

Die Entdeckung und Synthese von marinen Polyethern

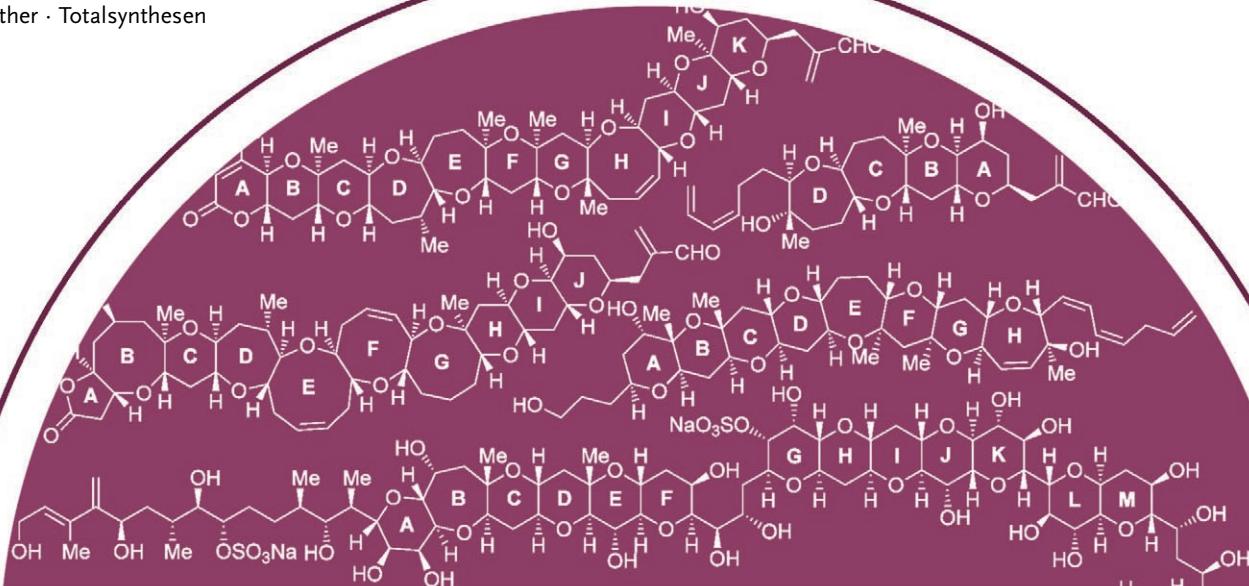
K. C. Nicolaou,* Michael O. Frederick und Robert J. Aversa

Stichwörter:

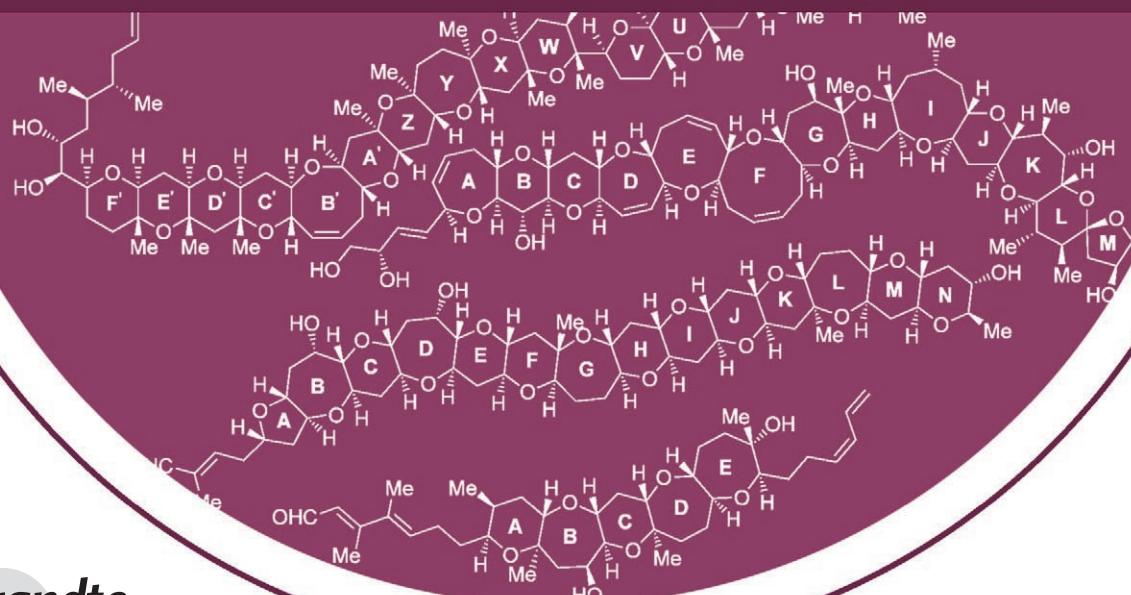
Biotoxine · Maitotoxin · Naturstoffe ·

Polyether · Totalsynthesen

Professor E. J. Corey
zum 80. Geburtstag gewidmet



MARINE BIOTOXINE



**Angewandte
Chemie**

Die beispiellose Struktur des marinen Naturstoffs Brevetoxin B wurde 1981 von den Arbeitsgruppen um Nakanishi und Clardy aufgeklärt. Das leiterförmige Molekülgerüst dieses kondensierten Polyethers, die starke Toxizität und der faszinierende Wirkmechanismus durch Angriff am spannungsgesteuerten Natriumkanal sorgten für Aufmerksamkeit. Syntheseversuche führten zur Entwicklung zahlreicher neuer Methoden und Strategien zum Aufbau von Etherringen und wurden schließlich durch die Totalsynthesen von Brevetoxin B und einigen verwandten, ähnlich anspruchsvollen Zielverbindungen gekrönt. Unter den marinen Polyethern nimmt Maitotoxin als komplizierter und giftigster Vertreter eine Sonderstellung ein; die Verbindung ist der größte bekannte nichtpolymere Naturstoff überhaupt. Dieser Aufsatz beginnt mit einer kurzen Geschichte zur Isolierung der Biotoxine und beleuchtet ihre biologischen Eigenschaften und Wirkmechanismen. Dann werden Syntheseversuche beschrieben, wobei besonders neue Methoden berücksichtigt werden, die im Laufe dieser Studien entwickelt wurden. Den Abschluss bilden eine Diskussion der noch nicht abgeschlossenen Totalsynthese von Maitotoxin sowie ein Ausblick auf die weitere Entwicklung des Forschungsgebiets.

1. Einleitung

Meeresorganismen enthalten zahlreiche Naturstoffe mit außergewöhnlichen Molekülgerüsten. Einige dieser Verbindungen wurden für die Tetrodotoxinvergiftung (durch **1**, Abbildung 1), Muschel-Diarrhoe (diarrhetic shellfish poisoning, DSP, durch **2**), Azaspiracid-Vergiftung (AZP, durch **3**), amnesische (amnesic shellfish poisoning, ASP, durch **4**), paralytische (paralytic shellfish poisoning, PSP, durch **5**) und

Aus dem Inhalt

1. Einleitung	7293
2. Biologische Eigenschaften und Wirkmechanismus	7296
3. Syntheseverfahren	7297
4. Hemibrevetoxin	7306
5. Brevetoxin B	7310
6. Brevetoxin A	7310
7. Ciguatoxin 3C	7314
8. Gambierol	7315
9. Gymnocin A	7316
10. Brevenal	7318
11. Maitotoxin	7320
12. Zusammenfassung und Ausblick	7330

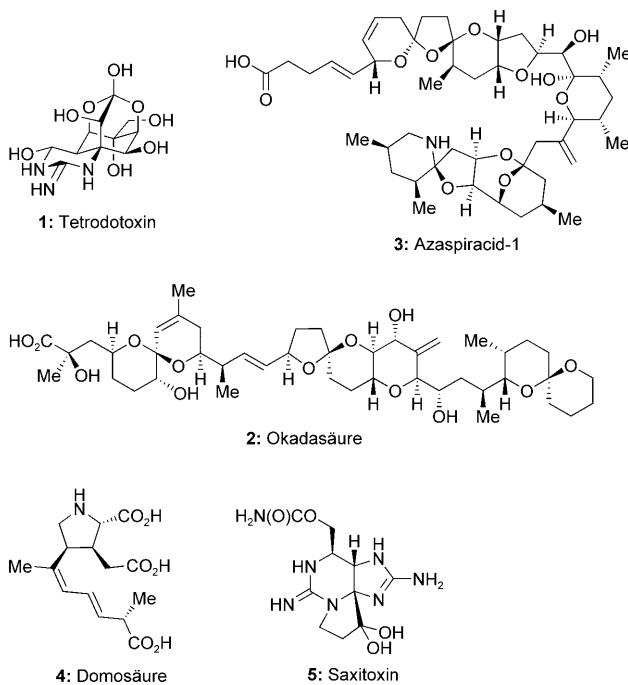


Abbildung 1. Strukturformeln ausgewählter mariner Biotoxine.

neurotoxische Muschelvergiftung (neurotoxic shellfish poisoning, NSP, durch **6** und **7**, Abbildung 2) sowie die Ciguatera-Fischvergiftung (ciguatera fish poisoning, CFP, durch **9** und **10** (Abbildung 2) sowie **13** (Abbildung 3)) verantwortlich gemacht.^[1] Sie wurden überdies mit großen Fischsterben in Verbindung gebracht. Aus diesem Grund haben sich Chemiker und Biologen intensiv mit der Isolierung, Charakterisierung, biologischen Evaluierung und chemischen Synthese dieser Verbindungen auseinandersetzt.

Eine ausgesprochen vielgesichtige Untergruppe der marinen Biotoxine sind die leiterförmigen polycyclischen Ether (Abbildungen 2 und 3). Seit Brevetoxin B (**6**) 1981 als erstes Mitglied dieser Familie beschrieben wurde,^[2] sind zahlreiche Naturstoffe dieser Art entdeckt worden – vom relativ kleinen Hemibrevetoxin (**8**, Abbildung 2) über Brevenal (**11**, Abbildung 2) bis hin zum komplexen Maitotoxin (**13**, Abbildung 3), dem größten nichtpolymeren Naturstoff. Diese Polyether werden von Dinoflagellaten hergestellt; isoliert wurden sie

[*] Prof. Dr. K. C. Nicolaou, M. O. Frederick, R. J. Aversa

Department of Chemistry and
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)

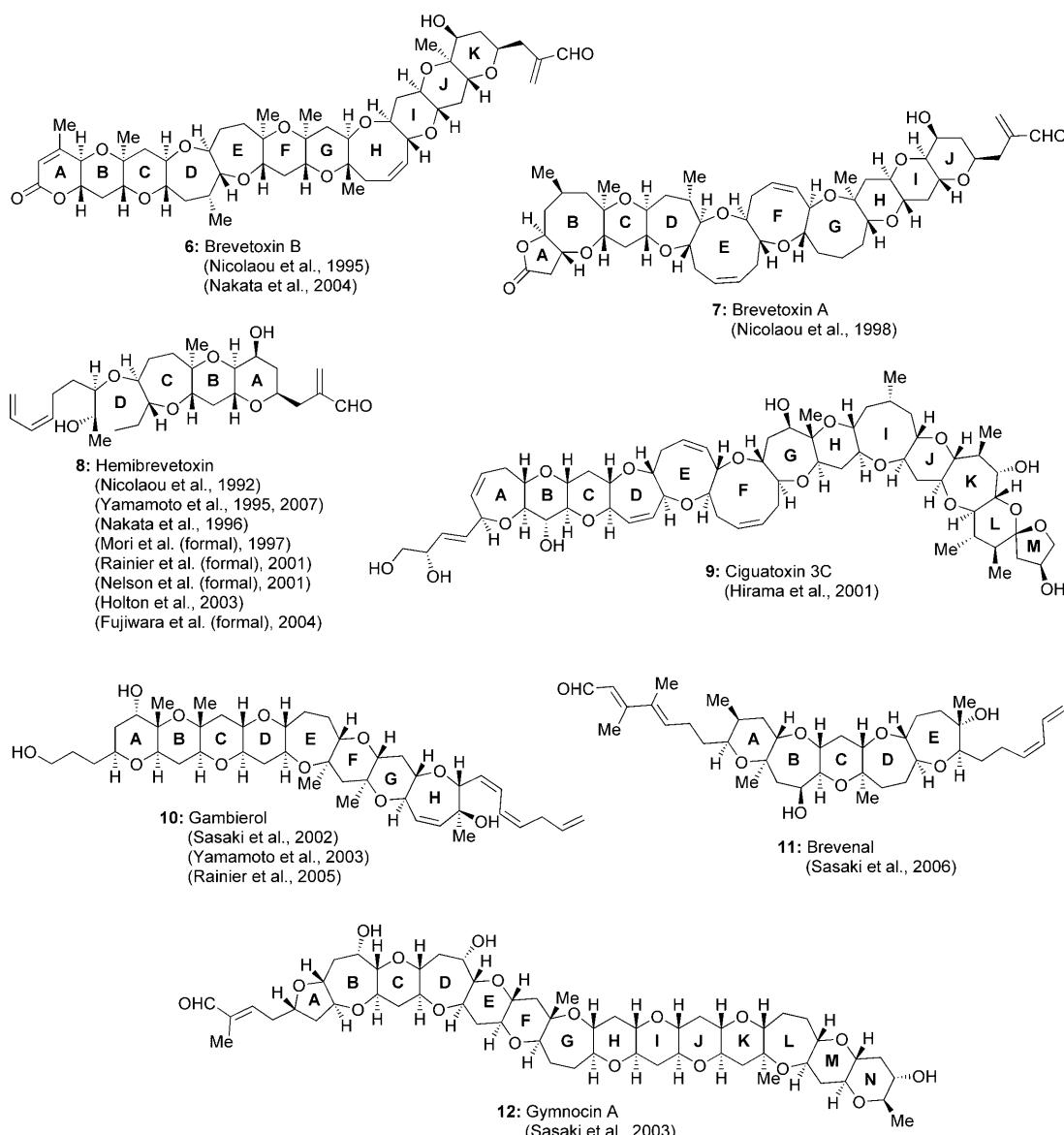


Abbildung 2. Strukturformeln der marinen Polyether 6–12 mit Leiterstruktur, für die Totalsynthesen beschrieben wurden.



K. C. Nicolaou ist gebürtiger Zyprius und studierte in England und den USA. Er ist Darlene Shiley Professor und Aline W. und L. S. Skaggs Professor am Scripps Research Institute und hat zudem eine Professur an der University of California, San Diego, inne. Die von ihm entwickelten chemischen Synthesen haben Eingang in zahlreiche Veröffentlichungen und Patente gefunden. Die Bücher *Classics in Total Synthesis I* und *II* sowie *Molecules That Changed the World* mit Erik J. Sorenson, Scott A. Snyder und Tamsyn Montagnon als Coautoren dienen Studenten wie Synthesechemikern als Inspirationsquelle.



Michael O. Frederick wurde 1981 in White Bear Lake, Minnesota, geboren. Seinen BSc in Chemie erhielt er von der University of Minnesota für Arbeiten zu Iminiden in der Gruppe von Professor Richard Hsung. Derzeit arbeitet er unter Anleitung von Professor K. C. Nicolaou am Scripps Research Institute an seiner Doktorarbeit über die Totalsynthesen der Azaspiracide-1, -2 und -3 sowie Versuche zur Totalsynthese anderer mariner Biotoxine. Dabei wird er durch ein Promotionsstipendium der NSF unterstützt.

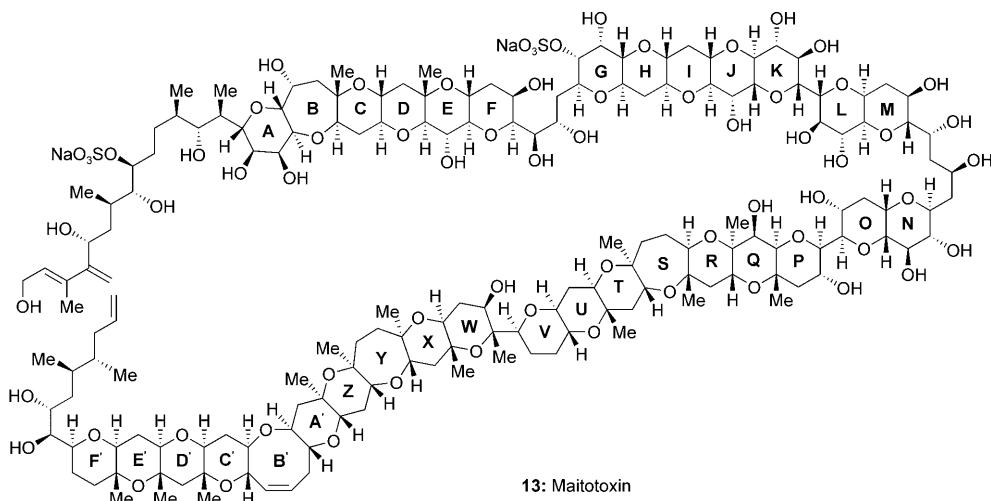


Abbildung 3: Maitotoxin (13) ist der größte marine Polyether und der größte bekannte nichtpolymere Naturstoff.

aus Kulturen der einzelligen Algen sowie aus Filtraten von Mikroorganismen, auf denen die Dinoflagellaten gewöhnlich zu finden sind, und aus Fischen, die sich von diesen Algen ernähren. In bestimmten Fällen, wie bei Ciguatoxin 3C (9), modifizieren Enzyme des Fischs, der die Dinoflagellaten aufnimmt, das Polyetherrückgrat unter Bildung weiterer Derivate.^[3] Da diese Naturstoffe nur in geringen Mengen gebildet werden und schwierig zu isolieren sind, war ihre Strukturaufklärung ausgesprochen arbeitsintensiv. Schließlich glückte diese aber doch, nachdem Fortschritte in Chromatographie, NMR-Spektroskopie und Massenspektrometrie die Voraussetzungen geschaffen hatten.^[4]

Die starke Toxizität der marinen Polyether zieht sich durch die gesamte Nahrungskette – von den Einzellern, die sie erzeugen, bis hin zum Menschen. Eine Isolierung und Charakterisierung war also wünschenswert, um die Wirkung dieser Giftstoffe bekämpfen zu können. Der Brevetoxin produzierende Dinoflagellat *Karenia brevis* (vormals *Gymnodinium breve*) verursacht eine Algenblüte („red tide“), die regelmäßig mit großen Fischsterben einhergeht und auch Meeressäugern zum Verhängnis wird.^[5] Viele Fischarten ernähren sich von anderen Meeresorganismen, so auch von den Dinoflagellaten, den Produzenten der Toxine. Die Fische werden dabei nicht vergiftet, aber durch ihren Verzehr

werden die Toxine vom Menschen aufgenommen. Die Ciguatera-Fischvergiftung wurde auf Ciguatoxine wie **9**, Gambierol (**10**) und Maitotoxin (**13**) zurückgeführt, die sämtlich durch Dinoflagellaten produziert werden. Charakteristisch für eine CFP sind gestörtes Temperaturempfinden, Durchfall, Erbrechen, Muskelschmerzen und Juckreiz; diese Symptome können im Extremfall jahrelang vorhalten.^[6] Die meisten marinen Polyether sind Neurotoxine, die an spannungsgesteuerten Ionenkanälen angreifen.^[7] Einige Polyether wirken überdies stark gegen Pilze^[8] und Tumoren.^[9] Der folgende Abschnitt wird aber zeigen, dass ihre biologischen Eigenschaften und Targets noch nicht hinreichend erforscht sind.

Algenblüten bedrohen Küstengebiete auf der ganzen Welt; in Florida richten sie fast jährlich verheerende Schäden an.^[10] Dinoflagellaten können sich über kurze Distanzen selbstständig bewegen und längere Strecken mithilfe von anderen Meeresorganismen, Strömungen, Schiffen oder auch Stürmen zurücklegen. Bei Konzentrationen über 5000 *Karenia-brevis*-Zellen pro Liter Wasser (normal sind 1000 Zellen) wird die Algenblüte erkennbar. Was solche Blüten auslöst und beendet, ist derzeit noch ebenso umstritten wie die Nahrungsquelle, die sie ermöglicht. Unter anderem wurde postuliert, dass Winde eisenhaltigen Staub aus Afrika herantragen, der das Wachstum des Bakteriums *Trichodesmium* fördert. Dieses stellt durch Stickstoff-Fixierung bioverfügbare Stickstoffverbindungen bereit, von denen sich *Karenia brevis* ernährt. Auch nährstoffreiche Abwässer aus Landwirtschaft, Industrie und Haushalten, die über Kanäle und Flüsse in den Ozean gelangen, wurden in diesem Zusammenhang diskutiert. Es ist also keine leichte Aufgabe, die Ursache aufzufinden zu machen. Zwischenzeitlich stimuliert die Untersuchung der einzigartigen Toxine aber Entwicklungen in der chemischen Synthese, der chemischen Biologie und der Neurobiologie, die bis zur Entdeckung neuer Wirkstoffe führen könnten.^[11]

Die Wiederholungsmotive in den erstaunlichen Strukturen der marinen Polyether führen zu komplexen Molekulararchitekturen, deren Synthese eine beispiellose Herausforderung darstellt. Dennoch konnten einige Forschergruppen mit Totalsynthesen der in Abbildung 2 gezeigten Verbindungen aufwarten. Ihre Untersuchungen zu diesen außergewöhnlichen Strukturen führten fast zwangsläufig zur Entwicklung neuer Bindungsknüpfungsverfahren, die in der Folge bei der Synthese der leiterförmigen Polyetherstrukturen angewendet wurden. Nach einem Abschnitt zu den biologischen Eigenschaften der marinen Polyether werden wir uns diesen Syntheseverfahren und ihrer Rolle in der Totalsynthese der Biotoxine zuwenden. Am Ende dieses Aufsatzes beschreiben



Robert J. Aversa wurde 1984 in Philadelphia, Pennsylvania, geboren. Seinen BA in Chemie und Biochemie erhielt er 2006 an der Cornell University für Forschungsarbeiten unter der Anleitung von Professor Tadgh Begley. Im selben Jahr wechselte er in die Gruppe von Professor K. C. Nicolaou am Scripps Research Institute, um an der Total-synthese mariner Biotoxine mitzuwirken.

wir aktuelle Fortschritte auf diesem faszinierenden Forschungsgebiet und geben einen Ausblick auf effizientere Synthesewege zu den komplizierten Strukturen dieser Naturstoffklasse.

2. Biologische Eigenschaften und Wirkmechanismus

Für die meisten der leiterförmigen marinen Toxine sind ähnliche Aktivitäten und Wirkmechanismen kennzeichnend, manche Verbindungen haben jedoch einzigartige Eigenschaften. Ausgehend von Maitotoxin, dem größten Vertreter dieser Substanzklasse, werden wir in diesem Abschnitt auf einige Gemeinsamkeiten und Unterschiede eingehen. Maitotoxin wirkt stark giftig auf Säugetiere, indem es an ein Membranprotein bindet und dadurch die Aufnahme von Calciumionen in Zellen bedingt.^[12] Die biologische Aktivität und der genaue Wirkmechanismus von Maitotoxin werden zurzeit intensiv erforscht, doch die biologische Zielstruktur innerhalb der Zellmembran konnte noch nicht ausgemacht werden. Maitotoxin vermittelt die Aufnahme von Calciumionen in unterschiedliche Zellen^[13] – auch in Synaptosomen^[14] und leere Erythrozytenmembranen („erythrocyte ghosts“)^[15] –, aber nicht in künstliche Phospholipidvesikel,^[16] sodass Phospholipide als membranäre Zielstrukturen unwahrscheinlich sind. Die Maitotoxin-induzierte Calciumaufnahme führt zu Muskelkontraktionen,^[17] Norepinephrin,^[18] Dopamin^[19] und Insulin werden ausgeschüttet,^[20] es kommt zum „Phosphoinositid-Breakdown“.^[21] Arachidonsäure wird freigesetzt,^[22] und in Spermien läuft die Akrosomreaktion ab.^[23]

Auf der Grundlage einer NMR-spektroskopischen Studie schlugen Murata und Mitarbeiter ein Modell für die Bindung von Maitotoxin in der Zellmembran vor,^[11,24] die dabei – ähnlich wie bei der Einlagerung von Glycolipiden – mit der lipophilen Domäne von Maitotoxin wechselwirkt (also mit den Ringen R bis F', C82–C142; diese Domäne enthält lediglich drei OH-Gruppen, von denen sich wiederum zwei am Molekülende befinden), während die hydrophile Domäne (die Ringe A bis Q, C1–C81; mit insgesamt 24 OH- und zwei Sulfatgruppen) außerhalb der Zellmembran verbleibt (Abbildung 4). Vier oder mehr Maitotoxinmoleküle könnten sich zusammenschließen und membrandurchdringende Kanäle aufbauen, wobei – anders als im Fall von Amphotericin B – ein Rezeptor beteiligt wäre, der weder aus einem Lipid noch aus einem Steroid besteht. Interessanterweise hemmen sowohl Brevetoxin B (**6**), das der lipophilen Domäne von Maitotoxin ähnelt, als auch niedermolekulare Mimetika des hydrophoben Molekülteils die Maitotoxin-induzierte Calciumaufnahme in C6-Rattengliomzellen,^[15] sodass Maitotoxin über mehrere Stellen in verschiedenen Moleküldomänen an seinen Rezeptor binden könnte.^[24]

Die Aufklärung der Wechselwirkung zwischen den leiterförmigen Polyethern und Zellmembranen ist eine wichtige und zugleich schwierige Aufgabe. Beziiglich der gesteigerten Aufnahme von Ionen in Zellen ähneln diese Sekundärmetabolite natürlichen fungiziden Polyenpolyolen wie Amphidinol 3 (AM3, **14**, Abbildung 5),^[25] das ebenfalls von einem Dinoflagellaten produziert wird. Ein Unterschied besteht aber darin, dass die Polyether an ein Ionenkanalprotein in der

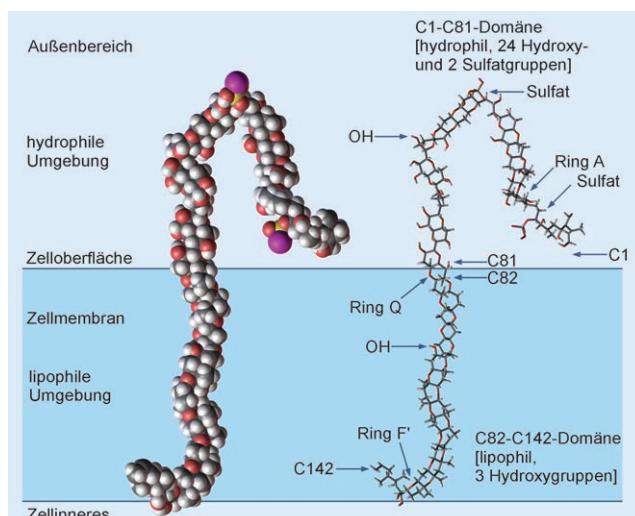


Abbildung 4. Denkbare Anordnung von Maitotoxin in der Zellmembran (nach Murata et al.^[11,24]).

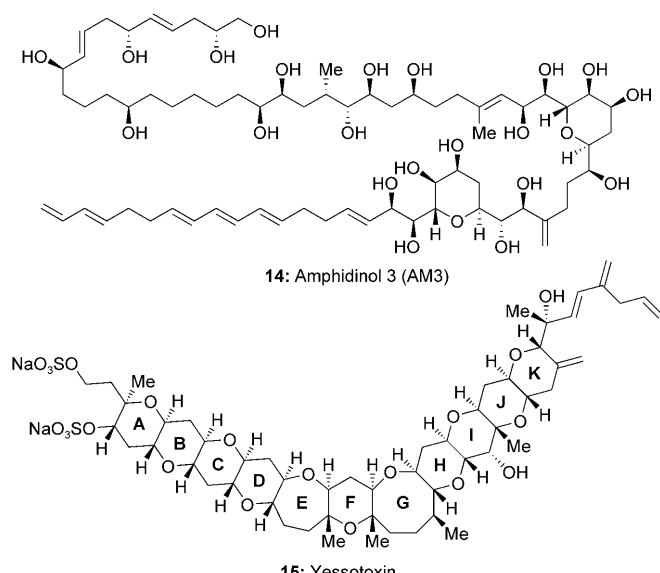


Abbildung 5. Strukturformeln für Amphidinol 3 (AM3, **14**) und Yessotoxin (15).

Membran binden und dieses öffnen, die Polyenpolyole aber durch Bindung an Membranlipide wirken.

Mittlerweile sind über 50 leiterförmige Polyether bekannt, doch die Studien zum Wirkmechanismus hinken der Entdeckung hinterher. Dies mag daran liegen, dass nur geringe Substanzmengen verfügbar sind, um die komplexen biologischen Wechselwirkungen zu entschlüsseln. Die Aktivitäten reichen von Giftwirkung auf Fische (für **6**, **7** und **9** (Abbildung 2) sowie Glycoside, die **16** und **17** enthalten (Abbildung 6))^[26] bis hin zu Zytotoxizität (z.B. **12** (Abbildung 2))^[9] und fungizider Wirkung (für **18** (Abbildung 6),^[8] das 2000-mal so aktiv ist wie Amphotericin B).

Brevetoxin B (**6**) und A (**7**) sowie Ciguatoxin 1B und 3C (**9**) greifen hoch affin an dieselbe Bindungsstelle eines spannungsgesteuerten Natriumkanals an.^[27] Man geht davon aus,

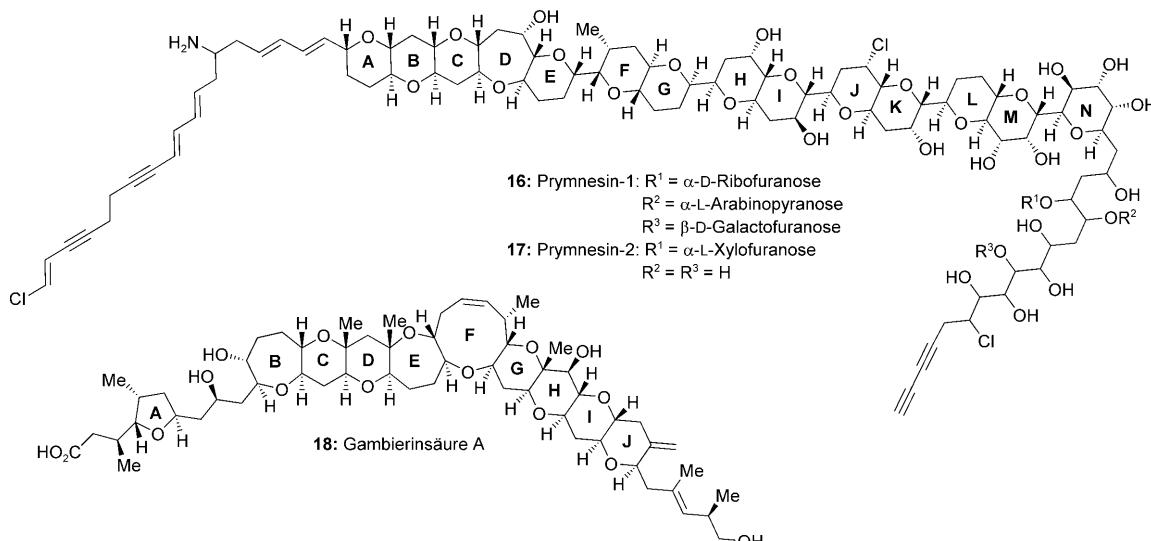


Abbildung 6. Strukturformeln für Prymnesin-1 (16), Prymnesin-2 (17) und Gambierinsäure A (18).

dass leiterförmige Polyether schwache Wechselwirkungen, vorrangig N–H···O- und C_α–H···O-Wasserstoffbrücken,^[28] mit ihren Rezeptoren eingehen; Abbildung 7 zeigt, wie dies für Brevetoxin B (**6**) aussehen könnte. Wenn die Polyether-einheiten des Biotoxins komplementär zur Proteinstruktur sind (bei der es sich normalerweise um eine α -Helix handelt), kommt es zur Bildung eines Wasserstoffbrückennetzwerks, wodurch die biologische Wirkung des Toxins eintritt. Die Ganghöhe der α -Helix (5.40 Å) stimmt bemerkenswert gut mit dem durchschnittlichen Abstand ($d_{O,O}$) zwischen benachbarten Ether-Sauerstoffatomen auf der gleichen Seite der Leiterstruktur von Brevetoxin B überein (5.15 Å; röntgenstrukturanalytisch bestimmt^[29]).

Aggregate aus diesem Protein aufgelöst.^[31] Dieser Effekt wird auf eine spezifische Bindung an die lipophile α -Helix des Proteins zurückgeführt (vergleiche Abbildung 7). Weil Polyethylenenglycol die Glycophorin-A-Oligomere nicht auflösen konnte, scheint die starre Leiterstruktur der marinen Polyether für die Bindung – und folglich für die biologische Aktivität – unabdingbar zu sein.

Die hauptsächlich aus starren Polypyraneneinheiten aufgebauten Strukturen, in denen oft flexiblere sieben-, acht- oder neungliedrige Ringe integriert sind, verleihen den marinen Polyethern besondere physikalische und chemische Eigenschaften, die zu ihrer biologischen Wirkung führen. Beispielsweise können sie sich sämtlich über Wasserstoffbrücken und/oder elektrostatische Bindung an die α -Helices von Ionenkanalproteinen in Membranen anlagern.^[11] Tetrahydropyran selbst hat ein großes Dipolmoment, lineare Systeme aus mehreren kondensierten Pyranringen, wie sie in den marinen Polyethern auftreten, haben aber allenfalls geringe Dipolmomente, weil die Gesamtpolarität durch die abwechselnde Orientierung der Pyranringe minimiert ist. Daher sind streng geordnete Polyether weniger wasserlöslich als Biotoxine, in denen der regelmäßige Wechsel der Ringorientierungen und -dipolmomente durch den Einbau von sieben-, acht- oder neungliedrigen Ringen unterbrochen wird. Diese Beobachtung könnte sich bei der Synthese künstlicher leiterförmiger Polyether als Modelle für die Naturstoffe oder zum Einsatz in biologischen Studien als nützlich erweisen.

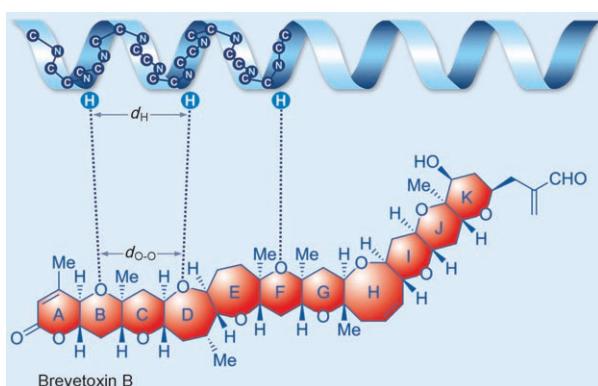
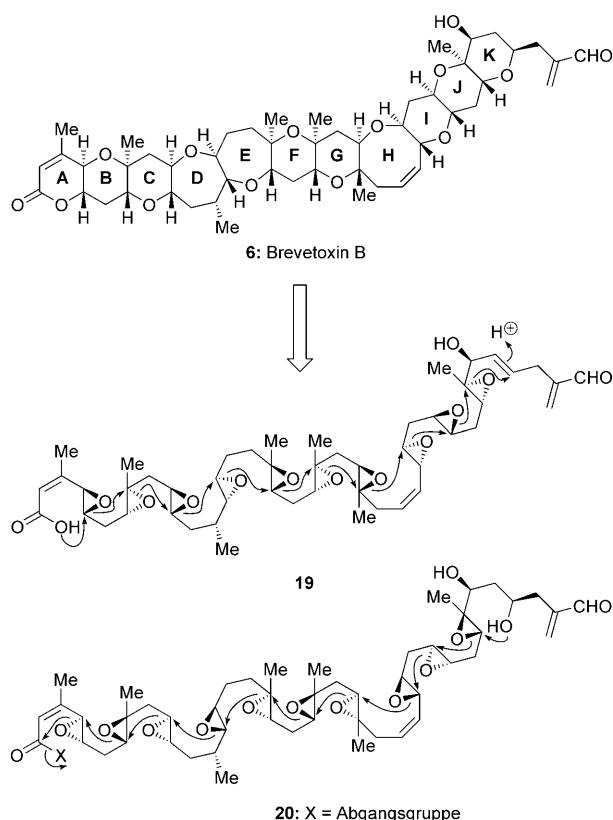


Abbildung 7. Modell für die Bindung von Polyethern mit Leiterstruktur an α -Helixbereiche von Ionenkanalproteinen in Membranen, am Beispiel von Brevetoxin B (nach Murata et al.^[11]). Details siehe Text.

