinotoxin, anfangs Chinicin genannt) durch Reaktion der natürlichen Basen mit schwachen oder verdünnten Säuren.<sup>[26e]</sup> Seine Beobachtungen waren 50 Jahre später, bei den ersten Versuchen zur Synthese von Chinin, von entscheidender Bedeutung. Da noch immer neuartige Verfahren zur C8-N-Verknüpfung entwickelt werden (siehe unten), sind die Auswirkungen dieser Beobachtungen heute noch sichtbar. Pasteur bewies auch die Nützlichkeit von Chinotoxin als Agens zur Spaltung racemischer Säuregemische.<sup>[26d,e]</sup>

#### 4. Erste Versuche zur Synthese von Chinin: die Entstehung einer neuen Industrie

Im 19. Jahrhundert besaßen Frankreich, England und Holland Kolonien in Malariaegebieten. Nach der Isolierung von Chinin und den erfolgreichen medizinischen Experimenten begann der Bedarf zu steigen. Zur Mitte des 19. Jahrhunderts waren die Bestände an Chininarinde und Chinin, den einzigen wirksamen Mitteln gegen Malaria, chronisch knapp. Chinin wurde als strategisch so bedeutend angesehen, dass Größe und Wohlstand ganzer Reiche davon abhingen.<sup>[32]</sup> Zur Sicherstellung einer kontinuierlichen und ausreichenden Versorgung mit Chinin schien es zwei Möglichkeiten zu geben: neue Pflanzungen außerhalb Südamerikas und/oder die chemische Synthese von Chinin mithilfe der damals neuen Wissenschaft der Organischen Chemie.

Der ersten Alternative (vergleichbar mit der Geschichte von Gummibäumen, deren Samen Sir Henry Wickham um 1890 nach Ceylon brachte) und der Suche nach Cinchona-Pflanzen, -Schösslingen und -Samen widmeten sich mehrere Expeditionen von Justus Hasskarl, Richard Spruce, Robert Cross und Clements Markham sowie anderen Vertretern europäischer Mächte.<sup>[33]</sup> Die meisten Versuche zur Kultivierung von Cinchona-Bäumen als Chininquelle klingen aus heutiger Sicht entweder unbedarft oder tragisch. Aus einer Vielzahl von Gründen, vor allem aber wegen fehlender botanischer Kenntnisse über Cinchona-Bäume und ihre Biologie, schlugen sämtliche Versuche fehl. Die Franzosen hatten wenig oder gar keinen Erfolg, die Engländer dagegen erzielten Teilerfolge bei der Einrichtung von Cinchona-Plantagen auf Ceylon (heute Sri Lanka) und in Indien, mit deren Ernte sie ihre Kolonialarmee versorgten.<sup>[34]</sup> Es ist eine Laune der Geschichte, dass diese Strategie schließlich zum Aufbau produktiver holländischer Cinchona-Plantagen auf Java (Holländisch-Ostindien, jetzt Indonesien) führte;<sup>[35]</sup> diese Pflanzungen waren durch eine kleine Menge Samen möglich geworden, die ein englischer Händler in Peru, Charles Ledger, für wenig Geld an die Holländer verkauft hatte.<sup>[36]</sup> Die Plantagen waren die Grundlage für die Kontrolle des Cinchona-Handels durch die Holländer bis zum 2. Weltkrieg. Durch die systematische Entrindung der Bäume wurde das Chinin dauerhaft verfügbar; es wurde zum großen Teil an die Stellen geliefert, die die koloniale Expansion vorantrieben.

Das zweite Ziel erwies sich als wesentlich anspruchsvoller. Es wurde intensiv und lange nach Chininsynthesen gesucht, daher spielt Chinin eine wichtige Rolle in der Geschichte der Organischen Chemie, was die Aufklärung seiner Struktur wie auch seine chemische Synthese betrifft. August Wilhelm von Hofmann, der deutsche Direktor des kurz zuvor gegründeten Royal College of Chemistry, sprach als erster davon, dass die Synthese von Chinin eine verlockende Aufgabe sei. In einer 1849 an das Royal College gerichteten Veröffentlichung erwähnte Hofmann seine Absicht, diese lukrative Verbindung zu synthetisieren, um damit die Eignung der Organischen Chemie für die Lösung sozialer Bedürfnisse zu belegen. Nach seinen Worten war es „*offensichtlich, dass sich Naphthalidin [heute  $\alpha$ -Naphthylamin], dessen Elementarzusammensetzung nur um zwei Äquivalente Wasser abweicht, einfach durch Anlagerung von Wasser [in Chinin] umwandeln*

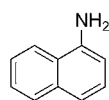
könnte. Selbstverständlich ist nicht zu erwarten, dass ein bloßer Kontakt mit Wasser ausreicht, mit einem günstigen Experiment könnte dies aber durch die Entdeckung eines angemessenen metamorphen Prozesses gelingen ...“.<sup>[37]</sup>

Zur Mitte des 19. Jahrhunderts wurde mit zunehmender Motivation nach Chininsynthesen gesucht. Französische Wissenschaftler verfolgten die Entwicklung auf der anderen Seite des Ärmelkanals genau, und 1850 veröffentlichte die französische Gesellschaft für Pharmazie folgenden Aufruf: „... Seit langer Zeit stellt uns die Suche nach einem Ersatzstoff für Chinin mit denselben therapeutischen Eigenschaften vor ein bedeutendes Problem. Mit diesem Aufruf ... bieten wir daher den Betrag von 4000 Francs ... dem Entdecker des Weges zur Herstellung von synthetischem Chinin“.<sup>[38]</sup> Teilnehmer wurden über den Ablauf der Frist, den 1. Januar 1851, und über die Mindestabgabemenge, ein halbes Pfund an synthetischer Substanz, informiert. Natürlich beanspruchte niemand den Preis.

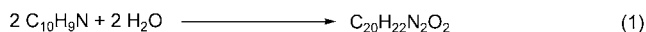
Die chemische Synthese steckte zu dieser Zeit noch in ihren Anfängen, und das Hauptreservoir für Chemikalien und eine wichtige Quelle für Ausgangsstoffe waren (Stein-)Kohle und die petrochemische Industrie. Die Verkokung von Kohle lieferte neben Gas (hauptsächlich Wasserstoff und Kohlenmonoxid) zur Beleuchtung und zum Heizen auch braunen Teer, reich an Arenen wie Benzol, Pyridin, Phenol, Anilin und Thiophen. Forschungen auf diesem Gebiet folgten oft der Intuition und dem Prinzip von Versuch und Irrtum, zumal es keine geeigneten Strukturkonzepte gab – diese entstanden erst ein Jahrzehnt später mit der Entwicklung der Strukturtheorie durch Butlerov, Couper, Kekulé und van't Hoff. So wurde die Tetravalenz von Kohlenstoff erst 1858 postuliert und Kekulé's Theorie zur Struktur des Benzolrings 1865 formuliert.<sup>[39]</sup>

1838 stellte Dumas zur Erklärung der Fähigkeit von Kohlenstoff, unterschiedlichste Verbindungen einzugehen, die Theorie der Typen auf, die zur Lehrmeinung der prominentesten Chemiker wurde.<sup>[40]</sup> Typformeln sollten auf die chemische Ähnlichkeit von Verbindungen hindeuten, enthielten aber keinerlei Strukturinformationen. Diese Theorie wurde z. B. durch Alexander Williamson<sup>[41]</sup> und August Wilhelm von Hofmann stark unterstützt und ergänzt. Nach früheren Untersuchungen von Wurtz stellte Hofmann 1851 primäre, sekundäre und tertiäre Amine sowie quartäre Ammoniumsalze her und klassifizierte sie als den neuen Ammoniaktyp, nachdem er die Verwandtschaft zu Ammoniak erkannt hatte. Die Typentheorie sagte die Existenz von Säureanhydriden voraus, die schließlich auch durch Charles Gerhardt – den Hauptvertreter der neuen Typentheorie – 1852 entdeckt wurden.<sup>[42]</sup> Deshalb überraschte Hofmanns Vorschlag zur Chininsynthese durch Wasseranlagerung an Naphthylamin, ein häufiges Nebenprodukt der britischen Kohlen- und Gasindustrie, niemanden [Gl. (1)].

Der Summenformel, die Hofmann für Chinin postulierte ( $C_{20}H_{22}N_2O_2$ ), fehlten gegenüber der richtigen, 1854 von Adolf Strecker in Göttingen aufgestellten ( $C_{20}H_{24}N_2O_2$ ) allerdings noch zwei Wasserstoffatome.<sup>[43]</sup> Die Bestimmung der korrekten Summenformel des Naturstoffs war dann der Startschuss für die experimentellen Arbeiten von Hofmann an diesem Projekt, die immer noch der einfachen Strategie

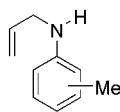


Naphthalidin  
( $\alpha$ -Naphthylamin)

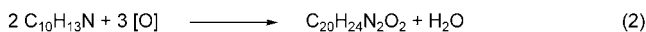


des Atomzählens folgten. Es waren dringende praktische Beweggründe, denen Hofmann hier folgte: Chinin war ein Wundermittel, und die wirtschaftliche Lage des Royal College begann sich wegen der Ungeduld reicher Sponsoren zu verschlechtern. Das Unbehagen über ausbleibende Ergebnisse ihrer Investitionen wuchs, und der Wert der angewandten Organischen Chemie und ihrer Fähigkeit, etwas Nützliches zu produzieren, wurde heftig debattiert. Hofmann empfand diese nachteilige Stimmung als Gefahr für den neuartigen Stil und die Dynamik, die er am College einführte. Andererseits stand die organische Synthese noch ganz am Anfang, und sein Vorschlag für die Chininsynthese war gewagt.

Während der Osterferien 1856, in Kenntnis der korrekten Summenformel von Chinin und einer Anregung seines Mentors folgend, entschied sich William H. Perkin, Chinin zu „reproduzieren“. Der 18-jährige Schüler von Hofmann begann unverzagt mit der Suche, indem er einfache Experimente wie eine Kaliumdichromat-vermittelte oxidative Dimerisierung von „N-Allyltoluidin“ [Gl. (2)] im selbst einge-

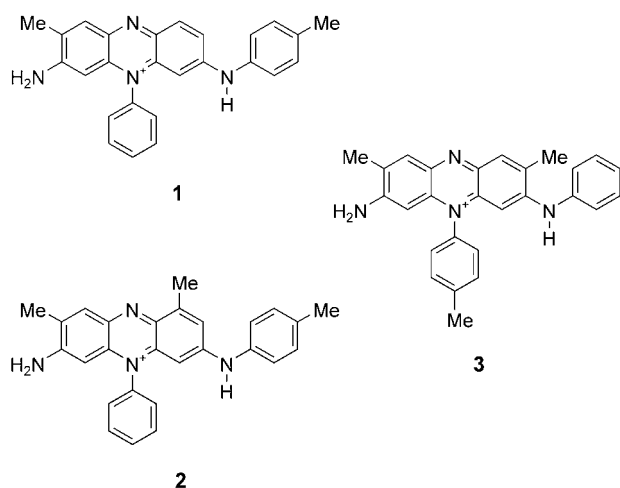


N-Allyltoluidin



richteten Labor in Shadwell, East London, durchführte.<sup>[44]</sup> Weil N-Allyltoluidin strukturell alles andere als ein halbes Chininmolekül ist, war dieser Versuch völlig erfolglos. Unbeeindruckt, mit glücklicher Hand und einem wachen Sinn auf der Suche nach Wundern muss er in dem entstandenen giftigen, schwarzen Steinkohlenteer etwas gefunden haben, was ihn veranlasste, als nächstes „Anilin“ in ähnlicher Weise zu oxidieren. Nimmt man an, dass die primitive und nutzlose Regel des Atomzählens des jungen Perkin für ihn auch in diesem Experiment noch galt, kann sein Hauptziel nicht mehr das ursprünglich gesuchte Cinchona-Alkaloid gewesen sein.<sup>[45]</sup> Ohne Chinin zu erhalten, entdeckte Perkin nach einigen klugen Experimenten zu seinem Erstaunen die Entstehung eines neuartigen, licht- und waschechten Farbstoffs. Die Verbindung wurde Anilinpurpur und später von französischen Designern Mauve genannt und wurde dann als Mauvein bekannt. Die genaue Produktstruktur wurde mehr als 100 Jahre später mit modernen Hochfeld-NMR-Verfahren untersucht; demnach hat Mauvein zwei Hauptbestandteile, die Komponenten A (1) und B (2), die sich von der zuvor postulierten Verbindung 3 unterscheiden.<sup>[46]</sup>





Farbstoffe waren wertvoll und als Rohstoffe gesucht. Deshalb entwickelte Perkin gegen die Empfehlung von Hofmann und trotz einer zurückhaltenden Antwort lokaler Färbereien Prozesse zur Massenproduktion und zum Einsatz seines neuen Farbstoffs. Dabei konnte er seinen Vater, einen Baumeister, überzeugen, ihn finanziell bei diesem Wagnis zu unterstützen. 1857 eröffnete er seine Fabrik in Greenford Green unweit von London und kommerzialisierte so seine Entdeckung. Damit arbeitete der junge Perkin plötzlich in der weltweit ersten organisch-chemischen Fabrik großen Maßstabs.<sup>[47]</sup> Als Königin Victoria und Kaiserin Eugenie sich öffentlich in mauvefarbenen Kleidern zeigten, wurde sein neuer Farbstoff so populär, dass dieser Zeitraum als Mauve-Jahrzehnt bekannt wurde. Ferner gab die britische Post eine Penny-Briefmarke heraus, die als „mauve penny“ oder „penny lilac“ bekannt wurde und bis 1901 in Gebrauch war.

Vor der Entdeckung von Perkin wurden alle kommerziellen Farbstoffe aus der Natur gewonnen, indem Pflanzen, Insekten oder Invertebraten zerkleinert und unlösliche Farbstoffe ausgepresst wurden, die dann mit unvollständig verstandenen chemischen Verfahren modifiziert wurden. Naturfarben waren teuer, und es fehlte ihnen die heute übliche Leuchtkraft. Mit Ausnahme von Indigo verblassten sie auch im Sonnenlicht oder nach wiederholtem Waschen. Das Anilinpurpur von Perkin verlieh Garnen ein leuchtend magentafarbenes Aussehen, das weder mit der Zeit noch durch andere Einflüsse verloren ging.<sup>[48]</sup>

Pikrinsäure wurde seit 1849 in Lyon produziert, und Runge stellte bereits 1834 Aurin her.<sup>[49]</sup> Dennoch ist die Entdeckung von Perkin einzigartig – sie wurde zur Keimzelle der Anilinfarbenindustrie<sup>[50]</sup> und der industriellen organi-

schen Synthese, und Mauvein war eine der ersten industriellen Feinchemikalien. Mit diesem Farbstoff machte Perkin sein Vermögen, und nicht zuletzt war Mauvein auch ein wichtiger Auslöser für weitere Forschungen, die auf ein besseres Verständnis der Struktur und der Eigenschaften von Molekülen abzielten.<sup>[37]</sup> Viele der modernen Chemie- und Pharmagiganten wie BASF, Hoechst (jetzt Aventis), Ciba-Geigy (jetzt Novartis) und ICI (Teile davon sind jetzt Astra-Zeneca und Syngenta) begannen als Anilinfarbstoff-Hersteller und weiteten ihre Produktpalette später auch auf Duftstoffe, Agrochemikalien und Pharmazeutika aus. Seit den achtziger Jahren des 19. Jahrhunderts wurden Farbstoffe zur Anfärbung pathogener Mikroorganismen eingesetzt, und bis zum Ende desselben Jahrhunderts hatten synthetische Farbstoffe die natürlichen bereits vollständig verdrängt.<sup>[47b,51]</sup> Die Farbstoff-Forschung führte 1936 auch zur Einführung der Sulfonamide, in ihrer mehr als 100-jährigen Geschichte hatte jedoch keine der hier genannten Firmen Chinin synthetisiert.

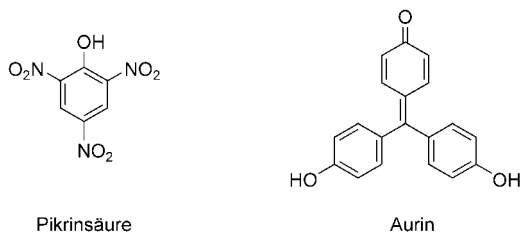
Die Historie chemischer Synthesen ist voll von Geschichten über Glück und Ausdauer. Wie Friedrich Wöhlers zufällige Synthese von Harnstoff<sup>[52]</sup> und Roy J. Plunketts Entdeckung von Teflon<sup>[14]</sup> zielte das Experiment von Perkin auf ein ganz anderes Produkt. Wie im Falle seiner Kollegen zeigte sich das Genie von Perkin darin, dass er das Reaktionsprodukt nicht verwarf, sondern, angeregt durch ungewöhnliche Beobachtungen, seine Eigenschaften untersuchte. Dies tat er, indem er das schwarze und anscheinend nutzlose Produkt in Alkohol auflöste und anschließend Seidenstücke in die entstandene, purpurfarbene Lösung tauchte.

Von entscheidender Bedeutung für den Erfolg von Perkin waren die Ankunft von Hofmann in England mit dem Ziel, eine Schule für Chemiker zu gründen, sowie Hofmanns ansteckender Enthusiasmus für die Forschung und sein Interesse an wegweisenden Forschungsthemen wie den organischen Basen im Steinkohlenteer. Auch Perkins bereits vorhandene Erfahrung mit Farbstoffen war wichtig, ebenso wie seine hohe Motivation, seine wissenschaftliche Leidenschaft, das Interesse an Experimentalforschung und seine Entschlusskraft. Nicht zuletzt war er von Neugier getrieben und ein hervorragender Beobachter.

Paradoxerweise war das Fehlen einer Strukturtheorie hilfreich, weil ein Experiment möglich schien, das heute als sinnlos und von vornherein zum Scheitern verurteilt angesehen würde. Schließlich spielte Perkin auch die Reinheit des Ausgangsstoffs „Anilin“ entscheidend in die Hände: Als Steinkohlenteerderivat war das Benzol mit Toluol versetzt, daher lieferten die Nitrierung und anschließende Reduktion ein komplexes Gemisch aus Anilin und Toluidinen. Wie die Chemiker, die mit Mauvein arbeiteten, schon früh erkannten, war die Gegenwart von *o*- und *p*-Toluidin entscheidend für die Bildung des effizientesten Farbstoffs.

## 5. Die Struktur von Chinin

Die drei wichtigsten Strukturanalyseverfahren für Naturstoffe sind derzeit Massenspektrometrie, Kernresonanzspektroskopie (NMR) und Kristallstrukturanalyse. Die Strukturen der meisten Naturstoffe können mit den beiden erstge-



nannten Methoden relativ leicht bestimmt werden. Die Kristallstrukturanalyse ist leistungsfähiger, erfordert aber Verbindungen mit guten Kristallisationseigenschaften.

Die Struktur von Chinin ist nicht allzu komplex. Die genannten Verfahren sind zwar nicht unfehlbar, aber ein Organiker der Gegenwart würde kaum mehr als ein paar Tage für die Aufklärung seiner Struktur benötigen. Es ist daher heute schwer nachvollziehbar, wie schwierig eine solche Aufgabe vor der Entwicklung dieser leistungsfähigen Analyseverfahren war. Während des späten 19. und frühen 20. Jahrhunderts waren Analysemethoden rar, routinemäßig wurden nasschemische Analysen durchgeführt. Die Strukturbestimmung organischer Verbindungen bediente sich damals weitgehend zerstörender Verfahren wie der Derivatisierung, des Abbaus (ein Verfahren, das wirklich „analysierte“ und Verbindungen unter bekannten Bedingungen wie Kochen in konzentrierten Säuren oder Laugen zersetzte) und der Verbrennung.<sup>[53]</sup>

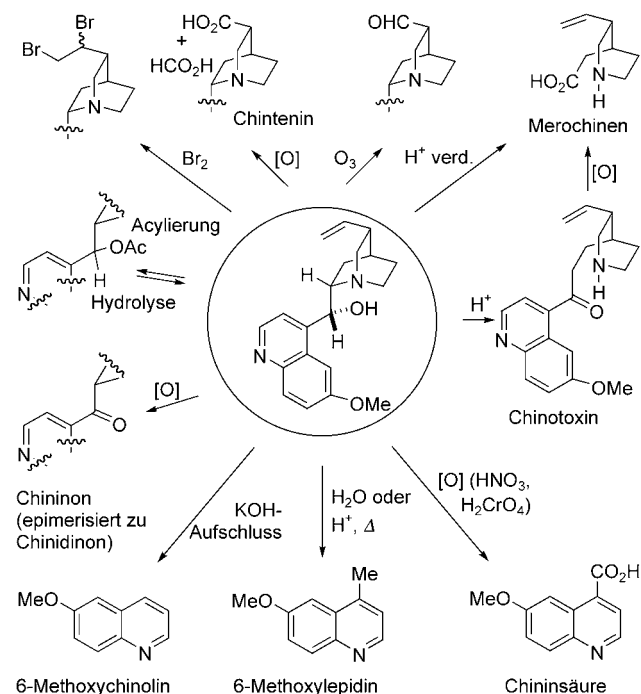
Nach dem unbedachten Experiment von Perkin und dem nützlichen Fehlschlag gab es 50 Jahre lang keine weiteren ernsthaften Versuche zur Chininsynthese. Vor der Jahrhundertwende wurde dann auf der Basis neuer Strukturkonzepte klar, dass die Struktur von Chinin komplexer war als bislang angenommen. Der erste Schritt auf dem Weg zu einer Totalsynthese des Alkaloids musste daher eine vollständige Strukturaufklärung sein.

Diese Strukturbestimmung, heute ein Klassiker der Organischen Chemie,<sup>[54]</sup> war damals eine gewaltige Aufgabe. Die Fortschritte waren anfangs klein: So bewies Pasteur 1853, dass Chinin linksdrehend ist und mit verdünnten Säuren ins entsprechende Toxin überführt werden kann,<sup>[55]</sup> und Strecker ermittelte 1854 empirisch die Summenformel des Naturstoffs zu  $C_{20}H_{24}N_2O_2$ .<sup>[43]</sup> Insgesamt dauerte die Aufklärung der Chininstruktur mehr als 50 Jahre; dieser Zeitraum umfasste auch eine 20-jährige Phase sehr intensiver Untersuchungen durch zahlreiche prominente europäische Chemiker. Diese komplexen Untersuchungen, in die auch die verwandten Alkaloide Cinchonin, Cinchonidin und Chinidin einbezogen wurden, sind eines der besten Beispiele für den kombinierten Einsatz von Reaktionen funktioneller Gruppen, chemischen Abbaureaktionen und chemischer Intuition bei der Strukturaufklärung. Die Ergebnisse dieser Arbeiten übertrafen bei weitem das ursprüngliche Ziel, weil die Erkenntnisse, die in der Bestimmung der Struktur von Chinin und verwandten Alkaloiden gipfelten, wesentlich zu unserem heutigen Wissen über Pyridin- und Chinolinderivate beitrugen.<sup>[56]</sup>

Die Experimente waren teilweise sehr einfach, z.B. wiesen Strecker<sup>[43]</sup> und auch Skraup nach, dass beide Stickstoffatome tertiär sind.<sup>[57]</sup> Eine gewöhnliche Acetylierung, gefolgt von einer milden basischen Hydrolyse des gebildeten Monoacetylderivats lieferte wieder Chinin und deutete auf das Vorhandensein einer Hydroxygruppe hin. Dies wurde durch die Überführung ins entsprechende Chlorid mithilfe von  $PCl_5$  bestätigt.<sup>[58]</sup>

Die Gegenwart einer Vinylgruppe wurde aus Ergebnissen von Skraup, Königs, Hesse und anderen abgeleitet, die eine glatte Reaktion des Alkaloids mit Permanganat und andere charakteristische Alkenreaktionen beobachteten: So addiert Chinin Halogene und Wasserstoffsäuren,<sup>[59]</sup> eine Ozonolyse

führt zum entsprechenden Aldehyd,<sup>[60]</sup> und beim oxidativen Abbau entstehen Ameisensäure und eine Chintenin genannte Carbonsäure (Schema 1).<sup>[61]</sup> Cinchonin geht die gleichen Reaktionen ein, was für die Strukturaufklärung der vier Cinchona-Alkaloide Chinin, Chinidin, Cinchonin und Cinchonidin wichtig war.



**Schema 1.** Einige der Reaktionen, die Hinweise auf die Struktur von Chinin lieferten.

Rückschlüsse auf den Arenteil von Chinin wurden durch einen Aufschluss mit Kaliumhydroxid erhalten, der 6-Methoxychinolin lieferte.<sup>[62]</sup> Erkenntnisse über die Verbindungsstelle zum nichtaromatischen Rest wurden unterdessen in den Laboratorien von Königs, Baeyer und anderen erhalten; ihre Untersuchungen führten zu Chinolin, Lepidin<sup>[63]</sup> und 6-Methoxylepidin (aus Cinchonin und Chinin) sowie zu Cinchoninsäure (aus Cinchonin und Cinchonidin)<sup>[64]</sup> und Chininsäure (aus Chinin und Chinidin).<sup>[65]</sup>

Ferner isolierte Königs 1894 nach einem Abbau mit verdünnter Säure eine monocyclische Verbindung, die Merochinen (griechisch μέρος = Teil) genannt wurde.<sup>[66]</sup> Dies erwies sich als Schlüsselinformation für die Strukturaufklärung des nichtaromatischen (Chinuclidin-)Teils von Chinin; dieses Fragment war in späteren Syntheserversuchen von besonderer Bedeutung. Weil der Abbau von Chinin, Chinidin, Cinchonin und Cinchonidin stets Merochinen lieferte,<sup>[66,67]</sup> dessen Oxidation zu D-β-Cincholoiponsäure führt,<sup>[68]</sup> wurde gefolgert, die relative Konfiguration an C3 und C4 sei bei allen vier Alkaloiden gleich. Die partielle Epimerisierung zu α-Cincholoiponsäure trübte allerdings die ansonsten klare stereochemische Beweisführung wieder (Schema 2).<sup>[69]</sup>

Eine anderer entscheidender Schritt bei der Aufklärung der Struktur von Chinin war die Herstellung von Chinotoxin,<sup>[55,70]</sup> das Pasteur schon 1853 in einem leicht sauren





Auszug aus der Würdigung von Paul Rabe durch Henry Albers und Wilhelm Hochstätter in den *Chemischen Berichten* 1966, 99, XCI–CXI:

Paul Rabe wurde am 24. August 1869 als Sohn des Apothekers Ludwig Rabe und seiner Ehefrau Antonie geb. Faaß in dem anhaltischen Landstädtchen Hoym am Harz geboren. Als Elfjähriger kam er ins Gymnasium im nahen Quedlinburg; er erlebte dort unbeschwerte Jahre, insbesondere unter der klugen Anleitung seiner Pensionsmutter, der Frau Oberprediger Hohmann, deren mit Milde und Strenge gepaartem Gottvertrauen er zusammen mit der harmonischen Atmosphäre des Elternhauses vieles verdankte, was sein späteres Leben bestimmte. Seine Art, wissenschaftlich zu arbeiten, wurde in ihn hineingelegt durch die Erziehung im elterlichen Hause und in der Schule, die ihm die hohen Werte der humanitas aus den Weisheiten des klassischen Altertums nahe brachte. Die Schulfreundschaften waren ihm nicht zufällige Begegnungen; er pflegte sie, bis der Tod sie beendete. 1890, nach bestandener Reifeprüfung erwählte Rabe nach seiner Neigung das Studium der Chemie. Es kann keinem Zweifel unterliegen, und spätere mündliche Äußerungen gegenüber Mitarbeitern bestätigen es, daß die in der väterlichen Apotheke erhaltenen Eindrücke sehr nachhaltig gewesen sind und den Ausschlag für diese Berufswahl gegeben haben. Rabe trifft sich hierin mit vielen unserer bedeutenden Chemiker. Sein Weg führt ihn zunächst für zwei Semester in das Institut seines späteren Lehrers Ludwig Knorr, der eben den Jenenser Lehrstuhl übernommen hatte, sodann für zwei Semester nach Berlin, wo A. W. von Hofmann noch seines Amtes waltete, und schließlich von 1892 an wieder nach Jena. Hier begann er im Juli 1894 unter der Leitung Knorrs mit der Anfertigung einer Doktorarbeit auf dem Antipyringebiet. Schon im Februar des folgenden Jahres wurde er zum Dr. phil. promoviert. Bis 1897 war er als Assistent im Privatlaboratorium Knorrs tätig, dann folgte die eigene, im Mai 1900 zur Habilitation führende Arbeit über die isomeren Benzyliden-bis-acetessigester. Die weiteren Stufen der wissenschaftlichen Laufbahn waren die Ernennung zum außerordentlichen Professor im Jahre 1904, die 1911 erfolgende Ernennung zum Vorsteher der Abteilung für organische Chemie und schließlich am 1. Oktober 1912 der Schritt von der Mutteruniversität fort durch die Berufung als Ordinarius für die Experimentalchemie organischer Stoffe an die Deutsche Technische Hochschule Prag. In späteren Jahren erzählt Rabe gern von den in Prag verbrachten Jahren, wo unter Habsburgischer Herrschaft durch die Etikette der Wiener Hofburg noch Zweispitz und Zierdegen als Standesabzeichen galten, und wo er seine Lebensgefährtin, Frau Else geb. Hess, heimgeführt hatte. Gern ergriff er jedoch die Möglichkeit der Rückkehr an ein reichsdeutsches Institut, als der Senat der Freien und Hansestadt Hamburg ihn zum Oktober 1914, kurz nach Beginn des ersten Weltkrieges, zum Direktor des Chemischen Staatslaboratoriums berief. In Hamburg wurden die vier Kinder geboren, deren Erziehung Vater und Mutter sich aus der Fülle ihrer Herzen widmeten. Harte Schicksalsschläge blieben ihnen nicht erspart: der tragische Tod der ältesten Tochter, der Tod des einzigen Sohnes, der im zweiten Weltkrieg fiel.

