

# Synthese von Inhaltsstoffen der Amaryllisgewächse und nichtnatürlichen Derivaten

Mukund Ghavre, Jordan Froese, Milan Pour und Tomas Hudlicky\*

## Stichwörter:

Amaryllidaceae-Alkaloide ·

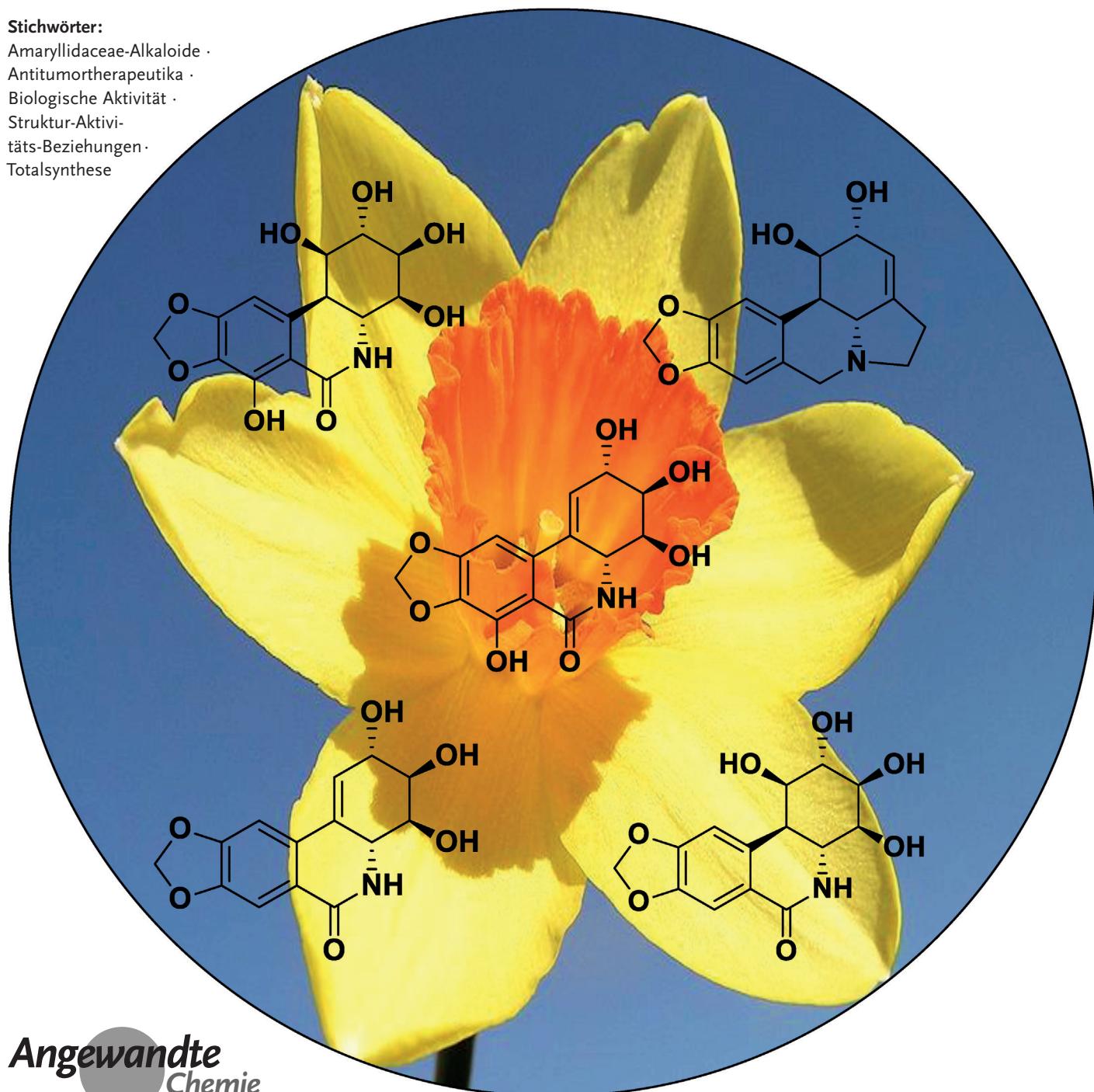
Antitumortherapeutika ·

Biologische Aktivität ·

Struktur-Aktivi-

täts-Beziehungen ·

Totalsynthese



Dieser Aufsatz behandelt die Fortschritte bei der Synthese von Amaryllidaceae-Alkaloiden seit der Veröffentlichung des letzten umfassenden Übersichtsartikels im Jahr 2008. Synthesen der Hauptinhaltsstoffe – Pancratistatin, 7-Desoxypancratistatin, Narciclasin, Lycoricidin und Lycorin – sowie anderer natürlicher Inhaltsstoffe und nichtnatürlicher Derivate werden vorgestellt, und die biologische Aktivität der nichtnatürlichen Derivate wird diskutiert. Ein Ausblick und weitere Entwicklungen auf dem Gebiet beschließen den Aufsatz. Die Literatur wurde bis Ende August 2015 berücksichtigt.

„Wo Liebe zur Menschheit, da ist auch Liebe zur ärztlichen Kunst.  
Hippokrates (460–357 v. Chr.)“

## 1. Einführung

Die Amaryllidaceae-Alkaloide bilden eine große Klasse biogenetisch verwandter Verbindungen, von denen über 300 identifiziert wurden.<sup>[1,2]</sup> Es ist bekannt, dass viele dieser Verbindungen ausschließlich von Pflanzen aus der Familie der Amaryllisgewächse (Amaryllidaceae) produziert werden, die vorwiegend in tropischen Regionen vorzufinden sind.<sup>[2]</sup> Die Verwendung von Pflanzenextrakten dieser Familie als traditionelle Heilmittel hat eine lange Geschichte, sie wurden von den Griechen in der Antike zur Behandlung von Krebs sowie in Afrika, Asien und Polynesien zur Behandlung verschiedener Leiden eingesetzt.<sup>[3,4a,b]</sup> Die Isocarbostyrene (**1–4**, Abbildung 1) sind die Hauptkomponenten von Amary-

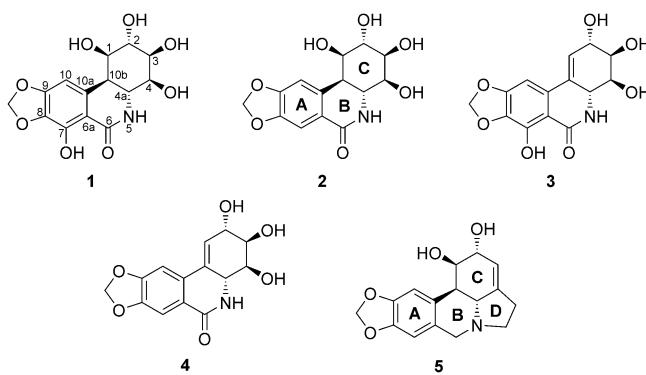


Abbildung 1. Wesentliche Inhaltsstoffe der Amaryllisgewächse (Amaryllidaceae): (+)-Pancratistatin (**1**), (+)-7-Desoxypancratistatin (**2**), (+)-Narciclasin (**3**), (+)-Lycoricidin (**4**) und (+)-Lycorin (**5**).

lidaceae-Extrakten und weisen bekanntlich eine hohe Wirkung auf.<sup>[3,4a,b]</sup> Die antiproliferative Wirkung dieser Verbindungen wird auf ihre Wechselwirkung mit verschiedenen zellulären Zielen, wie den Mitochondrien und der ribosomalen 60S-Untereinheit, zurückgeführt. Es wird angenommen, dass derartige Wechselwirkungen zur Hemmung der Proteinbiosynthese führen, und spezifische Wechselwirkungen mit den Mitochondrien von Krebszellen können

## Aus dem Inhalt

1. Einführung	5733
2. Totalsynthesen der wesentlichen Inhaltsstoffe der Amaryllisgewächse (Amaryllidaceae) – ein Update	5733
3. Nichtnatürliche Analoga von Amaryllidacee-Alkaloiden	5756
4. Ausblick	5777
5. Zusammenfassung	5779

Apoptose zur Folge haben.<sup>[4b,5]</sup> Es ist außerdem bekannt, dass die verwandte Verbindung Lycorin (**5**, Abbildung 1), die 1877 als erstes Amaryllidaceae-Alkaloid isoliert wurde,<sup>[6]</sup> antiproliferative Eigenschaften besitzt.<sup>[2,3,4a,5]</sup> Die biologische Aktivität dieser Verbindungen sowie ihre faszinierenden strukturellen Eigenschaften haben unter Biologen und Chemikern gleichermaßen erhebliches Interesse geweckt. Aufgrund des anhaltenden Interesses an diesen Verbindungen konzentriert sich dieser Aufsatz sowohl auf deren Synthese als auch auf die Herstellung von nichtnatürlichen Analoga, die zur Erforschung der biologischen Aktivität durch genaue Identifizierung des Pharmakophors hergestellt werden.

Amaryllidaceae-Alkaloide stellen eine große Herausforderung für Synthesechemiker dar, die mit der Entwicklung vieler effizienter und kreativer Methoden in Richtung dieser Verbindungen darauf reagiert haben. Die Synthesen sind Gegenstand vieler Übersichtsartikel,<sup>[4]</sup> der letzte Artikel wurde 2008 von Kornienko veröffentlicht.<sup>[4b]</sup> Es liegen außerdem hervorragende Übersichtsartikel zur biologischen Aktivität von Amaryllidaceae-Alkaloiden vor.<sup>[2,3c,4a,b,5]</sup> In den Tabellen 1–6 ist die Durchführung von Totalsynthesen der wesentlichen Inhaltsstoffe der Amaryllisgewächse (Amaryllidaceae) zusammengefasst. In dieser Aufsatz werden die nach 2008 veröffentlichten Synthesen sowie die Synthesen von nichtnatürlichen Analoga von Amaryllidaceae-Alkaloiden ausführlich behandelt.

[\*] Prof. M. Pour

Department of Inorganic and Organic Chemistry  
Faculty of Pharmacy, Charles University  
Heyrovského 1203, CZ-500 03 Hradec Králové  
(Tschechische Republik)

Dr. M. Ghavre, J. Froese, Prof. T. Hudlicky  
Chemistry Department and Centre for Biotechnology  
Brock University  
1812 Sir Isaac Brock way, St. Catharines, ON L2S 3A1 (Kanada)  
E-Mail: thudlicky@brocku.ca

## 2. Totalsynthesen der wesentlichen Inhaltsstoffe der Amaryllisgewächse (Amaryllidaceae) – ein Update

Die Bedeutung der biologischen Aktivität von Amaryllidaceae-Alkaloiden wurde gut nachgewiesen, und der Kernpunkt bleibt der effiziente Weg zur Bereitstellung dieser Verbindungen in großen Mengen. Insbesondere die Isocarbostyrole mit Antitumorwirkung kommen nur in relativ geringen Mengen in der Natur vor, deshalb stellt ihre Isolierung aus pflanzlichen Quellen keine praktische Lösung des Bereitstellungsproblems dar.<sup>[4b]</sup> Eine mögliche Lösung, die GeWEBEKULTURKLONIERUNG von *Hymenocallis littoralis* durch Pettit, lieferte Grammmengen von Pancratistatin und Lycoricidin.<sup>[7]</sup> Viele Syntheschemiker haben versucht, geeignete Wege zur Herstellung dieser Verbindungen zu entwickeln, was an der Anzahl der Einträge in den Tabellen 1–6 ersichtlich ist. Weitere Verbesserungen der für die Herstellung von Amaryllidaceae-Alkaloiden genutzten Syntheseverfahren könnten letztlich einen geeigneten Weg zur Bereitstellung dieser medizinisch relevanten Verbindungen erschließen.

Am Anfang jedes Abschnitts ist eine tabellarische Übersicht der bisherigen Synthesen zu finden. Angegeben sind der Autor, das Erscheinungsjahr, die Anzahl der Schritte und die optischen Enantiomere. Zu beachten ist, dass Epimere, *ent*-Verbindungen und Racemate in den jeweiligen Abschnitten mit aufgenommen sind. Weitere Amaryllidaceae-Alkalioide sowie nichtnatürliche oder verkürzte Derivate werden in den nachfolgenden Abschnitten behandelt.

### 2.1. Pancratistatin

Pancratistatin wurde 1984 von Pettit isoliert, der auch die Struktur aufklärte.<sup>[8]</sup> Später wurde nachgewiesen, dass die Wirksamkeit von Pancratistatin gegen Krebszelllinien höher ist als die der verwandten Verbindung Lycoricidin.<sup>[5c,9]</sup> Diese Entdeckung ließ Pancratistatin zu einem attraktiven und beliebten Syntheseziel werden. Die erste racemische Synthese wurde 1989 von Danishefsky durchgeführt,<sup>[10]</sup> während Hudlicky 1995 über die erste asymmetrische Synthese berichtete.<sup>[11]</sup> Inzwischen wurden insgesamt zwölf Synthesen veröffentlicht, die in Tabelle 1 zusammengefasst sind. Die neuesten fünf Synthesen, die seit 2008 veröffentlicht wurden, werden ausführlich erörtert.

**Tabelle 1:** Zusammenfassung der Total- und Formalsynthesen von Pancratistatin.

Autor	Jahr	Anzahl der Stufen	Optische Enantiomere	Lit.
Danishefsky	1989	26	(±)	[10]
Hudlicky	1995	14	(+)	[11]
Trost	1995	15	(+)	[12]
Haseltine	1997	15 <sup>[a]</sup>	(+)	[13]
Magnus	1998	19	(+)	[14]
Rigby	2000	22	(+)	[15]
Pettit	2001	10 <sup>[b]</sup>	(+)	[16]
Kim	2002	16	(±)	[17]
Li	2006	13	(+)	[18]
Madsen	2009	18	(+)	[19]
Cho	2011	16	(±)	[20]
Alonso	2012	14	(+)	[21]
Sato	2013	18	(+)	[22]
Cho	2013	13	(±)-1- <i>epi</i>	[23]

[a] Formalsynthese. [b] Semisynthese von Narciclasin



Mukund Ghavre, geboren 1982 in Pune (Indien), studierte Chemie an der University of Pune (M.Sc. 2006) und war danach in der Forschung und Entwicklung bei Emcure Pharmaceuticals tätig. 2008 wechselte er in die Gruppe von Nicholas Gathergood an die Dublin City University, wo er 2012 über biologisch abbaubarer ionische Flüssigkeiten promovierte. Derzeit ist er Postdoktorand bei Milan Pour an der Charles University (Tschechische Republik), 2014 absolvierte er einen Forschungsaufenthalt an der Brock University bei Tomas Hudlicky.



Milan Pour, geboren 1966 in Hradec Králové (ehemalige Tschechoslowakei), studierte Chemie an der Charles University und der Czechoslovak Academy of Sciences in Prag (M.Sc. 1989) und promovierte 1994 bei Lew Mander an der Research School of Chemistry der Australian National University in Canberra. Nach einem Postdoktorat bei E.-I. Negishi an der Purdue University (USA) folgte er einem Ruf an die Fakultät für Pharmazie der Charles University, wo er als Lecturer (1996), Associate Professor (1999) und Full Professor für Organische Chemie (2007) tätig war.



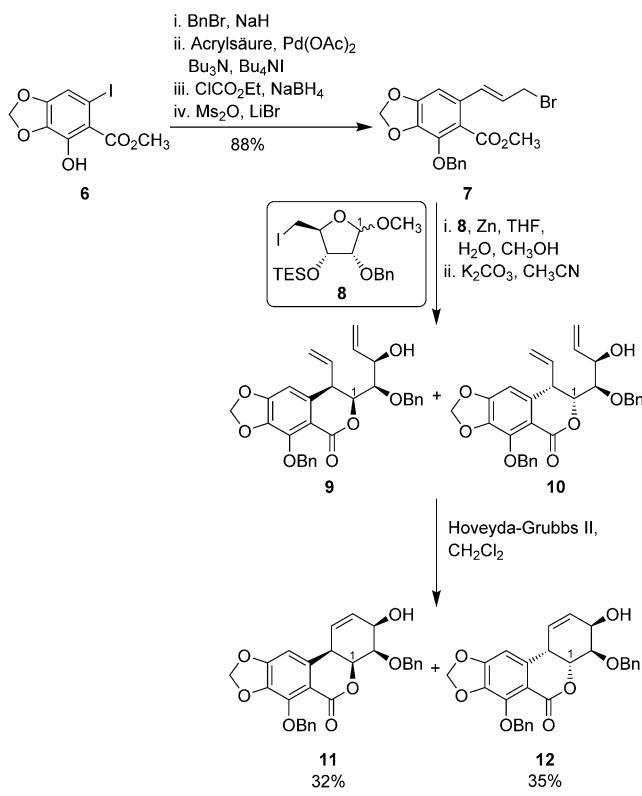
Jordan Froese, geboren 1988 in Hamilton (Kanada), studierte Biologie und Chemie an der University of Toronto (B.Sc. 2010) und an der Brock University (B.Ed. 2011). Gegenwärtig ist er Doktorand bei Tomas Hudlicky an der Brock University, wo er über Biokatalyse, Fermentationstechnologie und Naturstoffsynthese forscht.



Tomas Hudlicky wurde 1949 in Prag geboren und immigrierte 1968 in die USA. 1973 erhielt er seinen BS von der Virginia Polytechnic Institute and State University, 1977 promovierte er an der Rice University bei Ernest Wenkert. Nach Forschungsaufenthalten in bei Wolfgang Oppolzer in Genf und am Illinois Institute of Technology kehrte er 1982 an die Virginia Tech zurück, wo er 1988 zum Professor ernannt wurde. 1995 wechselte er an die University of Florida in Gainesville. Seit 2003 ist er Professor (Canada Research Chair) an der Brock University.

## 2.1.1. Madsen (2009) – (+)-Pancratistatin (1)

Bei dieser Totalsynthese von rechtsdrehendem Pancratistatin<sup>[19]</sup> kommt die gleiche Gesamtstrategie zur Anwendung, die der Autor 2006 bei der Synthese von (+)-7-Desoxypancratistatin nutzte.<sup>[24]</sup> Es ist eine konvergente Synthese, die die Verknüpfung des aromatischen Fragments **7** mit dem Furanosid **8** umfasst (Schema 1). Der kostengünstige und leicht



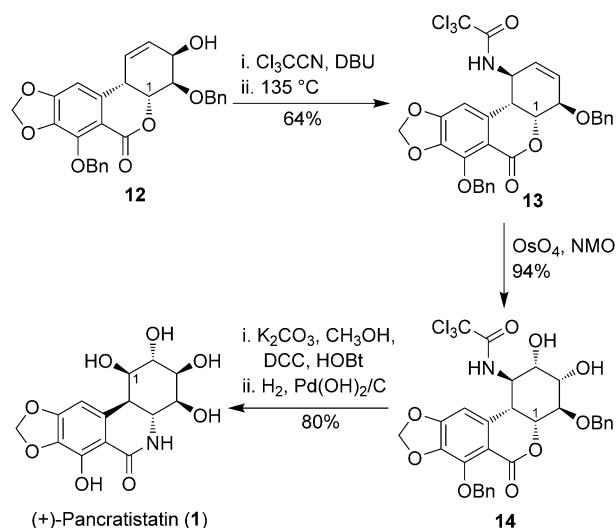
Schema 1. Synthese des Lactons **12** durch Madsen.<sup>[19]</sup>

zugängliche Ausgangsstoff Piperonal wurde einer Abfolge von sechs Reaktionen unterzogen, wodurch der Ester **6** in 70% Ausbeute erhalten wurde.<sup>[24]</sup> Die phenolische Hydroxygruppe von **6** wurde als Benzylether geschützt, während die Allylbromideinheit durch eine Reaktionsfolge eingeführt wurde, die eine Heck-Reaktion<sup>[25]</sup> mit Acrylsäure, die Umwandlung der Carbonsäure in das Anhydrid, die Reduktion des Anhydrids zu einem Alkohol und am Ende die Substitution des Allylmesylats mit LiBr unter Bildung des Esters **7** umfasste. Die Autoren gaben an, dass die Heck-Reaktion in Gegenwart von Triphenylphosphoran nur mit mäßigen Ausbeuten abläuft; hingegen wurden nahezu quantitative Ausbeuten erzielt, wenn die Kupplung unter phosphanfreien Bedingungen durchgeführt wurde.

Das Furanosid **8** wurde ausgehend von D-Xylose gemäß einer veröffentlichten Vorschrift in sieben Schritten mit 42 % Gesamtausbeute synthetisiert.<sup>[24]</sup> Bei Behandlung des Furanosids **8** mit aktiviertem Zink bei 40–45 °C unter Anwendung von Ultraschall wurde ein intermediärer Aldehyd gebildet. Gleichzeitig wurde die Verbindung **7** zum Reaktionsgemisch hinzugegeben, was die Bildung von Allylzinkbromid förderte.

Die Reaktion von Allylzinkbromid mit dem Aldehyd lieferte ein untrennbares Gemisch der Alkohole **9** und **10** im Verhältnis 1:1:1. Dieses Gemisch der Alkohole **9** und **10** wurde mit Kaliumcarbonat in Acetonitril behandelt, um eine Lactonisierung zu bewirken. Es wurde festgestellt, dass die Lactone durch Säulenchromatographie ebenso nicht trennbar waren, deshalb wurde die anschließende intramolekulare Metathese mit dem Gemisch durchgeführt, wodurch das Alken **11** in 32 % Ausbeute und sein Diastereomer **12** in 35 % Ausbeute erhalten wurden. Das Lacton **12** ähnelt einer Zwischenstufe, die von Danishefsky in der ersten Synthese von racemischem Pancratistatin genutzt wurde.<sup>[10]</sup>

Der Alkohol in Lacton **12** wurde mit Trichloracetonitril und 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU)<sup>[\*]</sup> in das entsprechende Imidat überführt, und die anschließende Overman-Umlagerung<sup>[26]</sup> lieferte das entsprechende Allylamin **13**, geschützt als Trichloracetamid (Schema 2). Diese Verbindung



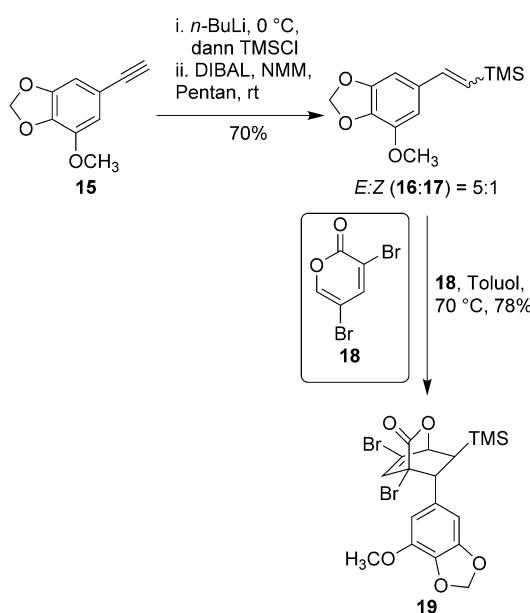
Schema 2. Synthese von (+)-Pancratistatin (1) durch Madsen.<sup>[19]</sup>

wurde einer Upjohn-Dihydroxylierung<sup>[27]</sup> unterzogen, wodurch das entsprechende *cis*-Diol **14** erhalten wurde. Die Behandlung des Diols **14** mit Kaliumcarbonat in Methanol bewirkte die Hydrolyse der Lacton- und Trichloracetamid-Einheit unter gleichzeitiger Amidbildung in Gegenwart von Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) und Hydroxybenzotriazol (HOBT). Schließlich wurde die Entfernung der Benzylgruppe durch Hydrogenolyse mit dem Pearlman-Katalysator unter Bildung von (+)-Pancratistatin (**1**) vollzogen. Die Synthese wurde in 18 Schritten mit 7.1 % Gesamtausbeute abgeschlossen.

## 2.1.2. Cho (2011) – (±)-Pancratistatin (1)

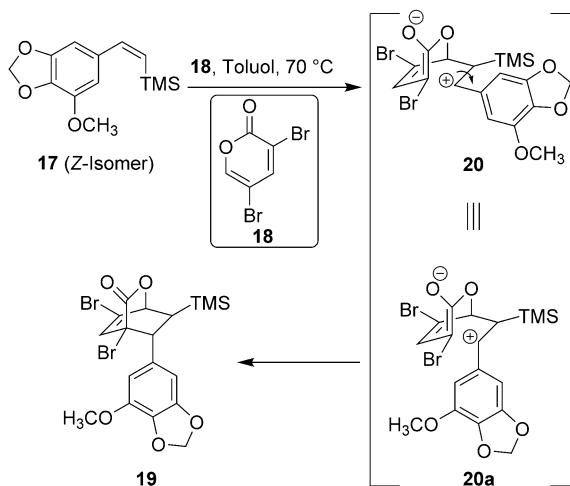
2011 berichteten Cho und Mitarbeiter über eine Synthese von racemischem Pancratistatin<sup>[20]</sup> mit einem Verfahren, in dem eine Diels-Alder-Reaktion<sup>[28]</sup> zum Aufbau des C-Rings

[\*] Eine Liste mit Abkürzungen findet sich am Ende des Aufsatzes.

Schema 3. Synthese des Cycloaddukts **19** durch Cho.<sup>[20]</sup>

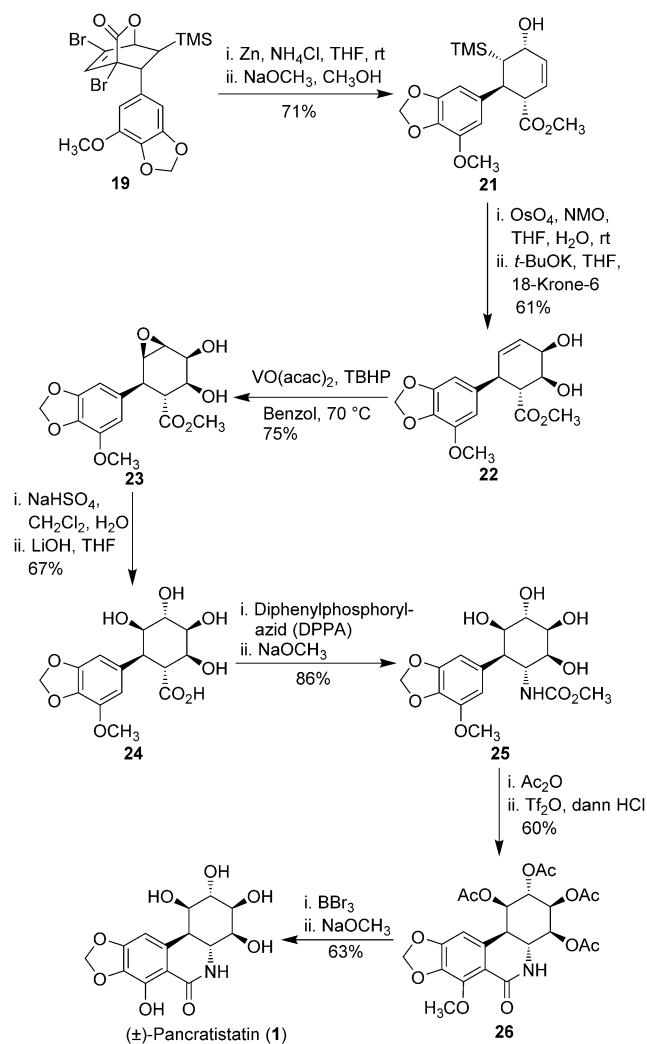
genutzt wurde. Wie in Schema 3 dargestellt, wurde die Synthese durch Silylierung des Alkins **15** und Hydroaluminierung des gebildeten Trimethylsilylalkins eingeleitet, wodurch ein Gemisch aus *E*- und *Z*-Isomer der  $\beta$ -Styrole **16** und **17** im Verhältnis 5:1 erhalten wurde. Es wurde gefunden, dass das *E/Z*-Verhältnis stark lösungsmittelabhängig ist.

Das Gemisch aus *E*- und *Z*-Isomer wurde mit **18** (hergestellt in drei Schritten aus 2-Pyron)<sup>[29]</sup> erwärmt, was zum Cycloaddukt **19** führte, das als einziges Produkt in 78 % Ausbeute erhalten wurde (Schema 4). Bezüglich der Stereochemie von **19** wurde gefunden, dass die TMS-Funktionalität und die Arylfunktionalität in *anti*-Stellung zueinander stehen. Diese Beobachtung deutet darauf hin, dass die Cycloaddition des *Z*-Isomers schrittweise verläuft, damit **19** mit der festgestellten Stereochemie gebildet wird. Die Autoren postulieren,

Schema 4. Bildung des Cycloaddukts **19** aus dem *Z*-Dienophil **17**.<sup>[20]</sup>

dass das elektronenreiche Dienophil **17** die Reaktion auslöst, indem es an der C6-Position des Pyrons **18** unter Bildung des Benzylkations **20** angreift. Der thermodynamisch begünstigte Übergangszustand **20a** durchläuft dann eine weitere Cyclisierung zum Cycloaddukt **19**, bei dem die TMS-Funktionalität und die Arylfunktionalität in *anti*-Stellung zueinander stehen. Somit wurde gefunden, dass es hinsichtlich der Bildung von **19** unwesentlich ist, ob das Dienophil (**16** oder **17**) *trans*- oder *cis*-Stereochemie aufweist. Der vorgeschlagene Mechanismus der Bildung des Cycloaddukts **19** aus dem *cis*-Dienophil **17** ist in Schema 4 dargestellt.

Die Debromierung von **19** und die anschließende Öffnung des Lactons mit Natriummethanolat in Methanol lieferten den  $\beta,\gamma$ -ungesättigten Ester **21** (Schema 5). Durch Upjohn-Dihydroxylierung von **21** und nachfolgende Peterson-Eliminierung der TMS-Gruppe am C1-Atom mit Kalium-*tert*-butanolat in Tetrahydrofuran (THF) wurde das Alken **22** erhalten. Durch allylische Epoxidierung von **22** wurde das Epoxid gebildet, dessen *trans*-diaziale Öffnung mit Natriumhydrogensulfat in Dichlormethan/Wasser zur korrekten *trans*-Stellung des C1/C2-Diols führte. Die Verseifung des

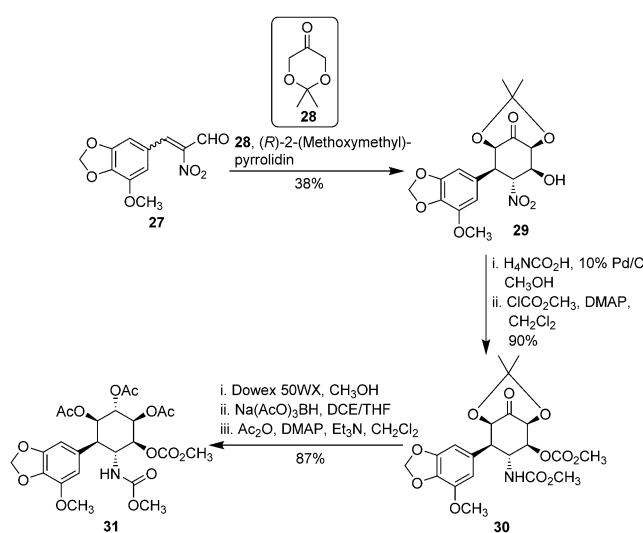
Schema 5. Synthese von  $(\pm)$ -Pancratistatin (**1**) durch Cho.<sup>[20]</sup>

Methylesters lieferte die Carbonsäure **24**. Durch Curtius-Umlagerung<sup>[30]</sup> der Carbonsäure **24** mit Diphenylphosphorylazid (DPPA) und anschließende Behandlung mit Natriummethanolat wurde das entsprechende Methylcarbamat **25** gebildet.

Die Hydroxygruppen der Verbindung **25** wurden zum Zwischenprodukt nach Magnus acetyliert.<sup>[14a]</sup> Um den B-Ring aufzubauen, wurde dieses Zwischenprodukt einer durch Banwell modifizierten Bischler-Napieralski-Reaktion<sup>[31]</sup> mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid ( $\text{TF}_2\text{O}$ ) unterzogen, die zum Phenanthridon **26** führte. Durch diese Cyclisierung wurde ein Gemisch aus zwei untrennbaren Regioisomeren im Verhältnis 7:1 unter bevorzugter Bildung des benötigten Isomers **26** erzeugt, wie bereits von Magnus beschrieben.<sup>[14a]</sup> Durch Spaltung des Methylethers von **26** und Entfernung der Acetat-Schutzgruppen wurde schließlich ( $\pm$ )-Pancratistatin (**1**) in einer vom Alkin **15** ausgehenden 16-stufigen linearen Synthese mit 3.9% Gesamtausbeute erhalten.

#### 2.1.3. Alonso (2012) – (+)-Pancratistatin (**1**)

In dieser kurzen Synthese von (+)-Pancratistatin (**1**) durch Alonso<sup>[21]</sup> wurde eine enantioselektive Anellierung über eine Michael-Addition<sup>[32]</sup> und Aldolreaktion<sup>[33]</sup> im Ein-Topf-Verfahren als wesentliche Abfolge genutzt. Der Ausgangsstoff **27** (Schema 6) wurde gemäß einem veröffentlichten Verfahren in fünf Schritten aus im Handel erhältlichen Vanillin und 2-Nitroethanol hergestellt.<sup>[34]</sup>

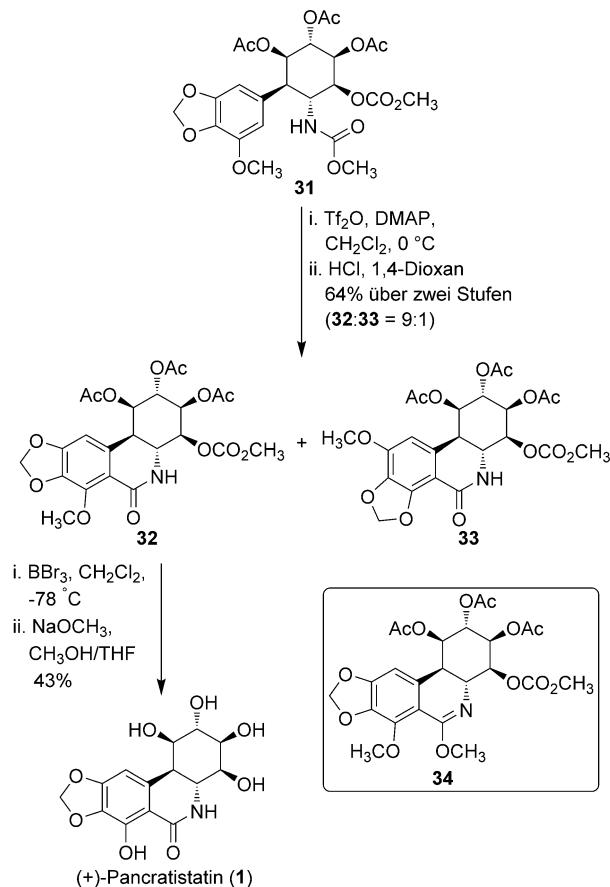


Schema 6. Synthese des Carbamats **31** durch Alonso.<sup>[21]</sup>

Das Keton **28** wurde mit (*R*)-2-(Methoxymethyl)pyrrolidin in ein chirales Amin umgewandelt und reagierte mit dem Enal **27** in der Abfolge aus Michael-Addition und Aldolreaktion unter Bildung des C-Rings. Die Nitrofunktionalität der Verbindung **29** wurde durch Wasserstoffübertragung zum Amin reduziert, dem schloss sich eine O- und N-Acylierung mit Ethylchlorformiat und 4-Dimethylaminopyridin (DMAP) an, wodurch das Keton **30** erhalten wurde. In der

nächsten Reaktionsfolge wurde die Acetonidfunktionalität von **30** entfernt, die Ketogruppe zu einer Alkoholgruppe reduziert und das gebildete Triol als Triacetat geschützt, wodurch das Carbamat **31** gebildet wurde.

Danach nutzte Alonso eine ähnliche Strategie wie Cho,<sup>[20]</sup> um den B-Ring mit verbesserter Regioselektivität aufzubauen (Schema 7). Nach Behandlung des Carbamats **31** mit  $\text{TF}_2\text{O}$  und DMAP und anschließender Hydrolyse des Iminoethers wurde das resultierende Phenanthridon als Gemisch der Regioisomere **32** und **33** im Verhältnis 9:1 isoliert. Die Bildung von **32** aus **31** verläuft über den Iminoether **34**. Die Abspaltung der Schutzgruppen führte zum rechtsdrehenden Pancratistatin (**1**) in 43% Ausbeute über zwei Stufen. Die Spaltung des Methylethers an der C7-Position mit  $\text{BBr}_3$  war in dieser Synthese der Schritt mit der geringsten Ausbeute (50%).

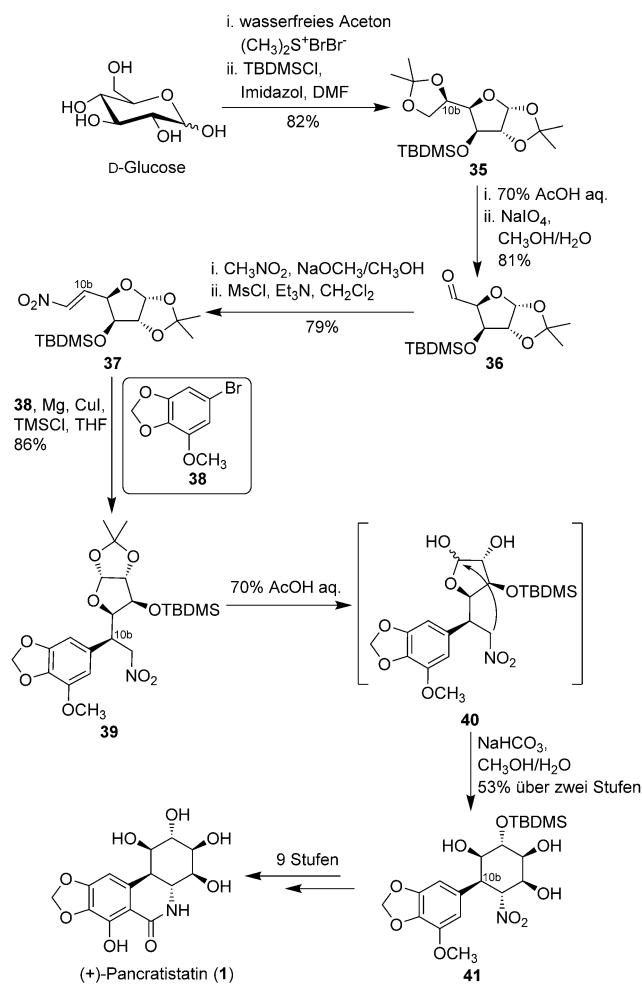


Schema 7. Synthese von (+)-Pancratistatin (**1**) durch Alonso.<sup>[21]</sup>

#### 2.1.4. Sato (2013) – (+)-Pancratistatin (**1**)

Eine Strategie unter Nutzung des chiralen Pools wurde in der von Sato und Mitarbeitern 2003 beschriebenen Totalsynthese von (+)-Pancratistatin (**1**) angewendet.<sup>[22]</sup> Die wesentlichen Schritte umfassten den Aufbau des C-Rings aus D-Glucose und die Verknüpfung des A-Rings mit dem Fragment **37** durch Michael-Addition.

D-Glucose wurde nach Behandlung mit wasserfreiem Aceton und Bromdimethylsulfoniumbromid und anschließendem Schützen mit einer Silylgruppe entsprechend den veröffentlichten Verfahren in die geschützte D-Glucofuranose **35** überführt (Schema 8).<sup>[35]</sup> Die selektive Entfernung des



Schema 8. Synthese von (+)-Pancratistatin (1) durch Sato.<sup>[22]</sup>

exocyclischen Acetonids der Verbindung **35** ermöglichte den Zugang zu einem Diol, das oxidativ gespalten wurde und den Aldehyd **36** ergab. Die Henry-Reaktion<sup>[36]</sup> des Aldehyds **36** mit Nitromethan, die Mesylierung des gebildeten Alkohols und die Abspaltung des Mesylats unter basischen Bedingungen lieferten das Nitroalken **37**. Die Autoren nutzten die Verbindung **37** als Michael-Akzeptor in der Reaktion mit dem Arylcuprat, das aus **38** mit Mg, CuI und TMSCl in THF gebildet wurde. In diesem Schritt wurde nur ein Enantiomer (Michael-Addukt **39**) gebildet. Modellreaktionen zeigten, dass das Ersetzen der *tert*-Butyldimethylsilyl(TBDSMS)-Funktionalität durch eine Methylgruppe zu einem Isomerengemisch führt, demzufolge hat die TBDSMS-Funktionalität eine wichtige Funktion hinsichtlich der Stereoselektivität der Reaktion. In den nachfolgenden Schritten wurde das Acetonid von **39** gespalten, der Furanosering von **40** unter alkalischen Bedingungen geöffnet und sofort durch eine Henry-

Reaktion geschlossen, wodurch das D-*muco*-Inositolderivat **41** erhalten wurde.

Obwohl die Cyclisierung über die Henry-Reaktion theoretisch bis zu vier Isomeren liefern könnte, wurde nur ein Stereoisomer gebildet. Die Autoren führten diese Selektivität auf den stabilen sechsgliedrigen Übergangszustand TS-1 zurück (Abbildung 2). TS-1 wird durch die intramolekulare Wasserstoffbrücke, die äquatoriale Ausrichtung der voluminösen Aryl- und Nitrogruppe und die parallele Ausrichtung der  $\pi$ -Orbitale der C=O-Bindung des Aldehyds und der C=N-Bindung des Nitronats stabilisiert. Schließlich wurde (+)-Pancratistatin (**1**) in neun Schritten, ähnlich den von Cho<sup>[20]</sup> und Alonso<sup>[21]</sup> angewendeten, aus der Verbindung **41** synthetisiert. Die von D-Glucose ausgehende Synthese wurde in 18 Schritten mit 8.5% Gesamtausbeute abgeschlossen.

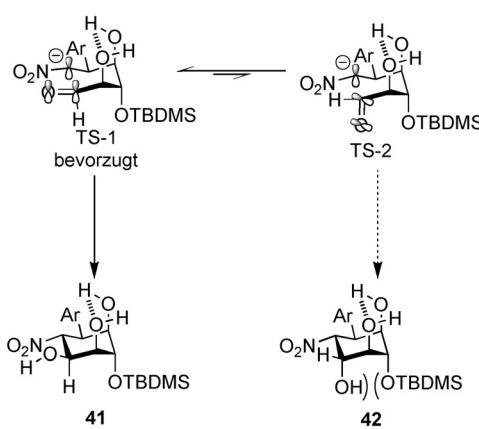


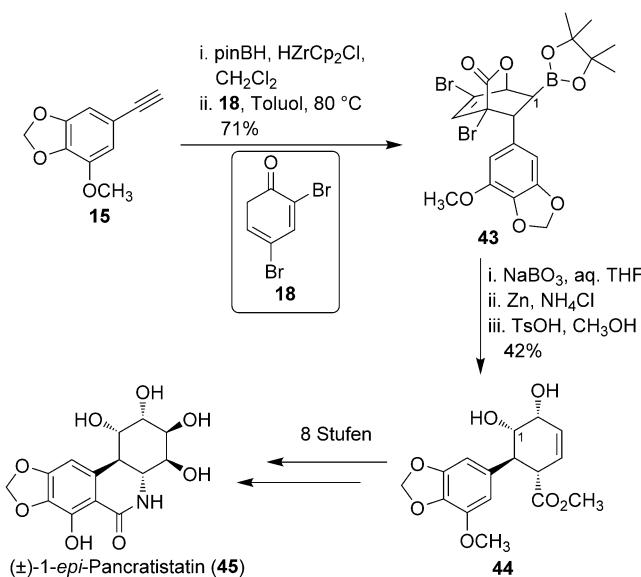
Abbildung 2. Begünstigter Übergangszustand für die Bildung der Verbindung **41**.<sup>[22]</sup>

### 2.1.5. Cho (2013) – (±)-1-*epi*-Pancratistatin (45)

2013 beschrieb Cho<sup>[23]</sup> die Totalsynthese von (±)-1-*epi*-Pancratistatin (**45**) auf einem ähnlichen Weg wie bei der vorigen Synthese von (±)-Pancratistatin (**1**).<sup>[20]</sup> Der wesentliche Unterschied ist, dass am Ende des Alkins **15** eine Boronat-estergruppe eingeführt wird (Schema 9), anstatt der vorher verwendeten Silylgruppe (Schema 3). Durch Hydroborierung von **15** in Gegenwart eines Zirkoniumkatalysators und anschließende Diels-Alder-Reaktion mit dem Dien **18** wurde das *endo*-Bicyclolacton **43** gebildet.

Die Oxidation des Organoborans **43** mit Natriumperborat lieferte den gewünschten Alkohol in 81% Ausbeute. Das Organoboran wurde verwendet, um die  $\alpha$ -Konfiguration der Hydroxygruppe am C1-Atom zu erreichen und nach der Oxidation beizubehalten. Der Debromierung folgte die Methanolyse der Lactonfunktionalität unter Bildung des Esters **44**. Danach wurde die Synthese auf dem gleichen Weg wie in der vorigen Synthese fortgeführt.<sup>[20]</sup> Ausgehend vom Ester **44** wurde (±)-1-*epi*-Pancratistatin (**45**) in acht Schritten synthetisiert. Die Synthese von **44** aus dem Alkin **15** wurde in fünf Schritten mit 30% Gesamtausbeute vollzogen.

In diesem Abschnitt wurden drei Totalsynthesen von rechtsdrehendem Pancratistatin (**1**) und eine Totalsynthese von racemischem Pancratistatin (**1**) erörtert. Von diesen vier



**Schema 9.** Synthese von (±)-1-*epi*-Pancratistatin (45) durch Cho.<sup>[23]</sup>

Synthesen war die 2012 von Alonso veröffentlichte die kürzeste Synthese, die 14 Schritte umfasste und mit 8.2% Gesamtausbeute abgeschlossen wurde.<sup>[21]</sup> Für die Synthese von (+)-Pancratistatin (1) nutzten sowohl Alonso<sup>[21]</sup> als auch Sato<sup>[22]</sup> klassische Reaktionen, wie die Aldolreaktion und die Michael-Addition, während Cho<sup>[20]</sup> in seiner Synthese die Diels-Alder-Reaktion anwendete, um die benötigte Stereochemie zu erzielen. Sato und Mitarbeiter<sup>[22]</sup> übernahmen die Chiralität von D-Glucose und entwickelten sie weiter, um den Naturstoff 1 aufzubauen, womit sie das 7. Grundprinzip der nachhaltigen Chemie (d.h. die Verwendung nachwachsender Rohstoffe) erfüllen.<sup>[37]</sup> In der von Madsen durchgeführten Synthese<sup>[19]</sup> von (+)-Pancratistatin (1) wurde eine Ringschlussmetathese (RCM, ring closing metathesis)<sup>[38]</sup> zum Aufbau des C-Rings genutzt, was zu höheren Kosten führen könnte. Außerdem wurde die Synthese von racemischem (±)-1-*epi*-Pancratistatin (45) durch Cho und Mitarbeiter behandelt,<sup>[23]</sup> die eine ähnliche Strategie zur Herstellung von 45 anwendeten wie zur Synthese von (±)-Pancratistatin (1). Im nächsten Abschnitt werden neuere Synthesen von 7-Desoxypancratistatin (2), einem eng verwandten Alkaloid, vorgestellt.

