

Naturstoffsynthesen

Die Jagd auf Moleküle, die nie existiert haben: Falsch zugeordnete Naturstoffstrukturen und die Rolle der chemischen Synthese in der modernen Strukturaufklärung

K. C. Nicolaou* und Scott A. Snyder

Stichwörter:

Azaspirazid-1 · Diazonamid A ·

Naturstoffe · Revidierte

Strukturen · Totalsynthese

Falsch zugeordnete Naturstoffstrukturen & Totalsynthesen

Angewandte
Chemie



Im Laufe der vergangenen 50 Jahre hat hinsichtlich der Aufklärung der Strukturen unbekannter Naturstoffe eine gewaltige Umwälzung stattgefunden. In der ersten Hälfte des vergangenen Jahrhunderts war man fast ausschließlich auf die Kunst der chemischen Synthese angewiesen, um in jahrelanger Arbeit – hauptsächlich mithilfe von Abbaureaktionen und Derivatisierungen – Hypothesen zur Struktur zu überprüfen. Heute stehen mit der multidimensionalen NMR-Spektroskopie, der hochauflösenden Massenspektrometrie und nicht zuletzt mit der Röntgenstrukturanalyse leistungsstarke Verfahren zur Verfügung, um hoch komplexen Naturstoffen schnell Strukturen zuzuordnen – selbst dann, wenn weniger als ein Milligramm Substanz isoliert wurde. Man könnte daher behaupten, die Charakterisierung von Naturstoffen sei zu einer Routineaufgabe geworden, für deren Lösung nicht einmal mehr ein Reaktionsgefäß benötigt wird – doch ist das wirklich so? Dieser Aufsatz zeigt, dass phantasievolle Detektivarbeit und chemische Synthesen bei der Lösung der faszinierendsten molekularen Rätsel der Natur nach wie vor eine wichtige Rolle spielen.

Aus dem Inhalt

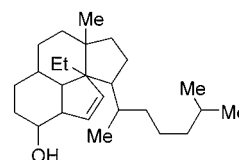
1. Einführung	1037
2. Der Stand der modernen Strukturaufklärung	1040
3. Die Auswirkungen fehlerhafter Strukturvorschläge	1050
4. Fallstudien zu falschen Zuordnungen	1054
5. Zusammenfassung und Ausblick	1062

1. Einführung

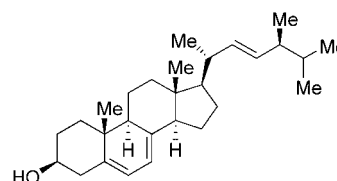
Während des gesamten 19. Jahrhunderts und der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts beruhte die Strukturaufklärung von Naturstoffen nahezu vollständig auf der Kunst der chemischen Synthese – genauer gesagt auf der Leistungsfähigkeit von Abbaureaktionen und Derivatisierungen, die die Molekülstruktur enthüllten. Unter der Voraussetzung, dass Gramm-Mengen der zu untersuchenden Substanz zur Verfügung standen und die angewendeten chemischen Umwandlungen den erwarteten Verlauf nahmen, konnten die Chemiker jener Zeit hoffen, ihre molekularen Rätsel in jahrelanger sorgfältiger Arbeit zu lösen. Eine Zuordnung der absoluten oder relativen Konfiguration stand in den meisten Fällen selbstverständlich nicht zur Debatte.

Diese anstrengende Vorgehensweise hatte natürlich ihre Grenzen und war oft fehlerbehaftet. Beispielsweise bestand in den zwanziger Jahren ein enormes Interesse an der Aufklärung von Steroidstrukturen. Während viele an dieser gewaltigen Aufgabe scheiterten, ermittelten zwei Forscher aus Deutschland, Wieland und Windaus, einige wichtige Strukturmuster und schlugen die Struktur **1** für Cholesterin vor (Abbildung 1).^[1] Die Begeisterung der Fachwelt über diese Arbeit ist daran abzulesen, dass ihren Autoren 1927 und 1928 einzeln der Nobelpreis für Chemie verliehen wurde. Wie heute jeder sofort erkennt, enthielten ihre Vorschläge jedoch bezüglich der Kernstruktur einige Ungenauigkeiten – Fehler, die 1932 aufgedeckt wurden, als Bernal die erste Steroidstruktur (von Ergosterin (**2**), Abbildung 1) durch Röntgenstrukturanalyse ermittelte.^[2]

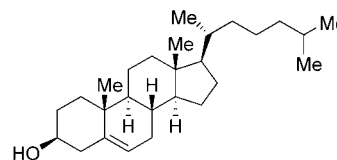
Trotzdem konnten bei der Strukturaufklärung unter fast ausschließlicher Anwendung von chemischer Synthese einige bemerkenswerte Erfolge erzielt werden, zum Beispiel die Zuordnung der korrekten Strukturen für die Naturstoffe Chinin (**4**)^[3] und Hämin (**5**)^[4] vor dem Beginn des zweiten Weltkriegs und für Strychnin im Jahre 1946 (**6**; siehe Abbil-



1: Strukturvorschlag für Cholesterin von Wieland und Windaus (1927)



2: Struktur von Ergosterin (1932)
(bestimmt durch Röntgenstrukturanalyse)



3: korrekte Struktur von Cholesterin (1932)

Abbildung 1. Eine klassische Fehlzurordnung: Für die Ermittlung von Naturstoffstrukturen wie der Struktur **1** für Cholesterin wurden Wieland (1927) und Windaus (1928) mit dem Nobelpreis für Chemie ausgezeichnet.

[*] Prof. Dr. K. C. Nicolaou, Dr. S. A. Snyder
Department of Chemistry und
The Skaggs Institute for Chemical Biology
The Scripps Research Institute
10550 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 (USA)
Fax: (+1) 858-784-2469
E-mail: kcn@scripps.edu
und
Department of Chemistry and Biochemistry
University of California San Diego
9500 Gilman Drive, La Jolla, CA 92093 (USA)

dung 2).^[5] Möglicherweise sogar noch wichtiger war die Tatsache, dass diese Untersuchungen die Entdeckung neuer chemischer Reaktivitäten entscheidend angetrieben haben. Die Arbeiten zur Strukturaufklärung der in Abbildung 2

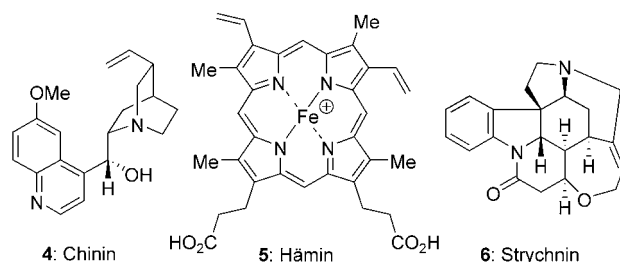
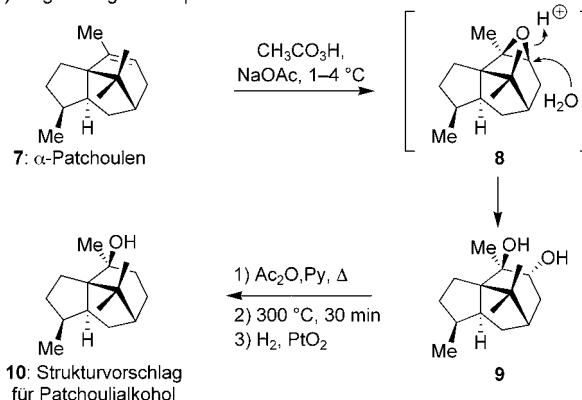


Abbildung 2. Chinin (4), Hämin (5) und Strychnin (6): Die Aufklärung der Strukturen dieser Naturstoffe hat viele Forschungsaktivitäten angeregt.

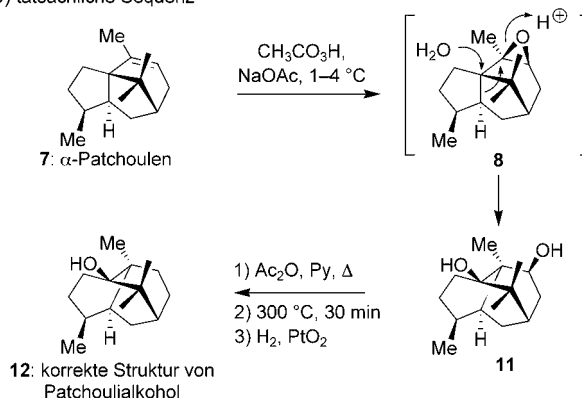
gezeigten Zielverbindungen bildeten unter anderem die Grundlage für die moderne Heterocyclenchemie, und die Untersuchungen über die Konnektivitäten in den Stereoiden lehrten, wie Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen geknüpft und gespalten werden können. Kürzlich hat W. von E. Doering dies auf den Punkt gebracht: „Zu Beginn lieferte die Isolierung von Naturstoffen unaufhörlich Anregungen für die Entwicklung der Wissenschaft.“^[6]

Die Totalsynthese spielte in jener Zeit als Medium für chemische Entdeckungen eine unbedeutende Rolle. Statt dessen diente sie, im Anschluss an Abbaureaktionen, als Mittel für den endgültigen Beweis einer Struktur – denn ein Strukturvorschlag wurde erst dann für richtig erachtet, wenn eine entsprechende synthetisierte Verbindung in allen Eigenschaften mit ihrem natürlichen Gegenstück übereinstimmte. Diese Annahme erwies sich in den meisten Fällen als richtig, obwohl sie auch zu Fehlzuordnungen führte. Ein klassisches Beispiel stellen die Studien zu Patchoulialkohol dar: 1961 ordneten Büchi und Mitarbeiter am Massachusetts Institute of Technology (MIT) diesem Naturstoff nach mehreren Jahren sorgfältiger Untersuchungen die Struktur **10** zu (Schema 1).^[7] Im Jahre 1962 sah die Gruppe ihren Strukturvorschlag dadurch bestätigt, dass sie ausgehend von dem Naturstoff α -Patchoulen (**7**) in vier Stufen ein Produkt synthetisieren konnten, das vollständig mit einer authenti-

a) vorgeschlagene Sequenz



b) tatsächliche Sequenz



Schema 1. Bei der Totalsynthese von Patchoulialkohol lagen Büchi et al. hinsichtlich der Struktur des Naturstoffs falsch (sie postulierten **10** statt **12**), da eine unerwartete Gerüstumlagerung auftrat.

schen Probe von Patchoulialkohol übereinstimmte.^[8] Schema 1 a zeigt diese Schritte: Epoxidierung der Doppelbindung in **7** mit nachfolgender nucleophiler Ringöffnung zum Diol **9**, Acetylierung der resultierenden sekundären Hydroxyfunktion, thermisch induzierte Eliminierung des neu gebildeten Acetats und abschließende Hydrierung des Olefins.

Damit wäre das Urteil zur Struktur von Patchoulialkohol gefällt gewesen, hätten nicht Dunitz und Kollegen an der ETH den Fall ein Jahr später neu aufgerollt und eine Röntgenstrukturanalyse eines Diesterderivats angefertigt,



Professor K. C. Nicolaou wurde in Zypern geboren und absolvierte seine Ausbildung in den USA. Gegenwärtig ist er der Vorsitzende des Fachbereichs Chemie am Scripps Research Institute, La Jolla, Kalifornien. Er ist außerdem Professor für Chemie an der University of California, San Diego. Sein Beitrag zu Chemie, Biologie und Medizin umfasst nahezu 600 Publikationen und 57 Patente, und sein Engagement äußert sich in der Betreuung von Hunderten Jungakademikern und Postdoktoranden. Zusammen mit E. J. Sorensen und S. A. Snyder verfasste er die Reihe *Classics in Total Synthesis*, die Studenten und Synthesechemiker in aller Welt als Quelle für Inspiration dient.



Scott A. Snyder, geboren in Palo Alto, Kalifornien, schloss 1999 sein Chemiestudium am Williams College mit „summa cum laude“ ab. Im Mai 2004 beendete er seine Promotion unter Anleitung von Prof. K. C. Nicolaou am Scripps Research Institute mit der Totalsynthese von Diazonamid A. Zurzeit ist er NIH-Postdoktorand bei Prof. E. J. Corey an der Harvard University. Er ist Coautor von *Classics in Total Synthesis II* und hat zu mehr als 30 Veröffentlichungen, Übersichten, Buchkapiteln und Patenten beigetragen. Er erhielt Stipendien von der National Science Foundation, Pfizer und Bristol-Myers Squibb.

die darauf schließen ließ, dass die Struktur von Patchoulialkohol nicht **10** sondern **12** entsprach.^[9] – Was war passiert? Nun, das Problem lag weder in der Kristallstrukturanalyse noch in der vom MIT-Team angewendeten Reaktionssequenz, sondern in einer Gerüstumlagerung, die unerwartet bei der Büchi-Synthese aufgetreten war, als **7** mit Peroxysäure epoxidiert wurde. Dieser Prozess erzeugte zufällig (und unbeabsichtigt) die Verbindung **11** mit dem korrekten Gerüst des Naturstoffs.^[10]

In den späten 60er Jahren nahm die Wahrscheinlichkeit, bei einer Strukturaufklärung auf diese Weise überrascht zu werden, drastisch ab, da die „klassische“ chemische Vorgehensweise nach und nach durch eine Reihe weitaus genauere, zerstörungsfreier Methoden wie Kernresonanz(NMR)-, Ultraviolett(UV)- und Infrarot(IR)-Spektroskopie, die Bestimmung des Circular Dichroismus (CD) und die Massenspektrometrie (MS) abgelöst wurde.^[11] Heutzutage sind so viele leistungsfähige Methoden etabliert, dass sich ein Forscher, dem für die Charakterisierung eines unbekannten Naturstoffs nur wenige Milligramm Substanz zur Verfügung stehen, bei einer vollständigen Strukturzuordnung ausschließlich auf Spektroskopietechniken verlassen würde. Die Vorteile dieser Vorgehensweise liegen auf der Hand, wie einige kürzlich ermittelte Naturstoffstrukturen belegen: Weitaus komplexere Molekülstrukturen können schneller zugeordnet werden, auch wenn nur winzige Substanzmengen isoliert wurden. Und für Syntheschemiker, die Entdeckungen machen wollen, tun sich Alternativen zu Abbaureaktionen auf: beispielsweise die Totalsynthese. Schon 1963 nahm die chemische Fachwelt interessiert die Tragweite dieser Veränderungen zur Kenntnis, wie die folgenden Kommentare bezeugen:

Wenn Penicillin heute entdeckt werden würde ... würde sich die Aufgabe, eine reine, kristalline Substanz mit einem Molekulargewicht von ca. 350 zu untersuchen, nicht annähernd so schwierig gestalten. Wahrscheinlich würde ein guter Student ungefähr einen Tag brauchen, um die Struktur von Penicillin zu ermitteln. Nur eine Generation zuvor mussten unsere besten Leute jahrelang intensiv arbeiten, um dieselbe wissenschaftliche Leistung zu vollbringen.

John C. Sheehan (1982)^[12]

Wir haben nun ein Stadium erreicht, wo wir oft nicht genügend Material für eine Rückstellprobe haben, wo der Versuch einer Kristallisation sich nicht lohnt, wo die Schmelzpunktbestimmung eine untragbare Materialverschwendung sein könnte, und wo wir dennoch mehr über die Struktur dieses Moleküls gelernt haben, als das vor Jahren mit mehreren Gramm der Substanz möglich gewesen wäre.

Carl Djerassi (1980)^[13]

Es ist zwar nicht zu leugnen, dass die Organische Chemie durch den Niedergang der traditionellen, rein chemischen Strukturaufklärung um eine besonders erfüllende Gelegenheit gebracht wird, den Intellekt zu schärfen und die Experimentierfähigkeiten zu üben, aber es trifft ebenso zu, dass man den nicht selten mit solchen Untersuchungen verbundenen Ballast hinter sich lassen kann – Und es besteht auch kein

Grund zu der Annahme, dass die Herausforderungen für Geschicklichkeit und Verstand geringer oder die Früchte weniger verlockend sein sollten, wenn die Chemie an einem günstigeren Ausgangspunkt einsetzt, an dem die Struktur schon bekannt ist.

R. B. Woodward (1963)^[5d]

Jedoch bleibt angesichts dieser Fortschritte gleichzeitig bei einigen (besonders bei jenen, die in der klassischen Ära „groß wurden“) das Gefühl zurück, dass unter dem Strich etwas Wichtiges und Wertvolles verloren gegangen ist und dass die Dramatik, die einst dem Prozess der Strukturaufklärung innewohnte, nie wiederkehren wird:

Heutzutage ... haben die spektroskopischen Methoden diese klassische Vorgehensweise fast vollständig verdrängt und damit die Wissenschaft um eine schier unerschöpfliche Quelle unvorhersehbarer Entdeckungen gebracht.

W. von E. Doering (1999)^[6]

Bis zur Mitte der 60er Jahre war die Strukturaufklärung eine Kunst, die man mit der Aufklärung eines komplizierten Kriminalfalls vergleichen könnte, aber durch den spektakulären Fortschritt der Spektroskopie ist sie weniger begeistert und seit Mitte der 80er Jahre in den meisten Fällen zur „Routine“ geworden.

Koji Nakanishi (1991)^[14]

Doch der Fortschritt kann nicht umgekehrt werden, und heute steht den spektroskopischen Methoden die chemische Synthese als eine hoch spezialisierte Disziplin zur Seite, die nur noch wenig mit der klassischen Strukturaufklärung zu tun – abgesehen von jenen Fällen, in denen Spektroskopie oder Röntgenstrukturanalyse bei der Zuordnung der absoluten oder relativen Konfiguration keine Antwort geben können. Wir könnten den gegenwärtigen Stand der Strukturaufklärung anhand einer Verbindung wie Palytoxin (**13**, Abbildung 3) aufzeigen: Die hoch komplizierte Struktur dieses Moleküls wurde fast ausschließlich mit spektroskopischen Methoden aufgeklärt, und die Synthese lieferte lediglich die fehlenden stereochemischen Informationen.^[15] Man könnte eine Reihe weiterer Beispiele anführen, aber wir möchten hier nur eines nennen, bei dem die Synthese ihren Beitrag bisher schuldig geblieben ist: Für Amphidinol N (**14**) mit 9 noch nicht zugeordneten Stereozentren sind insgesamt 512 Isomere möglich, unter denen die richtige Struktur ermittelt werden muss!^[16]

Sicherlich ein rosiges Bild, aber ist es wirklich richtig? Verlaufen die meisten Strukturaufklärungen reibungslos? Garantieren Spektroskopietechniken eine weitgehend fehlerfreie Charakterisierung? Spielt die Totalsynthese außer bei der stereochemischen Zuordnung keine Rolle mehr? In diesem Aufsatz wollen wir Sie davon überzeugen, dass die chemische Synthese immer noch viel zu bieten hat, und wir werden Ihnen zeigen, dass noch ein langer Weg zu beschreiten ist, bevor die Charakterisierung von Naturstoffen als ein Prozess ohne Abenteuer, ohne Entdeckungen, ja sogar ohne unvermeidliche Fallen betrachtet werden kann.

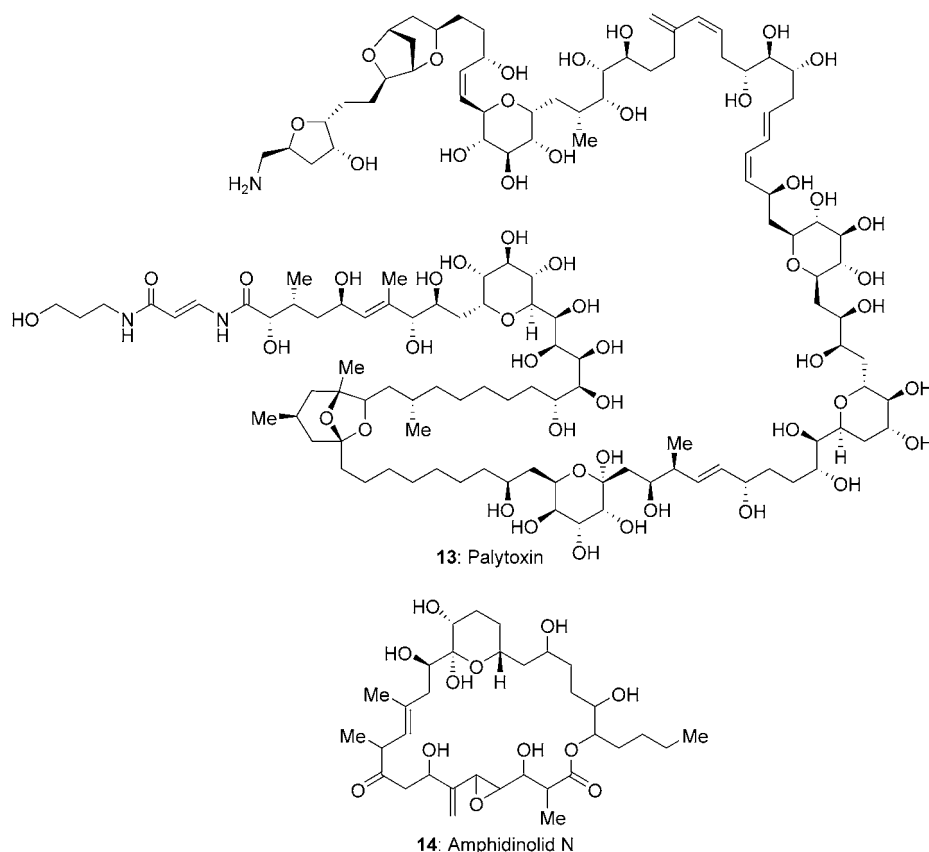


Abbildung 3. Bestimmung der absoluten/relativen Konfiguration durch chemische Strukturaufklärung: Die Struktur von Palytoxin (**13**) wurde schließlich durch chemische Synthese bestimmt. Für die vorgeschlagene Struktur von Amphidinolid N (**14**) sind die Konfigurationen von 9 Stereozentren bislang ungeklärt.

2. Der Stand der modernen Strukturaufklärung

Als Grundlage für die Diskussion der oben aufgeworfenen Fragen haben wir einige wissenschaftliche Datenbanken nach Schlüsselbegriffen wie „falsche Strukturzuordnung“ (structural misassignment) und „revidierte Struktur“ (revised structure) durchforstet, um festzustellen, wie oft Naturstoffen eigentlich in den letzten Jahren falsche Strukturen zugewiesen worden sind.^[17] Wir hatten nur mit einigen wenigen Treffern gerechnet, wobei die meisten durch ein oder zwei falsch zugeordnete Stereozentren begründet sein dürften – und das auch nur bei sehr komplexen und ungewöhnlichen Strukturen. Entsprechend überrascht waren wir vom Ergebnis unserer Suche: Obwohl wir uns auf zwischen Januar 1990 und April 2004 veröffentlichte Beiträge begrenzt hatten, deckten wir mehr als 300 revidierte Strukturen auf, wobei die Probleme oft weit über einfache stereochemische Fehlzuordnungen hinausgingen und manchmal sogar grundlegende strukturelle Veränderungen umfassten. In Tabelle 1 bis 8 sind 50 Vertreter dieser Sammlung aufgeführt. Erstaunlicherweise finden sich darunter Beispiele aus nahezu allen Verbindungsklassen, einschließlich Steroiden, Terpenen, Indolalkaloiden und Peptiden, sowie Moleküle jeglicher Größe und stereochemischer Komplexität.

Die Zusammenstellung dieser sehr unterschiedlichen Strukturen zeigt deutlich, dass Fehler nach wie vor weit

verbreitet sind, obwohl uns heute eine überlegene Methodik zur Verfügung steht. Aber warum passieren so viele Fehler? Die Antwort stellt ganz sicher nicht die Fähigkeiten der Wissenschaftler infrage, die die ursprüngliche Struktur bestimmt haben. – Im Gegenteil: Es ist erstaunlich, wie viele komplizierte Naturstoffe richtig zugeordnet worden sind, insbesondere wenn nur begrenzte Mengen an Material zur Verfügung standen oder sich die fragliche Verbindung grundlegend von allen bis dahin bekannten Naturstoffen unterschied. Statt dessen spiegelt die Anzahl der Fehler nur die Tatsache wider, dass *jede* Zuordnungsmethode ihre Schwächen hat, von denen einige selbst dann nicht ausgeräumt werden konnten, wenn das gesamte Arsenal der Strukturaufklärung angewandt wurde.

So kann beispielsweise die Röntgenstrukturanalyse, die traditionell als „unfehlbar“ angesehen wird, gelegentlich zu falschen Zuordnungen führen, da sie die Lage der Protonen nicht ermittelt (Protonen in Darstellungen der Ergebnisse von Röntgenstrukturanalysen sind einfach eingezeichnet).

Folglich ist es manchmal schwierig, bei der Zuordnung zwischen O-Atomen und NH-Gruppen zu unterscheiden (mit diesem Beispiel werden wir uns in Abschnitt 4 ausführlicher befassen). Bei der Röntgenstrukturanalyse wird gelegentlich auch die Identität von Atomen in funktionellen Gruppen verwechselt, die keine Wasserstoffatome enthalten. Tabelle 4 zeigt ein Beispiel für solch eine Verwechslung: Die Zuordnung eines C-Atoms statt eines N-Atoms (einer Cyan- statt einer Diazogruppe) führte dazu, dass lange an der falschen Struktur für die Kinamycine^[70–72] festgehalten wurde.

Auch die NMR-Spektroskopie kann mitunter kein vollständiges Bild liefern, gerade wenn ein Molekül zu wenige Protonen enthält, um durch Proton-Kohlenstoff-Korrelationsexperimente Teilstrukturen richtig zuzuordnen. Viele der Strukturüberarbeitungen in den Tabellen gehören in diese Kategorie, obwohl eine Reihe leistungsfähiger zweidimensionaler Techniken wie INEPT, HMBC, HMQC oder TOCSY angewendet wurde. In einigen Fällen ist auch die NMR-Spektroskopie trotz ihrer überwältigenden Leistungsfähigkeit machtlos, und einfachere Methoden wie die IR-Spektroskopie liefern die wichtigsten Strukturinformationen. Dies war der Fall bei dem in Tabelle 2 aufgeführten unbekannten Cumarin, dessen Strukturermittlung sich in Anbetracht seiner geringen Größe übermäßig schwierig gestaltete.^[39,40]

Tabelle 1: Ausgewählte falsch zugeordnete Naturstoffstrukturen und revidierte Strukturvorschläge.

