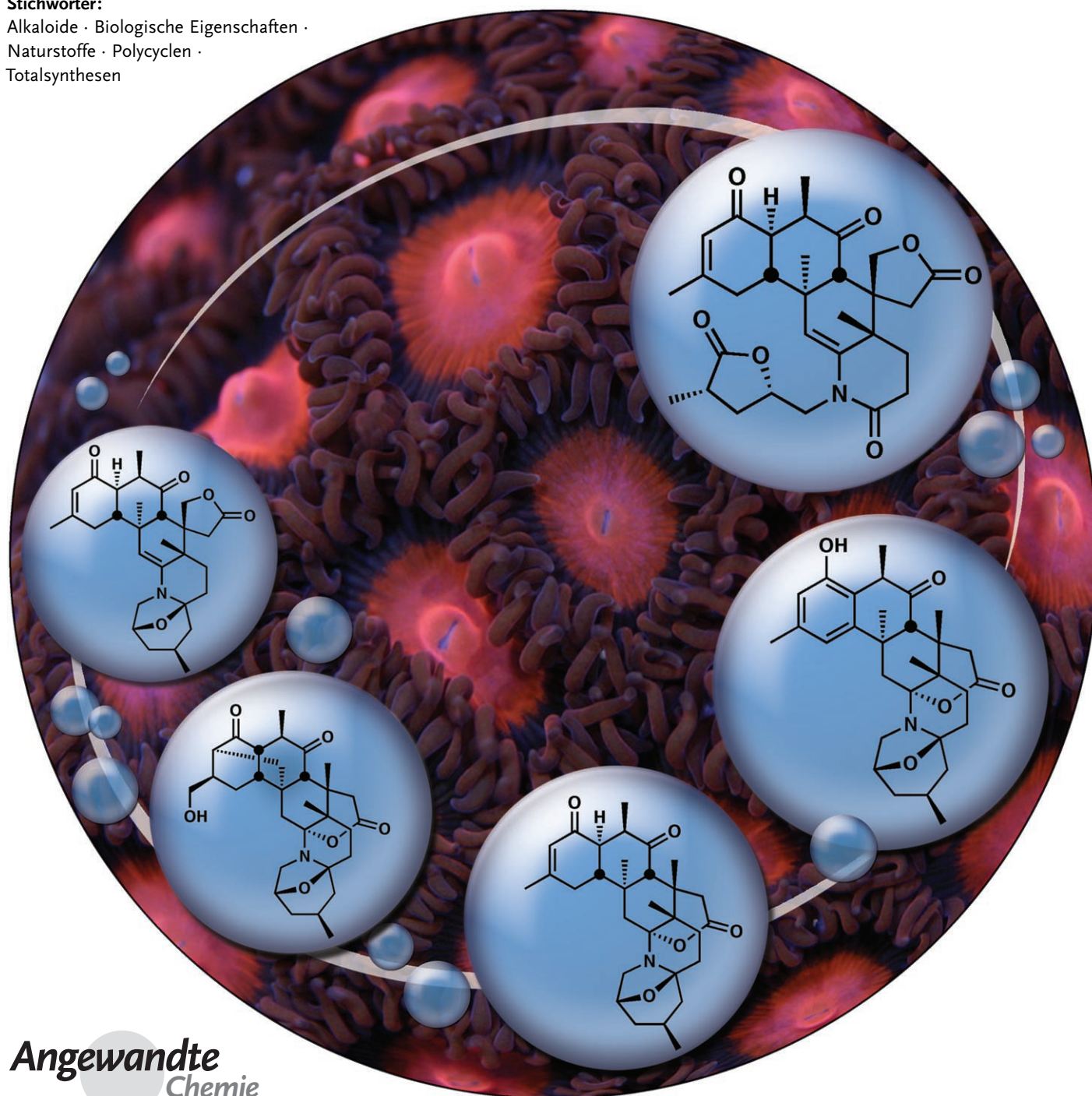


Biologie und Chemie der Zoanthamin-Alkaloide**

Douglas C. Behenna, Jennifer L. Stockdill und Brian M. Stoltz*

Stichwörter:

Alkaloide · Biologische Eigenschaften ·
Naturstoffe · Polycyclen ·
Totalsynthesen



Marine Naturstoffe spielen schon lange eine wichtige Rolle in der Naturstoffchemie und bei der Wirkstoffentwicklung. Die Artenvielfalt und das facettenreiche Wechselspiel im Lebensraum Meer spiegeln sich in den Eigenschaften der Substanzen wider, die aus marinen Lebensformen isoliert werden: Sie zeigen unwahrscheinlich vielseitige Molekülstrukturen und biologische Aktivitäten. Die Naturstoffe aus den Polypen der marinen Zoanthidea bilden darin keine Ausnahme. Die Zoanthamin-Alkaloide, deren erste Vertreter vor über zwanzig Jahren isoliert wurden, erregten besonderes Interesse als Syntheseeziele, weil sie sich durch eine große Bandbreite an biologischen Aktivitäten auszeichnen. Hier fassen wir die wichtigsten Beiträge zur Isolierung und strukturellen Charakterisierung der natürlichen Zoanthamine zusammen und führen Studien zu ihrer biologischen Aktivität und Totalsynthese an.

1. Einführung

Marine Lebensformen sind eine wahre Fundgrube für die Isolierung von Naturstoffen. Im Folgenden werden wir daraus die aus den marinen Zoanthiden isolierten Zoanthamin-Alkaloide vorstellen und deren biologische und chemische Eigenschaften besprechen. Die Ordnung der Zoantharia umfasst eine komplexe Gruppe mariner Polypen, die anhand ihrer Morphologie in mehr als zehn Gattungen zu unterteilen ist. Spezies dieser Ordnung (Abbildung 1) finden sich in den gemäßigten und tropischen Küstenzonen des Indischen Ozeans, des Pazifiks und des Atlantiks. Diese pulsierenden Weichkorallen gelten gewöhnlich als aggressive Riffbesiedler, die sich sowohl geschlechtlich fortpflanzen als auch ungeschlechtlich vermehren können.^[1] Durch eine Analyse der mitochondrialen DNA wurden vor wenigen Jahren die Verwandtschaftsbeziehungen zwischen diesen Lebensformen aufgeklärt.^[2]



Abbildung 1. Ausgewählte Zoanthidea.

Aus dem Inhalt

1. Einführung	2401
2. Die Naturstoffklasse der Zoanthamine	2402
3. Biologische Aktivität der Zoanthamin-Alkaloide	2406
4. Die Synthese von Zoanthaminen	2408
5. Zusammenfassung und Ausblick	2419

Die Polypen haben einen symmetrischen röhrenförmigen Rumpf, an dessen Ende Tentakel angeknüpft sind, die Nahrung zur zentralen Mundöffnung führen. Beim Verdacht einer Bedrohung ziehen die Polypen ihre Tentakel ein, und einige Spezies schießen einen Wasserstrom mit starken Giften heraus, um Fressfeinde abzuwehren. Beispielsweise können die Zoanthidea, aus denen die Zoanthamine erhalten wurden, eine stark augenreizende Substanz absondern.^[3] Viele Zoanthidea enthalten Mikroalgen als Symbionten, deren Photosynthese ihnen zusätzliche Energie liefert. Diesen Dinoflagellaten wird eine entscheidende Rolle bei der Biosynthese von Sekundärmetaboliten zugeschrieben, die aus Zoanthidea isoliert wurden.^[4]

Verschiedenartige Naturstoffe wurden aus Spezies der Ordnung Zoantharia isoliert (Schema 1). Zoanthamin (1) zählt zu den Zoanthus-Alkaloiden und steht im Mittelpunkt dieses Aufsatzes. Auch das Ecdysteroid Zoanthusteron (2) wurde aus einer Zoanthus-Spezies isoliert.^[5] Prostaglandine wie PGA₂ (3) aus *Palythoa kochii* stabilisieren die Mikrotubuli in einer ähnlichen Weise wie Paclitaxel.^[6] Über ein Dutzend Naturstoffe mit dem Gerüst von Zoanthoxanthin (4) wurde aus *Parazoanthus axinellae* isoliert,^[7] und das strukturell verwandte Parazoanthoxanthin A hemmt die Cholinesterase.^[8] Die bekannteste Verbindung aus diesen marinen Organismen ist aber Palytoxin (5), das aus einer vor Hawaii heimischen *Palythoa*-Spezies stammt und zu den stärksten Giften überhaupt zählt (LD₅₀ = 15 µg kg⁻¹ für Mäuse).^[9] Die Struktur von Palytoxin wurde von Kishi, Uemura und Hirata et al. bestimmt, und Kishi und Suh gelang später auch die Synthese dieser Verbindung.^[10]

[*] Dr. D. C. Behenna, J. L. Stockdill, Prof. Dr. B. M. Stoltz
The Arnold and Mabel Beckman Laboratories of Chemical Synthesis
Division of Chemistry and Chemical Engineering
California Institute of Technology
1200 E. California Boulevard, MC 164-30, Pasadena, CA 91125
(USA)
Fax: (+1) 626-564-9297
E-Mail: stoltz@caltech.edu
Homepage: <http://www.stoltz.caltech.edu>

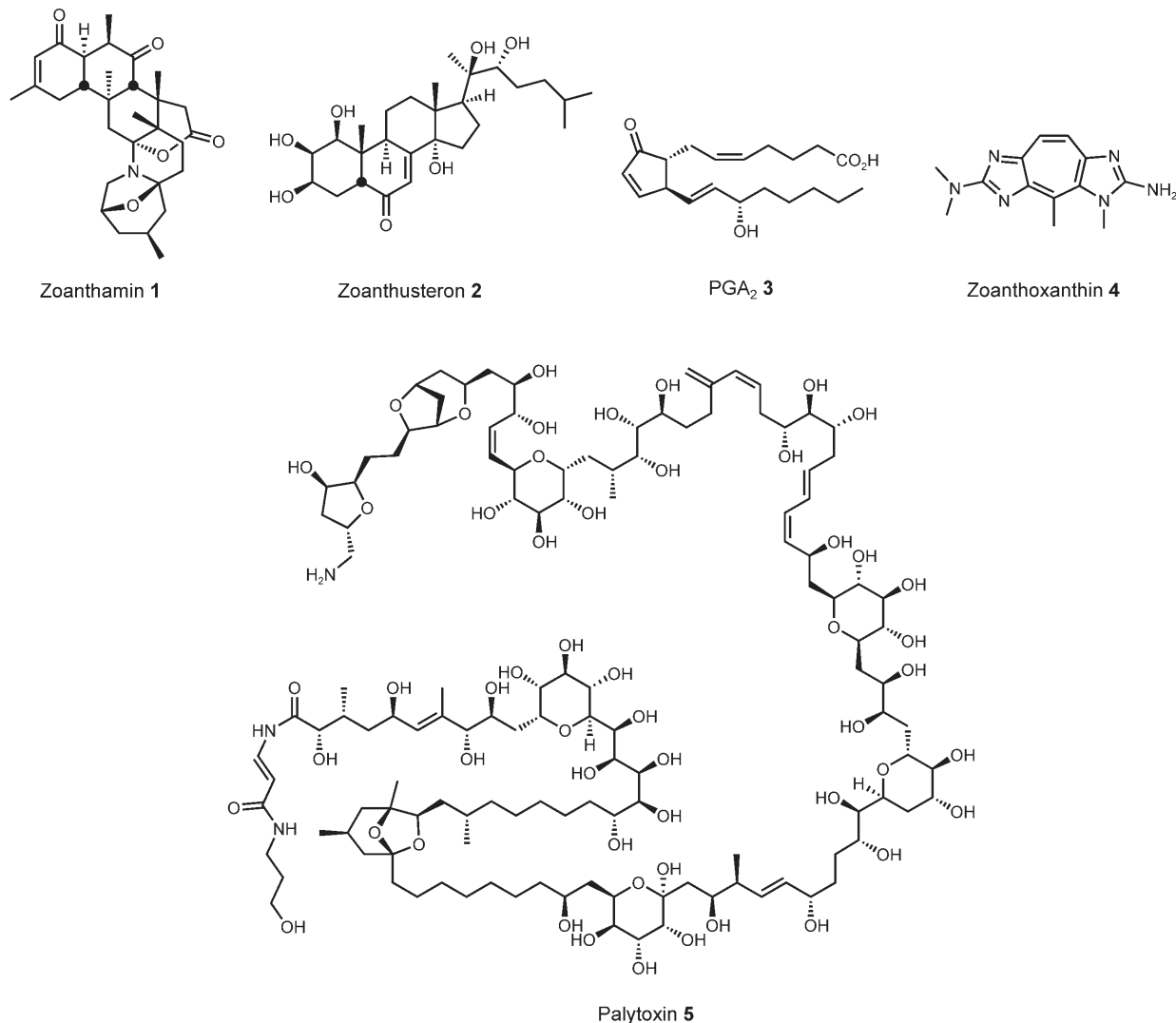
[**] Eine Zusammenstellung wichtiger Abkürzungen findet sich im Anhang.

2. Die Naturstoffklasse der Zoanthamine

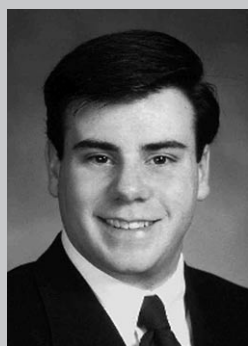
2.1. Isolierung und Strukturbestimmung

Im Jahr 1984 vermeldeten Rao, Faulkner und Mitarbeiter die Isolierung des Naturstoffs Zoanthamin (**1**) aus einer Spezies der Gattung *Zoanthus*, die an der Küste des indischen Visakhapatnam zu finden ist.^[3] Das Verknüpfungsmuster und

die relative Konfiguration des zuvor unbekannten Alkaloidgerüsts wurden durch Röntgenbeugung am Einkristall ermittelt.^[3] Im Zuge dieser ersten Isolierung wurden überdies die verwandten Naturstoffe Zoanthamin (**6**) und Zoanthamin (**7**) erhalten, die 1985 beschrieben wurden.^[11] 1989 isolierten Rao und Mitarbeiter dann 28-Desoxyzoanthamin (**8**) und 22-*epi*-28-Desoxyzoanthamin (**9**) aus einer *Zoanthus*-Spezies aus dem Golf von Bengalen (Schema 2).^[12] Die



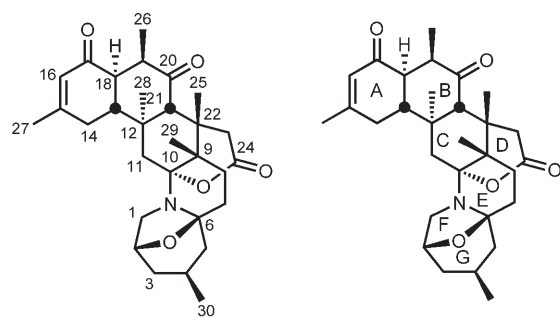
Schema 1. Einige Naturstoffe, die aus Zoanthidea isoliert wurden.



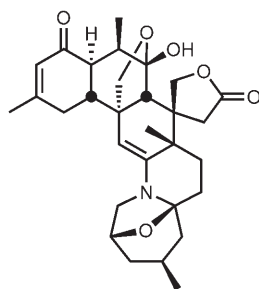
Douglas C. Behenna wurde 1978 in Norristown, Pennsylvania, geboren. Er erhielt seinen BA in Chemie an der University of Pennsylvania (2000), wo er dem Arbeitskreis von Professor Dewey G. McCafferty angehörte. Nach seiner Promotion unter Anleitung von Professor Brian M. Stoltz am Caltech (2006, Hertz-Stipendium) forscht er zurzeit als Postdoktorand in der Gruppe von Professor E. J. Corey an der Harvard University. Seine Interessen umfassen die Synthese komplexer Naturstoffe und die Entwicklung neuer Syntheseverfahren.



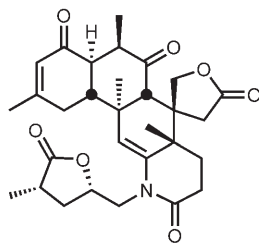
Jennifer L. Stockdill wurde 1981 in Mankato, Minnesota, geboren. 2003 erhielt sie den BSc in Chemie (Virginia Polytechnic Institute and State University). Nachdem sie dort unter Professor Felicia A. Etzkorn und Professor Alan R. Esker gearbeitet hatte, fertigt sie zurzeit als Novartis Women and Minorities Research Fellow in der Gruppe von Professor Brian M. Stoltz am Caltech ihre Doktorarbeit an. Zu ihren Forschungsinteressen zählen die Totalsynthese von Naturstoffen mit wichtigen biologischen Eigenschaften sowie die Entwicklung neuer Reaktionen und mechanistische Untersuchungen.



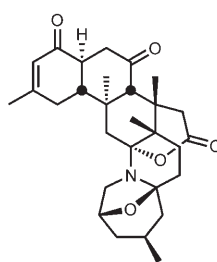
Zoanthamin 1



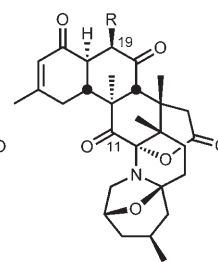
Zoanthamin 6



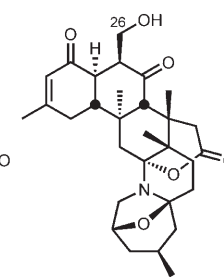
Zoanthamin 7



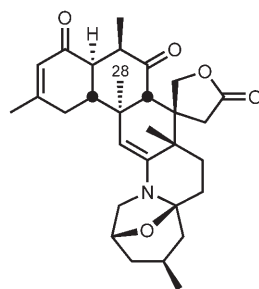
Norzoanthamin 10



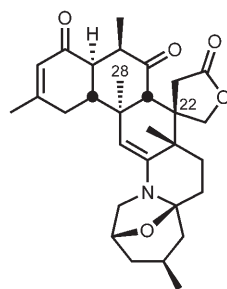
R = H, Norzoanthaminon 11
R = Me, Zoanthaminon 13



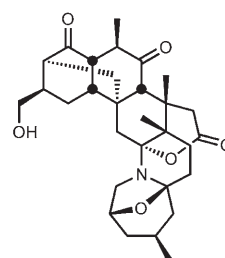
Oxyzoanthamin 12



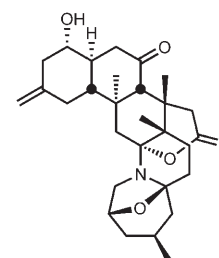
28-Desoxyzoanthamin 8



22-epi-28-Desoxyzoanthamin 9



Cyclozoanthamin 14



Epinozoanthamin 15

Schema 2. Von den Gruppen von Rao und Faulkner isolierte Zoanthamine. Im gesamten Aufsatz werden wir die Kohlenstoffatome und Ringe des Zoanthamingerüsts so bezeichnen wie für Zoanthamin (1) gezeigt.