## 2.2. 7-Desoxypancratistatin

7-Desoxypancratistatin wurde 1989 aus den Zwiebeln von *Haemanthus kalmreyeri* erstmals isoliert.<sup>[39]</sup> In der 1983 von Paulsen veröffentlichten Totalsynthese von (+)-Lycoricidin war 7-Desoxypancratistatin eine Zwischenstufe.<sup>[40]</sup> Somit kann diese Veröffentlichung als erste „inoffizielle“ Totalsynthese von 7-Desoxypancratistatin gelten. Obwohl die biologische Aktivität von 7-Desoxypancratistatin zehnmal geringer ist<sup>[41]</sup> als die von Pancratistatin, dient seine Synthese als geeignetes Modell für die Erschließung effizienter, kürzerer Wege zur Klasse der Amaryllidaceae-Alkaloide. Bisher wurden insgesamt 16 Total- und Formalsynthesen beschrie-

**Tabelle 2:** Zusammenfassung der Total- und Formalsynthesen von 7-Desoxypancratistatin.

Autor	Jahr	Anzahl der Stufen	Optische Enantiomere	Lit.
Paulsen	1983	17 <sup>[a]</sup>	(+)	[40]
Hudlicky	1995	13	(+)	[42]
Keck	1995	22	(+)	[43]
Chida	1995	15 <sup>[a]</sup>	(+)	[44]
Hudlicky	1996	11	(+)	[45]
Keck	1998	13	(+)	[46]
Hudlicky	1999	14	(-)	[47]
Plumet	2000	19	(+)	[48]
Hudlicky	2002	12	(+)-10b- <i>epi</i>	[49]
Madsen	2006	13	(+)	[24]
Padwa	2006	23	(±)	[50]
Pandey	2008	16	(+)-1,10b-Di- <i>epi</i>	[51]
Hudlicky	2010	18 <sup>[b]</sup>	(+)	[52]
DeShong	2012	4 <sup>[b]</sup>	(±)	[53]
Alonso	2012	10	(±)	[54]
Alonso	2012	10	(±)-2- <i>epi</i> , (±)-2,4- <i>Di-epi</i>	[54]
		11	(±)-2- <i>epi</i>	

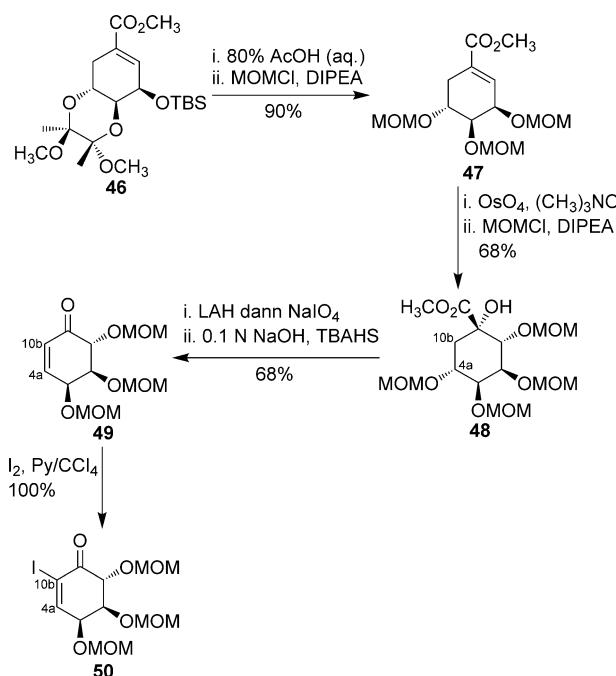
[a] Der Wert stellt eine Schätzung dar, da die exakte Anzahl der Schritte aus den veröffentlichten Artikeln nicht hervorgeht. [a] Formalsynthese.

ben, diese sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Die vier neuesten Synthesen werden in diesem Abschnitt erörtert.

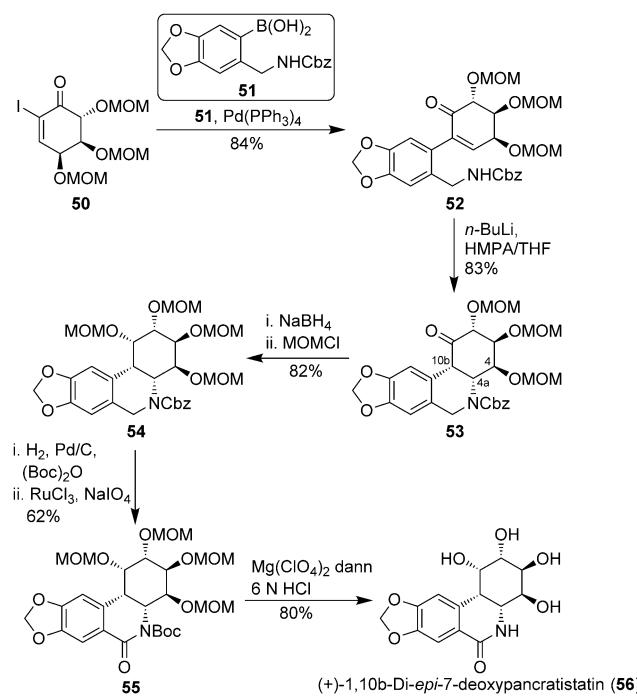
### 2.2.1. Pandey (2008) – (+)-1,10b-Di-*epi*-7-desoxypancratistatin (56)

Pandey und Mitarbeiter<sup>[51]</sup> entschieden sich für eine andere Vorgehensweise als die für die Synthese von Pancratistatin-Derivaten beschriebene und bauten den B-Ring über eine intramolekulare Aza-Michael-Addition eines Amins (von der Seitenkette des A-Rings) an ein  $\alpha,\beta$ -ungesättigtes Keton des C-Rings auf (Struktur 52). Die Chiralität wurde von dem leicht zugänglichen Cyclitol D-(-)-Chinasäure eingeführt, die in einer Reaktionsfolge nach dem Verfahren von Whitehead in das geschützte Triol 46 überführt wurde.<sup>[55]</sup> Das Triol wurde entschützt und danach als Methoxymethylether (MOM-Ether) erneut geschützt, um die Abspaltung aller Schutzgruppen in der letzten Stufe der Synthese zu ermöglichen (Schema 10). Das Acrylat 47 wurde einer Osmolylierung unterzogen, und das resultierende Diol wurde unter Bildung des Esters 48 selektiv geschützt. Im folgenden Schritt wurde der Ester 48 zum entsprechenden Alkohol reduziert, und das exocyclische Diol wurde mit Natriummetaperiodat oxidativ gespalten. Das gebildete Keton wurde mit Natriumhydroxid und einer katalytischen Menge an Tetrabutylammoniumhydrogensulfat behandelt, um die  $\alpha,\beta$ -Doppelbindung durch Abspaltung der MOM-Gruppe am C4a-Atom (Nummerierung von Pancratistatin) einzuführen, wodurch das Enon 49 erhalten wurde. Die  $\alpha$ -Iodierung wurde nach der Methode von Johnson vollzogen<sup>[56]</sup> und lieferte das Vinyliodid 50 in 68% Ausbeute über drei Stufen.

Das Vinyliodid 50 wurde einer Suzuki-Kupplung mit der Boronsäure 51 (hergestellt in zwei Schritten aus Piperonylamin) unterzogen, wodurch das Enon 52 (Schema 11) gebildet wurde. Da in dieser Stufe der A- und C-Ring vorlagen, konnte der B-Ring durch eine Aza-Michael-Addition gebil-



**Schema 10.** Herstellung des Ketons **50** durch Pandey.<sup>[51]</sup>



**Schema 11.** Synthese von (+)-1,10b-Di-epi-7-desoxypancratistatin (56) durch Pandey.<sup>[51]</sup>

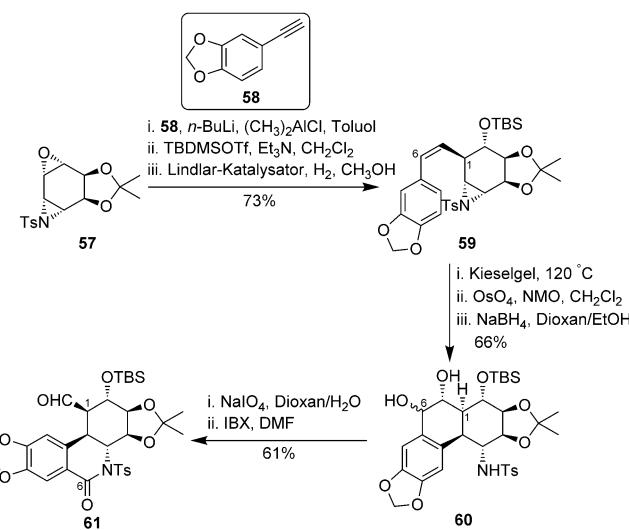
det werden. Die entscheidende intramolekulare Aza-Michael-Addition wurde mit *n*BuLi und Hexamethylphosphoramid (HMPA) in THF durchgeführt, was zu einer *cis*-Anellierung zwischen B- und C-Ring (C10b-*cis*-C4a) führte. Die Autoren verweisen darauf, dass alle Bemühungen zur Umkehr der Stereochemie am C10b-Atom erfolglos waren, was darauf

hindeutet, dass in diesem Fall die *cis*-Verknüpfung thermodynamisch am stabilsten war. Das resultierende Keton **53** wurde reduziert und danach als entsprechender MOM-Ether geschützt, wodurch das Phenanthridin **54** gebildet wurde. In der Endphase dieser speziellen Synthese wurde die Carboxybenzyl(Cbz)-Gruppe am N5-Atom durch die *tert*-Butyloxycarbonyl(Boc)-Gruppe ersetzt, und die anschließende benzylike Oxidation führte zum Phenanthridon **55**. Schließlich wurde die Boc-Schutzgruppe durch Behandlung mit Magnesiumperchlorat entfernt, und die MOM-Ether wurden gespalten, wodurch 1,10b-*epi*-7-Desoxypancratistatin (**56**) erhalten wurde. Das ursprüngliche Ziel, die Synthese von 7-Desoxypancratistatin (**2**), wurde nicht erreicht, weil die Stabilität der *cis*-Verknüpfung zwischen B- und C-Ring eine Epimerisierung verhinderte. Das Epimer 1,10b-*epi*-7-Desoxypancratistatin (**56**) wurde ausgehend von **46** in 16 Schritten mit 11.8% Gesamtausbeute synthetisiert.

### 2.2.2. Hudlicky (2010) – (+)-7-Desoxypancratistatin (2)

Die auf die Synthese von 7-Desoxypancratistatin-Derivaten gerichteten Bemühungen der Gruppe von Hudlicky<sup>[42,45,47,49]</sup> wurden mit der nächsten Generation der Synthese von (+)-7-Desoxypancratistatin (**2**) fortgesetzt, die 2010 veröffentlicht wurde.<sup>[52]</sup> In dieser Formalsynthese von (+)-7-Desoxypancratistatin wurde die Verbindung **57** gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren synthetisiert, ausgehend von dem aus Brombenzol enzymatisch gebildeten Diendiol (siehe Verbindung **74**, Schema 16).<sup>[57]</sup>

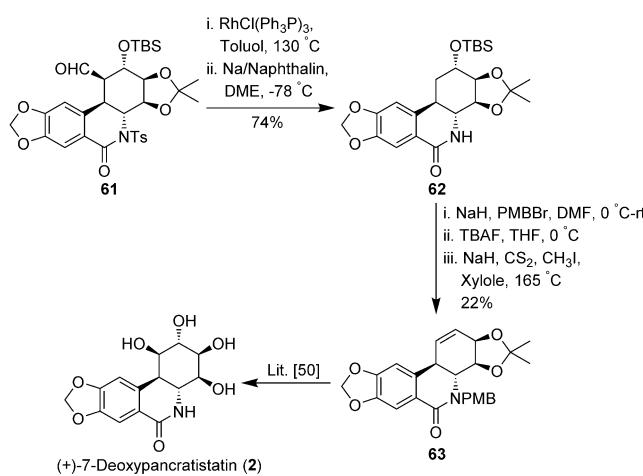
Das Epoxyaziridin **57** wurde mit einer Organoaluminiumverbindung umgesetzt, die aus der Reaktion von **58**, *n*-BuLi und Dimethylaluminiumchlorid in Toluol bei –50 bis –20°C abgeleitet wurde (Schema 12). Durch das Nukleophil erfolgte eine *trans*-diaziale Öffnung des Epoxids an der besser zugänglichen Position, und der gebildete Alkohol wurde sofort als Silylether geschützt. Danach wurde diese Verbindung einer partiellen Reduktion mit einem Lindlar-



**Schema 12.** Vom Aziridin **57** ausgehende Synthese des Aldehyds **61** durch Hudlicky.<sup>[52]</sup>

Katalysator<sup>[58]</sup> unter Bildung des *cis*-Alkens **59** unterzogen. Die Adsorption von **59** an aktiviertem Kieselgel und das anschließende Erwärmen bei 120°C (feste Phase) ermöglichen die intramolekulare Cyclisierung,<sup>[59]</sup> wobei eine *trans*-dioxiale Öffnung des Aziridins erfolgte. Dann wurde das Alken Osmylierungsbedingungen ausgesetzt, wodurch ein Gemisch aus einem Diol und einem überoxidierten Ketoalkohol gebildet wurde. Das Rohgemisch wurde vollständig zum Diol **60** reduziert und mit Natriummetaperiodat oxidativ gespalten. Eine der Aldehydfunktionalitäten cyclisierte spontan mit der Tosylaminfunktionalität unter Bildung des Phenanthridon-Kerns. Danach wurde das Aminal mit 2-Iodoxybenzoësäure (IBX) zum Phenanthridon **61** oxidiert. Diese Synthese wurde entwickelt, um die Verbindung mit der Aldehydgruppe am C1-Atom herzustellen, die letztendlich als Quelle für nicht-natürliche Derivate dienen könnte (siehe Abschnitt 3.16). Der Bereich um das C1-Atom bildet den einzigen Teil des Pharmakophors von Pancratistatin, wo Änderungen der Struktur oder Funktionalität ohne nachteilige Auswirkungen auf die biologische Aktivität vorgenommen werden können.<sup>[60]</sup>

Das ursprüngliche Ziel dieser speziellen Strategie war die Synthese des Aldehyds **61**, während seine Umwandlung zu 7-Desoxypancratistatin (**2**) von untergeordneter Bedeutung war. Diese verlief nicht problemlos, wie an der Reihe von recht schwierigen Umwandlungen ersichtlich ist, die erforderlich waren, um **61** in 7-deoxypancratistatin (**2**) zu überführen (Schema 13). In der letzten Abfolge der Synthese



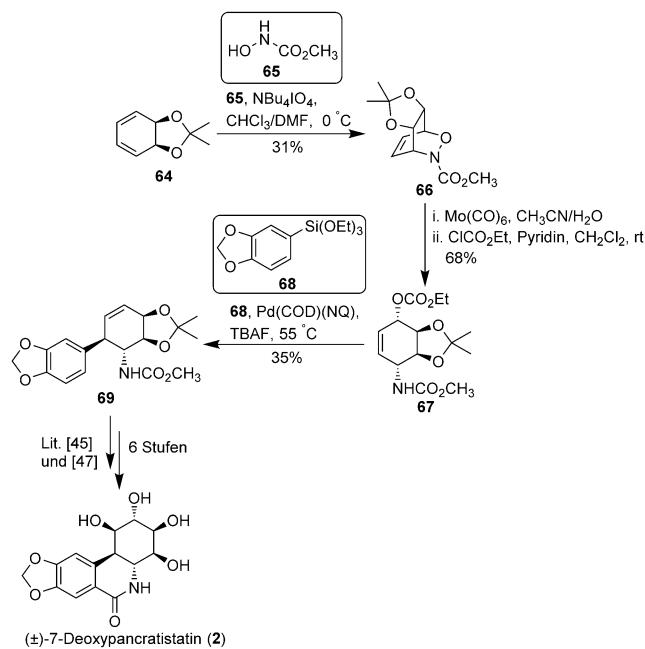
**Schema 13.** Vom Aldehyd **61** ausgehende Synthese von (+)-7-Desoxypancratistatin (**2**) durch Hudlicky.<sup>[52]</sup>

wurde der Aldehyd **61** einer Wilkinson-Decarbonylierung<sup>[61]</sup> unterzogen, der sich die Reduktion des Tosylamids mit Natrium und Naphthalin unter Bildung des Phenanthridons **62** anschloss (Schema 13). Danach wurde der Amid-Stickstoff als entsprechender PMB-Ether erneut geschützt, und der TBDMS-Ether wurde mit TBAF gespalten. Im folgenden Schritt lieferte die Tschugajeff-Reaktion<sup>[62]</sup> einer Alkoholgruppe am C2-Atom das Olefin **63** in 22% Ausbeute über drei Schritte. Die Verbindung **63** ist als Zwischenprodukt der Synthese von 7-Desoxypancratistatin durch Padwa<sup>[50]</sup> be-

kannt, und ihre Gewinnung formalisierte die Synthese von 7-Desoxypancratistatin (Padwa stellte **2** ausgehend von **63** in sieben Schritten her).

### 2.2.3. DeShong (2012) – (±)-7-Desoxypancratistatin (**2**)

In der Synthese von (+)-Pancratistatin durch Trost<sup>[12]</sup> wurden der A- und C-Ring durch eine Tsuji-Trost-Reaktion<sup>[63]</sup> unter Verwendung von Arylcupraten als Nukleophile verknüpft. 2012 wendete DeShong<sup>[53]</sup> die gleiche Strategie an und erforschte die Reaktivität von Arylsiloxanen anstatt Arylcupraten als Nukleophile. In dieser Formalsynthese von (±)-7-Desoxypancratistatin (**2**) erfolgte die Herstellung des Oxazins **66** aus dem Dien **64** durch eine Hetero-Diels-Alder-Reaktion mit einem Nitroso-Dienophil, das aus **65** gebildet wurde (Schema 14). Durch Spaltung der N-O-Bindung der bicyclischen Verbindung **66** und anschließende N- und O-Schützung wurde das Allylcarbonat **67** erhalten.

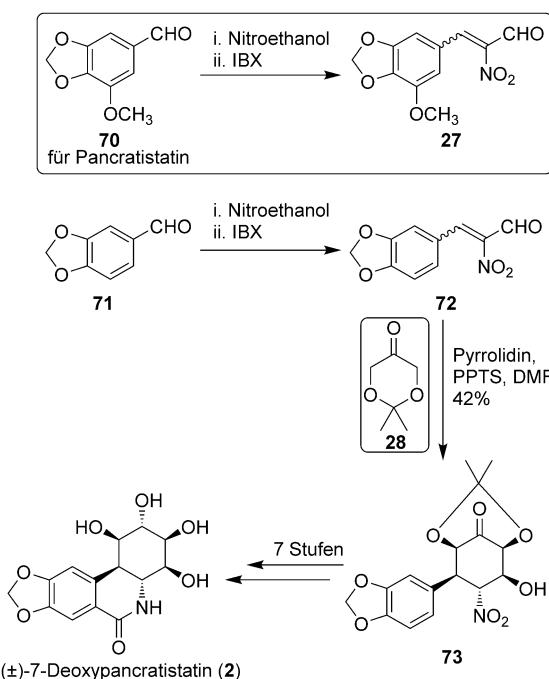


**Schema 14.** Formalsynthese von (±)-7-Desoxypancratistatin (**2**) durch DeShong.<sup>[53]</sup>

Die palladiumkatalysierte Tsuji-Trost-Reaktion des Allylcarbonats **67** und des Arylsiloxans **68**<sup>[64]</sup> führte zum Alken **69**. Die Autoren beobachteten, dass der Pd-Katalysator mit voluminösen  $\pi$ -Donor-Liganden [z. B. 1,5-Cyclooctadien (COD) und 1,4-Naphthochinon (NQ)] die Produktbildung förderte, während sich die Pd-Katalysatoren mit  $\sigma$ -bindenden Liganden (z. B. Phosphanen) als inaktiv erwiesen. Die Herstellung von **69** bildete den Ausgangspunkt für die Formalsynthese von 7-Desoxypancratistatin (**2**), die von Hudlicky beschrieben wurde.<sup>[45,47]</sup> Es sollte erwähnt werden, dass der Austausch des Nukleophils (Siloxan anstelle von Cuprat) keine wesentlichen Verbesserungen brachte, vielmehr waren die Ausbeuten mit Siloxanen in der Tsuji-Trost-Reaktion geringer.

2.2.4. Alonso (2012) – ( $\pm$ )-7-Desoxypancratistatin (2)

Diese Methode für die Totalsynthese von ( $\pm$ )-7-Desoxypancratistatin (2) ähnelt derjenigen, die von der gleichen Gruppe für die Synthese von (+)-Pancratistatin (1) angewendet und veröffentlicht wurde.<sup>[21]</sup> Der wesentliche Unterschied ist die Verwendung der Vorstufe 72 anstelle von 27 (Schema 15).



**Schema 15.** Herstellung der Vorstufe 73 für die Synthese von ( $\pm$ )-7-Desoxypancratistatin (2) durch Alonso.<sup>[54]</sup>

Piperonal (71) wurde in einer Henry-Reaktion mit 2-Nitroethanol umgesetzt, wodurch der entsprechende Allylalkohol erhalten wurde, der mit IBX zu 72 oxidiert wurde. Danach wurde der Aldehyd 72 mit 28 in Gegenwart von Pyrrolidin unter Bildung des Acetonids 73 umgesetzt. Der folgende Teil der Synthese verlief in gleicher Weise, wie vorher dargestellt (Schema 6 und 7). Die Synthese wurde in zehn Schritten mit 2.8 % Gesamtausbeute vollzogen.

Zusammengefasst wurden in diesem Abschnitt zwei Synthesen von racemischem 7-Desoxypancratistatin (2) und eine Synthese von rechtsdrehendem 7-Desoxypancratistatin (2) erörtert. In der Formalsynthese von (+)-7-Desoxypancratistatin (2) durch Hudlicky<sup>[52]</sup> wurde die Chiralität durch die enzymkatalysierte enantioselektive Dihydroxylierung erreicht, der sich überwiegend klassische Reaktionen anschlossen, darunter die Lemieux-Johnson-Oxidation<sup>[65]</sup> und die Wilkinson-Decarbonylierung. DeShong<sup>[53]</sup> versuchte, mittels Tsuji-Trost-Reaktion des Allylcarbonats 67 und des Arylsiloxans 68 den A-Ring mit dem C-Ring zu verbinden, diese Strategie führte jedoch nur zu geringen Ausbeuten, was der wesentliche Grund für die geringe Gesamtausbeute (7.4 %) dieser Formalsynthese war. Alonso<sup>[54]</sup> nutzte die Aldolreaktion und Michael-Addition für die Synthese von ( $\pm$ )-

7-Desoxypancratistatin (2) wie auch schon in seiner Synthese von (+)-Pancratistatin (1). Die Synthese von (+)-1,10b-Di-*epi*-7-desoxypancratistatin (56) durch Pandey<sup>[51]</sup> wurde bereits behandelt. Das ursprüngliche Ziel war die Synthese von (+)-7-Desoxypancratistatin, die nicht realisiert werden konnte, weil keine Epimerisierung am C10b-Atom erfolgte. Die Synthese von (+)-1,10b-Di-*epi*-7-desoxypancratistatin (56) in 16 linearen Schritten wurde beschrieben, wobei die Chiralität von D-(-)-Chinasäure eingeführt wurde. Im nächsten Abschnitt werden die Synthesen von Narciclasin (3), einer der wirksamsten Verbindungen aus Pflanzen der Familie der Amaryllisgewächse (Amaryllidaceae) gegen Krebs, erörtert.

## 2.3. Narciclasin

Narciclasin wurde 1967 von Ceriotti isoliert, und seine hohe antimitotische Aktivität wurde nachgewiesen.<sup>[66]</sup> 1968 wurde von Ceriotti und Piozzi eine Struktur vorgeschlagen,<sup>[67]</sup> die 1972 schließlich bestätigt wurde.<sup>[68]</sup> Obwohl die biologische Aktivität von Narciclasin erkannt wurde, kam über mehrere Jahrzehnte kein Interesse in den Kreisen der Synthesechemiker auf. Über die erste Totalsynthese wurde erst 1997 berichtet, als Rigby (+)-Narciclasin herstellte.<sup>[69]</sup> Eine Zusammenfassung der sechs Totalsynthesen wird in Tabelle 3 gegeben. Die Synthese von (–)-Narciclasin durch Banwell wird ausführlich erörtert.<sup>[70]</sup>

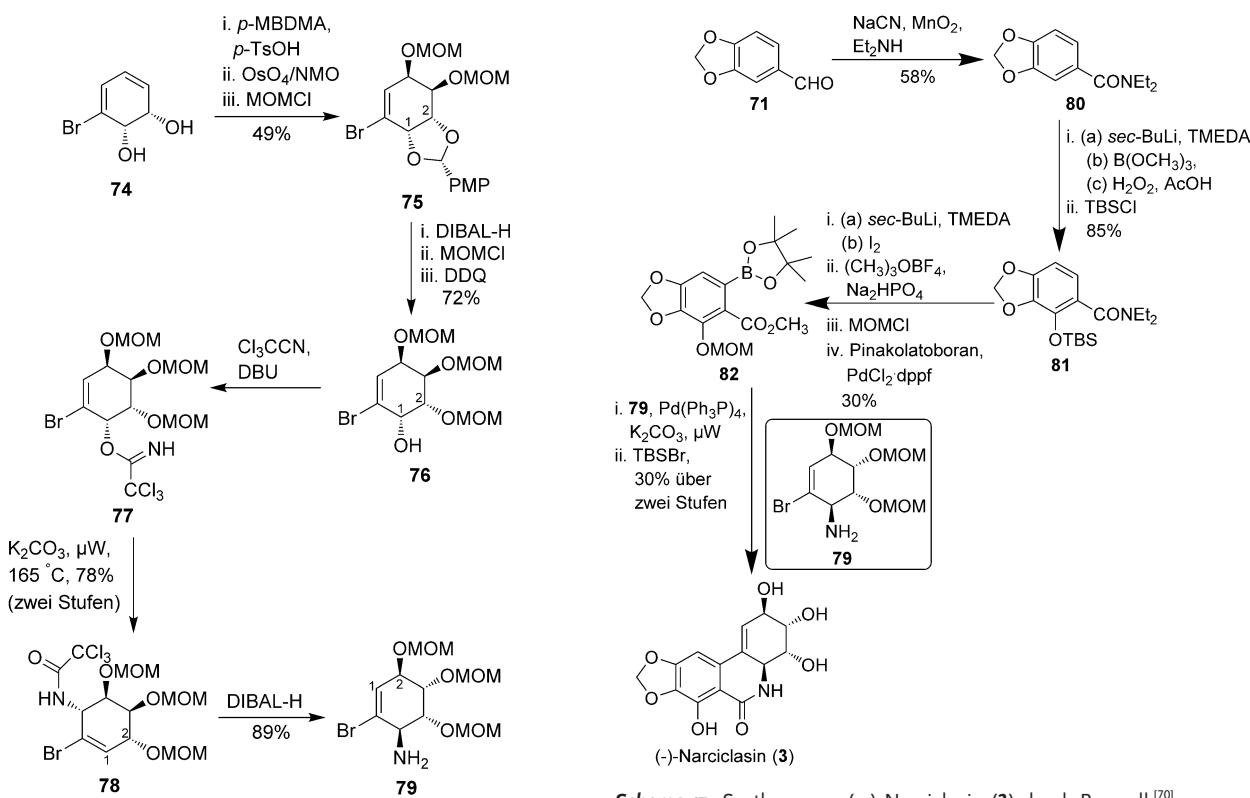
**Tabelle 3:** Zusammenfassung der Totalsynthesen von Narciclasin.

Autor	Jahr	Anzahl der Stufen	Optische Enantiomere	Lit.
Rigby	1997	22	(+)	[69]
Hudlicky	1999	12	(+)	[71]
Keck	1999	12	(+)	[72]
Rigby	2000	24	(+)	[15]
Yan	2002	12 <sup>[a]</sup>	(+)	[73]
Banwell	2008	11	(–)	[70]

[a] Der Wert stellt eine Schätzung dar, da die exakte Anzahl der Schritte aus dem veröffentlichten Artikel nicht hervorgeht.

## 2.3.1. Banwell (2008) – (–)-Narciclasin (3)

Eine Totalsynthese von (–)-Narciclasin, dem Enantiomer von natürlichem Narciclasin, wurde 2008 von Banwell beschrieben.<sup>[70]</sup> Es wurde eine konvergente Strategie angewendet, wobei die Suzuki-Miyaura-Kupplung des aromatischen Fragments (A-Ring) mit dem Aminocyclitol-Fragment (C-Ring) die entscheidende Umwandlung ist und die damit einhergehende Bildung der Amidbindung den B-Ring liefert. Wie bei der 2007 von Banwell beschriebenen Synthese von (–)-Lycoricidin (4)<sup>[74]</sup> wurde das Aminocyclitol-Fragment 79 aus dem *cis*-Diol 74 aufgebaut,<sup>[74]</sup> das durch die enzymatische Dihydroxylierung von Brombenzol hergestellt wurde (Schema 16).<sup>[57]</sup> Das Diendiol 74 wurde in das entsprechende *p*-Methoxybenzylidenacetat (PMP-Acetal) überführt, das nachfolgend einer Upjohn-Dihydroxylierung unterzogen wurde. Das Schützen des gebildeten Diols mit MOM-Grup-



**Schema 16.** Synthese des C-Ring-Fragments **79** durch Banwell.<sup>[70]</sup>

pen führte zu Verbindung **75**. Durch regioselektive Spaltung des PMP-Acetals mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL-H) wurde die Alkoholgruppe am C2-Atom gebildet, die anschließend als MOM-Ether geschützt wurde. Der resultierende PMB-Ether am C1-Atom wurde mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (DDQ) oxidativ gespalten, und der gebildete Alkohol wurde mit Trichloracetonitril behandelt, wodurch das Acetimidat **77** erhalten wurde. Durch Erwärmen des Acetimidats **77** unter Mikrowellenbestrahlung wurde das Amid **78** gebildet, was eines der wenigen Beispiele einer durch Mikrowellen geförderten Overman-Umlagerung darstellt. Die Spaltung der Amidfunktionalität lieferte das Aminoconduritol **79**, das gewünschte C-Ring-Fragment.

Das aromatische Fragment wurde über eine gerichtete *ortho*-Metallierung erhalten, die im Wesentlichen auf dem Bericht von Keck über die Synthese von (+)-Narciclasin basierte.<sup>[72]</sup> Dementsprechend wurde Piperonal (**71**) Amidierungsbedingungen ausgesetzt, die durch Gilman vorgestellt wurden,<sup>[73]</sup> wodurch die Diethylamidfunktionalität als dirigierende Gruppe für die *ortho*-Metallierung eingeführt wurde (Schema 17). Die Behandlung von **80** mit *sec*-BuLi, Trimethylborat und Wasserstoffperoxid/Essigsäure lieferte das entsprechende Phenol mit vollständiger Regioselektivität. Die phenolische Hydroxygruppe wurde anschließend unter Bildung des Silylathers **81** geschützt. Eine zweite gerichtete *ortho*-Metallierung führte zum entsprechenden Aryliodid, das danach mit Trimethyloxoniumtetrafluoroborat und Di-natriumhydrogenphosphat behandelt wurde, um die Methanolysen des Amidrestes und die Abspaltung der Silyl-

Schutzgruppe zu bewirken. Die freie phenolische Hydroxygruppe wurde dann als MOM-Ether geschützt, bevor eine Miyaura-Borylierung durchgeführt wurde, welche die Verbindung **82** lieferte. Die höchsten Ausbeuten im abschließenden Borylierungsschritt (54 %) wurden unter Anwendung von Bedingungen, die von Tønder eingeführt wurden,<sup>[76]</sup> erreicht. Den Schlüsselschritt in dieser Synthese stellte die Kupplung des Aminocyclitol-Fragments **79** mit dem Aryl-Fragment **82** dar. Dazu wurde eine Toluollösung der Verbindungen **79** und **82** mit Palladium, wässriger Kaliumcarbonatlösung und Tetra-*n*-butylammoniumbromid als Phasentransferkatalysator behandelt. Unter diesen Bedingungen wurden die Suzuki-Miyaura-Kupplung und die Amidbindungsbildung gleichzeitig vollzogen und führten zur Bildung des vierfach MOM-geschützten Derivats von (-)-Narciclasin. Das abschließende Entschützen mit *tert*-Butyldimethylsilylbromid (TBSBr) lieferte (-)-Narciclasin (**3**), womit die Synthese in insgesamt 11 Schritten mit einer Gesamtausbeute von 7 % abgeschlossen wurde.

Aus Tabelle 3 ist ersichtlich, dass Narciclasin in der Synthesechemie nicht die gleiche Aufmerksamkeit wie andere Amaryllidaceae-Alkaloide gefunden hat. Trotz dieser Tatsache bilden die veröffentlichten Synthesen dieses Alkaloids einige der effizientesten und kreativsten Wege zum Aufbau des Isocarbostyryl-Gerüsts. Hervorzuheben sind die 12-stufigen Synthesen von (+)-Narciclasin (**3**), die von Hudlicky<sup>[71]</sup> und Keck<sup>[72]</sup> beschrieben wurden. In der Synthese von (-)-Narciclasin (**3**) durch Banwell<sup>[70]</sup> wurde die Effizienz der Bildung des Isocarbostyryl-Gerüsts weiter verbessert, indem eine Tandemreaktion aus Suzuki-Miyaura-Kupplung und

Amidierung zum Aufbau der Zielverbindung in nur 11 Schritten hervorragend genutzt wurde. Der folgende Abschnitt wird sich auf Lycoricidin konzentrieren, ein Ziel von Synthesechemikern seit über 40 Jahren.

#### 2.4. Lycoricidin

Lycoricidin wurde 1968 aus den Zwiebeln von *Lycoris radiata* erstmals isoliert.<sup>[77]</sup> Obwohl seine biologische Aktivität geringer ist als die von Narciclasin und Pancratistatin,<sup>[3e]</sup> ist es ein eng verwandtes Analogon dieser Inhaltsstoffe aus Amaryllisgewächsen (Amaryllidaceae) und seit Jahren ein attraktives Ziel der Synthese von Amaryllidaceae-Alkaloiden. Bisher wurden 12 Totalsynthesen veröffentlicht, die in Tabelle 4 zusammengefasst sind. Die drei neuesten Synthesen werden in diesem Abschnitt erörtert.

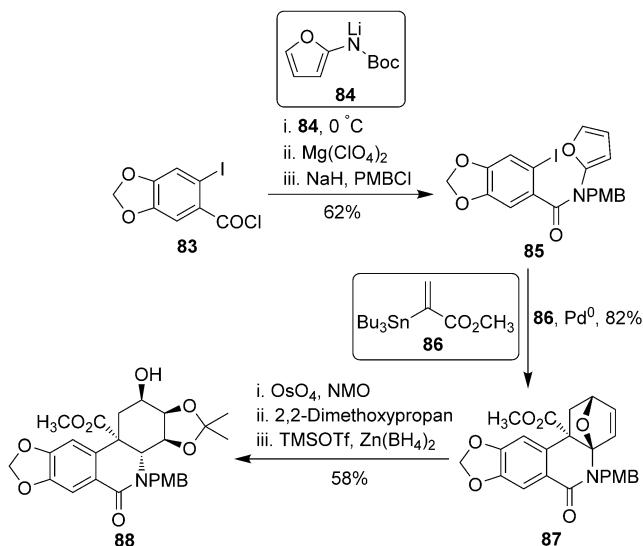
**Tabelle 4:** Zusammenfassung der Total- und Formalsynthesen von Lycoricidin.

Autor	Jahr	Anzahl der Stufen	Optische Enantiomere	Lit.
Ohta	1975	19	(±)	[78]
Paulsen	1982	13	(±)	[40]
Schubert	1987	17	(±)	[79]
Ogawa	1991	24	(+)	[80]
Hudlicky	1992	9	(+)	[81]
Martin	1993	11	(±)	[82]
Keck	1996	14	(-)	[83]
Keck	1999	9	(+)	[72]
Yan	2002	15	(+)	[84]
Padwa	2007	13	(±)	[50b]
Banwell	2007	11	(-)	[74]
Yadav	2010	14	(+)	[85]
Panda	2015	20	(+)-3- <i>epi</i>	[86]

#### 2.4.1. Padwa (2007) – (±)-Lycoricidin (4)

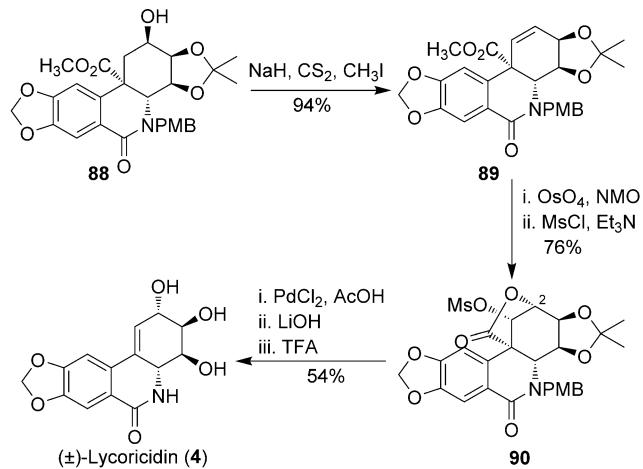
Eine Synthese von racemischem Lycoricidin wurde 2007 von Padwa veröffentlicht.<sup>[50b]</sup> Die Strategie dieser Synthese basierte auf einer Abfolge aus Stille-Kupplung und Diels-Alder-Reaktion unter Bildung des wichtigen Zwischenprodukts **87**. Um die Vorstufe für diese entscheidende Umwandlung aufzubauen, wurde das Amid **85** in einer Abfolge von Reaktionen synthetisiert – Kupplung des Säurechlorids **83** mit dem Boc-geschützten Lithiumcarbamat **84**, Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Magnesiumperchlorat und erneutes Schützen mit *p*-Methoxybenzylchlorid (PMBCl) (Schema 18).

Ein Schlüsselschritt in dieser Synthese war der Aufbau des Phenanthridon-Kerns durch die Stille-Kupplung des Amids **85** mit dem Organostannan **86**, der sich eine spontane Diels-Alder-Reaktion unter Bildung des Phenanthridons **87** anschloss. Eine Upjohn-Dihydroxylierung ergab ausschließlich das *exo*-Diol, das danach als Acetonid geschützt wurde. Der Oxabicyclo-Ring wurde unter reduktiven Bedingungen mit Trimethylsilyltrifluormethansulfonat (TMSOTf) geöffnet, dadurch wurde das Phenanthridon **88** erhalten.



**Schema 18:** Synthese des Alkohols **88** durch Padwa.<sup>[50b]</sup>

Bei der vorliegenden Verbindung **88** waren die Umkehr der Konfiguration der Hydroxygruppe am C2-Atom und die Einführung einer  $\pi$ -Bindung zwischen dem C1- und C10-Atom erforderlich, um zur Zielverbindung zu gelangen (Schema 19). Die Hydroxygruppe am C2-Atom wurde durch



**Schema 19:** Vom Alkohol **88** ausgehende Synthese von (±)-Lycoricidin (4) durch Padwa.<sup>[50b]</sup>

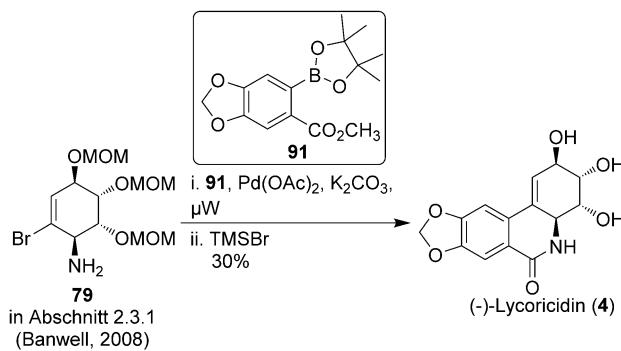
eine Tschugajeff-Reaktion (Natriumhydrid, Schwefelkohlenstoff, Methyliodid) unter Bildung des Alkens **89** entfernt, und es wurde eine Upjohn-Dihydroxylierung der Doppelbindung von **89** durchgeführt. Die spontane  $\gamma$ -Lactonisierung und die Mesylierung der freien Hydroxygruppe am C1-Atom führten zur Verbindung **90**. Der Abspaltung der PMB-Schutzgruppe folgte die Behandlung mit Lithiumhydroxid, die eine Abfolge aus Hydrolyse, Decarboxylierung und Eliminierung bewirkte.<sup>[87]</sup> Schließlich wurde das Acetonid gespalten, wodurch (±)-Lycoricidin (4) erhalten wurde. Diese

Synthese wurde in 13 Schritten mit einer Gesamtausbeute von 11.4 % abgeschlossen.

#### 2.4.2. Banwell (2007) – (–)-Lycoricidin (4)

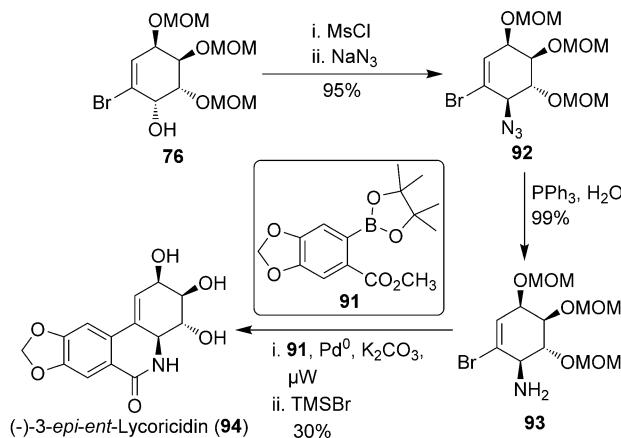
Banwell veröffentlichte eine kurze Synthese von (–)-Lycoricidin, dem Enantiomer des Naturstoffs, in 11 Schritten mit 12.6 % Gesamtausbeute.<sup>[74]</sup> Die zum Zwischenprodukt **79** führende Synthese wurde in Abschnitt 2.3.1 behandelt, wo Banwells Synthese von (–)-Narciclasin (**3**) beschrieben wurde (Schema 16).<sup>[70]</sup>

In der Endphase der Synthese wurde die Suzuki-Miyaura-Kupplung des Vinylbromids **79** mit dem Boronester **91** genutzt, die zum Aufbau des Phenanthridon-Gerüsts führte (Schema 20). Die Abspaltung der MOM-Gruppen lieferte schließlich (–)-Lycoricidin (**4**).



Schema 20. Synthese von (–)-Lycoricidin (4) durch Banwell.<sup>[74]</sup>

In demselben Artikel beschrieb Banwell auch die Herstellung von (–)-3-*epi*-ent-Lycoricidin (**94**). Der Alkohol **76** (ein Zwischenprodukt der Synthese von Narciclasin durch Banwell, siehe Schema 16)<sup>[70]</sup> wurde in das Azid **92** überführt, dem folgte die Reduktion unter Staudinger-Bedingungen (Schema 21).<sup>[88]</sup> Das Amin **93** wurde in einer mikrowellenunterstützten Suzuki-Miyaura-Kupplung mit dem Boronat-

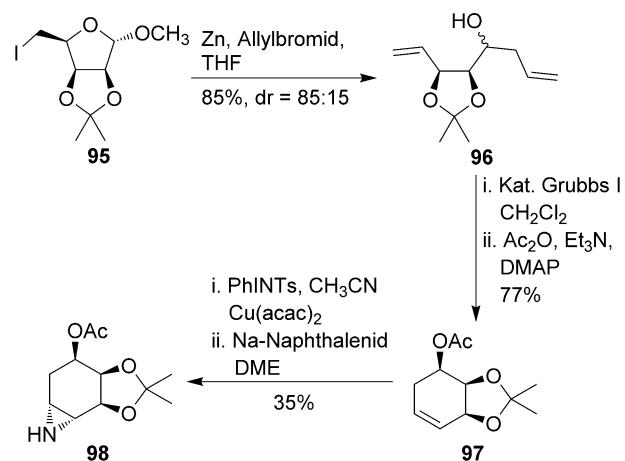


Schema 21. Synthese von (–)-3-*epi*-ent-Lycoricidin (94) durch Banwell.<sup>[74]</sup>

ester **91** umgesetzt, was zur Bildung des Phenanthridon-Gerüsts führte, das danach zur Abspaltung der MOM-Gruppen mit TMSBr behandelt wurde, wodurch (–)-3-*epi*-ent-Lycoricidin (**94**) erhalten wurde. Die Verbindung **94** wurde hinsichtlich ihrer biologischen Aktivität gegen 13 Krebszelllinien bewertet, wobei (+)-Narciclasin (**3**) als Kontrolle diente. Es zeigte sich, dass (–)-3-*epi*-ent-Lycoricidin (**94**) um ein oder zwei Größenordnungen weniger zytotoxisch als die Kontrolle ist, deshalb wurde es als inaktiv eingeschätzt.<sup>[89]</sup>

#### 2.4.3. Yadav (2010) – (+)-Lycoricidin (4)

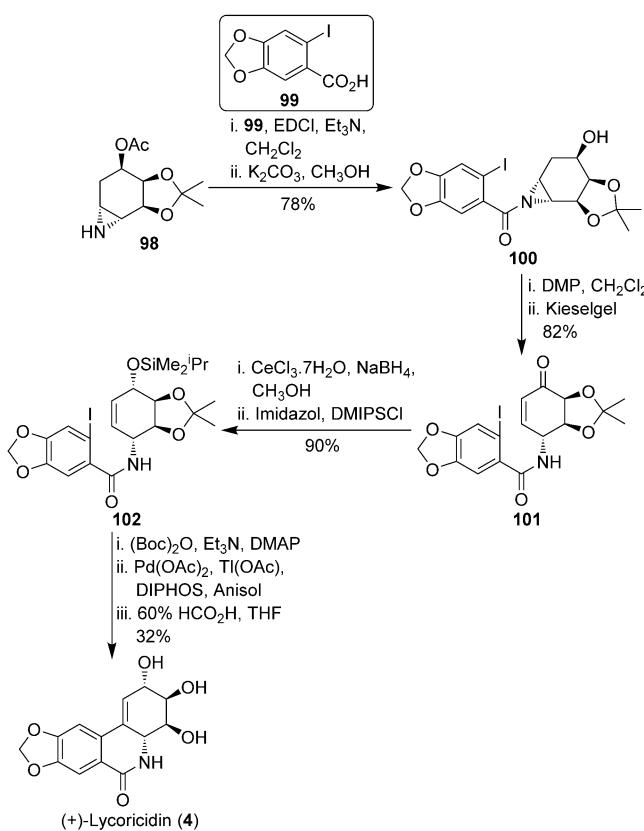
In einer neueren Totalsynthese von (+)-Lycoricidin (**4**) wendete Yadav eine Strategie unter Nutzung des chiralen Pools an.<sup>[85]</sup> Das Furan **95** wurde ausgehend von D-(+)-Mannose in einer Abfolge von Reaktionen nach früher veröffentlichten Vorschriften erhalten.<sup>[90]</sup> Im Schlüsselschritt wurde das Furan **95** mit Zink und Allylbromid unter Bildung des Dien **96** behandelt (Schema 22). Eine intramolekulare



Schema 22. Synthese des Aziridins **98** durch Yadav.<sup>[85]</sup>

Metathese wurde durchgeführt, wodurch ein Homoallylalkohol gebildet wurde, der danach zum Cyclohexen **97** acetyliert wurde. Die Kupfer(II)-katalysierte Aziridinierung von **97** mit *N*-Tosyliminobenzyljodinan<sup>[52,91]</sup> und die Abspaltung der Tosylgruppe lieferten die Verbindung **98**.

