

Kein Ende für Totalsynthesen von Strychnin in Sicht? Lektionen für Strategien und Methoden in der Totalsynthese

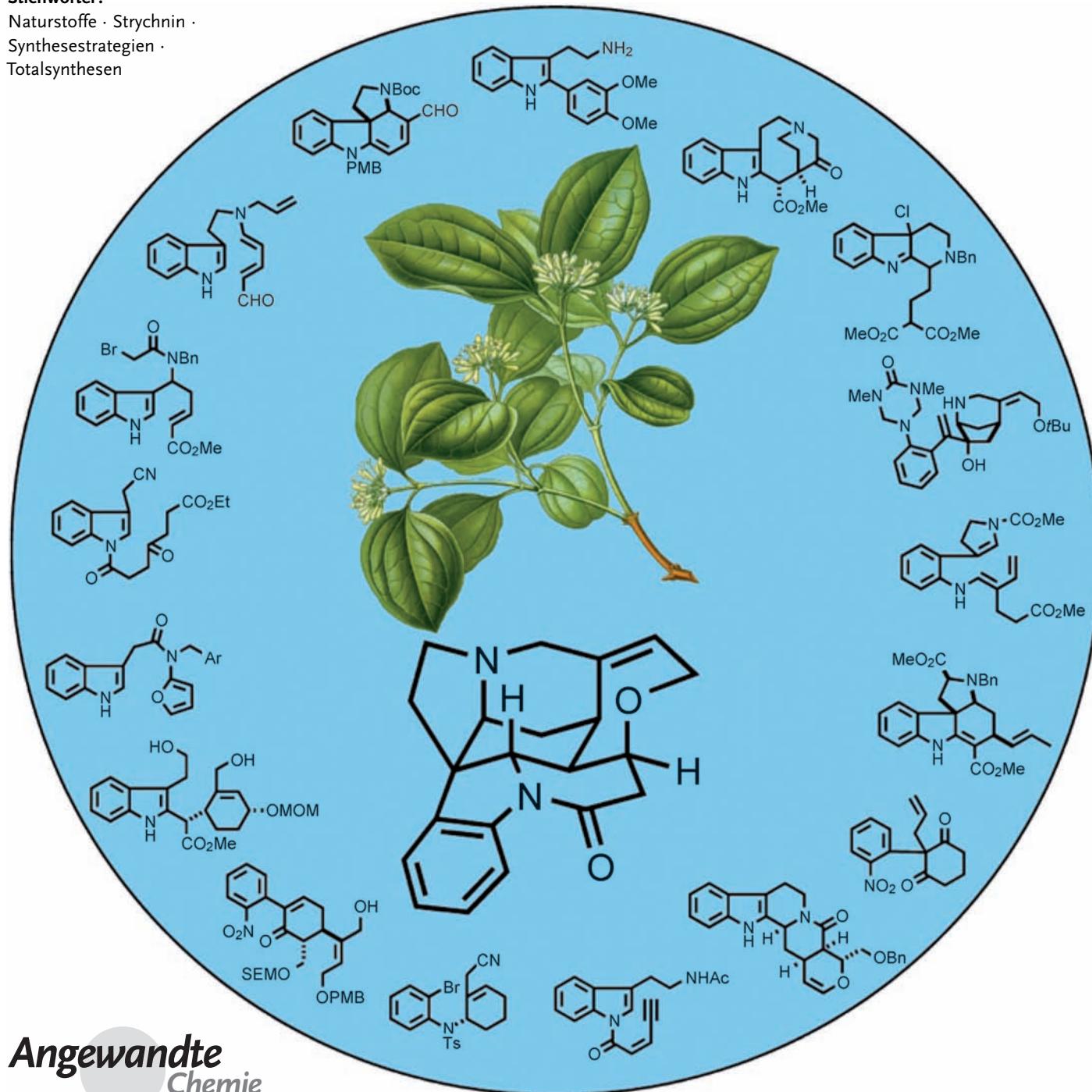
Jeffrey S. Cannon und Larry E. Overman*

Stichwörter:

Naturstoffe · Strychnin ·

Synthesestrategien ·

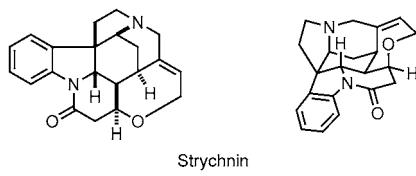
Totalsynthesen



Von Beginn des 19. Jahrhunderts an bis in die Gegenwart hinein haben sich Chemiker mit dem komplexen Indol-Alkaloid Strychnin beschäftigt. In diesem Aufsatz wollen wir untersuchen, weshalb Strychnin bis zum heutigen Tag eine bedeutende Zielstruktur für direkte Syntheseversuche ist. Wir werden eine Reihe von Syntheserouten zu Strychnin diskutieren, um so letztlich ihren Einfluss auf die Entwicklung von Strategien und Methoden in der organischen Synthese aufzuklären.

1. Einleitung

Strychnin ist eine der bekanntesten chemischen Verbindungen, gleichermaßen unter Chemikern wie in der Allgemeinheit. Es wird als Hauptalkaloid aus den Samen der Bäume *Strychnos nux-vomica* und *Strychnos ignatii BERGIUS* (St.-Ignatius-Bohne) isoliert, die in den asiatischen Tropen weit verbreitet sind.^[1] Die ausgeprägten und gefährlichen physiologischen Eigenschaften der gemahlenen Nüsse des *Strychnos nux-vomica* waren bereits im Mittelalter bekannt.^[2] Das Präparat (nux vomica oder Brechnuss) wurde im 16. und 17. Jahrhundert von Ärzten in Deutschland unmethodisch und während des 19. Jahrhunderts von Medizinern in Frankreich und England systematischer untersucht.^[3] Strychnin wurde 1818 von Pelletier und Caventou erstmals in reiner Form aus *Strychnos ignatii BERGIUS* isoliert,^[4] und ihm wurden verschiedene nützliche Eigenschaften zugeschrieben, unter anderem die Steigerung von Appetit, Skelettmuskeltonus und Gedächtnisleistung sowie die Heilung von Schlangenbissen.^[3,5] Zwischenzeitlich wurde Strychnin sogar als „leistungssteigernde Droge“ eingesetzt.^[6] Die einzige momentane Verwendung ist allerdings die als Gift. Seine einfache Isolierung führte dazu, dass Strychnin im 18. Jahrhundert als weit verbreitetes Mittel zur Bekämpfung der Pest eingesetzt wurde und bis heute als Gift für Nagetiere Anwendung findet.^[5,7] Zum Glück geht der momentane Einsatz zurück, da bereits eine geringe Dosis von 50 mg für einen erwachsenen Menschen tödlich sein kann und weitaus effektivere sowie für den Menschen weniger toxische Rodenticide erhältlich sind. Dennoch hat die Symptomatik einer Strychninvergiftung mit Agonien und Krämpfen eine große Anziehungskraft auf Künstler, die dramatische Tode inszenieren wollen, einschließlich Künstler wie Alfred Hitchcock in dem Film *Psycho* und Agatha Christie in ihrem Roman *The Mysterious Affair at Styles*.



Strychnin ist ein starkes Neurotoxin, dessen Wirkungsweise genau erforscht ist. Das Alkaloid bindet kompetitiv an den Chloridkanal des Glycinrezeptors (auch Strychnin-sensitiver Glycinrezeptor genannt) und unterbindet die glycin-

Aus dem Inhalt

| | |
|---|------|
| 1. Einleitung | 4363 |
| 2. Strychnin als Syntheseziel | 4366 |
| 3. Ausgewählte Totalsynthesen des Strychnins und daraus gewonnene Erkenntnisse | 4366 |
| 4. Zusammenfassung und Ausblick | 4381 |
| 5. Abkürzungen | 4383 |

erge Inhibierung im Rückenmark.^[8,9] Die resultierende Übererregung der Nerven führt zu Muskelzuckungen, dem Verlust der Kontrolle über die Atmung und schließlich zu Erstickung. Da es kein direktes Gegenmittel gegen eine Strychninvergiftung gibt, wird diese mit Antiepileptika und Muskelrelaxantien behandelt, um die Krämpfe zu mindern.^[10] Strychnin spielte eine wesentliche Rolle bei der Aufklärung der Chemie des Nervensystems. Infolge der hohen Affinität der Bindung an Strychnin (K_d -Wert im nanomolaren Bereich) wurde der Glycinrezeptor als erster nicotinerger Rezeptor aus Säugetiergegewebe isoliert.^[11] Die kovalente Bindung von Strychnin an die α_1 -Transmembranuntereinheit unter UV-Bestrahlung führte zur Identifizierung der Ligandenbindungsstelle des Glycinrezeptors. Zusätzlich ermöglichte die autoradiographische Abbildung der Bindungsstellen von [³H]Strychnin die Kartierung der Position von Glycinrezeptoren im Zentralnervensystem.^[8,9]

1.1. Bedeutung von Strychnin in der organischen Chemie

Strychnin sticht aus den klassischen Naturstoffen hervor: Es wurde als einer der ersten isoliert und gereinigt, seine Struktur aber als eine der letzten aufgeklärt.^[12] Insofern hat es viel zur Entwicklung bedeutender Fortschritte in der organischen Chemie beigetragen.

Ausführliche Untersuchungen hinsichtlich der Strukturaufklärung von Strychnin wurden von Leuchs und Robinson et al. während des frühen 20. Jahrhunderts durchgeführt; die Forscher veröffentlichten nahezu 400 Abhandlungen zur Struktur des Strychnins unter Verwendung von Abbauverfahren.^[13] Schließlich bewiesen Woodward und Brehm 1948 durch eine Kombination aus Abbaureaktionen und der entscheidenden Verwendung von UV-Spektroskopie die korrekte Struktur.^[14,15] Die Konnektivität und absolute Konfiguration des Strychnins wurden bald darauf durch Röntgenkristallographie bestätigt.^[16] Strychnin war einer der letzten

[*] J. S. Cannon, Prof. Dr. L. E. Overman
Department of Chemistry, University of California, Irvine
Irvine, CA 92697-2025 (USA)
E-Mail: leoverma@uci.edu

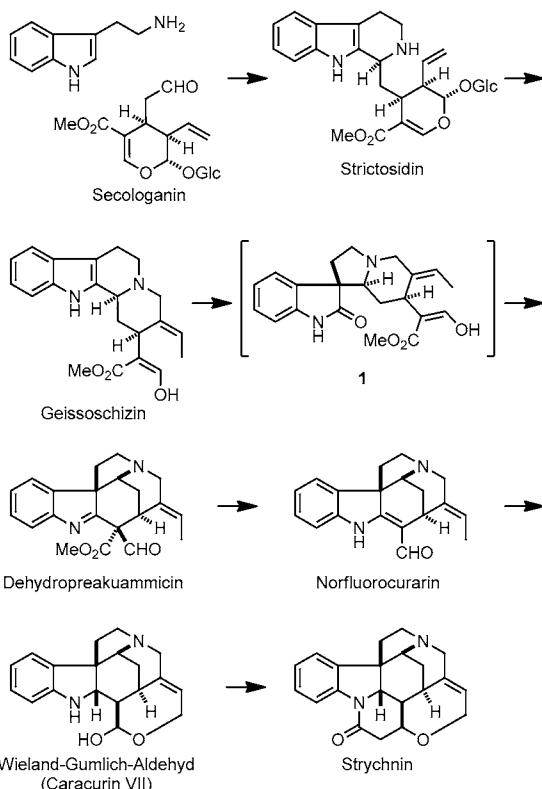
Naturstoffe, deren Struktur unter Verwendung weitestgehend klassischer Methoden aufgeklärt wurde, auch wenn Woodwards Verwendung der UV-Spektroskopie die zukünftige Bedeutung der spektroskopischen Methoden für die Strukturaufklärung erahnen ließ.

Mit der Aufklärung der Struktur hofften die Organiker, Strychnin nun im Labor herstellen zu können. Bemerkenswerterweise wurde diese gewaltige Leistung nur sechs Jahre später tatsächlich erbracht, als Woodward et al. 1954 die erste Totalsynthese von Strychnin beschrieben.^[17] Zu jener Zeit war Strychnin das bei weitem komplexeste Molekül, das durch chemische Synthese hergestellt wurde. Woodwards imposante Leistung wird oft als der Beginn eines goldenen Zeitalters der Totalsynthese bezeichnet. Sicher ist, dass diese Synthese viele Organiker, die zu dem gewaltigen Schub an Naturstoff-Totalsynthesen in den 1970er und 1980er Jahren beigetragen haben, inspiriert hat.

1.2. Biosynthese von Strychnin

Inzwischen sind beinahe 30 natürliche *Strychnos*-Alkaliole bekannt.^[1] Wie bei allen Monoterpen-Indolalkaloiden beginnt die Biosynthese mit der Verknüpfung von Tryptamin und Secologanin (Schema 1).^[18,19] Die Pictet-Spengler-Kondensation dieser Ausgangsstoffe ergibt Strictosidin, das durch Deglycosylierung in Geissoschizin überführt wird.

Geissoschizin ist eine bedeutende Verzweigungstelle in der Biosynthese von Indolalkaloiden. Die Verarbeitung von Geissoschizin ohne Umlagerung des kondensierten tetracyclischen Ringsystems liefert Yohimbin-, Heteroyohimbin- und Corynanthin-Untergruppen der Indolalkaloide. Alkaliole der *Strychnos*-Gruppe leiten sich von Geissoschizin nach einer Kaskadensequenz ab, worin vermutlich durch oxidative Umlagerung des Indolrings das Spiroxindol **1** entsteht und anschließend durch Kondensation mit der anhängenden 1,3-Dicarbonylseitenkette Dehydropräakuammicin gebildet wird. Decarboxylierung von Dehydropräakuammicin liefert Norfluorocurarin. Eine weitere Oxidation der endständigen Allylposition und eine Reduktion des vinylogen Formamids führen zum Wieland-Gumlich-Aldehyd, einem Naturstoff, der auch als Caracurin VII bekannt ist. Frühere Postulate von Woodward^[20] und Robinson^[21] bestätigend, wiesen Heimberger und Scott 1973 nach, dass der Wieland-Gumlich-Aldehyd als Zwischenstufe in der Strychninbiosynthese auf-



Schema 1. Biosynthese von Strychnin.

tritt.^[22] Der Piperidonring des Strychnins wird schließlich durch Kondensation mit Essigsäure gebildet.^[23]

1.3. Naturstoffe und Totalsynthese: in der Geschichte der organischen Chemie miteinander verbunden und heute eine un trennbare Einheit

Die Moleküle der Natur und die organische Synthese sind seit Wöhlers rationaler Synthese von Harnstoff 1828 sehr eng miteinander verbunden.^[24–27] In den folgenden 150 Jahren war die chemische Synthese unentbehrlich für Strukturaufklärung und –nachweis. Diese Funktion wurde weitestgehend durch analytische Methoden ersetzt. Wie wichtig die Totalsynthese aber noch immer für die Strukturaufklärung ist, erkennt man



Jeff Cannon wurde 1985 in Escondido (USA) geboren. Er studierte am Occidental College in Los Angeles, wo er 2007 seinen B.A. in Chemie erhielt. Gegenwärtig promoviert er im Laboratorium von Prof. Larry Overman an der University of California, Irvine. Seine Forschungsinteressen konzentrieren sich auf die asymmetrische Totalsynthese komplexer Alkaloidnaturstoffe.



Larry Overman wurde 1943 in Chicago (USA) geboren. 1965 erhielt er seinen B.A. vom Earlham College und promovierte 1969 bei Prof. Howard W. Whitlock, Jr. an der University of Wisconsin. Nach einem NIH-Postdoktorat bei Prof. Ronald Breslow an der Columbia University kam er 1971 an die Fakultät der University of California, Irvine, wo er jetzt Distinguished Professor of Chemistry ist. Seine Forschungsinteressen konzentrieren sich auf die Entwicklung neuer Umwandlungen und Strategien in der organischen Synthese und der Totalsynthese von Naturstoffen und ihrer Verwandten.

an der großen Zahl von Naturstoffen, deren Strukturen kürzlich als Ergebnis von Totalsynthesen revidiert wurden.^[28]

Naturstoffe sind weiterhin von großer Bedeutung für die menschliche Gesundheit, einerseits als Therapeutika, andererseits als Inspiration für die Entwicklung von Wirkstoffen.^[29] Obwohl Naturstoff-Arzneimittel selten ausschließlich durch chemische Totalsynthese hergestellt werden,^[29c] kann bei seltenen Naturstoffen, die aus anderen Quellen außer Pflanzen oder Mikroorganismen isoliert wurden, die Total-synthese den anfänglichen Bedarf für präklinische Studien decken (Abbildung 1).^[29b] Beispielsweise wurde die von Novartis durchgeführte Evaluation von Discodermolid, einem Tumortherapeutikum, das mit höherer Affinität als Paclitaxel an Mikrotubuli bindet, durch die Totalsynthese von Paterson et al. ermöglicht.^[30] Ein anderes Beispiel war die Totalsynthese von Crambescidin 800, das in unseren Laboratorien synthetisiert und von Pharma Mar verwendet wurde, um den präklinischen Bedarf dieses strukturell neuartigen antineoplastischen marinen Naturstoffs zu decken.^[31]

Versuche zur Totalsynthese von Naturstoffen liefern häufig Zwischenstufen und chemische Erkenntnisse, die eine Modifizierung der Naturstoffstruktur ermöglichen. Solche Veränderungen können biologische und physiologische Eigenschaften verbessern und machen es möglich, die Zielstruktur des Naturstoffs zu identifizieren. Ein hervorragendes Beispiel ist die „umgelenkte Totalsynthese“ von Migrastatin, einem Macrolid-Antibiotikum, das die Tumormetastasierung hemmt, indem es die Migration humaner Tumorzellen blockiert, nach Danishefsky et al. Diese Arbeiten führten zu weiteren Migrastatin-Analoga mit verbesserten Wirkstoffcharakteristika (Abbildung 2).^[32] Ein anderes treffendes Beispiel ist die Synthese und biologische Auswertung vereinfachter Analoga („Bryologe“) des starken Tumortherapeutikums Bryostatin durch Wender et al.^[33] Eine Glanzleistung auf diesem Gebiet war 2010 die Einführung von Eribulin (Halaven) zur Behandlung von metastasierendem Brustkrebs. Die bemerkenswerte Totalsynthese von Halichondrin B^[34] durch Kishi et al. führte zur Identifizierung eines makrocyclischen Fragments dieses hoch komplexen Naturstoffs als des wesentlichen Anti-Krebs-Pharmakophors und lieferte einen Großteil der Methoden, die eine kommerzielle Produktion von Eribulin durch chemische Synthese ermöglicht haben.^[35]

Bis jetzt haben wir in unserer Diskussion der Beziehung zwischen Naturstoffen und zielgerichteter Totalsynthese noch

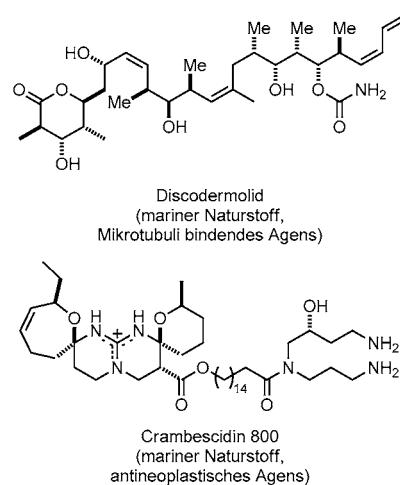


Abbildung 1. Repräsentative Naturstoffe, deren präklinische Evaluation durch Totalsynthese ermöglicht wurde.

