

Makrolid-Synthesen

Die Totalsynthesen der Phorboxazole –
neue Klassiker in der Naturstoffsynthese**

Lars Ole Haustedt, Ingo V. Hartung und H. M. R. Hoffmann*

Stichwörter:

Makrolide · Phorboxazole · Syntheseplanung ·
Totalsynthesen · Tumortherapie

Im September 1995 anlässlich des 8. Symposiums für Marine Naturstoffe in Santa Cruz de Teneriffa, Spanien, zogen die Phorboxazole erstmals die Aufmerksamkeit der Naturstoffchemiker auf sich. Die Phorboxazole waren von Molinski und Mitarbeitern aus dem Schwamm *Phorbas* sp., dessen Heimat der Indische Ozean ist, isoliert worden.^[1] Die chemische Struktur sowie die relative und absolute Konfiguration wurden durch 2D-NMR- und NOESY-Experimente, Mosher-Esteranalyse, Korrelation mit synthetischen Verbindungen und CD-Spektroskopie aufgeklärt.^[2] Das Phorboxazol-Gerüst umfasst sechs Ringe – davon zwei 2,4-disubstituierte Oxazole – und 15 stereogene Zentren, die in einem Makrolid (C1-C26) mit angehängter Seitenkette (C27-C46) angeordnet sind. Die Phorboxazole A und B unterscheiden sich einzig in der absoluten Konfiguration an C13. Beide Verbindungen zeigen außergewöhnliche cytostatische Aktivität, fungizide Wirkung gegen *Candida albicans*, jedoch keine antibakterielle Aktivität gegen *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa* oder *Staphylococcus aureus*. Die Phorboxazole A und B wurden gegen die 60 Tumorzelllinien des US-amerikanischen National Cancer Institute (NCI) getestet, wobei eine In-vitro-Inhibition des Zellwachstums mit mitt-

leren GI₅₀-Werten kleiner 1.6×10^{-9} M festgestellt wurde. Phorboxazol A induziert bei Burkitt-Lymphomzellen eine Arretierung des Zellzyklus in der S-Phase und bewirkt weder eine Inhibition der Tubulinpolymerisation noch zeigt es eine Wechselwirkung mit den Mikrotubuli. Die selektive Modulation des Zellzyklus durch natürliche und synthetische Verbindungen ist von großem wissenschaftlichem und pharmazeutischem Interesse,^[3] sodass die Phorboxazole sowie auch (semi)synthetische Analoga für umfassende In-vitro- und In-vivo-Studien äußerst attraktiv sind. Dabei zielt man auf die Identifizierung des biologischen Targets und des Wirkmechanismus der Phorboxazole ab. Wichtigste Voraussetzung für solche Untersuchungen ist allerdings ein synthetischer Zugang zu diesen Naturstoffen.

