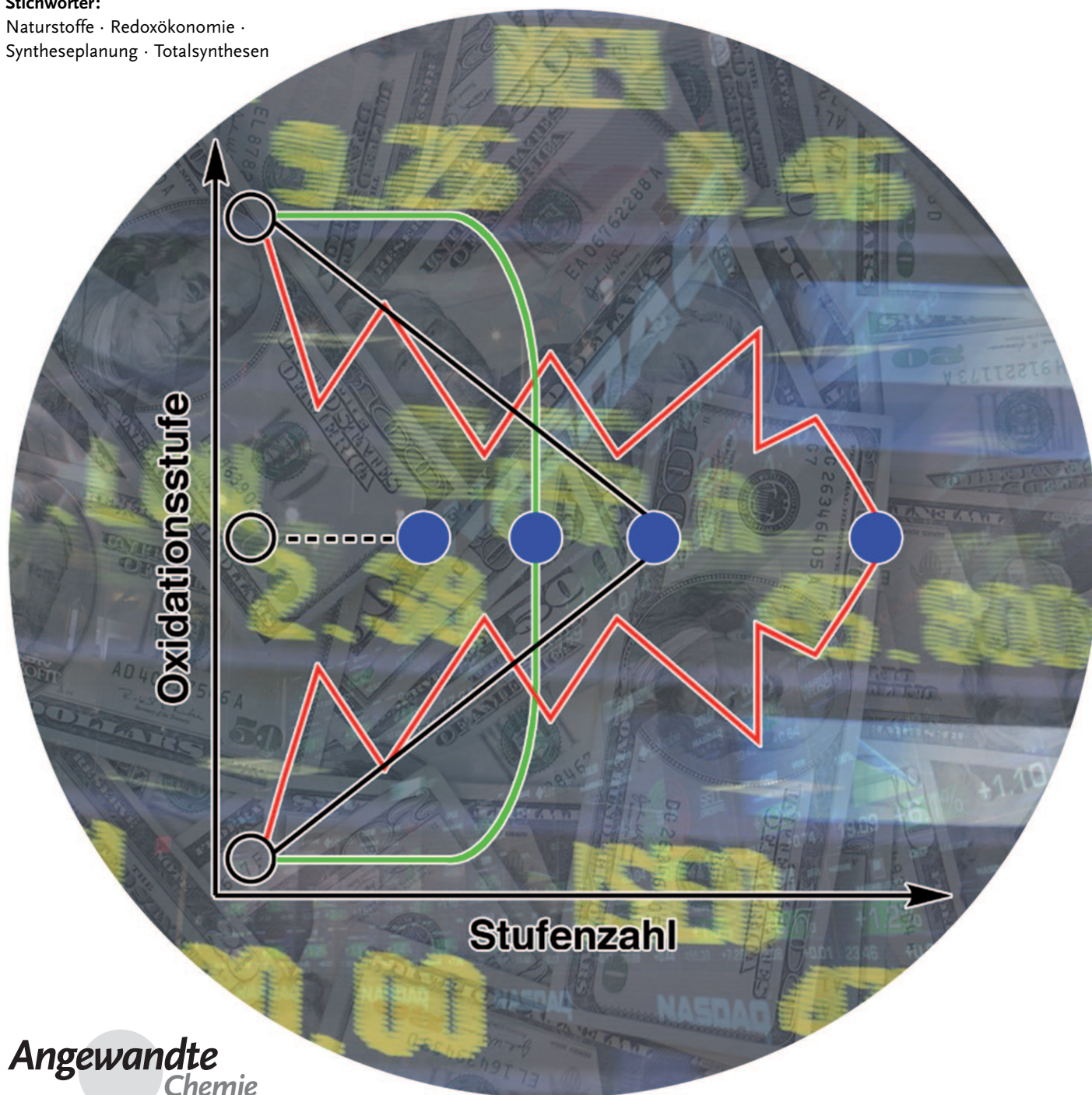


# Redoxökonomie in der organischen Synthese

Noah Z. Burns, Phil S. Baran\* und Reinhard W. Hoffmann\*

**Stichwörter:**

Naturstoffe · Redoxökonomie ·  
Syntheseplanung · Totalsynthesen



„Ökonomie“ bezeichnet den sparsamen und effizienten Umgang mit materiellen Ressourcen, das Prinzip, sein Ziel mit einem minimalen Aufwand zu erreichen. Vielleicht noch treffender: „Seine Kräfte so einzuteilen, um möglichst wenig davon zur Erreichung eines Ziels zu verbrauchen“. Diese Aussagen treffen sicher auch zu, wenn es darum geht, ein komplexes Zielmolekül zu synthetisieren. Redoxökonomie bedeutet dann, so wenig wie möglich Redoxschritte in der Synthese eines Zielmoleküls einzusetzen. Während jede Art von Ökonomie hilft, den Aufwand einer Totalsynthese in Grenzen zu halten, betrifft Redoxökonomie einen besonderen Schwachpunkt heutiger Totalsynthesen. Es genügt nicht, auf dieses Defizit zu verweisen, vielmehr soll dieser Aufsatz allen mit Totalsynthese Befassten einen Leitfaden geben und Hinweise beisteuern, wie sich die Redoxökonomie in mehrstufigen Synthesefolgen der organischen Chemie verbessern lässt.

## 1. Einleitung

Synthese befasst sich im 21. Jahrhundert mit immer komplexeren Zielstrukturen. Um einen raschen Anstieg der Komplexität im Syntheseverlauf zu erreichen, gewinnt die Effizienz einer Synthesefolge an erhöhter Aufmerksamkeit. Die effizienteste Synthese, die „ideale Synthese“, wurde von Hendrickson<sup>[1]</sup> wie folgt definiert: „Die ideale Synthese baut ein komplexes Molekülgerüst ... durch eine Sequenz von lediglich gerüstaufbauenden Schritten ohne zwischengeschaltete Umfunktionalisierungen auf und führt so direkt zur Zielstruktur einschließlich aller Funktionalitäten, statt nur zu ihrem Molekülgerüst.“

Hendrickson erkannte, dass in einer Synthesefolge einzig die gerüstaufbauenden Schritte unverzichtbar sind. Die später formulierten Prinzipien der Atomökonomie<sup>[2]</sup> und der Stufenökonomie<sup>[3]</sup> bieten zusätzliche wertvolle Werkzeuge für die Planung und Analyse von Natur- und Wirkstoffsynthesen. Eine Minimierung der Stufenzahl und der nicht in der Zielstruktur benötigten Atome ist damit die Leitlinie, um die Effizienz einer Synthese zu gewährleisten. Überflüssige Syntheseschritte lassen sich dann vermeiden, wenn es gelingt, in den gerüstaufbauenden Schritten zusätzlich die Funktionalitäten zu erzeugen, die im endgültigen Produkt vorliegen oder für die Durchführung des nächsten Schrittes erforderlich sind. Eine Einführung und spätere Entfernung von Schutzgruppen erübrigt sich, wenn es gelingt, alle gerüstaufbauenden Schritte chemoselektiv durchzuführen. In diesem Zusammenhang sind schutzgruppenfreie Synthesen auf der Aufgabenliste der organischen Synthese im 21ten Jahrhundert aufgetaucht.<sup>[4,5]</sup>

Danach wendet sich die Aufmerksamkeit der Vermeidung der übrigen Umfunktionalisierungsschritte zu, die ganz überwiegend Oxidations- und Reduktionsschritte sind. Es gilt, sich bei der Syntheseplanung um Redoxökonomie<sup>[6]</sup> zu kümmern, einen Aspekt, der bisher eher vernachlässigt wurde. Nach den grundlegenden Beiträgen von Hendrickson<sup>[1]</sup> hat vor allem Evans als Vorreiter in zahlreichen Vorträgen darauf verwiesen,<sup>[7]</sup> wie vorteilhaft ein stetiger Anstieg der Oxidationsstufen im Zuge einer konvergenten Synthese-

## Aus dem Inhalt

1. Einleitung	2897
2. Taktiken zum Erreichen von Redoxökonomie	2898
3. Redoxökonomische Synthesen	2901
4. Leitgedanken: linearer Anstieg/Verringerung der Oxidationsstufen	2902
5. Leitgedanken: biomimetische Synthesen	2904
6. Redoxökonomie in der Verfahrensforschung	2905
7. Weiterführende Lektüre	2907
8. Wie lässt sich Redoxökonomie erreichen?	2907
9. Zusammenfassung und Ausblick	2908

folge ist. Redoxökonomie betrifft also die Bemühungen, die Zahl an nicht-strategischen Redoxschritten (d. h. solchen, die nicht Stereozentren mit gezielter Konfiguration erzeugen und nicht gerüstaufbauend sind) bzw. korrekativen Redoxschritten zu verringern.<sup>[8]</sup> Dies gilt nicht nur, weil derartige Schritte die Gesamteffizienz einer Synthesefolge verringern, sondern auch, weil viele Redoxschritte in einem industriellen Umfeld schwierig zu skalieren und häufig die Quelle schädlicher Nebenprodukte oder Anlass zu Umweltproblemen sind. Darüber hinaus sind klassische Redoxreaktionen, wie  $\text{LiAlH}_4$ -Reduktionen oder Chromsäure-Oxidationen oft nicht chemoselektiv und verlangen wegen ihrer unkontrollierbaren Reaktivität den Einsatz von Schutzgruppen an anderen Stellen im bearbeiteten Molekül. Das zeigt, dass das Vermeiden nicht chemoselektiver Reaktionen die Chance bietet, die Zahl unnötiger Redoxreaktionen und Schutzgruppenoperationen in einer Synthese zu verringern.

Dies führt dazu, an eine Synthesesequenz zu denken, die im Extremfall überhaupt keine Redoxschritte beinhaltet. Derartige Synthesefolgen werden als *isohypsisch* bezeichnet.<sup>[1,9]</sup> In der Tat gibt es eine ganze Palette an gerüstaufbauenden Reaktionen, bei denen die Oxidationsstufe des

[\*] N. Z. Burns, Prof. Dr. P. S. Baran  
Department of Chemistry, The Scripps Research Institute  
10650 N. Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 (USA)  
E-Mail: pbaran@scripps.edu  
Prof. Dr. R. W. Hoffmann  
Fachbereich Chemie der Philipps Universität  
35032 Marburg (Deutschland)  
E-Mail: rwho@chemie.uni-marburg.de



wachsenden Moleküls nicht verändert wird. Dazu gehören die meisten übergangsmetallvermittelten Kupplungsreaktionen, die Olefin-Metathese, die meisten pericyclischen Reaktionen (Cycloadditionen und sigmatrope oder electrocyclische Umlagerungen), übergangsmetallkatalysierte oder radikalische Umlagerungen, wie auch Hydratisierungs- und Dehydratisierungsreaktionen, um einige der Wichtigsten zu nennen. Dieses Arsenal eröffnet viele Chancen, eine isohypsische Synthese zu erreichen.