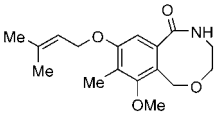
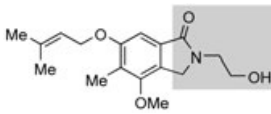
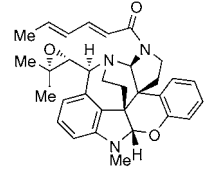
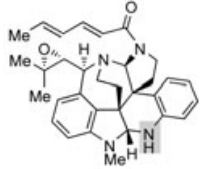
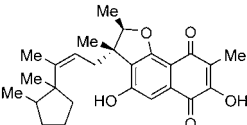
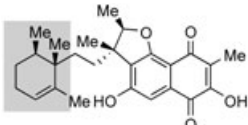
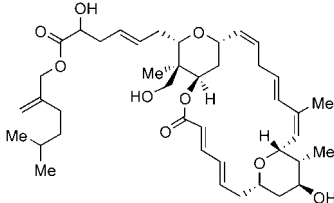
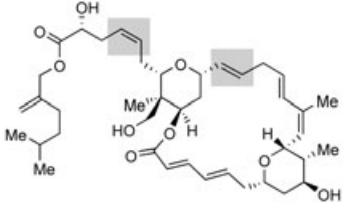
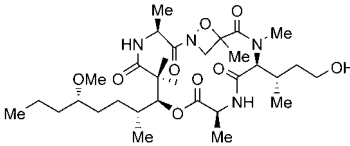
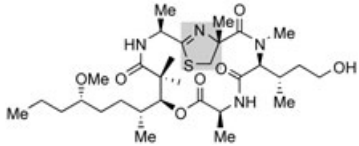
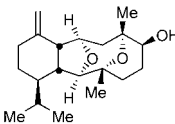
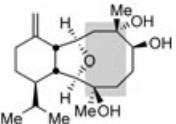
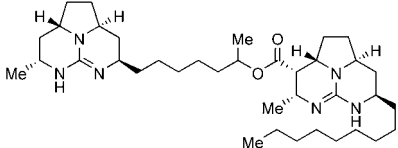
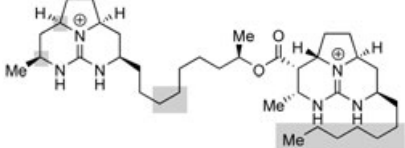
Strukturvorschlag	Ursprünglich verwendete Zuordnungsmethoden	Revidierte Struktur und Grundlage für die Überarbeitung	Durch Totalsynthese bestätigt
 Porritoxin Suemitsu et al. (1992) ^[18]	NMR UV IR MS	 2D-NMR-Experimente Horiuchi et al. (2002) ^[19]	Cornella und Kelly (2004) ^[20]
 Nomofungin Hemscheidt et al. (2001) ^[21]	NMR UV IR CD MS	 Vergleich mit Literaturdaten für einen anderen Naturstoff Stoltz et al. (2003) ^[22]	Nein
 Neomarinon Fenical et al. (2000) ^[23]	NMR UV IR MS	 2D-NMR-Spektroskopie und Fütterungsexperimente Moore et al. (2003) ^[24]	Nein
 Lasonolid A McConnell et al. (1994) ^[25]	NMR IR MS	 chemische Synthese Lee et al. (2002) ^[26]	Lee et al. (2002) ^[26]
 Halipeptin A Gomez-Paloma et al. (2001) ^[27]	NMR UV IR MS Derivatisierung	 neue Auswertung der MS-Daten und chemische Synthese Gomez-Paloma et al. (2002) ^[28]	Nein
 Sclerophytin A Sharma und Alam (1988) ^[29]	NMR IR MS	 2D-NMR-Spektroskopie und chemische Synthese Paquette et al. (2000) ^[30]	Overman, Paquette et al. (2001) ^[31]
 Batzelladin F Faulkner et al. (1997) ^[32]	NMR UV IR MS	 neue Auswertung der MS-Daten und chemische Synthese Cohen und Overman (2001) ^[33]	Cohen und Overman (2001) ^[33]

Tabelle 2: Ausgewählte falsch zugeordnete Naturstoffstrukturen und revidierte Strukturvorschläge.

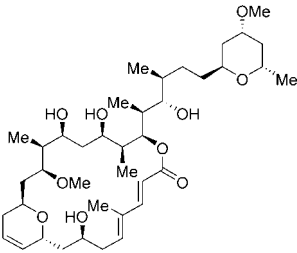
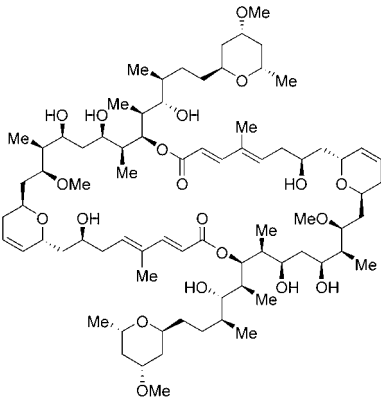
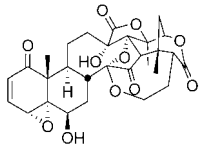
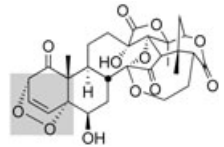
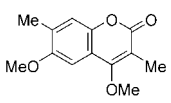
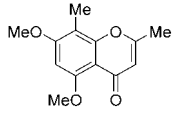
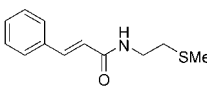
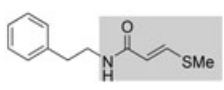
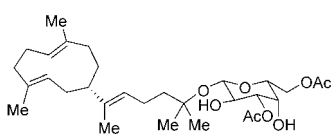
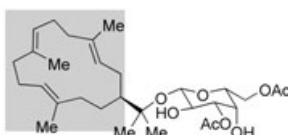
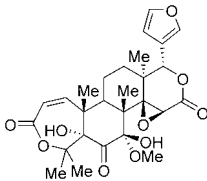
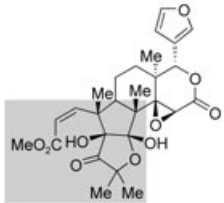
Strukturvorschlag	Ursprünglich verwendete Zuordnungsmethoden	Revidierte Struktur und Grundlage für die Überarbeitung	Durch Totalsynthese bestätigt
 <p>Swinhold A Carmely und Kashman (1985)^[34]</p>	<p>NMR UV IR MS</p>	 <p>erneute Isolierung und Untersuchung Kitagawa et al. (1990)^[35]</p>	<p>Paterson et al. (1994)^[36]</p>
 <p>Physalin K Ramachandra Row et al. (1980)^[37]</p>	<p>NMR EA UV IR CD MS Derivatisierung</p>	 <p>Isolierung von verwandten Verbindungen und genauere spektroskopische Untersuchung Kawai et al. (1995)^[38]</p>	<p>Nein</p>
 <p>unbenanntes Cumarin Atta-Ur-Rahman et al. (1991)^[39]</p>	<p>NMR UV IR MS</p>	 <p>chemische Synthese Kalinin und Snieckus (1998)^[40]</p>	<p>Kalinin und Snieckus (1998)^[40]</p>
 <p>Sinharin Hofer et al. (1992)^[41]</p>	<p>NMR UV IR MS</p>	 <p>chemische Synthese Johnson et al. (1994)^[42]</p>	<p>Johnson et al. (1994)^[42]</p>
 <p>Calculaglykosid A Rodríguez et al. (1997)^[43]</p>	<p>NMR UV IR MS Abbaureaktionen</p>	 <p>Isolierung von verwandten Verbindungen, Biogeneseüberlegungen und Abbaureaktionen Rodríguez et al. (2001)^[44]</p>	<p>Nein</p>
 <p>Harrisonin Nakanishi et al. (1976)^[45]</p>	<p>NMR UV IR CD MS</p>	 <p>Röntgenstrukturanalyse und 2D-NMR-Spektroskopie, Fischer et al. (1997)^[46]</p>	<p>Nein</p>

Tabelle 3: Ausgewählte falsch zugeordnete Naturstoffstrukturen und revidierte Strukturvorschläge.

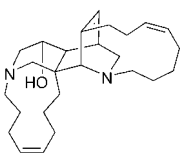
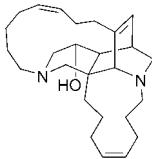
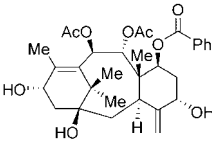
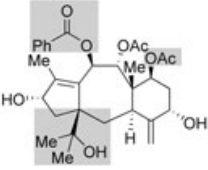
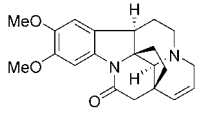
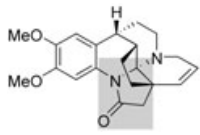
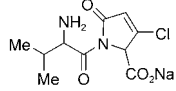
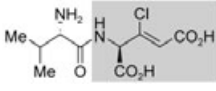
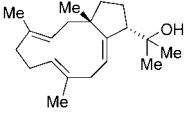
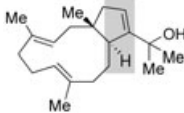
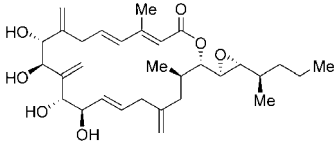
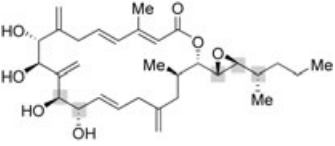
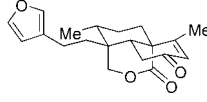

Strukturvorschlag	Ursprünglich verwendete Zuordnungsmethoden	Revidierte Struktur und Grundlage für die Überarbeitung	Durch Totalsynthese bestätigt
 Xestocyclamin A Crews et al. (1993) ^[47]	NMR IR MS	 Isolierung verwandter Verbindungen und Neubewertung, Rodríguez und Crews (1994) ^[48]	Nein
 Brevifoliol Tachibana et al. (1991) ^[49]	NMR IR MS	 erneute Isolierung und Untersuchung Georg et al. (1993) ^[50]	Nein
 Isoschizogamin Renner und Fritz (1965) ^[51]	NMR EA UV IR Derivatisierung	 erneute Isolierung und 2D-NMR-Spektroskopie, Hájíček et al. (1998) ^[52]	Hubbs und Heathcock (1999) ^[53]
 FR900148 Kuroda et al. (1980) ^[54]	NMR EA IR Derivatisierung	 erneute Isolierung und Untersuchung Yasuda und Sakane (1991) ^[55]	Nein
 Palominol Rodríguez et al. (1990) ^[56]	NMR IR MS Derivatisierung	 Isolierung verwandter Verbindungen und Spektrenvergleich, Shin und Fenical (1991) ^[57]	Corey und Kania (1998) ^[58]
 (+)-Amphidinolid A Kobayashi et al. (1991) ^[59]	NMR UV IR CD MS Derivatisierung	 chemische Synthese Trost und Harrington (2004) ^[60]	Trost und Harrington (2004) ^[60]
 Sacacarin Maciel et al. (1998) ^[61]	NMR UV IR MS	 chemische Synthese Grossman und Rasne (2001) ^[62]	Grossman und Rasne (2001) ^[62]

Tabelle 4: Ausgewählte falsch zugeordnete Naturstoffstrukturen und revidierte Strukturvorschläge.

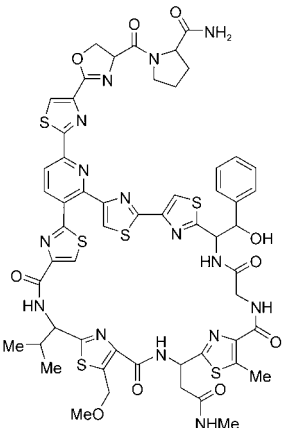
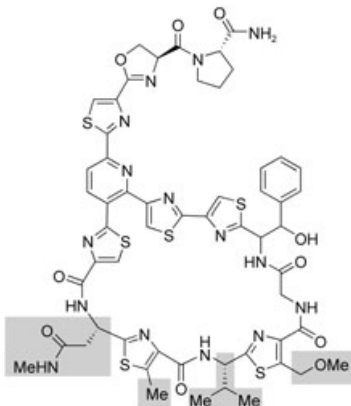
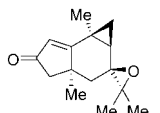
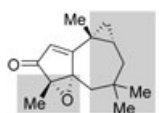
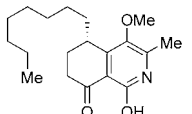
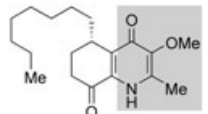
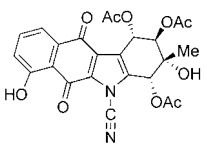
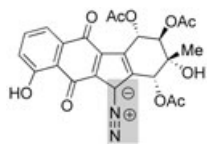
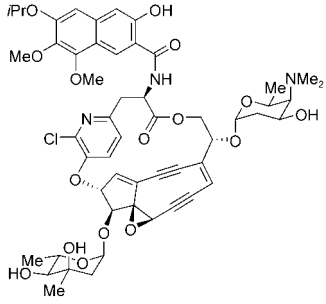
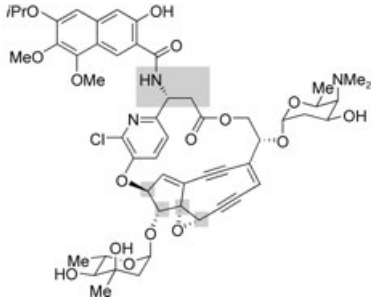
Strukturvorschlag	Ursprünglich verwendete Zuordnungsmethoden	Revidierte Struktur und Grundlage für die Überarbeitung	Durch Totalsynthese bestätigt
 <p>GE2270A Ferrari et al. (1991)^[63]</p>	<p>NMR EA UV IR MS Abbaureaktionen</p>	 <p>Abbaureaktionen und chemische Synthese Tavecchia et al. (1995)^[64]</p>	Nein ^[65]
 <p>Caespitenon Asakawa et al. (1980)^[66]</p>	<p>NMR UV IR MS Derivatisierung</p>	 <p>2D-NMR-Spektroskopie Asakawa et al. (1993)^[67]</p>	Nein
 <p>Antidesmon Bringmann et al. (1999)^[68]</p>	<p>NMR UV CD IR MS Derivatisierung</p>	 <p>Fütterungsexperimente Bringmann et al. (2000)^[69]</p>	Nein
 <p>Kinamycin C Ômura et al. (1973)^[70]</p>	<p>Röntgenstrukturanalyse NMR UV IR MS Abbaureaktionen Derivatisierung</p>	 <p>2D-NMR-Spektroskopie und chemische Synthese Gould et al. (1994)^[71] und Dmitrienko et al. (1994)^[72]</p>	Nein
 <p>Kedarcidin-Chromophor Leet et al. (1992)^[73]</p>	<p>NMR UV IR MS Abbaureaktionen Derivatisierung</p>	 <p>chemische Synthese Hirama et al. (1997)^[74]</p>	Nein ^[75]

Tabelle 5: Ausgewählte falsch zugeordnete Naturstoffstrukturen und revidierte Strukturvorschläge.

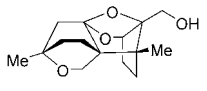
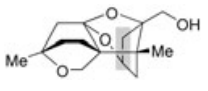
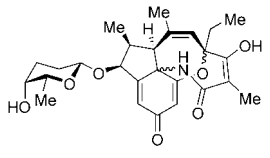
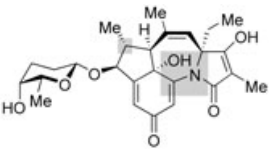
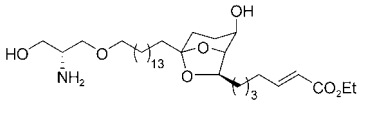
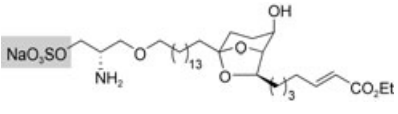
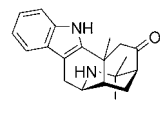
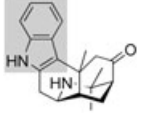
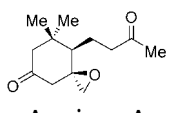
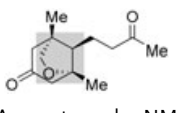
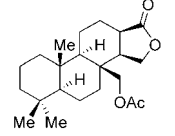
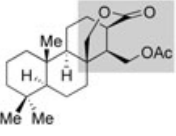
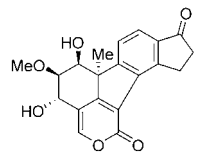
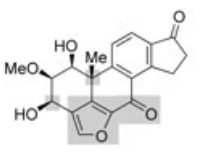
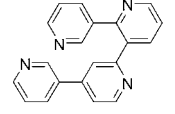
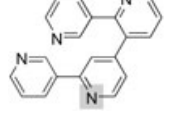
Strukturvorschlag	Ursprünglich verwendete Zuordnungsmethoden	Revidierte Struktur und Grundlage für die Überarbeitung	Durch Totalsynthese bestätigt
 Sporol Tempesta et al. (1986) ^[76]	NMR IR MS	 NMR-Spektroskopie und chemische Synthese Ziegler et al. (1988) ^[77]	Ziegler et al. (1992) ^[78]
 Tetrapetalon A Hirota et al. (2003) ^[79]	NMR UV IR MS Derivatisierung	 ¹ H- ¹⁵ N-HMBC-Spektroskopie Hirota et al. (2003) ^[80]	Nein
 (+)-Didemniserinolipid B Jiménez et al. (1999) ^[81]	NMR UV IR MS	 MS und chemische Synthese Ley et al. (2002) ^[82]	Ley et al. (2002) ^[82]
 (+)-Aristolasicon Husson et al. (1988) ^[83]	NMR UV IR CD MS Derivatisierung	 Röntgenstrukturanalyse und chemische Synthese Borschberg et al. (1991) ^[84]	Borschberg et al. (1991) ^[84]
 Annuionon A Macías et al. (1998) ^[85]	NMR IR MS	 erneute Auswertung der NMR-Daten Takikawa et al. (2003) ^[86]	Takikawa et al. (2003) ^[86]
 Aplyroseol-14 Taylor und Toth (1997) ^[87]	NMR MS	 chemische Synthese Arnó et al. (2003) ^[88]	Arnó et al. (2003) ^[88]
 TAEMC161 Nakajima et al. (2000) ^[89]	NMR UV IR MS	 Vergleich mit Literaturdaten für einen anderen Naturstoff Wipf und Kerekes (2003) ^[90]	Nein
 Nemertellin Kem et al. (1976) ^[91]	NMR MS	 Röntgenstrukturanalyse und chemische Synthese Zoltewicz und Cruskie (1995) ^[92]	Zoltewicz et al. (1995) ^[93]

Tabelle 6: Ausgewählte falsch zugeordnete Naturstoffstrukturen und revidierte Strukturvorschläge.

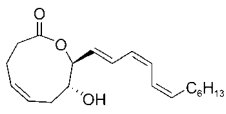
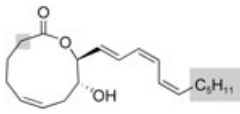
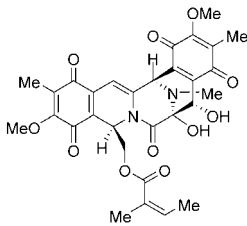
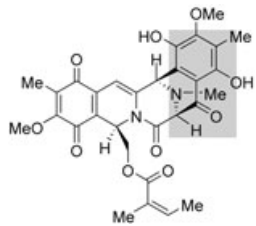
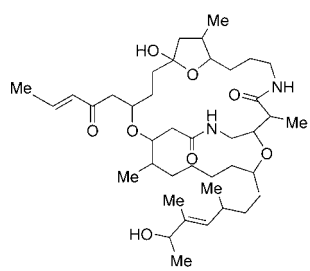
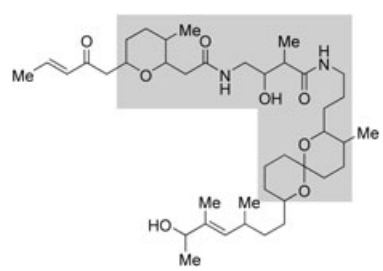
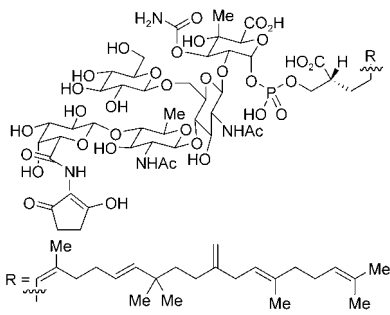
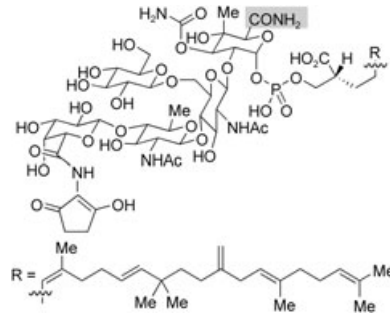
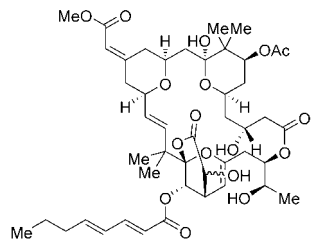
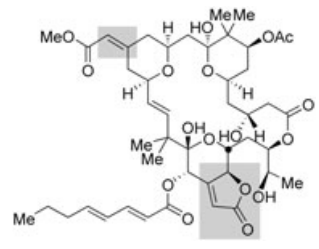
Strukturvorschlag	Ursprünglich verwendete Zuordnungsmethoden	Revidierte Struktur und Grundlage für die Überarbeitung	Durch Totalsynthese bestätigt
 Ascdiatrienolid A Lindquist und Fenical (1989) ^[94]	NMR UV IR MS	 chemische Synthese Holmes et al. (1993) ^[95]	Holmes et al. (1993) ^[95]
 Renieramycin H Parameswaran et al. (1998) ^[96]	NMR UV IR MS	 2D-NMR-Experimente und Röntgenstrukturanalyse Saito et al. (2001) ^[97]	Nein
 Bistramid A Hawkins et al. (1989) ^[98]	NMR MS	 erneute Isolierung und Auswertung Ireland et al. (1992) ^[99]	Nein
 Moenomycin A Riemer et al. (1981) ^[100]	NMR MS Abbaureaktionen Derivatisierung	 MS und 2D-NMR-Experimente Fehlhaber et al. (1990) ^[101]	Nein
 Bryostat 3 Pettit et al. (1983) ^[102]	NMR UV MS	 2D-NMR-Experimente Schaufelberger et al. (1991) ^[103]	Yamamura et al. (2000) ^[104]

Tabelle 7: Ausgewählte falsch zugeordnete Naturstoffstrukturen und revidierte Strukturvorschläge.

