

Actin-bindende marine Makrolide

Totalsynthese und biologische Bedeutung

**ANGEWANDTE
CHEMIE** © WILEY-VCH



Actin-bindende marine Makrolide: Totalsynthese und biologische Bedeutung

Kap-Sun Yeung* und Ian Paterson

Marine Organismen produzieren eine faszinierende Vielfalt von Sekundärmetaboliten unterschiedlicher Struktur mit häufig ungewöhnlichen und manchmal unerwarteten biologischen Wirkungen. Ihre strukturelle Diversität macht diese marinen Naturstoffe zu ausgezeichneten Testverbindungen für die Untersuchung biochemischer Mechanismen. Kürzlich wurden aus verschiedenen marinen Organismen mehrere neue, stereochemisch komplexe Makrolide mit großem Lactonring (22- bis 44-gliedrig) isoliert, die mit dem Actin-Cytoskelett wechselwirken. Actin ist wie Tubulin ein Hauptbestandteil des Cytoskeletts und hat wichtige zelluläre Funktionen. Auch wenn die Einzelheiten dieser Wechsel-

wirkungen noch untersucht werden, erhalten diese marinen Makrolide zunehmend Bedeutung als neue Testverbindungen zur Aufklärung der zellulären Wirkungen von Actin. Wegen ihrer starken Antitumorwirkung kommen diese Verbindungen, z.B. die Aplyronine, für Anwendungen in der vorklinischen Entwicklung der Krebs-Chemotherapie infrage. Ihre interessanten Molekülstrukturen mit einer Fülle von Stereozentren und ihre biologische Bedeutung haben angesichts ihres äußerst begrenzten Vorkommens in marinen Organismen ein enormes Interesse an der Synthese dieser Verbindungen geweckt. Dieser Aufsatz gibt einen Überblick über die biologischen Eigenschaften dieser ungewöhnlichen

Naturstoffe und schildert die kürzlich beendeten Totalsynthesen von Swinholid A, Scytophycin C, Aplyronin A, Mycalolid A – alle sind stark cytotoxische Actin-bindende Wirkstoffe – und eines Diastereomers von Ulapualid A. Dabei wird nicht jeder Einzelschritt dieser vielstufigen Totalsynthesen detailliert beschrieben, vielmehr werden unterschiedliche Synthesestrategien, Schlüsselreaktionen und Methoden zur Steuerung der Stereochemie verglichen.

Stichwörter: Actine • Makrolide • Naturstoffe • Totalsynthesen • Tumortheraeutika

1. Einleitung

1.1. Das Actin-Cytoskelett

Actin ist einer der beiden Hauptbestandteile des Cytoskeletts eukaryotischer Zellen.^[1] Chemikern bekannter ist die andere Komponente Tubulin – hauptsächlich wegen der erfolgreichen Anwendung von Paclitaxel in der Krebstherapie^[2] und der nachfolgenden Entdeckung zahlreicher anderer Naturstoffe (Epothilone, Discodermolid, Laulimalid, Eleutherobine und Sarcodictyine) mit ähnlichen Mikrotubuli-stabilisierenden Eigenschaften wie Paclitaxel.^[3] Das Actin-

Cytoskelett spielt eine entscheidende Rolle bei der Festlegung der Zellform und bei zahlreichen zellulären Prozessen wie Bewegung, Teilung, Adhäsion und intrazellulärem Transport. Trotz einer existierenden Wechselwirkung zwischen Actin und Tubulin arbeiten die beiden Cytoskelettsysteme meist unabhängig voneinander. Gachet und Hyams et al. entdeckten kürzlich einen Actin-abhängigen Kontrollpunkt im Zellzyklus, der für die richtige Orientierung der Mikrotubuli-Spindeln während der Metaphase sorgt.^[4] Außerdem wurde festgestellt, dass bestimmte bakterielle und virale Pathogene (z.B. HIV) das Actin-Cytoskelett während ihres Infektionszyklus nutzen.^[5] Als Folge davon erkennt man inzwischen die bedeutende Rolle des Actin-Cytoskeletts und der Freisetzung von Actinfilamenten in den extrazellulären Raum bei vielen Erkrankungszuständen.^[6]

In den Zellen werden Actinstrukturen in einem reversiblen Prozess ständig auf- und wieder abgebaut. Eine Reihe von Actin-bindenden Proteinen^[7] (z. B. Profilin, Cofilin, Gelsolin, Filamin, Actinin und der Arp2/3-Komplex) reguliert das dynamische Polymerisations-/Depolymerisations-Gleichgewicht zwischen dem monomeren löslichen globulären Actin (G-Actin; etwa 43 kDa) und dem helicalen filamentösen

[*] Dr. K.-S. Yeung,^[+] Prof. I. Paterson
University Chemical Laboratory
Lensfield Road, Cambridge, CB2 1EW (Großbritannien)

[+] Derzeitige Adresse:
Bristol-Myers Squibb
Pharmaceutical Research Institute
5 Research Parkway, P.O. Box 5100
Wallingford, CT 06492 (USA)
Fax: (+1) 203-677-7072
E-mail: kapsun.yeung@bms.com

Actin (F-Actin) und steuert den dreidimensionalen Aufbau von Actinfilamenten infolge intra- und extrazellulärer Reize (Abbildung 1). Diese Proteine wirken über zahlreiche Mechanismen, darunter G-Actin-Maskierung, F-Actin-Spaltung,

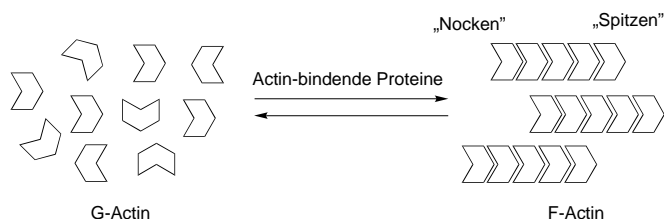


Abbildung 1. Vereinfachte Darstellung des dynamischen Gleichgewichts zwischen G-Actin und F-Actin, das durch Actin-bindende Proteine oder Proteinkomplexe über eine Reihe von Mechanismen gesteuert wird. Neue Actin-bindende marine Makrolide beeinflussen dieses Gleichgewicht über ähnliche Mechanismen.

das Steuern der Filamentneubildung und das Blockieren der „Nocken“ („barbed ends“) und „Spitzen“ („pointed ends“) von F-Actin.^[8] G-Actin selbst ist eine ATPase und beeinflusst auf diese Weise die Polymerisationskinetik. ATP- und ADP-gebundene Actinmonomere dissoziieren aus den Actinfilamenten mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten und werden von unterschiedlichen Gruppen Actin-bindender Proteine erkannt. Häufig nutzt man genetische Methoden, um das hochkomplexe und dynamische Actin-Cytoskelett und

seine Zellfunktionen zu untersuchen. Aber auch neue und vielseitige molekulare Sonden gewinnen bei der Aufklärung des Aufbaus und der zellulären Funktionen von Actin zunehmend an Bedeutung.^[9]

Die Cytochalasine (z.B. Cytochalasin B (1) und D (2); Abbildung 2), pilzliche Sekundärmetaboliten, waren die ersten Wirkstoffe, die als molekulare Sonden zur Untersuchung des Actin-Cytoskeletts breit angewendet wurden.^[10] Ihre unspezifischen Wirkungsweisen erschweren allerdings häufig die Experimente. Die Latrunculine A (3) und B (4), die eine 2-Thiazolidinongruppe enthalten, waren die ersten marinen Makrolide mit wohldefinierten Actin-bindenden Eigenschaften.^[11] Sie bilden einen 1:1-Komplex mit G-Actin und verhindern so dessen Polymerisation. Außerdem induzieren sie die Depolymerisation von F-Actin. 3 wurde in der bahnbrechenden Arbeit von Gachet und Hyams et al.^[4] eingesetzt, um die wichtige und bis dahin unbekannte Funktion des Actin-Cytoskeletts bei der Spindelorientierung aufzuklären.

1.2. Actin-bindende marine Makrolide

Seit Mitte der neunziger Jahre wurde eine Reihe von strukturell komplexen, eng verwandten Makroliden als neue Actin-bindende Moleküle identifiziert (Abbildungen 3–5). Dazu gehören die Swinholide (aus dem Meeresschwamm *Theonella swinhoei*),^[12] die Scytophycine (aus dem Cyano-

Dr. Kap-Sun Yeung wurde in Fujian, China, geboren. Sein Interesse für die organische Synthese wurde durch Forschungsarbeiten mit Professor Henry N. C. Wong an der Chinese University of Hong Kong geweckt, an der er 1990 seinen B.Sc. in Chemie erhielt. Anschließend arbeitete er als Forschungsassistent bei Professor Chi-Ming Che an der University of Hong Kong. Im Jahr 1991 wurde ihm ein Croucher Scholarship für ein Studium an der Cambridge University verliehen, wo er unter der Anleitung von Professor Ian Paterson an der Totalsynthese von Swinholid A und Scytophycin C arbeitete. Nach drei lohnenden und schönen Jahren erhielt er seinen Ph.D. und verbrachte anschließend einen Postdoc-Aufenthalt bei Professor Chi-Huey Wong am Scripps Research Institute. Seit 1996 beschäftigt er sich bei Bristol-Myers Squibb mit Forschungen zur Wirkstoffentwicklung.

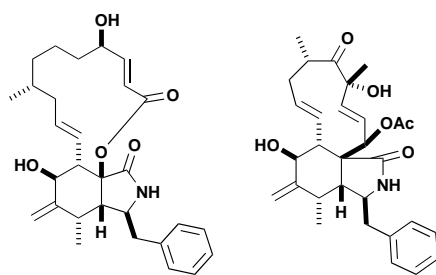


K.-S. Yeung



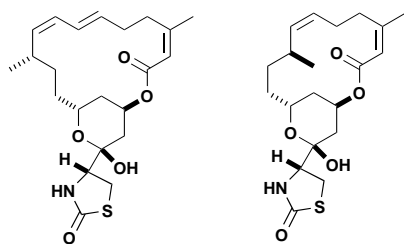
I. Paterson

Professor Ian Paterson wurde in Dundee, Schottland, geboren. Er erhielt seinen B.Sc. in Chemie an der St. Andrews University und promovierte 1979 an der Cambridge University mit einer bei Professor Ian Fleming angefertigten Arbeit über die Entwicklung neuer Synthesemethoden mit Allylsilanen und Silylenolethern. Nach einem einjährigen Postdoc-Aufenthalt bei Professor Gilbert Stork an der Columbia University, wo er an der Totalsynthese von Erythromycin A arbeitete, schloss er sich der Fakultät des University College London an. Im Jahr 1983 kehrte er an die Cambridge University zurück und ist dort gegenwärtig Professor für Organische Chemie und Professorial Fellow des Jesus College. Im Mittelpunkt seiner Forschungsinteressen stehen die Planung und Entwicklung neuer Methoden für stereochemisch kontrollierte Synthesen und ihre Anwendung zur Totalsynthese zahlreicher biologisch aktiver Verbindungen. Er entwickelte neue Strategien und allgemeine Methoden für die asymmetrische Synthese von Polyolbausteinen, insbesondere durch Substrat- und Reagens-gesteuerte Aldolreaktionen, die in der Praxis die Synthese komplex aufgebauter Polyketid-Naturstoffe erleichtern. Dies ermöglichte die innerhalb seiner Arbeitsgruppe ausgeführten Totalsynthesen von selten vorkommenden Antitumorwirkstoffen wie Spongistatin 1 (Altohyrtin A), Swinholid A und Discodermolid sowie von Antibiotika wie Concanamycin F und Oleandolid.



Cytochalasin B (1)

Cytochalasin D (2)

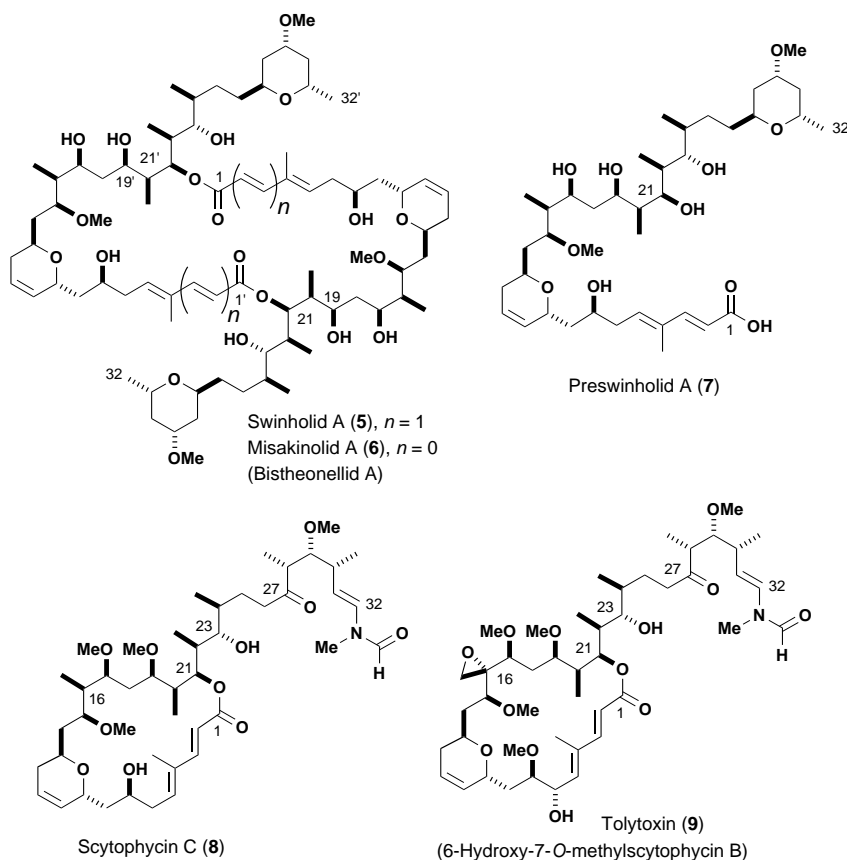


Latrunculin A (3)

Latrunculin B (4)

Abbildung 2. Strukturen von Cytochalasin B (1), Cytochalasin D (2), Latrunculin A (3) und Latrunculin B (4).

bakterium (Blaugrüne Alge) *Scytonema pseudohofmanni*),^[13] die Aplyronine (aus dem Seehasen *Aplysia kurodai*),^[14] die Sphinxolide/Reidispongolide (zuerst aus einem nicht näher

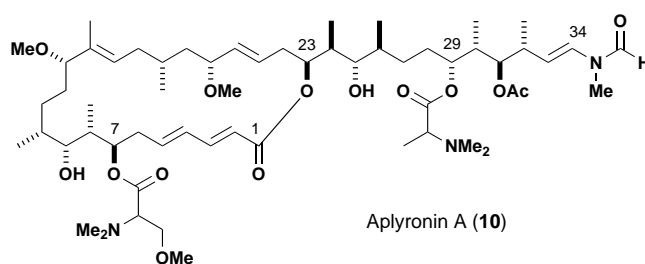
Swinholid A (5), $n = 1$
Misakinolid A (6), $n = 0$
(Bistheonellid A)

Scytophycin C (8)

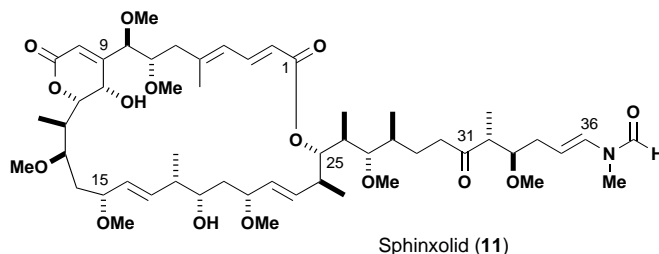
(6-Hydroxy-7-O-methylscytophycin B)

Tolytoxin (9)

Abbildung 3. Strukturen von Swinholid A (5), Misakinolid A (6), Preswinholid A (7), Scytophycin C (8) und Tolytoxin (9).



Aplyronin A (10)



Sphinxolid (11)

Abbildung 4. Strukturen von Aplyronin A (10) und Sphinxolid (11). Die Konfiguration der Sphinxolide ist nicht gesichert.

bestimmten pazifischen Nacktkiemer, später aus den Meeresschwämmen *Neosiphonia superstes* und *Reidispongia coreulea*)^[15] und eine Reihe von Trisoxazol-haltigen Makroliden wie die Mycalolide (aus Meeresschwämmen der Gattung *Mycale* und der Steinkoralle *Tubastrea faulkneri*)^[16] und die Ulapualide/Kabiramide/Halichondramide (aus dem Laich des marinen Nacktkiemers *Hexabranchus sanguineus* und des Schwamms *Halichondria* sp.).^[17]

Die bemerkenswerte strukturelle Ähnlichkeit dieser aus so unterschiedlichen marinen Organismen isolierten Makrolide (die Scytophycine wurden als einzige Verbindungen dieser Makrolidgruppe aus terrestrischen Cyanobakterien isoliert) lässt auf eine genetische Verknüpfung in Form von assoziierten Mikroorganismen als eigentliche Quelle dieser Verbindungen schließen. Dafür spricht auch die Herkunft von Swinholid A (5, Abbildung 3), das von symbiotischen einzelligen heterotrophen Bakterien produziert wird.^[18] Besonders auffallend ist, dass Struktur und Konfiguration von Scytophycin C (8) und Swinholid A (5) von C1 bis C26 identisch sind. Die bemerkenswert ähnlichen Seitenketten von Scytophycin C (8), Aplyronin A (10; Abbildung 4), Sphinxolid (11), Mycalolid A (12; Abbildung 5) und Ulapualid A (13) tragen jeweils eine terminale *N*-Methylvinylformamidgruppe. Auffallend ist auch die identische Konfiguration der C21-C32-Seitenkette von Scytophycin C (8) und der C23-C34-Seitenkette von Aplyronin A (10).