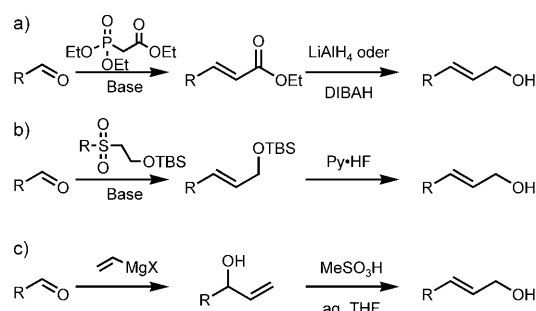
Dennoch dürfte eine isohypsische Synthese als eine Extrem-Variante nicht notwendigerweise die optimale Lösung für eine Synthese sein. Denn es gibt strategische Redoxreaktionen in einer Synthesefolge, die dem übergeordneten Ziel des Aufbaus von Stereozentren dienen, wie etwa die Noyori-Hydrierungen<sup>[10]</sup> oder die Corey-Bakshi-Shibata-Reduktion von Ketonen<sup>[11]</sup> oder die Sharpless-Dihydroxylierung.<sup>[12]</sup> Es wäre verfehlt, das Potenzial, das diese Reaktionen für einen raschen Anstieg der Komplexität bei einer Synthese bieten, nicht zu nutzen. Dementsprechend bietet das Konzept einer isohypsischen Synthese einen wichtigen Bezugspunkt, auf den hin eine Synthese optimiert werden sollte. Andererseits muss man auch hinsichtlich anderer Synthesekriterien, wie Konvergenz oder hohe Stereoselektivität, einen Kompromiss finden. Insofern beschreibt Redoxökonomie das Bemühen, ein akzeptables Optimum auf dem Weg zum „utopischen“ isohypsischen Extrem zu finden.

Da die grundlegenden Gedanken einer Redoxökonomie bereits in der Literatur existieren, gilt dieser Aufsatz nicht der *Erfindung* dieses Konzepts, sondern will vielmehr Redoxökonomie in einem Rahmen beschreiben, der für Praktiker der Synthese nützlich und anregend ist.

## 2. Taktiken zum Erreichen von Redoxökonomie

In welchen Situationen ist eine Verbesserung der Redoxökonomie angezeigt? Man betrachte – Fall (1) – eine universelle Synthesesequenz mit Redoxschritten, etwa die Erzeugung eines terminalen Allylkohols über die Horner-Wadsworth-Emmons-Olefinierung mit anschließender Reduktion (Schema 1 a).

Gibt es dazu redoxneutrale<sup>[13]</sup> Alternativen? Als erstes könnte man eine Carbonyl-Olefinierung auf der korrekten Oxidationsstufe wählen (Schema 1 b).<sup>[15]</sup> Dann könnte man sich einer Vinylierung zuwenden, an die sich eine Umlage-



**Schema 1.** Gerüsterweiternde Routen zu Allylkoholen. Eine Liste mit Abkürzungen findet sich am Ende des Aufsatzes.

ung des internen zu einem terminalen Allylkohol anschließt,<sup>[16]</sup> eine Abfolge, die der Meyer-Schuster-Reaktion entspricht (Schema 1 c). Diese Alternativen sind zwar frei von Redoxschritten, sie verringern aber nicht die Zahl der Stufen im Vergleich zur Reaktion in Schema 1 a. Das Fehlen einer LiAlH<sub>4</sub>- oder verwandten Reduktion könnte allerdings die Notwendigkeit von Schutzgruppen oder von Umfunktionalisierungsschritten an anderer Stelle im bearbeiteten Molekül vermeiden.

Ein erneutes Durchdenken der Situation kann noch bessere Wege zu Allylkoholen aufzeigen. Zwar lehrt uns Hendrickson,<sup>[1]</sup> dass man funktionelle Gruppen in den gerüstaufbauenden Schritten einführen soll. Die Vorteile dieses Vorgehens gehen jedoch verloren, wenn man dann diese funktionelle Gruppe schützen und später wieder entschützen muss. Es kann also vorteilhaft (nicht perfekt) sein, erst das Molekülgerüst aufzubauen und dann die funktionelle Gruppe in einem späteren Schritt einzuführen, nämlich zu einem Zeitpunkt, zu dem ihr Schutz oder der anderer funktioneller Gruppen nicht mehr nötig ist. Dieser Denkansatz offenbart zwei weitere Alternativen zur Gewinnung terminaler Allylkohole: 1) eine Kreuzmetathese<sup>[17]</sup> eines terminalen Alkens mit Allylkohol oder Allylacetat (Schema 2 a) oder 2) die Direktsynthese eines Allylkohols durch Palladium-katalysierte Oxidation eines terminalen Olefins (Schema 2 b).<sup>[18]</sup>

Die Bedeutung dieser Reaktionen liegt in ihrer hohen Toleranz von funktionellen Gruppen und damit in den Möglichkeiten, die sie zur Verkürzung von Reaktionssequenzen bieten.<sup>[18c]</sup>

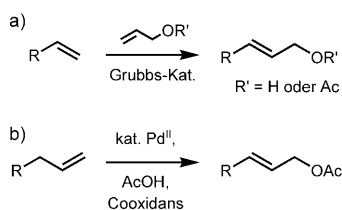
Redoxschritte häufen sich in einer Synthese, wenn man – Fall (2) – Aldehyde anstrebt, die beliebte Ausgangspunkte für



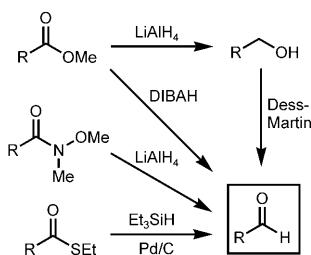
Reinhard W. Hoffmann studierte ab 1951 Chemie an der Universität Bonn und promovierte dort 1958 unter der Anleitung von Prof. B. Helferich. Es folgten zwei Postdoktorate an der Pennsylvania State University und bei Prof. G. Wittig an der Universität Heidelberg. Dort begann er seine eigenständigen Forschungen, die 1964 zu seiner Habilitation führten. Drei Jahre darauf wurde er Diätendozent an der Technischen Hochschule Darmstadt. Seit 1970 ist er Professor für organische Chemie an der Universität Marburg (seit 2001 emeritiert).



Phil S. Baran wurde 1977 in New Jersey geboren und schloss 1997 sein Studium unter der Anleitung von Prof. David I. Schuster an der New York University ab. Anschließend promovierte er 2001 bei Prof. K. C. Nicolaou am Scripps Research Institute. Bis 2003 arbeitete er als Postdoc bei Prof. E. J. Corey an der Harvard University. Anschließend begann er seine eigenständige Karriere am Scripps, wo er 2008 zum Professor ernannt wurde. Seine Forschungen gelten grundlegenden Fragen der organischen Chemie anhand von Totalsynthesen von Naturstoffen.

**Schema 2.** Chemoselektive Routen zu Allylalkoholen.

gerüsterweiternde Reaktionen wie die Wittig-Reaktion, Aldol-Additionen oder Organometall-Additionen sind. Wegen ihrer Reaktivität werden Aldehydfunktionen meist direkt vor den gerüsterweiternden Reaktionen durch Oxidation primärer Alkohole oder 1,2-Diole oder durch Umwandlung einer Estergruppe erzeugt, d.h. durch Redox-Umformungen. Die Umwandlung eines Esters in einen Aldehyd ist am meisten verbreitet, aber nicht problemfrei (Schema 3). Die direkte Reduktion mit DIBALH<sup>[19]</sup> ist heikel, sodass dieser Weg nur selten genutzt wird. Vielmehr ist es gang und gäbe, den Ester mit LiAlH<sub>4</sub> zu einem primären Alkohol zu reduzieren und diesen anschließend zu oxidieren. So investiert man zwei Redoxschritte, nur um die gewünschte Aldehydfunktion zu generieren!

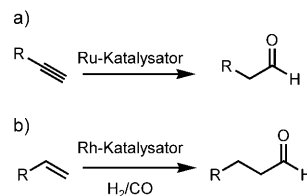
**Schema 3.** Erzeugung von Aldehyden durch Umfunktionalisierung.

Anders als Ester lassen sich Weinreb-Amide<sup>[20]</sup> oder Thioester<sup>[21]</sup> glatt und direkt zu Aldehyden reduzieren. Sofern sich also Weinreb-Amide oder Thioester mit den Startmaterialien einführen lassen, sollte man eine Synthese mit diesen Gruppen anstelle von Estern als latenter Aldehydfunktion planen. Um aber höhere Redoxökonomie zu realisieren, sollte man andere Aldehyd-Vorstufen anstatt Säurederivate in Betracht ziehen. Hier bietet sich zuvorderst eine Anti-



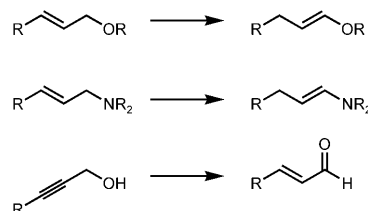
Noah Z. Burns erhielt 2004 seinen B.A.-Titel an der Columbia University in New York mit einer Arbeit unter der Anleitung von Prof. James L. Leighton. Gegenwärtig arbeitet er als Doktorand am Scripps Research Institute in der Gruppe von Prof. Phil S. Baran an der Synthese mariner Alkaloide.

Markownikoff-Hydratation von Alkinen an (Schema 4 a).<sup>[14,22]</sup> Gleichmaßen nimmt die Hydroformylierung von Alkenen<sup>[23]</sup> eine prominente Stellung bei der Erzeugung von Aldehyden ein (Schema 4 b). Beide Reaktionen zeichnen sich durch eine hohe Toleranz von funktionellen Gruppen aus.

**Schema 4.** Erzeugung von Aldehyden durch Funktionalisierung.

Darüber hinaus lassen sich Hydroformylierungen häufig als Tandem-Prozesse mit dem nachfolgenden Reaktionsschritt (wie etwa Wittig-Reaktion oder Imin-Bildung) ausführen und reduzieren so die Stufenzahl einer Synthese noch weiter.

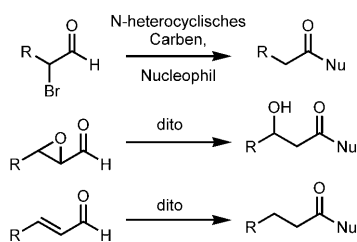
Zurück zur Redoxökonomie; die obigen Fallstudien zeigen, wie sich die Zahl der Redoxschritte in einer Synthesefolge durch die richtige Wahl der Reaktionen bzw. deren Abfolge verringern lässt. Ein anderer Ansatz zur Verringerung von expliziten Redoxschritten ist der Einsatz von Isomerisierungen zur Umfunktionalisierung, d.h. durch intramolekulare Redoxreaktionen. Beispiele derartiger Olefin-Isomerisierungen, die zu (latenten) Aldehydfunktionen führen, wurden von Trost als „Redoxisomerisierungen“ bezeichnet (Schema 5).<sup>[24]</sup>

**Schema 5.** Isomerisierungen, die äquivalent zu internen Redoxreaktionen sind.

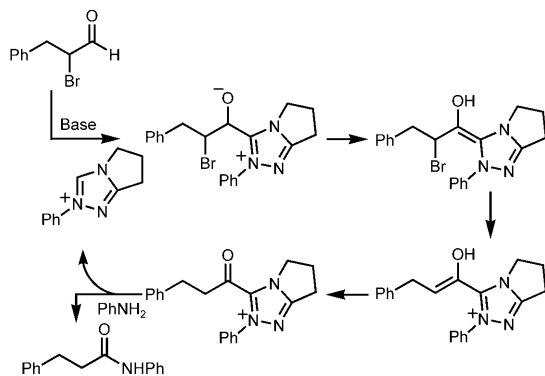
Derartige Isomerisierungen ergänzen die Möglichkeiten, Problemen bei der Fallstudie (2) auszuweichen. Interne Redoxreaktionen mithilfe N-heterocyclischer Carbene eröffnen attraktive Routen für weitere Umfunktionalisierungen, wie die Beispiele in Schema 6 zeigen.<sup>[25]</sup> Die Details eines solchen Prozesses<sup>[26]</sup> sind in Schema 7 wiedergegeben.

