

Synthesemethoden

Palladiumkatalysierte Kreuzkupplungen in der Totalsynthese

K. C. Nicolaou,* Paul G. Bulger und David Sarlah

Stichwörter:

C-C-Kupplungen · Kreuzkupplungen · Palladium-Katalyse · Synthesemethoden · Totalsynthesen

Professor Richard F. Heck
zum 74. Geburtstag gewidmet



PALLADIUM

Angewandte
Chemie

Wenn man die Entwicklung der organischen Chemie betrachtet, kommt man schnell zu dem Schluss, dass kein Reaktionstyp dieses Gebiet in vergleichbarer Weise geprägt hat wie die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Kupplungen. Grignard-, Diels-Alder- und Wittig-Reaktionen sind nur drei herausragende Beispiele für solche Prozesse, die im vergangenen Jahrhundert zweifellos entscheidend am Aufstieg der chemischen Synthese beteiligt waren. Im letzten Viertel des 20. Jahrhunderts bereicherte eine neue Familie von leistungsfähigen Reaktionen zur Knüpfung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen das Repertoire der Synthesechemie: die Übergangsmetallkatalysierten Reaktionen, allen voran die palladiumkatalysierten Kreuzkupplungen. In diesem Aufsatz werden Auszüge aus einer Reihe von ausgewählten Synthesen diskutiert. Die Beispiele sollen die enorme Leistungsfähigkeit dieser Prozesse in der Kunst der Totalsynthese aufzeigen und ihr Potenzial für zukünftige chemische Synthesen unterstreichen.

Aus dem Inhalt

1. Einleitung	4517
2. Heck-Reaktionen	4519
3. Stille-Reaktionen	4526
4. Suzuki-Reaktionen	4532
5. Sonogashira-Reaktionen	4543
6. Tsuji-Trost-Reaktionen	4547
7. Negishi-Reaktionen	4553
8. Zusammenfassung und Ausblick	4555

1. Einleitung

Seit dem ersten Aufbau einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung im Labor – durch Kolbe bei seiner historischen Essigsäure-Synthese im Jahre 1845 – haben Reaktionen zur Knüpfung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen die Entwicklung der chemischen Synthese maßgeblich mitgestaltet. Aldol- und Grignard-Reaktionen, Diels-Alder-Reaktionen und verwandte pericyclische Prozesse sowie die Wittig-Reaktion und verwandte Umsetzungen sind nur einige Beispiele für solche Prozesse, die unsere Fertigkeiten beim Aufbau immer komplexerer Kohlenstoffgerüste zur Synthese unzähliger organischer Verbindungen verbessert haben. Im letzten Viertel des 20. Jahrhunderts hat sich eine neue Strategie für die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Kupplung durchgesetzt, die das Repertoire der Synthesechemie zum Aufbau komplexer Molekülgerüste deutlich erweiterte. Die Übergangsmetallkatalyse eröffnete neue Wege für Kohlenstoff-Kohlenstoff-Kupplungen zwischen oder innerhalb von funktionalisierten und empfindlichen Substraten, insbesondere in der Totalsynthese, aber auch in der medizinischen Chemie, chemischen Biologie und Nanotechnologie sowie in technischen Verfahren.

Herausragend unter diesen Prozessen sind die palladiumkatalysierten Kohlenstoff-Kohlenstoff-Kupplungen. Da Geschichte, Mechanismen, Theorie und Praxis dieser Umsetzungen bereits ausgiebig diskutiert worden sind,^[1] konzentrieren wir uns in diesem Aufsatz ausschließlich auf ausgewählte Anwendungen der gebräuchlichsten palladiumkatalysierten Kohlenstoff-Kohlenstoff-Kupplungen in der Totalsynthese, nämlich die Heck-, Stille-, Suzuki-, Sonogashira-, Tsuji-Trost- und Negishi-Reaktion. Den Schwerpunkt bilden dabei frühe, richtungsweisende Beispiele, aber auch aktuelle und außergewöhnliche Anwendungen kommen zur Sprache. Auf diese Weise wollen wir zeigen, wie sehr diese modernen Methoden die Synthese vorangebracht haben.

Die Heck-Reaktion kann weitläufig als die palladiumkatalysierte Kupplung von Alkenyl- oder Arylhalogeniden oder

-triflaten (sp^2 -hybridisiert) mit Alkenen definiert werden (Schema 1) und liefert Produkte, in denen formal ein Wasserstoffatom der Alken-Komponente substituiert wurde. Die ersten Beispiele für diese Reaktion, wie wir sie heute kennen, wurden vor über 30 Jahren unabhängig voneinander von Mizoroki et al. (1971)^[2] und, in einer verbesserten Form, von Heck und Nolley (1972)^[3] beschrieben. Es sollte jedoch noch über ein Jahrzehnt dauern, bis die allgemeine Anwendbarkeit dieser Transformation in der organischen Synthese ausführlich untersucht wurde. Die Entwicklung katalytischer asymmetrischer Heck-Reaktionen am Ende der 80er Jahre führte zu einem Wiederaufleben dieser Chemie.^[4] Heute genießt die Heck-Reaktion, die nach wie vor intensiv erforscht wird, eine weite Verbreitung als eine bemerkenswert robuste und effiziente Methode zur Kohlenstoff-Kohlenstoff-Kupplung. Besonders erfolgreich ist ihre Anwendung beim Aufbau tertiärer und quartärer Stereozentren und bei intramolekularen Ringschlussreaktionen. Große Bedeutung kommt dabei wichtigen Varianten zu, die im Laufe der Zeit unter eigenen Namen ihren Platz im Repertoire der Totalsynthese eingenommen haben.

Die palladiumkatalysierte Kreuzkupplung von organischen Elektrophilen mit Vinylorganozinnverbindungen ist heute als Stille-Reaktion bekannt (Schema 1),^[5] benannt nach J. K. Stille, der sie 1978 entdeckte^[6] und in der Folge weiterentwickelte.^[7] Die Wurzeln dieser Entwicklung liegen in Arbeiten von Kosugi und Mitarbeitern, die ein Jahr zuvor

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

erstmalig übergangsmetallkatalysierte Kohlenstoff-Kohlenstoff-Kupplungen mit Organozinnverbindungen beschrieben hatten.^[8,9] Fast 30 Jahre nach ihrer Entdeckung zählt die Stille-Reaktion immer noch zu den am häufigsten eingesetzten palladiumkatalysierten Kohlenstoff-Kohlenstoff-Kupplungen, hauptsächlich dank der typischerweise milden Reaktionsbedingungen, der leichten Verfügbarkeit einer Vielfalt von Kupplungspartnern und der Toleranz gegenüber vielen empfindlichen funktionellen Gruppen. Allein die Vielzahl raffinierter Anwendungen auf dem anspruchsvollen Feld der Totalsynthese ist Beleg für die Robustheit und Vielseitigkeit der Stille-Kupplung. Die Stille-Reaktion kann als eine Variante der Heck-Reaktion angesehen werden, bei der ein Wasserstoffatom im Substrat durch einen zinnhaltigen Substituenten ersetzt ist.^[10]

Eine weitere außergewöhnlich nützliche palladiumkatalysierte Kohlenstoff-Kohlenstoff-Kupplung ist die palladiumvermittelte Verknüpfung von organischen Elektrophilen, wie Aryl- oder Alkenylhalogeniden und -triflaten, mit Organo-borverbindungen in Gegenwart einer Base (Schema 1);^[11] dieser Prozess ist heute als Suzuki-Reaktion bekannt. Die ersten Beispiele beschrieben Suzuki und Mitarbeiter im Jahre



K. C. Nicolaou wurde in Zypern geboren und absolvierte seine Ausbildung in den USA. Gegenwärtig hält er den Vorsitz des Fachbereichs Chemie am Scripps Research Institute in La Jolla, Kalifornien, hat dort den Darlene Shiley-Lehrstuhl für Chemie und die Aline W. und L. S. Skaggs-Professur für Chemische Biologie inne und ist außerdem Professor für Chemie an der University of California, San Diego. Sein Beitrag zur Chemie lässt sich an einer Vielzahl von Publikationen ablesen, und sein Engagement in der Lehre spiegelt sich in der Betreuung von hunderten von Doktoranden und Postdocs wider.

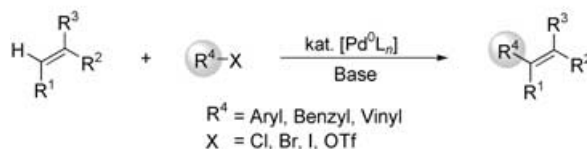


Paul G. Bulger wurde 1978 in London geboren. Er erwarb den Masterabschluss im Jahr 2000 an der University of Oxford unter der Anleitung von Dr. Mark G. Moloney. Im Jahre 2003 promovierte er in Chemie bei Sir Jack E. Baldwin, ebenfalls Oxford, und wechselte anschließend als Postdoc zu Prof. K. C. Nicolaou an das Scripps Research Institute. Seine Forschungsinteressen umfassen die Aufklärung von Reaktionsmechanismen, die Synthese komplexer Naturstoffe und die chemische Biologie.



David Sarlah, geboren 1983 in Celje (Slowenien), studiert an der Fakultät für Chemie und chemische Technologie an der Universität Ljubljana. Seit 2001 forscht er als Assistent im Labor für Organische und Medizinische Chemie am National Institute of Chemistry (Slowenien) unter der Anleitung von Dr. B. Mohar über asymmetrische Katalyse. Er war im Jahr 2004 in der Gruppe von Prof. K. C. Nicolaou am Scripps Research Institute an der Totalsynthese von Azaspiracid beteiligt.

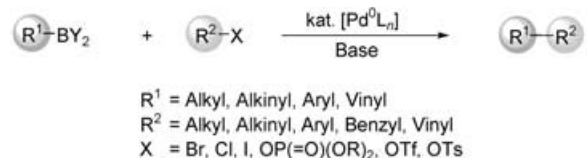
Heck-Reaktion



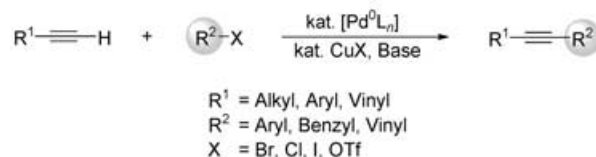
Stille-Reaktion



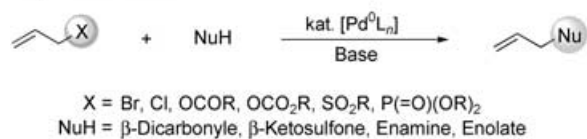
Suzuki-Reaktion



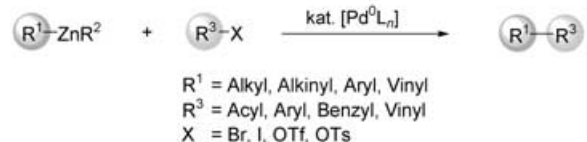
Sonogashira-Reaktion



Tsuji-Trost-Reaktion



Negishi-Reaktion



Schema 1. Die gebräuchlichsten palladiumkatalysierten Kreuzkupplungsreaktionen.

1979,^[12] doch auch die Idee für diese Entwicklung lässt sich bereits in früheren Arbeiten finden, in diesem Fall bei Heck (1973)^[13] und Negishi (1977).^[14] Im nächsten Vierteljahrhundert folgte eine bemerkenswerte Entwicklung auf dem Gebiet. Zu den wichtigsten der zahllosen Anwendungen von Suzuki-Reaktionen zählen insbesondere der hoch stereoselektive Aufbau von konjugierten Dienen und höheren Polyen-Systemen sowie die Synthese von Biaryl- und verwandten Systemen. Darüber hinaus wurden riesige Fortschritte bei Suzuki-Kupplungen von nichtaktivierten Alkylhalogeniden erzielt, sodass C(sp²)-C(sp³)- und sogar C(sp³)-

C(sp³)-Verknüpfungen möglich sind.^[15,16] Durch die leichte Synthese der Aryl-, Vinyl- und Alkylorganoborverbindungen und ihre verhältnismäßig hohe Beständigkeit gegen Luft und Wasser, die relativ milden Reaktionsbedingungen und die Bildung ungiftiger Nebenprodukte hat die Suzuki-Reaktion das Rüstzeug der Synthesechemie bereichert und ist zu einer der zuverlässigsten und gebräuchlichsten palladiumkatalysierten Kreuzkupplungsreaktionen in der Totalsynthese aufgestiegen.^[17] Die Suzuki-Reaktion kann auch als Variante der Heck-Reaktion betrachtet werden, bei der eine borhaltige Gruppe den Platz eines Wasserstoffatoms im Alken-Partner der Kreuzkupplung einnimmt.

Die palladiumkatalysierte Kupplung von terminalen Alkinen mit Vinyl- oder Arylhalogeniden wurde 1975 zum ersten Mal beschrieben – zeitgleich und unabhängig voneinander durch die Arbeitsgruppen um Cassar^[18] und Heck.^[19] Einige Monate später zeigten Sonogashira und Mitarbeiter, dass viele dieser Kreuzkupplungen durch die Zugabe von Kupfer(I)-Salzen als Cokatalysatoren beschleunigt werden können.^[20,21] Das Verfahren wurde unter dem Namen Sonogashira-Reaktion bekannt und kann einerseits als eine Alkin-Variante der Heck-Reaktion angesehen werden, andererseits als eine Anwendung der Palladiumkatalyse auf die altbekannte Stephens-Castro-Reaktion (die Kupplung von Vinyl- oder Arylhalogeniden mit stöchiometrischen Mengen an Kupfer(I)-acetylenen).^[22] Die Reaktion dient als wertvolle Methode zur Synthese konjugierter Acetylsysteme, die Teilstrukturen von Naturstoffen und Pharmazeutika bis hin zu biotechnologisch und nanotechnologisch interessanten Molekülen sind. Interessanterweise wurde die Verwendung der ursprünglichen, kupferfreien Sonogashira-Reaktion nach Cassar und Heck vor einigen Jahren als Synthesemethode wiederentdeckt.^[23]

Die palladiumkatalysierte nucleophile Substitution von Allylverbindungen, bekannt als Tsuji-Trost-Reaktion (Schema 1), zählt wohl zu den nützlichsten Kohlenstoff-Kohlenstoff-Kupplungen, die im vergangenen Vierteljahrhundert entwickelt wurden.^[24] Allylacetate werden bei weitem am häufigsten eingesetzt, während weiche Anionen, die beispielsweise von β -Dicarbonylverbindungen abgeleitet sein können, routinemäßig als nucleophile Kupplungspartner fungieren. Dank einer Vielfalt von möglichen Substratkombinationen zeichnet sich die Reaktion durch eine außergewöhnliche Anwendungsbreite aus. Die Entwicklung der asymmetrischen palladiumkatalysierten allylischen Alkylierung im vergangenen Jahrzehnt hat zu zahlreichen weiteren Anwendungen dieser Transformation geführt.^[25] Eine wichtige Eigenschaft der allylischen Alkylierung besteht darin, dass sie sp³-hybridisierte Kohlenstoffzentren verknüpft, was – mit Ausnahme der Fu-Variante der Suzuki-Reaktion – sonst mit keiner palladiumkatalysierten Kupplungsreaktion gelingt. Die asymmetrische allylische Alkylierung dient heute als leistungsfähige Methode für Ringschlussreaktionen, 1,3-Chiralitätstransfer, Desymmetrisierungen von *meso*-Substraten, Racematspaltungen und für viele weitere Anwendungen.

Erste Beispiele zur Verwendung von Organozinkreagentien als nucleophile Komponente in palladiumkatalysierten Kreuzkupplungen (Negishi-Kupplung; Schema 1) wurden bereits 1977 beschrieben;^[26] historisch betrachtet kann die

Negishi-Kupplung damit als Vorläufer der Reaktionen mit Organostannanen (Stille, 1978)^[6] und Organoboranen (Suzuki, 1979) gelten.^[12] Allerdings hat die rasche und breite Akzeptanz dieser beiden Verfahren in den 80er Jahren dazu geführt, dass das Potenzial der Negishi-Kupplung unterschätzt wurde, namentlich in Totalsynthesen. In den vergangenen Jahren war jedoch ein steigendes Interesse an der Entwicklung und Anwendung von Kreuzkupplungen mit Organozinkverbindungen zu verzeichnen, nicht zuletzt weil man erkannte, dass diese Reagentien Reaktivitätsmuster zeigen, die zu Verbindungen weniger elektropositiver Metalle (z. B. B und Sn) komplementär sind. Organozinkreagentien zeichnen sich durch eine sehr hohe Reaktivität in palladiumkatalysierten Kreuzkupplungen aus; zusammen mit der Verfügbarkeit gangbarer Synthesemethoden und ihrer relativ geringen Toxizität macht dies die Negishi-Kupplung zu einer äußerst nützlichen Alternative zu anderen Kreuzkupplungsverfahren und zu einer wichtigen Methode für die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Kupplung.^[27]

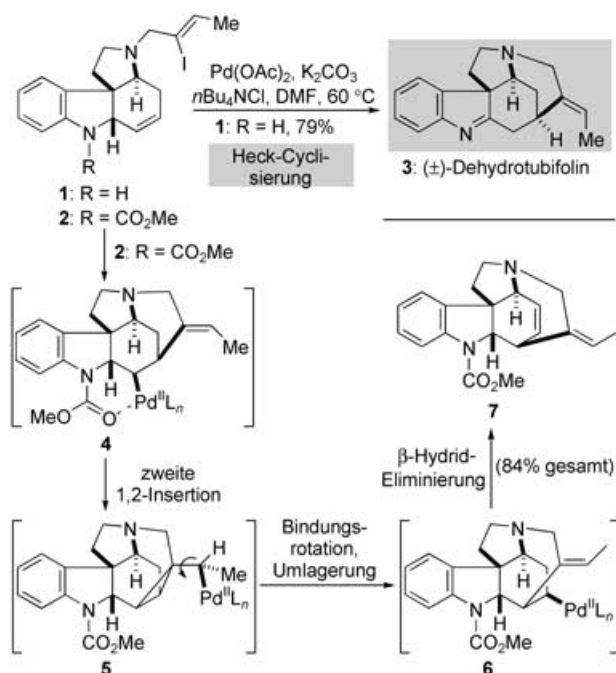
In den folgenden Abschnitten werden wir erörtern, welchen Beitrag diese palladiumkatalysierten Methoden zur Kohlenstoff-Kohlenstoff-Kupplung zur Kunst der Totalsynthese geleistet haben.

2. Heck-Reaktionen

Die Totalsynthese hat ungemein von der Heck-Reaktion profitiert, die in intermolekularen wie intramolekularen Varianten breite Anwendung gefunden hat.^[28–30] Diese bemerkenswerte Reaktion hat in vielerlei Weise neue Wege geöffnet, unter anderem zum Anbringen von Resten, zum Aufbau von Polymereinheiten, zur Fragmentkupplung und bei Ringschlussreaktionen. Hier präsentieren wir einige Beispiele für elegante und effektive Strategien mit einer Heck-Reaktion als Schlüsselschritt.

Unter den Alkaloid-Totalsynthesen mit Heck-Reaktionen ist die Synthese von Dehydrotubifolin (**3**) durch Rawal und Mitarbeiter besonders bemerkenswert (Schema 2).^[31] In dieser Totalsynthese wurde im palladiumkatalysierten Schritt mit 79 % die letzte Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung geknüpft, die den noch fehlenden Ring der polycyclischen Zielstruktur komplettierte (**1**→**3**, Schema 2). Diese 6-*exo*-Palladierung mit anschließender β -Hydrid-Eliminierung und Tautomerisierung des resultierenden Enamins erscheint nur solange einfach und vorhersagbar, bis man sich das unterschiedliche Ergebnis vor Augen führt, das mit dem entsprechenden *N*-Carbomethoxy-Cyclisierungssubstrat **2** erhalten wurde. Dieser erste Versuch ergab ausschließlich die unerwartete Verbindung **7**, scheinbar das Produkt einer 7-*endo*-Cyclopalladierung, in 84 % Ausbeute. Eine genaue Auswertung der spektroskopischen Daten des Pentacyclus **7** zeigte, dass die Konfiguration der exocyclischen Doppelbindung invertiert war – ein Ergebnis, das mit einem direkten 7-*endo*-Ringschluss unvereinbar ist.

Als Erklärung wurde ein Mechanismus für die Bildung von **7** vorgeschlagen, der faszinierend und lehrreich zugleich ist. Demnach führt bei der Jeffery-Variante^[32] der Heck-Bedingungen (kat. Pd(OAc)₂, K₂CO₃, *n*Bu₄NCl, DMF, 60 °C)



Scheme 2. Intramolekulare Heck-Reaktionen in der Totalsynthese von (±)-Dehydrotubifolin (3) (Rawal et al., 1993).^[31]

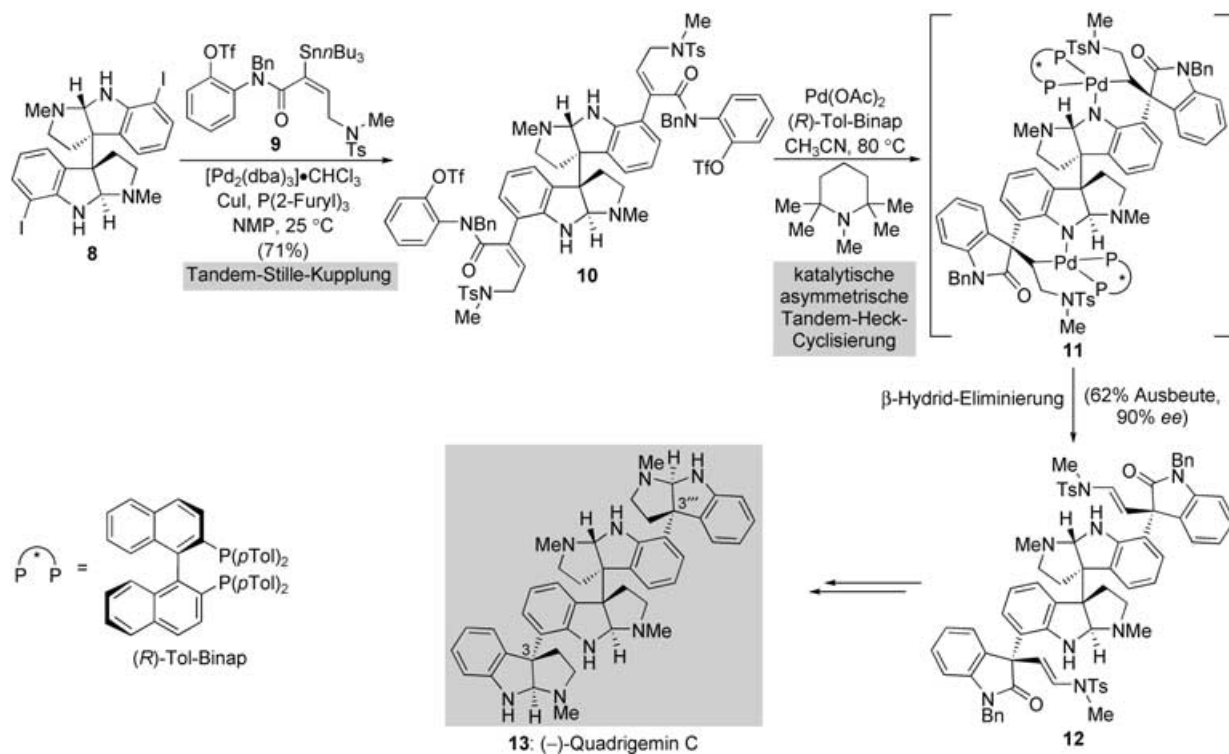
die erwartete 6-*endo*-Cyclisierung zunächst zur σ -Alkyl-Palladiumspezies **4**, die durch intramolekulare Carbamat-Komplexierung stabilisiert ist, sodass sie die normalerweise leichte *syn*- β -Hydrid-Eliminierung nicht eingehen kann, obwohl ein β -Wasserstoffatom vorhanden ist.^[33] Stattdessen ist dieses

Intermediat lange genug beständig, um eine zweite Cyclopalladierung einzugehen. Dabei entsteht der (Cyclopropylmethyl)palladiumkomplex **5**, dem als Folge sterischer Überfrachtung eine 120°-Drehung um die σ -Bindung aufgezwungen wird. Dies ermöglicht die korrekte Ausrichtung für die Spaltung der anderen Cyclopropanbindung unter Bildung des Palladiumkomplexes **6**, der nicht mehr durch Carbamat-Komplexierung stabilisiert ist und durch die erwartete β -Hydrid-Eliminierung das beobachtete Produkt **7** ergibt.

Auf der Grundlage dieser mechanistischen Erwägungen setzten Rawal und Mitarbeiter das „carbamatfreie“ Substrat **1** den gleichen Reaktionsbedingungen aus, und sie erhielten den Naturstoff Dehydrotubifolin (**3**). Dieser Fall zeigt, dass die „normalen“ Mechanismen von metallkatalysierten Reaktionen in manchen Fällen umgangen werden, wenn die Substrate an bestimmten Positionen koordinationsfähige Gruppen enthalten.^[34]

Palladiumkatalysierten Reaktionen begegnet man auch in der spektakulären Synthese von Quadrigemin C (**13**, Schema 3), einem Tetramer aus der Familie der Polypyrrolidinoindolin-Alkaloide, durch Overman und Mitarbeiter.^[35] Die Autoren stellten fest, dass die quartären Stereozentren C3 und C3' im Zielmolekül **13** dieselbe absolute Konfiguration haben, und wandten katalytische asymmetrische Heck-Reaktionen an,^[4] um in einem Schritt das fortgeschrittene *meso*-Intermediat **10** zu desymmetrisieren, zu den beiden äußeren Indolin-Systeme zu cyclisieren und die beiden noch fehlenden quartären Stereozentren aufzubauen.

Vor dieser bemerkenswerten doppelten Cyclisierung (**10** → **11** → **12**) lieferte eine andere hoch effektive palladiumkatalysierte Kohlenstoff-Kohlenstoff-Verknüpfung, eine



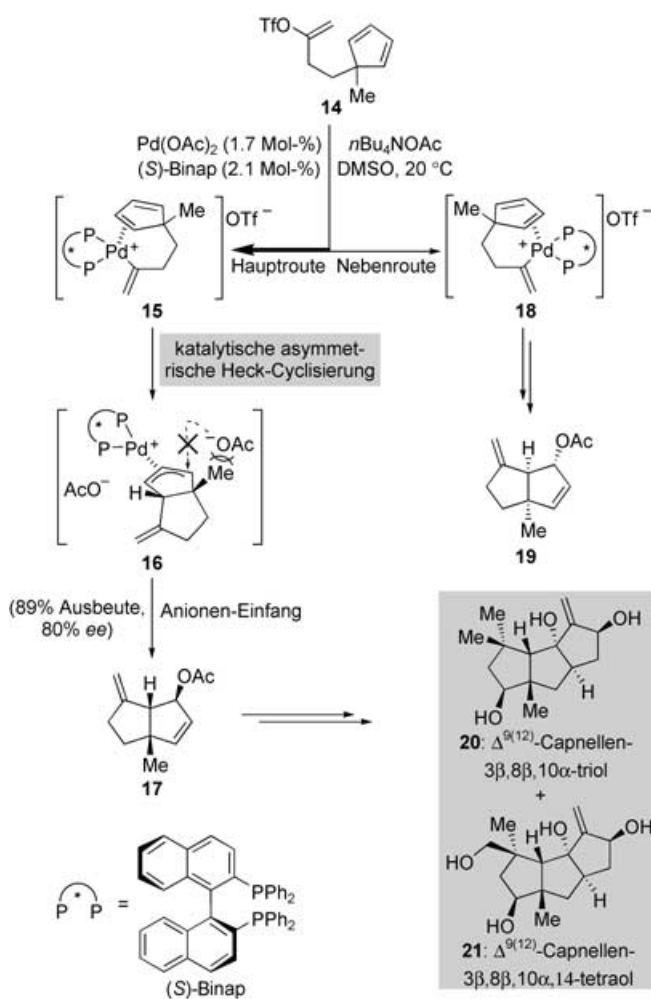
Scheme 3. Tandemsequenzen von Stille-Kupplungen und asymmetrischen intramolekularen Heck-Reaktionen in der enantioselectiven Synthese von (-)-Quadrigemin C (**13**) (Overman et al., 2002).^[35]

Stille-Kupplung, die benötigte Vorstufe **10** aus den Fragmenten, dem Bis(aryliodid) **8** und dem Stannan **9**. Im Anschluss an die Synthese von **10** aus **8** und **9** unter Farina-Bedingungen^[36] (die beachtenswerte Selektivität der Kreuzkupplung der Vinylstannan-Einheit mit den Aryliodid-Gruppen in Gegenwart der Aryltriflat-Gruppen ist der höheren Reaktivität der Aryliodid-Einheiten bei der oxidativen Addition an Pd⁰-Spezies zuzuschreiben)^[37] wurde die entscheidende asymmetrische Heck-Reaktion durch Pd(OAc)₂ (100 Mol-%, Präkatalysator), (*R*)-Tol-Binap (200 Mol-%, Ligand) und 1,2,2,6,6-Pentamethylpiperidin (als Base) in Acetonitril bei 80 °C ausgelöst. Das decacyclische System **12** entstand in 62 % Ausbeute und mit 90 % *ee*, zusammen mit zwei unerwünschten stereoisomeren Produkten (zusammen in 21 % Ausbeute). Ausgehend von dem fortgeschrittenen Intermediat **12** wurde der gewünschte Naturstoff **13** nach einigen weiteren Stufen in guter Gesamtausbeute erhalten. Dieser Erfolg führt die Leistungsfähigkeit moderner Synthesemethoden eindrucksvoll vor Augen, allen voran der katalytischen asymmetrischen Heck-Reaktion beim Aufbau quartärer Stereozentren^[38,39] und hoch substituierter Bindungen.

Auch die Arbeitsgruppe um Shibasaki leistete zur gleichen Zeit bahnbrechende Beiträge zu diesem Gebiet. So berichteten die Gruppen von Overman und Shibasaki im Jahre 1989 unabhängig voneinander über die ersten asymmetrischen Heck-Reaktionen.^[40,41] Shibasaki et al. nutzten die Reaktion bei der katalytischen asymmetrischen Synthese von Vernolepin und daraufhin bei der Synthese von Verbindung **17**, einem Schlüsselintermediat in der Totalsynthese der komplexen Triquinan-Sesquiterpene $\Delta^{9(12)}$ -Capnellen-3 β ,8 β ,10 α -triol (**20**) und $\Delta^{9(12)}$ -Capnellen-3 β ,8 β ,10 α ,14-tetraol (**21**), bei der sie eine Sequenz aus asymmetrischer Heck-Reaktion und Abfangen durch ein Anion anwandten (Schema 4).^[42]

Ausgehend von dem prochiralen Vinyltriflat **14** wurde das Diquinan-Derivat **17** in 89 % Ausbeute und mit 80 % *ee* erhalten, wenn **14** mit katalytischen Mengen an Pd(OAc)₂ (1.7 Mol-%) und (*S*)-Binap (2.1 Mol-%) in Gegenwart von *n*Bu₄NOAc in DMSO bei 20 °C umgesetzt wurde. Die Reaktion verläuft vermutlich über eine oxidative Addition des Vinyltriflats an den zuvor gebildeten Pd⁰-Binap-Komplex, gefolgt von der Koordination der resultierenden Vinylpalladium(II)-Spezies an eine der beiden enantiotopen Doppelbindungen des Cyclopentadien-Systems, wobei die Intermediate **15** oder **18** entstehen.

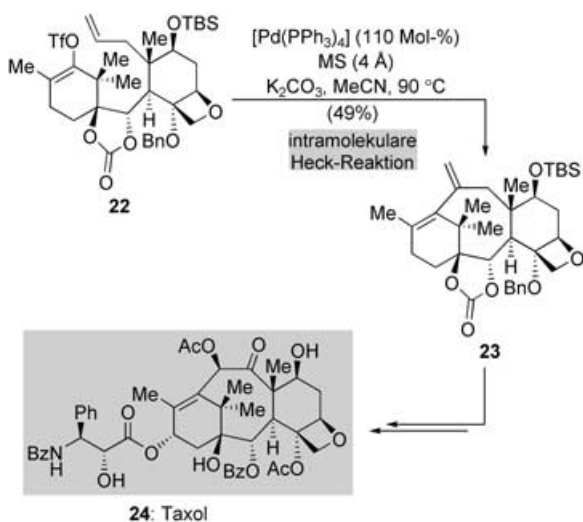
Als Folge der chiralen Umgebung um das Pd^{II}-Ion ist eines dieser Intermediate (**15**) sterisch deutlich weniger gedrängt als das andere (**18**) und daher energieärmer; die Umlagerung von **15** durch 1,2-Insertion der koordinierten Alken-Einheit in die Pd-C(Vinyl)- σ -Bindung und eine anschließende schnelle $\sigma \rightarrow \pi$ -Verschiebung führen zur π -Allyl-Palladiumspezies **16**. Das Abfangen dieses Intermediats mit einem Acetat-Ion aus *n*Bu₄NOAc (ohne dass die Reaktion nicht abläuft) lieferte den Schlüsselbaustein, das Diquinan **17**, sowohl regio- (Angriff am weniger gehinderten Ende des π -Allyl-Systems) als auch stereoselektiv (Angriff von der dem Palladium abgewandten Seite). Ausgehend von diesem und ähnlichen Intermediaten gelangen die formalen Totalsynthesen der beiden Naturstoffe **20** und **21**.



Schema 4. Katalytische asymmetrische intramolekulare Heck-Reaktion zur Bildung des Schlüsselintermediats **17** in der Totalsynthese von $\Delta^{9(12)}$ -Capnellen-3 β ,8 β ,10 α -triol (**20**) und $\Delta^{9(12)}$ -Capnellen-3 β ,8 β ,10 α ,14-tetraol (**21**) (Shibasaki et al., 1989).^[42]

Nach diesen bahnbrechenden Beispielen sind asymmetrische Heck-Reaktionen erfolgreich in einer Reihe weiterer Totalsynthesen von Naturstoffen mit verschiedenartigen Strukturen – Alkaloiden, Terpenoiden und Polyketiden – eingesetzt worden. Eine ausführlichere Abhandlung zu diesem Thema findet der Leser in einer kürzlich veröffentlichten Übersicht.^[4a]

Die beiden oben angeführten Beispiele machen deutlich, dass nicht nur die üblichen Halogenidspezies, sondern auch die entsprechenden Aryl- und Vinyltriflate ausgezeichnete elektrophile Kupplungspartner in der Heck-Reaktion sind. Eine der atemberaubendsten Anwendungen von Vinyltriflats in einer intramolekularen Heck-Reaktion war der Aufbau des zentralen tricyclischen ABC-Ringsystems von Taxol (**24**, Schema 5) durch Danishefsky und Mitarbeiter im Zuge ihrer Totalsynthese des berühmten Naturstoffs.^[43] Die intramolekulare Cyclisierung des Cyclohexenyltriflats **22** mit der anhängenden terminalen Alken-Einheit durch Umsetzung mit [Pd(PPh₃)₄] und K₂CO₃ in siedendem Acetonitril schloss den zentralen achtgliedrigen Ring des tetracyclischen Produkts **23** in 49 % Ausbeute. Dabei musste eine stöchiometrische

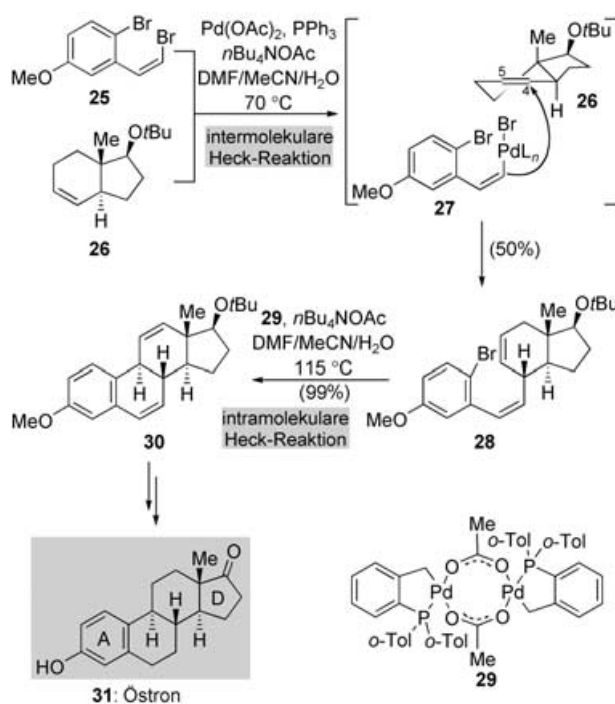


Scheme 5. Die intramolekulare Heck-Cyclisierung eines Enoltriflats in der Totalsynthese von Taxol (**24**) (Danishefsky et al., 1995).^[43]

sche Menge des Palladium-„Katalysators“ über den Reaktionszeitraum portionsweise zugegeben werden, um kompletten Umsatz zu sichern. Trotzdem ist diese Transformation aus verschiedenen Gründen erstaunlich, nicht zuletzt wegen der sterischen Hinderung an der Verknüpfungsstelle, die beim Ringschluss überwunden werden musste, und wegen der Spannung im Produkt, das eine tetrasubstituierte Doppelbindung zum Brückenkopfatom enthält. Für die milden Bedingungen dieser Ringschlussmethode spricht überdies, dass der anfällige Oxetanring, ebenso wie die übrigen empfindlichen Funktionalitäten, erhalten bleibt. Der Erfolg dieser Reaktion ist nicht zuletzt der cyclischen Carbonatschutzgruppe für die 1,2-Diol-Einheit zu verdanken. Diese Schutzgruppe schränkt die Rotationsfreiheitsgrade der Vorstufe **22** ein, sodass der Ringschluss entropisch weniger benachteiligt ist.^[44]

Die Steroidforschung, von der Aufklärung der Strukturen bis hin zu den vielfältigen pharmazeutischen Anwendungen, schreibt eine der naturwissenschaftlichen Erfolgsgeschichten des 20. Jahrhunderts. Einen besonders großen Einfluss hatten diese Forschungen auf die organische Synthese, indem sie die Entwicklung und Anwendung eines großen Repertoires neuer Synthesemethoden inspirierten.^[45] Klassische Beispiele sind die Entwicklung der Robinson-Anellierungen,^[46] die biomimetischen Olefin-Kation-Cyclisierungen (von der Eschenmoser-Stork-Hypothese vorhergesagt^[47] und durch Johnson und Mitarbeiter zuerst experimentell umgesetzt^[48]) und die cobaltvermittelten Alkincyclotrimerisierungs/*ortho*-Chinodimethan-Strategien, die Vollhardt und Mitarbeiter einführten.^[49]

Einen alternativen Weg zum Steroidgerüst auf der Grundlage palladiumkatalysierter Heck-Reaktionen wiesen in jüngerer Vergangenheit Tietze und Mitarbeiter; als Beispiel für ihr Verfahren dient die elegante enantioselective Totalsynthese des weiblichen Geschlechtshormons Östron (**31**, Schema 6).^[50] Ein Eckpfeiler dieser Strategie war der Aufbau von Ring B des Steroidgerüsts durch Verknüpfung des funktionalisierten Arens **25** mit dem enantiomerenreinen Hydrinden-Derivat **26**^[51] in einer Sequenz aus einer inter- und



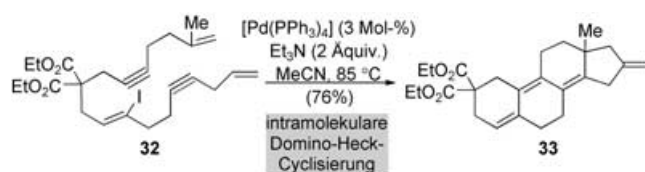
Scheme 6. Eine Folge aus inter- und intramolekularer Heck-Reaktion in der enantioselectiven Totalsynthese von Östron (**31**) (Tietze et al., 1998).^[50]

einer intramolekularen Heck-Reaktion. In dieser Synthese entsteht aus einer Mischung von **25** und **26** mit katalytischen Mengen an $Pd(OAc)_2$ und PPh_3 in Gegenwart von nBu_4NOAc in DMF/MeCN/H₂O bei 70 °C selektiv **28**, das Produkt der intermolekularen Heck-Reaktion. Im gleichen Lösungsmittelgemisch reagiert dieses Produkt mit einer katalytischen Menge des seinerzeit neuartigen Palladacyclus **29**,^[52] bei einer etwas höheren Temperatur (115 °C), wie gewünscht durch intramolekularen Ringschluss in quantitativer Ausbeute zur Struktur **30** mit Östron-Gerüst; einige weitere Stufen schlossen die kurze Totalsynthese des Naturstoffs ab.

Die Umwandlung von **25** und **26** in die tetracyclische Struktur **30** ist in der Tat bemerkenswert und verdient eine nähere Betrachtung. Als Erstes fällt auf, dass die Vereinigung von **25** und **26** im ersten Schritt selektiv an der Vinylbromid-Einheit von **25** stattfindet. Diese Selektivität konnte bedenkenlos vorausgesetzt werden, denn frühere Untersuchungen zeigten subtile Reaktivitätsunterschiede zwischen den beiden Halogenatomen von Dihalogeniden wie **25**: Die Vinyl-Brom-Bindung reagierte leichter in oxidativen Additionen an Pd^0 -Komplexe als die entsprechende Aryl-Brom-Bindung. Zweitens konnte die Diastereoselektivität der 1,2-Insertion des Pd^{II} -Komplexes **27** in die Doppelbindung von Hydrinden **26** sicher vorhergesagt werden, wenn man von einem Angriff des Komplexes an der sterisch weniger gehinderten Seite der Doppelbindung ausging; die Regioselectivität der Insertion erscheint, auf den ersten Blick, jedoch bestenfalls fraglich. Glücklicherweise ergab die Reaktion nur ein Regioisomer des Produkts – und noch dazu das gewünschte! Zur Erklärung dieser Selektivität wurden nachträglich stereoelektronische Effekte im Übergangszustand der 1,2-Insertion angeführt.

