

- [43] H. Hermann, R. Huisgen, V. Markowski, *Heterocycles* (Sendai), im Druck.
- [44] H. Hermann, R. Huisgen, H. Mäder, J. Am. Chem. Soc. 93, 1779 (1971).
- [45] C. H. Ross, Dissertation, Universität München 1975.
- [46] W. J. Hehre, R. Ditchfield, L. Radom, J. Pople, J. Am. Chem. Soc. 92, 4796 (1970).
- [47] Professor W. J. Hehre, Department of Chemistry, University of California at Irvine, sei für die Ausführung dieser Rechnungen gedankt.
- [48] E. F. Hayes, A. K. Q. Siu, J. Am. Chem. Soc. 93, 2090 (1971).
- [49] H. S. Johnston: *Gas Phase Reaction Rate Theory*. Ronald Press Comp., New York 1966, S. 317.
- [50] H. H. J. MacDonald, R. J. Crawford, Can. J. Chem. 50, 428 (1972).
- [51] A. Robert, J. J. Pommeret, J. Foucauld, Tetrahedron 28, 2085 (1972).
- [52] R. Huisgen, S. Sustmann, *Heterocycles* (Sendai) 5, 141 (1976).
- [53] A. Robert, J. J. Pommeret, E. Marchand, A. Foucauld, Tetrahedron 29, 463 (1973).
- [54] W. J. Linn, E. Ciganek, J. Org. Chem. 34, 2146 (1969).
- [55] J. W. Low, K. Matsumoto, Can. J. Chem. 50, 534 (1972).
- [56] H. Hamberger, R. Huisgen, V. Markowski, S. Sustmann, *Heterocycles* (Sendai) 5, 147 (1976).
- [57] R. Bernes, Dissertation, Universität München 1963.
- [58] K. Ueda, T. Ibata, M. Takebayashi, Bull. Chem. Soc. Jpn. 45, 2779 (1972); M. Hamaguchi, T. Ibata, Tetrahedron Lett. 1974, 4475; Chem. Lett. 1974, 499; 1976, 287; T. Ibata, ibid. 1976, 233; T. Ibata, T. Motoyama, M. Hamaguchi, Bull. Chem. Soc. Jpn. 49, 2298 (1976).

## Makrolide. Neuere Fortschritte ihrer Chemie und Biochemie

Von Satoru Masamune, Gordon S. Bates und (z. T.) John W. Corcoran<sup>[\*]</sup>

*Professor Robert B. Woodward zum 60. Geburtstag gewidmet*

In den letzten Jahren haben sich Chemie und Biochemie der Makrolide eindrucksvoll weiterentwickelt. In dieser Übersicht ist versucht worden, die wesentlichen Arbeiten auf den Gebieten der Strukturmöglichkeiten, der chemischen Synthese, der Biochemie und der antimikrobiellen Aktivität vor allem der Polyoxomakrolid-Antibiotica zusammenzufassen. Im Vordergrund stehen dabei die Fortschritte der Makrolid-Synthese.

### 1. Einleitung

Die Chemie der Makrolid-Antibiotica begann 1950 mit der Isolierung des Pikromycins durch Brockmann und Henkel<sup>[1]</sup>. Kurz darauf wurden aus *Streptomyces*-Arten eine Reihe von Antibiotika erhalten, die in ihrer chemischen Struktur und antimikrobiellen Wirksamkeit mit Pikromycin verwandt zu sein schienen. Bis Ende 1957 war durch elegante Ausführung klassischer chemischer Abbaureaktionen die Grobstruktur von Methymycin<sup>[2]</sup>, Erythromycin A<sup>[3]</sup> und B<sup>[4]</sup> sowie Carbomycin A (Magnamycin)<sup>[5–8]</sup> ermittelt worden. Alle diese Verbindungen enthalten eine Lactongruppierung, die in ein mittleres oder großes Ringsystem eingebaut ist. Die Zahl der Naturstoffe mit Lactonringen ist inzwischen auf über 100 angestiegen. Die Bezeichnung „Makrolid“, die ursprünglich<sup>[5]</sup> nur für die oben genannten Antibiotika galt, wurde deshalb allmählich immer mehr erweitert und in einigen Fällen sogar für makrocyclische Lactame pflanzlichen Ursprungs herangezogen<sup>[9, 10]</sup>. Struktur, Stereochemie und Konformation repräsentativer Mitglieder dieser stetig wachsenden Familie wurden in den letzten beiden Jahrzehnten hauptsächlich durch Röntgen-Strukturanalyse, <sup>1</sup>H-NMR- und <sup>13</sup>C-NMR- sowie Massenspektroskopie untersucht<sup>[11]</sup>, die uns recht umfangreiche Kenntnisse über die Makrolide vermittelt haben. Einige ausge-

zeichnete Übersichten sind bereits erschienen<sup>[12–16]</sup>. Es ist nicht beabsichtigt, hier eine komplette Dokumentation aller Arbeiten zu diesem Thema vorzulegen, vielmehr sollen nur die wesentlichen Entwicklungslinien nachgezeichnet werden, welche Struktur und Stereochemie betreffen. Der interessierte Leser sei auf Tabelle 1 (Seite 618) verwiesen.

Obwohl in den letzten 25 Jahren eine Fülle von Arbeiten über die Struktur der Makrolide erschienen ist, wurden wesentliche Fortschritte der Synthese erst in den letzten Jahren erzielt. Es ist interessant zu überlegen, warum diese Entwicklung so lange auf sich warten ließ. Im letzten Jahrzehnt haben sich die Methoden der organischen Synthese sehr stark verfeinert, und es besteht wenigstens im Prinzip die Möglichkeit, Steroide, Terpene, Alkaloide usw. synthetisch herzustellen. Die Totalsynthese von Penicillinen, Cephalosporinen und Tetracyclinen gelang bereits Ende der sechziger Jahre. Die Makrolide waren demnach die einzige größere Gruppe von Antibiotica, die dem synthetisch arbeitenden Chemiker noch eine intellektuelle Herausforderung bot.

Unseres Erachtens gibt es bei der Makrolid-Synthese mindestens zwei größere Probleme von allgemeiner Bedeutung: Die Herstellung eines mittelgroßen oder großen Lactons und die Einführung chiraler Zentren in eine geradkettige aliphatische Säure, etwa durch stereospezifische Aldolkondensation oder Acylierung. Für das erste Problem gibt es jetzt annehmbare Lösungen; sie haben die erste Totalsynthese von Methymycin<sup>[17]</sup>, Pyrenophorin<sup>[18]</sup>, Vermiculin<sup>[19]</sup> und Nonactin<sup>[20, 21]</sup> ermöglicht. Das zweite Problem muß noch eingehend untersucht werden, und zu seiner Lösung bedarf es noch vieles Erfindungsgeistes.

In diesem Aufsatz liegt das Hauptgewicht auf der Synthese<sup>[22]</sup>. Außerdem soll auf die Biosynthese<sup>[23]</sup> und die Art der

[\*] Prof. Dr. S. Masamune [ + ], Dr. G. S. Bates[\*\*]  
Department of Chemistry, University of Alberta  
Edmonton, Alberta T6G 2G2 (Canada)

Prof. Dr. J. W. Corcoran  
Department of Biochemistry, Northwestern University  
Chicago, Illinois 60611 (USA)

[+] Korrespondenzautor.

[\*\*] Jetzige Adresse: Department of Chemistry, University of British Columbia  
Vancouver, British Columbia V6T 1W5 (Canada)

antimikrobiellen Aktivität der Makrolid-Antibiotika<sup>[24,25]</sup> eingegangen werden (vgl. Abschnitt 6).

## 2. Struktur und Einteilung

Wegen der Vielzahl von Naturstoffen mit Lactonstruktur, die normalerweise als Makrolide bezeichnet werden, erscheint die Einteilung dieser Substanzen in Gruppen gerechtfertigt.

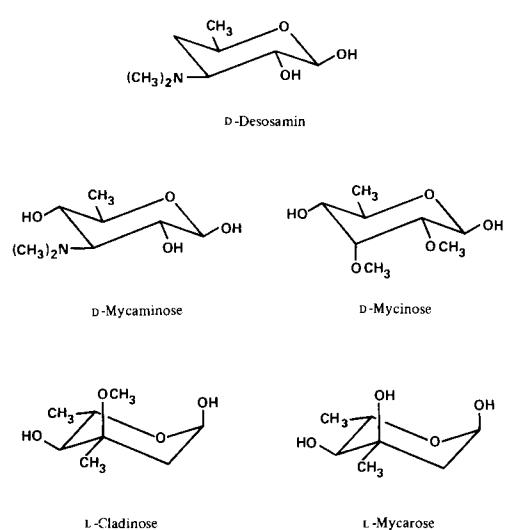
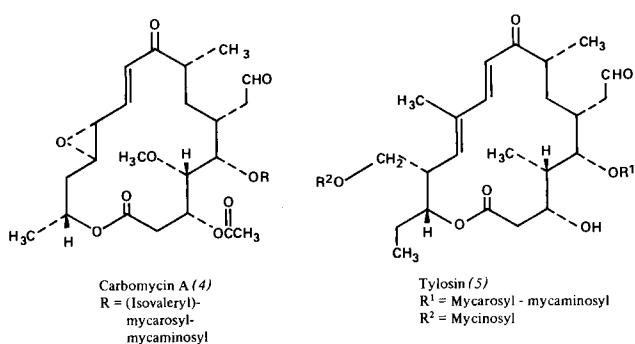
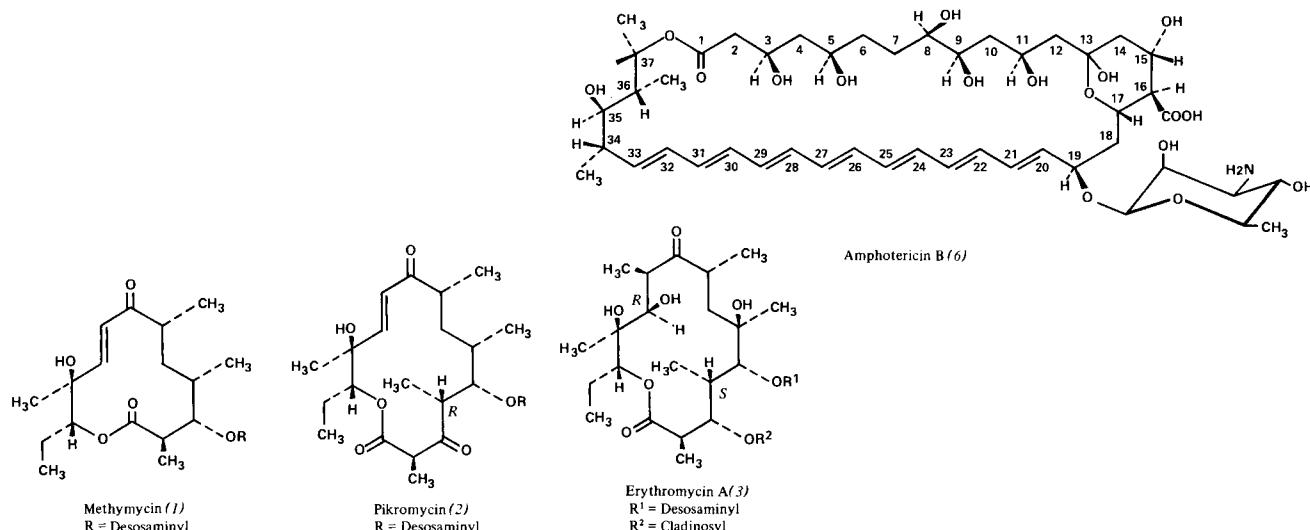
### 2.1. Polyoxomakrolide

In diese wichtigste Gruppe fallen mindestens 50 Antibiotika, deren Strukturen die Kriterien erfüllen, die Woodward 1957 aufgestellt hatte<sup>[5]</sup>. Die Lactone sind normalerweise 14- oder

16gliedrig. Kennzeichnend ist 1. die Anordnung der Substituenten, die in charakteristischer Weise (siehe Abschnitt 3) an das Ringsystem gebunden sind und 2. die Anwesenheit eines oder mehrerer Zuckerreste, von denen häufig einer Stickstoff enthält. Methymycin (1) hat als einzige Verbindung dieser Gruppe einen 12gliedrigen Lactonring. Typische Polyoxomakroleide sind Pikromycin (2), Erythromycin A (3), Carbomycin A (4) und Tylosin (5)<sup>[26]</sup>.

### 2.2. Polyenmakrolide<sup>[13]</sup>

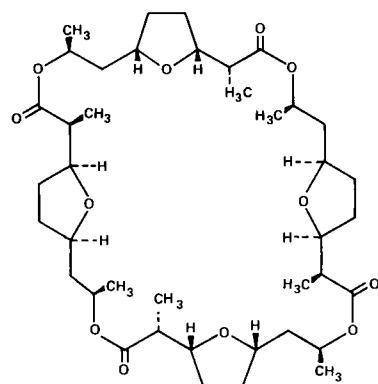
Charakteristisch für diese Gruppe ist, daß der Lactonring nur wenige Alkylsubstituenten, meist Methylgruppen, trägt



und ein konjugiertes Polyen mit bis zu sieben *E*-Doppelbindungen enthält. Dementsprechend besteht der Lactonring in einigen Fällen aus 38 Gliedern. Die meisten dieser Verbindungen sind Fungizide ohne antibakterielle Wirkung. Amphotericin B (6) ist typisch für diese Gruppe; seine Struktur ist vollständig aufgeklärt<sup>[27]</sup>.

### 2.3. Ionophore Makrolide

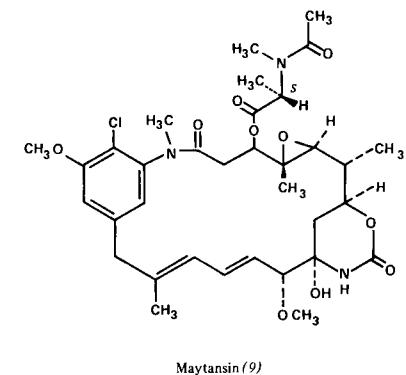
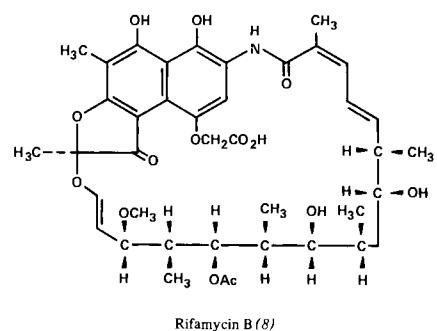
Makrolide dieser Gruppe enthalten zwei oder mehrere Lactongruppierungen (Oligonolid) in einem sehr großen Ring. Solche Antibiotica besitzen ein hydrophiles „Loch“, welches



ein Alkalimetall-Kation binden und somit Ionen in biologischen Systemen transportieren kann. Nonactin (7)<sup>[15, 28]</sup> und Boromycin<sup>[29]</sup> gehören zu dieser Gruppe. Einige strukturell ähnliche Antibiotika sind in offener Form (als Secosäuren) isoliert worden.

#### 2.4. Ansamycine<sup>[9, 10, 30, 31]</sup>

Mehr als zehn Antibiotika zeichnen sich durch eine ungewöhnliche Struktur aus: Zwei nicht benachbarte Stellungen eines aromatischen Systems sind über eine lange aliphatische Brücke durch eine Amidbindung (Lactam) verbunden. Demnach gehört diese Gruppe nicht zu den Makroliden im eigentlichen Sinn, sie wird aber dazugezählt, weil Struktur und Stereochemie der aliphatischen Kette sehr ähnlich wie bei den Polyoxomakroliden (siehe Abschnitt 2.1) sind. Rifamycin,

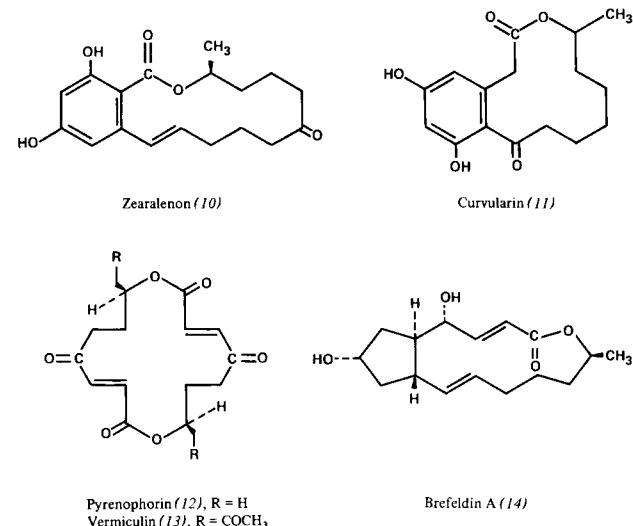


z.B. Rifamycin B (8), und Streptovaricin sind typisch für diese Gruppe. Die meisten Ansamycine haben ein breites antibakterielles Spektrum und interessieren als potentielle Antitumor-Mittel. Auch Maytansin (9) gehört zu dieser Gruppe; es ist möglicherweise pflanzlichen Ursprungs<sup>[9, 32]</sup>.

#### 2.5. Andere Makrolide

In diesem Abschnitt sind mehrere lactonische Verbindungen mittlerer Ringgröße zusammengefaßt, die bislang noch nicht zu großen Gruppen angewachsen sind. Die meisten dieser Lactone stammen aus Schimmelpilzen oder Bakterien und zeigen unterschiedliche biologische Aktivitäten. Beispiele sind Zearalenon (10)<sup>[33]</sup> (aus *Gibberella zae*), Curvularin (11)<sup>[34]</sup> (aus einer *Curvularia*-Art), Pyrenophorin (12)<sup>[18, 35]</sup> (aus *Pyrenopthora avenae* und *Stemphylium radicum*), Vermiculin (13)<sup>[19, 36]</sup> (aus *Penicillium vermiculatum*) und Brefeldin A (14)<sup>[37]</sup> (aus *Penicillium*, *Curvularia* und *Ascochyta*).

Einige Verbindungen der Cytochalasan-Gruppe<sup>[38]</sup>, cytostatisch<sup>[39]</sup> aktiven Metaboliten, besitzen 13- oder 14gliedrige Lactonringe, die sich von den entsprechenden carbocyclischen Ketonen durch eine Art Baeyer-Villiger-Oxidation in einem späten Stadium der Biosynthese ableiten<sup>[40]</sup>. Wegen dieser Herkunft des Lactons und der mangelnden Ähnlichkeit mit anderen Makrolid-Antibiotika im Hinblick auf Struktur und physiologische Aktivität werden die Cytochalasane hier nur gestreift (vgl. Abschnitt 5.3).

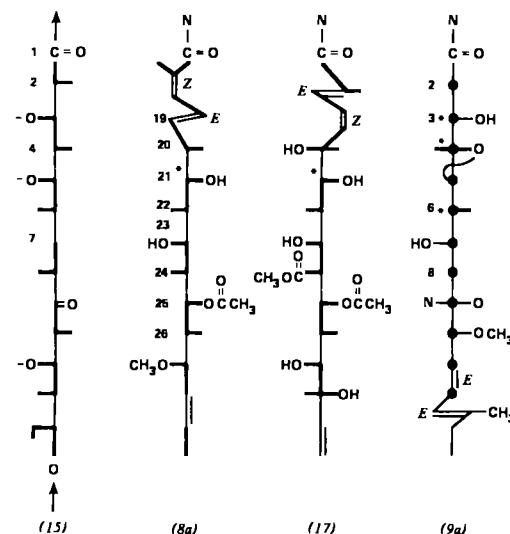
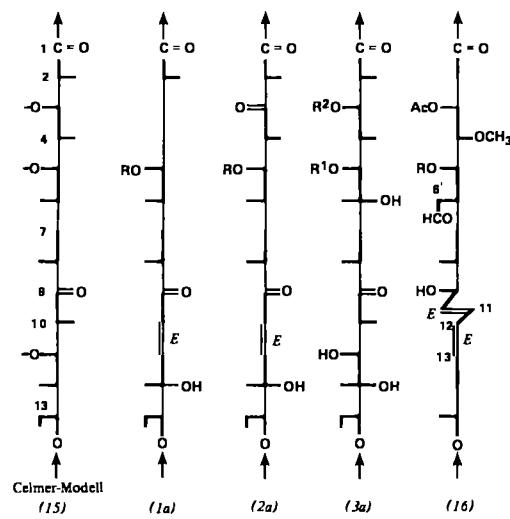


Die obige Einteilung geht auf uns zurück und hat sich bislang nicht allgemein durchgesetzt. Es gibt sicherlich andere Möglichkeiten, die Makrolide in Gruppen zusammenzufassen. Einige Polyoxomakrolide werden nach ihrer biologischen Aktivität weiter unterteilt.

#### 3. Stereochemie

Die Polyoxomakrolid-Antibiotika sind in ihrer Stereochemie eng verwandt, was sich mit dem stereochemischen Modell von Celmer<sup>[14]</sup> [Fischer-Projektion (15)] sehr schön zeigen läßt. Das 12gliedrige Methymycin (1a) [es fehlen C(2), C(3) oder C(3), C(4)] und die 14gliedrigen Makrolide, deren Stereochemie bekannt ist, liegen in der gleichen Form wie das Modell (15) vor; die „zusätzlichen“ Hydroxygruppen wie die an C(6) und C(12) des Erythromycins A (3) und an C(8) des Oleandomycins (137) (vgl. Abschnitt 6.1) werden offenbar in einer späteren Stufe der Biosynthese eingeführt, ohne die ursprüngliche Stereochemie zu verändern (Vorderseitenoxidation). Mit Hilfe des Modells konnte in mehreren Fällen eine falsche stereochemische Zuordnung korrigiert werden. Es ist bemerkenswert, daß das Modell bislang nicht zu Widersprüchen geführt hat.

Außerdem liegen Angaben über die Stereochemie von Leukomycin vor, einem 16gliedrigen Makrolid. Durch Röntgen-Strukturanalyse von Desmycarosyl-„iso“-leukomycin A<sub>3</sub><sup>[41]</sup> und Diacetyl-3,6'-bicycloleukomycin A<sub>3</sub><sup>[42]</sup> wurde die stereochemische Anordnung (16) nachgewiesen<sup>[43]</sup>; das Modell (15) gilt also auch hier. Die beiden zusätzlichen achiralen Zentren [C(10) und C(11)] sind zwischen C(9) und C(10) von (15) eingefügt. Carbomycin B ist bereits chemisch mit (16) in Beziehung gebracht worden<sup>[14]</sup>. Die Stereochemie von Tylosin (5), die nach dem Celmer-Modell abgeleitet worden ist, muß noch experimentell bestätigt werden<sup>[44]</sup>.



Die mit Sternchen versehenen Zentren stimmen in der Konfiguration nicht mit denen in (15) überein.

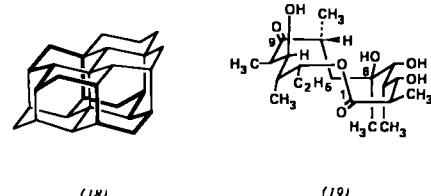
Interessanterweise läßt sich das Modell sogar auf Ansamycine anwenden<sup>[10, 30, 31]</sup>, jedoch unter Umkehrung der Stereochemie an C(21) (Ansamycin-Numerierung), das C(5) in (15) entspricht, wie die Schemata für Rifamycin (8a) und Streptovaricin (17) zeigen. Eine Ausnahme bildet Maytansin (9a)<sup>[9, 45]</sup>, in dem mehrere chirale Zentren die umgekehrte absolute Konfiguration wie in (15) zu haben scheinen. Diese letzte Aussage unterliegt allerdings einer gewissen Willkür hinsichtlich der Bezugspunkte. Auch Teile acyclischer Verbindungen, die mit den ionophoren Makroliden verwandt sind (vgl. Abschnitt 2.3), könnten stereochemisch mit (15) in Beziehung stehen.

