

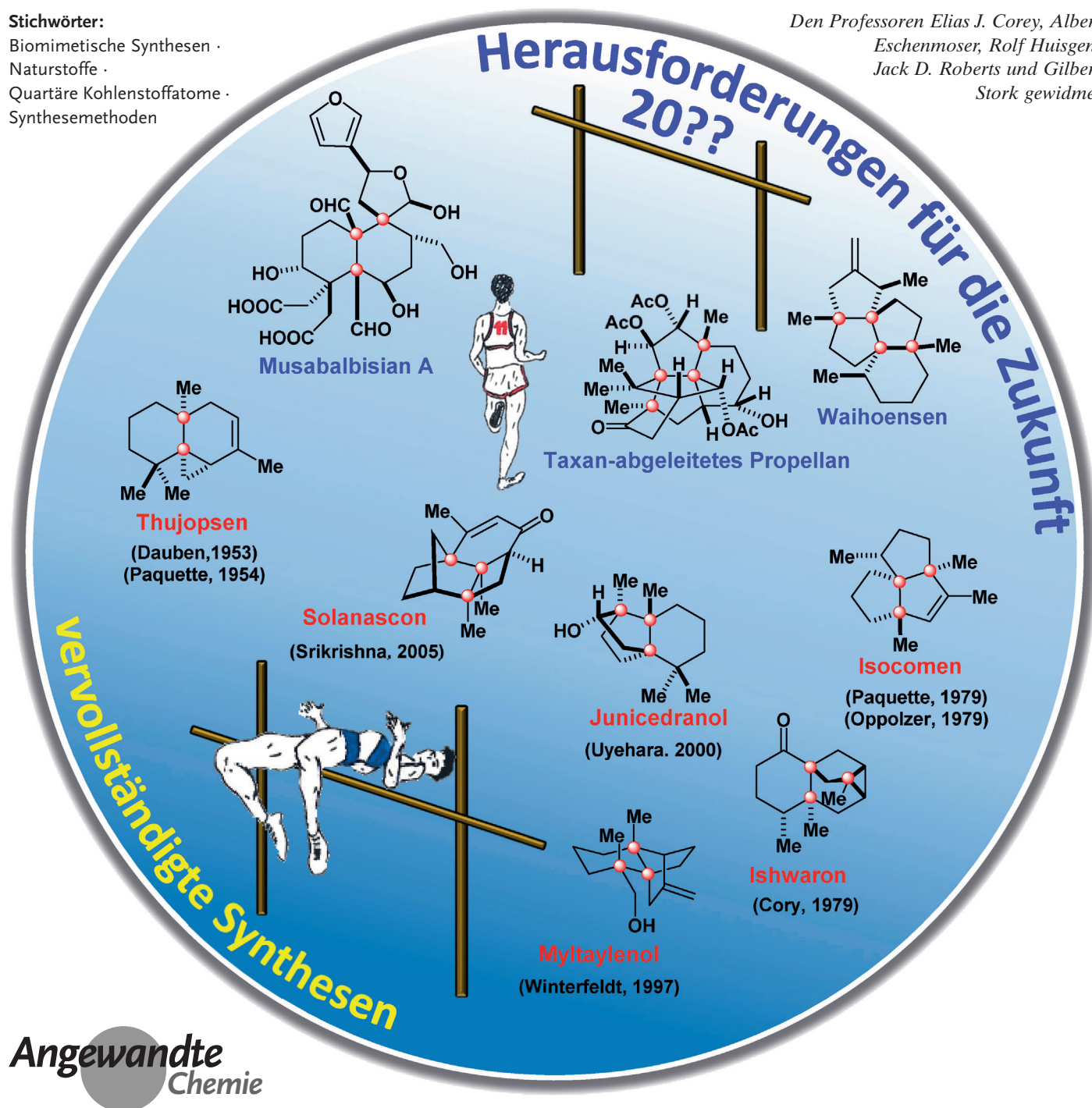
Strategien für die Synthese von Naturstoffen mit benachbarten stereogenen quartären Kohlenstoffatomen

Martin Büschleb, Stéphane Dorich, Stephen Hanessian,* Daniel Tao, Kyle B. Schenthal und Larry E. Overman*

Stichwörter:

Biomimetische Synthesen ·
Naturstoffe ·
Quartäre Kohlenstoffatome ·
Synthesemethoden

Den Professoren Elias J. Corey, Albert
Eschenmoser, Rolf Huisgen,
Jack D. Roberts und Gilbert
Stork gewidmet



Anhand zwölf repräsentativer Beispiele stellen wir in diesem Aufsatz Strategien für die Totalsynthese komplexer Naturstoffe vor, die zwei oder mehr benachbarte stereogene quartäre Kohlenstoffatomen in ihren komplexen Molekülstrukturen enthalten. Das Hauptaugenmerk liegt dabei auf den Methoden zur Konstruktion quartärer stereogener Kohlenstoffzentren, einschließlich der Synthese desselben Naturstoffs auf verschiedenen Wegen durch unterschiedliche Forschergruppen; dies soll die Vielfalt der Gedankengänge sowie die Individualität kreativer Leistungen verdeutlichen. Ein Kompendium von ausgewählten Naturstoffen mit zwei oder mehr benachbarten stereogenen quartären Kohlenstoffatomen sowie von Schlüsselreaktionen ihrer jeweiligen Total- oder Partialsynthesen findet sich in den Hintergrundinformationen.

1. Einleitung

Lange vor der eher zufälligen Synthese des Harnstoffs durch Friedrich Wöhler, die als die erste historisch belegte Synthese eines Naturstoffs gilt,^[1,2] waren der Menschheit die nützlichen Wirkungen zahlreicher Pflanzenextrakte bei der Linderung verschiedener Krankheiten bekannt.^[3] Anekdotische Berichte über Wunderheilungen in Form von Tinkturen oder ähnlichen Zubereitungen aus verschiedenen Kulturen (heute als nicht-traditionelle oder alternative Heilmittel bekannt) befeuern bis heute unsere Faszination für Naturstoffe.^[4] Über Jahrtausende hinweg war die Natur Versorger, Heiler und Verführer in einem.^[4,5] Die Vielzahl heute bekannter chemischer Strukturen ist in der Tat überwältigend. Von ihnen ist bislang nur eine verschwindend kleine Anzahl auf ihre biologischen Eigenschaften hin untersucht worden,^[6] und ein noch kleinerer Anteil wurde synthetisiert oder chemisch modifiziert.^[7] Die Auswahl von Zielmolekülen für die Synthese wird unter anderem mit einer möglichen Eignung als pharmazeutischer Wirkstoff begründet – eine Aussage, die häufig in einleitenden Abschnitten von Veröffentlichungen zu lesen ist. Bereits in der zweiten Hälfte des zwanzigsten Jahrhunderts gelangen Totalsynthesen zahlreicher hochkomplexer Naturstoffe infolge einer sich kontinuierlich weiterentwickelnden Methodik stereoselektiver Reaktionen,^[8] Trenntechniken und spektroskopischer Analysen. Der Anreiz für die Totalsynthese anspruchsvoller Naturstoffe ist nach wie vor gegeben, weil sich unser Verständnis biologischer Effekte auf der molekularen Ebene dank der bahnbrechenden Fortschritte in der Genetik und der Molekularbiologie stetig verbessert. Mehr denn je resultieren aus neu entdeckten Wirkungen bekannter Naturstoffe fruchtbare Kooperationen von Synthesechemikern mit Wissenschaftlern anderer Disziplinen. Von der Biologie inspirierte und von der Chemie vorangetriebene Projekte, die sich auf strukturbasierte organische Synthese stützen, finden daher weite Beachtung.^[6] In dieser Hinsicht mag die Frage nach dem „Was“ und „Warum“ der Totalsynthese^[4] nicht länger nötig sein; dies gilt besonders dann, wenn die Zielmoleküle wichtige Antworten auf biologisch relevante Fragen liefern dürften. Nach der Entscheidung für ein bestimmtes Zielmolekül stehen wir vor der nur

Aus dem Inhalt

1. Einleitung	4227
2. Sordaricin	4228
3. Vannusal A und Vannusal B	4231
4. Acutumin	4233
5. Bukittinggin	4235
6. Daphmanidin E	4236
7. Calyciphyllin N	4237
8. Bilobalid	4238
9. Maoecrystal V	4240
10. Hyperforin	4244
11. Die Scopadulcinsäuren A und B	4247
12. Die Crinipelline A und B	4250
13. Chimonanthine	4252
14. Schlussfolgerungen und Ausblick	4254

höchst subjektiv zu beantwortenden Frage des „Wie“.^[4] Die bisherigen Errungenschaften belegen den Einfallsreichtum und die Entschlossenheit der Synthesechemiker bei der Durchführung von Totalsynthesen vielfältiger Naturstoffe.^[4,9] Einige dieser Naturstoffe enthalten quartäre Kohlenstoffatome an einem oder mehreren Stereozentren, die für den Synthesechemiker äußerst anspruchsvoll sind, wenn sie ins Zielmolekülgerüst eingebettet sind. Mittlerweile wurden kreative Lösungen für derartige Probleme bei Naturstoffen gefunden, die noch vor wenigen Jahren als unerreichbare Ziele galten.^[10]

[*] Dr. M. Büschleb, Dr. S. Dorich, Prof. Dr. S. Hanessian
Department of Chemistry
Université de Montréal, Station Centre-Ville
C. P. 6128 Montréal, Qc, H3C 3J7 (Kanada)
E-Mail: Stephen.hanessian@umontreal.ca

D. Tao, K. B. Schenthal, Prof. Dr. L. E. Overman
Department of Chemistry, University of California
1102 Natural Sciences II, Irvine, CA 92697-2025 (USA)
E-Mail: leoverma@uci.edu

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201507549> zu finden.

Im vorliegenden Aufsatz stellen wir eine Auswahl solcher Synthesen vor, mit einem Schwerpunkt auf Naturstoffen mit zwei und drei quartären Kohlenstoffatomen, von denen mindestens zwei benachbart sind. Die Genialität (und die Gründe) der Natur, funktionell wie strukturell komplexe Moleküle mit bis zu vier nebeneinanderliegenden quartären Kohlenstoffatomen zu erzeugen, von denen keines eine Methylgruppe trägt, wie das Neoclerodanditerpenoid Musababian A,^[11] erwecken Ehrfurcht und Faszination. Ob derartige Moleküle biosynthetisch als Abwehrmaßnahmen gegen natürliche Feinde gebildet werden, bleibt vielleicht immer im Dunkeln. Die scheinbare Leichtigkeit, mit der die Natur derart komplexe Moleküle konstruiert, führt zunächst in die Irre. Tatsächlich nutzt die Natur oft hochfunktionalisierte „präorganisierte“ Vorstufen für intra- und intermolekulare Cyclisierungen wie enzymatisch (und nichtenzymatisch) katalysierte Diels-Alder-Reaktionen, um dieses Ziel zu erreichen.^[12] Diese spät im Verlauf der Biosynthese ablaufenden Transformationen sind meist deutlich schneller als entsprechende Cyclisierungen im Labor. Dennoch wurde von eleganten „biomimetischen“ Totalsynthesen unter äußerst milden Reaktionsbedingungen berichtet, die sich ebenfalls auf Präorganisation und Nachbareffekte der Reaktionspartner stützen.

Einer kurzen Vorstellung des jeweiligen Naturstoffs folgt eine Diskussion relevanter Reaktionen; dabei liegt das Hauptaugenmerk auf der Einführung quartärer Kohlenstoffatome. Synthesen ein und desselben Naturstoffs durch verschiedene Forschergruppen werden nacheinander erör-

tert, um die unterschiedlichen Herangehensweisen bei der Konstruktion stereogener quartärer Kohlenstoffatome in hochkomplexen Naturstoffen aufzuzeigen. Besondere Probleme treten auf, wenn die gehinderten quartären Stereozentren im Zielmolekül in Nachbarschaft zueinander liegen. Wir haben unsere Diskussion auf zwölf Naturstoffe beschränkt, die unserer Ansicht nach die Kriterien von Strategievelfalt und individueller Kreativität erfüllen. Ein Kompendium von ausgewählten Naturstoffen mit zwei oder mehr benachbarten stereogenen quartären Kohlenstoffatomen sowie von Schlüsselreaktionen ihrer Total- oder Partialsynthesen findet sich in den Hintergrundinformationen.

2. Sordarin

Sordarin ist ein Diterpen-Glycosid, das aus *Sordaria araneosa* isoliert wurde und antimykotische Eigenschaften mit einem bisher einmaligen Wirkungsmodus zeigt.^[13,14] Es wurde nachgewiesen, dass Sordarin, das Aglykon, sich biosynthetisch von Cycloaraneosen ableitet; für die Bildung der quartären Kohlenstoffzentren wird eine intramolekulare [4+2]-Cycloaddition postuliert.^[15] Sordarin zeichnet sich durch eine komplexe und reich funktionalisierte tetracyclische Struktur aus, die ein zuvor unbekanntes Motiv aus drei benachbarten quartären Zentren enthält, darunter ein Brückenkopf-Kohlenstoffatom. Die Schlüsselstufen der drei Totalsynthesen von Sordarin werden nachfolgend beleuchtet.^[16]



Martin Büschleb aus Leinefelde (Thüringen) fertigte seine Diplom- (2008) und Doktorarbeit (2012) in organischer Chemie an der Georg-August Universität Göttingen unter Anleitung von Prof. Christian Ducho an. Er promovierte dabei über die Synthese und Anwendungen von Epicapreomycin in der Naturstoffsynthese. Anschließend war er Postdoktorand bei Prof. Stephen Hanessian an der Université de Montréal (Kanada). Auch dort befasste er sich mit der Synthese von Naturstoffen. Gegenwärtig arbeitet er in der Prozessentwicklung bei der Firma Qiagen in Hilden.



Stephen Hanessian wurde 1935 in Alexandria (Ägypten) geboren und graduierte 1956 an der University of Alexandria. Nach einem Jahr bei Starch Products Co. promovierte er 1960 bei Prof. Melville Wolfrom (Ohio State University). 1961–1968 arbeitete er in den Parke-Davis Research Laboratories in Ann Arbor (Michigan, USA). 1969 wurde er Associate Professor an der Université de Montréal, 1970 Full Professor. Er hat derzeit den Ionis Pharmaceuticals Research Chair an der Université de Montréal inne und gehört zum Department of Pharmaceutical Sciences, Chemistry, and Pharmacology an der University of California (Irvine, USA), wo er Direktor des Medicinal Chemistry and Pharmacology Graduate Program ist.



Stéphane Dorich wurde in Montréal geboren und wuchs in Chertsey (Québec, Kanada) auf. Er erhielt 2006 einen B.Sc. mit First-Class Honors von der McGill University. Danach wurde er Mitglied der Hanessian-Gruppe an der Université de Montréal und arbeitete an diversen Projekten zu Synthesemethoden und zu Naturstoffen mit quartären Kohlenstoffzentren. Er wurde 2013 promoviert und arbeitet seitdem als Forscher bei OmegaChem.

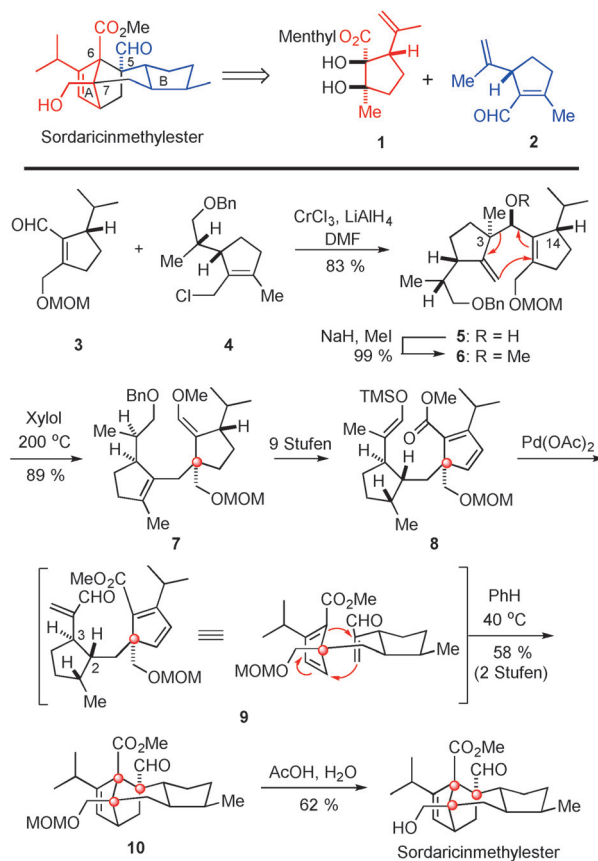


Daniel Tao wurde in Lafayette (Indiana, USA) geboren. Seinen B.S. in Chemie erhielt er 2010 vom Calvin College. Er wurde mit NSF-Stipendien ausgezeichnet, die Studien unter Anleitung von Prof. Stefan France am Georgia Institute of Technology und danach bei Prof. John Montgomery an der University of Michigan ermöglichten. Gegenwärtig ist er Doktorand an der University of California in Irvine (USA), wo er sich im Labor von Prof. Larry Overman mit der Anwendung der Photoredoxkatalyse bei der Totalsynthese von Naturstoffen befasst.

2.1. Die Kato-Synthese

1993 vollendeten Kato und Mitarbeiter die erste Totalsynthese von enantiomerenreinem Sordaricin in Form des Methylesters (Schema 1).^[17] Die Schlüsselreaktionen bei der Synthese des polycyclischen Moleküllkerns mit den drei benachbarten quartären Zentren waren eine Cope-Umlagerung und eine biologisch inspirierte Diels-Alder-Cycloaddition. Die Idee war, dass zwei getrennte Cyclopentaneinheiten als chirale Bausteine für die Synthese der Ringe A und B fungieren könnten (Schema 1), nämlich das Diol **1** und (3*S*)-1-Iriden-7-al **2** (aus der chemischen Racematspaltung eines Iridoidmethylesters, der aus Isopren und Methyl-2,4-dioxopentanoat^[18] synthetisiert worden war).

3 und **4** (aus **1** bzw. **2** zugänglich) wurden daher durch eine Nozaki-Hiyama-Kishi-Reaktion gekuppelt, um den sekundären Alkohol **5** zu erhalten, der zu **6** O-methyliert wurde. Eine irreversible Cope-Umlagerung führte anschließend zur Bildung des ersten quartären Zentrums an C-7 wie in **7**. Kato et al. hatten im Rahmen der Entwicklung einer allgemeinen Strategie für die Synthese ähnlicher Polyterpene festgestellt, dass eine derartige Cope-Umlagerung über einen Übergangszustand mit Bootkonformation verläuft, um eine sehr nachteilige sterische Wechselwirkung zwischen der Isopropylgruppe an C-14 und der Methylgruppe an C-3 zu vermeiden.^[18] Die weitere Funktionalisierung von **7** führte zum Dien **8**, das unter Saegusa-Bedingungen die Diels-Alder-Vorstufe **9** ergab. Die angestrebte biomimetische Cycloaddition^[19] verlief glatt, allerdings langsam, unter Bildung der beiden übr-



Scheme 1. Synthese von Sordaricinmethylester durch Kato und Mitarbeiter. Bn = Benzyl, MOM = Methoxymethyl, TMS = Trimethylsilyl.



Kyle Schenthal wurde 1990 in New Orleans (Louisiana, USA) geboren und wuchs in Destin (Florida, USA) auf. Er erhielt 2012 seinen A.B. von der Princeton University, wo er im Labor von Prof. Erik Sorensen über die Synthese komplexer Naturstoffe arbeitete. Aktuell ist er Doktorand im Labor von Prof. Larry Overman, wo er den photoredoxkatalysierten Aufbau quartärer Kohlenstoffatome in biologisch aktiven Systemen untersucht.



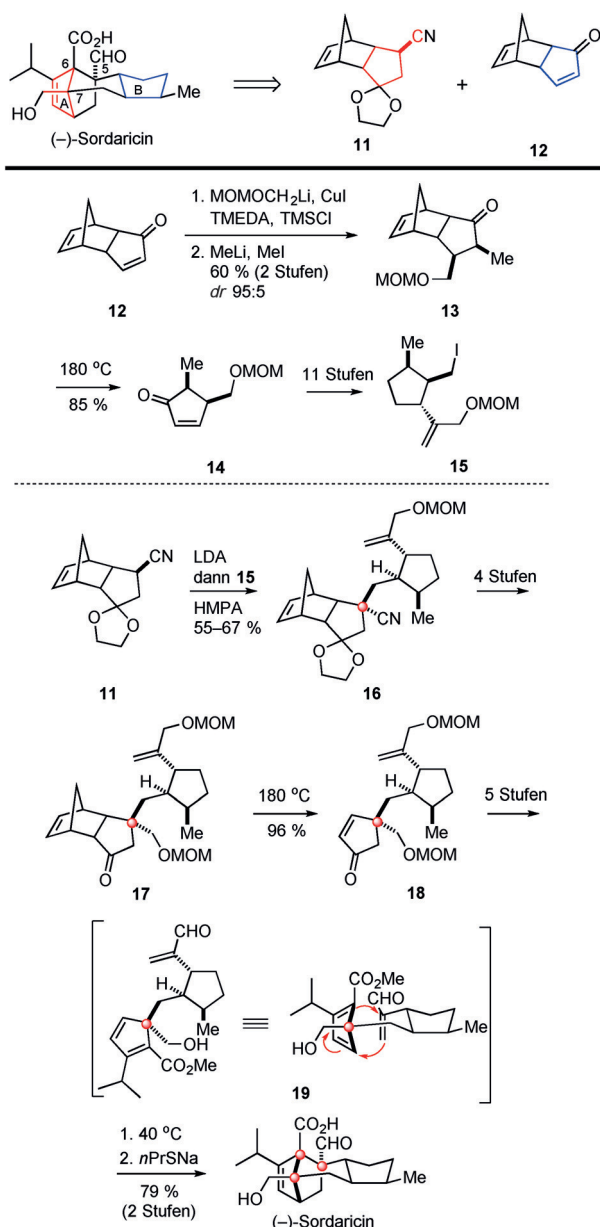
Larry Overman wurde 1943 in Chicago (Illinois, USA) geboren und wuchs in Hammond (Indiana, USA) auf. Er erhielt 1965 seinen B.A. vom Earlham College und promovierte 1969 bei Prof. Howard Whitlock, Jr. an der University of Wisconsin. Nach einem NIH-Postdoktorat bei Prof. Ronald Breslow an der Columbia University (USA) wechselte er 1971 an die University of California in Irvine, wo er heute Distinguished Professor of Chemistry ist. Er entwickelt neue Transformationen und Strategien für die organische Synthese und die Totalsynthese von Naturstoffen sowie ihren Analoga.

gen benachbarten quartären Zentren. Die Entfernung der Schutzgruppe vom MOM-Ether **10** ergab den Sordaricinmethylester.

Die biomimetisch inspirierte Totalsynthese von Sordaricin durch Kato und Mitarbeiter enthält als wesentlichen Bestandteil eine auf einer späten Synthesestufe ablaufende, intramolekulare Diels-Alder-Cycloaddition, die gleichzeitig zwei benachbarte quartäre Kohlenstoffzentren hervorbringt, die einem weiteren quartären Kohlenstoffatom benachbart sind. Aus diesem Grund ist es eindrucksvoll, dass diese entscheidende Cycloaddition bei einer Temperatur von nur 40 °C abläuft.

2.2. Die Mander-Synthese

In einer späteren, unabhängigen Untersuchung vollendeten Mander und Mitarbeiter die Totalsynthese von (–)-Sordaricin mithilfe eines Ansatzes, der eine späte intramolekulare Diels-Alder-Cycloaddition nutzt, um die selben beiden quartären Zentren wie bei der Kato-Synthese aufzubauen (Schema 2).^[20] Aus strategischen Gründen und unter Berücksichtigung der Natur der Ringe wählten Mander und Mitarbeiter die Norbornenzwischenstufen **11** und **12** als Ausgangspunkte, deren Cyclopentan- und Cyclopentenringe sich funktionalisieren ließen, um so letztlich zu den Ringen A und B zu gelangen.



Scheme 2. Synthese von Sordarin durch Mander und Mitarbeiter. HMPA = Hexamethylphosphoramid, LDA = Lithiumdiisopropylamid, *n*Pr = *n*-Propyl, TMEDA = *N,N,N',N'*-Tetramethylethyldiamin.

Das Intermediat **12**, das enantioselektiv aus Cyclopentadien zugänglich war,^[21] wurde aufgrund der Form des Moleküls in guter Ausbeute und mit ausgezeichneter *exo*-Diastereoselektivität in **13** überführt. Die thermische Retro-Diels-Alder-Ringöffnung von **13** führte zur Verdrängung der Norborneneinheit und ergab in guter Ausbeute das Cyclopentenon **14**, das anschließend in das trisubstituierte Cyclopentan **15** umgewandelt wurde. Das Nitril **11**, das in rascher und konvergenter Weise aus dem Intermediat **12** hergestellt wurde,^[22] wurde nach Alkylierung mit **15** kombiniert, um das erste quartäre Zentrum an C-7 in Form eines einzelnen Diastereomers **16** aufzubauen. Weitere Umwandlungen führten zum Keton **17**, das einer thermisch induzierten Cycloreversion zum Cyclopentenon **18** unterzogen wurde.

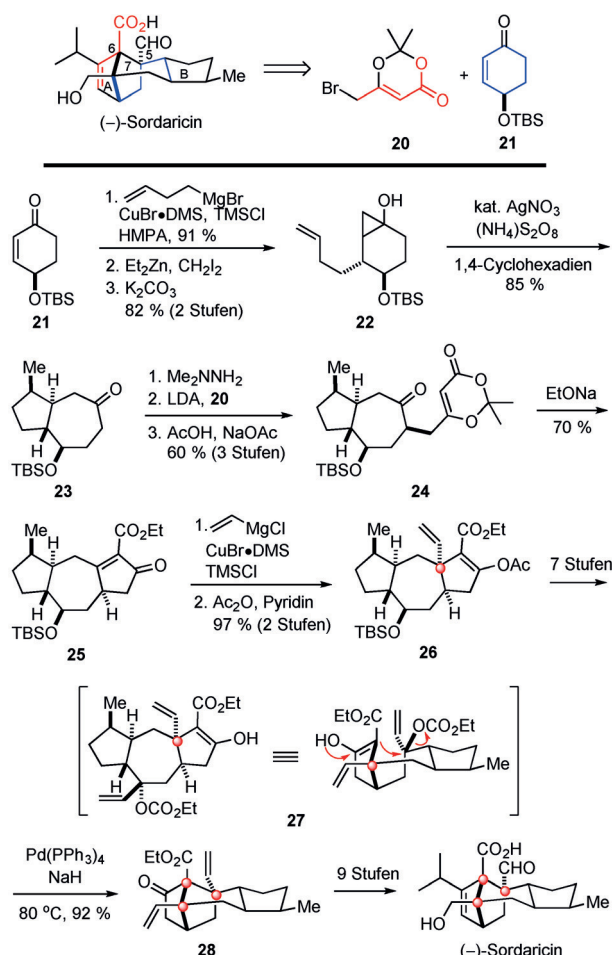
Nachfolgende Umwandlungen führten zu **19**, das, wie in der Kato-Synthese, bei 40 °C eine glatte intramolekulare Diels-Alder-Cycloaddition einging. Tatsächlich erfolgte eine langsame Cyclisierung sogar noch bei einer Temperatur von nur 10 °C.