Paul Rabe meisterte sie mit seiner Frau in tiefem Gottvertrauen, schenkte seine ganze Liebe den verbliebenen beiden Töchtern, dem Schwiegersohn und den Enkeln. Und sein schönes Haus in der Parkallee wurde so manchem auch aus der Schar der Schüler Heimat; sie kamen, um an dem inneren Reichtum zweier verehrter Menschen teilzuhaben. Der „Rabenvater“ und die „Rabemutter“, wie sie sich im Scherz gern nennen hörten, bildeten in Wahrheit den Mittelpunkt des Mitarbeiterkreises, der sich seit 1919, nach der Gründung der Hamburgischen Universität um den verehrten Lehrer und seine Gattin scharte, die jedem Beisammensein die persönlich Wärme gab. Sie leitete mit sicherer Hand die festlichen Veranstaltungen, und sie verstand es, unmerklich, dafür aber um so wirksamer, zu erziehen. Wohl jeder, der ihren Weg kreuzte, fühlte sich von dieser großartigen Frau in irgendeiner Weise beschenkt. Auch ihrer, der am 28. Dezember 1962 Heimgegangenen, sei in diesen Zeilen gedacht.

Seinem ganzen Wesen nach gehörte Rabe zu den Klassikern seiner Wissenschaft im Sinne Wilhelm Ostwald's; sie war ihm reines Suchen nach Erkenntnis, fernab von allen Nützlichkeitsbetrachtungen des Praktischen. Stets stand bei ihm der Versuch und sein Ergebnis, nie die Spekulation im Vordergrund. Dieser seiner Art entsprechend faßte er auch seine Veröffentlichungen unter strengster Beschränkung auf das Wesentliche ab. Schien ihm ein Ergebnis nicht sicher genug, dann wartete er mit der Bekanntgabe und schätzte die Gefahr, daß ihm von anderer Seite zugekommen würde, geringer ein als diejenige, sich berichtigen oder gar berichtigen lassen zu müssen. – In seinem Wirken als Lehrer stand die große Vorlesung über Experimentalchemie – sie umfaßte damals noch die anorganische und die organische Chemie – mit sorgfältigster Vorbereitung im Mittelpunkt.

Eine reiche Tätigkeit lag vor Paul Rabe in der selbstbewußten großen Stadt, deren Geist er sich verbunden fühlte. Mit der Gründung der Hamburgischen Universität im Jahre 1919 wurde das Chemische Staatslaboratorium zugleich Universitätsinstitut; neben dem Ordinariat für anorganische und organische Chemie hatte Rabe auch die Leitung des Staatlichen Untersuchungsamtes inne. Die junge Mathematisch-naturwissenschaftliche Fakultät wählte ihn zu ihrem ersten Dekan; unter den Kollegen fand er gute Freunde. Die Mitarbeiter K. Kindler, H. Schmalfuß, E. Jantzen und H. Albers erweiterten Aufgaben und Weite des *Privatlaboratoriums* durch eigene Arbeiten als Dozenten des Institutes und an fremden Hochschulen. Ihnen und nicht weniger den zahlreichen weiteren Schülern galt die Sorge und die stets wache Anteilnahme des Lehrers.

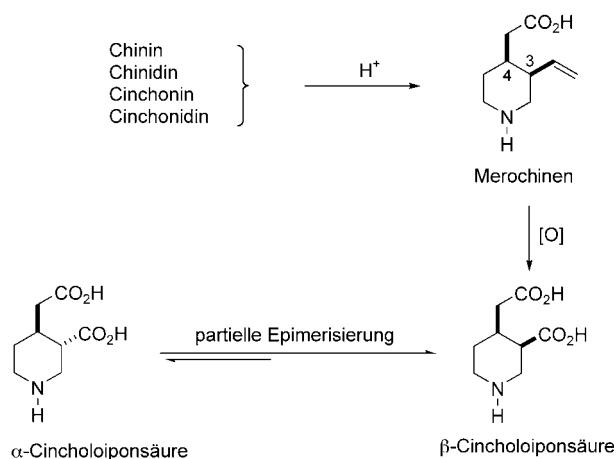
Der Höhepunkt der wissenschaftlichen Tätigkeit war der 24. Februar 1931, als ihm die unmittelbar beteiligten Mitarbeiter als Ergebnis jahrelanger beharrlicher Arbeit ein Gramm totalsynthetisch gewonnenen Hydrochinins überbrachten; unvergeßlich bleibt für jeden Teilnehmer die Feier, mit der dieses Ereignis begangen wurde.

Politisch hat Rabe sich, so weit bekannt, nicht betätigt. Dem Nationalsozialismus stand er voller Zurückhaltung gegenüber; so ließ er im Winter-Semester 1934/35 einen Aufruf zum Boykott jüdischer Studenten vom Schwarzen Brett seines Institutes entfernen. Die Annahme liegt nahe, daß dieser Vorgang zu seiner vorzeitigen Entpflichtung führte. Die Hochschulbehörde Hamburg hatte 1932 seine Amtszeit als Institutsdirektor bis 1939 verlängert. Im Januar 1935 war jedoch ein Gesetz erlassen worden, das das Emeritierungsalter von Hochschullehrern auf 65 Jahre festlegte. Trotz der zugesagten Verlängerung seiner Amtszeit wurde Rabe 1935 aufgrund dieses Gesetzes entpflichtet. Unbeirrt durch diesen ihn sehr kränkenden Vorgang setzte er mit eingeschränkten Hilfsmitteln seine Untersuchungen fort, jetzt wieder, wie in jungen Jahren, selbst hinter dem Arbeitstisch stehend. Der 1939 ausgebrochene Krieg und die ihm folgenden Jahre ersparten auch ihm nicht die Mühseligkeiten der bloßen Erhaltung des Lebens; sein Haus, durch in der Nähe niedergehende Bomben schwer beschädigt, wurde mit zahlreicher Einquartierung von noch schwerer Betroffenen belegt. Er trug alles mit der heiteren Gelassenheit des Weisen. – In den Jahren 1942–1944 konnte er noch einmal einer Schar jüngerer

Mitarbeiter vorstehen, als er, an die Technische Hochschule Danzig in das Organisch-chemische Institut des früheren Schülers eingeladen, als „der alte Chef“ Erfahrung im Laboratorium und Lebensweisheit an stillen Abenden, soweit der Krieg noch dazu Raum bot, an die Jüngeren weitergab. Wieder verschenkte der „Rabenvater“, wie er auch hier bald in scherzhaftem Widerspruch genannt wurde, Liebe und Güte an die erweiterte Familie, zu der sich auch der eine und andere der neuen Danziger Kollegen gesellte. –

In den Notjahren nach Kriegsende suchten Freunde und Schüler Hunger und Kälte vom „Rabennest“ – soweit es ging – fernzuhalten; mancher überbrachte bei seinem Besuch im Rucksack Kartoffeln und Kohlen anstelle von Blumen. 1946 geboht ein Augenleiden, die Schreibarbeit einzustellen. Eine Operation gab nach zwei Jahren noch einmal einen Teil der Sehkraft zurück; tiefbeglückt sah der rüstig Wan-

dernde wieder die Schönheiten der Natur, und befriedigt konnte er wieder an der chemischen Literatur teilhaben. Zum 80. Geburtstag wurde ihm in Anerkennung der Verdienste, die er sich durch seine Arbeiten über die als Arzneimittel so wichtigen China-Alkaloide erworben hatte, von der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg der Dr. med. h. c. verliehen. Die Landesgruppe Hamburg der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft ernannte ihn zu ihrem Ehrenmitglied. Am 83. Geburtstag waren um den geistig noch so Regsamten Familie, Freunde und Schüler versammelt, und noch einmal durfte er schenken. Aber das Herz wurde rasch schwächer; wenige Tage später versagten die körperlichen Kräfte, und in gnadenvoller Klarheit empfing Paul Rabe den Tod am 28. August 1952 mit den letzten Worten: „Nun ist es aus“.



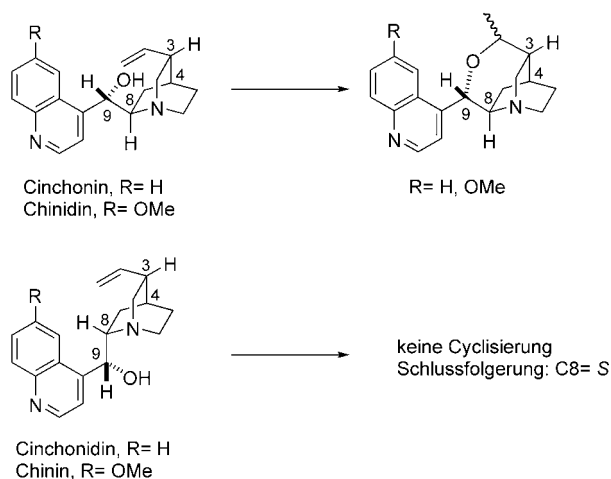
**Schema 2.** Die Cinchona-Alkaloide und ihre Konfiguration an C3 und C4.

Medium aus Chinin erhalten hatte.<sup>[26c]</sup> Diese Reaktion und andere charakteristische Umsetzungen unter wesentlicher Mitwirkung des Chinolinrests waren später beim Entwurf von Syntheserouten von enormer Bedeutung.

Zwischen 1894 und 1900 erschienen mehrere Veröffentlichungen von Rohde und von Miller<sup>[71]</sup> zur Chemie von Chinotoxin, die Hinweise auf ein tertiäres Stickstoffatom als Brückenkopfatom im nichtaromatischen Molekülteil lieferten. Dies wurde von Königs rasch akzeptiert, weil es viele seiner Beobachtungen erklärte.<sup>[72]</sup> Vor seinem Tod 1906 trug Königs die Strukturinformationen über Chinin zusammen.<sup>[67]</sup> 1907 demonstrierte der deutsche Chemiker Paul Rabe, der fast 40 Jahre lang die Struktur und Synthese von Chinin erforschte, dass die Alkoholfunktion sekundär ist, und bestimmte ihre genaue Position durch Oxidation von Cinchonin zu Cinchoninon.<sup>[73]</sup> 1908, kurz nach dem Tod von Perkin, konnte er die korrekte Konnektivität von Chinin präsentieren.<sup>[73,74]</sup> Zusammen mit den Informationen über die anderen Alkaloide ermöglichte dies die Bestimmung ihrer Konstitution. Einige stereochemische Fragen konnten allerdings erst dreieinhalb Jahrzehnte später zweifelsfrei geklärt werden.

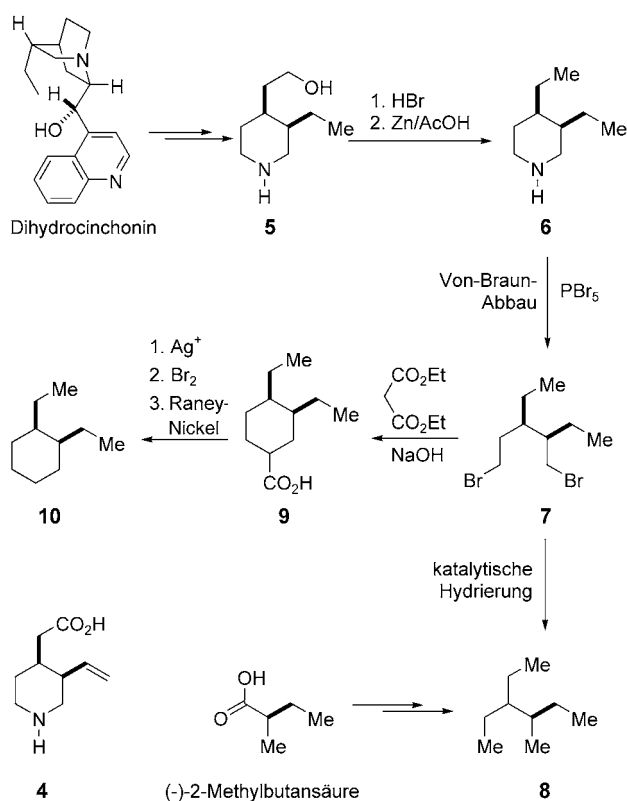
Die Analyse der Fähigkeit von Chinin und seinen verwandten Alkaloiden, unter Bildung von Oxepanen zu cyclisieren, ermöglichte unter der Annahme identischer Konfigu-

rationen aller vier Verbindungen an C3 und C4 die Bestimmung der Konfiguration an C8 (Schema 3).<sup>[75]</sup> Chinin und Cinchonidin cyclisieren im Gegensatz zu Cinchonin und Cinchonin nicht zu Oxepanen, was für die ersten beiden Alkaloide eine Konfiguration an C8 nahelegt, die wir heute „S“ nennen.<sup>[76]</sup> Die Konfiguration der Cinchona-Alkaloide an C9 wurde 1932 geklärt.<sup>[77]</sup>



**Schema 3.** Bestimmung der Konfiguration der Chinin-Alkaloide an C8.

1944 bestimmte Vladimir Prelog zweifelsfrei sowohl die *cis*-Konfiguration an C3 und C4 wie auch die absolute Konfiguration von Merochinen (4), aus der sich jene der Chinuclidin-Einheit der Cinchona-Alkaloide ergab. Der Beweis gelang ihm, indem er ein Merochinenderivat in eleganter Weise auf einfache Kohlenwasserstoffe zurückführte (Schema 4).<sup>[78]</sup> Cinchonin wurde zu Dihydrocinchonin reduziert und dieses zum Alkohol 5 abgebaut;<sup>[79]</sup> dieser wurde dann zu 3,4-Diethylpiperidin (6) umgesetzt, das nach einem Von-Braun-Abbau mit  $PBr_5$  das Dibromid 7 lieferte. Die katalytische Hydrierung von 7 führte zu (–)-3-Ethyl-4-methylhexan (8), aus dem die absolute Konfiguration von 4 abgeleitet werden konnte, da (–)-8 auch aus (–)-2-Methylbutansäure mit bekannter absoluter Konfiguration erhalten wurde, was wiederum durch Korrelation mit Glyceraldehyd abgesichert wurde.<sup>[78b]</sup> Ferner wurde in einer Malonester-



**Schema 4.** Eindeutige Bestimmung der absoluten und relativen Konfiguration an C3 und C4 durch Prelog.

aktion aus **7** die homochirale Säure **9** gebildet, die nach Decarboxylierung optisch inaktives 1,2-Diethylcyclohexan (**10**) lieferte, womit die *cis*-Anordnung an C3-C4 schlüssig bewiesen ist.<sup>[78a]</sup>

## 6. Die ersten Stufen durch Rabe; die Chininsynthese scheint einfacher zu werden

Am Anfang des 20. Jahrhunderts steckte die Strukturbestimmung noch in den Kinderschuhen, und für den endgültigen Strukturbeweis einfacher Abbauprodukte wurde die eindeutige Synthese der entsprechenden Ausgangsverbindung mit der vermuteten Struktur verlangt. In sehr wenigen Fällen war dies durch eine Synthese des Naturstoffs selbst (z. B. Campher)<sup>[80]</sup> und den Vergleich mit einer authentischen Probe des Naturstoffs möglich.<sup>[81]</sup> Die Synthese mit anschließender Analyse war daher oft eine Notwendigkeit und weniger die kreative Kunst, wie sie sich in den Beiträgen zahlreicher großer Synthesechemiker in der zweiten Hälfte des Jahrhunderts manifestiert.

Zahllose Schuhkartons voller klappernder Zahnräder und Hebel belegen, dass es stets viel leichter ist, eine Uhr auseinanderzunehmen als sie wieder zusammenzusetzen. Analog erforderte der Zusammenbau (die Totalsynthese) von Chinin sogar mit der Hilfe leistungsfähigerer Verfahren, als Perkin sie hatte, Jahrzehnte größter Anstrengungen.

Anfang des 20. Jahrhunderts machten mehrere Labors gleichzeitig Fortschritte bei ihren Versuchen zur Synthese von

Chinin, und der Arbeitskreis Rabe veröffentlichte die vielleicht wichtigsten Beiträge dazu. 1908 gelang Rabe mit der Reduktion von Cinchonidin zu Cinchonin ein Durchbruch,<sup>[74a]</sup> und 1909 berichtete er über die Spaltung von Cinchona-Ketonen mit Natriumethoxid und Alkylnitriten zu Chinolin-4-carbonsäure und Merochinenderivaten.<sup>[67b]</sup> Ferner setzte er 1911 Cinchotoxin mit Hypobromiger Säure zu Cinchonidin um, das entstandene *N*-Bromderivat wurde mit Natriumethoxid cyclodehydrobromiert.<sup>[82]</sup> Mit der gleichen Reaktionsfolge wurde Dihydrocinchonin aus Dihydrocinchotoxin erhalten.<sup>[82b]</sup> 1913 berichtete Rabe über die glatte Kondensation aliphatischer Ester mit Ethylcinchoninat zu  $\beta$ -Ketoestern, aus denen durch Hydrolyse und Decarboxylierung leicht Chinolin-4-ketone zugänglich sind.<sup>[83]</sup>

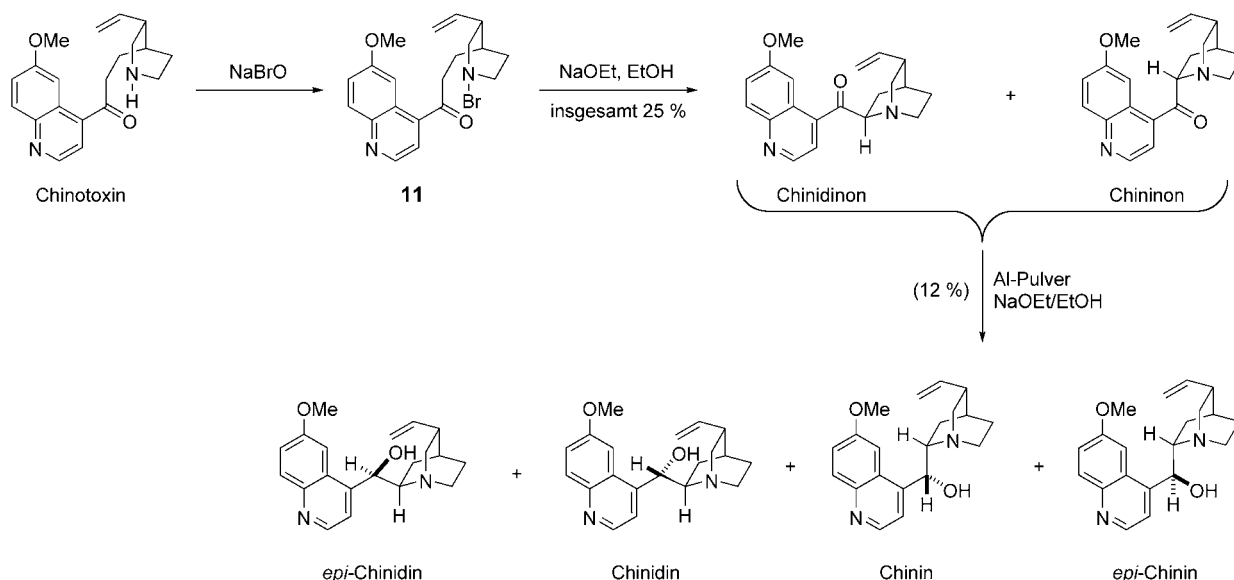
Ohne genaue Kenntnis der Konfiguration von Chinin versuchte Rabe, dieses aus Chinotoxin, einem 3,4-disubstituierten Piperidin, zu gewinnen.<sup>[55]</sup> 1918 skizzierten Rabe und Kindler unter dem Titel „Über die Partielle Synthese des Chinins“<sup>[84]</sup> eine Reaktionsfolge zur Gewinnung von Chinin und Chinidin aus Chinotoxin (Schema 5). Dabei wurde die C8-N-Bindung analog zu einer früheren Reaktion über die intermediäre *N*-Bromverbindung **11** (C8-N-Ansatz) erhalten.<sup>[82]</sup> Anschließend wurden die Produkte Chininon und Chinidinon mit Aluminiumpulver in Natriumethoxid-haltigem Ethanol zu einer Mischung aus Chinin (12%) und Chinidin (6%) reduziert.<sup>[85]</sup> Diese Umsetzung war der erste große Schritt zur Synthese von Chinin nach dem berühmten Fehlschlag von Perkin 50 Jahre zuvor.

Der Höhepunkt der Untersuchungen von Rabe war 1931 die bedeutende und hochgelobte Veröffentlichung der Totalsynthese von Dihydrocinchin.<sup>[86]</sup> Hierbei wurde für die letzten Reaktionsschritte wieder die 1918 beschriebene Route eingeschlagen. Zusammengekommen legten diese Ergebnisse den Schluss nahe, Chinin könne mit dem Verfahren von Rabe aus Chinotoxin synthetisiert werden.

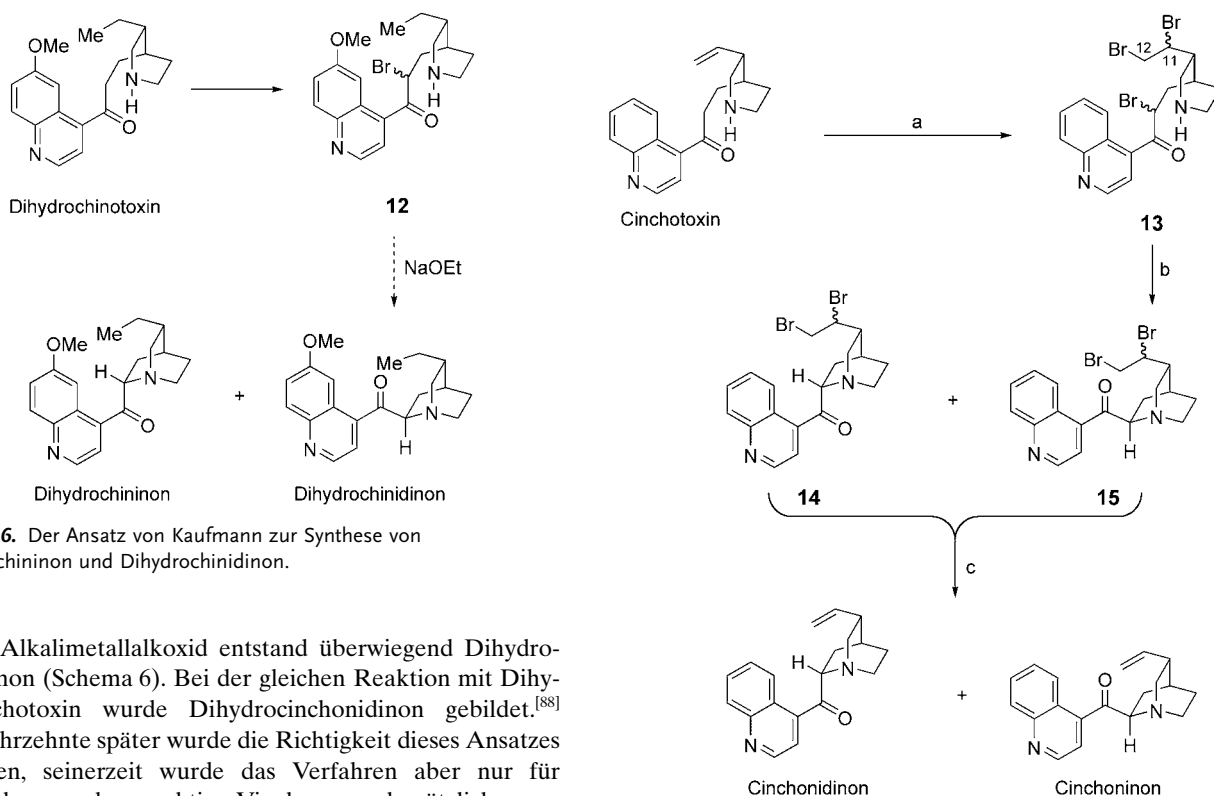
Allerdings wurde die Vorschrift von Rabe von 1918, vielleicht wegen kriegsbedingter Einschränkungen, nicht sorgfältig geprüft und nicht vollständig belegt. So wurde die Vorschrift für den Schlüsselschritt, die Reduktion von Chininon mit Aluminiumpulver zu Chinin, erst 14 Jahre später genauer beschrieben,<sup>[85]</sup> indem Dihydrocinchonin zu Dihydrocinchonin reduziert wurde, das an C8 und C9 die gleiche Konfiguration aufweist wie Chinidin. Rabe erwähnte 1918 außerdem, sein Verfahren sei „noch nicht eingehend beschrieben worden“.<sup>[84]</sup> Dieser Umstand würde sich später als höchst relevant für eines der wichtigsten Kapitel der Chininsynthese erweisen, das während des 2. Weltkriegs geschrieben wurde. Professor Gilbert Stork meinte dazu „[Paul Rabe] dokumentierte einfach nicht hinreichend genau, was er seinem Bericht nach getan hatte, als dass man sicher sein könnte, die maßgeblichen chemischen Umsetzungen genau so durchzuführen wie er es tat“.<sup>[87]</sup> Zudem geht die Vorschrift von Rabe nicht auf stereochemische Probleme ein, eine „Totalsynthese“ gemäß seinem Syntheschema würde also stets ein schwierig zu trennendes Isomerengemisch liefern.

