

Fortschritte in der Chemie und Biologie natürlicher Antibiotika**

K. C. Nicolaou,* Jason S. Chen, David J. Edmonds und Anthony A. Estrada

Stichwörter:

Antibiotika · Naturstoffe ·
Struktur-Eigenschafts-Beziehungen ·
Synthesemethoden · Wirkstoffe

In memoriam Ronald L. Magolda

Streptomyces platensis

Neue und alte Antibiotika

Angewandte
Chemie

Seit der bahnbrechenden Entdeckung von Penicillin wurde die Vielfalt natürlich vorkommender Moleküle ausgiebig hinsichtlich ihrer Eignung als Medikamente sowie zum Auffinden neuer Leitstrukturen beim Wirkstoffdesign untersucht. Die Suche nach Wirkstoffen, mit denen Infektionskrankheiten bekämpft werden können, war dabei von besonderem Interesse und verlief sehr erfolgreich. Die Erforschung der Antibiotika weist eindrucksvolle Entdeckungen und Geschichten über die Entwicklung von Wirkstoffen auf, von denen die große Mehrheit ihren Ursprung in Naturstoffen hat. Die Chemie und besonders die chemische Synthese haben eine bedeutende Rolle dabei gespielt, natürlich vorkommende Antibiotika und deren Derivate für die medizinische Anwendung bereitzustellen, und zweifellos werden diese Disziplinen auch künftig Schlüsseltechnologien sein. In dieser Übersicht stellen wir einige der bedeutendsten neueren Entwicklungen und Fortschritte in der Chemie, Biologie und Medizin natürlich vorkommender Antibiotika vor, wobei die Totalsynthese, das Design von Analoga und die biologische Bewertung von Molekülen mit neuartigen Wirkmechanismen im Vordergrund stehen.

1. Einführung

Das Aufkommen der modernen Antibiotika, das mit der Entdeckung von Penicillin begann, ist zweifellos eine der bedeutendsten Entwicklungen des zwanzigsten Jahrhunderts. Mit diesen Medikamenten lassen sich bakterielle Infektionen weitaus effizienter behandeln, und sie haben daher die Lebenserwartung und die Lebensqualität der Menschheit beträchtlich erhöht. Moderne Antibiotika haben unzählige Leben gerettet und sind heute so wichtig wie früher. Im Jahr 2005 wurden weltweit oral verabreichte Antibiotika im Wert von 25 Milliarden US-Dollar verkauft.^[1]

1.1. Ein Blick in die Geschichte

Das erste breit einsetzbare Antibiotikum war Prontosil (**1**, Abbildung 1),^[2] das von Gerhard Domagk 1932 bei Bayer entwickelt und ab 1935 ebenfalls von Bayer produziert und

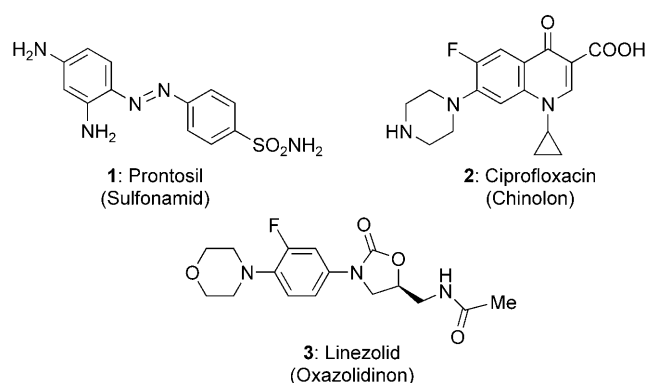


Abbildung 1. Ausgewählte Antibiotika nichtnatürlichen Ursprungs.

Aus dem Inhalt

1. Einführung	671
2. Tetracycline	673
3. Thiopeptid-Antibiotika	676
4. Pseudomoninsäuren	690
5. Kinamycin C	693
6. Ramoplanin A2	695
7. Lysobactin	696
8. Abyssomicine	697
9. Inhibitoren der Fettsäurebiosynthese	702
10. Zusammenfassung und Ausblick	723

verkauft wurde. Prontosil ist ein synthetischer Diazofarbstoff, der eine Sulfonamidgruppe enthält, und es ist das erste Beispiel für die große Gruppe der antibakteriellen Sulfonamid- oder Sulfawirkstoffe. Inzwischen wurden die Sulfonamide weitgehend durch andere Antibiotika ersetzt und finden nur noch in begrenztem Umfang Anwendung. Domagk wurde 1939 mit dem Nobelpreis für Physiologie oder Medizin für die „Entdeckung der antibakteriellen Wirkung von Prontosil“ ausgezeichnet. Eine andere Gruppe antibakterieller Wirkstoffe nichtnatürlichen Ursprungs sind die Chinolone, die 1962 von George Leshner eingeführt wurden.^[3] Ein modernes Beispiel für diese antibakteriellen Wirkstoffe ist Ciprofloxacin (**2**) von Bayer. Später wurden den Chinolon-Antibiotika strukturell ähnliche Verbindungen auch aus natürlichen Quellen isoliert.^[4] Bis zur Einführung des nächsten synthetischen Antibiotikums sollten nahezu vier Jahrzehnte vergehen. Es handelt sich um das Oxazolidinon Linezolid (**3**),^[5] das von der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) im Jahr 2000 zugelassen wurde.

[*] Prof. Dr. K. C. Nicolaou, J. S. Chen, Dr. D. J. Edmonds, A. A. Estrada
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 (USA)

[**] Am Ende des Beitrags befindet sich eine Liste der wichtigsten Abkürzungen.

Obwohl vollsynthetische antibakterielle Wirkstoffe wichtig sind, repräsentieren sie doch nur einen kleinen Teil der heute verwendeten Antibiotika, denn die Leitstrukturen für die meisten klinisch eingesetzten Antibiotika sind Naturstoffe gewesen.^[6] Die Geschichte der natürlichen Antibiotika in der modernen Medizin beginnt mit Alexander Flemings Entdeckung von 1928, dass *Penicillium notatum* das Wachstum von Bakterien inhibiert.^[7] Die Penicilline [siehe Penicillin G (4, Abbildung 2)] retteten die Leben unzähliger Soldaten im zweiten Weltkrieg und wurden danach für die Zivilbevölkerung verfügbar. Sie gehören zur großen Familie der β -Lactam-Antibiotika, zu denen auch die Cephalosporine und die Carbapeneme zählen. Seit ihrer Einführung waren die β -Lactame durchgängig die am häufigsten verwendeten Antibiotika. Fleming, Chain und Florey wurde 1945 der Nobelpreis in Physiologie oder Medizin verliehen „für die Entdeckung des Penicillins und dessen heilender Wirkung bei unterschiedlichen Infektionskrankheiten“. In den ersten beiden Jahrzehnten nach dem zweiten Weltkrieg wurden mehrere neue Arten antibakterieller Wirkstoffe aus natürlichen Antibiotika entwickelt und zur klinischen Reife gebracht. Unter diesen sind die Tetracycline, z.B. Tetracyclin (5), die Phenylpropanoide, z.B. Chloramphenicol (6), die Makrolide, z.B. Erythromycin A (7), und die Glycopeptide, z.B. Vancomycin (8). Nach dieser Periode stürmischen Wachstums bei der Entwicklung von Antibiotika stagnierte die Einführung neuer Arten von auf Naturstoffen basierenden antibakteriellen Wirkstoffen allerdings. Bei dem im Jahr 2003 zugelassenen Lipopeptid Daptomycin (9)^[8] handelte es sich um das erste

auf einem Naturstoff basierende Antibiotikum mit neuer Strukturklasse seit 41 Jahren.

Die lange Pause bei der Einführung neuer Strukturklassen antibakterieller Wirkstoffe lässt sich teilweise mit dem Glauben gegen Ende dieser „Boomzeit“ der Antibiotikaforschung erklären, dass der Kampf gegen bakterielle Infektionen mehr oder weniger gewonnen sei.^[9] Angesichts des wachsenden Problems der Resistenz von klinisch relevanten Pathogenen gegen Antibiotika wurde allerdings bald klar, dass das keineswegs zutrifft.^[10] Sogar bei vorsichtiger Verabreichung von Antibiotika wird die unausweichlich einsetzende Resistenz von Bakterien eine kontinuierliche Suche nach und die Entwicklung von neuen antibakteriellen Wirkstoffen nötig machen. So ist die Resistenz von Keimen gegen diejenigen Antibiotika, die oft die letzte Hoffnung bei einer Therapie sind, z.B. Vancomycin, bereits jetzt ein ernstes klinisches Problem,^[11] sodass die Entwicklung neuer Antibiotika drängender ist als je zuvor. Von wenigen Ausnahmen abgesehen waren neue Antibiotika allerdings Nachfolger etablierter Wirkstoffe, und viele Strukturklassen sind jetzt in der dritten oder vierten Generation ihrer Entwicklung.^[6b] Einerseits zeigt dies das immense Potenzial der bekannten Leitstrukturen, andererseits weist es auch auf einen Mangel an Diversität im Arsenal der antibakteriellen Wirkstoffe hin, die in der modernen Medizin verwendet werden. Dieser Zustand macht die Gesellschaft verwundbar durch hochresistente Superkeime und den Ausbruch einer gefährlichen Epidemie.

Inzwischen haben Entwicklungen in der Chemie und Biologie das Auffinden neuartiger Antibiotikaklassen in natürlichen Quellen vereinfacht,^[6a,12] und es ist heute leichter als



K. C. Nicolaou, der in Zypern geboren und in England und den USA ausgebildet wurde, ist derzeit Chairman des Department of Chemistry am Scripps Research Institute und Professor of Chemistry an der University of California, San Diego. Seine Beiträge zur Entwicklung chemischer Synthesen sind in vielen Publikationen und Patenten dokumentiert. Sein Engagement in der Lehre belegt die Ausbildung von Hunderten von Doktoranden und Postdoktoranden. Die von ihm verfassten Bücher *Classics in Total Synthesis I und II* und *Molecules That*

Changed the World werden weltweit in der Lehre sowie als Quelle für neue Forschungsideen von Studenten wie Synthesechemikern genutzt.



David J. Edmonds wurde 1980 in Glasgow geboren. Den MSc in Chemie erhielt er 2001 an der University of Glasgow, an der er auch bei Dr. David J. Procter seine Doktorarbeit über die Anwendung von Samarium(II)-vermittelten Reaktionen in der Totalsynthese durchführte. Seit dem Frühjahr 2005 arbeitet er in der Gruppe von K. C. Nicolaou, wo er weiterhin seinem Interesse an der Totalsynthese von Naturstoffen nachgeht.



Jason S. Chen wurde 1979 in Taipei, Taiwan, geboren. An der Harvard University, wo er unter Anleitung von Professor Matthew Shair forschte, erhielt er 2001 die Abschlüsse A.B. und A.M. Nach zwei Jahren bei Enanta Pharmaceuticals als medizinischer Chemiker mit Arbeiten zu Cyclosporin-A-Analoga kam er in die Gruppe von K. C. Nicolaou am Scripps Research Institute, wo er derzeit seine Graduiertenausbildung durchläuft. Er war Mitglied des Teams, das kürzlich die Totalsynthese und die biologische Bewertung von Uncialamycin publizierte.



Anthony A. Estrada wurde 1981 in Los Angeles geboren und erhielt 2003 den BSc in Chemie an der University of La Verne. Den MSc in Chemie bekam er 2005 an der University of California in San Diego. Derzeit arbeitet er unter Anleitung von K. C. Nicolaou an seiner Doktorarbeit, in der er die Chemie und Biologie der Nocathiacin- und Thiostrepton-Thiopeptid-Antibiotika untersucht sowie neue Synthesemethoden mit N-Hydroxyindol und Trimethylzinnhydroxid entwickelt.

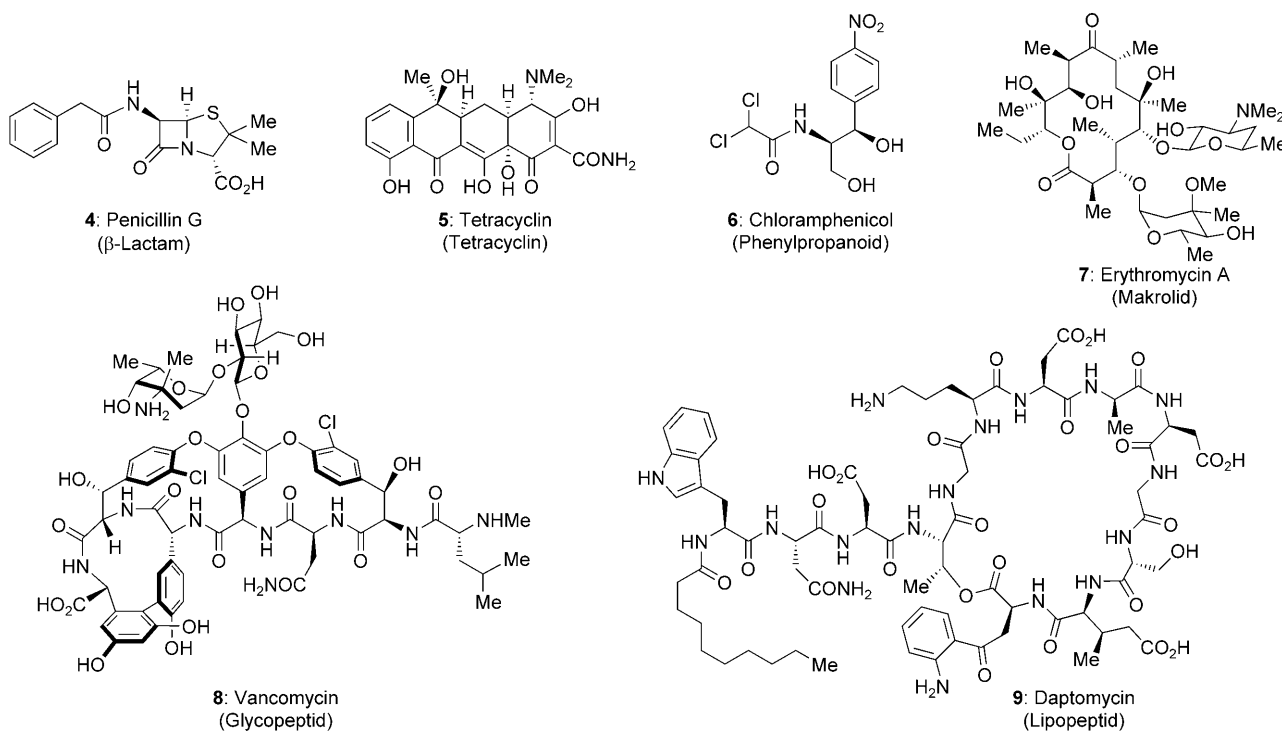


Abbildung 2. Ausgewählte Antibiotika, deren Strukturen auf die von Naturstoffen zurückgehen.

je zuvor, die Wirkungsweise eines neuen Antibiotikums zu bestimmen. Man kann sogar gezielt nach Verbindungen mit einer bestimmten Wirkungsweise suchen. Zudem hat der Fortschritt in der Gentechnik zur Identifizierung mehrerer hochkonservierter essenzieller bakterieller Gene geführt, von denen die meisten noch nicht als Ziel im Kampf gegen Bakterien dienen. Zusammengenommen erleichtern diese Fortschritte derzeit die Entdeckung antibakterieller Wirkstoffe mit neuen Wirkungsweisen.

Seit den Anfängen der Ära moderner Antibiotika hat die chemische Synthese eine wichtige Rolle bei der Entdeckung und Entwicklung nützlicher antibakterieller Wirkstoffe gespielt.^[6b] So hat die medizinische Chemie mit natürlich vorkommenden Antibiotika zu infektionshemmenden Wirkstoffen mit verbesserten Eigenschaften geführt, und die Semisynthese ermöglicht häufig einen direkten und kostengünstigen Zugang zu Verbindungen der nächsten Generation in großem Maßstab. Daneben ist in einigen Fällen, etwa bei der Herstellung von Chloramphenicol (6),^[13] auch die Totalsynthese die Methode der Wahl, weil die Fermentationsmethode zu ineffizient ist. Obwohl nur wenige klinisch genutzte Antibiotika durch Totalsynthese hergestellt werden, ist die De-novo-Synthese von natürlichen Antibiotika und deren Analoga eine wesentliche Hilfe, um die Wirkungsweise und die Struktur-Aktivitäts-Beziehungen (SARs) vieler natürlicher Antibiotika zu verstehen.^[6b] So haben Forschungsergebnisse aus der Totalsynthese von Vancomycin (8, Abbildung 2) signifikant zum Verständnis von dessen Wirkungsweise beigetragen und zum Design und zur Synthese verbesserter Analoga geführt, die effizient solche Bakterienstämme bekämpfen, die gegen Vancomycin resistent sind.^[14]

1.2. Welche Themen werden von diesem Beitrag abgedeckt?

Die Fülle an Arbeiten über natürlich vorkommende Antibiotika aus Chemie und Biologie ist so groß, dass eine vollständige Übersicht unrealistisch und nahezu unmöglich ist. Deshalb konzentrieren wir uns auf Veröffentlichungen seit dem Jahr 2000 und auf besonders eindrucksvolle Beispiele von in diesem Zeitraum beschriebenen Totalsynthesen natürlicher Antibiotika. Einige der beschriebenen Antibiotika wie Tetracyclin (5) und Thiostrepton (12, Abbildung 3) werden schon seit Jahrzehnten in der Human- und der Veterinärmedizin intensiv genutzt. Andere, wie Pseudomoninsäure A [Mupirocin (10)], sind bislang nicht so häufig angewendet worden. Ramoplanin A2 (13) befindet sich derzeit in der klinischen Phase III. Aus Kinamycin C (11) konnte bisher kein klinisch nützlicher Wirkstoff entwickelt werden, aber die Kontroverse um seine Struktur hielt mehr als zwei Jahrzehnte an. Lysobactin [Katanosin B (16)], Abyssomycin C (14), Platensimycin (17) und Platencin (18) gehören alle zu neuen und aufregenden antibiotischen Wirkstoffklassen, die als neuartige Therapeutika und als Leitstrukturen für weitere Optimierungen in Frage kommen.

2. Tetracycline

Die Tetracycline, die im Jahr 1945 entdeckt wurden,^[15] waren die ersten Breitbandantibiotika, und Chlortetracyclin (19, Abbildung 4) kam 1948 zur klinischen Anwendung. Sie wirken gegen Gram-positive und Gram-negative Bakterien und gegen solche, die keine Zellwände aufweisen. Zur Biologie sowie zur Verwendung von Tetracyclinen in der Medizin

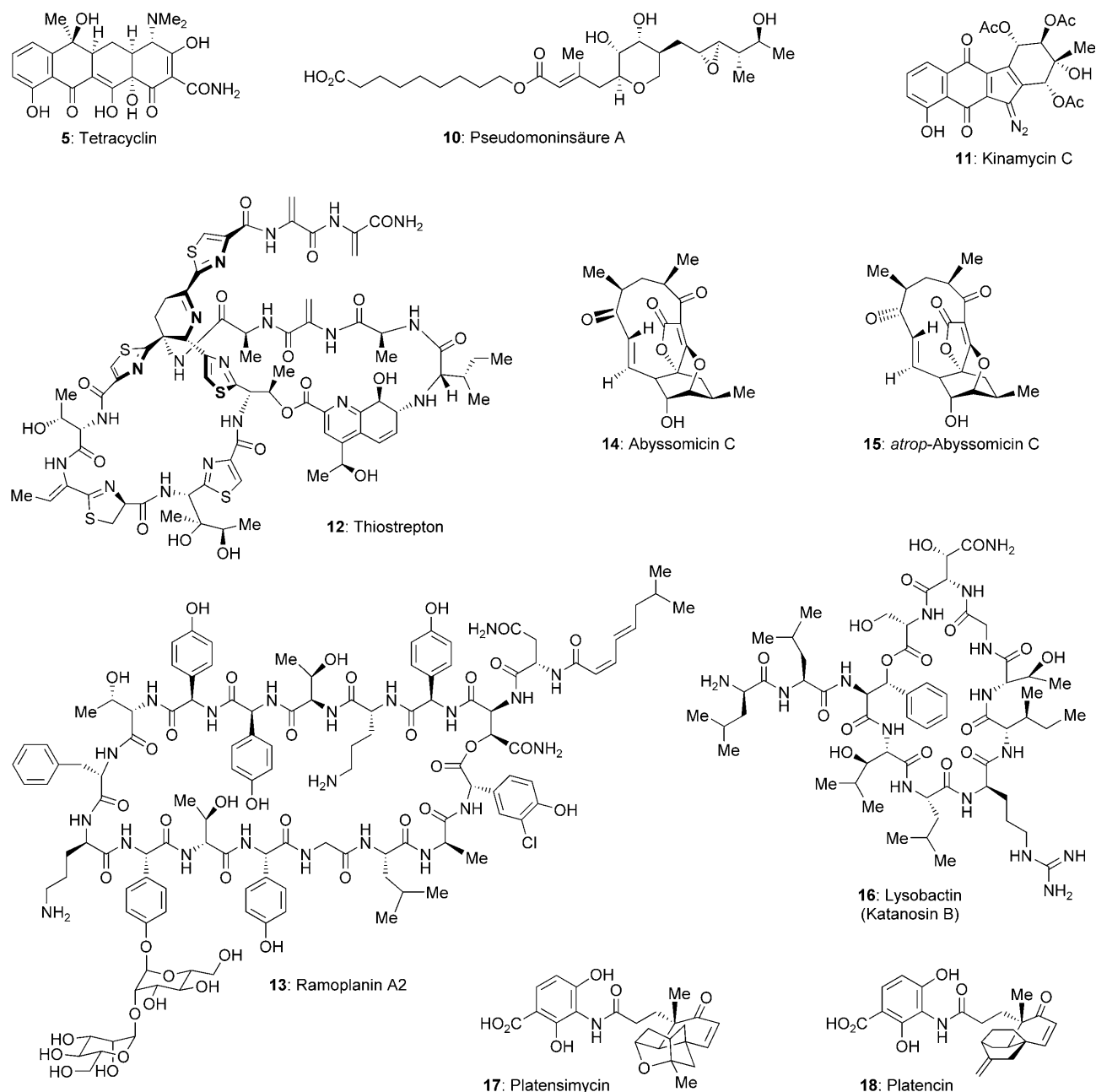


Abbildung 3. Repräsentative Verbindungen der Antibiotikaklassen, die in dieser Übersicht besprochen werden.

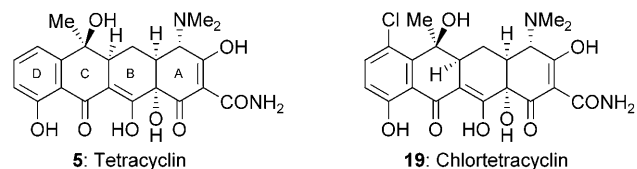


Abbildung 4. Tetracyclin und Chlortetracyclin.

und als Agrochemikalien sind bereits mehrere Übersichten erschienen,^[16] weshalb hier nur besonders herausragende Beispiele vorgestellt werden. Bis heute sind mindestens zehn Tetracycline in der Humanmedizin eingesetzt worden. Weiterhin werden Tetracycline intensiv in der Veterinärmedizin

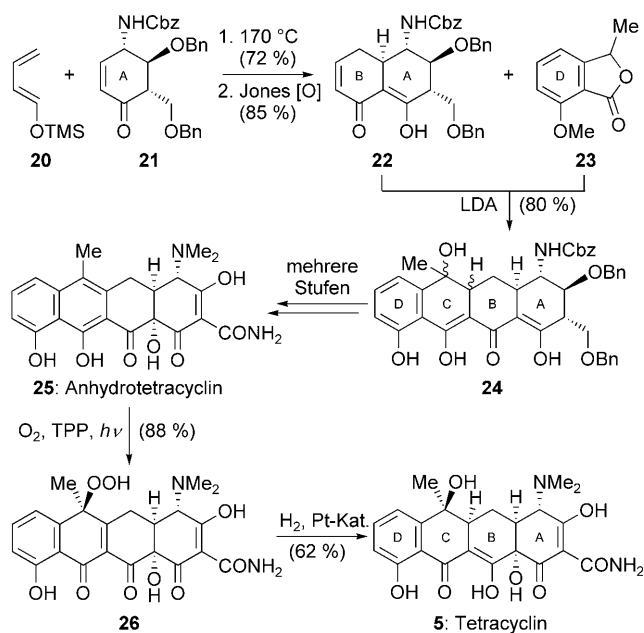
sowohl für die Behandlung von bakteriellen Infektionen als auch als Futterzusatz verwendet.^[16,17] Tetracycline als Futterzusatz wurden erstmals 1949 beschrieben,^[18] und die amerikanische FDA ließ den Wirkstoff 1951 zu. Tetracycline werden auch zur Vorbeugung und im Kampf gegen Infektionen bei kommerziell wichtigen Fischarten, Bäumen und Insekten eingesetzt.^[17] Insgesamt werden jährlich ca. 5000 Tonnen Tetracycline verwendet.^[19] Angesichts dieses massiven Einsatzes in den letzten sechzig Jahren überrascht das Auftreten vieler resistenter Bakterienstämme nicht. Letzteres hat zweifellos zur rückläufigen Verwendung von Tetracyclinen in der Humanmedizin beigetragen. Allerdings werden die Tetracycline wegen ihres guten Sicherheitsprofils, ihrer reichlichen Verfügbarkeit und ihres breiten Wirkungsspek-

trums immer noch bei einer Reihe von Infektionskrankheiten wie Akne, Cholera, Borreliose und Lungenentzündung als erste Maßnahme eingesetzt.^[16d] Daneben werden sie auch als alternative Wirkstoffe bei anderen Indikationen wie bestimmten durch Protozoen hervorgerufenen Erkrankungen, z. B. Malaria, eingesetzt.^[20]

Tetracycline inhibieren das Bakterienwachstum durch reversibles Binden an die prokaryotische ribosomale 30S-Untereinheit, wodurch die Wechselwirkung des Ribosoms mit der Aminoacyl-tRNA unterbunden und die Proteinbiosynthese unmöglich wird.^[16d] Mit der eukaryotischen ribosomalen 80S-Untereinheit dagegen wechselwirken Tetracycline schwach. Allerdings inhibieren sie die mitochondriale Proteinbiosynthese, was einen Teil ihrer antiparasitären Aktivität erklärt. Doch es gibt auch Parasiten, die auf Tetracycline ansprechen, ohne dass sie Mitochondrien enthalten; die Wirkungsweise von Tetracyclinen bei diesen Protozoen ist nicht bekannt. Die Resistenz gegen Tetracycline ist meist nicht das Resultat einer Mutation in der bakteriellen ribosomalen 30S-Untereinheit, sondern wird gewöhnlich mit der Aufnahme von einem oder mehreren Resistenzgenen erklärt.^[16d] Diese Gene codieren entweder für eine Effluxpumpe oder für ein Ribosomschutzprotein, und mehr als dreißig solcher Gene wurden charakterisiert.

