

Kristalle von Brevetoxin B

Die Totalsynthese von Brevetoxin B – eine zwölf Jahre währende Odyssee in der organischen Synthese

Kyriacos Costa Nicolaou*

Professor Elias J. Corey zum 65. Geburtstag gewidmet

Im Oktober 1994 konnten wir die Totalsynthese von Brevetoxin B abschließen. Lange hatten wir nach einem geeigneten Syntheseweg für diese Verbindung gesucht. Während der zwölf Jahre dauernden Odyssee^[1] in der organischen Synthese wurden viele Strategien und Tak-

tiken ersonnen sowie zahlreiche neue Synthesemethoden entwickelt. In diesem Aufsatz wird ein Blick hinter die Kulissen der Brevetoxin-Totalsynthese gegeben, von ihren Anfängen an der University of Pennsylvania bis zu ihrem erfolgreichen Abschluß an der Uni-

versity of California, San Diego, und am Scripps Research Institute in La Jolla, Kalifornien.

Stichworte: Brevetoxin B · Naturstoffe · Totalsynthesen

1. Einleitung

Als ich an einem Novembertag im Jahr 1981 im neuesten Heft der Zeitschrift mit dem grauen Einband blätterte, stieß mir auf Seite 6773 plötzlich etwas ins Auge: Es war die beeindruckende und herrlich komplexe Struktur von Brevetoxin B **1** (Abb. 1)^[2]. Kaum zuvor hatte mich beim Anblick eines natürlich vorkommenden oder synthetischen Moleküls ein derartiges Gefühl von Ehrfurcht und Bewunderung ergriffen. Es waren zweifellos meine Instinkte als Synthesechemiker, die mich für einen kurzen Moment zögern ließen, doch danach machte ich mich sogleich daran, die gesamte Veröffentlichung zu lesen, etwas, was ich – wie ich gestehen muß – heutzutage kaum noch tue. Der Beitrag von Lin, Clardy, Nakanishi et al.^[2] begann mit düsteren Zeilen: „A dense growth, or bloom, of dinoflagellates can occur under certain favorable conditions, causing a phenomenon descriptively known as ‚red tide‘. Blooms of the dinoflagellate *Ptychodiscus brevis* Davis (*Gymnodinium breve* Davis) have caused massive fish kills, mollusk poisoning, and human food poisoning along the Florida coast and in the Gulf of Mexico...“ und endete mit der treffenden Feststellung: „Brevetoxin B is made up of a single carbon chain locked into a rigid ladder-like structure consisting of 11 contiguous trans-fused ether rings. There is no precedent for this extraordinary structure, and in addition, a plausible biogenetic scheme is not obvious...“ (siehe Strukturformel und Computermodelle in Abb. 1).

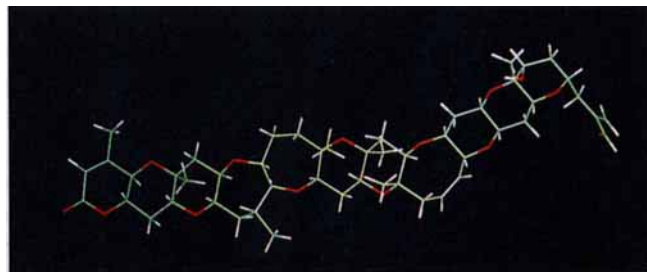
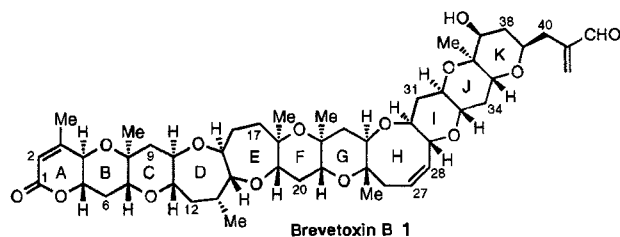
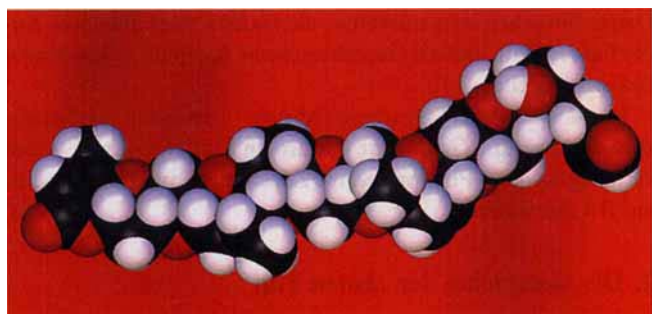


Abb. 1. Strukturformel (Mitte) und Computermodelle von Brevetoxin B **1**.

Es war „Liebe auf den ersten Blick“! Ich war gefesselt, herausgefordert und gereizt von der außergewöhnlichen und faszinierenden Regelmäßigkeit des Brevetoxins. Die Erkenntnis, daß

[*] Prof. Dr. K. C. Nicolaou
Department of Chemistry, The Scripps Research Institute
10666 N. Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 (USA)
Telefax: Int. +619/554-6738
und
Department of Chemistry and Biochemistry
University of California, San Diego
9500 Gilman Drive, La Jolla, CA 92093 (USA)

dieses Molekül die Möglichkeit bot, neue Reaktionen und neuartige Synthesestrategien zu erforschen und zu entwickeln, seine wichtige und tödliche biologische Wirksamkeit (siehe unten) sowie der bloße Gedanke, daß ich nicht die geringste Idee hatte, wie man mit der Synthese beginnen könnte, zogen mich an. Ich bedachte die Fülle an neuen Erkenntnissen und Entdeckungen, die meine Studenten und ich auf unserem Weg zu diesem schwierigen Zielmolekül gewinnen würden, aber ich machte mir auch Sorgen, die mich vor eine schwierige Entscheidung stellten: Was wäre, wenn wir unser Ziel niemals erreichten? Wenn wir bei der Verfolgung dieses schwer erreichbaren Ziels steckenblieben, während unsere Konkurrenten mit anderen, leichter zugänglichen Projekten Fortschritte erzielten? Ich kam zu dem Ergebnis, daß es ohne Zweifel ein heimtückisches und gewagtes Projekt werden würde, doch sicherlich – ähnlich wie die Odyssee^[1] – auch ein abenteuerliches und hoffentlich lohnenswertes Unternehmen.

Noch immer unschlüssig, ob wir uns auf die Totalsynthese einer derartig komplex gebauten Verbindung einlassen sollten, stellte ich die endgültige Entscheidung darüber erst einmal so lange zurück, bis wir Nachricht von den National Institutes of Health (NIH) erhalten hätten, an die wir einen Antrag auf finanzielle Unterstützung einreichen wollten, sobald ein Synthesepan erarbeitet war. Auf diese Weise würde ich nicht nur mehr Zeit gewinnen, um über ein derart riskantes Projekt nachzudenken, sondern ich könnte auch Nutzen ziehen aus dem Urteil anderer, älterer Kollegen, die meinen Plan begutachten würden. Dieses Vorgehen barg allerdings die Gefahr eines abrupten Endes für den Fall, daß die Gutachter meine Ideen für vollkommen lächerlich hielten.

Bevor wir uns der „Synthese-Odyssee“ zuwenden, wollen wir zunächst über die Geschichte der „roten Flut“ („red tide“), des verhängnisvollen Phänomens im Zusammenhang mit Brevetoxin B 1, berichten.

2. Die Geschichte der „roten Flut“

Und alles Wasser im Strom wurde in Blut verwandelt. Und die Fische im Strom starben, und der Strom wurde stinkend, so daß die Ägypter das Wasser aus dem Nil nicht trinken konnten.

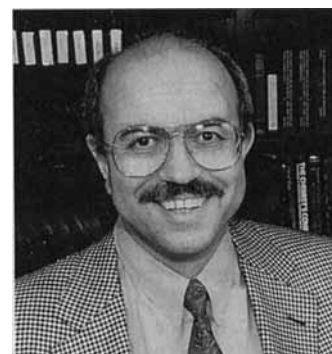
2. Buch Moses, 7:20, 21

Dieses Bibelzitat beschreibt ein Ereignis etwa 1000 vor Christus, bei dem es sich um die erste schriftliche Aufzeichnung über das Vorkommen des Phänomens der „roten Flut“ handeln könnte. Rote Flut ist die allgemeine Bezeichnung für ein massenhaftes Aufblühen planktischer einzelliger Algen^[3–6], die den Anfang der Meeresnahrungskette bilden. Trotz der Tatsache, daß von den etwa 5000 bisher bekannten Algenarten nur wenige Dutzend Toxine erzeugen, kann das Phänomen der roten Flut für das Leben im Meer, einschließlich Fische, Schalentiere und Meeressäuger wie Delphine und Wale, verhängnisvoll sein. Auch für den Menschen sind rote Fluten durch den Verzehr vergifteter Meeresfrüchte und wegen der allgemeinen Umweltverschmutzung eine Gefahr. Die Bezeichnung rote Flut leitet sich von der Farbe einiger dieser Wasserblüten ab, die durch das starke Wachstum von Algen, die den Carotin-Farbstoff Peridinin^[7] enthalten, hervorgerufen wird. Im weitesten Sinne werden mit dem Ausdruck rote Flut alle Phänomene umschrieben, bei denen braune oder grüne Färbungen beobachtet werden bis hin zu Fäulen, in denen überhaupt keine Verfärbung erkennbar ist. Katastrophen dieser Art sind in der heutigen Zeit recht verbreitet, treten in den meisten Teilen der Welt periodisch auf und verursachen erhebliche Umwelt-, Wirtschafts- und Gesundheitsprobleme. Abbildung 2 zeigt eindrucksvoll vier derartige rote Fluten nahe der japanischen Küste; Abbildung 3 zeigt tote Fische, die bei einer roten Flut vor der Küste Floridas umgekommen sind.

Der erste schriftliche Hinweis auf Vergiftungen an Menschen durch den Verzehr von Schalentieren, die durch eine rote Flut kontaminiert waren, erschien im Jahre 1793, als Captain George Vancouver und seine Mannschaft an der Küste von British Columbia in einem Gebiet landeten, das heute als Poison Cove bekannt ist. Nach Captain Vancouvers Bericht glaubten die eingeborenen Indianer, daß es gefährlich sei, Schalentiere zu essen, wenn sich das Meerwasser aufgrund der Algenblüte verfärbte.

Aufsehen erregte eine rote Flut im Oktober 1972 (seitdem wiederholt sie sich alljährlich), als sich eine massive Wasserblüte entlang der amerikanischen Ostküste von Maine bis Massachusetts erstreckte. Der Ausbruch erfolgte im Anschluß an einen September-Orkan, der sich im Golf von Mexiko entwickelt und vermutlich die giftigen Algen bis an die Küste von Neuengland

K. C. Nicolaou wurde auf Zypern geboren und studierte an der University of London bei F. Sondheimer und P. Garratt. Nach Postdoc-Aufenthalten bei T. Katz, Columbia University, und E. J. Corey, Harvard University, wurde er 1976 Assistant Professor an der University of Pennsylvania, wo er zum Rhodes Thompson Professor of Chemistry aufstieg. 1989 wechselte er nach La Jolla, um als Professor an der University of California in San Diego und als Darlene Shiley Professor of Chemistry und Vorsitzender der Abteilung für Chemie am Scripps Research Institute tätig zu werden. Nicolaou, der zahlreiche Auszeichnungen, darunter ein Guggenheim-Stipendium, einen Humboldt Senior American Scientist Award, den American Chemical Society Award for Creative Work in Synthetic Organic Chemistry und den Dr.-Paul-Janssen-Preis für Kreativität in der Organischen Synthese erhalten hat, ist Ehrendoktor der University of Pennsylvania, der University of London und der Universität Athen. Er beschäftigt sich mit der Entwicklung neuer Syntheseverfahren, dem Moleküldesign, der molekularen Erkennung und den biologischen Wirkungen von Molekülen. Er ist Autor von 350 Publikationen, 45 Patenten und zwei Büchern. Im Januar 1996 ist bei VCH das Lehrbuch „Classics in Total Syntheses. Targets, Strategies, Methods“ erschienen (Coautor: E. J. Sorensen).



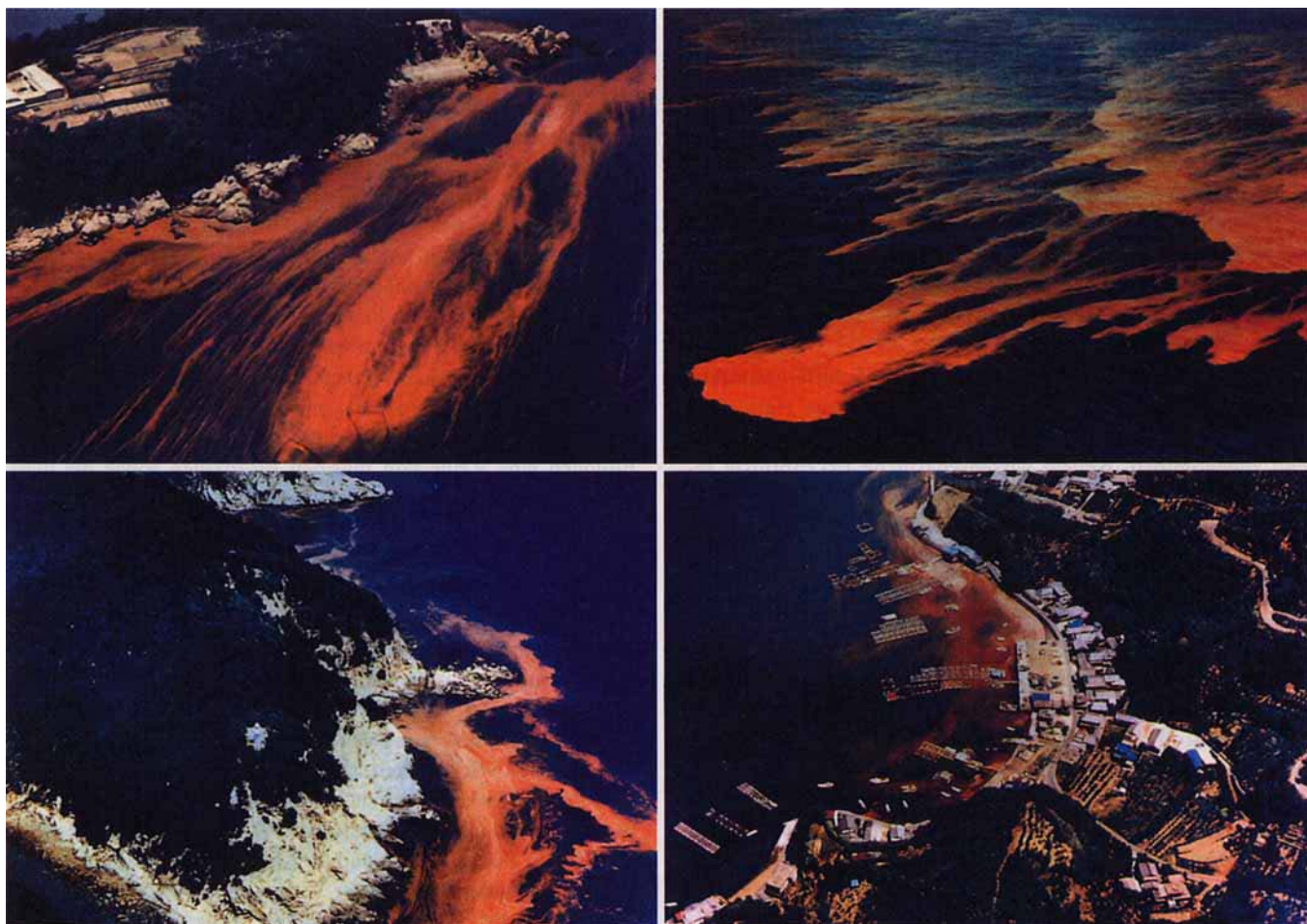


Abb. 2. Oben links: Rote Flut am 16. Juni 1974 nahe der Insel Otafu, Präfektur Okayama, Japan. Oben rechts: Am 6. Mai 1976 nähert sich eine rote Flut der Küste der Insel Oshima, Präfektur Tokushima, Japan. Unten links: Rote Flut am 8. Mai 1976 vor der Küste der Insel Matsushima, die zu den Ieshima-Inseln gehört (Präfektur Hyogo, Japan). Unten rechts: 18. August 1983, Massensterben von gefangenen Fischen infolge einer roten Flut in der Araihanatsu-Bucht, Japan.

gebracht hatte. Das Jahr 1972 war auch für die japanische Fischerei verhängnisvoll. Bei einer schweren roten Flut gingen im Seto-Binnenmeer gefangene Gelbschwanzfische mit einem geschätzten Wert von 500 Millionen US-\$ zugrunde.



Abb. 3. Tote Fische, die einer roten Flut vor der Küste Floridas zum Opfer gefallen sind.

Eines der bemerkenswertesten Ereignisse im Zusammenhang mit der roten Flut ist vielleicht die Geschichte der vierzehn Buckelwale, die 1987 an der Küste von Cape Cod^[3, 4], Massachusetts, unerwartet starben. Forscher führten die Todesursache der Wale später auf Saxitoxine zurück, wirkungsvolle Biotoxine, die von der Alge *Alexandrium tamarense* produziert werden und von Makrelen, der Hauptnahrungsquelle der Buckelwale, aufgenommen wurden. Etwa zur gleichen Zeit desselben Jahres gab es an zwei Stellen entlang der Küste von North Carolina Massenvergiftungen von Menschen durch Baden im Meer und den Verzehr von einheimischen Meeresfrüchten. Die Betroffenen klagten über Durchfall, Schwindel, Atemstörungen, Augenentzündung und andere Symptome, die alle auf eine neurotoxische Vergiftung hindeuteten. Schließlich trat im selben Jahr noch eine weitere Massenvergiftung in Kanada auf, bei der sich die Patienten über Übelkeit, Durchfall, Orientierungsverlust und Bauchkrämpfe beklagten. In einigen Fällen wurde sogar ein dauerhafter Verlust des Kurzzeitgedächtnisses beobachtet. Diese Vergiftungserscheinungen wurden auf den Verzehr von Muscheln zurückgeführt, die von der Prinz-Edward-Insel stammten und vermutlich mit einem Meerestoxin kontaminiert waren, das aus einer roten Flut einer *Pseudonitzschia*-Spezies stammte. Derselbe Algentyp war für einen 1991 nahe Monterey in Kalifornien aufgetretenen Vorfall verantwortlich, bei dem Hun-

derte kranker und toter Pelikane an den Stränden gefunden wurden.