Der leiterförmige Polyether Yessotoxin (**15**, Abbildung 5) wurde aus dem Dinoflagellaten *Protoceratium reticulatum* isoliert;^[30] das Biotoxin induziert die Apoptose über einen mitochondrialen Signalübertragungsweg.^[31] Sowohl Yessotoxin als auch sein Desulfatierungsprodukt binden an die Transmembrandomäne von Glycophorin A; dadurch werden

3. Syntheseverfahren

Die Entdeckung von Brevetoxin B (**6**, Schema 1) löste die Suche nach Synthesewegen für diese einzigartige Verbindung aus.^[32] Schon bald nach der ersten Beschreibung der Struktur von Brevetoxin B im Jahr 1981^[2] ließen Nakanishi et al. eine elegante Hypothese zur Biosynthese folgen:^[33,34] Bei der enzymatischen Bildung in *Karenia brevis* könnte ausgehend von einem der Polyepoxide **19** oder **20** eine Reaktionskaskade

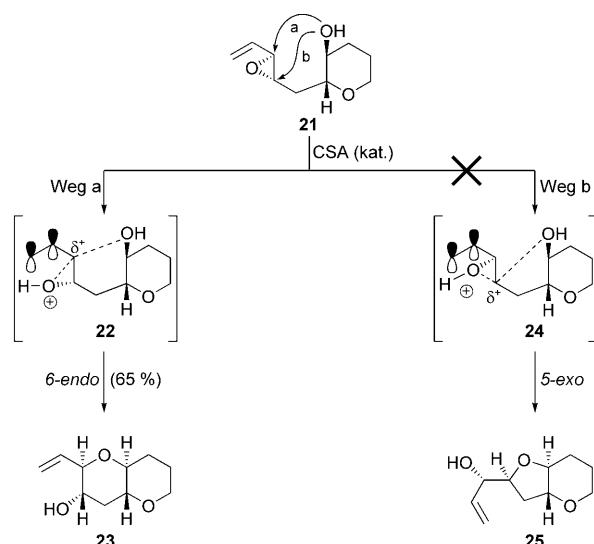


Schema 1. Nakanishi's Vorschlag zur Biosynthese von Brevetoxin B (**6**).^[33]

durchlaufen werden, die an einen Reißverschluss denken lässt (Schema 1). Nicolaou et al. hatten eine solche Kaskade schon 1982 in einem NIH-Antrag^[35] als mögliche Synthesestrategie vorgeschlagen (**20** → **6**, Schema 1). Nur mit Labormethoden und ohne die Hilfe von Enzymen wurde dies aber als unmöglich erachtet, weil einige der erforderlichen S_N2 -Reaktionen nicht mit den Baldwin-Ringschlussregeln konform gingen^[36] und nicht klar war, wie das Polyepoxid aufgebaut werden sollte.

Daher wurde damit begonnen, einzelne Ringe aufzubauen, um dabei entwickelte Methoden schließlich zur Synthese der Leiterstrukturen von Brevetoxin B (**6**) und verwandten Verbindungen zu kombinieren. Später wurden Reaktionskaskaden entworfen, die mehr als einen Ring einführten. Diese Syntheseverfahren werden im Folgenden in weitgehend chronologischer Reihenfolge vorgestellt.

1985 beschrieb die Arbeitsgruppe um Nicolaou die erste regio- und stereoselektive Synthese von Pyranen durch eine Epoxidöffnung mit einer Hydroxygruppe. Dieses Verfahren wurde speziell in Hinblick auf die Totalsynthese von Brevetoxin B (**6**) entwickelt.^[37] Die grundsätzlich bevorzugte, aber unerwünschte *5-exo*-Cyclisierung wurde vermieden, indem eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung an den Epoxidring angehängt wurde (Schema 2). Unter sauren Bedingungen reagierte das Hydroxyepoxid **21** ausschließlich unter *6-endo*-Ringschluss zum Bispyran **23**; das *5-exo*-Cyclisierungsprodukt **25** wurde nicht gebildet (Schema 2). Diese Selektivitätsumkehr erklärt sich dadurch, dass das π -Orbital des

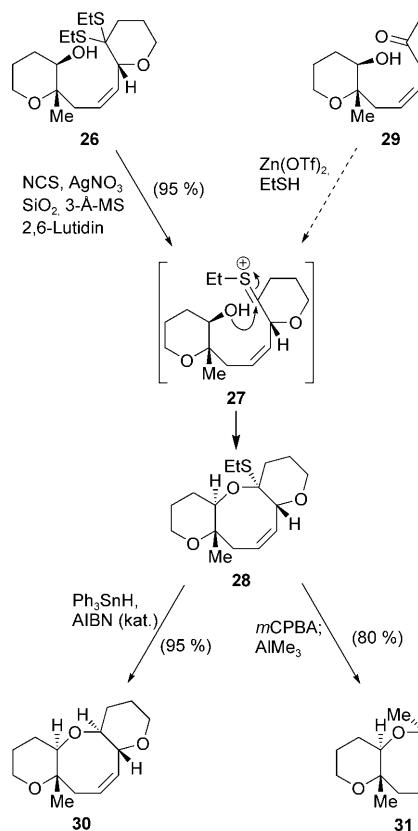


Schema 2. Die Bildung von Etherringen durch Epoxidöffnung unter *6-endo*-Ringschluss (Nicolaou et al., 1985).^[37]

elektronendefizienten Kohlenstoffzentrums beim *endo*-Angriff im Übergangszustand **22** (Schema 2) durch Konjugation mit der Doppelbindung stabilisiert wird, im hypothetischen Übergangszustand **24** eines *exo*-Angriffs hingegen nicht. Diese stereoselektive Synthesemethode für cyclische Ether führt ausgehend von gut zugänglichen enantiomerenreichen Substraten^[38] zu präparativ vielseitigen Produkten. Das Verfahren wurde daher in den Totalsynthesen einiger mariner Polyether eingesetzt, wie die folgenden Abschnitte zeigen werden.

Die Arbeitsgruppe um Nicolaou entwickelte eine Methode zum Aufbau von polycyclischen Ethern durch den Ringschluss zu O,S-Acetalen.^[39] Das 1986 erstmals publizierte Verfahren^[39a] beruht auf der Reaktion eines Hydroxy-Dithioketals wie **26** (Schema 3) mit NCS in Gegenwart von AgNO_3 , SiO_2 , 3-Å-Molekularsieb und 2,6-Lutidin. Das O,S-Acetal **28** wurde – vermutlich über die Thioniumspezies **27** – in ausgezeichneter Ausbeute erhalten. Dasselbe gemischte Acetal sollte prinzipiell auch direkt durch Cyclisierung des Hydroxyketons **29** mit EtSH in Gegenwart von $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ erhältlich sein, wie es für andere Beispiele demonstriert wurde.^[40] Die radikalische Reduktion von **28** mit Ph_3SnH (in Gegenwart von AIBN) führte stereoselektiv zum Oxocen **30**. Alternativ ergab die Oxidation mit *m*CPBA zum Sulfoxid oder Sulfon mit anschließender Zugabe von AlMe_3 in einem Eintopfverfahren das methylierte Oxocen **31**. Auf diesem Weg ist ein weit verbreitetes Etherring-Motiv mit H oder Me als Substituent neben dem Sauerstoffatom in hoher Ausbeute zugänglich (Schema 3).

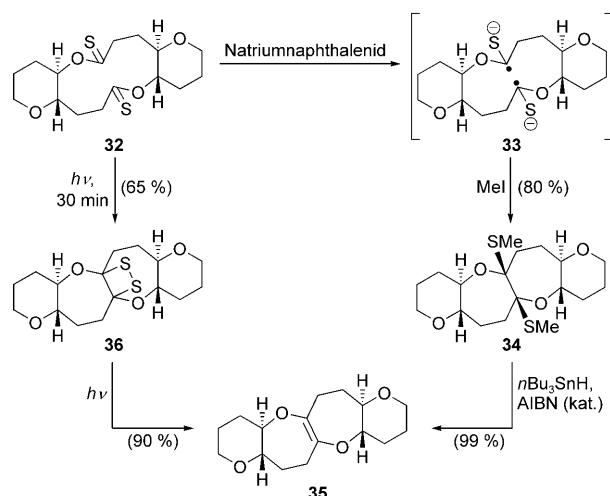
Nicolaous Gruppe suchte daraufhin nach Wegen zur Erzeugung von Etherringen aus Lactonen, die in zahlreichen Naturstoffen und synthetischen Verbindungen vorkommen. Dieser Ansatz führte zu einigen Entdeckungen wie der Verbrückung von Makrocyclen bis hin zur Entwicklung von Syntheseverfahren wie der Stille-Kupplung (von Stannanen) oder der Suzuki-Kupplung (von Alkyllboranen) mit Vinylphosphaten oder -triflaten.



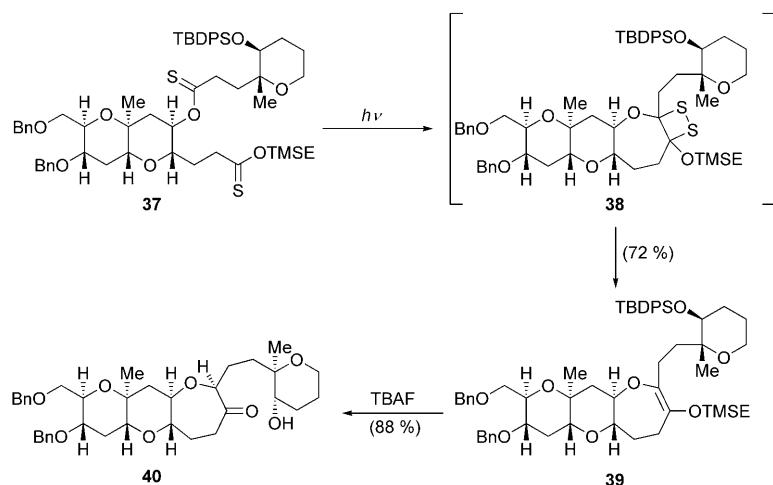
Schema 3. Die Bildung von Etherringen durch Hydroxy-Dithioketal-Cyclisierung zu O,S-Acetalen (Nicolaou et al., 1986).^[39]

In den frühen 1980er Jahren erkannte die Arbeitsgruppe von Nicolaou das Potenzial von Lactonen mittlerer Ringgröße, die leicht durch Lactonisierungen erhalten werden konnten, als Vorstufen für entsprechende Etherringe.^[41] Weil die direkte Addition und Alkylierung von Lactonen fast immer in einer Ringöffnung resultierten, gingen Nicolaou et al. von Thionolactonen aus, die nach einem nucleophilen Angriff stabilere tetraedrische Intermediate bilden sollten. Die Verknüpfung von zwei Thionolactongruppen unter Bildung zweier Etheringe in Schema 4 ist beispielhaft für dieses Konzept.^[42] Das Bis(thionolacton) 32 ist aus dem entsprechenden Bislacton durch Umsetzung mit Lawessons Reagens leicht zugänglich.^[43] Natriumnaphthalenid reduziert 32 zum Diradikal 33, das sich mit Iodmethan unter Bildung des Bis(O,S-acetals) 34 abfangen lässt. Eine radikalische Reduktion entfernt dann die beiden Methylthiogruppen und führt in hoher Ausbeute zum Tetraacyclus 35. Eine alternative Route beginnt mit der Bestrahlung des Bis(thionolactons) 32 unter Bildung des 1,2-Dithietans 36 (Dithiatopazin), der ersten in kristalliner Form isolierbaren Verbindung seiner Art.^[42b,c,e] Die fortgesetzte Photolyse von 36 führt dann ebenfalls zum Tetraacyclus 35.

In einer Abwandlung des beschriebenen photochemischen Verfahrens setzte dieselbe Gruppe offenkettige Bis(thionolactone) ein (die sie aus den entsprechenden Diestern und Lawessons Reagens erhielten), um Oxepanringe aufzubauen (37→38→39→40, Schema 5).^[44]

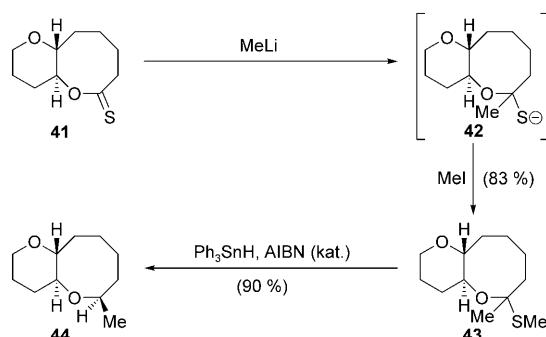


Schema 4. Die Bildung von Etherringen durch Verbrückung von Bis(thionolactonen) (Nicolaou et al., 1986).^[42]



Schema 5. Die Bildung von Etherringen durch photochemische Cyclisierung von Bis(thionoestern) (Nicolaou et al., 1989).^[44]

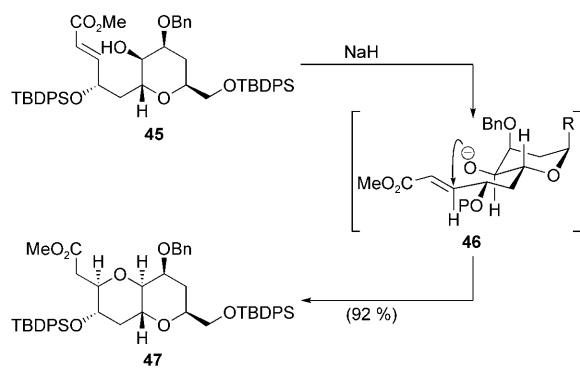
Eine Reaktionsfolge aus nucleophiler Addition und Reduktion (Schema 6) überführte das Thionolacton 41, das wie üblich aus dem Lacton und Lawessons Reagens erhalten wurde, in das Oxocan 44. In einer Eintopfsequenz wurde 41



Schema 6. Die Bildung von Etherringen aus Thionolactonen durch nucleophile Addition und Reduktion (Nicolaou et al., 1987).^[45]

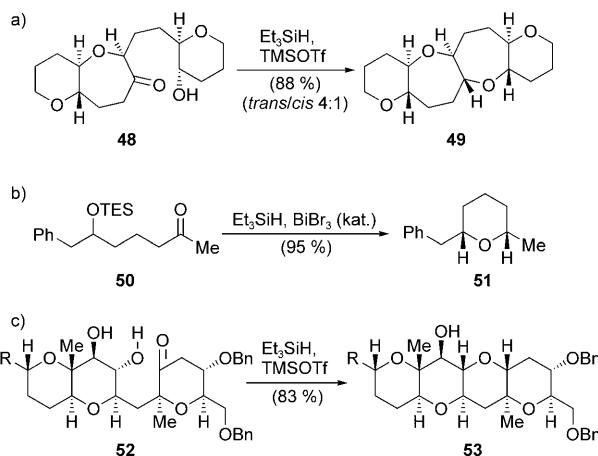
zuerst mit Methylolithium zum tetraedrischen Intermediat **42** und anschließend mit Iodmethan zum methylthiosubstituierten Ether **43** umgesetzt. Die radikalische Reduktion von **43** mit Ph_3SnH in Gegenwart von AIBN ergab **44** als einziges Isomer (Schema 6).^[45]

Ein weiteres Syntheseverfahren für Pyranringsysteme aus der Arbeitsgruppe um Nicolaou nutzt den intramolekularen Angriff einer Hydroxygruppe auf einen Michael-Akzeptor.^[46] Nach der Deprotonierung mit Natriumhydrid greift die Hydroxygruppe von **45** die α,β -ungesättigte Estereinheit an, wobei der Bicyclus **47** – mit dem JK-Ringsystem von Brevetoxin B – gebildet wird (Schema 7). Die Stereoselektivität dieser Hydroxy-Michael-Addition beruht auf dem sesselförmigen Übergangszustand **46**. Die Methode wurde in zahlreichen Totalsynthesen angewendet (siehe die folgenden Abschnitte).



Schema 7. Die Bildung von Etherringen durch intramolekulare Hydroxy-Michael-Addition (Nicolaou et al., 1989).^[46] P = TBDPS, R = CH_2OTBDPS .

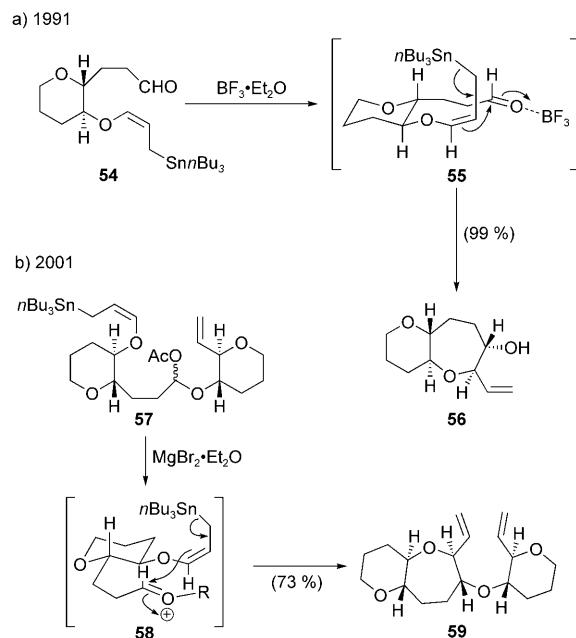
1989 beschrieben Nicolaou und Mitarbeiter ein Verfahren zur direkten Umwandlung von Hydroxyketonen in cyclische Ether (Schema 8).^[44] Bei der reduktiven Cyclisierung von Hydroxyketonen mit Et_3SiH in Gegenwart einer Lewis-Säure (z.B. TMSOTf) kam eine Reagentienkombination zum Ein-



Schema 8. Die Bildung von Etherringen durch reduktive Cyclisierung von Hydroxyketonen (a: Nicolaou et al., 1989;^[44] b: Evans et al., 2003;^[49] c: Sasaki und Sato, 2007).^[48]

satz, die auf Arbeiten von Olah et al. zurückgeht.^[47] Während die Stereoselektivität beim Aufbau von Oxepanen verbessert war (z. B. **48** → **49** in Schema 8 a: *trans/cis*-Verhältnis ca. 4:1), entstanden Pyransysteme gewöhnlich vollständig stereoselektiv, wie Sasaki und Sato am Beispiel der Cyclisierung des Hydroxyketons **52** zu **53** später zeigten (Schema 8 c).^[48] Die Gruppe von Evans wendete die Methode auf silylierte Hydroxyketone wie **50** an, die sie mit Et_3SiH in Gegenwart des Katalysators BiBr_3 in Tetrahydropyranen überführten (z. B. **51**, Schema 8 b).^[49]

Zwei ähnliche Wege zu Polyethern durch Cyclisierungen von Allylzinn- mit Aldehyd- oder Acetalfunktionen wurden von Yamamoto und Mitarbeitern 1991^[50] bzw. 2001^[51] beschrieben. Die diastereoselektiven intramolekularen Allylierungen werden durch eine Lewis-Säure ausgelöst. So führte die Aktivierung der Aldehydfunktion von **54** mit $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (Schema 9 a) in nahezu quantitativer Ausbeute zum 6,7-Bi-



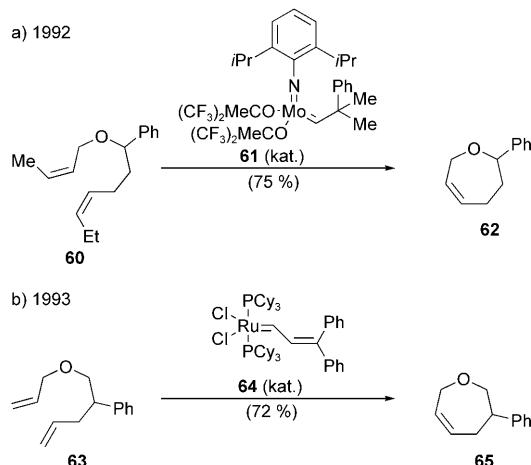
Schema 9. Die Bildung von Etherringen durch Cyclisierung von Allyl-zinnvorstufen (Yamamoto et al.^[50,51]).

cyclus **56**. Die Diastereoselektivität der intramolekularen Allylierung wurde mit dem Übergangszustand **55** erklärt, der Wechselwirkungen zwischen zwei axialen Substituenten vermeidet. Die Selektivität ist auf die Bildung siebengliedriger Ringe beschränkt; sechsgliedrige Ringe entstanden weniger stereoselektiv, weil eine konkurrierende Chelatisierung auftrat. In ähnlicher Weise führte die Umsetzung des Acetals **57** mit $\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ vermutlich zur Oxoniumspezies **58**, die durch intramolekulare Allylierung ausschließlich in das abgebildete Stereoisomer des Tricyclus **59** überging (Schema 9 b).

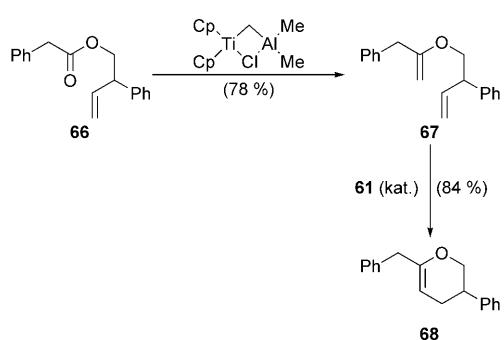
Weil Pyranringe häufig über Übergangszustände mit gut definierten Konformationen gebildet werden, ist es leicht, den stereochemischen Verlauf solcher Synthesen vorherzusagen. Dies trifft jedoch nicht auf Reaktionen zu, die zu mittelgroßen Ringen führen,^[52] wobei darüber hinaus noch besondere geometrische Vorgaben zu berücksichtigen sind.

Die Ringschlussmetathese^[53] zählt zu den wenigen Methoden, die diese Probleme meistern, sodass sie verbreitet zum Aufbau mittelgroßer Ringe eingesetzt wird.

Beim Studium bahnbrechender Arbeiten von Grubbs^[54,55] (**60**→**62** und **63**→**65** in Schema 10 sowie **66**→**67**→**68** in Schema 11) erkannte die Arbeitsgruppe um Nicolaou das



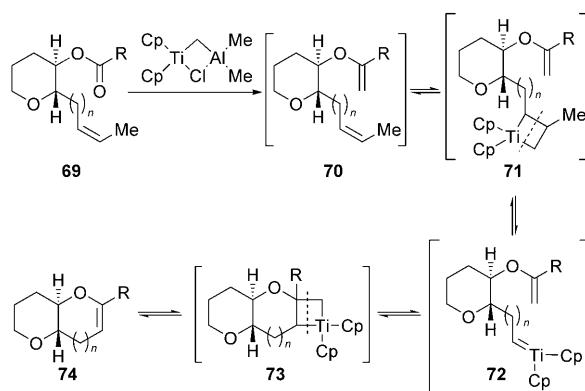
Schema 10. Die ersten Ringschlussmetathesen zur Bildung von Etherringen (Grubbs et al.).^[55a,b]



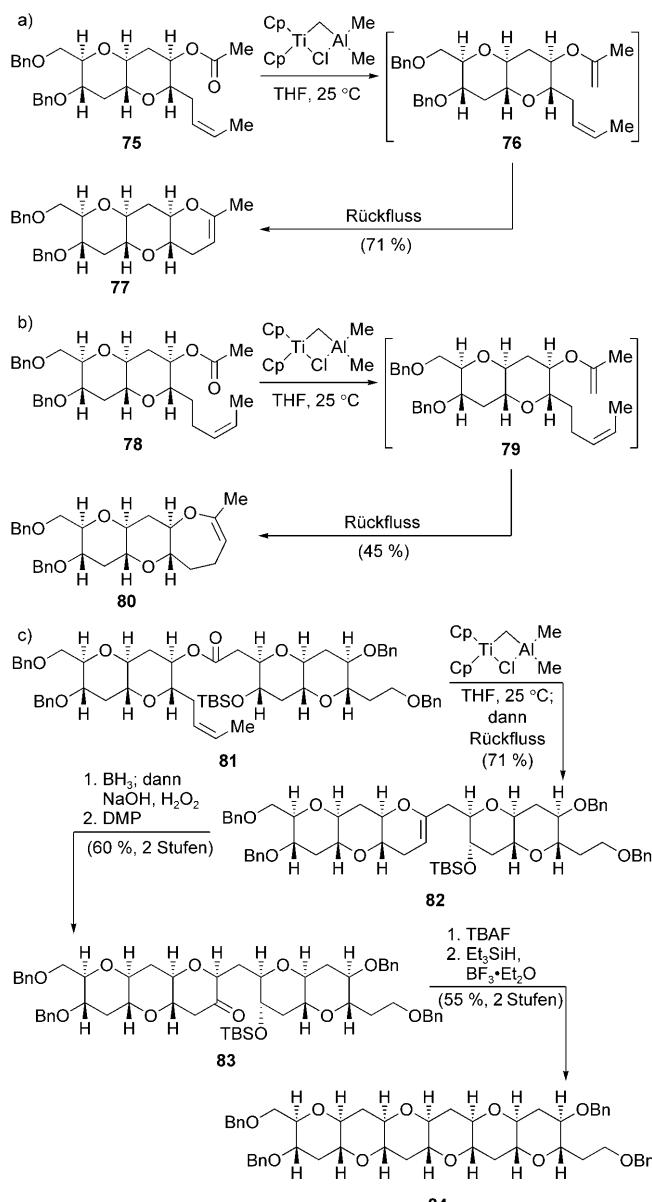
Schema 11. Ein frühes Beispiel für die Bildung eines cyclischen Enolethers durch Ringschlussmetathese (Grubbs et al., 1994).^[55c]

Potenzial der Ringschlussmetathese für die Synthese von Polyethern. 1996^[56] berichteten sie über einen Zugang zu Etherringen, bei dem ein Fragment durch Veresterung mit anschließender Estermethylenierung und Ringschlussmetathese verlängert wurde. Schema 12 zeigt die allgemeine Sequenz von **69** nach **74**, bei der das Tebbe-Reagens^[57] zunächst methylenierend wirkt und anschließend die Metathese vermittelt.

Die Leistungsfähigkeit dieser Methode zeigte sich beim Aufbau zahlreicher polycyclischer Ether.^[56] Der Tricyclus **77** wurde aus dem bicyclischen Acetat **75** durch Methylenierung und Metathese mit dem Tebbe-Reagens synthetisiert, wobei vermutlich das Intermediat **76** durchlaufen wurde (Schema 13a). Das entsprechende Oxepan **80** wurde analog über **79** aus dem Bicyclus **78** erzeugt (Schema 13b). Dieselbe Methode führte auch zu dem linearen Hexapyran **84** mit



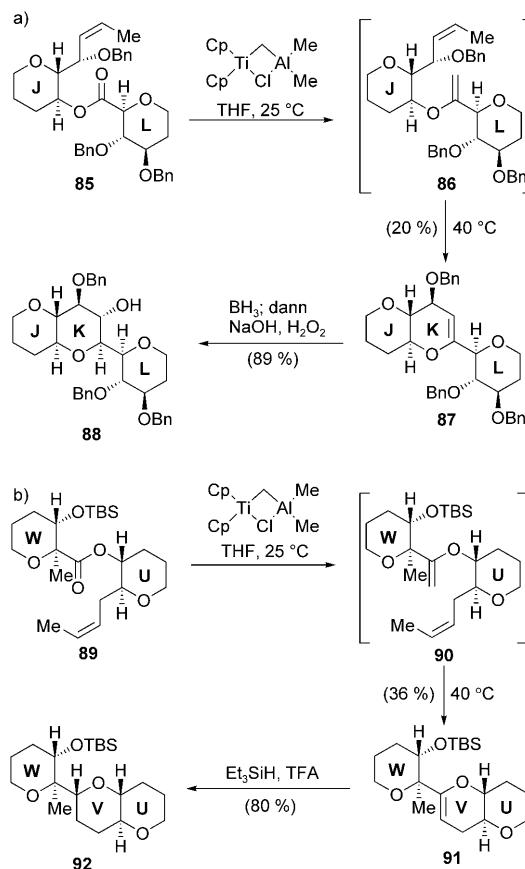
Schema 12. Die Bildung von Etherringen durch Estermethylenierung mit anschließender Metathese in einem Eintopfverfahren (Nicolaou et al., 1996).^[56]



Schema 13. Estermethylenierung mit Metathese beim Aufbau komplexer polycyclischer Ether (Nicolaou et al., 1996).^[56]

Leiterstruktur (Schema 13c): Zwei bicyclische Systeme wurden durch eine Veresterung zum tetracyclischen Ester **81** verknüpft, der nach Methylenierung und Metathese den pentacyclischen Enolether **82** ergab. Durch eine stereo- und regioselektive Hydroborierung und Oxidation von **82** wurde das Keton **83** erhalten, das zum Hydroxyketon desilyliert und zum Polyether **84** cyclisiert wurde (Schema 13c).

Besonders hervorzuheben sind die stereoselektiven Synthesen der Tricyclen **88** und **92**, die den JKL- und UVW-Domänen von Maitotoxin entsprechen (Schema 14).^[58] Das

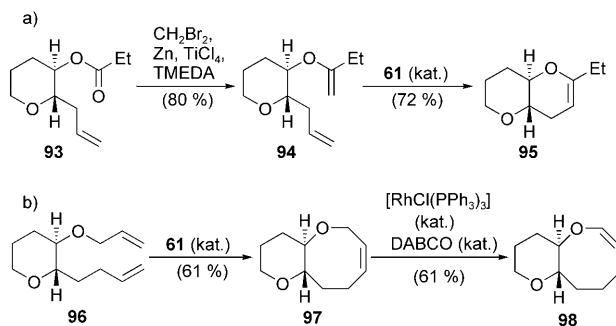


Schema 14. Estermethylenierung mit Metathese bei der Synthese von Modellsystemen für die JKL- (**88**, a) und die UVW-Domäne von Maitotoxin (**92**, b; Nicolaou et al., 1996).^[58]

Tebbe-Reagens überführte den bicyclischen Ester **85** über das Diolefin **86** in den Tricyclus **87**, der anschließend durch Hydroborierung und Oxidation stereoselektiv in das JKL-Fragment **88** von Maitotoxin umgewandelt wurde (Schema 14a). Eine ähnliche Sequenz aus Methylenierung und Metathese setzte den Ester **89** über die Zwischenstufe **90** in den tricyclischen Enolether **91** um, dessen stereoselektive Reduktion mit TFA/Et₃SiH dann das UVW-Fragment **92** von Maitotoxin ergab (Schema 14b).

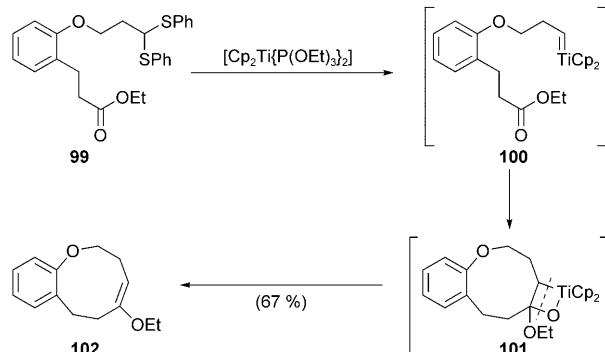
Die Sequenz von Estermethylenierung und Metathese zur Polyethersynthese^[56] wurde von Clark et al. verbessert. Durch Anwendung der Bedingungen von Takai^[59] erhielten sie die benötigten Enolether in hohen Ausbeuten.^[60] Der Ester **93** wurde auf diese Weise zunächst in den Enolether **94** umge-

wandelt, der nach der Behandlung mit dem Schrock-Komplex **61**^[61] eine Metathese zu dem bicyclischen Enolether **95** einging (Schema 15a). Der Komplex **61** vermittelte auch die Cyclisierung des Diolefins **96** zum Oxocen **97** (Schema 15b), das in Gegenwart des Wilkinson-Katalysators unter Doppelbindungsverschiebung in den bicyclischen Enolether **98** überging.^[62]



Schema 15. Methylenierung und Metathese als zweistufiges Verfahren zum Aufbau von Etherringen (Clark et al., 1997).^[60]

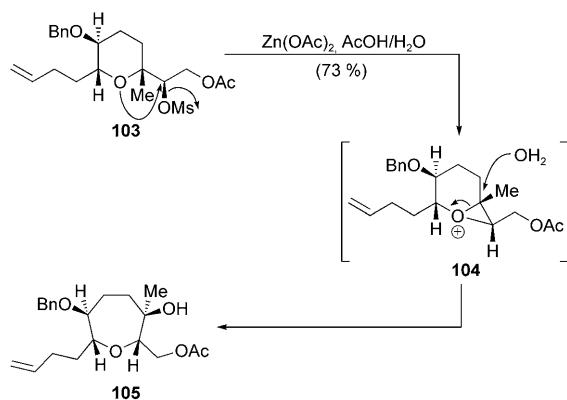
Takeda et al. entwarfen eine Methode, die der Synthese von cyclischen Ethern durch Estermethylenierung und anschließende Metathese ähnlich ist (Schema 16).^[63] Sie setzten das Ester-Dithioketal **99** mit [Cp₂Ti{P(OEt)₃}₂] zum bicyclischen Ether **102** um, wobei vermutlich die Zwischenstufen **100** und **101** durchlaufen werden. Hirama und Mitarbeiter wendeten dieses Verfahren bei der Totalsynthese von Ciguatoxin 3C an (siehe Abschnitt 7).



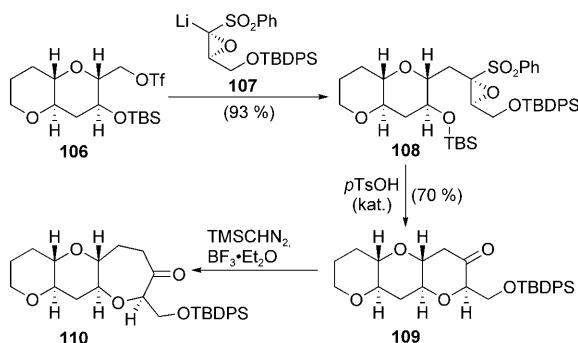
Schema 16. Die Bildung von Etherringen durch intramolekulare Addition eines Carbens an eine Esterfunktion (Takeda et al., 1997).^[63]

Die Ringerweiterung eines Tetrahydropyrans zu einem Oxepan wurde von Nakata et al. 1996 bei Arbeiten zur Hembrevetoxin-Synthese genutzt (Schema 17).^[64] Das Mesylat **103** ergab mit Zn(OAc)₂ in wässriger Essigsäure – wahrscheinlich über die Oxoniumspezies **104** – selektiv das abgebildete Diastereomer des Oxepans **105**.