#### 4. Konformation

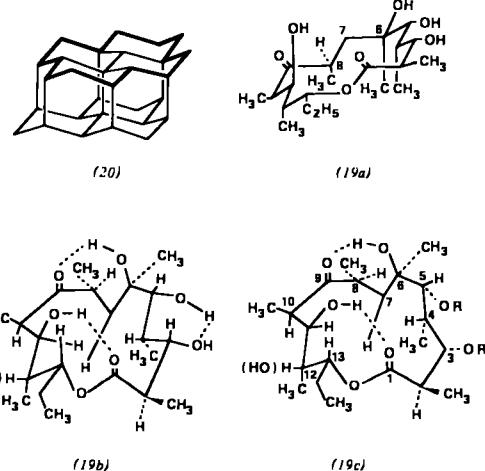
Um die Konformation von 14gliedrigen Makrolid-Antibiotica in Lösung zu ermitteln, wurden zahlreiche spektroskopische Daten sorgfältig analysiert<sup>[46]</sup>. Die Konformationsprobleme bei diesen komplizierten Molekülen sind zweifellos von allgemeiner Bedeutung für Struktur/Wirkungs-Beziehungen bei Antibiotica. Das soll an einigen gut untersuchten Beispielen diskutiert werden.

Nachdem Dale<sup>[47]</sup> für Cyclotetradecan die Diamantgitter-Konformation (18) (fett gedruckte Linien) vorgeschlagen hat-

te, entwickelte Celmer<sup>[48]</sup> 1965 auf dieser Grundlage ein Modell (19) für ein bevorzugtes Konformer von Erythronolid B, das Aglykon von Erythromycin B [siehe (3), jedoch ohne



C(12)-OH]. Obwohl das Celmer-Dale-Modell (19) mit den  $^1\text{H}$ -NMR-Daten recht gut in Einklang steht – besonders im Hinblick auf die aus der Karplus-Gleichung abgeleiteten Diederwinkel –, wurde bald ersichtlich, daß das Modell weiter verfeinert werden mußte. Eine Röntgen-Strukturanalyse von Erythromycin A (3)<sup>[49]</sup> hatte wichtige Daten geliefert: 1. Die C(6)=OH-, C(9)=O- und C(1)=O-(Lacton)-Gruppen sind räumlich *syn*-orientiert, und sämtliche C—O-Achsen dieser Gruppen stehen fast parallel zueinander. Im Modell (19) befinden sich die C(6)=OH- und die C(9)=O-Gruppe in *syn*-Stellung, aber in *anti*-Stellung zur lactonischen C=O-Gruppe, während alle C—O-Achsen in verschiedene Richtungen zeigen. 2. Wie die Kristallstruktur ebenfalls zeigt, ist das Antibioticum ein ziemlich flaches Molekül, was in Widerspruch zum Modell (19) steht. An einem CPK-Molekülmodell der Erythronolid-B-secosäure versuchten wir vergeblich, den Ring zu (19) zu schließen, was hauptsächlich auf die nichtbindende Wechselwirkung der drei Wasserstoffatome innerhalb des Ringes und auf die *syn*-periplanar orientierten C(4)- und



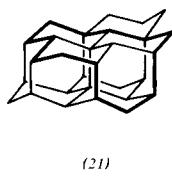
C(6)-Methylgruppen zurückzuführen ist. [Formel (19) ist im Vergleich zum CPK-Modell zu stark horizontal gestreckt.] Diese Argumente müssen sich die übliche Kritik gefallen lassen, z. B. daß die Konformation in Lösung mehr Freiheit hat als im Gitter. Sie allein sprechen daher noch nicht gegen (19).

Später wurde bemerkt, daß bei den meisten Makroliden oder ihren Derivaten die Kopplungskonstanten aller vicinalen Protonen zwischen 10 und 12 oder 0 bis 2 Hz liegen und über einen weiten Temperaturbereich und in vielen Lösungsmitteln konstant sind<sup>[50]</sup>. Daraus folgt, daß das Ringsystem starr und seine konformativen Beweglichkeit in Lösung eingeschränkt ist (s. u.). Es gibt deshalb keine guten Gründe für die Annahme, daß sich die Geometrie

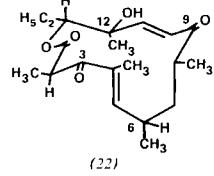
des bevorzugten Konformers stark von der Kristallstruktur unterscheidet. Aufgrund dieser Überlegungen wurde ein anderes Diamantgitter-Modell [vgl. (20) und (19a)] vorgeschlagen, in welchem die meisten Mängel von (19) behoben sind. Eine weitere Abänderung, die eine begrenzte Rotation um die C(7)–C(8)-Achse zuläßt, führte die *syn*-Orientierung von C(9)=O und C(6)–OH herbei und unterband zugleich die nachteilige 1,3-Wechselwirkung zwischen der C(4)- und der C(6)-Methylgruppe. Das resultierende Perun-Modell (19b) steht sowohl mit den <sup>1</sup>H-NMR- und CD-Daten für Erythronolid B als auch mit den möglichen Wasserstoffbrücken zwischen C(6)–OH und C(9)=O sowie zwischen C(11)–OH und C(1)=O (<sup>13</sup>C-NMR-Daten) recht gut in Einklang<sup>[51–53]</sup>. Bei Derivaten mit Substituenten an C(3)–OH und C(5)–OH – wie Erythromycin A (3) oder B (134) oder dem 3,5-Diacetat von Erythronolid B – müßte die *syn*-periplanare Anordnung dieser Substituenten (die bei den Aglykonen durch Wasserstoffbrücken begünstigt ist) eine Verzerrung von (19b) erzwingen, um die nichtbindende Abstoßung zu vermeiden, falls das Ringsystem für begrenzte Rotationen um die C(4)–C(5)- und C(5)–C(6)-Achse noch flexibel genug ist. Das ist nach den Spektraldaten offenbar der Fall [vgl. (19c)]<sup>[52, 54]</sup>. Das nach diesen Überlegungen abgeleitete Modell (19c) stimmt im wesentlichen mit dem Ergebnis der Röntgen-Strukturanalyse von (3) überein<sup>[49]</sup>. Makrolide besitzen in Lösung – wenn überhaupt – nur geringe konformative Freiheit, von sehr wenigen Ausnahmen abgesehen.

Äußerst nützlich und etwas überraschend war für uns die Beobachtung, daß sich die obige Schlußfolgerung hinsichtlich der Konformation auch aus einer recht einfachen Betrachtung von CPK-Modellen der Antibiotika ergibt. Wenn sich am Modell einer Secosäure der Lactonring schließen läßt, hat das Makrolid fast immer eine ähnliche Konformation wie (19b) oder (19c). Darüber hinaus ist das Modell um die obengenannten Bindungen etwas beweglich. Ändert sich die Substitution des Makrolids, so weicht dessen bevorzugte geometrische Form von (19b) und (19c) ab.

Ogura et al.<sup>[55]</sup> haben kürzlich ein anderes Diamant-Modell [(21) und (22)] für Kromycin vorgeschlagen, ein dehydratisiertes Aglykon von Pikromycin (2), wobei sie von einer L-förmigen Molekülgestalt ausgehen [vgl. (22)]. Sowohl die Röntgen-Strukturanalyse<sup>[56]</sup> als auch Studien an CPK-Modellen zeigen, daß die beiden Fragmente [C(3) bis C(6) und



(21)



(22)

C(9) bis C(12)] annähernd coplanar sind und das Ringsystem insgesamt flach ist (flacher als beim Erythronolid). Es wurde bereits erwähnt, daß das Perun-Modell (19b) nicht genau einem Diamantgerüst entspricht, sondern je nach Substituenten von ihm abweicht. Bei Kromycin kann von einem Diamantgitter wegen der Doppelbindungen im Lactonssystem fast nicht mehr die Rede sein. Da dessen Kohlenstoffatome teilweise nicht einmal in der Nähe der Gitterpunkte von (21) liegen, scheint keine zwingende Notwendigkeit zu bestehen, an diesem Konzept festzuhalten.

Insgesamt besteht jetzt Übereinstimmung darin, daß ein Polyoxomakrolid starr ist und daß die in Lösung bevorzugte Konformation im wesentlichen oder ganz der Kristallstruktur entspricht. Das Ergebnis der Röntgen-Strukturanalyse bildet ein wesentliches „Rückgrat“ für die Diskussion der Konformation. Auch CPK-Molekülmodelle sind sehr hilfreich und zeigen als hervorstechendes Merkmal, daß sich praktisch alle O-haltigen Substituenten (OH und Zucker) auf der einen und alle Alkylgruppen auf der anderen Seite des Aglykons (z. B. Erythronolid A und B) befinden.

Bei den 16gliedrigen Makrolid-Antibiotica<sup>[57]</sup> gibt es nur sehr wenige überzeugende Argumente für die Konformation, auch wenn von einigen dieser Verbindungen Spektren vorliegen. Bisher ist noch keine Röntgen-Strukturanalyse eines *intakten* derartigen Antibioticums oder Aglykons durchgeführt worden.

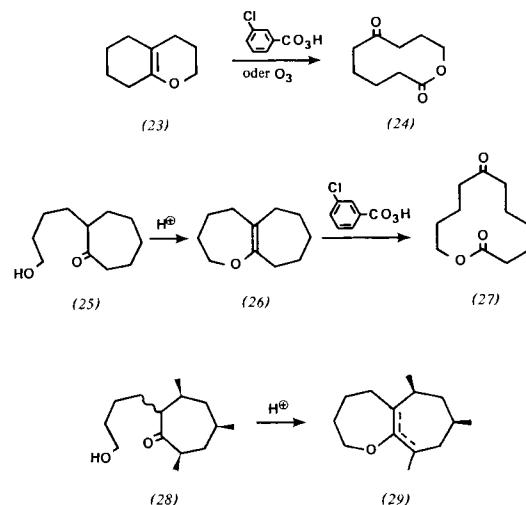
## 5. Synthese

### 5.1. Allgemeine Strategie

Bei der Synthese von Makroliden bestehen zwei Hauptprobleme: 1. die Herstellung eines mittleren oder großen Lactons und 2. die stereochemische Kontrolle der vielen chiralen Zentren, die in das Ringsystem eines Aglykons eingebettet sind. Hinzu kommt noch die Verknüpfung des Aglykons mit einem oder mehreren Zuckerresten. Um die veröffentlichten Syntheseschemata zu beurteilen, wird hier zuerst die Methode der Ringbildung diskutiert – sehr häufig auch an Modellen – und anschließend geprüft, ob sie sich auf stereochemisch kompliziertere Systeme wie die natürlich vorkommenden Makrolide übertragen läßt.

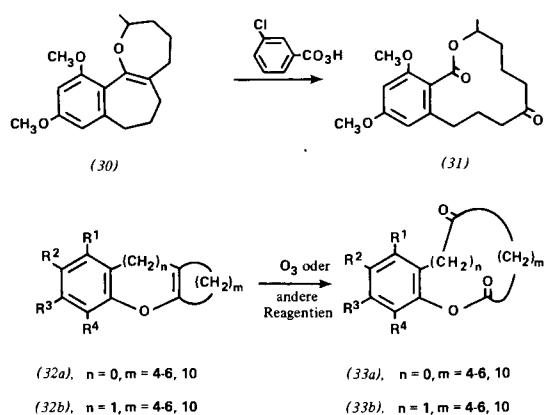
#### 5.1.1. Spaltung der Nullbrücke in Bicyclo[m.n.0]-Systemen

Die Spaltung der Einfachbindung zwischen den Atomen C(1) und C(m+2) eines Bicyclo[m.n.0]-Systems nach *Grob* oder die oxidative Spaltung einer entsprechenden Doppelbindung führt zu einem (m+n+2)-gliedrigen Monocyclycus. Wenn die bicyclische Vorstufe eine Lactongruppe als solche oder in maskierter Form enthält, ergibt das Verfahren ein makrocyclisches Lacton.

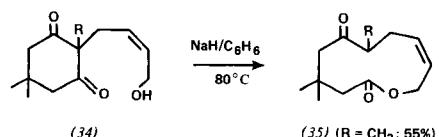


Die Methode von Borowitz et al. bedient sich der oxidativen Spaltung des Vinylethers (23)<sup>[58]</sup>. Die Reaktion verläuft er-

wartungsgemäß zu (24). Die Methode scheint erfolgversprechend zu sein, denn es bilden sich im Prinzip bei der Ringöffnung zwei kritische funktionelle Gruppen des Methynolids, das C(7)-Keton und das C(1)-Lacton, wenn man von einer geeigneten Verbindung ausgeht. Aus (25) erhält man durch Wasserabspaltung in Gegenwart von Säure mit guter Ausbeute (26), das durch anschließende Spaltung in (27) (72 % Ausbeute) übergeht<sup>[59]</sup>. Substituierte Ketone ergeben jedoch nur geringe Ausbeuten. So entstehen aus (28) bei der Cyclisierung nur geringe Mengen eine Mischung der isomeren Enolether (29)<sup>[60]</sup>. Das Verhalten des siebengliedrigen Ringsystems ist wegen unseres begrenzten Wissens über dieses System sehr oft unvorhersehbar. Das ursprüngliche Verfahren von Borowitz muß zur Herstellung von strukturell komplexen Makroliden offensichtlich modifiziert werden, wenn es auch in mehreren einfacheren Fällen erfolgreich war. So lieferte die oxidative Spaltung des Vinylethers (30) die Verbindung (31), welche sich als isomer mit dem Dimethylether von Curvularin (11) erwies<sup>[61]</sup>. Analog wurden die Benzofurane (32a) und Benzopyranen (32b) in die Oxolactone (33a) bzw. (33b) umgewandelt<sup>[62]</sup>.



Ein neueres Beispiel für die Spaltung einer Nullbrücke beruht auf einer intramolekularen Retro-Dieckmann-Reaktion, wie die Umwandlung von (34) in (35) zeigt<sup>[63]</sup>. Diese Methode hat jedoch nur einen begrenzten Anwendungsbereich.

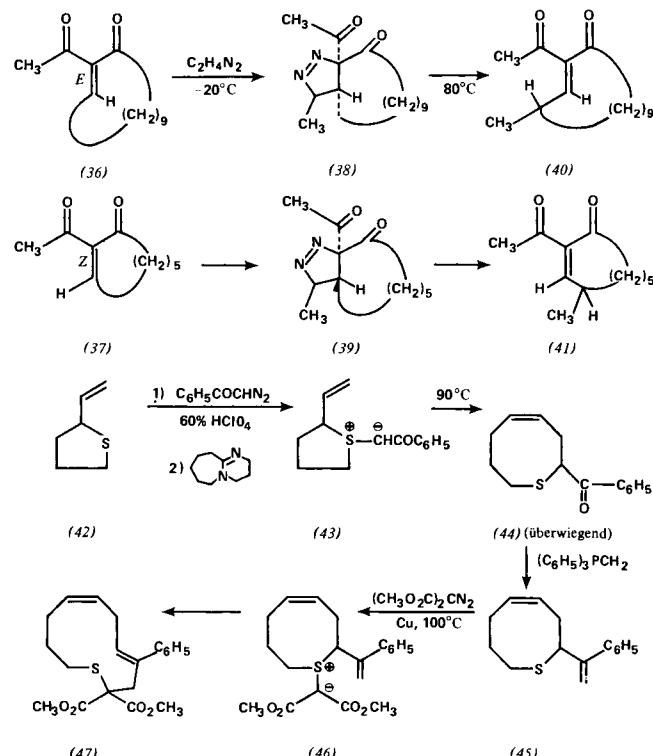


Die Möglichkeiten des hier behandelten Konzepts dürften noch keineswegs abschließend untersucht sein, und die geschickte Anwendung der Fragmentierung nach Grob auf ein geeignet funktionalisiertes System kann möglicherweise eine geistreiche Lösung für ein spezielles synthetisches Problem sein. Für Ringe mit sieben oder mehr Gliedern wird das Verfahren wahrscheinlich komplizierte Probleme aufwerfen, und man muß bezweifeln, daß es sich zur Herstellung einer größeren Zahl von Makroliden eignet.

### 5.1.2. Ringerweiterungsreaktionen<sup>[64]</sup>

Ringerweiterungsreaktionen bestehen normalerweise aus zwei oder drei aufeinanderfolgenden Schritten. Dabei wird formal eine kleine Kohlenstoffeinheit in ein funktionell ab-

gewandeltes Ringsystem eingebaut, was mehrfach wiederholt werden kann. Die Ringerweiterung eines cyclischen Ketons mit Diazomethan ist eines der bekanntesten Beispiele. Als Modell für die Makrolid-Synthese sind kürzlich mindestens zwei solche Reaktionen mitgeteilt worden. Diazoethan reagiert mit den *E*- und *Z*-Endionen (36) und (37) zu den Pyrazolin (38) bzw. (39), welche in der Wärme Stickstoff abspalten und (40) bzw. (41) bilden<sup>[65]</sup>. Bei Wiederholung dieser Reaktionsfolge kommt es allerdings sowohl beim Pyrazolin als auch bei der Endstufe zu stereochemischen Komplikationen. Offenbar bestimmt die Stereochemie des Ausgangsmaterials und/oder der Zwischenprodukte den Reaktionsablauf, so daß in jeder Stufe nur ein Isomer entsteht. Diese Ringvergrößerung verläuft daher mit hoher (und möglicherweise vorhersehbarer)



Stereoselektivität, die sich ausnutzen läßt, falls die Reaktion zufällig ein Produkt mit der gewünschten sterischen Anordnung ergibt.

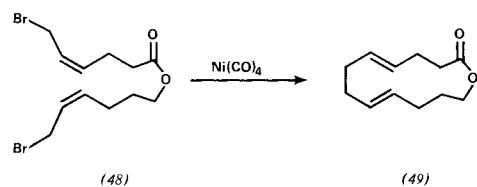
Ein anderes Verfahren ist insofern leistungsfähiger, als eine Einheit aus drei Kohlenstoffatomen in einem Schritt durch eine [2,3]-sigmatrope Umlagerung eingeführt wird. Beispiele sind die Umwandlungen von (43) in (44) und von (46) in (47)<sup>[64]</sup>. So können durch geeignete Wahl fünf-, sechs- oder siebengliedriger Ausgangsstoffe im Prinzip mittlere und große Carbo- und Heterocyclen jeder gewünschten Größe synthetisiert werden.

Diese beiden Verfahren würden ebenso wie das Verfahren in Abschnitt 5.1.1 bei ihrer Anwendung zur Makrolid-Synthese mit jedem Ringvergrößerungsschritt zusätzliche stereochemische Probleme schaffen, wie sie bei mittelgroßen Ringsystemen auftreten. Die genaue Kontrolle der Reaktionswege wäre in der Tat eine lohnende Aufgabe.

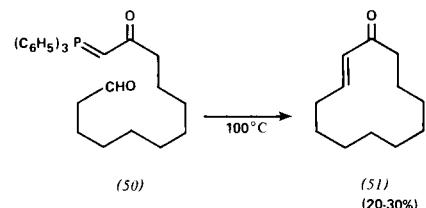
### 5.1.3. Cyclisierung einer nicht cyclischen Vorstufe

Der wohl erste Versuch dieser Art zur Synthese eines natürlichen Makrolids machte von Tetracarbonylnickel(0) Ge-

brauch, um die beiden Allylbromid-Enden eines acyclischen Esters miteinander zu verbinden<sup>[66]</sup>. Auf diese Weise gelang es auch, die 11- bzw. 14gliedrigen Terpene Humulen<sup>[67]</sup> und Cembren<sup>[68]</sup> herzustellen. Ein Modell für die Cyclisierung ist die Umwandlung von (48) in (49). Modifikationen von



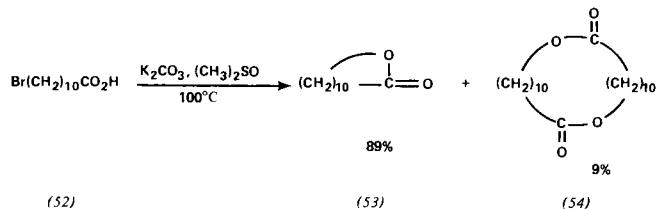
(48) und die weitere Umlagerung von (49) (insbesondere die Schaffung chiraler Zentren an den Doppelbindungen, was wahrscheinlich erforderlich ist) scheinen nicht leicht möglich zu sein. Ein stabilisiertes Wittig-Reagens bildet unter annähernd neutralen Bedingungen eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung; so wurden mittlere und große Ringe hergestellt. Die Umsetzung von (50) zu (51) gelang mit annehmbaren Ausbeuten<sup>[69]</sup>.



An dieser Stelle muß man sich fragen, ob die Secosäure, die einem natürlichen Makrolid zugrundeliegt, direkt lactonisiert werden kann. In dieser Hinsicht ist *Stolls* klassische Arbeit über die intra- und/oder intermolekulare Esterbildung aus geradkettigen aliphatischen  $\omega$ -Hydroxsäuren<sup>[70]</sup> wahrhaft entmutigend. Aus diesem Grund sind auch die oben diskutierten Ringbildungsmethoden ausgearbeitet worden, obwohl die Lactonbildung in einem späten Synthesestadium naheliegender ist als die Knüpfung oder Spaltung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen. Die letzte Stufe bei der Biosynthese des Glykons eines Makrolid-Antibioticums besteht sehr wahrscheinlich ebenfalls in der Lactonisierung (wenn nicht noch zusätzliche Hydroxygruppen eingeführt werden). Die Lactonisierung bietet nicht zu leugnende Vorteile: Die stereochemischen Probleme bei der Synthese mittlerer und großer Ringsysteme verlieren ihre Bedeutung, und die gesamte Synthese wird wesentlich einfacher.

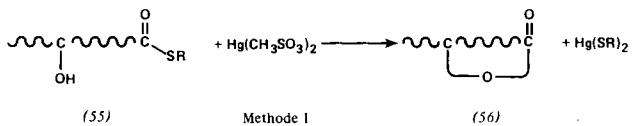
Zwei Aspekte der Lactonisierung sollen nun erörtert werden. Ein Problem bei der intra- und/oder intermolekularen Cyclisierung bifunktioneller acyclischer Verbindungen liegt in der Konkurrenz zwischen Reaktionen 1. und 2. Ordnung, vorausgesetzt, die Kette ist lang und konformativ beweglich. Um die intramolekulare Reaktion zu begünstigen, wird üblicherweise nach dem Verdünnungsprinzip gearbeitet. Falls die gewünschte Reaktion rasch abläuft, kann man die starke Verdünnung leicht dadurch erreichen, daß man die Ausgangsverbindung dem Reaktionsmedium langsam zufügt, so daß die zuerst zugegebenen Moleküle bereits umgesetzt sind, bevor weitere hinzukommen. So führt die kontrollierte Zugabe von 0.08 mol 11-Bromundecansäure (52) im Verlauf einer Stunde zu

11 heißem,  $K_2CO_3$ -haltigem Dimethylsulfoxid in ausgezeichneter Ausbeute zum monocyclischen Lacton (53)<sup>[71]</sup>.