Einige Jahre vor der Rekonstruktion von Chinin durch Rabe bromierte die Arbeitsgruppe von Kaufmann Dihydrocinchotoxin mit Brom in 48-proz. Bromwasserstoffsäure. Bei der Umsetzung des intermediären  $\alpha$ -Bromketons **12** mit





**Scheme 5.** Angelegter Verlauf der Chininsynthese von Rabe 1918.



**Scheme 6.** Der Ansatz von Kaufmann zur Synthese von Dihydrochinonin und Dihydrochinidinon.

einem Alkalimetallalkoxid entstand überwiegend Dihydrochinidinon (Schema 6). Bei der gleichen Reaktion mit Dihydrocinchotoxin wurde Dihydrocinchonidinon gebildet.<sup>[88]</sup> Drei Jahrzehnte später wurde die Richtigkeit dieses Ansatzes bewiesen, seinerzeit wurde das Verfahren aber nur für Verbindungen ohne reaktive Vinylgruppe als nützlich angesehen.

Ungeachtet der bescheidenen, ihnen zur Verfügung stehenden Mittel waren Rabe und Kaufmann Pioniere, die der Herstellung von Chinin sicherlich sehr nahe kamen. 1946 setzten Woodward et al. 11,12-Dibromchinonin durch Debromierung mit Natriumiodid zu Chininon um,<sup>[89]</sup> und 1948 zeigte Ludwiczakówna,<sup>[90]</sup> dass die Tribromide **13**, erhalten durch Bromierung von Cinchotoxin mit Brom in 48-proz. Bromwasserstoffsäure, mit Natriumethoxid in Ethanol in guter Ausbeute zu einer Mischung der 11,12-Dibromketone **14** und **15** cyclisieren (Schema 7). Diese Verbindungen wiederum

**Scheme 7.** Der „erweiterte“ Ansatz von Kaufmann zu Cinchonidin und Cinchoninon. *Reagentien und Bedingungen:* a) 48 % HBr, Br<sub>2</sub>, 70 °C (97%); b) 1. NaOEt, EtOH; 2. HCl (81%); c) NaI, EtOH, Rückfluss, 50 h (90%).

können mit Natriumiodid zu Cinchonidinon und Cinchoninon debromiert werden. Chinonin und Chinidinon wurden auf dem gleichen Weg aus Chinotoxin gebildet, und so wurde diese Reaktionsfolge eine Alternative zur Methode von Rabe. 1973 wiesen Uskokovic et al. eine Mitwirkung von  $\alpha$ -Halogenketonen, wie sie Kaufmann synthetisierte, als Inter-

mediate bei der Rabe-artigen Cyclisierung von Chinotoxin zu Chininon und Chinidinon nach.<sup>[91]</sup> Die Eignung der Methode von Kaufmann ist allerdings nie in einer Totalsynthese von Chinin geprüft worden.

## 7. Die langersehnte Totalsynthese von Chinin

Zwischen den beiden Weltkriegen blühte die Chemie auf, und Entdeckungen wurden in immer schnellerer Folge gemacht. Fortschritte in Chemischer Physik und Physikalischer Chemie führten zu einer neuen Vorstellung von chemischen Bindungen, von Bindungsbildungen und -brüchen und vom Ablauf von Reaktionen. Diese mathematisch strengere Betrachtung von Bindung und Reaktivität, besonders auf quantenmechanischer Basis, lieferte ein neues theoretisches Fundament für die Strukturtheorie und für die Suche nach den genauen Strukturen von Naturstoffen. Diese Suche hatte im 19. Jahrhundert begonnen und war unvermindert und weitgehend unbeeinflusst von der Neufassung des Modells der chemischen Bindung in den zwanziger und dreißiger Jahren fortgesetzt worden.

In der organischen Synthese wurden Erfolge erzielt, der Mangel an geeigneten theoretischen Interpretationen der durchgeführten Reaktionen behinderte aber weitere Fortschritte. Die Kluft zwischen Theoretischer und Organischer Chemie wird in einem Lehrbuch aus dieser Zeit deutlich: *„Ohne Zweifel ist das Fernziel, das die Organische Chemie verfolgt, das Erreichen des Zustands, in dem fundamentale Gesetzmäßigkeiten und Theorien so weit entwickelt sind, dass schon vor der Durchführung von Experimenten ein hinreichendes Syntheseverfahren für beliebige Verbindungen abgeleitet und alle Eigenschaften vorhergesagt werden können. Wegen der komplexen Struktur der meisten organischen Moleküle ist es allerdings wahrscheinlich, dass solch ein utopischer Zustand unerreichbar ist. Organiker müssen sich daher wohl mit dem bescheideneren Ziel zufrieden geben, ihren – wie Gilbert Lewis ihn galant nennt – „unheimlichen Instinkt, mit so viel exakter Wissenschaft anzureichern wie ihnen geeignet scheint.“*<sup>[92]</sup>

Erst 20 Jahre alt, ging das Wunderkind Robert Burns Woodward nach einem vierjährigen Aufenthalt am Massachusetts Institute of Technology (MIT), an dem er 1936 seinen BSc und ein Jahr später seinen PhD erhielt, 1937 als Postdoktorand an die Harvard University, wo er später Mitglied der Society of Fellows am Department of Chemistry wurde. Er blieb dort 42 Jahre lang und wurde einer der herausragenden Organiker des 20. Jahrhunderts. Woodward lieferte bedeutende Beiträge zur Entwicklung von Synthesestrategien und neuen chemischen Verfahren, zur Ableitung komplizierter Strukturen und auch zu theoretischen Aspekten.

Während seiner erfolgreichen Wissenschaftlerkarriere erhielt er zahlreiche Preise, darunter 1965 den Nobelpreis für Chemie für „seine herausragenden Leistungen in der Kunst der Organischen Chemie“. Mehr als 400 Doktoranden und Postdoktoranden lernten von ihm in seinen Labors.

Vor 1940 waren bereits zahlreiche interessante Naturstoffe synthetisiert worden, z.B. Tropinon (Willstätter, 1901;

durch Robinson 1917 stark verbessert), Campher (Komppa, 1903; Perkin, 1904),  $\alpha$ -Terpineol (Perkin, 1904), Hämin (Fischer, 1929), Equilenin (Bachmann, 1939) und Pyridoxin (Folkers, 1939).<sup>[11a,93]</sup> Dennoch veränderte der schwungvolle Eintritt von Woodward in das Feld der Naturstoffsynthese die Geschichte dieses Gebiets unwiderruflich.

Die Leistungen von Woodward waren zu ihrer Zeit ganz erstaunlich und spektakulär, nicht nur wegen der Wichtigkeit der gesetzten Syntheseeziele, sondern auch wegen der Originalität, mit der er die Probleme anging, der eleganten Lösungen, die er für komplexe Aufgaben fand und der Einfachheit der Verfahren, in denen er diese Lösungen anwendete. Zu den Leistungen von Woodward bei der Totalsynthese von Naturstoffen zählen Chinin [(±)-Homomerochinen (**17**) oder (+)-Chinotoxin, 1944], Patulin (1950),<sup>[94]</sup> Cholesterin und Cortison (1952),<sup>[95]</sup> Lanosterol (1954),<sup>[96]</sup> Lysergsäure und Strychnin (1954),<sup>[97]</sup> Reserpin (1958),<sup>[98]</sup> Ellipticin (1959),<sup>[99]</sup> Chlorophyll *a* (1960),<sup>[100]</sup> Tetracyclin (1962),<sup>[101]</sup> Colchicin (1965),<sup>[102]</sup> Cephalosporin C (1966),<sup>[103]</sup> Prostaglandin F<sub>2a</sub> (1973)<sup>[104]</sup> und schließlich als beispiellose Leistung Vitamin B<sub>12</sub> (1973, mit A. Eschenmoser).<sup>[105]</sup> Die Totalsynthese von Erythromycin A wurde 1981, nach seinem Tod, veröffentlicht.<sup>[106]</sup>

Woodwards Genialität trug ferner zur Aufklärung der Strukturen von Penicillin (1945),<sup>[107]</sup> Patulin (1949),<sup>[108]</sup> Strychnin (1947),<sup>[109]</sup> Oxytetracyclin (1952),<sup>[110]</sup> Carbomycin (Magnamycin, 1953),<sup>[111]</sup> Cevin (1954),<sup>[112]</sup> Gliotoxin (1958),<sup>[113]</sup> Calycanthin (1960),<sup>[114]</sup> Oleandomycin (1960),<sup>[115]</sup> Streptonigrin (1963),<sup>[116]</sup> Tetrodotoxin (1964)<sup>[117]</sup> und anderen bei.<sup>[118]</sup> Er entdeckte die Makrolid-Antibiotika und schlug einen Biosyntheseweg für sie vor;<sup>[119]</sup> zuvor hatte er als erster den Vorschlag einer Cyclisierung von Squalen bei der Biosynthese von Cholesterin gemacht.<sup>[120]</sup>

Als Wissenschaftler wurde Woodward zunächst durch eine Reihe von Veröffentlichungen in den Jahren 1940–1942 bekannt, in denen er Ultraviolettpektren und Molekülstrukturen miteinander korrelierte.<sup>[121]</sup> Er reduzierte dabei die UV-Spektren zahlreicher organischer Verbindungen auf wenige numerische Beziehungen und stellte damit sein analytisches Denken und seine Leidenschaft für wissenschaftliche Ordnung unter Beweis. Die Beiträge verdeutlichen auch, wie schnell er neuartige Techniken einführte, wenn sie ihm für die Erforschung der Chemie der Naturstoffe vielversprechend erschienen. Die Korrelationen waren seine erste Leistung als Chemiker und werden „Woodward-Regeln“ oder manchmal „Woodward-Fieser-Regeln“ genannt, womit ihre Neufassung durch Louis und Mary Fieser gewürdigt wird. Mit einer Regel, die Strukturmerkmale und UV-Spektren in Beziehung zueinander setzt, war Woodward im Alter von 24 Jahren in der Lage, fehlinterpretierte Befunde Dritter präzise aufzuzeigen. Ein Zitat von Lord Todd dazu lautet: *„Er war einer dieser sehr seltenen Menschen mit den schwer fassbaren Qualitäten eines Genies... es schien mir, dass sich ein Durchbruch beim Einsatz der Spektroskopie zur Untersuchung von Molekülstrukturen ankündigte.“*<sup>[122]</sup>

Die Woodward-Regeln, die bereits die Richtung zur späteren Zusammenarbeit mit Roald Hoffmann wiesen (die zu den Woodward-Hoffmann-Regeln führte),<sup>[123]</sup> waren ein Ergebnis seiner frühen Erkenntnis, dass physikalische Ver-

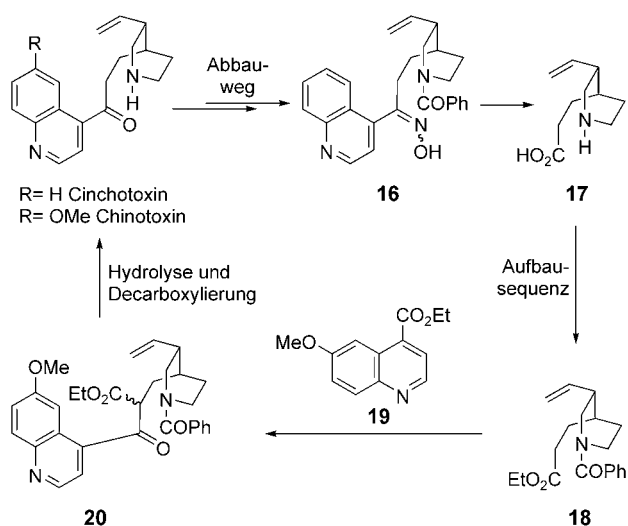
fahren viel bessere Möglichkeiten zur Strukturaufklärung bieten als chemische Reaktionen. Von da an verfeinerte Woodward seine Fähigkeit zur Weiterentwicklung spektroskopischer Verfahren, die Chemikern neue Möglichkeiten eröffneten und die Strukturbestimmung enorm erleichterten, zu wahrer Meisterschaft.<sup>[124]</sup>

Am Beginn der vierziger Jahre, eine glanzvolle Karriere vor sich,<sup>[125a]</sup> war Woodward genau der Richtige, um das Werk von Perkin zu vollenden. In dieser Zeit wurden aufgrund des 2. Weltkriegs die für die alliierten Streitkräfte wichtigen Chininvorräte plötzlich knapp, und Tausende von Soldaten, die in Afrika und im pazifischen Raum mit Malaria infiziert wurden, starben. Die holländischen Cinchona-Plantagen auf Java waren die Hauptquelle für Chinin in Europa, das in Amsterdam gelagert wurde. Nach der Eroberung der Niederlande 1940 durch die Deutschen und der japanischen Militärintvasion auf Java 1942 versiegte diese lebenswichtige Quelle.

Während einer Expedition nach Kolumbien, Ecuador, Peru und Bolivien sammelten der Botaniker Raymond Fosberg und seine Mitarbeiter 1943 und 1944 5600 Tonnen Cinchona-Rinde für die Alliierten. In einer verzweifelt Anstrengung wurden Cinchona-Samen von den Philippinen in Maryland (USA) zum Keimen gebracht und in Costa Rica gepflanzt.<sup>[126]</sup> Die plötzliche Chininknappheit wirkte alarmierend und führte zur Einrichtung von Forschungsprogrammen zur Entwicklung neuartiger Antimalariamittel.<sup>[127]</sup>

Edwin Land, Harvard-Absolvent und Gründer von Polaroid (1937), setzte Chininiodsulfat (Herapathit) zur Herstellung von Polarisatoren ein und war aus diesem Grund einer der ersten Geschäftsleute, die sich an der Suche nach Chinin oder einem Ersatzstoff beteiligten.<sup>[128]</sup> Woodward war ab 1940 Berater von Lands Firma. Als Land 1942 einen Ersatzstoff benötigte, löste Woodward dieses Problem. Die Verbindung war für beide Seiten von Nutzen, weil Land seinerseits Woodwards Projekt einer Chininsynthese finanziell unterstützte, das dieser schon einige Jahre zuvor, zu Studienzeiten, begonnen hatte.

Zu dieser Zeit arbeiteten auch andere auf ganz ähnlichen Gebieten. Vladimir Prelog veröffentlichte seinen ersten Beitrag 1921 im Alter von nur 15 Jahren und begann seine unabhängigen Forschungen über Chinin um 1930. Die von ihm entwickelte Synthese von Chinuclidin war 1937 ein großer Erfolg und begründete sein Interesse an der Stereochemie. Auf diesem Gebiet wurde Prelog berühmt, und es brachte ihm 1975 den Nobelpreis für Chemie ein.<sup>[129]</sup> 1943 erzielten Prelog et al. einen deutlichen Fortschritt, der einiges Aufsehen erregte: Sie bauten Cinchotoxin zu optisch aktivem Homomerochinen (**17**) ab und erhielten, ausgehend von diesem Abbauprodukt, Chinotoxin (Schema 8).<sup>[130]</sup> Zunächst wurde dabei ein Beckmann-Abbau über das Oxim-Intermediat **16** durchgeführt; für die Aufbausequenz wurde das so erhaltene **17** in das geschützte Derivat **18** überführt, das in einer Rabe-Kondensation mit Ethylchininat (**19**) zum  $\beta$ -Ketoester **20** umgesetzt wurde, aus dem schließlich durch Hydrolyse und Decarboxylierung Chinotoxin erhalten wurde. Da Rabe die erfolgreiche Umsetzung von Chinotoxin zu Chinin verkündet hatte, vereinfachte Prelogs Sequenz das Problem einer formalen Totalsynthese von Chinin zu dem einer Totalsynthese von enantiomerenreinem **17**. Ferner



Schema 8. Chinotoxinsynthese von Prelog et al.

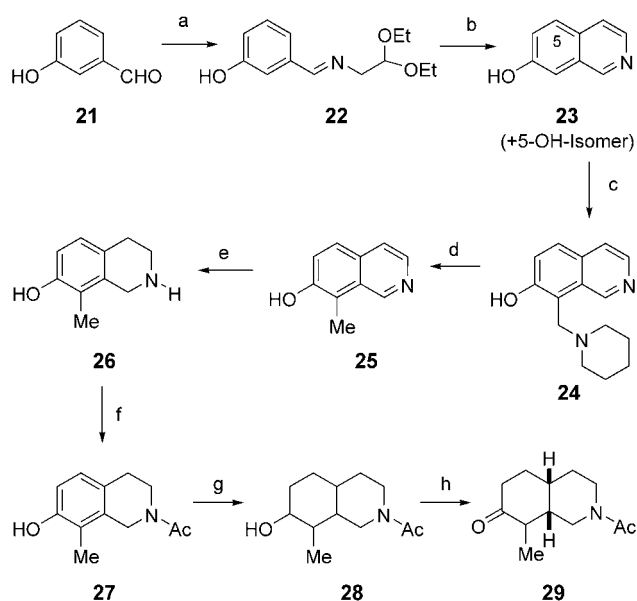
wurde die Hypothese von Rabe gestärkt, eine Route über Chinotoxin zu Chinin sei machbar.

Die größte Schwierigkeit bei der Synthese des benötigten Homomerochinenderivats war die korrekte Einführung der unterschiedlich substituierten Seitenketten, die eine *cis*-Konfiguration haben sollten. Synthesen wurden zwar geplant, da die „Retrosynthese“ aber noch unbekannt war, gab es keinen rationalen, systematischen Ansatz zum Entwurf von Synthesestrategien; auch die Konformationsanalyse existierte 1940 noch nicht. Die alten Meister der Chemie behandelten jedes Synthesziel individuell und versuchten, das Endprodukt mithilfe ihrer Intuition auf einen geeigneten Ausgangsstoff zurückzuführen. Diese anfänglichen Annahmen hatten naturgemäß einen großen Einfluss auf Erfolg oder Misserfolg der Syntheserversuche.

Das Denken von Woodward wurde von seinem reichhaltigen Wissen über Chemie und die chemische Literatur sowie einer großen Portion chemischer Intuition geleitet. Das Geniale an seinem Beitrag zur Homomerochinen-Chinin-Synthese war sein ungewöhnlicher und neuartiger Lösungsansatz: die Einführung eines zusätzlichen Rings, um die richtige Konfiguration benachbarter Zentren sicherzustellen.<sup>[125]</sup> Dieser Ring wurde später wieder geöffnet und lieferte dabei weitere, unterschiedliche Funktionen. Wie ein Künstler seine Signatur setzte Woodward diese Strategie wiederholt und mit zunehmender Meisterschaft bei den späteren und noch schwierigeren Synthesen von Reserpin, Vitamin B<sub>12</sub> und Erythromycin A ein.<sup>[98, 104, 105]</sup>

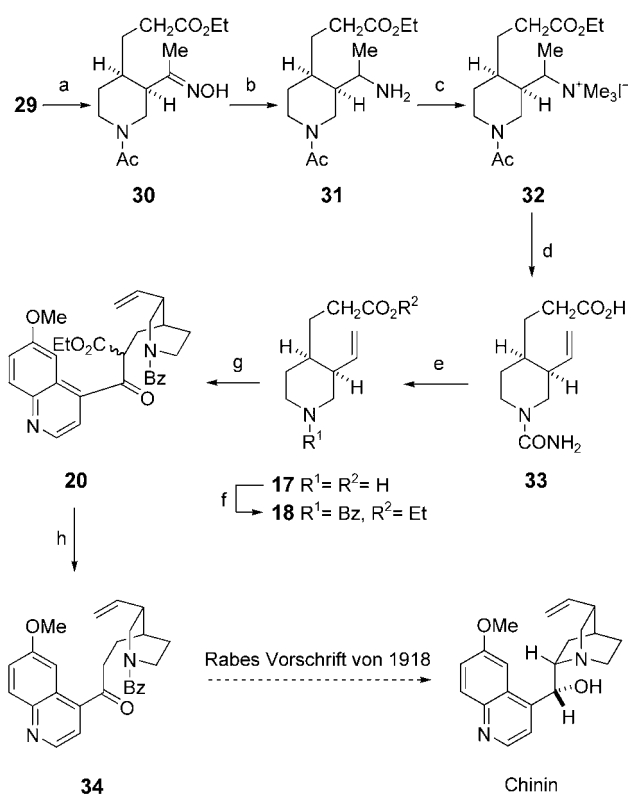
Woodward erkannte, dass das Grundgerüst von Homomerochinen aus einem Isochinolin zugänglich sein müsste (Schema 9). Synthesewege und -vorschriften für Isochinoline waren seit dem Anfang des Jahrhunderts bekannt,<sup>[131]</sup> wirklich innovative Forschung lässt sich aber nicht bis ins letzte Detail planen. Woodwards Weg zum Zielprodukt ließ sich daher in der Praxis nur mit etwas mehr Aufwand umsetzen als erwartet, und so war eine beträchtliche Zahl von Stufen erforderlich, die von dem enthusiastischen Wissenschaftler und herausragenden Experimentator William von Eggers Doering ausgeführt wurden.





**Schema 9.** Ansatz von Woodward und Doering zur Chininsynthese: Herstellung des Homomerochinenderivats. *Reagentien und Bedingungen:* a)  $\text{H}_2\text{NCH}(\text{OEt})_2$  (94%); b) 1. 80%  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ; 2. NaOH, Kristallisation, dann  $\text{H}^+$  (64%); c) Piperidin, HCHO, EtOH (61%); d) NaOMe, MeOH, 220°C, 16 h (65%); e)  $\text{H}_2$ , Pt, AcOH; f)  $\text{Ac}_2\text{O}$  (95%); g)  $\text{H}_2$ , Raney-Nickel, EtOH, 150°C, 205 bar, 16 h [1:1 *cis*(kristallin)/*trans*(Öl)]; h)  $\text{H}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ , AcOH;  $\text{Et}_2\text{O}/\text{H}_2\text{O}$ , Diastereomerentrennung (28%).

Bei der Synthese wurde 3-Hydroxybenzaldehyd (**21**, erhältlich in zwei Stufen aus 3-Nitrobenzaldehyd) gemäß der Pomeranz-Fritsch-Isochinolin-Synthese über die Schiff-Base **22** zum Isochinolin-7-ol **23** umgesetzt.<sup>[131]</sup> Aus **23** wurde dann über das Piperidinderivat **24** das 8-Methylderivat **25** erhalten.<sup>[132]</sup> **25** wurde anschließend katalytisch zum Tetrahydroisochinolinolinderivat **26** hydriert, das als *N*-Acetylderivat **27** isoliert wurde. Eine zweite katalytische Hydrierung lieferte **28** als Diastereomergemisch.<sup>[133]</sup> Diese Mischung wurde durch Oxidation zu den Ketonen vereinfacht, wobei gleichzeitig die dem tertiären Kohlenstoffzentrum benachbarte Methylgruppe epimerisierte. Eine sorgfältige Diastereomerentrennung, bei der die Bildung des Hydrats von **29** mit *cis*-Ringverknüpfung hilfreich war, und die Ringöffnung von **29** durch die bevorzugte Nitrosierung des tertiären C-Atoms in Nachbarstellung zur Carbonylgruppe lieferte das Oxim **30** (Schema 10). Der Erhalt der *cis*-Konfiguration der Piperidinring-Substituenten in **30** war entscheidend für den erfolgreichen Aufbau der beiden benachbarten Seitenketten. Durch Reduktion bildete sich aus **30** das Amin **31**. Die Vinylgruppe wurde dann durch eine Hofmann-Eliminierung des erschöpfend methylierten Produkts **32** erhalten; wegen der besseren Isolierbarkeit wurde das Zwischenprodukt anschließend noch ins Uramidoderivat **33** überführt. Eine Säurehydrolyse von **33** lieferte schließlich Homomerochinen (**17**).<sup>[134]</sup> Da Prelog zuvor aus **17** Chinotoxin erhalten hatte, schien – sofern die Vorschrift von Rabe korrekt war – mit der Synthese von **17** die Kette zu einer formalen Totalsynthese von Chinin geschlossen worden zu sein. Allerdings hatte Woodward Homomerochinen (**17**) als Racemat erhalten, weshalb er noch eine Racematspaltung anfügte. Dazu wurde **17** in Form des



**Schema 10.** Methode von Woodward und Doering zur Chininsynthese: Abschluss der Synthese. *Reagentien und Bedingungen:* a)  $\text{EtO-N}=\text{O}$ , NaOEt, EtOH (68%); b)  $\text{H}_2$ , Pt, AcOH, 1–3 bar; c) MeI,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (insgesamt 91%); d) 1. 60% KOH, 180°C, 1 h; 2.  $\text{KCNO}$  (40%); e) 1. verd. HCl, EtOH, Kochen (100%); f)  $\text{PhCOCl}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (96%); g) Ethylchininat(**19**), NaOEt, 80°C; h) 1. 6 N HCl, Kochen (50%); 2. Racematspaltung mit *D*-Dibenzoyltartrat (11%). Bz = Benzoyl.

bereits bekannten *N*-Benzoylethylesters **18** geschützt und die Rabe-Kondensation vorbereitet, die er wie Prelog mit dem einfach zugänglichen Ethylchininat **19** durchführte.<sup>[135]</sup>

Die Hydrolyse und Decarboxylierung des entstandenen  $\beta$ -Ketoesters **20** lieferte das *DL*-Chinotoxininderivat **34**, das zu *DL*-Chinotoxin hydrolysiert wurde; dieses Racemat wurde dann noch mit *D*-Dibenzoylweinsäure gespalten.<sup>[136]</sup> Schließlich, nach etwas über einem Jahr fiebriger Arbeit, erhielten Woodward und Doering am 11. April 1944 kostbare 30 mg *D*-Chinotoxin, die – eine Reproduzierbarkeit von Rabes Vorschrift vorausgesetzt – als erster Zugang zu synthetischem Chinin angesehen werden konnten. Woodward hatte nun also die Ziellinie überschritten, die er schon so viele Jahre zuvor ins Auge gefasst hatte. Diese Leistung machte ihn auf seinem Arbeitsgebiet fast zu einem Halbgott.

Zur Mitte des 2. Weltkriegs, als die Versorgung mit natürlichem Chinin durch feindliche Kräfte unterbrochen war, wurde diese Nachricht aus einem Universitätslabor rasch in der überregionalen Presse publik. So würdigte die New York Times die Leistung in ihrer Ausgabe vom 4. Mai enthusiastisch mit dem gewichtigen Titel „*Synthetisches Chinin produziert, Ende einer hundertjährigen Suche*“. Der Artikel nannte die „*Duplizierung des hochkomplizierten chemischen Baus des Chininmoleküls*“ ein Kunststück, das

„eine der größten wissenschaftlichen Leistungen seit einem Jahrhundert“ sei.<sup>[137]</sup> Der Science News Letter<sup>[138]</sup> drückte sich ähnlich aus und betonte, dass diese für die Kriegsführung sehr nützliche Leistung „...ohne das Zutun eines Baumes erreicht wurde“; „ausgehend von fünf Pfund Chemikalien erhielten sie das Äquivalent von 40 mg Chinin“, wie dieselbe Zeitschrift anmerkte. Ein Cartoon im Oregon Journal vom 28. Mai ging auf diese gute Nachricht ebenso ein wie das bekannte Magazin Life am 5. Juni unter dem Titel „Chinin: Zwei junge Chemiker beenden eine einhundertjährige Suche durch Herstellung eines Wirkstoffs aus Steinkohlenteer“.<sup>[139]</sup>

Anders als die Synthese von Perkin, der letztlich kommerziellen Erfolg mit Mauvein hatte, eignete sich die Synthese von Chinin durch Woodward nicht für eine großtechnische, kommerzielle Durchführung. Mit der Synthese gingen eine große Begeisterung und auch viel Wunschenken einher – eine kommerzielle Produktion von Chinin wäre allerdings gar nicht möglich oder etwa 200-mal teurer gewesen als die Produktion auf natürlichem Weg. Die Prozessoptimierung bis zum Erreichen eines akzeptablen Preisniveaus hätte jahrelange Forschungsarbeit erfordert, und inzwischen hätten bereits andere synthetische Wirkstoffe auf dem Markt sein können.