Schema 3. Von den Gruppen von Uemura und Clardy isolierte Zoanthamine.

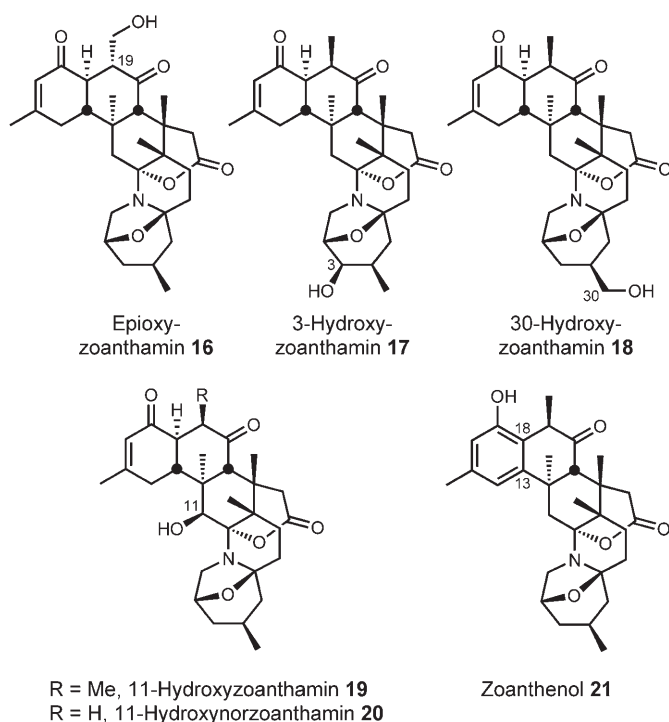
dungen tragen an C19 keinen Substituenten, etwa Norzoanthamin (10) und Norzoanthaminon (11), das überdies an C11 oxidiert ist. Für Oxyzoanthamin (12) ist die Oxidation an C26 charakteristisch. Die relative Konfiguration von Norzoanthamin wurde durch Röntgenbeugung bestätigt,^[13] und die in Schema 3 gezeigte absolute Konfiguration wurde später anhand einer NMR-spektroskopischen Analyse von MTPA-Derivaten ermittelt.^[14] Zoanthaminon (13) enthält 30 Kohlenstoffatome und ist an C11 oxidiert; eine Röntgenstrukturanalyse wurde von Clardy und Mitarbeitern beschrieben.^[15] Cyclozoanthamin (14) und Epinozoanthamin (15) zeichnen sich dadurch aus, dass die Enonfunktion des A-Rings modifiziert ist. Beide Strukturen wurden auf der Grundlage von NOE-Experimenten zugewiesen.^[13]

Im Jahr 1996 isolierten Norte und Mitarbeiter eine Reihe von Zoanthamin-Alkaloiden mit interessanten Oxidationsmustern aus Zoanthidea der Kanarischen Inseln (Schema 4). Epioxyzoanthamin (16) ist einzigartig durch die Konfiguration an C19, die durch einen Vergleich mit den NMR-spektroskopischen Daten von Oxyzoanthamin (12) zugeordnet



Brian M. Stoltz wurde 1970 in Philadelphia, Pennsylvania, geboren. Während seines Studiums verbrachte er ein Jahr an der Ludwig-Maximilians-Universität in München. Er erhielt den BSc in Chemie und den BA in Deutsch von der Indiana University of Pennsylvania (1993) und promovierte 1997 unter der Anleitung von Professor John L. Wood an der Yale University. Im Anschluss an ein Postdoktorat bei Professor E. J. Corey an der Harvard University (1998–2000, NIH-Stipendium) wechselte er ans Caltech, an dem er nun eine Professur für Chemie innehat.

Seine Forschungsvorhaben drehen sich um das Design und die Anwendung neuer Synthesestrategien für Verbindungen mit komplexen Molekülstrukturen und wichtigen biologischen Eigenschaften. Ein weiteres Gebiet ist der Einsatz von asymmetrischer Katalyse und Reaktionskaskaden in Synthesen.



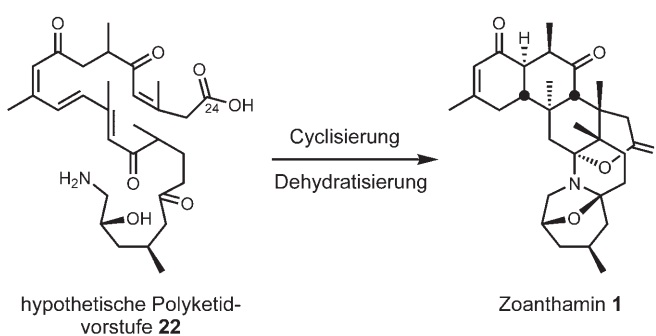
Schema 4. Von Norte et al. isolierte Zoanthamine.

wurde.^[16] 3-Hydroxyzoanthamin (**17**) und 30-Hydroxyzoanthamin (**18**) sind an charakteristischen Stellen oxidiert, während 11-Hydroxyzoanthamin (**19**) und 11-Hydroxynorzoanthamin (**20**) vermutlich mit Zoanthaminon bzw. Norzoanthaminon in Verbindung stehen. Zoanthenol (**21**) schließlich enthält einen außergewöhnlichen oxidierten, aromatischen A-Ring, sodass an C13 und C18 nicht länger Stereozentren vorliegen. Wegen dieses Unterschieds waren ausführliche HMBC- und ROESY-Korrelationsexperimente erforderlich, um die Struktur und die relative Konfiguration abzuschließen.^[17]

2.2. Biosynthese der Zoanthamine

Obwohl die Zoanthamine schon vor über zwanzig Jahren entdeckt wurden, ist vergleichsweise wenig über ihre Biosynthese bekannt. Rao und Mitarbeiter stellten 1984 fest, dass Teilstrukturen des 30-atomigen Kohlenstoffgerüsts von Zoanthamin auf eine Triterpen-Zwischenstufe hindeuten, sie konnten darin aber keine der üblichen Kopf-Schwanz-Verknüpfungen identifizieren.^[3] Später postulierten Uemura et al., dass die Zoanthamine aus der Polyketid-Vorstufe **22** entstehen könnten (Schema 5),^[14,18] wobei die Polyketid-Biosynthese am C24 des Carboxylats beginnen sollte,^[4] eine exakte Beschreibung des Biosynthesepfads blieben sie aber schuldig. Sicher ist jedoch, dass sich anhand des vorgeschlagenen Intermediats **22** die Oxygenierungsmuster der meisten Zoanthamine erklären lassen und dass es durch organische Standardreaktionen mit etablierten Mechanismen in die Zoanthamin-Struktur überführt werden kann (Schema 6).

Die Umwandlung von **22** in **1** beginnt mit einer Tautomerisierung, einer Elektrocyclisierung und einer Diels-Alder-

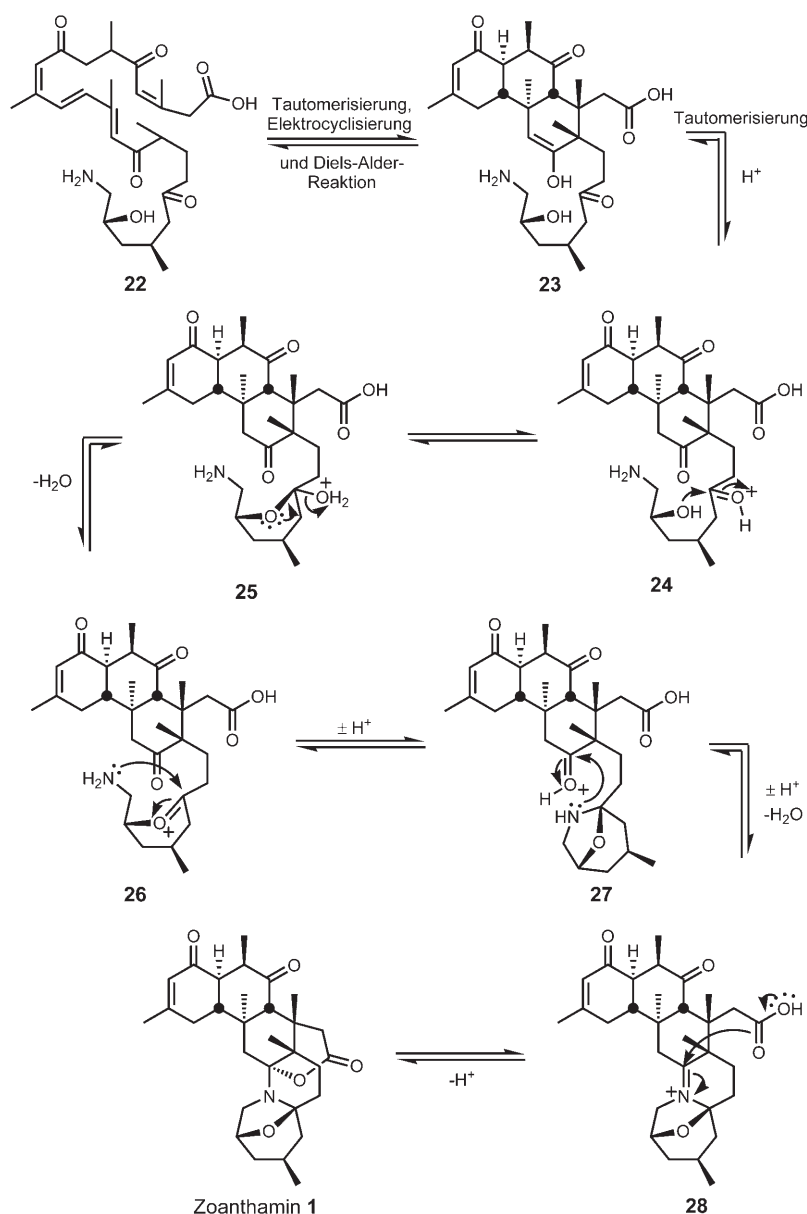


Schema 5. Die hypothetische Polyketidvorstufe **22** für Zoanthamin.

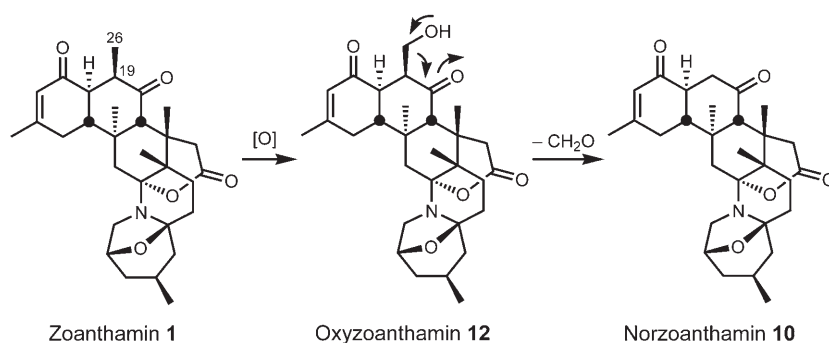
Reaktion zur Bildung der Zwischenstufe **23**. Eine weitere Tautomerisierung und eine Protonierung liefern dann **24**, in dem eine Carbonylgruppe aktiviert ist, sodass sie von der Alkoholfunktion unter 6-*exo*-Ringschluss und Bildung von **25** angegriffen werden kann. Die Abspaltung von Wasser ergibt daraufhin das Oxocarbeniumion **26**, das durch einen Angriff der Aminfunktion und Protonentransfer in die Zwischenstufe **27** übergeht. In dem daraus entstehenden Iminiumion **28** wird schließlich die Iminiumgruppe durch die Carbonsäuregruppe angegriffen, und die abschließende Deprotonierung ergibt Zoanthamin (**1**). Da alle Schritte beim Aufbau des DEFG-Ringsystems reversibel verlaufen, resultiert das thermodynamisch günstigste Produkt. Dies wird sich im Hinblick auf Syntheseansätze noch als wichtig erweisen (siehe Abschnitt 4.2).

Uemura und Mitarbeiter schlugen nicht nur diesen Polyketidweg zu Zoanthaminen vor, sondern stellten darüber hinaus auch Vermutungen zur Herkunft derjenigen Norzoanthamin-Alkaloide an, die keine Methylgruppe an C19 tragen. Nach der Isolierung von Oxyzoanthamin (**12**) postulierten sie einen Mechanismus für die oxidative Demethylierung von Zoanthamin (Schema 7). Eine direkte Oxidation von Zoanthamin an C26 würde demnach zu Oxyzoanthamin führen, das formal durch eine Retroaldolreaktion in Formaldehyd und Norzoanthamin (**10**) zerfallen könnte.^[13] Rätselhaft bleibt, warum Uemura et al. nicht vom Einbau einer Acetateinheit anstelle der entsprechenden Propionateinheit ausgingen. Eine solche Modifizierung der Struktur **22** (Schema 5) würde einen direkten Zugang zu Zoanthamin-Derivaten ohne C26, etwa zu Norzoanthamin (**10**), eröffnen, während die Oxidation an C26 weiterhin herangezogen werden könnte, um die Bildung von Oxyzoanthamin (**12**) zu erklären.

Bei Betrachtungen zur Biosynthese der Zoanthamin-Alkaloide muss außerdem die Rolle der symbiontischen Dinoflagellaten berücksichtigt werden, die häufig in Zoanthidea leben. Algen der Gattung *Symbiodinium* wurden aus Zoanthidea der Gattung *Zoanthus* isoliert.^[19] Solche symbiontischen Stämme lassen sich nur schwer axenisch kultivieren, dennoch gelang es Nakamura und Mitarbeitern, nennenswerte Mengen zoanthidfreier *Symbiodinium*-Spezies zu erhalten.^[4] (Von einer axenischen Kultur spricht man, wenn diese vollständig frei von jedem anderen lebenden Organismus, einschließlich Kontaminationen oder, wie in diesem Fall, dem Zoanthid-Wirt, präpariert wird.) Diese Algen produ-



Scheme 6. Mechanismus der Cyclisierung der hypothetischen Polyketidvorstufe **22** zu Zoanthamin.



Scheme 7. Vorschlag zur Biosynthese von Norzoanthamin.

zierten je nach Medium Metaboliten in unterschiedlichen Verteilungen, doch mit geeigneten Kulturbedingungen konnte Nakamuras Gruppe schließlich das neue C_{30} -Alkaloid Zooxanthellamin (**29**) isolieren. Zooxanthellamin liegt im dynamischen Gleichgewicht als Halbaminallacton und Iminiumcarboxylat vor (Schema 8). Die Struktur und die relative Konfiguration wurden durch NMR-spektroskopische Studien abgesichert. Vergleiche der NMR-Daten für die MTPA-Ester zeigten, dass Zooxanthellamin die gleiche absolute Konfiguration hat wie die Zoanthamin-Alkaloide.^[4]

Die bemerkenswerte Ähnlichkeit von Zooxanthellamin und Zoanthamin ließ Zweifel daran aufkommen,^[20] dass die Zoanthamine wirklich von Zoanthidea produziert werden – ihnen könnte statt dessen nur eine untergeordnete Rolle in der Biosynthese zukommen, etwa die Einstellung des Oxygenierungsgrads des fertigen Zoanthamingerüsts. Feine Abweichungen in der Alkaloidstruktur könnten durch Einflüsse aus der Umgebung oder der Zoanthidea-Wirtsspezies bedingt werden. Alternativ ist es möglich, dass unterschiedliche Algen an der Produktion verschiedener Zoanthamine beteiligt sind.

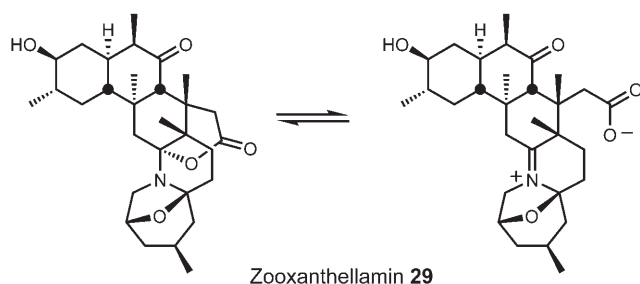
Bislang wurde nur ein Versuch beschrieben, die Biogenese der Zoanthamine aufzuklären. Norte und Mitarbeiter verfütterten isotonenmarkiertes Natriumacetat, Glycin und Glucose an kleine *Zoanthus*-Kolonien;^[7] die markierten Atome wurden jeweils zu über 10% aufgenommen, der Einbau schien aber zufällig.

Die vorgestellten Vorschläge zur Biogenese dieser Verbindungen müssen letztlich anhand weiterer Studien überprüft werden. Ohne aussagekräftige experimentelle Daten können sie weder als nachgewiesen gelten noch verworfen werden.