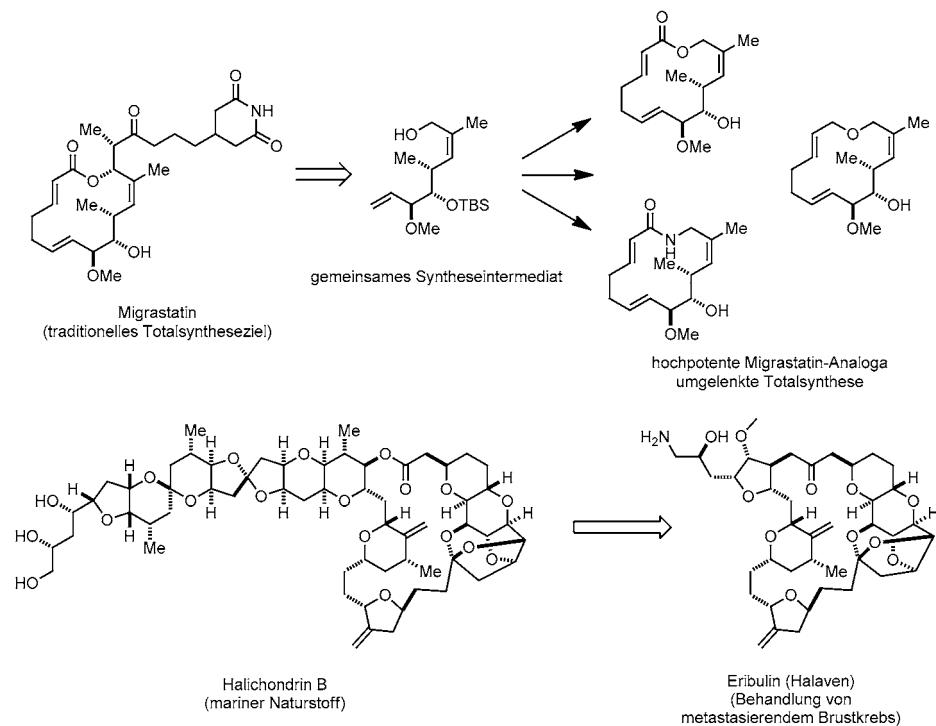


Abbildung 2. Beispiele für neuere Wirkstoffe und potenzielle Therapeutika, die als Resultat aus Totalsynthesen entwickelt wurden.

nicht die entscheidende Rolle der Naturstoffe für die Fortschritte bezüglich der Logik und der Methoden der organischen Synthesechemie angesprochen. Die einzigartigen Strukturen von Naturstoffen haben die Entwicklung neuer chemischer Synthesestrategien und chemischer Umwandlungen inspiriert.^[25,36] Anschauliche Beispiele für die letztgenannten umfassen Bartons Erfindung der Desoxygenierung sekundärer Alkohole in Kombination mit der Synthese von Aminoglycosid-Antibiotika,^[36] unsere Entwicklung der Aza-Cope-Mannich-Reaktion während der Synthese von Ge-

phyrotoxin^[37] sowie die neueste Erfindung der silberkatalysierten Arylierung elektronendefizienter Arene mit Boronsäuren als Ergebnis der Palau'amin-Synthese durch Baran et al.^[38] Polyfunktionelle Naturstoffe fungieren immer mehr als ideale Plattformen, um Selektivität, Anwendungsbereich und Nutzen von Synthesemethoden zu ermitteln und auf diese Weise wesentliche Kenntnisse für die effiziente Syntheseplanung und –durchführung zu erlangen.

Unser Ziel in diesem Aufsatz ist es, die grundlegende Rolle aufzuzeigen, die der Totalsynthese von Naturstoffen bei der anhaltenden Entwicklung der chemischen Synthese zukommt, unter Berücksichtigung einer Auswahl früherer sowie neuerster Totalsynthesen von Strychnin. Strychnin eignet sich ideal für eine solche Analyse: Seine Struktur ist ein anspruchsvolles Ziel für die Totalsynthese, während seine sieben deutlich unterschiedlichen Ringe einen großen Spielraum für die Synthesestrategie bieten. Wegen der Beliebtheit von Strychnin als Syntheseziel – teilweise bedingt durch die historische Bedeutung auf dem Gebiet der organischen Chemie – eignet sich dieses Molekül, um die Anwendbarkeit neuer chemischer Umwandlungen und Synthesestrategien zu bewerten.

2. Strychnin als Syntheseziel

Zur Zeit der Erstsynthese von Strychnin bemerkte Robinson über dieses Molekül: „Für seine Molekülgröße ist es die komplexeste, momentan bekannte Substanz.“^[39] Sogar nach modernen Maßstäben stellt die Totalsynthese den Synthesechemiker vor Herausforderungen, in erster Linie wegen

des Aufbaus der Regenschirm-ähnlichen tricyclischen CDE-Ringeinheit (Abbildung 3). Dieses Fragment ist hochkomplex, denn es enthält fünf der sechs stereogenen Kohlenstoffatome sowie das einzige quartäre Kohlenstoff-Stereozentrum. Wird im Rahmen einer Synthese der F-Ring spät gebildet, ist die stereokontrollierte Anordnung der (E)-C19-C20-Doppelbindung eine weitere Hürde.

Bislang sind 17 formale Strychnin-Totalsynthesen beschrieben worden.^[40] Sämtliche Synthesewege laufen über eine von zwei gemeinsamen Zwischenstufen: über Isostrychnin (**2**) oder den Wieland-Gumlich-Aldehyd (**3**; Schema 2). Beide Zwischenstufen können in einem Schritt in Strychnin umgewandelt werden. Wie zuerst von Prelog et al. gefunden wurde, befinden sich Strychnin und Isostrychnin (**2**) unter Normalbedingungen durch Fragmentierung und Neubildung des Oxepenrings im Gleichgewicht.^[41] Dieses Gleichgewicht begünstigt jedoch das ringgeöffnete Isomer in einem Verhältnis von ungefähr 3:1. Als Ergebnis liegt die höchste dokumentierte Ausbeute von Strychnin aus Isostrychnin bei 28%.^[42] Der Wieland-Gumlich-Aldehyd (**3**) kann durch Kondensation mit Malonsäure und Decarboxylierung in hoher Ausbeute (typischerweise um 80%) in Strychnin überführt werden.^[43] Daher ist dieser Aldehyd die vorteilhafteste Strychninvorstufe für die Syntheseplanung;

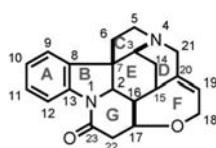
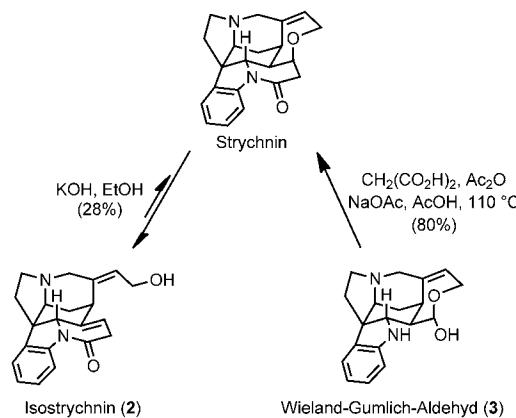


Abbildung 3. Nummerierungsschema für Strychnin.



Schema 2. Umsetzung von Isostrychnin und dem Wieland-Gumlich-Aldehyd zu Strychnin.

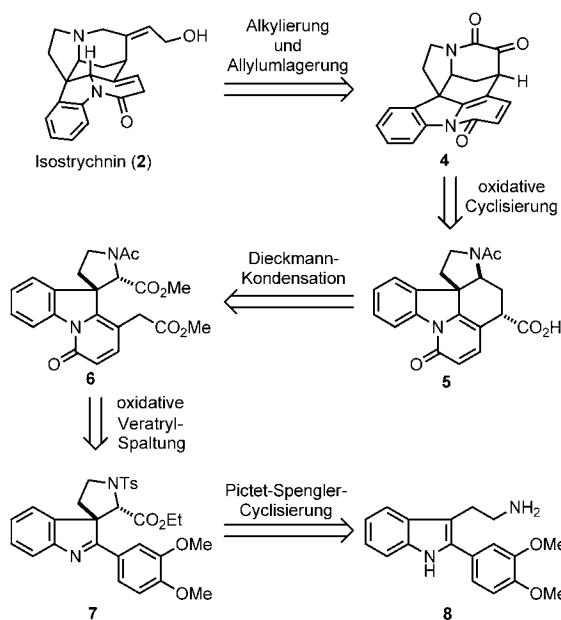
dennoch kann Isostrychnin eine praktikable Alternative sein, besonders wenn es hocheffizient gebildet wird.

In Anbetracht der großen Zahl bekannter Strychninsynthesen haben wir lediglich eine Teilmenge für die Diskussion ausgewählt. Wir berücksichtigen Synthesen, die neue Wege zum Aufbau des komplexen Strychningerüstes einführen und allgemeine Erkenntnisse über chemische Synthesestrategien und/oder -methoden lehren. Wird eine allgemeine Strategie in mehreren Synthesen genutzt, haben wir uns für diejenige Route entschieden, die – nach unserer Meinung – die Vorteile des Ansatzes am besten aufzeigt. Wir werden die Synthesen in chronologischer Reihenfolge betrachten, was einen Einblick in den Fortschritt der chemischen Synthese in diesem Zeitraum bieten wird. Unsere Auswahl ist zugegebenermaßen sehr persönlich. Die Synthesen, die wir nicht besprechen, haben alle wesentlich zur Synthesekunst auf diesem Gebiet beigetragen und wurden in früheren umfangreichen Überblicken diskutiert.^[40,44]

3. Ausgewählte Totalsynthesen des Strychnins und daraus gewonnene Erkenntnisse

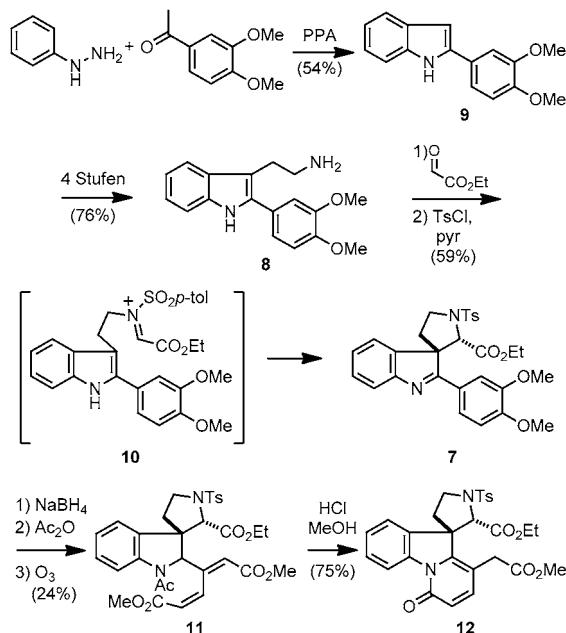
3.1. Woodwards wegweisende Synthese (1954)

Die Strychnin-Totalsynthese von Woodward et al. im Jahr 1954 war ein Meilenstein der chemischen Synthese.^[17] Woodwards Ansatz basierte auf seinem Vorschlag für die Strychnin-Biosynthese, der sich später als inkorrekt herausstellte.^[45] Dennoch lieferte diese Hypothese ein Konzept für eine erfolgreiche Totalsynthese. Woodward zielte auf Isostrychnin (**2**), das aus dem α -Ketolactam **4** durch partielle Reduktion des Pyridons und Umsetzung der Keto-Carbonylgruppe entstehen sollte (Schema 3). Der Piperidinring D würde von der γ -Aminosäure **5** stammen, während sich der E-Ring dieser Zwischenstufe über Dieckmann-Cyclisierung des Diesters **6** bilden würde. Woodward plante einen 3,4-Dimethoxyphenyl(Veratryl)-Ring als latente Vorstufe des G-Rings während der Pictet-Spengler-Cyclisierung eines Iminiumions, abgeleitet von Glyoxal und 2-Veratryltryptamin **8**. Ein früher Einbau der Veratrylgruppe war eine strategische

**Scheme 3.** Retrosynthetic analysis of the route to Strychnine by Woodward et al.

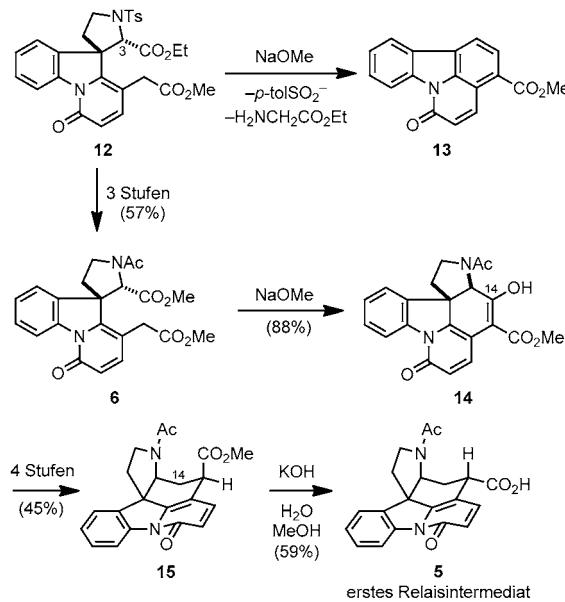
Entscheidung, um diese Cyclisierung auf das β -Kohlenstoffatom des Indols zu lenken und somit Spiroindolin **7** herzustellen.

Woodwards Strychninsynthese begann mit der Herstellung von 2-Veratrylindol (**9**) aus 3,4-Dimethoxyphenylmethylketon und Phenylhydrazin über eine Fischer-Indolsynthese (Schema 4). In vier aufeinanderfolgenden Stufen wurde die Aminoethylseitenkette der Tryptaminzwischenstufe **8** eingebaut. Schließen des C-Rings und Bildung des quartären Kohlenstoffatoms gelangen durch Aktivierung des Imins, das

**Scheme 4.** Synthesis of a tetracyclic intermediate containing the ABCG-rings.

durch Kondensation von **8** mit Ethylglyoxal und Reaktion mit *p*-Toluolsulfonylchlorid und Pyridin gebildet wurde, unter neutralen Bedingungen. Das entstandene N-Sulfonyliminium **10** cyclisierte mit hoher Stereoselektivität zum Spiroindol **7**.^[46] Die Stereoselektivität in diesem Schritt beruhte zweifellos auf den destabilisierenden sterischen Wechselwirkungen zwischen Ethylester und Veratrylgruppe. Nach der Reduktion des Imins in **7** und Acetylierung des Indolin-Stickstoffatoms wurde die Veratrylgruppe selektiv mit Ozon in wässriger Essigsäure gespalten, um Diester **11** zu erhalten. Erhitzen dieses Produkts in HCl/Methanol führte zur Abspaltung der Acetatgruppe und förderte die Lactonisierung und Isomerisierung der Doppelbindung unter Bildung von Pyridon **12**. Auf dieser Stufe waren vier der sieben Ringe von Strychnin aufgebaut, und alles war für die Bildung der dicht gedrängten Ringe D und E vorbereitet.

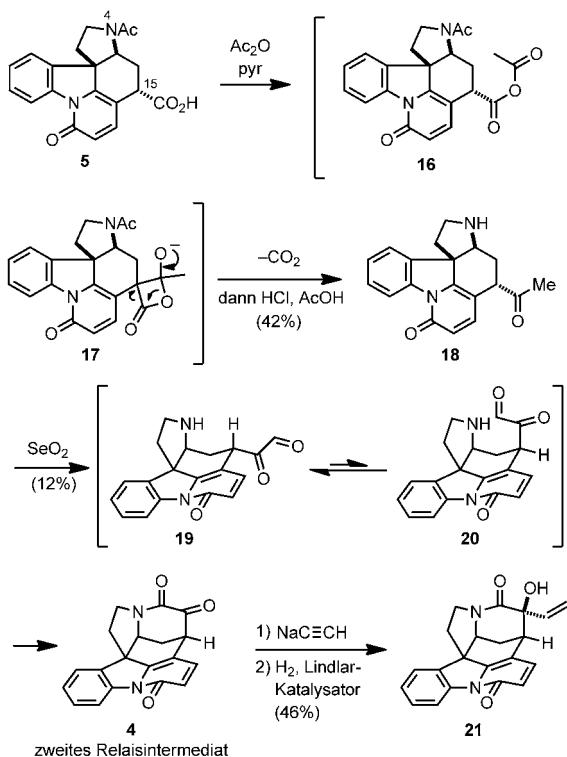
Von Anfang an plante Woodward die Bildung des E-Rings durch Dieckmann-Cyclisierung, die eine vorausgehende Epimerisierung der Vorstufe **12** an C3 erfordern würde (Schema 5). Die Umsetzung von **12** mit NaOMe führte zwar

**Scheme 5.** Construction of the E-ring by Woodward et al.

zur Enolisierung des Ethylesters, aber eine anschließende Eliminierung von *p*-Toluolsulfinsäure und Glycinethylester führte zur unerwarteten Bildung des Carbazols **13**. Woodward begründete diese Reaktivität mit der Eignung des Arylsulfonylsubstituenten am Stickstoffatom des α -Aminoesters als Abgangsgruppe. Nach Entfernen dieser Abgangsgruppe durch Umwandlung von Sulfonamid **12** in Acetamid **6** und Epimerisierung des Aminoesters verlief die Dieckmann-Kondensation glatt unter Bildung von Ring E. Über vier Stufen wurde das pentacyclische Produkt **14** an C14 reduziert, um den Carbonsäureester **15** zu erhalten. Epimerisierung des β -Esters **15** während der Hydrolyse mit KOH minderte die destabilisierenden quasi-1,3-diaxialen Wechselwirkungen in **15** und lieferte die äquatoriale Säure **5**. Diese Zwischenstufe

wurde mit Chinidin in die Enantiomere getrennt und fungierte als erste Relaisstelle der Synthese.

Woodward wollte im Anschluss die C₂-Brücke, die den D-Ring bilden würde, einführen (Schema 6). Anfängliche Versuche konzentrierten sich auf die Möglichkeit, ein Dieletrophil mit zwei Kohlenstoffatomen zwischen die potenziell nucleophilen Atome 4 und 15 der Säure **5** einzufügen. Diese

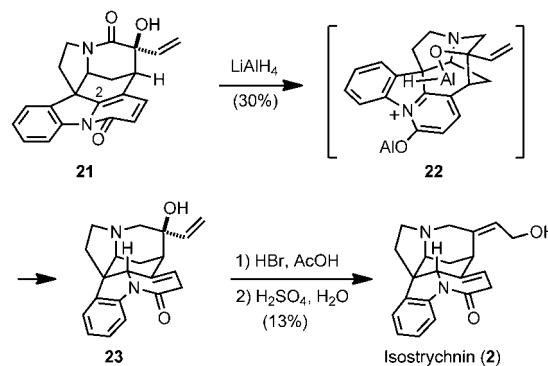


Schema 6. Cyclisierung zum D-Ring und Einbau der letzten beiden Kohlenstoffatome.

Strategie war jedoch erfolglos, und ein alternativer Ansatz wurde entworfen:^[47] Die Carbonsäure **5** wurde durch Reaktion mit Acetanhydrid in das Methylketon überführt, eine klassische Umwandlung, die in diesem Fall einen intramolekularen Angriff eines C15-Enolats auf das Acetyl-Kohlenstoffatom des intermediären gemischten Anhydrids **16** und Abspaltung von Kohlendioxid aus dem entstehenden β-Lacton **17** einschließt.^[48] Nachfolgende Hydrolyse des Acetamids unter sauren Bedingungen führte zum Aminoketon **18**. Durch Umsetzung mit Selendioxid wurde das Methylketon **18** in das hexacyclische α-Ketolactam **4** umgewandelt. Der äquatorial angeordnete α-Ketoaldehyd **19**, der bei dieser Oxidation zunächst gebildet wurde, lag im Gleichgewicht mit dem ungünstigeren axialen Isomer **20** vor. Intramolekulares Abfangen dieses kurzlebigen Intermediats durch das Pyrrolidin-Stickstoffatom lieferte eine Halbaminalzwischenstufe, die nach weiterer Oxidation mit Selendioxid das Lactam **4** ergab. Durch Addition von Natriumacetylid an das Keton von **4** und nachfolgende partielle Reduktion der Dreifachbindung mit Lindlar-Katalysator wurden die letzten Kohlenstoffatome des Strychningerüstes eingefügt. Wenn auch in geringer

Ausbeute (2 %), lieferte die Umwandlung **5**→**21** doch das entscheidende, sterisch anspruchsvolle CDE-Fragment von Strychnin.

Nach Einbau aller notwendigen Kohlenstoffatome wurde ausgehend vom hexacyclischen Zwischenprodukt **21** über drei zusätzliche Stufen Isostrychnin (**2**) synthetisiert (Schema 7). Die Reduktion des Pyridonrings von **21** mit Lithiumalumi-



Schema 7. Abschluss der ersten Totalsynthese von Strychnin.

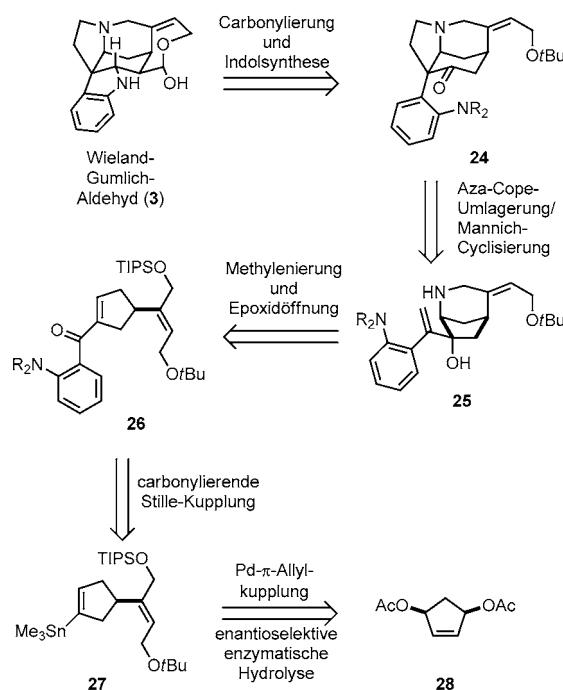
niumhydrid führte zum Dihydroprodukt **23**. Die Regio- und Diastereoselektivität dieser Reduktion wurde über eine anfängliche Reaktion mit dem tertiären Alkohol unter Bildung von Aluminiumalkoxid **22** begründet. Diese Zwischenstufe würde die selektive Übertragung eines Hydrids von der sterisch gehinderten konkaven Seite auf C2 ermöglichen und somit das benötigte Stereoisomer **23** erzeugen. Die Umwandlung des tertiären Allylalkohols in ein Gemisch aus Allylbromiden und anschließende Hydrolyse dieser Zwischenstufen in kochender wässriger Schwefelsäure ergaben Isostrychnin (**2**), jedoch mit verminderter Ausbeute aufgrund der Bildung des entsprechenden Z-Allylalkohols.