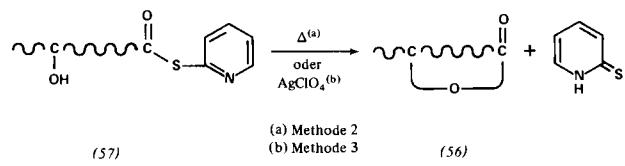


Der andere Aspekt ist der Einfluß der vielen Substituenten auf die Secosäure. Wie in Abschnitt 4 dargelegt, haben die meisten Polyoxomakrolid-Antibiotica eine starre Konformation. Aus den CPK-Molekülmödellen ergibt sich, daß die Secosäuren wegen der sperrigen Substituenten die Starrheit der Makrolide weitgehend beibehalten. So dürfte die freie Drehbarkeit um die C—C-Bindungen der Kette weitgehend eingeschränkt sein, was die intramolekulare Cyclisierung begünstigt. Diese Überlegungen führten zu einer ermutigenden, wenn auch äußerst riskanten Vorhersage. Unter diesen Voraussetzungen versuchten wir vor einigen Jahren, eine Synthese für Methymycin (1) zu entwickeln (siehe Abschnitt 5.2.1), obwohl die Secosäure synthetisch hergestellt werden mußte und nicht durch Umwandlung des natürlichen Produkts zur Verfügung stand, von dem es damals auf der ganzen Welt nur etwa 500 mg gab.

Inzwischen wurden drei brauchbare Methoden zur Herstellung des Esters (und Lactons) entwickelt. Methode 1 geht von der Aktivierung eines Hydroxycarbonsäure-thioesters (55) mit einem weichen thiophilen Metallion wie  $Hg^{II}$  oder  $Cu^{II}$  aus<sup>[72]</sup>. Ein anderer Weg ist Coreys Methode der „doppel-

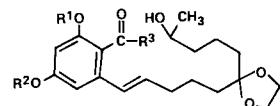


ten Aktivierung<sup>[73]</sup>, welche sich an *Mukaiyamas* Verfahren zur Knüpfung von Peptidbindungen anlehnt (Methode 2)<sup>[74, 75]</sup>. Zur vollständigen Lactonisierung ist es normalerweise erforderlich, eine verdünnte Lösung des Thioesters (57) in einem relativ hochsiedenden, inerten Lösungsmittel wie Xylol oder Toluol längere Zeit unter Rückfluß zu kochen. Nach *Gerlach* (Methode 3)<sup>[76]</sup> beschleunigt  $\text{AgClO}_4$  diese



Reaktion sehr stark, so daß die Cyclisierung bereits nach einer Stunde bei Raumtemperatur beendet ist. Die Vorteile (und die Selektivität; siehe Abschnitt 5.3.1) dieser Methoden zeigen sich auch bei der Lactonisierung der Secosäure-Derivate (*58a*) und (*58b*) von Zearalenon (*10*)<sup>[72, 73]</sup>, die im Gegensatz zu älteren Methoden<sup>[77]</sup> mit hoher Ausbeute verläuft [(*58a*), Methode 1, 25°C, 5 min: 90 % Zearalenon-dimethylether-ethylenketal; (*58b*), Methode 2, Benzol, Rückfluß, H<sup>+</sup>: 75 %

(10)]. Möglichkeiten und Grenzen dieser Reaktionen sind jetzt recht gut bekannt (siehe Abschnitt 5.3).



(58a).  $R^1 = R^2 = \text{CH}_3$ ,  $R^3 = \text{SC}(\text{CH}_3)_3$

(58b).  $R^1 = \text{H}$ ,  $R^2 = \text{THP}$ ,  $R^3 = \text{OH}$

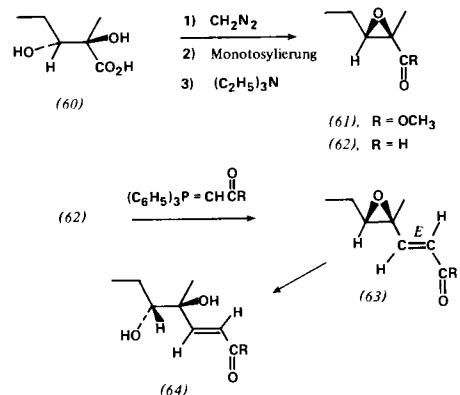
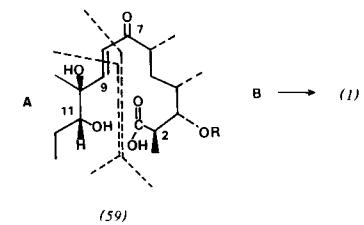
Nachdem die Lactonbildung diskutiert worden ist, soll auf die Herstellung der Secosäure eingegangen werden. Obwohl die gedankliche Fragmentierung eines Ringsystems zu einer Secosäure mit 11 bis 15 C-Atomen in korrekter stereochemischer Anordnung nicht unmöglich ist, erscheint es praktikabler, die Secosäure aus zwei (oder drei) Fragmenten aufzubauen. Da alle diese Fragmente chirale Verbindungen sind, stellt sich das Problem, die richtigen Stereoisomere für die Synthese zu verwenden. Zur Lösung dieses Problems gibt es wenigstens drei Wege: 1. Beide Fragmente werden in die Antipoden zerlegt oder asymmetrisch synthetisiert und miteinander kombiniert, 2. ein Fragment wird in die Antipoden zerlegt und zur Racematspaltung des anderen verwendet und 3. die stereochemische Anordnung des einen Fragments wird durch chemische Reaktionen direkt auf das andere übertragen. Dieser letzte Weg ist sehr verlockend, da sich im Erfolgsfall sehr wahrscheinlich neue Möglichkeiten für die asymmetrische Synthese in der Chemie eröffnen werden. Die Verwendung von „Templaten“ liegt sehr nahe; die organische Synthese würde auf dem Weg zur enzymatischen Reaktion einen Schritt weiterkommen. Es braucht wohl nicht erwähnt zu werden, daß die zwei (oder drei) Fragmente, die oft bereits hochempfindlich gegen Säuren und Basen sind, unter milden Bedingungen miteinander kombiniert werden müssen. Im folgenden soll gezeigt werden, auf welchen Wegen einige Totalsynthesen gelungen sind.

## 5.2. Totalsynthesen

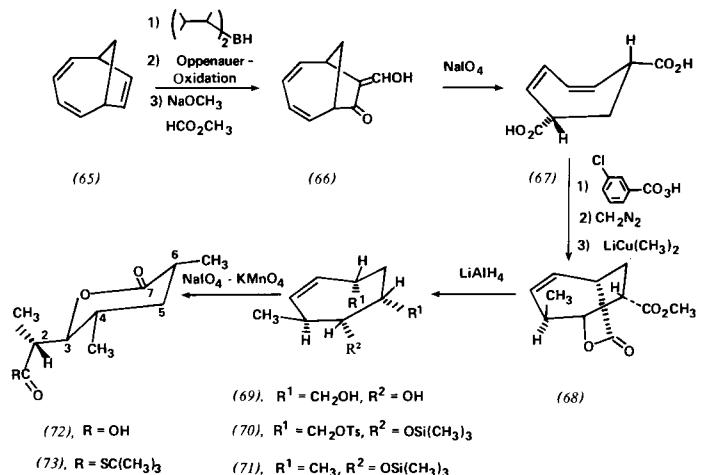
Bei der Abfassung dieser Übersicht waren Synthesen von Methymycin (1) (Polyoxomakrolid), Nonactin (6) (ionophores Makrolid), Pyrenophorin (12), Vermiculin (13), Zearalenon (10) und Curvularin (11) (andere Makrolide) bekannt; die Synthese einer Reihe anderer komplizierter Makrolide scheint kurz vor dem Abschluß zu stehen.

### 5.2.1. Methymycin (1)<sup>[17]</sup>

Die Herstellung der Secosäure (59) gelang durch Kondensation des optisch reinen Fragments A [C(9) bis C(11)] mit dem racemischen Fragment B [C(1) bis C(7)]. Fragment A wurde auf einfache Weise dargestellt: Leicht erhältliche (+)-(2R,3R)-2,3-Dihydroxy-2-methylvaleriansäure (60)<sup>[78]</sup> wurde in den Epoxyester (61) umgewandelt, der nach Reduktion mit (*i*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sub>2</sub>AlH den Aldehyd (62) lieferte. Wittig-Reaktion von (62) mit einem Acylmethylenphosphoran führte zu einem  $\alpha$ - $\beta$ -ungesättigten Keton (63), z. B. R=CH<sub>3</sub>, welches unter schwach sauren Bedingungen den Epoxidring öffnet und unter Erhaltung der Konfiguration in  $\gamma$ -Stellung in das Dihydroxyketon (64) übergeht. Die neutralen Bedingungen der Wittig-Reaktion und der stereochemische Verlauf der Ringöffnung sprechen für (62) als Zwischenprodukt.



Die Herstellung des Fragments B war etwas komplizierter; sie ging vom Bicyclo[4.2.1]nona-2,4,7-trien (65) aus<sup>[79]</sup>. Selektive Hydroborierung, Oxidation und Formylierung von (65)



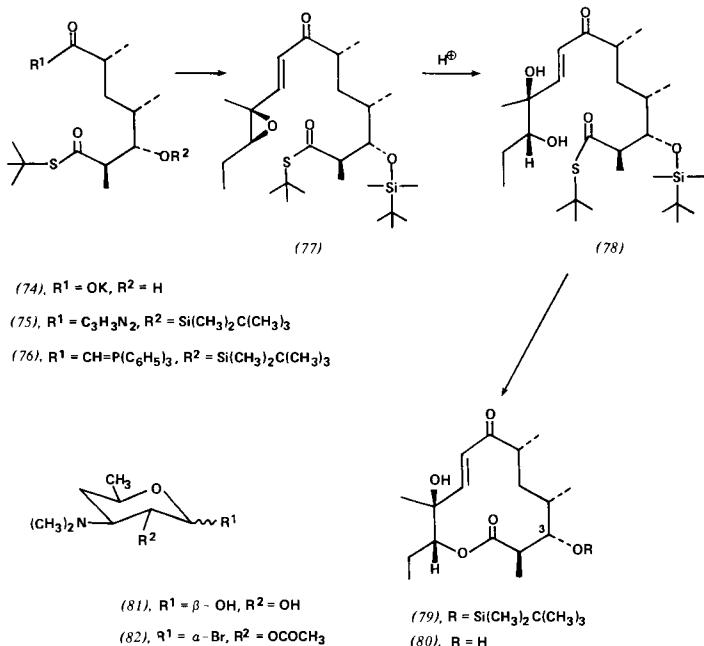
ergaben die Hydroxymethylenverbindung (66), die oxidativ zur *cis*-Dicarbonsäure (67) gespalten wurde. Anschließende Epoxidation, Veresterung und Methylierung mit LiCu(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> führten zum Schlüsselzwischenprodukt (68), einem Lactonester. Durch Reduktion mit LiAlH<sub>4</sub> erhielt man das Triol (69). Tosylierung der beiden primären und Trimethylsilylierung der sekundären Hydroxygruppen ergaben (70). Mit Lithiumdihydrocuprat<sup>[80]</sup> ließen sich die Tosylgruppen entfernen (ohne daß die Homoallyltosylgruppe eliminiert wurde). Aus dem so erhaltenen Cyclohepten (71) entstand durch Lemieux-Rudloff-Oxidation nach Säurezugabe die C<sub>10</sub>-Säure (72), die mit dem Schlüsselprodukt beim Methynolid-Abbau identisch ist, welches Prelog<sup>[81]</sup> und Djerasi<sup>[21]</sup> erhalten hatten.

Die Überprüfung der Stereochemie eines Zwischenproduktes auf dieser Stufe ist sehr wünschenswert, und bei (72) kann man auch die beiden Carboxylgruppen, von denen die eine als  $\delta$ -Lacton maskiert ist, voneinander unterscheiden. Die C(1)-Carbonsäuregruppe von (72) wurde durch die *tert*-Butylthiogruppe, welche unter schwach sauren und basischen

Bedingungen stabil ist, geschützt und später aktiviert. Da das  $\delta$ -Lacton von Basen wenigstens einige hundertmal schneller hydrolysiert wird als ein normaler Ester<sup>[82]</sup>, setzte sich das Thioat (73) bei 20°C sehr schnell mit 0.95 Äquivalenten KOH zum Hydroxycarboxylat (74) um, welches in das Imidazolid (75) umgewandelt wurde. Behandlung von (75) in verdünnter Lösung (0.01 M) mit 1 Äquivalent salzfreiem Methylen(triphenyl)phosphoran in Benzol ergab das gewünschte Wittig-Reagens (76)<sup>[83,84]</sup>. Modelluntersuchungen mit dem Imidazolid der 2-Deuterio-2-ethylhexansäure bestätigten, daß unter diesen Bedingungen keine Epimerisierung auftritt. Durch Kochen einer Lösung von 1 Äquivalent ( $\pm$ )-(76) und 3 Äquivalenten (+)-Aldehyd (62) unter Rückfluß erhielt man unter Kondensation eine (vermutlich 1:1)-Mischung der diastereoisomeren Epoxythioester (77), welche mit schwacher Säure in das gesuchte Methynolidsecosäure-Derivat (78) überging.

Für den entscheidenden Schritt der Lactonisierung wurde Methode 1 benutzt (siehe Abschnitt 5.1.3). Die Cyclisierung zu (79) gelang mit  $Hg(CF_3CO_2)_2$  oder vorzugsweise  $Hg(CH_3SO_3)_2$  in Gegenwart von  $Na_2HPO_4$  bei Raumtemperatur mit 30 % Ausbeute. Mit Tetrabutylammoniumfluorid ließ sich (79) quantitativ in (80) umwandeln<sup>[85]</sup>.

Die letzte Stufe der Methymycin-Synthese bestand in der Glykosylierung des Aglykons (80) mit Desosamin (81). Die

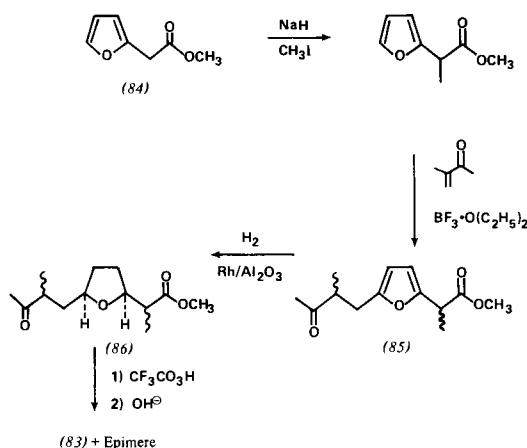
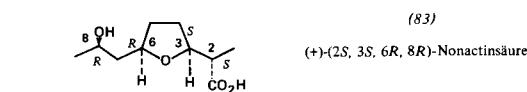


Dimethylaminogruppe in (81) und die um die C(3)-Hydroxygruppe von (80) zusammengedrängten Substituenten schränken die Auswahl an Reagentien und Reaktionsbedingungen für diesen Schritt ein. Mit  $\alpha$ -Brom-2-acetyldesosaminhydrobromid (82)·HBr und Lutidin (das zu schwach ist, um das Amin freizusetzen, welches normalerweise zu komplizierten Nebenreaktionen führt) erhielt man eine 5:1-Mischung der  $\beta$ - und  $\alpha$ -Glykoside von Methynolid. Desacetylierung mit Methanol und Triethylamin sowie die Abtrennung des  $\beta$ -Isomers vom  $\alpha$ -Isomer brachten die Synthese von (1) zum Abschluß.

### 5.2.2. Nonactin (7)

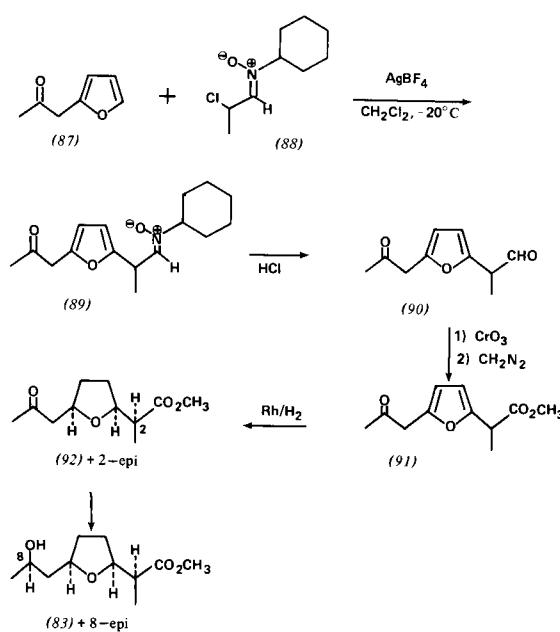
Dieses 32gliedrige ionophore Makrolid besteht aus vier Nonactinsäure-Untereinheiten (83), die alternierend [ $(+)$ -

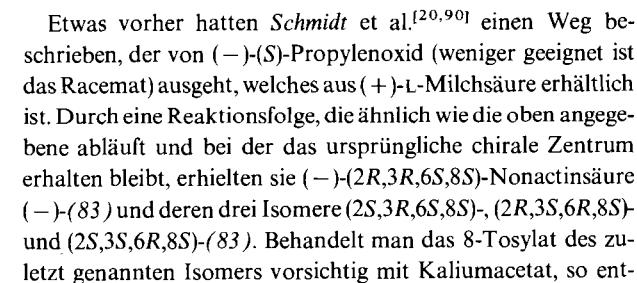
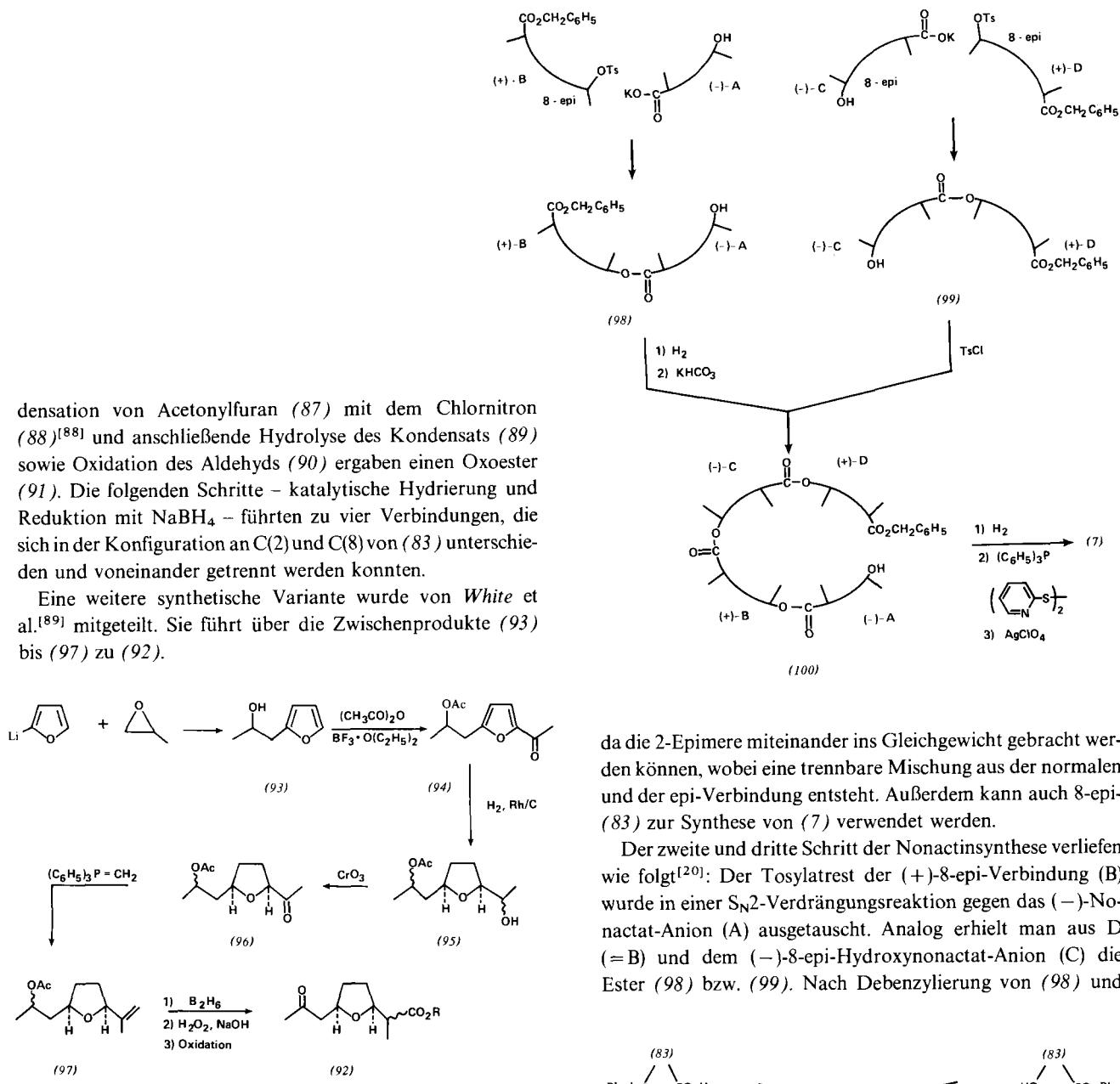
(83),  $(-)$ -(83),  $(+)$ -(83),  $(-)$ -(83)] angeordnet sind. (7) ist daher ein nichtchirales Molekül. Für (7) bietet sich sofort ein Syntheseweg an, der aus 1. der Herstellung von (83), 2. der Tetramerisierung der Enantiomere in der richtigen Reihenfolge und schließlich 3. der Lactonisierung zum Makrocyclus (7) besteht. Für den ersten Schritt gibt es mehrere Möglichkeiten. Vier Arbeitsgruppen gingen von Furan oder einem Furanderivat aus und sorgten später für die *cis*-Anordnung an C(3) und C(6) von (83). Beck und Henseleit<sup>[86]</sup> verwendeten Methyl-2-furanacetat (84), das (nach Einführung einer Me-



thylgruppe) mit 3-Methyl-3-butene-2-on zum 2,5-disubstituierten Furan (85) kondensiert wurde. Durch katalytische Hydrierung mit Rh wurden in (85) *cis*-ständige Wasserstoffatome an C(2) und C(5) des Furans eingeführt, wobei eine Mischung aus vier Stereoisomeren (86) entstand. Die anschließende Umwandlung der Acetyl- in eine Hydroxygruppe lieferte (83) und dessen Diastereoisomere.

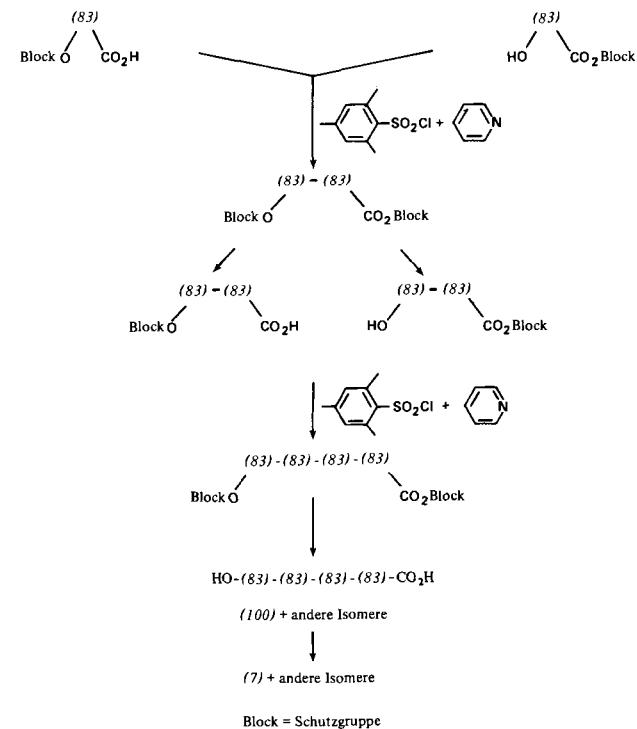
Der von Gerlach und Wetter<sup>[87]</sup> eingeschlagene Weg besitzt einen ähnlichen Nachteil, nämlich die nicht stereoselektive Einführung der beiden chiralen Zentren der Seitenkette. Kon-





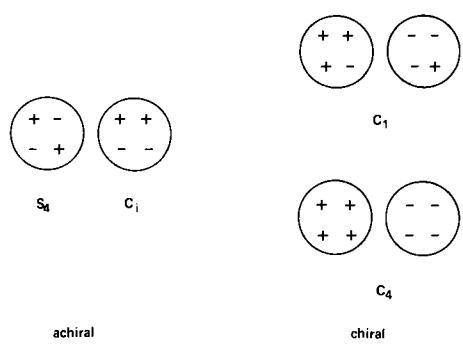
da die 2-Epimere miteinander ins Gleichgewicht gebracht werden können, wobei eine trennbare Mischung aus der normalen und der epi-Verbindung entsteht. Außerdem kann auch 8-epi-(83) zur Synthese von (7) verwendet werden.

