

Naturstoffsynthese im Wandel der Zeit

Reinhard W. Hoffmann*

Naturstoffsynthese · Synthesemethoden · Wissenschaftsgeschichte

1. Einleitung

Die chemische Synthese von Naturstoffen, d.h. von lebenden Organismen produzierten Substanzen, stand am Beginn der organischen Chemie. Mit der Synthese von Harnstoff aus anorganischem Ammoniumcyanat 1828 durch Wöhler^[1] kam man zu der überraschenden Erkenntnis, dass Naturstoffe, also aus lebenden Quellen gewonnenen Substanzen, dennoch einer Synthese im Labor zugänglich sind. Nachdem diese mentale Barriere gefallen war, war die Bahn für die erste gezielte Naturstoffsynthese, die von Essigsäure, frei.^[2] Eine gezielte Synthese einer Verbindung setzt voraus, dass man deren Konstitution zweifelsfrei kennt. Die Basis dafür lieferten die Strukturtheorien von Kekulé^[3] (1858) und von Butlerov^[4] (1861). Eine durch Abbaureaktionen eines Naturstoffs postulierte Strukturformel war jedoch nicht viel mehr als eine Arbeitshypothese. Erst durch eine Synthese dieser Verbindung aus kleinen, strukturell gesicherten Bausteinen mit Reaktionen, die in ihrem Ablauf als durchsichtig galten, erlangte ein Strukturvorschlag den Rang einer gesicherten Erkenntnis. Kurzum, in der Frühphase der Naturstoffsynthese war die Sicherung der Strukturzuordnung des Naturstoffs die eigentliche Triebkraft für die Synthesebemühungen.

Die Motivation für eine Naturstoffsynthese und die Maßstäbe, die dabei angelegt wurden, haben sich in den vergangenen 180 Jahren immer wieder verändert. Man kann dabei grob die Epochen bis etwa 1960, die von 1960 bis 1980, die von 1980 bis 2000 und die jüngste Zeit ausmachen. Den Veränderungen der Ziele und Maßstäbe der Naturstoffsynthese ist dieser Essay gewidmet, wobei hier in erster Linie die wissenschaftsgetriebene Synthese im Labormaßstab gemeint ist.

2. Die Frühzeit der Naturstoffsynthese bis etwa 1960

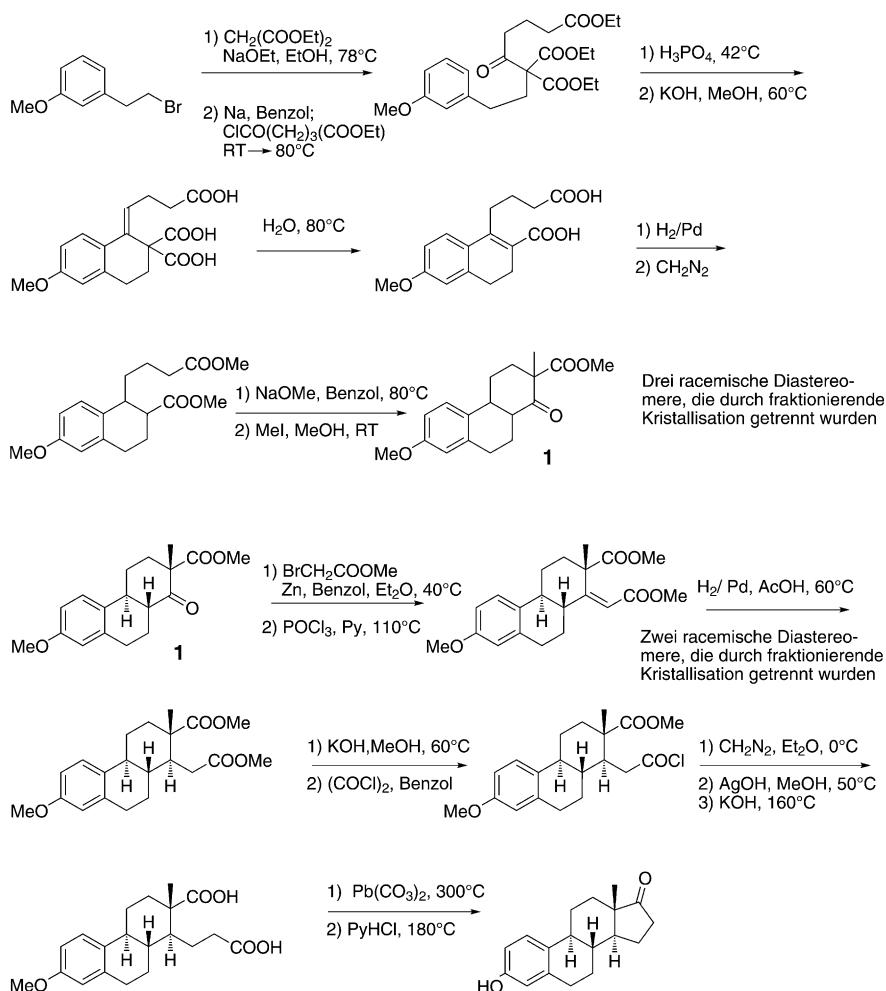
In der Frühzeit der Naturstoffsynthese war eine erfolgreiche Synthese das Mittel der Wahl, um eine angenommene Strukturformel eines Naturstoffs zu sichern. Der Vorschlag einer Strukturformel war in der Regel das Ergebnis zeit- und

materialintensiver Studien zum Abbau des Naturstoffs bis zu dem Punkt, dass Bruchstücke bekannter Konstitution erreicht wurden. Dies war selbstverständlich nur bei solchen Naturstoffen möglich, die in reichlicher Menge aus ihren natürlichen Quellen gewonnen werden konnten. Diese Einschränkung spiegelt sich in den Zielen der damaligen Naturstoffsynthesen wider.