Es ist bemerkenswert, dass die Diels-Alder-Cycloaddition des Allylalkoholäquivalents von **19** (anstelle des ungesättigten Esters) ungeachtet seiner ungünstigen HOMO-LUMO-Wechselwirkungen ebenfalls erfolgreich war. Allerdings musste die Reaktion in diesem Fall bei 100 °C durchgeführt werden. Die abschließende Verseifung lieferte (-)-Sordarin. Eine umfangreichere Untersuchung der Diels-Alder-Reaktion bei der Herstellung vereinfachter Sordarinintermediate wurde von Liang, Ciufolini und Mitarbeitern vorgelegt.^[16,23]

2.3. Die Narasaka-Synthese

Nachdem 2004 eine Totalsynthese von Sordarin und Sordarin in racemischer Form gelungen war,^[24] konnten Narasaka und Mitarbeiter 2006 eine optimierte, enantioselektive Synthese beider Substanzen vorlegen (Schema 3).^[25] Die entscheidende Reaktion bei dieser Synthese war eine Pd⁰-katalysierte intramolekulare nucleophile Verdrängung eines Allylcarbonats durch ein β -Ketoester-Enolat zur gleichzeitigen Generierung von zwei der drei benachbarten quartären Zentren in nur einer Stufe. Das enantiomerenreine Chiron **21**, hergestellt aus Chininsäure,^[26] wurde eingesetzt, um den Octahydroazulenonkern **23** über eine frei-radikalische Cyclisierung des Cyclopropylintermediats **22** zu bilden. Die Alkylierung des Dimethylhydrazonderivats von **23** mit dem Bromid **20** ergab das Keton **24**, das nach basenförderter Cyclisierung das tricyclische Intermediat **25** lieferte. Eine konjugierte Cuprataddition führte in guter Ausbeute zum ersten quartären Zentrum von **26** an C-7 in Form nur eines Epimers. Nach weiteren Umwandlungen wurde die Allylcarbonatzwischenstufe **27** einer modifizierten intramolekularen Tsuji-Trost-Allylierung unterzogen,^[27] aus welcher der Bicyclo[2.2.1]heptan-2-on-Kern **28** resultierte. Die Struktur wurde röntgenographisch bestätigt. Betrachtet man die sterische Umgebung der Reaktionspartner, erstaunt die 92-prozentige Ausbeute dieser Umsetzung. Bei der Untersuchung dieser Reaktion als eine mögliche Strategie zur Bildung des tetracyclischen Kerns von Sordarin stellte sich heraus, dass die Gegenwart einer stöchiometrischen Menge von NaH entscheidend war; ohne dieses war das Hauptprodukt infolge einer β -Hydrideliminierung das Dien. Es folgte eine Reihe von Standardstufen, um die Kernstruktur **28** in das (-)-Sordarin überzuführen. Die Autoren schlossen die Sordarinsynthese durch eine Glycosylierung ab.

Die drei Totalsynthesen von Sordarin umfassen die Verwendung enantiomerenreiner Ausgangsstoffe, die im Fall von Kato und Narasaka et al. außerdem einen guten Teil des Kohlenstoffgerüsts von Sordarin bereitstellten. Im Unterschied zu den Gruppen um Kato und Mander, die eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion zum Aufbau der beiden letzten benachbarten quartären Kohlenstoffatome heranzogen, nutzten Narasaka et al. eine Pd⁰-katalysierte intramole-



Schema 3. Synthese von Sordaricin durch Narasaka und Mitarbeiter. DMS = Dimethylsulfid, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

kulare Ringöffnung, um die beiden letzten quartären Zentren stereoselektiv zu generieren.

3. Vannusal A und Vannusal B

Stark Sauerstoff-haltige, marine Naturstoffe aus einer Gruppe strukturell einzigartiger Triterpene namens Vannusal A und Vannusal B (die sich nur im Vorhandensein oder Fehlen der Acetylgruppe an C-25 unterscheiden) wurden 1999 von Guella und Mitarbeitern^[28] als sekundäre Metaboliten aus den Stämmen Si121 und BUN3 der tropischen interstitiellen Ciliaten (Wimperntierchen) *Euplotes vannus* isoliert. Die Strukturermittlung mittels Massenspektrometrie, NMR-Spektroskopie und chemischer Umwandlungen ergab eine komplexe, steroidähnliche Struktur mit einem Gerüst aus 30 Kohlenstoffatomen; deren Anordnung besteht aus sieben Ringen mit 13 Stereozentren, darunter drei quartäre Kohlenstoffzentren, von denen zwei benachbart sind.^[29] Die Vannusale leiten sich biogenetisch vom Farnesylpyrophosphat ab, wobei Hemivannusal das Schlüsselintermediat ist, das durch eine intermolekulare Aldolreaktion (Dimerisierung) zum Vannusal B führt und dabei die benachbarten quartären Zentren aufbaut.^[28,30] Ungeachtet der verblüffen-

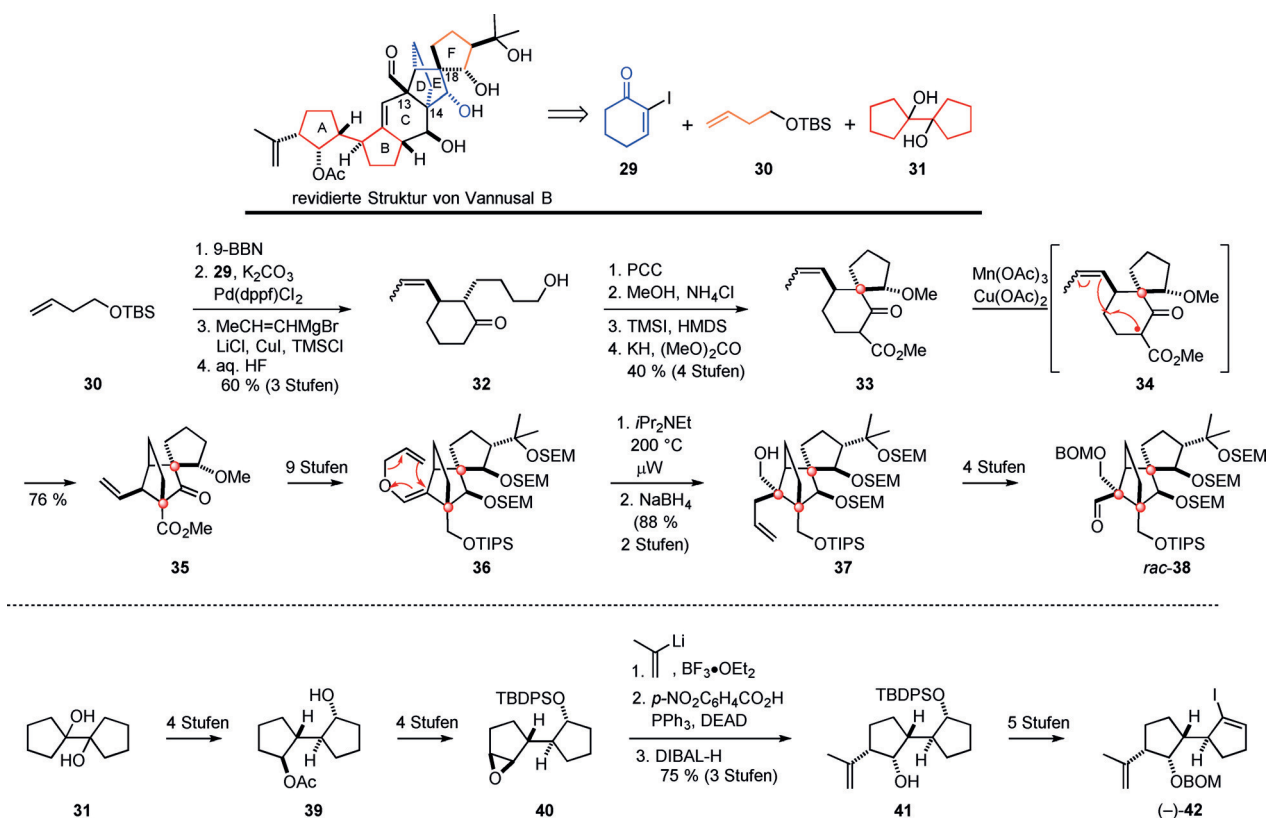
den und neuartigen Struktur ist bislang keine biologische Aktivität der Vannusale bekannt. Das anspruchsvollste Strukturmerkmal ist eine spiroanellierte Cyclopentanol-Norbornan-Untereinheit als Teil einer ungewöhnlich angeordneten Triterpenarchitektur. Die entscheidenden Stufen der Totalsynthese von Vannusal B durch Nicolaou und Mitarbeiter sollen in der Folge vorgestellt werden.

Die enantioselektive Totalsynthese von Vannusal B im Jahr 2010 bestätigte auch dessen absolute Konfiguration.^[29] Erst nach einer Reihe eleganter und sorgfältiger Untersuchungen, darunter die Synthese und Charakterisierung von nicht weniger als acht Diastereomeren, konnten die korrekte Struktur und die absolute Konfiguration von Vannusal B zweifelsfrei abgesichert werden.^[31] Die komplexe, aus 30 C-Atomen bestehende Gerüststruktur enthält sechs carbocyclische Ringe, von denen zwei spirocyclisch verknüpft sind, und wurde retrosynthetisch in zwei leicht zugängliche Ausgangsmaterialien zerlegt: das α -Iodocyclohexenon **29** und das TBS-geschützte 3-Butenol **30**, die den D-Ring (und den später zu bildenden F-Ring) repräsentieren. Aus dem Cyclopentandimer **31** resultieren die Ringe A und B (Schema 4).

Zur Konstruktion des „nordöstlichen“ Molekülteils wurden **29** und **30** unter Suzuki-Bedingungen gekuppelt. Dem folgten eine Cu-vermittelte Michael-Addition und eine Silylether-Entschützung unter Bildung des racemischen Alkohols **32**, der zum Aldehyd oxidiert wurde. Das entsprechende Dimethylacetal wurde in Gegenwart von TMSI cyclisiert und das Produkt weiter zum Spirocycus **33** funktionalisiert.^[32] Die frei-radikalische Cyclisierung mit $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ führte über eine Ein-Elektronen-Oxidation durch Mn^{III} (wie in **34**^[33] gezeigt), gefolgt von einer Cu^{II}-vermittelten Ein-Elektronen-Oxidation, zur Bildung der exocyclischen Vinylgruppe im Tricyclus **35**. Diese Reaktionsfolge führte mit kontrolliertem stereochemischem Verlauf zum ersten quartären Zentrum an C-14 in Ring E.^[32] Die weitere Synthese ergab den Allylvinylother **36**, der einer Mikrowellen-unterstützten Claisen-Umlagerung unterzogen wurde, gefolgt von einer Reduktion des resultierenden Aldehyds zum Alkohol **37**. Die Umsetzung, die in ausgezeichneter Ausbeute gelang, lieferte so das zweite, benachbarte quartäre Zentrum an C-13.^[31] Diese Umlagerung wurde durch die räumliche Orientierung der Ethanobrücke gesteuert. Das Intermediat **37** wurde weiter zum racemischen Baustein *rac*-**38** umgesetzt.^[31c]

Die Synthese des „südwestlichen“ Molekülteils von Vannusal B begann mit einer doppelten Dehydratisierung von **31**, gefolgt von einer doppelten Hydroborierung, einer Umwandlung in das Diacetat und einer enzymatischen Desymmetrisierung zum enantiomerenangereicherten Acetat **39**, das weiter zum Epoxid **40** modifiziert wurde (Schema 4).^[31a] Die regio- und diastereoselektive Epoxidöffnung mit 2-Propenyllithium, Inversion des resultierenden Alkohols unter Mitsunobu-Bedingungen und Spaltung des Esters ergaben den Alkohol **41**, der in den enantiomerenangereicherten Vinyljodidbaustein (–)-**42** überführt wurde.^[31a]

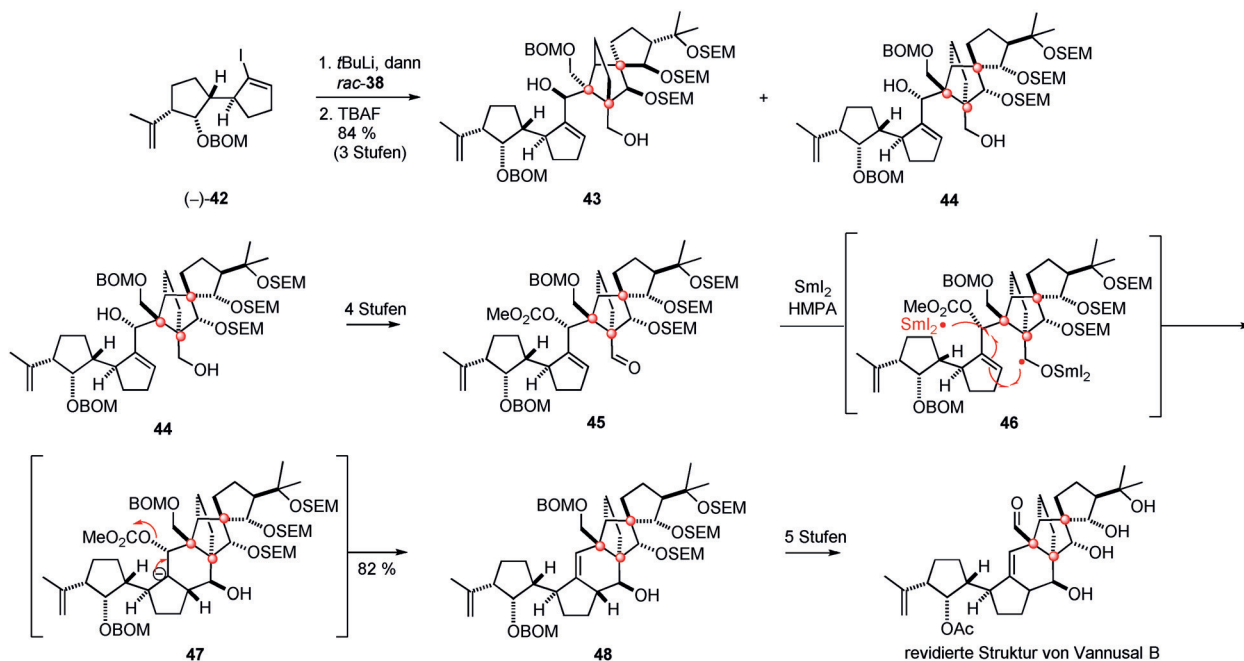
Transmetallierung des Vinyljodids (–)-**42** und Addition an den racemischen Aldehyd *rac*-**38**, gefolgt von einer chromatographischen Diastereomerentrennung sowie TIPS-Entschützung, lieferten in guter Ausbeute und im Verhältnis 1:1



Scheme 4. Synthese von Vannusal-B-Intermediaten durch Nicolaou und Mitarbeiter. 9-BBN = 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan, BOM = Benzyloxymethyl, DEAD = Diethylazodicarboxylat, DIBAL-H = Diisobutylaluminiumhydrid, dppf = 1,1'-Bis(diphenylphosphanyl)ferrocen, HMDS = 1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazan, μW = Mikrowellen, PCC = Pyridiniumchlorochromat, SEM = Trimethylsilylethoxymethyl, TBDPS = *tert*-Butyldiphenylsilyl, TIPS = Triisopropylsilyl.

die Alkohole **43** und **44** (Schema 5).^[31c] Ein ausführlicher Vergleich der Produkte aus anderen Diastereomeren mit dem natürlichen Vannusal B ergab, dass nur die zu **44** gehörenden

Daten den spektroskopischen Merkmalen des „nordöstlichen“ Molekülteils entsprachen; dieses Isomer wurde daher zu **45** weiterverarbeitet. Die SmI₂-vermittelte^[34] Cyclisierung



Scheme 5. Abschluss der Synthese der revidierten Vannusal-B-Struktur durch Nicolaou und Mitarbeiter. TBAF = Tetra-*n*-butylammoniumfluorid.

über das Ketylradikal **46** und den anionischen Hexacyclus **47** durch zwei Ein-Elektronen-Reduktionen sowie eine Carbo-nateliminierung führten in guter Ausbeute zu **48** in Form eines einzelnen Diastereomers. Weitere Stufen endeten schließlich beim synthetischen Vannusal B, das sich als identisch mit der vorgeschlagenen Struktur erwies (Schema 5).

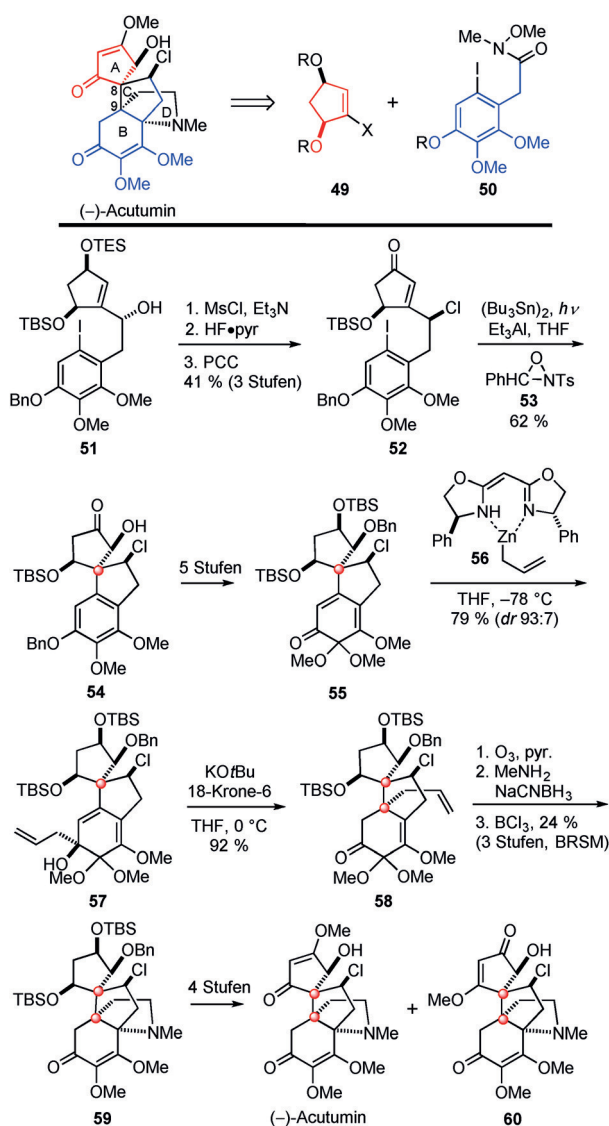
Ein erwähnenswertes Merkmal der Nicolaou-Synthese von Vannusal B und seinen Diastereomeren ist eine Suzuki-Kupplung und Cuprataddition, aus denen selektiv das *trans*-Produkt **32** resultiert; diese Strategie wurde später zu einer katalytischen asymmetrischen Drei-Komponenten-1,4-Additions-/Aldolreaktion weiterentwickelt.^[35] Weitere bemerkenswerte Bestandteile der Synthese sind die Spirocyclisierung sowie die Mn- und Cu-vermittelte frei-radikalische Cyclisierung zur hochkomplexen Spirocyclopentanol-Norbornan-Untereinheit. Beachtenswert sind zu guter Letzt auch Selektivität und Wirkungsgrad der SmI_2 -vermittelten Cyclisierung und Eliminierung, die den Aufbau der Kernstruktur von Vannusal komplettieren.

4. Acutumin

Acutumin, ein Chlor-haltiges Alkaloid aus der Familie der Hasubanane, wurde 1929 durch Goto und Sudzuki^[36] als Nebenbestandteil aus der pharmazeutischen Nutzpflanze *Sinomenium acutum* isoliert. Seine Struktur, die beinahe fünfzig Jahre später von Tomita und Mitarbeitern^[37] röntgenographisch ermittelt wurde, enthält ein stark Sauerstoff-haltiges, tetracyclisches Gerüst mit vier benachbarten stereogenen Kohlenstoffatomen, von denen zwei quartär sind. Weitere interessante Strukturmerkmale sind eine spiroanellierte Cyclopentenon-Chlorcyclopentan-Untereinheit als Teil eines oxidierten Hexahydroindolings sowie ein Azapropellankern. Es wird angenommen, dass Acutumin biosynthetisch aus zwei Einheiten Tyrosin resultiert, die in der Folge in eine tetracyclische Zwischenstufe überführt werden, die dem Acutumin eng verwandt ist.^[38] Acutumin ist für seine analgetischen Eigenschaften bekannt und soll selektiv die Vermehrung (humaner) T-Zellen hemmen und möglicherweise gedächtnis-fördernde Wirkung haben.^[39] Zwei Totalsynthesen von Acutumin, denen vollständig verschiedene Strategien zugrunde liegen, sind entwickelt worden.

4.1. Die Castle-Synthese

Die erste enantioselektive Synthese von (–)-Acutumin wurde von Castle und Mitarbeitern 2009 vorgelegt (Schema 6).^[40,41] Die entscheidende Reaktion, die zu einer hoch stereoselektiven Spiroanellierung und der Bildung des ersten der beiden quartären Zentren (desjenigen an C-8) führt, beruht auf einem radikalisch-polaren Mechanismus (radical–polar crossover).^[42] Die Retrosynthese der komplexen tetracyclischen Struktur veranlasste Castle und Mitarbeiter, das leicht zugängliche, enzymatisch desymmetrisierte Chiron **49** und das Aryliodid **50** als geeignete Ausgangsmaterialien für die Synthese von **51** auszuwählen, das im Anschluss unter Konfigurationsumkehr in das Allylchlorid **52**



Scheme 6. Synthese von Acutumin durch Castle und Mitarbeiter. BRSM = basierend auf zurückgewonnener Ausgangsverbindung, Ms = Methansulfonyl, Pyr = Pyridin, TES = Triethylsilyl, Ts = Toluol-4-sulfonyl.

umgewandelt wurde. Umsetzen mit Hexabutyldistannan unter Photolysebedingungen (Bestrahlung durch eine Sonnenlichtlampe) und Abfangen der resultierenden α -Ketoradikalzwischenstufe mit dem Davis'schen Oxaziridinreagens **53**^[43] führten zum spirocyclischen Produkt **54** als Hauptstereoisomer. Weitere Reaktionsstufen führten zum Chinon **55**, das stereoselektiv mit dem Nakamura-Reagens **56**^[44] zu **57** allyliert wurde. Umsetzen des Allylalkohols **57** mit KOtBu und 18-Krone-6 lieferte das Oxy-Cope-Produkt **58**, wodurch das zweite quartäre Kohlenstoffzentrum an C-9 generiert wurde. Die oxidative Spaltung der allylischen Doppelbindung, gefolgt von einer reduktiven Aminierung und Umsetzung mit BCl_3 , bewirkte eine Lewis-Säure-geförderte Cyclisierung zu **59**. Weitere Stufen führten zum Acutumin und seinem Enoltherregioisomer **60**.

Erwähnenswerte Aspekte der Castle-Synthese von (–)-Acutumin sind die intramolekulare, durch Zinnradikale ver-

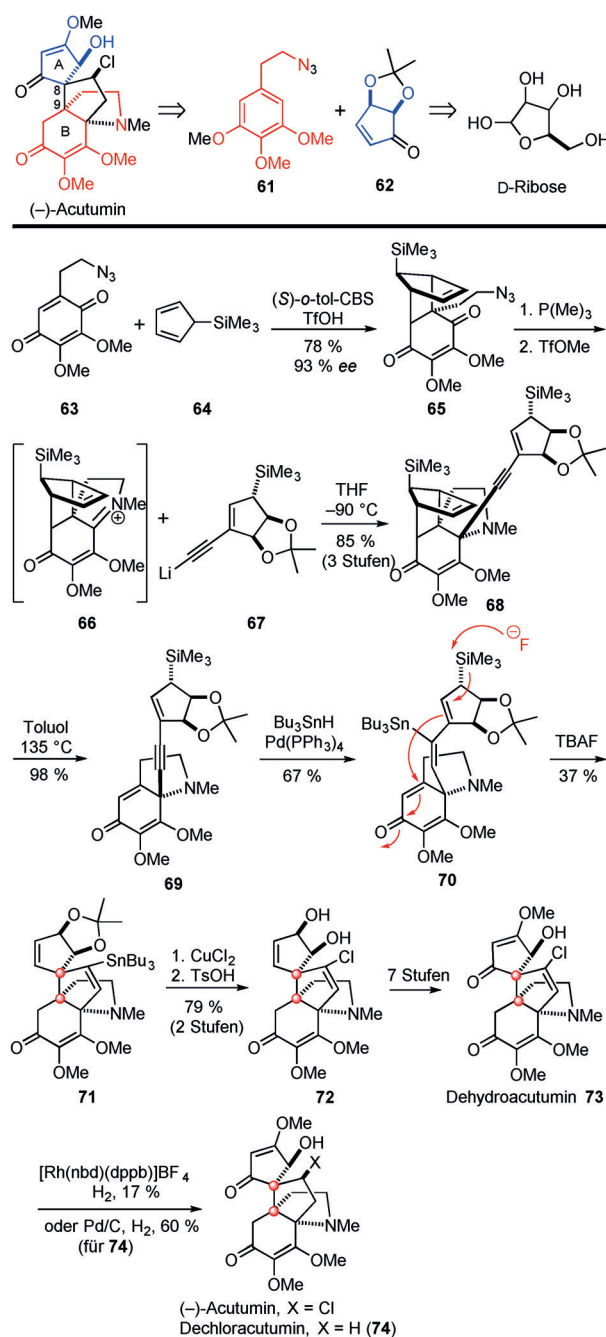
mittelte konjugierte Addition eines Aryliodids an ein Cyclopentanon und die In-situ-Hydroxylierung mit hoher Stereoselektivität, die das ungewöhnliche spirocyclische Strukturmotiv aufbauen. Ein weiteres besonderes Merkmal ist die Entstehung eines stark überfrachteten benachbarten quartären Zentrums auf der Grundlage einer anionisch beschleunigten Oxy-Cope-Umlagerung, die mit 92 % Ausbeute selbst bei 0 °C vonstatten geht. Da keine direkte konjugierte Addition einer Allylgruppe mit Modellverbindungen gelang, wurde dies auch im Rahmen der Totalsynthese nicht versucht. Die erfolgreiche Implementierung der anionischen Oxy-Cope-Umlagerung zur Synthese von **58** mit dem zweiten quartären Kohlenstoffzentrum erwies sich als sehr willkommene Alternative. Die detaillierte Diskussion der Acutumin-Synthese durch Castle und Mitarbeiter^[41] vermittelt weitergehende Einblicke in die verschiedenen dabei genutzten Strategien.^[45]

4.2. Die Herzon-Synthese

Die retrosynthetische Zerlegung von Acutumin in Untereinheiten, die die Ringe A und B repräsentieren, führte Herzon und Mitarbeiter^[46] zu dem aus D-Ribose leicht in Gramm-Mengen zugänglichen, enantiomerenangereicherten Cyclopentenon **62** und dem aromatischen Azid **61** als geeigneten Ausgangsverbindungen (Schema 7).

Die intermolekulare Diels-Alder-Reaktion des Chinons **63** mit dem Trimethylsilylcyclopentadien **64** in Gegenwart des Triflatsalzes des Corey-Bakshi-Shibata (CBS)-Oxazaborolidin-Reagens^[47] lieferte mit ausgezeichneter Enantioselektivität das *endo*-Produkt **65**.^[48] Die Umwandlung zu einem Amin mithilfe einer Staudinger-Reaktion, gefolgt von einer N-Methylierung, ergab die Iminiumzwischenstufe **66**, die mit dem Lithiumacetylid **67** (aus **61** in vier Stufen hergestellt) unter Bildung des 1,2-Addukts **68** zur Reaktion gebracht wurde. **68** entstand in ausgezeichneter Ausbeute als einzelnes Diastereomer. Die thermische Extrusion von Silylcyclopentadien lieferte das Retro-Diels-Alder-Produkt **69** in einer bemerkenswerten Ausbeute von 98 %. Eine Pd-katalysierte Hydrostannylierung führte zum Vinylstannan **70**, das infolge einer Umsetzung mit TBAF eine intramolekulare konjugierte Addition gemäß dem Hosomi-Sakurai-Verfahren^[49] auslöste, woraus das spirocyclische Intermediat **71** in Form eines einzelnen Diastereomers hervorging. Hiedurch konnten die benachbarten quartären Zentren an C-8 und C-9 hoch stereoselektiv in einer einzigen Syntheseoperation gebildet werden. Zugabe von Kupferdichlorid förderte die glatte Destannylierung, und nachfolgende Umsetzung mit *p*-Toluolsulfonsäure führte zum tetracyclischen Vinylchlorid **72**. Die Einstellung der Oxidationsstufe dieser Verbindung über mehrere Stufen hinweg lieferte Dehydroacutumin (**73**). Die Rh-katalysierte homogene Hydrierung ergab Acutumin und die Reduktion mit Pd/C und H₂ das (–)-Dechloracutumin (**74**).