Der zweite und dritte Schritt der Nonactinsynthese verliefen wie folgt<sup>[20]</sup>: Der Tosylatrest der  $(+)$ -8-epi-Verbindung (B) wurde in einer  $S_N2$ -Verdrängungsreaktion gegen das  $(-)$ -Nonactat-Anion (A) ausgetauscht. Analog erhielt man aus D ( $=$  B) und dem  $(-)$ -8-epi-Hydroxynonactat-Anion (C) die Ester (98) bzw. (99). Nach Debenzylierung von (98) und



steht unter Walden-Umkehr  $(+)(2S,3S,6R,8R)$ -Nonactinsäure  $(+)(83)$ . Auf diese Weise wurden eine Reihe von Verbindungen,  $(+)(83)$ ,  $(-)(83)$  und deren 8-Epimere, hergestellt.

Die Tatsache, daß die besprochenen vier Reaktionsfolgen nicht selektiv verlaufen<sup>[91]</sup>, ist nicht so nachteilig wie es scheint,

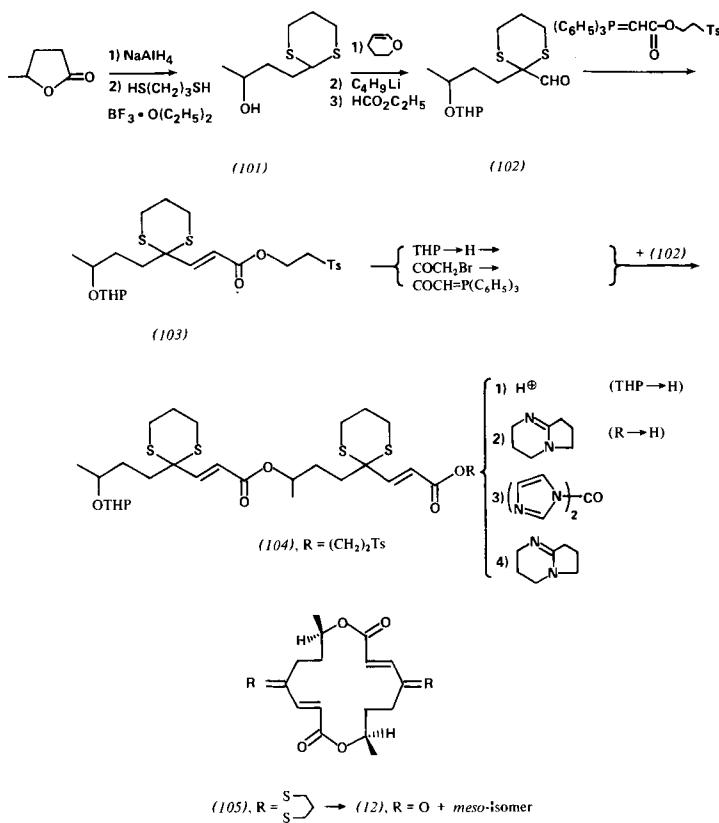


Tosylierung von (99) wurden die beiden Fragmente in der oben angegebenen Weise kondensiert. Die Lactonisierung des Tetraesters (100) in der letzten Stufe gelang – nach Hydrogenolyse des Benzylesters – mit dem Gerlach-Verfahren (Methode 3) in einer Ausbeute von 20 %.

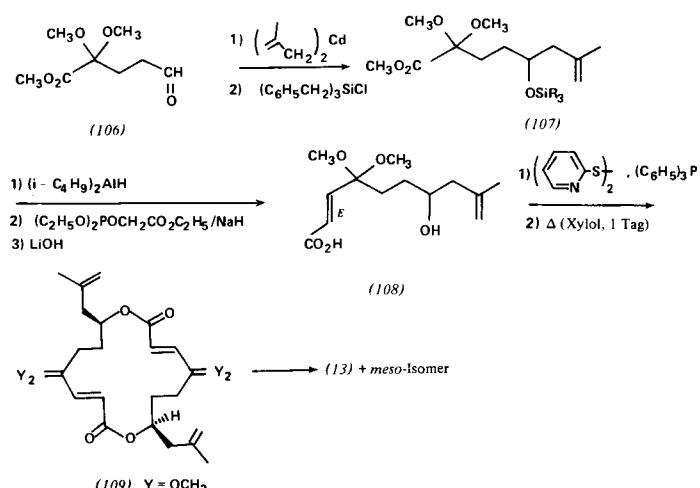
Gerlach et al.<sup>[21]</sup> gingen von racemischem (83) aus, schützten intermedier die Carboxyl- und OH-Gruppen (*tert*-Butyl und CF<sub>3</sub>COOH bzw. Benzyl und Hydrogenolyse) und erhielten durch Esterbildung mit 2,4,6-Trimethylbenzolsulfonylchlorid und Pyridin eine statistische Mischung der Stereoisomere von (100). Cyclisierung der Mischung nach ihrer Methode ergab mehrere cyclische Isomere in 20 % Ausbeute. Von diesen wurde racemisches (7) (Symmetrie S<sub>4</sub>) isoliert. Die anderen Isomere, eine nicht-chirale Verbindung mit C<sub>1</sub>- und zwei Racemate mit C<sub>1</sub>- und C<sub>4</sub>-Symmetrie, hatten sich bei der Cyclisierung wahrscheinlich ebenfalls gebildet.

### 5.2.3. Pyrenophorin (12) und Vermiculin (13)

Da diese 16gliedrigen Diolide, die aus zwei gleichen Hydroxsäuren bestehen, optisch aktiv sind, müssen die beiden chiralen Zentren jedes Bestandteils dieselbe absolute Konfiguration



besitzen. Colvin, Purcell und Raphael<sup>[18]</sup> gelang die Synthese von (12). Die Autoren betonten die Bedeutung der  $\beta$ -Tosylethylgruppen zum Schutz der Carbonsäure<sup>[92,93]</sup>, die aus (104) freigesetzt wird, ohne daß die zentrale Esterbindung gespalten wird. Behandlung der (104) entsprechenden Hydroxysäure mit Carbonyldiimidazol ergab das Imidazolid der Hydroxysäure in reiner Form (die Hydroxygruppe ist gegen dieses Reagens normalerweise inert), welches in Gegenwart von Basen lactonisiert<sup>[94]</sup>. Nach Freisetzung der Oxogruppen erhielt man eine trennbare Mischung aus ( $\pm$ )- und *meso*-(12). Diese 1972 zuerst beschriebene Synthese könnte aufgrund der neuen Entwicklungen etwas vereinfacht werden. Es erscheint möglich, in einem Schritt eine doppelte Lactonisierung durchzuführen, wofür die folgende Vermiculin-Synthese ein Beispiel



bietet. Corey et al.<sup>[19]</sup> kondensierten den Aldehyd (106), den man durch partielle Reduktion des entsprechenden Glutarats darstellen kann, mit Bis(methylallyl)cadmium zu (107). Die endständige Methylengruppe diente als maskiertes Keton und stabilisierte zugleich die folgenden Zwischenprodukte gegen Basen. Eine Standard-Kettenverlängerung von (107) um zwei Kohlenstoffatome ergab das Schlüsselzwischenprodukt (108). Durch Kochen seines 2-Pyridinthiolestes in Xylol bildete sich unter doppeltem Ringschluß eine Mischung stereoisomerer Diolide (109). Nach weiteren Umsetzungen einschließlich OsO<sub>4</sub>-NaIO<sub>4</sub>-Oxidation entstanden aus (109) ( $\pm$ )-Vermiculin (13) und dessen *meso*-Isomer.

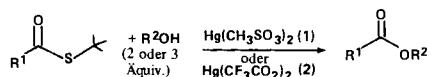
### 5.3. Weitere Bemerkungen über die Makrolid-Synthese

Die in Abschnitt 5.2 beschriebenen Totalsynthesen lassen die beiden Hauptprobleme der Makrolid-Synthese erkennen: Ester- und Lactonbildung sowie Kontrolle der Stereochemie. Es wurden inzwischen recht eingehende Studien durchgeführt, um den Anwendungsbereich und die Grenzen einiger potentiell brauchbarer Reaktionen zu bestimmen (siehe Abschnitt 5.1.3). Im folgenden soll eine Übersicht über diese Entwicklung gegeben werden.

#### 5.3.1. Ester- und Lactonbildung

Methode 1 (Abschnitt 5.1.3), bei der ein thiophiles Metallion zur Aktivierung eines Thioesters verwendet wird, besitzt einige wesentliche Vorteile. Wie bereits bei der Synthese von Methymycin (1) beschrieben [vgl. die Verfahren zur Umwandlung

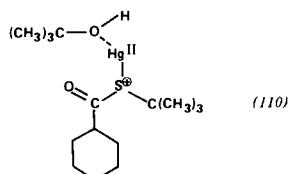
von (73) in (78)], ist die *tert*-Butylthiogruppe eine ausgezeichnete Schutzgruppe für Säuren, da sie sowohl im schwach sauren als auch im schwach alkalischen Bereich stabil ist. Die Stabilität des Thioesters gegen  $\text{OH}^-$  und  $\text{H}^+$  ist der von normalen Alkylestern vergleichbar. (Der Thioester reagiert jedoch schnell mit Aminen, was in Übereinstimmung mit dem Prinzip der harten und weichen Säuren und Basen steht.) Weiter bildet sich durch die Reaktion eines Metallions wie  $\text{Hg}^{II}$  mit dem Thioester ein Molekül mit formal dreiwertigem Schwefel, welches hoch reaktiv ist, so daß die Ester-



$\text{R}^1$	$\text{R}^2$	Reagens	Puffer	Ausb. [%]
		1 oder 2	$\text{Na}_2\text{HPO}_4$ (oder nichts)	100
		1		90
		1 oder 2		85
		1	$\text{Na}_2\text{HPO}_4$	90

und Lactonbildung bei Raumtemperatur oder darunter sehr schnell verläuft. Noch wichtiger ist, daß sperrige Substituenten oder Doppelbindungen, die in der Nähe der Reaktionszentren – nämlich der Hydroxy- und der Acylgruppe – liegen, die Reaktion nicht behindern<sup>[72, 95]</sup>. So können *tert*-Butylpivalat und *tert*-Butylcrotonat mit ausgezeichneten Ausbeuten hergestellt werden.

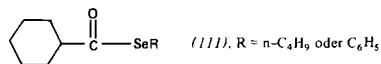
In Abwesenheit von Alkoholen reagiert *S-tert*-Butyl-cyclohexanthiocarboxylat mit  $\text{Hg}(\text{CF}_3\text{CO}_2)_2$  zu Cyclohexancarbonsäure-trifluoressigsäure-anhydrid. Die Umsetzung dieses Anhydrids mit *tert*-Butylalkohol zum Ester verläuft jedoch etwa zehnmal langsamer als die oben genannte  $\text{Hg}^{II}$ -katalysierte Esterbildung<sup>[96]</sup>. Da das Keten nicht als Zwischenprodukt auftritt<sup>[96]</sup>, scheint die metallkatalysierte Esterbildung hauptsächlich auf einer koordinativen Bindung des Alkohols an das Metall zu beruhen. Das mögliche Zwischenprodukt (110) zerfällt anschließend unter Erhaltung der sterischen Anord-



nung an C(1) des Ringes in den Ester und Quecksilbersalze. Nachteilig kann sich bisweilen die Elektrophilie von  $\text{Hg}^{II}$  auswirken<sup>[97]</sup>. In den meisten Fällen reagiert  $\text{Hg}^{II}$  jedoch mit Schwefel wesentlich schneller als mit normalen oder elektronenarmen ( $\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$ )-Doppelbindungen. Bis jetzt ist nur ein Fall bekannt (Cyclisierung der Cytochalasin-B-secosäure, s. u.), bei dem dadurch eine Lactonbildung ohne Nebenreaktionen verhindert wird.

Das Verfahren kann in zweierlei Hinsicht abgeändert werden. Wegen der vergleichsweise schwachen C—Se-Bindung

sollten Selenolester wie (111)<sup>[98]</sup> reaktiver als Thioester sein. Versuche zur Umwandlung dieser *Se-Ester* in *O-Ester*, z. B.

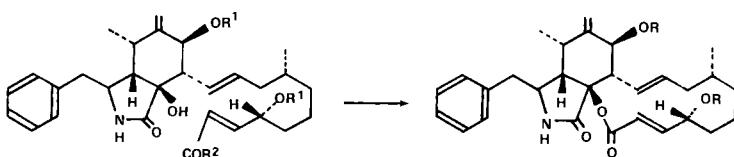


mit  $\text{Ag}^I$  oder  $\text{Cu}^I$ , die nicht mit der  $\text{C}=\text{C}$ -Bindung reagieren, verliefen jedoch entmutigend, und wir schlossen daraus, daß Selenolester für diesen Zweck keine Vorteile gegenüber Thiolestern besitzen. Außerdem wurde  $\text{Hg}^{II}$  immer noch benötigt.

Eine weitere Modifikation ist die Abwandlung von  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  in (112) sowie des Reagens MX. Je saurer das reagierende

$\text{R}^1$	$\text{R}^2$	MX	Lösungsmittel	Zeit	Ausb. [%]
		$\text{Cu}(\text{CF}_3\text{SO}_3)$	$\text{C}_6\text{H}_6/\text{THF}$	10 min	95
		$\text{Ag}(\text{CF}_3\text{CO}_2)$	$\text{C}_6\text{H}_6$	10 min	100
		$\text{Cu}(\text{CF}_3\text{SO}_3)$	$\text{C}_6\text{H}_6/\text{THF}$	5 h	80
		$\text{Cu}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ $\text{Ag}(\text{CF}_3\text{CO}_2)$ $\text{AgBF}_4$	$\text{CH}_3\text{CN}$ $\text{C}_6\text{H}_6(\Delta)$ $\text{C}_6\text{H}_6(\Delta)$	1.5 h 1.5 h 1 h	24 100 <5
		$\text{Ag}(\text{CF}_3\text{CO}_2)$ $\text{Cu}(\text{CF}_3\text{SO}_3)$ $\text{Cu}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$	$\text{C}_6\text{H}_6(\Delta)$ $\text{C}_6\text{H}_6/\text{THF}$ $\text{CH}_3\text{CN}$	1.5 h 5 h 30 min	100 90 100

Thiol  $\text{R}^2\text{SH}$  ist, desto weniger thiophil muß das Metall-Kation  $\text{M}^+$  sein. In vielen Fällen sind  $\text{Cu}^I$ ,  $\text{Cu}^{II}$  und  $\text{Ag}^I$  besser geeignet als  $\text{Hg}^{II}$ . Bei Anwesenheit elektroinduktiver Gruppen wie einer  $\text{C}=\text{C}$ -Bindung und geschützter Hydroxygruppen verzögert sich die Esterbildung etwas. Alle diese Beobachtungen scheinen mit *Pearsons* Prinzip der harten und weichen Säuren und Basen übereinzustimmen. Weiter zeigt sich, daß die Aktivierung von 2-Pyridinthioestern mit  $\text{AgClO}_4$  oder  $\text{AgBF}_4$  nach *Gerlach* (Methode 3, Abschnitt 5.1.3) ganz in diese Richtung geht. Auf diese Weise gelang es uns kürzlich, Diacetylcystoch-



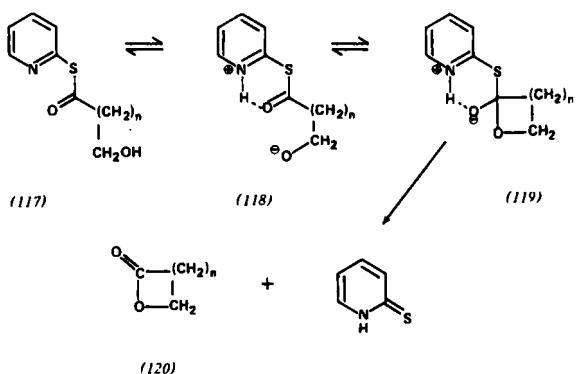
(114),  $\text{R}^1 = \text{CH}_3\text{CO}$ ,  $\text{R}^2 = \text{OH}$   
(115),  $\text{R}^1 = \text{CH}_3\text{CO}$ ,  $\text{R}^2 = \text{SC}_6\text{H}_5$

(116),  $\text{R} = \text{H}$

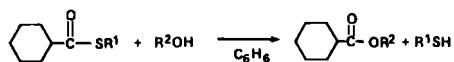
lasin-B-secosäure (114) in das Lacton zu überführen, aus dem durch milde alkalische Hydrolyse Cytochalasin B (116) entstand<sup>[95]</sup>. Dazu eigneten sich nur der Ester (115) und  $\text{Ag}(\text{CF}_3\text{CO}_2)$ , nicht jedoch  $\text{AgClO}_4$ . (Zur Synthese von Thiostenen siehe<sup>[74, 96, 99–101]</sup>.)

Im Gegensatz zu Methode 1 benötigt *Coreys* Verfahren der „doppelten Aktivierung“ (Methode 2, Abschnitt 5.1.3) kein externes Reagens zur Aktivierung der funktionellen Gruppen,

vielmehr wird die Cyclisierung z. B. von (117) zu (120) durch längeres Erwärmen einer Lösung des 2-Pyridinthioesters einer

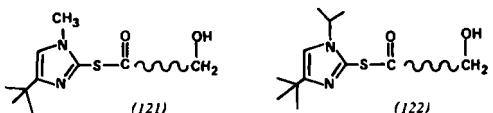


Hydroxysäure erreicht. Mehrere Hinweise sprechen für (119) als Zwischenprodukt bei dieser Lactonisierung<sup>[102]</sup>. Aus dem vorgeschlagenen Reaktionsablauf ergibt sich, daß ein Thiol-ester, der unmittelbar neben den Reaktionszentren (Hydroxy- und Acylgruppe) viele und/oder große Substituenten trägt, auf dem Weg nach (119) eine hohe Energieschwelle überwinden muß. Wir konnten das bestätigen: Die Geschwindigkeit



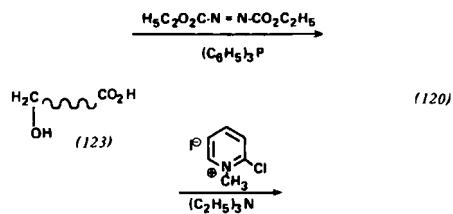
$\text{R}^1$	$\text{R}^2$	T [°C]	Zeit [h]	O-Ester Ausb. [%]
	$n\text{-C}_9\text{H}_{19}\text{CH}_2-$	25	4	51
		20		96
		50	1	63
		4		91
	$n\text{-C}_4\text{H}_9-\text{CH}-\text{CH}_3$	80	1	49
		4		98
	$(\text{CH}_3)_3\text{C}-$	80	24	18
		72		38
	$n\text{-C}_9\text{H}_{19}\text{CH}_2-$	50	1	7
		20		18
	$n\text{-C}_4\text{H}_9-\text{CH}-\text{CH}_3$	80	2	2
		30		6
	$(\text{CH}_3)_3\text{C}-$	80	24	0

der Esterbildung nimmt mit wachsender sterischer Hinderung ab und wird beim *tert*-Butylderivat extrem klein; nach Zugabe von  $\text{Ag}^+$  ist die Reaktion jedoch in 10 Minuten beendet. Diese sterische Hinderung ist ein wesentlicher Nachteil von Methode 2. Es gelang uns nicht, hiernach die Secosäuren von Methymyloid- und Cytochalasinderivaten [(59) bzw. (114)] zu lactonisieren. In den meisten bislang bekannten Beispielen<sup>[103]</sup> wurden in der Tat Substanzen mit primärer Hydroxy- oder primärer Carboxylgruppe cyclisiert, während in Modelluntersuchungen geradkettige aliphatische  $\omega$ -Hydroxysäuren verwendet werden. Neuerdings<sup>[104]</sup> werden Ester vom Typ (121) und (122) zur Cyclisierung herangezogen. Sie reagieren 100mal schneller als der entsprechende 2-Pyridinthioester. Außerdem



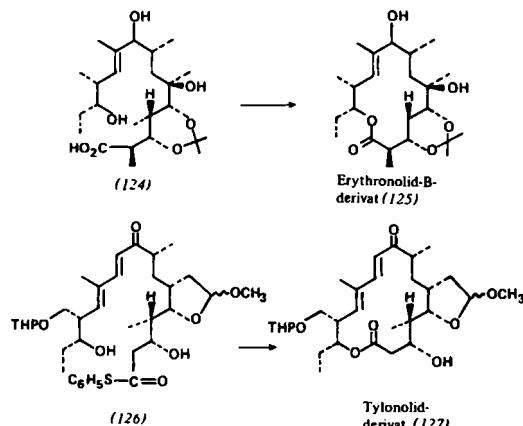
wurden die Reaktion von Diethylazodicarboxylat und Triphenylphosphoran mit einer aliphatischen Hydroxysäure (123)<sup>[105]</sup>

und die Verwendung von 2-Chlor-N-methylpyridiniumiodid und Triethylamin studiert<sup>[106]</sup>.



Die Staabsche Imidazolid-Methode, die mit Erfolg bei der Synthese von Pyrenophorin (12) (s. o.) und bei einer Modelluntersuchung für Erythronolid B<sup>[107]</sup> angewendet wurde, erfordert eine katalytische Menge einer starken Base, die normalerweise empfindliche Polyoxomakroloid-secosäuren zerstört und/oder epimerisiert, wenn sie nicht geschützt sind.

Weitere Beispiele für Lactonisierungen von Secosäuren, die sich von natürlichen makrocyclischen Verbindungen ableiten, sind (124)→(125) (Methode 2, Ausbeute nicht angegeben)<sup>[103a]</sup>, (126)→(127) (Methode 1, 17%)<sup>[101]</sup> sowie die nach Methode 2 gelungenen Cyclisierungen des Bis-tetra-



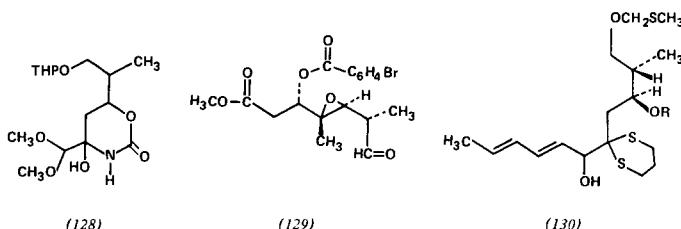
hydropyranylethers der Brefeldinasecösäure zum entsprechenden Brefeldin-A-Derivat (70%) [vgl. (14)], von N-Benzyl-oxykarbonylcarpansäure zu Bisbenzyloxycarbonylcarpain (> 50%) und von Vertalinsecösäure zu Vertalin (67%)<sup>[103a]</sup>.