Eine weitere verheerende rote Flut traf die Ostküste der Vereinigten Staaten zwischen 1987 und 1988 kurz nach dem Sterben der Buckelwale. Bei diesem Zwischenfall wurden 740 tote Delphine entlang der Atlantikküste zwischen New Jersey und Florida gefunden. Wissenschaftler konnten später nachweisen, daß die Delphine vermutlich Opfer einer weiteren Algenart, *Gymnodinium brevis*, waren, die die tödlichen Brevetoxine produziert. Derartige Zwischenfälle sind ein deutlicher Hinweis darauf, daß von Vergiftungen in der Nahrungskette eine große Gefahr für die Umwelt ausgeht.

Wegen der Umweltverschmutzung und der Schiffsverkehrspraktiken, die das Algenwachstum begünstigen, hat die Häufigkeit derartiger Meereskatastrophen in den letzten Jahren alarmierend zugenommen. Neuere wissenschaftliche Erkenntnisse sehen die Produktion dieser starken Biotoxine durch die Algen im Zusammenhang mit einer Art Verteidigungsmechanismus ähnlich dem gegenüber natürlichen Feinden. Doch können alternative Quellen für diese Toxine, z.B. Bakterien, die symbiotisch in oder auf diesen Algen leben, bisher nicht ausgeschlossen werden. Unabhängig von den Ursprüngen und Gründen für die Biogenese dieser Toxine sind sich die Wissenschaftler darüber einig, daß die Verschmutzung der Küstengewässer den notwendigen Nährstoff für diese Algen liefert, günstige Bedingungen für deren schnelle und häufige Vermehrung schafft und möglicherweise für die Zunahme dieser Ereignisse im Verlauf der letzten Jahrzehnte verantwortlich ist. Es ist bemerkenswert, daß beispielsweise in Tolo Harbor in Hongkong die Häufigkeit für das Auftreten roter Fluten zwischen 1976 und 1986 auf das Achtfache gestiegen ist, während die Bevölkerung und die Aktivitäten in dieser Küstenregion im gleichen Zeitraum auf das Sechsfache angewachsen sind. Ähnlich dramatische Auswirkungen sind in Japan festgestellt worden. Der unkontrollierte Transfer von kontaminiertem Meerwasser und Mikroorganismen durch Öltanker und sonstige Seeschiffe aus einer Region in eine andere könnte ebenfalls für das Auftreten neuer Algenkolonien in zuvor unberührten Gebieten verantwortlich sein. Untersuchungen haben gezeigt, daß bestimmte Bedingungen wie Temperatur (10–33 °C), Salzgehalt (27–37 ‰) und Sonnenlicht (Dauer und Intensität) wichtige Faktoren sind, die die Vermehrung der Algen begünstigen. Die Analyse von Satellitenaufnahmen von Küstenregionen Floridas und hydrographische Messungen zeigten darüber hinaus einen Zusammenhang zwischen roten Fluten und Strömungen^[8]. Noch interessanter sind die Entdeckungen über Nahrungsfaktoren. So erwiesen sich zum Beispiel hohe Konzentrationen an chelatisiertem Eisen, die vom Peace River in Florida ins Meer getragen werden, als äußerst kritisch hinsichtlich der Auslösung von Algenblüten und können als Frühindikatoren für das Auftreten roter Fluten bei Tampa, Florida, dienen. Man nimmt an, daß auch starke Regenfälle, die mit organischen Chelatbildnern angereichertes Erdreich ins Meer tragen, das Algenwachstum fördern. Auch das Pflanzenhormon Gibberellinsäure wird als Promotor roter Fluten diskutiert^[8].

Eine besondere Gefahr geht von der Art und Weise aus, wie sich diese Mikroorganismen plötzlich ausbreiten und in bestimmten Regionen ansiedeln. Einige dieser Spezies verkapseln sich in einer harten Schale, die man als Zyste bezeichnet, und treiben in einem Ruhezustand so lange im Meer, bis günstige

Bedingungen vorliegen, unter denen sie keimen und sich schnell vermehren, so daß es zu einem massenhaften Aufblühen kommt. Die roten Fluten und ähnliche Phänomene wie *Ciguatera* haben verheerende Auswirkungen auf das Meeresleben und die menschliche Gesundheit; die ökologischen und ökonomischen Schäden übersteigen jährlich mehrere Hundertmillionen Dollar. Es ist offensichtlich, daß diese einzelligen Meeresorganismen – ähnlich wie Viren und Bakterien – über die Nahrungskette die Möglichkeit haben, einige der größten und am weitesten entwickelten Geschöpfe dieses Planeten, einschließlich des Menschen, in Gefahr zu bringen.

Weil man die Gefahr und die Bedeutung der roten Flut erkannt hat, haben sich Wissenschaftler in den letzten Jahren zunehmend der Untersuchung und Kontrolle dieses Phänomens zugewandt. In enger Zusammenarbeit haben Chemiker und Biologen eine Reihe von marinen Biotoxinen sowie die diese Stoffe erzeugenden Phytoplankton-Spezies isoliert und identifiziert. Zu diesen Biotoxinen zählen Tetradoxin^[9] (Pufferfisch), Palytoxin^[10] (aus der Koralle *Palythoa toxica*), die Saxitoxine^[11] (aus *Alexandrium*), Domoinsäure^[12] (aus *Pseudonitzschia*), Ciguatoxin^[13] und Maitotoxin^[14], Ursache des *Ciguatera*-Phänomens (beide aus *Gambierdiscus toxicus*), und die Brevetoxine^[15] (aus *Gymnodinium breve*).

Brevetoxin B 1 wurde als erste Verbindung dieser Klasse beschrieben und ist wegen seiner komplexen Struktur und seiner biologischen Wirksamkeit möglicherweise das prominenteste Brevetoxin Biotoxin^[15]. Wie bereits oben erwähnt, wurde seine Isolierung und Charakterisierung 1981 beschrieben^[2]. Brevetoxin B ist für Fische tödlich und für Menschen äußerst gefährlich. Der schädigende Effekt dieser Verbindung entsteht durch Einwirkung auf die spannungsabhängigen Bereiche der Natriumkanäle, die sich in den Zellmembranen befinden^[5, 6]. Man geht davon aus, daß die Brevetoxine sowohl für das Massensterben von Fischen im Golf von Mexiko, an der Atlantikküste und in vielen anderen Meeresregionen der Welt als auch für viele durch den Verzehr von Meeresfrüchten ausgelöste Massenvergiftungen an Menschen verantwortlich sind. Zu den Symptomen bei Menschen zählen ein prickelndes Gefühl im Mund und an den Fingern, Störungen der Bewegungskoordination (Ataxie), Heiß/Kalt-Umkehr des Temperaturempfindens, Pupillenerweiterung (Mydriasis), Bradykardie, Durchfall und gelegentlich auch Atemprobleme. Vergiftungen mit derartigen Symptomen sind allgemein unter den Namen Muschelneurotoxinvergiftung (Neurotoxic Shellfish Poisoning, NSP), Muschelvergiftungen mit paralytischen Erscheinungen (Paralytic Shellfish Poisoning, PSB), Muschelvergiftung mit amnestischen Erscheinungen (Amnesic Shellfish Poisoning, ASP), Muschelvergiftung mit Diarrhoe (Diarrhetic Shellfish Poisoning, DSP) und Ciguatera-Fischvergiftung (Ciguatera Seafood Poisoning, CSP) bekannt^[3–6].

3. Totalsynthese

3.1. Planung der ersten Synthesestrategie

Wir kehren nun zu Brevetoxin B 1 zurück und zu den Schwierigkeiten, mit denen uns diese Verbindung als Ziel einer Totalsynthese konfrontierte. Wie beschlossen, wurde ein Forschungs-

vorhaben für die Totalsynthese von Brevetoxin B erarbeitet und am 24. Januar 1982 bei den National Institutes of Health (NIH) eingereicht. Danach begann das lange und bange Warten auf Antwort. In der Zwischenzeit tat die attraktive und herausfordernde Struktur des Moleküls gute Dienste, indem sie an der University of Pennsylvania, wo das Projekt seinen Anfang nahm, zwei junge und ehrgeizige Studenten, Chan-Kou (Jack) Hwang und Mark Duggan, anlockte, die in ihrer Unwissenheit und Naivität glaubten, die Totalsynthese innerhalb von drei Jahren in ihren Doktorarbeiten zum Abschluß bringen zu können. Obwohl ich ihren Optimismus nicht teilte, habe ich sie nicht entmutigt, und so sind sie im Sommer 1982 nach Abschluß ihrer Kurse mit großer Begeisterung und voller Ideen in das Projekt eingestiegen.

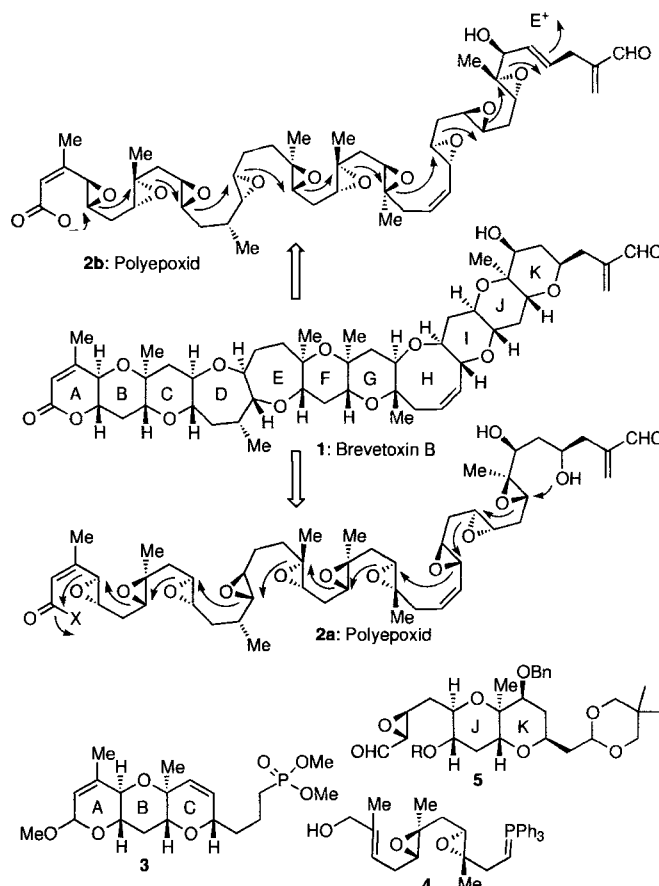
Kurz darauf traf der „rosa Umschlag“ (endgültiger Bescheid) von den NIH mit dem Urteil des Begutachtungsausschusses (der „Jury“) ein. Die unerwartete und höchst positive Bewertungszahl von 1.45 (auf einer Skala von 1 bis 5 mit 1 als bestem Wert) übte Zauberkräfte auf unsere Stimmung aus. Dieses Ergebnis war sehr viel besser als ich es mir in meinen kühnsten Träumen erhofft hatte, insbesondere angesichts der miserablen Bewertungen, an die ich mich bei den NIH schon gewöhnt hatte. Es war mir zunächst ein Rätsel, wie diese Beurteilung zustande gekommen war, bis ich mir die Liste der Gutachter genauer ansah. Zu diesen zählten Yoshito Kishi von der Harvard University, Stephen Hanessian von der University of Montreal und Larry Overman von der University of California, Irvine, alles meisterhafte Chemiker, deren Urteil mir viel bedeutete. Zwölf Jahre später, als wir „Ithaka“^[1] schließlich erreicht hatten, dachten wir natürlich auch an diese Pioniere; wir danken Ihnen für ihre Beiträge auf dem Gebiet der Totalsynthese, für die sie sich so sehr eingesetzt haben und deren Zukunft sie weiterhin prägen. Trotz der sehr ermutigenden Einleitung endete das Gutachten jedoch mit einer eher düsteren Einschätzung: „This is a clever approach to a novel, biologically interesting molecule, whose stereochemical complexities have been reduced to the synthesis of appropriate allylic alcohols, their epoxidation and the regioselective opening of these epoxides. The overall plan is remarkably convergent but it is high risk.“ Die Arbeit wurde nun dennoch ernsthaft in Angriff genommen, und die finanzielle Unterstützung begann am 1. Januar 1983.

Um die Geschichte chronologisch erzählen und verfolgen zu können, ist es sinnvoll, diesen ursprünglichen Plan, so fehlerhaft er auch war, kurz zu umschreiben. Die Betrachtung der Struktur von Brevetoxin B **1** führte unmittelbar zu der ersten aufregenden Erkenntnis, daß diese komplizierte Struktur aufgrund ihrer Regelmäßigkeit auf einfache Polyepoxidvorstufen zurückgeführt werden konnte (Schema 1). Ausgerüstet mit einer Startfunktion an einem Ende der Struktur und einer Stopfunktion am anderen Ende der Struktur konnten diese Polyepoxide grundsätzlich als mögliche Vorstufen zum Brevetoxin B **1** in Betracht gezogen werden. Der folgende wörtliche Auszug aus dem ursprünglichen Vorhaben von 1982 gibt präzise unsere Ideen und Bedenken zur damaligen Zeit hinsichtlich dieser Möglichkeit wieder:

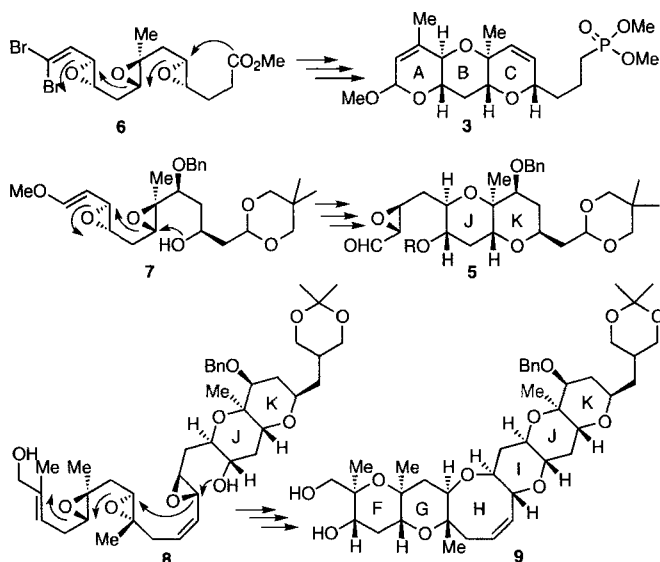
„In theory a ‘zip reaction’ as indicated by the arrows (Scheme 1) and accompanied by the expected inversions could lead to brevetoxin B (**1**) in a single step under ‘favorable conditions’. Synthetically, however, there are two serious problems with such an approach, at least with the present state of the art. The

first problem is the lack of regioselectivity (or ‘ringselectivity’) in the consecutive opening of these epoxides. Indeed, either under basic or acid conditions, some of these epoxides can safely be predicted to open in the undesired fashion giving rise to the wrong size rings. The second problem with this one-step approach is the difficulty in synthesizing stereoselectively such a polyepoxide precursor due to the absence of any ‘handles’ adjacent to the epoxide functionalities that may be used to direct epoxide formation and also the reactivity of the epoxide unit that may preclude long sequences involving polyepoxides. Thus, it is unlikely that such a ‘zip’, one-step generation of brevetoxin B will succeed in the laboratory under presently known chemical means.“

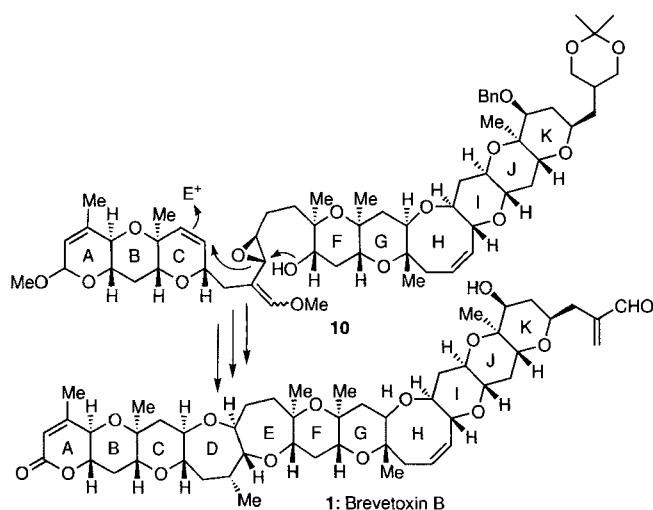
Da ich befürchtete, daß kein Doktorand („graduate student“) jemals das Wagnis einer derart riskanten, einstufigen Synthese eingehen würde (ganz zu schweigen von der Reaktion des NIH-Begutachtungsausschusses!), hatte ich noch eine realistischere Strategie für die Synthese von Brevetoxin B **1** erarbeitet und in den Antrag einfließen lassen. Dieser zweite Syntheseplan beruhte auf einer konvergenten Strategie über die Zwischenprodukte **3–5** (Schema 1). Die nach dem ursprünglichen Konzept vorgesehene Darstellung und Verwendung dieser Zwischenprodukte ist in den Schemata 2 und 3 wiedergegeben. Schlüssel zum Erfolg dieser Vorhaben waren die Forderungen, daß die baseninduzierte Öffnung der Hydroxyepoxide bevorzugt durch nucleophilen Angriff auf sekundäre statt auf tertiäre Kohlenstoffzentren und auf durch eine benachbarte Doppelbin-



Schema 1. Februar 1982. Antrag an die NIH: Oben: Plan zur Darstellung von Brevetoxin B **1** aus den Polyepoxiden **2a** und **2b** nach einem Reißverschlußprinzip; unten: die Retrosynthese von Brevetoxin B **1** ergab die Verbindungen **3–5**.