Die zum Acutumin führenden Ansätze von Castle und Herzon gingen beide von enantiomerenreinen Chironen aus, sodass die relativen wie absoluten Konfigurationen bei diesen Synthesen früh festlagen. Die Strategien für die entscheidenden Spiroanellierungen unterscheiden sich jedoch sehr



Schema 7. Synthese von Acutumin durch Herzon und Mitarbeiter. CBS = Corey-Bakshi-Shibata-Oxazaborolidin-Reagens, dppb = 1,1'-Bis(diphenylphosphanyl)butan, nbd = 2,5-Norbornadien, TsOH = *p*-Toluolsulfonsäure, TfOH = Trifluormethansulfonsäure, *o*-tol = *o*-Tolyl.

deutlich. Castle et al. nutzten einen photochemisch induzierten und hoch stereoselektiven radikalisch-polaren Mechanismus. Herzon et al. hatten dagegen bei der Generierung der beiden benachbarten quartären Kohlenstoffzentren von Acutumin Erfolg mit einer intramolekularen konjugierten Kaskadenreaktion, die durch einen Angriff von Fluorid an einer distalen Trimethylsilylgruppe in Gang gesetzt wurde. Während bei der Herzon-Synthese D-Ribose die Quelle für die Hydroxygruppe des Rings A war, verließen sich Castle

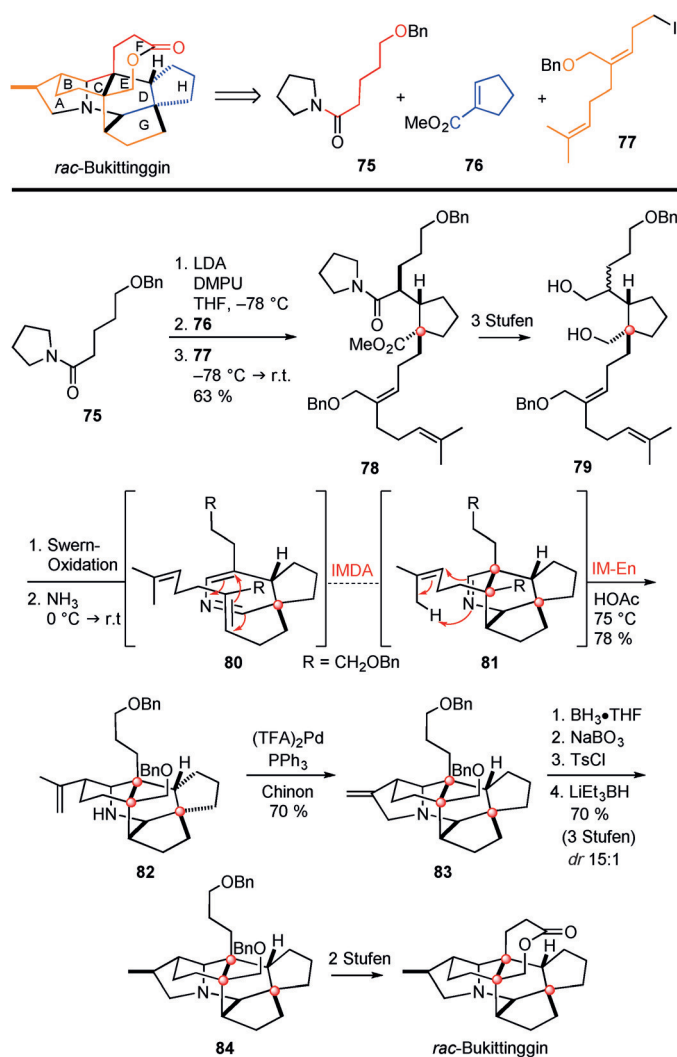
et al. auf eine stereoselektive Hydroxylierung. Weiterhin ist von Interesse, wie und wann im Verlauf der beiden Synthesen das Chloratom eingeführt wurde.

5. Bukittinggin

Ein Lacton-haltiges Alkaloid aus der *Daphniphyllum*-Familie namens Bukittinggin wurde 1990 von Arbain und Mitarbeitern^[50] als eine Hauptkomponente aus Blättern und Zweigen von *Sapium baccatum* isoliert. Die von Gibbons und Trotter^[51] röntgenographisch ermittelte Molekülstruktur zeigt ein heptacyclisches Gerüst mit neun benachbarten stereogenen Kohlenstoffatomen, von denen zwei einander benachbart und quartär sind. Ein weiteres ungewöhnliches Merkmal des azapolycyclischen Gerüsts ist das Vorhandensein einer δ -Lacton- und einer Octahydroindolizidin-Untereinheit mit einem Methylsubstituenten. Infolge der engen Strukturverwandtschaft mit den *Daphniphyllum*-Alkaloiden^[52] wird angenommen, dass sich Bukittinggin biosynthetisch vom Squalendialdehyd ableitet, das seinerseits aus DL-Mevalonsäure entsteht.^[53,54] Es ist für seine entzündungshemmende Wirkung bekannt, wobei der Wirkungsmechanismus dem der Acetylsalicylsäure ähnlich sein soll.^[55] Die Strategie für die Totalsynthese von Bukittinggin war von einem vorherigen Ansatz der Heathcock-Gruppe zur Synthese der pentacyclischen Secodaphniphyllin-Alkaloide inspiriert.^[54]

Die erste Synthese von racemischem Bukittinggin wurde von Heathcock und Mitarbeitern als Teil ihrer Untersuchungen zur Synthese diverser, verwandter *Daphniphyllum*-Alkaloide veröffentlicht.^[56] Sie wählten das Amid **75** (Teil des Lactonrings F), Cyclopentenylmethylester **76** (Ring H) und Homogeranyliodid **77** (ein Teil des Rings G) als leicht zugängliche Bausteine (Schema 8).

Sequenzielle Deprotonierung des Amids **75** mit LDA, gefolgt von einer Michael-Reaktion mit dem α,β -ungesättigten Ester **76** und dem Abfangen des gebildeten Amidlenols mit dem Iodid **77**, ergab in einer Syntheseoperation den racemischen Allylether **78** in einer Gesamtausbeute von 63 %. Andere Stereoisomere sowie nichtalkylierte Michael-Produkte wurden in Ausbeuten von 13 % bzw. 20 % erhalten. Ein Versetzen mit DMPU als Additiv war notwendig, um die Menge an weiteren Nebenprodukten infolge einer Reduktion des Iodids **77** zu vermindern. Eine sequenzielle Reduktion der Ester- und der Amidfunktion von **78** lieferte das Diol **79** als Ausgangspunkt für eine Eintopf-Tetracyclisierung. Der Swern-Oxidation von **79** zum entsprechenden Dialdehyd und der Bildung des Dihydropyridins **80** durch Zugabe von Ammoniak folgte eine biomimetische Kaskadenreaktion in Gegenwart von Essigsäure bei 75 °C. Die erste Stufe war dabei eine intramolekulare Hetero-Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf zwischen dem 2-Azadien und der inneren Doppelbindung der Geranyl-Seitenkette, wobei sich das Imin **81** bildete.^[54] Bei der zweiten Stufe der Reaktionskaskade führte eine intramolekulare formale En- oder Aza-Prins-Reaktion des Imins **81** zu einem Ringschluss, aus dem der Ring B des racemischen Pentacyclus **82** in hoher Ausbeute in Form nur eines Diastereomers hervorging. (Anmerkung: Die Hetero-Diels-Alder- und En-Reaktion können



Schema 8. Synthese von Bukittinggin durch Heathcock und Mitarbeiter. DMPU = 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2-pyrimidinon, IM-En = intramolekulare En-Reaktion, IMDA = intramolekulare Diels-Alder-Reaktion, TFA = Trifluoressigsäure.

auch von den protonierten Pyridinium- oder Iminiumspezies ausgehen.) Der Ring A wurde durch eine Pd^{II}-katalysierte oxidative Cyclisierung von **82** zum Hexacyclus **83** als einzelnes Diastereomer in guter Ausbeute gebildet. Nach dem unabhängig voneinander von den Gruppen um Trost und Hegedus^[57] ausgearbeiteten Mechanismus wird zunächst ein π -Allylkomplex gebildet, der vom internen Amin unter Bildung des anellierten Octahydroindolizidins **83** angegriffen wird. Normalerweise sind nichtaromatische Amine koordinativ stark an Palladium gebunden und infolgedessen nicht hinreichend nucleophil, um Reaktionen dieses Typs einzugehen. Eine derartige koordinative Bindung mag im Fall des sekundärenamins in **82** wegen der sterischen Überfrachtung von geringerer Bedeutung sein. Eine Reihe von Hydrierungsmethoden, wie die Diimidreduktion, erwiesen sich als problembehaftet und ergaben **84** nur mit moderater Diastereoselektivität. Alternativ dazu führte ein Hydroborierungs/Oxidations-Verfahren mit **83** zum gewünschten primären Alkohol, der in das Tosylat überführt wurde, das anschließend

mit Triethylborhydrid in sehr guter Ausbeute und Diastereoselektivität zu **84** reduziert werden konnte. Entfernen der Benzylschutzgruppen und nachfolgende Oxidation des resultierenden 1,4-Diols mit dem Fétizon-Reagens^[58] ergaben racemisches Bukittinggin als einzelnes Regioisomer.

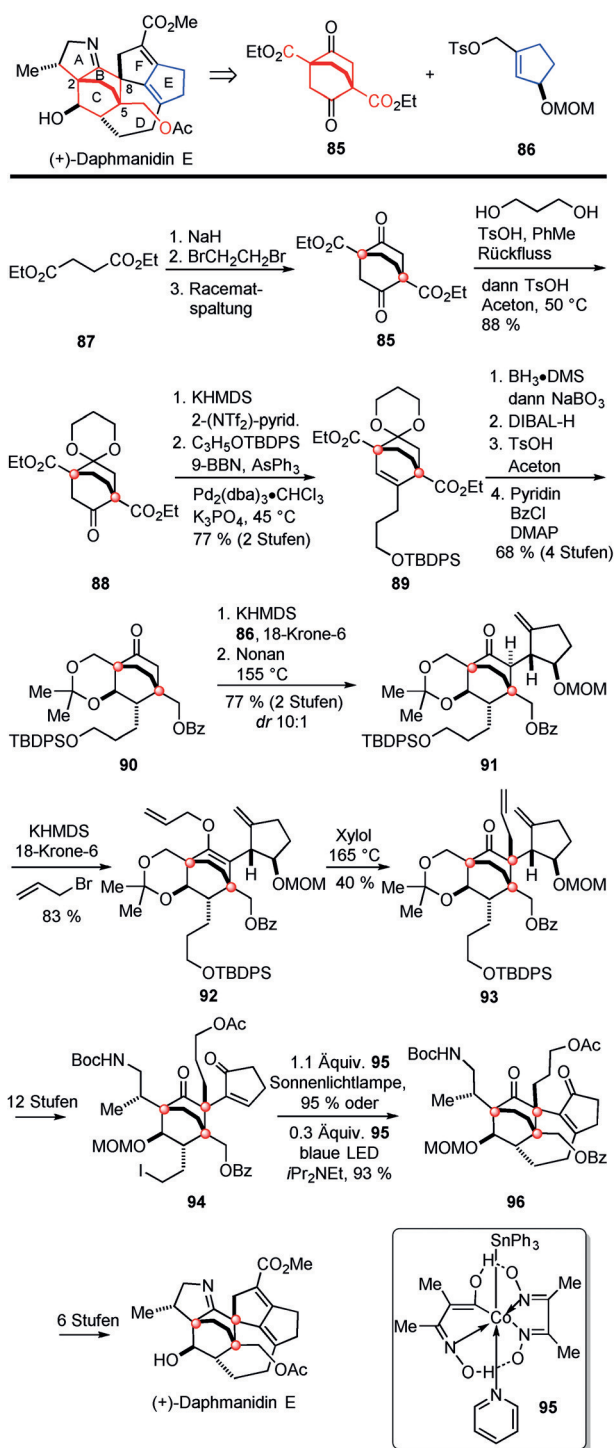
Ein wichtiges Merkmal der Heathcock-Synthese ist die Sequenz aus Michael-Reaktion und Alkylierung zum Zusammenfügen aller notwendigen Kohlenstoffatome in einer einzigen Syntheseoperation zu einem einzelnen Diastereomer. Am bemerkenswertesten ist die biomimetische Eintopf-kaskadenreaktion zur Herstellung des Pentacyclus **82** aus **79** über eine Hetero-Diels-Alder-Reaktion zum Aufbau der benachbarten quartären Stereozentren von Bukittinggin. Unter Übertragung dieser biomimetischen Strategie waren Heathcock und Mitarbeiter in der Lage, eine große Anzahl verwandter *Daphniphyllum*-Alkaloide zu synthetisieren.^[54]

6. Daphmanidin E

Eine neue, durch das Daphmanidin E repräsentierte Klasse hexacyclischer *Daphniphyllum*-Alkaloide wurde 2006 von Kobayashi und Mitarbeitern aus den Blättern von *Daphniphyllum teijsmanni* isoliert.^[52e,59] Die durch NOESY-Spektroskopie und eine modifizierte Mosher-Methode ermittelte Molekülstruktur enthält ein hexacyclisches Ringsystem mit sechs benachbarten stereogenen Kohlenstoffatomen, von denen drei quartär sind, zwei davon direkt benachbart. Ein anderes auffälliges Strukturmerkmal ist der Bicyclo[2.2.2]octan-Kern, der von einem anellierten Dihydropyrrol- und einem Decahydrocyclopentazulen-Ring umgeben ist. Da es ein Mitglied der Familie der *Daphniphyllum*-Alkaloide^[52] ist, wird angenommen, dass Daphmanidin E biosynthetisch aus Squalendialdehyd hervorgeht.^[53,54] Daphmanidin E zeigt eine moderate vasorelaxierende Wirkung.^[52e,59]

Die bislang einzige Totalsynthese von (+)-Daphmanidin E wurde 2011 von Weiss und Carreira publiziert (Schema 9).^[60] Die Retrosynthese führte zu den leicht verfügbaren Ausgangsverbindungen Bicyclo[2.2.2]octan **85**, das den Ringen B und C entspricht und zwei quartäre Zentren mit C_2 -Symmetrie zur Verfügung stellt, sowie dem Cyclopenten **86**, das den Ring E liefert.

Diethylsuccinat (**87**) wurde mithilfe zweier Claisen-Kondensationen mit 1,2-Dibromethan in den racemischen β -Ketoester **85** überführt. Chromatographische Racematspaltung der jeweiligen diastereomeren Hydrazone von **85** oder enzymatische Verseifung der Ester^[61] ergab die enantiomerenangereicherte Variante von **85**. Infolge ihrer Symmetrie sind die Carbonylgruppen in **85** homotop, und eine von ihnen konnte selektiv zum Monoketon **88** funktionalisiert werden, das nach der Bildung des Enoltriflats und Suzuki-Kupplung das Olefin **89** lieferte. Stereokontrollierte Hydroborierung mit nachfolgender Reduktion, Acetalisierung und Anbringen von Benzylschutzgruppen führte zu **90**. Enolat-O-Alkylierung von **90** mit Cyclopententriylat **86** und anschließende Claisen-Umlagerung lieferten in guter Ausbeute und mit hoher Diastereoselektivität das Keton **91**. Die Bildung des Enolats mit KHMDS und Umsetzung mit Allylbromid führten zum Allylvinylether **92**. Das zweite quartäre Zentrum, an C-8, wurde



Schema 9. Synthese von Daphmanidin E durch Carreira und Weiss. Boc = *tert*-Butoxycarbonyl, Bz = Benzoyl, dba = *trans,trans*-Dibenzylidenacetone, DMAP = 4-Dimethylaminopyridin, KHMDS = Kaliumhexamethyldisilazid.

nachfolgend mit einer weiteren Claisen-Umlagerung zum Produkt **93** aufgebaut; dieses wurde in moderater Ausbeute in Form eines einzelnen Diastereomers gebildet. Die weitere Funktionalisierung von **93** ergab **94**, das eine β -Iodethyl-Seitenkette trägt, was die Voraussetzungen für den Ringschluss zum siebengliedrigen Ring D schuf. Die neuartige Alkyl-

Heck-Cyclisierung zum Tetracyclus **96** ließ sich unter Bestrahlung mit einer Sonnenlichtlampe oder einer blauen LED mit einer stöchiometrischen oder einer katalytischen (dies erforderte eine äquimolare Menge Hünig-Basis, Diisopropylethylamin) Menge an Cobaloxim **95**^[62] durchführen. In Folgeschritten entstanden durch eine Aldolreaktion und eine Keton-Amin-Kondensation die Ringe F und A. Abschließende Schutzgruppenmanipulationen vervollständigten die erste Totalsynthese von (+)-Daphmanidin E.

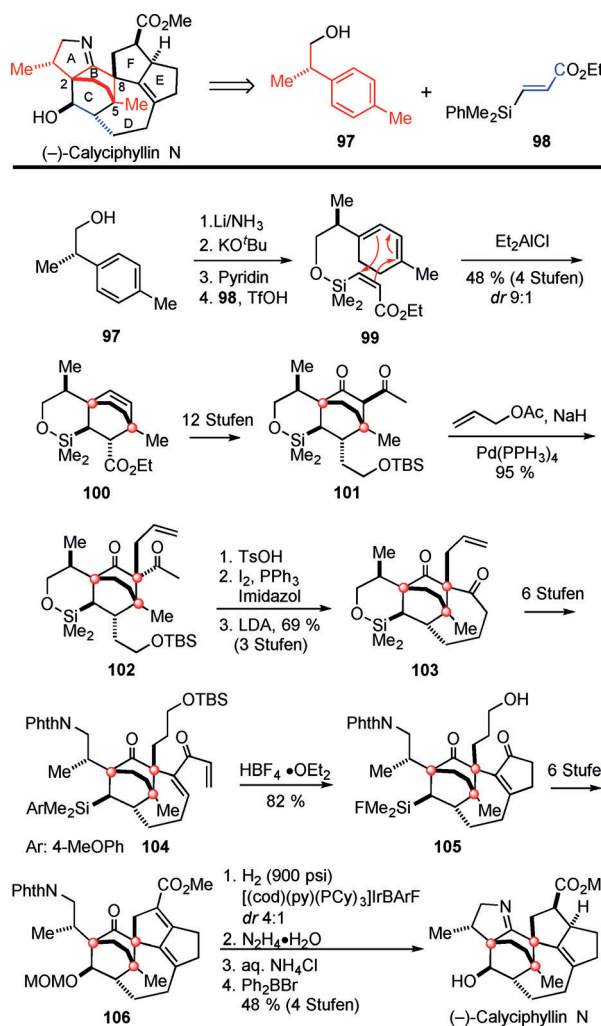
Ein Merkmal der Carreira-Synthese von Daphmanidin E ist der frühe Aufbau der beiden quartären Zentren im Bicyclo[2.2.2]octankern in nur einer Stufe und mit geeigneten Substituenten für eine weitergehende Funktionalisierung. Des Weiteren wurden zwei Claisen-Umlagerungen mit sehr guten Diastereoselektivitäten durchgeführt, zuerst, um den Ring E mit den Kernuntereinheiten B/C zu verknüpfen, anschließend zum Aufbau des zweiten quartären Zentrums an C-8. Schließlich wurde der siebengliedrige Ring D mit bemerkenswerter Effektivität unter milden Bedingungen durch eine Co-katalysierte Alkyl-Heck-Cyclisierung bei Bestrahlung mit sichtbarem Licht erreicht.

7. Calyciphyllin N

Calyciphyllin N, ein weiteres Mitglied der Daphmanidin-Familie vom Typ A, wurde 2008 von Kobayashi und Mitarbeitern aus den Blättern von *Daphniphyllum calycinum* isoliert. Die Struktur wurde durch NOESY-Spektroskopie aufgeklärt.^[63] Calyciphyllin N hat die gleichen Gerüstmerkmale wie Daphmanidin E. Lediglich der Ring F ist hier nicht ungesättigt; außerdem findet sich beim Calyciphyllin N an dem quartären Kohlenstoffatom, an dem die Ringe B/C und D zusammenstoßen, eine CH₂OAc-Gruppe anstelle des Methylsubstituenten im Daphmanidin E. Von den acht stereogenen Kohlenstoffatomen sind sechs einander benachbart, zwei sind nebeneinander liegende quartäre Zentren; ein weiteres quartäres Zentrum verbindet die Ringe B/C und A miteinander.

Die erste enantioselektive Totalsynthese von (–)-Calyciphyllin N wurde 2014 von Smith und Shvartsbart publiziert (Schema 10).^[64] Im Unterschied zur Daphmanidin-E-Synthese der Gruppe von Carreira, die von einem Bicyclo[2.2.2]octankern ausging, zerlegten Smith und Shvartsbart die komplexe hexacyclische Struktur retrosynthetisch in den leicht verfügbaren enantiomerenangereicherten Alkohol **97**, der formal den Ring B sowie sämtliche Kohlenstoffatome einschließlich des die Methylgruppe tragenden Stereozentrums von Ring A repräsentiert. Der andere Baustein war der α,β -ungesättigte Silylester **98**, der eine C₃-Einheit als Teil von Ring B bereitstellen sollte.

Birch-Reduktion von **97** und anschließende Alkylierung des Hauptcyclohexadienisomers mit dem von **98**^[65] abgeleiteten Silyltriflat führten zu dem Silicium-modifizierten Trien **99**. Eine thermische intramolekulare Diels-Alder-Reaktion ergab sämtliche möglichen Diastereomere des Tricyclus **100**, der das Methyl-haltige quartäre Zentrum an C-5 enthält. Im Unterschied dazu lieferte die durch Et₂AlCl geförderte Cyclisierung **100** mit guter Diastereoselektivität (9:1), vermutlich



Scheme 10. Synthese von Valciphyllin N durch Smith und Shvartsbart. BARF = Tetrakis[3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]borat, cod = Cycloocta-1,5-dienyl, Cy = Cyclohexyl, py = Pyridyl.

wegen der räumlichen Orientierung der Methylgruppe, die einen Angriff von entgegengesetzten Seiten her ermöglicht. Die weitere Funktionalisierung lieferte das β -Diketon **101**, das mit einer Tsuji-Trost-Reaktion zu **102** C-allyliert werden konnte,^[66] wobei an C-8 in ausgezeichneter Ausbeute das zweite quartäre Zentrum in Form eines einzelnen Stereoisomers generiert wurde. Der siebengliedrige Ring D wurde unter Einsatz von LDA durch eine transannuläre Enolalkylierung unter Bildung des Tetracyclus **103** generiert, der nach weiteren Reaktionsstufen zum Dienon **104** führte. Nazarov-Cyclisierung und Protodesilylierung des Silicium-haltigen Teils erfolgten in einem Arbeitsgang mit HBF₄·OEt₂; daraus ging der Tetracyclus **105** hervor.^[67,68] Die Cyclisierung zum Pentacyclus **106** gelang wie bei der Daphmanidin-E-Synthese von Carreira et al. durch eine intramolekulare Aldolreaktion. Die beiden verbleibenden Stereozentren in den Ringen E und F wurden durch eine selektive 1,4-Reduktion mit einem modifizierten kationischen Crabtree-Katalysator auf Ir-Basis aufgebaut. Die Reaktion ergab ein Diastereomergemisch im Verhältnis 4:1 zugunsten des gewünschten Isomers.^[69] Hydrazinolyse der Phthalimidgruppe, Bildung des

Imins und Spaltung der MOM-Gruppe vervollständigten diese Totalsynthese von (–)-Calyciphyllin N.

Ein erwähnenswertes Merkmal der Smith-Synthese von (–)-Calyciphyllin N ist eine diastereoselektive (substratgesteuerte) intramolekulare Diels-Alder-Reaktion mit einem Silicium-modifizierten Dienophil, die das Bicyclo[2.2.2]octanmotiv mit zwei quartären Zentren lieferte. Bemerkenswert sind auch die Tsuji-Trost-C-Allylierung zur Konstruktion des zweiten nachbarständigen quartären Zentrums (ungeachtet der sterisch stark gedrängten Verhältnisse an der verbrückten Kern-Untereinheit) sowie eine transannulare Enolalkylierung zum Aufbau eines siebengliedrigen Ringes. Die Nazarov-Cyclisierung und eine diastereo- sowie chemoselektive Hydrierung eines konjugierten Dienesters sind weitere Höhepunkte.

8. Bilobalid

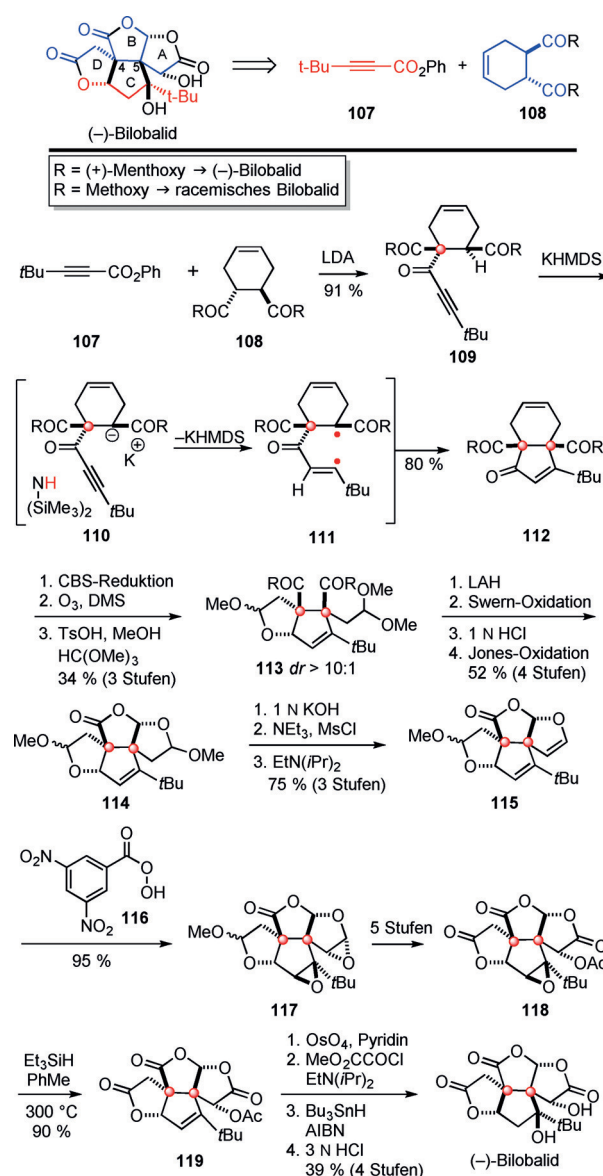
Ein Terpenoid mit einer *tert*-Butylgruppe aus der Familie der Ginkgolide namens Bilobalid wurde 1971 von Nakanishi et al.^[70] aus *Ginkgo-biloba*-Extrakten isoliert. Die Struktur des tetracyclischen C-15-Trilactons, die spektroskopisch ermittelt wurde, enthält sechs stereogene Kohlenstoffatome, von denen zwei benachbart und quartär sind. Eine strukturelle Besonderheit dieser Klasse von Ginkgoliden ist die *tert*-Butylcarbinolgruppe. Die Bilobalide entstehen biosynthetisch durch partiellen Abbau der verwandten Ginkgolide, die ihrerseits aus Geranylgeranylpyrophosphat gebildet werden, das aus der Kondensation von Isopentenylpyrophosphat mit Dimethylallylpyrophosphat resultierte.^[71,72] Ginkgo-Bäume haben in der chinesischen Volksmedizin eine lange Tradition. Auch in einigen europäischen Ländern werden Extrakte der Pflanze zur Behandlung cerebrovaskulärer und peripherer Durchblutungsprobleme eingesetzt.^[73] Ginkgolide wirken als Inhibitoren des Plättchen-Aktivierungs-Faktors (PAF; Syn. Thrombocytenaggregationsfaktor).^[71,72] Darüber hinaus wird dem Bilobalid eine neuroprotektive Wirkung zugeschrieben.^[74] Außerdem soll es ein negativer allosterischer Modulator einiger GABA-Rezeptorsubtypen sein.^[75] Es gibt bisher zwei Totalsynthesen von Bilobalid, denen vollständig verschiedene Strategien für den Aufbau der benachbarten quartären Zentren zugrundeliegen.