Die Amidbildung mit der Carbonsäure **99** nach der Methode von Steglich<sup>[92]</sup> und die anschließende Hydrolyse der Acetatfunktionalität lieferten die Verbindung **100** (Schema 23). Die Oxidation des gebildeten sekundären Alkohols mit Dess-Martin-Periodinan (DMP) und die nachfolgende Behandlung mit Kieselgel führten zum Enon **101**. Durch Luche-Reduktion<sup>[93]</sup> des Enons **101** und anschließendes Schützen des gebildeten Alkohols mit Dimethylisopropylsilylchlorid (DMIPSCl) wurde ein diastereomeres Gemisch der Produkte im Verhältnis 60:40 erhalten, wobei jedoch das unerwünschte Isomer bevorzugt gebildet wurde. Das Gemisch wurde getrennt, um das benötigte Isomer **102** zu isolieren, während das unerwünschte Isomer entschützt und zu **101** oxidiert wurde. Diese Verfahrensweise wurde wiederholt, um weitere Mengen an **102** zu erhalten. In



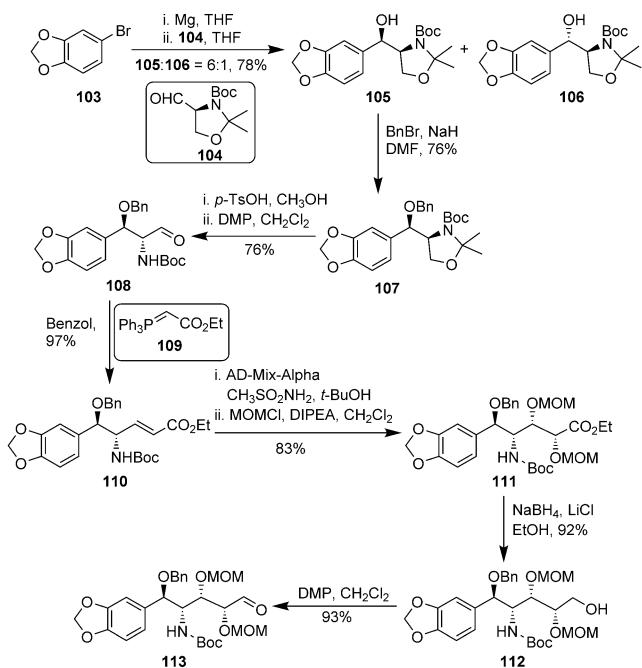
**Schema 23.** Synthese von (+)-Lycoricidin (**4**) durch Yadav.<sup>[85]</sup>

der Endphase der Synthese wurde das Phenanthridon-Gerüst nach der Strategie von Hudlicky<sup>[81]</sup> und Ogawa<sup>[80a]</sup> unter Anwendung einer intramolekularen Heck-Reaktion aufgebaut. Der Amid-Stickstoff wurde geschützt, um mögliche Störungen beim Kupplungsschritt zu vermeiden. Danach wurde das geschützte Amid den Bedingungen der Heck-Reaktion mit Palladiumacetat, Thalliumacetat, 1,2-Bis(diphenylphosphino)ethan (DIPHOS) und Anisol ausgesetzt. Durch Cyclisierung wurde das benötigte Phenanthridon-Gerüst gebildet. Schließlich wurde die Boc-Schutzgruppe abgespalten, wodurch (+)-Lycoricidin (**4**) erhalten wurde. Diese Synthese wurde in 14 Schritten und mit 4.2% Gesamtausbeute abgeschlossen.

#### 2.4.4. Panda (2015) – (+)-3-epi-Lycoricidin (**120**)

Kürzlich synthetisierten Panda und Mitarbeiter das C3-Epimer von (+)-Lycoricidin.<sup>[86]</sup> Für diese Synthese entwickelten die Autoren ein neues Verfahren zum Aufbau des C-Rings über Cyclisierung, die eine intramolekulare Aldolreaktion in einem späten Stadium der Synthese umfasste. Die Synthese wurde damit gestartet, dass ein aus dem Arylbromid **103** hergestelltes Grignard-Reagens mit Garner-Aldehyd (**104**) umgesetzt wurde (Schema 24). Die Reaktion lieferte ein Gemisch der Diastereomere **105** und **106** im Verhältnis 6:1.

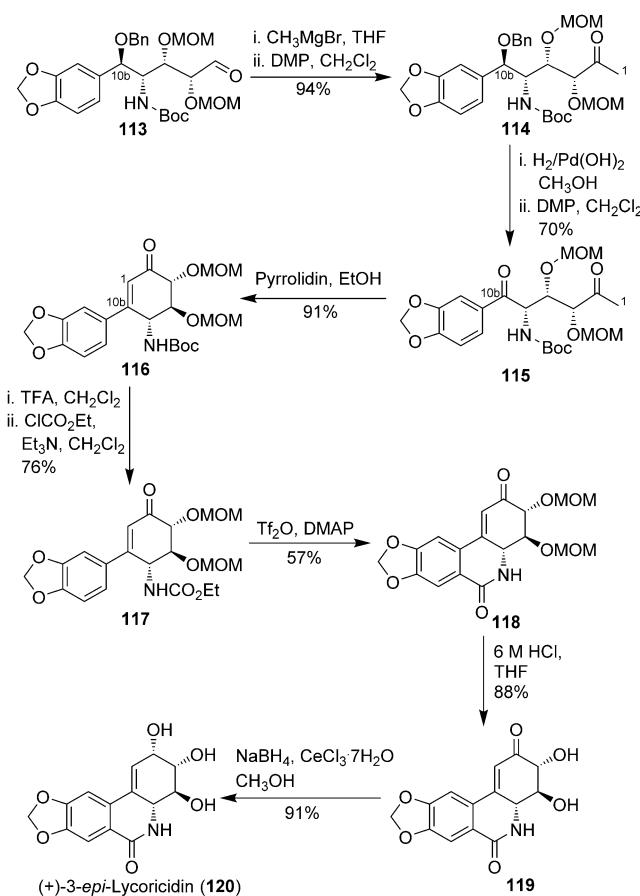
Der Benzylalkohol **105** wurde aus dem Gemisch abgetrennt und mit Benzylbromid (BnBr) in Gegenwart von NaH



**Schema 24.** Synthese des Aldehyds **113** durch Panda.<sup>[86]</sup>

geschützt. Die Spaltung des Oxazolidinrings von **107** wurde mit *p*-TsOH bewirkt, und der resultierende primäre Alkohol wurde mit DMP zum Aldehyd **108** oxidiert. Eine Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion des Aldehyds **108** mit dem Reagens **109** lieferte den Ester **110** in hervorragender Ausbeute (97%). Im folgenden Schritt wurde die olefinische Doppelbindung von **110** den Bedingungen einer asymmetrischen Sharpless-Dihydroxylierung unter Verwendung von AD-mix- $\alpha$  ausgesetzt, und die gebildeten Alkohole wurden als entsprechende MOM-Ether geschützt, was zu Verbindung **111** führte. Die Esterfunktionalität von **111** wurde mit NaBH<sub>4</sub> und LiCl reduziert, wodurch der Alkohol **112** erhalten wurde, der danach mit DMP zum Aldehyd **113** oxidiert wurde.

Der nächste Schritt der Synthese beinhaltete die Reaktion des Aldehyds **113** mit Methylmagnesiumbromid und die anschließende Oxidation des gebildeten Alkohols mit DMP zum Keton **114** (Schema 25). Der Benzylether am C10b-Atom wurde durch Hydrierung über dem Pearlman-Katalysator entfernt, und die sich ergebende freie Alkoholgruppe wurde mit DMP oxidiert, wodurch das Diketon **115** erhalten wurde. An dieser Stelle waren alle erforderlichen Fragmente mit korrekter Stereochemie mit dem A-Ring verknüpft. Die durch Pyrrolidin geförderte intramolekulare Aldolreaktion von **116** führte zum Aufbau des C-Rings. Für diese Umwandlung wurde eine Reihe von Basen getestet, nämlich LDA, KHMDS und DIPEA, die jedoch alle zu einem Gemisch mehrerer Produkte führten. Zur Bildung des Phenanthridon-Gerüstes musste die Schutzgruppe am N5-Atom verändert werden. Deshalb wurde die Abspaltung der Boc-Schutzgruppe von **116** mit TFA vollzogen, und die resultierende freie Aminogruppe wurde mit Ethylchlorformiat und Et<sub>3</sub>N geschützt, wodurch das Enon **117** gebildet wurde. Eine durch Banwell modifizierte Bischler-Napieralski-Reaktion<sup>[31]</sup> von **117** führte zum Phenanthridon-Kern **118**. Durch Spaltung



**Schema 25.** Vom Aldehyd **113** ausgehende Synthese von **(+)-3-epi-Lycoricidin (120)** durch Panda.<sup>[86]</sup>

der MOM-Ether mit 6 M Salzsäure und anschließende Luche-Reduktion des Enons **119** wurde schließlich **(+)-3-epi-Lycoricidin (120)** erhalten. Die Synthese wurde in 20 linearen Schritten mit 7 % Gesamtausbeute abgeschlossen.

In diesem Abschnitt wurden drei Synthesen von Lycoricidin (**4**) sowie eine kürzlich durchgeführte Synthese seines C3-Epimers (**114**) erörtert. Padwa<sup>[50b]</sup> nutzte in seiner Synthese von racemischem Lycoricidin (**4**) eine Abfolge aus Stille-Kupplung und Diels-Alder-Reaktion. Bei der Synthese von **(-)-Lycoricidin (4)** durch Banwell<sup>[74]</sup> wurde eine Suzuki-Kupplung genutzt, um den A- und C-Ring zu verknüpfen. Yadav<sup>[85]</sup> synthetisierte **(+)-Lycoricidin (4)** ausgehend von D-(+)-Mannose. Er wendete in seiner Synthese eine Ringschlussmetathese, Aziridinierung nach Yamada, Jacobsen und Evans, Heck-Reaktion und Luche-Reduktion an. Panda nutzte eine intramolekulare Aldolreaktion zum Aufbau des C-Rings und eine durch Banwell modifizierte Bischler-Napieralski-Reaktion<sup>[31]</sup> zum Aufbau des B-Rings. Im nächsten Abschnitt wird Lycorin (**5**) erörtert, das als erster Vertreter der Familie der Amaryllidaceae entdeckt wurde.

## 2.5. Lycorin

Lycorin (**5**) ist ein Alkaloid, das in verschiedenen Pflanzen der Familie Amaryllidaceae zu finden ist.<sup>[94]</sup> Außerdem ist es

unter den in diesem Aufsatz erörterten Verbindungen (**1–5**) das einzige Alkaloid, das der strengen Definition eines Alkaloids (d.h. einer Verbindung, die ein basisches Stickstoffatom enthält) genügt.<sup>[95]</sup> Lycorin wurde 1877 aus *Narcissus pseudonarcissus* erstmals isoliert.<sup>[6]</sup> Seit der Isolierung hat es sich als wirksames Brechmittel erwiesen.<sup>[94]</sup> Studien haben auch gezeigt, dass Lycorin die Protein- und DNA-Synthese in murinen Zellen und das In-vivo-Wachstum eines transplantierten Aszites-Tumor der Maus hemmt.<sup>[94, 96]</sup> Lycorin (**5**) fungiert als wirksamer Inhibitor von Wachstum und Zellteilung bei Pflanzen, Algen und Hefen,<sup>[97]</sup> es besitzt außerdem antivirale Aktivität.<sup>[5b, 98]</sup> Es zeigte sich jedoch, dass die Wirksamkeit von Lycorin (**5**) bei der Hemmung der Krebszellvermehrung etwa 100-mal geringer als von Narciclasin (**3**) ist.<sup>[99]</sup> Eine Reihe von Total- und Formalsynthesen von  $(\pm)$ -Lycorin wurde veröffentlicht, die in Tabelle 5 zusammengefasst sind. Allerdings wird nur bei einem Verfahren eine Totalsynthese des natürlichen Enantiomers **(+)-Lycorin** beschrieben.<sup>[100]</sup>

**Tabelle 5:** Zusammenfassung der Total- und Formalsynthesen von Lycorin.

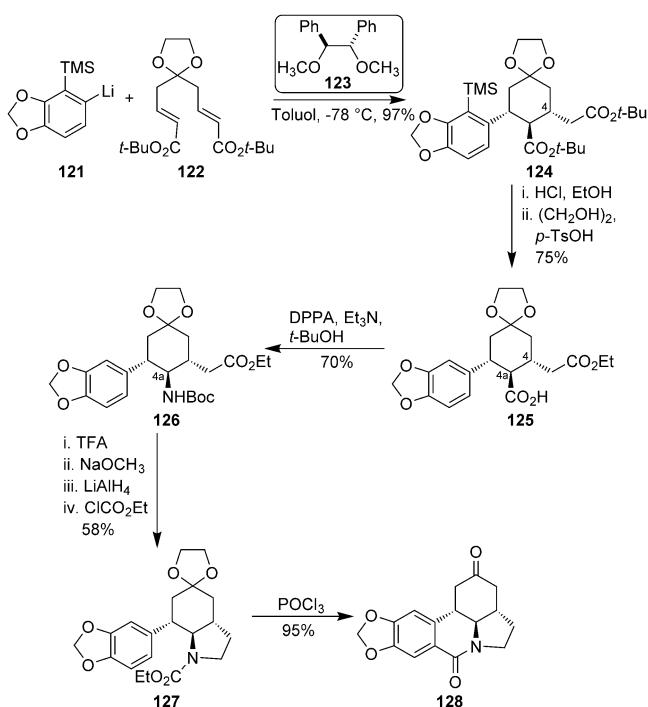
Autor	Jahr	Anzahl der Stufen	Optische Enantiomere	Lit.
Tsuda	1975	11	(-)	[101]
Torssell	1978	16	( $\pm$ )	[102]
Umezawa	1979	21 <sup>[a]</sup>	( $\pm$ )	[103]
Martin	1981	6 <sup>[a]</sup>	( $\pm$ )	[104]
Umezawa	1984	13 <sup>[a]</sup>	( $\pm$ )	[105]
Boeckman	1988	13	( $\pm$ )	[106]
Hoshino	1991	16	( $\pm$ )	[107]
Schultz	1993	13	( $\pm$ )-1-Desoxy	[108]
Hoshino	1996	20	( $\pm$ )	[109]
Schultz	1996	14	(+)	[100]
Tomioka	2009	18	(-)	[110]
Tomioka	2009	17	( $\pm$ )-2- <i>epi</i>	[110]
Shao	2014	17 <sup>[a]</sup>	(+)	[111]
Cho	2014	17	( $\pm$ )	[112]
Cho	2014	18	( $\pm$ )-1,2-Diacetoxy	[112]

[a] Formalsynthese.

### 2.5.1. Tomioka (2009) – **(-)-Lycorin (5)**

In der Synthese durch Tomioka<sup>[110]</sup> wurde der Cyclohexan-Kern von Lycorin durch aufeinanderfolgende Michael-Additionen der Aryllithiumverbindung **121** und des Diesters **122** in Gegenwart des chiralen Liganden **123** aufgebaut (Schema 26). Das Vorhandensein einer TMS-Gruppe am aromatischen Ring von **121** führte zu einer wesentlichen Erhöhung des Enantiomerenüberschusses des Produkts, des Cyclohexans **124**. Nach Abspaltung der TMS-Gruppe und Umesterung folgte eine erneute Ketalisierung unter Bildung der Säure **125**. Durch Curtius-Abbau der Carbonsäure mit DPPA, Triethylamin und *tert*-Butanol wurde das Carbamat **126** erhalten.

Die Abspaltung der Boc-Schutzgruppe ermöglichte unter alkalischen Bedingungen den Aufbau des D-Rings. Der Reduktion dieses cyclischen Amids zu einem Amin schloss sich die In-situ-Acylierung mit Ethylchlorformiat an, wodurch **127**



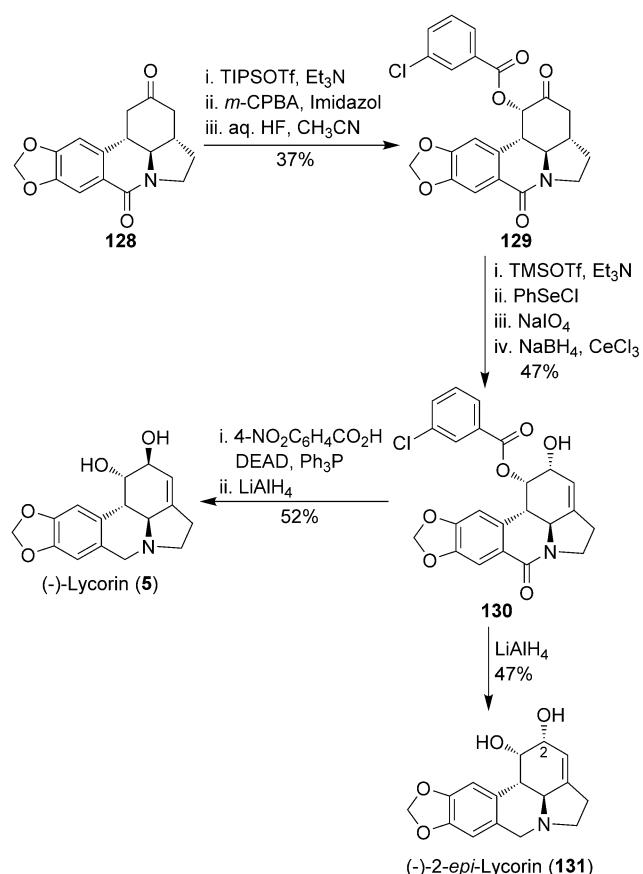
**Schema 26.** Synthese des Isochinolinons **128** durch Tomioka.<sup>[110]</sup>

gebildet wurde. Danach wurde die Verbindung **127** einer Bischler-Napieralski-Reaktion<sup>[113]</sup> mit Phosphoroxychlorid unterzogen, um das Isochinolin-Gerüst **128** aufzubauen.

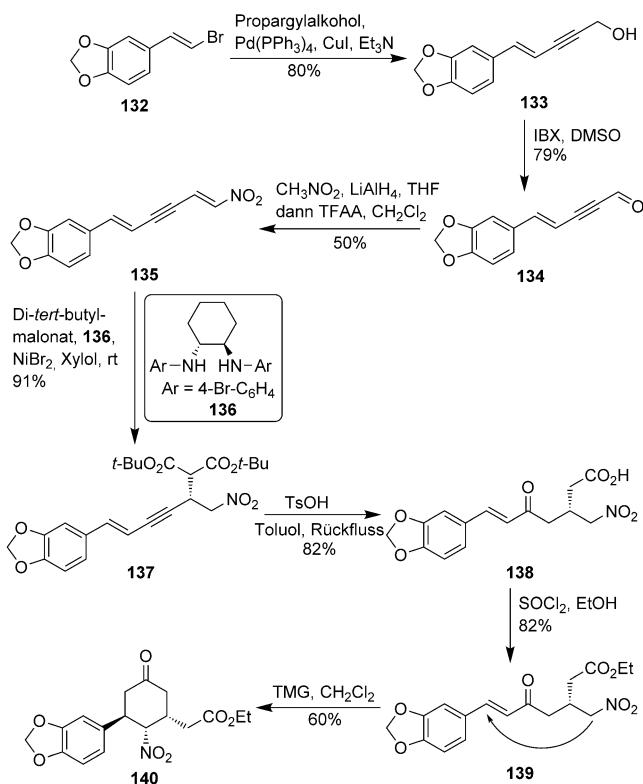
Die Oxidation des Silylenolats von Keton **128** am C1-Atom wurde nach der Methode von Magnus<sup>[14a]</sup> mit *m*-Chlorperbenzoësäure (*m*-CPBA) und Imidazol vollzogen und führte zum Keton **129** (Schema 27). Die Phenylselenylierung des TMS-Enolats von **129**, die folgende Oxidation mit Natriumperiodat und die sich anschließende Luche-Reduktion lieferten den Allylalkohol **130**. Durch die Mitsunobu-Reaktion<sup>[114]</sup> des Allylalkohols **130** erfolgte eine Umkehr der Stereochemie der Hydroxygruppe am C2-Atom. Schließlich führte die Reduktion des resultierenden Diesters zu (–)-Lycorin (**5**). Die von der Aryllithiumverbindung **121** ausgehende Synthese von (–)-Lycorin (**5**) wurde in 18 Schritten mit 2.5 % Gesamtausbeute abgeschlossen. Die Autoren synthetisierten außerdem (–)-2-*epi*-Lycorin (**131**) durch Reduktion von **130** (Schema 27).

### 2.5.2. Shao (2014) – (+)-Lycorin (**5**)

In einem kürzlich veröffentlichten Artikel berichteten Shao und Mitarbeiter über eine Formalsynthese von (+)-Lycorin (**5**).<sup>[111]</sup> Die Autoren nutzten eine Strategie, bei der zwei Michael-Additionen (intermolekulare und intramolekulare Michael-Addition) erfolgten, um das substituierte Cyclohexanon **140** aufzubauen. Die Sonogashira-Kupplung<sup>[115]</sup> der Verbindung **132** mit Propargylalkohol lieferte den Alkohol **133**, der anschließend zum Aldehyd **134** oxidiert wurde (Schema 28). Der Henry-Reaktion des Aldehyds **134** mit Nitromethan unter Verwendung von 0.1 Äquivalenten LiAlH<sub>4</sub> als Base folgte eine Eliminierung unter Bildung des



**Schema 27.** Vom Isochinolinon **128** ausgehende Synthese von (–)-Lycorin (**5**) und (–)-2-*epi*-Lycorin (**131**) durch Tomioka.<sup>[110]</sup>



**Schema 28.** Synthese des Ketons **140** durch Shao.<sup>[111]</sup>

Dienins **135**. Es wurde vollständige Stereoselektivität zugunsten des *E*-Isomers beobachtet. Die Michael-Addition des Dienins **135** mit Di-*tert*-butylmalonat in Gegenwart des chiralen Diamins **136** ergab den entsprechenden Diester **137** mit einem Enantiomerenüberschuss von 93 %. Erwähnenswert ist, dass weder eine 1,6-konjugierte Addition noch eine 1,8-konjugierte Addition beobachtet wurden. Die Hydrolyse und anschließende Decarboxylierung des Diesters wurden durch die Behandlung von **137** mit *p*-Toluolsulfonsäure (*p*-TsOH) bewirkt, wodurch **138** erhalten wurde. Dem schlossen sich eine Fischer-Speier-Veresterung der Carbonsäure **138** und eine intramolekulare Michael-Addition der Verbindung **139** in Gegenwart von Tetramethylguanidin (TMG) an, die das Cyclohexanon **140** in einem Diastereomerenverhältnis von 6:1 lieferten, wobei das gewünschte Isomer bevorzugt gebildet wurde.

Das Cyclohexanon **140** wurde mit Ethan-1,2-dithiol unter Bildung des entsprechenden Thioketals geschützt. Danach wurde die Nitrofunktionalität zum Amin reduziert, und die nachfolgende Behandlung mit Natriummethanolat in Methanol führte zum cyclisierten Produkt **141** (Schema 29). Durch Reduktion der Amidfunktionalität und anschließende Acylierung der Aminofunktionalität wurde das Carbamat **142** erhalten. Das Carbamat **142** wurde dann einer Bischler-Na-

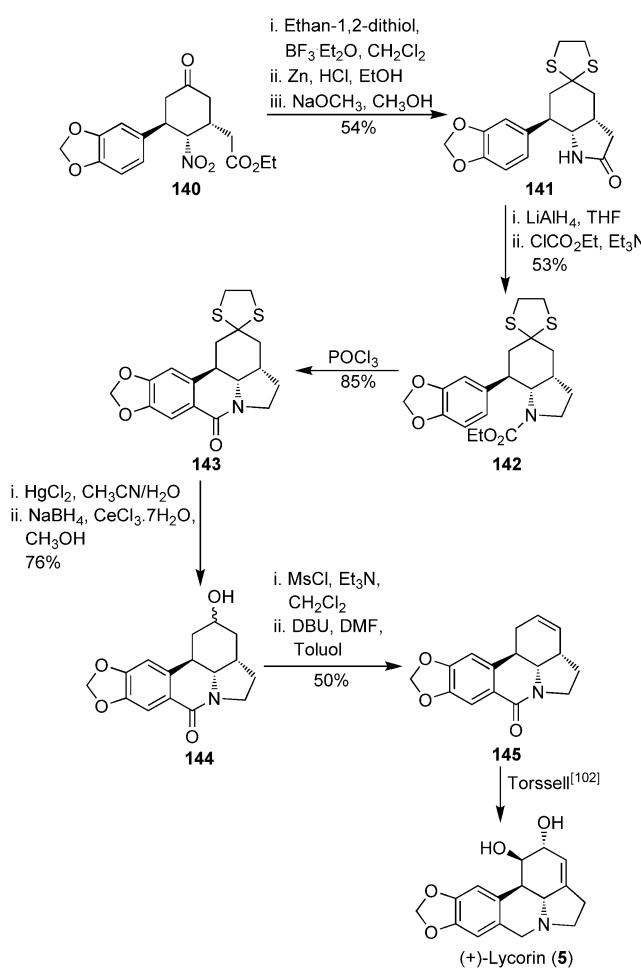
pieralski-Reaktion unter Bildung von **143** unterzogen, womit der Aufbau des B-Rings abgeschlossen wurde. Die Spaltung des Thioketals und die Reduktion des resultierenden Ketons lieferten den entsprechenden Alkohol **144**. Durch Mesylierung des Alkohols mit Methansulfonylchlorid (MsCl) in Gegenwart von Et<sub>3</sub>N und nachfolgende Eliminierung wurde das Amid **145** mit vollständiger Regioselektivität gebildet. Die Verbindung **145** ist ein bekanntes Zwischenprodukt (auch als Torsell-Zwischenprodukt bezeichnet) in der von Torsell veröffentlichten racemischen Synthese von Lycorin.<sup>[102]</sup> Um Lycorin aus **145** zu synthetisieren, wurde eine zusätzliche fünfstufige Abfolge benötigt. Somit vollzogen Shao und Mitarbeiter die vom Vinylbromid **132** ausgehende Formalsynthese von (+)-Lycorin (**5**) in 17 Schritten mit 1.1 % Gesamtausbeute.

### 2.5.3. Cho (2014) – (±)-Lycorin (**5**)

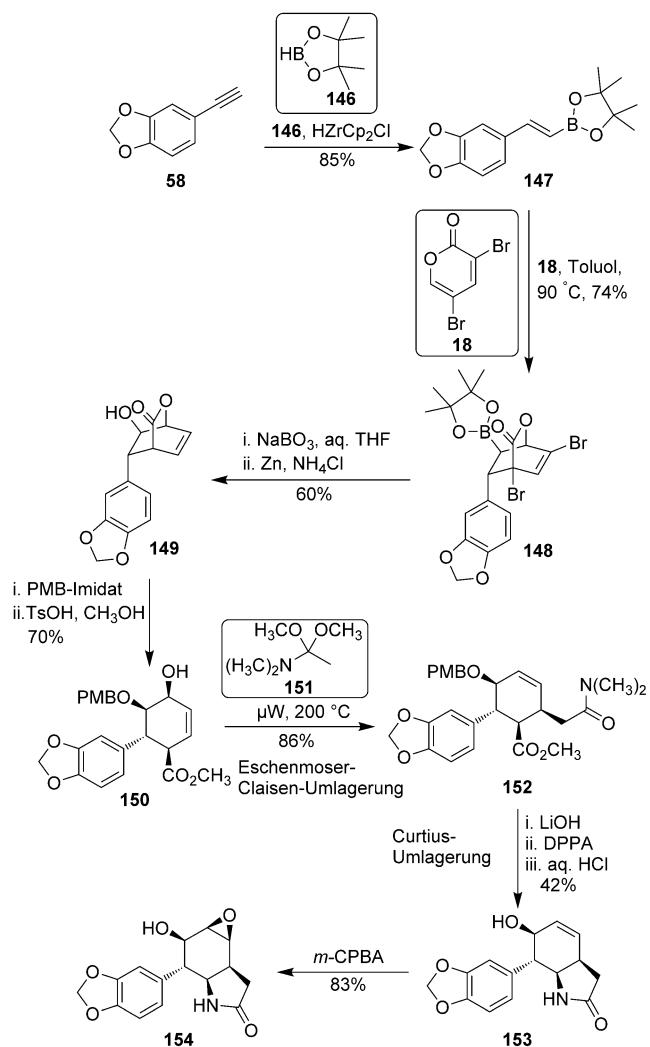
Chos Synthese von racemischem Lycorin<sup>[112]</sup> unterscheidet sich stark von den Synthesen, die von anderen Autoren, nämlich Tomioka<sup>[110]</sup> und Shao,<sup>[111]</sup> veröffentlicht wurden. Cho nutzte die Strategie über die Diels-Alder-Reaktion, die er auch in der Synthese von (±)-1-*epi*-Pancratistatin zum Aufbau des C-Rings anwendete.<sup>[23]</sup> Das Alkin **58**, das vorher in der Synthese von 7-Desoxypancratistatin (**2**) durch Hudlicky eingesetzt wurde,<sup>[52]</sup> wurde einer Hydroborierungsreaktion mit **146** unter Bildung des Organoborans **147** unterzogen. Die Diels-Alder-Reaktion von **147** mit dem Dien **18** lieferte ausschließlich das *endo*-Produkt **148** (Schema 30). Durch Oxidation der Boronatgruppe mit Natriumperborat und anschließende reduktive Debromierung wurde das bicyclische Lacton **149** erhalten. Das Schützen der Hydroxyeinheit als PMB-Ether und die Methanolyse des Lactons führten zum Ester **150**.

Im Schlüsselschritt der Synthese wurde die für den D-Ring benötigte Seitenkette mittels Eschenmoser-Claisen-Umlagerung des Allylalkohols **150** eingeführt. Durch Verseifung der Methylestergruppe, anschließenden Curtius-Abbau mit Diphenylphosphorylazid und Hydrolyse der Amidfunktionalität unter sauren Bedingungen erfolgte der Aufbau des D-Rings (Lactam **153**). Die Epoxidierung des Allylalkohols erfolgte unter Bildung des *syn*-Epoxids **154**.

Die Umkehr der Stereochemie der Hydroxygruppe am C1-Atom des Epoxids **154** wurde durch eine Mitsunobu-Reaktion mit 4-Nitrobenzoësäure erreicht. Das Vorhandensein einer voluminösen Benzoatfunktionalität in  $\alpha$ -Position des Rings ermöglichte die selektive Öffnung des Epoxids über den Angriff von Phenylselenolat am C3-Atom (Schema 31). Während dieser Reaktion wurde gleichzeitig die 4-Nitrobenzoylgruppe abgespalten, und das gebildete instabile Diol wurde sofort in das Diacetat **155** überführt. In der Endphase der Synthese wandelten die Autoren den von Sato entwickelten Weg ab, um den B-Ring vor der Einführung der Doppelbindung zwischen dem C3- und C3a-Atom aufzubauen.<sup>[116]</sup> Indem das Diacetat **155** einer Pictet-Spengler-Reaktion<sup>[117]</sup> unterzogen wurde, konnte der B-Ring problemlos aufgebaut werden. Durch die nachfolgende Selenoxid-Eliminierung wurde die C3-C3a-Doppelbindung erzeugt (Verbindung **157**). Die Amidfunktionalität von **157** wurde mit



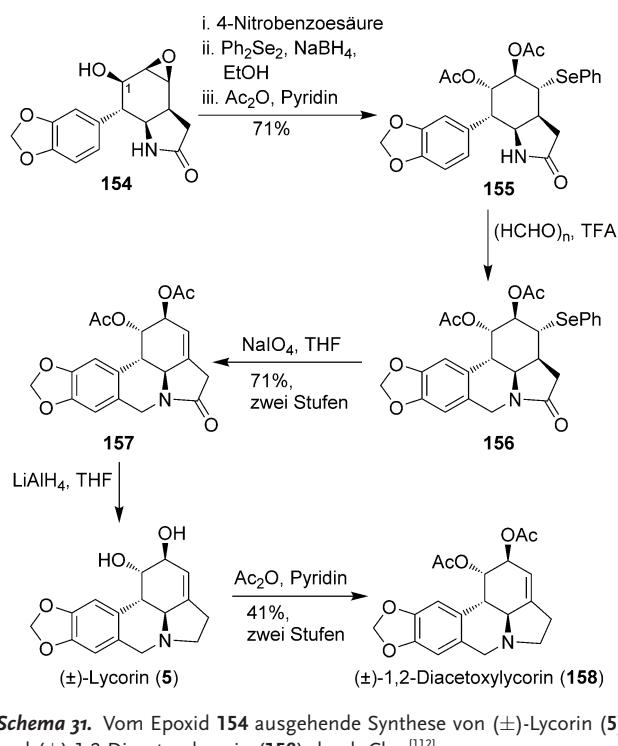
Schema 29. Formalsynthese von (+)-Lycorin (**5**) durch Shao.<sup>[111]</sup>



**Schema 30.** Synthese des Epoxids **154** durch Cho.<sup>[23,112]</sup>

$\text{LiAlH}_4$  reduziert, wodurch  $(\pm)$ -Lycorin (**5**) erhalten wurde. Wegen der geringen Löslichkeit von Lycorin (**5**) in organischen Lösungsmitteln wurde es danach für den Strukturanalysen zu 1,2-Diacetoxylycorin (**158**) umgewandelt. Die vom Alkin **58** ausgehende Synthese wurde in 18 Schritten mit 1.6 % Gesamtausbeute abgeschlossen.

Zusammengefasst wurden in diesem Abschnitt drei Totalsynthesen von  $(-)$ -Lycorin (**5**) und eine Synthese von  $(-)$ -2-*epi*-Lycorin (**131**) behandelt. Tomioka<sup>[110]</sup> wendete bei der Synthese von  $(-)$ -Lycorin (**5**) eine Strategie mit aufeinanderfolgenden Michael-Additionen an. Dabei wurden auch Curtius-Abbau, Bischler-Napieralski-Reaktion und Mitsunobu-Reaktion genutzt. Unter Anwendung der gleichen Strategie synthetisierte diese Gruppe außerdem  $(-)$ -2-*epi*-Lycorin (**131**). Auch die Ausführung der Synthese von  $(+)$ -Lycorin (**5**) durch Shao<sup>[111]</sup> umfasste zwei Michael-Additionen – zuerst eine intermolekulare, danach eine intramolekulare Michael-Addition – zum Aufbau des C-Rings. Das chirale Auxiliar **136** wurde für die asymmetrische Induktion eingesetzt. Außerdem wurden Sonogashira-Kupplung, Bischler-Napieralski-Reaktion und Luche-Reduktion ge-



**Schema 31.** Vom Epoxid **154** ausgehende Synthese von  $(\pm)$ -Lycorin (**5**) und  $(\pm)$ -1,2-Diacetoxylycorin (**158**) durch Cho.<sup>[112]</sup>

nutzt. Allerdings stellt die Verwendung von  $\text{HgCl}_2$  zum Entschützen des Dithiolans **143** eine potenzielle Einschränkung dieser Synthese dar. Cho<sup>[112]</sup> nutzte Diels-Alder-Reaktion, Eschenmoser-Claisen-Umlagerung und Curtius-Abbau bei der Synthese von  $(-)$ -Lycorin (**5**), derivatisierte Lycorin (**5**) zur Charakterisierung jedoch sofort zu  $(\pm)$ -1,2-Diacetoxylycorin (**158**). Im nächsten Abschnitt werden die Synthesen von *trans*-Dihydrolycoricidin (**159**) erörtert.

## 2.6. $(+)$ -*trans*-Dihydrolycoricidin

Dieses natürliche Derivat von Lycoridin wurde 1993 erstmals isoliert.<sup>[118]</sup> 1996 wurde über die erste enantioselektive Totalsynthese berichtet.<sup>[44]</sup> 2009 wurde eine Synthese von racemischem *trans*-Dihydrolycoricidin veröffentlicht,<sup>[119]</sup> die angewandte Strategie ähnelte dabei der Synthese von  $(\pm)$ -1-Desoxy-2-lycorinon durch Seebach<sup>[120]</sup> und der Synthese von  $(\pm)$ -2,3-Desoxy-*trans*-dihydrolycoricidin durch McNulty (Tabelle 6).<sup>[121]</sup>

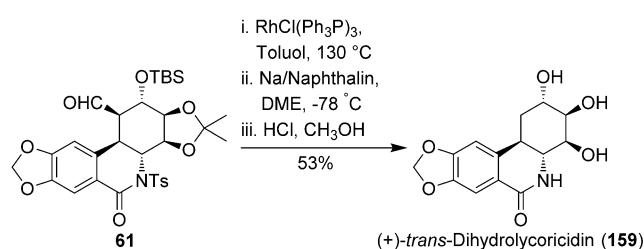
### 2.6.1. Hudlicky (2010) – $(+)$ -*trans*-Dihydrolycoricidin (**159**)

Hudlicky veröffentlichte die in 15 Schritten vollzogene Totalsynthese von  $(+)$ -*trans*-Dihydrolycoricidin (**159**),<sup>[52]</sup> von denen die ersten 12 Schritte (bis zum Aldehyd **61**) bei der Synthese von 7-Desoxypancrestatin (**2**) in Abschnitt 2.2.2 (Schema 12) erörtert wurden.

Im letzten Teil der Synthese führten die Wilkinson-De-carbonylierung des Aldehyds **61** mit  $\text{RhCl}(\text{Ph}_3\text{P})_3$  in Toluol, die Entfernung der Tosylgruppe mit Natrium und Naphthalin und die anschließende Entfernung der Schutzgruppen

**Tabelle 6:** Zusammenfassung der Total- und Formalsynthesen von *trans*-Dihydrolycoricidin.

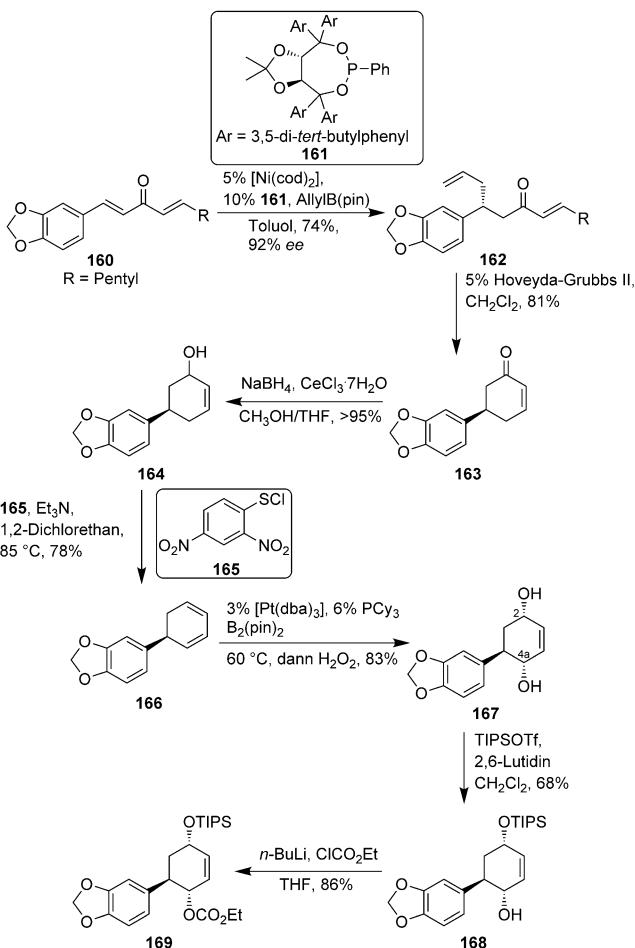
Autor	Jahr	Anzahl der Stufen	Optische Enantiomere	Lit.
Tsuda	1978	16	(±)	[122]
Chida	1996	24	(+)	[44]
Iwabuchi	2005	24	(+)	[123]
Kádas	2009	12	(±)	[119]
Kádas	2009	12	(-)	[124]
Hudlicky	2010	15	(+)	[52]
Morken	2011	17	(+)	[125]
McNulty	2014	9	(+)	[126]

**Schema 32.** Synthese von (+)-*trans*-Dihydrolycoricidin (**159**) durch Hudlicky.<sup>[52]</sup>

(Acetonid und TBS-Gruppe) unter sauren Bedingungen zu *trans*-(+)-Dihydrolycoricidin (**159**) (Schema 32). Diese Synthese wurde ausgehend vom Diol **74**<sup>[57]</sup> in insgesamt 15 Schritten mit einer Gesamtausbeute von 11.4 % abgeschlossen.

### 2.6.2. Morken (2011) – (+)-*trans*-Dihydrolycoricidin (**159**)

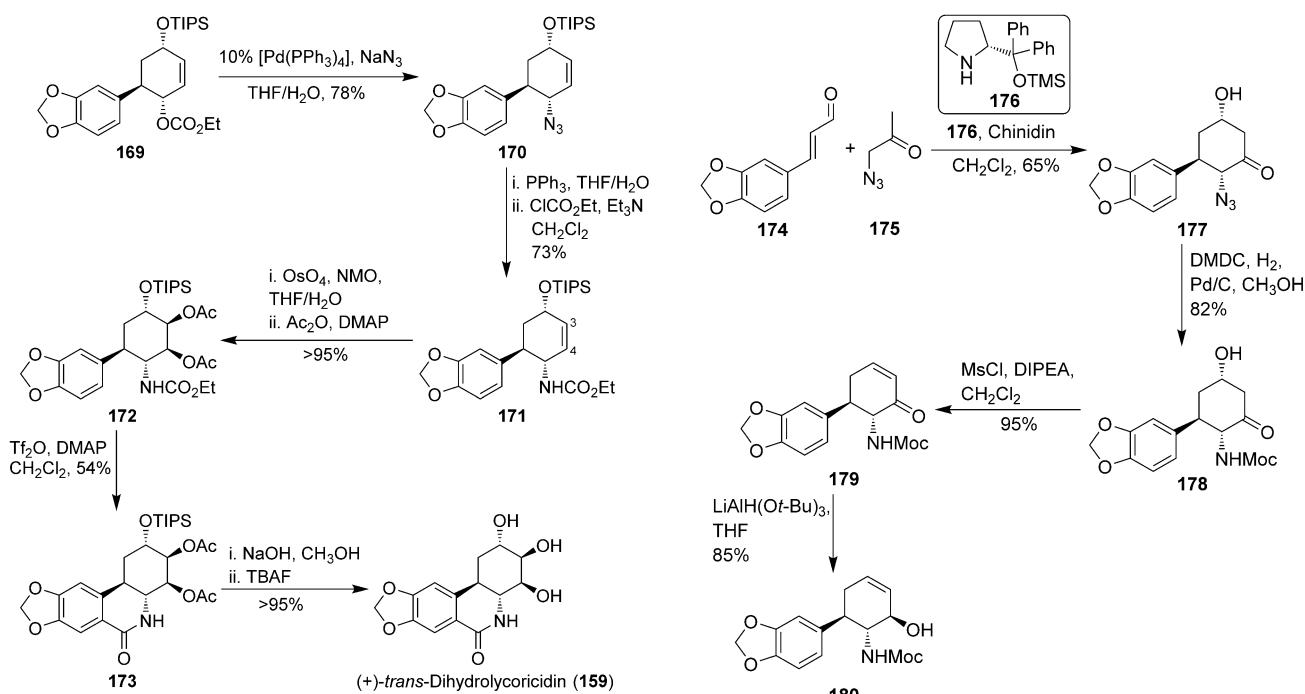
Morken und Mitarbeiter entwickelten eine platinkatalysierte enantioselektive 1,4-Diborierung von 1,3-Dienen als Methode zur 1,4-Dioxygenierung dieser Substrate.<sup>[127]</sup> Morken nutzte in seiner Totalsynthese von (+)-*trans*-Dihydrolycoricidin (**159**)<sup>[125]</sup> die gleiche Strategie zur Einführung der Stereochemie am C2- und C4a-Aтом. Die Synthese begann mit der enantioselektiven konjugierten Allylierung des Dialkylidenketons **160** mit Allylboronsäurepinakolester [AllylB(pin)], die durch **161** und Ni(COD)<sub>2</sub> katalysiert wurde, wodurch das Dien **162** mit einem Enantiomerenüberschuss von 92 % erhalten wurde (Schema 33). Eine Ringschlussmethathese des Dien **162** unter Verwendung eines Hoveyda-Grubbs-Katalysators der zweiten Generation<sup>[128]</sup> lieferte das Enon **163**, aus dem nach Luche-Reduktion der Allylalkohol **164** in hervorragender Ausbeute (> 95 %) erhalten wurde. Die Behandlung von **164** mit 2,4-Dinitrobenzolsulfenylchlorid (**165**) bewirkte eine Allylumlagerung, und die anschließende Sulfoxid-Eliminierung führte zum Dien **166**. Die platinkatalysierte enantioselektive 1,4-Diborierung und die Oxidation des Dien **166** verliefen mit sehr guter Diastereo-selektivität (20:1, unter bevorzugter Bildung des gewünschten Isomers). Wie von den Autoren erwartet, wurde die Alkoholgruppe am C2-Atom des Diols **167** mit Triisopropylsilyl-trifluormethansulfonat (TIPSOTf) in Gegenwart von 2,6-Lutidin regioselektiv geschützt, wobei der Allylalkohol **168**

**Schema 33.** Synthese des Allylcarbonats **169** durch Morken.<sup>[125]</sup>

gebildet wurde. Die Autoren prognostizierten, dass die Schützung der Hydroxygruppe am C4a-Atom wegen der sterischen Hinderung durch die benachbarte Aryleinheit nur langsam abläuft, sodass die Silylierung der Hydroxygruppe am C2-Atom dominiert. Im nächsten Schritt wurde die Alkoholgruppe am C4a-Atom von **168** als Ethylcarbonat **169** geschützt.