Schema 2. Februar 1982. Antrag an die NIH: Vorschläge zur Synthese der ABC-, JK- und FGHIJK-Ringsysteme auf der Grundlage von Polyepoxiden.

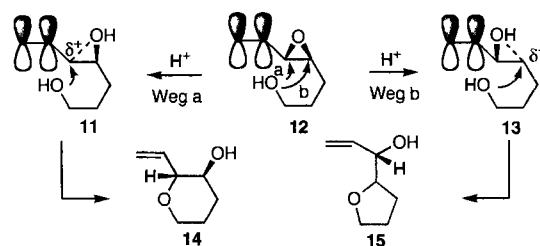


Schema 3. Februar 1982. Antrag an die NIH: Vorschlag für den Aufbau des DE-Ringsystems von Brevetoxin B I.

dung aktivierte Positionen erfolgen würde. Die letztgenannte Forderung, die mit einer Aktivierung der Kohlenstoffzentren durch Elektronendichte in der Nachbarschaft verbunden ist, wäre auch bei saurer Katalyse erfüllt. Diese Überlegungen mußten durch Modellstudien erforscht und überprüft werden, aber frühere Arbeiten ließen diese Untersuchungen erfolgversprechend erscheinen.

3.2. Das Tetrahydropyran-Problem

Gemäß unserem ursprünglichen Syntheseplan bestand die erste Aufgabe des Brevetoxin-Projekts darin, Methoden für den regioselektiven und stereospezifischen Aufbau der Tetrahydropyransysteme im Zielmolekül zu entwickeln. Die Ergebnisse diesbezüglicher Modelluntersuchungen waren bemerkenswert erfolgreich und beruhten – wie Schema 4 zeigt – auf einfachen chemischen Prinzipien und Umwandlungen. Der grundlegende



Schema 4. Die grundlegende Idee für einen regio- und stereospezifischen Ring-schluß zu Tetrahydropyranen. Das entstehende elektronenarme Orbital wird durch Konjugation mit einem π -Orbital in der gleichen Ebene stabilisiert. Weg a: 6-endo-Ringschluß; Weg b: 5-exo-Ringschluß.

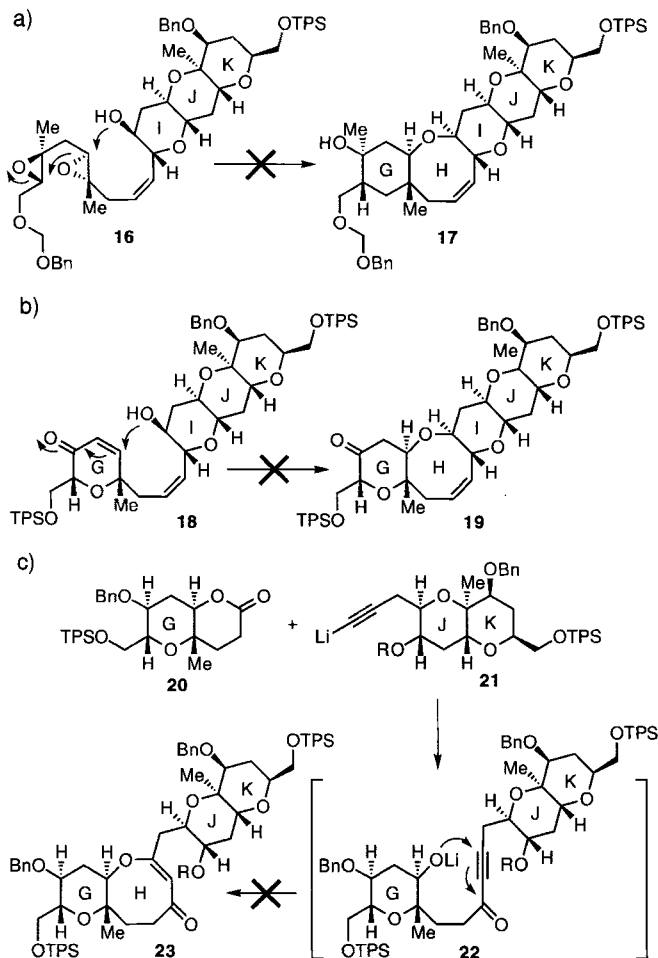
Gedanke bestand darin, die positive Ladung mit Hilfe der p-Orbitale einer benachbarten Doppelbindung an ein bestimmtes Kohlenstoffatom zu lenken und auf diese Weise die Bildung des gewünschten sechsgliedrigen Rings zu begünstigen. Die Kombination dieser neuen Chemie^[16] mit der kurz zuvor entdeckten asymmetrischen Sharpless-Epoxidierung^[17] ermöglichte einen schnellen Zugang zu den für die Brevetoxin-Synthese benötigten polycyclischen Bausteinen. Auf diese Weise ging das Projekt voran, und wir konnten uns bereits nach relativ kurzer Zeit dem nächsten Problem zuwenden.

3.3. Das Oxocen-Problem

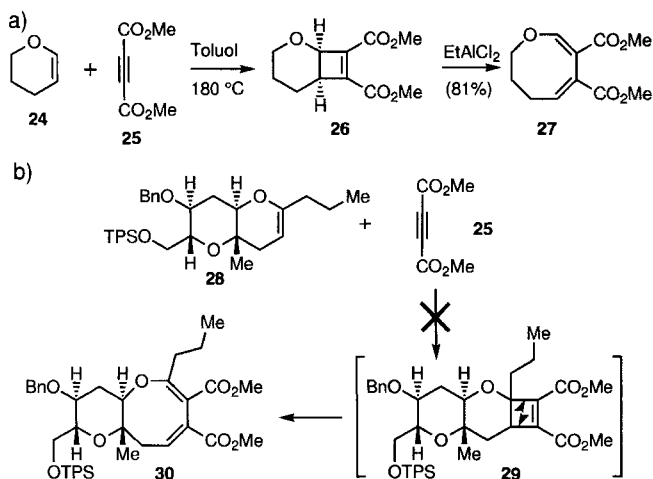
Während die Kupplungsreaktionen der Tetrahydropyran-Bausteine gut vorangingen, machte der Oxocenring seinem Ruf als berüchtigtes, schwer zugängliches System alle Ehre und wurde damit zu einem größeren Hindernis. Obwohl wir uns hinsichtlich des Aufbaus mittlerer Ringe keine Illusionen machten, waren die ersten Mißerfolge dennoch frustrierend. Zunächst schlug die geplante, in Schema 5a dargestellte Hydroxy-diepoxyd-Öffnungskaskade fehl. Dann kam die Enttäuschung über das Mißlingen der in Schema 5b gezeigten intramolekularen Michael-Addition. Schließlich veranlaßte uns ein im rechten Augenblick erschienener Artikel von Schreiber et al.^[18] die in Schema 5c beschriebene Ringerweiterung zu versuchen, doch auch dieser Weg blieb ohne Erfolg.

Nachdem wir noch einige andere, konventionelle Wege zum Oxocenring ausprobiert hatten und alle gescheitert waren, beschlossen wir, unseren Plan zu überdenken, denn es war klar erkennbar, daß uns die starke Spannung im Oxocenbereich des Moleküls keinen einfachen Zugang gestatten würde. Eine neue Methode zum Aufbau achtegliedriger cyclischer Ether durch aufeinanderfolgende [2 + 2]-Cycloaddition und Cyclobuten-Ringöffnung konnte – wie Schema 6a zeigt – erfolgreich an einem Modellsystem getestet werden^[19]. Mit einem realistischeren System funktionierte diese neu entwickelte Umsetzung – vermutlich aus sterischen Gründen – hingegen nicht (Schema 6b), so daß sich unsere anfängliche Begeisterung schnell legte, uns aber zu neuen Überlegungen veranlaßte, die diesmal in eine völlig andere Richtung gingen.

Bei dem neuen Konzept sollte eine hochreaktive, möglicherweise polare Spezies verwendet werden, um die mit dem Angriff auf das angestrebte Oxocen-Ringsystem des Brevetoxins B verbundenen Spannungs- und Entropiebarrieren zu überwinden. Es war offensichtlich, daß trotz des begünstigenden Effekts der

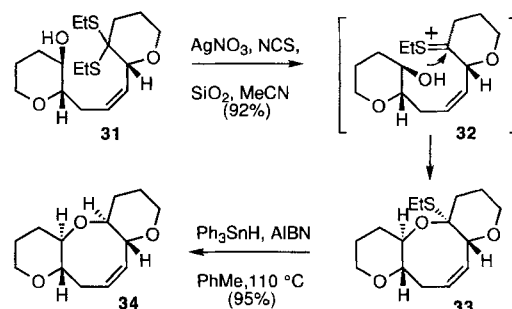


Schema 5. Erfolgreiche Versuche zur Synthese des Oxocenrings von Brevetoxin B 1: a) durch Polyepoxid-Öffnung, b) durch konjugierte Addition, c) durch Ringerweiterung nach Schreiber et al. [18].



Schema 6. Darstellung von Oxocenen durch [2 + 2]-Cycloaddition/Cyclobuten-Ringöffnung. a) erfolgreiche Modelluntersuchung; b) erfolgreicher Versuch mit Substraten, die Brevetoxin B 1 ähneln.

(Z)-Doppelbindung in der den Ring bildenden Kohlenstoffkette noch eine erhebliche Triebkraft erforderlich war, um den Ringschluß herbeizuführen. Ein Hydroxydithioetal wurde als mögliche Ausgangssubstanz für eine Hydroxysulfonium-Spezies gewählt (zum Beispiel 32, Schema 7), von der zu erwarten war,



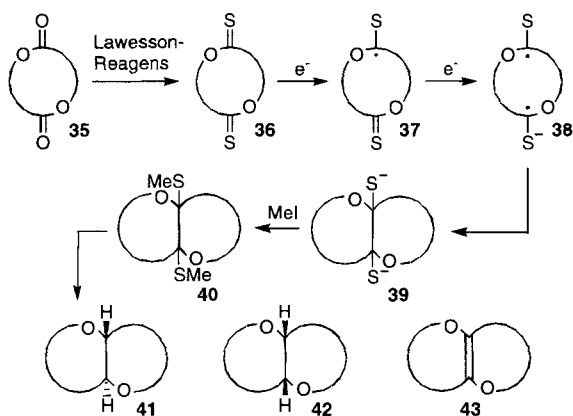
Schema 7. Hydroxydithioetal-Strategie zur Synthese von Oxocensystemen.

daß sie in einer schnellen intramolekularen Reaktion zum Oxocen-Ringsystem führen könnte. Die dabei entstehende Ethylthiofunktion sollte sich auf einfache Weise vom Produkt (33, Schema 7) abspalten und durch ein von der gewünschten Seite eintretendes Wasserstoffatom ersetzen lassen. Diese Annahmen erwiesen sich erfreulicherweise als richtig, und die Doktoranden Mark Duggan und Jack Hwang brachten die geplanten Experimente mit gewohnter Geschwindigkeit und Präzision voran (Schema 7). Diese Methode erwies sich als bemerkenswert effizient und allgemein anwendbar^[20] und ist zweifellos ein aussichtsreicher Kandidat für den Titel „beste Reaktion der Brevetoxin-Odyssee“, da sie für den Ausgang des Unternehmens eine entscheidende Rolle spielte.

3.4. Das Bis(oxepan)-Problem

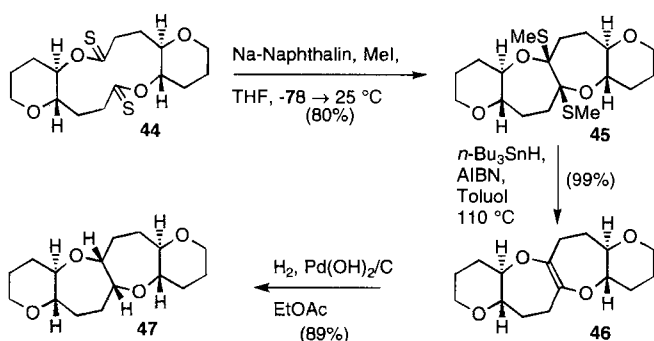
Nachdem wir über leistungsfähige Methoden zum Aufbau sechs- und achtgliedriger cyclischer Ether verfügten, wendeten wir unsere Aufmerksamkeit dem dritten und letzten Problem, dem anellierten Bis(oxepan)-Ringsystem von Brevetoxin B 1, zu. Obwohl auf der Grundlage von Modelluntersuchungen das Hydroxyepoxid- und das Hydroxydithioetal-Verfahren für diese Aufgabe recht vielversprechend erschienen, war die Aussicht, noch ein weiteres Verfahren zur Synthese mittlerer Heterocyclen zu entwickeln, zu verlockend. Deshalb stellten wir einen endgültigen Vorstoß auf das Zielmolekül mit dem uns zur Verfügung stehenden Methodenarsenal zurück, um statt dessen eine weitere wichtige Idee zur Herstellung bicyclischer Verbindungen zu untersuchen. Wir entwickelten das Konzept, Bicyclen durch die Überbrückung (oder „Abschnürung“) von Makrocyclen darzustellen (Schema 8).

Besonders reizvoll erschien uns die Idee, als mögliche Vorstufen die leicht zugänglichen Makrolactone zu verwenden und diese mit radikalischen Kupplungsreaktionen in bicyclische Verbindungen zu überführen. Leider erwiesen sich solche Kupplungsreaktionen jedoch – wegen der durch die negative Ladung an den erzeugten Alkoxid-Spezies induzierten Ringöffnungen – als ungeeignet für die Darstellung der gewünschten Bicyclen. Rückblickend war dieser Mißerfolg angesichts der Ringspannung der erzeugten cyclischen Strukturen und der relativ geringen Nucleophilie von Sauerstoff gegenüber Abfangreagentien, die einen derartigen Abbau hätten verhindern können, nicht überraschend. Als wir über diese Schwierigkeiten nachdachten, kam uns sofort der Gedanke, Sauerstoff durch Schwefel zu ersetzen. Das relativ niedrige Reduktionspotential der C=S-



Schema 8. Konzept zur Darstellung von Bicyclen durch Überbrückung von Makrocyclen.

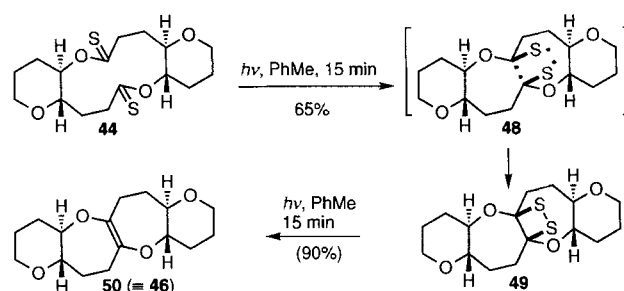
Gruppe, die Fähigkeit des Schwefels, eine negative Ladung zu stabilisieren, seine hohe Nucleophilie und die vielfältigen Möglichkeiten der Schwefelchemie für weitere Umsetzungen sprachen für Makrodi(thiolactone) wie **36** als ideale Vorstufen für die geplante Überbrückungsreaktion (Schema 8). Von dieser neuen, naheliegenden Idee überzeugt, machten sich Jack und Mark an die Arbeit, die geplanten Reaktionsfolgen in die Tat umzusetzen. Es dauerte nicht lange, bis die ersten Ergebnisse zur Überbrückung von Makrocyclen zu Bicyclen zur Verfügung standen (Schema 9)^[21]. Als wir erkannten, welch eine Goldgru-



Schema 9. Überbrückung von Makrocyclen zu Bicyclen: erste erfolgreiche Versuche mit Makrodi(thiolactonen).

be wir entdeckt hatten, gingen wir sofort daran, die Anwendungsbreite dieser neuen Reaktion auszuloten und die Chemie ihrer Produkte zu erforschen (Schema 9). Darüber hinaus wurde eine photoinduzierte Variante der Überbrückungsreaktion entwickelt, die zum ersten, ausgesucht schönen und kristallinen 1,2-Dithietan führte (Schema 10)^[22]. Die Kristalle waren so wunderbar (Abb. 4), daß ich sie mit nach Hause nahm, um sie meiner Frau Georgette und meiner Tochter Colette zu zeigen. Deren spontane Reaktion war: „Sie sehen aus wie Edelsteine, wie Topas; können wir sie nicht zu Schmuck verarbeiten?“ „Dazu sind sie zu zerbrechlich“, erklärte ich ihnen, „aber vielen Dank für die Idee.“ Dem ersten stabilen 1,2-Dithietan gaben wir daraufhin den Namen Dithiatopazin.

Wir werden später noch einmal auf die weitere Erforschung der Di(thiolacton)-Chemie zurückkommen. Zunächst wollen wir uns aber der Anwendung dieser leistungsfähigen Reaktion

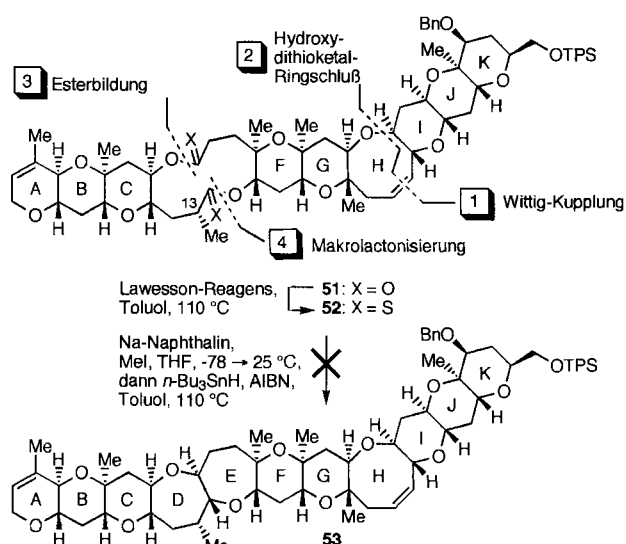


Schema 10. Photoinduzierte Überbrückung von Makrodi(thiolactonen) über Dithiatopazin **49**, das erste stabile 1,2-Dithietan.