Die cytotoxischen Wirkungen dieser Makrolide gegen eine Reihe menschlicher

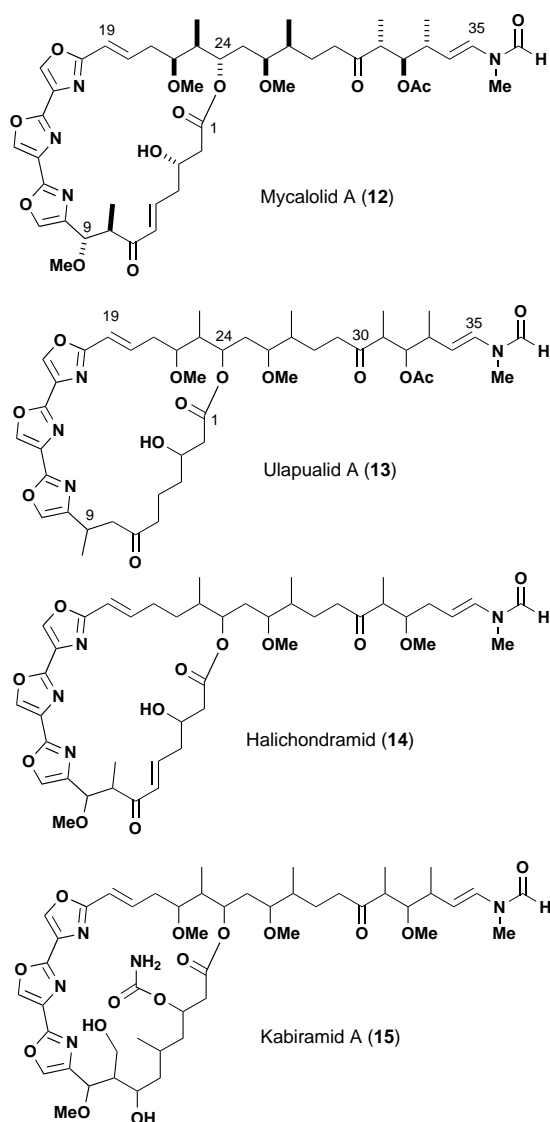


Abbildung 5. Strukturen von Mycalolid A (**12**), Ulapualid A (**13**), Halichondramid (**14**) und Kabiramid A (**15**).

Krebszelllinien sind beeindruckend. Für Swinholid A (**5**),^[12g] die Scytophycine,^[13b,c] Sphinxolid (**11**)^[15a] und die Ulapualide^[17a] ist starke Cytotoxizität gegen L1210- und/oder KB-Zellen mit IC_{50} -Werten zwischen $ng\ mL^{-1}$ und $pg\ mL^{-1}$ beschrieben. Die Mycalolide wirken cytotoxisch gegen B16-Melanomzellen, und die IC_{50} -Werte betragen 0.5–1.0 $ng\ mL^{-1}$.^[16a] Aplyronin A (**10**) wirkt in vivo mit einem Treatment-to-Control-Verhältnis zwischen 200 und 550 % außerordentlich stark gegen P388-Leukämie, Colon-26-Carcinom, Lewis-Lungencarcinom und B16-Melanom und hat daher das Potenzial für klinische Anwendungen.^[14a] Von Bedeutung ist auch, dass Scytophycine und Sphinxolide die Multidrug-Resistenz umgehen, die durch Überexpression von P-Glycoprotein oder dem Multidrug-Resistenz-assoziierten Protein vermittelt wird.^[19]

Die Actin-bindenden Eigenschaften dieser Makrolide und verwandter Naturstoffe wurden von Spector et al. zusammengefasst.^[9a] Die ersten Makrolide aus dieser Gruppe, deren Wirkung auf das Actin-Cytoskelett nachgewiesen wurde,

waren die Scytophycine.^[19a, 20] Sie inhibieren die Polymerisation von G-Actin und induzieren die Depolymerisation der F-Actine und sind 100- bis 1000-mal wirksamer als Cytochalasin B (**1**).

Swinholid A (**5**) und Misakinolid A (**6**; Bistheonellid A, Abbildung 3) sind gut zellpermeabel und wirken in Zellkulturen bei Konzentrationen von 10 bis 50 nM auf das Actin-Cytoskelett.^[21] In vitro inhibiert Swinholid A die Polymerisation von G-Actin durch Maskierung, wobei ein Makrolidmolekül an zwei Actinmonomere bindet (1:2-Komplex). Es katalysiert außerdem die Depolymerisation von Actinfilamenten über einen Spaltungsmechanismus. Die beiden Makrolid-maskierten G-Actinmonomere können nicht mehr an der Verlängerung oder der Neubildung von Actinfilamenten mitwirken. Misakinolid A wirkt auf G-Actin ähnlich und bindet ebenfalls im Verhältnis 1:2, allerdings spaltet es F-Actin nicht auf. Stattdessen blockiert der Misakinolid-Actin-Komplex die „Nocken“ der Actinfilamente und inhibiert so deren Verlängerung.^[22] Diese deutlich unterschiedlichen Wirkungen auf Actin sind bemerkenswert, da sich die Strukturen von Misakinolid A (**6**) und Swinholid A (**5**) nur durch das Fehlen der C2=C3- und C2'=C3'-Bindungen in **6** unterscheiden, das daher einen etwas kleineren 40-gliedrigen Ring hat. Dies dürfte sich in einer unterschiedlichen relativen Orientierung der Seitenketten äußern.

Auch Aplyronin A (**10**) und die Mycalolide inhibieren die Polymerisation von G-Actin durch Maskieren unter Bildung eines 1:1-Komplexes und depolymerisieren F-Actin durch einen Aufspaltungsmechanismus.^[23, 24] Des Weiteren inhibieren die Mycalolide die Aktivität von Actin-aktivierter Myosin- Mg^{2+} -ATPase. Allerdings binden die Mycalolide nicht spezifisch an Actin, und man hat nachgewiesen, dass über die als Michael-Acceptor wirkende α,β -ungesättigte C7-Ketoneinheit kovalente Addukte mit anderen Zellproteinen gebildet werden. Beispielsweise wurde ein C5-Glutathionaddukt von Mycalolid B aus *Mycale* sp. isoliert.^[24c] Anders als einige Actin-bindende Proteine vermitteln diese Makrolide weder die Filamentneubildung noch beschleunigen sie die Polymerisation. Erste Untersuchungen weisen darauf hin, dass auch die Kabiramide (z. B. **15**, Abbildung 5) G-Actin-maskierende Eigenschaften haben und anders als die Mycalolide hochspezifisch an Actin binden.^[24c] Die Sphinxolide (z. B. **11**, Abbildung 4) inhibieren die Actinpolymerisation und die Aktivität von Actin-aktivierter Myosin- Mg^{2+} -ATPase.^[19b] Um ihren Wirkungsmechanismus zu entschlüsseln, sind jedoch weitere Untersuchungen erforderlich.

Wie die Abbildungen 3–5 zeigen, haben sämtliche Makrolide ähnliche oder sogar identische Seitenketten, unterscheiden sich aber deutlich in der Struktur ihrer makrocyclischen Ringe einschließlich der Ringgröße. Zudem binden die C_2 -symmetrischen Makrodiolide Swinholid A und Misakinolid A an Actin im Verhältnis 1:2, Aplyronin A und die Mycalolide dagegen im Verhältnis 1:1, was auf eine Actinbindung über die Seitenketten schließen lässt.

Aus Untersuchungen mit unterschiedlichen G-Actin-Mutanten geht hervor, dass Tolytoxin (**9**, Abbildung 3) an eine die Subdomänen 2 und 4 umfassende Region in der Nähe der Nucleotidbindungsstelle von Actin bindet.^[25] Neuere Ergebnisse zufolge hängt die Steuerung der Actinpolymerisation

und -depolymerisation von einer Konformationsänderung in der Subdomäne 2 beim Übergang von ADP-P_i- zum ADP-gebundenen Actin ab.^[26] Laut Kristallstrukturanalysen weist die Subdomäne 2 in ADP-Actin^[27] eine α -helicale Konformation auf, die sich deutlich von der Konformation des β -Strangs der Subdomäne 2 in ATP-Actin unterscheidet. Angesichts dieser Ergebnisse wären Strukturinformationen über die Bindungsweise der Makrolide an Actin und die daraus folgenden konformativen Änderungen im Actin interessant. Damit könnte erklärt werden, warum die geringen Strukturunterschiede zwischen Swinholid A (**5**) und Misakinolid A (**6**) in so unterschiedlichen Wirkungen gegenüber Actin resultieren.

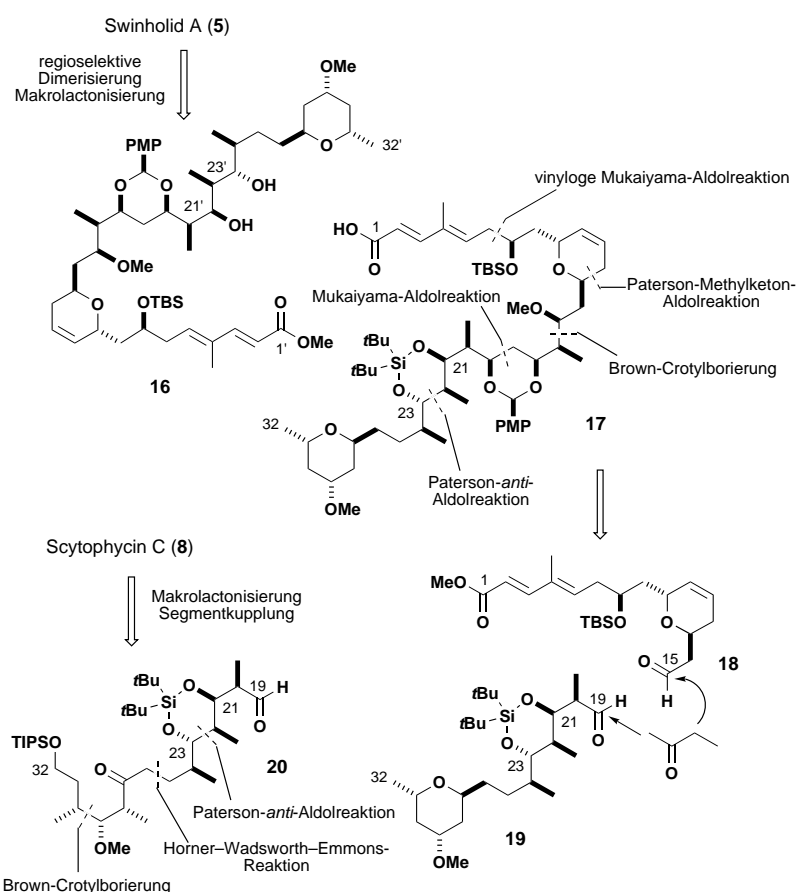
2. Totalsynthesen

Angesichts ihres faszinierenden und komplexen Molekülaufbaus und ihrer biologischen Wirkung bemühte man sich intensiv um die Totalsynthese der marinen Makrolide.^[28] Als attraktive Alternative zur Isolierung aus Meeresorganismen, die im Allgemeinen nur winzige Mengen der Verbindungen liefert, kann eine erfolgreiche Totalsynthese größere Mengen des Naturstoffs sowie neue Strukturanaloga für weitere biologische Untersuchungen zugänglich machen. Des Weiteren gelingt durch die Totalsynthese die eindeutige Zuordnung der Konfiguration, wie im Fall von Aplyronin A (**10**)^[14b] und Mycalolid A (**12**)^[16d] beschrieben wurde.

In den folgenden Abschnitten werden die kürzlich beendeten Totalsynthesen einiger Actin-bindender Makrolide (Swinholid A (**5**), Scytophycin C (**8**), Aplyronin A (**10**), Mycalolid A (**12**) und ein Diastereomer von Ulapualid A (**13**)) behandelt, wobei der Schwerpunkt auf dem Vergleich der Synthesestrategien, Schlüsselreaktionen und Methoden zur Kontrolle der Konfiguration liegt.

2.1. Swinholid A (Paterson)

Die von Paterson et al.^[29] entwickelte Synthesestrategie für Swinholid A (**5**) beruht auf der Anwendung einer vielseitigen asymmetrischen Aldolmethode in Verbindung mit der optimierten Anwendung von Substrat-kontrollierten Reaktionen (Schema 1). In der Zwischenstufe **17**, einem geschützten Derivat von Preswinholid A (**7**; Abbildung 3), sind die strategischen Bindungsbrüche angegeben. Der C₂-symmetrische 44-gliedrige Makrolactonring von Swinholid A wurde durch regioselektive Veresterung des 1,3-Diols **16** mit der Säure **17** und anschließende Makrolactonisierung an die C21-Hydroxygruppe in Gegenwart der freien C23-Hydroxygruppe aufgebaut. Die C21- und C23-Hydroxygruppen haben vermutlich ähnliche sterische Umgebungen. Diese riskante Strategie erwies sich als die richtige Wahl, da sich später herausstellte, dass Reaktionen an der freien C21-Hydroxy-

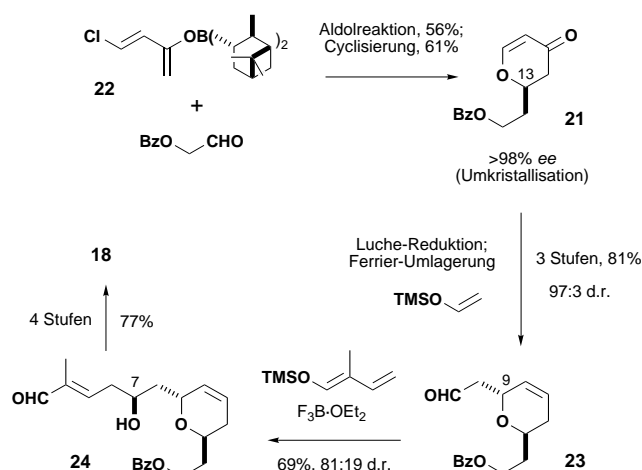


Schema 1. Strategie zur Totalsynthese von Swinholid A (**5**)^[29] und Scytophycin C (**8**)^[33] nach Paterson et al.; Abkürzungen sind generell am Ende des Aufsatzes erläutert.

gruppe in Gegenwart einer geschützten C23-Hydroxygruppe durch die stärkere sterische Hinderung um die C21-Position erschwert sind. Der C1-C15-Aldehyd **18** und der C19-C32-Aldehyd **19** wurden über eine Butanoneinheit verknüpft. Diese Strategie ermöglicht eine flexible Festlegung der effizientesten Kupplungssequenz. Die resultierende Synthese ist hochkonvergent und konnte auch zur Synthese neuer Swinholidanaloga angewendet werden. Außerdem wurde sie erfolgreich auf die Totalsynthese von Scytophycin C (**8**) übertragen, wobei anstelle von **19** der entsprechende Aldehyd **20** eingesetzt wurde (Abschnitt 2.3).

Die Synthese des C1-C15-Segments **18** (Schema 2) begann mit der Herstellung des Dihydropyranons **21** durch asymmetrische Methylketon-Aldolreaktion mit dem Bis(isopinocampheyl)enolborinat **22** und nachfolgende Cyclisierung des Aldolprodukts. Dabei wurde das Chiralitätszentrum C13 eingeführt, und man erhielt **21** nach Umkristallisieren mit >98% ee. Luche-Reduktion und anschließende [Cl₂Ti(OiPr)₂]-vermittelte Ferrier-Umlagerung lieferten den Aldehyd **23** mit hoher Diastereoselektivität. Die C1-C7-Seitenkette wurde durch vinyllogische Mukaiyama-Aldolreaktion mit einem Silyldienolether eingeführt, wobei bevorzugt die gewünschte Konfiguration an C7 in **24** entsteht.

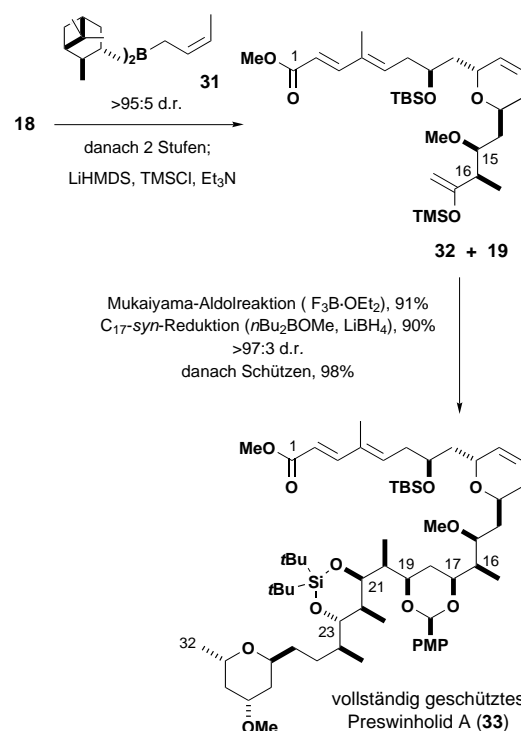
Die Synthese des C19-C32-Aldehyds **19** (Schema 3) zeichnet sich durch eine Reihe von Substrat-kontrollierten Reaktionen aus, mit denen fünf der sieben Chiralitätszentren eingeführt wurden. Aus dem racemischen Allylalkohol **25**



Schema 2. Synthese des C1-C15-Segments **18** in Swinholid A (**5**) und Scytophycin C (**8**).^[29] *ee* = Enantiomerenüberschuss, d.r. = Diastereomerenverhältnis.