Tetracyclin (**5**) ist ein Tetracyclus (ABCD, siehe Abbildung 4) mit einer hohen Dichte an funktionellen Gruppen und sechs benachbarten Stereozentren. Semisynthetische Tetracycline^[21] wurden ausgiebig untersucht, und die in den 1990er Jahren entwickelten semisynthetischen Glycylglycine^[16b,22] belegen die fortdauernde Bedeutung, die das Studium semisynthetischer Analoga hat. Doch De-novo-Synthesen würden den Zugang zu einem größeren Pool von Analoga eröffnen. Es überrascht daher nicht, dass der hohe Grad molekularer Komplexität in einem trügerisch einfach erscheinenden Kohlenstoffgerüst angesichts der wichtigen antibakteriellen Breitbandwirkung der Tetracycline die Aufmerksamkeit vieler Synthesechemiker auf sich gelenkt hat. Wegweisende Arbeiten mit Blick auf die Totalsynthese von Tetracyclinen wurden unter anderem in den Laboratorien von R. B. Woodward,^[23] H. Muxfeldt^[24] und G. Stork durchgeführt.^[25] Ebenso ist eine Semisynthese von Tetracyclinen durch H. H. Wasserman et al. von Bedeutung.^[26] Der Mechanismus der Tetracyclinsynthese wurde gut untersucht,^[16a] er ist dem Synthesechemiker allerdings nur von geringem Nutzen.

Im Jahr 2000 beschrieben Tatsuta et al. die erste Totalsynthese von Tetracyclin.^[27] In Schema 1 ist gezeigt, dass zentrale Elemente ihrer Synthese eine Diels-Alder-Cycloadition^[28] zur Herstellung des AB-Ringsystems und eine Folge aus Michael-Reaktion und Dieckmann-Kondensation zum Anbringen der Ringe C und D sind. Beim Erhitzen des Diens **20** und des von D-Glucosamin abgeleiteten Enons **21** auf 170 °C entstand das Diels-Alder-Additionsprodukt, das unter Jones-Oxidationsbedingungen zum AB-Ringsystem **22** reagierte. Die neu entstandene Enoneinheit wurde mit dem lithiierten Anion des Lactons **23** in einer Kaskade aus Michael-Reaktion und Dieckmann-Kondensation umgesetzt, wobei die tetracyclische Verbindung **24**, die das gesamte Tetracyclinkohlenstoffgerüst enthält, als Diastereomerengemisch

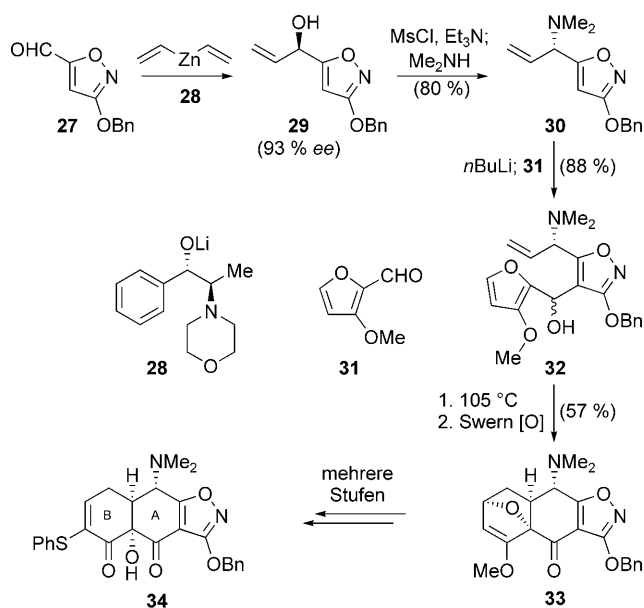


Schema 1. Schlüsselschritte der ersten Totalsynthese von Tetracyclin (Tatsuta et al., 2000).^[27]

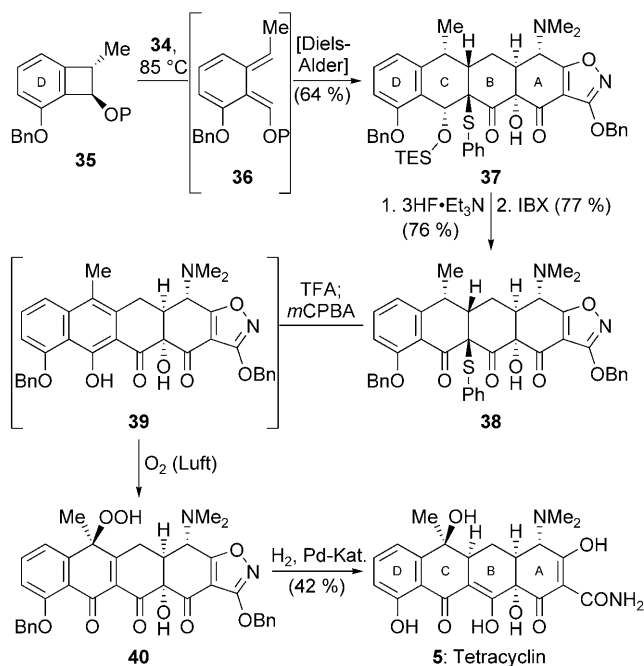
entstand. Folgereaktionen an den funktionellen Gruppen lieferten Anhydrotetracyclin (**25**). Unter Verwendung der von Wasserman et al. beschriebenen Methode zur Semisynthese von **5**^[26] wurde **25** in Gegenwart von molekularem Sauerstoff und Tetraphenylporphyrin (TPP) als Sensibilisator zum Hydroperoxid **26** photooxidiert. Die durch Platinschwarz katalysierte Hydrierung des Roh-Peroxids und die Reduktion der vierfach substituierten Doppelbindung des C-Rings vervollständigten die Totalsynthese von **5**.

Fünf Jahre später beschrieben Myers et al. eine zweite Totalsynthese von Tetracyclin,^[29] die Teil eines Projekts zur Entwicklung von Tetracyclinanaloga der nächsten Generation war.^[30] Zentrales Element dieser Synthese war ein konvergenter Zusammenbau des Kohlenstoffgerüsts über eine Diels-Alder-Cycloadition im späten Stadium des Molekülaufbaus.^[28] Das AB-Ringsystem **34** (Schema 2) wurde ursprünglich aus Benzoesäure hergestellt,^[30] doch eine verbesserte Synthese dieser Verbindung^[31] begann mit der enantioselektiven Addition von Divinylzink an den Isoxazolcarbaldehyd **27**, die durch das von Norephedrin abgeleitete chirale Auxiliar **28** katalysiert wurde^[32] und mit einer Enantioselektivität von 93 % zum optisch aktiven Alkohol **29** führte. Dieser wurde zum tertiären Amin **30** umgesetzt, das lithiiert wurde, und das Anion wurde mit dem Furancarbaldehyd **31** abgefangen, wobei man das Intermediat **32** als Diastereomerengemisch erhielt. Dies wurde auf 105 °C erhitzt, um die intramolekulare Diels-Alder-Reaktion auszulösen, was nach der Oxidation der sekundären Hydroxygruppe das Intermediat **33** ergab. Dieses wurde durch Folgereaktionen an den funktionellen Gruppen glatt in Verbindung **34** überführt, die das AB-Ringsystem enthält.

Ein Gemisch aus dem AB-Ringfragment **34** und dem Cyclobutenderivat **35** im Überschuss^[33] wurde ohne Lösungsmittel auf 85 °C erhitzt und reagierte zum Pentacyclus **37** (Schema 3). Vermutlich verläuft die Reaktion über eine



Scheme 2. Schlüsselschritte der zweiten Art der Synthese des AB-Ringsystems über **34** (Myers et al., 2007).^[31]



Scheme 3. Schlüsselschritte der Totalsynthese von Tetracyclin nach Myers (Myers et al., 2005).^[29] P = TES.

thermische 4 π -Ringöffnung von **35** zum Dien **36**, das in einer Diels-Alder-Cycloaddition mit der Enoneinheit von **34** abgefangen wird. Interessanterweise scheint die ungeschützte Hydroxygruppe von **34** ein Element des Dienophils zu sein, das für den erfolgreichen Ablauf der Diels-Alder-Reaktion notwendig ist, denn Versuche, die Reaktion mit einem an der Hydroxygruppe geschützten Derivat von **34** mit oder ohne katalytische Unterstützung durch eine Lewis-Säure durchzuführen, führten nicht zum gewünschten Cycloadditionsprodukt. Die Spaltung des Silylethers im Intermediat **37** und die

nachfolgende Oxidation lieferten das Triketon **38**. Dessen tertiäre Amineinheit wurde durch Protonieren geschützt und die Sulfideinheit danach oxidativ eliminiert, was die Verbindung **39** mit Naphthalinstruktur ergab. Dieses Intermediat wurde nicht isoliert, da es an Luft spontan zum Hydroperoxid **40** oxidiert wurde. Eine mögliche Erklärung für diese überraschend leichte Autoxidation [man vergleiche sie mit der Photooxidation von Anhydrotetracyclin (**25**), die einen Sensibilisator erfordert (Schema 1)^[26,27]] bietet das Isoxazolring-system, das als interner Sensibilisator fungieren könnte. Setzt man das so erhaltene Hydroperoxid **40** in Gegenwart katalytischer Mengen Palladiumschwarz mit Wasserstoff um, wird die vierfach substituierte Doppelbindung des C-Rings hydriert, und die Spaltung der N-O-Bindung des Isoxazols schließt die Totalsynthese von **5** ab.

Die beschriebenen Totalsynthesen von Tetracyclin könnten die Entwicklung einer neuen Generation von Tetracyclin-basierten Therapeutika erleichtern. Auch wenn De-novo-Synthesen von Tetracyclinanaloga unter Kostengesichtspunkten möglicherweise nicht mit den Fermentationsprozessen konkurrieren können, so erlauben sie doch den Zugang zu Analoga, die durch Semisynthesen nicht zugänglich sind. Zu den bemerkenswerten Analoga, deren Design, Synthese und Bewertung Myers et al. beschäftigt haben, zählen 6-Desoxytetracyclin (**41**, Abbildung 5) und das pen-

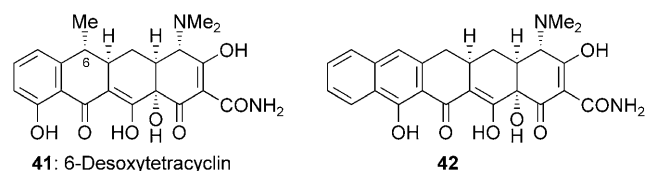


Abbildung 5. Ausgewählte synthetische Tetracyclinanaloga (Myers et al., 2005).^[30]

tacyclische Derivat **42**. In Tests auf antibakterielle Wirkung zeigten diese Analoga vielversprechende Aktivitäten (Tabelle 1), auch gegen Pathogene, die gegen Tetracyclin resistent sind (etwa *Staphylococcus aureus* ATCC 700699). Zweifellos werden Folgeuntersuchungen noch weitere effiziente Verbindungen der Tetracyclinklasse zu Tage fördern, was Hoffnung auf das Auftreten einer neuen Generation von Antibiotika macht.

Tabelle 1: Antibiotische Wirkung (MIC in $\mu\text{g mL}^{-1}$) ausgewählter Tetracyclinanaloga gegen Gram-positive Bakterien (Myers et al., 2005).^[30]

Bakterienstamm	5	41	42
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	1	1	1
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ACH-0016	1	0.5	0.5
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> ACH-0013	8	2	1
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 700802	1	0.5	1
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 700699	> 64	2	1

3. Thiopeptid-Antibiotika

Die Klasse der Thiopeptid-Antibiotika wurde 1948 in der wissenschaftlichen Welt mit der Isolierung von Micrococ-

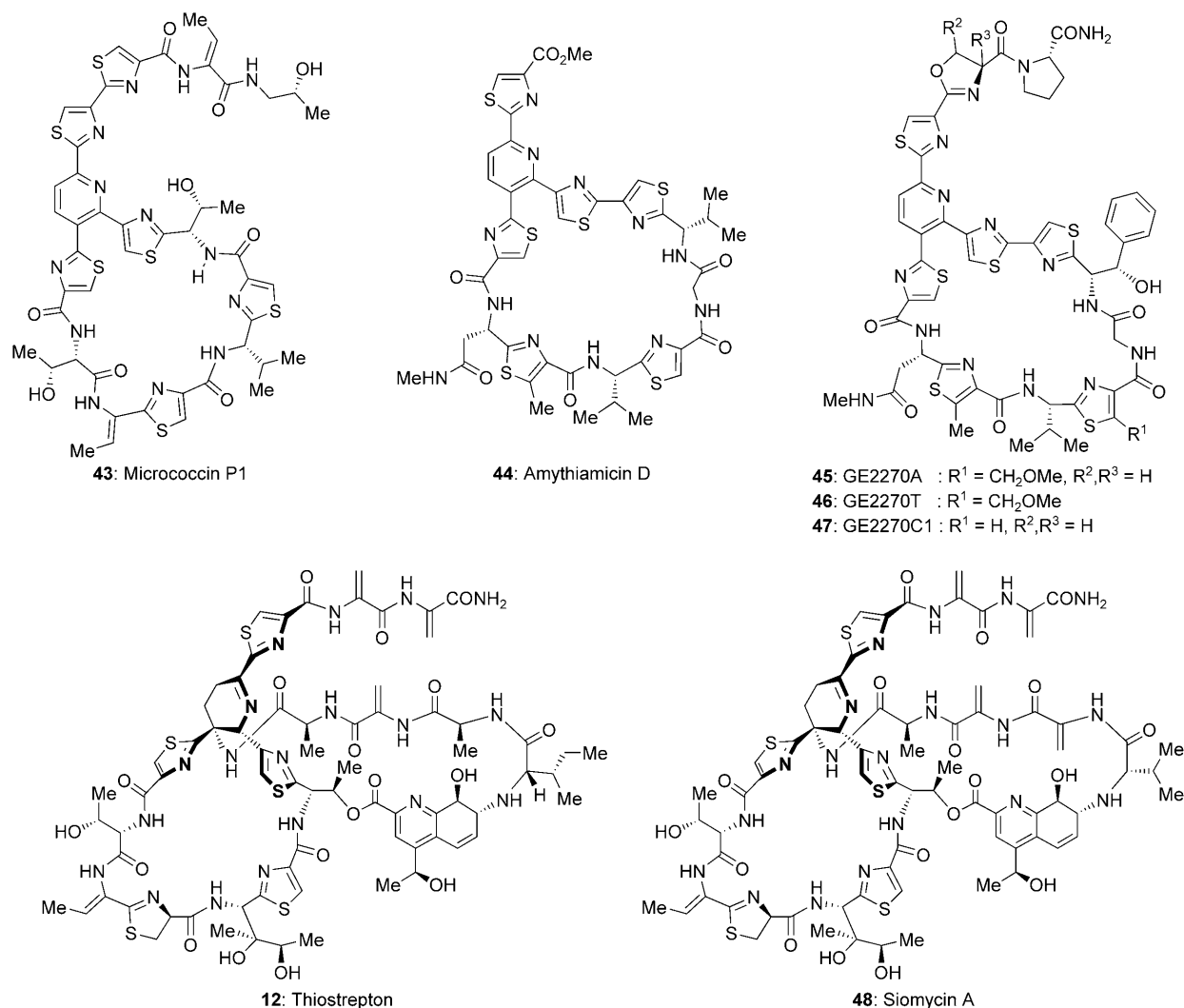


Abbildung 6. Ausgewählte Thiopeptid-Antibiotika. In Verbindung 46 liegt statt der $R^2\text{C}-\text{CR}^3$ -Einheit eine $\text{C}=\text{C}$ -Bindung vor.

cin P1 (**43**, Abbildung 6) bekannt.^[34] Seitdem wurden ca. 30 Untergruppen identifiziert, die mehr als 75 Thiopeptid-Naturstoffe umfassen, darunter das Flaggschiff dieser Verbindungsklasse, Thiostrepton (**12**), das 1954 entdeckt wurde.^[35] Chemie und Biologie der Thiopeptid-Antibiotika wurden ausführlich beschrieben,^[36] sodass hier nur besonders herausragende Beispiele vorgestellt werden. Trotz der ausgeprägten Vielfalt an Strukturen üben diese Sekundärmetabolite ihre biologische Aktivität nahezu alle durch Inhibition der bakteriellen Proteinbiosynthese aus. Weiterhin sind Gram-positive Bakterien ihr Hauptziel, und die meisten sind hochaktiv gegen den methicillinresistenten *S. aureus* (MRSA), was ihnen ein großes Potenzial als Leitstrukturen für neue Wirkstoffe gegen resistente Bakterien verleiht. Zu den charakteristischen Strukturmerkmalen der Thiopeptide gehören schwefel- und stickstoffhaltige Heterocyklen, komplexe makrocyclische Gerüststrukturen, Indolstrukturmotive, drei- und vierfach substituierte Pyridinkerne sowie nichtnatürliche Aminosäuren. Thiostrepton wird derzeit als äußerlich angewendetes Antibiotikum in der Tiermedizin eingesetzt,^[37] fand wegen seiner geringen Wasserlöslichkeit und

geringen Bioverfügbarkeit bislang allerdings keine Verwendung in der Humanmedizin.

Bisher wurden nur einige wenige Thiopeptid-Antibiotika totalsynthetisch aufgebaut, doch die kontinuierliche Entwicklung neuer Methoden in der Heterocyclensynthese wird zweifellos zu stärkeren Syntheseanstrengungen auf diesem Gebiet führen. Seit dem Jahr 2000 wurden die in Abbildung 6 zusammengestellten Verbindungen Amythiamicin D (**44**), Thiostrepton (**12**), GE2270A (**45**), GE2270T (**46**), GE2270C1 (**47**) und Siomycin A (**48**) durch Totalsynthese hergestellt. Diese Syntheseanstrengungen werden im Folgenden kurz vorgestellt.

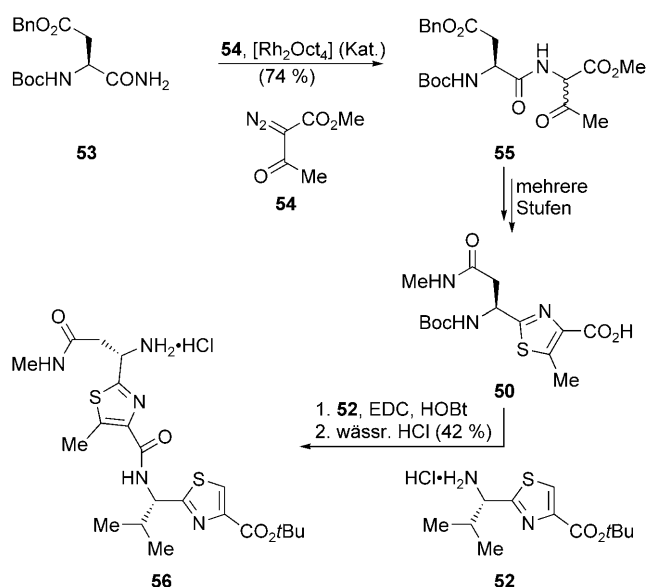
3.1. Amythiamicin D

Amythiamicin D wurde 1994 aus *Amycolatopsis* sp. MI481-42F4 isoliert. Seine Struktur wurde durch Abbaumethoden und mit spektroskopischen Techniken bestimmt.^[38] Amythiamicin D inhibiert nicht nur das Wachstum Gram-positiver Bakterien, sondern auch den Verlängerungsfaktor

Tu (EF-Tu), einen GTP-abhängigen Translationsfaktor, der mit Aktivität gegen Malaria in Blutkulturen von *Plasmodium falciparum* (dem Parasiten, der für Malaria beim Menschen verantwortlich ist) in Zusammenhang gebracht wird.^[39] Diese faszinierenden biologischen Eigenschaften, die Notwendigkeit, die Konfiguration der drei Chiralitätszentren des Moleküls zu bestimmen, sowie das Potenzial zur biosynthetisch inspirierten Synthese des 2,3,6-trisubstituierten Pyridinkerns veranlassen Moody und seine Gruppe, eine Totalsynthese von Amythiamicin D anzugehen, die sie 2004 abschlossen.^[40] Dieselbe Gruppe hatte bereits 1998 die Totalsynthese von Promothiocin A beschrieben.^[41]

Die von Moody et al. verfolgte Strategie zur Synthese von Amythiamicin D ist in Abbildung 7 retrosynthetisch gezeigt. Das Zerlegen der Struktur an vier Amidbindungen liefert die vier zentralen Baueinheiten **49–52**, von denen der dreifach substituierte Pyridinkern **49** die größte Herausforderung war. Das Team zog den Aufbau des Rings der Funktionalisierung eines einfacher verfügbaren Pyridinsystems vor. Zusätzlich standen sie dem Problem gegenüber, orthogonale Esterfunktionalitäten als Schutzgruppen an den Thiazolylcarboxy-Termini des Fragments **49** einzuführen, um die Komplikation zu vermeiden, zwischen diesen beiden Estereinheiten unterscheiden zu müssen.

Die Thiazol-Baueinheit **50** wurde mithilfe von Moodys Rhodiumcarben-N-H-Insertionsmethode hergestellt.^[42] Wie in Schema 4 gezeigt ist, reagieren das Asparaginsäurederivat **53** und die Diazoverbindung **54** in einer chemoselektiven N-H-Insertion in Gegenwart katalytischer Mengen Dirhodiumtetraoctanoat zum β -Ketoamid **55** als Diastereomeren-gemisch. Die Umsetzung von **55** mit dem Lawesson-Reagens^[43] und Folgereaktionen an den funktionellen Gruppen ergaben die Thiazol-Baueinheit **50**. Diese produktive Methode wurde inzwischen auch von anderen Gruppen angewendet, und sie ist eine wertvolle Ergänzung zur üblichen Konstruktion von Thiazolen mithilfe der Hantzsch-Reaktion.^[44] Eine Peptidkupplung der Intermediate **50** und **52** mit nachfolgender Entschüttung unter sauren Bedingungen lieferte das Dithiazol **56**.



Schema 4. Anwendung der Rhodiumcarben-N-H-Insertion auf die Synthese des Dithiazols **56** (Moody et al., 2004).^[40]

In Schema 5 sind der von Moody gewählte, auf der Hetero-Diels-Alder-Reaktion basierende Aufbau des Pyridinkerns von Amythiamicin D, der Zusammenbau der zentralen Bauelemente sowie die letzten Stufen der Synthese gezeigt. Obgleich die Existenz von Diels-Alder-Asen noch diskutiert wird, gibt es keinen Zweifel an der Nützlichkeit der auf Diels-Alder-Reaktionen basierenden Synthesestrategien, die durch biosynthetische Betrachtungen inspiriert wurden.^[28] Dies ist zum Beispiel der Fall bei der erstmals von Bycroft und Gowland^[45] geäußerten und von Floss et al.^[46] aufgegriffenen Vermutung, dass der 2,3,6-trisubstituierte Pyridinkern von Thiopeptid-Antibiotika wie Amythiamicin D [wie der Didehydropiperidinkern von Thiostrepton (**12**) und Sio-mycin A (**48**); Didehydropiperidin wird künftig als Dehydropiperidin abgekürzt] biosynthetisch aus auf Serin basierenden Dehydroalanineinheiten aufgebaut wird. Die Syn-

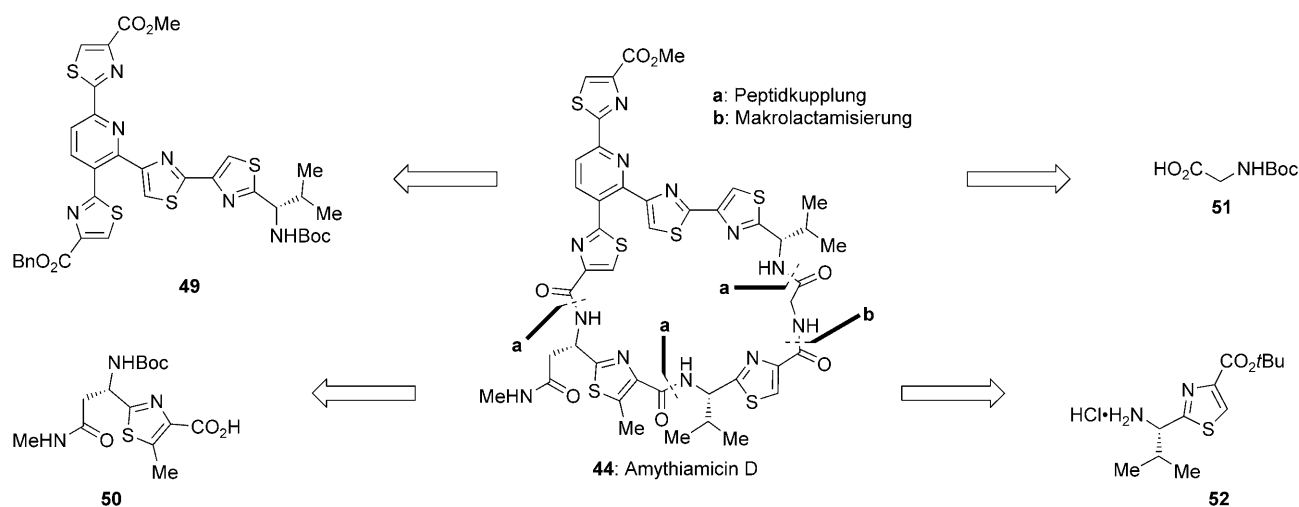
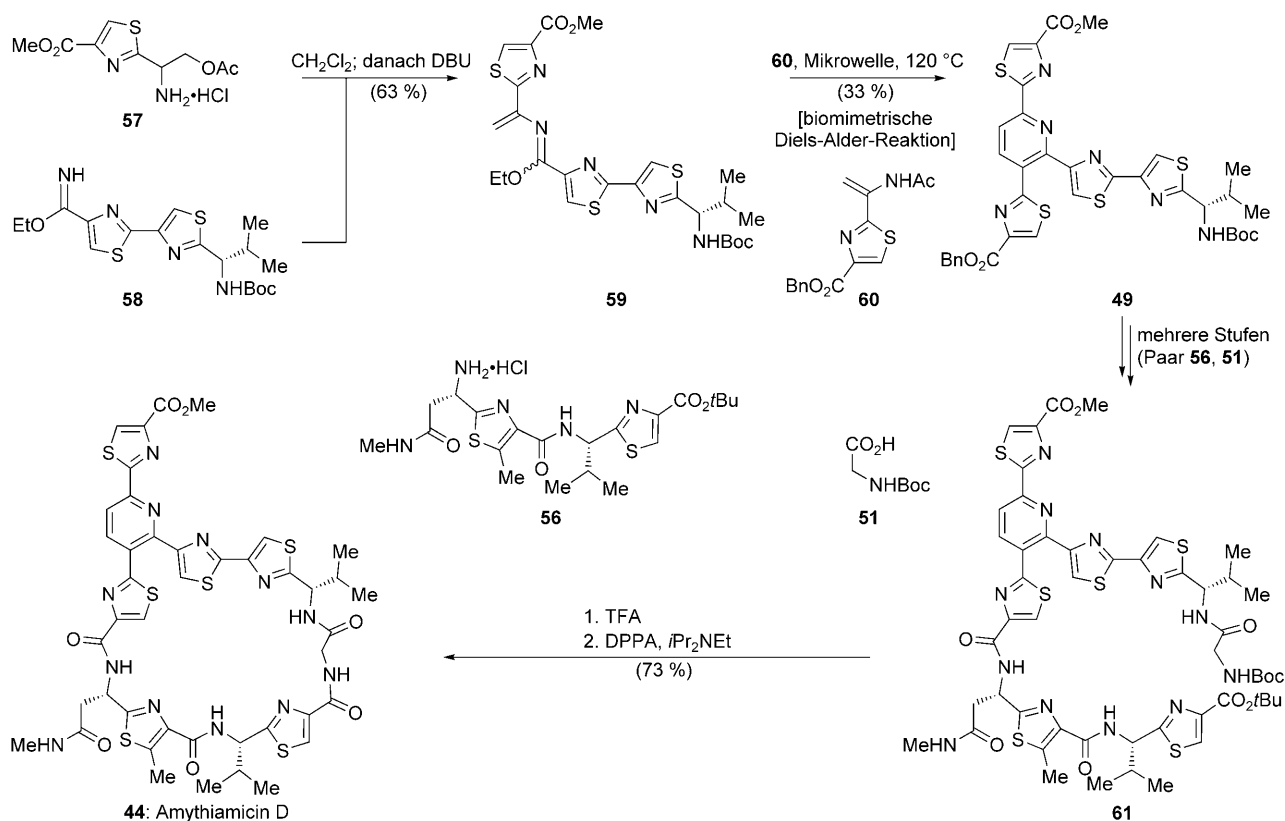


Abbildung 7. Retrosynthetische Analyse von Amythiamicin D (Moody et al., 2004).^[40]



Schema 5. Biomimetischer Diels-Alder-Ansatz zur Synthese des Pyridinkerns **49** und Schlussschritte der Totalsynthese von Amythiamicin D (Moody et al., 2004).^[40]

thesen der entsprechenden Kerne von Amythiamicin D, Thiostrepton und den GE2270-Verbindungen **45–47** (siehe unten) liefern experimentelle Belege, die diese Hypothese stützen.