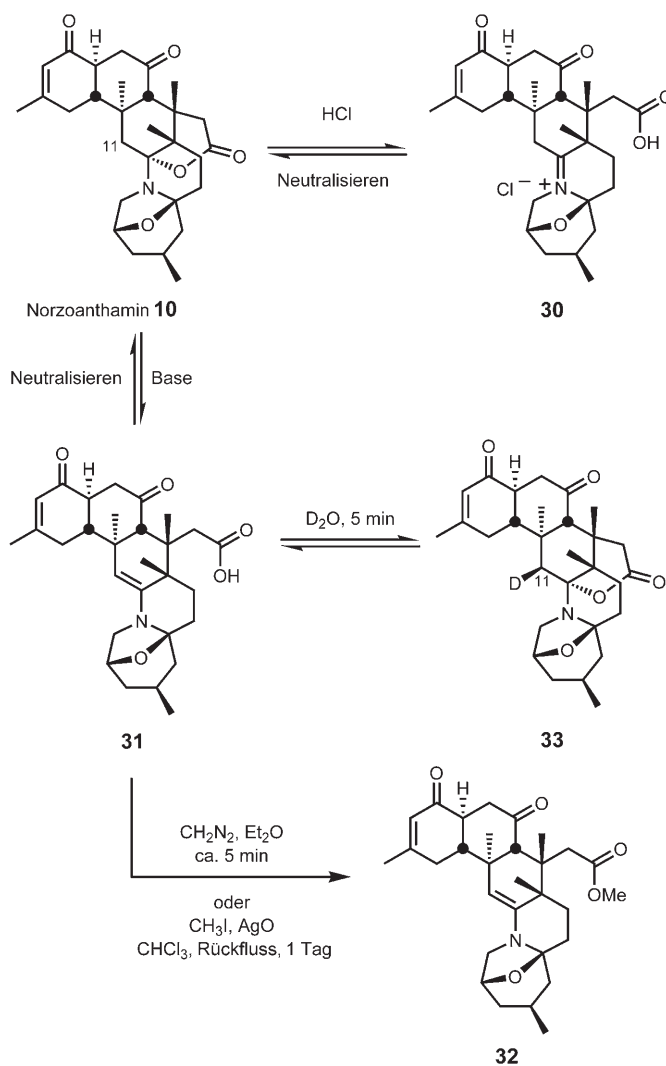
2.3. Reaktivität von Norzoanthamin

Nach der Isolierung wurde Norzoanthamin unter zahlreichen Reaktionsbedingungen umgesetzt. Das Ziel hierbei war es, Hypothesen für biologische Wirkmechanismen aufzustellen.

Ein dynamisches Gleichgewicht von Lacton- und Iminiumform – wie für Zooxanthellamin (Schema 8) – wurde auch für einige weitere Zoanthamine beobachtet (Schema 9). Norzoanthamin bildet unter sauren Bedingungen das Iminiumion



Schema 8. Die Struktur von Zooxanthellamin.



Schema 9. Lacton-Enamin-Gleichgewichte für Norzoanthamin.

30 und kehrt beim Neutralisieren in den ursprünglichen Zustand zurück.^[18] In neutralem bis basischem Medium entsteht durch eine Eliminierung das Enamin **31**. Dass Norzoanthamin mit dem Enamin **31** im Gleichgewicht vorliegt, wurde durch die Umwandlung in den Methylester **32** belegt, der bei der Umsetzung mit Diazomethan binnen Minuten entsteht.^[18] NMR-Spektren von Norzoanthamin in D_2O zeigen eine ebenso schnelle, spezifische und vollständige Deuterierung in

11 β -Position zu **33**.^[16,17] Eine vergleichbare Deuterierung wurde für Zoanthenol, 3-Hydroxynorzoanthamin und 30-Hydroxynorzoanthamin nachgewiesen, dagegen bauen 11 β -Hydroxyzoanthamine keine signifikanten Deuteriummengen ein, wohl deshalb, weil die Eliminierung zum Enamin in diesem Fall nicht möglich ist.^[17] Dieses dynamische Verhalten im wässrigen Medium bei physiologischen pH-Werten könnte den biologischen Aktivitäten der Verbindungen zugrunde liegen.

Auch die Reduktion der Halbaminalfunktion der Zoanthamin-Alkaloide nimmt einen bemerkenswerten Verlauf. Die Umsetzung von Norzoanthamin mit Natriumborhydrid erzeugt zwei ungewöhnliche Produkte: das Enon **34** und den Allylalkohol **35** (Schema 10).^[14,18] Die Bildung dieser Produkte lässt sich mit der Öffnung des Halbaminals zum Iminiumion **36** erklären. Eine Deprotonierung führt zum Enamin, das den Lactonring in **37** intramolekular unter Bildung der Keto-Iminium-Zwischenstufe **38** angreifen sollte; Dehydratisierung liefert dann das Iminiumion **39**, das zum Enon **34** und weiter zum Allylalkohol **35** reduziert wird.

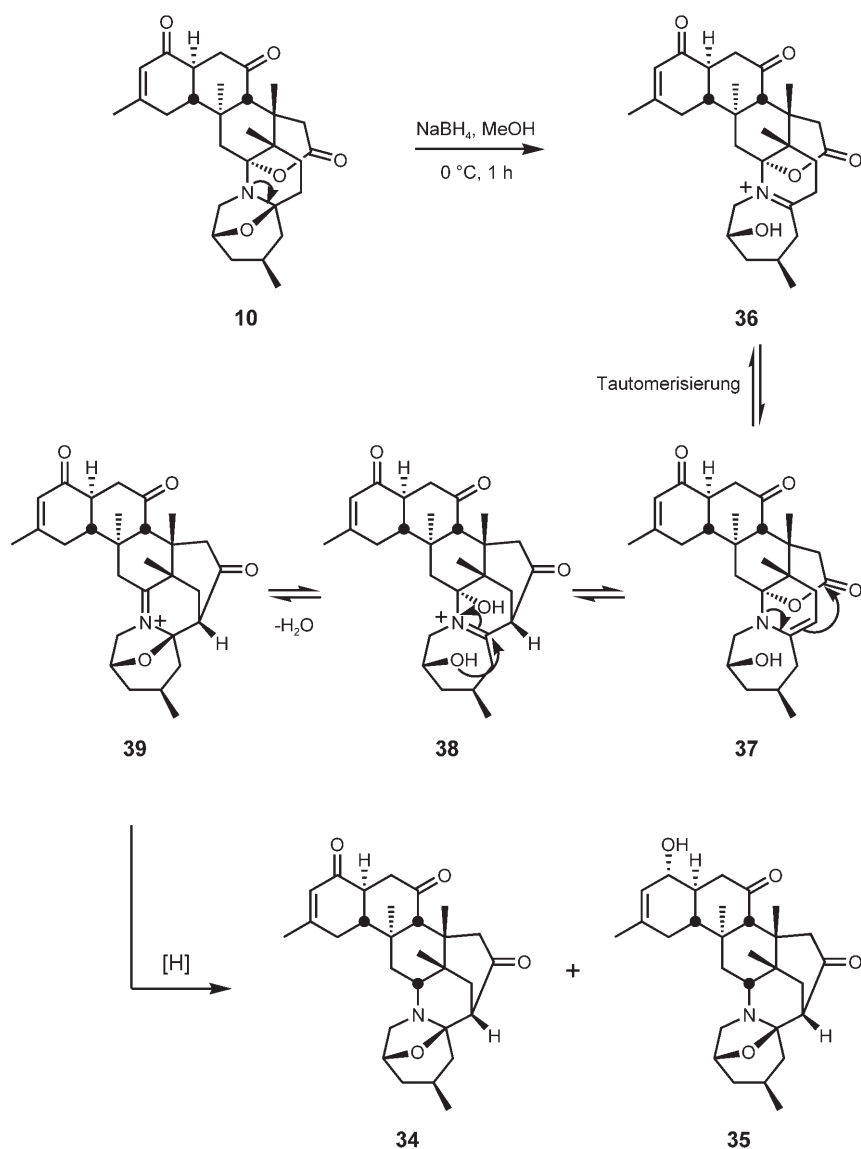
3. Biologische Aktivität der Zoanthamin-Alkaloide

3.1. Wirkung gegen Osteoporose

Die wohl bekannteste biologische Aktivität der Zoanthamin-Alkaloide ist ihre Wirkung gegen Osteoporose, die erstmals von Uemura et al. im Jahr 1996 beschrieben wurde.^[21] Als Osteoporose bezeichnet man eine Demineralisierung der Knochen, die oft darauf zurückzuführen ist, dass Osteoklasten das Knochengewebe schneller reabsorbieren, als es regeneriert wird.^[22] In Versuchen an Mäusen, denen die Eierstöcke entfernt worden waren, – einem pharmazeutischen Modellsystem für die Osteoporose nach der Menopause, weil solcherart präparierte Mäuse unter Östrogenmangel leiden und ihre Knochen dadurch schnell abgebaut werden – verhinderten Norzoanthamin und sein Hydrochlorid das Auftreten von Osteoporosesymptomen.^[21] Bei Mäusen, die Norzoanthamin-Hydrochlorid in Dosierungen von $0.08\text{--}2.0\text{ mg kg}^{-1}\text{ d}^{-1}$ erhielten (p.o., vier Wochen lang jeweils an fünf Tagen), nahm das Gewicht des Oberschenkelknochens statistisch weniger ab als bei entsprechenden Mäusen ohne Medikation.^[18,21] Bei einer Dosierung $0.4\text{ mg kg}^{-1}\text{ d}^{-1}$ blieb die Stärke der Oberschenkelknochen von Mäusen ohne Eierstöcke in Bruchlasttests vergleichbar hoch wie bei einer Kontrollpopulation aus nichtamputierten Mäusen.^[18,21] Mit Norzoanthamin-Hydrochlorid behandelte Mäuse hatten überdies eine deutlich dickere kompakte Knochensubstanz als die Vergleichstiere.^[23]

Analog zur Östrogensersatztherapie für Frauen jenseits der Menopause können Mäuse ohne Eierstöcke durch Verabreichung von 17β -Östradiol vor Osteoporose bewahrt werden. Die Behandlung mit 17β -Östradiol verursacht in Mäusen mit einer dosisabhängigen Zunahme des Uterusgewichts aber eine Nebenwirkung, die bei der Behandlung mit Norzoanthamin-Hydrochlorid nicht auftritt.^[23]

Die Wirkung von Norzoanthamin gegen Osteoporose könnte – wie bei Östrogen^[24] – auf einer Hemmung der In-



Schema 10. Reduktion von Norzoanthamin.

terleukin-6(IL-6)-Produktion beruhen. IL-6 ist an der Stimulierung der Bildung von Osteoklasten beteiligt, die Knochengewebe reabsorbieren. Norzoanthamin und sein Hydrochlorid **30** unterdrücken in vitro die IL-6-Ausschüttung aus Präosteoblasten in Konzentrationen von 13 bzw. 4.6 $\mu\text{g mL}^{-1}$.^[25] In-vitro-Studien zeigten für Norzoanthamin-Hydrochlorid allerdings keinen Einfluss auf die Osteoklastenbildung, und die Wirkung auf die IL-6-Ausschüttung wurde noch nicht in vivo nachgewiesen.^[23] Diese beiden Punkte und das Ausbleiben einer Gewichtszunahme des Uterus in Mäusen ohne Eierstöcke legen nahe, dass die Zoanthamin-Alkaloide nach einem eigenen Mechanismus wirken^[26] und daher eine besser verträgliche Alternative zur Östrogensersatztherapie der Osteoporose jenseits der Menopause bieten könnten.

Die Suche nach Alternativen zur Östrogensersatztherapie forcierte die Erforschung von Struktur-Wirkungs-Beziehungen (SAR) für Norzoanthamin. Durch Semisynthesen erhielten Uemura und Mitarbeiter eine Reihe von Zoanthamin-

Derivaten, die auf ihre Inhibitoraktivität gegen IL6 getestet wurden (Schema 11).^[18,25] Bemerkenswerterweise schränkten alle untersuchten Verbindungen die IL-6-Produktion deutlich weniger stark ein als Norzoanthamin (höhere IC₅₀-Werte).^[27] Wenn die olefinische Doppelbindung fehlte (wie im Keton **41** oder im Diol **42**), wurde eine Aktivitätsabnahme beobachtet, und auch ein Abbau der Lacton-Halbaminal-Funktion – in der Carbonsäure **43** und dem Ester **32** – senkte die Aktivität deutlich.^[18]

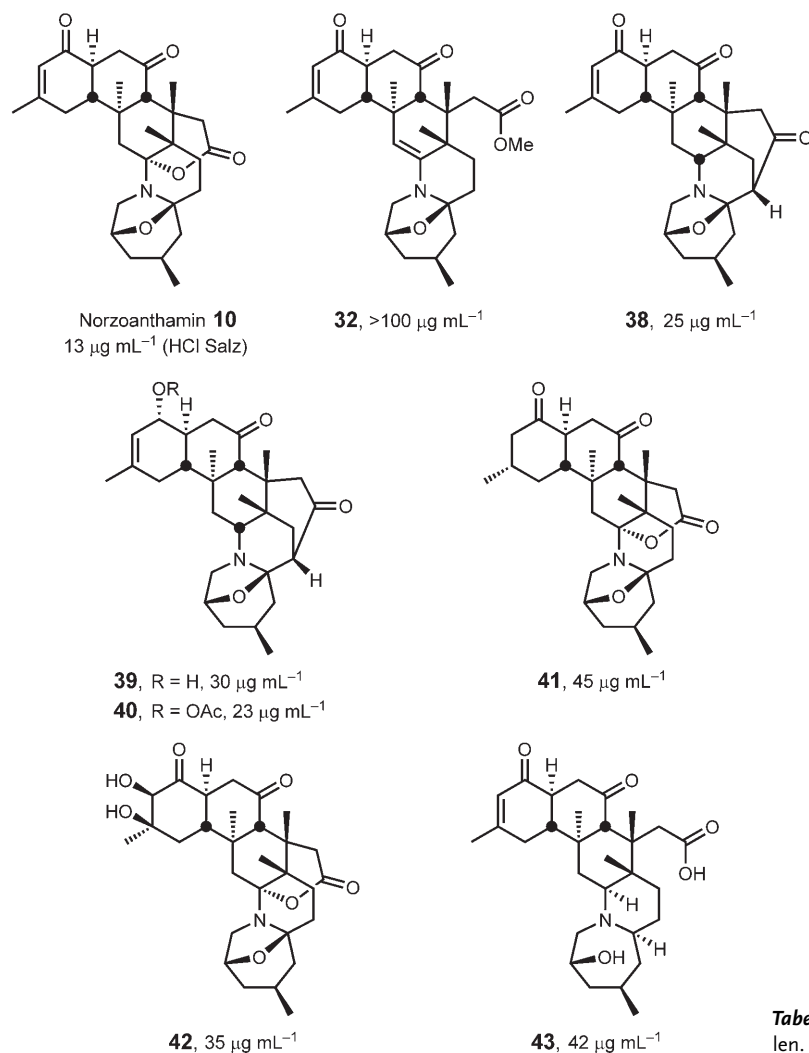
Eine aktuellere SAR-Studie von Hirma und Mitarbeitern sollte zeigen, welche Strukturmerkmale der Zoanthamine erforderlich sind, um das Wachstum IL-6-abhängiger MH-60-Zellen zu hemmen (Schema 12).^[28] In diesen Tests erzielten die Hydrochloride von Norzoanthamin und Zoanthamin, **30** bzw. **44**, die größte Wirkung (IC₅₀: 13 bzw. 26 μM). Die Modellverbindungen **45**, für die „nördliche“, carbocyclische Teilstruktur von Zoanthenol, und **46**, für die „südliche“, heterocyclische Region, waren kaum wirksam, die Aktivität des Iminiumsalses **47** hingegen kam derjenigen der Zoanthamin-Hydrochloride näher. Dieses Ergebnis bestätigt zwei Beobachtungen: 1) Die Hydrochloride von Zoanthaminen hemmen die IL-6-Produktion gewöhnlich stärker als die entsprechenden Naturstoffe, und 2) die heterocyclische Molekülregion ist vermutlich ein wichtiger Bestandteil des Pharmakophors für die IL-6-Hemmung.

3.2. Weitere biologische Aktivitäten

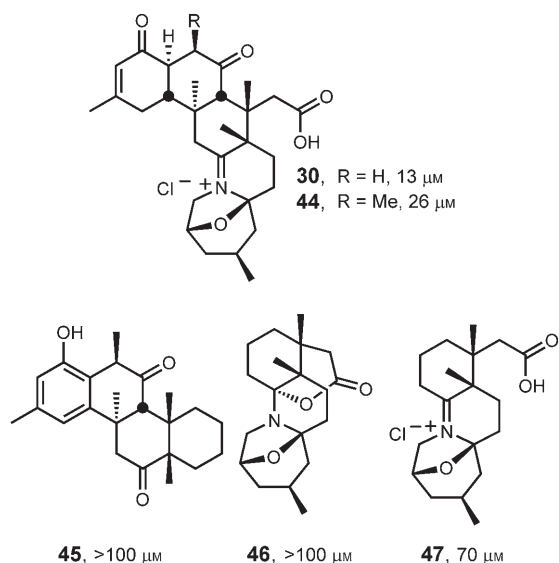
Für Zoanthamine wurden zahlreiche weitere biologische Aktivitäten beschrieben. Wie in Abschnitt 2.1 erwähnt, hemmen Zoanthamin (**1**), Zoanthenamin (**6**) und Zoanthenamid (**7**) die PMA-induzierte Ohrentzündung im Mausest.^[3,11] Uemura und Mitarbeitern zufolge wirken Norzoanthamin (**10**), Norzoanthaminon (**11**), Oxyzoanthamin (**12**), Cyclozoanthamin (**14**) und Epinozoanthamin (**15**) gegen murine P388-Leukämiezellen (Tabelle 1);^[13] die stärkste Zytotoxizität zeigten dabei Norzoanthaminon und Oxyzoanthamin.

Auch die antibakterielle Wirkung von Zoanthamin und einigen reduzierten Derivaten wurde untersucht.^[29] In Suszeptibilitätstests waren die Zoanthamin-Alkaloide gegen Gram-negative und Gram-positive Bakterien aktiv (Tabelle 2).

Zoanthamin-Alkaloide beeinflussen auch die Thrombozytenaggregation beim Menschen:^[30] 11 β -Hydroxyzoantha-



Schema 11. IC_{50} -Werte für die Hemmung der IL-6-Produktion aus der SAR-Studie von Uemura et al.