Schließlich stellte sich heraus, dass der Palladacyclus **29** die intramolekulare Heck-Reaktion deutlich effektiver katalysierte als geläufigere Katalysatorsysteme. Noch beeindruckender ist, dass – wie in der Folge herausgefunden wurde – die Vereinigung von **25** und **26** zur tetracyclischen Verbindung **30** auch direkt als Domino-Reaktion ablaufen kann, bei der das Intermediat **28** nicht isoliert werden muss: Dies gelingt durch Umsetzung einer Mischung der beiden Ausgangsverbindungen mit dem Katalysator **29**; allerdings war die Gesamtausbeute mit 35 % etwas niedriger als beim zweistufigen Prozess.

Eine gleichermaßen beeindruckende Anwendung der intramolekularen Domino-Heck-Reaktion ist die Bildung des Steroidgerüsts von **33** in einem einzigen Arbeitsschritt ausgehend von der hochgradig ungesättigten acyclischen Verbindung **32** (Schema 7).^[53] Negishi und Mitarbeitern

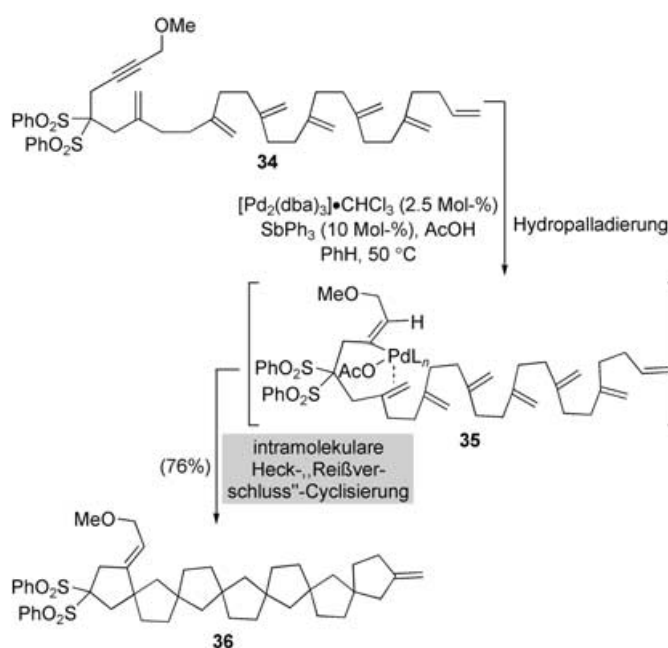


Schema 7. Ein palladiumkatalysierter „Reißverschluss“-Tetracyclisierungsansatz zum Aufbau des Steroid-Gerüsts (Negishi et al., 1990).^[53]

gelang diese Transformation durch Umsetzung des Iodids **32** mit 3 Mol-% $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ als Katalysator in Gegenwart von Triethylamin in siedendem Acetonitril. Bei dieser Reaktion wurden durch eine Folge von Carbopalladierungen regioselektiv vier neue Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen geknüpft und vier carbocyclische Ringe geschlossen, sodass schließlich der Polycyclus **33** in der beeindruckenden Gesamtausbeute von 76 % entsteht.

Die Arbeitsgruppe um Trost berichtete daraufhin über noch spektakulärere intramolekulare Heck-Polycyclisierungen. Als Beispiel für diese Studien dient der durch Hydridopalladiumacetat katalysierte Aufbau des faszinierenden Heptacyclus **36** in einem einzigen Arbeitsschritt aus der offenkettigen Vorstufe **34** (Schema 8).^[54] Solche Cyclisierungskaskaden, anschaulich als „Reißverschlussreaktionen“ bezeichnet, eröffnen ausgehend von einfachen acyclischen Verbindungen effiziente und ökonomische Zugänge zu komplexen Polycyclen – in einer Weise, die vor der Entdeckung der palladiumkatalysierten Kohlenstoff-Kohlenstoff-Kupplungen unmöglich gewesen wäre.^[55,56]

Eine Anwendung einer palladiumkatalysierten Polycyclisierung in der Totalsynthese findet sich in der bahnbrechenden Arbeit von Overman und Mitarbeitern zur Synthese der Diterpene der Scopadulcinsäure-Familie.^[57] Die einfallsreiche Strategie ging davon aus, dass drei der vier Ringe in der beeindruckenden tetracyclischen Struktur der Zielverbindungen, einschließlich des sterisch befrachteten, verbrückten bicyclischen Systems und zwei der drei quartären Stereozentren, ausgehend von einer einfachen monocyclischen Vorstufe in einem einzigen Schritt erhalten werden könnten – durch



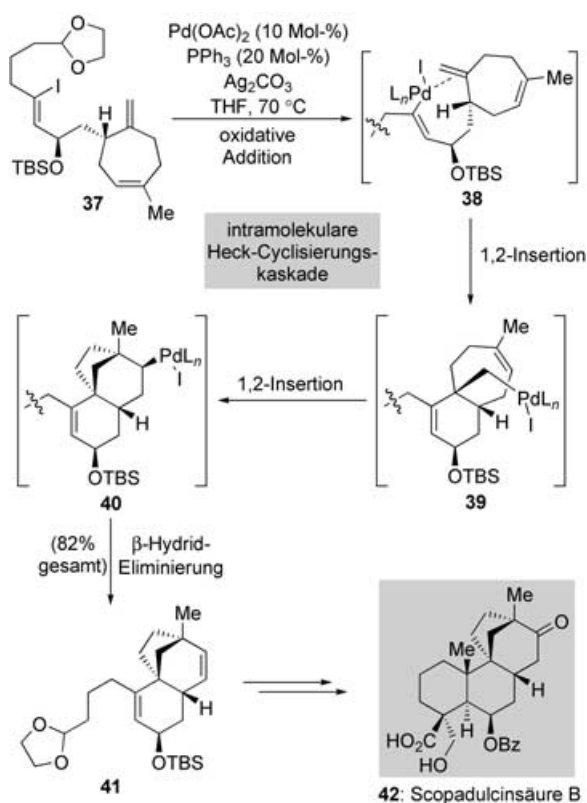
Schema 8. Eine durch Hydridopalladiumacetat katalysierte „Reißverschluss“-Polycyclisierung (Trost und Shi, 1991).^[54]

eine palladiumkatalysierte intramolekulare Heck-Cyclisierungskaskade.

Bestätigt wurde diese Hypothese durch die Totalsynthese von Scopadulcinsäure **B** (**42**, Schema 9), bei der das substituierte Cyclohepten **37** in einer Stufe in die tricyclische Verbindung **41** umgewandelt wurde. Diese Kaskade wurde durch Zugabe von $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10 Mol-%), PPh_3 (20 Mol-%) und Ag_2CO_3 zu einer siedenden Lösung des Iodids **37** in THF ausgelöst. Zuerst entsteht durch oxidative Addition in die Kohlenstoff-Iod-Bindung das Intermediat **38** unter Retention der Konfiguration. Anschließend folgt die erste intramolekulare Cyclisierung zum Alkylpalladium(II)-Intermediat **39**, das kein geeignetes Wasserstoffatom enthält, um den Katalysezyklus durch β -Hydrid-Eliminierung verlassen, und stattdessen eine zweite 1,2-Insertion in die trisubstituierte Alken-Einheit eingeht, die in erreichbarer Nähe positioniert ist. Die resultierende Spezies **40** hat ihre Möglichkeiten für intramolekulare Kohlenstoff-Kohlenstoff-Kupplungen ausgeschöpft und reagiert schließlich unter β -Hydrid-Eliminierung zum isolierten Produkt **41**.

Jeder dieser Schritte war bemerkenswert effizient und selektiv, sodass die tricyclische Verbindung **41** in 82 % Ausbeute isoliert wurde – als einziges Stereoisomer! Dieses Intermediat wurde in einer Reihe weiterer Stufen, darunter die Anellierung des letzten carbocyclischen Rings an das tricyclische System, in Scopadulcinsäure **B** (**42**) umgewandelt, um die Totalsynthese abzuschließen. Diese Synthese beweist aufs Neue, wie nützlich die Heck-Reaktion beim Aufbau sterisch befrachteter Systeme und quartärer Stereozentren durch Kaskadenprozesse ist.

Die Arbeitsgruppe um Trost erweiterte das Repertoire von Syntheserouten zum klinisch wichtigen 1α -Hydroxyvitamin **D** (Calcidiol) und seinen Analoga^[58] um eine interessante konvergente Strategie auf der Grundlage einer palladiumka-

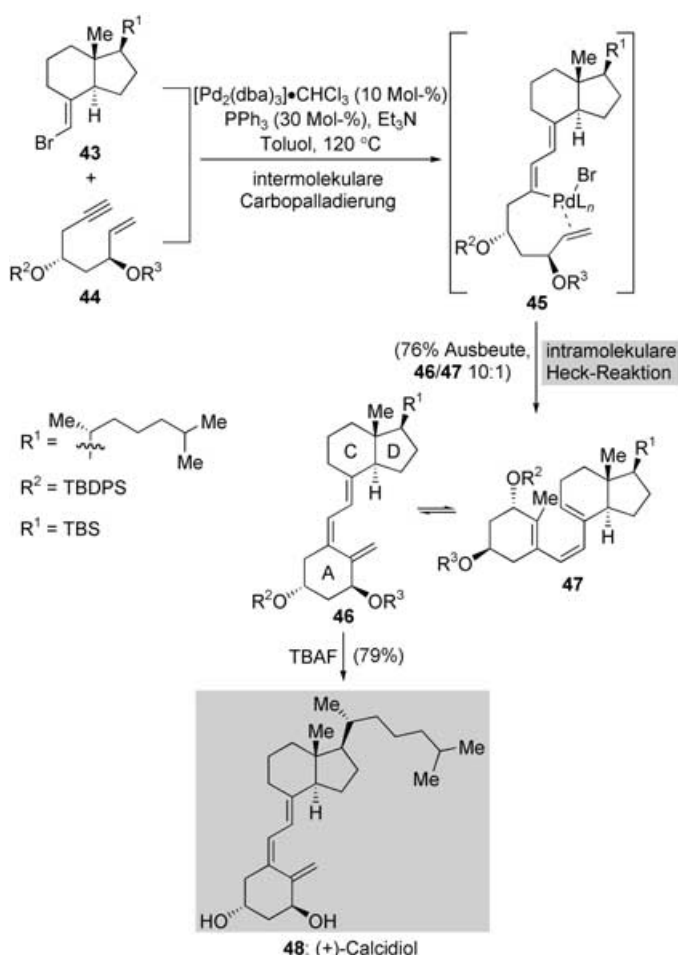


Scheme 9. Ein Ansatz mit sequenziellen intramolekularen Heck-Cyclisierungen für die Totalsynthese von Scopadulcinsäure B (42) (Overman et al., 1993).^[57]

talysierten Reaktionskaskade (Schema 10).^[59,60] Die Zugabe einer Mischung aus Bromid 43 und Enin 44 zu einer erhitzten Lösung von $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3] \cdot \text{CHCl}_3$ (10 Mol-%) und PPh_3 (30 Mol-%) in Toluol/ Et_3N (1:1) löste die folgende Reaktionskaskade aus: Auf die oxidative Addition der Kohlenstoff-Brom-Bindung des Vinylhalogenids 43 an Pd^0 folgte eine chemoselektive intermolekulare Carbopalladierung der Alkin-Einheit von Verbindung 44 zum Intermediat 45, das passend ausgerichtet war, um daraufhin in einer regioselektiven intramolekularen Heck-Reaktion die fehlende Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung des Produkts zu bilden. Durch diese Reaktionssequenz wurden also in einem einzigen Arbeitsschritt das CD-Ringfragment angeknüpft, der A-Ring aufgebaut und das Triensystem erzeugt.

Das gewünschte Produkt 46 wurde als 10:1-Gemisch mit dem isomeren Trien 47 isoliert. Diese Trien-Mischung entsteht als Folge der Einstellung eines thermischen Gleichgewichts. Hierbei wird zunächst 46 als Produkt gebildet, das aber unter den Reaktionsbedingungen eine sigmatrope 1,7-Wasserstoffverschiebung eingeht. Durch Abtrennung des Nebenprodukts 47 und erneute thermische Gleichgewichtseinstellung wurde die Gesamtausbeute des gewünschten Triens 46 auf 76 % erhöht. Das Entfernen der beiden Silylschutzgruppen schloss die Totalsynthese von (+)-Calciol (48) ab.^[61]

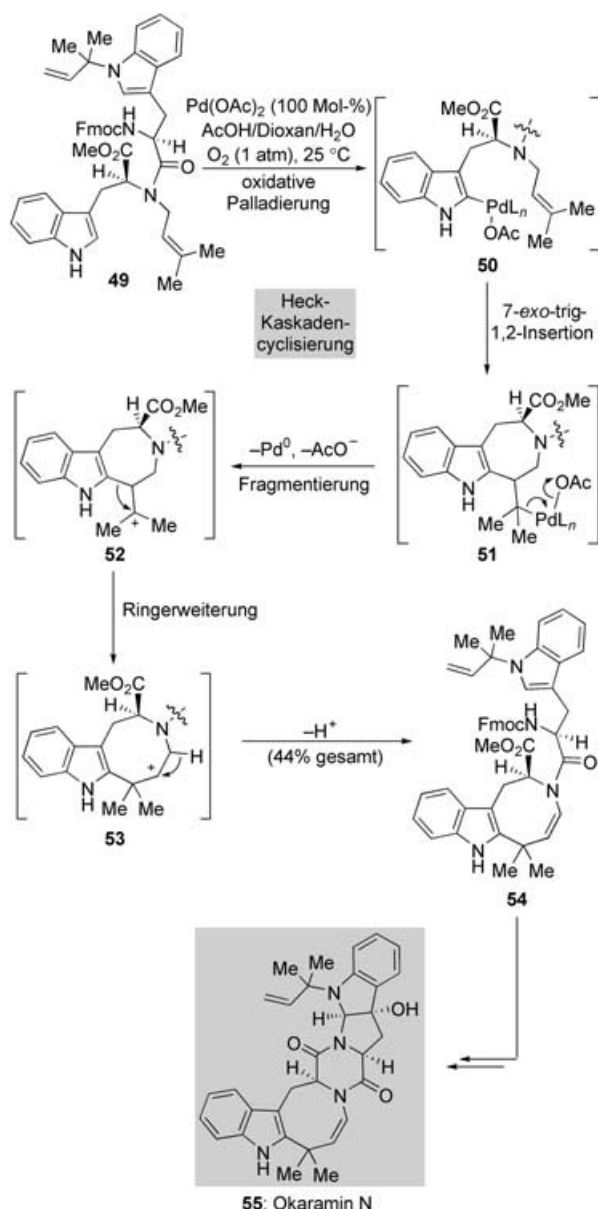
Die Heck-Reaktion ist so vielseitig, dass sie ständig Anwendungen in neuartigen Kohlenstoff-Kohlenstoff-Kuppelungen findet – der einzig limitierende Faktor scheint die



Scheme 10. Ein Ansatz zur Synthese von (+)-Calciol (48) durch eine Tandemsequenz aus intermolekularer Carbopalladierung und intramolekularer Heck-Cyclisierung (Trost et al., 1992).^[59]

Erfindungsgabe der Forscher zu sein. Als ein aktuelles Beispiel sei die meisterhafte Synthese von Okaramin N (55, Schema 11) durch Corey und Mitarbeiter geschildert.^[62] Eine wichtige Aufgabe bestand dabei im Aufbau des achteckigen Rings, da solche mittelgroßen Ringe, aus enthalpischen wie entropischen Gründen, durch bekannte Cyclisierungsmethoden als notoriously schwer zugänglich galten.^[63,64] Dennoch ging man davon aus, dass dieses Ringsystem mithilfe von Palladiumchemie in einem einzigen Schritt aus einer entsprechend substituierten acyclischen Vorstufe erhältlich sein sollte (Schema 11): Das Indol 49 lieferte mit $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (100 Mol-%) in AcOH/Dioxan/ H_2O unter O_2 (1 atm) bei Raumtemperatur direkt die pentacyclische Verbindung 54 in einer akzeptablen Ausbeute (44 %).

Bei der augenscheinlichen Ähnlichkeit zwischen der Ausgangsverbindung 49 und dem Produkt 54 ist es unerwartet, dass für die Reaktion ein Mechanismus aus fünf unterscheidbaren Schritten vorgeschlagen wurde, die den scheinbar offensichtlichen 8-*endo*-Ringschluss auslassen. Es ist tatsächlich nicht klar, wie die Reaktion ausgelöst wird, denn im Unterschied zu allen anderen bisher besprochenen Beispielen enthält die Ausgangsverbindung 49 keine Kohlenstoff-Halogen(oder -Triflat)-Bindung, in die eine Pd^0 -Spezies



Schema 11. Eine Heck-Kaskadencyclisierung zum Aufbau des achtgliedrigen Rings in der Synthese von Okaramin N (55) (Corey et al., 2003).^[62]

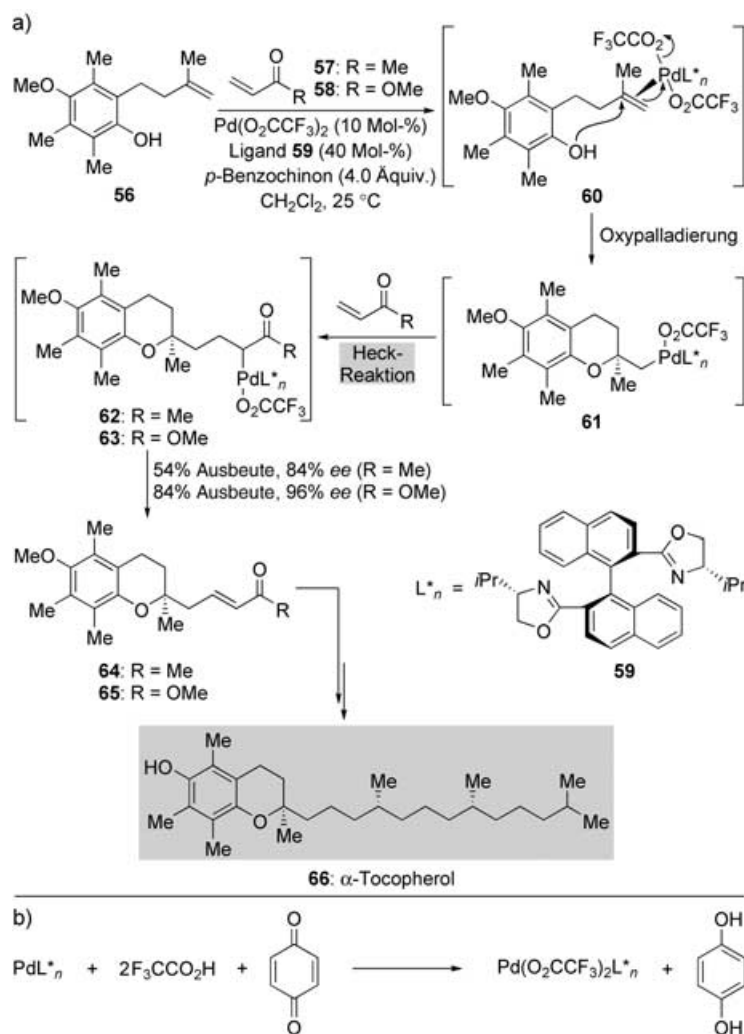
inscribieren könnte. Als erster Schritt im Mechanismus wird daher die selektive direkte Palladierung an der C2-Position der nicht geschützten Indol-Einheit, in Gegenwart der anderen, *N*-prenylierten Indol-Einheit, vorgeschlagen, bei der das Indolylpalladium(II)-Intermediat **50** entsteht.^[65] Diese palladierte Spezies kann anschließend die erwartete 7-*exo*-trig-1,2-Insertion eingehen, bei der das nächste Intermediat der Sequenz entsteht, die η^1 -Alkyl-Palladium(II)-Spezies **51**. An dieser Stelle weicht die Reaktion von dem auf den ersten Blick als wahrscheinlich angenommenen Verlauf ab. Obwohl nicht weniger als sieben geeignete Wasserstoffatome verfügbar sind, reagiert **51** nicht unter β -Hydrid-Eliminierung, sondern fragmentiert heterolytisch unter Freisetzung des tertiären Carbokations **52**. Die selektive Wanderung der elektronenreichsten Gruppe (der β -2-Indolylgruppe) führt zu

einer Ringerweiterung zum achtgliedrigen Ringsystem **53**, das schnell ein Proton absplattet und schließlich das beobachtete Produkt **54** liefert.

Das Vertrauen in die Durchführbarkeit dieses Prozesses gründete auf den Ergebnissen früherer Modelluntersuchungen, in denen ähnliche Systeme erhalten worden waren,^[66] dennoch war die Anwendung in einem so komplexen System sicherlich nicht ohne Risiko, doch das Wagnis zahlte sich letztlich aus. Entscheidend für den Erfolg war der Einsatz von AcOH/H₂O als Lösungsmittel; ohne Essigsäure fand keine Cyclisierung statt, und ohne Wasser entstanden fast ausschließlich Cyclisierungsprodukte mit siebengliedrigen Ringen.

Ein besonders interessanter Aspekt dieser Methode liegt in der direkten selektiven Funktionalisierung der C-H-Bindung eines Indol-Systems.^[67] Solche Reaktionen erfordern im Allgemeinen stöchiometrische Mengen an Palladium(II)-Salzen, was ihre Praxistauglichkeit, besonders bei großen Ansätzen, einschränkt. Kürzlich berichtete jedoch die Arbeitsgruppe um Stoltz über Verfahren zur aeroben oxidativen Anellierung von Indolen durch Funktionalisierung einer C-H-Bindung, die mit katalytischen Mengen an Palladiumverbindungen auskommen und daher für zukünftige Anwendungen interessant erscheinen.^[68]

Tietze und Mitarbeiter beschrieben kürzlich eine neuartige palladiumkatalysierte Dominoreaktion zur Synthese der Vitamin-E-Familie der Tocopherole und Tocotrienole (Schema 12a). Dieser Prozess verbindet eine intramolekulare enantioselektive Oxypalladierung und eine intermolekulare Heck-Reaktion zum Aufbau des chiralen Chroman-Gerüsts dieser biologisch und kommerziell bedeutenden Antioxidantien.^[69] Die Umsetzung des leicht zugänglichen Alkens **56** mit Pd(O₂CCF₃)₂ (10 Mol-%), dem Liganden **59** (40 Mol-%), *p*-Benzochinon (4.0 Äquiv.) und entweder Methylvinylketon (**57**) oder Methylacrylat (**58**) in CH₂Cl₂ bei Raumtemperatur löst eine Folge von Transformationen aus, die mit guter bis ausgezeichneter Ausbeute und hervorragender Enantioselektivität zu den Produkten **64** (R = Me) bzw. **65** (R = OMe) führt. Die Sequenz beginnt vermutlich mit der enantiofacialen Koordination des Pd^{II}-Komplexes, der aus Pd(O₂CCF₃)₂ und dem enantiomerenreinen Ligand **59** entsteht, an das 1,1-disubstituierte Alken unter Bildung von Intermediat **60**. Diese Koordination von Pd^{II} an das π -System erleichtert den nucleophilen Angriff auf die Alken-Einheit, sodass eine intramolekulare Cyclisierung mit der freien phenolischen Hydroxygruppe die σ -Alkyl-Palladium(II)-Spezies **61** erzeugt. Das Intermediat **61** kann keine β -Hydrid-Eliminierung eingehen und ist daher ausreichend langlebig, um von **57** oder **58** in einer intermolekularen Heck-Reaktion unter Bildung der beobachteten Produkte **64** bzw. **65** abgefangen zu werden. Die abschließende β -Hydrid-Eliminierung der Intermediate **62** bzw. **63** setzt eine Pd⁰-Spezies frei; um die Dominoreaktion auszulösen, bedurfte es aber in diesem Fall eines Pd^{II}-Komplexes. Daher musste eine Methode zur Reoxidation von Pd⁰ zu Pd^{II} in situ gefunden werden, um die Verwendung stöchiometrischer Mengen von Pd(O₂CCF₃)₂ zu vermeiden; diese Rolle fiel dem *p*-Benzochinon zu (Schema 12b). Die funktionalisierte Seitenkette, die durch die intermolekulare Heck-Reaktion eingeführt wurde, lieferte einen hinlänglichen



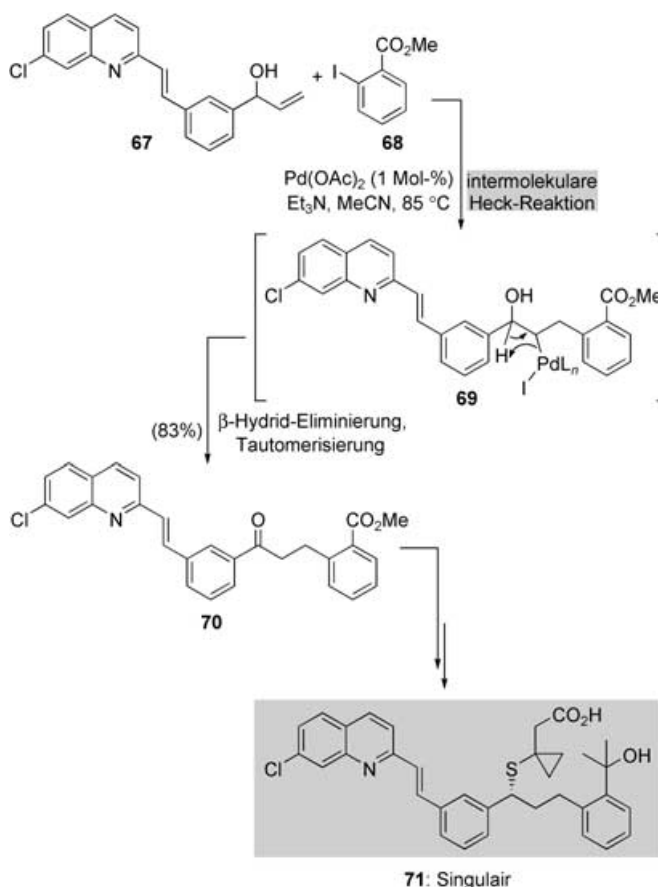
Schema 12. a) Eine palladiumkatalysierte enantioselective Dominoreaktion in der Synthese von α -Tocopherol (**66**); b) Regenerierung der katalytisch aktiven Pd^{II} -Spezies aus einem Pd^0 -Komplex (Tietze et al., 2005).^[69]

Ansatzpunkt für die Umwandlung von **64** und **65** in α -Tocopherol (**66**), den Vertreter der Vitamin-E-Familie mit der höchsten biologischen Aktivität.

Der Einfluss der palladiumkatalysierten Kupplungen hat sich auch auf einigen Gebieten jenseits der akademischen Forschung bemerkbar gemacht, insbesondere in der pharmazeutischen Industrie, wo solche Reaktionen neue Wege für das Design, die Synthese, die Optimierung und die Herstellung therapeutischer Substanzen ebneten.^[70,71] Ein Beispiel ist die Synthese von Singulair (**71**, Schema 13), einem selektiven Antagonisten des Leukotrienrezeptors, den Merck zur Prophylaxe und chronischen Behandlung von Asthma vertreibt. In der Synthese dieses Wirkstoffs koppelt eine intermolekulare Heck-Reaktion zwei Schlüsselfragmente:^[72] Eine Mischung aus dem Allylalkohol **67** und dem Aryliodid **68** wird mit Triethylamin und einer geringen Katalysatormenge (1 Mol-% $\text{Pd}(\text{OAc})_2$) in siedendem Acetonitril mit 83% Ausbeute zum Keton **70** umgesetzt – wohlgernekt ohne Zusatz weiterer Liganden für Palladium. Isoliert wird das Keton **70** im großen Maßstab einfach durch direkte Kristal-

lisation aus der Reaktionsmischung. Die selektive Bildung von **70** bei dieser Reaktion ist die Folge einer β -Hydrid-Eliminierung aus dem zuerst gebildeten Alkylpalladium(II)-Intermediat **69**, die regioselectiv in Richtung des Hydroxy-substituenten stattfindet und ein Enol ergibt, das anschließend zum beobachteten Keton **70** tautomerisiert.

Diese Form der Bildung von Carbonylverbindungen entspricht dem normalen Verhalten von Allylalkoholen in Heck-Reaktionen,^[73] weshalb sich diese Vorgehensweise als eine Alternative zu den üblichen konjugierten 1,4-Additionen für den Aufbau solcher Systeme anbietet.



Schema 13. Anwendung einer intermolekularen Heck-Reaktion in der kommerziellen Synthese von Singulair (**71**) (Merck, 1993).^[72]

3. Stille-Reaktionen

Zusätzlich zu ihrer Bedeutung als leistungsfähige Methode für intermolekulare Kohlenstoff-Kohlenstoff-Kupplungen hat die Stille-Reaktion auch zum Aufbau cyclischer Strukturen verbreitet Anwendung gefunden. Die ersten Beispiele dieser intramolekularen Stille-Reaktion, von Piers und Mitarbeitern im Jahre 1985 beschrieben,^[74] beschäftigten sich mit der Synthese von fünf- und sechsgliedrigen Ringen. Es dauerte jedoch nicht lange, bis mögliche Anwendungen dieses Prozesses zum Aufbau von Ringen vielfältiger Größen, insbesondere makrocyclischen Systemen, erkannt wurden.^[75] Heute wird die Stille-Reaktion als zuverlässige

Methode häufig zur Konstruktion carbocyclischer und heterocyclischer Ringe angewandt, seien sie nun normal, mittel- oder groß. [76]

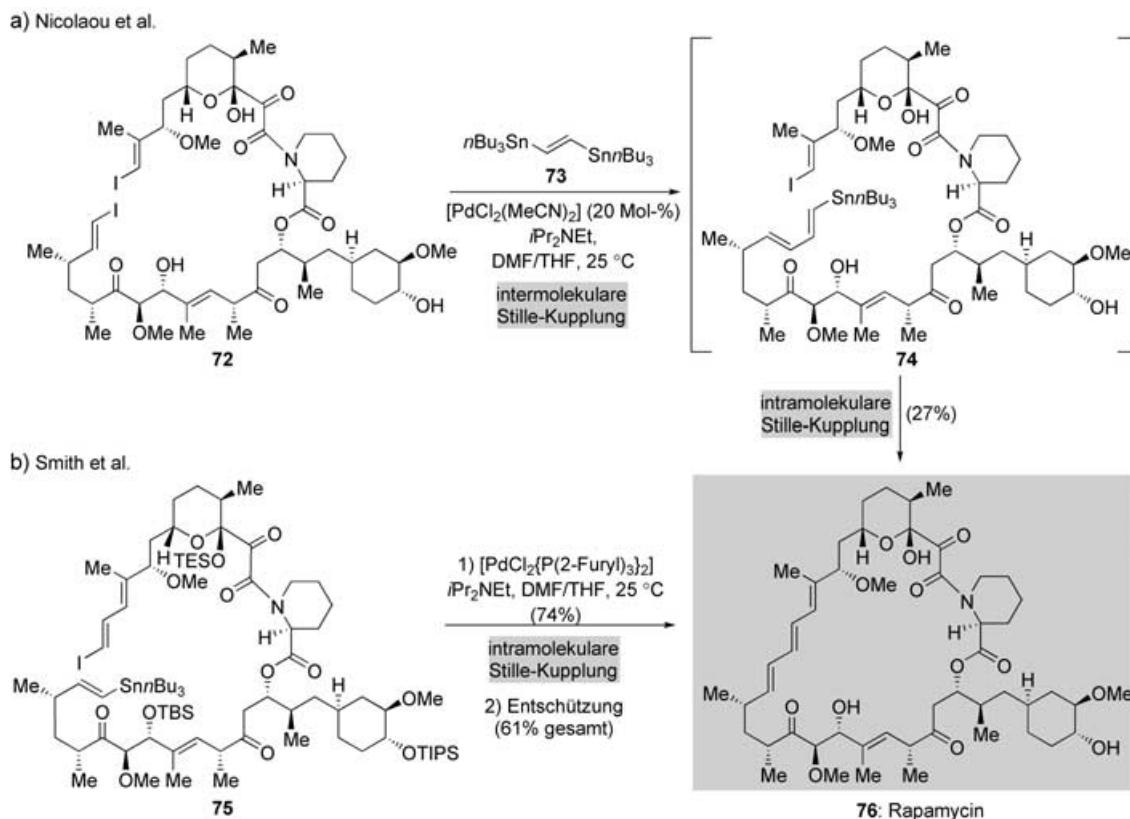
Ein herausragendes Beispiel ist die „vernähende Cyclisierung“ bei der Synthese von Rapamycin (**76**) aus der Bis(vinyljodid)-Vorstufe **72** und dem *trans*-1,2-Distannylethen **73** durch unsere Arbeitsgruppe (Schema 14a). [77] Der abschließende Schritt der Totalsynthese von Rapamycin ging von der schutzgruppenfreien Vorstufe **72** aus; mit $[\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2]$ (20 Mol-%) und $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ wurde in verdünnter DMF/THF-Lösung bei Raumtemperatur eine doppelte Stille-Kupplung ausgelöst, bei der vermutlich intermediär das Iodstannan **74** auftrat. So wurde aus einer acyclischen Vorstufe in einem Schritt der 29-gliedrige makrocyclische Ring von Rapamycin inklusive seines all-*trans*-Triensystems erzeugt, ohne dass irgendeine Schutzgruppenmanipulation erforderlich war.

Zum Erfolg dieser Makrocyclisierung trägt mit Sicherheit ein Templateffekt des Palladiumzentrums entscheidend bei, das die beiden Kettenenden einander so weit annähert, dass die Bindung geknüpft werden kann. Eine Variante dieser Strategie setzten Smith und Mitarbeiter in ihrer eleganten Totalsynthese von Rapamycin ein, [78] die über die acyclische Vorstufe **75** verlief (Schema 14b). [79,80]

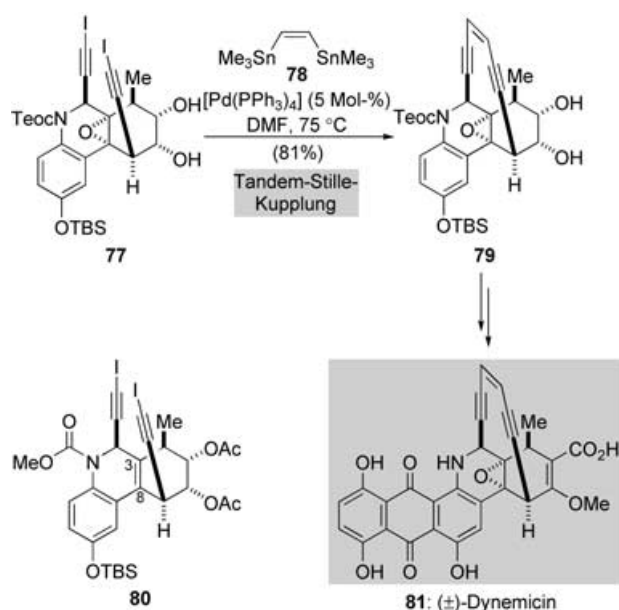
Eine weitere spektakuläre „vernähende Cyclisierung“ durch eine doppelte Stille-Reaktion setzten Danishefsky und Mitarbeiter in der Totalsynthese des antitumoraktiven Endiin-Antibiotikums Dynemicin (**81**) ein. [81] Wie in

Schema 15 gezeigt, reagiert das Bis(iodalkin)-Substrat **77** glatt mit dem *cis*-1,2-Distannylethen **78** in Gegenwart katalytischer Mengen an $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ in verdünnter DMF-Lösung bei 75 °C. Das stark gespannte Endiin-Intermediat **79** mit einem zehngliedrigen Ring wurde in einer bemerkenswerten Ausbeute von 81 % erhalten und konnte in einer mehrstufigen Sequenz in die Zielverbindung überführt werden. Interessanterweise lieferte das strukturell verwandte Olefin **80** (mit einer Doppelbindung zwischen C3 und C8 anstelle der Epoxyfunktion) unter den gleichen Reaktionsbedingungen nicht das entsprechende cyclisierte Endiin-Produkt. Diese Beobachtung veranschaulicht, wie scheinbar geringe Konformationseffekte das Ergebnis des Prozesses bestimmen: Diese Faktoren entscheiden oft über Erfolg oder Misserfolg einer Kreuzkupplung. [82]

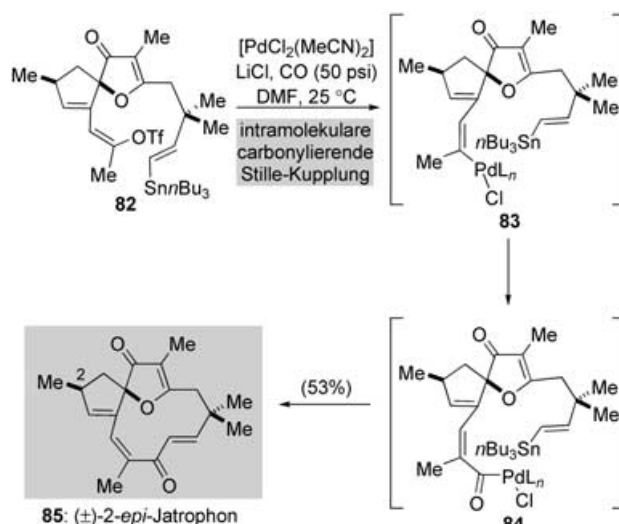
Ein schönes Beispiel für die Anwendung einer carbonylierenden Stille-Kupplung ist die Bildung des elfgliedrigen Rings von 2-*epi*-Jatrophon (**85**) durch die Arbeitsgruppe um Stille und Hegedus, die hierzu das Vinyltriflat **82** in DMF in einer Kohlenmonoxid-Atmosphäre (50 psi) mit einer katalytischen Menge an $[\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2]$ und LiCl umsetzten (Schema 16). [83,84] Diese beeindruckende Reaktion im abschließenden Schritt der Totalsynthese beginnt vermutlich mit der oxidativen Insertion einer Palladium(0)-Spezies in die Vinyltriflat-C-O-Bindung (**82**→**83**), gefolgt von CO-Insertion zum Acylpalladium(II)-Intermediat **84** und einer intramolekularen Kupplung, die das beobachtete Produkt **85** ergibt. Diese Transformation knüpft zwei Kohlenstoff-Kohlenstoff-



Schema 14. Ansätze zur Totalsynthese von Rapamycin (**76**): a) Eine „vernähende Cyclisierung“ schließt die Totalsynthese ab (Nicolaou et al., 1993); [77] b) ein Ansatz mit intramolekularer Stille-Makrocyclisierung (Smith et al., 1995). [78]



Scheme 15. „Vernähende Cyclisierung“ zum Aufbau der zentralen Endiin-Einheit in der Totalsynthese von Dynemicin (**81**) (Danishefsky et al., 1996).^[81]



Scheme 16. Eine intramolekulare carbonylierende Stille-Kupplung beim Abschluss der Synthese von (±)-2-epi-jatrophon (**85**) (Stille et al., 1990).^[83]

Bindungen, integriert das letzte fehlende Kohlenstoffatom in das Molekülgerüst und baut den makrocyclischen Ring auf – in einem einzigen Arbeitsschritt! Es sei daran erinnert, dass die carbonylierende Stille-Kupplung eine gute Alternative zur Stille-Kupplung von Carbonsäurechloriden sein kann, besonders wenn diese Intermediate nicht zugänglich oder zu unbeständig sind.

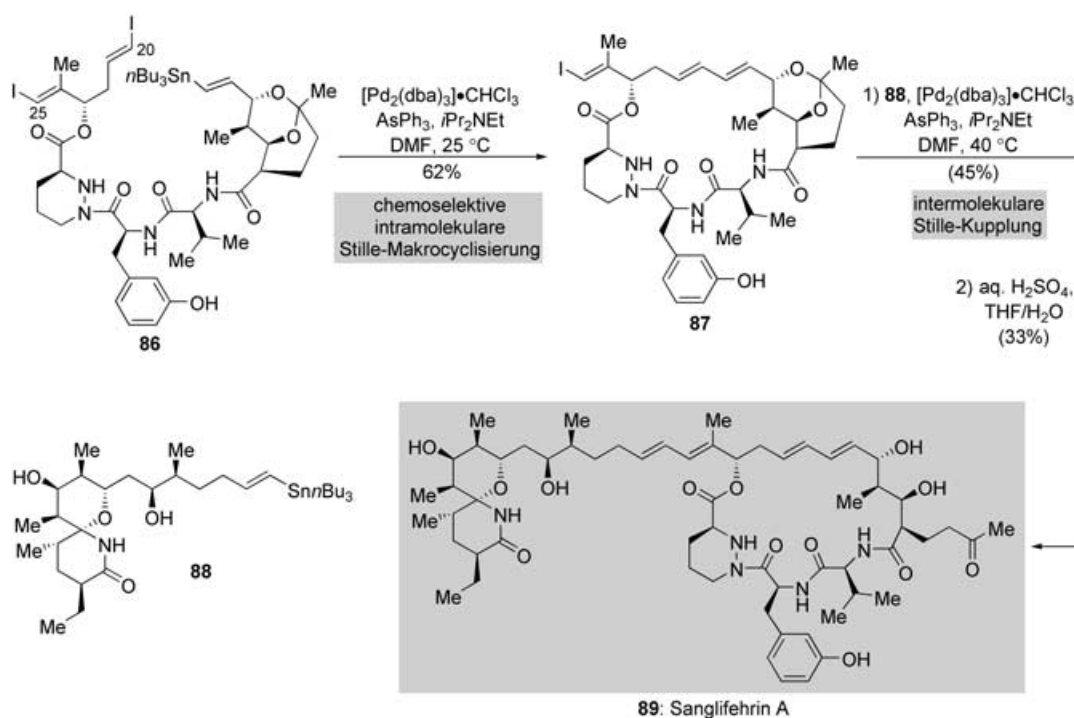
Der bemerkenswerte Grad an Chemo- und Stereoselektivität bei Stille-Reaktionen zeigte sich in der Totalsynthese des Immunsuppressors Sanglifehrin A (**89**, Schema 17) durch unsere Arbeitsgruppe.^[85] Die Synthesestrategie setzte auf

eine chemoselektive Stille-Makrocyclisierung der Bis(vinyl-iodid)-Vorstufe **86** in einem fortgeschrittenen Stadium der Synthese, um den 22-gliedrigen Ring des Intermediats **87** zu erhalten (Schema 17), an den die komplexe Spirolactam-Seitenkette durch eine zweite Stille-Kupplung angehängt werden sollte. Dabei wurde vorhergesehen, dass die weniger gehinderte Vinyl-iodid-Gruppe (C20-C21) in der entscheidenden Makrocyclisierung gegenüber der anderen Vinyl-iodid-Einheit (C24-C25) bevorzugt sein würde, sodass die Bildung des gewünschten 22-gliedrigen Rings günstiger wäre als der Ringschluss zum 21-gliedrigen Makrocyclus. Das gewagte Manöver zahlte sich aus, denn die Umsetzung einer verdünnten DMF-Lösung des Bis(vinyl-iodids) **86** mit $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3] \cdot \text{CHCl}_3$ (15 Mol-%), AsPh_3 (60 Mol-%) und $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ bei Raumtemperatur ergab ausschließlich das gewünschte cyclische Sanglifehrin-Intermediat **87** in 62 % Ausbeute. Die folgende intermolekulare Stille-Reaktion des Vinyl-iodids **87** mit dem Alkenylstannan **88** vervollständigte das Kohlenstoffgerüst des gesuchten Naturstoffs, der schließlich durch Spaltung der Acetal-Schutzgruppe in saurer wässriger Lösung erhalten wurde.