Mori et al. stellten 1996 eine iterative Route zu Pyranringen vor, mit deren Hilfe unter Ringerweiterung auch Oxepane zugänglich waren (Schema 18). Die Methode geht von sulfonylstabilisierten Oxiranylanionen aus, die durch Einwirkung von *t*BuLi leicht aus den Epoxysulfonen erhält-



Schema 17. Oxepanbildung durch Ringerweiterung (Nakata et al., 1996).^[64]

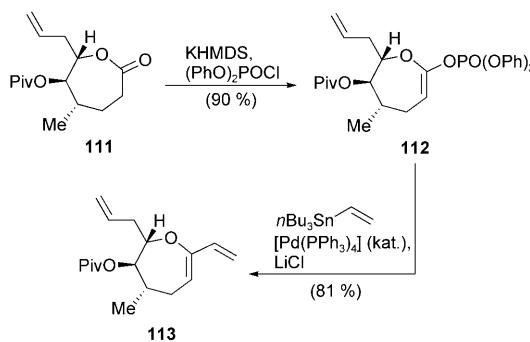


Schema 18. Die Bildung von Etherringenen durch Addition eines Oxiranylanions mit anschließender Cyclisierung (Mori et al., 1996).^[65]

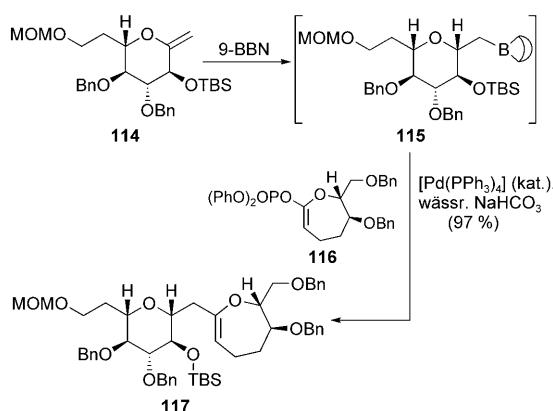
lich sind.^[65] Die Alkylierung des Triflates **106** mit einem solchen Anion **107** führte zum Epoxid **108**, das in Gegenwart von *p*TsOH unter 6-*endo*-Cyclisierung und anschließender Abspaltung der Phenylsulfonylgruppe in das Ketopyran **109** überging. Die Regioselektivität dieser Epoxidöffnung wurde damit erklärt, dass die elektronenziehende Sulfonylgruppe eine beim 5-*exo*-Angriff auftretende positive Ladung destabilisieren würde. In einer iterativen Polypyrransynthese würde das Keton **109** nun stereoselektiv reduziert und in das Substrat für den nächsten Alkylierungsschritt umgewandelt. Alternativ führen eine Ringerweiterung durch TMSCHN₂ und nachfolgende Behandlung mit BF₃·Et₂O^[66] zum Oxepan **110** (Schema 18).

Zur Umwandlung der leichter zugänglichen mittelgroßen Lactone in die entsprechenden Etheringe beschrieb die Arbeitsgruppe um Nicolaou 1997 eine palladiumkatalysierte Stille-Kreuzkupplung mit Vinylphosphaten (Ketenacetal-phosphaten; Schema 19a).^[67] Das Vinylphosphat **112** wurde aus dem Lacton **111** hergestellt und in Gegenwart von [Pd(PPh₃)₄] mit Tri-*n*-butylvinylstannan zu **113** gekuppelt. Dieser funktionalisierte Siebenringether ließ sich anschließend in vielerlei Weise modifizieren. Vinylphosphate ergänzen bezüglich der Reaktivität die Vinyltriflate, die sich für die Synthese von Pyransystemen eignen, aber beim Aufbau mittelgroßer Ringe schlechtere Ergebnisse liefern. Das beschriebene Verfahren wurde in den Totalsynthesen mariner Polyether angewendet, um sechs- bis neungliedrige Ringe

a) Stille-Kupplung (Nicolaou et al., 1997):



b) Suzuki-Kupplung mit Alkylborverb. (Sasaki et al., 1999):

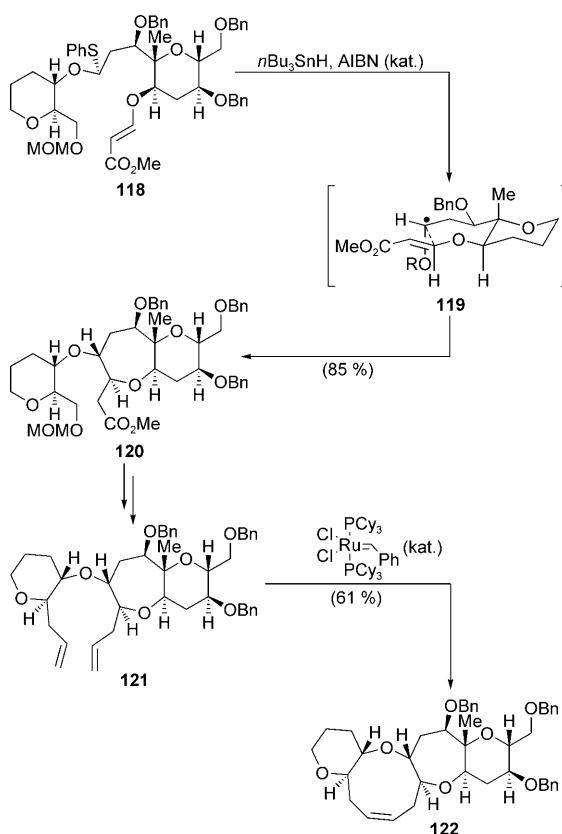


Schema 19. Kreuzkupplungen mit Vinylphosphaten bei der Bildung von Etheringen (a: Nicolaou et al., 1997;^[67] b: Sasaki et al., 1999).^[69]

aufzubauen. Vinyltriflate waren zuvor durch Murai et al. bei der Synthese einfacher cyclischer Ether eingeführt worden.^[68] Die Arbeitsgruppe um Nicolaou machte von diesen Zwischenstufen in der Totalsynthese von Brevetoxin B und A (6 und 7) Gebrauch (siehe Abschnitte 5 und 7).

Unter diesen Kreuzkupplungen zur Einführung von Etheringen ist besonders die Suzuki-Kupplung von Vinylphosphaten mit Alkylborverbindungen zu nennen, die Sasaki's Gruppe zur Vergrößerung von Molekülgerüsten anwendete (Schema 19b).^[69] Dabei wurde der exocyclische Enoether **114** zuerst mit 9-BBN stereoselektiv hydroboriert, und das resultierende Alkylboran **115** wurde in Gegenwart von [Pd(PPh₃)₄] und NaHCO₃ direkt mit dem Vinylphosphat **116** zum bicyclischen Enoether **117** gekuppelt.

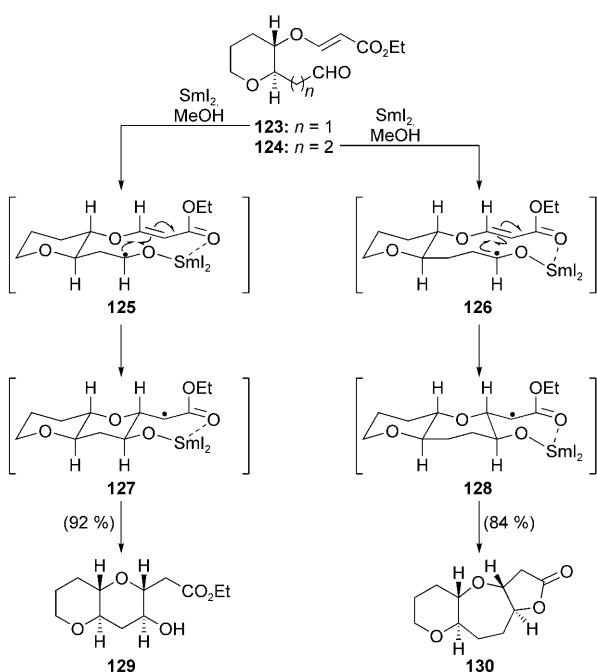
1999 beschrieben Sasaki et al. eine Synthesemethode für polycyclische Ether, die von gemischten Phenylthioacetalen ausgeht (Schema 20).^[70] Die Reaktion des bicyclischen O,S-Acetals **118** mit *n*Bu₃SnH in Gegenwart von AIBN ergab – vermutlich über das Radikal **119** – stereoselektiv den Tricyclus **120**. Die beobachtete Selektivität wurde mit dem bevorzugten Übergangszustand **119** erklärt, in dem ungünstige Wechselwirkungen zwischen axialen Substituenten minimiert sind. Anschließend ließ sich in wenigen Schritten über eine Metathese des Diolefins **121** ein weiterer Ring einführen (**122**, Schema 20). Die Möglichkeit, zwei gekoppelte Fragmente über zwei anellierte Etheringe zu verbinden, ist ein weiterer Vorteil dieser hoch konvergenten Strategie.



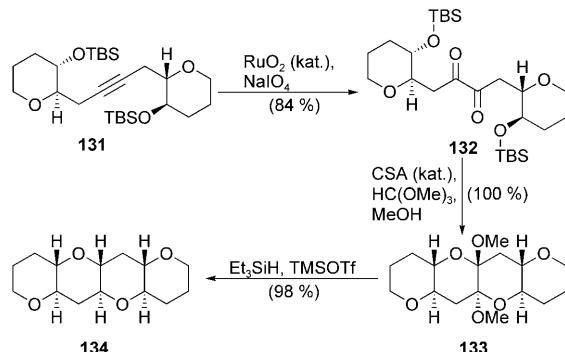
Schema 20. Die Bildung von Etherringen durch radikalische Cyclisierung zu einem O,S-Acetal und Ringschlussmetathese (Sasaki et al., 1999).^[70]

Eine intramolekulare 1,4-Addition spielte auch bei der reduktiven Cyclisierung mit SmI₂ eine Rolle, die Nakata et al. im selben Jahr zur Bildung von Sechs- und Siebenringethern einführten (Schema 21).^[71] Die Aldehydfunktionen der Enol-ether 123 (*n*=1) und 124 (*n*=2) wurden mit SmI₂ in Methanol vermutlich zunächst zu den Radikalen 125 bzw. 126 reduziert.^[72] Eine Koordination der Sauerstoffatome von Ketylradikal und Carbonylgruppe an das Samariumion erklärte die stereoselektive intramolekulare 1,4-Addition des Radikals an die α,β -ungesättigte Carbonylgruppe, die über die Radikale 127 bzw. 128 zum Bicyclus 129 oder direkt zum Tricyclus 130 führt. Diese reduktive Cyclisierung mit SmI₂ führt zwei benachbarte Stereozentren ein und eignet sich dadurch zum Aufbau von Polyethern aus vergleichsweise einfachen Vorstufen.

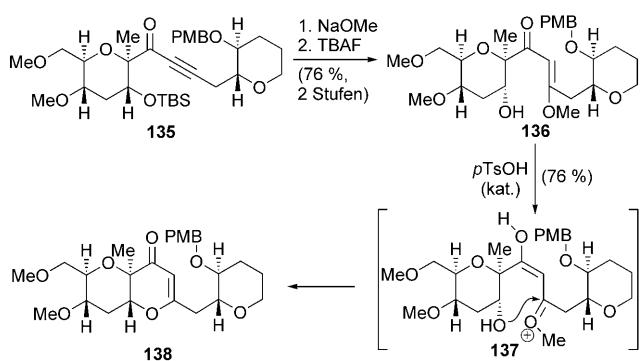
2000 berichteten die Gruppen von Fujiwara und Murai^[73] sowie von Nakata^[74] unabhängig voneinander über eine Methode zur Einführung von zwei Etherringen (Schema 22). Beide Arbeitsgruppen gingen vom Acetylenesubstrat 131 aus, das sie mit NaIO₄ in Gegenwart von RuO₂ in das 1,2-Diketon 132 umwandelten. Nach der säurekatalysierten Bildung des Tetracyclus (132→133) in Methanol wurde das resultierende Bis(methoxyacetal) durch Et₃SiH und TMSOTf zum Tetraacyclus 134 reduziert. Wenige Monate später meldeten Mori und Mitarbeiter die Entdeckung einer ähnlichen Aufbaumethode für Polypyranne.^[75]



Schema 21. Die Bildung von Etherringen durch reduktive Cyclisierung mit SmI₂ (Nakata et al., 1999).^[71]



Schema 22. Funktionalisierung und Cyclisierung eines Alkins (Fujiwara/Murai et al.,^[73] Nakata et al.,^[74] und Mori et al., 2000).^[75]

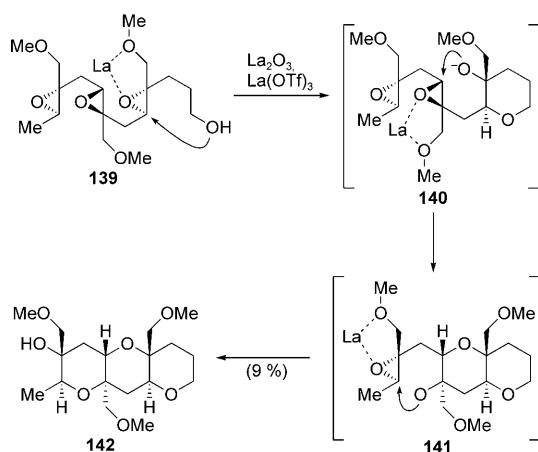


Schema 23. Die Bildung eines Etherings durch Hydroxy-Methoxyenon-Cyclisierung (Nakata und Suzuki, 2002).^[76]

Ein zweites Verfahren, das Acetylene in cyclische Enol-ether überführt, wurde 2002 von Nakata und Suzuki beige-steuert (Schema 23).^[76] Dabei wurde das Inon 135 zunächst in

das Methoxyenon **136** und anschließend unter Säurekatalyse in das cyclische Enon **138** umgewandelt. Beim letzten Schritt wird vermutlich das Intermediat **137** durchlaufen.

Nach Nakanishis Vorschlag zur Biosynthese von Brevetoxin B und verwandten marinen Polyethern über Polypeptide^[33] versuchten viele Forschergruppen, verkürzte Kaskaden zu entwickeln, um ähnliche Polyether aufzubauen und den natürlichen Syntheseweg aufzuklären. Nicolaous Verfahren, bei dem die 6-*endo*-Cyclisierung durch Einführung einer Doppelbindung gegenüber der andernfalls kinetisch bevorzugten 5-*exo*-Cyclisierung begünstigt wird, diente als Vorbild für ähnliche Methoden zum Aufbau polycyclischer Ether. 2000 wandelten Murai et al. das Hydroxytripoxid **139** in 9% Ausbeute in den Tricyclus **142** um, indem sie es mit La_2O_3 und $\text{La}(\text{OTf})_3$ umsetzten.^[77] Diese Reaktionskaskade wurde durch strategisch platzierte Methoxygruppen gesteuert und verläuft vermutlich über **140** und **141** (Schema 24).

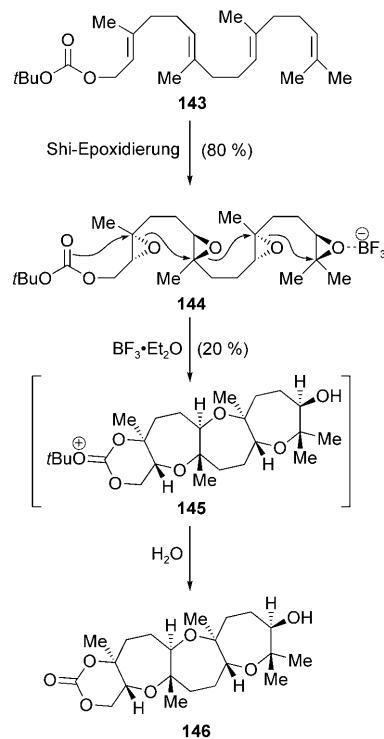


Schema 24. Methoxymethylgruppen steuern eine Epoxidöffnungskaskade zur Bildung kondensierter Pyranringe (Murai et al., 1999).^[77]

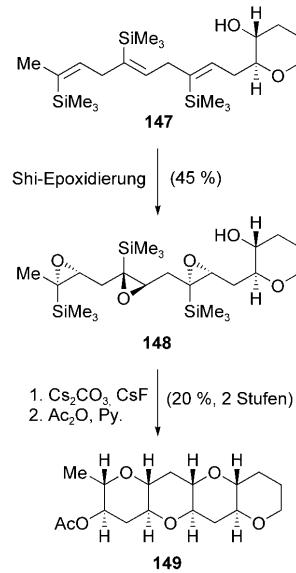
Im selben Jahr präsentierten McDonald et al. eine Lewis-Säure-katalysierte Epoxidöffnungskaskade, die mit dem Angriff einer *tert*-Butylcarbonatfunktion des Substrats beginnt (Schema 25).^[78] Eine Shi-Epoxidierung^[79] des Tetraoleins **143** ergab in 80% Ausbeute das Tetraepoxid **144**, das anschließend in Gegenwart von $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ vermutlich über das Intermediat **145** cyclisierte. Nach wässriger Aufarbeitung wurde das Trioxepan **146** in 20% Ausbeute erhalten.

Die nächste Epoxidöffnungskaskade folgte 2003. Die Gruppe um Jamison^[80] nutzte das Trien **147** mit drei strategisch platzierten TMS-Gruppen (Schema 26), die die gewünschten 6-*endo*-Cyclisierungen erzwingen und das kondensierte Tetrapyrann **149** ergeben sollten. Die Shi-Epoxidierung von **147** führte in 45% Ausbeute zum Triepoxid **148**, das mit Cs_2CO_3 und CsF umgesetzt und anschließend acetyliert wurde, um das Tetrapyrann **149** in 20% Ausbeute zu erhalten.

Jamisons Gruppe konnte auch den nächsten Erfolg auf diesem Gebiet verbuchen: In Wasser und ohne Hilfsgruppen oder Additive gelang ihnen eine spektakuläre Epoxidöffnungskaskade mit 6-*endo*-Ringschlüssen, die in einem kondensierten Polypyran system resultierte (Schema 27).^[81] Vilo-

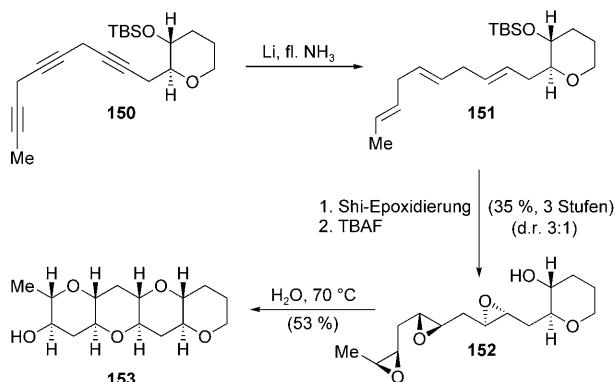


Schema 25. Durch eine Lewis-Säure ausgelöste Epoxidöffnungskaskade zur Bildung kondensierter Oxepanringe (McDonald et al., 2000).^[78]



Schema 26. Die TMS-gesteuerte Epoxidöffnungskaskade zur Bildung kondensierter Pyranringe (Jamison et al., 2003).^[80]

tijevic und Jamison zufolge können solche nichtenzymatischen „Reißverschluss“-Reaktionen auch in der Natur zu Polyethern mit Leiterstruktur führen. Das erforderliche Hydroxytripoxid **152** wurde aus dem Triacetylen **150** durch Reduktion mit Lithium in flüssigem Ammoniak zum Trien **151** und eine anschließende Shi-Epoxidierung mit Desilylierung erhalten (35% Gesamtausbeute, d.r. ≈ 3:1 für den in-



Schema 27. Epoxidöffnungskaskade durch Erhitzen in Wasser (Vilotijevic und Jamison, 2007).^[81]

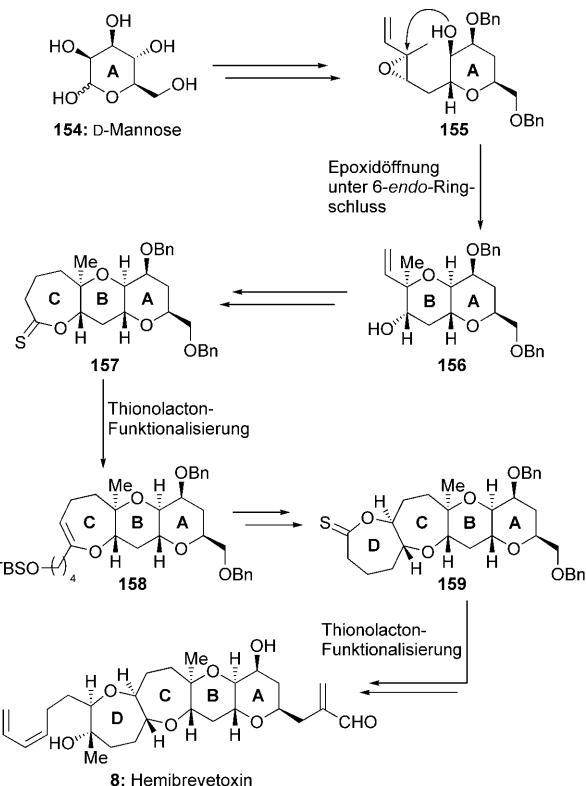
neren Epoxidring). Die bemerkenswert selektive Polycyclisierung zu **153** gelang durch schlichtes Erhitzen des Triepoxids **152** auf 70°C in Wasser mit 53 % Ausbeute. Interesanterweise war es für diese Kaskade erforderlich, dass wie in **152** bereits ein Tetrahydropyranring vorhanden war. Reaktionen dieser Art sind also auch ohne Beteiligung von Enzymen möglich und somit prinzipiell in Synthesen nutzbar.

4. Hemibrevetoxin

Der erste marine Polyether mit Leiterstruktur wurde zwar schon in den frühen 1980er Jahren beschrieben, doch die erste Synthese einer solchen Verbindung im Labor sollte bis 1992 auf sich warten lassen. Diese Verzögerung erklärt sich einerseits durch die komplexen Strukturen der marinen Polyether, andererseits aber auch dadurch, dass geeignete Methoden fehlten, um solche Molekülgerüste aufzubauen. Dank der Entwicklung von leistungsfähigen Syntheseverfahren (wie den in Abschnitt 3 beschriebenen) führten die Versuche zahlreicher Forschungsgruppen schließlich zu den erfolgreichen Totalsynthesen, die im Anschluss chronologisch vorgestellt werden. Dabei liegt der Schwerpunkt auf innovativen Methoden zum Aufbau der jeweiligen Etherringe.

Auf die Beschreibung der Molekülstrukturen von Brevetoxin B (**6**)^[2] und A (**7**)^[82] in den Jahren 1981 und 1986 folgte 1989 die Struktur des kleineren Naturstoffs Hemibrevetoxin (**8**).^[83] Dieser Tetracyclus wurde wie die beiden Brevetoxine aus dem Dinoflagellaten *Karenia brevis* isoliert, ist aber nur ungefähr halb so groß wie diese. Chemiker, die zu dieser Zeit an der Synthese der Brevetoxine verzweifelten, wandten sich daher mit Freuden dem kleineren Hemibrevetoxin (**8**) zu. Dieses Syntheseziel bot sich überdies an, um die bislang entwickelten Techniken zu erproben, da seine Struktur zwar vergleichsweise einfach, aber in diesem Zusammenhang von größter Bedeutung war. Nicht weniger als neun Total- und Formalsynthesen für Hemibrevetoxin geben heute einen Überblick über die Methoden zur Einführung von Etherringen.

Die erste Totalsynthese von Hemibrevetoxin (**8**) – und somit auch die erste Totalsynthese eines marinen Polyethers – wurde 1992 von der Gruppe um Nicolaou vorgestellt

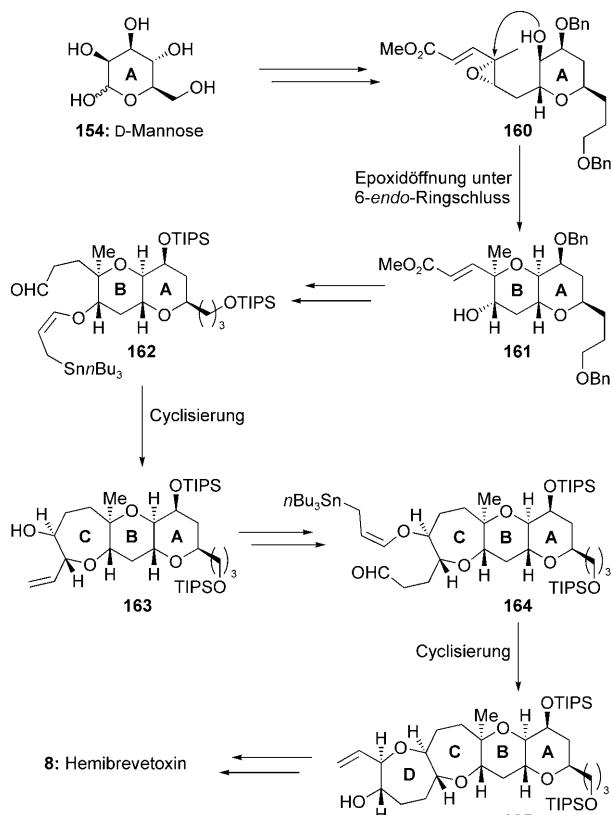


Schema 28. Die erste Totalsynthese von Hemibrevetoxin (**8**; Nicolaou et al., 1992).^[84]

(Schema 28).^[84] Ihre Strategie beruhte auf der Funktionalisierung von Thionolactonen (zur Bildung beider Oxepanringe) und der Epoxidöffnung mit selektivem 6-endo-Ringschluss. Wie spätere Polyether-Totalsynthesen ging auch diese enantioselektive Synthese von einer Verbindung aus dem chiralen Pool aus: D-Mannose (**154**) wurde in das Epoxid **155** umgewandelt, das in Gegenwart katalytischer Mengen an CSA regioselektiv den Ring B von **156** schloss. Dann wurde das Thionolacton **157** gebildet, und eine verbesserte Variante der nucleophilen Funktionalisierung erzeugte den Oxepanring des tricyclischen Systems **158**. Diese Zwischenstufe wurde in einer kurzen Sequenz über ein weiteres Thionolacton (**159**) in die Zierverbindung **8** überführt (Schema 28).

1995 folgte die zweite Totalsynthese von Hemibrevetoxin (**8**, Schema 29).^[85] Yamamotos Gruppe ging dabei zunächst ähnlich vor wie Nicolaou und Mitarbeiter (D-Mannose (**154**) als Startverbindung und der 6-endo-Ringschluss unter Epoxidöffnung, **160**→**161**), doch in der Folge nutzten sie Allyl-zinnzwischenstufen, um beide Oxepanringe in hohen Ausbeuten einzuführen (**162**→**163** und **164**→**165**). Die Seitenketten wurden dann wieder nach dem Vorbild von Nicolaous Totalsynthese von Hemibrevetoxin (**8**) angepasst. Obwohl in diesen beiden Totalsynthesen sowohl die Seitenketten als auch die Ringe der Zierverbindung in der gleichen Reihenfolge aufgebaut wurden, zeichnet sich bereits ab, wie vielseitig die Methoden zum Aufbau der Etherringe dieser Naturstoffe sein können.

Nakatas Gruppe beschrieb 1996 die dritte Totalsynthese von Hemibrevetoxin (**8**, Schema 30).^[64,86] Mithilfe einer

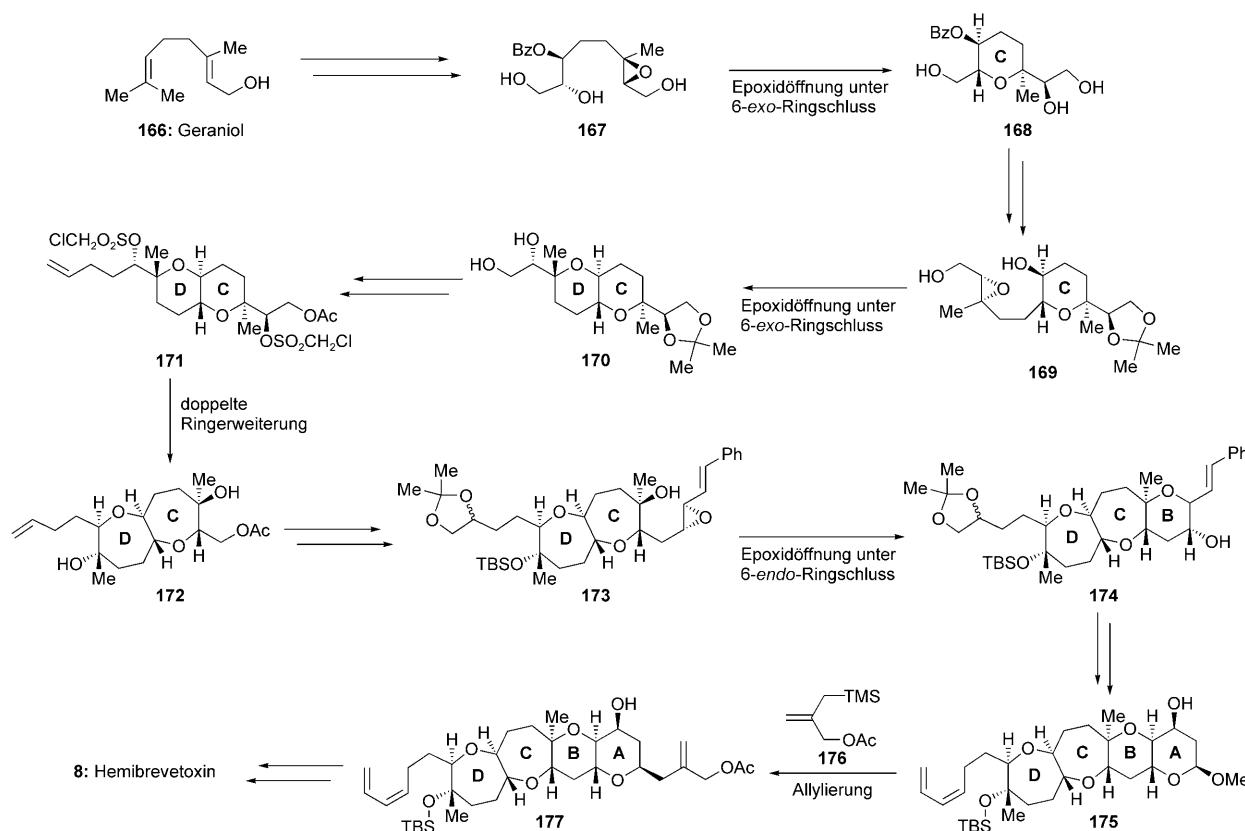


Schema 29. Die zweite Totalsynthese von Hemibrevetoxin (8; Yamamoto et al., 1995)^[85]

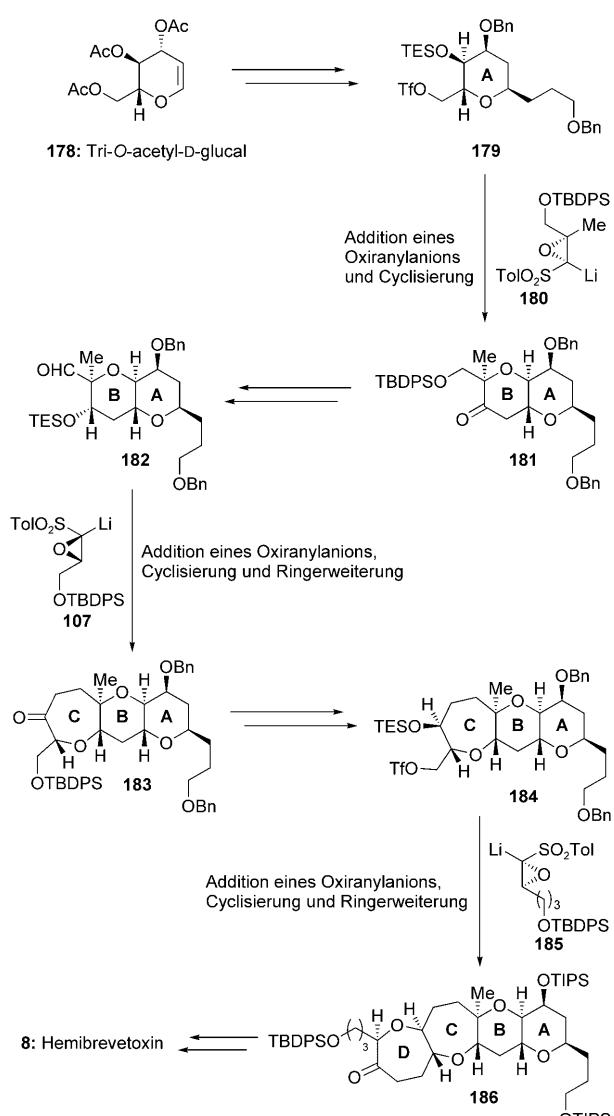
Sharpless-Epoxidierung wandelten sie ihre prochirale Ausgangsverbindung Geraniol (**166**) in die chirale Zwischenstufe **167** um, und zwei Epoxidöffnungen unter 6-*exo*-Ringschluss (**167**→**168** und **169**→**170**) ergaben das bicyclische Sulfonat **171** als Substrat für die doppelte Ringerweiterung unter Bildung des Bisoxepans **172** (CD-Ringsystem). Dann baute eine Epoxidöffnung unter 6-*endo*-Ringschluss den Ring B auf (**173**→**174**), und nach der Einführung des Rings A wurde dessen Methylacetal allyliert (**175**+**176**→**177**). Zum Abschluss der Synthese musste nur noch die fehlende Aldehydfunktion angefügt werden.

1997 schloss die Gruppe um Mori eine formale Totalsynthese von Hemibrevetoxin (**8**) ab (Schema 31).^[87] Sie wählten Tri-*O*-acetyl-d-glucal (**178**) aus dem chiralen Pool aus und wandelten es zunächst in **179** um. An diese Ring-A-Zwischenstufe wurde durch Addition des Oxiranylanions **180** und Cyclisierung der Ring B angehängt (**181**). Die zweite solche Sequenz mit dem Oxiranylanion **107** und dem Aldehydelektrophil **182** ergab nach Ringerweiterung den Ring C (**183**). Ein dritter Prozess dieser Art mit dem Oxiranylanion **185** führte schließlich – ebenfalls unter Ringerweiterung – zur tetracyclischen Zwischenstufe **186**, die schon von Yamamotos Gruppe in Hemibrevetoxin (**8**) umgewandelt worden war.^[85]

Rainier et al. gelang 2001 eine weitere formale Totalsynthese von Hemibrevetoxin (**8**, Schema 32).^[88] Sie wendeten Clarks Variante der Synthese von Etherringen durch Methylenierung und Metathese an, um die Zwischenstufe **186** aus Moris Synthese (Schema 31) in racemischer Form zu erhalten.^[87] Dazu bildeten sie durch eine Diels-Alder-Reaktion



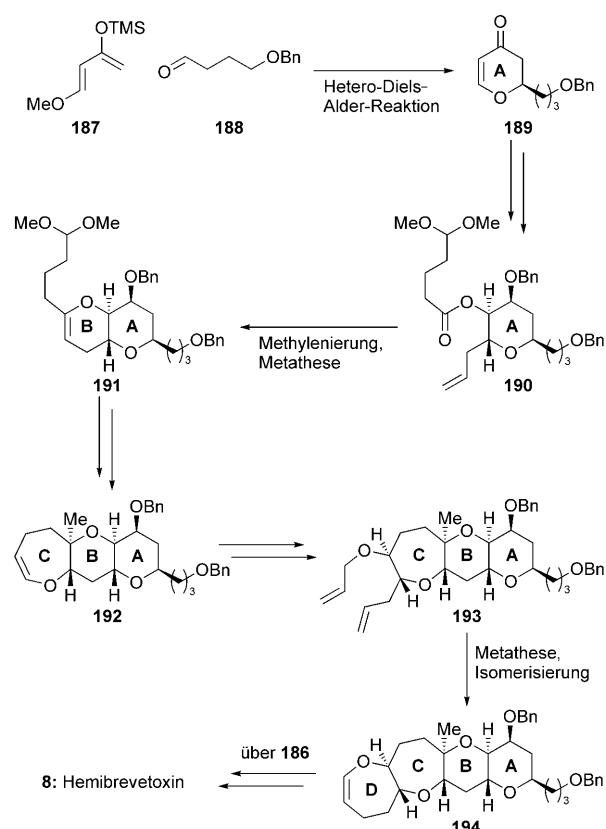
Schema 30. Die dritte Totalsynthese von Hemibrevetoxin (**8**; Nakata et al., 1996).^[86]



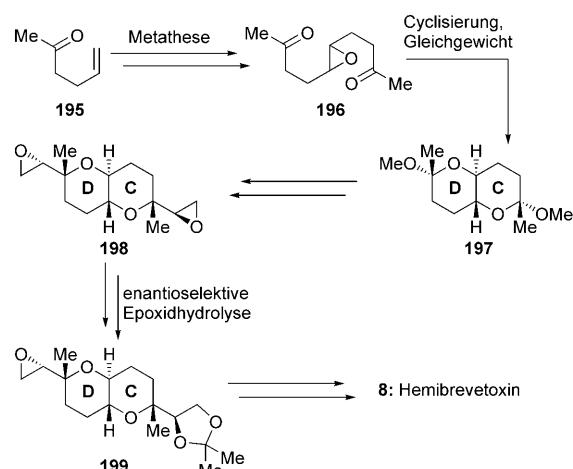
Schema 31. Die vierte Totalsynthese von Hemibrevetoxin (8; Formalsynthese durch Mori et al., 1997).^[87]

des Diens **187**^[89] mit dem Aldehyd **188** den Ring A **189**, der für die geplante Methylenierungs-Metathese-Sequenz mit einer olefinischen Doppelbindung und einer Esterfunktion funktionalisiert wurde. Die Zwischenstufe **190** wurde nach dem verbesserten Verfahren von Clark umgesetzt, das zunächst eine Takai-Olefinierung^[59] vorsieht. Eine Metathese des resultierenden Enolethers mit dem Grubbs-II-Katalysator^[53] führte zum Bicyclus **191**, von dem aus über **192** die fortgeschrittene Zwischenstufe **193** erreicht wurde. Nach einer weiteren Ringschlussmetathese ergab eine Doppelbindungsisomerisierung den Enolether **194**, der in das Intermediat **186** von Moris Synthese (Schema 31) überführt wurde, um die formale Totalsynthese von Hemibrevetoxin (8) zu vollenden.