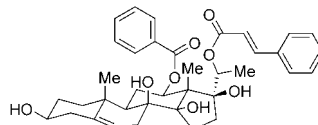
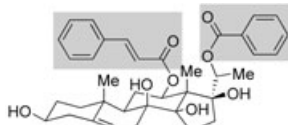
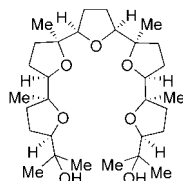
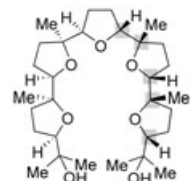
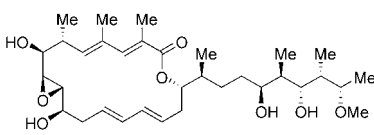
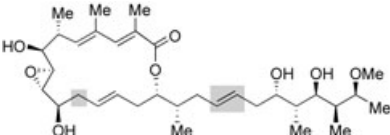
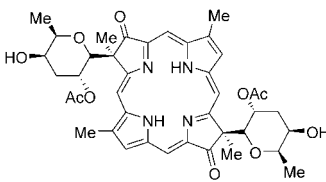
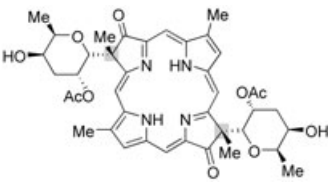
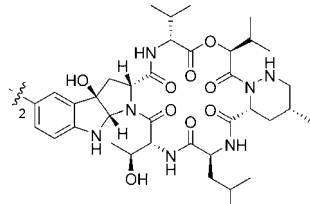
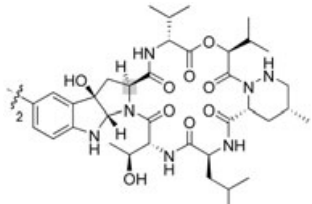
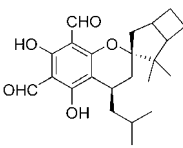
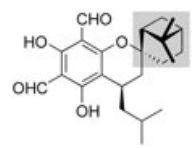
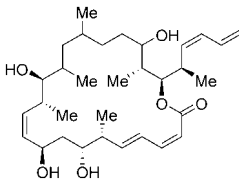
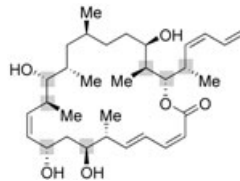
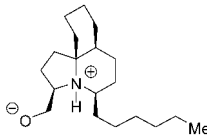
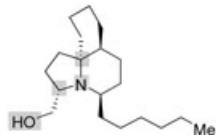
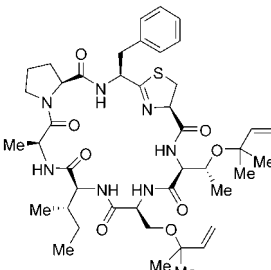
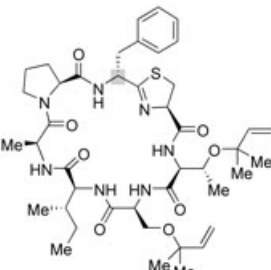
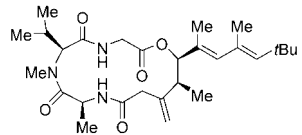
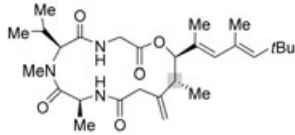
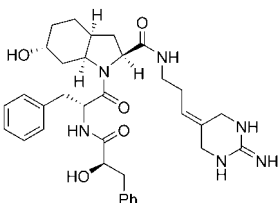
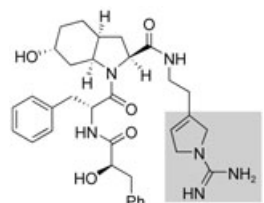
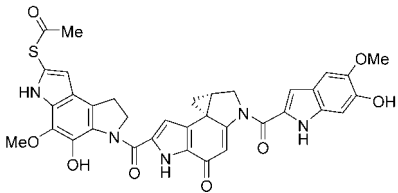
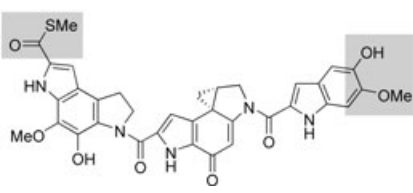
Strukturvorschlag	Ursprünglich verwendete Zuordnungsmethoden	Revidierte Struktur und Grundlage für die Überarbeitung	Durch Totalsynthese bestätigt
 Gymnemarsgenin Zhou et al. (1989) ^[105]	NMR UV IR MS Abbaureaktionen	 NMR-Untersuchungen Cordell et al. (1995) ^[106]	Nein
 Glabrescol Reynolds et al. (1995) ^[107]	NMR IR MS	 chemische Synthese Morimoto et al. (2000) ^[108b]	Morimoto et al., Xiong und Corey (2000) ^[108b, c]
 FD-891 Eguchi, Kakinuma et al. (2002) ^[109c]	NMR UV IR MS Abbaureaktionen	 chemische Synthese und Vergleich mit Literaturdaten für einen anderen Naturstoff Eguchi, Kakinuma et al. (2004) ^[110]	Nein
 (+)-Tolyporphin A Moore et al. (1992) ^[111]	NMR UV MS Derivatisierung	 chemische Synthese und NMR-Spektroskopie Kishi et al. (1999) ^[112]	Wang und Kishi (1999) ^[113]
 Himastatin Leet et al. (1996) ^[114]	NMR UV IR MS Abbaureaktionen Derivatisierung	 chemische Synthese Kamenecka und Danishefsky (1998) ^[115]	Kamenecka und Danishefsky (1998) ^[115]
 Robustadial A Nakanishi et al. (1984) ^[116]	NMR UV IR CD MS Abbaureaktionen Derivatisierung	 chemische Synthese Cheng und Snyder (1988) ^[117]	Salomon et al. (1988) ^[118]

Tabelle 8: Ausgewählte falsch zugeordnete Naturstoffstrukturen und revidierte Strukturvorschläge.

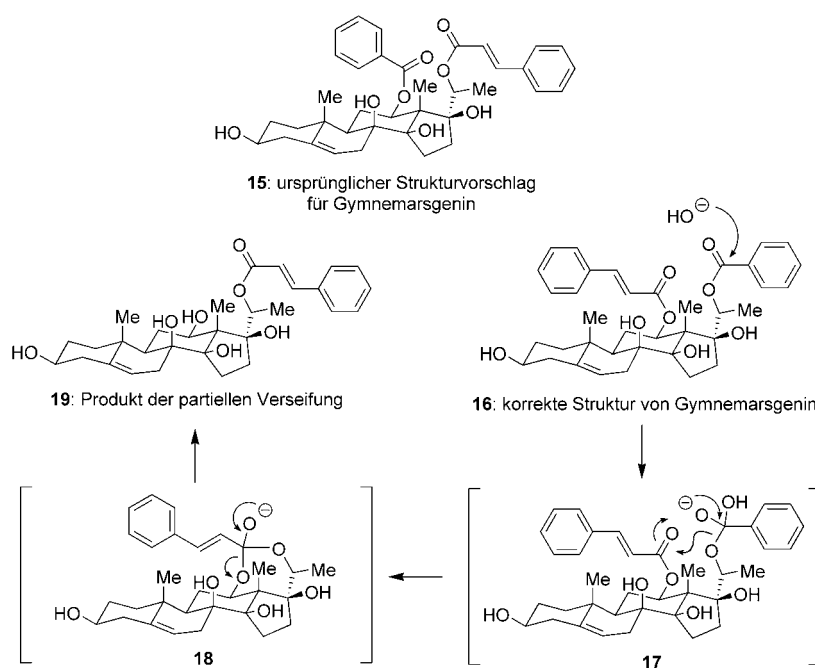
Strukturvorschlag	Ursprünglich verwendete Zuordnungsmethoden	Revidierte Struktur und Grundlage für die Überarbeitung	Durch Totalsynthese bestätigt
 Dictyostatin 1 Pettit et al. (1995) ^[119]	NMR UV IR MS	 erneute Isolierung und Untersuchung Paterson et al. (2004) ^[120]	Nein
 Lepadiformin Biard et al. (1994) ^[121]	NMR IR MS Derivatisierung	 chemische Synthese Kibayashi et al. (2000) ^[122]	Kibayashi et al. (2000) ^[122]
 Trunkamid A Ireland, Bowden et al. (1996) ^[123]	NMR UV IR MS Abbaureaktionen Derivatisierung	 chemische Synthese Wipf und Uto (2000) ^[124]	Wipf und Uto (2000) ^[124]
 Antillatoxin Gerwick et al. (1995) ^[125]	NMR CD UV IR MS	 chemische Synthese Shioiri et al. (1999) ^[126]	Shioiri et al. (1999) ^[126]
 Oscillaridin Martin et al. (1996) ^[127]	NMR MS	 chemische Synthese Hanessian et al. (2004) ^[128]	Hanessian et al. (2004) ^[128]
 Yatakemycin Igarashi et al. (2003) ^[129]	NMR UV IR MS	 chemische Synthese Boger et al. (2004) ^[130]	Boger et al. (2004) ^[130]

Strukturzuordnungen beruhen in den wenigsten Fällen auf einer einzigen Methode; normalerweise sind das Ergebnis einer sorgfältigen Verfeinerung, bei der man sich schrittweise herantastet und eine Vielzahl möglicher Strukturen in Betracht zieht, die nur dann verworfen werden, wenn neue Informationen zum Gesamtbild hinzukommen. Folglich entstehen falsche Zuordnungen häufig dann, wenn man unberechtigtes Vertrauen in spektroskopische Daten setzt, und an falschen Strukturen festhält, die eigentlich schon am Anfang des Zuordnungsprozesses hätten ausgeschlossen werden müssen. Die Gruppe um Gomez-Paloma verwendete zum Beispiel bei ihrer Strukturzuordnung für Haliptin A (siehe Tabelle 1) für die Ermittlung der Summenformel Daten der hochauflösenden Massenspektrometrie im FAB-Ionisationsmodus. Das Ergebnis ($C_{31}H_{54}N_4O_8$) kombinierten sie mit Informationen aus anderen Quellen (hauptsächlich NMR-Spektroskopie) zu einem Strukturvorschlag, der einen einzelnen Vierring mit Bindung an eine Carbonylgruppe im Zentrum des Moleküls vorsah.^[27] Ein Jahr später ließen jedoch Experimente mit hochauflösender Massenspektrometrie unter Elektrospray-Ionisation (ESI) darauf schließen, dass $C_{31}H_{54}N_4O_6S$ eine passendere Summenformel für Haliptin A darstellt (es wurden also zwei Sauerstoffatome gegen ein Schwefelatom ausgetauscht). Folglich ergab sich für den zentralen Teil des Moleküls eine ganz andere Struktur.^[28] Durch einen ähnlichen Fehler bei der Interpretation von Massenspektren wurde ein Teil von Didemnerinolipid B (Tabelle 5) falsch zugeordnet; allerdings ergab die Überarbeitung in diesem Fall eine viel geringere Konstitutionsänderung.^[81,82]

In anderen Beispielen hätten die gesammelten spektroskopischen Daten zur richtigen Zuordnung führen können, wenn nicht eine chemische Methode ein falsches Ergebnis erbracht hätte. Dies war der Fall bei der Strukturzuordnung des natürlichen Steroids Gymnemarsgenin (Tabelle 7), bei der in einer abschließenden Abbaureaktion nur eine der beiden Esterfunktionen gespalten werden sollte, um die vermutete Position dieser Gruppen im Molekül zu bestätigen. Doch dieses Experiment führte das Forscherteam zu einem fehlerhaften Strukturvorschlag (15, siehe Schema 2), da unter den angewendeten Bedingungen eine interne Verschiebung auftrat; bevor dieses Problem erkannt wurde, war der fehlerhafte Strukturvorschlag allerdings schon lange veröffentlicht.^[105,106]

Wir könnten noch viele Seiten mit ähnlichen Geschichten füllen, die hinter einigen dieser Strukturüberarbeitungen stecken, möchten Sie jedoch lieber ermuntern, selbst jene Beispiele zu untersuchen, die Sie am meisten interessieren, um eine Quelle für potenzielle Forschungsprojekte zu erschließen und nachträglich zu überlegen, wie man zwischen ursprünglicher und revidierter Struktur hätte unterscheiden können.

Statt dessen möchten wir anhand der Beispiele aus Tabelle 1 bis 8 zeigen, welche wichtige Rolle die chemische Synthese bei Strukturzuordnungen, insbesondere bei Strukturüberarbeitungen, immer noch spielt. So wurde bei mehr als



Schema 2. Fallen bei der Charakterisierung: Eine Abbaureaktion führt zu einer internen Umlagerung, aufgrund der dem Steroid Gymnemarsgenin (16) fälschlicherweise die Struktur 15 zugeordnet wurde.

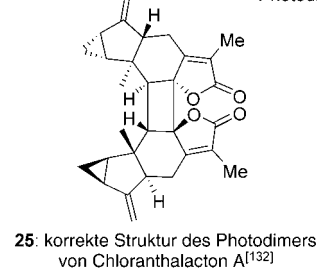
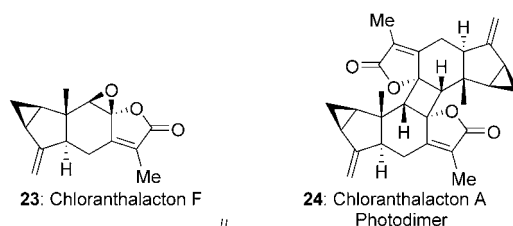
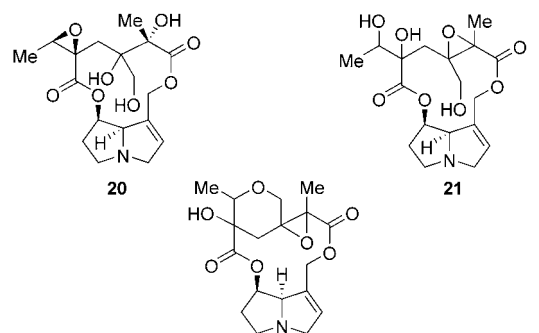


Abbildung 4. Ausgewählte Naturstoffe, die verschiedene Forschungsgruppen isoliert und für die sie unabhängig voneinander eine Struktur vorgeschlagen haben. In beiden Beispielen wurde schließlich gezeigt, dass keiner der Vorschläge richtig war.

der Hälfte (27) der Neuuzuordnungen in dieser Auswahl auf chemische Synthesen zurückgegriffen, um eine revidierte Struktur zu erarbeiten, und in 22 Fällen wurde das Problem überhaupt erst durch die Totalsynthese offensichtlich. In vielen Beispielen geht es darum, die Konfiguration an Stereozentren zu ermitteln oder zu revidieren, doch dies soll nicht den falschen Eindruck erwecken, dass eine Korrektur mit nur geringem Arbeitsaufwand verbunden ist. Die Arbeitsgruppe um Lee musste eine ganze Reihe von Strukturisomeren von Lasonolid A (Tabelle 1) herstellen, bis sie die wahre Konstitution erkannte.^[25,26] Auch Trost und Harrington synthetisierten 10 Diastereomere von Amphidinolid A (siehe Tabelle 3), um sich über seine Identität klar zu werden, da die Unterschiede der chemischen Verschiebungen im NMR-Spektrum nur gering waren und keine Vergleichsprobe des Naturstoffs zur Verfügung stand.^[59,60]

In anderen Fällen diente die chemische Synthese dazu, das Vorliegen eines bestimmten Strukturelements zu bestätigen. Bei der Neuuzuordnung der Struktur von Halipeptin A hat das Team von Gomez-Paloma nicht nur ein weiteres Massenspektrometrie-Experiment durchgeführt, sondern auch eine Modellverbindung synthetisiert, die das neu vorgeschlagene Thiazolin-Element enthielt, um dessen spektroskopische Eigenschaften mit denen des Naturstoffs zu vergleichen.^[28] Auch die Gruppe um Hiram stellte einen großen Teil des Kedarcidin-Chromophors her (Tabelle 4), um sich

von der veränderten Konnektivität und Konfiguration zu überzeugen, die sie in ihrer revidierten Struktur vorzuschlagen beabsichtigten.^[74] All diese Korrekturen wären natürlich ohne chemische Synthesen undenkbar gewesen.

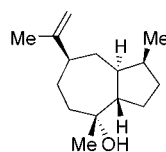
In dieser Situation stellt sich also die folgende Frage: Was können wir tun, um die Anzahl von Fehlern bei der Strukturbestimmung zu begrenzen? Außer vielleicht der Isolierung von mehr Probenmaterial besteht unserer Meinung nach wenig Spielraum für Verbesserungen, wenn nicht leistungsfähigere Spektroskopietechniken eingeführt werden. Jedoch könnte man einen uneligen Fehler vermeiden, wenn spektroskopische Daten in einer universalen Datenbank abgelegt würden, so wie es für Röntgenstrukturanalysen bereits geschieht: nämlich falsche Strukturvorschläge für einen Naturstoff, der schon isoliert und charakterisiert worden ist! In den Tabellen finden sich fünf Beispiele hierfür: Nomofungin, TAEMC151, FD-891, Renieramycin H und das unbenannte Cumarin. Abbildung 4 zeigt zwei weitere Beispiele dafür, dass Forschergruppen unabhängig voneinander denselben Naturstoff isolierten, unterschiedliche Strukturen (und Namen) für diese Verbindung vorschlugen und später feststellen mussten, dass sie sich beide geirrt hatten.^[131,132] Vielleicht hätten diese Fehler vermieden (und viel Arbeit gespart) werden können, wenn es leichter wäre, durch eine Datenbanksuche festzustellen, ob ein bestimmter Naturstoff schon isoliert und/oder unabhängig charakterisiert worden

ist. Der Zugang zu den Spektren (und nicht nur zu Datentabellen) könnte sicherlich eine Hilfe bei der Zuordnung neu isolierter Vertreter einer bestimmten Naturstoffklasse sein und sollte die Strukturüberarbeitung bei Fällen mit fehlerhaften Zuordnung erleichtern.

Schließlich sollten wir noch festhalten, dass für eine beträchtliche Zahl von Naturstoffen, deren ursprünglich vorgeschlagene Struktur durch die Totalsynthese infrage gestellt wurde, die Zuordnung einer revidierten Struktur noch aussteht. Abbildung 5 zeigt eine Auswahl dieser ungelösten Rätsel, von denen einige schon seit Jahren auf einen alternativen Strukturvorschlag warten.

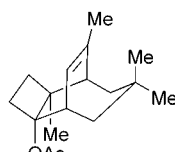
3. Die Auswirkungen fehlerhafter Strukturvorschläge

Die Geschichte hinter jeder einzelnen Neuuzuordnung einer Naturstoffstruktur kann die Schwächen einer bestimmten Methode aufzeigen. Aus solchen Fehlzuordnungen können aber auch weitreichende Folgen er-



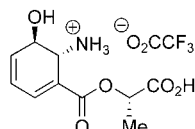
Pogostol

Isolierung: Waterman et al. (1997)^[133]
Synthese: Booker-Milburn et al. (2003)^[134]
vermutliches Problem: unbekannt, aber nicht nur stereochemisch



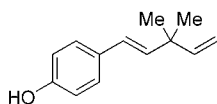
Paesslerin A

Isolierung: Palermo et al. (2001)^[135]
Synthese: Ihara et al. (2003)^[136]
vermutliches Problem: unbekannt



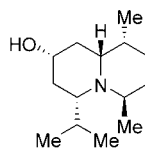
Oryzoxymycin

Isolierung: Hashimoto et al. (1968)^[137]
Synthese: Steel et al. (2003)^[138]
vermutliches Problem: Position und Zusammensetzung der Seitenkette



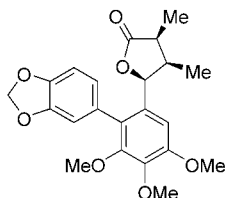
Corylifolin

Isolierung: Snapka et al. (1998)^[139]
Synthese: Van Vranken et al. (2002)^[140]
vermutliches Problem: unbekannt



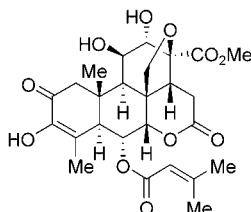
Plumerinin

Isolierung: Malik et al. (1989)^[141]
Synthese: Comins et al. (2002)^[142]
vermutliches Problem: unbekannt



Eupomatilone-6

Isolierung: Carroll und Taylor (1991)^[143]
Synthese: Gurjar et al. (2004)^[144]
vermutliches Problem: stereochemisch



Bruceosid-A-Aglycon

Isolierung: Okano et al. (1992)^[145]
Synthese: VanderRoest und Grieco (1996)^[146]
vermutliches Problem: unbekannt

Abbildung 5. Ungelöste Rätsel: Strukturvorschläge für Naturstoffe, die durch Synthesen widerlegt wurden, aber noch auf eine Revision warten.

wachsen, besonders dann, wenn auf ihrer Grundlage falsche Vorschläge für die Biosynthese ganzer Naturstoffklassen unterbreitet werden.

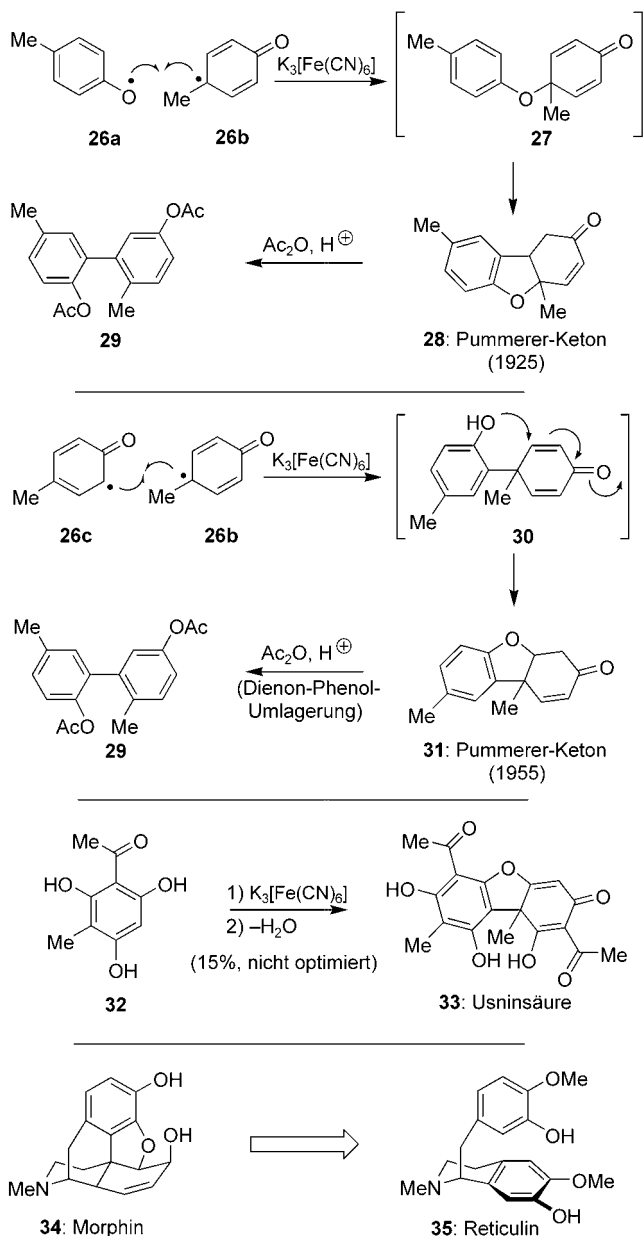
Beispielsweise zeigten Pummerer et al. im Jahre 1925, dass die Einelektronenoxidation von *p*-Kresol mit $K_3[Fe(CN)_6]$ ein dimeres Produkt ergibt (**28**, Schema 3), dessen Bildung mit der Kupplung der beiden Radikale **26a** und **26b** mit anschließendem spontanem Ringschluss erklärt wurde. Diese Strukturzuordnung wurde durch die nachfolgende Reaktion dieser Verbindung mit Säure und Essigsäureanhydrid unter Bildung des Biarylsystems **29** gestützt.^[147] Das Pummerer-Keton **28** ist zwar selbst kein Naturstoff, seine

Strukturzuordnung war dennoch wichtig und sein Entstehungsweg diente 30 Jahre lang als Grundlage für eine Reihe von Biosynthesen, unter anderem für Robinsons Vorschlag zur Biosynthese von Morphin (**34**).

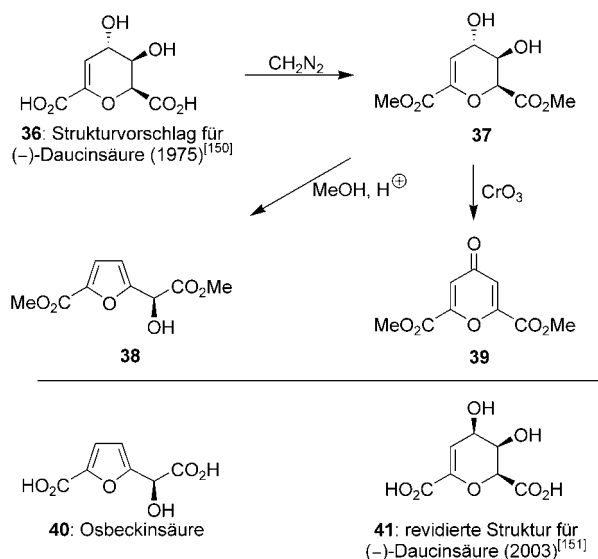
Doch all das wurde 1955 auf den Kopf gestellt. Da er sich außerstande sah, einen Mechanismus zu formulieren, durch den **28** in **29** umgewandelt werden könnte, und nicht erklären konnte, warum der Ringschluss bei der Bildung von **28** aus **27** bei Raumtemperatur ablief, schlug Barton einen alternativen Reaktionsverlauf vor (Schema 3).^[148] Er nahm an, dass die wahre Struktur des Pummerer-Ketons dem Produkt **31** entsprach, das aus der Vereinigung der beiden kohlenstoffzentrierten Radikale **26b** und **26c** stammte. Aus **31** könnte die Verbindung **29** einfach durch eine säureinduzierte Dienon-Phenol-Umlagerung hervorgehen. Experimente gaben ihm innerhalb weniger Wochen Recht, und er konnten die Gültigkeit ihres alternativen Mechanismus und der neuen Struktur für das Pummerer-Keton auf andere Bereiche ausweiten, zum Beispiel auf die Synthese des Flechten-Naturstoffs Usninsäure (**33**), der in nur zwei Stufen aus **32** erhältlich ist. Barton formulierte mit diesem Mechanismus auch einen Biosyntheseweg für Morphin, der von dem Benzylisochinolin-Alkaloid **35** ausging und sich völlig von allen früheren Vorschlägen unterschied. Zwar war die Verbindung **35** zu der Zeit noch unbekannt, sie wurde aber einige Jahre später als Naturstoff isoliert und erhielt den Namen Reticulin.^[149] In Fütterungsexperimenten wurde der enge Zusammenhang zwischen **35** und der Biosynthese von Morphin nachgewiesen.

Solche grundsätzlichen Überarbeitungen von Biosynthesewegen werden auch heute noch ab und zu beschrieben. Wir könnten etliche elegante Beispiele zitieren, beschränken uns aber auf eine der interessantesten neueren Arbeiten, in der die Gruppe um Lichtenthaler eine Struktur widerlegt, die Barton persönlich aufgestellt hatte! Im Wesentlichen auf der Grundlage der Umsetzung zu Verbindungen wie **37**, **38** und **39** wurde dem Naturstoff Daucinsäure zunächst die Struktur **36** zugeordnet (Schema 4). Verbindung **38** stimmte zudem vollständig mit einem Diester eines weiteren Naturstoffs, der Osbeckinsäure (**40**), überein.^[150] Die Arbeitsgruppe um Lichtenthaler zweifelte 2003 an der Richtigkeit der Konfigurationen, die Barton früher für die Stereozentren C-2 und C-3 vorgeschlagen hatte. Sie synthetisierten alle Stereoisomere und bewiesen, dass **41** die richtige Struktur der Daucinsäure ist.^[151] Die Tatsache, dass Daucinsäure statt der ursprünglich vorgeschlagenen D-xylo-Konfiguration eine D-lyxo-Konfiguration hat, wirkt sich auf die Biosynthese der entsprechenden Dicarbonsäuren in Pflanzen aus, die auch heute noch untersucht wird.