Um eine Aminogruppe an der C4a-Position einzuführen, wurde das Allylcarbonat **169** einer Tsuji-Trost-Reaktion mit Natriumazid als Nukleophil unterzogen, die zum Allylazid **170** führte (Schema 34). Das Azid **170** wurde mittels Staudinger-Reaktion<sup>[129]</sup> reduziert und danach als Ethylcarbamat **171** geschützt. Durch Osmylierung der olefinischen C3-C4-Doppelbindung und Schützen des gebildeten Diols als Diacetat wurde das Carbamat **172** in hervorragender Ausbeute (> 95 %) erhalten.

Die Endphase der Synthese umfasste die Anwendung der durch Banwell modifizierten Bischler-Napieralski-Reaktion<sup>[31]</sup> des Carbamats **172** zum Aufbau des C-Rings und somit des Phenanthridon-Kerns unter Bildung der Verbindung **173**. Die Abspaltung der Schutzgruppen lieferte schließlich (+)-*trans*-Dihydrolycoricidin (**159**), das ausgehend vom Keton **160** in 17 linearen Schritten mit 6 % Gesamtausbeute synthetisiert wurde.



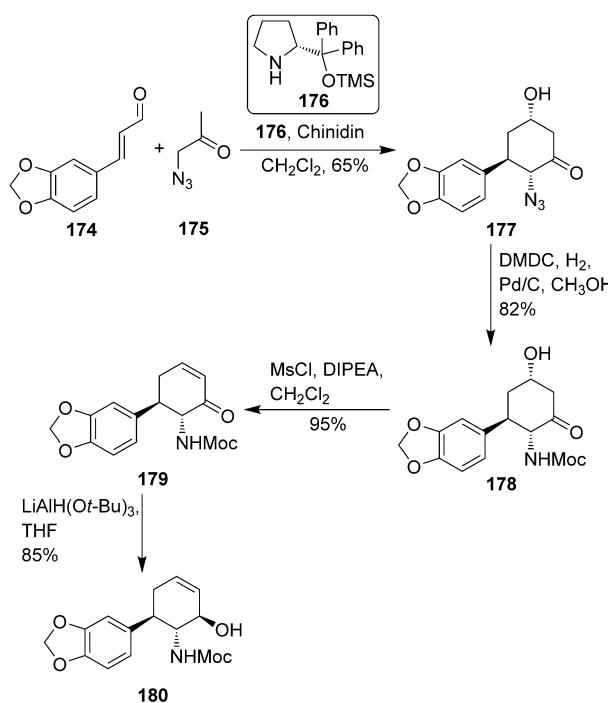
**Schema 34.** Vom Allylcarbonat **169** ausgehende Synthese von  $(+)$ -*trans*-Dihydrolycoricidin (**159**) durch Morken.<sup>[125]</sup>

### 2.6.3. McNulty (2014) – $(+)$ -*trans*-Dihydrolycoricidin (**159**)

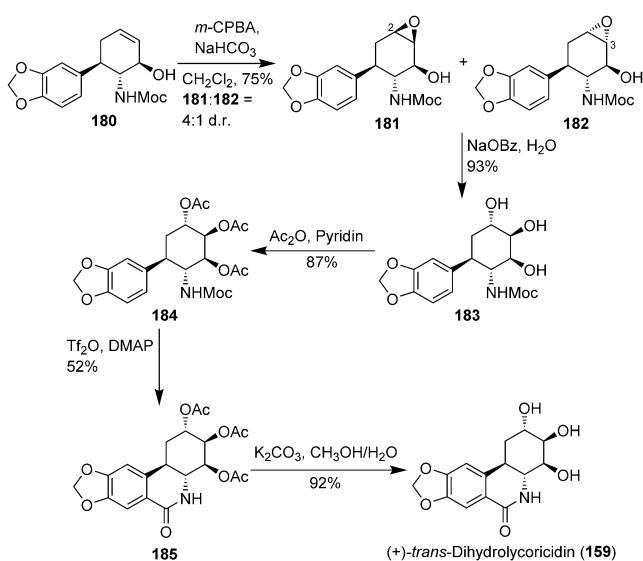
Die Totalsynthese dieses Isomers von *trans*-Dihydrolycoricidin wurde vorher von vier verschiedenen Gruppen veröffentlicht.<sup>[44, 52, 123, 125]</sup> 2014 veröffentlichten McNulty und Mitarbeiter die fünfte Synthese dieses Isomers über eine Abfolge von Michael-Addition und Aldolreaktion zum Aufbau des C-Rings. Die Enantioselektivität wurde durch den Einsatz des Organokatalysators **176** auf Prolinbasis erreicht.<sup>[126]</sup>

Der Aldehyd **174** durchlief nacheinander eine Michael-Addition und eine Aldolreaktion mit dem Keton **175**, die durch Chinidin und den Katalysator **176** auf Prolinbasis (10 Mol-%) katalysiert wurden, wodurch das Keton **177** mit einem Enantiomerenüberschuss von > 98 % erhalten wurde (Schema 35). Die Azifunktionalität von **177** wurde durch Hydrogenolyse in Gegenwart von Dimethyldicarbonat (DMDC) reduziert, was zum entsprechenden Methoxycarbonyl(Moc)-carbamat **178** führte. Die Alkoholgruppe am C2-Atom wurde mit Mesylchlorid aktiviert und anschließend mit Hünig-Base unter Bildung des Enons **179** abgespalten. Die chemoselektive Reduktion des Enons **179** mit Lithium-*tert*-butoxy-aluminiumhydrid ergab den Allylalkohol **180**.

Die diastereoselektive Epoxidierung von **180** lieferte ein Gemisch aus **181** ( $\beta$ -Epoxid) und **182** ( $\alpha$ -Epoxid) im Verhältnis 4:1 (Schema 36). Durch Behandlung des Gemisches aus **181** und **182** mit wässriger Natriumbenzoatlösung bildete sich das Triol **183** durch eine *trans*-diaxiale Öffnung beider Epoxide, was als Beispiel für einen „überflüssigen“ Arbeitsgang steht.<sup>[130]</sup> Die Öffnung der Epoxidfunktionalität erfolgte am C2-Atom von **181** oder am C3-Atom von **182**. Das Triol **183** wurde vor Anwendung der durch Banwell modifizierten



**Schema 35.** Vom Aldehyd **174** ausgehende Synthese des Allylalkohols **180** durch McNulty.<sup>[126]</sup>



**Schema 36.** Vom Allylalkohol **180** ausgehende Synthese von  $(+)$ -*trans*-Dihydrolycoricidin (**159**) durch McNulty.<sup>[126]</sup>

Bischler-Napieralski-Reaktion<sup>[31]</sup> als Triacetat **184** geschützt. Durch Cyclisierung wurde der B-Ring des Phenanthridons **185** mit einem Enantiomerenüberschuss von > 98 % aufgebaut. Durch Abspaltung der Acetat-Schutzgruppen unter alkalischen Bedingungen wurde schließlich  $(+)$ -*trans*-Dihydrolycoricidin (**159**) erhalten. Diese Synthese wurde in insgesamt nur neun Schritten und mit 12.5 % Gesamtausbeute vollzogen.

In diesem Abschnitt wurden drei Synthesen von *(+)-trans*-Dihydrolycoricidin (**159**) behandelt. Die Synthese durch Hudlicky<sup>[52]</sup> umfasste die Decarbonylierung der Aldhydgruppe am C1-Atom von **61**, während Morken<sup>[125]</sup> für die Synthese Ringschlussmetathese mit Hoveyda-Grubbs-Katalysator, Diborierung/Oxidation, Tsuji-Trost-Reaktion und eine durch Banwell modifizierte Bischler-Napieralski-Reaktion anwendete. McNulty entwickelte die kürzeste Synthese von *(+)-trans*-Dihydrolycoricidin (**159**), die in nur neun Schritten durchgeführt wurde.<sup>[126]</sup> McNulty und Mitarbeiter nutzten in ihrer Synthese eine Aldolreaktion, eine Michael-Addition und eine durch Banwell modifizierte Bischler-Napieralski-Reaktion. Die chirale Induktion wurde während der Aldolreaktion mit dem Organokatalysator **176** auf Prolinbasis erreicht. Im folgenden Abschnitt werden Synthesen von *trans*-Dihydronarciclasin (**192**) erörtert.

### 2.7. *(+)-trans*-Dihydronarciclasin (**192**)

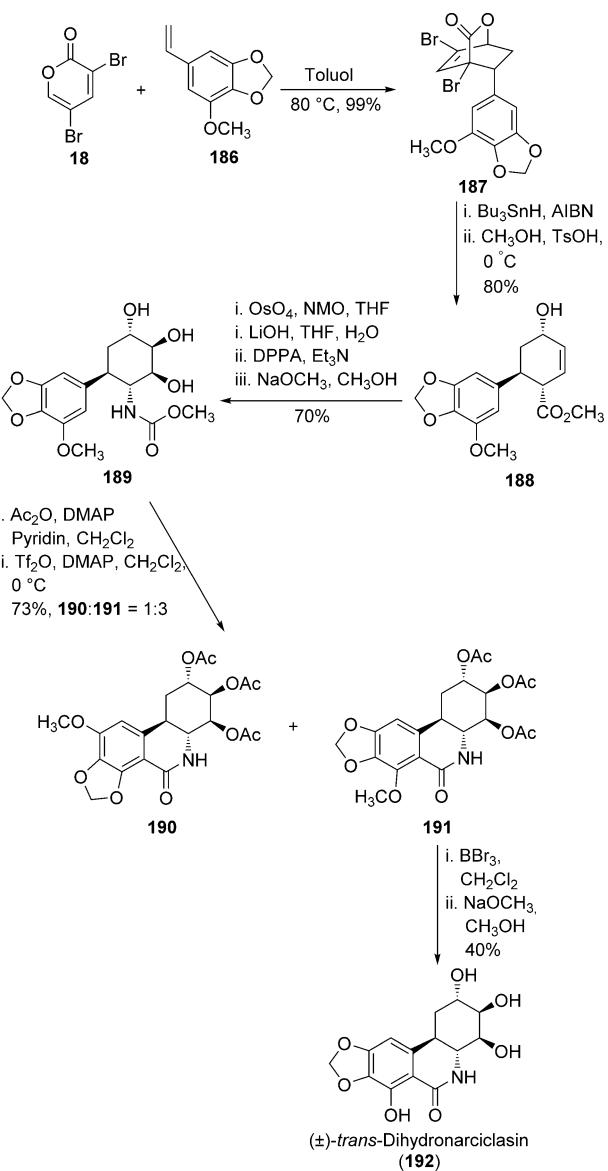
1990 wurde *trans*-Dihydronarciclasin aus *Zephyranthes candida* von Pettit erstmals isoliert.<sup>[131]</sup> Diese Verbindung wurde vorher durch Hydrierung von Narciclasin gewonnen,<sup>[132]</sup> doch es war bis 1990 nicht bekannt, dass sie ein Produkt der Biosynthese ist. Sie ist von besonderem Interesse, da sich zeigte, dass sie eine 2- bis 16-mal höhere Wirksamkeit gegen humane Krebszelllinien als Pancratistatin hat.<sup>[133]</sup> Die erste Synthese von *trans*-Dihydronarciclasin wurde 2007 von Cho veröffentlicht.<sup>[134]</sup> Diese Synthese sowie drei weitere veröffentlichte Synthesen dieser Verbindung werden ausführlich behandelt (Tabelle 7).

**Tabelle 7:** Zusammenfassung der Total- und Formalsynthesen von *trans*-Dihydronarciclasin.

Autor	Jahr	Anzahl der Stufen	Optische Enantiomere	Lit.
Cho	2007	11	(±)	[134]
Cho	2008	11	(±)	[134b]
Studer	2008	17	(+)	[135]
Kim	2012	14	(+)	[136]
Tomioka	2012	18	(+)	[137]

#### 2.7.1. Cho (2007) – (±)-*trans*-Dihydronarciclasin (**192**)

Die von Cho genutzte Strategie basierte auf einer Diels-Alder-Reaktion des Dien **18** mit dem Dienophil **186** in der Anfangsphase (Schema 37).<sup>[134]</sup> Diese Verfahrensweise ähnelt der von Cho und Mitarbeitern in der Synthese von (±)-Pancratistatin (**1**)<sup>[20]</sup> und (±)-Lycorin (**5**)<sup>[112]</sup> angewendeten Methode. Das Dienophil **186** wurde nach veröffentlichten Verfahren in Multigramm-Mengen aus 5-Bromvanillin hergestellt<sup>[138]</sup> und der entscheidenden Diels-Alder-Reaktion mit 3,5-Dibrom-2-pyron (**18**) unterzogen. Diese glatte Cycloaddition lieferte das bicyclische Lacton **187** in einem Verhältnis von *endo*-Diastereomer zu *exo*-Diastereomer von 98:2 (Schema 37). Das gewünschte *endo*-Produkt **187** konnte leicht aus diesem Gemisch gewonnen werden. Danach wurde

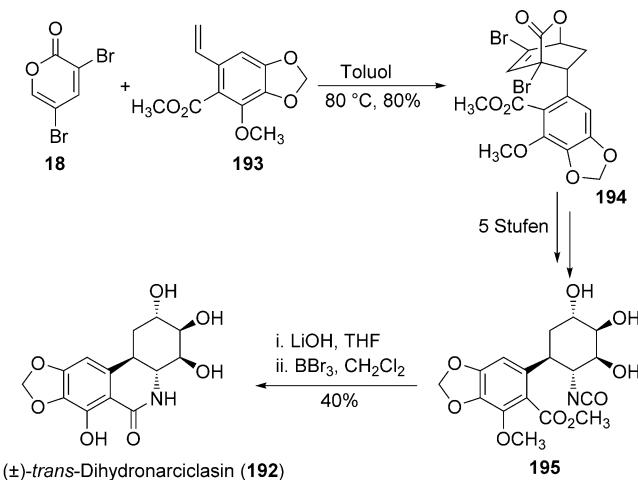


**Schema 37.** Synthese von (±)-*trans*-Dihydronarciclasin (**192**) durch Cho.<sup>[134]</sup>

die Verbindung **187** Debromierungsbedingungen ausgesetzt, der sich die Methanolysen unter sauren Bedingungen anschloss, wodurch die Verbindung **188** gebildet wurde. Es wurden Bedingungen der sauren Methanolysen angewendet, weil sich zeigte, dass sowohl Hydrolyse als auch Methanolysen unter basischen Bedingungen eine Alkenisomerisierung zur  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonsäure oder zum  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonsäureester bewirken. Um die Isomerisierung bei der nachfolgenden Esterhydrolyse zu verhindern, wurde die Hydrolyse durch eine Upjohn-Dihydroxylierung vollzogen, die nur an der sterisch weniger gehinderten  $\beta$ -Position erfolgte. Das ursprüngliche Konzept der Synthese erforderte den Schutz des Allylalkohols **188** vor der Upjohn-Dihydroxylierung und Esterhydrolyse. Dieses Konzept musste jedoch geändert werden, weil die durch die Schutzgruppe verursachte sterische Hinderung die spätere Hydrolyse der Estereinheit

verhinderte. In Anbetracht dessen wurde der Allylalkohol der Upjohn-Dihydroxylierung und anschließenden Esterhydrolyse ohne Einsatz von Schutzgruppen unterzogen. Diese Vorgehensweise ermöglichte die glatte Bildung des Carbamat **189** durch Curtius-Abbau und Behandlung mit Natriummethanolat. Danach wurde das Carbamat **189** als entsprechendes Peracetat geschützt, dem folgte eine durch Banwell modifizierte Bischler-Napieralski-Reaktion,<sup>[31]</sup> die ein Gemisch der cyclisierten Produkte **190** und **191** im Verhältnis 1:3 lieferte. Dieses Gemisch wurde einer O-Demethylierung unterzogen, die die Verbindung **190** nicht beeinflusste, was die Abtrennung dieses Nebenprodukts ermöglichte. Durch Abspaltung der Acetat-Schutzgruppen wurde ( $\pm$ )-*trans*-Dihydronarciclasin (**192**) erhalten, das in insgesamt 11 Schritten mit einer Gesamtausbeute von 15.8% synthetisiert wurde.

Um die Gesamteffizienz dieser anfänglichen Synthese zu erhöhen, wurde eine mögliche Optimierung der durch Banwell modifizierten Bischler-Napieralski-Reaktion,<sup>[31]</sup> die ein untrennbares Gemisch der Produkte (**190** und **191**) lieferte, angestrebt. Dazu wurde in einer verbesserten Synthese, die 2008 veröffentlicht wurde,<sup>[134b]</sup> als Ausgangsstoff das Dienophil **193** eingesetzt, das bereits eine Estereinheit besitzt (Schema 38). Die Synthese wurde ansonsten wie gehabt

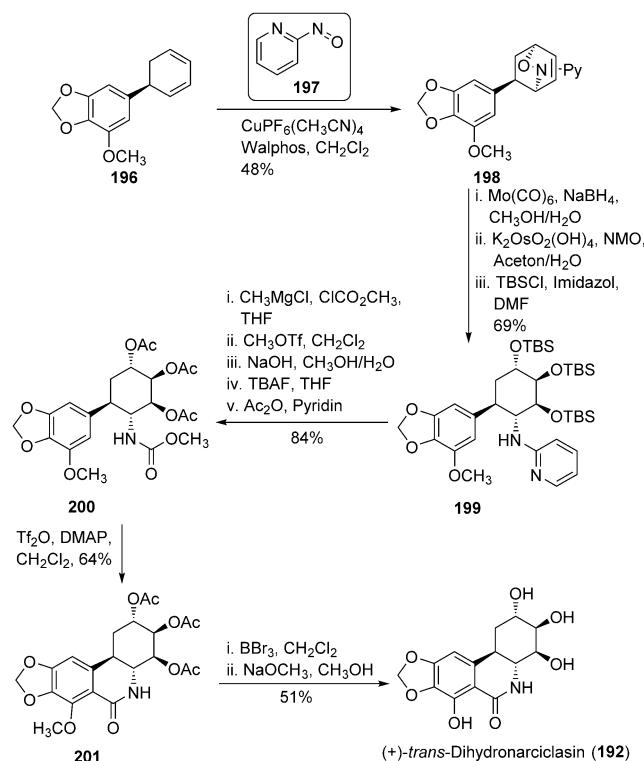


**Schema 38.** Optimierte Synthese von ( $\pm$ )-*trans*-Dihydronarciclasin (**192**) durch Cho.<sup>[134b]</sup>

durchgeführt, wodurch das Isocyanat **195** gebildet wurde. Das Isocyanat **195** wurde mit Lithiumhydroxid behandelt, um die Hydrolyse der Isocyanateinheit und die Lactamisierung gleichzeitig herbeizuführen, wodurch das Problem der Regioselektivität, das bei den vorherigen Synthesemethoden auftrat, vermieden wurde. Ein abschließender Demethylierungsschritt lieferte ( $\pm$ )-*trans*-Dihydronarciclasin (**192**), das ausgehend vom Dienophil **193** in acht Schritten bzw. in 15 Schritten unter Berücksichtigung der von einem Brombenzaldehyd ausgehenden Herstellung des Dienophils **193** synthetisiert wurde. Die Gesamtausbeute der vom Dienophil **193** ausgehenden Synthese wurde auf 21 % gesteigert.

## 2.7.2. Studer (2008) – (+)-*trans*-Dihydronarciclasin (**192**)

Ähnlich wie bei der 2007 von Cho veröffentlichten Synthese<sup>[134]</sup> basiert die in dieser Synthese genutzte Strategie auf einer Diels-Alder-Reaktion in der Anfangsphase zum Aufbau des Kerns von *trans*-Dihydronarciclasin.<sup>[135]</sup> In dieser Synthese wird jedoch eine von Studer entwickelte enantioselektive Hetero-Diels-Alder-Reaktion angewendet,<sup>[139]</sup> wodurch *trans*-Dihydronarciclasin erstmals in enantiomerenreiner Form synthetisiert wurde. Es wurde gefunden, dass in der entscheidenden Nitroso-Diels-Alder-Reaktion die höchste Enantioselektivität (> 99 % ee) erreicht wird, wenn das Dienophil **196** (synthetisiert in fünf Schritten, ausgehend von *o*-Vanillin)<sup>[14,135]</sup> als Substrat für 2-Nitrosopyridin (**197**) verwendet wurde (Schema 39). Das resultierende Cycloaddukt



**Schema 39.** Synthese von (+)-*trans*-Dihydronarciclasin (**192**) durch Studer.<sup>[135]</sup>

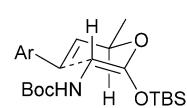
**198** wurde anschließend einer reduktiven Spaltung der N-O-Bindung unterzogen, der sich eine diastereoselektive Dihydroxylierung und Persilylierung unter Bildung der Verbindung **199** anschlossen. Der Carbamoylierung der sekundären Aminogruppe von **199** folgte die Spaltung der Pyridyleinheit durch Quaternisierung und basische Hydrolyse. Durch Abspaltung der Silyl-Schutzgruppen und Acetylierung der resultierenden Hydroxyeinheiten wurde das Triacetat **200** gebildet. Um die abschließende Cyclisierung zum Aufbau des B-Rings von *trans*-Dihydronarciclasin herbeizuführen, wurde eine durch Banwell modifizierte Bischler-Napieralski-Reaktion<sup>[31]</sup> genutzt, wie vorher von Cho demonstriert.<sup>[134a]</sup> Diese

Reaktion verlief mit guter Regioselektivität und lieferte die Verbindung **201** in 64 % Ausbeute.

Durch O-Demethylierung und Entfernung der Acetat-Schutzgruppen wurde die Zielverbindung *(+)-trans*-Dihydronarciclasin (**192**) erhalten. Die von *o*-Vanillin ausgehende Synthese wurde in insgesamt 17 Schritten mit einer Gesamtausbeute von 5.6 % realisiert.

#### 2.7.3. Kim (2012) – *(+)-trans*-Dihydronarciclasin (**192**)

In dieser Synthese nutzte der Autor auf hervorragende Weise eine Boc-geschützte Aminofunktionalität, um die Stereochemie der entscheidenden Ireland-Claisen-Umlagerung zu steuern.<sup>[136]</sup> Diese Funktionalität diente auch zur Bildung eines Isocyanat-Zwischenprodukts in einer elektrophilen aromatischen Substitution, das zum Aufbau des B-Rings verwendet wurde. Die Bildung des B-Rings verlief mit höherer Regioselektivität als ähnliche Ringschlüsse, die in den früheren Synthesen genutzt wurden.<sup>[134–136]</sup> Das Substrat für die wichtige Ireland-Claisen-Umlagerung wurde durch die Reaktion des Allylalkohols **202**, der vorher in der Synthese von Pancratistatin durch Kim eingesetzt wurde,<sup>[17b]</sup> mit *N*-Boc-Glycin gebildet, die zum Aminosäureester **203** führte (Schema 40). Die hervorragende Stereoselektivität der Ireland-Claisen-Umlagerung resultierte aus dem sesselförmigen Übergangszustand (Abbildung 3), dessen Ausbildung durch die sterisch bedeutsame Boc-Schutzgruppe beeinflusst wurde. Durch Veresterung des



**Abbildung 3.** Sessel-förmiger Übergangszustand der Ireland-Claisen-Umlagerung.<sup>[136]</sup>

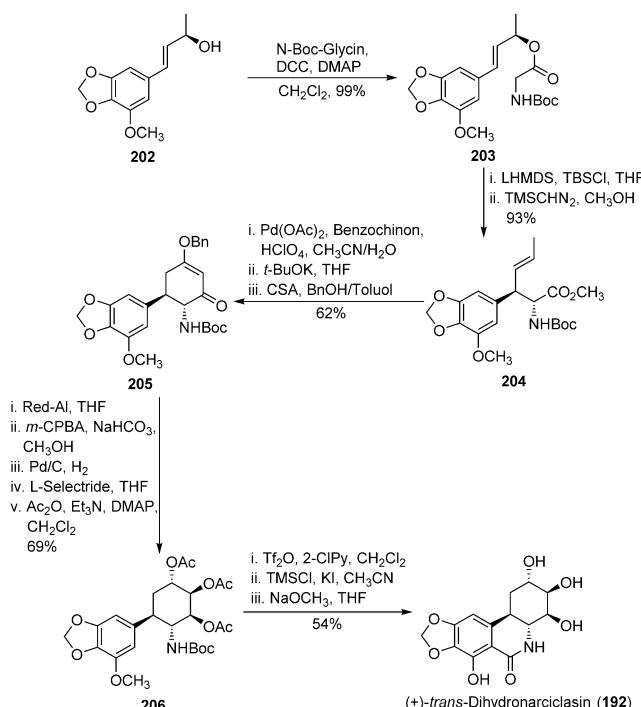
Pancratistatin durch Kim eingesetzt wurde,<sup>[17b]</sup> mit *N*-Boc-Glycin gebildet, die zum Aminosäureester **203** führte (Schema 40). Die hervorragende Stereoselektivität der Ireland-Claisen-Umlagerung resultierte aus dem sesselförmigen Übergangszustand (Abbildung 3), dessen Ausbildung durch die sterisch bedeutsame Boc-Schutzgruppe beeinflusst wurde. Durch Veresterung des

Produkts der Umlagerung wurde der Aminoester **204** erhalten.

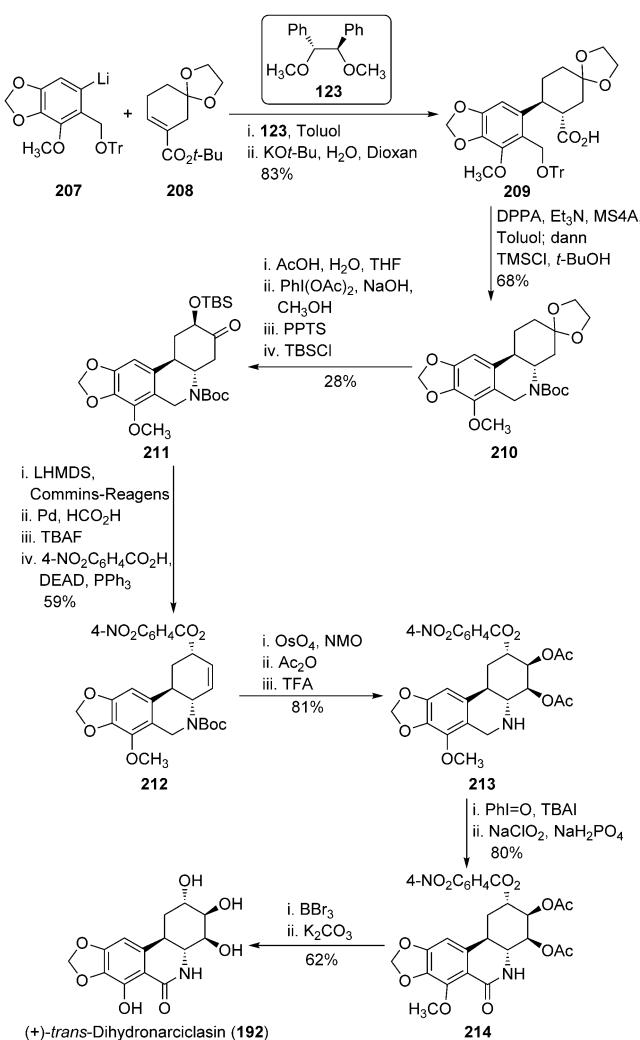
Der C-Ring wurde durch Oxidation der internen olefinischen Doppelbindung aufgebaut, der eine Dieckmann-Kondensation und Benzylierung des enolisierten 1,3-Diketons folgten, wodurch die Verbindung **205** gebildet wurde. Die stereoselektive Reduktion der Carbonyleinheit und eine anschließende Dominoreaktion aus Epoxidierung und Methanolysie lieferten das gewünschte Ketal, das unter milden Hydrierungsbedingungen in das entsprechende Keton überführt wurde. Durch selektive Reduktion des Ketons und nachfolgendes Schützen des gebildeten Triols als Triacetat wurde die Verbindung **206** erhalten. Wie zuvor erläutert wurde, kann die durch Banwell modifizierte Bischler-Napieralski-Reaktion,<sup>[31]</sup> die sowohl von Cho als auch von Studer zum Aufbau des B-Rings von *trans*-Dihydronarciclasin genutzt wurde, mit dem Problem der Regioselektivität zusammenhängen.<sup>[134, 135]</sup> Kim versuchte das Problem zu umgehen, indem er die *N*-Boc-Funktionalität zur Bildung eines Isocyanat-Zwischenprodukts anstatt des Iminotriflat-Zwischenprodukts der durch Banwell modifizierten Bischler-Napieralski-Reaktion<sup>[31]</sup> nutzte. Es zeigte sich, dass der Angriff am aromatischen Ring des Isocyanat-Zwischenprodukts mit viel höherer Regioselektivität als vorher beobachtet erfolgt.<sup>[134, 135]</sup> Durch sorgfältige Untersuchung der Isocyanatbildung und der elektrophilen aromatischen Substitution wurden die optimalen Bedingungen für diese Umwandlung ermittelt, was zum effizienten Aufbau des B-Rings führte. Durch O-Demethylierung und Abspaltung der Acetat-Schutzgruppen wurde *(+)-trans*-Dihydronarciclasin (**192**) erhalten, das ausgehend vom Allylalkohol **202** in insgesamt 14 Schritten mit einer Gesamtausbeute von 16 % synthetisiert wurde.

#### 2.7.4. Tomioka (2012) – *(+)-trans*-Dihydronarciclasin (**192**)

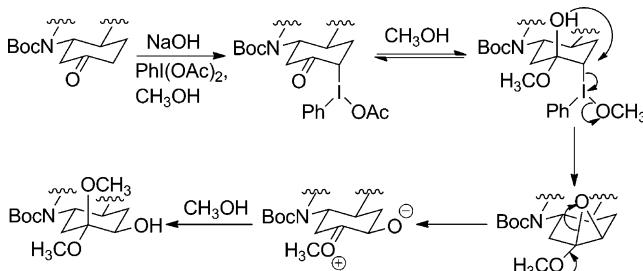
Wie in Abschnitt 2.5.1 erörtert, nutzte Tomioka in seiner 2009 durchgeführten Synthese von *(–)-Lycorin* (**5**) aufeinanderfolgende Michael-Additionen als entscheidende Umwandlung (Schema 26 und 27).<sup>[110]</sup> Eine ähnliche Strategie wurde in der Synthese von *(+)-trans*-Dihydronarciclasin angewendet, wobei der chirale Ligand **123** zur Steuerung der Stereochemie in der wichtigen asymmetrischen Michael-Addition eingesetzt wurde.<sup>[137]</sup> Diese Umwandlung ermöglichte die Verknüpfung des A-Ring-Fragments **207** und des C-Ring-Fragments **208** (Schema 41). Es wurde nachgewiesen, dass das Produkt der Verknüpfung im *cis/trans*-Verhältnis 95:5 gebildet wurde. Eine Epimerisierung zur gewünschten *trans*-Konfiguration wurde unter gleichzeitiger Esterhydrolyse durchgeführt, wodurch das Schlüsselzwischenprodukt **209** gebildet wurde. Die Überführung der Carbonsäureeinheit in das entsprechende Isocyanat wurde durch Curtius-Abbau vollzogen. Der Umlagerung schloss sich die Umwandlung des intermediären Isocyanats zum entsprechenden *tert*-Butylcarbamat an, diese Umwandlung verlief jedoch unerwartet unter gleichzeitiger Cyclisierung zum geschützten Amin **210**. Die Autoren nehmen an, dass die Cyclisierung aufgrund der Abspaltung der Trityloxygruppe unter sauren Bedingungen und der Bildung eines Benzylcarbokations stattfindet. Nach Hydrolyse der Acetaleinheit erfolgte die stereo- und regioselektive



**Schema 40.** Synthese von *(+)-trans*-Dihydronarciclasin (**192**) durch Kim.<sup>[136]</sup>



**Schema 41.** Synthese von (+)-trans-Dihydronarciclasin (192) durch Tomioka.<sup>[137]</sup>



**Abbildung 4.** Stereoselektive Einführung einer Hydroxygruppe.<sup>[137]</sup>

Einführung einer Hydroxygruppe mit Iodbenzoldiacetat, die durch den Reaktionsweg erklärt werden kann (Abbildung 4). Wie aus Abbildung 4 ersichtlich, verlief diese Umwandlung unter Bildung eines Dimethylacetals, das danach hydrolysiert wurde, bevor die Hydroxyeinheit geschützt wurde, was zum  $\alpha$ -Siloxyketon 211 führte.

Das Keton 211 wurde regioselektiv in das entsprechende Vinyltriflat umgewandelt, das danach einer Hydrogenolyse

zur Entfernung der Triflyoxygruppe unterzogen wurde. Nach Spaltung des Silylethers folgte die Behandlung unter Bedingungen einer modifizierten Mitsunobu-Reaktion<sup>[140]</sup> zur Umkehr der Stereochemie des sekundären Alkohols, wodurch das 4-Nitrobenzoat 212 erhalten wurde. Der diastereoselektiven Dihydroxylierung schlossen sich Acetylierung und Abspaltung der Boc-Schutzgruppe an, wodurch das Diacetat 213 gebildet wurde. Die benzyllische Oxidation des Diacetats 213 wurde in zwei Schritten durchgeführt, durch Umwandlung in das entsprechende Imin und anschließende Oxidation des Imins mit Natriumchlorit unter Bildung des Lactams 214. Nach O-Demethylierung und Entfernung der Acylgruppen wurde (+)-trans-Dihydronarciclasin (192) erhalten, das in insgesamt 18 Schritten mit einer Gesamtausbeute von 3.4 % synthetisiert wurde.

Bei den in diesem Abschnitt behandelten vier Synthesen von *trans*-Dihydronarciclasin (192) wendeten sowohl Cho als auch Studer auf Diels-Alder-Reaktionen basierende Strategien an, um die Schlüsselzwischenprodukte zu erzeugen.<sup>[134,135]</sup> Kim nutzte eine Ireland-Claisen-Umlagerung zur Einführung der Stereochemie am C4a- und C10b-Atom in einer enantioselektiven Synthese,<sup>[136]</sup> während Tomioka eine asymmetrische Michael-Addition zur Einführung der Stereochemie an diesen Positionen anwendete.<sup>[137]</sup> Cho, Studer und Kim nutzten alle eine elektrophile aromatische Substitution zum Aufbau des B-Rings,<sup>[134–136]</sup> während sich Tomioka eine unerwartete Cyclisierung über ein Benzylcarbokation zum Aufbau dieses Rings zunutze machte.<sup>[137]</sup> Fortgesetzte Anstrengungen hinsichtlich einer effizienten Herstellung von *trans*-Dihydronarciclasin (192) sind wegen der hohen biologischen Aktivität dieser Verbindung weiterhin von großer Bedeutung.<sup>[133]</sup> Im folgenden Abschnitt wird diese Thematik fortgeführt, da viele der behandelten nichtnatürlichen Analoga von Amaryllidaceae-Alkaloiden mit dem ausdrücklichen Ziel der Untersuchung der biologischen Aktivität und der Struktur-Aktivitäts-Beziehungen dieser Verbindungen synthetisiert wurden.

### 3. Nichtnatürliche Analoga von Amaryllidaceae-Alkaloiden

Die ersten nichtnatürlichen Analoga von Amaryllidaceae-Alkaloiden wurden durch Semisynthesen hergestellt, um die Struktur der natürlichen Verbindungen genau zu bestimmen und ihre Struktur-Aktivitäts-Beziehungen zu erforschen.<sup>[67,132]</sup> Obwohl die Bedeutung dieser Semisynthesearbeiten von Piozzi,<sup>[67]</sup> Mondon,<sup>[132]</sup> Pettit<sup>[133,141]</sup> und anderen nicht hoch genug eingeschätzt werden kann, werden sie nicht ausführlich behandelt, da der Schwerpunkt dieses Abschnitts auf der Totalsynthese neuer Analoga liegt. Es ist jedoch wichtig, diese Arbeiten kurz zu erwähnen, da sie außerordentlich bedeutsam für das vorläufige Verständnis der Struktur-Aktivitäts-Beziehungen dieser Verbindungen waren.

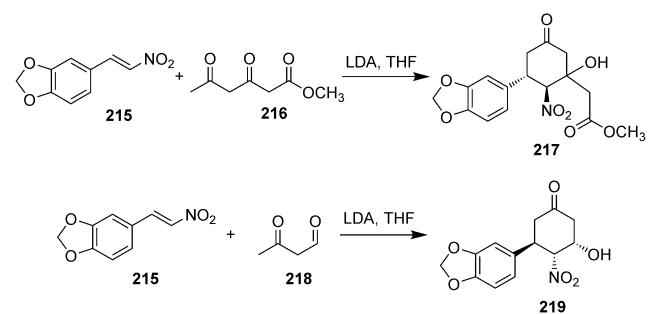
Eine frühe Arbeit von Mondon demonstrierte den Einfluss der *trans*-Ringverknüpfung zwischen C4a- und C10b-Atom auf die biologische Aktivität.<sup>[132]</sup> Dies wurde bestätigt, als Pettit erstmals über Inhibitionskonzentrationen [z. B.

Mittelwerte der Wachstumshemmung ( $GI_{50}$ ) von *trans*-Dihydronarciclasin ( $0.0126 \mu\text{M}$ ) im Vergleich zu *cis*-Dihydronarciclasin ( $3.8 \mu\text{M}$ ) dieser Amaryllidaceae-Alkaloide gegen eine Reihe von Krebszelllinien berichtete.<sup>[118]</sup> Diese Werte belegten außerdem den Einfluss der Hydroxygruppe am C7-Atom auf die biologische Aktivität.<sup>[118]</sup> Spätere Arbeiten von Pettit zeigten auch die Bedeutung der Alkoholgruppe am C2-, C3- und C4-Atom<sup>[141c]</sup> sowie ihrer Stereochemie auf.<sup>[142]</sup> Obwohl nur wenige der hergestellten nicht-natürlichen Analoga von Amaryllidaceae-Alkaloiden das Niveau der biologischen Aktivität erreichten, das bei den Stammverbindungen beobachtet wurde, wurde in einer Arbeit von Pettit ein C1-Benzoat-Analogon von (+)-Pancrestatin (1) gefunden, dessen biologische Aktivität höher als die der Stammverbindung war.<sup>[16]</sup> Diese Entdeckung demonstrierte, dass die Substitution am C1-Atom nicht nur toleriert wird, sondern das Potenzial zur Erhöhung der biologischen Aktivität der entwickelten Analoga von Amaryllidaceae-Alkaloiden hat.<sup>[16]</sup> Die in diesem Abschnitt erörterten Totalsynthesen von nicht-natürlichen Analoga von Amaryllidaceae-Alkaloiden haben zum Ziel, das Verständnis der Struktur-Aktivitäts-Beziehungen der Stammverbindungen zu vertiefen, das Problem der schlechten Löslichkeit dieser Verbindungen in Wasser zu beheben und ein höheres Niveau der biologischen Aktivität als bei den Stammverbindungen zu erreichen. In all diesen Fällen ließen sich die Synthesechemiker von den Semisynthesearbeiten von Pettit und anderen leiten. Es wurden insgesamt 28 Synthesen von nicht-natürlichen Analoga von Amaryllidaceae-Alkaloiden veröffentlicht,

von denen 22 Synthesen in diesem Abschnitt erörtert werden (Tabelle 8). Die restlichen sechs Synthesen wurden in unserem früheren Übersichtsartikel von 2005 behandelt.<sup>[4e]</sup>

### 3.1. Seebach (1982) – ( $\pm$ )-1-Desoxy-2-lycorinon (221) und C-Ring-Analogon von *trans*-Dihydrolycoricidin (224)

Seebach veröffentlichte 1975 die von 1-Methylendioxyphenyl-2-nitroethen (215) ausgehende Synthese des Esters 217 und des Ketons 219 (Schema 42).<sup>[164]</sup> Später verwendete er diese Verbindungen zur Herstellung von nicht-natürlichen Analoga von Amaryllidaceae-Alkaloiden.<sup>[120]</sup>

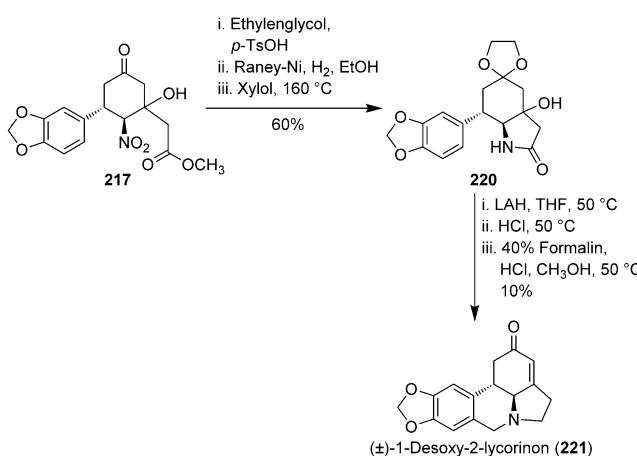


Schema 42. Synthese des Esters 217 und des Ketons 219 durch Seebach.<sup>[164]</sup>

**Tabelle 8:** Zusammenfassung der Totalsynthesen von nicht-natürlichen Analoga von Amaryllidaceae-Alkaloiden.

Autor	Syntheseziel	Jahr	Lit.
Seebach	( $\pm$ )-1-Desoxy-2-lycorinon	1982	[120]
Chapleur	seco-Analoga von (+)-Narciclasin bzw. Lycoricidin	1993	[143]
Banwell	C-Ring-Analoga von Pancratistatin und Lycoricidin	1994	[31a]
McNulty	C-Ring-Analoga von ( $\pm$ )-Dihydrolycoricidin	1998	[121]
Hudlicky <sup>[a]</sup>	Stellungsisomer von 7-Desoxypancratistatin	2000	[144]
McNulty <sup>[a]</sup>	C-Ring-Analoga von (+)-Dihydrolycoricidin	2001	[145]
Hudlicky <sup>[a]</sup>	Stellungsisomer und verkürzte Derivate von 7-Desoxypancratistatin	2002	[71b]
Fessner <sup>[a]</sup>	B/C-Ring-Analoga von Pancratistatin	2003	[146]
Hudlicky <sup>[a]</sup>	A/C-Ring-Analoga von (+)-Pancratistatin	2004	[147]
Chapleur	B-Ring-Lactonanaloga von 7-Methoxynarciclasin und Lycoricidin	2004	[148]
Hudlicky <sup>[a]</sup>	$\beta$ -Carbolin-1-on-A-Ring-Analogon von (+)-Pancratistatin	2004	[59, 149]
McNulty	( $\pm$ )-3-Desoxydihydrolycoricidin	2005	[150]
Hudlicky	deoxygenierte A/B-Ring-Analoga von (+)-Pancratistatin	2005	[41, 151]
Kornienko	verkürzte A/C-Ring-Analoga ohne B-Ring	2006	[152]
DeShong	( $\pm$ )-3,4,7-Tridesoxypancratistatin	2006	[153]
Alonso	( $\pm$ )-7-Desoxy-2- <i>epi</i> -pancratistatin-tetraacetat	2006	[154]
Afarinkia	A-Ring-Analogon von ( $\pm$ )-3,4-Di- <i>epi</i> - <i>trans</i> -dihydrolycoricidin	2007	[155]
Banwell	C-Ring-Analoga von (-)-Lycoricidin	2007	[74, 89]
Hudlicky	7-Desoxypancratistatin-1-carboxaldehyd und 7-Desoxypancratistatin-1-carbonsäure	2008	[60]
McNulty	seco-Analoga von Pancratistatin	2008	[156]
Kornienko	C-Ring-Analoga von (+)-Pancratistatin	2009	[157]
Marion	C1-Analoga von (+)-Pancratistatin	2009	[158]
Hudlicky	C1-Homologe von (+)-7-Desoxypancratistatin	2010	[52]
Hudlicky	C1-Homologe von (+)-Pancratistatin	2011	[159]
Gonzalez	A-Ring-Analogon von (+)-Pancratistatin	2011	[160]
Alonso	( $\pm$ )-7,9-Didesoxypancratistatin	2013	[161]
Hudlicky	7-Azanornarciclasin und entsprechendes N-Oxid	2014	[162]
Hudlicky	10-Azanarciclasin	2015	[163]

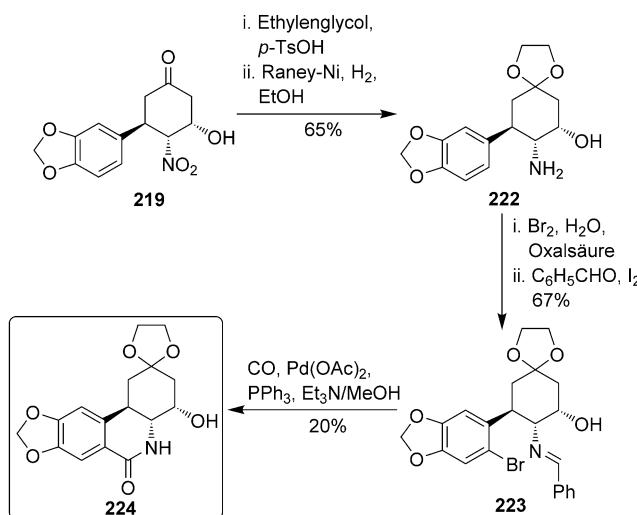
[a] Die Synthesen dieser Derivate wurden in einem Übersichtsartikel behandelt, der 2005 in *Synlett* veröffentlicht wurde.<sup>[4e]</sup>



**Schema 43.** Vom Ester **217** ausgehende Synthese von  $(\pm)$ -1-Desoxy-2-lycorinon (**221**) durch Seebach.<sup>[120]</sup>

Die vom Ester **217** ausgehende Synthese von  $(\pm)$ -1-Desoxy-2-lycorinon (**221**) begann mit dem Schützen der Ketoneinheit des Esters **217** als Acetal (Schema 43).<sup>[120]</sup> Dem folgte die Reduktion der Nitrofunktionalität zum entsprechenden Amin, durch anschließendes Erwärmen in Xylool wurde das Lactam **220** erhalten. Die Lactameinheit von **220** wurde zum entsprechenden Amin reduziert und danach einer Reihe von Bedingungen der Pictet-Spengler-Reaktion ausgesetzt, die alle versagten. Dieses Problem wurde angegangen, indem eine Acetalhydrolyse und Dehydratisierung zum entsprechenden Enon vollzogen wurde, bevor eine Pictet-Spengler-Reaktion mit Formaldehyd durchgeführt wurde, wodurch  $(\pm)$ -1-Desoxy-2-lycorinon (**221**) erhalten wurde.