Mithilfe eines eleganten Ansatzes erhielten Nelson et al. ebenfalls 2001 Nakatas bicyclische Zwischenstufe **199** (Schema 33).^[90] **195** wurde durch Metathese zum *E*-konfigurierten Olefin dimerisiert und anschließend zu racemischem

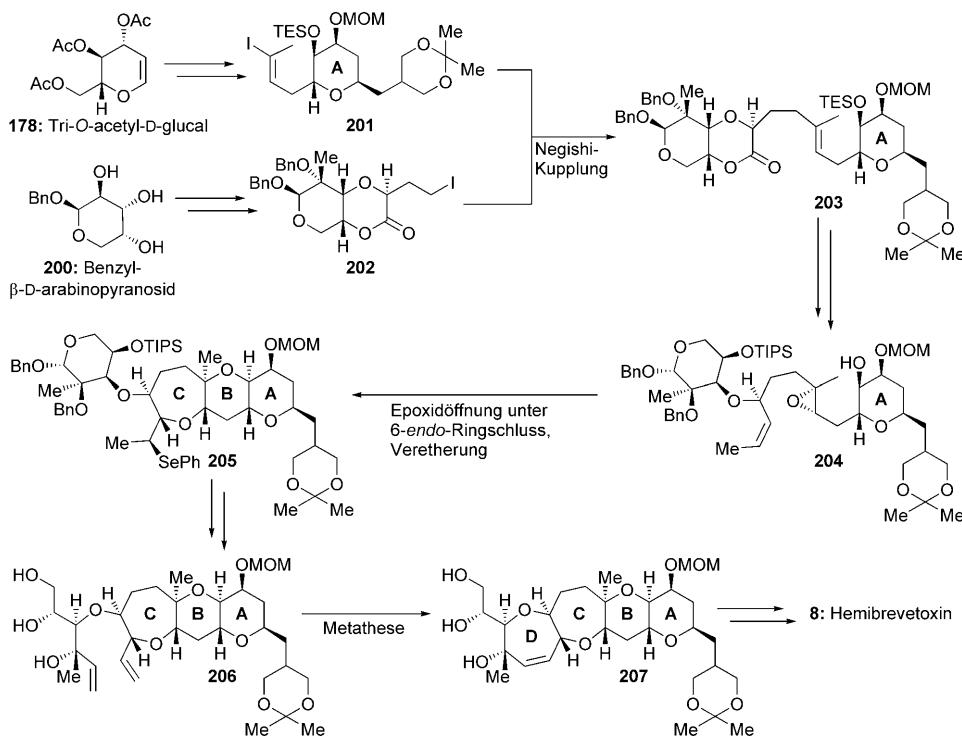


Schema 32. Die fünfte Totalsynthese von Hemibrevetoxin (8; Formalsynthese durch Rainier et al., 2001).^[88]



Schema 33. Die sechste Totalsynthese von Hemibrevetoxin (8; Formalsynthese durch Nelson et al., 2001).^[90]

196 epoxidiert, das nach Cyclisierung und Einstellung des Gleichgewichts den Bicyclus **197** ergab. Im Anschluss an die Umwandlung dieses Diacetals in das punktsymmetrische Diepoxid **198** führte eine enantioselektive Epoxidhydrolyse^[91] nach Jacobsen zur enantiomerenreinen Zwischenstufe **199** aus der Synthese von Nakata et al.^[86] Somit war die formale asymmetrische Totalsynthese von Hemibrevetoxin (8) an diesem Punkt abgeschlossen.



Schema 34. Die siebte Totalsynthese von Hemibrevetoxin (8; Holton et al., 2003).^[92]

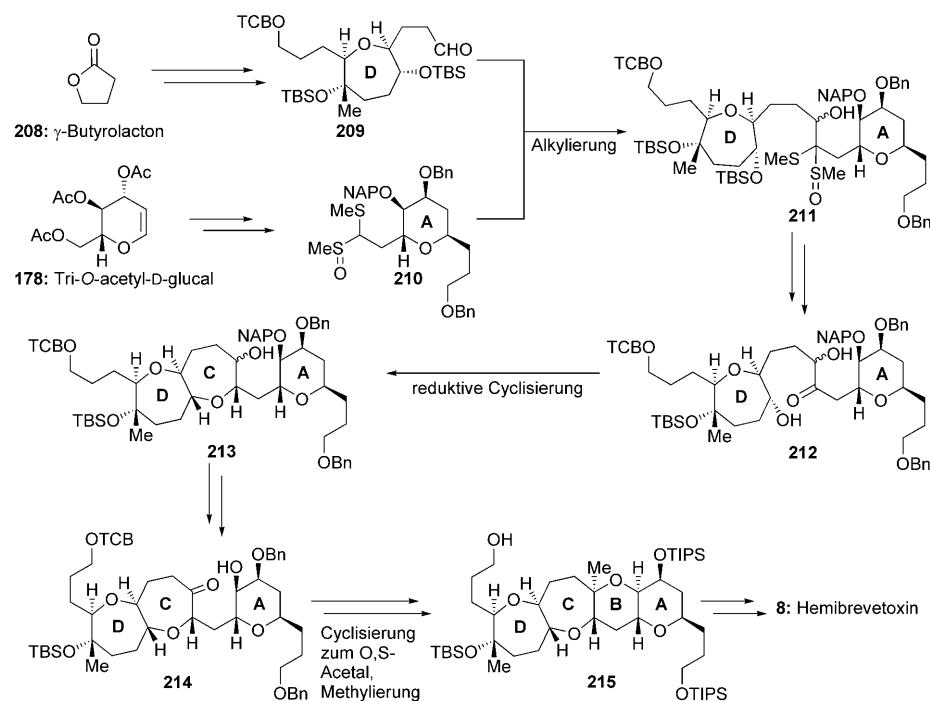
In ihrer Totalsynthese von Hemibrevetoxin (8) aus dem Jahr 2003 nutzten Holton et al. als erste eine konvergente Strategie (Schema 34).^[92] Sie gingen von Tri-*O*-acetyl-D-glucal (178) und Benzyl- β -D-arabinopyranosid (200) aus dem chiralen Pool aus, die sie in mehreren Schritten in das Vinyliodid 201 (mit dem Ring A) bzw. das primäre Iodid 202 umwandelten. Diese beiden Fragmente wurden durch eine Negishi-Kupplung^[93] zu 203 verknüpft. Im weiteren Verlauf wurde 204 erreicht, das in Gegenwart von *N*-(Phenylseleno)phthalimid^[94] in HFIP (dieses Lösungsmittel war augenscheinlich unverzichtbar) durch eine Kaskade in Form einer Epoxidöffnung unter 6-*endo*-Ringschluss und Veretherung die Ringe B und C aufbaute. Die resultierende Phenylseleno-Zwischenstufe 205 wurde dann in das Diolefin 206 umgewandelt, eine Ringschlussmetathese mit dem Grubbs-II-Katalysator führte glatt zum Tetracyclus 207, und nach einigen Standardumsetzungen war Hemibrevetoxin (8) erreicht.

Fujiwara et al. erreichten 2004^[95] in ihrer konvergenten formalen Totalsynthese von Hemibrevetoxin (8) die fortgeschrittenen Zwischenstufe 215^[85] aus Yamamotos Synthese in enantiomerenerreiner Form (Schema 35). Sie gingen von γ -Butyrolacton (208) und Tri-*O*-acetyl-D-glucal (178) aus, die sie zu den Bausteinen 209 (unter Verwendung einer Ringschlussmetathese)

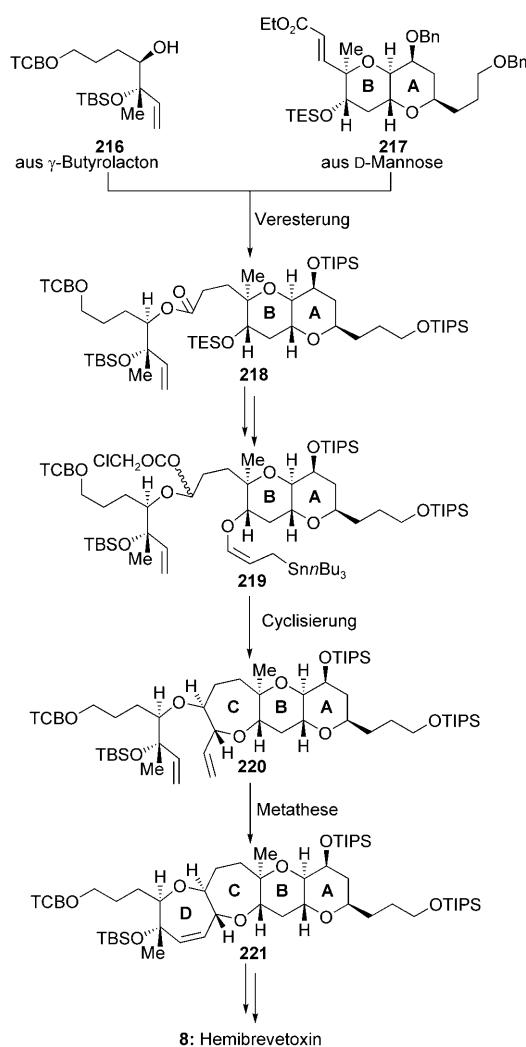
bzw. 210 umsetzen und durch eine Alkylierung zum Bicyclus 211 kuppeln. Die beiden noch fehlenden Ringe wurden durch die reduktive Cyclisierung eines Hydroxyketons (212 \rightarrow 213) und eine Cyclisierung zum O,S-Acetal mit anschließender Methylierung aufgebaut (214 \rightarrow 215; siehe Schema 35).

2007 ließen Yamamoto et al. eine zweite Synthese ihrer Hemibrevetoxin-Vorstufe 221 folgen (Schema 36).^[96] Diese formale Totalsynthese begann mit dem Bicyclus 217, den die Gruppe schon zu ihrer ersten Synthese von Hemibrevetoxin (8) genutzt hatte, und der linearen Zwischenstufe 216, die sie aus γ -Butyrolacton (208) erzeugt hatten. Die Vereinigung dieser beiden Bausteine führte zum Ester 218, der in 219 umgewandelt wurde, das glatt durch Cyclisierung unter Beteiligung der Allylzinngfunktion in den Tricyclus 220 überging. Nach einer Ringschlussmetathese mit dem Grubbs-II-Katalysator war der Tetracyclus 221 erreicht, den die Autoren schon zuvor in Hemibrevetoxin (8) überführt hatten.^[85]

sierung unter Beteiligung der Allylzinngfunktion in den Tricyclus 220 überging. Nach einer Ringschlussmetathese mit dem Grubbs-II-Katalysator war der Tetracyclus 221 erreicht, den die Autoren schon zuvor in Hemibrevetoxin (8) überführten.^[85]



Schema 35. Die achte Totalsynthese von Hemibrevetoxin (8; Formalsynthese durch Fujiwara et al., 2004).^[95]



Schema 36. Die neunte Totalsynthese von Hemibrevetoxin (8; Formalsynthese durch Yamamoto et al., 2007).^[96]

Aus den Synthesen von Hemibrevetoxin ist die Vielseitigkeit einiger Routen zu polycyclischen Ethern schon ersichtlich, die folgenden Abschnitte werden ihre Leistungsfähigkeit anhand des Aufbaus komplexerer Strukturen aus derselben Naturstoffklasse aber noch verdeutlichen.

5. Brevetoxin B

Brevetoxin B (**6**) wurde als erstes marines Neurotoxin mit Leiterstruktur entdeckt. 1981 beschrieben Nakanishi und Clardy die Struktur dieses Naturstoffs nach seiner Isolierung aus dem Dinoflagellaten *Karenia brevis*.^[2] Versuche, die erstaunliche Molekülstruktur von Brevetoxin B aufzubauen, führten zu den Synthesemethoden, die in den vorangehenden Abschnitten bereits vorgestellt wurden. Nach zwölf Jahren fruchtlöser Syntheseversuche konnten Nicolaou und Mitarbeiter 1995 endlich die erste Totalsynthese vorlegen (Schemata 37–39).^[35b, 97]

Schema 37 zeigt den Aufbau des ABCDEFG-Fragments **238** von Brevetoxin B ausgehend von 2-Desoxy-d-ribose (**222**)^[97] durch drei Epoxidöffnungen mit 6-endo-Ringschluss

(**223→224**, **225→226** und **235→236**), zwei Sequenzen aus Lactonisierung, Vinyltriflatbildung und Kreuzkupplung zur Bildung der beiden Oxepanringe (**226→227→229** mit dem Cuprat **228** und **229→230→232** mit dem Aldehyd **231**), eine Hydroxy-Michael-Cyclisierung (**233→234**) und eine intramolekulare HWE-Reaktion (**237→238**), die den letzten der sieben kondensierten Ringe der leiterförmigen Polyetherstruktur anfügt.

Das IJK-Fragment **244** wurde aus D-Mannosepentaacetat (**239**) nach der in Schema 38 gezeigten Reaktionsfolge erhalten,^[97] wobei eine Hydroxy-Michael-Cyclisierung (**240→241**) und eine Epoxidöffnung unter 6-endo-Ringschluss (**242→243**) zum Einsatz kamen. Zum Abschluss der Synthese von Brevetoxin B (**6**, Schema 39) wurde das ABCDEFG-Fragment **238** in das Phosphoniumsalz **245** umgewandelt. Nach einer Wittig-Kupplung mit dem IJK-Fragment **244** vervollständigten eine Hydroxy-Dithioketal-Cyclisierung mit anschließender Reduktion zum Ring H (**246→247**) sowie einige abschließende Modifizierungen das Gerüst des Naturstoffs.^[97]

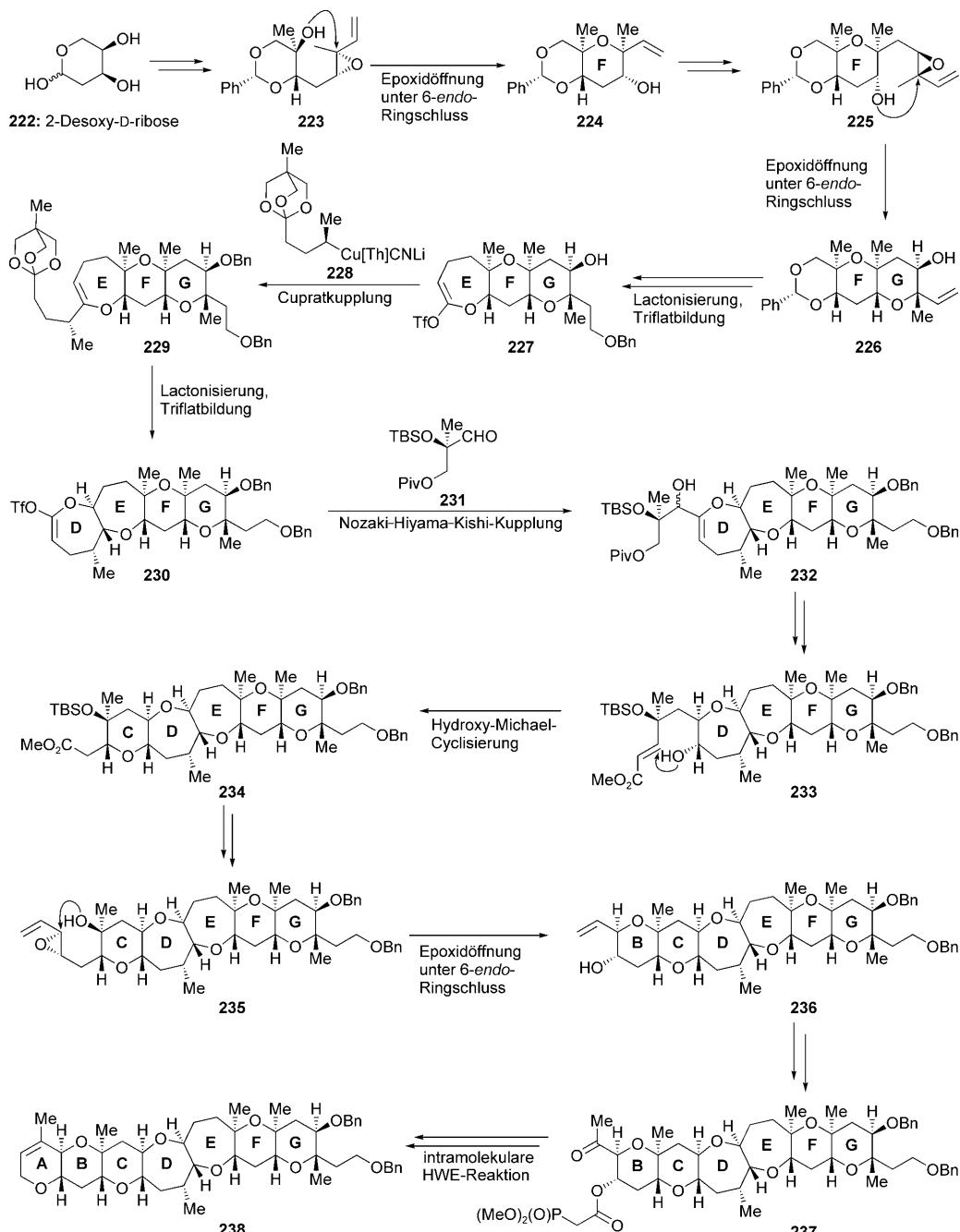
Die zweite Totalsynthese von Brevetoxin B (**6**) durch Nakata et al. ist in den Schemata 40 und 41 gezeigt.^[98] Zum Aufbau der Ringe nutzten sie meist SmI₂ und Epoxidöffnungen unter 6-endo-Ringschluss. Wie in Nicolaous Synthese wurde auch hier von 2-Desoxy-d-ribose (**222**) ausgegangen (Schema 40). Diese Route zum IJK-Fragment **254** verlief über zwei reduktive Cyclisierungen mit SmI₂ (**248→249** und **252→253**) und eine Epoxidöffnung unter 6-endo-Ringschluss (**250→251**).

Ihr Weg zum ABCDEFG-Ringsystem (**262**, Schema 41) begann mit Tri-O-acetyl-d-glucal (**178**)^[98] und umfasste drei reduktive Cyclisierungen mit SmI₂ (**255→256** und **257→258**),^[71] drei Epoxidöffnungen unter 6-endo-Ringschluss (**259→260** und **261→262**) und eine Ringschlussmetathese (**260→261**). Die Kupplung der beiden großen Fragmente und der Abschluss der Synthese ähnelten der Vorgehensweise von Nicolaou und Mitarbeitern (siehe Schema 39).^[97]

6. Brevetoxin A

Es war noch kein Syntheseweg zu Brevetoxin B in Sicht, da wurde auch schon das nächste Brevetoxin aus *Karenia brevis* isoliert. Shimizu et al. charakterisierten die neue Substanz: Brevetoxin A (**7**, Abbildung 2) hat einen Ring weniger als Brevetoxin B (**6**), dafür sind seine Ringsysteme abwechslungsreicher.^[82, 99] Konkret bedeutet dies, dass Brevetoxin A fünf-, sechs-, sieben-, acht- und neungliedrige Ringe enthält. Seinerzeit war es daher der präparativ anspruchsvollste Polyether, zumal in der Synthese auch knifflige mittelgroße Ringe aufgebaut werden mussten. Davon abgesehen wirkte Brevetoxin A (**7**) stärker aktivierend auf die spannungssteuerten Natriumkanäle.^[100] Die Struktur und die biologische Aktivität der Verbindung veranlassten die Gruppe um Nicolaou, eine Totalsynthese zu versuchen. Diese schwierige Aufgabe sollte sie bis ins Jahr 1998 beschäftigen.^[101]

Die hoch konvergente Totalsynthese von Brevetoxin A (**7**) durch Nicolaou et al. (Schemata 42–44)^[101] verlief über die fortgeschrittenen Zwischenstufen **271** (Schema 42) und **280**



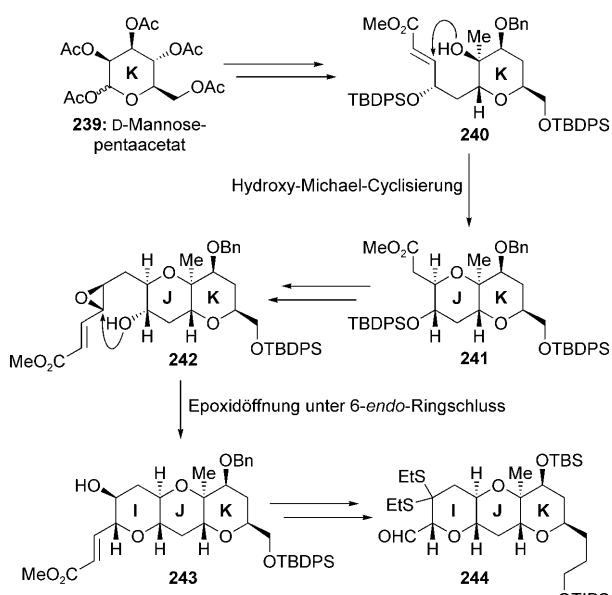
Schema 37. Die erste Totalsynthese von Brevetoxin B (**6**). Aufbau der ABCDEFG-Domäne (**238**; Nicolaou et al., 1995).^[97]

(Schema 43). Aus D-Glucose (**263**) wurde die Dihydroxydicarbonsäure **264** erzeugt und nach einer doppelten Lactonisierung zunächst (nach einer weiteren Difunktionalisierung) in das Bis(vinylphosphat) **265** und anschließend in das Bis(vinylstannan) **266** umgewandelt. Diese Zwischenstufe ergab nach einer doppelten Cuprataddition und weiteren Funktionalisierungsschritten die Carbonsäure **267**, die lactonisiert und zum Vinylphosphat **268** umgesetzt wurde. Nach der Stille-Kupplung mit Vinylstannan überführte eine [4+2]-Cycloaddition mit Singulettssauerstoff die konjugierte Dieneinheit des BCDE-Fragments **269** in das Endoperoxid **270**. Durch die Spaltung dieser Gruppe und weitere Funktionali-

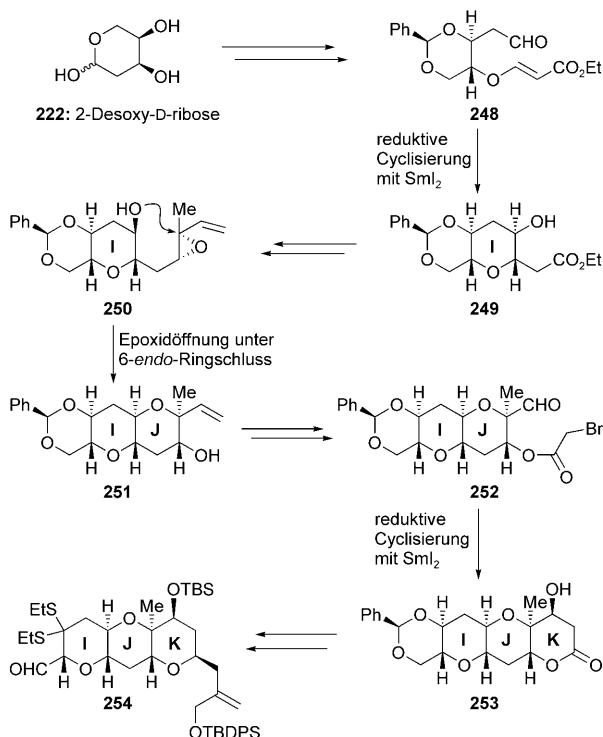
sierungsschritte wurde das BCDE-Fragment **271** mit einer Phosphinoxidfunktion erreicht.

Der benötigte Dithioketal-Aldehyd **280** (das GHIJ-Fragment) wurde ausgehend von D-Mannose (**154**) gemäß Schema 43 hergestellt. Eine Sequenz aus zwei Epoxidöffnungen unter 6-endo-Ringschluss (**272**→**273** und **274**→**275**), einer Wittig-Kupplung (**276**+**277**→**278**) und einer Hydroxy-Dithioketal-Cyclisierung zum Ring G mit anschließender Methylierung (**278**→**279**) sowie einige abschließende Funktionalisierungsschritte führten zum Erfolg.

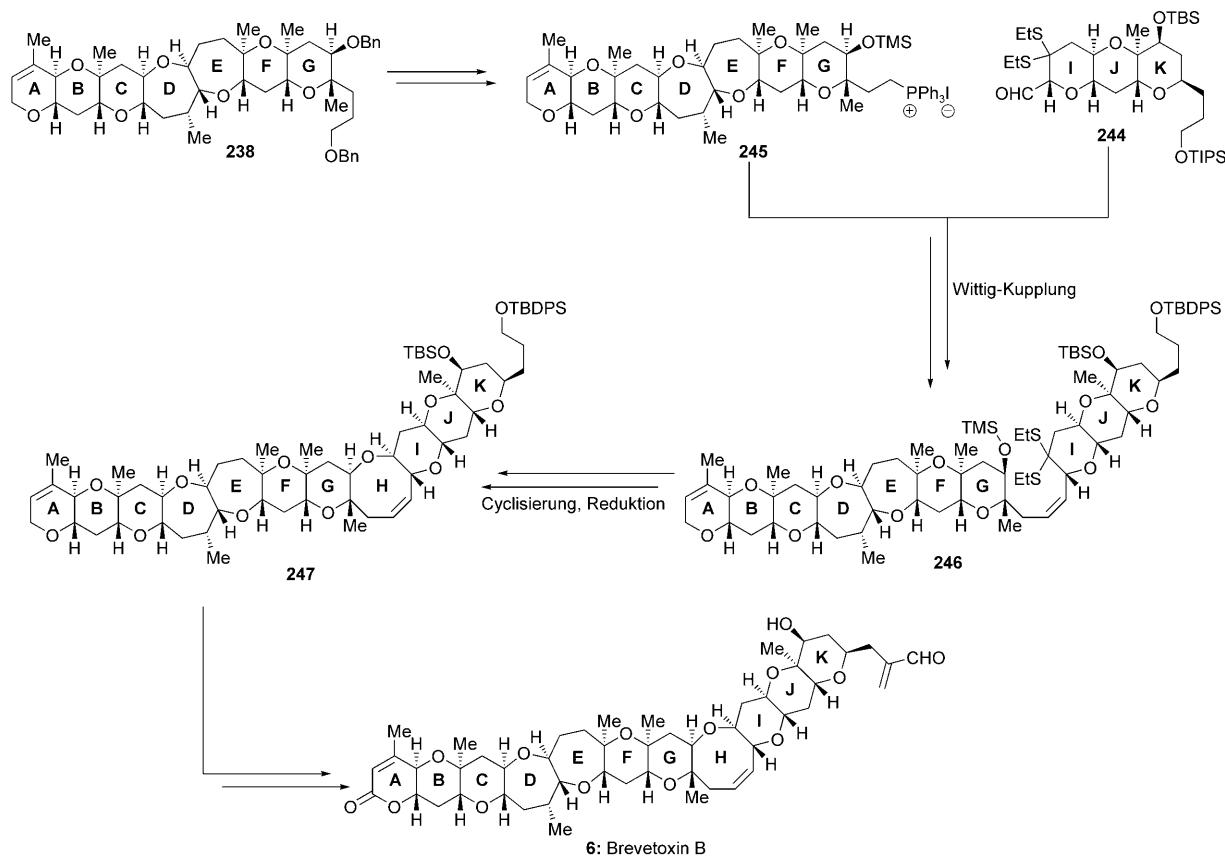
Eine Horner-Wittig-Kupplung von **271** und **280** (Schema 44) mit anschließender Hydroxy-Dithioketal-Cycli-



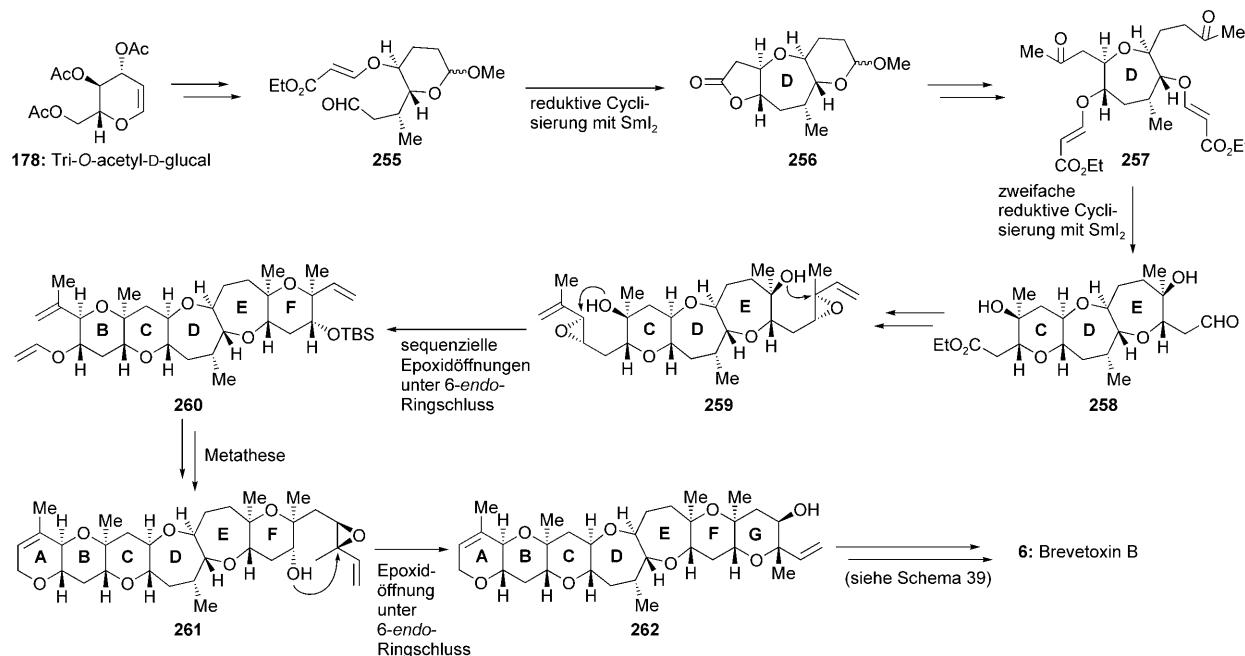
Schema 38. Die erste Totalsynthese von Brevetoxin B (**6**). Aufbau der IJK-Domäne (**244**; Nicolaou et al., 1995).^[97]



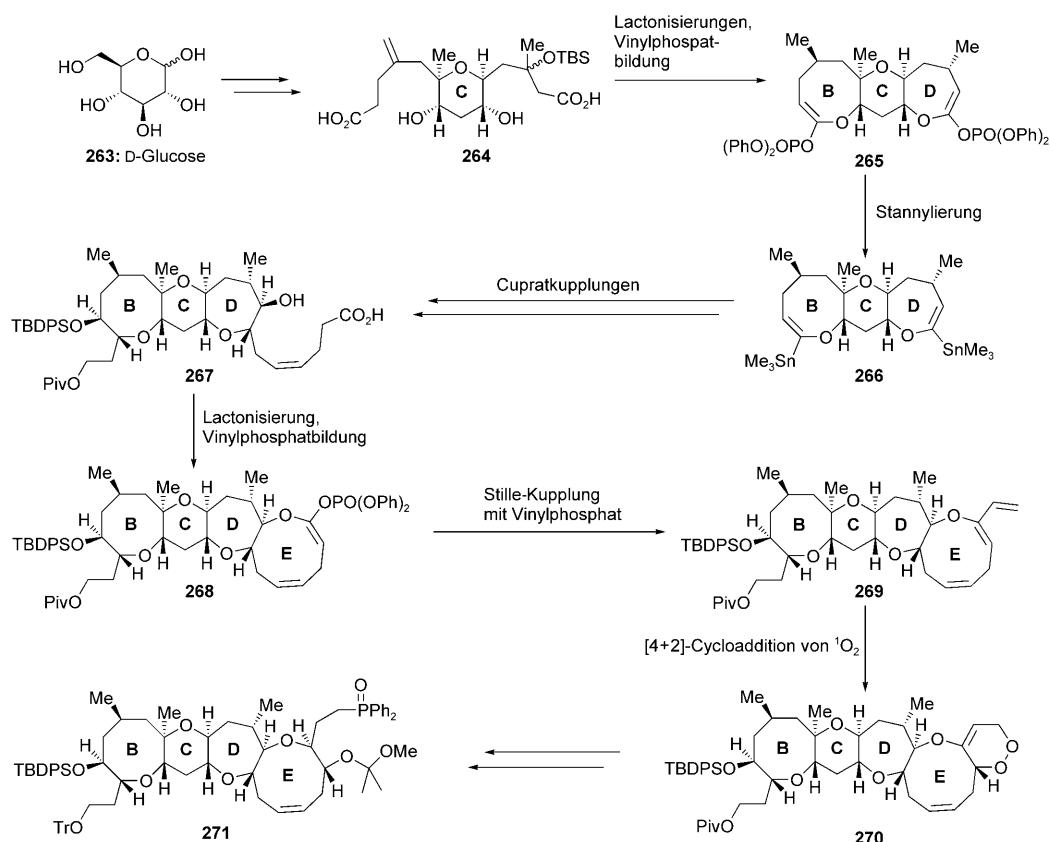
Schema 40. Die zweite Totalsynthese von Brevetoxin B (**6**). Aufbau des IJK-Fragments **254** (Nakata et al., 2004).^[98]



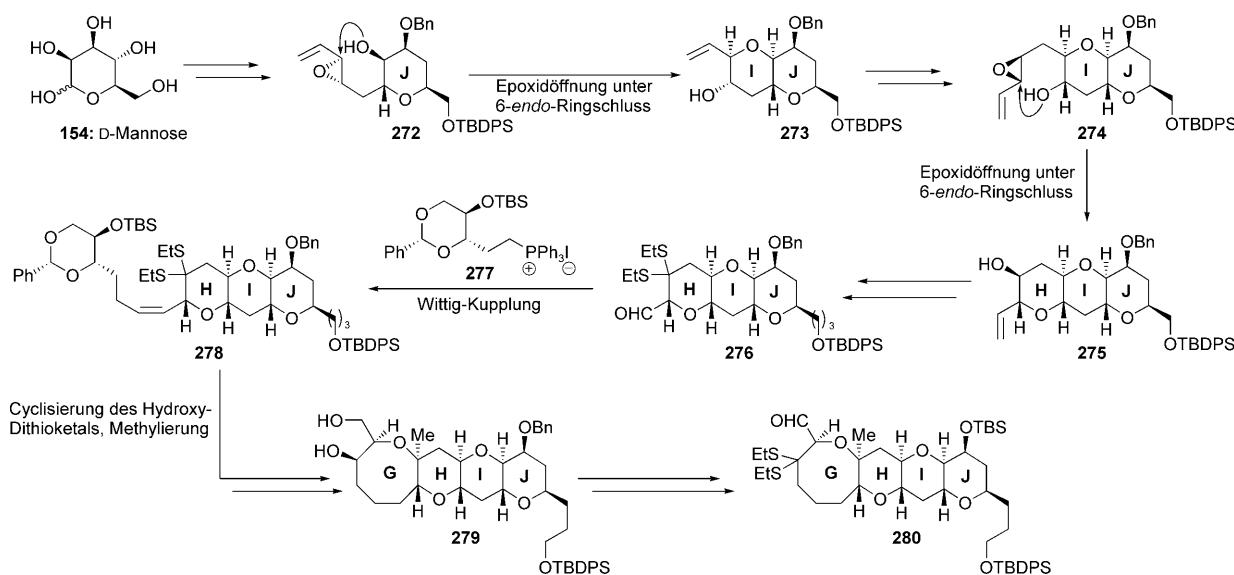
Schema 39. Abschluss der ersten Totalsynthese von Brevetoxin B (**6**; Nicolaou et al., 1995).^[97]



Scheme 41. Die zweite Totalsynthese von Brevetoxin B (6). Aufbau des ABCDEFG-Fragments 262 und Abschluss (Nakata et al., 2004).^[98]



Scheme 42. Die Totalsynthese von Brevetoxin A (7). Aufbau des BCDE-Fragments 271 (Nicolaou et al., 1998).^[101]



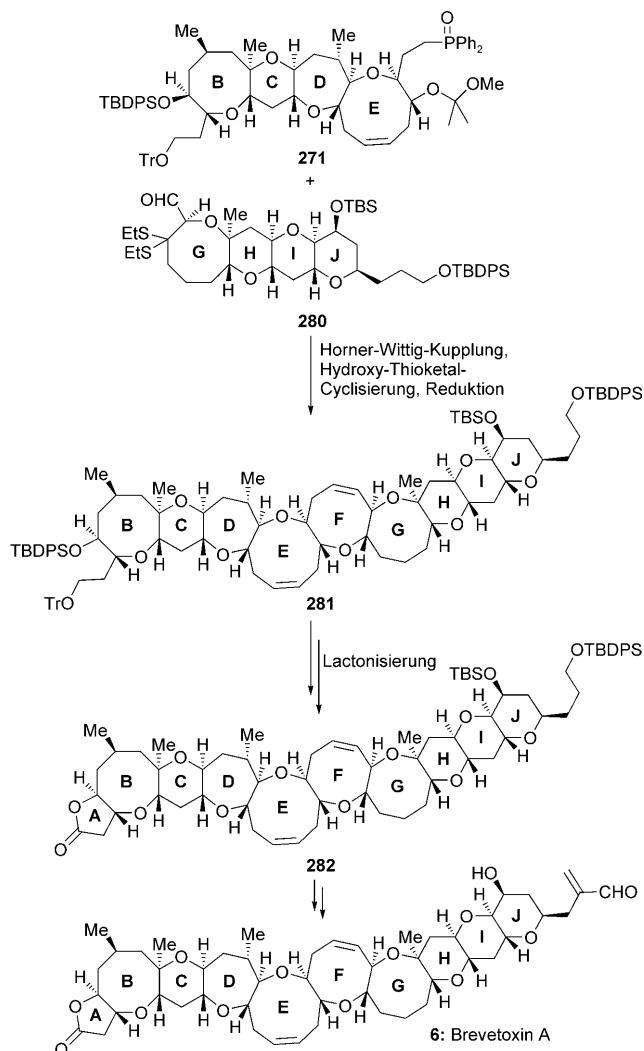
Schema 43. Die Totalsynthese von Brevetoxin A (**6**). Aufbau des GHIJ-Fragments **280** (Nicolaou et al., 1998).^[101]

sierung und Reduktion lieferte dann den Nonacyclus **281**, an den der noch fehlende Ring durch eine Lactonisierung angesetzt wurde (**282**). Danach musste nur noch die Seitenkette funktionalisiert werden, um zu Brevetoxin A (**6**) zu gelangen.