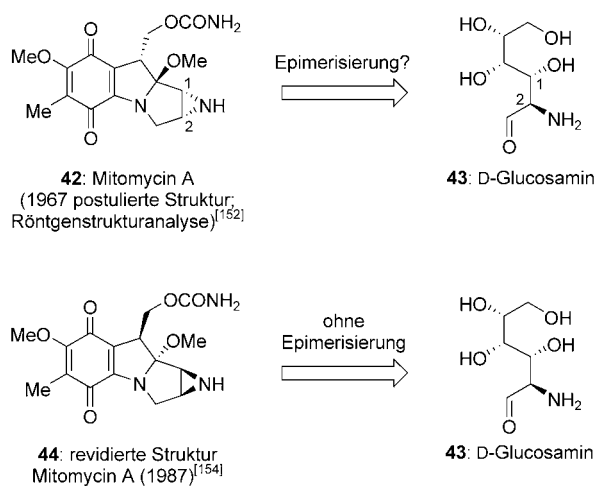
In manchen Fällen ist jedoch nicht der gesamte Syntheseweg falsch. Es kann auch Verwirrung stiften, wenn eine vorgeschlagene Struktur scheinbar nicht mit bekannten Biosynthesedaten übereinstimmt. Ein gutes Beispiel hierfür ist die wichtige Naturstoffgruppe der Mitomycine, zu denen auch das klinisch als Antitumormittel verwendete Mitomycin C zählt. Im Jahre 1967 wurden ihre Strukturen auf der Grundlage von Spektroskopiemethoden sowie durch Röntgenstrukturanalyse einschließlich der absoluten Konfigurationen vollständig zugeordnet.^[152] Schema 5 zeigt das Ergebnis für Mitomycin A (**42**). Einige Jahre später erschien diese Zuord-



Schema 3. Die falsche Strukturzuordnung für das Pummerer-Keton (**28**) führte zu zahlreichen irrümlichen Annahmen bezüglich der Biosynthese von Naturstoffen wie Morphin (**34**). Im Zuge der nochmaligen Untersuchung entdeckten Barton et al. unter anderem eine Totalsynthese von Usninsäure (**33**) in zwei Stufen.



Schema 4. Bartschs ursprünglicher Strukturvorschlag für Daucinsäure (36) enthielt bereits viele richtige Teilstrukturen. Erst im Jahre 2003 wurde er durch eine Synthese als fehlerhaft nachgewiesen.

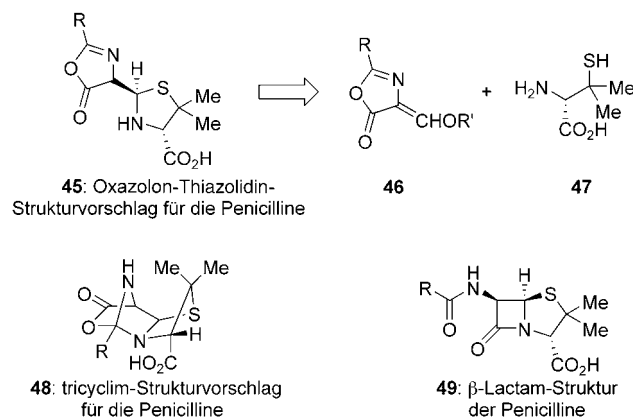


Schema 5. Die absolute Konfiguration der 1967 für Mitomycin A (42) zugewiesenen Struktur wurde röntgenstrukturanalytisch ermittelt, sie war jedoch nicht in Einklang mit den Ergebnissen von Fütterungsexperimenten. Diese Diskrepanz blieb 20 Jahre bestehen.

nung im Lichte von Fütterungsexperimenten fragwürdig, da D-Glucosamin (43) als Quelle des größten Teils des „rechten“ Molekülteils identifiziert wurde. Um ausgehend von 43 eine Mitomycin-Struktur mit einer absoluten Konfiguration entsprechend 42 zu erhalten, müssten einige Chiralitätszentren dieser Bausteine epimerisieren.^[153] Wie erklärt sich diese Diskrepanz? Es stellte sich heraus, dass die ursprüngliche Röntgenstrukturanalyse die falsche Konfiguration, erhalten aus dem R-Faktor-Verhältnis, geliefert hatte. 1987 wurde eine bessere Kristallstrukturanalyse erhalten, und die Daten zu Struktur und Biosynthese wurden schließlich in Übereinstimmung gebracht, indem die neue Struktur 44 zugeordnet wurde.^[154]

Falsch zugeordnete Naturstoffstrukturen erschweren nicht nur die Ausarbeitung von Biosyntheseschemata, son-

dern sie verursachen auch erhebliche Mehrkosten – an Zeit und Geld –, wenn vergebliche Mühe auf ihre Synthese angewendet wird. Eines der frühesten Beispiele hierzu liefert die Penicillin-Synthese. Während des Zweiten Weltkriegs wurden von der amerikanischen und der britischen Regierung immense Mittel für die Lösung dieses Problem aufgebracht. Zu dieser Zeit war die β -Lactam-Struktur von Penicillin (49, Scheme 6) noch nicht durch Crawford-Hodgkin röntgenstruk-



Schema 6. Die Debatte um die Struktur der Penicilline hatte tiefgreifende Auswirkungen auf die Vorgehensweise bei der Totalsynthese.

turanalytisch bestätigt worden,^[155] und so zogen die Syntheschemiker jener Zeit eine Reihe potenzieller Strukturen in Betracht. Die in erster Linie von Robinson favorisierte Oxazolon-Thiazolidin-Struktur (45) und die von Woodward^[12] verfochtene tricyclische Alternative (48) sind berühmte Beispiele dafür. Jede dieser Verbindungen erfordert eine spezielle Synthesestrategie (zum Beispiel die Verknüpfung von 46 und 47 zu 45). Keiner der Vorschläge kam jedoch der tatsächlichen Struktur der Zielverbindung auch nur ansatzweise nahe, sodass sich die Millionen Dollar und die unendlichen Bemühungen, die während des Krieges in diese Syntheseprojekte flossen, für die Versorgung mit Penicillin nur wenig ausgezahlt haben.^[156] Die Fermentation blieb die einzige Quelle für diese leistungsfähigen Antibiotika, bis Sheehan und Kollegen am MIT in den späten 50er Jahren mithilfe einiger neuer Synthesemethoden schließlich eine Totalsynthese entwickelten.^[12]

Auch heute kann es einem Syntheschemiker ähnlich ergehen, wenn er sich um die Synthese einer vorgeschlagenen Struktur bemüht, die wenig mit der tatsächlichen Struktur des Naturstoffs gemein hat – obwohl die Zuordnung mit einer Reihe von hoch entwickelten Spektroskopietechniken erfolgte, die in den 40er und 50er Jahren noch nicht zur Verfügung standen. Einige der Naturstoffe, die in den acht Tabellen in Abschnitt 2 aufgeführt sind, passen sicherlich in dieses Bild. Als ein weiteres Beispiel sollen die Strukturen betrachtet werden, die zwischen 1982 und 1992 für den komplexen Naturstoff Carzinophilin mit einer Vielzahl von Stereozentren vorgeschlagen worden sind (50–52, Abbildung 6).^[157–159] Diese Strukturen sind extrem unterschiedlich und haben, abgesehen von dem endständigen aromatischen Baustein, kein Strukturelement gemeinsam.^[160]

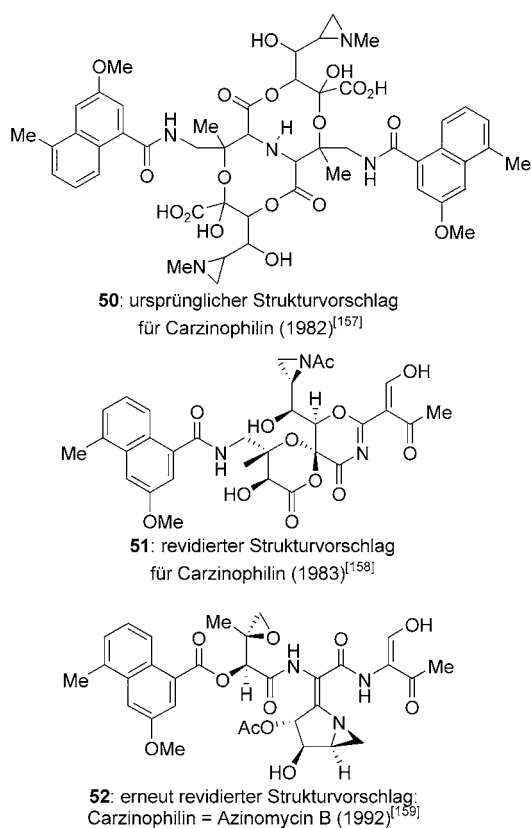


Abbildung 6. Die Geschichte der Strukturzuordnung für Carzinophilin.

Aber schon eine Strukturüberarbeitung, die mit einer weitaus geringeren Änderung des Molekülbaus einhergeht, kann eine Synthesestrategie gleichermaßen über den Haufen werfen. Ein gutes Beispiel liefert die Aufklärung der Struktur von Azadirachtin, einem Limonoid, das auf Insekten fraßhemmend wirkt. Im Jahre 1975 ermittelte die Gruppe um Nakanishi auf der Grundlage von Spektroskopiemethoden einen Großteil der Struktur korrekt und schlug die Konstitution **53** vor (Abbildung 7).^[161] Mitte der 80er Jahre führte jedoch die Isolierung strukturverwandter Verbindungen zu der Annahme, dass einige Strukturelemente des Grundgerüsts nicht korrekt seien. Das zog eine Reihe von Neuordnungen nach sich, zunächst Mitte 1985 durch die Gruppe um Ley (**54**),^[162] und danach durch Teams unter Leitung von Ley (auf der Grundlage einer Röntgenstrukturanalyse) und einige Monate später von Kraus (**55**; auf der Grundlage von NMR-Spektroskopie).^[163] Obwohl es sich nur um geringfügige Änderungen handelte, ergaben sich doch tief greifende Unterschiede für die Synthesestrategien der verschiedenen Strukturen, insbesondere da die meisten damals bekannten Strategien den Aufbau der Azadirachtin-Struktur durch die Vereinigung von Fragmenten für den „linken“ und „rechten“ Molekülteil vorsahen.^[164]

Viele Fehlzusordnungen beruhen auf der falschen Zuordnung eines einzigen Stereozentrums. Wenn sich dieses Stereozentrum an einem Ringverknüpfungspunkt befindet, so geschehen beim Naturstoff Dictamnol (**57**, Schema 7), kann das weitreichende Konsequenzen nach sich ziehen und eine völlig neue Synthesestrategie erforderlich machen.^[165–167]

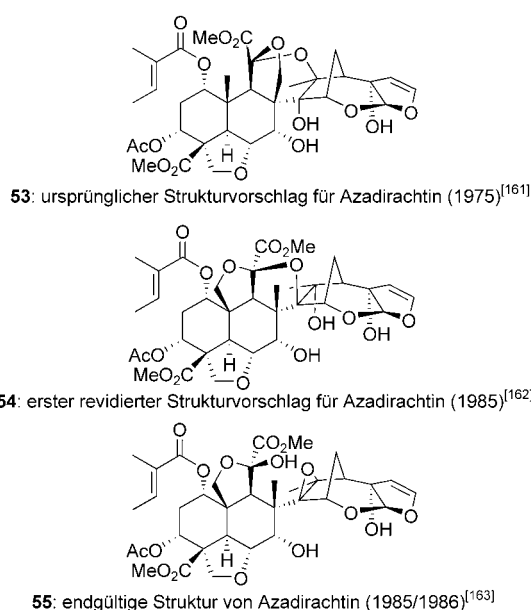
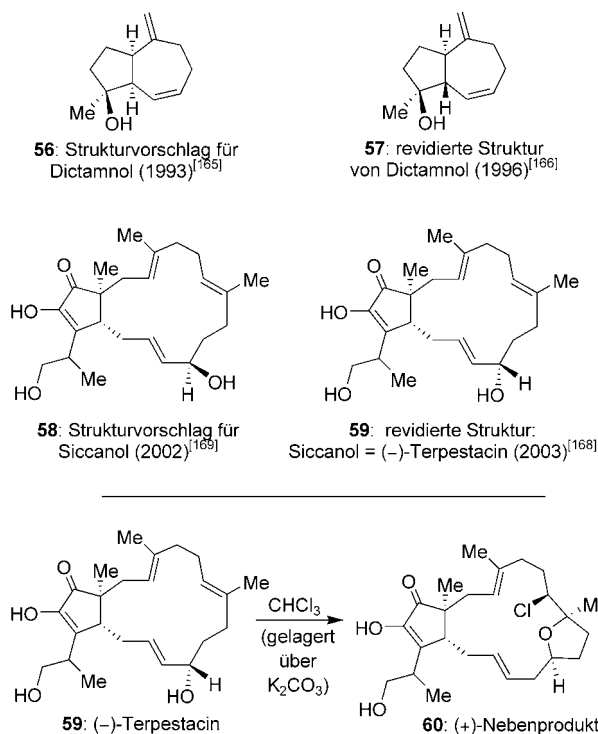


Abbildung 7. Falsche Strukturzuordnungen für das fraßhemmende Limonoid Azadirachtin.



Schema 7. Sind Stereozentren an entscheidenden Stellen wie Ringverknüpfungspunkten falsch zugeordnet, so sind oft tiefgreifende Veränderungen in den Synthesestrategien erforderlich, um die revidierte Struktur zu erzeugen.

Ebenso kann im Zeitalter asymmetrischer Reaktionen zum Aufbau von Stereozentren eine stereochemische Fehlzusordnung die Strategie und das Katalysatordesign erheblich beeinflussen. Ein jüngeres Beispiel ist die Totalsynthese des Teams um Jamison vom MIT.^[168] Sie revidierten die Struktur

von Siccanol (**58**)^[169] und zeigten, dass dieser Naturstoff identisch mit (–)-Terpestacin (**59**)^[170] ist.

Auch die Strukturzuordnung von (–)-Terpestacin (**59**) ist in diesem Zusammenhang erwähnenswert, da hier ein Routinevorgang, die Bestimmung des Vorzeichens des optischen Drehwinkels, eine Reihe von Problemen verursachte. Ursprünglich wurde berichtet, dass Terpestacin (**59**) in Chloroform einen positiven Drehwinkel aufweist. Im Jahre 2002 synthetisierte die Gruppe um Myers in Harvard das gleiche Enantiomer, sie erhielten bei der Messung des optischen Drehwinkels in demselben Lösungsmittel jedoch einen negativen Wert.^[171] Worin bestand das Problem? Die Chemiker, die Terpestacin isoliert hatten, lagerten ihr Chloroform über K₂CO₃; so wurde genügend elementares Chlor erzeugt, um Terpestacin (**59**) in Verbindung **60** umzuwandeln, deren Drehwinkel positiv ist!

4. Fallstudien zu falschen Zuordnungen

Wie alle Fehler in der Wissenschaft haben auch falsche Strukturzuordnungen eine emotionale Komponente. Sicherlich wäre ein Forscher oder eine Forscherin durch die Entdeckung verunsichert, dass eine von ihm oder ihr vorgenommene Zuordnung nicht korrekt ist, ebenso wie er oder sie erfreut sein würde, wenn die vorgeschlagene Zuordnung bestätigt wird. Da unsere Gruppe nicht direkt in den Prozess der Isolierung und/oder Charakterisierung involviert ist, können wir auch nicht aus erster Hand darüber berichten, wie sich ein Wissenschaftler in einer solchen Lage fühlt. Wir wissen jedoch, was einem Synthesechemiker durch den Kopf geht, wenn er mitten in oder „am Ende“ einer Totalsynthese herausfindet, dass seine Zielverbindung nie existiert hat! In diesem Abschnitt wollen wir diese Gefühle anhand von zwei persönlichen Darstellungen vermitteln und zeigen, welchen Nutzen man aus falschen Zuordnungen ziehen kann. Damit soll keinesfalls den Strukturanalysikern irgendeine Schuld zugewiesen werden. Ganz im Gegenteil! Diese Forscher vollbringen Wunder, indem sie – häufig unter enormem Zeitdruck und mit eingeschränkten Mitteln – unglaublich komplexe Rätsel lösen, wie in den vorliegenden Fällen.

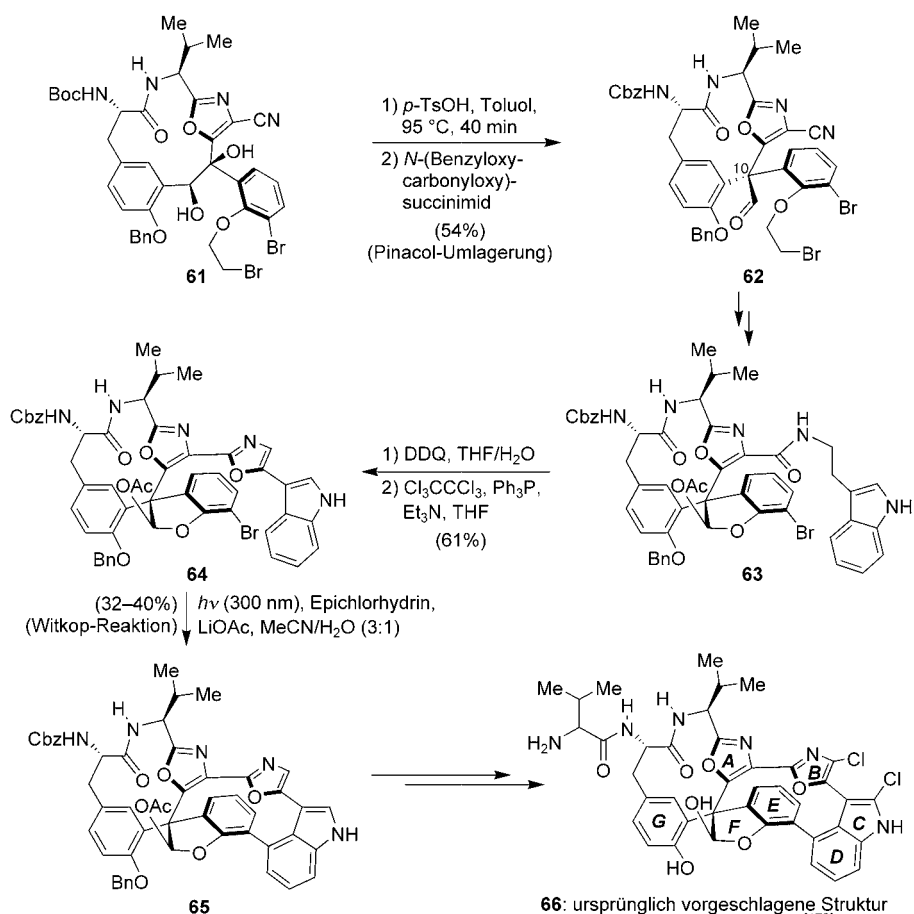
4.1. Fallstudie 1: Diazonamid A

Die Geschichte zu dem marinen Naturstoff Diazonamid A (**66**,

Schema 8) begann im Jahre 1991, als eine Gruppe um Fenical und Clardy erstmals dessen Struktur in der *Journal of the American Chemical Society* beschrieb.^[172] Von diesem Moment an faszinierte das Molekül die Fachwelt in einem außerordentlichen Maß, hauptsächlich aufgrund seiner hoch komplizierten und neuartigen Struktur; sein potenzieller Einsatz als Waffe im Kampf gegen Krebs trug ein Übriges bei. In den folgenden zehn Jahren versuchte fast ein Dutzend Arbeitsgruppen, die tückischen Strukturelemente dieses Moleküls zu synthetisieren und seine biologische Aktivität zu erforschen.^[173]

Wir setzten im Juni 1999 mit einer Strategie zur Totalsynthese an, die uns sorgfältig durchdacht erschien. Leider lehrten uns die folgenden Monate, was eine Reihe anderer Teams vor uns schon hatten erfahren müssen: Einzelne Molekülteile wie den Indolring oder einen Oxazol-Baustein zu synthetisieren, war relativ einfach, aber diese Fragmente auch nur zu einem der beiden Zwölfringe zusammenzufügen, erwies sich als erstaunlich schwierig.^[174]

Wenn sich jedoch die gesamte Fachwelt eine Totalsynthese zum Ziel nimmt, lässt ein Ergebnis gewöhnlich nicht lange auf sich warten, und schließlich konnte Ende 2001 ein Team unter der Leitung von Harran am Southwestern Medical Center in Dallas alle Strukturbausteine von Diazonamid A zusammenfügen.^[175] Sie entwickelten eine kreative Strategie,

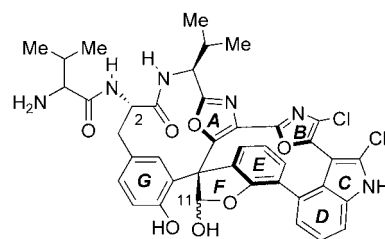


Schema 8. Der kreative Syntheseweg von Harran et al. führte zu der vorgeschlagenen Struktur für Diazonamid A (**66**), die spektroskopischen Daten deckten sich aber nicht mit denen des Naturstoffs.

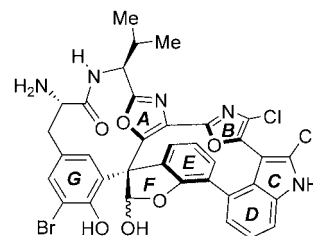
um unter Anwendung von zwei leistungsfähigen Reaktionen die makrocyclischen Molekülteile zu formen (Schema 8). Bei der ersten handelte es sich um eine säureinduzierte Pinacolumlagerung des chiralen Diols **61**. In diesem Schritt wurde der Dreizehnring des Intermediats zum AG-Zwölfring verkleinert, wobei auch das quartäre Kohlenstoffzentrum C-10 im Molekülkern aufgebaut wurde. Die zweite Reaktion war eine originelle Variante des photochemischen Ringschlusses nach Witkop. Mit diesem Prozess wurde **64** als Ergebnis der π -Stapelung zwischen dem B- und dem E-Ring im Ausgangsstoff mit vollständiger Atropselektivität in **65** umgewandelt. Nachdem diese Teilstrukturen richtig angeordnet waren, wurde **65** nun leicht in Diazonamid A umgewandelt – genauer gesagt in das, was man für Diazonamid A hielt (**66**). Statt dessen wurde durch die chemische Synthese ein weiteres Beispiel für falsche Strukturzuordnungen aufgedeckt!

