

Die Azadirachtin-Story

Gemma E. Veitch, Alistair Boyer und Steven V. Ley*

Stichwörter:

Claisen-Umlagerung · Epoxidierungen ·
Friedel-Crafts · Naturstoffe ·
Radikalische Cyclisierungen



Das Azadirachtin war Gegenstand intensiver Forschungen, seit es 1968 erstmals aus dem Niembaum isoliert wurde. Über 1000 Publikationen gibt es mittlerweile, die die strukturellen, biologischen und synthetischen Aspekte dieses Naturstoffs in allen Facetten beschreiben. In diesem Aufsatz geben wir einen Überblick über die langjährigen, weltweiten Bemühungen zur Totalsynthese dieses faszinierenden Moleküls.

1. Einleitung

Der Niembaum, *Azadirachta indica* (A. Juss, 1830), ist ein großer immergrüner Baum, der auf dem indischen Subkontinent seit über 2000 Jahren bekannt ist und dort verehrt wird (Abbildung 1). In alten Sanskritschriften wird er wegen seiner

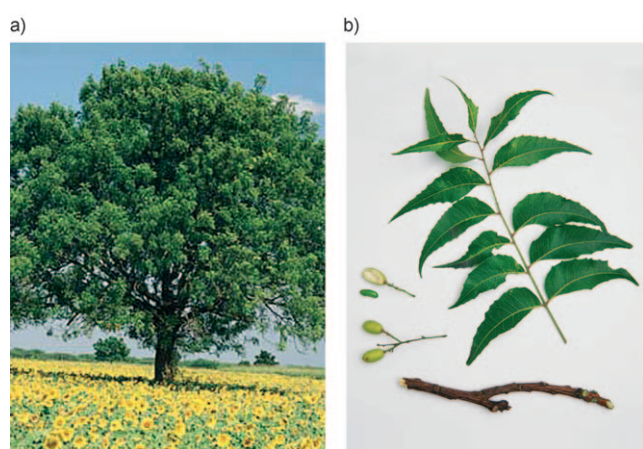


Abbildung 1. a) Der Niembaum. b) Blätter, Zweige und Samen des Niembaums.

weitverbreiteten Anwendung in der Ayurveda- und Unani-Medizin als Arishtha, der „Erlöser von Krankheit“, bezeichnet.^[1,2] Blattextrakte wurden als Therapie gegen Lepra und Malaria eingesetzt, die Rinde diente zur Linderung von Schmerzen und Fieber.^[3] Die vielleicht eindrucksvollste Eigenschaft des Niembaums ist seine Fähigkeit, Insekten-schädlinge abzuwehren. Obwohl diese Eigenschaft in Indien seit Generationen genutzt worden war,^[4] dauerte es bis 1959, bevor man in der westlichen Welt darauf aufmerksam wurde. Heinrich Schmutterer beobachtete während einer Heuschreckeninvasion im Sudan, dass der Niembaum die einzige Pflanze war, die relativ unbeschädigt blieb, während die übrige Vegetation weitgehend abgefressen wurde. Ganze Schwärme von Heuschrecken ließen sich auf dem Baum nieder, verließen ihn aber wieder ohne davon gefressen zu haben und ohne nennenswerte Schäden anzurichten.^[1]

Nach systematischer Suche wurde eine damals neue Verbindung aus dem Samen des Niembaums isoliert, die den Fraß durch die Wüstenheuschrecke *Schistocerca gregaria* unterdrückte.^[5] Diese Substanz wurde Azadirachtin genannt, und in ersten Strukturstudien wurden mehrere Teilstrukturen des Moleküls ausgemacht: ein Decalinmotiv, eine Dihydro-

Aus dem Inhalt

1. Einleitung	9543
2. Die Chemie des Azadirachtins	9544
3. Synthese von Hydroxyfuranacetalfragmenten des Azadirachtins	9547
4. Synthese von Decalinfragmenten des Azadirachtins	9552
5. Versuche zur Kupplung von Azadirachtinfragmenten	9558
6. Die Synthese von Azadirachtin	9563
7. Zusammenfassung und Ausblick	9567

furanacetalgruppierung und drei verschiedenartige Estergruppen (Abbildung 2).^[6] In Ermangelung moderner spektroskopischer Methoden war damals keine weitere Strukturauflärung möglich.

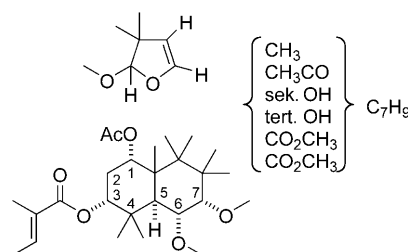


Abbildung 2. Frühe Strukturvorschläge für Azadirachtin.^[6]

Azadirachtin erwies sich bald als systematisch wirksamer Pflanzenwirkstoff^[7] mit weitgefächerten wachstumshindernden Eigenschaften sowie einer phänomenalen fraßhemmenden Aktivität.^[8] Es dauerte trotzdem mehr als sieben Jahre, bis der erste vollständige Strukturvorschlag für Azadirachtin durch Nakanishi und Mitarbeiter veröffentlicht wurde (**1**, Abbildung 3).^[9] Die Strukturinterpretation der Autoren basierte auf ¹³C-NMR-Spektroskopie mit teilweise relaxierter Fourier-Transformation und der hypothetischen Beziehung des Azadirachtins zu bekannten Terpenoiden wie Salannin (**2**).^[10]

Nach Nakanishis Strukturvorschlag **1** wurde es um die Synthesechemie des Azadirachtins einige Jahre ruhig, bis

[*] G. E. Veitch, A. Boyer, Prof. Dr. S. V. Ley
Department of Chemistry, University of Cambridge
Lensfield Road, Cambridge, CB2 1EW (Großbritannien)
Fax: (+44) 1223-336442
E-Mail: svl1000@cam.ac.uk
Homepage: <http://leygroup.ch.cam.ac.uk>

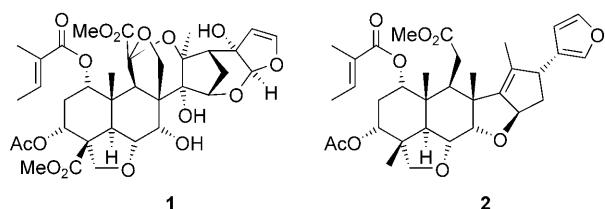


Abbildung 3. Nakanishis Azadirachtin **1**^[9] sowie Salannin **2**.^[10]

Kubo und Mitarbeiter 1984 über die Isolierung und Strukturaufklärung eines azadirachtinähnlichen Moleküls berichteten.^[11] Die Verbindung wurde als Desacetylazadirachtinol benannt, und basierend auf Nakanishis Molekül wurde die Struktur **3** (Abbildung 4) vorgeschlagen.

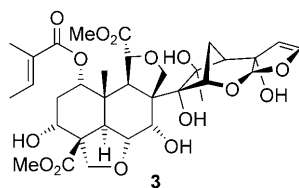


Abbildung 4. Kubos Desacetylazadirachtinol **3**.^[11]

Wir arbeiteten zu der Zeit an einer Syntheseroute zum Azadirachtin, und obwohl die Struktur **1** seit zehn Jahren weithin anerkannt war, kamen uns beim erneuten Betrachten der NMR-Daten Zweifel.^[12] Auf der Grundlage weiterführender NOE-Studien schlugen wir dann Anfang 1985 eine alternative Struktur für Azadirachtin vor, die eine Reihe von Strukturdetails insbesondere bezüglich des Decalinfragments revidierte (**4**, Abbildung 5).

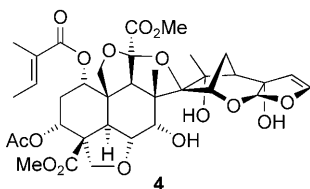


Abbildung 5. Leys erster Vorschlag einer revidierten Azadirachtinstruktur.^[12]

Später im selben Jahr konnten wir für die Röntgenstrukturanalyse geeignete Kristalle eines Azadirachtinderivats **6** züchten und damit zweifelsfrei^[13] die richtige Struktur **5** des Azadirachtinmoleküls ermitteln (Abbildung 6).^[14] Eine vorläufige Mitteilung dieser Ergebnisse wurde am 17. September 1985 dem *Journal of the Chemical Society* eingereicht.^[15]

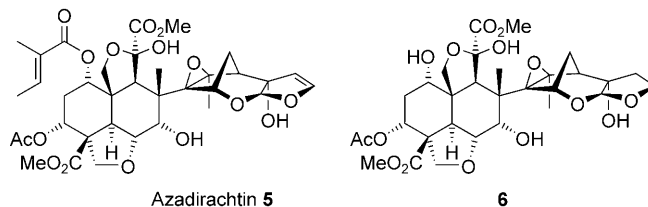


Abbildung 6. Azadirachtin (**5**) und ein kristallines Derivat **6**.^[15,18]

Nach unserer korrekten Bestimmung des Decalinteils des Azadirachtins^[12] äußerten Kraus et al. ähnliche Zweifel an der von Nakanishi vorgeschlagenen Struktur und wiesen auf der Grundlage noch genauerer NMR-Daten unabhängig von uns die Epoxidfunktion in **5** nach.^[16] Diese Ergebnisse bildeten den erfolgreichen Abschluss von Forschungsbemühungen, die an die damaligen Grenzen der Strukturanalyse gingen und den Weg für die eigentliche Herausforderung ebneten: die Synthese dieses faszinierenden Moleküls.^[17–19]

2. Die Chemie des Azadirachtins

2.1. Derivatisierung und Struktur-Aktivitäts-Beziehungen

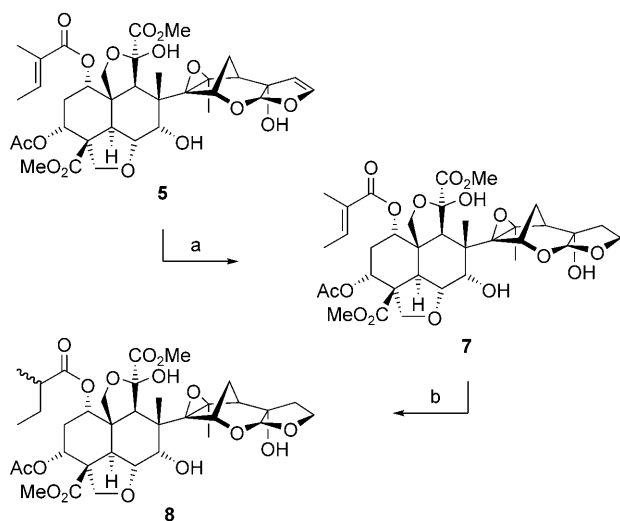
Am Beginn unserer Studien untersuchten wir das Reaktivitätsprofil des Azadirachtins, um einerseits die funktionellen Gruppen auszumachen, die für die Aktivität zuständig sind, und zum anderen um einen tragfähigen Synthesepfad zu entwickeln. Schon frühzeitig erkannten wir, dass die Doppelbindung im Enolether **5** selektiv zu **7** hydriert werden kann (Schema 1).^[18] Die weitere Hydrierung von **7** ergibt dann das Tetrahydroderivat **8**.^[20] Ein wichtiges Ergebnis dieser Studien war, dass **7** und **8** erheblich stabiler gegen saure und photo-oxidative Bedingungen waren als das Azadirachtin, dabei aber dessen starke fraßhemmende Aktivität beibehielten.^[20]



Gemma E. Veitch, geboren in Sale (Großbritannien), studierte Chemie am Imperial College in London (MSci 2005). Ihr Abschlussprojekt, das eine einjährige Tätigkeit bei GSK in Stevenage einschloss, fertigte sie in der Arbeitsgruppe von Dr. Alan C. Spivey an. Zurzeit ist sie Doktorandin in der Forschungsgruppe von Professor Ley und arbeitet an der Synthese von Azadirachtin und anderen Naturstoffen des Niembaums.



Alistair Boyer stammt aus Warrington (Großbritannien) und studierte Naturwissenschaften an der University of Cambridge, wo er in der Arbeitsgruppe von Professor Andrew B. Holmes seinen Abschluss erwarb (MSci 2004). Zurzeit ist er Doktorand in der Forschungsgruppe von Professor Ley und arbeitet an verbesserten Azadirachtinsynthesen.

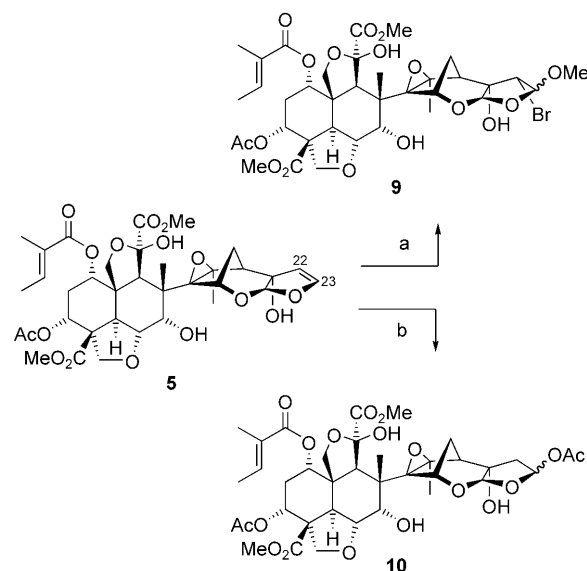


Schema 1. Hydrierung von Azadirachtin.^[18,20] Reagentien und Reaktionsbedingungen: a) Pd/C, H₂, MeOH, RT, 3.5 h, 76%; b) Pd/C, H₂, MeOH, RT, 24 h, 53%.

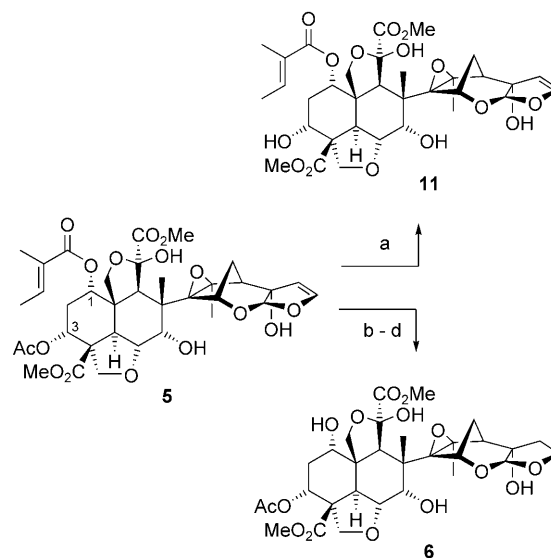
Die selektive Funktionalisierung des C22-C23-Enolethers in Azadirachtin (**5**) wurde ebenfalls untersucht. Glatte Additionsreaktionen erhielt man mit Alkoholen in Gegenwart von Brom oder mit Essigsäure (Schema 2).^[20,21] Im Rahmen unserer Struktur-Aktivitäts-Studien wiesen die resultierenden Addukte (**9** bzw. **10**) darauf hin, dass eine Erhöhung des Raumbedarfs in diesem Molekülteil zu einer Verringerung der fraßhemmenden Aktivität führt.^[20]

Eine Verseifung der Estergruppen in **5** wurde zum ersten Mal von der Gruppe um Morgan beschrieben.^[6] Die Autoren fanden, dass das C3-Acetat durch basische Hydrolyse unter Bildung von **11** rasch entfernt werden kann (Schema 3). Nach Hydrierung der Enolether-Doppelbindung in **5** ließ sich der Tigloylester an C1 ebenfalls selektiv durch eine Oxidations-/Hydrolyse-Sequenz unter Bildung von **6** entfernen. Interessanterweise zeigten die Derivate **6** und **11** die gleiche biologische Aktivität wie Azadirachtin.^[20]

Sehr wichtig war die Beobachtung, dass die drei Hydroxygruppen in Azadirachtin hoch selektiv alkyliert werden können (Schema 4).^[22] Die Behandlung von **5** mit Methyljodid und Silber(I)-oxid ergab nach nur 2 h bei 40 °C ausschließlich das 11-Monomethylderivat **12**,^[23] während nach



Schema 2. Funktionalisierung der Doppelbindung des Enolethers **5**.^[20,21] Reagentien und Reaktionsbedingungen: a) Br₂, MeOH, RT, 96%; b) AcOH, RT, 3 d, 95%.

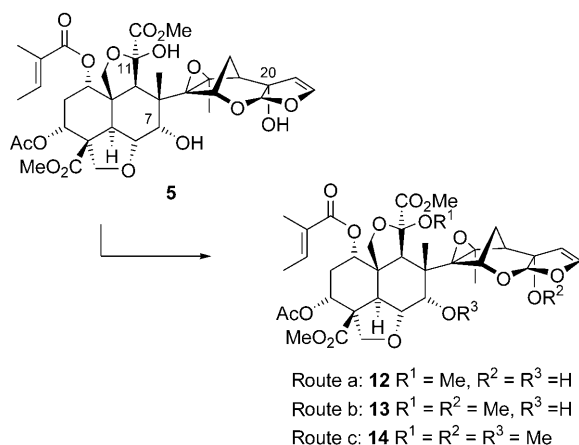


Schema 3. Hydrolysereaktionen des Azadirachtins.^[6] Reagentien und Reaktionsbedingungen: a) wässr. KOH, MeOH, RT, 1 h, dann CH₂N₂, CHCl₃, 13%; b) PtO₂, H₂, EtOAc, 50 lb in⁻², RT, 1 h, 60%; c) NaIO₄, KMnO₄, tBuOH, Wasser, RT, 75 min, 22%; d) NaHCO₃, MeOH, RT, 70 min, 37%.

einer längeren Reaktionszeit von 8 h das 11,20-Dimethylderivat **13** als Hauptprodukt erhalten wurde. Energischere Bedingungen waren erforderlich, um das 7,11,20-Trimethylderivat **14** zu erhalten,^[17] wobei aber auch geringere Ausbeuten anfielen. Die systematische Untersuchung der biologischen Aktivität ergab, dass **12** und **13** ähnliche fraßhemmende Aktivitäten bei *Spodoptera littoralis* aufweisen wie der Naturstoff.^[24] Dagegen war das Trimethylderivat **14** nur wenig aktiv, was darauf hindeutet, dass der C7-Substituent eine entscheidende Rolle bei der Orientierung und Bindung an eine mutmaßliche biologische Zielstruktur spielt.

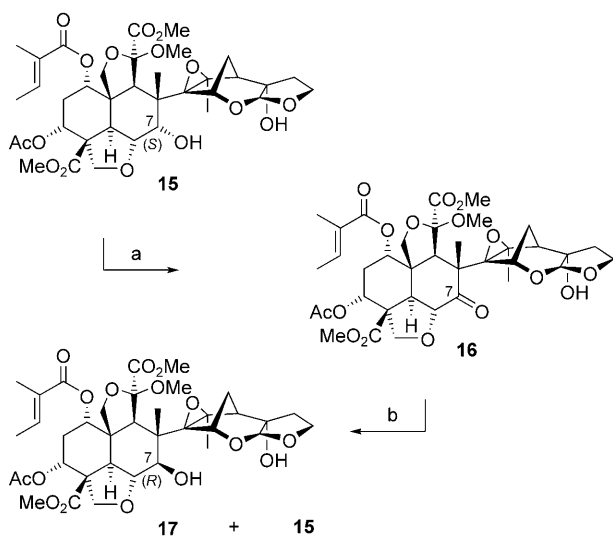


Steven V. Ley ist BP-Professor für Chemie an der University of Cambridge. Er promovierte 1972 an der Loughborough University und war anschließend Postdoc in den Arbeitsgruppen von Leo Paquette und Derek Barton. 1975 wurde er an das Imperial College berufen und dort 1989 zum Fachbereichsleiter ernannt. 1990 wurde er in die Royal Society aufgenommen, bevor er 1992 nach Cambridge wechselte. Er war Präsident der Royal Society of Chemistry (2000–2002) und wurde im Januar 2002 zum Commander of the British Empire ernannt. Seine in mehr als 650 Publikationen veröffentlichten Arbeiten wurden mit mehreren Auszeichnungen gewürdigt.



Schema 4. Alkylierung von Azadirachtin.^[17,23,24] Reagentien und Reaktionsbedingungen: a) Ag_2O , MeI, 40 °C, 2 h, 86%; b) Ag_2O , MeI, 40 °C, 8 h, 73%; c) KOH, MeI, DMSO, 15 min, 24%.

Um die Rolle der C7-Hydroxygruppe genauer untersuchen zu können, wurden drei weitere Analoga hergestellt (**15–17**, Schema 5).^[25] Das erste Derivat, **15**, wurde aus Azadirachtin in zwei Schritten erhalten und zeigte ähnliche Ak-



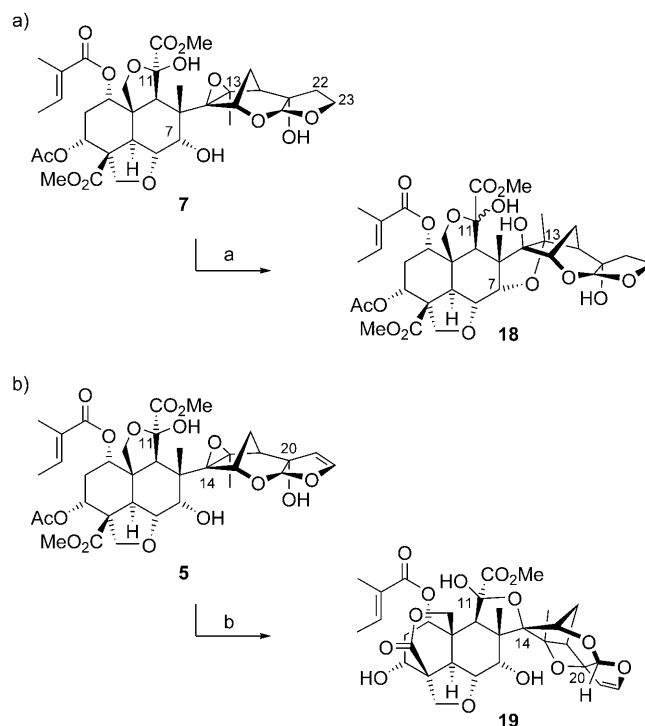
Schema 5. Oxidation eines Azadirachtinderivats.^[25] Reagentien und Reaktionsbedingungen: a) Dess-Martin-Periodinan, CH_2Cl_2 , 35 °C, 5 d, 86%; b) NaBH_4 , $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, MeOH, –78 °C, **15**: 44%, **17**: 34%.

tivität wie der Naturstoff. Dagegen ergab die Oxidation von **15** an der C7-Position eine Verbindung **16** mit erheblich geringerer Aktivität. Das anschließend durch Luche-Reduktion^[26] von **16** hergestellte Epimer **17** mit nichtnatürlicher Konfiguration an C7 zeigte schließlich keinerlei fraßhemmende Aktivität, wodurch sich die Bedeutung der *S*-Konfiguration an C7 bestätigte.^[25] Diese Ergebnisse belegten, dass einfache Änderungen, insbesondere solche, die die Konfor-

mation des Azadirachtins beeinflussen, drastische Auswirkungen auf die biologische Aktivität haben können. Als Ursache kann eine Störung des komplexen Netzwerks von Wasserstoffbrücken im Naturstoff vermutet werden.^[27]

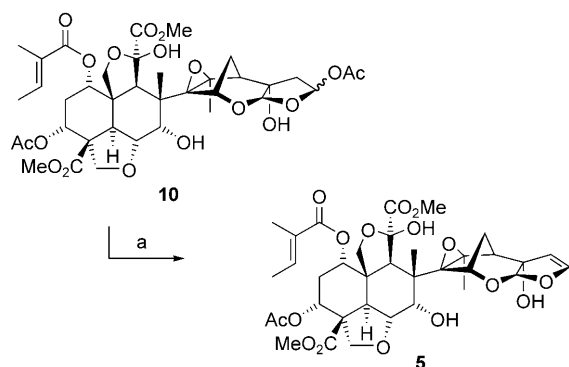
2.2. Stabilitätsstudien

Wegen des labilen Enoleters ist Azadirachtin (**5**) unter sauren Bedingungen äußerst instabil. Auch eine Reduktion der C22–C23-Doppelbindung in **5** kann das Molekül nicht völlig stabilisieren, nun aufgrund der Reaktivität des vierfach substituierten Epoxids. So führte die Behandlung von 22,23-Dihydroazadirachtin (**7**) mit Amberlyst-15, einem sauren Harz, durch intramolekulare Ringöffnung des Epoxids an C13 und gleichzeitige Äquibrierung des C11-Halbacetals zur Verbindung **18** (Schema 6a).^[20] Wie sich herausstellte, ist Azadirachtin auch unter basischen Bedingungen sehr instabil (Schema 6b): Behandlung von **5** mit Natriummethylat in Methanol führte über eine komplexe Gerüstumlagerung zu **19** als isolierbarem Hauptprodukt.^[25]



Schema 6. a) Säure.^[20] und b) basevermittelte^[25] Umlagerung des AzadirachtinGrundgerüsts. Reagentien und Reaktionsbedingungen: a) Amberlyst-15, Molekularsieb 4 Å, MeCN, RT, 3 d, 51%; b) NaOMe, MeOH, RT, 2.5 h, 23%.