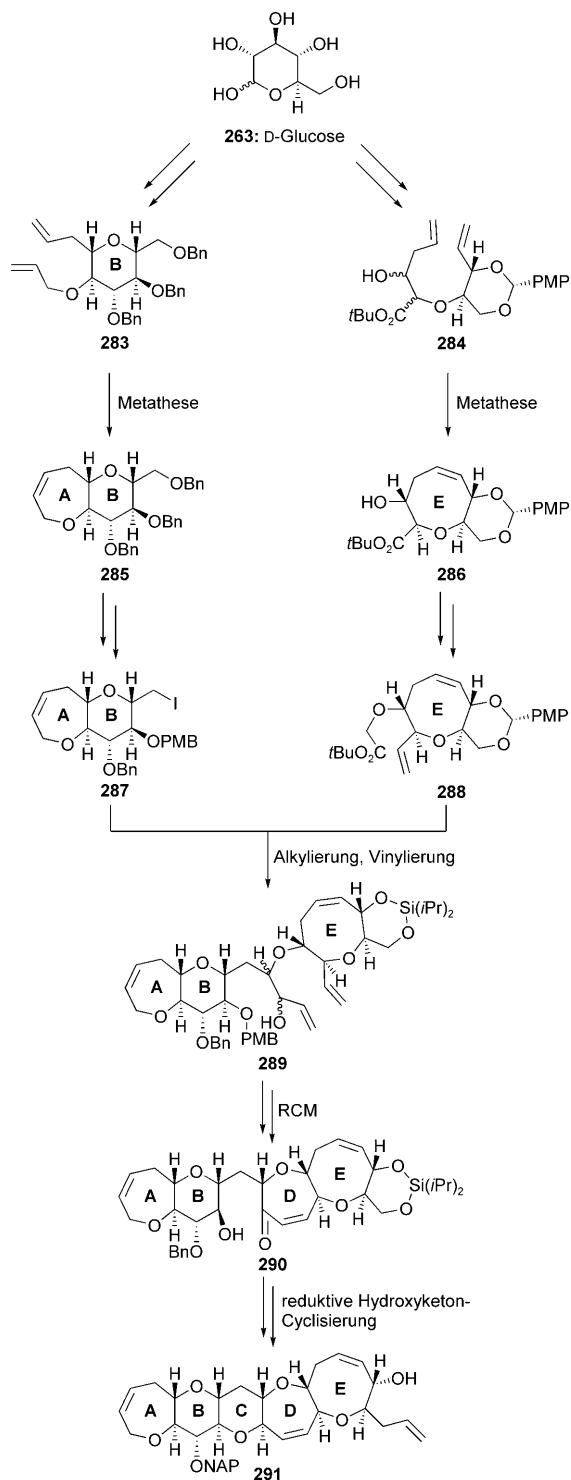
7. Ciguatoxin 3C

Die toxischen Polyether der Algenblüte können für Fische und Meerestiere verheerende Folgen haben, für den Menschen sind sie aber viel weniger gefährlich als die Polyether des Dinoflagellaten *Gambierdiscus toxicus*: Diese marin Toxine verursachen die gefürchtete Ciguatera-Fischvergiftung, die im Extremfall tödlich enden kann. Die ersten Vertreter dieser Verbindungsklasse wurden 1989 beschrieben.^[3,26] Die als Ciguatoxine bezeichneten marin Polyether wurden sowohl aus dem produzierenden Dinoflagellaten selbst wie auch aus Fischen isoliert, die diesen Mikroorganismus aufnehmen. Man nimmt an, dass die weniger stark oxygenierten Ciguatoxine direkt aus dem Dinoflagellaten stammen, während die stärker oxygenierten Derivate durch enzymatische Modifizierung im Fisch entstehen. Die Ciguatoxine greifen am selben spannungsgesteuerten Natriumkanal an wie die Brevetoxine, doch sind ihre Bindungsaffinitäten 25- bis 400-mal höher, was die stärkeren Toxizitäten bedingt. 2001 berichtete die Gruppe um Hirama über die bislang einzige Totalsynthese eines Ciguatoxins. Ihre Syntheseroute führt zu Ciguatoxin 3C (CTX3C, **9**; Schema 47).^[102]

Hiramas konvergente Synthese von Ciguatoxin 3C (**9**) beruht auf einer Kupplung der fortgeschrittenen Zwischenstufen **291** (Synthese siehe Schema 45) und **303** (Synthese siehe Schema 46), um nach wenigen Schritten die Zielverbindung **9** zu erhalten (Schema 47). Zum ABCDE-Fragment **291** gelangten sie ausgehend von D-Glucose (**263**) in divergenter Weise: Gemäß **283**→**285** und **284**→**286** wurden jeweils durch Ringschlussmetathese die Ringe A und E aufgebaut, bevor die beiden Unterfragmente **287** und **288** zu **289** verei-



Schema 44. Abschluss der Totalsynthese von Brevetoxin A (**6**; Nicolaou et al., 1998).^[101]



Schema 45. Die Totalsynthese von Ciguatoxin 3C (9). Aufbau des ABCDE-Fragments 291 (Hirama et al., 2001).^[102]

nigt wurden. Dann wurde erst der Ring D durch Ringschlussmetathese (290) und schließlich der Ring C durch reduktive Hydroxyketon-Cyclisierung geschlossen (291).

Das HIJKLM-Fragment 303 (Schema 46) wurde durch Veresterung des HI-Fragments 296 mit dem LM-Fragment 300 aufgebaut. Die intramolekulare Addition eines Carbens an eine Estergruppe ergab dann den Ring J, und eine re-

duktive Veretherung schloss den Ring K. Das HI-Fragment wurde ausgehend von 2-Desoxy-D-ribose (222) erhalten. Die beiden Ringe entstanden durch eine Ringschlussmetathese (292→293) und die Addition eines Oxiranylanions mit anschließender Cyclisierung (294+ent-180→295). Bei der Herstellung des LM-Fragments 300 diente Benzyl-(S)-glycidol (297) als Ausgangspunkt; durch Verseifung und anschließende Lactonisierung wurde 298 in 299 umgewandelt, das dann eine Spiroketalisierung zu 300 einging.

Schema 47 zeigt die abschließenden Schritte der Totalsynthese von Ciguatoxin 3C (9). Das ABCDE-Fragment 291 wurde mit dem HIJKLM-Fragment 303 durch Bildung eines O,S-Acetals verknüpft. Die anschließende Funktionalisierung ergab 304, das radikalisch cyclisiert wurde. Einige weitere Schritte führten zu 305, das durch eine Ringschlussmetathese und Entschützen zur Zielverbindung umgesetzt wurde.

8. Gambierol

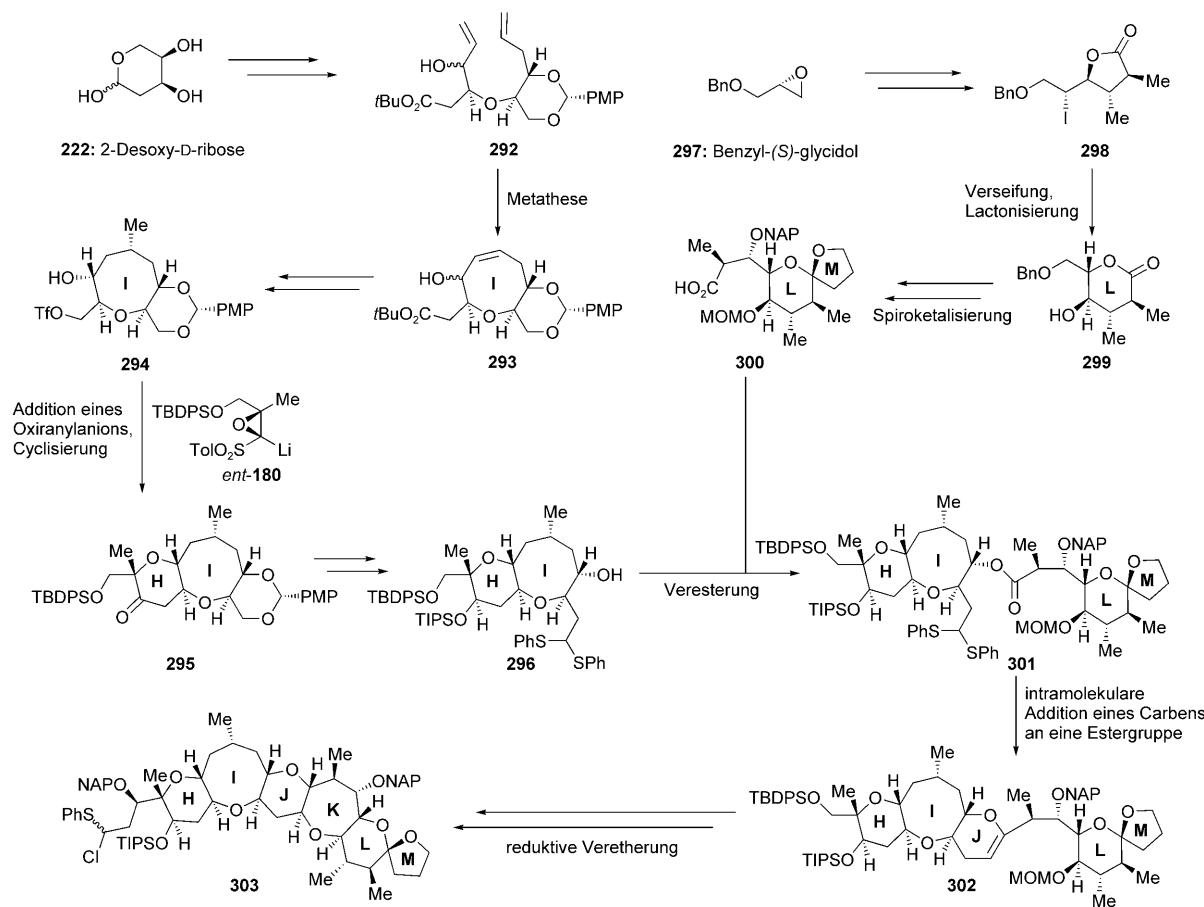
Gambierol (10) wurde 1993 aus *Gambierdiscus toxicus* isoliert.^[103] Dieser Polyether wirkte ähnlich toxisch wie die Ciguatoxine, sodass eine gemeinsame biologische Zielstruktur angenommen wurde.^[104] Da aber nicht genügend Gambierol (10) aus natürlichen Quellen isoliert werden konnte, war eine vollständige biologische Evaluierung ohne chemische Synthese undenkbar. Bisher liegen drei Totalsynthesen für Gambierol vor; jede von ihnen illustriert eine Methode zum Aufbau von Etherringen, die bei keiner der vorhergehenden Totalsynthesen angesprochen wurde.

Die erste Totalsynthese von Gambierol (10) geht auf Sasaki und Mitarbeiter zurück.^[105] Diese konvergente Synthese aus dem Jahr 2002 führt die Leistungsfähigkeit der Suzuki-Kupplung von Vinylphosphaten und Alkylborspezies vor Augen. Hierzu wurden das ABC-Fragment 312 (Synthese siehe Schema 48) und das EFGH-Fragment 320 (Synthese siehe Schema 49) benötigt. 312 wurde ausgehend von 2-Desoxy-D-ribose (222)^[101d] aufgebaut, wobei eine intramolekulare Hydroxy-Michael-Reaktion (für Ring A; 308→309) und zwei Epoxidöffnungen unter 6-endo-Ringschluss (für Ring B und C; 306→307 bzw. 310→311) zum Zug kamen.

2-Desoxy-D-ribose (222) diente auch als Ausgangspunkt bei der Synthese des EFGH-Fragments 320^[105] (Schema 49). Dabei führten zwei Cyclisierungen mit SmI_2 nach Nakata zu den Ringen H und F (313→314 bzw. 317→318), eine Epoxidöffnung unter 6-endo-Ringschluss nach Nicolaou ergab den Ring G (315→316), und eine Lactonisierung mit anschließender Vinylphosphatbildung nach Nicolaou schloss den Ring E (319→320) und führte zum gewünschten Baustein.

Die beiden Fragmente 312 und 320 wurden durch eine Suzuki-Kupplung zum ABCEFGH-System 321 verknüpft, das über 322 und 323 in Gambierol (10) umgewandelt wurde (Schema 50). Der noch fehlende Ring D wurde durch Bildung eines O,S-Acetals mit anschließender Reduktion erhalten, die sich an Nicolaous Cyclisierung unter Beteiligung eines Dithioketals und Reduktion anlehnt.

Die zweite Totalsynthese von Gambierol (10) stammt von der Gruppe um Yamamoto.^[106] In ihrer konvergenten Stra-



Schema 46. Die Totalsynthese von Ciguatoxin 3C (**9**). Aufbau des HJKLM-Fragments **303** (Hirama et al., 2001).^[102]

tegie wurden das ABC-Fragment **326** (Synthese siehe Schema 51) und das FGH-Fragment **333** (Synthese siehe Schema 52) durch eine Veresterung miteinander gekuppelt (Schema 53). Wie Sasakis Gruppe erhielten die Autoren das ABC-Fragment **326** ausgehend von 2-Desoxy-D-ribose (**222**): Eine Epoxidöffnung unter 6-endo-Ringschluss ergab den Ring B (**306**→**307**), und eine Hydroxy-Michael-Addition schloss den Ring A (**308**→**309**), doch anstelle einer Epoxidöffnung unter 6-endo-Ringschluss führte diesmal eine reduktive Cyclisierung mit SmI_2 zum Ring C (**324**→**325**; Schema 51).^[105c]

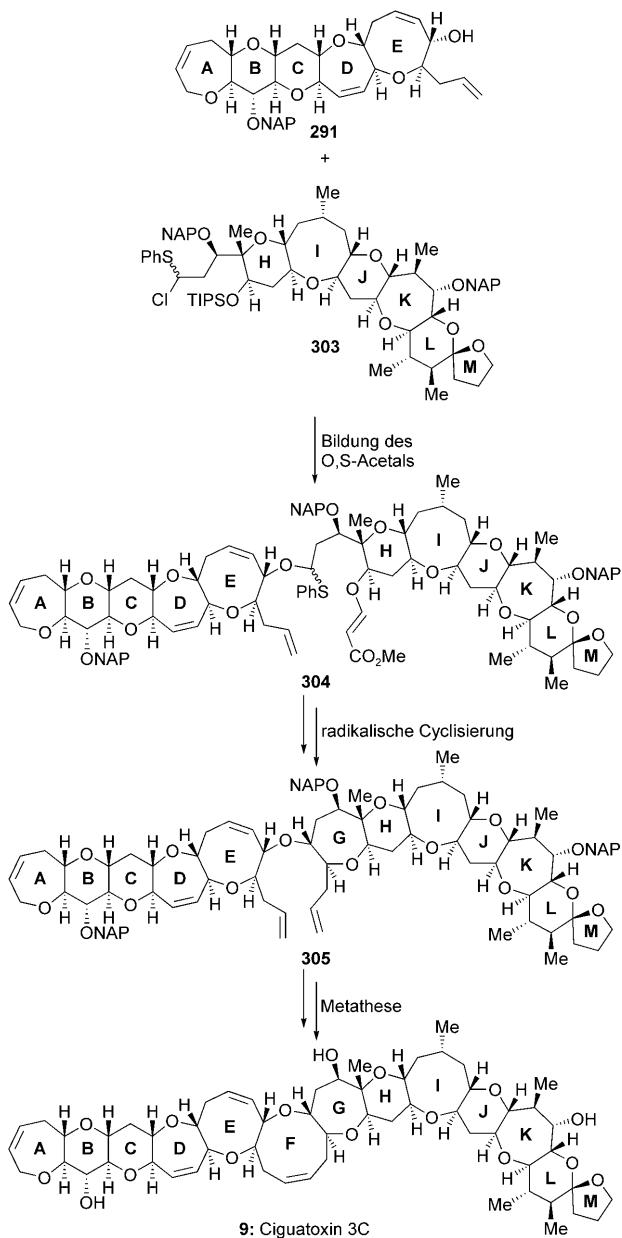
Die Route zum FGH-Fragment **333** begann mit 2-Desoxy-L-ribose (*ent*-**222**).^[106] Schema 52 zeigt die Epoxidöffnung unter 6-endo-Ringschluss zum Ring G (**327**→**328**), die reduktive Cyclisierung der Allylzinnspezies **334** zum Ring D. In der Folge wurde das Diolefin **335** erzeugt, dessen Ringschlussmetathese die Reihe linear kondensierter Etheringe des Syntheseziels Gambierol (**10**) fertigstellte (Schema 53).

Eine dritte Totalsynthese von Gambierol (**10**) gelang 2005 der Gruppe um Rainier.^[108] In ihrem konvergenten Ansatz führte eine asymmetrische Diels-Alder-Reaktion^[109] zum

Ring A (**188**→**336**→**337**), und zwei Sequenzen aus Methylenierung und Metathese schlossen die Ringe B und C (**338**→**339** bzw. **340**→**341**) des gewünschten ABC-Fragments **342** (Schema 54). Die zweite fortgeschrittene Zwischenstufe, das FGH-Fragment **346**, erhielten sie ausgehend von Tri-O-acetyl-D-glucal (**178**) über eine Methylenierung mit anschließender Metathese (für Ring F; **343**→**344**) und eine säureinduzierte Cyclisierung von **345**, die nach weiteren Funktionalisierungsschritten zu **346** mit dem Oxepanring H führte (Schema 55). Zum Abschluss ihrer Gambierol-Synthese kuppelten Rainier et al. die Fragmente **342** und **346** durch eine Veresterung (Schema 56), und durch eine weitere Methylenierungs-Metathese-Sequenz führten sie den Ring E ein (**347**). Anschließend wurde das Hydroxyketon **348** erreicht, das den noch ausstehenden Ringschluss durch Bildung eines O,S-Acetals mit nachfolgender Reduktion ermöglichte. Danach war der Weg frei für die abschließenden Funktionalisierungen zu Gambierol (**10**).

9. Gymnocin A

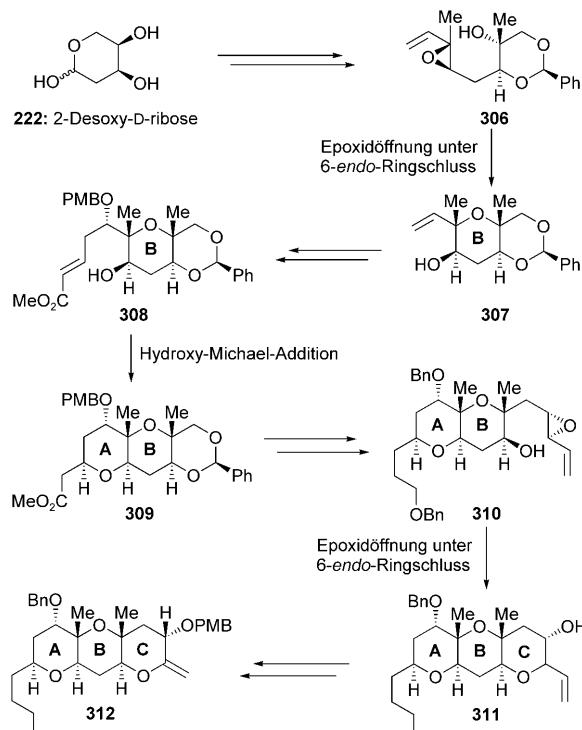
Die Gruppe von Satake beschrieb 2003 mit Gymnocin A (**12**) den zweitgrößten marinen Polyether, der bislang vollständig charakterisiert werden konnte.^[9] Das Biotoxin wurde aus dem Dinoflagellaten *Karenia mikimotoi* isoliert, der an



Schema 47. Abschluss der Totalsynthese von Ciguatoxin 3C (**9**; Hirama et al., 2001).^[102]

der Algenblüte beteiligt ist. Trotz seiner Zytotoxizität wirkt der Naturstoff nur schwach auf Fische. Ein Grund hierfür könnte in seiner geringen Wasserlöslichkeit liegen.

2003 schlossen Sasaki und Mitarbeiter eine hoch konvergente Totalsynthese von Gymnocin A (**12**) ab, in der sie reichlich von Suzuki-Kupplungen zwischen Vinylphosphaten und Alkylborspezies Gebrauch machten, um kleinere Fragmente zu größeren zu verknüpfen und gleichzeitig einige der Etherringe ihrer Zielverbindung einzuführen.^[110] Das ABCD-Fragment **353** (Schema 57) von Gymnocin A wurde ausgehend von 2-Desoxy-D-ribose (**222**) über das Vinylphosphat **349** und den Enolether **350** erhalten, die durch eine Suzuki-Kupplung zum ABD-Enolether **351** vereinigt wurden (Schema 57).^[106c] Diese Zwischenstufe wurde in das Keton **352** umgesetzt, um durch Bildung eines O,S-Acetals mit an-



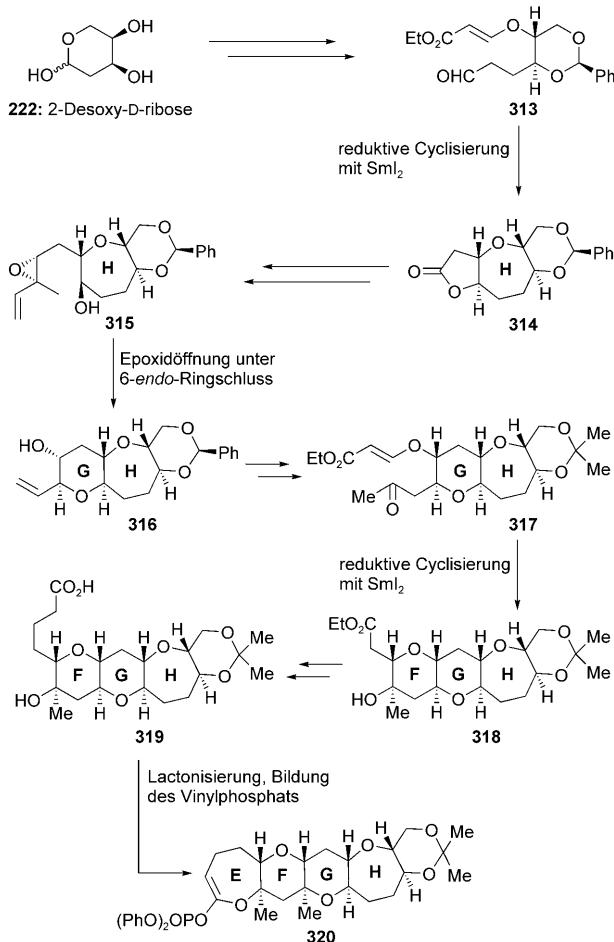
Schema 48. Die erste Totalsynthese von Gambierol (**10**). Aufbau der ABC-Domäne **312** (Sasaki et al., 2002).^[105]

schließender Reduktion den Ring C im ABCD-Fragment **353** einzuführen.

Auf dem Weg zum größeren FGHIJKLMNOP-Fragment **363** (siehe Schema 59) musste zunächst der Tricyclus **358** aufgebaut werden, der als gemeinsame Zwischenstufe einer divergierenden Synthese des FGHIJKLMNOP-Fragments diente. Die Route zu **358** ist in Schema 58 zusammengefasst: Geraniol (**166**) wurde in das Vinylphosphat **354** umgewandelt. Aus 2-Desoxy-D-ribose (**222**) wurde das exocyclische Olefin **355** erzeugt, um die beiden Fragmente durch eine Suzuki-Kupplung zwischen einem Vinylphosphat und einer Alkylborspezies im Tricyclus **356** zu vereinigen. Nach Umsetzung zum Hydroxyketon **357** führten eine Cyclisierung zum O,S-Acetal mit anschließender Reduktion sowie weitere Funktionalisierungsschritte zum gewünschten Baustein **358**.

Ausgehend von dieser Zwischenstufe erhielten Sasaki und Mitarbeiter sowohl den GHI-Enolether **359** als auch das KLMN-Vinylphosphat **360**, die sie in einer Suzuki-Kupplung zum heptacyclischen GHILMN-Fragment **361** verknüpften (Schema 59). Im Zuge der Umwandlung in das nächste Vinylphosphat **363** wurde – wiederum durch Bildung eines O,S-Acetals und Reduktion (**362** → **363**) – auch der letzte fehlende Ring dieses Bausteins geschlossen.

Zum Abschluss der Synthese (Schema 60) verknüpfte eine weitere Suzuki-Kupplung zwischen einem Vinylphosphat und einer Alkylborspezies die beiden großen Fragmente **353** und **363** zum Enolether **364**, der in das Keton **365** umgewandelt wurde, um den vierzehnten und letzten Ring von Gymnocin A (**12**) durch Bildung eines O,S-Acetals mit Reduktion zu schließen und nach Anpassen der funktionellen Gruppen die Zielverbindung zu erreichen.



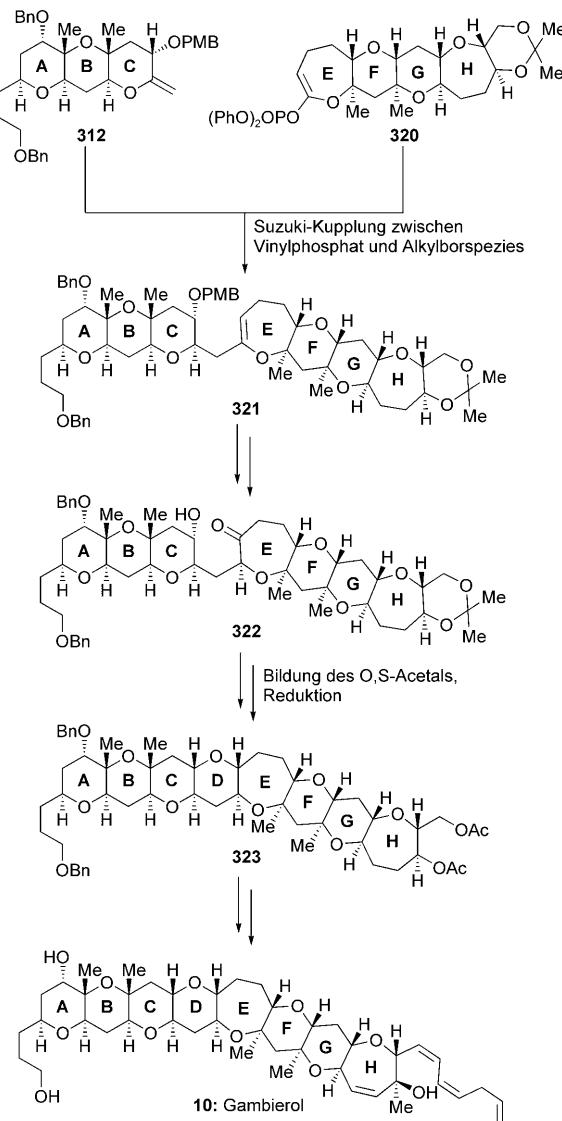
Schema 49. Die erste Totalsynthese von Gambierol (**10**). Aufbau der EFGH-Domäne **320** (Sasaki et al., 2002).^[105]

10. Brevenal

2004 wurde ein weiterer mariner Polyether aus *Karenia brevis* isoliert.^[111] Brevenal (**11**, Abbildung 2) hat eine für die Naturstoffklasse vergleichsweise einfache Struktur, weist aber erstaunliche Eigenschaften auf: Angeblich kann es Brevetoxin A (**7**) und B (**6**) aus ihrer Bindung an die spannungsgesteuerten Natriumkanäle verdrängen und ihrer Neurotoxizität entgegenwirken.^[112]

Beim ersten Versuch einer Totalsynthese von Brevenal 2006 erhielt die Gruppe um Sasaki nicht den Naturstoff **11**, sondern dessen C18-Epimer, da die Struktur ursprünglich falsch zugewiesen worden war.^[113] Mithilfe der hierbei entwickelten Synthesemethoden gelang es ihnen aber bald darauf, auch die richtige Brevenal-Struktur aufzubauen (**11**, siehe Schema 63).^[114] Die konvergente Synthese von Brevenal verlief über das AB-Vinylphosphat **370** (Schema 61) und den DE-Enolether **375** (Schema 62).

Nach Verknüpfen von **366** und **367** (Schema 61) wurde das Hydroxyepoxid **368** erhalten, dessen Epoxidöffnung unter 6-*endo*-Ringschluss zum Ring A führte (→ **369**). Die auf diesem Weg erhaltene Zwischenstufe wurde durch Lactonisierung und Bildung des Vinylphosphats in das AB-Fragment **370** umgewandelt. Der cyclische Enolether **375** wurde ausgehend

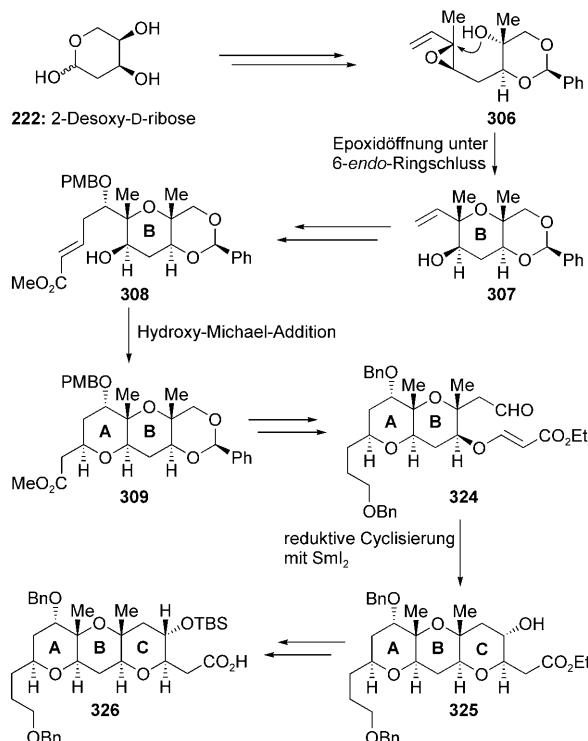


Schema 50. Abschluss der ersten Totalsynthese von Gambierol (**10**; Sasaki et al., 2002).^[105]

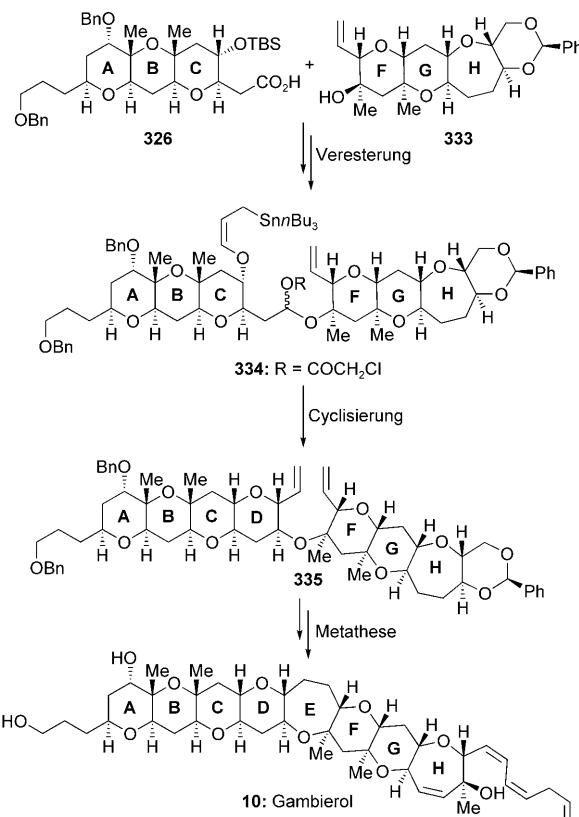
von 2-Desoxy-D-ribose (222, Schema 62) durch eine Sequenz aufgebaut, in der zwei reduktive Cyclisierungen mit SmI₂ die Ringe D und E einführten (**371**→**372** bzw. **373**→**374**). Nach einigen weiteren Schritten war das DE-Fragment **375** erreicht.

Die abschließenden Schritte der Synthese von Brevenal (**11**, Schema 63) bestanden aus der Suzuki-Kupplung des AB-Fragments **370** mit einer aus dem DE-Fragment **375** erzeugten Alkylborspezies zum ABDE-Fragment **376** und der Bildung eines O,S-Acetals mit anschließender Methylierung nach Nicolaou, um den fehlenden Ring C mitsamt der erforderlichen Methylgruppe einzuführen. Nun mussten nur noch die Seitenketten aufgebaut werden, um Brevenal (**11**; oder dessen C18-Epimer) zu erhalten.