Abb. 4. Kristalle von Dithiatopazin **49**.

auf unser eigentliches Problem widmen, das vollständige Kohlenstoffgerüst von Brevetoxin B **1** aufzubauen. Die neu entdeckte Überbrückungsreaktion sollte für die letzte C-C-Verknüpfung verwendet werden, die das Bis(oxepan)-System liefert (**52** → **53**, Schema 11). Die Darstellung der benötigten Vorstufe **51** verlief – wie in Schema 11 dargestellt – glatt und zügig. Die Tetrahydropyran-Einheiten enthaltenden Bausteine wurden durch Hydroxyepoxid-Ringschluß und damit verwandte Reaktionen aufgebaut und gemäß der in Struktur **51** angedeuteten Reaktionssequenz über die Stufen [1] → [2] → [3] → [4] weiter umgesetzt. Die durch den raschen und effizienten Zugang zu **51** erzeugte Euphorie wurde allerdings – wie wir sehen werden – durch den hartnäckigen Widerstand der Verbindung schon bald wieder zunichte gemacht.

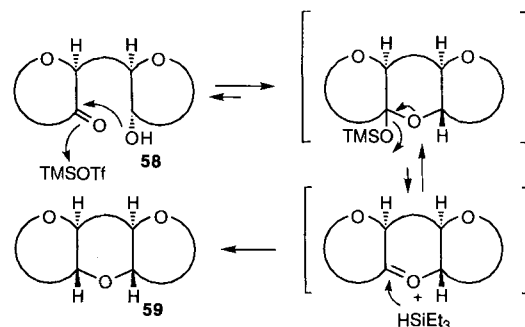


Schema 11. Die Anwendung der Überbrückung von Makrodi(thiolactonen) bei der Brevetoxin-Synthese schlägt fehl.

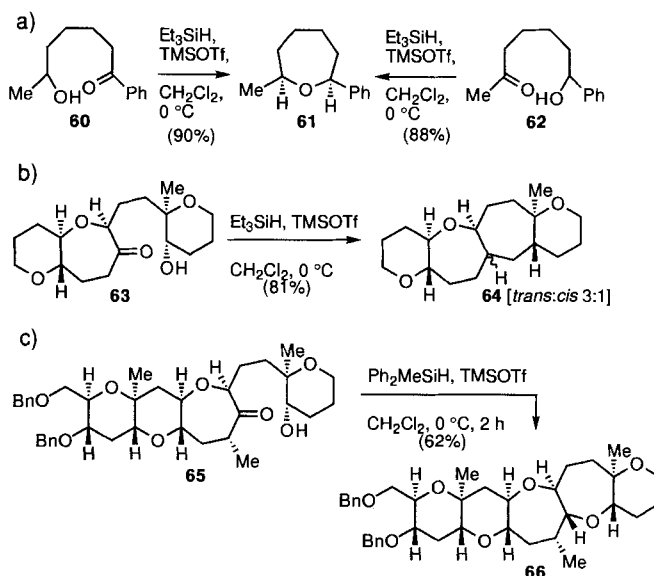
Zunächst war es die miserable Ausbeute bei der Umsetzung des Dilactons zum entsprechenden Di(thiolacton) unter Verwendung des Lawesson-Reagens (**51** → **52**, Schema 11), die unser Betreiben zum Stillstand brachte. Einige andere, dem Lawesson-Reagens ähnelnde Reagentien führten ebenso wenig zum Ziel, und es konnten keine Reaktionsbedingungen gefunden werden, um genügend Substanz über diese schwierige Stufe zu bringen. Die mit den auf diese Weise erhaltenen spärlichen Mengen an Di(thiolacton) verursachte Überbrückungsreaktion erwies sich als ebenso problematisch und ergab nur geringe Ausbeuten an Produktgemischen. In beiden Fällen war das Versagen eindeutig der C-13-Methylgruppe neben einem der Reaktionszentren anzulasten. Diese so unschuldig aussehende C-13-Methylgruppe war perfekt positioniert, um durch die von ihr ausgehende sterische Hinderung unseren Vormarsch zu stoppen, und mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit für diesen Fehlschlag verantwortlich. Wir waren überzeugt, daß wir schon kurze Zeit später zum Brevetoxin B I gelangt wären, hätte es diese C-13-Methylgruppe nicht gegeben. Aber da diese Methylgruppe nun einmal da war, beschlossen wir, uns der Herausforderung zu stellen, statt – wie einige vorschlugen – den einfacheren Weg zum 13-Norbrevetoxin B einzuschlagen. Wir hofften auf die Entdeckung neuer Reaktionen, die die Bearbeitung einer solchen Aufgabe mit sich bringen würde. Wir waren nicht enttäuscht, denn – wie wir sehen werden – hatten wir auf dem Weg zum wahren „Ithaka“ noch so manches Abenteuer vor uns. Als erstes planten, synthetisierten und untersuchten wir eine Reihe von Reagentien, die dem Lawesson-Reagens ähneln, mit der Absicht, die sterische Hinderung an der betroffenen Carbonylgruppe zu überwinden^[24]. Trotz der Neuartigkeit dieser Reagentien und ihrer Tauglichkeit an Modellsystemen konnte die C-13-Methylgruppe nicht bezwungen werden, und auf dem Weg der Überbrückungsreaktion kamen wir nicht weiter voran.

Nach dem Scheitern des Versuchs, die letzte noch nötige C-C-Bindung des Brevetoxin-B-Gerüsts durch Überbrückung des zwölfgliedrigen Makrocyclus zu knüpfen, entschieden wir uns für eine stufenweise Darstellung der beiden Oxepanringe, eine Entscheidung, durch die die Synthese – unserer Ansicht nach – einiges an Eleganz einbüßte. Anstelle des Versuchs, bekannte Reaktionen für diese Aufgabe einzusetzen, machten wir uns wiederum an die Arbeit, neue Syntheseverfahren zur Darstellung von Oxepanen zu entwickeln. In Schema 12 ist ein neuer Weg zu Oxepanen aus Di(thioestern) – photoinduzierte Radi-

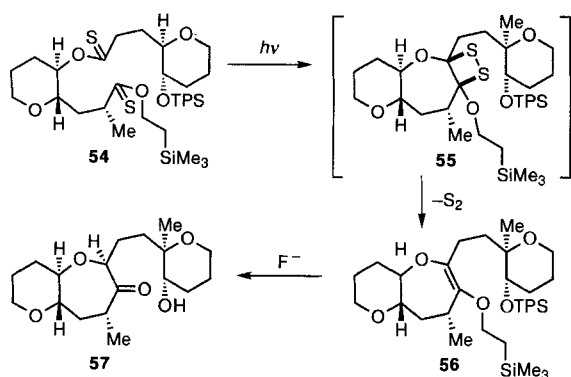
kalkupplung, Schwefelabspaltung und selektive Enoether-Hydrolyse – zusammengefaßt^[23, 25]. In unserem speziellen Fall benötigten wir jedoch noch eine zweite Oxepansynthese, die direkt im Anschluß an die Bildung des ersten Oxepanrings ablaufen sollte, damit wir zum gewünschten Bis(oxepan)-System gelangen. Eine Strategie wurde – zugeschnitten auf das Brevetoxin-B-Gerüst – entwickelt (Schema 13), und im Labor rasch an einfachen Modellsystemen geprüft (Schema 14 a)^[23, 26]. Obwohl sich



Schema 13. Allgemeine Strategie zur Bis(oxepan)-Bildung durch TMSOTf-induzierte Cyclisierung von Hydroxyketonen.

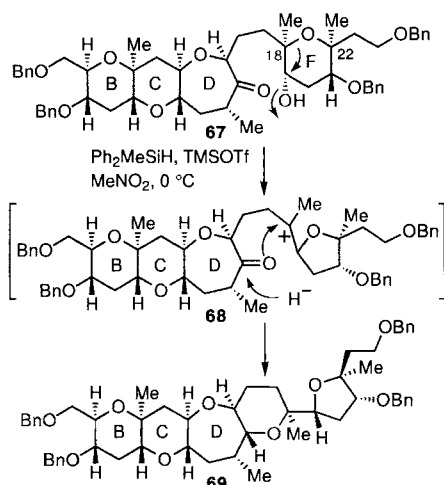


Schema 14. TMSOTf-induzierte Hydroxyketon-Cyclisierungen zum Aufbau von Oxepanen und Bis(oxepanen).



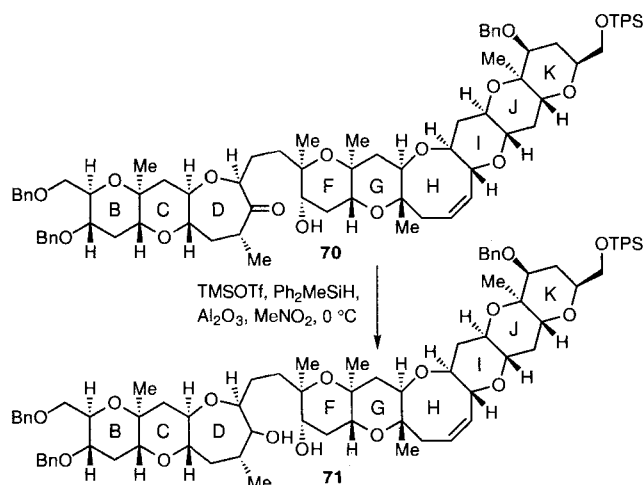
Schema 12. Überbrückung von Di(thioestern) zum Aufbau von Oxepansystemen.

diese vorab geprüfte Methode erfolgreich auf eine Reihe komplexerer Systeme anwenden ließ (Schema 14 b und 14 c), erwiesen sich unsere Bemühungen beim Übergang zum realen System wiederum als vergeblich^[23, 26]. Die erste bittere Überraschung erlebten wir, als wir das Hydroxyketon **67**, ein fortgeschrittenes Zwischenprodukt der Brevetoxin-B-Synthese, den Reaktionsbedingungen für den Ringschluß aussetzten. Wie wir bald feststellten (und durch eine Röntgenstrukturanalyse bestätigt fanden), war nicht das erwartete Bis(oxepan)-System gebildet worden, statt dessen war mit dem reduktiven Ringschluß unter Beteiligung der Carbonylgruppe eine drastische Umlagerung zu einem Carbenium-Ion erfolgt (Schema 15)^[23]. Wieder konnten unsere Probleme auf Methylgruppen zurückgeführt werden,



Schema 15. Hydroxyketon-Cyclisierungen: die Anwendung auf weiter fortgeschrittene Brevetoxin-Zwischenprodukte schlägt fehl.

und zwar auf die C-18- und C-22-Methylgruppe (gemäß Bezifferung in Brevetoxin B 1), die durch ihre ungünstige Ausrichtung zueinander (1,3-diaxiale Wechselwirkungen) den Zusammenbruch des sechsgliedrigen Rings, an den sie gebunden waren, begünstigten; dadurch entstand zunächst ein gut stabilisiertes tertiäres Carbokation, das schließlich unter reduktiver Cyclisierung zu **69** reagierte. Dies war zwar eine neuartige Ringverengung, für die wir aber auf unserer abenteuerlichen Reise zu Brevetoxin B 1 keine Verwendung hatten. Es wurde dann noch ein zweiter, ehrgeizigerer Zugang, der auf der reduktiven Hydroxyketon-Cyclisierung beruhte, entwickelt und getestet (Schema 16)^[23]. Doch wieder entwischte uns das schwer zu fas-

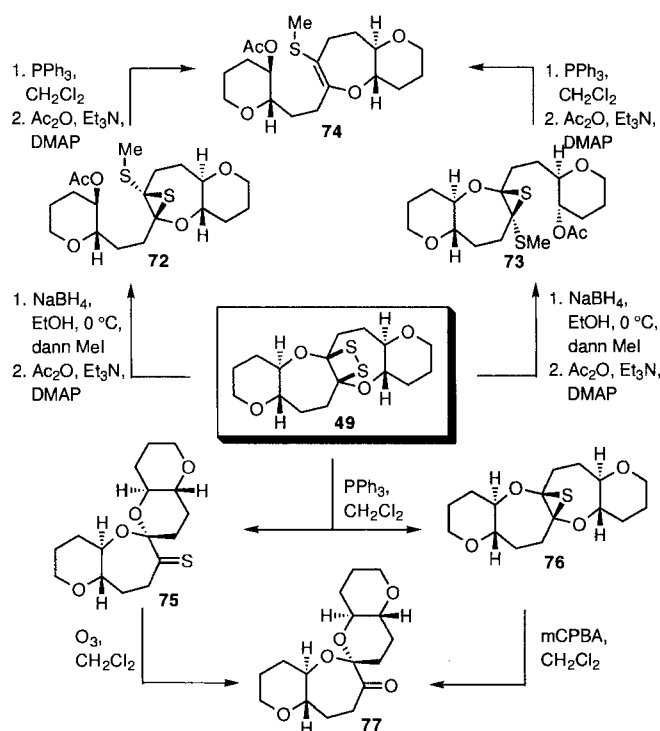


Schema 16. Versuche, den E-Ring durch reduktive Hydroxyketon-Cyclisierung zu schließen, schlagen fehl.

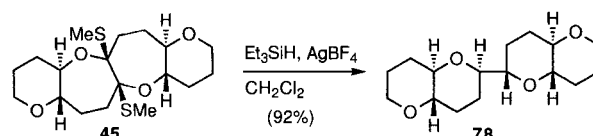
sende Brevetoxin-B-Kohlenstoffgerüst, von dem uns nur eine einzige C-O-Verknüpfung trennte, und ließ uns – über unsere Mißerfolge grübelnd – mit einem Dihydroxy-Nebenprodukt zurück. Weitere Vorstöße in dieser Richtung waren von weiteren Fehlschlägen begleitet, und der Plan, mit dieser Strategie zum Bis(oxepan)-System zu gelangen, wurde aufgegeben – aus der Traum! Vom ersten und zweiten Bis(oxepan)-Feldzug blieb als

magere Beute einzig und allein die neue Chemie zurück. Wenn man die Vielfalt der von uns entwickelten Reaktionen betrachtet, war dies auf lange Sicht gesehen doch eine ganze Menge.

In der Zwischenzeit verbrachten einige Mitglieder der Gruppe viel Zeit damit, die neuartige Chemie der Dithiatopazine **49** (Schema 10) zu erforschen und neue Syntheseverfahren basierend auf den Eigenschaften der Thiolacton-Funktionalität zu entwickeln. Es ist lehrreich, diese Chemie hier kurz zu präsentieren, um die Aufmerksamkeit auf einen wichtigen Aspekt von Totalsynthesen zu lenken: die Nutzung der Möglichkeiten, die sich bei der Bearbeitung von Problemen im Laufe der Synthese häufig ergeben, zur Entdeckung, Erforschung und Entwicklung „neuer Chemie“. Die in den Schemata 17–19 gezeigten Reak-

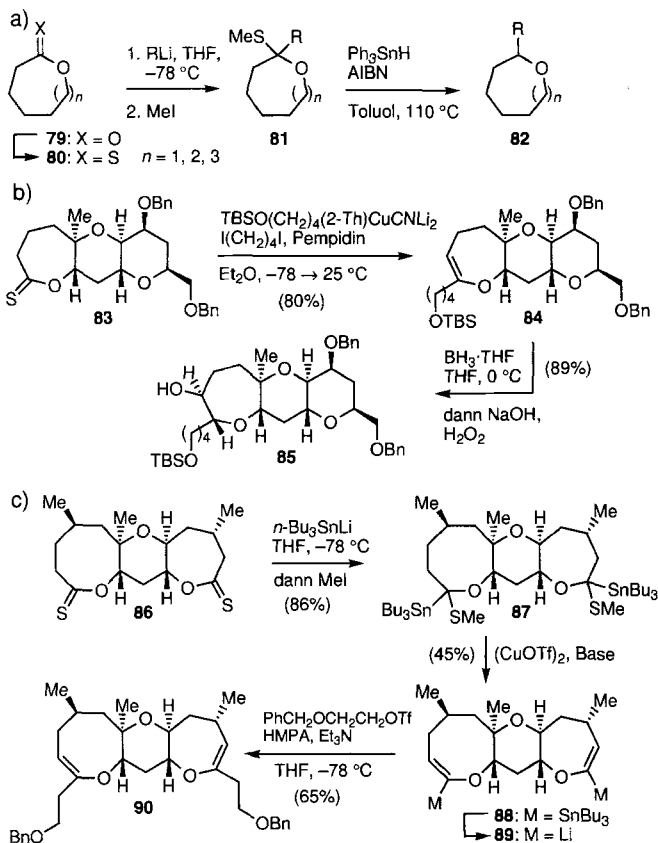


Schema 17. Neuartige Chemie mit Dithiatopazin **49**.



Schema 18. Neuartige Gerüstumlagerung polycyclischer Ether, die sich bei der Synthese von Maitotoxin als nützlich erweisen könnte.

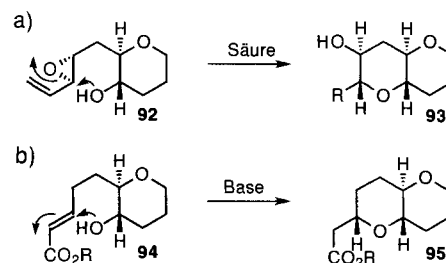
tionen stehen stellvertretend für die Vielzahl der in dieser Phase des Vorhabens entwickelten und entdeckten Chemie. So sind wir auf mehrere unerwartete und neuartige Gerüstumlagerungen und Ringsysteme gestoßen (Schema 17 und 18)^[22] und haben neue Methoden für die Darstellung cyclischer Ether erarbeitet (Schema 19)^[27, 28]. Obwohl wir diese „Güter und Edelsteine in fremden Ländern“ gesammelt haben, konnte uns dies nicht völlig befriedigen, denn in unseren Gedanken gab es immer noch „Ithaka“ und die Suche nach einem Weg dorthin.



