

Totalsynthese ohne Schutzgruppen: eine Herausforderung für die Syntheseplanung

Emmanuel Roulland*

Alkine · Homogene Katalyse · Metathese ·
Schutzgruppenfreie Synthese · Totalsynthese

Mehrstufige Synthesen, und insbesondere die Totalsynthese von Naturstoffen, sind wissenschaftlich anspruchsvolle Projekte.^[1] Nach zwei Jahrhunderten ihres Bestehens ist die organische Chemie zu einer „voraussagenden Wissenschaft“ geworden, so wie etwa die Kernphysik. Allerdings bleibt die Totalsynthese ein derart schwieriges Unterfangen, dass der Entwurf eines hundertprozentig funktionierenden Syntheseplans noch immer fast unmöglich ist. Über viele Jahrzehnte bestand das Ziel der Totalsynthese allein darin, höhere Ausbeuten, höhere Chemo- und Stereoselektivitäten und höhere Konvergenzen zu erzielen. Immerhin haben diese Bemühungen zu vielen Neuerungen und Erfolgen geführt. Mitte der 90er Jahre sind im Bereich der mehrstufigen Synthesen neue Konzepte etabliert worden, mit denen man neuen Anforderungen an die Synthesechemie – Reaktionsstufenökonomie, Atomökonomie^[2] und Redoxökonomie – Rechnung trug. Innerhalb der organischen Chemie lieferten diese neuen Rahmenbedingungen einen Antrieb für innovative Erfindungen, die zu immer besseren und kürzeren Synthesen führten. Heute sehen wir uns abermals Anforderungen gegenüber, die die chemische Wissenschaft den nächsten Schritt machen lässt, nämlich hin zu nachhaltigeren, umweltschonenderen Verfahren. Für Chemiker bedeutet dies, dass sie nun Synthesepläne entwerfen müssen, die auch schutzgruppenfreie Strategien einschließen,^[3] und indem sie dies tun, fügen sie der schwierigen Kunst der Totalsynthese einen weiteren Grad an Verfeinerung hinzu. Dank der gewaltigen Fortschritte, die in jüngster Zeit in der organischen Chemie erreicht wurden – ganz besonders bei katalytischen Prozessen –, sind wir heute in der Lage, diese Ziele zu erreichen. Viele neue Arten von Katalysatoren werden entworfen, die stets zu höheren Selektivitäten und besserer Verträglichkeit mit funktionellen Gruppen führen, und die sogar neue, beispiellose Reaktionen unter milden Bedingungen ermöglichen. Nicht wenige haben Eingang in Chemikalienkataloge gefunden, und fast alle Elemente des Periodensystems sind an diesen Katalysatoren beteiligt.

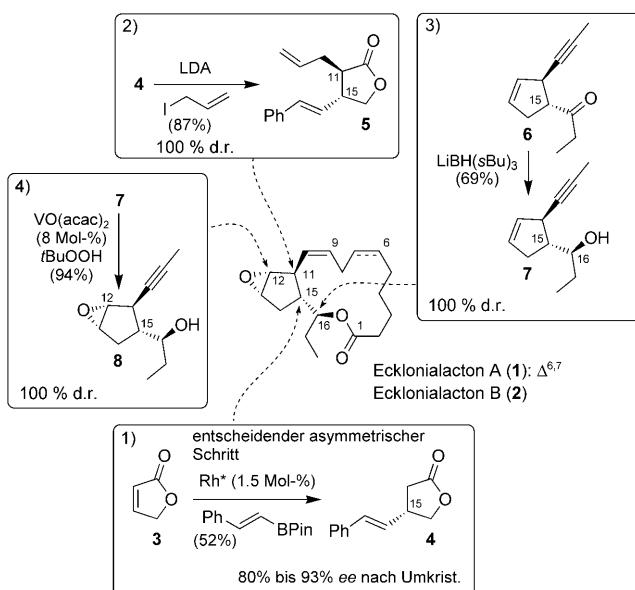
[*] Dr. E. Roulland

Institut de Chimie des Substances Naturelles (ICSN)
Centre National pour la Recherche Scientifique (CNRS)
Avenue de la Terrasse, 91198 Gif-sur-Yvette (Frankreich)
Fax: (+ 33) 1-6907-7247
E-Mail: emmanuel.roulland@icsn.cnrs-gif.fr
Homepage: <http://www.icsn.cnrs-gif.fr>