Durch die vorangegangenen Abbaubersuche war meist ein breiter Wissensfundus über die Reaktivität der Verbindungen dieser Stoffklasse erarbeitet worden. Dieser Wissensfundus diente dann als Basis bei der Konzeption der geplanten Synthese. Dabei wurde als primäres Syntheseziel oft ein Abbauprodukt des Naturstoffs gewählt, das zwar weniger komplex war, aber dennoch die wesentlichen Strukturmerkmale des Naturstoffs enthielt. Ein Erreichen dieses Abbauproduktes durch Synthese eröffnete die Möglichkeit einer Relaissynthese, d.h., dass die weiteren Schritte vom Abbauprodukt zum Naturstoff an Material erprobt werden konnten, das durch den Abbau zugänglich war. Dieses Vorgehen bedeutete eine wesentlich Erleichterung für die Logistik der Synthese – denn zur damaligen Zeit, ohne verfeinerte Methoden zur Stofftrennung (etwa Chromatographie), wurden die Rohprodukte fast ausschließlich durch Kristallisation oder Destillation gereinigt. Dies bedingte für die einzelnen Reaktionsansätze Mengen von 1 bis 20 g, wie ein Blick in die experimentellen Teile der publizierten Synthesen zeigt. Die Logistik einer Synthese war also ein wichtiger Gesichtspunkt, und umso willkommener waren die Möglichkeiten, die von Relaissynthesen geboten wurden.

Ein durchaus typisches Beispiel bietet eine der frühen Synthesen des Steroidhormons Oestron (**1**; Schema 1). Sie ist eine Zusammenführung der Untersuchungen von Robinson und Litvan,^[5] Bachmann et al.^[6] sowie der CIBA-Forscher Aner und Miescher.^[7] Auch dies ist eine Relaissynthese, da **1** bereits vorher durch Abbau von Oestron gewonnen worden war und die Rekonstitution von Oestron aus **1** zunächst erarbeitet worden war.^[5] Vieles an dieser Synthese ist typisch für die Frühphase der Naturstoffsynthese: Der Aufbau des Molekülgerüsts wird in kleinen, aufeinander aufbauenden Schritten vollzogen. Diese Schritte sind so gewählt, dass die Sicherheit gegeben ist, dass das Produkt jeder Einzelreaktion auch das erwünschte ist. Das heißt, die Aufbaureaktionen beschränken sich auf Malonestersynthese, Dieckmann-Cyclisierung und Reformatsky-Reaktion. Die Anwendung der – aus damaliger Sicht – erst kurz zuvor entdeckten Arndt-Eisert-Homologisierung^[8] mutet in dieser Konstellation schon revolutionär an. Es ist instruktiv, sich klar zu machen, mit wie

[*] Prof. Dr. R. W. Hoffmann
Fachbereich Chemie der Philipps Universität
Hans Meerwein Straße, 35032 Marburg (Deutschland)
E-Mail: rwho@chemie.uni-marburg.de



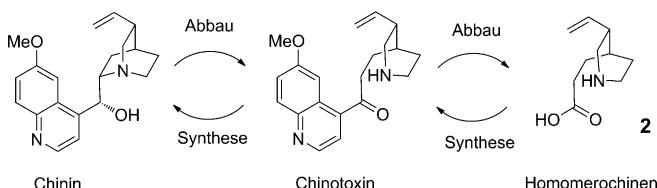
Schema 1. Frühe Synthese von Oestron durch die Gruppen um Robinson, Bachmann, Anner und Miescher. Py = Pyridin.

wenigen Reaktionen die Chemiker damals Naturstoffsynthese betrieben. Ein Blick in den „Gattermann“ von damals^[9] zeigt, wie begrenzt das Rüstzeug des präparativen Arbeitens war.

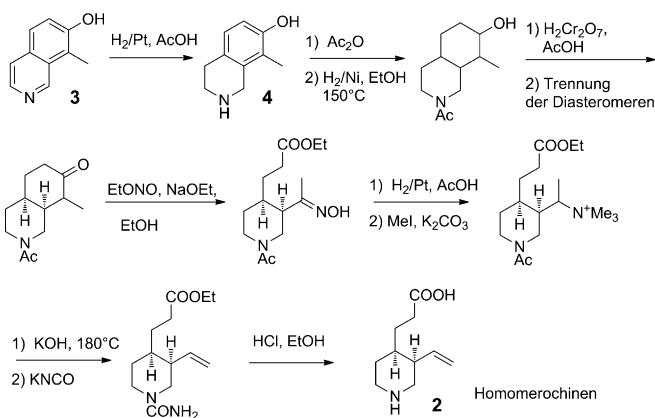
Ebenso wenig kann man die Hilflosigkeit im Umgang mit der Erzeugung von Stereozentren übersehen. Bei jeder der stereogenen Reaktionen entstehen Mischungen von Diastereomeren, die dann durch fraktionierende Kristallisation zu trennen sind. Die Wichtigkeit der Kristallisation und die diesbezüglichen Fähigkeiten der damaligen Chemiker sind für die heutige Generation kaum vorstellbar. An den Rohprodukten führte der Chef selbst die Kristallisierungsversuche durch. Der Doktorand hatte stets ein Dutzend alter und neuer Uhrgläser und einen Standzylinder mit mindesten zehn Glasstäben bereitzuhalten, nebst einer Batterie von Tropfflaschen mit bis zu einem Dutzend verschiedener Lösungsmittel! Und auf wundersame Weise schaffte es der Altmeister immer wieder, einem renitenten Öl die ersten Kristalle zu entlocken. Aus heutiger Sicht war wohl der Vollbart des alten Herrn eine Quelle für eine „Bibliothek“ an Impfkristallen. Die Nacharbeitung der obigen Oestron-Synthese würde deswegen wohl spätestens bei der Trennung der drei Diastereomere des Gemisches **1** durch Kristallisation scheitern und ein Ausweichen auf Chromatographie erzwingen.

Diese frühe Phase der Naturstoffsynthese wurde von Kaufman und Rúveda in folgender Weise charakterisiert:^[10] „Synthesen wurden zwar geplant, da die Retrosynthese aber noch unbekannt war, gab es keinen rationalen, systematischen Ansatz zum Entwurf von Synthesestrategien [...] Die alten Meister der Chemie behandelten jedes Syntheseziel individuell und versuchten, das Endprodukt mithilfe ihrer Intuition auf einen geeigneten Ausgangsstoff zurückzuführen. Diese anfänglichen Annahmen hatten naturgemäß einen großen Einfluss auf Erfolg oder Misserfolg der Syntheseversuche.“

Diese Intuition wird z.B. deutlich bei der von der Fachwelt und den Medien viel beachteten^[11] „Erstsynthese von Chinin“^[12] durch Woodward und Doering. Diese war auch eine Relaissynthese, denn sie erreichten Homomerochinen (**2**) und Chinotoxin (Schema 2), Verbindungen, die vorher von Rabe und Kindler^[13] sowie Prelog und Proštenik^[14] durch Abbau von Chinin erhalten worden waren und die wieder in Chinin überführt werden konnten. Diese erste Naturstoffsynthese von Woodward (Schema 3) zeigt mit der Wahl eines Hydroxychinolins **3** als Ausgangspunkt bereits die Brillanz dieses Forschers auf, da **3** bereits alle Gerüstatome des Ziels **2** aufweist. Allerdings konnte bei der Hydrierung von **4** nicht die sicherlich erhoffte *cis*-Anordnung der Wasserstoffatome an der Ringverknüpfung erreicht werden, so-



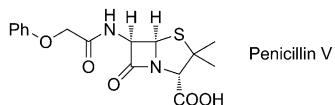
Schema 2. Strukturbeziehung zwischen Chinin, Chinotoxin und Homomerochininen.