Auf diesem Weg konnte Woodward den komplexesten 1954 bekannten Naturstoff synthetisieren und bewies, dass keine natürliche Struktur zu kompliziert war, um synthetisiert zu werden. Woodwards Erfolg, diese anspruchsvolle Struktur zu synthetisieren, ist besonders eindrucksvoll, bedenkt man die wenigen zu jener Zeit verfügbaren selektiven Reaktionen zur C-C-Kupplung. Zwei weitere wichtige Motive moderner Synthesestrategien sind in Woodwards Synthese sichtbar: Verwendung einer maskierten Vorstufe einer reaktiven Einheit – im Fall Woodwards eine aromatische Veratrylvorstufe eines Dienyldiesters – sowie intramolekulare Übertragung eines Reagens. Besonders bemerkenswert ist, dass beinahe vierzig Jahre vergingen, bis nachfolgende Totalsynthesen von Strychnin dokumentiert wurden.^[44a-c, 49]

3.2. Overmans Ansatz einer kationischen Umlagerungskaskade (1993)

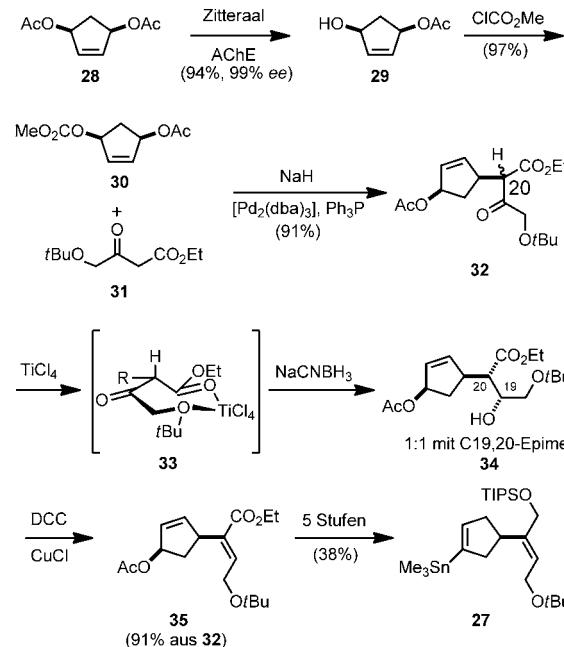
1993, fast 40 Jahre nach Woodards Durchbruch, beschrieb unsere Arbeitsgruppe die erste enantioselektive Totalsynthese von Strychnin.^[49] Unsere Retrosynthese konzentrierte sich auf den Wieland-Gumlich-Aldehyd (**3**) als die

Strychninsynthese

**Schema 8.** Retrosynthese von Overman et al.

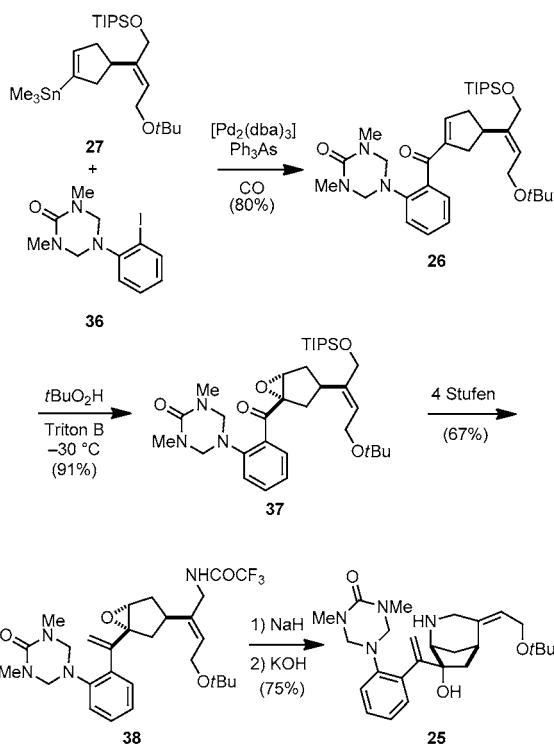
effizienteste Strychninvorstufe (Schema 8). Der Wieland-Gumlich-Aldehyd vereinfacht sich nach Öffnung des B-Rings zum tetracyclischen Ketoanilin **24**, das die entscheidende tricyclische CDE-Einheit enthält. Die in unserem Labor entwickelte Kaskade aus Aza-Cope-Umlagerung und Mannich-Cyclisierung sollte die Vorstufe **24** in einem Schritt aus **25** bilden, einer Zwischenstufe, die lediglich zwei der endgültigen Ringe von Strychnin enthält (A und D).^[37] Die Spaltung der beiden Heteroatombindungen unter Bildung des Cyclopentanrings in **25** und Vereinfachung des Styrolfragments zu einem Arylketon ergibt **26**. In Syntheserichtung ergäben sich die Bildung des Piperidinrings und die richtige relative Konfiguration des tertiären Allylalkohols durch intramolekulare Öffnung eines Cyclopentylepoxids, das sich von Dienon **26** ableitet. Diese Taktik wurde während unserer früheren Synthese des einfacheren *Strychnos*-Alkaloids Akuammicin entwickelt.^[50] **26** wiederum würde aus Cyclopenten **27** und einer Anilinvorstufe durch carbonylierende Stille-Kupplung gebildet werden. Die Stannanzwischenstufe **27** sollte ursprünglich durch 1,4-Addition einer passenden metallorganischen Z-Butenylverbindung an ein enantiomerenangereichertes Cyclopentenylektrophil entstehen; da sich diese Kupplung jedoch nicht in befriedigendem Umfang realisierten ließ, wurde das *meso*-Diacetat **28** als Startmaterial eingesetzt.

Unsere Synthese von (–)-Strychnin begann mit der Desymmetrisierung von *cis*-1,4-Diacetoxycyclopent-2-en (**28**) unter Verwendung von Zitteraal-Acetylcholinesterase nach einem in *Organic Syntheses* dokumentierten Verfahren, das den Alkohol **29** in hoher Ausbeute und mit 99% ee lieferte (Schema 9).^[51] Die stereospezifische Palladium-katalysierte Kupplung dieses enantiomerenangereicherten Zwischenprodukts mit Kohlenstoffnukleophilen war zur dieser Zeit bereits

**Schema 9.** Synthese von Vinylstannan **27**.

beschrieben worden.^[52] Um zum natürlichen Strychninenantiomer zu gelangen, wurde das Carbonatderivat **30** hergestellt und mit dem β -Ketoester **31** verknüpft. Wie erwartet, verlief die Palladium-katalysierte Reaktion unter vollständiger Regio- und Stereoselektivität und ergab **32**, ein Gemisch der Esterepitmere im Verhältnis 1:1, unter vollständiger Beibehaltung der Enantiomerenreinheit.^[53] Zur Einführung einer *E*-Doppelbindung musste die Ketogruppe des β -Ketoesters **32** stereoselektiv reduziert werden. Auch wenn keine herkömmliche Reduktion dieser β -Ketoesterepitmere zu *syn*- β -Hydroxyestern erreicht werden konnte,^[54,55] führte die Zugabe von Natriumcyanoborhydrid zu einer Lösung von **32**, vorgemischt mit Titanetrachlorid, mit hoher Stereoselektivität zum *anti*- β -Hydroxyesterprodukt des jeweiligen Ester-epimers. Man vermutete, dass dieses unkonventionelle Ergebnis auf eine Chelatbildung des Titans sowohl mit dem Ester als auch mit dem *tert*-Butylether unter Bildung der Zwischenstufe **33** zurückzuführen ist und nach Hydridaddition von der weniger gehinderten axialen Seite daraus die beobachteten Produkte entstehen. Stereospezifische *syn*-Eliminierung der Zwischenstufen **34** ergab ausschließlich die *E*-trisubstituierte Doppelbindung.^[56] Fünf Standardumwandlungen überführten letztlich den Diester **35** in das Vinylstannan **27**.

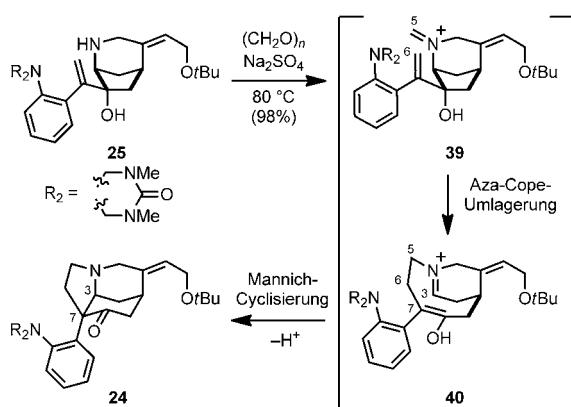
Der Ausgangsstoff für die Aza-Cope-Mannich-Cyclisierung wurde in acht Stufen aus Vinylstannan **27** synthetisiert (Schema 10). Über carbonylierende Stille-Kupplung wurde das Cyclopentylstannan **27** mit Triazon-geschütztem *o*-Iod-anilin (**36**) mit hoher Ausbeute zum Keton **26** umgesetzt.^[57] Eine regioselektive Epoxidierung des Enons **26** mit *tBuO*₂H und einer Base erfolgte mit hoher Stereoselektivität von der dem Butenylrest abgewandten Seite und ergab Epoxid **37**. Die Wittig-Methenylierung des Ketons und die Standardumwandlung des Silylethers in ein Trifluoracetamid führten



Schema 10. Synthese einer Aza-Cope-Umlagerung/Mannich-Cyclisierungs-Vorstufe.

zum Epoxymid **38**. Die Deprotonierung des Trifluoracetamids leitete die intramolekulare Öffnung des Epoxids ein, um den Piperidinring D und – nach Abspaltung der Trifluoracetylgruppe durch eine Base – das Intermediat **25** zu bilden.

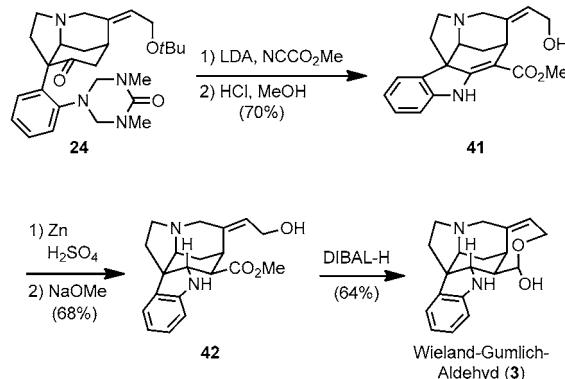
Der Aufbau des zentralen tricyclischen CDE-Kerns im Strychnin gelang in einem einzigen Schritt mit beinahe quantitativer Ausbeute, indem Aminoalkohol **25** mit Paraformaldehyd bei 80 °C umgesetzt wurde (Schema 11). Diese Aza-Cope-Umlagerung/Mannich-Cyclisierungs-Kaskadenreaktion verläuft über die Bildung des Iminiumions **39**, welches eine [3,3]-sigmatrope Umlagerung eingeht, um die C5-C6-Bindung zu bilden und das Iminiumion-Enol **40** zu erzeugen.



Schema 11. Aza-Cope-Mannich-Reaktion zur Bildung der Ringe C und E.

Die Knüpfung der C3-C7-Bindung über eine transannulare Mannich-Cyclisierung beendet schließlich die Kaskadenreaktion. Diese Sequenz generierte zwei neue Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen sowie eine Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung, während der sterisch anspruchsvolle tricyclische CDE-Strychninkern aufgebaut wurde.

Die tetracyclische Zwischenstufe **24** wurde in fünf Stufen zum Wieland-Gumlich-Aldehyd umgesetzt (Schema 12). Carbomethoxylierung des von **24** abgeleiteten Enolats und Entfernung der Triazonschutzgruppe mit Säure ergaben Hy-



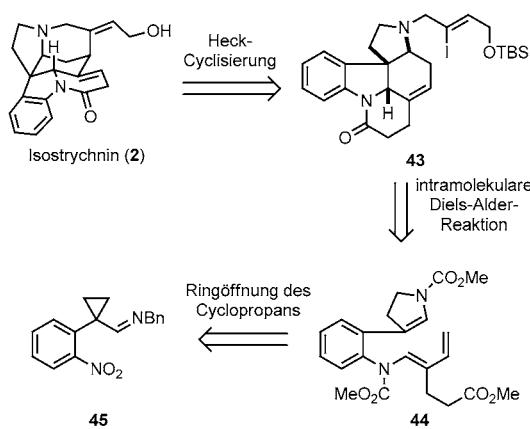
Schema 12. Synthese des Wieland-Gumlich-Aldehyds.

droxyakuammicin (**41**).^[58] Während die Reduktion des Enamins in **41** unter neutralen oder schwach sauren Bedingungen zum Abbau führte, konnte mit Zink in Schwefelsäure die 2,16-Doppelbindung erfolgreich reduziert werden. Die Gleichgewichtseinstellung des anfangs gebildeten axialen Esters lieferte **42** in hoher Ausbeute (68%). Das konfigurative Ergebnis dieser Schritte ähnelt dem verwandter Umwandlungen bei Akuammicin.^[59] Partielle Reduktion der Esterfunktion in **42** mit Diisobutylaluminiumhydrid bei –90 °C lieferte den Wieland-Gumlich-Aldehyd (**3**), der mit hoher Ausbeute in (–)-Strychnin überführt wurde.

Unsere (–)-Strychnin-Synthese aus dem Jahr 1993 war sowohl die erste enantioselektive als auch die erste Nicht-Relais-Totalsynthese von Strychnin. Zwar war sie ähnlich lang wie die Woodwardsche Synthese, war allerdings um mehrere Größenordnungen effizienter. Wie wir in unserem vollständigen Bericht andeuteten,^[49b] beruhte diese beträchtliche Steigerung der Effizienz zum großen Teil auf dem in den dazwischen liegenden 40 Jahren vollzogenen Fortschritt in der organischen Synthesekemie, da nicht einmal die Hälfte der in der Overmanschen Synthese genutzten Reaktionen Woodward 1954 zur Verfügung gestanden hatte. Diese Synthese unterstrich den Nutzen der Palladium-katalysierten Reaktionen (η^3 -Allylpalladium-Alkylierung und carbonylierende Kreuzkupplung) sowie der Aza-Cope-Mannich-Reaktionskaskade für den Aufbau entscheidender C-C-Bindungen. Die Verwendung der enzymatischen Desymmetrisierung und das Nutzen der Symmetrie wurden ebenfalls aufgezeigt. Letzteres wurde durch eine kleine Veränderung der Sequenz betont: Der Einsatz des Hydroxyesters **29** in der frühen Tsuji-Trost-Kupplung ermöglichte es zum ersten Mal, *ent*-Strychnin zu erhalten.^[60,61]

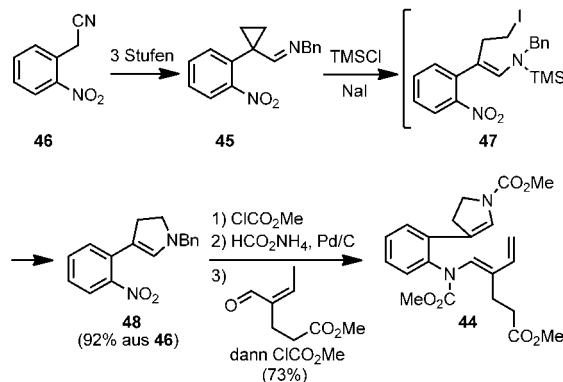
3.3. Rawals Diels-Alder- und Heck-Cyclisierungsansatz (1994)

Rawal und Iwasa stellten sich eine vereinfachte Route für die Synthese von Strychnin über Isostrychnin vor (Schema 13).^[62] Geplant war die Verwendung einer intramolekularen Heck-Reaktion, um den Piperidinring D aus dem Pyrrolo[2,3-*d*]carbazolvinyliodid **43** aufzubauen,^[63] das durch eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion aus dem En-carbamat **44** entstehen sollte. Der Pyrrolinring in **44** würde durch Ringexpansion aus Cyclopropylimin **45** gebildet. Diese Sequenz basierte auf der früheren Synthese strukturell einfacherer *Strychnos*-Alkaloide durch Rawal et al.^[64]



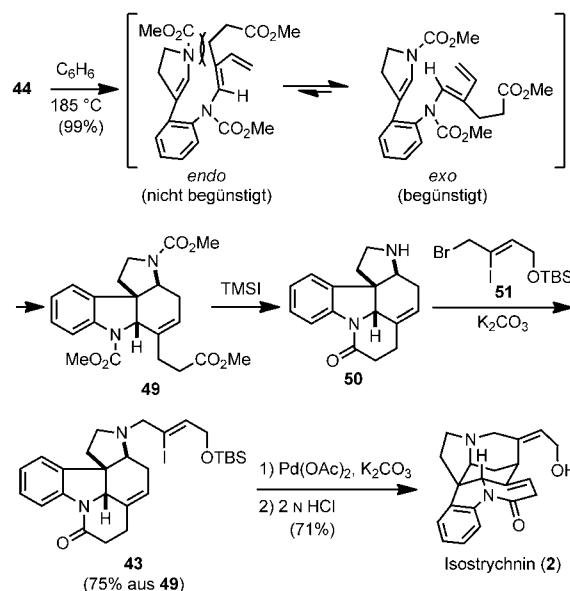
Schema 13. Retrosynthese von Rawal und Iwasa.

Das Diels-Alder-Substrat **44** wurde über sieben Stufen aus kommerziell erhältlichem *o*-Nitrobenzylnitril (**46**) aufgebaut (Schema 14). Dabei wurde zunächst das Cyclopropylimin **45** über drei Standardreaktionen aus dem Nitril **46**, 1,2-Dibromethan und Benzylamin synthetisiert. Die nucleophile Ringöffnung des Cyclopropanes mit TMSI lieferte die Zwischenstufe **47**, die nach intramolekularer Alkylierung das Dihydropyrrol **48** ergab.^[65] Eine Reduktion der Nitrogruppe, nachfolgende Kondensation des Produktes mit Methyl-4-formylhex-4-enoat und N-Alkoxy carbonylierung lieferten das Diencarbamat **44**.



Schema 14. Synthese der Diels-Alder-Vorstufe.

Über fünf Stufen wurde das Diels-Alder-Substrat **44** in Isostrychnin umgewandelt (Schema 15). Erhitzen von **44** auf 185 °C induzierte die intramolekulare Cycloaddition über den sterisch günstigeren *exo*-Übergangszustand, um das Pyrrolocarbazol **49** in nahezu quantitativer Ausbeute zu bilden. Das



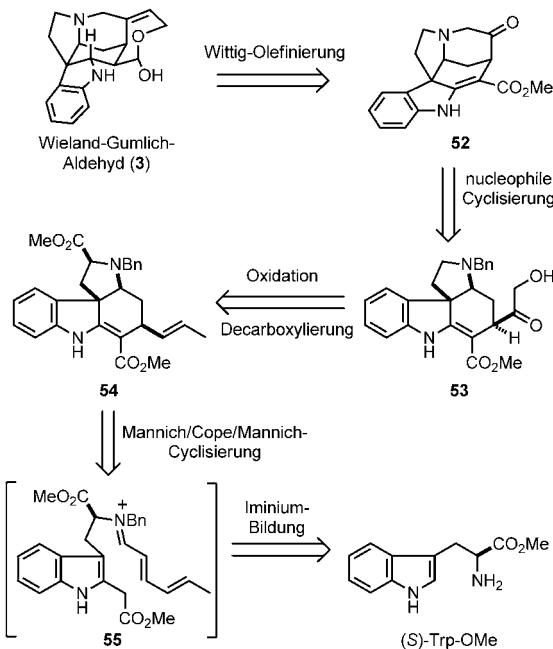
Schema 15. Intramolekulare Diels-Alder-Reaktion und Synthese von Isostrychnin (**2**).

Entfernen der Carbamatgruppen von **49** durch Reaktion mit TMSI ging mit der Bildung des G-Rings einher, was Lactam **50** bereitstellte, das nach Alkylierung mit dem Allylbromid **51** das Heck-Cyclisierungssubstrat ergab. Im zweiten entscheidenden Schritt der Sequenz, der Cyclisierung von **43** unter Jeffery-Heck-Reaktionsbedingungen, entstand der Piperidinring D.^[66] Die Entschützung des Silylethers führte schließlich zu Isostrychnin (**2**).