8.1. Die Corey-Synthese

Die einzige enantioselektive Synthese von (–)-Bilobalid stammt von Corey und Su aus dem Jahr 1988.^[76] Sie basiert auf einer Strategie, die ein Jahr zuvor bei der Synthese racemischer Naturstoffe zum Einsatz gekommen war.^[77] Die Analyse der tetracyclischen Struktur führte Corey und Su zum Alkin **107** und dem (+)-*trans*-1,2-Cyclohexendicarbonsäuredimethoxyester (Chiron **108**) als Ausgangsmaterialien, die in ein bicyclisches Intermediat eingehen konnten, das sämtliche erforderlichen Kohlenstoffatome der Zielverbindung enthalten sollte (Schema 11). Von Interesse ist, dass das Chiron **108** keine Überlappung mit irgendeinem der Ringe im Bilobalid erkennen lässt. Das Alkin **107**^[78] würde schließlich

ein Segment des C-Rings beisteuern, während das Chiron **108** der Ursprung der benachbarten quartären Kohlenstoffatome wäre, dies allerdings erst nach einigen funktionellen Anpassungen.

Bei der enantioselektiven Synthese von (–)-Bilobalid wurde **108** durch die Diels-Alder-Reaktion von Butadien mit dem (+)-Mentholdiester der Fumarsäure, nach Yamamoto et al. durch Diisobutylaluminiumchlorid katalysiert, hergestellt.^[79] Das erste quartäre Zentrum, an C-4, wurde durch Reaktion des Monolithiumenolats von **108** mit **107** zum Claisen-Produkt **109** diastereoselektiv erzeugt. Bemerkenswerterweise (und ungeachtet starker sterischer Befrachtung) führte die intramolekulare Michael-Reaktion des Lithiumenolats von **109** in guter Ausbeute zur bicyclischen Verbindung **112**, die nun das zweite quartäre Zentrum an C-5 trug und die in Form eines einzelnen Diastereomers entstand.

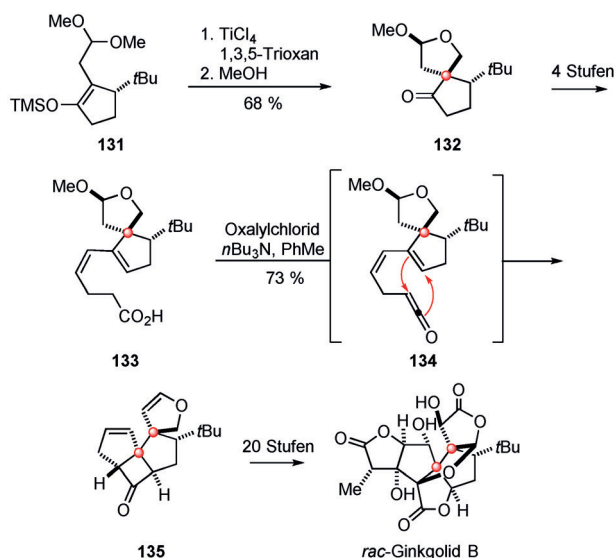


Schema 11. Synthese von Bilobalid durch Corey und Su. AIBN = 2,2'-Azobis(2-methylpropionitril), Ms = Methansulfonyl.

Laut den Autoren wird nach der einleitenden Deprotonierung zum Kaliumenolat **110** ein Elektron auf den Innteil des Moleküls übertragen, woraus das Diradikal **111** resultiert, das einen Ringschluss zu **112** eingeht. Diese Reaktion kann auch, wie bei der ursprünglichen Synthese des racemischen Bilobalids, mit **108** und zwei Äquivalenten LDA durchgeführt werden.^[77,80] Das Keton **112** wurde mit CBS zum Allylalkohol (> 10:1) reduziert. Nachfolgende oxidative Spaltung durch Ozonolyse und Acetalbildung ergab in guter Ausbeute den Diester **113**. Eine Folge von Oxidations-/Reduktions- und Acetalisierungsstufen ergab das Lacton **114**. Die Funktionalisierung des A-Ringketals wurde durch basenkatalysierte Öffnung des Lactonrings und Eliminierung über den Mesylatester zum Dien **115** erreicht. Die stereoselektive Epoxidierung mit Peroxy-3,5-dinitrobenzoesäure (**116**) lieferte das Diepoxid **117**. Da keine reduktive Epoxidöffnung gelang, wurde ein alternativer Weg mit säurevermittelter Diolbildung aus **117**, Acetylierung und nachfolgender Umwandlung in das α -Acetoxy-Trilacton-Monoepoxid **118** beschritten. Die Zwischenstufe wurde mit bemerkenswert guter Ausbeute zum Trilacton **119** desoxygeniert, mutmaßlich über einen frei-radikalischen Mechanismus. Nachfolgend wurde **119** mit Osmiumtetroxid dihydroxyliert; die weniger gehinderte sekundäre Hydroxygruppe wurde durch Überführung in den entsprechenden Oxalsäurehalbester aktiviert und anschließend unter frei-radikalischen Reaktionsbedingungen desoxygeniert. Saure Entschützung lieferte (–)-Bilobalid.

Am erwähnenswertesten ist jedoch die stereoselektive intramolekulare [2+2]-Photocycloaddition (die auch bei der Synthese anderer Ginkgolide Anwendung fand^[86–88]) von **125** zur Generierung der benachbarten quartären Stereozentren an C-4 und C-5 von **127**. Bemerkenswert sind weiterhin die regioselective Baeyer-Villiger-Oxidation von **129** sowie andere selektive Oxidationen in späten Phasen der Synthese.

Corey und Mitarbeiter entwickelten Totalsynthesen für die Ginkgolide A^[89] und B,^[90] die sich auf einen anderen Ansatz zum Aufbau der quartären Zentren stützen (Schema 13). Eine von Titantetrachlorid vermittelte Mu-



Schema 13. Synthese von Ginkgolide B durch Corey und Su.

kaiyama-Aldolreaktion mit dem Silylenolether **131** führte zum Keton **132**, welches das erste quartäre Zentrum enthält. Weitergehende Funktionalisierung lieferte **133** und schuf die Voraussetzung für eine intramolekulare Keten-Olefin-Cycloaddition mit dem in situ generierten Keten **134**^[91] zur Herstellung des Cyclobutanons **135** mit benachbarten quartären Zentren. Dieses Intermediat wurde in racemisches Ginkgolide A^[89] und Ginkgolide B umgewandelt.^[90,92]

Die Ansätze der Gruppen von Corey und Crimmins für die Synthese von Bilobalid unterscheiden sich konzeptionell in ihren Zerlegungen in einfachere Bausteine und dem Aufbau der quartären Zentren der Cyclopentan-Kernstruktur. In der Corey/Su-Synthese wird das ungesättigte Indanon, das bereits zwei quartäre Kohlenstoffatome enthält, oxidativ zum entsprechenden Diester gespalten, woraus ein stark substituierter Cyclopenten Kern hervorgeht. Crimmins et al. nutzten dagegen eine photochemische [2+2]-Cyclisierung für die Einführung der beiden benachbarten quartären Kohlenstoffzentren in der tetracyclischen Kernstruktur, die über mehrere Stufen hinweg weiter umgesetzt wurde, um das im Bilobalid vorliegende Oxidationsniveau zu erreichen.

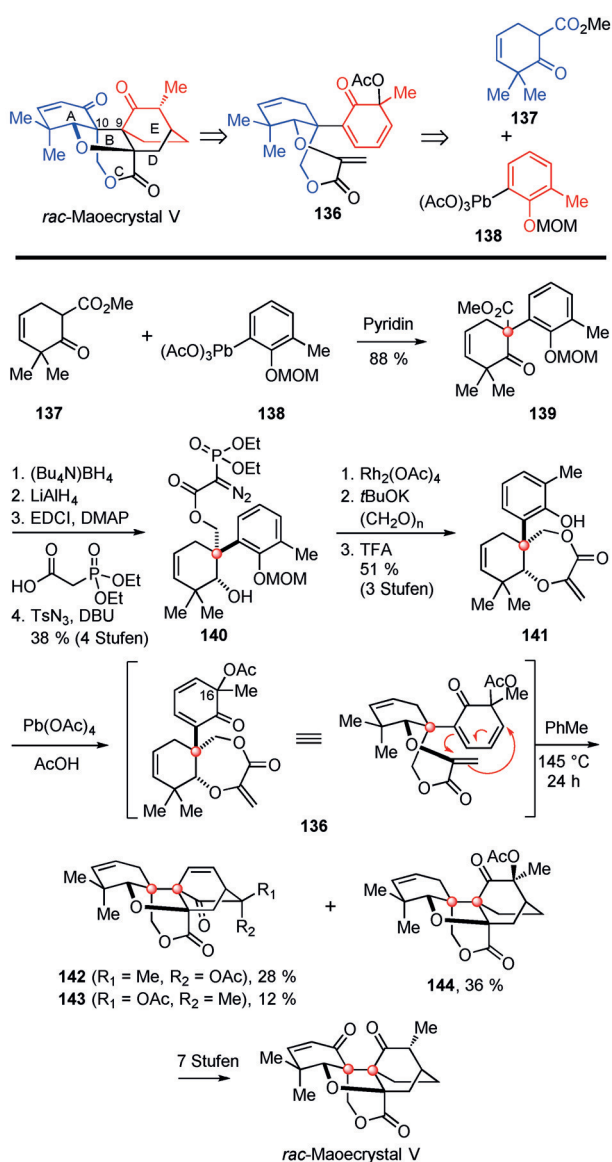
9. Maoecrystal V

Maoecrystal V ist ein pentacyclisches *ent*-Kauren-Norditerpenoid, das auf HeLa-Zellen toxisch wirkt.^[93] Erstmals 1994 aus *Isodon eriocalyx* isoliert,^[93] wurde seine Struktur erst 2004 durch eine Kombination aus NMR-Spektroskopie und Einzelkristall-Röntgenbeugungsanalyse aufgeklärt. Strukturmerkmale von Maoecrystal V sind ein Bicyclo[2.2.2]octan-2-on-Kern, der mit einem δ -Lacton und einem gespannten, verbrückten Tetrahydrofuranring anelliert ist, sowie zwei benachbarte quartäre Stereozentren, C-9 und C-10, die Teil von vier bzw. drei einzelnen Ringen sind. Es wird spekuliert, dass Maoecrystal V biosynthetisch aus dem tetracyclischen Diterpen *epi*-Eriocalyxin A entsteht, dem der Tetrahydrofuranring von Maoecrystal V fehlt.^[93] Totalsynthesen von Maoecrystal V sind von vier Forschungsgruppen vorgelegt worden.

9.1. Die Yang-Synthese

2010 berichteten Yang und Mitarbeiter über die erste Totalsynthese von racemischem Maoecrystal V.^[94] Der Plan war, dass das komplette Ringsystem durch eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion des Tetraens **136** aufgebaut werden sollte, das seinerseits durch Kupplung des β -Ketoesters **137** mit dem Arylblei-Intermediat **138** zugänglich sein sollte (Schema 14).^[95]

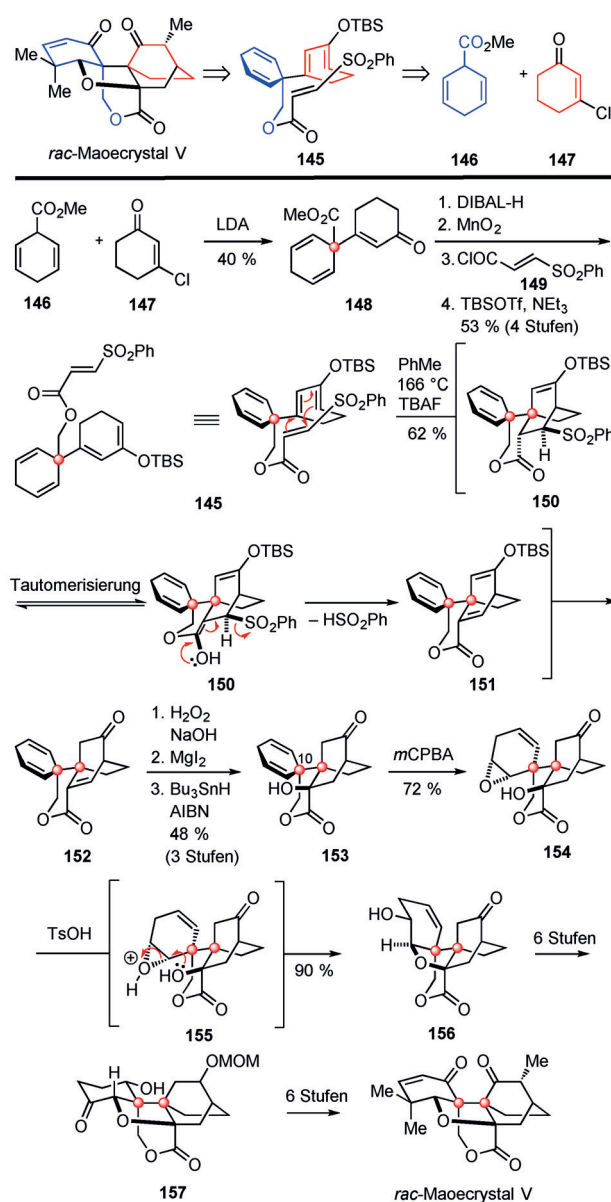
Nach der Synthese von **137** aus 2,2-Dimethyl-1,3-cyclohexandion^[96] wurde es mit einer Ausbeute von 88 % zu **139** α -aryliert. Nachfolgende Reduktion der Keto- wie der Esterfunktion mit LiAlH_4 gelang mit niedriger Ausbeute und erwies sich einer zweistufigen Reduktion durch $(\text{Bu}_4\text{N})\text{BH}_4$, gefolgt von LiAlH_4 , als unterlegen. Eine Steglich-Veresterung des resultierenden primären Alkohols mit EDCI führte zur Anknüpfung des Diethylphosphonats. Nach Reaktion des Ketoesters **139** mit Tosylazid unter basischen Bedingungen wurde der gewünschte Diazoester **140** in 38 % Ausbeute isoliert. Dessen Umsetzung mit katalytischem Rhodium(II)-acetat erbrachte das Rhodiumcarbenoid, das eine intramolekulare OH-Insertion zum 3-Oxa- ϵ -lacton einging. Eine Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion mit Paraformaldehyd und MOM-Entschtzung ergab den Enonester **141**. Um die Voraussetzungen für die intramolekulare Diels-Alder-Reaktion zu schaffen, wurde **141** einer oxidativen Wessely-Acetylierung^[97] unterzogen, die das Cyclohexadienon **136** als ein Gemisch seiner C-16-Epimere erbrachte. **136** wurde ohne Aufreinigung in Toluol auf 145 °C erhitzt, um ein Gemisch der drei Cycloaddukte **142–144** zu erhalten, aus dem das gewünschte *endo*-Cycloaddukt **144** in 36 % Ausbeute gewonnen wurde. Nach mehreren weiteren Stufen erhielt man aus dem Diels-Alder-Addukt **144** *rac*-Maoecrystal V. Auch wenn beim entscheidenden intramolekularen Diels-Alder-Schritt keine Stereoselektivität erzielt wurde, zeichnet sich diese erstmalige Totalsynthese von Maoecrystal V durch ihre Kürze aus.



Scheme 14. Synthese von *rac*-Maoecrystal V durch Yang und Mitarbeiter. DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, EDCI = 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid.

9.2. Die Danishefsky-Synthese

Peng und Danishefsky machten sich bei ihrer Synthese von racemischem Maoecrystal V ebenfalls eine intramolekulare Diels-Alder-Strategie zunutze.^[98] Nachdem zunächst ein Ansatz untersucht worden war, bei dem die Stereozentren des Rings A bereits in der Diels-Alder-Vorstufe enthalten waren,^[99] entwickelten die Autoren in der Folge eine Strategie, bei der die entscheidende intramolekulare Diels-Alder-Reaktion mit einem achiralen Substrat herbeigeführt wurde. Bei dieser Retrosynthese ergab sich bei der Zerlegung von Maoecrystal V die Diels-Alder-Vorstufe **145**, die aus der Kupplung des Dienoats **146**, des Produkts der Birch-Reduktion von Methylbenzoat, mit 3-Chlorcyclohexenon (**147**) hervorgeht (Schema 15).



Scheme 15. Synthese von *rac*-Maoecrystal V durch Danishefsky und Peng. TBSOTf = *tert*-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat.

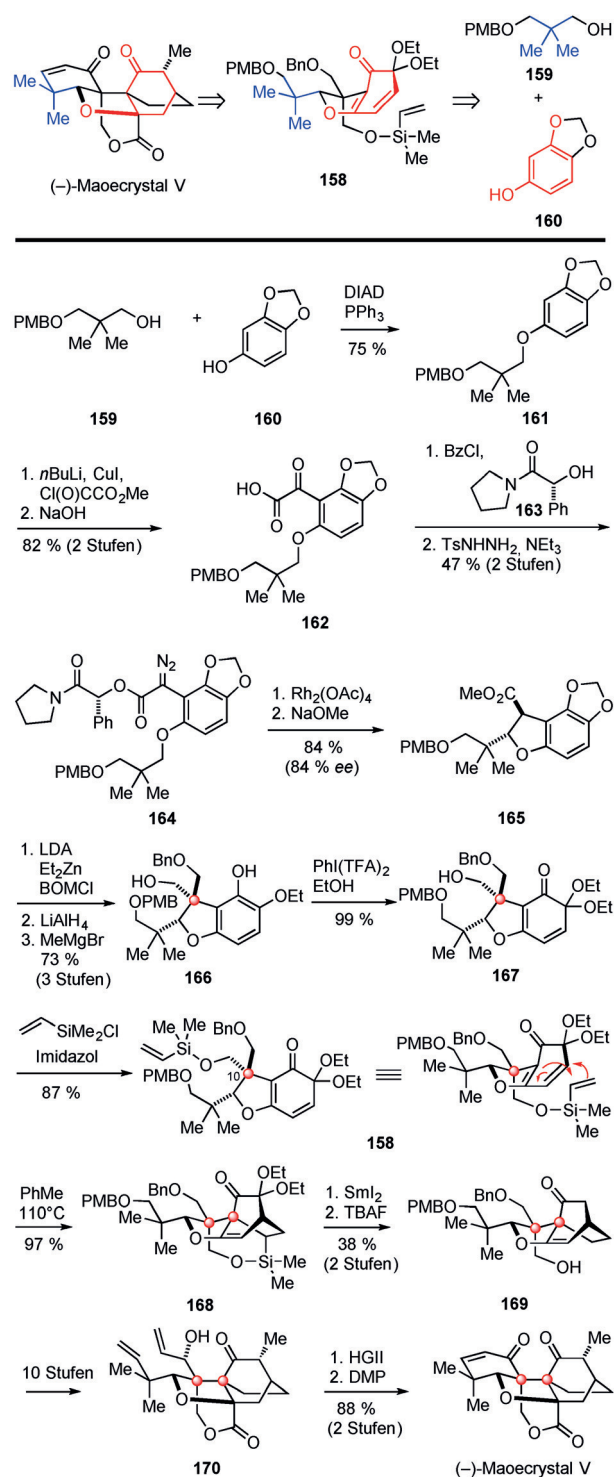
Reaktion des Lithiumenolats des Esters **146** mit dem Chlorenon **147** ergab das Substitutionsprodukt **148**. Sowohl der Ester als auch das Keton von **148** wurden mit DIBAL-H reduziert, und der aus dem Keton hervorgegangene Allylalkohol wurde selektiv mit MnO₂ oxidiert. Acylierung des primären Alkohols mit dem Säurechlorid **149**, gefolgt von einer Enolsilylierung, erbrachte die Diels-Alder-Vorstufe **145**. Erhitzen dieses Intermediats auf 166 °C ergab die Cycloaddukt-Zwischenstufe **150**, die nachfolgend Phenylsulfonsäure verlor. Desilylierung des Intermediats **151** lieferte den tetracyclischen Ketoester **152** in 62 % Ausbeute. Die nucleophile Epoxidierung der Enondoppelbindung von **152** fand ausschließlich auf der weniger gehinderten β-Seite statt und ergab nach selektiver, Iodid-vermittelter Ringöffnung am sekundären Kohlenstoffatom sowie nachfolgender Dehalogenierung mit Bu₃SnH den Alkohol **153**. Die Differenzierung

der beiden zueinander diastereotopen Doppelbindungen von **153** für die Bildung des verbrückten Tetrahydrofuranrings und zur Schaffung der notwendigen relativen Konfiguration am quartären Stereozentrum an C-10 war das Ergebnis einer Hydroxy-gesteuerten Epoxidierung mit *m*-Chlorperoxybenzoesäure zum Epoxid **154**, das durch Umsetzen mit *p*-Toluolsulfonsäure über die Zwischenstufe **155** zum Tetrahydrofuran **156** cyclisierte. Nachfolgende Stufen zur Überführung des pentacyclischen Intermediats **156** in *rac*-Maoecrystal V umfassten eine Isomerisierung der A/B-Ringverknüpfung zur Zwischenstufe **157** sowie weitere Modifikationen an funktionellen Gruppen.

9.3. Die Davies-Zakarian-Synthese

Zakarian und Mitarbeiter publizierten 2013 die dritte Totalsynthese von *rac*-Maoecrystal V.^[100] In Zusammenarbeit mit der Davies-Gruppe kam ein Jahr später eine verwandte Strategie für die erste vollständige enantioselektive Synthese von (–)-Maoecrystal V zum Einsatz.^[101] Angesichts der Herausforderung, den gespannten Tetrahydrofuranring aufbauen zu müssen, wurde dieser frühzeitig konstruiert. Maoecrystal V wurde daher zur Diels-Alder-Vorstufe **158** zerlegt (Schema 16). Die Zwischenstufe **158** wurde mit einem entfernbaren Silylrest entworfen, um bei der Cycloaddition Intramolekularität nutzen und die Seite, von der her der Angriff erfolgt, steuern zu können. Das Dienon **158** sollte aus einem Dihydrobenzofuran-Intermediat entstehen, das durch eine zuvor von der Davies-Gruppe entwickelte katalytische enantioselektive C-H-Insertionschemie^[102] mit Sesamol (**160**) als Ausgangsmaterial aufgebaut werden sollte.

Um bei der Rh-katalysierten C-H-Insertion eine hohe Enantioselektivität zu erzielen, erwies sich letztlich ein Auxiliaransatz als günstiger als die enantioselektive Katalyse. Das Sesamol (**160**) wurde mit dem primären Alkohol **159** unter Mitsunobu-Bedingungen zum Phenolether **161** O-alkyliert. Eine gerichtete *ortho*-Metallierung von **161** und Addition von Methylchloroacetat führte nach Verseifung in hoher Ausbeute zur Brenztraubensäure **162**. Nach Veresterung mit dem Mandelsäureamidderivat **163**, Umwandlung in das Tosylhydrazon und Reaktion mit Et₃N zur Eliminierung von Tosylsulfinat erhielt man den Diazoester **164**. Intramolekulare, durch Rh₂(OAc)₄ katalysierte C-H-Insertion von **164** lieferte nach basenvermittelter Isomerisierung des zunächst entstandenen Gemisches von Esterepimeren das Dihydrobenzofuran **165** in 84 % Ausbeute und mit 84 % *ee*. Die Einführung des quartären Stereozentrums an C-10 gelang durch Alkylierung des Zinkolats des Esters **165** in 95 % Ausbeute und mit einer Diastereoselektivität von > 20:1 von der Seite gegenüber der benachbarten Seitenkette. Reduktion des Esters und Ringöffnung des Dioxolans ergaben das Dihydrobenzofuran **166**. Die oxidative Desaromatisierung von **166** lieferte das Dien-Enon **167**, das mit Chlordimethylvinylsilan zur Diels-Alder-Vorstufe **158** gekuppelt wurde. Sieden unter Rückfluss in Toluol förderte die intramolekulare Cycloaddition zum tetracyclischen Produkt **168** und die Bildung des zweiten der benachbarten quartären Stereozentren in beinahe quantitativer Ausbeute. Die re-



Scheme 16. Synthese von (–)-Maoecrystal V durch Davies, Zakarian und Mitarbeiter. BOM = Benzyloxymethyl, DIAD = Diisopropylazodicarboxylat, DMP = Dess-Martin-Periodinan, HGII = Hoveyda-Grubbs-II-Katalysator, PMB = *para*-Methoxybenzyl.

duktive Entfernung des Diethoxyacetals durch Reaktion mit SmI₂ und Abspaltung der Siliciumgruppierung lieferte den Tricyclus **169**, der in mehreren Stufen in das Intermediat **170** überführt wurde. Durch Ringschlussmetathese mit dem Hoveyda-Grubbs-II-Katalysator und Oxidation mit Dess-

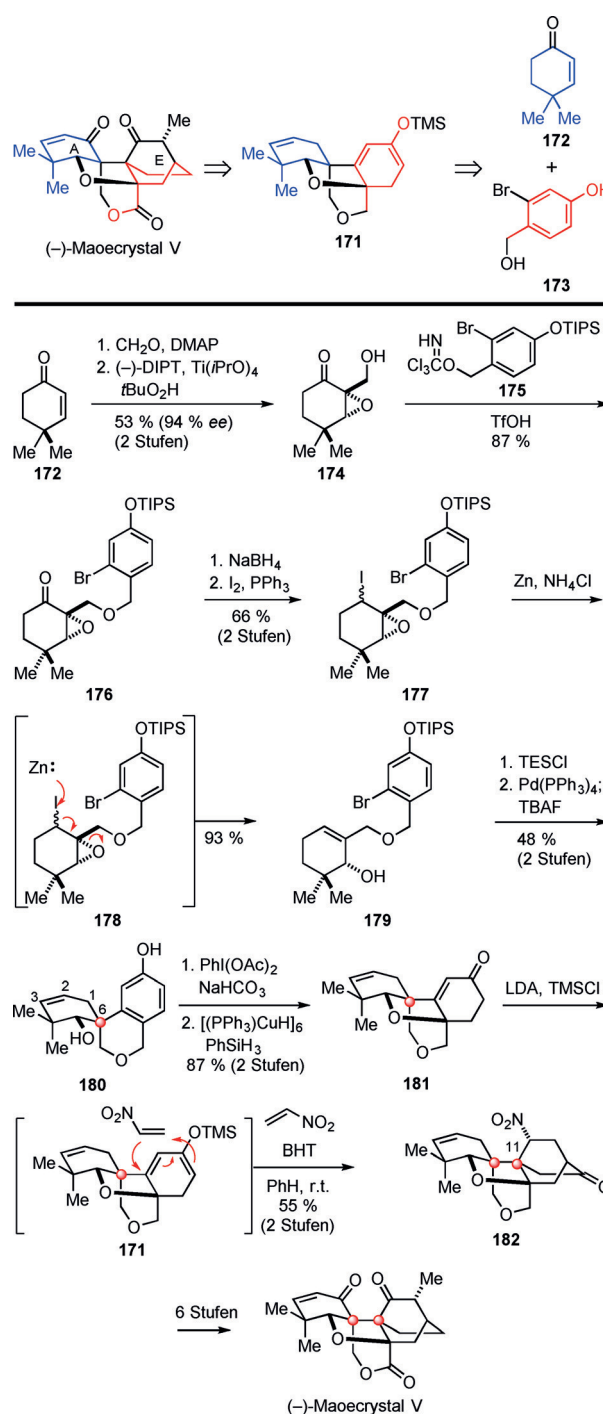
Martin-Periodinan wurde letztlich (–)-Maoecrystal V erhalten.