Wo lag der Fehler? Im Anfangsstadium ihrer Bemühungen um die Strukturaufklärung hatten die Gruppen von Fenical und Clardy überaus hart daran gearbeitet, eine Kristallstruktur für das Diazonamid A zu erhalten, um ihren Strukturvorschlag zu untermauern, der sich von allen bekannten Naturstoffen unterschied. Während sich diese Aufgabe mit Diazonamid A schließlich als nicht lösbar erwies, lieferte das Diazonamid B (**67**, Abbildung 8), eine strukturell verwandte Verbindung mit ähnlichen NMR-, UV- und IR-spektroskopischen Eigenschaften, nach der Umwandlung in ein *p*-Brombenzamid-Derivat einen kristallinen Feststoff. Seine Struktur (**68**) bestätigte viel von dem, was als das allgemeine Diazonamid-Grundgerüst angesehen wurde, jedoch mit einer Ausnahme: die Existenz einer Acetalbrücke zwischen dem F- und dem G-Ring. Dieses Ergebnis war überraschend, da die NMR-spektroskopischen Daten das Vorhandensein eines offenen Halbacetals (wie für die Struktur **67** gezeichnet) anzuzeigen schienen, da zwischen dem vermeintlichen Proton an C-11 und einem gegen D₂O austauschbaren Proton eine starke Kopplung auftrat. Die Gruppen von Fenical und Clardy räumten diese Unstimmigkeit aus, indem sie erklärten, dass die in der Kristallstruktur von **68** beobachtete geschlossene Acetalfunktion bei der Anbindung der *p*-Brombenzamid-Gruppe an **67** entstanden sei. Wenn man jedoch für den F-Ring von Diazonamid A eine Halbacetal-Struktur annimmt, dann muss das Element von Diazonamid A, das mit der Röntgenstrukturanalyse von **68** nicht entschlüsselt werden konnte, nämlich die an der C-2-Position gebundene Aminosäure, ein Valinrest sein. Mit dieser Hypothese würde ein massenspektrometrisch beobachtetes Signal für die Zusammensetzung $[M+H-H_2O]^+$ übereinstimmen, und so wurde dem Diazonamid A die Struktur **66** zugeordnet.^[172]

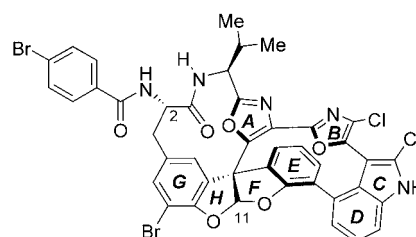
Da sowohl die Röntgenstrukturanalyse von **68** als auch die aus den massenspektrometrischen Daten von Diazonamid A abgeleitete Formel den Verlust eines Wassermoleküls aus **66** erfordern, vermutete die Gruppe um Harran, dass sich die richtige Struktur für den Naturstoff von **66** vielleicht einfach nur durch das Vorliegen einer geschlossenen Acetalfunktion unterschied: Diese Alternative würde alle Kriterien der Kristallstrukturanalyse von **68** erfüllen, und das Signal im Massenspektrum würde direkt $[M+H]^+$ entsprechen. Bewundernswürterweise gelang es Harran und Mitarbeitern sofort,



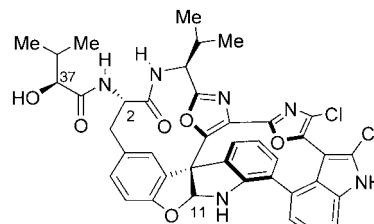
66: ursprünglicher Strukturvorschlag für Diazonamid A



67: vermutete Struktur von Diazonamid B



68: auf der Grundlage einer Röntgenstrukturanalyse postulierte Struktur eines Diazonamid-B-Derivats



69: revidierte Struktur von Diazonamid A

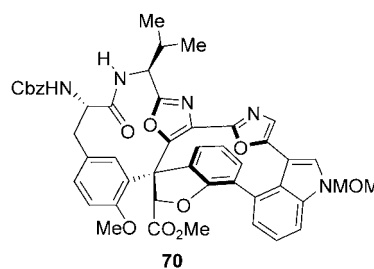


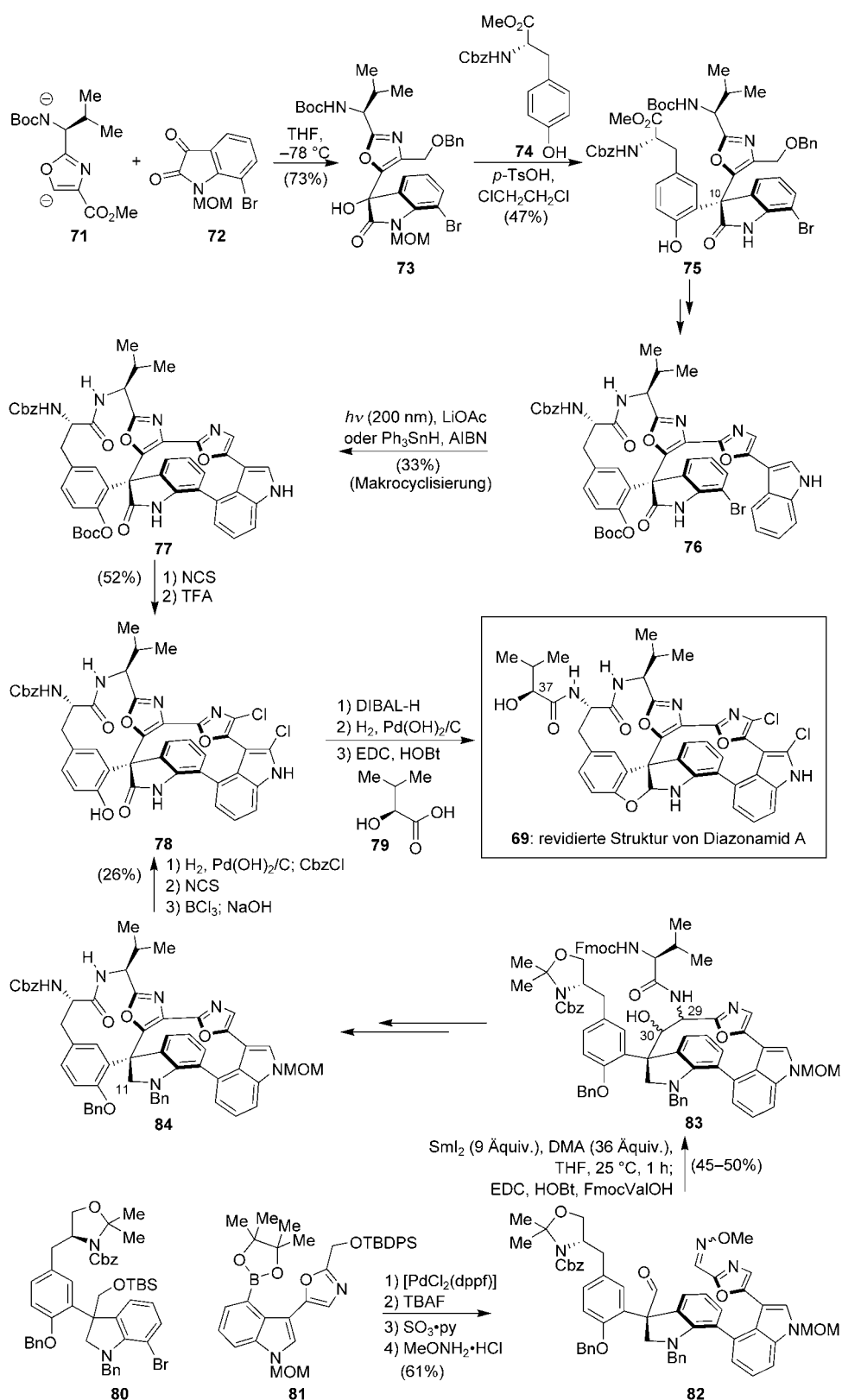
Abbildung 8. Grundlagen für die falsche Strukturzuordnung und die Strukturüberarbeitung von Diazonamid A.

diese Verbindung zu synthetisieren, aber die physikalischen Eigenschaften entsprachen wieder nicht den Daten einer Probe von natürlichem Diazonamid A.^[175] Wo lag nun das Problem?

Die Antwort lag in der Zuordnung für die Kristallstrukturanalyse von **68**. Mithilfe von Rechnungen stellte die Gruppe um Harran schließlich fest, dass der F-Ring von **68** (und **66**) in Wirklichkeit kein Sauerstoffatom, sondern – wie

in der revidierten Struktur **69** – die NH-Gruppe eines Aminalsystems enthalten sollte. Folglich war eine zweite Veränderung an einer anderen Stelle des Moleküls notwendig, um das Massenspektrum von Diazonamid A zu erklären. Dafür kam offensichtlich die endständige Gruppe infrage, die über die Aminofunktion an C-2 gebunden war. Wenn es sich bei diesem Fragment um einen 2-Hydroxyiso-valeriansäure-Rest handelte (wie in **69**), dann schienen sich alle Daten in Einklang bringen zu lassen. Somit folgte die falsche Zuordnung aus einer Reihe logischer Schlussfolgerungen, die von einem einzigen falschen Beweisstück ausgingen. Nun musste eine Synthese zeigen, ob der neue Vorschlag richtig war.

Natürlich erschütterte diese Strukturneuordnung, die in der letzten Dezemberausgabe der *Angewandten Chemie* im Jahre 2001 beschrieben wurde,^[175] alle Arbeitsgruppen, die versucht hatten, die Verbindung zu synthetisieren. Obwohl wir die Synthese von Harran und Mitarbeitern und die Logik hinter den vorgeschlagenen Strukturüberarbeitungen bewunderten, waren wir anfangs enttäuscht und frustriert. Nicht genug damit, dass das Molekül, dessen Synthese uns mehr als zwei Jahre beschäftigt hatte, gar nicht existierte! Es war nicht einmal sicher, ob wir auch nur irgendeinen Teil unserer Reaktionssequenz bei einem Syntheserversuch von **69** verwenden können würden, da sich diese Verbindung in einer Schlüsselposition konstitutionell von **66** unterschied. Es war Ironie des Schicksals, dass wir gerade eine schwere Hürde genommen hatten, die unsere Synthese einige Monate lang blockiert hatte, nämlich den Zugang zum Intermediat **70** (Abbildung 8), sodass wir uns nur wenige Schritte vom Ziel entfernt glaubten.



Schema 9. Die beiden Synthesewege, die von der Gruppe um Nicolaou entwickelt wurden, um **69** als die richtige Struktur von Diazonamid A zu bestätigen und die Konfiguration an C-37 zu ermitteln.

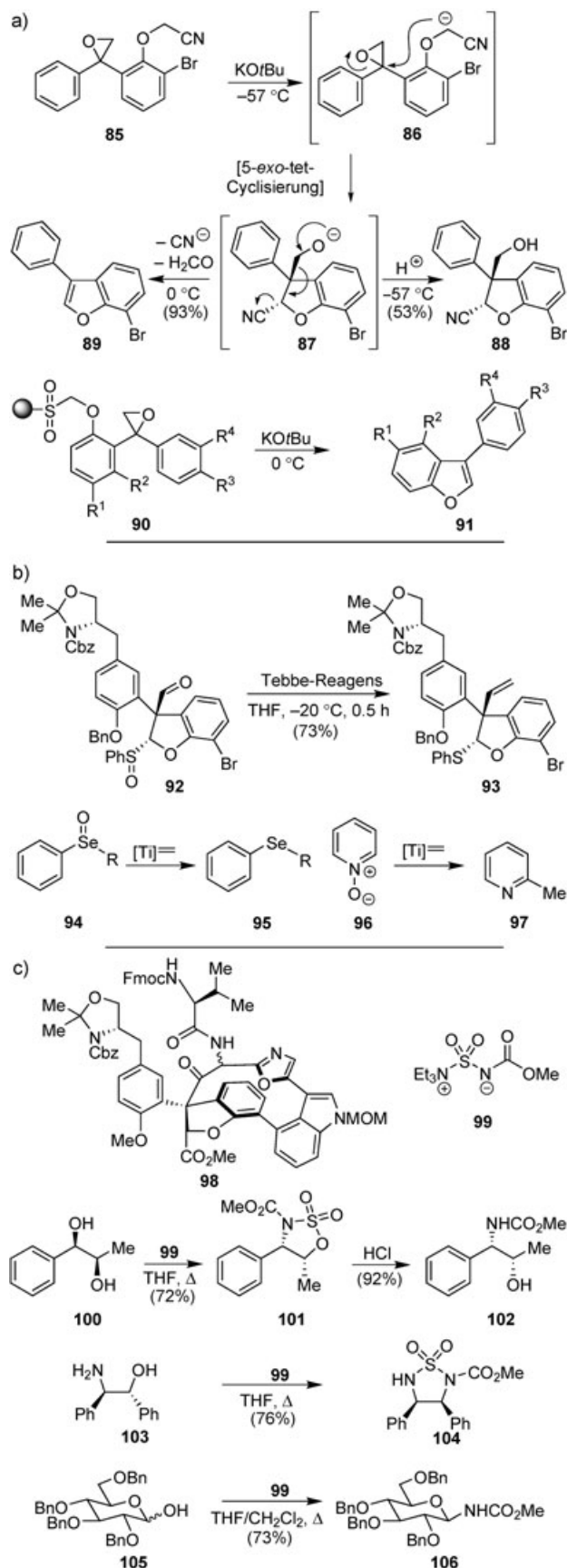
Wie sollte es weitergehen? Sollten wir die Synthese der ursprünglich vorgeschlagenen Struktur abschließen, auch wenn es sich dabei nicht um den gesuchten Naturstoff

handelte? Und wie sollten wir das „neue“ Diazonamid A angehen? Nach dem willkommenen Weihnachtsurlaub stand im Januar 2002 für unser Team ein klarer Schlachtplan fest. Wir würden das Molekül aus zwei Richtungen in Angriff nehmen, indem wir uns einerseits die Methode des Makrocyclenaufbaus zunutze machen würden, die auch das Team um Harran mit so großem Erfolg angewendet hatte. Andererseits würden wir uns auf die Schlüsselemente der Strategie stützen, die wir für die Synthese der ursprünglichen Struktur **66** entwickelt hatten. Es dauerte ein Jahr, bis diese beiden Pläne nach der Entwicklung einiger neuer Synthesestrategien und Taktiken verwirklicht wurden. Schließlich konnte die Struktur **69** für Diazonamid A als richtig nachgewiesen und die absolute Konfiguration des Stereozentrums C-37 ermittelt werden.^[176,177] Die Schlüsselemente dieser beiden Totalsynthesen sind in Schema 9 zusammengefasst: Besonders bemerkenswert sind der Aufbau des quartären Kohlenstoffzentrums mit den benachbarten aromatischen Systemen in der ersten Synthese von Diazonamid A, sowie der Aufbau des zentralen heteroaromatischen Ringsystems mithilfe einer neuen, SmI_2 -vermittelten Hetero-Pinacol-Ringschluss-Sequenz in der zweiten Synthese.^[178,179]

Wenn wir unser Projekt rückblickend betrachten, stellen wir fest, dass die Frustration, die wir Ende 2001 empfanden, zwar verständlich aber fehl am Platze war: Die falsche Strukturzuordnung für Diazonamid A verlängerte die Dauer des Projekts zwar um einige Monate, aber wenn die richtige Struktur **69** von Anfang an bekannt gewesen wäre, dann hätten wir wahrscheinlich weitaus weniger gelernt. So entwickelten wir zum Aufbau des „falschen“ F-Rings eine neue 5-*exo-tet*-Ringschlussreaktion, um zum quartären Zentrum der Zielstruktur **88** zu gelangen. Unter geeigneten Bedingungen können durch diese Reaktion auch 3-Arylbenzofurane wie **89** hergestellt werden (Schema 10a).^[180] Außerdem fanden wir bei unserer Arbeit an diesem Ringsystem heraus, dass Titanocenmethylidene Sulfoxide und Selenoxide desoxygenieren und Pyridin-*N*-oxide in 2-Methylpyridine umwandeln können (Schema 10b).^[181] Keine dieser Entdeckungen wäre gemacht worden, wenn wir statt dessen mit Indolen oder Oxindolen gearbeitet hätten. Und wären wir bei unseren Bemühungen, den A-Ring von **66** durch Umsetzung des Intermediats **98** mit dem Burgess-Reagens (**99**; Schema 10c) zu bilden, nicht auf Schwierigkeiten gestoßen, so hätten wir dessen Chemie nicht weiter erforscht. Kürzlich haben wir gezeigt, dass dieses Reagens eine Reihe von Transformationen ohne Dehydratisierung außergewöhnlich wirksam vermittelt, wenn es zur Bildung von Sulfamidaten aus 1,2-Diolen, α - und β -Glycosylaminen aus Kohlenhydraten und cyclischen Sulfamiden aus 1,2-Aminoalkoholen eingesetzt wird.^[182] Außerdem wären wir vielleicht nicht auf die Idee gekommen, in so kurzer Zeit zwei unabhängige Synthesestrategien für die revidierte Struktur **69** von Diazonamid A zu entwickeln. Dies allein war für uns eine überaus lohnende Erfahrung.

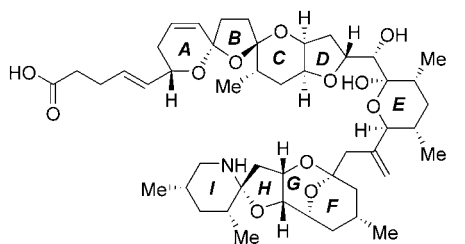
4.2. Fallstudie 2: Azaspiracid-1

Unser zweites Abenteuer auf dem Gebiet der Strukturüberarbeitung durch chemische Synthese führt uns zu Aza-

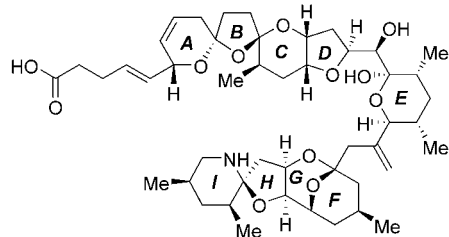


Schema 10. a)–c) Im Zuge der Synthese der ursprünglich vorgeschlagenen, nicht korrekten Struktur von Diazonamid A wurde einer Reihe neuer Methoden entdeckt.

spiracid-1, dem Paradebeispiel einer Familie von Naturstoffen, die schwere Muschelvergiftungen verursachen (Azaspiracid-Syndrom). Als im Jahre 1996 von der Gruppe um Yasumoto 2 Milligramm Azaspiracid-1 aus 20 Kilogramm Muschelfleisch isoliert wurden, konnte die Struktur mithilfe von hoch entwickelten Spektroskopietechniken ermittelt werden. Im Jahre 1998 wurde dem Azaspiracid-1 schließlich die Struktur **119** zugewiesen (Abbildung 9).^[183] Dabei konnten jedoch weder die absolute noch die relative Konfiguration (zwischen ABCDE- und FGHI-Bereich) entschlüsselt werden.



119: ursprünglicher Strukturvorschlag für Azaspiracid-1



121: revidierte Struktur von Azaspiracid-1

Abbildung 9. Die ursprüngliche (**119**) und die revidierte Struktur (**121**) für Azaspiracid-1: weit mehr als eine leichte Veränderung.

Ebenso wie Diazonamid A zog auch dieses Molekül schnell die Aufmerksamkeit der Fachwelt auf sich: Seine einzigartigen Strukturmerkmale sind ein ungewöhnlicher Azaoxaspiroring, der an ein 2,9-Dioxabicyclo[3.3.1]nonan-System gebunden ist, sowie ein Trioxadispiroketalgerüst, das an einen Tetrahydrofuranring gebunden ist. Die Untersuchungen zur Synthese von Strukturelementen dieses riesigen Zielmoleküls begannen schon während der ersten Monate, nachdem die Struktur bekannt geworden war.^[184] Auch ein Team in unserer Gruppe erforschte mögliche Synthesewege für die Verbindung, und nachdem einige andere Projekte beendet worden waren, wurde diese Aufgabe im Jahre 2001 mit voller Kraft in Angriff genommen.^[185]

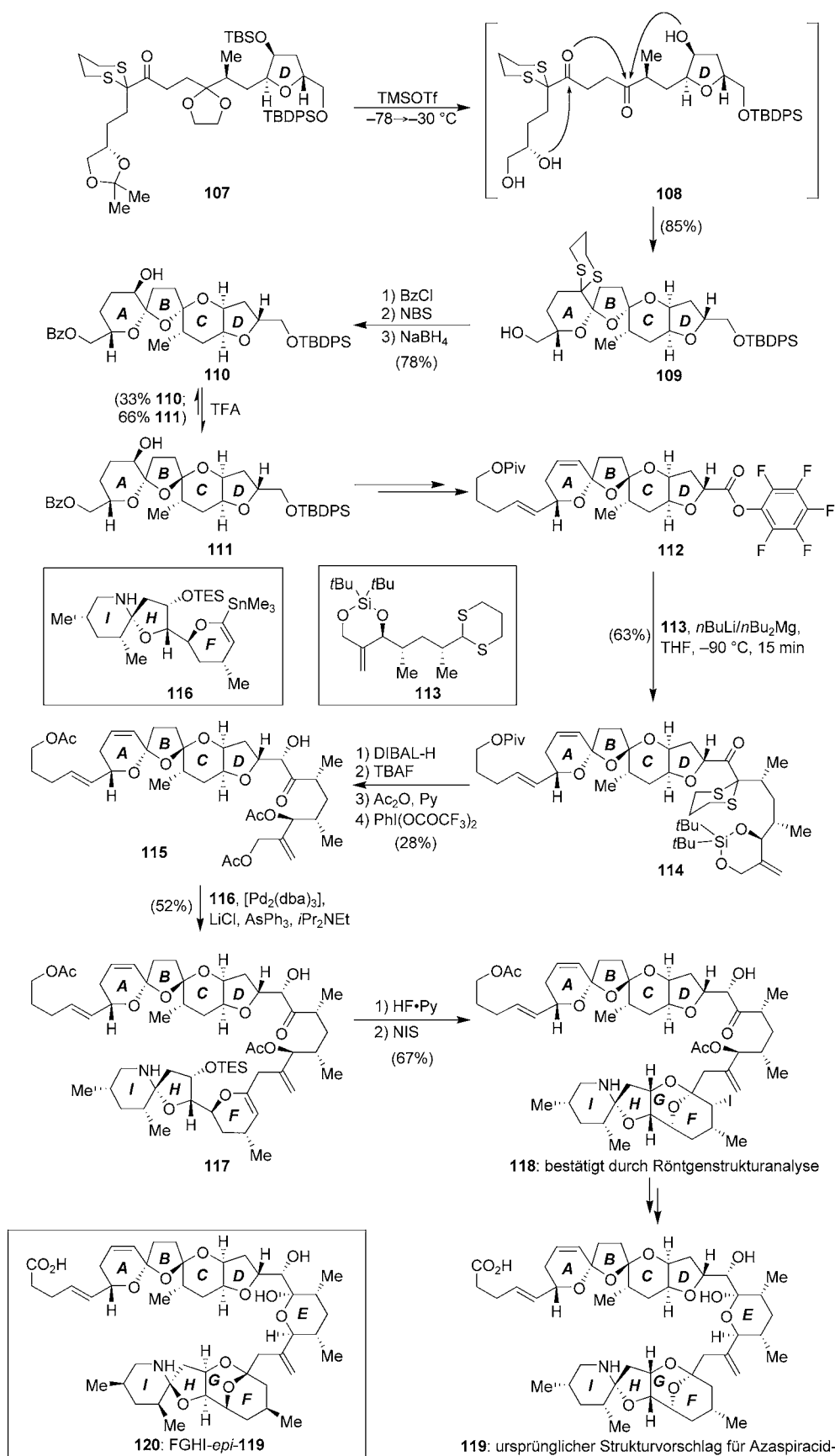
Ende 2002 gelang es uns, wie in Schema 11 gezeigt, alle neun Ringsysteme und zwanzig Stereozentren der Struktur **119** aufzubauen.^[186] Als entscheidend erwiesen sich dabei eine TMSOTf-induzierte Spirocyclisierungskaskade, um das tetracyclische ABCD-System **109** aus der linearen Vorstufe **107** zu bilden, mit anschließender direkter Epimerisierung, um die richtige ABCD-Stereostruktur zu erzeugen (**110**→**111**), sowie Fragmentkuppelungen mithilfe von Dithianbausteinen (**112** + **113**→**114**) und einer Stille-Reaktion (**115** + **116**→**117**). Wir hatten endlich die begehrte Zielstruktur **119** erhalten, jedoch – der Leser hat es vielleicht schon erraten – stimmten

die Eigenschaften des synthetisierten Materials nicht mit denen der Naturstoffs überein. Dieselbe Erkenntnis erwartete uns, als wir ausgehend vom Enantiomer von **116** auf analogem Wege bei **120**, dem FGHI-Epimer von **119**, anlangten.

Dieses unerwartete Ergebnis führten wir zunächst darauf zurück, dass etwas in unserer Reaktionssequenz schief gegangen sei, irgendein Stereozentrum zufällig invertiert worden wäre oder irgendeine unvorhergesehene Umlagerung stattgefunden hätte. Diese Befürchtungen zerstreuten sich schnell, als wir für **118**, ein Intermediat sechs Schritte vor dem Ende der Sequenz, eine Röntgenstrukturanalyse erhielten, die bestätigte, dass alle vorhergehenden Schritte planmäßig verlaufen waren. Wenn nicht irgendein unbekanntes Problem in den letzten Schritten aufgetreten war, hatte unsere Synthese somit gezeigt, dass die vorgeschlagene Struktur für Azaspiracid-1 fehlerhaft war. Worin nun aber das Problem bestand, war alles andere als offensichtlich. Erst nach einem weiteren Jahr intensiver Untersuchungen zu Synthese- und Abbaureaktionen (letztere in Zusammenarbeit mit der Gruppe um Satake von der Universität Tohoku), einer Reihe frustrierender Fehlschläge und der scharfsinnigen Aufspürung einiger Hinweise konnten wir schließlich die Struktur **121** als Lösung ermitteln (Abbildung 9). Diese Zuordnung wurde letztlich durch die Totalsynthese bestätigt.^[187]

Unser erster Vorstoß bei der Identifizierung der richtigen Struktur von Azaspiracid-1 wurde durch Diskussionen mit Professor Satake geleitet (der bereits an der Isolierung der Verbindung beteiligt war) und zielte darauf ab, die Anordnung der Hydroxygruppe an C-20 zu überprüfen, da an der ursprünglichen Zuordnung einige Zweifel bestanden. Diese Aufgabe war mithilfe von fortgeschrittenen Intermediaten unserer Reaktionssequenz leicht zu erfüllen, und binnen weniger Tage waren wir in der Lage, sowohl **122** als auch **123** (Abbildung 10), die C-20-Epimere der ursprünglich synthetisierten Verbindungen **119** und **120**, zu erzeugen. Diese leicht zugänglichen Verbindungen brachten uns dem Ziel jedoch nicht näher, da sich ihre spektroskopischen Daten ebenso von denjenigen des Naturstoffs unterschieden wie die Daten der zuvor hergestellten Substanzen. Offensichtlich mussten wir viel systematischer vorgehen, um die Fehler einzukreisen und nicht mit bloßen Vermutungen nur Zeit und Material zu verschwenden.

Glücklicherweise konnte die klassische Strukturaufklärung einen wichtigen Beitrag zu dieser Analyse leisten. Die Gruppe von Satake lieferte die nötigen Informationen, indem sie durch Abbau und Derivatisierung von natürlichem Azaspiracid-1 (das nach einer Reihe weiterer Isolierungen jetzt in größerer Menge zur Verfügung stand) Sätze von Fragmenten erzeugte, die dem „oberen“ (**124**, **125** und **126**) und dem „unteren“ Molekülteil (**127**, **128** und **129**, siehe Schema 12) entsprachen. Folglich bestand unser nächstes Ziel in der Herstellung von Verbindungen, die diesen Produkten entsprachen. Wir erwarteten, dadurch sofort die Positionen aufspüren zu können, an denen sich die Strukturfehler versteckten. Ferner hofften wir, dass auf diese Weise die unbekannte relative Konfiguration zwischen ABCDE- und FGHI-Bereich geklärt sowie die absolute Konfiguration eines



Schema 11. Ausgewählte Highlights aus der Synthese der ursprünglich vorgeschlagenen Struktur **119** von Azaspiracid-1 durch Nicolaou und Mitarbeiter.