### 5.3.2. Stereochemische Überlegungen

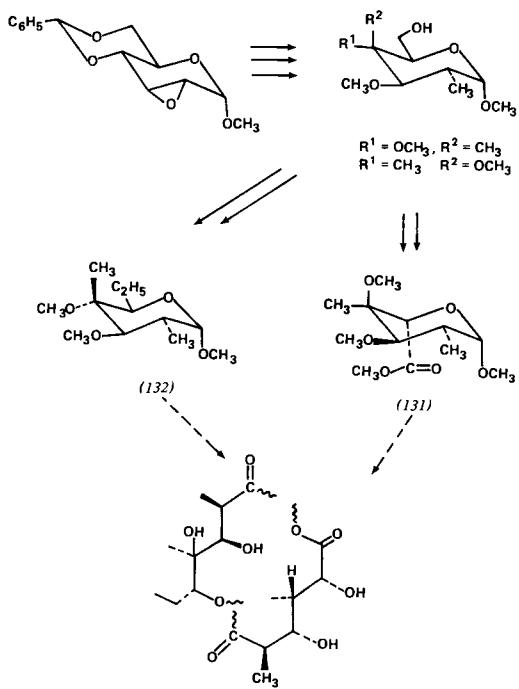
Die Untereinheiten von Pyrenophorin (12) oder Vermiculin (13) besitzen nur je ein chirales Zentrum; es ist bisher nicht versucht worden, die beiden gleichen Enantiomere selektiv zu kombinieren. Bei Nonactin (7) treten offensichtlich mehr Probleme auf. Von den vier Asymmetriezentren der Nonactinsäure (83) wurden nur zwei (möglicherweise drei) stereospezifisch in synthetische Zwischenprodukte eingeführt. Die Tetramerisierung von (+)- oder (-)-(83) erfolgte entweder gemäß Weg 1 (vgl. Abschnitt 5.1.3) oder durch nichtselektive Vereinigung von  $(\pm)$ -(83) mit anschließender chromatographischer Trennung des gewünschten Makrocyclus  $(\pm)$ -(7) von den Isomeren. Bei der Synthese von Methymycin (1) wurden die Fragmente A und B stereospezifisch oder selektiv hergestellt und gemäß Weg 2 miteinander verbunden. Obwohl durch neuere Methoden einige kritische Syntheseschritte verbessert wurden, beruht die stereochemische Kontrolle nach wie vor auf konventionellen Verfahren, die mit Hilfe eines Ringsystems die *cis*- oder *trans*-Beziehung von zwei Substituenten festlegen. Können wir diese Art vorzugehen auf kompliziertere Systeme ausdehnen? Können wir eine neue Methode entwickeln, mit

der man in einer aliphatischen Säure ein chirales Zentrum schaffen kann und die dem enzymatischen Prozeß näher kommt? Diese Fragen untersuchten wir bei der Synthese von Tylosin (5), einem 16gliedrigen Makrolid-Antibioticum. Sie stellen sich 1. bei der Addition einer Propionat-Einheit an ein vorgeformtes chirales Fragment, 2. bei der Vereinigung zweier verschiedener Untereinheiten und vor allen Dingen 3. bei der Schaffung eines oder mehrerer Asymmetriezentren bei dieser Vereinigung.

Vor zwei Jahren berichteten zwei Gruppen über die Synthese der Fragmente (128)<sup>[108]</sup>, (129)<sup>[109]</sup> und (130)<sup>[110]</sup>, aus denen



der 19gliedrige Ring des Maytansins (9) hergestellt werden sollte. Es ist gewiß nicht einfach, diese Fragmente in der richtigen Anordnung zusammenzusetzen. Faßt man Polyoxomakrolid-Antibiotica als „große“ cyclische Zucker auf, so liegt es nahe zu versuchen, aus gängigen Monosacchariden Bausteine für die Makrolid-Synthese herzustellen. Das gilt besonders für Erythronolid A, dessen Struktur eine verborgene



Symmetrie aufweist. Hanessian und Rancourt haben die Fragmente C(1) bis C(6) (131) sowie C(9) bis C(13) (132) in etwa zehn Stufen aus Glucose hergestellt<sup>[111]</sup>. Dieser Zugang ist geschickt und elegant, und falls Makrolid-Synthesen kommerziell interessant wären, würde man diesen Weg einschlagen.

Es ist unsere Ansicht, daß Organiker immer noch von den oben behandelten, noch ungelösten Problemen im Zusammenhang mit der Stereochemie herausgefordert werden. Der Versuch, diese Probleme zu lösen, wird ganz sicher zu Fortschritten in der Chemie führen.

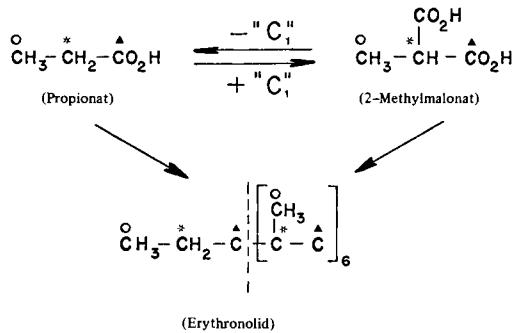
## 6. Biochemie<sup>[\*]</sup>

### 6.1. Biogenese

In Abschnitt 2.1 wurden fünf typische Polyoxomakrolide [(1)-(5)] beschrieben. Ihre Biogenese weist zwar Gemeinsamkeiten auf, doch gibt es viele Unterschiede. Frühere Arbeiten befaßten sich hauptsächlich mit Erythromycin A (3) (Übersichten:<sup>[23, 112-114]</sup>). Polyoxomakrolid-Antibiotica werden offenbar ebenso wie die Polyene (vgl. Abschnitt 2.2) und das Brückensystem der Ansamycine (vgl. Abschnitt 2.4) aus einfachen Stoffwechselprodukten – wie Acetat, Propionat, Malonat, 2-Methylmalonat, Butyrat (oder 2-Ethylmalonat) – in etwa der gleichen Weise wie gesättigte, langkettige Fettsäuren aufgebaut. Monomere mit aktivierter Carboxylgruppe (Thioester von Coenzym A oder von einer Polyenzym-Synthase) kondensieren in schneller stufenweiser Reaktion mit ihren carboxylierten Derivaten (Malonat-, 2-Methylmalonat- und 2-Ethylmalonatderivaten) zu langkettigen Polyoxofettsäuren, die nach biologischer Reduktion wenigstens einer Oxogruppe ein Lacton bilden können. Wie sich aus der Struktur der bekannten Makrolide ergibt, findet die Kettenverlängerung unabhängig davon statt, ob die β-Oxogruppe, die bei jedem Kettenverlängerungsschritt eingeführt wird, abgewandelt wird oder nicht. In diesem Punkt unterscheidet sich die Biosynthese von Makrolid-Lactonen und von gesättigten Fettsäuren. Allerdings scheint die letztere ein Spezialfall zu sein.

Die meisten natürlichen, von Lipiden abgeleiteten Verbindungen sind aus Ketten aufgebaut, die aus den oben genannten Monomeren oder aus anderen entstanden sind und die noch alle oder einen Teil der Sauerstoffatome enthalten. Anscheinend werden die meisten Lipide, auch die aus der Makrolid-Gruppe, von normalen Fettsäure-Synthasen (GFAS = General Fatty Acid Synthase) und die gesättigten Fettsäuren wie Palmitinsäure, die in Zellmembranen und Nervengewebe vorkommen, von speziellen Fettsäure-Synthasen (SFAS = Specialised FAS) gebildet. (Diese Abkürzungen werden hier zusammen mit dem abgekürzten Namen des Substrats benutzt, das die Synthase wahrscheinlich verwendet.)

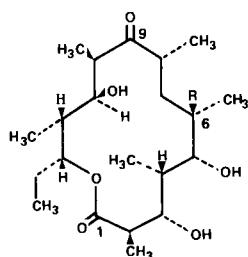
Die Aglycone (Erythronolide) der Erythromycine werden mit Hilfe einer GFAS:Pr,2-MeMal synthetisiert; es spricht alles dafür, daß sie aus einem Propionatrest und sechs 2-Me-



thylmalonat-Einheiten aufgebaut werden. Dieser Schluß ergab sich aus Arbeiten mit radioaktiven Substraten und wurde durch <sup>13</sup>C-NMR-Untersuchungen bestätigt, welche die schrittweise Synthese bewiesen<sup>[115, 116]</sup>. Das Lacton Erythronolid B (19c) entsteht im letzten Schritt vor der Glykosidbildung. Seine Anwesenheit wurde ebenso wie die der vorletzten Stufe,

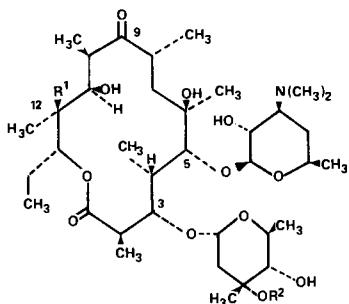
[\*] Dieser Abschnitt wurde von J. W. Corcoran verfaßt.

des 6-Desoxyerythronolids B (133), durch Untersuchungen mit *Streptomyces-erythreus*-Mutanten nachgewiesen<sup>[117, 118]</sup>.

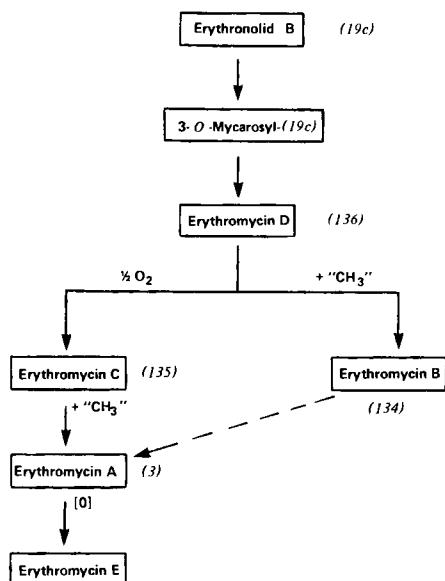


Erythronolid B (19c), R = OH  
6-Desoxyerythronolid B (133), R = H

Für die Umwandlung von (133) in (19c) ist ein sehr interessantes System erforderlich; es enthält eine lösliche Hydroxylase, die von einem Cytochrom-P<sub>450</sub>-Bestandteil abhängig ist<sup>[119]</sup>. Mit Mutanten konnte auch gezeigt werden, daß ein neutrales Monoglykosid, 3-O-Mycarosyl-erythronolid B, die nächste isolierbare Zwischenstufe ist. Diese Verbindung nimmt entweder aktiviertes D-Desosamin oder eine Vorstufe davon



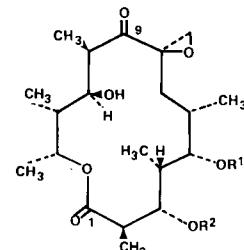
Erythromycin	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
A	OH	CH <sub>3</sub> (3)
B	H	CH <sub>3</sub> (134)
C	OH	H (135)
D	H	H (136)



auf, wobei das erste biologisch aktive Bisglykosid, Erythromycin D (136), entsteht<sup>[120-122]</sup>. Das Zwischenprodukt (136), die Schlüsselsubstanz der Biosynthese, kann entweder zu Erythromycin C (135)<sup>[123]</sup> hydroxyliert werden oder direkt

unter Aufnahme einer aktivierten Methylgruppe von S-Adenosyl-L-methionin in Erythromycin B (134)<sup>[124]</sup> übergehen. Die gleiche Transmethylase reagiert mit (135) unter Bildung des gewöhnlichen Erythromycins A (3)<sup>[125]</sup>. (134) könnte auch direkt zu (3) hydroxyliert werden; diesen Reaktionsschritt muß man allerdings noch mit dem zellfreien Enzymsystem prüfen, welches zur Aufklärung der letzten Schritte der Erythromycin-Bildung diente. Der oxidative Abbau von Erythromycin A führt zu wenigstens einer weiteren Substanz, der E-Form, mit einer Orthoester-Bindung zwischen der oxidierten L-Cladinose und C(3) des Ringes<sup>[126]</sup>.

Bei der Biosynthese der Makrolide gibt es Überkreuzungen zwischen eng verwandten Wegen. So nehmen mit *S. erythreus* modifizierte Lactone, die sich von Erythronolid B (19c) ableiten, häufig L-Mycarose auf. Die Produkte sind neue Monoglykoside, die normalerweise nicht als Acceptoren für D-Desosamin dienen<sup>[127]</sup>. Dieser Weg hat sich im allgemeinen nicht für die Synthese neuer Antibiotika bewährt. Eine Ausnahme ist jedoch die Umwandlung des 11-O-methylierten Erythronolids B (19c) in 11-O-Methylerythromycin B<sup>[128]</sup>. Die zweite Ausnahme betrifft das 9-Oxim von Erythronolid A, aus dem durch Mischfermentation mit *S. antibioticus*, welches normalerweise Oleandomycin (137) bildet, ein neues Antibioticum entsteht. 3-O-Oleandrosyl-5-O-desosaminylerthronolid-A-9-oxim enthält die typischen Zuckerreste von Oleandomycin und den Lactonring von Erythromycin A<sup>[129]</sup>.

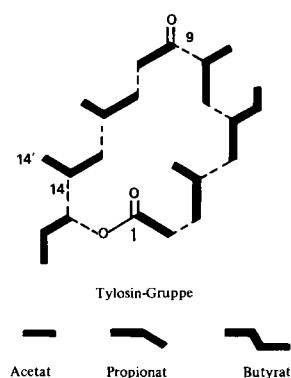


Oleandomycin (137)  
R<sup>1</sup> = Desosaminyl  
R<sup>2</sup> = Oleandrosyl

Weitere Beispiele für solch „zwischenartliches“ Überkreuzen sind die Herstellung von Mycaminosylderivaten aus den 14gliedrigen Aglykonen Narbonolid und 9-Dihydronarbonolid mit *Streptomyces*-Arten, die normalerweise 16gliedrige Makrolide bilden<sup>[130]</sup>. Martin et al. haben auch Derivate von Erythronolid B (19c) isoliert, die anstelle von L-Mycarose unverzweigte neutrale Zucker enthalten<sup>[131]</sup>. In Zukunft werden sicherlich durch Mischfermentationen noch weitere „Hybrid“-Makrolide hergestellt werden.

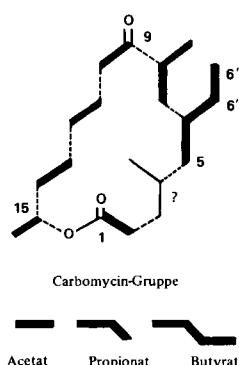
Zu den Erythromycin-ähnlichen Makroliden gehören u.a. Methymycin (1), Pikromycin (2), Narbomycin [12-Desoxy-(2)] und Oleandomycin (137). Diese Antibiotica entstehen nicht ausschließlich aus Propionat/2-Methylmalonat, sondern enthalten eine Einheit, die von Acetat/Malonat herrührt, wie Isotopen- und NMR-Untersuchungen zeigen. Die Gründe dafür liegen noch im Dunkeln. Ein gegebener Bakterienstamm liefert jedoch ein Hauptprodukt neben Spuren anderer Produkte, die sich mehr im Muster der Sauerstoffsubstitution vom Hauptprodukt unterscheiden als im Kohlenstoffskellett des Lactons<sup>[132]</sup>. Der Befund, daß *S. venezuelae* je nach Kulturmöglichkeit das 12gliedrige Methymycin-System oder die 14gliedrige Pikromycin-Struktur bilden kann, ist faszinierend und bedarf noch einer einleuchtenden Erklärung<sup>[133]</sup>.

(vgl. die Diskussion über die Makrolide vom Magnamycin-Typ, s. u.).



Die 16gliedrigen Makrolide lassen sich nach ihrer Struktur in zwei Gruppen einteilen. Die Tylosin-Gruppe (z. B. Rosamycin und Cirramycin) leitet sich weitgehend von Propionat ab, allerdings stammt eine biogenetische Einheit vom Butyrat/2-Ethylmalonat (GFAS: Pr, Mal, 2-MeMal, 2-EtMal)<sup>[134, 135]</sup>. Diese Makrolide ähneln demnach in biogenetischer Sicht etwas den Erythromycinen. Die Methylgruppe des Butyrats wird in den meisten bekannten Fällen zu einer Aldehydgruppe oxidiert (außer bei den Platenoliden, s. u.). Tylosin (5) selbst trägt eine Disaccharidgruppierung und einen dritten Zuckerrest an einer hydroxylierten Methylgruppe [C(14')].

Ein typisches Beispiel für die andere Gruppe der 16gliedrigen Makrolide ist Carbomycin A (Magnamycin) (4). Weiter gehören zu dieser Gruppe die Leukomycine [vgl. (16)], Niddamycin, Platenomycin, Spiramycin usw. Diese Strukturen bilden sich aus Acetat/Malonat sowie aus einer einzigen Propionat/2-Methylmalonat-Einheit und dem gleichen Butyrat/2-Ethylmalonat-Baustein wie die Makrolide der Tylosin-Gruppe. Die Herkunft von C(3) und C(4) des Carbomycin-Ringsystems ist allerdings noch nicht geklärt<sup>[136]</sup>. Beim Tylosin stammen die entsprechenden Kohlenstoffatome von 2-Methylmalonat, so daß sie im Prinzip von einem Acyl-Zwischenprodukt herühren können. Dieser Teil des Makrolid-Ringsystems scheint



variabler als der andere zu sein und entsteht möglicherweise, nachdem die 15-Oxo- oder 15-Hydroxsäure die GFAS verläßt, die für ihre Bildung verantwortlich ist (vgl. <sup>1112</sup>). Diese Variabilität könnte auch erklären, wie ein gewöhnlicher Organismus entweder ein 12- oder ein 14gliedriges Lacton bildet [vgl. Methymycin (1), s. u.]. Die Platenolide<sup>[137]</sup> unterscheiden sich von den meisten 16gliedrigen Makrolid-Aglykonen dadurch, daß sie die Methylgruppe [C(6'')] der Butyrat/2-

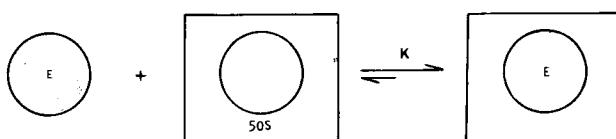
Ethylmalonat-Vorstufe behalten, aus der C(5), C(6), C(6') und C(6'') entstehen. Sie werden mit Blockmutanten von *S. platensis* hergestellt, die normalerweise Platenomycine produzieren. Dies sind 16gliedrige Makrolide des Carbomycin-Typs mit einer Aldehydgruppe an C(6'')<sup>[138]</sup>.

Es liegen wenige Untersuchungen über die Enzyme, die an der Biosynthese von 16gliedrigen Makroliden mitwirken, in zellfreien Medien vor. Man kann daher nur spekulieren, welche Schritte am Aufbau dieser komplexen Moleküle beteiligt sind. Zuckerfreie Lactone sind sowohl bei normalen als auch bei Fermentierungen mit Blockmutanten identifiziert worden, und es ist wie beim Erythromycin wahrscheinlich, daß etwas zuckerfreies Lacton aus dem GFAS-System freigesetzt wird, welches dann entweder das vorgeformte Disaccharid L-Mycarosyl-D-mycaminose und gegebenenfalls den dritten Zucker oder alle Zucker schrittweise aufnimmt. Der Zeitbedarf für die Substitution der L-Mycarosylgruppe und des Ringsystems ist ebenfalls unbekannt.

## 6.2. Wirkungsweise

Die Wirkungsweise der Makrolide wurde zuerst bei Erythromycin A (3) untersucht, und es wurden Vergleiche mit einigen anderen Makroliden angestellt<sup>[124, 139 – 141]</sup>. Außerdem wurde eine große Zahl halbsynthetischer Makrolid-Antibiotika meist im Vergleich mit Erythromycin untersucht<sup>[141 – 144]</sup>. Es scheint Übereinstimmung darin zu bestehen, daß alle Makrolid-Antibiotika die Proteinsynthese in Bakterien – meistens gram-positiven – beeinflussen, die auf diese Antibiotika reagieren. Untersuchungen in zellfreien Medien haben jedoch gezeigt, daß Erythromycin in Systemen aus gram-negativen Bakterien die Proteinsynthese hemmt. Wenn die Konzentration des Antibiotikums in den Zellen hoch genug ist (etwa  $10^{-4}$  M), werden intakte Zellen beider Gruppen gehemmt. Der Unterschied liegt wahrscheinlich in der Fähigkeit der Zellen, das Antibiotikum zu akkumulieren; in hochempfindlichen gram-positiven Zellen scheint es sogar eine Art Barriere für diesen Prozeß zu geben<sup>[145]</sup>. Der Akkumulationsvorgang ist noch nicht untersucht worden.

Erythromycin A (3) hemmt das Wachstum von Bakterien. Die Wirkung beruht auf der stöchiometrischen Bindung eines



E = Erythromycin. Für *Bacillus subtilis* 168 gilt  $K \approx 3 \cdot 10^{-7}$  l/mol [140].

Moleküls Erythromycin an eine hochspezifische Stelle der 50-S-Ribosomenuntereinheit. Anscheinend wird die 50-S-Einheit am leichtesten oder überhaupt nur dann gebunden, wenn sie in freiem Zustand vorliegt. Weiter sieht es so aus, als ob das Erythromycin/50-S-Ribosomen-Addukt ribosomale Gruppen (70 S und Polysomen) bilden kann, die sich an der Proteinbiosynthese in Bakterien beteiligen. In den meisten Fällen verhalten sich diese Gruppen jedoch anomal, und die zelluläre Proteinsynthese ist insgesamt gestört<sup>[140, 145]</sup>.

Es bestehen noch Kontroversen darüber, an welcher Stelle die Makrolide in den Ribosomencyclus eingreifen. Einige Makrolide scheinen die Peptidyl-Synthetase zu hemmen, mit deren Hilfe in der wachsenden Polypeptidkette neue Peptidbindun-

Tabelle 1. Übersicht über die Makrolid-Antibiotica.