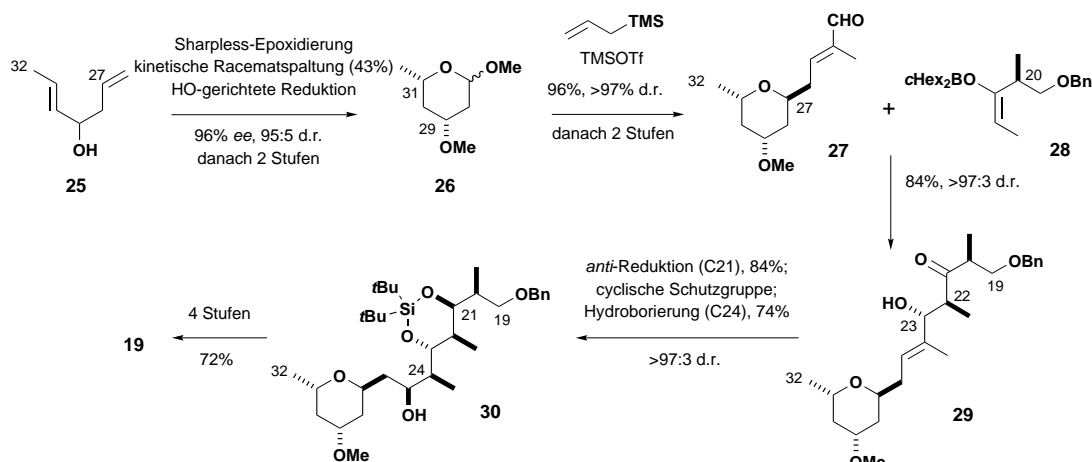
entstand durch Sharpless-Epoxidierung mit nachfolgender kinetischer Racematspaltung das Tetrahydropyran **26** mit den gewünschten Konfigurationen an C31 und C29. Die TMSOTf-vermittelte Addition von Allylsilan und anschließende *anti*-Aldolreaktion des Aldehyds **27** mit dem (*E*)-Dicyclohexyl-enolborinat **28** lieferte **29**, das unter Einführung der restlichen Chiralitätszentren durch *anti*-Evans-Reduktion und Still-Hydroborierung (Thexylboran) diastereoselektiv (>97:3 d.r.) in **30** überführt wurde.

Zur Verknüpfung der Schlüsselbausteine **18** und **19** (Schema 4) wurden zunächst die Chiralitätszentren C15 und C16 durch Brown-Crotylborierung mit **31** (>95:5 d.r.) eingeführt. Anschließend wurde durch Wacker-Oxidation das Methylketon gebildet und zum Silylenolether **32** umgesetzt. Die nachfolgende Mukaiyama-Aldolreaktion ($F_3B \cdot OEt_2$) mit dem Aldehyd **19** führte diastereoselektiv (>97:3 d.r.) zum gewünschten Felkin-Anh-Produkt. Das letzte Chiralitätszentrum in Preswinholid A (**7**) wurde unter Bildung der vollständig geschützten Secosäure **33** durch eine modifizierte *syn*-Reduktion nach Narasaka eingeführt ($nBu_2BOMe/LiBH_4$; >97:3 d.r.).

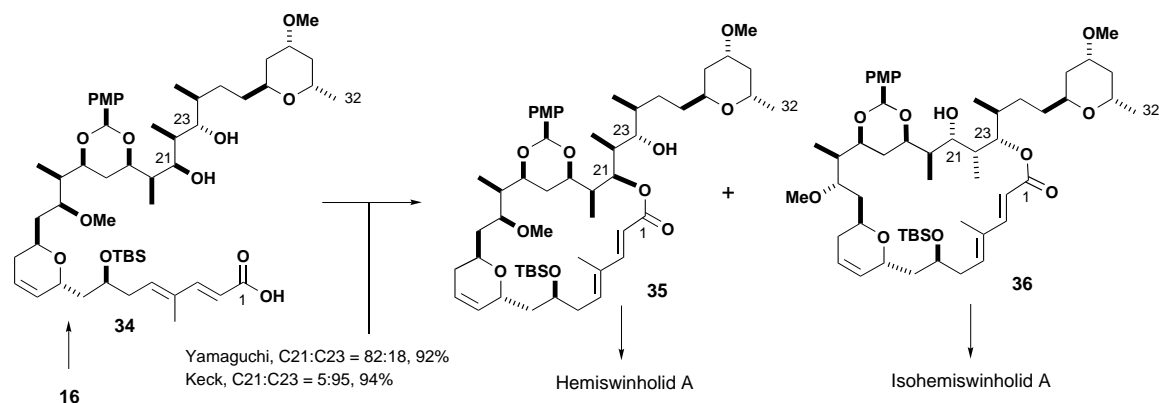
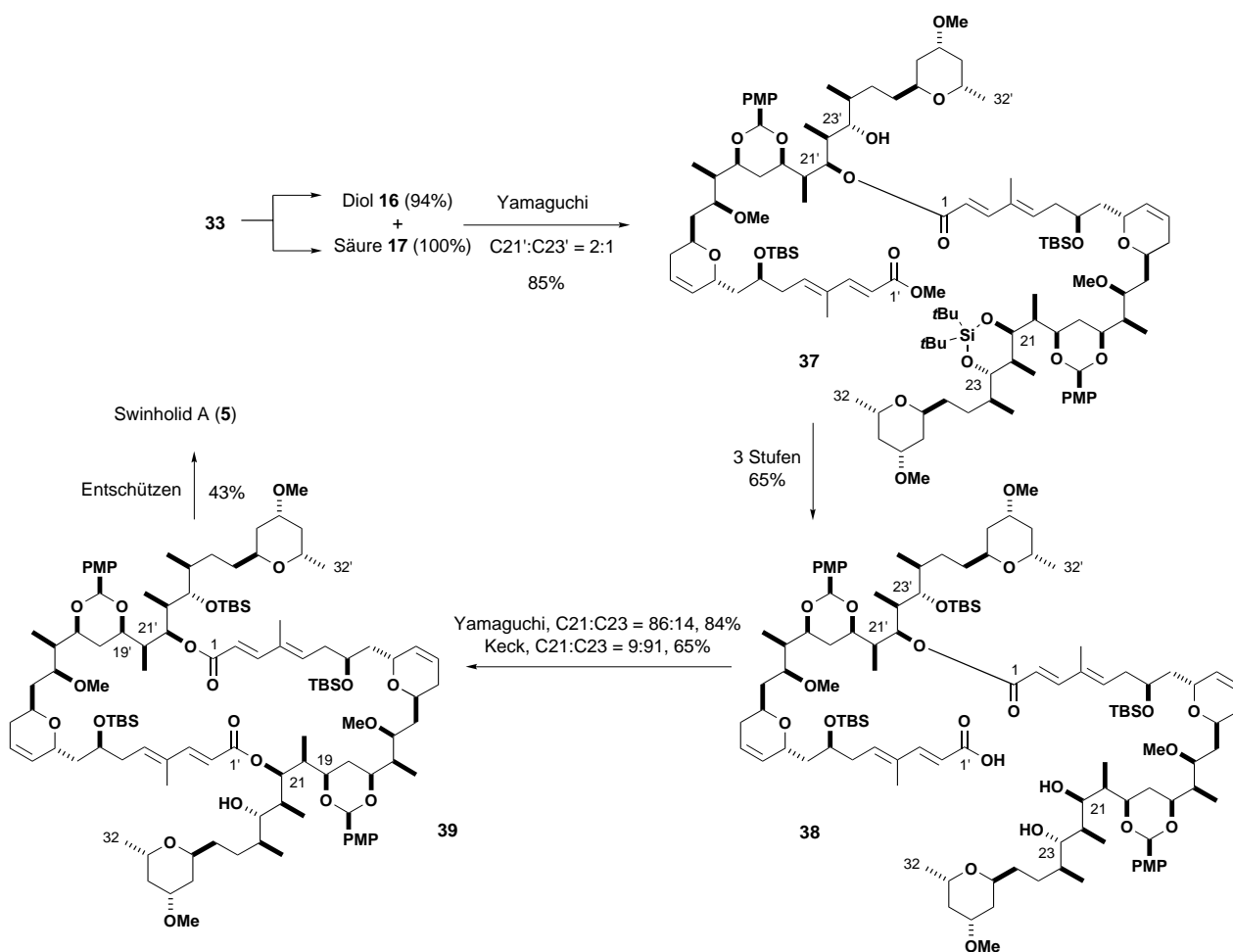


Schema 4. Synthese von vollständig geschütztem Preswinholid A (**33**).^[29]

Die letzten Stufen der Totalsynthese nach Paterson umfassen die kontrollierte Umsetzung des vollständig geschützten Preswinholid A (**33**). Die selektive Makrolactonisierung an die C21- oder die C23-Hydroxygruppe der Secosäure **34** (Schema 5) lieferte Hemiswinholid A (aus **35**) bzw. Isohemiswinholid A (aus **36**).^[29a] Auch die schwierige Acylierung (**16** + **17** → **37**) und Makrolactonisierung (**38** → **39**), die in guter Ausbeute zum gewünschten 44-gliedrigen Ring von Swinholid A führen, verliefen unter Yamaguchi-Bedingungen ($2,4,6-Cl_3C_6H_2COCl$, Et_3N , $PhMe$; 4-(Dimethylamino)pyridin (DMAP)) bevorzugt an der C21-Hydroxygruppe (Schema 6). Bemerkenswerterweise verlief die Umsetzung unter Keck-Bedingungen (Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), DMAP, $DMAP \cdot HCl$, $CHCl_3$) mit umgekehrter Regioselektivität und lieferte hauptsächlich den 46-gliedrigen Ring von Iso-



Schema 3. Synthese des C19-C32-Segments **19** in Swinholid A (**5**).^[29]

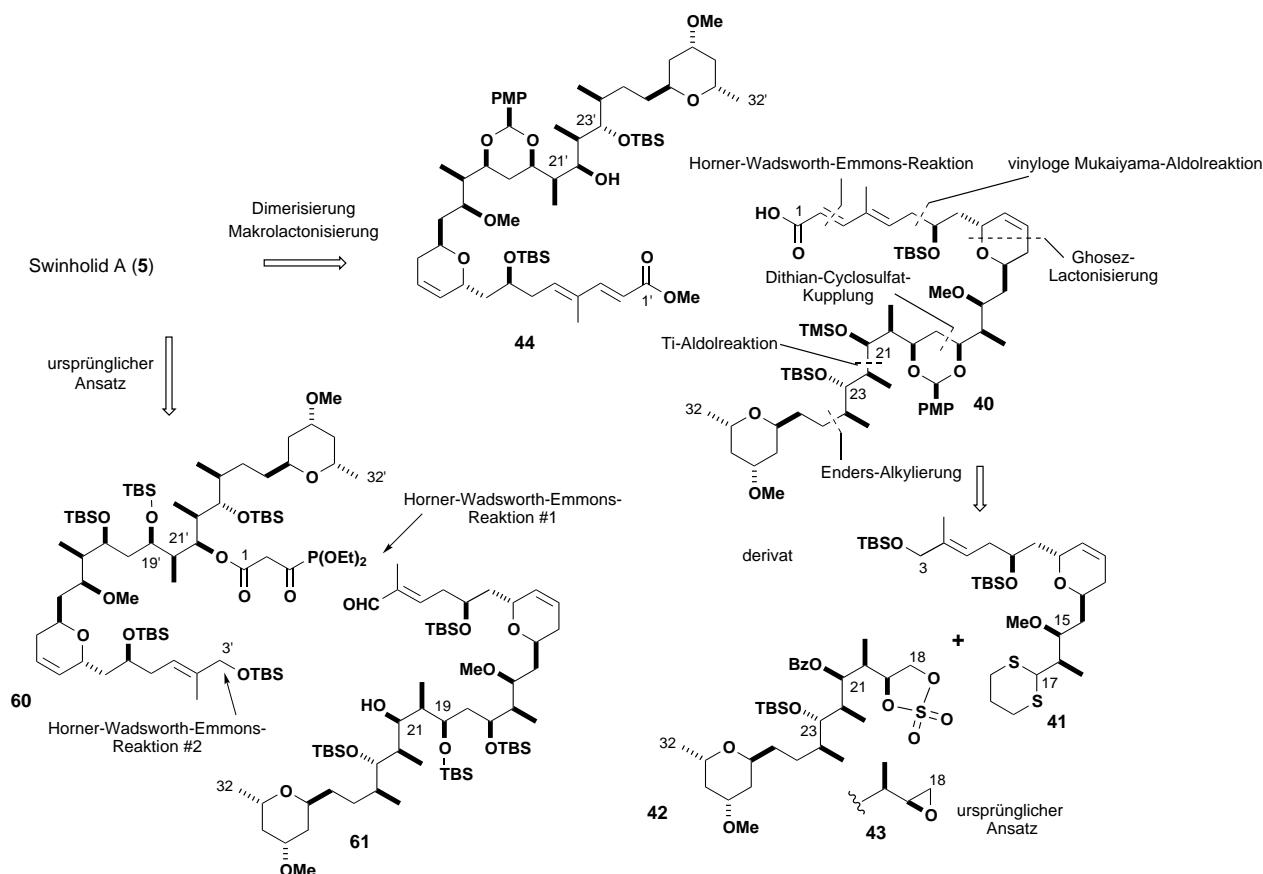
Schema 5. Makrolactonisierung der Secosäure **34** von Preswinholid A (**7**).^[29]Schema 6. Totalsynthese von Swinholid A (**5**) nach Paterson et al.^[29]

swinholid A.^[30] Entschützen von **39** (HF, MeCN) vervollständigte die erste Totalsynthese von Swinholid A (**5**), die in 0.4 % Ausbeute über eine 25-stufige längste lineare Sequenz verlief (43 Stufen insgesamt).

2.2. Swinholid A (Nicolaou)

Schema 7 zeigt die von Nicolaou et al.^[31] angewendete Strategie zur Totalsynthese von Swinholid A. Die strategi-

schen Bindungsbrüche sind in der Zwischenstufe **40**, einem geschützten Derivat von Preswinholid A, markiert. Als Hauptsynthesebausteine wurden das C3-C17-Dithian **41** und das cyclische C18-C32-Sulfat **42** anstelle des üblicherweise eingesetzten Epoxids **43** gewählt. Anders als bei der Synthese nach Paterson et al. wurden für die C21- und C23-Hydroxygruppen unterschiedliche Schutzgruppen verwendet (C21-OTMS und C23-OTBS), um die regiospezifische Veresterung von **44** und Makrolactonisierung an die C21-Hydroxygruppe zum gewünschten C₂-symmetrischen Makrodioliding zu erreichen.

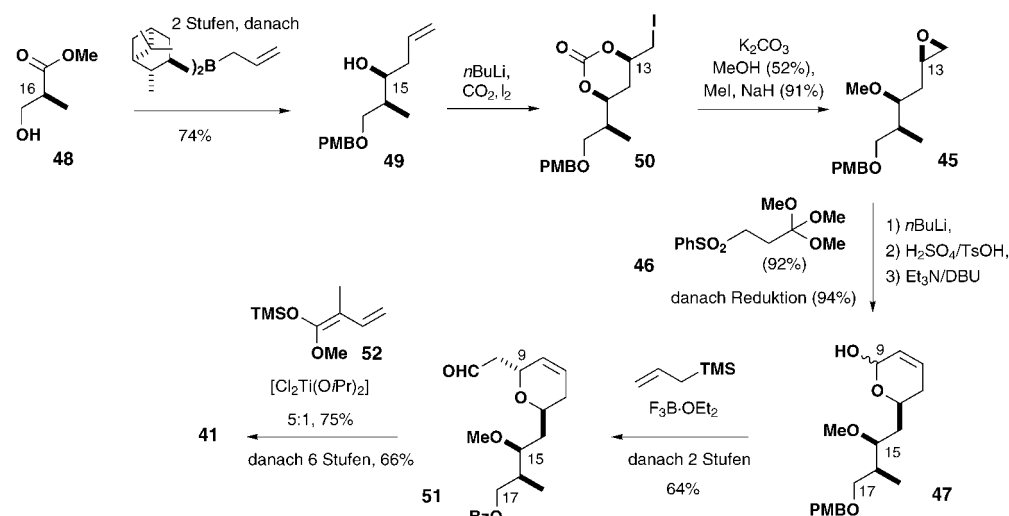


Schema 7. Strategie zur Totalsynthese von Swinholid A (5) nach Nicolaou et al.^[31]

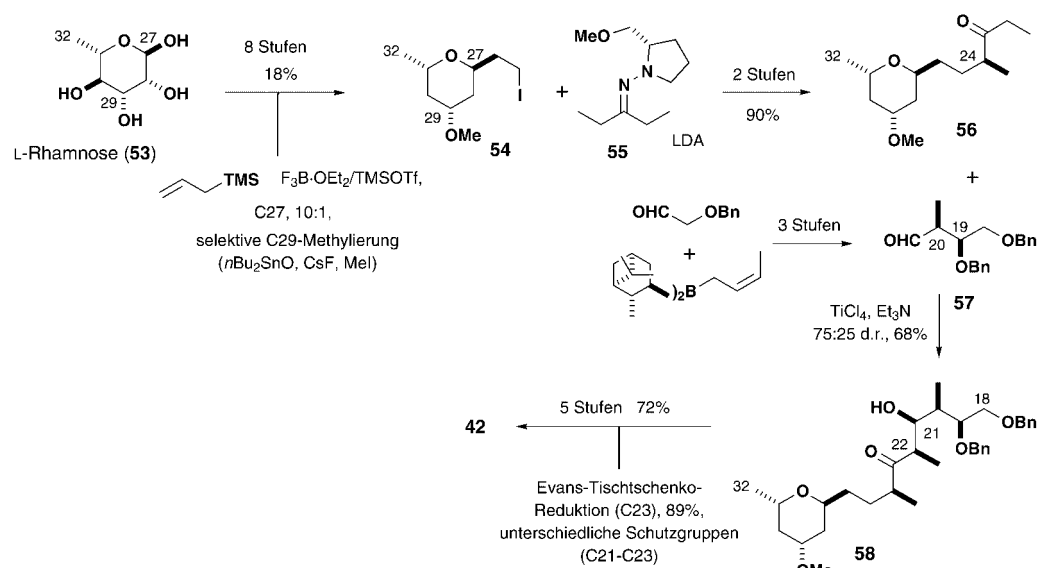
Der Dihydropyranring des C3-C17-Bausteins **41** wurde nach der Ghosez-Methode durch Umsetzen des Epoxids **45** mit dem Lithiumderivat des Sulfons **46** und anschließende Reduktion des α,β -ungesättigten Lactols **47** aufgebaut (Schema 8). Das benötigte Epoxid **45** war aus Methyl-(S)-3-hydroxy-2-methylpropionat **48** zugänglich, wobei das C15-Asymmetriezentrum in **49** durch eine Brown-Allylborierung eingeführt wurde und die nachfolgende Iodcarboxylierung des Alkens das gewünschte C13-Asymmetriezentrum im

Iodid **50** lieferte. Die Lactol-Zwischenstufe **47** wurde durch Allylsilan-Addition ($F_3B \cdot OEt_2$) in den Aldehyd **51** mit korrekter Konfiguration an C9 überführt. Ähnlich wie bei einer in der Paterson-Synthese des C1-C15-Segments verwendeten Umsetzung (Schema 2, **23** \rightarrow **24**) wurde die Konfiguration an C7 durch vinylloge Mukaiyama-Aldolreaktion von **51** mit dem Silylketenacetal **52** erhalten.