Demgegenüber erwies sich das Azadirachtingerüst als bemerkenswert stabil gegen erhöhte Temperaturen, eine Beobachtung, die letztlich maßgeblich für unsere erfolgreiche Synthesestrategie war: Vakuumpyrolyse des Essigsäureaddukts **10** bei 170 °C ergab in glatter Umsetzung Azadirachtin (**5**) in quantitativer Ausbeute (Schema 7).^[21]

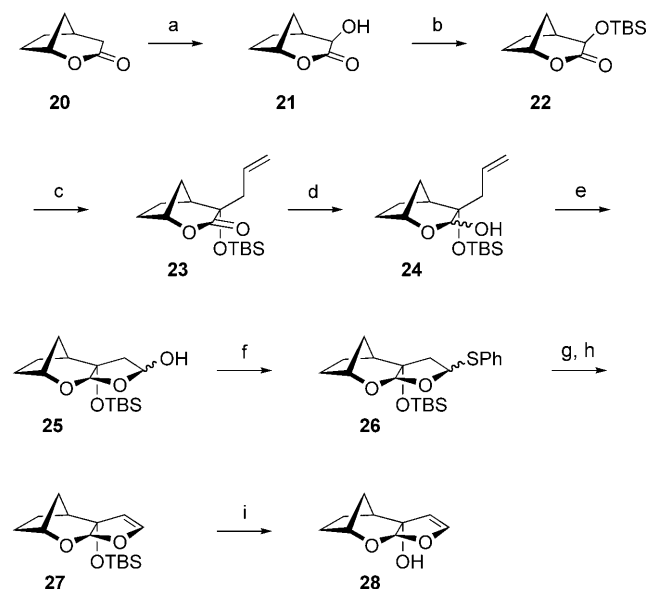


Schema 7. Pyrolyse des Essigsäureaddukts **10**.^[21] Reaktionsbedingungen: a) 170 °C, 1.3×10^{-3} mm Hg, 5 min, 99%.

3. Synthese von Hydroxyfuranacetalfragmenten des Azadirachtins

3.1. Frühe Arbeiten unserer Gruppe

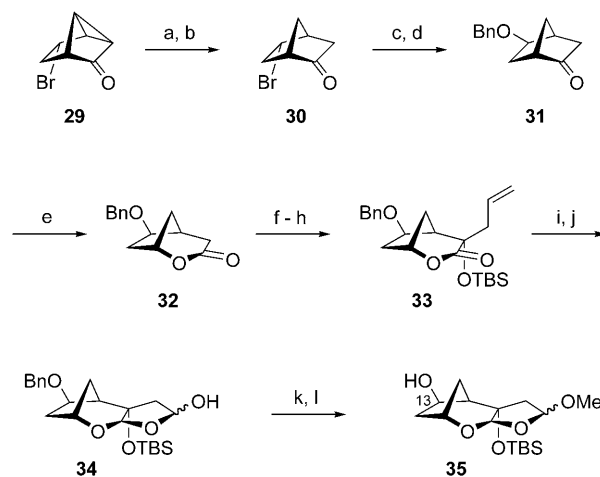
Im Jahr 1987 begannen wir uns ernsthaft mit der Synthese des Azadirachtins zu beschäftigen. Wir beschlossen, zunächst eine einfache Modellverbindung **28** herzustellen, die der Dihydrofuranacetalgruppierung des Naturstoffs entsprach (Schema 8).^[28] Aufgrund unserer bisherigen Arbeiten zur Familie der fraßhemmenden Clerodane, die ergeben hatten, dass Fragmentsynthesen durchaus zu aktiven Verbindungen führen konnten, erwarteten wir, dass **28** auch insektenabwehrende Aktivität haben sollte.^[29]



Schema 8. Synthese des Hydroxydihydrofuranacetals **28**.^[28] Reagentien und Reaktionsbedingungen: a) LDA, THF, -78°C , dann MoOPH, $-78^\circ\text{C} \rightarrow 0^\circ\text{C}$, 67%; b) TBS-Cl, Imidazol, DMF, RT, 94%; c) KDA, THF, -78°C , dann Allylbromid, -78°C , 87%; d) DIBAL-H, Toluol, -78°C , 67% brsm; e) O_3 , CH_2Cl_2 , -78°C , dann PPh_3 , RT, 93%; f) PhSH, Amberlyst-15, Molekularsieb 4 Å, MeCN, 82%; g) mCPBA, CH_2Cl_2 , RT, 83%; h) Toluol, Rückfluss, 92%; i) TBAF, THF, RT, 84%.

Die Syntheseroute zu **28** ging von dem optisch reinen Lacton **20** aus, das sich in großem Maßstab leicht aus Norborneol herstellen lässt.^[30] Oxidation des Lithiumenolats von **20** mit dem MoOPH-Komplex^[31] bei -78°C ergab **21**, das anschließend zum Silylether **22** umgesetzt wurde. Eine seitenstereoselektive Allylierung führte die für die Bildung des Dihydrofuranrings in **28** nötigen Kohlenstoffatome ein (**22** \rightarrow **23**). Die Reduktion von **23** zum Lactol **24** verlief reibungslos, und nach anschließender Ozonolyse wurde das Zwischenprodukt **25** mit dem vollständigen tricyclischen Grundgerüst erhalten. Im Anschluss nutzten wir die thermische Stabilität des Azadirachtins (vgl. Schema 7), um Wasser aus **25** zu eliminieren. Hierzu wurde eine Dreistufenreaktion verwendet: Umwandlung von Lactol **25** in das Sulfid **26**, Oxidation zu einem intermediären Sulfoxid und Pyrolyse zu **27**. Zum Abschluss führte die Spaltung des Silylethers in **27** zum erwarteten Dihydrofuranacetal **28**. Interessanterweise zeigte **28** eine beträchtliche fraßhemmende Aktivität bei *Spodoptera littoralis*, ohne allerdings die wachstumshemmende Wirkung des Azadirachtins aufzuweisen.^[28]

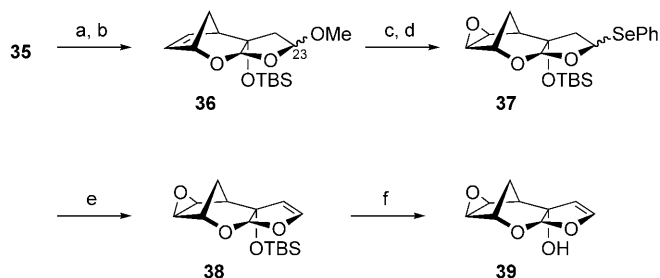
Die nächste Aufgabe bestand darin, ein substituiertes Hydroxyfuranacetal herzustellen, das später in der Synthese von Azadirachtin verwendet werden könnte. Wir wählten dazu **35** als vielseitige Zwischenstufe mit geeigneten reaktiven Gruppen an der C13-Position für nachfolgende Umwandlungen (Schema 9).^[32] Auf dem Weg zu **35** wurde zunächst enantiomerenreines Keton **29** nach einem literaturbekannten Verfahren hergestellt^[33] und anschließend in einer homokonjugierten Reduktions-/Oxidations-Sequenz zu **30** umgesetzt.^[34] Die Eliminierung des Bromidions aus **30** wurde mit Silbertrifluoracetat in wässrigem Aceton erreicht, und der daraus resultierende Alkohol wurde als Benzylether **31** ge-



Schema 9. Synthese eines enantiomerenreinen Acetals als mögliche Ausgangsverbindung zur Synthese von Azadirachtin.^[32] Reagentien und Reaktionsbedingungen: a) NaBH_4 , MeOH, 70%; b) TPAP, NMO, Molekularsieb 4 Å, MeCN, 30 min, 91%; c) $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{Ag}$, Aceton- H_2O (3:1), 60°C , 60 h, 98%; d) NaH, BnBr, THF, 98%; e) mCPBA, CH_2Cl_2 , RT, 97%; f) LDA, -78°C , dann MoO_3 -Pyridin-DMPU, 78%; g) TBS-Cl, Imidazol, DMF, RT, 14 h, 96%; h) KDA, Allylbromid, -78°C , 85%; i) DIBAL-H, Toluol, -78°C , 88%; j) O_3 , CH_2Cl_2 , -78°C , dann PPh_3 , RT, 89%; k) Amberlyst-15, MeOH; l) H_2 , Pd/C, MeOH, 73% über 2 Reaktionsstufen.

schützt. Nach Baeyer-Villiger-Oxidation^[35] (**31** → **32**) stellten wir durch analoges Vorgehen wie bei der Synthese von **28** (Schema 8) die Verbindung **34** her. Methanolyse und Debenzylierung von **34** ergaben **35** als Epimerenmischung von Methylacetalen in guter Gesamtausbeute und in ausreichender Menge, um weitere Studien vorzunehmen.^[32]

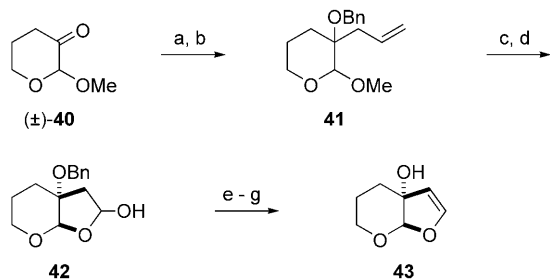
Ausgehend von Verbindung **35** wurde eine Reihe potenzieller Kupplungspartner für eine Totalsynthese von Azadirachtin hergestellt.^[32] Vor allem zwei Synthesekonzepte erwiesen sich dabei als wichtig, zum einen die Einführung der Enoethergruppe (**36**–**38**) und zum anderen die diastereoselektive Epoxidierung von **36** (Schema 10).



Schema 10. Modellstudien zur Epoxidierung und Enoetherbildung.^[32] Reagentien und Reaktionsbedingungen: a) MsCl , Et_3N , CH_2Cl_2 , RT, 10 min; b) DBU, Toluol, 110°C , 38 h, 95 % über 2 Stufen; c) DMDO, Aceton- CH_2Cl_2 (1:1), RT, 98 %; d) Amberlyst-15, PhSeH , Molekularsieb 4 Å, MeCN, RT, 44 %; e) 2-(Phenylsulfonyl)-3-(*p*-nitrophenyl)oxaziridin, Pyridin, CH_2Cl_2 , RT, 10 min, 57 %; f) TBAF, THF, RT, 5 min, 95 %.

3.2. Der Muckensturm-Ansatz

Etwa zur gleichen Zeit wie wir entwickelten Muckensturm und Mitarbeiter eine Reaktionssequenz zur Einführung des im Naturstoff vorhandenen Enolethers (Schema 11).^[36] Die erforderlichen Kohlenstoffatome wurden durch Allyl-Grignard-Addition an ein Keton **40** eingeführt. Anschließend führten Hydrolyse des Methylacetals in **41** und oxidative Spaltung des Alkens zum Halbacetal **42**, bevor Acetylierung und Vakuumpyrolyse bei 550°C die Fragmentsynthese vervollständigten. Mehrere Zwischenprodukte dieser Studien wurden auf ihre fraßhemmende Wirkung getestet, erwiesen sich aber selbst in hohen Konzentrationen als inaktiv.^[36]



Schema 11. Vereinfachte Furanacetal-Synthese nach Muckensturm.^[36] Reagentien und Reaktionsbedingungen: a) AllylMgBr , Et_2O , 84 %; b) BnBr , NaH, TBAI, THF, LDA, THF, 89 %; c) HCl , 90°C , 100 %; d) NaIO_4 , OsO_4 , 35 %; e) Ac_2O , Pyridin, DMAP, 93 %; f) H_2 , Pd/C, 80 %; g) 0.2 mm Hg, 550°C , 30 %.

3.3. Der Shibasaki-Ansatz

Schon bald widmeten sich weitere Gruppen dem Azadirachtin, und im Jahr 1989 berichteten Shibasaki und Mitarbeiter über den stereoselektiven Aufbau eines anderen Hydroxyfuranacetals, **57**, als potenzielle Zwischenstufe einer Synthese von Azadirachtin (Schema 12).^[37]

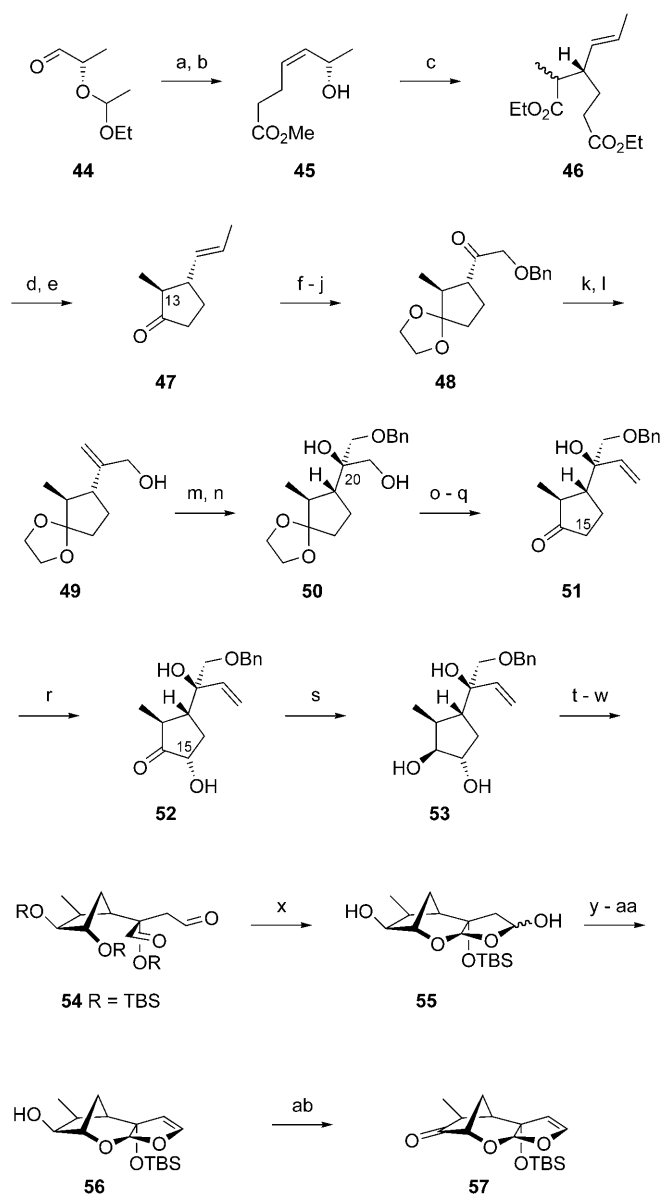
Eine neuartige Reaktionskaskade, in der die tricyclische Furanacetalgruppierung in einem einzigen Schritt aus dem funktionalisierten Cyclopentan **54** hergestellt wird, ermöglichte einen effektiven Zugang zu **57**. Die Synthese dieses wichtigen Bausteins begann mit dem chiralen Aldehyd **44**,^[38] der mit ausgezeichneter Selektivität zum *Z*-Alken **45** umgesetzt wurde. Johnson-Claisen-Umlagerung^[39] von **45** ergab den Diester **46**, der durch Dieckmann-Kondensation^[40] und Krapcho-Decarboxylierung^[41] in **47** überführt wurde. Unter den Reaktionsbedingungen der Dieckmann-Reaktion epimerisierte C13 unter Bildung des thermodynamisch begünstigten *trans*-Produkts. In einer nachfolgenden siebenstufigen Reaktionssequenz wurde **47** in den Allylalkohol **49** mit dem erforderlichen quartären Stereozentrum an C20 überführt. Zu diesem Zweck wurden die Epoxidierung von **49** unter Sharpless-Bedingungen^[42] und eine regioselektive Ringöffnung mit Kaliumbenzyloxid unter Bildung von diastereomerenreinem Diol **50** genutzt. Weitere Umsetzungen, unter anderem eine substratkontrollierte Oxidation an C15, ergaben den Dialdehyd **54** als eine geeignete Vorstufe für die entscheidende Cyclisierung. Tatsächlich löste die Behandlung von **54** mit wässriger Säure die planmäßige Reaktionskaskade aus, die zur Bildung des tricyclischen Furanacetalgerüsts von **55** führte. Die letzten Schritte zum voll funktionalisierten Azadirachtinfragment **57** machten von Umsetzungen Gebrauch, die wir zur Synthese von **28** entwickelt hatten.

3.4. Der Jauch-Ansatz

Im Jahr 1991 berichteten Jauch und Schurig über Studien zur Synthese von Modellverbindungen, die mit dem Dihydrofuranacetalfragment des Azadirachtins verwandt waren (Schema 13).^[43] Die Autoren beschrieben ein hoch diastereoselektives Verfahren zur Herstellung von substituierten 4-Hydroxy-4,5-dihydrofuranen (**60**). Leider ergab die Schlüsselreaktion nicht die erforderliche diastereoselektive *cis*-Ringverknüpfung des Naturstoffs. Dennoch stellt dieser Ansatz einen interessanten Zugang zu Hydroxydihydrofuranerüsten dar.

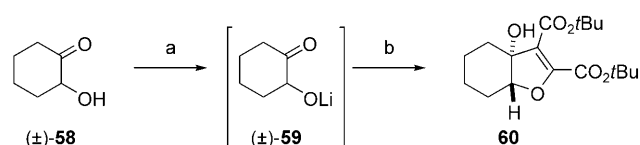
3.5. Der Fraser-Reid-Ansatz

Fraser-Reid und Mitarbeiter stellten 1994 ein attraktives Konzept zur Herstellung des tricyclischen Dihydrofuranacetalfragments des Azadirachtins vor, das eine transannuläre radikalische Cyclisierung als zentralen Reaktionsschritt enthält (Schema 14).^[44] Ausgangspunkt der Synthese war das nach einem bekannten Verfahren aus *D*-Galactal hergestellte 3,4-*O*-Isopropylidengalactal **61**.^[45,46] Das Substrat **61** wurde durch Iodmethoxylierung, Oxidation und Wittig-Olefinierung

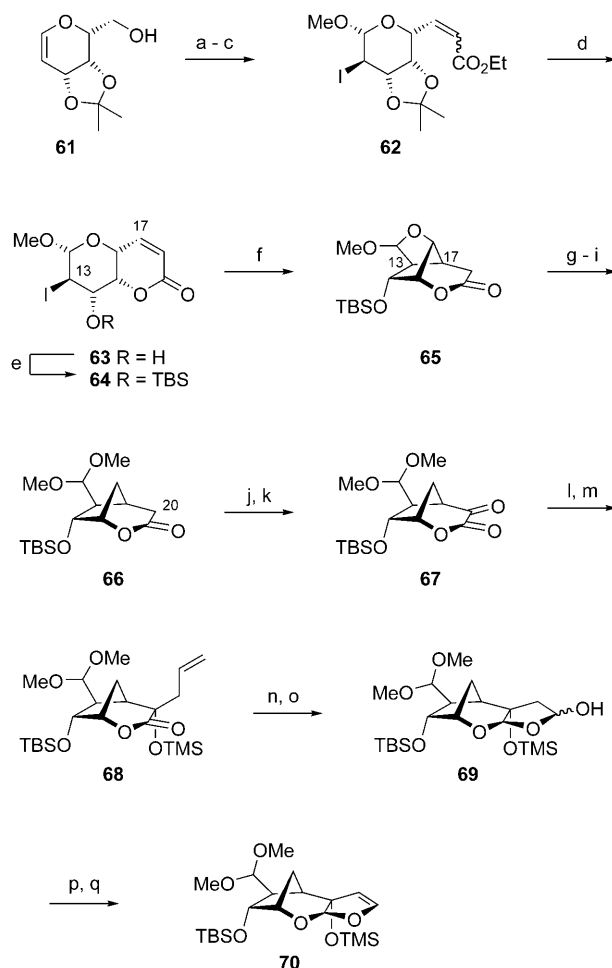


Scheme 12. Synthese des Hydroxyfuranacetals **57** nach Shibasaki.^[37] Reagentien und Reaktionsbedingungen: a) $\text{Br}^-\text{Ph}_3\text{P}^+(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{Et}$, $t\text{BuOK}$, THF, $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 94%; b) $\text{AcOH}\cdot\text{H}_2\text{O}\cdot\text{THF}$ (3:1:1), 100%; c) $\text{EtC}(\text{OEt})_3$, EtCO_2H , Xylol, 140°C , 91%; d) KH , THF, 89%; e) NaCl , H_2O , DMSO, 130°C , 100%; f) $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, TsOH , Benzol, Rückfluss, 84%; g) OsO_4 , NMO, 99%; h) NaIO_4 , 95%; i) $\text{BnOCH}_2\text{SnBu}_3$, $n\text{BuLi}$, -78°C , 83%; j) CrO_3 , Pyridin, Molekularsieb 4 Å, 94%; k) H_2 , Pd/C ; l) $\text{Br}^-\text{Ph}_3\text{P}^+\text{Me}$, $t\text{BuOK}$, 78% über 2 Stufen; m) TBHP , (–)-DET, $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$, Molekularsieb 4 Å, CH_2Cl_2 , -20°C , 96%; n) BnOH , KH , THF, 91%; o) $\text{SO}_3\cdot\text{Pyridin}$, DMSO, Et_3N , 93%; p) $\text{Br}^-\text{Ph}_3\text{P}^+\text{Me}$, $t\text{BuOK}$, 50°C , 89%; q) $\text{FeCl}_3\cdot\text{SiO}_2$, Aceton, 100%; r) LDA , THF, -78°C , dann MoOPH , -30°C , 40%; s) $\text{Me}_4\text{NBH}(\text{OAc})_3$, AcOH , MeCN , RT, 83%; t) $\text{TBS}\cdot\text{OTf}$, 2,6-Lutidin, 50°C , 91%; u) $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$, dann Me_3NO , Diglyme, 61%; v) H_2 , Pd/C , 90%; w) $(\text{COCl})_2$, DMSO, CH_2Cl_2 , -78°C , dann Et_3N , RT; x) $\text{AcOH}\cdot\text{H}_2\text{O}\cdot\text{THF}$ (3:3:1), 60°C , 60% über 2 Stufen; y) PhSH , $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$, 83%; z) $m\text{CPBA}$, NaHCO_3 ; aa) Toluol, Rückfluss, 38% über 2 Stufen; ab) PDC , DMF, 40°C , 98%.

in bescheidener Ausbeute zum Iodid **62** umgesetzt. Durch Acetonid-Hydrolyse und Lactonisierung (**62**—**63**) wurde das Molekül für die Bildung der entscheidenden Kohlenstoff-



Scheme 13. Herstellung von *rac*-4-Hydroxy-4,5-dihydrofuran nach Jauch.^[43] Reagentien und Reaktionsbedingungen: a) MeLi , -80°C ; b) $(t\text{BuOOC})\text{CC}(\text{CO}_2t\text{Bu})$, LiBr , Et_2O , -60°C bis -30°C , 69% über 2 Stufen.



Scheme 14. Synthese des tricyclischen Dihydrofuranfragments nach Fraser-Reid.^[44] Reagentien und Reaktionsbedingungen: a) NIS , MeOH , MeCN ; b) PCC , Molekularsieb 4 Å, CH_2Cl_2 ; c) $\text{Ph}_3\text{PCHCO}_2\text{Et}$, MeOH , 60% über 3 Stufen; d) TFA , H_2O , Toluol; e) $\text{TBS}\cdot\text{OTf}$, 2,6-Lutidin, THF, DMF, 71%; f) $n\text{Bu}_3\text{SnH}$, AIBN, Toluol, Rückfluss, 87%; g) PPTS , MeOH , 78%; h) $\text{ClC}(\text{S})\text{OC}_6\text{H}_4\text{F}$, Et_3N , DMAP, CH_2Cl_2 ; i) $n\text{Bu}_3\text{SnH}$, AIBN, Benzol, Rückfluss, 75% über 2 Stufen; j) KHMDs , 2-(Phenylsulfonyl)-3-(*p*-nitrophenyl)oxaziridin; k) PCC , CH_2Cl_2 , 70% über 2 Stufen; l) $n\text{Bu}_3\text{Sn}\cdot\text{Allyl}$, LiClO_4 , Et_2O ; m) $\text{TMS}\cdot\text{Imidazol}$, $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, 60°C , 83% über 2 Stufen; n) DIBAL-H , Toluol, -78°C ; o) O_3 , CH_2Cl_2 , Ph_3P ; p) $\text{ClCO}_6\text{H}_4\text{NO}_2$, Et_3N , DMAP, 71% über 3 Stufen; q) Collidin, $o\text{-C}_6\text{H}_4\text{Cl}_2$, Rückfluss, 40 min, 76%.

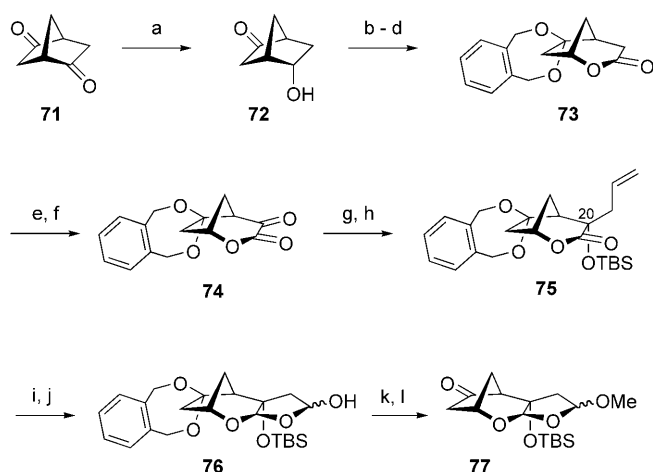
Kohlenstoff-Bindung vorbereitet. Entsprechend ging die Zwischenstufe **64** durch Umsetzung mit Tributylzinnhydrid und AIBN die gewünschte Cyclisierung ein und lieferte in glatter Reaktion das tricyclische Lacton **65**. Weitere Umset-

zungen ergaben das Bicyclo[3.2.1]lacton **66** in insgesamt acht Stufen und 24 % Ausbeute ausgehend von Monoaceton-galactal **61**.