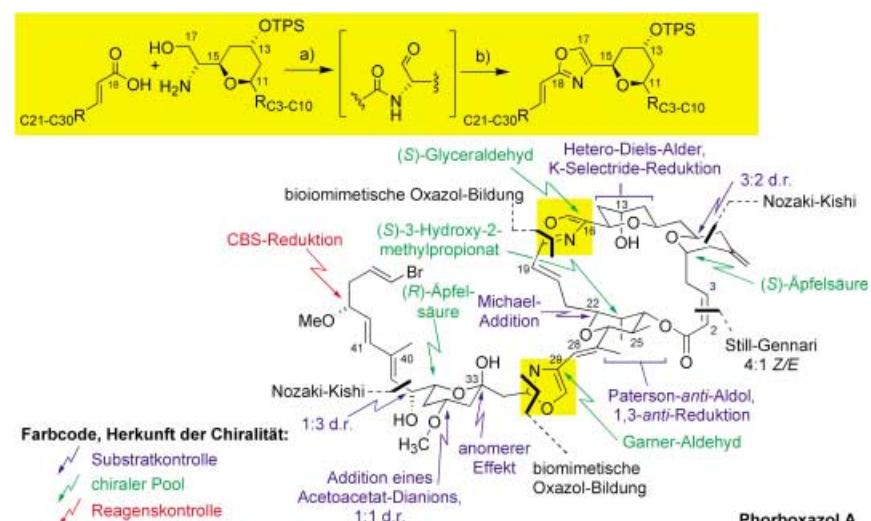


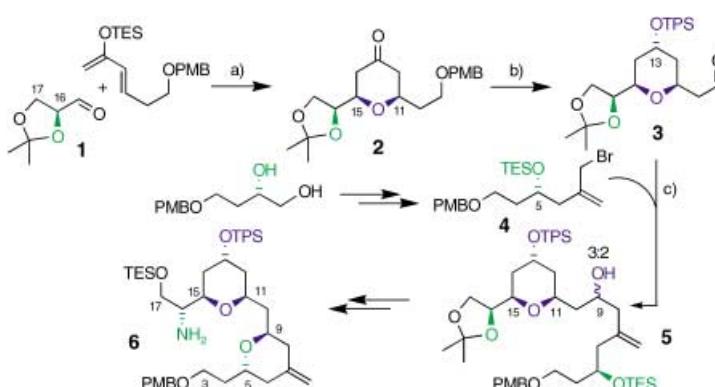
Abbildung 1. Synthese von Phorboxazol A nach Forsyth et al.^[4] a) 1) EDCI-Mel, HOBT, 2) DMP; b) 1) (BrCCl₂)₂, PPh₃, 2,6-tBu₂-4-Me-C₆NH₂, 2) DBU (Gesamtausbeute 67%). EDCI = N'-3'-Dimethylaminopropyl-N-ethylcarbodiimid, DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, DMP = Dess-Martin-Periodinan, HOBT = 1-Hydroxybenzotriazol, K-Selectride = Kalium-tris(sec-butyl)borhydrid, TPS = *tert*-Butyldiphenylsilyl.

[*] Prof. H. M. R. Hoffmann,
Dr. L. O. Haustedt, Dr. I. V. Hartung
Institut für Organische Chemie
Universität Hannover
Schneiderberg 1B, 30167 Hannover
(Deutschland)
Fax: (+49) 511-762-3011
E-mail:
hoffmann@mbox.oci.uni-hannover.de

matisierung zum 2,4-disubstituierten Oxazol verlief über die Bildung des Bromoxazolins, gefolgt von einer Dehydrobromierung. Der C1-C23-Makrocyclus wurde durch eine intramolekulare Still-Gennari-Olefinierung zwischen dem C3-Aldehyd und dem C1-C2-Bis(2,2,2-trifluorethyl)phosphonoacetat geschlossen, bei der die C2-C3-Doppelbindung in 77% Ausbeute als 4:1-Mischung der *Z*- und *E*-Isomere aufgebaut wurde. Die zweite biomimetische Oxazolbildung (C29-C31) komplettierte das Phorboxazol-Gerüst, allerdings mit der Einschränkung einer deutlich niedrigeren Ausbeute (22%) als bei der C16-C18-Oxazolsynthese (67%).

Zum Aufbau des entfernten Stereozentrums C43 griffen Forsyth et al. auf Coreys Oxazaborolidin-katalysierte Reduktion zurück. Im Unterschied zu dieser reagenskontrollierten Reaktion (hervorgehoben in Rot) stammten alle übrigen Stereozentren, die in den Bereichen um C5-C15, C22-C26 und C33-C38 kumuliert sind, aus chiralen Startmaterialien (hervorgehoben in Grün) oder wurden substratkontrolliert aufgebaut (hervorgehoben in Blau).

Diese Strategie soll exemplarisch an der Synthese des C3-C17-Fragments dargestellt werden (Schema 1): Ausgehend von (*S*)-Glyceraldehydacetond (1) wurde in einer *endo*-selektiven BF_3 -vermittelten Hetero-Diels-Alder-Reaktion das *syn*-C11/C15-Tetrahydropyran-Fragment (THP-Fragment) 2 als Hauptprodukt in einer 16:4:1-Mischung mit den *exo*-Cycloaddukten aufgebaut. Der C13-Alkohol wurde diastereoselektiv durch substratkontrollierte Reduktion mit K-Selectride als sterisch anspruchsvoller Hydridquelle erhalten. Die Konfiguration an C11, C13 und C15 ließ sich somit durch das benachbarte Stereozentrum C16 dirigieren, das im weiteren Verlauf der Synthese entfernt wurde. Schließlich lieferte eine Nozaki-Kishi-Kupplung mit dem Allylbromid 4, das von (*S*)-Äpfelsäure abgeleitet worden war, den Homoallylalkohol 5 als 3:2-Mischung von C9-Epimeren. Das unerwünschte Diastereomer wurde abgetrennt und durch Mitsunobu-Inversion wiedergewonnen. Diese Sequenz, die in einem Wettkampf um die erste Totalsynthese der Phorboxazole entwickelt wurde, verdeutlicht einen Nachteil der Forsyth'schen Strategie überwie-



Schema 1. a) 1) $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, Et_2O , -78°C ; 2) TBAF, TsOH , THF, 60% (2 Stufen), 16:4:1 d.r.; b) 1) K-Selectride, THF, 2) TPSCl, Et_3N , 3) DDQ, CH_2Cl_2 , 4) DMP, 70% (4 Stufen); c) $\text{CrCl}_2 / \text{NiCl}_2$, THF, 80%, 3:2 d.r. TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid, DDQ = 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-*p*-benzochinon, PMB = *p*-Methoxybenzyl, TES = Triethylsilyl.

gend substratkontrollierter Reaktionen: Mehrfach führte das Fehlen von intrinsischen stereochemischen Präferenzen der Substrate zu Diastereomerengemischen, die zusätzliche Recycling-Schritte beanspruchten.