Zur Synthese des C18-C32-Bausteins **42** gingen Nicolaou et al. von der leicht erhältlichen L-Rhamnose (**53**) aus (Schema 9). **53** wurde in acht Stufen, darunter eine diastereoselektive Allylsilan-Addition an C27 ($F_3B \cdot OEt_2/TMSOTf$) und die regioselektive Methylierung an C29, zum Iodid **54** umgesetzt. Die Alkylierung des Enders-SAMP-Hydrazons **55** mit **54** und nachfolgende Ozonolyse führte zum Keton **56** mit korrekter Konfiguration an C24. Nach diesen Vorarbeiten konnte die Titan-vermittelte *syn*-Aldoladdition des Ethylketons **56** an den durch Brown-*syn*-Crotylborierung erhaltenen Aldehyd **57** ausgeführt werden.



Schema 8. Synthese des C3-C17-Segments **41** von Swinholid A (5).^[31]

Schema 9. Synthese des C18-C32-Segments **42** von Swinholide A (**5**).^[31]

Unter den Bedingungen der Evans-Aldolreaktion (TiCl_4 , Et_3N) entstand bevorzugt die gewünschte C21,C22-Konfiguration in **58** (75:25 d.r.). Durch eine Evans-Tischtschenko-Reduktion, die zwischen den Hydroxygruppen an C21 und C23 unterschied, wurde schließlich das verbleibende Chiralitätszentrum an C23 eingeführt.

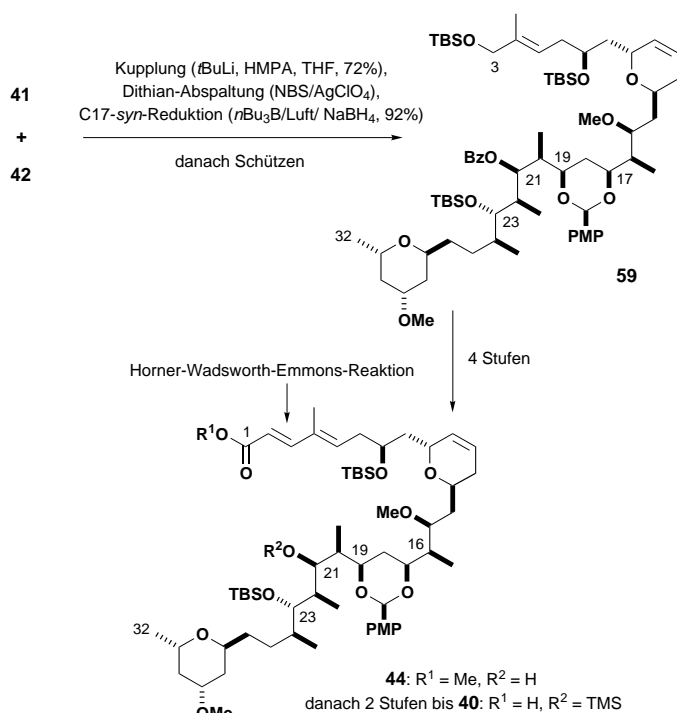
Die Schlüsselbausteine für die Synthese von geschütztem Preswinholide A wurden durch Van-der-Klein-Reaktion des Dithians **41** mit dem cyclischen Sulfat **42** zur 19- β -Hydroxydithian-Zwischenstufe gekuppelt (Schema 10). Mit dem üblicherweise anstelle von **42** verwendeten Epoxid **43** (Schema 7)

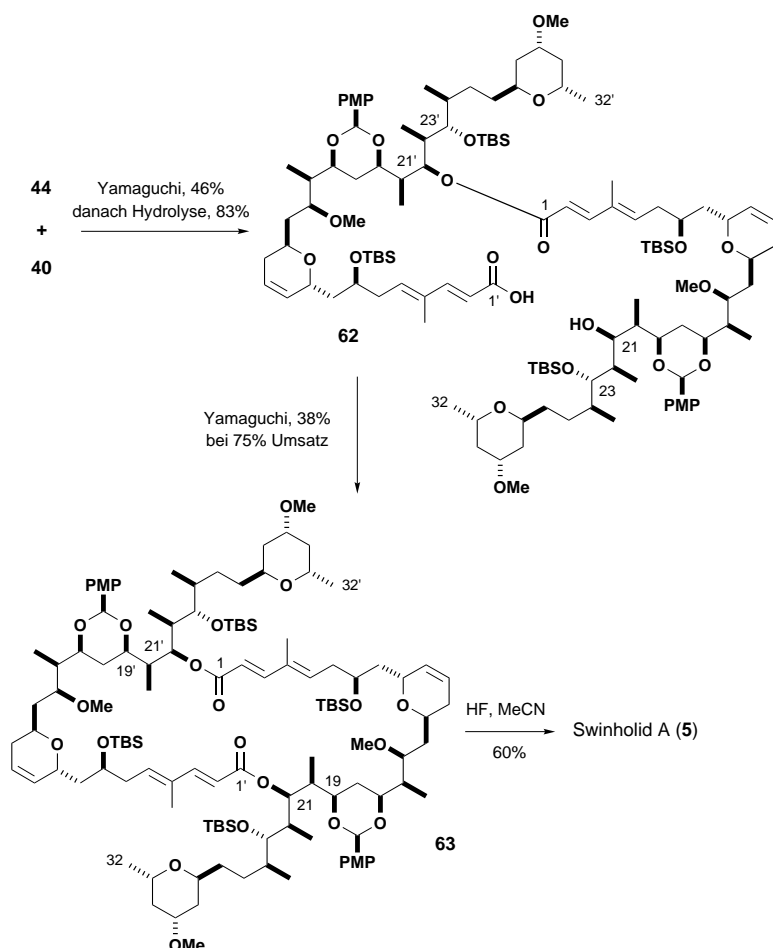
erhielt man das gewünschte Produkt nur in Spuren. Durch Abspalten der Dithianschutzgruppe wurde das β -Hydroxyketon freigesetzt, das unter Narasaka-Bedingungen ($n\text{Bu}_3\text{B}$ /Luft/ NaBH_4) zu **59** mit der gewünschten Konfiguration an C17 reduziert wurde (Schema 10). Der so erhaltene C3-C32-Baustein **59** wurde anschließend zu geschützten Derivaten von Preswinholide A, **44** und **40**, umgesetzt.

Der ursprüngliche Plan,^[31c] den makrocyclischen Ring über eine riskante Horner-Wadsworth-Emmons(HEW)-Reaktion (**60** + **61**, Schema 7) zu schließen, erwies sich aus sterischen Gründen als undurchführbar. Stattdessen wurde nach der Yamaguchi-Methode die C21'-Hydroxygruppe in **44** mit dem Säurederivat von **40** zu **62** acyliert und anschließend das symmetrische 42-gliedrige Makrodiolacton **63** erhalten (Schema 11). Abschließendes Entschützen führte zu Swinholide A in ca. 0.3% Ausbeute über eine 32-stufige längste lineare Sequenz (insgesamt 53 Stufen).^[32]

2.3. Scytophycin C (Paterson)

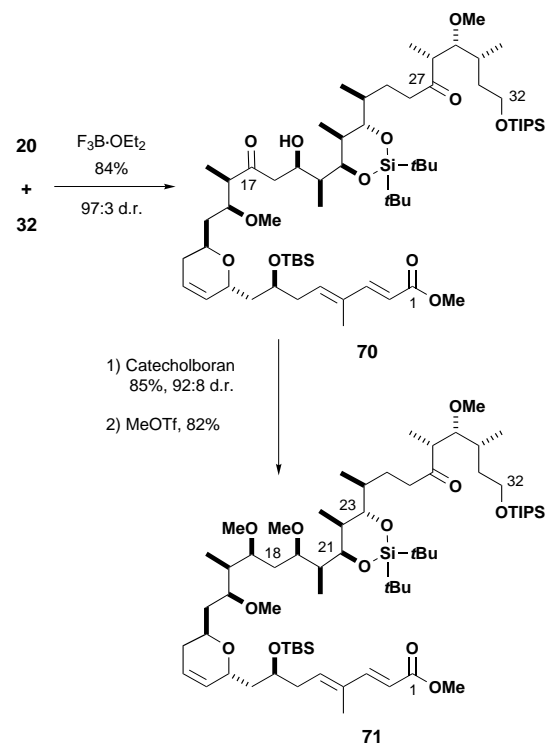
Die Paterson-Synthesestrategie für Swinholide A (**5**; Abschnitt 2.1) erwies sich als flexibel genug, um erfolgreich auf die erste Totalsynthese von Scytophycin C (**8**) übertragen zu werden.^[33] Der hierfür eingesetzte C19-C32-Aldehyd **20** (Schema 1) wurde durch eine HWE-Reaktion des sterisch gehinderten Aldehyds **64** mit dem Phosphonat **65** erhalten (Schema 12). Zuvor wurde durch eine asymmetrische Brown-Crotylborierung des Aldehyds **66** die *anti*-Konfiguration an C29 und C30 im Homoallylalkohol **67** gebildet, der anschließend in sieben Stufen zum β -Ketophosphonat **65** umgesetzt wurde. Die *anti*-Aldolreaktion zwischen dem (*E*)-Dicyclohexyl-enolborinat **28** und Methacrolein lieferte mit hoher Diastereoselektivität (>97:3 d.r.) das Addukt **68**, das als Ausgangspunkt für eine *anti*-Reduktion und eine anschließende Hydroborierung (9-BBN) diente, mit der die C_5 -Stereozentrensequenz im C19-C25-Aldehyd **64** vervollständigt wurde. Die

Schema 10. Synthese der C1-C32-Segmente **40** und **44** von Swinholide A (**5**).^[31]



Schema 11. Totalsynthese von Swinholid A (**5**) nach Nicolaou et al.^[31]

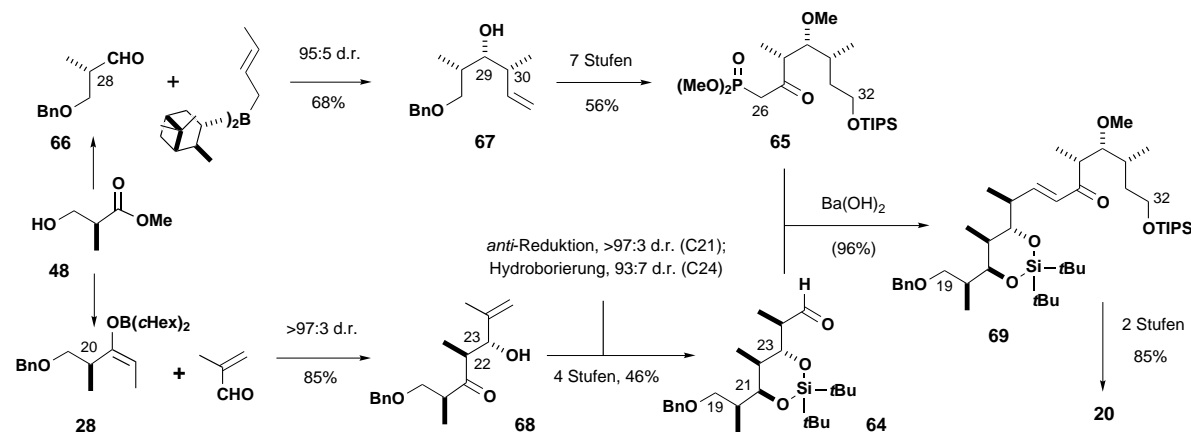
schwierige HWE-Kupplung zum Enon **69** gelang am besten mit Bariumhydroxid.^[34] Die Mukaiyama-Aldolkupplung des C1-C18-Silylenolethers **32** mit dem C19-C32-Aldehyd **20** (Schema 13) verlief ebenso effizient wie bei der Totalsynthese von Swinholid A (**5**; Abschnitt 2.1) und lieferte das β -Hydroxyketon **70** mit der gewünschten Felkin-Anh-Stereoselektivität an C19 (>97:3 d.r.). Wegen der C27-Ketogruppe war allerdings anders als bei der Synthese von Swinholid A die *syn*-Reduktion der C17-Ketogruppe in **70** erschwert. Anstelle



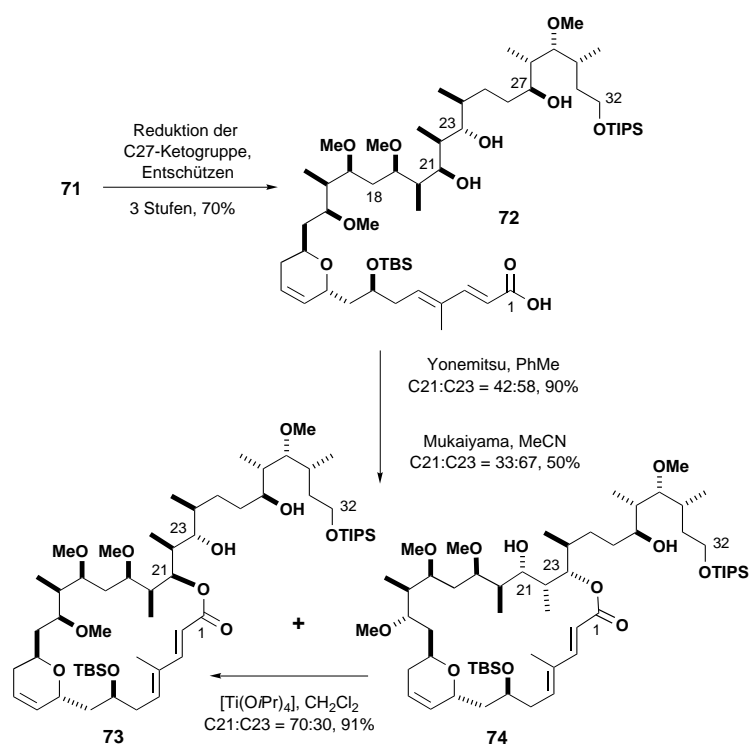
Schema 13. Synthese des C1-C32-Segments **71** von Scytophycin C (**8**).^[33]

von $nBu_2BOMe/LiBH_4$ erwies sich Catecholboran als wirksamstes Reduktionsmittel für die chemo- und stereoselektive Umsetzung zu **71** (92:8 d.r.). Auf diese Weise gelang die direkte und effiziente Synthese der vollständig geschützten C1-C32-Secosäure **71**, die alle 15 Chiralitätszentren von Scytophycin C (**8**) enthält.

Die weitere Umsetzung der Zwischenstufe **71** zu Scytophycin C (**8**), d.h. der entscheidende Ringschluss und die abschließende Justierung der funktionellen Gruppen, war erheblich schwieriger als bei der Synthese von Swinholid A und Hemiswinholid A. Da die C27-Ketogruppe in **71** unter den Bedingungen der Silylenabspaltung bevorzugt unter β -Eliminierung oder Hemiacetalbildung reagiert, musste **71** vorübergehend reduziert werden (Schema 14). Die Makrolactonisierung der erhaltenen Triolsäure **72** unter Yonemitsu-



Schema 12. Synthese des C19-C32-Segments **20** von Scytophycin C (**8**) nach Paterson et al.^[33]



Schema 14. Synthese der 22-gliedrigen Makrolacton-Zwischenstufe **73** von Scytophycin C (**8**).^[33]

modifizierten Bedingungen der Yamaguchi-Standardreaktion ergab ein annähernd äquimolares Gemisch der C21- und C23-acylierten Produkte **73** und **74** ohne Bildung der C27-acylierten Verbindung. Im Unterschied dazu war die Makrolactonisierung an die C21- oder C23-Hydroxygruppe der monomeren Secosäure **34** hochselektiv verlaufen (siehe Schema 5, Abschnitt 2.1). Da allerdings das gewünschte 22-

gliedrige Makrolacton **73** thermodynamisch bevorzugt ist, konnte das 24-gliedrige Makrolacton **74** effizient zu **73** isomerisiert werden.

Die anschließende Justierung der Oxidationsstufen (Schema 15) ist ein interessantes Beispiel für die selektive Oxidation von Hydroxygruppen mit Tetrapropylammoniumperruthenat (TPAP) in schwierigen Synthesestufen, z.B. **73** → **75** und **76** → **77**. Die abschließende Einführung der *N*-Methylvinylformamidgruppe in den Aldehyd **77** war wegen der bekannten Säureempfindlichkeit von Scytophycin C (**8**) ebenfalls schwierig.^[13a] Nach zahlreichen Ansätzen wurde Scytophycin C (**8**) schließlich durch kurzes Behandeln von **77** mit P₂O₅^[35] in reinem *N*-Methylformamid in 0.7% Gesamtausbeute über 22 lineare Stufen erhalten (insgesamt 41 Stufen).^[36]

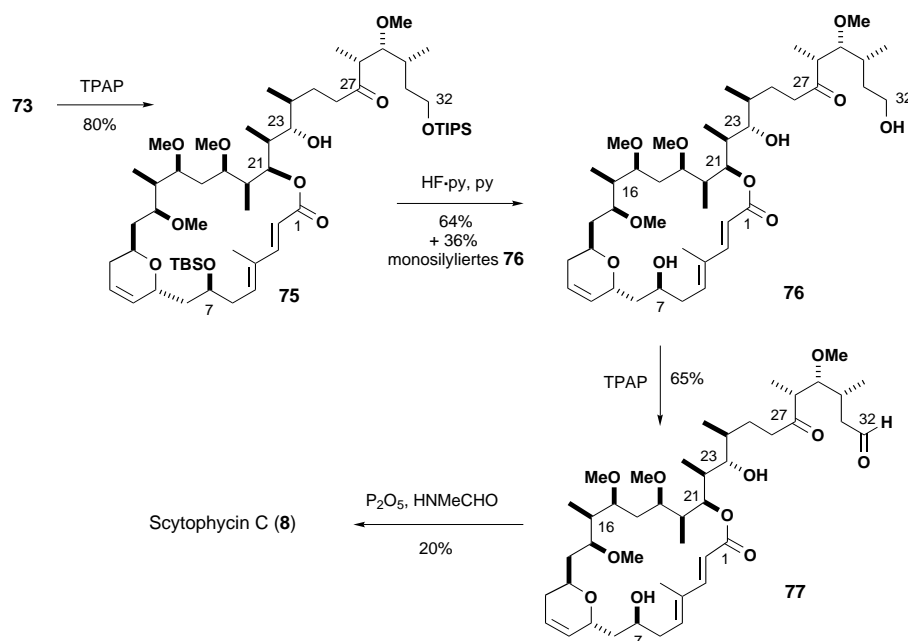
2.4. Aplyronin A (Yamada)

Der von Yamada et al.^[37] entwickelten Strategie für die Synthese der Aplyronine lag die Notwendigkeit zugrunde, stereochemisch flexibel zu bleiben. Die vollständige Konfiguration wurde durch chemische Korrelation der Synthesebausteine mit Abbauprodukten des Naturstoffs aufgeklärt. Der für Aplyronin A (**10**) letztendlich gewählte Syntheseweg (Schema 16) beruht auf der Kupplung des C21-C34-Sulfons **78** mit dem C5-C20-Aldehyd **79**. Die benötigten C₄-Stereozentrensequenzen, die in den drei Bausteinen **80**, **81** und **82** vorliegen, wurden durch stufenweise Anwendung der Evans-Aldolreaktion und der Sharpless-Epoxidierung mit nachfolgender Epoxidöffnung eingeführt.

