

## Marine Metaboliten und die Komplexierung von Metall-Ionen: Tatsachen und Hypothesen

Von Joseph P. Michael und Gerald Pattenden\*

Das Meer ist eine scheinbar unerschöpfliche Quelle für Organismen, deren Sekundärmetaboliten Zeugnis ablegen von dem Erfindungsreichtum, mit dem die Natur den molekularen Aufbau verändert. Aber zu welchem Zweck werden diese vielfältigen und oft eigenartigen Verbindungen produziert? Wir sind der Meinung, daß einige von ihnen an der Aufnahme und dem Transport der in wäßrigem Milieu vorhandenen Metall-Ionen beteiligt sein könnten. Während man von vielen durch Landlebewesen produzierten Metaboliten weiß, daß sie als Ionophore dienen können, ist über ein ähnliches Verhalten ihrer marinen Analoga weit weniger bekannt. Ungeachtet der relativen Häufigkeit bestimmter Metall-Ionen in den Ozeanen und von Metabolitstrukturen, die eine Chelatbildung mit Metall-Ionen erleichtern sollten, wurden nur wenige Versuche gemacht, eine Verbindung zwischen diesen beiden Phänomenen herzustellen. Wir haben aus der umfangreichen Literatur über die von Meereslebewesen produzierten Naturstoffe die ausgewählt, die für unsere Prämisse wesentliche Beobachtungen und Vermutungen enthält, und werten diese im folgenden aus. Lediglich eine Handvoll metallhaltiger Komplexe wurde tatsächlich isoliert; außerdem sind Versuche selten, solche Komplexe in vitro herzustellen, und spektroskopische Hinweise auf Metall-Metabolit-Wechselwirkungen sind weder in vivo noch in vitro häufig. Nur bei den vanadiumhaltigen Tunichromen beginnt sich eine plausible (aber keineswegs vollständige) Vorstellung zu entwickeln. In mehreren anderen Fällen wird die Wahrscheinlichkeit einer Metallkomplexierung – obwohl von den Autoren diskutiert – durch experimentelle Hinweise nicht gestützt. Die Bemühungen, Informationen über die Struktur und insbesondere die Konformation der Metaboliten durch Röntgenkristallographie, NMR-Spektroskopie und Molekülmechanikrechnungen zu erhalten, scheinen jedoch den Schlüssel für einen rationalen Zugang zu diesem vernachlässigten Thema zu liefern. Ausgehend von neueren Studien über strukturelle Aspekte von marinen Metaboliten stellen wir eine Auswahl der Verbindungen vor, deren Potential zur Bindung von Metall-Ionen weitere Untersuchungen verdient und von denen einige Ziel unserer Synthesebemühungen sind.

### 1. Einleitung und Fragestellungen

Den Chemiker, der mit Sekundärmetaboliten von Landlebewesen vertraut ist, deren Strukturen gesicherten biogenetischen Bedingungen entsprechen, müssen einige marine Naturstoffe ziemlich sonderbar anmuten. Unerwartete und bizarre Moleküle, ungewöhnliche funktionelle Gruppen, ste-

reochemische Eigenarten – dies alles stellt unsere Vorstellung von der Natur als einem geschickt vorgehenden nach althergebrachten Mustern arbeitenden Maschinisten in Frage. Aber warum sollten Stoffwechselvorgänge im Meer solche auf dem Land nachahmen? Eine neuere Übersicht führt sogar mehrere triftige Gründe an, warum wir signifikante Unterschiede zwischen den an Land und den im Meer ablaufenden Biosynthesewegen erwarten sollten<sup>[1]</sup>. Beispielsweise ist das Meerwassermilieu biosynthetisch leer, obwohl es reich an Lebensformen ist. Die Ozeane mögen vergleichsweise

[\*] Prof. G. Pattenden, Prof. J. P. Michael  
Department of Chemistry, The University  
GB-Nottingham NG7 2RD (Großbritannien)

reich an Kohlenstoff sein, da sie bei pH 8.2–8.5 mit Carbonat und Hydrogencarbonat gepuffert sind, aber nur wenige Organismen außer den Algen können diese Kohlenstoffquelle photosynthetisch nutzen. Andere übliche Nährstoffe wie Aminosäuren und Zucker liegen nur im ppb-Bereich vor, und Stickstoff, der als Ammonium- oder Nitrat-Ion eigentlich verfügbar ist, scheint als Nährstoff nur eingeschränkt verwendbar zu sein. Es ist daher nicht überraschend, daß Metaboliten von Meerespflanzen und -tieren zum Teil sehr langsam und nur in Spuren entstehen. Um so eindrucksvoller ist die Vielfalt der Metaboliten, die die Organismen trotz dieser Erschwernisse hervorbringen.

Die Ozeane enthalten zugleich, wenn auch inhomogen, substantielle Mengen gelöster anorganischer Salze; der Salzgehalt kann sogar Werte bis zu 40 % erreichen<sup>[2]</sup>. Chlorid, Bromid, Hydrogencarbonat und Sulfat bilden den größeren Teil der Anionen. Häufige Metall-Kationen wie Natrium, Kalium, Magnesium und Calcium erreichen Konzentrationen von mehr als  $10^{-3}$  M, während die meisten anderen Metall-Ionen, einschließlich wichtiger Spurenelemente wie V, Mn, Fe, Co, Cu, Zn und Mo, in Konzentrationen  $<10^{-6}$  M auftreten. Diese ionischen Bestandteile haben einige leicht zu verstehende Folgen wie das Auftreten von Chlor- und Bromsubstituenten in bestimmten marinen Metaboliten; insgesamt schwieriger zu beurteilen ist jedoch der Einfluß der Metall-Ionen. Über ihre Wechselwirkung mit Meeresorganismen im externen Milieu (Aufnahme und Anreicherung) existiert eine Übersicht<sup>[3]</sup>, sie wird deshalb hier nicht besprochen. Auch die unbestrittene physiologische Rolle bestimmter Metalle im intrazellulären Medium, eine Erscheinung von immenser biochemischer Bedeutung<sup>[4]</sup>, wird hier nicht diskutiert. Für uns als Chemiker ist die interessanteste Eigenschaft die mögliche Beziehung zwischen Metall-Ionen und Sekundärmetaboliten. Viele Naturstoffe aus dem Meer weisen Strukturmerkmale auf, die sie zu idealen Anwärtern für Wechselwirkungen mit Metall-Ionen machen, z.B. polare funktionelle Gruppen in potentiell chelatisierenden Anordnungen, makrocyclische Hohlräume und für eine

Umhüllung von Metall-Ionen maßgeschneidert wirkende Geometrien. Argumente für die Annahme, daß solche Wechselwirkungen tatsächlich existieren, sind im großen und ganzen aber so dürftig, daß nur wenige auf dem Gebiet der marinen Naturstoffe publizierende Wissenschaftler mehr als vielleicht einen Satz über die Rolle von Metall-Ionen in der Chemie oder Biochemie ihrer Verbindungen wagen.

Können marine Metaboliten in vivo Metall-Ionen aufnehmen und transportieren? Sind Metall-Ionen eine für den biologischen Aufbau von Metaboliten brauchbare Matrice? Ist eine Metall-Ligand-Komplexierung an der ausgeprägten biologischen Aktivität vieler dieser Verbindungen beteiligt? Könnten in-vitro-Untersuchungen der Wechselwirkungen auch dann noch zu aufschlußreichen Ergebnissen führen, wenn sich die entsprechenden in-vivo-Effekte als schwer faßbar herausstellen? Dies sind einige der vielleicht naiven, aber trotzdem herausfordernden Fragen, die uns zu dieser Übersicht anregen. Wir wandten uns diesem Gebiet als organische Syntheschemiker mit dem Interesse an zwei bestimmten Familien strukturell neuartiger und biologisch bedeutender mariner Metaboliten zu: an der Ulapualidgruppe, Makrolide mit Trisoxazol-Teil, z.B. **82**, die in Nacktkiemern (Seeschnecken) und Schwämmen vorkommen, (siehe Abschnitt 7.6)<sup>[5]</sup> und an der Lissoclinamid-Familie cyclischer Peptide, **76–78**, die Thiazol-, Dihydrothiazol- und Dihydrooxazolringe enthalten und von Manteltieren (Tunicaten) der Gattung *Lissoclinum* gebildet werden (siehe Abschnitt 7.5)<sup>[6]</sup>. Bei unseren Untersuchungen und in dieser Übersicht haben wir uns erlaubt, der intuitiven Hypothese einer Übereinstimmung zwischen Metall-Ionen und marinen Metaboliten nachzugehen. Strukturanalogien zu gut untersuchten Metaboliten von Landlebewesen, insbesondere zu Polyether-Antibiotica und Siderophoren, für die das Phänomen der Metallkomplexierung häufig überzeugend dokumentiert ist<sup>[7]</sup>, ließen uns hoffen, vergleichbare Informationen über ihre marinen Gegenstücke zu erhalten.

Wir begannen unsere Arbeit mit der Zusammenstellung einer Auswahl potentieller Liganden aus Tausenden in der



*Gerald Pattenden ist Sir-Jesse-Boot-Professor für Organische Chemie an der University of Nottingham. Nach seiner Promotion 1966 am Queen Mary College, London University, übernahm er ein „lectureship“ am University College, Cardiff. 1972 wechselte er nach Nottingham, wo er 1980 zum Professor ernannt wurde. Seine Forschungsinteressen gelten der Totalsynthese von Naturstoffen, der Entwicklung neuer synthetischer Methoden und seit neuerer Zeit auch der molekularen Erkennung und dem Metalltransport mit natürlichen Makroheterocyclen, Cyclopeptiden und Siderophoren.*



*Jo Michael wurde in Südafrika geboren und promovierte 1975 an der University of the Witwatersrand, Johannesburg (Wits). Nach zwei Jahren Postdoc-Aufenthalt bei Ian Fleming an der Cambridge University kehrte er 1978 als „lecturer“ an die Wits zurück und ist dort derzeit Associate Professor am Department of Chemistry. Sein Interesse an der Naturstoffsynthese und an Syntheseverfahren führte ihn zu Forschungsaufenthalten an die University of California, Berkeley, (Professor Paul A. Bartlett, 1984) und an die University of Nottingham (1991–1992).*

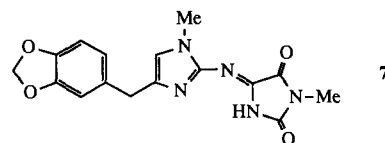
Literatur beschriebener mariner Metaboliten<sup>[8]</sup> einfach nach der Anwesenheit der erwähnten Strukturmerkmale. Dabei schlossen wir Verbindungen, in denen das Metall-Ion lediglich als Gegenion für anionische Substituenten wie Carboxylat- und Sulfatgruppen dient, aus. Die mehr als 300 Publikationen über die von uns ausgewählten Verbindungen wurden dann genau auf Bemerkungen – sogar auf ganz beiläufige – zu Wechselwirkungen zwischen den marinen Metaboliten und Metall-Ionen oder zu strukturellen Untersuchungen, die eine Beziehung zum Thema haben könnten, geprüft. Zum Vorschein kam ein schmales Tatsachenbündel, das von einer ebenso dürftigen Sammlung von Spekulationen begleitet war, die eine Handvoll Autoren mutig genug war zu äußern. Unsere Interpretation spiegelt die Ansichten zweier etwas naiver Organiker wider, die meinen, daß dieses vernachlässigte Gebiet eine Gelegenheit für attraktive Forschungen bietet. Wir veröffentlichen diese Vermutungen, in der Hoffnung, daß sie die Wissenschaftler dazu ermuntern, dem abzuhelfen, was wir als ein Defizit der gegenwärtigen Chemie empfinden.

## 2. Die Isolierung von Metallkomplexen mariner Metabolite

Der am wenigsten strittige Hinweis auf Metall-Metabolit-Wechselwirkungen wäre natürlich die Isolierung metallhaltiger Komplexe. Solche Komplexe sind allerdings – abgesehen von den ubiquitären magnesiumhaltigen Chlorophyllen a und b – sehr selten. Das neue Chlorophyll c<sub>3</sub> **1** aus der Alge *Emiliana huxleyi*<sup>[9]</sup> ist kaum eine aufsehenerregende Ergänzung der Reihe. Bei weitem interessanter ist Tunichlorin **2**, ein nickelhaltiges, blaugrünes Pigment aus dem Manteltier *Trididemnum solidum*<sup>[10]</sup>. Die Funktion des Nickel-Ions, das unter Laborbedingungen durch Kupfer(II) ersetzt werden kann, ist bis jetzt unbekannt. Eine warnende Bemerkung ist jedoch angebracht: Metallhaltige Porphyrinoidpigmente marinen Ursprungs könnten eher die Ausnahme als die Regel sein, denn die Zahl verwandter, in metallfreier Form isolierter Verbindungen ist beachtlich. Außer dem schon län-

ger bekannten Pigment Bonellin **3**, das mit dem Schutz und der Larvenmaskulinisierung des Echiurida-Wurms *Bonellia viridis* zusammenhängt<sup>[11]</sup>, wurden als metallfreie marine Tetrapyrrolmetaboliten unter anderem Chlorophyllon-A **4** aus der Molluske *Ruditapes philippinarum*<sup>[12]</sup>, Corallistin A **5** aus der Demospongia *Corallistes* sp.<sup>[13]</sup> und das Cyclophosphorbid-Enol **6** aus dem Schwamm *Darwinella oxeata*<sup>[14]</sup> isoliert. Diese Verbindungen können sicherlich Metallkomplexe bilden; schon 1939 wurden Zink-, Kupfer- und Eisenkomplexe von Bonellin **3** hergestellt<sup>[15]</sup>, und vor wenigen Jahren wurde auch ein Zinkkomplex von Corallistin A **5** charakterisiert<sup>[13]</sup>.

Aus dem Schwamm *Chlathrina chlathrus* wurde das ungewöhnliche Guanidin-Alkaloid Chlathridin **7** zusammen mit



seinem 2:1-Zinkkomplex, einem echten Metaboliten, isoliert<sup>[16]</sup>. Die Röntgenstrukturanalyse<sup>[17]</sup> ergab eine verzerrt tetraedrische Anordnung der Liganden um das Metallzentrum (Abb. 1<sup>[18]</sup>). Zink ist ein sehr wichtiger Bestandteil von

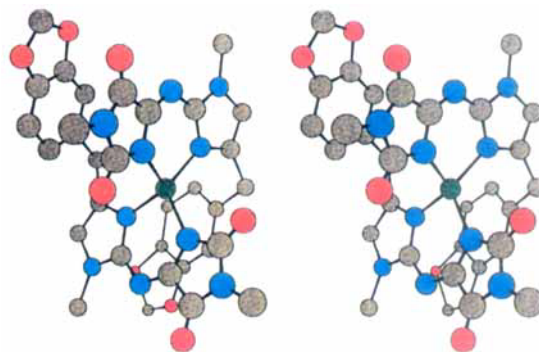
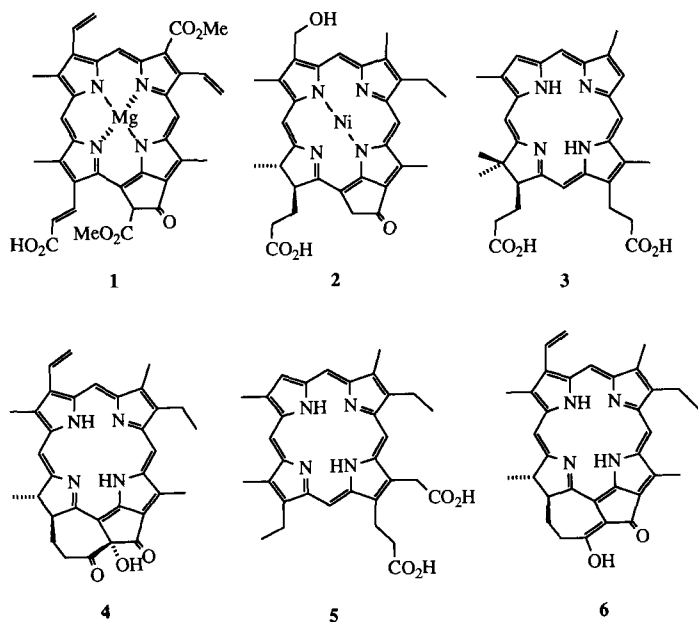
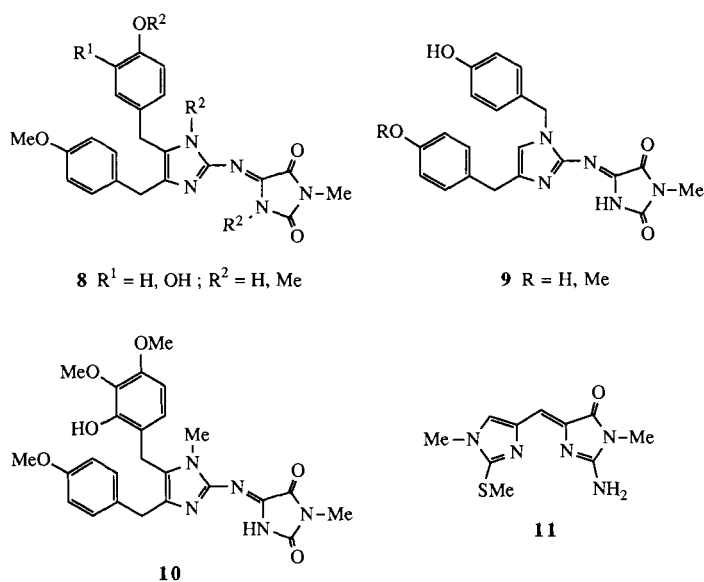


Abb. 1. Stereobild der kristallographisch bestimmten Struktur des Zinkkomplexes von Chlathridin **7**. Das Metall ist grün dargestellt.

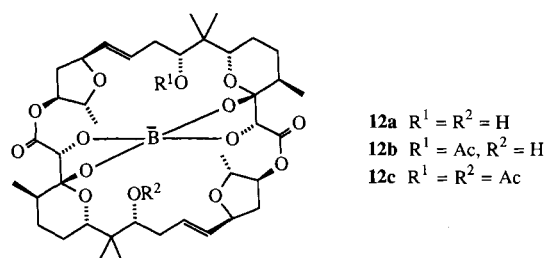


Metalloenzymen, seine Wirkungsweise im Chlathridinkomplex ist aber unklar. Die Struktur von Chlathridin **7** ist keineswegs einmalig; eine kleine Gruppe ähnlicher Alkaloide, die die Naamidine A–D **8**, die Isonaamidine A und B **9**<sup>[19]</sup>, Pyronaamidin **10**<sup>[20]</sup> und Corallistin **11**<sup>[21]</sup> umfaßt, wurde inzwischen aus einer Reihe von Schwämmen isoliert. Könnte es sein, daß sie in der Natur ebenfalls an Metall-Ionen koordiniert sind und daß diese Komplexe sich bisher dem Nachweis entzogen haben?

Die interessantesten Beispiele für metallhaltige marine Naturstoffe sind die Aplasmomycine, z.B. Aplasmomycin A **12a**, borhaltige antibakterielle Metaboliten aus Kulturen des Mikroorganismus *Streptomyces griseus*<sup>[22]</sup>. Bor kann kaum als Metall betrachtet werden, aber sein Einbau in den makrocyclischen Hohlraum der Aplasmomycine als tetrakoordinierte Borateinheit verleiht der Struktur die gleiche Art von Starrheit wie es die Komplexbildung eines Metall-Ions täte. Steht diese Tatsache im Zusammenhang mit der Beobachtung<sup>[23]</sup>, daß Deboraplasmomycin A keine biologische Aktivität aufweist? Ein weiterer Gesichtspunkt ergibt sich



aus der Tatsache, daß der negativ geladene Komplex **12** die Ionenpaarung mit einem monovalenten Kation erfordert. Aplasmomycine werden als Natriumsalze isoliert<sup>[23, 24]</sup>, die ersten Röntgenstrukturuntersuchungen von Aplasmomycin A **12a** wurden aber am Silbersalz durchgeführt<sup>[25]</sup>. Es stellte sich heraus, daß das Metall-Ion im makrocyclischen



Hohlraum lokalisiert und fünffach durch zwei Sauerstoffatome der Borateinheit, zwei OH-Gruppen und Wasser koordiniert ist (Abb. 2a). Noch bemerkenswerter sind die Ergebnisse einiger neuer Strukturuntersuchungen am Natriumsalz von Aplasmomycin C **12c**, von dem mehrere Konformere und polymorphe Formen isoliert und mit Einkristall-Beugungsmethoden untersucht wurden<sup>[26]</sup>. Das Kation befand sich erwartungsgemäß immer innerhalb des Hohlraums, und die Konformere werden offenbar durch eine unterschiedliche Koordination des Gegenions stabilisiert (Abb. 2b, c)! Die Fähigkeit der Aplasmomycine, Metall-Ionen einzulagern, steht damit außer Zweifel. Tatsächlich konnte in einer der wenigen halbquantitativen Studien über die Metallaffinität von marinen Metaboliten<sup>[23]</sup> gezeigt werden, daß alle drei Aplasmomycine Alkalimetall-Ionen entsprechend der Tendenz  $Rb > K > Cs \approx Na > Li$  binden. Für  $Mg^{2+}$  und  $Ca^{2+}$  konnte keine Affinität von **12** nachgewiesen werden. Aplasmomycin A **12a** und B **12b** konnten Kalium-Ionen über eine Sperrphase transportieren, Debo-roaplasmomycin A und das stärker derivatisierte Aplasmomycin C **12c** konnten es nicht.