Evans-Synthese (2000)

Die erste Totalsynthese von Phorboxazol B wurde 2000 von der Arbeitsgruppe Evans vorgestellt.^[6] Deren retrosynthetische Analyse unterscheidet sich erheblich von der Forsyth-Strategie, da eine Zerlegung in nur zwei Fragmente vergleichbarer Komplexität (C1-C19 und C20-C38) erfolgte, an die auf später Stufe die C39-C46-Seitenkette addiert wurde (Abbildung 2). Das Zusammen-

fügen der Fragmente begann mit einer *E*-selektiven Wittig-Reaktion ($E/Z > 95:5$) zum Aufbau der C19-C20-Doppelbindung, gefolgt von einer Yamaguchi-Makrolactonisierung. Um das Auftreten von C2-C3-Doppelbindungsisomeren zu vermeiden, wurde das *Z*-Olefin als Dreifachbindung maskiert und nach der Makrolactonisierung durch Lindlar-Hydrierung ($Z/E > 95:5$) freigesetzt. Die C39-C46-Seitenkette sollte ursprünglich durch chemoselektiven Metall-Halogen-Austausch an einem Vinyliodid (in Gegenwart des terminalen Vinylbromids) mit *tert*-Butyllithium und anschließende Addition an den C1-C38-Aldehyd eingeführt werden, wobei jedoch ein C38-Epimerenverhältnis von 1:2 zugunsten des unerwünschten Epimers erhalten wurde. Bei

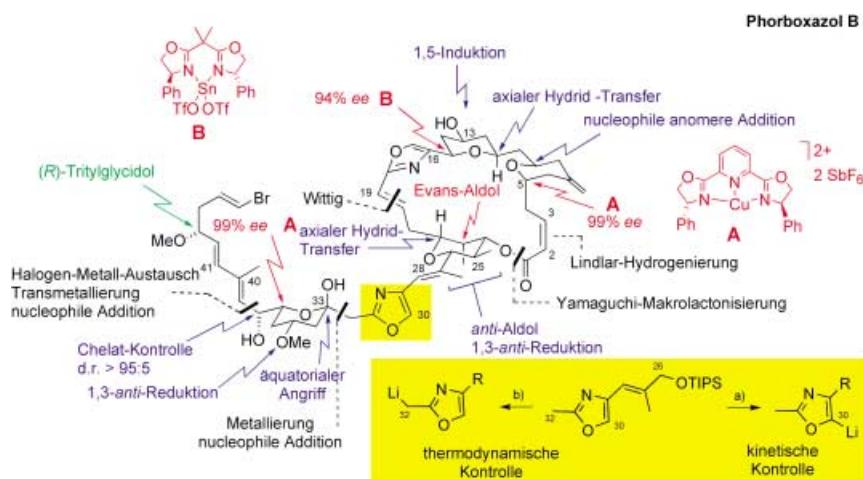


Abbildung 2. Synthese von Phorboxazol B nach Evans et al.^[6] a) LDA, THF, -78°C ; b) LiNEt_2 , THF, -78°C . TIPS = Triisopropylsilyl.

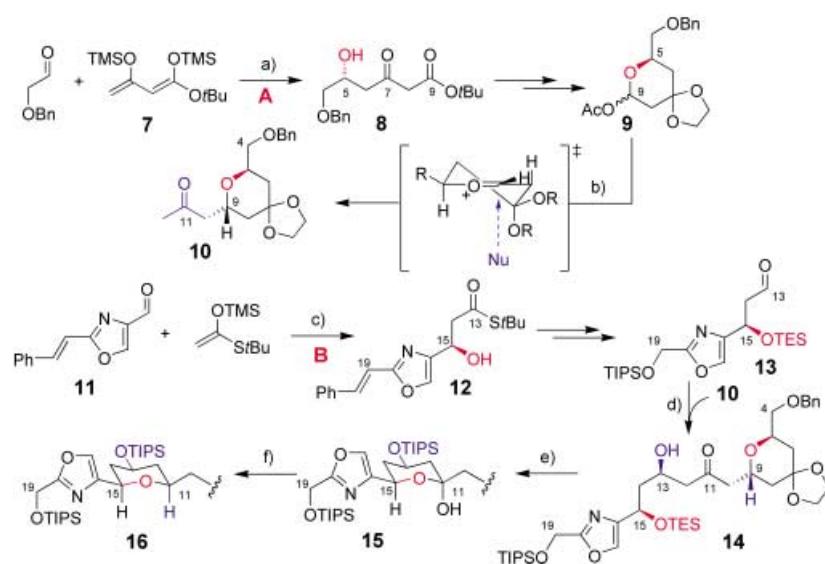
Transmetallierung der Vinyl-Lithium-Spezies mit Magnesiumbromid wurde in der nun chelatkontrolliert verlaufenden Addition fast ausschließlich (> 95:5) das gewünschte C38-Diastereomer gebildet. Die Synthese des C20-C38-Fragments gelang durch eine regioselektive α -Metallierung des C29-C32-Methyloxazols mit Lithiumdiethylamid (gelber Kasten in Abbildung 2) und anschließende Addition an das C33-C37-Lacton unter Bildung des C33-Halbacetals.

Diese Phorboxazol-Synthese bedient sich einer Vielzahl von katalytischen Prozessen, die im Lauf der Jahre in der Arbeitsgruppe von Evans entwickelt wurden. Nur das isoliert stehende Stereozentrum C43 wurde dem chiralen Pool entnommen, alle anderen wurden entweder in Liganden- und Auxiliar-gesteuerten asymmetrischen Reaktionen oder unter hoher Substratkontrolle aufgebaut.