Die an internen Redoxreaktionen teilhabenden funktionellen Gruppen müssen nicht unbedingt konjugiert sein. Es genügt, wenn der Katalysator beide funktionelle Gruppen räumlich erreichen kann, wie etwa in dem Rhodium-katalysierten Redoxprozess in Schema 8 a).<sup>[27]</sup>

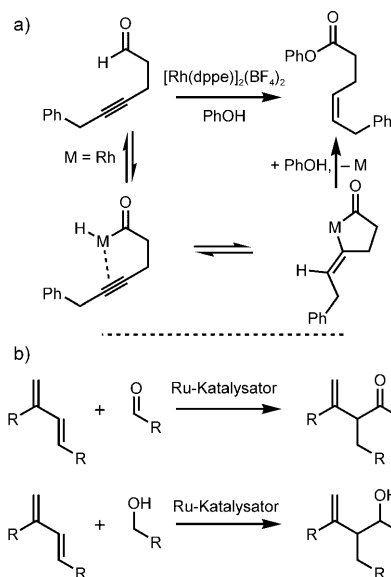
Auch die Ruthenium-katalysierten intermolekularen hydrierende Kupplungen im Schema 8 b sind redoxneutrale gerüsterweiternde Reaktionen.<sup>[28,29]</sup> Weiterhin sind die Tischtschenko-Reaktion<sup>[30a]</sup> und die Evans-Tischtschenko-Reakti-



**Schema 6.** Durch N-heterocyclische Carbene katalysierte interne Redoxreaktionen.



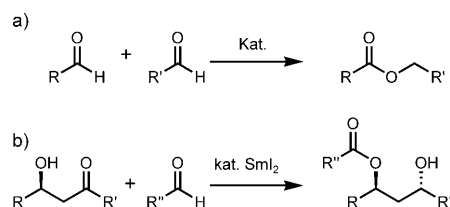
**Schema 7.** Mechanismus einer durch ein N-heterocyclisches Carben katalysierten internen Redoxreaktion.



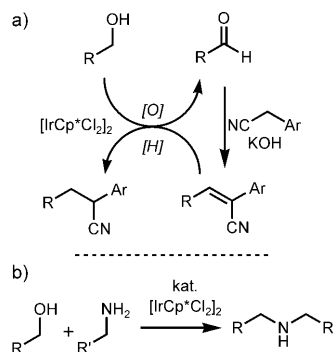
**Schema 8.** Übergangsmetallkatalysierte redoxneutrale Reaktionen.

on<sup>[30b]</sup> Beispiele redoxneutraler Umwandlungen, da hierbei entweder zwei Aldehyde (Schema 9a) oder ein Aldehyd und ein  $\beta$ -Hydroxyketon (Schema 9b) unter interner Hydrid-Übertragung verknüpft werden.

Schließlich sind auch Tandem-Reaktionen, in denen Oxidations- und Reduktionsschritt gekoppelt sind, interne Redoxreaktionen. Dies trifft auf das Konzept des „hydrogen borrowing“ zu,<sup>[31]</sup> das in Schema 10a anhand der Reaktion zwischen einem Alkohol und einem Nitril zu einem reduzierten Kupplungsprodukt illustriert ist.<sup>[32a]</sup> Diese Reakti-



**Schema 9.** Redoxneutrale Tischtschenko- und Evans-Tischtschenko-Reaktionen.



**Schema 10.** „Borrowing hydrogen“ zur Vermeidung expliziter Redoxschritte.

onsfolge beinhaltet eine Iridium-katalysierte Oxidation des Alkohols zu einem Aldehyd, dessen Basen-katalysierte Kondensation zu einem  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Nitril und dessen abschließende Reduktion zum gesättigten Produkt unter Mitwirkung desselben Iridium-Katalysators. Die Reaktionsfolge gelingt ohne stöchiometrische Oxidations- und Reduktionsmittel, weil die Redoxschritte über den Iridium-Katalysator miteinander gekoppelt sind. Das gleiche Reaktionsprinzip wurde auf die Kupplung von Alkoholen mit Aminen angewendet, die über eine gekoppelte Alkohol-Oxidation/reduktive Aminierung abläuft (Schema 10b).<sup>[32b,33]</sup>

Diese Umwandlungen sind klar isohypsisch. Ihre Verwendung in einer Synthesefolge macht diese aber nicht automatisch redoxökonomisch, weil auch all die Redoxschritte Berücksichtigung finden müssen, die in der Erzeugung der Ausgangsmaterialien anfallen. Man sollte also nicht eine redoxneutrale Reaktion (oder Methode) als redoxökonomisch ansprechen. Jede einzelne Reaktion kann entweder ein Redoxschritt sein oder nicht. Der Begriff der Redoxökonomie bezieht sich vielmehr auf eine *vielfstufige* Synthesesequenz. Damit können durchaus mehrere nicht-redoxneutrale gerüstaufbauende Reaktionsschritte, die aus einfachen Startmaterialien Komplexität erzeugen, in einer redoxökonomischen Synthese zur Anwendung kommen. Dies hat direkt mit den Fortschritten der Synthesemethodik in den letzten Jahrzehnten zu tun: Zum Beispiel stellte Hendrickson fest, dass „oxidative oder reduktive Kupplungen ... nur selten in der Synthese nützlich sind, da sie in intermolekularen Reaktionen meist zu symmetrischen Dimeren führen“.<sup>[1]</sup> Dies mag um 1975 zutreffend gewesen sein, doch wird die gegenwärtige Situation durch diese Aussage nicht abgebildet, weil gerade Redox-Kupplungsreaktionen in den letzten Jahren erheblich verbessert worden sind. Inzwischen gibt es zahlreiche An-

wendungen von Redox-Kupplungen in der Totalsynthese, die Bücher füllen könnten, hier aber nicht aufgeführt werden (siehe Abschnitt 7). Es ist nicht die Absicht dieses Aufsatzes, solche Beispiele umfassend zu referieren oder irgend eine Methode besonders herauszustellen, vielmehr sollen Leitlinien herausgearbeitet werden, wie sich Redoxökonomie in der Totalsynthese komplexer Zielverbindungen erhöhen lässt.

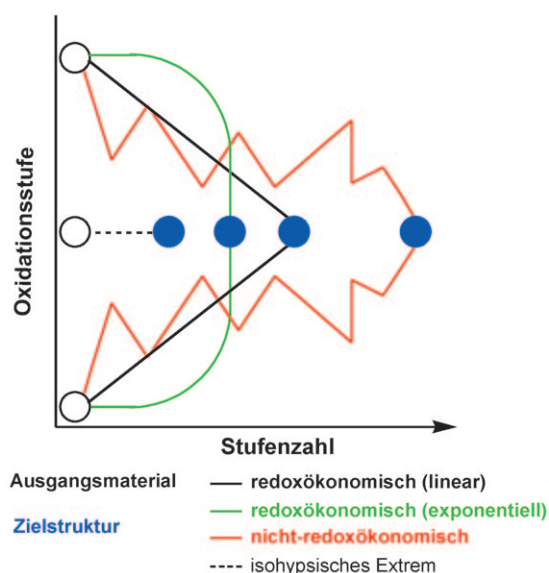
Zusammenfassend erkennt man, dass ein redoxneutraler Reaktionsschritt, wie wirkungsvoll er beim Molekülaufbau auch sein möge, eine Synthese nicht zwangsläufig redoxökonomisch macht. Genau so wenig macht die Anwendung von Redoxschritten eine Synthese allein deswegen redox-unökonomisch. Beide Arten von Reaktionsschritten können in einer redoxökonomischen Synthese Anwendung finden, wenn die Ausgangsmaterialien einfach zugänglich sind und die Anwendung zu einem wohlgeplanten raschen Anstieg der Komplexität führt. Redoxökonomie resultiert daher aus strategischen und taktischen Überlegungen, wenn die gesamte Synthesesequenz im Lichte dieser Konzepte analysiert wird. Dies zeigt sich bei der Diskussion der nachfolgend aufgeführten vielstufigen Synthesefolgen.

### 3. Redoxökonomische Synthesen

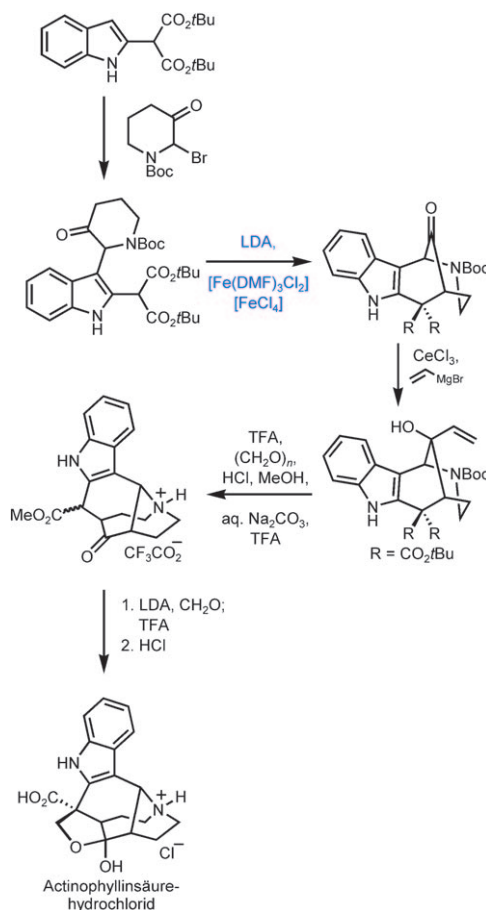
Anmerkung: In den nachfolgend dargestellten Synthesebeispielen sind klassische Oxidations- und Reduktionsschritte mit roter Farbe gekennzeichnet. Strategische Oxidations- und Reduktionsschritte sind in Blau hervorgehoben.

Die meisten Zielstrukturen der organischen Synthese enthalten Kohlenstoffatome in allen möglichen Oxidationsstufen. Insofern werden Veränderungen von Oxidationsstufen an irgendeiner Stelle der Synthesesequenz nötig, wenn man von einer vollständig isohypsischen Synthese absieht. Das Konzept der Redoxökonomie lässt eine einmalige Anpassung der Oxidationsstufe eines Kohlenstoffatoms zu, verbietet aber weitere Änderungen der Oxidationsstufe. Daraus resultiert die Einsicht, dass „der Gesamt oxidationsgrad von Zwischenstufen in einer Synthese linear im Zuge des Gerüstaufbaus ansteigen soll.“<sup>[5,7]</sup> Umgekehrt kann ein lineares Absenken der Oxidationsstufe (was seltener auftritt) ebenso wirkungsvoll sein. In dieser Weise lassen sich die am höchsten redoxökonomischen Synthesen von Zielstrukturen erreichen. Diese Überlegungen sind in Abbildung 1 für eine hypothetische Synthese schematisch zusammengefasst. Dargestellt sind die verschiedenen Veränderungen der Oxidationsstufe der Zwischenprodukte auf dem Weg von Ausgangsmaterialien verschiedener Oxidationsstufen zu einer Zielstruktur mit definierter Oxidationsstufe.