Das Azadien **59** (Schema 5), das für die Synthese von Amythiamicin D verwendet wurde, wurde durch Reaktion des Bisthiazolidinats **58** mit dem Aminhydrochlorid **57** und DBU-gestützte Eliminierung der primären Acetateinheit aus dem Kondensationsprodukt hergestellt. Die biomimetische Diels-Alder-Reaktion wurde anschließend unter Mikrowellenbestrahlung^[47] bei 120°C in Gegenwart des dehydroalaninartigen Dienophils **60** durchgeführt und lieferte den gewünschten Pyridinkern **49** in 33% Ausbeute. Die Weiterverarbeitung von **49** durch Peptidkupplung mit dem geschützten Glycin **51** und dem Dithiazolfragment **56** lieferte die für die Makrocyclisierung nötige Vorstufe **61**. Das simultane Entfernen der *tert*-Butylschutzgruppen und Makrolactamisieren vervollständigte die Synthese von Amythiamicin D in 73% Ausbeute (bezogen auf die letzten beiden Schritte) und bestätigte die Vermutung von Moody, dass sich die drei Stereozentren im Molekül von natürlich vorkommenden Aminosäuren ableiten.

3.2. Thiostrepton

Thiostrepton, das 1954 aus *Streptomyces azureus* und später aus *Streptomyces hawaiiensis* sowie *Streptomyces lau-*

rentii^[35] isoliert wurde, ist das Flaggschiff der Thiopeptid-Antibiotika und weist ein bemerkenswertes Aktivitätsprofil auf: Die Verbindung ist gegen ein breites Spektrum Gram-positiver Bakterien [dazu zählen auch mehrfachresistente Pathogene wie MRSA und VRE (vancomycinresistenter *Enterococcus*)]^[37,48] aktiv, zeigt mikromolare Aktivität gegen mehrere Tumorzelllinien,^[48,49] ist gegen *P. falciparum* aktiv^[50] und weist Eigenschaften eines Immunsuppressivums auf.^[51] Sie wirkt, ähnlich wie viele andere Thiopeptid-Antibiotika, durch Binden an die 23S-Region der bakteriellen ribosomalen RNA und an das Protein L11, wodurch die GTPase-abhängige Funktion der ribosomalen 50S-RNA gestört und die Proteinbiosynthese unterbunden wird.^[52] Der Biosyntheseweg zu Thiostrepton wurde intensiv untersucht, und der mutmaßliche Reaktionsweg über eine Diels-Alder-Reaktion^[46b] inspirierte die Gruppe von Nicolaou^[53] bei ihren Versuchen, den Dehydropiperidinkern des Moleküls aufzubauen. Diese Untersuchungen lieferten auch Einblicke in den biosynthetischen Ursprung des Chinaldinsäurerests von Thiostrepton.^[54]

Wie in Abbildung 8 gezeigt ist, ging die Gruppe von Nicolaou davon aus, dass Thiostrepton durch konvergenten Zusammenbau der fünf Baueinheiten **63–67** zugänglich sein sollte, indem die Bildung von vier Amidbindungen, eine Makrolactamisierung und eine Makrolactonisierung genutzt werden, wie an der vollständig maskierten Struktur **62** angedeutet ist. Diese Zerlegung lieferte einen flexiblen und konvergenten Ansatz für die Synthese von Thiostrepton, da die

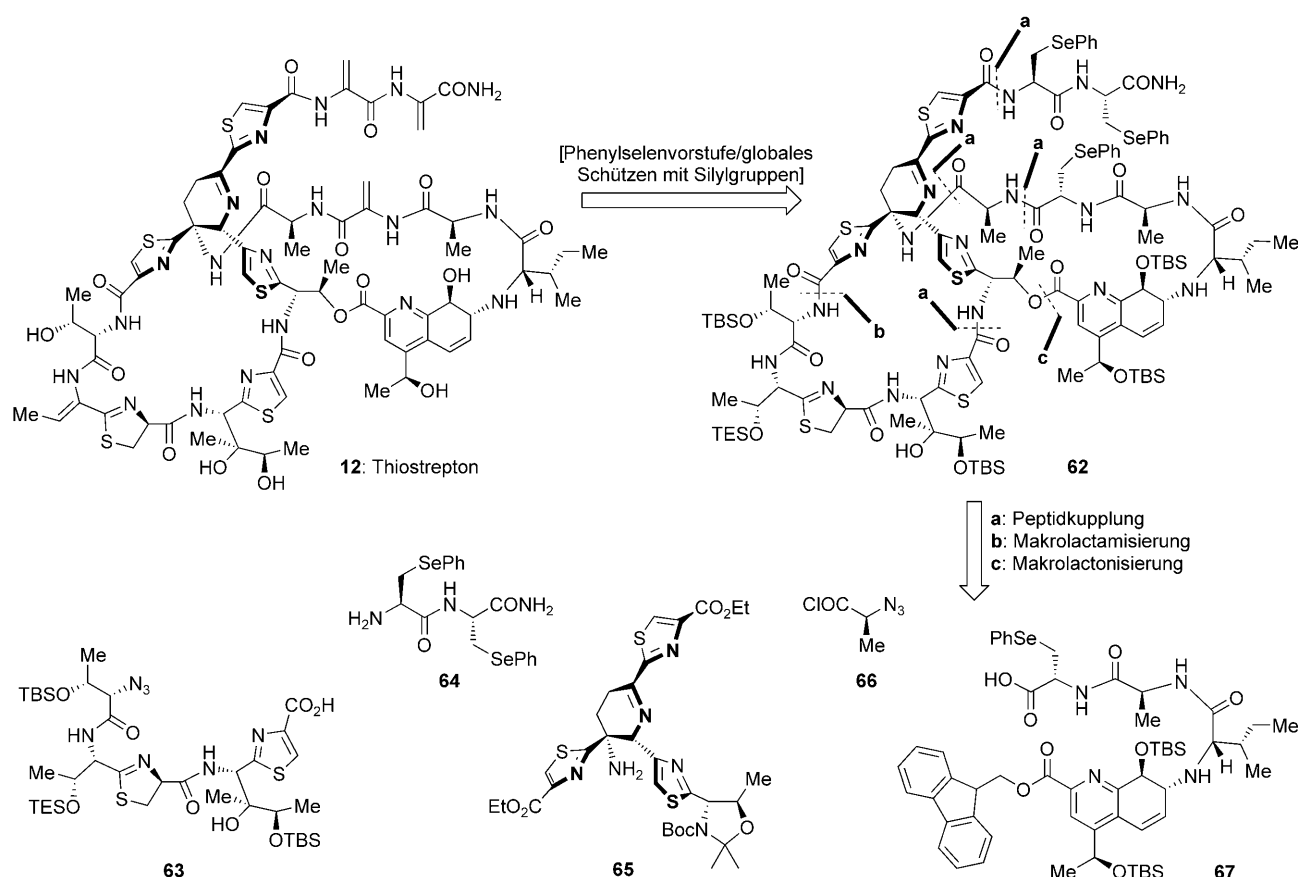


Abbildung 8. Retrosynthetische Analyse von Thiostrepton (Nicolaou et al., 2004).^[53]

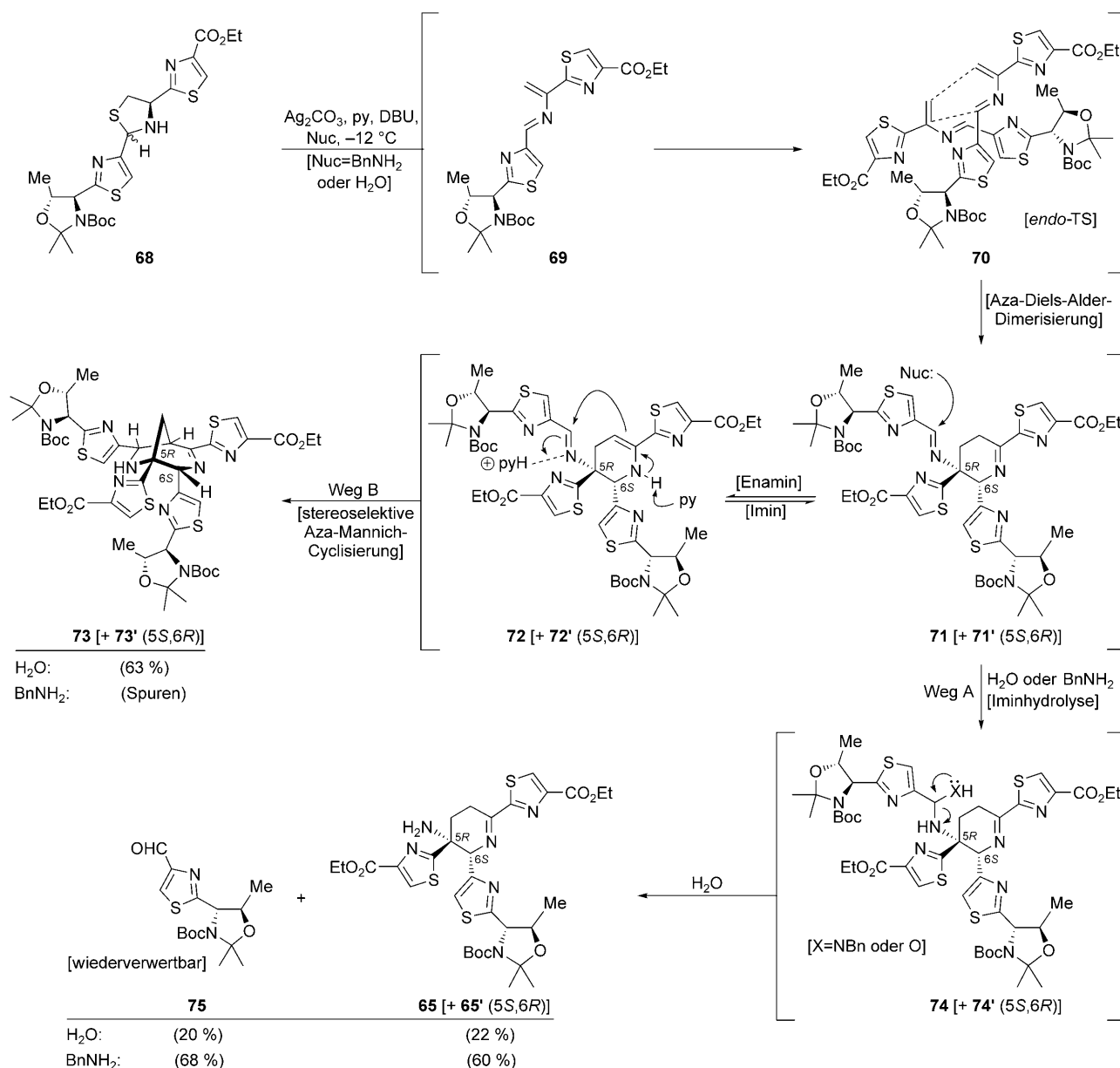
für die Ringschlüsse gewählten Stellen hätten verändert werden können, wenn sich dies als notwendig erwiesen hätte. Die Gesamtkomplexität von Thiostrepton, die ausgeprägte Empfindlichkeit der Struktur motive wie der Dehydropiperidin- und der Thiazolin- sowie der Dehydroalanineinheiten und die Herausforderung, siebzehn Stereozentren und eine Z-trisubstituierte Doppelbindung einzuführen und unverändert durch die Synthese zu bringen, machten die Totalsynthese außerordentlich anspruchsvoll. Nicolaous Gruppe gelang es 2004, die Synthese abzuschließen.

Ausgehend von der einleuchtenden Hypothese über den natürlichen Ursprung von Thiostrepton^[46b] entwickelte die Gruppe von Nicolaou eine Strategie, die auf einer Aza-Diels-Alder-Reaktion beruht (Schema 6) und in der das Thiazolidin **68** als Vorstufe sowohl für das Dien als auch für das Dienophil bei der geplanten Konstruktion des Dehydropiperidinkerns **65** des Moleküls fungiert. Umfangreiche Studien ergaben, dass die Reaktion des Thiazolidins **68** mit einer Mischung aus Ag_2CO_3 , Pyridin, DBU und BnNH_2 bei -12°C ein nicht-trennbares Gemisch der Dehydropiperidin-Diastereomere **65** und **65'** im Verhältnis von etwa 1:1 und mit 60 % Gesamtausbeute lieferte. Der postulierte Mechanismus dieser Kaskadensequenz beginnt mit der Bildung des instabilen Azadienintermediats **69**, das spontan über einen *endo*-Übergangszustand (in **70** angedeutet) zu einem Gemisch der Imine **71** und **71'** dimerisiert. Danach kann eine Tautomerisierung die Enamine **72** und **72'** liefern, die über eine Aza-Mannich-

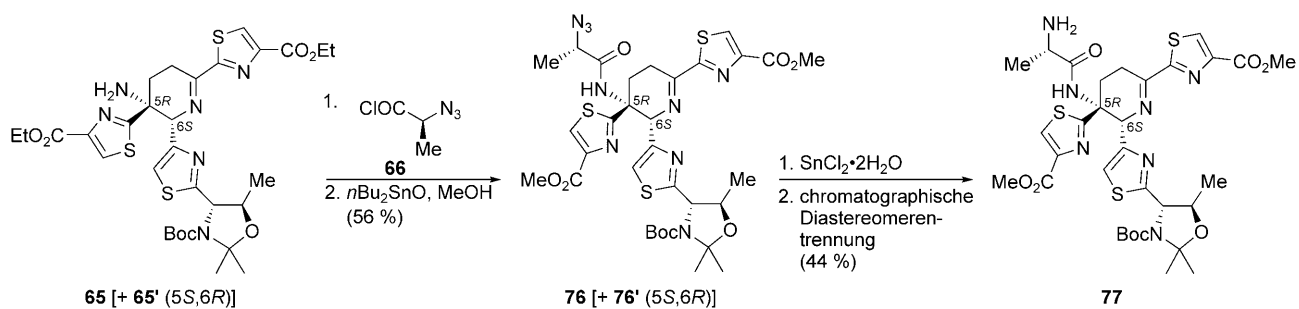
Cyclisierung (Weg B) stereoselektiv zu den bicyclischen Nebenprodukten **73** und **73'** reagieren. Alternativ entstehen beim Abfangen der gebildeten Imine (**71** + **71'**) durch BnNH_2 nach der Hydrolyse der Intermediate **74** und **74'** das gewünschte Gemisch der Produkte **65** und **65'** und der Aldehyd **75**, der ein wiederverwertbares Nebenprodukt ist (Weg A). Wasser, das ursprünglich anstelle von BnNH_2 verwendet wurde, begünstigte wegen seiner geringeren Nucleophilie gegenüber den Iminintermediaten **71** und **71'** die Bildung der unerwünschten bicyclischen Nebenprodukte **73** und **73'**.

Nachdem das Dehydropiperidinsystem hergestellt war, erwies sich die anscheinend triviale Aufgabe, die im Gemisch vorliegenden primären Amine **65** und **65'** mit einem geeigneten Carboxydonor zu kuppeln, als schwierig, weil eine Kontraktion des Iminrings von sechs auf fünf Atome als unerwünschte Reaktion ablief. Eine systematische Untersuchung ergab, dass mit einem kleinen Elektrophil wie **66** (Schema 7) die direkte Acylierung ohne Isomerisierung möglich war, sodass nach der Umesterung die gewünschten Kupplungsprodukte **76** und **76'** erhalten wurden. Die anschließende Reduktion der Azidgruppe und die Trennung des Diastereomergemischs lieferten das Fragment **77**.

Die Chinaldinsäure-Baueinheit **67** wurde auf den Methyl-ester **79** zurückgeführt, der aus kommerziell erhältlicher 2-Chinolincarbonsäure (**78**) hergestellt wurde (Schema 8). Eine Boekelheide-Reaktionssequenz^[55] und die Dehydratisierung mit dem Burgess-Reagens^[56] überführten **79** in das



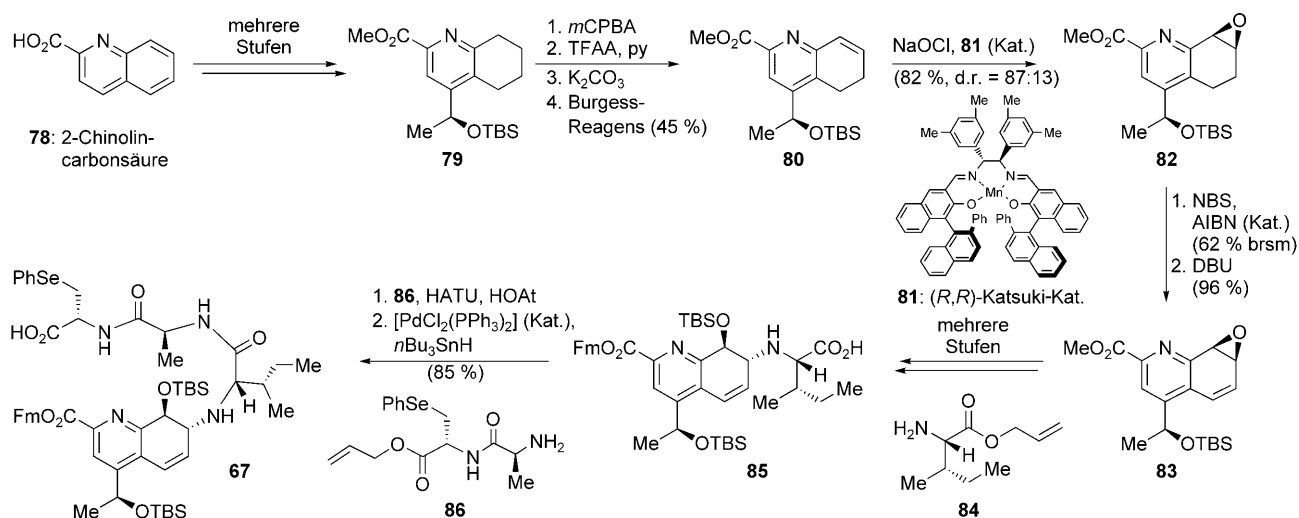
Scheme 6. Aufbau des Dehydropiperidinkerns **65** von Thiostrepton über eine durch die Biosynthese inspirierte Aza-Diels-Alder-Dimerisierung (Nicolaou et al., 2004).^[53]



Scheme 7. Acylierung des Dehydropiperidinkerns **65** (Nicolaou et al., 2004).^[53]

Olefin **80**. Das Testen mehrerer Methoden zur diastereoselektiven Epoxidierung führte zum (*R,R*)-Katsuki-Mangansalen-Katalysator **81**,^[57] mit dem das gewünschte Epoxid **82** in

einem Diastereomerenverhältnis von 87:13 erhalten wurde. Radikalische Bromierung und HBr-Eliminierung lieferten die Verbindung **83**. Dieses allyliche Epoxid wurde über eine

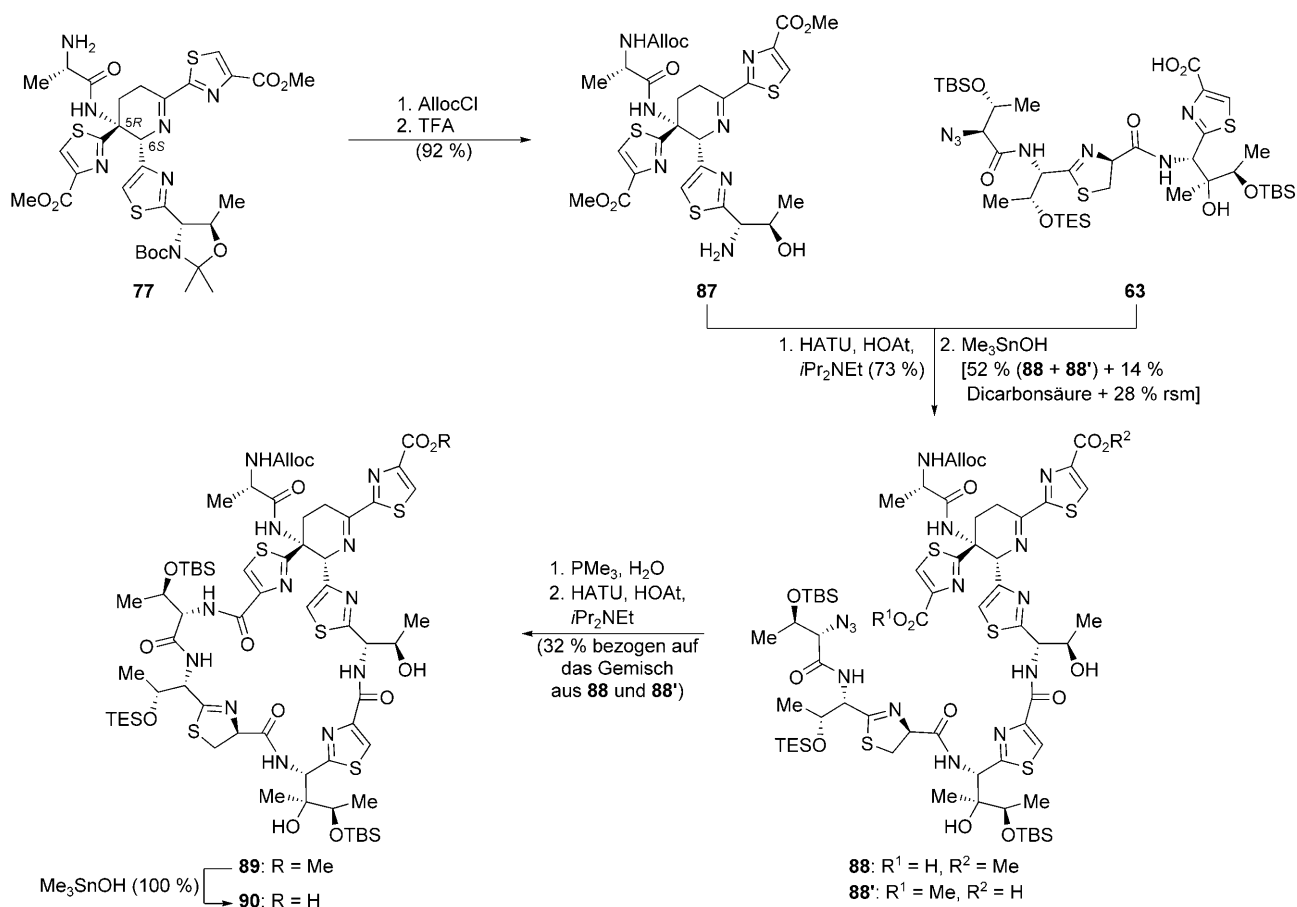


Scheme 8. Synthese des Chinaldinsäure-Fragments **67** (Nicolaou et al., 2004);^[53] brsm: basierend auf zurückgewonnenem Ausgangsmaterial.

Reaktionssequenz mit regio- und stereoselektiver Epoxidöffnung mit L-Ile-Oallyl (**84**) als Schlüsselschritt zur Carbonsäure **85** umgesetzt. Diese wurde mit dem Amin **86** gekuppelt und lieferte nach der Allylesterspaltung das Chinaldinsäure-Fragment **67**.