Die Rawalsche Strychninsynthese war sowohl wegen ihrer geringen Stufenzahl als auch wegen ihrer hohen Effizienz bemerkenswert. Isostrychnin (**2**) wurde in 34 % Gesamtausbeute aus **46** gebildet, was einer Gesamtausbeute von etwa 10 % an racemischem Strychnin über 13 Stufen entspricht. Dies stellt die effizienteste Herstellung von racemischem Strychnin dar, die bis heute beschrieben wurde. Wie die Overmansche Synthese demonstrierte die Rawalsche Synthese den Nutzen der Übergangsmetall-katalysierten C-C-Kupplungen, in diesem Fall der intramolekularen Heck-Reaktion, um den komplizierten Piperidinring D aufzubauen. Die strategische Bedeutung dieser Methode wird durch ihre Verwendung in fünf verschiedenen Strychninsynthesen sichtbar. Entscheidend zur Effizienz der Rawalschen Synthese beigetragen hat das präzise Design, wodurch die intramolekulare Diels-Alder-Reaktion den sechsgliedrigen carbocyclischen Ring E mit seiner Doppelbindung an exakt der Position errichtete, die für die nachfolgende intramolekulare Schließung von Ring D nach Heck benötigt wurde.

3.4. Kuehnes Ansatz einer kationischen Umlagerungskaskade (1998)

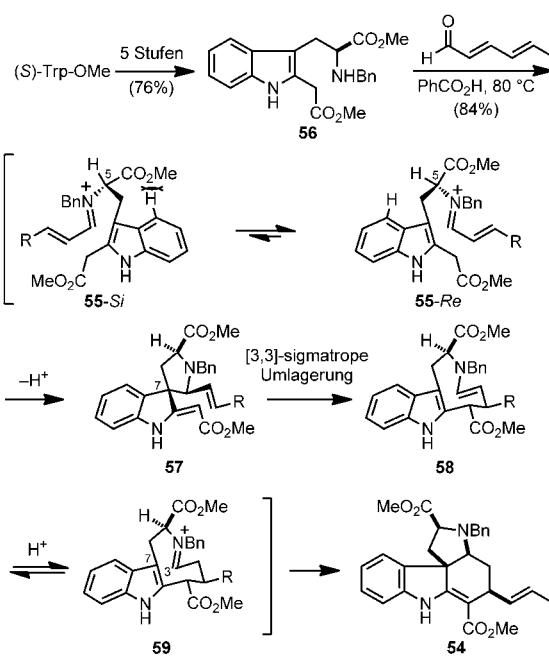
Kuehne und Xu beschrieben 1993^[42] zuerst die Totalsynthese von racemischem Strychnin und fünf Jahre später die Synthese von (–)-Strychnin nach einer ähnlichen Strategie.^[67] Wie bei Rawal war die zentrale Zwischenstufe ein Pyrrolo[2,3-d]carbazol, das in der Synthese von Kuehne und Xu als Produkt einer Kaskade kationischer Umlagerungen gesehen wurde (Schema 16). Auf den Wieland-Gumlich-Aldehyd ab-



Schema 16. Retrosynthese von Kuehne und Xu.

zielend, sah die Retrosynthese eine späte Bildung des F-Rings und der C19-C20-Doppelbindung aus der Ketoestervorstufe **52** vor. Die konventionelle Öffnung des D-Rings führte zum Hydroxyketon **53**, das aus der Vorstufe **54** entstehen würde. Die Ringe C und E des Pyrrolocarbazols **54** wurden ausgehend von Iminiumion **55** durch eine Cyclisierungs-/Umlagerungskaskade getrennt, ein Ansatz, der als Alternative zu den biomimetischen Sekodin-ähnlichen Cyclisierungen entwickelt wurde,^[68] die Kuehne et al. zuvor für die Herstellung von *Aspidosperma*^[69] und anderen *Strychnos*-Alkaloiden entwickelt hatten.^[70] Die Iminiumion-Zwischenstufe **55** würde aus einem passenden Aldehyd und einem Tryptophanderivat aufgebaut (**56**), das sich letztlich vom (S)-Tryptophanmethylester [(S)-Trp-OMe] ableitet.

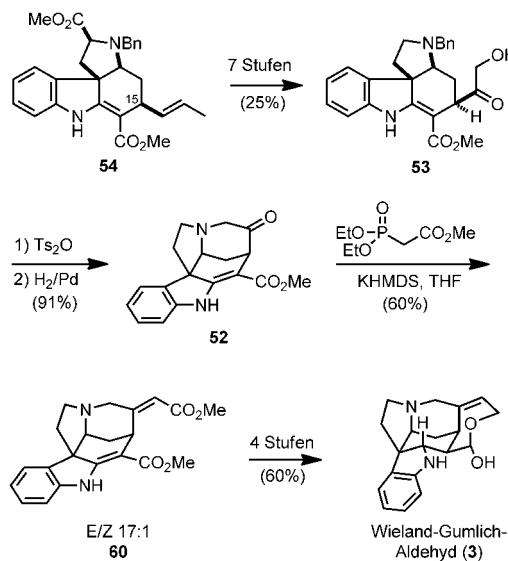
Ausgehend von (S)-Tryptophanmethylester wurde das Tryptophanderivat **56** in fünf konventionellen Stufen synthetisiert (Schema 17). Die säurevermittelte Kondensation von Aminoester **56** und 2,4-Hexadienal in Benzol unter Rückfluss verlief mit hoher Diastereoselektivität und 84 % Ausbeute zum Pyrrolo[2,3-d]carbazol **54**. Diese beeindruckende Umwandlung erfolgt vermutlich durch intramolekulare Mannich-Reaktion des zunächst erzeugten Iminiumions über das Konformer **55-Re**, bei dem die destabilisierenden



Schema 17. Diastereoselektive Kaskade aus Mannich-Cyclisierung, Cope-Umlagerung und Mannich-Cyclisierung. R = CH=CHCH₃.

sterischen Wechselwirkungen zwischen Methylester und Indol verringert sind. Nach Tautomerisierung geht das 1,5-Dien **57** über die bevorzugte Sesselgeometrie eine Cope-Umlagerung ein, die die Propen- und Estersubstituenten in pseudo-äquatoriale Positionen bringt (**58**). Durch intramolekulare Mannich-Cyclisierung des Iminiumions **59** wird anschließend die C3-C7-Bindung geknüpft, die den Aufbau der Ringe C und D des Strychnins mit vollständiger Diastereo-selektivität abschließt.^[71]

Die letzten drei Ringe des Strychnins wurden, wie in Schema 18 dargestellt, aus Pyrrolocarbazol **54** konstruiert. Die Entfernung des nun überflüssigen Methylester-substitu-



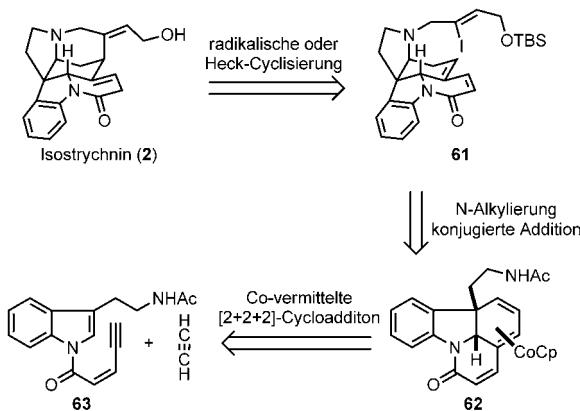
Schema 18. D-Ringschluss und Vervollständigung der Synthese.

enten über das entsprechende Nitril^[72] und eine oxidative Aufarbeitung der Propenylseitenkette lieferten nach sieben Stufen das Hydroxyketon **53**. Nach Tosylierung des primären Alkohols wurde durch hydrogenolytische Abspaltung der Benzylschutzgruppe und anschließend ablaufende intramolekulare Alkylierung das Piperidon **52** hergestellt. Eine Horner-Wadsworth-Emmons-Olefinition dieser Zwischenstufe ergab das Enoat **60** fast ausschließlich als *E*-Alken-Stereoisomer. In Kuehnes und Xus früherer Synthese von racemischem Strychnin^[42] wurde diese Olefinition an einem Zwischenprodukt durchgeführt, dessen Piperidoning G bereits vollständig vorhanden war, und verlief nicht stereoselektiv. Kuehne und Xu bemerkten, dass die Stereoselektion bei der Bildung von **60** entscheidend von den experimentellen Bedingungen abhing, obwohl keine Erklärung für die hohe Selektivität bei Verwendung des Kaliumsalzes in THF gefunden wurde. Eine vierstufige Sequenz mit schrittweiser Reduktion des Esters und des vinylogen Carbamats ergab sodann den Wieland-Gumlich-Aldehyd (**3**).

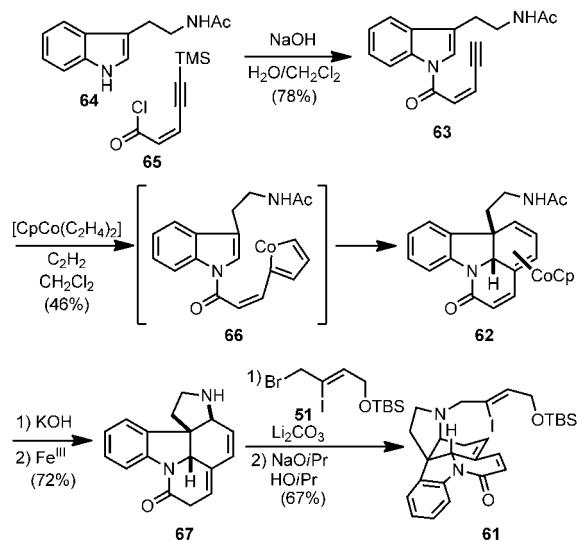
Die Leistungsfähigkeit der Iminiumion-initiierten Kaskadensequenz wird in der Kuehneschen Synthese gut illustriert, da die Ringe C und E von Strychnin in kurzer Folge aus (*S*)-Tryptophanmethylester hergestellt wurden. In dieser Sequenz dirigierte der eigentlich unnötige Methylester die enantioselektive Bildung der Pyrrolo[2,3-*d*]carbazol-Zwischenstufe **54**. Auch wenn einige Stufen notwendig waren, um dieses Zwischenprodukt in (*-*)-Strychnin zu überführen, bleibt dieser Beitrag bis heute eine der kürzeren enantioselektiven Synthesen von Strychnin.

3.5. Vollhardt's [2+2+2]-Cycloadditionsansatz (2000)

Vollhardt et al. sahen eine Cobalt-vermittelte [2+2+2]-Cycloaddition vor, um den tetracyclischen ABEG-Kern von (\pm)-Strychnin rasch zusammenzufügen (Schema 19).^[73] In ihrer Retrosynthese ging der D-Ring des Isostrychnins (**2**) aus dem Dienonvinylidiod **61** durch eine intramolekulare Heck- oder radikalische Cyclisierungsreaktion hervor. Eine Spaltung des Pyrrolidinrings von **61** führte zu einem an Cobalt gebundenen Trien **62**, das im zentralen Schritt der Synthese aus der [2+2+2]-Cycloaddition von Acetylen und Indolylenin **63** hervorgehen sollte.



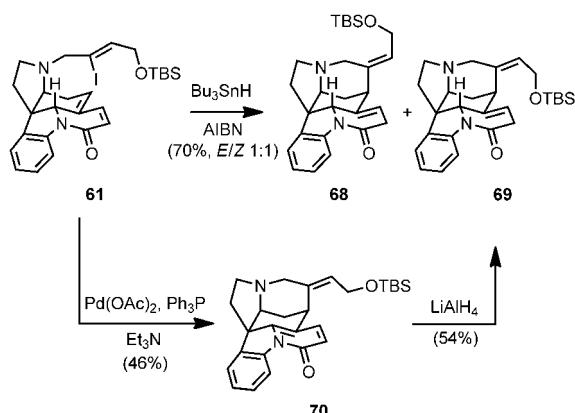
Schema 19. Retrosynthese von Vollhardt et al.



Schema 20. [2+2+2]-Cycloaddition zur Bildung des ABEG-tetracyclischen Intermediats **62**.

Der tetracyclische Kern in (\pm)-Strychnin wurde rasch aus *N*_b-Acetyltryptamin (**64**) synthetisiert (Schema 20). Die Bildung eines Amids aus dem Indol **64** und dem Säurechlorid **65** unter Schotten-Baumann-Bedingungen führte zu Indolylamid **63**. Behandlung dieser Zwischenstufe mit [CpCo(C₂H₄)₂] in einer Acetylenatmosphäre lieferte ein einziges Stereoisomer des Cobalt-gebundenen Triens **62** in 46% Ausbeute.^[74] Diese Transformation verläuft vermutlich über einen anfänglich gebildeten Metallacyclus **66**, der über intramolekulare [4+2]-Cycloaddition und Bindungsreorganisation zu **62** weiterreagiert.^[75] Verwandte [2+2+2]-Cycloadditionen wurden an zahlreichen Alkinylindolsubstraten durchgeführt.^[73, 74a] Oxidative Entfernung des Cobalts nach Abspaltung der Acetylgruppe von **62** resultierte in der konjugierten Addition der β -Aminoethylseitenkette und bildete den Strychninring C (**67**). Die Alkylierung des entstandenen sekundären Amins mit Allylbromid **51** lieferte das Zwischenprodukt **61**.

Um aus dem Intermediat **61** Isostrychnin zu erhalten, musste nur noch der Piperidinring D geschlossen werden (Schema 21). Reduktive Radikalketten-Cyclisierung von **61** führte in guter Ausbeute zu einem 1:1-Gemisch aus TBS-geschütztem Isostrychnin (**69**) und dem Doppelbindungsisomer **68**, unter Verlust der Konfiguration der C19-C20-Doppelbindung wegen der raschen Isomerisierung der Vinylradikal-Zwischenstufe.^[70c, 76] Alternativ lieferte die Heck-Cyclisierung von **61** das Pyridon **70**, das mit Lithiumaluminiumhydrid zum Isostrychninderivat **69** reduziert werden konnte; allerdings war die Gesamtausbeute des zweistufigen stereoselektiven Prozesses geringer als die Ausbeute an reinem **69** aus der radikalischen Cyclisierung. Bemerkenswert ist, dass die Reduktion mit LiAlH₄ die korrekte Konfiguration an C2 ohne die Gegenwart einer dirigierenden Gruppe lieferte, weshalb die Verfasser diese außergewöhnliche Selektivität dem Angriff des Hydrids von der weniger gehinderten *Si*-Seite des Pyridons zuschrieben.^[73] Die saure Abspaltung der TBS-



Schema 21. Cyclisierung der Vinyliodid-Seitenkette, um den D-Ring zu bilden.

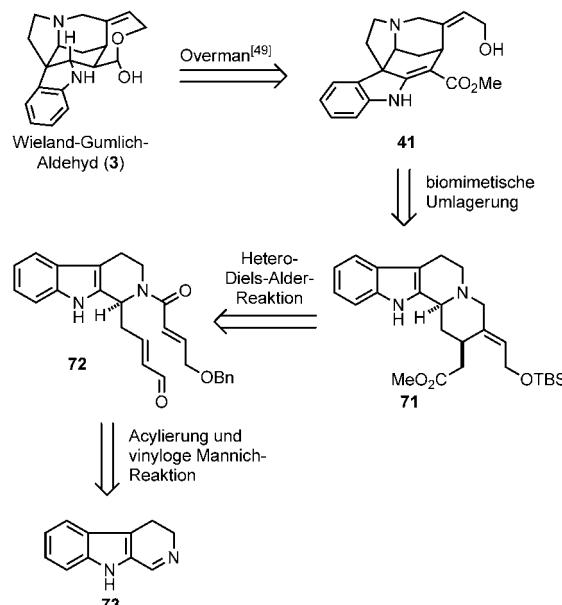
Gruppe von **69** ergab schließlich Isostrychnin (**2**) in hoher Ausbeute.^[62]

Diese prägnante Totalsynthese von (\pm) -Strychnin illustriert die Beteiligung der 2,3-Doppelbindung des Indols an Cobalt-vermittelten [2+2+2]-Cycloadditionen.^[74] Diese leistungsfähige Umwandlung ermöglicht es, in einem einzigen Syntheseschritt ein hohes Maß an Komplexität in eine Indol-Ausgangsverbindung einzuführen. Der Erfolg dieser Reaktion in der Synthese von (\pm) -Isostrychnin nach Vollhardt et al. hängt entscheidend davon ab, welches Oxidationsmittel im Demetallierungsschritt verwendet wird, denn Vollhardt und Grotjahn hatten zuvor beschrieben, dass die Oxidation nah verwandter Komplexe zu einer nicht demetallierenden Bildung von Propellanprodukten führen kann.^[77] Diese Synthese lotete auch das Potenzial aus, die C15-C20-Doppelbindung mithilfe einer radikalischen Cyclisierung einzufügen; wie erwartet, führte die Bildung des C20-Vinylradikals jedoch zum Verlust der Alkenkonfiguration.

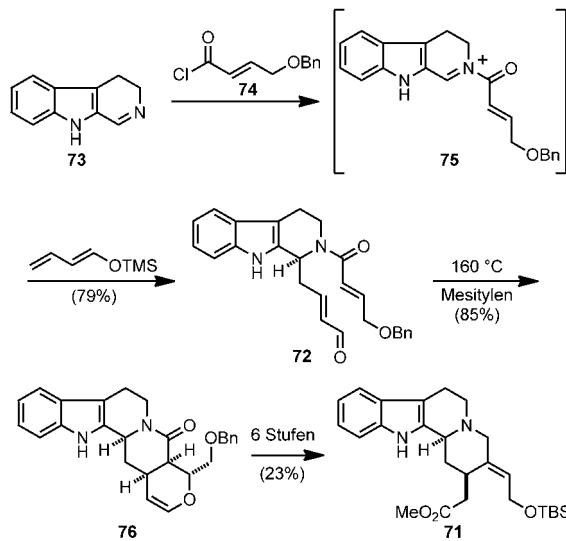
3.6. Martins biomimetischer Ansatz (2001)

Im Jahr 2001 beschrieben Martin et al. eine biogenetisch inspirierte Synthese von Strychnin.^[78] Hydroxyakuammicin (**41**) wurde als spätes Zwischenprodukt ausgewählt, da die dreistufige Umwandlung in Strychnin bereits aus der Overmanschen Synthese bekannt war (Schema 22).^[49] Martin et al. planten, die Biogenese von *Strychnos*-Alkaloiden nachzuahmen (Schema 1), indem Hydroxyakuammicin aus dem Deformylgeissoschizin-Derivat **71** über eine oxidative Umlagerungskaskade gebildet werden sollte. Die Zwischenstufe **71** könnte aus einer intramolekularen Hetero-Diels-Alder-Reaktion des Aldehyds **72** entstehen, der wiederum durch eine Tandemsequenz aus Acylierung und vinyloger Mannich-Reaktion aus dem Dihydroazacarbazol **73** zugänglich wäre.

Das tetracyclische Deformylgeissoschizin-Analogon **71** wurde nach einer allgemeinen Strategie aufgebaut, die Martin et al. bereits für die Synthese von Heteroyohimban- und Corynanthean-Alkaloiden entwickelt hatten (Schema 23).^[79] Das Azacarbazol **73**, in zwei Stufen aus Tryptamin verfügbar, reagierte mit dem Acryloylchlorid **74** zur *N*-Acyliminium-



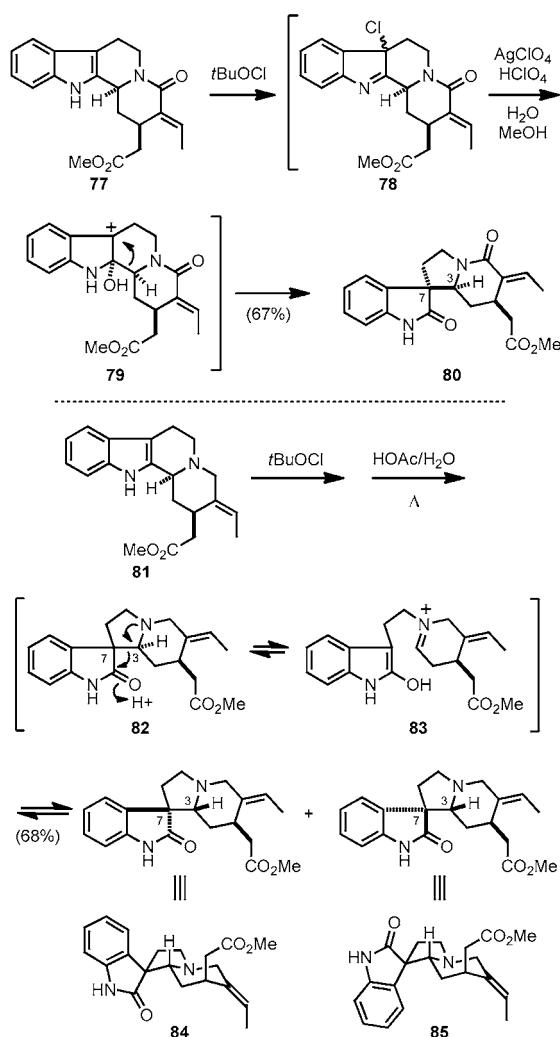
Schema 22. Retrosynthese von Martin et al.



Schema 23. Synthese der Vorstufe **71** vom Deformylgeissoschizin-Typ.