Zur Einführung der C20-Hydroxygruppe des Azadirachtins (**5**) wurde eine andere Strategie wie in den vorigen Ansätzen genutzt. Hierbei ergab die Hydroxylierung des Kaliumenolats von **66** mit dem Davis-Oxaziridin^[47] und die anschließende Oxidation der Alkoholzwischenstufe das reaktive Dicarbonyl **67**. Eine durch Lithiumperchlorat vermittelte^[48] Allyladdition ergab **67** mit den notwendigen restlichen Kohlenstoffatomen für die Dihydrofuranacetalgruppierung von **70**. Anschließend ergaben eine Reduktion des Lactons **68** und nachfolgende Ozonolyse eine Epimerenmischung des Lactols **69**, die in glatter Reaktion zum angestrebten Dihydrofuranacetal **70** umgesetzt wurden.

3.6. Der Watanabe-Ansatz

Watanabe berichtete 1996 über eine erfolgreiche und enantioselektive Route zum Hydroxyfuranacetalfragment **77** (Schema 15).^[49] Der Ausgangspunkt bei diesem Ansatz war



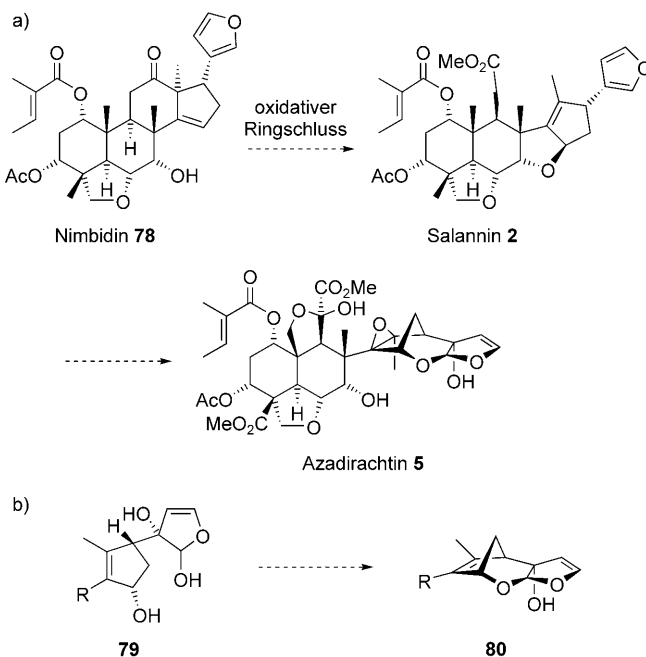
Schema 15. Synthese des Hydroxyfuranacetal-Fragments nach Watanabe.^[49] Reagentien und Reaktionsbedingungen: a) Bäckerhefe, Celite, H₂O, Hexan, RT, 20 h, 21–28 % (73–78 % ee); b) 1,2-Benzoldimethanol, TsOH, Benzol, Rückfluss, 81 %; c) (COCl)₂, DMSO, CH₂Cl₂, –70 °C, dann Et₃N, –70 °C bis RT, 94 %; d) 1. *m*CPBA, NaHCO₃, CH₂Cl₂, 0 °C bis RT; 2. 5 × Umkristallisieren, 57 % (97 % ee); e) LDA, THF, MoOPH, –78 °C → 20 °C, 86 %; f) (COCl)₂, DMSO, CH₂Cl₂, –70 °C, dann Et₃N, –70 °C → RT, 81 %; g) Allyllithium, THF, –78 °C, 79 %; h) 1. TBS-OTf, 2,6-Lutidin, CH₂Cl₂, Rückfluss, 48 h; 2. Umkristallisieren, 93 %, > 99 % ee; i) DIBAL-H, TMS-Cl, Toluol, –78 °C, 12 h, 84 %; j) O₃, NaHCO₃, CH₂Cl₂, –78 °C, dann Ph₃P, –78 °C bis RT, 99 %; k) MeI, Ag₂O, MeCN, 30 h, 93 %; l) H₂, Pd/C, EtOAc, 30 min, 91 %.

der chirale Alkohol **72**, der durch kinetische Racematspaltung des Diketons **71**^[50] mit Bäckerhefe erhalten wurde.^[51–53] Die Carbonylgruppe von **72** wurde anschließend als *O*-Xylylendioxyacetal geschützt und die geschützte Verbindung einer Swern-Oxidation unterzogen. Nachfolgende Baeyer-Villiger-Reaktion und eine zweistufige Oxidation ergaben

Dicarbonyl **74**, eine ähnliche Zwischenstufe wie bei Fraser-Reid (Schema 14). Wie zuvor wurde das vierfach substituierte Stereozentrum an C20 durch Allyladdition aufgebaut und der Tetrahydrofuranring nach der von uns beschriebenen Methode erhalten (siehe Schema 8). Alles in allem ergab diese Syntheseroute die Verbindung **77** in nur zwölf Stufen in sehr guter Ausbeute.

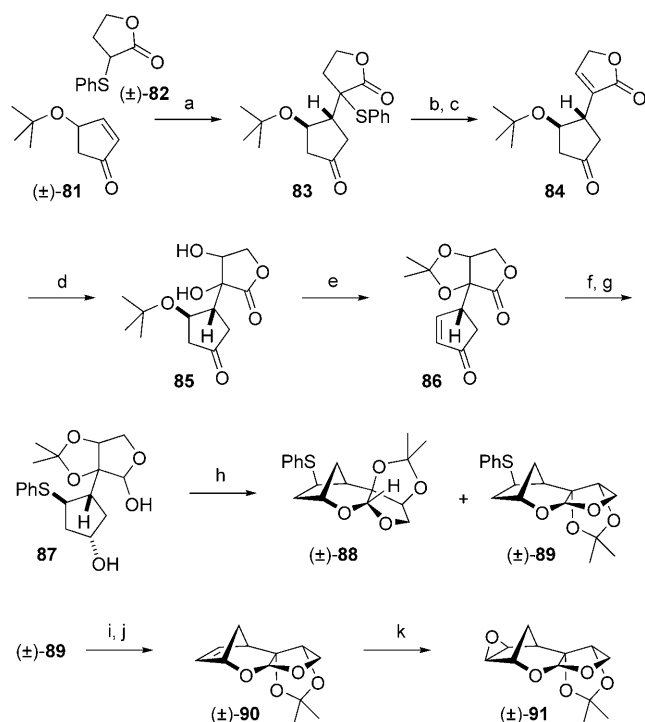
3.7. Der Winterfeldt-Ansatz

Ein biomimetischer Ansatz zur Synthese des Hydroxyfuranacetalfragments des Azadirachtins wurde 1997 von Winterfeldt und Mitarbeitern beschrieben.^[54,55] Aufgrund der strukturellen Verwandtschaft des Azadirachtins (**5**) mit Naturstoffen wie Nimbidin (**78**) und Salannin (**2**) wurde vermutet, dass diese drei Verbindungen einen gemeinsamen Biosyntheseweg haben könnten (Schema 16a).^[56] Mit diesem Reaktionsweg vor Augen erschien es möglich, ein geeignetes Hydroxyfuranacetal (**80**) aus einem Halbacetal wie **79** herzustellen (Schema 16b).



Schema 16. a) Vorschlag zur Biosynthese des Azadirachtins und b) Anwendung zur Fragmentsynthese.^[54,55]

Ausgehend von *rac*-**81** wurde dementsprechend **87** in sieben Stufen als Diastereomergemisch (3:1) erzeugt (Schema 17). Säurekatalysierte Transacetalisierung von **87** führte dann über einen biomimetischen Ringschluss in beschneider Ausbeute zum [3.2.1]Bicyclus **89**. Oxidation und Eliminierung ergaben schließlich das Alken **90**, das durch Epoxidierung mit ausgezeichneter Seitenselektivität in ein Analogon des Furanacetalfragments des Azadirachtins, **91**, überführt wurde.

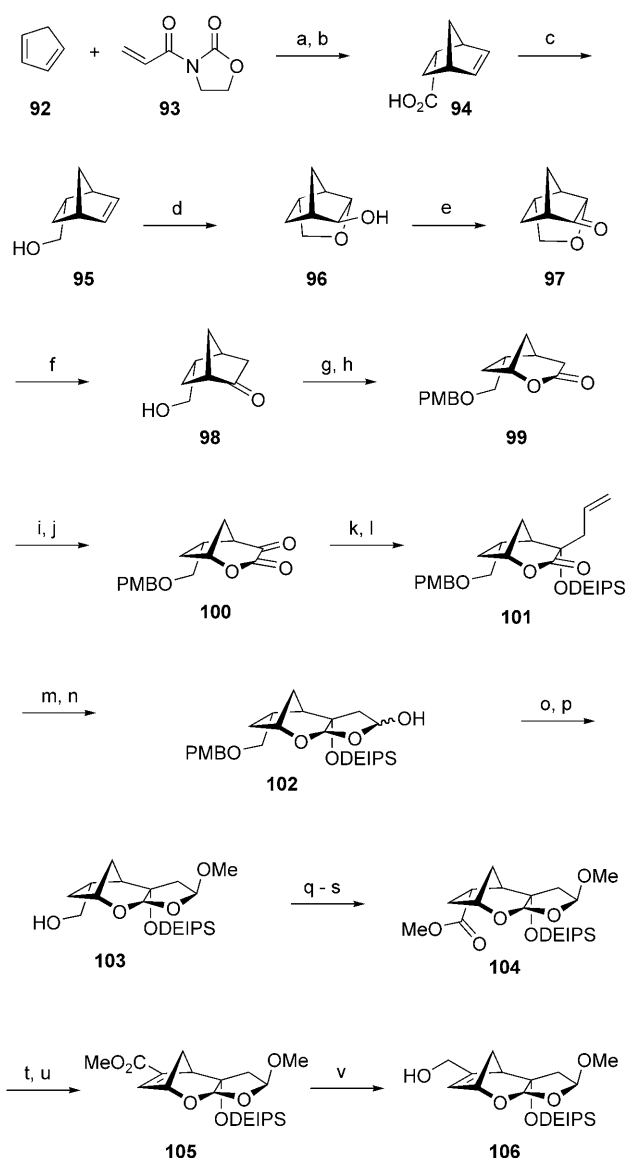


Schema 17. Biomimetischer Ansatz zur Herstellung des racemischen Hydroxyfuranacetalfragments **91**.^[54,55] Reagentien und Reaktionsbedingungen: a) LiHMDS, THF, DMPU, -78°C , 65 %; b) *m*CPBA, CH_2Cl_2 , -78°C ; c) Et_3N , CH_2Cl_2 , 71 % über 2 Stufen; d) NaIO_4 , RuCl_3 , 0°C , 4 min, 93 % (3:1 Mischung von Diastereoisomeren); e) PPTS, Aceton, Dimethoxypropan, Rückfluss, 57 % (3:1-Mischung **89/88** von Diastereoisomeren); f) PhSH , DBU, MeOH, 0°C , 95 % (1:3 Mischung von Diastereoisomeren); g) DIBAL-H, CH_2Cl_2 , -78°C , 94 %; h) TFA, Aceton, **88**: 51 %, **89**: 17 %; i) MeOH, MTBE, H_2O , NaIO_4 , RT, 18 h; j) Et_3N , Toluol, Rückfluss, 24 h, 69 %; k) DMDO, Aceton, 99 %.

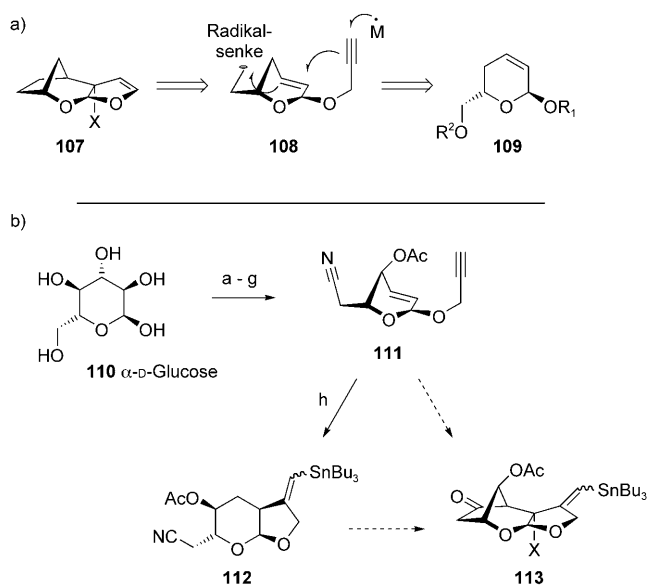
3.8. Der Murai-Ansatz

Murai et al. berichteten ebenfalls über Studien zur Totalsynthese des Azadirachtins, wobei das Hydroxyfuranacetal **106** als Schlüsselbaustein hergestellt wurde (Schema 18).^[57]

Enantiomerenreines **106** wurde durch asymmetrische Diels-Alder-Reaktion des Cyclopentadiens **92** mit dem Acryloylderivat **93**^[58] hergestellt. Die Cycloaddition nach Evans^[59,60] verlief in ausgezeichneter Ausbeute und Enantioselektivität, und das erhaltene Cycloaddukt wurde mit LiOOH ^[61] in die Carbonsäure **94** überführt. Nach der Reduktion von **94** zum Alkohol **95** wurde durch Behandlung mit *m*CPBA über einen Epoxidierungs- und Cyclisierungsschritt der cyclische Ether **96** erhalten. Oxidation von **96** ergab dann **98** nach Spaltung des cyclischen Ethers in **97** mit SmI_2 bei -78°C . Wiederum wurde eine Baeyer-Villiger-Oxidation^[35] zur Lactonbildung in **99** angewendet, und der Tetrahydrofuranring in **102** wurde durch bekannte Methoden aufgebaut (Schema 19, siehe auch Schemata 9 und 14). Standardreaktionen führten schließlich zum primären Alkohol **106**, der ein wichtiges Zwischenprodukt für Fragmentkupplungsstudien war (siehe Abschnitt 5).



Schema 18. Synthese des [3.2.1]Bicyclofragments **106** des Azadirachtins nach Murai. Reagentien und Reaktionsbedingungen: a) (4*S*,4'*S*)-2,2'-(Propan-2,2-diyl)bis(4-*tert*-butyl-4,5-dihydrooxazol), $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, -78°C , 23 h, 97 % (99 % *ee*); b) LiOH , H_2O_2 , THF, H_2O , 0°C , 40 min, 94 %; c) LiAlH_4 , Et_2O , 0°C , 1.5 h, 97 %; d) *m*CPBA, CH_2Cl_2 , -10°C bis RT, 1.5 h, 91 %; e) Dess-Martin-Periodinan, CH_2Cl_2 , RT, 99 %; f) SmI_2 , THF, MeOH, -78°C , 40 min, 98 %; g) PMB-Cl, NaH, TBAI, DMF, RT, 2.5 h, 92 %; h) MMPP, EtOH, H_2O , RT, 2 h, 95 %; i) KHMDS, THF, -78°C , 1.5 h, dann MoO_5 -Pyridin-DMPU, -78°C , 6 h, 86 %; j) Dess-Martin-Periodinan, CH_2Cl_2 , RT, 18 h, 100 %; k) $n\text{Bu}_3\text{Sn-Allyl}$, LiClO_4 , Et_2O , RT, 22 h, 98 %; l) DEIPS-OTf, $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 , RT, 6.5 h, 89 %; m) DIBAL-H, TMS-Cl, CH_2Cl_2 , -95°C , 0.5 h, 98 %; n) O_3 , CH_2Cl_2 , -78°C , 2 min, dann Ph_3P , 86 %; o) NaH, MeI, THF, RT, 1.5 h, 96 %; p) DDQ, CH_2Cl_2 , H_2O , RT, 4 h, 100 %; q) Dess-Martin-Periodinan, CH_2Cl_2 , RT, 16 h; r) NaClO_2 , 2-Methyl-2-buten, $t\text{BuOH}$, H_2O , NaH_2PO_4 , RT, 16 h, 83 % über 2 Stufen; s) CH_2N_2 , Et_2O , 5 min, 90 %; t) KHMDS, THF, -78°C , 0.5 h, dann PhSeCl , 5 min, 94 %; u) H_2O_2 , Pyridin, CH_2Cl_2 , 0°C , 15 min, 100 %; v) DIBAL-H, Et_2O , -78°C , 3 h, 86 %.



Schema 19. a) Retrosynthetische Analyse von Raina und b) Studien zur radikalischen Tandemcyclisierung.^[62] Reagentien und Reaktionsbedingungen: a) Ac_2O , HClO_4 , P (rot), Br_2 , 15°C ; b) AcOH , NaOAc , Zn, CuSO_4 , -10°C , 4 h, 40% über 2 Stufen; c) NaOMe (kat.), MeOH , RT, 2 d, 95%; d) $p\text{-TsCl}$, Pyridin, -20°C , 15 h, dann Ac_2O , RT, 12 h, 80%; e) $\text{HC}\equiv\text{CCH}_2\text{OH}$, $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$, CHCl_3 , 10°C , 5 min, 90%; f) NaCN , DMSO , 60°C , 3 h, 70%; g) Ac_2O , Pyridin, CH_2Cl_2 , RT, 12 h, 92%; h) $n\text{Bu}_3\text{SnH}$, AIBN, Benzol, Rückfluss, 5 h, 56%.

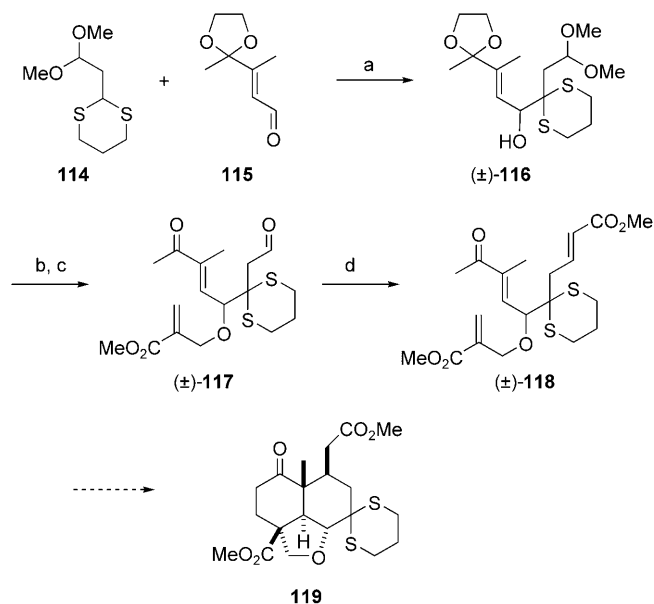
3.9. Der Raina-Ansatz

Ein Ansatz für die Synthese von Modellverbindungen des Hydroxyfuranacetalfragments des Azadirachtins wurde in einer neueren Studien durch Raina et al. beschrieben.^[62] Ziel dieser Studie war es, den tricyclischen Grundbaustein von **107** in einem Schritt durch eine radikalische Tandemcyclisierung zu bilden (Schema 19a). Es war vorgesehen, die Ausgangsverbindung **109** aus einem leicht zugänglichen Kohlenhydrat herzustellen. Dementsprechend wurde $\alpha\text{-D-Glucose}$ **110** in sieben Stufen in 18% Gesamtausbeute durch Standardreaktionen in das Testsubstrat **111** überführt (Schema 19b). Anschließend erfolgte die entscheidende Cyclisierung von **111** zum Vinylstannan **112**, das sich jedoch nicht weiter zum gewünschten tricyclischen System (**113**) umsetzen ließ.

4. Synthese von Decalinfragmenten des Azadirachtins

4.1. Unser Ansatz

Die ersten Studien zur Synthese des vielfach funktionalisierten Decalinfragments des Azadirachtins wurden von unserer Gruppe im Jahr 1988 veröffentlicht.^[63,64] Ursprünglich war vorgesehen, eine dreifache Michael-Additionskaskade zum Aufbau der *trans*-Decalinstruktur anzuwenden, sodass zunächst die Herstellung eines geeigneten Substrats untersucht wurde (**118**, Schema 20). Die anionische Kupplung von Dithian **114** und Aldehyd **115** zum Allylalkohol **116** verlief reibungslos, und nachfolgende Alkylierung, Acetal-Hydrolyse und Wittig-Olefinierung lieferten die Vorstufe **118**, die drei



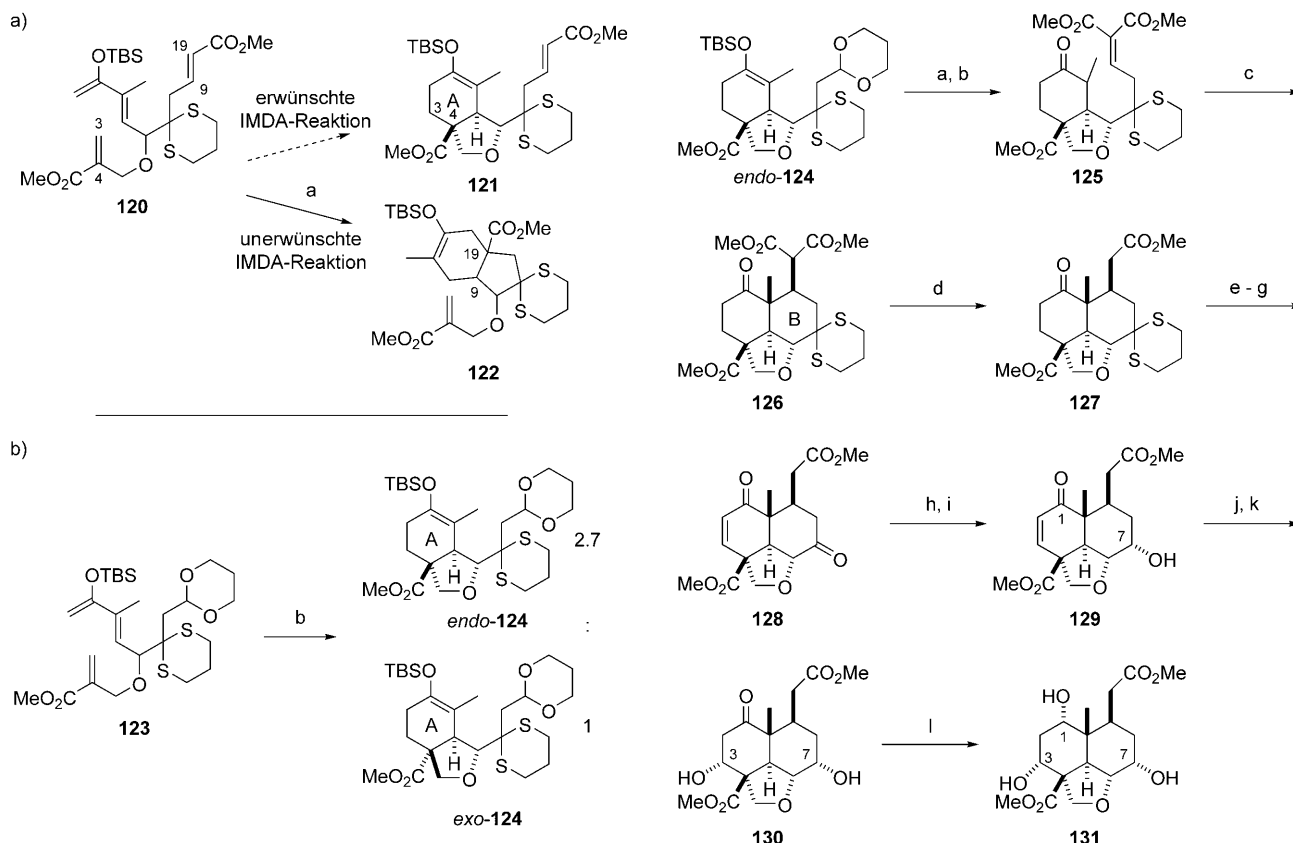
Schema 20. Dreifache Michael-Kaskade zur Synthese des Decalinfragments von **5**.^[64] Reagentien und Reaktionsbedingungen: a) $n\text{BuLi}$, TMEDA, THF, -92°C , 93%; b) KH , Methyl-2-brommethylprop-2-enoat, Benzol, RT, 80%; c) PPTS, Aceton, H_2O , Rückfluss, 94%; d) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Me}$, CH_2Cl_2 , RT, 88%.

verschiedenartige Michael-Akzeptorgruppen enthält. Trotz umfangreicher Studien konnten leider keine geeigneten Reaktionsbedingungen für die geplante Reaktionskaskade gefunden werden, und so waren wir gezwungen, unser ursprüngliches Synthesekonzept zu revidieren.

Als nächstes versuchten wir daher, den Ring A des Azadirachtins durch eine intramolekulare Diels-Alder(IMDA)-Reaktion aufzubauen und überführten hierzu das Keton **118** in den entsprechenden Silylenolether **120**. Erhitzen in Toluol lieferte jedoch nicht das gewünschte Produkt **121** (Schema 21 a), denn es fand eine Reaktion der zweiten, reaktiveren dienophilen Gruppe in **120** statt. Daher präparierten wir aus dem Aldehyd **117** eine andere Diels-Alder-Vorstufe **123**, die keine Möglichkeit einer derartigen Konkurrenzreaktion hat. Erfreulicherweise reagierte **123** in einer thermischen IMDA-Reaktion mit vernünftiger Selektivität zum gewünschten *endo*-Addukt (Schema 21 b).

Nachdem wir den Ring A des Azadirachtins erfolgreich aufgebaut hatten, befassten wir uns nun mit Ring B (Schema 22). Die Behandlung von *endo*-**124** mit Essigsäure führte zur Abspaltung der Silylether- und Dioxolan-Schutzgruppen unter Bildung der entsprechenden Keton- und Aldehydgruppen. Kondensation des Aldehyds mit Dimethylmalonat ergab dann Triester **125**, der mit Natriummethanolat in einer diastereoselektiven intramolekularen Michael-Reaktion in *trans*-Decalin **126** überführt wurde. Die nachfolgende Decarboxylierung verlief problemlos und ergab **127** in 80% Ausbeute.