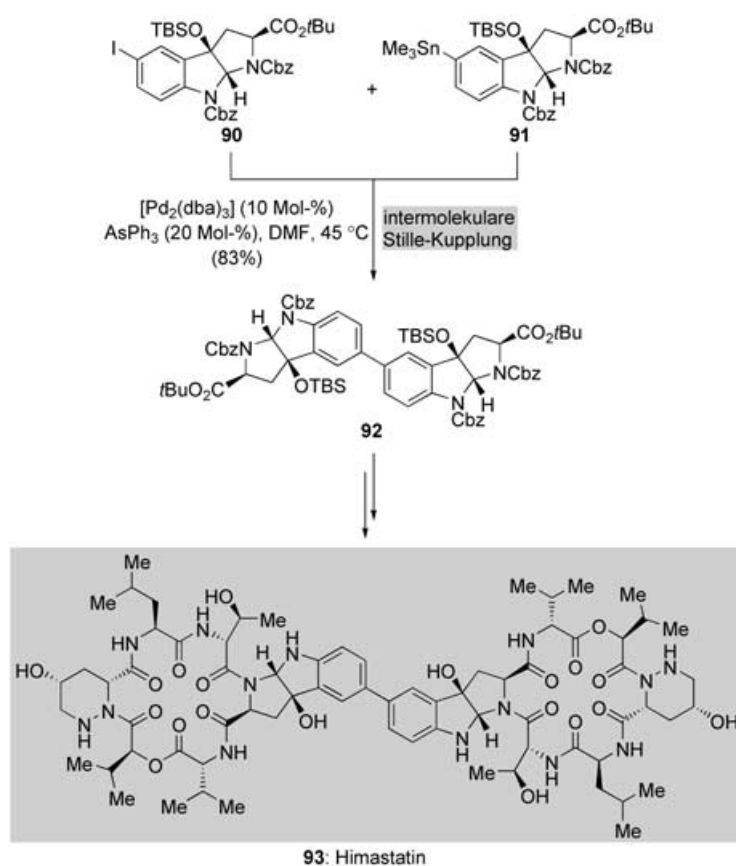
In einer zweiten Totalsynthese von Sanglifehrin A (**89**) setzten Paquette und Mitarbeiter ebenfalls auf die Stille-Kupplung zwischen den gleichen vollständig funktionalisierten Fragmenten **87** und **88** mit nachfolgender Spaltung der Acetal-Schutzgruppe als abschließende Schritte.^[86] Die entscheidende Makrocyclisierung zum Vinyl-iodid **87** beruhte hier jedoch auf der Lactonisierung einer entsprechend substituierten Secosäure. Wie mild die Bedingungen dieser palladiumkatalysierten Reaktionen sind, zeigt sich daran, dass auch hier ungeschützte Funktionalitäten wie Amino-, Hydroxy- und sekundäre Amidgruppen nicht angegriffen werden.

Der Einsatz von Übergangsmetallen zur Bildung von Aryl-Aryl-Bindungen reicht bis Anfang des 20. Jahrhunderts zur kupfervermittelten reduktiven Kupplung von Arylhalogeniden zurück (Ullmann-Reaktion).^[87] Obgleich diese kupferbasierten Protokolle deutlich verbessert worden sind,^[88] bedurfte es der Entwicklung weiterer – zuerst nickelvermittelter, in der Folge palladiumkatalysierter – Methoden zur C-C-Kupplung, um die große Anwendungsbreite zu erzielen, die Aryl-Aryl-Kupplungen heute auszeichnet. Die Stille-Reaktion zählt zu den nützlichsten palladiumkatalysierten Aryl-Aryl-Kupplungen – wenn sie auch hinter der Suzuki-Reaktion (Abschnitt 4) zurückstehen mag –, und sie ist zu diesem Zweck verbreitet angewendet worden.^[89]

Ein anschauliches Beispiel für die Nützlichkeit dieser Transformation lieferten Danishefsky und Kamenecka^[90] mit ihrer Totalsynthese von Himastatin (**93**, Schema 18), einem Actinomyceten-Metabolit mit potenten antibakteriellen und Antitumoreigenschaften und faszinierender Struktur. Die milde Kupplung zwischen dem Aryliodid **90** und dem Arylstannan **91** durch Umsetzung mit katalytischen Mengen an $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ (10 Mol-%) und AsPh_3 (20 Mol-%) in warmem DMF erzeugte die zentrale Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung zwischen den beiden Indolyl-Einheiten in der beeindruckenden Ausbeute von 83 %. Die Reaktionsbedingungen waren kompatibel mit den empfindlichen Pyrroloindolin-Systemen in den beiden Kupplungspartnern **90** und **91**, und der ge-



Schema 17. Chemoselektive intra- und intermolekulare Stille-Kupplungen in der Totalsynthese von Sanglifehrin A (**89**) (Nicolaou et al., 1999).^[85]



Schema 18. Aryl-Aryl-Verknüpfung durch eine Stille-Kupplung in der Totalsynthese von Himastatin (**93**) (Danishefsky und Kamenecka, 1998).^[90]

wünschte Naturstoff war ausgehend vom Intermediat **92** in einer Reihe weiterer Schritte zugänglich. Es ist bemerkenswert, dass außer den am weitaus häufigsten verwendeten Aryliodiden, -bromiden und -triflaten bei der Umsetzung mit Arylstannanen auch die billigeren, oft leichter erhältlichen, aber deutlich weniger reaktiven Arylchloride als elektrophile Kupplungspartner denkbar sind. Umfassende Untersuchungen beschäftigten sich mit der Entwicklung geeigneter Kupplungsbedingungen für diese Substrate.^[91,92]

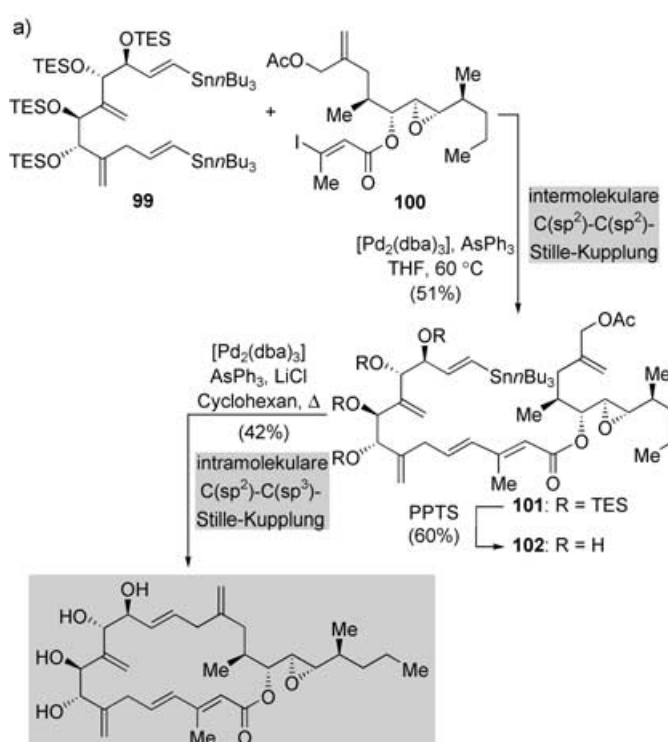
Die bisher beschriebenen Beispiele für Stille-Reaktionen beschränkten sich auf C(sp²)-C(sp²)-Verknüpfungen – zwischen Vinyl- oder Arylhalogeniden oder -triflaten und Vinyl- oder Arylorganostannanen –, bei denen zwangsläufig Dien-Systeme oder größere Polyen-Systeme entstehen. Reaktionen mit Allylhalogeniden führen dagegen formal zu C(sp²)-C(sp³)-Verknüpfungen und erweitern die Anwendungsbreite der Stille-Reaktion und die Produktvielfalt beträchtlich. Diese π -Allyl-Stille-Kupplung ist eine zuverlässige und allgemeine Methode zur Synthese der „unterbrochenen“ 1,4-Dien-Systeme.

Eine wichtige Ergänzung zum Instrumentarium der Stille-Reaktion lieferte die Arbeitsgruppe um Stille und Hegedus durch die Entdeckung, dass die leichter erhältlichen Allylacetate unter geeigneten Reaktionsbedingungen ebenfalls den Part des Elektrophils in palladiumkatalysierten Kupplungen mit Organostannanen übernehmen können.^[93] Ein Bei-

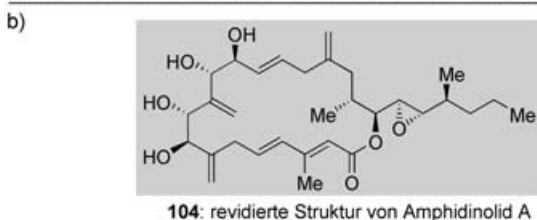
spiel für den Einsatz dieser Reaktion zum Aufbau komplexer Naturstoffe zeigt die kürzlich durch unsere Arbeitsgruppe beschriebene Totalsynthese und Strukturaufklärung des marinen Toxins Azaspiracid-1 (Schema 19).^[94] Bei der Zugabe des Vinylstannans **94** (mit FHI-Ring) zu einer Mischung des Allylacetats **95** (mit ABCD-Ring) mit LiCl, *i*Pr₂NEt und katalytischen Mengen an [Pd₂(dba)₃] und AsPh₃ in NMP bei 40 °C kuppelten die beiden Fragmente glatt zur Zwischenstufe **97**, vermutlich über den π -Allyl-Palladiumkomplex **96**. Dieses fortgeschrittene Intermediat wurde in die Struktur **98** umgewandelt, deren spektroskopische Daten mit denjenigen des Naturstoffs übereinstimmen; das Rätsel um einen der außergewöhnlichsten Naturstoffe und seine Struktur war damit gelöst.

Eine intramolekulare Variante der π -Allyl-Stille-Kupplung kam in der eleganten Totalsynthese der ursprünglich vorgeschlagenen Struktur von Amphidinolid A durch Pattenden und Lam zum Einsatz (Schema 20).^[95,96] Dabei baute zunächst eine intermolekulare Kupplung zwischen dem Bis(stannan) **99** und dem Vinyljodid **100** die Cyclisierungsvorstufe **101** auf, die nach Entfernen der Silylschutzgruppen das Tetraol **102** ergab, das daraufhin mit katalytischen Mengen an [Pd₂(dba)₃] und AsPh₃ die gewünschte π -Allyl-Palladium-vermittelte Makrocyclisierung einging.

Die Selektivität der ersten Kupplung (**99**→**100**) ist angesichts mehrerer denkbarer Reaktionswege erwähnenswert. Die Entstehung der gewünschten Verbindung **101** als einziges



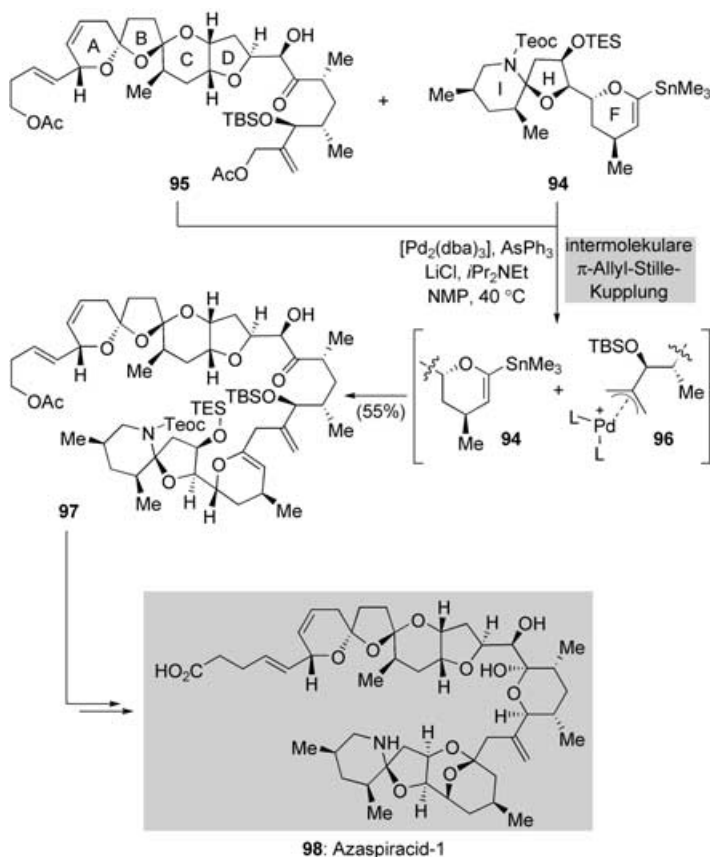
103: ursprünglich vorgeschlagene Struktur von Amphidinolid A



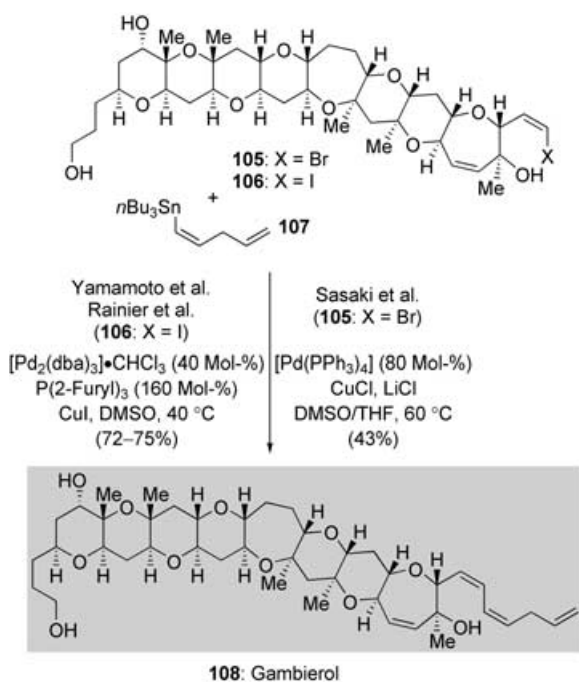
Schema 20. a) Eine Folge aus C(sp²)-C(sp²)- und C(sp²)-C(sp³)-Stille-Kupplungen in der Synthese der ursprünglich für Amphidinolid A vorgeschlagenen Struktur **103** (Pattenden und Lam, 2002);^[95] b) revidierte Struktur von Amphidinolid A (**104**) (Trost und Harrington, 2004).^[97]

Produkt ist das Ergebnis einer doppelten Unterscheidung: zwischen den beiden Stannan-Einheiten in **99** und zwischen der Vinyljodid- und der Allylacetat-Einheit des Kupplungspartners **100**. Es ist erstaunlich, dass unter den angewendeten Bedingungen ausschließlich die Kupplung zwischen der weniger gehinderten Stannan-Gruppe in **99** und der reaktiveren Vinyljodid-Gruppe in **100** auftritt. Mit Verdruss musste man jedoch feststellen, dass die spektroskopischen Daten der Zielverbindung **103** nicht mit denjenigen des Naturstoffs übereinstimmen, was nahelegte, dass für ein oder mehrere Chiralitätszentren die falsche Konfiguration vorgeschlagen worden war. Zwei Jahre sollten vergehen, bevor die Unklarheiten um die Struktur von Amphidinolid A durch weitere Untersuchungen zur chemischen Synthese durch die Arbeitsgruppe um Trost^[97,98] endgültig beseitigt wurden (siehe Struktur **104**, Schema 20).

Zusätzlich zu den intramolekularen Cyclisierungen und Fragmentkupplungen hat die Stille-Reaktion auch als leistungsfähige Methode zum Anbringen von Seitenketten überzeugt. Die Vorteile dieser Strategie traten in den Totalsynthesen von Gambierol (**108**, Schema 21) durch die Arbeits-



Schema 19. Anwendung einer π -Allyl-Stille-Kupplung in der Synthese von Azaspiracid-1 (**98**) (Nicolaou et al., 2004).^[94]



Schema 21. Anbringen der Trien-Seitenkette beim Abschluss der Totalsynthese von Gambierol (**108**) (Sasaki et al., 2002; Yamamoto et al., 2003; Rainier et al., 2004).^[99–101]

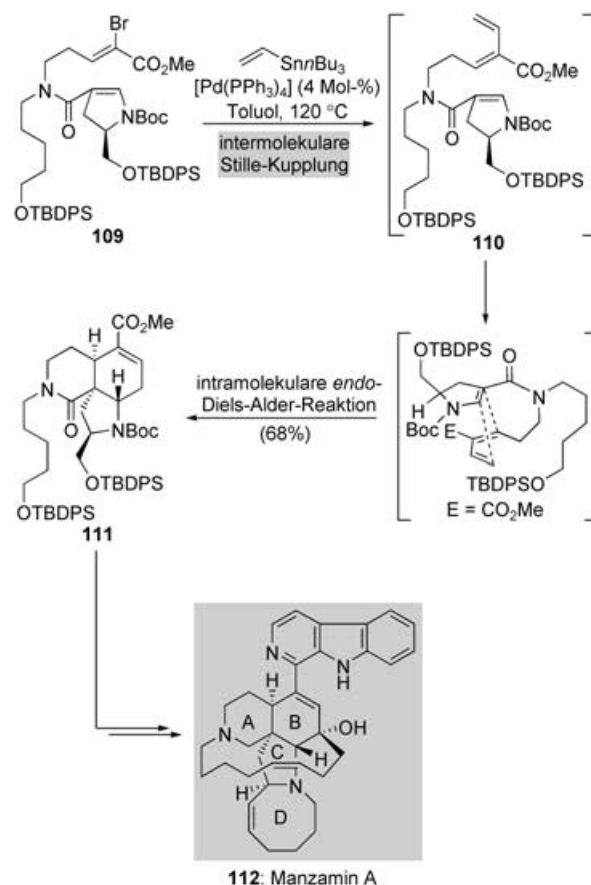
gruppen um Sasaki^[99] und Yamamoto^[100] deutlich zutage. In beiden Fällen setzte man auf eine Stille-Reaktion im abschließenden Schritt der Synthese, um die empfindliche Trien-Seitenkette an eine ansonsten vollständig funktionalisierte, schutzgruppenfreie polycyclische Ethervorstufe anzuhängen. Sasaki und Mitarbeiter kuppelten das Stannan **107** mit dem Vinylbromid **105**, während Yamamoto und Mitarbeiter das entsprechende Vinyljodid **106** bevorzugten. Die Reaktionsbedingungen waren deutlich verschieden, doch musste in beiden Fällen ein Kupfer(I)-Salz als Cokatalysator zugegeben werden, um die Transmetallierung zu erleichtern und so eine akzeptable Reaktionsgeschwindigkeit zu erzielen. Das gekuppelte Produkt wurde jeweils wie erwartet unter Retention der Konfiguration an der Alken-Einheit erhalten.

Die Gesamteffizienz der Prozesse ist beachtlich, wenn man die sterische Befrachtung an der Kupplungsstelle und die Größe und Komplexität der Vinylhalogenide **105** und **106** bedenkt. Interessanterweise wurde das Anbringen der Trien-Seitenkette in beiden Fällen eher notgedrungen als aus freier Entscheidung auf den letzten Schritt verschoben. Während beiden Arbeitsgruppen ähnliche Kupplungen in früheren Stadien ihrer Synthese bereits ohne größere Probleme geglückt waren (mit zu **105** oder **106** verwandten Verbindungen, aber geschützten Hydroxygruppen), machte die Empfindlichkeit des Trien-Systems alle Versuche zunichte, diese Hydroxyfunktionen zu entschützen. Dies zeigt aufs Neue, welche Probleme der Einsatz von Schutzgruppen in der Totalsynthese mit sich bringen kann.

Erst kürzlich berichteten Rainier und Mitarbeiter über eine weitere Totalsynthese von Gambierol (**108**) unter Anwendung der von Yamamoto beschriebenen Bedingungen.^[101] Erneut wurde die ungesättigte Seitenkette mithilfe einer

Stille-Reaktion erst im letzten Schritt der Synthese in 75 % Ausbeute angebracht.

Eine nützliche Anwendung der Stille-Reaktion besteht in der Erzeugung kurzlebiger Intermediate, die – typischerweise intramolekular – weiterreagieren können, um oft in einem einzigen Arbeitsschritt die Komplexität der Strukturen drastisch zu erhöhen. Dank der milden Bedingungen lassen sich Intermediate, die andernfalls zu instabil sind, um isoliert zu werden, sauber und schnell für Folgereaktionen erzeugen, was zu leistungsfähigen Kaskadensequenzen führt. Abgesehen vom Zugewinn an Komplexität sind solche Kaskadenprozesse auch unter ökonomischen Gesichtspunkten erstrebenswert, denn sie reduzieren den Arbeitsaufwand durch Isolierungs- und Trennprozesse. Ein elegantes Beispiel für diese Strategie findet sich in der Totalsynthese des Alkaloids Manzamin A (**112**, Schema 22) aus einem Meeresschwamm, bei der Martin und Mitarbeiter die tricyclische Kernstruktur der Zielverbindung durch eine neuartige Kaskadensequenz aus Stille-Kupplung und intramolekularer Diels-Alder-Reaktion aufbauten (Schema 22).^[102,103] Die Umsetzung von Vinylbromid **109** mit Tri-*n*-butyl(vinyl)zinn und einer katalytischen Menge an [Pd(PPh₃)₄] in siedendem Toluol bewirkt zuerst in einer intermolekularen Stille-Reaktion die Bildung des Diens **110**, dessen Struktur geeignet war für die anschließende *endo*-selektive intramolekulare Diels-Alder-Cycload-



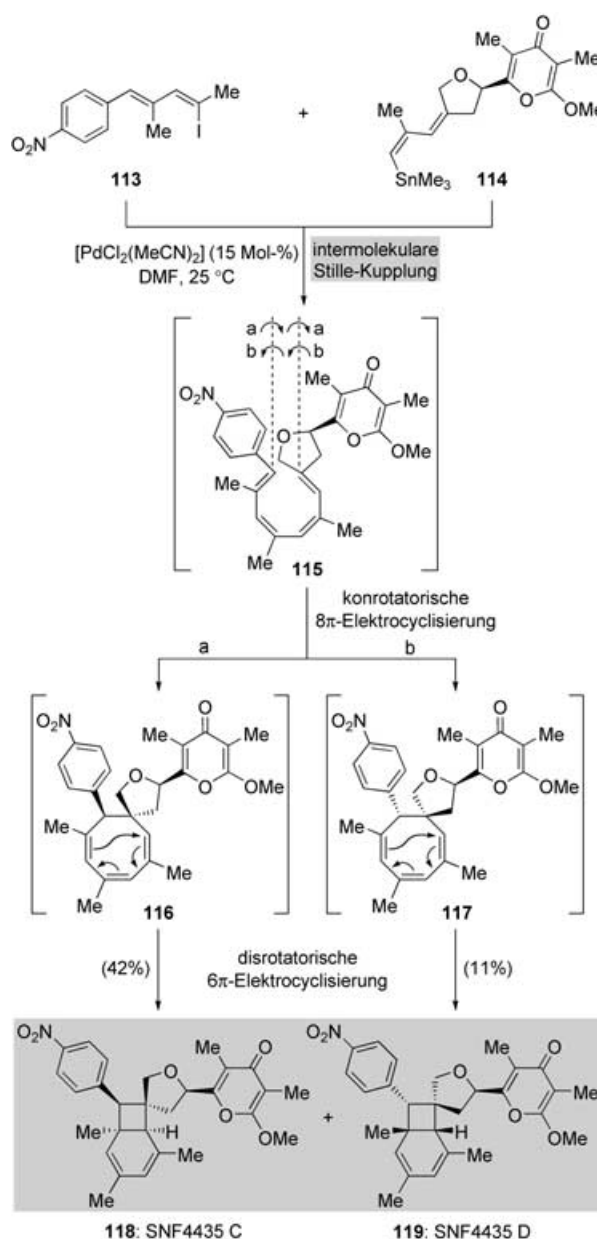
Schema 22. Eine Tandemsequenz aus intermolekularer Stille-Kupplung und intramolekularer Diels-Alder-Reaktion zum Aufbau der zentralen tricyclischen Struktur von Manzamin A (**112**) (Martin et al., 1999).^[102]

dition, die in 68 % Ausbeute zur tricyclischen Verbindung **111** als einzigem Stereoisomer führte. Diese bemerkenswerte Transformation war die erste erwähnenswerte Anwendung eines solchen Kaskadenprozesses in der Totalsynthese.^[104] Ein einziger Arbeitsschritt führte zu drei neuen Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen und drei neuen Stereozentren, wobei ein einziges Stereozentrum in der Ausgangsverbindung, dem Vinylbromid **109**, die relative und absolute Konfiguration des Produkts **111** vorgibt.

Durch Stille-Fragmentkupplungen aufgebaute Polyen-Systeme können nicht nur [4+2]-Cycloadditionen, sondern auch eine Reihe weiterer Folgereaktionen eingehen. Ein solcher Ansatz, der in jüngster Zeit einige Aufmerksamkeit erregt hat, ist die Entwicklung eines Tandemprozesses aus einer Stille-Kupplung und einer Elektrocyclisierungskaskade, der ausgehend von einfachen Kupplungspartnern schnell und hoch stereospezifisch zu polycyclischen Verbindungen führt. Erstaunliche Beispiele für diese Strategie sind die vor kurzem von Parker und Lim^[105] entwickelten Totalsynthesen von SNF4435 C (**118**) und SNF4435 D (**119**, Schema 23), zwei immunsuppressiven Wirkstoffen aus der Kulturbrühe von *Streptomyces spectabilis*.^[106]

Die zentrale Bicyclo[4.2.0]octadien-Struktur dieser faszinierenden Naturstoffe erinnert stark an die Endiandrin-säuren,^[107] für die Black und Mitarbeiter einen Biosynthesepfad mit einer Elektrocyclisierungskaskade vorschlugen,^[108] der anschließend – vor nun über 20 Jahren – experimentell durch unsere Arbeitsgruppe bestätigt wurde.^[109] Daher wurde analog postuliert, dass die SNF-Verbindungen durch Sequenzen aus konrotatorischen 8 π - und disrotatorischen 6 π -Elektrocyclisierungen des vollständig funktionalisierten *Z,Z,Z,E*-Tetraens **115** entstehen (Schema 23).^[110] Die Totalsynthese der Naturstoffe durch Parker und Lim folgte dieser biomimetischen Strategie. Ein Schlüsselschritt bestand in der Vereinigung des Vinylidids **113** mit dem Vinylstannan **114** in DMF bei Raumtemperatur in Gegenwart katalytischer Mengen an [PdCl₂(MeCN)₂]; dabei entstand stereoselektiv das mutmaßliche Tetraen-Intermediat **115**, das spontan die gewünschte Elektrocyclisierungskaskade einging und direkt eine Mischung der Zielverbindungen SNF4435 C (**118**) und SNF4435 D (**119**) in 42 bzw. 11 % Ausbeute lieferte.^[111,112] Es ist interessant, dass sich das Produktverhältnis dieser Synthese (**118/119** \approx 4:1) nicht allzu stark von dem in der Natur gefundenen Verhältnis der Verbindungen (2.3:1) unterscheidet. Diese Beobachtung und die Tatsache, dass die Elektrocyclisierungskaskade im Labor unter Standardbedingungen abläuft, lässt den Vorschlag glaubhaft erscheinen, dass dieser Biosyntheseschritt nicht enzymkatalysiert verläuft.

Zum Abschluss dieser Diskussion der Stille-Reaktion in der Totalsynthese soll auf eine interessante Entwicklung bei metallvermittelten Kreuzkupplungen von Organostannanen mit organischen Elektrophilen hingewiesen werden. In vielen Synthesen hat man von dem bereits 1990 entdeckten Einfluss von Kupfer(I)-Salzen als Cokatalysatoren^[36b] profitiert, um die Geschwindigkeit langsamer Stille-Kupplungen zu erhöhen. Vor kurzem hat die Arbeitsgruppe um Liebeskind eine „palladiumfreie Stille-Reaktion“ entwickelt, bei der die Kupplung von Organostannan und Organohalogenid durch stöchiometrische Mengen von Kupfer(I)-thiophencarboxylat



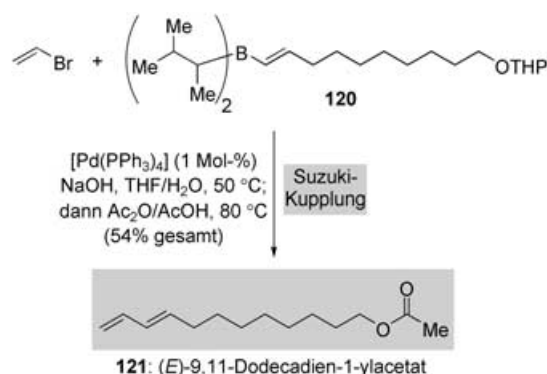
Schema 23. Ein Tandemprozess aus Stille-Fragmentkupplung und einer Elektrocyclisierungskaskade in der Totalsynthese von SNF4435 C (**118**) und SNF4435 D (**119**) (Parker und Lim, 2004).^[105]

(CuTC) vermittelt wird – rasch und unterhalb von Raumtemperatur.^[113] Diese Methode bietet eine Alternative zur üblichen palladiumkatalysierten Stille-Kupplung.^[114,115]

4. Suzuki-Reaktionen

Die erste Anwendung dieser Kreuzkupplungsreaktion in der Naturstoffsynthese beschrieben Rossi und Mitarbeiter im Jahre 1981 – nicht einmal zwei Jahre nach den bahnbrechenden Veröffentlichungen der Suzuki-Gruppe^[12] – im Zuge der Synthese von (*E*)-9,11-Dodecadien-1-yl-acetat (**121**), einem Insektenpheromon, das aus *Diparopsis castanea* isoliert

wurde.^[116] In Schema 24 ist gezeigt, wie die Zielverbindung durch die palladiumkatalysierte Kupplung des *E*-Vinylborans **120** mit Vinylbromid aufgebaut wurde. Durch anschließende Umsetzung der nicht aufbereiteten Produktmischung mit Acetanhydrid in Essigsäure gelang die direkte Umwandlung



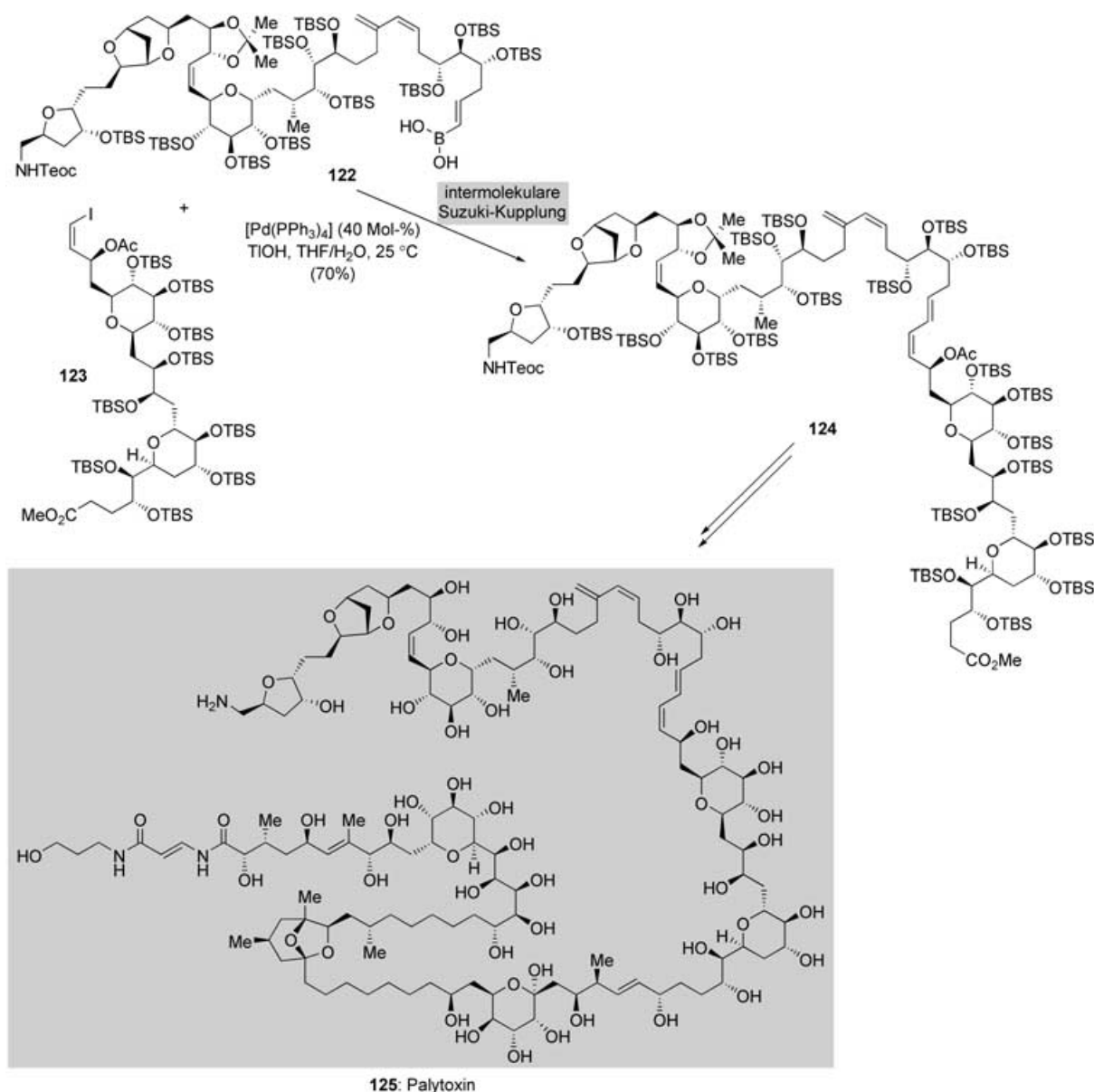
Schema 24. Die erste Anwendung der Suzuki-Reaktion in der Totalsynthese: das Insektenpheromon **121** (Rossi et al., 1981).^[116]

der Tetrahydropyranyl-Schutzgruppe in die Acetatgruppe. An heutigen Maßstäben gemessen nehmen sich diese und ähnliche frühe Anwendungen sicher bescheiden aus, sie zeigten jedoch schon früh, dass solche palladiumkatalysierten Kreuzkupplungen bei der Synthese von Dien-Systemen unter milden Bedingungen gute Ausbeuten und eine hohe Stereospezifität erzielen können, die damals übliche Olefinierungsmethoden oft vermissen ließen. Ein Vergleich dieses frühen Beispiels mit neueren Anwendungen der Suzuki-Reaktion verdeutlicht eindrucksvoll die Fortschritte bei der Entwicklung dieser Reaktion.

Eine der bemerkenswertesten Anwendungen der Suzuki-Reaktion in der Naturstoffsynthese fand sich in der Synthese von Palytoxin (**125**, Schema 25) durch Kishi und Mitarbeiter^[117] – ein Meisterstück, dem ein Ehrenplatz in der Geschichte der Totalsynthese gebührt, denn Palytoxin ist der größte Sekundärmetabolit, der bis heute synthetisiert wurde, sowohl was das Molekulargewicht als auch was die Zahl von Stereozentren betrifft.^[118] Nicht weniger bedeutsam ist die Tatsache, dass dieses Mammutprojekt – wie es oft bei Totalsynthesen der Fall ist – zur Entwicklung einer Reihe nützlicher Reaktionen und Syntheseprotokolle geführt hat, unter anderem zu verfeinerten Bedingungen für die Suzuki-Kupplung. Die ersten Ansätze zur Vereinigung der fortgeschrittenen Intermediate **122** und **123** (Schema 25) unter den damals üblichen Suzuki-Kupplungsbedingungen führten zu frustrierenden Misserfolgen, sodass man notgedrungen begann, nach Methoden zur Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit zu suchen. Hierbei wurde gefunden, dass die Verwendung von TIOH als Base einen derart günstigen Effekt hatte,^[119] dass die gewünschte Kupplung von **122** mit **123** mit einer substöchiometrischen Menge an $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ (40 Mol-%) in wasserhaltigem THF bereits bei Raumtemperatur schnell ablief. Ausgehend von der so erhaltenen Zwischenstufe **124** konnte die Totalsynthese von Palytoxin in einer Reihe weiterer Stufen zum Abschluss geführt werden.

Die Verwendung von Thalliumsalzen als Basen in Suzuki-Kupplungen hat sich seither oft bewährt, besonders bei empfindlichen Substraten, die bei längerer Reaktionsdauer unter basischen Bedingungen labil sind.^[120] Evans und Starr nutzten dieses Protokoll in ihrer kürzlich beschriebenen Totalsynthese von (–)-FR182877 (**132**, Schema 26),^[121] einem strukturell und biologisch bemerkenswerten hexacyclischen Naturstoff, der aus einer *Streptomyces*-Spezies isoliert wurde.^[122] Die Autoren nahmen an, dass das fortgeschrittene acyclische Intermediat **128** durch die selektive Suzuki-Kupplung der Boronsäure **127** mit der *E*-Vinylbromid-Einheit im 1,1-Dibromolefin **126** aufgebaut werden könnte. Bei der praktischen Umsetzung dieser Kupplung probierten sie zuerst ein TIOEt-vermitteltes Verfahren nach Roush und Mitarbeitern.^[120] Das gewünschte Produkt **128** wurde unter diesen Bedingungen zwar erhalten (40 % Ausbeute), die Reaktion wurde aber dadurch verkompliziert, dass durch die Reaktion von Boronsäure **127** mit beiden Brom-Einheiten des Dibromids **126** unerwartet große Mengen (ca. 20 %) eines Nebenprodukts entstanden. Daraufhin wurden einige andere Basen getestet, diese führten aber zu unzähligen Nebenprodukten durch konkurrierende Zersetzung der Ausgangsverbindungen **126** und **127**. Fündig wurde man schließlich in Form von Ti_2O_3 , das eine verbesserte Selektivität für das gewünschte Kupplungsprodukt **128** und eine akzeptable Reaktionsgeschwindigkeit bei Raumtemperatur bewirkte. Unter den optimalen Kupplungsbedingungen (5 Mol-% $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$, Ti_2O_3 , THF/ H_2O (3:1), 23 °C) wurde die Verbindung **128** in der ausgezeichneten Ausbeute von 84 % erhalten.

Aus diesen Schwierigkeiten können wir eine Lehre ableiten, die nicht nur für die Suzuki-Reaktion, sondern für die meisten Übergangsmetallkatalysierten Kohlenstoff-Kohlenstoff-Kupplungen gilt: dass nämlich oft eine große Ausdauer erforderlich ist, um die besten experimentellen Bedingungen für eine bestimmte Reaktion ausfindig zu machen, und dass diese Bedingungen häufig stark vom Substrat abhängig sind. Allgemein anwendbare Kupplungsverfahren, die für alle Substratarten gleichermaßen wirksam wären, ließen sich in der organischen Synthese mit Übergangsmetallen bislang nicht etablieren. Zu beachten ist, dass die Selektivität der Bildung von **128** im vorliegenden Fall darauf beruht, dass die *E*-Vinylbromid-Einheit des 1,1-Dibromolefins **126** schneller oxidativ an die Pd^0 -Spezies addiert als die sterisch stärker gehinderte *Z*-Vinylbromid-Einheit; dieses allgemeine Phänomen wurde seit seiner Entdeckung durch Roush und Riva^[123] umfassend in der Naturstoffsynthese genutzt. Nach der Umwandlung des Intermediats **128** in die pentacyclische Verbindung **129** mithilfe einer Kaskadensequenz transannularer Diels-Alder-Reaktionen,^[124,125] die zuerst in einem Biosynthesevorschlag von Sorensen und Mitarbeitern erwähnt wurde,^[126] mussten Evans und Starr das verbliebene Bromatom im Intermediat **129** durch eine Methylgruppe ersetzen; auch diese Aufgabe wurde mit einer Suzuki-Reaktion gelöst. Einer früheren Arbeit von Gray und Mitarbeitern folgend,^[127] führte die gewünschte Transformation durch Umsetzung des Bromids **129** mit Trimethylboroxin (**130**), $[\text{PdCl}_2(\text{dppf})]$ (10 Mol-%) und Cs_2CO_3 in wasserhaltigem DMF bei 100 °C zu Verbindung **131** in 71 % Ausbeute. Bei diesem Schritt wurden nicht nur die vinyloge Esterfunktion und die drei



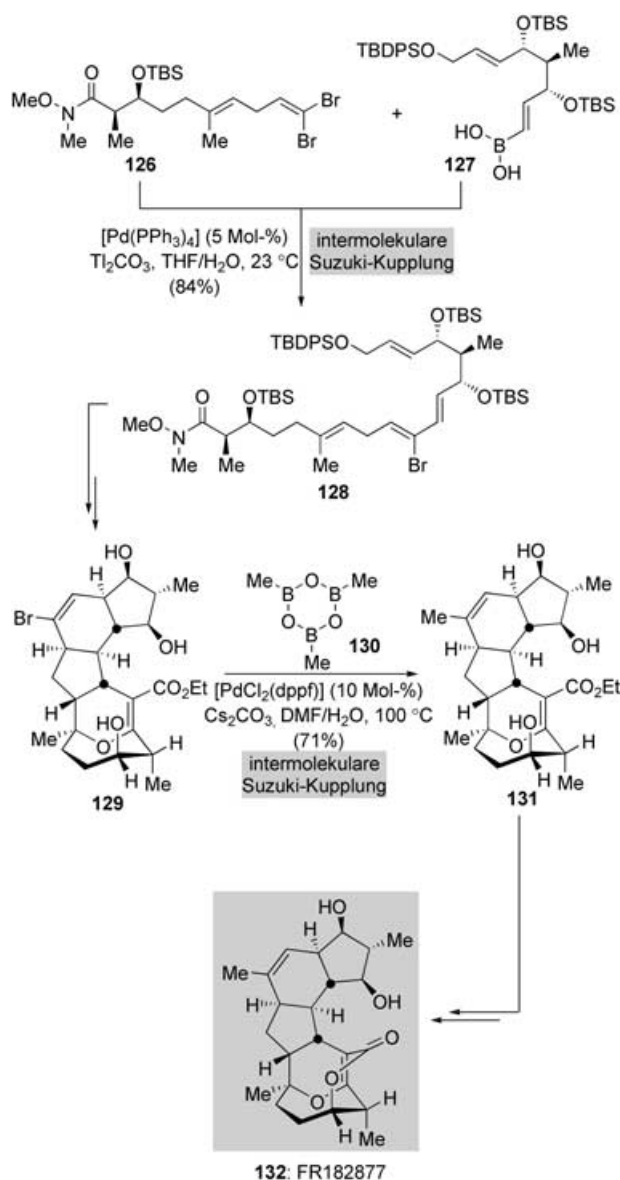
Schema 25. Einsatz eines Thalliumsalzes als Base in einer Suzuki-Fragmentkupplung zur Totalsynthese von Palytoxin (**125**) (Kishi et al., 1994).^[17]

ungeschützten Hydroxygruppen toleriert, sondern auch die empfindliche und stark gespannte Anti-Bredt-Doppelbindung^[128] am Brückenkopfatom blieb unbeschädigt.