Erwähnenswert sind schließlich zwei aus Meerestieren isolierte Peptide, von denen keines vollständig charakterisiert wurde. Das violette, Eisen(III) bindende Adenochrom aus

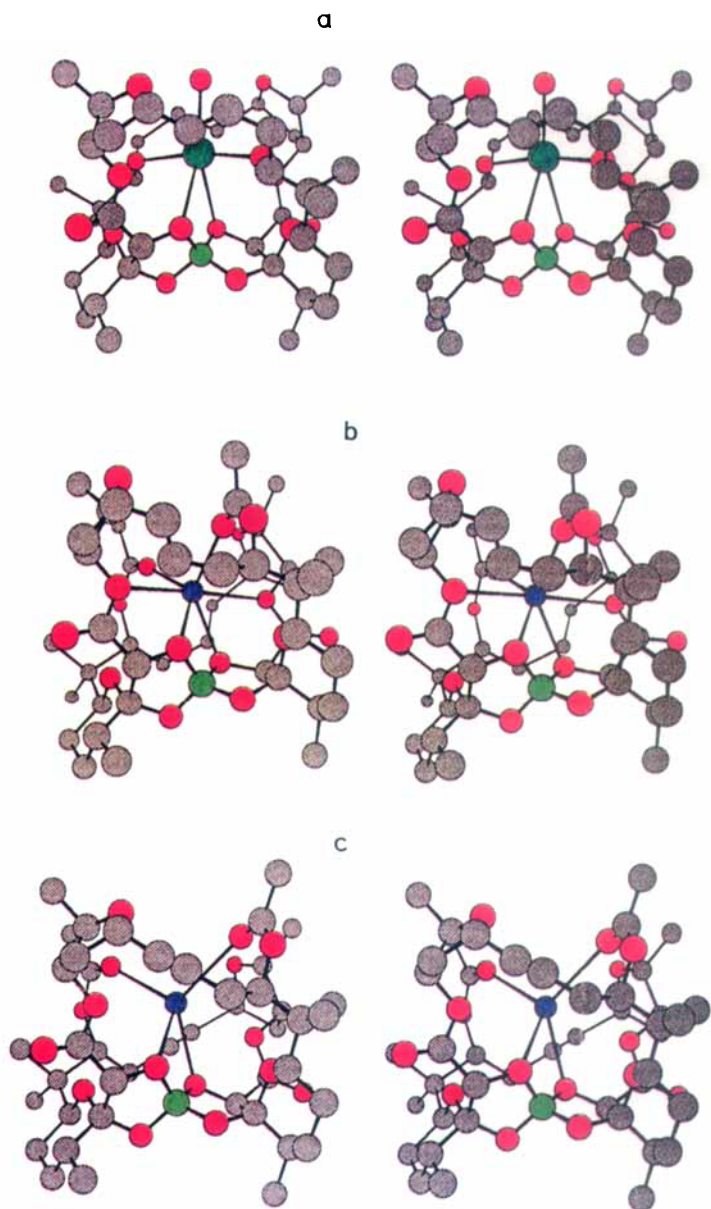
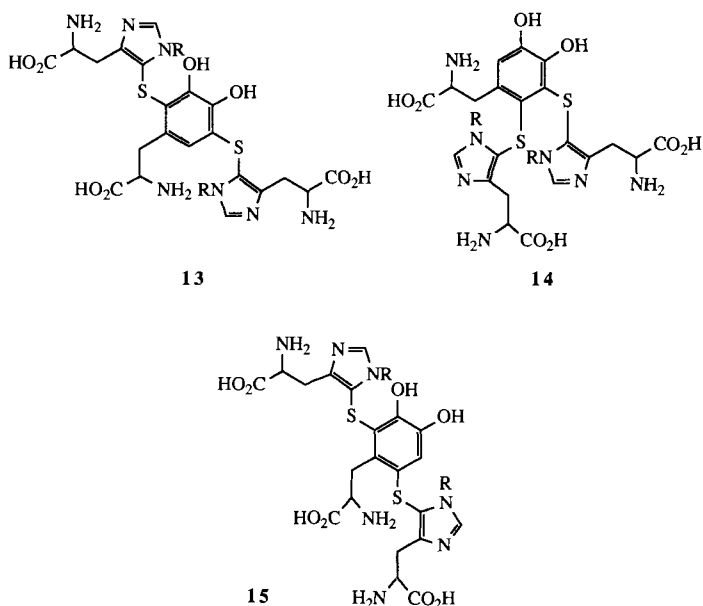


Abb. 2. Stereobilder der röntgenographisch bestimmten Strukturen von a) dem Silberkomplex von Aplasmomycin A **12a**, b) Aplasmomycin C **12c** mit sechsfach koordiniertem Natrium und c) Aplasmomycin C **12c** mit vierfach koordiniertem Natrium. Bor ist hellgrün, Silber dunkelgrün und Natrium dunkelblau dargestellt. Über Wasserstoffbrücken gebundene Chloroformmoleküle, die einen Teil des Kristallgitters bilden, wurden in b weggelassen, und in c ist nur eines der zwei atropisomeren Moleküle der asymmetrischen Einheit gezeigt.

dem Kiemeninneren von *Octopus vulgaris* ist seit Anfang dieses Jahrhunderts bekannt und verdient als erster eisenkomplexierender Nichtporphyrin-Metabolit aus dem Tierreich einen Platz in dieser Übersicht. Der letzte, 1979 veröffentlichte Versuch, seine Struktur zu entschlüsseln<sup>[27]</sup>, basierte auf der Analyse des eisenfreien Derivats, das ebenfalls ein Naturstoff ist. Dieses erwies sich als ein Gemisch mehrerer eng verwandter Peptide, die aus Glycin und den neuen, Adenochromine genannten DOPA-Derivaten **13–15** (DOPA = 3-(3,4-Dihydroxyphenyl)alanin) aufgebaut sind. Der Farbstoff konnte aus dem eisenfreien Adenochrom und Eisen(III)-chlorid bei pH 4.5 als blauer Niederschlag zurückgewonnen werden. Angesichts des gegenwärtig starken Interesses an den metallbindenden Eigenschaften natürlich vorkommender Brenzcatechine (vgl. **16** und **17** in Abschnitt 3) ist die Aufklärung der Adenochromstrukturen und



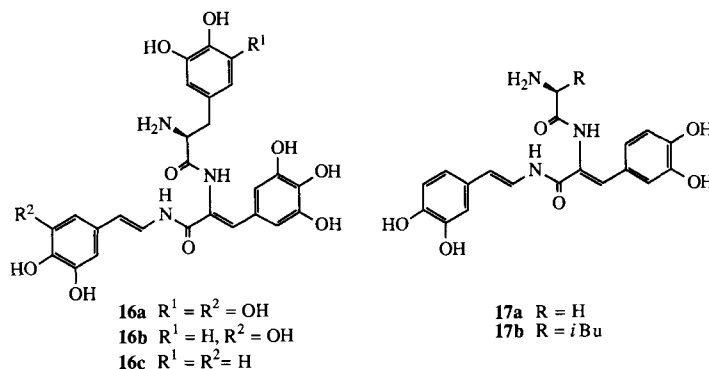
der biologischen Wirkungsweise dieser Peptide von Bedeutung. Weitere Untersuchungen verdienen auch die Geodistatine A und B, siliciumhaltige Chromoproteine aus dem Schwamm *Geodia mesotriaena*, einem seltenen Beispiel für eine Tierart, die ein  $\text{SiO}_2$  – anstelle eines Kalkgerüsts abscheidet<sup>[28]</sup>. Spielen diese Metaboliten eine Rolle bei der Bildung der Kieselsäurestrukturen und dem Schutz der Schwammoberfläche vor Feinden?

### 3. Lehren aus den Untersuchungen von Tunichromen

Die Geschichte der Erforschung der Tunichrome, luftempfindlicher gelber Farbstoffe, die in spezialisierten Blutzellen von Manteltieren (Tunicaten) vorkommen, ist in einer neueren Übersicht zusammengefaßt worden<sup>[29]</sup>; diese Geschichte ist ein eindrucksvolles Beispiel für die entmutigenden Unklarheiten hinsichtlich der Bedeutung und Wirkungsweise einer Metall-Metabolit-Verbindung *in vivo*. Seit Jahrzehnten ist bekannt, daß Manteltiere in der Lage sind, Metalle wie Vanadium, Mangan, Eisen, Niob und Tantal aus dem Meerwasser zu assimilieren und sie oft bis zu außerordentlich hohen Konzentrationen anzureichern<sup>[30]</sup>. *Ascidia nigra* beispielsweise ist ein Vanadium aufnehmendes Manteltier mit intrazellulären Metallspiegeln bis zu 0.15 M, dem  $10^7$ fachen der Meerwasserkonzentration, und eine verwandte Art, *A. ceratodes*, reichert das Element bis zu der enormen Konzentration von 1 M an<sup>[31]</sup>. Nahezu 90% des Vanadiums liegen als luftempfindliches  $\text{V}^{\text{III}}$ , der Rest als  $\text{V}^{\text{IV}}$  vor – Beobachtungen, die um so überraschender sind, weil das Element in den Ozeanen in Form stabiler  $\text{V}^{\text{V}}$ -Vanadate existiert. Wäre die reduzierte Form des Vanadiums in den Organismen als einfacher hydratisierter Komplex stabilisiert, so würde dies ein Zellmilieu erfordern, das einer etwa 0.01 M Schwefelsäure entspräche, da oberhalb pH 3 unlösliches  $\text{V}_2\text{O}_3$  ausfallen würde. Hinweise auf ein so ungewöhnliches Milieu fehlen nicht, aber nach allgemeiner Auffassung sind saure Zell-, „Kompartimente“ zwar glaubhaft, können jedoch nur für die Stabilisierung eines geringen Anteils an  $\text{V}^{\text{III}}$  verantwortlich sein. Weit stärkere Hinweise liegen für die Anwesenheit

endogener organischer Liganden in den Blutzellen der Manteltiere vor, die die reduzierte Metallform durch Komplexbildung stabilisieren können. An dieser Stelle kommen die Tunichrome ins Spiel.

Frühere Untersuchungen mit einem ungereinigten Tunichrom-Farbstoff zeigten, daß dieser gegenüber  $\text{V}^{\text{V}}$  und  $\text{Fe}^{\text{III}}$  stark reduzierend wirkte. Diese Beobachtungen standen am Anfang langwieriger Forschungsbemühungen zur Isolierung der reinen Pigmentbestandteile. Nach beträchtlichen experimentellen Schwierigkeiten konnten die extrem instabilen Tunichrome, die sich oxidativ, hydrolytisch und durch Polymerisation zersetzen, durch ziemlich ungewöhnliche chromatographische Verfahren isoliert und mit chemischen und spektroskopischen Methoden charakterisiert werden<sup>[31]</sup>. Ein neueres Blockierungs-Deblockierungs-Verfahren für funktionelle Gruppen machte die einzelnen Verbindungen etwas leichter zugänglich<sup>[32]</sup>. Bis jetzt wurden fünf Tunichrome identifiziert: An-1 **16a**, An-2 **16b** und An-3 **16c** aus *Ascidia nigra* sowie Mm-1 **17a** und Mm-2 **17b** aus dem Eisen anreichernden Manteltier *Molgula manhattensis*. Die Verbindungen sind hydrochinoide Peptide mit DOPA- und Hydroxy-DOPA-Einheiten. Die Brenzcatechin- und Pyrogalloleinheiten dieser Verbindungen sind im Prinzip hervorragende Komplexpартner für  $\text{Fe}^{\text{II}}$ ,  $\text{Fe}^{\text{III}}$ ,  $\text{V}^{\text{III}}$  und  $\text{V}^{\text{IV}}$ , die Komplexbildungskonstanten für die Stammliganden liegen im Bereich von  $10^{10}$  bis  $10^{28}$ . Die Aussichten für eine Tunichrom-Metall-Bindung sind also vielversprechend. Und was sind die Tatsachen?

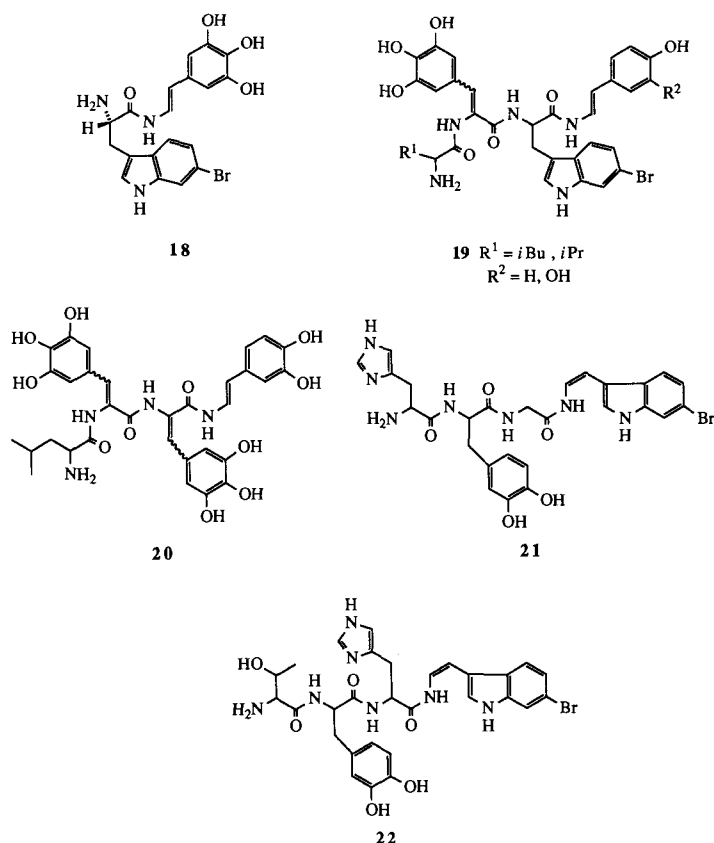


Nach den bisher zusammengetragenen, fast ausschließlich qualitativen Ergebnissen reagieren die Tunichrome **16** mit  $\text{V}^{\text{IV}}$  und  $\text{V}^{\text{V}}$  unter Bildung unlöslicher grüner oder grünschwärzter mehrkerniger Komplexe mit einer Bindungsstöchiometrie von 2:1 bis 3:1. Von diesen Komplexen wurden einige spektroskopische Daten (UV und ESR) bestimmt, aber die Heterogenität der Substanzen hemmt eindeutig die Art von Untersuchungen, die man besonders gern sehen würde. Die Bildung von Niederschlägen an sich ist jedoch schon interessant, da Vanadium oft mit der Entstehung von Granalien oder intrazellulären Membranen in Blutzellen in Verbindung gebracht wird. Ein anderer Ansatz, das Problem zu lösen, und zwar durch die Isolierung eines intakten Vanadium-Tunichrom-Komplexes aus dem Blut von Ascidien, war weitgehend erfolglos; dennoch wurde eine grüne, An-C genannte Fraktion isoliert. Obwohl diese bisher nicht gereinigt und näher charakterisiert werden konnte, steht fest, daß sie etwa 1% Vanadium enthält und die spektroskopischen Merkmale eines An-V-Komplexes aufweist. Mm-1 **17a**, das



mit  $V^{III}$ ,  $V^{IV}$  und  $Fe^{II}$  lösliche Komplexe zu bilden scheint, könnte für qualitative Untersuchungen vielversprechender sein. Dank erfolgreicher Synthesen<sup>[33]</sup> von An-1 **16a**, Mm-1 **17a** und Mm-2 **17b** sollten in Zukunft ausreichende Mengen dieser Verbindungen zur Verfügung stehen, um ihre faszinierende bioanorganische Chemie besser untersuchen zu können. Eine von den sich vorwiegend mit Tunichromen befassenden Forschern immer wieder geäußerte Warnung darf auf keinen Fall ignoriert werden: Trotz der Attraktivität der Tunichrom-Metall-Hypothese gibt es eigentlich keinen direkten schlüssigen Beweis für einen Zusammenhang zwischen irgendeinem marinen Metaboliten – geschweige denn Tunichrom – und der Assimilation von Metall-Ionen in Tunicaten. Die indirekten Hinweise sind jedoch sehr verlockend. Beispielsweise wurden von Siegelringzellen spektroskopische Signale erhalten, die denen der in vitro wiedererzeugten Tunichrom-Vanadium-Komplexe gleichen<sup>[31]</sup>. Auch die analytischen Daten für das Blut von Ascidien sind interessant: Die wichtige Prüfung auf freies, d. h. nicht oxidiertes und nicht komplexiertes Tunichrom durch Acetylierung und HPLC-Analyse ergab, daß das getrocknete Blut von *A. nigra* etwa 0.3–0.4  $\mu\text{mol}$  freies Tunichrom pro mg enthält. Der Vanadiumspiegel beträgt ca. 0.16  $\mu\text{mol}$  pro mg. Außerdem zeigte die Trennung Fluoreszenz-aktivierter intakter Zellen, welche der Blutzelltypen das meiste freie Tunichrom und welche Vanadium enthalten, und lieferte damit den ersten zweifelsfreien Beweis einer Koexistenz von Tunichrom und Vanadium in denselben intrazellulären Kompartimenten<sup>[34]</sup>. Die beiden Spezies eignen sich hervorragend zur Bildung eines Redoxpaares; die in zwei Arbeiten<sup>[29, 35]</sup> überzeugend dargestellten biologischen Implikationen überschreiten nun sicherlich die Grenze des spekulativen Bereichs. Der mechanistische Schlüssel zur Regulierung des Vanadiumzustroms in vanadiumhaltige Zellen (Vanadocyten) könnte beispielsweise überschüssiges Tunichrom sein, das dabei oxidiert wird. Die chinoiden Oxidationsprodukte des Tunichroms, die aufgrund des ungesättigten Peptidgerüsts zugleich Styrole sind, können wahrscheinlich Polymerisationen und Vernetzungen mit Proteinen und Cellulose eingehen, ein Vorgang, der vielleicht zu dem festen „Mantel“ – dem charakteristischen Merkmal der Tiere – führt. Da ein früherer Vorschlag, nach dem Vanadium dem Sauerstofftransport im Blut dienen könnte, nun offensichtlich unhaltbar ist, postuliert eine andere Hypothese<sup>[35]</sup> eine Mitwirkung des Redoxpaares an der anaeroben Atmung. Schreibt man den metallhaltigen Spezies die gleiche Wirkungsweise als Elektronenfänger zu, die normalerweise von molekularem Sauerstoff erfüllt wird, kann man folgern, daß Manteltiere auf diese Art in der Lage sind, Perioden mit Sauerstoffmangel, die in ihrem Lebensraum auftreten können, zu überleben.

Die Geschichte der Tunichrome sollte nützliche Analogien für die Erforschung der Chemie anderer von DOPA abgeleiteter Metaboliten liefern, z.B. für die Aufklärung der Adenochromstruktur oder der biologischen Funktion von Clionamid **18**<sup>[36]</sup> und den Celenamiden **19**<sup>[37]</sup>, instabilen Metaboliten des Höhlenschwammes *Cliona celata*. Insbesondere Celenamid D **20** zeigt in seinem Peptidgerüst und der styrolähnlichen Anordnung seiner Brenzcatechin- und Pyrogallol-einheiten bemerkenswerte Ähnlichkeit mit den An-Tunichromen **16**; in den Verbindungen **18** und **19** ist dagegen ein DOPA- durch einen 6-Bromtryptophan-Rest ersetzt. Eine einzige Vermutung zur Funktion dieser Verbindungsklas-

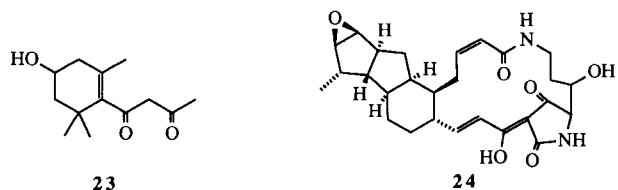


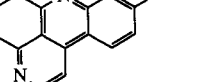
se fand ihren Weg in die Literatur: Der phenolische Teil von **18** könnte ein Komplexbildner für Calcium sein, da *Cliona celata* oft eingebort in die Calciumcarbonatschalen anderer Meerestiere auftritt<sup>[36]</sup>. Die erst kürzlich beschriebenen Halocyamine **21** und **22**<sup>[38]</sup> aus dem Ascidium *Halocynthia roretzi* sind entferntere Verwandte der Tunichrome; in beiden sind 6-Bromtryptophan und Histidin neben DOPA formale Bausteine, und für beide lassen analoge Überlegungen eine möglicherweise erstaunliche Komplexchemie vermuten.

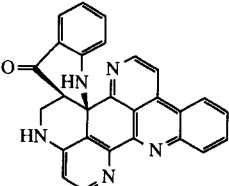
#### 4. „Offensichtliche“ Liganden

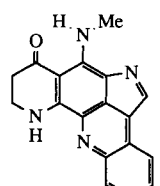
Für die überwältigende Mehrheit der marinen Naturstoffe gibt es keinen Hinweis auf irgendwelche Wechselwirkungen mit Metall-Ionen in vivo. Bei der Suche nach solchen Wechselwirkungen unter Laborbedingungen sollte der erfahrene Chemiker den Beispielen aus der klassischen Komplexchemie folgen, die uns lehren, gute metallkomplexierende Eigenschaften mit bestimmten Strukturmerkmalen in Verbindung zu bringen. Ein typisches Beispiel ist die 1,3-Diketoneinheit, die für ihre Fähigkeit bekannt ist, über das Enol-Tautomer stabile Komplexe mit vielen Metall-Ionen zu bilden. Metaboliten mit dieser Struktureinheit sollten daher „offensichtliche“ Bewerber um Koordinationsstellen sein. Bemerkenswert ist jedoch der Mangel an Beispielen für solche klar umrissenen Analogien; sogar qualitative Hinweise wie kolorimetrische Tests auf eine Metallkomplexierung sind selten. Beispielsweise war bei dem einfachen Dinoflagellat-Metaboliten **23** der Hinweis auf eine Wechselwirkung mit Metall-Ionen eine Tüpfelprobe, über die in einem kurzen Satz nur mitgeteilt wurde, daß die Verbindung „strongly ferric chloride positive“ war. An diese Beobachtung schloß sich eine

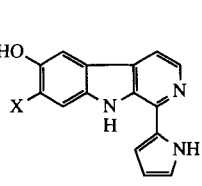
Chemical structures of compounds 23 and 24 are shown. Compound 23 is a substituted cyclohexene with a hydroxyl group, a gem-dimethyl group, and a 3-oxobutyl side chain. Compound 24 is a complex polycyclic molecule featuring a bicyclic core, multiple hydroxyl groups, and amide linkages.