Schema 12. IC_{50} -Werte für die Hemmung des Wachstums IL-6-abhängiger Zellen aus der SAR-Studie von Hiram et al.

min (**19**) und der Methylester **32** hemmten in Konzentrationen von 0.5 mM die durch Collagen, Arachidonsäure oder Thrombin induzierte Aggregation. Dagegen verhinderten die Inhibitoren Oxyzoanthamin (**12**) und Zoanthanol gezielt die Aggregation in Gegenwart von Collagen bei Konzentrationen von 0.5 mM; im Fall von Arachidonsäure oder Thrombin zeigten sie fast keine Wirkung. Eine derart selektive Aktivität ist im Hinblick auf potenzielle Therapien für Herzkranzgefäßerkrankungen interessant. Als Folge einer (anormalen) Thrombozytenaggregation kann eine Vene oder Arterie verstopft werden, sodass es zu einem Infarkt oder Schlaganfall kommt.^[31] Die üblichen Antithrombotika für die Behandlung von Herzkranzgefäßerkrankungen sind nicht sehr effizient, da ihre Wirksamkeit gering ist und/oder ernste Nebenwirkungen wie Blutungen infolge einer beeinträchtigten Hämostase auftreten.^[32] Experimentelle und klinische Resultate deuten an, dass ein selektiver Collagenrezeptor-Antagonist die Hämostase nur geringfügig beeinflussen würde und daher bei gleicher Aktivität ein sicherer Wirkstoff sein könnte.^[32]

4. Die Synthese von Zoanthaminen

4.1. Allgemeines

Die beeindruckende Fülle an biologischen Aktivitäten und die Funktionalisierungsdichte der Zoanthamin-Strukturen haben viele Forschungsgruppen

Tabelle 1: IC_{50} -Werte für die Hemmung von murinen P388-Leukämiezellen.

Verbindung	IC_{50} [$\mu\text{g mL}^{-1}$]	Verbindung	IC_{50} [$\mu\text{g mL}^{-1}$]
Norzoanthamin (10)	24.0	Cyclozoanthamin (14)	24.0
Oxyzoanthamin (12)	1.0	Epinozoanthamin (15)	2.6
Norzoanthaminon (11)	7.0		

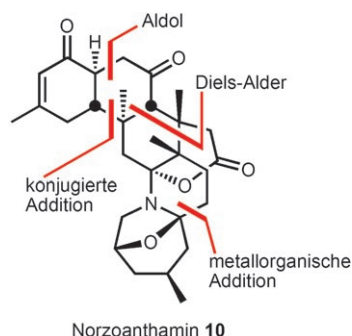
Tabelle 2: Antibakterielle Aktivitäten einiger Zoanthamin-Alkaloide angegeben als Durchmesser des Inhibitionszirkels in mm.

Verbindung	Gram-negativ		Gram-positiv	
	<i>S. typhimurium</i>	<i>E. coli</i>	<i>B. sphaericus</i>	<i>S. aureus</i>
1	6	6	8	7
48	12	6	8	10
49	7	6	8	10
50	6	7	7	9

angespornt, Strategien für mögliche Totalsynthesen dieser Alkaloide zu entwerfen. Oft stand der Aufbau des tricyclischen ABC-Ringsystems im Mittelpunkt, dessen große Zahl an Stereozentren hohe Anforderungen an die Synthesepaltung stellt. Allein der C-Ring enthält drei quartäre Stereozentren – deren Aufbau bekanntlich immer eine Herausforderung ist – in vicinaler und nichtvicinaler Stellung zueinander. Erschwerend kommt der Raumbedarf ihrer Substituenten hinzu, der Probleme selbst bei Routineumwandlungen an benachbarten Funktionalitäten mit sich bringt. Andere Gruppen konzentrierten sich auf die Synthese des heterocyclischen DEFG-Ringsystems. Auf dem Weg zu dieser Teilstruktur müssen die Heterocyclen mit der richtigen Halbaminal-Verknüpfung und Konfiguration aufgebaut werden.

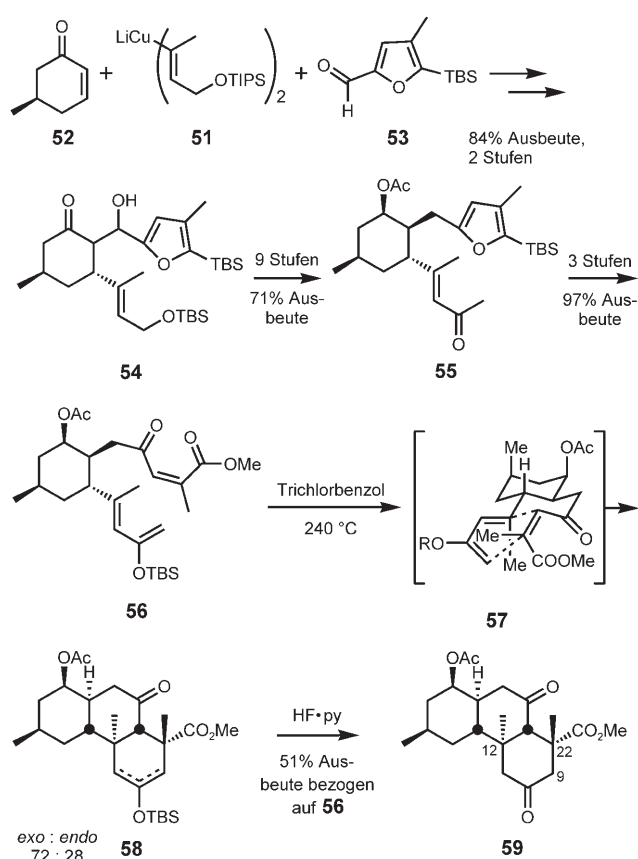
4.2. Miyashitas Norzoanthamin-Synthese

Zwanzig Jahre nach der Isolierung der ersten Zoanthamin-Alkaloide beschrieben Miyashita und Mitarbeiter die erste und bislang einzige abgeschlossene Totalsynthese einer dieser Verbindungen.^[33] Ihre Vorgehensweise bei der Synthese von Norzoanthamin ist in Schema 13 veranschaulicht; sie umfasst kreative Lösungen zu einigen Problemen, die im Zuge der 41-stufigen Synthese auftraten. Ihr Verfahren zum Aufbau des ABC-Ringsystems von Norzoanthamin durch eine Diels-Alder-Reaktion wurde 2002 vorgestellt (Schema 14).^[34]



Schema 13. Miyashitas Retrosynthese von Norzoanthamin.

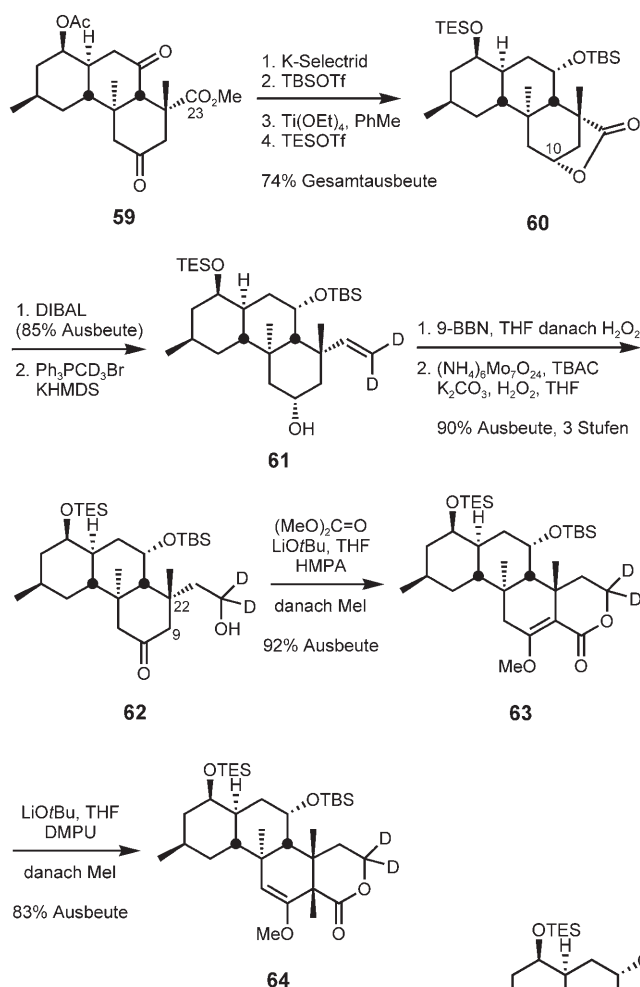
Die Synthese begann mit der Addition des Cuprats **51** an das enantiomerenreine Enon **52** und der anschließenden Aldolreaktion mit dem Aldehyd **53** zum Keton **54**. Diese Reaktionsfolge legte die absolute Konfiguration von C13 fest, auf der die übrigen Stereozentren aufbauten. Nach einigen vorbereitenden Schritten wurde das Furan **55** nach der Methode von Katsumura photochemisch oxidiert. Durch die Bildung eines Silylenolethers entstand das Diels-Alder-Substrat **56**, das beim Erhitzen auf 240 °C hauptsächlich über den *exo*-Übergangszustand **57** in ein Isomerengemisch der Silylenolether **58** überging. Nach Abspaltung der Silylgruppe wurde das diastereomerenreine Keton **59** in 51 % Ausbeute über die beiden Schritte isoliert. Diese Diels-Alder-Reaktion erzeugte die quartären Zentren an C12 und C22 von Norzoanthamin mit der erforderlichen absoluten Konfiguration.



Schema 14. Aufbau der ABC-Einheit durch eine Diels-Alder-Reaktion nach Miyashita et al.

Nun folgten einige Umwandlungen, um eine Homologisierung an C23 zu ermöglichen und das fehlende quartäre Zentrum an C9 einzuführen (Schema 15). Die diastereoselektive Reduktion beider Ketogruppen von **59** gelang durch K-Selectrid-Addition von der konvexen Molekülseite aus, und die neue Hydroxyfunktion an C10 bildete anschließend auch wie gewünscht das Lacton. Silylierung mit TBSOTf und anschließende Umwandlung des phenolischen Acetats in eine TES-Gruppe führten zum geschützten Lacton **60**. Nach der Reduktion zum Lactol ergab eine Wittig-Reaktion das di-deuterierte Olefin **61**. Hydroborierung und Oxidation führten weiter zum Ketoalkohol **62**, in dem nun das quartäre Zentrum an C9 eingerichtet werden konnte. Zu diesem Zweck wurde **62** mit Dimethylcarbonat und Lithium-*tert*-butoxid acyliert. Dieser Schritt verlief vermutlich deswegen regioselektiv, weil zuerst die Hydroxygruppe acyliert wird und die anschließende C-Acylierung des Enolats dann den Lactonring schließt. Im Anschluss an diese Abfolge konnte durch Abfangen mit Methyljodid das Lacton **63** erhalten werden. Lithium-*tert*-butoxid und Methyljodid in DMPU überführten dieses Lacton **63** durch C-Alkylierung in das quaternisierte δ -Lacton **64**. Diese schwierige Transformation lieferte in einer eindrucksvollen Ausbeute von 83 % ein einziges Diastereomer als Produkt.

Zur Synthese des „südlichen“ Molekülteils von Norzoanthamin wurde zunächst das Lacton-Kohlenstoffatom C8 in eine Ethinylgruppe umgewandelt, an die anschließend die



Scheme 15. Funktionalisierung des ABC-Fragments.

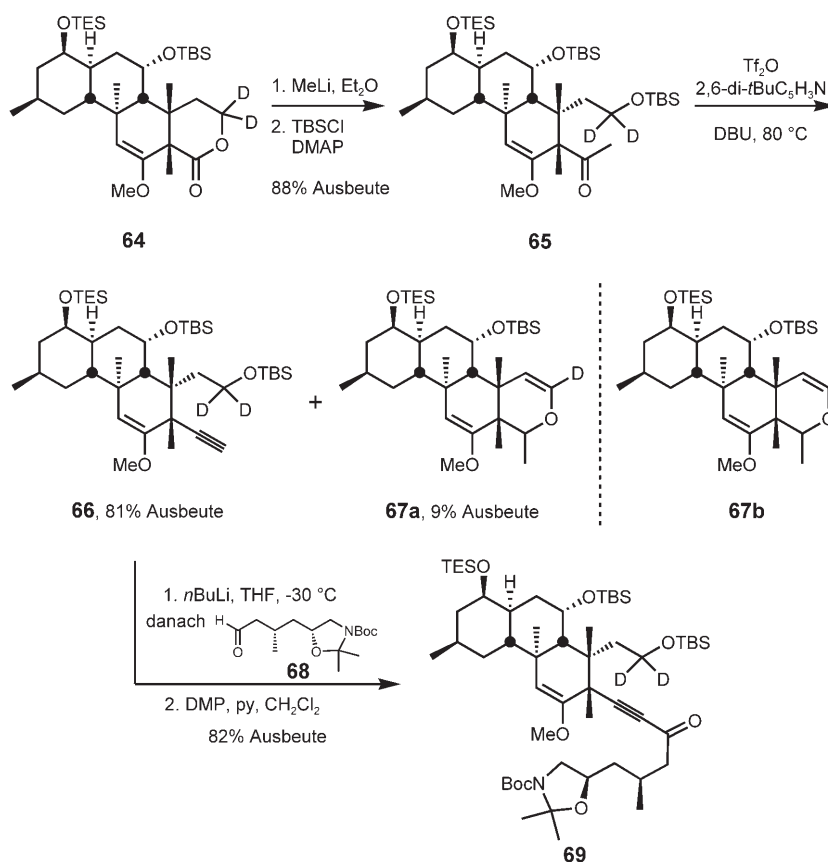
Seitenkette angesetzt wurde (Schema 16). Die Addition von Methyllithium und die Einführung einer Silylschutzgruppe überführten das Lacton **64** in das methylsubstituierte Keton **65**, das mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid und DBU in das Alkin **66** umgewandelt wurde. Bei dieser Transformation bildeten sich geringe Mengen des Nebenprodukts **67a**. Wurde hingegen das nichtdeuterierte Substrat eingesetzt, so entstand das entsprechende Nebenprodukt **67b** in 30% Ausbeute, und das gewünschte Alkin wurde nur noch in 66% Ausbeute erhalten. Durch die Addition des lithiierten Alkins **66** an den Aldehyd **68** mit nachfolgender Oxidation zum Inon **69** wurde eine Zwischenstufe erreicht, die bereits alle Kohlenstoffatome des Norzoanthamin-Gerüsts enthielt.

Um zur Zielverbindung zu gelangen, mussten zwölf weitere Entschützungs-, Redox- und Dehydratisierungsschritte

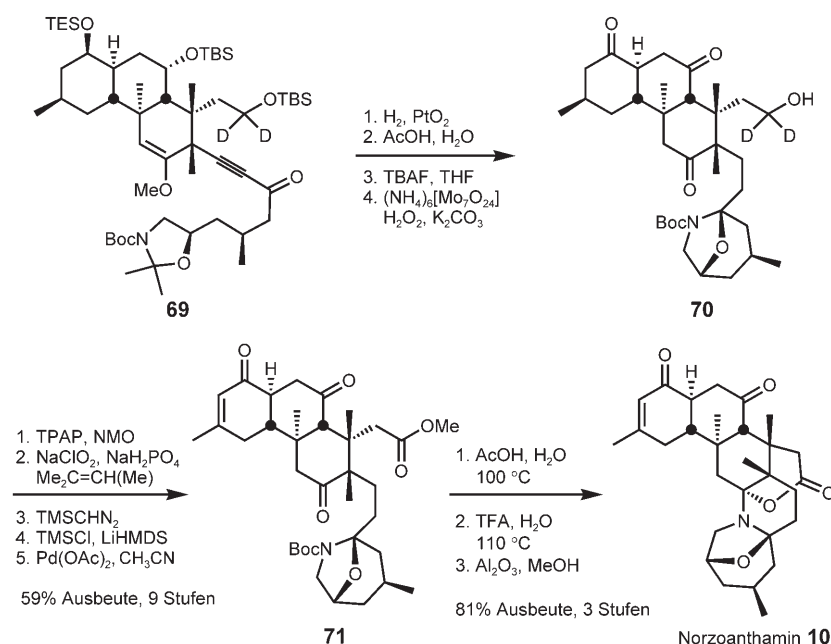
durchlaufen werden (Schema 17). Von **69** aus führten die Reduktion der C-C-Dreifachbindung, Enolether- und Acetalspaltung unter sauren Bedingungen, vollständige Desilylierung und eine Oxidation der sekundären Alkoholeinheiten zu **70**. Die schrittweise Oxidation der primären Alkoholfunktion ergab die Carbonsäure, die dann mit Trimethylsilyldiazomethan verestert wurde. Eine Saegusa-Ito-Oxidation baute die Enonfunktion im A-Ring auf (\rightarrow **71**). Diese Verbindung reagierte in heißer wässriger Essigsäure durch Carbamatspaltung zum Iminium. In wässriger TFA bei 110 °C addierte die Methylesterfunktion an die Iminiumgruppe, wobei das Trifluoracetat von Norzoanthamin entstand, das durch Einwirkung von basischem Aluminiumoxid in Methanol in den Naturstoff überführt wurde. Diese eindrucksvolle Synthese bestätigte die absolute Konfiguration von Norzoanthamin, die zuvor aus NMR-spektroskopischen Experimenten abgeleitet worden war.

4.3. Aufbau des ABC-Ringsystems von Zoanthamin mit der Diels-Alder-Strategie nach Tanner

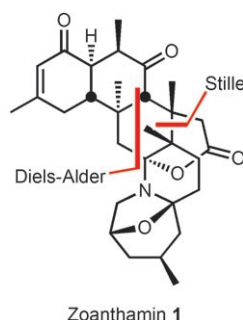
Tanner und Mitarbeiter wählten zum Aufbau des ABC-Ringsystems ebenfalls einen Diels-Alder-Ansatz (Schema 18), wobei die Cyclisierungsvorstufe durch eine Stille-Kupplung erzeugt werden sollte. Die Synthese ging von Perillaalkohol aus, der in Form beider Enantiomere erhältlich ist. Die Konfiguration aller übrigen Stereozentren sollte sich



Scheme 16. Anknüpfung der Seitenkette für den „südlichen“ Strukturteil.



Scheme 17. Abschließende Stufen der Norzoanthamin-Synthese.