Die Anwendung der Konzepte der Redoxökonomie bietet den Vorteil, dass sich die Synthese komplexer Zielstrukturen derartig vereinfachen lässt, dass sie sich der Idealsynthese, wie sie von Hendrickson definiert wurde,<sup>[1]</sup> annähert. Man kann leicht zeigen, dass effiziente und kurze Synthesen durch einen hohen Grad an Redoxökonomie ausgezeichnet sind; ein Beispiel ist die nahezu isohypsische Synthese von Actinophyllinsäure durch Overman et al. (Schema 11).<sup>[34]</sup> In dieser Synthese ist fast jeder Schritt ge-



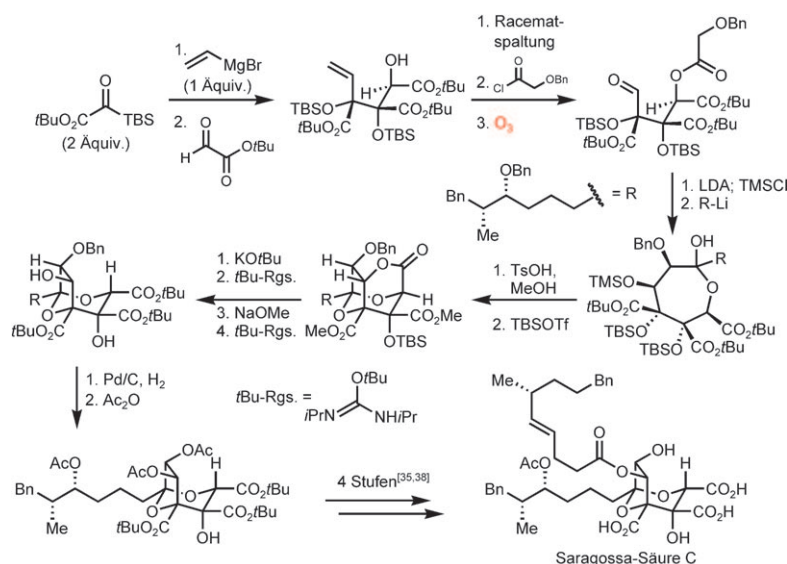
**Abbildung 1.** Eine schematische Darstellung der Redoxökonomie in einer Synthesefolge, angeregt durch Evans' Vorträge zu diesem Thema.<sup>[7]</sup>



**Schema 11.** Eine in hohem Maße redoxökonomische Synthese von Actinophyllinsäure.

rüstaufbauend – die Nutzung einer intramolekularen oxidativen Enolat-Kupplung und die Aza-Cope-Mannich-Kaska-





**Scheme 12.** Eine praktisch isohypsische Synthese von Saragossa-Säure C.

denreaktion führen zu einem besonders raschen Anstieg der Komplexität.

Dagegen ist es schwieriger zu zeigen, dass das Befolgen der Prinzipien der Redoxökonomie eine Synthese verkürzt. Hier verweisen wir auf die beispielhafte, nahezu isohypsische Synthese der Saragossa-Säure C<sup>[35]</sup> (Schema 12) durch Johnson et al., die explizit Änderungen der Oxidationsstufen vermeidet. Diese Synthese demonstriert die nur schwer zu realisierende Vorgehensweise, bei der die Oxidationsstufe der Ausgangsmaterialien so gewählt wurde, dass sie ohne weitere Redoxschritte bis zum Endprodukt erhalten bleibt. Die Synthese gelang so mit nur einem Oxidationsschritt bei einer Gesamtstufenzahl von 18. Im Vergleich dazu benötigten andere Synthesen der Saragossa-Säure C 22 Stufen mit 8 Redoxschritten,<sup>[36]</sup> 30 Stufen mit 11 Redoxschritten (einer davon strategisch)<sup>[37]</sup> und 36 Stufen mit 13 Redoxschritten (davon 2 strategisch).<sup>[38]</sup> Eine weitere Synthese der Saragossa-Säure A, die eine andere Seitenkette aufweist, benötigte 33 Stufen mit 8 Redoxstufen, von denen 3 strategisch waren.<sup>[39]</sup> Die Leistung der Johnson-Synthese ist angesichts des hohen Oxidationsgrades der Saragossa-Säure besonders eindrucksvoll.

Ein weiteres Beispiel für die Vorteile, die sich aus der Befolgung der Prinzipien der Redoxökonomie ergeben, findet sich in zwei Synthesen des Alkaloids Stenin. Die erste erfolgreiche Synthese<sup>[40]</sup> (Schema 13) musste Neuland erschließen. Man erkennt, wie das Substitutionsmuster des zentralen Sechsrings sorgfältig schrittweise aufgebaut wird. Da jede Teilaufgabe separat angegangen wird, kommt eine hohe Zahl an korrektiven Redoxschritten zusammen.

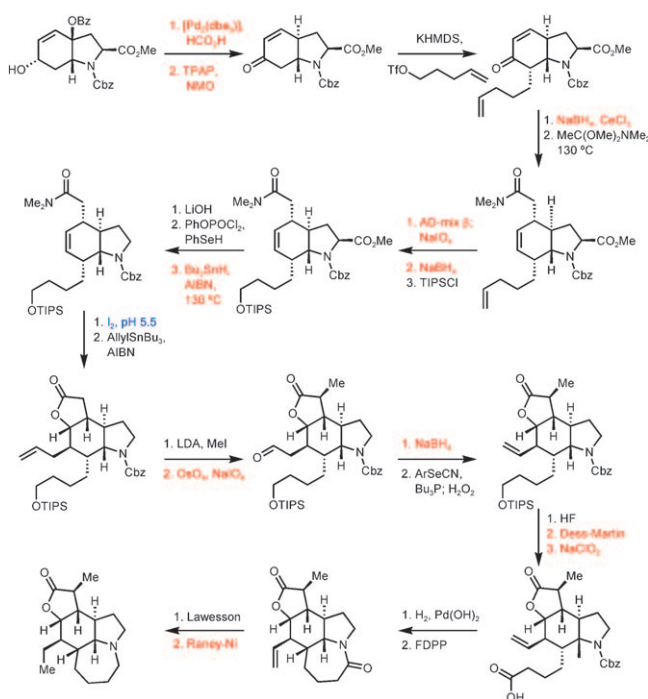
Zehn Jahre später, im 21. Jahrhundert, möchte man Synthesen viel stringenter ausführen, z.B. unter Einsatz von Kaskadenreaktionen und unter Ausnutzung von Atom-, Stufen- und Redoxökonomie. All dies findet man in der Stenin-Synthese<sup>[41]</sup> im Schema 14. Diese neue Stenin-Synthese gelang mit lediglich zwei Reduktionsschritten, von denen einer strategisch war.

Die Vorteile redoxökonomischer Synthesen werden auch deutlich, wenn man zwei Synthesen vergleicht, die eine bestimmte Substruktur in strategisch ähnlicher Weise angehen. Dies wird in Schema 15 am Beispiel ähnlich weit fortgeschrittener Zwischenstufen von Psychotrimin-Synthesen gezeigt. Sowohl Takayama et al. (Schema 15a)<sup>[42]</sup> als auch Baran et al. (Schema 15b)<sup>[43]</sup> entschieden sich dafür, die charakteristische N1(Indol)-C3(Indol)-Bindung zu Beginn ihrer Totalsynthese aufzubauen. Die größere Zahl an Redoxschritten in der ersten genannten Synthese macht diese Route deutlich weniger effizient.

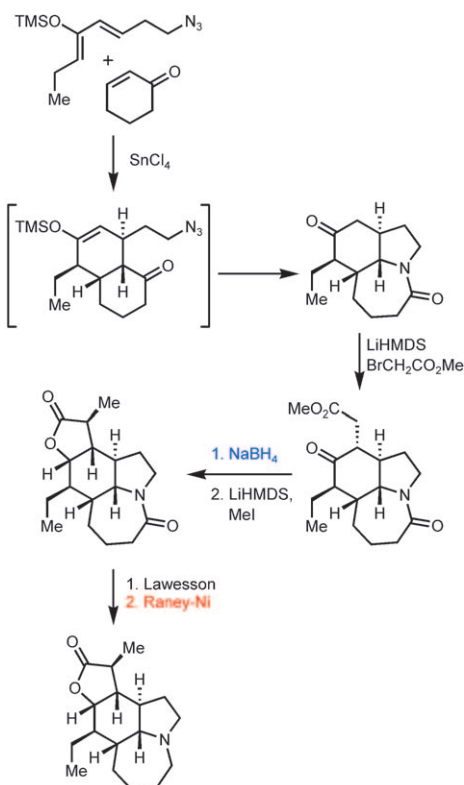
#### 4. Leitgedanken: linearer Anstieg/Verringerung der Oxidationsstufen

Wenn man in der Oxidationsstufe einer funktionellen Gruppe zu hoch oder zu niedrig geht (wie in Schema 1), braucht es direkt anschließend oder später eine entsprechende Korrektur. Um diese zu vermeiden, ist es besser, die Oxidationsstufe eines Kohlenstoffatoms schrittweise zu ändern, sodass man gerade die richtige Oxidationsstufe erreicht, aber nicht mehr oder weniger. Weiterhin sollte man diese Oxidationsschritte an später Stelle in die Synthesesequenz einplanen, weil so die Notwendigkeit, diese oder andere funktionelle Gruppen schützen zu müssen, vermieden wird. Ein solches Vorgehen ist anhand des Aufbaus der Spirohydroxyimidazolin-Einheit der Axinellamine dargelegt:

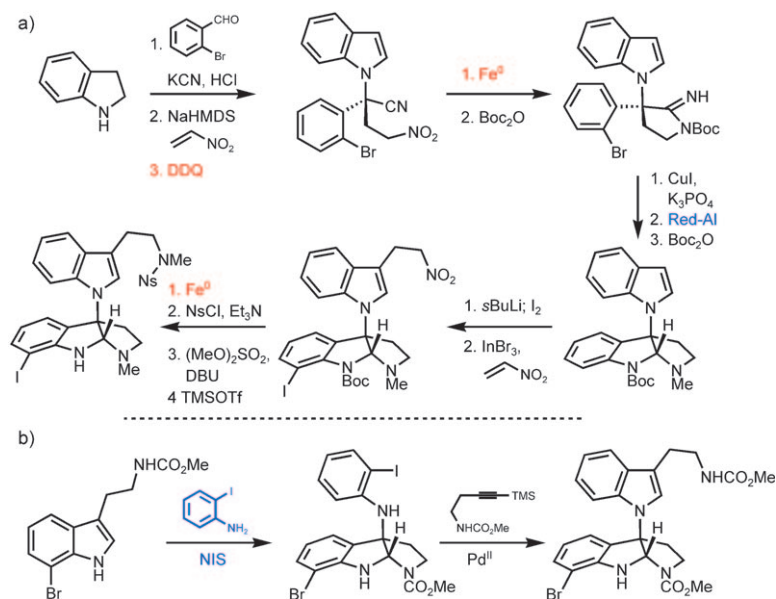
In der ersten Route von Overman und Lanman<sup>[44]</sup> (Schema 16a) ist der Ausgangspunkt ein Imidazolinon, dessen Oxidationsstufe reduziert werden muss. Zu diesem



**Scheme 13.** Die erste Synthese von Stenin.

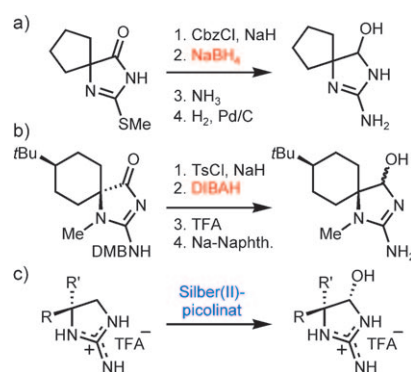


**Schema 14.** Eine Stenine-Synthese des 21. Jahrhunderts.



**Schema 15.** Schlüsselschritte zweier Psychotrimine-Synthesen.

Zweck musste eine Benzyloxycarbonyl-Schutzgruppe eingeführt und später wieder abgespalten werden. Auch die zweite Route von Romo und Tang<sup>[45]</sup> (Schema 16b) geht von einem N-geschützten Aminoimidazolinon aus. Um die notwendige Reduktion zu ermöglichen, musste die zweite Stickstoff-Funktion als Tosylamid geschützt werden. Am Schluss wurde aus einer simplen Reduktion eine Folge mit drei zusätzlichen Schutzgruppenschritten!