Über mehrere Schritte wurden dann die korrekten Oxidationsstufen an C1, C3 und C7 (**127**→**131**) eingeführt. Keton **127** wurde zunächst in das entsprechende Enon überführt, und weil die geplante Einführung der Hydroxygruppe an C3 unter oxidativen Bedingungen erfolgen sollte, war es



Scheme 21. Studien zur IMDA-Reaktion.^[63] Reaktionsbedingungen: a) Toluol, 135 °C; b) DMSO, 135 °C, *endo*-**124** 61 %, *exo*-**124** 23 %.

auch notwendig, die oxidationsempfindliche Dithian-Schutzgruppe unter Bildung von **128** zu entfernen. Behandlung von **128** mit NaBH₄ ergab die korrekte Konfiguration an C7, aber auch eine unerwünschte Reduktion an C1. Das gewünschte Enon **129** ließ sich durch selektive Reoxidation an C1 mit Mangandioxid erhalten. Die Epoxidierung des Enons **129** erfolgte ausschließlich von der α -Seite, und die reduktive Ringöffnung des entsprechenden Oxirans ergab die Hydroxygruppe an C3 (**130**). Schließlich wurde die Hydroxygruppe an C1 durch eine chelatkontrollierte Reduktion von Keton **130** mit NaBH₄/MgBr₂ eingeführt.

Wir hatten geplant, **131** durch Bildung einer Sauerstoffbrücke zwischen C19 und C11 in ein vollständig funktionalisiertes Decalinfragment zu überführen (Abbildung 7). Die Bildung von Tetrahydrofuranringen durch intramolekulare Wasserstoffabstraktion mit einem Sauerstoffradikal war bereits ausführlich beschrieben worden.^[65] In diesem speziellen Fall allerdings konnte diese Oxidation trotz umfangreicher Studien nicht realisiert werden, sodass wir erneut gezwungen waren, unsere Strategie abzuwandeln.^[24]

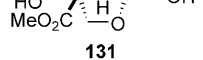


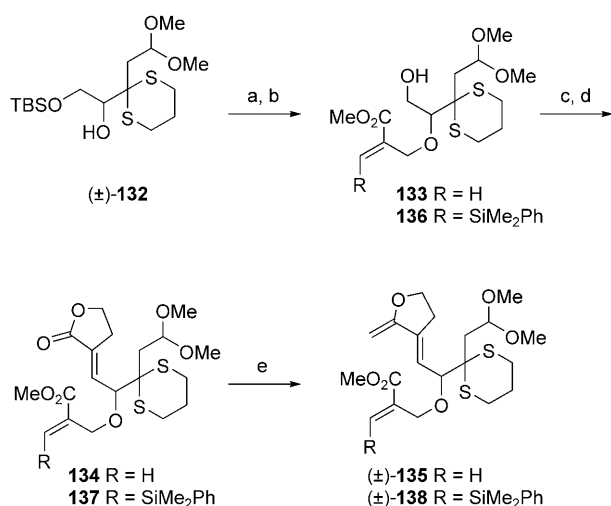
Abbildung 7. Oxidation.

Mit den Erfahrungen, die wir aus den gescheiterten Versuchen gesammelt hatten, kamen wir zu dem Entschluss, die Oxidation an C19 früher in

Scheme 22. Versuche zur Synthese der Decalinstruktur des Azadirachtins. Reagentien und Reaktionsbedingungen: a) AcOH, THF, H₂O, 65 °C, 73 %; b) Dimethylmalonat, Piperidin, AcOH, 80 °C, 90 %; c) NaOMe, MeOH, RT, 60 %; d) 1. DMSO, NaCl, H₂O, 160 °C; 2. CH₂N₂, 80 %; e) LDA, *N*-PSP, THF, –78 °C, 90 %; f) 3-(*p*-Nitrophenyl)-2-(phenylsulfonyl)oxaziridin, NaHCO₃, CH₂Cl₂, 68 %; g) MeI, MeCN, H₂O, 95 %; h) NaBH₄, CeCl₃·7 H₂O, MeOH, RT, 78 %; i) MnO₂, CH₂Cl₂, RT, 60 %; j) H₂O₂, K₂CO₃, MeOH, 0 °C, 95 %; k) Al/Hg, NaHCO₃, EtOH, RT, 95 %; l) NaBH₄, MgBr₂, NaHCO₃, THF, 80 %.

der Synthese vorzunehmen. Wir nahmen an, dass Ring A des Azadirachtins (**5**) ähnlich wie in früheren Arbeiten durch eine intramolekulare Diels-Alder-Strategie aufgebaut werden könnte, und stellten hierzu das sterisch anspruchsvolle Trien **135** in fünf Stufen aus einer leicht zugänglichen Vorstufe her (**132**, Schema 23).^[66,67]

Obwohl wir in unseren früheren Arbeiten eine *endo*-selektive Adduktbildung beobachtet hatten (Tabelle 1, Eintrag 1), waren wir uns der Tatsache bewusst, dass das unerwünschte *exo*-Produkt zum Hauptprodukt der IMDA-Reaktion von **135** werden könnte, falls eine periphere Bindungsbildung deutlich früher als die interne Bindungsbildung stattfinden würde.^[68–70] Dies war auch tatsächlich der Fall, und bei der Cycloaddition von **135** wurde das *exo*-Produkt bevorzugt gegenüber dem erforderlichen *endo*-Produkt gebildet (8:1, Tabelle 1, Eintrag 2). Durch eingehende Analyse möglicher Übergangszustände unter Berücksichtigung von Allylspannung, transannularer Effekte und der Möglichkeit eines unsymmetrischen Übergangszustands kamen wir zu dem Schluss, dass eine sterisch anspruchsvolle Dimethylphenylsilylgruppe am Dienophil den unerwünschten



Schema 23. Synthesen der IMDA-Vorstufen **135** und **138**.^[71] Reagentien und Reaktionsbedingungen: a) KH, THF, 17 min, dann Methyl-2-(bromomethyl)propenoat oder (Z)-Methyl 2-bromomethyl-3-dimethylphenylsilylpropenoat, 88 % (R = H), 60 % (R = SiMe₂Ph); b) HF-Pyridin, MeCN, 16 h, 77 % (R = H), 85 % (R = SiMe₂Ph); c) DMSO, (COCl)₂, THF, –35 °C, 20 min, dann Et₃N, –78 °C bis 21 °C, 70 % (R = H), 93 % (R = SiMe₂Ph); d) α-Diethoxyphosphonylbutyrolacton, LiCl, iPr₃NEt, MeCN, 55 % (R = H), 34 % (R = SiMe₂Ph); e) Tebbe-Reagens, Pyridin, THF-Toluol (2:1), –50 °C bis –35 °C.

Tabelle 1: Diels-Alder-Studien.^[71]

Nr.	Substrat	Produkt	
		<i>endo</i>	<i>exo</i>
1 ^[a]		 endo-124 2.7	 exo-124 1
2 ^[b]		 endo-139 1	 exo-139 8
3 ^[c]		 endo-140 2.4	 exo-140 1

Reaktionsbedingungen: [a] DMSO, 135 °C, 0.75 h. [b] Toluol, 60 °C, 5 h. [c] Toluol, 85 °C, 4 h, 21 % (*endo*-**140**), 25 % zurückgewonnenes **138** über 2 Stufen.

IMDA-Weg hemmen würde. Erfreulicherweise fanden wir dann auch, dass das entsprechend modifizierte Substrat **138** das wunschgemäß konfigurierte *endo*-**140** mit einer Selektivität von 5:2 gegenüber dem unerwünschten *exo*-Produkt bildete (Tabelle 1, Eintrag 3). Dies war eine wichtige Beob-

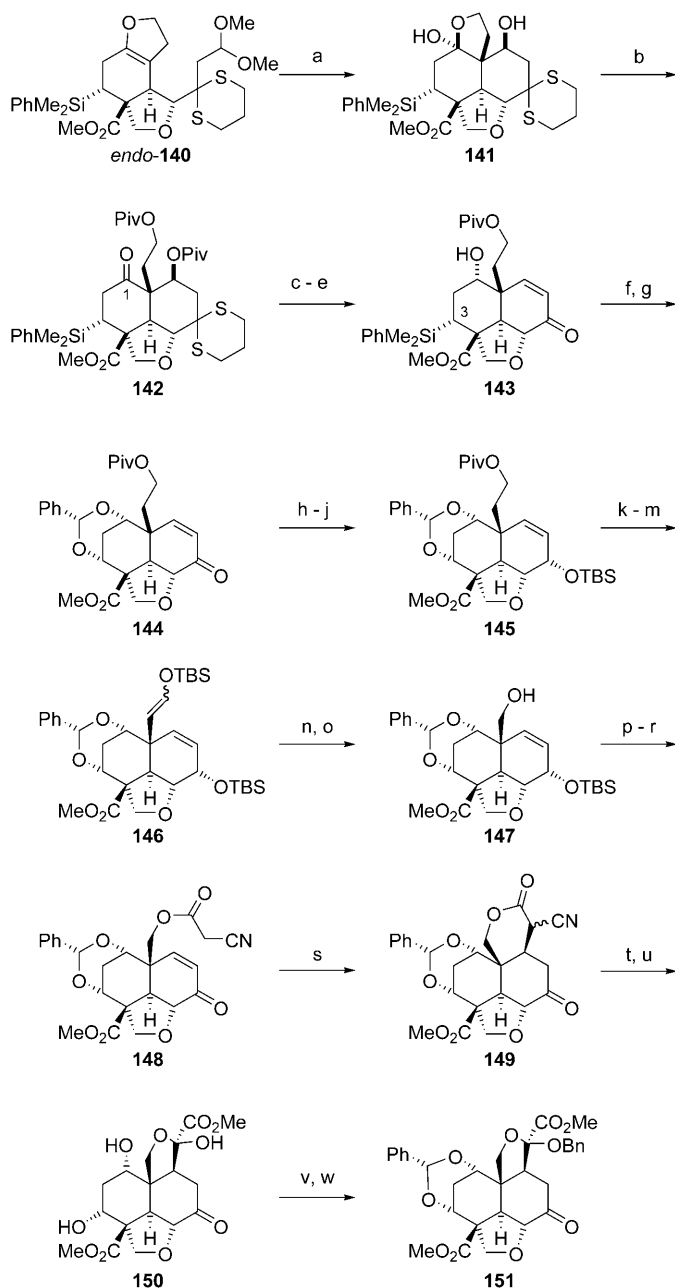
achtung, die die Fähigkeit von Hilfssubstituenten, wie in diesem Falle der Dimethylphenylsilylgruppe, zur Umkehrung des inhärenten stereochemischen Verlaufs dieser Art von IMDA-Reaktion aufzeigte. Darüber hinaus ergab sich in unserem Fall eine Silylgruppe in axialer Position, was für die spätere Umwandlung in die C3-Hydroxygruppe des Azadirachtins von Bedeutung war.

Die Silylgruppe steuerte zudem mehrere weitere Schlüsselschritte bei unserer Synthese des Decalinfragments **151** (Schema 24). In Zusammenwirkung mit dem sterischen Anspruch des gesättigten Furanrings ermöglichte sie den einfachen und stereoselektiven, säurekatalysierten Ringschluss von *endo*-**140** zum angestrebten *trans*-Decalin **141** als einzigem Produkt. Die anschließende Bispivaloylierung von **141** ergab Keton **142**, das eine stereoselektive Reduktion der Carbonylgruppe an C1 zu einer axialen Hydroxygruppe wie im Naturstoff **5** benötigte. Abermals kam der sterische Anspruch der Dimethylphenylsilylgruppe an C3 ins Spiel und steuerte die Seitenselektivität der Reduktion, ohne die Notwendigkeit einer Chelatkontrolle (vgl. Schema 22). Nach der Bildung von Enon **143** hatte die Silylgruppe an C3 ausgedient und wurde durch eine modifizierte Fleming-Tamao-Oxidation entfernt.^[72] Das resultierende 1,3-Diol wurde als Benzylidenacetal (**144**) geschützt. Durch eine Abfolge von Standardreaktionen wurde ein Kohlenstoffatom von der Seitenkette von **144** entfernt, sodass der Malononitrilester **148** erhalten wurde. Dieser wurde bewusst so gewählt, um die anschließende Michael-Addition zum Sechsring zu erleichtern (**148**→**149**). In Gegenwart von DMDO konnte die Nitrilgruppe in **149** rasch zu einer Carbonylgruppe oxidiert werden, und nach Methanolyse, Ringöffnung und erneutem Ringschluss wurde das gewünschte δ-Lactol **150** in einem einzigen Schritt erhalten. Diese Reaktionssequenz wurde sorgfältig entworfen, um das δ-Lactol-Motiv möglichst elegant im letztendlichen Kupplungspartner **153** installieren zu können, der dann tatsächlich in einer Reihe einfacher Standardreaktionen erhalten wurde (Schema 25).^[73]

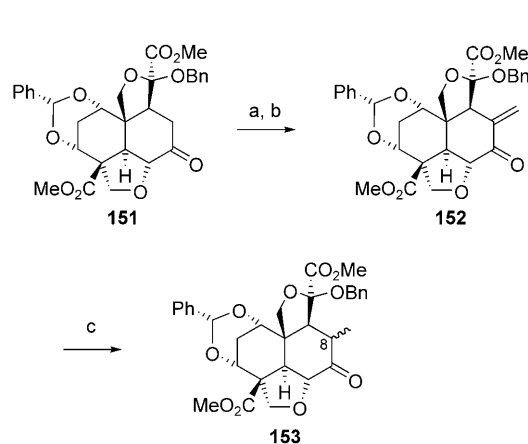
4.2. Der Nicolaou-Ansatz

Nicolaous Ansatz zum hochfunktionalisierten Decalinfragment des Azadirachtins (**5**) verlief über ein Zwischenprodukt **157**, das erstmals von Benn und Hanselmann beschrieben wurde.^[74] Die Synthese von **157** beruhte auf einer Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert-Reaktion,^[75,76] die enantiomerenreines **155** zugänglich machte (Schema 26). Rhodiumkatalysierte Isomerisierung^[77] gefolgt von ozonolytischer Spaltung führte zur Funktionalisierung an C19 (**155**→**156**). Selektive Reduktion der Aldehydgruppe in **156** und Schützung des Ketons an C9 ergab Decalin **157** in guter Ausbeute über sechs Stufen (30 %).

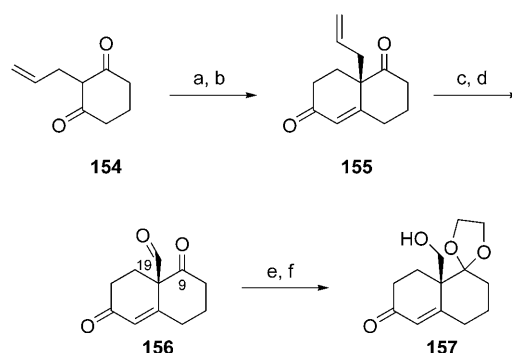
Um die *trans*-Geometrie an der zentralen Decalinbindung einzurichten, wurde mit gelöstem Lithiummetall reduziert (**158**→**159**, Schema 27). Nachfolgende Standardreaktionen ergaben die Zwischenverbindung **164**. Das quartäre Zentrum an C4 wurde durch stereoselektiven Einbau der C29-Estergruppe in **164** unter Mander-Bedingungen aufgebaut.^[78] Die nachfolgende Alkylierung an C4, die ausschließlich von der



Scheme 24. Synthese des Decalins **151**.^[66, 67] Reagentien und Reaktionsbedingungen: a) PTSA, H₂O, MeCN, 55 °C, 5.5 h, dann H₂O, MeCN, RT, 2 h, 45 %; b) Piv-Cl, Pyridin, DMAP, CH₂Cl₂, 45 °C, 72 h, 81 %; c) NaBH₄, MeOH, THF, RT, 90 min, 82 %; d) MeI, CaCO₃, Wasser, MeCN, 55 °C, 7 h, 98 %; e) DBU, CH₂Cl₂, RT, 135 min, 100 %; f) Hg(O₂CCF₃)₂, AcOH, TFA, RT, 10 min, dann AcOOH, 10 °C bis RT, 2 h, 85 %; g) PhCHO, PPTS, Benzol, Rückfluss, 83 %; h) Li[sBu₃BH], THF, –78 °C; i) Racematspaltung über die 1S,4R-(–)-Camphersäureester, 44 %; j) TBS-OTf, 2,6-Lutidin, CH₂Cl₂, 0 °C, 25 min, 96 %; k) LiOH·H₂O, EtOH, 60 °C, 5 h, dann CH₂N₂, RT, 91 %; l) Dess-Martin-Periodinan, Pyridin, CH₂Cl₂, 13 °C bis RT, 25 min, 90 %; m) TBS-OTf, Et₃N, CH₂Cl₂, –15 °C bis –5 °C, 2.5 h, 52 % zurückgewonnen, einmal wiederverwendet; n) O₃, Sudanrot 7B, CH₂Cl₂, –78 °C, 1 h dann PPh₃, –78 °C bis RT, 12 h, 85 % über 2 Stufen; o) Zn(BH₄)₂, Et₂O, THF, –10 °C, 3 h; p) Cyanoessigsäure, Toluol, *p*-TsCl, Pyridin, CH₂Cl₂, RT, 20 min, 98 % über 2 Stufen; q) TBAF, Molekularsieb 4 Å, THF, RT, 4 h, 93 %; r) PDC, Molekularsieb 4 Å, CH₂Cl₂, RT, 2.75 h, 88 %; s) LiHMDS, THF, 0 °C → RT, 70 min, 100 %; t) DMDO, Aceton, 0 °C, 22 min; u) PPTS, MeOH, 5.5 h, 70 % über 2 Stufen; v) Benzaldehyd, PPTS, Benzol, Rückfluss, 4.6 h, 74 %; w) BnBr, Ag₂O, DMF, RT, 3.5 h, 61 %.



Scheme 25. C8-Methylierung des Decalinfragments.^[73] Reagentien und Reaktionsbedingungen: a) TBS-OTf, Et₃N, MeCN, 77 %; b) CH₂=N-(Me)₂⁺ I[–], CH₂Cl₂, 35 °C, dann SiO₂, CH₂Cl₂, 68 %; c) H₂, Pd/C, MeOH, 60 % (1:4 C8-α:β).

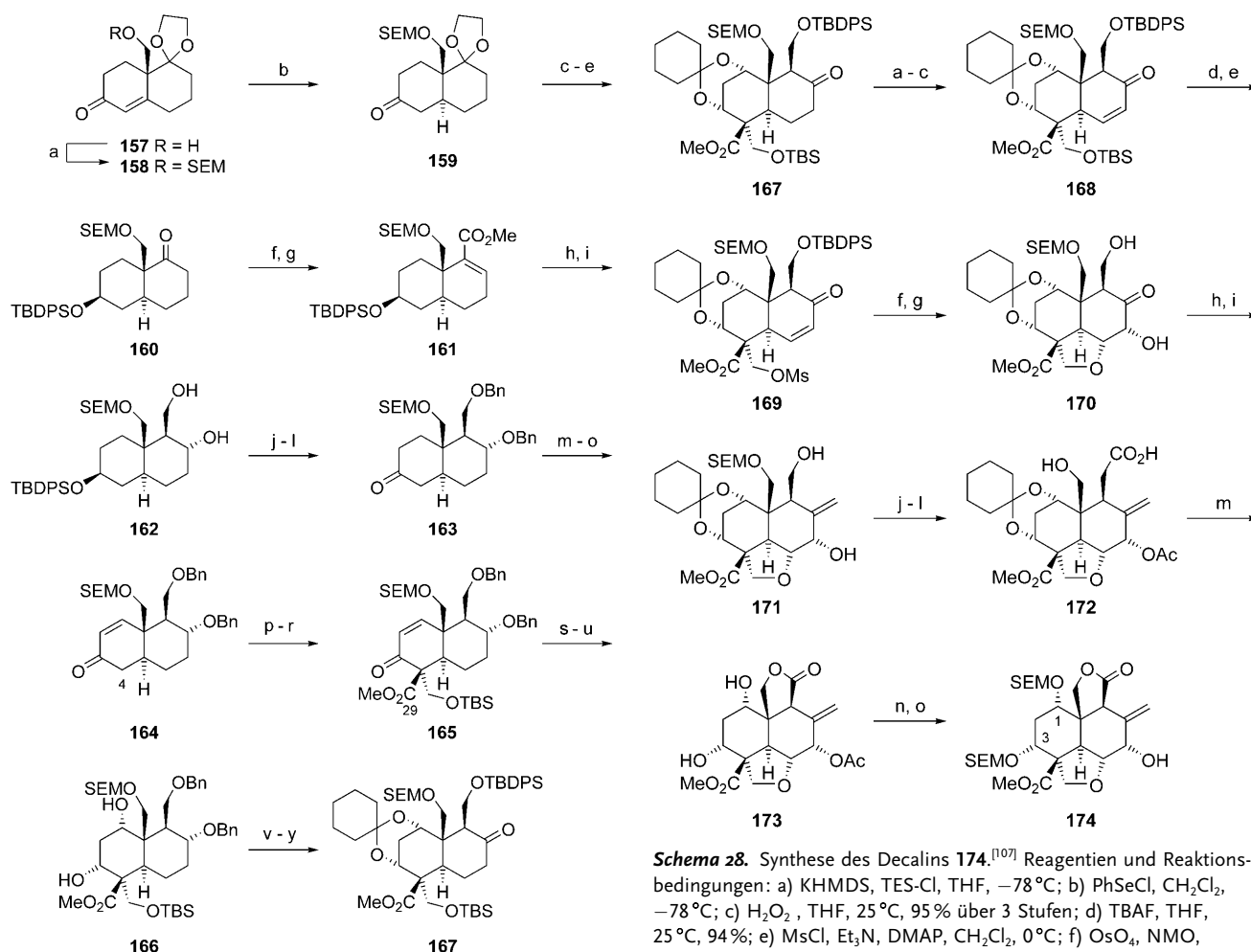


Scheme 26. Synthese von enantiomerenreinem Decalin **157**.^[74] Reagentien und Reaktionsbedingungen: a) Methylvinylketon, 80 % wässr. MeOH, NaOH, Rückfluss; b) L-Prolin, DMSO, RT, 59 % über 2 Stufen, 99 % ee; c) RhCl₃, 2-Propanol, HCl, Rückfluss, 70 %; d) O₃, EtOH, –78 °C; e) NaBH₄, MeOH-CH₂Cl₂ (1:1), –78 °C, 96 % über 2 Stufen; f) 2-Ethyl-2-methyl-1,3-dioxolan, TsOH, Ethylenglycol, RT, 75 %.

α-Seite erfolgte, sowie konventionelle Silyletherbildung ergaben **165**.

Die Einführung des 1,3-Oxygenierungsmusters der Zielverbindung **174** wurde in drei Stufen erreicht: Epoxidierung der Enongruppe in **165**, regioselektive Ringöffnung des entsprechenden Oxirans mit PhSeNa^[79] und schließlich stereo-selektive Reduktion des so hergestellten Hydroxyketons zum erwarteten Diol **166**. Als nächstes wurde der Einbau des Tetrahydrofuranrings von **174** in Angriff genommen. Hierzu wurde **166** zum Mesylat **169** umgesetzt (Schemata 27 und 28). Dihydroxylierung von **169** erfolgte von der am wenigsten gehinderten Seite, und eine intramolekulare Substitution gefolgt von Desilylierung ergab **170**. Schließlich wurde **172** durch Lactonisierung in **173** überführt, nachfolgende Umsetzungen ergaben den potenziellen Kupplungspartner **174**.

Neben dem Decalin **174**, das der grundsätzliche Kupplungspartner in Nicolaous Totalsynthesestudien zum Azadirachtin war, wurde noch ein weiteres mögliches Fragment beschrieben (**177**, Schema 29). Allerdings würde dieses Fragment eine Reihe von schwierigen und selektiven Transformationen gegen Ende der Azadirachtinsynthese erfordern.