Schema 19. Nucleophile Additionen an Thiolactone: a) zur Darstellung cyclischer Ether; b) zur Darstellung cyclischer Ether mittlerer Ringgröße (Anwendung zur Synthese von Hemibrevetoxin B siehe Lit. [30]); c) zur bidirektionalen Darstellung von cyclischen Ethern mittlerer Ringgröße (Anwendung zur Synthese von Brevetoxin A siehe Lit. [28]).

war ein guter Anlaß, um ein neues Brevetoxin-Team zusammenzustellen und zu trainieren. 1992 hatten wir die erste Totalsynthese von Hemibrevetoxin B **91** abgeschlossen^[30]. Das wichtigste dabei war, daß wir nun wieder moralisch aufgerüstet waren und einige neue Strategien erprobt hatten, um den letzten Ansturm auf Brevetoxin B **1** wagen zu können.

Die neue Synthesestrategie für die Totalsynthese von Brevetoxin B **1** war darauf zugeschnitten, die Vorteile der in Schema 20 gezeigten regio- und stereospezifischen Reaktionen^[31, 32] zum Aufbau des Tetrahydropyran-Ringsystems zu

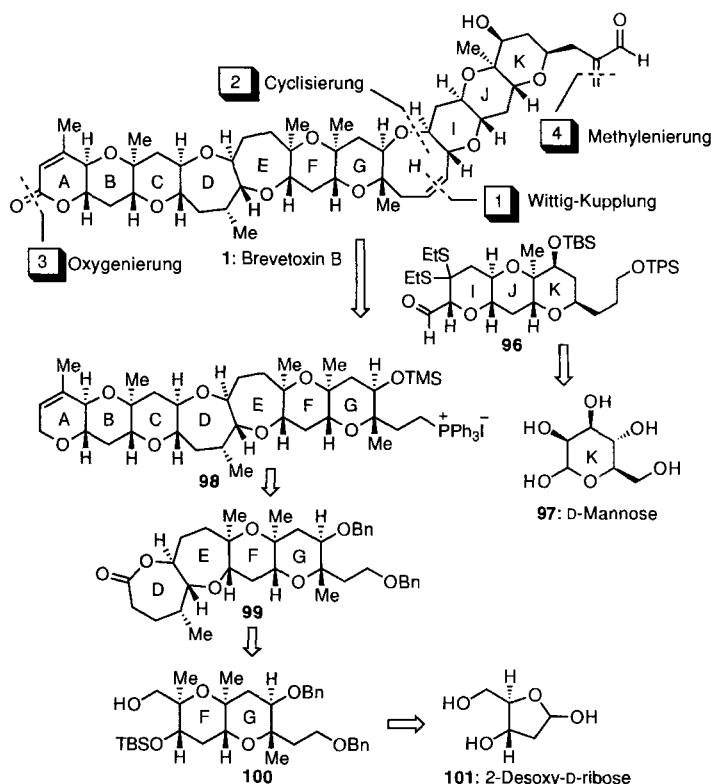
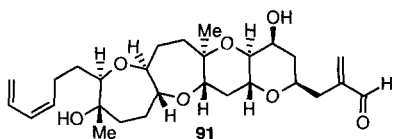


Schema 20. Zentral wichtige Synthesemethoden für den regio- und stereospezifischen Ringschluß der Tetrahydropyran-Systeme von Brevetoxin B **1**.

nutzen, und basierte auf der in Schema 21 präsentierten Retrosynthese. Dieser konvergente Syntheseweg stützte sich auf die Hydroxydithioketal-Cyclisierung als „Anker-Reaktion“, über die in den letzten Stufen der Reaktionssequenz der Oxocenering gebildet und das Brevetoxin-B-Gerüst fertiggestellt werden soll-

3.5. Der Umzug an die Westküste und die Planung einer neuen Synthesestrategie

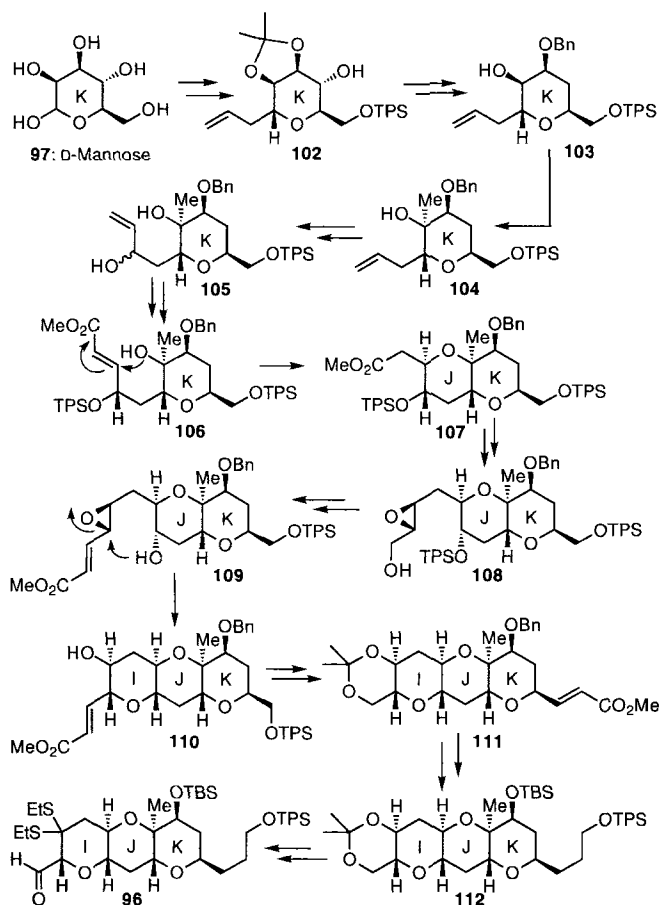
Die hartnäckig durchkreuzten Versuche, die letzten Bindungen im Bis(oxepan)-Bereich von Brevetoxin B **1** zu knüpfen, ließen uns nach neuen Ideen Ausschau halten und führten dazu, einen weniger konvergenten Zugang zum ABCDE-Gerüst in Betracht zu ziehen. Dies war etwa Mitte 1989, und der Arbeitskreis bereitete sich auf den Umzug von Philadelphia nach La Jolla in der Nähe von San Diego vor, wo uns am Scripps Research Institute und an der University of California, San Diego, neue Labors erwarteten. Die Rückschläge, die wir kurz zuvor in einem Projekt erfahren hatten, der Umzug nach Kalifornien und die neuen, aufregenden Projekte, die sich in der Gruppe abzeichneten, führten zu einem vorübergehenden Waffenstillstand, und für eine Weile wurden keine größeren Angriffe auf Brevetoxin B **1** unternommen. Etwa zur selben Zeit veröffentlichten Shimizu et al. die Struktur von Hemibrevetoxin B **91**, der tetracyclischen „kleinen Schwester“ von Brevetoxin B **1**^[29]. Diese erheblich weniger komplexe Zielverbindung



Schema 21. Ein neuer Ansatz: strategische Bindungsbrüche und Retrosynthese von Brevetoxin B **1**.

te. Der Aldehyd **96** (IJK-Segment) und das Phosphoniumsalz **98** (ABCDEFGG-Fragment) wurden als fortgeschrittene Zwischenprodukte ausgewählt. Während sich der IJK-Baustein **96** von D-Mannose **97** ableiten sollte, wurde das ABCDEFGG-Ringsystem **98** über die Schlüsselverbindungen **99** (DEFG-System) und **100** (FG-System) auf 2-Desoxy-D-ribose **101** zurückgeführt.

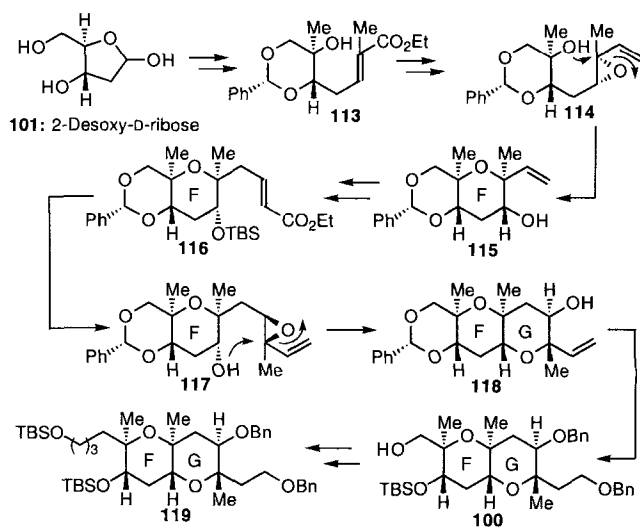
Der Aufbau des IJK-Aldehyds gelang glatt über die Sequenz K → JK → IJK (Schema 22)^[33]. Auch die Synthese des DEFG-Lactons **99** verlief geradlinig, indem die einzelnen Ringe nach-



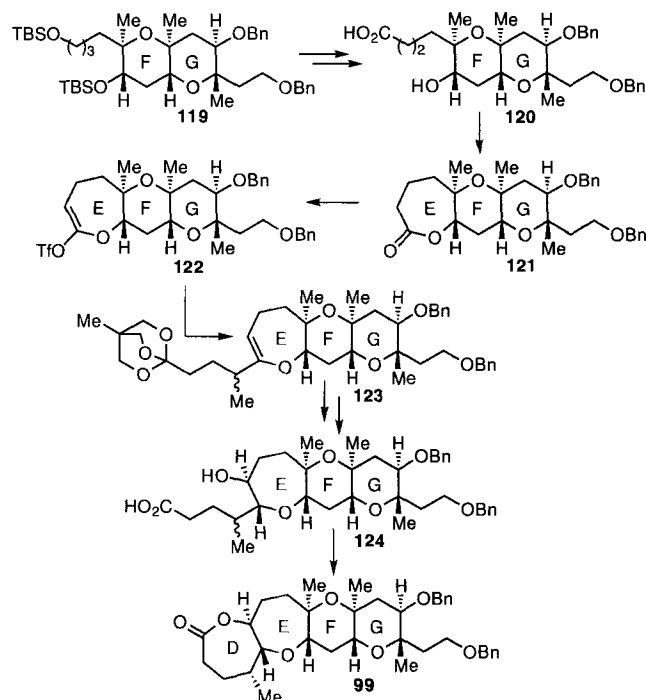
Schema 22. Synthese des IJK-Ringgerüsts aus D-Mannose.

einander in der Reihenfolge F → FG → EFG → DEFG zusammengefügt wurden (Schema 23^[34] und 24^[35, 36]). Diese direkten Synthesewege, so einfach sie auf dem ersten Blick auch erscheinen mögen, wurden wohl überlegt aus den Trümmern unserer früheren Schlachten im Hinblick auf ein Optimum an Konvergenz ausgewählt und stellten ihre Leistungsfähigkeit unter Beweis.

Trotz der Verdienste unseres schrittweisen Synthesewegs wollten wir den Gedanken an hohe Konvergenz nicht aufgeben und wagten uns ein weiteres Mal in gefährliche Gewässer, indem wir beim Aufbau der nächsten beiden Ringe zum BCDEFG-System eine Abkürzung nahmen. Unser erster Versuch, zu diesem System zu gelangen, war also unter diesem Aspekt formuliert und ist in Schema 25 wiedergegeben. Ring B sollte als Aldehyd **125** an ein geeignetes Derivat des DEFG-Ringsystems ge-

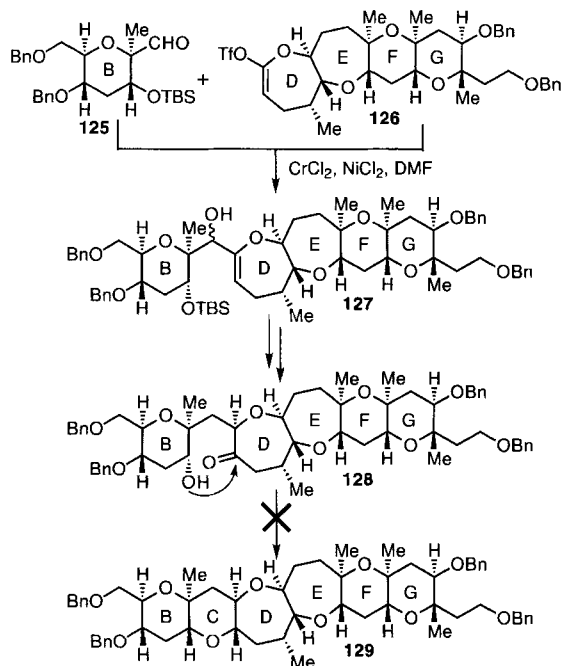


Schema 23. Synthese des FG-Ringgerüsts ausgehend von 2-Desoxy-D-ribose.



Schema 24. Synthese des DEFG-Ringgerüsts.

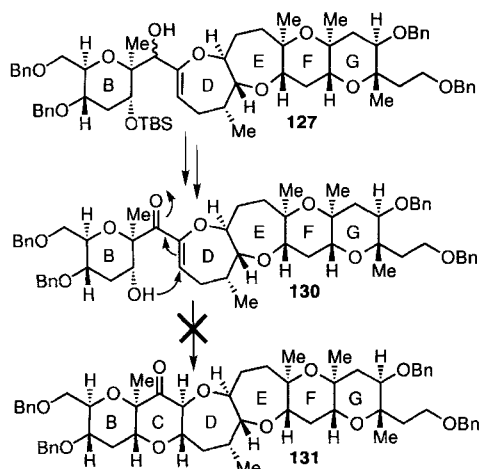
kuppelt und das Kupplungsprodukt sollte dann weiter bearbeitet werden, um den Ringschluß und den Aufbau des C-Rings vorzubereiten. Die erste Aufgabe bestand darin, Wege für die Kupplung des Aldehyds **125** an das Lacton **99** (Schema 24) zu finden. Eine Literaturrecherche ergab, daß von Ketonen abgeleitete Enoltriflate Cr/Ni-induzierte Kupplungen mit Aldehyden eingehen^[37], ein ermutigender Befund für unsere Pläne. Diese Kupplungsreaktion auf von Lactonen abgeleitete Trifluormethylsulfonylketenacetale auszuweiten, war sicherlich ein sinnvolles Vorhaben, und dem Postdoc Emmanuel Theodorakis gelang in der Tat diese Reaktion mit den in Schema 25 gezeigten Aldehyd- und Triflatpartnern^[35, 36]. Später sollte sich diese Reaktion als entscheidend für den abschließenden Erfolg des Pro-



Schema 25. Der konvergente Zugang zum BCDEFG-Fragment durch reduktive Hydroxyketon-Cyclisierung mißlingt.

jekts erweisen, und sie wird sicherlich noch eine breite Anwendung in anderen Synthesebereichen finden.

Nachdem wir nun das erforderliche Kupplungsprodukt **127** hatten, machten wir uns daran, den Rest des Synthesepfades, den Ringschluß zum C-Ring, durchzuführen. Der erste mögliche Zugang erforderte die Desoxygenierung der neu entstandenen Hydroxygruppe und die anschließende reduktive Cyclisierung des Hydroxyketons **128**, zu dem man durch Hydroborierung, Oxidation und Desilylierung gelangt. Aus bislang ungeklärten Gründen gelang dieser Ringschluß bei einer Vielzahl unterschiedlicher Reaktionsbedingungen nicht, und wir verwarfen diesen Teil der Reaktionssequenz. Unsere zweite Taktik (Schema 26) begann mit der Oxidation der neu erzeugten Hydroxygruppe in **127**, an die sich ein intramolekularer Angriff der freigesetzten sekundären Alkoholfunktion im Enon **130** über

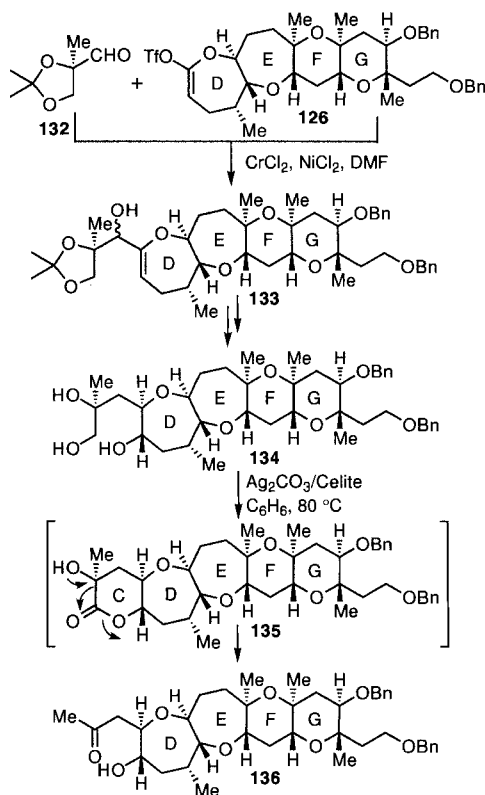


Schema 26. Der konvergente Zugang zum BCDEFG-Fragment durch intramolekulare konjugierte Addition mißlingt.

eine Art Michael-Reaktion (siehe auch Schema 5b) anschließen sollte. Doch auch dieser Ansatz scheiterte am hartnäckigen Widerstand des Ringschlusses zum C-Ring. Das Molekül wollte sich dem Drang nach Konvergenz einfach nicht beugen! Dies war unser letzter Vorstoß, und wir beschlossen, unsere Träume von Konvergenz für diesen Bereich des Moleküls ein für alle Mal zu vergessen. Die Natur hatte uns genügend Botschaften gesandt, und wir gelangten zu der bitteren Erkenntnis, daß die Linearität doch ihren Platz in der Totalsynthese hat. Von nun an sollte es keine riskanten Versuche für Abkürzungen mehr geben, und wir setzten den Plan fort, schrittweise einen Ring nach dem anderen zu schließen. Das Besondere der Konvergenz sollte für den Oxocenring aufgespart werden.