**Schema 16.** Zugänge zum Spirohydroxyimidazolin-Ring der Axinellamine.

Schema 16c beschreibt die jüngste Axinellamine-Synthese von Baran et al.<sup>[46a]</sup> bei der die Oxidationsstufe des Imidazolin-Ringes während des Großteils der Synthesefolge niedrig gehalten wurde. Erst drei Schritte vor dem Abschluss wurde das Imidazolin zum Spirohydroxyimidazolin oxidiert. Dies gelang dank der glücklichen Wahl des richtigen Oxidationsmittels, Silberpicolinat, das weder eine Überoxidation herbeiführte, noch Schutzgruppen an anderer Stelle der Axinellamine-Struktur nötig machte.<sup>[46b]</sup>

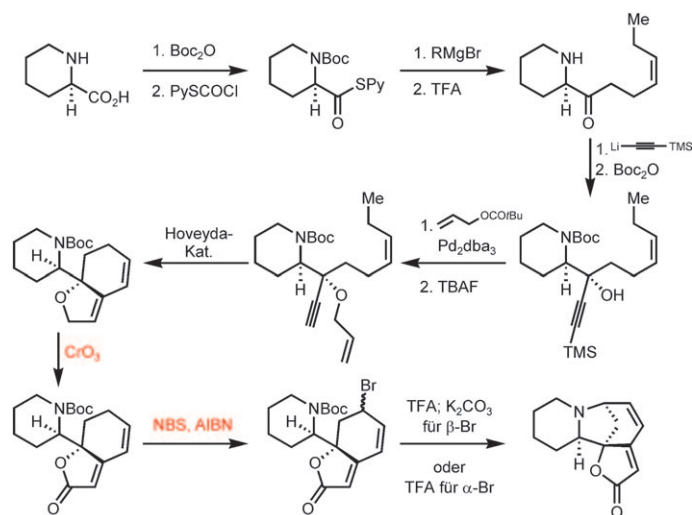
Eine funktionelle Gruppe in einem separaten Oxidationsschritt einzuführen, entspricht nicht den Kriterien von Hendrickson für eine ideale Synthese, vielmehr spiegelt es den gegenwärtigen Stand der Synthesemethodik wider. Denn es ist in der Tat vorteilhafter, eine funktionelle Gruppe spät in der Synthesefolge einzuführen, als sie früh im Zuge gerüstaufbauender Reaktionen zu generieren und sie anschließend Chemo- und Stereoselektivitätsproblemen auszusetzen. Zwei Synthesen, eine von Allosecurin und die andere des natürlichen Antipoden, Viroallosecurin, zeigen die Vorteile einer späten Einführung funktioneller Gruppen auf. Die Synthese von Viroallosecurin (Schema 17)<sup>[47]</sup> baut zunächst den Großteil des Molekülgerüsts auf, bevor zwei Oxidationsschritte der abschließenden Ringschlussreaktion vorangehen.

Die zweite Synthese (Schema 18)<sup>[48]</sup> basiert auf einem längeren methodenorientierten Anmarschweg zum Ausgangspunkt. Dann folgt eine Reihe von Umfunktionalisierungsschritten, mit denen zuerst ein Vinylketon und dann die Butenolid-Einheit aufgebaut werden. Die Synthese wird durch eine Ringschlussmetathese und

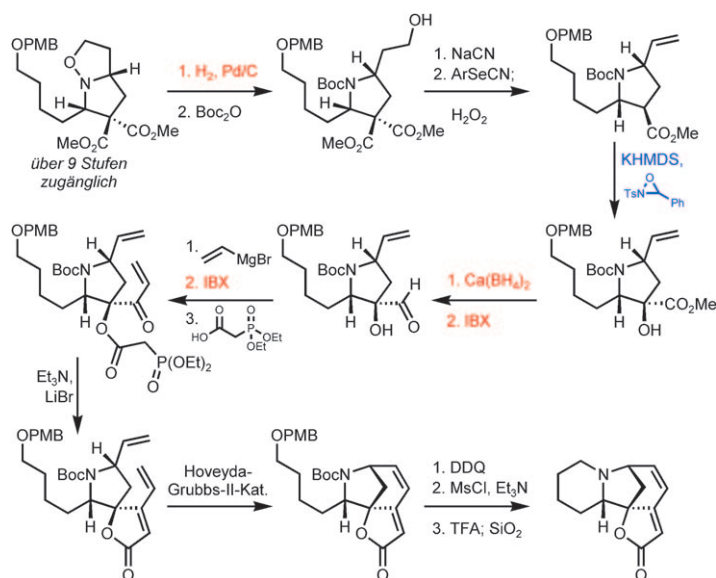
einen klassischen Ringschluss des Piperidin-Ringes abgeschlossen.

Im Vergleich der beiden Synthesen zeigt sich die Fokussierung der ersten Synthese, die einen raschen Anstieg der Komplexität durch die Enin-Metathese realisiert. Erst dann wird in zwei Oxidationsschritten die korrekte Oxidationsstufe in einem linearen Anstieg erreicht. Demgegenüber verläuft die zweite Synthese über eine ganze Folge von Redoxschrit-





Schema 17. Totalsynthese von Viraloalosecurinin.

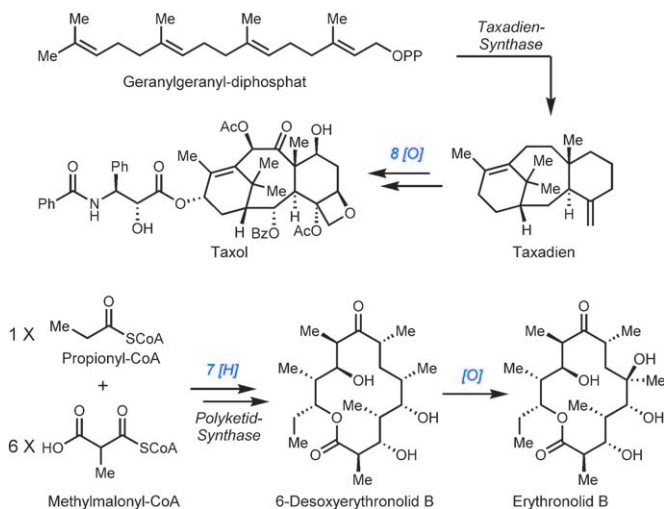


Schema 18. Totalsynthese von Alloalosecurinin.

ten. Die entsprechende niedrigere Redoxökonomie belastet diesen Zugang zu den Securina-Alkaloiden.

### 5. Leitgedanken: biomimetische Synthesen

Die Natur demonstriert nahezu perfekte Redoxökonomie in der Biosynthese komplexer Naturstoffe, ohne dabei in das Extrem isohypsischer Synthesen zu verfallen. Zwei Biosynthesen, die der Naturstoffe Taxol und Erythronolid B, sind beispielhaft in Schema 19 aufgeführt. Im Falle von Taxol wird Geranylgeranyl-diphosphat durch Taxadien-Synthase in das tricyclische Taxadien umgewandelt.<sup>[49]</sup> Diese Grundstruktur wird dann an acht Stellen durch eine Reihe von Cytochrom-P450-abhängigen Enzymen linear zu Taxol oxidiert. Erythronolid B bietet ein Beispiel für den entgegengesetzten Fall, in dem Propionyl-CoA und sechs Methylmalonyl-CoA-Ein-



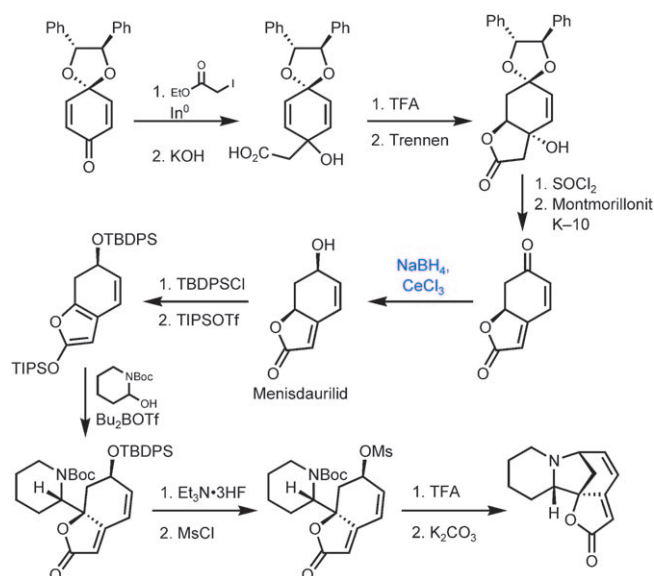
Schema 19. Vergleich des linearen Anstiegs und der linearer Absenkung der Oxidationsstufen in die Biosynthese von Naturstoffen.

heiten durch eine Polyketid-Synthase in einer Sequenz umgesetzt werden, in der sich die gerüstaufbauenden Schritte mit sieben Reduktionsschritten abwechseln und so 6-Desoxyerythronolid B ergeben.<sup>[50]</sup> In der Polyketid-Synthase nutzt die Natur damit eine Sequenz linearer Reduktionsschritte, um sowohl die korrekten Oxidationsstufen als auch die relative Konfiguration der Stereozentren zu garantieren. In der Biosynthese von Erythronolid B folgt abschließend eine Cytochrom-P450-vermittelte Hydroxylierung an C-6, um diese Hydroxygruppe stereospezifisch einzuführen.

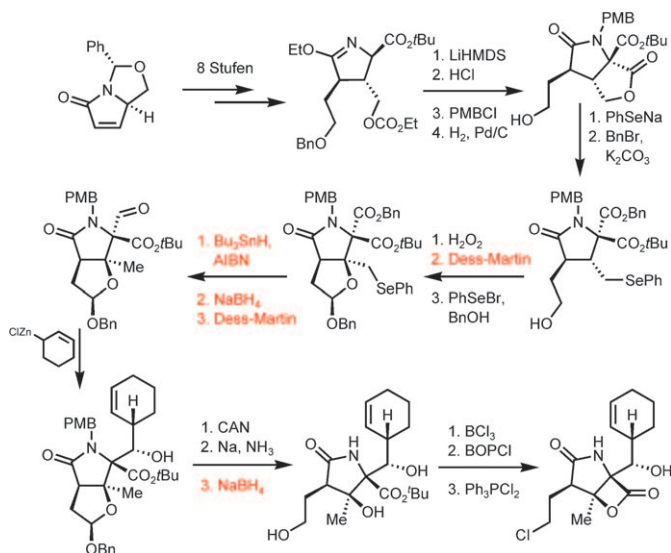
Eine Übertragung der Reaktionsfolgen aus bekannten oder postulierten Biosynthese-Schemata in die Naturstoff-synthese (biomimetische Totalsynthese) sollte deswegen zu redoxökonomischen Synthesen führen, zumindest für den Teil der Reaktionssequenz, der sich an der Biogenese orientiert.

Wenn man bei Synthesen von Alloalosecurinin bleibt, lässt sich dies an einer kürzlich veröffentlichten biomimetischen Synthese<sup>[51]</sup> aufzeigen. Die in Schema 20 wiedergegebene Synthese verläuft über Menisdaurilid, die angenommene Biosynthese-Vorstufe von Alloalosecurinin. Die Synthese von Menisdaurilid geht von käuflichem Benzochinon aus.<sup>[51a]</sup> Insofern war ein C-Atom in einer zu hohen Oxidationsstufe und musste im letzten Schritt der Menisdaurilid-Synthese reduziert werden. Dagegen waren in der anschließenden biomimetischen Umwandlung von Menisdaurilid in Alloalosecurinin<sup>[51b]</sup> keine weiteren Redoxoperationen nötig, sodass diese Synthese genauso effizient ist, wie die im Schema 17.