9.4. Die Thomson-Synthese

Kurz nach der Veröffentlichung der Davies-Zakarian-Synthese legten Thomson und Mitarbeiter ebenfalls eine Synthese von (–)-Maoecrystal V vor.^[103] Bei der Retrosynthese wurde Maoecrystal V zum dioxatetracyclischen Intermediat **171** zerlegt. Dies geschah mit dem Ziel, das Bicyclo[2.2.2]octan-2-on-Fragment mithilfe einer bimolekularen Diels-Alder-Reaktion aufzubauen (Schema 17). Die retrosynthetische Zerlegung des tetracyclischen Intermediats **171** führte Thomson und Mitarbeiter dazu, 4,4-Dimethylcyclohexenon **172** und Bromphenol **173** als Vorstufen für die Ringe A und E zu wählen.

Die Synthese begann mit der Baylis-Hillman-Reaktion des Cyclohexenons **172** mit Formaldehyd, gefolgt von einer asymmetrischen Sharpless-Epoxidierung des resultierenden Allylalkohols zu **174**, das in moderater Ausbeute und mit hoher Enantiomerenreinheit entstand.^[104] Die Reaktion mit Benzyltrichloracetimidat **175** in Gegenwart von TfOH führte zum Benzylether **176**. Nach der Reduktion von **176** mit NaBH₄ wurde der resultierende Alkohol unter Appel-Bedingungen als Epimerengemisch, dessen Bildung für den weiteren Syntheseverlauf unerheblich war, in das Alkyljodid **177** umgewandelt. Das β-Iodepoxid **177** wurde mit elementarem Zinn, wie in **178** dargestellt, reduziert, um den Allylalkohol **179** zu erhalten. Das erste quartäre Stereozentrum, an C-6, wurde nach Entfernung der Silylschutzgruppen durch eine diastereoselektive intramolekulare Heck-Reaktion an **179** von der dem Silyloxysubstituenten gegenüberliegenden Seite her unter Bildung des oxaspirotricyclischen Produkts **180** generiert. Die vorherrschende Bildung des Isomers mit der 2,3-Doppelbindung war das Ergebnis einer Isomerisierung des intermediären Pd-Hydrid-Komplexes, der sich bei der Spirocyclisierung bildete. Eine durch hypervalentes Iodid vermittelte Cyclodesaromatisierung von **180** ergab das Dienon, das mit dem Strykerschen Reagens selektiv reduziert und so in das tetracyclische Enon **181** überführt wurde. Nach Bildung des Dienoxysilans **171** erfolgte bei Raumtemperatur eine Diels-Alder-Reaktion mit Nitroethen, die ausschließlich von der weniger gehinderten β-Seite des Diens her vonstatten ging und das Cycloaddukt **182** mit dem zweiten quartären Zentrum, an C-11, ergab, das nach saurer Aufarbeitung in 55% Ausbeute erhalten wurde. Mit dem so aufgebauten pentacyclischen Ringsystem überführten Thomson und Mitarbeiter das Cycloaddukt **182** letztlich in (–)-Maoecrystal V.

Aus strategischer Sicht überrascht es nicht, dass in allen Synthesen eine Diels-Alder-Reaktion zum Einsatz kam, um das Bicyclo[2.2.2]octan-2-on-Fragment von Maoecrystal V zu konstruieren. Mit Ausnahme der Thomson-Synthese kam überall eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion zum Zuge. Nur bei der Davis-Zakarian-Synthese wird diese Reaktion an einer enantiomerenangereicherten Vorstufe vollzogen, die es ermöglicht, die stereochemische Beziehung der benachbarten quartären Stereozentren an C-9 und C-10 mit hoher Selektivität in dieser Stufe aufzubauen. Die Thomson-



Schema 17. Synthese von (–)-Maoecrystal V durch Thomson und Mitarbeiter. BHT = 2,6-Di-*tert*-butyl-4-hydroxyphenol, (–)-DIPT = (–)-Diisopropyltartrat.

Synthese unterscheidet sich durch die Heranziehung einer bimolekularen Diels-Alder-Reaktion zum Aufbau des Bicyclo[2.2.2]octan-2-on-Fragmentes und zur Etablierung der stereochemischen Beziehung der benachbarten quartären Stereozentren. Die in dieser Stufe eingesetzten hochreaktiven Cycloaddenden (ein Dien vom Danishefsky-Typ und Nitroethen) sowie die Tatsache, dass der gespannte Tetrahydrofuranring bereits an seinem Platz war, sind zweifellos dafür

verantwortlich, dass die Cycloaddition von **171** bei Raumtemperatur ablaufen konnte.

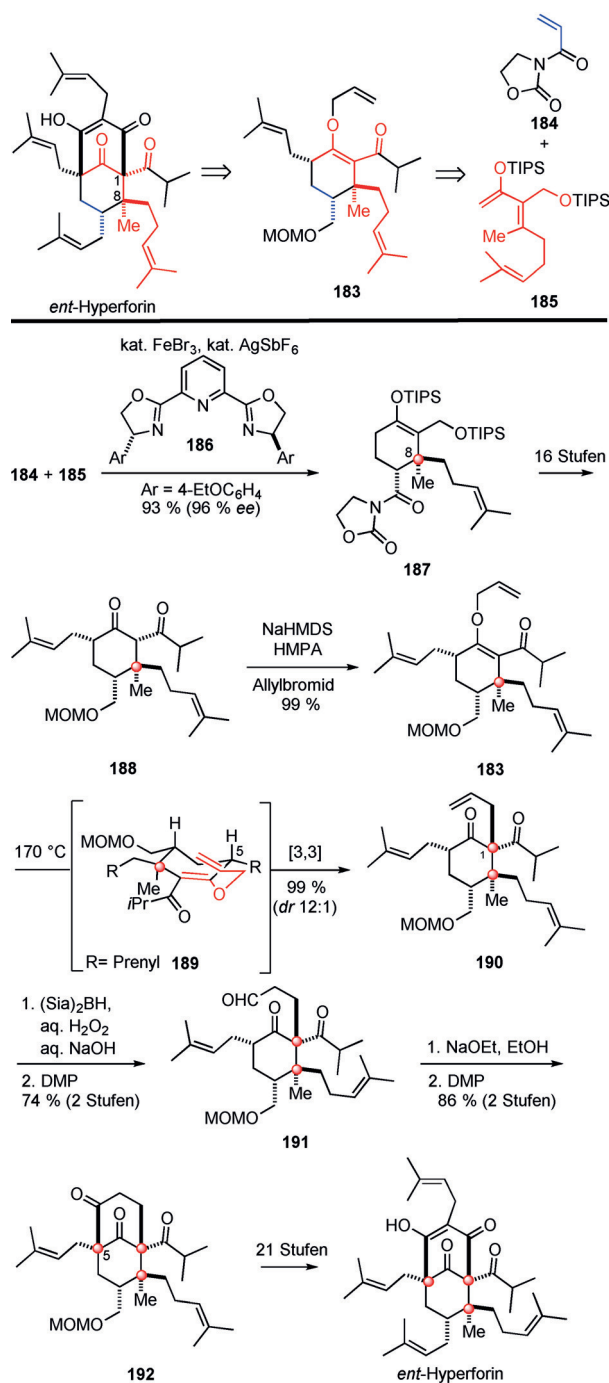
10. Hyperforin

Hyperforin, eine Verbindung aus der Gruppe der polycyclischen polyprenylierten Acylphloroglucinole (PPAPs), wurde 1971 aus Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) isoliert.^[105] Seine Struktur und absolute Konfiguration konnten 1983 röntgenkristallographisch aufgeklärt werden.^[106] So wie viele PPAPs enthält auch Hyperforin eine stark substituierte Bicyclo[3.3.1]nonan-Baueinheit. Eingebettet in dieses Gerüst finden sich vier Prenylseitenketten und drei quartäre Stereozentren, von denen zwei benachbart sind. Das C-8-Stereozentrum trägt eine Prenyleinheit, während sich bei anderen PPAPs an dieser Stelle eine geminale Dimethylfunktion findet. Hyperforin soll einer Hypothese zufolge biosynthetisch durch Alkylierung eines substituierten Acylphloroglucinols mit Geranylpyrophosphat und Prenylpyrophosphat entstehen.^[107] Hyperforin ist der primäre aktive Inhaltsstoff des populären, pharmazeutisch genutzten Johanniskrauts und, neben anderen Wirkungen,^[109] verantwortlich für die bekannte Wirkung der Pflanze bei Depressionen.^[108] Nachfolgend stellen wir drei der fünf heute bekannten Totalsynthesen von Hyperforin vor, denen unterschiedliche Strategien zugrunde liegen. In der Totalsynthese von *rac*-Hyperforin durch Bellavance und Barriault aus dem Jahr 2014^[110] werden die quartären Zentren durch eine Abfolge von Enolatalkylierungen und konjugierten Additionen eingeführt. Die bislang kürzeste Synthese ist die von Maimone und Ting.^[111] Sie geht von 2-Methylcyclopentenon aus und weist eine Serie stereokontrollierter C-C-Funktionalisierungen auf, mit denen die Zielverbindung in zehn Stufen erreicht wird.

10.1. Die Shibasaki-Synthese

Die erste enantioselektive Synthese wurde 2010 von Shibasaki und Mitarbeitern vorgelegt und führte zu *ent*-Hyperforin.^[112] Von zentraler Bedeutung bei dieser Synthese war eine katalytische enantioselektive Diels-Alder-Reaktion, die zuvor von der Shibasaki-Gruppe entwickelt worden war.^[113] Shibasaki und Mitarbeiter planten, das *ent*-Hyperforin durch eine späte Funktionalisierung und Claisen-Umlagerung des Allylvinylethers **183** aufzubauen. Der cyclische Kern von **183** sollte durch eine [4+2]-Cycloaddition von Acryloyloxazolidinon **184** mit dem Trien **185** entstehen (Schema 18).

Die Shibasaki-Synthese begann mit einer enantioselektiven Diels-Alder-Reaktion des Dienophils **184** mit dem Trien **185**, die von FeBr₃, AgSbF₆ und dem (*R,R*)-Pybox-Liganden **186** katalysiert wurde. Diese lieferte das *exo*-Cycloaddukt **187** in hoher Ausbeute und mit hoher Enantioselektivität. Die Geometrie und die sterische Raumfüllung der tetrasubstituierten Doppelbindung von **185** legen fest, von welcher Seite her sich das Dienophil **184** nähert. Dies begünstigt den *exo*-Modus der Cycloaddition und erzeugt so das quartäre Stereozentrum an C-8.^[114] Nach Acylierung und Prenylierung von **187** wurde das β -Diketon **188** selektiv zum Allylvinyli-



Schema 18. Synthese von *ent*-Hyperforin durch Shibasaki und Mitarbeiter. NaHMDS = Natriumhexamethyldisilazid, Sia = Bis(1,2-dimethylpropyl).

ether **183** O-allyliert. Shibasaki und Mitarbeiter hatten zuvor die Diastereoselektivität der Claisen-Umlagerung in verwandten Systemen untersucht und dabei starke dirigierende Effekte von Allylsubstituenten an C-5 entdeckt.^[114] Die Umlagerung des Allylvinylethers **183** über den Übergangszustand **189** mit Sesselkonformation und einem pseudoäquatorialen Prenylsubstituenten an C-5 lieferte in quantitativer Ausbeute das β -Diketon **190**, wodurch das zweite der benachbarten quartären Stereozentren mit einer Diastereo-

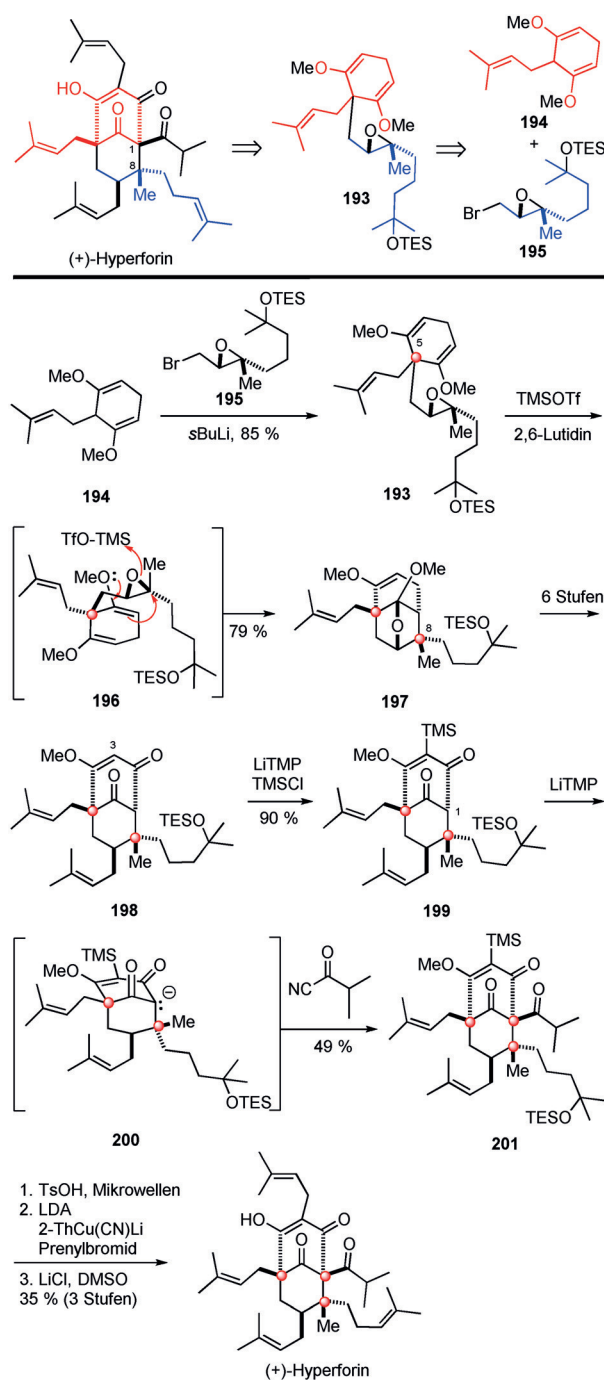
Selektivität von 12:1 erhalten wurde. Das β -Diketon **190** wurde in zwei Stufen in den Aldehyd **191** überführt; dieser durchlief eine glatte intramolekulare Aldolcyclisierung unter Bildung des Bicyclo[3.3.1]nonan-Ringsystems in Form eines einzelnen Diastereomers, das nun auch das letzte quartäre Stereozentrum an C-5 aufwies. Nach der Oxidation des resultierenden Alkohols wurde die Totalsynthese von *ent*-Hyperforin ausgehend vom Bicyclo[3.3.1]nonatrien **192** vervollständigt.

10.2. Die Shair-Synthese

Die zweite enantioselektive Hyperforin-Synthese, durch Shair und Mitarbeiter, war von der vermuteten Biosyntheseroute inspiriert.^[115] Während in der Natur die C-1/C-8-Verknüpfung der benachbarten Stereozentren mittels Alkylierung eines Acylphoroglucins mit Geranylpyrophosphat erfolgt, planten Shair und Mitarbeiter, diese Bindung durch eine Epoxid-öffnende Cyclisierung von **193** zu kreieren. Dieses funktionalisierte Intermediat sollte wiederum durch eine Kupplung des Diens **194** mit dem Geraniol-abgeleiteten Bromid **195** zugänglich sein (Schema 19).

Die Synthese begann mit der Konstruktion des Diens **194** durch Birch-Reduktion und Alkylierung von 1,3-Dimethoxybenzol. Der andere Kupplungspartner, das enantiomerenangereicherte Bromid **195**, wurde in vier Stufen aus Geraniol synthetisiert. Dabei kam eine Sharpless-Epoxidierung zum Einsatz, um das gewünschte Enantiomer zu erhalten. Die basenvermittelte Kupplung des Triens **194** mit dem Bromepoxid **195** führte zum Epoxid **193**, das an C-5 ein prochirales quartäres Zentrum aufweist. Umsetzen dieses Zwischenprodukts mit TMSOTf bei niedriger Temperatur förderte die exklusive diastereoselektive Cyclisierung zum Bicyclo[3.3.1]nonanketal **197**; als Übergangszustand wird die Sesselstruktur **196** vermutet. Diese Stufe umfasst sowohl die Desymmetrisierung des prochiralen quartären Kohlenstoffatoms in **193** als auch die Inkorporation des quartären Stereozentrums an C-8. Das oxatricyclische Ketal **197** wurde zum Diketon **198** umgesetzt, mit dem Ziel, das zweite der benachbarten quartären Stereozentren durch Acylierung eines Brückenkopf-Carbanionintermediats zu bilden. Um diese Transformation durchführen zu können, musste das acidere Vinyl-Wasserstoffatom (H-3) von **198** mit einer Trimethylsilylgruppe maskiert werden. Nachfolgende Lithiierung des 1,3-Diketons **199** mit Lithiumtetramethylpiperidid (LiTMP) und Abfangen mit Isobutyrylcyanothylcyanid lieferten über das Anion **200** das Triketon **201** in 49 % Ausbeute.

Infolge der schwachen Überlappung der angrenzenden Carbonylgruppen und der räumlichen Enge am Brückenkopf-C-Atom haben sich Funktionalisierungen des Brückenkopfes zum Zweck der Herstellung benachbarter quartärer Kohlenstoffatome anderer PPAPs als notorisch schwierig erwiesen.^[110,116] Entfernung der Schutzgruppen und Einbau der letzten Prenyleinheit komplettierten diese Synthese von (+)-Hyperforin.



Schema 19. Synthese von (+)-Hyperforin durch Shair und Mitarbeiter. TMSOTf = Trimethylsilyltrifluormethansulfonat, TMP = Tetramethylpiperid.

10.3. Die Nakada-Synthese

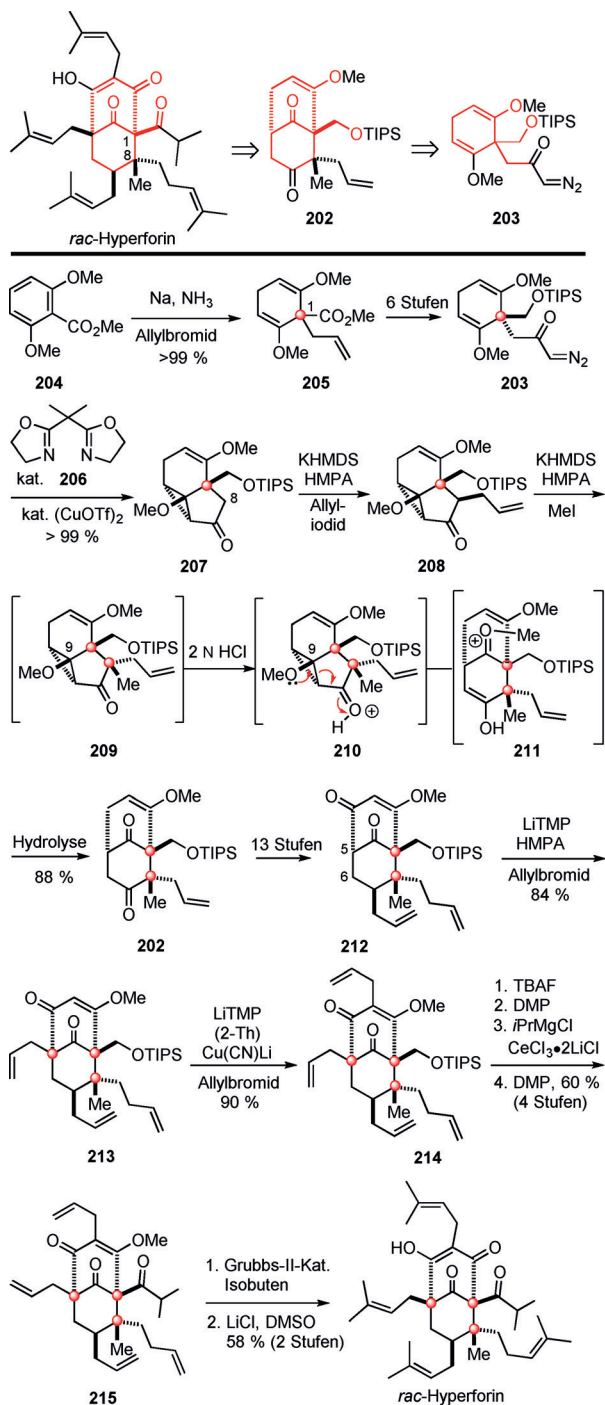
Nakada und Uwamori beschrieben ihre Synthese von *rac*-Hyperforin^[117] kurz, nachdem Shair und Mitarbeiter ihre enantioselektive Synthese vorgelegt hatten. Zentral bei dieser Synthese war eine Cyclopropan-Ringöffnung, die zuvor in der Nakada-Gruppe im Rahmen der Totalsynthese von Nemoroson entwickelt worden war.^[118] Beim Hyperforin setzten sie auf eine Einführung der vier Prenylgruppen am Bicyclo-

[3.3.1]nonendion-Intermediat **202** zu einem späten Zeitpunkt in der Synthese (Schema 20). Das bicyclische Gerüst von **202** würde sich im Anschluss durch Cyclopropanierung und Ringöffnung ihres Nemoroson-Intermediats **203** herstellen lassen.

Die Synthese von *rac*-Hyperforin begann mit der Herstellung des α -Diazoketons **203** aus Dimethoxybenzoat **204**.^[118] In dieser Reaktionsfolge wurde das erste quartäre Zentrum, an C-1, durch Birch-Reduktion von **204** und Al-

kylierung mit Allylbromid unter Bildung des Cyclohexadiens **205** eingeführt. Nach Funktionalisierung zum α -Diazoketon **203** ergab eine Kupfer-katalysierte intramolekulare Cyclopropanierung mit dem Liganden **206** das tricyclische Cyclopropan **207**. Die zu Hyperforin führende Syntheseroute zweigt nun von der Nemorosonroute ab, indem auf eine Strategie der stufenweisen Alkylierung zur Einführung des quartären Stereozentrums an C-8 zurückgegriffen wird. Auf eine Seitenbevorzugung gestützt, wurde die Zwischenstufe **207** zunächst mit Allyliodid zum Keton **208** und danach mit Methyljodid in hoher Ausbeute und mit ausgezeichneter Stereoselektivität zu **209** alkyliert, welches das zweite der benachbarten quartären Stereozentren von Hyperforin enthält. Das Unterdrücken der zweiten Alkylierung mit einer starken Säure induzierte die Cyclopropanringöffnung (**210**) unter Bildung von **211**, das bei der Hydrolyse in einer Ausbeute von 88 % Bicyclo[3.3.1]nonan **202** ausgehend von der Cyclopropanvorstufe **208** lieferte. Die Umsetzung von **202** zum Diketon **212** sowie die anschließende Alkylierung des Brückenkopfes durch Reaktion mit LiTMP und Allylbromid führten an C-5 von **213** das dritte quartäre Stereozentrum ein. Diese Brückenkopf-Alkylierung verlief mit hoher Ausbeute (84 %), mutmaßlich deshalb, weil kein quartäres Stereozentrum angrenzte. Für die nachfolgende C-3-Allylierung waren (2-Th)Cu(CN)Li und LiTMP erforderlich, um eine gute Ausbeute des Diallylketons **214** zu erzielen. Eine Folge von vier Stufen zum Einbau des Isopropylketons ergab das Triketon **215**, und die vier Allylfragmente wurden im Anschluss simultan durch Kreuzmetathese mit Isobuten in Prenyleinheiten umgewandelt. Entschützung der resultierenden Methylether schloss die Synthese von *rac*-Hyperforin ab.

Die drei Totalsynthesen von Hyperforin unterscheiden sich konzeptionell in der Art und Weise, wie die quartären Zentren eingeführt werden. Erwähnenswert an der Shibasaki-Synthese sind der Einsatz einer katalytischen enantioselektiven Diels-Alder-Reaktion zum Aufbau des Cyclohexanonrings und zweier Stereozentren, wovon das eine das quartäre Stereozentrum an C-8 ist, sowie die verlässliche Claisen-Umlagerung zur Bildung des angrenzenden quartären Stereozentrums an C-1. Während bei der Shibasaki-Synthese das Bicyclo[3.3.1]nonan-Gerüst zu einem späten Zeitpunkt gebildet wird, baut die Shair-Synthese dieses Gerüst frühzeitig auf. Besonders an dieser kurzen Synthese von Hyperforin ist eine Epoxid-initiierte Alkencyclisierung, die das quartäre Stereozentrum an C-8 unmittelbar entstehen lässt und gleichzeitig das quartäre Stereozentrum an C-5 desymmetriert. Die Nakada-Synthese verdient Erwähnung, weil bei ihr eine intramolekulare katalytische enantioselektive Cyclopropanierung zur Bildung eines tricyclischen Intermediats zum Zuge kommt, deren ausgeprägte Seitendiskriminierung es ermöglicht, das quartäre Stereozentrum an C-8 durch verlässliche Enolalkylierungsreaktionen zu bilden, wobei der Cyclopropanring schlussendlich durch Spaltung das Bicyclo[3.3.1]nonendion-Ringsystem des Hyperforins ergibt.



Schema 20. Synthese von *rac*-Hyperforin durch Nakada und Mitarbeiter. 2-Th = 2-Thienyl.

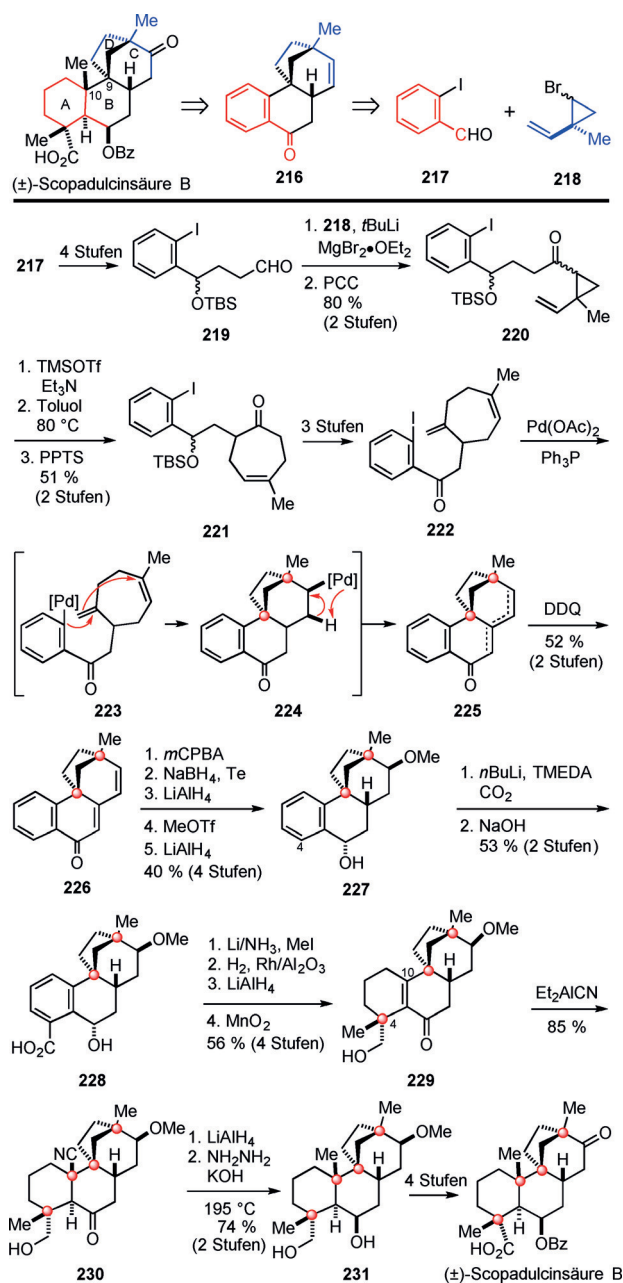
11. Die Scopadulcinsäuren A und B

Von zwei strukturell besonderen tetracyclischen Diterpenoidsäuren, Scopadulcinsäure A und Scopadulcinsäure B, aus *Scoparia dulcis* L. berichteten Hayashi et al. 1987.^[119,120] Diese Blütenpflanze ist in den Tropen und Subtropen weit verbreitet. In der Volksmedizin verschiedener Völker werden ihr pharmazeutische Eigenschaften nachgesagt.^[121] Wissenschaftliche Untersuchungen haben ergeben, dass Scopadulcinsäure B ein potenter Inhibitor der H^+ , K^+ -ATPase (der für die Magensäurebildung verantwortlichen Protonenpumpe in Zellen der Magenschleimhaut) ist und auch hemmend auf die Vermehrung von Herpes-simplex-Viren vom Typ 1 sowie die Knochenresorption durch Osteoklasten wirkt.^[122] Die Struktur von Scopadulcinsäure A wurde röntgenkristallographisch aufgeklärt;^[120] die absolute Konfiguration dieser Diterpenoidsäuren wurde durch Circular dichroismus (CD)-Messungen abgeleitet und später durch enantioselective Synthesen bestätigt.^[123] Die Bicyclo[3.2.1]octan-Untereinheit der Scopadulcinsäuren A und B findet sich auch in tetracyclischen Diterpenen wie Aphidicolin und Stemarlin. Das besondere Strukturmerkmal der Scopadulcinsäuren ist die Präsentation dieses Fragmentes an einem tricyclischen Hydrophenanthrengerüst.