In der Zwischenzeit hatte ein couragierter Mitarbeiter des Teams, der Postdoc Jörg Tiebes, mit Unterstützung seiner Teamkollegen (aber hinter meinem Rücken!) mit der Synthese einer vereinfachten Variante von Brevetoxin B begonnen, die wir später als „Rumpf-Brevetoxin B“ (AFGHIJK) **148** (Schema 30) bezeichnet haben. Dieses Molekül war leichter zugänglich, da ihm das Schwierigkeiten verursachende BCDE-Ringsystem fehlte. Dieses Abschweifen ließ sich auf zweierlei Weise begründen: Erstens hätten wir die Möglichkeit, die letzten Stufen des angestrebten Synthesepfades – insbesondere den Aufbau des Oxocenrings und die Fertigstellung der beiden Enden – zu erkunden, und zweitens erschien uns dieses Rumpf-Brevetoxin **148** als geeignetes Substrat, um eine von den Arbeitsgruppen von Baden und Gawley^[38] gerade veröffentlichte, interessante Hypothese hinsichtlich der für die Rezeptorbindung erforderlichen Länge der zigarrenförmigen Brevetoxine zu testen. Darüber hinaus hatte ich den Verdacht, daß Jörg, dessen Postdoc-Zeit zu Ende ging, „einen schnellen Treffer“ landen wollte. Unter dem Druck der bevorstehenden Bewerbungsgespräche in Deutschland hoffte er wohl auf eine schöne Veröffentlichung und auf einen Teilerfolg, bevor er Kalifornien verlassen würde. Wie dem auch sei, ich hatte keine Einwände gegen dieses Vorhaben, und die Arbeit an dieser Rumpfverbindung wurde parallel zu den Bemühungen mit der endgültigen, vollkommen linearen Strategie zum ABCDEFG-Segment der eigentlichen Zielverbindung, Brevetoxin B **1**, zu gelangen, vorangetrieben. Wir wollten zunächst den Reaktionsweg zu unserer eigentlichen Zielverbindung weiter verfolgen.

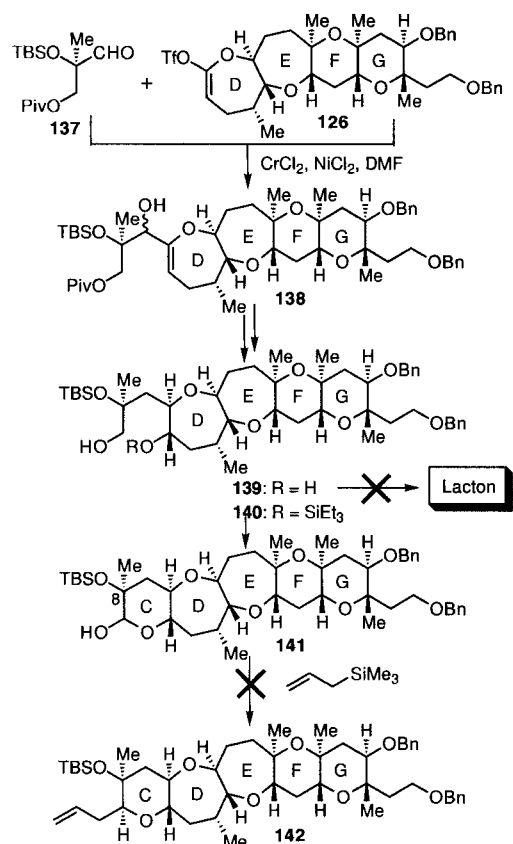
Unser Synthesepfaden erforderte jetzt die Anknüpfung des C-Rings an den DEFG-Lactonbaustein. Dazu sollte im ersten Schritt die neu entwickelte, oben beschriebene Cr/Ni-Kupplung angewendet werden, um die benötigte Seitenkette einzuführen, und anschließend mußten geeignete Ringschlußreaktionen gefunden werden. Schema 27 beschreibt einen der ersten Versuche zum Aufbau des CDEFG-Gerüsts, der diesem allgemeinen Konzept folgt. Dabei wurde der Acetonidaledehyd **132** mit dem vom Lacton abgeleiteten Enoltriflat **126** gekuppelt. Über Standardverfahren zur Desoxygenierung und Abspaltung der Schutzgruppen gelangte man weiter zum Triol **134**, das als Substrat für eine Fetizon-Oxidation vorgesehen war, die zum entsprechenden α -Hydroxy- δ -lacton **135** führen sollte. Trotz vieler Präzedenzfälle aus anderen Arbeitsgruppen^[39] lieferte die Fetizon-Reaktion jedoch nicht das gewünschte Produkt, sondern bildete zu unserer Überraschung nur das Methylketon **136**. Dieses eigenartige Ergebnis könnte durch den in Schema 27 vorgeschlagenen Mechanismus erklärt werden, nach dem eine spontane



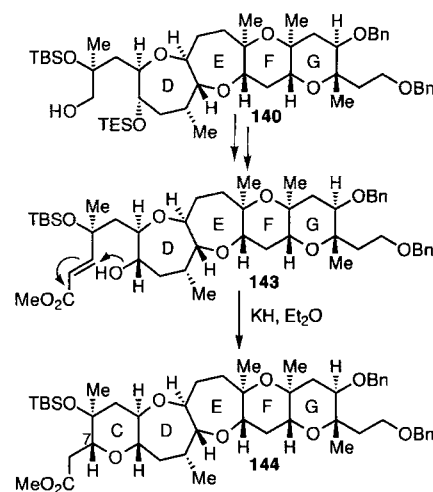
Schema 27. Versuche, einen funktionalisierten C-Ring an das DEFG-Ringsystem anzuknüpfen, führen zu einer unerwarteten Decarbonylierung.

Abspaltung von Kohlenmonoxid aus dem geforderten Hydroxylacton-Zwischenprodukt **135** erfolgt. Die logische Lösung für dieses Problem bestand darin, den tertiären Alkohol zu schützen, um den Abbau des Hydroxylacton-Zwischenprodukts **135** zu verhindern. Diese Vorgehensweise erforderte die Verwendung eines mit unterschiedlichen Schutzgruppen für die Alkoholfunktionen versehenen Aldehyds **137** in der Kupplungsreaktion mit dem Enoltriflat **126** (Schema 28). Die neue Reaktionssequenz verlief anfangs wie geplant – bis wir auf ein weiteres Hindernis stießen: Die Fetizon-Oxidation des Diols **139** führte – vermutlich wegen der sterischen Hinderung durch die voluminösen Nachbargruppen – nicht zum Lacton. Deshalb versuchten wir einen schrittweisen Zugang zum Lactol unter Einsatz des Silyl ethers **140**. Zwar gelang dies, doch unglücklicherweise schlugen dann alle Versuche, eine Allylgruppe an das anomere Zentrum des Lactols **141** zu knüpfen, wiederum fehl (Schema 28). Wir waren uns ziemlich sicher, bei diesen neuesten Mißerfolgen wiederum das Opfer einer einzigen Methylgruppe – diesmal am C-8-Kohlenstoffatom (Brevetoxin-B-Bezeichnung) – zu sein. Es sind die Methylgruppen, die die Festung Brevetoxin B am heftigsten verteidigen!

Eine weitere Idee (Schema 29) brachte den Postdoc Floris Rutjes an die vorderste Front in unserem Bemühen, eine der – wie uns schien – letzten Schwierigkeiten der Totalsynthese zu überwinden. Bei dieser neuesten Strategie zum ABCDEFG-Ringsystem diente ein α,β -ungesättigter Ester am Ende der Seitenkette des D-Rings der DEFG-Verbindung als Michael-Acceptor für die Hydroxygruppe am benachbarten Oxepansystem (siehe **143** in Schema 29). Am 2. Juni 1994 erreichten wir unser Ziel mit vollständiger Stereoselektivität und in hoher Ausbeute!

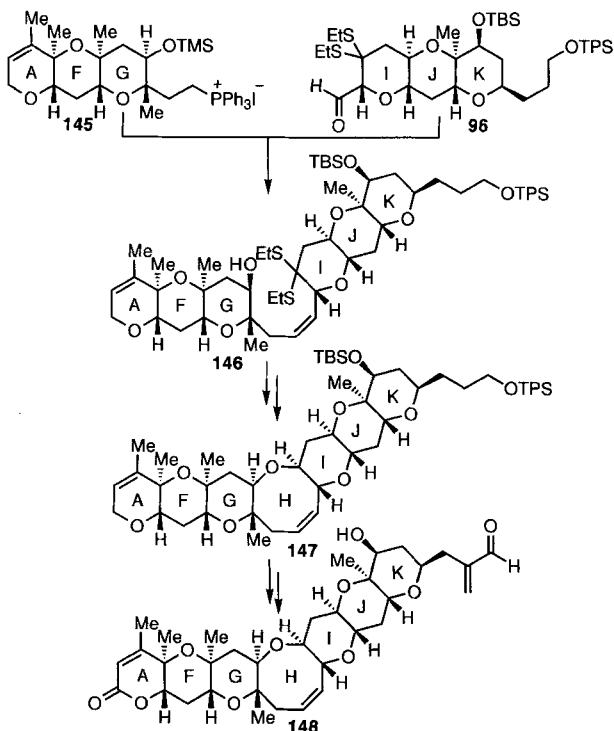


Schema 28. Versuche zur Funktionalisierung des C-Ring-Lactols **141** schlagen fehl.



Schema 29. 2. Juni 1994. Ringschluß des vollständig funktionalisierten C-Rings durch eine intramolekulare konjugierte Addition führt endlich zum lang ersehnten CDEFG-Ringgerüst.

An dieser Stelle war uns bewußt, daß der Strukturbereich des Brevetoxins B, der den härtesten Widerstand geleistet hatte – das CDEFG-Gerüst –, eingenommen war; allerdings hegten wir noch letzte Zweifel hinsichtlich der Konfiguration des neugeschaffenen stereogenen Zentrums an C-7 in **144**. Diese Zweifel verflüchtigten sich jedoch schon bald, als durch eine Röntgenstrukturanalyse eines späteren Zwischenprodukts in dieser Verbindungsreihe die richtige Konfiguration aller stereogenen Zentren – einschließlich C-7 – bestätigt werden konnte. In der Zwischenzeit gab es auch erfreuliche Neuigkeiten von Jörg Tiebes' Vorstoß auf das Rumpf-Brevetoxin B **148**. Wir wollen des-



Schema 30. 10. Mai 1994. Totalsynthese des verkürzten Brevetoxins B 148. Diese Modelluntersuchung gab wichtige Informationen über die letzten Stufen der Totalsynthese von Brevetoxin B 1.

halb jetzt auf dieses Vorhaben zurückkommen und sehen, auf welche Weise das Ziel erreicht wurde, und was wir daraus lernen konnten.

In Schema 30 ist die Synthese des verkürzten Brevetoxins B 148 (AFGHIJK) zusammengefaßt, die erstaunlich glatt voranging und unsere kühnsten Erwartungen übertraf^[33]. Angesichts der vielen quälenden Rückschritte, die wir an der eigentlichen Front hinnehmen mußten, war diese problemlose Reaktionsfolge in der Tat ermunternd und hat dazu beigetragen, einen bedeutenden Brückenkopf für die Eroberung einzunehmen. Dies Ergebnis bezeugte aber auch die Effektivität, mit der die „Bis(oxepan)-Phalanx“ und ihre benachbarten Ringe und Methylgruppen die Festung für so lange Zeit verteidigt hatten. Die am 10. Mai 1994 beendete Synthese des verkürzten Brevetoxins B 148 war außerordentlich wertvoll, da wir nun wußten, wie die letzten Stufen der Brevetoxin-B-Synthese ablaufen würden. Nun konnten wir Brevetoxin B 1 schon beinahe fern am Horizont erkennen – oder mit den Worten aus Homers Odyssee (V. Gesang, Vers 281)^[1]: „...wie ein Schild im Nebel des Meeres.“

3.6. Die letzte Etappe

Zu Beginn des Sommers 1994 war das Brevetoxin-B-Team, das zu jener Zeit aus Emmanuel A. Theodorakis (Griechenland), Floris P. J. T. Rutjes (Niederlande), Jörg Tiebes (Deutschland), Edouard Untersteller (Frankreich) und Mitsunobu Sato (Japan) bestand, bereit für den letzten Ansturm auf Brevetoxin B 1 und die „Heimkehr nach Ithaka“. Wir machten Pläne, nach denen wir bis Ende August 1994 unser Ziel erreichen und die

Ergebnisse Anfang September zur Veröffentlichung einreichen sollten. Ich war überzeugt, daß diese fünf Mitarbeiter ihren Auftrag ohne neuerliche Verzögerungen erledigen würden, denn ich kannte ihre Fähigkeiten und ihre Einsatzbereitschaft. Doch auch dieser August kam und ging, und wir hatten „Ithaka“ noch immer nicht erreicht! Bei meinen Überlegungen hatte ich eine Kleinigkeit übersehen, eine Kleinigkeit, die zu einem wichtigen Faktor wurde und die „Poseidon“ zu unseren Lasten ausnutzen und die eine weitere Verzögerung für den endgültigen Erfolg bedeuten sollte...

„Poseidon verfolgt ihn, der Erdumgürter, mit heißer
Unaufhörlicher Rache; weil er den Kyklopen geblendet,
...“

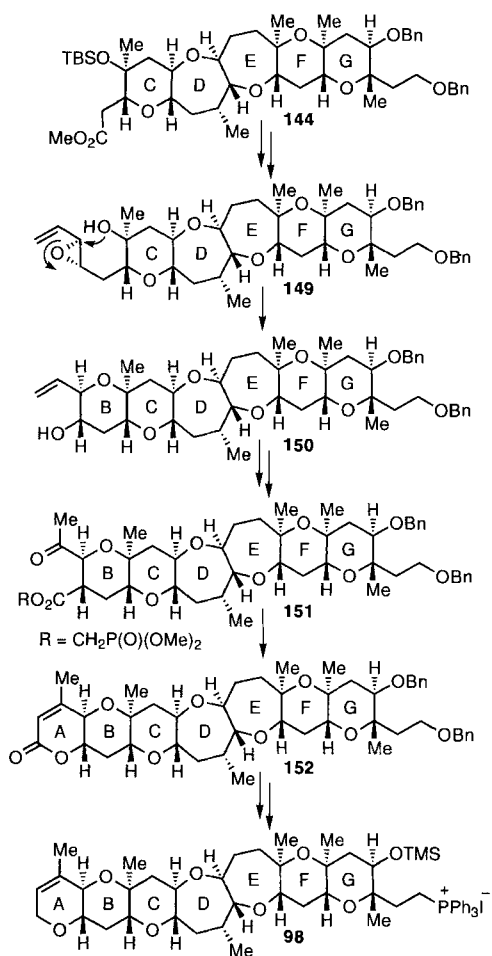
Darum trachtet den Helden der Erderschütter Poseidon
Nicht zu töten, allein von der Heimat irre zu treiben.“

Homer, *Odyssee*, I. Gesang, Vers 68, 69 und 74, 75^[1]

Im Sommer 1994, in dem der endgültige Angriff auf Brevetoxin B 1 stattfand, wurde die Fußball-Weltmeisterschaft in den USA ausgetragen, und alle Mitglieder des Brevetoxin-B-Teams waren entweder Europäer oder Japaner! Solche Fußballfanatiker in das Team für diese äußerst herausfordernde Arbeit aufzunehmen war recht unglücklich. Naja, man kann bei Totalsynthesen einfach nicht an alles denken! Brevetoxin B 1 konnte uns dennoch nicht viel länger entfliehen, und noch vor Ende des Herbstes 1994 mußte es sich dem Enthusiasmus und dem Druck dieser unnachgiebigen Wissenschaftler beugen. Es erübrigt sich zu sagen, daß dieser Sieg ihnen allen als Trost dienen mußte, weil ihr Heimatland nicht Fußball-Weltmeister geworden war!

Der Abschluß der Synthese des ABCDEFG-Ringgerüsts in Form des Phosphoniumsalzes **98** verlief problemlos und ging schnell voran (Schema 31). Durch eine Röntgenstrukturanalyse der Iodid-Vorstufe konnte deren Struktur bewiesen werden. Schema 32 stellt dann die letzten Stufen der Totalsynthese des Brevetoxins B 1 in allen Einzelheiten dar. Wie vorausgesehen, verliefen sowohl die Kupplung der beiden Segmente als auch die Oxocenbildung sehr gut und führten uns zur Verbindung **155**; der langersehnte Sieg, die Vollendung der Brevetoxin-B-Struktur war da! In der Gruppe begann die Euphorie auszubrechen, und am 1. Oktober 1994 wurde an die Wand zwischen den Abzügen von Floris und Emmanuel, in denen die Frontarbeit abließ, ein Zeitplan für jeden Tag geschrieben. Dieser Zeitplan sollte am 20. Oktober enden, an dem Tag, für den ich einen Flug von Kopenhagen nach Athen geplant hatte.