Das Keton **219** wurde in der Synthese eines C-Ring-Analogs von *trans*-Dihydrolycoricidin (**224**) eingesetzt (Schema 44).<sup>[120]</sup> Ähnlich der Synthese von  $(\pm)$ -1-Desoxy-2-lycorinon (**221**) folgte nach dem Schützen des Ketons **219** als Ketal die Reduktion der Nitrofunktionalität unter Bildung des Aminoalkohols **222**. Der Aminoalkohol **222** ging unter



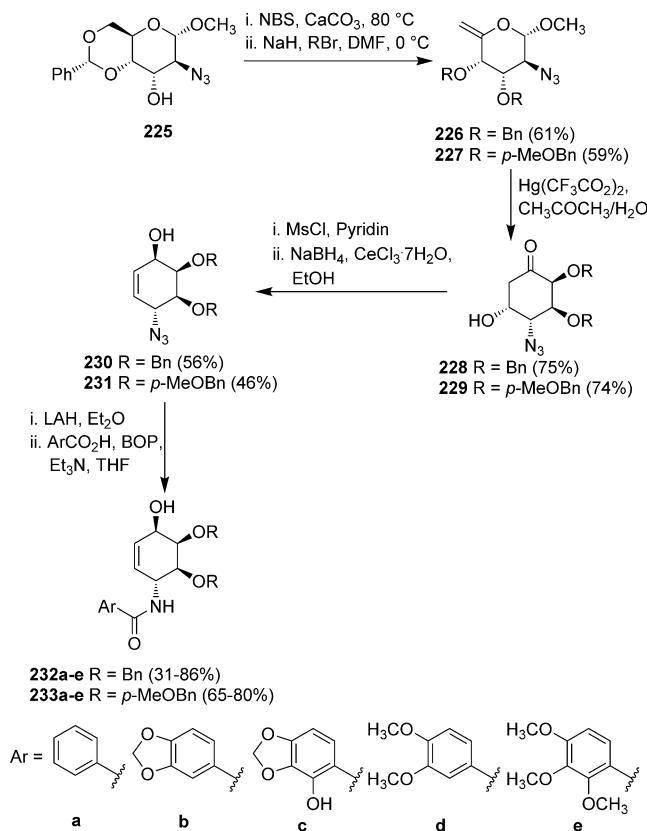
**Schema 44.** Vom Keton **219** ausgehende Synthese eines C-Ring-Analogs von *trans*-Dihydrolycoricidin (**224**) durch Seebach.<sup>[120]</sup>

Bedingungen der Bischler-Napieralski-Reaktion oder Pictet-Spengler-Reaktion keine Cyclisierung ein, was die Autoren veranlasste, eine Carbonylierung zum Aufbau des B-Rings zu verfolgen. Zur Herstellung des Substrats für die Carbonylierung wurde der Aminoalkohol **222** einer Bromierung unterzogen, der sich eine Behandlung mit Benzaldehyd anschloss, die zum Imin **223** führte. Durch Carbonylierung des Imins **223** wurde das gewünschte C-Ring-Analogon von *trans*-Dihydrolycoricidin (**224**) erhalten.

Zur biologischen Aktivität von  $(\pm)$ -1-Desoxy-2-lycorinon (**221**) oder des C-Ring-Analogons von *trans*-Dihydrolycoricidin (**224**) wurden keine Angaben veröffentlicht.

### 3.2. Chapleur (1993) – *seco*-Analoga von $(+)$ -Narciclasin bzw. Lycoricidin (234, 235, 240 und 241)

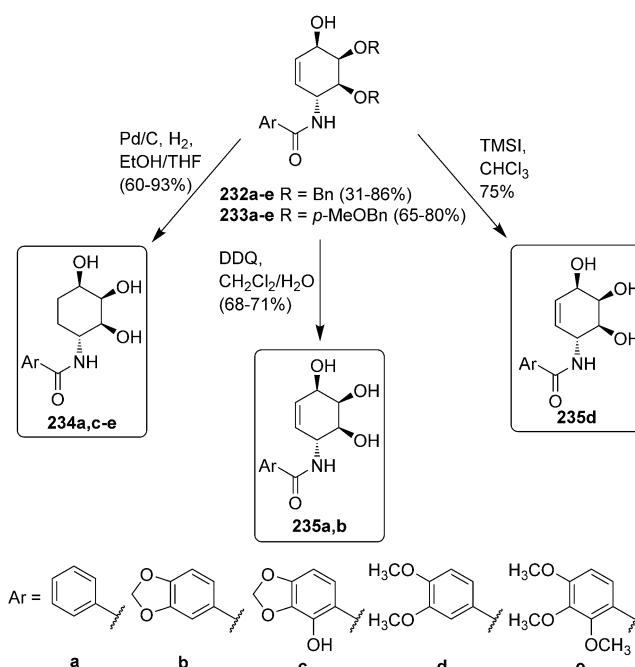
Um die Auswirkung von verschiedenen Substituenten am A-Ring und die Veränderungen der Kondensation des B-Rings auf die biologische Aktivität von Analoga von Amaryllidaceae-Alkaloiden zu untersuchen, wurde von Chapleur eine Reihe von *seco*-Analoga von  $(+)$ -Narciclasin bzw. Lycoricidin entwickelt.<sup>[143]</sup> Die Synthese dieser Verbindungen stützte sich auf die Verwendung eines bekannten Zuckerderivats als Ausgangsstoff und die Carbocyclisierung durch eine Ferrier-Reaktion als entscheidende Umwandlung.<sup>[165]</sup> Der Benzylidenring des Zuckerderivats, des Azids **225**,<sup>[166]</sup>



**Schema 45.** Vom Azid **225** ausgehende Synthese der geschützten Amide **232a-e** und **233a-e** durch Chapleur.<sup>[143]</sup>

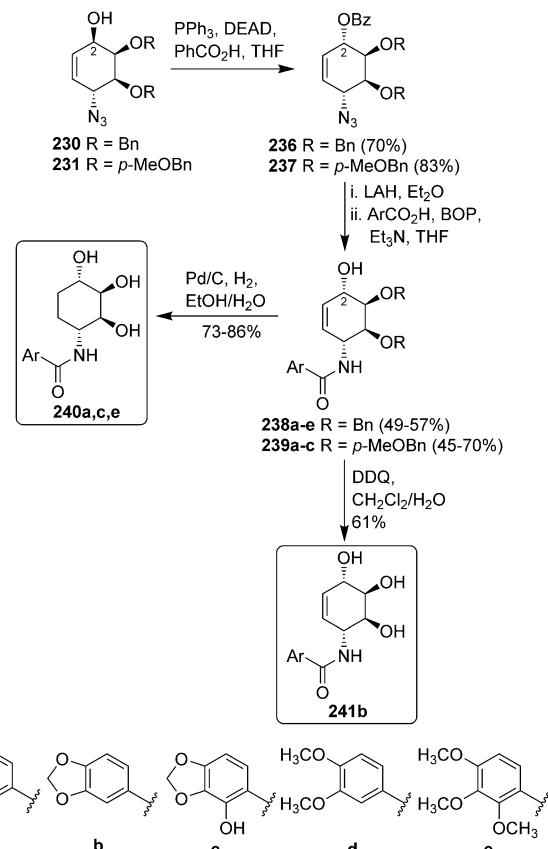
wurde mit *N*-Bromsuccinimid (NBS) geöffnet (Schema 45), danach erfolgten die Debenzoylierung und die Behandlung mit Benzylbromid und Natriumhydrid, um Schützung und Dehydrobromierung in einem Schritt zu vollziehen, wodurch die Verbindung **226** erhalten wurde. Die Verbindung **227** wurde auf die gleiche Weise hergestellt. Anschließend wurden die Verbindungen **226** und **227** getrennt unterschiedlichen Bedingungen der Ferrier-Reaktion<sup>[165]</sup> ausgesetzt, die am besten geeigneten Bedingungen sind dargestellt (Schema 45). Diese entscheidende Umwandlung führte zur Bildung der Ketone **228** und **229**, die danach einer Eliminierung zu den entsprechenden Enonen unterzogen wurden, der sich eine Reduktion zu den Allylalkoholen **230** und **231** anschloss. Der Reduktion der Azidfunktionalität von **230** und **231** zum entsprechenden Amin folgte die selektive *N*-Acylierung mit verschiedenen aromatischen Säuren unter Verwendung von Benzotriazolyl-*N*-oxytris(dimethylamino)phosphonium-hexafluorophosphat (BOP) als Aktivierungsmittel. Diese Verfahrensweise wurde zur Herstellung der Amide **232a–e** und **233a–e** angewendet, die jeweils in hoher Ausbeute erhalten wurden, wobei **232c** mit 31 % Ausbeute eine Ausnahme bildete.

Die Amide **232a,c–e** wurden Hydrierungsbedingungen ausgesetzt, wodurch die gewünschten *seco*-Analoga **234a,c–e** gebildet wurden (Schema 46). Das Amid **232d** wurde außerdem mit Iodtrimethylsilan entschützt, was zum *seco*-Analogen **235d** führte. Die oxidative Abspaltung der *p*-Methoxybenzylgruppen wurde genutzt, um ausgehend von **233a** bzw. **233b** die *seco*-Analoga **235a** und **235b** herzustellen. Das Analogon **235c** konnte nicht auf diese Weise synthetisiert werden, wahrscheinlich aufgrund der Überoxidation des gewünschten Produkts.



**Schema 46.** Von den Amiden **232a–e** und **233a–e** ausgehende Synthese von *seco*-Analoga von (+)-Narciclasin bzw. Lycoricidin (**234a,c–e** und **235a,b,d**) durch Chapleur.<sup>[143]</sup>

Die oben erörterte Verfahrensweise wurde bei der Synthese einer Bibliothek der *seco*-Analoga **234a,c–e** und **235a,b** erfolgreich angewendet, diese Analoga weisen jedoch gegenüber den natürlichen Verbindungen die entgegengesetzte Stereochemie am C2-Atom auf. Um dieses Problem zu beheben, wurden die Allylalkohole **230** und **231** jeweils einer Mitsunobu-Reaktion mit Benzoesäure unterzogen, was zu den Estern **236** und **237** führte (Schema 47). Durch Reduk-



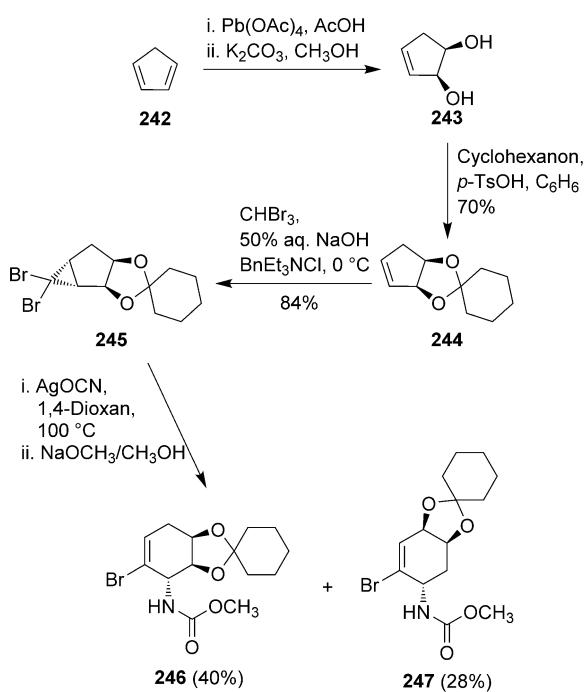
**Schema 47.** Von den Allylalkoholen **230** und **231** ausgehende Synthese von *seco*-Analoga von (+)-Narciclasin bzw. Lycoricidin (**240a,c,e** und **241b**) durch Chapleur.<sup>[143]</sup>

tion sowohl der Esterfunktionalität als auch der Azidfunktionalität und anschließende *N*-Acylierung wurden die Amide **238a–e** und **239a–c** erhalten. Die vorher angeführten Bedingungen der Entschützung und Hydrierung wurden angewendet, wodurch die gewünschten *seco*-Analoga **240a,c,e** aus den Amiden **238a,c,e** und das gewünschte *seco*-Analogen **241b** aus dem Amid **239b** erhalten wurden. Ähnlich wie bei den bisherigen Ergebnissen führten Versuche zur Isolierung des *seco*-Analogen **241c** durch oxidative Entfernung der Schutzgruppen von **239c** zur Überoxidation des gewünschten Produkts.

Die biologische Aktivität der *seco*-Analoga **234a,c–e**, **235a,b,d**, **240a,c,e** und **241b** wurde gegen die Leukämiezelllinie L1210 getestet. Allerdings erwiesen sich all diese Verbindungen als inaktiv.

3.3. Banwell (1994) – 2-Desoxylycoricidin (251) und 4,7-Didesoxypancratistatin (254)

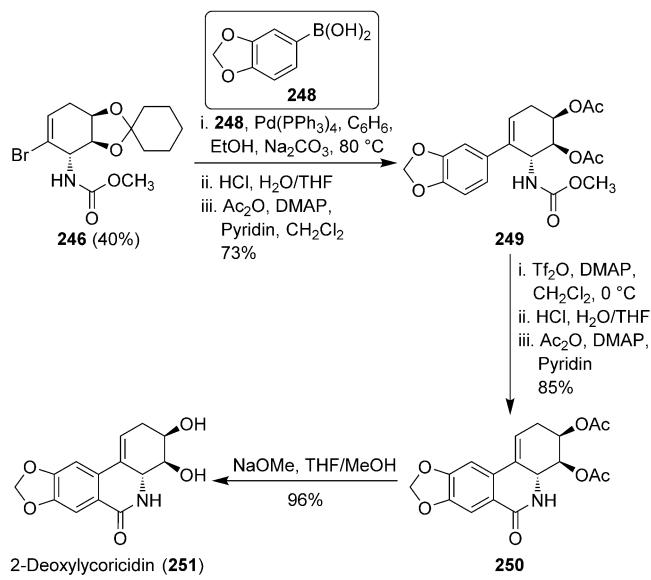
Vor dem hintergrund, die Kernstruktur von Amaryllidaceae-Alkaloiden aus leicht erhältlichen Ausgangsstoffen zugänglich zu machen, veröffentlichte Banwell die von Cyclopentadien (242) ausgehende Synthese von C-Ring-Analoga von 7-Desoxypancratistatin (2) und Lycoricidin (4).<sup>[31a]</sup> In den Anfangsphasen der Synthese wurde Cyclopentadien (242) einer Dihydroxylierung mit  $Pb(OAc)_4$  unterzogen, und das gebildete Diol 243 wurde als Ketal 244 geschützt (Schema 48). Die Addition von Dibromcarben an das Ketal



Schema 48. Synthese der Carbamate 246 und 247 durch Banwell.<sup>[31a]</sup>

244 wurde unter Bedingungen der Makosza-Reaktion vollzogen und führte zur Bildung des Dibromids 245.<sup>[167]</sup> Im Schlüsselschritt wurde Silberisocyanat eingesetzt, um die elektrocyclische Ringöffnung des Dibromids 245 zu fördern, wodurch ein Regioisomerengemisch der Allylisocyanate erhalten wurde. Das Rohgemisch wurde mit Natriummethanolat behandelt, dadurch konnten die Carbamate 246 und 247 isoliert werden.

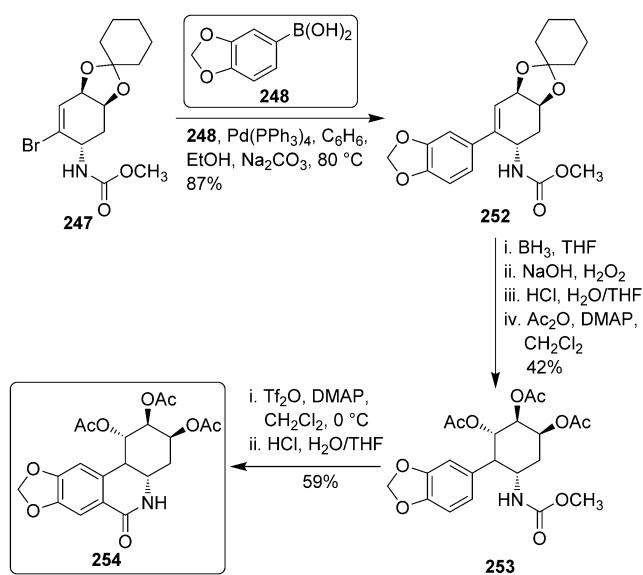
Anschließend wurde das Carbamat 246 einer Suzuki-Kupplung mit der Boronsäure 248 unterzogen, danach erfolgten die Hydrolyse des Ketals und erneutes Schützen, wodurch das entsprechende Diacetat 249 gebildet wurde (Schema 49). Um die Bildung des B-Rings zu bewirken, wurden modifizierte Bedingungen der Bischler-Napieralski-Reaktion angewendet (Schema 49). Nach saurer Hydrolyse des gebildeten Imidats und erneuter Acetylierung wurde das Phenanthridon 250 in guter Ausbeute (85 %) erhalten. Wie am häufigen Auftreten über den gesamten Aufsatz ersichtlich ist, führte die erfolgreiche Anwendung dieser modifizierten



Schema 49. Vom Carbamat 246 ausgehende Synthese von 2-Desoxylycoricidin (251) durch Banwell.<sup>[31a]</sup>

Bedingungen der Bischler-Napieralski-Reaktion dazu, dass diese Bedingungen in vielen Synthesen von natürlichen und nichtnatürlichen Amaryllidaceae-Alkaloiden angewendet wurden.<sup>[20–23, 31a, 54, 86, 125, 126, 134a, 135, 136]</sup> Die Hydrolyse der Acetat-Schutzgruppen lieferte 2-Desoxylycoricidin (251).

Das ursprünglich als Nebenprodukt bei der oben erwähnten elektrocyclischen Ringöffnung gebildete Carbamat 247 setzte Banwell als Vorstufe bei der Herstellung eines Analogons von 4,7-Didesoxypancratistatin (254) ein.<sup>[31a]</sup> In einer ähnlichen Vorgehensweise wie bei der Synthese von 2-Desoxylycoricidin (251) wurde das Carbamat 247 einer Suzuki-Kupplung mit der Boronsäure 248 unter Bildung der Verbindung 252 unterzogen (Schema 50). Die Hydroborie-



Schema 50. Vom Carbamat 247 ausgehende Synthese eines Analogons von 4,7-Didesoxypancratistatin (254) durch Banwell.<sup>[31a]</sup>

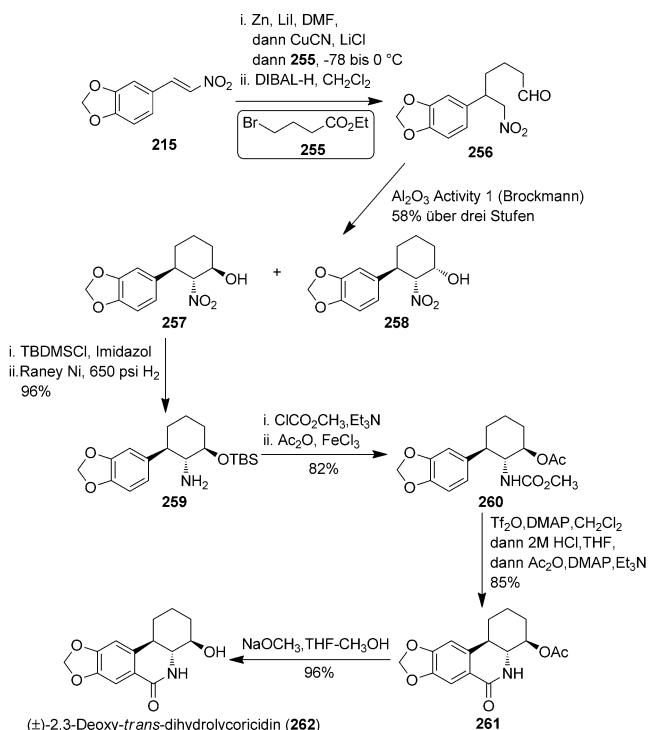
nung und Oxidation von **252** verliefen mit vollständiger Stereoselektivität, danach erfolgten die Spaltung des Ketals und die Acetylierung des resultierenden Triols unter Bildung des Triacetats **253**. Anschließend wurde das Triacetat **253** der durch Banwell modifizierten Bischler-Napieralski-Reaktion<sup>[31]</sup> unterzogen, wodurch das gewünschte Analogon von 4,7-Didesoxypancratistatin (**254**) erhalten wurde.

Zur biologischen Aktivität von 2-Desoxylycoricidin (**251**) oder des Analogons von 4,7-Didesoxypancratistatin (**254**) wurden keine Angaben veröffentlicht.

### 3.4. McNulty (1998) – (±)-2,3-Didesoxy-trans-dihydrolycoricidin (**262**)

In dieser Synthese wurde eine durch basisches Aluminiumoxid geförderte intramolekulare 6-*exo*-trig-Cyclisierung über eine Nitroaldol-Reaktion als entscheidende Umwandlung genutzt.<sup>[121]</sup> Die Strategie ähnelt der von Seebach in der Synthese von (±)-1-Desoxy-2-lycorinon (**221**) angewendeten.<sup>[120,164]</sup> Ein von Ethyl-4-brombutyrat (**255**) abgeleitetes Kupfer-Zink-Reagens durchlief eine Michael-Addition an das Nitroalken **215**, der sich eine partielle Reduktion des Esters mit DIBAL-H zum Aldehyd **256** anschloss (Schema 51). Im Schlüsselschritt wurde der Aldehyd **256** mit basischem Aluminiumoxid behandelt, um die intramolekulare Cyclisierung über die Nitroaldol-Reaktion zu fördern.

Die beiden Diastereomere **257** und **258** wurden im Verhältnis 95:5 isoliert, wobei **257** das gewünschte Isomer war. Die Hydroxygruppe von **257** wurde als entsprechender TBS-Ether geschützt, während die Nitrogruppe durch Hydrierung



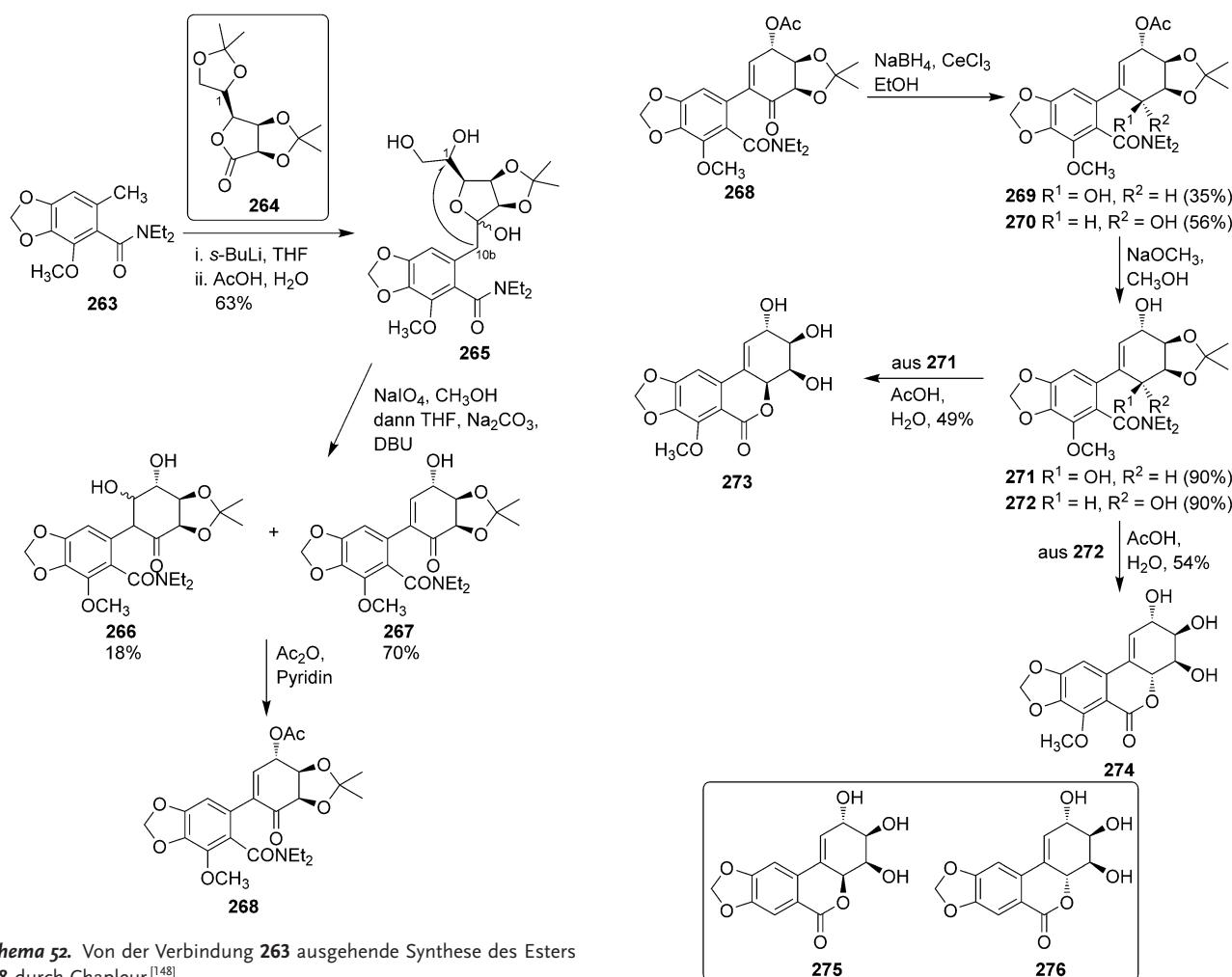
Schema 51. Synthese von (±)-2,3-Didesoxy-trans-dihydrolycoricidin (**262**) durch McNulty.<sup>[121]</sup>

über Raney-Nickel reduziert wurde, wodurch das Amin **259** gebildet wurde. Das Amin **259** wurde zum Methylcarbamat acyliert, und die TBS-geschützte Alkoholgruppe wurde zum Acetatester umgeschützt, was zur Verbindung **260** führte. Das Umschützen war erforderlich, weil der Aufbau des B-Rings nicht mit Substraten, die einen TBS-Ether enthalten, realisiert werden konnte. Danach wurde das Carbamat **260** einer durch Banwell modifizierten Bischler-Napieralski-Reaktion<sup>[31]</sup> unterzogen. Anschließend wurde die Acetatfunktionalität unter Bildung von (±)-2,3-Didesoxy-*trans*-dihydrolycoricidin (**262**) abgespalten. Somit führte die Synthese zum am C-Ring modifizierten Derivat von *trans*-Dihydrolycoricidin. (±)-2,3-Didesoxy-*trans*-dihydrolycoricidin (**262**) wurde später gegen die Leukämiezelllinie P388 getestet und zeigte nur eine geringe Hemmwirkung ( $ED_{50}=40.1 \mu\text{g mL}^{-1}$ ).<sup>[145]</sup>

### 3.5. Chapleur (2004) – B-Ring-Lacton-Analoga von 7-Methoxynarciclasin und Lycoricidin (**273–276**)

2004 synthetisierten Chapleur und Mitarbeiter Lacton-Analoga von 7-Methoxynarciclasin und Lycoricidin und ermittelten ihre Antitumorwirkung.<sup>[148]</sup> Das Hauptanliegen dieser Arbeit war die Untersuchung der Notwendigkeit der Amidbindung im B-Ring von wirksamen Verbindungen. Um die gewünschte Stereochemie zu erhalten, wurde D-Gulonolacton (**264**) als Ausgangsstoff ausgewählt. Die Kondensation des von **263** abgeleiteten Lithiumanions mit D-Gulonolacton (**264**) und die anschließende Spaltung des Acetonids führten zum Lactol **265** (Schema 52). Eine Malaprade-Reaktion<sup>[168]</sup> des freien Diols förderte die Knoevenagel-Cyclisierung<sup>[169]</sup> (zwischen C1- und C10b-Atom), wodurch ein Gemisch der Verbindungen **266** ( $\beta$ -Hydroxyketon) und **267** erhalten wurde. Das Gemisch wurde mit Essigsäureanhydrid und Pyridin behandelt, um **266** in **267** zu überführen und um danach die Hydroxygruppe am C2-Atom als Acetatester unter Bildung von **268** zu schützen.

Im folgenden Schritt lieferte die Luche-Reduktion der Enonfunktionalität der Verbindung **268** die beiden Diastereomere **269** (C4a:  $\beta$ -OH) und **270** (C4a:  $\alpha$ -OH) in 35 % bzw. 56 % Ausbeute (Schema 53). Sowohl **269** als auch **270** wurden getrennt einer Abspaltung der Acetat-Schutzgruppe mit Natriummethanolat in Methanol unterzogen. Die resultierenden Alkohole **271** und **272** wurden jeweils mit Essigsäure unter Rückfluss behandelt, womit die Lactonbildung und die Spaltung des Acetonids gefördert wurden. Die Lactonderivate von 7-Methoxynarciclasin, **273** und **274**, wurden in 49 % bzw. 54 % Ausbeute erhalten. Unter Anwendung der gleichen Strategie synthetisierten die Autoren auch die Lactonderivate von Lycoricidin, **275** und **276** (Schema 53). Bei Testung dieser vier Lactone (**273–276**) als Antitumorwirkstoffe gegen die Zelllinie L1210 wurde keine signifikante biologische Aktivität festgestellt, was die Notwendigkeit der Amideinheit und speziell der enolisierten  $\beta$ -Ketoamideinheit belegt, die bei den meisten wirksamen Derivaten mit einer Hydroxygruppe am C7-Atom vorgefunden wird.



**Schema 52.** Von der Verbindung **263** ausgehende Synthese des Esters **268** durch Chapleur.<sup>[148]</sup>

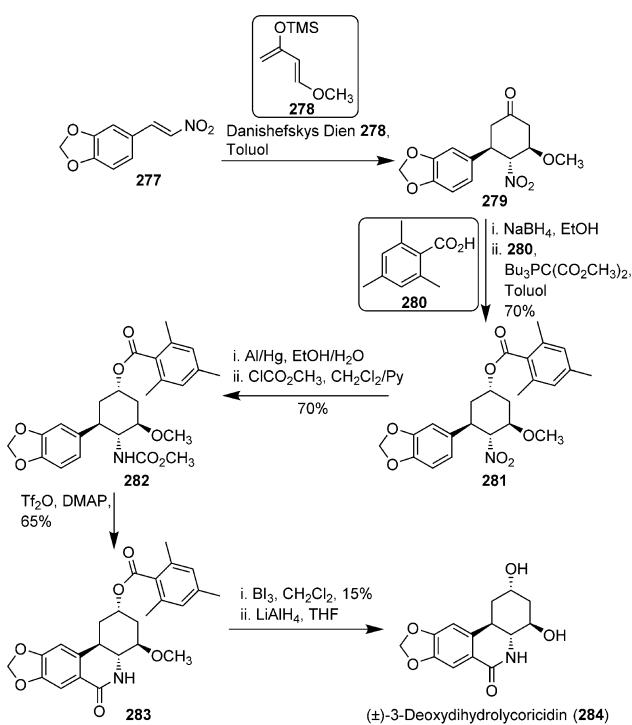
### 3.6. McNulty (2005) – (±)-3-Desoxydihydrolycoricidin (284)

Die Synthese dieses nichtnatürlichen Derivats von Lycoricidin, die von McNulty veröffentlicht wurde,<sup>[150]</sup> beginnt mit der Diels-Alder-Reaktion von **277** mit dem Danishefsky-Dien (**278**), wodurch das *exo*-Addukt **279** mit hoher Selektivität (96:4) gebildet wird (Schema 54). Durch Reduktion der Ketogruppe am C2-Atom und anschließende Umkehrung der Stereochemie der Hydroxygruppe am C2-Atom mittels Mitsunobu-Reaktion mit der Carbonsäure **280** wurde der Ester **281** gebildet.

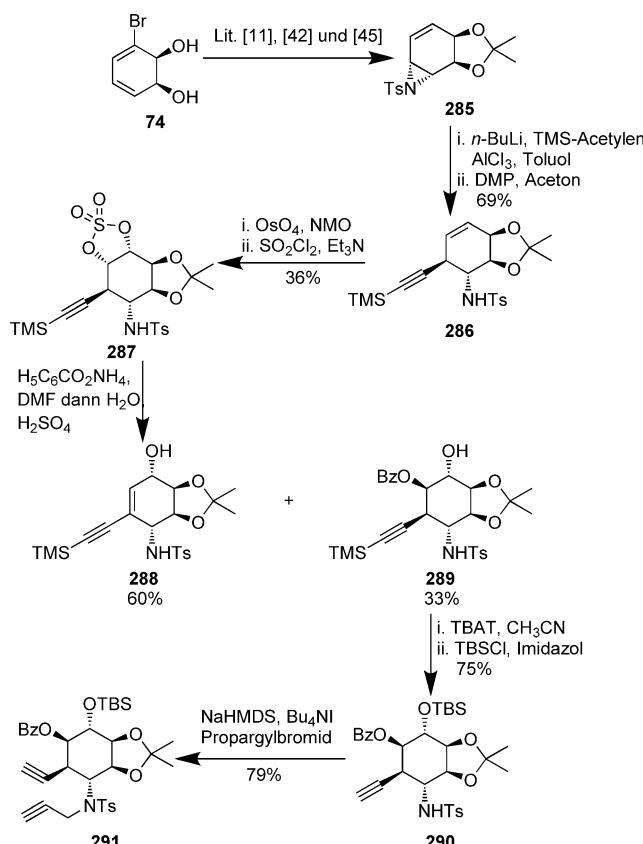
Durch Reduktion der Nitrofunktionalität von **281** mit Aluminiumamalgam und Schützen des Amins wurde das Carbamat **282** erhalten. Der Aufbau des B-Rings wurde durch Behandlung des Carbamats **282** mit  $\text{Ti}_2\text{O}$  und DMAP unter Bildung des Lactams **283** vollzogen. Die Spaltung des Methylethers und die anschließende Reduktion des Esters führten zu (±)-3-Desoxydihydrolycoricidin (**284**). Die Synthese wurde mit 4.8 % Gesamtausbeute abgeschlossen. Es erfolgte die Testung von (±)-3-Desoxydihydrolycoricidin (**284**) gegen die Brustkrebszelllinie MCF-7 sowie gegen die Leukämiezelllinie Jurkat, bei der Testkonzentration von 10  $\mu\text{M}$  erwies sich die Verbindung jedoch als inaktiv.<sup>[150]</sup>

### 3.7. Hudlicky (2005) – deoxygenierte A/B-Ring-Analoga von (+)-Pancratistatin (294)

Die von Hudlicky veröffentlichte Methode<sup>[151]</sup> ermöglicht die Synthese von Pancratistatin-Analoga mit einem deoxygenierten aromatischen Kern. Die Autoren führen an, dass nach dieser Vorschrift Pancratistatin-Analoga mit einer Reihe von Substitutionsmustern an den jeweiligen aromatischen Ringen hergestellt werden können. Die Strategie umfasst die Cyclotrimerisierung von substituierten Acetylenen. Das Diol **74**<sup>[57]</sup> wurde in einer Abfolge von Reaktionen gemäß einer veröffentlichten Methode<sup>[170]</sup> in das Aziridin **285** umgewandelt (Schema 55). Die Öffnung des Aziridinrings von der leichter zugänglichen Seite durch das Anion von Trimethylsilylacetylen führte zur Bildung des Cyclohexenderivats **286**. Durch Upjohn-Dihydroxylierung der olefinischen Doppelbindung von **286** und nachfolgendes Schützen des resultierenden Diols als cyclisches Sulfat wurde die Verbindung **287** erhalten. Die Behandlung von **287** mit Ammoniumbenzoat ergab ein Gemisch aus **288** und **289** in 60 % bzw. 33 % Ausbeute. Nach eingehender Untersuchung dieser Umsetzung



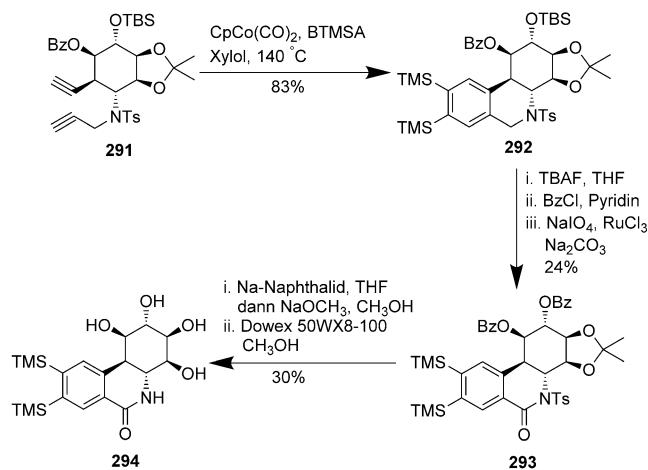
**Schema 54.** Synthese von  $(\pm)$ -3-Desoxydihydrolycoricidin (284) durch McNulty.<sup>[150]</sup>



**Schema 55.** Von der Verbindung 74 ausgehende Synthese des Diins 291 durch Hudlicky.<sup>[151]</sup>

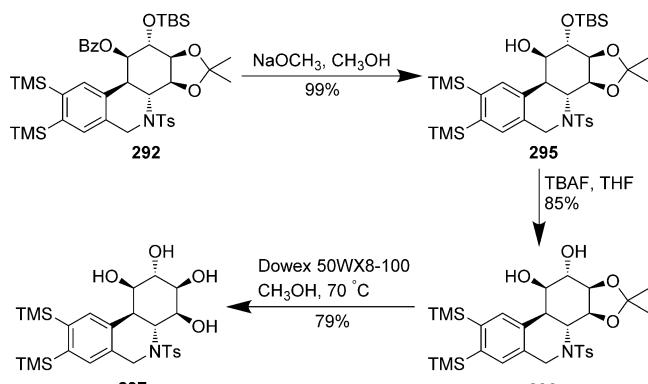
zung folgerten die Autoren, dass die Bildung von 288 durch *anti*-Eliminierung des vom Ester 289 abgeleiteten Sulfataniions erfolgt. Die Entfernung der TMS-Gruppe von 289 wurde mit Tetrabutylammoniumtriphenyldifluorsilicat (TBAT) bewirkt, und der resultierende Alkohol wurde als TBS-Ether 290 geschützt. Die Tosylamidgruppe von 290 wurde mit Propargylbromid unter Bildung des Diins 291 alkyliert.

Im Schlüsselschritt, der durch  $\text{CpCo}(\text{CO})_2$  katalysierten Cyclotrimerisierung des Diins 291 mit Bis(trimethylsilyl)acetylen (BTMSA), wurde der Tetracyclus 292 in 83% Ausbeute erhalten (Schema 56). Durch Umschützen des TBS-Ethers am C2-Atom zum Benzoatester und Oxidation des Benzylkohlenstoffs C6 mit Natriummethylperiodat und Rutheniumtrichlorid wurde das Phenanthridon 293 gebildet. Nach Entfernung der Schutzgruppen wurde schließlich die Zielverbindung 294 erhalten.



**Schema 56.** Vom Diin 291 ausgehende Synthese des bis-silylierten Analogons 294 durch Hudlicky.<sup>[151]</sup>

In einer andersartigen Synthese wurde der Benzoatester des Zwischenprodukts 292 mit Natriummethanolat abgespalten, wodurch der Alkohol 295 gebildet wurde (Schema 57). In einer nachfolgenden Reaktion wurde die TBS-Gruppe durch Behandlung mit TBAF entfernt und das



**Schema 57.** Synthese der Zwischenprodukte 295, 296 und 297 durch Hudlicky.<sup>[151]</sup>

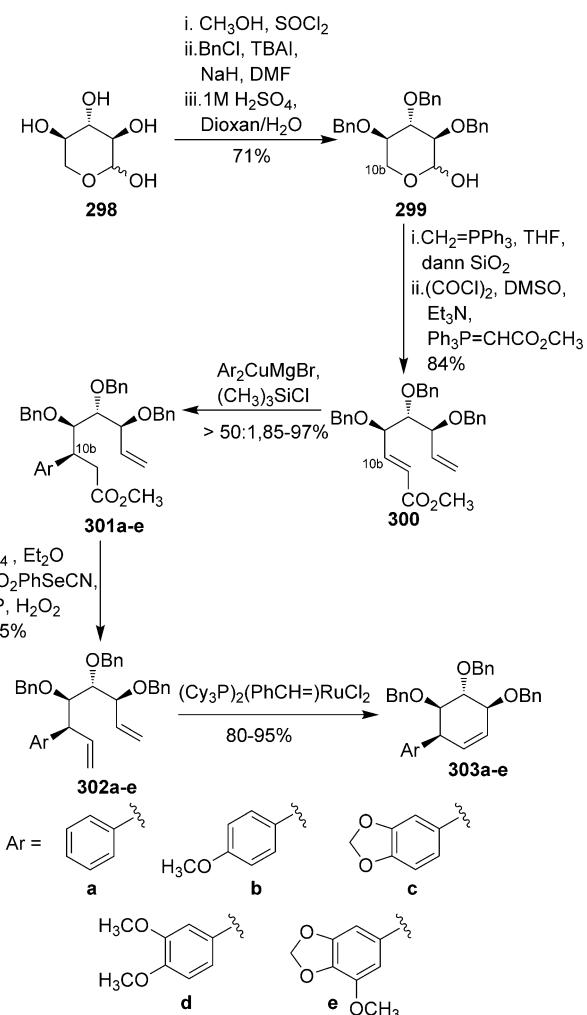
Diol **296** erhalten. Die Spaltung des Acetonids führte schließlich zum Tosylamid **297**.

Die Verbindungen **292** und **294–297** wurden hinsichtlich ihrer biologischen Aktivität gegen murine lymphatische Leukämie (P388) und sechs weitere humane Krebszelllinien (Pankreas: BxPC, Brust: MCF-7, ZNS: SF-268, Lunge: NCI-H460, Kolon: KM20L2, Prostata: DU-145) bewertet, wobei 7-Desoxypancratistatin (**2**) und Narciclasin (**3**) als Kontrolle dienten.<sup>[41]</sup> Die Verbindung **294** erwies sich als inaktiv, während das Tosylamid **292** gegen alle Zelllinien einen GI<sub>50</sub>-Wert (50%ige Wachstumshemmung) von  $> 10 \mu\text{g mL}^{-1}$  aufwies. Etwas überraschend zeigten die Zwischenprodukte **295** [GI<sub>50</sub> in  $\mu\text{g mL}^{-1}$ : Pankreas (3.6), Brust (2.2), ZNS (3.8), Lunge (4.7), Kolon (3.1), Prostata (3.1)], **296** [GI<sub>50</sub> in  $\mu\text{g mL}^{-1}$ : Leukämie (3.0), Pankreas (1.7), Brust (1.5), ZNS (1.6), Lunge (1.7), Kolon (1.6), Prostata (1.6)] und **297** [GI<sub>50</sub> in  $\mu\text{g mL}^{-1}$ : Leukämie (3.3), Pankreas (1.7), Brust (1.7), ZNS (1.6), Lunge (1.7), Kolon (1.4), Prostata (1.8)] höhere Aktivitäten als erwartet. Diese Werte belegen, dass **295**, **296** und **297** etwa achtmal weniger wirksam sind als 7-Desoxypancratistatin (**2**) [GI<sub>50</sub> in  $\mu\text{g mL}^{-1}$ : Leukämie (0.44), Lunge (0.29), Kolon (0.22)].

### 3.8. Kornienko (2006) – verkürzte A/C-Ring-Analoga ohne B-Ring (304 a–e, 305 a–e und 307 a–e)

Kornienko synthetisierte aromatische Analoga von Conduritol F, L-chiro-Inositol und Dihydroconduritol F, um vereinfachte Derivate von Pancratistatin und verwandten Verbindungen herzustellen.<sup>[152]</sup> Außerdem sollte die Bedeutung eines intakten Phenanthridon-Kerns für die Antitumorwirksamkeit von Verbindungen vom Pancratistatin-Typ beurteilt werden. Tri-O-benzyl-d-xylopyranose (**299**) wurde in einer Abfolge von Reaktionen aus d-Xylose (**298**) hergestellt (Schema 58). Eine Wittig-Reaktion<sup>[171]</sup> mit dem Halbacetal von **299**, eine Swern-Oxidation<sup>[172]</sup> der resultierenden primären Alkoholgruppe am C10b-Atom und eine Wittig-Reaktion in situ zwischen zwei Kohlenstoffatomen lieferten den Ester **300**. Durch eine diastereoselektive Michael-Addition von Magnesiumdiarylcupratbromid an einen  $\alpha,\beta$ -unge-sättigten Ester wurden die Verbindungen **301a–e** mit einer Selektivität von  $> 50:1$  zugunsten des gewünschten Isomers erhalten. Die Reduktion des Esters zum Alkohol und anschließende Grieco-Eliminierung<sup>[173]</sup> führten zu den isolierten Dienen **302a–e**. Durch Ringschlussmetathese von **302a–e**, die durch einen Grubbs-Katalysator der ersten Generation<sup>[174]</sup> katalysiert wurde, wurden die Cyclohexenderivate **303a–e** gebildet.

Durch Reduktion der olefinischen Doppelbindung von **303a–e** und Debenzylierung unter gleichen Bedingungen wurden aromatische Analoga von Dihydroconduritol F (**304a–e**) erhalten (Schema 59). In einer separaten Reaktion führte die Spaltung der Benzylether von **303a–e** mit Li/NH<sub>3</sub> zu aromatischen Analoga von Conduritol F (**305a–e**). Eine andere Reaktionsfolge umfasste eine Upjohn-Dihydroxylie- rung der Alkenfunktionalität von **303a–e** und die anschlie- ßende reduktive Spaltung der Benzylether, wodurch aromati- sche Analoga von L-chiro-Inositol (**307a–e**) gebildet

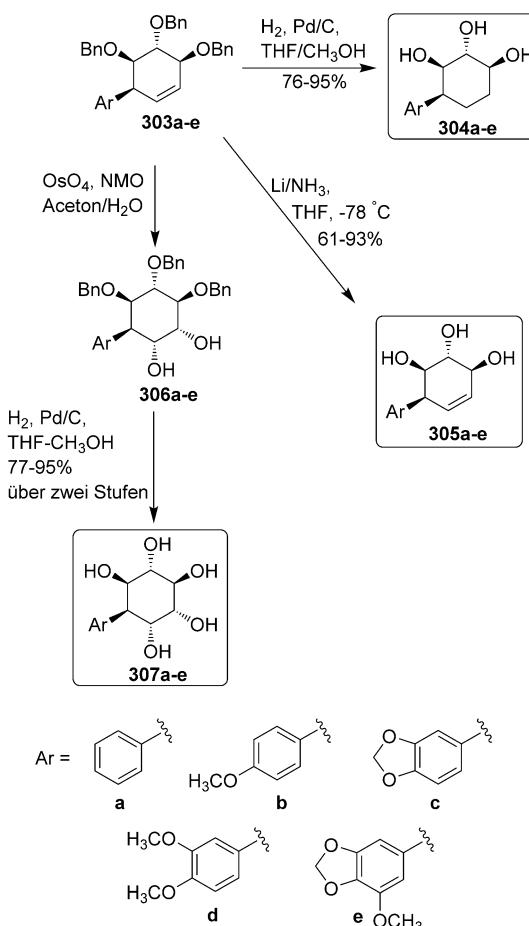


**Schema 58.** Synthese der Cyclohexenderivate **303a–e** durch Kornienko.<sup>[152]</sup>

wurden. Alle synthetisierten Derivate (**304a–e**, **305a–e**, **307a–e**) wurden auf ihre zytotoxische, apoptoseinduzierende und wachstumshemmende Wirkung auf Jurkat- und HeLa-Zelllinien als Modelle für humane T-Zell-Leukämie bzw. humanes Adenokarzinom getestet und erwiesen sich in Konzentrationen bis zu 300  $\mu\text{M}$  als inaktiv. Die gefundenen Ergebnisse deuteten erneut darauf hin, dass der vollständige Phenanthridon-Kern für die Antitumorwirkung dieser Art von Verbindungen erforderlich ist.