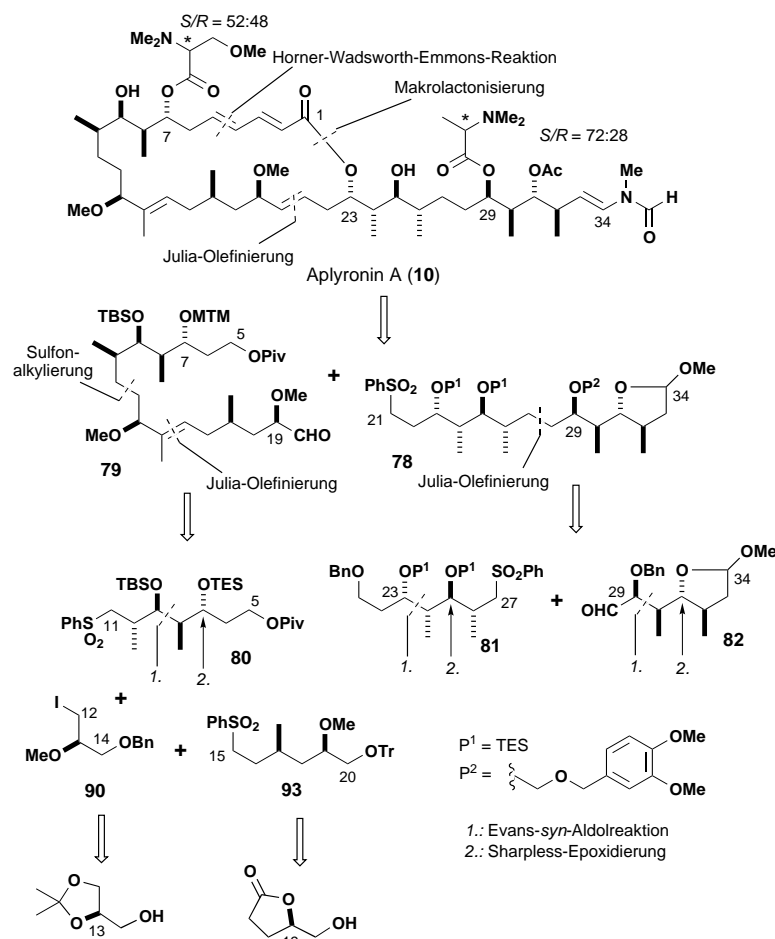
Da die *syn-anti-anti*-Sequenzen des C21-C27-Bausteins **81** und des C28-C34-Bausteins **82** enantiomer sind, konnte man

einfach die optischen Antipoden der chiralen Evans-Auxiliare einsetzen. Beispielsweise entstand durch Evans-Aldolreaktion des *Z*-Borenolats von **83** mit 3-Benzoyloxypropanal das Addukt **84** mit der gewünschten Konfiguration an C23 und C24 (Schema 17). Die Sharpless-Epoxidierung des aus **84** erhaltenen Allylalkohols **85** lieferte anschließend das benötigte Chiralitätszentrum C25 in **86**. Stereo- und regioselektive (81:19) Epoxidöffnung an C26 mit Methylcuprat führte zum Diol **87**, das anschließend zum C21-C27-Sulfon **81** umgesetzt wurde. Auf ähnliche Weise wurde der C5-C11-Baustein **80** durch Addition von Methylcuprat an das Epoxid **88** erhalten, während der C28-C34-Baustein **82** aus dem chiralen Aldehyd **89** hergestellt wurde.

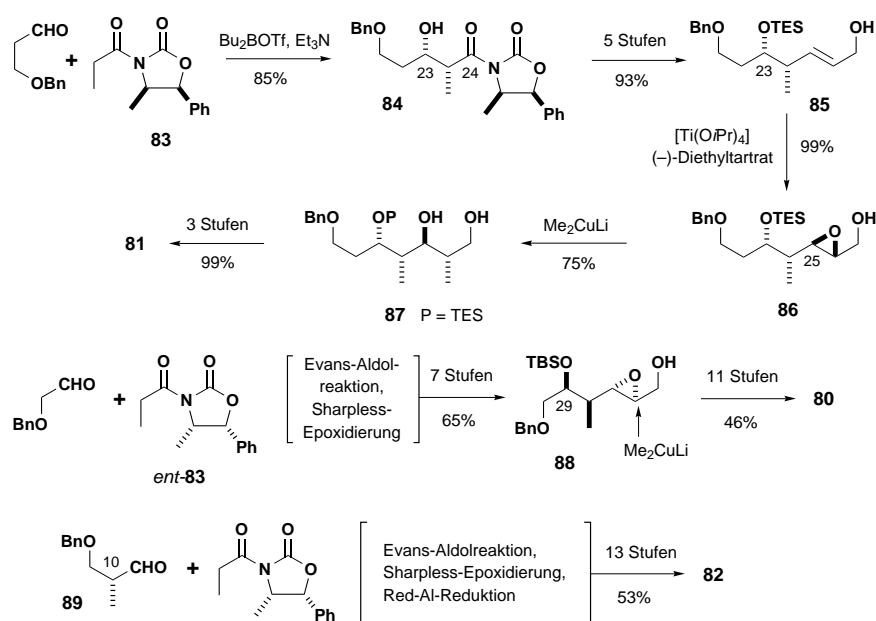
Wie aus Schema 18 hervorgeht, zeichnet sich die Yamada-Synthese



Schema 15. Totalsynthese von Scytophycin C (**8**) nach Paterson et al.^[33]



Schema 16. Strategie zur Totalsynthese von Aplyronin A (**10**) nach Yamada et al.^[37]



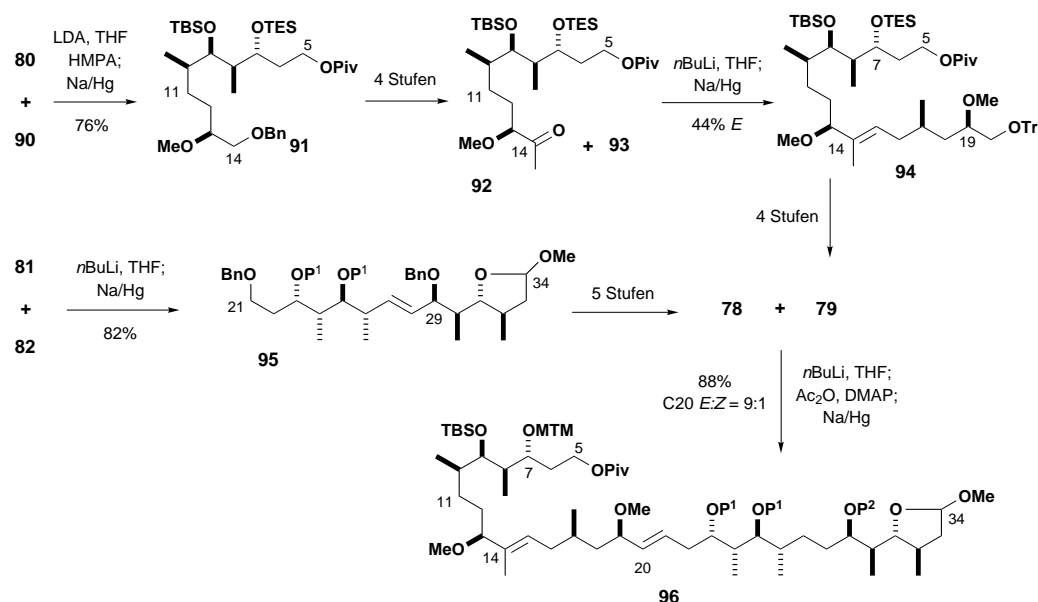
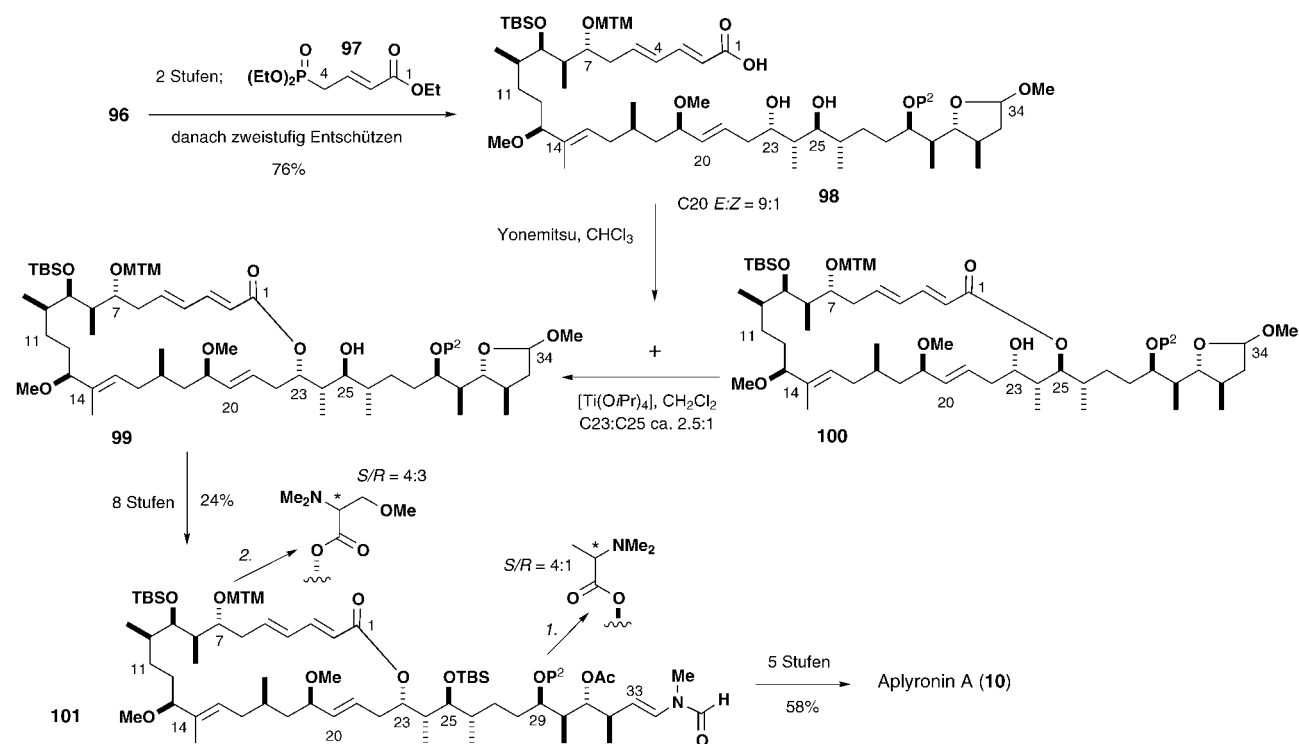
Schema 17. Synthese der Bausteine **80–82** von Aplyronin A (**10**).^[37]

von Aplyronin A durch eine häufige Beteiligung von Sulfonen bei der stufenweisen Verknüpfung fortgeschrittener Zwischenstufen zum Aufbau des C1-C34-Gerüsts mit allen

15 Chiralitätszentren aus (z.B. **80** + **90** → **91**; **92** + **93** → **94**; **81** + **82** → **95**; **78** + **79** → **96**). Die Bildung des benötigten *E*-konfigurierten trisubstituierten C5-C20-Alkens **94** durch Julia-Olefinierung des Sulfons **93** mit dem Methylketon **92** verlief allerdings weniger effizient, da auch das *Z*-Alken und der entsprechende tertiäre C14-Alkohol entstanden. Im Verlauf dieser Umwandlungen wurde die Benzylschutzgruppe an C29 durch eine [(3,4-Dimethoxybenzyl)-oxy]methylethergruppe ersetzt, die sich mit DDQ glatt abspalten ließ, sodass eine Zersetzung des konjugierten Lactons in späteren Synthesestufen vermieden wurde. Auch die TES-Schutzgruppe an C7 wurde gegen eine MTM-Gruppe ausgetauscht, um die differenzierende Abspaltung der beiden TES-Gruppen an C23 und C25 vor dem Makrolactonisierungsschritt zu ermöglichen.

Die Kettenverlängerung der fortgeschrittenen Zwischenstufe **96** durch HWE-Reaktion mit dem Phosphonat **97** führte nach Entschützen zur Secosäure **98** (Schema 19). Der nächste, schwierige Schritt war die selektive Makrolactonisierung von **98** an die C23-Hydroxygruppe in Gegenwart der C25-Hydroxygruppe. Unter Yonemitsu-Yamaguchi-Bedingungen wurde ein 59:41-Gemisch mit dem gewünschten 24-gliedrigen Makrolacton **99** als Hauptprodukt gebildet. Der Anteil an **99** konnte durch Isomerisierung des ebenfalls gebildeten 26-gliedrigen Makrolactons **100** mit [Ti(O*i*Pr)₄] erhöht werden. Die Vinylformamid-Endgruppe in **101** wurde durch Kondensation von HNMeCHO mit der maskierten C34-Aldehydgruppe von **99** in acht Stufen eingeführt. Anschließende Veresterung mit *N,N*-Dimethylalanin (*S/R* = 3:2) an C29 lieferte ein diastereomeres Estergemisch, während die Anknüpfung von *N,N,O*-Trimethylserin (*S/R* = 5:2) an C7 zu einem anderen Epimerengemisch führte. Dass die Aminosäurereste in natürlichen Proben von Aplyronin A als Gemische der *S*- und *R*-konfigurierten Reste vorliegen (6:1–3:1 bzw. 2:1–1.1:1) und diese Verhältnisse in dem gesammelten tierischen Material variieren, ist ein Hinweis auf eine teilweise Epimerisierung während der Isolierung. Mit der abschließenden Ent-

schützung wurde die erste Totalsynthese von Aplyronin A (**10**) in ca. 0.5% Gesamtausbeute über 47 lineare Stufen abgeschlossen (insgesamt 99 Stufen). Yamada et al. über-

Schema 18. Synthese des C5-C34-Segments **96** von Aplyronin A (**10**; P¹ und P² wie in Schema 16).^[37]Schema 19. Totalsynthese von Aplyronin A (**10**) nach Yamada et al. (P² wie in Schema 16).^[37]

trugen den Syntheseweg für Aplyronin A auf die verwandten Aplyronine B (**102**) und C (**103**) sowie mehrere Struktur-analoga, z. B. **104**–**106**, und untersuchten die Struktur-Aktivitäts-Beziehungen dieser Verbindungsreihe (Abbildung 6).^[38]

2.5. Aplyronin A (Paterson-Ansatz)^[39]

Eine völlig andere Synthesestrategie für Aplyronin A (**10**), vorgeschlagen von Paterson et al., führte bislang bis zur 24-gliedrigen makrocyclischen Zwischenstufe **107** (Schema 20),

die durch eine HWE-Reaktion mit dem β -Ketophosphonat **108** verknüpft werden könnte. Anders als bei der Totalsynthese nach Yamada et al. (Abschnitt 2.4) soll nach Paterson et al. die *N*-Methylvinylformamidgruppe bereits in einer frühen Stufe in das Phosphonat **108** eingeführt werden. Das Makrolacton **107** wurde durch die Dreikomponentenkupplung des C1-C11-Iodids **109**, des C15-C27-Aldehyds **110** und des C₄-Linkers **111** aufgebaut. Die Strategie beruht wesentlich auf den von Paterson et al. entwickelten asymmetrischen Aldolreaktionen unter Verwendung chiraler Bor- und Zinn(II)-enolate zum Aufbau der C₄-Stereozentrensequen-

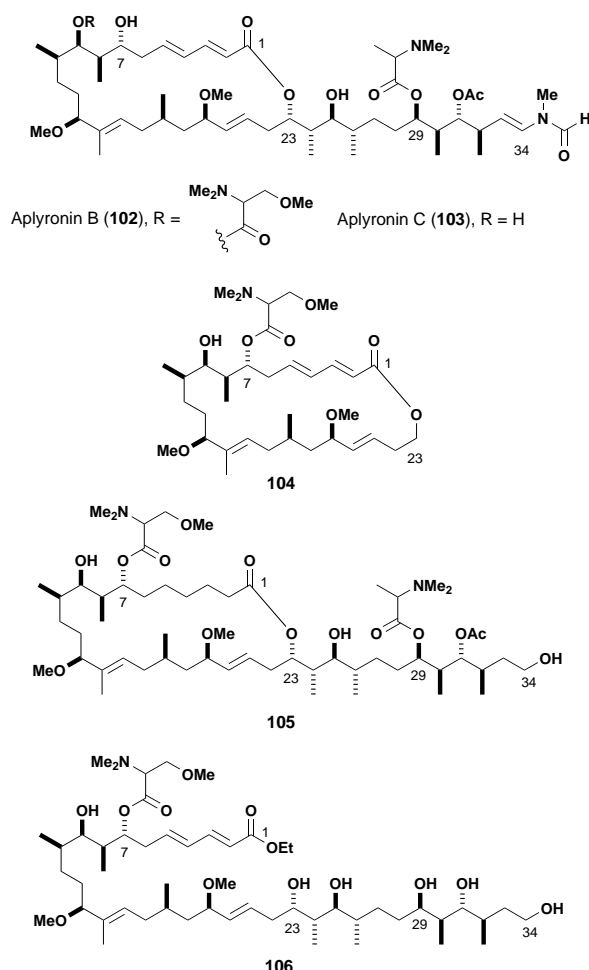


Abbildung 6. Aplyronin B (**102**), Aplyronin C (**103**) und die von Yamada et al. synthetisierten Strukturanaloga **104–106**.^[38]

zen in den Zwischenstufen **109** und **110**. Bemerkenswert ist auch die Anwendung der HWE-Reaktion zur Kupplung der Schlüsselbausteine, die die kontrollierte Bildung des Enons und nachfolgend eine Reagens-gesteuerte 1,2-Reduktion zur Einführung der Chiralitätszentren C13 und C19 umfasst.