Wie elegant Evans seine brillante Retrosynthese umgesetzt hat, sei beispielhaft an der Synthese des C4-C19-Fragments herausgestellt (Schema 2): Das C5-Stereozentrum wurde mit perfekter Stereoselektivität durch Addition des Bis(trimethylsilyl)dienolethers 7, eines leistungsfähigen Polyacetat-Aldol-Äquivalents, an Benzyloxyacetaldehyd in Gegenwart des Kupfer(II)-Ph-pybox-Katalysators **A** (Abbildung 2) aufgebaut.^[7] Der axiale Angriff am cyclischen Oxonium,^[8] in situ aus dem anomeren Acetat **9** erzeugt, lieferte das Stereozentrum C9 mit einer Diastereoselektivität von 89:11. Die durch $[\text{Sn}((S,S)\text{-Ph}\text{-box})](\text{OTf})_2$ (Abbildung 2) katalysierte Addition eines Silylketenacetals an den α -Oxazolaldehyd **11** ermöglichte den stereokontrollierten Aufbau des C15-Alkohols.^[9] Die Umsetzung des von Keton **10** abgeleiteten Dibutylborylenolats mit dem β -Silyloxyaldehyd **13** ergab unter 1,5-*anti*-Induktion das Aldolprodukt **14**.^[10] Schließlich lieferte die axiale nucleophile Hydridübertragung an ein cyclisches Oxonium das C11-Stereozentrum.

Smith-Synthese (2001)

Die Smith-Totalsynthese von Phorboxazol A aus dem Jahr 2001^[11] bediente sich der Petasis-Ferrier-Umlagerung für die Konstruktion zweier der vier Tetra-



Schema 2. a) 2 Mol-% **A**, CH_2Cl_2 , 85%, >99% ee; b) TMSOTf, 2-(Trimethylsilyloxy)propen, katal. Pyr, CH_2Cl_2 , 89%, 89:11 d.r.; c) 10 Mol-% **B**, CH_2Cl_2 , 91%, 94% ee; d) $n\text{Bu}_3\text{BOTf}$, $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 , 82%, >95:5 d.r.; e) 1) TIPSOTf, CH_2Cl_2 , 99%; 2) HF-Pyr, Pyr, THF, H_2O , 99%; f) $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$, Et_3SiH , CH_2Cl_2 , 96%, >95:5 d.r.

hydropyran-Einheiten (gelber Kasten in Abbildung 3). 1996 hatte Petasis über die Umlagerung von Enolacetalen zu Tetrahydropyranonen berichtet. Dieser Prozess ist verwandt mit der Quecksilber-vermittelten Umlagerung von Enolethern, die schon früher von Ferrier untersucht worden war. Davon abgesehen, wurde diese Enolacetal-Umlagerung jedoch niemals zuvor im Zusammenhang mit solch komplexen Substraten, wie sie in der Phorboxazol-Synthese auftauchen, angewendet. Hierbei erwies sie sich als wertvolle Möglichkeit zum Aufbau hochfunktionalisierter *cis*-substituierter Tetrahydropyranringe.

Die Synthese des zentralen und hochkomplexen *cis*-substituierten C22-C26-THP-Systems begann mit der Konensation der unter Evans-Aldolbedingungen aufgebauten β -Hydroxysäure **17** mit dem Propargylaldehyd **18** (Schema 3). Es wurde eine 3:1-Mischung von *cis*- und *trans*-Acetalen erhalten, wobei die *trans*-Verbindung recycelt werden konnte. Nach Überführung des Dioxanons **19** in das Sulfon **20** wurde in einer Julia-artigen Reaktion unter Verwendung eines α -Halogen-Grignard-Reagens ohne Kontrolle der *exo*-Doppelbindungsgeometrie der Enolether **21** aufgebaut. Unabhängig von dessen