### 3.9. DeShong (2006) – ( $\pm$ )-3,4,7-Tridesoxypancratistatin (315)

Nach einem erfolglosen Versuch der Synthese von ( $\pm$ )-7-Desoxypancratistatin (**2**) entwickelte DeShong zunächst eine Synthese von ( $\pm$ )-3,4,7-Tridesoxypancratistatin (**315**),<sup>[153]</sup> bevor er 2012 die gelungene Synthese von ( $\pm$ )-7-Desoxypancratistatin (**2**) veröffentlichte.<sup>[53]</sup> Die grundlegende Strategie der Synthese ist die gleiche wie die in Abschnitt 2.2.3 erörterte (DeShong, 2012). Anstelle von **64** wurde als Ausgangsstoff das Dien **308** verwendet, da die Tsuji-Trost-Reak-

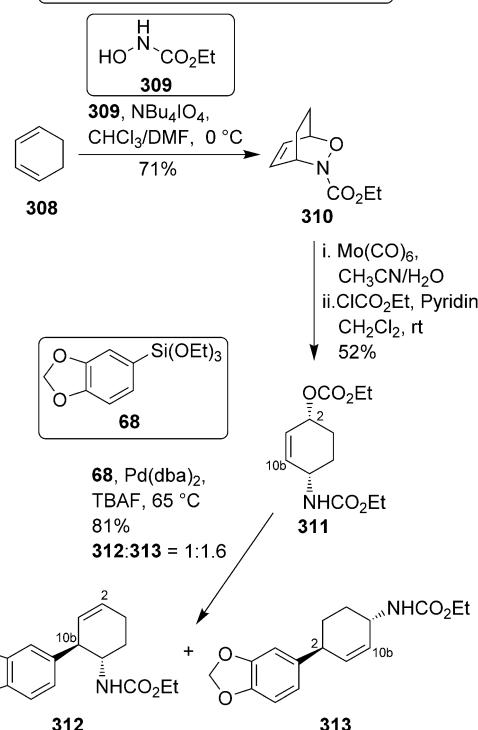
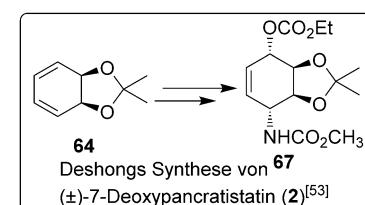


**Schema 59.** Synthese von verkürzten A/C-Ring-Analoga ohne B-Ring (304a-e, 305a-e und 307a-e) durch Kornienko.<sup>[152]</sup>

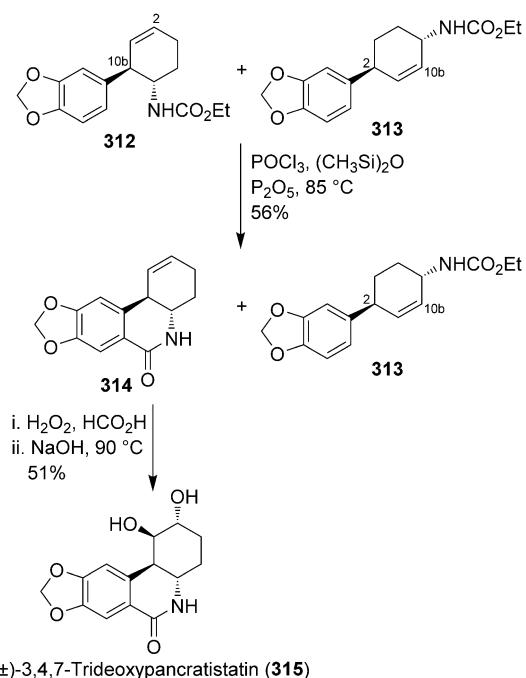
tion mit der Vorstufe **67** (hergestellt aus **64**) nicht durchgeführt werden konnte (Schema 14 und 60). Das war der Grund dafür, dass der ursprüngliche Ansatz der Synthese von ( $\pm$ )-7-Desoxypancratistatin (**2**) 2006 nicht zum Erfolg führte.

Das Carbonat **311** wurde durch eine Hetero-Diels-Alder-Reaktion zwischen **308** und **309** und anschließende Spaltung des bicyclischen Addukts **310** hergestellt (Schema 60). Durch eine Tsuji-Trost-Reaktion von **311** mit dem elektronenreichen Arylsiloxan **68** wurde ein Gemisch der Regioisomere (**312** und **313**) im Verhältnis 1:1.6 erhalten, wobei das unerwünschte Isomer bevorzugt gebildet wurde. Die Autoren führen an, dass die Regioselektivität, die die Bildung von **313** begünstigt, basierend auf den von Szabó veröffentlichten Ergebnissen zu erwarten war.<sup>[175]</sup>

Das Regioisomerengemisch von **312** und **313** wurde danach einer Bischler-Napieralski-Reaktion mit  $P_2O_5$  und  $POCl_3$  in Gegenwart von  $(CH_3Si)_2O$  zur Bildung des Phenanthridons **314** unterzogen (Schema 61). Erwartungsgemäß durchlief nur das Carbamat **312** eine Cyclisierung mit vollständiger Regioselektivität, in Analogie zu den von Magnus veröffentlichten Ergebnissen.<sup>[14a]</sup> Um die *trans*-1,2-Diol-Funktionalität einzuführen, wurde eine Ein-Topf-Sequenz aus Epoxidierung und Hydrolyse gewählt. Es wurden etliche



**Schema 60.** Synthese des Ethylcarbamats **312** durch DeShong.<sup>[153]</sup>



**Schema 61.** Vom Ethylcarbamat **312** ausgehende Synthese von ( $\pm$ )-3,4,7-Trimethoxypancratistatin (**315**) durch DeShong.<sup>[153]</sup>

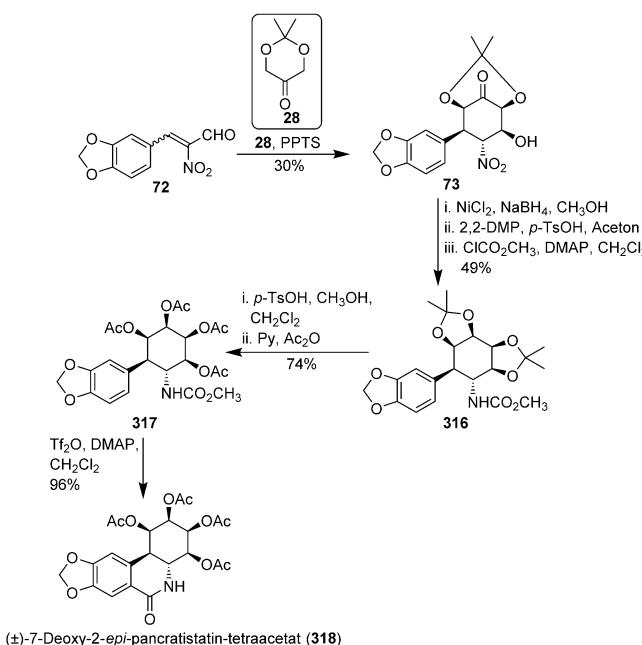
Epoxidierungsmethoden untersucht, von denen die meisten nur wenig ergiebig waren.

Durch Epoxidierung mit  $H_2O_2$  und Ameisensäure und nachfolgende Hydrolyse wurde schließlich  $(\pm)$ -3,4,7-Tridesoxypancratistatin (315) in akzeptabler Ausbeute (51%) erhalten. Nach der erfolglosen Synthese von  $(\pm)$ -7-Desoxypancratistatin (2) und intensiver Forschung konnten DeShong und Mitarbeiter die Vorstufe 67 mit dem Siloxan 68 unter Einsatz von  $Pd(COD)(NQ)$  und Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) verknüpfen.<sup>[53]</sup> Zur biologischen Aktivität von  $(\pm)$ -3,4,7-Tridesoxypancratistatin (315) wurden keine Angaben veröffentlicht.<sup>[153]</sup>

### 3.10. Alonso (2006) – $(\pm)$ -7-Desoxy-2-*epi*-pancratistatin-tetraacetat (318)

Diese Synthese von  $(\pm)$ -7-Desoxy-2-*epi*-pancratistatin-tetraacetat (318) durch Alonso und Mitarbeiter diente ursprünglich dazu, über eine Ein-Topf-Sequenz aus Michael-Addition und Aldolreaktion den C-Ring aufzubauen.<sup>[154]</sup> Diese Strategie wurde später auch in der Synthese von (+)-Pancratistatin (1)<sup>[21]</sup> (Schema 6) und  $(\pm)$ -7-Desoxypancratistatin (2) (Schema 15) angewendet.<sup>[54]</sup>

Das  $\alpha$ -Nitroenal 72 und das Keton 28 durchliefen nacheinander eine Michael-Addition und eine Aldolreaktion unter sauren Bedingungen, wodurch das Nitrocyclitol 73 gebildet wurde (Schema 62). Die gleichzeitige Reduktion der Nitro- und der Ketonfunktionalität mit  $NiCl_2$  und  $NaBH_4$  verlief unter vollständiger Stereokontrolle. Durch Schützen des entstandenen Tetrols in Form von zwei 1,2-Acetoniden und der Amineinheit als Methylcarbamat wurde die Verbindung 316 erhalten. Am Ende der Synthese wurden beide

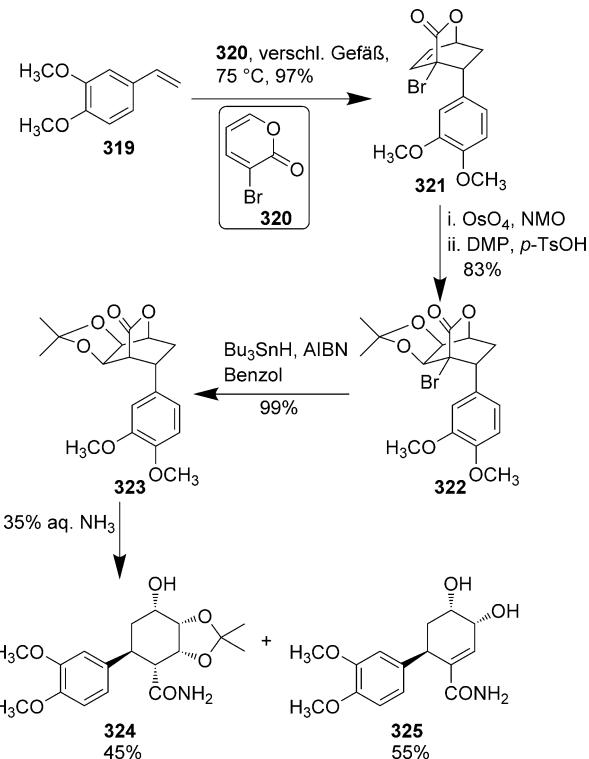


Schema 62. Synthese von  $(\pm)$ -7-Desoxy-2-*epi*-pancratistatin-tetraacetat (318) durch Alonso.<sup>[154]</sup>

Acetonide unter sauren Bedingungen gespalten und das resultierende Tetrol als entsprechendes Peracetat 317 erneut geschützt. Schließlich lieferte eine durch Banwell modifizierte Bischler-Napieralski-Reaktion<sup>[31]</sup>  $(\pm)$ -7-Desoxy-2-*epi*-pancratistatin-tetraacetat (318) mit 96% Ausbeute. Zur biologischen Aktivität von  $(\pm)$ -7-Desoxy-2-*epi*-pancratistatin-tetraacetat (318) wurden keine Angaben veröffentlicht.<sup>[154]</sup>

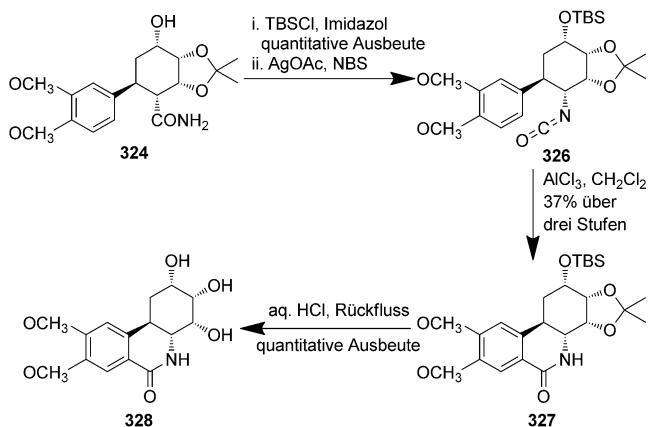
### 3.11. Afarinkia (2007) – A-Ring-Analogon von $(\pm)$ -3,4-Di-*epi*-trans-dihydrolycoricidin (328)

2007 veröffentlichten Afarinkia und Mitarbeiter die Synthese eines A-Ring-Analogs von  $(\pm)$ -3,4-Di-*epi*-trans-dihydrolycoricidin (328).<sup>[155]</sup> Die Autoren nutzten eine Diels-Alder-Reaktion zur Verknüpfung des A-Rings mit dem C-Ring. Erwähnenswert ist, dass Anfang 2007 eine ähnliche Strategie von Cho zur Synthese von (+)-*trans*-Dihydronarciclasin (192) angewendet wurde.<sup>[134]</sup> Der Schlüsselschritt umfasste die Diels-Alder-Reaktion von 319 und 320 unter Bildung der bicyclischen Verbindung 321 (Schema 63). Upjohn-



Schema 63. Synthese des Amids 324 durch Afarinkia.<sup>[155]</sup>

Dihydroxylierung von 321 und anschließendes Schützen des Diols ergaben das Acetonid 322. Durch Debromierung von 322 mit  $Bu_3SnH$  und AIBN erfolgte die glatte Bildung des Lactons 323. Die Öffnung der Lactonfunktionalität wurde mit einer 35%igen wässrigen Ammoniaklösung vollzogen, wodurch die Amide 324 und 325 in 45% bzw. 55% Ausbeute erhalten wurden.



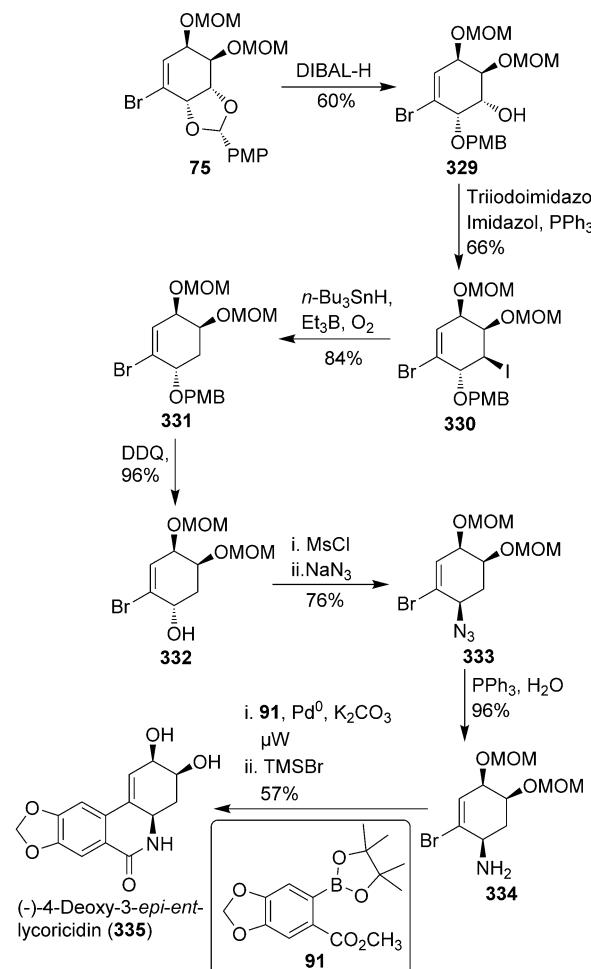
**Schema 64.** Synthese eines A-Ring-Analogons von  $(\pm)$ -3,4-Di-*epi*-*trans*-dihydrolycoricidin (328) durch Afarinkia.<sup>[155]</sup> Man beachte, dass bei den in Lit. [155] genannten Bedingungen das Reagens NBS nicht angegeben war, es aber in der ursprünglichen zitierten Literatur verwendet wurde.

Die Alkoholfunktionalität der Verbindung 324 wurde als TBS-Ether geschützt, und die resultierende Verbindung wurde einer Hofmann-Umlagerung<sup>[176]</sup> mit Silberacetat unter Bildung des Isocyanats 326 unterzogen (Schema 64). Durch Behandlung von 326 mit einer Lewis-Säure ( $\text{AlCl}_3$ ) wurde das Phenanthridongerüst aufgebaut und die Verbindung 327 gebildet. Durch Abspaltung der TBS- und Acetonid-Schutzgruppen unter sauren Bedingungen wurde das A-Ring-Analogon von  $(\pm)$ -3,4-Di-*epi*-*trans*-dihydrolycoricidin (328) erhalten. Zur biologischen Aktivität wurden keine Angaben veröffentlicht.

### 3.12. Banwell (2007) – C-Ring-Analoga von $(-)$ -Lycoricidin (335, 337)

Im Rahmen ihrer Studien zu einer kurzen Synthese von Lycoricidin-Kongeneren veröffentlichten Banwell und Mitarbeiter die Herstellung von zwei Derivaten von Lycoricidin.<sup>[74,89]</sup> Der Schlüsselschritt umfasste eine Suzuki-Kupplung<sup>[177]</sup> des Boronatesters 91 als A-Ring mit dem Vinylbromid 334 als C-Ring und eine nachfolgende Bischler-Napieralski-Reaktion zum Aufbau des B-Rings. Zur Bildung des gewünschten Vinylbromids 334 wurde die Benzyliden-Schutzgruppe von 75 reduktiv abgespalten, wodurch der Alkohol 329 erhalten wurde (Schema 65). Die Umwandlung der Alkoholfunktionalität von 329 zum Iodid wurde gemäß einer veröffentlichten Methode mit Triiimidazol, Imidazol und  $\text{PPh}_3$  vollzogen.<sup>[178]</sup>

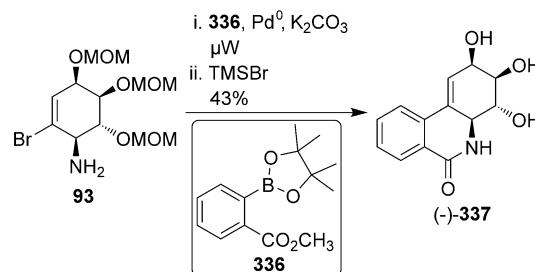
Eine selektive Dehalogenierung von 330 wurde durch die Behandlung mit  $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ ,  $\text{Et}_3\text{B}$  und  $\text{O}_2$  unter Bildung des Vinylbromids 331 erreicht. Der resultierende PMB-Ether von 331 wurde einer oxidativen Spaltung unterzogen, wodurch der Alkohol 332 erhalten wurde. Aktivierung der Alkoholfunktionalität als Mesylat und nachfolgende Substitution mit  $\text{NaN}_3$  führten zum Azid 333. Durch Staudinger-Reduktion der Azidfunktionalität von 333 wurde das Amin 334 gebildet. Schließlich wurden das Vinylbromid 334 und der Boronat-



**Schema 65.** Synthese von  $(-)$ -4-Desoxy-3-epi-ent-lycoricidin (335) durch Banwell.<sup>[74]</sup>

ester 91 einer mikrowellenunterstützten Suzuki-Miyaura-Kupplung unterzogen, die zum Aufbau des Phenanthridon-Kerns führte. Obwohl die Reihenfolge der Reaktionen unklar ist, postulierten die Autoren, dass die Kreuzkupplung der Lactamisierung vorausgeht. Durch Entfernung der MOM-Schutzgruppen mit TMSBr wurde die Zielverbindung  $(-)$ -4-Desoxy-3-*epi*-*ent*-lycoricidin (335) erhalten.

Zur Synthese des 8,9-Didesoxy-Derivats von  $(-)$ -3-*epi*-*ent*-Lycoricidin (337) wurde eine Suzuki-Kupplung des Amins 93 mit dem Boronester 336 durchgeführt (Schema 66).

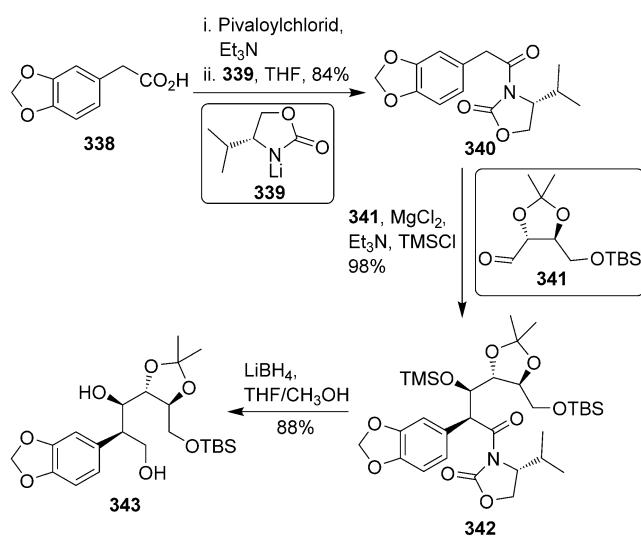


**Schema 66.** Synthese der Verbindung 337 durch Banwell.<sup>[74,89]</sup>

Nach Abspaltung der MOM-Schutzgruppen wurde das Phenanthridon **337** erhalten. Die Kongenere **335** und **337** wurden hinsichtlich ihrer biologischen Aktivität gegen Krebszelllinien bewertet [Haut: A-375, Haut: A-431, Kolon: HCT-15, myeloische Leukämie: K-562, Brust: MDA-MB-231, Lunge: A-549, Teratokarzinom des Ovars: PA-1, Blasenkarzinom: HT-1376, Lunge: HTB-178, Uterussarkom: MES-SA, Leberzellkarzinom: HepG2, Brust: MCF-7, Prostata: DU-145], wobei (+)-Narciclasin (**3**) als Kontrolle diente. Beide Verbindungen zeigten eine um ein oder zwei Größenordnungen geringere Zytotoxizität als die Kontrolle, deshalb wurden sie als inaktiv eingestuft.<sup>[89]</sup>

**3.13. McNulty (2008) – Strukturanaloga von *seco*-Pancratistatin (**348**, **349**)**

Mehrere Derivate der Pancratistatin-Klasse wurden hergestellt, um den besten Kandidaten für eine pharmazeutische Leitverbindung zu finden. Das C1-Benzoat ist das bislang wirksamste Derivat von Pancratistatin gegen Krebs [murine Leukämiezelllinie,  $ED_{50} = 0.0017 \mu\text{g mL}^{-1}$ ].<sup>[16]</sup> Mit Blick auf bekannte pharmakophore Strukturmotive, die für eine hohe Antitumorwirkung erforderlich sind, synthetisierten McNulty und Mitarbeiter *seco*-Derivate und bestimmten deren biologische Aktivität.<sup>[156a]</sup> Die Synthese beginnt mit der Aktivierung von 3,4-Methylendioxyphenylessigsäure (**338**) durch Überführung mit Pivaloylchlorid in ein gemischtes Anhydrid (Schema 67), das mit dem Lithiumsalz von (*R*)-(+)-Oxazolidinon (**339**) unter Bildung des Imids **340** abgefangen wurde.

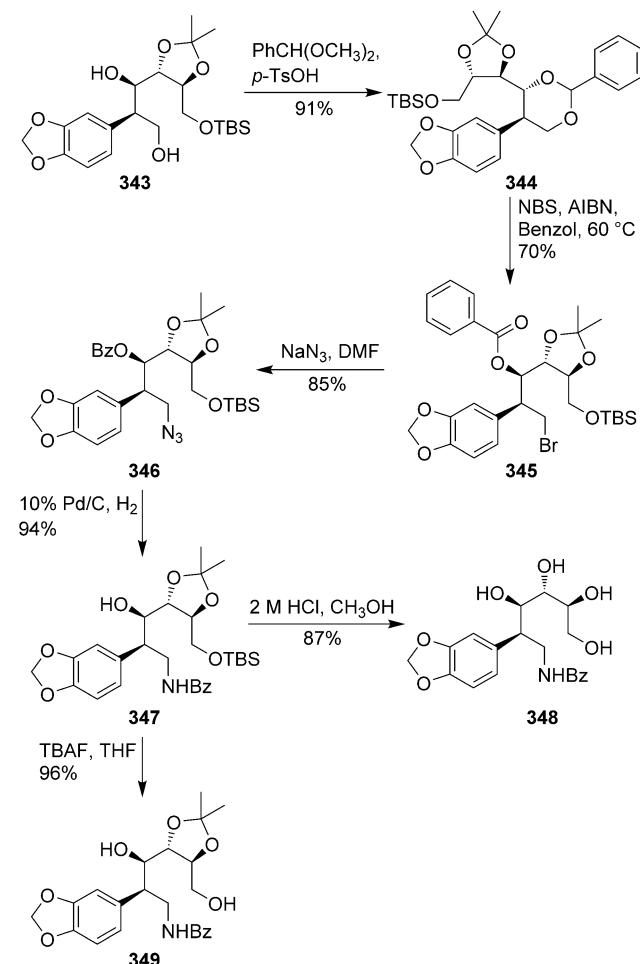


**Schema 67.** Von der Säure **338** ausgehende Synthese des Diols **343** durch McNulty.<sup>[156a]</sup>

Danach wurde eine Evans-Aldolreaktion<sup>[179]</sup> von **340** mit dem von L-Threose abgeleiteten Aldehyd **341** durchgeführt, die das *anti*-Addukt **342** als Hauptdiastereomer lieferte. Das ist der Schlüsselschritt in der Synthese, da der A-Ring (aromatische Einheit) mit einem unvollständigen C-Ring verknüpft wird. Noch wichtiger ist, dass damit die benötigte

Stereochemie am C10b- und C1-Atom erzielt wird. Durch Behandlung von **342** mit Lithiumborhydrid wurden gleichzeitig das Oxazolidinon-Auxiliar und die TMS-Gruppe abgespalten und das Diol **343** gebildet.

Mit Benzaldehyddimethylacetal erfolgte die glatte Umwandlung des 1,3-Diols **343** in die Benzylidenverbindung **344** (Schema 68). Schützen der Diolfunktionalität als Benzyliden-



**Schema 68.** Synthese von *seco*-Analoga von Pancratistatin (**348** und **349**) durch McNulty.<sup>[156a]</sup>

acetal half bei der Bestimmung der absoluten Stereochemie des Moleküls mittels Einkristall-Röntgenbeugung. Außerdem führte die Spaltung der Benzylidenverbindung **344** mit NBS und AIBN zu einer Unterscheidung zwischen primärer und sekundärer Alkoholgruppe und ermöglichte die selektive Bromierung der primären Alkoholgruppe, wodurch die Verbindung **345** gebildet wurde. Durch Ersetzen von Bromid in der Verbindung **345** durch Azid und anschließende Hydrogenolyse des resultierenden Azids **346** wurde der Alkohol **347** gebildet. Es wurde eine intramolekulare *O,N*-Benzoyl-Wanderung beobachtet, die aufgrund einer früheren Arbeit der gleichen Gruppe zu erwarten war.<sup>[121]</sup> Die Entfernung der Acetonidfunktionalität und der TBS-Funktionalität von **347** unter sauren Bedingungen führte zum Tetrahydroxybenz-

amid **348**. Parallel dazu wurde die TBS-Funktionalität von **347** mit TBAF abgespalten, wodurch das Dihydroxybenzamid **349** erhalten wurde. Die verkürzten Derivate **348** und **349** wurden auf ihre Wirksamkeit gegen die humane Brustkrebs-Zelllinie MCF-7 getestet, allerdings zeigten beide keine Aktivität bei den Testkonzentrationen (mittlere wirksame Dosis,  $ED_{50}$ -Wert:  $30 \mu\text{g mL}^{-1}$ ).

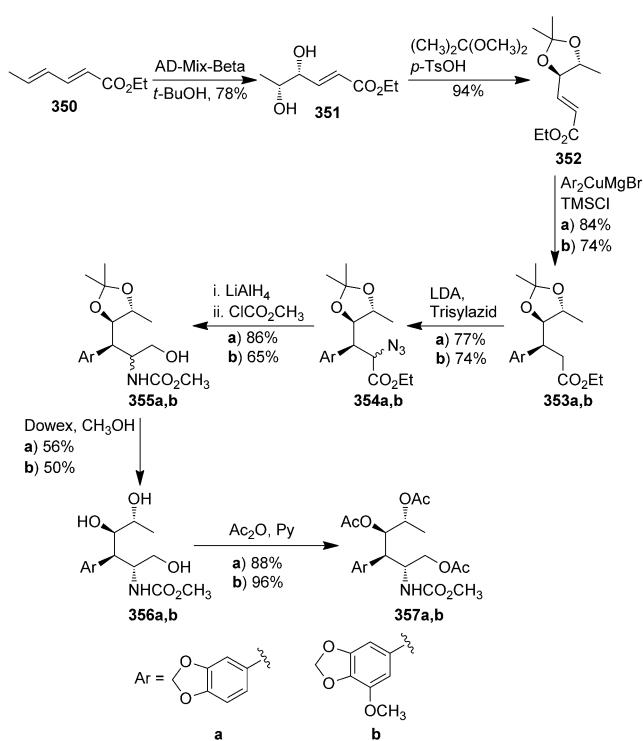
### 3.14. Kornienko (2009) – C-Ring-Analoga von (+)-Pancratistatin (**360a**, **360b**, **361a**)

Da die Synthese von Verbindungen der Pancratistatin-Klasse mit erheblichen Herausforderungen verbunden ist und das Ziel darin bestand, den Pharmakophor dieser Verbindungen zu erkennen, wurden systematische Studien mit einfacheren, verkürzten Derivaten zur Bewertung der biologischen Aktivität durchgeführt.<sup>[120,143,147]</sup> Doch keines dieser Derivate zeigte eine Antitumoraktivität, die mit der von (+)-Narciclasin (**3**), (+)-Pancratistatin (**1**) oder (+)-7-Desoxypancratistatin (**2**) vergleichbar wäre. Tatsächlich erwies sich, dass die Vereinfachung der Strukturen durch die Verringerung der Anzahl der Sauerstoffatome am C-Ring zu einer erheblichen Herabsetzung der Aktivität führt.<sup>[120,147]</sup> Daher synthetisierten Kornienko und Mitarbeiter verkürzte Derivate, die am C-Ring noch mindestens drei Hydroxygruppen aufweisen, während das Kohlenstoffgerüst modifiziert wird.<sup>[157]</sup> Es wurde eine Dihydroxylierung des kommerziell erhältlichen Sorbatesters **350** mit AD-Mix- $\beta$  vollzogen, wodurch das Diol **351** als einziges Enantiomer gebildet wurde (Schema 69). Das Schützen der Diolfunktionalität als

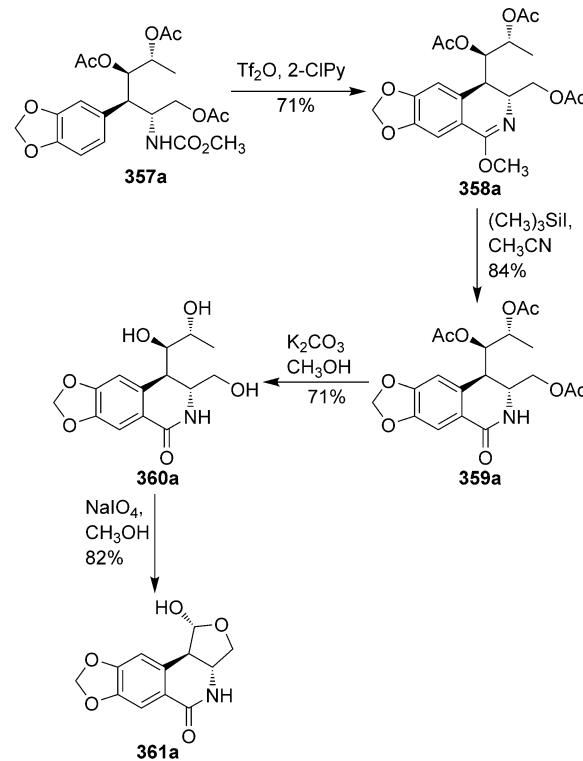
Acetonid führte zur Verbindung **352**. Die Michael-Addition des Arylcuprats (sowohl **a** als auch **b**) an den ungesättigten  $\alpha,\beta$ -Ester **352** verlief mit ausschließlicher *anti*-Selektivität (*anti* zu *syn* > 50:1) unter Bildung der Ester **353**. Die Ester **353a** und **353b** wurden getrennt einer Azidierung durch Behandlung mit LDA und Trisylazid unterzogen. In beiden Fällen wurde *syn*-Selektivität erreicht, mit einem *syn/anti*-Verhältnis von 2.5:1 bei **354a** bzw. 2:1 bei **354b**. Der gleichzeitigen Reduktion der Azid- und Esterfunktionalitäten der Epimerengemische **354a** und **354b** schloss sich die Umwandlung in ähnliche Gemische der Carbamate **355a** und **355b** an. Die Acetonidfunktionalitäten der Gemische **355a** und **355b** wurden jeweils gespalten, und die Rohprodukte wurden gereinigt, wodurch die Hauptepimere **356a** und **356b** in moderater Ausbeute (56% bzw. 50%) isoliert wurden. Durch Schützen der Triole **356a** und **356b** als entsprechende Peracetate wurden die Vorstufen **357a** und **357b** erhalten.

Beim Carbamat **357a** wurde der B-Ring über die durch Banwell modifizierte Bischler-Napieralski-Reaktion<sup>[31]</sup> aufgebaut (Schema 70). Dabei wurde das Imidat **358a** als einziges Regioisomer gebildet. Die Methyletherfunktionalität von **358a** wurde mit TMSI unter Bildung des Amids **359a** gespalten. Die Acetat-Schutzgruppen wurden unter basischen Bedingungen entfernt, wodurch das Triol **360a**, eines der anvisierten verkürzten Derivate, erhalten wurde. Die Diolfunktionalität von **360a** wurde oxidativ gespalten, das führte zu einer Aldehydfunktionalität, die spontan cyclisierte, wodurch das Lactol **361a** als einziges Anomer gebildet wurde.

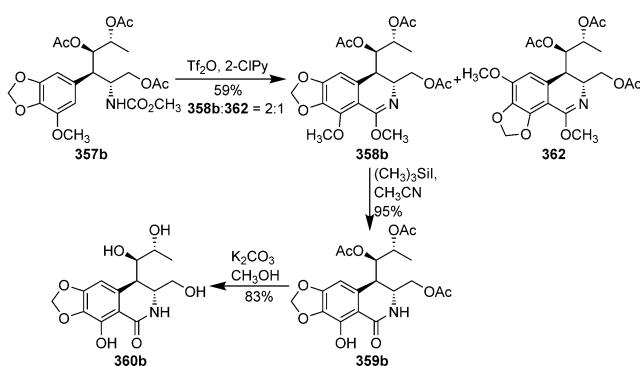
Anders als bei **357a** verlief die Cyclisierung von **357b** über die durch Banwell modifizierte Bischler-Napieralski-



**Schema 69.** Synthese der Vorstufen **357a** und **357b** für die Bischler-Napieralski-Reaktion durch Kornienko.<sup>[157]</sup>



**Schema 70.** Synthese von C-Ring-Analoga von (+)-7-Desoxypancratistatin (**360a**, **361a**) durch Kornienko.<sup>[157]</sup>



**Schema 71.** Synthese eines C-Ring-Analogons von (+)-Pancratistatin (360b) durch Kornienko.<sup>[157]</sup>

Reaktion nicht ausschließlich regioselektiv (Schema 71). Die Produkte dieser Reaktion, die Regiosomere **358b** und **362**, wurden im Verhältnis 2:1 isoliert. Die gleichzeitige Spaltung beider Methyletherfunktionalitäten von **358b** wurde mit TMSI bewirkt, wodurch das Acetat **359b** in hervorragender Ausbeute (95 %) erhalten wurde. Die Entfernung der Acetatschutzgruppen unter basischen Bedingungen lieferte schließlich die Verbindung **360b** als weiteres verkürztes Derivat von Pancratistatin.

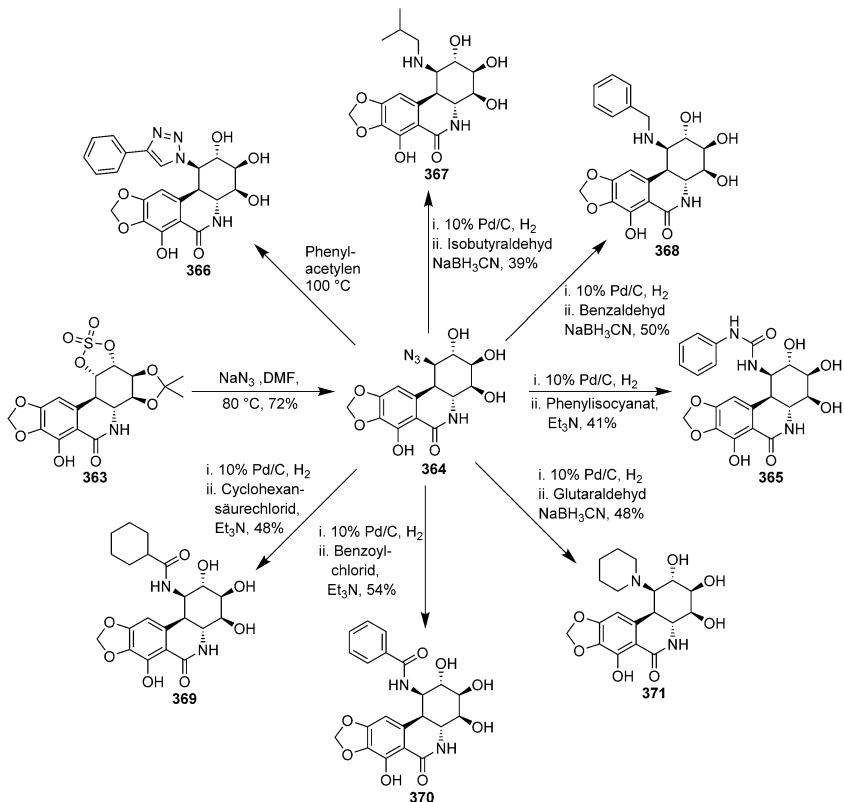
Die Derivate **360a**, **360b** und **361a** wurden hinsichtlich ihrer antiproliferativen Wirkung gegen die humanen Krebszelllinien HeLa und MCF-7/AZ bewertet.<sup>[157]</sup> **360a** und **360b** erwiesen sich als nahezu inaktiv. Von den synthetisierten Verbindungen zeigte das Lactol **361a** bei einer Konzentration von 330  $\mu$ M die höchste Wirksamkeit (Zellviabilität von HeLa: 59 %, Zellviabilität von MCF-7/AZ: 48 %), die jedoch im Vergleich zur Kontrolle (+)-Narciclasin (**3**) (Zellviabilität von HeLa: 6 %, Zellviabilität von MCF-7/AZ: 8 %) immer noch viel geringer war.

### 3.15. Marion (2009) – C1-Analoga von (+)-Pancratistatin (266–271 und andere Verbindungen)

(+)-Narciclasin (**3**) und das hydratisierte Derivat (+)-Pancratistatin (**1**) haben zwar mit die höchste Antitumoraktivität innerhalb der Amaryllidaceae-Familie, sie weisen aber oft eine geringe Löslichkeit in wässrigen Lösungsmitteln oder pharmazeutisch verträglichen Medien auf. 2009 synthetisierte Marion C1-Aza-Derivate von Pancratistatin, um die Löslichkeit unter Beibehaltung oder Erhöhung der biologischen Aktivität zu verbessern.<sup>[158]</sup> Die Derivate wurden ausgehend vom Azid **364** durch divergente Synthese hergestellt (Schema 72). Die Azidfunktionalität wurde durch eine ein-

fache S<sub>N</sub>2-Reaktion von NaN<sub>3</sub> mit dem cyclischen Sulfat **363**, einem Zwischenprodukt in der Synthese von (+)-Pancratistatin (**1**) durch Pettit,<sup>[16]</sup> am C1-Atom eingeführt. Danach wurde die Verbindung **364** in 35 Derivate überführt, von denen einige repräsentative Beispiele dargestellt sind (Schema 72). Die Azidfunktionalität von **364** wurde durch Hydrogenolyse reduziert, und das resultierende Amin wurde mit Phenylisocyanat zur Verbindung **365** umgesetzt, während eine Cycloaddition zwischen Phenylacetylen und **364** zum Triazol **366** führte.

Die am häufigsten angewendete Strategie umfasste die Reduktion der Azidfunktionalität und die anschließende Derivatisierung des Amins entweder durch Acylierung oder durch reduktive Aminierung mit einem Aldehyd. Die Verbindungen **367**, **368** und **371** wurden durch reduktive Aminierung mit den entsprechenden Aldehyden in Gegenwart von Natriumcyanoborhydrid hergestellt, während die Amide **369** und **370** durch Acylierung synthetisiert wurden. Die Autoren bewerteten die biologische Aktivität aller 35 C1-Aza-Derivate. Die Verbindung **370** zeigte die höchste Wirksamkeit gegen die Zelllinien A-549 (Lunge) und HCT-116 (Kolon), mit einem IC<sub>50</sub>-Wert von 8.7 nm bzw. 4.7 nm. Außerdem hatte das Benzamid **370** eine fünfmal höhere Wirksamkeit als (+)-Narciclasin (**3**). Dies korreliert direkt mit den von Pettit erhaltenen Ergebnissen,<sup>[16]</sup> die zeigen, dass eine Benzoylesterfunktionalität am C1-Atom ebenfalls die biologische Aktivität gegenüber der Stammverbindung (+)-Pancratistatin (**1**) erhöht. Darüber hinaus wurde gefunden, dass die Löslichkeit von **370** in einer Pufferlösung mit einem pH-

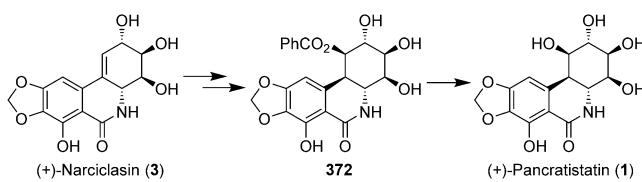


**Schema 72.** Synthese von C1-Analoga von (+)-Pancratistatin (**1**) durch Marion.<sup>[158]</sup>

Wert von 7.2 doppelt so hoch wie die von (+)-Pancratistatin (**1**) ist.

**3.16. Hudlicky (2010) – C1-Homologe von (+)-7-Desoxypancratistatin (**374**, **375**, **377** und **378**)**

Versuche von Hudlicky und Mitarbeitern zur Identifizierung von Analoga der natürlichen Inhaltsstoffe der Amaryllisgewächse (Amaryllidaceae), die unter Beibehaltung oder Erhöhung der biologischen Aktivität eine bessere Löslichkeit und Bioverfügbarkeit aufweisen, führten zur Synthese einer Vielzahl dieser Analoga.<sup>[52, 60, 71b, 147, 149, 151, 159, 162, 163]</sup> 2010 wurde dieses Forschungsprogramm auf die Synthese von C1-Homologen von (+)-7-Desoxypancratistatin (**374**, **375**, **377** und **378**) ausgedehnt (Schema 74 und 75).<sup>[52]</sup> Diese Arbeiten stützten sich auf den Nachweis des Benzoats **372** (Schema 73)

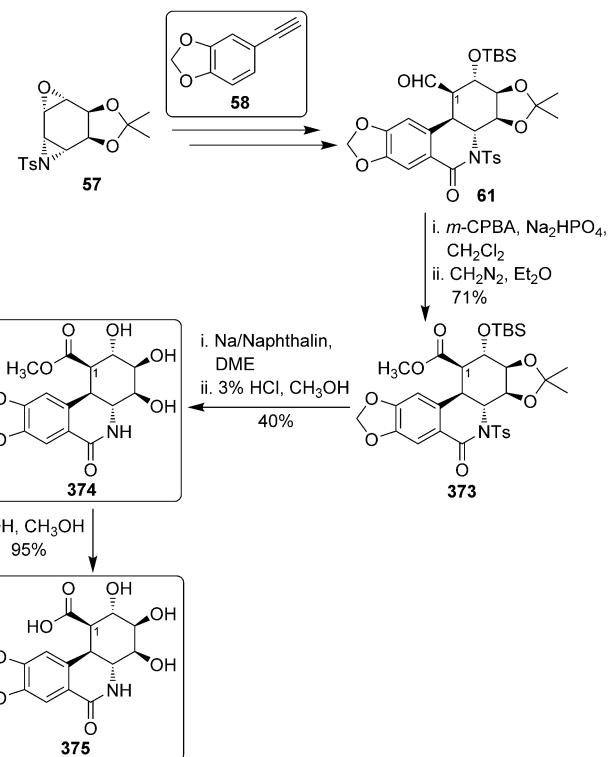


**Schema 73.** Herstellung der Verbindung **372** durch Pettit im Verlauf einer Semisynthese von (+)-Pancratistatin (**1**).<sup>[16]</sup>

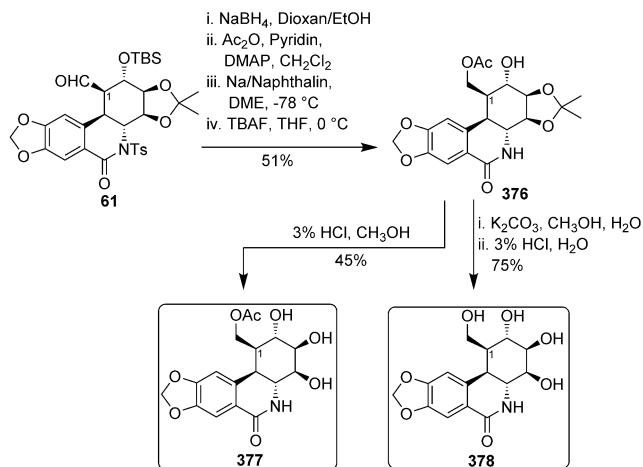
durch Pettit.<sup>[16]</sup> Diese Verbindung wurde im Verlauf einer Semisynthese von (+)-Pancratistatin (**1**) gebildet, und es zeigte sich, dass sie eine hohe biologische Aktivität gegen verschiedene Krebszelllinien besitzt, insbesondere gegen die murine Leukämiezelllinie ( $ED_{50} = 0.0017 \mu\text{g mL}^{-1}$ ). Der Grad der Aktivität ist damit höher als der von Pancratistatin (**1**) ( $ED_{50} = 0.032 \mu\text{g mL}^{-1}$ ) und Narciclasin (**3**) ( $ED_{50} = 0.0044 \mu\text{g mL}^{-1}$ ).<sup>[16]</sup> In diesen Arbeiten wurde festgestellt, dass die Umgebung des C1-Atoms eine günstige und wahrscheinlich die einzige Region für die Derivatisierung der Amaryllidaceae-Analoga ist.<sup>[16]</sup>

Die Synthese von C1-Analoga von (+)-7-Desoxypancratistatin beruhte auf der Strategie, die Hudlicky bei der Herstellung der natürlichen Verbindung nutzte.<sup>[52]</sup> Wie bereits erörtert (siehe Abschnitt 2.2.2, Schema 12), führten die Verknüpfung des Aziridins **57** mit dem Arylacetylen **58** und eine sich anschließende Reihe von Umwandlungen zum Aldehyd **61** (Schema 74), der als gemeinsames Zwischenprodukt für den Zugang zu verschiedenen C1-Analoga von (+)-7-Desoxypancratistatin genutzt wurde.<sup>[52]</sup> Um zum C1-Säure-Analogon und zum C1-Methylester-Analogon zu gelangen, wurde der Aldehyd **61** einer Oxidation mit gepufferter *m*-CPBA unterzogen, der eine Veresterung mit Diazomethan unter Bildung des Esters **373** folgte. Durch Entfernung aller Schutzgruppen wurde das gewünschte C1-Ester-Analogon **374** erhalten. Die Hydrolyse der Estereinheit unter milden Bedingungen lieferte das entsprechende C1-Säure-Analogon **375**.