Allerdings bleibt die Realisierung einer Totalsynthese ohne jegliche Schutzgruppen ein empfindliches Problem und erfordert einen beträchtlichen Sachverstand in organischer Chemie. Im Moment sieht es so aus, dass nur mittelgroße Moleküle, die nicht mehr als ein Dutzend funktionelle Gruppen und noch weniger Stereozentren enthalten, mit Erfolg in Angriff genommen werden können. Die schutzgruppenfreie Totalsynthese der Ecklonialactone, die kürzlich von Fürstner und Mitarbeitern beschrieben wurde, ist ein eindrucksvolles Beispiel.^[4] Die Zielmoleküle dieser Synthese sind klein: die Ecklonialactone A (**1**) und B (**2**) sind makrolaktionische Oxylipine marinens Ursprungs, die fünf stereogene Zentren aufweisen und über keine bemerkenswerten biologischen Aktivitäten verfügen. Dennoch sind diese Verbindungen ganz besonders interessant, denn bislang wurden nur wenige Beispiele von schutzgruppenfreien Polyketid-Synthesen beschrieben, während etwa schutzgruppenfreie Synthesen von Alkaloiden häufiger vertreten sind.^[5]

Bemerkenswert bei dieser kurzen Totalsynthese ist, dass nur eine einzige enantioselektive Reaktion eingesetzt wurde. Mittels dieser wurde das stereogene Zentrum an C15 eingerichtet, und diese Asymmetrie wurde dann durch substratgeleitete enantioselektive Transformationen an andere Zentren weitergegeben.^[5] Diese Art von Strategie ist gut etabliert und leistungsfähig und erfüllt ökonomische und umweltbezogene Anforderungen. Schema 1 fasst den Aufbau der Asymmetriezentren zusammen: 1) C15 wurde durch die alleinige enantioselektive Reaktion dieser Synthese kontrolliert: eine Rhodium-katalysierte asymmetrische 1,4-Addition eines Vinylborans in einem Butenolid, die den Ausgangspunkt für die Kontrolle all der anderen Asymmetriezentren des Zielmoleküls setzt. Eine Umkristallisation war erforderlich, um den mäßigen Enantiomerenüberschuss dieses Schrittes zu erhöhen. 2) Eine klassische diastereoselektive Enolat-Allylierung wurde verwendet, um das C11-Zentrum einzurichten. 3) Die asymmetrische Alkoholfunktion an C16 wurde durch diastereoselektive Reduktion des entsprechenden Ketons durch L-Selectride erhalten. 4) Die Epoxidfunktion an C12 wurde durch eine Vanadium-katalysierte Epoxidierung eingeführt, die von der proximalen Hydroxygruppe an C16 gelenkt ist und in der Tat die Asymmetrie des entscheidenden stereogenen Zentrums C15 überträgt.

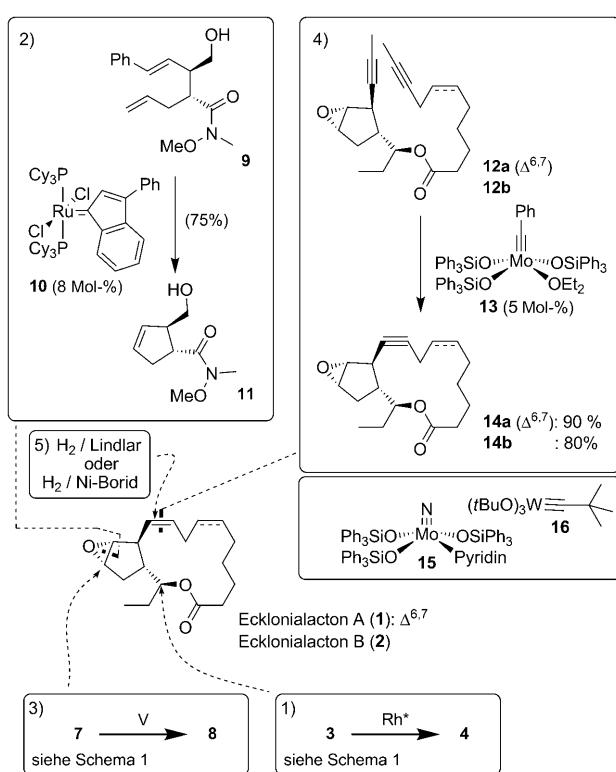
Zu erwähnen ist auch, dass diese dreizehnstufige Totalsynthese auf fünf katalytischen Reaktionen beruht (Schema 2), die allesamt auf Übergangsmetallen basieren: Rhodi-



Schema 1. Die entscheidende Rolle von substratgekoppelten Reaktionen beim atomökonomischen Aufbau von Asymmetriezentren. acac = Acetylaceton, LDA = Lithiumdiisopropylamid, pin = Pinakol.

um, Ruthenium, Vanadium, Molybdän und Nickel oder Palladium. Die Rhodium-katalysierte 1,4-Addition, die verwendet wurde, um das entscheidende stereogene C15-Zentrum zu erzeugen (Schema 2, Rahmen 1), und die Vanadium-katalysierte Epoxidation (Schema 2, Rahmen 3) wurden oben bereits erwähnt. Ringschlussmetathesen (RCMs) sind die beiden anderen wichtigen katalytischen Schritte dieser Totalsynthese. Zunächst lieferte eine klassische Alken-RCM das Cyclopenten **11** durch Behandlung des Diens **9** mit dem Rutheniumcarben **10** (Schema 2, Rahmen 2). Danach folgte eine selten eingesetzte Alkin-RCM^[6] unter Verwendung des neuen Molybdän-Komplexes **13**, die den Ringschluss des 14-gliedrigen Makrolactonringes in **14a** und **14b** aus den Diinen **12a** bzw. **12b** ermöglichte (Schema 2, Rahmen 4).