Schema 3. Synthese von Homomerochininen von Woodward und Doering.

dass auch hier wieder eine Diastereomerentrennung erforderlich wurde. Diese Synthese von Homomerochininen wurde von Woodward noch bis zum Chinotoxin weitergeführt. Dennoch blieb der Rang einer Totalsynthese von Chinin lange umstritten,^[11] bis die seinerzeit von Rabe und Kindler beschriebene Umwandlung von Chinotoxin in Chinin^[13] nachgearbeitet werden konnte.^[15]

Diese eindrucksvollen Synthesen aus der Frühphase der Naturstoffsynthese haben auch heute noch Bestand. Dennoch hatte die Vorgehensweise in dieser Phase der Naturstoffsynthese ihre Schwächen, beispielsweise bei den Bemühungen um die Synthese von Penicillin (Schema 4),^[16] bei der über tausend Chemiker in weltweit 39 Laboratorien über Jahre nicht den Durchbruch schafften.



Schema 4. Struktur von Penicillin V.

3. Das Erwachsenwerden der Naturstoffsynthese – 1960 bis 1980

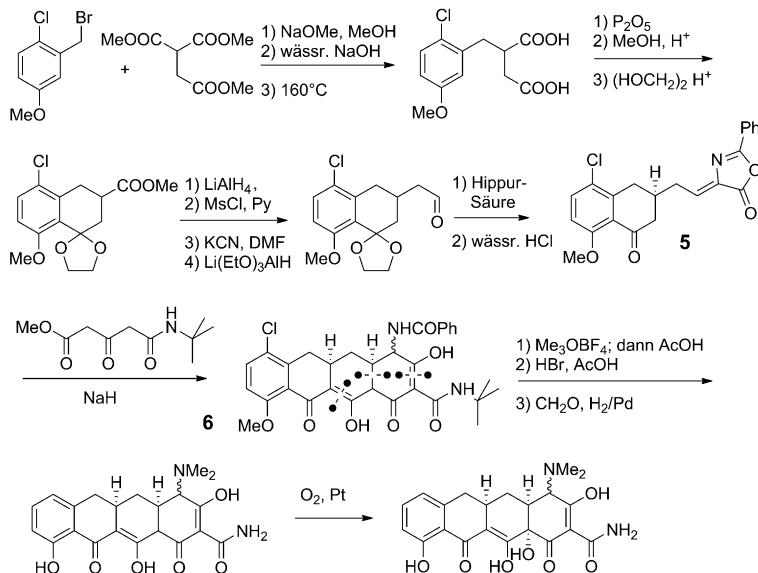
Im zwanzigsten Jahrhundert etablierten sich die spektroskopischen Methoden als wichtige Instrumente der analytischen Chemie. In den 30er Jahren war es erst die UV/Vis-Spektroskopie und ab den 40er Jahren die IR-Spektroskopie, dazu ab den 50er Jahren die Massenspektrometrie, die wichtige Zusatzinformationen bei der Strukturaufklärung von

Naturstoffen lieferten. Der große Fortschritt kam ab 1960 durch die Einführung der NMR-Spektroskopie, sodass ab dieser Zeit die spektroskopischen Methoden und die Kristallstrukturanalyse die Hauptlast bei der Strukturaufklärung von Naturstoffen übernahmen. Damit befand sich die Naturstoffsynthese in einer ganz neuen Situation. Eschenmoser beschrieb sie so:^[17] „Der Entfall der klassischen Funktion des Strukturbeweises [für die Naturstoffsynthese] bedeutete Befreiung von dem seinerzeit gültigen, beengenden Grundsatz, wonach der Syntheseweg aus strukturbeweisenden Schritten, d.h. aus Reaktionen bekannten Typs, zu bestehen habe. Naturstoffsynthese heute ist die Herausforderung zur Erfindung und Entwicklung neuer Wege der Strukturumwandlung, gewollte Chance zur Entdeckung bisher nicht angetroffener Reaktionsweisen.“ Diese Aufbruchsstimmung zog die besten jungen Organiker in ihren Bann, und so kam es ab 1970 zu einer Blütezeit der Naturstoffsynthese und der Entwicklung von Synthesemethoden. In der vorausgehenden Periode der organischen Chemie war ganz deutlich die Untersuchung des Reaktionsverhaltens bestimmter Stoffklassen und funktionaler Gruppen das Thema gewesen. Jetzt kam – klar ausgesprochen – die Entwicklung von Methoden für die Synthese hinzu, und die Synthese selbst wurde das Untersuchungsobjekt – „Der Weg ist das Ziel.“