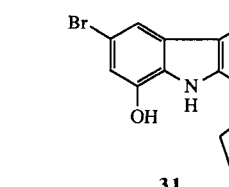


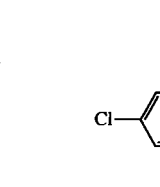

  
**25a** X = Br  
**25b** X = H  
**26**

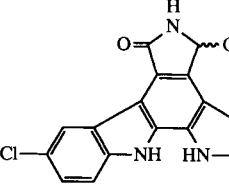

**28**

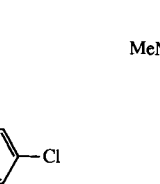

**29**

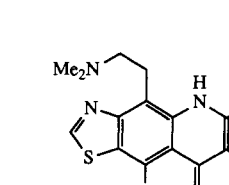

**30** X = H, Br

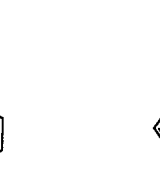

**31**

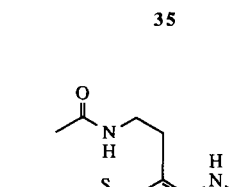

**32**

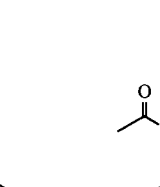

**33**


**34**


**35**

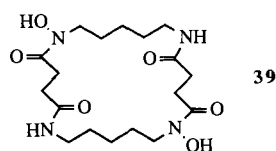

**36**


**37**


**38**

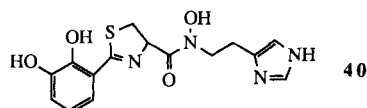
2-yl- oder Dihydropyrrol-2-yl-Substituenten an C-1 (z.B. die Eudistomine **30**<sup>[49]</sup> und Eudistomidin A **31**<sup>[50]</sup>), Indolo[2,3-*a*]carbazole (z.B. die Tjipanazole D **32** und J **33**<sup>[51]</sup>), Bis(imidazole) (Paragracin **34** und verwandte Alkaloide<sup>[52]</sup>) und schließlich eine interessante Gruppe von Alkaloiden, in denen einer der Pyridinringe des Phenanthrolinsystems durch Thiazol oder 1,4-Thiazin ersetzt ist (z.B. Nordercitin **35**<sup>[53]</sup>, die Kuanoniamine A **36** und D **37**<sup>[54]</sup>, Shermilamin A **38**<sup>[55]</sup>).

Die vielleicht wichtigsten Beispiele „offensichtlicher“ Liganden sind Hydroxamsäureester und Brenzcatechine mit ihrer Fähigkeit, Eisen(III)-Ionen zu binden und zu transportieren. Natürliche Siderophore haben große biologische Bedeutung<sup>[56]</sup>, da sie Eisen aus einer Vielzahl von Quellen assimilieren und durch Membranen an Stellen transportieren können, an denen es für Aufgaben wie die Atmung benötigt wird. Aus marinen Quellen konnten jedoch nur wenige Siderophore isoliert werden. Eines davon ist Bisucaberin **39**, ein makrocyclischer 22gliedriger Hydroxamsäureester aus dem Bacterium *Alteromonas haloplanktis*<sup>[57, 58]</sup>. Die Fähigkeit von **39**, Tumorzellen für die makrophagengestützte Cytolyse zu sensibilisieren, wurde darauf zurückgeführt, daß die Verbindung in den Zellen Eisen bindet, wodurch die Mitwirkung des Metalls an der Mitochondrienatmung verhindert wird<sup>[57]</sup>. Den Hinweis hierauf gab die fehlende Stimu-



lierung des Tumorzerfalls durch einen vorgeformten Bisucaberinkomplex, der mit FeCl<sub>3</sub> als rote, wasserlösliche Verbindung hergestellt werden konnte. Bisher gibt es noch keine quantitativen Untersuchungen über die Bisucaberin-Metall-Wechselwirkung, aber Wissenschaftler, die den Metaboliten synthetisiert haben, berichten über laufende Messungen der Bindungskonstanten mit Fe<sup>III</sup> und Cu<sup>II</sup><sup>[59]</sup>.

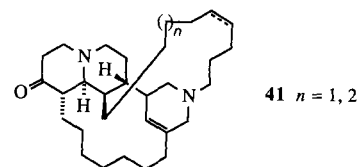
Von der Fülle phenolischer Naturstoffe aus Meereslebewesen erwiesen sich jedoch nur sehr wenige als Siderophore. Anguibactin **40**, ein etwas exotischer Metabolit mit Brenzcatechin-, Hydroxamsäureester-, Imidazol- und Dihydrothiazoleinheiten, wurde aus dem virulenten, für Fische pathogenen Erreger *Vibrio anguillarum* 775 isoliert<sup>[60]</sup>. Die



vollständige Struktur wurde aus der kristallographischen Untersuchung eines Derivats hergeleitet<sup>[61]</sup>. Die Affinität der Verbindung zu Eisen(III) (aber nicht zu Eisen(II)) ist so groß, daß die Mikroorganismen in einem eisenarmen Medium kultiviert und der Metabolit mit entionisiertem chromatographischem Material gereinigt werden mußte<sup>[60, 61]</sup>. Der Vorteil bestand darin, daß Anguibactin **40** spektrophotometrisch leicht mit Fe(ClO<sub>4</sub>)<sub>3</sub> untersucht werden konnte. Die Metallkomplexierung wurde sogar bei der Strukturauf-

klärung zur Hilfe genommen: Hinweise auf die Brenzcatechineinheit lieferten kolorimetrische Tests mit Fe<sup>III</sup> und charakteristische Merkmale in den IR-, UV/VIS- und Resonanz-Raman-Spektren des Komplexes<sup>[60]</sup>. Zum Zeichen für die hohe Affinität von **40** zu Eisen(III)-Ionen wurde ein Komplex in Lösung durch Ligandenaustausch mit dem (Ethylendiamintetraacetat)eisen-Komplex hergestellt. Aus der elektrophoretischen Beweglichkeit folgte, daß durch die Bindung an Fe<sup>III</sup> drei Protonen verdrängt wurden, die FAB-Massenspektrometrie lieferte mit dem Ion für [M + Fe + 2H]<sup>+</sup> einen Beleg für einen 1:1-Komplex. Der bisher überzeugendste Beweis für die Fähigkeit von Anguibactin **40**, als Ligand zu fungieren, wurde jedoch nur als eine Ergänzung bei der Korrektur mitgeteilt<sup>[61]</sup>: Der racemische Metabolit bildet mit Ga<sup>III</sup> einen kristallinen 1:1-Komplex, dessen Struktur durch Einkristall-Röntgenbeugungsanalyse aufgeklärt wurde. Der Ligand ist über den deprotonierten Imidazolring, die Hydroxygruppe der Hydroxamateinheit, das Stickstoffatom des Dihydrothiazolrings und die *ortho*-Hydroxygruppe der Brenzcatechineinheit an das Metall koordiniert.

Bisher wurden auffallend wenige Beispiele für einen Ligandentyp genannt, der ein moderner Klassiker geworden ist: der Makrocyclus. Es besteht kein Mangel an makrocyclischen marinen Metaboliten, die für eine Komplexbildung geeignete Donoratome enthalten; Ionophorenanwärter wie Makrolide, Makrolactame, cyclische Peptide und Polyether zeigen Strukturmerkmale, bei denen einem Komplexchemiker das Wasser im Munde zusammenlaufen sollte. Es ist daher überraschend, daß die metallbindenden Eigenschaften von nur wenigen dieser Verbindungen untersucht wurden und daß sogar ihr Komplexbildungspotential weitgehend kommentarlos übergangen wurde. Außer für die Porphyrine – dort war es ziemlich leicht vorhersagbar – und die interessanteren Verbindungen Aplasmomycine **12** und Bisucaberin **39** wurde eine ionophore Wirkung nur für die Saraine **41** beschrieben, Alkaloide aus Schwämmen, in denen der Makrocyclus schwerlich als Donor des „offensichtlichen“ Typs betrachtet werden kann<sup>[62]</sup>. Diese Alkaloide sind wirksame Phasentransfer-Katalysatoren, sie unterstützen die Veresterung von Kaliumacetat mit Benzylchlorid fast so gut wie [18]Krone-6.



Es ist ganz klar, daß bei den makrocyclischen marinen Naturstoffen viele Gelegenheiten für Forschungsaktivitäten derzeit verpaßt werden. Doch sei an dieser Stelle auch auf einen sehr wesentlichen Gesichtspunkt hingewiesen, der berücksichtigt werden muß, damit man sich nicht auf wilde Spekulationen einläßt. Für die wirkungsvolle Funktion eines Liganden ist es notwendig, daß die in Frage kommenden Donoratome oder -gruppen auf einen zentralen Punkt ausgerichtet sind, an dem sich ein Metall-Ion befinden kann. Strukturmerkmale wie ein Falten des Molekülgerüsts, die Ausrichtung polarer funktioneller Gruppen, intramolekula-



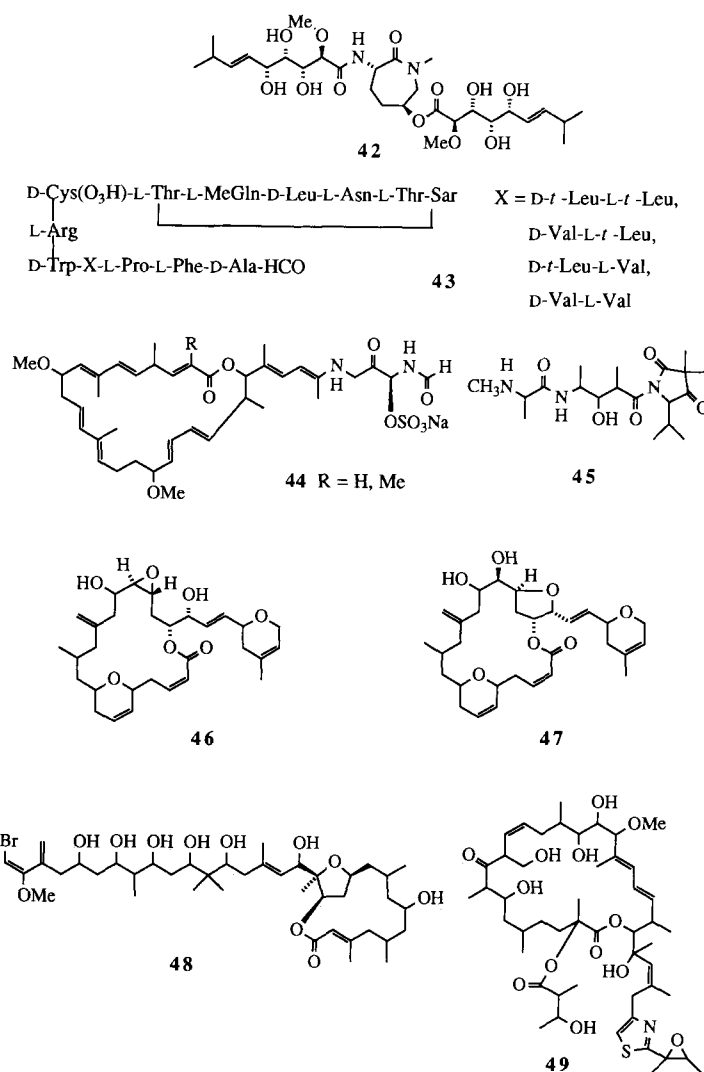
re Abstände und – für makrocyclische Moleküle – die ungefähre Größe und Gestalt des Hohlrums sind für das richtige Verständnis der Metallkomplexierung wichtig. Die dreidimensionale Molekülgestalt ist daher ein sehr wesentlicher Faktor bei der Suche nach Metall-Metabolit-Wechselwirkungen, und die Kenntnis der Molekülkonformation kann Zeit und Mühe sparen. Da echte Beispiele für Metall-Metabolit-Wechselwirkungen, an denen Verbindungen marinen Ursprungs beteiligt sind, äußerst selten sind, sollten sich Forscher, die diese Herausforderung annehmen möchten, nicht nur von den groben Strukturmerkmalen der möglichen Liganden, sondern auch von allen verfügbaren Daten zur Konformation leiten lassen. Ferner ist es wichtig zu erkennen, daß das am häufigsten vertretene Konformer nicht das tatsächlich zur Komplexbildung geeignete sein muß; molekulare Umordnungen können notwendig sein, um die Donor-Atome in für die Metallkomplexbildung geeignete Positionen zu bringen. Ein großer Teil des in dieser Übersicht noch vorgestellten Materials basiert auf Spekulationen, die Konformationsdaten aus einer Vielzahl von Quellen als Grundlage haben.

## 5. Komplexbildung und Spektroskopie

Spektroskopische Methoden spielen für den Komplexchemiker bei der Untersuchung qualitativer und quantitativer Aspekte der Metall-Ligand-Wechselwirkungen eine herausragende Rolle<sup>[63]</sup>. Diese Methoden sind im allgemeinen empfindlich, erfordern selten größere Substanzmengen und sind daher für die Untersuchung von Verbindungen geeignet, die nur in begrenzten Mengen zur Verfügung stehen, wie es bei den meisten marinen Metaboliten der Fall ist. Deshalb ist es äußerst erstaunlich, daß trotz der unvermeidlichen Verwendung spektroskopischer Techniken bei der Aufklärung der Strukturen mariner Naturstoffe diese zur Untersuchung von Wechselwirkungen mit Metall-Ionen fast nie in Betracht gezogen wurden. Die einzigen Beispiele, auf die wir gestoßen sind, berichten über die Verwendung der optischen Spektroskopien (IR, UV und Raman); sie wurden in den vorangegangenen Abschnitten dieser Übersicht erwähnt.

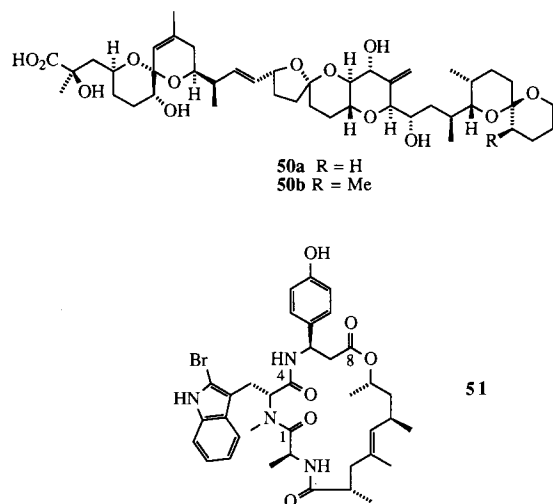
Die FAB-Massenspektrometrie (*fast-atom bombardement*) wurde häufig als Indikator für die Wechselwirkung von Metall-Ionen mit marinen Metaboliten verwendet: Signale von Molekülionen mit niedriger Intensität können hier durch die Komplexbildung mit Metall-Ionen verstärkt werden, da die Fragmentierung des resultierenden  $[M + \text{Metall}]^+$ -Ions oft unterdrückt ist. Normalerweise werden bei komplexen Naturstoffen Alkalimetalliodide eingesetzt, obwohl auch  $\text{Ag}^+$  und  $\text{Tl}^+$  Anwendung fanden<sup>[64]</sup>. Es ist jedoch fraglich, ob das Verfahren unbedingt die Art der Komplexbildung anzeigt, die wir in dieser Übersicht diskutieren. Die Assoziation von Teilchen in der Gasphase ist eigentlich kaum eine geeignete Analogie für Wechselwirkungen (falls vorhanden) in Lösung oder im festen Zustand und wird in jedem Fall nur selten ein verlässlicher Anhaltspunkt für die Ortsspezifität der Metallbindung sein, wenn nicht auch ein durch das Metall-Ion verstärktes Fragment-Ionen-Signal vorhanden ist. Diejenigen, die das Verfahren auf die Untersuchung von marinen Metaboliten anwendeten, haben nie nach anderen als dem offensichtlichen Effekt einer Verstärkung des Molekülionensignals gesucht. Manche Wissen-

schaftler haben auch die Gefahren bei einer Interpretation von Wechselwirkungen in der Gasphase betont: Beispielsweise wurde für die Bryostatine 1–3 (siehe Abschnitt 7.1) eine starke Komplexbildung mit  $\text{Ag}^+$  im FAB-Massenspektrum nachgewiesen, die jedoch auch auf einer Komplexbildung durch die Dien-Seitenkette beruhen könnte, wie in einer Fußnote zugegeben wird<sup>[65]</sup>. Für die folgenden marinen Naturstoffe möge der interessierte Leser seine eigenen Schlußfolgerungen hinsichtlich der Natur der Metall-Metabolit-Wechselwirkungen ziehen: Bengamide, z.B. **42** (mit  $\text{Na}^+$ )<sup>[66]</sup>, mehrere Bryostatine **52** (mit  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cs}^+$  oder  $\text{Ag}^+$ )<sup>[65, 67]</sup>, Discodermine **43** (mit  $\text{Na}^+$ )<sup>[68]</sup>, Iejimalide **44** (mit  $\text{K}^+$ )<sup>[69]</sup>, Janolusimid **45** (mit  $\text{Na}^+$ )<sup>[70]</sup>, Laulimid **46** und Isolaulimid **47** (mit  $\text{K}^+$  oder  $\text{Cs}^+$ )<sup>[71]</sup>, Neristatin **1** **54** (mit  $\text{Li}^+$ )<sup>[72]</sup>, Oscillariolid **48** (mit  $\text{Na}^+$ )<sup>[73]</sup> und Patellazol C **49** (mit  $\text{K}^+$ )<sup>[74]</sup>.



Das fast völlige Vernachlässigen von NMR-Methoden zum Nachweis von Metall-Metabolit-Wechselwirkungen ist angesichts der Bedeutung ein- und zweidimensionaler NMR-Verfahren zur Aufklärung der Strukturen mariner Naturstoffe besonders enttäuschend. So weit uns bekannt ist, gibt es über solche Studien zur Metallkomplexbildung nur zwei Publikationen. Die Untersuchung der Konformation von gelöster Okadasäure **50a** – als nicht spezifizierter

„Metallkomplex“ aus dem Dinoflagellaten *Prorocentrum lima* isoliert – enthüllte diagnostisch brauchbare, wenn auch kleine Unterschiede in der chemischen Verschiebung zwischen dem freien und dem komplexierten Metaboliten<sup>[75]</sup>. Weit wichtiger und bis heute vielleicht die bedeutendste in-vitro-Studie über die Komplexbildung eines marinen Naturstoffes sind die gründlichen Untersuchungen an Jasplakinolid **51**<sup>[76]</sup> (auch als Jaspamid bekannt<sup>[77]</sup>), einem Schwamm-Metaboliten, der wegen seiner anthelmintischen, insektiziden, ichthyotoxischen, cytotoxischen und fungiziden Eigenschaften von beträchtlichem Interesse ist.



**51** war das erste gemischte makrocyclische Polyketid-Depeptid, das aus einem Meeresorganismus isoliert wurde. In Erweiterung einer umfangreichen Untersuchung über Konformationseffekte in Lösung<sup>[78]</sup> wurde die Titration des Makrolids mit Alkalimetallsalzen ( $\text{LiClO}_4$ ,  $\text{LiBr}$ ,  $\text{NaSCN}$ ,  $\text{KSCN}$  in  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-spektroskopisch verfolgt<sup>[79]</sup>. Signifikante Änderungen der chemischen Verschiebungen fanden sich nur mit Lithium als Kation. Ferner ließen die am meisten beeinflussten Signale darauf schließen, daß nur die Carbonylsauerstoffatome an C1, C4 und C8 an der Bildung des 1:1-Komplexes beteiligt waren. Die Werte der Protonen-Kopplungskonstanten am Endpunkt der Titration deuten auf eine Konformation des Makrocyclus, die genau einer von zwei Hauptkonformationen entspricht, die sowohl aus einer ähnlichen Interpretation der Kopplungskonstanten für den freien Liganden als auch aus Minimierungs- und Dynamikberechnungen bei festgelegten Randbedingungen („restrained“) hergeleitet wurden (Abb. 3)<sup>[78]</sup>. Es wurden eine schwache Bindungskonstante von etwa  $60 \text{ M}^{-1}$  und ein  $\Delta G$  von  $-10 \text{ kJ mol}^{-1}$  berechnet. *Dies sind die einzigen quantitativen Daten über eine Metallbindung an marine Naturstoffe, die wir gefunden haben!*

Die Jasplakinolid-Untersuchungen erschließen aus einem weiteren Grund neue Gebiete: Sie enthalten das einzige Beispiel für das Molecular Modeling eines marinen Metaboliten in Gegenwart von Metall-Ionen. Wurden die Wechselwirkungen zwischen Natrium- oder Lithium-Ionen und wahrscheinlichen Gerüstkonformationen des Makrocyclus mit einem konstanten dielektrischen Term ähnlich der Dielektrizitätskonstante von Acetonitril modelliert, stellte sich heraus, daß die zur Metallbindung geeignetste Konformation mit

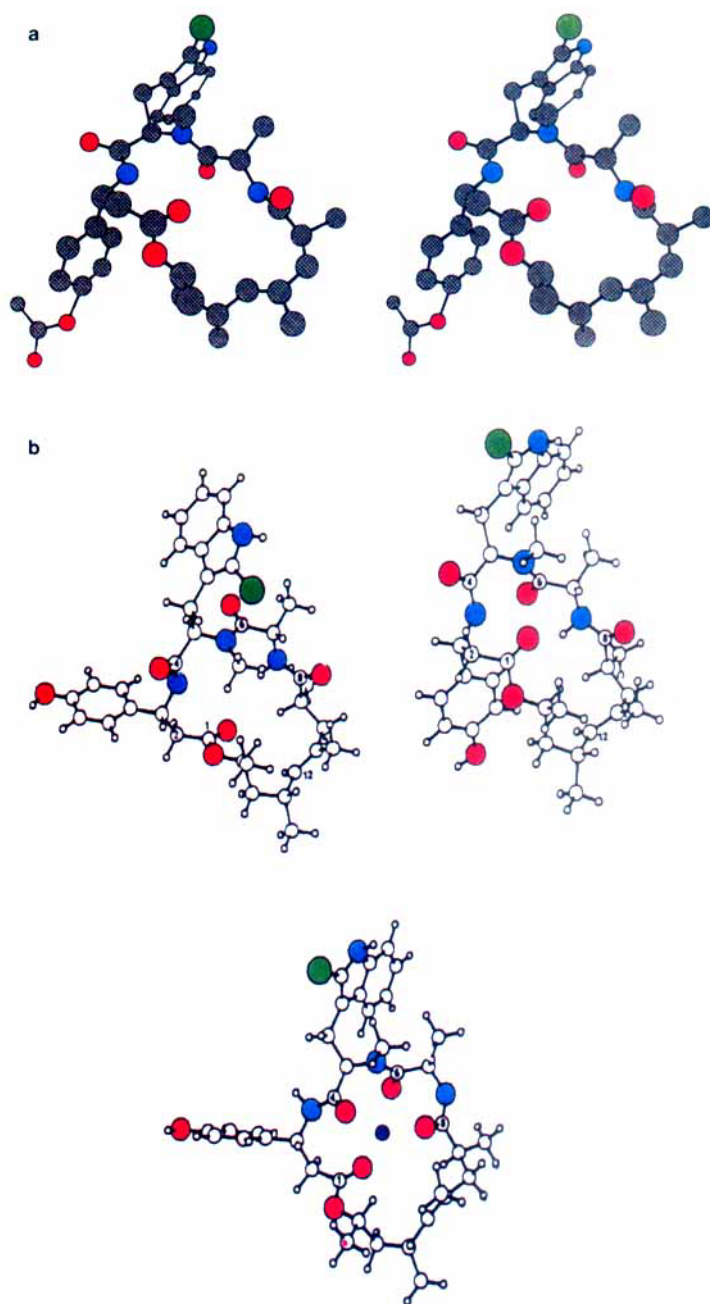


Abb. 3. a) Stereobild der Struktur des Acetats von Jasplakinolid **51** im Kristall. b) Aus Molekülmechanikrechnungen erhaltene Strukturen der beiden Hauptkonformere von Jasplakinolid,  $1g^+$  und  $1g^-$ , und des Lithiumkomplexes von Jasplakinolid (unten) (mit Genehmigung aus Lit. [79] bearbeitet und nachgedruckt).

der aus NMR-Untersuchungen abgeleiteten identisch war (Abb. 3 b). Die berechneten Kopplungskonstanten stimmten mit den experimentell bestimmten gut überein. Die rechnerisch bestimmte Metall-Ligand-Affinität war nur für Lithium vernünftig; dieses liegt in der Ebene des Makrocyclus mit einem akzeptablen Abstand von etwa  $2.0\text{--}2.1 \text{ \AA}$  zu denselben drei Carbonylgruppen, die aus der spektroskopischen Untersuchung folgten, und beträchtlich weiter entfernt von anderen Donorpositionen. Eine Fußnote enthält die interessante Bemerkung, daß sich aus der Lösung ein Jasplakinolid-LiBr-Komplex höherer Ordnung ( $2:1?$ ) abgeschieden hatte.