Da nun abgesicherte Synthesewege zu den gewünschten Fragmenten im Grammaßstab zur Verfügung standen,

machte sich die Gruppe von Nicolaou an das Zusammensetzen der Fragmente zu Thioestrepton. Das Fragment **77** wurde in den Aminoalkohol **87** überführt (Schema 9) und dieser mit der Thiazolsäure **63** gekuppelt. Der resultierende Diester wurde Me_3SnOH -vermittelt hydrolysiert, wobei ein nicht-trennbares Gemisch der regioisomeren Monosäuren **88** und **88'** entstand. Die Anwendungsbreite, Selektivität, Verwend-



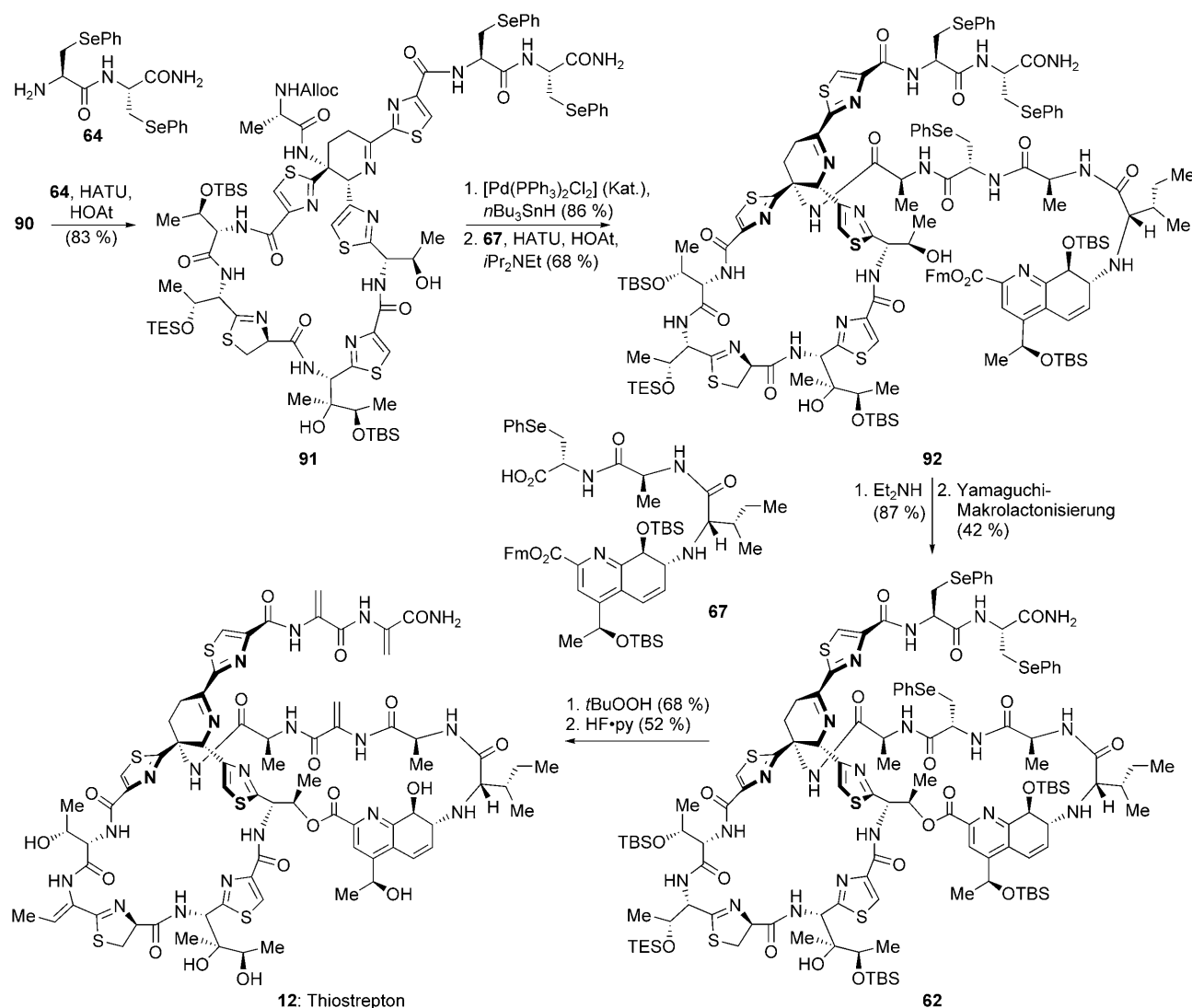
Scheme 9. Synthese des 26-gliedrigen Tetrapeptidmakrocyclus **90** (Nicolaou et al., 2004);^[53] rsm: zurückgewonnenes Ausgangsmaterial.

barkeit in der Synthese sowie das Vermögen des sehr milden Reagens Me_3SnOH , epimerisierungsempfindliche Substrate zu hydrolysieren, wurden von der Gruppe von Nicolaou gezeigt,^[58] und das Reagens hat sich bei einer Vielzahl von Totalsynthesen komplexer Naturstoffe als geeignet erwiesen.^[59] Das Gemisch der Monosäuren **88** und **88'** wurde durch Azidreduktion und Makrolactamisierung in **89** überführt, und dessen Hydrolyse ergab den 26-gliedrigen Makrocyclus **90**. Wie erwartet wurde die unerwünschte Monosäure **88'** nicht makrolactamisiert, vermutlich wegen ungünstiger sterischer Wechselwirkungen, die anhand von Molekülmodellen vorausgesagt worden waren.

Die nächste Aufgabe, die Herstellung des makrocyclischen, Chinaldinsäure enthaltenden Intermediats **62** (Schema 10), erwies sich als die schwierigste. Das erste Hindernis war die Reaktivität der Dehydroalanineinheiten von Thiostrepton, die für palladiumvermittelte Reduktionen, Et_2NH -vermittelte Fragmentierungen und Additionen von Nucleophilen in Michael-artigen Reaktionen anfällig sind.^[60] Als Lösung erwies sich das Maskieren der Dehydroalanin-

einheiten (wie im Dipeptid **64**) bis zum vorletzten Schritt. So lieferte die Kupplung der Carbonsäure **90** mit **64** das Intermediat **91**. Durch Entschützen und Kuppeln mit dem Fragment **67** konnte der Fluorenylmethylester **92** erhalten werden, der entschützt und in einer Makrolactonisierung nach Yamaguchi^[61] zum Makrolacton **62** umgesetzt wurde. In **62** ist das makrocyclische Gerüst von Thiostrepton vollständig vorhanden. Erfreulicherweise führten die oxidative Eliminierung der drei Phenylselenenylgruppen sowie die anschließende vollständige Desilylierung der sekundären TES-geschützten Hydroxygruppen und die Dehydratisierung glatt zum synthetischen Thiostrepton. Die Bildung der gewünschten Konfiguration der trisubstituierten exocyclischen Doppelbindung wurde mit einer *anti*-periplanaren Eliminierung erklärt.

Nachdem die Totalsynthese von Thiostrepton abgeschlossen war, wurden die einzelnen Bausteine und ihre Derivate auf biologische Aktivität getestet. Dabei stellte sich heraus, dass das Dehydropiperidinanalogon **93** (Abbildung 9) trotz seiner beträchtlich geringeren Komplexität ähnlich stark



Schema 10. Schluss Schritte der Totalsynthese von Thiostrepton (Nicolaou et al., 2004).^[53]

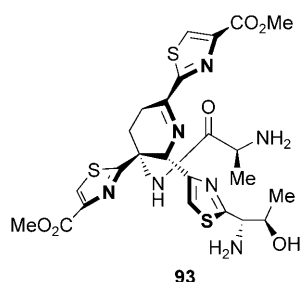


Abbildung 9. Das stark vereinfachte Thiostreptonanalogon **93** (Nicolaou et al., 2005).^[48]

antibakteriell wirkt wie Thiostrepton und die Antitumoraktivität der Stammverbindung gegen mehreren Tumorzelllinien übertrifft.^[48] Zusätzlich kann Verbindung **93** zwischen humanen und bakteriellen Zellen effizient unterscheiden (30fach unterschiedliche Empfindlichkeit), was ein vielversprechendes Fenster für die Therapie mit dieser potenziellen Leitstruktur öffnet. Diese unerwartete Entdeckung zeigt die Bedeutung der Totalsynthese von Naturstoffen als Werkzeug zur Untersuchung biologisch aktiver Substanzen.

3.3. Siomycin A

Im Jahr 1961 wurde Siomycin A (**48**) aus *Streptomyces sioyaensis* isoliert.^[62] Es ist strukturell nahezu identisch zu

Thiostrepton, nur dass in Siomycin A die Dehydroalanin-Valin-Einheit mit der Chinaldinsäure verbunden ist und nicht die Alanin-Isoleucin-Einheit wie in Thiostrepton. Siomycin A ist gegen Gram-positive Bakterien und Mycobakterien aktiv,^[62] und die Strukturaufklärung wurde mit umfangreichen NMR-spektroskopischen Untersuchungen^[63] sowie durch Abbaustudien durchgeführt.^[64] Die erste Totalsynthese von Siomycin A (**94**) wurde 2007 von Hashimoto, Nakata et al. beschrieben.^[65] Ihre retrosynthetische Analyse zerteilte eine späte Vorstufe von Siomycin A in die fünf einfacheren Fragmente **64** sowie **95–98**, wie in Abbildung 10 an den Schnitten an Peptid-, Ester- und Makrolactambindungen zu sehen ist. Vergleicht man den Aufbau der Baueinheiten und deren Zusammenbau zu Siomycin A mit der Totalsynthese von Thiostrepton, so stellt man folgende Hauptunterschiede fest: unterschiedliche Strategien zur Herstellung des Dehydropiperidinkerns **96** und zur Einführung der *Z*-trisubstituierten Doppelbindung, die in einem späten Stadium der Synthese vorgenommene Thiazolinringbildung und die Abfolge, in der die Fragmente miteinander verbunden werden. Daher beschränken wir uns im Folgenden auf den Aufbau des Dehydropiperidins **96** und dessen Zusammenbau mit den übrigen Fragmenten zum wachsenden Molekül, bis schließlich der Naturstoff erhalten wurde.

Die Synthese des Dehydropiperidinkerns **96** durch die Gruppen von Hashimoto und Nakata begann mit der stereoselektiven 1,2-Addition des chiralen Sulfinimins **100** an das Dehydropyrrolidin **99** zum Additionsprodukt **102**, das in 71 %

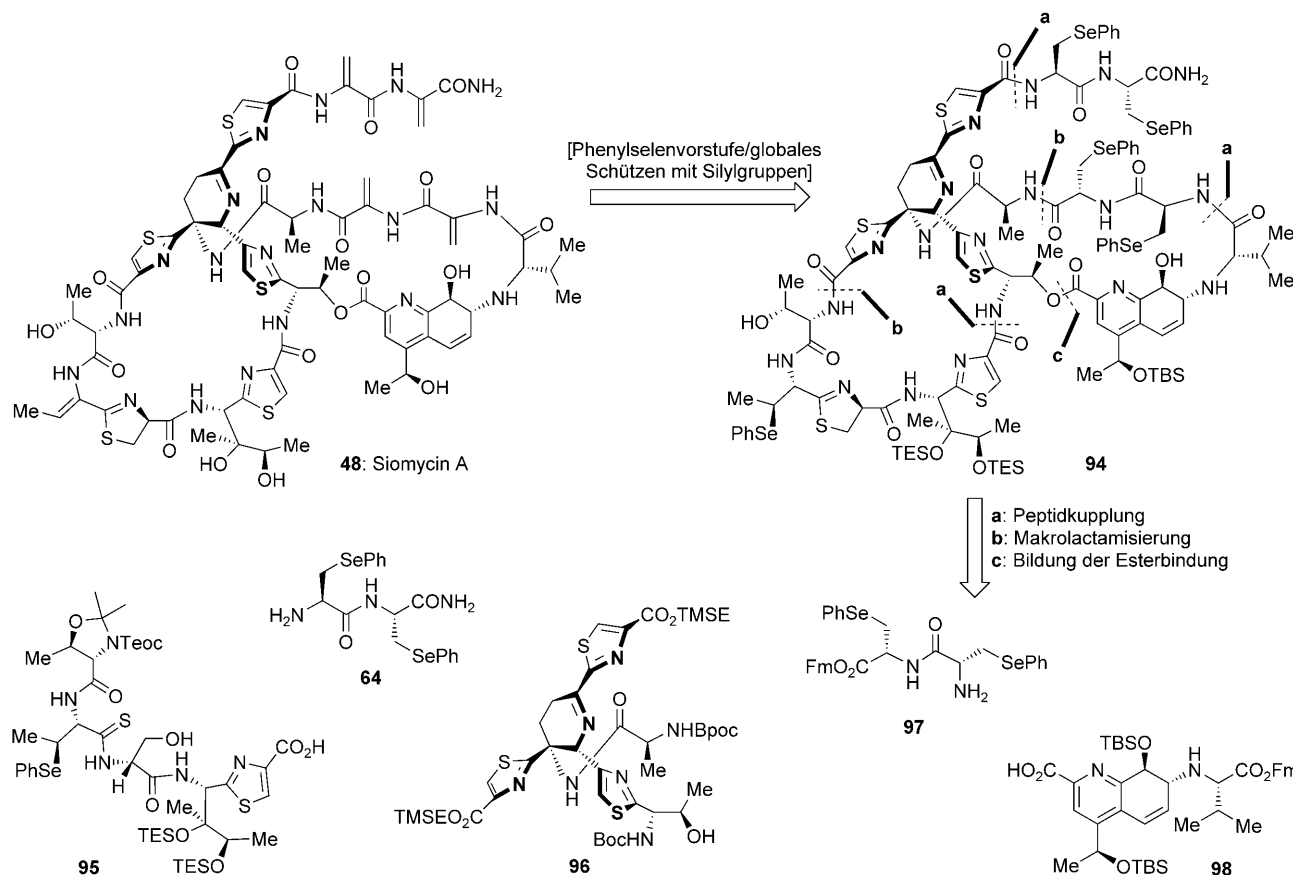


Abbildung 10. Retrosynthetische Analyse von Siomycin A (Hashimoto, Nakata et al., 2007).^[65]

Ausbeute entstand (Schema 11). Sowohl das (*R*)- als auch das (*S*)-Sulfinimin-Auxiliar wurden untersucht und dabei festgestellt, dass die Konfiguration der Sulfinimgruppe für die Konfiguration des Hauptprodukts entscheidend ist. Die Autoren postulierten den in **101** gezeigten Übergangszustand, um die Stereochemie der Reaktion zu erklären. Alternativ ist eine dipolare [3+2]-Cycloaddition, gefolgt von einer Fragmentierung des zunächst gebildeten bicyclischen Amins denkbar.^[66] Das 1,2-Additionsprodukt wurde zum Amin **103** desulfinyliert, das im Gleichgewicht mit seinem Isomer **104** mit sechsgliedrigem Ring vorlag. Wurde dieses Gemisch mit NaBH₃CN umgesetzt, wurde das Piperidin **105** als einziges Reaktionsprodukt isoliert. Die Autoren schrieben die bevorzugte Reduktion des Sechsring-Imins **104** der sterischen Hinderung der Imingruppe im Dehydropyrrolidin **103** zu.^[67] Das Piperidin **105** wurde durch Folgereaktionen an den funktionellen Gruppen und Kuppeln mit Bpoc-L-Ala-OH (**106**) in das Intermediat **96** überführt.

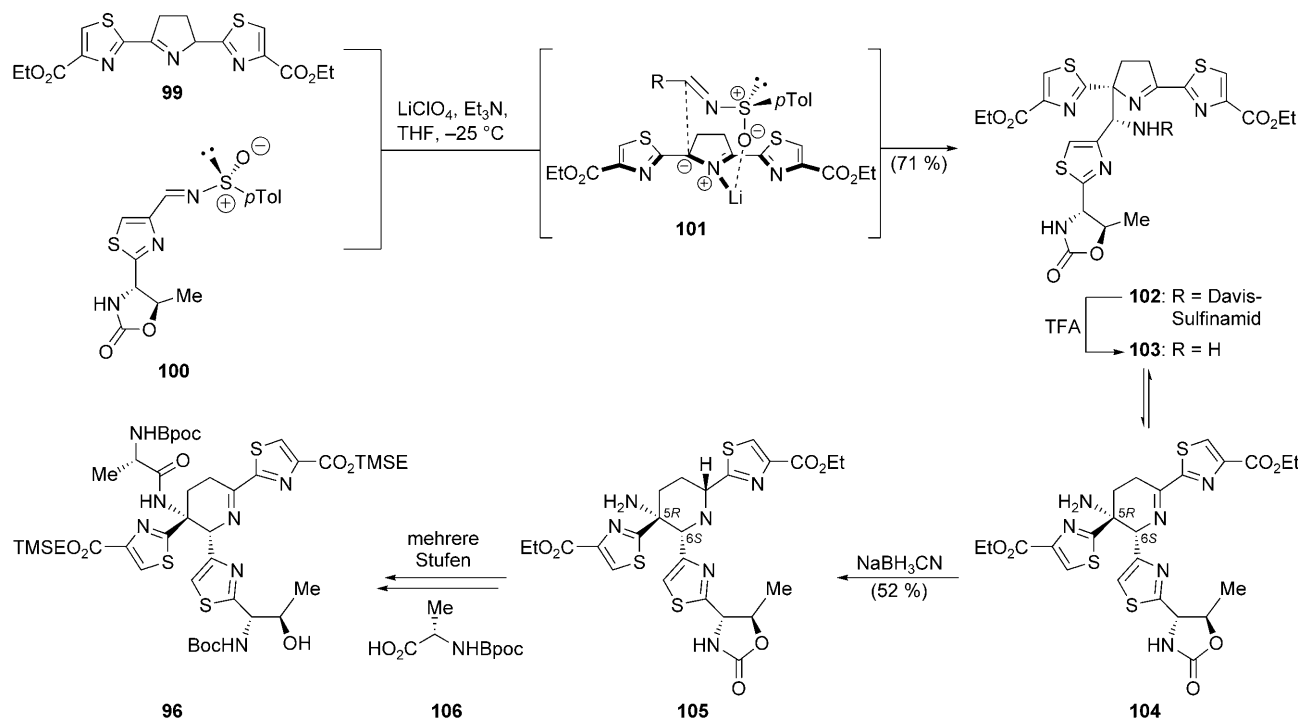
Der Zusammenbau der Fragmente begann mit einer intermolekularen Veresterung zwischen dem Dehydropiperidinkern **96** und dem Chinaldinsäure-Fragment **98** zum Ester **107** (Schema 12). Eine Serie von Entschützungen und der Einbau des Bis(phenylselenenyl)amins **97** lieferten das Intermediat **108**. Setzte man **108** in einer durch HATU vermittelten Cyclisierung um, so erhielt man nach der säurevermittelten Abspaltung der *N*-Boc- und der Mono-TBS-Schutzgruppen das 27-gliedrige Makrolactam **109**. Nach dem Anhängen des Thioamid-Fragments **95** über eine weitere Peptidkupplung wurde in diesem späten Stadium eine DAST-vermittelte Thiazolinbildung durchgeführt, die die Makrolactam-Vorstufe **110** ergab. Die Entscheidung, diese Umsetzung am Ende der Synthese durchzuführen, war ein geschickter Schachzug, da die Thiazolineinheit zur Epimerisie-

rung neigt und sehr sorgfältig darauf geachtet werden muss, basische Bedingungen zu vermeiden, um die Konfiguration nicht zu verändern. Dies hatte die Gruppe von Nicolaou auch bei ihrer Thiostreptonsynthese feststellen müssen.^[53] Da es nicht möglich war, zwischen den beiden Thiazolyl-TMSE-Estern zu unterscheiden, setzten Hashimoto, Nakata et al. ZnCl₂ im Überschuss ein, was die Hydrolyse beider Ester bedingte und sowohl die *N*-Teoc- als auch die Acetonidgruppen spaltete und so die Aminodicarbonsäure **111** lieferte.

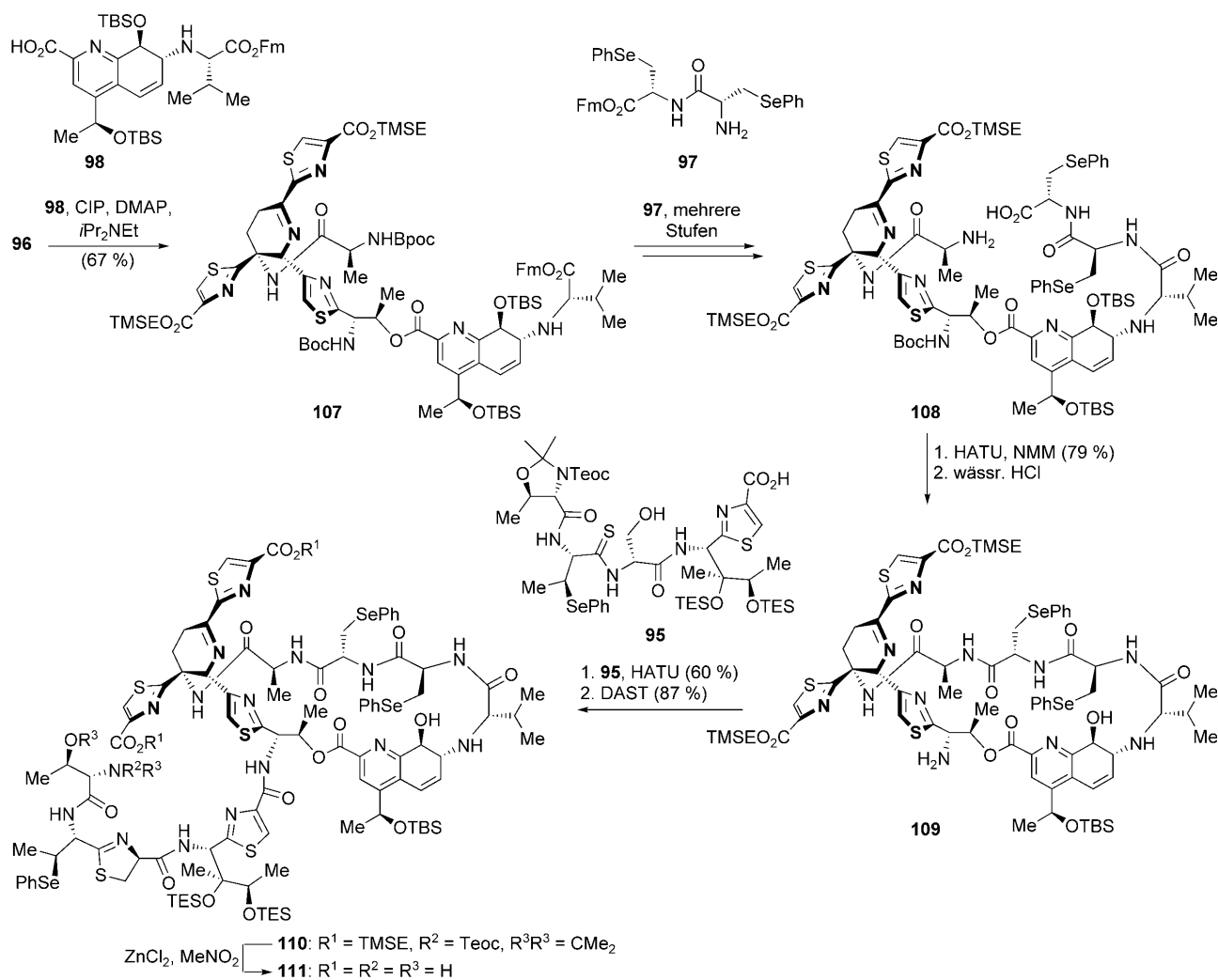
Dies wurde – von weiterem Optimismus getragen – als Gelegenheit gesehen, eine Eintopfreaktion, bestehend aus einer Makrolactamisierung und einer Peptidkettenverlängerung, durchzuführen. Schließlich fanden Hashimoto, Nakata et al. durch Untersuchung verschiedener Peptidkupplungsbedingungen, dass bei hoher Verdünnung (1 mM Lösungen) die Aminodicarbonsäure **111** die gewünschte Umsetzung in Gegenwart von HATU und dem Bis(phenylselenenyl)-Fragment **64** einging (Schema 13). HATU aktiviert vermutlich beide Carbonsäureeinheiten, was zum Makrolactam **112** führt, das eine aktivierte Estereinheit enthält. Diese reagiert mit dem Bis(phenylselenenyl)-Fragment **64** zum geschützten Siomycin A (**94**). Das Rohprodukt wurde vollständig desilyliert, und die oxidative Eliminierung der fünf Phenylselenenyl-einheiten lieferte synthetisches Siomycin A in 7 % Ausbeute über vier Schritte ausgehend von **110** (sowie das regioisomere Cyclisierungs-Verlängerungs-Produkt in 8 % Ausbeute).