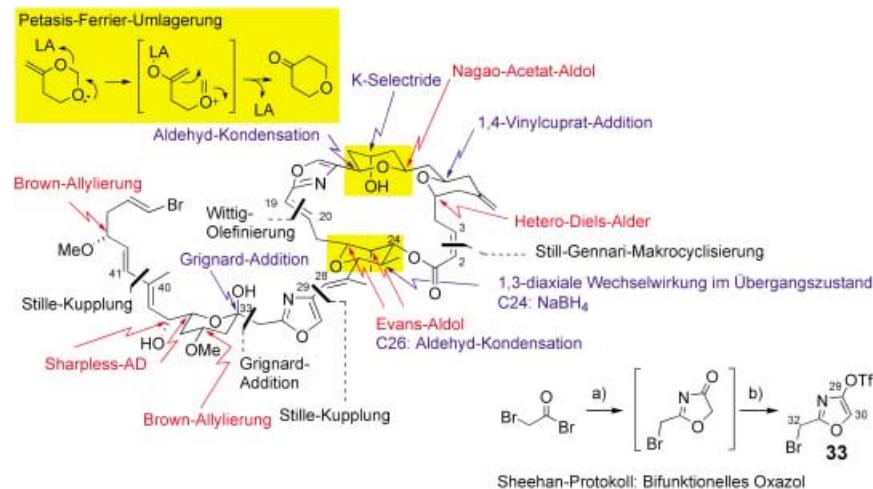
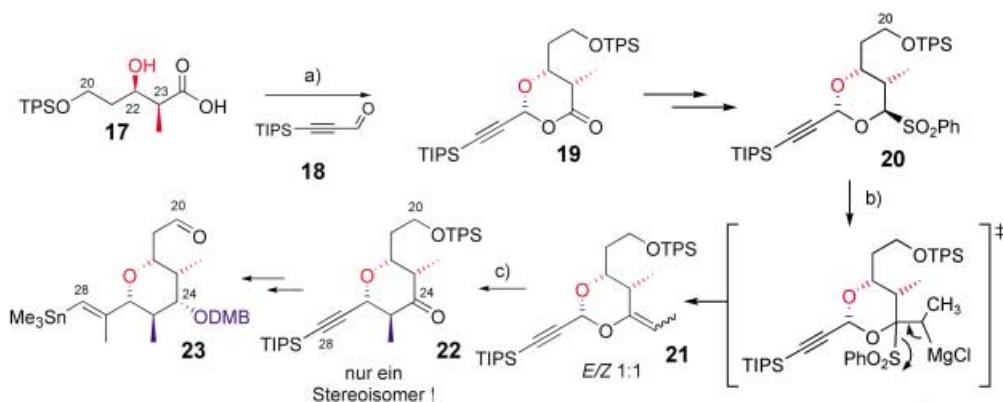


Abbildung 3. Synthese von Phorboxazol A nach Smith et al.^[11] a) AgOCN , CH_2N_2 ; b) Et_3N , Tf_2O .



Schema 3. a) 1) HMDS 2) TMSOTf, 66% *cis* + 19% *trans* (2 Stufen); b) *nBuLi*, 1-Chloro-1-iodethan, *iPrMgCl*, -78°C , 95%, *E/Z* 1:1; c) Me_2AlCl , CH_2Cl_2 , 91%. DMB = 3,4-Dimethoxybenzyl, HMDS = 1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazan.

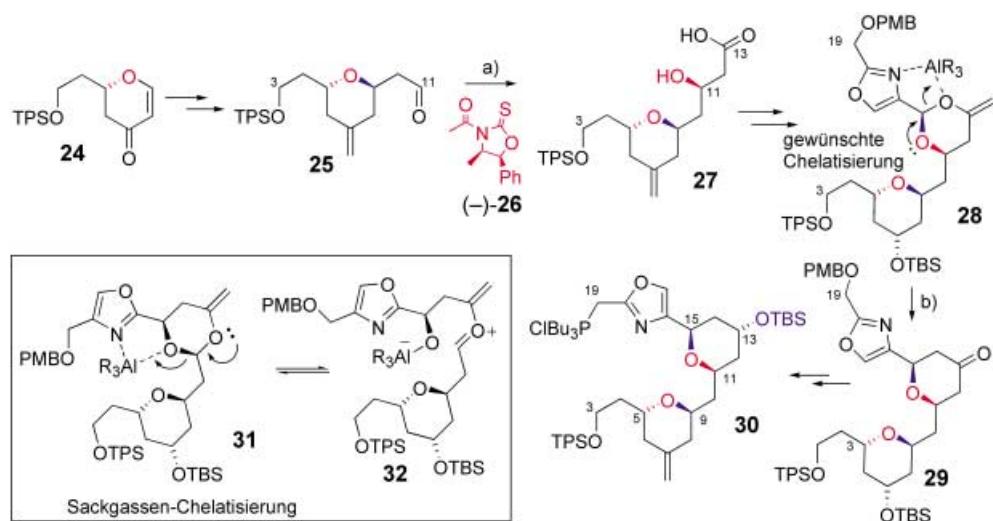
Geometrie erfolgte unter Einwirkung von Me_2AlCl die Petasis-Ferrier-Umlagerung, in der ausschließlich und darüber hinaus in hoher Ausbeute das Pyranon **22** gebildet wurde. Diese Beobachtung wurde im Fall des *E*-Isomers damit erklärt, dass aufgrund von 1,3-diaxialen Wechselwirkungen ein bootförmiger Übergangszustand eingenommen wird, während sich das *Z*-Isomer über einen sesselförmigen Übergangszustand umlagert. Die diastereoselektive Reduktion des C24-Ketons **22** wurde mit Natriumborhydrid erreicht.