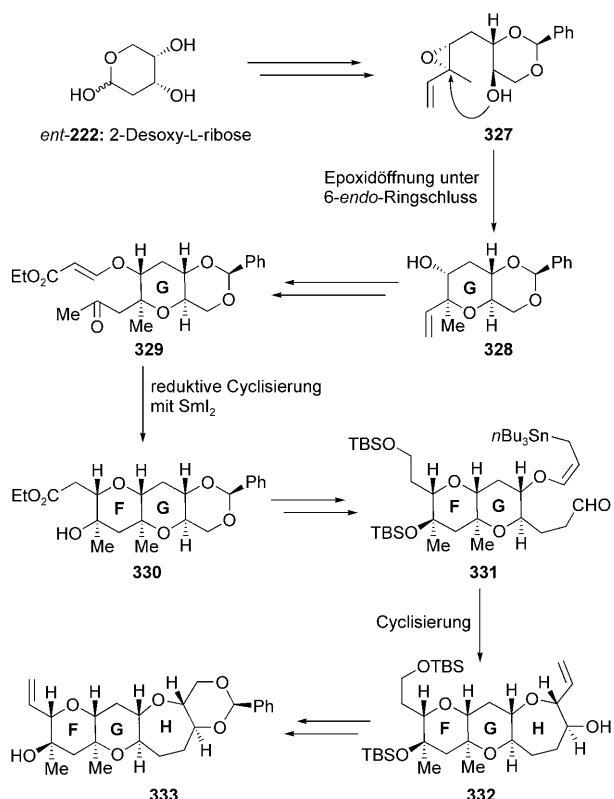
Die beschriebenen Beispiele zeichnen die Entwicklung der Synthesestrategien für natürliche Polyether mit komplexen Leiterstrukturen nach und führen die Anwendungsbreite der einzelnen Verfahren zum Aufbau von Etherringen vor



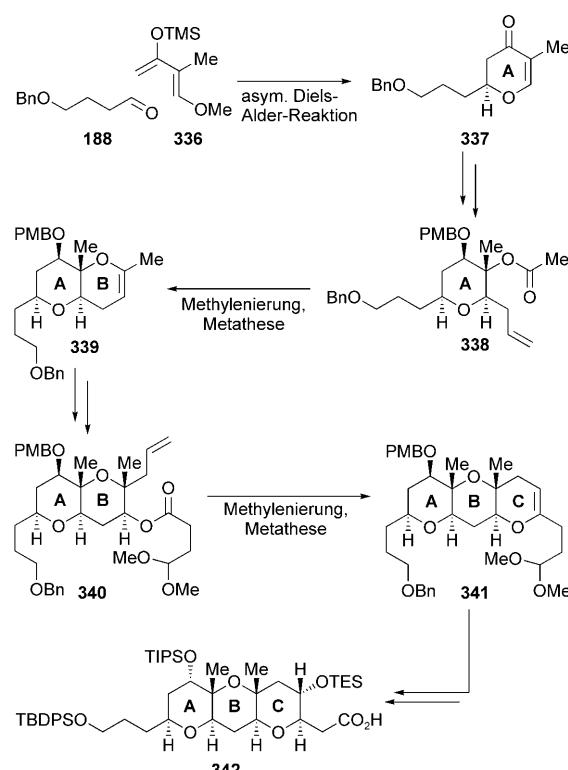
Schema 51. Die zweite Totalsynthese von Gambierol (**10**). Aufbau der ABC-Domäne **326** (Yamamoto et al., 2003).^[106]



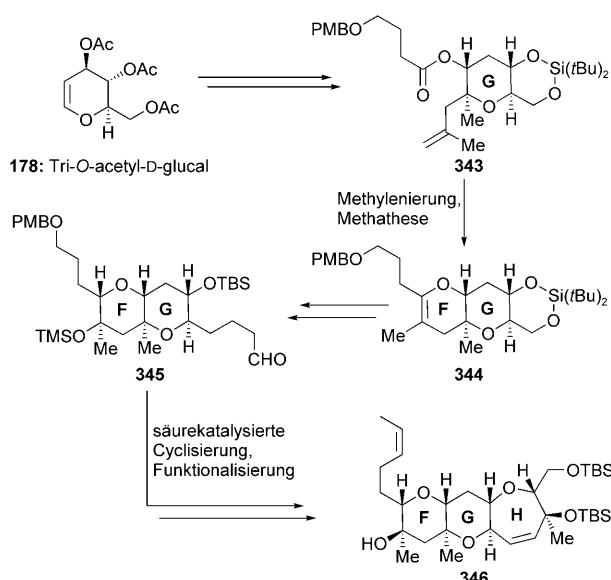
Schema 53. Abschluss der zweiten Totalsynthese von Gambierol (**10**; Yamamoto et al., 2003).^[106]



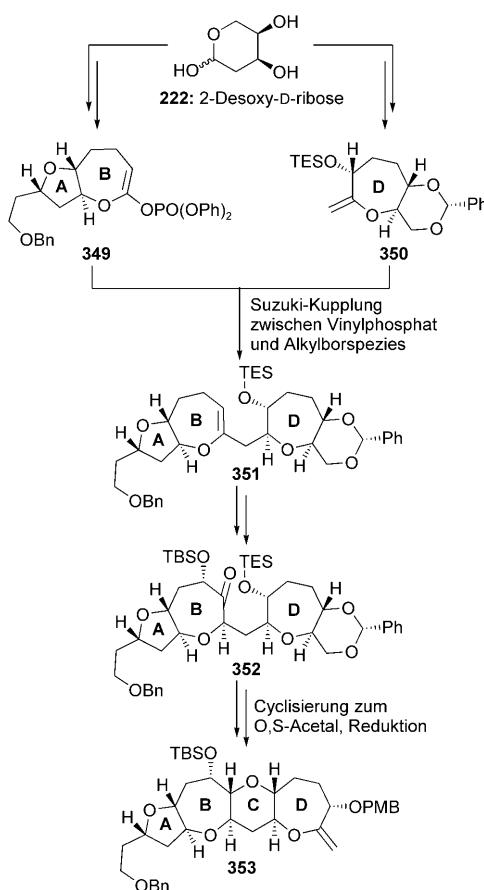
Schema 52. Die zweite Totalsynthese von Gambierol (**10**). Aufbau der FGH-Domäne **333** (Yamamoto et al., 2003).^[106]



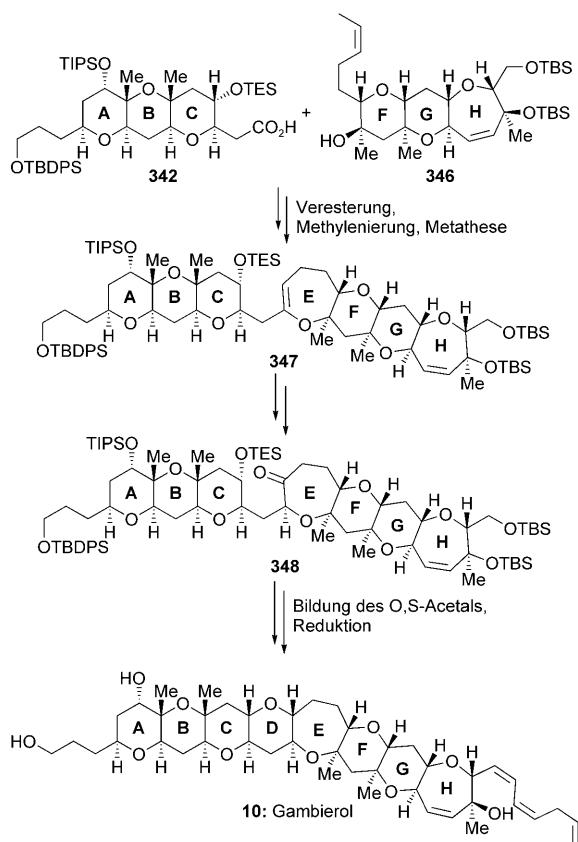
Schema 54. Die dritte Totalsynthese von Gambierol (**10**). Aufbau des ABC-Fragments **342** (Rainier et al., 2005).^[108]



Schema 55. Die dritte Totalsynthese von Gambierol (**10**). Aufbau der FGH-Domäne **346** (Rainier et al., 2005).^[108]



Schema 57. Totalsynthese von Gymnocin A (**12**). Aufbau der ABCD-Domäne **363** (Sasaki et al., 2003).^[110]



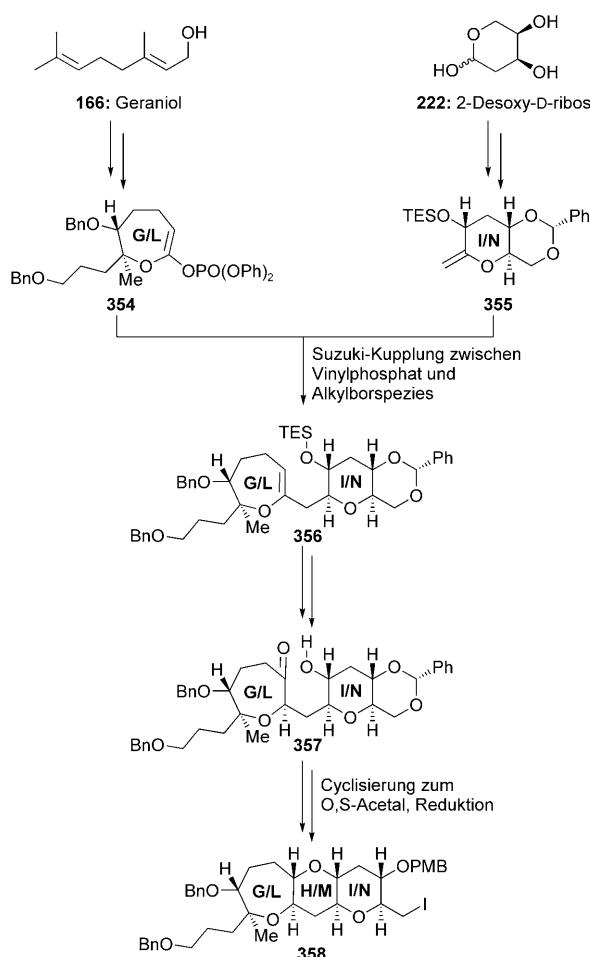
Schema 56. Abschluss der dritten Totalsynthese von Gambierol (**10**; Rainier et al., 2005).^[108]

Augen. Die Epoxidöffnung unter 6-endo-Ringschluss, die Cyclisierung zu O,S-Acetalen mit anschließender Reduktion oder Methylierung, die Verbrückung von Bis(thionolactonen), die nucleophile Addition an Thionolactone, die intramolekulare Hydroxy-Michael-Addition und die reduktive

Cyclisierung von Hydroxyketonen (alle Nicolaou), die radikalische Cyclisierung von Allylzinnvorstufen (Yamamoto), die Methylenierung mit anschließender Metathese (Grubbs/Nicolaou/Clark/Takeda), die Ringerweiterung (Nakata), die Addition von Oxiranylanionen mit nachfolgender Cyclisierung (Mori), die Stille-Kupplung oder die Suzuki-Kupplung mit Vinylphosphaten (Nicolaou/Sasaki), die radikalische Cyclisierung zu O,S-Acetalen (Tachibana), die reduktive Cyclisierung mit SmI₂ (Nakata), die Sequenz aus Alkinoxidation und Cyclisierung (Fujiwara und Murai/Nakata/Mori), die Cyclisierung von Hydroxymethoxyenonen (Nakata) und Öffnungskaskaden von Hydroxy-Polyepoxiden (Murai/McDonald/Jamison) wurden am häufigsten in Naturstoffsynthesen eingesetzt. Diese Synthesen gingen bevorzugt von Kohlenhydraten aus, wobei 2-Desoxy-D-ribose (**222**) – zufälligerweise auch der Ausgangspunkt der ersten Totalsynthese von Brevetoxin B – am beliebtesten war.

11. Maitotoxin

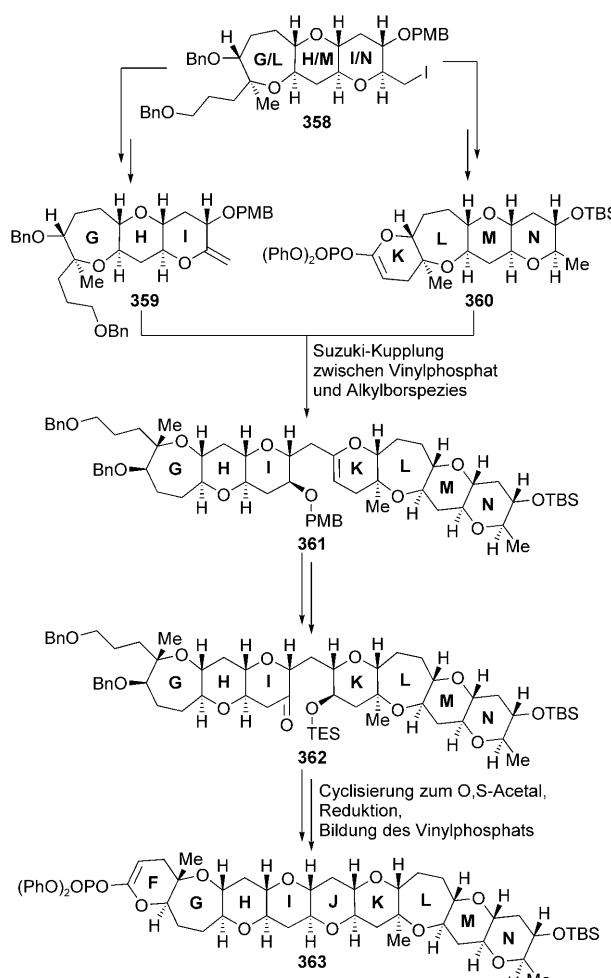
Maitotoxin wurde schon in den späten 1970er Jahren im Darm des Streifen-Borstenzahndoktorfischs *Ctenochaetus striatus* entdeckt^[115] und danach im Dinoflagellaten *Gambierdiscus toxicus* nachgewiesen,^[116] doch erst 1988 konnten Yasumoto und Mitarbeiter die Verbindung aus der Kultur-



Schema 58. Totalsynthese von Gymnocin A (12). Synthese der gemeinsamen Zwischenstufe 358 (Sasaki et al., 2003).^[110]

brühe des Dinoflagellaten isolieren.^[117] Maitotoxin ist nicht nur der am stärksten giftige nichtpolymere Naturstoff, der bislang isoliert und charakterisiert wurde, sondern mit der Summenformel $C_{164}H_{256}O_{68}S_2Na_2$ und einem Molekulargewicht von $M_r = 3422$ auch der größte. Es enthält 32 Ringe sowie 99 stereochemische Elemente – 98 Stereozentren und eine dreifach substituierte Doppelbindung –, sodass theoretisch $2^{99} \approx 6.3 \times 100\,000\,000\,000\,000\,000\,000\,000\,000$ Stereoisomere möglich sind! Wegen der Größe ließ sich die Molekülstruktur von Maitotoxin, das zudem nur in geringen Mengen aus natürlichen Quellen verfügbar war, nicht ausschließlich auf der Grundlage von NMR-spektroskopischen Daten ermitteln, sodass kombinierte Abbau- und Synthesestudien erforderlich waren.

Yasumoto und Mitarbeiter spalteten alle 1,2-Dioleinheiten von Maitotoxin (**13**, Schema 64) oxidativ durch Behandlung mit Natriumperiodat. Nach Reduktion mit NaBH_4 erhielten sie drei Verbindungen: das C1–C36-Fragment **378**, das C37–C135-Fragment **380** und das C136–C142-Fragment **382** (Schema 64).^[118] Vollständige Acetylierung von **378** und **380** ergab die Peracetate **379** bzw. **381**, die NMR-spektroskopisch analysiert wurden. 1993 folgte daraus ein erster Strukturvorschlag für Maitotoxin, der auch eine Zuweisung der relativen

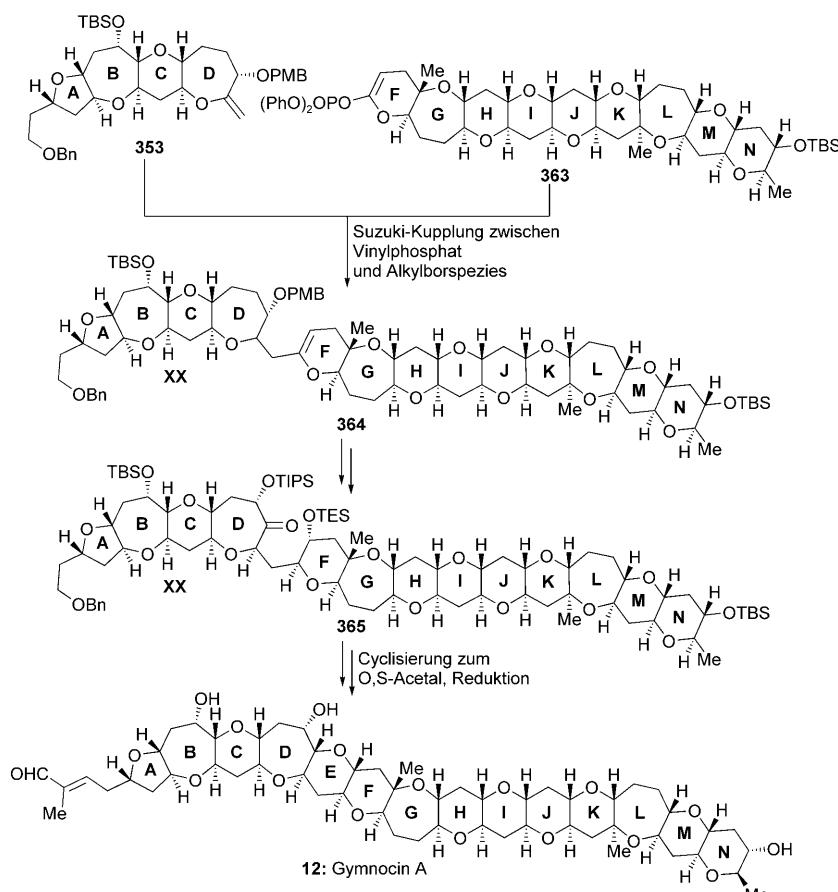


Schema 59. Totalsynthese von Gymnocin A (12). Aufbau der FGHIJKLMNOP-Domäne 363 (Sasaki et al., 2003).^[110]

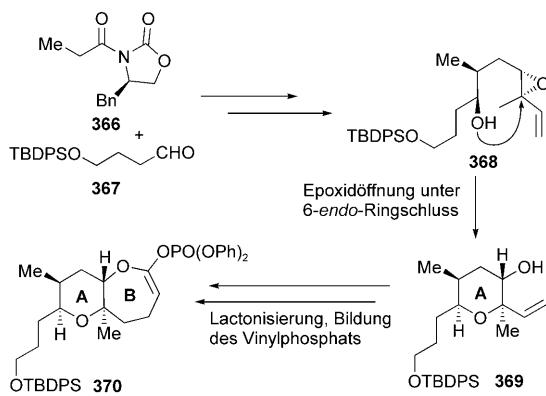
Konfiguration für alle Ringe einschloss.^[119] Für die acyclischen Molekülteile C1–C15, C35–C39, C63–C68 und C134–C142 konnten Yasumoto et al. dagegen keine relativen Konfigurationen angeben; dies sollte erst einige Jahre später gelingen. In der Zwischenzeit synthetisierten die Gruppen um Kishi und Tachibana unabhängig voneinander eine Reihe von Verbindungen, die bestimmten Domänen von Maitotoxin entsprachen, bevor schließlich mit **13** (Schema 64) eine vollständige Molekülstruktur vorgeschlagen wurde.

Um die relativen Konfigurationen der acyclischen Molekülteile von Maitotoxin und die absolute Konfiguration der Gesamtstruktur zu ermitteln, waren neben hoch entwickelten Spektroskopietechniken^[111] auch die chemische Synthese und Strukturbestimmung zahlreicher synthetischer Fragmente sowie der Vergleich ihrer physikalischen Eigenschaften mit denjenigen der entsprechenden Regionen der Naturstoffstruktur erforderlich.

Diese Aufgabe meisterten die Gruppen von Kishi und Tachibana mit großem Geschick. Schema 65 fasst die Arbeiten zusammen, auf deren Grundlage die relative Konfiguration der C1–C15-Domäne von Maitotoxin zugewiesen wurde. Zu Vergleichszwecken dienten vorrangig die ^{13}C -NMR-spektroskopischen Daten für verschiedene synthetische Dia-



Schema 60. Abschluss der Totalsynthese von Gymnocin A (12; Sasaki et al., 2003).^[110]

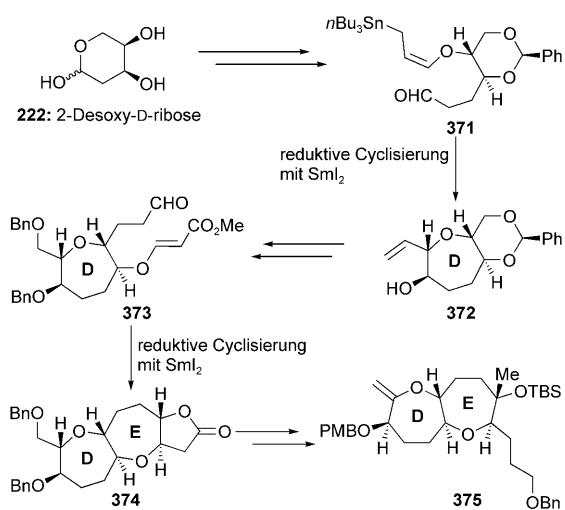


Schema 61. Totalsynthese von Brevenal (11). Aufbau des AB-Systems 370 (Sasaki et al., 2006).^[114]

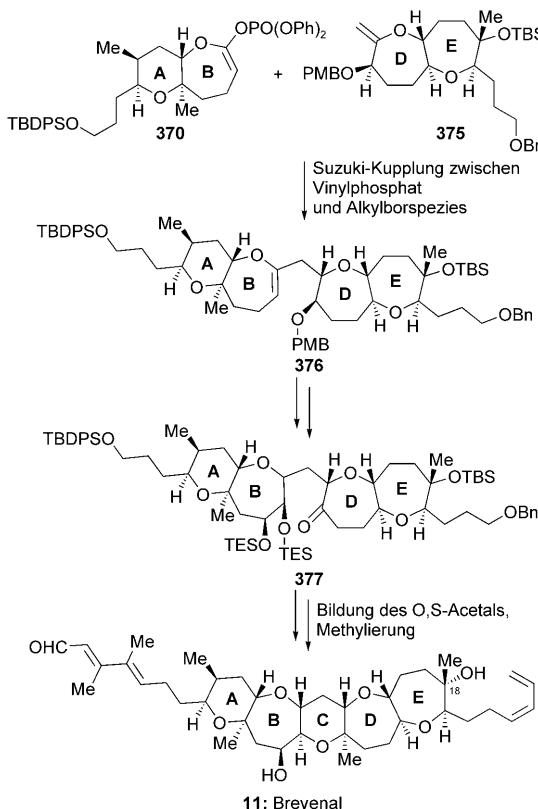
stereomere und die entsprechenden Regionen von Maitotoxin. Kishi und Mitarbeiter synthetisierten nicht alle 128 möglichen Diastereomere der C1–C15-Domäne, sondern sie teilten diese Region und synthetisierten jeweils die acht möglichen Stereoisomere der C1–C11-Struktur 383 und der C11–C15-Struktur 384 (Schema 65).^[120] Ein Vergleich der ^{13}C -NMR-spektroskopischen Daten lieferte für die abgebildeten Isomere von 383 und 384 die beste Übereinstimmung mit den entsprechenden Domänen von Maitotoxin. Um die relative Konfiguration der beiden Fragmente 383 und 384 zu ermit-

teln, kuppelten sie das enantiomerenreine Diastereomer 385 mit den beiden Enantiomeren von 387 dann in die beiden Diastereomere von 388 um. Die ^{13}C -NMR-spektroskopischen Daten des in Schema 65 abgebildeten Diastereomers 388 stimmten sehr gut mit denjenigen der C1–C15-Domäne von Maitotoxin überein; somit war ihre stereochemische Zuordnung für diese Molekülregion abgeschlossen. Tachibana und Mitarbeiter synthetisierten dagegen das C5–C15-Fragment 389, das sie als korrekt annahmen, und trafen ihre stereochemische Zuordnung anhand der guten Übereinstimmung der ^{13}C -NMR-spektroskopischen Daten mit denjenigen für die entsprechende Region von Maitotoxin.^[121] Da also zwei unabhängige Untersuchungen zu demselben Ergebnis gekommen waren, konnte die relative Konfiguration der C1–C35-Domäne von Maitotoxin als hinreichend gesichert erachtet werden (13, Schema 64).

Für die Zuweisung der relativen Konfiguration der C35–C39-Region von Maitotoxin synthetisierten Kishi und Mitarbeiter die acht möglichen Diastereomere des EFGH-Fragments 393 ausgehend vom enantiomerenreinen GH-Fragment 390 und den beiden Enantiomeren des EF-Fragments 391 über die beiden Diastereomere des EFGH-Fragments 392 mit Acetylenbrücke.^[120] Die ^{13}C -NMR-spektroskopischen Daten des in Schema 66 gezeigten Diastereomers von 393 stimmten am besten mit den Werten für die entsprechende Molekülregion von Maitotoxin überein, sodass dieselben stereochemischen Verhältnisse auch in der C35–C39-Domäne des Naturstoffs vorliegen sollten. Tachibanas Gruppe ging bei ähnlichen Studien von den EF- und GH-Fragmenten 394 und 395 aus. Wie in Schema 66 gezeigt, erhielten sie über die Zwischenstufe 396 das Diastereomer 397, das sie als korrekt annahmen. Eine spektroskopische Analyse



Schema 62. Totalsynthese von Brevenal (11). Aufbau des DE-Systems 375 (Sasaki et al., 2006).^[114]



Schema 63. Abschluss der Totalsynthese von Brevenal (**11**; Sasaki et al., 2006).^[114]

führte sie zu demselben Ergebnis wie Kishi und Mitarbeiter.^[122]

Für die C63–C68-Teilstruktur synthetisierten die Gruppen von Kishi^[120] und Tachibana^[123] die vier Diastereomere der LMNO-Fragmente **401** bzw. **405**. Ausgehend von den LM- und NO-Fragmenten (**399**, **398** bzw. **403**, **402**) erhielten sie über **400** bzw. **404** alle C64/C66-Diastereomere. Die in Schema 67 gezeigten Diastereomere von **401** und **405** erzielten die jeweils beste Übereinstimmung der ¹³C-NMR-spektroskopischen Daten mit den Werten für die entsprechende Region von Maitotoxin, sodass auch für diesen Teil eine fundierte stereochemische Zuordnung möglich war.

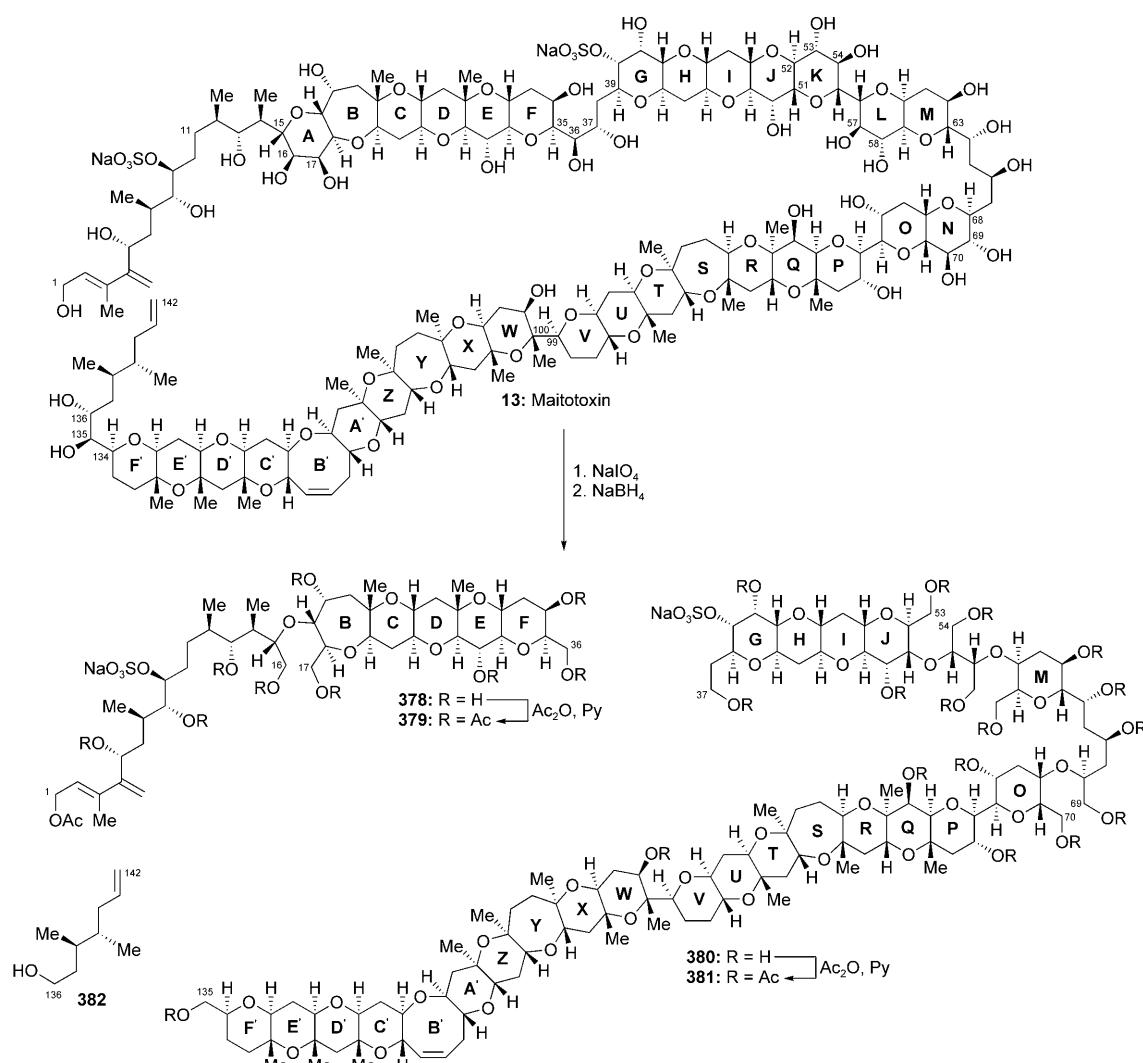
Die Konfiguration an der VW-Verknüpfungsstelle (C99 und C100) von Maitotoxin war zwar in der ursprünglichen Arbeit von Yasumotos Gruppe zugewiesen worden,^[118,119] doch in Bezug auf die relative Konfiguration der UV- und WX-Domäne bestanden noch Zweifel, weil die Methylgruppe am Ring W eine eindeutige Zuordnung auf der Grundlage 2D-NMR-spektroskopischer Daten verhinderte. Um Yasumotos Ergebnis zu bestätigen, synthetisierten Kishi et al. die beiden möglichen C99/C100-Diastereomere (Schema 68).^[124] Sie kuppelten das enantiomerenreine WX-Fragment **406** mit dem racemischen U-Fragment **407**, um die beiden Diastereomere des Hydroxyketons **408** aufzubauen, und schlossen dann durch eine reduktive Cyclisierung den Ring V von **409**. Nach der Trennung der Diastereomere von **409** überzeugte sie ein Vergleich der chemischen Verschiebungen in den ¹³C-NMR-Spektren mit denjenigen der entsprechenden Domäne von Maitotoxin, dass Yasumoto

et al.^[119] höchstwahrscheinlich die richtige stereochemische Zuweisung für die Verknüpfungsstelle der Ringe V und W getroffen hatten.

Die relative Konfiguration der C134–C142-Domäne von Maitotoxin wurde zuletzt bestimmt. Kishi und Mitarbeiter synthetisierten die 16 möglichen Diastereomere der Verbindung **410** (Schema 69) und erkannten durch ¹³C-NMR-spektroskopische Analyse, dass das abgebildete Fragment **410** am besten mit den Daten für die F'E'-Region des Naturstoffs übereinstimmt. Somit war 1996 die gesamte relative Konfiguration von Maitotoxin bekannt.^[120] Die Zuweisung der absoluten Konfiguration von Maitotoxin blieb dagegen der Gruppe von Tachibana vorbehalten. Zur gleichen Zeit, als Kishi und Mitarbeiter die relative Konfiguration von Maitotoxin beschrieben, synthetisierte Tachibanas Gruppe die vier Enantiomere eines C136–C142-Fragments. Nach einem Vergleich mit dem entsprechenden aus Maitotoxin erhaltenen Fragment durch Gaschromatographie an chiraler Phase (Schema 64) konnten sie die für **382** abgebildete absolute Konfiguration zuweisen (Schema 69). Somit war auch die gesamte absolute Konfiguration von Maitotoxin (**13**, Schema 64) abgesichert.^[125]

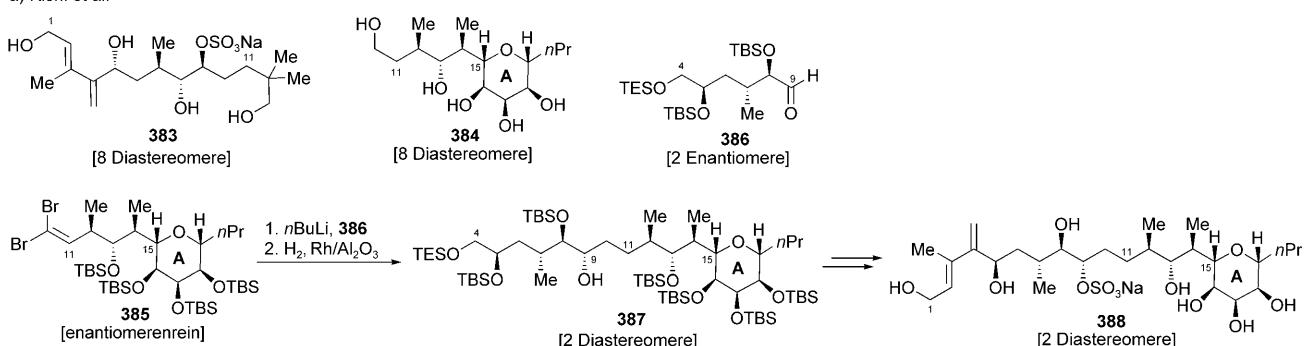
Kürzlich äußerten Gallimore und Spencer Zweifel an der korrekten Zuordnung der stereochemischen Verhältnisse für C51 und C52 (Verknüpfung der Ringe J und K).^[34] Ihre Kritik fußte auf Nakanishis Hypothese^[33] zur Biosynthese der Leiterstruktur von marinern Polyethern und schien zunächst logisch zu sein. Sowohl Nakanishi^[33] als auch Gallimore und Spencer^[34] führten die regelmäßige Struktur von Maitotoxin (**13**) auf die Bildung aus einem Polyepoxid (**411**, Schema 70) zurück. Gallimore und Spencer wiesen nun darauf hin, dass für die Verknüpfung von J- und K-Ring (C51–C52) eine Epoxideinheit erforderlich wäre, die die entgegengesetzte Konfiguration aufweist wie alle anderen Epoxideinheiten von **411**. Somit war entweder die Strukturzuweisung für Maitotoxin fehlerhaft – was wegen beträchtlicher Signalüberlappungen in den NMR-Spektren^[118,119] nicht ohne weiteres von der Hand zu weisen war –, oder aber der Biosynthesevorschlag für Maitotoxin musste, zumindest hinsichtlich der betroffenen Molekülregion, nachgebessert werden.

Vor diesem Hintergrund überprüfte die Gruppe von Nicolaou den Strukturvorschlag für Maitotoxin. Zunächst berechneten sie die chemischen Verschiebungen in den ¹³C-NMR-Spektren für drei Varianten der GHJKLM-Domäne (Abbildung 8):^[126] **412**, der ursprüngliche Strukturvorschlag bezüglich der Konfiguration an C51 und C52, **413** mit der Konfiguration an C51 und C52, die Nakanishi sowie Gallimore und Spencer aufgrund der Biosynthesehypthesen forderten, und die Struktur **414**, in der die Konfigurationen aller Stereozentren C50–C55 umgekehrt waren, um eine Übereinstimmung mit den Biosynthesehypthesen und den beobachteten nOe-Kontakten für diese Region von Maitotoxin (**13**) zu erzielen. Die Daten für die ursprüngliche Struktur **412** stimmten am besten mit den Messwerten für Maitotoxin überein (maximale und durchschnittliche Abweichung ($\Delta\delta$) 2.1 bzw. 0.78 ppm für C48–C55). Für **413** und **414** betragen die maximalen Abweichungen 7.5 bzw. 5.0 und die durchschnittlichen Abweichungen 3.03 bzw. 2.98 ppm. Obwohl diese Daten die ursprünglich für Maitotoxin vorgeschlagene

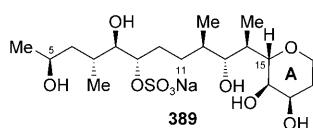


Schema 64. Abbau von Maitotoxin (13) nach Yasumoto et al. (1992).^[118]

a) Kishi et al.