Chinin hat fünf Stereozentren, von denen zwei (das Chinuclidin-Stickstoffatom und C4) wegen ihrer Brückenkopfpositionen eine einzige asymmetrische Einheit bilden. Woodward und Doering synthetisierten diese nach aufwändigen Diastereomerentrennungen und einer chemischen Spaltung selektiv. Trotz der Komplexität der Synthese wurden konventionelle Reaktionen und Reagentien eingesetzt, die jedem Chemiker dieser Zeit verfügbar waren. Schutzgruppen wurden kaum benötigt, und ein Drittel der Umsetzungen wurde bei Raumtemperatur durchgeführt. Die Gesamtausbeute war niedrig und die Synthese nicht stereokontrolliert, besonders weil eine Trennung der vier Diastereomere bei der Umsetzung von Chinotoxin zu Chinin nach Rabe ohnehin erforderlich schien. Die Synthese wurde in wenigen Monaten beendet.<sup>[140]</sup> Sie war die erste Totalsynthese von Woodward, wurde bewundert, war damals eine wichtige und beispiellose Leistung und blieb ein wissenschaftlicher Meilenstein. Indirekt war die Woodward-Doering-Synthese von Chinin auch wegweisend für die organische Synthese in den nächsten Jahrzehnten. Man kann sogar durchaus sagen, dass zahlreiche moderne Arzneimittel ihre Existenz dem Schwung verdanken, den dieses Gebiet durch Erfolge wie die Chininsynthese erhielt.

Woodward konnte durch die Bearbeitung immer schwierigerer Synthesziele nachweisen, dass das Verständnis chemischer Reaktionsmechanismen die Planung und erfolgreiche Durchführung vielstufiger Reaktionsfolgen und die Synthese komplexer Verbindungen ermöglicht. Die Stereokontrolle wurde zur Zeit der Chininsynthese allerdings nicht als sehr wichtig angesehen, hauptsächlich weil den Chemikern viele der jetzt verfügbaren Syntheseverfahren sowie die physikalischen und chemischen Konzepte, die einer Stereokontrolle zugrunde liegen, unbekannt waren. Auch bei der Syntheseplanung wurde der Stereochemie kein großes Gewicht beigemessen, und einige Chemiker waren an diesem Problem regelrecht desinteressiert.

Die Veröffentlichungen zu experimentellen Details der Synthese von D-Chinotoxin, die 1944 und 1945 unter gleichem Titel („*The Total Synthesis of Quinine*“) erschienen,<sup>[1]</sup> beschrieben akribisch die Vorgehensweise bei der Synthese von D-Chinotoxin und der so genannten formalen Totalsynthese von Chinin. Experimentelle Belege zur Synthese des Naturstoffs aus synthetischem D-Chinotoxin wurden allerdings nicht geliefert, anstatt dessen verließ sich Woodward auf Rabes Publikation von 1918, die er, aus welchem Grund auch immer, als gesichert ansah.<sup>[141]</sup> Jedenfalls bildete sich, vielleicht wegen der größeren Unsicherheiten in Kriegszeiten, nach den Veröffentlichungen von Woodward und Doering 1944 und 1945 die Legende, dass die Totalsynthese von Chinin schließlich gelungen war.

Das Verfahren von Rabe erwies sich dann allerdings als unzuverlässig, und es bedurfte weiterer Zeit und Arbeit bis zur ersten Totalsynthese von Chinin. Als Teil seiner Bemühungen zur Synthese von wertvollem Chinidin aus Chinin fand Woodward kurz darauf eine sehr effiziente Methode zur Herstellung von Chininon aus Chinin durch Umsetzung mit Kalium-*tert*-butoxid und Benzophenon; das Keton wurde anschließend mit Natriumisopropoxid zu einer Mischung aus Chinin (ca. 30 %) und Chinidin (ca. 60 %) reduziert.<sup>[89]</sup> Die Cyclisierung von Chinotoxin zu Chininon blieb im Woodward-Rabe-Verfahren die Schwachstelle in der Reaktionsfolge von Isochinolin-7-ol zu Chinin.

## 8. Meisterung der C8-N-Strategie: die erste Totalsynthese von Chinin und eine Variation des Themas

Die Cinchona-Alkaloide, allen voran Chinin und Chinidin, sind von großer industrieller Bedeutung. Etwa 300–500 Jahrestonnen werden kommerziell durch Extraktion der Rinde einer Vielfalt von Cinchona-Arten gewonnen, die heute an zahlreichen Orten kultiviert werden. Ungefähr 40 % der Menge gehen in die Pharmaproduktion, die restlichen 60 % werden von der Lebensmittelindustrie als Bitterstoff für Erfrischungsgetränke wie Bitter Lemon und Tonic Water abgenommen. Chinin wird zur Behandlung Chlorochin-resistenter Malariastränge eingesetzt, während Chinidin noch heute in der Humanmedizin bei unregelmäßigem Herzschlag als Antiarrhythmikum verschrieben wird.

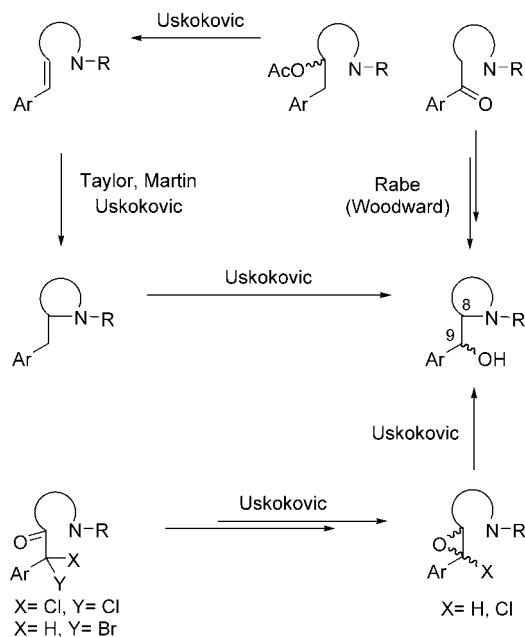
Derivate der Cinchona-Alkaloide dienen auch als vielseitige chirale Auxiliare bei asymmetrischen Synthesen und sind vielleicht das bemerkenswerteste Beispiel für eine besondere Klasse chiraler Katalysatoren. Das für ihre präparative Nützlichkeit maßgebliche Strukturmerkmal ist das tertiäre Chinuclidin-Stickstoffatom, das sie zu effizienten Liganden für vielfältige Metall-katalysierte Prozesse macht. Darüber hinaus kann das nucleophile Chinuclidin-Stickstoffatom auch direkt als Reaktionszentrum für enantioselektive Katalysen fungieren. Die Cinchona-Alkaloide haben sich in einer großen Zahl enantioselektiver Umsetzungen als nützlich erwiesen, so z.B. bei asymmetrischen Sharpless-Dihydroxylierungen, enantioselektiven Diels-Alder-Reaktionen, Hydrocyanierungen, [2+2]-Cycloadditionen, Michael-Additionen, SmI<sub>2</sub>-vermittelten Reduktionen, Dehydrohalogenierungen

gen und Hydrierungen.<sup>[142]</sup> In zahlreichen Fällen wurde Chinin als chirales Agens zur Racematspaltung eingesetzt,<sup>[143]</sup> und auch heute wird regelmäßig über weitere Beispiele berichtet. Seit kurzem werden mit Chinin und Chinidin auch chromatographische und elektrophoretische Enantiomeren-trennungen durchgeführt,<sup>[144]</sup> und die Entwicklung weiterer Anwendungen für Cinchona-Alkaloide ist zu erwarten. Berichtet wurde auch über die industrielle Produktion pharmazeutischer Wirkstoffe, z. B. des Antidepressivums Oxitriptan, des häufig eingesetzten entzündungshemmenden und schmerzlindernden Naproxen und des Calcium-Antagonisten Diltiazem unter Verwendung von Cinchona-Alkaloiden als Agentien zur Racematspaltung.<sup>[145]</sup>

Der routinemäßige Einsatz von Analyseinstrumenten nach dem 2. Weltkrieg führte zur zweiten Revolution in der Organischen Chemie nach der ersten Revolution durch die Strukturtheorie fast 100 Jahre zuvor. Sie setzte Grenzen bezüglich der Aussagen, die Chemiker über chemische Strukturen machen konnten und brachte Stabilität in die Vorstellungen über chemische Strukturen und Reaktionsmechanismen. Die präparative Dünnschichtchromatographie und Säulenchromatographie erleichterten Trennungen enorm, und die Gaschromatographie machte die Analyse kleinster Probenmengen und Reinheitsabschätzungen einfacher.

Anfang der sechziger Jahre, fast zwei Jahrzehnte nach Woodwards gefeierter Leistung, nahm eine Forschergruppe von Hoffmann-La Roche in Nutley, New Jersey, die Versuche zur Synthese der Cinchona-Alkaloide wieder auf. Unter Leitung von Milan R. Uskokovic wurde eine umfangreiche Serie von Experimenten durchgeführt, in denen die Literaturvorschriften nachvollzogen und neue Wege zu den pharmazeutisch wichtigen Cinchona-Alkaloiden ausgearbeitet wurden. Die Gruppe entwickelte neuartige Synthesen von Homomerochinen (**17**), das dann zur Herstellung von Chinotoxin entweder nach Rabe durch Kondensation mit Ethylchininat (Schemata 8 und 10) oder durch Reaktion mit 6-Methoxy-4-chinolyllithium (**52**) eingesetzt wurde.<sup>[146]</sup> Uskokovics Arbeitsgruppe konnte so zweierlei belegen: dass Chinotoxin mit Natriumhypochlorit am Stickstoffatom chloriert werden kann und dass  $\alpha$ -Chloroderivate, analog zum früher von Kaufmann hergestellten Bromketon **12** (Schema 6), Zwischenstufen bei der Umsetzung von Chinotoxin zu Chininon und Chinidinon nach Rabe sein können. Die Ausbeute bei dieser Umsetzung betrug mehr als 70 %, anders als bei Rabe wurden keine Basen, sondern starke Säuren eingesetzt und DIBAL-H (Diisobutylaluminiumhydrid) für die Reduktion der Ketone entweder zu einer 1:1-Mischung von Chinin und Chinidin oder selektiv zu Chinidin.<sup>[91,147]</sup> In diesen Arbeiten wurde schlüssig bewiesen, dass die Originalvorschrift von Rabe ohne substanzielle Änderungen für eine Synthese von Chinin nicht geeignet ist.

Die Forscher von Hoffmann-La Roche kamen ihrem Ziel einer stereoselektiven Totalsynthese von Chinin in den siebziger Jahren näher, nachdem sie intensiv an der Vervollendung der C8-N-Strategie der Chinuclidin-Ringbildung gearbeitet hatten. 1970 berichteten sie über eine Totalsynthese von Chinin, die erste einer ganzen Reihe von Synthesen mit diesem Ansatz während des folgenden Jahrzehnts (Schema 11). Der Schwachpunkt dieser Methode ist die



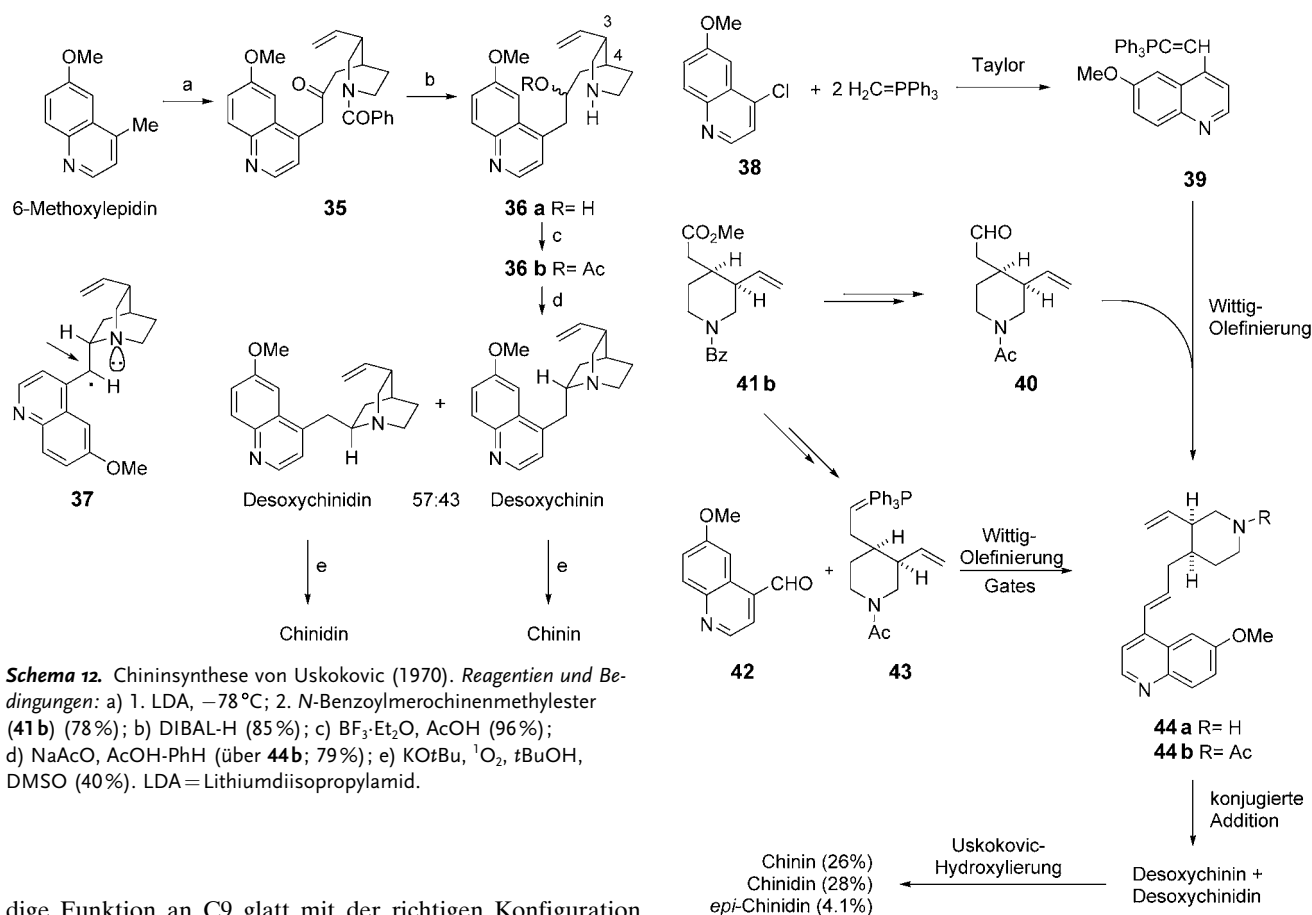
Schema 11. Abwandlungen des C8-N-Ansatzes in den siebziger Jahren.

geringe Stereokontrolle, was zur Entstehung beider Stereoisomere an C8 und damit zu Diastereomeren führt. Bei einigen abgewandelten Vorschriften bilden sich auch bei der Einführung der Funktion an C9 unerwünschte Stereoisomere, was die Attraktivität und Nützlichkeit dieser Reaktionsfolgen einschränkt. Im weiteren Verlauf wurden aber deutlich effizientere Verfahren entwickelt, die eine bessere Steuerung der Konfiguration von zwei der asymmetrischen Kohlenstoffatome im Chinuclidinteil des Moleküls ermöglichten.

Die Strategie von Uskokovic (Schema 12) ähnelte anfangs denen von Woodward und Rabe in der Hinsicht, dass er den Ansatz einer C8-N-Verknüpfung wählte und das Schlüsselintermediat ein Merochinenderivat war. Durch eine bessere sterische Kontrolle der wichtigsten Reaktionsschritte und den Einsatz effizienterer Umsetzungen war die Gesamtausbeute aber besser als bei Woodward.

Bei der Synthese wurde das Lithiumanion von 6-Methoxyepididol<sup>[148]</sup> mit racemischem *N*-Benzoylmeroquinmethylester (**41b**) kondensiert und das gebildete Keton **35** mit DIBAL-H zu den Alkoholen **36a** reduziert, wobei gleichzeitig die *N*-Benzoylschutzgruppe abgespalten wurde. Die Mischung der Diastereomere **36a** wurde mit *D*-Dibenzoylweinsäure gespalten und das benötigte (3*R*,4*S*)-Enantiomer in einer  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ -katalysierten Acetylierung zum verwandten Acetat **36b** umgesetzt. Durch die Eliminierung von Acetat entstand in situ **44b** (Strukturformel siehe Schema 13). Durch eine konjugierte Addition des Piperidin-Stickstoffatoms an die Vinylchinolin-Einheit in **44b** wurde der Chinuclidinring aufgebaut,<sup>[149]</sup> wobei ein Gemisch der bereits bekannten Verbindungen Desoxychinidin und Desoxychinin im Verhältnis 57:43 entstand (Schema 12).<sup>[150]</sup> Der interessanteste Syntheseschritt war der letzte, der auf eine wichtige Beobachtung der Arbeitsgruppe von Uskokovic zurückgeht: In einem außergewöhnlichen Fall von asymmetrischer 1,2-Induktion ohne Einbeziehung einer Carbonylgruppe wurde die notwen-





dige Funktion an C9 glatt mit der richtigen Konfiguration (und einer Stereoselektivität von ca. 5:1) eingeführt. Dies gelang durch eine Kalium-*tert*-butoxid-katalysierte Autoxidation mit Sauerstoff, die fast gleich große Mengen von Chinin und Chinidin lieferte, wenn die Mischung von C8-Isomeren eingesetzt wurde. Die intermediären Hydroperoxide wurden in situ mit Dimethylsulfoxid reduziert.<sup>[151]</sup> Aus Sicht der Industrie war die Synthese wegen des höheren kommerziellen Werts von Chinidin zufriedenstellend. Die Autoxidation verlief effizient, und der günstige stereochemische Verlauf war ein bedeutender Fortschritt. Das Ergebnis, ein selektiver Zugang zu *erythro*-Aminoalkoholen, wurde dem „bevorzugten Rückseitenangriff des Sauerstoffradikalanions auf das intermediäre Radikal .. zur Vermeidung der abstoßenden Wirkung des freien Elektronenpaares am Chinolidin-Stickstoffatom“ zugeschrieben (siehe **37** in Schema 12).<sup>[152]</sup> Diese Route wurde auch mehr als 30 Jahre später als Abschluss einer fortgeschrittenen, besser gesteuerten Synthese gewählt. Vor der Chininsynthese durch Uskokovic<sup>[153]</sup> hatte es in Wirklichkeit keine zuverlässige, veröffentlichte Methode für die letzten, entscheidenden Synthesestufen gegeben.

Taylor und Martin berichteten 1974 von ihrer Chininsynthese aus 4-Chlor-6-methoxychinolin (**38**) über das kurzlebige, nicht isolierbare Olefin **39** (Schema 13).<sup>[154]</sup> Dies war eine Anwendung ihrer Methode zur direkten Einführung von Alkyl- und Alkenylgruppen in Heterocyclen, bei der eine geeignete Abgangsgruppe am Heterocyclen nucleophil gegen ein Wittig-Reagens ausgetauscht wird und das gebildete heterocyclische Ylid anschließend durch Hydrolyse oder

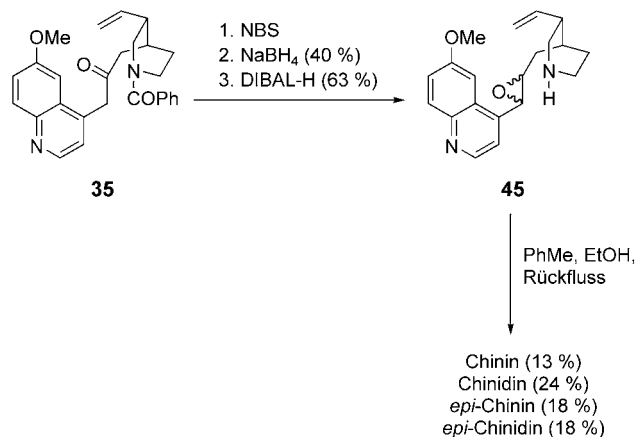
eine Reaktion mit Aldehyden zu Alkyl- oder Alkenyl-substituierten Heterocyclen reagiert.<sup>[154]</sup>

Die Reaktionssequenz bis zu Chinin, ebenfalls über **44b**, weist die gleichen Nachteile bezüglich der Bildung von Diastereomeren auf wie die Vorschrift von Uskokovic. Das gebildete **39** wurde mit dem *N*-Acetylpiperidinacetaldehyd-derivat **40**, das glatt aus dem bekannten **41b** erhalten worden war, unter Bildung von **44b** olefiniert. Bei der Hydrolyse der *N*-Acetylenschutzgruppe (**44b** → **44a**) erfolgte eine spontane intramolekulare Michael-Addition des Piperidin-Stickstoffatoms an die in der Wittig-Olefinierung gebildete Doppelbindung, und es entstand die erwartete Mischung von Desoxychinin und Desoxychinidin. Durch Kochen mit Acetanhydrid wurde aus dieser Mischung interessanterweise wieder das Ausgangsolefin erhalten. Die Diastereomere dieser schwer zu trennenden Mischung wurden isoliert und gemäß dem Verfahren von Uskokovic oxidiert. Abschließend wurden die entstandenen Alkaloide als Tartrate isoliert.

In einer früheren Reaktionssequenz, veröffentlicht 1970 von Gates<sup>[155]</sup> (gleichzeitig mit der Synthese von Uskokovic<sup>[153]</sup>), wurde ebenfalls **44b** hergestellt. In diesem Fall wurden für die Wittig-Olefinierung das vom Merochininalkohol abgeleitete<sup>[156]</sup> **43** und der aromatische Aldehyd **42** eingesetzt und die *cis/trans*-Mischung der erhaltenen Olefine mit Essigsäure äquilibriert, sodass ausschließlich das stabilere *trans*-Alken erhalten wurde (Schema 13). Gates arbeitete

keine Vorschrift für den Aufbau des alicyclischen Rests aus und nannte seine Sequenz ausdrücklich eine Partialsynthese von Chinin. Das verwendete Merochinenbromid wurde durch Modifikation funktioneller Gruppen von Merochinenderivaten erhalten, die beim Abbau von Chinidin entstanden, oder über die Synthese von Uskokovic.<sup>[147b]</sup>

Durch eine Abwandlung seiner Synthese gelang Uskokovic auch der entscheidende C8-N-Ringschluss durch die Ringöffnung eines Epoxids (Schema 14) bei gleichzeitiger



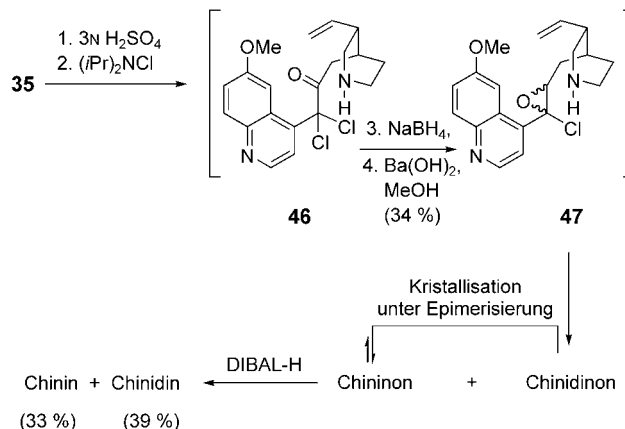
**Schema 14.** Chininsynthese von Uskokovic et al. (1970) über einen Aminoepoxid-Ringschluss.

Bildung einer sekundären Alkoholfunktion an C9.<sup>[91]</sup> Diese alternative Route, die zwei Jahrzehnte später für einen vollständig stereokontrollierten Zugang zu Chinin Bedeutung erlangte, ging vom Keton **35** aus, das enantiomerenrein unter Einsatz von halbsynthetischem, optisch aktivem Merochinen erhalten wurde. Die Epoxidfunktion wurde in einer *N*-Bromsuccinimid(NBS)-vermittelten benzylichen Bromierung eingeführt, daran schlossen sich die Reduktion des  $\alpha$ -Bromketons zu einer Mischung von Bromhydrinen sowie eine spontane Cyclisierung an. Die Ausbeute betrug nur 40 %, und es entstanden alle vier möglichen Epoxide. Die DIBAL-H-gestützte reduktive Abspaltung der *N*-Benzoylschutzgruppe zu **45** bereitete dann die nucleophile Ringöffnung und Cyclisierung vor, die wie erwartet eine Mischung der vier möglichen Diastereomere an C8 und C9 lieferte. Diese erste Variante einer Aminoepoxid-Ringöffnung war also ineffizient und auch nicht so elegant wie die Autoxidation zur Funktionalisierung von C9.

In einer weiteren Abänderung<sup>[152]</sup> gelang die Bildung der C8-N-Bindung unter gleichzeitiger Einführung der Carbonylgruppe an C9 durch eine Cyclisierung des Aminochlorepoxyds **47** (Schema 15).<sup>[157]</sup> Ähnlich wie beim Aminoepoxid-Ansatz wurde **47** durch benzyliche Chlorierung von **35** und nachfolgende Reduktion des gebildeten Ketons **46** mit Natriumborhydrid erhalten, wobei spontan das Oxiran entstand. Die *N*-Benzoylschutzgruppe wurde anschließend hydrolytisch mit Bariumhydroxid unter Bedingungen entfernt, bei denen eine Cyclisierung zu einer Gleichgewichtsmischung aus Chininon und Chinidinon eintrat. Eine fraktionierte Kristallisation lieferte Kristalle von weniger löslichem Chinidinon;

da das in der Mutterlauge verbleibende Chininon zu Chinidinon epimerisiert wurde, wurde schließlich eine Ausbeute an Chinidinon von 80 % der Gesamtmenge erzielt. Abhängig von den genauen Reaktionsbedingungen lieferte die hoch diastereoselektive DIBAL-H-vermittelte Reduktion der Carbonylgruppe in den späteren Arbeiten von Uskokovic et al. entweder eine Mischung etwa gleicher Mengen Chinin und Chinidin oder bevorzugt Chinidin.<sup>[152]</sup>

Die Synthese von bicyclischem Chinuclidin gelang also mit der „historischen“ Strategie einer C8-N-Verknüpfung, und auch der Autoxidationsansatz und die hoch diastereoselektive DIBAL-H-vermittelte Reduktion von Carbonylverbindungen zur Funktionalisierung von C9 waren erfolgreich.