Die Synthese des C5-C9-*trans*-substituierten THP-Fragments ging vom Danishefsky-Dien aus, das in einer Hetero-Diels-Alder-Reaktion mit einem geschützten β -Hydroxyaldehyd umgesetzt wurde (Schema 4). 1,4-Vinylcuprat-Addition, Hydroborierung, Erzeugung der *exo*-Methylenfunktionalität

durch Wittig-Reaktion und Oxidation des primären C11-Alkohols lieferten den Aldehyd **25**, der in einer Nagao-Aldol-Reaktion unter Verwendung eines Zinn-Enolats (92%, 10:1 d.r.) eingesetzt werden konnte. Die resultierende C3-C13- β -Hydroxysäure **27** wurde mit einem Oxazolaldehyd unter Bildung eines Dioxanons kondensiert. Mit dem von Petasis modifizierten Tebbe-Reagens wurde das für die Petasis-Ferrier-Umlagerung nötige Enolacetal synthetisiert. In Gegenwart von Me_2AlCl konnte selbst das hochfunktionalisierte C3-C19-Fragment **28** problemlos umlagern. Durch Reduktion des C13-Ketons mit K-Selectride wurde selektiv der axiale Alkohol erzeugt. In früheren Untersuchungen war deutlich geworden, dass das Enolacetal **31** unter den oben genannten Umlagerungsbedingungen nicht reagierte (vermutlich auf-

grund einer Sackgassen-Chelatisierung mit dem benachbarten Oxazol-Stickstoff). Eine 1,3-Transposition des Enolether-Sauerstoffs ermöglichte schließlich die erfolgreiche Umlagerung von **28** zum gewünschten Tetrahydropyranon-System.

Nachdem der C19-Alkohol in das Phosphoniumchlorid überführt worden war, wurde die C19-C20-Doppelbindung in hoher Ausbeute (94%) und mit sehr guter *E*-Selektivität (*E/Z* 12:1) durch Kondensation mit dem Aldehyd **23** aufgebaut. Ein weiterer Schlüsselschritt der Smith-Synthese war die Verwendung des 2,4-disubstituierten, difunktionellen Oxazols **33** (Abbildung 3) als Bindeglied zwischen der acyclischen Vorstufe des Makrolids und der funktionalisierten Seitenkette. In Anlehnung an ein Protokoll, das 1949 von Sheehan zur Oxazolsynthese entwickelt worden



Schema 4. a) 1) $\text{Sn}(\text{OTf})_2$, $(-)$ -**26**, *N*-Ethylpiperidin, 92%, 10:1 d.r. 2) LiOH , H_2O_2 , 98%; b) Me_2AlCl , CH_2Cl_2 , -78°C , 89%.

war, erhielten Smith et al. aus Bromacetyl-bromid, Silberisocyanat und Di-azomethan 2-Brommethyl-4-trifluormethansulfonyloxyoxazol (33), das als effizientes Bindeglied zum einen in einer Stille-Kreuzkupplung, zum anderen in einer Grignard-Addition an die C33-C46-Lacton-Seitenkette eingesetzt werden konnte. Das Makrolid wurde abschließend durch Still-Gennari-Olefinierung geschlossen (95 %, Z/E 4:1).

Pattenden-Synthese (2003)

Pattenden et al. wendeten in ihrer Totalsynthese von Phorboxazol A eine Fragment-Kupplungsstrategie an, die einer Kombination der Evans- und Forsyth-Synthesen entspricht.^[12] Anders als bei der Evans-Synthese begannen Pattenden und Mitarbeiter mit der diastereoselektiven Addition des metallierten C20-C32-Oxazols an das C33-C46-Lacton. Auf der nächsten Stufe wurde die C19-C20-Doppelbindung durch Wittig-Olefinierung eingeführt. Der Ringschluss zum Makrolid erfolgte abschließend durch eine intramolekulare Still-Gennari-Reaktion. Insgesamt ist diese Methode der Fragment-Kupplung dreier Segmente von ungefähr gleicher Komplexität (C3-C19, C20-C32, C33-C46) besonders geeignet für Studien von Struktur-Aktivitäts-Beziehungen (SARs). Beim Aufbau der Stereozentren griffen Pattenden und Mitarbeiter sowohl auf reagenskontrollierte Reaktionen (z.B. die Brown-Allylierung für C13, C15 und C35) als auch auf substratkontrollierte Umsetzungen (z.B. eine intramolekulare Oxyanionen-Michael-Addition für C11) zurück. Daneben nutzten sie chirale Bausteine (z.B. Äpfelsäure für C43 oder D-Xylose für C37-C38).

Williams-Synthese (2003)

Die vierte Synthese von Phorboxazol A wurde erfolgreich von der Arbeitsgruppe um Williams abgeschlossen und ist durch eine umfassende Allylierungsstrategie charakterisiert (Abbildung 4).^[13] Erstmals von Williams und Mitarbeiter in der Hennoxazol-Synthese angewendet, wurde das Transmetallierungs-Allylierungs-Protokoll, das