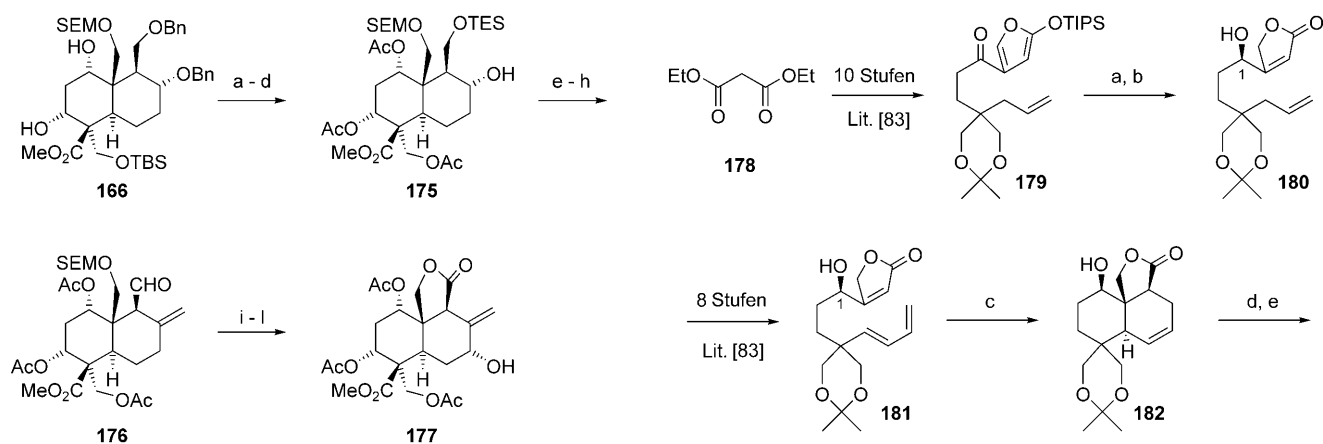
Scheme 28. Synthese des Decalins **174**.^[107] Reagentien und Reaktionsbedingungen: a) KHMDS, TES-Cl, THF, –78 °C; b) PhSeCl, CH₂Cl₂, –78 °C; c) H₂O₂, THF, 25 °C, 95% über 3 Stufen; d) TBAF, THF, 25 °C, 94%; e) MsCl, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂, 0 °C; f) OsO₄, NMO, *t*BuOH-THF-H₂O 5:5:1, 25 °C, 95% über 2 Stufen; g) TBAF, THF, 25 °C, 96%; h) Ac₂O, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂, 25 °C, 95%; i) 1. Ph₃PCH₂, Et₂O, 25 °C, 93%; 2. K₂CO₃, MeOH, 25 °C, 92%; j) TEMPO, PS-Bromit, CH₂Cl₂, 0 °C, 75%; k) Ac₂O, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂, 25 °C, 92%; l) NaClO₂, NaH₂PO₄, 2-Methyl-2-buten, THF-*t*BuOH-H₂O (2:4:1), 25 °C; m) HCl, EtOH-Et₂O (1:1), 25 °C, 75% über 2 Stufen; n) SEM-Cl, *i*Pr₂NEt, TBAI, CHCl₃, 61 °C, 89%; o) K₂CO₃, MeOH, 25 °C, 99%.

zentrum durch CBS-Reduktion^[82] des Ketons **179** eingeführt wurde.^[83] Das benötigte Trien wurde in acht Stufen hergestellt (**180**→**181**), und die erwünschte Cycloaddition ergab **182** in guter Ausbeute und Selektivität.

Als nächstes wurden die im Naturstoff vorhandenen Stereozentren 6*R* und 7*S* durch Dihydroxylierung von **182** aufgebaut. Die Dihydroxygruppe führte später durch intramolekulare Substitution zur Bildung des Tetrahydrofuranrings in **187**. Das quartäre Stereozentrum an C4 wurde ausgehend vom PMP-Acetal **184**, das selektiv mit Natriumcyanoborhydrid zu **185** geöffnet werden konnte, hergestellt. Zur Einrichtung des im Azadirachtin vorliegenden 1,3-Sauerstoffmotivs war es dann notwendig, das Stereozentrum in C1 zu invertieren und C3 zu funktionalisieren. Nach Überführung von **188** in das Enon-Zwischenprodukt **189** ergaben nachfolgende Epoxidierung und regioselektive Ringöffnung die erforderliche Hydroxygruppe an C3. Sämtliche Versuche, das Keton an C1 in **190** selektiv zu reduzieren, schlugen fehl, und dementsprechend wurde diese Strategie aufgegeben.

4.3. Der Murai-Ansatz

Murai et al. nutzten in ihrer ersten Route ebenfalls eine IMDA-Reaktion zum Aufbau des Decalinfragments (Schema 30).^[80,81] Anfängliche Studien deuteten an, dass eine *R*-Konfiguration an C1 zur Kontrolle der Diastereoselektivität nötig war (**181**→**182**), worauf dieses maßgebliche Stereo-

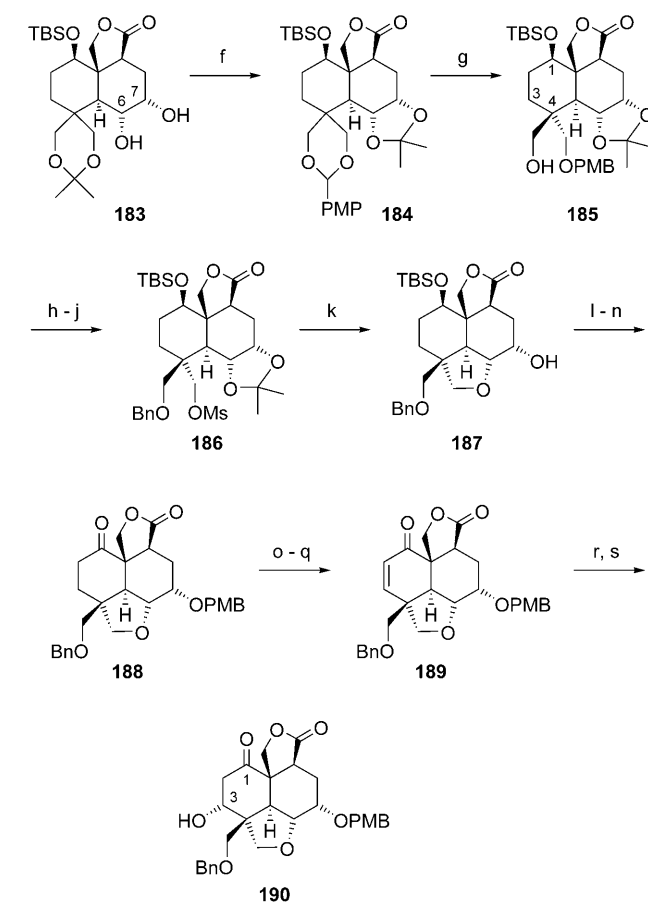


Scheme 29. Synthese des Decalins **177**.^[108] Reagentien und Reaktionsbedingungen: a) TBAF, THF, 25 °C; b) Ac₂O, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂, 25 °C, 92 % über 2 Stufen; c) 10 % Pd/C, H₂, EtOH, 25 °C, 98 %; d) TES-Cl, Et₃N, CH₂Cl₂, 25 °C, 82 %; e) Dess-Martin-Periodinan, NaHCO₃, CH₂Cl₂, 25 °C, 91 %; f) Ph₃PCH₂, Et₂O, 25 °C, 80 %; g) DDQ, THF-H₂O (9:1), 25 °C, 97 %; h) Dess-Martin-Periodinan, CH₂Cl₂, 25 °C, 92 %; i) NaClO₂, NaH₂PO₄, 2-Methyl-2-buten, THF-*t*BuOH-H₂O (2:4:1), 25 °C; j) HCl, EtOH-Et₂O (1:1), 25 °C; k) Ac₂O, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂, 25 °C, 6 h, 94 % über 3 Stufen; l) SeO₂, TBHP, CH₂Cl₂, 25 °C, 51 %.

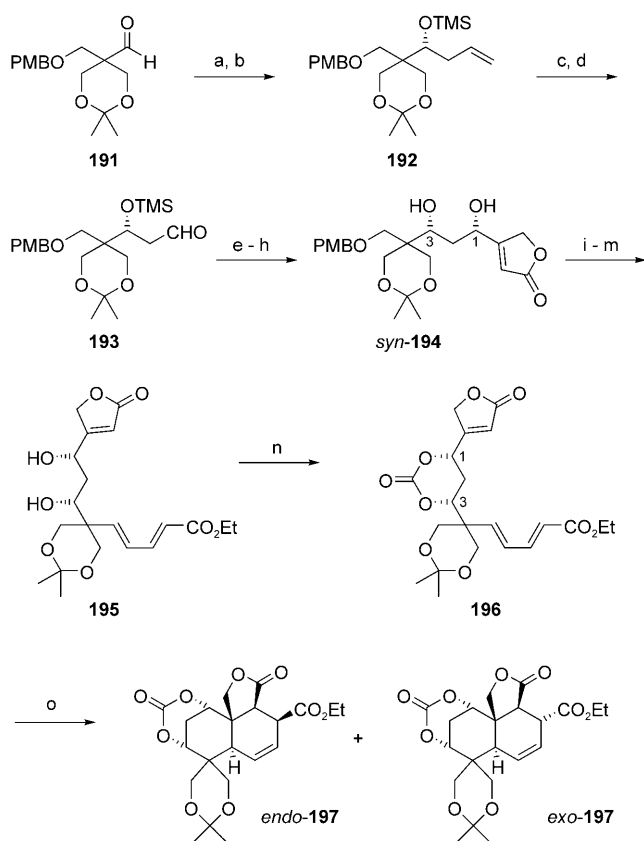
In einem zweiten Ansatz verwendete Murai eine andere Diels-Alder-Vorstufe (**196**), in der die maßgeblichen Stereozentren an C1 und C3 bereits vorhanden sind (Schema 31).^[84] In der Synthese von **196** wurde der Aldehyd **191**^[85] zunächst einer asymmetrischen Allylierung mit (+)-DIP-Cl und Allylmagnesiumbromid unterzogen,^[86] worauf die Einführung einer Schutzgruppe dann zu **192** führte. Kupplung von **192** mit einem lithiierten Furanderivat, gefolgt von Desilylierung ergab eine 2:1-Mischung (*antisyn*) der Diole **194** in sehr guter Ausbeute. Glücklicherweise konnte das unerwünschte *anti*-Diol durch eine Mitsunobu-Inversion^[87] in das entsprechende *syn*-Diol **syn-194** umgewandelt werden, wonach das für die Cycloaddition benötigte Dien hergestellt wurde (*syn-194* → **195**). Es wurde vermutet, dass ein freies 1,3-Diol **195** zu unerwünschten Beiproducten während der geplanten IMDA-Reaktion führen würde,^[88] sodass das Substrat als starres cyclisches Carbonat (**196**) geschützt wurde. Die IMDA von **196** ergab dann problemlos die Decaline *endo*-**197** und *exo*-**197**, die beide brauchbare Vorstufen für die Synthese von Azadirachtin sind.

4.4. Der Fraser-Reid-Ansatz

Fraser-Reid et al. verwendeten zum Aufbau des Decalinfragments eine andere IMDA-Strategie, bei der die inhärente Chiralität eines Zuckers (L-Rhamnal) zur stereochemischen Kontrolle der Reaktion genutzt wurde (Schema 32).^[89] Der kommerziell erhältliche Zucker **198** wurde zunächst selektiv an C10 bromiert, und eine Ferrier-Umlagerung^[90] ermöglichte dann eine effiziente Chiralitätsübertragung (**199**). Durch Standardreaktionen wurde die Aldehydgruppe an C19 (**199** → **200**) eingeführt, die letztlich zur Aktivierung des Dienophils



Scheme 30. Erster Syntheseansatz nach Murai.^[81,83,84] Reagentien und Reaktionsbedingungen: a) (S)-1-Methyl-3,3-diphenylhexahydropyrrolo-[1,2-c][1,3,2]oxazaborol, BH₃·SMe₂, THF, -10 °C; b) TBAF, THF, 0 °C, 99 % über 2 Stufen, 97 % *ee*; c) BHT, Toluol, 210 °C, Autoklav, 2 d, 40-48 %; d) TBS-OTf, 2,6-Lutidin, CH₂Cl₂, 0 °C, 93 %; e) OsO₄, NMO, THF-H₂O-*t*BuOH (2:1:2), RT, 73 %; f) PPTS, Benzol, Rückfluss, dann *p*-Anisaldehyd, 79 %; g) NaCNBH₃, TfOH, Molekularsieb 3 Å, DMF, RT, 80 % einer 6:1 Mischung; h) BnBr, NaH, TBAI, THF, RT, 93 %; i) DDQ, CH₂Cl₂-H₂O (20:1), RT, 85 %; j) MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂, 0 °C, 99 %; k) PPTS, Ethylenglycol-THF (1:20), 50 °C, 83 %; l) PMB-TCA, TfOH, Et₂O, RT, 70 %; m) TBAF, THF, 0 °C bis 25 °C, 95 %; n) PDC, Molekularsieb 3 Å, CH₂Cl₂, RT, 82 %; o) LDA, THF, -78 °C, dann TMS-OTf, 66 %; p) *N*-PSP, TMS-OTf, THF, 0 °C bis RT; q) NaIO₄, MeOH-H₂O (4:1), RT, 44 % über 2 Stufen; r) TBHP, TBAF, DMSO, RT; s) Na[PhSe(OEt)]₃, AcOH, EtOH, RT, 30 % über 2 Stufen.

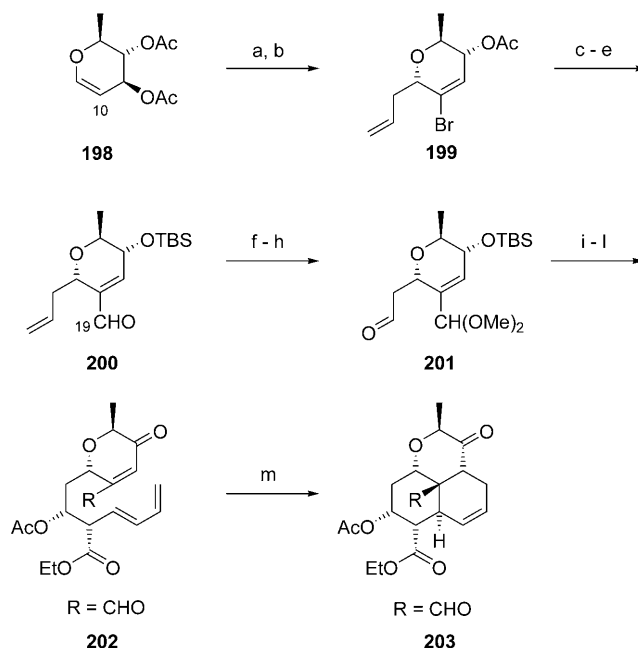


Scheme 31. Zweiter Syntheseansatz nach Murai.^[88] Reagentien und Reaktionsbedingungen: a) (+)-DIP-Cl, Allyl-MgBr, Et₂O, -78 °C, 1 h, dann **191**, -98 °C, 1 h, dann NaOH, H₂O₂, THF, 25 °C, 2 h, 91 % (92 % ee); b) TMS-Cl, Et₃N, CH₂Cl₂, RT, 30 min, 94 %; c) OsO₄, NMO, THF, H₂O, 25 °C, 6 h; d) NaIO₄, MeOH, H₂O, 0 °C, 15 min, 99 %; e) (4-Bromfuran-2-yloxy)triisopropylsilyl, *n*BuLi, TMS-Cl, Et₂O, -78 °C, 2 h; f) TBAF, AcOH, THF, 25 °C, 87 % über 2 Stufen; g) DEAD, PPh₃, HCOOH, THF, 25 °C, 30 min; h) NaHCO₃, MeOH, H₂O, 25 °C, 1.5 h, 76 % über 2 Stufen; i) TES-Cl, Imidazol, DMF, 25 °C, 2 h, 85 %; j) DDQ, CH₂Cl₂, H₂O, 25 °C, 30 min, 99 %; k) TPAP, NMO, Molekularsieb 4 Å, CH₂Cl₂, 25 °C, 15 min, 91 %; l) LDA, (E)-(EtO)₂POCH₂CH=CHCO₂Et, THF, 0 °C, 1.5 h; m) TBAF, AcOH, THF, 24 °C, 4 h, 60 % über 2 Stufen; n) (Cl₃CO)₂CO, Pyridin, CH₂Cl₂, 25 °C, 15 min, 92 %; o) Toluol, BHT, 200 °C, 60 h, verschlossener Reaktionskolben, *endo*-**197** (12 %), *exo*-**197** (31 %).

202 bei der Diels-Alder-Reaktion diente. Die restlichen stereogenen Zentren in **202** wurden später durch Reaktion von Ethylsorbitat mit dem Aldehyd **201** eingeführt. Schließlich wurde das Trien **202** durch Erhitzen am Rückfluss zum isomerenreinen Decalin **203** umgesetzt, das bereits einen Großteil der zur Umwandlung in den Naturstoff benötigten Funktionalitäten trägt.

4.5. Der Watanabe-Ansatz

Analog zu unseren früheren Studien wählten Watanabe et al. ebenfalls eine IMDA-Reaktion zum Aufbau sowohl von Ring A als auch der Tetrahydrofurangruppierung des Naturstoffs (**207**–**208**, Schema 33).^[91] Eine weitere bemerkenswerte Besonderheit dieser Synthese war die Verwendung

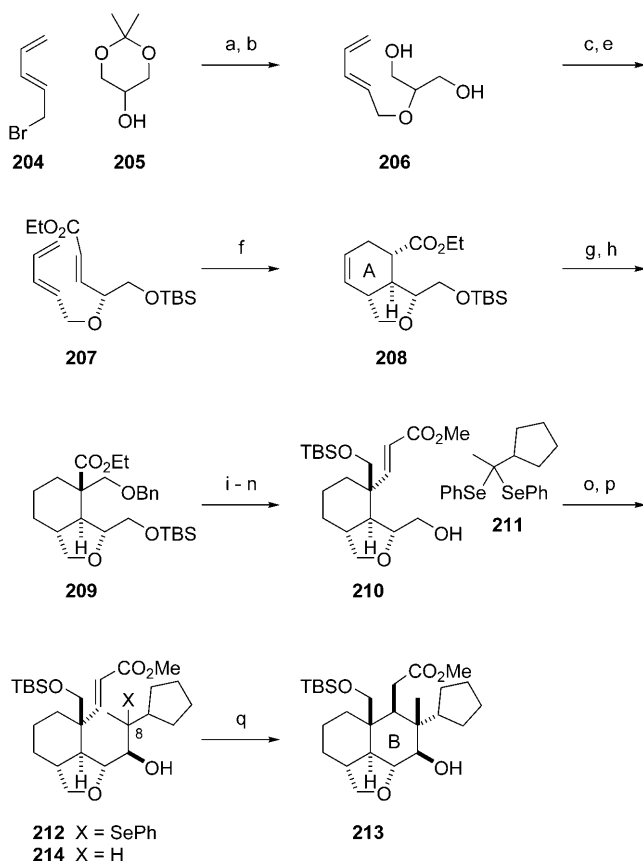


Scheme 32. Fraser-Reids Ansatz zur Synthese eines Decalinfragments.^[89] Reagentien und Reaktionsbedingungen: a) Br₂, CH₂Cl₂, dann DBU, 76 %; b) *n*Bu₃Sn-Allyl, BF₃·Et₂O, CH₂Cl₂, 0 °C bis RT, 76 %; c) NaOMe, MeOH; d) NaH, TBS-Cl, THF, 99 % über 2 Stufen; e) THF, DMF, -78 °C, dann *t*BuLi, 97 %; f) CSA, Me₂C(OMe)₂, Rückfluss, 94 %; g) NMO, 1 % OsO₄, THF, H₂O; h) NaIO₄, THF, H₂O, 85 % über 2 Stufen; i) Ethylsorbitat, Bu₂BOTf, CH₂Cl₂, -78 °C, 58 %; j) Ac₂O, Pyridin, DMAP, CH₂Cl₂, 0 °C bis RT; k) HF·Pyridin, THF, RT; l) PCC, SiO₂, CH₂Cl₂, RT, 76 % über 3 Stufen; m) Toluol, Rückfluss, 70 %.

einer radikalischen Cyclisierung zum Aufbau von Ring B des Azadirachtins. Hierzu wurde eine geeignete Vorstufe (**212**) aus **210** in zwei Schritten durch Oxidation und Addition des Organolithiumderivats von **211** hergestellt. Die erwartete radikalische Reaktion erwies sich in diesem Fall als schwierig. Obwohl die gewünschte Cyclisierung zu einem gewissen Grad stattfand, wurde als Hauptprodukt das Produkt der direkten Reduktion des C8-zentrierten Radikals (**214**) isoliert. Dieses negative Ergebnis war zwar enttäuschend, veranlasste die Autoren aber zur Entwicklung einer deutlich verbesserten Synthesestrategie der zweiten Generation (siehe Abschnitt 5).

5. Versuche zur Kupplung von Azadirachtinfragmenten

Eine zeitlang war man beim Versuch der Azadirachtinsynthese auf die Synthese und Kupplung vollfunktionalisierter Fragmente des Naturstoffs fixiert (siehe Abschnitte 3 und 4). Dies war zum Teil der strukturellen Komplexität von **5** geschuldet, zum anderen schien eine Fragmentkupplung gegen Ende der Synthese sehr attraktiv. Leider erwies sich dieser Ansatz als weitaus schwieriger als gedacht, und insgesamt verstrichen 22 Jahre zwischen der exakten Strukturaufklärung des Azadirachtins und seiner ersten erfolgreichen Synthese.^[92–94]



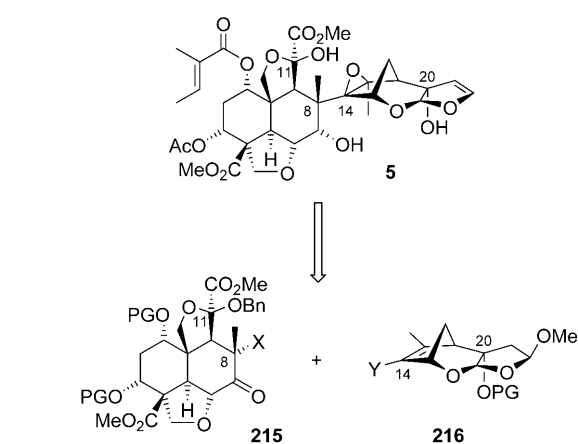
Scheme 33. Watanabe's Ansatz zur Synthese eines Decalinfragments.^[91] Reagentien und Reaktionsbedingungen: a) KH, 88%; b) TsOH, MeOH, 90%; c) *n*BuLi, TBS-Cl, 79%; d) (COCl)₂, DMSO, dann Et₃N; e) Triethylphosphonoacetat, NaI, 93% über 2 Stufen; f) EtAlCl₂, CH₂Cl₂, –78 °C bis 0 °C, 67%; g) H₂, PtO₂, 98%; h) LDA, BOM-Cl, TMEDA, 61%; i) LiAlH₄, 78%; j) TBS-Cl, Imidazol, 98%; k) H₂, Pd(OH)₂/C, 97%; l) (COCl)₂, DMSO, dann Et₃N; m) Ph₃P=C(H)CO₂Me, 76% über 2 Stufen; n) AcOH-H₂O-THF (2:1:2), RT, 93%; o) (COCl)₂, DMSO, –78 °C, dann Et₃N, –78 °C bis 0 °C, 98%; p) **211**, *n*BuLi, THF, –110 bis 5 °C, 32% (42% Rückgewinnung von **210**); q) *n*Bu₃SnH, AIBN, Toluol, Rückfluss, **213**: 28%, **214**: 60%.

5.1. Frühere Kupplungsstudien unserer Gruppe

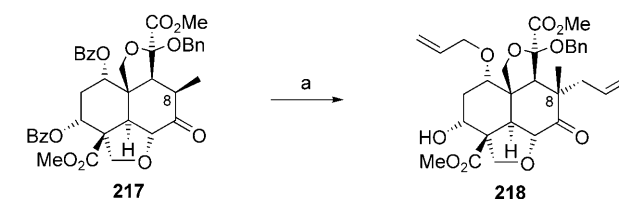
Wir hatten uns ursprünglich einen hochkonvergenten Ansatz vorgestellt, bei dem zwei Fragmente von ähnlicher Größe und Komplexität zur Herstellung der zentralen C8-C14-Bindung des Naturstoffs direkt vereint werden sollten (Schema 34).^[95] Diese retrosynthetische Zerlegung schien strategisch hervorragend zu sein, jedoch stand keine geeignete Methodik zur Bildung einer sterisch derart überlasteten Bindung zur Verfügung.

Viele der getesteten Methoden waren in Modellstudien erfolgreich, ließen sich aber nicht auf komplexere Substrate übertragen. Zum Beispiel schlugen alle Versuche fehl, in Verbindung **217** und ähnlichen Zwischenverbindungen ein Enolat an C8 zu bilden und anschließend abzufangen (Schema 35).^[96]

Eine ermutigende Beobachtung war jedoch, dass C8-zentrierte Radikale, die aus entsprechenden Selenid- oder Bromidvorstufen wie **219** hergestellt wurden, mit Allyltribu-

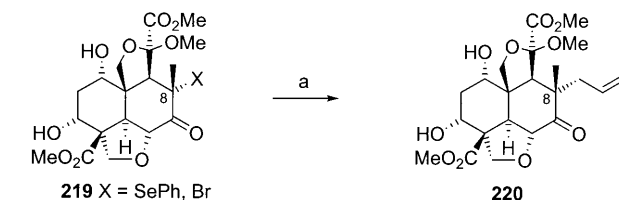


Scheme 34. Ursprüngliche Synthesestrategie unserer Gruppe.



Scheme 35. Versuch einer direkten C8-Funktionalierung von **217**. Reagentien und Reaktionsbedingungen: a) NaH, Allylbromid, THF, RT, 29%.

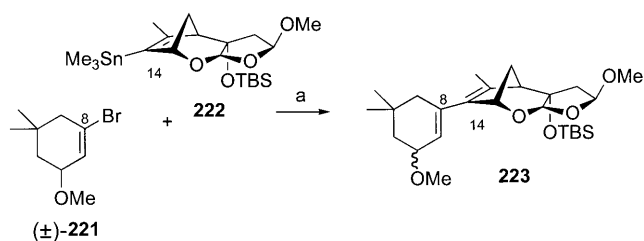
tylstannan unter Bestrahlung zu den entsprechenden C8-Allylderivaten **220** reagierten (Schema 36).^[97,98] Während diese Umsetzung mit einfachen Stannanen gut funktionierte, waren wir nie in der Lage, anspruchsvollere Reaktionspartner umzusetzen.