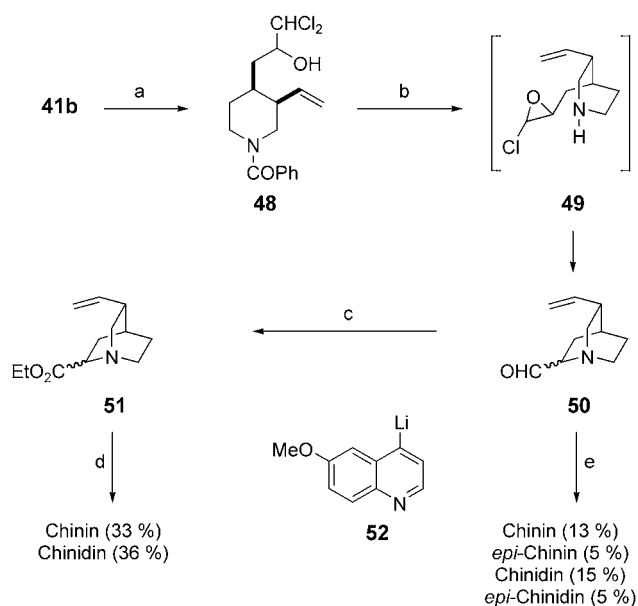


**Schema 15.** Synthese von Cinchona-Alkaloiden durch Uskokovic et al. mit dem Aminochlorepoxyd-Ringschlussansatz.

Dennoch war es Ende der siebziger Jahre immer noch unmöglich, die Umsetzungen an allen Stereozentren (besonders an C8) hinreichend gut zu steuern. Zwei 1978 veröffentlichte, leicht modifizierte Chininsynthesen von Uskokovic et al. brachten keinen Fortschritt. Nachdem der C8-N-Ansatz 70 Jahre lang dominiert hatte, wurde jetzt erstmals die neuartige C9-C4'-Methode verfolgt (Schema 16).<sup>[158]</sup> Die Hauptnachteile waren hier niedrige Ausbeuten und die Steuerung der Konfiguration von C8 im Schlüsselintermediat Chinuclidin. Die neue Strategie wies einige Merkmale früherer Synthesen dieser Arbeitsgruppe auf, so die Aminochlorepoxyd-Cyclisierung bei der Herstellung von **50** und **51**,<sup>[159]</sup> die als Diastereomergemisch erhalten und eingesetzt wurden. Diese Strategie kann als „verkappter“ C8-N-Ansatz angesehen werden. Der Aldehyd **50** ist sehr instabil und muss sofort nach der Synthese wieder eingesetzt werden, der Ester **51** ist dagegen stabiler und leichter handhabbar.

Alle Chininsynthesen nach dem C8-N-Ansatz in den siebziger Jahren stützten sich auf geschützte Merochinenderivate, die dadurch interessante Syntheseeziele wurden.<sup>[160]</sup> Enantiomerenreine Merochinenderivate wurden in den Synthesen von Gates, Taylor und einer Synthese von Uskokovic (mit Aminoepoxid-Ringöffnung) eingesetzt; allerdings wurden sie halbsynthetisch durch Abbau von Chinidinon erhalten.<sup>[156]</sup>

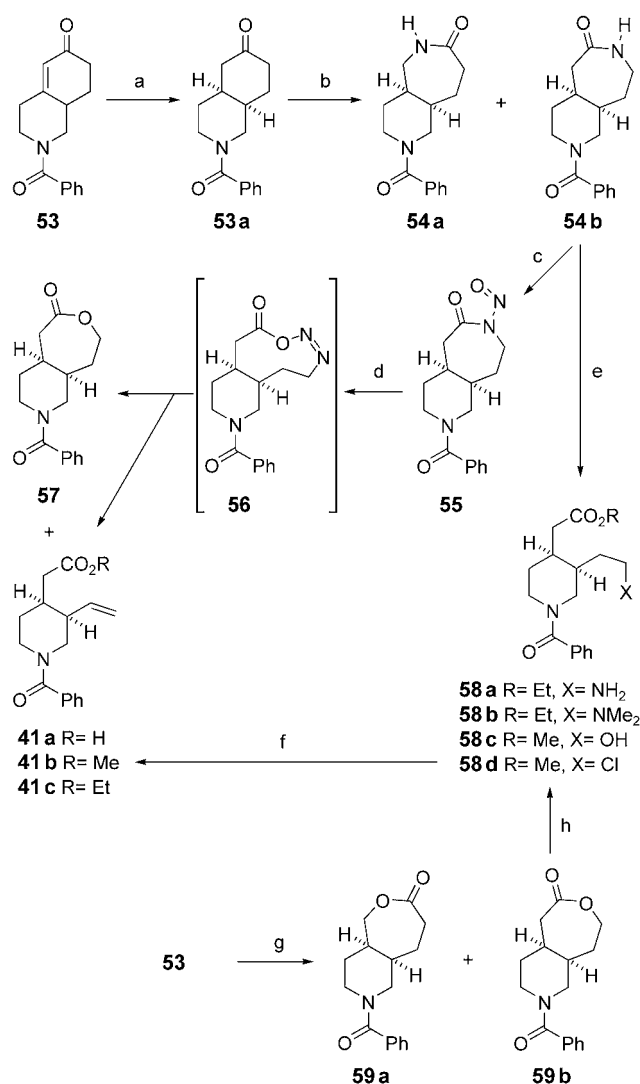
Die erste Synthese von *N*-Benzoylmerochinen (**41a**) durch Uskokovic et al. erinnert ein wenig an die von Wood-



**Scheme 16.** Chininsynthese von Uskokovic et al. (1978) mit dem C9-C4'-Verknüpfungsansatz. *Reagentien und Bedingungen:* a) 1. DIBAL-H; 2. PhCOCl; 3. Cl<sub>2</sub>HClLi (59%); b) KOH, Benzol; c) 1. AgNO<sub>2</sub>; 2. EtOH/H<sup>+</sup>; d) 1. **52**, Et<sub>2</sub>O, -78 °C (30–40%); 2. DIBAL-H (59%); e) **52**, Et<sub>2</sub>O, -78 °C.

ward (Schema 17) bei seiner Herstellung von Homomerochinen (**17**).<sup>[160i,j]</sup> Zunächst wurde *N*-Benzoylhexahydroisochinolon (**53**) katalytisch hydriert und eine *cis/trans*-Mischung des Octahydroderivats erhalten, in der das gewünschte *cis*-Diastereomer **53a** überwog.<sup>[161]</sup> Eine Schmidt-Umlagerung von **53a** lieferte eine Mischung der Lactame **54a,b**, die getrennt wurden. **54b** wurde dann über das Nitrosoderivat **55** und das umgelagerte Diazolacton **56** zu einer Mischung von Lacton **57** und **41a** umgesetzt.<sup>[162,163]</sup> Auch über einen Weg zum verwandten Ester **41c** wurde berichtet, allerdings sind die Ethanolyse von **54b**, die reduktive Methylierung des gebildeten Aminoesters **58a** zum *N,N*-Dimethylaminoderivat **58b** und die anschließende Pyrolyse des *N*-Oxids weniger effizient. Eine alternative Route zu **41b** ist ebenfalls problematisch: Die Baeyer-Villiger-Oxidation von **53a** zu den Lactonen **59a,b**, die Ringöffnung unter gleichzeitiger Veresterung der Lactone, die anschließende Substitution der Hydroxygruppe im entstandenen **58c** durch Chlorid zu **58d** und eine Dehydrohalogenierung lieferten **41b** (Schema 17). Die Spaltung von **53a** war erfolgreich, damit ist dies ein möglicher Weg zu optisch aktivem Merochinen. Bei dieser Route entstehen jedoch einige schwer zu trennende Mischungen, und so wurde diese Sequenz nicht zur Synthese von optisch aktivem **41b** genutzt.

Eine besserer Zugang zu **41a** geht vom Pyridinderivat **60** aus, das auf einfache Weise aus  $\beta$ -Collidin zugänglich ist (Schema 18). Auf eine Hydrierung des Heterocyclus zu *cis*-**61** (*rac*-Cincholoiponmethylester), ursprünglich 1946 stereospezifisch ausgearbeitet von Stork et al.,<sup>[164]</sup> folgte die (+)-Weinsäure-vermittelte Spaltung sowie die geniale Anwendung einer Hofmann-Löffler-Freytag-Fernhalogenierung<sup>[165]</sup> auf Enantiomer **61a**. Nach Schützen des Stickstoffatoms wurde **58d** erhalten. Eine Dehydrochlorierung zu **41a** schloss



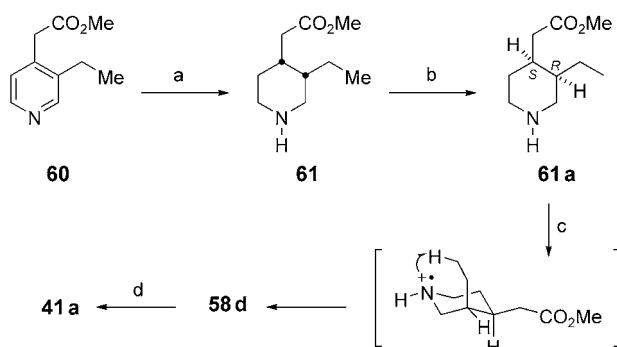
**Scheme 17.** Synthese von *N*-Benzoylmerochinen (**41a**) durch Uskokovic et al. *Reagentien und Bedingungen:* a) H<sub>2</sub>, Rh/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, HCl/EtOH; b) NaN<sub>3</sub>, PPA, 60 °C, 16 h (100%, **54a/54b** = 1:2); c) N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (100%); d) 125 °C (**41a** = 48%; **57** = 30%); e) 1. 5% HCl, EtOH (65%); f) von **58a**: 1. HCHO, HCO<sub>2</sub>H; 2. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>; 3.  $\Delta$  (85%); von **58d**: 1. NaOH, MeOH (99%); 2. KOtBu, DMSO, 70 °C, 7 h (85%); g) *m*CPBA, NaHCO<sub>3</sub>, RT, 24 h (94%); h) 1. MeOH, HCl (36%); 2. CCl<sub>4</sub>, PPh<sub>3</sub>, DMF, RT, 21 h (18%). PPA = Polyphosphorsäure; *m*CPBA = *meta*-Chlorperoxybenzoesäure.

diese kurze Reaktionsfolge ab. Eine japanische Arbeitsgruppe synthetisierte Merochinen und reklamierte eine formale Totalsynthese von ( $\pm$ )-Chinin für sich.<sup>[160k,l]</sup>

## 9. Nach 55 Jahren: eine moderne, stereo-kontrollierte Synthese von Chinin

Professor Gilbert Stork (Columbia University) war über 50 Jahre lang einer der prominentesten Vertreter der organischen Synthese. In den vierziger und fünfziger Jahren des 20. Jahrhunderts führte er das Konzept stereoselektiver organischer Synthesen ein, indem er die Stork-Eschenmoser-Hypothese für polycyclische Terpenoide formulierte und Steroid-





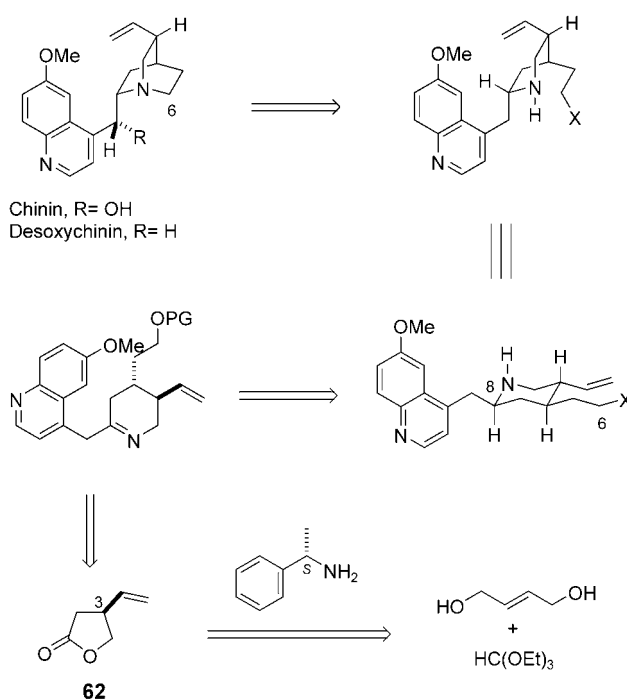
**Schema 18.** Merochininsynthese aus **60**. *Reagentien und Bedingungen:* a)  $\text{H}_2$ , verd.  $\text{HCl}$ ,  $\text{PtO}_2$ , 70 bar,  $60^\circ\text{C}$  (88%); b) Racematspaltung mit  $\text{L-Weinsäure}$  (25%); c) 1.  $\text{NCS}$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ , 92%; 2.  $\text{F}_3\text{CCO}_2\text{H}$ ,  $h\nu$ , 200 W, 50 min (84%); d) 1.  $\text{NaOH}$ ,  $\text{MeOH}$ , RT (99%); 2.  $\text{KOtBu}$ ,  $\text{Benzol/DMSO}$ ,  $70^\circ\text{C}$ , 7 h (88%).  $\text{NCS} = \text{N-Chlorsuccinimid}$ .

synthesen durchführte, so die stereospezifische Totalsynthese von Cantharidin<sup>[164b]</sup> und zuvor von *rac*-Cincholoipon.<sup>[164a,166]</sup> Unter den herausragenden Leistungen von Stork waren auch Synthesen von grundsätzlicher Bedeutung, die Chemikern neue präparative Werkzeuge in die Hand gaben, wie Methoden zur C-C-Verknüpfung über Enamine und Silylenolether sowie radikalische Cyclisierungen.<sup>[166b]</sup>

Stork merkte stolz an, es sei die Struktur von Chinin gewesen, die er als Diplomand an der University of Florida in *Chemical Abstracts* sah, die seine Faszination für die organische Synthese begründete.<sup>[166b]</sup> Seine Suche nach einer stereokontrollierten Totalsynthese von Chinin begann folgerichtig nur zwei Jahre nach der Veröffentlichung von Woodward und Doering, als er über die erwähnte stereoselektive Synthese von racemischem Ethylcincholoiponat, einem Dihydromerochininderivat, berichtete.<sup>[164]</sup>

Seine frühen Bemühungen verhedderten sich in einem stereochemischen Dickicht, und es verging ein Vierteljahrhundert, bevor er substanzielle Fortschritte erzielen konnte. Er arbeitete hin und wieder an dem Problem, in den Augen zahlreicher Wettbewerber hatte er die Suche nach einer Synthese dieses Naturstoffs aber anscheinend aufgegeben. Vor kurzem bewies Stork jedoch aufs Neue seine Fähigkeit zur Synthese komplexer Moleküle mit seiner hoch stereoselektiven Totalsynthese von Chinin unter stereospezifischem Aufbau des Stereozentrums an C8.

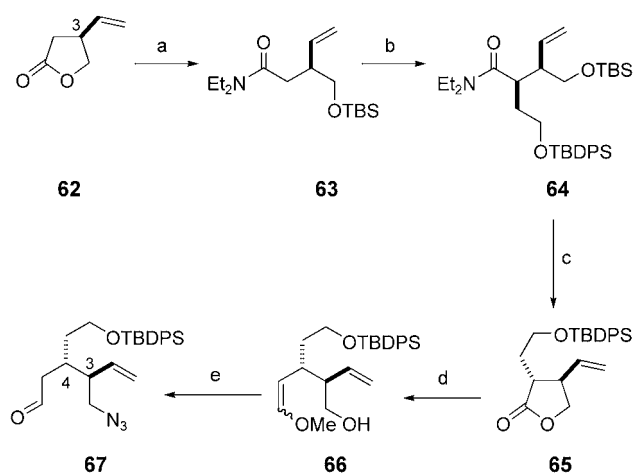
Vor den Arbeiten von Stork hatte die Route von Rabe die Entwicklung neuer Syntheserouten wegen der bemerkenswerten strukturellen Vereinfachung durch die  $\text{C}_8\text{-N}$ -Verknüpfung lange beeinflusst. Um die Fallstricke dieser Strategie zu vermeiden, entwickelte Stork nun einen neuartigen Ansatz, und zwar mit einer  $\text{C}_6\text{-N}$ -Verknüpfung (Schema 19). Die neue Route profitierte natürlich auch von den zwischenzeitlichen Fortschritten bei Reagentien, Reaktionsführung und Konformationsanalyse. Von entscheidender Bedeutung bei seiner Syntheseroute war die Bildung eines trisubstituierten Piperidinderivats bei der  $\text{C}_6\text{-N}$ -Verknüpfung. Diese Verbindung scheint zunächst eine ähnlich komplexe Struktur wie Chinin aufzuweisen; retrosynthetisch betrachtet hat sich das Syntheseproblem allerdings vereinfacht, weil das verwandte Tetrahydropyridin eine gute Vorstufe für diese Verbindung



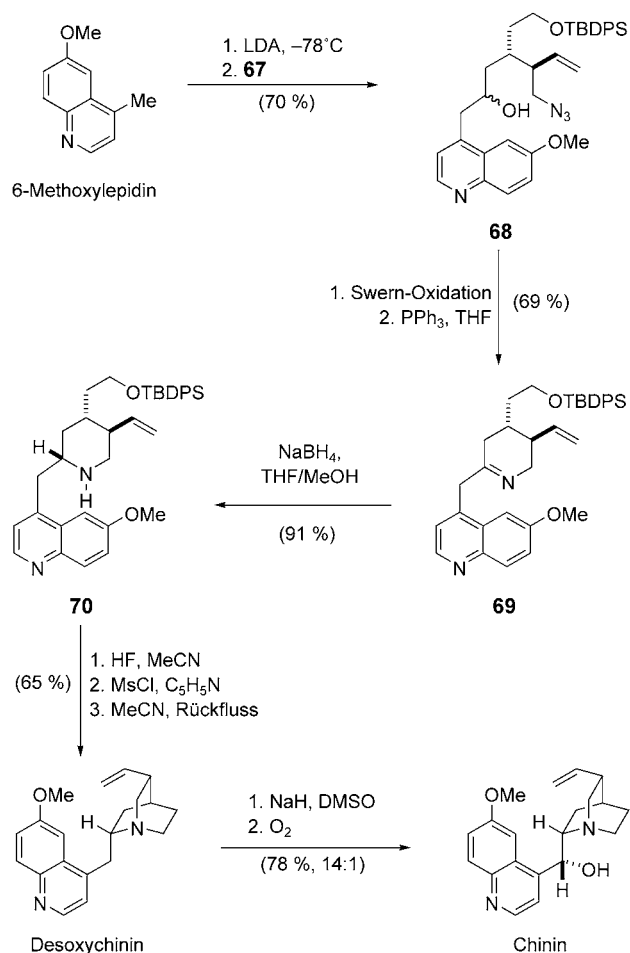
**Schema 19.** Retrosynthese von Chinin durch Stork et al. PG = Schutzgruppe.

ist. Dieser Weg sollte gangbar sein, wenn die stereospezifische Reduktion von Tetrahydropyridin von dessen weniger stark gehinderter Seite gelingt. Die Verbindung ist auch deswegen ein exzellentes Intermediat, weil ihre Synthese nur die Einführung zweier benachbarter Seitenketten mit der geeigneten Konfiguration erfordert.

Ausgangsstoff für die Synthese des nichtaromatischen Chiningeriäts war das Taniguchi-Lacton (**62**), das aus But-2-en-1,4-diol und Triethylorthoformate leicht zugänglich ist.<sup>[167]</sup> Je nach Wahl des optisch aktiven  $\alpha$ -Phenethylamins entsteht eines von zwei diastereomeren Amiden und daraus eines der enantiomeren Lactone. Durch eine Reihe sorgfältig geplanter Umsetzungen<sup>[168]</sup> wurde effizient die Chinuclidin-Vorstufe **67** mit neun Kohlenstoffatomen erhalten. Eine nicht vorhergesehene Komplikation war die erforderliche nucleophile Öffnung des Lactons, um über das verwandte Amid **63** die  $\text{C}_2$ -Seitenkette unter Bildung von **64** einzuführen. Dem Ringschluss in **64** zum Lacton **65** folgte die Reduktion zu den entsprechenden Lactolen und dann eine Wittig-Homologisierung zu **66** (Schema 20). Die verbleibende primäre OH-Gruppe eignete sich zur Einführung eines Stickstoffatoms über eine Mitsunobu-Azidierung.<sup>[169]</sup> Ähnlich wie Uskokovic et al. bei ihrer ersten Chininsynthese kuppelte die Arbeitsgruppe von Stork das 6-Methoxylepidin-Anion mit dem Aldehyd **67** und oxidierte das gebildete Alkoholgemisch **68** zum entsprechenden Keton. Das Tetrahydropyridinderivat **69** wurde in einer Staudinger-Reaktion unter gleichzeitiger Cyclisierung erhalten (Schema 21).<sup>[170]</sup> Im folgenden Schlüsselschritt wurde das Tetrahydropyridinderivat mit Natriumborhydrid enantiospezifisch reduziert. Bei dieser Reaktion wird Hydrid axial an ein Iminium-Intermediat addiert, und es entsteht **70**,<sup>[171]</sup> in dem alle drei Stereozentren des Chinuclidin



**Schema 20.** Chininsynthese von Stork et al., ausgehend vom Taniguchi-Lacton. **Reagentien und Bedingungen:** a) 1.  $\text{Et}_2\text{NAlMe}_2$ ; 2. TBSCl, Imidazol (79 %); b) 1. LDA,  $-78^\circ\text{C}$ ; 2.  $\text{ICH}_2\text{CH}_2\text{OTBDPS}$  (79 %, 20:1); c) 1. PPTS, EtOH; 2. Xylol (93 %); d) 1. DIBAL-H; 2.  $\text{Ph}_3\text{PCH}(\text{OMe})$  (93 %); e) 1.  $(\text{PhO})_2\text{P}(\text{O})\text{N}_3$ ;  $\text{PPh}_3$ , DEAD; 2. 5 N HCl (74 %). DEAD = Diethylazodicarboxylat; PPTS = Pyridinium-*p*-toluolsulfonat; TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl; TBDPS = *tert*-Butyldiphenylsilyl.



**Schema 21.** Chininsynthese von Stork et al.: die letzten Schritte. Ms = Methansulfonyl.

dirings mit korrekter Konfiguration enthalten sind. Dies liegt wahrscheinlich an der konformativ bevorzugten Sesselform von **69**, bei der die Seitenketten äquatorial angeordnet sind. Der Silylether wurde anschließend in eine geeignete Abgangsgruppe überführt, wonach eine intramolekulare Cyclisierung spezifisch und ausschließlich Desoxychinin lieferte, aus dem durch die elegante Autoxidation von Uskokovic Chinin erhalten wurde. Durch den Einsatz von Natriumhydrid und Dimethylsulfoxid als Lösungsmittel konnte die Selektivität dieser Umsetzung noch gesteigert werden (14:1).

Diese bahnbrechende Synthese von Stork et al. nutzt eine geringere Zahl von katalysierten Reaktionen als jene von Woodward et al., setzt zur Synthese des alicyclischen Teils statt Abbaureaktionen C-C-Verknüpfungen ein und greift zur Differenzierung von zwei primären Alkoholen auf die unterschiedlichen Stabilitäten eines Paares von Silylethern zurück. Die Reaktionsfolge, die in ihren Grundzügen sehr einfach und dabei bemerkenswert effizient ist, wurde mit einem Ballett verglichen: „Ein unerfahrener Beobachter einer großen Aufführung könnte mit dem Eindruck gehen, es habe keine neuen Schritte gegeben. Ein auf dem Gebiet geschulter Beobachter jedoch wird die exquisite Choreographie, das bemerkenswerte Timing, die Effizienz der Ausführung und die Ökonomie der Bewegung sehen und inspiriert nach Hause gehen“.<sup>[172]</sup>

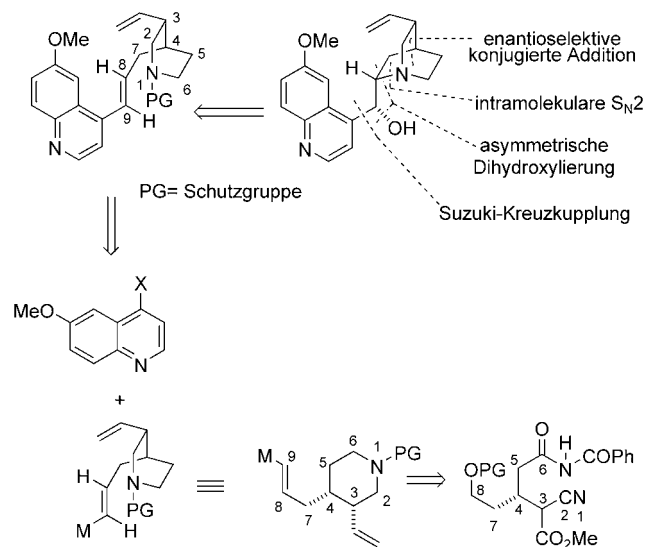
Ähnlich wie bei Woodwards Erfolg erhielt die Synthese weltweite Aufmerksamkeit und rief ein bedeutendes Medienecho hervor, obwohl auch sie sich nicht zur kommerziellen Herstellung von Chinin eignete. In der Wissenschaftsgemeinde nannten führende Chemiker den Beitrag von Stork einen „absoluten Klassiker“<sup>[87]</sup> und „eine Arbeit von enormem historischem Wert“. Eine andere Meinung lautete: „Die Veröffentlichung von Stork ist mit einer Einsicht und historischen Sichtweise geschrieben (und korrigiert auch einige Mythen), wie sie in der chemischen Primärliteratur sonst selten ist. Sie sollte daher Pflichtlektüre aller Studenten der Organischen Chemie sein“.<sup>[173]</sup>

## 10. Die Wiederbelebung der C8-N-Strategie: eine katalytische, enantioselektive Totalsynthese von Chinin

Die frühen C8-N-Strategien zur Chinuclidinbildung von Uskokovic,<sup>[91,147a]</sup> Taylor<sup>[154]</sup> und Gates et al.<sup>[155]</sup> zwischen 1960 und 1980 nutzten die konjugierte Addition des Amins an ein Vinylchinolin oder verwandte (Chlor-)Epoxide. Bei den ersten dieser Umsetzungen entstanden wegen der unselektiven Addition des Amins an das Olefin Diastereomergemische. Die fehlende Stereokontrolle an C8 bei den Verfahren von Taylor und Gates et al. resultierte aus der Tatsache, dass die Epoxide nicht stereoselektiv aus Vinylarenen synthetisiert werden konnten; dementsprechend war auch keine Stereokontrolle an C9 gegeben.<sup>[174]</sup> Die Erfordernisse dieser Strategie konnten also zu jener Zeit durch das vorhandene Arsenal chemischer Umsetzungen nicht erfüllt werden; die benötigten Reagentien standen erst zehn Jahre später zur Verfügung.

Ein intensiv bearbeitetes Forschungsgebiet ist die selektive Synthese optisch aktiver Verbindungen. Zahlreiche chirale Auxiliare und Katalysatoren wurden entwickelt, deren Selektivität die von enzymatischen Reaktionen erreicht und sie manchmal sogar übertrifft. Diese Katalysatoren beschleunigen nicht nur chemische Reaktionen, sondern können auch eine wesentliche kinetische Kontrolle über die Produktverteilung ausüben. Corey prägte für solche chiralen chemischen Katalysatoren mit enzymartigen Merkmalen und höchster Selektivität den Ausdruck *Chemzyme*.<sup>[175]</sup> Während des letzten Jahrzehnts wurden zahlreiche nützliche Chemzyme entwickelt.

Vor kurzem berichtete Eric N. Jacobsen von der Harvard University, ein vielfach ausgezeichneten, herausragender Chemiker auf dem Gebiet der Entwicklung selektiver Katalysatoren für organische Synthesen, über einen Durchbruch: eine katalysierte und hoch stereokontrollierte Totalsynthese von Chinin und Chinidin.<sup>[176]</sup> Bei seiner Strategie wird gleichzeitig die Konfiguration der Stereozentren C8 und C9 im Endprodukt gesteuert, sodass je nach Wahl des chiralen Katalysators im Schlüsselschritt selektiv eines der beiden kommerziell wichtigen Cinchona-Alkaloide gebildet wird. Kern des Verfahrens ist eine moderne und stereokontrollierte Version der Aminoepoxid-Cyclisierung, deren Konzept in den siebziger Jahren von Uskokovic et al. entwickelt wurde.<sup>[91]</sup> Interessanterweise sind die eingesetzten Katalysatoren Derivate der Cinchona-Alkaloide, da der entscheidende Reaktionsschritt eine Abwandlung der asymmetrischen Sharpless-Dihydroxylierung ist (Schema 22).