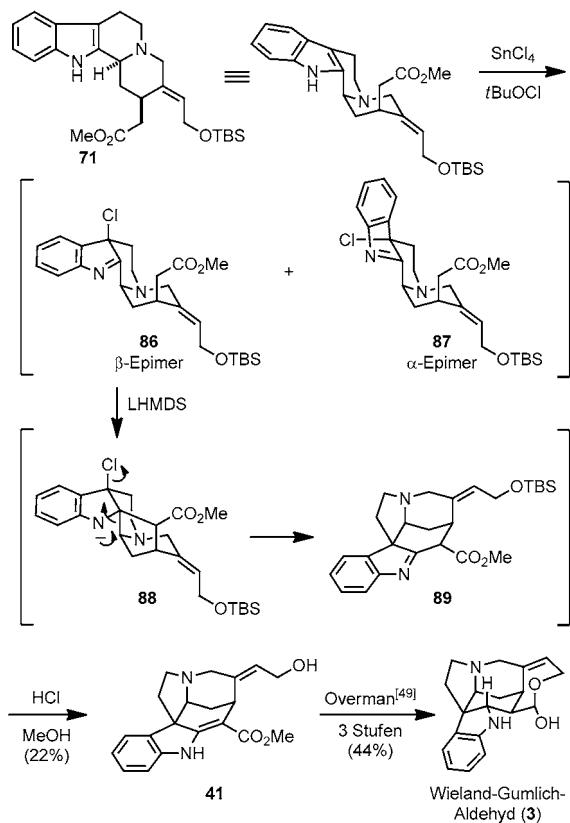
Zwischenstufe **75**, die mit 1-Trimethylsilyloxy-1,3-butadien eine nachfolgende vinylog Mannich-Addition einging. Diese Eintopfsequenz lieferte rasch die Zwischenstufe **72**, die alle Kohlenstoffatome von Hydroxyakuammicin (**41**) enthält. Eine intramolekulare Hetero-Diels-Alder-Cyclisierung des Enals **72** ergab **76** mit einem Heteroyohimban-Ringsystem, das über sechs zusätzliche Stufen zur Ausgangsverbindung **71** für die oxidative Umlagerung umgesetzt wurde.

Erste Versuche, die entscheidende biomimetische oxidative Umlagerung zu realisieren, wurden an einigen strukturell verwandten Vorstufen getestet.^[80] Beispielsweise ermöglichen die Oxidation des Lactams **77** mit *tert*-Butylhypochlorit und die nachfolgende Reaktion mit AgNO_3 und Perchlorsäure in wässrigem Methanol die erwünschte Wanderung der

**Scheme 24.** Erste Versuche zur oxidativen Umlagerung.

Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung der Chlorindolenin-Zwischenstufe **79** (Schema 24).^[78b] Das Spiroxindolprodukt **80** wies jedoch die entgegengesetzte Konfiguration an C7 auf, wie sie bei *Strychnos*-Alkaloiden gefunden wurde. Eine ähnliche Sequenz, ausgehend von Deformylgeissoschizin (**81**), lieferte zwei Oxindolprodukte **84** und **85**, beide mit der unerwünschten Konfiguration an C3. In diesem Fall führte die Retro-Mannich-Fragmentierung des oder der anfänglich gebildeten Produktes (**82**–**83**) zu einer Gleichgewichtseinstellung an C3 und C7 und führt zu den Produkten **84** und **85**. Von den vier möglichen C3/C7-Stereoisomeren werden diese beiden thermodynamisch begünstigt. Diese Präferenz beruht auf dem Piperidinring, der vorzugsweise eine Konformation annimmt, bei der die axiale Stellung der Essigsäureester-Seitenkette ungünstige A^{1,3}-Wechselwirkungen mit der *E*-Ethylidengruppe verhindert und damit eine axiale Orientierung des C3-Wasserstoffatoms begünstigt.^[81]

Um Hydroxyakuammicin (**41**) zu erhalten, wurde die biomimetische Strategie modifiziert, und die Chlorindolenin-Zwischenstufen wurden unter basischen Bedingungen umgesetzt (Schema 25). Eine Chlorierung des Indols **71** über sequenzielle Reaktion mit SnCl₄ und *tert*-Butylhypochlorid

**Scheme 25.** Biomimetische Umlagerung des Deformylgeissoschizin-Derivats **71** zu Hydroxyakuammicin (**41**).

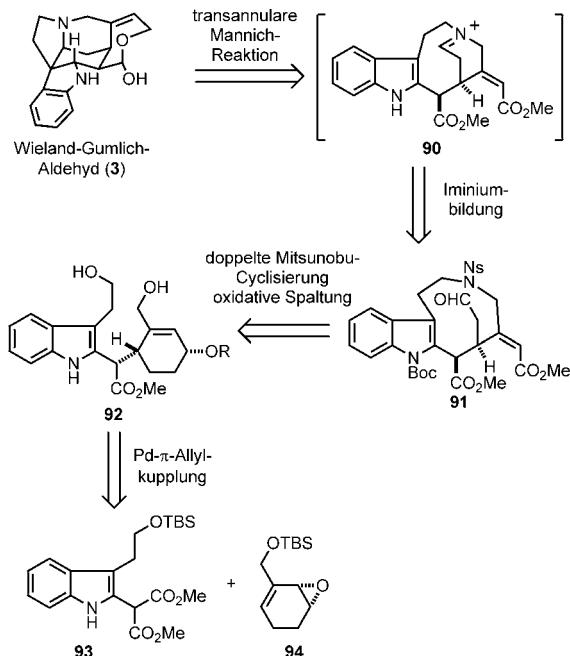
ergibt vermutlich ein Gemisch aus den epimeren Chlorindoleninen **86** und **87**. Eine Umsetzung dieses Gemisches mit LHMDS liefert das Esterenolat, das in der β -Epimerreihe (**86**) zu **88** cyclisiert. Die *anti*-Stellung von Chlor und C2-C3- σ -Bindung in **88** erleichtert die 1,2-Migration unter Bildung von **89**, das nach Umsetzung mit HCl in Methanol Hydroxyakuammicin (**41**) in 22 % Ausbeute lieferte. Es wird vermutet, dass das verwandte Addukt aus α -Chlorindolenin **87** wegen der *syn*-Stellung des Chloratoms und der C2-C3- σ -Bindung keine 1,2-Umlagerung eingeht. Frühe Untersuchungen dieser Sequenz mit einem Analogon von **71** ohne OTBS-Gruppe hatten gezeigt, dass die Vorbehandlung mit SnCl₄ die Bildung des β -Chlorindolenin-Zwischenproduktes fördert, was zu einer Ausbeute an Akuammicin von 52 % führte.

Die formale Totalsynthese von (\pm)-Strychnin und die Totalsynthese von (\pm)-Akuammicin nach Martin et al. repräsentieren die ersten erfolgreichen biomimetischen Reaktionswege zu *Strychnos*-Alkaloiden. Diese Synthesen zeigen sowohl die Vorteile als auch die Hürden einer biomimetischen Synthesestrategie. Zwar entwickeln biomimetische Umlagerungskaskaden einen hohen Grad an Komplexität in einem Schritt, allerdings können Labormethoden zur stereoselektiven Einführung von Funktionalität, um solche Kaskaden zu initiieren, einen Mangel an Selektivität und Effizienz – gegenüber ihren biologischen Gegenstücken – aufweisen. In diesem Fall wurde die Effizienz dieser entscheidenden Umlagerungskaskade wahrscheinlich durch die geringe Stereoselektivität der Oxidation von **71** zum Chlor-

indolenin **86** verringert. Es ist anzumerken, dass das intramolekulare Auffangen der Chlorindolenin-Zwischenstufe durch ein Malonatnucleophil zur Initiierung der Gerüstumlagerung bereits von Stork in seiner unveröffentlichten Synthese von (\pm)-Strychnin genutzt wurde, um ein Pyrrolo[2,3-*d*]carbazol-Zwischenprodukt zu gewinnen.^[44c]

3.7. Fukuyamas Ansatz einer transannularen Pictet-Spengler-Cyclisierung (2004)

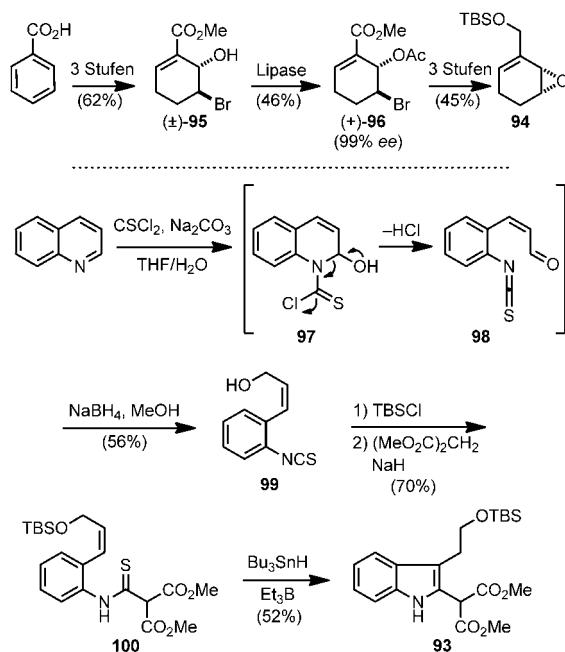
Intramolekulare Additionen an Iminiumion-Zwischenstufen nahmen in vier der bisher besprochenen Synthesen eine zentrale Rolle ein. Dennoch planten Fukuyama et al., diese Taktik in einzigartiger, neuartiger Weise einzusetzen.^[82] In ihrer Retrosynthese wurde das CDE-Fragment des Wieland-Gumlich-Aldehyds gleichzeitig an den Bindungen C3-C7 und C3-N4 getrennt, um den tricyclischen Aminoaldehyd **91** zu erhalten (Schema 26). Eine weitere Vereinfachung durch doppelte Spaltung des neungliedrigen azacyclischen



Schema 26. Retrosynthese von Fukuyama et al.

Rings von **91** zur Bildung von **92** sieht den Aufbau dieses anspruchsvollen mittleren Rings über die duale Mitsunobu-Kupplung mit *o*-Nitrophenylsulfonamid ($NsNH_2$) vor, eine von Fukuyama und Kan zuvor eingeführte, effektive Methode.^[83] Die weitere Vereinfachung der Indolzwischenstufe **92** führt zum Indolmalonat **93** und Allylepoxyd **94**, die stereoselektiv über eine Palladium-katalysierte Tsuji-Trost-Kupplung verknüpft werden sollten.^[84]

Die Fukuyamasche Synthese begann mit der Vorbereitung der Komponenten für die Palladium-katalysierte Kupplung ausgehend von preiswerten Ausgangsstoffen (Schema 27). Über drei Stufen^[85] wurde Benzoesäure in das

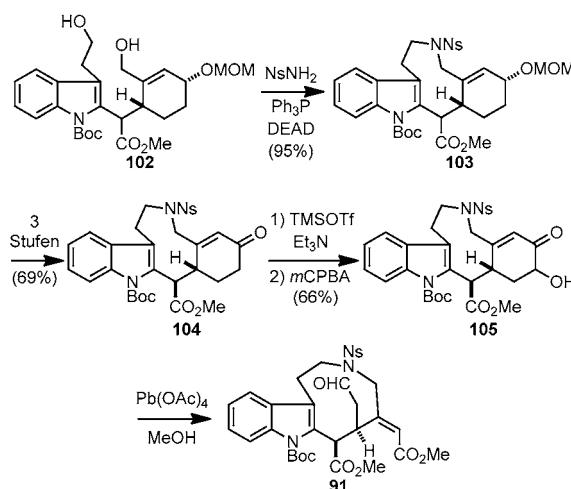
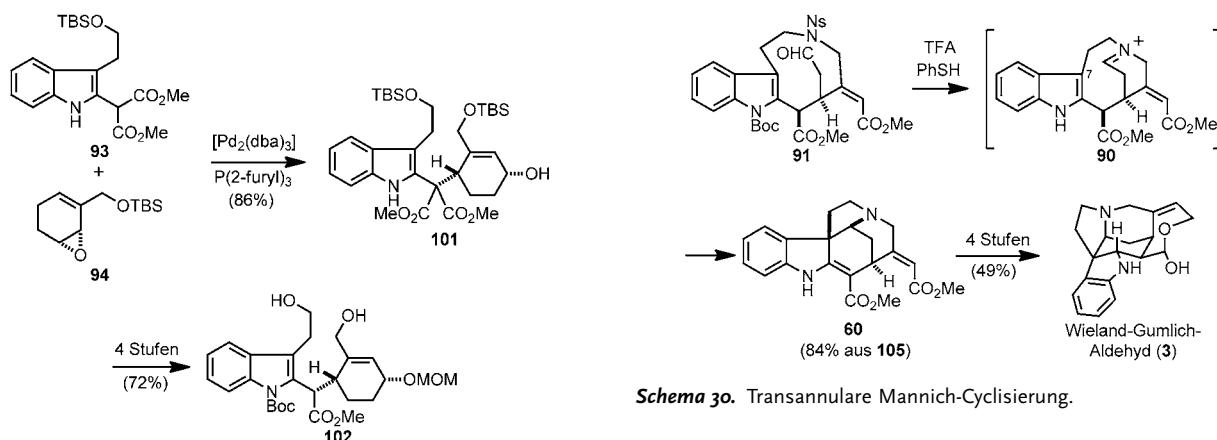


Schema 27. Synthese der Kupplungspartner.

Bromhydrin **95** umgewandelt, das mit Lipase AYS und Vinylacetat in die Enantiomere getrennt wurde, um enantiomerenreines Acetat **96** zu erhalten.^[86] Über drei weitere Stufen wurde dieses Zwischenprodukt in das enantiomerenangereicherte Allylepoxyd **94** überführt. Das Indolmalonatnucleophil **93** wurde über fünf Stufen aus Chinolin synthetisiert. Die Zugabe von Wasser zu dem aus Chinolin und Thiophosgen **97** durch Thioacylierung hergestellten Chinoliniumsalz führte zur Öffnung des Pyridinrings unter Bildung des *Z*-Enalisothiocyanats **98**, das direkt mit Natriumborhydrid zum *Z*-Allylkohol **99** reduziert wurde. Der Allylkohol wurde als Silylether geschützt, und durch Zugabe von Dimethylmalonat zum Isothiocyanat wurde das Thioamid **100** gebildet. In einer bereits früher von Fukuyama et al. entwickelten Indolaufbaureaktion reagierte das α -Aminoradikal, das durch Reaktion des Thioamids mit Boran und Tributylzinnhydrid erzeugt wurde, mit der anhängenden Doppelbindung unter Cyclisierung zum Indolmalonat **93**.^[87]

Die Vereinigung der Fragmente **93** und **94** über den aus **49** gebildeten π -Allylpalladiumkomplex gelang mit einem Palladium(0)-trifurylphosphin-Katalysator (Schema 28). Wie erwartet, verlief diese Alkylierung unter doppelter Inversion und lieferte das Cyclohexenylindolmalonat **101** in guter Ausbeute.^[84b] Schutzgruppenmanipulationen und Decarboxylierung ergaben schließlich nach vier weiteren Stufen das Makrocyclisierungssubstrat **102**.

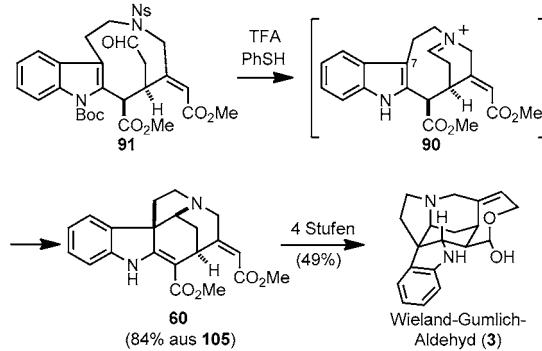
Das Diol **102**, das alle Kohlenstoffatome des Wieland-Gumlich-Aldehyds enthält, wurde in sieben Stufen zum tricyclischen Zwischenprodukt **91** umgeformt (Schema 29). Eine Mitsunobu-Reaktion von Diol **102** mit *o*-Nitrobenzolsulfonamid lieferte die neungliedrige Ringzwischenstufe **103** in 95 % Ausbeute.^[83,88] Epimerisierung an C16, nachfolgende Spaltung des MOM-Ethers und Oxidation des Alkohols ergaben das Enon **104**. Rubottom-Oxidation des aus **104** her-



gestellten Silylenolethers lieferte das α -Hydroxyketon **105**.^[89] Die anschließende Reaktion mit Bleitetraacetat in Methanol führte zur Spaltung des Cyclohexenonrings unter Bildung des tricyclischen Aldehyds **91**.

Das Zwischenprodukt **91** war geeignet funktionalisiert, um die geplante transannulare Mannich-Cyclisierung zu untersuchen (Schema 30). Die simultane Entfernung der Nosyl- und Boc-Schutzgruppen durch Reaktion von **91** mit Thiophenol und TFA legte das sekundäre Amin frei, das mit dem Aldehydrest zum Iminium **90** kondensierte. Ein intramolekularer nucleophiler Angriff des Indols generierte die Ringe C und E sowie das quartäre Kohlenstoffstereozentrum von Strychnin und ergab **60** in 84 % Ausbeute ausgehend von Vorstufe **105**. Diese transannulare Mannich-Cyclisierung war zuvor bereits in der Strychnin-Synthese von Magnus et al. angewendet worden, in deren Verlauf die Iminium-Zwischenstufe durch Oxidation eines Piperidinrings gebildet wurde.^[44a,b] Die Reduktion der vinylogen funktionellen Carbamat- und Esterfunktionen von **60** lieferte nach vier weiteren Stufen den Wieland-Gumlich-Aldehyd (**3**).^[67]

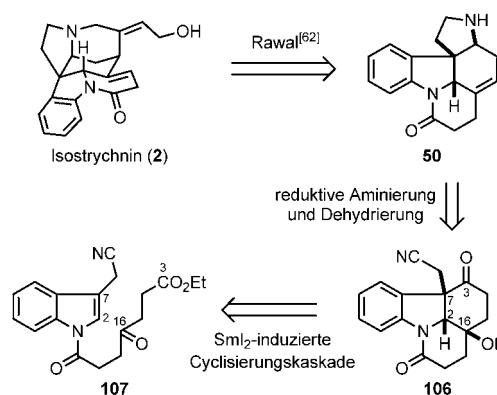
Die Verwendung der Mitsunobu-Makrocyclisierung ermöglichte Fukuyama et al. einen strategisch einzigartigen



Ansatz für die Strychninsynthese. Das gedrängte CDE-Ringsystem wurde in einem einzigen Schritt aus einer makrocyclischen Vorstufe (**91**) gebildet. Der Nachteil dieses Ansatzes war die eher lange Sequenz, die benötigt wurde, um diese makrocyclische Vorstufe zu erhalten. Die Nützlichkeit von enzymatischer Enantiomerentrennung und Palladium-katalysierter C-C-Bindungsbildung wurde durch diese Route zu (–)-Strychnin weiter verdeutlicht, ebenso wie die der Fukuyamaschen Indolsynthese.

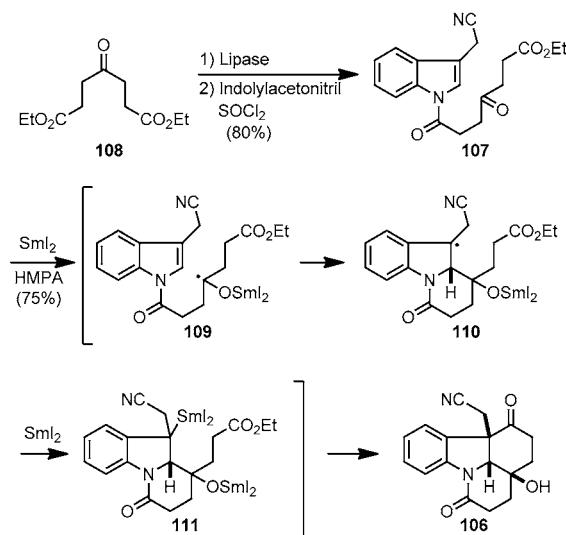
3.8. Reißigs Ansatz einer Ketylradikalcyclisierung (2010)

Durch die Herstellung von Rawals pentacyclischer Zwi-schenstufe **50**^[62] vervollständigten Reißig et al. eine prägnante formale Totalsynthese von (±)-Strychnin. Ihrer Retrosynthese folgend entstand durch Öffnung des Pyrrolidin-rings in **50** die tetracyclische Vorstufe **106** (Schema 31). Die



retrosynthetische Spaltung der C2-C16- und C3-C7-Bindungen dieser Zwischenstufe führte zum *N*-Acylindol **107**, das man in einer Stufe über eine in den Laboren von Reißig entwickelte, Samarium-vermittelte Ketylradikal-Cyclisierungskaskade in die Zwischenstufe **106** umwandeln wollte.^[90,91]

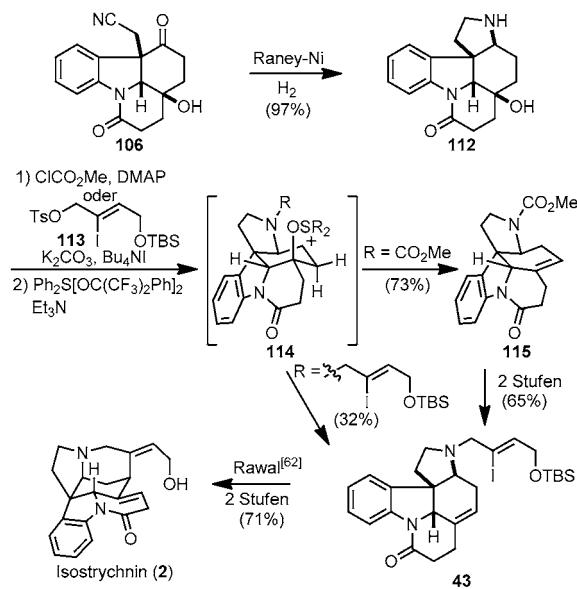
Die tetracyclische Zwischenstufe **106** wurde in einer dreistufigen Sequenz aus kommerziell erhältlichem Diethyl-



Schema 32. SmI_2 -induzierte Cyclisierungskaskade zur Bildung der tetracyclischen Zwischenstufe **106**.