	Ringgröße	Struktur-bestimmung	Struktur-modifikation	Total/Partial-Synthese	Bio-synthese	Sonstiges
<b>Polyxomakroide [a]</b>						
Albocyclin [b]	14	[147-149]				
Aldgamycin	16	[150, 151]	[150, 151]	[152] [f]		
Angolamycin	16	[153]			[153]	
Carbomycin	16	[154]			[57b, 154]	
Chalcomycin	16				[57b, 57c]	
Cirramycin	16				[57b]	
Erythromycin	14	[51-54, 157-159] [d]	[119, 126, 155, 157,	[18]	[121, 126, 131, 158-159]	[120, 129, 139, 142-145,
		[129, 155, 156] [e]	160-181]	[111]		161, 170, 172-174, 176,
						178, 179, 183-194]
Espinomycin	16				[195]	
Josamycin	16		[196, 197]		[186]	
Kujimycin	14		[198]		[198, 199]	
Lankacidin [b]	17	[200, 201]	[201-205]		[202]	[203, 204, 206-209]
Lankamycin	14	[210] [d], [211]	[211]			
Leukomycin	16	[42] [e], [43, 57a]			[136]	[57b, 57c, 136, 142, 154,
		[d], [212]	[154, 212-216]	[43]		186, 188, 216-218]
Maridomycin	16	[219-221]	[196, 220-228]			[196, 219, 222, 225, 228-
Megalomycin	14	[232, 233]	[232-234]			231]
Methymycin	12			[17]	[235, 236]	
Midecamycin	16	[238]	[238]		[237]	
Narbomycin	14		[239]		[130]	
Neomethymycin	12				[237]	
Neutramycin	16				[57b]	
Niddamycin	16		[43, 154]		[154]	
Oleandomycin	14				[184, 186, 187]	
Pikromycin	14	[55] [d], [56] [e], [241]			[132, 237]	
Platenomycin	16				[137, 138, 243-245]	
Rosamycin	16	[246]			[135]	[135, 247, 248]
Spiramycin	16					[57b, 57c, 184, 187, 249,
Tylosin	16	[26c, 153]	[26c, 251]	[101]	[134]	250]
SF-837	16	[252-254]	[253-256]			[57b, 57c, 184, 251]
XK-41	14	[258]	[258]			[252, 255, 257]
YC-17	12	[260]	[260]			[259]
YL-704	16	[261-265]	[261, 263, 264]			[265-267]
<b>Polyenmakroide [c]</b>						
Amphotericin B (7)	38	[268] [e], [269]	[270-272]			[270, 273-279]
Azacolutin (7)						[277]
Candidicidin (7)					[280]	[270, 273, 277, 279, 281]
Candidin (7)	38	[282]				
Candihexin (6)						[283, 284]
Candimycin (7)						[273]
Chainin (5)	28	[285]				
Cogomycin (5)	28	[286]				
Dermostatin (6)	36	[287]				
Filipin (5)	28					[281, 288]
Flavofungin (5)	30					[281, 289]
Flavomycin (5)		[290-291]				
Flavomycoin (5)						[281, 289]
Hamycin (7)						[277]
Heptamycin (7)						[277]
Lagosin (5)	28					[281]
Lucensomycin (4)	26	[269, 292]				[281]
Mediocidin (6)						[273, 279]
Mycoheptin (7)						[270, 277]
Mycotrienin (3)						[281]
Nystatin (4)	38	[293, 269]	[270]			[270, 273, 279, 281]
Perimycin (7)	38	[294]			[295]	[277]
Pimaricin (4)	26	[269, 292]	[270, 296]			[270, 273, 279, 281]
Rimocidin (4)	28	[297]	[297]			[281]
Tetramycin (4)		[298]				[281, 298]
Tetrin (4)	26	[299, 300]				
Trichomycin (7)						[270, 273, 277, 279]
2814 P (5)						[281]
5001 P (6)						[281]
<b>Ionophore Makroleide</b>						
Boromycin	28	[29 b] [e]	[29 b]			[301-303]
Dinactin	32					[304]
Isodinactin	32					[301-303, 305]
Isotrinactin	32					
Monactin	32					
Nonactin	32	[306-308] [e]		[20, 21, 86, 87, 89]		[301-303, 305, 309, 310]
Tetranactin	32	[311] [e]				[303, 312-314]
Trinactin	32					[301-303]

Table 1. (Fortsetzung)

	Ringgröße	Struktur-bestimmung	Struktur-modifikation	Total/Partial-Synthese	Bio-synthese	Sonstiges
<i>Ansa-Makrolide</i>						
Colubrinol	19		[315]			
Damavaricin	23		[316, 317]		[316]	[316, 317]
Geldanamycin	19				[318]	
Halomycin B	25	[319]	[320]			
Maytansin	19	[9, 45] [e], [32, 321]	[321, 322]	[108–110, 323]		[32]
Mikamycin B	19					[324]
Naphthomycin	29	[325]				
Protostreptovaricin	23	[326]				
Rifamycin	25	[30a, 327, 328], [328–331] [d]	[30c, 30d, 329, 333–339]	[320]	[30b, 340]	[332–346]
Streptovaricin	23	[347, 349, 350], [348, 351] [e]	[352, 353]	[316]	[354]	[353, 355]
Tolypomycin						[356–360]
<i>Andere Makrolide</i>						
Aplysiatoxin	14	[361]				
Aspicilin	17	[362]				
Axenomycin	34	[363, 364]				
Brefeldin A	13	[365] [e]		[182]	[366]	[365]
Chlorothricin	14	[367] [e], [368]	[368]			
9-Decanolid	10					[369]
(Z)-4-Decen-9-olid	10					[369]
Evorin		[370]	[370]			
11-Hydroxy-5-tetradecen-13-olid	15					[369]
Makrolidin	14	[372]				
Milbemycin	16	[373]				
9-Oxotridecanolid	13			[371]		
Primycin	36	[374–376]				
Pyrenophorin	16	[35b]		[18]		
Roridin	18				[377, 378]	[379, 380]
Trichothecan	18				[381]	
Venturicidin	20	[382] [e]	[382]			
Vermiculin	16	[36a] [e], [36b]		[19]		
Verrucarin	18				[377, 378]	[379, 380]
Vertisporin	18	[383, 384]				
Virginiamycin	23					[385, 386]
Zearalenon	14			[72, 73]		[33]

[a] Bei den Polyoxomakroliden sind nur die Namen der Familien aufgeführt. Man kennt viel mehr individuelle Verbindungen als hier angegeben sind. So gibt es z.B. elf Leukomycine und drei Spiramycine. Einige Familien haben das gleiche Aglykon, aber verschiedene Zuckerreste, die ihre physiologische Aktivität verändern. Spiramycine, Neospiramycine und Forocidine besitzen das gleiche 16gliedrige Aglykon. – Acumycin, Amaromycin, Azalomycin, Bandamycin, Forocidin, Griseomycin, Makrocin, Megacidin, Miamycin, Neospiramycin, Relomycin, Sekazin, Tertimycin, B-58941 siehe [12–16]. Ringgröße: 16 oder nicht bekannt.

[b] Im Hinblick auf ihre chemischen und biologischen Eigenschaften nehmen diese Antibiotica eine Zwischenstellung zwischen den Polyoxo- und Polyyenmakroliden ein.

[c] Die eingeklammerten Zahlen nach den Namen geben an, wie viele Doppelbindungen die Aglykone der Polyyenmakrolide enthalten. – Aurenin (5) (Ringgröße: 24), Crytocidin (6), Hepcin (7), Hexamycin (6), Monicamycin (7), Ac<sub>2</sub> 435 (4), MM8 (3), PA 150 (7), PA 153 (5), PA 166 (4), 2814 H (7) siehe [12–16].

[d] Konformationsanalyse.

[e] Röntgen-Strukturanalyse.

[f] Zuckerteil.

gen geknüpft werden. Andere Arbeiten, speziell mit Erythromycin, haben es nahegelegt, daß in der Hauptsache die GTP-abhängige Translokation gestört wird<sup>[146]</sup>. Dies mag eine akademische Streitfrage sein, da die Untersuchung der Wirkungsweise äußerst unphysiologisch ist und sehr stark von der experimentellen Anordnung bestimmt wird. Zur Untersuchung der Erythromycin-Wirkung wurde radioaktives Antibioticum hoher spezifischer Aktivität verwendet; die meisten Vergleiche mit anderen Makroliden beruhen auf deren Fähigkeit, Erythromycin von dessen Bindungsstelle an der 50-S-Ribosomen-Einheit zu verdrängen<sup>[140, 141]</sup>. Die so gemessene Aktivität stimmte bisher in allen Fällen gut mit der nach anderen Methoden ermittelten Aktivität überein.

Grundsätzlich sollten die Makrolid-Antibiotica imstande sein, die mitochondriale Proteinsynthese bei Säugetieren zu hemmen, denn dieser Prozeß verläuft sehr ähnlich wie in Bakterien. Offenbar kann Erythromycin (und vermutlich auch andere wertvolle Makrolide) jedoch nicht die Membran der Mitochondrien durchdringen; deshalb wirkt es nicht cytoto-

xisch<sup>[140]</sup>. Antibiotica wie Chloramphenicol verhalten sich in dieser Hinsicht anders.

Klinische Resistenz gegen Erythromycin ist recht häufig. In einigen Fällen ist die Bindungskonstante des Erythromycin/50-S-Ribosomen-Adduks durch Mutation verändert, in anderen scheint Erythromycin ein Enzym (eine Adenin-Methylase) zu induzieren, das einen Methyladeninrest in die ribosomale RNA einführt, was die Bindungsfähigkeit des Ribosoms für das Antibioticum beeinflußt. In keinem der resistenten Mikroorganismen konnte ein enzymatischer Abbau von Erythromycin oder anderen Antibiotica nachgewiesen werden.

## 7. Schlußbetrachtung

Wir glauben, in den vorhergehenden Abschnitten die wichtigsten Entwicklungen der letzten sieben Jahre aufgezeigt zu haben. Die Zahl natürlicher Makrolide im weitesten Sinn wird zweifellos noch ansteigen; sicherlich wird man auch neue

Verbindungstypen entdecken. Mit der heute zur Verfügung stehenden instrumentellen Technik lassen sich Struktur, Konfiguration und Konformation neu entdeckter Substanzen sehr effektiv und beinahe automatisch ermitteln. Auf dem Gebiet der Synthese blieben trotz bemerkenswerter Fortschritte immer noch wesentliche Probleme hinsichtlich der Stereochemie von Makrolid-Molekülen ungelöst (siehe Abschnitt 5.3). Die äußerst komplizierte Biochemie der Makrolid-Antibiotica erfordert zum Verständnis der biologischen Phänomene auf molekularer Ebene noch viele intensive Untersuchungen. Die Makrolide werden wegen ihrer Bedeutung für Chemie, Biochemie und Medizin noch viele Jahre in wissenschaftlicher und praktischer Hinsicht interessant bleiben.

Die Autoren möchten den Herren M. Aratani, W.-K. Chan, A. Greiner, Y. Hayase und R. Sobczak danken, die beim Zusammenstellen der Literatur geholfen und uns ihre unveröffentlichten Ergebnisse zur Verfügung gestellt haben. Zwei Autoren (S. M. und G. S. B.) danken dem National Research Council of Canada für finanzielle Unterstützung.

Eingegangen am 14. März 1977 [A 177]  
Übersetzt von Dr. Wolfgang Karau, Neustadt

- [1] H. Brockmann, W. Henkel, Naturwissenschaften 37, 138 (1950); Chem. Ber. 84, 284 (1951).
- [2] C. Djerasi, J. A. Zderic, J. Am. Chem. Soc. 78, 6390 (1956).
- [3] P. F. Wiley, K. Gerzon, E. H. Flynn, M. V. Sigal, Jr., O. Weaver, U. C. Quarck, R. R. Chauvette, R. Monahan, J. Am. Chem. Soc. 79, 6062 (1957).
- [4] P. F. Wiley, M. V. Sigal, Jr., O. Weaver, R. Monahan, K. Gerzon, J. Am. Chem. Soc. 79, 6070 (1957).
- [5] R. B. Woodward, Angew. Chem. 69, 50 (1957).
- [6] Die Struktur mußte geringfügig korrigiert werden: a) M. E. Kuehne, B. W. Benson, J. Am. Chem. Soc. 87, 4660 (1965); b) R. B. Woodward, L. S. Weiler, P. C. Dutta, ibid. 87, 4662 (1965).
- [7] In der vorgeschlagenen Pikromycin-Struktur fehlt eine Propionat-Einheit: a) H. Brockmann, R. Oster, Chem. Ber. 90, 605 (1957); b) R. Anlker, K. Gubler, Helv. Chim. Acta 40, 119 (1957).
- [8] Korrekte Pikromycin-Struktur: a) H. Muxfeldt, S. Shrader, P. Hansen, H. Brockmann, J. Am. Chem. Soc. 90, 4748 (1968); b) R. W. Rickards, R. M. Smith, J. Majer, Chem. Commun. 1968, 1049.
- [9] Beispielsweise wurde aus *Maytenus ovatus* Loers isoliertes Maytansin als Ansa-Makrolid definiert: S. M. Kupchan, Y. Komada, W. A. Court, G. J. Thomas, R. M. Smith, A. Karim, C. J. Gilmore, R. C. Haltiwanger, R. F. Bryan, J. Am. Chem. Soc. 94, 1354 (1972). Prelog [10] stellte jedoch fest: „Obwohl die aliphatische Brücke in diesen Verbindungen und in Ansamycinen auf eine biogenetische Verwandtschaft mit Makroliden hinweisen, ist für sie der neuerdings vorgeschlagene gemeinsame Name „ansa-Makroide“ nicht empfehlenswert, da er den falschen Eindruck erweckt, es handle sich um vielgliedrige Lactone.“
- [10] V. Prelog, W. Oppolzer, Helv. Chim. Acta 56, 2279 (1973).
- [11] Siehe z. B.: a) A. Achenbach, W. Karl, Chem. Ber. 108, 772 (1975); b) K. L. Rinehart, Jr., J. C. Cook, Jr., K. H. Maurer, U. Rapp, J. Antibiot. 27, 1 (1974); c) L. A. Mitscher, H. D. H. Showalter, R. L. Foltz, ibid. 26, 55 (1973).
- [12] 16-Gliedrige Antibiotika siehe S. Ömura, A. Nakagawa, J. Antibiot. 28, 401 (1975).
- [13] W. Keller-Schierlein, Fortschr. Chem. Org. Naturst. 30, 313 (1973).
- [14] W. D. Celmer, Pure Appl. Chem. 28, 413 (1971).
- [15] W. Keller-Schierlein, H. Gerlach, Fortschr. Chem. Org. Naturst. 26, 161 (1968).
- [16] M. Berry, Q. Rev. Chem. Soc. 17, 343 (1963).
- [17] a) S. Masamune, C. U. Kim, K. E. Wilson, G. O. Spessard, P. E. Georghiou, G. S. Bates, J. Am. Chem. Soc. 97, 3512 (1975); b) S. Masamune, H. Yamamoto, S. Kamata, A. Fukuzawa, ibid. 97, 3513 (1975).
- [18] E. W. Colvin, T. A. Purcell, R. A. Raphael, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1972, 1031; J. Chem. Soc., Perkin I 1976, 1718.
- [19] E. J. Corey, K. C. Nicolaou, T. Toru, J. Am. Chem. Soc. 97, 2287 (1975).
- [20] a) J. Gombos, E. Haslinger, H. Zak, U. Schmidt, Tetrahedron Lett. 1975, 3391; b) U. Schmidt, J. Gombos, E. Haslinger, H. Zak, Chem. Ber. 109, 2628 (1976).
- [21] H. Gerlach, K. Oertle, A. Thalmann, S. Servi, Helv. Chim. Acta 58, 2036 (1975).
- [22] Zuckersynthese siehe: a) J. S. Brimacombe, Angew. Chem. 83, 261 (1971); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 10, 236 (1971); b) H. Grisebach, R. Schmid, Angew. Chem. 84, 192 (1972); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 11, 159 (1972); c) H. Paulsen, H. Redlich, Angew. Chem. 84, 1100 (1972); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 11, 1021 (1972).
- [23] Siehe z. B.: R. Morin, M. Gorman in: Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology. Vol. 12, 2. Aufl., Wiley, New York 1967, S. 632.
- [24] Siehe z. B.: D. Vazquez in J. W. Corcoran, F. E. Hahn: Antibiotics III. Mechanism of Action of Antimicrobial and Antitumor Agents. Springer, New York 1975, S. 459.
- [25] S. Ömura, M. Tishler, A. Nakagawa, Y. Hironaka, T. Hata, J. Med. Chem. 15, 1011 (1972).
- [26] a) R. B. Morin, M. Gorman, Tetrahedron Lett. 1964, 2339; b) R. B. Morin, M. Gorman, R. L. Hamill, P. V. Demarco, ibid. 1970, 4737; c) H. Achenbach, W. Regel, W. Karl, Chem. Ber. 108, 2481 (1975).
- [27] a) W. Mechlini, C. P. Schaffner, P. Ganis, G. Avitabile, Tetrahedron Lett. 1970, 3873; b) E. Borowski, J. Zieliński, T. Ziminski, L. Falkowski, P. Kołodziejczyk, J. Golik, E. Jereczek, H. Adlercreutz, ibid. 1970, 3909.
- [28] a) H. Gerlach, V. Prelog, Justus Liebigs Ann. Chem. 669, 121 (1963); b) J. Dominguez, J. D. Dunitz, H. Gerlach, V. Prelog, Helv. Chim. Acta 45, 129 (1962).
- [29] a) J. D. Dunitz, D. M. Hawley, D. Mikloš, D. N. J. White, Yu. Berlin, R. Marusic, V. Prelog, Helv. Chim. Acta 54, 1709 (1971); b) W. Marsh, J. D. Dunitz, D. N. J. White, ibid. 57, 10 (1974).
- [30] a) W. Oppolzer, V. Prelog, Helv. Chim. Acta 56, 2287 (1973); b) M. Brusani, D. Kluepfel, G. C. Lancini, J. Leitich, A. S. Mesentsev, V. Prelog, F. P. Schmoak, P. Sensi, ibid. 56, 2315 (1973); c) W. Kump, H. Bickel, ibid. 56, 2323 (1973); d) W. Kump, H. Bickel, ibid. 56, 2348 (1973).
- [31] K. L. Rinehart, Jr., Acc. Chem. Res. 5, 57 (1972).
- [32] S. M. Kupchan, Y. Komoda, A. R. Branfman, R. G. Dailey, Jr., V. A. Zimmerly, J. Am. Chem. Soc. 96, 3706 (1974).
- [33] Neuere Übersichten: a) M. T. Shipchandler, Heterocycles 3, 471 (1975); b) C. A. Peters, R. N. Hurd, J. Med. Chem. 18, 215 (1975).
- [34] H. D. Munro, O. C. Musgrave, P. Templeton, J. Chem. Soc. C 1967, 947; C. O. Musgrave, ibid. 1956, 4301.
- [35] a) S. Nozoe, K. Hirai, K. Tsuda, K. Ishibashi, M. Shirasaka, J. F. Grove, Tetrahedron Lett. 1965, 4675; b) J. F. Grove, J. Chem. Soc. C 1971, 2261.
- [36] a) R. K. Boeckman, Jr., J. Fayos, J. Clardy, J. Am. Chem. Soc. 96, 5954 (1974); b) P. Sedmera, J. Vokoun, M. Podojil, Z. Vaněk, J. Fuska, P. Nemec, I. Kuhr, Tetrahedron Lett. 1973, 1347.
- [37] a) V. Betina, P. Nemec, Š. Kovač, A. Kjær, R. H. Shapiro, Acta Chim. Scand. 19, 519 (1965); b) E. Härrí, W. Loeffler, H. P. Sigg, H. Stuhrlin, Ch. Tamm, Helv. Chim. Acta 46, 1235 (1963); c) V. L. Singleton, N. Bohonos, Agr. Biol. Chem. (Japan) 28, 77 (1964); d) Röntgen-Strukturanalyse: H. P. Weber, D. Hauser, H. P. Sigg, Helv. Chim. Acta 54, 2763 (1971).
- [38] M. Binder, Ch. Tamm, Angew. Chem. 85, 369 (1973); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 12, 370 (1973).
- [39] a) S. B. Carter, Endeavour 113, 77 (1972); b) Nature 213, 261 (1967); c) Aldrich Chemical Company: Technical Information on the Cytochalasans, 1. Jan. 1975. Diese Veröffentlichung enthält mehrere Literaturhinweise zur biologischen Aktivität der Verbindungen.
- [40] J. L. Robert, Ch. Tamm, Helv. Chim. Acta 58, 2501 (1975).
- [41] M. Hiramatsu, A. Furusaki, T. Noda, K. Naya, Y. Tomie, I. Nitta, T. Watanabe, T. Take, J. Abe, S. Ömura, T. Hata, Bull. Chem. Soc. Jpn. 43, 1966 (1970).
- [42] A. Ducruix, C. Pascard, A. Nakagawa, S. Ömura, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1976, 947.
- [43] Siehe auch L. A. Freiberg, R. S. Egan, W. H. Washburn, J. Org. Chem. 39, 2474 (1974).
- [44] Eine Röntgen-Strukturanalyse ist in Arbeit.
- [45] R. F. Bryan, Ch. J. Gilmore, R. C. Haltiwanger, J. Chem. Soc. Perkin II 1973, 897.
- [46] Übersicht über Arbeiten bis 1971 siehe [14].
- [47] a) J. Dale, J. Chem. Soc. 1963, 93; b) J. D. Dunitz, E. F. Mayer, Jr., Helv. Chim. Acta 48, 1441 (1965); c) M. Saunders, Tetrahedron 23, 2105 (1967).
- [48] W. D. Celmer, Antimicrob. Agents Chemother. 1965, 144.
- [49] D. R. Harris, S. G. McGeachin, H. H. Mills, Tetrahedron Lett. 1965, 679.
- [50] a) T. J. Perun, R. S. Egan, Tetrahedron Lett. 1969, 387; b) T. J. Perun, R. S. Egan, P. H. Jones, J. R. Martin, L. A. Mitscher, B. J. Slater, Antimicrob. Agents Chemother. 1969, 116.
- [51] R. S. Egan, T. J. Perun, J. R. Martin, L. A. Mitscher, Tetrahedron 29, 2525 (1973).
- [52] J. G. Nourse, J. D. Roberts, J. Am. Chem. Soc. 97, 4584 (1975). Nach unserer Ansicht sind C(11)—OH und C(1)=O ein bißchen zu weit voneinander entfernt, um eine starke Wasserstoffbrücke zu bilden.
- [53] a) Y. Terui, K. Tori, K. Nagashima, N. Tsuji, Tetrahedron Lett. 1975, 2583; b) S. Ömura, A. Neszmélyi, M. Sangaré, G. Lukacs, ibid. 1975, 2939.