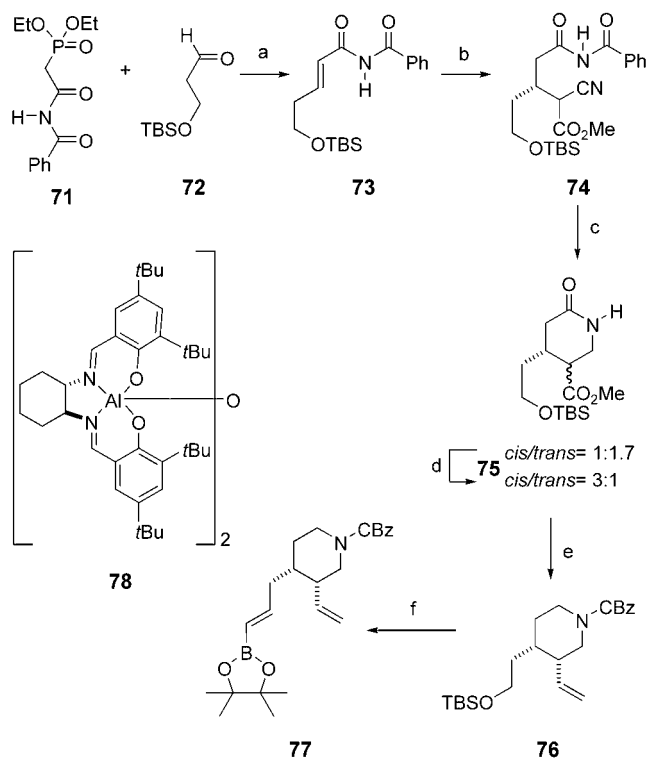


**Schema 22.** Retrosynthese von Chinin durch Jacobson et al.

Der Ansatz von Jacobsen basiert auf vier grundlegenden C-C-, C-N- und C-O-Verknüpfungen: einer katalytischen enantioselektiven konjugierten Addition zum Aufbau des Stereozentrums C4, einer konvergenten katalytischen Suzuki-Kreuzkupplung zur Verknüpfung des Chinolinrings mit einer chiralen alicyclischen Einheit, einer asymmetrischen Dihydroxylierung, die für die Konstruktion der C8- und C9-

Stereozentren wichtig ist, und einer intramolekularen S<sub>N</sub>2-artigen Aminoepoxid-Cyclisierung zur stereospezifischen Synthese des Chinclidinbicyclus mit der korrekten Konfiguration an C8.

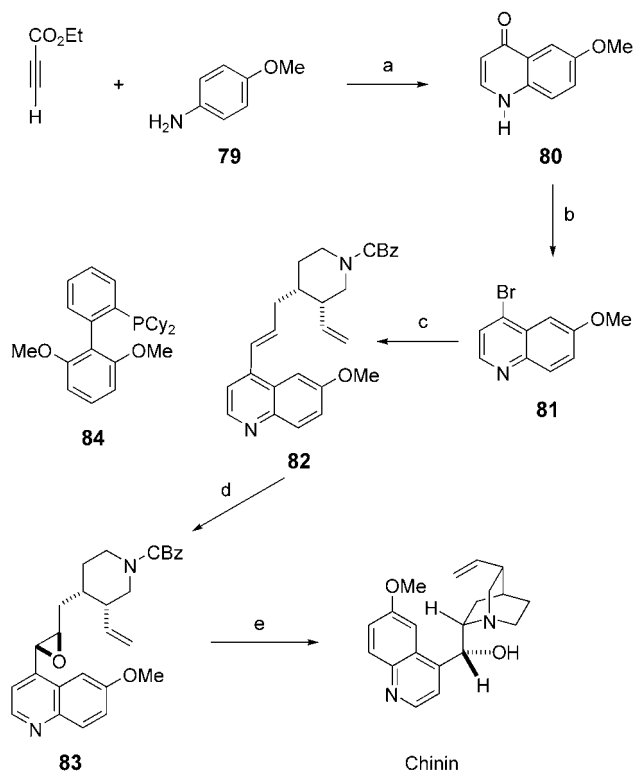
Das für die Suzuki-Kreuzkupplung notwendige alicyclische Fragment war glatt mit der in Schema 23 wiedergegebenen Reaktionsfolge zugänglich. Die Olefinierung des geschützten Aldehyds **72** mit Imidophosphonat **71**<sup>[17]</sup> lieferte



**Schema 23.** Chininsynthese von Jacobsen: Aufbau des alicyclischen Fragments. *Reagentien und Bedingungen:* a)  $n\text{BuLi}$ , THF,  $-78^\circ\text{C} \rightarrow 0^\circ\text{C}$  (84%,  $E/Z > 50:1$ ); b)  $\text{NCCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ , (5*S*)-**78** (5 Mol-%),  $t\text{BuOH}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_{12}$ , RT (91 %); c) Raney-Nickel,  $\text{H}_2$ , Toluol/MeOH (3:1), 44 bar,  $80^\circ\text{C}$ , 12 h (89%); d) 1. LDA, THF,  $-78^\circ\text{C}$ , 2. 5 %  $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$ ,  $-78^\circ\text{C}$ ; e) 1.  $\text{LiAlH}_4$ , THF; 2.  $\text{CBZ}_2\text{O}$ ,  $\text{NEt}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (51 %); 3. chromatographische Diastereomerentrennung; 4. TPAP, NMO,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ;  $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{MeBr}^-$ ,  $\text{KO}t\text{Bu}$ , THF,  $0^\circ\text{C}$  (73%); f) 1. TBAF, THF; 2. TPAP, NMO,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (86%); 3.  $\text{Cl}_2\text{CHB}$ (pinakolat),  $\text{CrCl}_2$ ,  $\text{LiI}$ , THF (79%,  $E/Z > 20:1$ ).  $\text{CBZ}_2\text{O}$  = Dibenzylidencarbonat; NMO = *N*-Methylmorpholin-*N*-oxidmonohydrat; TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid; TPAP = Tetrapropylammoniumperthexat.

hoch *trans*-selektiv **73**.<sup>[178]</sup> Es folgten eine enantioselektive konjugierte Addition von Methylcyanoacetat zu **74**, die durch den (*S,S*)-(Salen)-Aluminium-Komplex **78** (Salen = *N,N'*-Bis(salicyliden)ethyldiamin-Dianion) unterstützt wurde,<sup>[179]</sup> und anschließend eine hydrierende Lactambildung zu **75**. Das ungünstige *cis/trans*-Verhältnis der entstandenen diastereomeren Ester (1:1.7) wurde durch eine elegante Deprotonierungs-Reprotonierungsreaktion in ein Verhältnis von 3:1 überführt. Nach einer Umwandlung funktioneller Gruppen wurde eine Wittig-Olefinierung zur Einführung der Vinylgruppe von **76** durchgeführt.<sup>[180]</sup> Die Entfernung der

Silylschutzgruppe, die Oxidation des entstehenden Alkohols zum Aldehyd und eine Olefinierung mit Dihalogenmethylboronsäurepinakolat unter Takai-Bedingungen lieferte selektiv die gewünschte *E*-Komponente **77**.<sup>[181]</sup> Ohne Umwege gelang die Synthese des substituierten Bromchinolins **81**, das schon früher zur Synthese von Chinin eingesetzt worden war,<sup>[44b]</sup> und zwar durch die Kondensation von *p*-Anisidin (**79**) mit Methylpropiolat und anschließende Mikrowellen-unterstützte Bromierung des Zwischenprodukts **80** bei gleichzeitiger Aromatisierung.<sup>[182]</sup> Beide Fragmente wurden dann durch eine Suzuki-Kreuzkupplung, gesteuert durch den Liganden **84**, zum Vinylchinolin **82** verknüpft (Schema 24). **82** ähnelt **44b**, das früher bereits für Chinin- und Chinidin-Synthesen eingesetzt worden war (siehe Schema 13).



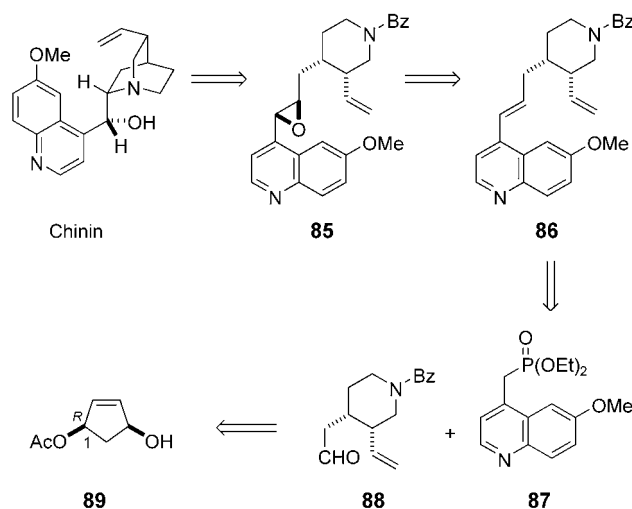
**Schema 24.** Chininsynthese von Jacobsen. Reagentien und Bedingungen:

a) 1. MeOH, RT, 12 h; 2. Dowtherm A, 250 °C, 30 min (63 %); b)  $\text{Ph}_3\text{PBr}_2$ , MeCN, Mikrowellen, 170 °C, 15 min (86 %); c) **77**,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , **84** (2.5 Mol-%),  $\text{K}_3\text{PO}_4$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , THF, 16 h, RT (89 %, *E/Z* > 20:1); d) 1. ADMix- $\beta$ ,  $\text{MeSO}_2\text{NH}_2$ , *t*BuOH,  $\text{H}_2\text{O}$ , 0 °C (88 %, d.r. > 96:4); 2.  $\text{MeCH}(\text{OMe})_3$ , PPTS (kat.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; 3.  $\text{MeCOBr}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; 4.  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , MeOH (81 %); e) 1.  $\text{Et}_2\text{AlCl}$ , Thiophenol, 0 °C  $\rightarrow$  RT; 2. Mikrowellen, 200 °C, 20 min (68 %). Cy = Cyclohexyl.

Eine asymmetrische Sharpless-Dihydroxylierung mit der ADMix- $\beta$ -Reagens-Mischung<sup>[183]</sup> lieferte über ein intermediäres Halogenhydrin<sup>[184]</sup> glatt das erforderliche Epoxid **83**. Ein Mikrowellen-gestützter nucleophiler Angriff durch das entschützte sekundäre Amin<sup>[185]</sup> auf das Oxiran schloss den Aufbau des Chinuclidin-Kerns und die Synthese von Chinin ab.<sup>[186]</sup>

## 11. Noch eine C8-N-Verknüpfung: die jüngste Totalsynthese von Chinin

Vor kurzem berichtete eine japanische Arbeitsgruppe um Kobayashi über ihre Totalsynthese von Chinin.<sup>[187]</sup> Sie folgt einem klassischeren Syntheseansatz und fußt stark auf den gesammelten Erfahrungen von Uskokovic,<sup>[91,147a]</sup> Taylor<sup>[154]</sup> und Jacobsen et al.<sup>[176]</sup> Neu ist aber ihre originelle und hoch stereokontrollierte Synthese der Merochineneinheit. Die Retrosynthese des Naturstoffs (Schema 25) führte zum

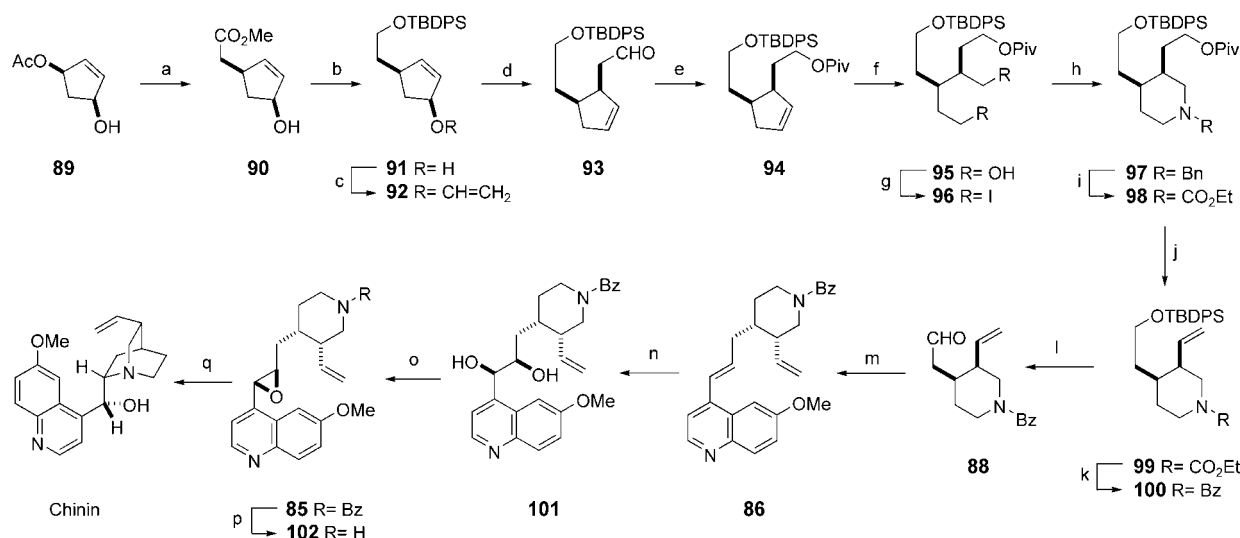


**Schema 25.** Retrosynthese von Chinin durch Kobayashi et al.

Epoxid **85**, das analog zu **83** ist und an **45** erinnert; **85** wiederum sollte aus dem *E*-Olefin **86** zugänglich sein, das an **82** und **44b** erinnert.<sup>[153b,154,155]</sup> Die Bildung der kritischen C-C-Doppelbindung von **86** mithilfe von Organophosphor-Reagentien ist der Schlüsselschritt zur Verknüpfung des bekannten alicyclischen Fragments **88** mit dem Aren **87**. Bei der Synthese von **88**<sup>[160]</sup> wurde das einfach erhältliche 1*R*-Enantiomer von Monoacetat **89** eingesetzt,<sup>[188]</sup> das die fünf zum Aufbau des Piperidinrings von **88** erforderlichen C-Atome bereits enthält.

Die Reaktion von **89**<sup>[189]</sup> mit Dimethylmalonat unter Palladium-Katalyse lieferte den Ester **90** in enantiomerenreiner Form und in nahezu quantitativer Ausbeute (Schema 26).<sup>[190]</sup> Durch Reduktion des Esters und selektives Schützen des gebildeten primären Alkohols entstand in 63 % Ausbeute das Intermediat **91**. Über den Vinylether **92**, eine Claisen-Umlagerung und die Reduktion des entstandenen Aldehyds **93** wurde der entsprechende Alkohol erhalten, der dann konventionell durch Schützen mit Pivaloylchlorid ins Pivalat **94** überführt wurde. Die Ozonolyse von **94** lieferte nach reduktiver Aufarbeitung das Diol **95**, die anschließende Synthese des entsprechenden Diiodids **96** unter Mitsunobu-Bedingungen bereitete den Aufbau des Piperidinrings von **97** über eine Dialkylierung von Benzylamin vor. Nach dem Austausch des *N*-Benzylrests von **97** gegen  $\text{CO}_2\text{Et}$  (**98**) konnte die charakteristische Vinylgruppe des Merochininaldehyd-Fragments durch selektives Entfernen der Pivaloylschutzgruppe, die Phenylselenylierung des freien primären

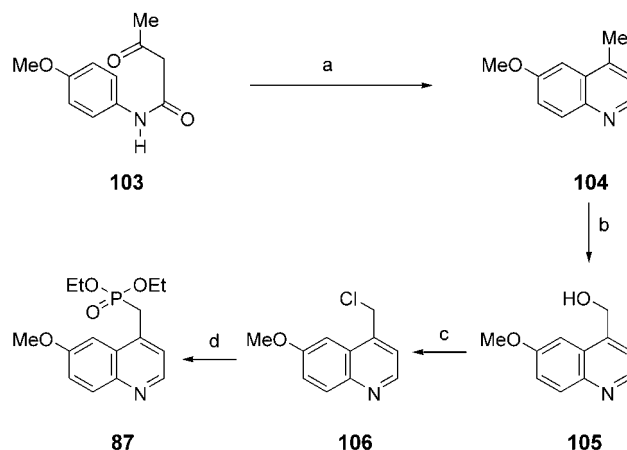




**Scheme 26.** Chininsynthese von Kobayashi et al. *Reagentien und Bedingungen:* a) 1.  $\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{Me})_2$ ,  $\text{KOtBu}$ ,  $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$  (kat.); 2.  $\text{KI}$ ,  $\text{DMF}$ ,  $125^\circ\text{C}$  (70%); b) 1.  $\text{LiAlH}_4$ ; 2.  $\text{TBDPSCl}$ ,  $\text{Imidazol}$  (63%); c)  $\text{H}_2\text{C}=\text{CHOEt}$ ,  $\text{Hg}(\text{OAc})_2$  (kat.); d)  $190^\circ\text{C}$ ; e) 1.  $\text{NaBH}_4$ ; 2.  $t\text{BuCOCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (66%); f) 1.  $\text{O}_3$ ,  $n\text{PrOH}$ ,  $-78^\circ\text{C}$ ; 2.  $\text{NaBH}_4$  (81%); g)  $\text{I}_2$ ,  $\text{PPh}_3$ ,  $\text{Imidazol}$  (88%); h)  $\text{BnNH}_2$ ,  $\text{Dioxan}$  (98%); i)  $\text{ClCO}_2\text{Et}$ ,  $\text{Toluol}$  (99%); j) 1.  $\text{NaOEt}$ ,  $\text{EtOH}$ ; 2.  $o\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{SeCN}$ ;  $\text{PBU}_3$ ,  $\text{THF}$ ; 3. 35%  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{THF}$  (77%); k) 1.  $\text{MeLi}$ ,  $0^\circ\text{C}$ ; 2.  $\text{BzCl}$  (61%); l) 1.  $\text{TBAF}$ ; 2.  $\text{PCC}$  (80%); m) **87**,  $\text{NaH}$ ,  $\text{THF}$ ,  $\text{RT}$  (82%); n)  $\text{ADmix-}\beta$ ,  $0^\circ\text{C}$ ; o)  $\text{MeC}(\text{OMe})_3$ ,  $\text{PPTS}$  (kat.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{TMSCl}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{MeOH}$  (95%); p)  $\text{DIBAL-H}$ ,  $\text{PhMe}$ ; q)  $\text{DMF}$ ,  $160^\circ\text{C}$  (66% ab **85**).  $\text{PCC}$  = Pyridiniumchlorochromat,  $\text{Piv}$  = Pivaloyl,  $\text{Bn}$  = Benzyl.

Alkohols mit dem Grieco-Reagens,<sup>[191]</sup> die folgende Oxidation zum entsprechenden Selenoxid und schließlich eine Eliminierung aufgebaut werden, wobei **99** in guter Ausbeute gebildet wurde. Ein zweiter Austausch der Schutzgruppe am Stickstoffatom durch die Hydrolyse des Carbamats und eine Benzoylierung des freien sekundären Amins lieferte **100**. Dieser Austausch der Schutzgruppen am Stickstoffatom war notwendig, da hier eine Selenoxid-Eliminierung mit einem Benzoylderivat offensichtlich nicht möglich gewesen wäre. Durch eine milde Desilylierung von **100** wurde schließlich der primäre Alkohol freigesetzt, der dann glatt zum erwarteten Schlüsselintermediat **88** oxidiert wurde. Die Arenkomponente **87** wurde aus dem Ketoamid **103** erhalten (Schema 27).<sup>[192]</sup> Eine Cyclisierung mit Schwefelsäure und die Dehydratisierung mit Phosphoroxidchlorid lieferte **104**, und die nachfolgende Funktionalisierung der Methylgruppe mit *m*CPBA ergab **105**.<sup>[193]</sup> Mit Thionylchlorid wurde **106** erhalten und daraus durch Phosphorylierung schließlich **87**.

Der Aldehyd **88** wurde glatt mit Phosphonat **87** mithilfe von Natriumhydrid als Base gekuppelt, das Produkt **86** lieferte dann nach einer asymmetrischen Sharpless-Dihydroxylierung mit  $\text{ADmix-}\beta$  die Verbindung **101**.<sup>[142a,183]</sup> Analog zur Route von Jacobsen et al. wurde das Diol **101** dann zum verwandten Epoxid **85** umgesetzt,<sup>[184]</sup> aus dem nach reduktivem Entschützen mit  $\text{DIBAL-H}$  das letzte Intermediat **102** gebildet wurde. Anders als bei Jacobsen (Mikrowellen) wurde die Synthese durch eine rein thermische nucleophile Ringöffnung des Epoxids abgeschlossen und lieferte 66% Chinin aus dem Oxiran **85**. Die Verbindung **45**, ein Epoxid ähnlich **85** und **83**, war früher von Uskokovic nicht-stereoselektiv synthetisiert worden. Jacobsen et al. und Kobayashi et al. lösten das Selektivitätsproblem bei der Aminoepoxid-Cyclisierung durch Synthese des „richtigen“ Oxirans.



**Scheme 27.** Synthese des Schlüsselintermediats **87** durch Kobayashi et al. *Reagentien und Bedingungen:* a) 1.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ; 2.  $\text{POCl}_3$ ; 3.  $\text{Zn}$ ,  $\text{AcOH}$  (72%); b) *m*CPBA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{RT}$ ; 2.  $\text{Ac}_2\text{O}$ ,  $\text{RT}$ ; 3.  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{MeOH}$  (43%); c)  $\text{SOCl}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , Rückfluss (71%); d)  $\text{H-P}(\text{O})(\text{OEt})_2$ ,  $n\text{BuLi}$ ,  $\text{THF}$  (70%).

## 12. Schlussbemerkungen

Mehr als 85 Jahre sind vergangen, seit Rabe die Gewinnung von Chinin verkündete, und vor ungefähr 60 Jahren versetzten Woodward und Doering die Welt mit ihrer Nachricht in Aufregung, die erste Totalsynthese von Chinin sei gelungen. Der 150. Jahrestag des historischen Experiments von Perkin naht ebenfalls. Woher rührt also das wiederauflebende Interesse an Chinin, das aus den letzten Totalsynthesen durch Stork, Jacobsen und Kobayashi et al. deutlich wird?

In den letzten Jahren wurde die Effizienz moderner Totalsynthesen durch die Synthese seltener und strukturell komplizierter Zielmoleküle wie Paclitaxel, Palytoxin und den Ecteinascidinen eindrucksvoll belegt,<sup>[194]</sup> um nur einige erfolgreich abgeschlossene Synthesen zu nennen. Warum interessierten sich renommierte Chemiker für das relativ einfache Chininmolekül, dessen Wirksamkeit mittlerweile von synthetisch hergestellten Antimalaria-Wirkstoffen übertroffen wird und das reichlich für seinen Hauptzweck, die Herstellung von Tonic Water, zur Verfügung steht?

Die Organische Chemie entwickelte sich mit der Zeit zu einem etablierten Wissenschaftszweig, und organische Synthesen sind ein so hoch entwickeltes und schwieriges Gebiet, dass die Naturstoffsynthese nicht länger nur zum Strukturbeweis verwendet wird, sondern zur Erforschung neuer Reagentien, Reaktionen, Konzepte und Strategien. Faktoren wie Atomökonomie, Stereokontrolle, möglichst hohe Einfachheit und Umweltaspekte sind zu den neuen Prinzipien geworden, die die Entwicklung dieser Disziplin leiten.

Wie keine zweite Verbindung ist Chinin ein lange angestrebtes Synthesziel gewesen, das den Händen der Forscher immer wieder zu entgleiten schien. Die wichtigsten Gründe, die hinter den jüngsten Synthesen stehen, mögen die von Stork selbst genannten sein: „*Der Wert einer Chininsynthese hat eigentlich nichts mit Chinin selbst zu tun ... es ist wie das Gelingen eines lange ausstehenden Beweises für einen alten Lehrsatz in der Mathematik: Es bringt das gesamte Gebiet voran*“.

In dieser Hinsicht hat die ausgezeichnete Leistung von Jacobsen et al. Symbolcharakter: Sie wurde fast 60 Jahre nach der gefeierten Leistung von Woodward und Doering erbracht, beide Synthesen wurden aufbauend auf den neuesten chemischen Erkenntnissen und Reagentien ihrer Zeit durchgeführt, und beide nutzten denselben, fast einhundert Jahre alten Ansatz zur C8-N-Verknüpfung. Die von ihnen verwendeten Chemikalien und Reaktionen waren allgemein zugänglich, aber beide Wissenschaftler entwickelten daraus einzigartige Strategien für die Synthese von Chinin.

Jede wissenschaftliche Leistung muss im Licht ihrer Zeit gesehen werden. Die Entwicklung der Synthesemethoden von Woodward über Uskokovic, Gates, Taylor und Stork hin zu Kobayashi und Jacobsen ist ein klarer Beleg für die zwischenzeitlichen Fortschritte bei Syntheseverfahren und -strategien. Die Totalsynthese von Naturstoffen, die von vielen als der schwierigste Teil organischer chemischer Forschung angesehen wird und die Woodward so bereicherte und stimulierte, ist zu einem Hauptgebiet der Organischen Chemie geworden.<sup>[195,196]</sup> Eines ist sicher: Die jüngste Chininsynthese durch Kobayashi et al. mag eine der effizientesten Totalsynthesen von Chinin sein, wird aber dennoch sicher nicht die letzte bleiben.

## Addendum

Das Jahr 2004 stand nicht nur für den sechzigsten Jahrestag von Woodward und Dörings erster Veröffentlichung über Chinin, es jährte sich in diesem Jahr auch zum 25sten Mal der viel zu frühe und unglückliche Tod von

Robert B. Woodward. Eine kurze und informative Beschreibung seines privaten und beruflichen Lebens ist in Lit. [197] zu finden.

Die Autoren danken der Fundación Antorchas, CONICET, ANPCyT und SECyT-UNR.