Ein weiteres Beispiel betrifft die Synthese von Salinosporamid A, die wegen des hohen Oxidationsgrades und der Anwesenheit fünf benachbarter Stereozentren (davon zwei quaternär) herausfordernd ist. Dazu kommt die Anwesenheit der empfindlichen  $\beta$ -Lacton-Einheit. Die ersten Synthesebemühungen, zu Salinosporamid A zu gelangen, konzentrierten sich auf die stereochemischen Probleme. Eine eindrucksvolle Lösung zum Aufbau der beiden benachbarten quaternären Stereozentren ist in Schema 21 vorgestellt.<sup>[52]</sup> Diese Synthese ist durch fünf gerüstaufbauende Schritte, sieben Redox-



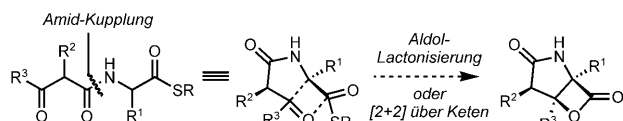
**Scheme 20.** Biomimetische Totalsynthese von Allosecurin.



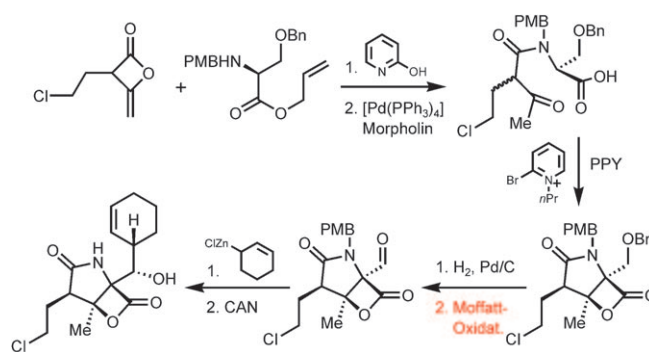
**Scheme 21.** Eine eindrucksvolle stereoselektive Synthese von Salinosporamid A.

transformationen und neun Schutzgruppenoperationen gekennzeichnet. Die Natur baut jedoch Salinosporamid A und verwandte Stoffe sehr viel direkter auf, wie der vorgeschlagene<sup>[53]</sup> Biosyntheseweg nahelegt (Schema 22).

Dieses Schema diente als Vorlage für eine biomimetische Synthese von Salinosporamid A, die einen erstaunlich direkten Zugang zu diesem Ziel erschloss (Schema 23)<sup>[53]</sup> und nur



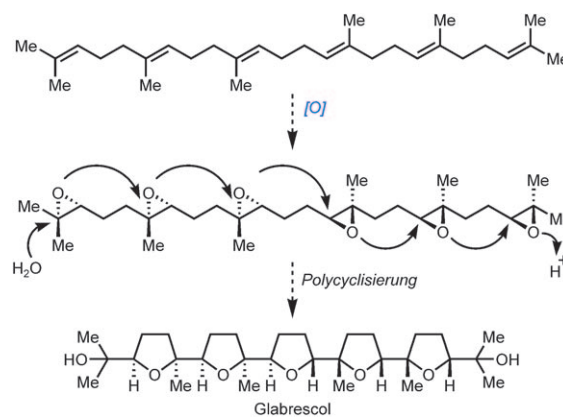
**Scheme 22.** Vorgeschlagene Biogenese von Salinosporamid A.



**Scheme 23.** Biomimetische Totalsynthese von Salinosporamid A.

einen kontrollierten Oxidationsschritt und gerade mal drei Schutzgruppenoperationen umfasst.

Ein weiteres interessantes Beispiel bieten die Synthesen von Glabrescol, dessen Biosynthese über eine sechsfache Oxidation von Squalen zu einem einzigen Stereoisomer verlaufen dürfte (Schema 24).<sup>[54]</sup> Eine Cyclase könnte diese Zwischenstufe dann in einem Schritt in Glabrescol überführen.



**Scheme 24.** Vorgeschlagene Biogenese von Glabrescol.

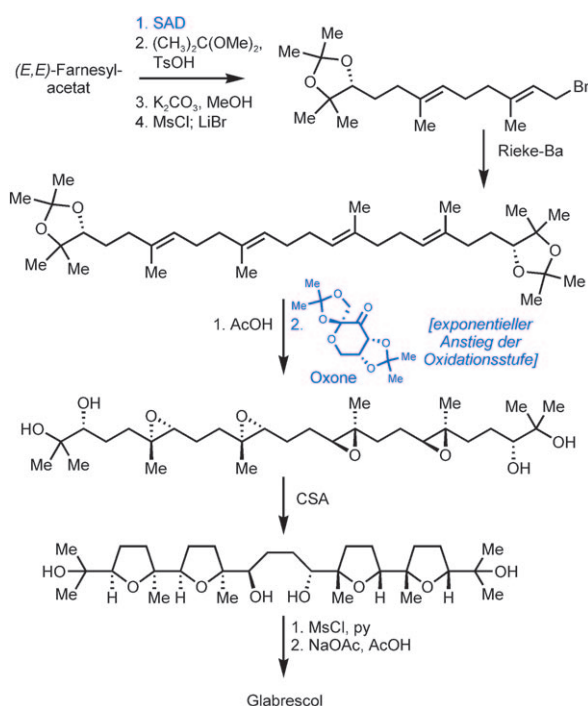
Eine Synthese von Corey et al.,<sup>[55]</sup> die sich an diesem Vorbild orientierte, schaffte es, das Synthesziel mit nur zwei Oxidationsschritten zu erreichen, von denen ein Schritt als ein *exponentieller* Anstieg der Oxidationsstufe angesehen werden kann, weil in ihm vier Einzeloxydationen zusammengefasst sind (Schema 25).

Eine andere Synthese von Glabrescol, die sich nur wenig an der Biosynthese orientierte, erweist sich mit zwei Reduktions- und drei Oxidationsschritten als substanziell länger (Schema 26).<sup>[56]</sup>

Die Beispiele in den Schemata 20, 23 und 25 machen deutlich, dass biomimetische Synthesen die Chance bieten, ein hohes Maß an Redoxökonomie zu erreichen.

## 6. Redoxökonomie in der Verfahrensforschung

Möglicherweise finden sich die größten Experten der Redoxökonomie unter den Chemikern der Verfahrensforschung.

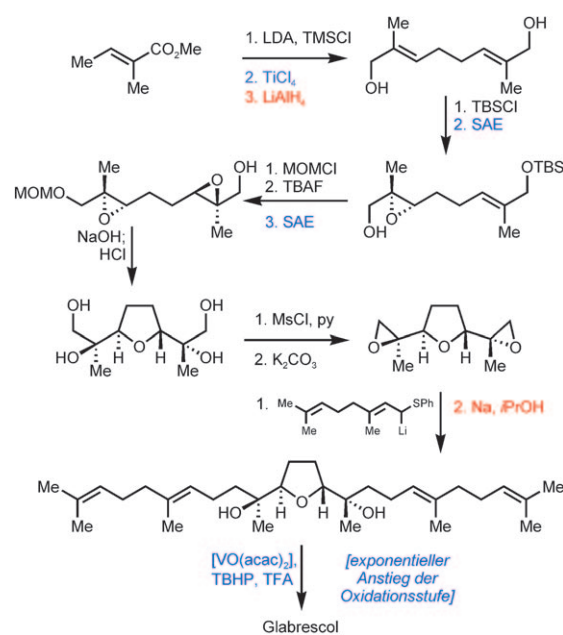


**Scheme 25.** Biogenese-inspirierte Synthese von Glabrescol.

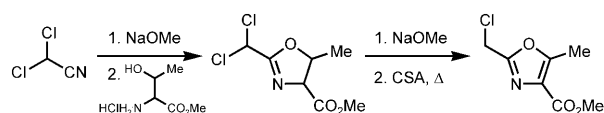
schung, die bemerkenswert elegante Synthesen kleinerer und größerer Moleküle entwickeln. Während sich die Syntheserouten der Medizinalchemiker mehr auf Diversität und Geschwindigkeit bei der Suche neuer Leitstrukturen ausrichten, muss ein Verfahrensschemiker davon ausgehend – oder von grundauf – neue Syntheserouten finden, die den Ansprüchen der Atom-, Stufen- und Redoxökonomie genügen.

So wurde z.B. bei Verfahrensstudien zu GW475151 ein kreativer isohypsischer Weg zu funktionalisierten Oxazolen entwickelt. Statt den Heterocyclus über Redoxmethoden aufzubauen, brachten die Forscher die richtige Oxidationsstufe mit dem Ausgangsmaterial ein und realisierten eine „Übertragung der Oxidationsstufen“ durch das Molekülgerüst (Scheme 27).<sup>[57]</sup>

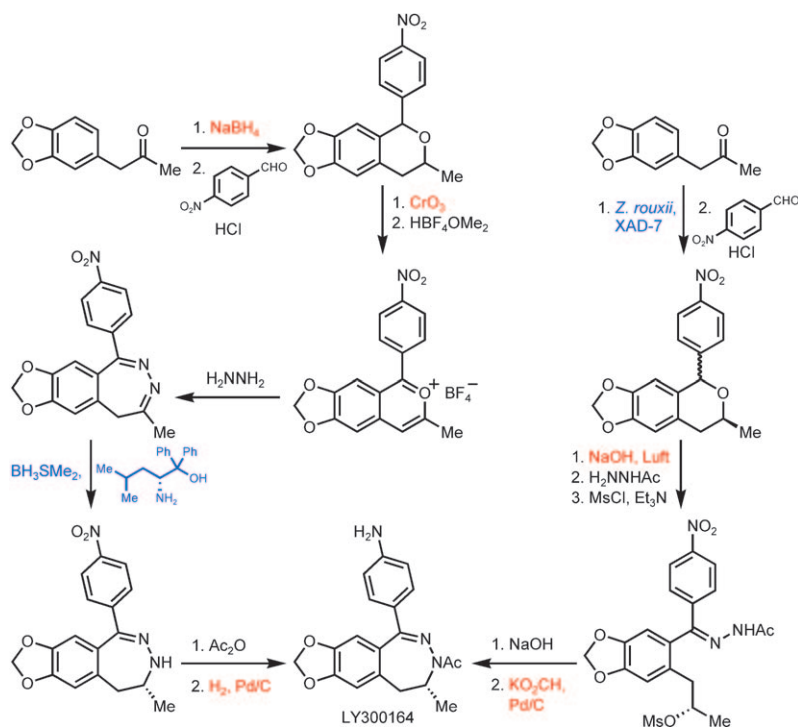
Wissenschaftler bei Eli Lilly suchten eine produktionsgängige Synthese von LY300164, einem Wirkstoff zur Behandlung von Epilepsie und anderen Erkrankungen des Nervensystems. Die bereits verbesserte Route der medizinischen Forschung findet sich im Schema 28 links. In dieser Route wird die Oxidationsstufe des Benzodiazepins nur umständlich erreicht, wobei die Carbonylgruppe des Ausgangsmaterials zweimal ihre Oxidationsstufe wechselt. Nach anfänglicher Reduktion und Oxidation wird eine Auxiliär-vermittelte stereoselektive Reduktion eingesetzt, die zum Aufbau des einzigen Stereozentrums strategisch ist. Die Route der Verfahrensentwicklung (Schema 28, rechts) be-