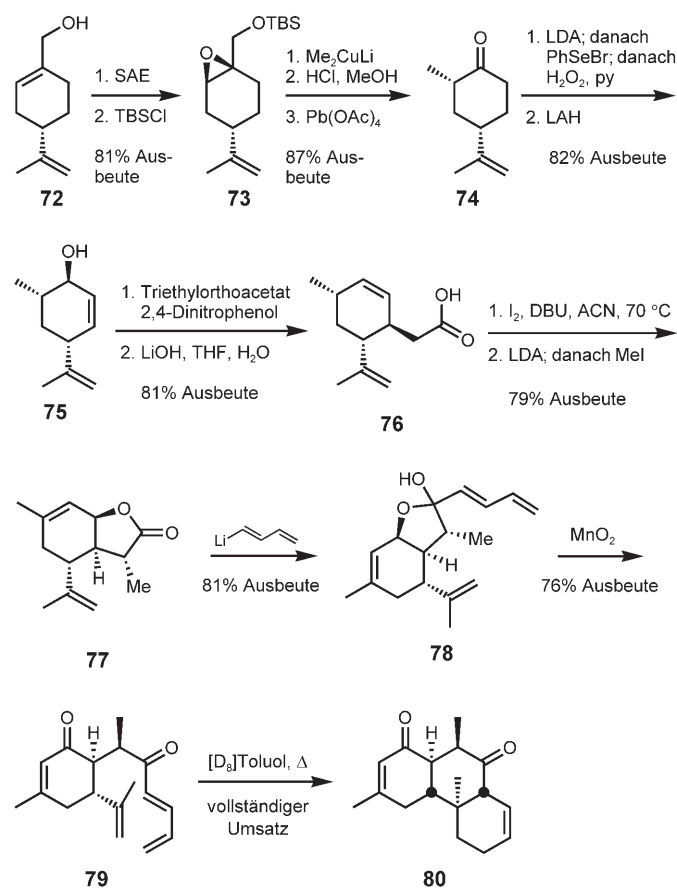
Scheme 18. Tanners Retrosynthese von Zoanthamin.

dann durch diastereoselektive Reaktionen in vorhersehbarer Weise festlegen lassen.

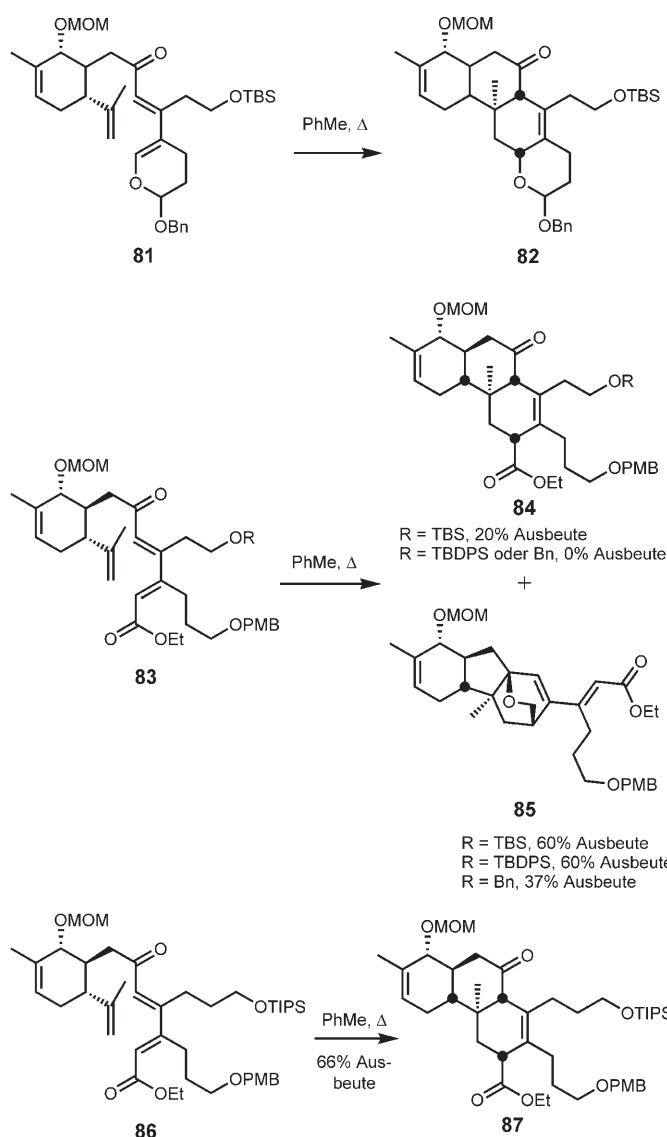
Tanners Synthese begann mit einer Sharpless-Epoxidierung von Perillaalkohol (**72**) mit nachfolgender Silylierung zum Epoxid **73** (Schema 19).^[35] Die Methylgruppe an C15 wurde durch eine diastereoselektive Addition von Gilman-Reagens an das Epoxid eingeführt. Nach der Desilylierung führte die Umsetzung mit Bleitetraacetat zum gewünschten methylsubstituierten Keton **74**. Das kinetisch bevorzugte Enolat dieser Zwischenstufe wurde mit PhSeBr abgefangen und mit Wasserstoffperoxid zum Enon oxidiert. Bei der Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid fiel der Allylalkohol **75** als einziges Diastereomer an. Eine Alkylierung durch Claisen-Umlagerung wurde durch Triethylorthoacetat unter Zusatz katalytischer Mengen an 2,4-Dinitrophenol eingeleitet; darauf folgte die Verseifung mit LiOH zu **76**. Die Iodlactonisierung ergab eine Mischung aus fünf- und sechsgliedrigen Iodlactonen, die beim Erhitzen äquilibrierte. Bei der Zugabe von DBU zur Reaktionsmischung wurde das thermodynamisch bevorzugte Produkt durch HI-Eliminierung irreversibel abgefangen. Die diastereoselektive Alkylierung dieses Enollactons mit MeI führte zu **77**, das mit Li-

thiobutadien zum Halbacetal **78** reagierte. Durch die Oxidation mit Mangandioxid entstand die Diels-Alder-Vorstufe **79**, die beim Erhitzen in $[\text{D}_8]$ Toluol quantitativ den Tricyclus **80** ergab.

Diese erfolgreiche Diels-Alder-Cycloaddition ermutigte die Arbeitsgruppe von Tanner, ausgehend von (–)-Carvon funktionalisierte Modellsysteme herzustellen, um die Leistungsfähigkeit der Reaktion zu prüfen. Doch schon die Umuntersuchung des ersten Modellsystems (**81**, Schema 20) führte zu einer ernüchternden Entdeckung: Auch bei mehrtägigem Erhitzen in Toluol war keinerlei Umsetzung zu beobachten. Als Grund wurde gefolgert, dass die zusätzliche Elektronendichte am Dien der gewünschten Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf entgegenstand. Daher wurde das Diels-Alder-Substrat **83** ($\text{R} = \text{TBS}$) synthetisiert, das beim Erhitzen zwei Produkte lieferte: das gewünschte Diels-Alder-Addukt **84** und das unerwartete Produkt **85**. Wurde die Schutzgruppe R entsprechend gewählt, so entstand **85** gar als einziges Produkt. Dagegen genügte bereits die Verlängerung der Seitenkette an C22 um eine Methyl-



Scheme 19. Tanners Ansatz zur Synthese eines ABC-Modellring-systems. SAE = Sharpless-Epoxidierung.

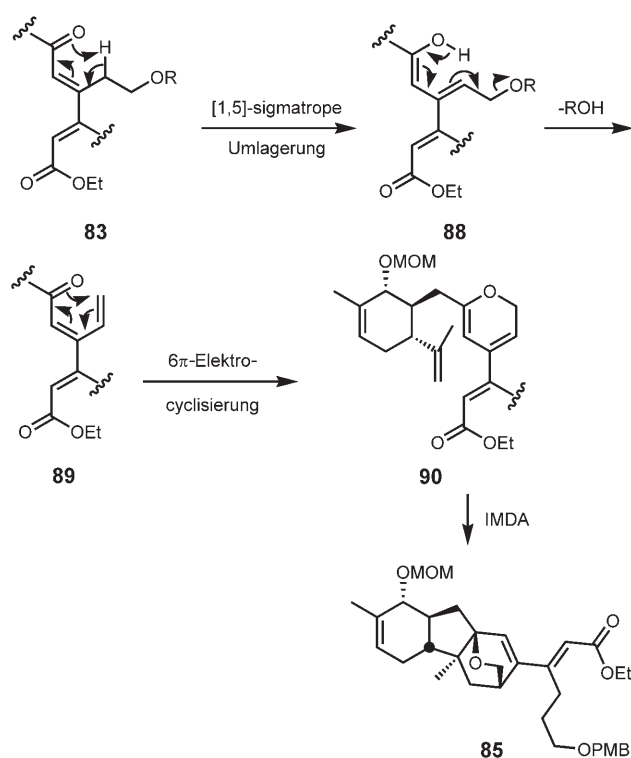


Schema 20. Cyclisierungen von Modellverbindungen, die ausgehend von (–)-Carvon erhalten worden waren.

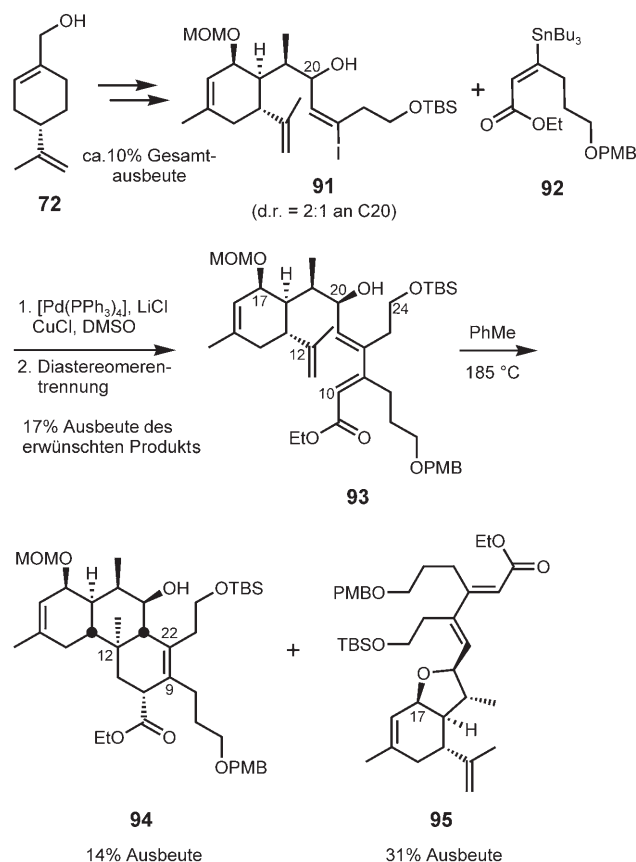
lengruppe (**86**), um die Bildung des entsprechenden Nebenprodukts gänzlich zu unterbinden und mit 66 % Ausbeute zu **87** zu gelangen, das die richtige Konfiguration für die Synthese von Zoanthamin aufwies.

Diese abschließende Modifizierung bestätigte den in Schema 21 skizzierten Mechanismus. Durch eine [1,5]-sigmatrope Umlagerung des Diels-Alder-Substrats **83** entsteht das erweiterte Enol **88**, das durch Abspaltung von ROH (R = TBS, TBDPS, Bn) in das terminale Olefin **89** übergeht. Eine 6π -Elektrocyclisierung ergibt dann das Pyran **90**, dessen intramolekulare Diels-Alder-Reaktion zum Nebenprodukt **85** führt.

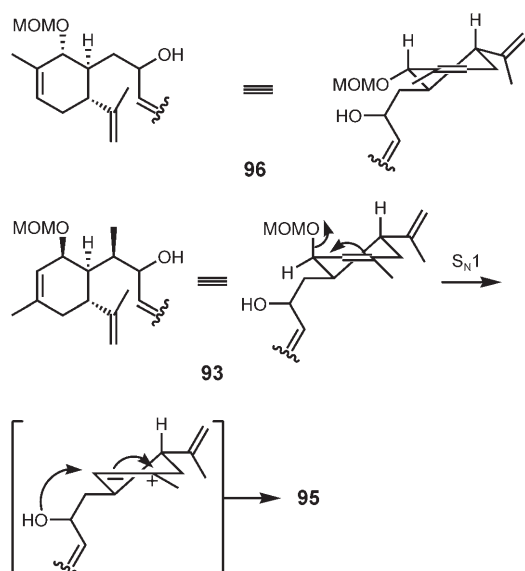
Mit diesem Wissen ausgestattet wurde Perillaalkohol in das Vinylidiod **91** überführt (Schema 22).^[36] Die Stille-Kupplung von **91** mit dem Stannan **92** zum Diels-Alder-Substrat **93** gelang erst unter den Corey-Bedingungen mit befriedigender Ausbeute.^[37–39] Die Diels-Alder-Cyclisierung zum β,γ -ungesättigten Ester **94** verlief dann zwar hoch dia-



Schema 21. Mechanistischer Vorschlag zur Bildung des unerwünschten Produkts **85**.



Schema 22. Tanners Ansatz für die Synthese des funktionalisierten ABC-Ringsystems.



Schema 23. Mechanismus, der die Bildung des Nebenprodukts **95** erklärt.

stereoselektiv, aber nur mit 14 % Ausbeute. Als Hauptprodukt wurde das Tetrahydrofuran **95** in 31 % Ausbeute isoliert.

Beim Vergleich dieses von Perillaalkohol abgeleiteten Substrats mit einem entsprechenden Substrat, das aus Carvon erhalten worden war, stellten Tanner und Mitarbeiter fest, dass die MOM-geschützte Allylalkohol-Einheit in der Diels-Alder-Vorstufe **93** pseudo-axial orientiert ist, im Modellsubstrat **96** hingegen eine pseudo-äquatoriale Stellung einnimmt (Schema 23). Dieser Unterschied sollte bei **93** einen dissoziativen S_N1 -Mechanismus und eine Cyclisierung zum Tetrahydrofuran **95** ermöglichen.

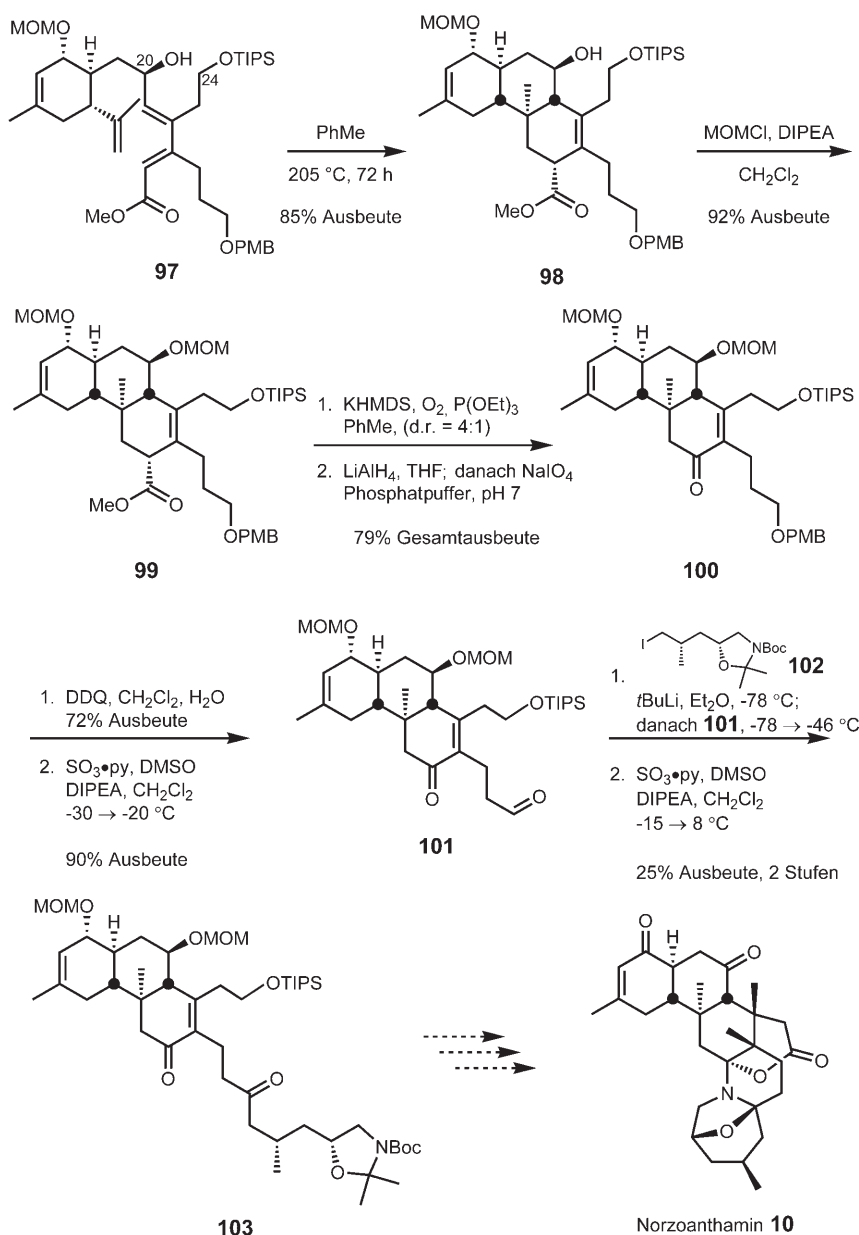
Daher wurde das Substrat **97** entworfen,^[40] dessen Diels-Alder-Reaktion in Toluol bei 205 °C über einen *exo*-Übergangszustand glatt und in 85 % Ausbeute zum Tricyclus **98** verlief (Schema 24). Auf die Einführung einer MOM-Ether-Schutzgruppe an C20 (**98**→**99**) folgte eine Oxidation unter Bildung des Enons **100**. Anschließend wurde durch Spaltung des PMB-Ethers und Oxidation der Aldehyd **101** erhalten, der dann zu der mit *tert*-Butyllithium vorbehandelten Seitenkettenvorstufe **102** gegeben wurde. Der resultierende Alkohol wurde schließlich zu **103** oxidiert.