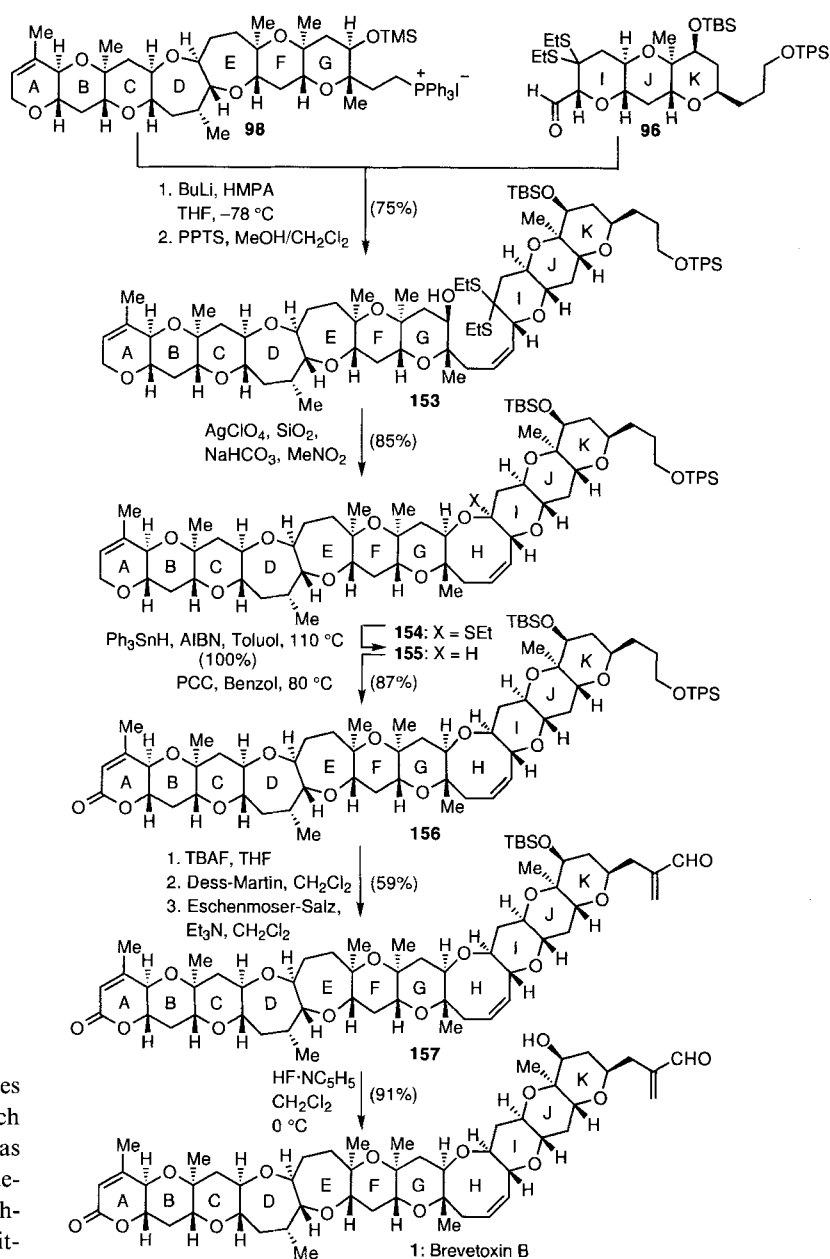
Meine Reise nach Europa führte mich zuerst nach Lund an der Südspitze Schwedens, wo mich die Professoren Salo Gronowitz und Torbjörn Frejd am Flughafen mit der schlechten Nachricht empfangen, daß sie auf dem Weg zum Flughafen einen „kronjort“ (Hirsch) angefahren hätten, wobei sowohl das Tier als auch das Auto erheblich beschädigt worden seien. Der Hirsch mußte später am Abend von dazu Befugten erschossen werden, und während der nächsten beiden Tage wurde ich von Torbjörn in einem kaum fahrtüchtigen Auto gefahren, ein für mich glücklicher Umstand, wie ich zugeben muß, der mir die Möglichkeit gab, mehr Zeit im warmen Auto als draußen zu verbringen, wo es bitter kalt war. Nach diesem außerordentlich angenehmen Aufenthalt, zu dem auch zwei ausgezeichnete



Schema 31. Linearität und das Zusammenfügen des ABCDEFG-Ringsystems.

Wildmahlzeiten gehörten, überquerte ich am Morgen des 20. Oktober den Öresund nach Kopenhagen, von wo ich nach Athen flog. Am Flughafen wurde ich von Elias Couladouros und Demetris Papahatjis, zwei meiner ehemaligen Studenten, die jetzt in Athen forschen und lehren, empfangen. Sie luden mich sofort zu einem Nachmittags-Drink ins „Dionysos“, ein Café unterhalb der Akropolis, ein. Wenn ich von dort aufschaute, fiel mein Blick auf den Parthenon, den Tempel der Athene, der sich majestätisch erhob und in seiner herrlichen Architektur eine heitere Gelassenheit und Weisheit ausstrahlte. Vielleicht würde sie, Athene, mir eine geheime Siegesnachricht übermitteln, zumindest hegte ich diesen Wunsch.

Als ich später am Abend, in angenehmer Verfassung, doch unruhig, wieder zurück im Hilton-Hotel war, erhielt ich kurz vor Mitternacht ein Fax von meinen Studenten mit der Nachricht über den erfolgreichen Abschluß der Totalsynthese von Brevetoxin B **1** zusammen mit dem ersten ^1H -NMR-Spektrum des synthetischen Naturstoffs (eine Probe des authentischen Naturstoffs sollte von Dan Baden und Bob Gawley in der kommenden Woche eintreffen). Dies war für mich und sicherlich auch für meine Mitarbeiter ein großer Augenblick, und als erste Reaktion dankte ich Gott in einem stillen Gebet, daß er uns geholfen hatte, unser Ziel zu erreichen. Seit meinem Abflug aus Kalifornien am 15. Oktober war ich absichtlich nicht mit dem

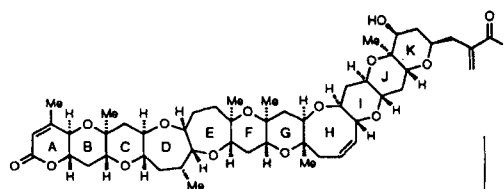


Schema 32. Konvergenz und die letzten Stufen der Totalsynthese.

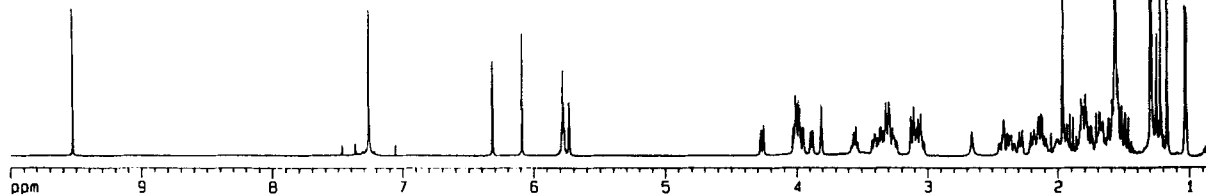
Brevetoxin-Team in Verbindung getreten. Die Spannung war einfach zu groß, und außerdem hatte ich den Verdacht, daß das Team ohne meine Einmischung besser vorankommen würde, was sich ja auch bestätigt hatte.

Dennoch, das letzte Wort sollte Poseidon haben! Als wenn er sich ein letztes Mal rächen wollte, entfachte der Herrscher des Meeres am folgenden Tag einen verheerenden Sturm, der Athen die schwersten Überschwemmungen seit vierzig Jahre bescherte.

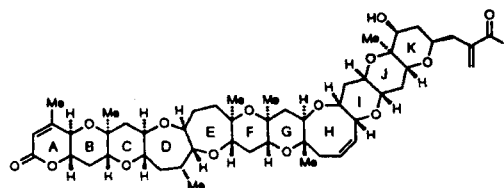
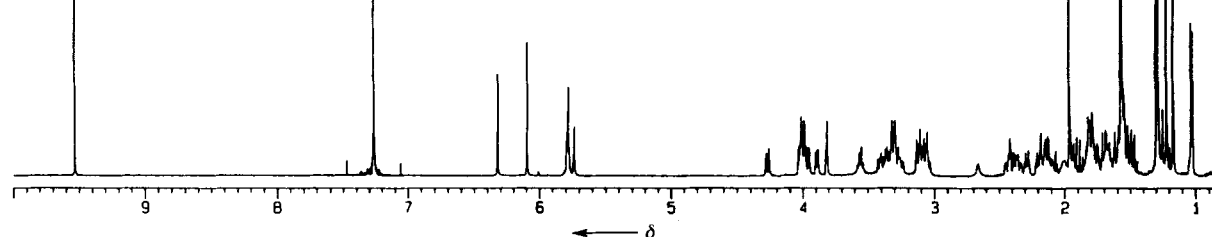
Abbildung 5 zeigt die ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren von synthetischem und natürlichem Brevetoxin B **1**, in Abbildung 6 sind einige der herrlichen Kristalle von synthetischem **1** abgebildet, und Abbildung 7 gibt das Ergebnis der Röntgenstrukturanalyse (ORTEP-Zeichnung) wieder. Es ist wohl kaum notwendig, die Erregung und die Gefühle von Glück und Zufriedenheit zu beschreiben, die diejenigen empfunden haben, die den Au-



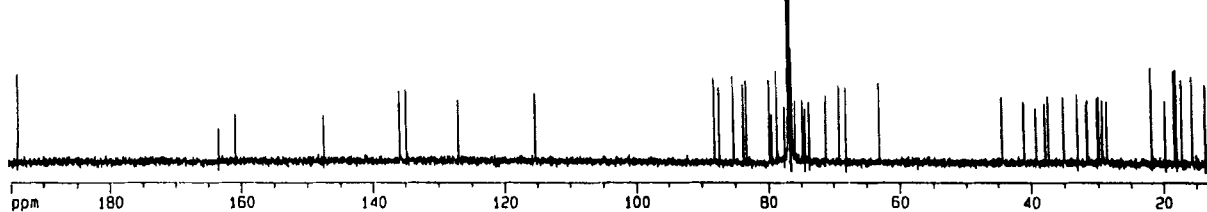
natürliches Brevetoxin B: $^1\text{H-NMR}$ [500 MHz, CDCl_3 , 512 Scans, 24. Okt. 1994]



synthetisches Brevetoxin B: $^1\text{H-NMR}$ [500 MHz, CDCl_3 , 128 Scans, 20. Okt. 1994]



natürliches Brevetoxin B: $^{13}\text{C-NMR}$ [125 MHz, CDCl_3 , 55000 Scans, 30. Okt. 1994]



synthetisches Brevetoxin B: $^{13}\text{C-NMR}$ [125 MHz, CDCl_3 , 30000 Scans, 27. Okt. 1994]

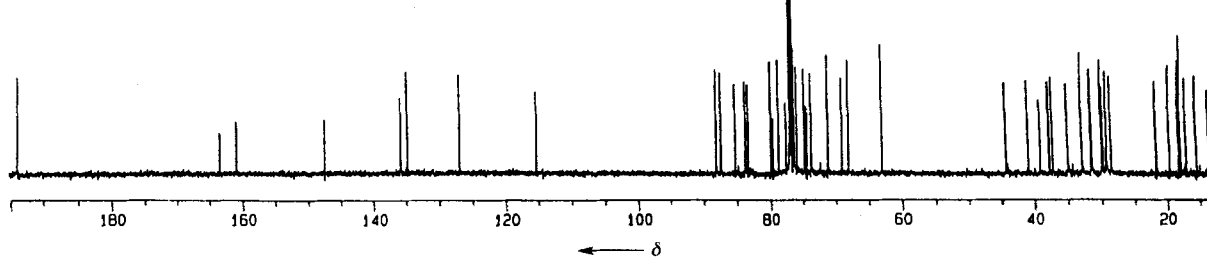


Abb. 5. ^1H - (oben) und ^{13}C -NMR-Spektren (unten) von synthetischem und natürlichem Brevetoxin B 1.



Abb. 6. Kristalle von synthetischem Brevetoxin B 1.

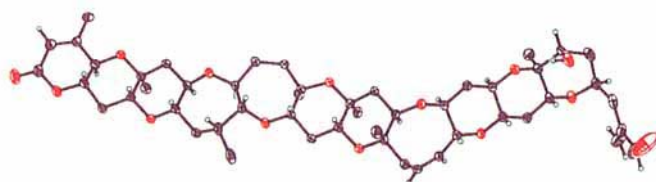


Abb. 7. Struktur von synthetischem Brevetoxin B 1 im Kristall (ORTEP). Die Röntgenstrukturanalyse wurde von Dr. Raj Chadha, The Scripps Research Institute, durchgeführt.

genblick des endgültigen Erfolgs miterleben durften. Abbildung 8 bringt all dies zum Ausdruck! Für mich war es eine besondere Freude, diesen Studenten und Postdocs sowie den Mitarbeitern vor ihnen eine Gelegenheit geboten zu haben, unabhängig, kreativ und einfallreich zu sein, etwas zu lernen und zu leisten – und all diese Erfahrungen und noch mehr haben sie gemacht! Mein Stolz auf sie läßt sich nicht mit Worten beschreiben, aber er wird immer ein kostbarer Teil meines Lohns als Lehrer bleiben.



Abb. 8. Das Brevetoxin-B-Abschlußteam von links nach rechts: Jörg Tiebes, Mitsunobu Sato, Floris Rutjes, Emmanuel Theodorakis und Edouard Untersteller. In der Mitte der vorderen Reihe das Brevetoxin-B-Modell haltend: K. C. Nicolaou.

4. Epilog

Ich hoffe, daß dieser Aufsatz auf leicht verständliche und unterhaltsame Weise die vielen Entdeckungen entlang des Weges zu Brevetoxin B 1 und deren möglichen Wert für zukünftige grundlegende oder anwendungsbezogene Forschungsarbeiten deutlich gemacht hat^[40]. Falls noch Zweifel bestehen, kann das folgende, herrliche Gedicht dazu beitragen, zu verstehen, was das Ganze war und sein sollte. Der griechische Dichter Konstantinos Kavafis (1863–1933) bringt in seinem Gedicht „Ithaka“^[41] zum Ausdruck, daß es nicht das Ziel ist, auf das es letztendlich ankommt, sondern daß vielmehr das zählt, was man auf dem Weg dorthin beobachtet, entdeckt und sammelt. Das ist es, was die Reise unterhaltsam und der Mühe wert macht.

Ithaka

Brichst du auf gen Ithaka,
wünsch dir eine lange Fahrt,
voller Abenteuer und Erkenntnisse.
Die Lästrygonen und Zyklopen,
den zornigen Poseidon fürchte nicht,
solcherlei wirst du auf deiner Fahrt nie finden,
wenn dein Denken hochgespannt, wenn edle
Regung deinen Geist und Körper anrührt.
Den Lästrygonen und Zyklopen,
dem wütenden Poseidon wirst du nicht begegnen,
falls du sie nicht in deiner Seele mit dir trägst,
falls deine Seele sie nicht vor dir aufbaut.

Wünsch dir eine lange Fahrt.
Der Sommer Morgen möchten viele sein,
da du, mit welcher Freude und Zufriedenheit!
in nie zuvor gesehene Häfen einfährst;
halte ein bei Handelsplätzen der Phönizier
und erwirb die schönen Waren,
Perlmutter und Korallen, Bernstein, Ebenholz
und erregende Essenzen aller Art,
so reichlich du vermagst, erregende Essenzen;
besuche viele Städte in Ägypten,
damit du von den Eingeweihten lernst und wieder lernst.

Immer halte Ithaka im Sinn.
Dort anzukommen, ist dir vorbestimmt.
Doch beeile nur nicht deine Reise.
Besser ist, sie dauere viele Jahre;
und alt geworden lege auf der Insel an,
reich an dem, was du auf deiner Fahrt gewannst,
und hoffe nicht, daß Ithaka dir Reichtum gäbe.

Ithaka gab dir die schöne Reise.
Du wärest ohne es nicht auf die Fahrt gegangen.
Nun hat es dir nicht mehr zu geben.

Auch wenn es sich dir ärmlich zeigt, Ithaka betrog dich nicht.
So weise, wie du wurdest, und in solchem Maß erfahren,
wirst du ohnedies verstanden haben, was die Ithakas bedeuten.

Konstantinos Kavafis

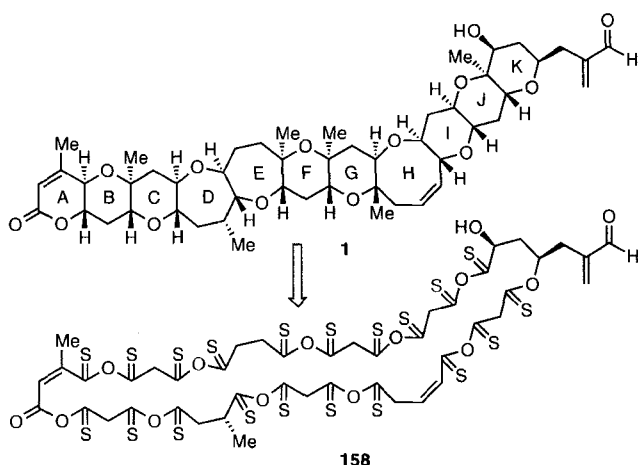
Der große britische Schriftsteller Robert Louis Stevenson gebraucht noch sehr viel weniger Worte, um diesen Sachverhalt zu umschreiben: „It is better to travel in hope than to arrive.“ Es läßt sich nicht leugnen, daß Arbeiten wie die hier beschriebene, so strapaziös sie auch sein mögen, unschätzbare Gelegenheiten bieten, den Geist, die Fähigkeiten und den Charakter des Menschen zu stärken. Diese Geschichte sowie die zuvor geschriebenen persönlichen Berichte über die Totalsynthesen von Calicheamicin^[42] und Taxol^[43] zeigen in beispielhafter Weise das strategische Denken, die Freude und die Frustrationen sowie die Manöver hinter den Kulissen, die oft mit der Totalsynthese komplexer Strukturen verbunden sind, und sollen sowohl für gestandene Synthetiker als auch für Studenten eine leicht verständliche, unterhaltsame und lehrreiche Lektüre sein.