An dieser Stelle ist es vielleicht angebracht, die Bedeutung von NMR-Methoden für die Untersuchung von Molekülkonformationen in Lösung hervorzuheben. Die Schwierig-

keiten, diese Informationen zu erhalten, können jedoch immens sein. Die Karplus-Gleichung (und ihre vielen Nachfolger), die die Beziehung zwischen vicinalen Kopplungskonstanten (speziell  $^3J_{H,H}$ ) und Diederwinkeln quantifiziert, ermöglicht es im Prinzip, Stück für Stück das dreidimensionale Modell eines gegebenen Moleküls zu konstruieren, solange bestimmte Punkte beachtet werden. Erstens: Wenn sich Konformere mit gleicher oder größerer Geschwindigkeit als die Zeitskala des NMR-Experiments ineinander umwandeln, können aus den Kopplungskonstanten irreführende Torsionswinkel abgeleitet werden. Zweitens: Aufgrund der Form der Karplus-Gleichung wird eine gegebene Kopplungskonstante häufig mehreren alternativen Werten für die Diederwinkel entsprechen. Es kann dann unmöglich werden, die Daten einer einzigen Konformation anzupassen. Daher ist es nicht überraschend, daß detaillierte Konformationsanalysen von komplizierten marinen Naturstoffen ziemlich selten sind. Man muß auch bedenken, daß die in Lösung häufigste Konformation nicht unbedingt die beste für die Aufnahme eines Metall-Ions ist. In den folgenden, mehr spekulativen Abschnitten dieser Übersicht werden NMR-Untersuchungen zur Konformation, die für Metall-Metabolit-Wechselwirkungen Bedeutung haben könnten, neben kristallographischen Studien und Berechnungen vorgestellt.

## 6. Kristallographische und theoretische Hinweise auf die Komplexbildung

Die Röntgenkristallographie ist ein wirksames und vielgenutztes Hilfsmittel zur Aufklärung der Strukturen nicht-komplexierter mariner Metaboliten und liefert oft die einzigen unzweideutigen Beweise für Strukturmerkmale, Stereochemie und sogar für die absolute Konfiguration. Im Gegensatz dazu gibt es bedauerlich wenige Beugungsuntersuchungen an Metallkomplexen mariner Metaboliten (vgl. die bereits beschriebenen Aplasmomycine **12** und den Zinkkomplex von Chlathridin **7**), besonders wenn man die stets wachsende Zahl ähnlicher Studien an Metallkomplexen von Naturstoffen aus Landlebewesen bedenkt. Ein wesentlicher Vorteil kristallographischer Methoden ist die Tatsache, daß die anders im allgemeinen nur schwer zugänglichen topologischen Informationen relativ leicht erhalten werden können. Zugegebenermaßen können elektrostatische Kräfte, Wasserstoffbrücken und Packungseffekte dazu beitragen, daß im Festkörper eine Konformation vorliegt, die für Untersuchungen von Komplexbildungsgleichgewichten und -kinetiken in Lösung irreführend ist. Dennoch können kristallographische Daten als Wegweiser betrachtet werden, nicht als unfehlbare Führer zum Phänomen der Komplexbildung, aber als nützliche Orientierungshilfe. Es ist bedauerlich, daß die gesammelten Röntgenbeugungsdaten mariner Metaboliten noch eine weitgehend ungenutzte Quelle sind, da – vorausgesetzt, man hat Zugang zu Atomkoordinaten (z.B. von der Cambridge Structural Database, vgl. Lit.<sup>[18]</sup>) – die Handhabung der Daten relativ einfach ist. Wie in den folgenden Abschnitten gezeigt wird, haben mehrere Autoren aus ihren kristallographischen Daten Informationen über die Konformation gewonnen, einige sind sogar so weit gegangen, vorläufige Ansichten über deren Bedeutung für die Bindung von Kationen durch marine Metaboliten zu äußern.

Molekülmechanikrechnungen, einst eine Domäne theoretischer Chemiker, sind nun – hauptsächlich dank der Verfügbarkeit von Computer-Software-Paketen unterschiedlichen Schwierigkeitsgrades im Handel – zu einem verbreiteten Instrument für alle Chemiker geworden. In ihrer besten Form bieten sie dem durchschnittlichen Benutzer vergleichsweise mühelosen Zugang zu einer Vielzahl alternativer Methoden der Molekülmodellierung, die Berechnung von Energieminima und den Erhalt von Informationen (einschließlich graphischer Darstellung) über die Molekültopologie. Es besteht jedoch die Gefahr, bei Verwendung dieser Methoden zu unbefangen zu sein; man muß sich der zugehörigen Beschränkungen immer bewußt sein. Die Kraftfelder selbst können für bestimmte Molekültypen entworfen sein; die darin enthaltenen Parameter sind ausnahmslos in gewissem Grade subjektiv, obwohl sie praktikable Mittelwerte darstellen (sie können im allgemeinen modifiziert werden – auf eigene Gefahr); Parameter für ungewöhnliche Bindungstypen oder für Atome in ungewöhnlicher Umgebung sind möglicherweise einfach nicht vorhanden; schließlich kann die Rechenzeit je nach der zur Verfügung stehenden Ausstattung beträchtlich variieren. Der Zeitbedarf läßt sich oft verringern, wenn man mit Atomkoordinaten beginnt, die z.B. aus röntgenkristallographischen Daten stammen, aber sofern man in diesen Methoden nicht sehr versiert ist, ist es nicht ausgeschlossen, daß die Modellierung in ein lokales Energieminimum gerät, das zu den Ausgangskoordinaten tendiert. Die besten Programmpakete verfügen über eine Suchoption, die das Auffinden aller stabilen Konformationen innerhalb eines bestimmten Energiebereichs wie auch des Gesamtenergieminimums ermöglicht. Dies kann insbesondere für die Vorhersage von zur Metallkomplexierung geeigneten Konformationen wichtig sein, da die Konformation niedrigster Energie nicht eine für die Metallbindung passende Geometrie haben muß. Ferner muß man sich klarmachen, daß im allgemeinen ein isoliertes Molekül modelliert wird, dessen Konformation nicht typisch für die Verhältnisse in einem in Lösung vorliegenden Molekülensemble sein muß. Moleküldynamikrechnungen, die ein Lösungsmittelmilieu simulieren können, sind in vielen Fällen vorzuziehen, erfordern aber wesentlich mehr Rechenzeit.

Angesichts dieser Probleme ist es kaum verwunderlich, daß nur einige wenige marine Metaboliten mit Berechnungsverfahren modelliert wurden. Die Modellierung von Metall-Metabolit-Wechselwirkungen ist folglich, außer im bereits erwähnten Fall der Jaspilakinolide<sup>[78]</sup>, für diese Naturstoffgruppe unbekannt. Zu diesem unbefriedigenden Stand der Dinge trägt die geringe Zahl passender Parameter für Metall-Ionen wesentlich bei<sup>[80]</sup>.

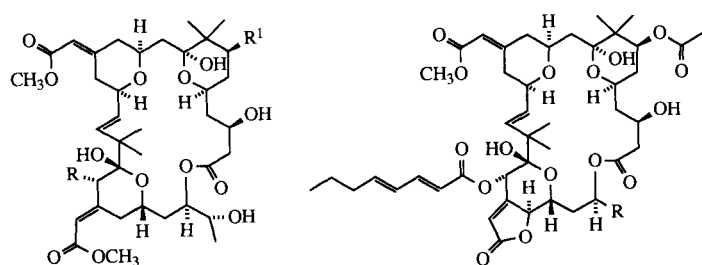
## 7. Hypothesen und Ahnungen

In Ermangelung anderer Informationen über Metallkomplexe mariner Naturstoffe sollten Konformationsstudien mit spektroskopischen, kristallographischen und theoretischen Methoden als Grundlage für das Aufstellen von Hypothesen betrachtet werden. Die subjektive Handhabung von Konformationsdaten liefert somit eine notwendige Brücke zwischen der Welt der Tatsachen und der der Spekulationen. Im folgenden wechseln wir ins Reich der Phantasie und beleuchten publizierte Spekulationen, die auf konformativen Vorgaben

basieren. Ferner stellen wir weitere Beispiele für „Liganden-Kandidaten“ vor, von denen wir annehmen, daß sie die Aufmerksamkeit interessierter Chemiker verdienen.

## 7.1. Die Bryostatine

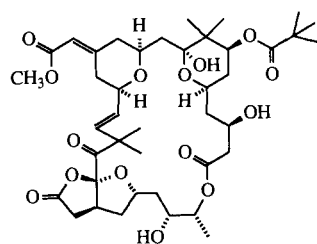
Die wachsende Gruppe der Bryostatine, z.B. **52–54**, Makrolide aus der Bryozoe *Bugula neritina*, ist wegen der anti-neoplastischen, cytostatischen und immunregulierenden Wirkungen bestimmter Mitglieder von beträchtlichem Interesse. Bis heute sind die Bryostatine 1–15 bekannt, ferner wurden mehrere verwandte Verbindungen beschrieben<sup>[65, 67]</sup>. Die meisten enthalten den „Bryopyran“-Kern **55**, ein 20gliedriges Tetraoxamakrolid, in dem drei der vier Sauerstoffatome Bestandteile von Tetrahydropyranringen sind und das vierte zur Acyloxygruppe des Lactons gehört. Die



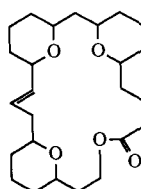
**52** R= H, OH, OCOR<sup>2</sup>  
R<sup>1</sup>= OH, OCOR<sup>3</sup>

**53** R= CH(OH)Me, COMe

**52a** R = ; R<sup>1</sup>= Ac



**54**



**55**

häufigste und am besten untersuchte Verbindung, Bryostatin 1 **52a**, war Gegenstand vieler spektroskopischer und biologischer Studien, eine röntgenographische Untersuchung bei niedriger Temperatur offenbarte die vollständige Struktur (Abb. 4)<sup>[81]</sup>. Die Autoren dieser Studie unterstrichen die „Schöpfkellenform“ des Moleküls im festen Zustand und hoben die Stellung der Tetrahydropyran-Sauerstoffatome, der Carbonylgruppe des Lactons und zweier Hydroxygruppen an der Innenfläche des sauerstoffreichen Hohlraums hervor. Dies sind die nackten Tatsachen. Die daraus abgeleitete Spekulation ist charakteristisch für die belanglosen Aussagen, denen man in der Literatur über potentielle marine Ionophore begegnet: „The size and shape of this cavity and the arrangement of oxygen atoms suggest that the molecule may have cation-binding capabilities, similar to the polyether antibiotics.“ Von der Lipidkette glaubte

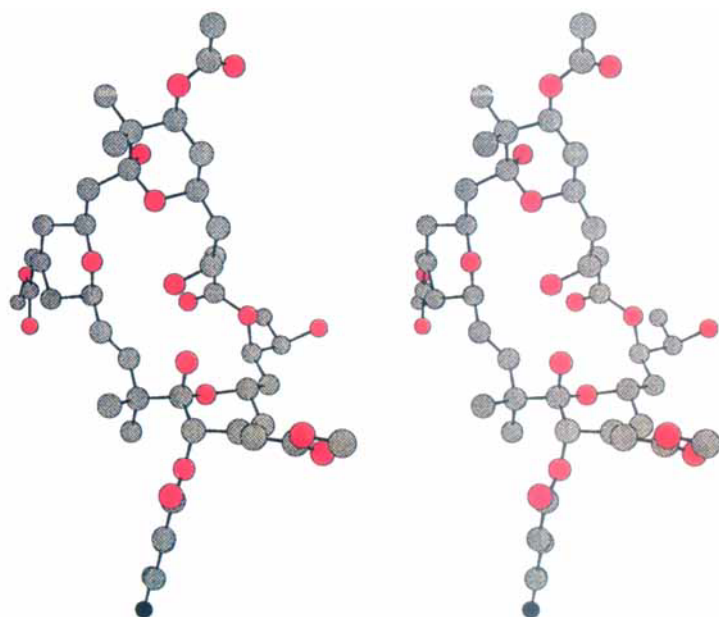


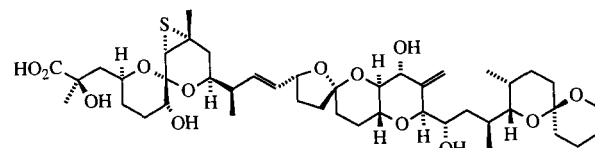
Abb. 4. Stereobild eines der zwei Moleküle der asymmetrischen Einheit von Bryostatin 1 **52a**. Die fehlgeordnete Alkylseitenkette ist durch den schwarzen Kreis wiedergegeben.

man, daß sie über dem Hohlraum angeordnet ist und so eine Seite verschließt. Eine spätere Veröffentlichung erweiterte das Thema und fügte mit Bezug auf einige biologische Untersuchungen eine Spekulation hinzu: „... the bryostatins may prove to be important ionophores for altering membrane permeability ...“<sup>[82]</sup>. Diese wenigen unverbindlichen Worte und die bereits erwähnten FAB-MS-Ergebnisse sind die gesamte in der chemischen Literatur existierende Begründung für die Bryostatine als Metallkomplexbildner.

Nun, da eine verbesserte Isolierungsmethode Bryostatin 1 **52a** in Gramm-Mengen für wichtige klinische Zwecke zugänglich machte<sup>[83]</sup>, ist zu hoffen, daß für wagemutige Forscher Material abgezweigt werden kann, um die Herausforderung anzunehmen, die die Koordinationschemie der Verbindung stellt.

## 7.2. Andere Makrolide und Polyether

Die „Schöpfkellenform“, eine reizvolle Form für die Einlagerung eines Kations, ist nicht auf Makrocyclen beschränkt. Die Röntgenstrukturanalyse des Schwamm-Metaboliten Acanthifolicin **56** zeigte, daß dieser lineare Polyether mit spiroverknüpften Tetrahydrofuran- und Tetrahydropy-



**56**

ranringen einen Hohlraum von 5–7 Å Durchmesser bildet, der durch eine Wasserstoffbrückenbindung stabilisiert wird (Abb. 5a)<sup>[84]</sup>. Um diesen Hohlraum sind zehn Sauerstoffatome angehäuft, sieben davon im Abstand von 4 Å zu ei-



nem zentralen Punkt, „... a situation quite suitable for complexation of a cation ...“ – die einzige Bemerkung über diese sehr vielversprechende Anordnung. Die am *o*-Brombenzylester des eng verwandten Dinoflagellat-Produkts Okadasäure **50a** bestimmte Struktur im Kristall<sup>[85]</sup> (Abb. 5b) ist der von Acanthifolicin **56** ähnlich, die Konformation und ihre Bedeutung wurden jedoch kommentarlos übergangen. Die Er-

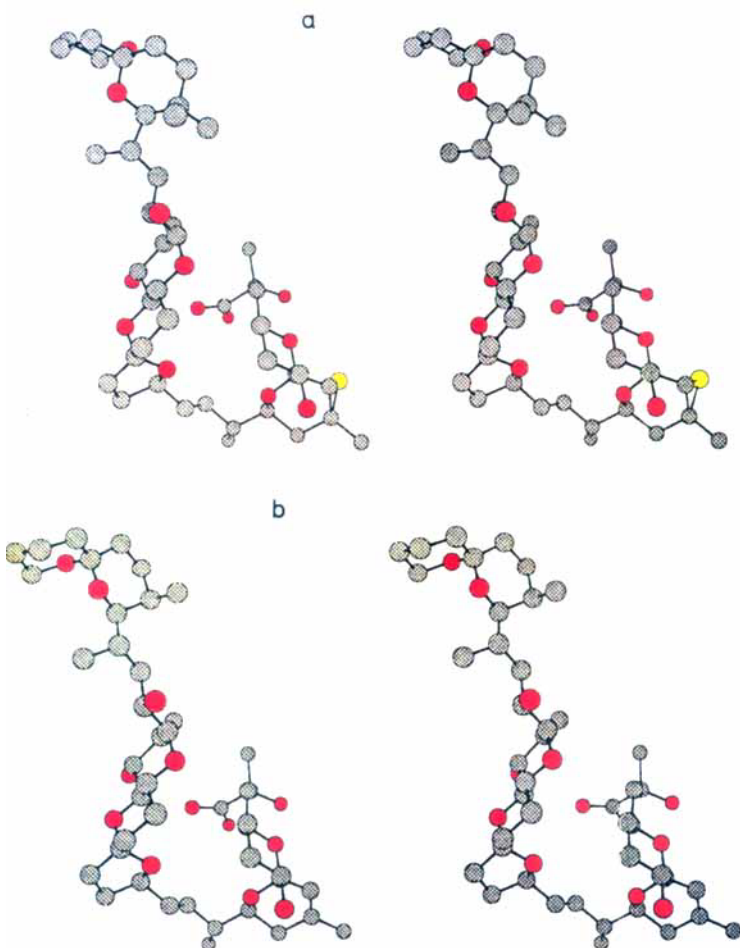
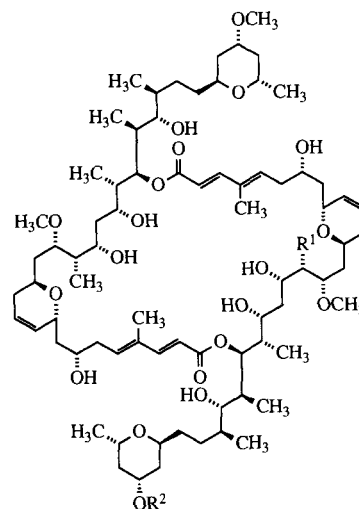
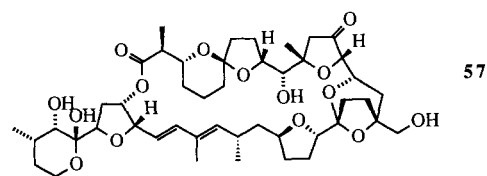


Abb. 5. Stereobilder der Strukturen von a) Acanthifolicin **56** und b) einem Derivat von Okadasäure **50a** im Kristall. Die *o*-Brombenzylester-Einheit der zuletzt genannten Verbindung wurde der Übersichtlichkeit halber weggelassen.

gebnisse der bereits erwähnten NMR-Studie über die Konformation von Okadasäure **50a** in Lösung<sup>[75]</sup> stimmen übrigens gut mit der Konformation im festen Zustand überein. Von einigen zur Okadasäure verwandten Verbindungen, den Dinophysistoxinen **50b**, wird angenommen, daß sie von Dinoflagellaten produziert werden, die eßbare Muscheln mit der Nahrung aufnehmen; der Verzehr solcher Muscheln kann bei Menschen schwere Diarrhöen auslösen<sup>[86]</sup>; es wäre faszinierend, hier nach einer möglichen Beziehung zwischen der Toxizität und der ionophoren Wirkung zu suchen.