3.4. GE2270-Faktoren

Die GE2270-Faktoren (siehe Abbildung 11) wurden 1991 aus der Fermentationsbrühe von *Planobispora rosea* ATCC53773 isoliert.^[68] Diese Gruppe von Thiopeptid-Anti-



Schema 11. Synthese des Dehydropiperidinkerns **96** über eine stereoselektive 1,2-Addition zwischen dem chiralen Sulfinimin **100** und dem Dehydropyrrolidin **99** (Hashimoto, Nakata et al., 2007).^[65]



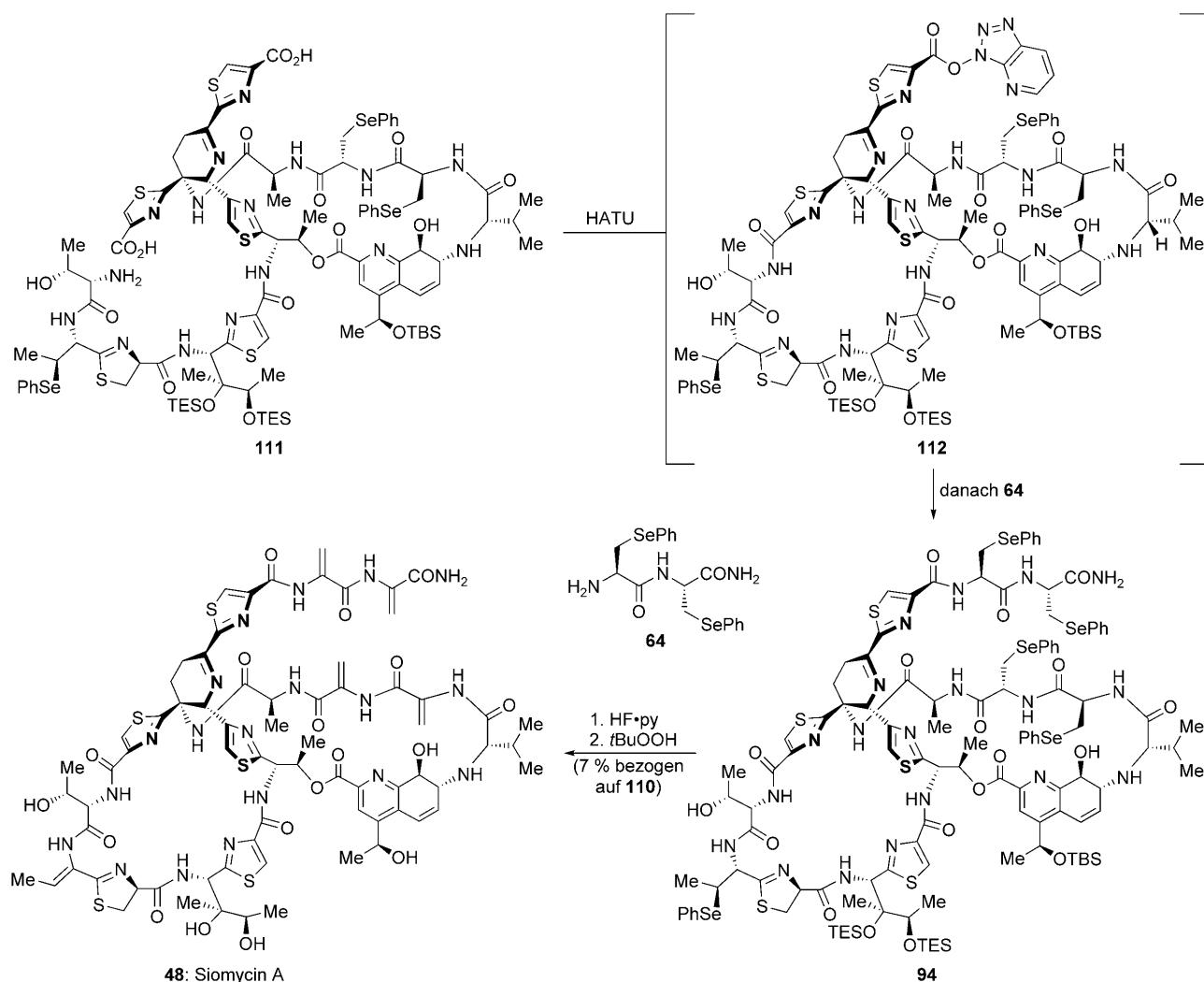
Schema 12. Fragmentzusammenfügung und Makrolactamisierung bei der Synthese von Siomycin A (Hashimoto, Nakata et al., 2007).^[65]

biotika besteht aus zehn strukturell ähnlichen Verbindungen. Die Strukturen wurden mit umfangreichen spektroskopischen Untersuchungen,^[69] durch Abbaureaktionen^[70] sowie durch Bestimmen der relativen und absoluten Konfiguration der Hydroxyphenylalanindomäne durch Heckmann, Bach et al. aufgeklärt.^[71] Diese Antibiotika wirken gegen Gram-positive und Gram-negative Bakterien (darunter MRSA und VRE),^[72] indem sie ähnlich wie Amythiamicin D (**44**) die bakterielle Proteinbiosynthese durch Einwirken auf den Verlängerungsfaktor Ef-Tu inhibieren.^[73] In diesem Abschnitt konzentrieren wir uns auf die im Gemeinschaftslabor von Nicolaou und Chen in Singapur durchgeführten Synthesen von GE2270A (**45**), GE2270T (**46**) und GE2270C1 (**47**)^[74] sowie auf die effektive Synthese von GE2270A (**45**), die kurz danach von Bach et al. beschrieben wurde.^[75] Kürzlich beschrieben Nicolaou, Dethe und Chen die Totalsynthesen der Amythiamicine A, B und C, wobei sie eine ähnliche Strategie verwendeten, wie sie hier für die GE2270-Faktoren beschrieben ist.^[40c]

Das Nicolaou-Chen-Team machte sich bei seiner retrosynthetischen Analyse von GE2270A (**45**), GE2270T (**46**)

und GE2270C1 (**47**)^[74] die vielen Positionen zunutze, an denen Amidbindungen gebildet werden (**a–d**, Abbildung 11) und die deshalb als potenzielle Verknüpfungsstellen für Ringschlüsse dienen können, sodass sich eine beträchtliche Flexibilität für den Aufbau ergab. Zu den anderen beiden Bruchstellen passen eine Oxazolin/Oxazolbildung bzw. eine L-Prolinamid-Peptidkupplung. Bei den aus dieser Analyse resultierenden Baueinheiten (**51**, **113–118**) handelte es sich im Wesentlichen um Aminosäurevorstufen, wobei die Synthese des 2,3,6-trisubstituierten Pyridinkern-Fragments **114** am schwierigsten war. Da sich die drei Naturstoffe **45–47** sehr ähneln, sollte sich diese Strategie für die Synthese aller drei Antibiotika eignen.

In Schema 14 ist das Schlüsselement der Nicolaou-Chen-Synthese gezeigt, eine Aza-Diels-Alder-Dimerisierung,^[28,76] die der für die Totalsynthese von Thiostrepton vom Nicolaou-Labor optimierten Synthese^[53] ähnelt. Das Thiazolinintermediat **119** wurde unter Aza-Diels-Alder-Bedingungen umgesetzt und das Produkt DBU-vermittelt desaminiert und aromatisiert, wobei das Pyridinsystem **114** in 18% Gesamtausbeute entstand. Diese Schlüsselreaktion verläuft



Schema 13. Schlussschritte bei der Totalsynthese von Siomycin A (Hashimoto, Nakata et al., 2007).^[65]

vermutlich über ein kurzlebiges Azadienintermediat, das in Diels-Alder-Manier über den Übergangszustand **120** dimerisiert.

Unter den vier potenziellen Makrocyclisierungsstellen **a–d** (Abbildung 11) erwiesen sich experimentell nur die Positionen **b–d** als für Makrolactamierungen geeignet.^[74b] Die Sequenz, bei der die Makrolactamisierung an Position **c** durchgeführt wurde, ist in Schema 15 gezeigt. Das Tetrathiazol **114** wurde nach Abspalten der *N*-Boc-Gruppe mit Boc-Gly-OH (**51**) zum Amid **121** gekuppelt. Eine nachfolgende Spaltung der *N*-Boc-Bindung und Kupplung mit dem Dithiazol **123** [das durch Verknüpfen der Baueinheiten **113** und **117** (Abbildung 11) hergestellt wurde] lieferte den Diester **124**. Da es nicht möglich war, zwischen den beiden Thiazol-carbonsäuremethylester-Einheiten in **124** zu unterscheiden, wählte das Nicolaou-Chen-Team die Hydrolyse mit Me₃SnOH,^[58,59] die ein Gemisch der regioisomeren Mono-säuren **125** und **125'** ergab. Nachdem die Aminogruppe unmaskiert vorlag, gelang die Makrolactamisierung zum Makrolactam **126** bei hoher Verdünnung FDPP-vermittelt in 20% Gesamtausbeute bezogen auf das Gemisch der Mono-säuren. Wie beim Aufbau des 26-gliedrigen Makrolactams bei

der Thioestreptonsynthese reagierte die unerwünschte Mono-säure nicht zum Makrolactam. Auch in diesem Fall liegt dies vermutlich am Auftreten ungünstiger sterischer Wechselwirkungen.

Mit der erfolgreichen Synthese des Makrolactams **126** waren die ersten Totalsynthesen von GE2270A (**45**) und GE2270T (**46**) in Reichweite. Wie in Schema 16 gezeigt ist, führten die Peptidkupplung von **126** mit H-L-Ser-OMe (**115**) und die Oxazolinbildung zum Intermediat **127**. Diese späte Zwischenstufe wurde auf zwei Wegen weiter umgesetzt: Hydrolyse mit Me₃SnOH und Kupplung mit L-Prolinamid (**116**) lieferten GE2270A (**45**), und die Oxazolinbildung mit anschließend denselben beiden Umsetzungen ergab GE2270T (**46**).

Für die Totalsynthese von GE2270C1 (**47**) wurde ein besserer Syntheseweg entwickelt (Schema 17), bei dem die Carbonsäure **128** mit dem bereits verwendeten Amin **122** zum Diester **129** gekuppelt wird. Nach dem Entschützen der Dicarbonsäure- und Aminogruppen wurde eine Eintopfsynthese bestehend aus Makrolactamisierung und Peptidkettenverlängerung durch Zugabe von HATU und Kupplung mit H-L-Ser-OMe (**115**) durchgeführt, bei der das Makrolactam **131** in

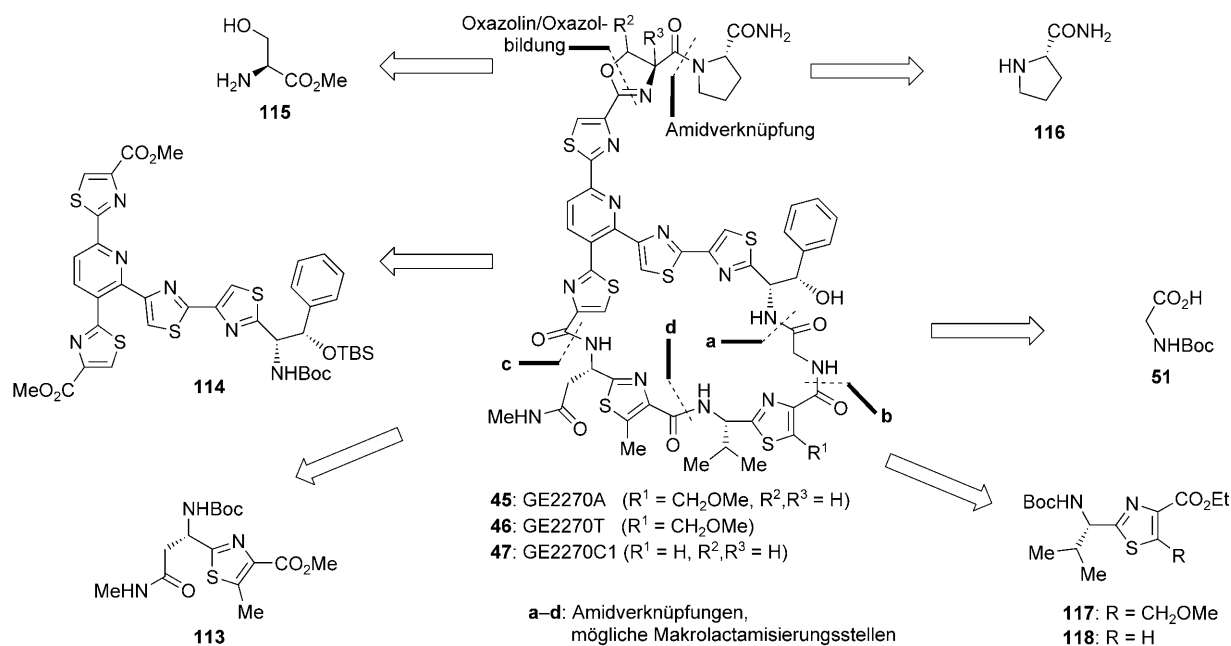
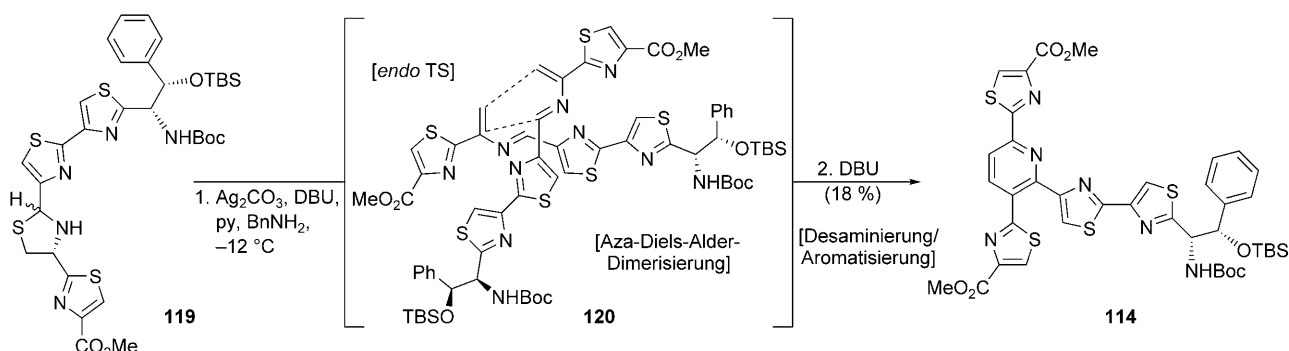


Abbildung 11. Retrosynthetische Analyse von GE2270A, GE2270T und GE2270C1 (Nicolaou, Chen et al., 2007).^[74] In Verbindung 46 liegt statt der $R^2\text{C}-\text{CR}^3$ -Einheit eine $\text{C}=\text{C}$ -Bindung vor.



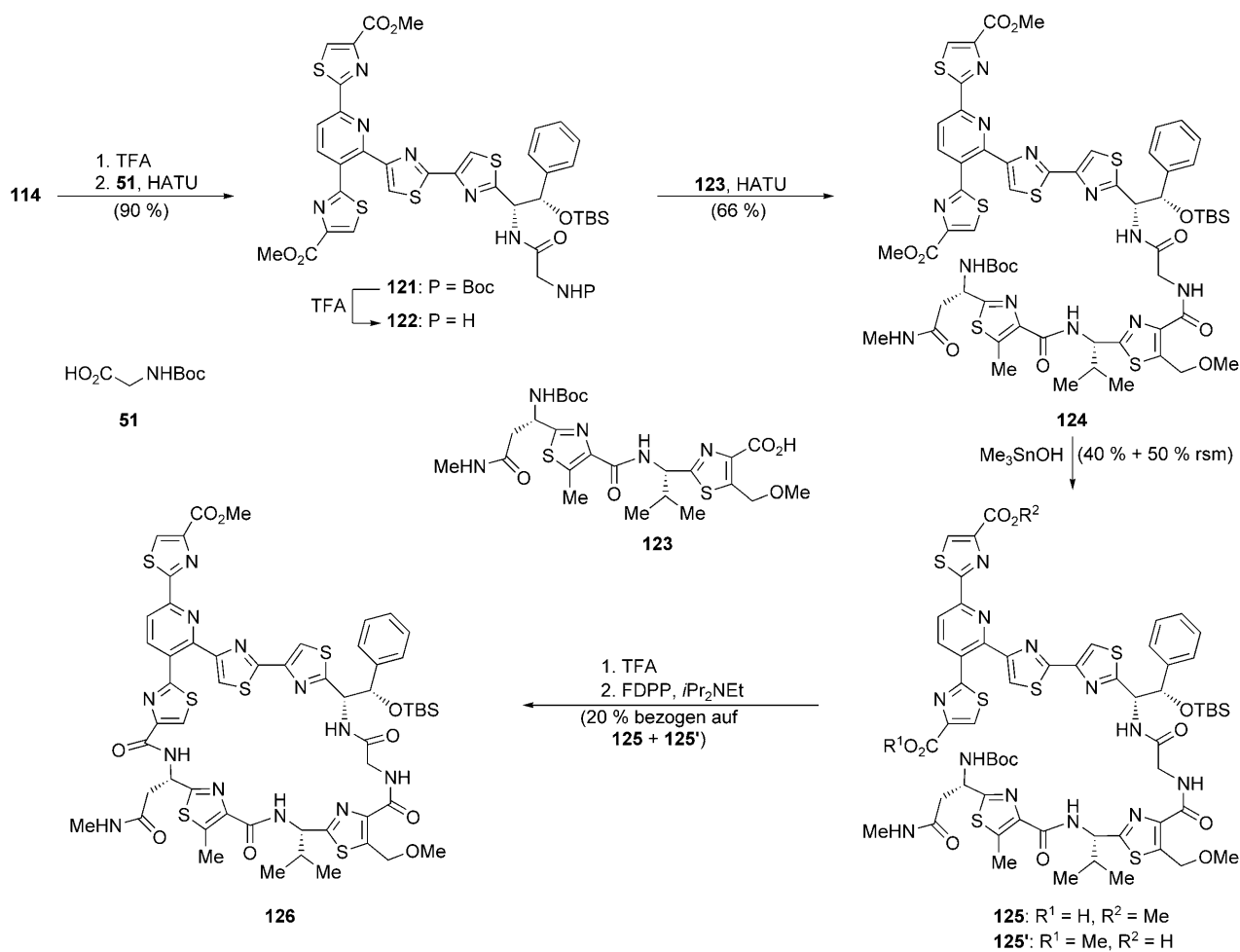
Schema 14. Synthese des Pyridinbis(thiazol)-Intermediats 114 (Nicolaou, Chen et al., 2007).^[74]

35 % Gesamtausbeute für diese drei Schritte entstand. Diese Sequenz verläuft vermutlich über das HOAt-aktivierte Esterintermediat 130 und ermöglichte erheblich bessere Synthesen der GE2270-Faktoren. Die abschließenden Reaktionen für die Totalsynthese von GE2270C1 waren die Oxazolinbildung, die Hydrolyse zu 132, die Kupplung mit L-Prolinamid (116) und die Desilylierung.

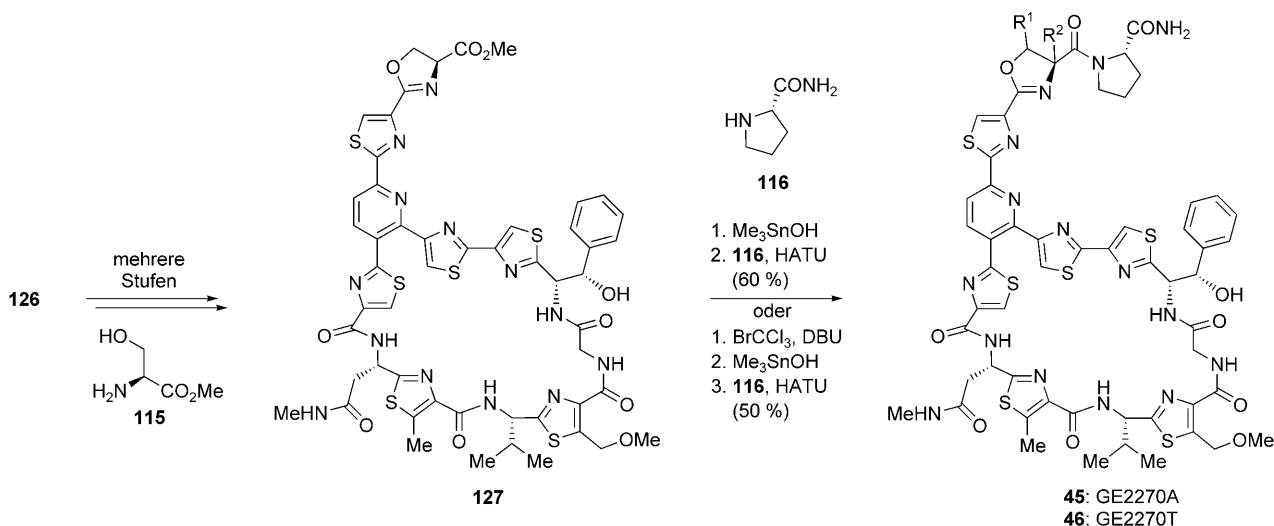
Kurz nach der Veröffentlichung der Nicolaou-Chen-Synthese von GE2270A und GE2270T beschrieben Bach et al. eine bemerkenswert effiziente Synthese von GE2270A (45).^[75] Die Synthese (Schema 18) weist einen einzigartigen Ansatz auf, in dessen Zentrum drei sukzessive regioselektive palladiumkatalysierte Kreuzkupplungen stehen^[77] – zweifellos ein Ergebnis von Bachs Erfahrung auf diesem Gebiet^[78] –, um drei komplexe Fragmente am zentralen Pyridinkern anzubringen. Diese Strategie wurde erstmals im Jahr 2005 in derselben Kurzmitteilung beschrieben, in der auch über die Aufklärung der bis dahin unbekannten relativen und absoluten Konfiguration der Hydroxyphenylalanindomäne durch

De-novo-Synthese eines GE2270A-Abbauprodukts berichtet wurde.^[71] Eine Peptidkupplung zwischen der Carbonsäure 134 und dem Amin 133 ergab das Iodid 135 (Schema 18). Darauf folgten zwei sequenzielle Negishi-Kupplungen,^[79] zunächst zwischen 135 und dem Organozinkreagens 136 zum Dibrompyridin 137 und anschließend regioselektiv zwischen 137 und dem Thiazolylyl-Zink-Reagens 138 zum Brompyridin 139.

Für die abschließenden Schritte der Totalsynthese von GE2270A testeten Bach et al. zwei potenzielle Strategien zur Makrocyclisierung: eine Makrolactamisierung an Position b (siehe Abbildung 11), wie sie zuvor von der Nicolaou-Chen-Gruppe vorgestellt worden war,^[74] und eine intramolekulare Stille-Kupplung.^[80] Der letzteren wurde der Vorzug gegeben, da die Makrolactamisierungssequenz nur geringe Ausbeuten lieferte. Schließlich wurde das Bromstannan 141 (Schema 18), das durch Verseifen des Esters 139 und anschließende Peptidkupplung mit dem Amin 140 erhalten wurde, effizient in einer intramolekularen Stille-Kupplung zum Makrolactam



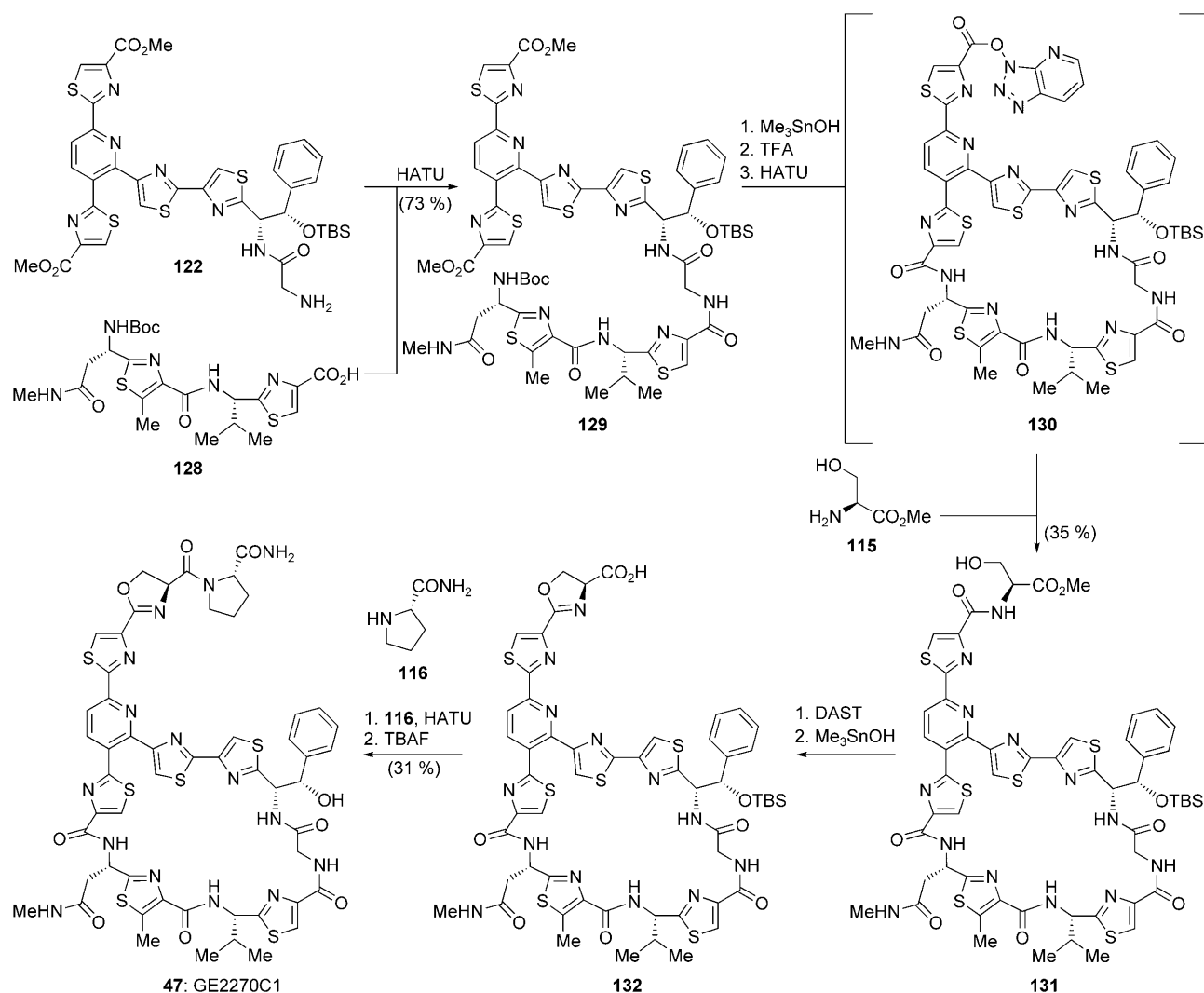
Schema 15. Makrocyclisierung der ersten Generation zur Synthese des Makrolactams **126** (Nicolaou, Chen et al., 2007).^[74]



Schema 16. Schlussschritte bei der Totalsynthese von GE2270A (R¹ = R² = H) und GE2270T (Nicolaou, Chen et al., 2007).^[74] In Verbindung **46** liegt statt der R¹C–CR²-Einheit eine C=C-Bindung vor.

142 umgesetzt. Die saure Spaltung des *tert*-Butylesters, die TOTU-vermittelte Kupplung mit dem Amin **143**, die DAST-Cyclisierung und die Desilylierung bildeten den Abschluss

der Totalsynthese von GE2270A in zwanzig linearen Schritten und mit einer Gesamtausbeute von 4.8%.