Zur Synthese des C1-C11-Iodids **109** wurde der *E,E*-konfigurierte Dienester in Form des Alkinesters **112** maskiert (Schema 21). Die *anti*-Aldolreaktion zwischen dem *E*-Enolborinat des chiralen Ketons **113** und dem Aldehyd **112** lieferte dann das Addukt **114** (> 97:3 d.r.). Anschließend wurde durch Evans-Tischtschenko-Reduktion die gewünschte Konfiguration an C9 in **115** (> 97:3 d.r.) eingeführt und in dieser Stufe der Alkinester mit $\text{Ph}_3\text{P}/\text{PhOH}$ effizient zum *E,E*-Dien **116** isomerisiert.

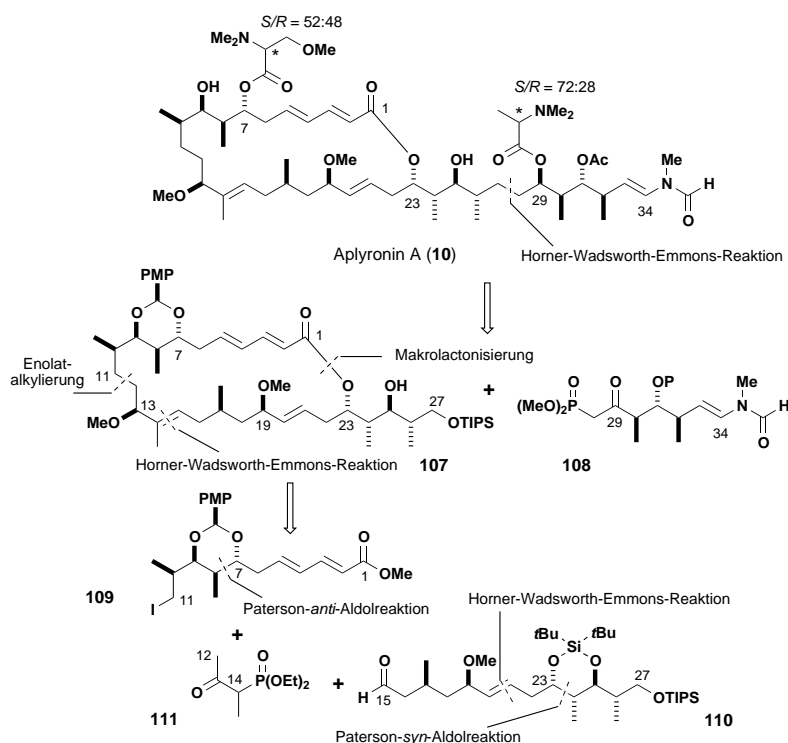
Die Bildung der C23-C26-Stereozentrensequenz im Aldehyd **117**, der für die Synthese des Bausteins **110** benötigt wurde, gelang durch $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ -vermittelte *syn*-Aldolreaktion (90:10 d.r.) des chiralen Ketons **118** mit 3-Benzoyloxypropanal und nachfolgende *anti*-Reduktion des Ketons **119** (93:7 d.r.) (Schema 22). Die HWE-Reaktion des C21-C27-Aldehyds **117** mit dem aus der Säure **121** hergestellten C15-C20- β -Ketophosphonat **120** führte in Gegenwart von $\text{Ba}(\text{OH})_2$ glatt zum *E*-konfigurierten Enon **122**. Das verbleibende Chiralitätszentrum C19 wurde durch CBS-Reduktion des Enons mit dem Oxazaborolidin (*S*)-**123** eingeführt und der so gebildete Allylalkohol **124** (90:10 d.r.) danach in den Aldehyd **110** überführt.

Nach der Kupplung des C1-C11-Iodids **125** mit dem Phosphonat **111** wurde das entstandene β -Ketophosphonat **126** in einer $\text{Ba}(\text{OH})_2$ -katalysierten HWE-Reaktion mit dem Aldehyd **110** umgesetzt (Schema 23). Die Bildung der *E*-konfigurierten trisubstituierten Alkengruppe im C1-C27-Segment **127** verlief dabei glatt. Durch anschließende Reduktion der Ketogruppe mit dem Oxazaborolidinreagens (*R*)-**123** wurde das isolierte C13-Chiralitätszentrum in **128** eingeführt (> 95:5 d.r.).

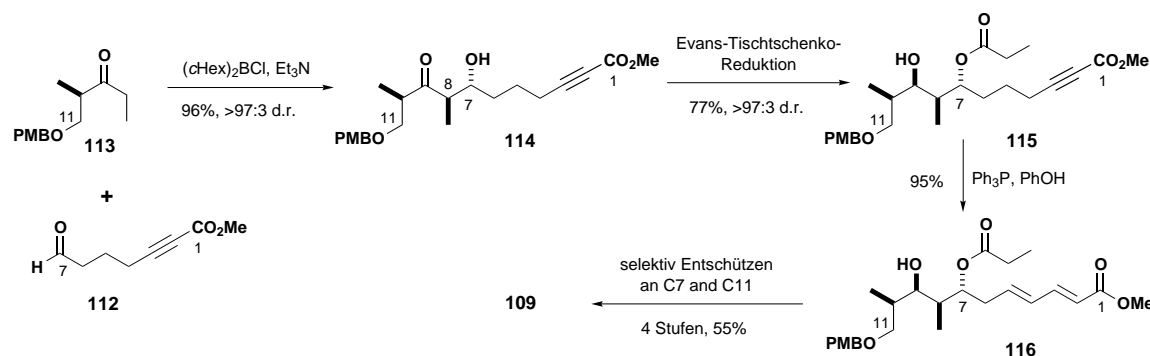
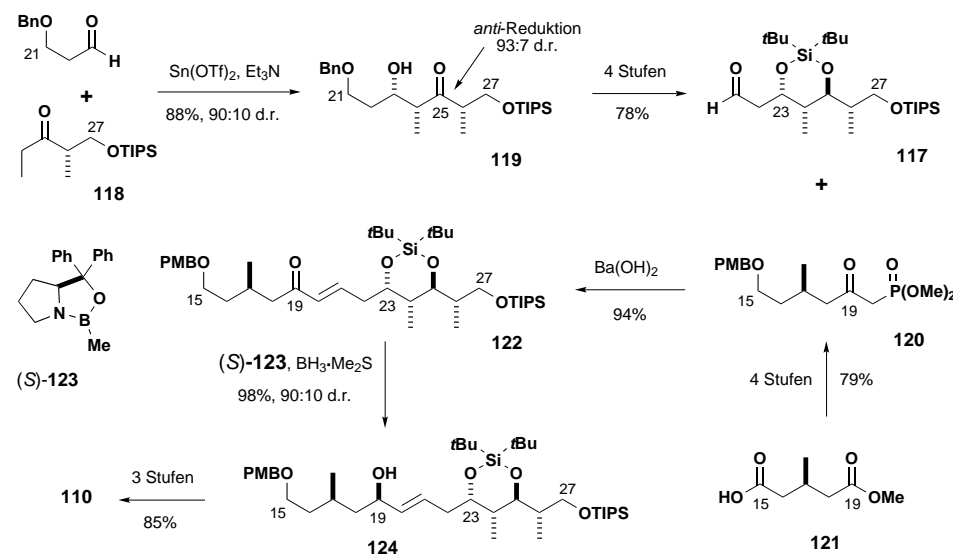
Nach der oxidativen Desilylierung von **128** mit DDQ zum Aldehyd **129** wurde die Secosäure **130** in zwei Stufen erhalten (Schema 24). Die Makrolactonisierung unter modifizierten Yamaguchi-Bedingungen ergab ausschließlich den 26-gliedrigen Ring **131**, wobei die Konformation für die Cyclisierung stark von der cyclischen Acetal-schutzgruppe von C7-C9 beeinflusst wird. Wie bei der Yamada-Synthese (Abschnitt 2.4) führte die Isomerisierung mit $[\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4]$ hauptsächlich (3:1) zum stabileren 24-gliedrigen Makrolacton **107**. Zur Vervollständigung der Totalsynthese von Aplyronin A (**10**) steht noch die Einführung der kompletten Seitenkette aus.^[40]

2.6. Diastereomer von Ulapualid A (Pattenden)

Die vollständige absolute Konfiguration der Ulapualide wurde bislang nicht zweifelsfrei be-



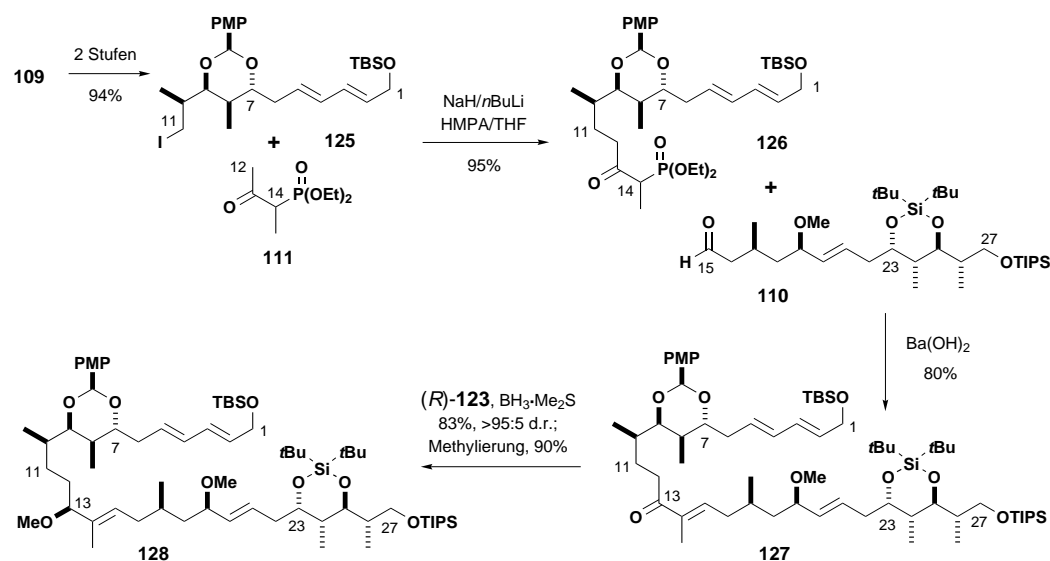
Schema 20. Vorgeschlagene Strategie zur Synthese von Aplyronin A (**10**) nach Paterson et al.^[39]

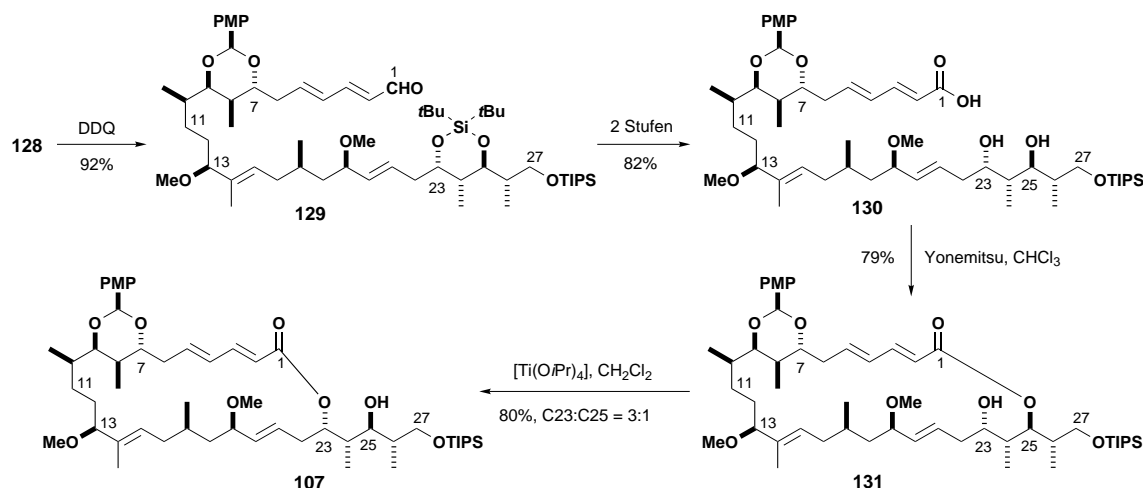
Schema 21. Synthese des C1-C11-Segments **109** von Aplyronin A (**10**).^[39]Schema 22. Synthese des C15-C27-Segments **110** von Aplyronin A (**10**).^[39]

stimmt. Anhand einer Molecular-Modeling-Studie eines Co^{III} -Ulapualid-A-Chelatkomplexes und einer vergleichenden Betrachtung der Scytophycine schlugen Pattenden et al. die in Schema 25 (Isomer-**13**) gezeigte Konfiguration vor.^[41, 42] Nach

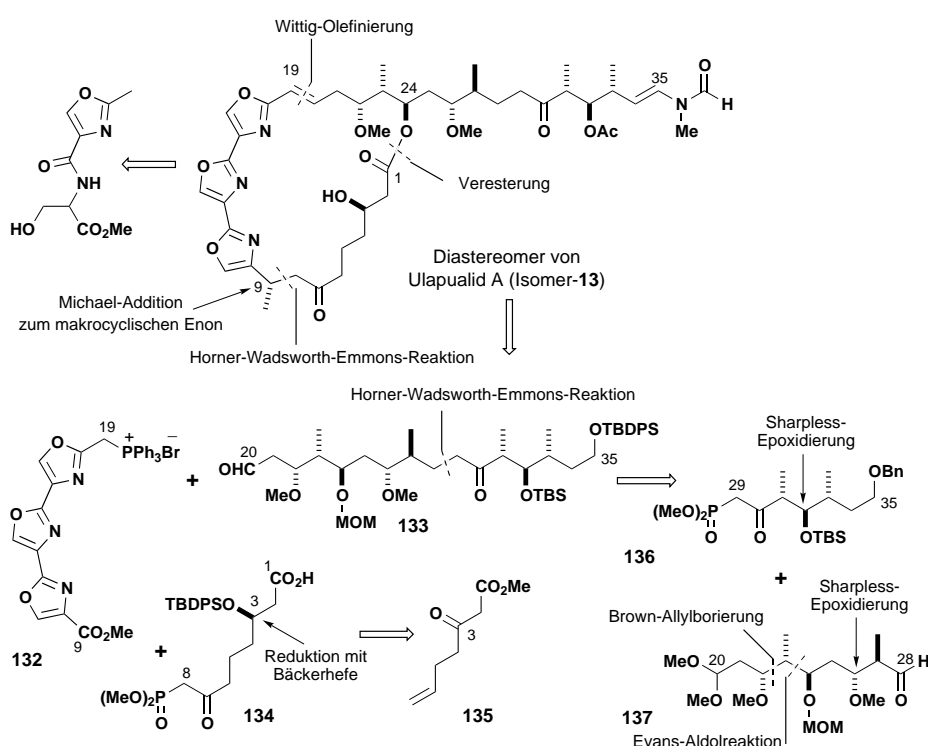
Studien von Fusetani und Panek et al. zum chemischen Abbau und zur Synthese der Mycalolide hat allerdings das C20-C35-Segment von Ulapualid B die gleiche Konfiguration wie das entsprechende C20-C35-Segment der Mycalolide.^[16d] Während Fusetani und Panek et al. auf der einen Seite die komplette Konfiguration von Mycalolid A (**12**) durch Totalsynthese (Abschnitt 2.7) eindeutig bestimmten, synthetisierten andererseits Pattenden et al. ein Diastereomer von Ulapualid A (Isomer-**13**).

Der Pattenden-Ansatz zur Synthese von Isomer-**13** (Schema 25) umfasst die Verknüpfung des Trisoxazolphosphoniumsalzes **132**, des Aldehyds **133** (der die Chiralitätszentren C22–C33 enthält) und des C1-C8- β -Ketophosphonats **134**. Das isolierte C3-Stereozentrum wurde durch Reduktion der β -Ketosäure von **135** mit Bäckerhefe eingeführt. Der Aldehyd **133** wurde durch $\text{Ba}(\text{OH})_2$ -kataly-

Schema 23. Synthese des C1-C27-Segments **128** von Aplyronin A (**10**).^[39]



Schema 24. Synthese der fortgeschrittenen C1-C27-Makrolacton-Zwischenstufe **107** von Aplyronin A (**10**).^[39]



Schema 25. Strategie zur Totalsynthese von Ulapualid A (Isomer-**13**) nach Pattenden et al.^[41]

sierte HWE-Kupplung des C29-C35- β -Ketophosphonats **136** mit dem C20-C28-Aldehyd **137** aufgebaut, deren Synthese jeweils auf der Sharpless-Epoxidierung und Epoxidöffnung als konfigurationsbestimmenden Schritten beruhte.