Es ist vielleicht angebracht, diesen Aufsatz mit einigen Gedanken zum heutigen Stand der Totalsynthese zu beschließen. Die 1982 entwickelte Idee einer nach einem Reißverschlußmechanismus funktionierenden Polycyclisierung von Polyepoxiden (Schema 1) ist – so interessant sie auch sein mag – noch immer ein in weiter Ferne liegender Traum der Synthesechemie. Ein anderer, noch entfernter Traum ist die „Superreißverschluß“-Reaktion eines Poly(thioxooxa)-Makrocyclus wie **158** zu Brevetoxin B **1** (Schema 33); dieses Konzept, dessen Realisie-

rakis, J. Tiebes, E. Untersteller, X.-Y. Xiao und Z. Yang. Mein Dank gilt auch Dee H. Huang, Gary Siuzdak und Raj Chadha (alle The Scripps Research Institute) sowie George Furst, John Dykins und Pat Carroll (alle University of Pennsylvania) für ihre hervorragende und unschätzbare Unterstützung bei der NMR-Spektroskopie (D. H. H. und G. F.), der Massenspektrometrie (G. S. und J. D.) und der Röntgenstrukturanalyse (R. C. und P. C.). Bei Emmanuel Theodorakis und Floris Rutjes bedanke ich mich besonders für ihre Unterstützung bei der Konzipierung dieses Aufsatzes. Diese Arbeit wurde an der University of Pennsylvania, The Scripps Research Institute und der University of California, San Diego, durchgeführt und erhielt finanzielle Unterstützung durch die National Institutes of Health, die University of Pennsylvania, The Scripps Research Institute, die University of California, San Diego, die ALSAM Foundation (USA), Dainippon Pharmaceutical Co. (Japan), Glaxo (USA), Hoffmann La Roche (USA), Merck Sharp & Dohme (USA), Pfizer (USA), Rhone-Poulenc Rorer (USA), Schering Plough (USA) und Smith Kline Beecham (USA); Stipendien kamen von Rhone-Poulenc Rorer (C.-K. H.), die Netherlands Organization for Scientific Research (NWO) (F. P. J. T. R.), die Deutsche Forschungsgemeinschaft (J. T.), die Agricultural University of Athens (E. A. C.), Unitika, Ltd. (M. S.) und Rhone-Poulenc Rorer, S.A. (E. U.).

Eingegangen am 30. März 1995 [A 111]

Übersetzt von Dr. Sabine Töteberg-Kaulen. Bofftzen



Schema 33. Idee einer „Superreißverschluß“-Reaktion zu Brevetoxin B **1**.

rung derzeit schlicht unvorstellbar ist, leitet sich aus den bei dieser Totalsynthese entdeckten Überbrückungsreaktionen ab. Synthesemethoden zu entwickeln, mit denen derartige Umsetzungen erzielt werden können, ist eine Herausforderung für die Zukunft. Die Aufklärung der Mechanismen, nach denen die Natur diese Verbindung erzeugt, wäre eine weitere aufregende Odyssee. Chemie und Biologie von Naturstoffen wie den Brevetoxinen durch chemische Synthese zusammenzubringen, wird das nächste Stadium der Totalsynthese-Chemie charakterisieren.

Ich bin all den begabten Mitarbeitern, die mit größter Begeisterung, Hingabe und Beharrlichkeit am Brevetoxin-B-Projekt mitgewirkt haben, zu tiefen Dank verpflichtet. Ihre Namen sind in alphabetischer Reihenfolge aufgelistet: Y. Abe, R. A. Awartani, K. Bal Reddy, T. Bleckman, E. A. Couladouros, S. A. DeFrees, M. E. Duggan, H.-M. He, C.-K. Hwang, D. A. Nugiel, D. R. Reddy, F. P. J. T. Rutjes, F. Sato, M. Sato, J. Shin, E. A. Theodo-

[1] Homer, *Ilias/Odyssee*, vollständige Ausgabe, nach dem Text der Erstaussgabe (Ilias: Hamburg 1793, Odyssee: Hamburg 1781), übersetzt von J. H. Voss, 18. Aufl., Winkler-Verlag, 1987. Homers *Odyssee*, eine der beiden ältesten Sagen der westlichen Welt (die andere ist die *Ilias*), handelt von den Abenteuern, Wanderungen und Heldentaten des Odysseus, eines griechischen Helden des trojanischen Kriegs, der versucht, auf seine Heimatinsel Ithaka zurückzukehren, wo ihn seine Frau Penelope erwartet. Während dieser Reise begegnet Odysseus einer Vielzahl von Abenteuern und Hindernissen, die ihm der Gott Poseidon schickt, dessen Sohn von Odysseus geblendet wurde. Schließlich gelangt Odysseus mit Hilfe seiner Schutzpatronin, der Göttin Athene, nach Ithaka zurück, um die Übeltäter, die während seiner Abwesenheit versucht haben, die Hand seiner Frau zu gewinnen, sein Hab und Gut geplündert und seine Diener bestochen haben, aufzuspüren und zu bestrafen. Telemach, der Sohn des Odysseus, der als Heranwachsender im Kampf gegen die Übeltäter und auf der Suche nach dem Vater seine eigenen Abenteuer durchlebt, tritt ihm mit Ruhm und Ehre zur Seite, als sie den Thron von Ithaka zurückerobert. Neben Odysseus treten folgende, weitere Hauptfiguren auf:

Telemach: Der Sohn des Odysseus, der gerade in das Mannesalter kommt, ist sich seiner Pflichten als Thronfolger und Beschützer seiner Mutter voll bewußt und der Notwendigkeit, entsprechend dem Ruf seines Vaters als Held zu leben. Sein Vorgehen schwankt zwischen Unreife und wohlüberdachtem Handeln, als er nach der Wahrheit über seinen Vater sucht und sich verzweifelt an andere um Hilfe wendet. Erst am Ende der Geschichte entwickelt er großen Mut, Geschicklichkeit und Selbstbewußtsein, und man erkennt in ihm den wahren Sohn des Odysseus.

Athene: Sie ist die Tochter des Zeus, Göttin der Weisheit und Schutzheilige der Künste. Odysseus ist ihr Günstling und Schützling, und sie ist seine Heldin, obwohl sie eine Göttin ist. Sie hat bei allen wichtigen Ereignissen in der Odyssee eine führende Rolle, und ihr Geist und ihre Macht beeinflussen und helfen Odysseus und Telemach in schwierigen Situationen. Als Freundin und Vertraute von Odysseus genießt sie es, mit ihm in Verbindung zu stehen und an seiner Seite zu sein, während der Held sie anbetet und Trost, Kameradschaft und Verständnis bei ihr findet.

Poseidon: Jüngerer Bruder des Zeus, Gott der Meere und der Erdbeben, Vater von Polyphem, dem einäugigen Zyklopen, den Odysseus blendet. Als Herrscher über Meere und Naturereignisse kann Poseidon Odysseus, den er verachtet, viele Hindernisse in den Weg legen. Poseidon kann sich jedoch nicht gegen den gemeinsamen Druck von Seiten der anderen Götter, besonders von Athene, deren Günstling Odysseus ist, behaupten und läßt sich schließlich besänftigen, doch nicht bevor er wiederholt seinen Groll zeigt.

Die Zyklopen, Scylla und die Sirenen: Einige der überirdischen und riesenhaften Gestalten der Sage, die Odysseus und seinen Getreuen schreckliche Qualen und Streiche zufügen, bis er sie am Schluß besiegen kann.

Die Freier: Böse Edelleute aus Ithaka, die versuchen, Odysseus zu hintergehen, die Hand seiner Königin Penelope zu gewinnen und seine Palastdiener zu bestechen. Sie haben teilweise Erfolg, verschwenden einen großen Teil von Odysseus' Vermögen, doch am Ende gewinnt Odysseus die Oberhand und bestraft sie.

- Ithaka*: Das Inselkönigreich des Odysseus, sehr wahrscheinlich vor der Westküste Griechenlands gelegen, und Zielort des Helden bei diesem Abenteuer. Es ist interessant, Orte, Ereignisse und Charaktere aus der Odyssee mit denen der Totalsynthese der Neuzeit zu vergleichen, eine Aufgabe, die der Phantasie des Lesers überlassen bleibt.
- [2] Y.-Y. Lin, M. Risk, S. M. Ray, D. Van Engen, J. Clardy, J. Golik, J. C. James, K. Nakanishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6773; siehe auch: M. S. Lee, D. J. Repeta, K. Nakanishi, M. G. Zagorski, *ibid.* **1986**, *108*, 7855.
 - [3] D. M. Anderson, *Sci. Am.* **1994**, Nr. 8, 62, zit. Lit.
 - [4] D. M. Anderson, A. W. White, *Oceanus* **1992**, *35*, 55.
 - [5] V. L. Trainer, R. A. Edwards, A. M. Szmant, A. M. Stuart, T. J. Mende, D. G. Baden in *Marine Toxins: Origin, Structure and Molecular Pharmacology* (Hrsg.: H. Sherwood, G. Strichartz), ACS Symp. Ser. **1990**, *418*, 166–175.
 - [6] V. L. Trainer, D. G. Baden, W. A. Catterall, *J. Biol. Chem.* **1994**, *269*, 19904.
 - [7] H. H. Strain, W. A. Svec, K. Atzemüller, M. C. Grandolfo, J. J. Katz, H. Kjosen, S. Norgård, S. Llaen-Jensen, F. T. Haxo, P. Wegfahrt, H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1823.
 - [8] D. G. Baden, *Int. Rev. Cytol.* **1983**, *82*, 99–150.
 - [9] Isolierung und Strukturaufklärung: R. B. Woodward, *Pure Appl. Chem.* **1964**, *9*, 49; T. Goto, Y. Kishi, S. Takahashi, Y. Hirata, *Tetrahedron* **1965**, *21*, 2059; K. Tsuda, S. Ikuma, M. Kawamura, K. Tachikawa, K. Sakai, C. Tamura, O. Amakasu, *Chem. Pharm. Bull.* **1964**, *12*, 1357; Synthese: Y. Kishi, M. Aratani, T. Fukuyama, F. Nakatsubo, T. Goto, S. Inoue, H. Tanino, S. Sugiura, H. Kakoi, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 9217.
 - [10] Isolierung: R. E. Moore, P. J. Scheuer, *Science* **1971**, *172*, 495; Strukturaufklärung und Synthese: R. E. Moore, G. Bartolini, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2491; D. Uemara, K. Ueda, Y. Hirata, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2781; R. W. Armstrong, J.-M. Beau, S. H. Cheon, W. J. Christ, H. Fujioka, W.-H. Ham, L. D. Hawkins, H. Hin, S. H. Kang, Y. Kishi, M. J. Martinelli, W. W. McWorther, M. Mizuno, M. Nakata, A. E. Stutz, F. X. Talamas, M. Taniguchi, J. A. Tino, K. Ueda, J. Uenishi, J. B. White, M. Yonaga, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7530.
 - [11] Isolierung: E. J. Schantz, J. D. Mold, D. W. Stanger, F. Shavel, F. J. Riel, J. P. Bowden, J. M. Lynch, R. S. Wyler, B. Riegel, H. Sommer, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 5230, 5235; Strukturaufklärung: E. J. Schantz, V. E. Ghazarossian, H. K. Schnoes, F. M. Strong, J. P. Springer, J. O. Pezzanite, J. Clardy, *ibid.* **1975**, *97*, 1238; J. Bordner, W. E. Thiessen, H. A. Bates, H. Rapoport, *ibid.* **1975**, *97*, 6008; Synthese: H. Tanino, T. Nakata, T. Kaneko, Y. Kishi, *ibid.* **1977**, *99*, 2818; P. A. Jacobi, M. J. Martinelli, S. Polanc, *ibid.* **1984**, *106*, 5594.
 - [12] Isolierung: K. Daigo, *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1959**, *79*, 350; Strukturaufklärung und Synthese: Y. Ohfune, M. Tomita, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 3511.
 - [13] Siehe zum Beispiel: T. Yasumoto, M. Murata, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1897.
 - [14] Isolierung: P. J. Scheuer, W. Takahashi, J. Tsutsumi, T. Yoshida, *Science* **1976**, *155*, 1267; Strukturaufklärung: M. Murata, A.-M. Legrand, Y. Ishibashi, T. Yasumoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8927.
 - [15] Isolierung: T. Yasumoto, R. Bagnis, J. P. Vernoux, *Bull. Jpn. Soc. Sci. Fish.* **1976**, *42*, 359; Strukturaufklärung: M. Murata, H. Naoki, S. Matsunaga, M. Satake, T. Yasumoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7098.
 - [16] K. C. Nicolaou, M. E. Duggan, C.-K. Hwang, P. K. Somers, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 1359; K. C. Nicolaou, C. V. C. Prasad, P. K. Somers, C.-K. Hwang, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5330, K. C. Nicolaou, C. V. C. Prasad, P. K. Somers, C.-K. Hwang, *ibid.* **1989**, *111*, 5335.
 - [17] T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5976.
 - [18] S. L. Schreiber, S. E. Kelly, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1757.
 - [19] K. C. Nicolaou, C.-K. Hwang, M. E. Duggan, K. B. Reddy, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1501.
 - [20] K. C. Nicolaou, M. E. Duggan, C.-K. Hwang, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2468; K. C. Nicolaou, C. V. C. Prasad, C.-K. Hwang, M. E. Duggan, C. Veale, *ibid.* **1989**, *111*, 5321.
 - [21] K. C. Nicolaou, C.-K. Hwang, M. E. Duggan, B. K. Reddy, B. E. Marron, D. G. McGarry, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6800; K. C. Nicolaou, C.-K. Hwang, B. E. Marron, S. A. DeFrees, E. Couladouros, Y. Abe, P. J. Carroll, J. P. Snyder, *ibid.* **1990**, *112*, 3040.
 - [22] K. C. Nicolaou, C.-K. Hwang, M. E. Duggan, P. J. Carroll, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3801; K. C. Nicolaou, C.-K. Hwang, S. A. DeFrees, N. A. Stylianides, *ibid.* **1988**, *110*, 4868; K. C. Nicolaou, S. A. DeFrees, C.-K. Hwang, N. Stylianides, P. J. Carroll, J. P. Snyder, *ibid.* **1990**, *112*, 3029.
 - [23] K. C. Nicolaou, C.-K. Hwang, M. E. Duggan, D. A. Nugiel, Y. Abe, K. Bal Reddy, S. A. DeFrees, D. R. Reddy, R. A. Awartani, S. R. Conley, F. P. J. T. Rutjes, E. A. Theodorakis, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 10227.
 - [24] K. C. Nicolaou, D. G. McGarry, P. K. Somers, B. H. Kim, W. W. Ogilvie, G. Yiannikouros, C. V. C. Prasad, C. A. Veale, R. R. Hark, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6263.
 - [25] K. C. Nicolaou, C.-K. Hwang, D. A. Nugiel, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 1413; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1362.
 - [26] K. C. Nicolaou, C.-K. Hwang, D. A. Nugiel, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4136.
 - [27] K. C. Nicolaou, D. G. McGarry, C. A. Veale, P. K. Somers, G. T. Furst, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2504; K. C. Nicolaou, C. V. C. Prasad, W. W. Ogilvie, *ibid.* **1990**, *112*, 4988.
 - [28] K. C. Nicolaou, D. G. McGarry, P. K. Somers, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3696.
 - [29] A. V. Krishna Prasad, Y. Shimizu, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6476.
 - [30] K. C. Nicolaou, K. R. Reddy, G. Skokotas, F. Sato, X.-Y. Xiao, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7935; K. C. Nicolaou, K. R. Reddy, G. Skokotas, F. Sato, X.-Y. Xiao, C.-K. Hwang, *ibid.* **1993**, *115*, 3558.
 - [31] Zur Cyclisierung von Hydroxyketonen siehe: K. C. Nicolaou, M. E. Duggan, C.-K. Hwang, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6666, 6676.
 - [32] K. C. Nicolaou, C.-K. Hwang, M. E. Duggan, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6682.
 - [33] K. C. Nicolaou, J. Tiebes, E. A. Theodorakis, F. P. J. T. Rutjes, K. Koide, M. Sato, E. Untersteller, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9371.
 - [34] K. C. Nicolaou, D. A. Nugiel, E. Couladouros, C.-K. Hwang, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4517.
 - [35] K. C. Nicolaou, E. A. Theodorakis, F. P. J. T. Rutjes, J. Tiebes, M. Sato, E. Untersteller, X.-Y. Xiao, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1171; K. C. Nicolaou, F. P. J. T. Rutjes, E. A. Theodorakis, J. Tiebes, M. Sato, E. Untersteller, *ibid.* **1995**, *117*, 1173.
 - [36] K. C. Nicolaou, E. A. Theodorakis, F. P. J. T. Rutjes, M. Sato, J. Tiebes, X.-Y. Xiao, C.-K. Hwang, M. E. Duggan, Z. Yang, E. A. Couladouros, F. Sato, J. Shin, H.-M. He, T. Bleckman, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10239; K. C. Nicolaou, F. P. J. T. Rutjes, E. A. Theodorakis, J. Tiebes, M. Sato, E. Untersteller, *ibid.* **1995**, *117*, 10252.
 - [37] K. Takai, M. Tagashira, T. Kuroda, K. Oshima, K. Utimoto, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6048; Y. Kishi, *Pure Appl. Chem.* **1989**, *61*, 313.
 - [38] K. S. Rein, D. G. Baden, R. E. Gawley, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2101; K. S. Rein, B. Lynn, R. E. Gawley, D. G. Baden, *ibid.* **1994**, *59*, 2107.
 - [39] M. Fetizon, M. Golfier, J.-M. Louis, *Tetrahedron* **1975**, *31*, 171; siehe zum Beispiel: S. Masamune, L. D.-L. Lu, W. P. Jacobson, T. Kaiho, T. Toyoda, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5523.
 - [40] Für eine didaktisch ausgefeilte Präsentation der Brevetoxin-Synthese (und der Synthese vieler anderer komplexer Naturstoffe) siehe: K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, *Classics in Total Synthesis. Targets, Strategies, Methods*, VCH, Weinheim, **1996**, S. 731 ff.
 - [41] K. Kavafis, *Brichst du auf gen Ithaka...*, *Sämtliche Gedichte*, übersetzt von W. Josing unter Mitarbeit von D. Gundert, 2. Aufl., Romiosini Verlag, Köln, **1987**.
 - [42] K. C. Nicolaou, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1462; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1377.
 - [43] K. C. Nicolaou, R. K. Guy, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2247; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2079.