Linear angeordnete, überbrückte und spirocyclisch verknüpfte Tetrahydrofuran- und Tetrahydropyranringe sind Bestandteile mehrerer anderer mariner Stoffwechselprodukte, deren Strukturen röntgenographisch aufgeklärt wurden. Der Makrolidring von Pectenotoxin 1 **57**, einem weiteren abführend wirkenden Schalentiertoxin, das von einem im Verdauungsorgan von Jakobsmuscheln vorkommenden Dinoflagellaten produziert wird, ist eine „... large oxygen-rich



**58a**  $R^1=R^2=Me$   
**58b**  $R^1=H, R^2=Me$   
**58c**  $R^1=Me, R^2=H$

cavity ... grossly similar to the cavities found in the polyether ionophores from terrestrial microorganisms“<sup>[86]</sup>. Bei den meisten von Schwämmen der Gattung *Theonella* gebildeten Polyether-Makroliden sind – außer im Fall der fungiziden und cytotoxischen Verbindung Swinholid A **58a** – keine für unseren Zweck relevanten Anmerkungen gemacht worden. Die Verbindung **58a** wurde zunächst als 22gliedriges Makrolid formuliert<sup>[87]</sup>, später stellte sich durch FAB-Massenspektrometrie heraus, daß die Molekülmasse doppelt so groß wie erwartet war<sup>[88]</sup>. Die Röntgenstrukturanalyse eines

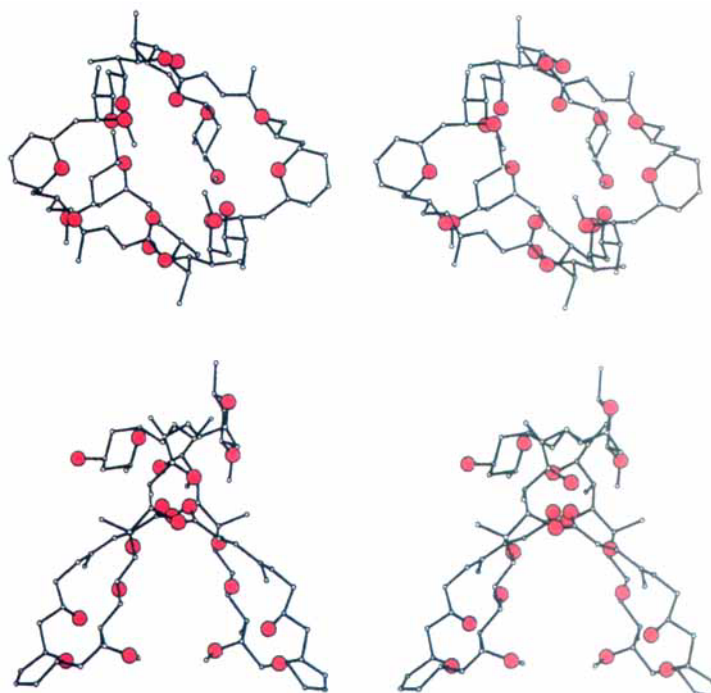
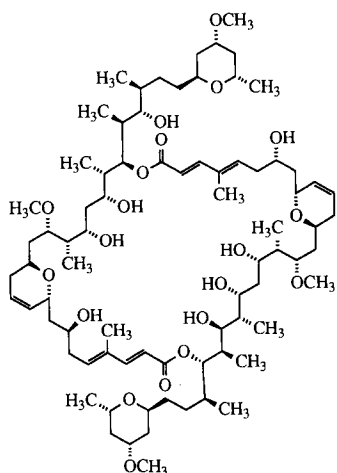
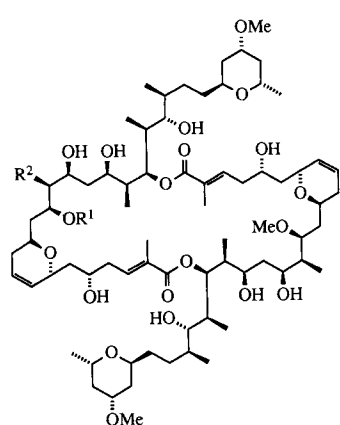


Abb. 6. Stereobilder einer möglichen Molekülkonformation von Swinholid A **58a** entlang der Pseudo- $C_2$ -Symmetrieachse des Moleküls gesehen (oben) und senkrecht zu dieser Achse (unten) (mit Genehmigung aus Lit. [90] bearbeitet und nachgedruckt).

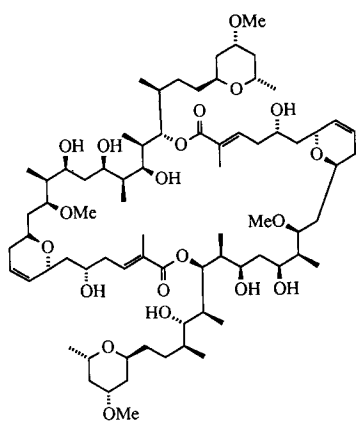
Diketoester-Derivats<sup>[89, 90]</sup> ergab, daß es sich um ein 44gliedriges Makrodiolidd handelt, das eine verdrehte Sattelform mit Wendepunkten an den Dihydropyranringen hat und gegenüber der erwarteten  $C_2$ -Symmetrie leicht verzerrt ist. Die Struktur dieses Derivats wurde auf den Stamm-Metaboliten extrapoliert<sup>[90]</sup>, für den die Autoren eine Konformation ableiteten, in der „... oxygen atoms ... are all directed into the interior of the ring structure“. Dieser Befund wurde jedoch nicht weiter erörtert; vielleicht sensibilisiert uns nur unsere Phantasie für den Wiederhall dieser schlichten Bemerkung und der veröffentlichten Stereobilder des Moleküls (Abb. 6). Swinholide A **58a** hat zahlreiche Verwandte: Die Swinholide B und C **58b**, **c**<sup>[91]</sup>, Isoswinholide A **59**<sup>[91]</sup>, die Bistheonellide A, B und C **60**<sup>[92, 93]</sup> (das erste wurde auch Misakinolide A genannt<sup>[94]</sup>) und Isobistheonellide A **61**<sup>[93]</sup> sind alle Makrodiolidd-Isomere oder niedrigere Ho-



59

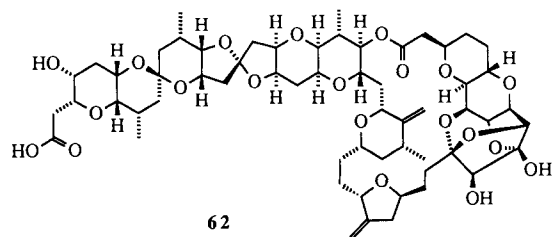


60  $R^1 = R^2 = H, Me$



61

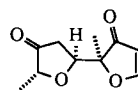
mologe von Swinholide A, von denen berechtigterweise zu erwarten ist, daß sie sich gegenüber Metall-Ionen ähnlich verhalten. Norhalichondrin A **62**, ein Antitumormittel aus dem Schwamm *Halichondria okadae*, scheint der einzige weitere komplexe marine Polyether-Metabolit zu sein, der kristallographisch untersucht wurde<sup>[95]</sup>, doch dürfte die beträchtliche Starrheit, die von der Reihe kondensierter Tetrahydrofuran- und Tetrahydropyranringe verursacht wird,



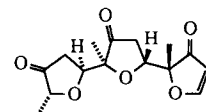
62

diesen Makrocyclus zur Aufnahme von Metall-Ionen ziemlich ungeeignet machen.

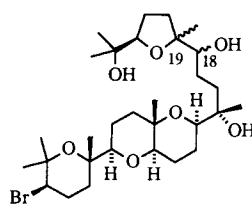
Die durch Beugungsmethoden bestimmten Konformationen im festen Zustand könnten sich im Fall nicht sehr starrer Moleküle als wenig nützliche Anhaltspunkte erweisen, da sterische Effekte und elektrostatische Abstoßungen im Kristall Konformationen fördern könnten, die von denen, die ein vergleichsweise geordnetes Chelat erfordert, weit entfernt sind. So wurden mehrere Polyether aus Rotalgen der Gattung *Laurencia* kristallographisch untersucht, doch ist in ihnen die Anordnung der Sauerstoff-Donoratome nicht für eine mehrzählige Wechselwirkung mit Kationen geeignet, sofern nicht eine umfangreiche molekulare Reorganisation eintritt. Die prinzipielle Fähigkeit von Verbindungen wie den Chilenonen A **63**<sup>[96]</sup> und B **64**<sup>[97]</sup>, Thyrsiferol **65a**<sup>[98, 99]</sup> und Venustratriol **65b**<sup>[99]</sup>, Metall-Ionen zu umschließen, wird aus den veröffentlichten Strukturmodellen nicht ersichtlich. Bei Teurilen **66**<sup>[100]</sup>, einem sehr schön symmetrischen, linearen Tris(tetrahydrofuran), das auffallend an einen gespaltenen Kronenether erinnert, wäre ebenfalls eine deutliche Änderung gegenüber der Konformation im festen Zustand notwendig, wenn es ein Kation umhüllen sollte. Über eine mögliche ionophore Rolle gibt es in keiner der Veröffentlichungen über diese Verbindungen auch nur eine Andeutung.



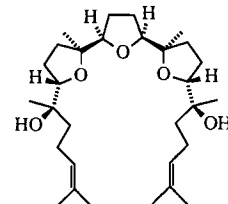
63



64



65a 18 $\beta$ -OH, 19 $\beta$ -Me  
65b 18 $\alpha$ -OH, 19 $\alpha$ -Me



66

### 7.3. Die Didemnine

Aus karibischen Tunicaten der Gattung *Trididemnum* stammt eine kleine Familie cyclischer, Didemnine genannter Peptide, die wirksame Antitumor- und Antivirusemittel sind<sup>[101]</sup>. Insbesondere die Didemnine A, B und C **67a-c** waren Gegenstand zahlreicher struktureller, synthetischer und biologischer Untersuchungen<sup>[11a, 102]</sup>. Ferner wurden



die Konformationen der Didemnine A und B in Lösung NMR-spektroskopisch aufgeklärt<sup>[103,104]</sup> und mit restrained Moleküldynamikrechnungen weiter gesichert<sup>[104]</sup>. Die Struktur von Didemnin B **67b**, dem wirksamsten Metaboliten der Gruppe, wurde auch kristallographisch bestimmt<sup>[105]</sup>. Die Ergebnisse der spektroskopischen, kristallographischen und theoretischen Ansätze stimmen hinsichtlich der Konformation des weitgehend starren makrocyclischen Ringes im wesentlichen überein. Geringe Unterschiede (und alternative Konformationen) scheinen eher von Änderungen in der Anordnung der Seitenketten-Substituenten als in der Struktur des zentralen Ringes hervorgerufen zu werden. Der von den Autoren gegebene Kommentar enthält jedoch – erstmals in dieser Übersicht – echte Zweifel an der Möglichkeit einer Wechselwirkung mit Kationen. Die Konformation des cyclischen Teils, so wird betont, „... resembles the cavity formation of many large polypeptides that form complexes.“ Es handelt sich um eine durch eine transanuläre Wasserstoffbrücke stabilisierte „twisted figure 8“. Eine nähere Betrachtung der Sauerstoffatome zeigt, daß „... most of them are pointed away from the interior of the cavity“ (Abb. 7). Welche Bedeutung mißt man dieser Beobachtung bei? Eine Einzeluntersuchung in der biologischen Literatur hatte nachgewiesen, daß die Didemnine A und B Natrium- und Kalium-Ionen nicht komplexieren oder transportieren<sup>[106]</sup>.

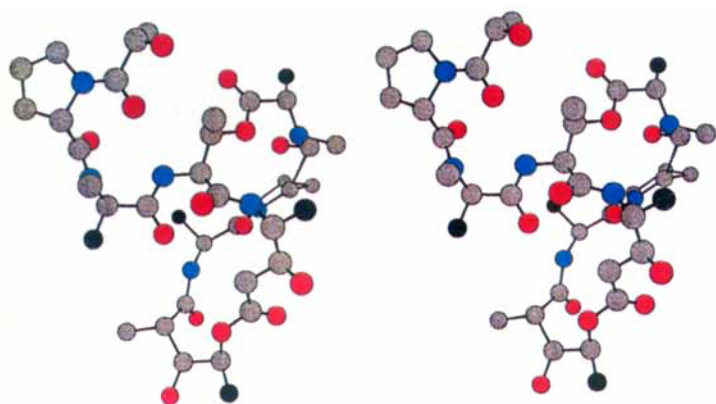
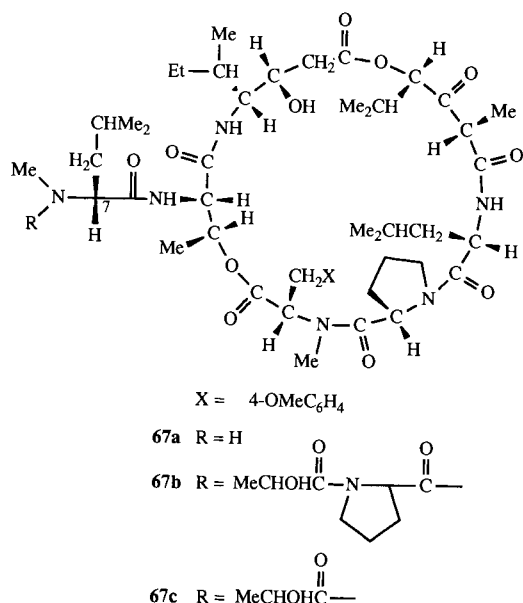


Abb. 7. Stereobild der kristallographisch bestimmten Struktur des Gerüsts von Didemnin B **67b**. Mehrere aus Gründen der Übersichtlichkeit weggelassene Seitenketten sind durch schwarze Kreise dargestellt.



ren<sup>[106]</sup>. Die Versuchung, diese Beobachtung mit den Ergebnissen über die Konformation von **67b** zu verknüpfen, ist unwiderstehlich; dieser wahrscheinliche Zusammenhang wird in der kristallographischen Untersuchung auch tatsächlich ausdrücklich erwähnt. Diese Ergebnisse sind, zusammengekommen, unseres Wissens das einzige schwerwiegende Argument *gegen* eine Metall-Metabolit-Wechselwirkung, das in den Forschungsarbeiten über marine Naturstoffe zu finden ist. Interessant ist, daß ein synthetisches Analogon von Didemnin B **67b** mit Methyl-L-leucin<sup>7</sup> anstelle des natürlichen Methyl-D-leucin<sup>7</sup> eine beträchtlich reduzierte biologische Aktivität hat, obwohl NMR-spektroskopisch und aus Moleküldynamikrechnungen für das Hauptkonformer nur geringe Abweichungen in der Konformation des makrocyclischen Gerüsts verglichen mit **67b** folgen<sup>[107]</sup>.

## 7.4. Die Dolastatine

Die Dolastatine, z.B. **68–73**<sup>[108]</sup>, bilden eine heterogene Gruppe antineoplastisch und cytostatisch wirkender Peptide, die aus dem Seehasen *Dolabella auricularia* isoliert wurden, obwohl die Primärquelle ein mit der Nahrung aufgenommenes Cyanobacterium sein könnte. Von den fünfzehn Dolastatinen wurden sieben ganz oder teilweise charakterisiert<sup>[101]</sup> – manchmal nur nach intensiven Bemühungen, die auch die Totalsynthese alternativer Verbindungen umfaßten. Das einzige Bindeglied zwischen diesen Verbindungen ist ihr Name und ihre Herkunft, ansonsten gibt es nur wenig strukturelle Ähnlichkeit. Manche Dolastatine sind linear, manche cyclisch, und alle enthalten ungewöhnliche Bausteine wie hochmodifizierte Aminosäurereste, Lactoneinheiten, Polyketidfragmente und Thiazolringe. Keine dieser Verbindungen wurde kristallographisch charakterisiert, und die Literatur enthält überhaupt keine Spekulationen über mögliche ionophore Eigenschaften. Obwohl diese Verbindungen für eine Metallkomplexierung nicht vielversprechend zu sein scheinen, bringt eine wichtige Konformationsstudie einen Hoffnungsschimmer. Der cyclische, Thiazolringe enthaltende Metabolit Dolastatin 3 **68**, das am besten untersuchte Glied der Gruppe, wurde synthetisiert und eingehend NMR-spektroskopisch in CDCl<sub>3</sub> und (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO untersucht<sup>[109]</sup>. Messungen des Circular dichroismus sprachen für eine einheitliche Konformation in Lösung, eine Tatsache, die durch den NMR-spektroskopischen Nachweis von genau einem Konformer bestätigt wurde. Aus den Kopplungskonstanten wurde ein selbstkonsistenter Satz von Torsionswinkeln abgeleitet, und die sich daraus ergebende Konformation wurde mit Hilfe von Kraftfeldrechnungen verfeinert. Dies ergab einen sattelförmigen Makrocyclen (Abb. 8), dessen Wendepunkte

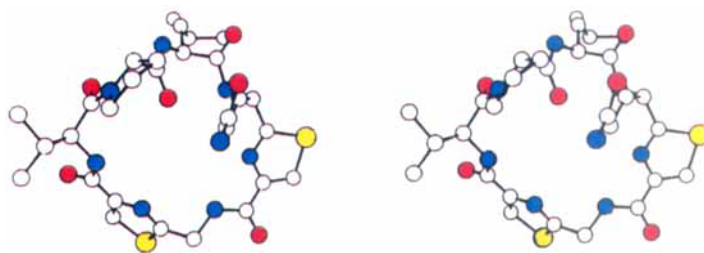
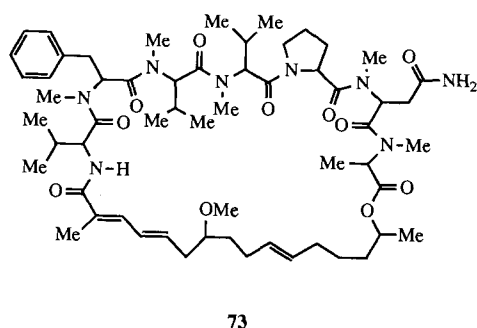
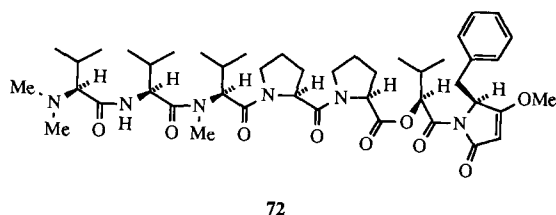
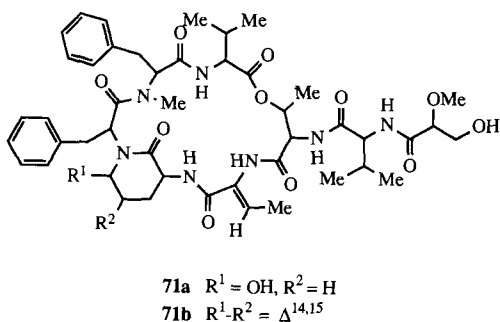
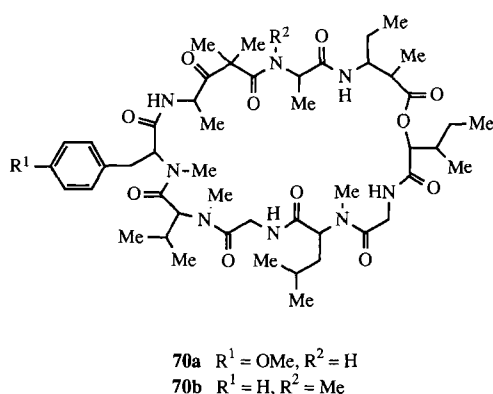
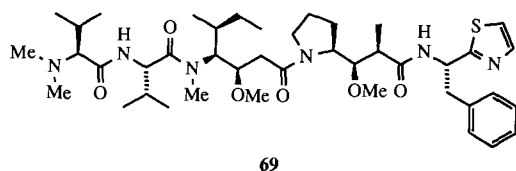
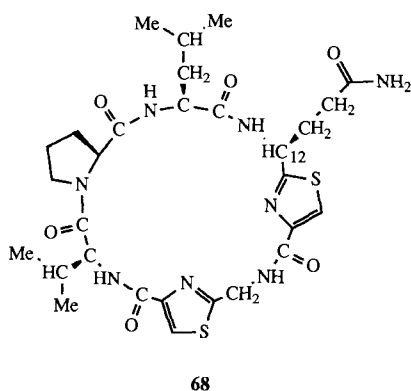
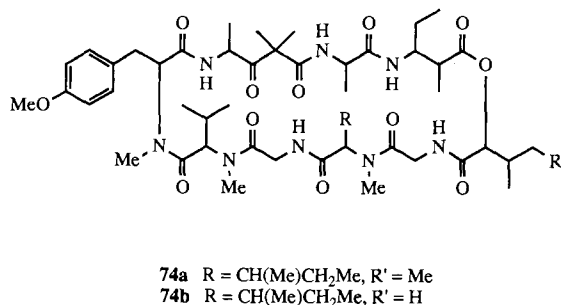


Abb. 8. Stereobild der mutmaßlichen, aus NMR-Daten und durch Kraftfeldrechnungen bestimmten Konformationen von Dolastatin 3 **68** in Lösung (mit Genehmigung aus Lit. [109] bearbeitet und nachgedruckt).



zwischen den beiden Thiazolringen liegen und in dessen Schleifenzentrum Leucin steht. Eine interessante, nicht weiter verfolgte Beobachtung war, daß alle N-H-Bindungen bis auf eine in die Ringmitte zeigen. Diese Art der Orientierung sollte den Einschluß von Metall-Ionen erleichtern. Eine analoge Untersuchung des biologisch inaktiven, synthetischen Diastereomers von Dolastatin 3 **68**, das sich nur in der absoluten Konfiguration an C12 (*R* anstatt *S*) unterscheidet, zeigte, daß der einzige bedeutende konformative Unterschied des Makrocyclus die Orientierung der (Gln)Thz-Einheit ist<sup>[110]</sup>.