Der Aldehyd **61** wurde auch in der Synthese des C1-Acetoxymethylen-Analogons **377** und des C1-Hydroxymethylen-Analogons **378** eingesetzt (Schema 75). Der Reduktion des Aldehyds **61** mit Natriumborhydrid schlossen sich Acetylierung und Abspaltung der Tosyl- und Silyl-Schutzgruppe an, wodurch das Acetat **376** erhalten wurde. Die vollständige Hydrolyse des Acetats **376** lieferte das gewünschte Hydroxymethylen-Analogon **378**, während die säurekatalysierte Spaltung des Acetonids zum gewünschten Acetoxymethylen-Analogon **377** führte.



**Schema 74.** Synthese eines C1-Ester-Analogons und eines C1-Säure-Analogons von (+)-7-Desoxypancratistatin (**374** und **375**) durch Hudlicky.<sup>[52]</sup>



**Schema 75.** Synthese eines C1-Acetoxymethylen-Analogons und eines C1-Hydroxymethylen-Analogons von (+)-7-Desoxypancratistatin (**377** und **378**) durch Hudlicky.<sup>[52]</sup>

thylen-Analogons **378** eingesetzt (Schema 75). Der Reduktion des Aldehyds **61** mit Natriumborhydrid schlossen sich Acetylierung und Abspaltung der Tosyl- und Silyl-Schutzgruppe an, wodurch das Acetat **376** erhalten wurde. Die vollständige Hydrolyse des Acetats **376** lieferte das gewünschte Hydroxymethylen-Analogon **378**, während die säurekatalysierte Spaltung des Acetonids zum gewünschten Acetoxymethylen-Analogon **377** führte.

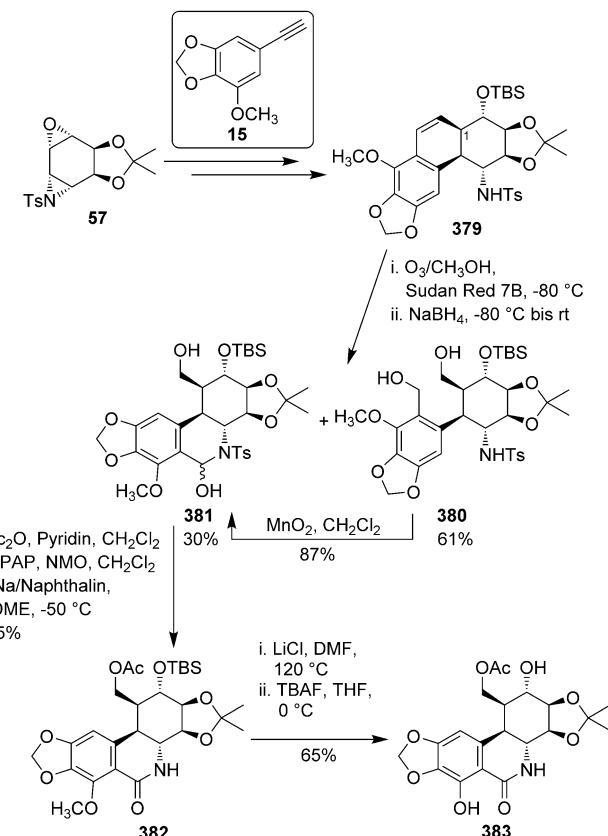
Die Analoga **374**, **375**, **377** und **378** wurden hinsichtlich ihrer Antitumorwirkung bewertet, wobei sich das Ester-Analogon **374** und das Säure-Analogon **375** als inaktiv erwiesen. Das Acetoxymethylen-Analogon **377** und das Hydroxymethylen-Analogon **378** zeigten jedoch eine brauchbare biologische Aktivität bei Tests gegen sechs Krebszelllinien (Pankreas: BxPC-3, Brust: MCF-7, Lunge (NSC): NCI-H460, Prostata DU-145, Leukämie: Jurkat, Neuroblastom: SH-SY5Y) [377, ED<sub>50</sub> in  $\mu\text{g mL}^{-1}$ : Pankreas (0.11), Brust (0.29), Lunge (0.11), Prostata (0.37), Leukämie (0.183), Neuroblastom (0.183); **378**, ED<sub>50</sub> in  $\mu\text{g mL}^{-1}$ : Pankreas (0.19), Brust (0.65), Lunge (0.09), Prostata (0.26), Leukämie (1.615), Neuroblastom (1.615)], obwohl die Wirksamkeit geringer war als die von (+)-Pancreatistatin (**1**) und (+)-Narciclasin (**3**).<sup>[52]</sup> Die Wirksamkeit der Analoga **377** und **378** war gleich der oder größer als die Wirksamkeit von natürlichem (+)-7-Desoxypancreatistatin (**2**), was den positiven Effekt der Derivatisierung am C1-Atom belegt.<sup>[52]</sup>

### 3.17. Hudlicky (2011) – C1-Homologe von (+)-Pancreatistatin (384–386)

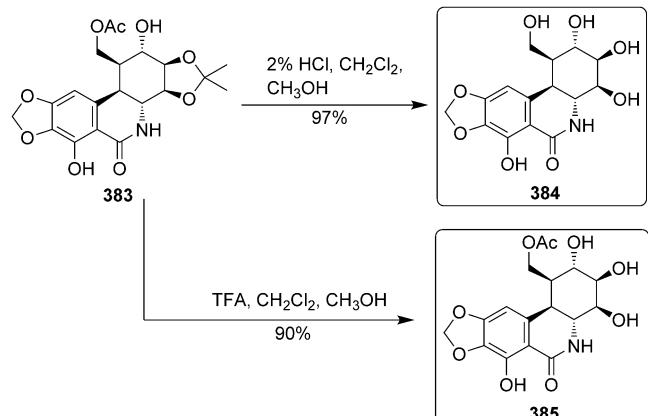
Da gefunden wurde, dass die C1-Analoga von 7-Desoxypancreatistatin eine moderate Wirksamkeit aufweisen, erschien es logisch, die Arbeiten mit den entsprechenden Verbindungen mit einer Hydroxygruppe am C7-Atom fortzusetzen. Die erkannte Bedeutung der Hydroxyfunktionalität am C7-Atom für die Beibehaltung der biologischen Aktivität von Amaryllidaceae-Alkaloiden<sup>[52]</sup> veranlasste Hudlicky und Mitarbeiter zur Entwicklung von C1-Analoga von Pancreatistatin.<sup>[159]</sup> Die Synthese von C1-Analoga von Pancreatistatin stützte sich auf eine ähnliche Strategie wie sie in der Synthese von C1-Analoga von 7-Desoxypancreatistatin und (+)-7-Desoxypancreatistatin (**2**) angewendet wurde.<sup>[52, 159]</sup> Die Verknüpfung des Arylacetylen-Fragments **15** (mit einer Methoxygruppe am C7-Atom) mit dem Aziridin **57** und eine nachfolgende Reihe von vorher erläuterten Umwandlungen führten zum Alken **379** (Schema 76). **379** wurde einer oxidativen Spaltung und einer anschließenden Rezyklisierung unterzogen, wodurch das Halbamin **381** gebildet wurde, das das komplexe Gerüst des Naturstoffs besitzt. Danach wurde die Alkoholgruppe von **381** acetyliert, gefolgt von der Oxidation des Halbaminals und einer reduktiven Detosylierung zum Amid **382**. Anschließend wurde das gemeinsame Zwischenprodukt für die Synthese von C1-Analoga des Pancreatistatins, der Alkohol **383**, durch Demethylierung mittels einer modifizierten Methode von Trost<sup>[12]</sup> und Abspaltung der Silyl-Schutzgruppe aus dem Amid **382** hergestellt.

Der Alkohol **383** wurde in das C1-Hydroxymethylen-Analogon von Pancreatistatin (**384**) durch partielles Entschützen mit HCl und Methanol sowie in das C1-Acetoxymethylen-Analogon von Pancreatistatin (**385**) durch partielles Entschützen mit TFA überführt (Schema 77).

Die Analoga **384** und **385** wurden gemeinsam mit C1-Analoga von 7-Desoxypancreatistatin (**377** und **378**) auf ihre antiproliferative Wirkung gegen vier Krebszelllinien getestet (Pankreas: CRL-1687/BxPC-3, Prostata: HTB-81/DU-145, Lunge: HTB-177/NCI-H460, Brust: HTB-22/MCF-7). Er-



**Schema 76.** Herstellung des Alkohols **383**, eines gemeinsamen Zwischenprodukts für die Synthese von C1-Analoga von Pancreatistatin, durch Hudlicky.<sup>[159]</sup>

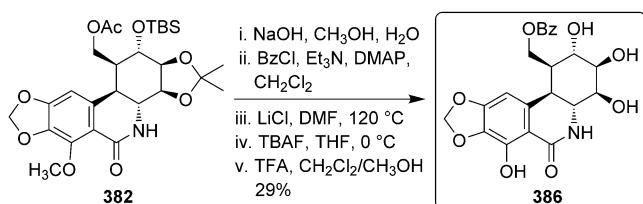


**Schema 77.** Synthese eines C1-Hydroxymethylen-Analogons und eines C1-Acetoxymethylen-Analogons von Pancreatistatin (**384** und **385**) durch Hudlicky.<sup>[159]</sup>

wartungsgemäß zeigten die C1-Analoga von Pancreatistatin eine höhere Wirksamkeit als die C1-Analoga von 7-Desoxypancreatistatin [**384**: Pankreas (0.22  $\mu\text{M}$ ), Prostata (0.09  $\mu\text{M}$ ), Lunge (0.09  $\mu\text{M}$ ), Brust (0.24  $\mu\text{M}$ ); **385**: Pankreas (0.07  $\mu\text{M}$ ), Prostata (0.06  $\mu\text{M}$ ), Lunge (0.07  $\mu\text{M}$ ), Brust (0.52  $\mu\text{M}$ ) (die Werte entsprechen der halbmaximalen Hemmkonzentration IC<sub>50</sub>)], was wiederum die Bedeutung der Hydroxygruppe am C7-Atom für die Wirksamkeit gegen Krebs bestätigt.<sup>[159]</sup> Das

C1-Acetoxymethylen-Derivat **385** zeigte gegen die Pankreaskrebszelllinie (0.07  $\mu\text{M}$ ), die Lungenkrebszelllinie (0.07  $\mu\text{M}$ ) und die Prostatakrebszelllinie (0.06  $\mu\text{M}$ ) die höchste Wirksamkeit, wobei der Grad der Aktivität von (+)-Narciclasin (**3**) [ $\text{IC}_{50}$ -Werte, Pankreas (0.05  $\mu\text{M}$ ), Lunge (0.04  $\mu\text{M}$ ), Prostata (0.05  $\mu\text{M}$ ), Brust (0.04  $\mu\text{M}$ )] erreicht wurde. Diese Ergebnisse stehen in Einklang mit der Beobachtung von Pettit, dass ein hydrophober Substituent an der C1-Position nicht die Wirksamkeit der Verbindung herabsetzt, sondern sie sogar noch erhöhen kann.<sup>[16]</sup>

Das C1-Acetoxymethylen-Derivat von Pancratistatin (**385**) erwies sich als wirksamstes nichtnatürliche Analogon von Amaryllidaceae-Alkaloiden unter den bis zu diesem Zeitpunkt von Hudlicky und Mitarbeitern hergestellten Analoga, und diese Arbeiten wurden 2012 auf die Synthese des C1-Benzoat-Analogons **386** ausgedehnt.<sup>[159b]</sup> Diese Verbindung wurde wegen ihrer Ähnlichkeit mit der Verbindung **372** (Schema 73), für die eine höhere Wirksamkeit gegen Krebszelllinien als die von (+)-Pancratistatin (**1**) und (+)-Narciclasin (**3**) nachgewiesen wurde, als potenzielles Ziel identifiziert.<sup>[16]</sup> Das C1-Benzoat-Analogon **386** wurde über einen ähnlichen Syntheseweg wie das C1-Acetoxymethylen-Analogon und das C1-Hydroxymethylen-Analogon synthetisiert (Schema 78). Das vollständig geschützte Zwischen-



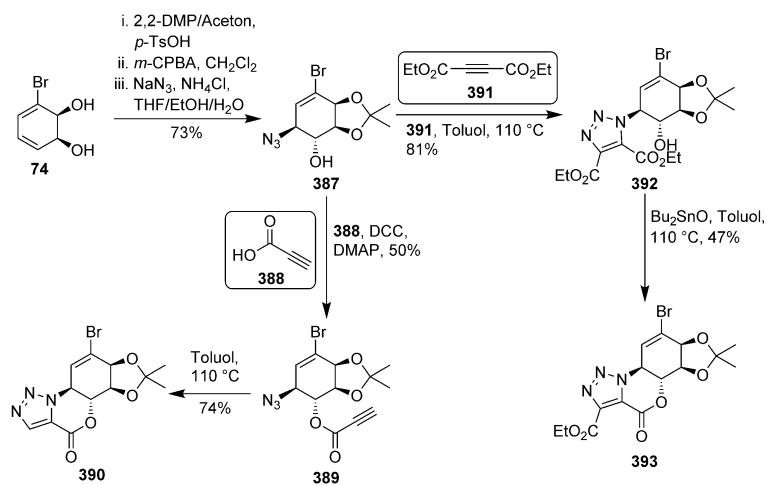
**Schema 78.** Synthese eines C1-Benzoxymethylen-Analogons von Pancratistatin (**386**) durch Hudlicky.<sup>[159b]</sup>

produkt, das Acetat **382**, wurde einer basischen Hydrolyse unterzogen, der sich eine Benzoylierung und eine Reihe von Entschützungsschritten anschlossen, wodurch das C1-Benzoxymethylen-Analogon von Pancratistatin (**386**) erhalten wurde.

Danach wurde das C1-Benzoxymethylen-Analogon von Pancratistatin (**386**) auf seine antiproliferative Wirkung getestet und zeigte von allen getesteten nichtnatürlichen Analoga die höchste Wirksamkeit gegen Krebs [ $\text{IC}_{50}$  für **386**: Pankreas BxPC-3 (0.01  $\mu\text{M}$ ), Prostata DU-145 (0.01  $\mu\text{M}$ ), Lunge NCI-H460 (0.03  $\mu\text{M}$ ), Brust MCF-7 (0.08  $\mu\text{M}$ )], wobei die Wirksamkeit gegen die Pankreaskrebszelllinie und die Prostatakrebszelllinie drei- bis fünfmal höher war als die von Narciclasin (**3**) [ $\text{IC}_{50}$ : Pankreas BxPC-3 (0.05  $\mu\text{M}$ ), Prostata DU-145 (0.03  $\mu\text{M}$ ), Lunge NCI-H460 (0.05  $\mu\text{M}$ ), Brust MCF-7 (0.06  $\mu\text{M}$ )].<sup>[159b]</sup> Auch diese Ergebnisse veranschaulichen den potenziellen positiven Effekt der Substitution am C1-Atom von nichtnatürlichen Analoga von Amaryllidaceae-Alkaloiden.

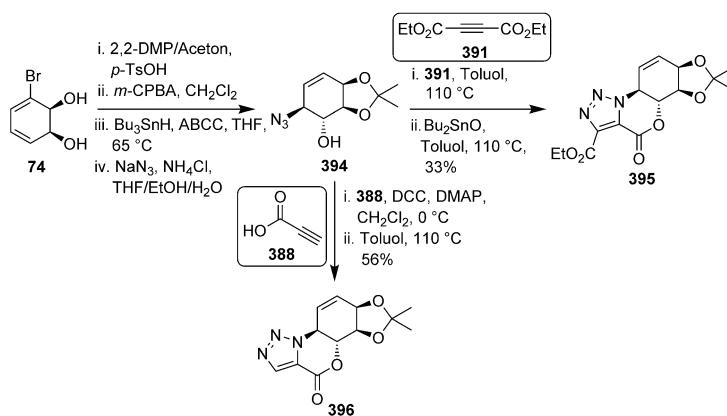
### 3.18. Gonzalez (2011) – A-Ring-Analoga von (+)-Pancratistatin (**395**, **396**)

Nach vorherigen Arbeiten zur Triazolsynthese mittels Huisgen-Reaktion<sup>[180,181]</sup> entwickelten Gonzalez und Mitarbeiter nichtnatürliche Analoga von Pancratistatin bzw. 7-Desoxypancratistatin (**395** und **396**) basierend auf dem Konzept, dass die aromatische Triazolfunktionalität als Ersatz für den aromatischen A-Ring dienen kann, wobei die Estereinheit des Analogons **395** die Hydroxyfunktionalität am C7-Atom von Pancratistatin nachahmen könnte (möglicherweise durch Hydrolyse zur entsprechenden Säure).<sup>[160]</sup> Obwohl die Triazolfunktionalität aromatisch ist, unterscheidet sich der A-Ring der Analoga **395** und **396** erheblich vom A-Ring der natürlichen Verbindungen, und es ist schwierig herauszufinden, wie die Funktionalität dieser entwickelten Analoga die der natürlichen Verbindungen wirksam nachahmen könnte. Ähnlich wie in den Synthesen von Hudlicky<sup>[11,42,45,47,49,52,60,71,81,144,147,149,151,159,162,163]</sup> und Banwell<sup>[31a,70,74,89]</sup> wurde für den Zugang zu den Analoga **395** und **396** der enzymatische Metabolit von Brombenzol, das Diol **74**, als Ausgangsstoff eingesetzt.<sup>[57]</sup> Zwei Wege wurden für die Herstellung der Analoga **395** und **396** konzipiert, bei beiden diente das Azid **387** als Zwischenprodukt. Das Diol **74** wurde als Acetonid geschützt, bevor es der Epoxidierung und Epoxidöffnung mit Natriumazid unterzogen wurde (Schema 79). Eine Strategie unter Anwendung einer intramolekularen Cycloaddition wurde genutzt, um das Vinylbromid **390** aufzubauen, sie umfasste die Veresterung des Alkohols **387** mit Propiolsäure (**388**) und das anschließende Erwärmen des gebildeten Esters **389** in Toluol unter Bildung der Verbindung **390**. Um das Vinylbromid **393** zu synthetisieren, wurde eine intermolekulare Cycloaddition zwischen dem Azid **387** und Diethylacetylendicarboxylat (**391**) genutzt, die zum Triazol **392** führte. Der Aufbau des B-Rings erforderte eine intramolekulare Umesterung des Triazols **392**, die über die Bildung eines Stannylderivats, das bekanntlich die Nukleophilie des relevanten Sauerstoffs erhöht, vollzogen wurde,<sup>[182]</sup> wodurch die glatte Bildung des bromierten Analogons **393** erreicht wurde.



**Schema 79.** Synthese der bromierten Analoga von Amaryllidaceae-Alkaloiden (**390**) und (**393**) durch Gonzalez.<sup>[160]</sup>

Die vorliegenden bromierten Analoga **390** und **393** mussten nur noch debromiert werden, um die gewünschten Analoga **395** und **396** zu erhalten. Allerdings scheiterten alle Versuche der Debromierung sowohl von **390** und **393** als auch des Azids **387**. Um dieses Problem zu lösen, wurde eine Debromierung in der Anfangsphase angewendet (Schema 80). Der Einsatz eines neuen gemeinsamen Zwischenprodukts, des Olefins **394**, ermöglichte die Synthese der gewünschten Analoga **395** und **396**, die nicht zu den Diolen entschützt wurden. Zur biologischen Aktivität dieser Verbindungen wurden keine Angaben veröffentlicht.



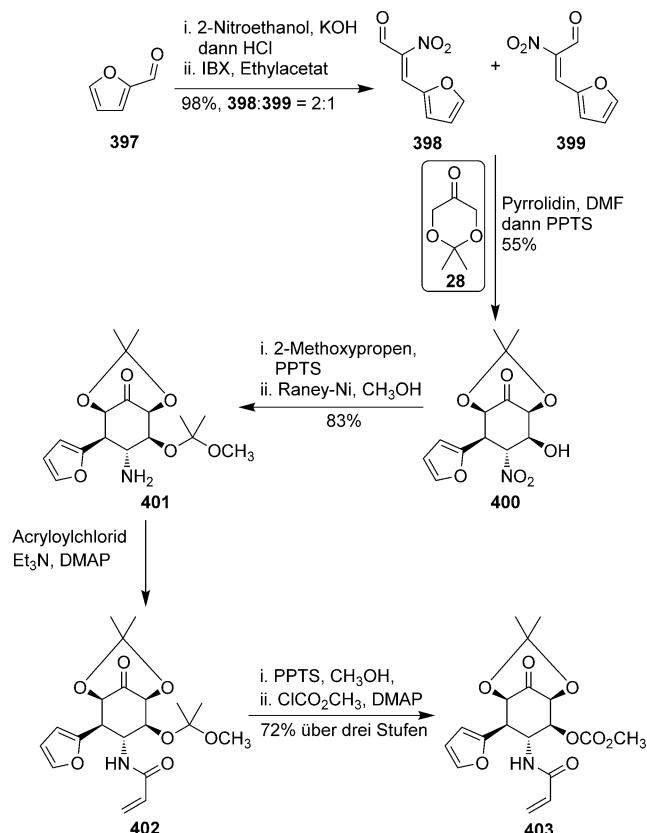
**Schema 80.** Synthese eines Analogs von Pancratistatin (**395**) und eines Analogs von 7-Desoxypancratistatin (**396**) durch Gonzalez.<sup>[160]</sup>

### 3.19. Alonso (2013) – ( $\pm$ )-7,9-Didesoxypancratistatin (**407**)

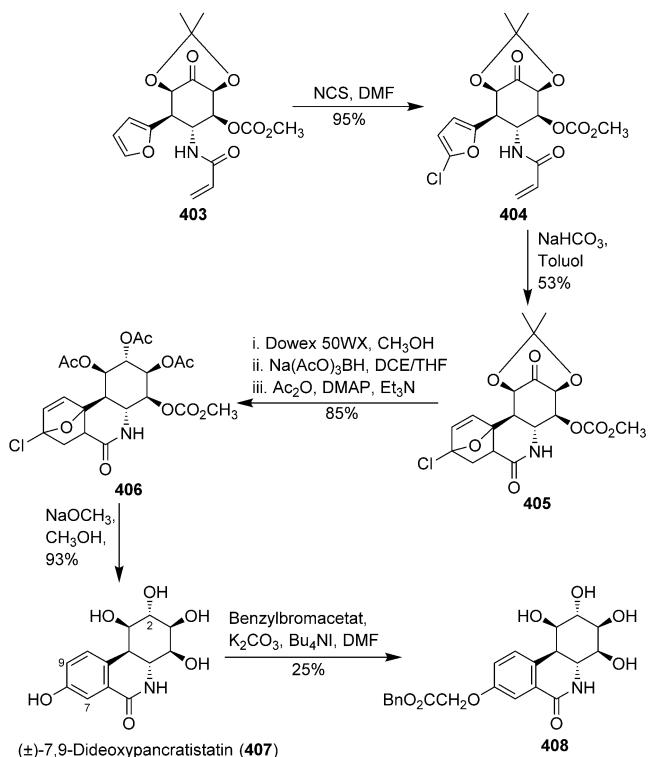
Weiter vorn in diesem Abschnitt wurde eine Reihe von Synthesen behandelt, die auf die Verkürzung oder Modifizierung von C-Ring-Funktionalitäten gerichtet waren, womit versucht wurde, die Wirksamkeit natürlicher Isomere zu erhöhen. Allerdings führte keine dieser Methoden zu aussichtsreichen Ergebnissen, mit Ausnahme der Synthesen von C1-Analoga durch Pettit<sup>[16]</sup> und Hudlicky.<sup>[159]</sup> Außerdem wurde die Funktion des A-Rings im Pharmakophor nicht untersucht. 2004 synthetisierten Hudlicky und Mitarbeiter am A-Ring modifizierte Analoga von 7,8-Didesoxypancratistatin.<sup>[147]</sup> Es wurde gefunden, dass diese Modifizierung die Wirksamkeit von 7,8-Didesoxypancratistatin (**2**) auf ein Zehntel herabsetzt [ $\text{IC}_{50}$ -Werte in  $\mu\text{g mL}^{-1}$ ; murine Zelllinie P388 (4.3), Pankreas: BxPC-3 (4.9), Brust: MCF-7 (4.4), ZNS: SF-268 (3.3), Lunge: NCI-H460 (2.8), Kolo KM20L2 (3.6), Prostata: DU-145 (2.6)]. Um auch den Einfluss des Sauerstoffs am C9-Atom auf die biologische Aktivität von 7-Desoxypancratistatin (**2**) zu untersuchen, synthetisierten Alonso und Mitarbeiter ( $\pm$ )-7,9-Didesoxypancratistatin (**407**).<sup>[161]</sup> Die Autoren nutzten eine Abfolge aus Diels-Alder-Reaktion und Aromatisierung zum Aufbau des aromatischen 7,9-Didesoxy-Kerns. Die Synthese begann mit einer Henry-Reaktion von Furfural (**397**) mit 2-Nitroethanol, der sich eine Oxidation mit IBX anschloss, wodurch ein Gemisch der geometrischen Isomere **398** und **399** im Verhältnis 2:1 erhalten wurde

(Schema 81). Das Gemisch aus *trans*-Aldehyd **398** und *cis*-Aldehyd **399** wurde mit dem Keton **28** in Gegenwart von Pyrrolidin behandelt, um das gewünschte Keton **400** zu isolieren. Es wird angenommen, dass die Verbindung **28** mit dem Aldehyd **398** nacheinander eine Michael-Addition und eine Aldolreaktion eingeht. Die Alkoholfunktionalität von **400** wurde mit 2-Methoxypropen als gemischtes Ketal geschützt, und die Nitrogruppe wurde mit Raney-Nickel unter Bildung des Amins **401** reduziert. Durch Behandlung von **401** mit Acryloylchlorid,  $\text{Et}_3\text{N}$  und DMAP wurde das Amid **402** erhalten. Das gemischte Ketal der Verbindung **402** wurde unter sauren Bedingungen gespalten und die sich ergebende Alkoholgruppe zur Bildung des Methylcarbonats **403** geschützt.

In der nächsten Synthesestufe wurde das Carbonat **403** mit NCS in DMF behandelt, wodurch die Chlorierung am  $\alpha$ -Kohlenstoffatom des Furanrings bewirkt wurde, die zum Chlorfuran **404** führte (Schema 82). Im folgenden Schritt lieferte eine Diels-Alder-Reaktion des Acrylamids **404** unter basischen Bedingungen das Phenanthridon **405**. Danach wurde ausgehend von **405** eine dreistufige Sequenz angewendet, die die Spaltung des Acetonids, die Reduktion des Ketons und die Acetylierung des resultierenden Triols umfasste, wodurch das Phenanthridon **406** in 85% Ausbeute erhalten wurde. Schließlich wurden die Aromatisierung des A-Rings und die Abspaltung der Schutzgruppen der Alkoholfunktio-



**Schema 81.** Synthese des Carbonats **403** durch Alonso.<sup>[161]</sup>

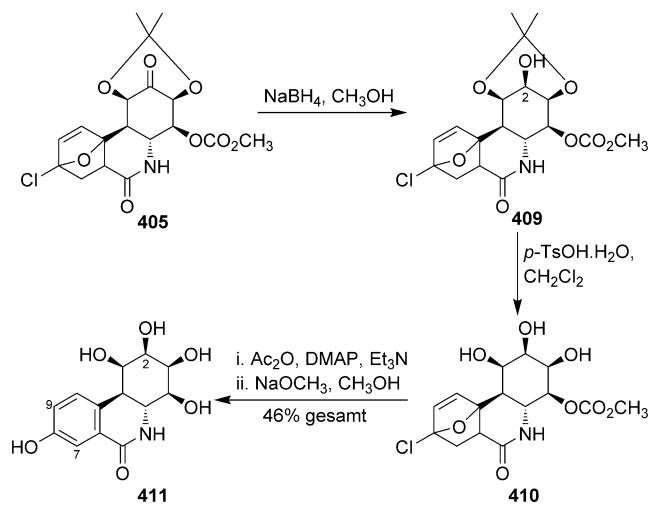


**Schema 82.** Vom Carbonat **403** ausgehende Synthese von (±)-7,9-Didesoxypancratistatin (**407**) durch Alonso.<sup>[161]</sup>

nalitäten in einem Schritt durch die Behandlung von **406** mit NaOCH<sub>3</sub> in Methanol vollzogen und (±)-7,9-Didesoxypancratistatin (**407**) erhalten. Die phenolische Hydroxygruppe von (±)-7,9-Didesoxypancratistatin (**407**) wurde später mit Benzylbromacetat und K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> unter Bildung der Verbindung **408** geschützt.

Außerdem wurde das C2-Epimer von (±)-7,9-Didesoxypancratistatin (**407**) für die Bewertung der biologischen Aktivität hergestellt. Dazu wurde die Ketonfunktionalität des Phenanthridons **405** mit Natriumborhydrid reduziert, wodurch der β-Alkohol **409** erhalten wurde (Schema 83). Durch Behandlung von **409** mit *p*-TsOH wurde die Acetonid-Schutzgruppe unter Bildung des Triols **410** entfernt. Schützen des Triols als Peracetat und nachfolgende Aromatisierung und Entschützung lieferten (±)-2-*epi*-7,9-Didesoxypancratistatin (**411**) mit 46% Gesamtausbeute.

Tests der Verbindungen **407**, **408** und **411** auf ihre antiproliferative Wirkung gegen die Lungenkrebszelllinie NCI-H460 ergaben, dass die Entfernung der Hydroxygruppe am C9-Atom eine erhebliche Abnahme der biologischen Aktivität (IC<sub>50</sub> > 30 µg mL<sup>-1</sup> für **407**, **408** und **411**) gegenüber 7-Desoxypancratistatin (**2**) (IC<sub>50</sub> = 1.57 µg mL<sup>-1</sup>) zur Folge hatte.<sup>[161]</sup> Interessanterweise zeigte das Benzylacetat-Analogon **408** unter den getesteten Analoga die höchste wachstumshemmende Wirkung (7% Wachstumshemmung bei 100 µM gegen die Lungenkrebszelllinie NCI-H460).

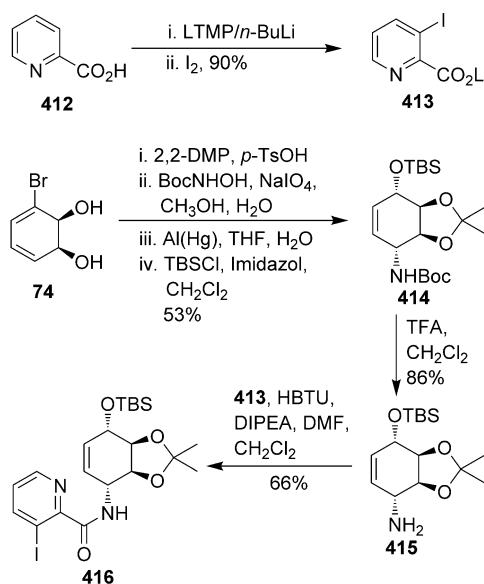


**Schema 83.** Synthese von (±)-2-*epi*-7,9-Didesoxypancratistatin (**411**) durch Alonso.<sup>[161]</sup>

### 3.20. Hudlicky (2014) – 7-Azanornarciclasin und das entsprechende N-Oxid (418, 419)

Die meisten Forschungsarbeiten zu nichtnatürlichen Analoga von Inhaltsstoffen der Amaryllisgewächse (Amaryllidaceae) waren auf die Analoga von Pancratistatin (**1**) und 7-Desoxypancratistatin (**2**) gerichtet, wie aus Tabelle 8 ersichtlich ist. Nur wenige Modifizierungen der Funktionalität am aromatischen A-Ring wurden beschrieben.<sup>[41, 59, 147, 149, 151, 162]</sup> Es gibt keine Veröffentlichung zur Modifizierung des Rings selbst. Nachdem die Bedeutung der Hydroxyfunktionalität am C7-Atom für die Wirksamkeit gegen Krebs feststand,<sup>[52, 159]</sup> wurden Analoga von 7-Azanornarciclasin (**418** und **419**) entwickelt, gestützt auf die Hypothese, dass die N-Oxid-Einheit von **419** die Donor-Akzeptor-Funktion der 7-Hydroxyphenanthridon-Einheit von natürlichem Narciclasin (**3**) nachahmen kann.<sup>[162]</sup> Die Strategie, die zur Synthese dieser Analoga angewendet wurde, basierte auf der Verknüpfung des Conduramins **415** mit dem aromatischen Fragment **413**, gefolgt von einer Heck-Reaktion zum Aufbau des B-Rings – auf ähnliche Weise wie in der Synthese von Lycoricidin (**4**).<sup>[81]</sup>

Der aromatische Kupplungspartner **413** wurde durch direkte *ortho*-Metallierung von Picolinsäure (**412**) synthetisiert (Schema 84). Die gebildete freie Iodpicolinsäure erwies sich jedoch als instabil, deshalb wurde das Lithiumsalz **413** als Kupplungspartner genutzt. Das C-Ring-Conduramin **415**, das mit geringen Abweichungen bei den Schutzgruppen vorher in der Synthese von (+)-Lycoricidin (**4**) durch Hudlicky eingesetzt wurde,<sup>[81]</sup> wurde als Kupplungspartner hergestellt. Dazu wurde der enzymatische Metabolit **74** als Ausgangsstoff verwendet,<sup>[57]</sup> als Acetonid geschützt und danach einer Hetero-Diels-Alder-Reaktion unterzogen. Durch Reduktion der N-O-Bindung und Schützen der freien Alkoholfunktionalität mit einer Silylgruppe wurde das benötigte Conduramin erhalten. Die entscheidende Amidkupplung des aromatischen Fragments **413** mit dem geschützten Conduramin **414** schlug jedoch fehl. Nach Abspaltung der Boc-Schutzgruppe wurde

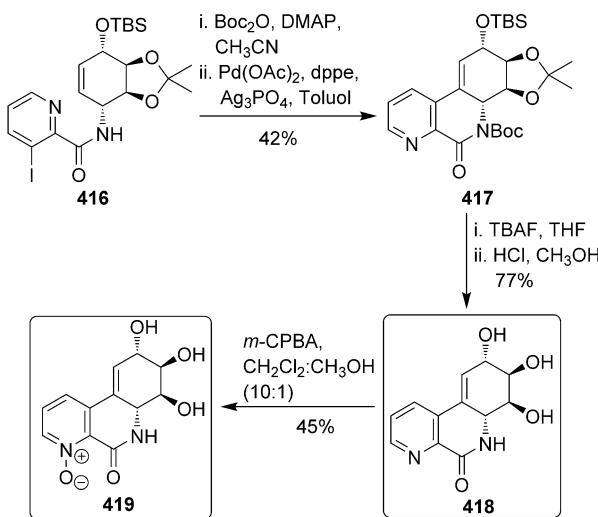


**Schema 84.** Synthese des Amids **416** durch Hudlicky.<sup>[162]</sup>

die Amidkupplung von **413** mit dem Conduramin **415** erreicht und führte zum Amid **416** als Schlüsselzwischenprodukt.

Bei allen bisherigen Methoden zum Aufbau des Grundgerüsts von Narciclasin unter Anwendung einer Heck-Reaktion war ein geschütztes Amin erforderlich,<sup>[81,82,85,183]</sup> daher wurde der Stickstoff der sekundären Amidgruppe des Amids **416** vor der Kupplung in der Heck-Reaktion geschützt. Für die Heck-Reaktion wurden unterschiedliche Bedingungen getestet, wobei das gewünschte Produkt **417** nur unter den angegebenen Bedingungen gebildet wurde (Schema 85). Durch vollständiges Schützen des vorliegenden Kupplungsprodukts **417** wurde 7-Azanornarciclasin (**418**) erhalten, das danach zum *N*-Oxid **419** oxidiert wurde. Die Verbindungen **418** und **419** wurden einer biologischen Testung unterzogen.

Bei Tests gegen die Gebärmutterhalskrebszelllinie HeLa und die Brustkrebszelllinie MCF-7 konnte weder für 7-Azanornarciclasin (**418**) noch für dessen *N*-Oxid **419** eine signifi-

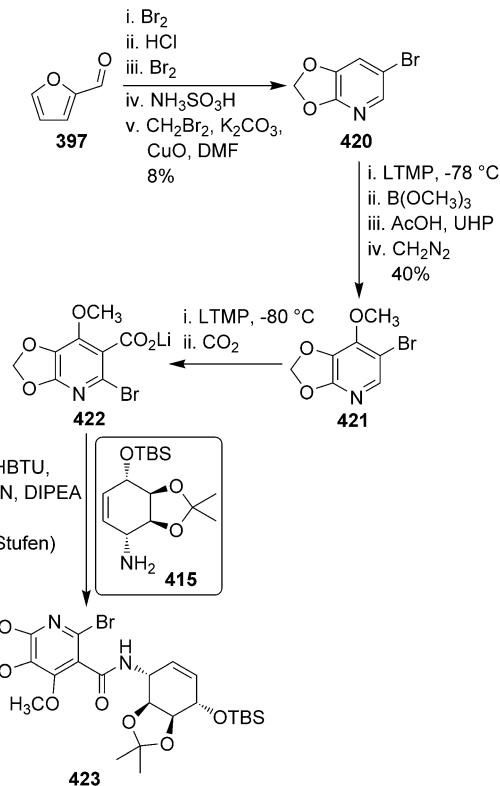


**Schema 85.** Synthese von 7-Azanornarciclasin (**418**) und des entsprechenden *N*-Oxids (**419**) durch Hudlicky.<sup>[162]</sup>

fikante Wirksamkeit nachgewiesen werden [**418**: keine hemmende Wirkung gegenüber beiden Zelllinien; **419**:  $IC_{50} > 100 \mu\text{M}$  gegenüber beiden Zelllinien;  $IC_{50}$ -Wert für Narciclasin gegen MCF-7:  $0.04 \mu\text{M}$ ]. Die Abnahme der biologischen Aktivität im Verhältnis zu natürlichem (+)-Narciclasin (**3**) ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass das *N*-Oxid die 7-Hydroxy-Funktionalität des Donor-Akzeptor-Paars, als welches das enolisierte  $\beta$ -Ketoamid fungiert, nicht ausreichend nachahmen kann, und ist möglicherweise auch eine Folge der fehlenden Methylendioxyfunktionalität dieser Verbindungen.

### 3.21. Hudlicky (2015) – 10-Azanarciclasin (424)

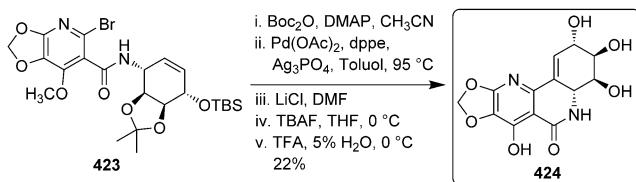
Da festgestellt wurde, dass die *N*-Oxid-Einheit der Verbindung **419** die Donor-Akzeptor-Funktion der Hydroxygruppe am C7-Atom nicht ausreichend nachahmt,<sup>[162]</sup> wurde 10-Azanarciclasin (**424**) entwickelt, um sowohl die Hydroxygruppe am C7-Atom als auch die Methylendioxyfunktionalität der natürlichen Verbindung beizubehalten.<sup>[163]</sup> Die in der Synthese von 10-Azanarciclasin (**424**) angewendete Strategie ähnelte der bei der Herstellung von Analoga von 7-Azanornarciclasin genutzten und umfasste die Verknüpfung des aromatischen A-Ring-Fragments **422** mit dem Conduramin **415** und eine nachfolgende Heck-Reaktion zum Aufbau des B-Rings (Schema 86).<sup>[162,163]</sup> Zur Herstellung des aromatischen A-Ring-Fragments **422** wurde jedoch ein anderer Weg als der vorher angewandte verfolgt. Diese Methode beinhaltete die von Furfural (**397**) ausgehende Synthese von 2,3-Methylendioxy-5-brompyridin (**420**) in einer fünfstufigen



**Schema 86.** Synthese des Amids **423** durch Hudlicky.<sup>[163]</sup>

Sequenz nach einem bekannten Verfahren (Schema 86).<sup>[184]</sup> Obwohl die Gesamtausbeute dieser Methode gering war, ermöglichte sie dennoch die einfache Herstellung von 2,3-Methylendioxy-5-brompyridin (**420**) im Gramm-Maßstab. Danach wurde 2,3-Methylendioxy-5-brompyridin (**420**) einer Sequenz aus *ortho*-Metallierung, Borylierung und Oxidation unterzogen, daran schloss sich eine Methylierung mit Diazomethan an, die die Verbindung **421**, die gewünschte Vorstufe für die entscheidende „Halogentanz“-Reaktion, lieferte. Die „Halogentanz“-Reaktion<sup>[185]</sup> verlief glatt bei niedriger Temperatur unter langsamer Rückaddition von Lithium-tetramethylpiperidid (LTMP) und wurde anschließend mit Methanol abgeschreckt. Ursprünglich wurden eine zweite Deprotonierung und das Abschrecken mit Kohlendioxid angewendet, um die Carboxylatfunktionalität einzuführen, diese beiden Schritte wurden jedoch später für die effiziente Herstellung des Nicotinsäurederivats **422**, des gewünschten A-Ring-Fragments, zusammengelegt. Das Nicotinsäurederivat **422** als A-Ring-Fragment wurde mit dem bekannten Conduramin **415** unter Bildung des Amids **423** verknüpft.

Mit dem vorliegenden Amid **423** erfolgte die Synthese von 10-Azanornarciclasin (**424**) auf ähnliche Weise wie die zuvor erläuterte Herstellung von 7-Azanornarciclasin (**418**).<sup>[162]</sup> Diese Methode umfasste das Schützen des Amid-Stickstoffs mit einer Boc-Schutzgruppe, dem schlossen sich eine Heck-Reaktion und das vollständige Entschützen an, wodurch die gewünschte Verbindung, 10-Azanarciclasin (**424**), erhalten wurde (Schema 87).



Schema 87. Synthese von 10-Azanarciclasin (**424**) durch Hudlicky.<sup>[163]</sup>

10-Azanarciclasin (**424**) wurde gegen drei Krebszelllinien (humanes Mammakarzinom: HCC1954, humane T-Zell-Leukämie: Jurkat, humanes Pankreaskarzinom: PANC-1) getestet, wobei seine Wirksamkeit gegen die Krebszelllinie HCC1954 ( $EC_{50} = 193.7 \text{ nm}$ ) mit der von Narciclasin ( $EC_{50} = 173.2 \text{ nm}$ ) vergleichbar war. Dagegen wurde gefunden, dass **424** gegenüber Narciclasin eine zwei- bzw. sechsmal geringere Wirksamkeit gegen die Zelllinien Jurkat bzw. PANC-1 aufweist [ $EC_{50}$  für **424**: Jurkat (82.9 nm), PANC-1 (1644 nm); für Narciclasin: Jurkat (36.9 nm), PANC-1 (271.9 nm)] (Abbildung 5).