Wie im vorhergehenden Abschnitt angesprochen, ist die Suzuki-Reaktion eine der gebräuchlichsten, wenn nicht die verbreitetste Methode für Aryl-Aryl-Verknüpfungen in der modernen organischen Synthese. Die allgegenwärtige Rolle von Biarylsystemen in einer Vielzahl wissenschaftlich und ökonomisch bedeutsamer Gebiete – von Naturstoffen bis hin zu Liganden für die asymmetrische Katalyse, Pharmazeutika und Nanomaterialien – erklärt, warum in jüngster Vergangenheit großangelegte Forschungsaktivitäten unternommen wurden, um die Effizienz derartiger Suzuki-Reaktionen zu verbessern. Im Rahmen dieses Aufsatzes sollen die Aryl-Aryl-Suzuki-Kupplungen, etwas willkürlich, in zwei Kategorien unterteilt werden: 1) Reaktionen, die zu Biphenyl-artigen Systemen einschließlich Binaphthylen führen, und 2) Re-

aktionen, die Heteroatom-haltige Biaryle aufbauen. Für Anwendungen beider Kategorien in der Totalsynthese haben wir Beispiele ausgewählt.

Als erste Beispiele für die erste Kategorie präsentieren wir die Ansätze zur Totalsynthese des Vancomycin-Aglycons (**141**, Schema 27), die zunächst durch unsere Arbeitsgruppe^[129] und anschließend durch Boger und Mitarbeitern beschrieben wurden.^[130] Die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung, die die Arylringe A und B verbindet, ist ein erstklassiger Kandidat für eine Suzuki-Kupplung, sodass diese Reaktion in beiden Fällen die beste Methode war.^[131] Bei der Planung dieses Syntheseschritts ist jedoch ein zusätzliches Problem zu beachten, nämlich die Atropisomerie des Kupplungsprodukts infolge der eingeschränkten Rotation um die Biarylachse.^[132] So war denkbar, dass die von unserer Arbeitsgruppe angewendete Kupplung der Boronsäure **133** mit dem Iodid **134** zu beiden atropisomeren Produkten, **135** und **136**, führt (Sche-



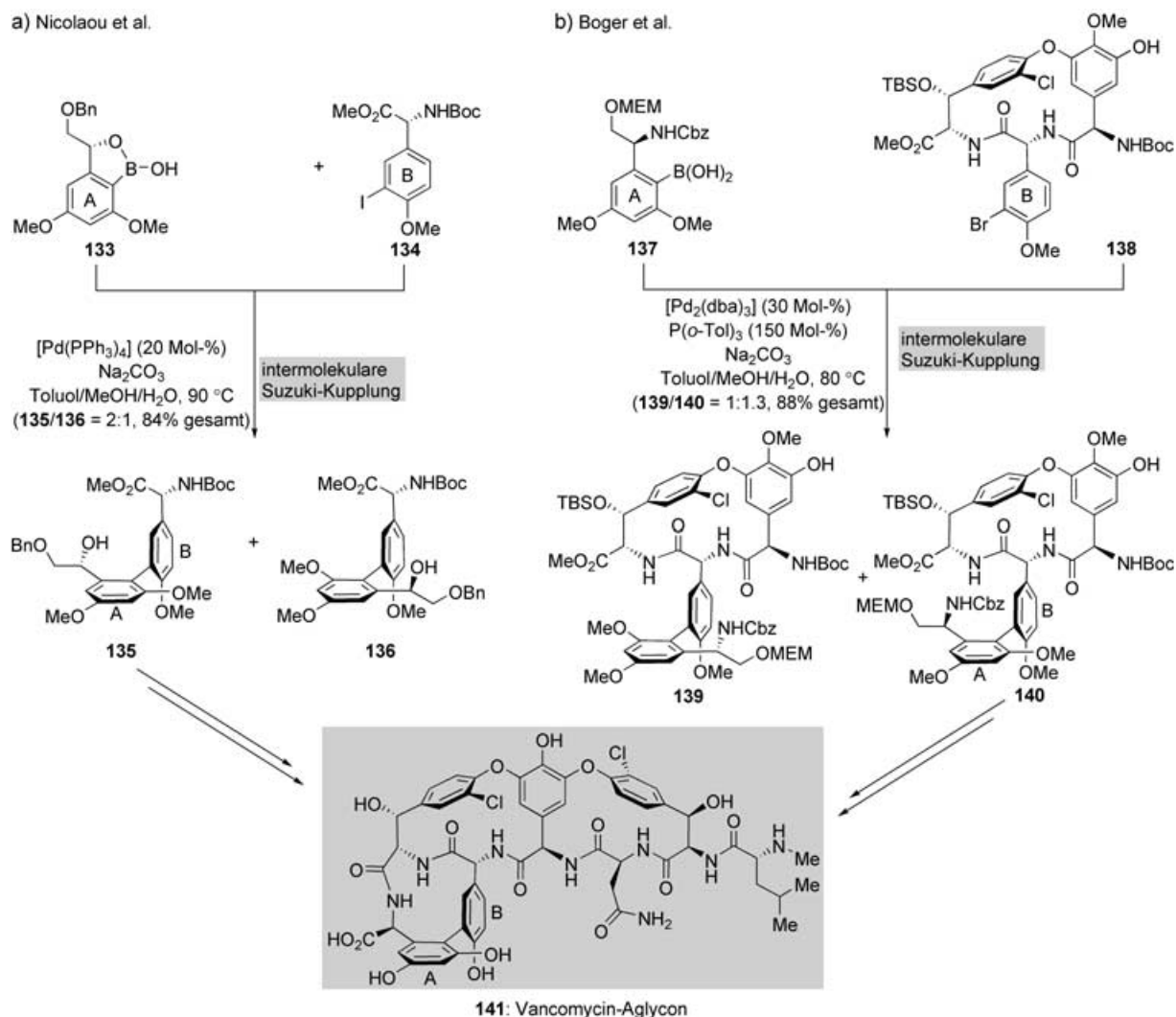
Schema 26. Suzuki-Reaktionen in der Totalsynthese von FR182877 (**132**) (Evans und Starr, 2002).^[121]

ma 27a), und es war auf den ersten Blick nur schwer abzuschätzen, welche Verbindung bevorzugt entstehen würde. Es zeigte sich, dass die optimalen Kupplungsbedingungen (Na_2CO_3 und 20 Mol-% $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ in Toluol/ $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (20:2:1) bei 90 °C) die beiden Stereoisomere **135** und **136** im Verhältnis 2:1 lieferten (Gesamtausbeute 84 %). Glücklicherweise stimmte die Konfiguration des überwiegend gebildeten Produkts **135** mit derjenigen des gewünschten Aglycons überein, und nach der chromatographischen Abtrennung des unerwünschten, in geringerem Umfang gebildeten Isomers **136** wurde die Totalsynthese abgeschlossen.

Die Synthesestrategie der Arbeitsgruppe um Boger sah ebenfalls eine Suzuki-Kupplung zwischen einer A-Ring-Teilstruktur mit Boronsäure-Einheit und einer B-Ring-Teilstruktur mit dem Arylhalogenid für die entscheidende Biarylverknüpfung vor, ihr Ansatz unterschied sich aber in zwei

Punkten von unserer Vorgehensweise. Erstens wurde ein weiter fortgeschrittenes B-Ring-Halogenid verwendet (**138**, Schema 27b), das den Makrocyclus mit dem CD-Ring-Diarylether bereits enthielt. Zweitens gingen sie davon aus, dass zwar die inhärente Stereoselektivität bezüglich der Chiralitätsachse bei der Suzuki-Kupplung nicht steuerbar sein würde, eine anschließende thermische Äquilibration der atropisomeren Produkte aber bevorzugt zum gewünschten Atropisomer führen könnte. Die Kupplung des Bromids **137** mit der Boronsäure **138** ergab erwartungsgemäß eine Mischung annähernd gleicher Anteile des gewünschten Produkts **140** und des unerwünschten Atropisomers **139** (**139/140** \approx 1:1.3), die Ausbeute des Prozesses war aber auch hier hervorragend (88 %). Dass die Kupplungspartner **137** und **138** sterisch befrachtet und elektronenreich waren, macht die Gesamteffizienz dieser Suzuki-Reaktion umso bemerkenswerter. Der Schlüssel zum Erfolg war die Anwendung des Katalysatorsystems aus $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ (30 Mol-%) und $\text{P}(o\text{-Tolyl})_3$ (150 Mol-%). In derartigen Kupplungen bei höheren Reaktionstemperaturen hat sich $\text{P}(o\text{-Tolyl})_3$ oft als ein besserer Ligand erwiesen als das früher üblichere PPh_3 . Dies trifft besonders dann zu, wenn sich die organischen Elektrophile bei der oxidativen Addition an Pd^0 widerspenstig verhalten, da das sperrigere Phosphan die unerwünschte Quaternisierung des Phosphoratoms durch das Halogenid zurückdrängt und außerdem den thermisch stabileren 14-Elektronen-Komplex $[\text{Pd}(\text{P}(o\text{-Tolyl})_3)_2]$ bildet.^[133] Nach Trennung der beiden Produkte konnte die unerwünschte Komponente **139** durch Erhitzen auf 120 °C in Chlorbenzol thermisch zu einer Mischung der beiden Atropisomere äquilibriert werden, in der das gewünschte Stereoisomer **140** signifikant angereichert war (**139/140** \approx 1:3). Auf diese Weise ließ sich die Selektivität der Suzuki-Kupplung bezüglich der Chiralitätsachse indirekt steuern, sodass der größte Teil des Materials in der gewünschten Weise umgewandelt wurde. Die stereogene Achse der bereits enthaltenen C-O-D-Diaryl-Einheit wurde unter den Bedingungen der thermischen Äquilibration des AB-Ringsystems in **139** nicht beeinflusst, da die Aktivierungsbarriere ihrer Isomerisierung deutlich höher ist (30.4 gegenüber 25.1 kcal mol⁻¹).

Als weiteres Beispiel für die Verwendung der Suzuki-Kupplung beim Aufbau atropisomerer Systeme stellen wir die von Dawson und Mitarbeitern entwickelte Totalsynthese von Michellamin B vor (**148**, Schema 28),^[135] einem repräsentativen Vertreter einer Klasse homo- und heterodimerer Alkaloid-Naturstoffe mit Anti-HIV-Aktivität.^[134] Die Kupplung des enantiomerenreinen Bromtetrahydroisochinolins **142** mit der Naphthylboronsäure **143** in Gegenwart von $\text{Ba}(\text{OH})_2$ und einer katalytischen Menge an $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ in wasserhaltigem DME bei 85 °C ergab eine annähernd äquimolare Mischung der beiden atropisomeren Produkte **144** und **145** in einer Ausbeute von 82 %. Die Wahl der Suzuki-Reaktion für diese Aufgabe war nicht unwesentlich durch die zuvor veröffentlichten Modelluntersuchungen von Hoyer und Chen beeinflusst, die nachgewiesen hatten, dass dieser Prozess bei der Vereinigung ähnlich gehinderter und elektronenreicher Arylderivate sowohl der Stille-Reaktion als auch der palladiumkatalysierten Kreuzkupplung von Zinkderivaten klar überlegen ist.^[136] Dass dieser Schritt nicht atroposelektiv war, konn-



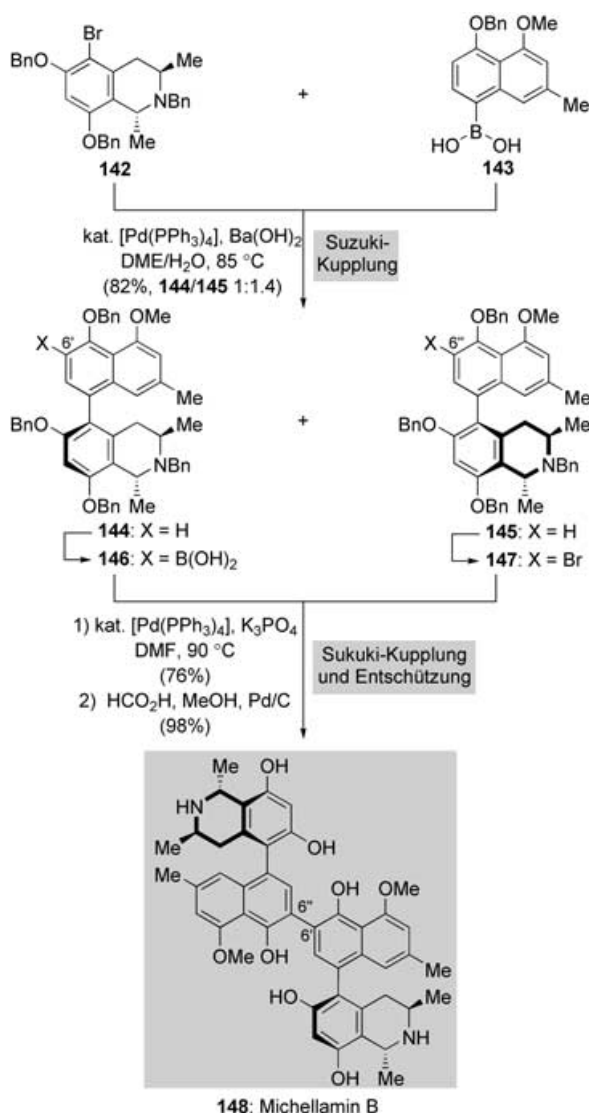
Schema 27. Atropselektive Ansätze zum Aufbau der AB-Ring-Biaryldomäne des Vancomycin-Aglycons (**141**). a) Nicolaou et al., 1998;^[129] b) Boger et al., 1999.^[130]

ten Dawson und Mitarbeiter zu ihrem Vorteil nutzen, da die Konfigurationen der beiden Kupplungsprodukte **144** und **145** genau denjenigen der „unteren“ und „oberen“ Hälfte des Naturstoffs entsprachen. Es musste also nur ein Weg gefunden werden, die Intermediate **144** und **145** durch eine Bindung zwischen C6' und C6'' (Michellamin-B-Nummerierung) miteinander zu verknüpfen, um eine direkte und stereospezifische Route zum kompletten Michellamin-B-Gerüst zu erhalten. Tatsächlich gelang es, **144** und **145** regioselektiv in das entsprechende Boronsäure- (**146**) bzw. Bromderivat (**147**) umzuwandeln, die durch eine weitere Suzuki-Kupplung verknüpft wurden. Entfernen der acht Benzylschutzgruppen des Kupplungsprodukts nach Standardverfahren führte schließlich zur Zielverbindung **148**.^[137]

Die Kupplung von **146** und **147** wurde zunächst unter den früher in der Synthese angewendeten Bedingungen versucht, was eine Produktausbeute von 61 % ergab. Später konnte die Ausbeute dieser zweiten Vereinigung unter wasserfreien Bedingungen (kat. $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$, K_3PO_4 , DMF, 90°C) auf 76 % gesteigert werden; dies überrascht, da Wasser nicht nur

generell toleriert wird, sondern oft vorteilhaft für die Suzuki-Reaktion ist. Bezüglich der neu geknüpften C6'-C6''-Bindung wird keine Atropisomerie beobachtet, da die Rotation um diese Bindung anscheinend nicht ausreichend sterisch eingeschränkt ist.

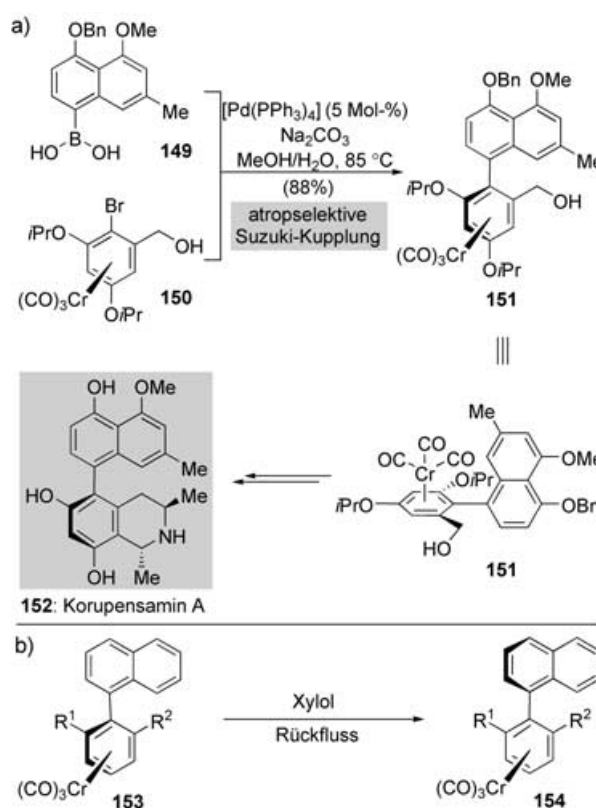
Einen interessanten Ansatz zum Problem der Atropisomerie in der Biarylsynthese entwickelten Uemura und Mitarbeiter durch Einsatz von planar-chiralen Tricarbonyl-(aren)chrom-Komplexen^[138] in palladiumkatalysierten Kreuzkupplungen.^[139] Ein anschauliches Beispiel für diese Strategie liefert die Synthese des Alkaloids Korupensamin A (**152**, Schema 29),^[140] das formal als Monomereinheit der oben besprochenen Michellamin-Alkaloide betrachtet werden kann. Schema 29a zeigt die Suzuki-Kupplung der Naphthylboronsäure **149** mit dem enantiomerenreinen Tricarbonylchrom-Komplex von Arylbromid **150**, die glatt das Biaryl **151** als einziges Stereoisomer ergab (88 % Ausbeute). Die Richtung der stereochemischen Induktion bei der Bildung der stereogenen Biarylachse im Produkt **151** wird durch die Chiralität des Tricarbonylchrom-Komplexes **150** vorgege-



Scheme 28. Eine Folge von Aryl-Aryl-Suzuki-Kupplungen in der Totalsynthese von Michellamin B (**148**) (Dawson et al., 1996).^[135]

ben; das in Schema 29a gezeigte Produkt hat dieselbe Konfiguration wie Korupensamin A (**152**). Die Autoren hatten dieses Ergebnis auf der Grundlage früherer Studien an ähnlichen hoch stereoselektiven Kreuzkupplungen vorhergesagt, es zeigte sich allerdings, dass die Richtung der stereochemischen Induktion deutlich von *ortho*-Substituenten am Tricarbonyl(aren)chrom-Komplex beeinflusst wurde.^[141] Das Intermediat **151** wurde anschließend in einer Reihe weiterer Schritte in die Zielverbindung **152** umgewandelt, wobei die Konfiguration bezüglich der Biarylachse erhalten blieb.

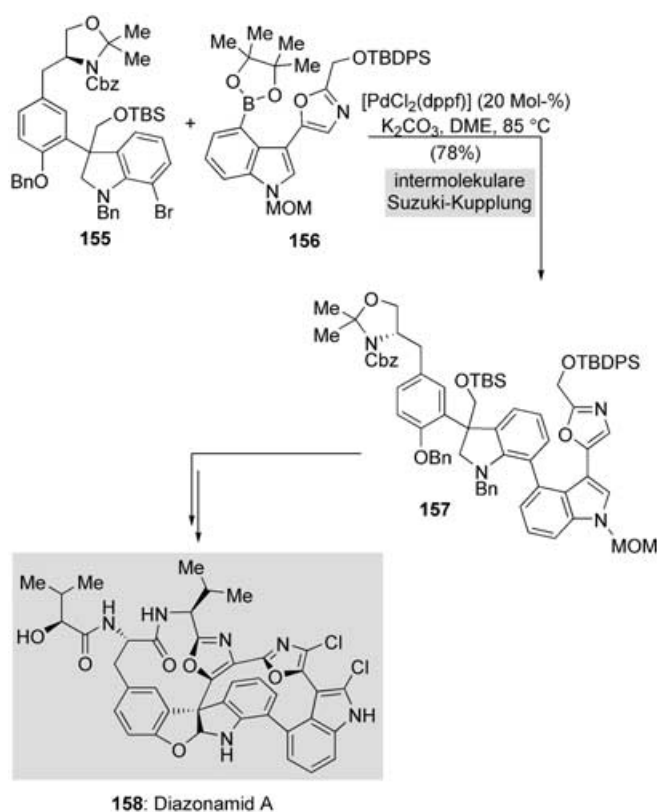
Überraschenderweise entsteht bei dieser Kupplungsreaktion (**149** + **150** → **151**) das thermodynamisch weniger stabile Isomer, in dem der Ring der Naphthyleinheit und die Tricarbonylchrom-Einheit auf der gleichen Seite liegen (*syn*), was zu spürbaren sterischen Wechselwirkungen führt (wie in **151**). Um diese unerwartete Beobachtung zu erklären, wurde vorgeschlagen, dass das Isomer **151** als kinetisches



Scheme 29. Atroposelektive Suzuki-Kupplung eines planar-chiralen Tricarbonyl(aren)chrom-Komplexes in der enantioselektiven Synthese von Korupensamin A (**152**) (Uemura et al., 2000).^[140]

Reaktionsprodukt gebildet wird, das sich unter den Reaktionsbedingungen nicht in das thermodynamisch stabilere Isomer umwandelt. Es wurde auch nachgewiesen, dass einige dieser kinetischen Kupplungsprodukte anschließend zu den thermodynamisch stabileren *anti*-Atropisomeren isomerisierten (**153** → **154**, Schema 29b), sodass beide Biaryl-Atropisomere selektiv ausgehend von einem einzigen chiralen Chromkomplex erhältlich sind. Diese Ergebnisse sind eindrucksvoll, doch der Nutzen der Methode ist eingeschränkt, weil die enantiomerenreinen (oder enantiomerenangereicherten) chiralen Chromkomplexe oft alles andere als leicht erhältlich sind. Insgesamt können all die Möglichkeiten, die die beschriebenen Übergangsmetallkatalysierten Reaktionen bieten, nicht darüber hinwegtäuschen, dass uns in jeder Hinsicht allgemeine Methoden für die selektive Synthese von Biaryl-Atropisomeren noch immer fehlen.

Trotz dieser bestehenden Einschränkungen ist die Suzuki-Reaktion eine außerordentlich effektive und leistungsfähige Methode für Aryl-Aryl-Verknüpfungen, insbesondere mit empfindlichen, hoch funktionalisierten Substraten und für den Aufbau von sterisch befrachteten Systemen. Das bestätigt der zweite Anlauf zur Synthese der revidierten Struktur^[142] von Diazonamid A durch unsere Arbeitsgruppe im Jahre 2003.^[143] Wie in Schema 30 gezeigt, gelang die Verknüpfung der Indolinylnbromid- und Indolylboronester-Bausteine **155** und **156** durch Einsatz einer katalytischen Menge an [PdCl₂(dppf)] (20 Mol-%) in Gegenwart von K₂CO₃ in wasserfreiem



Schema 30. Bildung eines Biaryl-Systems durch eine Suzuki-Kupplung in der Totalsynthese von Diazonamid A (**158**) (Nicolaou et al., 2003).^[143]

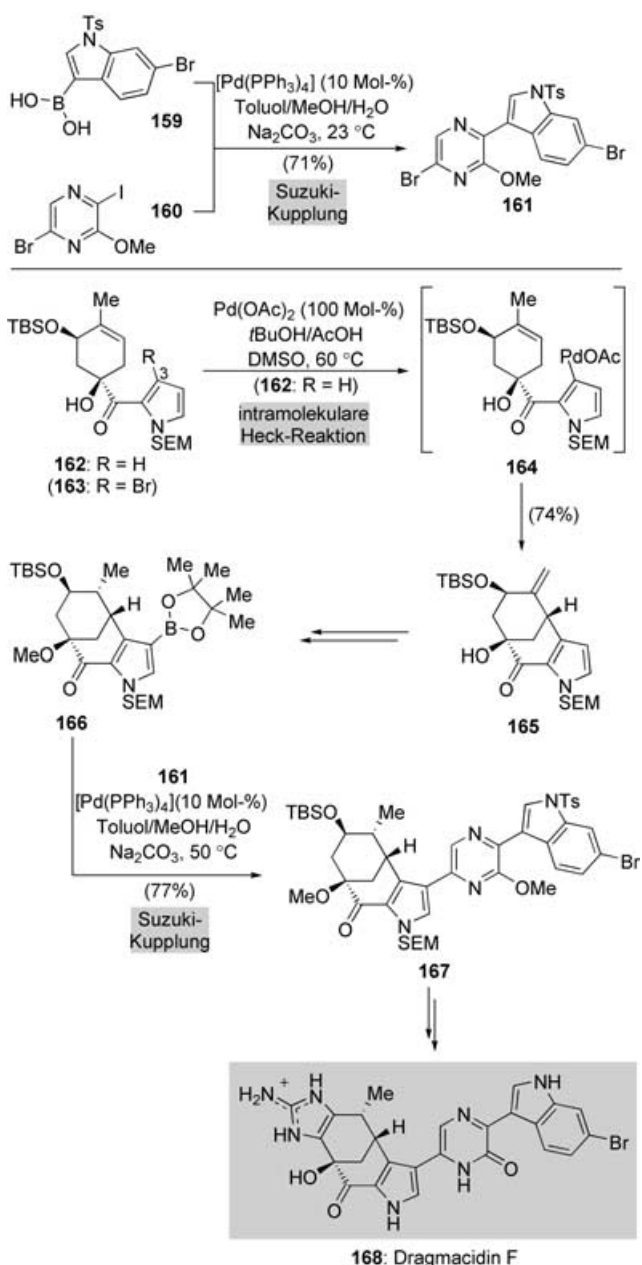
und entgastem DME bei 85 °C. Das auf diesem Weg erhaltene fortgeschrittene Intermediat **157** enthält bis auf eines alle aromatischen Systeme der Zielverbindung **158**; dies unterstreicht sowohl das Ausmaß der Konvergenz dieser Synthese (und somit auch ihre Effizienz) als auch die schnelle Zunahme an Molekülkomplexität, die durch die Suzuki-Reaktion und verwandte Prozesse erzielbar ist.^[144, 145]

Palladiumkatalysierte Reaktionen haben auch die Synthese heteroatomhaltiger Biarylsysteme nachhaltig beeinflusst, und auch hier spielte die Suzuki-Reaktion eine Vorreiterrolle.^[146] In den vergangenen 25 Jahren hat ein grundsätzliches Umdenken stattgefunden: weg vom Aufbau dieser Strukturen durch iterative (und oft umständliche) Synthesen der Heterocyclen durch klassische Cyclisierungen und Cyclokondensationen, hin zur direkten palladiumkatalysierten Vereinigung vorab gebildeter und oft vollständig funktionalisierter Heterocyclen.^[147]

Ein anschauliches Beispiel ist die kürzlich von Stoltz und Mitarbeitern beschriebene elegante Synthese von Dragmacidin F (**168**, Schema 31),^[148] die gleich zwei Kupplungsreaktionen aufbietet. In einer vorbildlich geplanten Sequenz von Suzuki-Kupplungen wurde das Pyrazin-Derivat **160** zuerst mit der Indolylboronsäure **159** zum Dibromid **161** verknüpft, das anschließend mit dem fortgeschrittenen Pyrrolylboronester-Fragment **166** gekuppelt wurde, um in einer schnellen Synthese zum Naturstoff mit seinem zentralen heptacyclischen Gerüst zu gelangen. Die Selektivität dieser Transformationen ist hervorragend, und die benötigte Indolylbromid-Einheit

geht aus beiden Umwandlungen unbeschädigt hervor. Die Selektivität beruht darauf, dass 1) die Kohlenstoff-Halogen-Bindungen der Pyrazine schneller oxidativ an die Pd⁰-Spezies addieren als die entsprechenden Kohlenstoff-Halogen-Bindungen des Benzenoids und dass 2) Kohlenstoff-Iod-Bindungen stärker zur oxidativen Addition neigen als entsprechende Kohlenstoff-Brom-Bindungen.

Als ein wichtiger Punkt wurde erkannt, dass die genaue Kontrolle der Reaktionstemperatur entscheidend ist, um die gewünschte Selektivität zu erzielen. Interessanterweise kam diese Kupplungsstrategie erst deshalb zum Einsatz, weil frühere Versuche, ähnliche polycyclische Strukturen durch klassische Cyclokondensationen fortgeschrittener Interme-



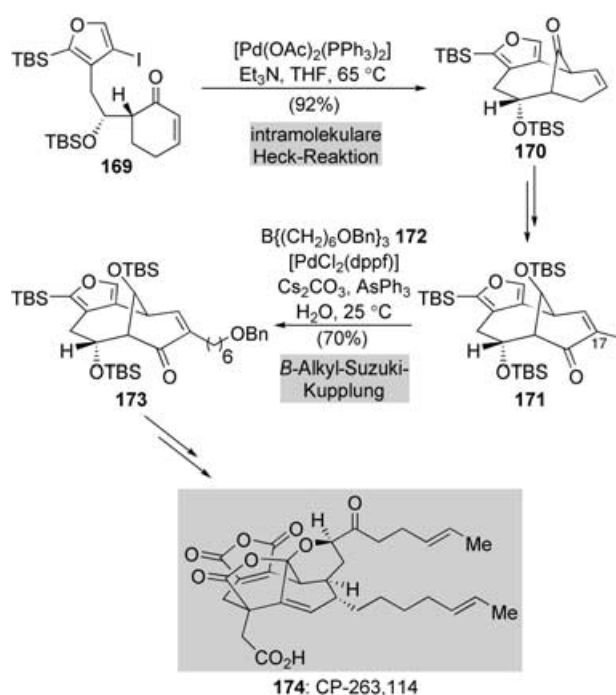
Schema 31. Mehrere palladiumkatalysierte Kohlenstoff-Kohlenstoff-Verknüpfungen in der Totalsynthese von Dragmacidin F (**168**) (Stoltz et al., 2004).^[148]

diat aufzubauen, am widrigen Verhalten der Reaktionspartner in den erforderlichen Cyclisierungen scheiterten.^[149]

Palladiumvermittelte Reaktionen waren auch hilfreich bei der Synthese des Pyrrol-Kupplungspartners **166**, bei der als entscheidender Schritt zur Kohlenstoff-Kohlenstoff-Kupplung eine oxidative Heck-Cyclisierung des monosubstituierten Pyrrols **162** die sterisch befrachtete bicyclische Struktur **165** mit anelliertem Pyrrolring in guter Ausbeute und als einziges Regio- und Stereoisomer ergab. Diese Reaktion, die einem verwandten Beispiel in der Synthese von Okaramin N (**55**; siehe Schema 11, Abschnitt 2) ähnelt, gelang zwar nicht mit katalytischen Palladiummengen, ist aber dennoch bemerkenswert, da dabei die C-H-Bindung an der desaktivierten C3-Position der Acylpyrrol-Einheit funktionalisiert wird. Darüber hinaus war diese direkte Cyclisierung der Verbindung **162** (R=H) hinsichtlich der Regioselektivität und Gesamtausbeute der intramolekularen Heck-Reaktion des entsprechenden Bromids **163** (R=Br) überlegen.

Ein wichtiger Fortschritt der Suzuki-Reaktion war die Entwicklung der *B*-Alkyl-Suzuki-Miyaura-Kupplung. Bei dieser palladiumkatalysierten Kupplung von Vinyl- oder Arylhalogeniden oder -triflaten wird – im Unterschied zu den häufiger angewandten Verfahren mit Übertragung von Vinyl- oder Arylgruppen – eine Alkylgruppe (mit sp^3 -hybridisiertem C-Atom) von der Organoborankomponente übertragen. Die *B*-Alkyl-Suzuki-Miyaura-Kupplungen haben eine deutlich größere Anwendungsbreite als die bereits erwähnten $C(sp^3)$ - $C(sp^2)$ -Stille-Reaktionen,^[150] da eine große Vielfalt von Alkylboranen (typischerweise durch die regio- und chemoselektive Hydroborierung leicht zugänglicher Alkenvorstufen in situ generierbar) eingesetzt werden kann.^[151] Während die in diesem Abschnitt bisher vorgestellten Suzuki-Kupplungen den Aufbau von Dien-Systemen und Biaryl-Strukturmotiven zum Ziel hatten, dient die *B*-Alkyl-Suzuki-Miyaura-Reaktion meistens, aber keinesfalls immer, dem stereoselektiven Aufbau isolierter C-C-Doppelbindungen. Über die ersten Beispiele berichteten Miyaura und Suzuki im Jahre 1986,^[152] und seit der bahnbrechenden Anwendung in der Totalsynthese von (+)-Quadrilur im Jahre 1990 durch die Arbeitsgruppe um Mori^[153] ist die *B*-Alkyl-Suzuki-Miyaura-Kupplung zu einer vielseitigen und leistungsfähigen Methode in der Totalsynthese aufgestiegen.^[154] In jüngerer Zeit hat sich die Reaktion insbesondere als eine Alternative zur Ringschlussmetathese von Olefinen etabliert. In diesem Zusammenhang sollten die vor noch kürzerer Zeit erzielten großen Fortschritte bei der Entwicklung praktischer Methoden für die Kupplung von Alkylhalogeniden (sp^3) mit Vinyl- und Arylorganoborspezies (sp^2) erwähnt werden – die Reaktivität der beiden Verknüpfungszentren der Reaktionspartner konnte also umgekehrt werden.^[16]

Im Laufe ihrer langwierigen^[155] (und schließlich erfolgreichen)^[156] Versuche zur Totalsynthese der strukturell einzigartigen Nonadrid-Naturstoffe CP-225,917 und CP-263,114^[157] setzten Danishefsky und Mitarbeiter eine *B*-Alkyl-Suzuki-Miyaura-Kupplung ein, um ein Seitenketten-Surrogat an C17 des funktionalisierten tricyclischen α -Iodenons **171** anzubringen (Schema 32). So führte die Kupplung von **171** mit dem Trialkylboran **172** in Gegenwart von Cs_2CO_3 , katalytischen Mengen an $[PdCl_2(dppf)]$ und $AsPh_3$ in wasser-



Schema 32. Eine Sequenz aus intramolekularer Heck- und intermolekularer *B*-Alkyl-Suzuki-Reaktion in der Totalsynthese von CP-263,114 (**174**) (Danishefsky et al., 2000).^[156]

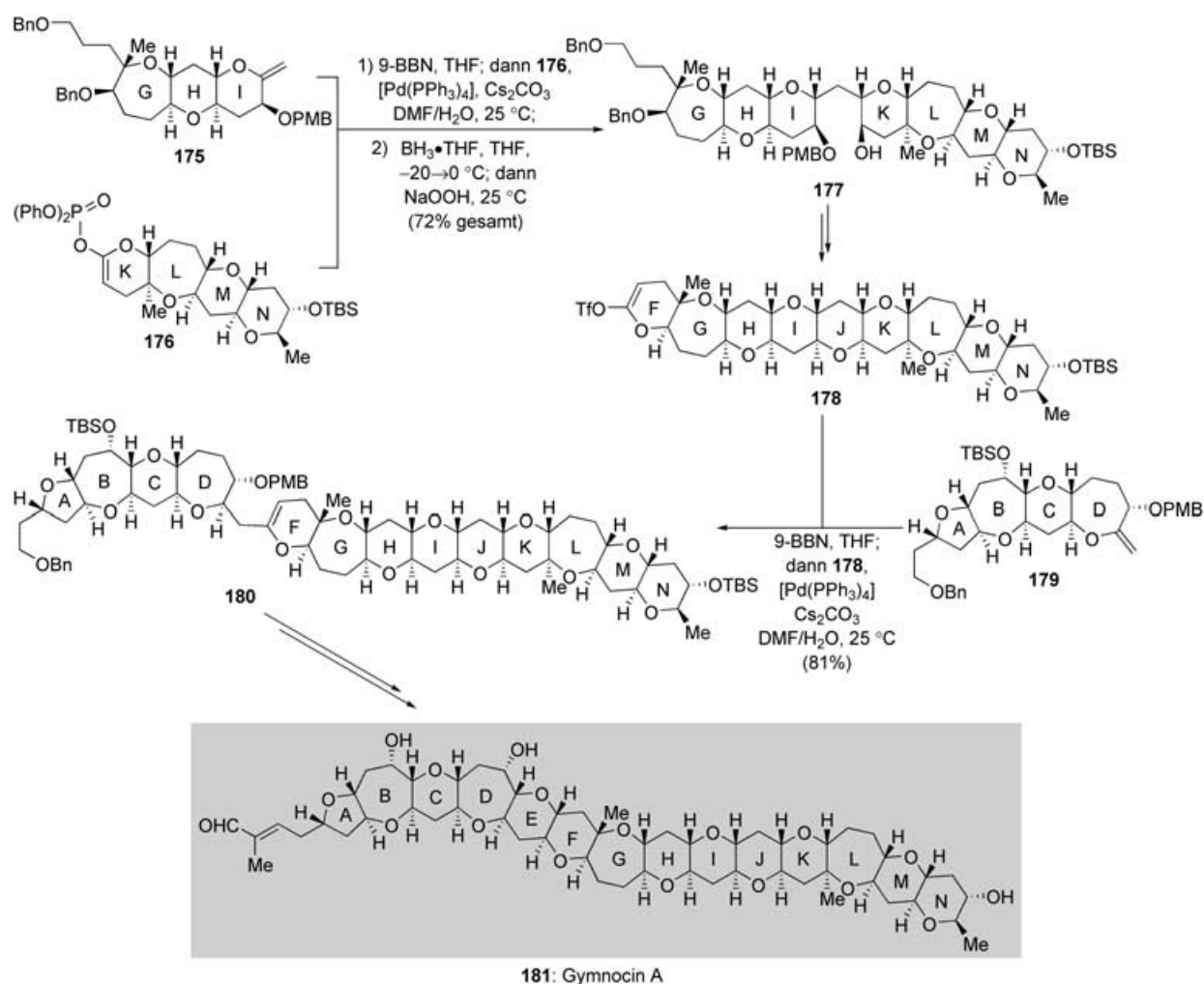
haltigem DMF glatt in 70% Ausbeute zum alkylierten Produkt **173**.

Diese durch Johnson und Mitarbeiter im Jahre 1993 eingeführten Reaktionsbedingungen für die *B*-Alkyl-Suzuki-Miyaura-Kupplung fanden in der Folge vielfach Anwendung,^[158] und $[PdCl_2(dppf)]$ erwies sich oft als der Katalysator der Wahl. Als Erklärung wurde vorgeschlagen, dass der sperrige zweizählige Ligand die unerwünschte β -Hydrid-Eliminierung aus dem transmetallierten Komplex $[Pd(dppf)(Alkyl)(Vinyl)]$ verlangsamt,^[159] während der große Bisswinkel des Liganden die Geschwindigkeit der konkurrierenden reduktiven Eliminierung erhöht, die zur Bildung des Produkts führt.^[160] Der α -Iodenon-Kupplungspartner **171** wurde in wenigen Stufen aus der tricyclischen Verbindung **170** hergestellt, die ihrerseits durch eine andere palladiumkatalysierte Kupplung – die intramolekulare Heck-Cyclisierung der *anti*-Aldol-Vorstufe **169** – synthetisiert wurde (Schema 32). Die Umsetzung von **169** mit einer katalytischen Menge an $[Pd(OAc)_2(PPh_3)_2]$ in THF in Gegenwart von Et_3N bei 65 °C führte in einer glatten, wenn auch etwas langsamen Cyclisierung (für vollständigen Umsatz wurden vier Tage benötigt) in 92% Ausbeute zur gewünschten tricyclischen Verbindung **170**. Die Regioselektivität dieser Reaktion ist bemerkenswert, denn die Kupplung erfolgt ausschließlich zwischen dem Furanring und dem α -Kohlenstoffatom des α,β -ungesättigten Systems, während keinerlei Produkt der ebenfalls vorstellbaren Kupplung des Furanrings mit dem β -Kohlenstoffatom beobachtet wird. Diese Selektivität ist vermutlich die Folge eines kleinen, aber entscheidenden Unterschieds zwischen den Konformationen (und folglich den relativen Energien) der beiden unterschiedlichen 1,2-Insertionsmodi.