- [54] R. S. Egan, J. R. Martin, T. J. Perun, L. A. Mitscher, *J. Am. Chem. Soc.* 97, 4578 (1975).
- [55] H. Ogura, K. Furuhata, H. Kuwano, N. Harada, *J. Am. Chem. Soc.* 97, 1930 (1975).
- [56] C. Tsai, J. J. Stezowski, R. E. Hughes, *J. Am. Chem. Soc.* 93, 7286 (1971).
- [57] a) S. Ōmura, A. Nakagawa, N. Yagisawa, Y. Suzuki, T. Hata, *Tetrahedron* 28, 2839 (1972); b) S. Ōmura, A. Nakagawa, A. Neszmélyi, S. D. Gero, A.-M. Sepulchre, F. Piriou, G. Lukacs, *J. Am. Chem. Soc.* 97, 4001 (1975); c) A. Neszmélyi, S. Ōmura, G. Lukacs, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1976, 97.
- [58] a) I. J. Borowitz, G. Gonis, *Tetrahedron Lett.* 1964, 1151; b) I. J. Borowitz, G. Gonis, R. Kelsey, R. Rapp, G. J. Williams, *J. Org. Chem.* 31, 3032 (1966); c) I. J. Borowitz, R. D. Rapp, *ibid.* 34, 1370 (1969).
- [59] a) I. J. Borowitz, G. J. Williams, L. Gross, R. D. Rapp, *J. Org. Chem.* 33, 2013 (1968). Andere Ringsysteme: I. J. Borowitz, V. Bandurco, M. Heyman, R. D. G. Rigby, S. Ueng, *ibid.* 38, 1234 (1973).
- [60] I. J. Borowitz, G. J. Williams, L. Gross, H. Beller, D. Kurland, N. Suciu, V. Bandurco, R. D. G. Rigby, *J. Org. Chem.* 37, 581 (1972).
- [61] J. F. Bagli, H. Immer, *Can. J. Chem.* 46, 3115 (1968).
- [62] a) J. R. Mahajan, H. C. Araújo, *Synthesis* 1975, 54; b) *ibid.* 1976, 111.
- [63] J. R. Mahajan, *Synthesis* 1976, 110.
- [64] E. Vedejs, J. P. Hagen, *J. Am. Chem. Soc.* 97, 6878 (1975).
- [65] a) F. M. Dean, B. K. Park, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1975, 142; b) R. Clinging, F. M. Dean, L. E. Houghton, *J. Chem. Soc. C* 1970, 897.
- [66] E. J. Corey, H. A. Kirst, *J. Am. Chem. Soc.* 94, 667 (1972).
- [67] a) E. J. Corey, E. Hamanaka, *J. Am. Chem. Soc.* 86, 1641 (1964); b) *ibid.* 89, 2758 (1967).
- [68] W. G. Dauben, G. H. Beasley, M. D. Broadhurst, B. Muller, D. P. Peppard, P. Pesnelle, C. Suter, *J. Am. Chem. Soc.* 97, 4973 (1975).
- [69] K. E. Wilson, Ph. D. Thesis, University of Alberta 1973.
- [70] a) M. Stoll, A. Rouvé, G. Stoll-Comte, *Helv. Chim. Acta* 17, 1289 (1934); b) M. Stoll, A. Rouvé, *ibid.* 18, 1087 (1935); c) M. Sisido, *Macromolecules* 4, 737 (1971).
- [71] C. Galli, L. Mandolini, *Gazz. Chim. Ital.* 105, 367 (1975).
- [72] S. Masamune, S. Kamata, W. Schilling, *J. Am. Chem. Soc.* 97, 3515 (1975).
- [73] E. J. Corey, K. C. Nicolaou, *J. Am. Chem. Soc.* 96, 5614 (1974).
- [74] a) T. Mukaiyama, R. Matsueda, H. Maruyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 43, 1271 (1968); b) T. Mukaiyama, *Synth. Commun.* 2, 243 (1972).
- [75] 2-Pyridinethiolester wurden erstmals zur Amidbildung verwendet von K. Lloyd, G. T. Young, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1968, 1400; *J. Chem. Soc. C* 1971, 2890.
- [76] H. Gerlach, A. Thalmann, *Helv. Chim. Acta* 57, 2661 (1974).
- [77] a) D. Taub, N. N. Girotra, R. D. Hoffsommer, C. H. Kuo, H. L. Slates, S. Weber, N. L. Wendlir, *Tetrahedron* 24, 2443 (1968); b) I. Vlattas, I. T. Harrison, L. Tökés, J. H. Fried, A. D. Cross, *J. Org. Chem.* 33, 4176 (1968).
- [78] L. D. Bergelson, E. V. Dyatlovitskaya, M. Tichy, V. V. Voronkova, Izv. Akad. Nauk SSSR, Otd. Khim. Nauk 1962, 1612.
- [79] L. G. Cannell, *Tetrahedron Lett.* 1966, 5967.
- [80] a) S. Masamune, P. A. Rossi, G. S. Bates, *J. Am. Chem. Soc.* 95, 6452 (1973); b) S. Masamune, G. S. Bates, P. E. Georgiou, *ibid.* 96, 3686 (1974); E. C. Ashby, T. F. Korenowski, R. D. Schwartz, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1974, 157.
- [81] R. Anliker, D. Dvornik, K. Gubler, H. Heusser, V. Prelog, *Helv. Chim. Acta* 39, 1785 (1956).
- [82] Y. Pocker, E. Green, *J. Am. Chem. Soc.* 98, 6197 (1976); 96, 166 (1974); 95, 113 (1973); und dort zitierte Literatur.
- [83] H. A. Staab, H. Bräunling, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 654, 119 (1962).
- [84] H. A. Staab, N. Sommer, *Angew. Chem.* 74, 294 (1962); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1, 270 (1962).
- [85] E. J. Corey, A. Venkateswarlu, *J. Am. Chem. Soc.* 94, 6190 (1972).
- [86] G. Beck, E. Henseleit, *Chem. Ber.* 104, 21 (1971).
- [87] H. Gerlach, H. Wetter, *Helv. Chim. Acta* 57, 2306 (1974).
- [88] S. Shatzmiller, P. Gygax, D. Hall, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* 56, 2961 (1973).
- [89] M. J. Arco, M. H. Trammell, J. D. White, *J. Org. Chem.* 41, 2075 (1976).
- [90] a) J. Gombos, E. Haslinger, H. Zak, U. Schmidt, *Monatsh. Chem.* 106, 109 (1975); b) H. Zak, U. Schmidt, *Angew. Chem.* 87, 454 (1975); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 14, 432 (1975); c) J. Gombos, E. Haslinger, A. Nikiforov, H. Zak, U. Schmidt, *Monatsh. Chem.* 106, 1043 (1975).
- [91] Zur Selektivität siehe [90c].
- [92] A. W. Miller, C. J. M. Stirling, *J. Chem. Soc. C* 1968, 2612.
- [93] S. Masamune, N. Nakamura, J. Spadaro, *J. Am. Chem. Soc.* 97, 918 (1975).
- [94] H. A. Staab, A. Mannschreck, *Chem. Ber.* 95, 1284 (1962).
- [95] S. Masamune, W. Schilling, Y. Hayase, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [96] Synthese der 2-Benzothiazolthiolester: S. Masamune, W. K. Chan, Y. Sugihara, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [97] H. O. House: *Modern Synthetic Reactions*. 2. Aufl. W. A. Benjamin, Menlo Park, Calif., 1972, Kap. 7.
- [98] Synthesen: 1. Reaktion von Cyclohexancarbonsäure mit  $C_6H_5SeCl$  oder Diphenyldiselenid in Gegenwart von Tri-n-octylphosphoran. 2. Reaktion von Cyclohexancarbonsäurechlorid oder -imidazolid mit  $C_6H_5SeOT_2$  oder  $C_6H_5SeOT_2$ . 3. Reaktion von Cyclohexancarbonsäure-diethylphosphorsäure-anhydrid mit einem der Thallium(I)-salze.
- [99] S. Masamune, S. Kamata, J. Diakur, Y. Sugihara, G. S. Bates, *Can. J. Chem.* 53, 3693 (1975).
- [100] G. S. Bates, J. Diakur, S. Masamune, *Tetrahedron Lett.* 1976, 4423.
- [101] S. Masamune, Y. Hayase, W. K. Chan, R. L. Sobczak, *J. Am. Chem. Soc.* 98, 7874 (1976).
- [102] E. J. Corey, D. J. Brunelle, P. J. Stork, *Tetrahedron Lett.* 1976, 3405.
- [103] a) E. J. Corey, K. C. Nicolaou, L. S. Melvin, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* 97, 653, 654 (1975); b) E. J. Corey, P. Ulrich, J. M. Fitzpatrick, *ibid.* 98, 222 (1976).
- [104] E. J. Corey, D. J. Brunelle, *Tetrahedron Lett.* 1976, 3409.
- [105] T. Kurihara, Y. Nakajima, O. Mitsunobu, *Tetrahedron Lett.* 1976, 2455.
- [106] T. Mukaiyama, M. Usui, K. Saigo, *Chem. Lett. (Japan)* 1976, 49.
- [107] J. D. White, S. N. Lodwig, G. L. Trammell, M. P. Fleming, *Tetrahedron Lett.* 1974, 3263.
- [108] A. I. Meyers, C. C. Shaw, *Tetrahedron Lett.* 1974, 717; b) A. I. Meyers, C. C. Shaw, D. Horne, L. M. Trefonas, R. J. Majeste, *ibid.* 1975, 1745.
- [109] A. I. Meyers, R. S. Brinkmeyer, *Tetrahedron Lett.* 1975, 1749.
- [110] E. J. Corey, M. G. Bock, *Tetrahedron Lett.* 1975, 2643.
- [111] S. Hanessian, G. Rancourt, *Can. J. Chem.*, im Druck. Siehe auch M. Miljković, Dj. Glišin, *J. Org. Chem.* 40, 3357 (1975), und dort zitierte Literatur.
- [112] J. W. Corcoran, M. Chick in J. F. Snell: *Biosynthesis of Antibiotics*. Academic Press, New York 1966, S. 149.
- [113] Z. Vanek, J. Majer in D. Gottlieb, P. D. Shaw: *Antibiotics. II. Biosynthesis*. Springer, Berlin 1967, S. 154.
- [114] J. R. Martin, A. W. Goldstein: *Progress in Antimicrobial and Anticancer Chemotherapy*. Vol. 2. University Park Press, Baltimore 1970, S. 1112.
- [115] J. G. Nourse, Ph. D. Thesis, University of California, Los Angeles 1974.
- [116] J. B. McAlpine, J. R. Martin, J. G. Nourse, J. D. Roberts, J. W. Corcoran, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [117] J. R. Martin, W. Rosenbrook, *Biochemistry* 5, 2852 (1966).
- [118] J. R. Martin, T. J. Perun, R. L. Girolami, *Biochemistry* 6, 435 (1967).
- [119] A. M. Vygantas, J. W. Corcoran, *Fed. Proc.* 33, 1233 (1974).
- [120] J. Majer, J. R. Martin, J. W. Corcoran, 14th Interscience Conference on Antimicrob. Agents and Chemotherapy, Abstract 200, Sept. 1974, San Francisco.
- [121] J. W. Corcoran, J. Majer, *Fed. Proc.* 34, 589 (1975).
- [122] J. Majer, J. R. Martin, R. S. Egan, J. W. Corcoran, *J. Am. Chem. Soc.*, im Druck.
- [123] A. M. Vygantas, J. W. Corcoran, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [124] J. W. Corcoran in J. H. Hash: *Methods in Enzymology*. Vol. 63. Academic Press, New York 1975, S. 487.
- [125] T. S. McAlpine, J. W. Corcoran, *Fed. Proc.* 30, 1168 (1971).
- [126] J. R. Martin, R. S. Egan, A. W. Goldstein, P. Collum, *Tetrahedron* 31, 1985 (1975).
- [127] J. R. Martin, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [128] J. B. McAlpine, J. R. Martin, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [129] R. A. LeMahieu, H. A. Ax, J. F. Blount, M. Carson, W. Despreaux, D. L. Prue, P. Scannell, F. Weiss, R. W. Kierstead, *J. Antibiot.* 29, 728 (1976).
- [130] I. Maeza, A. Kinumaki, M. Suzuki, *J. Antibiot.* 29, 1203 (1976).
- [131] P. Collum, R. S. Egan, A. W. Goldstein, J. R. Martin, *Tetrahedron* 32, 2375 (1976).
- [132] J. Majer, J. B. McAlpine, R. S. Egan, J. W. Corcoran, *J. Antibiot.* 29, 769 (1976).
- [133] S. E. DeVoe, H. B. Renfroe, W. K. Hausmann, *Antimicrob. Agents Chemother.* 1964, 125.
- [134] S. Ōmura, A. Nakagawa, H. Takeshima, J. Miyazawa, C. Kitao, F. Piriou, G. Lukacs, *Tetrahedron Lett.* 1975, 4503.
- [135] A. K. Ganguly, B. K. Lee, R. Brambilla, R. Condon, O. Sarre, *J. Antibiot.* 29, 976 (1976).
- [136] S. Ōmura, A. Nakagawa, H. Takeshima, K. Atusmi, H. Miyazawa, F. Piriou, G. Lukacs, *J. Am. Chem. Soc.* 97, 6600 (1975).
- [137] T. Furumai, M. Suzuki, *J. Antibiot.* 28, 783 (1975).
- [138] T. Furumai, K. Takeda, M. Suzuki, *J. Antibiot.* 28, 789 (1975).
- [139] J. W. Corcoran in S. Mitsuhashi: *Drug Action and Drug Resistance in Bacteria*. University Park Press, Baltimore 1971, S. 177.
- [140] N. L. Oleinick in J. W. Corcoran, F. E. Hahn: *Antibiotics IV. Mechanism of Action of Antimicrobial and Antitumor Agents*. Springer, New York 1975, S. 396.
- [141] J. M. Wilhelm, N. L. Oleinick, J. W. Corcoran, *Antimicrob. Agents Chemother.* 1968, 236.
- [142] S. Pestka, A. Nakagawa, S. Ōmura, *Antimicrob. Agents Chemother.* 1974, 606.
- [143] S. Pestka, R. A. LeMahieu, P. Miller, *Antimicrob. Agents Chemother.* 1974, 489.
- [144] S. Pestka, R. A. LeMahieu, *Antimicrob. Agents Chemother.* 1974, 479.

- [145] K. L. Arora, J. Majer, M. R. Chevallier, J. W. Corcoran, 11th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Atlantic City 1971.
- [146] N. L. Oleinick, J. W. Corcoran: Progress in Antimicrobial and Anticancer Chemotherapy. Vol. 1, University of Tokyo Press, Tokyo 1970, S. 202.
- [147] N. Nagahama, I. Takamori, K. Kotera, M. Suzuki, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 19, 649 (1971).
- [148] N. Nagahama, I. Takamori, M. Suzuki, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 19, 655 (1971).
- [149] N. Nagahama, I. Takamori, M. Suzuki, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 19, 660 (1971).
- [150] H. Achenbach, W. Karl, Chem. Ber. 108, 780 (1975).
- [151] H. Achenbach, W. Karl, Chem. Ber. 108, 759 (1975).
- [152] H. Paulsen, B. Sunmyleth, H. Redlich, Chem. Ber. 109, 1362 (1976).
- [153] A. Kinumaki, M. Suzuki, J. Antibiot. 25, 480 (1972).
- [154] S. Rakshit, K. Singh, J. Antibiot. 27, 221 (1974).
- [155] R. A. LeMahieu, J. F. Blount, R. W. Kierstead, J. Antibiot. 28, 705 (1975).
- [156] A. Hempel, M. Bogucka-Ledóchowska, Z. Dauter, E. Borowski, Z. Kostrukiewicz, Tetrahedron Lett. 1975, 1599.
- [157] E. J. Corey, L. S. Melvin, Jr., Tetrahedron Lett. 1975, 929.
- [158] J. R. Martin, T. J. Perun, R. S. Egan, Tetrahedron 28, 2937 (1972).
- [159] J. R. Martin, R. S. Egan, T. J. Perun, W. Goldstein, Tetrahedron 29, 935 (1973).
- [160] P. H. Jones, T. J. Perun, E. K. Rowley, E. J. Baker, J. Med. Chem. 15, 631 (1972).
- [161] H. Bojarska-Dahlig, W. Ślawinski, D. Roslik-Kaminska, A. Schaeffer, A. Sipak-Krzysiak, E. Dzilinski, I. Skibinska, T. Prussak-Wieckowska, W. Kotula, R. Kadlubowski, A. Kurnatowska, J. Antibiot. 29, 907 (1976).
- [162] R. A. LeMahieu, M. Carson, R. W. Kierstead, L. M. Fern, E. Grunberg, J. Med. Chem. 17, 953 (1974).
- [163] E. J. Corey, L. S. Melvin, Jr., M. F. Haslanger, Tetrahedron Lett. 1975, 3117.
- [164] P. Kurath, J. R. Martin, J. Tadanier, A. W. Goldstein, R. S. Egan, D. A. Dunnigan, Helv. Chim. Acta 56, 1557 (1973).
- [165] J. Tadanier, P. Kurath, J. R. Martin, J. B. McAlpine, R. S. Egan, A. W. Goldstein, S. L. Mueller, D. A. Dunnigan, Helv. Chim. Acta 56, 2711 (1973).
- [166] J. Tadanier, J. R. Martin, R. S. Egan, A. Goldstein, E. Hirner, F. Fischer, J. Am. Chem. Soc. 95, 592 (1973).
- [167] J. Tadanier, J. R. Martin, R. S. Egan, A. Goldstein, R. Stanaszek, E. Hirner, F. Fischer, J. Am. Chem. Soc. 95, 593 (1973).
- [168] T. J. Perun, J. R. Martin, R. S. Egan, J. Org. Chem. 39, 1490 (1974).
- [169] R. S. Egan, L. A. Freiberg, W. H. Washburn, J. Org. Chem. 39, 2492 (1974).
- [170] J. Tadanier, J. R. Martin, R. S. Egan, A. W. Goldstein, R. S. Stanaszek, E. Hirner, F. Fischer, J. Org. Chem. 39, 2495 (1974).
- [171] P. Kurath, R. S. Egan, Helv. Chim. Acta 54, 523 (1971).
- [172] R. Fernandez-Munoz, J. Antibiot. 26, 107 (1973).
- [173] E. H. Massey, B. S. Kitchell, L. D. Martin, K. Gerzon, J. Med. Chem. 17, 105 (1974).
- [174] K. Krowicki, J. Antibiot. 27, 626 (1974).
- [175] K. Krowicki, A. Zamojski, J. Antibiot. 26, 569 (1973).
- [176] K. Krowicki, A. Zamojski, J. Antibiot. 26, 575 (1973).
- [177] K. Krowicki, A. Zamojski, J. Antibiot. 26, 582 (1973).
- [178] K. Krowicki, A. Zamojski, J. Antibiot. 26, 587 (1973).
- [179] R. Ryden, G. H. Timms, D. M. Prime, E. Wildsmith, J. Med. Chem. 16, 1059 (1973).
- [180] G. H. Timms, E. Wildsmith, Tetrahedron Lett. 1971, 195.
- [181] E. Wildsmith, Tetrahedron Lett. 1972, 29.
- [182] E. J. Corey, K. C. Nicolaou, L. S. Melvin, Jr., J. Am. Chem. Soc. 97, 654 (1975).
- [183] H. Otaya, S. Okamoto, E. Inoue, Y. Adachi, S. Machihara, M. Yoshimura, J. Antibiot. 24, 155 (1971).
- [184] M. Ogata, H. Atobe, H. Kushida, K. Yamamoto, J. Antibiot. 24, 443 (1971).
- [185] M. C. Flickinger, D. Perlman, J. Antibiot. 28, 307 (1975).
- [186] K. Ubukata, M. Konno, R. Fujii, J. Antibiot. 28, 681 (1975).
- [187] E. Kitanaka, K. Ochiai, Y. Hamasu, M. Nakao, S. Nakazawa, J. Antibiot. 25, 679 (1972).
- [188] S. Ōmura, Y. Hisonaka, A. Nakagawa, I. Umezawa, T. Hata, J. Antibiot. 25, 105 (1972).
- [189] J. A. Yurchenco, M. W. Hopper, T. D. Vince, G. H. Warren, J. Antibiot. 29, 460 (1976).
- [190] K. Wakabayashi, S. Kamei, J. Antibiot. 27, 729 (1974).
- [191] H. Otaya, S. Machihara, J. Antibiot. 26, 84 (1973).
- [192] L. A. Mitscher, H. D. H. Showalter, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1972, 796.
- [193] T. Nishino, S. Nakazawa, J. Antibiot. 26, 362 (1973).
- [194] H. Teraoka, J. Antibiot. 24, 302 (1971).
- [195] I. Machida, S. Shiootsu, K. Yokota, T. Kawana, K. Honda, 178th Scientific Meeting of the Japanese Antibiotic Research Assoc., Tokyo 1971.
- [196] K. Nakahama, T. Kishi, S. Igarasi, J. Antibiot. 27, 433 (1974).
- [197] T. Osono, K. Moriyama, M. Murakami, J. Antibiot. 27, 366 (1974).
- [198] S. Ōmura, S. Namiki, M. Shibata, T. Muro, S. Machida, J. Antibiot. 24, 717 (1971).
- [199] J. Sawada, S. Namiki, M. Onodera, S. Ōmura, I. Tanaka, J. Antibiot. 27, 639 (1974).
- [200] S. Harada, T. Kishi, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 22, 99 (1974).
- [201] S. Harada, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 23, 2201 (1975).
- [202] K. Hatano, S. Harada, T. Kishi, J. Antibiot. 28, 15 (1975).
- [203] S. Harada, S. Tanayama, T. Kishi, J. Antibiot. 26, 658 (1973).
- [204] S. Harada, T. Yamazaki, K. Hatano, K. Tsuchiya, T. Kishi, J. Antibiot. 26, 647 (1973).
- [205] K. Nakahama, S. Harada, S. Igarasi, J. Antibiot. 28, 390 (1975).
- [206] E. Higashide, T. Fugono, K. Hatano, M. Shibata, J. Antibiot. 24, 1 (1971).
- [207] T. Fugono, S. Harada, E. Higashide, T. Kishi, J. Antibiot. 24, 23 (1971).
- [208] S. Harada, T. Kishi, K. Mizuno, J. Antibiot. 24, 13 (1971).
- [209] K. Tsuchiya, T. Yamazaki, Y. Takeuchi, T. Oishi, J. Antibiot. 24, 29 (1971).
- [210] J. R. Martin, R. S. Egan, A. W. Goldstein, S. L. Mueller, W. Keller-Schierlein, L. A. Mitscher, R. L. Foltz, Helv. Chim. Acta 59, 1886 (1976).
- [211] R. Muntwyler, W. Keller-Schierlein, Helv. Chim. Acta 55, 460 (1972).
- [212] S. Ōmura, A. Nakagawa, K. Suzuki, T. Hata, A. Jakubowski, M. Tishler, J. Antibiot. 27, 147 (1974).
- [213] N. N. Girotra, A. A. Patchett, N. L. Wendler, Tetrahedron 32, 991 (1976).
- [214] N. N. Girotra, N. L. Wendler, Tetrahedron Lett. 1975, 227.
- [215] S. Ōmura, A. Nakagawa, K. Suzuki, T. Hata, J. Antibiot. 27, 370 (1974).
- [216] A. Nakagawa, K. Suzuki, K. Iwasaki, K. Kaji, S. Ōmura, A. Jakubowski, M. Tishler, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 24, 1749 (1976).
- [217] Y. Balducci, G. P. Boday, J. Antibiot. 27, 516 (1974).
- [218] S. Ōmura, Y. Suzuki, A. Nakagawa, T. Hata, J. Antibiot. 26, 794 (1973).
- [219] M. Muroi, M. Izawa, M. Asai, T. Kishi, K. Mizuno, J. Antibiot. 26, 199 (1973).
- [220] M. Muroi, M. Izawa, T. Kishi, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 24, 450 (1976).
- [221] M. Muroi, M. Izawa, T. Kishi, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 24, 463 (1976).
- [222] H. Ono, S. Harada, T. Kishi, J. Antibiot. 27, 442 (1974).
- [223] K. Nakahama, T. Kishi, S. Igarasi, J. Antibiot. 27, 487 (1974).
- [224] K. Nakahama, S. Igarasi, J. Antibiot. 27, 605 (1974).
- [225] K. Nakahama, M. Izawa, M. Muroi, T. Kishi, M. Uchida, S. Igarasi, J. Antibiot. 27, 425 (1974).
- [226] N. Kunishige, K. Kawamura, M. Muroi, T. Kishi, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 23, 3075 (1975).
- [227] M. Shibata, M. Uyeda, S. Mori, J. Antibiot. 29, 824 (1976).
- [228] M. Shibata, M. Uyeda, S. Mori, J. Antibiot. 28, 434 (1975).
- [229] H. Ono, T. Hasegawa, E. Higashide, M. Shibata, J. Antibiot. 26, 191 (1973).
- [230] M. Kondo, T. Oishi, K. Ishifuri, J. Antibiot. 26, 206 (1973).
- [231] M. Muroi, M. Izawa, T. Kishi, J. Antibiot. 27, 449 (1974).
- [232] R. S. Jaret, A. K. Mallams, H. F. Vernay, J. Chem. Soc. Perkin I 1973, 1389.
- [233] R. S. Jaret, A. K. Mallams, H. Reimann, J. Chem. Soc. Perkin I 1973, 1374.
- [234] A. K. Mallams, J. Chem. Soc. Perkin I 1973, 1369.
- [235] T. Saito, S. Mitsuhashi, J. Antibiot. 24, 850 (1971).
- [236] J. A. Waitz, E. L. Moss, Jr., E. M. Oden, M. J. Weinstein, J. Antibiot. 24, 310 (1971).
- [237] I. Maezawa, A. Kinumaki, M. Suzuki, J. Antibiot. 27, 84 (1974).
- [238] S. Omoto, K. Iwamatsu, S. Inouye, T. Niida, J. Antibiot. 29, 536 (1976).
- [239] I. Maezawa, T. Hori, A. Kinumaki, M. Suzuki, J. Antibiot. 26, 771 (1973).
- [240] J. R. Martin, R. S. Egan, A. W. Goldstein, S. L. Mueller, S. A. Hirner, R. S. Stanaszek, J. Antibiot. 27, 570 (1974).
- [241] H. Ogura, K. Furuhata, H. Kuwana, Tetrahedron Lett. 1971, 4715.
- [242] S. Ōmura, H. Takeshima, A. Nakagawa, J. Miyazawa, J. Antibiot. 29, 316 (1976).
- [243] T. Furumai, M. Suzuki, J. Antibiot. 28, 775 (1975).
- [244] T. Furumai, M. Suzuki, J. Antibiot. 28, 770 (1975).
- [245] T. Furumai, Y. Seki, K. Takeda, A. Kinumaki, M. Suzuki, J. Antibiot. 26, 708 (1973).
- [246] H. Reimann, R. S. Jaret, Chem. Commun. 1970, 1270.
- [247] J. A. Waitz, C. G. Drube, E. L. Moss, Jr., M. J. Weinstein, J. Antibiot. 25, 647 (1972).
- [248] G. H. Wagman, J. A. Waitz, J. Marquez, A. Murawski, E. M. Oden, R. T. Testa, M. J. Weinstein, J. Antibiot. 25, 641 (1972).
- [249] M. Nakao, E. Kitanaka, K. Ochiai, S. Nakazawa, J. Antibiot. 25, 60 (1972).
- [250] M. Nakao, S. Nakazawa, J. Antibiot. 27, 970 (1974).
- [251] J. M. Wal, G. F. Bories, J. Antibiot. 26, 687 (1973).
- [252] T. Niida, T. Tsuruoka, N. Ezaki, T. Shomura, E. Akita, S. Inouye, J. Antibiot. 24, 319 (1971).
- [253] T. Tsuruoka, S. Inouye, T. Shomura, N. Ezaki, T. Niida, J. Antibiot. 24, 526 (1971).