Mit dieser Diels-Alder-Strategie gelingt es, das quartäre Zentrum an C12 einzuführen, sie verschiebt aber den schwierigen Aufbau der vicinalen quartären Stereozentren C9 und C22 auf ein späteres Synthesestadium. Die Arbeitsgruppe um Tanner vertraut zu diesem Zweck auf eine Michael-Addition und eine Alkylierung. Sollte es gelingen, diese quartären Zentren einzuführen, verblieben nur noch die Oxidation an C24 und

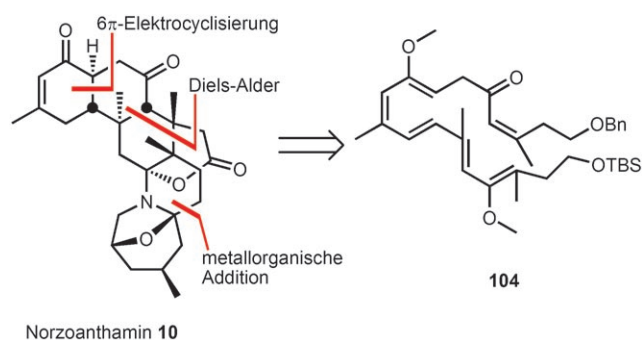
die Cyclisierung der Seitenkette zum DEFG-Ringsystem, um die Totalsynthese von Norzoanthamin abzuschließen.

4.4. Aufbau des ABC-Ringsystems von Norzoanthamin nach Uemura

Uemura und Mitarbeiter haben kürzlich eine Synthese-strategie vorgestellt, die auf ihrem Vorschlag zur Biosynthese beruht (siehe Abschnitt 2.2). Dabei sollen die Zoanthamin-Alkaloide aus einem linearen Polyketidgerüst durch eine Reihe pericyclischer Reaktionen entstehen.^[41] Um diese Hypothese zu stützen, versuchten sie, das Polyen **104** als eine mögliche Zwischenstufe auf dem Weg zum Naturstoff zu synthetisieren und zu cyclisieren (Schema 25).

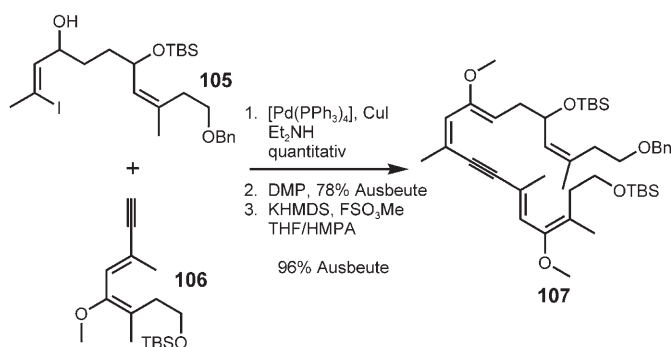


Schema 24. Diels-Alder-Cyclisierung und Modifizierung des Cycloaddukts nach Tanner et al.



Schema 25. Uemuras Retrosynthese von Norzoanthamin.

Dazu wurden das Vinylidiod **105** und das Alkin **106** aufgebaut und durch eine Sonogashira-Kupplung^[42] effizient verknüpft. Nach Oxidation und Methylierung wurde das Enin **107** erhalten (Schema 26); bislang wurden aber weder die selektive Reduktion von **107** zum linearen Polyen **104** noch Cyclisierungen von **104** oder **107** beschrieben.

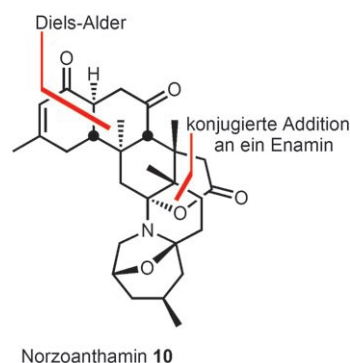


Schema 26. Uemuras Ansatz für die Synthese von Norzoanthamin.

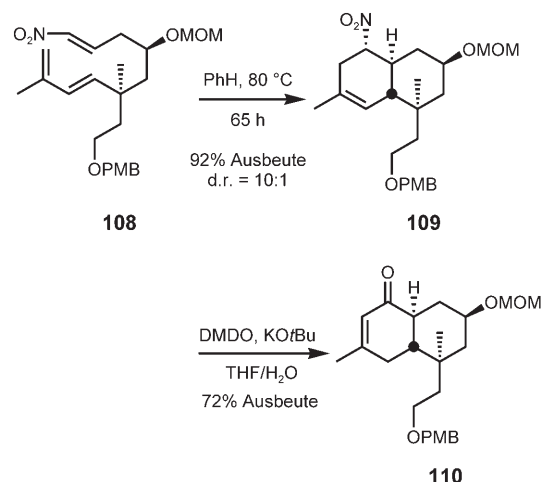
4.5. Aufbau des AB- und EFG-Ringsystems von Norzoanthamin nach Williams

Williams und Mitarbeiter haben sich mit der Synthese der carbocyclischen AB- und der heterocyclischen EFG-Ringsysteme von Norzoanthamin und Zoanthanol beschäftigt. Eine Diels-Alder-Strategie führt zum AB-Ringsystem, an das anschließend der C-Ring angeknüpft werden soll (Schema 27).^[43] Das EFG-Ringsystem wird durch die konjugierte Addition eines Enamins an ein funktionalisiertes lineares Enon gebildet, bevor in einem Cyclisierungsschritt die Verknüpfungsmuster und Konfigurationen der Naturstoffe etabliert werden.

Bei der entscheidenden Diels-Alder-Reaktion reagierte das Nitroalken **108** in siedendem Benzol über einen *endo*-Übergangszustand zum Decalinderivat **109**, das in guter Ausbeute und mit einem Diastereomerenverhältnis von 10:1 erhalten wurde (Schema 28). Eine Nef-Reaktion^[44] wandelte die Nitro- in die gewünschte Ketogruppe um und erleichterte die Verschiebung der olefinischen Doppelbindung. Das so gebildete Enon **110** verfügt über die richtige Konfiguration und das notwendige Funktionalisierungsmuster für die Anellierung des C-Rings.

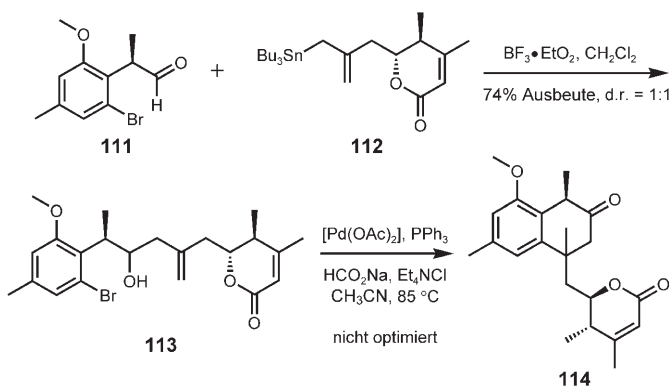


Schema 27. Williams' Retrosynthese von Norzoanthamin.



Schema 28. Williams' frühe Versuche einer Synthese des AB-Ringsystems von Zoanthanol.

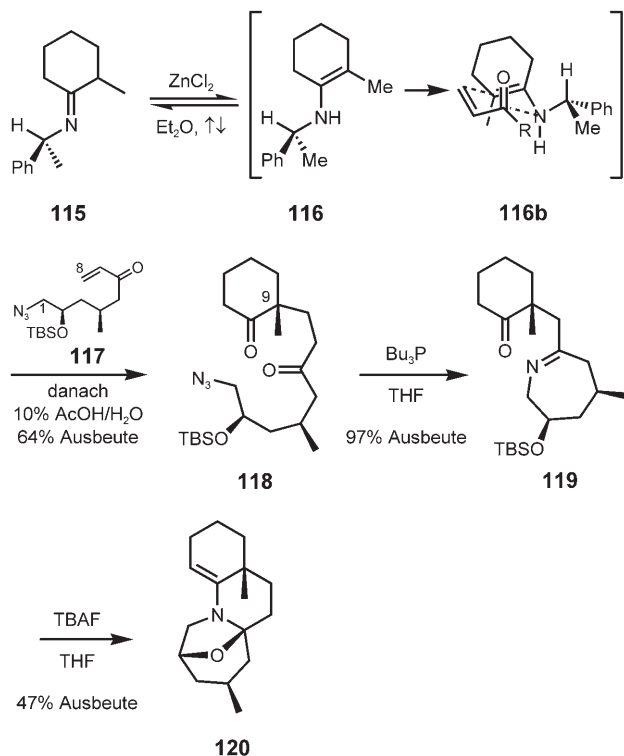
Die Arbeitsgruppe von Williams beschrieb vor kurzem auch ein interessantes Verfahren zum Aufbau des AB-Ringsystems von Zoanthanol, bei dem der Aldehyd **111** mit dem Stannan **112** allyliert wurde (Schema 29).^[45] Nach der Umsetzung mit $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ wurde der Alkohol **113** als 1:1-Diastereomerenmischung erhalten. Die Bedingungen sind wohl noch optimierungsbedürftig, das gewünschte Produkt **114** von Pd-Insertion und intramolekularer Heck-Kupplung wurde aber



Schema 29. Williams' neuer Ansatz für die Synthese des AB-Ringsystems von Norzoanthamin.

bereits isoliert, und es gelang, das unverbrauchte Ausgangsmaterial zurückzugewinnen.

Weiterhin stellten Williams et al. eine effiziente Strategie vor, um das Fragment C1–C8 (für die Ringe E, F und G) an das ABC-Ringsystem anzuhängen und das quartäre Zentrum C9 stereospezifisch aufzubauen.^[46] Beim Erhitzen in Gegenwart von Zink(II)-chlorid tautomerisiert das chirale Imin **115** teilweise zum Enamin **116** (Schema 30). Das resultierende

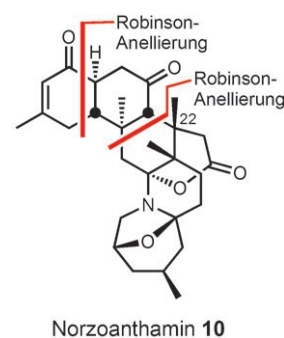


Schema 30. Williams' Synthese eines EFG-Modellringsystems.

Gleichgewicht wird durch die von der β -Seite erfolgende konjugierte Addition des Enamins **116** an das Enon **117** nach rechts verschoben (wie in der energieminierten Konformation **116b** gezeigt).^[47] Das Enon **117** war in enantiomerenangereicherter Form mithilfe eines chiralen Evans-Oxazolidinons erhältlich.^[48] Die Hydrolyse der Iminium-Zwischenstufe ergab das Diketon **118** mit hervorragender Diastereoselektivität (22:1), und eine Staudinger-Reduktion der Azidgruppe führte zum Imin **119**. Die Spaltung des Silyl-ethers mit TBAF setzte dann die Alkoholfunktion frei, die die Imingruppe angriff. Das resultierende Amin kondensierte daraufhin mit der Ketogruppe zum Modell-Enamin **120** für das EFG-Ringsystem.

4.6. Aufbau des ABC-Ringsystems von Norzoanthamin durch Anellierung nach Theodorakis

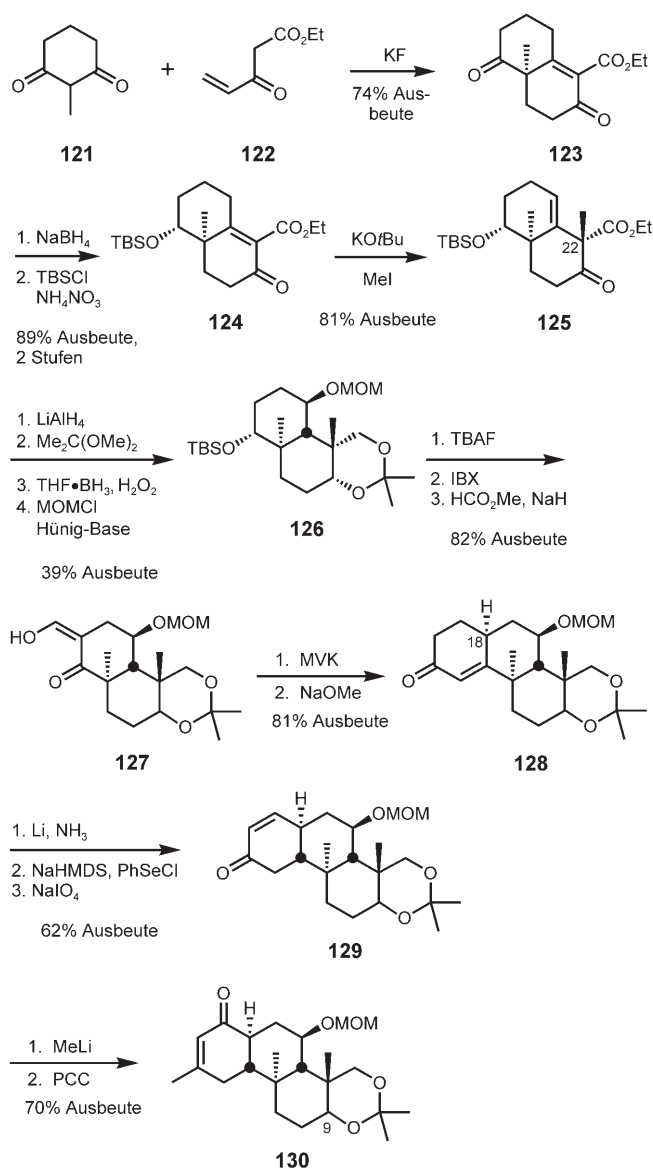
Theodorakis und Mitarbeiter haben eine Strategie vorgeschlagen, bei der an den B-Ring nacheinander die Ringe C und A angeknüpft werden.^[49] Beide Schritte bedienen sich der Robinson-Anellierung (Schema 31).



Norzoanthamin **10**

Schema 31. Theodorakis' Retrosynthese von Norzoanthamin.

Zu Beginn der Synthese wurde das *meso*-Diketon **121** mit dem Ketoester **122** in Gegenwart von Kaliumfluorid zu **123** kondensiert (Schema 32).^[50] Reduktion mit Natriumborhy-



Schema 32. Theodorakis' Ansatz für die Synthese des ABC-Ringsystems.

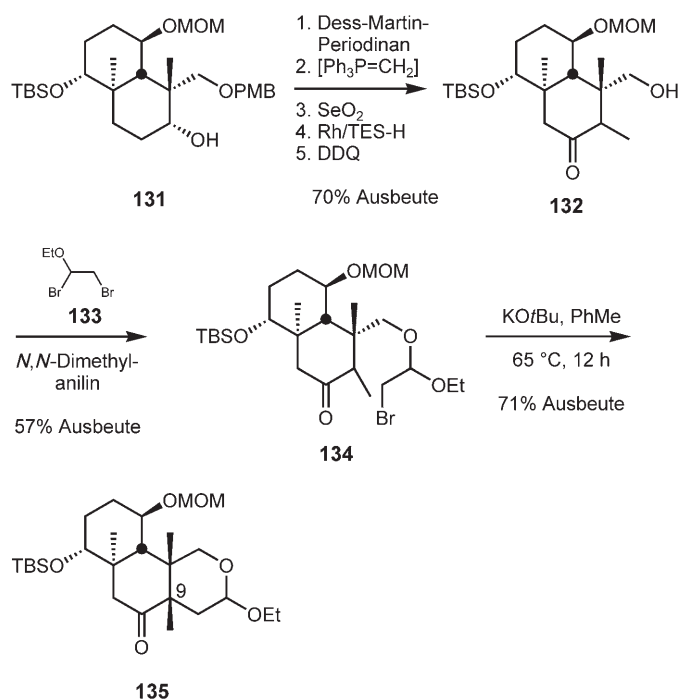
drid und Silylierung ergaben daraufhin den α,β -ungesättigten Ketoester **124**, der mit Kalium-*tert*-butoxid und Methyljodid diastereospezifisch in den Ketoester **125** mit einem weiteren quartären Stereozentrum überführt wurde. Eine vollständige Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid ergab das Diol, das dann als Acetonid geschützt wurde. Auf eine Hydroborierung mit Oxidation folgte die Bildung des MOM-Ethers **126**. Nach Desilylierung, Oxidation und Umsetzung mit Methylformiat war das Hydroxyenon **127** erreicht; eine zweistufige Robinson-Anellierung^[51] überführte diese Vorstufe in das Enon **128**, das in Form eines einzigen Isomers erhalten wurde. Dieses Enon wurde zum Keton reduziert, bevor die olefinische Doppelbindung an anderer Stelle wieder eingeführt wurde (\rightarrow **129**). Die Addition von Methylolithium und eine Oxidation mit PCC ergaben **130** unter Verschiebung der Enonfunktion. In dieser Zwischenstufe waren bereits alle Funktionalitäten und stereochemischen Merkmale des AB-Ringsystems enthalten.

Darüber hinaus beschrieben Theodorakis et al. die Einführung des quartären Zentrums an C9 ausgehend von **131** mit unterschiedlich geschützten Alkoholfunktionen (Schema 33).^[52] Eine Oxidation zum Keton mit anschließender Olefinierung und eine allylische Oxidation ergaben ein exocyclisches Enon, dessen konjugierte C-C-Doppelbindung reduziert wurde. Die Spaltung des PMB-Ethers führte zum methylsubstituierten Keton **132**, dessen Alkoholfunktion mit dem Stork'schen 1,2-Dibromdiethyletherreagens **133**^[53] zu **134** acetalisiert wurde. Dieses Bromid reagierte in Gegenwart einer Base unter intramolekularer Alkylierung in 71 % Ausbeute zu **135**. Die Effizienz dieser Vorgehensweise ist bewundernswert, wenn man bedenkt, wie schwer es ist, eine Struktur mit benachbarten quartären Zentren zu erzeugen. Eine Röntgenstrukturanalyse bestätigte zudem, dass die Alkylierung spezifisch das gewünschte C9-Epimer des Acetals **135** ergibt.