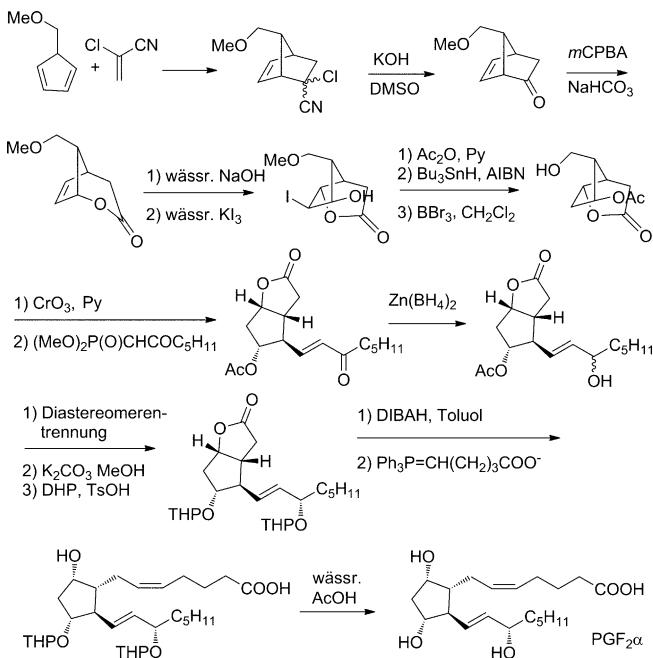
Die in meinen Augen erste moderne Naturstoffsynthese dieser Periode war die Synthese eines Tetracyclins durch Muxfeldt und Rogalski (Schema 5).^[18] Sie verlief bis zur Zwischenstufe **5** ganz in klassischen Bahnen. Dann aber folgte die einstufige Überführung in **6**, in der zwei Ringe unter Knüpfung von drei Gerüstbindungen in einer Reaktionskaskade aufgebaut wurden. Hier zeigte sich die neue Freiheit in der Ausgestaltung einer Synthese.

Zentrale Zielmoleküle dieser Zeit waren die Prostaglandine.^[19] Die erste Synthese von der Gruppe um Corey^[20] (Schema 6) zeigte ebenfalls die Züge der gewonnenen Freiheiten der Naturstoffsynthese, z.B. die Nutzung der zu den Synthesebemühungen zeitnah verlaufenden Methodenentwicklungen, hier der Keten-Synthese-Äquivalente;^[21] eine Planung der Synthese mit bewussten Zielen^[20] – hier Kontrolle der aufzubauenden Stereozentren und Aufbau einer Zwischenstufe, die für alle damals interessanten Prostaglandine genutzt werden kann. Insgesamt löste die Fokussierung auf Prostaglandine einen Boom der zielgerichteten Methodenentwicklungen und der Totalsynthesen in dieser Stoffklasse aus.^[22]

Wichtiger noch: Die Naturstoffsynthese und ihre Planung wurden in dieser Periode als intellektuelle Herausforderung und als Gegenstand systematischer Überlegungen begriffen. In einer programmatischen Veröffentlichung schrieb E. J. Corey:^[23] „Such an effort is surely more than an intriguing theoretical exercise; it is a prerequisite to a deeper comprehension of Synthesis and the methodologies which are fundamental to it, and it is likely to be a keystone in the rational development of Synthesis to still higher forms.“ An die Stelle der vorwärts gerichteten Strategie zur Überführung eines intuitiv gewählten Ausgangsmaterials in Richtung der Zielverbindung trat jetzt die retrosynthetische^[24] Überlegung, auf welche Vorgängermoleküle eine Zielverbindung zweckmäßigerweise zurückgeführt werden sollte. Dies wurde von Co-



Schema 5. Tetracyclinsynthese von Muxfeldt und Rogalski.



Schema 6. Prostaglandinsynthese von Corey et al. AIBN = 2,2'-Azobisisobutyronitril, DHP = 3,4-Dihydro-2H-pyran, DIBAH = Diisobutylaluminumhydrid, mCPBA = meta-Chlorperbenzoësäure, THP = Tetrahydro-pyranyl.

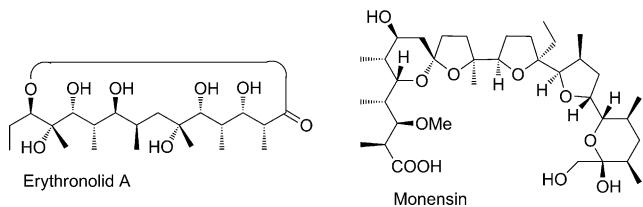
rey erstmals bei einer Synthese des Longifolens ausführlich dargestellt^[25] und wurde über kurz zum Allgemeingut^[26] der Synthetiker: „During the past twenty years retrosynthetic thinking has permeated all areas of organic synthesis and, together with new methods and processes for molecular construction, has significantly enhanced the field.“ (E. J. Corey^[27]).

In die Zeitspanne 1960–1980 fielen weitere wichtige Beiträge zu den Konzepten präparativen Vorgehens, z. B. die Polaritätsinversion bei Bindungsknüpfungen,^[28] das Prinzip

der Umpolung,^[29] die Bedeutung der Konvergenz beim Zusammenfügen von Bausteinen in der Synthese^[30] und die Definition einer „idealen Synthese“, die nur aus gerüstaufbauenden Schritten besteht.^[31]

4. Naturstoffsynthese in voller Reife – 1980 bis 2000

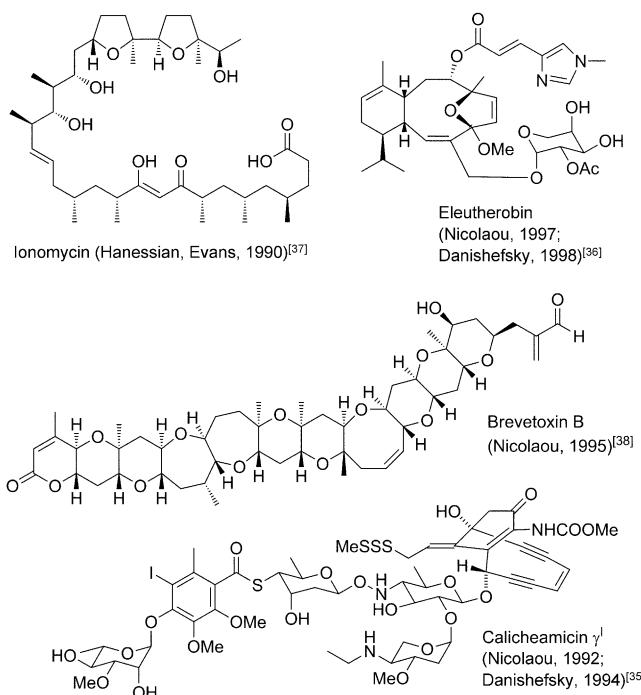
Wieso sollte man um 1980 eine weitere Zäsur in der Naturstoffsynthese setzen? Der Zeitpunkt fällt nur vordergründig mit dem unerwarteten Tod von R. B. Woodward 1979 zusammen. Deutlich wurde diese Zäsur jedoch auf dem 6th International Symposium: „Synthesis in Organic Chemistry“ 1979 in Cambridge. Hier sollte als Höhepunkt des Symposiums R. B. Woodward über seine Synthese von Erythronolid A vortragen, eine Synthese, zu deren Vollendung nahezu 50 Wissenschaftler beigetragen hatten (Schema 7).^[32]



Schema 7. Strukturen von Erythronolid A und von Monensin.