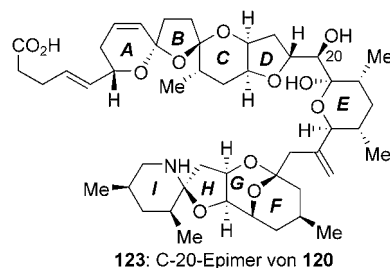
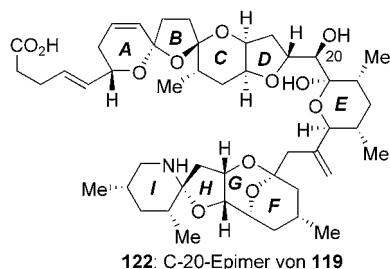
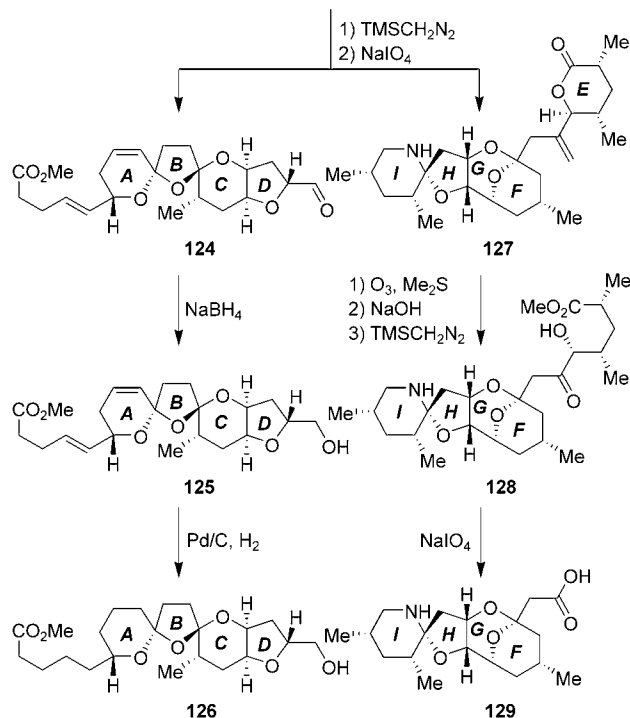
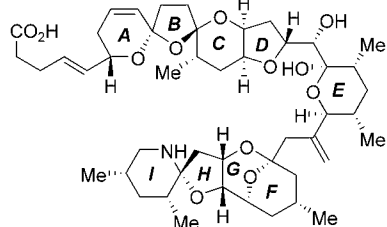


Abbildung 10. Auf der Suche nach der richtigen Struktur von Azaspiracid-1: Das Problem liegt nicht in der Konfiguration an C-20 begründet.



Schema 12. Chemische Abbaureaktionen und Derivatisierungen von Azaspiracid-1 (119): Die abgebildeten Strukturen aller Verbindungen beruhen auf der ursprünglich zugeordneten Struktur von Azaspiracid-1. (Es wird nur eine der vier möglichen absoluten Konfigurationen auf der Grundlage der Originalzeichnungen von Satake et al. gezeigt.)

jeden Fragments, und somit der gesamten Struktur, enthüllt werden könnte.

Wir konzentrierten uns zunächst auf den „unteren“ Bereich der Struktur, und innerhalb weniger Wochen hatten wir zwei Verbindungen zum Vergleich mit dem Abbauprodukt synthetisiert: die in Schema 12 postulierte Struktur **127** und ihr FGHI-Epimer **130** (Abbildung 11). Von diesen beiden Diastereomeren entsprach nur **130** dem Abbauprodukt.

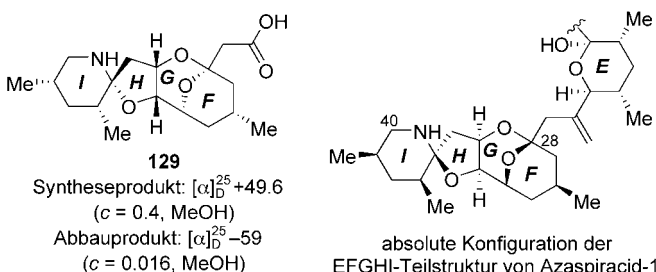
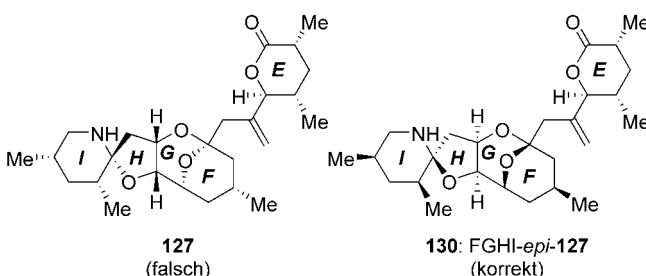


Abbildung 11. Bestimmung der relativen Konfiguration im EFGHI-Bereichs und der absoluten Konfiguration des FGHI-Bereichs von Azaspiracid-1.

Somit wussten wir, dass in diesem Molekülteil keine falschen Strukturzuordnungen vorlagen, und kannten auch die relative Stereostruktur innerhalb des EFGHI-Bereichs. Um die absolute Konfiguration abzusichern, bauten wir dann **129** durch Totalsynthese auf. Da **129** bei entgegengesetztem Vorzeichen einen optischen Drehwinkel mit gleichem Betrag wie das Abbauprodukt hatte, konnten wir dem EFGHI-Bereich nun sicher die in Abbildung 11 dargestellte Struktur zuordnen.

Nachdem der „untere“ Molekülteil aufgeklärt war, richteten wir unsere Aufmerksamkeit nun auf das „obere“ Teilgerüst. Hier begann nun das wirkliche Abenteuer, da wir wussten, dass der (oder die) Strukturfehler in diesem Bereich liegen musste. Wir begannen mit der Untersuchung synthetischer Entsprechungen für das Abbauprodukt **125** (Schema 12). Genau diese Struktur war zuvor schon synthetisiert worden und – wie erwartet – entsprach sie nicht der aus dem Naturstoff erhaltenen Probe. Interessanterweise schienen die meisten spektroskopischen Diskrepanzen aus einem bestimmten Teil dieses Fragments herzuführen: dem A-Ring. Doch obwohl wir den betreffenden Strukturbereich sorgfältig untersuchten, blieb die notwendige Korrektur ein Rätsel, da auch zweidimensionale NMR-Spektroskopie keine schlüssigen Hinweise ergab.

Doch wie es so oft der Fall ist, hatte die Natur das Problem schon für uns gelöst: Hopmann und Faulkner hatten den Naturstoff Lissoketal (**131**, Abbildung 12) isoliert und charakterisiert, dessen NMR-spektroskopische Daten hervorragend mit denen der A-Ring-Region des aus dem Naturstoff

uns ganz sicher nicht zutraf)! Das Problem schien unlösbar, doch auch hier half uns ein Hinweis aus der Natur. Diese Information ergab sich aus der thermodynamischen Stabilität: Von Azaspiracid-1 und den aus Abbaureaktionen stammenden ABCD-Fragmente wussten wir, dass die ABCD-Dop-

pelspiroketal-Einheit unter sauren Bedingungen stabil ist. Unsere synthetischen Verbindungen, die diesem Molekülteil entsprechen sollten, waren hingegen bei pH-Werten unter 5 nur kurze Zeit gegen Epimerisierung an C-13 beständig. Das Problem sollte demnach in dieser Region liegen. Eine genauere Betrachtung von Molekülmodellen wies auf **133** als mögliche Struktur für das Abbauprodukt hin, da diese durch einen doppelten anomeren Effekt begünstigt sein würde (diesen Vorteil hatten unsere ursprünglichen Zielstrukturen nicht) und wahrscheinlich auch den obligatorischen NOE zeigen würde, der für den Naturstoff berichtet worden war (siehe Abbildung 12c). Doch wie so oft bewies die chemische Synthese, dass diese Eingebung falsch war, da die Intermediate auf dem Weg zu **133** thermodynamisch nicht stabil waren.

Es blieb jedoch noch eine Chance auf Erfolg: Was wäre, wenn wir das Stereozentrum C-6 im A-Ring und damit die Acetalpositionen C-10 und C-13 invertieren

würden? Erneute Molecular-Modeling-Rechnungen ließen vermuten, dass diese Variante (**134**, Abbildung 12c) sowohl einen doppelten anomeren Effekt als auch den NOE aufweisen würde, während die Veränderung anderer potenziell relevanter Stereozentren in diesem Bereich (d.h. C-10, C-13 oder C-14) weniger Erfolg versprach. Unser nächster Schritt bestand in der schnellstmöglichen Herstellung der Struktur **134**, und diesmal stimmte das ¹H-NMR-Spektrum vollständig mit dem des Abbauproduktes überein!

Nach fast einem Jahr intensiver Untersuchungen war dieses Ergebnis ganz sicher eine gute Nachricht, aber es blieb immer noch eine Frage offen: Wie verhielt es sich mit der absoluten Konfiguration in diesem Bereich? Die Antwort konnte nur eine Synthese liefern, da die begrenzte Menge an aus Abbaureaktionen stammendem Material für die ABCD-Region des Naturstoffs für eine genaue Messung des optischen Drehwinkels nicht ausreichte. Die Wahl des Enantiomers war ein Glücksspiel, und wir setzten zuerst auf das falsche Enantiomer! Nach einem letzten Rückzug (und im Wissen, dass wir es bald geschafft haben würden) forcierten wir die Synthese des verbleibenden Fragments für den „oberen“ Bereich, und am Montag, dem 10. Mai 2004, um 9.00 Uhr kehrte einer von uns (K.C.N.) aus Moskau zurück, um einen Satz übereinstimmender ¹H-NMR-Spektren (Ab-

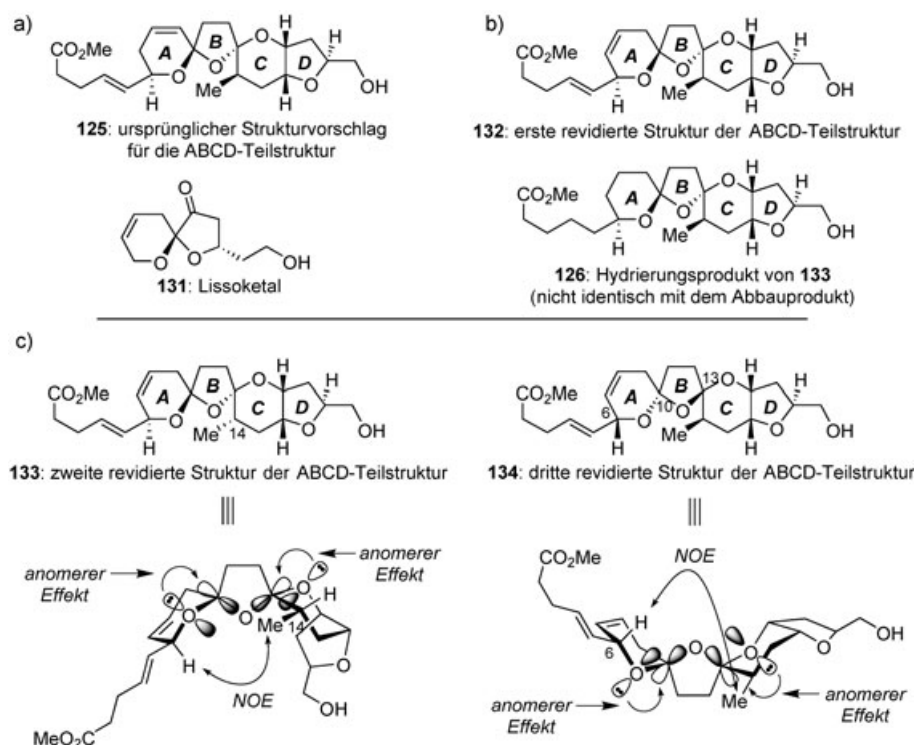


Abbildung 12. Abschließende Schritte a)–c) in der Zuordnung der Struktur **134** zum ABCD-Bereich von Azaspiracid-1. Die Unterschiede gegenüber dem ursprünglichen Vorschlag sind für alle Strukturen hervorgehoben.

erhaltenen Produkts **125** übereinstimmen.^[188] Daher erwarteten wir, dass das Strukturproblem beim Azaspiracid-1 möglicherweise einfach in der Stellung der Doppelbindung im A-Ring bestehen würde, sodass **132** die korrekte Zielstruktur darstellen würde! In der freudigen Erwartung, bald synthetisches Azaspiracid-1 in Händen zu halten, stellten wir **132** so schnell wie möglich her. Doch das NMR-Spektrum nahm uns den Wind aus den Segeln: Nun schienen zwar die Signale des A-Rings weitgehend korrekt zu sein, aber die chemischen Verschiebungen einer Reihe anderer Signale stimmten nach wie vor nicht. Der Verdacht, dass wir immer noch an einer falschen Struktur arbeiteten, wurde weiter erhärtet, als wir die olefinischen Bindungen von **132** hydrierten, um die gesättigte Verbindung **126** zu erhalten, deren ¹H-NMR-Spektrum sich ebenfalls von demjenigen des entsprechenden Abbauproduktes unterschied.

Nun hieß es, alles noch einmal neu zu überdenken. Zwar hatten wir die korrekte Lage der A-Ring-Doppelbindung im Azaspiracid-1-Gerüst festgestellt, jedoch blieben immer noch 128 mögliche Strukturen für den ABCD-Bereich, da wir keines der sieben Chiralitätszentren sicher zuordnen konnten. Eine Armee von Chemikern hätte nicht alle diese Verbindungen rechtzeitig herstellen können, selbst wenn unbegrenzt Mittel zur Verfügung gestanden hätten (was bei

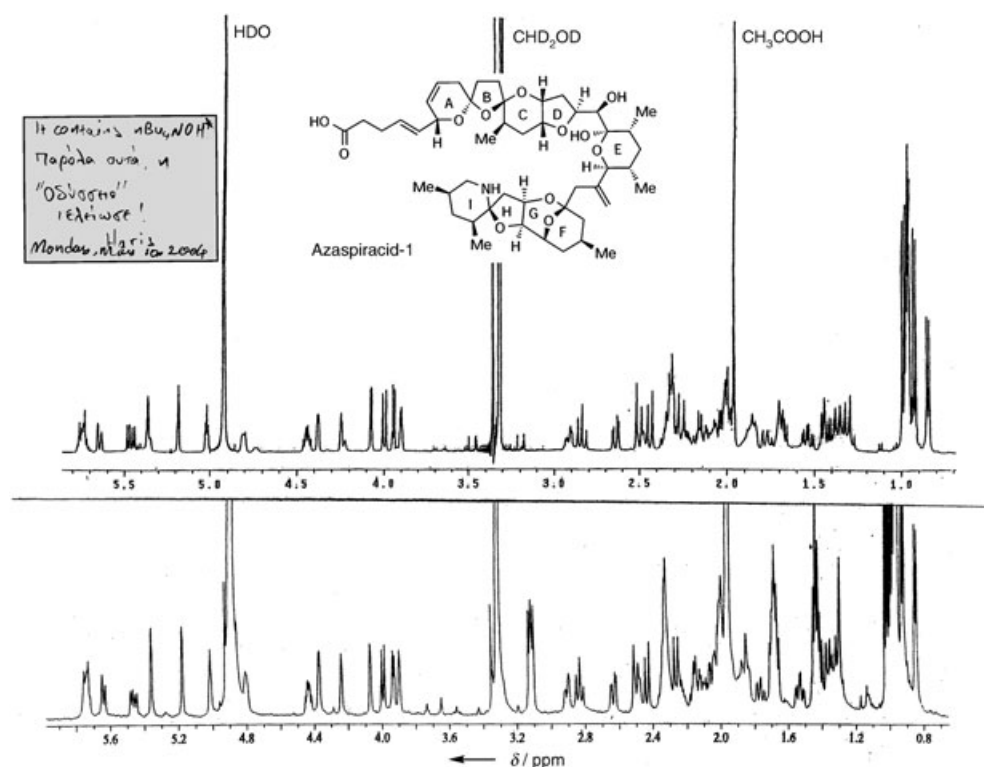


Abbildung 13. Übereinstimmung der NMR-Spektren von natürlichem (oben) und synthetischem Azaspiracid-1 (unten).

bildung 13) zu entdecken, die zeigten, dass das Geheimnis um Azaspiracid-1 endlich gelüftet und seine Struktur **121** (Abbildung 9) als korrekt bestätigt worden war! Den Daten war eine Bemerkung von Dr. Theocharis Koftis, einem der Azaspiracid-1-Helden (Abbildung 14), beigefügt, in der halb in Griechisch, halb in Englisch geschrieben stand: „Es enthält etwas $n\text{Bu}_4\text{NOH}$, aber die ‚Odyssee‘ ist vorüber!“

In diesem langen Projekt, das uns zeitweise mit großer Begeisterung und zeitweise auch mit bitterer Enttäuschung



Abbildung 14. Die „Finalisten“ des siegreichen Teams präsentieren stolz die Azaspiracid-1-Struktur eingerahmt von ihren Flaggen. Von links nach rechts: Taotao Ling, Wenjun Tang, Goran Petrovic, Theocharis Koftis, Stepan Vyskocil, Michael Frederick.

erfüllt hatte, wurde das Ziel durch die Leistungsfähigkeit einer chemischen Synthese erreicht, die sich in ihrer Art gar nicht so sehr von der unterscheidet, die vor Jahrzehnten zur Strukturaufklärung diente.^[187] Die Spektroskopie enthüllte mit erstaunlich kleinen Mengen an Material faszinierend große Teile der Struktur von Azaspiracid-1, konnte aber letztlich nicht alles leisten. Erst durch die Kombination von Spektroskopie und Synthese wurden schließlich alle Einzelheiten aufgeklärt.

5. Zusammenfassung und Ausblick

Obwohl sich die Isolierung und Charakterisierung komplexer Naturstoffe während der letzten 50 Jahre bemerkenswert weiterentwickelt haben, treten immer noch häufig Fehler auf. Dieser Zustand ist jedoch alles andere als katastrophal, wie unsere eigenen Erfahrungs-

berichte in Abschnitt 4 zeigen sollten. Falsch zugeordnete Strukturen bieten den Synthesechemikern reiche Möglichkeiten, durch Totalsynthesen Entdeckungen zu machen, und zeigen deutlich, dass der Prozess der Strukturzuordnung nach wie vor Abenteuer birgt. Es wird interessant sein zu sehen, was die nächsten 50 Jahre für die Isolierung und Synthese von Naturstoffen bringen werden. Solange neue Naturstoffe mit besonderen Strukturen und Eigenschaften isoliert werden, können wir sicher sein, dass auch eine Vielzahl von Herausforderungen an unsere intellektuellen und technischen Fähigkeiten auf uns zukommen werden. Gerade im Ringen um die Synthese solcher molekularen Rätsel eröffnet sich oftmals wissenschaftliches Neuland, das darauf wartet, erschlossen zu werden.^[189,190]

Abkürzungsverzeichnis

Ac	Acetyl
AIBN	2,2'-Azobisisobutyronitril
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl
Bz	Benzoyl
Cbz	Benzyloxycarbonyl
CD	Circulardichroismus
dba	<i>trans,trans</i> -Dibenzylidenaceton
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DMA	<i>N,N</i> -Dimethylacetamid
4-DMAP	4-Dimethylaminopyridin
dppf	1,1'-(Diphenylphosphanyl)ferrocen

EA	Elementaranalyse
EDC	1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid
FAB	Fast Atom Bombardement
Fmoc	9-Fluorenylmethoxycarbonyl
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
IR	Infrarot
MOM	Methoxymethyl
MS	Massenspektrometrie
NBS	N-Bromsuccinimid
NCS	N-Chlorsuccinimid
NIS	N-Iodsuccinimid
NMR	kernmagnetische Resonanz
NOE	Kern-Overhauser-Effekt
Py	Pyridin
TBAF	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumfluorid
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TES	Triethylsilyl
Tf	Trifluormethansulfonyl
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyran
TMS	Trimethylsilyl
Ts	4-Toluolsulfonyl
UV	Ultraviolett

Mit Stolz und Freude danken wir unseren Mitarbeitern, deren Namen in den Literaturverweisen aufgeführt sind. Ihre Beiträge haben die vorliegende Arbeit so lohnenswert und angenehm gemacht. Wir danken den National Institutes of Health (USA), dem Skaggs Institute for Chemical Biology, American Bioscience, Amgen, Novartis, Bristol-Myers Squibb (Forschungsstipendium S.A.S.), CaPCURE, der George E. Hewitt Foundation, Pfizer (Forschungsstipendium S.A.S.) und der National Science Foundation (Forschungsstipendium S.A.S.) für die Unterstützung unserer Forschungsprogramme.

Eingegangen am 3. Juni 2004

Übersetzt von Dr. Katrin Harder, Birkenstein

- [1] Weitere Einzelheiten zu diesen Zuordnungen sind auf der Nobelpreis-Webseite zu finden: <http://www.nobel.se/chemistry>
- [2] J. D. Bernal, *Nature* **1932**, 129, 721.
- [3] a) P. Rabe, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1908**, 41, 62; b) P. Rabe, E. Ackerman, W. Schneider, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1907**, 40, 3655. Erste Totalsynthese von Chinin: c) R. B. Woodward, W. E. Doering, *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, 66, 849; d) R. B. Woodward, W. E. Doering, *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, 67, 860–874.
- [4] H. Fischer, K. Zeile, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1929**, 468, 98.
- [5] a) L. H. Briggs, H. T. Openshaw, R. Robinson, *J. Chem. Soc.* **1946**, 903–908; b) R. Robinson, *Experientia* **1946**, 2, 28; erste Totalsynthese von Strychnin: c) R. B. Woodward, M. P. Cava, W. D. Ollis, A. Hunger, H. U. Daeniker, K. Schenker, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 4749–4751; d) R. B. Woodward, M. P. Cava, W. D. Ollis, A. Hunger, H. U. Daeniker, K. Schenker, *Tetrahedron* **1963**, 19, 247–288; siehe auch e) Robert Burns Woodward: *Artist and Architect in the World of Molecules* (Hrsg.: O. T. Benfey, P. J. T. Morris), Chemical Heritage Foundation, Philadelphia, **2001**, S. 470.
- [6] W. von E. Doering in H. Hopf, *Classics in Hydrocarbon Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, S. 547.
- [7] G. Büchi, R. E. Erickson, N. Wakabayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 927–938.
- [8] G. Büchi, W. D. MacLeod, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 3205–3206.
- [9] a) M. Dobler, J. D. Dunitz, B. Gubler, H. P. Weber, G. Büchi, O. J. Padilla, *Proc. Chem. Soc. London* **1963**, 383; b) G. Büchi, W. D. MacLeod, O. J. Padilla, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 4438–4444.
- [10] Interessanterweise steht eine falsche Strukturzuordnung an der Wiege der organischen Synthese: Im Jahre 1828 versuchte Friedrich Wöhler, Ammoniumisocyanat (NH₄OCN) zu synthetisieren; in Wirklichkeit entsprach die Struktur dieser Verbindung aber NH₄NCO. Als er eine Flasche mit, wie er dachte, Silberisocyanat (tatsächlich jedoch Silbercyanat) nahm, Ammoniumchlorid hinzufügte und erhitze, erhielt er Harnstoff – ein Ergebnis, das er nicht beabsichtigt hatte. Zu einigen interessanten Diskussionen über Wöhlers Harnstoffsynthese siehe: P. S. Cohen, S. M. Cohen, *J. Chem. Educ.* **1996**, 73, 883–886.
- [11] a) K. Nakanishi in *Comprehensive Natural Products Chemistry*, Bd. 1 (Hrsg.: D. H. R. Barton, K. Nakanishi, O. Meth-Cohn), Elsevier, Amsterdam, **1999**, S. xxiii–xl; b) C. Djerassi, *Pure Appl. Chem.* **1975**, 41, 113–144; ein neuer Bericht über zwei falsche Zuordnungen in der Anorganischen Chemie: c) J. A. Labinger, S. J. Weininger, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 2664–2672; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2612–2619.
- [12] J. C. Sheehan, *The Enchanted Ring: The Untold Story of Penicillin*, MIT Press, Cambridge, **1984**, S. 224.
- [13] C. Djerassi, *Steroids Made It Possible* (Hrsg.: J. I. Seeman), American Chemical Society, Washington, D.C., **1990**, S. 205 (Profiles, Pathways and Dreams Series).
- [14] K. Nakanishi, *A Wandering Natural Products Chemist* (Hrsg.: J. I. Seeman), American Chemical Society, Washington, D.C., **1991**, S. 230 (Profiles, Pathways and Dreams Series). Das Zitat befindet sich auf S. 87. Für eine tiefergehende Analyse des Standes der Totalsynthese im Jahre 1974 siehe A. Eschenmoser, *Naturwissenschaften* **1974**, 61, 513–525.
- [15] a) L. L. Klein, W. W. McWhorter, S. S. Ko, K.-P. Pfaff, Y. Kishi, D. Uemura, Y. Hirata, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 7362–7364; b) S. S. Ko, J. M. Finan, M. Yonaga, Y. Kishi, D. Uemura, Y. Hirata, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 7364–7367; c) H. Fujioka, W. J. Christ, J. K. Cha, J. Leder, Y. Kishi, D. Uemura, Y. Hirata, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 7367–7369; d) J. K. Cha, W. J. Christ, J. M. Finan, H. Fujioka, Y. Kishi, L. L. Klein, S. S. Ko, J. Leder, W. W. McWhorter, K.-P. Pfaff, M. Yonaga, D. Uemura, Y. Hirata, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 7369–7371. Einen detaillierten Bericht zu dieser Synthese liefert K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, *Classics in Total Synthesis: Targets, Strategies, Methods*, VCH, Weinheim, **1996**, Kap. 36, S. 798.
- [16] M. Ishibashi, N. Yamaguchi, T. Sasaki, J. Kobayashi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1455–1456.
- [17] Unsere SciFinder-Suchbegriffe waren: „revised structure“ (revidierte Struktur), „structural reassignment“ (Strukturneuordnung), „misassigned structure“ (falsch zugeordnete Struktur), „incorrect structure“ (falsche Struktur), „putative structure“ (mutmaßliche Struktur), „tentative structure“ (vorläufige Struktur) und „structural revision“ (Strukturüberarbeitung). Jeder einzelne Suchbegriff ergab ein unterschiedliches Ergebnis. Insgesamt erhielten wir über 1000 Treffer für den Zeitraum zwischen Januar 1990 und März 2004.
- [18] R. Suemitsu, K. Ohnishi, M. Horiuchi, A. Kitaguchi, K. Odamura, *Phytochemistry* **1992**, 31, 2325–2326.