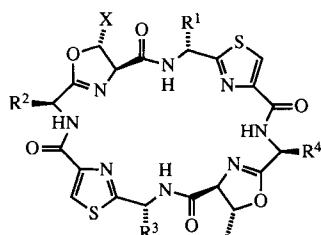
Es sei darauf hingewiesen, daß auch andere Meeresorganismen Naturstoffe produzieren, die mit einigen der Dolastatine verwandt sind. Die blaugrüne Alge *Lyngbya majuscula*, die für eine als Kontaktdermatitis oder Schwimmerkrätze bekannte Hautirritation verantwortlich ist, bildet die cyclischen Peptide Majusculamid C **74a** und 57-Normajusculamid C **74b**<sup>[111]</sup>, die sich in kleineren strukturellen Details von den Dolastatinen 11 **70a** und 12 **70b** unterscheiden. Bei einer Untersuchung der metallbindenden Eigenschaften von strukturell unterschiedlichen Dolastatinen sollten daher auch ähnliche Metaboliten anderer Herkunft beachtet werden.



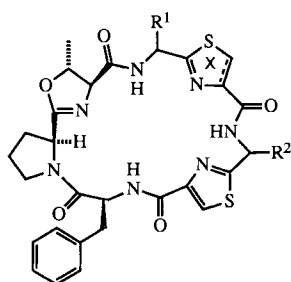
## 7.5. Lissoclinum-Peptide

Manteltiere der Gattung *Lissoclinum* produzieren, vielleicht unter Mitwirkung symbiotischer Algen, Verbindungen mehrerer Naturstoffklassen<sup>[101]</sup>. Das am besten untersuchte Tier ist *L. patella*, dessen Metaboliten sich je nach geographischer Herkunft unterscheiden. Die größte Verbindungsgruppe besteht aus einer Reihe cyclischer Hepta- und Octapeptide, die sich durch die Anwesenheit von Thiazol- (oder Dihydrothiazol-) und Dihydrooxazolringen am Rand des Makrocyclus auszeichnen. Diese ziemlich eng verwandte Gruppe von Cytotoxinen umfaßt Ascidiacyclamid **75a**<sup>[112]</sup>, die Lissoclinamide 1–8 **76b–g**, **77**<sup>[113–117]</sup>, die Patellamide A–D **75b–e**<sup>[116, 118]</sup>, Ulicyclamid **76a**<sup>[113, 119]</sup>, Ulithiacyclamid **75f**<sup>[119, 120]</sup> und Ulithiacyclamid B **78**<sup>[121]</sup> sowie eine Reihe verwandter Verbindungen, in denen der Dihydrooxazolring geöffnet ist<sup>[114]</sup>. Bei der Zuordnung dieser Strukturen spielten spektroskopische Methoden eine entscheidende Rolle, folglich sind aus NMR-Untersuchungen zahlreiche Konformationsdaten zugänglich. Darüber hinaus liefern mehrere röntgenographische Strukturbestimmungen eine gute Basis für Spekulationen, die sich aus Konformationsbetrachtungen ableiten.

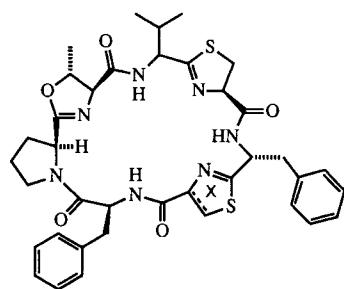
Zwischen Ulithiacyclamid **75f** und Ascidiacyclamid **75a** bestehen interessante topologische Ähnlichkeiten. **75f**<sup>[119, 120, 122]</sup>, das wirksamste Cytotoxin der Gruppe, war



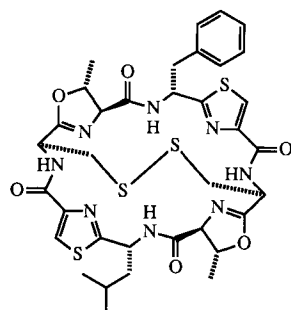
	X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
75a	Me	D-Val	L-Ile	D-Val	L-Ile
75b	H	D-Val	L-Ile	D-Val	L-Ile
75c	Me	D-Ala	L-Leu	D-Phe	L-Ile
75d	Me	D-Ala	L-Val	D-Phe	L-Ile
75e	Me	D-Ala	L-Ile	D-Phe	L-Ile
75f	Me	D-Leu	L- <sup>1</sup> / <sub>2</sub> Cys	D-Leu	L- <sup>1</sup> / <sub>2</sub> Cys



	X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	
<b>76a</b>	Ulicyclamid	Thiazol	$\beta$ -L-Ile	$\alpha$ -D-Ala
<b>76b</b>	Lissoclinamid 1	Thiazol	$\beta$ -L-Val	$\alpha$ -D-Ile
<b>76c</b>	Lissoclinamid 2	Dihydrothiazol	$\alpha$ -D-Ile	$\alpha$ -D-Ala
<b>76d</b>	Lissoclinamid 3	Dihydrothiazol	$\alpha$ -D-Ile	$\beta$ -L-Ala
<b>76e</b>	Lissoclinamid 4	Dihydrothiazol	$\alpha$ -D-Val	$\beta$ -L-Phe
<b>76f</b>	Lissoclinamid 5	Thiazol	$\alpha$ -D-Val	$\beta$ -L-Phe
<b>76g</b>	Lissoclinamid 6	Dihydrothiazol	$\alpha$ -D-Val	$\alpha$ -D-Phe



77a Lissoclinamid 7 X = Dihydrothiazol  
77b Lissoclinamid 8 X = Thiazol



78

Gegenstand einer detaillierten NMR-spektroskopischen Konformationsstudie; die daraus erhaltenen Daten wurden als Eingabe für die Berechnung von Energieminima verwendet<sup>[123]</sup>. Dabei zeigte sich eine eindeutige Lösungsmittelabhängigkeit der Konformation: In einem relativ unpolaren Medium (CDCl<sub>3</sub> oder C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) ist das Molekül sattelförmig und C<sub>2</sub>-symmetrisch und hat einen Krümmungsradius von etwa 3.4 Å. Die Disulfidbindung ist ein stabilisierendes Element der Struktur, sie bildet einen „Riemen“ über der leicht konvexen Oberfläche der Höhlung, die ein angenähertes Rechteck der Größe 6 × 8 Å<sup>2</sup> ist (Abb. 9). Alle vier N-H-Bin-

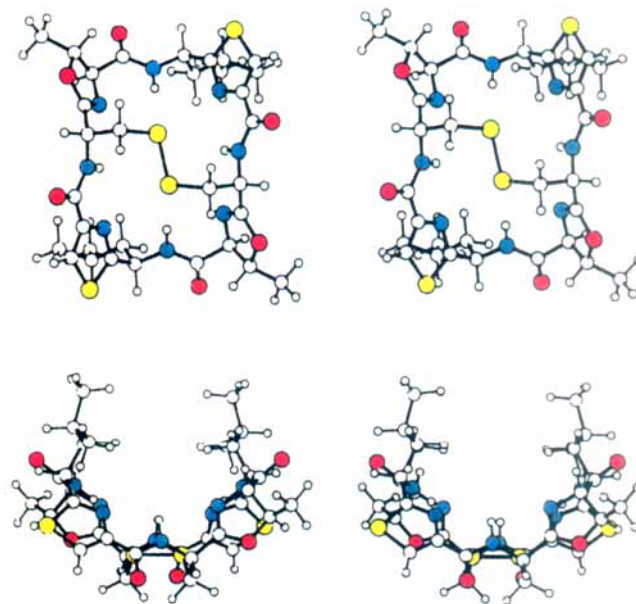


Abb. 9. Stereobild einer wahrscheinlichen Konformation von Ulithiacyclamid 75f in Chloroform entlang der C<sub>2</sub>-Achse gesehen (oben) und senkrecht zu dieser Achse (unten) (mit Genehmigung aus Lit. [123] bearbeitet und nachgedruckt).

dungen weisen ebenso wie die Stickstoffatome der Azolringe in den Hohlraum hinein. In (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO bleibt die Sattelform erhalten, aber die Höhlung ist flacher und weiter, und die den Thiazolringen benachbarten N-H-Bindungen zeigen vom Hohlraum weg. Die Molekültopologie von Asciacyclamid 75a im Festkörper<sup>[124, 125]</sup> ist der nichtpolaren Konformation von Ulithiacyclamid 75f bemerkenswert ähnlich: Das makrocyclische Gerüst ist sattelförmig mit den Heterocyclen an den Ecken und zylindrisch um eine Linie zwischen den Isoleucinresten gekrümmt (Radius ca. 4 Å). Der annähernd rechteckige Hohlraum mißt etwa 7.5 × 6.1 Å<sup>2</sup>. Für unsere Zwecke am wichtigsten aber ist, daß die N-H-Bindungen und die freien Stickstoff-Elektronenpaare in das Innere des Hohlräume gerichtet sind (Abb. 10). Die Hohlräume sind nicht leer, sondern von während der Kristallisation eingelagerten Benzolmolekülen besetzt. Der Gedanke an eine Metallkomplexierung kam offenbar auch den Autoren, denn sie kommentierten<sup>[125]</sup>: „There is no direct evidence of the interaction of these peptides with metalions“. Differentialkalorimetrisch erhaltene Ergebnisse mit einem Modell-Phospholipid und einer Nucleinsäure führten jedoch zu einem interessanten Vorschlag über mögliche Wechselwirkungen mit Biomolekülen. NMR-spektroskopische Untersuchungen zur Konformation von Asciacyclamid 75a ergaben im

wesentlichen mit der Konformation im Festkörper übereinstimmende Resultate<sup>[125]</sup>.



Abb. 10. Stereobild der Struktur von Ascidiacyclamid **75a** im Kristall, in die ein Benzolmolekül eingelagert ist. Ein zweites, stark fehlgeordnetes Benzolmolekül wurde der Übersichtlichkeit halber weggelassen.

Ein Vergleich der Kopplungskonstanten der Patellamide **75c** und **D 75e**<sup>[115]</sup> legte eine strukturelle Verwandtschaft mit Ascidiacyclamid **75a** nahe; es wurde daher postuliert, daß in diesen beiden Metaboliten ebenfalls N-H-Bindungen und freie Elektronenpaare in den Hohlraum zeigen – „...orientations ideal for chelation to metal ions“. Eine röntgenographische Untersuchung von Patellamid **D 75e**<sup>[116]</sup> zeigte aber, daß sich die Konformation im Festkörper von derjenigen des Ascidiacyclamids **75a** ziemlich unterscheidet. Das Molekül ist stark in Richtung einer verdrehten Acht verbogen, die von ihrer potentiellen  $C_2$ -Symmetrie deutlich abweicht. Vier transanulare NH-O-Wasserstoffbrücken halten das Molekül in der beobachteten Konformation. Interessanterweise taucht dadurch ein neues, unerwartetes Merkmal auf: die Thiazolringe sind nahezu parallel ausgerichtet, der Abstand zwischen ihnen ist mit 4.1 Å bemerkenswert gering (Abb. 11). Dieser für marine Metaboli-

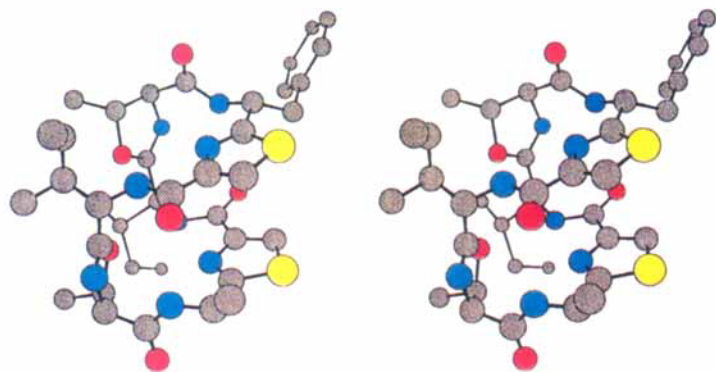
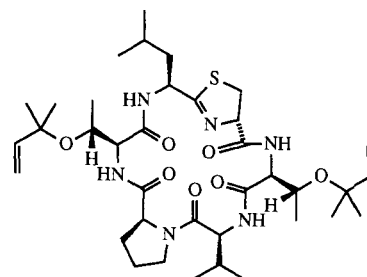


Abb. 11. Stereobild der Struktur von Patellamid **D 75e** im Kristall.

ten einzigartige Hinweis auf eine transanulare Stapelung von  $\pi$ -Systemen könnte, wie es sich für einen Charge-Transfer-Komplex gehört, gut zu einer Elektronentransport-Funktion der Verbindung in der Natur passen, obwohl dies von den Autoren nicht erwähnt wird. Könnte diese Anordnung vielleicht auch auf eine Wechselwirkung mit Metall-Ionen durch  $\pi$ -Koordinierung – sogar Sandwich-artig – anstatt durch ein-

fache Komplexierung hinweisen? Als Schlußpunkt dieser interessanten Untersuchung wurden Energieminimierungen mit der kristallographisch entschlüsselten Struktur und einer anderen Konformation, die dem Ascidiacyclamid-Sattel angepaßt war, durchgeführt, wobei erstere als etwa  $100 \text{ kcal mol}^{-1}$  stabiler berechnet wurde.

Patellin 2 **79**, ein den Dihydrothiazolring enthaltendes cyclisches Hexapeptid, unterscheidet sich strukturell deutlich von den Verbindungen der vorherigen Gruppe<sup>[126]</sup>. Jede Hy-



79

pothese hinsichtlich einer Wechselwirkung mit Metall-Ionen müßte eine Reihe von Doppeldeutigkeiten berücksichtigen, die bei Konformationsstudien sowohl in Lösung als auch im festen Zustand aufgedeckt wurden. Beispielsweise war die „cis/trans“-Isomerisierung über die Val-Pro-Bindung verantwortlich für eine temperatur- und lösungsmittelabhängige Verdopplung von NMR-Signalen, wobei in polaren Lösungsmitteln das *trans*-Konformer überwiegt. Die Rotationsbarriere, die durch Minimierung aus den Dynamikdaten berechnet wurde, lag mit  $21 \text{ kcal mol}^{-1}$  relativ niedrig. In der kristallographisch bestimmten Struktur (Abb. 12) lag das *trans*-Amid-Konformer vor, der Dihydrothiazolring war aber fehlgeordnet und mußte mit zwei Konformationen modelliert werden. Auch Molekülmechanikrechnungen ergaben zwei Minima mit Torsionswinkeln ähnlich denen, die im Kristall nachgewiesen wurden. Vom Standpunkt einer potentiellen Kationenbindung betrachtet, ist das wichtigste Merkmal der Festkörperstruktur die Tatsache, daß alle unpolaren Reste auf einer Seite des etwas gebogenen Ringes liegen und der Dihydrothiazolring sowie die meisten Carboxylgruppen auf der anderen, leicht konkaven Seite.

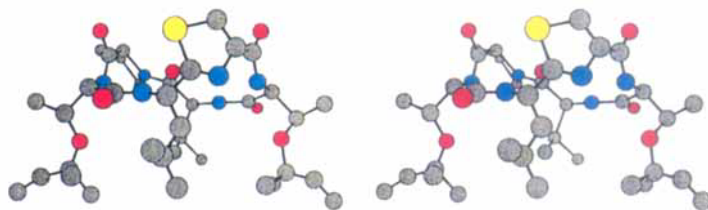
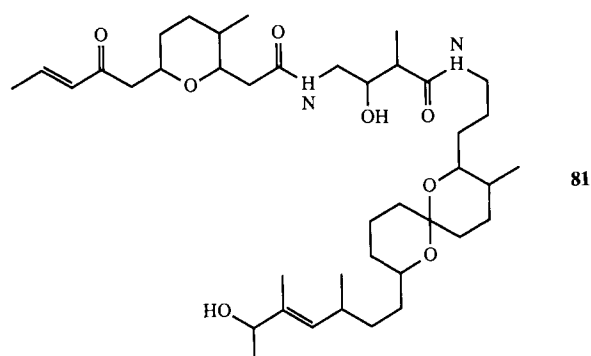
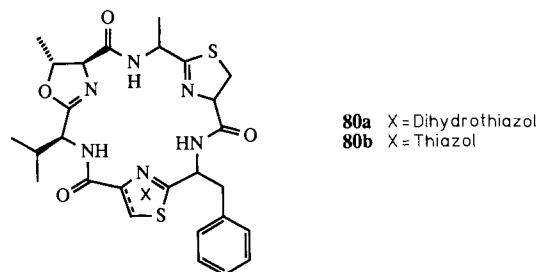


Abb. 12. Stereobild der Struktur von Patellin 2 **79** im Kristall.

Ein anderes Manteltier, *Lissoclinum bistratum*, produziert zwei weitere cyclische Hexapeptide, die Bistratamide **A** und **B 80a, b**, die einen Dihydrooxazol- und entweder zwei Dihydrothiazolringe oder einen Thiazol- und einen Dihydrothiazolring enthalten<sup>[127]</sup>. Die NMR-spektroskopische Konformationsanalyse von Bistratamid **B 80b** ergab zwei

alternative Sätze von Diederwinkeln. Der Satz mit den größeren Winkeln entsprach einer Konformation, in der alle Stickstoffatome in das Ringzentrum zeigen, der mit den kleineren einer Konformation, in der dies nur die heterocyclischen Stickstoffatome tun. Bei beiden ist es denkbar, daß sie für eine Metallbindung geeignet sind. Das gleiche Tier produziert außerdem<sup>[127]</sup> zwei überaus wirksame Cytotoxine mit ganz anderem Aufbau, Bistraten A **81** (auch als Bistramid A bekannt<sup>[128]</sup>) und dessen Acetat Bistraten B, die als Peptidderivate mit zusätzlichen Sauerstoff-Funktionen auch als Ionophore wirken sollten.

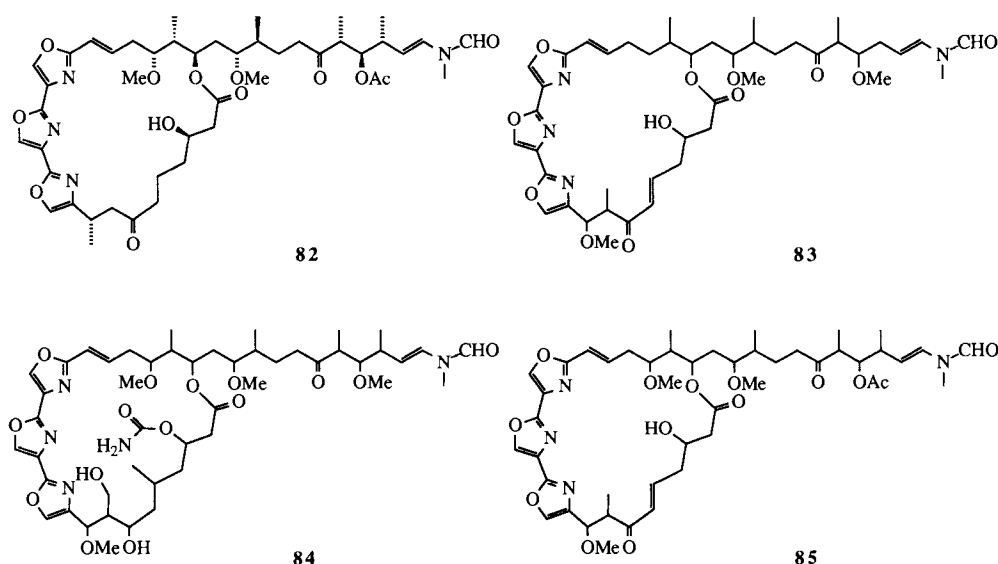


## 7.6. Oxazol-Metaboliten

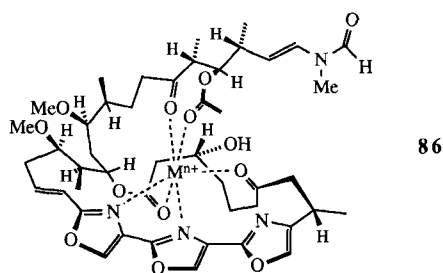
Zu den faszinierendsten Makroliden mariner Herkunft gehören eine Reihe von Verbindungen, in denen drei benachbarte, über die Positionen 2 und 4 verknüpfte Oxazolringe

Teil des makrocyclischen Ringes sind. Sie besitzen außerdem eine funktionalisierte, Lipid-ähnliche Seitenkette mit endständiger *N*-Alkenyl-*N*-methylformamideinheit. Diese Verbindungen, die eine strukturell homogene Gruppe bilden, stammen aus zwei verschiedenen Klassen von Meeresorganismen: den Nacktkiemern (hauptsächlich *Hexabranhus sanguineus*) und den Schwämmen (einschließlich *Halochondria* sp. und *Mycale* sp.). Möglicherweise sind die Schwämme ein Teil der Nahrung der Tiere. Die Nacktkiemer-Metaboliten wurden aus der Eiablage isoliert, die bemerkenswerterweise in ihrer natürlichen Umgebung von Räubern unberührt bleibt. Tatsächlich lieferte diese ungewöhnliche Eigenschaft den ersten Anreiz, in der Eiablage nach abschreckenden chemischen Bestandteilen zu suchen. Zu den interessanten Metaboliten aus den Nacktkiemern und den Schwämmen gehören Ulapualid A **82**<sup>[129]</sup>, Halichondramid **83**<sup>[130]</sup>, Kabiramid A **84**<sup>[131]</sup> und Mycalolid A **85**<sup>[132]</sup>. Obwohl die groben Strukturmerkmale dieser Verbindungen gesichert sind, ist ihre relative Stereochemie noch nicht bekannt. In Ermangelung kristallographischer Informationen wird die Lösung dieser Probleme wahrscheinlich bis zur Totalsynthese warten müssen. Die Verbindungen sind jedoch als Liganden für eine Metallkomplexierung so offenkundig geeignet, daß sich unsere Arbeitsgruppe in Nottingham dazu verleiten ließ, eine Molekülmechanikstudie mit metallkomplexierten „Attrappen“ von Ulapualid A **82** durchzuführen, wobei wechselnde Kombinationen seiner Sauerstoff- und Stickstoff-Koordinationszentren verwendet wurden. Es ist vielleicht etwas absonderlich, aber dank dieser Untersuchung an den komplexierten Modellverbindungen **86** und **87** konnten wir die in Formel **82** gezeigte relative Stereochemie für Ulapualid A vorhersagen. Dies ist bedeutender, als es auf den ersten Blick scheint, da die für die Polyol-Seitenkette in Ulapualid A bestimmte Stereochemie der der gleichen chiralen Zentren in Scytophycin B **88** entspricht, einem verwandten Metaboliten, dessen Struktur röntgenographisch bestimmt wurde<sup>[133]</sup>. Wir erwarten nun das Ergebnis der Bemühungen um die Synthese dieser faszinierenden und ungewöhnlichen Trisoxazol-haltigen Makrolide<sup>[134]</sup>.