Schema 17. Makrocyclisierung der zweiten Generation bei der Totalsynthese von GE2270C1 (Nicolaou, Chen et al., 2007).^[74]

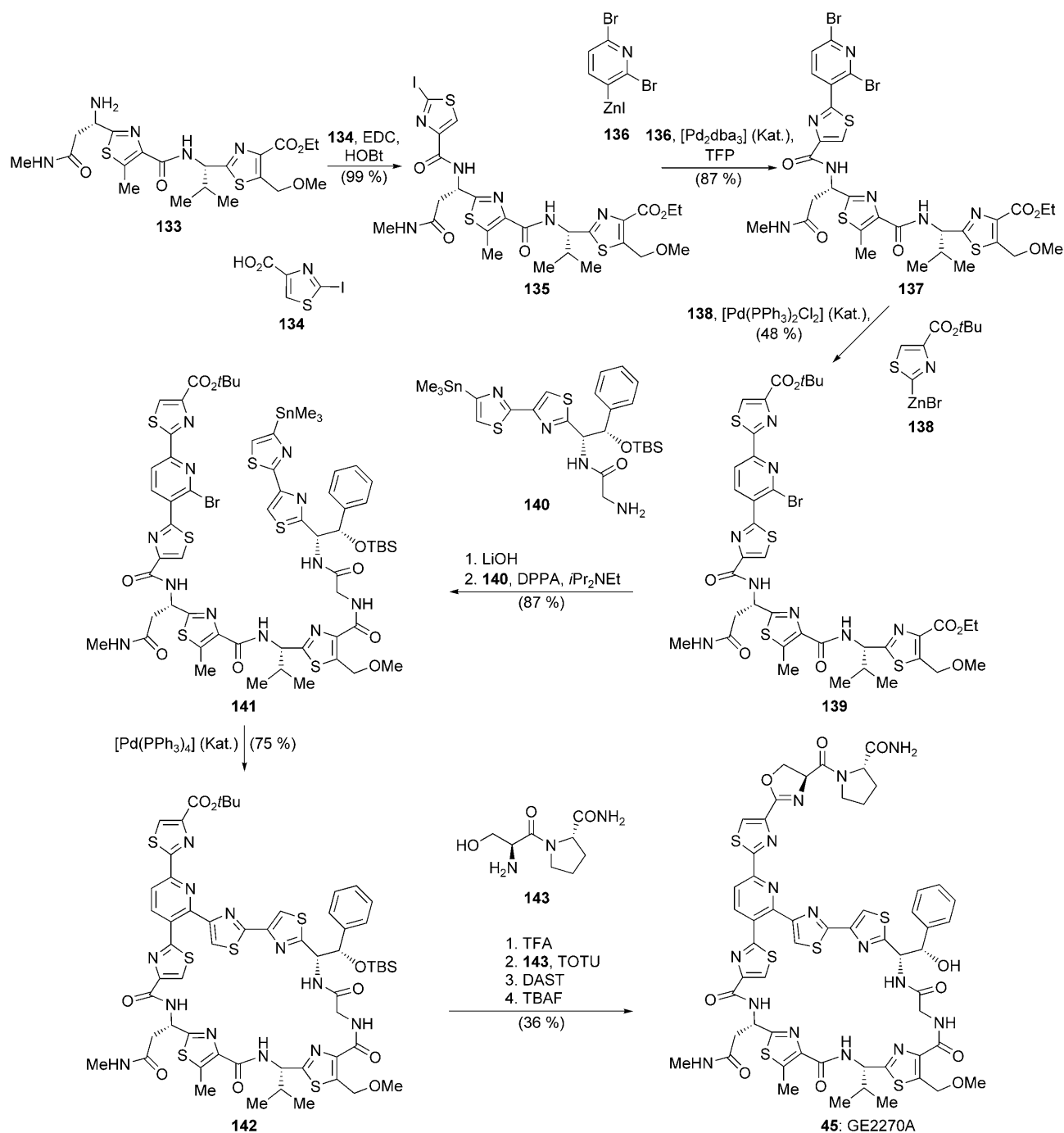
4. Pseudomoninsäuren

Die Pseudomoninsäuren [z. B. A (10) und C (144, Abbildung 12)] wurden aus *Pseudomonas fluorescens* isoliert und bilden eine Gruppe Antibiotika mit starker Aktivität gegen Gram-positive und bestimmte Gram-negative Bakterien.^[81] Wegen der klinischen Bedeutung von Mupirocin (einem Gemisch aus Pseudomoninsäuren, das 90 % Pseudomoninsäure A enthält) wurden Biologie und Medizin der Pseudomoninsäuren bereits gründlich beschrieben.^[82] Pseudomoninsäure A wurde 1971 entdeckt^[81] und wird in Kliniken als topisches Desinfektionsmittel und Antibiotikum verwendet. Wegen der geringen Bioverfügbarkeit und der metabolischen Instabilität (die Esterfunktion wird in vivo leicht hydrolysiert, was zu einem inaktiven Metaboliten führt) gelang es bislang jedoch nicht, Pseudomoninsäure A zu einem oral anwendbaren Antibiotikum zu entwickeln. Die Thiomarinole [z. B. Thiomarinol A (145)]^[83] und die ähnliche, bislang namenlose Verbindung 146^[84] sind seltene marine Naturstoffe, die in den 1990er Jahren entdeckt wurden, mit Strukturen ähnlich denen der Pseudomoninsäuren, aber stärker aktiv

sowohl gegen Gram-positive als auch gegen Gram-negative Bakterien.

Die Pseudomoninsäuren sind kompetitive Inhibitoren der bakteriellen Isoleucyl-tRNA-Synthetasen (IleRS).^[82] Diese Antibiotika inhibieren die Proteinbiosynthese dadurch, dass sie die Bildung des Enzym-Isoleucin-Komplexes blockieren, der die Aminosäure auf die tRNA überträgt. Da sie nur schwach an die entsprechenden eukaryotischen IleRSs binden, ist die Toxizität gegen Eukaryoten minimiert. Diese ungewöhnliche Wirkungsweise hat zu einem relativ langsamen Auftreten resistenter Bakterienstämme sowie zu minimaler Entwicklung von Kreuzresistenzen mit anderen Antibiotika geführt.^[85] Interessanterweise wurde kürzlich festgestellt, dass der produzierende Stamm, *P. fluorescens*, zwei verschiedene IleRS aufweist, von denen eine eukaryotischen IleRS ähnelt.^[86] Das Vorhandensein dieser Eukaryoten-artigen IleRS ermöglicht die Proteinbiosynthese im produzierenden Stamm sogar bei Anwesenheit von Pseudomoninsäuren in hohen Konzentrationen.

Die Pseudomoninsäuren sind Polyketide, und ihre Biosynthese wurde intensiv untersucht.^[87] Die genetische Ma-



Schema 18. Totalsynthese von GE2270A (Bach et al., 2007).^[75]

schinerie, die diese Biosynthese durchführt und die aus 6 Proteinen, die für die Polyketidbiosynthese verantwortlich sind, und 26 Polypeptiden besteht, die Anpassungsoperationen durchführen, ist gut charakterisiert. Vor kurzem haben Mutationsanalysen ergeben, dass jeder offene Leserahmen im 74 Kilobasen langen Gencluster für die Biosynthese von Pseudomoninsäure A benötigt wird, und ebenso wurde die Reihenfolge erkennbar, in der viele dieser Proteine arbeiten.^[87]

Angesichts der großen Bedeutung von Mupirocin über- rascht es nicht, dass diese Verbindungsklasse beträchtliches

Interesse seitens der Syntheschemiker erfahren hat. Inten- sive Arbeiten zur Herstellung und Bewertung von semisyn- thetischen Analoga, um so die SARs dieser Molekülgruppe herauszuarbeiten, wurden durchgeführt, und zwar vor allem von Forschern bei SmithKline Beecham (nunmehr Teil von GlaxoSmithKline).^[88] Die Firma vermarktet Mupirocin als topisches antibakterielles Agens unter dem Namen Bactro- ban. Das aus Sicht des Synthetikers bemerkenswerteste Merkmal der Pseudomoninsäuren ist der hochfunktionali- sierte Tetrahydropyran- und für ihn wurden viele Syn- thesestrategien entwickelt. Die erste Totalsynthese von

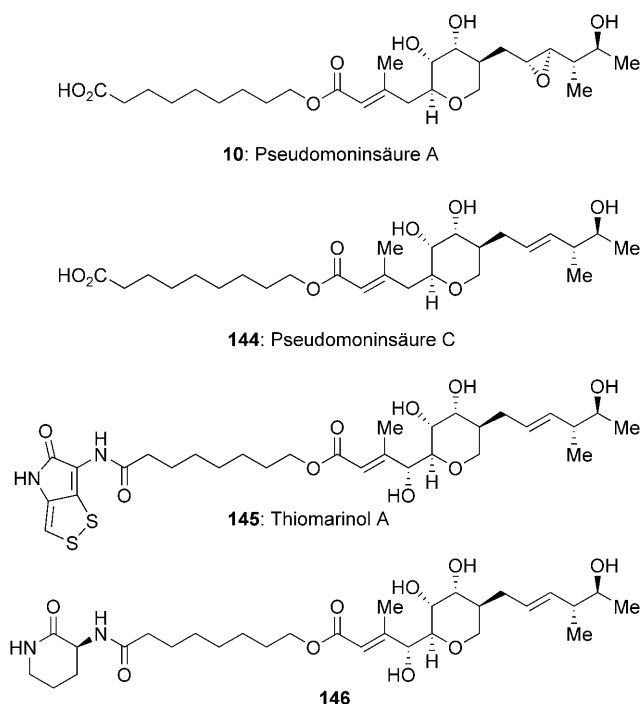
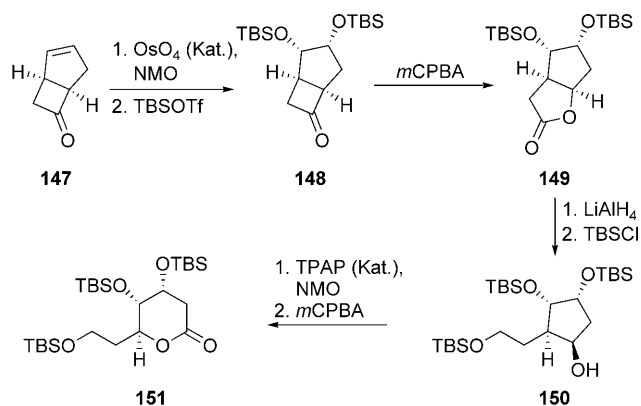


Abbildung 12. Pseudomoninsäure A und ähnlichen Naturstoffen.

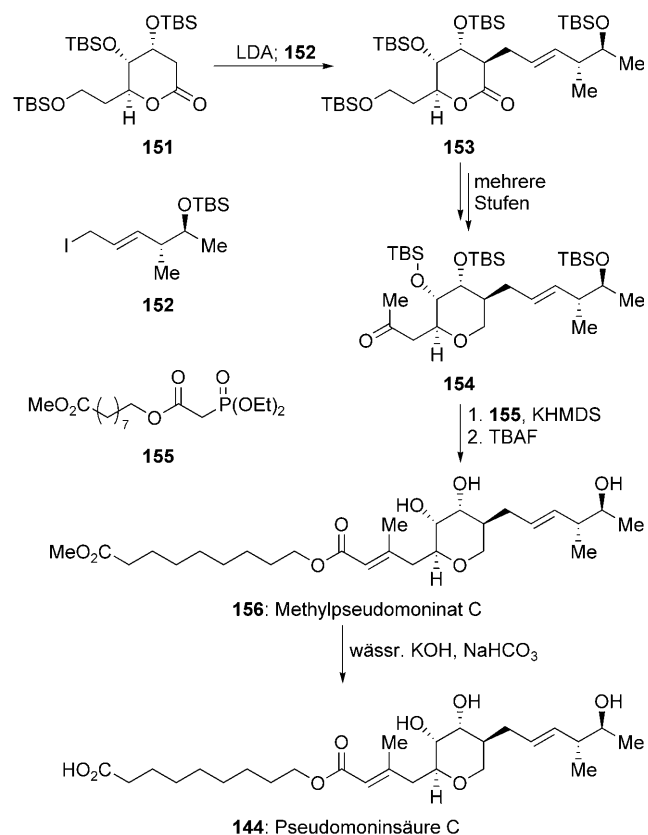
Pseudomoninsäure C (**144**) wurde von Kozikowski et al. im Jahr 1980 beschrieben.^[89] Bis 1995 erschienen mindestens vierzehn Totalsynthesen und formale Totalsynthesen von Pseudomoninsäuren. Diese Synthesen wurden bereits in Übersichten behandelt.^[90] Zwei weitere Totalsynthesen wurden seither von den Gruppen von Willis und Hall entwickelt; diese werden im Folgenden vorgestellt.

Im Jahr 2000 berichteten Willis et al. über eine neuartige Totalsynthese von Pseudomoninsäure C (**144**), bei der zwei Baeyer-Villiger-Oxidationen zur Herstellung des Tetrahydropyranrings **151** verwendet wurden (Schema 19).^[91] Die Dihydroxylierung und das nachfolgende Schützen des optisch aktiven Ketons **147** mit Silylgruppen lieferten die Verbindung **148**, die in einer Baeyer-Villiger-Oxidation zum Lacton **149** umgesetzt wurde. Die reduktive Öffnung des Lactons und das



Schema 19. Baeyer-Villiger-Ansatz zur Synthese des Pseudomoninsäurerkerns **151** (Willis et al., 2000).^[91]

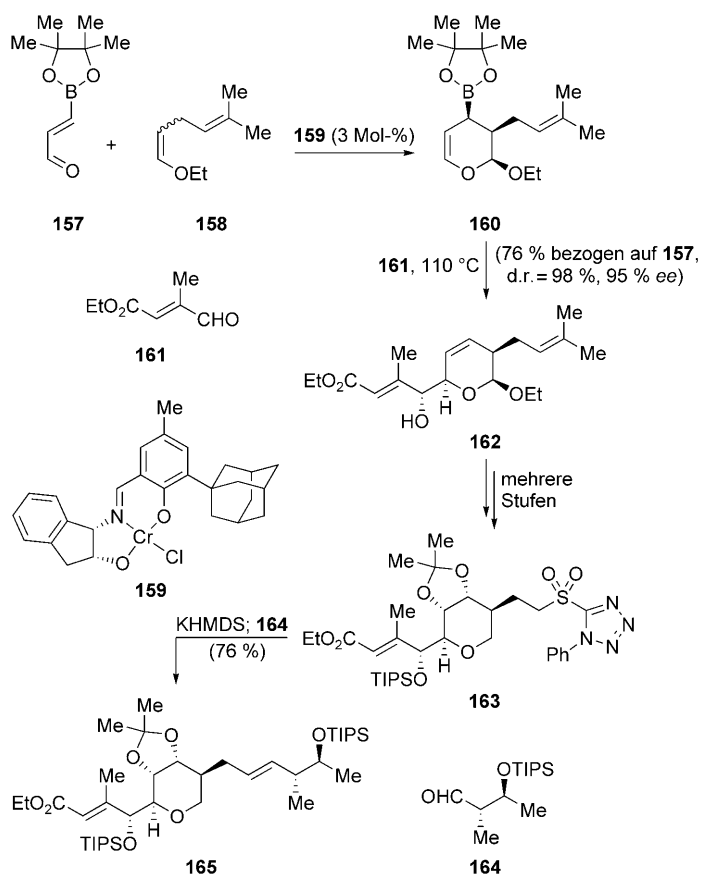
Schützen der resultierenden primären Hydroxygruppe ergaben den sekundären Alkohol **150**, der zum entsprechenden Keton oxidiert und dieses dann in einer zweiten Baeyer-Villiger-Oxidation zum Lacton **151** umgesetzt wurde. Die Alkylierung von **151** mit dem Allyliodid **152** (Schema 20) lie-



Schema 20. Schlüsselschritte zum Abschluss der Totalsynthese von Pseudomoninsäure C (Willis et al., 2000).^[91]

ferte die Verbindung **153**, die weiter in einer Sequenz aus Standardreaktionen zum Methylketon **154** umgesetzt wurde. Eine Horner-Wadsworth-Emmons-Olefinierung mit dem Phosphonsäurederivat **155** lieferte nach der Desilylierung Methylpseudomoninat C (**156**), das vorsichtig zur Pseudomoninsäure C hydrolysiert werden konnte.

Im Jahr 2005 beschrieben Gao und Hall die erste Synthese der namenlosen Verbindung **146**.^[92] Eine Diels-Alder-Cycloaddition mit inversem Elektronenbedarf^[28] und eine von den Gruppen von Hall und Carreaux entwickelte Allylborierungssequenz^[93] ergaben einen effizienten Einstieg in die benötigte Kernstruktur **162** (Schema 21): Eine enantioselektive Diels-Alder-Cycloaddition zwischen dem Boronsäureester **157** und dem Vinylderivat **158** bei Raumtemperatur in Gegenwart des chiralen Jacobsen-Chrom(III)-Katalysators **159**^[94] war der erste Schritt. Da es sich als schwierig erwies, den Vinylderivat **158** als Einzelisomer zu erhalten, wurde ein Gemisch der Isomere verwendet. Das gewünschte Z-Isomer war reaktiver und eine Isomerentrennung somit unnötig. Nach einer Grobfiltration zum Entfernen des Katalysators wurde das erhaltene Cycloaddukt **160** in einer langsamen Allylborierung mit dem Aldehyd **161** in 76 % Gesamtaus-

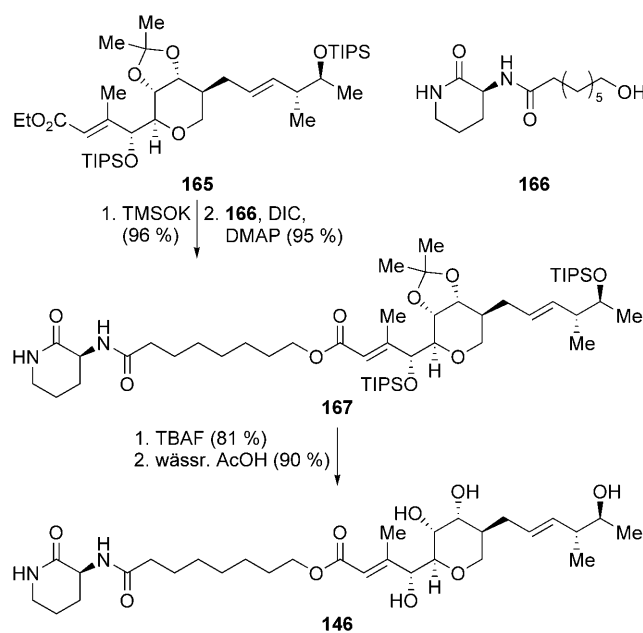


Scheme 21. Schlüsselschritte der Synthese des Thiophenolkerns **162** (Gao und Hall, 2005).^[92]

beute und mit sehr hoher Stereoselektivität zum Schlüsselintermediat **162** umgesetzt (98 % d.r., 95 % ee). Diese Verbindung wurde in das Sulfon **163** überführt, das in einer Julia-Kocienski-Olefinierung mit dem Aldehyd **164** zum Ester **165** reagierte. Die Estereinheit von **165** wurde hydrolysiert, und die auf diese Weise erhaltene Carbonsäure mit dem Alkohol **166** gekuppelt, was den geschützten Naturstoff **167** ergab (Schema 22). Die fluoridvermittelte Desilylierung und die nachfolgende säureunterstützte Acetonidspaltung lieferten den Naturstoff **146**. Die gesamte Sequenz verlief mit einer beeindruckenden Gesamtausbeute von 22 % ausgehend vom Boronsäureester **157**. Die Fähigkeit, Pseudomoninsäureanaloge in hohen Ausbeuten durch De-novo-Synthesen herzustellen, sollte SAR-Untersuchungen mit Analoga ermöglichen, die aus natürlichen Verbindungen nicht zugänglich sind.

5. Kinamycin C

Die Kinamycine [z.B. Kinamycin C (**11**, Abbildung 13)] sind eine Gruppe antibakterieller Agentien, die 1970 von Omura et al. entdeckt wurden.^[95] Sie wirken stark gegen Gram-positive Bakterien, und Kinamycin C weist zudem eine bescheidene Cytotoxizität auf. Auf der Basis von Röntgenstrukturanalysen und chemischen Argumenten wurde für Kinamycin C ursprünglich Struktur **168** postuliert, die eine Cyanamideinheit enthält (Abbildung 13). Eine lange Odys-



Scheme 22. Schlüsselschritte der Totalsynthese des Thiophenolderivats **146** (Gao und Hall, 2005).^[92]

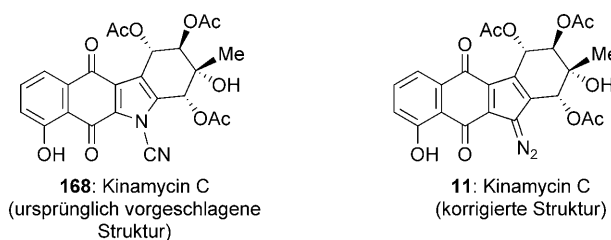
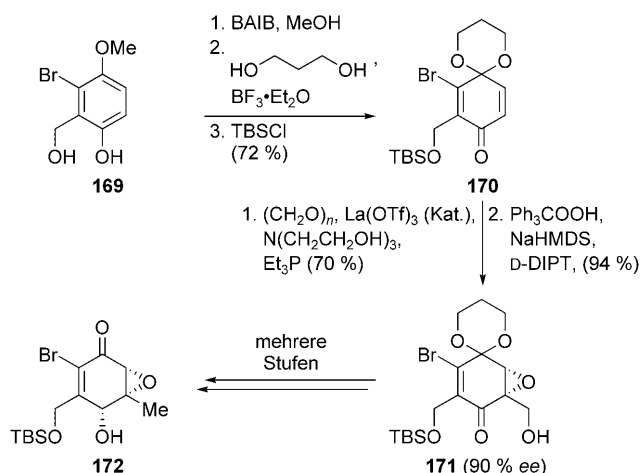


Abbildung 13. Ursprünglich vorgeschlagene (**168**) und korrigierte Struktur (**11**) von Kinamycin C.

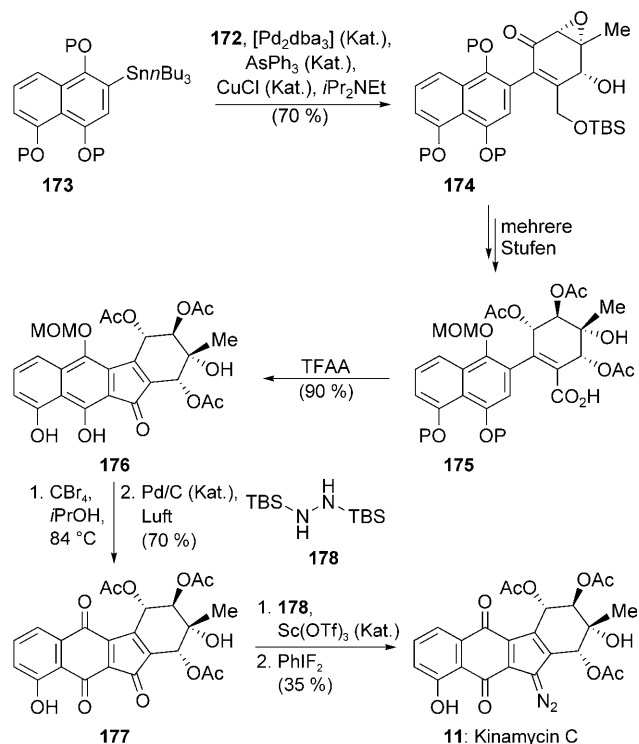
see, die woanders ausführlich beschrieben wurde,^[96] endete schließlich mit einer Korrektur der ursprünglich vorgeschlagenen Struktur, und die seither akzeptierten Strukturen sind Diazobenzofluorene (wie in **11**), wie unabhängig von den Gruppen von Gould^[97] und Dmitrienko^[98] 1994 berichtet wurde.

Es überrascht nicht, dass das interessante biologische Profil und die neuartigen und im Zentrum kontroverser Diskussionen stehenden Strukturen der Kinamycine die Aufmerksamkeit der Syntheschemiker erregten. Die erste Totalsynthese von Kinamycin C wurde von Lei und Porco im Jahr 2006 abgeschlossen.^[99] Sie nutzten eine Stille-Kreuzkupplung^[77,80] und eine Friedel-Crafts-Acylierung zum Aufbau des Kinamycingerüsts. Der Kreuzkupplungspartner **172** wurde aus dem Phenol **169** hergestellt (Schema 23): Dazu wurde **169** zu einem partiell geschützten Chinon oxidiert und dieses durch Standardreaktionen an den Schutzgruppen in **170** überführt. Unter Baylis-Hillman-Bedingungen wurde eine C₁-Einheit an **170** angebracht,^[100] und das Produkt wurde durch enantioselektive Epoxidierung zum Epoxid **171** umgesetzt. Da die asymmetrische Sharpless-Epoxidierung^[101] dieses Epoxid nur in 85 % Ausbeute und mit 70 % ee lieferte, wurde nach einem besseren Verfahren gesucht. Eine tartrat-



Schema 23. Schlüsselschritte der Synthese des Vinylbromids **172** (Lei und Porco, 2006).^[99]

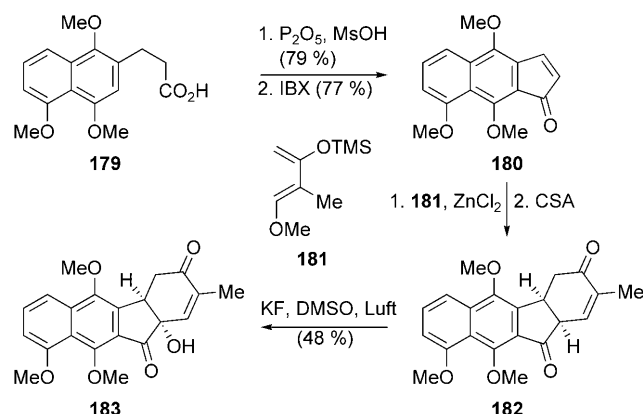
vermittelte asymmetrische nucleophile Epoxidierung^[102] lieferte schließlich das gewünschte Epoxid in 94% Ausbeute und mit 90% *ee*. Das Epoxid **171** wurde dann mit einer Sequenz aus Standardreaktionen zum Vinylbromid **172** umgesetzt. Die Stille-Kreuzkupplung^[77,80] dieses Bromids mit dem Arylstannan **173** führte zum Kupplungsprodukt **174** (Schema 24), das mithilfe von Standardreaktionen zur Carbonsäure **175** umgesetzt wurde. Damit war der Ausgangspunkt für eine problematische intramolekulare Friedel-Crafts-Acylierung erreicht, die durch Umsetzen von **175** mit Trifluoressigsäureanhydrid glatt zum tetracyclischen Intermediat **176** führte. Abspalten der MOM-Gruppe und Oxi-



Schema 24. Schlüsselschritte zum Abschluss der Totalsynthese von Kinamycin C (Lei und Porco, 2006).^[99] P = MOM.

dation des so erhaltenen Dihydrochinons lieferten das Chinon **177**. Die zur Vervollständigung der Synthese von Kinamycin C (**11**) notwendige Einführung der Diazogruppe gelang durch Kondensation von **177** mit dem geschützten Hydrazin **178** zum entsprechenden Hydrazon, das mit PhIF_2 oxidiert wurde und so die Diazogruppe generierte.^[103] Das synthetische Kinamycin C hatte identische physikalische Kenndaten wie die natürliche Verbindung, sodass jegliche noch verbliebene Zweifel an der Struktur der natürlichen Verbindung ausgeräumt waren.