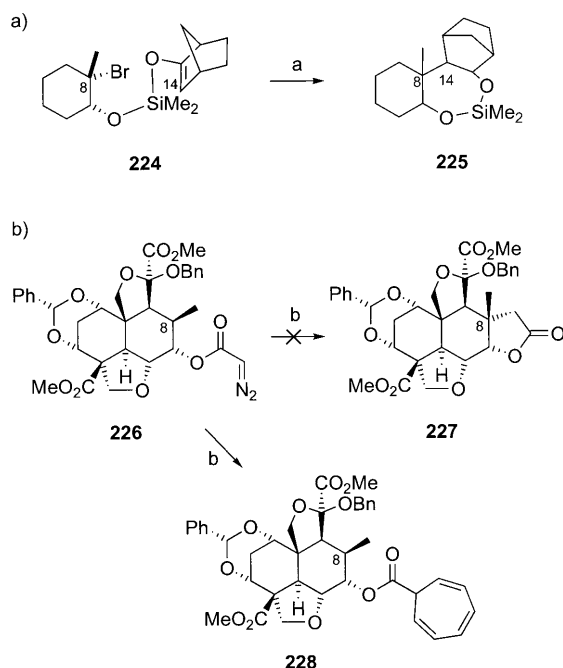
Scheme 36. Radikalische C8-C14-Bindungsbildung. Reagentien und Reaktionsbedingungen: a) *n*Bu₃Sn-Allyl, *hν*, Benzol, RT, 70% (X = Br), 27% (X = SePh).

Als Alternative untersuchten wir einen palladiumkatalysierten Ansatz (Schema 37). Während die Modellfragmente **221** und **222** gekuppelt werden konnten, versagten wiederum die eigentlichen Systeme, trotz umfangreicher Experimente und Bemühungen.

In weiteren Arbeiten untersuchten wir, ob die gewünschte Fragmentverknüpfung intramolekular durch eine assistierende Verbrückung unterstützt werden könnte (Schema 38). Wiederum wurden mit einfachen Modellverbindungen bei radikalischer Prozessführung ermutigende Ergebnisse erzielt, während bei weiter fortgeschrittenen Molekülstrukturen die entscheidende Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung nicht zu-



Schema 37. Palladiumkatalysierte C8-C14-Bindungsbildung. Reagentien und Reaktionsbedingungen: a) $[\text{PdCl}_2(\text{dppf})]$, DMF, 100°C , 6 h, 35 %.

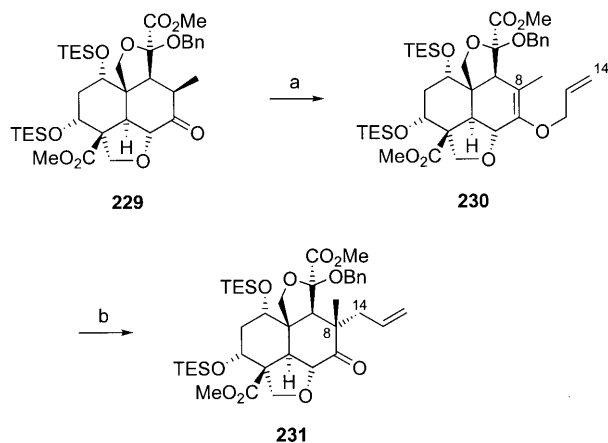


Schema 38. Verwendung einer Verbrückung, um die C8-C14-Bindungs-bildung zu begünstigen. Reagentien und Reaktionsbedingungen: a) $n\text{Bu}_3\text{SnH}$, AIBN, Benzol, Rückfluss, 50 % (Gemisch von 4 Diastereoisomeren); b) $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, Benzol, Rückfluss, 43 %.

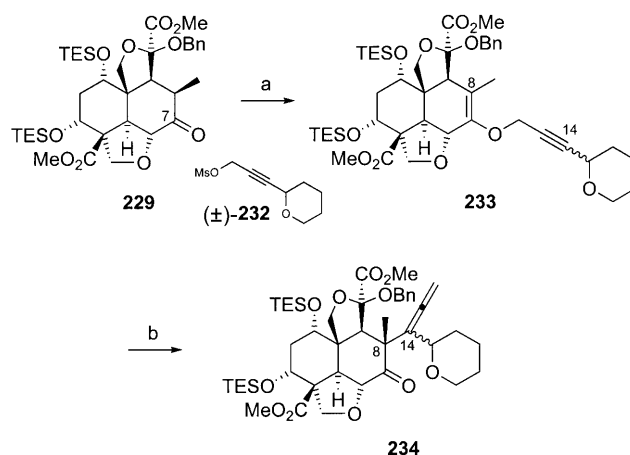
stande kam (Schema 38a). Ein durch Verbrückung begünstigte C-H-Insertion zur Funktionalisierung an C8 war ebenfalls erfolglos (Schema 38b).^[96]

Schließlich wählten wir eine Claisen-Umlagerung zur Bildung der gehinderten C8-C14-Bindung des Azadirachtins, da diese Reaktion zur Bildung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen zwischen hochsubstituierten Zentren sehr gut geeignet ist.^[99,100] Unsere ersten Studien waren sehr vielversprechend: Nach selektiver O-Alkylierung an C7 (**229**→**230**, Schema 39)^[101] ging der Vinylallylether **230** die gewünschte sigmatrope Umlagerung zu diastereomerenreinem **231** in guter Ausbeute ein.

Anspruchsvollere Moleküle wurden näher untersucht und ließen sich gleichermaßen erfolgreich umsetzen: Zum Beispiel wurde das Allen **234** durch selektive O-Alkylierung des Enolats von **229** mit dem Mesylat **232** und anschließende mikrowelleninduzierte Claisen-Umlagerung erhalten (Schema 40). Dieses Konzept war es, das schließlich in der Total-



Schema 39. C8-Funktionalisierung durch O-Alkylierung/allylische Claisen-Umlagerung. Reagentien und Reaktionsbedingungen: a) NaH, [15]Krone-5, Allylbromid, THF, 0°C , 2 h, 66 %; b) Xylol, Rückfluss, 43 h, 71 %.



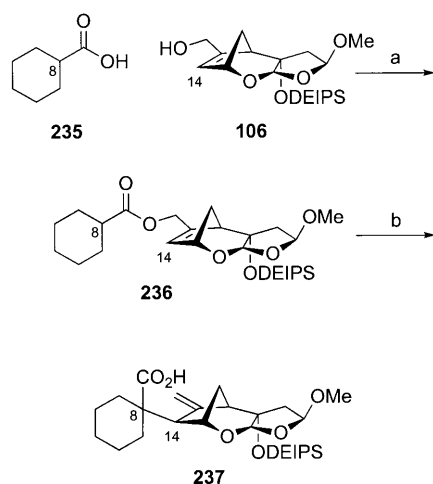
Schema 40. Intramolekulare C8-C14-Bindungsbildung durch Propargyl-Claisen-Umlagerung. Reagentien und Reaktionsbedingungen: a) NaH, **232**, [15]Krone-5, THF, 0°C , 2 h, 66 %; b) 1,2-Dichlorbenzol, Mikrowellenbestrahlung, 180°C , 15 min, dann 220°C , 15 min, 53 %.

synthese von Azadirachtin zur Anwendung kam (siehe Abschnitt 6).

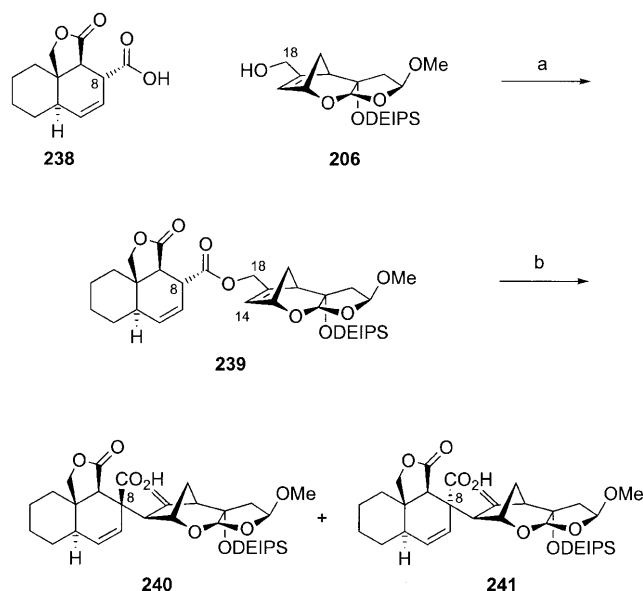
5.2. Der Murai-Ansatz

Um die gleiche Zeit beschrieben Murai und Mitarbeiter ebenfalls eine Claisen-Strategie zum Aufbau der zentralen C8-C14-Bindung in Azadirachtin.^[102] Der Ansatz wurde zunächst an einem Decalinmodell **235** studiert, um geeignete Reaktionsbedingungen zu ermitteln (Schema 41). Nach der Veresterung von **235** mit dem tricyclischen Furanacetal **106** lieferte die Ireland-Claisen-Umlagerung in sehr guter Ausbeute die Verbindung **237**, die ein geeignetes Modell für die C8-C14-Bindungsbildung ist.

Die optimierten Reaktionsbedingungen wurden auf ein komplexeres Substrat **238** übertragen, und die umgelagerten Produkte (**240** und **241**) wurden als ein 1:3-Diastereomeren-gemisch erhalten (Schema 42). Leider hatte das Hauptdia-



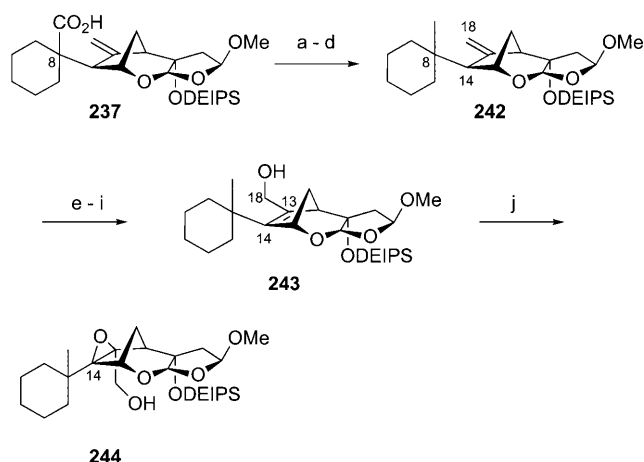
Schema 41. Studien zur C8-C14-Bindungsbildung mit einem achiralen Decalinmodell **235**.^[103] Reagentien und Reaktionsbedingungen: a) EDCI, DMAP, CH₂Cl₂, RT, 2 h, 72 %; b) KHMDS, TMS-Cl, Et₃N, Toluol, –78 °C bis 70 °C, 12 h, 87 %.



Schema 42. Murais Ansatz zur C8-C14-Bindungsbildung.^[103] Reagentien und Reaktionsbedingungen: a) EDCI, DMAP, CH₂Cl₂, RT, 72 %; b) SiMe₂Cl₂, Et₃N, Toluol, LiHMDS, –78 °C bis 70 °C, 87 %, (4:1 **240**/**241**).

stereomer die falsche Konfiguration an C8. Die weitere Optimierung der Reaktionsparameter und vor allem der Austausch der Base und des Silylierungsreagens führten dann zu einem präparativ akzeptablen Diastereomerenverhältnis von 4:1 zugunsten des gewünschten Isomers **240**, allerdings wieder nur bei einem Modellsystem.

Um die Tauglichkeit der Ireland-Claisen-Strategie für die Synthese von Azadirachtin zu belegen, war es notwendig, die Carboxylgruppe an C8 vollständig zu reduzieren. Dies wurde durch eine vierstufige Reaktionssequenz in hoher Ausbeute erreicht (**237**→**242**, Schema 43). Modellstudien zur Einführung des sterisch gehinderten C13-C14-Epoxids in **5** wurden ebenfalls durchgeführt.^[103] Standardreaktionen ermöglichten



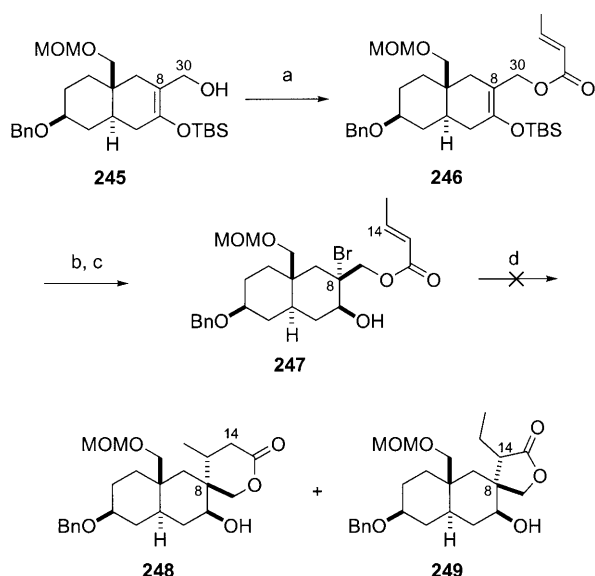
Schema 43. Abspaltung der Verbrückung und Modellstudien zur Epoxidierung.^[103] Reagentien und Reaktionsbedingungen: a) CH₃N₂, Et₂O, 0 °C; b) DIBAL-H, CH₂Cl₂, –78 °C, 99 % über 2 Stufen; c) Imidazol, PPh₃, I₂, Benzol, RT, 93 %; d) NaBH₄, DMSO, 100 °C, 87 %; e) mCPBA, NaHCO₃, CH₂Cl₂, RT, 90 %; f) BF₃·Et₂O, CH₂Cl₂, –55 °C, 7 h, 78 %; g) KHMDS, HMPA, THF, –55 °C, dann NBS, 71 %; h) LiBr, Li₂CO₃, DMF, 125 °C, 99 %; i) NaBH₄, CeCl₃·7 H₂O, MeOH, 0 °C, 78 %; j) [VO(acac)₂], TBHP, CH₂Cl₂, RT, 99 %.

die Umwandlung des *exo*-Olefins **242** in eine zur Epoxidierung geeignete Vorstufe **243**, die glatt mit Vanadylacetoacetat und *tert*-Butylhydroperoxid epoxidiert wurde und **244** als einziges Reaktionsprodukt ergab.

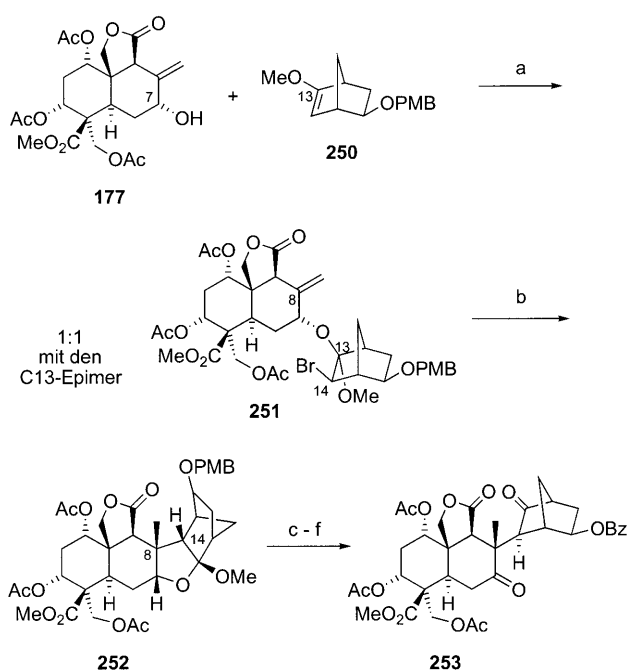
5.3. Der Nicolaou-Ansatz

Nicolaou und Mitarbeiter untersuchten verschiedene Strategien zur Bildung der zentralen C8-C14-Bindung des Azadirachtins (**5**). In einem ähnlichen Ansatz, wie ihn Murai et al. verfolgt hatten, wurde eine intramolekulare C8-C14-Bindungsbildung unter Zuhilfenahme eines Esterlinkers an C30 getestet.^[104] Das Besondere an diesem Ansatz war die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungsbildung, für die eine radikalische Cyclisierung als Methode der Wahl vorgesehen wurde.^[105] Hierfür wurde eine geeignete Decalinvorstufe **245** hergestellt und mit einem einfachen Modell der Dihydrofuranacetalgruppierung in **5** verknüpft (Schema 44). Bromierung und Reduktion lieferten eine Radikalvorstufe an C8 (**247**), aber leider konnten keine Bedingungen für die gewünschte Cyclisierung gefunden werden, sodass man nach alternativen Strategien suchte.

Der zweite Ansatz, den Nicolaou und Mitarbeiter verfolgten, basierte ebenfalls auf einer intramolekularen radikalischen Cyclisierung zur Knüpfung der C8-C14-Bindung.^[106–108] Mit den Erfahrungen aus dem ersten Ansatz wurde nun eine andere Methode zur Fragmentkupplung verwendet: Der Bicyclus **250** wurde mit Brom in ein aktives Elektrophil überführt, das durch die C7-Hydroxygruppe von **177** unter Bildung von **251** als Mischung von C13-Diastereomeren abgefangen wurde (Schema 45). Beide Diastereomere sind brauchbare Ausgangsverbindungen für die Synthese von Azadirachtin.



Scheme 44. Nicolaous erster Ansatz zur C8-C14-Bindungsbildung.^[104] Reagentien und Reaktionsbedingungen: a) (*E*)-But-2-enoylchlorid, Pyridin, CH₂Cl₂, RT, 99%; b) NBS, CH₂Cl₂, –78 °C; c) NaBH₄, CH₂Cl₂, MeOH, –78 °C, 53 % über 2 Stufen; d) Ph₃SnH, AIBN, Toluol, Rückfluss, 0 %.

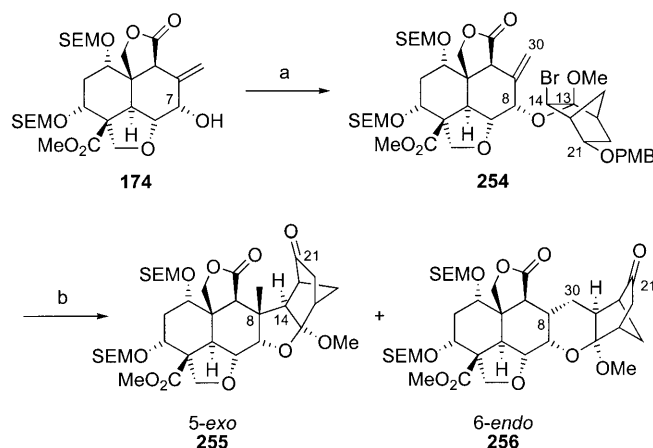


Scheme 45. Nicolaous erfolgreicher Ansatz zur C8-C14-Bindungsbildung.^[108] Reagentien und Reaktionsbedingungen: a) Br₂, *N,N*-Dimethylanilin, K₂CO₃, CH₂Cl₂, –78 °C bis 0 °C; b) (Me₃Si)₃SiH, AIBN, Toluol, Rückfluss, 80%; c) Pd(OH)₂/C, H₂, EtOH, RT; d) BzCl, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂, 0 °C bis RT; e) H₂O-TFA (1:9), 65 °C, 75 % über 3 Stufen; f) PCC, 1,2-Dichlorethan, 65 °C, 80 %.

Die radikalische Cyclisierung von **251** zu **252** verlief problemlos in guter Ausbeute. Anschließend war es notwendig, die temporäre Verbrückung, die die entscheidende C8-C14-Bindungsbildung ermöglichte, zu spalten. Eine kurze Abfolge von Reaktionen in hoher Ausbeute demonstrierte die Taug-

lichkeit dieses Ansatzes (**252**→**253**), und das Produkt dieser Reaktion enthält viele, wenn auch gewiss nicht alle Strukturelemente, die für eine Synthese von Azadirachtin notwendig sind.^[108]

Eine ähnliche Reaktionssequenz wurde mit einem höher funktionalisierten Fragment **174** durchgeführt, wobei erhebliche Unterschiede in der Reaktivität beobachtet wurden (Schema 46).^[107] Die Fragmentkupplung ergab ein einziges

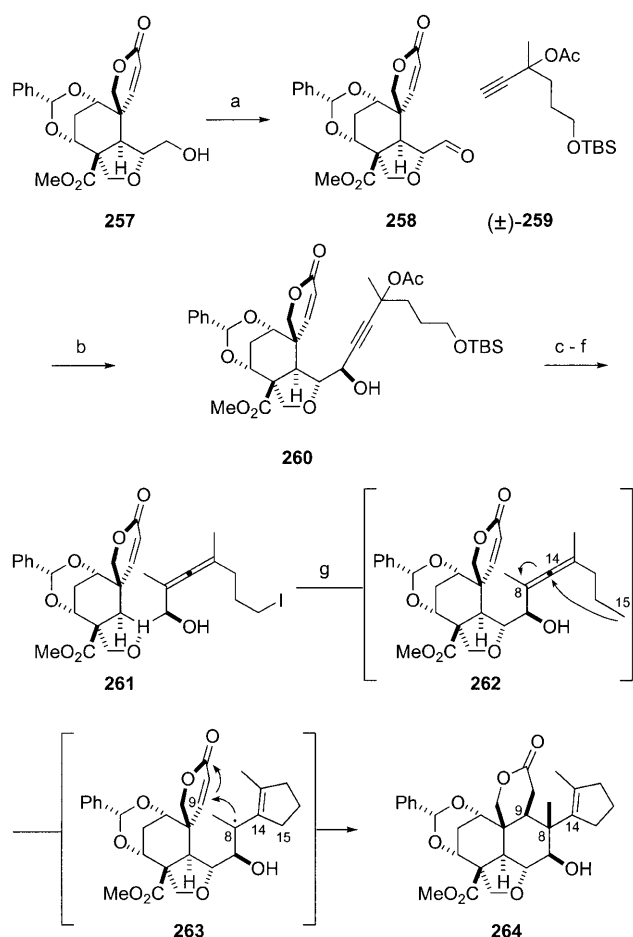


Scheme 46. Nicolaous erfolgreicher Ansatz zur C8-C14-Bindungsbildung.^[107] Reagentien und Reaktionsbedingungen: a) Br₂, **250**, *N,N*-Dimethylanilin, K₂CO₃, CH₂Cl₂, –78 °C bis 0 °C, 76%; b) (Me₃Si)₃SiH, AIBN, Toluol, Rückfluss, **255** (32%), **256** (42%).

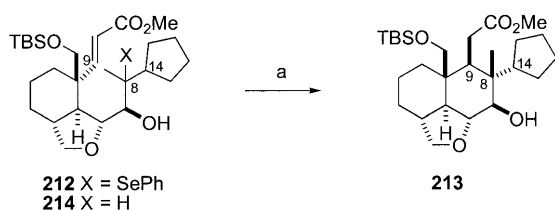
C13-Diastereomer **254** (vgl. Schema 45). Noch überraschender war das Ergebnis der radikalischen Cyclisierung. In vorausgegangenen Untersuchungen wurde das durch 5-*exo*-Cyclisierung von **254** gebildete Produkt erhalten, in diesem Fall jedoch entstand eine Mischung aus dem 5-*exo*- und dem 6-*endo*-Produkt. Es ist wichtig festzuhalten, dass von den beiden Zwischenprodukten **255** und **256** nur das erste für die Entwicklung einer Azadirachtinsynthese geeignet ist.

5.4. Der Watanabe-Ansatz

Die jüngsten Arbeiten von Watanabe et al.^[109] geben erfrischend neue Anregungen für die Azadirachtinsynthese und profitieren zugleich von den Kenntnissen, die in den früheren Studien erworben wurden. Den meisten Ansätzen ist gemeinsam, dass einer O-Alkylierung/Acylierung unmittelbar die entscheidende C8-C14-Bindungsverknüpfung folgt. Demgegenüber entschieden sich Watanabe et al., die C8-C9-Bindung in **5** zu einem späteren Zeitpunkt aufzubauen, nachdem die C8-C14-Bindung bereits vorhanden ist (Schema 47). Die Ausgangsverbindung für diese Reaktion wurde durch Reaktion von Acetylen **259** mit Aldehyd **258** erhalten. Durch eine S_N2'-Addition von Methylmagnesiumbromid an Alkin **260** wurde dann eine Allenstruktur aufgebaut, und Standardreaktionen führten zum Iodid **261**. Vorausgegangene Versuche einer radikalischen C8-C9-Bindungsbildung blieben erfolglos (Bildung von **214**, Schema 48), aber als **261** den Bedingungen einer radikalischen Cyclisierung unterworfen



Scheme 47. Watanabe's radikalische Kaskade in der Azadirachtin-synthese.^[109] Reagentien und Reaktionsbedingungen: a) Dess-Martin-Periodinan, NaHCO₃, CH₂Cl₂; b) **259**, LiHMDS, THF, −78 °C, 23 % über 2 Stufen; c) MeMgBr, CuI, LiBr, THF, 0 °C, 78 %; d) TBAF, THF, 0 °C bis RT, 97 %; e) TsCl, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂, 0 °C bis RT, 90 %; f) NaI, NaHCO₃, DMF, RT, 94 %; g) *n*Bu₃SnH, AIBN, Toluol, Rückfluss, 90 %.