4-oxopimelat (**108**) zusammengefügt (Schema 32). Die Synthese begann mit der Lipase-katalysierten selektiven Hydrolyse des Diesters **108**, um den Monoester von 4-Oxoheptansäure zu bilden,^[92] der mit 3-Indolylacetonitril gekuppelt wurde, um das Amid **107** herzustellen. Reaktion dieser Zwischenstufe mit einem Überschuss an Samariumiodid und HMPA bei Raumtemperatur leitete eine Kaskadensequenz ein, die das tetracyclische Zwischenprodukt **106** in 70–75% Ausbeute ergab.^[93] Während dieser effektiven Sequenz generiert die 6-*exo*-trig-Cyclisierung des Ketylradikals **109** ein Benzylradikal **110**, das zur Alkylsamarium-Zwischenstufe **111** reduziert wird. Intramolekulare Acylierung dieser Organo-samariumspezies liefert schließlich das tetracyclische Produkt **106**.

In drei bis fünf weiteren Stufen wurde das tetracyclische Produkt **106** in Rawals Zwischenstufe **43** umgewandelt (Schema 33). In einem entscheidenden Schritt dieser Sequenz wurde das Nitril in **106** zum primären Amin reduziert, und durch Reaktion von **106** über längere Zeit mit Raney-Nickel unter einer Wasserstoff-Atmosphäre gelang eine intramolekulare reduktive Aminierung. Die bei der Reduktion der Iminzwischenstufe beobachtete, hohe Stereoselektivität, für die es frühere Beispiele gibt,^[94] wurde der Abschirmung der β -Seite durch die anguläre Hydroxygruppe zugeschrieben. Die letzte notwendige Stufe hin zu **115** war die regioselektive Dehydratisierung des tertiären Alkohols. Die versuchte Dehydratisierung des Methylcarbamatderivats (oder Methylsulfonamidkongeners) mit dem Burgess-Reagens lieferte ein 2:1:1-Gemisch der drei möglichen Alkenprodukte. Die Selektivität wurde erhöht, wenn diese Dehydratisierung mit Martins Sulfuran durchgeführt wurde, und nach zwei Stufen wurde isomerenreines **115** in 73 % Ausbeute erhalten. Dieses wurde über zwei Stufen in die Heck-Vorstufe **43** überführt, und somit wurde eine formale Totalsynthese von (\pm)-Strychnin abgeschlossen. Alternativ konnte das Produkt der Stickstoffalkylierung mit Vinyliodid **113** ähnlich dehydratisiert werden, um direkt zu **43** zu gelangen, wenn auch mit



Schema 33. Umwandlung zu Rawals Zwischenstufe.

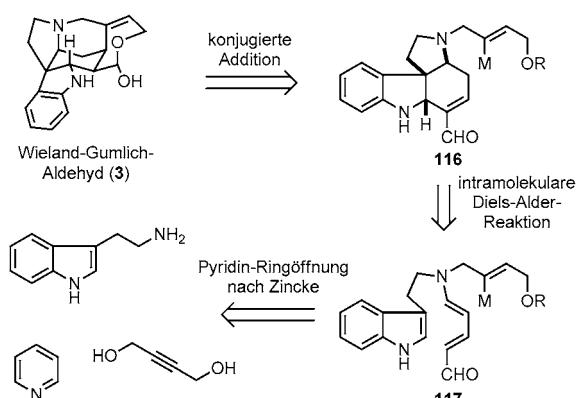
geringerer Ausbeute als Folge der verringerten Selektivität in der Sulfuran-vermittelten Eliminierung.^[95]

Bei diesem Zugang zu Strychnin zeigte die Synthese der Vorstufe **106**, die das ABEG-Ringsystem Strychnins enthält, in nur drei Stufen aus handelsüblichen Ausgangsmaterialien die Leistungsfähigkeit der reduktiven Kaskadenreaktionen, die in ReißIGs Labor entwickelt wurden. Der Anfangsschritt der Synthese demonstrierte eine weitere Verwendung der Enzymkatalyse, in diesem Fall die selektive Desymmetrierung einer symmetrischen achiralen Vorstufe. Die Weiterverarbeitung des tetracyclischen Zwischenprodukts **106** in fünf zusätzlichen Stufen, um Rawals Zwischenstufen **43** und **50** abzufangen, vervollständigte eine kurze formale Totalsynthese von (\pm)-Strychnin.

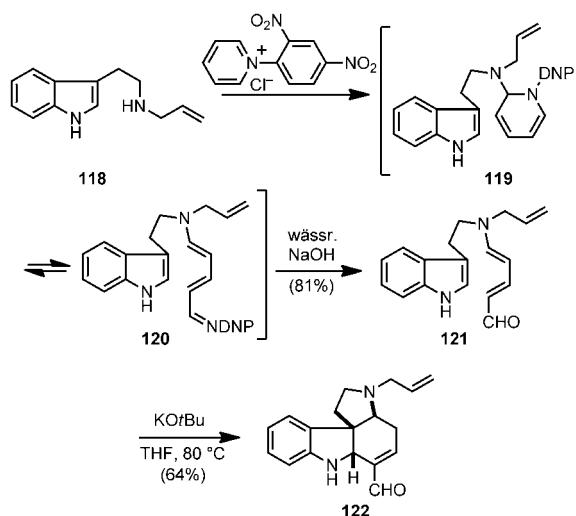
3.9. Vanderwals Zincke-Aldehyd-Ansatz (2011)

Der Ansatz von Vanderwal und Martin zur Strychnin-synthese sah eine prägnante Abfolge von Bindungstrennungen vor.^[96] Die Bildung des D-Rings über intramolekulare Addition einer metallorganischen Butenylverbindung an eine elektronenarme Doppelbindung würde die C15-C20-Bindung schließen (Schema 34). Anders als bei früheren Verwendungen dieser Bindungsbildung würde die konjugierte Addition diesmal direkt zur effizienteren Vorstufe von Strychnin, dem Wieland-Gumlich-Aldehyd (**3**), führen. Die Pyrrolo[2,3-*d*]carbazol-Zwischenstufe **116** sollte durch intramolekulare Diels-Alder-Reaktion des Indoldienals **117** zugänglich sein. Entscheidend vereinfacht würde dieses Tryptamindienal **117** aus Tryptamin und Pyridin über die bewährte Zincke-Ringöffnung von Pyridiniumsalzen entstehen.^[97]

Die Vanderwalsche Synthese begann mit dem Aufbau des Pyrrolocarbazols **122** in drei Stufen aus handelsüblichen Reagentien (Schema 35). Reaktion von N_b -Allyltryptamin, das in einer Stufe aus Tryptophylbromid erhalten wurde, mit



Schema 34. Retrosynthese von Vanderwal und Martin.

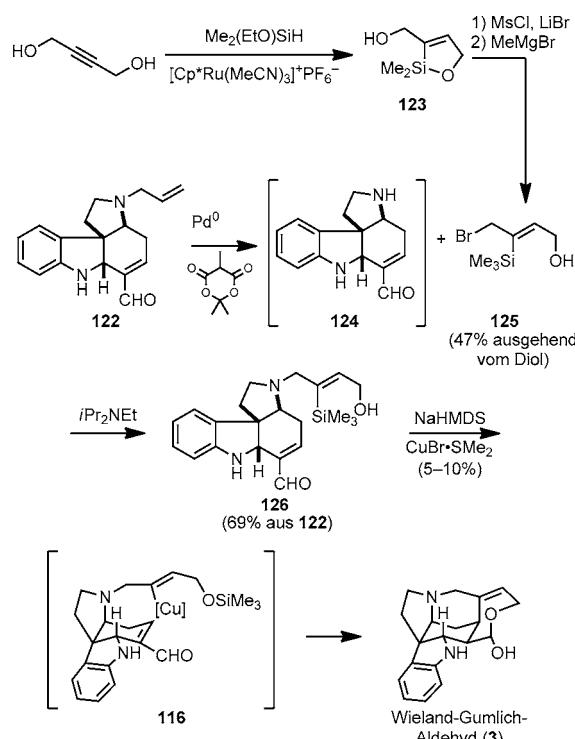


Schema 35. Synthese einer Pyrrolo[2,3-d]carbazol-Zwischenstufe aus einem Zincke-Aldehyd.

2,4-Dinitrobenzolpyridiniumchlorid leitete die Pyridinringöffnung nach Zincke ein, um durch elektrocyclische Ringöffnung des Dihydropyridinaminals **119** das Imin **120** zu bilden. Hydrolytische Aufarbeitung lieferte anschließend den von Tryptamin abgeleiteten Zincke-Aldehyd **121**.^[98] Zincke-Aldehyde waren wegen ihrer Push-pull-Stabilisierung als schlechte 4-π-Komponenten in intermolekularen Diels-Alder-Reaktionen bekannt.^[99] Daher waren alle früheren Versuche, eine intramolekulare Cycloaddition bei ähnlichen Vorstufen wie **121** unter thermischen Bedingungen oder mit protischen oder Lewis-sauren Katalysatoren durchzuführen, fehlgeschlagen.^[100] Die notwendige Erkenntnis aus Vandewals Untersuchungen war die Entdeckung, dass die gewünschte Bindungsbildung unter basischen Bedingungen über eine wahrscheinlich schrittweise anionische Bicyclisierung erreicht werden konnte. Durch Erhitzen der Zwischenstufe **121** auf 80 °C in Gegenwart eines leichten Überschusses an Kalium-*tert*-butylat gelang dementsprechend die Bildung von Pyrrolocarbazol **122** in 64 % Ausbeute. Auch in der Synthese von (±)-Strychnin durch Padwa et al. nahm eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion eines Indols (in

diesem Fall mit einem gebundenen Furan) eine zentrale Rolle ein.^[44b,j] Der strategische Vorteil des Vanderwalschen Ansatzes ist, dass das Cycloadditionsprodukt **122** bereits passend für eine rasche Umwandlung in den Naturstoff funktionalisiert ist.

In drei weiteren Stufen wurde das tetracyclische Intermediat **122** in racemischen Wieland-Gumlich-Aldehyd (**3**) überführt (Schema 36). Die Entfernung der Allylschutzgruppe von **122** erwies sich als schwierig, da reduzierende,



Schema 36. Alkylierung und konjugierte Addition zum Wieland-Gumlich-Aldehyd.

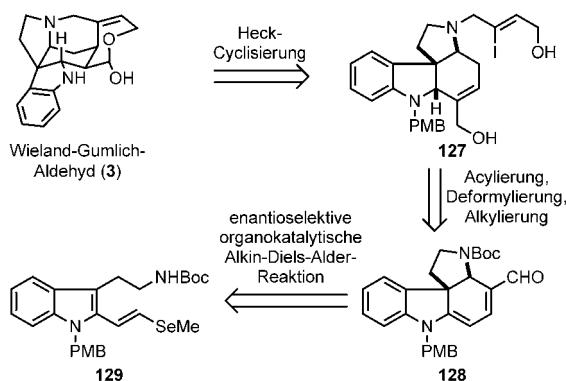
oxidierende und saure Bedingungen nicht mit der reaktiven Enalfunktion vereinbar waren. Letztlich fand man heraus, dass die Palladium-katalysierte alkylierende Desallylierung erfolgreich war, wenn Methylmeldrumsäure eingesetzt wurde, um das Allylfragment abzufangen. Dieses sperrige Nucleophil geht nur langsam eine 1,4-Addition oder Knoevenagel-Kondensation mit dem Enal ein, sodass diese Nebenreaktionen, die unter üblichen Desallylierungsbedingungen auftraten, verringert werden konnten. Über Ruthenium-katalysierte *trans*-Hydrosilylierung^[101] wurde das (Z)-2-Butenylfragment **125** glatt in drei Stufen aus 2-Butin-1,4-diol über den Oxasilacyclus **123** gebildet. Obwohl das Intermediat **124** relativ instabil war – es hat sowohl nucleophile als auch elektrophile Funktionen – konnte der durch Desallylierung entstandene, rohe Aminoaldehyd direkt mit Allylbromid **125** zum stabilen tertiären Amín **126** alkyliert werden. Bei ausführlichen Untersuchungen fand man heraus, dass die Bildung des Alkoxids von **126** in Gegenwart von Kupferbromid eine Brook-Umlagerung initiierte und die resultierende Vi-

nylkupferspezies **116** über eine intramolekulare konjugierte Addition mit dem Enal reagierte. Leider war die Ausbeute dieser vorletzten Stufe der (\pm)-Strychnintotalsynthese unter vielen getesteten Reaktionsbedingungen gering (5–10%).

Die Vanderwalsche Totalsynthese von (\pm)-Strychnin ist die direkteste, die bislang veröffentlicht wurde: Die längste lineare Sequenz umfasst lediglich sechs Stufen. Obwohl die letzte Stufe, die konjugierte Addition, nur mit geringer Ausbeute abläuft, beträgt die Gesamtausbeute dieser Herstellung von racemischem Strychnin noch immer respektable 2–3%. Diese Synthese verdeutlicht das enorme Potenzial einer prägnanten Synthesestrategie. Die Kürze ist eine Folge der in den einzelnen Schlüsselschritten gebildeten Produkte, die exakt die für die nächste Umwandlung benötigte Funktionalität aufweisen und somit weitere Anpassungen des Oxidationszustandes innerhalb der Sequenz überflüssig machen.

3.10. MacMillans Ansatz einer organokatalytischen Kaskade (2011)

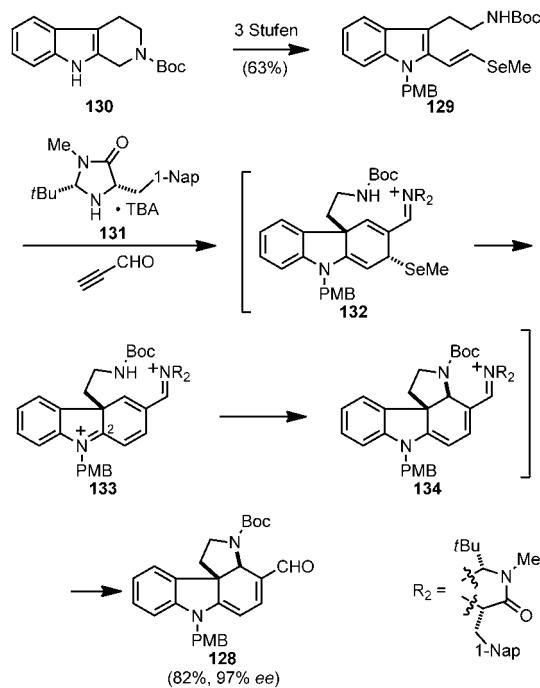
Die MacMillan-Gruppe plante eine kurze enantioselektive Synthese von (–)-Strychnin als Teil einer Indol-Alkaloid-Totalsynthese, bei der ein allgemeines, enantiomerenreichertes Zwischenprodukt als Vorstufe für einige strukturell unterschiedliche Indolalkaloide fungieren würde.^[102] Im Zusammenhang mit (–)-Strychnin wird in der Retrosynthese die C15-C20-Bindung getrennt, um Pyrrolo[2,3-d]carbazol **127** zu erhalten, das über eine intramolekulare Heck-Reaktion direkt zu einer geschützten Form des Wieland-Gumlich-Aldehyds führen würde (Schema 37). Die Zwischenstufe **127**



Schema 37. Retrosynthese von MacMillan et al.

wurde weiter zum Pyrrolo[2,3-d]carbazoldienal **128** vereinfacht, das wiederum über eine enantioselektive organokatalytische Diels-Alder/Aminierungs-Kaskadenreaktion aus 2-Alkenyltryptamin **129** entstehen sollte.

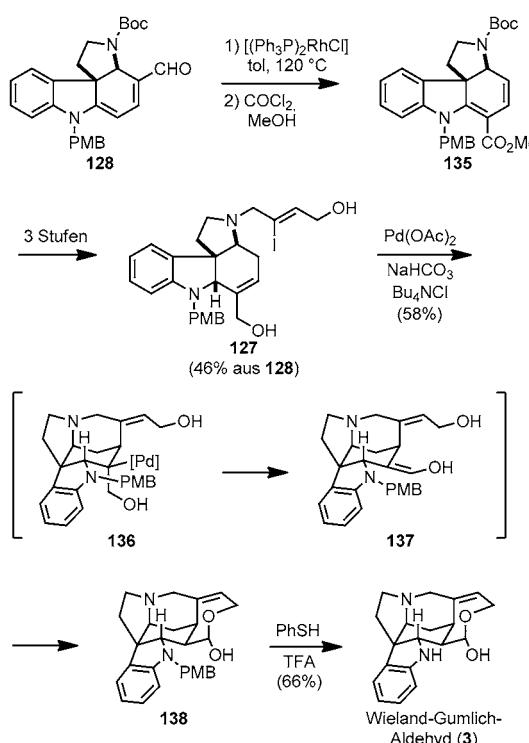
Im ersten Teil der (–)-Strychninsynthese wurde eine enantioselektive organokatalytische Kaskadenreaktion verwendet, um rasch die Pyrrolo[2,3-d]carbazol-Zwischenstufe **128** zu bilden (Schema 38). Ausgehend vom leicht verfügbaren Tetrahydro- β -carbolin (**130**) wurde in drei konventionellen Stufen das Indolvinylselenid **129** synthetisiert. Eine Re-



Schema 38. Enantioselektive organokatalytische Kaskade zur Bildung eines Pyrrolo[2,3-d]carbazol-Intermediats.

aktion des 2-Alkenylindols **129** mit Propinal in Gegenwart von enantiomerenreinem Imidazolidinonkatalysator **131** ergab das Pyrrolocarbazol **128** in 82% Ausbeute und mit 97% ee. Diese beeindruckende Umwandlung verläuft über die einleitende katalytische enantioselektive Bildung des Diels-Alder-Addukts **132**, das rasch Methylselenid abspaltet und das Diiminium-Zwischenprodukt **133** ergibt. Nach intramolekularer 1,4-Addition des Carbamatstickstoffatoms liefert die Hydrolyse des Iminiumions **134** das Produkt **128** und regeneriert den Imidazolidinonkatalysator. Die Regioselektivität der intramolekularen Addition des Stickstoffatoms wird durch die Selenidabgangsgruppe kontrolliert. In früheren Studien hatten MacMillan et al. beobachtet, dass das Methylthio-Analogon von **129** unter ähnlichen Bedingungen eine C-N-Bindung an C2 bildete und ein Pyrrolidinoindolinprodukt entstand, das den Thiomethylsubstituenten beinhaltet.^[103, 104]

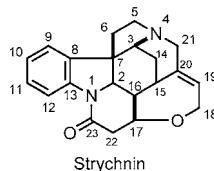
In sieben weiteren Stufen wurde das Pyrrolocarbazoldienal **128** zum Wieland-Gumlich-Aldehyd umgesetzt (Schema 39). Die Refunktionalisierung des Cyclohexadienrings wurde durch Deformylierung von **128** in Gegenwart von einem Äquivalent Wilkinson-Katalysator und anschließende Methoxycarbonylierung des Dienaminprodukts über sequenzielle Reaktion mit Phosgen und Methanol zu **135** ermöglicht.^[105] Die ungewöhnliche Reaktivität der Dienaminzwischenstufe mit Phosgen an der inneren anstelle der terminalen Position spiegelt wahrscheinlich die sterische Abschirmung des terminalen Vinylkohlenstoffatoms durch den sperrigen NBoc-Substituenten wider. Drei zusätzliche Routinetappen ergaben das Pyrrolo[2,3-d]carbazol **127**. Es wurde gefunden, dass die intramolekulare Heck-Reaktion von **127** unter Jeffery-Bedingungen^[66] die C15-C20-Bindung idealer-



Schema 39. Heck-Cyclisierung zur Synthese des Wieland-Gumlich-Aldehyds.

weise unter gleichzeitiger Bildung des F-Ring-Halbacetals (**138**) schließt. Die Autoren merkten an, dass die Gegenwart des *p*-Methoxybenzyl-Substituenten entscheidend war, um die β -Hydrideliminierung beim Carbopalladat **136** vom angulären Methinwasserstoffatom weg zu erleichtern, um die entscheidende Enolvorstufe **137** für das Produkt **138** zu bilden. Abspaltung der PMB-Gruppe mit Trifluoressigsäure und Thiophenol lieferte den Wieland-Gumlich-Aldehyd (**3**).