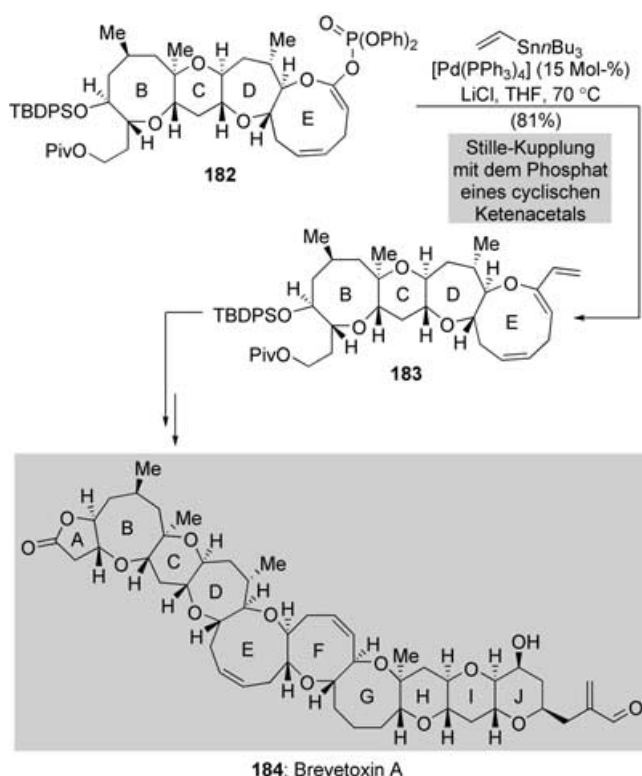
Die Leistungsfähigkeit der *B*-Alkyl-Suzuki-Miyaura-Reaktion bei der Verknüpfung von Fragmenten zeigt sich eindrucksvoll in der kürzlich durch Sasaki und Tsukano^[164,165] beschriebenen Totalsynthese von Gymnocin A,^[161] einem marinen Naturstoff aus der Klasse der polycyclischen Ether, die mit dem berühmten Phänomen der Roten Algenblüte („red tide“) in Verbindung gebracht werden.^[162,163] Die Grundzüge der hoch konvergenten Synthesestrategie sind in Schema 33 aufgezeigt. Nach der regio- und diastereoselektiven Hydroborierung des exocyclischen Enolethers **175** mit 9-BBN wurde das Alkylboranaddukt ohne Reinigung mit einem Phosphat eines cyclischen Ketenacetals, **176**, unter Johnson-Bedingungen zur Reaktion gebracht. Die anschließende regio- und stereoselektive Hydroborierung/Oxidation des resultierenden dreifach substituierten Enolethers lieferte **177** in guter Gesamtausbeute (72 %). Das Kupplungsprodukt **177** wurde dann in das Triflat eines cyclischen Ketenacetals (**178**) umgewandelt, das in der zweiten *B*-Alkyl-Suzuki-Miyaura-Fragmentkupplung mit einer Alkylboranspezies, die durch Hydroborierung der exocyclischen Enolether-Einheit von ABCD-Ring-Baustein **179** erhalten wurde, in 81 % Ausbeute zu Verbindung **180** reagierte. Ausgehend vom Intermediat **180** wurde die Totalsynthese von Gymnocin A

(**181**) in wenigen Schritten abgeschlossen. Bedenkt man die komplexe Struktur und die Größe der einzelnen Fragmente, so bestätigt die bemerkenswerte Effizienz dieser zweiten Kreuzkupplung die Leistungsfähigkeit und Zuverlässigkeit des Verfahrens in der Totalsynthese. Die Arbeitsgruppe um Sasaki hat diesen effizienten Weg zur Konstruktion von Polyethern weiterentwickelt und auf diese Weise die Totalsynthesen einer Reihe weiterer Vertreter dieser Klasse mariner Naturstoffe abgeschlossen.^[166]

Die Verwendung von Phosphaten cyclischer Ketenacetale in palladiumkatalysierten Kreuzkupplungen wurde durch unsere Arbeitsgruppe erforscht,^[167] und wir waren anschließend auch die ersten, die ein solches Verfahren zur Totalsynthese des marinen Polyether-Neurotoxins Brevetoxin A nutzten (**184**, Schema 34).^[168] Die Anwendungsbreite der Methode wurde später auf Phosphate cyclischer Aminale ausgedehnt.^[169] Phosphate cyclischer Ketenacetale (oder Aminale) sind durch Umsetzung der entsprechenden Lactone (oder Lactame) mit einer starken, nicht nucleophilen Base und anschließendes Abfangen mit Diphenylphosphorylchlorid leicht herstellbar. Sie reagieren glatt in einer Vielzahl palladiumkatalysierter Kohlenstoff-Kohlenstoff-Kupplungen, darunter Stille-, Suzuki- und Sonogashira-Kupplungen, sowie in



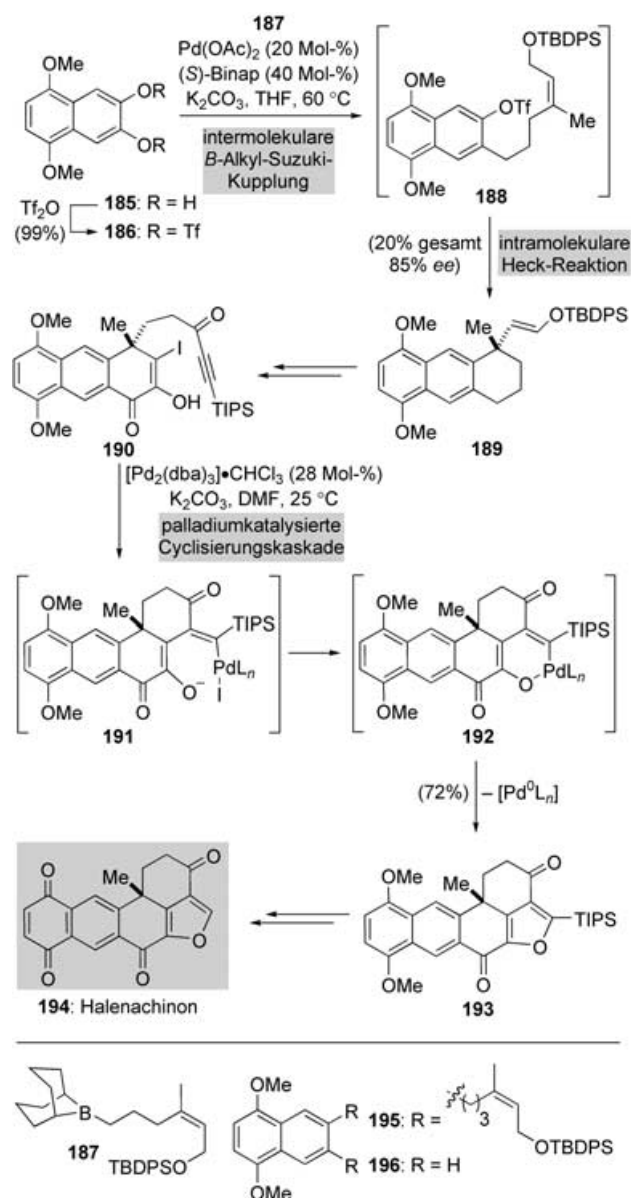
Schema 33. Intermolekulare *B*-Alkyl-Suzuki-Miyaura-Kupplungen in der Totalsynthese von Gymnocin A (**181**) (Sasaki et al., 2003).^[161]



Scheme 34. Anwendung von Phosphaten cyclischer Ketenacetale als organische Elektrophile in einer palladiumkatalysierten Kreuzkupplung bei der Totalsynthese von Brevetoxin A (**184**) (Nicolaou et al., 1998).^[168]

carbonylierenden Reaktionen. Darüber hinaus sind die Phosphate cyclischer Ketenacetale oft bessere Substrate für diese palladiumkatalysierten Reaktionen als die entsprechenden Triflate cyclischer Ketenacetale, denn sie sind stabiler, und die Reagentien zu ihrer Herstellung sind billiger.^[168,169]

Shibasaki und Mitarbeiter verwendeten eine Reihe neuartiger palladiumkatalysierter Transformationen in ihrem eleganten Ansatz zur Synthese von Halenachinon (**194**, Schema 35) und verwandten pentacyclischen marinen Naturstoffen.^[170] Die Autoren hatten zuvor eine mühsame Schutzgruppenroute vom symmetrischen Catechol-Derivat **185** zur fortgeschrittenen tricyclischen Verbindung **189** ausgearbeitet, wobei die C-C-Bindungen durch eine intermolekulare *B*-Alkyl-Suzuki-Miyaura-Kupplung und eine intramolekulare Heck-Cyclisierung aufgebaut wurden. Eine stark verbesserte Methode erbrachte die Anwendung einer Kaskadensequenz aus einer intermolekularen *B*-Alkyl-Suzuki-Miyaura-Kupplung und einer intramolekularen asymmetrischen Heck-Cyclisierung, die den sechsgliedrigen Ring an die symmetrische Bis(triflat)-Vorstufe **186** anellierte und zugleich das benzyli-sche quartäre Stereozentrum einfuhrte. Das gewünschte Produkt **189** entstand nun in einem einzigen Arbeitsschritt aus dem Bis(triflat) **186** durch Umsetzung mit dem Boran **187**,^[171] K_2CO_3 und katalytischen Mengen an $Pd(OAc)_2$ (20 Mol-%) und (*S*)-Binap (40 Mol-%) in THF bei 60 °C. Die tricyclische Verbindung **189** wurde mit guter Enantioselektivität gebildet (85 % ee), die niedrige Gesamtausbeute von 20 % konnte jedoch nicht gesteigert werden.



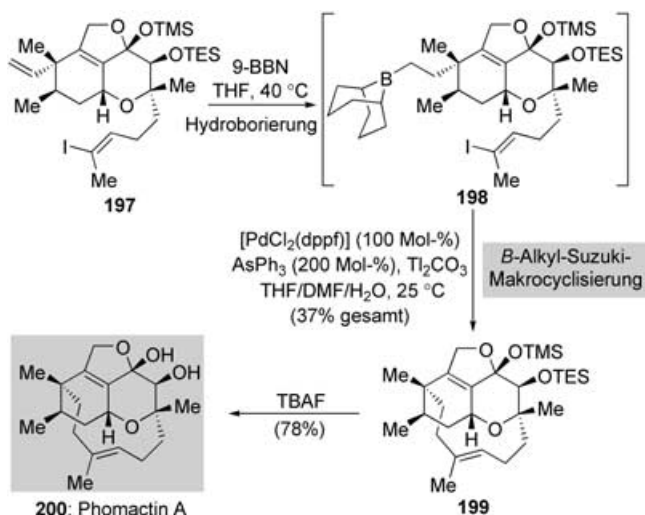
Scheme 35. Palladiumkatalysierte Kaskadenreaktionen in der Totalsynthese von Halenachinon (**194**) (Shibasaki et al., 1996).^[170]

Als in größeren Mengen anfallende Nebenprodukte dieser Reaktion wurden die reduzierte Verbindung **196** und das Produkt der doppelten Suzuki-Kupplung, **195**, identifiziert. Dessen Bildung kann dadurch erklärt werden, dass Heck-Reaktionen generell langsamer ablaufen als Suzuki-Kupplungen. Erstaunlicherweise zeigte es sich, dass die Verwendung von achiralen Liganden mit deutlich besseren Umsätzen zur (racemischen) tricyclischen Verbindung **189** führte. Ersetzte man (*S*)-Binap durch $AsPh_3$, so war die Ausbeute des Kaskadenprozesses mehr als doppelt so hoch (46 % anstelle 20 %). Nach Umwandlung des Cyclisierungsprodukts **189** in das acetylenische Keton **190** wurden in einer palladiumkatalysierten Cyclisierungskaskade die beiden fehlenden Ringe, einschließlich des hoch substituierten Furanrings, unter Bildung des pentacyclischen Diketons **193** in einer einzigen Stufe aufgebaut.^[172] Einige weitere Schritte schlossen

die Totalsynthese von Halenachinon (**194**) ab. Insgesamt erzeugten die beiden palladiumkatalysierten Reaktionen vier neue Bindungen (darunter drei Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen), drei neue Ringe und, enantioselektiv, ein quartäres Stereozentrum.^[173]

Die intramolekulare *B*-Alkyl-Suzuki-Miyaura-Reaktion ist eine wertvolle, wenn auch noch recht unerforschte und wenig genutzte Ergänzung zum Repertoire der Ringschlussmethoden. Mit dieser Kreuzkupplungsmethode lassen sich insbesondere endo- und exocyclische Alken-Systeme mit definierter Konfiguration der Doppelbindung hoch regio- und stereoselektiv aufbauen, insbesondere wenn die neuen Ringe an bereits vorhandene cyclische Systeme anelliert werden. Die ersten solchen Anwendungen, im Jahre 1989, zielten auf den Aufbau von fünf- und sechsgliedrigen Ringssystemen ab,^[174] später kamen zahlreiche andere Ringgrößen hinzu.

Über eine der elegantesten Anwendungen der intramolekularen *B*-Alkyl-Suzuki-Miyaura-Kupplung in der Totalsynthese berichteten Halcomb und Mitarbeiter beim Ringschluss des zwölfgliedrigen Makrocyclus des Terpenoid-Naturstoffs Phomactin A (**200**, Schema 36).^[175] Nach Herstellung



Schema 36. Anwendung der *B*-Alkyl-Suzuki-Miyaura-Kupplung zur Makrocyclisierung in der Synthese von Phomactin A (**200**) (Halcomb und Mohr, 2003).^[175]

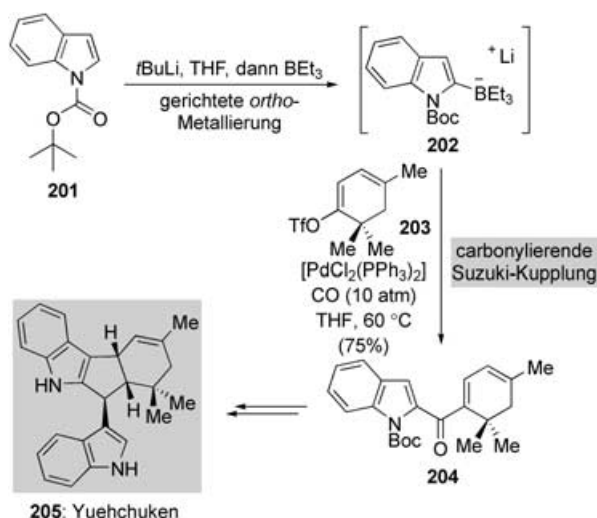
der vollständig funktionalisierten tricyclischen Vorstufe **197** bestand das größte Hindernis der Synthese darin, den Makrocyclus in Gegenwart der übrigen empfindlichen Funktionalitäten, namentlich des geschützten Dihydroxyfuran-Motivs, aufzubauen. Dabei gelang die regioselektive Hydroborierung (Anti-Markownikow-Addition) des terminalen Alkens in Gegenwart von tri- und tetrasubstituierten C-C-Doppelbindungen durch Umsetzung von **197** mit 9-BBN in THF bei 40 °C zum primären Trialkylboran-Intermediat **198**. Ohne weitere Reinigung wurde dieses Intermediat langsam einer Mischung aus $[\text{PdCl}_2(\text{dppf})]$ (100 Mol-%), AsPh_3 (200 Mol-%) und Ti_2CO_3 in THF/DMF/ H_2O zugegeben, wobei **199**, das gewünschte Produkt der transannularen Makrocyclisierung, in 37% Ausbeute entstand. Die folgende

Entmaskierung der beiden geschützten Hydroxygruppen schloss die Totalsynthese ab.

Obgleich der Makrocyclisierungsschritt eine bestenfalls mäßige Ausbeute lieferte und eine große „Katalysator“-Menge benötigte, setzte er neue Maßstäbe für solche Prozesse. Dass ausschließlich die (gewünschte) primäre Alkylgruppe vom Boratom (in Form des entsprechenden at -Komplexes) bei der Transmetallierung im Katalysezyklus übertragen wird, ist darauf zurückzuführen, dass diese Gruppe mit einer viel höheren Geschwindigkeit in der Transmetallierung reagiert als die sekundären Alkylgruppen am Boratom. Folgerichtig sind nur wenige für Synthesen nützliche *B*-Alkyl-Suzuki-Miyaura-Kupplungen mit sekundären Alkylboranspezies beschrieben worden.^[176] Es wurde gefunden, dass die Wahl der Base über die Effizienz der Reaktion entscheidet, wobei Ti_2CO_3 die besten Resultate ergab (nicht Cs_2CO_3 , wie in den Originalbedingungen nach Johnson). Vermutlich beschleunigt die Thalliumsalz-Base die gewünschte Makrocyclisierung stärker als die konkurrierende intermolekulare Oligomerisierung; eine solche Selektivität lässt sich auch durch Arbeiten unter hoher Verdünnung erreichen.^[177] Der Makrocyclisierungsschritt wurde für ein spätes Synthesestadium eingeplant, da man annahm, dass die starre tricyclische Kernstruktur den gewünschten intramolekularen Prozess unterstützen würde. Wie erwartet, wurde ausschließlich das Cyclisierungsprodukt **199** als einziges Stereoisomer und unter Retention der Konfiguration der trisubstituierten Alken-Einheit gebildet. Diese Möglichkeit zur Steuerung der Olefin-Konfiguration bei Makrocyclisierungen erweist sich als Vorteil gegenüber den entsprechenden Ringschlussmetathesen von Olefinen, bei denen häufig Isomerenmischungen entstehen und der stereochemische Verlauf der Ringschlussreaktion generell nicht vorhersagbar ist. Daher bietet sich die intramolekulare *B*-Alkyl-Suzuki-Miyaura-Kupplung als Ergänzung zu Metatheseprotokollen an.

Ähnlich wie die zuvor beschriebenen carbonylierenden Stille-Reaktionen bietet auch die palladiumkatalysierte Dreikomponenten-Kreuzkupplung organischer Elektrophile mit Kohlenmonoxid und Organoboranverbindungen einen effizienten Zugang zu unsymmetrischen Ketonen ausgehend von einfacheren Bausteinen.^[178] Diese Reaktion war einer der Schlüsselschritte in der Synthese des Bis(indol)-Alkaloids Yuehchukun (**205**, Schema 37) durch Ishikura und Mitarbeiter,^[179] die die carbonylierende Suzuki-Reaktion zum schnellen Aufbau des 2-Indolylketon-Intermediats **204** nutzten. Wie in Schema 37 gezeigt, führte eine *ortho*-Metallierung^[180] von *N*-Boc-Indol (**201**) und nachfolgende Umsetzung mit Triethylboran zur Bildung des at -Komplexes **202**, der nicht isoliert, sondern direkt einer Lösung des Vinyltriflats **203** und einer katalytischen Menge von $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ in THF bei 60 °C unter Kohlenmonoxid-Überdruck (10 atm) zugegeben wurde, wodurch die gewünschte Kupplung in guter Gesamtausbeute gelang.

Es fällt auf, dass bei diesem Kreuzkupplungsschritt keine zusätzliche Base erforderlich war, da der negativ geladene, vierfach koordinierte Boratkomplex, der im Transmetallierungsschritt des Katalysezyklus reagiert, bereits vorhanden ist. Die Verwendung von Kohlenstoffmonoxid unter erhöhtem Druck hat sich oft bewährt, um die gelegentlich als



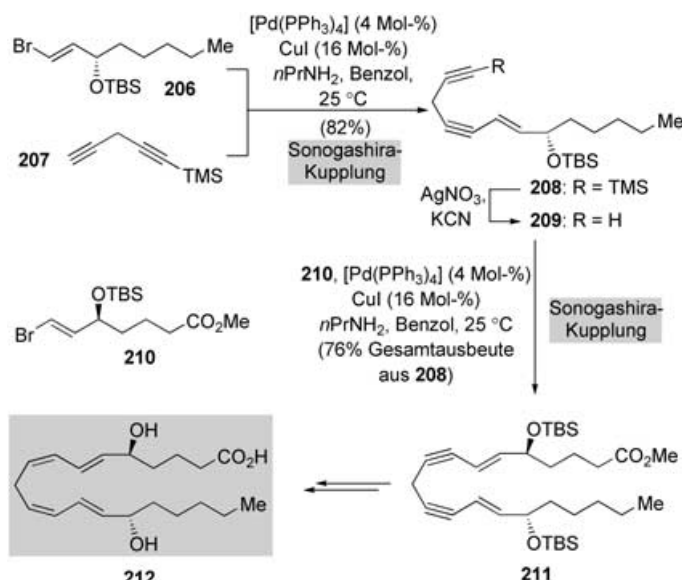
Schema 37. Carbonylierende Suzuki-Kupplung von **202** und **203** in der Totalsynthese von Yuehchuken (**205**) (Ishikura et al., 1996).^[179]

Nebenreaktion carbonylierender palladiumkatalysierter Reaktionen auftretende direkte Kupplung des organischen Elektrophils mit der Organometallkomponente (ohne Kohlenmonoxidinsertion) zu unterdrücken.^[181] Eine Reihe von Vinyl- und Arylhalogeniden und -triflats sind geeignete Kupplungspartner in diesem carbonylierenden Prozess, sodass eine Vielfalt von 2-Indolylketon-Derivaten zugänglich ist.^[182] Diese Methode zur regioselektiven Acylierung an der 2-Position von Indolen ist komplementär zu den länger bekannten Friedel-Crafts-Acylierungen, die bevorzugt zur Funktionalisierung an der 3-Position des Indol-Systems führen.^[183]

5. Sonogashira-Reaktionen

Die Sonogashira-Reaktion ist in den vergangenen Jahren zu einer der allgemeinsten, zuverlässigsten und effektivsten Methoden für die Synthese von substituierten Alkinen aufgestiegen.^[184] Einen nützlichen Zugang zu substituierten Alkinen bietet zwar auch die palladiumkatalysierte Kupplung von vorab gebildeten Metallacetylen (z. B. Zn-,^[185] Mg-,^[186] B-,^[187] Al-^[188] und Sn-Derivaten)^[189] mit organischen Elektrophilen, dennoch ist das Sonogashira-Protokoll (mit Kupfer(I)-Salzen als Cokatalysatoren) wegen seiner großen Anwendungsbreite und bequemen Ausführbarkeit die am häufigsten verwendete palladiumkatalysierte Alkinylierungsmethode in der Totalsynthese.

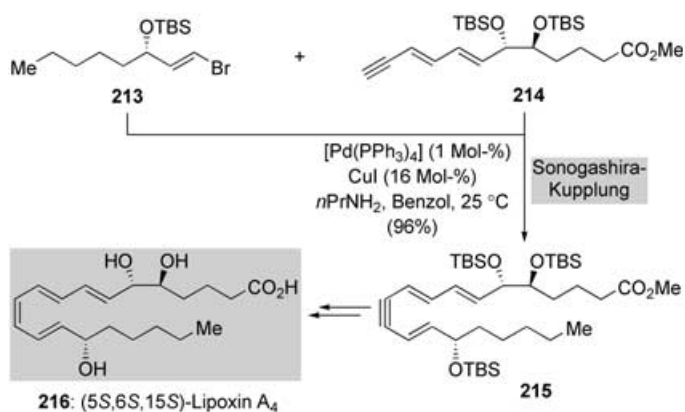
Eine der ersten Anwendungen der Sonogashira-Reaktion in der Totalsynthese war eine allgemeine Syntheseroute zu den biologisch wichtigen Lipoxinen und verwandten Eicosanoiden, die unsere Arbeitsgruppe Anfang der 80er Jahre erarbeitete. Als ein anschauliches Beispiel diskutieren wir die stereospezifische Synthese von (5*S*,15*S*)-Dihydroxy-6,13-*trans*-8,11-*cis*-eicosatetraensäure ((5*S*,15*S*)-DiHETE, **212**, Schema 38),^[190] einem wichtigen Metabolit der Arachidonsäure. Abgesehen von der stereoselektiven Erzeugung der beiden entfernt liegenden hydroxysubstituierten Chiralitäts-



Schema 38. Eine Folge von Sonogashira-Kupplungen in der Totalsynthese von (5*S*,15*S*)-DiHETE (**212**) (Nicolaou und Webber, 1984).^[190]

zentren besteht das zentrale Problem bei der Synthese dieser und ähnlicher hochgradig ungesättigter Verbindungen im Aufbau der aliphatischen Kette mit Doppelbindungen definierter Konfiguration. Unser Lösungsansatz bestand in der stereospezifischen Bildung der konjugierten ungesättigten Systeme durch Sonogashira-Kupplungen, bei denen die Acetylen-Komponenten als maskierte *Z*-Alken-Motive auftreten (Schema 38). Die Kupplung des *E*-Vinylbromids **206** mit dem terminalen Alkin **207** unter Einwirkung von [Pd(PPh₃)₄] (4 Mol-%), CuI (16 Mol-%) und *n*PrNH₂ (1.2 Äquiv.) in Benzol lieferte bei Raumtemperatur glatt und in guter Ausbeute das Endiin **208**. Wie erwartet, entstand nur ein einziges Stereoisomer von **208** unter Retention der *E*-Konfiguration der Doppelbindung. Die Freisetzung der terminalen Acetylen-Einheit ergab Verbindung **209**, die in einer zweiten Sonogashira-Reaktion, diesmal mit dem Vinylbromid **210**, unter denselben Kupplungsbedingungen und wiederum in guten Ausbeuten stereoselektiv das Bis(enin) **211** lieferte. Durch diesen konvergenten und flexiblen Ansatz wurde das gesamte Molekülgerüst des Naturstoffs schnell aufgebaut, und als übrige Syntheseschritte verblieben nur noch die selektive Hydrierung der beiden Alkin-Einheiten unter Lindlar-Bedingungen und das Entfernen der Schutzgruppen.

Durch Variation dieses allgemeinen Sonogashira-Protokolls konnten einige strukturell und biosynthetisch verwandte Eicosanoid-Naturstoffe hergestellt werden, einschließlich der Sekundärmetaboliten der Lipoxin-Familie. Ein Beispiel ist die Synthese von (5*S*,6*S*,15*S*)-Lipoxin A₄ (**216**, Schema 39), das durch eine glatt verlaufende Kupplung der enantiomerenreinen Bausteine **213** und **214** und anschließende Lindlar-Reduktion samt Entschützung erhalten wurde.^[191] Eine Vielzahl von isomeren Lipoxin-A-^[192] und Lipoxin-B-Derivaten^[193] wurde auf ähnlichem Wege synthetisiert, was nicht nur die Identifizierung und Strukturaufklärung vieler natürlicher Isomere dieser Reihe möglich machte, sondern auch ausrei-



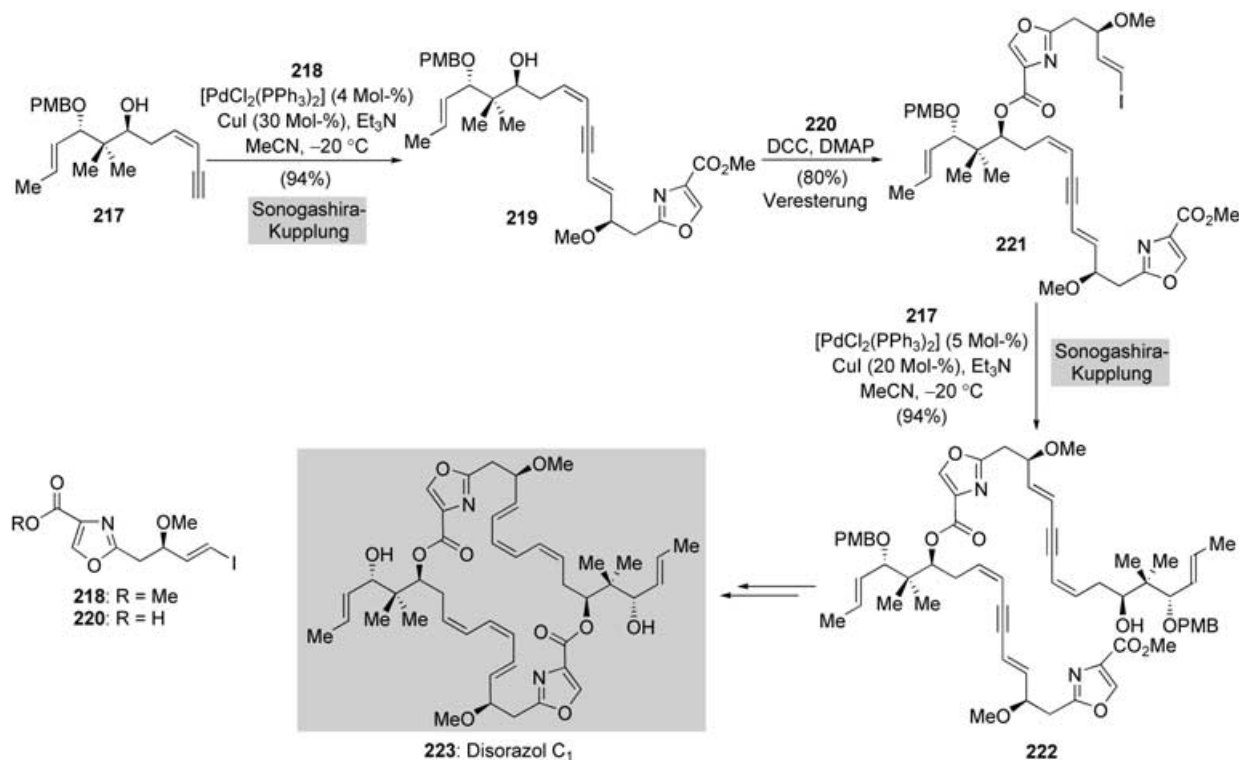
Schema 39. Anwendung einer Sonogashira-Fragmentkupplung in der Totalsynthese von (5S,6S,15S)-Lipoxin A₄ (216) (Nicolaou et al., 1985).^[191]

chende Mengen dieser Materialien für weitere biologische Untersuchungen lieferte.^[194]

Diese instruktiven Beispiele weisen die Sonogashira-Reaktion als eine wichtige Alternative zu Stille- und Suzuki-Reaktionen für die stereoselektive Synthese von Polyen-Systemen aus, wenn sich in einem zweistufigen Protokoll der Alkin-Alken-Verknüpfung eine selektive Reduktion der Dreifachbindung anschließt. Diese Vorgehensweise ist besonders dann nützlich, wenn sich die Organostannan- oder Organoborkomponente der Stille- bzw. Suzuki-Kupplung als entweder nicht zugänglich oder zu instabil für einen Einsatz in der Synthese erweist. Es ist wichtig anzumerken, dass sowohl *E*- als auch *Z*-Alkene problemlos stereoselektiv

aus der Alkinvorstufe erhalten werden können: Während die *Z*-Isomere typischerweise durch katalytische Hydrierung hergestellt werden, steht zur Synthese der entsprechenden *E*-Isomere eine Reihe von Methoden zur Verfügung,^[195] darunter die besonders praktikabel scheinenden chemoselektiven Hydrosilylierungsverfahren, die kürzlich von den Gruppen um Fürstner^[196] und Trost^[197] entwickelt wurden.

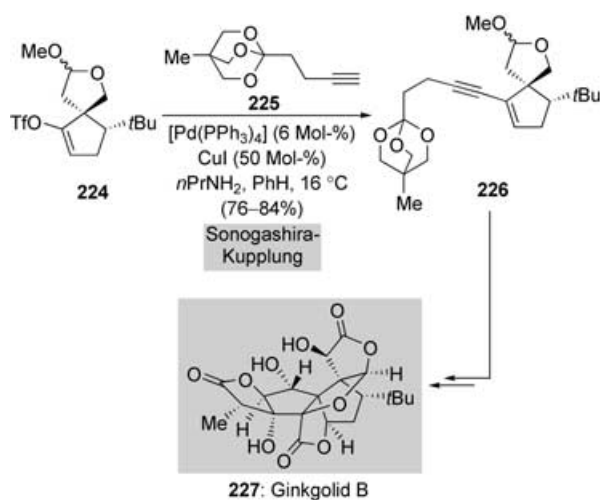
Die Leistungsfähigkeit der Sonogashira-Reaktion bei der Verknüpfung von Fragmenten zeigt sich eindrucksvoll in der Synthese von Disorazol C₁ (223, Schema 40) durch Wipf und Graham.^[198] In Anbetracht der symmetrischen Struktur dieser Verbindung wurde das anspruchsvolle Molekülgerüst retrosynthetisch in nur drei vergleichsweise einfache Fragmente gespalten, die in der gewünschten Weise durch gezielte Veresterungen, Sonogashira-Reaktionen und Makrolactonisierungen vereinigt werden sollten. Wie in Schema 40 gezeigt, koppelt das Alkin 217, das eine ungeschützte sekundäre Hydroxygruppe enthält, mit dem Vinyljodid 218 rasch in Gegenwart von [PdCl₂(PPh₃)₂] (4 Mol-%), CuI (30 Mol-%) und Et₃N in MeCN zum gewünschten Produkt 219 in nahezu quantitativer Ausbeute. Die sekundäre Hydroxygruppe in 219 wurde dann mit der Carbonsäure 220 zum Vinyljodid 221 verestert, an das ein weiteres Molekül 217 durch erneute Sonogashira-Kupplung in hoher Ausbeute angehängt wurde. Nur drei Arbeitsschritte ergaben also unter milden Bedingungen, stereospezifisch und ohne Schutzgruppenmanipulationen das gesamte Kohlenstoffgerüst der Zielstruktur ausgehend von den einfachen Verbindungen 217, 218 und 220. Einige weitere Stufen schlossen die Totalsynthese ab; im letzten Schritt wurden die beiden empfindlichen *E,Z,Z*-Trien-Systeme durch die selektive Hydrierung der Alkin-Einheiten



Schema 40. Eine Folge von Sonogashira-Fragmentkupplungen in der Totalsynthese von Disorazol C₁ (223) (Wipf und Graham, 2004).^[198]

in Gegenwart des Lindlar-Katalysators freigesetzt. Wie in der oben beschriebenen Synthese von (5*S*,15*S*)-DiHETE (**212**) erfüllen die Alkin-Einheiten hier eine doppelte Funktion: als kuppelnde Gruppe bei der Kohlenstoff-Kohlenstoff-Verknüpfung und als Surrogat für das empfindliche *Z*-Alken-Motiv, das zu einem späteren Zeitpunkt in der Synthese freigesetzt werden kann.

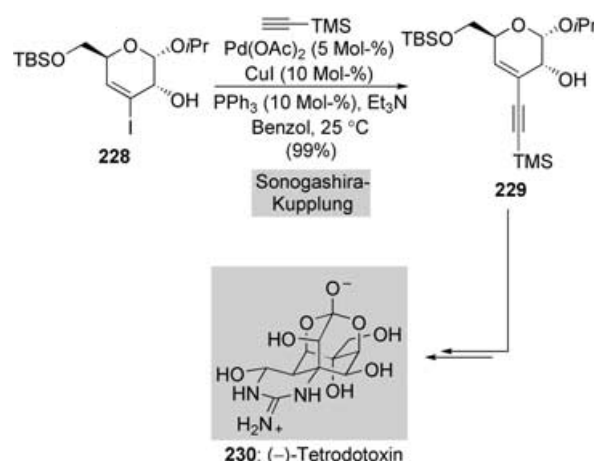
In ähnlicher Weise wie die bisher beschriebenen palladiumkatalysierten Prozesse hat der Einsatz von Vinyltriflaten (auch bekannt als Enoltriflate) als effektive Elektrophile in Kreuzkupplungen mit terminalen Alkinen die Anwendungsbreite der Sonogashira-Reaktion deutlich vergrößert.^[199] Eine der ersten Anwendungen dieser Art war die Synthese von Ginkgolid B (**227**, Schema 41) durch Corey und Mitarbeiter



Schema 41. Anwendung eines Enoltriflats in einer Sonogashira-Kupplung bei der Totalsynthese von Ginkgolid B (**227**) (Corey et al., 1988).^[200]

im Jahre 1988, die noch immer als Vorzeigebispiel für diese Methode gilt.^[200] Ein Schlüsselschritt in einer frühen Phase der Totalsynthese^[118] war die Bildung des Enins **226** (Schema 41) durch Kupplung des Enoltriflats **224** (erhalten aus dem entsprechenden Keton) mit dem Orthoester-substituierten terminalen Alkin **225**. Für diese Transformation wurde eine Mischung der Kupplungspartner **224** und **225** mit einer katalytischen Menge an $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ (6 Mol-%), einer substöchiometrischen Menge an CuI (50 Mol-%) und einem Überschuss an $n\text{PrNH}_2$ in Toluol in 76–84% Ausbeute zum gewünschten Produkt **226** umgesetzt.

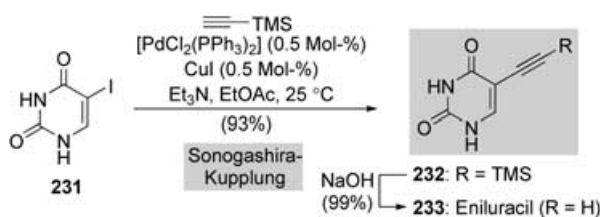
Eine der gebräuchlichsten Anwendungen der Sonogashira-Reaktion in der Totalsynthese ist die Einführung von Alkin-Einheiten in Synthesezwischenstufen, entweder als Ringsubstituenten oder zur Verlängerung acyclischer Ketten. Trimethylsilylacetylen dient als gut handhabbares Acetylenäquivalent, das zudem ausschließlich einfach gekuppelte Produkte ergibt, da ein Ende der Alkin-Einheit durch die Trimethylsilylgruppe blockiert ist. Eine solche Verknüpfung nutzten Isobe und Mitarbeiter in einem frühen Stadium ihrer asymmetrischen Totalsynthese von Tetrodotoxin (Schema 42),^[201] dem berüchtigten Gift des Kugelfischs, das



Schema 42. Einführung einer Ethinyl-Gruppe durch eine Sonogashira-Reaktion in der enantioselektiven Synthese von (-)-Tetrodotoxin (**230**) (Isobe et al., 2003).^[201]

als „eines der großen Wunder der Natur“ bezeichnet wurde.^[202] Trimethylsilylacetylen kuppelt glatt mit dem Vinyl-iodid **228** unter Zusatz katalytischer Mengen an $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5 Mol-%), PPh_3 (10 Mol-%) und CuI (10 Mol-%) in Gegenwart von Et_3N in Benzol bei Raumtemperatur zum Enin **229** in quantitativer Ausbeute. Ausgehend von diesem Produkt wurde die Totalsynthese in mehreren Stufen beendet.

Dieses Verfahren ist auch industriell angewendet worden, beispielsweise in der kurzen Synthese von Eniluracil (**233**, Schema 43), einem Verstärker für Chemotherapeutika, der

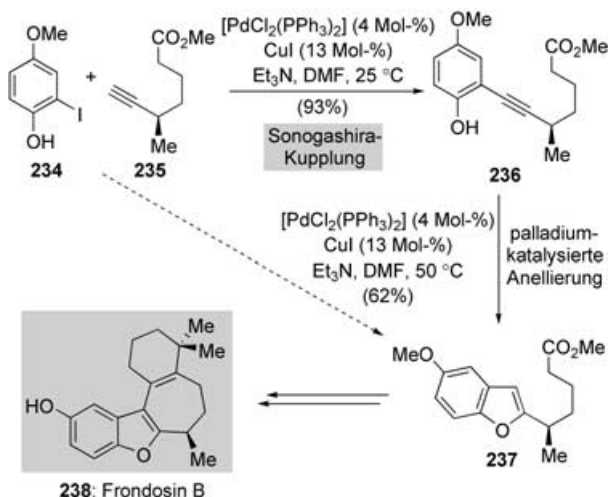


Schema 43. Einführung einer Ethinyl-Gruppe durch eine Sonogashira-Reaktion in der Synthese von Eniluracil (**233**) (GlaxoSmithKline, 2001).^[203]

bei GlaxoSmithKline entwickelt wurde und bei der Behandlung von Brust- und Darmkrebs Anwendung findet.^[203] In dieser Synthese gelang die Kupplung von 5-Ioduracil (**231**) mit Trimethylsilylacetylen in großem Maßstab und mit hervorragender Ausbeute durch Anwendung katalytischer Mengen von $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ und CuI in EtOAc bei Raumtemperatur. Dass die Mengen an Palladiumkomplex und Kupfersalz bei einer akzeptablen Reaktionsgeschwindigkeit jeweils bis auf 0.5 Mol-% gesenkt werden konnten, brachte die zusätzlichen Vorteile geringerer Reagentienkosten und minimaler Schwermetallkontamination. Die folgende basische Hydrolyse der Silylschutzgruppe lieferte die Zielverbindung glatt und in annähernd quantitativer Ausbeute. Dieses Protokoll liefert eine milde und sichere Methode zur Einführung einer unsubstituierten Ethinyl-Einheit in hohen Ausbeuten und dient als vielseitige Alternative zur Erzeugung

solcher Struktur motive durch die sonst übliche Homologisierung von Aldehydvorstufen.^[204]

Ein interessanter Ansatz von Danishefsky und Mitarbeitern^[205] zur Totalsynthese des Interleukin-8-Rezeptor-Antagonisten Frondosin B stützt sich auf palladiumkatalysierte Reaktionen. Die Autoren schlugen vor, dass eine kurze konvergente Syntheseroute zu dem zentralen Benzofuran-Intermediat **237** über eine Heteroanellierung zwischen dem *ortho*-Iodphenol-Derivat **234** und dem terminalen Alkin **235** verlaufen könnte (Schema 44). Im ersten Schritt dieses Kas-

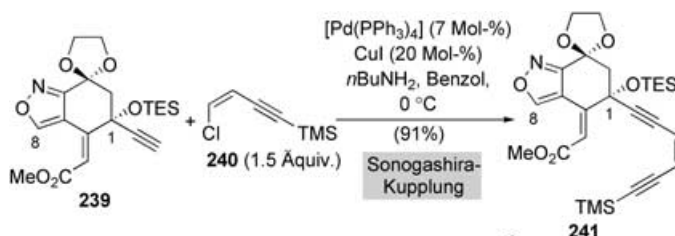


Schema 44. Anwendung der Sonogashira-Reaktion in einer Heteroanellierung bei der Totalsynthese von Frondosin B (**238**) (Danishefsky et al., 2001).^[205]

kadenprozesses sollte die Sonogashira-Kupplung von **234** mit **235** das Intermediat **236** erzeugen, das anschließend eine durch Palladiumsalze katalysierte intramolekulare Cyclisierung eingeht.^[206,207] Mit diesem Ansatz gelang es zwar, das Benzopyran **237** direkt in einem Eintopfprozess aus **234** und **235** zu erhalten, die Umsetzungen waren aber stets mit zahlreichen konkurrierenden Neben- und Zersetzungsreaktionen verbunden, sodass das Produkt **237** auch unter den optimalen Bedingungen nur in mäßigen Ausbeuten (20–40%) isoliert wurde. Als ein Ausweg wurde versucht, die Sonogashira-Kupplung und die Heteroanellierung in getrennten Schritten nacheinander auszuführen. Dabei kuppelten **234** und **235** mit einer ausgezeichneten Ausbeute von 93% zum Alkin **236**, wenn die Reaktion mit $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ (4 Mol-%), CuI (13 Mol-%) und Et_3N (2.0 Äquiv.) bei Raumtemperatur in DMF durchgeführt wurde. Die Wahl der Base hatte einen entscheidenden Einfluss auf die Effizienz dieses Schritts, z. B. sank die Ausbeute an Alkin **236** auf 74%, wenn Piperidin anstelle von Et_3N eingesetzt wurde. Das Alkin **236** wurde isoliert und noch einmal den gleichen Reaktionsbedingungen ausgesetzt (mit dem Unterschied, dass die Temperatur nun auf 50 °C erhöht wurde), mit dem Ergebnis, dass die Cyclisierung glatt das gesuchte Benzofuran **237** in 62% Ausbeute lieferte. Weder die anfängliche Kupplung noch die anschließende Cyclisierung beeinträchtigten die stereochemische

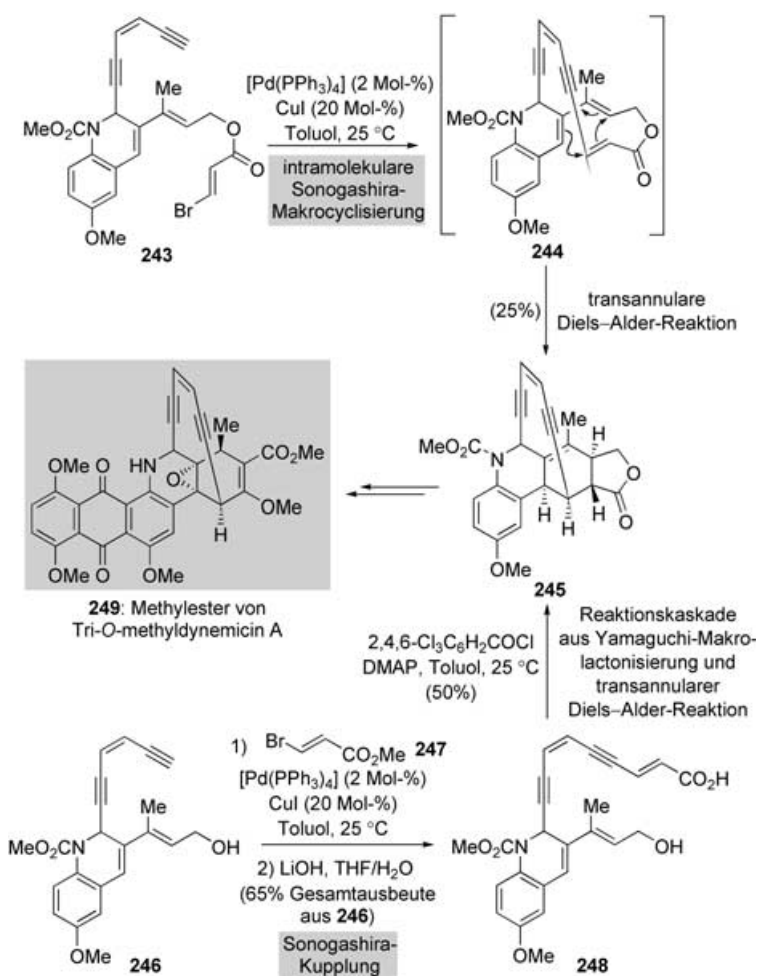
Integrität des benzylichen tertiären Stereozentrums im Produkt.