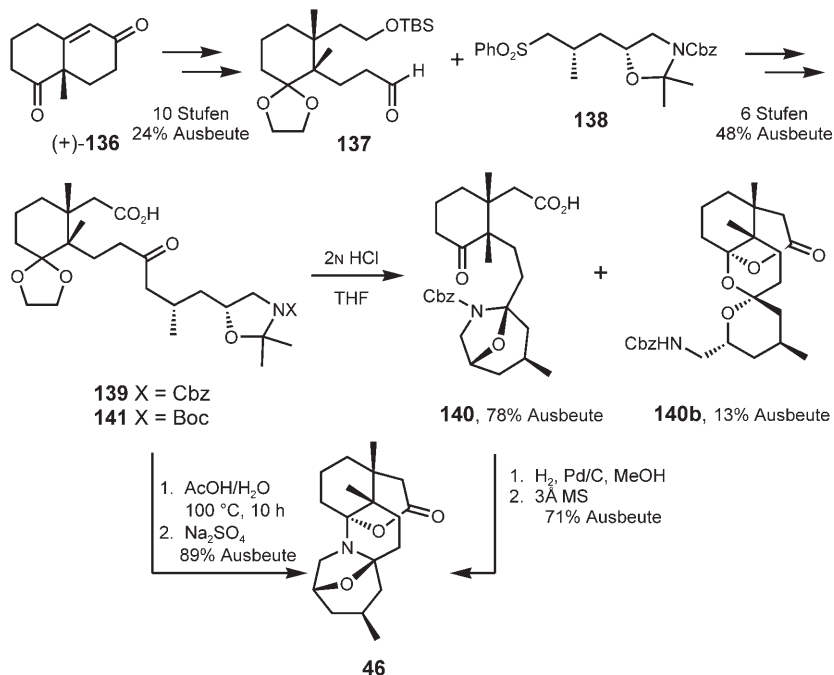
Zusammen mit Theodorakis' anderen Ergebnissen löst diese Strategie ein schwieriges Problem: die Einführung aller drei quartären Zentren im C-Ring. Ausgehend von dem so erhaltenen ABC-Ringsystem sollte sich die Totalsynthese von Norzoanthamin zu Ende führen lassen.

4.7. Aufbau des heterocyclischen CDEFG-Ringsystems von Zoanthamin nach Kobayashi

Im Jahr 1998 berichteten Kobayashi und Mitarbeiter über eine enantioselektive Route zum CDEFG-Ringsystem.^[54] Sie wählten das Wieland-Miescher-Keton (**136**)^[55] als Ausgangsmaterial für die Synthese des Aldehyds **137** (Schema 34). Das Lithiumsalz des Sulfons **138** wurde dann mit dem Aldehyd **137** gekuppelt, und nach der Einstellung des Oxidationszustands wurde das Cbz-ge-



Schema 33. Einführung des quartären Zentrums an C9 nach Theodorakis et al.



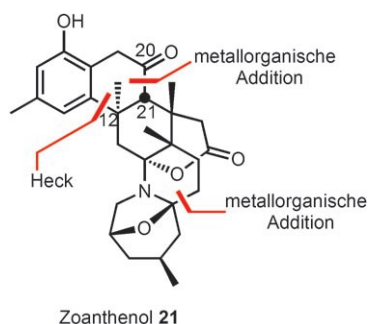
Schema 34. Kobayashis Sulfonroute zum CDEFG-Ringsystem.

schützte Cyclisierungssubstrat **139** erhalten. Bei der Spaltung des Acetonids mit Salzsäure entstand das FG-Ringsystem von **140** in guter Ausbeute, doch wurde dabei als Nebenprodukt in 13 % Ausbeute das Acetal **140b** erhalten, das auch dann kein Halbaminal bildete, wenn es erneut sauren Bedingungen ausgesetzt wurde. Hydrogenolyse und Dehydratisierung des

Tricyclus **140** führten zum pentacyclischen Halbaminallacton **46**. Die Cyclisierung des Boc-geschützten Substrats **141** erwies sich als günstiger: Dieses „Eintopfverfahren“ ergab den Halbaminallacton **46** unter sauren Bedingungen in ausgezeichneter Ausbeute.^[56]

4.8. Aufbau des ABC-Ringsystems von Zoanthenol nach Hirama

Die Strategie von Hirama und Mitarbeitern ist speziell für die Synthese des ABC-Ringsystems von Zoanthenol ausgelegt, denn die entscheidende Heck-Retrokupplung^[57] zwischen C12 und C13 beruht auf dem aromatischen A-Ring, einer Besonderheit von Zoanthenol (Schema 35). Die Addition eines Stannans an eine Enonfunktion sollte die C20-C21-Bindung knüpfen.

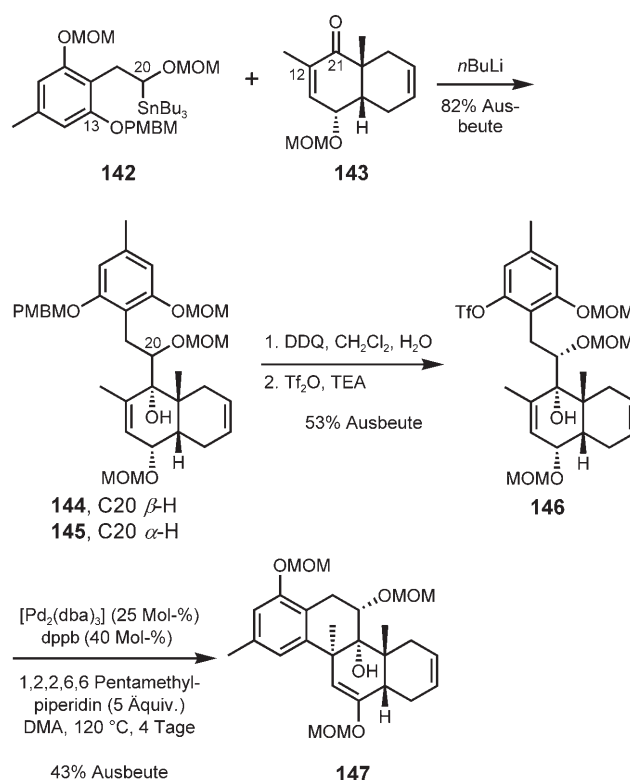


Schema 35. Hiramats Retrosynthese von Zoanthenol.

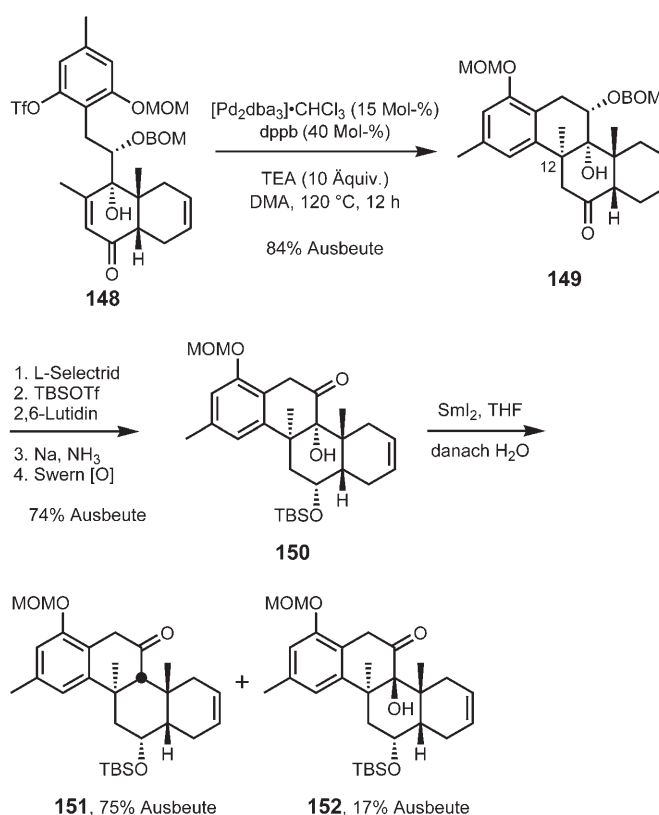
Nach einer Transmetallierung addierte das Stannan **142** an das Enon **143**, das durch eine asymmetrische Diels-Alder-Reaktion aus einem Chinon zugänglich war,^[58] zu den tertiären Alkoholen **144** und **145** (C20-Epimere; Schema 36). Die Spaltung des PMBM-Ethers mit anschließender Triflatbildung führte zum Aryltriflat **146**, dem Substrat für die entscheidende intramolekulare Heck-Reaktion. Unter optimierten Bedingungen wurde der gewünschte Enoether **147** schließlich in mäßigen Ausbeuten erhalten.^[59] Die Diastereoselektivität der Reaktion war zwar hervorragend, doch fielen andere Nachteile wie der große Palladiumbedarf, die lange Reaktionsdauer oder die Bildung von Nebenprodukten durch Reduktion des Triflats ins Gewicht.

Folglich wurde anstelle von **146** das Enon **148** (Schema 37) mit einer elektrophileren olefinischen Doppelbindung eingesetzt. Die reduktive Heck-Reaktion dieses Enons ergab mit hervorragenden Ausbeuten das Keton **149**, in dem das problematische Stereozentrum an C12 bereits enthalten ist. Nach der selektiven Reduktion der Ketogruppe des C-Rings durch L-Selectrid mit folgender Silylierung stand als nächstes die Reduktion der tertiären Alkoholfunktion an. Die reduktive Spaltung des BOM-Ethers mit anschließender Oxidation lieferte **150**, das mit Samarium(II)-iodid ein einziges Diastereomer des reduzierten Ketons **151** in guter Ausbeute ergab; der Alkohol **152**, das Epimer von **150**, fiel in 17% Ausbeute als Nebenprodukt an.^[60]

Als schwierigste Aufgabe verbleibt in Hiramats Synthese die Einführung des quartären Stereozentrums an C9. Seine

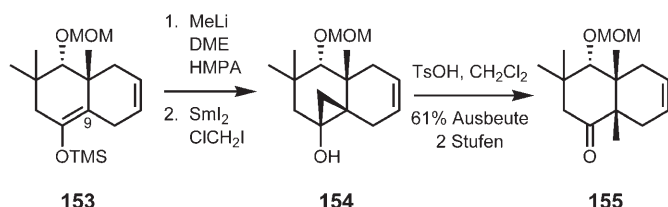


Schema 36. Hiramats Heck-Strategie für den Aufbau des ABC-Ringsystems von Zoanthenol.



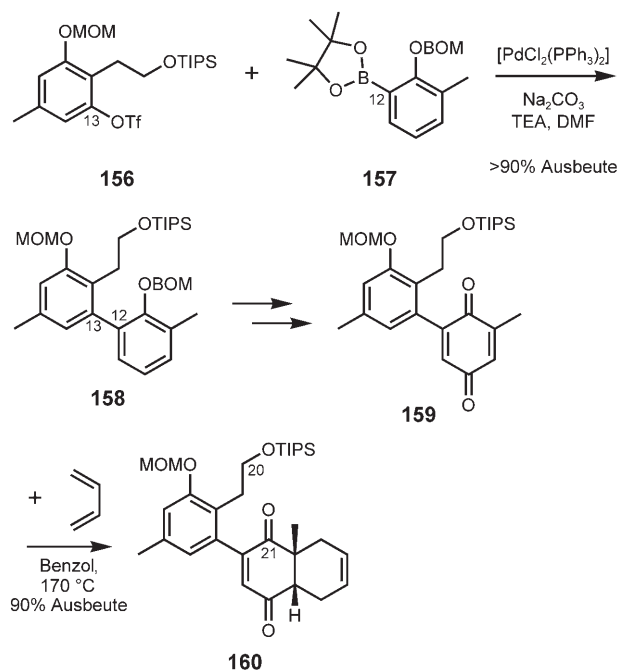
Schema 37. Alternativer Aufbau des B-Rings nach Hirama.

Arbeitsgruppe konnte aber schon eine hoch diastereoselektive Methylierung des Silylenolethers **153** als Modellreaktion für die Methylierung an C9 ausarbeiten (Schema 38).^[61] Eine Samarium(II)-iodid-vermittelte Cyclopropanierung und eine Ringöffnung unter sauren Bedingungen ergaben das methylsubstituierte Keton **155** und dessen C9-Epimer im Verhältnis 3:1 zugunsten des gewünschten Produkts.



Schema 38. Einführung der Methylgruppe an C9 nach Hirama.

Kürzlich haben Hirama und Mitarbeiter eine alternative Route zum ABC-Ringsystem von Zoanthenol vorgestellt, bei der die Bindungen des B-Rings in der umgekehrten Reihenfolge gebildet werden (Schema 39).^[62] Eine Suzuki-Kupplung

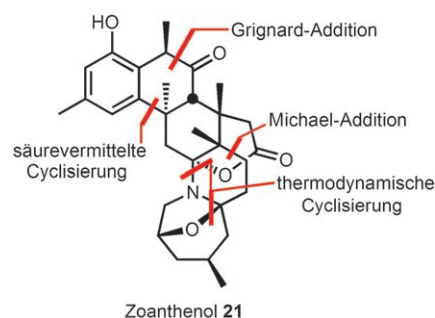


Schema 39. Hiramias modifizierte Strategie.

verknüpfte den A-Ring-Baustein **156** (Aryltriflat) und den C-Ring-Baustein **157** (Boran) über die C12-C13-Bindung zum Biaryl **158**. Entfernen der BOM-Gruppe und Oxidation ergaben das Chinon **159**, das durch Erhitzen mit Butadien in **160** überführt wurde. Im weiteren Verlauf könnte ausgehend vom Diels-Alder-Addukt **160** die fehlende Bindung des B-Rings, C20-C21, aufgebaut werden: entweder durch Addition eines Organometallreagens (ähnlich wie in der Synthese der tertiären Alkohole **144/145** und **148**) oder durch eine Pinakol-Kupplung nach Einführung einer Aldehydfunktion an C20.

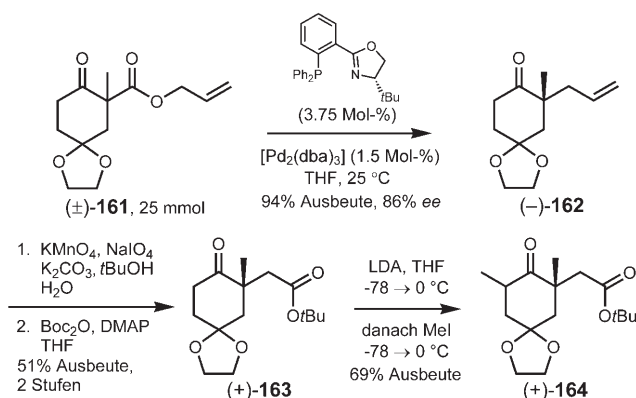
4.9. Aufbau des carbocyclischen Systems von Zoanthenol nach Stoltz

Die Gruppe um Stoltz hat vor kurzem einen Zugang zum ABC-Ringsystem von Zoanthenol beschrieben,^[63] bei dem das quartäre Zentrum an der Verknüpfungsstelle von B- und C-Ring anders als bei den übrigen Strategien durch eine säurevermittelte Friedel-Crafts-Alkylierung aufgebaut wird. Eine selektive Grignard-Addition soll den A- mit dem C-Ring verbinden, und der „südliche“ Molekülteil soll durch die Michael-Addition an ein Enon angesetzt werden, das sich durch seine Funktionalisierungsmuster für die thermodynamisch kontrollierte Cyclisierung zum DEFG-Ringsystem eignet (Schema 40).



Schema 40. Stoltz' Retrosynthese von Zoanthenol.

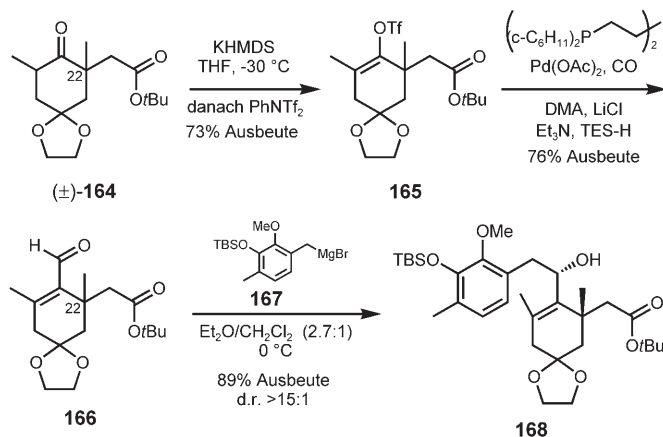
Eine enantiokonvergente Allylierung überführte den racemischen β -Ketoester **161** in das Keton (–)-**162** mit einem quartären Zentrum in α -Stellung (Schema 41);^[64] die Reak-



Schema 41. Enantioselective Allylierung zum Aufbau des C-Ring-Bausteins.

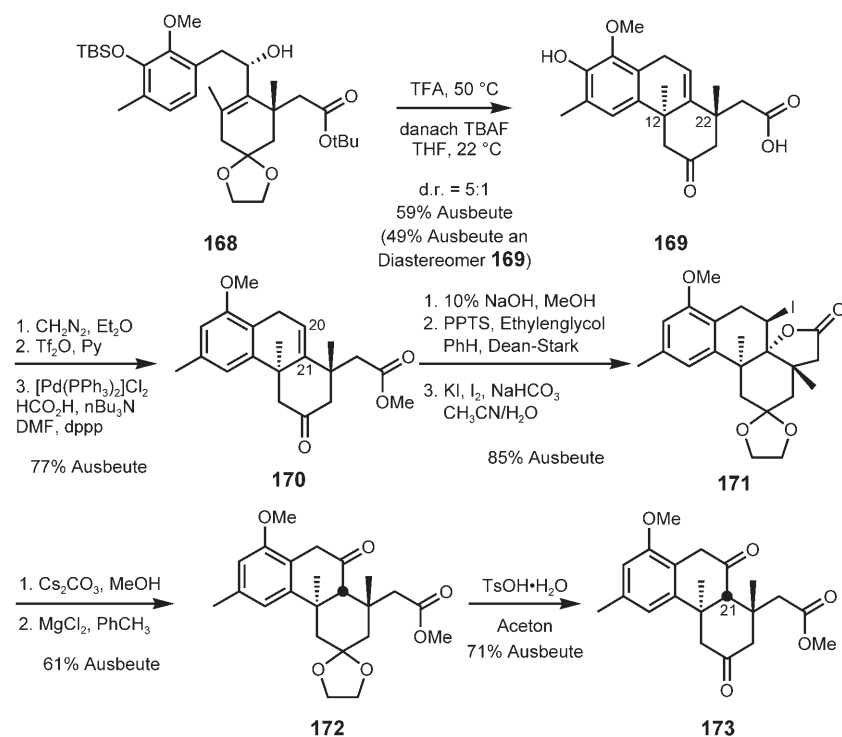
tion ergab hohe Ausbeuten und konnte bis in den 25-mmol-Maßstab übertragen werden. Die olefinische Doppelbindung wurde anschließend oxidativ gespalten, und die resultierende Carbonsäure wurde mit Boc_2O in den *tert*-Butylester (+)-**163** umgewandelt. Deprotonieren mit LDA und Abfangen mit Methyljodid lieferten ein enantiomerenangereichertes Diastereomergemisch des methylsubstituierten Ketons (+)-**164**. Das Keton wurde dann enolisiert und als Triflat **165** abgefangen, dessen reduktive Carbonylierung unter opti-

mierten Bedingungen das Enal **166** ergab (Schema 42). Die Addition des Grignard-Reagens **167** an **166** führte in hoher Ausbeute und mit ausgezeichneter Selektivität zum gewünschten Diastereomer des Alkohols **168**.