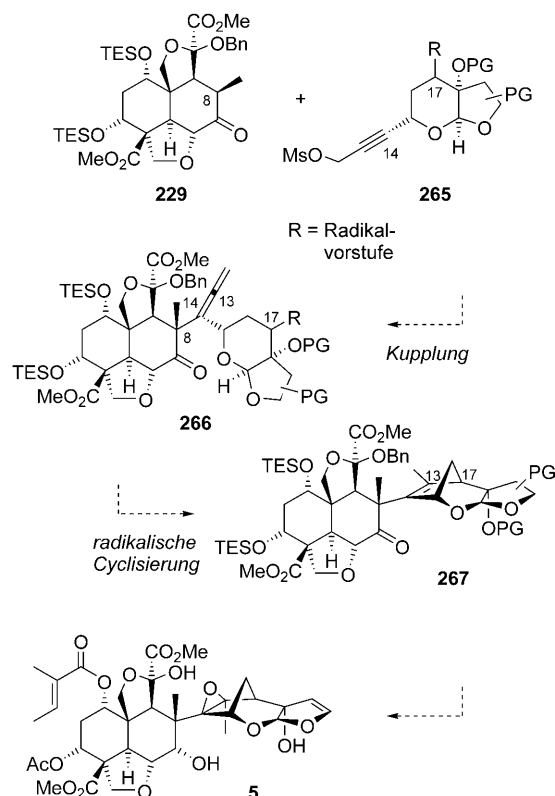


Scheme 48. Frühe Studien zur Azadirachtinsynthese.^[91] Reagentien und Reaktionsbedingungen: a) *n*Bu₃SnH, AIBN, Toluol, Rückfluss, **213**: 28 %, **214**: 60 %.

wurde, führte die gewünschte Reaktionskaskade zum Decalin **264**. Obwohl die Reaktion von **259** mit **258** nur in 23 % Ausbeute verlief, bestätigte die ausgezeichnete Ausbeute der radikalischen Cyclisierung von **261** die Tauglichkeit des Watanabe-Ansatzes. Wir warten gespannt auf die Anwendung dieser Strategie zur Synthese von Verbindungen, die alle wichtigen Funktionalitäten des Azadirachtins (**5**) enthalten.

6. Die Synthese von Azadirachtin

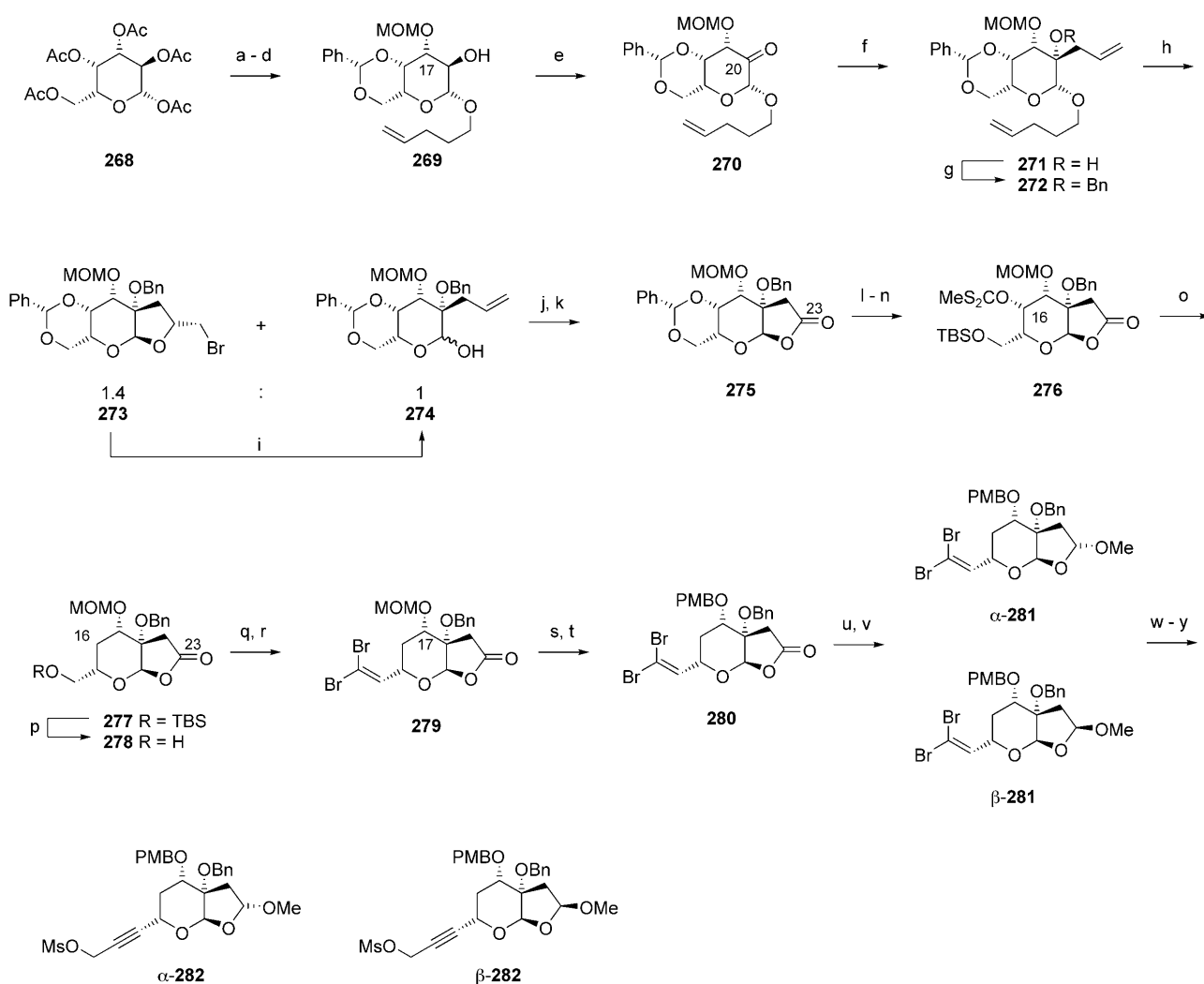
In unseren umfangreichen Modellstudien hatten wir letztlich die Zuversicht gewonnen, viele der grundlegenden Probleme unserer Synthese lösen zu können.^[94] Wir kamen zu der Überlegung, dass die außergewöhnlich gehinderte C8-C14-Bindung im Azadirachtin am besten durch O-Alkylierung einer Enolatvorstufe und anschließende Claisen-Umlagerung des entstehenden Propargylenolethers gebildet wird (siehe Abschnitt 5). Diese Route würde die besten Erkenntnisse aus unseren Decalinsynthesen nutzen, würde aber auch die Synthese eines neuen Propargylmesylats erforderlich machen (**265**, Schema 49).



Scheme 49. Vorschlag für eine Synthese von Azadirachtin (**5**).

Dieser neue Kupplungspartner **265** wurde gezielt entworfen, um eine Reihe von Kriterien zu erfüllen. Er enthielt alle Kohlenstoffatome des kompletten Azadirachtingerüsts, sodass man erwarten konnte, dass er nach der zuvor entwickelten Kupplungsstrategie ein voll funktionalisiertes Allen (**266**) liefert. Die wesentliche Komponente des neuen Fragments **265** war eine Radikalvorstufe an C17. Diese Funktionalität war wichtig, da wir davon ausgingen, dass ein C17-zentriertes Radikal eine sehr selektive Cyclisierung mit dem in der Nähe befindlichen Allen eingehen und somit das bicyclische [3.2.1]-System in Azadirachtin in einem einzigen Schritt aufbauen könnte (**266**→**267**).

Damit fiel unsere Wahl auf das Propargylmesylat **282**, das über ausreichende Funktionalitäten zur Umwandlung in den Naturstoff verfügt (Schema 50). Die Schutzgruppenstrategie



Schema 50. Synthese der Propargylmesylate **282**. Reagentien und Reaktionsbedingungen: a) 4-Penten-1-ol, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, CH_2Cl_2 , RT; b) NaOMe, MeOH, RT; c) PhCHO, CSA, CHCl_3 , 30% über 3 Stufen; d) $n\text{Bu}_3\text{SnO}$, MeOH, Rückfluss, dann MOM-Cl, 1,4-Dioxan, RT, 93% über 2 Stufen; e) $\text{SO}_3 \cdot \text{Pyridin}$, DMSO, $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 , 0°C ; f) Allyl-MgCl, THF, -78°C , 85%; g) BnBr, NaH, DMF, RT, 92%; h) NBS, MeCN- H_2O (9:1), pH 7, RT, 58% 1.4:1-Gemisch von **273/274**; i) Zn, EtOH, NH_4Cl , 80°C ; j) O_3 , CH_2Cl_2 , -78°C , dann PS-PPh₃, RT; k) TPAP, NMO, MeCN, RT, 76% über 3 Stufen; l) CH_2Cl_2 -TFA- H_2O (20:1:1), RT, 97%; m) TBS-Cl, DMAP, DMF, Et₃N, RT, 71%; n) CS_2 , NaHMDS, -78°C , dann MeI, -78°C , 92%; o) AIBN, $n\text{Bu}_3\text{SnH}$, Toluol, 110°C , 99%; p) CH_2Cl_2 -TFA- H_2O (20:1:1), RT, 81%; q) $\text{SO}_3 \cdot \text{Pyridin}$, DMSO, $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 , 0°C ; r) $t\text{BuOK}$, $\text{Ph}_3\text{PCHBr}_2 \cdot \text{Br}$, THF, RT, 78% über 2 Stufen; s) TMS-Br, CH_2Cl_2 , 0°C , 99%; t) PMB-TCA, $\text{La}(\text{OTf})_3$, THF, RT, 90%; u) DIBAL-H, CH_2Cl_2 , Hexan, -78°C ; v) Amberlyst-15, MeOH, RT, 74% über 2 Stufen; w) MeLi-LiBr, THF, -78°C bis 0°C , α: 97%, β: 93%; x) $i\text{PrMgCl}$, $(\text{CH}_2\text{O})_n$, THF, 45°C , α: 89%, β: 78%; y) Ms_2O , $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 , 0°C , α: 90%, β: 90%.

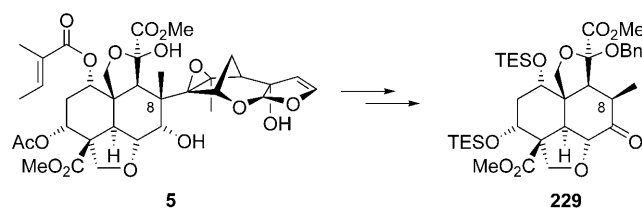
wurde zu Beginn nicht streng festgelegt, um auf unvorhergesehene Änderungen während der Entwicklung der endgültigen Syntheseroute flexibel reagieren zu können. Die Synthese von **282** begann mit dem billigen, kommerziell erhältlichen Kohlenhydrat **268**, das bereits die notwendigen stereogenen Zentren enthält (Schema 50).^[110] Pentaacetat **268** wurde durch problemlos verlaufende Schutzgruppenoperationen in **269** überführt, wobei an dieser Stelle schon auf die Wahl einer MOM-Schutzgruppe an C17 hingewiesen werden soll (siehe unten). Nach Herstellung von **269** untersuchten wir die nucleophile Addition eines Allyl-Grignard-Reagens an das C20-Keton in **270**. Wir fanden schnell, dass die Seiten-selektivität dieser Reaktion ausgezeichnet ist und man das Rohprodukt der Oxidation direkt mit dem Grignard-Reagens umsetzen kann.^[111] Nach Einführung der Allylgruppe an C20

konnten wir dann versuchen, den benötigten Tetrahydrofuranring ähnlich wie in früheren Arbeiten aufzubauen (siehe Schemata 8 und 9). Dementsprechend wurde das Pentenyglycosid **272** mit NBS behandelt, um das entsprechende Halbacetal **274** herzustellen. Leider konkurrierte die Reaktivität der Allylgruppe mit der Reaktivität der Pentenyleinheit, was zur beträchtlichen Bildung eines Nebenprodukts (**273**) als Ergebnis einer Kaskade von Bromierungsreaktionen führte. Umfangreiche Untersuchungen ergaben, dass diese Nebenreaktion nicht zu vermeiden war, dafür zeigte sich aber, dass das gewünschte Produkt durch Boord-Reaktion des Bromethers **273** ohne weiteres zugänglich ist.^[112] Ozonolyse und TPAP-katalysierte Oxidation^[113] führten dann reibungslos zum Lacton **275**. Nach einigen Standardreaktionen folgte als nächstes die Barton-McCombie-Reaktion^[114] des

Xanthats **276** zur Bildung von **277**. Die wichtigste verbleibende Aufgabe bei unserer Synthese des voll funktionalisierten Azadirachtinfragments war die Einführung der Propargylmesylatgruppe. So wurde Silylether **277** zum entsprechenden primären Alkohol **278** gespalten, der routinemäßig in das Dibromolefin **279** überführt wurde. An dieser Stelle beschlossen wir auch, die nun verbleibenden Schutzgruppenoperationen vorzunehmen.

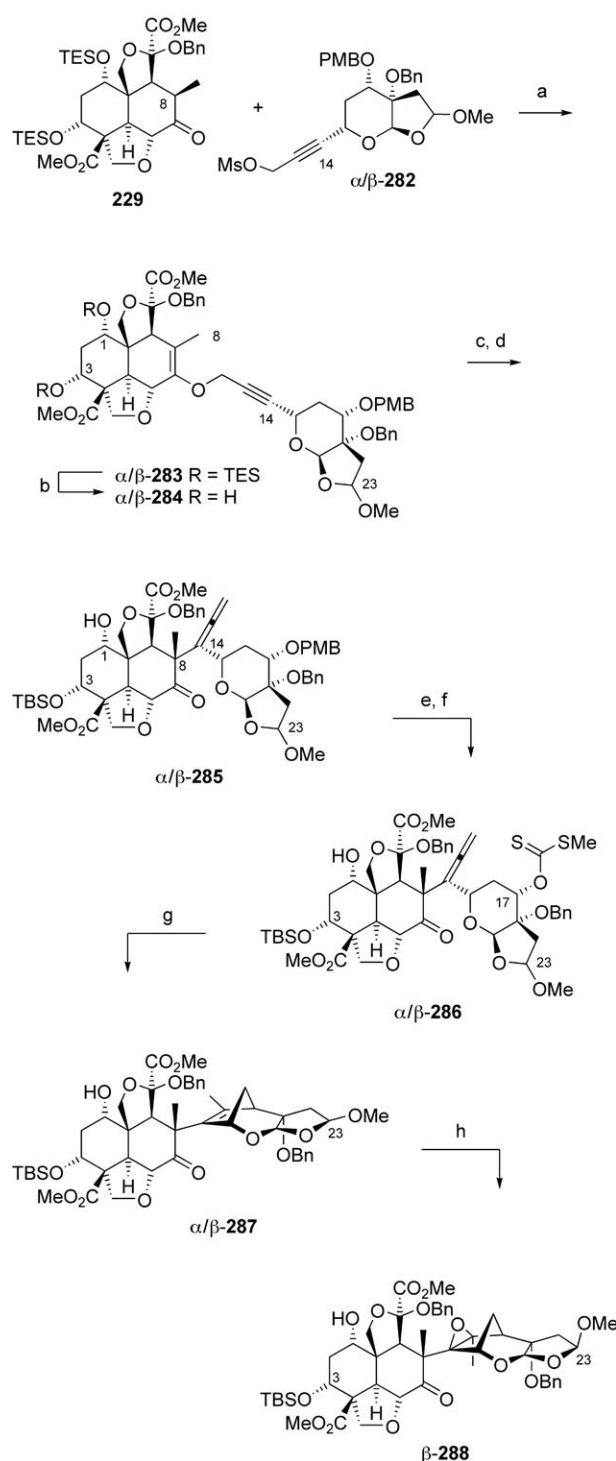
Der MOM-Ether an C17 erwies sich bis dahin als äußerst günstig für die Synthese, war aber nicht kompatibel mit den geplanten letzten Schritten und wurde daher durch den PMB-Ether an C17 ersetzt (**280**). Dieses C23-Lacton **280** wurde dann in das vertrautere Methylacetal **281** überführt. Wichtig ist, dass zwar eine Mischung von C23-Epimeren erhalten wurde, beide Zwischenprodukte aber brauchbare Vorstufen zur Herstellung des Furanacetals des Naturstoffs sind und daher nach ihrer Trennung in parallelen Reaktionen weiter umgesetzt wurden. Das entsprechende endständige Alkin wurde durch Corey-Fuchs-Eliminierung erhalten, und die nachfolgende Homologisierungs-/Mesylierungs-Sequenz zum voll funktionalisierten Azadirachtin-Kupplungspartner **282** verlief problemlos.

Nach der erfolgreichen Herstellung des Propargylmesylats **282** untersuchten wir als nächstes den so wichtigen Fragmentkupplungsprozess. Frühere Studien mit einem vereinfachten System hatten darauf hingewiesen, dass die O-Alkylierung von Decalinketon **229** nicht trivial ist und energische Bedingungen zur vollständigen Umsetzung benötigt.^[115] Insbesondere wurde in diesen frühen Studien ein fünffacher Überschuss an Propargylmesylat eingesetzt, ein Luxus, den wir uns angesichts der 26-stufigen Syntheseroute zur Herstellung des neuen Mesylats **282** kaum leisten konnten. Wir waren jedoch in der glücklichen Lage, dass uns eine ausreichende Menge des Decalinkupplungspartners **229** zur Verfügung stand, der aus Azadirachtin über eine kurze Abbausequenz zugänglich war (Schema 51).^[23, 116, 117]



Schema 51. Abbau des Azadirachtins zum Decalinfragment **229**.^[116]

Wir begannen daher, die Bedingungen für die Kupplung von **229** und **282** nochmals dahingehend zu überprüfen, ob die Reaktion auch mit einem Überschuss des Decalinketons **229** ausgeführt werden könnte. Erfreulicherweise fanden wir, dass die Umsetzung des Enolats von **229** (5 Äquiv.) mit Propargylmesylat **282** (1 Äquiv.) in Anwesenheit von [15]Krone-5 den gewünschten Propargylenolether **283** in ausgezeichneter Ausbeute ergab (Schema 52). Die Zwischenstufe **283** war äußerst instabil, konnte aber rasch mit TBAF zum Diol **284** desilyliert werden, das sich als etwas weniger zersetzungsanfällig erwies. Von Bedeutung ist, dass in ersten Modellstudien die O-Alkylierungs-/Claisen-Sequenz in Gegenwart von TES-



Schema 52. Fragmentkupplung, Bildung des [3.2.1]Bicyclus und Epoxidierung. Reagentien und Reaktionsbedingungen: a) NaH, [15]Krone-5, THF, 0°C, α : 82%, β : 74%; b) TBAF, THF, 0°C, α : 90%, β : 99%; c) Mikrowellenbestrahlung, 1,2-Dichlorbenzol, 185°C, α : 86%, β : 83%; d) TBS-Imidazol, DMF, 100°C, α : 91%, β : 86%; e) DDQ, CH₂Cl₂, H₂O, RT, α : 91%, β : 95%; f) CS₂, NaHMDS, THF, -78°C, dann MeI, -78°C, α : 86% über 2 Stufen, β : 57% (75% brsm) über 2 Stufen; g) *n*Bu₃SnH, AIBN, Toluol, 100°C, hohe Verdünnung, α : 90%, β : 91%; h) MMPP-6 H₂O, 5-*tert*-Butyl-4-hydroxy-2-methylphenylsulfid, NaHCO₃, MeOH, 105°C, Bombenrohr, 7 d, α : 22% (85% brsm), β : 65% (85% brsm).

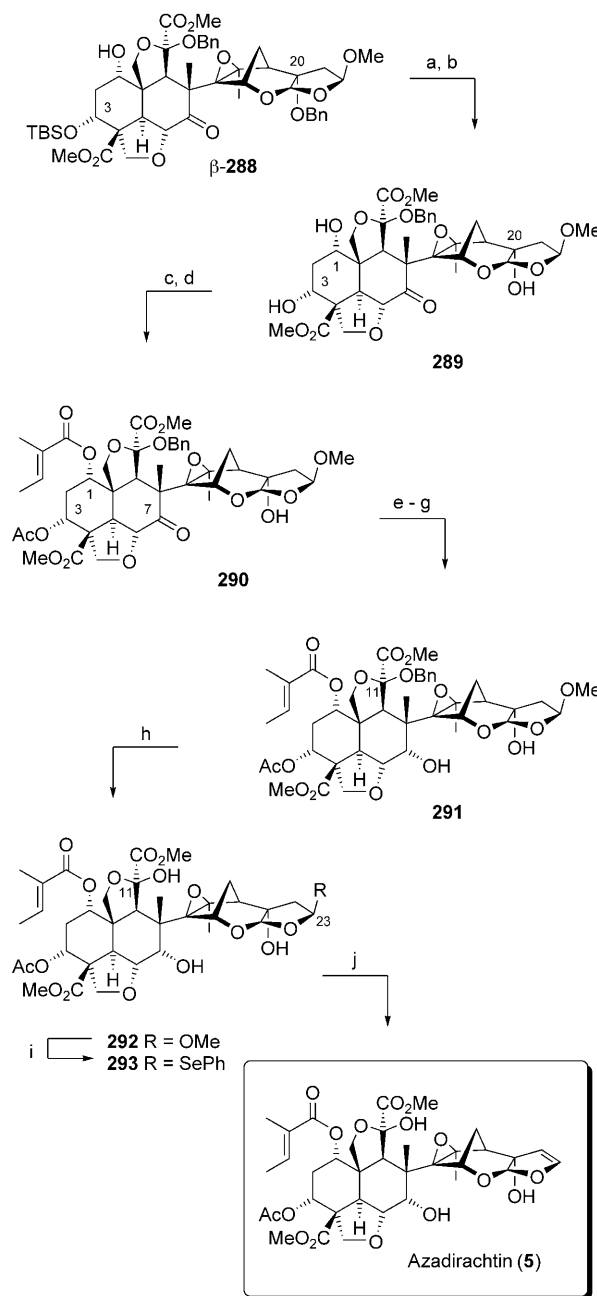
Schutzgruppen an C1 und C3 durchgeführt wurde, während dann spätere Studien ergaben, dass die Abspaltung dieser Gruppen eine Voraussetzung für die erfolgreiche Claisen-Umlagerung ist.^[115]

Da die propargyliche Claisen-Reaktion bereits mehrfach an diversen Azadirachtinsubstraten durchgeführt worden war, nahmen wir an, dass dies eine der wenigen Transformationen in unserer Synthese sein sollte, die ohne Zwischenfälle verlaufen würde. Umso größer war unsere Bestürzung, als der erste Versuch zur Umwandlung von **284** in **285** ein Sammelsurium von Produkten lieferte. Ferner war die Ausbeute so gering (<5%), dass eine eindeutige Charakterisierung des vermeintlichen Allens nicht gelang. Wir fuhrten also fort, die Bedingungen der Claisen-Umlagerung zu untersuchen und fanden schnell heraus, dass das Lösungsmittel einen phänomenalen Einfluss auf den Verlauf der Reaktion hatte. Die Verwendung von 1,2-Dichlorbenzol anstelle von Nitrobenzol führte zu einem drastischen Anstieg der Ausbeute von <5% auf 80%. Daraus war zu schließen, dass sich Nitrobenzol bei den hohen Reaktionstemperaturen durchaus als Oxidationsmittel verhalten kann.

Nachdem diese Hürde überwunden war, widmeten wir uns der Einführung einer Radikalvorstufe an C17. Zunächst war es notwendig, die Hydroxygruppen an C1 und C3 zu schützen, eine Aufgabe, die trügerisch einfach erschien. Trotz größter Anstrengungen waren wir jedoch nicht in der Lage, beide Alkoholgruppen gleichzeitig zu schützen, was vor allem an der geringen Reaktivität der sterisch sehr gehinderten Hydroxygruppe an C1 lag. Ohne uns aber daran weiter zu stören, setzten wir unsere Synthese in der Hoffnung fort, dass diese geringe Reaktivität an C1 auch Nebenreaktionen bei der nachfolgenden Xanthatbildung verhindern würde. Erfolgreicherweise konnte mit Verwendung einer sperrigen TBS-Schutzgruppe an C3 eine hohe Selektivität bei der Bildung des entsprechenden Xanthats an C17 erreicht werden. Alles war nun bereit, um die radikalische Cyclisierung von **286** auszuführen, die nach einiger Optimierung in sehr guter Ausbeute diastereomerenreines **287** ergab, das das gesamte Kohlenstoffgerüst des Naturstoffs enthält.

Die nächste große Herausforderung war die Epoxidierung der vierfach substituierten Olefingruppe in **287**, und wie es oft gegen Ende komplexer Naturstoffsynthesen der Fall ist, wurden die Zwischenverbindungen knapp. Wir waren allerdings in der glücklichen Lage, Zugang sowohl zum 23 α - als auch zum 23 β -Epimer des gewünschten Epoxids **288** zu haben,^[93] sodass wir orientierende Epoxidierungen in sehr kleinem Maßstab vornehmen konnten, die wir NMR-spektroskopisch überwachten. Da Alken **287** mehrere potenziell reaktive funktionelle Gruppen enthält, hatten wir die Sorge, dass unerwünschte oxidative Nebenprodukte die Identifizierung des gewünschten Reaktionsprodukts erschweren könnten. Nach umfangreichen Experimenten fanden wir, dass Magnesiummonoperoxyphthalat^[118] in einer sauberen Epoxidierung das Produkt **287** ergab, wenn auch mit bescheidenem Umsatz. Interessanterweise führten die 23 α - und 23 β -Epimere zum gleichen Produkt, β -**288**. Vermutlich ist das α -Epimer unter den Epoxidierungsbedingungen nicht reaktiv und epimerisiert stattdessen langsam in das β -Isomer, das dann epoxidiert wird.