#### 4. Ausblick

In Abschnitt 3 wurden insgesamt 22 nichtnatürliche Derivate von Inhaltsstoffen der Amaryllisgewächse (Amaryllidaceae) erörtert. Modifizierungen von Naturstoffen und Untersuchungen der biologischen Aktivitätsprofile der neuen Derivate liefern wichtige Informationen, die sich bei der

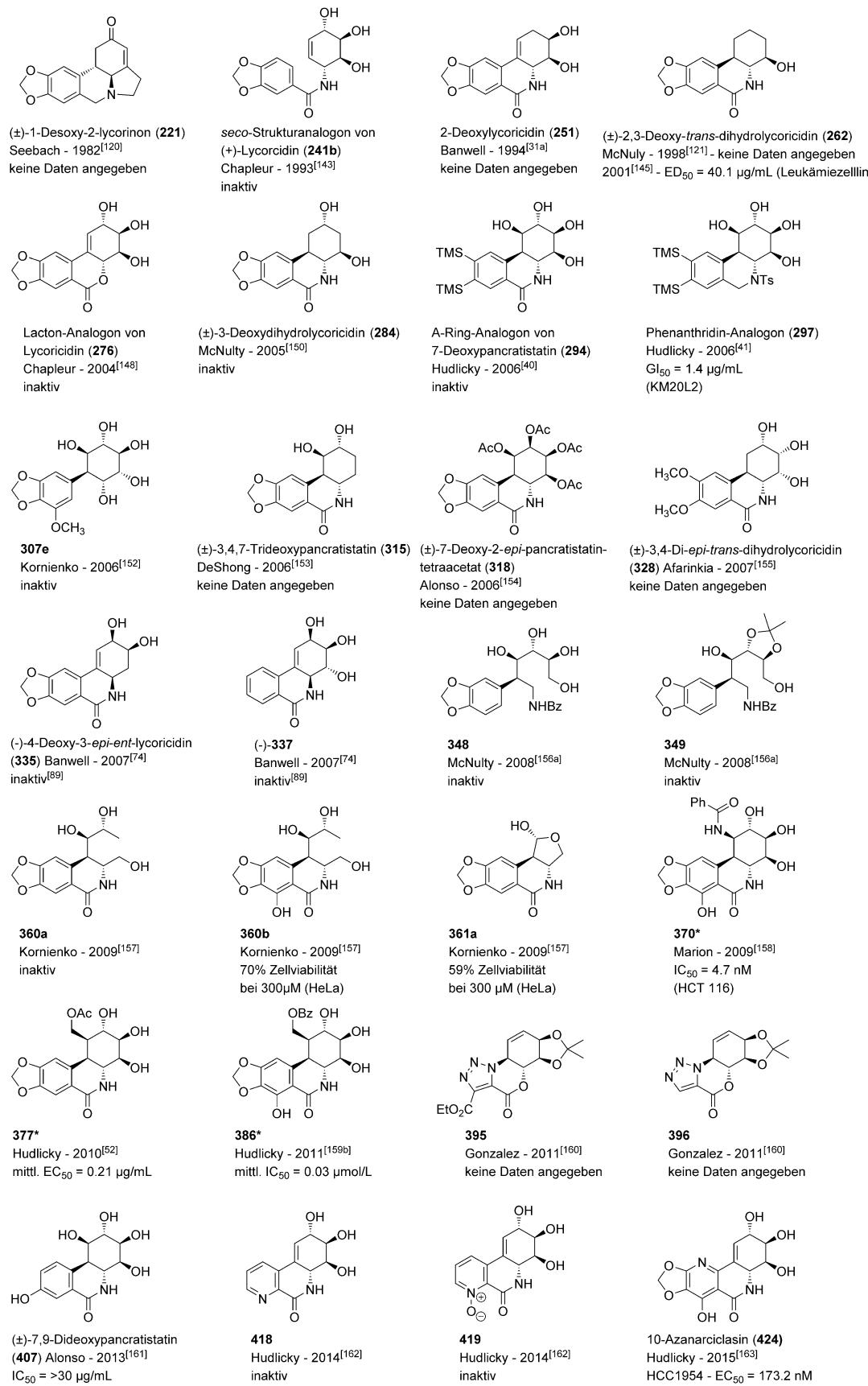
Herstellung neuer nichtnatürlicher Derivate mit verbesserter Wirksamkeit gegen Krebs als nützlich erweisen werden. In Abbildung 6 sind die Bereiche des Pharmakophors von Pancratistatin dargestellt, die essenziell oder veränderbar sind und funktionellen Modifizierungen unterliegen. Ähnliche Randbedingungen gelten auch für Narciclasin, obwohl bei diesem Naturstoff im Vergleich zu Pancratistatin wesentlich weniger Modifizierungen erforscht wurden.

Die verschiedenen Stellen des Pancratistatinmoleküls, an denen Modifizierungen vorgenommen wurden, sind in Abbildung 7 veranschaulicht, mit Angabe der Autoren, die diese Strukturveränderungen in der Suche nach besser bioverfügbaren Derivaten beschrieben haben.

Die von Chapleur synthetisierten Verbindungen **241b**<sup>[143]</sup> und **276**<sup>[148]</sup> zeigten eindeutig, dass das Fehlen der C10a-C10b-Verknüpfung oder das Ersetzen des N5-Atoms durch ein Sauerstoffatom die Wirksamkeit gegen Krebs verringert (Abbildungen 5 und 7). Es muss erwähnt werden, dass die Studien von Kiss<sup>[3a]</sup> und Mondon<sup>[132]</sup> auch die Bedeutung der *trans*-Ringverknüpfung zwischen C4a- und C10b-Atom für die Wirksamkeit gegen Krebs belegt haben. Kornienko<sup>[152]</sup> stellte Derivate ohne Amidfunktionalität (**307e**) her, diese Verbindungen erwiesen sich als inaktiv. Auch die Derivate mit unvollständigem B- und C-Ring (**348**, **349**) von McNulty<sup>[156a]</sup> und die Derivate mit unvollständigem C-Ring (**360a**, **360b** und **361a**) von Kornienko<sup>[157]</sup> stellten sich als inaktiv heraus. Diese Beobachtungen bestätigen, dass der intakte Phenanthridon-Kern und auch die *trans*-Verknüpfung des B- und C-Rings unbedingt erforderlich sind. Das Fehlen der Hydroxygruppe am C2- und C3-Atom (**262**),<sup>[121]</sup> der Hydroxygruppe am C3-Atom (**284**)<sup>[150]</sup> und der Hydroxygruppe am C4-Atom (**335**)<sup>[74]</sup> hatte den teilweisen oder vollständigen Verlust der biologischen Aktivität zur Folge. Auch Kiss berichtete über derartige Beobachtungen.<sup>[186]</sup> Dies lässt den Schluss zu, dass freie Hydroxygruppen am C-Ring in ihrer natürlichen Konfiguration notwendig sind.

Wie zuvor in diesem Aufsatz erwähnt, wurden relativ wenige Studien zu Modifizierungen des A-Rings durchgeführt. Ein am C8- und C9-Atom bis-silyliertes Derivat (**294**)<sup>[40]</sup> erwies sich als inaktiv, während sein Phenanthridin-Analogon (**297**)<sup>[41]</sup> ermutigendere Ergebnisse erbrachte. Das Fehlen des Sauerstoffatoms am C8-Atom,<sup>[147]</sup> des Sauerstoffatoms am C9-Atom (**407**)<sup>[161]</sup> oder beider phenolischer Sauerstoffatome (**337**)<sup>[74]</sup> führte zum völligen Verlust der Aktivität. Die Derivate von 7-Azanornarciclasin (**418** und **419**), bei denen sich auch kein Sauerstoffatom am C8- und C9-Atom befindet, stellten sich als inaktiv heraus; die verminderte Aktivität könnte jedoch auch auf das Fehlen der phenolischen Hydroxygruppe am C7-Atom zurückzuführen sein. Das C1-Benzamid **370** von Marion,<sup>[158]</sup> das C1-Benzoat (**372**) von Pettit<sup>[16]</sup> sowie die C1-Homologen **377**<sup>[52]</sup> und **386**<sup>[159b]</sup> und 10-Azanarciclasin (**424**)<sup>[163]</sup> von Hudlicky zeigten im Vergleich zu den natürlichen Isomeren eine höhere oder die gleiche Wirksamkeit gegen Krebs.

Somit kann eine Reihe von Hinweisen formuliert werden, welche die entscheidenden Bestandteile der Verbindungen aufzeigen und eine Orientierungshilfe für künftige Strukturmodifizierungen ohne Beeinträchtigung der Wirksamkeit geben (Abbildung 6).



**Abbildung 5.** Übersicht zu den in Abschnitt 3 erörterten nichtnatürlichen Analoga von Armaryllidaceae-Alkaloiden. \* Auswahl des Analogons mit der höchsten biologischen Aktivität als repräsentatives Beispiel aus einer Bibliothek synthetisierter Analoga.

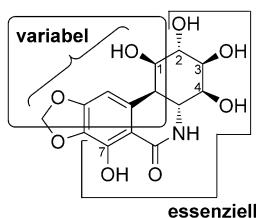


Abbildung 6. Essenzielle sowie veränderbare Bereiche von (+)-Pancratistatin (1) bei der Strukturmodifizierung.

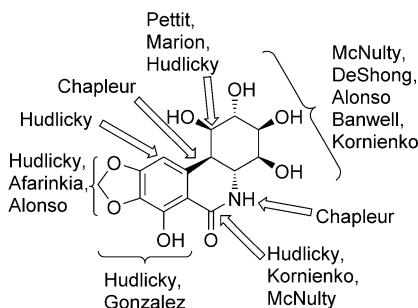


Abbildung 7. Bildliche Darstellung der Strukturveränderungen bei Pancratistatin.

1. Ein intaktes Phenanthridon-Gerüst mit *trans*-Verknüpfung des B- und C-Rings ist erforderlich.
2. Alle Hydroxygruppen am C-Ring (am C2-, C3- und C4-Atom) sind (ungeschützt) in ihrer ursprünglichen stereochemischen Konfiguration erforderlich.
3. Das unsubstituierte N5-Atom des Phenanthridons und die Hydroxygruppe am C7-Atom sind erforderlich.
4. Die Substitution am C1-Atom bildet die ideale Stelle für mögliche Strukturmodifizierungen. Neue Verbindungen mit Heteroatomen am C1-Atom (O, N, S, Halogene) und unterschiedlichen funktionellen Gruppen (Carbonatgruppe, Carbamat-, Thioestergruppen) können hergestellt werden, und die Wirksamkeit bleibt voraussichtlich erhalten.
5. Zusätzlich können Verbindungen mit einem substituierten Phenylring am C1-Atom, wie das Benzamid **370** und das Benzoat **372**, unter Beibehaltung der Wirksamkeit synthetisiert werden.
6. Eine Nitrogruppe kann ebenfalls am C1-Atom oder in den A-Ring (wahrscheinlich am C10-Atom) eingeführt werden.
7. Die Methylendioxyfunktionalität am C8- und C9-Atom scheint wesentlich zu sein. Zu dieser Molekülregion liegen nur wenige Untersuchungen vor, und weitere Strukturmodifizierungen dürften erforderlich sein.
8. Bei der Entwicklung künftiger Strukturmodifizierungen müssen Aspekte der Löslichkeit berücksichtigt werden; Funktionalitäten sollten ausgewählt werden, welche die Löslichkeit in Wasser verbessern. Es hat sich gezeigt, dass große lipophile Gruppen am C1-Atom die Wirksamkeit nicht beeinträchtigen.

Abschließend wird ersichtlich, dass funktionelle Modifizierungen im Bereich des C1-Atoms von Pancratistatin am ehesten zu weiteren nützlichen Verbesserungen der Wirksamkeit und/oder Löslichkeit neuer Derivate führen werden.

## 5. Zusammenfassung

Aus dem Inhalt dieses Aufsatz wird ersichtlich, dass die Totalsynthese sowohl von natürlichen als auch von nichtnatürlichen Amaryllidaceae-Alkaloiden noch immer ein sehr aktives Forschungsgebiet ist. Diese Forschung wird aufgrund der hohen biologischen Aktivität dieser Verbindungen und ihres Potenzials als pharmazeutische Wirkstoffe weiter vorangetrieben.<sup>[3,4a,b]</sup> Zusammen mit vielen wichtigen Studien, die auf der Semisynthese von Amaryllidaceae-Alkaloiden basieren,<sup>[67,132,133,141]</sup> hat die Totalsynthese von nichtnatürlichen Analoga zum wesentlichen Verständnis der Struktur-Aktivitäts-Beziehungen dieser Verbindungen und auch zu neuen Analoga mit höherer biologischer Aktivität geführt.<sup>[158,159]</sup> In den letzten Jahren wurden in den Totalsynthesen von natürlichen Amaryllidaceae-Alkaloiden auch wichtige Schritte in Richtung der realisierbaren Herstellung dieser Verbindungen unternommen, wie z.B. an der von McNulty in neun Schritten durchgeführten Synthese von (+)-*trans*-Dihydrolycoricidin ersichtlich wird.<sup>[126]</sup> Die Anstrengungen in der Totalsynthese mündeten auch in wichtigen Entdeckungen mit allgemeinen und dauerhaften chemischen Anwendungen. Diese umfassen die von Banwell veröffentlichte Modifizierung der Bischler-Napieralski-Reaktion<sup>[31]</sup> und die Anwendung von enzymatischen Dihydroxylierungen und Hetero-Diels-Alder-Reaktionen in chemoenzymatischen Synthesen von Aminocyclitolen,<sup>[187]</sup> den Untereinheiten von Amaryllidaceae-Alkaloiden.

Die zukünftigen Entwicklungen auf diesem Gebiet müssen auf die Optimierung geeigneter und allgemeiner Wege zur Herstellung der Naturstoffe und ihrer Derivate in großem Maßstab gerichtet werden, um gezielte Studien zu ihrer Wirkungsweise durchführen zu können. Es sind Anpassungen der derzeitigen Synthesevorschriften erforderlich, damit die Verbindungen für pharmakokinetische Studien und Toxizitätsstudien in ausreichender Menge (mehrere hundert Gramm) hergestellt werden können. Möglicherweise können die Fortschritte der Durchflussschemie (unseres Wissens noch nicht auf diesem Gebiet angewendet) zur Lösung des Bereitstellungsproblems beitragen. Aus der Übersicht der vorteilhaften Modifizierungen des Pharmakophors zeichnet sich ab, dass der Bereich des C1-Atoms die besten Möglichkeiten bei der Suche nach besser bioverfügbarren und wirksamen Derivaten bietet. In Anbetracht der anhaltenden Aktivität auf diesem Gebiet sind weitere Fortschritte zu erwarten.

## Glossar

acac	Acetylacetonat
AIBN	2,2'-Azobisisobutyronitril
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl

BOP	Benzotriazolyl- <i>N</i> -oxytris(dimethylamino)-phosphonium hexafluorophosphat	TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethylethylendiamin
BTMSA	Bistrimethylsilylacetylen	TMG	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethylguanidin
Bz	Benzoyl	TMS	Trimethylsilyl
Cbz	Carbobenzoyloxy	TPAP	Tetrapropylammoniumperruthenat
COD	1,5-Cyclooctadien		
Cp	Cyclopentadienyl		
dba	Dibenzylidenacetone		
DBU	1,5-Diazabicyclo[5.4.0]undec-5-en		
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid		
DCE	1,2-Dichlorethan		
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon		
DEAD	Diethylazodicarboxylat		
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid		
DIBAL	Diisobutylaluminiumhydrid		
DIPEA	Diisopropylethylamin		
DIPHOS	1,2-Bis(diphenylphosphino)ethan		
DMAP	4-Dimethylaminopyridin		
DME	Dimethoxyethan		
DMF	Dimethylformamid		
DMIPSCI	Dimethylisopropylsilylchlorid		
DMP	Dess–Martin-Periodinan		
DMSO	Dimethylsulfoxid		
DPPA	Diphenylphosphorylazid		
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen		
EDCl	<i>N'</i> -(3-Dimethylaminopropyl)- <i>N</i> -ethylcarbodiimid		
HBTU	<i>O</i> -(Benzotriazol-1-yl)tetramethyluronium hexafluorophosphat		
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid		
IBX	1-Hydroxy-1,2-benziodoxol-3(1H)-on-1-oxid		
LAH	Lithiumaluminiumhydrid		
LDA	Lithiumdiisopropylamid		
LHMDS	Lithiumhexamethyldisilazid		
LTMP	Lithium-2,2,6,6-tetramethylpiperidid		
m-CPBA	<i>m</i> -Chlorperbenzoësäure		
Ms	Mesyl		
Moc	Methoxycarbonyl		
MOM	Methoxymethyl		
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid		
NCS	<i>N</i> -Chlorsuccinimid		
NMM	<i>N</i> -Methylmorpholin		
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid		
NQ	1,4-Naphthochinon		
PMB	<i>p</i> -Methoxybenzyl		
PMP	<i>p</i> -Methoxybenzyliden		
PPTS	Pyridiniumtosylat		
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid		
TBAI	Tetrabutylammoniumiodid		
TBAHS	Tetrabutylammoniumhydrogensulfat		
TBAT	Tetrabutylammoniumdifluorotriphenylsilicat		
TBDMS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl		
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl		
TES	Triethylsilyl		
TFA	Trifluoressigsäure		
TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid		
THF	Tetrahydrofuran		
TIPS	Triisopropylsilyl		

### Anmerkung bei der Korrektur

Seit Einreichung dieses Aufsatz sind die folgenden Publikationen zu dem hier behandelten Thema erschienen: „Catalytic Enantioselective Nitroso Diels–Alder Reaction“: B. Maji, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 15957; „Design, Synthesis and Structure–Activity Relationship Optimization of Lycorine Derivatives for HCV Inhibition“: D. Chen, J. Cai, J. Cheng, C. Jing, J. Yin, J. Jiang, Z. Peng, X. Hao, *Sci. Rep.* **2015**, 5, 14972, 1; „Apoptosis-Inducing Effects of Amaryllidaceae Alkaloids“: J. J. Nair, J. van Staden, J. Bastida, *Curr. Med. Chem.* **2016**, 23, 161; „Isocarbostyryl alkaloids and their derivatives as promising antitumor agents“: N. Chen, *Guangzhou Huagong* **2015**, 43, 7 [Chinesisch].

### Danksagung

Wir danken den folgenden Institutionen und Unternehmen, die unserer Forschungen über die Jahre unterstützt haben. In den USA, vor 2003, wurden die Arbeiten zur Synthese von Amaryllidaceae-Alkaloiden durch die National Science Foundation, TDC Research, Inc. und die TDC Research Foundation gefördert, in Kanada, nach 2003, durch den Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC) (Idea to Innovation and Discovery Grants), das Canada Research Chair Program, die Canada Foundation for Innovation (CFI), TDC Research, Inc., die TDC Research Foundation, Ontario Partnership for Innovation and Commercialization (OPIC) und The Advanced Biomanufacturing Centre (Brock University). An diesen Studien waren viele qualifizierte Mitarbeiter beteiligt, ihre Namen sind in den entsprechenden Literaturstellen angeführt. M.G. und M.P. danken für die Förderung durch den European Social Funds und das National Budget of the Czech Republic (Projekt CZ.1.07/2.3.00/30.0061).

**Zitierweise:** *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 5642–5691  
*Angew. Chem.* **2016**, 128, 5732–5784

- 
- [1] Dictionary of Natural Products (Net Database). **2005**, Chapman and Hall/CRC Press, London.
  - [2] J. Bastida, S. Berkov, L. Torras, N. B. Pigni, J. P. de Andrade, V. Martínez, C. Codina, F. Viladomat in *Recent Advances in Pharmaceutical Sciences*, Bd. 1 (Hrsg.: D. Muñoz-Torero), Transworld Research Network, **2011**, S. 65.
  - [3] a) G. Van Goijtseloven, V. Mathieu, F. Lefranc, A. Kornienko, A. Evidente, R. Kiss, *Med. Res. Rev.* **2013**, 33, 439; b) G. Van Goijtseloven, A. Andolfi, B. Lallemand, A. Cimmino, D. Lamoral-Theys, T. Gras, A. Abou-Donia, J. Dubois, F. Lefranc, V. Mathieu, A. Kornienko, R. Kiss, A. Evidente, *J. Nat. Prod.* **2010**, 73, 1223; c) A. Evidente, A. S. Kireev, A. R. Jenkins, A. E. Romero, W. F. A. Steelant, S. Van Slambrouck, A. Kornienko, *Planta Med.* **2009**, 75, 501; d) G. I. Stafford, M. E. Pedersen, J. van Staden, A. K. Jäger, *J. Ethnopharmacol.* **2008**,

- [119, 513; e) L. Ingrassia, F. Lefranc, V. Mathieu, F. Darro, R. Kiss, *Translational Oncol.* **2008**, 1, 1.
- [4] Übersichtsartikel: a) Z. Jin, *Nat. Prod. Rep.* **2009**, 26, 363; b) A. Kornienko, A. Evidente, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 1982; c) M. Manpadi, A. Kornienko, *Org. Prep. Proced. Int.* **2008**, 40, 107; d) Y. Chapleur, F. Chrétien, S. I. Ahmed, M. Khaldi, *Curr. Org. Synth.* **2006**, 3, 341; e) U. Rinner, T. Hudlicky, *Synlett* **2005**, 365; f) O. Hoshino in *The Alkaloids*, Bd. 51 (Hrsg.: G. A. Cordell), Academic Press, New York, **1998**, S. 323; g) A. Bridges, *Chemtracts: Org. Chem.* **1996**, 9, 101; h) S. F. Martin in *The Alkaloids*, Bd. 30 (Hrsg.: A. Brossi), Academic Press, New York, **1987**, S. 251; i) L. Yingjie, D. Zeyang, T. Chong, Y. Hongliang, J. Yubin, *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, 35, 1009 [In Chinese].
- [5] a) J. J. Naira, L. Rárová, M. Strnad, J. Bastida, J. van Staden, *Nat. Prod. Commun.* **2015**, 10, 171; b) M. He, C. Qu, O. Gao, X. Hu, X. Hong, *RSC Adv.* **2015**, 5, 16562.
- [6] a) A. W. Gerrard, *Pharm. J.* **1877**, 8, 214; b) J. W. Cook, J. D. Loudon, *The Alkaloids*, Bd. 2 (Hrsg.: H. L. Holmes), Academic Press, New York, **1952**, S. 331.
- [7] a) R. A. Backhaus, G. R. Pettit III, D. S. Huang, G. R. Pettit, G. Groszek, J. C. Odgers, J. Ho, A. Meerow, *Acta Hortic.* **1992**, 364; b) G. R. Pettit, G. R. Pettit III, R. A. Backhaus, F. E. Boettner, *J. Nat. Prod.* **1995**, 58, 37.
- [8] a) G. R. Pettit, V. Gaddamidi, G. M. Cragg, D. L. Herald, Y. Sagawa, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 1693; b) G. R. Pettit, V. Gaddamidi, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **1984**, 47, 1018.
- [9] G. R. Pettit, V. Gaddamidi, D. L. Herald, S. B. Singh, G. M. Cragg, J. M. Schmidt, *J. Nat. Prod.* **1986**, 49, 995.
- [10] S. Danishefsky, J. Y. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 4829.
- [11] X. Tian, T. Hudlicky, K. Königsberger, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 3643.
- [12] B. M. Trost, S. R. Pulley, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 10143.
- [13] T. J. Doyle, M. Hendrix, D. VanDerveer, S. Javanmard, J. Hasseltine, *Tetrahedron* **1997**, 53, 11153.
- [14] a) P. Magnus, I. K. Sebhat, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 5341; b) P. Magnus, I. K. Sebhat, *Tetrahedron* **1998**, 54, 15509.
- [15] J. H. Rigby, U. S. M. Maharoof, M. E. Mateo, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 6624.
- [16] G. R. Pettit, N. Melody, D. L. Herald, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 2583.
- [17] a) S. Kim, H. Ko, E. Kim, D. Kim, *Org. Lett.* **2002**, 4, 1343; b) H. Ko, E. Kim, J. E. Park, D. Kim, S. Kim, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 112.
- [18] M. Li, A. Wu, P. Zhou, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 3707.
- [19] J. H. Dam, R. Madsen, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4666.
- [20] Y.-G. Jung, H.-U. Kang, H.-K. Cho, C.-G. Cho, *Org. Lett.* **2011**, 13, 5890.
- [21] F. Cagide-Fagín, O. Nieto-García, H. Lago-Santome, R. Alonso, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 11377.
- [22] S. Akai, M. Kojima, S. Yamauchi, T. Kohji, Y. Nakamura, K. Sato, *Asian J. Org. Chem.* **2013**, 2, 299.
- [23] H.-K. Cho, H.-Y. Lim, C.-G. Cho, *Org. Lett.* **2013**, 15, 5806.
- [24] A. E. Hakansson, A. Palmelund, H. Holm, R. Madsen, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 3243.
- [25] R. F. Heck, J. P. Nolley, Jr., *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 2320.
- [26] L. E. Overman, *Acc. Chem. Res.* **1980**, 13, 218.
- [27] V. VanRheenen, R. C. Kelly, D. Y. Cha, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 17, 1973.
- [28] a) O. Diels, K. Alder, *Justus Liebigs Ann Chem.* **1928**, 460, 98; b) W. Carruthers in *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*, Pergamon, Oxford, **1990**.
- [29] C.-G. Cho, Y.-W. Kim, Y.-K. Lim, J.-S. Park, H. Lee, S. Koo, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 290.
- [30] a) T. Curtius, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, 23, 3023; b) P. A. S. Smith, *Org. React.* **1946**, 3, 337.
- [31] a) M. G. Banwell, C. J. Cowden, R. W. Gable, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1994**, 3515; b) M. G. Banwell, B. D. Bisset, S. Busato, C. J. Cowden, D. C. R. Hockless, J. W. Holman, R. W. Read, A. W. J. Wu, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 2551.
- [32] a) A. Michael, *J. Prakt. Chem.* **1887**, 35, 349; b) R. D. Little, M. R. Masjedizadeh, O. Wallquist, J. I. McLoughlin, *Org. React.* **1995**, 47, 315.
- [33] a) A. Wurtz, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1872**, 17, 436; b) *Modern Aldol Reactions* (Hrsg.: R. Mahrwald), Wiley-VCH, Berlin, **2004**.
- [34] P. Martínez-Bescos, F. Cagide-Fagín, L. F. Roa, J. C. Ortiz-Lara, K. Kierus, L. Ozores-Viturro, M. Fernández-González, R. Alonso, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3745.
- [35] a) T. Gracza, P. Szolcsanyi, *Molecules* **2000**, 5, 1386; b) K. S. Kim, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 404; c) G. Le Bouc, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17, 2006.
- [36] a) L. C. R. Henry, *C. R. Séances Acad. Sci. Ser. C* **1895**, 1265; b) F. A. Luzzio, *Tetrahedron* **2001**, 57, 915.
- [37] P. T. Anastas, J. C. Warner, *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, New York, **1998**, S. 30.
- [38] a) D. Villemin, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 1715; b) J. Tsuji, S. Hashiguchi, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 2955; c) A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3012; *Angew. Chem.* **2000**, 112, 3140.
- [39] S. Ghosal, S. Singh, Y. Kumar, R. S. Srivastava, *Phytochemistry* **1989**, 28, 611.
- [40] a) H. Paulsen, M. Stubbe, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3171; b) H. Paulsen, M. Stubbe, *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 535.
- [41] M. Moser, S. C. Banfield, U. Rinner, J.-C. Chapuis, G. R. Pettit, T. Hudlicky, *Can. J. Chem.* **2006**, 84, 1313.
- [42] X. Tian, R. Maurya, K. Königsberger, T. Hudlicky, *Synlett* **1995**, 1125.
- [43] G. E. Keck, S. F. McHardy, J. A. Murry, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 7289.
- [44] N. Chida, M. Jitsuoka, Y. Yamamoto, M. Ohtsuka, S. Ogawa, *Heterocycles* **1996**, 43, 1385.
- [45] T. Hudlicky, X. R. Tian, K. Königsberger, R. Maurya, J. Rouden, B. Fan, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 10752.
- [46] G. E. Keck, T. T. Wager, S. F. McHardy, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 9164.
- [47] H. Akgün, T. Hudlicky, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3081.
- [48] J. L. Acena, O. Arjona, M. L. León, J. Plumet, *Org. Lett.* **2000**, 2, 3683.
- [49] U. Rinner, P. Siengalewicz, T. Hudlicky, *Org. Lett.* **2002**, 4, 115.
- [50] a) H. Zhang, A. Padwa, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 3905; b) A. Padwa, H. Zhang, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2570.
- [51] G. Pandey, M. Balakrishnan, P. S. Swaroop, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5839.
- [52] J. Collins, U. Rinner, M. Moser, T. Hudlicky, I. Ghiviriga, A. E. Romero, A. Kornienko, D. Ma, C. Griffin, S. Pandey, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 3069.
- [53] K. H. Shukla, P. DeShong, *Heterocycles* **2012**, 86, 1055.
- [54] O. Nieto-García, H. Lago-Santome, F. Cagide-Fagín, J. C. Ortiz-Larac, R. Alonso, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 825.
- [55] L. Begum, J. M. Box, M. G. B. Drew, L. M. Harwood, J. L. Humphreys, D. J. Lowes, G. A. Morris, P. M. Redon, F. M. Walker, R. C. Whitehead, *Tetrahedron* **2003**, 59, 4827.
- [56] C. R. Johnson, J. P. Adams, M. P. Braun, C. B. W. Senanayake, P. M. Wovkulich, M. R. Uskokovic, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 917.
- [57] Übersichtsartikel zur Herstellung und Verwendung dieser Verbindungen in der Synthese: a) T. Hudlicky, D. Gonzalez, D. T. Gibson, *Aldrichimica Acta* **1999**, 32, 35; b) M. G. Banwell, A. J. Edwards, G. J. Harfoot, K. A. Jolliffe, M. D. McLeod, K. J. McRae, S. G. Stewart, M. Vogtle, *Pure Appl. Chem.* **2003**, 75, 223; c) R. A. Johnson, *Org. React.* **2004**, 63, 117; d) U. Rinner in *Comprehensive Chirality*, Bd. 2 (Hrsg.: E. M. Carreira, H.

- Yamamoto), Elsevier, Amsterdam, **2012**, S. 240; e) zur Synthese von Aren-*cis*-diolen in mittlerem Maßstab: M. A. Endoma, V. P. Bui, J. Hansen, T. Hudlicky, *Org. Process Res. Dev.* **2002**, *6*, 525.
- [58] H. Lindlar, *Helv. Chim. Acta* **1952**, *35*, 446.
- [59] T. Hudlicky, U. Rinner, K. J. Finn, I. Ghiviriga, *J. Org. Chem.* **2004**, *70*, 3494.
- [60] J. Collins, M. Drouin, X. Sun, U. Rinner, T. Hudlicky, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 361.
- [61] J. Tsuji, K. Ohno, *Tetrahedron Lett.* **1965**, *6*, 3969.
- [62] a) L. Tschugaeff, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1900**, *33*, 3118; b) F. G. Bordwell, P. S. Landis, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 2450.
- [63] a) J. Tsuji, H. Takahashi, M. Morikawa, *Tetrahedron Lett.* **1965**, *6*, 4387; b) B. M. Trost, T. J. Fullerton, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 292.
- [64] A. S. Manoso, P. DeShong, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7449.
- [65] R. Pappo, D. S. Allen, Jr., R. U. Lemieux, W. S. Johnson, *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 478.
- [66] G. Ceriotti, *Nature* **1967**, *213*, 595.
- [67] F. Piozzi, C. Fuganti, R. Mondelli, G. Cerotti, *Tetrahedron* **1968**, *24*, 1119.
- [68] a) A. Mondon, K. Krohn, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 2085; b) C. Fuganti, M. Mazza, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, *239*; c) A. Immirzi, C. Fuganti, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, *240a*.
- [69] J. H. Rigby, M. E. Mateo, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12655.
- [70] M. Matveenko, M. G. Banwell, A. C. Willis, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4817.
- [71] a) D. Gonzalez, T. Martinot, T. Hudlicky, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3077; b) T. Hudlicky, U. Rinner, D. Gonzalez, H. Akgun, S. Schilling, P. Siengalewicz, T. A. Martinot, G. R. Pettit, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8726.
- [72] G. E. Keck, T. T. Wager, F. D. Rodriguez, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5176.
- [73] S. Elango, T.-H. Yan, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6954.
- [74] M. Matveenko, O. J. Kokas, M. G. Banwell, A. C. Willis, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3683.
- [75] N. W. Gilman, *J. Chem. Soc. D* **1971**, 733.
- [76] U. V. Mentzel, D. Tanner, J. E. Tønder, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5807.
- [77] T. Okamoto, Y. Torii, Y. O. Isogai, *Chem. Pharm. Bull.* **1968**, *16*, 1860.
- [78] S. Ohta, S. Kimoto, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 2279.
- [79] B. G. Ugarkar, J. Dare, E. M. Schubert, *Synthesis* **1987**, 715.
- [80] a) N. Chida, M. Ohtsuka, S. Ogawa, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4525; b) N. Chida, M. Ohtsuka, S. Ogawa, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4441.
- [81] a) T. Hudlicky, H. F. Olivo, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9694; b) T. Hudlicky, H. Olivo, B. McKibben, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5108.
- [82] S. F. Martin, H.-H. Tso, *Heterocycles* **1993**, *35*, 85.
- [83] G. E. Keck, T. T. Wager, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8366.
- [84] S. Elango, T.-H. Yan, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7335.
- [85] J. S. Yadav, G. Satheesh, C. V. S. R. Murthy, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2544.
- [86] S. Bera, S. K. Das, T. Saha, G. Panda, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 146.
- [87] S.-K. Khim, M. Dai, X. Zhang, L. Chen, L. Pettus, K. Thakkar, A. G. Schultz, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7728.
- [88] Y. G. Gololobov, L. F. Kasukhin, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 1353.
- [89] M. Matveenko, M. G. Banwell, M. Joffe, S. Wan, E. Fantino, *Chem. Biodiversity* **2009**, *6*, 685.
- [90] a) H. M. Kissman, B. R. Baker, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 5534; b) G. H. Veeneman, L. J. F. Gomes, J. H. van Boom, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 7433; c) P. Watts, C. Wiles, S. J. Haswell, E. Pombo-Villar, P. Styring, *Chem. Commun.* **2001**, 990; d) S. H. L. Verhelst, W. Wiedenhof, H. Ovaa, G. A. van der Marel, H. S. Overkleef, C. A. A. van Boeckel, J. H. van Boom, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6451.
- [91] a) Y. Yamada, T. Yamamoto, M. Okawara, *Chem. Lett.* **1975**, *361*; b) D. A. Evans, M. M. Faul, M. T. Bilodeau, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6744; c) J. G. Knight, M. P. Muldowney, *Synlett* **1995**, 949; d) Z. Li, K. R. Conser, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5326.
- [92] W. Yun, S. Li, B. Wang, L. Chen, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 175.
- [93] J. L. Luche, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2226.
- [94] D. R. Dalton, *Studies in Organic Chemistry Series*, Bd. 7 von *The Alkaloids*, Marcel Dekker, New York, **1979**.
- [95] G. P. Moss, P. A. S. Smith, D. Tavernier, *Pure Appl. Chem.* **2009**, *67*, 1307.
- [96] a) T. Mineshita, K. Yayaguchi, K. Takeda, K. Kotera, *Annu. Rep. Shinogi Res. Lab.* **1956**, *6*, 119; b) U. Chattopadhyay, L. Chaudhuri, S. Das, Y. Kumar, S. Ghosal, *Pharmazie* **1984**, *39*, 855.
- [97] P. De Leo, G. Dalessandro, A. De Santis, O. Arigoni, *Plant Cell Physiol.* **1973**, *14*, 487.
- [98] S. Ghosal, K. S. Saini, S. Razdan, *Phytochemistry* **1985**, *24*, 2141.
- [99] D. Lamoral-Theys, A. Andolfi, G. Van Goietsenoven, A. Cimmino, B. Le Calve, N. Wauthoz, V. Megalizzi, T. Gras, C. Bruyere, J. Dubois, V. Mathieu, A. Kornienko, R. Kiss, A. Evidente, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6244.
- [100] A. G. Schultz, M. A. Holoboski, M. S. Smyth, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6210.
- [101] Y. Tsuda, T. Sano, J.-I. Taga, K. Isobe, J. Toda, H. Irie, H. Tanaka, S. Takagi, M. Yamaki, M. Murata, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1975**, 933.
- [102] O. Møller, E.-M. Steinberg, K. Torsell, *Acta Chem. Scand. Ser. B* **1978**, *32*, 98.
- [103] B. Umezawa, O. Hoshino, S. Sawaki, H. Sashida, K. Mori, *Heterocycles* **1979**, *12*, 1475.
- [104] S. F. Martin, C. Tu, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3763.
- [105] B. Umezawa, O. Hoshino, S. Sawaki, H. Sashida, K. Mori, Y. Hamada, K. Kotera, Y. Iitaka, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1783.
- [106] R. K. Boeckman, Jr., S. W. Goldstein, M. A. Walters, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8250.
- [107] O. Hoshino, M. Ishizaki, K. Kamei, M. Taguchi, T. Nagao, K. Iwaoka, S. Sawaki, B. Umezawa, Y. Iitaka, *Chem. Lett.* **1991**, 1965.
- [108] A. G. Schultz, M. A. Holoboski, M. S. Smyth, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7904.
- [109] O. Hoshino, M. Ishizaki, K. Kamei, M. Taguchi, T. Nagao, K. Iwaoka, S. Sawaki, B. Umezawa, Y. Iitaka, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1996**, 571.
- [110] K. Yamada, M. Yamashita, T. Sumiyoshi, K. Nishimura, K. Tomioka, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1631.
- [111] Z. Sun, M. Zhou, X. Li, X. Meng, F. Peng, H. Zhang, Z. Shao, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 6112.
- [112] H. Shin, Y. Jung, H. Cho, Y. Park, C. Cho, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5718.
- [113] A. Bischler, B. Napieralski, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, *26*, 1903.
- [114] a) O. Mitsunobu, Y. Yamada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 2380; b) T. Y. S. But, P. H. Toy, *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 1340.
- [115] K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467.
- [116] T. Sano, N. Kashiwaba, J. Toda, Y. Tsuda, H. Irie, *Heterocycles* **1980**, *14*, 1097.
- [117] a) A. Pictet, T. Spengler, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1911**, *44*, 2030; b) J. Stöckigt, A. P. Antonchick, F. Wu, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8538; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 8692.
- [118] G. R. Pettit, G. R. Pettit, R. A. Backhaus, M. R. Boyd, A. W. Meerow, *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 1682.
- [119] G. Szántó, L. Hegedus, L. Mattyasovszky, A. Simon, Á. Simon, I. Kádas, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2857.

- [120] T. Weller, D. Seebach, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 935.
- [121] J. McNulty, R. Mo, *Chem. Commun.* **1998**, 933.
- [122] K. Isobe, J.-I. Taga, Y. Tsuda, *Heterocycles* **1978**, 9, 625.
- [123] T. Fujimura, M. Shibuya, K. Ogasawara, Y. Iwabuchi, *Heterocycles* **2005**, 66, 167.
- [124] G. Szántó, L. Hegedus, L. Mattyasovszky, A. Simon, Á. Simon, I. Bitter, G. Tóth, L. Toke, I. Kádas, *Tetrahedron* **2009**, 65, 8412.
- [125] S. L. Poe, J. P. Morken, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 4189; *Angew. Chem.* **2011**, 123, 4275.
- [126] J. McNulty, C. Zepeda-Velazquez, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 8450; *Angew. Chem.* **2014**, 126, 8590.
- [127] H. E. Burks, L. T. Kliman, J. P. Morken, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 9134.
- [128] S. B. Garber, J. S. Kingsbury, B. L. Gray, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 8168.
- [129] H. Staudinger, J. Meyer, *Helv. Chim. Acta* **1919**, 2, 635.
- [130] a) T. Hudlicky, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 3; b) T. Hudlicky, J. Reed, *The Way of Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**, S. 107–109.
- [131] G. R. Pettit, G. M. Cragg, S. B. Singh, J. A. Duke, D. L. Doubek, *J. Nat. Prod.* **1990**, 53, 176.
- [132] A. Mondon, K. Krohn, *Chem. Ber.* **1975**, 108, 445.
- [133] G. R. Pettit, N. Melody, *J. Nat. Prod.* **2005**, 68, 207.
- [134] a) I.-J. Shin, E.-S. Choi, C.-G. Cho, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 2303; *Angew. Chem.* **2007**, 119, 2353; b) Y.-S. Cho, C.-G. Cho, *Tetrahedron* **2008**, 64, 2172.
- [135] C. K. Jana, A. Studer, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 6326.
- [136] S. Hwang, D. Kim, S. Kim, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 9977.
- [137] K. Yamada, Y. Mogi, M. A. Mohamed, K. Takasu, K. Tomioka, *Org. Lett.* **2012**, 14, 5868.
- [138] a) J. Ellis, S. R. Lenger, *Synth. Commun.* **1998**, 28, 1517; b) G. R. Pettit, S. B. Singh, *Can. J. Chem.* **1987**, 65, 2390; c) T. Takeya, A. Ohguchi, T. Ikeya, S. Tobinaga, *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, 42, 677.
- [139] C. K. Jana, A. Studer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 6542; *Angew. Chem.* **2007**, 119, 6662.
- [140] S. F. Martin, J. A. Dodge, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3017.
- [141] a) G. R. Pettit, N. Melody, M. O'Sullivan, M. A. Thompson, D. L. Herald, B. Coates, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 2725; b) G. R. Pettit, N. Melody, D. L. Herald, J. M. Schmidt, R. K. Pettit, J.-C. Chapuis, *Heterocycles* **2002**, 56, 139; c) G. R. Pettit, S. A. Eastham, N. Melody, B. Orr, D. L. Herald, J. McGregor, J. C. Knight, D. L. Doubek, G. R. Pettit III, L. C. Garner, J. A. Bell, *J. Nat. Prod.* **2006**, 69, 7; d) G. R. Pettit, N. Melody, D. L. Herald, J. C. Knight, J.-C. Chapuis, *J. Nat. Prod.* **2007**, 70, 417; e) G. R. Pettit, S. Ducki, S. A. Eastham, N. Melody, *J. Nat. Prod.* **2009**, 72, 1279.
- [142] G. R. Pettit, R. Tan, G.-H. Bao, N. Melody, D. L. Doubek, S. Gao, J.-C. Chapuis, L. Williams, *J. Nat. Prod.* **2012**, 75, 771.
- [143] F. Chrétien, S. I. Ahmed, A. Masion, Y. Chapleur, *Tetrahedron* **1993**, 49, 7463.
- [144] S. Schilling, U. Rinner, C. Chan, I. Ghiviriga, T. Hudlicky, *Can. J. Chem.* **2001**, 79, 1659.
- [145] J. McNulty, J. Mao, R. Gibe, R. Mo, S. Wolf, G. R. Pettit, D. L. Herald, M. R. Boyd, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, 11, 169.
- [146] A. N. Phung, M. T. Zannetti, G. Whited, W.-D. Fessner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4821; *Angew. Chem.* **2003**, 115, 4970.
- [147] U. Rinner, H. L. Hillebrenner, D. R. Adams, T. Hudlicky, G. R. Pettit, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 2911.
- [148] S. I. Ahmed, M. Khaldi, F. Chrétien, Y. Chapleur, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 6722.
- [149] U. Rinner, T. Hudlicky, H. Gordon, G. R. Pettit, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5342; *Angew. Chem.* **2004**, 116, 5456.
- [150] J. McNulty, V. Larichev, S. Pandey, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 5315.
- [151] M. Moser, X. Sun, T. Hudlicky, *Org. Lett.* **2005**, 7, 5669.
- [152] A. S. Kireev, O. N. Nadein, V. J. Agustin, N. E. Bush, A. Evidente, M. Manpadi, M. A. Ogasawara, S. K. Rastogi, S. Rogelj, S. T. Shors, A. Kornienko, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 5694.
- [153] K. H. Shukla, D. J. Boehmiller, S. Bogacyzk, B. R. Duvall, W. A. Peterson, W. T. McElroy, P. DeShong, *Org. Lett.* **2006**, 8, 4183.
- [154] J. C. Ortiz, L. Ozores, F. Cagide-Fagin, R. Alonso, *Chem. Commun.* **2006**, 4239.
- [155] K. Afarinkia, A. Ndibwami, *Synlett* **2007**, 1940.
- [156] a) J. McNulty, J. J. Nair, C. Griffin, S. Pandey, *J. Nat. Prod.* **2008**, 71, 357; b) J. McNulty, J. J. Nair, M. Singh, D. J. Crankshaw, A. C. Holloway, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 5607; c) J. McNulty, J. J. Nair, M. Singh, D. J. Crankshaw, A. C. Holloway, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 2335.
- [157] M. Manpadi, A. S. Kireev, I. V. Magedov, J. Altig, P. Tongwa, M. Y. Antipin, A. Evidente, W. A. L. van Otterlo, A. Kornienko, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 7122.
- [158] F. Marion, J.-P. Annereau, J. Fahy, WO 2010012714 (A1), **2010**.
- [159] a) S. Vshyvenko, J. Scattolon, T. Hudlicky, A. E. Romero, A. Kornienko, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 4750; b) S. Vshyvenko, J. Scattolon, T. Hudlicky, A. E. Romero, A. Kornienko, D. Ma, I. Tuffley, S. Pandey, *Can. J. Chem.* **2012**, 90, 932.
- [160] V. de La Sovera, A. Bellomo, D. Gonzalez, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 430.
- [161] O. Nieto-García, R. Alonso, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 515.
- [162] S. Vshyvenko, M. R. Reisenauer, S. Rogelj, T. Hudlicky, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, 24, 4236.
- [163] S. Vshyvenko, Z. W'Giorgis, A. Weber, N. Neverova, B. Hedberg, T. Hudlicky, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 83.
- [164] V. Ehrig, D. Seebach, *Chem. Ber.* **1975**, 108, 1961.
- [165] J. R. Ferrier, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1979**, 1455.
- [166] R. D. Guthrie, D. Murphy, *J. Chem. Soc.* **1963**, 5288.
- [167] M. G. Banwell, M. E. Reum in *Advances in Strain in Organic Chemistry*, Bd. 1 (Hrsg.: B. Halton), JAI, Greenwich, **1991**, S. 19–64.
- [168] L. Malaprade, *Bull. Soc. Chim. Fr. 3* **1934**, 1, 833.
- [169] E. Knoevenagel, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, 31, 2596.
- [170] T. Hudlicky, X. Tian, K. Königsberger, J. Rouden, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 4037.
- [171] a) G. Wittig, G. Geissler, *Liebigs Ann.* **1953**, 580, 44; b) G. Wittig, U. Schöllkopf, *Chem. Ber.* **1954**, 87, 1318; c) B. E. Mar yanoff, A. B. Reitz, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 863.
- [172] a) K. Omura, D. Swern, *Tetrahedron* **1978**, 34, 1651; b) T. T. Tidwell, *Org. React.* **1990**, 39, 297.
- [173] a) K. B. Sharpless, M. W. Young, *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 947; b) P. A. Grieco, S. Gilman, M. Nishizawa, *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 1485.
- [174] P. Schwab, M. B. France, J. W. Ziller, R. H. Grubbs, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 2039; *Angew. Chem.* **1995**, 107, 2179.
- [175] C. Jonasson, M. Kritikos, J. E. Bäckvall, K. Szabó, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 432.
- [176] A. W. Hofmann, *Chem. Ber.* **1881**, 14, 2725.
- [177] N. Miyaura, K. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 3437.
- [178] P. J. Garegg, B. Samuelsson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1980**, 2866.
- [179] D. A. Evans, J. S. Tedrow, J. T. Shaw, C. W. Downey, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 392.
- [180] R. Huisgen, *Angew. Chem.* **1963**, 75, 604.
- [181] V. de La Sovera, A. Bellomo, J. M. Pena, D. Gonzalez, *Mol. Diversity* **2011**, 15, 163.
- [182] S. David, S. Hanessian, *Tetrahedron* **1985**, 41, 643.
- [183] M. C. McIntosh, S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4823.
- [184] B. Dallacker, P. Fechter, V. Mues, *Z. Naturforsch. B* **1979**, 34b, 1729.

- [185] a) A. Vaitiekunas, F. F. Nord, *Nature* **1951**, *168*, 875; b) A. Vaitiekunas, F. F. Nord, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 1764; c) M. Schnürch, M. Spina, A. F. Khan, M. D. Mihovilovic, P. Stanetty, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1046.
- [186] L. Ingrassia, F. Lefranc, J. Dewelle, L. Pottier, V. Mathieu, S. Spiegl-Kreinecker, S. Sauvage, M. El Yazidi, M. Dehoux, W. Berger, E. Van Quaquebeke, R. Kiss, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 1100.
- [187] J. Duchek, D. R. Adams, T. Hudlicky, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4223.

Eingegangen am 2. September 2015  
Online veröffentlicht am 11. März 2016  
Übersetzt von Kerstin Mühle, Chemnitz

---