- [254] S. Inouye, T. Tsuruoka, T. Shomura, S. Omoto, T. Niida, J. Antibiot. 24, 460 (1971).
- [255] T. Tsuruoka, N. Ezaki, T. Shomura, S. Amano, S. Inouye, T. Niida, J. Antibiot. 24, 476 (1971).
- [256] S. Inouye, T. Shomura, T. Tsuruoka, S. Omoto, T. Niida, K. Umemura, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 20, 2366 (1972).
- [257] T. Tsuruoka, T. Shomura, N. Ezaki, H. Watanabe, E. Akita, S. Inouye, T. Niida, J. Antibiot. 24, 452 (1971).
- [258] R. S. Egan, S. L. Mueller, L. A. Mitscher, I. Kawamoto, R. Okachi, H. Kato, S. Yamamoto, S. Takasuwa, T. Nara, J. Antibiot. 27, 544 (1974).
- [259] I. Kawamoto, R. Okachi, H. Kato, S. Yamamoto, I. Takahashi, S. Takasawa, T. Nara, J. Antibiot. 27, 493 (1974).
- [260] A. Kinumaki, M. Suzuki, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1972, 744.
- [261] M. Suzuki, I. Takamori, A. Kinumaki, Y. Sugawara, T. Okuda, Tetrahedron Lett. 1971, 435.
- [262] M. Suzuki, I. Takamori, A. Kinumaki, Y. Sugawara, T. Okuda, J. Antibiot. 24, 904 (1971).
- [263] A. Kinumaki, I. Takamori, Y. Sugawara, M. Suzuki, T. Okuda, J. Antibiot. 27, 107 (1974).
- [264] A. Kinumaki, I. Takamori, Y. Sugawara, Y. Seki, M. Suzuki, T. Okuda, J. Antibiot. 27, 117 (1974).
- [265] M. Suzuki, I. Takamori, A. Kinumaki, Y. Sugawara, T. Okuda, Tetrahedron Lett. 1971, 435.
- [266] A. Kinumaki, I. Takamori, Y. Sugawara, N. Nagahama, M. Suzuki, Y. Egawa, M. Sakurazawa, T. Okuda, J. Antibiot. 27, 102 (1974).
- [267] T. Furumai, Y. Shimizu, K. Takeda, N. Matsuzawa, K. Tani, T. Okuda, J. Antibiot. 27, 95 (1974).
- [268] P. Ganis, G. Avitable, W. Mechlinski, C. P. Schaffner, J. Am. Chem. Soc. 93, 4560 (1971).
- [269] C. N. Chong, R. W. Richards, Tetrahedron Lett. 1972, 5053.
- [270] L. Falkowski, J. Golik, P. Kotodziejczyk, J. Pawlak, J. Zielinski, T. Ziminski, E. Borowski, J. Antibiot. 28, 244 (1975).
- [271] N. Monji, W. Mechlinski, C. P. Schaffner, J. Antibiot. 29, 438 (1976).
- [272] W. Mechlinski, C. P. Schaffner, J. Antibiot. 25, 256 (1972).
- [273] D. P. Bonner, W. Mechlinski, C. P. Schaffner, J. Antibiot. 25, 261 (1972).
- [274] W. Monji, D. P. Bonner, Y. Hashimoto, C. P. Schaffner, J. Antibiot. 28, 317 (1975).
- [275] D. P. Bonner, W. Mechlinski, C. P. Schaffner, J. Antibiot. 28, 132 (1975).
- [276] N. I. Goldstein, A. H. McIntosh, P. B. Fisher, K. Maramorosch, C. P. Schaffner, J. Antibiot. 29, 656 (1976).
- [277] F. E. Pansy, W. P. Jambor, J. Wilber-Murphy, H. H. Gadebusch, J. Antibiot. 25, 405 (1972).
- [278] H. A. B. Linke, W. Mechlinski, C. P. Schaffner, J. Antibiot. 27, 155 (1974).
- [279] C. P. Schaffner, W. Mechlinski, J. Antibiot. 25, 259 (1972).
- [280] C. M. Liu, L. E. McDaniel, C. P. Schaffner, J. Antibiot. 25, 116 (1972).
- [281] J. Haupt, E. Schuhmann, R. Geuther, H. Thrum, J. Antibiot. 29, 44 (1976).
- [282] E. Borowski, L. Falkowski, J. Golik, J. Zielinski, T. Ziminski, W. Mechlinski, E. Jereczek, P. Kotodziejczyk, H. Adlercreutz, C. P. Schaffner, S. Neelakantan, Tetrahedron Lett. 1971, 1987.
- [283] J. F. Martin, L. E. McDaniel, J. Antibiot. 27, 610 (1974).
- [284] L. E. McDaniel, J. Antibiot. 29, 195 (1976).
- [285] R. C. Pandey, N. Narasimhachari, K. L. Rinehart, Jr., D. S. Millington, J. Am. Chem. Soc. 94, 4306 (1972).
- [286] V. Pozsgay, J. Tamas, G. Czira, T. Wirthlin, A. Levai, J. Antibiot. 29, 472 (1976).
- [287] R. C. Pandey, K. L. Rinehart, Jr., D. S. Millington, M. B. Swami, J. Antibiot. 26, 475 (1973).
- [288] I. P. Katzenstein, A. M. Spielvogel, A. W. Norman, J. Antibiot. 27, 943 (1974).
- [289] V. Pozsgay, J. Antibiot. 28, 344 (1975).
- [290] R. Schlegel, H. Thrum, J. Antibiot. 24, 360 (1971).
- [291] R. Schlegel, H. Thrum, J. Antibiot. 24, 368 (1971).
- [292] K. Dornberger, H. Thrum, G. Engelhardt, Tetrahedron Lett. 1976, 4469.
- [293] E. Borowski, J. Zielinski, L. Falkowski, T. Ziminski, J. Golik, P. Kotodziejczyk, E. Jereczek, Y. Shenin, T. Kotienko, M. Gdulewicz, Tetrahedron Lett. 1971, 685.
- [294] P. Kotodziejczyk, J. Zielinski, J. Pawlak, J. Golik, L. Falkowski, E. Borowski, Tetrahedron Lett. 1976, 3603.
- [295] C. M. Liu, L. E. McDaniel, C. P. Schaffner, J. Antibiot. 25, 187 (1972).
- [296] H. Briki, J. Antibiot. 29, 632 (1976).
- [297] L. Falkowski, J. Golik, J. Zielinski, E. Borowski, J. Antibiot. 29, 197 (1976).
- [298] K. Dornberger, R. Fugner, G. Bradler, H. Thrum, J. Antibiot. 24, 172 (1971).
- [299] R. C. Pandey, V. F. German, Y. Nishikawa, K. L. Rinehart, Jr., J. Am. Chem. Soc. 93, 3738 (1971).
- [300] K. L. Rinehart, Jr., W. P. Tucker, R. C. Pandey, J. Am. Chem. Soc. 93, 3747 (1971).
- [301] Ch. U. Zust, P. U. Früh, W. Simon, Helv. Chim. Acta 56, 495 (1973).
- [302] W. E. Morf, W. Simon, Helv. Chim. Acta 54, 2683 (1971).
- [303] L. L. Smith, J. Antibiot. 28, 1000 (1975).
- [304] Y. Nawata, M. Haneda, N. Nomura, K. Ando, Tetrahedron Lett. 1974, 1581.
- [305] P. V. Früh, J. T. Clerc, W. Simon, Helv. Chim. Acta 54, 1445 (1971).
- [306] K. Neupert-Laves, M. Dobler, Helv. Chim. Acta 59, 614 (1976).
- [307] M. Dobler, Helv. Chim. Acta 55, 1371 (1972).
- [308] M. Dobler, R. P. Phizackerley, Helv. Chim. Acta 57, 664 (1974).
- [309] R. Buchi, E. Pretsch, W. Simon, Helv. Chim. Acta 54, 2327 (1976).
- [310] E. Pretsch, M. Vašák, W. Simon, Helv. Chim. Acta 55, 1098 (1972).
- [311] K. Ando, Y. Murakami, Y. Nawata, J. Antibiot. 24, 418 (1971).
- [312] K. Ando, H. Oishi, S. Hirano, T. Okutomi, K. Suzuki, H. Okazaki, M. Sawada, T. Sagawa, J. Antibiot. 24, 347 (1971).
- [313] K. Suzuki, Y. Nawata, K. Ando, J. Antibiot. 24, 675 (1971).
- [314] M. Haneda, Y. Nawata, T. Hayashi, K. Ando, J. Antibiot. 27, 555 (1974).
- [315] M. C. Wani, H. L. Taylor, M. E. Wall, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1973, 390.
- [316] K. L. Rinehart, Jr., F. J. Antosz, P. V. Deshmukh, K. Kakinuma, P. K. Martin, B. I. Milavetz, K. Sasaki, T. R. Witty, L. H. Li, F. Reusser, J. Antibiot. 29, 201 (1976).
- [317] K. Sazaki, T. Naito, T. Satomi, K. Onodera, J. Antibiot. 29, 147 (1976).
- [318] R. D. Johnson, A. Haber, K. L. Rinehart, Jr., J. Am. Chem. Soc. 96, 3316 (1974).
- [319] A. K. Ganguly, S. Szmulowicz, O. Z. Sarre, D. Greeves, J. Morton, J. McGlotten, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1974, 395.
- [320] A. K. Ganguly, P. Kabasakalian, S. Kalliney, O. Sarre, S. Szmulowicz, A. Westcott, J. Org. Chem. 41, 1258 (1976).
- [321] S. M. Kapchan, A. R. Branfman, A. T. Sneden, A. K. Verma, R. G. Dailey, Jr., Y. Komoda, Y. Nagao, J. Am. Chem. Soc. 97, 5294 (1975).
- [322] S. M. Kapchan, Y. Komoda, G. J. Thomas, H. P. Hinz, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1972, 1065.
- [323] W. J. Elliott, J. Fried, J. Org. Chem. 41, 2469 (1976).
- [324] C. H. Kim, N. Ōtake, H. Yonehara, J. Antibiot. 27, 903 (1974).
- [325] T. H. Williams, J. Antibiot. 28, 85 (1975).
- [326] P. V. Deshmukh, K. Kakinuma, J. J. Ameel, K. L. Rinehart, Jr., P. F. Wiley, L. H. Li, J. Am. Chem. Soc. 98, 870 (1976).
- [327] E. Martinelli, G. G. Gallo, P. Antonini, R. J. White, Tetrahedron 30, 3087 (1974).
- [328] M. L. Casey, H. W. Whitlock, J. Am. Chem. Soc. 97, 6231 (1975).
- [329] M. F. Dampier, C. W. Chen, H. W. Whitlock, Jr., J. Am. Chem. Soc. 98, 7064 (1976).
- [330] E. Martinelli, R. J. White, G. G. Gallo, Tetrahedron 29, 3441 (1973).
- [331] G. G. Gallo, E. Martinelli, V. Pagani, P. Sensi, Tetrahedron 30, 3093 (1974).
- [332] G. Lancini, G. Sartori, J. Antibiot. 29, 466 (1976).
- [333] A. N. Tischler, F. M. Thompson, L. J. Libertini, M. Calvin, J. Med. Chem. 17, 948 (1974).
- [334] A. N. Tischler, U. R. Joss, F. M. Thompson, M. Calvin, J. Med. Chem. 16, 1071 (1973).
- [335] R. Cricchio, G. Lancini, G. Tamborini, P. Sensi, J. Med. Chem. 17, 396 (1974).
- [336] R. Cricchio, G. Tamborini, J. Med. Chem. 14, 721 (1971).
- [337] M. F. Dampier, H. W. Whitlock, Jr., J. Am. Chem. Soc. 97, 6254 (1975).
- [338] F. R. Quinn, J. S. Driscoll, C. Hansch, J. Med. Chem. 18, 332 (1975).
- [339] B. Inouye, Y. Uchinomi, T. Wachi, J. Antibiot. 27, 192 (1974).
- [340] E. Martinelli, R. J. White, G. G. Gallo, P. J. Beynon, Tetrahedron Lett. 1974, 1367.
- [341] J. Birner, P. R. Hodgson, W. R. Lane, E. H. Baxter, J. Antibiot. 25, 356 (1972).
- [342] M. Talpaert-Borlé, F. Campagnari, G. Discenza, J. Antibiot. 28, 580 (1975).
- [343] G. Lancini, R. Cricchio, L. Thiry, J. Antibiot. 24, 64 (1971).
- [344] H. Fuhrer, Helv. Chim. Acta 56, 2377 (1973).
- [345] D. Leibfritz, Tetrahedron Lett. 1974, 4125.
- [346] K. Saito, S. Mitsuhashi, J. Antibiot. 25, 477 (1972).
- [347] K. L. Rinehart, Jr., M. L. Maheshwari, F. J. Antosz, H. H. Mathur, K. Sasaki, R. J. Schacht, J. Am. Chem. Soc. 93, 6273 (1971).
- [348] A. H.-J. Wang, I. C. Paul, K. L. Rinehart, Jr., F. J. Antosz, J. Am. Chem. Soc. 93, 6275 (1971).
- [349] K. L. Rinehart, Jr., F. J. Antosz, J. Antibiot. 25, 71 (1972).
- [350] K. Kakinuma, B. I. Milavetz, K. L. Rinehart, Jr., J. Org. Chem. 41, 1358 (1976).
- [351] A. H.-J. Wang, I. C. Paul, J. Am. Chem. Soc. 98, 4612 (1976).
- [352] K. Sasaki, K. L. Rinehart, Jr., F. J. Antosz, J. Antibiot. 25, 68 (1972).
- [353] K. Sasaki, T. Naito, T. Satomi, Y. Momoki, J. Antibiot. 29, 199 (1976).
- [354] B. Milavetz, K. Kakinuma, K. L. Rinehart, Jr., J. P. Rolls, W. J. Haak, J. Am. Chem. Soc. 95, 5793 (1973).
- [355] K. L. Rinehart, Jr., W. M. J. Knöll, K. Kakinuma, F. J. Antosz, I. C. Paul, A. H.-J. Wang, J. Am. Chem. Soc. 97, 196 (1975).
- [356] T. Kishi, H. Yamana, M. Muroi, S. Harada, M. Asai, T. Hasegawa, K. Mizuno, J. Antibiot. 25, 11 (1972).
- [357] T. Hasegawa, J. Antibiot. 25, 25 (1972).
- [358] T. Hasegawa, E. Higashide, M. Shibata, J. Antibiot. 24, 817 (1971).
- [359] M. Shibata, T. Hasegawa, E. Higashide, J. Antibiot. 24, 810 (1971).

- [360] M. Kondo, T. Oishi, K. Tsuchiya, J. Antibiot. 25, 16 (1972).
- [361] Y. Kato, P. J. Scheuer, J. Am. Chem. Soc. 96, 2245 (1974).
- [362] S. Huneck, K. Schreiber, Tetrahedron 29, 3687 (1973).
- [363] F. Arcamone, G. Franceschi, B. Gioia, S. Penco, A. Vigevani, J. Am. Chem. Soc. 95, 2009 (1973).
- [364] F. Arcamone, W. Barbieri, G. Franceschi, S. Penco, A. Vigevani, J. Am. Chem. Soc. 95, 2008 (1973).
- [365] H. P. Weber, D. Hauser, H. P. Sigg, Helv. Chim. Acta 54, 2763 (1971).
- [366] B. E. Cross, P. Hendley, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1975, 124.
- [367] M. Brufani, S. Cerrini, W. Fedeli, F. Mazza, R. Muntwyler, Helv. Chim. Acta 55, 2094 (1972).
- [368] R. Muntwyler, W. Keller-Schierlein, Helv. Chim. Acta 55, 2071 (1972).
- [369] B. P. Moore, W. V. Brown, Aust. J. Chem. 29, 1365 (1976).
- [370] A. Klásek, F. Šantavý, A. M. Duffield, T. Reichstein, Helv. Chim. Acta 54, 2144 (1971).
- [371] I. J. Borowitz, V. Bandurco, M. Heyman, R. D. G. Rigby, S. N. Ueng, J. Org. Chem. 38, 1234 (1973).
- [372] R. T. Brown, A. A. Charalambides, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1974, 553.
- [373] H. Mishima, M. Kurabayashi, C. Tamura, S. Sato, H. Kuwano, A. Saito, Tetrahedron Lett. 1975, 711.
- [374] J. Aberhart, R. C. Jain, T. Fehr, P. de Mayo, I. Szilagyi, J. Chem. Soc. Perkin I 1974, 816.
- [375] T. Fehr, R. C. Jain, P. de Mayo, O. Motl, I. Szilagyi, L. Baczynskyj, D. E. F. Gracey, H. L. Holland, D. B. MacLean, J. Chem. Soc. Perkin I 1974, 836.
- [376] D. E. F. Gracey, L. Baczynskyj, T. I. Martin, D. B. MacLean, J. Chem. Soc. Perkin I 1974, 827.
- [377] B. Muller, R. Achini, Ch. Tamm, Helv. Chim. Acta 58, 453 (1975).
- [378] R. Achini, B. Muller, Ch. Tamm, Helv. Chim. Acta 57, 1442 (1974).
- [379] W. Breitenstein, Ch. Tamm, Helv. Chim. Acta 58, 1172 (1975).
- [380] B. Muller, Ch. Tamm, Helv. Chim. Acta 58, 483 (1975).
- [381] D. Arigoni, D. E. Cane, B. Muller, Ch. Tamm, Helv. Chim. Acta 56, 2946 (1973).
- [382] M. Brufani, L. Cellai, C. Musu, W. Keller-Schierlein, Helv. Chim. Acta 55, 2329 (1972).
- [383] S. Hayakawa, E. Kondo, Y. Wakisaka, H. Minato, K. Katayama, J. Antibiot. 28, 550 (1975).
- [384] H. Minato, T. Katayama, K. Tori, Tetrahedron Lett. 1975, 2579.
- [385] P. Crooy, R. De Neys, J. Antibiot. 25, 371 (1972).
- [386] M. B. Roberfroid, P. A. Dumont, J. Antibiot. 25, 30 (1972).

## Grundlagen der osmotischen Wasserentsalzung

Von Karl W. Böddeker<sup>[\*]</sup>

Durch Umgekehrte Osmose mit Hilfe semipermeabler Membranen lassen sich Salzlösungen in Wasser und in konzentriertere Salzlösungen überführen. Dieser technisch vielversprechende und für die Brackwasserentsalzung auch schon genutzte Prozeß läuft darauf hinaus, daß Wasser diffusiv von Wasser getrennt wird: Entscheidend sind die thermodynamischen Aktivitäten. In diesem Aufsatz werden Besonderheiten und Grenzen der osmotischen Stofftrennung aus einer Betrachtung der Lösungs- und der in Modellform eingeführten Membraneigenschaften abgeleitet und begrifflich gegen die Filtration abgegrenzt.

### 1. Einleitung

Osmose ist ein Grundphänomen der Natur, das den Konzentrationsausgleich zwischen Lösungen mit gemeinsamem Lösungsmittel anstrebt. Umgekehrte Osmose vergrößert die Konzentrationsunterschiede und ist insofern ein Trennungs vorgang. Beide Vorgänge sind an die Gegenwart einer halbdurchlässigen (semipermeablen) Barriere gebunden, die für das Lösungsmittel durchlässig, für den gelösten Stoff aber mehr oder weniger vollständig undurchlässig ist. Die Begriffe Osmose und Umgekehrte Osmose sind demnach ganz allgemein Richtungsbezeichnungen für den Lösungsmittelfluß durch eine semipermeable Wand zwischen lösungsmittelgleichen Lösungen unterschiedlicher Konzentration: Von verdünnt zu konzentriert (Osmose) oder von konzentriert zu verdünnt (Umgekehrte Osmose). Die Diskussion der osmotischen Effekte läuft auf eine Betrachtung der treibenden Kräfte für den Lösungsmitteltransport hinaus. In lebenden Systemen kommt nur Wasser als Lösungsmittel in Frage.

Die Bedeutung der osmotischen Erscheinungen liegt darin, daß die Zellwände des lebenden Gewebes semipermeable Eigenschaften haben, d. h. durchlässig für Wasser und undurchlässig – oder auf raffinierte Weise teildurchlässig – für die gelösten Zellinhaltstoffe sind: Osmose ist die Physik des Lebens genannt worden. – Umgekehrte Osmose unter Verwendung synthetischer semipermeabler Membranen ist ein (im Prinzip universales) Trennverfahren, das besonders durch die Anwendung zur Entsalzung von Brack- und Meerwasser bekannt geworden ist. Die folgenden Ausführungen beschäftigen sich mit wäßrigen Elektrolytlösungen.

Die Umgekehrte Osmose zählt zur allgemeinen Kategorie der Barrieren-Trennprozesse, die sich von der Umgekehrten Osmose als einem Extremfall bis zum Klassieren von Kies erstrecken. Der Unterschied in der Wirkungsweise zwischen einer semipermeablen Membran und einem Sieb liegt allerdings viel tiefer als die eingängige Vorstellung von perforierten Trennwänden mit abgestuften Porenweiten bis hinab zu molekularen Dimensionen vermuten läßt. Die Besonderheit der Umgekehrten Osmose besteht nämlich darin, daß sie es nicht mit einer Trennung von Lösungsmittel und gelöstem Stoff zu tun hat, sondern zwischen thermodynamischen Aktivitäten des Lösungsmittels differenziert: Wasser wird von Wasser

[\*] Dr. K. W. Böddeker

Institut für Werkstofftechnologie und Chemie  
Gesellschaft für Kernenergieverwertung in Schiffbau und Schifffahrt mbH  
Postfach 160, D-2054 Geesthacht