An seiner Stelle sprang W. C. Still ein und stellte seine Synthese von Monensin vor,^[33] einer Verbindung durchaus höherer Komplexität als Erythronolid. Diese Synthese war jedoch von nur zwei Mitarbeitern realisiert worden! In der absoluten Stille dieses Vortrags war es jedem Zuhörer klar, dass der Zeiger an der Uhr der Naturstoffsynthese damit eine Position vorgerückt war. Ab jetzt waren für die Organiker nur noch fokussierte Synthesen von Naturstoffen beliebig hoher Komplexität von Bedeutung.

In den folgenden beiden Dezennien wurden Naturstoffsynthesen in hoher Schlagzahl publiziert. Kaum wurde eine neue Naturstoffklasse beschrieben (die Polyether-Antibiotika, die En-diin-Antibiotika,^[34] die Epothilone usw.), folgte bald deren Synthese. Die höchste Sichtbarkeit dabei erreichten die Arbeitsgruppen von S. J. Danishefsky (Yale und New York), D. A. Evans (Harvard) und K. C. Nicolaou (Scripps, La Jolla). Dazu kamen viele andere Arbeitsgruppen, die in präziser Goldschmiedearbeit einzelne Naturstoffe in kunstvollen Synthesen zugänglich machten. Die Beispiele in Schema 8 sollen rein optisch die Komplexität der Zielmoleküle der damaligen Schaffensperiode deutlich machen.



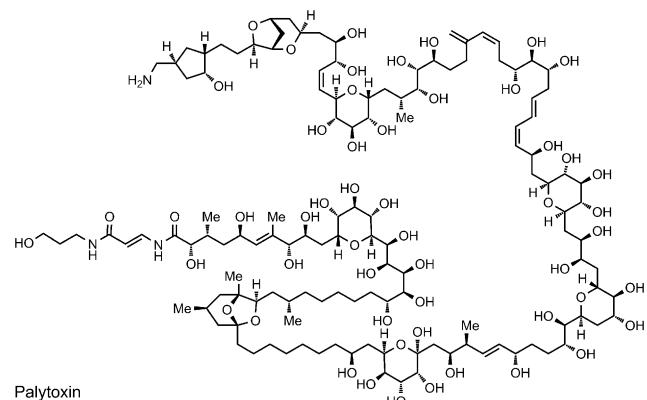
Schema 8. Strukturen von Ionomycin, Eleutherobin, Brevetoxin B und Calicheamicin γ¹.

Die raschen Fortschritte in der Naturstoffsynthese in dieser Zeit hingen damit zusammen, dass die Entwicklung von Synthesemethoden Hand in Hand vorangetrieben wurde. Die Methoden zum gezielten Aufbau von Stereozentren offenkettiger Verbindungen wurden dabei zur vollen Reife entwickelt und unmittelbar in der Naturstoffsynthese genutzt. Unabhängig von etwaigen Zielmolekülen wurden in dieser Zeit die metallorganischen Methoden zur Knüpfung von C-C- und C-N-Bindungen entwickelt, wie die Olefinmetathese, die Stille-Kupplung, die Suzuki-Kupplung, die Negishi-Kupplung, die Heck-Reaktion und die Vielzahl von Ruthenium-katalysierten Verknüpfungen von π-Elektronensystemen. Verglichen etwa mit 1950 war damit das Repertoire der Synthetiker ab 1980 mit wirkungsvollen Methoden gefüllt. Die neuen Synthesemethoden waren den alten noch zusätzlich weit überlegen, weil sie nicht nur in hohem Maße chemoselektiv, sondern auch regioselektiv und stereoselektiv waren.^[39]

In dem Maße, in dem immer neue Naturstoffe als Ziele für die Synthese beschrieben wurden, zeigte sich erstaunlich-

cherweise, dass die Rolle der Naturstoffsynthese als Strukturbeweis nicht überflüssig geworden war: Es häuften sich die Fälle, in denen die Synthese einer für einen Naturstoff auf Grundlage spektroskopischer Daten postulierten Struktur zwar erfolgreich war, aber eine Substanz ergab, die nicht mit dem angestrebten Naturstoff identisch war.^[40] Hier war es also die Synthese, die dazu führte, dass etliche bis dato akzeptierte Strukturvorstellungen für diverse Naturstoffe erneut auf den Prüfstand gestellt werden mussten. Dabei gaben gerade die durch Synthese gewonnenen Referenzverbindungen mit ihren Spektren wertvolle Hinweise für eine wohl letztmalige Korrektur des Strukturvorwegs.

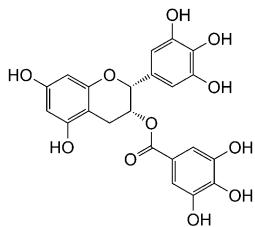
Es ist unmöglich, alle von 1980 bis 2000 publizierten Naturstoffsynthesen zu bewerten. Als Höhepunkt wird allgemein die Synthese von Palytoxin durch Kishi et al. angesehen (Schema 9).^[41] Es liegt in der Natur eines Höhepunktes, dass danach ein Abfall zu verzeichnen ist. Dies muss man auch vor dem Hintergrund sehen, dass von 1980 bis 2000 die Naturstoffsynthese und die Entwicklung von Synthesemethoden die eigentlichen Leitthemen der organischen Chemie waren. Eine solche Position ist vergänglich.^[42]



Schema 9. Struktur von Palytoxin.