- [19] M. Horiuchi, T. Maoka, N. Iwase, K. Ohnishi, *J. Nat. Prod.* **2002**, 65, 1204–1205.
- [20] I. Cornella, T. R. Kelly, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 2191–2193.
- [21] A. S. Ratnayake, W. Y. Yoshida, S. L. Mooberry, T. K. Hemscheidt, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8717–8721.
- [22] J. A. May, R. K. Zeidan, B. M. Stoltz, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 1203–1205. Nomofungin ist identisch mit dem Naturstoff Communesin B, der fast 10 Jahre früher isoliert und charakterisiert wurde: A. Numata, C. Takahashi, Y. Ito, T. Takada, K. Kawai, Y. Usami, E. Matsumura, M. Imachi, T. Ito, T. Hasegawa, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2355–2358.
- [23] I. H. Hardt, P. R. Jensen, W. Fenical, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 2073–2076.
- [24] J. A. Kalaitzis, Y. Hamano, G. Nilsen, B. S. Moore, *Org. Lett.* **2003**, 5, 4449–4452.
- [25] P. A. Horton, F. E. Koehn, R. E. Longley, O. J. McConnell, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 6015–6016.
- [26] a) E. Lee, H. Y. Song, J. W. Kang, D.-S. Kim, C.-K. Jung, J. M. Joo, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 384–385; b) E. Lee, H. Y. Song, J. M. Joo, J. W. Kang, D. S. Kim, C. K. Jung, C. Y. Hong, S. Jeong, K. Jeon, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 3519–3520; c) H. Y. Song, J. M. Joo, J. W. Kang, D.-S. Kim, C.-K. Jung, H. S. Kwak, J. H. Park, E. Lee, C. Y. Hong, S. Jeong, K. Jeon, J. H. Park, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 8080–8087. Bei dieser Neuordnung wurde nicht nur ein Fehler in der vorgeschlagenen Struktur gefunden, sondern auch das Vorzeichen des optischen Drehwinkels, der für den Naturstoff angegeben worden war, musste revidiert werden.
- [27] A. Randazzo, G. Bifulco, C. Giannini, M. Bucci, C. Debitus, G. Cirino, L. Gomez-Paloma, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10870–10876.
- [28] C. Della Monica, A. Randazzo, G. Bifulco, P. Cimino, M. Aquino, I. Izzo, F. De Riccardis, L. Gomez-Paloma, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5707–5710.
- [29] P. Sharma, M. Alam, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1988**, 2537–2540.
- [30] a) L. A. Paquette, O. M. Moradei, P. Bernardelli, T. Lange, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1875–1878; b) D. Friedrich, R. W. Doskotch, L. A. Paquette, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1879–1882; vollständige Beschreibung dieser Neuordnung: c) D. Friedrich, L. A. Paquette, *J. Nat. Prod.* **2002**, 65, 126–130; eine weitere Synthese der ursprünglich postulierten Struktur von Sclerophytin A: d) L. E. Overman, L. D. Pennington, *Org. Lett.* **2000**, 2, 2683–2686.
- [31] a) F. Gallou, D. W. C. MacMillan, L. E. Overman, L. A. Paquette, L. D. Pennington, J. Yang, *Org. Lett.* **2001**, 3, 135–137. Eine vollständige Darstellung dieser Totalsynthesen: b) P. Bernardelli, O. M. Moradei, D. Friedrich, J. Yang, F. Gallou, B. P. Dyck, R. W. Doskotch, T. Lange, L. A. Paquette, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 9021–9032; c) D. W. C. MacMillan, L. E. Overman, L. D. Pennington, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 9033–9044; ein persönlicher Bericht zu einem dieser Forschungsprogramme: d) L. A. Paquette, *Chem. Rec.* **2001**, 1, 311–320; e) L. A. Paquette, *Chemtracts* **2002**, 15, 345–366.
- [32] A. D. Patil, A. J. Freyer, P. B. Taylor, B. Carté, G. Zuber, R. K. Johnson, D. J. Faulkner, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1814–1819.
- [33] a) F. Cohen, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10782–10783; In früheren Arbeiten anderer Gruppen wurde die Stereostruktur des linken Guanidin-Teils von Batzelladin F revidiert, das Kohlenstoffgerüst jedoch nicht korrigiert: b) G. P. Black, P. J. Murphy, A. J. Thornhill, N. D. A. Walshe, C. Zanetti, *Tetrahedron* **1999**, 55, 6547–6554; c) B. B. Snider, M. V. Busuyek, *J. Nat. Prod.* **1999**, 62, 1707–1711; d) K. Nagasawa, H. Koshino, T. Nakata, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4155–4158.
- [34] S. Carmely, Y. Kashman, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 511–514.
- [35] a) M. Kobayashi, J. Tanaka, T. Katori, M. Matsuura, I. Kitagawa, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2963–2966; b) I. Kitagawa, M. Kobayashi, T. Katori, M. Yamashita, J. Tanaka, M. Doi, T. Ishida, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 3710–3712; c) M. Kobayashi, J. Tanaka, T. Katori, M. Matsuura, M. Yamashita, I. Kitagawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, 38, 2409–2418; d) M. Kobayashi, J. Tanaka, T. Katori, I. Kitagawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, 38, 2960–2966; e) M. Doi, T. Ishida, M. Kobayashi, I. Kitagawa, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3629–3632.
- [36] a) I. Paterson, J. D. Smith, R. A. Ward, J. G. Cumming, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 2615–2616; b) I. Paterson, K.-S. Yeung, R. A. Ward, J. G. Cumming, J. D. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 9391–9392; eine vollständige Darstellung dieser Totalsynthese: c) I. Paterson, J. G. Cumming, R. A. Ward, S. Lambole, *Tetrahedron* **1995**, 51, 9393–9412; d) I. Paterson, J. D. Smith, R. A. Ward, *Tetrahedron* **1995**, 51, 9413–9436; e) I. Paterson, R. A. Ward, J. D. Smith, J. G. Cumming, K.-S. Yeung, *Tetrahedron* **1995**, 51, 9437–9466; f) I. Paterson, K.-S. Yeung, R. A. Ward, J. D. Smith, J. G. Cumming, S. Lambole, *Tetrahedron* **1995**, 51, 9467–9486; eine spätere Totalsynthese von Swinholid A: g) K. C. Nicolaou, K. Ajito, A. P. Patron, H. Khatuya, P. K. Richter, P. Bertinato, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 3059–3060; h) 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. Überblick über diese beiden Synthesen: K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, *Classics in Total Synthesis II: More Targets, Strategies, Methods*, Wiley-VCH, Weinheim, **2003**, Kap. 3, S. 639.
- [37] L. Ramachandra Row, K. S. Reddy, N. S. Sarma, T. Matsuura, R. Nakashima, *Phytochemistry* **1980**, 19, 1175–1181.
- [38] a) B. Makino, M. Kawai, Y. Iwata, H. Yamamura, Y. Butsugan, K. Ogawa, M. Hayashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, 68, 219–226; Strukturüberarbeitung für ein anderes Mitglied dieser Familie: b) B. Makino, M. Kawai, T. Ogura, M. Nakanishi, H. Yamamura, Y. Butsugan, *J. Nat. Prod.* **1995**, 58, 1668–1674; Strukturüberarbeitung eines anderen Physalins, dessen Strukturvorschlag auf einem falsch zugeordneten Abbauprodukt beruhte: c) M. Kawai, T. Ogura, Y. Butsugan, T. Taga, M. Hayashi, *Tetrahedron* **1991**, 47, 2103–2110.
- [39] T. H. Al-Tel, M. H. A. Zarga, S. S. Sabri, M. Feroz, N. Fatima, Z. Shah, Atta-Ur-Rahman, *Phytochemistry* **1991**, 30, 3081–3085.
- [40] A. V. Kalinin, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4999–5002. Diese revidierte Struktur entspricht Isoeugenetinmethylether, einem Derivat des Naturstoffs Isoeugenetin, das fast 50 Jahre früher hergestellt worden war: a) H. Schmid, A. Bolleter, *Helv. Chim. Acta* **1949**, 32, 1358–1360; b) H. Schmid, A. Bolleter, *Helv. Chim. Acta* **1950**, 33, 917–922.
- [41] H. Greger, O. Hofer, H. Kählig, G. Wurz, *Tetrahedron* **1992**, 48, 1209–1218.
- [42] W. M. Johnson, S. W. Littler, C. R. Strauss, *Aust. J. Chem.* **1994**, 47, 751–756. Eine spätere Totalsynthese von Sinharin und eine Diskussion der ursprünglichen falschen Zuordnung: S. Hinterberger, O. Hofer, H. Greger, *Tetrahedron* **1994**, 50, 6279–6286.
- [43] O. M. Cobar, A. D. Rodríguez, O. L. Padilla, J. A. Sánchez, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7183–7188.
- [44] Y.-P. Shi, A. D. Rodríguez, O. L. Padilla, *J. Nat. Prod.* **2001**, 64, 1439–1443.
- [45] I. Kubo, S. P. Tanis, Y.-W. Lee, I. Miura, K. Nakanishi, A. Chapaya, *Heterocycles* **1976**, 5, 485–498.
- [46] M. S. Rajab, J. K. Rugutt, F. R. Fronczek, N. H. Fischer, *J. Nat. Prod.* **1997**, 60, 822–825.
- [47] J. Rodríguez, B. M. Peters, L. Kurz, R. C. Schatzman, D. McCarley, L. Lou, P. Crews, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 10436–10437.
- [48] J. Rodríguez, P. Crews, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 4719–4722.
- [49] F. Balza, S. Tachibana, H. Barrios, G. H. N. Towers, *Phytochemistry* **1991**, 30, 1613–1614.

- [50] a) G. I. Georg, S. R. Gollapudi, G. L. Grunewald, C. W. Gunn, R. H. Himes, B. K. Rao, X.-Z. Liang, Y. W. Mirhom, L. A. Mitscher, D. G. Vander Velde, Q.-M. Ye, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, 3, 1345–1348; b) G. I. Georg, Z. S. Cheruvallath, D. Vander Velde, Q.-M. Ye, L. A. Mitscher, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, 3, 1349–1350; eine etwas spätere Veröffentlichung, die auf der Grundlage einer Röntgenstrukturanalyse einer verwandten Verbindung zu derselben Strukturüberarbeitung führte: c) G. Appendino, L. Barboni, P. Gariboldi, E. Bombardelli, B. Gabetta, D. Viterbo, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 1587–1589; zeitgleich zu dieser Arbeit stellte eine Gruppe (zu der einige der Chemiker gehörten, die an der ursprünglichen Isolierung beteiligt waren) die Vertauschung der ursprünglich an C-7 und C-10 postulierten Acetat- bzw. Benzoatgruppen fest, jedoch nicht die Konstitutionsänderung: d) A. Chu, J. Zajicek, G. H. N. Towers, C. M. Soucy-Breau, N. G. Lewis, R. Croteau, *Phytochemistry* **1993**, 34, 269–271.
- [51] a) U. Renner, H. Fritz, *Helv. Chim. Acta* **1965**, 48, 308–317; der frühere Bericht zur Isolierung von Isoschizogamin: b) U. Renner, P. Kernweisz, *Experientia* **1963**, 19, 244–246.
- [52] J. Hájček, J. Taimr, M. Budesínský, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 505–508.
- [53] J. L. Hubbs, C. H. Heathcock, *Org. Lett.* **1999**, 1, 1315–1317.
- [54] a) Y. Kuroda, M. Okuhara, T. Goto, M. Yamashita, E. Iguchi, M. Kohsaka, H. Aoki, H. Imanaka, *J. Antibiot.* **1980**, 33, 259–266; b) Y. Kuroda, M. Okuhara, T. Goto, M. Okamoto, M. Yamashita, M. Kohsaka, H. Aoki, H. Imanaka, *J. Antibiot.* **1980**, 33, 267–271.
- [55] a) N. Yasuda, K. Sakane, *J. Antibiot.* **1991**, 44, 801–802; die Struktur von FR900148 wurde interessanterweise schon früher aufgrund der Isolierung einer potenziellen Biosynthesestufe infrage gestellt, aber nicht revidiert: b) L. Chalet, B. H. Arison, R. L. Monaghan, J. P. Springer, J. L. Smith, S. B. Zimmerman, *J. Antibiot.* **1984**, 37, 207–210.
- [56] J. Cáceres, M. E. Rivera, A. D. Rodríguez, *Tetrahedron* **1990**, 46, 341–348.
- [57] a) J. Shin, W. Fenical, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3392–3398; ein weiterführender Beitrag der an der ursprünglichen Isolierung beteiligten Chemiker zur Strukturzuordnung: b) A. D. Rodríguez, A. L. Acosta, H. Dhasmana, *J. Nat. Prod.* **1993**, 56, 1843–1849.
- [58] a) E. J. Corey, R. S. Kania, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 741–744; eine spätere Totalsynthese von Palominol: b) H. Miyaoka, Y. Isaji, H. Mitome, Y. Yamada, *Tetrahedron* **2003**, 59, 61–75.
- [59] a) J. Kobayashi, M. Ishibashi, H. Hirota, *J. Nat. Prod.* **1991**, 54, 1435–1439; Originalbeitrag zur Isolierung: b) J. Kobayashi, M. Ishibashi, H. Nakamura, Y. Ohizumi, T. Yamasu, T. Sasaki, Y. Hirata, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5755–5758; ein Überblick über diese Naturstoff-Familie: c) M. Ishibashi, J. Kobayashi, *Heterocycles* **1997**, 44, 543–572.
- [60] a) B. M. Trost, P. E. Harrington, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 5028–5029. Frühere Synthesen, die die ursprünglich vorgeschlagene Struktur vervollständigten: b) H. W. Lam, G. Patenden, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 526–529; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 508–511; c) R. E. Maleczka, L. R. Terrell, F. Geng, J. S. Ward, *Org. Lett.* **2002**, 4, 2841–2844; d) B. M. Trost, J. D. Chisholm, S. T. Wroblewski, M. Jung, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 12420–12421.
- [61] M. A. M. Maciel, A. C. Pinto, S. N. Brabo, M. N. Da Silva, *Phytochemistry* **1998**, 49, 823–828.
- [62] R. B. Grossman, R. M. Rasne, *Org. Lett.* **2001**, 3, 4027–4030.
- [63] a) E. Selva, G. Beretta, N. Montanini, G. S. Saddler, L. Gastaldo, P. Ferrari, R. Lorenzetti, P. Landini, F. Ripamonti, B. P. Goldstein, M. Berti, L. Montanaro, M. Denaro, *J. Antibiot.* **1991**, 44, 693–701; b) J. Kettenring, L. Colombo, P. Ferrari, P. Tavecchia, M. Nebuloni, K. Vékey, G. G. Gallo, E. Selva, *J. Antibiot.* **1991**, 44, 702–715.
- [64] a) P. Tavecchia, P. Gentili, M. Kurz, C. Sottani, R. Bonfichi, S. Lociuo, E. Selva, *J. Antibiot.* **1994**, 47, 1564–1567; ein vollständiger Bericht über diese Strukturüberarbeitung: b) P. Tavecchia, P. Gentili, M. Kurz, C. Sottani, R. Bonfichi, E. Selva, S. Lociuo, E. Restelli, R. Ciabatti, *Tetrahedron* **1995**, 51, 4867–4890.
- [65] Eine Synthese, die fast zur Zielverbindung führte: T. Suzuki, K. Nagasaki, K. Okumura, C. Shin, *Heterocycles* **2001**, 55, 835–840.
- [66] Y. Asakawa, A. Yamamura, T. Waki, T. Takemoto, *Phytochemistry* **1980**, 19, 603–607.
- [67] M. Tori, K. Nakashima, M. Toyota, Y. Asakawa, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 3751–3752.
- [68] A. Buske, S. Busemann, J. Mühlbacher, J. Schmidt, A. Porzel, G. Bringmann, G. Adam, *Tetrahedron* **1999**, 55, 1079–1086.
- [69] G. Bringmann, J. Schlauer, H. Rischer, M. Wohlfarth, J. Mühlbacher, A. Buske, A. Porzel, J. Schmidt, G. Adam, *Tetrahedron* **2000**, 56, 3691–3695.
- [70] S. Ômura, A. Nakagawa, H. Yamada, T. Hata, A. Furusaki, T. Watanabe, *Chem. Pharm. Bull.* **1973**, 21, 931–940.
- [71] S. J. Gould, N. Tamayo, C. R. Melville, M. C. Cone, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 2207–2208.
- [72] S. Mithani, G. Weeratunga, N. J. Taylor, G. I. Dmitrienko, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 2209–2210.
- [73] a) J. E. Leet, D. R. Schroeder, S. J. Hofstead, J. Golik, K. L. Colson, S. Huang, S. E. Klohr, T. W. Doyle, J. A. Matson, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 7946–7948; b) J. E. Leet, D. R. Schroeder, D. R. Langley, K. L. Colson, S. Huang, S. E. Klohr, M. S. Lee, J. Golik, S. J. Hofstead, T. W. Doyle, J. A. Matson, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 8432–8443.
- [74] S. Kawata, S. Ashizawa, M. Hiram, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 12012–12013.
- [75] Die Gruppe um Myers hat das vollständige Kedarcidinchromophor-Aglycon in geschützter Form enantioselektiv synthetisiert und dabei dessen Konnektivitäten und die Konfiguration bestätigt: A. G. Myers, P. C. Hogan, A. R. Hurd, S. D. Goldberg, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 1104–1109; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1062–1067.
- [76] D. G. Corley, G. E. Rottinghaus, M. S. Tempesta, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 427–430.
- [77] F. E. Ziegler, A. Nangia, M. S. Tempesta, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 1665–1668.
- [78] a) F. E. Ziegler, C. A. Metcalf, G. Schulte, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3117–3120; vollständige Beschreibung dieser Totalsynthese: b) F. E. Ziegler, C. A. Metcalf, A. Nangia, G. Schulte, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 2581–2589.
- [79] T. Komoda, Y. Sugiyama, N. Abe, M. Imachi, H. Hirota, A. Hirota, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 1659–1661.
- [80] T. Komoda, Y. Sugiyama, N. Abe, M. Imachi, H. Hirota, H. Koshino, A. Hirota, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 7417–7419.
- [81] N. González, J. Rodríguez, C. Jiménez, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 5705–5707.
- [82] H. Kiyota, D. J. Dixon, C. K. Luscombe, S. Hettstedt, S. V. Ley, *Org. Lett.* **2002**, 4, 3223–3226.
- [83] C. Kan-Fan, J.-C. Quirion, I. R. C. Bick, H.-P. Husson, *Tetrahedron* **1988**, 44, 1651–1660.
- [84] a) R. Güller, M. Dobler, H.-J. Borschberg, *Helv. Chim. Acta* **1991**, 74, 1636–1642; ein vollständiger Bericht zu dieser Totalsynthese: b) J.-C. Quirion, H.-P. Husson, C. Kan, O. Laprévote, A. Chiaroni, C. Riche, S. Burkard, H.-J. Borschberg, I. R. C. Bick, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5848–5851; Totalsynthesen von verwandten Alkaloiden, deren Struktur auch revidiert wurde: c) S. Burkard, H.-J. Borschberg, *Helv. Chim. Acta* **1991**, 74, 275–289; d) R. Güller, H.-J. Borschberg, *Helv. Chim. Acta* **1991**, 74, 1643–1653.
- [85] F. A. Macías, R. M. Varela, A. Torres, R. M. Oliva, J. M. G. Molinillo, *Phytochemistry* **1998**, 48, 631–636.

- [86] H. Takikawa, K. Isono, M. Sasaki, F. A. Macías, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 7023–7025.
- [87] W. C. Taylor, S. Toth, *Aust. J. Chem.* **1997**, 50, 895–902.
- [88] M. Arnó, M. A. González, R. J. Zaragoza, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 1242–1251.
- [89] E. Sakuno, K. Yabe, T. Hamasaki, H. Nakajima, *J. Nat. Prod.* **2000**, 63, 1677–1678.
- [90] P. Wipf, A. D. Kerekes, *J. Nat. Prod.* **2003**, 66, 716–718. TAEMC161 ist identisch mit dem für Pflanzen giftigen Naturstoff Viridiol, der schon mehr als 30 Jahre früher isoliert und charakterisiert wurde: J. S. Moffatt, J. D. Bu'Lock, T. H. Yuen, *Chem. Commun.* **1969**, 839.
- [91] W. R. Kem, K. N. Scott, J. H. Duncan, *Experientia* **1976**, 32, 684–686.
- [92] J. A. Zoltewicz, M. P. Cruskie, *Tetrahedron* **1995**, 51, 11401–11410.
- [93] a) M. P. Cruskie, J. A. Zoltewicz, K. A. Abboud, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7491–7495; eine spätere Totalsynthese von Nemetellin: b) A. Bouillon, A. S. Voisin, A. Robic, J.-C. Lancelot, V. Collot, S. Rault, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 10178–10180.
- [94] N. Lindquist, W. Fenical, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2735–2738.
- [95] a) M. S. Congreve, A. B. Holmes, A. B. Hughes, M. G. Looney, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 5815–5816; eine spätere Totalsynthese von Ascidiatrienolid A: b) A. Fürstner, M. Schleder, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 657–665.
- [96] P. S. Parameswaran, C. G. Naik, S. Y. Kamat, B. N. Pramanik, *Indian J. Chem. Sect. B* **1998**, 37, 1258–1263.
- [97] N. Saito, H. Sakai, K. Suwanborirux, S. Pummangura, A. Kubo, *Heterocycles* **2001**, 55, 21–28. Diese Forscher bemerkten als erste, dass Renieramycin H mit Cribrostatin 4 identisch ist. Diese Verbindung wurde unabhängig von Pettit und Mitarbeitern isoliert und röntgenstrukturanalytisch charakterisiert: G. R. Pettit, J. C. Knight, J. C. Collins, D. L. Herald, R. K. Pettit, M. R. Boyd, V. G. Young, *J. Nat. Prod.* **2000**, 63, 793–798.
- [98] a) B. M. Degnan, C. J. Hawkins, M. F. Lavin, E. J. McCaffrey, D. L. Parry, D. J. Watters, *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 1354–1359; ursprüngliche Isolierung: b) D. Gouiffès, S. Moreau, N. Helbecque, J. L. Bernier, J. P. Hénichart, Y. Barbin, D. Laurent, J. F. Verbist, *Tetrahedron* **1988**, 44, 451–459. Bistramid A wurde auch als Bistraten A bezeichnet. Für eine spätere Isolierung anderer Mitglieder dieser Familie siehe: c) J.-F. Biard, C. Roussakis, J.-M. Kornprobst, D. Gouiffès-Barbin, J.-F. Verbist, P. Cotel, M. P. Foster, C. M. Ireland, C. Debitus, *J. Nat. Prod.* **1994**, 57, 1336–1345.
- [99] M. P. Foster, C. L. Mayne, R. Dunkel, R. J. Pugmire, D. M. Grant, J.-M. Kornprobst, J.-F. Verbist, J.-F. Biard, C. M. Ireland, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 1110–1111.
- [100] a) P. Welzel, F.-J. Witteler, D. Müller, W. Riemer, *Angew. Chem.* **1981**, 93, 130–132; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, 20, 121–123; b) P. Welzel, B. Wietfeld, F. Kunisch, T. Schubert, K. Hobert, H. Duddeck, D. Müller, G. Huber, J. E. Maggio, D. H. Williams, *Tetrahedron* **1983**, 39, 1583–1591.
- [101] H.-W. Fehlhaber, M. Girg, G. Seibert, K. Hobert, P. Welzel, Y. Van Heijenoort, J. Van Heijenoort, *Tetrahedron* **1990**, 46, 1557–1568.
- [102] G. R. Pettit, C. L. Herald, Y. Kamano, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 5354–5356.
- [103] a) D. E. Schaufelberger, G. N. Chmurny, J. A. Beutler, M. P. Koleček, A. B. Alvarado, B. W. Schaufelberger, G. M. Muschik, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2895–2900; b) G. N. Chmurny, M. P. Koleček, B. D. Hilton, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5260–5264.
- [104] K. Ohmori, Y. Ogawa, T. Obitsu, Y. Ishikawa, S. Nishiyama, S. Yamamura, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 2376–2379; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2290–2294.
- [105] a) J.-J. Chen, S.-X. Qiu, Z.-X. Zhang, J. Zhou, *Acta Bot. Yunnanica* **1989**, 11, 203–208; b) S.-X. Qiu, Z.-X. Zhang, J. Zhou, *Acta Bot. Sin.* **1990**, 32, 936–942.
- [106] S.-X. Qiu, L.-Z. Lin, Y. Nan, P. Lin, J.-J. Chen, Z.-X. Zhang, J. Zhou, G. A. Cordell, *Phytochemistry* **1995**, 40, 917–921.
- [107] W. W. Harding, P. A. Lewis, H. Jacobs, S. McLean, W. F. Reynolds, L.-L. Tay, J.-P. Yang, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 9137–9140.
- [108] Drei Gruppen synthetisierten unabhängig voneinander und ungefähr gleichzeitig die vorgeschlagene Struktur für Glabrescol: a) H. Hioki, C. Kanehara, Y. Ohnishi, Y. Umemori, H. Sakai, S. Yoshio, M. Matsushita, M. Kodama, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 2652–2654; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2552–2554; b) Y. Morimoto, T. Iwai, T. Kinoshita, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7124–7125; c) Z. Xiong, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4831–4832; In Lit. [108b] wurde der Strukturvorschlag überarbeitet, und hier wurde auch über die erste Totalsynthese von echtem Glabrescol berichtet. Einige Monate später folgte eine effizientere Totalsynthese der revidierten Struktur: d) Z. Zhong, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9328–9329; es wurde auch versucht, die korrekte Struktur von Glabrescol mithilfe von Molecular Modeling vorausszusagen: e) B. R. Bellenie, J. M. Goodman, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 7477–7479.
- [109] Ursprüngliche Isolierung und Aufklärung von Teilen der Struktur: a) M. Seki-Asano, T. Okazaki, M. Yamagishi, N. Sakai, K. Hanada, K. Mizoue, *J. Antibiot.* **1994**, 47, 1226–1233; b) M. Seki-Asano, Y. Tsuchida, K. Hanada, K. Mizoue, *J. Antibiot.* **1994**, 47, 1234–1241; Zuordnung der Stereostruktur von FD-891: c) T. Eguchi, K. Kobayashi, H. Uekusa, Y. Ohashi, K. Mizoue, Y. Matsushima, K. Kakinuma, *Org. Lett.* **2002**, 4, 3383–3386.
- [110] T. Eguchi, K. Yamamoto, K. Mizoue, K. Kakinuma, *J. Antibiot.* **2004**, 57, 156–157. Diese revidierte Struktur entspricht derjenigen des Naturstoffs BE-45653: H. Ogawa, S. Nakajima, H. Suzuki, K. Ojiri, H. Suda, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho*, **1997**, 0987285.
- [111] a) M. R. Prinsep, F. R. Caplan, R. E. Moore, G. M. L. Patterson, C. D. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 385–387; b) M. R. Prinsep, G. M. L. Patterson, L. K. Larsen, C. D. Smith, *Tetrahedron* **1995**, 51, 10523–10530.
- [112] a) T. G. Minehan, Y. Kishi, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 972–975; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 923–925; b) T. G. Minehan, L. Cook-Blumberg, Y. Kishi, M. R. Prinsep, R. E. Moore, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 975–977; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 926–928.
- [113] W. Wang, Y. Kishi, *Org. Lett.* **1999**, 1, 1129–1132.
- [114] Ursprüngliche Isolierung und Aufklärung von Teilen der Struktur: a) K. S. Lam, G. A. Hesler, J. M. Mattei, S. W. Mamber, S. Forenza, K. Tomita, *J. Antibiot.* **1990**, 43, 956–960; b) J. E. Leet, D. R. Schroeder, B. S. Krishnan, J. A. Matson, *J. Antibiot.* **1990**, 43, 961–966; Zuordnung der Stereostruktur von Himastatin: c) J. E. Leet, D. R. Schroeder, J. Golik, J. A. Matson, T. W. Doyle, K. S. Lam, S. E. Hill, M. S. Lee, J. L. Whitney, B. S. Krishnan, *J. Antibiot.* **1996**, 49, 299–311.
- [115] a) T. M. Kamenecka, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 3164–3166; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2993–2995; b) T. M. Kamenecka, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 3166–3168; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2995–2998; eine vollständige Darstellung dieser Arbeit enthält c) T. M. Kamenecka, S. J. Danishefsky, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 41–63.
- [116] R.-s. Xu, J. K. Snyder, K. Nakanishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 734–736.
- [117] Q. Cheng, J. K. Snyder, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 4562–4567; eine frühere Totalsynthese der ursprünglich vorgeschlagenen Struktur