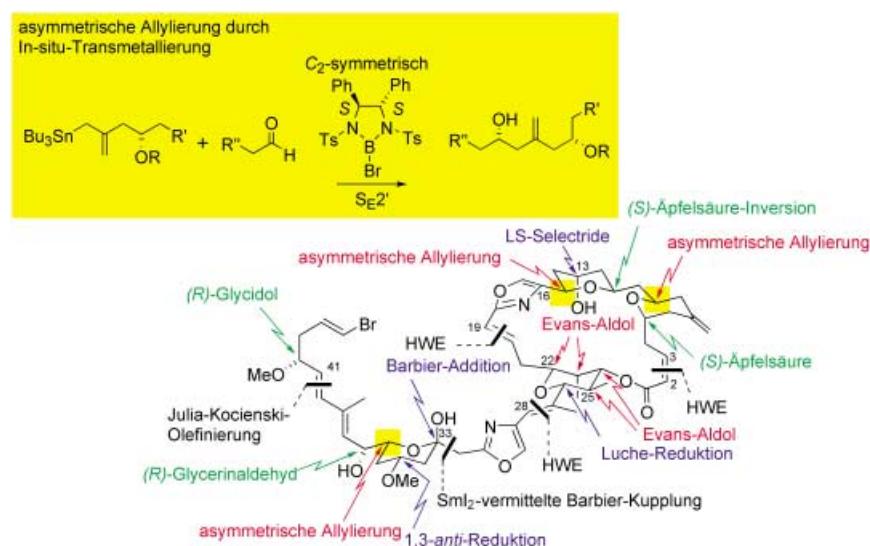


Abbildung 4. Synthese von Phorboxazol A nach Williams et al.^[13] LS-Selectride = Lithium-tris(1,3-dimethylbutyl)borhydrid, HWE = Horner-Wadsworth-Emmons-Olefinierung.

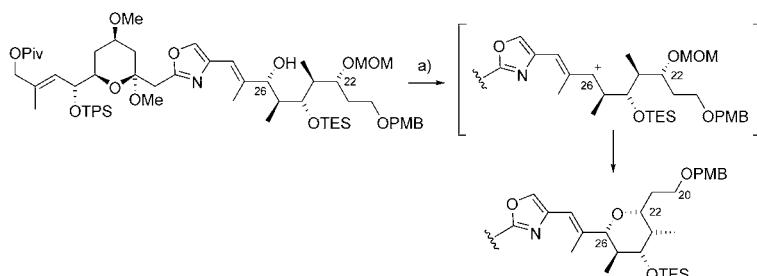
einen In-situ-Zinn-Bor-Metallaustausch einschließt, umfassend für die Synthese von Phorboxazol A adaptiert (gelber Kasten in Abbildung 4). Das Borbormid-Liganden-System wird aus dem C_2 -symmetrischen Liganden (*R,R*)- oder (*S,S*)-1,2-Diamino-1,2-diphenylethan und BBr_3 aufgebaut. Der chirale Ligand wurde ursprünglich von Corey in enantioselektiven Diels-Alder-Reaktionen und auch schon für asymmetrische Allylierungen eingesetzt. Das chirale elektrophile Boratom geht eine S_E2' -Transmetallierung mit dem Allylstannan ein, das in diesem Fall aus Äpfelsäure hergestellt wurde.

Die diastereofaciale Selektivität der Addition wurde allein durch das chirale Auxiliar bestimmt. Eine Folge von Allylierungsschritten ermöglichte den Aufbau aller Stereozentren in der C5-C15-Tetrahydropyran-Region – ausgenommen C13. Der Ringschluss zum THP-Fragment wurde durch Mesylie rung und nachfolgende S_N2 -Reaktion erreicht. Die Alkoholfunktionalität an C13 wurde substratkontrolliert mithilfe von LS-Selectride erzeugt. Die Allylierungs-Strategie wurde ein drittes Mal für den Aufbau des C37-Stereozentrums verwendet, sodass drei der vier Tetrahydropyranringe unter Anwendung der asymmetrischen In-situ-Transmetallierungs-Allylierungs-Sequenz eingeführt wurden.

Wie schon in der Smith-Synthese wurde ein 2,4-disubstituiertes Oxazol als

bifunktionales Bindeglied für die konvergente Zusammenführung der Fragmente verwendet. Anders als Smith und Mitarbeiter nutzten Williams und Mitarbeiter einen maskierten Iodmethyl-oxazolaldehyd. Dabei wurde zunächst eine Sml_2 -vermittelte Barbier-Kupplung an den C33-C46-Aldehyd ausgeführt, wobei eine 1:1-Mischung der diastereomeren C33-Alkohole erhalten wurde. Nachfolgend wurde der Oxazolaldehyd durch eine Entschüttungs-Oxidations-Sequenz freigesetzt und in einer Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion umgesetzt, die durch Kombination mit einem C20-C27- β -Ketophosphonat das C27-C28-Olefin in ausgezeichneter *E*-Selektivität lieferte.

Die C22-C26-Stereopentade wurde durch zwei sukzessive Evans-Aldol-Reaktionen unter Bildung von vier benachbarten Stereozentren aufgebaut (Schema 5). Unter Luche-Bedingungen konnte das C26-Keton regio- und diastereoselektiv reduziert werden. Auf elegante Weise wurde das C22-C26-Tetrahydropyran durch internen Abfang eines transoiden allylischen Kations an C26 durch den C22-Sauerstoff unter MOM-Ether-Spaltung gebildet. Die Konfiguration an C26 blieb ohne stereochemische Konsequenz für diesen Cyclisierungsschritt. Das Makrolid wurde abschließend durch Wittig-Olefinierung (C19-C20, $E/Z > 95:5$) und intramolekulare HWE-Olefinierung (C2-C3, E/Z 4:1) gebildet.