Tabelle 1: Behandelte Strychninsynthesen.



| Hauptautor | Jahr | anvisierte Strychninvorstufe | gebildete C-C-Bindungen ^[a] | Stufenzahl ^[b] | Gesamtausb. ^[c] [%] |
|----------------------------|------|---------------------------------|---|---------------------------|--------------------------------|
| Woodward ^[17] | 1954 | (–)-Isostrychnin ^[d] | C7-C8, C7-C6, C7-C3, C15-C14, C20-C19 | 29 | 0.0002 |
| Overman ^[49] | 1993 | (–)-Wieland-Gumlich-Aldehyd | C15-C20, C2-C7/C7-C8 , C7-C6, C5-C6/C7-C3 , C16-C17 | 25 | 3 |
| Rawal ^[62] | 1994 | (±)-Isostrychnin | C7-C6, C2-C7/C14-C3 , C15-C20 | 12 | 10 |
| Kuehne ^[67] | 1998 | (–)-Wieland-Gumlich-Aldehyd | C2-C16, C7-C3/C16-C15 , C20-C21, C20-C19 | 21 | 4 |
| Vollhardt ^[73] | 2000 | (±)-Isostrychnin | C16-C17, C2-C16/C7-C3/C15-C14 , C15-C20 | 14 | 0.7 |
| Martin ^[78] | 2001 | (±)-Wieland-Gumlich-Aldehyd | C3-C14, C15-C20, C2-C16/C7-C3 | 16 | 1 |
| Fukuyama ^[82] | 2004 | (–)-Wieland-Gumlich-Aldehyd | C2-C7, C16-C15, C7-C3 | 25 | 1 |
| Reißig ^[90] | 2010 | (±)-Isostrychnin | C2-C16/C7-C3 , C15-C20 | 9 | 4 |
| Vanderwal ^[96] | 2011 | (±)-Wieland-Gumlich-Aldehyd | C2-C16/C7-C3 , C15-C20 | 6 | 2–3 |
| MacMillan ^[102] | 2011 | (–)-Wieland-Gumlich-Aldehyd | C16-C15, C7-C3/C15-C14 , C16-C17, C15-C20 | 12 | 7 |

[a] Die Bindungen sind in der Reihenfolge angeordnet, in der sie während der Synthese gebildet werden. Bindungen, die in einer Umwandlung gebildet wurden, sind durch einen Schrägstrich verbunden und fett gedruckt. [b] Die längste lineare Sequenz ausgehend von einer leicht kommerziell erhältlichen Strychninvorstufe. Als Stufe gilt, wenn ein Produkt isoliert, doch nicht unbedingt gereinigt wird. [c] Die Gesamtausbeute an Strychnin wurde über die gesamten berichteten Ausbeuten der Reaktionen in der längsten linearen Sequenz — ausgehend von der leicht zugänglichen kommerziellen Vorstufe — berechnet. [d] Das natürliche Enantiomer wurde durch Enantiomerentrennung an einer Zwischenstufe zugänglich.

In der MacMillanschen Synthese wurde eine enantioselektive Organokatalysekaskade verwendet, um den tetracyclischen Pyrrolo[2,3-*d*]carbazolokern von (–)-Strychnin rasch zu bilden. Die Bedeutung jüngster Fortschritte in der enantioselektiven Organokatalyse,^[106] an denen das Labor von MacMillan großen Anteil hat, wird durch diese Synthese – bisher die kürzeste und effizienteste Route (12 Stufen und 6 % Gesamtausbeute) hin zu (–)-Strychnin – unterstrichen.

4. Zusammenfassung und Ausblick

Durch Vergleich der zehn in diesem Aufsatz besprochenen Strychninsynthesen werden einige Entwicklungen sichtbar (Tabelle 1). In den beinahe sechzig Jahren seit der Erstsynthese durch Woodward 1954 hat die Effizienz, mit der Chemiker ein Molekül der Komplexität von Strychnin konstruieren können, stark zugenommen. Während Woodwards wegweisende Synthese mit 0.0002 % Gesamtausbeute und über zwei Relaiszwischenstufen durchgeführt wurde, liefern sechs der behandelten Synthesen mindestens 2 % Gesamtausbeute und Rawals Synthese von (±)-Strychnin sogar bemerkenswerte 10 %. Ebenso auffällend ist der signifikante Rückgang der für die Bildung von (±)- und (–)-Strychnin benötigten Stufen, sodass fünf der betrachteten Synthesen maximal 15 lineare Stufen von einem handelsüblichen Startmaterial aus benötigen und die kürzeste von Vanderwal sogar nur 6.

Bemerkenswert ist auch die Vielfalt der Chemie und Synthesestrategien, die angewendet wurden, um den Herausforderungen, die Strychnin an die chemische Synthese stellt, zu begegnen. Diese Vielseitigkeit ist in den hier besprochenen Synthesen offensichtlich und wird in den Strukturen der entscheidenden Zwischenstufen, die in allen bisher dokumentierten Strychninsynthesen verwendet wurden, noch ersichtlicher (Abbildung 4).

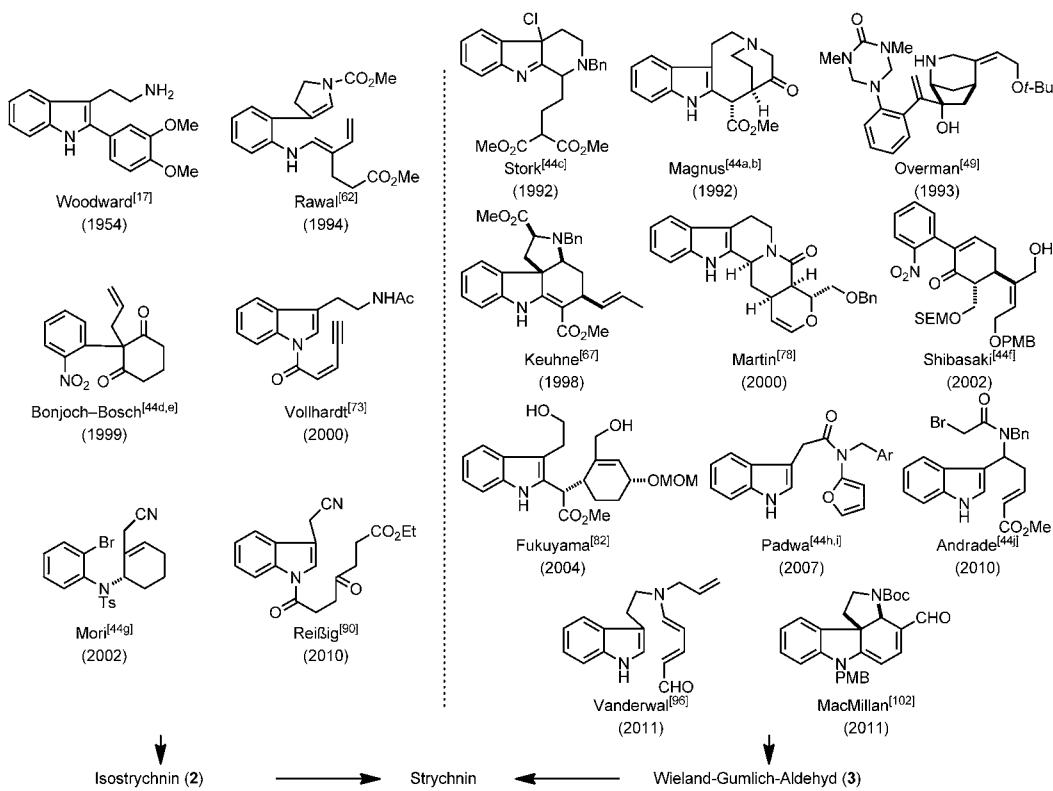


Abbildung 4. Strukturvielfalt der Schlüsselzwischenstufen in Strychninsynthesen.

Dennnoch haben sich einige Spaltungen als strategisch besonders günstig erwiesen. Besonders die erstmals von Stork beschriebene^[44c] späte Bildung der C15-C20-Bindung ist die gebräuchlichste Methode für den Aufbau des D-Rings; 10 der 17 veröffentlichten Synthesen beruhen auf dieser Bindungsbildung. Ein anderes übliches Merkmal ist die Entstehung des quartären C7-Kohlenstoffatoms durch Schließen der C3-C7-Bindung; eine Strategie, die, außer bei Rawal, in allen Synthesen vorkommt. Die Overmanschen und Rawalschen Synthesen waren insofern einzigartig, als sie zur Herstellung des quartären C7-Kohlenstoffzentrums keine Indolvorstufe nutzten.^[107]

Es ist aufschlussreich, einige der wichtigsten Faktoren zu betrachten, die zum jüngsten bemerkenswerten Anstieg unserer Fähigkeit, ein so komplexes Molekül wie Strychnin zu synthetisieren, beigetragen haben (Tabelle 1). Herausragend ist die große Zahl an selektiven, C-C-Bindungen knüpfenden Umwandlungen, die seit der bahnbrechenden Synthese Woodwards eingeführt wurden. Dass der Palladium-katalysierten C-C-Bindungsbildung in der gegenwärtigen organischen Synthese eine zentrale Rolle zukommt, wird durch Verwendung intramolekularer Heck-Reaktionen, Tsuji-Trost-Kreuzkupplungen und carbonylierender Kreuzkupplungen in sechs der zehn angesprochenen Synthesen sichtbar.^[108] Diese Tatsache wird in der Synthese von Mori und Nakanishi unterstrichen, in der vier Bindungen (dreimal C-C und einmal C-N) durch Palladium-katalysierte Reaktionen geschlossen wurden.^[44g] Zusätzlich wird die Bedeutung anderer katalytischer Reaktionen für die heutige organische Synthese bei drei der enantioselektiven Synthesen ersichtlich,

bei denen enzymatische Desymmetrisierung,^[49] enzymatische Enantiomerentrennung^[82] oder enantioselektive Organokatalyse^[102] genutzt wurden, um eine chirale Zwischenstufe mit hoher Enantiomerenreinheit zu gewinnen. Besonders sichtbar ist die Auswirkung der Umwandlungen, die mehr als eine C-C-Bindung knüpfen.^[106c,109] Während keine Reaktion dieser Art in der Woodwardschen Synthese zum Einsatz kam, verwendeten alle außer einer der nachfolgenden Strychninsynthesen, die wir hier besprochen haben, mindestens eine dieser Reaktionen; drei C-C- σ -Bindungen werden im zentralen Cobalt-vermittelten [2+2+2]-Cycloadditionsschritt der Vollhardtischen Synthese geschlossen (Tabelle 1).

Eine effiziente Synthese eines komplexen organischen Moleküls benötigt sowohl leistungsfähige Kupplungsreaktionen als auch eine vorausdenkende Strategie. Viele der Faktoren, die zur Syntheseeffizienz beitragen, wurden diskutiert und ausgewertet;^[110] es reicht aber zu sagen, dass die Verringerung der Zahl der Stufen, die nicht direkt Bindungen der Zielstruktur bilden, ein Kennzeichen einer guten Synthesestrategie ist. Die Bedeutung der Vermeidung von refunktionalisierenden Stufen – Oxidation, Reduktion, Einführung und Abspaltung von Schutzgruppen – ist in den prägnantesten Strychninsynthesen gut veranschaulicht; Redox- und Schutzgruppenrefunktionalisierung wurden bei den (\pm)-Strychninsynthesen von Rawal, Vollhardt und Reißig verringert oder fehlten, wie in der kurzen Synthese von Vanderwal.

Ein weiterer Trend zeigt sich in den besprochenen Synthesen. Bis hin zur jüngsten Synthese von MacMillan waren enantioselektive Synthesen von ($-$)-Strychnin beträchtlich länger als die Totalsynthesen des Racemats. Wir vermuten,

dass dies nicht ein isoliertes Beispiel ist, sondern die Tatsache widerspiegelt, dass trotz intensiver laufender Forschung für viele chirale Strukturmotive noch keine leistungsstarken, enantioselektiven Methoden verfügbar sind, die die gleichzeitige Knüpfung von mehreren Bindungen ermöglichen.

Auch wenn es selbst in der eigenen Forschung schwierig ist, alle Faktoren zu identifizieren, die zu wichtigen Entwicklungen beigetragen haben, sind wir sicher, dass einige der Fortschritte in der organischen Synthesestrategie und –methodik, die die Grundlagen der von uns besprochenen Totalsynthesen des Strychnins bildeten, früh von der Struktur und der historischen Bedeutung des Strychnins beeinflusst wurden. Bleibt Strychnin immer noch ein wichtiges Ziel für die Totalsynthese? Ja natürlich, mit dem Gedanken, dass zukünftige Beiträge effizienter sind als die bisher dokumentierten und höchstwahrscheinlich neue Richtungen in die organische Synthesestrategie und –methoden einbringen werden.

5. Abkürzungen

| | |
|---------|-----------------------------------|
| Ac | Acetyl |
| AChE | Acetylcholinesterase |
| AIBN | Azobisisobutyronitril |
| Ar | Aryl |
| Bn | Benzyl |
| Boc | tert-Butoxycarbonyl |
| Cp | Cyclopentadienyl |
| Cp* | Pentamethylcyclopentadienyl |
| dba | Dibenzylidenacetone |
| DBU | 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en |
| DCC | Dicyclohexylcarbodiimid |
| DEAD | Diethylazodicarboxylat |
| Dibal-H | Diisobutylaluminumhydrid |
| DMAP | N,N-Dimethylaminopyridin |
| DNP | 2,4-Dinitrophenyl |
| Glc | Glycosid |
| HMDS | Hexamethyldisilylamid |
| HMPA | Hexamethylphosphoramide |
| LDA | Lithiumdiisopropylamide |
| mCPBA | 3-Chlorperoxybenzoësäure |
| MOM | Methoxymethyl |
| Ms | Methansulfonyl |
| 1-Nap | 1-Naphthyl |
| Ns | 4-Nitrobenzolsulfonyl |
| PMB | 4-Methoxybenzyl |
| PPA | Polyphosphorsäure |
| p-tol | p-Tolyl |
| pyr | Pyridin |
| SEM | 2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl |
| TBA | Tribromessigsäure |
| TBS | tert-Butyldimethylsilyl |
| TFA | Trifluoressigsäure |
| THF | Tetrahydrofuran |
| TIPS | Triisopropylsilyl |
| TMS | Trimethylsilyl |
| Trp | Tryptophan |
| Ts | p-Toluolsulfonyl |

L.E.O. dankt NIGMS (30859 und 98601) für die finanzielle Unterstützung und J.S.C. BMS für ein Graduiertenstipendium.

Eingegangen am 19. Oktober 2011,
veränderte Fassung am 22. November 2011
Online veröffentlicht am 19. März 2012
Übersetzt von Dr. Margit Knauer, Bensheim

- [1] W. A. Creasey in *Monoterpoid Indole Alkaloids, Vol. 25, Part 4* (Hrsg.: J. E. Saxton), Wiley, New York, **1994**, S. 715–754.
- [2] Die starken medizinischen Wirkungen von Nüssen wurden vermutlich erstmals in einer Abhandlung von Haly Abbas (Bagdader Arzt von Kalif Adud al-Dawlah), die im Westen als *Liber regius* oder *pantegni* bekannt wurde, schriftlich erwähnt.^[3]
- [3] Eine faszinierende wissenschaftliche Geschichte des Strychnins: J. Buckingham, *Bitter Nemensis. The Intimate history of Strychnine*, CRC, Boca Raton, **2008**.
- [4] a) P. J. Pelletier, J. B. Caventou, *Ann. Chim. Phys.* **1818**, 8, 323; b) P. J. Pelletier, J. B. Caventou, *Ann. Chim. Phys.* **1819**, 10, 142.
- [5] a) D. N. Franz in *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 5. Aufl. (Hrsg.: L. S. Goodman, H. Gilman), MacMillan, New York, **1975**, S. 359–361; b) S. E. Barron, P. S. Guth, *Trends Pharmacol. Sci.* **1987**, 8, 204–206.
- [6] a) D. Martin, R. Gynn in *The Olympic Marathon*, Human Kinetics, Champaign, USA, **2000**; b) S. Pain, *New Sci.* **2004**, 7. August, 46.
- [7] P. V. Van Heerden, C. Edibam, B. Augustson, W. R. Thompson, B. M. Power, *Anaesth. Intens. Care* **1993**, 21, 876–877.
- [8] M. H. Aprison in *Glycine Neurotransmission* (Hrsg.: O. P. Otterson, J. Mathisen), Wiley, New York, **1990**, S. 1–23.
- [9] Neuere Übersichten: a) M. Cascio, *J. Biol. Chem.* **2004**, 279, 19383–19386; b) H. Betz, B. Laube, *J. Neurochem.* **2006**, 97, 1600–1610; c) J. W. Lynch, *Neuropharmacology* **2009**, 56, 303–309.
- [10] a) G. Jackson, S. H. Ng, G. E. Diggle, I. G. Bourke, *Br. Med. J.* **1971**, 3, 519–520; b) J. R. Lambert, R. J. Byrick, M. D. Hammeke, *Can. Med. Assoc. J.* **1981**, 124, 1268–1270.
- [11] F. Pfeiffer, D. Graham, H. Betz, *J. Biol. Chem.* **1982**, 257, 9389–9393.
- [12] Historische Übersichten: a) R. Huisgen, *Angew. Chem.* **1950**, 62, 527–534; b) R. Robinson in *Progress in Organic Chemistry*, Vol. 1 (Hrsg.: J. W. Cook), Butterworths, London, **1952**, S. 12; c) G. F. Smith, *Alkaloids* **1965**, 8, 591.
- [13] a) H. Leuchs, *Chem. Ber.* **1940**, 73, 731–739; b) L. H. Briggs, H. T. Openshaw, R. Robinson, *J. Chem. Soc.* **1946**, 903–908; c) R. Robinson, *Experientia* **1946**, 2, 28–29.
- [14] a) R. B. Woodward, W. J. Brehm, A. L. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, 69, 2250; b) R. B. Woodward, W. J. Brehm, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 2107–2115.
- [15] Die korrekte Struktur von Strychnin erschien zuerst in Publikationen von Robinsons Labor. Seine Arbeitsgruppe favorisierte allerdings eine andere Struktur.^[13]
- [16] a) J. H. Robertson, C. A. Beevers, *Acta Crystallogr.* **1951**, 4, 270–275; b) C. Bokhoven, J. C. Schoone, J. M. Bijvoet, *Acta Crystallogr.* **1951**, 4, 275–280; c) A. F. Peerdeeman, *Acta Crystallogr.* **1956**, 9, 824.
- [17] a) R. B. Woodward, M. P. Cava, W. D. Ollis, A. Hunger, H. U. Daeniker, K. Schenker, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 4749–4751; b) R. B. Woodward, M. P. Cava, W. D. Ollis, A. Hunger, H. U. Daeniker, K. Schenker, *Tetrahedron* **1963**, 19, 247–288.
- [18] a) R. B. Herbert in *Monoterpoid Indole Alkaloids, Part 4*, Vol. 25 (Hrsg.: J. E. Saxton), Wiley, New York, **1994**, S. 1–13; b) J. Sapi, G. Massiot in *Monoterpoid Indole Alkaloids, Part 4*, Vol. 25 (Hrsg.: J. E. Saxton), Wiley, New York, **1994**, S. 279–356.