Schema 42. Verknüpfung von A- und C-Ring durch eine diastereoselektive Grignard-Addition.

Durch die säurevermittelte Cyclisierung dieser Zwischenstufe wollten Stoltz und Mitarbeiter den B-Ring von Zoanthenol aufbauen und das quartäre Stereozentrum an C12 einrichten. Der Allylalkohol **168** wurde dazu in reiner Trifluoressigsäure auf 50 °C erhitzt und anschließend mit TBAF behandelt, um verbliebenen TBS-Ether zu spalten. Nach diesem Prozess konnte das gewünschte Diastereomer des Tricyclus **169** in 49% Ausbeute isoliert werden



Schema 43. Stoltz' Synthese der carbocyclischen Region von Zoanthenol.

(Schema 43). Diese Reaktion verläuft erstaunlicherweise als 6-*endo*-Cyclisierung nach einem S_N1 -Mechanismus. Eine Doppelbindungsverschiebung zum endocyclischen C-Ring-Enon mit anschließender 6-*exo*-Cyclisierung und Dehydratisierung wurde nicht beobachtet.

Der Tricyclus **169** wurde verestert und nach Bildung des Aryltriflats in Gegenwart von Pd^{II} zum Methylester **170** reduziert. Beim Aufbau des Tricyclus **169** wurde C20 zwar desoxygeniert, an dieser Stelle konnte nun aber eine Keto-Gruppe glatt wieder eingeführt werden: Verseifung des Methylesters, Ketalisierung und eine iodierende Lactonisierung führten zu **171**, und nach der Methanolyse des Lactonrings, Epoxidierung und einer 1,2-Hydridverschiebung wurde das Keton **172** erhalten. Durch Spaltung des Ketals gelangte man zum Diketon **173**, das röntgenkristallographisch analysiert wurde, um die stereochemische Zuordnung für die neu gebildeten quartären Zentren an C12 und C22 zu bestätigen.^[63]

5. Zusammenfassung und Ausblick

Die Zoanthamin-Alkaloide sind Naturstoffe mit einzigartigen Strukturen. Diese Sekundärmetaboliten wurden zwar aus Weichkorallen der Ordnung Scleractinia isoliert, es ist jedoch nicht auszuschließen, dass symbiontischen Algen eine wichtige Rolle bei ihrer Biosynthese zukommt. Die Biosynthese könnte nach einem Polyketidweg verlaufen, Details hierzu sind aber ebenso wenig bekannt wie der Verwendungszweck der komplexen Naturstoffe in den produzierenden Organismen. Die Isolierung verschiedener Zoanthamin-Alkaloide aus Spezies des Indischen, Pazifischen und Atlantischen Ozeans legt allerdings nahe, dass sie eine wichtige Funktion erfüllen.

Einige Zoanthamine wirken gegen Osteoporose, antibiotisch, entzündungshemmend oder zytotoxisch, sodass ein Interesse an der Synthese dieser Verbindungen aufkam. Die Synthese der Zoanthamin-Alkaloide fordert die verfügbaren Methoden und fördert die Entwicklung neuer Reaktionen. Gewöhnlich vergehen nach der Isolierung eines Naturstoffs mit interessanter Struktur oder biologischer Wirkung nur noch ein bis zwei Jahre bis zur Totalsynthese, die Isolierung von Zoanthenin und Miyashitas Totalsynthese von Norzoanthenin im Jahr 2004 trennen hingegen zwanzig Jahre. Jede erfolgreiche Synthese eines dieser Alkaloide erfordert ausgezeichnete Kenntnisse in Carbo- wie Heterocyclenchemie. Der Aufbau des carbocyclischen ABC-Ringsystems wird durch die große Zahl an stereochemischen Merkmalen in diesem Molekülabschnitt – namentlich die drei quartären Zentren des C-Rings – erschwert. Um diese Aufgabe zu meistern, wurde eine Reihe kreativer Anellierungsstrategien entwickelt, bei denen

Diels-Alder-, Heck- und Friedel-Crafts-Reaktionen sowie Robinson-Anellierungen zum Einsatz kamen. Die heterocyclische DEFG-Region ist topographisch komplex und enthält einige empfindliche funktionelle Gruppen. Erste Synthesen dieses heterocyclischen Molekülteils bewiesen, dass unterschiedliche Cyclisierungsstrategien gangbar sind.

Seit über zwanzig Jahren liefern die neuartigen biologischen Aktivitäten und die Synthese der Zoanthamine nun Stoff für wissenschaftliche Untersuchungen. Es sind noch viele Fragen offen, und so wird das Interesse an diesen Alkaloiden wohl weiterhin zunehmen.

Abkürzungen

Boc	tert-Butoxycarbonyl
Cbz	Benzyloxycarbonyl
dba	trans,trans-Dibenzylidenaceton
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DMA	N,N-Dimethylacetamid
DMDO	Dimethyldioxiran
DME	1,2-Dimethoxyethan
DMF	N,N-Dimethylformamid
DMP	Dess-Martin-Periodinan
d.r.	Diastereomerenverhältnis
HMBC	(Heterokern)korrelation über mehrere Bindungen
HMDS	Hexamethyldisilazid oder Hexamethyldisilazan
HMPA	Hexamethylphosphoramid
IC ₅₀	inhibitorische Konzentration für 50 % einer Versuchspopulation
IL-6	Interleukin 6
LD ₅₀	letale Dosis für 50 % einer Versuchspopulation
MH-60	murine Myelohybridomzellen
MOM	Methoxymethyl
MPA	α-Methoxy-α-(trifluormethyl)phenyllessigsäure
MVK	Methylvinylketon
NOE	Kern-Overhauser-Effekt
PCC	Pyridiniumchlorochromat
PG	Prostaglandin
PMA	Phorbolmyristatacetat
PMB	para-Methoxybenzyl
PMBM	para-Methoxybenzyloxymethyl
p.o.	per os (orale Anwendung)
py	Pyridin
ROESY	rotating-frame Overhauser effect spectroscopy
SAR	Struktur-Aktivitäts-Beziehung
TEA	Triethylamin
TBS	tert-Butyldimethylsilyl
Tf	Trifluormethansulfonyl
TIPS	Triisopropylsilyl
Ts	para-Toluolsulfonyl

Wir danken www.zoaid.com für die Bilder von *Zoanthidea* und Teresa Barth für Unterstützung bei der graphischen Gestaltung des Beitrags und des Vortitelbildes.

Eingegangen am 16. Juli 2007

Online veröffentlicht am 28. Februar 2008

Übersetzt von Dr. Volker Jacob, Mannheim

- [1] a) S. Ono, J. D. Reimer, J. Tsukahara, *Zool. Sci.* **2005**, 22, 247–255; b) J. S. Ryland, *Invert. Rep. Develop.* **1997**, 31, 177–188.
- [2] F. Sinniger, J. I. Montoya-Burgos, P. Chevaldonné, J. Pawlowski, *Mar. Biol.* **2005**, 147, 1121–1128.
- [3] C. B. Rao, A. S. R. Anjaneyulu, N. S. Sarma, Y. Venkateswarlu, R. M. Rosser, D. J. Faulkner, M. H. M. Chen, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 7983–7984.
- [4] H. Nakamura, Y. Kawase, K. Maruyama, A. Muria, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, 71, 781–787.
- [5] a) A. Suksamrarn, A. Jankam, B. Tarnchompoo, S. Putchakarn, *J. Nat. Prod.* **2002**, 65, 1194–1197; b) H. Shigemori, Y. Sato, T. Kagata, J. Kobayashi, *J. Nat. Prod.* **1999**, 62, 372–374.
- [6] C. Han, J. Qi, X. Shi, Y. Sakagami, T. Shibata, K. Uchida, M. Ojika, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2006**, 70, 706–711.
- [7] J. J. Fernández, M. L. Souto, A. H. Daranas, M. Norte, *Curr. Top. Phytochem.* **2000**, 4, 106–119.
- [8] K. Sepcic, T. Turk, P. Macek, *Toxicon* **1998**, 36, 937–940.
- [9] R. E. Moore, P. J. Scheuer, *Science* **1971**, 172, 495–498.
- [10] Strukturaufklärung: 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; Totalsynthese: E. M. Suh, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 11205–11206.
- [11] C. B. Rao, A. S. R. Anjaneyulu, N. S. Sarma, Y. Venkateswarlu, R. M. Rosser, D. J. Faulkner, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 3757–3760.
- [12] C. B. Rao, D. V. Roa, V. S. N. Raju, *Heterocycles* **1989**, 28, 103–106.
- [13] S. Fukuzawa, Y. Hayashi, D. Uemura, A. Nagatsu, K. Yamada, Y. Ijuin, *Heterocycl. Commun.* **1995**, 1, 207–214.
- [14] M. Kuramoto, K. Hayashi, Y. Fujitani, K. Yamaguchi, T. Tsuji, K. Yamada, Y. Ijuin, D. Uemura, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5683–5686.
- [15] Atta-ur-Rahman, K. A. Alvi, S. A. Abbas, M. I. Choudhary, J. Clardy, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 6825–6828.
- [16] A. H. Daranas, J. J. Fernández, J. A. Gavín, M. Norte, *Tetrahedron* **1998**, 54, 7891–7896.
- [17] A. H. Daranas, J. J. Fernández, J. A. Gavín, M. Norte, *Tetrahedron* **1999**, 55, 5539–5546.
- [18] a) M. Kuramoto, K. Hayashi, K. Yamaguchi, M. Yada, T. Tsuji, D. Uemura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, 71, 771–779; b) D. Uemura, *Chem. Rec.* **2006**, 6, 235–248.
- [19] R. K. Trench, *Pure Appl. Chem.* **1981**, 53, 819–835.
- [20] In dieser Studie wurde mit Zooxanthellatoxin auch eine Verbindung isoliert, die Palytoxin sehr ähnlich ist; siehe Lit. [4] für Details.
- [21] M. Kuramoto, H. Arimoto, K. Hayashi, I. Hayakawa, D. Uemura, T. Chou, K. Yamada, T. Tsuji, K. Yamaguchi, K. Yazawa, Symposium Papers, 38th Symposium on the Chemistry of Natural Products **1996**, 79–84.
- [22] T. J. Chambers, *J. Cell Sci.* **1982**, 57, 247–260.
- [23] K. Yamaguchi, M. Yada, T. Tsuji, M. Kuramoto, D. Uemura, *Biol. Pharm. Bull.* **1999**, 22, 920–924.
- [24] P. V. N. Bodine, H. A. Harris, B. S. Komm, *Endocrinology* **1999**, 140, 2439–2451.
- [25] K. Kuramoto, K. Yamaguchi, T. Tsuji, D. Uemura in *Drugs from the Sea* (Hrsg.: N. Fusetani), Karger, Basel, **2000**, S. 98–106.
- [26] Weitere Beschreibungen dieser Aktivität: a) M. Kuramoto, H. Arimoto, D. Uemura, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2003**, 61, 59–65;

- b) M. Kuramoto, H. Arimoto, D. Uemura, *Mar. Drugs* **2004**, *1*, 39–54; c) M. Kita, D. Uemura, *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 454–459; d) K. Yamada, M. Kuramoto, D. Uemura, *Recent Res. Dev. Pure Appl. Chem.* **1999**, *3*, 245–254.
- [27] Die IC₅₀-Werte beziehen sich auf die Inhibition der IL-6-Produktion in präosteoblastischen MC3T3-E1-Zellen, die mit Parathyroidhormon stimuliert wurden; siehe Lit. [25].
- [28] G. Hirai, H. Oguri, M. Hayashi, K. Koyama, Y. Koizumi, S. M. Moharram, M. Hirama, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 2647–2651.
- [29] Y. Venkateswarlu, N. S. Reddy, P. Ramesh, P. S. Reddy, K. Jamil, *Heterocycl. Commun.* **1998**, *4*, 575–580.
- [30] R. M. Villar, J. Gil-Longo, A. H. Daranas, M. L. Souto, J. J. Fernández, S. Peixinho, M. A. Barral, G. Santafé, J. Rodríguez, C. Jiménez, *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 2301–2306.
- [31] N. L. Benowitz, *Prog. Cardiovasc. Dis.* **2003**, *46*, 91–111.
- [32] S. P. Jackson, S. M. Schoenwalder, *Nat. Rev.* **2003**, *2*, 1–15.
- [33] M. Miyashita, M. Sasaki, I. Hattori, M. Sakai, K. Tanino, *Science* **2004**, *305*, 495–499; M. Miyashita, *Pure Appl. Chem.* **2007**, *79*, 651–665.
- [34] M. Sakai, M. Sasaki, K. Tanino, M. Miyashita, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1705–1708.
- [35] D. Tanner, P. G. Anderson, L. Tedenborg, P. Somfai, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 9135–9144.
- [36] a) D. Tanner, L. Tedenborg, P. Somfai, *Acta Chem. Scand.* **1997**, *51*, 1217–1223; b) T. E. Nielsen, D. Tanner, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6366–6371.
- [37] T. E. Nielsen, S. Le Quement, M. Juhl, D. Tanner, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8013–8024.
- [38] X. Han, B. M. Stoltz, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7600–7605.
- [39] M. Juhl, T. E. Nielsen, S. Le Quement, D. Tanner, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 265–280.
- [40] M. Juhl, R. Monrad, I. Sjøtofte, D. Tanner, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4644–4654.
- [41] T. Irifune, T. Ohashi, T. Ichino, E. Sakia, K. Suenaga, D. Uemura, *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 1058–1059.
- [42] K. Sonogashira, Y. Tohdo, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467–4470.
- [43] D. R. Williams, T. A. Brugel, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1023–1026.
- [44] Übersicht zur Nef-Reaktion: H. W. Pinnick, *Org. React.* **1990**, *38*, 655–792.
- [45] D. R. Williams, D. C. Ihle, T. A. Brugel, S. Patanaik, *Heterocycles* **2006**, *70*, 77–82.
- [46] D. R. Williams, G. A. Cortez, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2675–2678.
- [47] a) J. d'Angelo, D. Desmaële, F. Dumas, A. Guingant, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 459–505; b) P. W. Hickmott, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2989–3051.
- [48] Übersicht zur Evans-Aldolmethode: D. J. Ager, I. Prakash, D. R. Schaad, *Aldrichimica Acta* **1997**, *30*, 3–12.
- [49] S. Ghosh, F. Rivas, D. Fischer, M. A. González, E. A. Theodorakis, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 941–944.
- [50] a) T. Ling, C. Chowdhury, B. A. Kramer, B. G. Vong, M. A. Palladino, E. A. Theodorakis, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8843–8853; b) T. Ling, B. A. Kramer, M. A. Palladino, E. A. Theodorakis, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2073–2076.
- [51] Übersicht zu Robinson-Anellierungen: R. E. Gawley, *Synthesis* **1976**, 777–794.
- [52] F. Rivas, S. Ghosh, E. A. Theodorakis, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5281–5284.
- [53] Stork et al. setzten das Dibromid **133** in radikalischen Cyclisierungen ein: a) G. Stork, R. Mook, S. A. Biller, S. D. Rychnovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3741–3742; b) G. Stork, P. M. Sher, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6765–6766.
- [54] a) N. Hikage, H. Furukawa, K. Takao, S. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6237–6240; b) N. Hikage, H. Furukawa, K. Takao, S. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6241–6244.
- [55] a) P. Wieland, K. Miescher, *Helv. Chim. Acta* **1950**, *33*, 2215–2228; b) enantioselektive Synthese: P. Buchschacher, A. Fürst, J. Gutzwiller, *Org. Synth.* **1985**, *63*, 37–43.
- [56] N. Hikage, H. Furukawa, K. Takao, S. Kobayashi, *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 1370–1372.
- [57] a) R. F. Heck, J. P. Nolley, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5518–5526; b) R. F. Heck, *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 146–151; c) R. F. Heck, *Org. React.* **1982**, *27*, 345–390.
- [58] S. M. Moharram, G. Hirai, K. Koyama, H. Oguri, M. Hirama, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6669–6673.
- [59] G. Hirai, H. Oguri, S. M. Moharram, K. Koyama, M. Hirama, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5783–5787.
- [60] G. Hirai, Y. Koizumi, S. M. Moharram, H. Oguri, M. Hirama, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1627–1630.
- [61] G. Hirai, H. Oguri, M. Hirama, *Chem. Lett.* **1999**, 141–142.
- [62] S. M. Moharram, H. Oguri, M. Hirama, *Egypt. J. Pharm. Sci.* **2003**, *44*, 177–193.
- [63] D. C. Behenna, J. L. Stockdill, B. M. Stoltz, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4155–4158; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4077–4080.
- [64] a) D. C. Behenna, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15044–15045; b) J. T. Mohr, D. C. Behenna, A. M. Harned, B. M. Stoltz, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7084–7087; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6924–6927; c) R. M. McFadden, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7738–7739.