Eingegangen am 28. Februar 2004

Übersetzt von Dr. Jürgen Eckwert, Seeheim-Jugenheim

- [1] a) R. B. Woodward, W. E. Doering, *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, 66, 849; b) R. B. Woodward, W. E. Doering, *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, 67, 860; c) für eine lehrreiche Diskussion dieser Synthese siehe R. E. Ireland, *Organic Synthesis*, Prentice-Hall, Englewood Cliffs, **1969**, S. 123–139.
- [2] D. A. Casteel in *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, 5. Aufl., Bd. 5 (Hrsg.: M. E. Wolff), Wiley, New York, **1997**, Kap. 59, S. 16.
- [3] a) P. Manson-Bahr, *Int. Rev. Trop. Med.* **1963**, 2, 329; b) I. Sherman, *Malaria: Parasite Biology, Pathogenesis, and Protection*, ASM, Washington, **1998**.
- [4] L. J. Bruce-Chwatt, *History of Malaria from Prehistory to Eradication*, in *Malaria. Principles and Practice of Malariology*, Bd. 1 (Hrsg.: W. Wernsdorfer, I. McGregor), Churchill Livingstone, Edinburgh, **1988**, S. 1–59.
- [5] J. Kreier, *Malaria*, Bd. 1, Academic Press, New York, **1980**.
- [6] Die vier Wissenschaftler erhielten Nobelpreise für Medizin oder Physiologie: Sir Ronald Ross (1902) „für seine Arbeiten über Malaria, durch die er nachwies, wie die Krankheit in den Organismus gelangt, und damit den Grundstein legte für eine erfolgreiche Erforschung dieser Krankheit und ihrer Behandlungsmethoden“; Camillo Golgi (1906, geteilt mit Santiago Ramón y Cajal) „in Anerkennung ihrer Arbeiten über die Struktur des Nervensystems“; Charles Louis Alphonse Laveran (1907) „in Anerkennung seiner Arbeiten über die Bedeutung der Protozoen als Krankheitserreger“ und Paul Hermann Müller (1948) „für die Entdeckung der starken Wirkung von DDT als Kontaktgift gegen mehrere Arthropoden“.
- [7] a) R. E. McGrew, *Encyclopedia of Medical History*, McGraw Hill, New York, **1985**, S. 166; b) über tödliche Fieber – am wahrscheinlichsten Malaria – wurde seit den Anfängen der Schrift berichtet; Hinweise finden sich z. B. in den Vedischen Schriften (Indien, 1600 v. Chr.) und bei Hippocrates aus der Zeit vor etwa 2500 Jahren.
- [8] J. Wiesner, R. Ortmann, H. Jomaa, M. Schlitzer, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 5432; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5274.
- [9] Für den aktuellen Stand bei Malaria siehe E. Marshall, *Science*, **2000**, 290, 428.
- [10] Weltgesundheitsorganisation, *Report 2000, World Health Statistics*, Anhang, Tabelle 3, Genf, **2000**.
- [11] a) K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, N. Winssinger, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 46; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 44, zit. Lit.; b) K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, *Classics in Total Synthesis: Targets, Strategies, Methods*, VCH, Weinheim, **1996**; c) K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, *Classics in Total Synthesis II: More Targets, Strategies, Methods*, Wiley-VCH, Weinheim, **2003**.
- [12] Siehe z. B. a) *The Columbia Encyclopedia*, 6. Aufl., Columbia University Press, New York, **2000**, S. 2344: „Die chemische Synthese [von Chinin] gelang 1944 R. B. Woodward und W. E. Doering“; b) *The Encyclopaedia Britannica*, 15. Aufl., Bd. 9, Chicago, **1997**, S. 862: „Die Totalsynthese [von Chinin] im Labor 1944 ist eine der klassischen Leistungen organischer Synthesechemie“; c) *The Grolier Library of Scientific Biogra-*

- phy, Bd. 10, Grolier Educational, Danbury, **1997**, S. 167: „1944 synthetisierte Woodward zusammen mit William von Eggers Doering Chinin aus den Elementen. Dies war ein historischer Augenblick ...“; d) *The Pharmaceutical Century, Ten Decades of Drug Discovery*, Chem. Eng. News Suppl., American Chemical Society, Washington, **2000**, S. 58: „1944 synthetisierten William E. Doering und Robert B. Woodward Chinin – ein Molekül mit komplexer Struktur – aus Steinkohlenteer“.
- [13] R. S. Desowitz, *Who Gave Pinta To The Santa Maria?: Tracking the Devastating Spread of Lethal Tropical Diseases into America*, Harcourt Brace, New York, **1998**.
- [14] R. M. Roberts, *Serendipity: Accidental Discoveries in Science*, Wiley, New York, **1989**.
- [15] J. J. Arango, *J. Linn. Soc. London, Bot.* **1949**, 53, 272.
- [16] Für einen faszinierenden Bericht über den Hintergrund von Chinin siehe M. B. Kreig, *Green Medicine*, McNally Rand, New York, **1964**, S. 165–206.
- [17] B. B. Simpson, M. Conner-Ogorzaly, *Economic Botany, Plants in Our World*, McGraw-Hill, New York, **1986**.
- [18] M. Honigsbaum, *The Fever Trail: In Search of the Cure for Malaria*, Macmillan, New York, **2001**.
- [19] Zwischen 1772 und 1786 war Cinchona-Rinde so teuer, dass sie als erlesenes Geschenk diente; die Spanier verschenkten die Rinde an die ungarische Kaiserin, Papst Clemens XIV, den Herzog von Parma, die Kurfürstin von Bavier und den Generalbevollmächtigten der Heiligen Stätten in Jerusalem.
- [20] a) K. C. Nicolaou, R. K. Gay, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 2047; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 2079; b) S. Borman, *Chem. Eng. News* **1992**, 30.
- [21] M. Wahlgren, P. Perlmann, *Malaria: Molecular and Clinical Aspects*, Harwood Academic Publishers, Niederlande, **1999**, S. 3–18.
- [22] Für einen Bericht über die faszinierende Geschichte der Cinchona-Bäume siehe a) H. Hobhouse, *Seeds of Change*, Harper and Row, New York, **1985**, S. 3–40; b) A. C. Wootton, *Chronicles of Pharmacy Bd. 2*, Milford House, Boston, **1972**.
- [23] a) F. W. Sertürner, *Trommsdorffs J. der Pharmazie*, **1805**, 13, 234; b) F. W. Sertürner, *Gilberts Ann. Phys.* **1817**, 55, 56.
- [24] a) F. Magendie, P. J. Pelletier, *J. Gen. Med. Chirurgie Pharm.* **1817**, 59, 223; b) P. J. Pelletier, J. B. Caventou, *Ann. Chim. Phys.* **1819**, 12, 113; c) P. J. Pelletier, J. B. Caventou, *Ann. Chim. Phys.* **1818**, 8, 323; d) P. J. Pelletier, J. B. Caventou, *Ann. Chim. Phys.* **1819**, 10, 144; e) P. J. Pelletier, J. B. Caventou, *Ann. Chim. Phys.* **1819**, 10, 117; f) G. E. Dann, *Einführung in die Pharmaziegeschichte*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, **1975**, S. 82–83.
- [25] M. Hesse, *Alkaloide*, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**.
- [26] a) Von den 38 bekannten Cinchona-Arten sind nur vier von kommerziellem Interesse: *C. calisaya*, *C. ledgeriana*, *C. succirubra* und *C. officinalis*; ihr Chiningehalt variiert von 7 bis 15%; ihre komplexe Taxonomie war bis in die neunziger Jahre des 20. Jahrhunderts nicht gesichert. b) Der Name Cinchona wurde 1742 vom schwedischen Botaniker Linnaeus geprägt, möglicherweise zu Ehren der Gräfin von Chinchon nach den Berichten über ihre Heilung von Malaria. 1866 sprach sich der International Botanical Congress für die Beibehaltung des Schreibfehlers aus. Die erste botanische Beschreibung des Baums durch Linnaeus beruhte auf Zeichnungen des französischen Geographen und Entdeckers Charles Marie de La Condamine, einem Mitglied der französischen Geodätischen Expedition von 1735. c) Nach der Isolierung von Chinin wurde dieses industriell im Großmaßstab durch Extraktion der pulverisierten Rinde mit Toluol in Gegenwart einer Base, Rückextraktion der Alkaloide in verdünnte Schwefelsäure, sorgfältiges Neutralisieren und Sammlung der Chininsulfat-Kristalle gewonnen. d) Die Verfügbarkeit reinen Chins ermöglichte eine bessere Untersuchung des Alkaloids. Pasteur versuchte, den Naturstoff als Agens zur Racematspaltung einzusetzen. e) Pasteur berichtete über die Bildung von Chinotoxin, mit dem er dann die allererste Racematspaltung durchführte, siehe L. Pasteur, *Compt. Rend.* **1853**, 37, 110; L. Pasteur, *Liebigs Ann. Chem.* **1853**, 88, 209.
- [27] a) P. J. Pelletier, J.-B. Caventou, *Ann. Chim. Phys.* **1820**, 15, 291; b) P. J. Pelletier, J.-B. Caventou, *Ann. Chim. Phys.* **1820**, 15, 337; c) P. J. Pelletier, J.-B. Caventou, *Analyse Chimique des Quinquina* (Hrsg.: L. Colas), Paris, **1821**.
- [28] A. Butler, T. Hensman, *Educ. Chem.*, **2000**, 151.
- [29] a) A. Delondre, H. Henry, *J. Pharm.* **1833**, 19, 623; b) A. Delondre, H. Henry, *J. Pharm.* **1834**, 20, 157; c) J. van Hejningen, *Liebigs Ann. Chem.* **1849**, 72, 302; d) J. van Hejningen, *Pharm. Zentralhalle* **1849**, 465.
- [30] F. L. Winckler, *Jahresbericht* **1847**, 620.
- [31] R. B. Turner, R. B. Woodward, *The Chemistry of the Cinchona Alkaloids in The Alkaloids*, Bd. 3 (Hrsg.: R. H. F. Manske), Academic Press, New York, **1953**, Kap. 16; b) L. Andersson, *A Revision of the Genus Cinchona (Rubiaceae-Cinchoneae)*, The New York Botanic Garden Press, New York, **1998**.
- [32] a) Allein die Ostindische Gesellschaft gab in den fünfziger Jahren des 19. Jahrhunderts jährlich 100 000 £ für Cinchona-Rinde aus, aber selbst das war für die Gesundheit der Kolonisten nicht ausreichend. b) Nahezu die Hälfte der Einlieferungen ins St. Thomas-Krankenhaus in London wurden 1853 wegen des Wechselfiebers vorgenommen. c) John Eliot Howard wurde zu einem Experten für die Chemie von Chinin, und sein Fachwissen wurde durch die Aufnahme als Fellow der Royal Society gewürdigt. Seine Anlage produzierte 1854 mehr als vier Tonnen Chinin. d) Während des amerikanischen Bürgerkriegs starben in den Südstaaten mehr Soldaten an Malaria als im Gefecht. e) Malaria verringerte die militärische Kampfkraft in vielen Schlachten des 18. und frühen 19. Jahrhunderts; z. B. erlagen ihr 1809 Tausende britischer Soldaten bei den Kämpfen gegen Napoleon. f) Ohne Antimalaria-Wirkstoffe hätte die politische Weltkarte ganz anders aussehen können als heute; so half die verlässliche Versorgung mit Chinin zu erschwinglichen Preisen eindeutig bei der europäischen Erkundung und Kolonisierung Afrikas. Der große Entdecker David Livingstone nannte Chinin „das am stärksten Verstopfung verursachende Arzneimittel“. Chinin verursacht tatsächlich Verstopfungen, ohne Chinin wären er und andere aber wahrscheinlich viel früher der Malaria erlegen. g) Der Bau des Panamakanals kam zum Stillstand, als 1889 Malaria und Gelbfieber auftraten.
- [33] Beispielsweise segelte der Franzose Charles Marie de La Condamine den Amazonas mit Cinchona-Sämlingen entlang, erlitt an der Mündung in den Atlantik aber Schiffbruch. Sein Landsmann und Kollege bei der Französischen Geodätischen Expedition, der Botaniker Joseph de Jussieu, sammelte Pflanzenmaterial und Samen, die aber in Buenos Aires kurz vor seiner geplanten Abfahrt nach Europa gestohlen wurden. Der Botaniker Weddel erhielt einige Pflanzen von *Cinchona calisaya*, die er Holländern gab, die sie in den Ciboda-Gärten auf Java pflanzten.
- [34] P. Blanchard, *Markham in Peru: The Travels of Clements R. Markham*, University of Texas, Austin, **1991**, S. 1852–1853.
- [35] N. Taylor, *Cinchona in Java: The Story of Quinine*, Greenberg, New York, **1945**.
- [36] C. Ledger, *Am. J. Pharm.* **1881**, 53, 1; b) G. Gramiccia, *The Life of Charles Ledger (1818–1905): Alpacas and Quinine*, MacMillan Press, Basingstoke, **1988**; c) H. Hobhouse, *Seeds of Change. Five Plants that Transformed the World*, Papermac, London, **1992**.
- [37] a) S. Garfield, *Mauve: How One Man Invented a Color That Changed the World*, Norton, New York, **2000**; b) A. W. Hofmann, *Report of the Royal College of Chemistry*, **1849**.



- [38] M. Silverman, *Magic in a Bottle*, MacMillan, New York, **1944**.
- [39] a) A. Kekulé, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1865**, 3, 98; b) A. Kekulé, *Ann. Chem. Pharm.* **1866**, 137, 129; c) J. H. Van't Hoff, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1876**, 9, 1881; d) A. Kekulé, *Ann. Chem. Pharm.* **1872**, 162, 77.
- [40] J. Hudson, *The History of Chemistry*, Chapman and Hall, New York, **1992**, S. 110–118.
- [41] a) A. W. Williamson, *J. Chem. Soc.* **1852**, 4, 106; b) A. W. Williamson, *J. Chem. Soc.* **1852**, 4, 229.
- [42] C. Gerhardt, *Ann. Chim. Phys.* **1853**, 37, 285.
- [43] A. Strecker, *Liebigs Ann. Chem.* **1854**, 91, 155.
- [44] Für einen rückblickenden, persönlichen Bericht siehe a) W. H. Perkin, *J. Chem. Soc.* **1896**, 69, 596; b) H. Armstrong, *J. Chem. Soc.* **1896**, 69, 637.
- [45] Für eine interessante Diskussion über glückliche Zufälle und Wissenschaft siehe S. L. Glashow, *Contrib. Sci.* **2002**, 2, 251.
- [46] a) O. Meth-Cohn, M. Smith, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 5; b) O. Meth-Cohn, A. S. Travis, *Chem. Br.* **1995**, 547; c) O. Fischer, E. Hepp, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1888**, 21, 2617; d) O. Fischer, E. Hepp, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, 26, 1194; e) O. Fischer, E. Hepp, *Liebigs Ann. Chem.* **1892**, 272, 306; f) R. Nietzki, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1896**, 29, 1442; g) über Synthesen von Mauvein in kleinem Maßstab berichteten R. L. Scaccia, D. Coughlin, D. W. Ball, *J. Chem. Educ.* **1998**, 75, 769 und T. M. Brown, C. J. Cooksey, A. T. Dronsfield, *Educ. Chem.* **2000**, 37, 75.
- [47] Für einen historischen Bericht über die frühe industrielle Chemie siehe a) A. S. Travis, *The Rainbow Makers. The Origin of the Synthetic Dyestuff Industry in Western Europe*, Lehigh University Press, Bethlehem, **1993**; b) J. W. Stadelhofer, H. Vierrath, O. P. Krätz, *Chem. Ind.* **1988**, 515.
- [48] Für das Bild eines Seidenstückchens, das mit einer von Perkin selbst hergestellten Originalcharge Mauvein gefärbt wurde, siehe H. S. Rzepa, *Molecules* **1998**, 3, 94.
- [49] W. V. Farrar, *Endeavour* **1974**, 33, 149.
- [50] a) H. Caro, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1892**, 25, 955; b) V. Deulofeu, *Cienc. Invest.* **1956**, 12, 387.
- [51] R. E. Rose, *J. Chem. Educ.* **1926**, 3, 973.
- [52] F. Wöhler, *Ann. Phys. Chem.* **1828**, 12, 253.
- [53] a) W. A. Smit, A. F. Bochkov, A. Caple, *Organic Synthesis, The Science behind the Art*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, **1998**; b) J. A. Berson, *Chemical Creativity: Ideas from the Work of Woodward, Hückel, Meerwein and Others*, Wiley-VCH, Weinheim, **1999**; c) J. A. Berson, *Chemical Discovery and the Logician's Program, A Problematic Pairing*, Wiley-VCH, Weinheim, **2003**; d) J. A. Berson, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 3173; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3045.
- [54] a) R. Verpoorte in *The Cinchona Alkaloids in The Monoterpenoid Indole Alkaloids* (Hrsg.: J. E. Saxton), Wiley, New York, **1994**, Kap. 12, S. 647; b) G. Grethe, M. R. Uskokovic in *The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Bd. 23* (Hrsg.: J. E. Saxton), Wiley-Interscience, New York, **1983**, S. 279; c) G. Grethe, M. R. Uskokovic in *The Alkaloids, Bd. 14* (Hrsg.: R. H. F. Manske), Academic Press, New York, **1973**, S. 181–223.
- [55] Die Struktur von Chinotoxin wurde zuerst 1909 von Rabe dokumentiert, siehe P. Rabe, *Liebigs Ann. Chem.* **1909**, 365, 366.
- [56] E. C. Taylor, *Heterocyclic Chemistry in Foundations of Modern Organic Chemistry Series*, Prentice-Hall, Englewood Cliffs, **1968**.
- [57] Z. H. Skraup, F. Konek von Norwall, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, 26, 1968; b) Z. H. Skraup, F. Konek von Norwall, *Monatsh. Chem.* **1894**, 15, 37.
- [58] a) O. Hesse, *Liebigs Ann. Chem.* **1880**, 205, 314; b) W. J. Comstock, W. Königs, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1880**, 13, 285; c) W. Königs, W. J. Comstock, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, 17, 1986; d) W. Königs, W. J. Comstock, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1885**, 18, 1223; e) W. Königs, W. J. Comstock, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1892**, 25, 1539.
- [59] a) W. Zorn, *J. Prakt. Chem.* **1873**, 8, 279; b) O. Hesse, *Liebigs Ann. Chem.* **1874**, 174, 340; c) Z. H. Skraup, *Liebigs Ann. Chem.* **1880**, 201, 324; d) W. J. Comstock, W. Königs, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, 20, 2510; e) Z. H. Skraup, *Monatsh. Chem.* **1891**, 12, 431; f) E. Lippmann, F. Fleissner, *Monatsh. Chem.* **1891**, 12, 327; g) E. Lippmann, F. Fleissner, *Monatsh. Chem.* **1891**, 12, 661; h) A. Schubert, Z. H. Skraup, *Monatsh. Chem.* **1891**, 12, 667; i) A. Christensen, *J. Prakt. Chem.* **1901**, 63, 330; j) A. Christensen, *J. Prakt. Chem.* **1903**, 68, 430; k) A. Christensen, *J. Prakt. Chem.* **1904**, 69, 193.
- [60] L. Seekles, *Rec. Trav. Chim.* **1923**, 42, 69.
- [61] a) E. Caventou, E. Willm, *Liebigs Ann. Chem.* **1870**, 7 (Erg.), 247; b) Z. H. Skraup, G. Vortmann, *Liebigs Ann. Chem.* **1879**, 197, 235; c) O. Hesse, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1881**, 14, 1892; d) G. Kerner, *Jahresbericht* **1869**, 718; e) Z. H. Skraup, *Liebigs Ann. Chem.* **1879**, 199, 348; f) G. Frost, C. Böhringer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1882**, 15, 1659; g) Z. H. Skraup, *Monatsh. Chem.* **1895**, 16, 159; h) Z. H. Skraup, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1895**, 28, 12.
- [62] a) Z. H. Skraup, *Monatsh. Chem.* **1883**, 4, 699; b) Z. H. Skraup, *Monatsh. Chem.* **1885**, 6, 762.
- [63] a) H. Wiedel, *Monatsh. Chem.* **1882**, 3, 79; b) S. Hoogewerff, W. A. Van Dorp, *Rec. Trav. Chim.* **1883**, 2, 10; c) O. Fischer, *Jahresbericht* **1885**, 1014; d) W. Pfützinger, *J. Prakt. Chem.* **1902**, 66, 263; e) A. Mengel, W. Königs, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1904**, 37, 1322; f) W. Königs, A. Mengel, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1904**, 37, 1328; g) A. Baeyer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1879**, 12, 460; h) A. Baeyer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1879**, 12, 1320; i) A. Baeyer, V. Drewsen, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, 16, 2207.
- [64] a) H. Weidel, *Liebigs Ann. Chem.* **1874**, 173, 76; W. Königs, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1879**, 12, 97; c) Z. H. Skraup, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1879**, 12, 330.
- [65] a) Z. H. Skraup, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1879**, 12, 1104; b) Z. H. Skraup, *Monatsh. Chem.* **1881**, 2, 587.
- [66] a) W. Königs, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, 27, 900; b) W. Königs, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, 27, 1501.
- [67] a) W. Königs, *Liebigs Ann. Chem.* **1906**, 347, 172; b) P. Rabe, *Liebigs Ann. Chem.* **1909**, 365, 353.
- [68] a) Z. Skraup, *Monatsh. Chem.* **1888**, 9, 783; b) Z. H. Skraup, *Monatsh. Chem.* **1889**, 10, 39; c) W. Königs, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1895**, 28, 3150; d) W. Königs, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1895**, 28, 1986; e) H. Schniderschitsch, *Monatsh. Chem.* **1889**, 10, 54.
- [69] W. Königs, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1895**, 30, 1326.
- [70] a) P. Rabe, *Liebigs Ann. Chem.* **1906**, 350, 180; b) P. Rabe, *Liebigs Ann. Chem.* **1909**, 365, 377; c) P. Rabe, A. McMillan, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, 43, 3308.
- [71] a) W. von Miller, G. Rohde, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, 27, 1187; b) W. von Miller, G. Rohde, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, 27, 1280; c) W. von Miller, G. Rohde, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1895**, 28, 1056; d) W. von Miller, G. Rohde, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1900**, 33, 3214.
- [72] W. Königs, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, 23, 2669.
- [73] P. Rabe, E. Ackerman, W. Schneider, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1907**, 40, 3655.
- [74] a) P. Rabe, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1908**, 41, 62; b) die von Rabe gewählte Nummerierung des Gerüsts der Cinchona-Alkaloide wird heute noch verwendet.
- [75] J. Kenner, *Ann. Rep. Chem. Soc.* **1922**, 19, 157.
- [76] a) O. Hesse, *Liebigs Ann. Chem.* **1893**, 276, 88; b) Z. H. Skraup, *Monatsh. Chem.* **1901**, 22, 1097; c) P. Rabe, B. Böttcher, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1917**, 50, 127; d) E. Jungfleisch, E. Léger, *Ann. Chim.* **1920**, 14, 59; e) E. Léger, *Bull. Soc. Chim.* **1938**, 5, 183; f) M. Pfannl, *Monatsh. Chem.* **1911**, 32, 241; g) T. A.



- Henry, W. Solomon, E. M. Gibbs, *J. Chem. Soc.* **1935**, 966; h) T. Dománski, J. Suszko, *Rec. Trav. Chim.* **1935**, 54, 481.
- [77] W. Leithe, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1932**, 65, 660; b) K. Freudenberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, 54, 234.
- [78] a) V. Prelog, E. Zalan, *Helv. Chim. Acta* **1944**, 27, 535; b) V. Prelog, E. Zalan, *Helv. Chim. Acta* **1944**, 27, 545.
- [79] A. Kaufmann, E. Rothlin, P. Brunnschweiler, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1916**, 49, 2302.
- [80] S. F. Thomas in *The Total Synthesis of Natural Products*, Bd. 2 (Hrsg.: J. ApSimon), Wiley, New York, **1973**, S. 149–154.
- [81] Diese Methode wird auch heute noch häufig angewendet und war kürzlich für die Neuordnung zahlreicher Strukturen von Bedeutung, siehe z.B. a) L. Hanus, S. Abu-Lafi, E. Fride, A. Breuer, Z. Vogel, D. E. Shalev, I. Kustanovich, R. Mechoulam, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2001**, 98, 3662; b) J. Desire, J. Prandi, *Carbohydr. Res.* **1999**, 317, 110; c) T. Akihisa, Y. Kimura, T. Tamura, *Phytochemistry*, **1998**, 47, 1107; d) H. R. Sonawane, A. V. Pol, P. P. Moghe, A. Sudalai, S. S. Biswas, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8877; e) K. Mori, N. Murata, *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 637; f) D. Tanner, P. G. Andersson, L. Tedenborg, P. Somfai, *Tetrahedron* **1994**, 50, 9135; g) N. Valls, M. Vallribera, M. Font-Bardía, X. Solans, J. Bonjoch, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 1241; h) M. Y. Rios, G. Delgado, R. A. Toscano, *Tetrahedron* **1998**, 54, 3355; i) P. Hanhinen, M. Lounasmaa, *J. Nat. Prod.* **2001**, 64, 686; j) Z. Xiong, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4831; k) N. Toyooka, A. Fukutome, H. Nemoto, J. W. Daly, T. F. Spande, H. M. Garraffo, T. Kaneko, *Org. Lett.* **2002**, 4, 1715; l) H. Kigoshi, M. Kita, S. Ogawa, M. Itoh, D. Uemura, *Org. Lett.* **2003**, 5, 957; m) A. K. Ghosh, G. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 3704.
- [82] a) P. Rabe, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1911**, 44, 2088; b) P. Rabe, *Angew. Chem.* **1913**, 26, 543.
- [83] P. Rabe, R. Pasternack, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1913**, 46, 1032.
- [84] P. Rabe, K. Kindler, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1918**, 51, 466; in diesem Beitrag wird kurz erwähnt, dass die Bedingungen für die Umsetzung von Chinotoxin zu Chininon (nun bekanntermaßen Chinidinon) die gleichen waren wie bei der Reaktion von Cinchotoxin zu Cinchoninon sieben Jahre zuvor (siehe Lit. [82]).
- [85] P. Rabe, *Liebigs Ann. Chem.* **1932**, 492, 242.
- [86] P. Rabe, W. Hüntenberg, A. Schultze, G. Volger, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1931**, 64, 2487.
- [87] P. Ball, *Chem. Br.* **2001**, October 26.
- [88] a) A. Kaufmann, M. Huber, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1913**, 46, 2913; b) A. Kaufmann, P. Haensler, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1917**, 50, 702.
- [89] R. B. Woodward, N. L. Wendler, F. J. Brutshy, *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, 67, 1425.
- [90] R. Ludwiczakówna, *Rocz. Chem.* **1948**, 22, 138; *Chem. Abstr.* **1949**, 44, 7628.
- [91] J. Gutzwiller, M. R. Uskokovic, *Helv. Chim. Acta* **1973**, 56, 1494.
- [92] a) A. E. Remick, *Electronic Interpretation of Organic Chemistry*, Wiley, New York, **1943**, S. iii; b) L. B. Slater, *Stud. Hist. Phil. Sci.* **2002**, 33, 1.
- [93] a) S. Turner, *The Design of Organic Synthesis*, Elsevier, Amsterdam, **1976**; b) I. Fleming, *Selected Organic Syntheses*, Wiley, London, **1977**.
- [94] R. B. Woodward, G. Singh, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 1428.
- [95] R. B. Woodward, F. Sondheimer, D. Taub, K. Heusler, W. M. McLamore, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 4223.
- [96] R. B. Woodward, A. A. Patchett, D. H. R. Barton, D. A. H. Ives, R. B. Kelly, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 2852.
- [97] a) E. C. Kornfield, E. J. Fornefeld, G. B. Kline, M. H. Mann, R. G. Jones, R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 5256; b) R. B. Woodward, M. P. Cava, W. D. Ollis, A. Hunger, H. U. Daeniker, K. Schenker, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 4749; c) R. B. Woodward, M. P. Cava, W. D. Ollis, A. Hunger, H. U. Daeniker, K. Schenker, *Tetrahedron* **1963**, 19, 247.
- [98] a) R. B. Woodward, F. E. Bader, H. Bickel, A. J. Frey, R. W. Kierstead, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 2023; b) R. B. Woodward, F. E. Bader, H. Bickel, A. J. Frey, R. W. Kierstead, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 2657; c) R. B. Woodward, F. E. Bader, H. Bickel, A. J. Frey, R. W. Kierstead, *Tetrahedron* **1958**, 2, 1.
- [99] R. B. Woodward, G. A. Iacobucci, F. A. Hochstein, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 4434.
- [100] a) R. B. Woodward, W. A. Ayer, J. M. Beaton, F. Bickelhaupt, R. Bonnett, P. Buchschacher, G. L. Closs, H. Dutler, J. Hannah, F. P. Hauck, S. Itô, A. Langermann, E. Le Goff, W. Leimgruber, W. Lwowski, J. Sauer, Z. Valenta, H. Volz, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 3800; b) R. B. Woodward, *Pure Appl. Chem.* **1961**, 2, 383; c) R. B. Woodward, W. A. Ayer, J. M. Beaton, F. Bickelhaupt, R. Bonnett, P. Buchschacher, G. L. Closs, H. Dutler, J. Hannah, F. P. Hauck, S. Itô, A. Langermann, E. Le Goff, W. Leimgruber, W. Lwowski, J. Sauer, Z. Valenta, H. Volz, *Tetrahedron* **1990**, 46, 7599.
- [101] L. H. Conover, K. Butler, J. D. Johnston, J. J. Korst, R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 3222.
- [102] R. B. Woodward, *The Harvey Lectures*, Bd. 31, Academic Press, New York, **1965**.
- [103] a) R. B. Woodward, K. Heusler, J. Gosteli, P. Naegeli, W. Oppolzer, R. Ramage, S. Ranganathan, H. Vorbruggen, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 852; b) R. B. Woodward, *Science* **1966**, 153, 487.
- [104] R. B. Woodward, J. Gosteli, I. Ernest, R. J. Friary, G. Nestler, H. Raman, R. Sitrin, C. Suter, J. K. Whitesell, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 6853.
- [105] a) R. B. Woodward, *Pure Appl. Chem.* **1968**, 17, 519; b) R. B. Woodward, *Pure Appl. Chem.* **1971**, 25, 283; c) R. B. Woodward, *Pure Appl. Chem.* **1973**, 33, 145; d) A. Eschenmoser, C. E. Wintner, *Science* **1977**, 196, 1410; e) A. Eschenmoser, *Pure Appl. Chem.* **1963**, 7, 297; f) A. Eschenmoser, *Pure Appl. Chem.* **1971**, 15, 69; g) A. Eschenmoser, *Naturwissenschaften* **1974**, 61, 513.
- [106] a) R. B. Woodward, E. Logusch, K. P. Nambiar, K. Sakan, D. E. Ward, B. W. Au-Yeung, P. Balam, L. J. Browne, P. J. Kard, C. H. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 3210; b) R. B. Woodward, B. W. Au-Yeung, P. Balam, L. J. Browne, D. E. Ward, P. J. Card, C. H. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 3213; c) R. B. Woodward, E. Logusch, K. P. Nambiar, K. Sakan, D. E. Ward, B. W. Au-Yeung, P. Balam, L. J. Browne, P. J. Card, C. H. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 3215.
- [107] R. B. Woodward in *The Chemistry of Penicillin* (Hrsg.: H. T. Clarke, J. R. Johnson, R. Robinson), Princeton University Press, Princeton, **1949**, S. 443.
- [108] R. B. Woodward, G. Singh, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 758.
- [109] a) R. B. Woodward, W. J. Brehm, A. L. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, 69, 2250; b) R. B. Woodward, W. J. Brehm, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 2107.
- [110] a) M. Schach von Wittenau, R. K. Blackwood, L. H. Conover, R. H. Glauert, R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 134; b) F. A. Hochstein, C. R. Stephens, L. H. Conover, P. P. Regna, R. Pasternack, K. J. Brunings, R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 3708.
- [111] a) P. P. Regna, F. A. Hochstein, R. L. Wagner Jr., R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 4625; b) R. B. Woodward, *Angew. Chem.* **1957**, 69, 50.
- [112] B. Riniker, J. Kalvoda, D. Arigoni, A. Fürst, O. Jeger, A. M. Gold, R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 313.
- [113] M. R. Bell, J. R. Johnson, B. S. Wildi, R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 1001.
- [114] R. B. Woodward, N. Yand, T. J. Katz, *Proc. Chem. Soc. London* **1960**, 76.