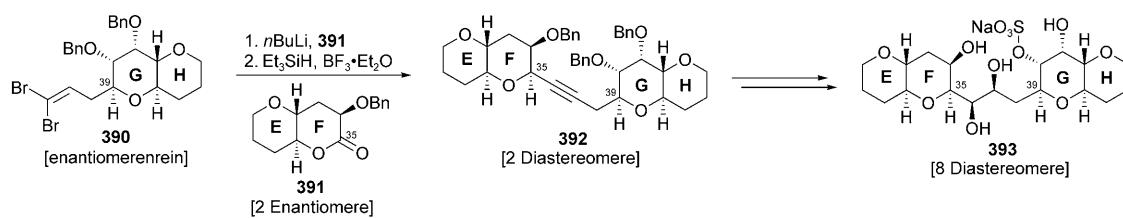


b) Tachibana et al.

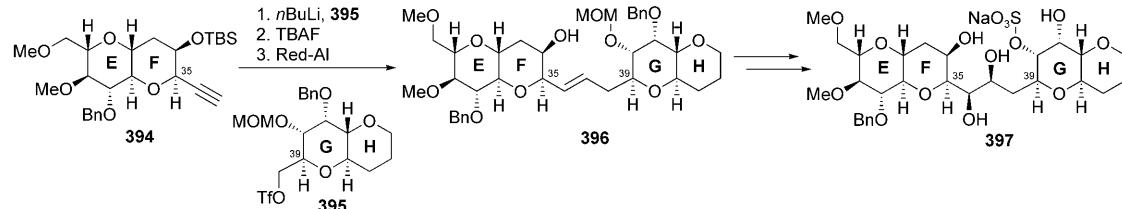


Schema 65. Bestimmung der relativen Konfiguration der C1–C15-Domäne von Maitotoxin (13; a: Kishi et al., 1996;^[120] b: Tachibana et al., 1996^[121]).

a) Kishi et al.

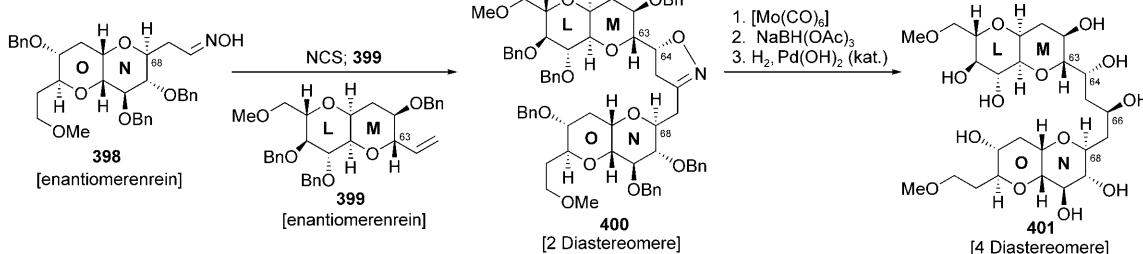


b) Tachibana et al.

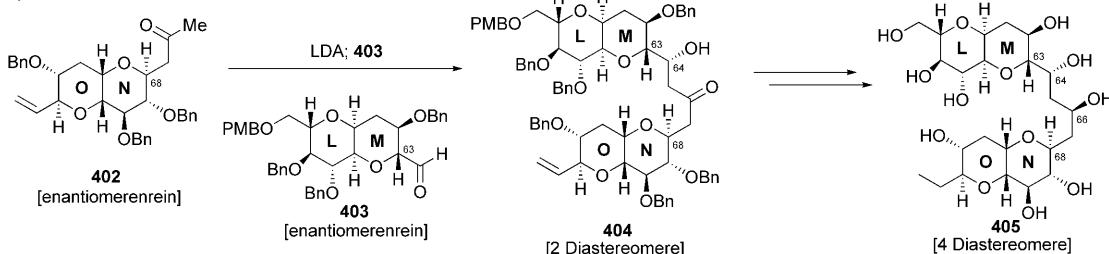


Schema 66. Bestimmung der relativen Konfiguration der C35–C39-Domäne von Maitotoxin (13; a: Kishi et al., 1996;^[120] b: Tachibana et al., 1995^[122]).

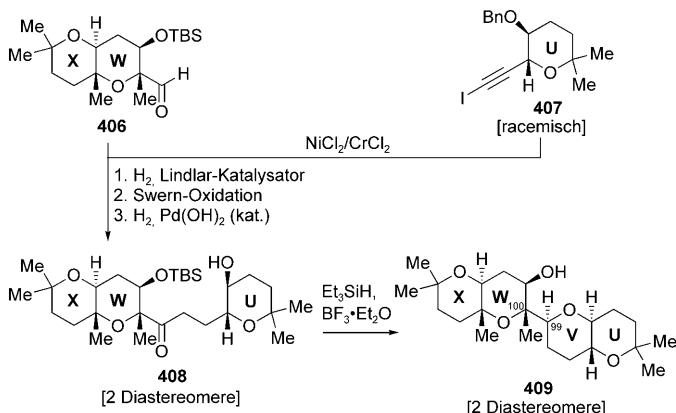
a) Kishi et al.



b) Tachibana et al.

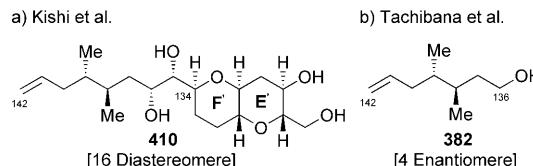


Schema 67. Bestimmung der relativen Konfiguration der C63–C68-Domäne von Maitotoxin (13; a: Kishi et al., 1996;^[120] b: Tachibana et al., 1995^[123]).



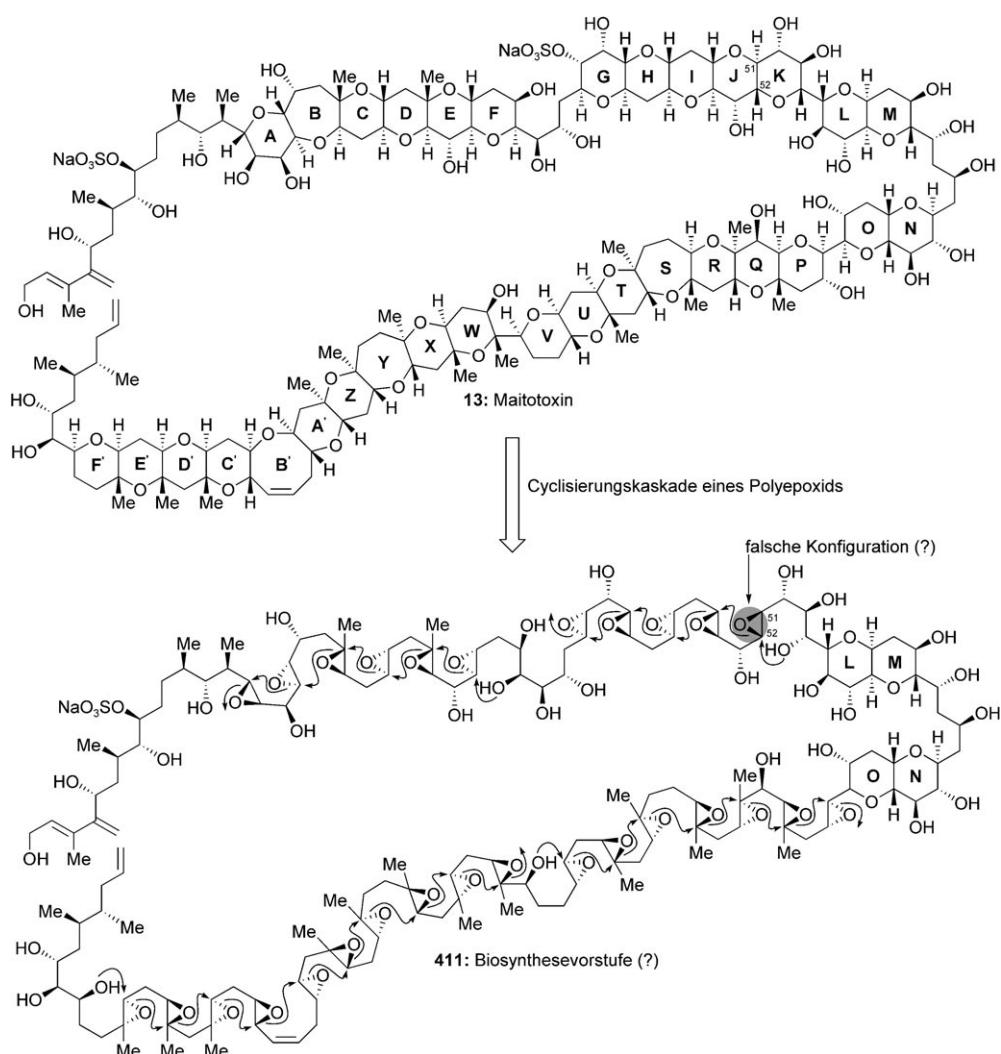
Schema 68. Bestätigung der relativen Konfiguration für C99 und C100 in Maitotoxin (13; Kishi et al., 1996).^[124]

a) Kishi et al.



b) Tachibana et al.

Schema 69. Bestimmung der relativen Konfiguration der C134–C142-Domäne (a: Kishi et al., 1996)^[120] und der absoluten Konfiguration von Maitotoxin (13; b: Tachibana et al., 1996).^[125]



Schema 70. Der Vorschlag zur Biosynthese von Maitotoxin (13) nach Nakanishi sowie Gallimore und Spencer. In dieser Sichtweise scheint die Konfigurationszuordnung an der Verknüpfung der Ringe J und K (C51 und C52) fragwürdig zu sein.

Struktur **13** stützten, wurden zusätzlich experimentelle Untersuchungen angestellt.

Nicolauos Gruppe begab sich also an die Synthese der GHIJK-Domäne **444** (Schema 76) und der GHIJKLMNO-Domäne **459** (Schema 78) von Maitotoxin, um deren ^{13}C -NMR-spektroskopische Daten mit denjenigen für die entsprechenden Regionen von Maitotoxin zu vergleichen.^[127] Außerdem nutzten sie diese Gelegenheit, um neue Synthesewege zu Etherringen zu erproben. Aus diesen Untersuchungen resultierten zwei neue allgemeine Aufbauverfahren für substituierte Pyranringe, wie sie in der Struktur von Maitotoxin zu finden sind. Beim ersten wurden Acylfurane **417** genutzt, die durch Metallierung von Furanderivaten (z.B. **415**) und Acylierung mit **416** leicht zugänglich sind (Schema 71). Eine Noyori-Reduktion führte enantioselektiv zu den Zwischenprodukten **419**,^[128] die durch eine Achmatowicz-Umlagerung^[129] über **420** zunächst in die Lactolenone **421** und von diesen aus in die gewünschten substituierten Pyrane **422** umgewandelt wurden (Schema 71).

Bei der zweiten Route zu substituierten Pyranringen nach Nicolaou et al. und Forsyth et al.^[127, 130] wurde das Hydroxy-

ion **423** in Gegenwart von AgOTf cyclisiert, das vermutlich die Inonfunktion durch Koordination der Dreifachbindung und der Carbonyleinheit aktiviert (**424**, Schema 72). Ausgehend von den cyclischen Enonen **425** ist dann eine Reihe von Produkten zugänglich (z. B. **426**).

Diese beiden Verfahren kamen bei der Synthese des GHIJK-Systems **444** von Maitotoxin zur Anwendung. Die hoch effiziente, konvergente Route zu dieser Verbindung ist in den Schemata 73–76 zusammengefasst.^[127a] Die Metallierung von Furan (**427**) mit anschließender Acylierung durch γ -Butyrolacton (**208**) und Pivaloatbildung ergab das Furanylketon **428**, das in Gegenwart des Noyori-Katalysators **418** in 89% Ausbeute und mit über 95% ee zum Alkohol **429** reduziert wurde (Schema 73). Nach der NBS-induzierten Achmatowicz-Umlagerung und einer weiteren Pivaloatbildung war das Enon **430** erreicht, das stereoselektiv in das J-Fragment **431** von Maitotoxin umgewandelt wurde. Dazu waren unter anderem eine Reduktion der Carbonylgruppe und eine Dihydroxylierung der Doppelbindung erforderlich.

Schema 74 zeigt den Aufbau des G-Fragments **437** aus dem Furanderivat **432** und dem Weinreb-Amid **433**. Auch

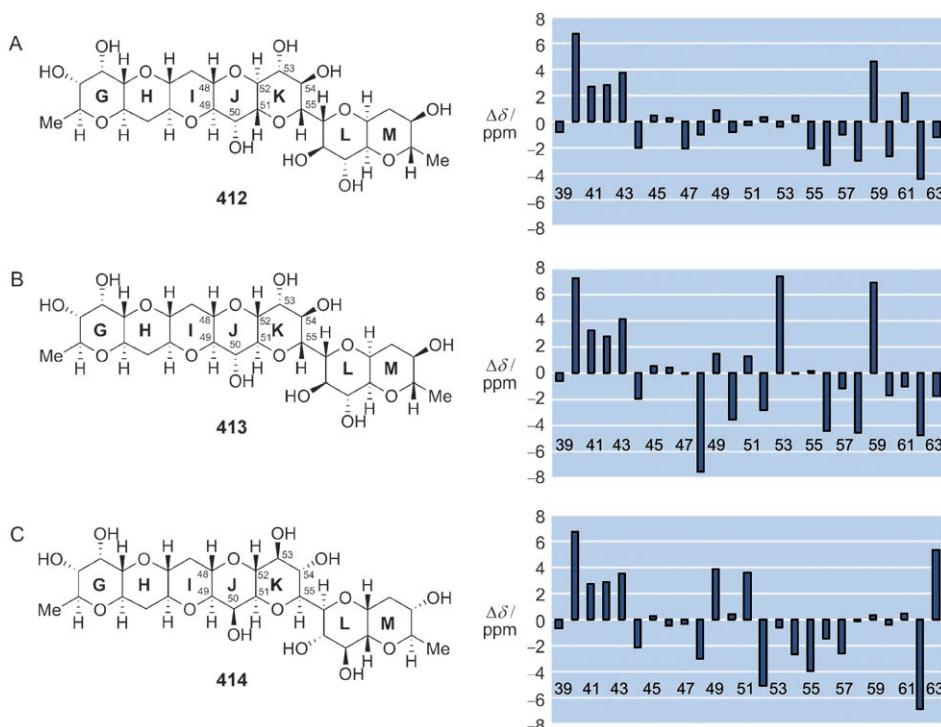
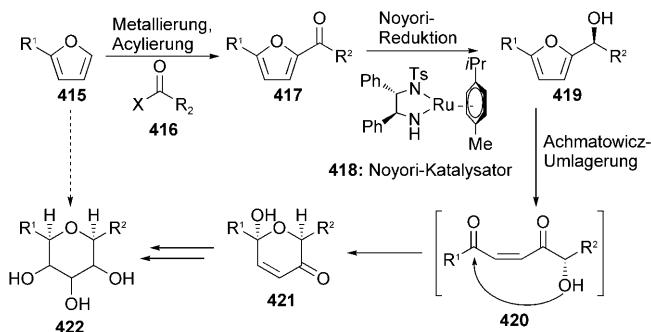
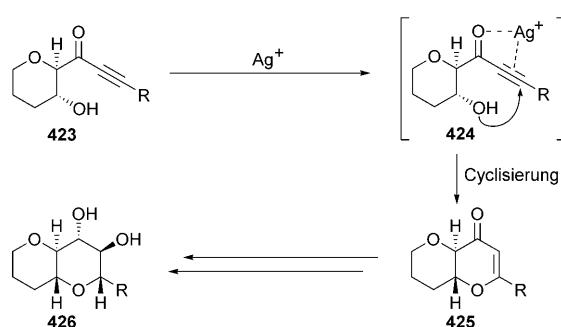


Abbildung 8. Vergleich der chemischen Verschiebungen aus den experimentellen ^{13}C -NMR-Spektren für 412, 413 und 414. Abweichungen $\Delta\delta$ gegenüber den δ -Werten für die entsprechende Region von Maitotoxin (Nicolaou et al., 2007).^[126]



Schema 71. Die asymmetrische Synthese substituierter Pyranen aus Furancen durch Noyori-Reduktion und Achmatowicz-Umlagerung (Nicolaou et al., 2007).^[127] X = Abgangsgruppe.



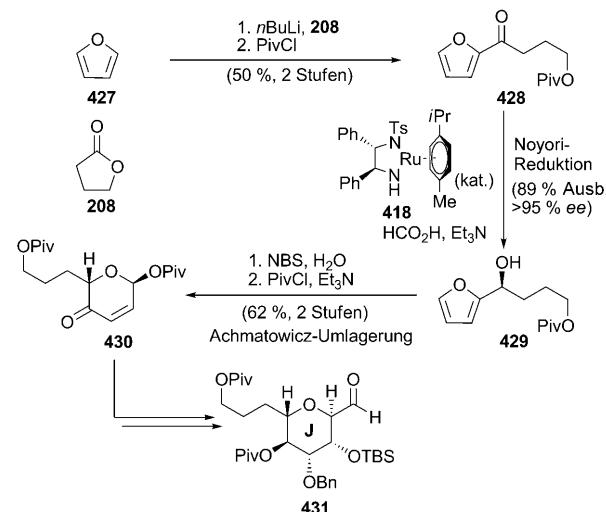
Schema 72. Die Cyclisierung von Hydroxyinonen in Gegenwart von Silbersalzen führt zu kondensierten cyclischen Ethern (Nicolaou et al., 2007).^[127]

hierbei kamen eine Noyori-Reduktion und eine Achmatowicz-Umlagerung zur Anwendung (434 → 435 → 436). Die Reduktion der Carbonylgruppe, eine Epoxidierung mit anschließender Epoxidöffnung und eine Eliminierung führten dann zum exocyclischen Olefin 437. In Schema 75 ist der Aufbau des Vinyltriflates 441 als IJK-Fragment von Maitotoxin gezeigt. Am Anfang wurde 438 in das Acetylid überführt und an den J-Ring-Aldehyd 431 addiert, um das Hydroxyenon 439 zu erhalten, das in Gegenwart von AgOTf glatt zum JK-Fragment cyclisierte. Ausgehend vom Enon 440 wurde schließlich effizient und stereoselektiv die IJK-Domäne 441 erhalten.

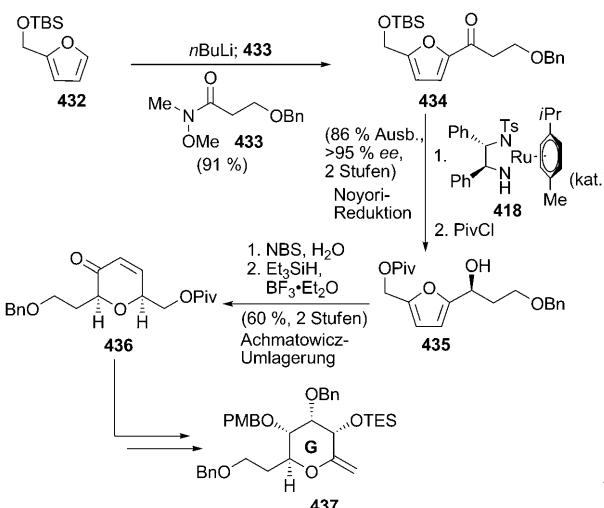
Die restlichen Stufen der Synthese des GHJK-Systems von Maitotoxin sind Schema 76 zu entnehmen. Eine Suzuki-Kupplung des IJK-Vinyltriflates 441 mit dem Alkylboran, das aus dem G-Ring 437 und 9-BBN

erhalten wurde, ergab das GIJK-Fragment 442, das hydroboriert und oxidiert wurde, um nach einer Cyclisierung zum gemischten Acetal das Ringsystem in 443 zu vervollständigen. Entfernen der Methoxygruppe durch reduktive Desoxyge- nierung und vollständiges Entschützen führte zur gewünschten Verbindung 444 (Schema 76).

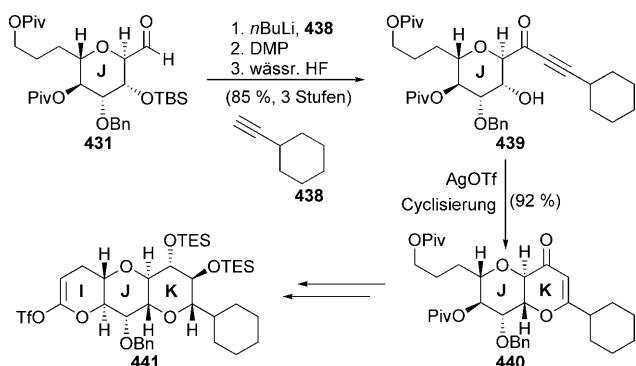
Ein Vergleich der chemischen Verschiebungen im ^{13}C -NMR-Spektrum des synthetischen Fragments 444 mit den Werten, die für die entsprechende Region von Maitotoxin



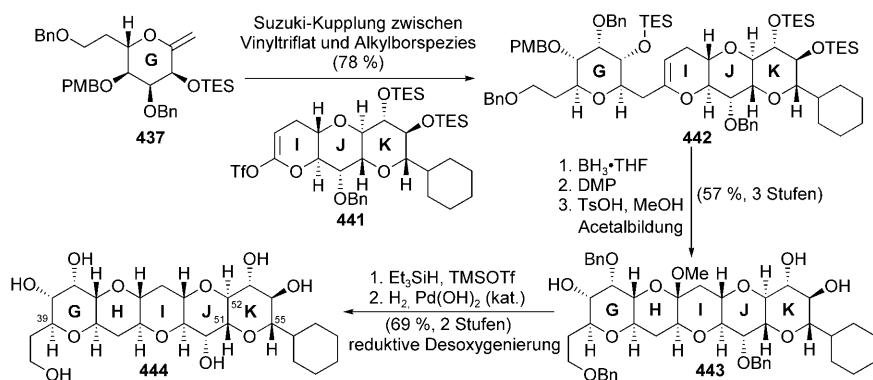
Schema 73. Aufbau des J-Fragments 431 von Maitotoxin durch Noyori-Reduktion und Achmatowicz-Umlagerung (Nicolaou et al., 2007).^[127a]



Schema 74. Aufbau des G-Fragments **437** von Maitotoxin durch Noyori-Reduktion und Achmatowicz-Umlagerung (Nicolaou et al., 2007).^[127a]



Schema 75. Aufbau des IJK-Fragments **441** von Maitotoxin durch silbervermittelte Cyclisierung eines Hydroxyinons (Nicolaou et al., 2007).^[127a]



Schema 76. Synthese des GHijk-Fragments **444** von Maitotoxin (Nicolaou et al., 2007).^[127a]

beschrieben wurden, ergab eine erstaunliche Übereinstimmung (maximale Abweichung $\Delta\delta = 0.6$ ppm, durchschnittliche Abweichung $\Delta\delta = 0.1$ ppm für C42–C53; Abbildung 9). Die vergleichsweise großen Abweichungen für die chemischen Verschiebungen der Kohlenstoffatome an den Molekülen von **444** ließen sich durch die offensichtlichen Un-

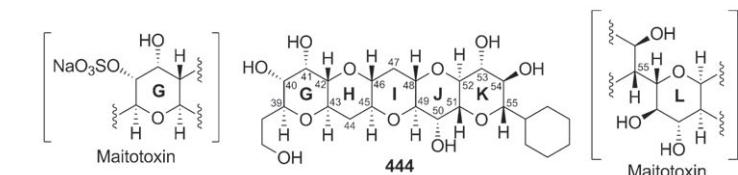


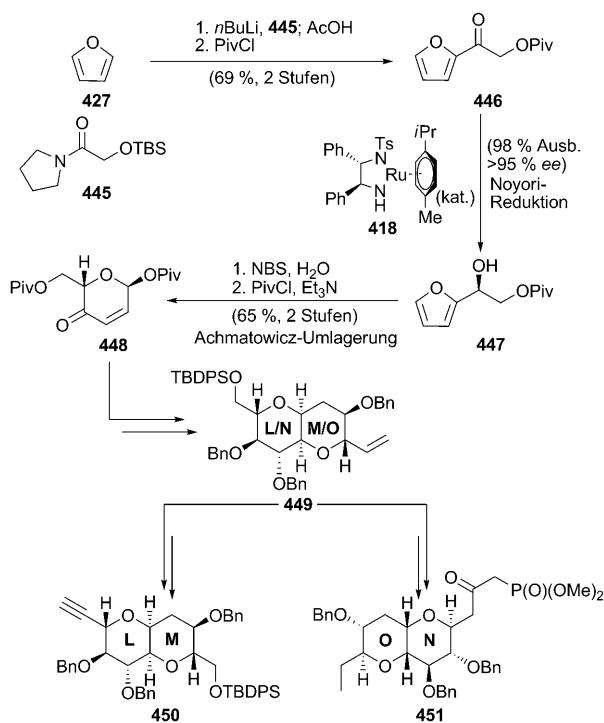
Abbildung 9. Vergleich der chemischen Verschiebungen aus dem ^{13}C -NMR-Spektrum der GHijk-Domäne **444** mit Werten für die entsprechende Region von Maitotoxin (Nicolaou et al., 2007).^[127a]

terschiede im Funktionalisierungsmuster erklären (siehe die Ringe G und L von Maitotoxin; Abbildung 9). Diese experimentellen Befunde sprechen bereits für die ursprünglich vorgeschlagene Maitotoxinstruktur, der Vergleich eines synthetischen Fragments für einen größeren Molekülteil des Naturstoffs wäre aber noch aussagekräftiger. Daher setzten sich Nicolaou und Mitarbeiter nun das Fragment **459** als Syntheseziel, das der GHijklmno-Domäne von Maitotoxin entspricht (Schema 78).

Schema 77 schildert den Weg zum Bicyclus **449**, der als gemeinsame Zwischenstufe für die zusätzlichen Fragmente zum Aufbau der gewünschten GHijklmno-Domäne von Maitotoxin diente. Durch Kupplung von metalliertem Furan (**427**) mit dem Amid **445** gelangte man zum Acylfuran **447**, das durch eine Noyori-Reduktion in das Hydroxyfuran **447** überführt wurde (98% Ausbeute, über 95% ee). Eine Achmatowicz-Umlagerung mit anschließender Pivaloatbildung des Lactols ergab das Enon **448**,

das effizient und stereoselektiv zum Bicyclus **449** umgesetzt wurde. Bei **449** verzweigte sich die Route: Nach einigen weiteren Schritten wurde einerseits das LM-Fragment **450** mit einer Acetyleneinheit und andererseits das NO-Ketophosphonat **451** erhalten.

Schema 78 zeigt, wie die Zwischenstufen **431**, **450** und **451** zusammengeführt und in das GHijklmno-Fragment **459** von Maitotoxin überführt wurden.^[127b] Die LM-Zwischenstufe **450** (Schema 77) wurde an der Acetylenefunktion deprotoniert und mit dem J-Ring-Aldehyd **431** (Schema 73) gekuppelt. Nach der Oxidation zum Inon **452** führte eine Desilylierung zum entsprechenden Hydroxyinon, von dem aus erwartungsgemäß durch eine silbervermittelte Cyclisierung das JKLM-Enon **453** zugänglich war. Dieser Tetracyclus wurde durch Lactonisierung und Triflatbildung in das pentacyclische IJKLM-Vinyltriflat **454** umgewandelt, das daraufhin in einer Suzuki-Kupplung mit dem Alkyboran aus dem G-Fragment **437** (Schema 74) und 9-



Schema 77. Synthese der LM- und NO-Fragmente **450** bzw. **451** von Maitotoxin durch Noyori-Reduktion und Achmatowicz-Umlagerung (Nicolaou et al., 2007).^[127b]

BBN zum hexacyclischen GIJKLM-Enoether **455** verknüpft wurde. Nun fehlte nur noch der Ring H; dieser konnte durch Hydroborierung/Oxidation und eine säureinduzierte Cyclisierung mit Bildung eines gemischten Acetals geschlossen werden. Bei dieser Sequenz wurden außerdem alle Hydroxygruppen freigesetzt, die nicht als Benzylether geschützt waren, sodass die Zwischenstufe **456** resultierte. Die über-

zählige Methoxygruppe des gemischten Acetals wurde mit Et_3SiH reduktiv abgespalten, und das resultierende Tetraol wurde mit TESCl vollständig silyliert. Eine Swern-Oxidation führte daraufhin zum Aldehyd **457**, der mit dem Ketophosphonat **451** (Schema 77) in einer Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion zum Enon **458** gekuppelt wurde. Einige stereoselektive Modifizierungen, inklusive einer Epoxidierung der Doppelbindung, führten zur angestrebten GHIJKLMNO-Domäne **459**.

Abbildung 10 vergleicht die gemessenen chemischen Verschiebungen für die entsprechenden Kohlenstoffatome des synthetischen GHIJKLMNO-Fragments **459** und natürliches Maitotoxin (Daten nach Yasumoto et al.^[118,119]). Die Übereinstimmung der beiden Datensätze für C42–C73 (maximale Abweichung $\Delta\delta = 0.4$ ppm; durchschnittliche Abweichung $\Delta\delta = 0.09$ ppm) ist noch ausgeprägter als für das GHIJK-Fragment, sodass die ursprünglich für Maitotoxin vorgeschlagene Struktur sehr wahrscheinlich als korrekt anzusehen ist. Auch in diesem Fall ergaben sich für die chemischen Verschiebungen der Kohlenstoffatome an den beiden Molekülenden des Fragments relativ große Differenzen, und wiederum ist die Ursache im unterschiedlichen Funktionalisierungsmuster zu sehen (vergleiche den Ring G sowie die OP-Region, Abbildung 10). Dennoch mögen manche immer noch Zweifel an der Struktur von Maitotoxin hegen – letztlich sind diese nur durch eine Röntgenstrukturanalyse oder eine gelungene chemische Synthese ein für alle mal aus der Welt zu schaffen.

Da die ursprüngliche Strukturzuordnung für die GHIJKLMNO-Domäne in Maitotoxin (**13**) nun höchstwahrscheinlich zutreffend ist, verbleibt noch die Ungereimtheit bezüglich der Verknüpfung der Ringe J und K in der vorgeschlagenen Biosynthese, denn offensichtlich sind alle anderen natürlichen kondensierten Polyether in diesem Punkt konsistent. Als mögliche Erklärung könnte man anführen, dass

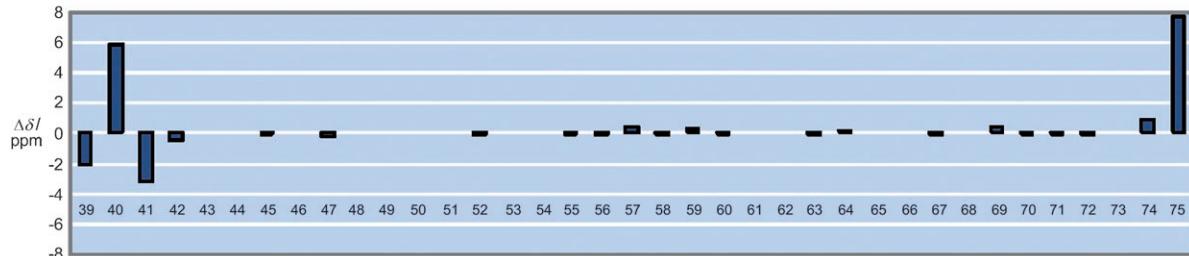
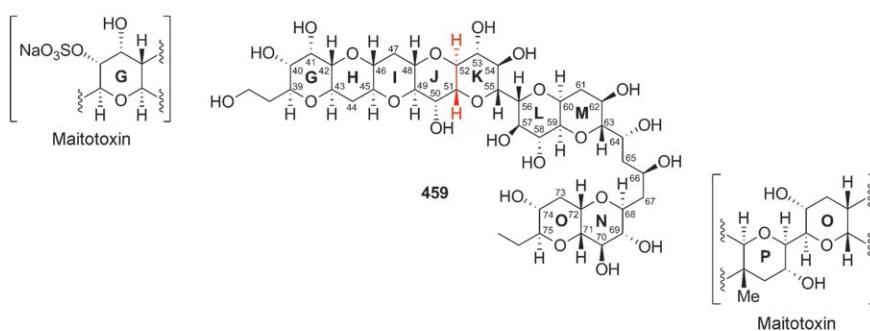
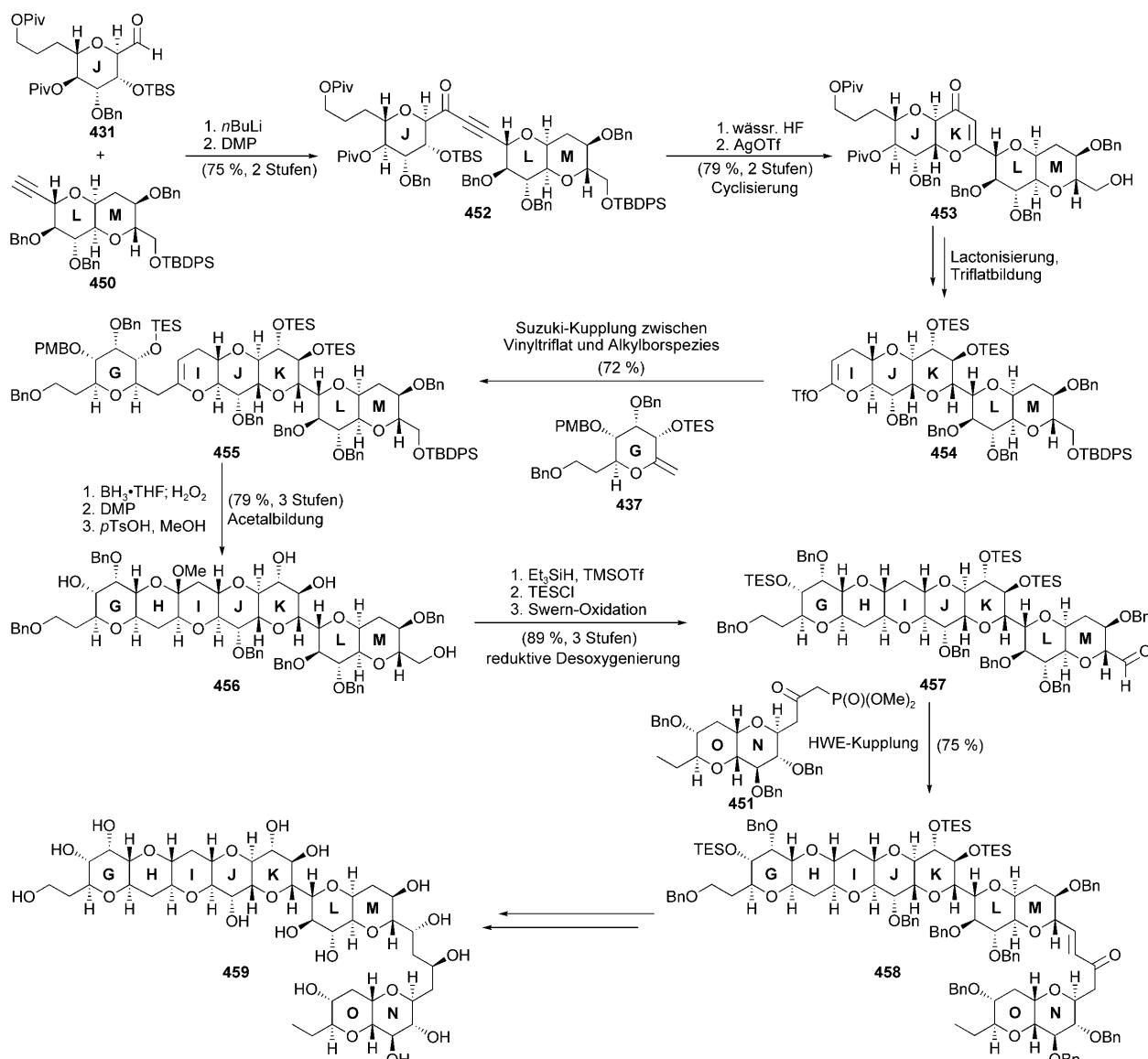


Abbildung 10. Vergleich der chemischen Verschiebungen aus dem ^{13}C -NMR-Spektrum der GHIJKLMNO-Domäne **459** mit Werten für die entsprechende Region von Maitotoxin (Nicolaou et al., 2007).^[127b] Rot: unklare JK-Ringverknüpfung.