5. Naturstoffsynthese ab 2000 – der weitere Horizont?

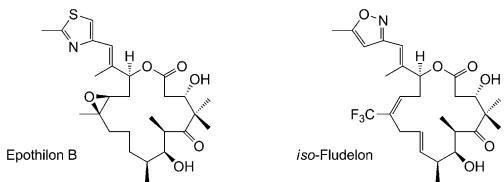
Mit dem Wechsel des Jahrtausends war deswegen eine neue Positionsbestimmung für die Naturstoffsynthese nötig geworden, denn die noch heute gültige Rechtfertigung, dass Naturstoffsynthese der Motor der für die Chemie essenziellen Entwicklung neuer Synthesemethoden ist, zog nicht mehr richtig. So traf es sich gut, dass mit dem Auftauchen der „chemischen Biologie“ das Interesse an Naturstoffen neu belebt wurde: Naturstoffe sind prädestiniert, um in biologischen Systemen mit diversen Proteinen in Wechselwirkung zu treten und damit die Rolle dieser Proteine im biologischen Geschehen erkennbar zu machen. Damit erlangten die Naturstoffe wie FK506, Forskolin oder Brefeldin eine besondere Rolle als „Chemical Probes“ in der chemischen Biologie.^[43] Sie in ausreichender Menge zugänglich zu machen, entwickelte sich zu einer zusätzlichen Aufgabe der Naturstoffsynthese. Ein einfaches Beispiel für einen Naturstoff als Chemical Probe bietet *epi*-Gallocatechin-3-gallat, das in vielfäl-



Schema 10. Struktur von *epi*-Gallocatechin-3-gallat.

tiger Weise mit biologisch und pharmazeutisch relevanten Proteinen in Wechselwirkung tritt (Schema 10).^[44]

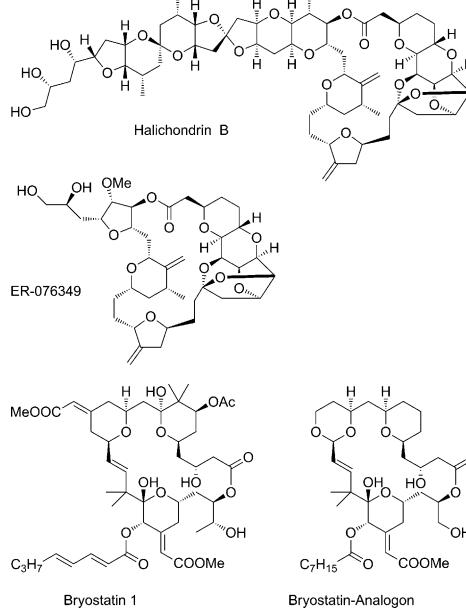
Naturstoffe sind aber nicht notwendigerweise per se optimale Bindungspartner für ein Protein, das mit der ursprünglichen Rolle des Naturstoffs nichts zu tun hat. Allerdings genügen oft kleinere Strukturveränderungen in der Peripherie des Naturstoffs, um die gewünschten Bindungseigenschaften signifikant zu verbessern. Die Möglichkeiten, einen vorliegenden Naturstoff im Nachhinein strukturell zu modifizieren, sind jedoch oft recht eingeschränkt. Viel umfassendere Optionen ergeben sich, wenn man die Synthese des Naturstoffs so anlegt, dass eine Diversität von modifizierten Produkten zugänglich wird. Dieses Vorgehen einer „umgelenkten Totalsynthese“ brachte für die Naturstoffsynthese eine enorme Ausweitung des Horizonts. Ein Beispiel einer so erreichten Wirkstoff-Verbesserung bietet die Umstrukturierung von Epothilon B zu *iso*-Fludelolon (Schema 11).^[45]



Schema 11. Strukturen von Epothilon B und von *iso*-Fludelolon.

Im Zuge einer Naturstoffsynthese werden Zwischenstufen erreicht, die bereits charakteristische Strukturelemente des Naturstoffs enthalten, nicht jedoch dessen volle Komplexität erreichen. Diese Zwischenprodukte ermöglichen es, den minimalen Pharmakophor eines Wirkstoffs zu definieren^[46] und dienen als willkommene Ausgangspunkte der „umgelenkten Totalsynthese“.^[47] Beispiele für die Leistungsfähigkeit dieses Vorgehens sind die hochwirksamen, vereinfachten Analoga für Halichondrin B^[48] oder für Bryostatin 1,^[49] die als Produkte einer umgelenkten Naturstoffsynthese resultierten (Schema 12).

Die Aufgaben, die sich mit der umgelenkten Totalsynthese und der Bereitstellung von Chemical Probes für die chemische Biologie stellten, machten ein Defizit in der Naturstoffsynthese des 20. Jahrhunderts deutlich: So wurde immer wieder angeführt, dass nur durch eine Synthese Material für biologische und weitere Studien der aus der Natur nur in minimalen Mengen zugänglichen Naturstoffe bereitgestellt werden kann. Dieses Versprechen wurde von akademischer



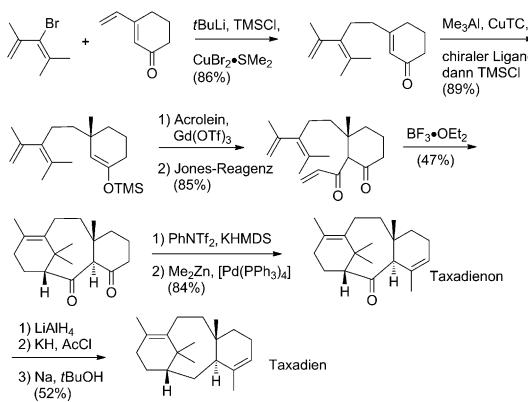
Schema 12. Strukturen von Halichondrin B und Bryostatin 1 sowie deren Analoga.

Seite so gut wie nie eingelöst,^[50] wird aber jetzt zunehmend nachdrücklicher eingefordert. Deswegen sollten die Naturstoffsynthesen des 21. Jahrhunderts die Zielverbindungen mindestens in Gramm-Mengen verfügbar machen. Synthesen in diesem und in noch größerem Maßstab verschärfen die logistischen Probleme bei der Bereitstellung der Reagentien und Entsorgung der Co- und Nebenprodukte. Jetzt bekommen im Hinblick auf eine spätere Übertragung in den gewerblichen Bereich auch die schon früher formulierten Prinzipien der grünen Chemie^[51] und der Atomökonomie^[52] Gewicht. Stufenzahl^[53] und Redoxökonomie^[54] kommen als gewichtige Kriterien hinzu.^[55] Die Praktikabilität der Durchführung der Einzelstufen wird aber immer das entscheidende Kriterium sein.

Eine Synthese, die den meisten dieser Kriterien gerecht wird, ist die von Taxadien, das in Gramm-Mengen erhalten wurde (Schema 13).^[56] Die Bedeutung dieser Synthese liegt darin, dass mit Taxadienon ein Baustein in wenigen Stufen und hoher Ausbeute erreicht wurde, von dem ausgehend eine Vielzahl höher oxiderter Taxanderivate bis hin zum Taxol selbst zugänglich sein sollte.^[57] Taxadienon ist damit eine perfekte Basis für weiterführende umgelenkte Totalsynthesen.