Einigen der spektakulärsten Anwendungen der Sonogashira-Reaktion begegnet man in den Versuchen zur Synthese verschiedener Endiin-Antibiotika, über die zahlreiche Arbeitsgruppen berichteten.^[208] Das charakteristische (Z)-1,5-Diin-3-en-Motiv dieser Naturstoff-Familie erweckt den Eindruck, als ließe es sich leicht durch palladiumkatalysierte Kohlenstoff-Kohlenstoff-Kupplungen aufbauen, und tatsächlich hat es sich als wichtiger Prüfstein für die Sonogashira-Kupplung in der Totalsynthese erwiesen. Wir stellen hier nur zwei der zahlreichen eleganten Anwendungen vor. Die erste ist die wegweisende Totalsynthese von Calicheamicin γ_1^I (**242**, Schema 45) durch unsere Arbeitsgruppe im Jahre 1992.^[209] Die Kupplung des hoch funktionalisierten Cyclohexylalkins **239** mit dem Vinylchlorid **240** (seinerseits durch die Sonogashira-Reaktion von *cis*-1,2-Dichlorethen mit Trimethylsilylacetylen hergestellt) lieferte glatt das gewünschte Produkt **241** in 91% Ausbeute. Entscheidend war, dass diese Kupplung erwartungsgemäß unter Retention der Z-Konfiguration im Alken-Kupplungspartner erfolgte.



Schema 45. Aufbau des Endiin-Systems durch eine Sonogashira-Reaktion in der Totalsynthese von Calicheamicin γ_1^I (**242**) (Nicolaou et al., 1992).^[209]

Im Unterschied dazu machten Schreiber und Mitarbeiter Gebrauch von sowohl inter- als auch intramolekularen Sonogashira-Reaktionen in ihrem bestechenden Ansatz zum Aufbau des zentralen Molekülgerüsts von Dynemicin A.^[210] Grundlage ihrer Synthesestrategie war die Annahme, dass dem makrocyclischen Lacton **244** (Schema 46) die gezeigte transannulare Diels-Alder-Reaktion aufgezwungen werden könnte, um zu dem fortgeschrittenen pentacyclischen Intermediat **245** zu gelangen. Solch eine Vorgehensweise unterschied sich grundsätzlich von früheren Strategien zum Aufbau des Dynemicin-Gerüsts, in denen das Endiin-Motiv an ein zuvor erzeugtes tricyclisches System angehängt wurde (ver-



Schema 46. Sonogashira-Kupplungen erfüllen unterschiedliche Aufgaben in Kaskadenreaktionen zum Aufbau des Methylesters von Tri-O-methyldynemicin A (**249**) (Schreiber et al., 1993).^[210]

gleiche dazu den Ansatz von Danishefsky, Schema 15 in Abschnitt 3).^[211]

Zwei unterschiedliche Wege zu der makrocyclischen Vorstufe **244**, die für die transannulare Diels-Alder-Reaktion vorgesehen war, wurden durch Schreiber und Mitarbeiter untersucht. Im ersten Fall sollte der Makrocyclus durch die Kupplung der terminalen Alkin-Einheit mit dem bromidsubstituierten Vinyl-Kohlenstoffatom des Esters **243** in einer Sonogashira-Reaktion geschlossen werden. Überraschenderweise fand sich nach der Umsetzung des Esters **243** mit $[Pd(PPh_3)_4]$ (2 Mol-%) und CuI (20 Mol-%) in Toluollösung als einziges isolierbares Produkt das Diels-Alder-Cycloaddukt **245**, und zwar in Form eines einzigen Stereoisomers in 25% Ausbeute. Diese erstaunliche und beispiellose Sonogashira/Diels-Alder-Tandemreaktion erzeugt drei Ringe und vier benachbarte Stereozentren in einem einzigen, zweistündigen Arbeitsschritt bei Raumtemperatur, wobei der erwartete Makrocyclus **244** vermutlich als kurzlebiges Intermediat auftritt.

Der zweite Ansatz beruhte auf einer intermolekularen Sonogashira-Kupplung zwischen dem Endiin **246** und dem Bromacrylat **247** mit anschließender basischer Hydrolyse der

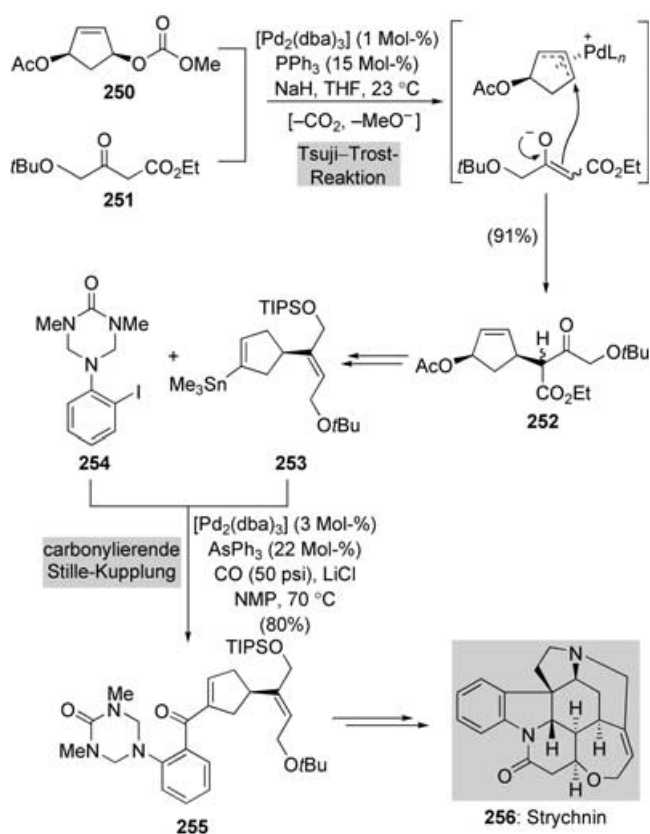
Estergruppe und lieferte die entsprechende hoch ungesättigte Carbonsäure unter vollständiger Retention der *E*-Konfiguration des Alkens. Nach dem Yamaguchi-Makrocyclisierungsprotokoll^[212] cyclisierte die Säure **248** zum Lacton **244**, das wiederum spontan durch die transannulare Diels-Alder-Reaktion bei Raumtemperatur das pentacyclische Intermediat **245** ergab. Solche Kaskadenprozesse unterstreichen das Potenzial der Sonogashira-Reaktion zum Aufbau komplexer Moleküle aus viel einfacher aufgebauten Vorstufen.

6. Tsuji-Trost-Reaktionen

Die Alkylierung allylischer Substrate durch stabilisierte Nucleophile ist eine der nützlichsten Pd^0 -katalysierten Reaktionen in der Synthese. Historisch betrachtet war dies die erste Reaktion mit einer als Elektrophil fungierenden metallierten Spezies, während man zuvor über Jahrzehnte angenommen hatte, dass solche Spezies ausschließlich als Nucleophile reagieren. In der Praxis verläuft die Tsuji-Trost-Reaktion – unter diesem Namen ist der Prozess bekannt – typischerweise unter milden Bedingungen und gewöhnlich mit hohen und vorhersagbaren Chemo-, Regio- und Stereoselektivitäten. Die stöchiometrische Allylierung von Enolaten mit π -Allyl-Palladiumkomplexen wurde zuerst von der Gruppe um Tsuji vor 40 Jahren beschrieben^[213] und anschließend von Trost und Mitarbeitern zu einer katalytischen Reaktion weiterentwickelt.^[25a] Eine Vielzahl von allylischen Substraten reagiert mit einer ebenso großen Auswahl an Carbanionen in diesem vielseitigen Prozess zur Kohlenstoff-Kohlenstoff-Verknüpfung.

Die häufigsten Substrate bei palladiumkatalysierten allylischen Alkylierungen sind Allylacetate, die Reaktion verläuft aber ebenso effektiv mit vielen anderen Verbindungsklassen, darunter Halogeniden, Sulfonaten, Carbonaten, Carbamaten, Epoxiden und Phosphaten. Daher ist die Tsuji-Trost-Reaktion unter Syntheschemikern weithin beliebt, und wir können hier nur einige wenige ihrer zahlreichen eleganten Anwendungen herausgreifen. Viele Heteroatomnucleophile (z.B. N-, O- und S-Nucleophile) geben gleichfalls hervorragende Kupplungspartner für die Tsuji-Trost-Reaktion ab, auf diese Prozesse werden wir im Rahmen dieses Aufsatzes jedoch nicht eingehen.

Ein instruktives, klassisches Beispiel für die intermolekulare Tsuji-Trost-Reaktion ist die Totalsynthese des in der Natur auftretenden Enantiomers von Strychnin (**256**, Schema 47), über die Overman und Mitarbeiter im Jahre 1993 berichteten.^[214] Mit seinen nur 24 Gerüstatomen, die zu einer faszinierenden polycyclischen Struktur verwoben sind, nimmt das Strychnin eine Sonderstellung in den Annalen der Strukturaufklärung und Naturstoffsynthese ein. Nachdem Woodward und Mitarbeiter im Jahre 1954^[215] mit der Totalsynthese von racemischem Strychnin einen Meilenstein ge-



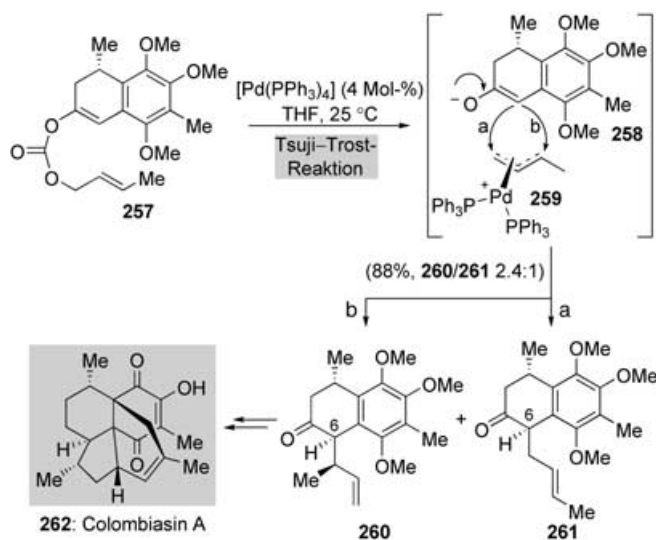
Scheme 47. Tsuji-Trost-Reaktion und carbonylierende Stille-Kupplung in der Totalsynthese von Strychnin (**256**) (Overman et al., 1993).^[214]

setzt hatten, vergingen nahezu 50 Jahre, bis enantioselektive Synthesen des bemerkenswerten Alkaloids folgten. Und der Erfolg des Overmanschen Ansatzes war, zu einem großen Teil, der Anwendung palladiumkatalysierter Reaktionen zu verdanken.^[216]

Der erste Schlüsselschritt der Synthese umfasste die Allylierung des Acetoacetat-Derivats **251** (Schema 47) mit dem enantiomerenreinen Allylcarbonat **250** unter Einwirkung von $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ (1 Mol-%), PPh_3 (15 Mol-%) und NaH in THF bei Raumtemperatur zum *cis*-alkylierten Addukt **252** in 91 % Ausbeute. Einige Merkmale dieser Reaktion verdienen eine nähere Betrachtung: Erstens verläuft die Reaktion insgesamt unter Retention der Konfiguration am Kohlenstoffatom mit der Abgangsgruppe, wohingegen normale $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktionen unter Inversion der Konfiguration verlaufen. Wie in Schema 47 gezeigt, ist dies das Ergebnis einer Folge aus zwei Inversionen an diesem Zentrum – ein Reaktionsverhalten, das generell bei Tsuji-Trost-Reaktionen mit weichen Nucleophilen auftritt. Zweitens führt die Alkylierung regio-spezifisch zu Verbindung **252** als einzigem Produkt. Gewöhnlich ist bei der Alkylierung von unsymmetrischen allylischen Substraten der Angriff am niedriger substituierten Ende bevorzugt; wir werden jedoch feststellen, dass dies auch von den spezifischen Eigenschaften von Nucleophil und Elektrophil sowie vom Katalysatorsystem abhängt. Das Cyclopenten-Derivat **250** trägt zwei potenzielle Abgangsgruppen, die Acetat- und die Carbonat-Einheit, es wurde jedoch ausschließlich letztere ausgetauscht. Dieses Ergebnis war vor-

hergesagt worden, da eine vergleichbare Untersuchung bereits gezeigt hatte, dass Allylcarbonate in diesen Prozessen reaktiver sind als die entsprechenden Acetate.^[217] Schließlich entstand Verbindung **252** als 1:1-Gemisch der Epimere bezüglich des zur Ketogruppe benachbarten Stereozentrums, was jedoch kein Problem war, da aus diesem Gemisch das Stannan **253** als ein einziges Stereoisomer erhalten werden konnte. Eine carbonylierende Stille-Reaktion verknüpfte **253** dann mit dem Aryliodid **254** über eine Carbonylbrücke. So wurde in 80 % Ausbeute die tricyclische Verbindung **255** gebildet, von der aus die asymmetrische Totalsynthese von (–)-Strychnin zu Ende geführt wurde.

Die bahnbrechende Totalsynthese des marinen Diterpoids Colombiasin A (**262**, Schema 48) durch unsere Arbeitsgruppe im Jahre 2001^[218] ging aus der Erforschung mehrerer neuer Synthesetechniken hervor, allen voran der Erweiterung der Tsuji-Trost-Allylierung auf eine neue Substratklasse, sowie aus interessanten Befunden zur Regioselektivität bei der Addition von Enolat-Nucleophilen an elektrophile η^3 -Crotyl-Palladiumkomplexe. Der Synthesepfad verlangte die



Scheme 48. Regioselektive Tsuji-Trost-Reaktion einer Crotyl(enol)carbonat-Vorstufe in der Totalsynthese von Colombiasin A (**262**) (Nicolaou et al., 2001).^[218]

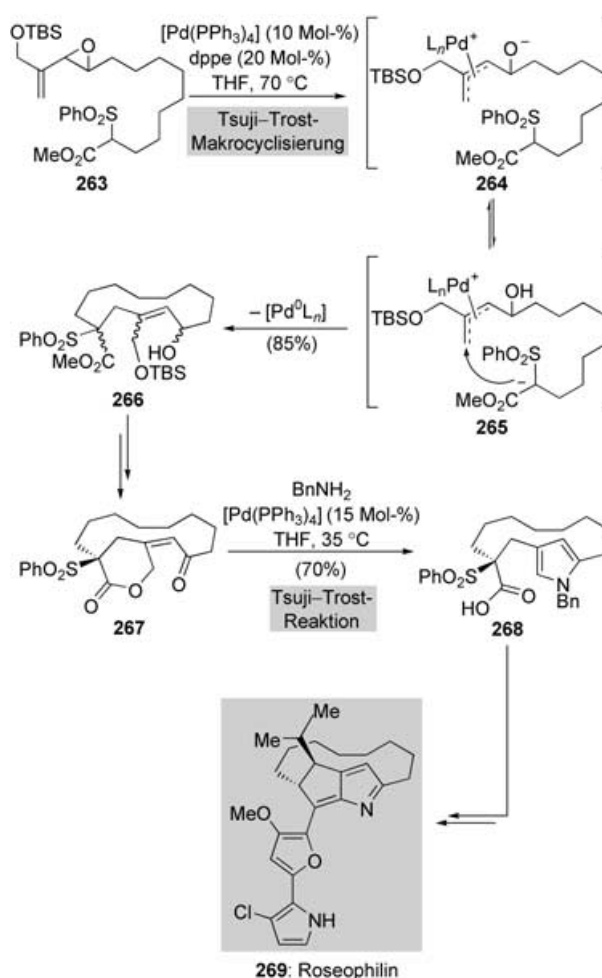
Einführung der Seitenkette an C6 durch die Tsuji-Trost-Reaktion einer entsprechend substituierten Crotyl(enol)carbonat-Vorstufe (d.h. **257**→**260**).^[219] Bei dieser neuartigen Transformation waren schon vorab mehrere Fallstricke abzusehen, nicht zuletzt was die Frage nach der Regioselektivität der Addition des Enolat-Intermediats **258** an den Palladiumkomplex **259** betrifft. So ließ eine beträchtliche Anzahl von Literaturbeispielen vermuten, dass die Addition vornehmlich am weniger gehinderten Ende des Komplexes (Weg a) erfolgen und das unerwünschte Regioisomer **261** produzieren würde. Es wurde vorgeschlagen, die Reaktionsbedingungen so zu gestalten, dass elektronische Faktoren, und nicht wie üblich sterische Effekte, als entscheidender Faktor die Regioselektivität der Addition bestimmen, um so die Reaktion in die gewünschte Richtung zu lenken (Weg b), denn die

größte positive Partialladung in der Allyleinheit von Komplex **259** befindet sich am sekundären Kohlenstoffterminus. Erfreulicherweise bildete sich bei der Umsetzung des Enolcarbonats **257** mit $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ (4 Mol-%) in THF bei Raumtemperatur rasch und mit einer Ausbeute von 88 % eine Mischung der beiden regioisomeren Produkte **260** und **261**, in der das gewünschte Isomer überwog (**260/261** = 2.4:1). Der Einsatz von PPh_3 als Ligand für Palladium beeinflusste diesen regiochemischen Verlauf maßgeblich, da es vermutlich eine ausreichend große positive Partialladung am Crotyl-Liganden von Komplex **259** erzeugt, um den Angriff am höher substituierten Kohlenstoffterminus zu begünstigen. Dafür spricht auch, dass stärkere σ -Donorliganden (wie dppe oder $\text{P}(\text{O}i\text{Pr})_3$), die den kationischen Charakter des Crotyl-Liganden in Komplex **259** verringern sollten, bei dieser Reaktion die „normale“ Regioselektivität herstellten und überwiegend das unerwünschte Produkt **261** ergaben.

Diese Resultate zeigten zum ersten Mal im Zusammenhang der Synthese komplexer Moleküle, dass die Regioselektivität der nucleophilen Addition in der Tsuji-Trost-Reaktion unter geeigneten Bedingungen jenseits bloßer sterischer Kontrolle gesteuert werden kann. Hinzu kommt ein außerordentlich stereoselektiver Verlauf der Allylierung, bei der sowohl die unerwünschte Verbindung **261** wie auch das gewünschte Produkt **260** jeweils als einzige Stereoisomere entstehen. Dieses Ergebnis spiegelt vermutlich einen inhärenten Einfluss des entfernt gelegenen methylen-substituierten Stereozentrums der Ausgangsverbindung **257** bei der Allylierung wider.^[220]

Die intramolekulare Tsuji-Trost-Reaktion ist eine leistungsfähige Methode für die Bildung eines großen Spektrums von Ringsystemen, seien sie carbocyclisch oder heterocyclisch, klein oder groß. Ein schönes Beispiel, das die Anwendungsbreite dieses Prozesses veranschaulicht, ist die Totalsynthese des strukturell einzigartigen Alkaloids Roseophilin (**269**, Schema 49) durch Fürstner und Weintritt.^[221,222] Hier lagen die größten Herausforderungen in der Bildung des Azafulven-artigen Chromophors und des recht gespannten zwölfgliedrigen *ansa*-Carbocyclus; die Tsuji-Trost-Reaktion bewährte sich bei der Lösung beider Probleme. Wie in Schema 49 gezeigt, gelang die Bildung des Makrocyclus durch die Zugabe einer verdünnten Lösung von Allylepoxid **263** zu katalytischen Mengen an $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ und dppe in siedendem THF; Verbindung **266** wurde in der beeindruckenden Ausbeute von 85 % erhalten. Wie in der zuvor beschriebenen Strychnin-Synthese, begann die Reaktionssequenz mit der selektiven oxidativen Addition der reaktiveren von zwei möglichen funktionellen Gruppen des Substrats an die Palladium(0)-Spezies. Auf diese Weise wurde in Verbindung **263** die Allylepoxid-Einheit selektiv in Gegenwart der Allylsilyl-ether-Gruppe geöffnet (die Triebkraft war der damit verbundene Abbau von Ringspannung), und es entstand das mutmaßliche Alkoxid-Intermediat **264**. Nach der Äquilibrierung zum stabilisierten Carbanion **265** kann die Makrocyclisierung am sterisch weniger gehinderten Ende des π -Allyl-Systems das beobachtete Produkt **266** liefern.

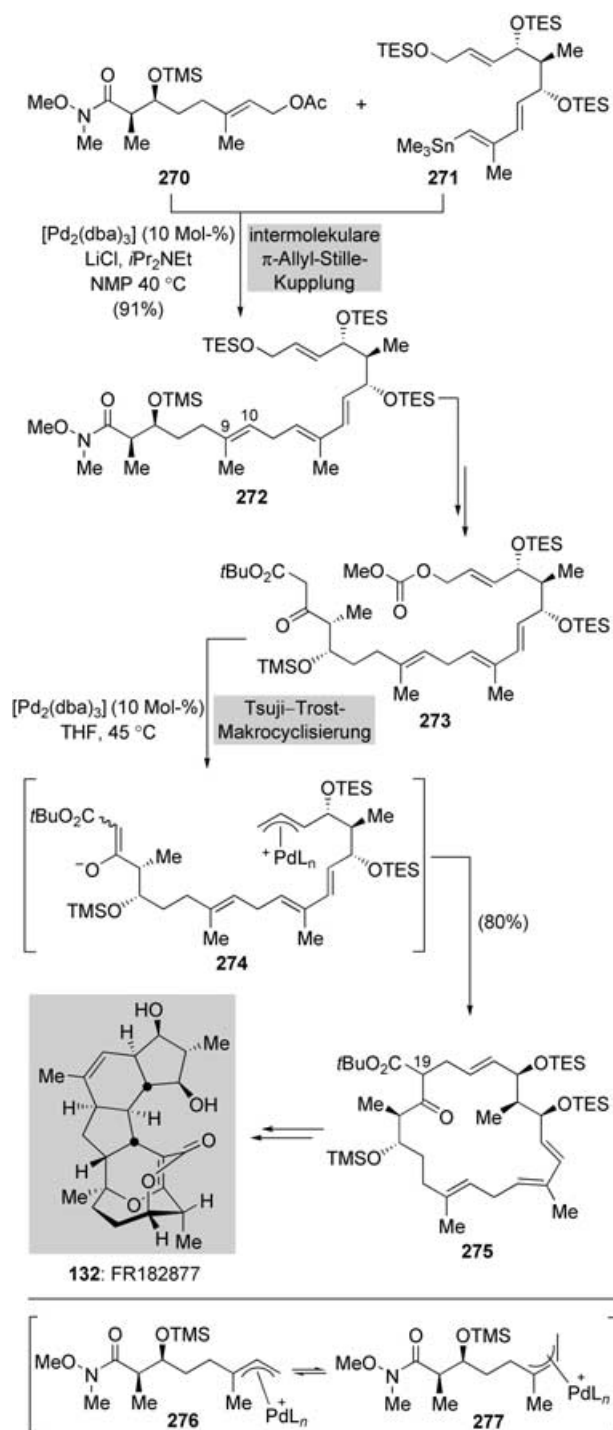
Die Reaktion war nicht inhärent diastereoselektiv, und folglich wurde eine Mischung aller möglichen Stereoisomere des Produkts **266** erhalten. Auf eine langwierige Trennung der



Schema 49. Tsuji-Trost-Reaktionen in der Totalsynthese von Roseophilin (**269**) (Fürstner und Weintritt, 1998).^[221]

einzelnen Komponenten konnte aber verzichtet werden, da die Reaktionswege aller Isomere letztlich zur Zielverbindung konvergierten. Die Kupplung verlief unter neutralen Bedingungen, ohne dass eine externe Base zugesetzt werden musste, da das entstehende Alkoxid-Intermediat **264** basisch genug ist, um die β -Sulfonester-Gruppe zu deprotonieren. Durch Arbeiten unter Hochverdünnungsbedingungen wurde die gewünschte Makrocyclisierung gegenüber konkurrierenden Oligomerisierungsprozessen begünstigt. Nach der Umwandlung von Verbindung **266** in das Lacton **267** führte eine weitere Tsuji-Trost-Reaktion zum entsprechenden *meta*-Pyrrolocyclophan **268**. Auch diese interessante palladiumkatalysierte Transformation verlief unter milden, neutralen Bedingungen, und sie könnte eine Alternative bieten zu den herkömmlichen säurekatalysierten Kondensationen zur Bildung von Pyrrolringsystemen aus acyclischen 1,4-Diketonen oder deren Syntheseäquivalenten.^[223]

Eine brillante Anwendung von π -Allyl-Palladium(II)-vermittelten Kupplungsreaktionen beschrieben Sorensen und Mitarbeiter im Zuge ihrer enantioselektiven Totalsynthese des natürlich vorkommenden Enantiomers von FR182877 (**132**, Schema 50).^[224] Zunächst verknüpfte eine π -Allyl-Stille-Reaktion das Allylacetat **270** und das Dienylstannan **271** zum



Schema 50. Anwendung von π -Allyl-Stille-Fragmentkupplung und Tsuji-Trost-Makrocyclisierung in der enantioselektiven Synthese von FR182877 (**132**) (Sorensen et al., 2003).^[224]

Intermediat **272**, das als ein einziges Stereoisomer in 91 % Ausbeute erhalten wurde. Der Erfolg dieser Reaktion war das Resultat ausführlicher Optimierungsversuche im Vorfeld der Synthese. Insbesondere wurde entdeckt, dass die Dienylstannan-Komponente **271** außerordentlich empfindlich auf Säurespuren reagiert,^[225] in deren Gegenwart die Protodestannierung mit der Kupplung an das Allylacetat **270** konkurrierte.

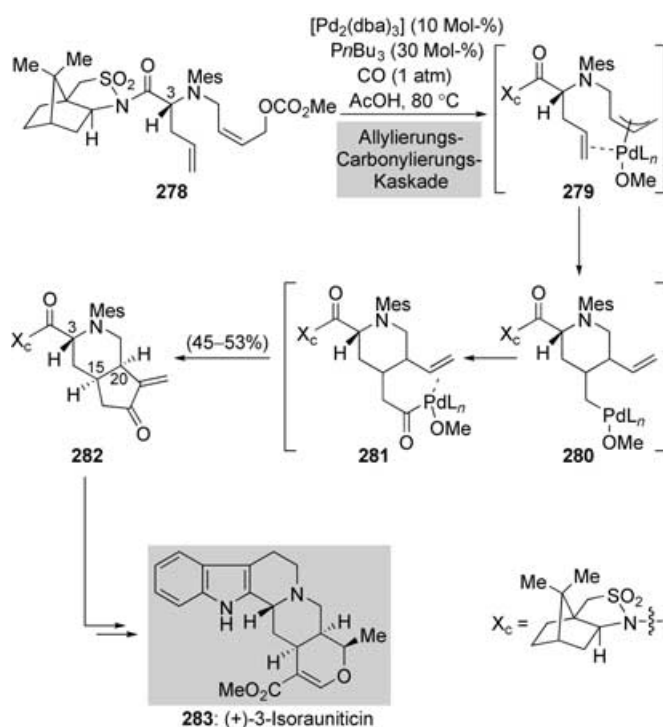
Glücklicherweise konnte diese unerwünschte Nebenreaktion durch einfache Zugabe einer milden Aminbase ($i\text{Pr}_2\text{NEt}$) zur Reaktionsmischung fast vollständig unterdrückt werden. Ebenso vorteilhaft war die Entdeckung, dass das Kupplungsprodukt **272** nur bei Reaktionstemperaturen von 40 °C und darunter ausschließlich als das gewünschte Stereoisomer erhalten wurde. Bei höheren Temperaturen entstanden größere Mengen des Isomers mit *Z*-konfigurierter C9-C10-Doppelbindung. Die Ursache ist vermutlich, dass das ursprünglich gebildete reaktive π -Allyl-Palladium-Intermediat **276** vor der Kupplung mit dem Stannan **271** thermisch zu einer Mischung der isomeren Komplexe **276** und **277** äquilibriert, wodurch die stereochemische Integrität verlorengeht. Dennoch konnte eine praktische und hoch konvergente Route zu dem gekuppelten Intermediat **272** erarbeitet werden, das rasch in das Allylcarbonat **273**, die Vorstufe für die zweite wichtige palladiumkatalysierte Reaktion, umgewandelt wurde.

Die Tsuji-Trost-Makrocyclisierung von **273** führte bemerkenswert leicht und effizient zum gesuchten Makrocyclus **275**. Das Reaktionsprotokoll verlangte lediglich die Umsetzung der Ausgangsverbindung **273** mit $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ (10 Mol-%) in mäßig verdünnter THF-Lösung (0.05 M) bei 45 °C. So wurde das cyclisierte Produkt **275** glatt in 60–85 % Ausbeute und, interessanterweise, als einziges Diastereoisomer erhalten (d.h. bei der Cyclisierung wurde nur ein Stereoisomer bezüglich des neuen Chiralitätszentrums C19 gebildet).

Der Erfolg dieser Reaktion ist zweifellos dem weitsichtigen Einsatz von Methylcarbonat als aktivierender Gruppe in Allylstellung zu verdanken. Carbonatgruppen führen zu einer irreversiblen oxidativen Addition an Palladium unter milden Bedingungen, bei der ein Molekül CO_2 und ein Alkoxid-Ion (im Beispiel Methoxid) freigesetzt werden. Dieses Alkoxid-Ion erfüllt einen doppelten Zweck, da es, analog wie bei der oben beschriebenen Synthese von Roseophilin, auch die aktivierte Methyleneinheit des β -Ketoesters deprotoniert und so die erforderliche Ringschlussreaktion ermöglicht. Diese spektakulären Beispiele illustrieren den praktischen Nutzen palladiumkatalysierter Kohlenstoff-Kohlenstoff-Verknüpfungen mit elektrophilen π -Allyl-Intermediaten beim Aufbau komplexer Moleküle.

Die Insertion von Alkenen in π -Allyl-Palladium-Spezies ist ein Schlüsselschritt in der Carbocyclisierung von allylischen Elektrophilen mit Alkenen, einer leistungsfähigen Methode zur Bildung von fünf- und sechsgliedrigen carbocyclischen und heterocyclischen Ringsystemen.^[226,227] Die Kombination aus palladiumkatalysierter Allylierung und carbonylierenden Reaktionen ist besonders attraktiv, da auf diese Weise (potenziell stereoselektiv) in einem Schritt drei Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen geknüpft werden und zusätzlich eine Keton-Carbonylgruppe eingeführt wird. Die Arbeitsgruppe um Oppolzer leistete wegweisende Beiträge in der Entwicklung dieser Methode, deren Praxistauglichkeit anhand der Synthese des Heteroyohimbin-Alkaloids 3-Iso-raunicitin (**283**) aufgezeigt wird (Schema 51).^[228,229]

Die Umsetzung einer Lösung des Allylcarbonats **278** in AcOH mit katalytischen Mengen an $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ (10 Mol-%) und $\text{P}n\text{Bu}_3$ (30 Mol-%) bei 80 °C unter Kohlenmonoxid (1 atm) löste eine Sequenz von Kohlenstoff-Kohlenstoff-



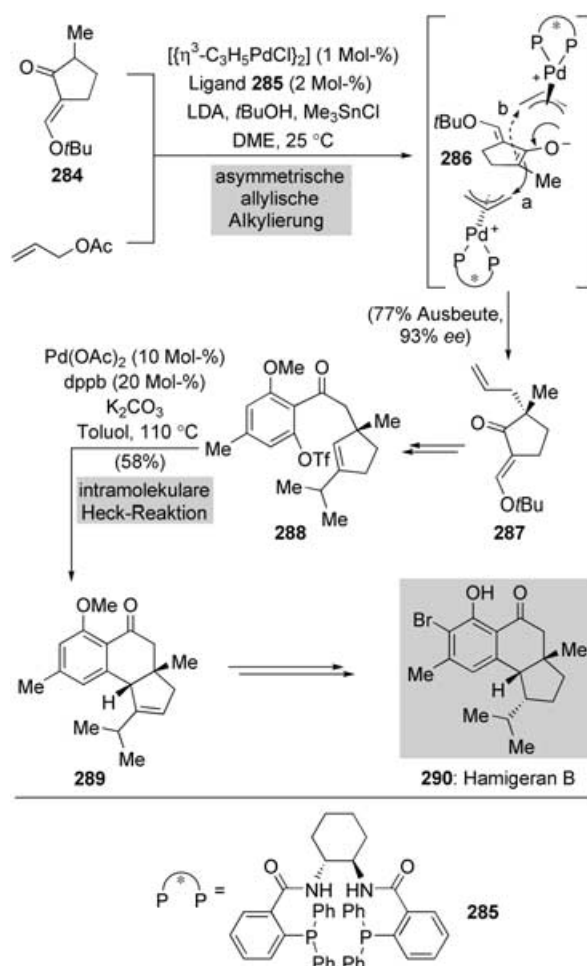
Scheme 51. Eine Allylierungs-Carbonylierungs-Kaskade in der enantioselectiven Synthese von 3-Isorauniticin (**283**) (Oppolzer et al., 1991).^[228]

Verknüpfungen aus, die diastereoselektiv zum bicyclischen Enon **282** mit reproduzierbaren Ausbeuten um 50 % führte. Der erste Schritt dieser Sequenz ist die selektive Ionisierung der Allyl-Einheit der Ausgangsverbindung **278** durch einen Pd^0 -Komplex, bei der das π -Allyl-Palladium-Intermediat **279** entsteht. Diese Spezies reagiert anschließend in einer regioselectiven Insertion mit dem terminalen Alken-System (das als Nucleophil den elektrophilen π -Allyl-Palladiumkomplex abfängt) zum η^1 -Alkyl-Palladium(II)-Intermediat **280**. Dieser Prozess kann formal als eine suprafaciale Palladium-En-Cyclisierung angesehen werden. Die Insertion von Kohlenmonoxid in das η^1 -Alkyl-Palladium(II)-Intermediat **280** unter Bildung des nächsten Intermediats (**281**) erfolgt wesentlich schneller als die unerwünschte β -Hydrid-Eliminierung. Abschließend führt eine regioselective intramolekulare Heck-Reaktion des Acylpalladium(II)-Intermediats **281** zum beobachteten Produkt **282**. Die Gesamtausbeute dieses Prozess ist beeindruckender als die Angabe von 45–53 % vermuten lässt, da zwei Diastereomere von **282** mit abweichender Konfiguration an den neu gebildeten Ringverknüpfungspositionen als Nebenprodukte in insgesamt 25 % Ausbeute anfielen. Das bereits vorhandene Chiralitätszentrum an der C3-Position übt demnach einen moderaten Einfluss auf die Diastereoselektivität der Cyclisierungskaskade beim Aufbau der Stereozentren an C15 und C20 aus.

Die Entwicklung von Verfahren zur Einführung von Asymmetrie bei der palladiumkatalysierten allylischen Alkylierung hat den Wert dieses Prozesses für die Synthese drastisch gesteigert.^[230] Jede Beschreibung der asymmetrischen allylischen Alkylierung wird dadurch erschwert, dass

mehrere Mechanismen der Enantiodiskriminierung denkbar sind, je nach der Art des Nucleophils, Elektrophils und der Stelle im Katalysezyklus, an der die chiralen Elemente eingesetzt werden. Dennoch hat die Möglichkeit, stereochemisch komplexe Verbindungen aus einfacheren (oft achiralen) Substraten zu erzeugen – mit nur katalytischen Mengen chiraler Liganden und auf zuverlässige, vorhersagbare und selektive Weise –, die asymmetrische allylische Alkylierung an die Spitze der modernen Synthesemethoden geführt.^[231]

Auch wenn noch immer stabilisierte Carbanionen (abgeleitet z. B. von β -Ketoestern oder Malonaten) am häufigsten als Kohlenstoffnucleophile in der asymmetrischen allylischen Alkylierung eingesetzt werden,^[232] ist ein zunehmendes Interesse an anderen Nucleophilen zu verzeichnen. Die Arbeitsgruppe um Trost hat die jüngste Entwicklung von Protokollen für die asymmetrische Alkylierung von Keton-Enolaten maßgeblich mitgestaltet^[233] und diese außerordentlich nützliche Nucleophilklasse in der eleganten Synthese von Hamigeran B, einem antiviralen Metaboliten aus dem Meeresschwamm *Hamigera tarangaensis*,^[234] angewendet (**290**, Schema 52).^[235] Die Syntheseroute verlangte die frühe Einführung des methylosubstituierten quartären Stereozentrums; dies gelang durch die asymmetrische allylische Alkylierung



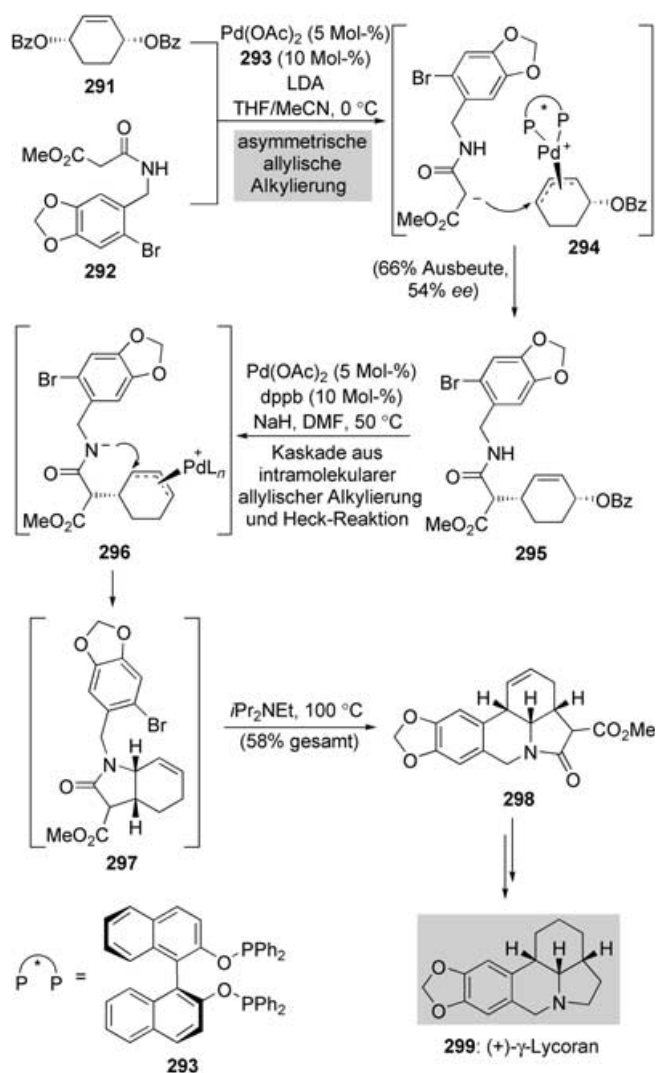
Scheme 52. Asymmetrische allylische Alkylierung und intramolekulare Heck-Reaktion in der Totalsynthese von Hamigeran B (**290**) (Trost et al., 2004).^[235]

des cyclischen Ketons **284**. Die gezeigten optimierten Bedingungen ergaben das gewünschte alkylierte Produkt glatt in ausgezeichneter Ausbeute (77%) und mit beachtlichem Enantiomerenüberschuss (93% *ee*) bei Raumtemperatur. Die Enantioselektivität dieser Alkylierung wird durch die Unterscheidung zwischen den prochiralen Seiten des Nucleophils durch den π -Allyl-Komplex verursacht. Die chirale Umgebung, die der zweizählige Ligand **285** des π -Allyl-Palladiumkomplexes hervorruft, reicht offenbar aus, um die Alkylierung fast vollständig in Richtung der „unteren“ Seite des Enolat-Intermediats **286**^[236] zu dirigieren (Schema 52: Weg a ist gegenüber Weg b deutlich bevorzugt).