- [115] F. A. Hochstein, H. Els, W. D. Celmer, B. L. Shapiro, R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 3225.
- [116] V. Rao Koppaka, K. Biemann, R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 2532.
- [117] a) R. B. Woodward, *Pure Appl. Chem.* **1964**, 9, 49; b) R. B. Woodward, J. Zanos Gougoutas, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 5030.
- [118] a) R. B. Woodward, F. J. Brutschy, H. Baer, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 4216; b) R. B. Woodward, E. G. Kovach, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 1009; c) R. B. Woodward, B. Witkop, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 379; d) C. Djerassi, M. Gorman, S. C. Pakrashi, R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 1259; e) R. B. Woodward, B. Witkop, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 2409; f) R. B. Woodward, R. B. Lofffield, *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, 63, 3167; g) R. B. Woodward, P. Yates, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 551.
- [119] R. B. Woodward, L. S. Weiler, P. C. Dutta, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 4662.
- [120] R. B. Woodward, K. Bloch, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 2023.
- [121] a) R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, 63, 1123; b) R. B. Woodward, A. F. Clifford, *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, 63, 2727; c) R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, 64, 72; d) R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, 64, 76.
- [122] A. Todd, *A Time to Remember*, University Press, New York, **1983**.
- [123] a) R. B. Woodward, R. Hoffmann, *The Conservation of Orbital Symmetry*, VCH, Weinheim, 1970; b) R. B. Woodward, R. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1969**, 81, 797; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, 8, 781; .
- [124] a) Für einen Bericht über die Ferrocen-Kontroverse mit Geoffrey Wilkinson siehe T. M. Zydowsky, *Chem. Intell.* **2000**, 6, 29; b) P. Laszlo, R. Hoffmann, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 127; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 123; .
- [125] a) O. T. Benfey, P. J. T. Morris, *Robert Burns Woodward: Architect and Artist in the World of Molecules*, Chemical Heritage Foundation, Philadelphia, **2001**; b) G. Stork, *Nature* **1980**, 284, 383.
- [126] F. R. Fosberg, *Econ. Bot.* **1947**, 1, 330.
- [127] Während des 1. Weltkriegs wurde der Nachschub an Chinin, das hauptsächlich aus der Rinde auf Java gepflanzter Cinchona-Bäume gewonnen wurde, unterbrochen. In Deutschland wurde ein Forschungsprogramm zur Synthese geeigneter Ersatzstoffe aufgelegt, aus dem Chlorochin und Atabrin (Mepacrin), eine Chinin chemisch etwas ähnelnde Verbindung, resultierten. Trotz der Nebenwirkungen und der Tendenz, der Haut ein kränkliches Aussehen zu verleihen, wurde Atabrin während des 2. Weltkriegs zum amerikanischen Standardmittel gegen Malaria.
- [128] V. K. McElheny, *Insisting on the Impossible, the Life of Edwin Land*, Perseus Book Group, New York, **1998**.
- [129] a) D. Arigoni, J. D. Dunitz, A. Eschenmoser, *Vladimir Prelog, Biographical Memoirs of Fellows*, Royal Society of London, **2000**, 46, S. 443–464; b) Prelog erhielt den Nobelpreis „für seine Forschungen in der Stereochemie organischer Moleküle und Reaktionen“.
- [130] a) M. Proštenik, V. Prelog, *Helv. Chim. Acta* **1943**, 26, 1965; b) bei der Herstellung von Chinotoxin ging Prelog von einer Eignung von Rabes Vorschrift zur Chininsynthese aus.
- [131] a) P. Fritsch, *Liebigs Ann. Chem.* **1895**, 286, 10; b) C. Pomeranz, *Monatsh. Chem.* **1893**, 14, 116.
- [132] J. W. Cornforth, R. Robinson, *J. Chem. Soc.* **1942**, 682.
- [133] R. P. Linstead, W. E. Doering, S. B. Davis, P. Levine, R. R. Whetstone, *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, 64, 1985.
- [134] a) C. E. Fawsitt, *Z. Physik. Chem.* **1902**, 41, 610; b) C. E. Fawsitt, *J. Chem. Soc.* **1905**, 87, 494.
- [135] a) A. Pictet, R. R. Misner, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1912**, 45, 1800; b) A. Kaufmann, H. Peyer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1912**, 45, 1805.
- [136] a) W. T. Haskins, C. S. Hudson, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, 61, 1266; b) C. L. Butler, L. H. Cretcher, *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, 55, 2605.
- [137] W. M. Lawrence, *The New York Times*, 4. Mai **1944**.
- [138] H. Manchester, *Sci. News Lett.* **1944**, 378.
- [139] Die Begeisterung über die glorreiche Entdeckung war so groß, dass Woodward und Doering vier Tage lang jeden Schritt ihrer Synthese für einen Fotografen nochmals inszenierten. Sie zeigten Glasgeräte und Apparaturen, kristalline Produkte und sogar Molekülmodelle der Intermediate. Der Journalist Gerard Piel, der über ihre Leistung berichtete, entwickelte, vielleicht beeinflusst durch Woodward, ein großes Interesse an Wissenschaft und gründete daraufhin die Zeitschrift *Scientific American*.
- [140] W. E. Doering, „Es macht mich krank, über die Details nachzudenken, aber wir arbeiteten 14 Monate – vom 1. Februar 1943 bis zum 11. April 1944, genau um 11 Uhr morgens – Junge, was für ein Augenblick!“, zitiert nach *New Yorker*, 13. Mai **1944**, 20.
- [141] In ihrem Aufsatz schreiben Woodward und Doering 1945: „Man fand dann, dass eine Umsetzung zunächst zu Cinchotoxin und später von Chinotoxin zu Cinchonin und Chinin möglich ist. Chinotoxin wurde mit Natriumhypobromit zu N-Bromchinotoxin umgesetzt, das mit Alkali cyclisiert wurde und unter Verlust des Ketons mit Aluminiumpulver und Ethanol in Gegenwart von Natriumethoxid führte zu einer Mischung stereoisomerer Alkohole, aus der Chinin und Chinidin isoliert wurden“. Weiter unten fügen sie an: „Es verblieb die Aufgabe einer Totalsynthese von Chinin. Das Problem hatte sich durch die oben beschriebenen Arbeiten zu einer Synthese von Chinotoxin vereinfacht. Am Anfang unserer Untersuchungen schien es angesichts der Umsetzung von Homocincholoipon (Dihydrohomomerochinen) zu Dihydrochinotoxin durch Rabe sehr wahrscheinlich, dass Homomerochinen in Chinotoxin überführt werden kann. Unsere Bemühungen zielten daher auf die Synthese von [Homomerochinen]. Dieses einfachere Synthesziel wurde anschließend von Prelog erreicht, der Homomerochinen durch Abbau aus natürlichem Cinchonin erhielt und dieses mit dem Verfahren von Rabe zu Chinotoxin umsetzte“.
- [142] a) H. C. Kolb, M. S. Van Nieuwenze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, 94, 2483; b) O. Raint, H. B. Kagan, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 30, 7403; c) S. Kobayashi, Y. Tsuchiya, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1991**, 541; d) H. Wynberg, *Top. Curr. Stereochem.*, Wiley, New York, **1986**, S. 87; e) S. Takeuchi, Y. Ohgo, *Chem. Lett.* **1988**, 403; f) A. Sera, K. Takagi, H. Katayama, H. Yamada, K. Matsumoto, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 1157; g) H. U. Basler, S. K. Boyer, U. Pittelkow, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 721; h) H. Wynberg, A. G. J. Staring, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 1181; i) N. Künzle, A. Szabo, M. Schürch, G. Wang, T. Mallat, A. Baiker, *Chem. Commun.* **1998**, 1377.
- [143] a) J. Jacques, A. Collet, S. H. Wilen, *Enantiomers, Racemates and Resolution*, Wiley, New York, **1981**, S. 254, 257; b) für eine Übersicht über den Einsatz von Cinchona-Alkaloiden in asymmetrischen Synthesen siehe K. Kacprzak, J. Gawronski, *Synthesis* **2001**, 961; c) etwa 25 % der Racematspaltungen in der Chemicliteratur wurden mit Cinchona-Alkaloiden durchgeführt.
- [144] a) P. Salvador, C. Rosini, D. Pini, C. Bertucci, P. Altemura, G. Uccello-Baretta, A. Raffaelli, *Tetrahedron* **1987**, 43, 4969; b) S. Schefzick, W. Lindner, K. B. Lipkowitz, M. Jalaie, *Chirality* **2000**, 12, 7; c) R. Bhushan, M. Arora, *Biomed. Chromatogr.* **2001**, 15, 433; d) A. M. Stalcup, K. H. Gahm, *J. Microcolumn Sep.* **1996**, 8, 145.

- [145] a) *Pharmaceutical Substances: Syntheses, Patents, Applications*, 4. Aufl. (Hrsg.: A. Kleemann, J. Engel, B. Kutscher, D. Reichert), Georg Thieme Verlag, New York, **2001**; b) *Chirality in Industry. II. Development in the Commercial Manufacture and Applications of Optically Active Compounds*, (Hrsg.: A. N. Collins, G. N. Sheldrake, J. Crosby), Wiley, Chichester, **1997**.
- [146] H. Gilman, T. S. Soody, *J. Org. Chem.* **1958**, 23, 1584.
- [147] a) G. Grethe, J. Gutzwiller, H. L. Lee, M. R. Uskokovic, *Helv. Chim. Acta* **1972**, 55, 1044; b) G. Grethe, H. L. Lee, T. Mitt, M. R. Uskokovic, *Helv. Chim. Acta* **1973**, 56, 1485.
- [148] K. N. Campbell, I. J. Schaffner, *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, 67, 86.
- [149] W. E. Doering, R. A. N. Weil, *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, 69, 2461.
- [150] a) W. Koenigs, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1896**, 29, 372; b) P. Rabe, E. Kuliga, O. Marschall, W. Naumann, W. F. Russell, *Liebigs Ann. Chem.* **1910**, 373, 85.
- [151] a) O. L. Russell, E. G. Janzen, A. G. Bemis, E. J. Geels, A. J. Moye, S. Mak, E. T. Strom, *Oxidation of Hydrocarbons in Basic Solutions*, *Adv. Chem. Ser.* **1965**, 51, 112; b) G. A. Russell, A. G. Bemis, E. J. Geels, E. G. Janzen, A. J. Moye, *Advances in Chemistry Series*, Nr. 75, American Chemical Society, Washington, **1968**, S. 174.
- [152] J. Gutzwiller, M. R. Uskokovic, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 576.
- [153] a) J. Gutzwiller, M. R. Uskokovic, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 203; b) J. Gutzwiller, M. R. Uskokovic, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 204.
- [154] a) E. C. Taylor, S. F. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 6218; b) E. C. Taylor, S. F. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 8095; c) E. C. Taylor, S. F. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 2874.
- [155] M. Gates, B. Sugavanam, W. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 205.
- [156] W. E. Doering, J. D. Chanley, *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, 68, 586.
- [157] a) A. Kirmann, P. Duhamel, R. Nouri-Bimorghi, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1964**, 3264; b) P. Duhamel, L. Duhamel, J. Gralak, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1970**, 3641.
- [158] a) G. Grethe, H. L. Lee, T. Mitt, M. R. Uskokovic, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 581; b) G. Grethe, H. L. Lee, T. Mitt, M. R. Uskokovic, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 589.
- [159] a) G. Grethe, H. L. Lee, T. Mitt, M. R. Uskokovic, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 5904; b) G. Grethe, H. L. Lee, T. Mitt, M. R. Uskokovic, *Synth. Commun.* **1972**, 2, 55; c) R. L. Augustine, S. F. Wanat, *Synth. Commun.* **1971**, 1, 241.
- [160] a) A. Barco, S. Benetti, C. Risi, G. P. Pollini, R. Romagnoli, G. Spalluto, V. Zanirato, *Tetrahedron* **1994**, 50, 2583; b) B. Danieli, G. Lesma, M. Mauro, G. Palmisano, D. Passarella, *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, 1, 793; c) S. Hanessian, A.-M. Faucher, S. Léger, *Tetrahedron* **1990**, 46, 231; d) S. R. Wilson, M. J. Di Grandi, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4767; e) R. T. Brown, J. Leonard, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 1605; f) S. E. Yoo, K. Y. Yi, S.-H. Lee, N. Jeong, *Synlett* **1990**, 575; g) S. Takano, M. Takahashi, S. Hatake-Yama, K. Ogasawara, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 556; h) R. L. Funk, J. D. Munger Jr., *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 4319; i) M. Uskokovic, C. Reese, H. L. Lee, G. Grethe, J. Gutzwiller, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 5902; j) M. R. Uskokovic, T. Henderson, C. Reese, H. L. Lee, G. Grethe, J. Gutzwiller, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 571; k) T. Imanishi, T. Inoue, Y. Wada, M. Hanaoka, *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, 30, 1925; l) T. Imanishi, T. Inoue, Y. Wada, M. Hanaoka, *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, 31, 1551; m) R. T. Brown, J. Leonard, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1978**, 725.
- [161] R. L. Augustine, *J. Org. Chem.* **1958**, 23, 1853.
- [162] E. H. Whie, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 6014.
- [163] a) R. Huisgen, J. Reinertshofer, *Liebigs Ann. Chem.* **1952**, 575, 174; b) R. Huisgen, J. Reinertshofer, *Liebigs Ann. Chem.* **1952**, 575, 197.
- [164] a) G. Stork, S. M. McElvain, *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, 68, 1053; b) G. Stork, E. E. Van Tamelen, L. J. Friedman, A. W. Burgstahler, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 4501.
- [165] M. E. Wolff, *Chem. Rev.* **1963**, 63, 55.
- [166] a) Die *cis*-Konfiguration des 3,4-disubstituierten Piperidinderivats wurde mehr als 20 Jahre nach Storks Synthese bestätigt: R. J. Sundberg, F. Hollcomb, *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 3273; b) für eine Zusammenfassung der größten Erfolge der Arbeitsgruppe von Stork bei regio- und stereokontrollierten Synthesen siehe G. Stork, *Med. Res. Rev.* **1999**, 19, 370.
- [167] a) F. Ishibashi, E. Taniguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, 61, 4361; b) K. Kondo, E. Mori, *Chem. Lett.* **1974**, 741.
- [168] a) G. Stork, D. Niu, R. A. Fujimoto, E. R. Koft, J. M. Balkovec, J. R. Tata, G. R. Dake, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 3239; b) für eine Diskussion der Chininsynthese durch Stork siehe G. Appendino, F. Zanardi, G. Casiraghi, *Chemtracts: Org. Chem.* **2002**, 15, 175; c) für eine interessante Anmerkung zur Synthese von Stork et al. siehe S. M. Weinreb, *Nature* **2001**, 411, 429.
- [169] a) B. Lal, B. M. I. Pramanik, M. S. Manhas, A. K. Bose, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 18, 1977; b) D. L. Hughes, *Org. Prep. Proced. Int.* **1996**, 28, 129.
- [170] a) N. Knouzi, M. Vaultier, R. Carrie, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1985**, 815; b) für eine ähnliche Sequenz siehe W. H. Pearson, S. C. Bergmeier, J. P. Williams, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3977.
- [171] a) J. Valls, E. Toromanoff, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1961**, 758; b) E. Toromanoff, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1966**, 3357; c) P. Deslongchamps, *Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry*, Pergamon, New York, **1983**, S. 211.
- [172] A. M. Rouhi, *Chem. Eng. News* **2001**, 79(19), 54–55.
- [173] *Chem. Eng. News* **2001**, 79(19), 56.
- [174] Gutzwiller und Uskokovic erhielten durch Chlorierung von *N*-Benzoylchinotoxin eine untrennbare Mischung von *N*-Benzoyl-8-chlorchinotoxinen. Die Reduktion mit NaBH<sub>4</sub> lieferte stereoselektiv die entsprechenden *threo*-Chlorhydrine, aus denen durch Umsetzung mit KOH eine Mischung von *N*-Benzoyl-*cis,erythro*-epoxiden gebildet wurde. Aus diesen „falschen“ diastereomeren Epoxiden entstanden bei der Cyclisierung *epi*-Chinin und *epi*-Chinidin (50% Ausbeute bezogen auf die Chlorhydrine) und nur Spuren von Chinin und Chinidin.
- [175] E. J. Corey, G. A. Reichard, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 5297.
- [176] I. T. Raheem, S. N. Goodman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 706.
- [177] S. N. Goodman, E. N. Jacobsen, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 953.
- [178] J. E. Baldwin, P. G. Bulger, R. Marquez, *Tetrahedron* **2002**, 58, 5441.
- [179] M. S. Taylor, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11204.
- [180] S. V. Ley, J. Norman, W. P. Griffith, S. P. Marsden, *Synlett* **1994**, 639.
- [181] K. Takai, N. Shinomiya, H. Kaihara, N. Yoshida, T. Moriwake, *Synlett* **1995**, 963.
- [182] K. C. Nicolaou, J. L. Gross, M. A. Kerr, *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, 33, 735.
- [183] K. B. Sharpless, W. Amberg, Y. L. Bennani, G. A. Crispino, J. Hartung, K. Jeong, H. Kwong, K. Morikawa, Z. Wang, D. Xu, X. Zhang, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2768.
- [184] H. C. Kolb, K. B. Sharpless, *Tetrahedron* **1992**, 48, 10515.
- [185] A. Murai, T. Tsujimoto, *Synlett* **2002**, 1283.
- [186] Der Einsatz von Mikrowellen führte zu kürzeren Reaktionszeiten, siehe a) R. T. Brown, D. Curless, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 6005; b) A. Solange, *Tetrahedron* **1994**, 50, 3327; c) B. Lygo, J. Crosby, R. Terence, P. G. Wainwright, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2343.
- [187] J. Igarashi, M. Katsukawa, Y.-G. Wang, H. P. Acharya, Y. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 3783.



- [188] a) T. Sugai, K. Mori, *Synthesis* **1988**, 19; b) K. Laumen, M. P. Schneider, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 1298.
- [189] a) Y. Kobayashi, *Curr. Org. Chem.* **2003**, 7, 133; b) Y. Kobayashi, *Trends, Org. Chem.* **1998**, 7, 27; c) D. R. Deardorff, R. G. Linde, A. M. Martin, M. J. Sjulman, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 2759.
- [190] H. P. Acharya, Y. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 1199.
- [191] P. A. Grieco, S. Gilman, M. Nishizawa, *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 1485.
- [192] K. N. Campbell, R. S. Tipson, R. C. Elderfield, B. K. Campbell, M. A. Clapp, W. J. Gensler, D. Morrison, W. J. Moran, *J. Org. Chem.* **1946**, 11, 803.
- [193] R. Unno, H. Michishita, H. Inagaki, Y. Suzuki, Y. Baba, T. Jomori, M. Moku, T. Nishikawa, M. Isobe, *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, 5, 903.
- [194] a) R. W. Armstrong, J.-M. Beau, S. H. Cheon, W. J. Christ, H. Fujioka, W.-H. Ham, L. D. Hawkins, H. Jin, S. H. Kang, Y. Kishi, M. J. Martinelli, W. W. McWhorter Jr., M. Mizuno, M. Nakata, A. E. Stutz, F. X. Talamas, M. Taniguchi, J. A. Tino, K. Ueda, J.-I. Uenishi, J. B. White, M. Yonaga, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 7525; b) R. W. Armstrong, J.-M. Beau, S. H. Cheon, W. J. Christ, H. Fujioka, W.-H. Ham, L. D. Hawkins, H. Jin, S. H. Kang, Y. Kishi, M. J. Martinelli, W. W. McWhorter Jr., M. Mizuno, M. Nakata, A. E. Stutz, F. X. Talamas, M. Taniguchi, J. A. Tino, K. Ueda, J.-I. Uenishi, J. B. White, M. Yonaga, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 7530; c) E. M. Suh, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 11295; d) E. J. Corey, D. Gin, R. S. Kania, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 9202; e) K. C. Nicolaou, Z. Yang, J.-J. Liu, H. Ueno, P. G. Nantermet, R. K. Guy, C. F. Claiborne, J. Renaud, E. A. Couladouros, K. Paulvannan, E. J. Sorensen, *Nature*, **1994**, 367, 630; f) K. C. Nicolaou, P. G. Nantermet, H. Ueno, R. K. Guy, E. A. Couladouros, K. Paulvannan, E. J. Sorensen, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 624; g) K. C. Nicolaou, J.-J. Liu, Z. Yang, H. Ueno, E. J. Sorensen, C. F. Claiborne, C.-K. Hwang, M. Nakada, P. G. Nantermet, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 634; h) K. C. Nicolaou, Z. Yang, J.-J. Liu, P. G. Nantermet, C. F. Claiborne, J. Renaud, R. K. Guy, K. Shibayama, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 645; i) K. C. Nicolaou, H. Ueno, J.-J. Liu, P. G. Nantermet, Z. Yang, J. Renaud, K. Paulvannan, R. Chadha, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 653; j) K. C. Nicolaou, R. K. Guy, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 653; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 2079; ; k) R. A. Holton, C. Somoza, K. B. Kim, F. Liang, R. J. Biediger, P. D. Boatman, M. Shindo, C. C. Smith, S. Kim, H. Nadizadeh, Y. Suzuki, C. Tao, P. Vu, S. Tang, P. Zhang, K. K. Murthi, L. N. Gentile, J. H. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 1597; l) R. A. Holton, K. B. Kim, C. Somoza, F. Liang, R. J. Biediger, P. D. Boatman, M. Shindo, C. C. Smith, S. Kim, H. Nadizadeh, Y. Suzuki, C. Tao, P. Vu, S. Tang, P. Zhang, K. K. Murthi, L. N. Gentile, J. H. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 1599.
- [195] a) M. Freemantle, *Chem. Eng. News*, 1. März **2004**, 33; b) S. J. Mickel, G. H. Sedelmeier, D. Niederer, R. Daeffler, A. Osmani, K. Schreiner, M. Seeger-Weibel, B. Bérod, K. Shaer, R. Gamboni, *Org. Process Res. Dev.* **2004**, 8, 92; c) S. J. Mickel, G. H. Sedelmeier, D. Niederer, F. Schuerch, D. Grimler, G. Koch, R. Daeffler, A. Osmani, H. Hirni, K. Shaer, R. Gamboni, *Org. Process Res. Dev.* **2004**, 8, 101; d) S. J. Mickel, G. H. Sedelmeier, D. Niederer, F. Schuerch, G. Koch, E. Kuesters, R. Daeffler, A. Osmani, M. Seeger-Weibel, E. Schmid, A. Hirni, K. Shaer, R. Gamboni, *Org. Process Res. Dev.* **2004**, 8, 107; e) S. J. Mickel, G. H. Sedelmeier, D. Niederer, F. Schuerch, M. Seeger-Weibel, K. Schreiner, R. Daeffler, A. Osmani, D. Bixel, O. Loiseleur, J. Cercus, H. Stettler, K. Shaer, R. Gamboni, *Org. Process Res. Dev.* **2004**, 8, 113; f) S. J. Mickel, D. Niederer, R. Daeffler, A. Osmani, E. Kuesters, E. Schmid, K. Schaer, R. Gamboni, *Org. Process Res. Dev.* **2004**, 8, 122.
- [196] a) Die Totalsynthese des neuartigen Antikrebsmittels und Polyketidlactons (+)-Discodermolid im Mehrgramm-Maßstab ist eines der jüngsten Beispiele für die Möglichkeiten moderner Synthesechemie und den industriellen Einsatz von Reagentien und Reaktionen, die in der akademischen Forschung entwickelt wurden; wie im Fall von Chinin zeigt sich auch hier, dass „synthetisch arbeitende Chemiker die Herausforderung annehmen und ein brauchbares Syntheseverfahren selbst für hochkomplexe Moleküle entwickeln werden, wenn ein neuartiger Wirkstoffkandidat hinreichend wertvoll ist.“<sup>[195a]</sup> b) Die Versorgung mit (+)-Discodermolid kann nicht durch die Isolierung aus seiner natürlichen Quelle und Reinigung gedeckt werden, da der betreffende Schwamm mit bemannten Tauchbooten geerntet werden muss; ferner sind Versuche zur reproduzierbaren Isolierung eines Discodermolid-produzierenden Mikroorganismus zur Fermentierung bislang erfolglos gewesen. Eine chemische Synthese wurde daher als beste Option zur Gewinnung größerer Mengen der Verbindung angesehen.
- [197] G. B. Kaufmann, *Chem. Educator* **2004**, 9, 172.