Mit dem Wechsel des Jahrtausends sind die Ziele der Totalsynthese auch deutlich anspruchsvoller geworden. Markierten etwa Palytoxin,^[41] Polypeptide wie Fuzeon^[58] oder verzweigte Oligosaccharide^[59] bis vor Kurzem die Grenzen des Machbaren, werden heute bereits hybride Strukturen^[60] wie die Glycoproteine zu Zielverbindungen. So konnte die Gruppe von Danishefsky kürzlich ein Glycoprotein mit einer Molmasse von 17868 durch gezielte Synthese erhalten,^[61] wahrlich ein Meilenstein der Synthesechemie.

Die Naturstoffsynthese hat also die Herausforderungen des 21. Jahrhunderts fest im Blick. Ein Wissenschaftszweig, der über zwei Jahrhunderte an den wechselnden Anforde-



Schema 13. Taxadiensynthese von Baran et al. KHMDS = Kalium-hexamethyldisilazid, TMS = Trimethylsilyl, Tf = Trifluormethansulfonat.

rungen gewachsen ist, wird auch diese Herausforderungen gut meistern. Vor allem, wenn sich weiterhin Wissenschaftler finden, die sich in ein Molekül mit einer neuartigen Struktur verlieben und verbeißen und dann bedingungslos darum kämpfen, einen Syntheseweg zu erschließen.

Eingegangen am 30. April 2012
Online veröffentlicht am 3. Dezember 2012

- [1] F. Wöhler, *Ann. Phys.* **1828**, 88, 253–256.
- [2] E. Frankland, H. Kolbe, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1848**, 65, 288–304.
- [3] K. Hafner, *Angew. Chem.* **1979**, 91, 685–696; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, 18, 641–651.
- [4] A. I. Konovalov, *The Butlerov Theory*, in: Special print for the International Congress on Organic Chemistry, Kazan, **2011**.
- [5] F. Litvan, R. Robinson, *J. Chem. Soc.* **1938**, 1997–2001.
- [6] W. E. Bachmann, S. Kushner, A. C. Stevenson, *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, 64, 974–981.
- [7] G. Anner, K. Miescher, *Helv. Chim. Acta* **1948**, 31, 2173–2183.
- [8] F. Arndt, B. Eistert, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1935**, 68, 200–208.
- [9] L. Gattermann *Die Praxis des Organischen Chemikers*, 33. Aufl. (Hrsg.: H. Wieland), Walter DeGruyter, Berlin, **1948**.
- [10] T. S. Kaufman, E. A. Rúveda, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 876–907; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 854–885.
- [11] J. I. Seeman, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 1400–1435; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 1378–1413.
- [12] R. B. Woodward, W. E. Doering, *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, 67, 860–874.
- [13] P. Rabe, K. Kindler, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1918**, 51, 466–467.
- [14] M. Prošteník, V. Prelog, *Helv. Chim. Acta* **1943**, 26, 1965–1971.
- [15] A. C. Smith, R. M. Williams, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 1760–1764; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 1736–1740.
- [16] a) A. H. Cook, *Q. Rev. Chem. Soc.* **1948**, 2, 203–259; b) J. C. Sheehan *The Enchanted Ring, The Untold Story of Penicillin*, MIT-Press, Cambridge, MA, **1984**; c) *The Chemistry of Penicillin* (Hrsg.: H. T. Clarke; J. R. Johnson, R. Robinson), Princeton University Press, Princeton, NJ, **1949**; d) <http://www.time.com/time/printout/0,8816,809227,00.html>.
- [17] A. Eschenmoser, *Naturwissenschaften* **1974**, 61, 513–525.
- [18] H. Muxfeldt, W. Rogalski, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 933–934.
- [19] B. Samuelsson, *Angew. Chem.* **1965**, 77, 445–452; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1965**, 4, 410–416.
- [20] E. J. Corey, N. M. Weinshenker, T. K. Schaaf, W. Huber, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 5675–5677.

- [21] S. Ranganathan, D. Ranganathan, A. K. Mehrotra, *Synthesis* **1977**, 289–296.
- [22] a) W. Bartmann, *Angew. Chem.* **1975**, 87, 143–151; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, 14, 337–344; b) J. S. Bindra, R. Bindra, *Prostaglandin Synthesis*, Academic Press, New York, **1977**.
- [23] E. J. Corey, *Pure Appl. Chem.* **1967**, 14, 19–37.
- [24] E. J. Corey, W. J. Howe, H. W. Orf, D. A. Pensak, G. Petersson, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 6116–6124.
- [25] E. J. Corey, M. Ohno, R. B. Mitra, P. A. Vatakencherry, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 478–485.
- [26] S. Warren, *Organic Synthesis: The Disconnection Approach*, Wiley, Chichester, **1982**.
- [27] E. J. Corey, *Chem. Soc. Rev.* **1988**, 17, 111–133.
- [28] D. A. Evans, G. C. Andrews, *Acc. Chem. Res.* **1974**, 7, 147–155.
- [29] D. Seebach, *Angew. Chem.* **1979**, 91, 259–278; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, 18, 239–258.
- [30] a) L. Velluz, J. Valls, G. Nominé, *Angew. Chem.* **1965**, 77, 185–205; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1965**, 4, 181–200; b) L. Velluz, J. Valls, J. Mathieu, *Angew. Chem.* **1967**, 79, 774–785; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1967**, 6, 778–789.
- [31] J. B. Hendrickson, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 5784–5800.
- [32] R. B. Woodward, E. Logusch, K. P. Nambiar, K. Sakan, D. E. Ward, B.-W. Au-Yeung, P. Balaram, L. J. Browne, P. J. Card, C. H. Chen, R. B. Chenevert, A. Fliri, K. Frobel, H.-J. Gais, D. G. Garratt, K. Hayakawa, W. Heggie, D. P. Hesson, D. Hoppe, I. Hoppe, J. A. Hyatt, D. Ikeda, P. A. Jakobi, K. S. Kim, Y. Kuboke, K. Kojima, K. Krowicki, V. J. Lee, T. Leutert, S. Malchenko, J. Martens, R. S. Matthews, B. S. Ong, J. B. Press, T. V. Rajan-Babu, G. Rousseau, H. M. Sauter, M. Suzuki, K. Tatsuta, L. M. Tolbert, E. A. Truesdale, I. Uchida, Y. Ueda, T. Uyehara, A. T. Vasella, W. C. Vladuchick, P. A. Wade, R. M. Williams, H. N.-C. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 3213–3215.
- [33] a) D. B. Collum, J. H. McDonald III, W. C. Still, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 2117–2118; b) D. B. Collum, J. H. McDonald III, W. C. Still, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 2118–2120; c) D. B. Collum, J. H. McDonald III, W. C. Still, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 2120–2121.
- [34] K. C. Nicolaou, W.-M. Dai, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 1453–1481; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 1387–1416.
- [35] a) K. C. Nicolaou, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 1462–1471; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 1377–1385; b) S. A. Hitchcock, S. H. Boyer, M. Y. Chu-Moyer, S. H. Olson, S. H. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 928–931; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 858–862.
- [36] a) K. C. Nicolaou, F. van Delft, T. Oshima, D. Vourloumis, J. Xu, S. Hosokawa, J. Pfefferkorn, S. Kim, T. Li, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2630–2634; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2520–2524; b) X.-T. Chen, C. E. Guttridge, S. K. Bhattacharya, B. Zhou, T. R. R. Pettus, T. Hascall, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 195–197; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 185–186; c) X.-T. Chen, B. Zhou, S. K. Bhattacharya, C. E. Guttridge, T. R. R. Pettus, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 835–838; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 789–792.
- [37] a) S. Hanessian, N. G. Cooke, B. DeHoff, Y. Sakito, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 5276–5290; b) D. A. Evans, R. L. Dow, T. L. Shih, J. M. Takacs, R. Zahler, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 5290–5313.
- [38] K. C. Nicolaou, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 644–664; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 588–607.
- [39] *Selectivity—a Goal for Synthetic Efficiency* (Hrsg.: W. Bartmann, B. M. Trost), Verlag Chemie, Weinheim, **1984**.
- [40] 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. Engl.* **2005**, 44, 1012–1044; c) M. E. Maier, *Nat. Prod. Rep.* **2009**, 26, 1105–1124; d) Y. Usami, *Mar. Drugs* **2009**, 7, 314–330.