Metathesereaktionen sind so leistungsfähig, dass sich Chemiker mithilfe solcher Methoden an den Entwurf neuer retrosynthetischer Spaltungen an Alken- und Alkingruppen wagen konnten, die in der Folge nicht länger als unreaktive Funktionen gesehen wurden. Diese wahre Revolution in der organischen Chemie führte 2005 zum Nobelpreis für Chemie. Chauvin,^[7] der den Mechanismus entdeckte, teilte den Preis mit Schrock^[8] und Grubbs,^[9] die wohldefinierte und hoch effiziente Katalysatoren entwickelt haben. Zahlreiche Ruthenium- und Molybdän-Katalysatoren für die RCM von Alkenen wurden seither beschrieben, und viele sind kommerziell erhältlich. Es war Schrock, der Katalysatoren wie $[\text{W}(\text{CCMe}_3)(\text{POEt}_3)\text{Cl}_3]$ entdeckte,^[10] die den Weg zur Metathese von Alkinen ebnete. Als eine Lewis-Säure ist dieser Katalysator leider sehr empfindlich gegen Wasser, Sauerstoff und sogar Stickstoff. Dementsprechend sind Katalysatoren dieser Art auch schlecht verträglich mit den klassischen funktionellen Gruppen der organischen Chemie und verlangen den Einsatz von Schutzgruppen. Diese Nachteile haben die Anwendung der Alkinmetathese in der Totalsynthese über Jahre hinweg verhindert und die Entdeckung neuer



Schema 2. Selektivere und verträglichere Katalysatoren für ökonomischere Synthesen. Cy = Cyclohexyl.

Katalysatoren zu einer naheliegenden Herausforderung gemacht, der sich Fürstner und Mitarbeiter angenommen haben. Die Reaktivität der Molybdän-Katalysatoren wurde durch die Einführung neuer Liganden gezielt abgestimmt, was zu weit weniger lufempfindlichen Katalysatoren führte, die sogar von den verschiedenen funktionellen Gruppen, wie sie in Naturstoffen vorliegen, vertragen werden und dabei selektiv unreakтив gegenüber Alkenen blieben. Hierbei erwies sich der neue Molybdän-Katalysator **13** als ausreichend weniger Lewis-sauer als die bisherigen Katalysatoren **15** und **16** und lieferte in glatter Reaktion die Makrolactone **14a** und **14b**, und dies trotz der ungewöhnlich hohen Anfälligkeit ihrer Oxiranfunktion für Ringöffnungen. Der letzte Schritt der Synthese von **1** und **2** waren Palladium- oder Nickel-katalysierte Semihydrierungen der Dreifachbindung zur Bildung des gewünschten Z-Alkens an C9.

Die hier kommentierte Totalsynthese ist ein Paradebeispiel dafür, wie bei allen Totalsynthesen, und bei mehrstufigen Synthesen generell, künftig vorzugehen sein sollte. Das Beispiel zeigt, dass die eingangs erwähnten Herausforderungen und Ziele durch eine clevere Syntheseplanung erreicht werden können, indem man etablierte Synthesestrategien (z.B. substratgekoppelte Reaktionen) mit den neu zur Verfügung stehenden Katalysatoren kombiniert. Wir warten gespannt auf die Realisierung weiterer Totalsynthesen, die diesem Ansatz folgen, um größere, komplexere und biologisch interessantere Moleküle herzustellen.

Eingegangen am 11. Oktober 2010
Online veröffentlicht am 29. Dezember 2010

-
- [1] K. C. Nicolaou, T. Montagnon, *Molecules that Changed the World*, Wiley-VCH, Weinheim, **2008**.
 - [2] B. M. Trost, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 285–307; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 259–281.
 - [3] I. S. Young, P. S. Baran, *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 193–205.
 - [4] V. Hickmann, M. Alcarazo, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11042–11044.
 - [5] A. H. Oveyda, D. A. Evans, G. C. Fu, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1307–1370.
 - [6] A. Fürstner, G. Seidel, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1758–1760; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1734–1736.
 - [7] J. L. Hérisson, Y. Chauvin, *Makromol. Chem.* **1971**, *141*, 161–176.
 - [8] R. R. Schrock, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3832–3844; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3748–3759.
 - [9] R. H. Grubbs, *Handbook of Metathesis*, Vols. 1–3, Wiley-VCH, Weinheim, **2003**.
 - [10] J. H. Wengrovius, J. Sancho, R. R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3932–3934.
-

603701008

ChemistryViews

Spot your favorite content
www.ChemistryViews.org

Education & entertainment

Exciting news

Unique articles

New online service
brought to you by

ChemPubSoc Europe

WILEY-VCH