- tur von Robustadiol A: K. Lal, E. A. Zarate, W. J. Youngs, R. G. Salomon, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 1311–1312.
- [118] a) R. G. Salomon, K. Lal, S. M. Mazza, E. A. Zarate, W. J. Youngs, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5213–5214; eine vollständige Darstellung dieser Synthese: b) R. G. Salomon, S. M. Mazza, K. Lal, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1562–1570; neuere Totalsynthesen der Robustadiole: c) S. Koser, H. M. R. Hoffmann, D. J. Williams, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6163–6165; d) S. Bissada, C. K. Lau, M. A. Bernstein, C. Dufresne, *Can. J. Chem.* **1994**, *72*, 1866–1869; e) I. R. Aukrust, L. Skatteboel, *Acta Chem. Scand.* **1996**, *50*, 132–140; eine Synthese von Robustadiol-A-Dimethylether: f) M. Majewski, G. Bantle, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6653–6656; g) M. Majewski, N. M. Irvine, G. W. Bantle, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6697–6702.
- [119] Ursprüngliche Isolierung und Aufklärung von Teilen der Struktur: a) G. R. Pettit, Z. A. Cichacz, F. Gao, M. R. Boyd, J. M. Schmidt, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1111–1112; Bestimmung von Teilen der Stereostruktur von Dictyostatin 1: b) G. R. Pettit, Z. A. Cichacz, U.S. Patent 5430053, **1995** [*Chem. Abst.* **1995**, *123*, 139562]; einige Angaben zur biologischen Aktivität von Dictyostatin 1: c) R. A. Isbrucker, J. Cummins, S. A. Pomponi, R. E. Longley, A. E. Wright, *Biochem. Pharmacol.* **2003**, *66*, 75–82.
- [120] I. Paterson, R. Britton, O. Delgado, A. E. Wright, *Chem. Commun.* **2004**, 632–633.
- [121] J. F. Biard, S. Guyot, C. Roussakis, J. F. Verbist, J. Vercauteren, J. F. Weber, K. Boukef, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2691–2694.
- [122] a) H. Abe, S. Aoyagi, C. Kibayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4583–4592; b) H. Abe, S. Aoyagi, C. Kibayashi, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3143–3146; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3017–3020; vollständige Darstellung dieser Totalsynthese: c) C. Kibayashi, S. Aoyagi, H. Abe, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2003**, *76*, 2059–2074; frühere Totalsynthesen für die vorgeschlagene Struktur von Lepadiformin, die keine Strukturalternative diskutierten: d) W. H. Pearson, Y. Ren, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 688–689; e) K. M. Werner, J. M. de los Santos, S. M. Weinreb, M. Shang, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 686–687; f) K. M. Werner, J. M. de los Santos, S. M. Weinreb, M. Shang, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4865–4873; g) H. Abe, S. Aoyagi, C. Kibayashi, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1205–1208; spätere Totalsynthesen der revidierten Struktur von Lepadiformin: h) P. Sun, C. Sun, S. M. Weinreb, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3507–3510; i) T. J. Greshock, R. L. Funk, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3511–3514; j) P. Sun, C. Sun, S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4337–4345. Ein Überblick zu einem dieser Forschungsprogramme: k) S. M. Weinreb, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 59–65.
- [123] A. R. Carroll, J. C. Coll, D. J. Bourne, J. K. MacLeod, T. M. Zabriskie, C. M. Ireland, B. F. Bowden, *Aust. J. Chem.* **1996**, *49*, 659–667.
- [124] a) P. Wipf, Y. Uto, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1037–1049; ihre Synthese der ursprünglich vorgeschlagenen Struktur: b) P. Wipf, Y. Uto, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5165–5169; spätere Totalsynthesen der revidierten Struktur von Trunkamid A: c) B. McKeever, G. Pattenden, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2573–2577; d) B. McKeever, G. Pattenden, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2713–2727; e) J. M. Caba, I. M. Rodriguez, I. Manzanares, E. Giralt, F. Albericio, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7568–7574.
- [125] J. Orjala, D. G. Nagle, V. L. Hsu, W. H. Gerwick, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8281–8282.
- [126] a) F. Yokokawa, H. Fujiwara, T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1915–1916; eine vollständige Darstellung dieser Arbeit: b) F. Yokokawa, H. Fujiwara, T. Shioiri, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1759–1775; frühere Synthesen der vorgeschlagenen Struktur von Antillatoxin, bei denen keine Strukturalternative diskutiert wurde: c) F. Yokokawa, T. Shioiri, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8638–8639; d) J. D. White, R. Hanselmann, D. J. Wardrop, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1106–1107.
- [127] S. Konetschny-Rapp, H.-W. Krell, U. Martin, World patent 96/11941, **1996** [*Chem. Abst.* **1996**, *124*, 315175].
- [128] S. Hanessian, M. Tremblay, J. F. W. Petersen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6064–6071.
- [129] Y. Igarashi, K. Futamata, T. Fujita, A. Sekine, H. Senda, H. Naoki, T. Furumai, *J. Antibiot.* **2003**, *56*, 107–113.
- [130] M. E. Tichenor, D. B. Kastrinsky, D. L. Boger, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8396–8398. Frühere Studien bezüglich der biologischen Aktivität dieses interessanten Naturstoffes: J. P. Parrish, D. B. Kastrinsky, S. E. Wolkenberg, Y. Igarashi, D. L. Boger, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10971–10976.
- [131] Korrektur der beiden falschen Strukturen: a) L. Witte, L. Ernst, V. Wray, T. Hartmann, *Phytochemistry* **1992**, *31*, 1027–1028; frühere Fehlzuordnungen: b) J. G. Urones, P. B. Barcala, I. S. Marcos, R. F. Moro, M. L. Esteban, A. F. Rodriguez, *Phytochemistry* **1988**, *27*, 1507; c) F. Bohlmann, C. Zdero, J. Jakupovic, M. Grenz, V. Castro, R. M. King, H. Robinson, L. P. D. Vincent, *Phytochemistry* **1986**, *25*, 1151–1159; siehe auch: d) E. Roeder, *Phytochemistry* **1990**, *29*, 11–29.
- [132] Korrektur der beiden falschen Strukturen: a) H. Okamura, T. Iwagawa, M. Nakatani, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 3465–3467; frühere Fehlzuordnungen: b) Y. Takeda, H. Yamashita, T. Matsumoto, H. Terao, *Phytochemistry* **1993**, *33*, 713–715; c) M. Uchida, Y. Koike, G. Kusano, Y. Kondo, S. Nozoe, C. Kabuto, T. Takemoto, *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *28*, 92–102; d) M. Uchida, G. Kusano, Y. Kondo, S. Nozoe, T. Takemoto, *Heterocycles* **1978**, *9*, 139–144.
- [133] T. C. Fleischer, R. D. Waigh, P. G. Waterman, *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 1054–1056.
- [134] K. I. Booker-Milburn, H. Jenkins, J. P. H. Charmant, P. Mohr, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3309–3312.
- [135] M. F. Rodriguez Brasco, A. M. Seldes, J. A. Palermo, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1415–1417.
- [136] K. Inanaga, K. Takasu, M. Ihara, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1352–1353.
- [137] T. Hashimoto, S. Kondo, H. Naganawa, T. Takita, K. Maeda, H. Umezawa, *J. Antibiot.* **1974**, *27*, 86–87.
- [138] M. E. Bunnage, T. Ganesh, I. B. Masesane, D. Orton, P. G. Steel, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 239–242.
- [139] N. J. Sun, S. H. Woo, J. M. Cassidy, R. M. Snapka, *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 362–366.
- [140] J. B. Perales, N. F. Makino, D. L. Van Vranken, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6711–6717.
- [141] S. N. Kazmi, Z. Ahmed, W. Ahmed, A. Malik, *Heterocycles* **1989**, *29*, 1901–1906.
- [142] D. L. Comins, X. Zheng, R. R. Goehring, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1611–1613.
- [143] A. R. Carroll, W. C. Taylor, *Aust. J. Chem.* **1991**, *44*, 1615–1626.
- [144] M. K. Gurjar, J. Cherian, C. V. Ramana, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 317–319.
- [145] N. Fukamiya, M. Okano, M. Miyamoto, K. Tagahara, K.-H. Lee, *J. Nat. Prod.* **1992**, *55*, 468–475.
- [146] J. M. VanderRoest, P. A. Grieco, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5316–5325.
- [147] R. Pummerer, H. Puttfarcken, P. Schopflocher, *Ber. Dtsch. Chem. Ges. B* **1925**, *58*, 1808–1820.
- [148] a) D. H. R. Barton, A. M. Defflorin, O. E. Edwards, *Chem. Ind.* **1955**, 1039; b) D. H. R. Barton, A. M. Defflorin, O. E. Edwards, *J. Chem. Soc.* **1956**, 530–532; ein umfassender Überblick über diese Arbeit: D. H. R. Barton, *Half a Century of Free Radical Chemistry*, Cambridge University Press, Cambridge, **1993**, S. 164.
- [149] a) E. Brochmann-Hanssen, B. Nielsen, *Tetrahedron Lett.* **1965**, *7*, 1271–1274; b) A. R. Battersby, G. W. Evans, *Tetrahedron Lett.* **1965**, *7*, 1275–1278.
- [150] D. H. R. Barton, B. D. Brown, D. D. Ridley, D. A. Widdowson, A. J. Keys, C. J. Leaver, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1975**,

- 2069–2076. Siehe auch: A. J. Keys, C. J. Leaver, D. H. R. Barton, B. D. Brown, D. A. Widdowson, *Nature* **1971**, 232, 423–424.
- [151] a) F. W. Lichtenthaler, K. Nakamura, J. Klotz, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 6019–6023; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5838–5843; b) F. W. Lichtenthaler, J. Klotz, K. Nakamura, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 3973–3986.
- [152] Ursprüngliche Zuordnung auf der Grundlage einer Röntgenstrukturanalyse und anderer Methoden: a) J. S. Webb, D. B. Cosulich, J. H. Mowat, J. B. Patrick, R. W. Broschard, W. E. Meyer, R. P. Williams, C. F. Wolf, W. Fulmor, C. Pidacks, J. E. Lancaster, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 3185–3187; b) J. S. Webb, D. B. Cosulich, J. H. Mowat, J. B. Patrick, R. W. Broschard, W. E. Meyer, R. P. Williams, C. F. Wolf, W. Fulmor, C. Pidacks, J. E. Lancaster, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 3187–3188; c) A. Tulinsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 3188–3190; d) A. Tulinsky, J. H. van den Hende, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 2905–2911.
- [153] a) U. Hornemann, M. J. Aikman, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1973**, 88–89; b) U. Hornemann, J. P. Kehr, C. S. Nunez, R. L. Ranieri, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 320–322.
- [154] N. Hirayama, K. Shirahata, *Acta. Crystallogr. Sect. B* **1987**, 43, 555–559.
- [155] Ein detaillierter Bericht zum britisch-amerikanischen Penicillin-Projekt: *The Chemistry of Penicillin* (Hrsg.: H. T. Clarke, J. R. Johnson, R. Robinson), Princeton University Press, Princeton, **1949**, S. 1094.
- [156] Interessanterweise entstanden bei zwei Synthesversuchen für Penicillin durch Vereinigung der Vorstufen **46** und **47** minimale Mengen des Naturstoffs, da eine unvorhergesehene Umlagerung stattfand. Die Ausbeute war jedoch zu gering, um die Fermentation als Hauptquelle für Penicillin abzulösen.
- [157] J. W. Lown, C. C. Hanstock, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 3213–3214.
- [158] a) M. Onda, Y. Konda, A. Hatano, T. Hata, S. Ômura, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 6311–6312; b) M. Onda, Y. Konda, A. Hatano, T. Hata, S. Ômura, *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, 32, 2995–3002.
- [159] M. E. Salvati, E. J. Moran, R. W. Armstrong, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3711–3714. Diese Forscher erkannten auch als erste die Probleme des früheren Strukturvorschlags für Carzinophilin (vgl. P. England, K. H. Chun, E. J. Moran, R. W. Armstrong, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 2669–2672; E. J. Moran, R. W. Armstrong, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3807–3810). Sie stellten fest, dass Carzinophilin dem Azinomycin B entspricht, das einige Jahre zuvor isoliert worden war; man nahm damals aber an, dass Azinomycin B eine andere Summenformel hätte: a) K. Nagaoka, M. Matsumoto, J. Oono, K. Yokoi, S. Ishizeki, T. Nakashima, *J. Antibiot.* **1986**, 39, 1527–1532; b) K. Yokoi, K. Nagaoka, T. Nakashima, *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, 34, 4554–4561.
- [160] Totalsynthese von Azinomycin A: R. S. Coleman, J. Li, A. Navarro, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 1786–1789; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 1736–1739. Die am weitesten fortgeschrittenen Synthesestudien zu Azinomycin B/Carzinophilin: M. Hashimoto, M. Matsumoto, S. Terashima, *Tetrahedron* **2003**, 59, 3019–3040 und nachfolgende Arbeiten.
- [161] P. R. Zanno, I. Miura, K. Nakanishi, D. L. Elder, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 1975–1977.
- [162] J. N. Hilton, H. B. Broughton, S. V. Ley, Z. Lidert, E. D. Morgan, H. S. Rzepa, R. N. Sheppard, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 968–971.
- [163] a) H. B. Broughton, S. V. Ley, A. M. Z. Slawin, D. J. Williams, E. D. Morgan, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 46–47; b) W. Kraus, M. Bokel, A. Klenk, H. Pöhl, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 6435–6438; ein vollständiger Bericht zu diesen abschließenden Strukturuntersuchungen: c) D. A. H. Taylor, *Tetrahedron* **1987**, 43, 2779–2787; d) C. J. Turner, M. S. Tempesta, R. B. Taylor, M. G. Zagorski, J. S. Termini, D. R. Schroeder, K. Nakanishi, *Tetrahedron* **1987**, 43, 2789–2803; e) J. N. Bilton, H. B. Broughton, P. S. Jones, S. V. Ley, Z. Lidert, E. D. Morgan, H. S. Rzepa, R. N. Sheppard, A. M. Z. Slawin, D. J. Williams, *Tetrahedron* **1987**, 43, 2805–2815; f) W. Kraus, M. Bokel, A. Bruhn, R. Cramer, I. Klaiber, A. Klenk, G. Nagl, H. Pöhl, H. Sadlo, B. Vogler, *Tetrahedron* **1987**, 43, 2817–2830.
- [164] Überblick über Untersuchungen zur Azadirachtin-Synthese: a) S. V. Ley, A. A. Denholm, A. Wood, *Nat. Prod. Rep.* **1993**, 10, 109–157; b) S. V. Ley, *Pure Appl. Chem.* **1994**, 66, 2099–2102; unsere Arbeiten hierzu: c) K. C. Nicolaou, M. Follmann, A. J. Roecker, K. W. Hunt, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 2207–2210; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2103–2106; d) K. C. Nicolaou, A. J. Roecker, M. Follmann, R. Baati, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 2211–2214; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2107–2110; e) K. C. Nicolaou, A. J. Roecker, H. Monenschein, P. Guntupalli, M. Follmann, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 3765–3770; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3637–3642.
- [165] N. Takeuchi, T. Fujita, K. Goto, N. Morisaki, N. Osone, K. Tobinaga, *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, 41, 923–925.
- [166] D. P. Piet, R. V. A. Orru, L. H. D. Jenniskens, C. van de Haar, T. A. van Beek, M. C. R. Franssen, J. B. P. A. Wijnberg, A. de Groot, *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, 44, 1400–1403. Vor der Veröffentlichung dieses Beitrags hatte die Isolierungsgruppe über eine Totalsynthese von Dictamnol berichtet, die die ursprünglich vorgeschlagene Struktur bestätigte. Ihre Synthese hatte synthetisches Dictamnol ergeben, allerdings nur, weil die Verwendung des stark sauren Jones-Reagens eine Epimerisierung am Brückenkopf-Kohlenstoffatom verursachte, bei der das *trans*-verknüpfte Hydroazulensystem der revidierten Struktur entstand: T. Koike, K. Yamazaki, N. Fukumoto, K. Yashiro, N. Takeuchi, S. Tobinaga, *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, 44, 646–652.
- [167] Andere Dictamnol-Totalsynthesen: a) G. L. Lange, A. Merica, M. Chimanikire, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6371–6374; b) G. L. Lange, C. Gottardo, A. Merica, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 6738–6744; c) P. A. Wender, M. Fuji, C. O. Husfeld, J. A. Love, *Org. Lett.* **1999**, 1, 137–139.
- [168] J. Chan, T. F. Jamison, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11514–11515.
- [169] Y. Nishishi, C.-H. Lim, C. Tanaka, H. Miyagawa, T. Ueno, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2002**, 66, 685–688.
- [170] a) M. Oka, S. Iimura, Y. Narita, T. Furumai, M. Konishi, T. Oki, Q. Gao, H. Kakisawa, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 1875–1881; b) S. Iimura, M. Oka, Y. Narita, M. Konishi, H. Kakisawa, Q. Gao, T. Oki, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 493–496.
- [171] a) A. G. Myers, M. Siu, F. Ren, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 4230–4232; andere Terpestacin-Totalsynthesen: b) K. Tatsuta, N. Masuda, H. Nishida, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 83–86; c) K. Tatsuta, N. Masuda, *J. Antibiot.* **1998**, 51, 602–606; auch diese Synthese krankte am Problem der Drehwinkelbestimmung.
- [172] N. Lindquist, W. Fenical, G. D. Van Duyne, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 2303–2304.
- [173] Highlights zu früheren Untersuchungen zur Diazonamid-Synthese: a) V. Wittmann, *Nachr. Chem.* **2002**, 50, 477–482; b) T. Ritter, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 2601–2606; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2489–2495.
- [174] a) K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, K. B. Simonsen, A. E. Koumbis, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 3615–3620; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3473–3478; b) K. C. Nicolaou, X. Huang, N. Giuseppone, P. Bheema Rao, M. Bella, M. V. Reddy, S. A. Snyder, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 4841–4845; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 4705–4709.
- [175] a) J. Li, S. Jeong, L. Esser, P. G. Harran, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 4901–4906; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 4765–4770; b) J. Li, A. W. G. Burgett, L. Esser, C. Amezcua, P. G. Harran,

- Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4906–4909; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4770–4773.
- [176] K. C. Nicolaou, M. Bella, D. Y.-K. Chen, X. Huang, T. Ling, S. A. Snyder, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3645–3649; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3495–3499.
- [177] K. C. Nicolaou, P. Bheema Rao, J. Hao, M. V. Reddy, G. Rassias, X. Huang, D. Y.-K. Chen, S. A. Snyder, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1795–1800; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1753–1758.
- [178] Zu diesen beiden Synthesen: K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, *Classics in Total Synthesis II: More Targets, Strategies, Methods*, Wiley-VCH, Weinheim, **2003**, Kap. 20, S. 639. Ein vollständiger Bericht über unsere Untersuchungen zur Diazonamid-A-Synthese: a) K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, X. Huang, K. B. Simonsen, A. E. Koumbis, A. Bigot, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10162–10173; b) K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, N. Giuseppone, X. Huang, M. Bella, M. V. Reddy, P. Bheema Rao, A. E. Koumbis, P. Giannakakou, A. O'Brate, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10174–10182; c) K. C. Nicolaou, D. Y.-K. Chen, X. Huang, T. Ling, M. Bella, S. A. Snyder, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12888–12896; d) K. C. Nicolaou, J. Hao, M. V. Reddy, P. Bheema Rao, G. Rassias, S. A. Snyder, X. Huang, D. Y.-K. Chen, W. E. Brenzovich, N. Giuseppone, P. Giannakakou, A. O'Brate, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12897–12906.
- [179] Eine dritte Diazonamid-A-Totalsynthese wurde kürzlich von der Gruppe um Harran vollendet: A. W. G. Burgett, Q. Li, Q. Wei, P. G. Harran, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5111–5116; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4961–4966.
- [180] K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, A. Bigot, J. A. Pfeifferkorn, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1135–1138; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1093–1096.
- [181] K. C. Nicolaou, A. E. Koumbis, S. A. Snyder, K. B. Simonsen, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2629–2633; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2529–2533.
- [182] a) K. C. Nicolaou, X. Huang, S. A. Snyder, P. Bheema Rao, M. Bella, M. V. Reddy, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 862–866; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 834–838; b) K. C. Nicolaou, D. A. Longbottom, S. A. Snyder, A. Z. Nalbandian, X. Huang, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4022–4026; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3866–3870; c) K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, A. Z. Nalbandian, D. A. Longbottom, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6234–6235; eine vollständige Darstellung dieser Arbeit: d) K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, D. A. Longbottom, A. Z. Nalbandian, X. Huang, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5581–5606.
- [183] M. Satake, K. Ofuji, H. Naoki, K. J. James, A. Furey, T. McMahon, J. Silke, T. Yasumoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9967–9968. Spätere Isolierung einiger strukturverwandter Verbindungen: K. Ofuji, M. Satake, T. McMahon, K. J. James, H. Naoki, Y. Oshima, T. Yasumoto, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2001**, *65*, 740–742.
- [184] a) R. G. Carter, D. J. Weldon, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3913–3916; b) J. Aiguade, J. Hao, C. J. Forsyth, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 817–820; c) J. Hao, J. Aiguade, C. J. Forsyth, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 821–824; d) A. B. Dounay, C. J. Forsyth, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 975–978; e) J. Aiguade, J. Hao, C. J. Forsyth, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 979–982; f) C. J. Forsyth, J. Hao, J. Aiguade, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3775–3779; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3663–3667.
- [185] a) K. C. Nicolaou, P. M. Pihko, N. Diedrichs, N. Zou, F. Bernal, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1302–1305; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1262–1265; b) K. C. Nicolaou, W. Qian, F. Bernal, N. Uesaka, P. M. Pihko, J. Hinrichs, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3775–3779; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4068–4071.
- [186] a) K. C. Nicolaou, Y. Li, N. Uesaka, T. V. Koftis, S. Vyskocil, T. Ling, M. Govindasamy, W. Qian, F. Bernal, D. Y.-K. Chen, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3771–3776; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3643–3648; b) K. C. Nicolaou, D. Y.-K. Chen, Y. Li, W. Qian, T. Ling, S. Vyskocil, T. V. Koftis, M. Govindasamy, N. Uesaka, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3777–3781; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3649–3653.
- [187] a) K. C. Nicolaou, S. Vyskocil, T. V. Koftis, Y. M. A. Yamada, T. Ling, D. Y.-K. Chen, W. Tang, G. Petrovic, M. Frederick, Y. Li, M. Satake, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4412–4418; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4312–4318; b) K. C. Nicolaou, T. V. Koftis, S. Vyskocil, G. Petrovic, T. Ling, Y. M. A. Yamada, W. Tang, M. Frederick, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4418–4424; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4318–4324.
- [188] C. Hopmann, D. J. Faulkner, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 169–170.
- [189] Ein neuerer Überblick über Entdeckungen, die aus Totalsyntheseuntersuchungen hervorgehen können: K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2004**, *101*, 11929–11936.
- [190] Anmerkung bei der Korrektur (17. Januar 2005): Seit wir diesen Aufsatz eingereicht haben, wurden die Strukturen einer Reihe weiterer Naturstoffe revidiert. Die meisten Korrekturen sind stereochemischer Natur, andere tiefgreifender. Anstatt diese Arbeiten einzeln zu zitieren, schlagen wir eine Stichwortsuche unter „misassigned structure“, „revised structure“ und „structural revision“ in SciFinder Scholar vor, um dieses Feld weiter zu erkunden. Sollte in Zukunft eine weitere Übersicht anderer Autoren dieses Thema behandeln, so hoffen wir, dass diese Beispiele dort detaillierter betrachtet werden.