- [41] a) R. W. Armstrong, J.-M. Beau, S. H. Cheon, W. J. Christ, H. Fujioka, W.-H. Ham, L. D. Hawkins, H. Jin, S. H. Kang, Y. Kishi, M. J. Martinelli, W. W. McWhorther, Jr., M. Mizuno, M. Nakata, A. E. Stutz, F. X. Talamas, M. Taniguchi, J. A. Tino, K. Ueda, J. Uenishi, J. B. White, M. Yonaga, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7530–7533; b) E. M. Suh, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11205–11206.
- [42] T. Hudlický, J. W. Reed, *The Way of Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**, S. 7, zit. Lit.
- [43] a) E. E. Carlson, *ACS Chem. Biol.* **2010**, *5*, 639–653; b) P. Thiel, M. Kaiser, C. Ottmann, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 2052–2059; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2012–2018.
- [44] a) B. E. Roberts, M. L. Duennwald, H. Wang, C. Chung, N. P. Lopreiato, E. A. Sweeny, M. N. Knight, J. Shorter, *Nat. Chem. Biol.* **2009**, *5*, 936–946; b) M. P. Williamson, T. G. McCormick, C. L. Nance, W. T. Shearer, *J. Allergy Clin. Immunol.* **2006**, *118*, 1369–1374; c) D. E. Ehrnhofer, M. Duennwald, P. Markovic, J. L. Wacker, S. Engemann, M. Roark, J. Legleiter, J. L. Marsh, L. M. Thompson, S. Lindquist, P. J. Muchowski, E. E. Wanker, *Hum. Mol. Genet.* **2006**, *15*, 2743–2751.
- [45] S. Danishefsky, *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 1114–1116.
- [46] J.-Y. Wach, K. Gademann, *Synlett* **2012**, 163–170.
- [47] a) R. M. Wilson, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8329–8351; b) P. A. Wender, B. J. Miller, *Nature* **2009**, *460*, 197–201; c) A. M. Szpilman, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 9786–9823; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9592–9628; d) A. Fürstner, *Isr. J. Chem.* **2011**, *51*, 329–345.
- [48] a) B. A. Littlefield, M. Palme, B. M. Seletsky, M. J. Towle, M. J. Yu, W. Zheng (EISAI Co), WO 9965894, **1999**; b) 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. Chen, D. A. Quincy, A. Davis, K. Yoshimatsu, Y. Kishi, M. J. Yu, B. A. Littlefield, *Cancer Res.* **2001**, *61*, 1013–1021.
- [49] P. A. Wender, J. L. Bazyra, C. E. Bennett, C. Bi, S. E. Brenner, M. O. Clarke, J. C. Horan, C. Kan, E. Lacote, B. Lippa, P. Nell, T. M. Turner, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13648–13649.
- [50] T. Hudlický, J. W. Reed, *The Way of Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**, S. 13.
- [51] R. A. Sheldon, *Chem. Commun.* **2008**, 3352–3365.
- [52] B. M. Trost, *Science* **1991**, *254*, 1471–1477.
- [53] a) P. A. Wender, M. P. Croatt, B. Witulski, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7505–7511; b) P. A. Wender, V. A. Verma, T. J. Paxton, T. H. Pillow, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 40–49.
- [54] N. Z. Burns, P. S. Baran, R. W. Hoffmann, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 2896–2910; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2854–2867.
- [55] T. Newhouse, P. S. Baran, R. W. Hoffmann, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3010–3021.
- [56] A. Mendoza, Y. Ishihara, P. S. Baran, *Nat. Chem.* **2011**, *4*, 21–25.
- [57] Y. Ishihara, P. S. Baran, *Synlett* **2010**, 1733–1745.
- [58] *Chem. Eng. News* **2005**, 83(Heft 11), 16–17.
- [59] a) Y. Matsuzaki, Y. Ito, Y. Nakahara, T. Ogawa, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1061–1064; b) B. Fraser-Reid, J. Lu, K. N. Jayaprakash, J. C. López, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2449–2463.
- [60] L. F. Tietze, H. P. Bell, S. Chandrasekhar, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4128–4160; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3996–4028.
- [61] P. Nagorny, N. Sane, B. Fasching, B. Aussedat, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 999–1003; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 975–979.