11.1. Die Overman-Synthese von rac-Scopadulcinsäure B

Die Synthese von rac-Scopadulcinsäure B war die erste Totalsynthese eines Scopadulan-Diterpens und wurde 1993 von Overman und Mitarbeitern beschrieben (Schema 21).^[124] Der Syntheseplan verlegte die Konstruktion des benachbarten quartären Zentrums an C-10 auf einen späten Zeitpunkt; das Scopadulcinsäuremolekül wurde daher retrosynthetisch zum tetracyclischen Intermediat **216** zerlegt. Eine intramolekulare Kaskaden-Heck-Reaktion sollte die Ringe B, C und D des Scopadulanringsystems aufbauen. Da sequenzielle Heck-Cyclisierungen strukturell einfacher Diene nicht lange vorher beschrieben worden waren,^[125] wurde ein einfacher Benzolring als Ring-A-Fragment gewählt, damit die entscheidenden Kaskaden-Cyclisierungen rasch evaluiert werden konnten. Der Cycloheptenring der Heck-Cyclisierungsvorstufe sollte aus einer Divinylcyclopropanumlagerung hervorgehen, weshalb 2-Iodobenzaldehyd (**217**) und das Vinylcyclopropylbromid **218** als Ausgangsmaterialien identifiziert wurden.

Das Bromid **218** war in Form eines 3:2-Epimerengemisches in zwei Stufen aus Isopren zugänglich; das erforderliche *cis*-Stereoisomer war dabei begünstigt. Kupplung des in vier Stufen aus **217** herstellbaren Aldehyds **219** mit dem aus **218** erhaltenen Cyclopropyl-Grignard-Reagens und Oxidation des Produktalkohols ergaben das Cyclopropylketon **220**. Enolsilylierung von **220** und nachfolgendes Erhitzen auf 80 °C förderten eine Divinylcyclopropan-Umlagerung (nach Desilylierung) zum Cycloheptenon **221**. Nach Überführung dieses Produkts in das Iodid **222** lief die Kaskaden-Heck-Cyclisierung über die Carbopalladium-Zwischenstufen **223** und **224** in einer Ausbeute von 80–85% unter Bildung eines Gemisches tetracyclischer Alkenprodukte **225** ab, die nach



Schema 21. Synthese von rac-Scopadulcinsäure B durch Overman und Mitarbeiter. DDQ = 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon, PPTS = Pyridinium-*p*-toluolsulfonat.

der Dehydrierung der Rohprodukte mit DDQ zum Dienon **226** führten. Die erforderliche Oxidation am C-Ring und die *trans*-C/D-Ringanellierung wurden danach über ein Epoxid erreicht, das durch elektrophile Epoxidierung der distalen Doppelbindung des Dienons **226** gebildet wurde. Der pseudoäquatoriale Alkohol des resultierenden tetracyclischen Intermediats **227** wurde dazu genutzt, den Ring A regioselectiv an C-4 zu carboxylieren, was die Desaromatisierung des aromatischen Rings sowie die Einführung des quartären Zentrums an C-4 mittels Birch-Reduktion und Methylierung der resultierenden 3-Carboxypentadienylanion-Zwischenstufe ermöglichte. Infolge einer Modifikation der Oxidations-

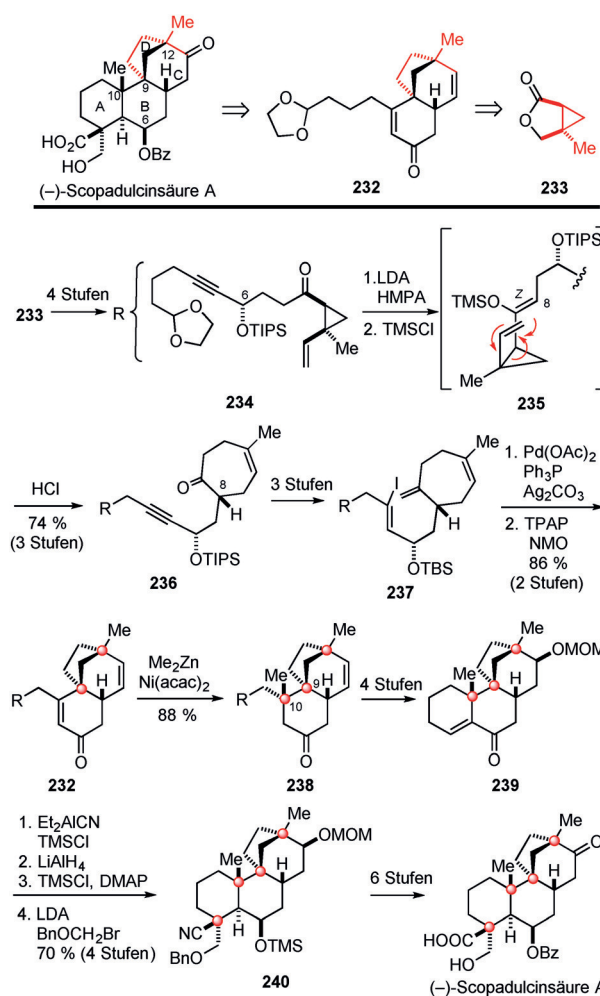
stufe wurde das Enon **229** in einer Gesamtausbeute von 56 % aus der Hydroxysäure **228** gebildet. An diesem Punkt stellte sich die erhebliche Herausforderung, an C-10 das zweite der benachbarten quartären Stereozentren aufzubauen. Auch wenn sich Me_2CuLi -Zusatz in hoher Ausbeute an ein strukturell verwandtes tetrasubstituiertes Decalin-Enon addierte, blieb der Einsatz von diesem und zahlreichen weiteren, üblicherweise bei konjugierten Additionen eingesetzten Reagentien erfolglos bei dem Versuch, einen Methylsubstituenten an C-10 des Enons **229** einzuführen.

Das einzige Kohlenstoffnucleophil, das sich an C-10 einführen ließ, war Cyanid, das bei der Reaktion von **229** mit dem Nagata-Reagens, Et_2AlCN ,^[126] selektiv von der Seite gegenüber der größeren Ethanobrücke eingebaut wurde. Die Ausbeute an **230** konnte durch zweimalige Wiedergewinnung des noch nicht umgesetzten Enons **229** auf 85 % gesteigert werden. Die Umwandlung des Nitrils in die gewünschte Methylgruppe wurde durch die unerwartete Bildung eines intramolekularen Aminals bei der Reaktion von **230** mit einem Überschuss an LiAlH_4 bei 75 °C erleichtert, weil dies die Umwandlung dieser Zwischenstufe zu **231** mithilfe einer Wolff-Kishner-Reduktion ermöglichte. Drei weitere Stufen überführten das Intermediat **231** in *rac*-Scopadulcinsäure B.

11.2. Die Overman-Synthese von (–)-Scopadulcinsäure A

Overman und Mitarbeiter berichteten 1993 außerdem von einem zu den Scopadulcinsäuren führenden „Ansatz der 2. Generation“, der in die Synthese von *rac*-Scopadulcinsäure A mündete.^[127] 1999 wurde diese Strategie für die Synthese natürlicher (–)-Scopadulcinsäure A und ihres Enantiomers angepasst.^[123] Um die beiden benachbarten quartären Zentren direkt aufzubauen und so die ursprüngliche, mehrstufige Ssequenz zur Funktionalisierung des Rings A zu vermeiden, wurde die (–)-Scopadulcinsäure A retrosynthetisch zum tricyclischen Dienon **232** zerlegt (Schema 22). Wie bei ihrer ersten Synthese würden die Ringe B–D auch hier durch eine intramolekulare Kaskaden-Heck-Cyclisierung gebildet. Der Cycloheptenring der Bicyclisierungsvorstufe würde wiederum durch eine Divinylcyclopropan-Umlagerung aufgebaut. Hierfür wurde (1*S*,5*R*)-5-Methyloxabicyclo[3.1.0]hexanon (**233**), von dessen Synthese durch katalytische enantioselektive intramolekulare Cyclopropanierung zuvor berichtet worden war,^[128] als Ausgangssubstanz identifiziert.

Die Synthese begann mit der Überführung des enantiomerenreinen Lactons **233** in das Cyclopropylketon **234**. Der Cycloheptenonring und das entscheidende Stereozentrum an C-8 entstanden durch stereoselektive Enolisierung des Ketons **234** und O-Silylierung unter Bildung des (*Z*)-Enoxysilan-Intermediats **235**, das sich beim Erwärmen in hoher Ausbeute zum Cycloheptenon **236** umlagerte. Nach Umsetzung von **236** zum Trienyljodid **237** ergaben eine Pd-katalysierte Kaskadencyclisierung und die Oxidation des tricyclischen Produktalkohols das Dienon **232** in 86 % Ausbeute. In augenfälligem Unterschied zum tetracyclischen Enon **229** (Schema 21) reagierte **232** durchaus mit Me_2CuLi , um die Methylgruppe an C-10 einzuführen. Diese Prozedur erwies sich jedoch als weniger zuverlässig als die Ni-katalysierte



Schema 22. Synthese von (–)-Scopadulcinsäure A durch Overman und Mitarbeiter. acac = Acetylacetonat, NMO = N-Methylmorpholin-*N*-oxid, TPAP = Tetrapropylammoniumperperruthenat.

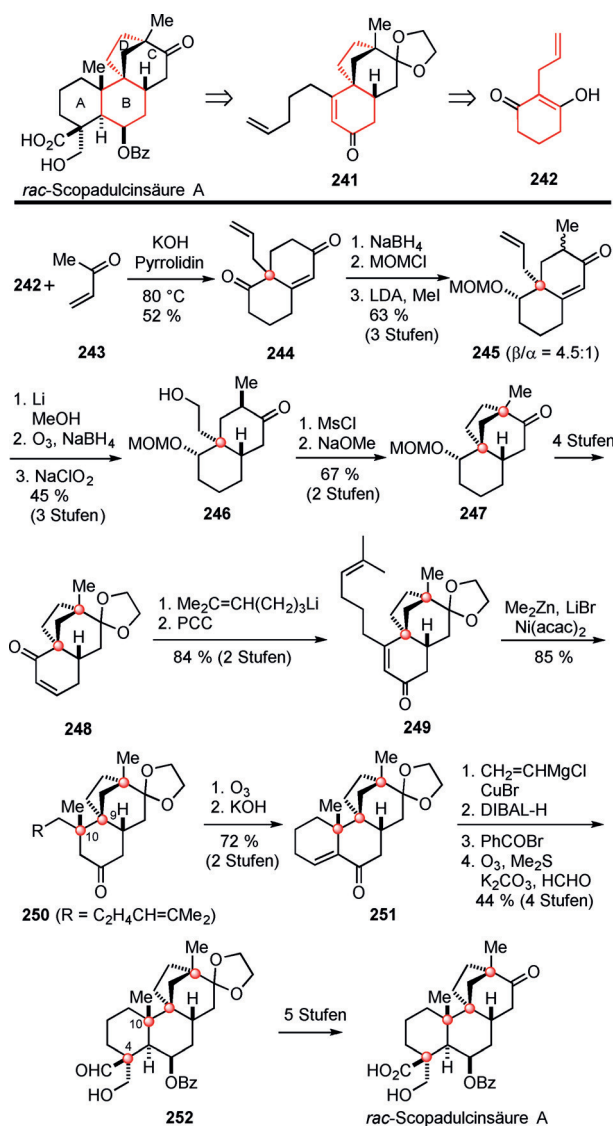
konjugierte Addition von Me_2Zn ,^[129] die in einer Ausbeute von 88 % verlässlich den Tricyclus **238** ergab, der die benachbarten quartären Stereozentren C-9 und C-10 enthält. Der Erfolg bei der Addition der Methylgruppe an das Enon **232** sowie das Versagen identischer Reaktionen beim tetrasubstituierten Enon **229** sind ein Indiz für eine leichtere Koordination der weniger gehinderten Enondoppelbindung von **232** durch Übergangsmetalle. Nach Einführung von Sauerstoff-Funktionalität in den Ring C wurde der Ring A durch intramolekulare Aldolisierung/Dehydratisierung generiert, und es entstand das tetracyclische Intermediat **239**. Das letzte quartäre Zentrum wurde danach durch die konjugierte Addition von Cyanid aufgebaut. Diese erfolgte wiederum mit dem Nagata-Reagens mit anschließender, selektiver äquatorseitiger Reduktion der Ketonfunktion am Ring B. Nach Schützen des resultierenden Alkohols wurde ein Hydroxymethylsubstituent durch Alkylierung der α -Cyanolithium-Zwischenstufe von der Seite gegenüber der angularen Methylgruppe her eingeführt; dabei entstand **240** in guter Gesamtausbeute. Die enantioselektive Totalsynthese der (–)-Scopadulcinsäure A wurde von dieser Zwischenstufe aus durch routinemäßige Modifizierungen von funktionellen Gruppen zum Abschluss gebracht.

Außer der effizienten intramolekularen Heck-Cyclisierungskaskade ist bei diesem Ansatz der 2. Generation auch die strategische Wahl des Chirons **233** erwähnenswert, da keines der Stereozentren dieser Vorstufe in der Zielverbindung beibehalten wird, auch wenn zwei Kohlenstoffatome dieses Fragments zu den quartären Stereozentren an C-9 und C-12 der Bicyclo[3.2.1]octan-Einheit werden. Die Stereozentren des Cyclopropan **234** regulieren die Bildung des Stereozentrums an C-8, das in der Folge die Entstehung der vier quartären Stereozentren der Scopadulcinsäure A steuert. Ein Merkmal dieser Strategie ist weiterhin die Möglichkeit, auch das nichtnatürliche Enantiomer der Scopadulcinsäure A zu erhalten, nämlich durch Divinylcyclopropan-Umlagerung des (*E*)-Enoxysilan-Intermediats, das sich bei der milden Enolisierung des C-6-Epimers von Cyclopropylketon **235** mit Trimethylsilyltriflat und Triethylamin bildet.^[123]

11.3. Die Ziegler-Synthese von *rac*-Scopadulcinsäure A

Ziegler und Wallace legten ihre Totalsynthesen der *rac*-Scopadulcinsäuren A und B zwei Jahre nach der Erstsynthese der racemischen Scopadulcinsäuren A und B durch Overman und Mitarbeiter vor.^[130] Diese Autoren zerlegten die Scopadulcinsäure A retrosynthetisch zu einer Enonzwischenstufe mit den Ringen B, C und D. Dieses Intermediat, **241**, wurde weiter zu 2-Allylcyclohexan-1,3-dion (**242**) zerlegt (Schema 23).

Robinson-Anellierung des Dions **242** mit Methylvinylketon (**243**) ergab das Decalindion **244**,^[131] dessen nichtkonjugierte Keton-Carbonylgruppe durch Reduktion und Schützen des resultierenden Alkohols als Methoxymethylether maskiert wurde. Methylierung des kinetisch begünstigten Enolats dieses Produktes ergab das bicyclische Intermediat **245** als Gemisch der Methylepimere. Das Hauptisomer mit einem pseudoäquatorialen β -Methylsubstituenten wurde einer stereoselektiven konjugierten Reduktion unterzogen, um die *trans*-Anellierung der Ringe C und D zu erreichen. Drei Stufen, die mit der selektiven Oxidation des sekundären Alkohols abschlossen, überführten **245** in das Decalon **246**. Das Intermediat **247**, das die Ringe BCD der Scopadulcinsäure A enthält, wurde danach in einer Ausbeute von 74 % durch intramolekulare Alkylierung des Ketomesylats gebildet, das seinerseits durch Reaktion mit Natriummethoxid und Methanol aus **246** erhalten wurde. Das tricyclische Produkt aus der Cyclisierung der anderen, weniger substituierten Enolatzwischenstufe fiel nur als Nebenprodukt in geringer Menge an. Durch vier Routinestufen wurde **247** in das Enon **248** überführt. Addition von 4-Pentenyllithium und oxidative Umgruppierung des Allylalkohols ergaben den Tetracyclus **241** (Schema 23, obere Zeile). Die Autoren waren überrascht, dass nach der Reaktion von **241** mit Me_2CuLi , $\text{Me}_2\text{CuCNLi}_2/\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ oder $\text{Me}_3\text{Al}/\text{Ni}(\text{acac})_2$ das quartäre Zentrum an C-10 nicht entstanden war. Dieses Ergebnis unterschied sich stark von einem damit in engem Bezug stehenden Erfolg bei der Overman-Synthese; dementsprechend schlussfolgerten die Autoren, dass das Versagen der Ni-vermittelten Methylierung die Folge der Koordination der terminalen Vinylgruppe von **241** an ein Ni-Intermediat sein müsse. Um eine



Schema 23. Synthese von *rac*-Scopadulcinsäure A durch Ziegler und Wallace.

derartige Wechselwirkung zu minimieren, wurde das verwandte Enon **249** mit einer anhängenden, trisubstituierten Doppelbindung auf ähnliche Weise in einer Ausbeute von 84 % aus **248** hergestellt. Wie erhofft ging das Enon **249** bei der Reaktion mit Me_3Al und $\text{Ni}(\text{acac})_2$ die konjugierte Addition eines Methylnucleophils in hoher Ausbeute ein. Das resultierende Produkt **250**, das nun die benachbarten quartären Zentren an C-9 und C-10 trug, wurde von da ab nach der allgemeinen Strategie der früheren Overman-Synthese zur *rac*-Scopadulcinsäure A weiterverarbeitet. Im vorliegenden Fall wurde das tetracyclische Enon **251** durch oxidative Spaltung des Alkens, intramolekulare Aldolcyclisierung und Dehydratisierung aus **250** hergestellt. Die Einführung des letzten quartären Stereozentrums an C-4 gelang durch eine Abfolge aus konjugierter Addition von Vinylcuprat an das Enon **251**, stereoselektiver Reduktion der Carbonylgruppe am Ring B und Benzoylierung. In einer erwähnenswerten Eintopfumsetzung wurde die Vinylgruppe der resultierenden

Zwischenstufe mit Ozon zum entsprechenden Aldehyd gespalten, der – nach Spülen mit Stickstoff zur Entfernung überschüssigen Ozons – mit K_2CO_3 und Formaldehyd zum Produktalkohol **252** in einer Ausbeute von 44 % umgesetzt wurde. Die Stereoselektivität bei der Einführung dieses letzten quartären Stereozentrums geht darauf zurück, dass die Aldolkondensation von der Seite gegenüber der angularen C-10-Methylgruppe des Enolats her stattfand. Das β -Hydroxyaldehyd-Intermediat **252** diente als Vorstufe der *rac*-Scopadulcinsäure A (wie in Schema 23 dargestellt) und ebenso für die *rac*-Scopadulcinsäure B und *rac*-Scopadulciol.

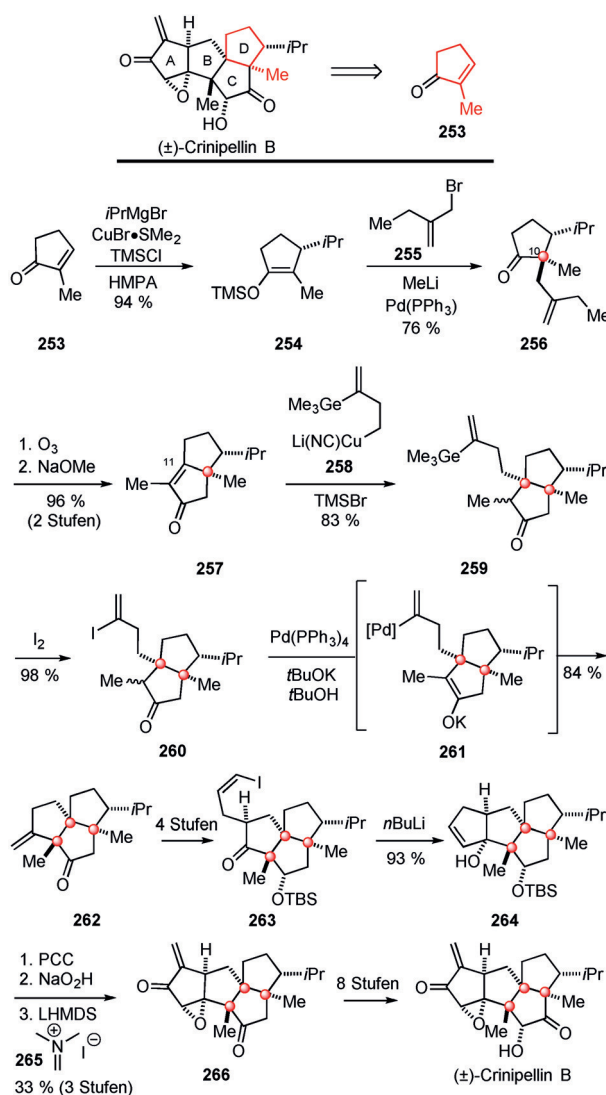
Alle drei Synthesen verschieben die Einführung des C-10-Stereozentrums bis nach dem Aufbau des tricyclischen BCD-Fragmentes und stützen sich auf die konjugierte Addition an Enone, um die quartären Stereozentren an C-4 und C-10 zu konstruieren. Ein erwähnenswerter Aspekt der Ziegler-Synthese ist der rasche Aufbau des tricyclischen BCD-Fragmentes mit zwei quartären Stereozentren, von denen das erste durch eine klassische Robinson-Anellierung gebildet wird. Overman et al. nutzten dagegen zur Konstruktion eines verwandten tricyclischen BCD-Fragmentes eine Kaskaden-Heck-Cyclisierung. Ebenfalls erwähnenswert am Ansatz der 2. Generation von Overman et al. sowie an der Synthese von Ziegler und Wallace ist der Erfolg bei der Einführung des Methylsubstituenten am quartären C-10-Atom durch konjugierte Addition eines Methylnucleophils an eine Enonzwischenstufe mit trisubstituierter Doppelbindung, während verwandte konjugierte Additionen an Enonzwischenstufen mit tetrasubstituierten Doppelbindungen nicht gelangen.

12. Die Crinipelline A und B

Die ersten bekannten Naturstoffe mit einem Tetraquinagerüst waren die Crinipelline A und B. Sie wurden 1985 von Steglich und Kollegen in Kulturen des Pilzes *Crinipellis stipitaria* entdeckt.^[132] Die starke antibiotische Wirkung eines Inhaltsstoffs, der als *O*-Acetylderivat von Crinipellin B identifiziert wurde, war sechs Jahre zuvor beschrieben worden.^[133] Die relative Konfiguration von Crinipellin B wurde röntgenkristallographisch ermittelt; die absolute Konfiguration der Crinipelline wurde jedoch erst beinahe 30 Jahre später durch Totalsynthesen aufgeklärt.^[134] Die Crinipelline A und B enthalten vier Ringe, die sowohl lineare als auch gewinkelte Triquinanmotive aufweisen, sowie acht benachbarte Stereozentren, von denen drei benachbarte quartäre Stereozentren sind, die an den Verbindungspunkten der Ringe B, C und D liegen. Die Crinipelline weisen außerdem eine Vielfalt von Oxidationsstufen auf: Epoxide, Alkohole und zwei Keton-Carbonylgruppen. Nur jeweils eine Totalsynthese von *rac*-Crinipellin A und (–)-Crinipellin B liegen bislang vor.

12.1. Die Piers-Synthese

Piers und Renaud berichteten 1993 über die Synthese von *rac*-Crinipellin B, der ersten Totalsynthese eines Crinipellin-Naturstoffs.^[135] Sie bauten die Ringe C, B und A nacheinan-



Pentalenprodukts.^[136b] Nach Germanium-Iodid-Austausch ging das Vinylidiod **260** über die Vinylpalladiumenolat-Zwischenstufe **261** eine Pd-katalysierte Enolatvinylierung^[136b] zum Triquinan **262** ein. Nachfolgende Funktionalisierung des Triquinans **262** ergab das Vinylidiod **263**. Lithium-Iodid-Austausch an **263** und intramolekulare Addition des Vinylolithium-Intermediats an die Carbonylgruppe führten zum Ring A, woraus der Alkohol **264** resultierte. Umsetzung des tertiären Allylalkohols **264** mit einem Überschuss an Pyridiniumchlorchromat führte zum umgelagerten Enon und zur unerwarteten Umwandlung des Siloxyethers am Ring B in eine Carbonylgruppe. Epoxidierung dieses Produkts unter basischen Bedingungen und Einführung der α -Methylen-Gruppe mit Eschenmosers Salz (**265**) ergaben das Epoxid **266**, das nach zusätzlicher Oxidation und Modifikation funktioneller Gruppen das *rac*-Crinipellin B lieferte.

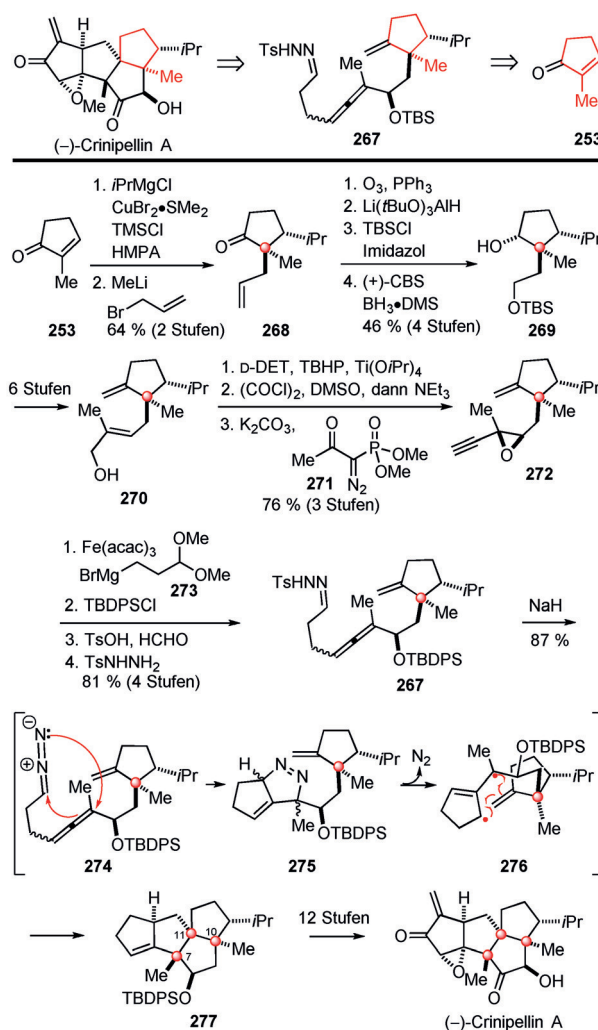
Das herausstechende Merkmal der Piers-Synthese ist der Aufbau des Triquinans **262** mit drei benachbarten quartären Stereozentren in nur sieben Stufen und einer Gesamtausbeute von 47 % aus 2-Methyl-2-cyclopentenon (**253**). Entscheidend für diese bemerkenswerte Sequenz war die Leichtigkeit der konjugierten Cupratadditionen an die fünfgliedrigen Enone, die selbst dann mit hoher Ausbeute verliefen, wenn zum Aufbau benachbarter quartärer Stereozentren ein Enon wie **257** mit einer tetrasubstituierten Doppelbindung als Substrat eingesetzt wurde. Ebenfalls erwähnenswert ist der frühe Einsatz einer Palladium-katalysierten Kupplungsreaktion eines basischen Enolats mit einem Vinylhalogenid, um den dritten Ring und das dritte benachbarte quartäre Kohlenstoffzentrum aufzubauen.