Schema 5. a) Tf_2O , Pyr, CH_2Cl_2 , -20°C , 12 h, 55%. MOM = Methoxymethyl.

Struktur-Aktivitäts-Beziehungen

Erste Ergebnisse aus SAR-Studien wurden von Uckun und Forsyth mitgeteilt,^[14] die sieben synthetische Analoga gegen drei unterschiedliche Krebszelllinien testeten. Die Untersuchungen ergeben, dass das Makrolid, das zentrale C29-C31-Oxazol und die C39-C46-Seitenkette für die Antitumoraktivität notwendig sind, wobei das C45-C46-Vinylbromid und das freie C33-Halbketal durch ein Alkin bzw. ein gemischtes Ketal ersetzt werden können. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde spekuliert, dass die biologische Aktivität von Mehrfachkontakte mit dem zellulären Rezeptor abhängt. Darüber hinaus werden das Makrolid und die Seitenketten-Substruktur möglicherweise durch die rigide C27-C31-Vinyloxazolstruktur in der relativen Anordnung gehalten, die zur Bindung an den Rezeptor notwendig ist. Zur Identifizierung eines minimalen Pharmakophors sind an dieser Stelle weitere SAR-Studien nötig. Da davon ausgegangen wird, dass die Konfiguration an C38 eine entscheidende Rolle für die Molekülgestalt von Phorboxazol spielt, ist die Variation dieses Stereozentrums von besonderem Interesse, ebenso wie Vereinfachungen innerhalb des Makrocyclus.

Die Forschung zu den Phorboxazonen zeigt auf eindrucksvolle Weise, wie

durch eine intelligente Anwendung und Entwicklung reagens- und substratkontrollierter Reaktionen sowie die geschickte Nutzung des chiralen Pools herausfordernde stereochemische Probleme erfolgreich bewältigt werden können. Neben der Verbesserung bekannter und der Entwicklung neuer Protokolle verdeutlicht der Wettlauf um die Totalsynthese der Phorboxazole, wie sehr Kreativität und nichtlineares Denken gefordert sind. So bleibt die Totalsynthese weiterhin ein Maßstab, an dem der Fortschritt der Organischen und der Naturstoffchemie gemessen wird.

- [1] P. A. Searle, T. F. Molinski, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8126.
- [2] a) P. A. Searle, T. F. Molinski, L. J. Brzezinski, J. W. Leahy, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9422; b) T. F. Molinski, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7879; c) T. F. Molinski, L. J. Brzezinski, J. W. Leahy, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1013.
- [3] D. T. Hung, T. F. Jamison, S. L. Schreiber, *Chem. Biol.* **1996**, *3*, 623.
- [4] a) C. J. Forsyth, F. Ahmed, R. D. Cink, C. S. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5597; b) C. S. Lee, C. J. Forsyth, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6449; c) R. D. Cink, C. J. Forsyth, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5672; d) F. Ahmed, C. J. Forsyth, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 183.
- [5] P. Wipf, S. Lim, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 558.

- [6] a) D. A. Evans, D. M. Fitch, T. E. Smith, V. J. Cee, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10033; b) D. A. Evans, V. J. Cee, T. E. Smith, D. M. Fitch, P. S. Cho, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2533; c) D. A. Evans, D. M. Fitch, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2636; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2536.

- [7] D. A. Evans, M. S. Kozlowski, J. A. Murry, C. S. Burgey, K. R. Campos, B. T. Connell, R. J. Staples, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 669.
- [8] M. D. Lewis, J. K. Cha, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4976.
- [9] D. A. Evans, D. W. C. MacMillan, K. R. Campos, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10859.
- [10] D. A. Evans, P. J. Coleman, B. Côté, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 788.
- [11] a) A. B. Smith III, K. P. Minbile, P. R. Verhoest, M. Schelhaas, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10942; b) A. B. Smith III, P. R. Verhoest, K. P. Minbile, M. Schelhaas, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4834; c) A. B. Smith III, K. P. Minbile, P. R. Verhoest, T. J. Beauchamp, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 913; d) A. B. Smith III, P. R. Verhoest, K. P. Minbile, J. J. Lim, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 909.
- [12] a) M. A. González, G. Pattenden, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1293; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1255; b) T. Ye, G. Pattenden, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 319; c) G. Pattenden, A. T. Plowright, J. A. Tornos, T. Ye, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6099; d) A. T. Plowright, G. Pattenden, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 983.
- [13] a) D. R. Williams, A. A. Kiryanov, U. Emde, M. P. Clark, M. A. Berliner, J. T. Reeves, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1296; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1258; b) D. R. Williams, M. P. Clark, U. Emde, M. A. Berliner, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3023; c) D. R. Williams, M. P. Clark, M. A. Berliner, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2287.
- [14] F. M. Uckun, C. J. Forsyth, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 1181.