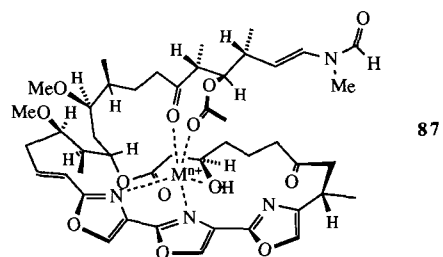
Ferner möchten wir die Aufmerksamkeit auf mehrere Bisoxazole aus Meereslebewesen lenken, die als potentielle Liganden Beachtung verdienen: die Bengazole A **89** und B **90**



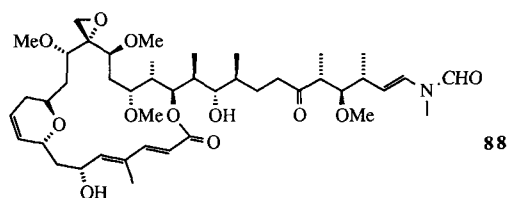




86

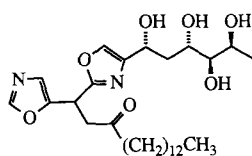


87

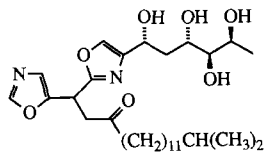


88

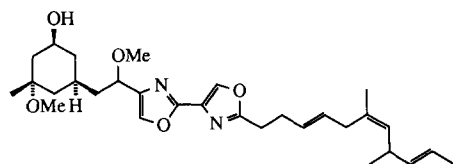
aus einem Schwamm der Familie Jaspidae<sup>[135]</sup>, die Hennoxazole, z.B. **91**, aus dem Schwamm *Polyfibrospongia* sp.<sup>[136]</sup> und die Diazonamide A und B **92a, b**, einzigartige makrobicyclische Bisoxazole aus der Ascidie *Diazona chinensis*<sup>[137]</sup>. Den makrocyclischen Hohlräumen der Diazonamide **92** könnte eine zum Festhalten von Kationen ausreichende Funktionalität fehlen; die Röntgenstrukturuntersuchung eines Acetal/Amid-Derivats von **92b** zeigte, daß die Oxazolringe um 29° gegeneinander gedreht sind, wobei beide Stickstoffatome von der Höhlung weggerichtet sind, aber prinzipiell noch als zweizähliger Ligand zusammenwirken können.



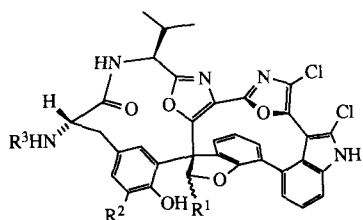
89



90



91



**92a**  $R^1 = OH, R^2 = H,$   
 $R^3 = COCH(NH_2)CH(CH_3)_2$   
**92b**  $R^1 = OH, R^2 = Br, R^3 = H$

## 7.7. Bastadine

Eine Reihe von Bromtyrosinresten abgeleiteter Schwamm-Metaboliten<sup>[101]</sup> zeichnet sich durch die Anwesenheit freier Oximeinheiten aus, die eine Komplexierung von Metall-Ionen unterstützen sollten. Für unsere Zwecke am interessantesten sind die Bastadine, z.B. **93–95**, antimikrobiell wirksame Verbindungen, in denen vier von Bromtyrosin abgeleitete Segmente durch Amid- und Etherbindungen zu Ketten oder weiter zu Makrocyclen verknüpft sind<sup>[138, 139]</sup>. Kristallstrukturanalysen wurden an Bastadin-4 **95a** als Tris(pyridin)-Solvat und an Bastadin-5 **95b** als Tetramethylether durchgeführt (Abb. 13)<sup>[139]</sup>. Zu letzterem bemerkten die Autoren: „... there appeared to be a sizable 'hole' inside the macrocyclic ring, which might accommodate small mono- or di-valent metal cations“. Obwohl das

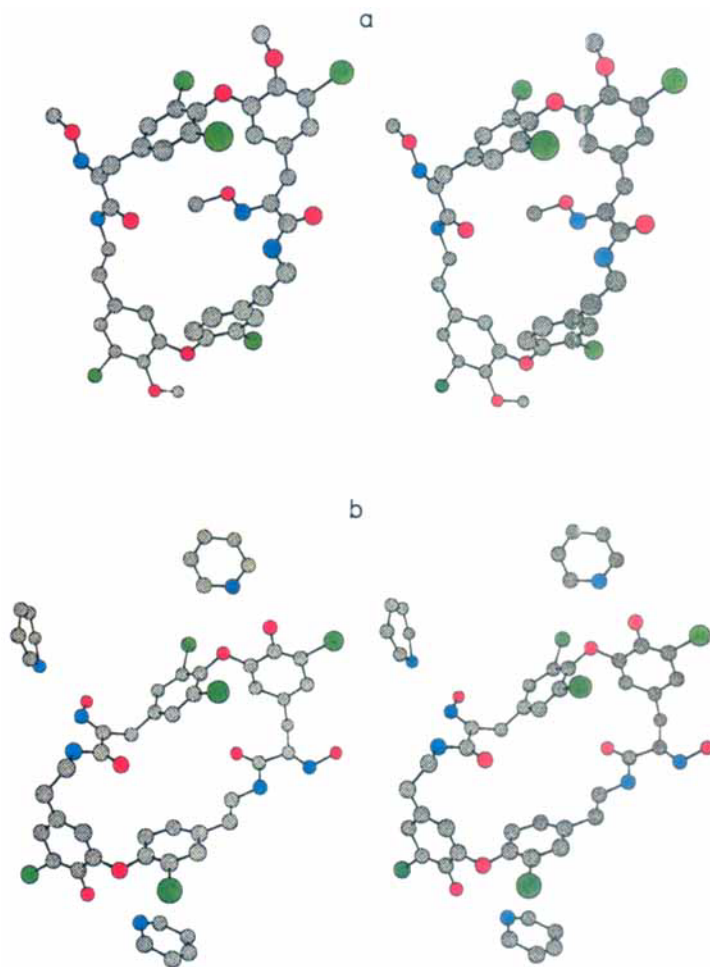
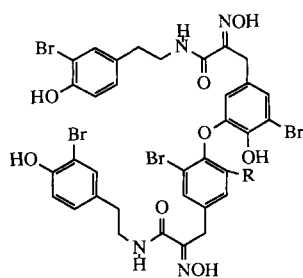


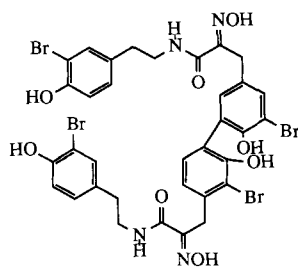
Abb. 13. Stereobilder der Strukturen von a) dem Tetramethylether von Bastadin-5 **95b** und b) dem Pyridinsolvat von Bastadin-4 **95a** im Kristall.

Loch durch eine der Methoxyiminoschutzgruppen teilweise blockiert war, wurde die Hoffnung ausgedrückt, daß „... one or more of the unmethylated natural products could behave as an ionophore“. Die Konformation des gestreckten rechteckigen Ringes in Bastadin-4 **95a** (Abb. 13 b) ist wahrscheinlich atypisch, da Wasserstoffbrücken zu mitkristallisierten Lösungsmittelmolekülen an der Außenseite des makrocyclischen Hohlraums vermutlich die Struktur verzerren.

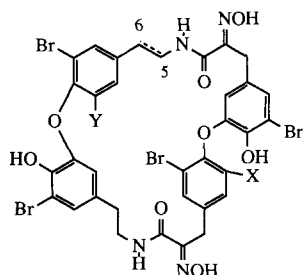




93 R = H, Br



94



95a C5-C6 = CH=CH, X = Br, Y = H  
95b C5-C6 = CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, X = Br, Y = H

## 8. Zusammenfassung und Ausblick

Auf den vorangegangenen Seiten wurden sowohl die bekannten als auch die nur vermuteten Wechselwirkungen mariner Naturstoffe mit Metall-Ionen präsentiert – von soliden Tatsachen angefangen bis zu nebulösen Vorstellungen. Die Verknüpfung wird zum Schluß so dürrig, daß wir weitere Beispiele von Naturstoffen mit keiner besseren Begründung als der ästhetischen Wirkung ihrer Strukturen (oder intuitiver Vermutung, was auf dasselbe hinausläuft) auswählen hätten müssen. Viele andere marine Polyether, Makrolide, cyclische Peptide, Alkaloide und dergleichen verdienen zweifellos eine Erwähnung, aber der Leser, dessen Interesse durch unseren Überblick geweckt wurde, ist zumindest genau so gut wie wir in der Lage, eine Auswahl persönlicher Favoriten für eine weitere Untersuchung zusammenzustellen.

Welche Hauptprobleme treten auf, wenn man Untersuchungen zur Metallkomplexierung mariner Metaboliten durchführt? Ein limitierender Faktor ist häufig die Verfügbarkeit von Material. Meeresorganismen sind selten verschwenderisch bei der Produktion von Sekundärmetaboliten. Daß routinemäßig Mengen von weniger als einem Zehntel Gramm isoliert und analysiert werden, spricht sowohl für die Sorgfalt engagierter Wissenschaftler als auch für die Empfindlichkeit moderner analytischer und spektroskopischer Methoden. Ein Übergang zu größeren Ansätzen bei den Isolierungsverfahren (vorausgesetzt, die Organismen sind für die Sammlung größerer Mengen produktiv genug) wirft enorme logistische Probleme auf. Bemerkenswert ist deshalb die jüngste Extraktion von 18 g reinem Bryostatin 1 **52a** aus 12 700 kg feuchter *Bugula neritina*, die in 15 Chargen innerhalb von 10 Monaten verarbeitet wurden<sup>[83]</sup>. Viele Organismen können natürlich in Kulturen gezüchtet werden, obwohl wir von einer mikrobiologischen Produktion der Metaboliten nach Wunsch noch ein Stück entfernt sind. Durch Biotechnik mit geeignetem genetischem Material wichtige Metaboliten kontrolliert herzustellen ist derzeit ebenfalls nicht durchführbar. Unserer Ansicht nach wird die organi-

sche Synthese bis ins nächste Jahrhundert als wichtigste alternative Quelle für interessante Metaboliten dienen. Weit entfernt davon, eine veraltete Disziplin zu sein, spielt die Kunst der organischen Synthese für die Sicherung des Zugangs zu wertvollen Verbindungen, die sonst fast unmöglich zu erhalten sind, eine entscheidendere Rolle als je zuvor. Wir wären jedoch unaufrichtig, wenn wir den häufig ineffektiven und unökonomischen Charakter synthetischer Verfahren nicht zügäben. Die abschreckende strukturelle Komplexität vieler mariner Naturstoffe wird, wenn sie auch dem hartnäckigen und einfallsreichen Angriff durch kreative Syntheschemiker sicher unterliegen wird, einem raschen und ergiebigen Zugang immer entgegenstehen. Träume von einer Untersuchung der Metallkomplexierung werden in absehbarer Zeit für viele bedeutende marine Metaboliten wahrscheinlich unerfüllt bleiben. Problematisch ist auch die Tatsache, daß viele interessante Verbindungen noch unvollständig charakterisiert sind und insbesondere stereochemische Eigenschaften unklar bleiben, d. h. die Aufgabe für den Syntheschemiker wird durch eine ungenaue Definition des Ziels erschwert. Stereoselektive Wege zu einigen alternativen Strukturen können und werden jedoch zu Metabolitanaloga führen, die ihrerseits eine Untersuchung wert sind. Die Synthese von Modellverbindungen ist ebenfalls nicht zu verachten, da ihre Verwendung in den ersten Phasen von Komplektierungsstudien wertvolle Hinweise auf das Verhalten der entsprechenden Naturstoffe liefern könnte.

Es ist bezeichnend, daß die meisten neuen marinen Naturstoffe nach dem biologischen Screening ungereinigter Pflanzen- und Tierextrakte auf eine erwünschte Wirkung isoliert wurden. Ob an der biologischen Aktivität eine Metallkomplexierung beteiligt ist oder nicht, wurde selten diskutiert, und wir sind nicht qualifiziert, hierzu Stellung zu nehmen. Die in der Einleitung gestellten Fragen hinsichtlich möglicher in-vivo-Wechselwirkungen zwischen Metaboliten und Metall-Ionen wurden durch die Tatsachen, die wir aufdecken konnten, kaum beantwortet. Wir müssen aber klarstellen, daß die biologische und medizinische Literatur bei der Zusammenstellung dieser Übersicht im allgemeinen nicht durchgesehen wurde; wichtige Daten zu dem in Betracht gezogenen Phänomen könnten gut in diesem nicht untersuchten Informationsmaterial versteckt sein.

Welche Art von Untersuchungen wünschen wir uns für die Zukunft? Erstens sollten einfache qualitative Belege für Metall-Metabolit-Wechselwirkungen relativ leicht zu erhalten sein und eine breite Grundlage für detailliertere Untersuchungen bieten. Spektroskopische Änderungen beim Zusatz von Metall-Ionen zu Naturstofflösungen sind eine sicherlich nahezu allen Wissenschaftlern zugängliche Beobachtung. Die Herstellung und Isolierung charakteristischer Komplexe wäre natürlich noch überzeugender. Da eine Untersuchung konformativer Aspekte der Wechselwirkungen wichtig ist, muß die Liste kristallographisch bestimmter Strukturen von Metallkomplexen mariner Naturstoffe unbedingt vergrößert werden. Hinsichtlich der physikalischen Eigenschaften ist das Fehlen thermodynamischer Daten über die Bildung und Stabilität von Metall-Metabolit-Komplexen ein schwerwiegendes Versäumnis, das nachgeholt werden könnte. Studien über die Kinetik der Komplektierung müßten selbstverständlich folgen, sobald die thermodynamischen Aspekte geklärt sind. Schließlich sollte Molekülmechanikstudien, die den Vorteil haben, daß sie eine Verbindung nicht in Substanz

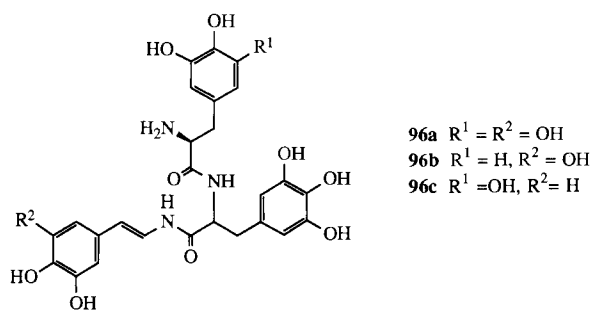
erfordern, eine größere Bedeutung zukommen, sobald verlässlichere Parameter für Metall-Ionen verfügbar werden.

Es ist verständlich, aber bedauerlich, daß nur wenige Tagträume zum Thema Metall-Metabolit-Wechselwirkung gedruckt erschienen sind. Die natürliche Vorsicht der Autoren und der Konservatismus vieler Referenten und Herausgeber, die spekulative Aussagen streichen, spielen zweifellos eine Rolle bei der Unterdrückung von Phantasien, die weniger zaghafte Forscher zum Handeln anregen könnten. Wir hoffen, mit der schlaglichtartigen Beleuchtung eines Themas, das bisher in den dunklen Winkeln der Literatur ruhte, die Aufmerksamkeit auf Phänomene und Substanzen gelenkt zu haben, die auf ihre Erforschung warten.

## 9. Addendum

Das im folgenden vorgestellte Material aus Veröffentlichungen, die nach Fertigstellung dieser Übersicht erschienen sind, erhellt einige der in dieser Übersicht angesprochenen Hauptthemen weiter.

1. Das vanadiumanreichernde Manteltier *Phallusia mammallita* ist die Quelle für drei neue Tunichrome, Pm-1 (der Hauptmetabolit), Pm-2 und Pm-3 **96a–c**<sup>[140]</sup>. Diesen Verbindungen fehlt im Vergleich zu den An-Tunichromen **16** (Abschnitt 3) eine Doppelbindung, und es ist möglicherweise wichtig, daß die Verbindungen **16** als Artefakte auftraten, wenn die Pm-Tunichrome durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt wurden statt an den in der neuen Arbeit empfohlenen Polystyrolphasen (80–90% Materialrückgewinnung). Eine wesentliche Beobachtung ist die große Ähnlichkeit des <sup>13</sup>C-CP/MAS-NMR-Spektrums von lyophilisierten *P. mammallita*-Blutzellen mit dem Lösungs-NMR-Spektrum von Pm-1 **96a**: In den Blutzellen liegt das native Tunichrom also als freies Pigment und nicht als Vanadiumkomplex vor. Ein halbquantitativer Vergleich des Tu-



nichromgehalts mit dem Sulfat- und Vanadiumgehalt zeigte, daß die Vanadiumverbindung (ein Aquasulfatovanadiumkomplex?) in den Blutzellen und Tunichrom in den Maulbeerzellen ungefähr äquimolar vorkommen. In der Arbeit wurde auch ein neuer Mechanismus für die Aufnahme, Reduktion und Anreicherung von Vanadium vorgeschlagen, bei dem die Reduktion durch ein Tripeptidsulfoconjugat unterstützt wird, das dabei in einer oxidativen Decarboxylierung den Styrylamidrest der Tunichrome liefert.

2. Faulkner et al. haben bewiesen, daß die für die Alkaloidfamilie der Dercitamine, z.B. Nordercitin **35** (Abschnitt 4), vorgeschlagenen Strukturen falsch sind<sup>[141]</sup>. Die Stickstoff- und Schwefelatome im Thiazolring müssen ver-

tauscht werden, d. h. die Verbindungen gehören zur gleichen Familie wie die Kuanoniamine **36** und **37**. Noch wichtiger sind jedoch die Untersuchungen dieser Forscher zur Komplexierung von Metall-Ionen durch **37**: NMR- und Fluoreszenzspektren belegten, daß **37** mit Salzen zweiwertiger Metall-Ionen wie  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$  und  $\text{Zn}^{2+}$  Komplexe bildet; für  $\text{CoCl}_2$  und  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  wurden aus den Fluoreszenzspektren die Stabilitätskonstanten zu  $2.5 \times 10^{10}$  bzw.  $1.3 \times 10^{10} \text{ M}^{-2}$  bestimmt.

3. Der Zinkkomplex von Clathridin **7** (vgl. Abb. 1) wurde aus einem weiteren Schwamm, *Leucetta microrhaphis*, isoliert<sup>[142]</sup>.

*J. P. M. möchte der University of the Witwatersrand, Johannesburg, und der Foundation for Research Development, Pretoria, für die finanzielle Förderung seines Forschungsaufenthalts an der University of Nottingham danken.*

Eingegangen am 13. März 1992 [A 890]  
Übersetzt von Dr. Kathrin-Maria Roy, Langenfeld

- [1] M. J. Garson, *Nat. Prod. Rep.* **1989**, 6, 143–170.
- [2] J. P. Riley, R. Chester, *Introduction to Marine Chemistry*, Academic Press, London, **1971**.
- [3] K. Kustin, G. C. McLeod, *Top. Curr. Chem.* **1977**, 69, 1–37.
- [4] K. Kustin, G. C. McLeod, T. R. Gilbert, Le B. R. Briggs, 4th, *Struct. Bonding (Berlin)* **1983**, 53, 139–160.
- [5] D. W. Knight, G. Pattenden, D. E. Rippon, *Synlett* **1990**, 1, 36–37; M. J. Kiefel, J. Maddock, G. Pattenden, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3227–3290.
- [6] M. North, G. Pattenden, *Tetrahedron* **1990**, 46, 8267–8290; G. Pattenden, *J. Heterocycl. Chem.* **1992**, 29, 607–618.
- [7] Wichtige Arbeiten dazu: W. Wierenga in *The Total Synthesis of Natural Products*, Vol. 4 (Hrsg.: J. ApSimon), Wiley-Interscience, New York, **1981**, S. 263–351; J. W. Westley, *Polyether Antibiotics. Naturally Occurring Ionophores*, Dekker, New York, **1982**; *Iron, Siderophores, and Plant Diseases* (Hrsg.: T. R. Swinburne), Plenum, New York, **1986**; M. Dobler, *Ionophores and their Structures*, Wiley-Interscience, New York, **1981**; S. H. Laurie in *Comprehensive Coordination Chemistry*, Vol. 2 (Hrsg.: G. Wilkinson), Pergamon, Oxford, **1987**, S. 959–988.
- [8] Zusammenfassungen: D. J. Faulkner, *Nat. Prod. Rep.* **1992**, 9, im Druck, sowie frühere Jahresberichte in dieser Reihe.
- [9] C. J. R. Fookes, S. W. Jeffrey, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 1827–1828.
- [10] K. L. Rinehart, V. Kishore, K. C. Bible, R. Sakai, D. W. Sullins, K.-M. Li, *J. Nat. Prod.* **1988**, 51, 1–21.
- [11] L. Agius, J. A. Ballantine, V. Ferrito, V. Jaccarini, P. Murray-Rust, A. Pelter, A. F. Psaila, P. J. Schembri, *Pure Appl. Chem.* **1979**, 51, 1847–1864; J. A. Ballantine, A. F. Psaila, A. Pelter, P. Murray-Rust, V. Ferrito, P. J. Schembri, V. Jaccarini, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1980**, 1080–1089.
- [12] K. Sakata, K. Yamamoto, H. Ishikawa, A. Yagi, H. Etoh, K. Ina, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 1165–1168.
- [13] M. d'Ambrosio, A. Guerriero, C. Debitus, O. Ribes, B. R. de Forges, F. Pietra, *Helv. Chim. Acta* **1989**, 72, 1451–1454.
- [14] P. Karuso, P. R. Bergquist, J. S. Buckleton, R. C. Cambie, G. R. Clark, C. E. F. Rickard, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 2177–2178.
- [15] E. Lederer, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1939**, 209, 528–530.
- [16] P. Ciminiello, E. Fattorusso, S. Magno, A. Mangoni, *Tetrahedron* **1989**, 45, 3873–3878.
- [17] P. Ciminiello, E. Fattorusso, A. Mangoni, B. Di Blasio, V. Pavone, *Tetrahedron* **1990**, 46, 4387–4392.
- [18] Die Abbildungen 1, 2, 3a, 4, 5, 7 und 10–13 wurden mit kristallographisch ermittelten Atomkoordinaten aus den zitierten Arbeiten oder aus der Cambridge Structural Database (F. H. Allen, O. Kennard, R. Taylor, *Acc. Chem. Res.* **1983**, 16, 146–153) und dem Molecular-modeling-Programm Chem3D (Cambridge Scientific Computing Inc.) erstellt. Wasserstoffatome wurden der Übersichtlichkeit halber weggelassen; Stickstoffatome sind hellblau, Sauerstoffatome rot, Schwefelatome gelb und andere Elemente mit jeweils passenden Farben dargestellt. Die übrigen Abbildungen wurden mit Erlaubnis der Urheber wiedergegeben.
- [19] S. Carmely, Y. Kashman, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3003–3006; S. Carmely, M. Ilan, Y. Kashman, *Tetrahedron* **1989**, 45, 2193–2200.
- [20] R. K. Akee, T. R. Carroll, W. Y. Yoshida, P. J. Scheuer, T. J. Stout, J. Clardy, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1944–1946.
- [21] C. Debitus, M. Cesario, J. Guilhem, C. Pascard, M. Pais, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 1535–1538.
- [22] Y. Okami, *Pure Appl. Chem.* **1982**, 54, 1951–1962.