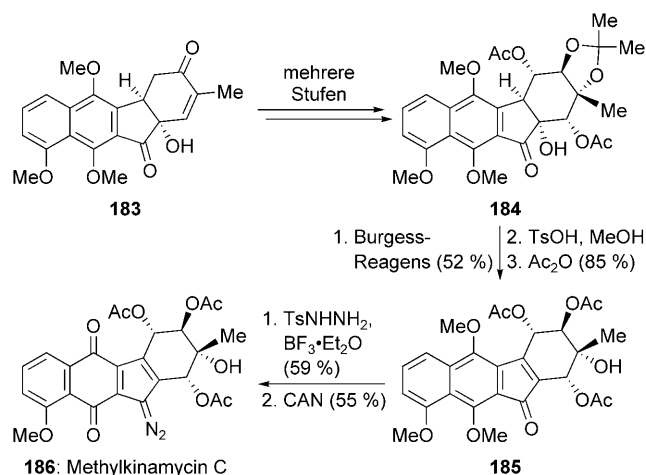
Im Jahr 2007 beschrieben Kumamoto, Ishikawa et al. die Synthese von Methylkinamycin C (**186**, siehe Schema 26).^[104b] Eine intramolekulare Friedel-Crafts-Acylierung der Carbonsäure **179** (Schema 25)^[104a] lieferte ein cyclisches Keton,



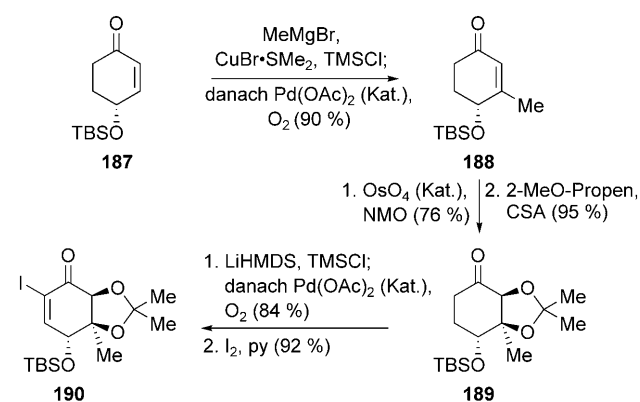
Schema 25. Synthese des tetracyclischen Kinamycingerüsts (Ishikawa et al., 2002).^[104a]

das mit IBX zum Enon **180** oxidiert wurde.^[105] Eine Diels-Alder-Cycloaddition^[28] des Enons **180** mit dem Dien **181** ergab nach dem Abspalten der Silylgruppe das tetracyclische Intermediat **182**. Dieses Intermediat wurde mit Luft in Gegenwart von KF in DMSO zum tertiären Alkohol **183** oxidiert. Diese Verbindung wurde mit einer Sequenz aus Standardreaktionen bis zum komplexen Intermediat **184** umgesetzt (Schema 26). Dessen Reaktion mit dem Burgess-Reagens^[56] bewirkte die Dehydratisierung des ungeschützten tertiären Alkohols. Danach wurde die Acetonideinheit gespalten und der resultierende sekundäre Alkohol zum Dienon **185** acetyliert. Hydrazonbildung und CAN-vermittelte Oxidation zur gewünschten Diazeinheit sowie gleichzeitige Oxidation des geschützten Dihydrochinons ergaben Methylkinamycin C.

Kurze Zeit später beschrieben Nicolaou et al. eine zweite Totalsynthese von Kinamycin C (**11**).^[106] bei der eine Ullmann-Kupplung und eine Kondensation nach Art der Benzoinkondensation verwendet wurden. Startpunkt war das chirale Enon **187** (Schema 27), das nach Addition von Methylcuprat und Saegusa-Ito-Oxidation^[107] die methylierte Verbindung **188** ergab, die dihydroxyliert und geschützt wurde, wobei das Acetonid **189** entstand. Eine weitere Saegusa-Ito-Oxidation und die Iodierung des resultierenden Enons ergaben das Vinyljodid **190**. Die Ullmann-Kupplung^[108] dieses Iodids mit dem Arylbromid **191** lieferte das



Schema 26. Schlüsselschritte zum Abschluss der Totalsynthese von Methylkinamycin C (Ishikawa, Kumamoto et al., 2007).^[104b]

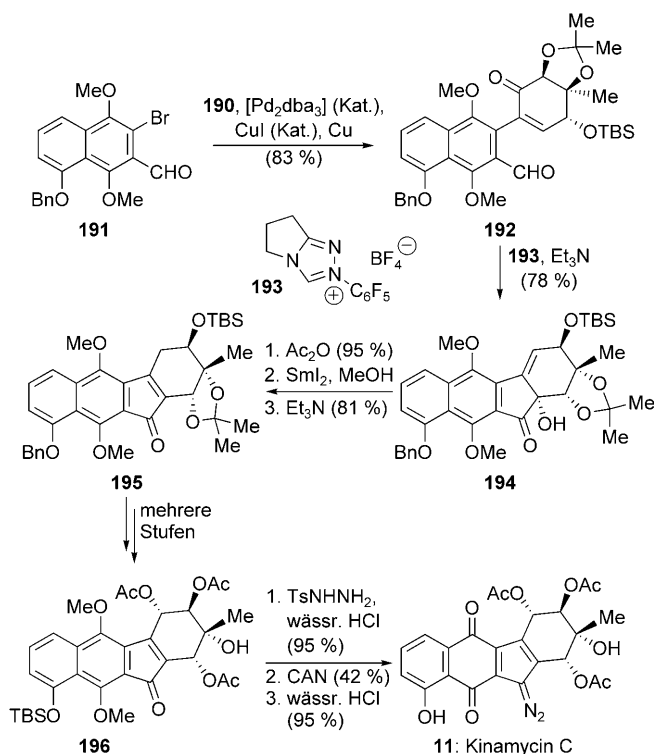


Schema 27. Synthese des Vinyliodids **190** (Nicolaou et al., 2007).^[106]

gekuppelte Produkt **192** (Schema 28). Interessant ist die Beobachtung der Autoren, dass CuI in katalytischen Mengen die Ausbeute dieses Schlüsselschritts signifikant verbessert. Das Produkt wurde dann in Gegenwart des Rovis-Katalysators **193**^[109] und von Triethylamin in einer Art Benzoinkondensation zum Pentacyclus **194** umgesetzt. Die erforderliche Verschiebung der Doppelbindung wurde in einem dreistufigen Verfahren bewerkstelligt: Die Verbindung **194** wurde acetyliert und das resultierende Acetat reduktiv mit Samarium(II)-iodid gespalten.^[110] Beim Umsetzen des Intermediats mit Triethylamin wanderte die Doppelbindung in eine mit der Carbonylgruppe konjugierte Position. Mit **195**, das die konjugierte Dienoneinheit aufwies, wurden einige Standardreaktionen durchgeführt, die zum komplexen Intermediat **196** führten. Durch Hydrazonbildung, Oxidation zur entsprechenden Diazoverbindung und gleichzeitige Oxidation des geschützten Dihydrochinons zu einem Chinon sowie Desilylierung wurde Kinamycin C erhalten (Schema 28).

6. Ramoplanin A2

Vancomycin und Teicoplanin sind derzeit die letzte Hoffnung beim Kampf gegen pathogene Bakterien. Aller-



Schema 28. Schlüsselschritte zum Abschluss der Totalsynthese von Kinamycin C (Nicolaou et al., 2007).^[106]

dings ist es unvermeidlich, dass sich Bakterienresistenzen entwickeln,^[110] und die Resistenz gegen Vancomycin ist bereits jetzt ein ernstes klinisches Problem.^[111] Die Ramoplanin-Faktoren A1, A2 (**13**, Abbildung 14) und A3 entdeckten 1984 Cavalleri et al. bei Gruppo LePetit (jetzt Biosearch Italia) bei einem Screening nach Antibiotika, die die Peptidoglycansynthese in Gram-positiven Bakterien inhibieren.^[112] (Die Ramoplanine A1 und A3 unterscheiden sich nur in der Struktur der lipophilen Domäne und sind hinsichtlich ihrer Aktivität gegen Bakterien nahezu identisch.) Zunächst wurde postuliert, dass Ramoplanin A2 (**13**) eine (Z,Z)-Olefinstruktur in der lipophilen Seitenkette aufweist. Dies wurde aber von Kurz und Guba 1996 korrigiert.^[113] Ramoplanin A2 ist aktiver als Vancomycin, und es ist bereits bei Konzentrationen in der Nähe der minimalen Hemmkonzentration (MIC) bakterizid^[112b] (im Gegensatz dazu ist Vancomycin bei Konzentrationen in der Nähe der MIC nur bakteriostatisch). Ramoplanin A2 ist auch gegen MRSA und VRE aktiv und befindet sich derzeit in der Phase III der klinischen Studien zur Verhütung von VRE-Infektionen bei Krankenhauspatienten. Die Chemie,^[114] die Biologie^[114] und die Entwicklung der Ramoplanine zu Medikamenten^[115] wurden bereits ausführlich beschrieben.

Somner und Reynolds stellten 1990 fest, dass Ramoplanin A2 die Umwandlung von Lipid I in Lipid II blockiert, und postulierten, dass es das MurG-Enzym bei der Peptidoglycansynthese durch Binden seines Substrats, Lipid I, inhibiert.^[116] Wegen des Fehlens geeigneter MurG-Assays und der Schwierigkeiten, die es damals machte, Lipid I und Lipid II zu untersuchen, gab es allerdings keinen sicheren expe-

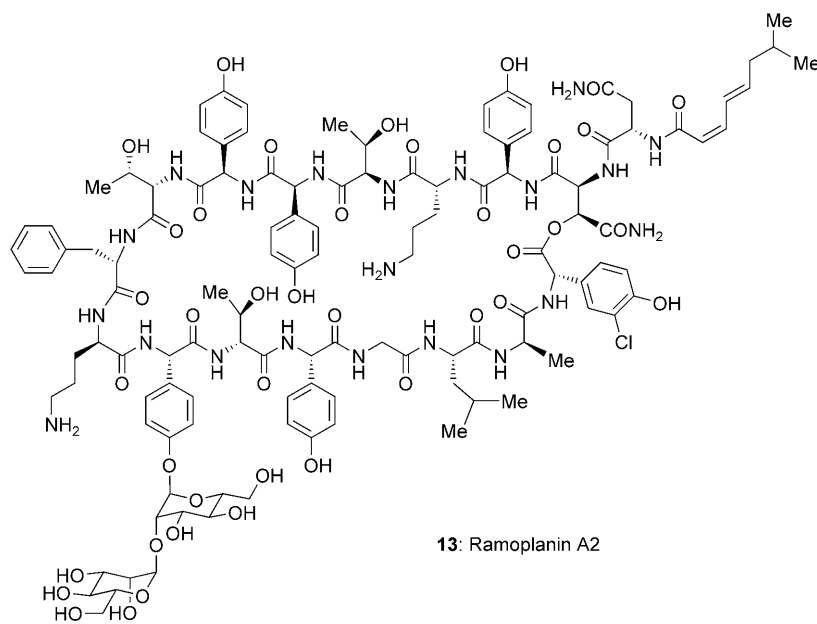


Abbildung 14. Ramoplanin A2.

rimmentellen Nachweis für dieses Postulat. Walker et al. zeigten später mit einer Reihe von Experimenten, dass Ramoplanin A2 eine höhere Affinität zu Lipid II aufweist und an dieses im Verhältnis 2:1 bindet, wobei unlösliche Fibrillen entstehen. Diese Wechselwirkung wird derzeit als Ursache für die antibakterielle Wirkung von Ramoplanin A2 angesehen.^[117] Die Inhibierung von MurG könnte eine Sekundäraktivität sein, aber im Widerspruch zum ursprünglich postulierten Mechanismus ließ sich zeigen, dass das Binden von Lipid I nicht für die Inhibierung von MurG nötig ist.

Ramoplanin A2 ist ein großes cyclisches Lipoglycopeptid (Molekulargewicht > 2500), bei dessen Synthese man mit einem Höchstmaß an Herausforderungen konfrontiert ist. Dazu zählen eine Mischung aus D- und L-Aminosäuren, mehrere, leicht epimerisierende Arylglycinreste, ein 49-gliedriger Makrocyclus sowie eine hydrolyselabile Lactoneinheit. Nach der Synthese der Vancomycin-^[118, 119] und Teicoplanin-Aglycone^[118c, 120, 121] gelang Boger et al. 2002 auch die Totalsynthese des Aglycons von Ramoplanin A2 und Ramoplanose (**197**, Abbildung 15).^[118c, 122] Ramoplanose hat die gleiche antibiotische Wirkung wie Ramoplanin A2 (die beiden unterscheiden sich nur hinsichtlich der Identität der Oligosacchariddomäne). Für die retrosynthetische Analyse von **197** wurde die bekannte Struktur von Ramoplanin A2 in Lösung^[113, 117b, 123] genutzt. Zwei potenzielle Makrocyclisierungspositionen (**b** in Abbildung 15) wurden in der Hoffnung ausgewählt, dass die Bildung einer β -Faltblattsekundärstruktur den problematischen Makrolactamisierungsschritt unterstützen würde. Weitere retrosynthetische Schnitte führten zu den Fragmenten **198–201**.

Boger et al. entwickelten mehrere erfolgreiche Synthesen des benötigten 49-gliedrigen Makrocyclus **204**, und der in Schema 29 gezeigte Weg wurde als der praktischste ausgewählt. Die DEPBT-vermittelte Kupplung der Fragmente **198** und **200** lieferte das Intermediat **202**. Die selektive, bromca-

techolboranvermittelte Abspaltung der Boc-Gruppen in Gegenwart von Tritylgruppen lieferte ein freies Amin, das mit der Carbonsäure **199** zur Verbindung **203** umgesetzt wurde, die die Vorstufe für die Makrocyclisierung ist. Eine sequenzielle Boc- und Benzylgruppen-Abspaltung gefolgt von EDC- und HOAt-vermittelten Makrocyclisierungen lieferte das makrocyclische Schlüsselintermediat **204**. Eine selektive Fmoc-Abspaltung, eine Amidkupplung mit dem Carbonsäureanhydrid **201** sowie das vollständige Entfernen aller Schutzgruppen vervollständigten die Synthese des Aglycons von Ramoplanin A2. Durch den Einsatz anderer Carbonsäureanhydride konnten Boger et al. auch die Aglycone der Ramoplanine A1 und A3 herstellen.^[124]

Hunderte semisynthetischer Analoga von Ramoplanin A2 sind bereits untersucht worden,^[115] aber die von Bogner et al. vorgestellte Totalsynthese hat einen Zugang zu stärker veränderten Strukturen ermöglicht, sodass die biologischen Eigenschaften von Ramoplanin A2 genauer untersucht werden können.^[125] So zeigten die Gruppen von Boger und Walker, dass das Aglycon von [L-Dap²]Ramoplanin A2 (**205**, Abbildung 16), in dem die instabile

Makrolactoneinheit durch ein Makrolactam derselben Größe ersetzt ist, bei unveränderter Wirksamkeit stabiler gegen Hydrolyse ist.^[125b] In neuerer Zeit führten Boger et al. einen Alanin-Scan am Analogon **205** durch, mit dem die Rolle und Bedeutung jedes Restes innerhalb der Ramoplaninstruktur erhellt wurde.^[125c] Zweifellos wird der Zugang zu einer solchen Sammlung von Analoga weitere Untersuchungen der Wirkungsweise von Ramoplanin A2 erleichtern und das Design verbesserter Analoga ermöglichen.

7. Lysobactin

Lysobactin [Katanosin B (16), Abbildung 17] ist ein Desipeptidantibiotikum, dass 1988 unabhängig voneinander von O'Sullivan et al. bei Squibb^[126] und von Shoji et al. bei Shionogi beschrieben wurde.^[127] Es ist hochaktiv gegen Gram-positive Bakterien (beispielsweise MIC = 0.06 µg mL⁻¹ gegen *Streptococcus pneumoniae*; MIC(Vancomycin) = 0.5 µg mL⁻¹) und zeigt auch Aktivität gegen Stämme, die gegen viele andere Antibiotika (unter anderem Vancomycin) resistent sind. So ist Lysobactin gegen VRE bis zu 50-mal wirksamer, wobei die MIC zwischen 0.4 und 0.8 µg mL⁻¹ liegt.^[128] Wie Vancomycin inhibiert auch Lysobactin die Peptidoglycanbiosynthese, die bislang noch nicht vollständig geklärte Wirkungsweise scheint allerdings eine andere zu sein. Im Jahr 2007 beschrieben von Nussbaum et al. bei Bayer eine elegante Totalsynthese von Lysobactin, die auf der Grundlage von Kenntnissen der Struktur der Verbindung im Kristall entwickelt wurde.^[129] Kurze Zeit später stellte die Gruppe von Van Nieuwenhze eine andere Totalsynthese vor, mit der dieses Antibiotikum ähnlich effizient erhalten werden kann.^[130] Die Biologie und die Chemie von Lysobactin wurden kürzlich zusammenfassend beschrieben.^[131]

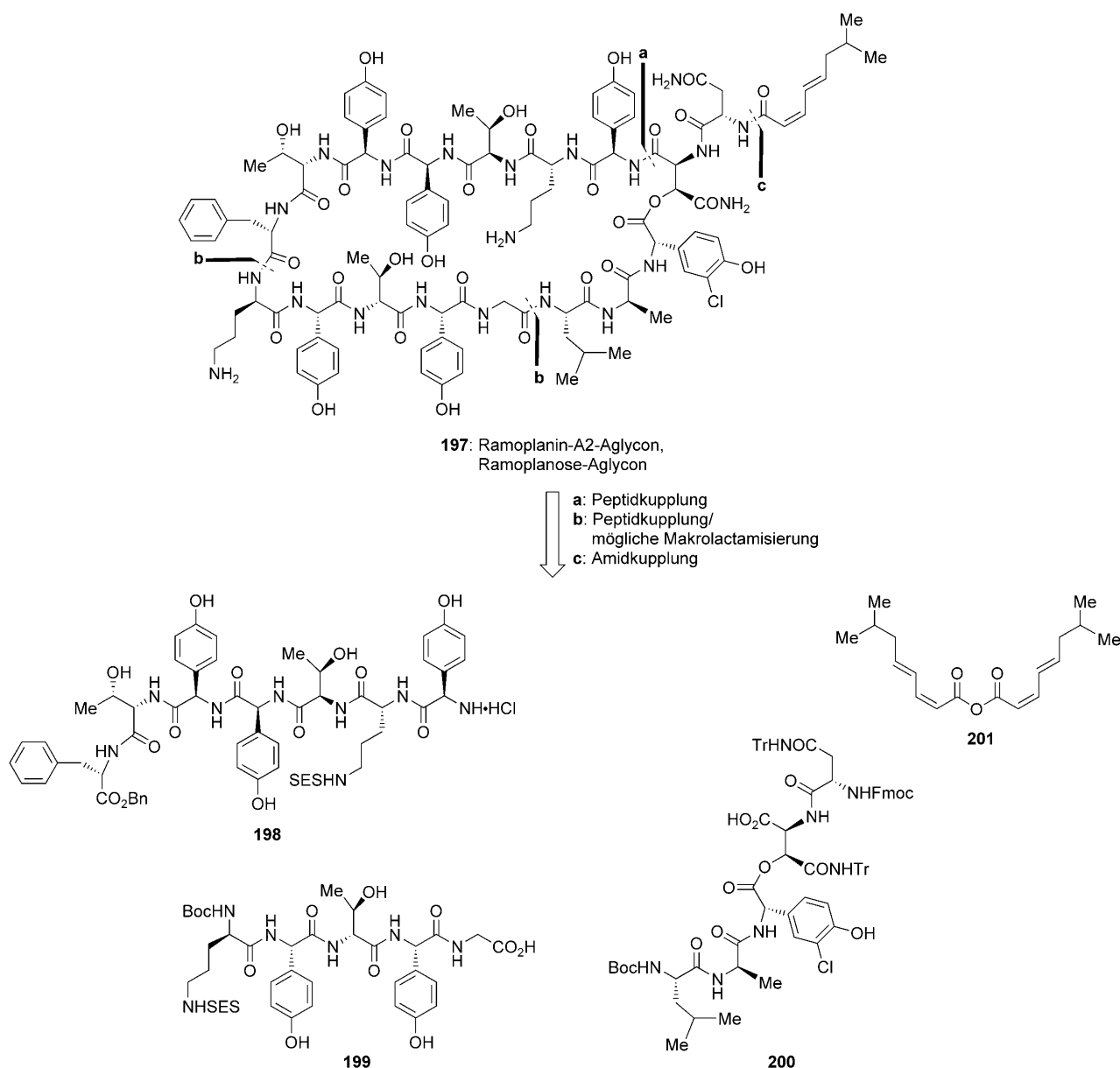


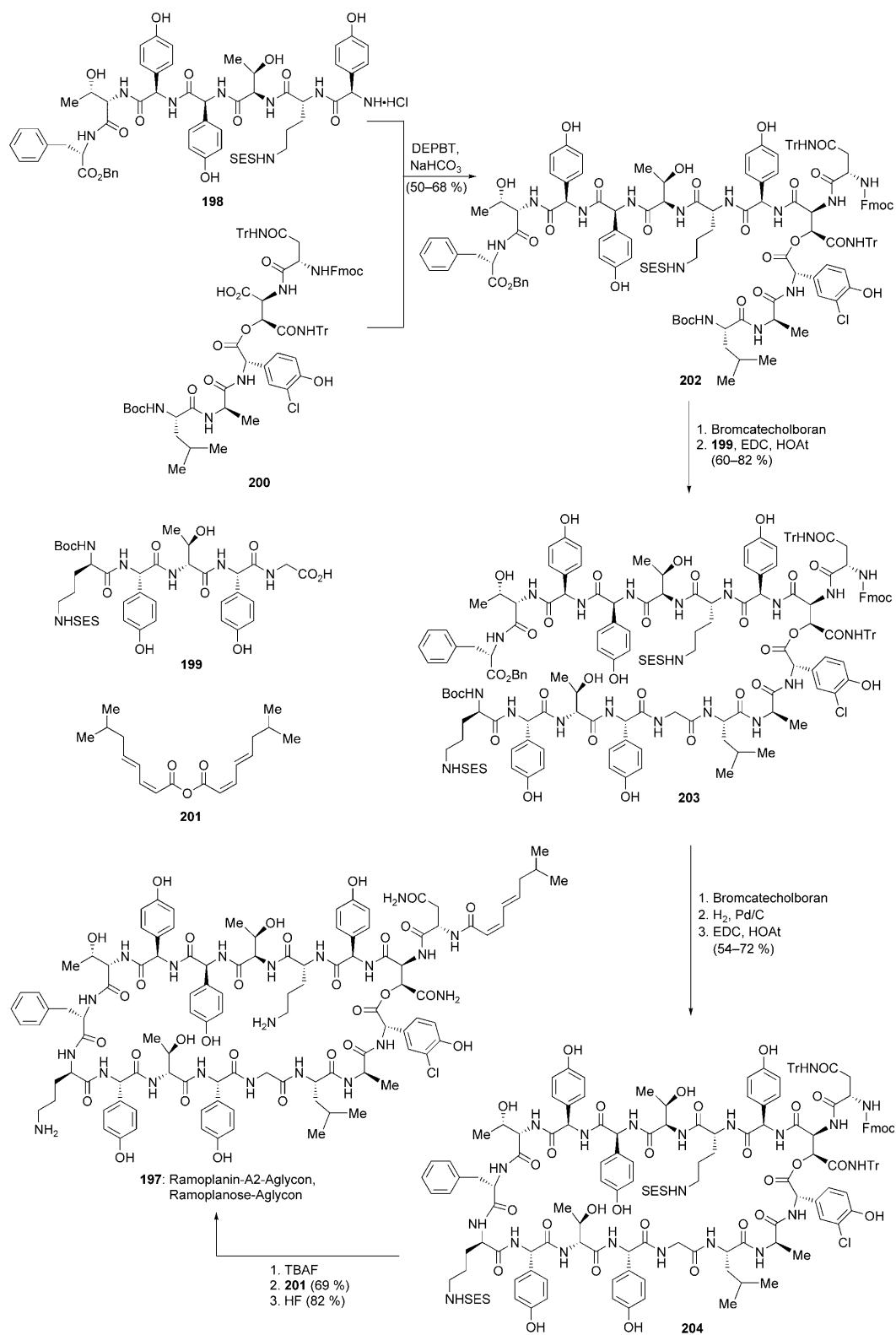
Abbildung 15. Retrosynthetische Analyse des Ramoplanin-A2-Aglycons (Boger et al., 2002).^[122]

8. Abyssomicine

Abyssomicin C (**14**, Abbildung 18) ist ein Polyketidantibiotikum, das 2004 von Süßmuth et al. beschrieben wurde.^[132] Isoliert wurde es aus dem seltenen Actinomyceten-Stamm AB 18-032 der Gattung *Verrucosipora*, und es blockiert das Wachstum Gram-positiver Bakterien durch Inhibieren eines enzymatischen Schlüsselschritts in der bakteriellen Biosynthese von Tetrahydrofolat, der Synthese von *para*-Aminobenzoessäure (PABA) aus Chorismat. Die Biosynthese von PABA ist für viele Mikroorganismen essenziell, kommt aber beim Menschen nicht vor, was das verantwortliche Enzym zu einem extrem ansprechenden molekularen Ziel für ein Antibiotikum macht.^[133] Abyssomicin D (**206**) und andere ähnliche Naturstoffe sind inaktiv, was darauf hinweist, dass die Enoneinheit von Abyssomicin C ein für die nachgewiesene

Aktivität essenzielles Strukturmotiv ist. Es wurde postuliert, dass Abyssomicin D das Produkt einer 1,4-Reduktion der Enoneinheit von Abyssomicin C und einer Addition des resultierenden Enolats an die ungesättigte Lactoneinheit ist.