**Scheme 26.** Eine zweite Totalsynthese von Glabrescol.



**Scheme 27.** Eine Übertragung der Oxidationsstufen im Rahmen einer Oxazol-Synthese.

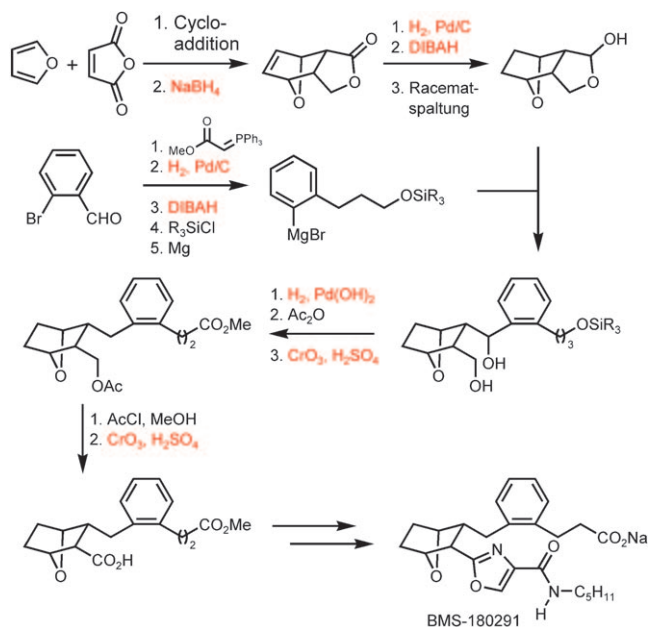


**Scheme 28.** Routen der medizinischen Chemie (links) und der Verfahrensentwicklung (rechts) zu LY300164.



ginnt mit einer stereoselektiven Reduktion der Carbonylgruppe und macht damit weitere Redox-Änderungen an diesem C-Atom überflüssig. So konnte durch den Wegfall unnötiger Redoxschritte die Gesamtausbeute von 14% auf 55% gesteigert werden.<sup>[58]</sup>

Die ursprüngliche Syntheseroute zu einer Vorstufe von BMS-180291, einem Antagonisten des Thromboxan-A<sub>2</sub>-Rezeptors, ist in Schema 29 gezeigt.<sup>[59]</sup> Dabei bedingte der viel-



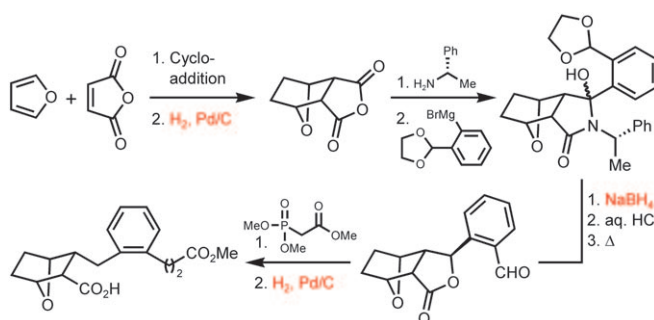
**Schema 29.** Ursprüngliche Synthese einer Vorstufe für BMS-180291.

zählige Gebrauch von Redoxschritten (acht sind gezeigt) eine unakzeptable Gesamtausbeute von 3%. Man beachte den Verlauf der Oxidationsstufe der Carboxylgruppe im gesuchten Zwischenprodukt. Während dieses Kohlenstoffatom bereits im Ausgangsmaterial (Maleinsäureanhydrid) auf der richtigen Oxidationsstufe ist, wird es in der ursprünglichen Synthese auf der Oxidationsstufe eines Alkohols durchgereicht, um abschließend reoxidiert zu werden.

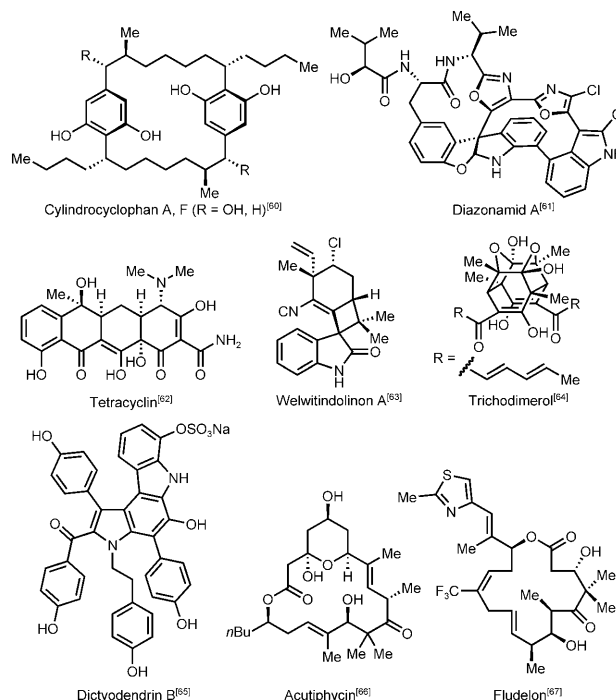
Die Route der Verfahrensentwicklung verringerte die Zahl der Redoxschritte auf drei. Dies gelang durch eine selektive Umwandlung nur einer der beiden Anhydrid-Carbonylgruppen sowie durch eine kombinierte Hydrierung des Olefins und der hydrierenden Spaltung einer benzylichen Ethergruppe im abschließenden Schritt (Schema 30).

## 7. Weiterführende Lektüre

Insofern dieser Aufsatz eine Einführung in die Gedankenwelt der Redoxökonomie sein soll und keine umfassende Darstellung der Methoden und Synthesen bieten kann, mussten viele relevante Beispiele ausgespart werden. Deswegen möchten wir den Leser ermuntern, weitere in der Literatur beschriebene Synthesen mit speziellem Blick auf die Redoxökonomie zu analysieren. Ausgewählte Beispiele redoxökonomischer Totalsynthesen finden sich im Schema 31.



**Schema 30.** Synthese einer Vorstufe für BMS-180291 aus der Verfahrensentwicklung.



**Schema 31.** Zum Eigenstudium empfohlene redoxökonomische Totalsynthesen.

Es gibt zahlreiche übergangsmetallkatalysierten Kuppelungsreaktionen, die ohne eine vorhergehende Funktionalisierung (z.B. Halogenierung oder stöchiometrische Metallierung) auskommen. Dies sind redoxneutrale gerüstaufbauende Reaktionen.<sup>[68]</sup> Dazu zählt auch das sich stürmisch entwickelnde Gebiet der C-H-Aktivierung<sup>[69]</sup> oder das der Nachbargruppen-gesteuerten Metallierung.<sup>[70]</sup> Die Beliebtheit der Gold-Katalyse in gerüstaufbauenden Reaktionen<sup>[71]</sup> basiert gerade auf der Abneigung von Gold, sich in oxidative Additionen bzw. reduktive Eliminierungen einzuspannen zu lassen. Redoxökonomische Synthesen können also von derartigen Reaktionen nachhaltig profitieren.

## 8. Wie lässt sich Redoxökonomie erreichen?

Wie lassen sich die Ideen der Redoxökonomie in der Praxis der Planung und Durchführung von Totalsynthesen

umsetzen? Nach Corey<sup>[72]</sup> führt „die Anwendung wiederholter Zyklen von Wahrnehmung und logischer Analyse auf das Synthesziel und den Wissenspool der Chemie zur Entwicklung von Konzepten zur Lösung von Syntheseproblemen“. Damit eine derartige Lösung auch redoxökonomisch ist, sollten vier Aspekte in Betracht gezogen und in die Denkzyklen eingebracht werden:

- Man sollte die Möglichkeit prüfen, ob sich redoxneutrale Alternativreaktionen bieten, um ohnehin geplante Umsetzungen an den selben Ausgangsmaterialien zu realisieren, wie etwa die Wahl einer Iridium-katalysierten Transferaminierung eines Alkohols statt dessen Oxidation mit anschließender reduktiver Aminierung. Jeder vorgesehene Redoxschritt der geplanten Synthese sollte daraufhin überprüft werden, ob es alternative Reaktionen gibt, die diesen Redoxschritt überflüssig machen.
- Man sollte das Konzept der Redoxökonomie taktisch einsetzen, um einen Wechsel zu andersartigen Ausgangsmaterialien zu prüfen, ohne eine grundlegende Änderung der geplanten Synthesestrategie zu bedingen. Dies könnte z.B. wie zuvor ausgeführt bedeuten, einen Allylalkohol über Kreuzmetathese oder direkte Allyloxidation statt des Weges über einen Aldehyd zu generieren.
- Die Abfolge der Syntheseschritte sollte geprüft werden, um funktionelle Gruppen zum optimalen Zeitpunkt einzuführen, damit chemo-unselektive Reaktionen vermieden werden, die zu Schutzgruppen- oder korrektiven Redoxschritten Anlass geben. Das Beispiel der Glabrescol-Synthese zeigt, wie die intelligente Choreographie des Polyepoxidierungsschrittes die Zahl der Epoxidierungsschritte auf eins reduziert.
- Die markanteste Erhöhung der Redoxökonomie (allerdings von vorneherein nur schwer zu planen) liegt in der Prüfung der *Konnektivität* des Zielmoleküls und der Identifizierung präzedenzloser Retrosyntheschnitte, die die Vorwärtssynthese signifikant vereinfachen, ohne Abstriche bei den Oxidationsstufen der Ausgangsmaterialien oder Zwischenprodukte machen zu müssen. Die Entdeckung einer direkten Indol-Anilin-Kupplung bei der Psychotrimin-Synthese<sup>[43]</sup> illustriert dieses Vorgehen.

## 9. Zusammenfassung und Ausblick

Eine Ausrichtung auf Redoxökonomie dürfte die Praxis der Synthese in der organischen Chemie beträchtlich verändern. Die Ökonomie der Syntheseplanung kann sich gleichzeitig an den Zielen einer Atom-, Stufen- und Redoxökonomie orientieren. Bei Atomökonomie<sup>[2]</sup> geht es darum, abfallreiche Schritte zu vermeiden und Katalysatoren einzusetzen, um das Synthesziel effizient zu erreichen. Bei der Stufenökonomie<sup>[3]</sup> betrachtet man die gesamte Synthesesequenz aus einem eher makroskopischen Blickwinkel und strebt eine generelle Verkürzung der Synthese durch den Einsatz von Reaktionen an, die die Komplexität rasch ansteigen lassen. Das Ziel der Redoxökonomie ist es, unnötige nicht-strategische Redox-Umformungen in einer Synthese zu vermeiden. Wenn die Oxidationsstufe einer Zwischenstufe verändert werden muss, dann sollte die Veränderung linear

oder exponentiell, aber gleichgerichtet während der Synthese erfolgen, ohne über das Ziel hinauszuschießen und damit einen weiteren Redoxschritt zu verursachen. Die ideale Synthese sollte von der Beachtung aller drei Ökonomien profitieren. Nur wenn man diese Prinzipien konsequent und bewusst in die Planung einer Synthese einbringt, wird Totalsynthese innovativ und erfindungsreich gelingen.