Nach Umwandlung des Ketons **287** in das Triflat **288** sollte die letzte Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung durch eine intramolekulare Heck-Reaktion geknüpft werden. So cyclisierte das Triflat **288** mit $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10 Mol-%), *dppb* (20 Mol-%) und K_2CO_3 in siedendem Toluol stereoselektiv und in 58% Ausbeute zur gewünschten *cis*-verknüpften tricyclischen Verbindung **289**. Entscheidend für den Erfolg dieser Syntheseroute war der Einsatz eines Carbonatsalzes anstelle tertiärer Aminbasen, da diese nicht zur Cyclisierung, sondern lediglich zur Hydrogenolyse der Triflat-Einheit führen. Einige weitere Schritte schlossen die Totalsynthese ab.^[237]

Geht man davon aus, dass die Stereoselektivität bei der Bildung der verbleibenden beiden Chiralitätszentren in der Zielverbindung **290** durch das anfangs eingeführte quartäre Stereozentrum gesteuert wurde, dann sind alle chiralen Elemente des Endprodukts auf die asymmetrische allylische Alkylierung zurückzuführen.^[238] Erst kürzlich haben die Arbeitsgruppen um Stoltz^[239] und Trost^[240] unabhängig voneinander über eine Erweiterung der palladiumkatalysierten enantioselektiven Allylierung berichtet. Durch die dort beschriebene asymmetrische decarboxylierende Alkylierung der entsprechenden Allyl(enol)carbonat-Vorstufen wird eine größere Vielfalt an Keton-Derivaten mit quartären Stereozentren zugänglich.

Eine der nützlichsten asymmetrischen Reaktionen unter Beteiligung von π -Allyl-Palladium-Komplexen ist die katalytische Desymmetrisierung von *meso*-Substraten. Zu den am häufigsten eingesetzten elektrophilen Substraten zählen leicht erhältliche *meso*-2-Alken-1,4-diol-Derivate, typischerweise in Form einer cyclischen Struktur. Als Beispiel aus der Totalsynthese zeigen wir den kurzen enantioselektiven Zugang zum Alkaloid γ -Lycoran (**299**, Schema 53) durch Mori und Mitarbeiter aus dem Jahr 1995.^[241] Die entscheidende Fragmentkupplung in dieser Synthese war die Desymmetrisierung des *meso*-Dibenzoats **291** mit einem Carbanion, das aus dem Amid **292** mit LDA erzeugt wurde, in Gegenwart katalytischer Mengen an $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5 Mol-%) und dem chiralen Diphosphan **293** (10 Mol-%). In diesem Schritt beruht die Einführung von Asymmetrie darauf, dass der chirale Palladium-Ligand-Komplex unter Bildung des π -Allyl-Intermediats **294** selektiv eine der beiden enantiotopen Benzoat-Abgangsgruppen ionisiert. Das Intermediat **294** ähnelt bei oberflächlicher Betrachtung der π -Allyl-Palladiumspezies in der Synthese von Strychnin (Schema 47), und entsprechend führen beide Reaktionen zum gleichen relativen stereochemischen Ergebnis (insgesamt eine Retention der Konfiguration als Folge von zwei Inversionen, nucleophil



Schema 53. Eine asymmetrische allylische Alkylierung in der enantioselektiven Totalsynthese von (+)- γ -Lycoran (**299**) (Mori et al., 1995).^[241]

philer Angriff am weniger gehinderten Ende des π -Allyl-Systems). Die beiden Reaktionen unterscheiden sich jedoch grundlegend in der Art, wie die absolute Konfiguration der jeweiligen Produkte **252** und **295** eingeführt wird. Im vorliegenden Fall wird eine achirale Ausgangsverbindung (**291**) durch die Einwirkung eines chiralen, enantiomerenreinen Katalysatorsystems in ein enantiomerenangereichertes Produkt (**295**) umgewandelt, im entsprechenden Schritt der Strychnin-Synthese ergibt dagegen eine chirale Ausgangsverbindung (**250**) unter dem Einfluss eines achiralen Katalysatorsystems ein chirales Produkt (**252**). Es sollte angemerkt werden, dass die Enantioselektivität der Alkylierung zum γ -Lycoran-Intermediat **295** nach heutigem Maßstab nur mäßig war (54% *ee*). Asymmetrische Alkylierungen ähnlicher Substrate mit chiralen Liganden neuerer Generationen (z. B. **285**, Schema 52) verlaufen gewöhnlich mit über 95% *ee*.^[242]

Nach Erzeugung des alkylierten Produkts **295** versperrte nur noch ein nennenswertes Hindernis den Weg zum Ziel, nämlich die Anellierung der beiden fehlenden Ringe des Naturstoffs an den Cyclohexenring. In einer Meisterleistung

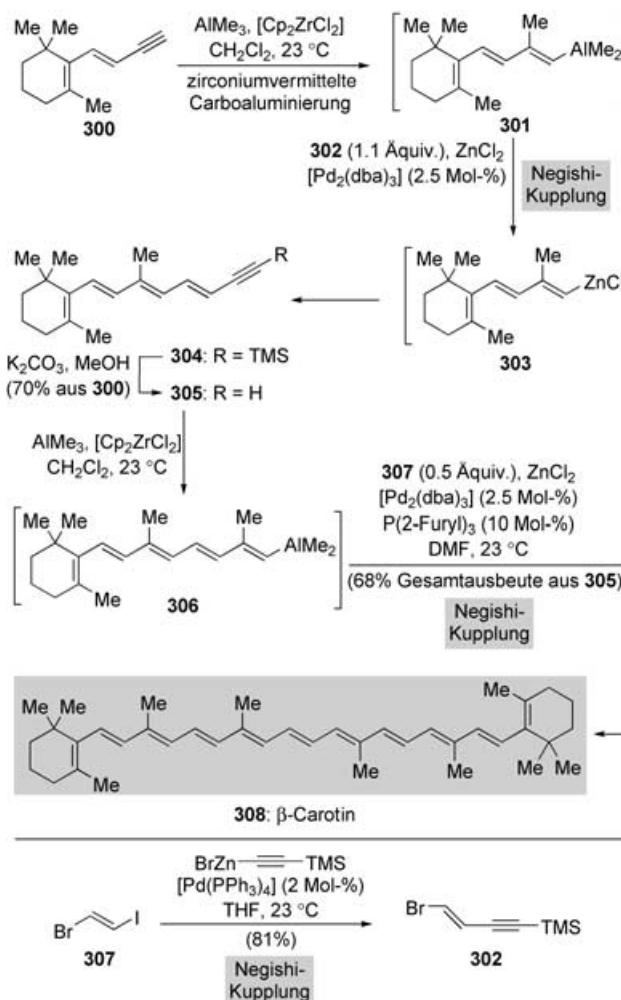
der Synthesepipeline wurde erkannt, dass die Aufgabe ausgehend von **295** in einem einzigen Arbeitsschritt direkt gelöst werden konnte, und zwar durch eine Kaskadensequenz aus einer intramolekularen allylischen Alkylierung und einer Heck-Reaktion, die an der verbleibenden Allylester-Einheit des Intermediats **295** ansetzte. Die Umsetzung des Amids **295** mit $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5 Mol-%), dppb (10 Mol-%) und NaH in DMF bei 50 °C löste zunächst die intramolekulare allylische Alkylierung aus, bei der vermutlich das Intermediat **297** entstand, das nach Zugabe von $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ und anschließendem Erhitzen auf 100 °C in der geplanten intramolekularen Heck-Cyclisierung die pentacyclische Verbindung **298** ergab (in 58 % Ausbeute und als einziges Diastereomer). Der regio- und stereochemische Verlauf der Heck-Reaktion ebenso wie des (formalen) $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Austauschs wurde einzig durch sterische Effekte und die Geometrie der Ausgangsverbindung **295** vorgegeben, sodass keine chiralen Liganden erforderlich waren. Die Beispiele illustrieren den außerordentlichen Wert der Tsuji-Trost-Reaktion als Methode zur Kohlenstoff-Kohlenstoff-Kupplung – und doch kann man behaupten, dass sich das Potenzial dieses Prozesses, insbesondere seiner asymmetrischen Variante, gerade erst zu zeigen beginnt.

7. Negishi-Reaktionen

Anwendungen der Negishi-Kupplung in Totalsynthesen sind vergleichsweise selten, da diese Reaktion durch die Entwicklungen bei den Stille- und Suzuki-Kupplungen in den Schatten gestellt wurde. In den vergangenen Jahren hat das Interesse an der Negishi-Kupplung aber neuerlich zugenommen, denn sie hat sich in bestimmten Fällen als die Kreuzkupplungsmethode der Wahl erwiesen. Diorganozinkspezies (R_2Zn) und Organozinkhalogenide (RZnX) werden am häufigsten als Organozinkreagentien in Negishi-Kupplungen verwendet. Organozinkhalogenide werden typischerweise durch die direkte Insertion von Zink (als Zinkstaub) in organische Halogenide oder durch Transmetallierung anderer Organometallspezies hergestellt; sie sind besonders nützlich, wenn funktionalisierte Zinkreagentien benötigt werden.^[243] Trotz ihrer nur mäßigen Reaktivität gegenüber vielen organischen Elektrophilen zählen Organozinkreagentien zu den reaktivsten nucleophilen Spezies in palladiumkatalysierten Kreuzkupplungen, da sie rasche Transmetallierungen mit Übergangsmetallsalzen, namentlich mit Palladiumsalzen, eingehen. Die Negishi-Reaktion ist besonders leistungsfähig in intermolekularen Fragmentkupplungen, die oft auch dann gelingen, wenn Stille- oder Suzuki-Reaktionen versagen. Auch Alkylzinkreagentien reagieren glatt in Kreuzkupplungen, was die Anwendungsbreite der Negishi-Reaktion über die bekannten $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-C}(\text{sp}^2)$ -Kupplungen hinaus erweitert. Der größte Nachteil der Negishi-Kupplung, zumindest im Vergleich zu Stille- und Suzuki-Reaktionen, ist die Unverträglichkeit der Organozinkreagentien mit vielen gängigen funktionellen Gruppen sowie ihre relativ hohe Empfindlichkeit gegen Sauerstoff und Wasser.^[244]

Ein instruktives Beispiel für den Einsatz dieser Kupplungsreaktion beim schnellen Aufbau konjugierter Polyen-Systeme in hoher Ausbeute und mit ausgezeichneter Stereo-

selektivität ist die allgemeine Carotinoid-Syntheseroute nach Negishi.^[245] Wie in Schema 54 für β -Carotin (**308**) gezeigt, besteht das Schlüsselmerkmal des Synthesansatzes in der regio- und stereoselektiven zirconiumkatalysierten Methyl-

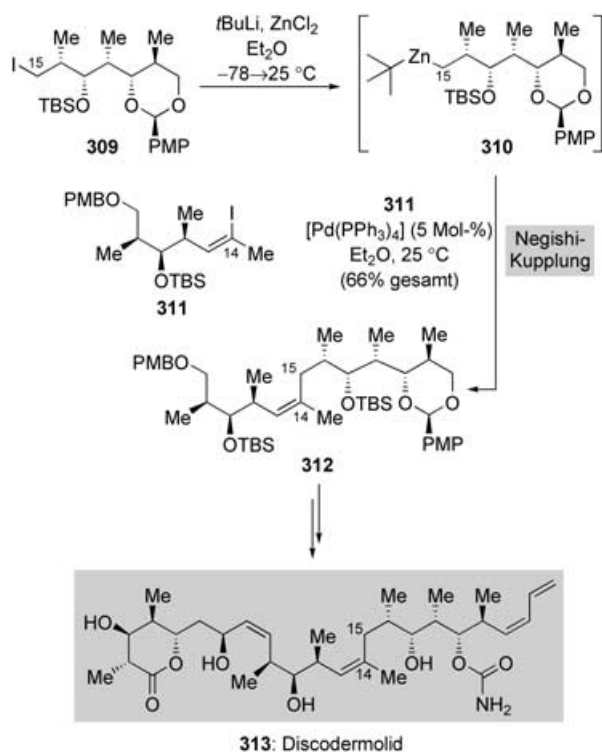


Schema 54. Negishi-Kupplungen in der Totalsynthese von β -Carotin (**308**) (Negishi und Xeng, 2001).^[245]

aluminierung eines terminalen Alkins mit anschließender Kreuzkupplung der resultierenden Vinylalan-Intermediate mit geeigneten Vinylhalogenid-Elektrophilen. Diese Kohlenstoff-Kohlenstoff-Kupplungen, an denen jeweils vier verschiedene Organometallintermediate und drei Transmetallierungen beteiligt sind ($\text{Zr} \rightarrow \text{Al} \rightarrow \text{Zn} \rightarrow \text{Pd}$), verlaufen mit bemerkenswerter Gesamteffizienz und Stereoselektivität, sodass die Zielverbindung **308** ausgehend vom Alkin **300** in nur drei Arbeitsschritten mit einer Stereoisomerenreinheit von über 99 % erhalten wird. Die Syntheseroute braucht den Vergleich mit Carotinoid-Synthesen über die herkömmlichen Wittig- oder Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktionen nicht zu scheuen, da diese oft zu niedrigen Ausbeuten und Stereoisomerenmischungen führen. Tandemprozesse aus einer Carbometallierung (oder Hydrometallierung) und einer Kreuzkupplung, wie sie hier vorgestellt werden, gelingen nur deshalb, weil das Zinksalz in beide Richtungen schnell

transmetalliert wird. Ohne Zinksalz laufen derartige Kupplungsprozesse oft sehr langsam ab. Dieses Prinzip der „doppelten Metallkatalyse“ („double metal catalysis“)^[246] ist seit über 25 Jahren bekannt und verfügt über ein beachtliches Potenzial für die Verbesserung von Syntheseverfahren.^[247]

Als Musterbeispiel für die Vorzüge der Negishi-Reaktion bei Fragmentkupplungen sowie für den Einsatz von Alkylzinkreagentien zur Bildung von C(sp²)-C(sp³)-Bindungen betrachten wir die Synthese des klinisch wichtigen Mikrotubuli-stabilisierenden Wirkstoffs Discodermolid (**313**, Schema 55) im Gramm-Maßstab durch die Arbeitsgruppe



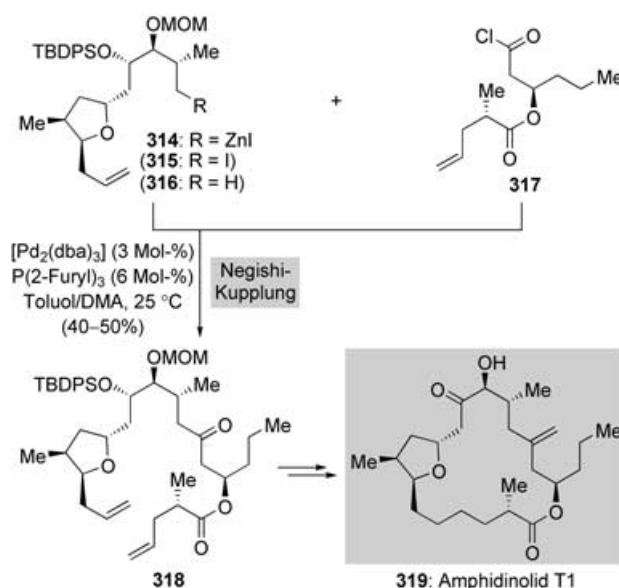
Schema 55. Anwendung einer Negishi-Fragmentkupplung in der enantioselektiven Synthese von Discodermolid (**313**) (Smith et al., 2000).^[248]

um Smith.^[248,249] In diesem Fall wurde die C14-C15-Bindung der Zielverbindung durch die Kupplung der beiden Fragmente **309** und **311** aufgebaut. Bezeichnenderweise wurden die besten Ergebnisse dann erhalten, wenn drei Äquivalente *t*BuLi im ersten Reaktionsschritt, dem Lithium-Halogen-Austausch, verwendet wurden; setzte man wie sonst üblich zwei Äquivalente ein, so entstand ein 1:1-Gemisch aus der Ausgangsverbindung (dem Iodid **309**) und dem gewünschten Produkt **312**. Daher wurde vorgeschlagen, dass in Wirklichkeit das gemischte *tert*-Butyl(alkyl)zink-Intermediat **310** als Alkyldonor im Kreuzkupplungsschritt reagiert (man beachte dabei die selektive Übertragung der primären Alkylgruppe vom Intermediat **310**) und nicht das Organozinkhalogenid (RZnI). Die Überlegenheit der Negishi-Kupplung gegenüber der palladiumkatalysierten Grignard- und *B*-Alkyl-Suzuki-Kupplung sowie Cupratverfahren zeigte sich auch bei der Vereinigung der Fragmente **309** und **311**. Hinsichtlich der

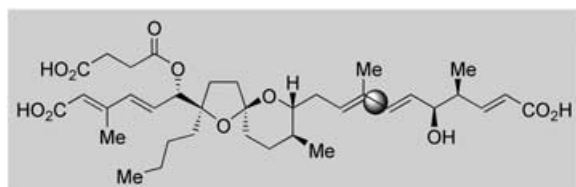
Ausgangsmaterialien war es ebenso wichtig, dass die Reaktion effizient mit nahezu äquimolaren Mengen der beiden Kupplungspartner verlief (**309/311** = 1.1:1). Viele Kreuzkupplungen erfordern einen größeren Überschuss des einen oder anderen Kupplungspartners, was dazu führen kann, dass man wertvolles Intermediat verschwendet.^[250]

Die palladiumkatalysierte Acylierung von Organozinkreagentien mit Säurechloriden eröffnet einen bequemen Zugang zu unsymmetrisch substituierten Ketonen.^[251] Dank der geringen Reaktivität der Organozinkverbindungen ist ein Überschuss an Reagens bei diesen Reaktionen gewöhnlich unproblematisch für das erzeugte Keton, sodass eine Vielfalt von Alkyl-, Alkenyl- und Arylketonen in guten Ausbeuten und unter milden Bedingungen zugänglich ist. Eines der ausgefeiltesten Beispiele für eine Acyl-Negishi-Kupplung führte zum Keton **318** (Schema 56), einem fortgeschrittenen Intermediat in der Totalsynthese des Makrolids Amphidinolid T1 (**319**) durch Fürstner und Mitarbeiter.^[252] Nach einigen Vorversuchen wurde entdeckt, dass das Alkylzinkiodid **314** (R = ZnI), zugänglich aus dem entsprechenden primären Alkylidiod (**315**, R = I) durch Umsetzung mit einer Zink-Kupfer-Legierung, mit dem enantiomerenreinen Carbonsäurechlorid **317** in Gegenwart von [Pd₂(dba)₃] (3 Mol-%) und P(2-Furyl)₃ (6 Mol-%) in Toluol/DMA bei Raumtemperatur in Ausbeuten zwischen 40 und 50 % zum gewünschten Keton **318** kuppelte. Es ließ sich jedoch nicht verhindern, dass eine größere Menge (typischerweise 20–30 %) der reduzierten Verbindung **316** (R = H) als Nebenprodukt entstand. Dennoch wurden auf diese Weise ausreichende Mengen des Intermediats **318** erhalten, um die verbleibenden Stufen der Totalsynthese zu meistern.

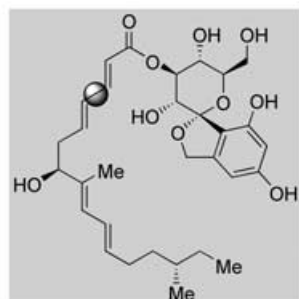
Schema 57 zeigt einige ausgewählte Naturstoffe, deren faszinierende Strukturen das Ziel von Totalsynthesen mit Negishi-Kupplungen als entscheidenden Kohlenstoff-Kohlenstoff-Verknüpfungsschritten waren: Reveromycin B (**320**)



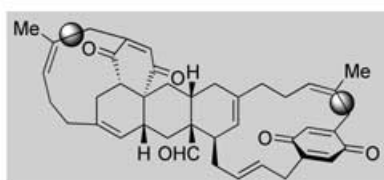
Schema 56. Ein Carbonsäurechlorid als Elektrophil bei der Negishi-Kupplung in der Totalsynthese von Amphidinolid T1 (**319**) (Fürstner et al., 2003).^[252]



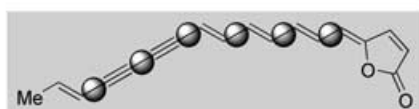
320: Reveromycin B



321: Papulacandin D



322: Longithoron A



323: Xerulin

Schema 57. Ausgewählte Beispiele für Naturstoffsynthesen unter Beteiligung von Negishi-Reaktionen (die so gebildeten Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen sind mit Kreisen markiert): Reveromycin B (**320**) (Theodorakis und Drouet, 1999),^[253] Papulacandin D (**321**) (Barrett et al., 1996),^[254] Longithoron A (**322**) (Shair et al., 2002)^[255] und Xerulin (**323**) (Negishi et al., 2000).^[256]

(Theodorakis und Drouet, 1999),^[253] Papulacandin D (**321**) (Barrett und Mitarbeiter, 1996),^[254] Longithoron A (**322**) (Shair und Mitarbeiter, 2002)^[255] und Xerulin (**323**) (Negishi und Mitarbeiter, 2000).^[256] Die durch Negishi-Kupplung erzeugten Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen sind jeweils markiert. Ein solch flüchtiger Überblick über den aktuellen Stand der Forschungen kann den bemerkenswerten Entwicklungen auf diesem Gebiet und den Leistungen der zahlreichen beteiligten Forscher natürlich nicht gerecht werden, zeigt aber zumindest die vielfältigen Perspektiven auf, die die Negishi-Kupplung den Syntheschemikern zum Aufbau von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen bietet.

8. Zusammenfassung und Ausblick

Die Totalsynthese hat enorm von den Methodenentwicklungen bei palladiumkatalysierten Kreuzkupplungen in den

vergangenen Jahrzehnten profitiert, und dank dieser überragenden Verfahren gelangen einige der beeindruckendsten Kabinettstücke in der Geschichte der organischen Synthese. Die Methoden der Kohlenstoff-Kohlenstoff-Kupplung dringen fortwährend in neue Gebiete vor, sodass wir in der Zukunft wohl noch beeindruckendere Meisterleistungen erwarten dürfen.

Ähnlich wie die Grignard-, die Diels-Alder- und die Wittig-Reaktion, die Hydroborierung sowie die asymmetrische Oxidation und Hydrierung von Doppelbindungen, ermöglichten auch die palladiumkatalysierten Kohlenstoff-Kohlenstoff-Kreuzkupplungen einen präparativ-methodischen Quantensprung beim Aufbau komplexer Moleküle. Herausragendes Merkmal dieser Reaktionen ist, dass vor der Knüpfung der Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung keine reaktiven Intermediate hergestellt werden müssen. Stattdessen genügt die In-situ-Aktivierung stabiler und meist leicht erhältlicher Ausgangsverbindungen, was sowohl Praxistauglichkeit wie auch hohe Ausbeuten gewährleistet. Jenseits der etablierten Verfahren zeigt sich mit den Metathesereaktionen bereits eine neue Klasse leistungsfähiger Übergangsmetallkatalysierter Reaktionen am Horizont. Ihr Einfluss auf die Totalsynthese ist das Thema des folgenden Aufsatzes.^[257]

Abkürzungen

9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan
Binap	2,2'-Bis(diphenylphosphanyl)-1,1'-binaphthyl
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
Bz	Benzoyl
Cbz	Benzyloxycarbonyl
Cp	Cyclopentadienyl
dba	Dibenzylidenacetone
DCC	1,3-Dicyclohexylcarbodiimid
DMA	<i>N,N</i> -Dimethylacetamid
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DME	Ethylenglycoldimethylether
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
dppb	1,4-Bis(diphenylphosphanyl)butan
dppe	1,2-Bis(diphenylphosphanyl)ethan
dppe	1,1'-Bis(diphenylphosphanyl)ferrocen
Fmoc	9-Fluorenylmethoxycarbonyl
LDA	Lithiumdiisopropylamid
MOM	Methoxymethyl
NMP	1-Methyl-2-pyrrolidinon
Piv	Pivaloyl
PMB	4-Methoxybenzyl
PMP	4-Methoxyphenyl
SEM	2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl
TBAF	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumfluorid
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
Teoc	2-(Trimethylsilyl)ethoxycarbonyl
TES	Triethylsilyl
Tf	Trifluormethansulfonyl

THP	2-Tetrahydropyranyl
TIPS	Triisopropylsilyl
TMS	Trimethylsilyl
Ts	4-Toluolsulfonyl

Es ist uns eine große Ehre und Freude, unseren Mitarbeitern zu danken, deren Namen in den Literaturzitate aufgeführt sind, denn erst ihre Beiträge haben die beschriebene Arbeit so erfolgreich und angenehm gemacht. Wir bedanken uns ebenso bei Professor Phil S. Baran für hilfreiche Diskussionen. Für die Unterstützung unserer Forschungsprojekte sind wir den National Institutes of Health (USA), dem Skaggs Institute for Chemical Biology, der George E. Hewitt Foundation, Amgen, Merck, Novartis und Pfizer zu Dank verpflichtet.

Eingegangen am 31. Januar 2005

Online veröffentlicht am 30. Juni 2005

Übersetzt von Dr. Volker Jacob, Neckargemünd

- [1] a) *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2nd ed. (Hrsg.: A. de Meijere, F. Diederich), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; b) L. S. Hegedus, *Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules*, 2nd ed., University Science Books, Sausalito, **1999**; c) *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis* (Hrsg.: E. Negishi), Wiley Interscience, New York, **2002**; d) *Cross-Coupling Reactions: A Practical Guide* (Hrsg.: N. Miyaura), Springer, Berlin, **2002** (Reihe *Topics in Current Chemistry*, Bd. 219).
- [2] T. Mizoroki, K. Mori, A. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581.
- [3] R. F. Heck, J. P. Nolley, Jr., *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320–2322.
- [4] Übersichten zur asymmetrischen Heck-Reaktion: a) A. B. Dounay, L. E. Overman, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2945–2963; b) M. Shibasaki, D. J. B. Christopher, A. Kojima, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 7371–7395; c) M. Shibasaki, E. M. Vogl, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 1–15.
- [5] Eine umfassende Übersicht zur Stille-Reaktion bis zur Mitte der 90er Jahre: V. Farina, V. Krishnamurthy, W. J. Scott, *Org. React.* **1997**, *50*, 1–652.
- [6] a) D. Milstein, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3636–3638; b) D. Milstein, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4992–4998.
- [7] J. K. Stille, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 504–520; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508–524.
- [8] a) M. Kosugi, K. Sasazawa, Y. Shimizu, T. Migita, *Chem. Lett.* **1977**, 301–302; b) M. Kosugi, K. Sasazawa, T. Migita, *Chem. Lett.* **1977**, 1423–1424.
- [9] Zur Entwicklung der palladiumkatalysierten Kreuzkupplungen: E. Negishi, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 34–40.
- [10] Ein aktueller Aufsatz über die Mechanismen der Stille-Reaktion: P. Espinet, A. M. Echavarren, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4808–4839; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4704–4734.
- [11] Eine frühe Übersicht zur Suzuki-Reaktion: A. Suzuki, *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 178–184.
- [12] a) N. Miyaura, K. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3437–3440; b) N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 866–867.
- [13] Heck und Mitarbeiter berichteten im Rahmen einer Konferenz im November 1973 über die Kupplungen von (Z)- und (E)-1-Hexenylboronsäure mit Methylacrylat zu (E,Z)-Methyl-2,4-nonadienoat bzw. (E,E)-Methyl-2,4-nonadienoat in Gegenwart stöchiometrischer Mengen an Pd(OAc)₂ in Et₃N: a) R. F. Heck in *Proceedings of the Robert A. Welch Foundation Conferences on Chemical Research XVII. Organic-Inorganic Reagents in Synthetic Chemistry* (Hrsg.: W. O. Milligan), **1974**, S. 53–98. Siehe auch: b) H. A. Dieck, R. F. Heck, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1083–1090.
- [14] Negishi erwähnte erstmals auf dem 174. National Meeting der American Chemical Society (New Orleans, März 1977) und danach in einem 1978 erschienenen Buch ein Beispiel für die Kupplung zwischen einer Alkynylborat-Spezies und einem Aryliodid unter Palladiumkatalyse: E. Negishi in *Aspects of Mechanism and Organometallic Chemistry* (Hrsg.: J. H. Brewster), Plenum, New York, **1978**, S. 285.
- [15] Die ersten Beispiele für Alkyl-Alkyl-Suzuki-Kreuzkupplungen: T. Ishiyama, S. Abe, N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Lett.* **1992**, 691–694.
- [16] Jüngere Entwicklungen in der Suzuki-Kupplung von Alkylhalogeniden: a) J. Zhou, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1340–1341, zit. Lit. Ein Kurzaufsatz fasst Katalysatoren für Kreuzkupplungen mit nichtaktivierten Alkylhalogeniden zusammen: b) A. C. Frisch, M. Beller, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 680–695; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 674–688.
- [17] N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457–2483.
- [18] L. Cassar, *J. Organomet. Chem.* **1975**, *93*, 253–259.
- [19] H. A. Dieck, F. R. Heck, *J. Organomet. Chem.* **1975**, *93*, 259–263.
- [20] K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467–4470.
- [21] Ein kurzer historischer Abriss zur Entwicklung der Sonogashira-Reaktion: K. Sonogashira, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 46–49.
- [22] R. D. Stephens, C. E. Castro, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 3313–3315.
- [23] Beispiele für das „kupferfreie Sonogashira-Protokoll“: a) M. Alami, F. Ferri, G. Linstrumelle, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6403–6406; b) J.-P. Genet, E. Blart, M. Savignac, *Synlett* **1992**, 715–717; c) C. Xu, E. Negishi, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 431–434. „Kupferfreie Sonogashira-Protokolle“ wurden auch mit dem Ziel erarbeitet, eine mögliche kupferkatalysierte oxidative Dimerisierung der Alkin-Komponente auszuschließen, die oft als Konkurrenzreaktion in Sonogashira-Kupplungen auftritt. Ausgewählte Beispiele: d) S. Ugaonkar, J. G. Verkade, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5752–5755; e) D. Gelman, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 6175–6178; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5993–5996.
- [24] Frühe Übersichten zur Tsuji-Trost-Reaktion: a) B. M. Trost, *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 385–393; b) J. Tsuji, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 4361–4401.
- [25] Aktuelle Übersichten zur palladiumkatalysierten asymmetrischen Alkylierung: a) B. M. Trost, M. L. Crawley, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921–2943; b) B. M. Trost, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5813–5837.
- [26] a) E. Negishi, A. O. King, N. Okukado, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1821–1823; eine Diskussion hierzu: b) E. Negishi, *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 340–348.
- [27] a) E. Erdik, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 9577–9648; b) E. Negishi, T. Takahashi, S. Babu, D. E. Van Horn, N. Okukado, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2393–2401.
- [28] Frühe Übersichten zur Heck-Reaktion: a) R. F. Heck, *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 146–151; b) R. F. Heck, *Org. React.* **1982**, *27*, 345–390.
- [29] Eine neuere Übersicht zur Heck-Reaktion: I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009–3066, zit. Lit.
- [30] Übersichten zur intramolekularen Heck-Reaktion: a) J. T. Link, *Org. React.* **2002**, *60*, 157–534; b) E. Negishi, C. Copéret, S. Ma, S.-Y. Liou, F. Liu, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 365–393.
- [31] a) V. H. Rawal, C. Michoud, R. F. Monestel, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3030–3031; b) V. H. Rawal, C. Michoud, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5583–5584.

- [32] T. Jeffery, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3051–3054.
- [33] Z. Owczarczyk, F. Lamaty, E. J. Vawter, E. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 10091–10092.
- [34] Andere Totalsynthesen von Dehydrotubifolin (in allen Fällen mit Beteiligung von Palladium- (oder Nickel-)katalysierten Kohlenstoff-Kohlenstoff-Verknüpfungen): a) M. Mori, M. Nakanishi, D. Kajishima, Y. Sato, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 9801–9807; b) M. Mori, M. Nakanishi, D. Kajishima, Y. Sato, *Org. Lett.* **2001**, 3, 1913–1916; c) J. Bonjoch, D. Solé, J. Bosch, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 11017–11018; d) S. R. Angle, J. M. Fevig, S. D. Knight, R. W. Marquis, Jr., L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 3966–3976; e) J. M. Fevig, R. W. Marquis, Jr., L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 5085–5086.
- [35] A. D. Lebsack, J. T. Link, L. E. Overman, B. A. Stearns, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 9008–9009.
- [36] a) V. Farina, B. Krishnan, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 9585–9593; b) L. S. Liebeskind, R. W. Fengl, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5359–5364; c) V. Farina, S. Kapadia, B. Krishnan, C. Wang, L. S. Liebeskind, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5905–5911.
- [37] L. M. Alzacar-Roman, J. F. Hartwig, *Organometallics* **2002**, 21, 491–502.
- [38] Übersichten zur Synthese quartärer Stereozentren: a) J. Christoffers, A. Mann, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 4725–4732; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 4591–4597; b) E. J. Corey, A. Guzman-Perez, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 402–415; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 389–401.
- [39] Eine Diskussion zum Aufbau benachbarter quartärer Kohlenstoffstereozentren: E. A. Peterson, L. E. Overman, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, 101, 11943–11948.
- [40] T. Sato, M. Sodeoka, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4738–4739.
- [41] N. E. Carpenter, D. J. Kucera, L. E. Overman, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 5846–5848.
- [42] a) K. Kagechika, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4093–4094; b) K. Kagechika, T. Ohshima, M. Shibasaki, *Tetrahedron* **1993**, 49, 1773–1782.
- [43] a) S. J. Danishefsky, J. J. Masters, W. B. Young, J. T. Link, L. B. Snyder, T. V. Magee, D. K. Jung, R. C. A. Isaacs, W. G. Bornmann, C. A. Alaimo, C. A. Coburn, M. J. Di Grandi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 2843–2859; b) J. J. Masters, J. T. Link, L. B. Snyder, W. B. Young, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 1886–1888; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 1723–1726.
- [44] Andere Totalsynthesen von Taxol: a) K. C. Nicolaou, Z. Yang, J. J. Liu, H. Ueno, P. G. Nantermet, R. K. Guy, C. F. Claiborne, J. Renaud, E. A. Couladouros, K. Paulvannan, E. J. Sorensen, *Nature* **1994**, 367, 630–634; b) K. C. Nicolaou, P. G. Nantermet, H. Ueno, R. K. Guy, E. A. Couladouros, E. J. Sorensen, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 624–633; c) K. C. Nicolaou, J.-J. Liu, Z. Yang, H. Ueno, E. J. Sorensen, C. F. Claiborne, R. K. Guy, C.-K. Hwang, M. Nakada, P. G. Nantermet, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 634–644; d) K. C. Nicolaou, Z. Yang, J.-J. Liu, P. G. Nantermet, C. F. Claiborne, R. K. Guy, K. Shibayama, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 645–652; e) K. C. Nicolaou, H. Ueno, J.-J. Liu, P. G. Nantermet, Z. Yang, J. Renaud, K. Paulvannan, R. Chadha, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 653–659; f) R. A. Holton, C. Somoza, H.-B. Kim, F. Liang, R. J. Biediger, P. D. Boatman, M. Shindo, C. C. Smith, S. Kim, H. Nadizadeh, Y. Suzuki, C. Tao, P. Vu, S. Tang, P. Zhang, K. K. Murthi, L. N. Gentile, J. H. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 1597–1598; g) R. A. Holton, H.-B. Kim, C. Somoza, F. Liang, R. J. Biediger, P. D. Boatman, M. Shindo, C. C. Smith, S. Kim, H. Nadizadeh, Y. Suzuki, C. Tao, P. Vu, S. Tang, P. Zhang, K. K. Murthi, L. N. Gentile, J. H. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 1599–1600; h) P. A. Wender, N. F. Badham, S. P. Conway, P. A. Floreancig, T. E. Glass, C. Gränicher, J. B. Houze, J. Jänichen, D. Lee, D. G. Marquess, P. L. McGrane, W. Meng, T. P. Mucciario, M. Mühlebach, M. G. Natchus, H. Paulsen, D. B. Rawlins, J. Satkofsky, A. J. Shuker, J. C. Sutton, R. E. Taylor, K. Tomooka, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 2755–2756; i) P. A. Wender, N. F. Badham, S. P. Conway, P. E. Floreancig, T. E. Glass, J. B. Houze, N. E. Krauss, D. Lee, D. G. Marquess, P. L. McGrane, W. Meng, M. G. Natchus, A. J. Shuker, J. C. Sutton, R. E. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 2757–2758; j) K. Morihara, R. Hara, S. Kawahara, T. Nishimori, N. Nakamura, H. Kusama, I. Kuwajima, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 12980–12981; k) T. Mukaiyama, I. Shiina, H. Iwadare, M. Saitoh, T. Nishimura, N. Ohkawa, H. Sakoh, K. Nishimura, Y. Tani, M. Hasegawa, K. Yamada, K. Saitoh, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 121–161.
- [45] a) A. A. Akhrem, Y. A. Titov, *Total Steroid Synthesis*, Plenum, New York, **1970**; b) R. T. Blickenstaff, A. C. Ghosh, G. C. Wolf, *Total Synthesis of Steroids*, Academic Press, New York, **1974**.
- [46] Eine Übersicht zu Anellierungsmethoden: M. E. Jung, *Tetrahedron* **1976**, 32, 3–31.
- [47] a) G. Stork, A. W. Burgstahler, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 5068–5077; b) A. Eschenmoser, L. Ruzicka, O. Jeger, D. Arigoni, *Helv. Chim. Acta* **1955**, 38, 1890–1904; c) P. A. Stadler, A. Eschenmoser, H. Schinz, G. Stork, *Helv. Chim. Acta* **1957**, 40, 2191–2198.
- [48] Siehe z.B. die Totalsynthese von Progesteron nach dieser Methode: a) W. S. Johnson, M. B. Gravestock, B. E. McCarry, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 4332–4334; b) M. B. Gravestock, W. S. Johnson, B. E. McCarry, R. J. Parry, B. E. Ratcliffe, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 4274–4282.
- [49] a) R. L. Funk, K. P. C. Vollhardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5253–5261; b) R. L. Funk, K. P. C. Vollhardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 215–217; c) R. L. Funk, K. P. C. Vollhardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 5483–5484.
- [50] L. F. Tietze, T. Nöbel, M. Spescha, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 8971–8977.
- [51] a) T. Mandai, T. Matsumoto, M. Kawada, J. Tsuji, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6090–6092; b) T. Mandai, T. Matsumoto, M. Kawada, J. Tsuji, *Tetrahedron* **1993**, 49, 5483–5493; c) L. F. Tietze, P. S. V. Subba Rao, *Synlett* **1993**, 291–292.
- [52] a) W. A. Herrmann, C. Brossmer, K. Öfele, C.-P. Reisinger, T. Priemeier, M. Beller, H. Fischer, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 1989–1992; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 1844–1848; b) M. Beller, H. Fischer, W. A. Herrmann, K. Öfele, C. Brossmer, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 1992–1993; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 1848–1849.
- [53] Y. Zhang, G. Wu, G. Angel, E. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 8590–8592.
- [54] a) B. M. Trost, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 701–703; b) B. M. Trost, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 285–307; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 259–281.
- [55] Übersichten zu Dominoreaktionen in der organischen Synthese: a) L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 115–136; b) T.-L. Ho, *Tandem Organic Reactions*, Wiley, New York, **1992**. Eine Übersicht zur Anwendung der homogenen Katalyse in atomökonomischen Synthesen findet sich in Lit. [54b].
- [56] Weitere ausgewählte Beispiele für „Reißverschlussreaktionen“: a) L. E. Overman, M. M. Abelman, D. J. Kucera, V. D. Tran, D. J. Ricca, *Pure Appl. Chem.* **1992**, 64, 1813–1819; b) H. Henniges, F. E. Meyer, U. Schick, F. Funke, P. J. Parsons, A. de Meijere, *Tetrahedron* **1996**, 52, 11545–11578; c) T. Sugihara, C. Coperet, Z. Owczarczyk, L. S. Harring, E. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 7923–7924; d) F. E. Meyer, H. Henniges, A. de Meijere, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 8039–8042.
- [57] a) L. E. Overman, D. J. Ricca, V. D. Tran, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 2042–2044; b) D. J. Kucera, S. J. O'Connor, L. E. Overman, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5304–5306.