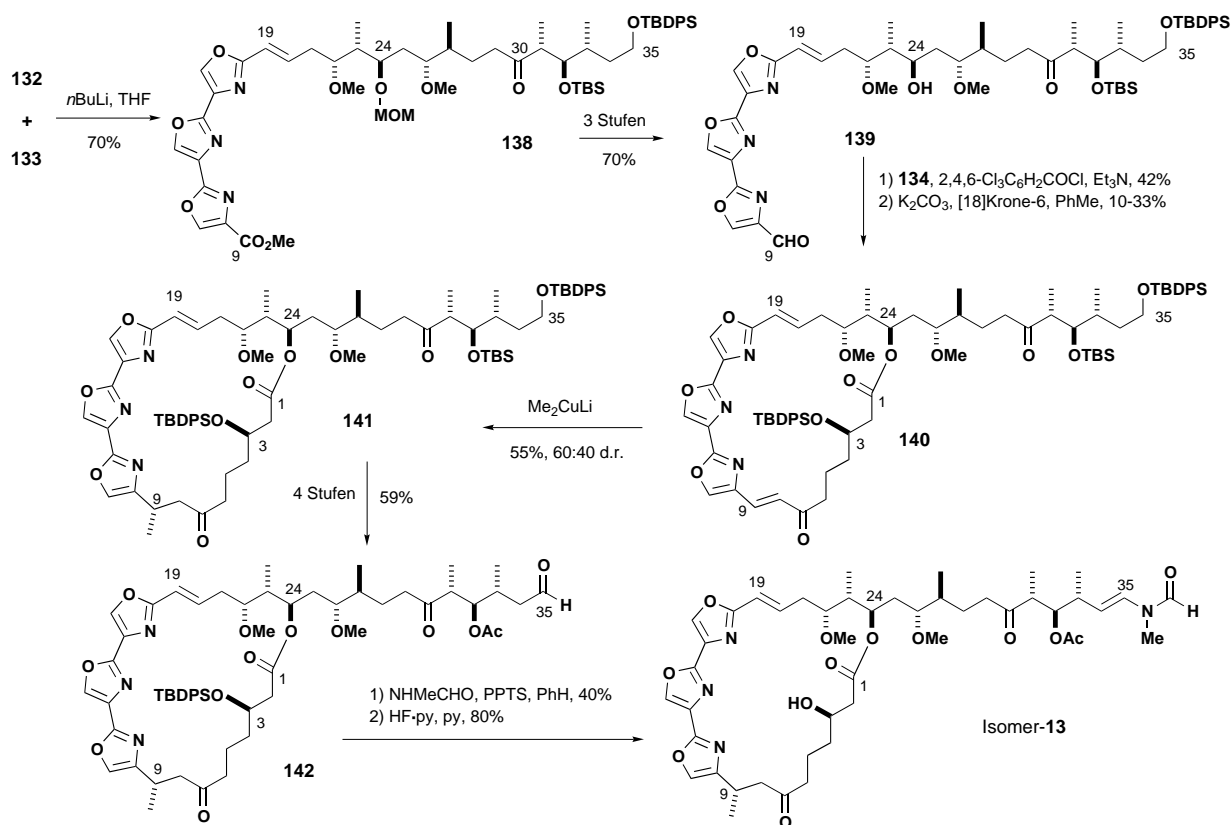
Die drei Schlüsselbausteine wurden nacheinander verknüpft: Zunächst wurden **132** und **133** durch eine Wittig-Olefinierung gekuppelt, die ohne Epimerisierung an C31 zum *E*-Alken **138** führte (Schema 26). Danach wurde **134** mit dem aus **138** erhaltenen Alkohol **139** durch Yamaguchi-Veresterung verknüpft und durch nachfolgende HWE-Cyclisierung unter Nicolaou-Bedingungen das 25-gliedrige makrocyclische *E*-Enon **140** erhalten. Durch anschließende 1,4-Addition von Methylcuprat an **140** entstand ein 3:2-Gemisch der α - und

β -Addukte, wobei **141** die für Isomer-**13** angegebene Konfiguration an C9 aufweist. Schließlich wurde durch PPTS-katalysierte Kondensation von HNMeCHO an den Aldehyd **142** die *N*-Methylvinylformamid-Endgruppe eingeführt und nach Entschützen Isomer-**13** in ca. 0.4% Ausbeute über eine 37-stufige längste lineare Sequenz (ca. 63 Stufen insgesamt) erhalten. Die ¹H-NMR-Daten entsprachen zwar im Wesentlichen denen von natürlichem Ulapualid A, aber charakteristische Unterschiede in den ¹³C-NMR-Resonanzen für C26, C27-Me und C28 ließen darauf schließen, dass die Konfiguration an einem oder mehreren Chiralitätszentren falsch war.

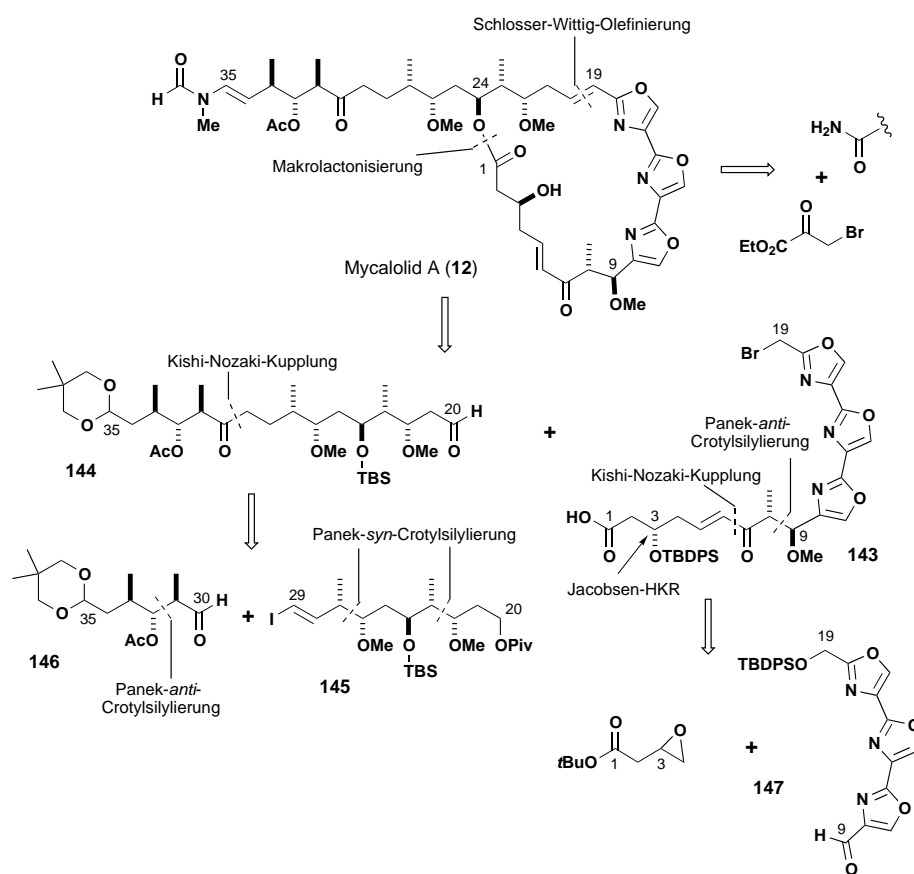
2.7. Mycalolid A (Panek)

Schema 27 fasst die von Panek et al.^[43] entwickelte Strategie zur Totalsynthese von Mycalolid A

(**12**) zusammen. Die entscheidenden Schritte sind eine Schlosser-Wittig-Olefinierung zur Kupplung des C1-C19-Trioxazols **143** mit dem C20-C35-Aldehyd **144** und die anschließende Makrolactonisierung zum 25-gliedrigen Ring. Die beiden Schlüsselbausteine sind durch Kishi-Nozaki-Kupplung gut zugänglich. Die Synthese ist ein gutes Beispiel für die Anwendung der von Panek et al. entwickelten asymmetrischen *syn*- und *anti*-Crotylsilylierung, durch die die gewünschten Konfigurationen im C20-C29-Vinyldiol **145**, im C30-C35-Aldehyd **146** sowie an C8 und C9 im Schlüsselbaustein **143** erhalten wurden. Das verbleibende Chiralitätszentrum C3 wurde durch hydrolytische kinetische Racematspaltung (HKR) des racemischen *tert*-Butyl-3,4-



Schema 26. Totalsynthese eines Diastereomers von Ulapualid A (Isomer-**13**).^[41]

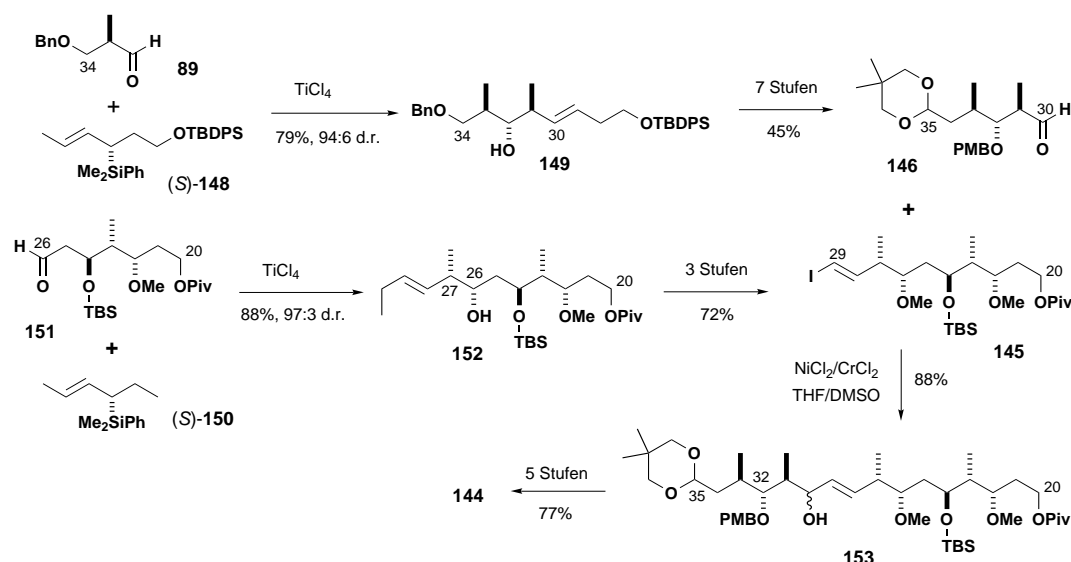


Schema 27. Strategie zur Totalsynthese von Mycalolid A (**12**) nach Panek et al.^[43]

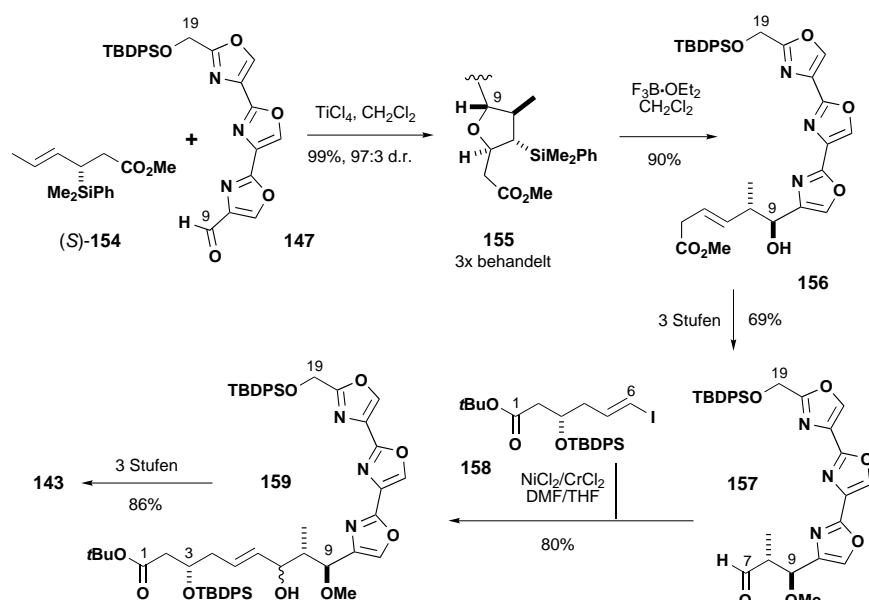
epoxybutanoats nach Jacobsen erhalten. Drei aufeinander folgende Hantzsch-Kondensationen mit Ethylbrompyruvat bildeten das C9-C19-Trisoxazol **147**.

Die Synthese von **144** zeichnet sich durch die Anwendung von chiralen Allylsilanreagentien zur Einführung der Chiralitätszentren aus (Schema 28). Die TiCl_4 -vermittelte Addition des Silans (*S*)-**148** an den Aldehyd **89** lieferte den Homoallylalkohol **149**, der in **146** überführt wurde. Auf ähnliche Weise führte die TiCl_4 -vermittelte Addition von (*S*)-**150** an den Aldehyd **151** zum Alkohol **152** mit *syn*-Konfiguration an C26-C27. **152** wurde anschließend zum Vinyljodid **145** umgesetzt, aus dem durch Kishi-Nozaki-Kupplung mit **146** der Allylalkohol **153** entstand, der in **144** überführt wurde.

Die Umsetzung des Trisoxazolaldehyds **147** mit dem Crotylsilan (*S*)-**154** in Gegenwart von TiCl_4 lieferte das Tetrahydrofuran **155** mit der gewünschten Konfiguration an C8-C9 (Schema 29). Wiederholtes Behandeln von **155** mit $\text{F}_3\text{B} \cdot \text{OEt}_2$



Schema 28. Synthese des C20-C35-Segments **144** von Mycalolid A (**12**).^[43]



Schema 29. Synthese des C1-C19-Segments **143** von Mycalolid A (**12**).^[43]

induzierte die Ringöffnung zum *anti*-Isomer **156**, das in den Aldehyd **157** überführt wurde. Danach wurde das Vinyljodid **158** mit **157** durch $\text{NiCl}_2/\text{CrCl}_2$ -vermittelte Kishi-Nozaki-Kupplung zum C1-C19-Baustein **159** verknüpft und dieser in **143** überführt. Bemerkenswerterweise verlief die entscheidende Wittig-Olefinierung des C1-C19-Bromids **143** (das eine nichtgeschützte Carbonsäurefunktion enthält) mit dem C20-C35-Aldehyd **144** zum *E*-Alken **160** mit $\text{Et}_3\text{P}/\text{DMF}$ und danach DBU als Base unter milden Bedingungen (Schema 30). Nach Abspalten der TBS-Schutzgruppe führte die Makrolactonisierung an die C24-Hydroxygruppe unter Yonemitsu-Yamaguchi-Bedingungen zum 25-gliedrigen Makrolacton **161**. Durch Behandeln von **161** mit wasserhaltigem PPTS entstand der freie C35-Aldehyd, der mit HNMeCHO zum *N*-Methylvinylformamid **162** umgesetzt wurde. Beendet wurde die erste Totalsynthese von Mycalolid A, die mit ca. 1 %

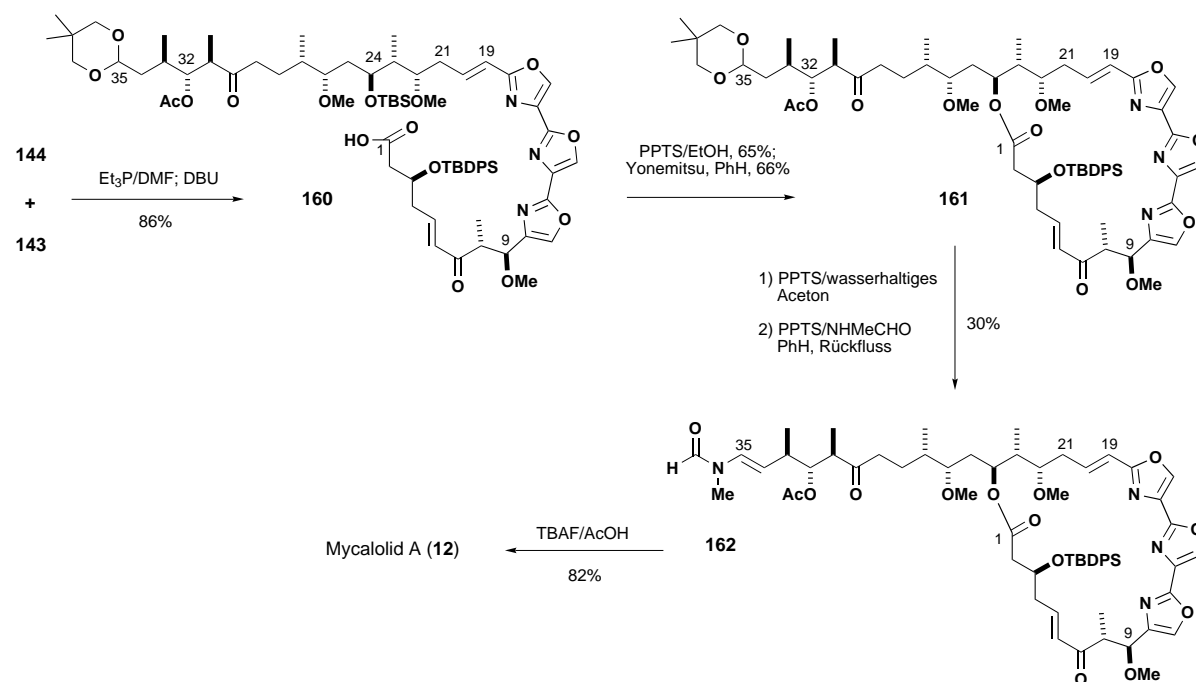
Gesamtausbeute über eine 26-stufige längste lineare Sequenz (55 Stufen insgesamt) verlief, durch Entschützen der C3-Hydroxygruppe.

3. Zusammenfassung und Ausblick

Zur Totalsynthese von strukturell komplexen, Actin-bindenden marinen Makroliden wurde eine Reihe unterschiedlicher Synthesestrategien und -methoden angewendet. Die erfolgreichen Totalsynthesen von Swinholid A (**5**), Scytophycin C (**8**), Aplyronin A (**10**) und Mycalolid A (**12**) unterstreichen das hohe Niveau der modernen organischen Synthese. Sie verdeutlichen aber auch den dringenden Bedarf an noch effizienteren und skalierbaren Synthesen, um diese in der Natur selten

vorkommenden Verbindungen und ihre Analoga für biologische Untersuchungen und vorklinische Studien kostengünstig zugänglich zu machen. Dies ist insbesondere dann erforderlich, wenn die Isolierung des Naturstoffs aufgrund des geringen Vorkommens des marinen Organismus empfindlich eingeschränkt und ökologisch inakzeptabel ist.