## Abkürzungen

Ac	Acetyl
acac	Acetylacetonyl
AIBN	2,2'-Azobis(2-methylpropionitril)
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl
Bz	Benzoyl
CAN	Cer(IV)-ammoniumnitrat
Cbz	Benzyloxycarbonyl
CoA	Coenzym A
Cp	Cyclopentadienyl
CSA	Camphersulfonsäure
dba	1,5-Diphenyl-1,4-pentadien-3-on
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon
Dess-Martin	1,1,1-Tris(acetoxy)-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3-(1 <i>H</i> )-on
DIBALH	Diisobutylaluminiumhydrid
DMB	3,4-Dimethoxybenzyl
dppe	1,2-Bis(diphenylphosphanyl)ethan
FDPP	Pentafluorphenyldiphenylphosphinat
HMDS	Hexamethyldisilazan
IBX	<i>o</i> -Iodoxybenzoesäure
kat.	katalytisch
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid
Lawesson	2,4-Bis(4-methoxyphenyl)-1,3-dithia-2,4-diphosphetan-2,4-disulfid
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LiHMDS	Lithiumhexamethyldisilazid
Ms	Methansulfonyl
NaHMDS	Natriumhexamethyldisilazid
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NIS	<i>N</i> -Iodsuccinimid
NMO	4-Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
Ns	Nitrobenzolsulfonyl
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl
Py	Pyridin
Red-Al	Natrium-Bis(2-methoxyethoxy)aluminiumhydrid
SAD	asymmetrische Sharpless-Dihydroxylierung
SAE	asymmetrische Sharpless-Epoxidierung
TBAF	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumfluorid
TBHP	<i>tert</i> -Butylhydroperoxid
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
Tf	Trifluormethansulfonyl
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran

TIPS	Triisopropylsilyl
TMS	Trimethylsilyl
TPAP	Tetra- <i>n</i> -propylammonium-perruthenat
Ts	4-Toluolsulfonyl

Eingegangen am 13. Dezember 2008,  
veränderte Fassung am 29. Januar 2009  
Online veröffentlicht am 17. März 2009

- [1] J. B. Hendrickson, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5784–5800.
- [2] a) B. M. Trost, *Science* **1991**, *254*, 1471–1477; b) B. M. Trost, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 285–307; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 259–281.
- [3] P. A. Wender, M. P. Croatt, B. Witulski, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7505–7511.
- [4] Übersichten siehe: a) R. W. Hoffmann, *Synthesis* **2006**, 3531–3541; b) I. S. Young, P. S. Baran, *Nat. Chem.* **2009**, eingereicht.
- [5] P. S. Baran, T. J. Maimone, J. M. Richter, *Nature* **2007**, *446*, 404–408.
- [6] J. M. Richter, Y. Ishihara, T. Masuda, B. W. Whitefield, T. Llamas, A. Pohjakallio, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17938–17954.
- [7] D. A. Evans, z.B. Vortrag am Scripps Research Institute, 12. Februar 2004.
- [8] a) In der häufig zitierten Tropinon-Synthese von Robinson<sup>[8b]</sup> wurden die genannten Konzepte, wie auch das der biomimetischen Synthese und der retrosynthetischen Analyse vor bereits fast hundert Jahren eingeführt. Insofern ist es wichtig, diese Gedanken wieder ans Licht zu bringen, um die Kunst der Synthese kritisch zu analysieren und weiter voran zu bringen; b) R. Robinson, *J. Chem. Soc.* **1917**, 762–768.
- [9] J. B. Hendrickson, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 6847–6854.
- [10] a) R. Noyori, *Acta Chem. Scand.* **1996**, *50*, 380–390; „Carbonyl Hydrogenation“; b) T. Ohkuma, R. Noyori in *Transition Metals for Organic Synthesis*, Bd. 2 (Hrsg.: M. Beller, C. Bolm), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, S. 29–112.
- [11] E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551–5553.
- [12] a) A. B. Zaitsev, H. Adolfsson, *Synthesis* **2006**, 1725–1776; b) „Asymmetric Dihydroxylation“: H. C. Kolb, K. B. Sharpless in *Transition Metals for Organic Synthesis*, Bd. 2 (Hrsg.: M. Beller, C. Bolm), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, S. 275–297.
- [13] Der Ausdruck „redoxneutral“ taucht im Titel von Lit. [14] auf.
- [14] A. Labonne, L. Zani, L. Hintermann, C. Bolm, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5704–5708.
- [15] J. Pospisil, I. Markó, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5983–5986.
- [16] R. R. Leleti, B. Hu, M. Prashad, O. Repic, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8505–8507.
- [17] a) „Olefin Cross Metathesis“: A. K. Chatterjee in *Handbook of Metathesis*, Bd. 2 (Hrsg.: R. H. Grubbs), Wiley-VCH, Weinheim, **2003**, S. 246–295; b) A. K. Chatterjee, T.-L. Choi, D. P. Sanders, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11360–11370; c) V. A. Keller, I. Kim, S. D. Burke, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 737–740.
- [18] a) M. S. Chen, M. C. White, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1346–1347; b) T. Mitsudome, T. Umetami, N. Nosaka, K. Mori, T. Mizugaki, K. Ebitani, K. Kaneda, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 495–499; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 481–485; c) K. J. Fraunhofer, D. A. Bachovchin, M. C. White, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 223–226.
- [19] E. Winterfeldt, *Synthesis* **1975**, 617–630.
- [20] J. Singh, N. Satyamurthi, I. S. Aidhen, *J. Prakt. Chem.* **2000**, *342*, 340–347.
- [21] T. Fukuyama, S.-C. Lin, L. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7050–7051.
- [22] L. Hintermann, A. Labonne, *Synthesis* **2007**, 1121–1150.
- [23] I. Ojima, C.-Y. Tsai, M. Tzamarioudaki, D. Bonafoux, *Org. React.* **2000**, *56*, 1–354.
- [24] a) „Isomerization of Carbon–Carbon Double Bonds“: S. Akutagawa in *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Bd. 2 (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. S. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Heidelberg, **1999**, S. 813–830; b) B. M. Trost, R. C. Livingston, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11970–11978.
- [25] a) K. Zeitler, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7674–7678; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7506–7510; b) H. U. Vora, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13796–13797.
- [26] N. T. Reynolds, J. Read de Alaniz, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9518–9519.
- [27] a) K. Tanaka, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1677–1679; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1607–1609; b) L.-L. Wei, L.-M. Wei, W.-B. Pan, M.-J. Wu, *Synlett* **2004**, 1497–1502.
- [28] a) S. Omura, T. Fukuyama, J. Horiguchi, Y. Murakami, I. Ryu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14094–14095; b) F. Shibahara, J. F. Bower, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14120–14122.
- [29] Eine informative Übersicht über sowohl interne als auch externe Wasserstofftransferkupplungen findet sich bei: J. F. Bower, I. S. Kim, R. L. Patman, M. J. Krische, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 36–48; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 34–46.
- [30] a) O. P. Törmäkangas, A. M. P. Koskinen, *Recent Res. Dev. Org. Chem.* **2001**, *5*, 225–255; b) D. A. Evans, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6447–6449.
- [31] P. J. Black, G. Cami-Cobeci, M. G. Edwards, P. A. Slatford, M. K. Whittlesey, J. M. J. Williams, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 116–125.
- [32] a) C. Löfberg, R. Grigg, M. A. Whittaker, A. Keep, A. Derrick, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8023–8027; b) K. Fujita, Z. Li, N. Ozeki, R. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2687–2690.
- [33] Für ein weiteres Beispiel siehe: F. Shibahara, J. F. Bower, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6338–6339.
- [34] C. L. Martin, L. E. Overman, J. M. Rohde, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7568–7569.
- [35] D. A. Nicewicz, A. D. Satterfield, D. C. Schmitt, J. S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17281–17283.
- [36] D. A. Evans, J. C. Barrow, J. L. Leighton, A. J. Robichaud, M. Sefkow, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 12111–12112.
- [37] S. Nakamura, Y. Hirata, T. Kurosaki, M. Anada, O. Kataoka, S. Kitagaki, S. Hashimoto, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5509–5513; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5351–5355.
- [38] a) E. M. Carreira, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10825–10826; b) E. M. Carreira, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8106–8125.
- [39] a) K. C. Nicolaou, E. W. Yue, Y. Naniwa, F. De Riccardis, A. Nadin, J. E. Leresche, S. La Greca, Z. Yang, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2306–2309; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2184–2187; b) K. C. Nicolaou, A. Nadin, J. E. Leresche, S. La Greca, T. Tsuru, E. W. Yue, Z. Yang, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2309–2312; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2187–2190; c) K. C. Nicolaou, A. Nadin, J. E. Leresche, E. W. Yue, S. La Greca, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2312–2313; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2190–2191.
- [40] P. Wipf, Y. Kim, D. M. Goldstein, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11106–11112.
- [41] Y. Zeng, J. Aubé, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15712–15713.
- [42] Y. Matsuda, M. Kitajima, H. Takayama, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 125–128.
- [43] T. Newhouse, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10886–10887.
- [44] B. A. Lanman, L. E. Overman, *Heterocycles* **2006**, *70*, 557–570.
- [45] L. Tang, D. Romo, *Heterocycles* **2007**, *74*, 999–1008.
- [46] a) D. P. O'Malley, J. Yamaguchi, I. S. Young, I. B. Seiple, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3637–3639; *Angew. Chem. Int.*



- Ed.* **2008**, 47, 3581–3583; b) S. Su, I. B. Seiple, I. S. Young, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 16490–16491.
- [47] T. Honda, H. Namiki, M. Watanabe, H. Mizutani, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 5211–5213.
- [48] A. B. Leduc, M. A. Kerr, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 8063–8066; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 7945–7948.
- [49] S. Jennewein, C. D. Rithner, R. M. Williams, R. B. Croteau, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2001**, 98, 13595–13600.
- [50] J. Staunton, B. Wilkinson, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 2611–2630.
- [51] a) F. Busqué, M. Cantó, P. de March, M. Figueredo, J. Font, S. Rodríguez, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 2021–2032; b) G. G. Bardají, M. Cantó, R. Alibés, P. Bayón, F. Busqué, P. de March, M. Figueredo, J. Font, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 7657–7662.
- [52] A. Endo, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 8298–8299.
- [53] G. Ma, H. Nguyen, D. Romo, *Org. Lett.* **2007**, 9, 2143–2146.
- [54] M. Suzuki, Y. Matsuo, S. Takeda, T. Suzuki, *Phytochemistry* **1993**, 33, 651–656.
- [55] a) E. J. Corey, M. C. Noe, S. Lin, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 8741–8744; b) Z. Xiong, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9328–9329.
- [56] a) Y. Morimoto, T. Iwai, T. Kinoshita, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7124–7125; b) T. Lindel, B. Franck, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 9465–9468.
- [57] S. A. Hermitage, K. S. Cardwell, T. Chapman, J. W. B. Cooke, R. Newton, *Org. Process Res. Dev.* **2001**, 5, 37–44.
- [58] B. A. Anderson, M. M. Hansen, J. T. Vicenzi in *Process Chemistry in the Pharmaceutical Industry* (Hrsg.: K. G. Gadamasetti), Marcel Dekker, New York, **1999**, S. 263–282.
- [59] R. H. Mueller in *Process Chemistry in the Pharmaceutical Industry* (Hrsg.: K. G. Gadamasetti), Marcel Dekker, New York, **1999**, S. 37–55.
- [60] A. B. Smith III, S. A. Kozmin, C. M. Adams, D. V. Paone, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4984–4985.
- [61] A. W. G. Burgett, Q. Li, Q. Wei, P. G. Harran, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 5111–5116; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4961–4966.
- [62] M. G. Charest, D. R. Siegel, A. G. Myers, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 8292–8293.
- [63] P. S. Baran, J. M. Richter, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 15394–15396.
- [64] a) K. C. Nicolaou, K. B. Simonsen, G. Vassilikogiannakis, P. S. Baran, V. P. Vidali, E. N. Pitsinos, E. A. Couladouros, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 3762–3766; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3555–3559; b) D. Barnes-Seeman, E. J. Corey, *Org. Lett.* **1999**, 1, 1503–1504.
- [65] A. Fürstner, M. M. Domostoj, B. Scheiper, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 11620–11621.
- [66] R. M. Moslin, T. F. Jamison, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 15106–15107.
- [67] A. Rivkin, F. Yoshimura, A. E. Gabarda, T. Chou, H. Dong, W. P. Tong, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2899–2901.
- [68] D. Alberico, M. E. Scottt, M. Lautens, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 174–238.
- [69] *Handbook of C-H Transformations* (Hrsg.: G. Dyker), Wiley-VCH, New York, **2005**.
- [70] V. Snieckus, T. Macklin in *Handbook of C-H Transformations* (Hrsg.: G. Dyker), Wiley-VCH, New York, **2005**, 106–118.
- [71] Übersichten siehe: a) A. S. K. Hashmi, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 3180–3211; b) D. J. Gorin, B. D. Sherry, F. D. Toste, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3351–3378.
- [72] E. J. Corey, X.-M. Cheng, *The Logic of Chemical Synthesis*, Wiley, New York, **1989**.