- [58] H. F. DeLuca, H. K. Schnoes, *Annu. Rev. Biochem.* **1983**, *52*, 411–439.
- [59] a) B. M. Trost, J. Dumas, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1924–1925; b) B. M. Trost, J. Dumas, M. Villa, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9836–9845.
- [60] Eine alternative Synthese des A-Rings von Vitamin D durch eine intramolekulare Heck-Cyclisierung: K. Nagasawa, Y. Zako, H. Ishihara, I. Shimizu, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4937–4940.
- [61] Diese Methode wurde vor kurzem in der Synthese neuartiger Vitamin-D-Analoga angewendet: A. Kittaka, Y. Suhara, H. Takayanagi, T. Fujishima, M. Kurihara, H. Takayama, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2619–2622.
- [62] P. S. Baran, C. A. Guerrero, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5628–5629.
- [63] Ausgewählte Diskussionen zu Synthesemethoden für achtgliedrige Ringe: a) M. E. Maier, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2153–2157; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2073–2077; b) L. Yet, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 9349–9403; c) G. A. Molander, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 603–609; d) N. A. Petasis, M. A. Patane, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5757–5821; e) G. Illuminati, L. Mandolini, *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 95–102.
- [64] Eine Übersicht zu Stickstoffheterocyclen mittlerer Ringgröße: P. A. Evans, A. B. Holmes, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 9131–9166.
- [65] Präzedenzfälle für die direkte Palladierung von Indolen an der C2-Position: a) T. D. Cushing, J. F. Sanz-Cervera, R. M. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 557–579; b) B. M. Trost, S. A. Godleski, J. P. Genet, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3930–3931.
- [66] P. S. Baran, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7904–7905.
- [67] Eine Übersicht zu Ru-, Rh- und Pd-katalysierten Kohlenstoff-Kohlenstoff-Verknüpfungen unter C-H-Aktivierung: V. Ritleng, C. Sirlin, M. Pfeffer, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1731–1769.
- [68] E. M. Ferreira, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9578–9579.
- [69] L. F. Tietze, K. M. Sommer, J. Zinngrebe, F. Stecker, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 262–264; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 257–259.
- [70] Eine Übersicht zu palladiumkatalysierten Kreuzkupplungen in der Synthese von Pharmazeutika: A. O. King, N. Yasuda, *Top. Organomet. Chem.* **2004**, *7*, 205–245.
- [71] Eine Übersicht zu Heck-Arylierungen in der Synthese von Pharmazeutika: M. Prashad, *Top. Organomet. Chem.* **2004**, *7*, 181–203.
- [72] a) M. Labelle, M. Belley, Y. Gareau, J. Y. Gauthier, D. Guay, R. Gordon, S. G. Grossman, T. R. Jones, Y. Leblanc, M. McAuliffe, C. McFarlane, P. Masson, K. M. Metters, N. Oiumet, D. H. Patrick, H. Piechuta, C. Rochette, N. Sawyer, Y. B. Xiang, C. B. Pickett, A. W. Ford-Hutchinson, R. J. Zamboni, R. N. Young, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 283–288; b) A. O. King, E. G. Corley, R. K. Anderson, R. D. Larsen, T. R. Verhoeven, P. J. Reider, Y. B. Xiang, M. Belley, Y. Leblanc, M. Labelle, P. Prasit, R. J. Zamboni, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3731–3735; c) R. D. Larsen, E. G. Corley, A. O. King, J. D. Carroll, P. Davis, T. R. Verhoeven, P. J. Reider, M. Labelle, J. Y. Gauthier, Y. B. Xiang, R. J. Zamboni, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3398–3405.
- [73] Die Allgemeingültigkeit dieses Phänomens wurde untersucht: T. Jeffery, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2121–2124.
- [74] E. Piers, R. W. Friesen, B. A. Keay, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 809–810.
- [75] Erste Beispiele für Makrocyclisierungen durch eine Stille-Kupplung: J. K. Stille, M. Tanaka, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3785–3786.
- [76] M. A. J. Duncion, G. Pattenden, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 1235–1246.
- [77] a) K. C. Nicolaou, T. K. Chakraborty, A. D. Piscopio, N. Minowa, P. Bertinato, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4419–4420; b) K. C. Nicolaou, A. D. Piscopio, P. Bertinato, T. K. Chakraborty, N. Minowa, K. Koide, *Chem. Eur. J.* **1995**, *1*, 318–333.
- [78] A. B. Smith III, S. M. Condon, J. A. McCauley, J. L. Leazer, Jr., J. W. Leahy, R. E. Maleczka, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5407–5408.
- [79] Andere Totalsynthesen von Rapamycin setzten auf andere Makrocyclisierungsstrategien: a) D. Romo, S. D. Meyer, D. D. Johnson, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7906–7907; b) C. M. Hayward, D. Yohannes, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9345–9346.
- [80] Zur Anwendung einer verwandten „vernähenden Cyclisierung“ bei der Synthese von Mycotrienol: C. E. Masse, M. Yang, J. Solomon, J. S. Panek, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4123–4134.
- [81] a) M. D. Shair, T.-Y. Yoon, K. K. Mosny, T. C. Chou, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9509–9525; b) M. D. Shair, T.-Y. Yoon, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1883–1885; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1721–1723; c) M. D. Shair, T. Yoon, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3755–3757.
- [82] Eine alternative Totalsynthese von Dynemicin A: A. G. Myers, N. J. Tom, M. E. Fraley, S. B. Cohen, D. J. Madar, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6072–6094.
- [83] A. C. Gyorkos, J. K. Stille, L. S. Hegedus, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8465–8472.
- [84] Zur Verwendung von Vinyltriflaten als Kupplungspartner in Stille- und carbonylierenden Stille-Reaktionen: a) W. J. Scott, G. T. Crisp, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4630–4632; b) G. T. Crisp, W. J. Scott, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7500–7506.
- [85] a) K. C. Nicolaou, J. Xu, F. Murphy, S. Barluenga, O. Baudoin, H.-X. Wei, D. L. F. Gray, T. Ohshima, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2599–2604; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2447–2451; b) K. C. Nicolaou, F. Murphy, S. Barluenga, T. Ohshima, H. Wei, J. Xu, D. L. F. Gray, O. Baudoin, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3830–3838.
- [86] a) M. Duan, L. A. Paquette, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3744–3748; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3632–3636; b) L. A. Paquette, M. Duan, I. Konetzki, C. Kempmann, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4257–4270.
- [87] F. Ullmann, J. Bielecki, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, *34*, 2174–2185.
- [88] a) T. D. Nelson, R. D. Crouch, *Org. React.* **2004**, *63*, 265–555; b) M. Sainsbury, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 3327–3359; c) P. E. Fanta, *Chem. Rev.* **1964**, *64*, 613–632.
- [89] Neuere Übersichten zur Aryl-Aryl-Verknüpfung, bei denen übergangsmetallvermittelte Prozesse im Mittelpunkt stehen: a) J. Hassan, M. Sévignon, C. Gozzi, E. Schulz, M. Lemaire, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359–1469; b) S. P. Stanforth, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 263–303; c) G. Bringmann, R. Walter, R. Weinrich, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1006–1020; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 977–991.
- [90] a) T. M. Kamenecka, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3164–3166; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2993–2995; b) T. M. Kamenecka, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3166–3168; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2995–2998; c) T. M. Kamenecka, S. J. Danishefsky, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 41–63.
- [91] Ein neuerer Aufsatz zu palladiumkatalysierten Kupplungsreaktionen von Arylchloriden: A. F. Littke, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4350–4386; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4176–4211.
- [92] Ein Kurzaufsatz zu einfach koordinierten Palladiumspezies als Katalysatoren in Kreuzkupplungen: U. Christmann, R. Vilar,

- Angew. Chem.* **2005**, *117*, 370–378; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 366–374.
- [93] L. Del Valle, J. K. Stille, L. S. Hegedus, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3019–3023.
- [94] a) K. C. Nicolaou, S. Vyskocil, T. V. Koftis, Y. M. A. Yamada, T. Ling, D. Y.-K. Chen, W. Tang, G. Petrovic, M. O. Frederick, Y. Li, M. Satake, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4412–4418; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4312–4318; b) K. C. Nicolaou, T. V. Koftis, S. Vyskocil, G. Petrovic, T. Ling, Y. M. A. Yamada, W. Tang, M. O. Frederick, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4418–4424; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4318–4324.
- [95] H. W. Lam, G. Pattenden, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 526–529; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 508–511.
- [96] Eine Diskussion von Chemie und Biologie der Naturstoff-Familie der Amphidinolide: J. Kobayashi, M. Tsuda, *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 77–93, zit. Lit.
- [97] B. M. Trost, P. E. Harrington, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5028–5029.
- [98] Im Zeitraum zwischen der Synthese des Diastereomers **103** von Amphidinolid A durch die Gruppe um Pattenden und der abschließenden Strukturaufklärung durch die Gruppe um Trost wurde das Stereoisomer **103** auch von der Gruppe um Maleczka synthetisiert; es bestätigte sich, dass der ursprüngliche Strukturvorschlag für Amphidinolid A einer Revision bedurfte: R. E. Maleczka, Jr., L. R. Terrell, F. Geng, J. S. Ward III, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2841–2844.
- [99] H. Fuwa, N. Kainuma, K. Tachibana, M. Sasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14983–14992, zit. Lit.
- [100] a) I. Kadota, H. Takamura, K. Sato, A. Ohno, K. Matsuda, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 46–47; b) I. Kadota, H. Takamura, K. Sato, A. Ohno, K. Matsuda, M. Satake, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11893–11899.
- [101] H. W. B. Johnson, U. Majumder, J. D. Rainier, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 848–849.
- [102] a) S. F. Martin, J. M. Humphrey, A. Ali, M. C. Hillier, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 866–867; b) J. M. Humphrey, Y. Liao, A. Ali, T. Rein, Y.-L. Wong, H.-J. Chen, A. K. Courtney, S. F. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8584–8592.
- [103] Die erste Totalsynthese von Manzamin A gelang durch einen anderen Ansatz: J. D. Winkler, J. M. Axten, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6425–6426.
- [104] Weitere Beispiele für Tandemprozesse aus Stille-Reaktionen und [4+2]-Cycloadditionen: a) S. Bruckner, E. Abraham, P. Klotz, J. Suffert, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3391–3393; b) R. Skoda-Foeldes, G. Jeges, L. Kollar, J. Horvarth, Z. Tuba, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1326–1332.
- [105] a) K. A. Parker, Y.-H. Lim, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15968–15969; frühere Modellstudien derselben Gruppe: b) K. A. Parker, Y.-H. Lim, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 161–164.
- [106] a) K. Kurosawa, K. Takahashi, E. Tsuda, *J. Antibiot.* **2001**, *54*, 541–547; b) K. Takahashi, E. Tsuda, K. Kurosawa, *J. Antibiot.* **2001**, *54*, 548–553.
- [107] W. S. Bandaranayake, J. E. Banfield, D. St. C. Black, G. D. Fallon, B. M. Gatehouse, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 162–163.
- [108] J. E. Banfield, D. S. C. Black, S. R. Johns, R. I. Willing, *Aust. J. Chem.* **1982**, *35*, 2247–2256, zit. Lit.
- [109] a) K. C. Nicolaou, N. A. Petasis, R. E. Zipkin, J. Uenishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5555–5557; b) K. C. Nicolaou, N. A. Petasis, J. Uenishi, R. E. Zipkin, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5557–5558; c) K. C. Nicolaou, R. E. Zipkin, N. A. Petasis, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5558–5560; d) K. C. Nicolaou, N. A. Petasis, R. E. Zipkin, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5560–5562.
- [110] C. M. Beaudry, D. Trauner, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2221–2224.
- [111] Andere biomimetische Ansätze zur Synthese der SNF-Verbindungen: a) J. E. Moses, J. E. Baldwin, R. Marquez, R. M. Adlington, A. R. Cowley, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3731–3734; b) Lit. [110].
- [112] Die Anwendung einer ähnlichen Strategie bei der Synthese von Vitamin-A-Derivaten: P. Vogt, M. Schlageter, E. Widmer, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4115–4116.
- [113] G. D. Allred, L. S. Liebeskind, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2748–2749.
- [114] Ein Beispiel für die Anwendung dieses „palladiumfreien Stille-Protokolls“ in der Totalsynthese zeigt Lit. [98].
- [115] Eine Modifikation der Suzuki-Reaktion für die palladiumkatalysierte Kupplung von Aryl- und Alkenyliodiden mit Boronsäuren, vermittelt durch CuTC und ohne Base, wurde in der Folge von der Gruppe um Liebeskind beschrieben: C. Savarin, L. S. Liebeskind, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2149–2152.
- [116] R. Rossi, A. Carpita, M. G. Quirici, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2617–2673.
- [117] 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. J. McWhorter, Jr., M. Mizuno, M. Nakata, A. E. Stutz, F. X. Talamas, M. Taniguchi, J. A. Tino, K. Ueda, J.-I. Uenishi, J. B. White, M. Yonaga, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7525–7530; b) R. W. Armstrong, J.-M. Beau, S. H. Cheon, W. J. Christ, H. Fujioka, W.-H. Ham, L. D. Hawkins, H. Jin, S. H. Kang, Y. Kishi, M. J. Martinelli, W. J. McWhorter, Jr., M. Mizuno, M. Nakata, A. E. Stutz, F. X. Talamas, M. Taniguchi, J. A. Tino, K. Ueda, J.-I. Uenishi, J. B. White, M. Yonaga, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7530–7533; c) E. M. Suh, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11205–11206.
- [118] a) K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, *Classics in Total Synthesis*, VCH, Weinheim, **1996**; b) K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, *Classics in Total Synthesis II*, Wiley-VCH, Weinheim, **2003**.
- [119] J.-I. Uenishi, J.-M. Beau, R. W. Armstrong, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4756–4758.
- [120] Anstelle des gegen Luft und Licht instabilen TIOH, das kommerziell nicht mehr erhältlich ist, werden heute allgemein TIOEt und TiCl_3CO_3 eingesetzt. Für eine Diskussion siehe S. A. Frank, H. Chen, R. K. Kunz, M. J. Schnaderbeck, W. R. Roush, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2691–2694, zit. Lit.
- [121] a) D. A. Evans, J. T. Starr, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13531–13540; b) D. A. Evans, J. T. Starr, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1865–1868; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1787–1790.
- [122] a) H. Muramatsu, M. Miyauchi, B. Sato, S. Yoshimura, *40th Symposium on the Chemistry of Natural Products*, Fukuoka, Japan, **1998**, S. 487–492; b) B. Sato, H. Muramatsu, M. Miyayuchi, Y. Hori, S. Takase, M. Hino, S. Hashimoto, H. Terano, *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 123–130; c) B. Sato, H. Nakajima, Y. Hori, M. Hino, S. Hashimoto, H. Terano, *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 204–206; d) S. Yoshimura, B. Sato, T. Kinoshita, S. Takase, H. Terano, *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 615–622; e) S. Yoshimura, B. Sato, T. Kinoshita, S. Takase, H. Terano, *J. Antibiot.* **2002**, *55*, C1.
- [123] W. R. Roush, R. Riva, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 710–712.
- [124] Eine Übersicht zu Anwendungen transannularer Diels-Alder-Strategien in der Totalsynthese: E. Marsault, A. Toró, P. Nowak, P. Deslongchamps, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4243–4260.
- [125] Ein Aufsatz zur Rolle der Diels-Alder-Reaktion in der Totalsynthese: K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, T. Montagnon, G. Vassilikogiannakis, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1742–1773; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1668–1698.
- [126] C. D. Vanderwal, D. A. Vosburg, S. Weiler, E. J. Sorensen, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 645–648.
- [127] M. Gray, I. P. Andrews, D. F. Hook, J. Kitteringham, M. Voyle, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6237–6240.
- [128] Übersichten zu Brückenkopf-Olefinen: a) P. M. Wagner, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1067–1093; b) G. Köbrich, *Angew. Chem.* **1973**, *85*, 494–503; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1973**, *12*, 464–473.

- [129] a) K. C. Nicolaou, S. Natarajan, H. Li, N. F. Jain, R. Hughes, M. E. Solomon, J. M. Ramanjulu, C. N. C. Boddy, M. Takayanagi, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2872–2878; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2708–2714; b) K. C. Nicolaou, N. F. Jain, S. Natarajan, R. Hughes, M. E. Solomon, H. Li, J. M. Ramanjulu, M. Takayanagi, A. E. Koumbis, T. Bando, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2879–2881; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2714–2716; c) K. C. Nicolaou, M. Takayanagi, N. F. Jain, S. Natarajan, A. E. Koumbis, T. Bando, J. M. Ramanjulu, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2881–2883; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2717–2719.
- [130] D. L. Boger, S. Miyazaki, S. H. Kim, J. W. Hu, O. Loiseleur, S. L. Castle, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3226–3227.
- [131] Eine alternative Totalsynthese des Vancomycin-Aglycons, in der eine oxidative Kupplung das AB-Ringsystem erzeugt: a) D. A. Evans, M. R. Wood, B. W. Trotter, T. I. Richardson, J. C. Barrow, J. L. Katz, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2864–2868; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2700–2704; b) D. A. Evans, C. J. Dinsmore, P. S. Watson, M. R. Wood, T. I. Richardson, B. W. Trotter, J. L. Katz, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2868–2872; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2704–2708.
- [132] Zur Rolle der Atropisomerie bei Peptidantibiotika: P. Lloyd-Williams, E. Giralt, *Chem. Soc. Rev.* **2001**, *30*, 145–157.
- [133] Allgemein wird angenommen, dass 14-Elektronen-Spezies $[Pd^0L_n]$ die katalytisch aktiven Spezies bei der oxidativen Addition sind; es wurde jedoch auch über die oxidative Addition eines Arylbromids an die 12-Elektronen-Spezies $[Pd\{P(o-Tolyl)_3\}]$ berichtet: J. F. Hartwig, F. Paul, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5373–5374, zit. Lit.
- [134] a) K. P. Manfredi, J. W. Blunt, J. H. Cardellina II, J. B. McMahon, L. L. Pannell, G. M. Cragg, M. R. Boyd, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 3402–3405; b) M. R. Boyd, Y. F. Hallock, J. H. Cardellina II, K. P. Manfredi, J. W. Blunt, J. B. McMahon, R. W. Buckheit, Jr., G. Bringmann, M. Schäffer, G. M. Cragg, D. W. Thomas, J. G. Jato, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1740–1745.
- [135] P. D. Hobbs, V. Uppender, J. Liu, D. J. Pollart, D. W. Thomas, M. I. Dawson, *Chem. Commun.* **1996**, 923–924.
- [136] a) T. R. Hoye, M. Chen, L. Mi, O. P. Priest, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8747–8750; b) T. R. Hoye, M. Chen, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7940–7942.
- [137] Diese Synthese lieferte als erste die Zielverbindung Michellamin als ein einziges Atropisomer. Andere (nicht stereoselektive) Synthesen und Syntheserversuche zu den Michellamin-Alkaloiden: a) G. Bringmann, S. Harmsen, J. Holenz, T. Geuder, R. Götz, P. A. Keller, R. Walter, Y. F. Hallock, J. H. Cardellina II, M. R. Boyd, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 9643–9648; b) T. R. Kelly, A. Garcia, F. Lang, J. J. Walsh, K. V. Bhaskar, M. R. Boyd, R. Götz, P. A. Keller, R. Walter, G. Bringmann, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7621–7624; c) P. D. Hobbs, V. Uppender, M. I. Dawson, *Synlett* **1997**, 965–967; d) Lit. [136].
- [138] M. F. Semmelhack in *Comprehensive Organometallic Chemistry II*, Vol. 12 (Hrsg.: E. W. Abel, F. G. A. Stone, G. Wilkinson), Pergamon, New York, **1995**, S. 979–1038.
- [139] M. Uemura, *Top. Organomet. Chem.* **2004**, *7*, 129–156.
- [140] T. Watanabe, M. Shakadou, M. Uemura, *Synlett* **2000**, 1141–1144.
- [141] K. Kamikawa, T. Watanabe, M. Uemura, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1375–1384.
- [142] Bezüglich der Totalsynthese der ursprünglich vorgeschlagenen Struktur von Diazonamid A und der nachfolgenden Strukturrevision: a) J. Li, S. Jeong, L. Esser, P. G. Harran, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4901–4906; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4765–4770; b) J. Li, A. W. G. Burgett, L. Esser, C. Amezcua, P. G. Harran, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4906–4909; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4770–4773.
- [143] a) K. C. Nicolaou, P. B. Rao, J. Hao, M. V. Reddy, G. Rassias, X. Huang, D. Y.-K. Chen, S. A. Snyder, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1795–1800; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1753–1758; b) K. C. Nicolaou, J. Hao, M. V. Reddy, P. B. Rao, G. Rassias, S. A. Snyder, X. Huang, D. Y.-K. Chen, W. E. Brenzovich, N. Giuseppone, P. Giannakakou, A. O'Brate, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12897–12906.
- [144] Kurzübersichten über Synthesestudien zu Diazonamid A: a) T. Ritter, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2601–2606; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2489–2495; b) V. Wittmann, *Nachr. Chem.* **2002**, *50*, 477–482.
- [145] Andere Totalsynthesen der revidierten Struktur von Diazonamid A: a) A. W. G. Burgett, Q. Li, Q. Wie, P. G. Harran, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5111–5116; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4961–4966; b) K. C. Nicolaou, M. Bella, D. Y.-K. Chen, X. Huang, Y. Ling, S. A. Snyder, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3645–3649; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3495–3499; c) K. C. Nicolaou, D. Y.-K. Chen, X. Huang, T. Ling, M. Bella, S. A. Snyder, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12888–12896.
- [146] J. J. Li, G. W. Gribble, *Palladium in Heterocyclic Chemistry*, Pergamon, Oxford, **2000** (Reihe *Tetrahedron Organic Chemistry Series*, Bd. 20).
- [147] Übergangsmetallkatalysierte intramolekulare C-C- und C-X-Kupplungen, die zu heterocyclischen Ringsystemen führen, fanden ebenfalls Verbreitung: I. Nakamura, Y. Yamamoto, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2127–2198, zit. Lit.
- [148] N. K. Garg, D. D. Capsi, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9552–9553.
- [149] N. K. Garg, R. Sarpong, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13179–13184.
- [150] Die palladiumkatalysierte Kreuzkupplung von Allylacetaten mit Organoboranen fand deutlich weniger Verbreitung als π -Allyl-Stille-Kupplungen von Allylacetaten (und anderen Verbindungsklassen). Beispiele und eine Diskussion liefert G. Ortay, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4311–4314.
- [151] „Coupling Reactions Between sp^3 and sp^2 Carbon Centers“: K. Tamao in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 3 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 435.
- [152] N. Miyaura, T. Ishiyama, M. Ishikawa, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 6369–6372.
- [153] K. Mori, P. Puapoomchareon, *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 159–162.
- [154] Ein exzellenter Aufsatz zu Entwicklung, Mechanismus und Anwendungen der B-Alkyl-Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung: S. R. Chemler, D. Trauner, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4676–4701; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4544–4568.
- [155] a) O. Kwon, D.-S. Su, D. Meng, W. Deng, D. C. D'Amico, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1978–1981; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1877–1880; b) O. Kwon, D.-S. Su, D. Meng, W. Deng, D. C. D'Amico, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1981–1983; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1880–1882; c) D. Meng, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1582–1585; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1485–1488; d) D. Meng, Q. Tan, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3393–3397; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3197–3201.
- [156] Q. Tan, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4683–4685; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4509–4511.
- [157] Eine umfassende Übersicht über Syntheserversuche und erfolgreiche Totalsynthesen von CP-225,917 und CP-263,114: D. A. Spiegel, J. T. Njardarson, I. M. McDonald, J. L. Wood, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2691–2727.
- [158] C. R. Johnson, M. P. Braun, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11014–11015.
- [159] T. Hayashi, M. Konishi, Y. Kobori, M. Kumada, T. Higuchi, K. Hirotsu, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 158–163.
- [160] J. E. Marcone, K. G. Moloy, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8527–8528.

- [161] Zur Isolierung und Strukturaufklärung von Gymnocin A: M. Satake, M. Shoji, Y. Oshima, H. Naoki, T. Fujita, T. Yasumoto, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5829–5832.
- [162] Übersichten zur Chemie und Biologie von marinen Toxinen mit polycyclischem Ether-Gerüst: a) M. Murata, T. Yasumoto, *Nat. Prod. Rep.* **2000**, 17, 293–316; b) P. J. Scheuer, *Tetrahedron* **1994**, 50, 3–18; c) T. Yasumoto, M. Murata, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1897–1909.
- [163] Übersichten zu Syntheseansätzen für polycyclische Ether: a) F. P. Marmsäter, F. G. West, *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 4346–4353; b) Y. Mori, *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 849–852; c) E. Alvarez, M.-L. Candenas, R. Pérez, J. L. Ravelo, J. D. Martin, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1953–1980.
- [164] a) C. Tsukano, M. Sasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 14294–14295; b) C. Tsukano, M. Ebine, M. Sasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 4326–4335.
- [165] Frühere Modellstudien derselben Gruppe: a) M. Sasaki, C. Tsukano, K. Tachibana, *Org. Lett.* **2002**, 4, 1747–1750; b) M. Sasaki, C. Tsukano, L. Tachibana, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 4351–4354.
- [166] Zur Synthese von polycyclischen Ethern mithilfe der Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplungsstrategie: M. Sasaki, H. Fuwa, *Synlett* **2004**, 1851–1874.
- [167] K. C. Nicolaou, G.-Q. Shi, J. L. Gunzner, P. Gärtner, Z. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 5467–5468.
- [168] a) K. C. Nicolaou, Z. Yang, G.-Q. Shi, J. L. Gunzner, K. A. Agrios, P. Gärtner, *Nature* **1998**, 392, 264–269; b) K. C. Nicolaou, M. E. Bunnage, D. G. McGarry, S. Shi, P. K. Somers, P. A. Wallace, X.-J. Chu, K. A. Agrios, J. L. Gunzner, Z. Yang, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 599–617; c) K. C. Nicolaou, P. A. Wallace, S. Shi, M. A. Ouellette, M. A. Bunnage, J. L. Gunzner, K. A. Agrios, G.-Q. Shi, P. Gärtner, Z. Yang, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 618–627; d) K. C. Nicolaou, G.-Q. Shi, J. L. Gunzner, P. Gärtner, P. A. Wallace, M. A. Ouellette, S. Shi, M. E. Bunnage, K. A. Agrios, C. A. Veale, C.-K. Hwang, J. Hutchinson, C. V. C. Prasad, W. G. Ogilvie, Z. Yang, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 628–645; e) K. C. Nicolaou, J. L. Gunzner, G.-Q. Shi, K. A. Agrios, P. Gärtner, Z. Yang, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 646–658.
- [169] K. C. Nicolaou, K. Namoto, *Chem. Commun.* **1998**, 1757–1758.
- [170] a) A. Kojima, T. Takemoto, M. Sodeoka, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4876–4877; b) A. Kojima, T. Takemoto, M. Sodeoka, M. Shibasaki, *Synthesis* **1998**, 581–589.
- [171] Die Anwendung des Z-konfigurierten trisubstituierten Alkenmotivs im Boran **187** wurde damit begründet, dass Z-Alkene durchweg mit höherer Enantioselektivität in asymmetrischen Heck-Reaktionen reagieren als die entsprechenden E-Alkene. Ein ähnliches Beispiel hierzu: T. Takemoto, M. Sodeoka, H. Sasai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 8477–8478.
- [172] Ähnliche Reaktionen zum Aufbau von Indol- und Furansystemen wurden von Larock und Mitarbeitern beschrieben: a) R. C. Larock, E. K. Yum, M. J. Doty, K. K. C. Sham, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3270–3271; b) R. C. Larock, E. K. Yum, M. D. Refvik, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7652–7662.
- [173] Eine palladiumkatalysierte Dominoreaktion wurde auch in der Totalsynthese des strukturell verwandten Naturstoffs (+)-Xestochinon angewendet, dort in einer eleganten Tandemsequenz aus katalytischen asymmetrischen Heck-Cyclisierungen: S. P. Maddaford, N. G. Andersen, W. A. Cristofoli, B. A. Keay, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 10766–10773.
- [174] a) N. Miyaura, T. Ishiyama, H. Sasaki, M. Ishikawa, M. Satoh, A. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 314–321; siehe auch: b) T. Oh-e, N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2201–2208.
- [175] a) P. J. Mohr, R. L. Halcomb, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 1712–1713; b) N. C. Callan, R. L. Halcomb, *Org. Lett.* **2000**, 2, 2687–2690.
- [176] Beispiele für B-Alkyl-Suzuki-Miyaura-Kupplungen mit sekundären Alkylboran-Spezies sind in Lit. [174a] aufgeführt.
- [177] Für Machbarkeitsstudien zur ringschließenden B-Alkyl-Suzuki-Miyaura-Reaktion in der transannularen Makrocyclisierung: S. R. Chemler, S. J. Danishefsky, *Org. Lett.* **2000**, 2, 2695–2698.
- [178] a) T. Ishiyama, N. Miyaura, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6923–6926; b) T. Ishiyama, H. Kizaki, N. Miyaura, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7595–7598.
- [179] M. Ishikura, K. Imaizumi, N. Katagiri, *Heterocycles* **2000**, 53, 553–556.
- [180] a) V. Snieckus, *Chem. Rev.* **1990**, 90, 879–933; b) H. W. Gschwend, H. R. Rodriguez, *Org. React.* **1979**, 26, 1–360.
- [181] Beispiele: a) M. Tanaka, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 2601–2602; b) W. F. Goure, M. E. Wright, P. D. Davis, S. S. Labadie, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 6417–6422.
- [182] M. Ishikura, M. Terashima, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 2634–2637.
- [183] J. A. Joule, K. Mills, *Heterocyclic Chemistry*, 4th ed., Blackwell, Oxford, **2000**.
- [184] Eine Übersicht zur palladiumkatalysierten Alkinylierung: E. Negishi, L. Anastasia, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1979–2017.
- [185] A. O. King, N. Okukado, E. Negishi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 683–684.
- [186] H. P. Dang, G. Linstumelle, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 191–194.
- [187] J. A. Soderquist, K. Matos, A. Rane, J. Ramos, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2401–2402.
- [188] K. Takai, K. Oshima, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 2531–2534.
- [189] J. K. Stille, J. H. Simpson, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 2138–2152.
- [190] K. C. Nicolaou, S. E. Webber, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 5734–5736.
- [191] K. C. Nicolaou, C. A. Veale, S. E. Webber, H. Katerinopoulos, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 7515–7518.
- [192] a) K. C. Nicolaou, S. E. Webber, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 1816–1817; b) B. E. Marron, R. A. Spanevello, M. E. Elisseeu, C. N. Serhan, K. C. Nicolaou, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 5522–5527; c) K. C. Nicolaou, B. E. Marron, C. A. Veale, S. E. Webber, C. N. Serhan, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 5527–5535; d) K. C. Nicolaou, S. E. Webber, J. Ramphal, Y. Abe, *Angew. Chem.* **1987**, 99, 1077–1080; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, 26, 1019–1021.
- [193] a) K. C. Nicolaou, S. E. Webber, *Synthesis* **1986**, 453–461; b) K. C. Nicolaou, S. E. Webber, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 297–298.
- [194] Ein Aufsatz zu Biosynthese, biologischen Eigenschaften und chemischer Synthese von Lipoxin: K. C. Nicolaou, J. Y. Ramphal, N. A. Petasis, C. N. Serhan, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 1119–1135; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 1100–1116.
- [195] D. J. Pasto in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 8 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 471.
- [196] A. Fürstner, K. Radkowski, *Chem. Commun.* **2002**, 2182–2183.
- [197] B. M. Trost, Z. T. Ball, T. Jöge, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 7922–7923.
- [198] P. Wipf, T. H. Graham, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 15346–15347.
- [199] Übersicht: K. Sonogashira in *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis* (Hrsg.: E. Negishi), Wiley, New York, **2002**, S. 493.
- [200] E. J. Corey, M. Kang, M. C. Desai, A. K. Ghosh, I. N. Houpis, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 649–651.
- [201] N. Ohyabu, T. Nishikawa, M. Isobe, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 8798–8805.
- [202] A. Hinman, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11510–11511.

- [203] J. W. B. Cooke, R. Bright, M. J. Coleman, K. P. Jenkins, *Org. Process Res. Dev.* **2001**, *5*, 383–386.
- [204] a) S. Müller, B. Liepold, G. J. Roth, H. J. Bestmann, *Synlett* **1996**, 521–522; b) E. J. Corey, P. L. Fuchs, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 3769–3772.
- [205] M. Inoue, M. W. Carson, A. J. Frontier, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1878–1889.
- [206] Ähnliche Beispiele für dieses Heteroanellierungsverfahren: a) Lit. [172a]; b) M. Botta, V. Summa, F. Corelli, G. Di Petro, P. Lombardi, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1263–1266, zit. Lit.
- [207] Eine Übersicht zur Synthese von Heterocyclen durch Palladium- π -Olefin- und Palladium- π -Alkin-Chemie: G. Zeni, R. C. Larock, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2285–2309.
- [208] Übersichten zu Chemie und Biologie der Endiine: a) A. L. Smith, K. C. Nicolaou, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2103–2117; b) K. C. Nicolaou, A. L. Smith in *Modern Acetylene Chemistry* (Hrsg.: P. J. Stang, F. Diederich), VCH, Weinheim, **1995**, S. 203; c) K. C. Nicolaou, W.-M. Dai, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1453–1483; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1387–1416.
- [209] K. C. Nicolaou, C. W. Hummel, E. N. Pitsinos, M. Nakada, A. L. Smith, K. Shibayama, H. Saimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10082–10084.
- [210] a) J. Taunton, J. L. Wood, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10378–10379; b) J. L. Wood, J. A. Porco, Jr., J. Taunton, A. Y. Lee, J. Clardy, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5898–5900; c) H. Chikashita, J. A. Porco, Jr., T. J. Stout, J. Clardy, S. L. Schreiber, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1692–1694; d) J. A. Porco, Jr., F. J. Schoenen, T. J. Stout, J. Clardy, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7410–7411.
- [211] Beispiele für andere Ansätze zum Aufbau des Dynemicin-A-Gerüsts sind in Lit. [81] und [82] aufgeführt. Siehe auch a) K. C. Nicolaou, C.-K. Hwang, A. L. Smith, S. V. Wendeborn, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7416–7418; b) K. C. Nicolaou, A. L. Smith, S. V. Wendeborn, C.-K. Hwang, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 3106–3144.
- [212] J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989–1993.
- [213] J. Tsuji, H. Takahashi, *Tetrahedron Lett.* **1965**, *6*, 4387–4388.
- [214] a) S. D. Knight, L. E. Overman, G. Pairaudeau, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9293–9294; b) S. D. Knight, L. E. Overman, G. Pairaudeau, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5776–5788.
- [215] a) R. B. Woodward, M. P. Cava, W. D. Ollis, A. Hunger, H. U. Daeniker, K. Schenker, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 4749–4751; b) R. B. Woodward, M. P. Cava, W. D. Ollis, A. Hunger, H. U. Daeniker, K. Schenker, *Tetrahedron* **1963**, *19*, 247–288.
- [216] Andere Totalsynthesen von Strychnin: a) P. Magnus, M. Giles, R. Bonnert, C. S. Kim, L. McQuire, A. Merritt, N. Vicker, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4403–4405; b) P. Magnus, M. Giles, R. Bonnert, G. Johnson, L. McQuire, M. Deluca, A. Merritt, C. S. Kim, N. Vicker, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8116–8129; c) M. E. Kuehne, F. Xu, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7490–7494; d) M. E. Kuehne, F. Xu, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9427–9433; e) V. H. Rawal, S. Iwasa, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2685–2686; f) D. Solé, J. Bonjoch, S. García-Rubio, E. Peidró, J. Bosch, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 408–410; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 395–397; g) D. Solé, J. Bonjoch, S. García-Rubio, E. Peidró, J. Bosch, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 655–665; h) M. J. Eichberg, R. L. Dorta, K. Lamottke, K. P. C. Vollhardt, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2479–2481; i) M. Ito, C. W. Cameron, M. Mortimore, J. B. Goh, S. F. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8003–8010; j) M. Nakanishi, M. Mori, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2014–2016; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1934–1936; k) G. J. Bodwell, J. Li, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3395–3396; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3261–3262; l) T. Ohshima, Y. Xu, R. Takita, S. Shimizu, D. Zhong, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14546–14547; m) Lit. [29a]; n) Y. Kaburagi, H. Tokuyama, T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10246–10247; o) T. Ohshima, Y. Xu, R. Takita, M. Shibasaki, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9569–9588.
- [217] J. Tsuji, I. Shimizu, I. Minami, Y. Ohashi, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4809–4812.
- [218] a) K. C. Nicolaou, G. Vassilikogiannakis, W. Mägerlein, R. Kranich, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2543–2547; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2482–2486; b) K. C. Nicolaou, G. Vassilikogiannakis, W. Mägerlein, R. Kranich, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 5359–5371.
- [219] J. Tsuji, I. Minami, *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 140–145.
- [220] Eine alternative, ebenso elegante Synthese von Colombiasin A: A. I. Kim, S. D. Rychnovsky, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1305–1308; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1267–1270.
- [221] a) A. Fürstner, H. Weintritt, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2817–2825; b) A. Fürstner, T. Gastner, H. Weintritt, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2361–2366.
- [222] Ein Aufsatz zur Chemie und Biologie von Roseophilin: A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3706–3728; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3582–3603.
- [223] Übersichten zur Pyrrolsynthese: a) G. Balme, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 6396–6399; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6238–6241; b) V. F. Ferreira, M. C. B. V. De Souza, A. C. Cunha, L. O. R. Pereira, M. L. G. Ferreira, *Org. Prep. Proced. Int.* **2001**, *33*, 411–454; c) R. J. Sundberg in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 2 (Hrsg.: A. R. Katritzky, C. W. Rees, E. F. V. Scriven), Pergamon, Oxford, **1996**, S. 119.
- [224] a) D. A. Vosburg, C. D. Vanderwal, E. J. Sorensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4552–4553; b) C. D. Vanderwal, D. A. Vosburg, S. Weiler, E. J. Sorensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5393–5407.
- [225] Die Neigung ähnlicher Dienylstannane zur säurevermittelten Protodestannylierung ist bekannt; siehe z.B.: J. Uenishi, R. Kawahama, A. Tanio, S. Wakabayashi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 1438–1439.
- [226] Solche palladiumkatalysierten Cyclisierungen wurden auch als „Metallo-En-Reaktionen“ bezeichnet. Für eine Diskussion siehe a) W. Oppolzer, B. Stammen, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 3577–3586; ein Aufsatz zu Metallo-En-Reaktionen in der organischen Synthese: b) W. Oppolzer, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 39–53; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 38–52.
- [227] Eine Übersicht zum stereochemischen Verlauf von palladiumkatalysierten Cyclisierungen über π -Allyl-Intermediate, einschließlich einer Diskussion der Tsuji-Trost- und Palladium-En-Reaktionen: A. Heumann, M. Réglie, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 975–1015.
- [228] W. Oppolzer, H. Bienaymé, A. Genevois-Borella, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9660–9661.
- [229] Zur Anwendung einer ähnlichen Reaktion durch dieselbe Gruppe: W. Oppolzer, J.-Z. Xu, C. Stone, *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 465–468.
- [230] Auf neuere Übersichten zur asymmetrischen allylischen Alkylierung verweist Lit. [25]. Frühere Übersichten: a) B. M. Trost, D. L. Van Vranken, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395–422; b) M. Sawamura, Y. Ito, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 857–891; c) G. Consiglio, R. M. Waymouth, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 257–276.
- [231] Eine kurze Übersicht zur palladiumkatalysierten enantioselektiven allylischen Substitution in der Synthese von Naturstoffen: T. Graening, H.-G. Schmalz, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 2684–2688; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2580–2584.
- [232] B. M. Trost, R. Radinov, E. M. Grenzer, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7879–7880.
- [233] B. M. Trost, G. M. Schroeder, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6759–6760.
- [234] K. D. Wellington, R. C. Cambie, P. S. Rutledge, P. R. Berquist, *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 79–85.
- [235] B. M. Trost, C. Pissot-Soldermann, I. Chen, G. M. Schroeder, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4480–4481.

- [236] Die vereinfachend als das Enolat **286** dargestellte nucleophile Spezies ist in asymmetrischen Alkylierungen von Ketonen in Wirklichkeit komplexer. Siehe Lit. [233] für eine Diskussion.
- [237] Andere Totalsynthesen von Hamigeran B: a) K. C. Nicolaou, D. Gray, J. Tae, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3787–3790; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3675–3678; b) K. C. Nicolaou, D. Gray, J. Tae, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3791–3795; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3679–3683; c) D. L. J. Clive, J. Wang, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3528–3531; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3406–3409. Totalsynthese von 6-*epi*-(–)-Hamigeran B: d) G. Mehta, H. M. Shinde, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7049–7053.
- [238] Die Alkylierung von Oxindolen mit dieser Methode: B. M. Trost, M. U. Frederiksen, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 312–314; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 308–310.
- [239] D. C. Behenna, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15044–15045.
- [240] B. M. Trost, J. Xu, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2846–2847.
- [241] H. Yoshizaki, H. Satoh, Y. Sato, S. Nukui, M. Shibasaki, M. Mori, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2016–2021.
- [242] Übersicht: B. M. Trost, C. B. Lee in *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2nd ed. (Hrsg.: I. Ojima), Wiley-VCH, New York, **2000**, Kap. 8E, S. 503.
- [243] Zur Herstellung von polyfunktionalisierten Organozinkreagentien a) P. Knochel, R. D. Singer, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2117–2188; b) A. Boudier, L. O. Bromm, M. Lotz, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4584–4606; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4414–4435.
- [244] Eine Zusammenfassung der jüngsten Fortschritte bei der Negishi-Kupplung: G. Lessene, *Aust. J. Chem.* **2004**, *57*, 107.
- [245] F. Xeng, E. Negishi, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 719–722.
- [246] E. Negishi, N. Okukado, A. O. King, D. E. V. Horn, B. I. Spiegel, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2254–2256.
- [247] Dieser Prozess aus Enin-Carbometallierung und anschließender palladiumkatalysierter Kreuzkupplung wurde auf allylische Elektrophile übertragen: H. Matsushita, E. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2882–2884.
- [248] a) A. B. Smith III, T. J. Beauchamp, M. J. LaMarche, M. D. Kaufman, Y. Qiu, H. Arimoto, D. R. Jones, K. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8654–8664; b) A. B. Smith III, M. D. Kaufman, T. J. Beauchamp, M. J. LaMarche, H. Arimoto, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1823–1826.
- [249] a) Eine Übersicht zur Chemie und Biologie von Discodermolid: M. Kalesse, *ChemBioChem* **2000**, *1*, 171–175; b) eine Zusammenfassung der Totalsynthesen von Discodermolid: I. Paterson, G. J. Florence, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2193–2208.
- [250] Die Gruppe um Marshall erzeugte bei ihrer Synthese von Discodermolid die C14-C15-Bindung durch eine *B*-Alkyl-Suzuki-Miyaura-Fragmentkupplung; dazu wurden 2.2 Äquivalente eines zu **309** strukturell verwandten Alkyljodids benötigt: J. A. Marshall, B. A. Johns, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7885–7892.
- [251] E. Negishi, V. Bagheri, S. Chatterjee, F.-T. Luo, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5181–5184.
- [252] C. Aïssa, R. Riveiros, J. Ragot, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15512–15520.
- [253] K. E. Drouet, E. A. Theodorakis, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 456–457.
- [254] A. G. M. Barrett, M. Peña, J. A. Willardsen, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1082–1100.
- [255] M. E. Layton, C. A. Morales, M. D. Shair, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 773–774.
- [256] E. Negishi, A. Alimardanov, C. Xu, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 65–67.
- [257] K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4564–4601; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4490–4527.