Nach diesem sehr wichtigen Epoxidierungsschritt konnte mit der Einführung der restlichen Funktionalitäten des Naturstoffmoleküls begonnen werden (Schema 53). Zunächst wurden die Schutzgruppen an C3 und C20 unter Standardbedingungen entfernt (β -**288** \rightarrow **289**) und das resultierende Triol mit Essigsäureanhydrid regioselektiv monoacetyliert. Die Veresterung an C3 verlief vergleichsweise einfach, allerdings erschwerte der zusätzliche räumliche Anspruch die



Schema 53. Endstufen der Azadirachtinsynthese.^[93,119,121] Reagentien und Reaktionsbedingungen: a) TBAF, THF, RT, 95%; b) H_2 , Pd/C, EtOH, RT, 3 h, 95%; c) Ac_2O , Et_3N , DMAP, CH_2Cl_2 , RT, 76%; d) $CH_3CHC(CH_3)(CO)O(CO)C_6H_4Cl_3$, Cs_2CO_3 , Toluol, Rückfluss, 6 d, 50% (95% brsm); e) Et_3N , MeOH, H_2O , RT, 93%; f) $NaBH_4$, $CeCl_3 \cdot 7H_2O$, MeOH, RT, 91%; g) Ac_2O , Et_3N , DMAP, CH_2Cl_2 , RT, 87%; h) Pd/C, H_2 , THF, RT, 14 h, 89%; i) PhSeH, PPTS, $ClCH_2CH_2Cl$, Rückfluss; j) H_2O_2 , Pyridin, 0°C, 85% über 2 Stufen.

nachfolgende Bildung des gewünschten Tigloyolesters an C1. Mehrere hochreaktive Tigloylierungsreagentien wurden untersucht,^[119] unter denen ein aktivierter Yamaguchi-Ester mit Abstand am besten war.^[120] Die Umsetzung zu **290** ergab zwar nur eine Ausbeute von 50 %, nichtumgesetztes Ausgangsmaterial konnte aber aus dem Reaktionsgemisch leicht isoliert und erneut umgesetzt werden.

Die nächste Herausforderung war die stereoselektive Reduktion des Ketons an C7 zum axialen Alkohol. Leider ergab die direkte Reduktion von **290** selbst unter optimierten Bedingungen nur ein 1:1-Epimerengemisch an C7. Hydrolyse unter basischen Bedingungen des C3-Acetats, Luche-Reduktion^[26] und erneute Acetatbildung lieferten jedoch den gewünschten diastereomerenreinen Alkohol **291** in 80 % Ausbeute über drei Stufen.^[121,122] Nach Hydrogenolyse wurde das säurelabile C11-Halbacetal erhalten (**291**→**292**), ohne dass der Tigloylester reduziert wurde. Als letzte Aufgabe verblieb die Umwandlung des C23-Methylacetals zum entsprechenden Enolether. Die Grundlage für diese Umsetzung hatten wir bereits in unseren früheren Studien gelegt (siehe Schema 10), und somit waren wir in der Lage, das Selenoacetal **293** als Zwischenverbindung herzustellen. Nach milder Oxidation führte eine spontane Eliminierung von Benzolselenensäure in sehr guter Ausbeute schließlich zum Naturstoff Azadirachtin (**5**), der in jeglicher Hinsicht mit authentischem Material identisch war.^[121]

7. Zusammenfassung und Ausblick

Seit den ersten Versuchen zur Totalsynthese des Azadirachtins (**5**) vergingen gut 22 Jahre, bis das Ziel endlich erreicht werden konnte. Gerade dieser langen Beschäftigung ist es aber zu verdanken, dass eine Vielzahl von wichtigen Entdeckungen zu Tage gefördert wurden. Jede einzelne Zwischenstufe auf dem Weg zum Azadirachtin hat wichtige Informationen bezüglich der Struktur-Aktivitäts-Beziehungen geliefert, sodass man einiges über die für die biologische Aktivität entscheidenden funktionellen Gruppen herausfinden konnte.^[123–139] Mit diesen Erkenntnissen sind wir der Meinung, dass Azadirachtin nach wie vor ein attraktiver Kandidat für die kommerzielle Entwicklung ist. Jetzt, wo mutmaßliche biologische Zielstrukturen ermittelt sind, können wir mit einem neu erwachenden Interesse an Azadirachtin rechnen, insbesondere was die Entwicklung von Analoga und niedermolekularen Verbindungen als Azadirachtinmimetika angeht.

Abkürzungen

[15]Krone-5	1,4,7,10,13-Pentaoxacyclopentadecan
acac	Acetylacetonat
AIBN	Azobisisobutyronitril
BHT	2,6-Di- <i>tert</i> -butyl-4-methylphenol
Bn	Benzyl
BOM	Benzyloxymethyl
brsm	basierend auf zurückgewonnenem Ausgangsmaterial

Bz	Benzoyl
CSA	Camphersulfonsäure
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DEAD	Diethylazodicarboxylat
DEIPS	Diethylisopropylsilyl
DET	Diethyltartrat
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DIP	Diisopinocamphephenylboran
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyanobenzochinon
DMAP	<i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DMDO	Dimethyldioxiran
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMPU	1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1 <i>H</i>)-pyrimidinon
DMSO	Dimethylsulfoxid
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphanyl)ferrocen
EDCI	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid
<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuss
HMDS	Hexamethyldisilazid
HPMA	Hexamethylphosphoramid
KDA	Kaliumdiisopropylamid
LDA	Lithiumdiisopropylamid
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
MMPP	Magnesiummonoperoxyphthalat
MOM	Methoxymethyl
MoOPH	MoO ₅ -Pyridin-HPMA
Ms	Methansulfonyl
MTBE	Methyl- <i>tert</i> -butylether
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NIS	<i>N</i> -Iodsuccinimid
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
NOE	Kern-Overhauser-Effekt
PCC	Pyridiniumchlorochromat
PDC	Pyridiniumdichromat
Piv	Pivaloyl
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl
PMP	<i>para</i> -Methoxyphenyl
PPTS	Pyridinium- <i>para</i> -toluolsulfonat
PS	polymergebunden
PSP	Phenylselenophthalimid
PTSA	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
SAR	Struktur-Aktivitäts-Beziehung
SEM	Trimethylsilylethoxymethyl
TBAF	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumfluorid
TBAI	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumiodid
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
TBHP	<i>tert</i> -Butylhydroperoxid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TCA	Trichloracetimidat
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl
TES	Triethylsilyl
Tf	Trifluormethansulfonyl
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
Tigloyl	(<i>E</i>)-2-Methylbut-2-enoyl
Tmeda	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethylethylenediamin
TMS	Trimethylsilyl

TPAP Tetra-*n*-propylammoniumperruthenat
Ts Toluolsulfonyl

Wir danken dem EPSRC (G.E.V. und A.B.), Pfizer Global R + D und Merck für finanzielle Unterstützung sowie Dr. Matt O'Brien für die Vortitelgrafik.

Eingegangen am 6. Juni 2008

Übersetzt von Dr. Achim Krotz, San Diego

- [1] H. Schmutterer, *The Neem Tree*, VCH, Weinheim, **1995**.
- [2] H. S. Puri, *Neem: The Divine Tree*, Harwood, Amsterdam, **1999**.
- [3] K. Biswas, I. Chattopadhyay, R. K. Banerjee, U. Bandyopadhyay, *Curr. Sci.* **2002**, 82, 1336–1345.
- [4] R. C. Saxena, G. Jilani, A. Abdul Kareem in *The Neem Tree, Vol. 1* (Ed.: M. Jacobson), CRC, Boca Raton, **1989**.
- [5] J. H. Butterworth, E. D. Morgan, *Chem. Commun.* **1968**, 23–24.
- [6] J. H. Butterworth, E. D. Morgan, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1972**, 2445.
- [7] J. S. Gill, C. T. Lewis, *Nature* **1971**, 232, 402–403.
- [8] C. N. E. Ruscoe, *Nature New Biol.* **1972**, 236, 159–160.
- [9] P. R. Zanno, I. Miura, K. Nakanishi, D. L. Elder, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 1975–1977.
- [10] R. Henderson, R. McCrindle, A. Melera, K. H. Overton, *Tetrahedron* **1968**, 24, 1525–1528.
- [11] I. Kubo, T. Matsumoto, A. Matsumoto, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 4729–4732.
- [12] J. N. Bilton, H. B. Broughton, S. V. Ley, Z. Lidert, E. D. Morgan, H. S. Rzepa, R. N. Sheppard, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 968–971.
- [13] Von Beginn an wurde angenommen, dass die absolute Konfiguration des Naturstoffs mit der Konfiguration anderer terpenoider Naturstoffe übereinstimmt. Dies wurde später durch Mosher-Ester und Röntgenstrukturanalyse bestätigt: S. V. Ley, H. Lovell, D. J. Williams, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 1304–1306.
- [14] Eine Röntgenstrukturanalyse des eigentlichen Azadirachtins wurde später durchgeführt: V. Kabaleeswaran, S. S. Rajan, T. R. Govindachari, G. Gopalakrishnan, *Curr. Sci.* **1994**, 66, 362–364.
- [15] H. B. Broughton, S. V. Ley, A. M. Z. Slawin, D. J. Williams, E. D. Morgan, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 46–47.
- [16] W. Kraus, M. Bokel, A. Klenk, H. Poehnl, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 6435–6438.
- [17] C. J. Turner, M. S. Tempesta, R. B. Taylor, M. G. Zagorski, J. S. Termini, D. R. Schroeder, K. Nakanishi, *Tetrahedron* **1987**, 43, 2789–2803.
- [18] J. N. Bilton, H. B. Broughton, P. S. Jones, S. V. Ley, H. S. Rzepa, R. N. Sheppard, A. M. Z. Slawin, D. J. Williams, *Tetrahedron* **1987**, 43, 2805–2815.
- [19] W. Kraus, M. Bokel, A. Bruhn, R. Cramer, I. Klaiber, A. Klenk, G. Nagl, H. Poehnl, H. Sadlo, B. Volger, *Tetrahedron* **1987**, 43, 2817–2830.
- [20] S. V. Ley, J. C. Anderson, W. M. Blaney, P. S. Jones, Z. Lidert, E. D. Morgan, N. G. Robinson, D. Santafianos, M. S. J. Simmonds, P. L. Toogood, *Tetrahedron* **1989**, 45, 5175–5192.
- [21] S. V. Ley, J. C. Anderson, W. M. Blaney, Z. Lidert, E. D. Morgan, N. G. Robinson, M. S. J. Simmonds, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 5433–5436.
- [22] Es wurde vorgeschlagen, dass die beobachtete Reaktivität auf das starre Wasserstoffbrückennetzwerk im Azadirachtin zurückzuführen ist, siehe Lit. [15,16,18].
- [23] S. V. Ley, P. J. Lovell, S. C. Smith, A. Wood, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6183–6186.
- [24] S. C. Smith, Dissertation, University of Cambridge (UK), **1991**.
- [25] S. V. Ley, J. C. Anderson, W. M. Blaney, E. D. Morgan, R. N. Sheppard, M. S. J. Simmonds, A. M. Z. Slawin, S. C. Smith, D. J. Williams, A. Wood, *Tetrahedron* **1991**, 47, 9231–9246.
- [26] J. L. Luche, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 2226–2227.
- [27] Indizien zum Wasserstoffbrückennetzwerk im Azadirachtin-molekül sind in Lit. [15,16,18] beschrieben.
- [28] S. V. Ley, D. Santafianos, W. M. Blaney, M. S. J. Simmonds, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 221–224.
- [29] S. V. Ley, D. Neuhaus, N. S. Simpkins, A. J. Whittle, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1982**, 2157–2162.
- [30] J. Meinwald, E. Frauenglass, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 5235–5239.
- [31] E. Vedejs, D. A. Engler, J. E. Telschow, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 188–196.
- [32] J. C. Anderson, S. V. Ley, D. Santafianos, R. N. Sheppard, *Tetrahedron* **1991**, 47, 6813–6850.
- [33] E. Mitch, A. S. Dreiding, *Chimia* **1960**, 14, 424.
- [34] J. C. Anderson, S. V. Ley, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 431–432.
- [35] A. Baeyer, V. Villiger, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1899**, 32, 3625–3633.
- [36] D. Pflieger, B. Muckensturm, P. C. Robert, M. T. Simonis, J. C. Kienlen, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 1519–1522.
- [37] Y. Nishikimi, T. Iimori, M. Sodeoka, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 3354–3359.
- [38] T. Hiyama, K. Nishide, K. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 569–572.
- [39] W. S. Johnson, L. Werthema, W. R. Bartlett, T. J. Brocksom, T. T. Li, D. J. Faulkner, M. R. Petersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 741–743.
- [40] W. Dieckmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, 27, 102.
- [41] A. P. Krapcho, G. A. Glynn, B. J. Grenon, *Tetrahedron Lett.* **1967**, 8, 215–217.
- [42] R. M. Hanson, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 1922–1925.
- [43] J. Jauch, V. Schurig, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 4687–4690.
- [44] K. J. Henry, Jr., B. Fraser-Reid, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5128–5129.
- [45] A. B. Foster, W. G. Overend, M. Stacey, L. F. Wiggins, *J. Chem. Soc.* **1949**, 2542–2546.
- [46] R. A. Alonso, G. D. Vite, R. E. McDevitt, B. Fraser-Reid, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 573–584.
- [47] F. A. Davis, L. C. Vishwakarma, J. M. Billmers, J. Finn, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 3241–3243.
- [48] K. J. Henry, Jr., P. A. Grieco, C. T. Jagoe, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1817–1820.
- [49] H. Watanabe, T. Watanabe, K. Mori, *Tetrahedron* **1996**, 52, 13939–13950.
- [50] R. T. Hawkins, R. S. Hsu, S. G. Wood, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 4648–4650.
- [51] K. Naemura, N. Takahashi, S. Tanaka, H. Ida, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, 2337–2343.
- [52] K. Naemura, H. Ida, R. Fukuda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, 66, 573–577.
- [53] A. Weissfloch, R. Azerad, *Bioorg. Med. Chem.* **1994**, 2, 493–500.
- [54] H. Schlesiger, E. Winterfeldt, *Chirality* **1997**, 9, 454–458.
- [55] P. Bladon, W. McMeekin, I. A. Williams, *J. Chem. Soc.* **1963**, 5727–5737.
- [56] Bezüglich führender Literaturstellen zur Biosynthese von Naturstoffen des Niembaums: H. Schmutterer, *The Neem Tree*, VCH, Weinheim, **1995**, S. 35–88.
- [57] J. Ishihara, T. Fukuzaki, A. Murai, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1907–1910.
- [58] G. J. Ho, D. J. Mathre, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 2271–2273.

- [59] D. A. Evans, S. J. Miller, T. Lectka, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6460–6461.
- [60] D. A. Evans, T. Lectka, S. J. Miller, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7027–7030.
- [61] D. A. Evans, T. C. Britton, J. A. Ellman, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6141–6144.
- [62] S. Raina, B. A. Bhanu Prasad, V. K. Singh, *Arkivoc* **2003**, 16–24.
- [63] M. G. Brasca, H. B. Broughton, D. Craig, S. V. Ley, A. Abad-Somovilla, P. L. Toogood, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1853–1856.
- [64] S. V. Ley, A. Abad-Somovilla, H. B. Broughton, D. Craig, A. M. Z. Slawin, P. L. Toogood, D. J. Williams, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 2143–2164.
- [65] Eine Übersicht: K. Heusler, J. Kalvoda, *Angew. Chem.* **1964**, *76*, 518–531; *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1964**, *3*, 525–538.
- [66] H. C. Kolb, S. V. Ley, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6187–6190.
- [67] H. C. Kolb, S. V. Ley, A. M. Z. Slawin, D. J. Williams, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, 2735–2762.
- [68] F. K. Brown, K. N. Houk, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2297–2300.
- [69] D. Craig, *Chem. Soc. Rev.* **1987**, *16*, 187–238.
- [70] H. C. Kolb, Dissertation, Imperial College (UK), **1991**.
- [71] H. C. Kolb, S. V. Ley, R. N. Sheppard, A. M. Z. Slawin, S. C. Smith, D. J. Williams, A. Wood, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, 2763–2777.
- [72] H. C. Brown, R. A. Wirkkala, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 1447–1452.
- [73] W.-J. Koot, S. V. Ley, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 2077–2090.
- [74] R. Hanselmann, M. Benn, *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 945–961.
- [75] Z. G. Hajos, D. R. Parrish, Germany, **1971**.
- [76] U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem.* **1971**, *83*, 492–493; *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1971**, *10*, 496–497.
- [77] R. Cramer, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 2272–2282.
- [78] S. R. Crabtree, W. L. A. Chu, L. N. Mander, *Synlett* **1990**, 169–170.
- [79] M. Miyashita, T. Suzuki, A. Yoshikoshi, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4293–4296.
- [80] N. Kanoh, J. Ishihara, A. Murai, *Synlett* **1995**, 895–897.
- [81] N. Kanoh, J. Ishihara, Y. Yamamoto, A. Murai, *Synthesis* **2000**, 1878–1893.
- [82] E. J. Corey, S. Shibata, R. K. Bakshi, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2861–2863.
- [83] N. Kanoh, J. Ishihara, A. Murai, *Synlett* **1997**, 737–739.
- [84] Y. Yamamoto, J. Ishihara, N. Kanoh, A. Murai, *Synthesis* **2000**, 1894–1906.
- [85] Der Aldehyd **186** wurde in sechs Stufen aus Ethylmalonat synthetisiert.
- [86] U. S. Racherla, H. C. Brown, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 401.
- [87] O. Mitsunobu, Y. Yamada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 2380–2382.
- [88] J. Ishihara, Y. Yamamoto, N. Kanoh, A. Murai, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4387–4390.
- [89] D. Haag, X. T. Chen, B. Fraser-Reid, *Chem. Commun.* **1998**, 2577–2578.
- [90] R. J. Ferrier, N. Prasad, *J. Chem. Soc. C* **1969**, 570–591.
- [91] H. Watanabe, T. Watanabe, K. Mori, T. Kitihara, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4429–4432.
- [92] G. E. Veitch, E. Beckmann, B. J. Burke, A. Boyer, S. L. Maslen, S. V. Ley, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 7773–7776; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7629–7632.
- [93] G. E. Veitch, E. Beckmann, B. J. Burke, A. Boyer, C. Ayats, S. V. Ley, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 7777–7779; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7633–7635.
- [94] S. V. Ley, A. Abad-Somovilla, J. C. Anderson, C. Ayats, R. Banteli, E. Beckmann, A. Boyer, M. G. Brasca, A. Brice, H. B. Broughton, B. J. Burke, E. Cleator, D. Craig, A. A. Denholm, R. M. Denton, T. Durand-Reville, L. B. Gobbi, M. Göbel, B. L. Gray, R. B. Grossmann, C. E. Gutteridge, N. Hahn, S. L. Harding, D. C. Jennens, L. Jennens, P. J. Lovell, H. J. Lovell, M. L. de la Puente, H. C. Kolb, W.-J. Koot, S. L. Maslen, C. F. McCusker, A. Mattes, A. R. Pape, A. Pinto, D. Santafianos, J. S. Scott, S. C. Smith, A. Q. Somers, C. D. Spilling, F. Stelzer, P. L. Toogood, R. M. Turner, G. E. Veitch, A. Wood, C. Zumburn, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 10683–10704.
- [95] S. V. Ley, *Ciba Found. Symp.* **1990**, *154*, 80–98.
- [96] C. E. Gutteridge, Dissertation, University of Cambridge (UK), **1996**.
- [97] P. J. Lovell, Dissertation, University of London (UK), **1992**.
- [98] H. Lovell, Dissertation, University of Cambridge (UK), **1994**.
- [99] J. Christoffers, A. Baro, *Quaternary Stereocenters: Challenges and Solutions for Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2006**.
- [100] M. Hiersemann, U. Nubbemeyer, *The Claisen Rearrangement*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**.
- [101] S. V. Ley, C. E. Gutteridge, A. R. Pape, C. D. Spilling, C. Zumburn, *Synlett* **1999**, 1295–1297.
- [102] T. Fukuzaki, S. Kobayashi, T. Hibi, Y. Ikuma, J. Ishihara, N. Kanoh, A. Murai, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2877–2880.
- [103] J. Ishihara, Y. Ikuma, S. Hatakeyama, T. Suzuki, A. Murai, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10287–10294.
- [104] K. C. Nicolaou, M. Follmann, A. J. Roecker, K. W. Hunt, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2207–2210; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2103–2106.
- [105] K. C. Nicolaou, A. J. Roecker, M. Follmann, R. Baati, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2211–2214; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2107–2110.
- [106] K. C. Nicolaou, A. J. Roecker, H. Monenschein, P. Guntupalli, M. Follmann, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3765–3770; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3637–3642.
- [107] K. C. Nicolaou, P. K. Sasmal, T. V. Kostis, A. Converso, E. Loizidou, F. Kaiser, A. J. Roecker, C. C. Dellios, X. W. Sun, G. Petrovic, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3513–3518; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3447–3452.
- [108] K. C. Nicolaou, P. K. Sasmal, A. J. Roecker, X. W. Sun, S. Mandal, A. Converso, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3509–3513; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3443–3447.
- [109] H. Watanabe, N. Mori, D. Itoh, T. Kitahara, K. Mori, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1534–1538; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1512–1516.
- [110] S. V. Ley, *Pure Appl. Chem.* **2005**, *77*, 1115–1130.
- [111] E. Cleator, C. F. McCusker, F. Stelzer, S. V. Ley, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3077–3080.
- [112] L. C. Swallen, C. E. Boord, *J. Am. Chem. Soc.* **1930**, *52*, 651–660.
- [113] S. V. Ley, J. Norman, W. P. Griffith, S. P. Marsden, *Synthesis* **1994**, 639–666.
- [114] D. H. R. Barton, S. W. McCombie, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1975**, 1574–1585.
- [115] T. Durand-Reville, L. B. Gobbi, B. L. Gray, S. V. Ley, J. S. Scott, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3847–3850.
- [116] S. V. Ley, *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 2099–2102.
- [117] S. V. Ley, P. J. Lovell, A. M. Z. Slawin, S. C. Smith, D. J. Williams, A. Wood, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1675–1700.
- [118] P. Brougham, M. S. Cooper, D. A. Cummmerson, H. Heaney, N. Thompson, *Synthesis* **1987**, 1015–1017.
- [119] A. A. Denholm, L. Jennens, S. V. Ley, A. Wood, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 6591–6604.
- [120] Das gemischte Anhydrid des Yamaguchi-Tiglats wurde vor der Weiterverwendung isoliert: M. Ball, S. P. Andrews, F. Wierschem, E. Cleator, M. Smith, S. V. Ley, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 663–666.
- [121] G. E. Veitch, A. Pinto, A. Boyer, E. Beckmann, J. C. Anderson, S. V. Ley, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 569–572.

- [122] G. E. Veitch, Dissertation, University of Cambridge (UK), **2008**.
- [123] W. M. Blaney, M. S. J. Simmonds, S. V. Ley, J. C. Anderson, P. L. Toogood, *Entomol. Exp. Appl.* **1990**, *55*, 149–160.
- [124] M. S. J. Simmonds, W. M. Blaney, S. V. Ley, J. C. Anderson, P. L. Toogood, *Entomol. Exp. Appl.* **1990**, *55*, 169–181.
- [125] P. A. Paranagama, H. Lovell, A. A. Denholm, S. V. Ley, J. D. Connolly, R. H. C. Strang, *J. Insect Physiol.* **1993**, *39*, 935–943.
- [126] W. M. Blaney, M. S. J. Simmonds, S. V. Ley, J. C. Anderson, S. C. Smith, A. Wood, *Pestic. Sci.* **1994**, *40*, 169–173.
- [127] I. W. Jones, A. A. Denholm, S. V. Ley, H. Lovell, A. Wood, R. E. Sinden, *FEMS Microbiol. Lett.* **1994**, *120*, 267–273.
- [128] R. B. Grossman, S. V. Ley, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 8871–8874.
- [129] R. B. Grossman, S. V. Ley, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 11553–11568.
- [130] M. S. J. Simmonds, W. M. Blaney, R. B. Grossman, S. V. Ley, *J. Insect Physiol.* **1995**, *41*, 555–564.
- [131] M. S. J. Simmonds, W. M. Blaney, S. V. Ley, J. C. Anderson, R. Banteli, A. A. Denholm, P. C. W. Green, R. B. Grossman, C. Gutteridge, L. Jennens, S. C. Smith, P. L. Toogood, A. Wood, *Entomol. Exp. Appl.* **1995**, *77*, 69–80.
- [132] M. L. De La Puente, S. V. Ley, M. S. J. Simmonds, W. M. Blaney, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1996**, 1523–1529.
- [133] A. J. Nisbet, A. J. Mordue, L. M. Williams, L. Hannah, L. Jennens, S. V. Ley, W. Mordue, *Tissue Cell* **1996**, *28*, 725–729.
- [134] A. P. Jarvis, E. D. Morgan, S. A. van der Esch, F. Vitali, S. V. Ley, A. R. Pape, *Nat. Prod. Lett.* **1997**, *9*, 95–98.
- [135] A. J. Nisbet, A. J. Mordue (Luntz), R. B. Grossman, L. Jennens, S. V. Ley, W. Mordue, *Arch. Insect Biochem. Physiol.* **1997**, *34*, 461–473.
- [136] A. J. Mordue (Luntz), M. S. J. Simmonds, S. V. Ley, W. M. Blaney, W. Mordue, M. Nasiruddin, A. J. Nisbet, *Pestic. Sci.* **1998**, 277–284.
- [137] A. J. Nisbet, A. J. Mordue (Luntz), R. B. Grossman, L. Jennens, S. V. Ley, W. Mordue, *Arch. Insect Biochem. Physiol.* **2001**, *46*, 78–86.
- [138] A. Salehzadeh, A. Jabbar, L. Jennens, S. V. Ley, R. S. Annadurai, R. Adams, R. H. C. Strang, *Pest Manage. Sci.* **2002**, *58*, 268–276.
- [139] O. Billker, M. K. Shaw, I. W. Jones, S. V. Ley, A. J. Mordue (Luntz), R. E. Sinden, *J. Eukaryotic Microbiol.* **2002**, *49*, 489–497.