- [23] K. Sato, T. Okazaki, K. Maeda, Y. Okami, *J. Antibiot.* **1978**, *31*, 632–635.
- [24] Y. Okami, T. Okazaki, T. Kitahara, H. Umezawa, *J. Antibiot.* **1976**, *29*, 1019–1025.
- [25] H. Nakamura, Y. Iitaka, T. Kitahara, T. Okazaki, Y. Okami, *J. Antibiot.* **1977**, *30*, 714–719.
- [26] T. J. Stout, J. Clardy, I. C. Pathirana, W. Fenical, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 3511–3520.
- [27] S. Ito, G. Nardi, A. Palumbo, G. Protà, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1979**, 2617–2623.
- [28] G. R. Pettit, J. A. Rideout, J. A. Hasler, *J. Nat. Prod.* **1981**, *44*, 588–592; zu SiO<sub>2</sub>-Strukturen in Lebewesen siehe auch L. Addadi, S. Weiner, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 159–176; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 153–169.
- [29] M. J. Smith, D. Kim, B. A. Horenstein, K. Nakanishi, K. Kustin, *Acc. Chem. Res.* **1991**, *24*, 117–124.
- [30] R. C. Bruening, E. M. Oltz, J. Furukawa, K. Nakanishi, K. Kustin, *J. Nat. Prod.* **1986**, *49*, 193–204.
- [31] E. M. Oltz, R. C. Bruening, M. J. Smith, K. Kustin, K. Nakanishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6162–6172.
- [32] D. Kim, Y. Li, K. Nakanishi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 9–10.
- [33] B. A. Horenstein, K. Nakanishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6242–6246; D. Kim, Y. Li, B. A. Horenstein, K. Nakanishi, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7119–7122.
- [34] E. M. Oltz, S. Pollack, T. Delohery, M. L. Smith, M. Ojika, S. Lee, K. Kustin, K. Nakanishi, *Experientia* **1989**, *45*, 186–190.
- [35] M. J. Smith, *Experientia* **1989**, *45*, 452–457.
- [36] R. J. Andersen, R. J. Stonard, *Can. J. Chem.* **1979**, *57*, 2325–2328.
- [37] R. J. Stonard, R. J. Andersen, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3687–3691; *Can. J. Chem.* **1980**, *58*, 2121–2126.
- [38] K. Azumi, H. Yokosawa, S. Ishii, *Biochemistry* **1990**, *29*, 159–165.
- [39] R. J. Andersen, M. J. Le Blanc, F. W. Sum, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1169–1170.
- [40] S. P. Gunasekera, M. Gunasekera, P. McCarthy, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4830–4833.
- [41] S. J. Bloor, F. J. Schmitz, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6134–6136.
- [42] F. S. de Guzman, F. J. Schmitz, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1069–1070.
- [43] J. Kobayashi, J. Cheng, H. Nakamura, Y. Ohizumi, Y. Hirata, T. Sasaki, T. Ohta, S. Nozoe, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1177–1180.
- [44] A. Rudi, Y. Benayahu, I. Goldberg, Y. Kashman, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6655–6656.
- [45] G. Cimino, A. Crispino, S. de Rosa, S. de Stefano, M. Gavagnin, G. Sodano, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 4023–4030.
- [46] V. Goulle, J.-M. Lehn, B. Schoentjes, F. J. Schmitz, *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 1471–1476.
- [47] H. He, D. J. Faulkner, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5369–5371.
- [48] W. D. Inman, M. O'Neill-Johnson, P. Crews, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1–4; R. R. West, C. L. Mayne, C. M. Ireland, L. S. Brinen, J. Clardy, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3271–3274.
- [49] K. L. Rinehart, Jr., J. Kobayashi, G. C. Harbour, J. Gilmore, M. Mascall, T. G. Holt, L. S. Shield, F. Lafargue, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3378–3387.
- [50] J. Kobayashi, H. Nakamura, Y. Ohizumi, Y. Hirata, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1191–1194.
- [51] C. R. Bonjouklian, T. A. Smits, L. E. Doolin, R. M. Molloy, M. Debono, S. A. Shaffer, R. E. Moore, J. B. Stewart, G. M. L. Patterson, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 7739–7750.
- [52] Y. Komoda, M. Shimizu, M. Ishikawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, *32*, 3873–3879.
- [53] G. P. Gunawardana, S. Kohmoto, N. S. Burres, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4359–4362.
- [54] A. R. Carroll, P. J. Scheuer, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4426–4431.
- [55] N. M. Cooray, P. J. Scheuer, L. Parkanyi, J. Clardy, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4619–4620; A. R. Carroll, N. M. Cooray, A. Poiner, P. J. Scheuer, *ibid.* **1989**, *54*, 4231–4232.
- [56] K. N. Raymond, G. Müller, B. F. Matzanke, *Top. Curr. Chem.* **1984**, *123*, 49–142.
- [57] T. Kameyama, A. Takahashi, S. Kurasawa, M. Ishizuka, Y. Okami, T. Takeuchi, H. Umezawa, *J. Antibiot.* **1987**, *40*, 1664–1670.
- [58] A. Takahashi, H. Nakamura, T. Kameyama, S. Kurasawa, H. Nganawa, Y. Okami, T. Takeuchi, H. Umezawa, Y. Iitaka, *J. Antibiot.* **1987**, *40*, 1671–1676.
- [59] R. J. Bergeron, J. S. McManis, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 4939–4944.
- [60] L. A. Actis, W. Fish, J. H. Crosa, K. Kellerman, S. R. Ellenberger, F. M. Hauser, J. Sanders-Loehr, *J. Bacteriol.* **1986**, *167*, 57–65.
- [61] M. A. F. Jalal, M. B. Hossain, D. van der Helm, J. Sanders-Loehr, L. A. Actis, J. H. Crosa, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 292–296.
- [62] G. Cimino, S. de Stefano, G. Scognamiglio, G. Sodano, E. Trivellone, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1986**, *95*, 783–800.
- [63] G. Anderegg, *Pure Appl. Chem.* **1982**, *54*, 2693–2758; A. E. Martell, R. J. Motekaitis, *The Determination and Use of Stability Constants*, VCH Publishers, New York, **1988**; L. F. Lindoy, *The Chemistry of Macrocyclic Ligand Complexes*, Cambridge University Press, Cambridge, **1989**.
- [64] G. R. Pettit, C. W. Holzappel, G. M. Cragg, C. L. Herald, P. Williams, *J. Nat. Prod.* **1983**, *46*, 917–922.
- [65] G. R. Pettit, C. L. Herald, Y. Kamono, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 5354–5356.
- [66] M. Adamczeski, E. Quinòa, P. Crews, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 647–654.
- [67] G. R. Pettit, Y. Kamano, C. L. Herald, M. Tozawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6768–6771; G. R. Pettit, Y. Kamano, C. L. Herald, M. Tozawa, *Can. J. Chem.* **1985**, *63*, 1204–1208; G. R. Pettit, Y. Kamano, R. Aoyagi, C. L. Herald, D. L. Doubek, J. M. Schmidt, J. J. Rudloe, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 985–994; G. R. Pettit, Y. Kamano, C. L. Herald, *J. Nat. Prod.* **1986**, *49*, 661–664; G. R. Pettit, Y. Kamano, C. L. Herald, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2848–2854; G. R. Pettit, J. E. Leet, C. L. Herald, Y. Kamano, F. E. Boettner, L. Baczynskyj, R. A. Nieman, *ibid.* **1987**, *52*, 2854–2860; G. R. Pettit, F. Gao, D. Sengupta, J. C. Coll, C. L. Herald, D. L. Doubek, J. M. Schmidt, J. R. Van Camp, J. J. Rudloe, R. A. Nieman, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 3601–3610; D. E. Schaufelberger, G. N. Chmurny, J. A. Beutler, M. P. Kolec, A. B. Alvarado, B. W. Schaufelberger, G. M. Muschik, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2895–2900, zit. Lit.
- [68] S. Matsunaga, N. Fusetani, S. Konosu, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5165–5168; *ibid.* **1985**, *26*, 855–856.
- [69] Y. Kikuchi, M. Ishibashi, T. Sasaki, J. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 797–798.
- [70] G. Sodano, A. Spinella, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2505–2508.
- [71] D. G. Corley, R. Herb, R. E. Moore, P. J. Scheuer, V. J. Paul, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3644–3646.
- [72] G. R. Pettit, F. Gao, D. L. Herald, P. M. Blumberg, N. E. Lewin, R. A. Nieman, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6693–6695.
- [73] M. Murakami, H. Matsuda, K. Makabe, K. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2391–2394.
- [74] T. M. Zabriske, C. L. Mayne, C. M. Ireland, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7919–7920.
- [75] M. Norte, R. González, J. J. Fernández, M. Rico, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 7437–7446.
- [76] P. Crews, L. V. Manes, M. Boehler, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2797–2800.
- [77] T. M. Zabriske, J. A. Klocke, C. M. Ireland, A. H. Marcus, T. F. Molinski, D. J. Faulkner, C. Xu, J. C. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3123–3124; J. C. Braekman, D. Daloz, B. Moussiaux, R. Riccio, *J. Nat. Prod.* **1987**, *50*, 994–995.
- [78] W. Inman, P. Crews, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2822–2829.
- [79] W. Inman, P. Crews, R. McDowell, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2523–2526.
- [80] R. D. Hancock, *Prog. Inorg. Chem.* **1989**, *37*, 187–291; *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 253–257.
- [81] G. R. Pettit, C. L. Herald, D. L. Doubek, D. L. Herald, E. Arnold, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6846–6848.
- [82] G. R. Pettit, C. L. Herald, Y. Kamano, D. Gust, R. Aoyagi, *J. Nat. Prod.* **1983**, *46*, 528–531.
- [83] D. E. Schaufelberger, M. P. Kolec, J. A. Beutler, A. M. Vatakis, A. B. Alvarado, P. Andrews, L. V. Marzo, G. M. Muschik, J. Roach, J. T. Ross, W. B. Leberz, M. P. Reeves, R. M. Eberwein, L. L. Rodgers, R. P. Testerman, K. M. Snader, S. Forenza, *J. Nat. Prod.* **1991**, *54*, 1265–1270.
- [84] F. J. Schmitz, R. S. Prasad, Y. Gopichand, M. B. Hossain, D. van der Helm, P. Schmidt, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2467–2469.
- [85] K. Tachibana, P. J. Scheuer, Y. Tsukitani, H. Kikuchi, D. Van Engen, J. Clardy, Y. Gopichand, F. J. Schmitz, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2469–2471.
- [86] T. Yasumoto, M. Murata, Y. Oshima, M. Sano, G. K. Matsumoto, J. Clardy, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 1019–1025.
- [87] S. Carmely, Y. Kashman, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 511–514; S. Carmely, M. Rotem, Y. Kashman, *Magn. Reson. Chem.* **1986**, *24*, 343–349.
- [88] M. Kobayashi, J. Tanaka, T. Katori, M. Matsuura, I. Kitagawa, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2963–2966.
- [89] I. Kitagawa, M. Kobayashi, T. Katori, M. Yamashita, J. Tanaka, M. Doi, T. Ishida, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3710–3712; M. Kobayashi, J. Tanaka, T. Katori, M. Matsuura, M. Yamashita, I. Kitagawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 2409–2418.
- [90] M. Doi, T. Ishida, M. Kobayashi, I. Kitagawa, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3629–3632.
- [91] M. Kobayashi, J. Tanaka, T. Katori, I. Kitagawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 2960–2966.
- [92] Y. Kato, N. Fusetani, S. Matsunaga, K. Hashimoto, R. Sakai, T. Higa, Y. Kashman, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6225–6228.
- [93] J. Kobayashi, S. Tsukamoto, A. Tanabe, T. Sasaki, M. Ishibashi, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 2379–2383.
- [94] J. Tanaka, T. Higa, M. Kobayashi, I. Kitagawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 2967–2970.
- [95] D. Uemura, K. Takahashi, T. Yamamoto, C. Katayama, J. Tanaka, Y. Okumura, Y. Hirata, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4796–4798; Y. Hirata, D. Uemura, *Pure Appl. Chem.* **1986**, *58*, 701–710.
- [96] A. San-Martin, J. Roviroso, O. Muñoz, M. H. M. Chen, R. D. Guneratne, J. Clardy, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4063–4066.
- [97] A. San-Martin, J. Roviroso, C. Xu, H. S. M. Lu, J. Clardy, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6013–6014.
- [98] J. W. Blunt, M. P. Hartshorn, T. J. McLennan, M. H. G. Munro, W. T. Robinson, S. C. Yorke, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 69–72.

- [99] S. Sakemi, T. Higa, C. W. Jefford, G. Bernardinelli, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4287–4290.
- [100] T. Suzuki, M. Suzuki, A. Furusaki, T. Matsumoto, A. Kato, Y. Imanaka, E. Kurosawa, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 1329–1332.
- [101] C. M. Ireland, T. F. Molinski, D. M. Roll, T. M. Zabriskie, T. C. McKee, J. C. Swersey, M. P. Foster in *Bioorganic Marine Chemistry, Vol 3*, (Hrsg.: P. J. Scheuer), Springer-Verlag, Berlin, **1989**, S. 1–46.
- [102] K. L. Rinehart, Jr., J. B. Gloer, R. G. Hughes, Jr., H. E. Renis, J. P. McGovren, E. B. Swynenberg, D. A. Stringfellow, S. L. Kuentzel, L. H. Li, *Science* **1981**, 212, 933–935.
- [103] B. Banaigs, G. Jeanty, C. Francisco, P. Jouin, J. Poncet, A. Heitz, A. Cave, J. C. Prome, M. Wahl, F. Lafargue, *Tetrahedron* **1989**, 45, 181–190.
- [104] H. Kessler, M. Will, J. Antel, H. Beck, G. M. Sheldrick, *Helv. Chim. Acta* **1989**, 72, 530–555.
- [105] M. B. Hossain, D. van der Helm, J. Antel, G. M. Sheldrick, S. K. Sanduja, A. J. Weinheimer, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1988**, 85, 4118–4122.
- [106] L. H. Li, L. G. Timmins, T. L. Wallace, W. C. Krueger, M. D. Prairie, W. B. Im, *Cancer Lett.* **1984**, 23, 279–288.
- [107] H. Kessler, S. Mronga, M. Will, U. Schmidt, *Helv. Chim. Acta* **1990**, 73, 25–47.
- [108] G. R. Pettit, Y. Kamano, C. L. Herald, C. Dufresne, R. B. Bates, J. M. Schmidt, R. L. Cerny, H. Kizu, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 2989–2990, zit. Lit.
- [109] C. W. Holzapfel, W. J. van Zyl, M. Roos, *Tetrahedron* **1990**, 46, 649–660.
- [110] M. W. Bredenkamp, C. W. Holzapfel, W. J. van Zyl, *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 871–875.
- [111] D. C. Carter, R. E. Moore, J. S. Mynderse, W. P. Niemczura, J. S. Todd, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 236–241; J. S. Mynderse, A. H. Hunt, R. E. Moore, *J. Nat. Prod.* **1988**, 51, 1299–1301.
- [112] Y. Hamamoto, M. Endo, M. Nakagawa, T. Nakanishi, K. Mizukawa, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 323–324; Y. Hamada, S. Kato, T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 3223–3226.
- [113] J. M. Wasyluk, J. E. Biskupiak, C. E. Costello, C. M. Ireland, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4445–4449.
- [114] D. F. Sesin, S. J. Gaskell, C. M. Ireland, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1986**, 95, 853–867.
- [115] B. M. Degnan, C. J. Hawkins, M. F. Lavin, E. J. McCaffrey, D. L. Parry, A. L. van den Brenk, D. J. Watters, *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 1349–1354.
- [116] F. J. Schmitz, M. B. Ksebati, J. S. Chang, J. L. Wang, M. B. Hossain, D. van der Helm, M. H. Engel, A. Serban, J. A. Silfer, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 3463–3472.
- [117] C. J. Hawkins, M. F. Lavin, K. A. Marshall, A. L. van den Brenk, D. J. Watters, *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 1634–1638.
- [118] C. M. Ireland, A. R. Durso, Jr., R. A. Newman, M. P. Hacker, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 1807–1811.
- [119] C. Ireland, P. J. Scheuer, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5688–5692.
- [120] U. Schmidt, D. Wetter, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 3495–3496.
- [121] D. E. Williams, R. E. Moore, V. J. Paul, *J. Nat. Prod.* **1989**, 52, 732–739.
- [122] S. Kato, Y. Hamada, T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 2653–2656.
- [123] T. Ishida, H. Ohishi, M. Inoue, M. Kamigauchi, M. Sugiura, N. Takao, S. Kato, Y. Hamada, T. Shioiri, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 5337–5343.
- [124] T. Ishida, M. Inoue, Y. Hamada, S. Kato, T. Shioiri, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 370–371.
- [125] T. Ishida, M. Tanaka, M. Nabae, M. Inoue, S. Kato, Y. Hamada, T. Shioiri, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 107–112.
- [126] T. M. Zabriskie, M. P. Foster, T. J. Stout, J. Clardy, C. M. Ireland, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 8080–8084.
- [127] B. M. Degnan, C. J. Hawkins, M. F. Lavin, E. J. McCaffrey, D. L. Parry, D. J. Watters, *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 1354–1359.
- [128] D. Gouiffès, S. Moreau, N. Helbecque, J. L. Bernier, J. P. Hénichart, Y. Barbin, D. Laurent, J.-F. Verbist, *Tetrahedron* **1988**, 44, 451–459; M. P. Foster, C. L. Mayne, R. Dunkel, R. J. Pugmire, D. M. Grant, J.-M. Kornprobst, J.-F. Verbist, J.-F. Biard, C. M. Ireland, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 1110–1111.
- [129] J. A. Roesener, P. J. Scheuer, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 846–847.
- [130] M. R. Kernan, D. J. Faulkner, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 2809–2812; M. R. Kernan, T. F. Molinski, D. J. Faulkner, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 5014–5020.
- [131] S. Matsunaga, N. Fusetani, K. Hashimoto, K. Koseki, M. Noma, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 847–849; S. Matsunaga, N. Fusetani, K. Hashimoto, K. Koseki, M. Noma, H. Noguchi, U. Sankawa, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 1360–1363.
- [132] N. Fusetani, K. Yasumuro, S. Matsunaga, K. Hashimoto, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2809–2812; N. Fusetani, T. Sugawara, S. Matsunaga, H. Hirota, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4971–4974.
- [133] M. Ishibashi, R. E. Moore, G. M. L. Patterson, C. Xu, J. Clardy, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 5300–5306.
- [134] Professor D. J. Faulkner danken wir für die Vorabmitteilung der quantitativen Ergebnisse seiner Untersuchungen zur Bindung der Modellverbindungen Trisoxazol, von uns synthetisiert, und Dihydrohalichondramid an Metall-Ionen. Dies scheint die erste Komplektierungsstudie von der Art zu sein, wie wir sie in dieser Übersicht fordern.
- [135] M. Adamczeski, E. Quiñoá, P. Crews, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 1598–1602.
- [136] T. Ichiba, W. Y. Yoshida, P. J. Scheuer, T. Higa, D. G. Gravalos, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 3173–3174.
- [137] N. Lindquist, W. Fenical, G. D. Van Duyne, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 2303–2304.
- [138] R. Kazlauskas, R. O. Lidgard, P. T. Murphy, R. J. Wells, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 2277–2280; S. Miao, R. J. Andersen, T. M. Allen, *J. Nat. Prod.* **1990**, 53, 1441–1446; E. O. Pordesimo, F. J. Schmitz, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4704–4709.
- [139] R. Kazlauskas, R. O. Lidgard, P. T. Murphy, R. J. Wells, J. F. Blount, *Aust. J. Chem.* **1981**, 34, 765–786.
- [140] E. Bayer, G. Schiefer, D. Waidelich, S. Scippa, M. de Vicentis, *Angew. Chem.* **1992**, 104, 102; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 52–54.
- [141] G. P. Gunawardana, F. E. Koehn, A. Y. Lee, J. Clardy, H. He, D. J. Faulkner, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1523–1526.
- [142] H. He, D. J. Faulkner, A. Y. Lee, J. Clardy, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2176–2178.