Zur Verbesserung der Syntheseverfahren dürften folgende Ansätze beitragen: 1) Entwicklung effizienterer asymmetrischer Reaktionen zur Einführung von mehreren Stereozentren in acyclische Zwischenstufen und zum Aufbau von Ringsystemen (z.B. Dihydropyranen); 2) Entwicklung allgemeiner Strategien und Methoden zur Verknüpfung hoch funktionalisierter fortgeschrittener Bausteine; 3) Minimierung der zur Einführung und Abspaltung von Schutzgruppen sowie zur Justierung des Oxidationszustandes benötigten Stufen; 4) Hohe Ausbeuten der Makrolactonisierungsschritte

Schema 30. Totalsynthese von Mycalolid A (**12**) nach Panek et al.^[43]

zur Bildung der gewöhnlich großen (22- bis 44-gliedrigen) Ringe. Eine zwingende (und hoffentlich lösbare) Aufgabe ist die Entwicklung hoch konvergenter Synthesen, die pro Chiralitätszentrum im Schnitt eine Stufe benötigen (d. h. ca. 15 lineare Stufen für Scytophycin C) und in der Praxis effizient genug sind, um ausreichende Mengen für umfangreiche biologische Untersuchungen zu liefern. Die vollständige Konfigurationszuordnung einiger anderer Actin-bindender Makrolide (z. B. Ulapualide, Kabiramide, Sphinxolid, Reidispongionide usw.) wird in Zukunft voraussichtlich durch stereokontrollierte Totalsynthesen gelingen.

Die Totalsynthese der in diesem Aufsatz behandelten bioaktiven marinen Makrolide bildet schließlich auch die Grundlage für das Design und die Herstellung neuer Strukturanaloga mit modifizierten Actin-bindenden Eigenschaften zur umfangreicheren biologischen Untersuchung des Actin-Cytoskeletts. Bemerkenswerterweise führt der kleine Strukturunterschied zwischen Swinholide A (**5**) und Misakinolide A (**6**) zu völlig unterschiedlichen Wechselwirkungen mit Actin (ähnlich wie bei verschiedenen Klassen Actin-bindender Proteine). Es ist anzunehmen, dass solche neuen Testverbindungen auf der Basis dieser strukturell einzigartigen marinen Naturstoffe dazu beitragen, unsere Kenntnis des Actinaufbaus zu verbessern und bisher unbekannte Zellfunktionen von Actin zu entdecken.

Das im Vortitel verwendete Hintergrundbild wurde freundlicherweise von der National Oceanic and Atmospheric Administration und dem Florida Keys National Marine Sanctuary zur Verfügung gestellt.

Abkürzungen

9-BBN 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan
CSA Camphersulfonsäure

DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DCC	<i>N,N</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon
DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin
HKR	hydrolytische kinetische Racematspaltung
HMPA	Hexamethylphosphoramid
HWE	Horner-Wadsworth-Emmons
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LiHMDS	Lithiumhexamethyldisilylamid
MOM	Methoxymethyl
MTM	(Methylthio)methyl
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
OTf	Trifluormethansulfonat
Piv	Pivaloyl
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl
PMP	<i>para</i> -Methoxyphenyl
PPTS	Pyridinium- <i>para</i> -toluolsulfonat
Py	Pyridin
SAMP	(<i>S</i>)-(-)-1-Amino-2-methoxymethylpyrrolidin
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TES	Triethylsilyl
TFA	Trifluoressigsäure
TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
TIPS	Triisopropylsilyl
TMS	Trimethylsilyl
TPAP	Tetrapropylammoniumperruthenat
Tr	Triphenylmethyl
TsOH	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure

Eingegangen am 2. April 2002 [A 549]
Übersetzt von Dr. Kathrin-M. Roy, Langenfeld

- [1] P. Sheterline, J. Clayton, J. C. Sparrow, *Actin*, 4. Aufl., Oxford University Press, New York, **1999**.
- [2] Übersicht: D. G. I. Kingston, *Chem. Commun.* **2001**, 10, 867–880.
- [3] L. He, G. A. Orr, S. B. Horwitz, *Drug Discovery Today* **2001**, 6, 1153–1164.
- [4] Y. Gachet, S. Tournier, J. B. A. Millar, J. S. Hyams, *Nature* **2001**, 412, 352–355.
- [5] a) L. A. Cameron, P. A. Giardini, F. S. Soo, J. A. Theriot, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2000**, 1, 110–119; b) A. Ploubidou, M. Way, *Curr. Opin. Cell Biol.* **2001**, 13, 97–105.
- [6] a) M. A. Jordan, L. Wilson, *Curr. Opin. Cell Biol.* **1998**, 10, 123–130; b) P. A. Janmey, C. Chaponnier, *Curr. Opin. Cell Biol.* **1995**, 7, 111–117.
- [7] a) T. P. Stossel, J. Hartwig, D. Kwiatkowski, P. Allen, Homepage der Cell Biology and Cytoskeleton Group, <http://zk.bwh.harvard.edu>; b) T. P. Stossel, *J. Biol. Chem.* **1989**, 264, 18261–18264.
- [8] T. D. Pollard, L. Blanchoin, R. D. Mullins, *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* **2000**, 29, 545–576.
- [9] a) I. Spector, F. Braet, N. R. Shochet, M. Bubb, *Microsc. Res. Tech.* **1999**, 47, 18–37; b) S.-y. Saito, H. Karaki, *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* **1996**, 23, 743–746.
- [10] J. A. Cooper, *J. Cell Biol.* **1987**, 105, 1473–1478.
- [11] I. Spector, N. R. Shochet, Y. Kashman, A. Groweiss, *Science* **1983**, 219, 493–495.
- [12] a) S. Carmely, Y. Kashman, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 511–514; b) Y. Kato, N. Fusetani, S. Matsunaga, K. Hashimoto, R. Sakai, T. Higa, Y. Kashman, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 6225–6228; c) M. Kobayashi, J. Tanaka, T. Katori, M. Matsuura, M. Yamashita, I. Kitagawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, 38, 2409–2418; d) M. Doi, T. Ishida, M. Kobayashi, I. Kitagawa, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3629–3632, zit. Lit.; e) S. Tsukamoto, M. Ishibashi, T. Sasaki, J. Kobayashi, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 3185–3188; f) J. S. Todd, K. A. Alvi, P. Crews, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 441–442; g) M. Kobayashi, K. Kawazoe, T. Okamoto, T. Sasaki, I. Kitagawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, 42, 19–26.
- [13] a) M. Ishibashi, R. E. Moore, G. M. L. Patterson, C. Xu, J. Clardy, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 5300–5306; b) R. E. Moore, G. M. L. Patterson, J. S. Mynderse, J. Barchi, Jr., T. R. Norton, E. Furusawa, S. Furusawa, *Pure Appl. Chem.* **1986**, 58, 263–271; c) S. Carmeli, R. E. Moore, G. M. L. Patterson, *J. Nat. Prod.* **1990**, 53, 1533–1542.
- [14] a) K. Yamada, M. Ojika, T. Ishigaki, Y. Yoshida, H. Ekimoto, M. Arakawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 11020–11021; b) M. Ojika, H. Kigoshi, T. Ishigaki, T. Tsuboi, T. Ogawa, K. Yamada, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 7441–7442.
- [15] a) G. Guella, I. Mancini, G. Chiasera, F. Pietra, *Helv. Chim. Acta* **1989**, 72, 237–246; b) M. V. D'Auria, L. Gomez-Paloma, L. Minale, A. Zampella, J. F. Verbist, C. Roussakis, C. Debitus, *Tetrahedron* **1993**, 49, 8657–8664; c) M. V. D'Auria, L. Gomez-Paloma, L. Minale, A. Zampella, J. F. Verbist, C. Roussakis, C. Debitus, J. Patissou, *Tetrahedron* **1994**, 50, 4829–4834; d) C. Bassarello, G. Bifulco, A. Zampella, M. V. D'Auria, R. Riccio, L. Gomez-Paloma, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 39–44.
- [16] a) N. Fusetani, K. Yasumuro, S. Matsunaga, K. Hashimoto, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2809–2812; b) M. A. Rashid, K. R. Gustafson, J. H. Cardellina II, M. R. Boyd, *J. Nat. Prod.* **1995**, 58, 1120–1125; c) S. Matsunaga, T. Sugawara, N. Fusetani, *J. Nat. Prod.* **1998**, 61, 1164–1167; d) S. Matsunaga, P. Liu, C. A. Celatka, J. S. Panek, N. Fusetani, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 5605–5606.
- [17] a) J. A. Rosener, P. J. Scheuer, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 846–847; b) S. Matsunaga, N. Fusetani, K. Hashimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 847–849; c) M. R. Kerman, T. F. Molinski, D. J. Faulkner, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 5014–5020; d) S. Matsunaga, N. Fusetani, K. Hashimoto, K. Koseki, M. Noma, H. Noguchi, U. Sankawa, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 1360–1363.
- [18] a) J. Kobayashi, M. Ishibashi, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1753–1769; b) C. A. Bewley, N. D. Holland, D. J. Faulkner, *Experientia* **1996**, 52, 716–722.
- [19] a) C. D. Smith, S. Carmeli, R. E. Moore, G. M. L. Patterson, *Cancer Res.* **1993**, 53, 1343–1347; b) X. Zhang, L. Minale, A. Zampella, C. D. Smith, *Cancer Res.* **1997**, 57, 3751–3758.
- [20] G. M. L. Patterson, C. D. Smith, L. H. Kimura, B. A. Britton, S. Carmeli, *Cell Motil. Cytoskeleton* **1993**, 24, 39–48.
- [21] a) M. R. Bubb, I. Spector, A. D. Bershadsky, E. D. Korn, *J. Biol. Chem.* **1995**, 270, 3463–3466; b) M. R. Bubb, I. Spector, *Methods Enzymol.* **1998**, 298, 26–32.
- [22] a) D. R. Terry, I. Spector, T. Higa, M. R. Bubb, *J. Biol. Chem.* **1997**, 272, 7841–7845; b) S.-y. Saito, S. Watabe, H. Ozaki, M. Kobayashi, T. Suzuki, H. Kobayashi, N. Fusetani, H. Karaki, *J. Biochem.* **1998**, 123, 571–578.
- [23] S. Saito, S. Watabe, H. Ozaki, H. Kigoshi, K. Yamada, N. Fusetani, H. Karaki, *J. Biochem.* **1996**, 120, 552–555.
- [24] a) M. Hori, S. Saito, Y. Z. Shin, H. Ozaki, N. Fusetani, H. Karaki, *FEBS Lett.* **1993**, 322, 151–154; b) S. Saito, S. Watabe, H. Ozaki, N. Fusetani, H. Karaki, *J. Biol. Chem.* **1994**, 269, 29710–29714; c) S. Wada, S. Matsunaga, S.-y. Saito, N. Fusetani, S. Watabe, *J. Biochem.* **1998**, 123, 946–952.
- [25] L. D. Belmont, G. M. L. Patterson, D. G. Drubin, *J. Cell Sci.* **1999**, 112, 1325–1336.
- [26] L. D. Belmont, A. Orlova, D. G. Drubin, E. H. Egelman, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1999**, 96, 29–34.
- [27] L. R. Otterbein, P. Graceffa, R. Dominguez, *Science* **2001**, 293, 708–711.
- [28] Übersicht zur Totalsynthese bioaktiver mariner Makrolide: R. D. Norcross, I. Paterson, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2041–2114.
- [29] a) I. Paterson, K.-S. Yeung, R. A. Ward, J. D. Smith, J. G. Cumming, S. Lambole, *Tetrahedron* **1995**, 51, 9467–9486; b) I. Paterson, R. A. Ward, J. D. Smith, J. G. Cumming, K.-S. Yeung, *Tetrahedron* **1995**, 51, 9437–9466; c) I. Paterson, J. D. Smith, R. A. Ward, *Tetrahedron* **1995**, 51, 9413–9436; d) I. Paterson, J. G. Cumming, R. A. Ward, S. Lambole, *Tetrahedron* **1995**, 51, 9393–9412; e) I. Paterson, K.-S. Yeung, R. A. Ward, J. G. Cumming, J. D. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 9391–9392; f) I. Paterson, J. D. Smith, R. A. Ward, J. G. Cumming, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 2615–2616.
- [30] Die regioselektive Makrolactonisierung nichtgeschützter 1,2-Diole in sterisch anspruchsvollen Umgebungen gelang beim Aufbau des 42-gliedrigen Makrolactonrings der Althohrytine/Spongistatine: a) D. A. Evans, B. W. Trotter, B. Côté, P. J. Coleman, L. C. Dias, A. N. Tyler, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2957–2961; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2744–2747; b) D. A. Evans, B. W. Trotter, P. J. Coleman, B. Côté, L. C. Dias, H. A. Rajapakse, A. N. Tyler, *Tetrahedron* **1999**, 55, 8671–8726; c) J. Guo, K. J. Duffy, K. L. Stevens, P. I. Dalko, R. M. Roth, M. M. Hayward, Y. Kishi, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 198–202; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 187–192; d) M. M. Hayward, R. M. Roth, K. J. Duffy, P. I. Dalko, K. L. Stevens, J. Guo, Y. Kishi, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 202–206; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 192–196; e) A. B. Smith III, Q. Lin, V. A. Doughty, L. Zhuang, M. D. McBriar, J. K. Kerns, C. S. Brook, N. Murase, K. Nakayama, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 202–205; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 196–199; f) I. Paterson, D. Y.-K. Chen, M. J. Coster, J. L. Aceña, J. Bach, K. R. Gibson, L. E. Keown, R. M. Oballa, T. Trieselmann, D. J. Wallace, A. P. Hodgson, R. D. Norcross, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 4179–4184; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 4055–4060; g) M. T. Crimmins, J. D. Katz, D. G. Washburn, S. P. Allwein, L. F. McAtee, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 5661–5663. Zur Anwendung dieser Strategie bei der Totalsynthese von Bryostatin: h) M. Kageyama, T. Tamura, M. H. Nantz, J. C. Roberts, P. Somfai, D. C. Whritenour, S. Masamune, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 7407–7408.
- [31] a) K. C. Nicolaou, A. P. Patron, K. Ajito, P. K. Richter, H. Khatuya, P. Bertinato, R. A. Miller, M. J. Tomaszewski, *Chem. Eur. J.* **1996**, 2, 847–868; b) K. C. Nicolaou, K. Ajito, A. P. Patron, H. Khatuya, P. K. Richter, P. Bertinato, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 3059–3060; c) A. P. Patron, P. K. Richter, M. J. Tomaszewski, R. A. Miller, K. C. Nicolaou, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1147–1150; d) P. K. Richter, M. J. Tomaszewski, R. A. Miller, A. P. Patron, K. C. Nicolaou, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1151–1152.
- [32] a) Zu einer weiteren Totalsynthese von Preswinolid A siehe: K. Nagasawa, I. Shimizu, T. Nakata, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6885–6888; K. Nagasawa, I. Shimizu, T. Nakata, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6881–6884; b) weitere Synthesestudien zu Swinolid A: G. E. Keck, G. D. Lundquist, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 4482–4491; H. Hayakawa, M. Miyashita, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 3399–3401.
- [33] a) I. Paterson, K.-S. Yeung, C. Watson, R. A. Ward, P. A. Wallace, *Tetrahedron* **1998**, 54, 11935–11954; b) I. Paterson, C. Watson, K.-S. Yeung, R. A. Ward, P. A. Wallace, *Tetrahedron* **1998**, 54, 11955–

- 11970; c) I. Paterson, C. Watson, K.-S. Yeung, P. A. Wallace, R. A. Ward, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 452–453.
- [34] a) I. Paterson, K.-S. Yeung, J. B. Smaill, *Synlett* **1993**, 774–776; b) C. Alvarez-Ibarra, S. Arias, G. Bañón, M. J. Fernández, M. Rodríguez, V. Sinisterra, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 1509–1511.
- [35] I. Paterson, C. Cowden, C. Watson, *Synlett* **1996**, 209–211.
- [36] Weitere Arbeiten zur Synthese von Scytophycin C: a) K. W. Hunt, P. A. Grieco, *Org. Lett.* **2002**, 4, 245–248; b) W. R. Roush, G. J. Dilley, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4955–4959; c) P. A. Grieco, J. D. Speake, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1275–1278.
- [37] a) H. Kigoshi, K. Suenaga, T. Mutou, T. Ishigaki, T. Atsumi, H. Ishiwata, A. Sakakura, T. Ogawa, M. Ojika, K. Yamada, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 5326–5351; b) H. Kigoshi, M. Ojika, T. Ishigaki, K. Suenaga, T. Mutou, T. A. Sakakura, T. Ogawa, K. Yamada, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 7443–7444.
- [38] a) H. Kigoshi, K. Suenaga, M. Takagi, A. Akao, K. Kanematsu, N. Kamei, Y. Okugawa, K. Yamada, *Tetrahedron* **2002**, 58, 1075–1102; b) K. Suenaga, N. Kamei, Y. Okugawa, M. Takagi, A. Akao, H. Kigoshi, K. Yamada, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 7, 269.
- [39] a) I. Paterson, C. J. Cowden, M. D. Woodrow, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6037–6040; b) I. Paterson, M. D. Woodrow, C. J. Cowden, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6041–6041; c) I. Paterson, C. J. Cowden, V. S. Rahn, M. D. Woodrow, *Synlett* **1998**, 915–917.
- [40] Synthese der C5-C20- und C21-C34-Segmente der Aplyronine mit chiralen Allenylindiumreagentien: J. A. Marshall, B. A. Johns, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 1501–1510.
- [41] a) S. K. Chattopadhyay, J. Kempson, A. McNeil, G. Pattenden, M. Reader, D. E. Rippon, D. Waite, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 2415–2428; b) S. K. Chattopadhyay, G. Pattenden, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 2429–2454; c) S. K. Chattopadhyay, G. Pattenden, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6095–6098.
- [42] J. Maddock, G. Pattenden, P. G. Wight, *J. Comput. Aided Mol. Des.* **1993**, 7, 573.
- [43] a) J. S. Panek, P. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 11090–11097; b) P. Liu, J. S. Panek, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 1235–1236; c) P. Liu, C. A. Celatka, J. S. Panek, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5445–5448; d) J. S. Panek, R. T. Beresis, C. A. Celatka, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 6494–6495.