12.2. Die Lee-Synthese

Lee und Mitarbeiter legten 2014 eine enantioselektive Totalsynthese von (–)-Crinipellin A vor.^[134] Bei diesem Ansatz wird das Tetraquinangerüst des Diterpenoids aus dem monocyclischen Tosylhydrazon **267** durch eine Kaskadensequenz aufgebaut, bei der intermediär ein Trimethylenmethandiyl auftritt (Schema 25).^[137] Das Tosylhydrazon **267** sollte aus dem Cyclopentenon **253** analog zu den ersten Stufen der Piers-Synthese hergestellt werden.

Die Lee-Synthese begann mit der Umwandlung von **253** in das enantiomerenangereicherte Cyclopentanol **269** mithilfe einer bekannten siebenstufigen Sequenz mit einer CBS-Reduktion zur Enantiomerenanreicherung.^[138,139] Dabei wurde das erste quartäre Zentrum, an C-10, durch Cuprataddition an das Cyclopentenon **253**, Enolisierung und Alkylierung mit Allylbromid unter Bildung des Cyclopentanons **268** eingeführt. Weitere Funktionalisierung und chemische Racematspaltung des Ketons **268** über den Alkohol **269** führten zum Allylalkohol **270**. Eine asymmetrische Sharpless-Epoxidierung von **270**, gefolgt von einer Oxidation und einer Seyferth-Gilbert-Homologisierung mit dem Ohira-Bestmann-Reagens (**271**), lieferte das Alkinyloxyd **272**.

Das Allen wurde durch die Fe-geförderte Reaktion von **272** mit dem Grignard-Reagens **273** in Form eines 1:1-Gemisches von Stereoisomeren eingeführt. Nachfolgende Modifikation funktioneller Gruppen führte zum Tosylhydrazon



Schema 25. Synthese von (–)-Crinipellin A durch Lee und Mitarbeiter. D-DET = D-Weinsäurediethylester, TBHP = *tert*-Butylhydroperoxid.

267, das beim Erhitzen unter Rückfluss mit NaH in Toluol das Tetraquinan **277** in einer Ausbeute von 87 % ergab. Mutmaßlich erfolgt diese bemerkenswerte stereoselektive Transformation über eine basengeforderte Eliminierung zum Alkyldiazointermediat **274**, das anschließend an die distale Allendoppelbindung unter Bildung des Dihydropyrazols **275** cycloaddiert. Der Verlust von Stickstoff aus **275** führt zu einer Diylzwischenstufe, die im Anschluss eine formale [3+2]-Cycloaddition eingeht, die über das begünstigte Sesselkonformer **276** das Tetraquinan **277** ergibt, wobei drei C-C-Bindungen sowie die Ringe A–C gebildet werden. Die letzte Stufe dieser Reaktionsfolge generiert die beiden verbleibenden quartären Stereozentren des Crinipellingerüsts (C-7 und C-11). Wenngleich die Diastereoselektivität bei der Bildung des Stereozentrums an C-11 vom angrenzenden Stereozentrum an C-10 beeinflusst wird, merken Lee et al. an, dass die relative Konfiguration des Sauerstoffs substituenten und seiner sperrigen TBDPS-Schutzgruppe notwendig sind, um eine hohe Stereoselektivität bei der Bildung des Tetraquinans **277** zu erreichen. Die Einführung der restlichen drei Sauerstoffs substituenten und der exocyclischen Methylengruppe ver-

vollständigten die enantioselektive Synthese von (–)-Crinipellin A.

Die Strategie der Lee-Synthese steht im Gegensatz zur linearen Vorgehensweise für die Ringbildung nach Piers und Renaud. Beim Ansatz von Lee et al. werden drei der vier fünfgliedrigen Ringe durch eine einstufige Konversion eines Tosylhydrazons in ein Tetraquinan aufgebaut. Bei dieser bemerkenswerten Umwandlung führt die letzte Stufe, die 1,3-Diyl-Alken-Cycloaddition, zur Bildung von zwei Ringen sowie zwei der drei benachbarten quartären Kohlenstoffatome des angestrebten Tetraquinans.

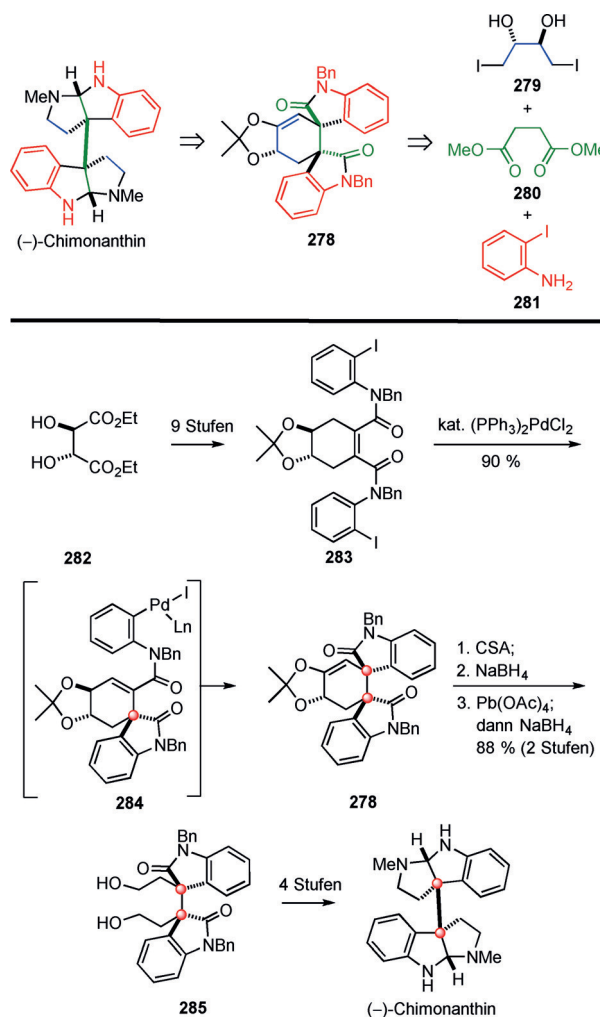
13. Chimonanthine

Die Chimonanthine haben eine charakteristische hexacyclische Struktur, in der zwei Pyrrolidin[2,3-*b*]indolin(cyclotryptamin)-Untereinheiten durch benzyliche quartäre Kohlenstoffatome miteinander verknüpft sind. Chimonanthine wurden erstmals aus Pflanzen,^[140] in der Folge aber auch aus Pilzen und sogar einem kolumbianischen Pfeilgiftfrosch isoliert.^[141] Alle drei möglichen Stereoisomere – *meso* sowie ein Paar C_2 -symmetrischer Enantiomere – finden sich in der Natur. Hexacyclische Chimonanthinfragmente sind zentrale Einheiten von vielen großen Polyindolin-Alkaloiden wie Hodgkinsin und den Quadrigeminen. Die Struktur von (–)-Chimonanthin wurde 1962 durch Röntgenkristallographie aufgeklärt.^[142] Die Chimonanthine entstehen biosynthetisch zweifelsfrei aus zwei Einheiten Tryptophan; Einzelheiten des Biosyntheseweges, und dabei insbesondere Informationen über die Verknüpfung der beiden benachbarten quartären Kohlenstoffatome, sind noch nicht bekannt. Die Herausforderungen der Verknüpfung zweier Cyclotryptophanfragmente unter Bildung der C-3a/C-3a'-Bindung, die die beiden benachbarten quartären Kohlenstoffatome verbindet, sind im Detail erörtert worden.^[143] Während nicht-stereokontrollierte Chimonanthinsynthesen seit 1964 bekannt sind,^[144] wurde die erste stereokontrollierte Synthese – von *meso*-Chimonanthin – erst 1996 vorgelegt.^[145] Bald danach wurden stereo- und enantiokontrollierte Synthesen der C_2 -symmetrischen Enantiomere entwickelt.

13.1. Die Overman-Synthese von (–)- und (+)-Chimonanthin

Die ersten enantioselektiven Synthesen C_2 -symmetrischer Chimonanthine wurden 1999 von Overman und Mitarbeitern publiziert.^[146] Bei deren Ansatz wurde (–)-Chimonanthin retrosynthetisch zur hexacyclischen Vorstufe **278** zerlegt. Das Ziel war es, die Oxindolringe des Cyclotryptaminfragments nach Spaltung des zentralen Sechsrings auf klassische Weise^[147] aufzubauen (Schema 26). **278** sollte durch eine diastereoselektive doppelte Heck-Cyclisierung entstehen, und die Heck-Kaskadenvorstufe sollte aus dem von Tartrat abgeleiteten Diiodid **279**, Dimethylsuccinat (**280**) und 2-Iodanilin (**281**) konstruiert werden.

Frühe Auslotungen dieses Ansatzes zeigten, dass die erwünschte *anti*-Anordnung der Spirooxindoleinheiten im Heck-Produkt **278** erreicht wurde, wenn das *trans*-Cyclohe-

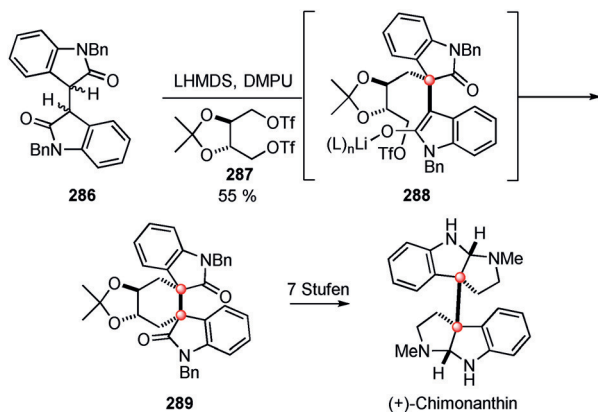


Schema 26. Synthese von (–)-Chimonanthin durch Overman et al. unter Einsatz einer diastereoselektiven Heck-Cyclisierungskaskade. CSA = Camphersulfonsäure.

xendiol in Form eines Acetonids maskiert war. Die Synthese begann mit Diethyl-L-tartrat (**282**), das nach Umwandlung in die Acetonidvariante des Diiodids **279** mit dem Diester **280** dialkyliert wurde; das resultierende Cyclohexanprodukt wurde in das Diamid **283** überführt. Eine Kaskaden-Heck-Cyclisierung dieses Diiodids ergab über das tricyclische Palladiumintermediat **284** in 90 % Ausbeute ein einzelnes pentacyclisches Produkt **278**. Die beiden benachbarten quartären Stereozentren wurden so in einer einzigen Stufe generiert. Entfernung der Acetonidgruppe von **278**, Reduktion des Ketons, Spaltung des resultierenden sechsgliedrigen, ringförmigen Diols mit $Pb(OAc)_4$ sowie Hydridreduktion ergaben das Diol **285** in hoher Ausbeute. Über fünf zusätzliche Stufen wurde **285** weiter zu (–)-Chimonanthin umgesetzt.

Die subtilen Faktoren, welche die Stereoselektivität der Kaskaden-Heck-Cyclisierung des Diiodids **283** kontrollieren, wurden in der Folge im Detail untersucht.^[148] Das Acetonid spielt dabei eine essenzielle Rolle, da der Schutz des Sauerstoffsubstituenten in Form des Benzylethers ein Hauptcyclisierungsprodukt mit *syn*-orientierten Spirooxindoleinheiten hervorbringt. Dieses Produkt ist eine Vorstufe von *meso*-Chimonanthin.^[146]

Ein Jahr später berichteten Overman und Mitarbeiter über eine zweite Synthese von C_2 -symmetrischem Chimonanthin.^[149] Die Strategie ähnelte der in Schema 26, jedoch wurde eine Cyclohexanzwischenstufe mit *anti*-orientierten Spirooxindoleinheiten durch Dialkylierung des Dioxindols **286** mit dem von L-Tartrat abgeleiteten Dielektrophil **287** hergestellt (Schema 27).

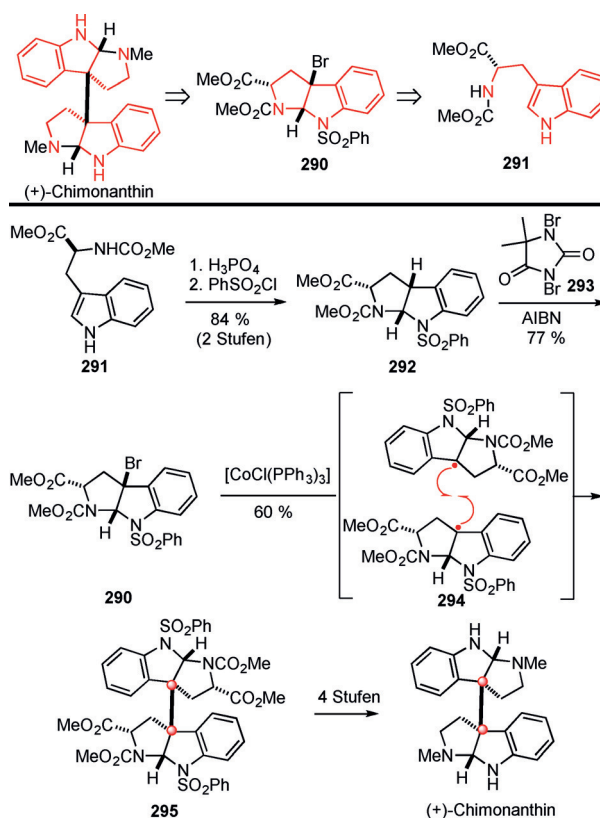


Schema 27. Synthese von (+)-Chimonanthin durch Overman et al. unter Einsatz einer diastereoselektiven Dialkylierungsstrategie.

Diese Synthese begann mit der Herstellung des Dioxindols **286** aus Oxindol und Isatin in drei Stufen und in 71 % Ausbeute. Die Auswahl des Gegenions und der Reaktionsbedingungen erwies sich als entscheidend für den Erfolg der diastereoselektiven Dialkylierung. Damit die zweite Alkylierung wie in **288** dargestellt abläuft, musste die Chelatisierung des Enolatgegenions mit der Carbonylgruppe des anfangs gebildeten 3,3-Dialkylspirooxindols verhindert werden. Der Einsatz von Lithium als Gegenion sowie von 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2-pyrimidinon (DMPU), das bekanntermaßen Lithiumkationen stark bindet, als Additiv erwies sich als essenziell. Unter den in Schema 27 aufgeführten optimierten Bedingungen wurden das C_2 -symmetrische Produkt **289** sowie sein *meso*-Stereoisomer in einem Verhältnis von 2.8:1 gebildet. Die Einflussfaktoren, die bei der ersten Alkylierung zur Herstellung der Zwischenstufe **288** die Diastereoselektivität steuern, sind bislang nur unzureichend verstanden.

13.2. Die Movassaghi-Synthese von (+)-Chimonanthin

2007 publizierten Movassaghi und Schmidt eine konvergente, effiziente Strategie für die Synthese von (+)-Chimonanthin.^[150] Eine Variation dieser Strategie wurde in der Folge von Ma und Mitarbeitern eingesetzt, um (–)-Chimonanthin herzustellen.^[151] Beim Ansatz von Movassaghi und Schmidt wird die Bindung, die die benachbarten quartären Stereozentren miteinander verknüpft, retrosynthetisch zum tertiären Bromid **290** zerlegt – in einer Weise, die eine plausible biosynthetische Dimerisierung tertiärer Cyclotryptaminradikale imitiert (Schema 28). Um rasch zu einer enantiomerenangereicherten Form der Cyclotryptamineinheit von



Schema 28. Synthese von (+)-Chimonanthin durch Movassaghi und Schmidt.

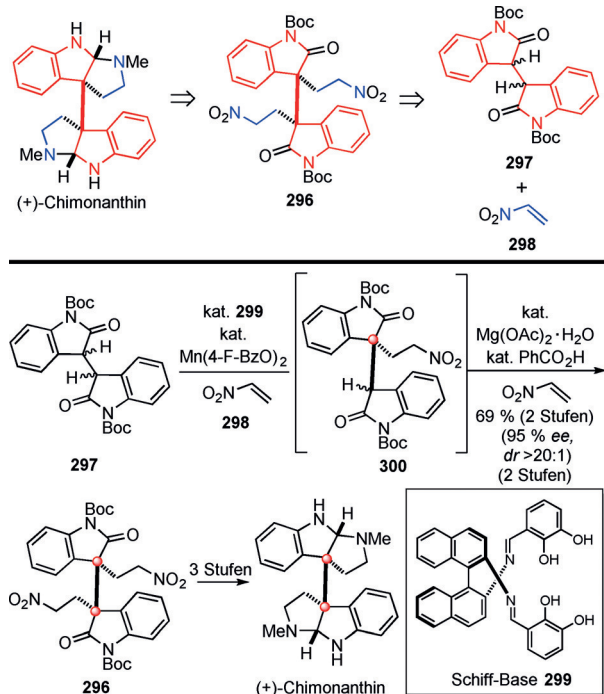
290 zu gelangen, sollte sie aus einem Tryptophanderivat **291** aufgebaut werden.

Die Synthese begann mit einer bekannten diastereoselektiven Isomerisierung des käuflichen Tryptophanderivats **291** zu seinem Cyclotryptophanisomer, gefolgt vom Schützen des Indolin-Stickstoffatoms unter Bildung von **292** in hoher Ausbeute.^[152] Eine stereoselektive Halogenierung in Benzylposition mit Dibromhydantoin **293**^[153] lieferte in drei Stufen aus **291** das Bromid **290** in einer Gesamtausbeute von 65 %. Bei der entscheidenden Reaktionsstufe generierte die Reaktion des Bromids **290** mit $\text{CoCl}(\text{PPh}_3)_3$ das tertiäre Radikal **294**, das durch Dimerisierung das Bis(pyrrolidinindolin) **295** in einer bemerkenswerten Ausbeute von 60 % ergab. Die hohe Diastereoselektivität bei der Bildung der benachbarten quartären Stereozentren ist eine Folge der Tatsache, dass sich die Dimerisierung von der zugänglicheren konvexen Seite der Cyclotryptophanfragmente her vollzieht. Über vier weitere Stufen wurde die Esterfunktion entfernt und es wurden Methylgruppen eingeführt, sodass das (+)-Chimonanthin durch eine beachtlich knappe Syntheseroute entstand.

13.3. Die Kanai-Matsunaga-Synthese von (+)-Chimonanthin

Kanai, Matsunaga et al. veröffentlichten 2012 eine Synthese von (+)-Chimonanthin auf Grundlage einer Strategie, die sich von den obigen deutlich unterscheidet und bei der die enantioselektive Katalyse eine entscheidende Rolle spielt.^[154] Bei diesem Ansatz wurde das Chimonanthin retrosynthetisch

in das Dioxindol **296** zerlegt, das durch zwei Michael-Additionen an das Nitroethylen **298** aus der Dioxindolvorstufe **297** hervorgehen sollte (Schema 29).^[155] Bei dieser entscheidenden Stufe sollte die erste Michael-Reaktion die Enantioselektivität und die zweite Michael-Reaktion die Diastereoselektivität festlegen.



Schema 29. Synthese von (+)-Chimonanthin durch Kanai, Matsunaga und Mitarbeiter.

Weil das Dioxindol **297** in zwei Stufen aus käuflichen Ausgangsmaterialien zugänglich war, konzentrierten sich die Studien am Anfang auf die Realisierung der doppelten Michael-Addition zur Synthese des C_2 -symmetrischen Produkts **296** über eine einzige Reaktionsstufe. Mit einem Manganokatalysator und der Schiff-Base **299** wurde das doppelte Michael-Reaktionsprodukt **296** in moderater Ausbeute (44 %) und Diastereoselektivität (5:1) erhalten. Die Autoren vermuteten, dass die durch das erste quartäre Stereozentrum bedingte räumliche Enge die Effektivität der zweiten Michael-Addition begrenzt. Im Anschluss wurde eine zweistufige Sequenz entwickelt, bei der das Produkt **300** der ersten enantioselektiven Michael-Addition (nach Filtration zur Entfernung des Katalysators) mit einem reaktiveren Katalysator versetzt wurde, um die zweite, hochgradig diastereoselektive Michael-Addition zu beschleunigen. Hieraus ging das Dioxindol **296** in 69 % Ausbeute sowie mit 95 % *ee* und einer Diastereoselektivität von $>20:1$ hervor. Das Dioxindol **296** wurde nachfolgend weiter modifiziert, um diese besonders kurze Synthese von (+)-Chimonanthin abzuschließen.

Obschon die beiden benachbarten quartären Stereozentren in diesen vier Synthesen in einer einzigen Stufe (oder, bei der Kanai-Matsunaga-Synthese, in einer Eintopfreaktion) gebildet werden, unterscheiden sich die Strategien der drei Forschergruppen deutlich. Bei den Overman-Synthesen

werden die benachbarten quartären Kohlenstoffatome durch diastereoselektive Reaktionen gebildet, bei denen die stereochemische Kontrolle des entscheidenden ersten C-C-Bindungsbildungsschrittes von zwei Sauerstoff-haltigen Stereozentren diktiert wird, die sich in den finalen Chimonanthinen nicht mehr finden. Die Movassaghi-Synthese, bei der die Dimerisierung einer persistierenden tricyclischen tertiären Benzylradikalzwischenstufe der entscheidende Schritt ist,^[156] stellt einen Gipfelpunkt konvergenter Synthesestrategien dar. Die bemerkenswerte kurze Kanai-Matsunaga-Synthese nutzt enantioselektive Katalyse, um die benachbarten quartären Stereozentren in eine leicht zugängliche Dioxindolvorstufe einzuführen. Der Umstand, dass die zweite katalytische enantioselektive Michael-Reaktion des Intermediats **300** härtere Reaktionsbedingungen erfordert als die erste, ist ein weiteres Beispiel für die Herausforderungen bei der Synthese benachbarter quartärer Kohlenstoffatome.

14. Schlussfolgerungen und Ausblick

Wenn das Zielmolekül eines Syntheseprojekts mehrere stereogene quartäre Kohlenstoffzentren enthält, ist die Frage, wie sich derartig hochfunktionalisierte Segmente aufbauen lassen, ein zentraler Punkt der Synthesepipeline.^[10] Wenn diese quartären Kohlenstoffatome einander benachbart und stereogen sind, macht ihre sterisch gehinderte Umgebung den stereoselektiven Aufbau ungewöhnlich schwierig.^[10e] Die Synthesen strukturell außerordentlich komplexer Naturstoffe in diesem Aufsatz zeigen auf, wie sich diese Herausforderung meistern lässt. Die bemerkenswerte Kreativität der Synthesechemiker bei der Bewältigung dieser Hürden in den vergangenen sechs Jahrzehnten ist beeindruckend.^[4,9] Ein Kompendium ausgewählter, bereits im Labor synthetisierter Naturstoffe mit zwei oder mehr benachbarten stereogenen quartären Kohlenstoffatomen findet sich (einschließlich der wichtigsten dabei genutzten Reaktionstypen) in den Hintergrundinformationen.

Die Untersuchung der Bildungsweise des zweiten oder dritten quartären Zentrums einer Gruppe benachbarter quartärer Stereozentren in den obigen Synthesen liefert mehrere Einblicke. Angesichts der großen sterischen Herausforderung erstaunt es nicht, dass bei zwei Dritteln der Synthesen intramolekulare C-C-Bindungsbildungen genutzt werden. Pericyclische Reaktionen, beispielsweise Cycloadditionen und sigmatrope Umlagerungen, machen bei diesen Synthesen mehr als die Hälfte der C-C-Bindungsbildungen aus, Enolatalkylierungen und konjugierte Additionen etwas mehr als ein Drittel. Andere kreative Methoden zur C-C-Bindungsbildung, die sich auf freie Radikale oder photochemische Umwandlungen stützen, vervollständigen die Aufzählung. In Anbetracht der erstaunlichen Fortschritte in den letzten etwa zehn Jahren auf dem Gebiet der Bildung quartärer Kohlenstoffatome mithilfe enantioselektiver Katalyse^[10a] scheint es fast sicher, dass diese Methoden in Zukunft eine noch größere Rolle bei der chemischen Synthese strukturell anspruchsvoller Moleküle spielen werden.

Für die Zukunft lässt sich voraussehen, dass sich auf diesem Gebiet durch Kreativität und Inspiration aus bioge-

netischen Prinzipien zahlreiche Möglichkeiten, aber auch neue Herausforderungen ergeben werden. Wir sehen insbesondere die Entwicklung neuer C-C-Bindungsbildungsmethoden voraus, die es ermöglichen werden, mehrere Stereozentren (einschließlich quartärer) in einem einzigen Arbeitsschritt, z.B. über Kaskaden- oder sequenzielle bindungsbildende Stufen, zu generieren. Komplexe Moleküle mit drei und vier benachbarten Stereozentren, wie Musababian,^[11] Waihoensen^[157] und die Taxan-abgeleiteten Propellane,^[158] die auf dem Frontispiz abgebildet sind und zum Teil noch nicht synthetisiert worden sind, bieten ausgezeichnete Anreize, um neue Synthesemethoden zu testen. Wenn es gelingt, diese komplexen Verbindungen mit interessanten biologischen Wirkungen in Verbindung zu bringen, wird dies das Interesse an ihrer Totalsynthese noch steigern und damit zahlreiche Gelegenheiten für zukünftige Innovationen mit sich bringen.