- [19] a) N. G. Bisset in *Indole and Biogenetically Related Alkaloids* (Hrsg.: J. D. Phillipson, M. H. Zenk), Academic Press, London, **1980**, S. 27–61; b) M. V. Kisakürek, A. J. M. Leeuwenberg, M. Hesse in *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives, Vol. 1* (Hrsg.: S. W. Pelletier), Wiley, New York, **1983**, S. 211–376; c) Atta-ur-Rahman, A. Basha in *Biosynthesis of Indole Alkaloids*, Clarendon Press, Oxford, **1983**, S. 45–93; d) P. M. Dewick in *Medicinal Natural Products. A Biosynthetic Approach*, Wiley, Chichester, **1998**, S. 324–334.
- [20] R. B. Woodward, *Nature* **1948**, *162*, 155–156.
- [21] R. Robinson, *The Structural Relations of Natural Products*, Oxford University Press, Oxford, **1955**, S. 112.
- [22] S. I. Heimberger, A. I. Scott, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1973**, 217–218.
- [23] C. Schlatter, E. E. Waldner, H. Schmid, W. Maier, D. Gröger, *Helv. Chim. Acta* **1969**, *52*, 776–789.
- [24] a) K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, N. Winssinger, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 46–126; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 44–122; b) K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 11929–11936; c) K. C. Nicolaou, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 951–972.
- [25] a) E. J. Corey, X.-M. Cheng, *The Logic of Chemical Synthesis*, Wiley, New York, **1989**; b) K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, *Classics in Total Synthesis*, VCH, Weinheim, **1996**; c) K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, *Classics in Total Synthesis II*, Wiley-VCH, Weinheim, **2003**.
- [26] a) R. Breslow, *Chemistry: Today and Tomorrow*, American Chemical Society, Washington D.C., **1996**; b) S. Hanessian, *Why, What, and How of Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, im Druck.
- [27] F. Wöhler, *Ann. Phys. Chem.* **1828**, *12*, 253.
- [28] a) S. M. Weinreb, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 59–65; b) K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1036–1069; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1012–1044; c) Y. Usami, *Mar. Drugs* **2009**, *7*, 314–330; d) M. E. Maier, *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 1105–1124.
- [29] a) F. E. Koehn, G. T. Carter, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2005**, *4*, 206–220; b) I. Paterson, E. A. Anderson, *Science* **2005**, *310*, 451–453; c) D. J. Newman, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 461–477; d) G. M. Cragg, P. G. Grothaus, D. J. Newman, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3012–3043; e) K. Kumar, H. Waldmann, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 3272–3290; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3224–3242; f) A. D. Kinghorn, L. Pan, J. N. Fletcher, H. Chai, *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 1539–1555.
- [30] a) I. Paterson, G. J. Florence, K. Gerlach, J. P. Scott, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 385–388; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 377–380; b) I. Paterson, G. J. Florence, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2193–2208; c) S. J. Mickel, D. Niederer, R. Daeffler, A. Osmann, E. Kuesters, E. Schmid, K. Schaer, R. Gamboni, *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*, 122–130.
- [31] a) D. S. Coffey, A. I. McDonald, L. E. Overman, M. H. Rabinowitz, P. A. Renhowe, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4893–4903; b) Z. D. Aron, H. Pietraszkiewicz, L. E. Overman, F. Valeriote, C. Cuevas, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 3445–3449.
- [32] a) J. T. Njardarson, C. Gaul, D. Shan, X.-Y. Huang, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1038–1040; b) C. Gaul, J. T. Njardarson, D. Shan, D. C. Dorn, K.-D. Wu, W. P. Tong, X.-Y. Huang, M. A. S. Moore, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11326–11337; c) D. Shan, L. Chen, J. T. Njardarson, C. Gaul, X. Ma, S. J. Danishefsky, X.-Y. Huang, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2005**, *102*, 3772–3776; d) T. Oskarsson, P. Nagorny, I. J. Krauss, L. Perez, M. Mandal, G. Yang, O. Ouerfelli, D. Xiao, M. A. S. Moore, J. Massagué, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3224–3228.
- [33] P. A. Wender, V. A. Verma, T. J. Paxton, T. H. Pillow, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 40–49.
- [34] a) T. D. Aicher, Y. Kishi, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3463–3466; b) T. D. Aicher, K. R. Buszek, C. J. Forsyth, F. G. Fang, S. H. Jung, Y. Kishi, P. M. Scola, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1549–1552; c) K. R. Buszek, F. G. Fang, C. J. Forsyth, S. H. Jung, Y. Kishi, P. M. Scola, S. K. Yoon, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1553–1556; d) F. G. Fang, Y. Kishi, M. C. Matelich, P. M. Scola, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1557–1560; e) T. D. Aicher, K. R. Buszek, F. G. Fang, C. J. Forsyth, S. H. Jung, Y. Kishi, M. C. Matelich, P. M. Scola, D. M. Spero, S. K. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3162–3164.
- [35] a) M. J. Towle, K. A. Salvato, J. Budrow, B. F. Wels, G. Kuznetsov, K. K. Aalfs, S. Welsh, W. Zheng, B. M. Seletsky, M. H. Palme, G. J. Habgood, L. A. Singer, L. V. DiPietro, Y. Wang, J. J. Chen, D. A. Quincy, A. Davis, K. Yoshimatsu, Y. Kishi, M. J. Yu, B. A. Littlefield, *Cancer Res.* **2001**, *61*, 1013–1021; b) M. J. Yu, Y. Kishi, B. A. Littlefield in *Anticancer Agents from Natural Products* (Hrsg.: D. J. Newman, D. G. I. Kingston), Taylor & Francis, Washington, D.C., **2005**.
- [36] a) D. H. R. Barton, S. W. McCombie, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1975**, 1574–1585; b) D. H. R. Barton, S. I. Parekh, *Half Century of Free Radical Chemistry*, Cambridge University Press, Cambridge, England, **1993**, Kap. 4.
- [37] a) M. Kakimoto, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1310–1312; b) L. E. Overman, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 6432–6446; c) L. E. Overman, P. G. Humphreys, G. S. Wellmaker, *Organic Reactions*, Vol. 75, Wiley, Hoboken, NJ, **2011**, S. 747–820.
- [38] a) I. B. Seiple, S. Su, R. A. Rodriguez, R. Glantassio, Y. Fujiwara, A. L. Sobel, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13194–13196; b) Y. Fujiwara, V. Domingo, I. A. Selple, R. Glantassio, M. Del Bel, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3292–3295.
- [39] R. Robinson in *Progress in Organic Chemistry*, Vol. 1 (Hrsg.: J. W. Cook), Butterworths, London, **1952**, S. 2.
- [40] Übersichten: a) U. Beifuss, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1204–1209; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1144–1149; b) J. Bonjoch, D. Solé, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3455–3482; c) M. Mori, *Heterocycles* **2010**, *81*, 259–292; d) K. Roth, *Chem. Unserer Zeit* **2011**, *45*, 202–218.
- [41] V. Prelog, J. Battegay, W. I. Taylor, *Helv. Chim. Acta* **1948**, *31*, 2244–2246.
- [42] M. E. Kuehne, F. Xu, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7490–7497.
- [43] F. A. L. Anet, R. Robinson, *Chem. Ind.* **1953**, 245.
- [44] Nicht besprochene Synthesen: a) P. Magnus, M. Giles, R. Bonnert, C. S. Kim, L. McQuire, A. Merritt, N. Vicker, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4403–4405; b) P. Magnus, M. Giles, R. Bonnert, G. Johnson, L. McQuire, M. Deluca, A. Merritt, C. S. Kim, N. Vicker, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8116–8129; c) G. Stork, ihm Rahmen der Ischia Advanced School of Organic Chemistry, Ischia Porto, Italien, 21. September, **1992**; d) D. Solé, J. Bonjoch, S. García-Rubio, E. Peidró, J. Bosch, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 408–410; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 395–397; e) D. Solé, J. Bonjoch, S. García-Rubio, E. Peidró, J. Bosch, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 655–665; f) T. Ohshima, Y. Xu, R. Takita, S. Shimizu, D. Zhong, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14546–14547; g) M. Nakanishi, M. Mori, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2014–2016; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1934–1936; h) H. Zhang, J. Boonsombat, A. Padwa, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 279–282; i) J. Boonsombat, H. Zhang, M. J. Chughtai, J. Hartung, A. Padwa, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3539–3550; j) G. Sirasani, T. Paul, W. Dougherty, Jr., S. Kassel, R. B. Andrade, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3529–3532.
- [45] Ausführliche Diskussion der „Woodward-Spaltung“: J. A. Berson, *Chemical Discovery and the Logicians' Program*, Wiley-VCH, Weinheim, **2003**, Kap. 8, zit. Lit.
- [46] Übersicht zur Chemie der *N*-Sulfonyliminiumionen: S. M. Weinreb, *Top. Curr. Chem.* **1997**, *190*, 131–184.

- [47] R. B. Woodward, *Experientia Supplementum II*, Birkhäuser, Basel, **1955**, S. 213.
- [48] Beispiel für diese Umwandlung vor dem Jahr 1956: a) J. A. King, F. H. McMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 4911–4915; b) J. A. King, F. H. McMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 2814–2816.
- [49] a) S. D. Knight, L. E. Overman, G. Pairaudeau, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 9293–9294; b) S. D. Knight, L. E. Overman, G. Pairaudeau, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 5776–5788.
- [50] a) J. M. Fevig, R. W. Marquis, Jr., L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 5085–5086; b) S. R. Angle, J. M. Fevig, S. D. Knight, R. W. Marquis, Jr., L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 3966–3976.
- [51] a) D. R. Deardorff, A. J. Matthews, D. S. McMeekin, C. L. Craney, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 1255–1256; b) D. R. Deardorff, C. Q. Windham, C. L. Craney, *Org. Synth.* **1996**, 73, 25–35.
- [52] a) W. Oppolzer, J.-M. Gaudin, T. N. Birkinshaw, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4705–4708; b) D. R. Deardorff, R. G. Linde III, A. M. Martin, M. J. Shulman, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 2759–2762; c) F. P. Montforts, I. Gesing-Zibulak, W. Grammenos, M. Schneider, K. Lauman, *Helv. Chim. Acta* **1989**, 72, 1852–1859.
- [53] a) J. Tsuji, H. Takahashi, M. Morikawa, *Tetrahedron Lett.* **1965**, 6, 4387–4388; b) B. M. Trost, *Angew. Chem.* **1989**, 101, 1199–1219; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 1173–1192.
- [54] a) M. T. Reetz, *Angew. Chem.* **1984**, 96, 542–555; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 556–569; b) M. T. Reetz, *Acc. Chem. Res.* **1993**, 26, 462–468.
- [55] T. Nakata, T. Oishi, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 1641–1644.
- [56] C. Alexandre, F. Rouessac, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1971**, 1837.
- [57] a) J. K. Stille, *Angew. Chem.* **1986**, 98, 504–519; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 508–523; b) V. Farina, V. Krishnamurthy, W. J. Scott, *Organic Reactions*, Vol. 50, Wiley, Hoboken, NJ, **1997**, S. 1–652.
- [58] L. N. Mander, S. P. Sethi, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 5425–5428.
- [59] P. N. Edwards, G. F. Smith, *J. Chem. Soc.* **1961**, 152–156.
- [60] ent-Strychnin ist ein schwacher Inhibitor des inhibitorischen Glycinrezeptors: S. D. Knight, R. Miledi, Q.-T. Nguyen, L. E. Overman, G. Pairaudeau, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, 5, 749–752.
- [61] Die Kombination aus enantioselektiver Hydrolyse von *meso*-2-Alken-1,4-diol-Derivaten und η^3 -Allylpalladium-Chemie, um ein Enantiomer eines Substitutionsprodukts herzustellen, wurde ursprünglich von Bäckvall et al. demonstriert: a) H. E. Schink, J.-E. Bäckvall, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1588–1591; b) J.-E. Bäckvall, R. Gatti, H. E. Schink, *Synthesis* **1993**, 343–348.
- [62] V. H. Rawal, S. Iwasa, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 2685–2686.
- [63] Ausgewählte Übersichten zur intramolekularen Heck-Reaktion: a) J. T. Link, *Organic Reactions*, Vol. 60, Wiley, Hoboken, NJ, **2002**, Kap. 2; b) A. B. Dounay, L. E. Overman, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2945–2963; c) *The Mizoroki-Heck reaction* (Hrsg.: M. Oestreich), Wiley, Chichester, **2009**.
- [64] V. H. Rawal, C. Michoud, R. F. Monestel, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 3030–3031.
- [65] a) R. V. Stevens, *Acc. Chem. Res.* **1977**, 10, 193–198; b) R. K. Boeckman, M. A. Walters in *Advances in Heterocyclic Natural Product Synthesis*, Vol. 1 (Hrsg.: W. H. Pearson), JAI, New York, **1990**, S. 1.
- [66] T. Jeffery, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2667–2670.
- [67] M. E. Kuehne, F. Xu, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 9427–9433.
- [68] R. L. Parsons, J. D. Beck, M. E. Kuehne, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7482–7489.
- [69] a) M. E. Kuehne, D. A. Frasier, T. D. Spitzer, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2696–2700; b) M. E. Kuehne, C. S. Brook, D. A. Frasier, F. Xu, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5977–5982; c) M. E. Kuehne, C. S. Brook, D. A. Frasier, F. Xu, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1864–1867.
- [70] a) M. E. Kuehne, T. Wang, D. Seraphin, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 7873–7881; b) M. E. Kuehne, U. K. Bandarage, A. Hammach, Y.-L. Li, T. Wang, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2172–2183.
- [71] M. E. Kuehne, F. Xu, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7950–7960.
- [72] S. Yamada, H. Akimoto, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 10, 3105–3108.
- [73] M. J. Eichberg, R. L. Dorta, K. Lamottke, K. P. C. Vollhardt, *Org. Lett.* **2000**, 2, 2479–2481.
- [74] a) D. B. Grotjahn, K. P. C. Vollhardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 2091–2093; b) R. Boese, A. P. Van Sickel, K. P. C. Vollhardt, *Synthesis* **1994**, 1374–1382.
- [75] K. P. C. Vollhardt, *Angew. Chem.* **1984**, 96, 525–541; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 539–556.
- [76] G. Stork, N. H. Baine, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 2321–2323.
- [77] D. B. Grotjahn, K. P. C. Vollhardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 5653–5654.
- [78] a) S. F. Martin, C. W. Clark, M. Ito, M. Mortimore, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 9804–9805; b) M. Ito, C. W. Clark, M. Mortimore, J. B. Goh, S. F. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 8003–8010.
- [79] S. F. Martin, B. Benage, L. S. Geraci, J. E. Hunter, M. P. Mortimore, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 6161–6171, zit. Lit.
- [80] S. F. Martin, M. Mortimore, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 4557–4560, zit. Lit.
- [81] Frühere Studien zur stereochemischen Gleichgewichtseinstellung ähnlicher Strukturen: a) N. Finch, W. I. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 1318–1320; b) J. Shavel, H. Zinnes, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 1320–1321; c) D. V. C. Awang, A. Vincent, D. Kindack, *Can. J. Chem.* **1984**, 62, 2667–2675; d) E. Wenkert, Y.-J. Shi, *Synth. Commun.* **1989**, 19, 1071–1079; e) R. Stahl, H.-J. Borschberg, P. Acklin, *Helv. Chim. Acta* **1996**, 79, 1361–1378.
- [82] Y. Kaburagi, H. Tokuyama, T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 10246–10247.
- [83] a) T. Kan, T. Fukuyama, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2001**, 59, 779–789; b) T. Kan, T. Fukuyama, *Chem. Commun.* **2004**, 353–359.
- [84] a) T. Tsuji, H. Kataoka, Y. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 2575–2578; b) B. M. Trost, G. A. Molander, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 5969–5972.
- [85] D. L. Boger, M. Patel, F. Takusagawa, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 1904–1911.
- [86] Ausgewählte neuere Übersichten zur enantioselektiven enzymatischen kinetischen Enantiomerentrennung mit Lipasen: a) A. Ghanem, H. Y. Aboul-Enein, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 3331–3351; b) R. Chênevert, N. Pelchat, F. Jacques, *Curr. Org. Chem.* **2006**, 10, 1067–1094; c) A. Ghanem, *Tetrahedron* **2007**, 63, 1721–1754.
- [87] H. Tokuyama, T. Yamashita, M. T. Reding, Y. Kaburagi, T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 3791–3792.
- [88] Übersichten zur Mitsunobu-Reaktion: a) O. Mitsunobu, *Synthesis* **1981**, 1–28; b) K. C. K. Swamy, N. N. B. Kumar, E. Balaraman, K. V. P. P. Kumar, *Chem. Rev.* **2009**, 109, 2551–2651.
- [89] G. M. Rubottom, J. M. Gruber, H. D. Juve, Jr., D. A. Charlton, *Organic Syntheses*, Coll. Vol. VII, Wiley, New York, **1990**, S. 282.
- [90] C. Beemelmanns, H.-U. Reissig, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 8195–8199; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 8021–8025.
- [91] a) S. Gross, H.-U. Reissig, *Org. Lett.* **2003**, 5, 4305–4307; b) C. Beemelmanns, H.-U. Reissig, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 4475–4480; c) C. Beemelmanns, V. Blot, S. Gross, D. Lentz, H.-U. Reissig, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2716–2732.
- [92] a) F. Moriuchi, H. Muroi, H. Aibe, *Chem. Lett.* **1987**, 1141–1144; b) F. Moriuchi, H. Muroi, Y. Yasushi, JP 01132393, **1989**.

- [93] Übersichten zu SmI₂-vermittelten Reaktionen: a) G. A. Molander, C. R. Harris, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 307–338; b) M. Berndt, S. Gross, A. Hölemann, H.-U. Reissig, *Synlett* **2004**, 422–438; c) D. J. Edmonds, D. Johnston, D. J. Procter, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3371–3403; d) K. Gopalaiah, H. Kagan, *New J. Chem.* **2008**, *32*, 607–637; e) K. C. Nicolaou, S. P. Ellery, J. S. Chen, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 7276–7301; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7140–7165; f) D. J. Procter, R. A. Flowers II, T. Skrydstrup, *Organic Synthesis by using Samarium Diiodide*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, **2009**.
- [94] a) A. Azzouzi, B. Perrin, M.-E. Sinibaldi, J.-C. Gramain, C. Lavaud, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5451–5454; b) G. A. Kraus, D. Bougie, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2681–2690; c) O. Callaghan, C. Lampard, A. R. Kennedy, J. A. Murphy, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1999**, 995–1001.
- [95] C. Beemelmanns, H.-U. Reissig, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [96] D. B. C. Martin, C. D. Vanderwal, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 649–651.
- [97] a) T. Zincke, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1904**, *330*, 361–374; b) T. Zincke, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1904**, *333*, 296–345; c) W. König, *J. Prakt. Chem.* **1904**, *69*, 105–137; d) T. Zincke, W. Wurker, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1905**, *338*, 107–141.
- [98] Die vorausgehenden Untersuchungen von Vanderwal et al. mit Zincke-Aldehyden: a) A. M. Kearney, C. D. Vanderwal, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7967–7970; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7803–7806; b) S. E. Steinhardt, J. S. Silverston, C. D. Vanderwal, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7560–7561; c) T. D. Miches, J. U. Rhee, C. D. Vanderwal, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4787–4790; d) S. E. Steinhardt, C. D. Vanderwal, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7546–7547; e) T. D. Michels, M. J. Kier, A. M. Kearney, C. D. Vanderwal, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3093–3095; f) R. S. Paton, S. E. Steinhardt, C. D. Vanderwal, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3895–3905.
- [99] J. E. Baldwin, T. D. W. Claridge, A. J. Culshaw, F. A. Heupel, V. Lee, D. R. Spring, R. C. Whitehead, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 3154–3161, zit. Lit.
- [100] D. B. C. Martin, C. D. Vanderwal, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3472–3473.
- [101] B. M. Trost, Z. T. Ball, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17644–17655.
- [102] S. B. Jones, B. Simmons, A. Mastracchio, D. W. C. MacMillan, *Nature* **2011**, *475*, 183–188.
- [103] S. B. Jones, B. Simmons, D. W. C. Macmillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13606–13607.
- [104] J. Lévy, J. Sapi, J.-Y. Laronze, D. Royer, L. Toupet, *Synlett* **1992**, 601–602.
- [105] M. Prashad, L. Lavecchia, K. Prasad, O. Repic, *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 95–100.
- [106] Ausgewählte neuere Übersichten zur Organokatalyse: a) D. Enders, C. Grondal, M. R. M. Hüttl, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1590–1601; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1570–1581; b) A. Dondoni, A. Massi, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4716–4739; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4638–4660; c) C. Grondal, M. Jeanty, D. Enders, *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 167–178; d) P. Merino, E. Marqués-López, T. Tejero, R. P. Herrera, *Synthesis* **2010**, 1–26.
- [107] Die besonderen Schwierigkeiten bei der Bildung quartärer Kohlenstoffzentren werden in vielen Übersichtsartikeln behandelt, unter anderem in: a) K. Fuji, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2037–2066; b) C. J. Douglas, L. E. Overman, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5363–5367; c) *Quaternary Stereocenters* (Hrsg.: J. Christoffers, A. Baro), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.
- [108] Ausgewählte Übersichten zur Palladiumkatalyse in der organischen Synthese: a) G. Poli, G. Giambastiani, A. Heumann, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5959–5989; b) *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions, Vol. 1 and 2* (Hrsg.: A. de Meijere, F. Diederich), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; c) K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4516–4563; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442–4489.
- [109] Ausgewählte Übersichten zu Kaskadenreaktionen: a) K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, T. Montagnon, G. Vassilikogiannakis, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1742–1773; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1668–1698; b) L. F. Tietze, G. Brasche, K. M. Gericke, *Domino Reactions in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2006**; c) K. C. Nicolaou, D. J. Edmonds, P. G. Bulger, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7292–7344; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7134–7186; d) K. C. Nicolaou, J. S. Chen, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2993–3009.
- [110] Siehe unter anderem: a) J. B. Hendrickson, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5784–5800; b) B. M. Trost, *Science* **1991**, *254*, 1471–1477; c) B. M. Trost, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 285–307; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 259–281; d) P. A. Wender, M. P. Croatt, B. Witulski, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7505–7511; e) R. W. Hoffmann, *Synthesis* **2006**, 3531–3541; f) P. S. Baran, T. J. Maimone, J. M. Richter, *Nature* **2007**, *446*, 404–408; g) 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; h) N. Z. Burns, P. S. Baran, R. W. Hoffmann, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 2896–2910; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2854–2867; i) I. S. Young, P. S. Baran, *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 193–205; j) T. Newhouse, P. S. Baran, R. W. Hoffmann, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3010–3021; k) T. Gaich, P. S. Baran, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4657–4673.