Schema 78. Synthese der GHijklmno-Domäne 459 von Maitotoxin (Nicolaou et al., 2007).^[127b]

der Ring K geschlossen wird, bevor die postulierte Cyclisierungskaskade des Polyepoxids abläuft. Um hier Klarheit zu gewinnen, muss man aber die Biosynthese näher aufklären und/oder weitere chemische Synthesen unternehmen.

12. Zusammenfassung und Ausblick

Die Isolierung und Strukturaufklärung neuer Naturstoffklassen stößt häufig die Entwicklung von Syntheseverfahren an, um die neuen Zielverbindungen aufzubauen zu können. Bei der Entdeckung des ersten marinen Polyethers – Brevetoxin B – im Jahr 1981 war dies nicht anders. Der beispiellosen Molekülstruktur dieser Verbindung und ihrer katastrophale Giftwirkung durch einen faszinierenden Wirkmechanismus – den Angriff an einem spannungsgesteuerten Ionenkanal – ist das anhaltende Interesse an marinen Polyethern mit Leiter-

struktur zu verdanken. Lange Zeit entzog sich die Struktur von Brevetoxin allen Synthesever suchen, doch ungezählte Verbesserungen – von neuen Methoden zum Aufbau von Etherringen bis hin zu konvergenten Synthesestrategien für die komplexe Molekülstruktur – ermöglichen schließlich bewundernswerte Totalsynthesen. Unter den neuen Synthe severfahren sind ionische und radikalische Prozesse, palladiumkatalysierte Kreuzkupplungen, Metathesen, asymmetrische Umsetzungen und Kaskaden nach biologischem Vorbild. Bislang sind erst einige dieser einzigartigen Strukturen durch Totalsynthesen zugänglich (Hemibrevetoxin, Brevetoxin B und A, Ciguatoxin 3C, Gambierol, Gymnocin A und Brevenal), doch so schnell, wie heute neue Synthesemethoden entwickelt werden, sollten weitere bald folgen. Überdies werden schnellere und effizientere Routen zu diesen Synthesezielen und ähnlich wertvollen Verbindungen ausgearbeitet werden. Wir sind überzeugt, dass auch weiterhin neue

marine Polyether aus natürlichen Quellen isoliert und durch chemische Synthesen verfügbar gemacht werden. Diese Fortschritte sollten auch Untersuchungen zur faszinierenden chemischen Biologie dieser Verbindungen befähigen.

Abkürzungen

AIBN	2,2'-Azobis(2-methylpropionitril)
AM3	Amphidinol 3
ASP	Amnesische Muschelvergiftung
AZP	Azaspiracid-Vergiftung
9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan
Bn	Benzyl
Bz	Benzoyl
CFP	Ciguatera-Fischvergiftung
Cp	Cyclopentadienyl
mCPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoësäure
CSA	Camphersulfonsäure
CTX3C	Ciguatoxin 3C
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan
DMP	Dess-Martin-Periodinan
DSP	Muschel-Diarrhoe
HFIP	Hexafluor-2-propanol
HWE	Horner-Wadsworth-Emmons
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid
LDA	Lithiumdiisopropylamid
MOM	Methoxymethyl
Ms	Methansulfonyl
MS	Molekularsieb
NAP	Naphthyl
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NCS	<i>N</i> -Chlorsuccinimid
nOe	Kern-Overhauser-Effekt
NSP	Neurotoxische Muschelvergiftung
Piv	Trimethylacetyl
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl
PMP	<i>para</i> -Methoxyphenyl
PSP	Paralytische Muschelvergiftung
Py	Pyridin
RCM	Ringschlussmetathese
Red-Al	Natriumbis(2-methoxyethoxy)aluminiumhydrid
TBAF	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumfluorid
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TCB	2,4,6-Trichlorbenzyl
TES	Triethylsilyl
Tf	Trifluormethansulfonyl
TFA	Trifluoressigsäure
Th	2-Thienyl
TIPS	Triisopropylsilyl
TMEDA	Tetramethyleneethylendiamin
TMS	Trimethylsilyl
TMSE	2-(Trimethylsilyl)ethyl
Tol	<i>para</i> -Tolyl
Tr	Trityl
Ts	<i>para</i> -Toluolsulfonyl

Wir danken unseren Mitarbeitern, die im Literaturverzeichnis aufgeführt sind, denn sie haben bedeutend zum Erfolg der beschriebenen Untersuchungen beigetragen. Wir danken weiterhin den National Institutes of Health (USA), der National Science Foundation, dem Skaggs Institute for Chemical Biology, Amgen und Merck für die Unterstützung unserer Forschungsvorhaben. M.O.F. bedankt sich bei der National Science Foundation für ein Promotionsstipendium.

Eingegangen am 10. April 2008

Übersetzt von Dr. Volker Jacob, Mannheim

- [1] a) T. Yasumoto, M. Murata, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1897; b) *Phycotoxins: Chemistry and Biochemistry* (Hrsg.: L. M. Botana); Blackwell Publishing, Ames, **2007**, S. 345.
- [2] Y.-Y. Lin, M. Risk, S. M. Ray, D. Van Engen, J. Clardy, J. Golik, J. C. James, K. Nakanishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6773.
- [3] M. Murata, A. M. Legrand, Y. Ishibashi, M. Fukui, T. Yasumoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4380.
- [4] T. Yasumoto, *Chem. Rec.* **2001**, *1*, 228.
- [5] D. M. Anderson, *Sci. Am.* **1994**, *8*, 62.
- [6] T. Yasumoto, I. Nakajima, R. Bagnis, R. Adachi, *Bull. Jpn. Soc. Sci. Fish.* **1977**, *43*, 1015.
- [7] a) M. A. Poli, T. J. Mende, D. G. Baden, *Mol. Pharmacol.* **1986**, *30*, 129; b) J.-N. Bidard, H. P. M. Vijverberg, C. Frelin, E. Chungue, A.-M. Legrand, R. Bagnis, M. Lazdunski, *J. Biol. Chem.* **1984**, *259*, 8353.
- [8] H. Nagai, M. Murata, K. Torigoe, M. Satake, T. Yasumoto, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5448.
- [9] M. Satake, M. Shoji, Y. Oshima, H. Naoki, T. Fujita, T. Yasumoto, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5829.
- [10] M. Schrope, *Nature* **2008**, *452*, 24.
- [11] M. Murata, N. Matsumori, K. Konoki, T. Oishi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2008**, *81*, 307.
- [12] M. Takahashi, Y. Ohizumi, T. Yasumoto, *J. Biol. Chem.* **1982**, *257*, 7287.
- [13] F. Gusovsky, J. W. Daly, *Biochem. Pharmacol.* **1990**, *39*, 1633.
- [14] H. Ueda, S. Tamura, N. Fukushima, H. Takagi, *Eur. J. Pharmacol.* **1986**, *122*, 379.
- [15] K. Konoki, M. Hashimoto, T. Nonomura, M. Sasaki, M. Murata, K. Tachibana, *J. Neurochem.* **1998**, *70*, 409.
- [16] M. Murata, F. Gusovsky, T. Yasumoto, J. W. Daly, *Eur. J. Pharmacol.* **1992**, *227*, 43.
- [17] Y. Ohizumi, A. Kajiwara, T. Yasumoto, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1983**, *227*, 199.
- [18] M. Takahashi, M. Tatsumi, Y. Ohizumi, T. Yasumoto, *J. Biol. Chem.* **1983**, *258*, 10944.
- [19] M. Tagliaferla, S. Amoroso, T. Yasumoto, G. DiRenzo, L. Annunziato, *Brain Res.* **1986**, *381*, 356.
- [20] D. G. Soergel, F. Gusovsky, T. Yasumoto, J. W. Daly, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1990**, *255*, 1360.
- [21] F. Gusovsky, T. Yasumoto, J. W. Daly, *FEBS Lett.* **1989**, *243*, 307.
- [22] O. H. Choi, W. L. Padgett, Y. Nishizawa, F. Gusovsky, T. Yasumoto, J. W. Daly, *Mol. Pharmacol.* **1990**, *37*, 222.
- [23] C. L. Treviño, J. L. De La Vega-Beltrán, T. Nishigaki, R. Felix, A. Darszon, *J. Cell. Physiol.* **2006**, *206*, 449.
- [24] K. Konoki, M. Hashimoto, M. Murata, K. Tachibana, *Chem. Res. Toxicol.* **1999**, *12*, 993.
- [25] a) M. Satake, M. Murata, T. Yasumoto, T. Fujita, H. Naoki, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9859; b) G. K. Paul, N. Matsumori, M. Murata, K. Tachibana, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6279; c) M. Murata, S. Matsuoka, N. Matsumori, G. K. Paul, K. Tachibana, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 870; d) G. K. Paul, N.

- Matsumori, K. Konoki, M. Murata, K. Tachibana, *J. Mar. Biotechnol.* **1997**, 5, 124; e) N. Morsy, T. Houdai, S. Matsuoka, N. Matsumori, S. Adachi, T. Oishi, M. Murata, T. Iwashita, T. Fujita, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 6548; f) N. Morsy, S. Matsuoka, T. Houdai, N. Matsumori, S. Adachi, M. Murata, T. Iwashita, T. Fujita, *Tetrahedron* **2005**, 61, 8606.
- [26] a) M. Murata, A. M. Legrand, T. Yasumoto, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 3793; b) M. Murata, A. M. Legrand, Y. Ishibashi, T. Yasumoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8929; c) M. Satake, A. Morohashi, H. Oguri, T. Oishi, M. Hirama, N. Harada, T. Yasumoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 11325; d) T. Yasumoto, T. Igarashi, A. M. Legrand, P. Cruchet, M. Chinain, T. Fujita, H. Naoki, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4988.
- [27] a) V. L. Trainer, D. G. Baden, W. A. Catterall, *J. Biol. Chem.* **1994**, 269, 19904; b) R. E. Gawley, K. S. Rein, G. Jeglitsch, D. J. Adams, E. A. Theodorakis, J. Tiebes, K. C. Nicolaou, D. G. Baden, *Chem. Biol.* **1995**, 2, 533; c) W. A. Catterall, M. Risk, *Mol. Pharmacol.* **1981**, 19, 345; d) J. N. Bidard, H. P. Vijverberg, C. Frelin, E. Chunge, A.-M. Legrand, R. Bagnis, M. Lazdunski, *J. Biol. Chem.* **1984**, 259, 8353.
- [28] a) S. O. Smith, D. Song, S. Shekar, M. Groesbeek, M. Ziliox, S. Aimoto, *Biochemistry* **2001**, 40, 6553; b) K. Torikai, H. Yari, M. Mori, S. Ujihara, N. Matsumori, M. Murata, T. Oishi, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 6355.
- [29] Die folgenden Abstände [Å] wurden einer Kristallstrukturanalyse von Brevetoxin B entnommen: A–C 4.832, B–D 4.722, C–E 5.651, D–F 5.876, E–G 4.821, F–H 4.816, G–I 6.052, H–J 4.777, I–K 4.796.
- [30] a) M. Murata, M. Kumagai, J. S. Lee, T. Yasumoto, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5869; b) H. Takahashi, T. Kusumi, Y. Kan, M. Satake, T. Yasumoto, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5955.
- [31] M. Mori, T. Oishi, S. Matsuoka, S. Ujihara, N. Matsumori, M. Murata, M. Satake, Y. Oshima, N. Matsushita, S. Aimoto, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 5099.
- [32] Frühere Übersichten zur Chemie und Synthese natürlicher Polyether: a) E. Alvarez, M.-L. Cadenas, R. Perez, J. L. Ravelo, J. D. Martin, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1953; b) F. P. Marmsäter, F. G. West, *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 4346; c) K. Fujiwara, A. Murai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2004**, 77, 2129; d) T. Nakata, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 4314; e) M. Inoue, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 4379; f) M. Sasaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2007**, 80, 856; g) H. Fuwa, M. Sasaki, *Curr. Opin. Drug Discovery Dev.* **2007**, 10, 784; h) M. Sasaki, H. Fuwa, *Nat. Prod. Rep.* **2008**, 25, 401.
- [33] a) K. Nakanishi, *Toxicon* **1985**, 23, 473; b) M. S. Lee, G.-W. Qin, K. Nakanishi, M. G. Zagorski, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 6234.
- [34] Gallimore und Spencer haben Nakanishis Hypothese zur Biosynthese ergänzt: A. R. Gallimore, J. B. Spencer, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 4514; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 4406.
- [35] a) NIH-Antrag GM31398-01 (Eingangsdatum: 24. Februar 1982); b) K. C. Nicolaou, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 644; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 588.
- [36] J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 734.
- [37] a) K. C. Nicolaou, M. E. Duggan, C.-K. Hwang, P. K. Somers, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 1359; b) K. C. Nicolaou, C. V. C. Prasad, P. K. Somers, C.-K. Hwang, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 5330; c) K. C. Nicolaou, C. V. C. Prasad, P. K. Somers, C.-K. Hwang, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 5335.
- [38] Die Substrate werden leicht durch eine Sharpless-Epoxidierung erhalten: a) T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5974; b) Y. Gao, J. M. Klunder, R. M. Hanson, S. Y. Ko, H. Masamune, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5765.
- [39] a) K. C. Nicolaou, M. E. Duggan, C.-K. Hwang, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 2468; b) K. C. Nicolaou, C. V. C. Prasad, C.-K. Hwang, M. E. Duggan, C. A. Veale, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 5321.
- [40] a) K. C. Nicolaou, C. A. Veale, C.-K. Hwang, J. Hutchinson, C. V. C. Prasad, W. W. Ogilvie, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 304; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 299; b) H. Fuwa, M. Sasaki, K. Tachibana, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 8371; c) H. Fuwa, M. Sasaki, K. Tachibana, *Tetrahedron* **2001**, 57, 3019.
- [41] a) J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, 52, 1989; b) K. C. Nicolaou, *Tetrahedron* **1977**, 33, 683.
- [42] a) K. C. Nicolaou, C.-K. Hwang, M. E. Duggan, K. BalReddy, B. E. Marron, D. G. McGarry, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 6800; b) K. C. Nicolaou, C.-K. Hwang, M. E. Duggan, P. J. Carroll, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 3801; c) K. C. Nicolaou, C.-K. Hwang, S. A. DeFrees, N. A. Stylianides, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 4868; d) K. C. Nicolaou, C.-K. Hwang, B. E. Marron, S. A. DeFrees, E. A. Couladouros, Y. Abe, P. J. Carroll, J. P. Snyder, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 3040; e) K. C. Nicolaou, S. A. DeFrees, C.-K. Hwang, N. Stylianides, P. J. Carroll, J. P. Snyder, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 3029.
- [43] S. Sheibye, E. S. Pederson, S. O. Lawesson, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1978**, 87, 229.
- [44] a) K. C. Nicolaou, C.-K. Hwang, D. A. Nugiel, *Angew. Chem.* **1988**, 100, 1413; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 1362; b) K. C. Nicolaou, C.-K. Hwang, D. A. Nugiel, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 4136.
- [45] a) K. C. Nicolaou, D. G. McGarry, P. K. Somers, C. A. Veale, G. T. Furst, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 2504; b) K. C. Nicolaou, D. G. McGarry, P. K. Somers, B. H. Kim, W. W. Ogilvie, G. Yiannikouros, C. V. C. Prasad, C. A. Vaele, R. R. Hark, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 6263.
- [46] K. C. Nicolaou, C.-K. Hwang, M. E. Duggan, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 6682.
- [47] a) M. B. Sassaman, K. D. Kotian, G. K. S. Prakash, G. A. Olah, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4314; b) M. B. Sassaman, G. K. S. Prakash, G. A. Olah, P. Donald, K. B. Loker, *Tetrahedron* **1988**, 44, 3771.
- [48] K. Sato, M. Sasaki, *Tetrahedron* **2007**, 63, 5977.
- [49] P. A. Evans, J. Cui, S. J. Gharpure, R. J. Hinkle, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11456.
- [50] a) Y. Yamamoto, J.-I. Yamada, I. Kadota, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7069; b) I. Kadota, Y. Matsukawa, Y. Yamamoto, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 1638.
- [51] a) I. Kadota, A. Ohno, K. Matsuda, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 6702; b) I. Kadota, A. Ohno, K. Matsuda, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 3562.
- [52] W. C. Still, I. Galynker, *Tetrahedron* **1981**, 37, 3981.
- [53] a) T. J. Katz, S. J. Lee, M. A. Shippey, *J. Mol. Catal.* **1980**, 8, 219; b) T. R. Howard, J. B. Lee, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 6876; ein Aufsatz zur Olefinmetathese: c) K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 4564; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4490.
- [54] Eine Übersicht zur Anwendung der Olefinmetathese in der Synthese kondensierter Polyether: J. S. Clark, *Chem. Commun.* **2006**, 3571.
- [55] a) G. C. Fu, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 5426; b) G. C. Fu, S. T. Nguy, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 9856; c) O. Fujimura, G. C. Fu, R. H. Grubbs, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 4029.
- [56] K. C. Nicolaou, M. H. D. Postema, C. F. Claiborne, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 1565.
- [57] a) F. N. Tebbe, G. W. Parshall, G. S. Reddy, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 3611; b) S. H. Pine, R. Zahler, D. A. Evans, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 3270.
- [58] a) K. C. Nicolaou, M. H. D. Postema, E. W. Yue, A. Nadin, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 10335; b) K. C. Nicolaou, G.-Q. Shi, K. Namoto, F. Bernal, *Chem. Commun.* **1998**, 1757.

- [59] K. Takai, T. Kakiuchi, Y. Kataoka, K. Utimoto, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2668.
- [60] a) J. S. Clark, J. G. Kettle, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 123; b) J. S. Clark, J. G. Kettle, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 127.
- [61] R. R. Schrock, J. S. Murdzek, G. C. Bazan, J. Robbins, M. DiMare, M. O'Regan, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3875.
- [62] J. A. Osborn, F. H. Jardine, J. F. Young, G. Wilkinson, *J. Chem. Soc. A* **1966**, 1711.
- [63] a) Y. Horikawa, M. Watanabe, T. Fujiwara, T. Takeda, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1127; b) M. A. Rahim, T. Fujiwara, T. Takeda, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 763; c) M. A. Rahim, H. Sasaki, J. Saito, T. Fujiwara, T. Takeda, *Chem. Commun.* **2001**, 625.
- [64] a) T. Nakata, S. Nomura, H. Matsukura, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 213; b) T. Nakata, S. Nomura, H. Matsukura, M. Morimoto, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 217.
- [65] Y. Mori, K. Yaegashi, H. Furukawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8158.
- [66] N. Hashimoto, T. Aoyama, T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4619.
- [67] K. C. Nicolaou, G.-Q. Shi, J. L. Gunzner, P. Gärtner, Z. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5467.
- [68] a) K. Tsushima, K. Araki, A. Murai, *Chem. Lett.* **1989**, 1313; b) K. Tsushima, A. Murai, *Chem. Lett.* **1990**, 761.
- [69] a) M. Sasaki, H. Fuwa, M. Ishikawa, K. Tachibana, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1075; eine Übersicht zur Suzuki-Reaktion mit Alkylborospezies: b) S. R. Chemler, D. Trauner, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4676; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4544.
- [70] M. Sasaki, T. Noguchi, K. Tachibana, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1337. Frühere Untersuchungen der Gruppe zum Einsatz von OSe-Acetalen in der gleichen Reaktion: M. Sasaki, M. Inoue, T. Noguchi, A. Takeichi, K. Tachibana, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2783.
- [71] a) N. Hori, H. Matsukura, G. Matsuo, T. Nakata, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2811; b) N. Hori, H. Matsukura, T. Nakata, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1099; c) G. Matsuo, N. Hori, T. Nakata, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8859; d) N. Hori, H. Matsukura, G. Matsuo, T. Nakata, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1853.
- [72] Übersichten zu SmI₂-vermittelten Reaktionen: a) G. A. Moulder, C. R. Harris, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 307; b) H. B. Kagan, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10351.
- [73] K. Fujiwara, H. Morishita, K. Saka, A. Murai, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 507.
- [74] G. Matsuo, H. Hinou, H. Koshino, T. Suenaga, T. Nakata, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 903.
- [75] Y. Mori, S. Mitsuoka, H. Furukawa, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4161.
- [76] K. Suzuki, T. Nakata, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2739.
- [77] a) K. Fujiwara, N. Hayashi, T. Tokiwan, A. Murai, *Heterocycles* **1999**, *50*, 561; b) T. Tokiwan, K. Fujiwara, A. Murai, *Synlett* **2000**, 335.
- [78] a) F. E. McDonald, X. Wang, B. Do, K. I. Hardcastle, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2917; b) F. E. McDonald, F. Bravo, X. Wang, X. Wei, M. Togano, J. R. Rodriguez, B. Do, W. A. Neiwert, K. I. Hardcastle, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2515; c) F. Bravo, F. E. McDonald, W. A. Neiwert, K. I. Hardcastle, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4487; d) J. C. Valentine, F. E. McDonald, W. A. Neiwert, K. I. Hardcastle, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4586.
- [79] a) Z.-X. Wang, Y. Tu, M. Frohn, J.-R. Zhang, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11224; b) G.-A. Cao, Z.-X. Wang, Y. Tu, Y. Shi, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4425; c) Y. Zhu, Y. Tu, H. Yu, Y. Shi, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7819; d) M. Frohn, M. Dalakiewicz, Y. Tu, Z.-X. Wang, Y. Shi, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2948.
- [80] a) T. P. Heffron, T. F. Jamison, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2339; b) G. L. Simpson, T. P. Heffron, E. Merino, T. F. Jamison, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1056.
- [81] I. Vilotijevic, T. F. Jamison, *Science* **2007**, *317*, 1189.
- [82] a) Y. Shimizu, H.-N. Chou, H. Bando, G. Van Duyne, J. C. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 514; b) Y. Shimizu, H.-N. Chou, H. Bando, G. Van Duyne, J. C. Clardy, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 1656; c) J. Pawlak, M. S. Tempesta, J. Golik, M. G. Zagorski, M. S. Lee, K. Nakanishi, T. Iwashita, M. L. Gross, K. B. Tomer, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1144.
- [83] A. V. Krishna Prasad, Y. Shimizu, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6476.
- [84] a) K. C. Nicolaou, K. R. Reddy, G. Skokotas, F. Sato, X.-Y. Xiao, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7935; b) K. C. Nicolaou, K. R. Reddy, G. Skokotas, F. Sato, X.-Y. Xiao, C.-K. Hwang, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3558.
- [85] a) I. Kadota, P. Jung-Youl, N. Koumura, G. Pollaud, Y. Matsukawa, Y. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5777; b) I. Kadota, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6597.
- [86] M. Morimoto, H. Matsukura, T. Nakata, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6365.
- [87] a) Y. Mori, K. Yaegashi, H. Furukawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4557; b) Y. Mori, K. Yaegashi, H. Furukawa, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6200.
- [88] a) J. D. Rainier, S. P. Allwein, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5310; b) J. D. Rainier, S. P. Allwein, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9601; c) J. D. Rainier, S. P. Allwein, J. M. Cox, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 231; d) J. D. Rainier, S. P. Allwein, J. M. Cox, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1380.
- [89] S. Danishefsky, T. Kitahara, P. F. Shuda, *Org. Synth.* **1983**, *61*, 147.
- [90] a) J. M. Holland, M. Lewis, A. Nelson, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4206; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4082; b) J. M. Holland, M. Lewis, A. Nelson, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 747.
- [91] M. Tokunaga, J. F. Larrow, F. Kakiuchi, E. N. Jacobsen, *Science* **1997**, *277*, 936.
- [92] A. Zakarian, A. Batch, R. A. Holton, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7822.
- [93] a) T. Hayashi, M. Konishi, Y. Kobori, M. Kumada, T. Higuchi, K. Hirotsu, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 158; b) E. Negishi, N. Okukado, A. O. King, D. E. Van Horn, B. I. Spiegel, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2254.
- [94] K. C. Nicolaou, D. A. Claremon, W. E. Barnette, S. P. Seitz, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3704.
- [95] K. Fujiwara, D. Sato, M. Watanabe, H. Morishita, A. Murai, H. Kawai, T. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5243.
- [96] I. Kadota, T. Abe, Y. Ishitsuka, A. S. Touchy, R. Nagata, Y. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 219.
- [97] a) K. C. Nicolaou, M. E. Duggan, C.-K. Hwang, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6666; b) K. C. Nicolaou, M. E. Duggan, C.-K. Hwang, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6676; c) K. C. Nicolaou, C.-K. Hwang, M. E. Duggan, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6682; d) K. C. Nicolaou, D. A. Nugiel, E. Couladouros, C.-K. Hwang, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4517; e) K. C. Nicolaou, J. Tiebes, E. A. Theodorakis, F. P. J. T. Rutjes, K. Koide, M. Sato, E. Untersteller, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9371; f) K. C. Nicolaou, E. A. Theodorakis, F. P. J. T. Rutjes, J. Tiebes, M. Sato, E. Untersteller, X.-Y. Xiao, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1171; g) K. C. Nicolaou, F. P. J. T. Rutjes, E. A. Theodorakis, J. Tiebes, M. Sato, E. Untersteller, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1173; h) K. C. Nicolaou, C.-K. Hwang, M. E. Duggan, D. A. Nugiel, Y. Abe, K. Bal Reddy, S. A. DeFrees, D. R. Reddy, R. A. Awartani, S. R. Conley, F. P. J. T. Rutjes, E. A. Theodorakis, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10227; i) K. C. Nicolaou, E. A. Theodorakis, F. P. J. T. Rutjes, M. Sato, J. Tiebes, X.-Y. Xiao, C.-K. Hwang, M. E. Duggan, Z. Yang, E. A. Couladouros, F. Sato, J. Shin, H.-M. He, T. Bleckman, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10239; j) K. C. Nicolaou, F. P. J. T. Rutjes, E. A. Theodorakis, J. Tiebes, M. Sato, E. Untersteller, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10252.

- [98] a) G. Matsuo, H. Matsukura, N. Hori, T. Nakata, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7673; b) G. Matsuo, N. Hori, H. Matsukura, T. Nakata, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7677; c) H. Matsukura, N. Hori, G. Matsuo, T. Nakata, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7681; d) G. Matsuo, K. Kawamura, N. Hori, H. Matsukura, T. Nakata, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14374.
- [99] G. D. Van Duyne in *Marine Toxins: Origin, Structure, and Molecular Pharmacology* (Hrsg.: S. Hall, G. Strichartz), American Chemical Society, Washington, DC, **1990**, S. 144–160.
- [100] K. S. Rein, D. G. Baden, R. E. Gawley, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2101.
- [101] a) K. C. Nicolaou, D. G. McGarry, P. K. Somers, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3696; b) K. C. Nicolaou, C. V. C. Prasad, W. W. Ogilvie, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4988; c) K. C. Nicolaou, Z. Yang, G.-Q Shi, J. L. Gunzner, K. A. Agrios, P. Gärtner, *Nature* **1998**, *392*, 264; d) K. C. Nicolaou, M. E. Bunnage, D. G. McGarry, S. Shi, P. K. Somers, P. A. Wallace, X.-J. Chu, K. A. Agrios, J. G. Gunzner, Z. Yang, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 599; e) K. C. Nicolaou, P. A. Wallace, S. Shi, M. A. Ouellette, M. E. Bunnage, J. L. Gunzner, K. A. Agrios, G.-Q. Shi, P. Gärtner, Z. Yang, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 618; f) K. C. Nicolaou, G.-Q. Shi, J. L. Gunzner, P. Gärtner, P. A. Wallace, M. A. Ouellette, S. Shi, M. E. Bunnage, K. A. Agrios, C. A. Veale, C.-K. Hwang, J. Hutchinson, C. V. C. Prasad, W. W. Ogilvie, Z. Yang, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 628; g) K. C. Nicolaou, J. L. Gunzner, G.-Q. Shi, K. A. Agrios, P. Gärtner, Z. Yang, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 646.
- [102] a) T. Oishi, H. Uehara, Y. Nagumo, M. Shoji, J.-Y. Le Brazidec, M. Kosaka, M. Hirama, *Chem. Commun.* **2001**, 381; b) H. Imai, H. Uehara, M. Inoue, H. Oguri, T. Oishi, M. Hirama, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6219; c) M. Hirama, T. Oishi, H. Uehara, M. Inoue, M. Maruyama, H. Oguri, M. Satake, *Science* **2001**, *294*, 1904; d) M. Maruyama, M. Inoue, T. Oishi, H. Oguri, Y. Ogasawara, Y. Shindo, M. Hirama, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1835; e) M. Inoue, H. Uehara, M. Maruyama, M. Hirama, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4551; f) H. Uehara, T. Oishi, M. Inoue, M. Shoji, Y. Nagumo, M. Kosaka, J.-Y. Le Brazidec, M. Hirama, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6493; g) A. Tatami, M. Inoue, H. Uehara, M. Hirama, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5229; h) H. Oguri, M. Hirama, T. Tsumuraya, I. Fujii, M. Maruyama, H. Uehara, Y. Nagumo, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7608; i) M. Inoue, S. Yamashita, A. Tatami, K. Miyazaki, M. Hirama, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2797; j) M. Inoue, M. Hirama, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 961; k) M. Inoue, M. Hirama, *Synlett* **2004**, 577; l) M. Inoue, K. Miyazaki, H. Uehara, M. Maruyama, M. Hirama, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 12013.
- [103] a) M. Satake, M. Murata, T. Yasumoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 361; b) A. Morohashi, M. Satake, T. Yasumoto, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 97.
- [104] a) H. Fuwa, K. Kainuma, K. Tachibana, C. Tsukano, M. Satake, M. Sasaki, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4894; b) E. Ito, F. Suzuki-Toyota, K. Toshimori, H. Fuwa, K. Tachibana, M. Satake, M. Sasaki, *Toxicon* **2003**, *42*, 733; c) H. Fuwa, H. Kainuma, M. Satake, M. Sasaki, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 2519.
- [105] a) H. Fuwa, M. Sasaki, K. Tachibana, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8371; b) H. Fuwa, M. Sasaki, K. Tachibana, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3019; c) H. Fuwa, M. Sasaki, K. Tachibana, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3549; d) H. Fuwa, N. Kainuma, K. Tachibana, M. Sasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14983.
- [106] a) I. Kadota, C.-H. Park, M. Ohtaka, N. Oguro, Y. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6365; b) I. Kadota, C. Kadowaki, N. Yoshida, Y. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6369; c) I. Kadota, A. Ohno, Y. Matsukura, Y. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6373; d) I. Kadota, A. Ohno, K. Matsuda, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6702; e) I. Kadota, C. Kadowaki, C.-H. Park, H. Takamura, K. Sato, P. W. H. Chan, S. Thorand, Y. Yamamoto, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1799; f) I. Kadota, H. Takamura, K. Sato, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3494; g) I. Kadota, A. Ohno, K. Matsuda, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3562; h) I. Kadota, H. Takamura, K. Sato, A. Ohno, K. Matsuda, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 46; i) I. Kadota, H. Takamura, K. Sato, A. Ohno, K. Matsuda, M. Satake, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11893.
- [107] Y. Sakamoto, G. Matsuo, H. Matsukura, T. Nakata, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2749.
- [108] a) J. M. Cox, J. D. Rainier, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2919; b) U. Majumder, J. M. Cox, J. D. Rainier, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 913; c) H. W. B. Johnson, U. Majumder, J. D. Rainier, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 848; d) U. Majumder, J. M. Cox, H. W. B. Johnson, J. D. Rainier, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1736; e) H. W. B. Johnson, U. Majumder, J. D. Rainier, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1747.
- [109] A. G. Dossetter, T. F. Jamison, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2549; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2398.
- [110] a) M. Sasaki, C. Tsukano, K. Tachibana, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1747; b) M. Sasaki, C. Tsukano, K. Tachibana, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4351; c) C. Tsukano, M. Sasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14294; d) C. Tsukano, M. Ebine, M. Sasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4326; e) C. Tsukano, M. Sasaki, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6803.
- [111] a) A. J. Bourdelais, S. Campbell, H. M. Jacocks, J. Naar, J. L. C. Wright, J. Carsi, D. G. Baden, *Cell. Mol. Neurobiol.* **2004**, *24*, 553; b) A. J. Bourdelais, H. M. Jacocks, J. L. C. Wright, P. M. Bigwarfe, Jr., D. G. Baden, *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 2.
- [112] W. M. Abraham, A. J. Bourdelais, J. R. Sabater, A. Ahmed, T. A. Lee, I. Serebriakov, D. G. Baden, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2004**, *171*, 26.
- [113] H. Fuwa, M. Ebine, M. Sasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9648.
- [114] H. Fuwa, M. Ebine, A. J. Bourdelais, D. G. Baden, M. Sasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16989.
- [115] T. Yasumoto, R. Baginis, J. P. Vernoux, *Bull. Jpn. Soc. Sci. Fish* **1976**, *42*, 359.
- [116] T. Yasumoto, I. Nakajima, R. Baginis, R. Adachi, *Bull. Jpn. Soc. Sci. Fish* **1977**, *43*, 1021.
- [117] A. Yokoyama, M. Murata, Y. Oshima, T. Iwashita, T. Yasumoto, *J. Biochem.* **1988**, *104*, 184.
- [118] M. Murata, T. Iwashita, A. Yokoyama, M. Sasaki, T. Yasumoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6594.
- [119] a) M. Murata, H. Naoki, T. Iwashita, S. Matusunaga, M. Sasaki, A. Yokoyama, T. Yasumoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2060; b) M. Murata, H. Naoki, S. Matusunaga, M. Satake, T. Yasumoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7098; c) M. Satake, S. Ishida, T. Yasumoto, M. Murata, H. Utsumi, T. Hinomoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7019; d) N. Matsumori, D. Kaneno, M. Murata, H. Nakamura, K. Tachibana, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 866.
- [120] a) W. Zheng, J. A. DeMattei, J.-P. Wu, J. J.-W. Duan, L. R. Cook, H. Oinuma, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7946; b) Y. Kishi, *Pure Appl. Chem.* **1998**, *70*, 339.
- [121] a) M. Sasaki, N. Matsumori, T. Maruyama, T. Nonomura, M. Murata, K. Tachibana, T. Yasumoto, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1782; *Angew. Chem. Int. Engl.* **1996**, *35*, 1672; b) N. Matsumori, T. Nonomura, M. Sasaki, M. Murata, K. Tachibana, M. Satake, T. Yasumoto, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1269.
- [122] M. Sasaki, N. Matsumori, M. Murata, K. Tachibana, T. Yasumoto, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9011.
- [123] a) M. Sasaki, T. Nonomura, M. Murata, K. Tachibana, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5023; b) M. Sasaki, T. Nonomura, M. Murata, K. Tachibana, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9007.
- [124] L. R. Cook, H. Oinuma, M. A. Semones, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7928.

- [125] T. Nonomura, M. Sasaki, N. Matsumori, M. Murata, K. Tachibana, T. Yasumoto, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1786; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1675.
- [126] K. C. Nicolaou, M. O. Frederick, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 5372; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5278.
- [127] a) K. C. Nicolaou, K. P. Cole, M. O. Frederick, R. J. Aversa, R. M. Denton, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 9031; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8875; b) K. C. Nicolaou, M. O. Frederick, A. Burtoloso, R. M. Denton, F. Rivas, K. P. Cole, R. J. Aversa, R. Gibe, T. Umezawa, T. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7466.
- [128] A. Fujii, S. Hashiguchi, N. Uematsu, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2521.
- [129] a) O. Achmatowicz, R. Bielski, *Carbohydr. Res.* **1977**, *55*, 165; b) H. Guo, G. A. O'Doherty, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 5298; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5206; c) M. Zhou, G. A. O'Doherty, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2485; d) H. Guo, G. A. O'Doherty, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1609; e) J. M. Harris, M. D. Keenan, H. Nguyen, V. G. Young, G. A. O'Doherty, *Carbohydr. Res.* **2000**, *328*, 17; f) M. Li, J. Scott, G. A. O'Doherty, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1005; g) J. A. Henderson, K. L. Jackson, A. J. Phillips, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5299.
- [130] C. Wang, C. J. Forsyth, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2997.