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 4156–4186
Angew. Chem. **2016**, *128*, 4226–4258

- [1] F. Wöhler, *Ann. Phys. Chem.* **1828**, *88*, 253–256.
- [2] a) „Human Medicinal Agents from Plants, American Chemical Society Symposium No. 534“: M. F. Balandrin, A. D. Kinghorn, N. R. Farnsworth in *Plant derived Natural Products in Drug Discovery and Development: an Overview* (Hrsg.: A. D. Kinghorn, M. F. Balandrin), American Chemical Society, Washington, DC, **1993**, S. 2–12; b) G. Brahmanchari in *Handbook of Pharmaceutical Natural Products*, Bd. 1, 2, Wiley-VCH, Weinheim, **2010**.
- [3] Ausgewählte Beispiel finden sich bei: a) P. Offit in *Do You Believe in Magic? The Sense and Nonsense of Alternative Medicine*, Harper Collins, New York, **2013**; b) P. B. Fontanarosa, G. D. Lundberg, *J. Am. Med. Assoc.* **1998**, *280*, 1618–1619; c) R. Bivins in *Alternative medicine? A History*, Oxford University Press, Oxford, **2007**.
- [4] S. Hanessian, S. Giroux, B. L. Merner in *Design and Strategy in Organic Synthesis: From the Chiron Approach to Catalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2013**, Chap. 2–4.
- [5] Ausgewählte Beispiele in: „Natural Products as Drugs and Leads to Drugs: An Introduction and Perspective as of end of 2012“: D. J. Newman, G. M. Cragg in *Natural Products in Medicinal Chemistry* (Hrsg.: S. Hanessian), Wiley-VCH, Weinheim, **2014**.
- [6] Ausgewählte Beispiele in: a) S. Hanessian, *ChemMedChem* **2006**, *1*, 1300–1330; historischer Überblick: b) K. C. Nicolaou, T. Montagnon in *Molecules that Changed the World*, Wiley-VCH, Weinheim, **2008**; c) E. J. Corey, L. Kurti, B. Czako in *Molecules and Medicine*, Wiley-Interscience, New York, **2007**.
- [7] K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, N. Winssinger, P. S. Baran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 44–122; *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 46–126.
- [8] E. J. Corey, L. Kurti in *Enantioselective Chemical Synthesis: Methods, Logic and Practice*, Direct Book Publishing, Dallas, **2010**.
- [9] Eine Auswahl jüngerer Monographien zum Thema: a) K. C. Nicolaou, J. S. Chen in *Classics in Total Synthesis III: Further Targets, Strategies, Methods*, Wiley-VCH, Weinheim, **2011**; b) E. M. Carreira, L. Kvaerno in *Classics in Stereoselective Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2009**; c) *Strategies and Tactics in Organic Synthesis*, Bd. 1–7 (Hrsg.: M. Harmata), Academic Press, New York, **2008**; d) D. F. Taber in *Organic Synthesis: State of the Art, 2003–2005*, Wiley, Hoboken, **2006**; D. F. Taber in *Organic Synthesis: State of the Art, 2005–2007*, Wiley, Hoboken, **2008**; e) T. Hudlicky, J. W. Reed, in: *The Way of Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**.
- [10] Repräsentative Übersichten und Monographien zum enantio-selektiven Aufbau stereogener quartärer Kohlenstoffatome: a) K. W. Quasdorf, L. E. Overman, *Nature* **2014**, *516*, 181–191; b) A. Y. Hong, B. M. Stoltz, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2745–2759; c) J. P. Das, I. Marek, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 4593–4623; d) *Quaternary Stereocenters: Challenges and Solutions for Organic Synthesis* (Hrsg.: J. Christoffers, A. Baro), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**; e) C. J. Douglas, L. E. Overman, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5658–5663; f) I. Denissova, L. Barriault, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10105–10146; g) J. Christoffers, A. Mann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4591–4597; *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4725–4732; h) E. J. Corey, A. Guzman-Perez, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 388–401; *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 402–415; i) K. Fujii, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2037–2066; j) S. Martin, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 419–460.
- [11] M. Ali, *Phytochemistry* **1992**, *31*, 2173–2175.
- [12] Ausgewählte Übersichten: a) H. Oikawa, T. Tokiwano, *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 321–352; b) E. M. Stocking, R. M. Williams, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3078–3115; *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3186–3223.
- [13] a) D. Hauser, H. P. Sigg, *Helv. Chim. Acta* **1971**, *54*, 1178–1190; b) A. Vasella, Dissertation, ETH Zürich (Schweiz), **1972**.
- [14] a) D. Gargallo-Viola, *Curr. Opin. Anti-Infect. Invest. Drugs* **1999**, *1*, 297–305; b) M. C. Justice, M.-J. Hsu, B. Tse, T. Ku, J. Balkovec, D. Schmatz, J. Nielsen, *J. Biol. Chem.* **1998**, *273*, 3148–3151.
- [15] H. J. Borschberg, Dissertation, ETH Zürich (Schweiz), **1975**.
- [16] H. Liang, *Beilstein J. Org. Chem.* **2008**, *4*, 1–14.
- [17] N. Kato, S. Kusakabe, X. Wu, M. Kamitani, H. Takeshita, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 1002–1004.
- [18] a) N. Kato, K. Nakanishi, H. Takeshita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, *59*, 1109–1123; b) N. Kato, X. Wu, H. Takeshita, *Chem. Express* **1991**, *6*, 687–690.
- [19] Diels-Alder-Reaktionen haben sich bereits bei der Synthese verwandter Kernstrukturen bewährt: a) L. N. Mander, R. P. Robinson, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3595–3601; b) siehe auch Lit. [12].
- [20] a) L. N. Mander, R. J. Thomson, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1321–1324; b) L. N. Mander, R. J. Thomson, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1654–1670.
- [21] a) S. Takano, K. Inomata, M. Takahashi, K. Ogasawara, *Synlett* **1991**, 636–639; b) S. Takano, M. Mori, K. Tanaka, K. Ogasawara, *Synthesis* **1994**, 687–689.
- [22] J. P. Bugel, P. Ducos, O. Gringore, F. Rouessac, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1972**, 4371–4374.
- [23] a) H. Liang, A. Schulé, J.-P. Vors, M. A. Ciufolini, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4119–4122; b) H. Liang, M. A. Ciufolini, *Org. Prep. Proced. Int.* **2010**, *42*, 111–132.
- [24] M. Kitamura, S. Chiba, K. Narasaka, *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 942–943.
- [25] S. Chiba, M. Kitamura, K. Narasaka, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6931–6937.
- [26] J. E. Audia, L. Boisvert, A. D. Patten, A. Villalobos, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3738–3740.
- [27] Übersichten zu Tsuji-Trost-Reaktionen: a) J. Tsuji, I. Minami, *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 140–145; b) J. Tsuji, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 4361–4401; c) J. Tsuji, *Acc. Chem. Res.* **1969**, *2*, 144–152.
- [28] a) G. Guella, E. Callone, G. Di Giuseppe, R. Frassanito, F. P. Frontini, I. Mancini, F. Dini, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5226–5234; b) G. Guella, F. Dini, F. Pietra, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1134–1136; *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1217–1220.
- [29] a) K. C. Nicolaou, A. Ortiz, H. Zhang, P. Dagneau, A. Lanver, M. P. Jennings, S. Arseniyadis, R. Faraoni, D. E. Lizos, *J. Am.*

- Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7138–7152; b) K. C. Nicolaou, A. Ortiz, H. Zhang, G. Guella, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7153–7176.
- [30] G. Guella, D. Skropeta, G. Di Giuseppe, F. Dini, *Mar. Drugs* **2010**, *8*, 2080–2116.
- [31] a) K. C. Nicolaou, H. Zhang, A. Ortiz, P. Dagneau, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8605–8610; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 8733–8738; b) K. C. Nicolaou, H. Zhang, A. Ortiz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5642–5647; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5752–5757; c) K. C. Nicolaou, A. Ortiz, H. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5648–5652; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5758–5762.
- [32] K. C. Nicolaou, M. P. Jennings, P. Dagneau, *Chem. Commun.* **2002**, 2480–2481.
- [33] B. B. Snider, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 339–363.
- [34] Ausgewählte Übersichten zu SmI₂-vermittelten Cyclisierungen: a) K. C. Nicolaou, S. P. Ellery, J. S. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7140–7165; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 7276–7301; b) D. J. Edmonds, D. Johnston, D. J. Procter, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3371–3403; c) H. B. Kagan, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10351–10372; d) G. A. Molander, C. R. Harris, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 307–338.
- [35] K. C. Nicolaou, W. Tang, P. Dagneau, R. Faraoni, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3874–3879; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3942–3947.
- [36] K. Goto, H. Sudzuki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1929**, *4*, 220–224.
- [37] a) M. Tomita, Y. Okamoto, T. Kikuchi, K. Osaki, M. Nishikawa, K. Kamiya, Y. Sasaki, K. Matoba, K. Goto, *Chem. Pharm. Bull.* **1971**, *19*, 770–791; b) M. Tomita, Y. Okamoto, T. Kikuchi, K. Osaki, M. Nishikawa, K. Kamiya, Y. Sasaki, K. Matoba, K. Goto, *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 2421–2424; c) M. Tomita, Y. Okamoto, T. Kikuchi, K. Osaki, M. Nishikawa, K. Kamiya, Y. Sasaki, K. Matoba, K. Goto, *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 2425–2430.
- [38] a) H. A. A. Babiker, Y. Sugimoto, T. Saisho, S. Inanaga, M. Hashimoto, A. Isogai, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1999**, *63*, 515–518; b) Y. Sugimoto, S. Uchida, S. Inanaga, Y. Kimura, M. Hashimoto, A. Isogai, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1996**, *60*, 503–505; c) Y. Sugimoto, M. Matsui, H. A. A. Babiker, *Phytochemistry* **2007**, *68*, 493–498; d) D. H. R. Barton, A. J. Kirby, G. W. Kirby, *J. Chem. Soc. C* **1968**, 929–936; e) K. Matoba, N. Karibe, T. Yamazaki, *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, *32*, 2639–2645; f) D. L. Waller, C. R. J. Stephenson, P. Wipf, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 58–60.
- [39] a) B.-W. Yu, J.-Y. Chen, Y.-P. Wang, K.-F. Cheng, X.-Y. Li, G.-W. Qin, *Phytochemistry* **2002**, *61*, 439–442; b) G.-W. Qin, X.-C. Tang, P. Lestage, D.-H. Caignard, P. Renard, *PCT Int. Appl. WO 2004000815*, **2003**.
- [40] a) F. Li, S. L. Castle, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4033–4036; b) F. Li, S. S. Tartakoff, S. L. Castle, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6674–6675.
- [41] F. Li, S. S. Tartakoff, S. L. Castle, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9082–9093.
- [42] a) J. A. Murphy in *Radicals in Organic Synthesis*, Bd. 1 (Hrsg.: P. Renaus, M. P. Sibi), Wiley-VCH, Weinheim, **2001**, S. 298–315. Eine Übersicht zum Thema: b) E. Godineau, Y. Landais, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3044–3055.
- [43] F. A. Davis, L. C. Vishwakarma, J. G. Billmers, J. Finn, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3241–3243.
- [44] M. Nakamura, A. Hirai, M. Sogi, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5846–5847.
- [45] Untersuchungen zur Synthese der Kernstruktur von Acutumin: a) R. J. Moreau, E. J. Sorensen, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6446–6453; b) R. Navarro, S. E. Reisman, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4354–4357.
- [46] a) S. M. King, N. A. Calandra, S. B. Herzon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3642–3645; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 3730–3733.
- [47] E. J. Corey, T. Shibata, T. W. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3808–3809.
- [48] a) S. B. Herzon, N. A. Calandra, S. M. King, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8863–8866; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 9025–9028.
- [49] Beispiel für die Hosomi-Sakurai-Reaktion: a) A. Hosomi, H. Sakurai, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1673–1675; Übersicht: b) D. Schinzer, *Synthesis* **1988**, 263–273.
- [50] D. Arbain, L. T. Byrne, J. R. Cannon, V. A. Patrick, A. H. White, *Aust. J. Chem.* **1990**, *43*, 185–190.
- [51] C. S. Gibbons, J. Trotter, *J. Chem. Soc. B* **1969**, 840–843.
- [52] Übersichten zu den *Daphniphyllum*-Alkaloiden: a) S. Yamamura, Y. Hirata in *The Alkaloids*, Bd. 15 (Hrsg.: R. H. F. Manske), Academic Press, New York, **1975**, S. 41–81; b) S. Yamamura in *The Alkaloids*, Bd. 29 (Hrsg.: A. Brossi), Academic Press, New York, **1986**, S. 265–286; c) J. Kobayashi, H. Morita in *The Alkaloids*, Bd. 60 (Hrsg.: G. A. Cordell), Academic Press, New York, **2003**, S. 165–205; d) H. Morita, J. Kobayashi in *Modern Alkaloids: Structure, Isolation, Synthesis and Biology* (Hrsg.: E. Fattorusso, O. Tagliatela-Scafati), Wiley-VCH, Weinheim, **2008**, S. 541–589; e) J. Kobayashi, T. Kubota, *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 936–962; f) H. Wu, X. Zhang, L. Ding, S. Chen, J. Yang, X. Xu, *Planta Med.* **2013**, *79*, 1589–1598; g) B. Kang, P. Jakubec, D. J. Dixon, *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 550–562.
- [53] a) K. T. Suzuki, S. Okuda, H. Niwa, M. Toda, Y. Hirata, S. Yamamura, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 799–802; b) H. Niwa, Y. Hirata, K. T. Suzuki, S. Yamamura, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 2129–2132.
- [54] C. H. Heathcock, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**, *93*, 14323–14327, zit. Lit.
- [55] A. Panthong, D. Kanjanapothi, Y. Thitiponpunt, T. Taesotikul, D. Arbain, *Planta Med.* **1998**, *64*, 530–535.
- [56] C. H. Heathcock, J. A. Stafford, D. L. Clark, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2575–2585.
- [57] a) B. M. Trost, J. P. Genet, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 8516–8517; b) B. M. Trost, J. Cossy, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6881–6882; c) L. S. Hegedus, G. F. Allen, J. J. Bozell, E. L. Waterman, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 5800–5807; d) B. M. Trost, P. J. Metzner, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3572–3577.
- [58] a) M. Fétizon, M. Golfier, J.-M. Louis, *J. Chem. Soc. D* **1969**, 1118–1119; b) M. Fétizon, M. Golfier, J.-M. Louis, *Tetrahedron* **1975**, *31*, 171–176; Übersicht: c) A. McKillop, D. W. Young, *Synthesis* **1979**, 401–422.
- [59] H. Morita, N. Ishioka, H. Takatsu, T. Iizuka, J. Kobayashi, *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 418–420.
- [60] M. E. Weiss, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11501–11505; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 11703–11707.
- [61] a) P. C. Guha, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1939**, *72*, 1359–1373; b) Y. F. Luo, A. J. Carnell, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2750–2754; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 2810–2814.
- [62] a) G. N. Schrauzer, G. Kratel, *Chem. Ber.* **1969**, *102*, 2392–2407; b) M. Tada, K. Kaneko, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6635–6636.
- [63] H. Yahata, T. Kubota, J. Kobayashi, *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 148–151.
- [64] a) A. Shvartsbart, A. B. Smith III, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 870–873; b) A. Shvartsbart, A. B. Smith III, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 3510–3519.
- [65] S. M. Sieburth, J. Lang, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1780–1781.
- [66] a) B. M. Trost, T. J. Fullerton, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 292–294; b) J. Tsuji, H. Takahashi, M. Morikawa, *Tetrahedron Lett.* **1965**, *6*, 4387–4388.
- [67] a) I. N. Nazarov, I. I. Zaretskaya, T. I. Sorkina, *Zh. Obshch. Khim.* **1960**, *30*, 746–754; Übersicht: b) A. J. Frontier, C. Collison, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7577–7606.
- [68] I. Fleming, R. Henning, H. Plaut, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 29–31.
- [69] a) R. Crabtree, *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 331–337; b) B. Wüstenberg, A. Pfaltz, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 174–178.

- [70] K. Nakanishi, K. Habaguchi, Y. Nakadaira, M. C. Woods, M. Maruyama, R. T. Major, M. Alauddin, A. R. Patel, K. Weinges, W. Baehr, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 3544–3546.
- [71] Z. Zeng, J. Zhu, L. Chen, W. Wen, R. Yu, *Pharmacogn. Rev.* **2013**, 7, 47–52.
- [72] K. Strømgaard, K. Nakanishi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1640–1658; *Angew. Chem.* **2004**, 116, 1670–1689.
- [73] P. Braquet, *Drugs Future* **1987**, 12, 643–699.
- [74] a) F. V. Defeudis, *Pharmacol. Res.* **2002**, 46, 565–568; b) C. Kiewert, V. Kumar, O. Hildmann, J. Hartmann, M. Hillert, J. Klein, *Brain Res.* **2008**, 1201, 143–150.
- [75] M. Chebib, J. R. Hanrahan, K. N. Mewett, R. K. Duke, G. A. R. Johnston, *Annu. Rep. Med. Chem.* **2004**, 39, 13–23.
- [76] E. J. Corey, W.-g. Su, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3423–3426.
- [77] E. J. Corey, W.-g. Su, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 7534–7536.
- [78] M. J. Taschner, T. Rose, C. H. Heathcock, *Org. Synth.* **1985**, 64, 108–113.
- [79] K. Furuta, K. Iwanaga, H. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4507–4510.
- [80] E. J. Corey, W.-g. Su, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5241–5244.
- [81] M. T. Crimmins, D. K. Jung, J. L. Gray, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 5445–5447.
- [82] T. Imamoto, N. Takiyama, K. Nakamura, T. Hatajima, Y. Kamiya, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 4392–4398.
- [83] K. Tomari, K. Machiya, I. Ichimoto, H. Ueda, *Agric. Biol. Chem.* **1980**, 44, 2135–2138.
- [84] E. Vedejs, D. A. Engler, J. E. Telschow, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 188–196.
- [85] a) W. Adam, R. Curci, J. O. Edwards, *Acc. Chem. Res.* **1989**, 22, 205–211; b) R. W. Murray, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1187–1201.
- [86] M. T. Crimmins, D. K. Jung, J. L. Gray, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 3146–3155.
- [87] Eine Übersicht zur Synthese der Ginkgolide: a) T. Busch, A. Kirschning, *Nat. Prod. Rep.* **2008**, 25, 318–341; Totalsynthese: b) M. T. Crimmins, J. M. Pace, P. G. Nantermet, A. S. Kim-Meade, J. B. Thomas, S. H. Watterson, A. S. Wagman, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 10249–10250; c) M. T. Crimmins, J. M. Pace, P. G. Nantermet, A. S. Kim-Meade, J. B. Thomas, S. H. Watterson, A. S. Wagman, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 8453–8463.
- [88] M. T. Crimmins, J. B. Thomas, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 5997–6000.
- [89] E. J. Corey, A. K. Ghosh, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3205–3206.
- [90] a) E. J. Corey, A. V. Gavai, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3201–3204; b) E. J. Corey, M. C. Kang, M. C. Desai, A. K. Ghosh, I. N. Houpi, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 649–651.
- [91] a) E. J. Corey, M. C. Desai, T. A. Engler, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 4339–4340; b) E. J. Corey, M. C. Desai, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 3535–3538.
- [92] Ein knapper Ansatz für die Synthese einer Kernstruktur, die das zentrale Tetrahydrofuran und die beiden Lactone der Ginkgolide enthält: E. B. Villhauer, R. C. Anderson, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1186–1189.
- [93] S.-H. Li, J. Wang, X.-M. Niu, Y.-H. Shen, H.-J. Zhang, H.-D. Sun, M.-L. Li, Q.-E. Tian, Y. Lu, P. Cao, Q.-T. Zheng, *Org. Lett.* **2004**, 6, 4327–4330.
- [94] J. Gong, G. Lin, W. Sun, C.-C. Li, Z. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 16745–16746.
- [95] G. I. Elliott, J. P. Konopelski, M. M. Olmstead, *Org. Lett.* **1999**, 1, 1867–1870.
- [96] A. Krief, G. Lorvelec, S. Jeanmart, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 3871–3874.
- [97] a) F. Wessely, G. Lauterbach-Keil, F. Sinwel, *Monatsh. Chem.* **1950**, 81, 811–818; b) W. Metlesics, F. Wessely, *Monatsh. Chem.* **1957**, 88, 108–117.
- [98] F. Peng, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 18860–18867.
- [99] F. Peng, M. Yu, S. J. Danishefsky, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 6586–6587.
- [100] P. Lu, Z. Gu, A. Zakarian, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 14552–14555.
- [101] P. Lu, A. Mailyan, Z. Gu, D. M. Guptill, H. Wang, H. M. L. Davies, A. Zakarian, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 17738–17749.
- [102] a) H. M. L. Davies, M. V. A. Grazini, E. Aouad, *Org. Lett.* **2001**, 3, 1475–1477; b) H. Saito, H. Oishi, S. Kitagaki, S. Nakamura, M. Anada, S. Hashimoto, *Org. Lett.* **2002**, 4, 3887–3890.
- [103] C. Zheng, I. Dubovyk, K. E. Lazarski, R. J. Thomson, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 17750–17756.
- [104] T. Nagasawa, N. Shimada, M. Torihata, S. Kuwahara, *Tetrahedron* **2010**, 66, 4965–4969.
- [105] A. I. Gurevich, V. N. Dobrynin, M. N. Kolosov, S. A. Popravko, I. D. Ryabova, B. K. Chernov, N. A. Derbentseva, B. E. Aizenman, A. D. Garagulya, *Antibiotiki* **1971**, 16, 510–513.
- [106] I. Brondz, T. Greibrokk, P. A. Groth, A. J. Aasen, *Acta Chem. Scand. Ser. A* **1983**, 37, 263–265.
- [107] P. Adam, D. Arigoni, A. Bacher, W. Eisenreich, *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 4786–4793.
- [108] P. Zanoli, *CNS Drug Rev.* **2004**, 10, 203–218.
- [109] a) C. M. Schempp, V. Kirkin, B. Simon-Haarhaus, A. Kersten, J. Kiss, C. C. Termeer, B. Gilb, T. Kaufmann, C. Borner, J. P. Sleeman, J. C. Simon, *Oncogene* **2002**, 21, 1242–1250; b) C. M. Schempp, K. Pelz, A. Wittmer, E. Schöpf, J. C. Simon, *Lancet* **1999**, 353, 2129–2132; c) M. A. Medina, B. Martínez-Poveda, M. I. Amores-Sánchez, A. R. Quesada, *Life Sci.* **2006**, 79, 105–111.
- [110] G. Bellavance, L. Barriault, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 6701–6704; *Angew. Chem.* **2014**, 126, 6819–6822.
- [111] C. P. Ting, T. J. Maimone, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 10516–10519.
- [112] Y. Shimizu, S.-L. Shi, H. Usuda, M. Kanai, M. Shibasaki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 1103–1106; *Angew. Chem.* **2010**, 122, 1121–1124.
- [113] H. Usuda, A. Kuramochi, M. Nanai, M. Shibasaki, *Org. Lett.* **2004**, 6, 4387–4390.
- [114] Y. Shimizu, A. Kuramochi, H. Usuda, M. Kanai, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 4173–4177.
- [115] B. A. Sparling, D. C. Moebius, M. D. Shair, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 644–647.
- [116] a) D. R. Siegel, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 1048–1049; b) N. S. Simpkins, J. D. Taylor, M. D. Weller, C. J. Hayes, *Synlett* **2010**, 639–643.
- [117] M. Uwamori, M. Nakada, *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 2022–2025.
- [118] M. Uwamori, A. Saito, M. Abe, M. Nakada, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 5098–5107.
- [119] T. Hayashi, M. Kishi, M. Kawasaki, M. Arisawa, M. Shimizu, S. Suzuki, M. Yoshizaki, N. Morita, Y. Tezuka, T. Kikuchi, L. H. Berganza, E. Ferro, I. Basualdo, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3693–3696.
- [120] T. Hayashi, M. Kishi, M. Kawasaki, M. Arisawa, N. Morita, *J. Nat. Prod.* **1988**, 51, 360–363.
- [121] K. Hostettmann in *Phytochemistry of Plants Used in Traditional Medicine*, Oxford University Press, New York, **1995**.
- [122] S. Asano, M. Mizutani, T. Hayashi, N. Morita, N. Takeguchi, *J. Biol. Chem.* **1990**, 265, 22167–22173.
- [123] M. E. Fox, C. Li, J. P. Marino Jr., L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 5467–5480.
- [124] a) L. E. Overman, D. J. Ricca, V. D. Tran, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 2042–2044; b) L. E. Overman, D. J. Ricca, V. D. Tran, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 12031–12040.

- [125] M. M. Abelman, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2328–2329.
- [126] W. Nagata, M. Yoshioka, *Org. React.* **1977**, *25*, 255–476.
- [127] D. J. Kucera, S. J. O'Connor, L. E. Overman, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5304–5306.
- [128] M. P. Doyle, R. E. Austin, A. S. Bailey, M. P. Dwyer, A. B. Dyatkin, A. V. Kalinin, M. M. Y. Kwan, S. Liras, C. J. Oalman, R. J. Pieters, M. N. Protopopova, C. E. Raab, G. H. P. Roos, Q.-L. Zhou, S. F. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5763–5775.
- [129] J. L. Luche, C. Petrier, J. P. Lansard, A. E. Greene, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3837–3839.
- [130] F. E. Ziegler, O. B. Wallace, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3626–3636.
- [131] W. Reusch, K. Grimm, J. E. Karoglan, J. Martin, K. P. Subrahmanian, Y.-C. Toong, P. S. Venkataramani, J. D. Yorky, P. Zoutendam, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1953–1958.
- [132] T. Anke, J. Heim, F. Knoch, U. Mocek, B. Steffan, W. Steglich, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 709–711; *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 714–716.
- [133] J. Kupka, T. Anke, F. Oberwinkler, G. Schramm, W. Steglich, *J. Antibiot.* **1979**, *32*, 130–135.
- [134] T. Kang, S. B. Song, W.-Y. Kim, B. G. Kim, H.-Y. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 10274–10276.
- [135] a) E. Piers, J. Renaud, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 11–13; b) E. Piers, *Synthesis* **1998**, 590–602.
- [136] a) E. Piers, P. C. Marais, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 1222–1223; b) E. Piers, P. C. Marais, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3454–3455.
- [137] T. Kang, W.-Y. Kim, Y. Yoon, B. G. Kim, H.-Y. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 18050–18053, zit. Lit.
- [138] a) D. R. Williams, R. W. Heidebrecht, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1843–1850; b) D. R. Williams, J. R. Pinchman, *Can. J. Chem.* **2013**, *91*, 21–37.
- [139] Übersicht über Reduktionen mit chiralen Oxazaborolidinen: E. J. Corey, C. J. Helal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1986–2012; *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2092–2118.
- [140] a) U. Anthoni, C. Christophersen, P. H. Nielsen in *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*, Bd. 13 (Hrsg.: S. W. Pelletier), Pergamon, New York, **1999**, S. 163–236; b) G. A. Cordell, J. E. Saxton in *The Alkaloids: Chemistry and Physiology*, Bd. 20 (Hrsg.: R. H. F. Manske, R. G. A. Rodrigo), Academic Press, New York, **1981**, S. 3–295.
- [141] T. Tokuyama, J. W. Daly, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 41–47.
- [142] a) I. J. Grant, T. A. Hamor, J. M. Robertson, G. A. Sim, *Proc. Chem. Soc.* **1962**, 148–149; b) I. J. Grant, T. A. Hamor, J. M. Robertson, G. A. Sim, *J. Chem. Soc.* **1965**, 5678–5696.
- [143] A. Steven, L. E. Overman, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5488–5508; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 5584–5605.
- [144] J. B. Hendrickson, R. Göschke, R. Rees, *Tetrahedron* **1964**, *20*, 565–579.
- [145] J. T. Link, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8166–8167.
- [146] L. E. Overman, D. V. Paone, B. A. Stearns, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7702–7703.
- [147] P. L. Julian, J. Pikl, *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, *57*, 539–544.
- [148] a) L. E. Overman, D. A. Watson, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2587–2599; b) L. E. Overman, D. A. Watson, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2600–2608.
- [149] L. E. Overman, J. F. Larrow, B. A. Stearns, J. M. Vance, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 213–215; *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 219–221.
- [150] M. Movassaghi, M. A. Schmidt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3725–3728; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3799–3802.
- [151] W. Xie, G. Jiang, H. Liu, J. Hu, X. Pan, H. Zhang, X. Wan, Y. Lai, D. Ma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12924–12927; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 13162–13165.
- [152] D. Crich, A. Banerjee, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 151–161.
- [153] M. Taniguchi, A. Gonscho, M. Nakagawa, T. Hino, *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 1856–1865.
- [154] H. Mitsunuma, M. Shibasaki, M. Kanai, S. Matsunaga, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5217–5221; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 5307–5311.
- [155] Y. Kato, M. Furutachi, Z. Chen, H. Mitsunuma, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9168–9169.
- [156] H. Fischer, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3581–3610.
- [157] D. B. Clark, S. F. R. Hinley, R. T. Weavers, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4297.
- [158] Q. W. Shi, F. Sauriol, O. Mamer, L. O. Zamir, *Chem. Commun.* **2003**, 68–69.

Eingegangen am 12. August 2015

Online veröffentlicht am 2. Februar 2016

Übersetzt von Dr. Thomas Lazar, Paderborn