Das vielversprechende biologische Profil von Abyssomicin C und sein interessanter molekularer Aufbau weckten das Interesse mehrerer Synthesegruppen. Die Totalsynthesen von Abyssomicin C wurden kürzlich in einer Übersicht zusammengefasst,^[134] sodass hier nur besonders wichtige Aspekte vorgestellt werden. Ein Jahr nach der Aufklärung der Struktur von Abyssomicin C veröffentlichten Sørensen et al. die erste Totalsynthese dieses Antibiotikums (Schema 30)^[135] mit einer – vermutlich biomimetischen – intramolekularen Diels-Alder-Reaktion in einem spätem Stadium.^[28] Die Lithierung des Lactons **208** und die Addition der resultierenden Spezies an den Aldehyd **207** lieferten nach einer Oxidation das Di-



Schema 29. Totalsynthese des Ramoplanin-A2-Aglycons **197** (Boger et al., 2002).^[122]

keton **209**. Die Gruppe von Sorensen konnte die geschützte sekundäre Hydroxyeinheit von **209** eliminieren und erhielt so das elektronenarme konjugierte Trien **210** für eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion, die das komplexe Interme-

diat **211** lieferte. Um allerdings nicht das empfindliche Trien **210** handhaben zu müssen, wurde eine Eintropfkaskade aus Eliminierung und Diels-Alder-Reaktion angestrebt. Es zeigte sich, dass Lanthan(III)-triflat diese Kaskade effizient kataly-

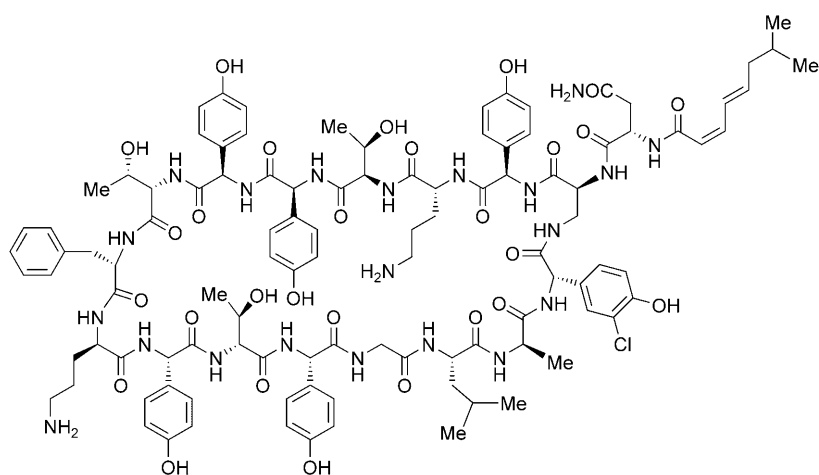
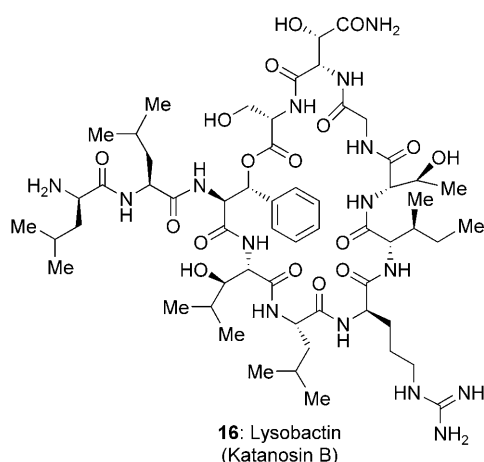
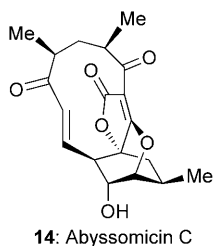
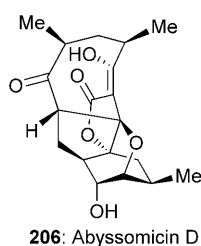
205: [L-Dap²]Ramoplanin-A2-AglyconAbbildung 16. Das Aglycon von [L-Dap²]Ramoplanin-A2 (Boger et al., 2004).^[125b]

Abbildung 17. Lysobactin.



14: Abyssomicin C

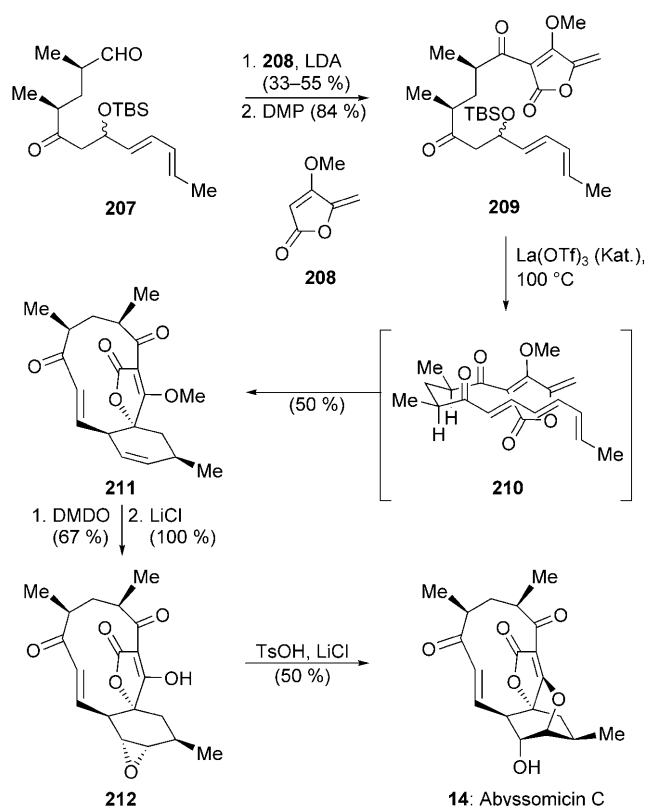


206: Abyssomicin D

Abbildung 18. Die Abyssomicine C und D.

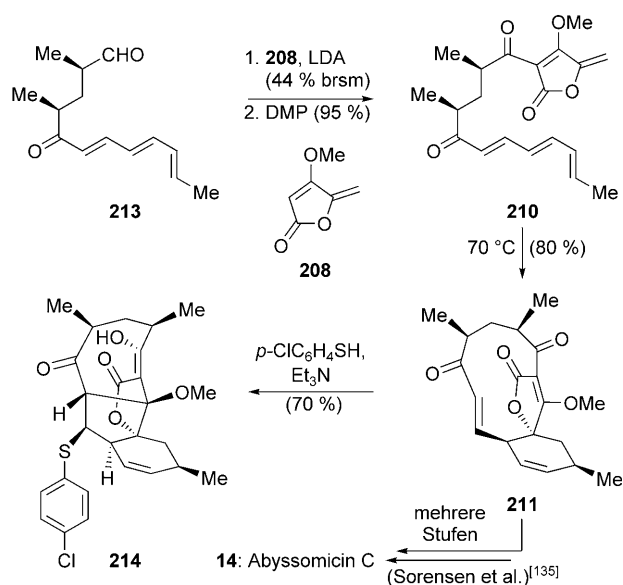
sierte und das gewünschte Produkt **211** in 50% Ausbeute bezogen auf **209** entstand. Epoxidierung und Spaltung des Methylethers führten dann zum Epoxid **212**. Alle Versuche, durch basenvermittelte intramolekulare Epoxidöffnung zu Abyssomicin C zu kommen, scheiterten. Schließlich fand man mit der Umsetzung des Epoxids **212** unter schwach sauren Bedingungen einen Weg, der quantitativ zu Abyssomicin C und *iso*-Abyssomicin C führte (Verhältnis ca. 1:1). Letzteres ist ein Isomer des Naturstoffs, dessen Struktur erst später vollständig charakterisiert wurde (siehe unten).

Parallel zu Sorensens Publikation erschien eine von Snider und Zou über einen ähnlichen auf einer Diels-Alder-Reaktion basierenden Ansatz zur Synthese von Abyssomicinen (Schema 31).^[136] Danach lieferte die Deprotonierung des Lactons **208** und die Umsetzung des resultierenden Anions mit dem Aldehyd **213** nach der Oxidation dasselbe Trien **210**, das auch Sorensens Gruppe hergestellt hatte. Eine thermische Diels-Alder-Reaktion (70 °C in Chloroform) ergab die Verbindung **211** in 80% Ausbeute, aber Snider und Zou konnten dieses komplexe Intermediat nicht zu Abyssomicin C umsetzen. Dennoch macht die Totalsynthese von Abyssomicin C durch Sorensen et al. aus demselben Intermediat **211** die Arbeit von Snider und Zou formal

Schema 30. Totalsynthese von Abyssomicin C (Sorensen et al., 2005).^[135]

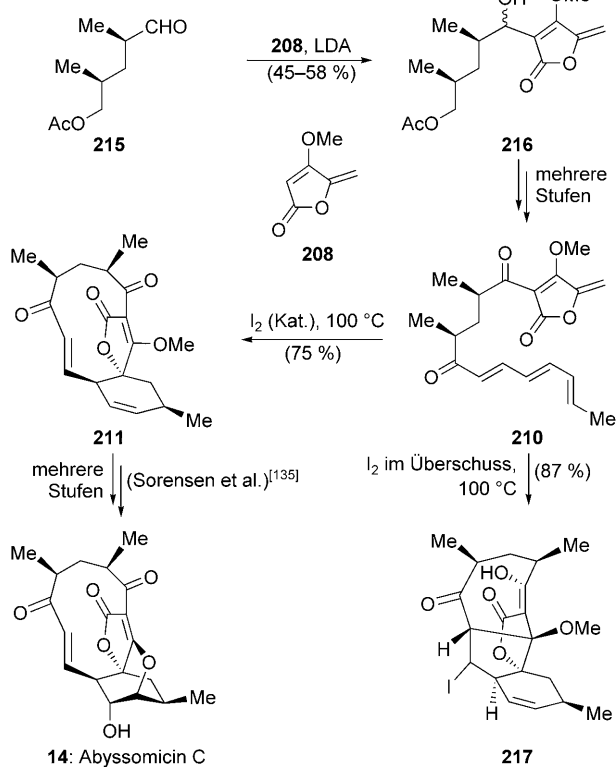
ebenfalls zu einer Totalsynthese. Zudem entdeckten Snider und Zou, dass bei der konjugierten Addition eines Thiolats an die Enoneinheit von **211** die Verbindung **214** entsteht, die das Kohlenstoffgerüst von Abyssomicin D aufweist. Dies war der erste Zugang zum Ringgerüst von Abyssomicin D, und die Reaktion lieferte experimentelle Belege für die postulierte Biosynthese von Abyssomicin D (**206**).^[132]

Kurze Zeit später berichteten Couladouros et al. über eine weitere formale Totalsynthese von Abyssomicin C, die



Scheme 31. Formale Totalsynthese von Abyssomicin C und Zugang zum Kohlenstoffgerüst von Abyssomicin D (Snider und Zou, 2005).^[136]

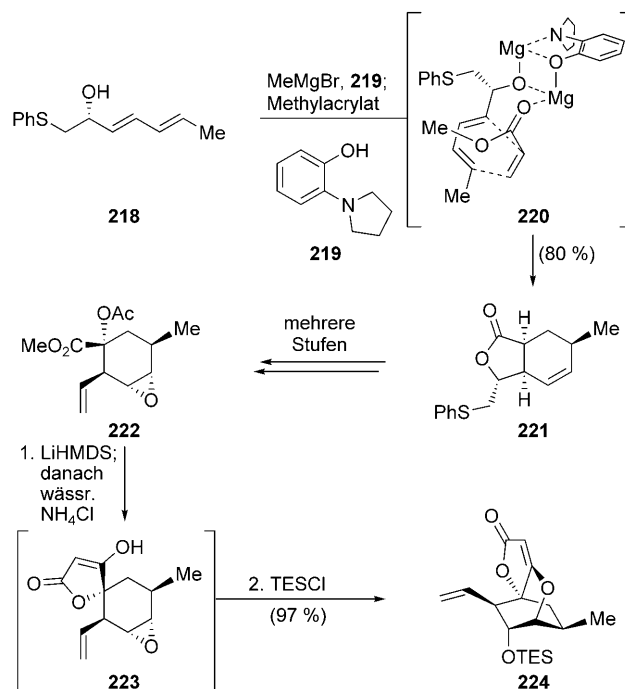
auf derselben Strategie (Diels-Alder-Reaktion) beruhte (Schema 32).^[137] Sie lithiierten das Lacton **208** und fingen es mit dem Aldehyd **215** unter Bildung von **216** ab, das über eine Reihe von Standardreaktionen zum Trien **210** umgesetzt wurde. Die erforderliche Diels-Alder-Reaktion wurde mit



Scheme 32. Formale Totalsynthese von Abyssomicin C und Zugang zum Kohlenstoffgerüst von Abyssomicin D (Couladouros et al., 2006).^[137]

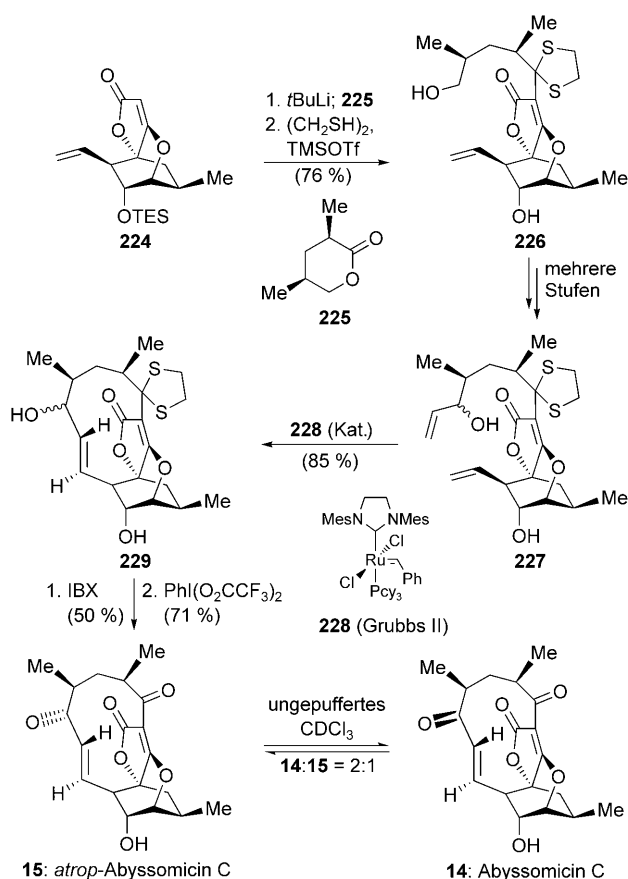
Iod in katalytischen Mengen ausgelöst; sie lieferte das Intermediat **211** in 75 % Ausbeute und schloss diese formale Totalsynthese von Abyssomicin C ab. Mit Iod im Überschuss entstand interessanterweise **217** mit dem Kohlenstoffgerüst von Abyssomicin D.

Im Jahr 2006 schlossen Nicolaou und Harrison eine konzeptionell andere Totalsynthese der Abyssomicine ab.^[138] Eine intermolekulare Diels-Alder-Cycloaddition^[28] wurde zum Aufbau des hochfunktionalisierten Abyssomicinkerns in Erwägung gezogen, und es wurde postuliert, dass eine Ringschluss-Olefinmetathese^[139] im späten Synthesestadium die makrocyclische Domäne liefern könnte. Daher wurde das chirale Dien **218** (Schema 33) zunächst durch Komplexierung



Scheme 33. Schlüsselschritte der Synthese des bicyclischen Kerns **224** von Abyssomicin C (Nicolaou und Harrison, 2006).^[138]

mit dem Phenolat, das bei der Deprotonierung des Phenols **219** mit MeMgBr entsteht, ausgerichtet und anschließend mit Methylmethacrylat in einer Diels-Alder-Cycloaddition umgesetzt. Spontane Lactonisierung lieferte das Lacton **221** in 80 % Ausbeute, vermutlich über den intermediär auftretenden Komplex **220**. Das Lacton **221** wurde in einer Reihe von Standardreaktionen zum Acetat **222** und dieses in einer durch Deprotonierung gestarteten Dieckmann-Kondensation zum Intermediat **223** umgesetzt, das nicht isoliert wurde, sondern durch leichtes Ansäuern und nachfolgende Einführung von Silylschutzgruppen die Verbindung **224** ergab. Diese Verbindung wurde lithiiert und mit dem Lacton **225** abgefangen (Schema 34), und nach dem Maskieren der Ketoneinheit als Dithiolan wurde der primäre Alkohol **226** isoliert. Dieser wurde zur Verbindung **227** umgesetzt, die zwei terminale Doppelbindungen aufweist und sich damit für die Ringschlussmetathese eignen sollte. Beim Umsetzen von **227** mit dem Grubbs-II-Katalysator **228**^[140] entstand der elfgliedrige

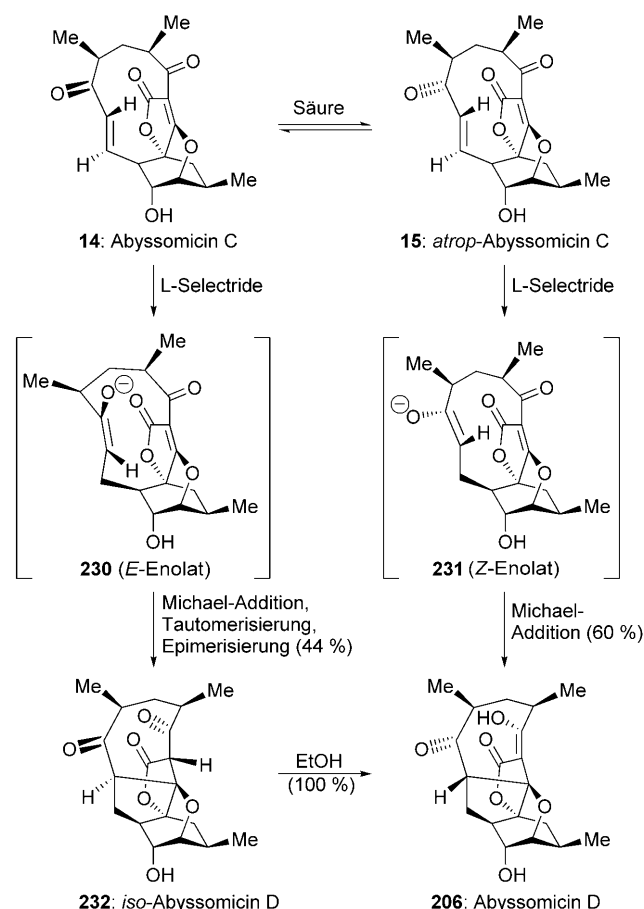


Scheme 34. Schlüsselschritte zum Abschluss der Totalsynthese von Abyssomicin C und *atrop*-Abyssomicin C (Nicolaou und Harrison, 2006).^[138]

Ring und damit das komplexe Intermediat **229**. Die Oxidation der Allylalkoholeinheit und die Dithiolanspaltung lieferten eine Verbindung, deren spektroskopische Eigenschaften denen von Abyssomicin C sehr ähnlich waren, aber nicht völlig mit diesen übereinstimmten. Glücklicherweise wurde beim Charakterisieren der Verbindung CDCl_3 verwendet, das Spuren von Säure enthielt, was zu einer Gleichgewichtseinstellung zwischen der unbekannten Verbindung und Abyssomicin C führte. Die chromatographische Trennung der beiden Isomere und die röntgenographische Untersuchung der unbekannten Verbindung ergaben, dass es sich bei ihr um *atrop*-Abyssomicin C (**15**, Schema 34) handelte.

Die Entdeckung dieser unerwarteten Atropisomerie führte zu einer gründlichen Untersuchung der Chemie der Abyssomicine.^[138b] Dabei zeigte sich, dass zur thermischen Umwandlung der Atropisomere von Abyssomicin C (**14** und **15**) eine überraschend hohe Temperatur von 180°C nötig ist, während die Umwandlung säurekatalysiert bei Raumtemperatur abläuft. Obwohl einige Mechanismuspostulate aufgestellt wurden, ist bislang nicht klar, warum Säuren die Umwandlung katalysieren. Zudem wurde deutlich, dass die Bedingungen des letzten Schritts der Sorensen-Synthese von Abyssomicin C genau diese Gleichgewichtseinstellung zwischen den Atropisomeren ermöglichen. Dies legt die Vermutung nahe, dass es sich bei dem unvollständig charakterisierten *iso*-Abyssomicin C um *atrop*-Abyssomicin C handelt.

Die L-Selectride-vermittelte 1,4-Reduktion beider Atropisomere lieferte weitere Einblicke in die Chemie der Abyssomicine. Die konjugierte Reduktion von Abyssomicin C lieferte nicht Abyssomicin D (**206**), sondern ein Produktgemisch, in dem *iso*-Abyssomicin D (**232**, Schema 35) das



Scheme 35. Synthese von Abyssomicin D und *iso*-Abyssomicin D (Nicolaou und Harrison, 2007).^[138b]

Hauptprodukt war, das vermutlich über das intermediär auftretende *E*-Enolat **230** entstand. Im Gegensatz dazu führte die konjugierte Reduktion von *atrop*-Abyssomicin C vermutlich über das *Z*-Enolat **231** durch transanuläre Michael-Addition zu Abyssomicin D (**206**). Demnach scheint Abyssomicin D das Produkt der Bioreduktion des mutmaßlichen Naturstoffs *atrop*-Abyssomicin C, nicht aber von Abyssomicin C, wie ursprünglich postuliert, zu sein. Kinetikstudien, bei denen die beiden Atropisomere von Abyssomicin C mit einem NADH-Analogon umgesetzt wurden, lieferten weitere Belege für dieses Postulat. Ebenso ergaben diese Untersuchungen, dass *atrop*-Abyssomicin C wirksamer ist als Abyssomicin C, z. B. bei einem Assay gegen MRSA-Bakterien.^[138] Diese Beobachtung sowie die höhere Reaktivität von *atrop*-Abyssomicin C gegenüber dem NADH-Analogon stützten die Hypothese von Süsmuth et al.^[132] dass die Enoneinheit von Abyssomicin C für dessen antibakterielle Aktivität verantwortlich ist.

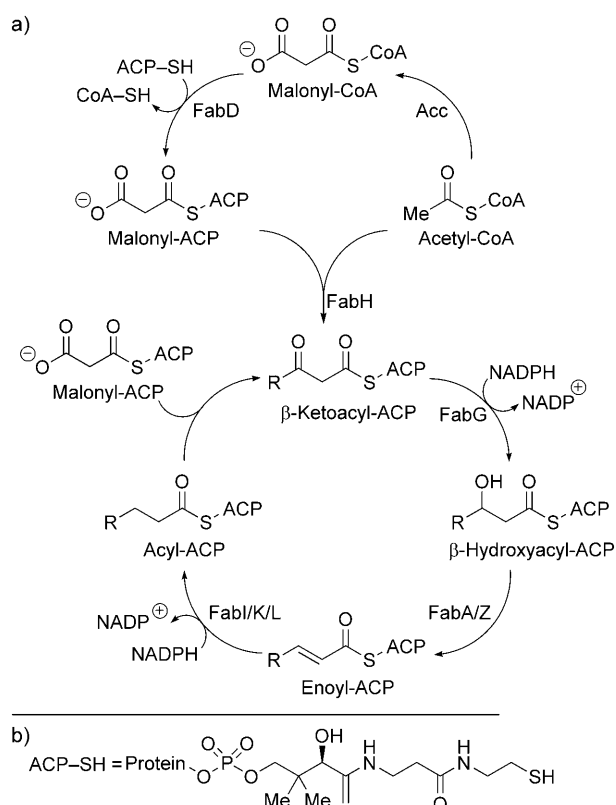
Wie von Nicolaou und Harrison vorhergesagt worden war, wurde *atrop*-Abyssomicin C als Haupt-Abyssomicin-Metabolit mit Abyssomicin C als weniger aktivem Nebenprodukt entdeckt, und zwar im *Verrucosipora*-Stamm AB 18-032.^[141] Süssmuth et al. zeigten kürzlich, dass *atrop*-Abyssomicin C als Substratmimetikum irreversibel an die Thiofunktionalität des Cys263-Rests der PabB-Untereinheit der 4-Amino-4-desoxychorismat(ADC)-Synthase bindet.^[142] Diese faszinierende Geschichte und die immer noch fort-dauernde Forschung an *atrop*-Abyssomicin C belegen die Stärke der Totalsynthese, und die Untersuchungen, die sich aus unerwarteten Entdeckungen bei einer Totalsynthese ergeben, liefern Einblicke in die Struktur, Biosynthese und Wirkungsweise bioaktiver Moleküle.

9. Inhibitoren der Fettsäurebiosynthese

Fettsäuren sind Biomoleküle, die essenziell für biologische Membranen sind; ebenso wichtig sind sie für die Energiespeicherung. Bei den meisten Eukaryoten, auch den Säugern, wird die Fettsäurebiosynthese von einem sehr großen dimeren Protein durchgeführt, das aus mehreren Domänen besteht, die gemeinsam das gesamte Repertoire an notwendigen Reaktionen katalysieren.^[143] Dieser Prozess ist als der der assoziativen Fettsäure-Synthase, auch Typ-I-FAS (FAS I), bekannt. Prokaryoten dagegen nutzen einen anderen Weg unter Beteiligung individueller Enzyme, von denen jedes eine bestimmte Aufgabe hat. Dieser Weg ist als der der dissoziativen Fettsäure-Synthase, auch Typ-II-FAS (FAS II), bekannt.^[144] Dieser zweite Weg wird auch in Pflanzen^[145] und Parasitplasmodien^[146] sowie in den Mitochondrien von Säugern genutzt,^[147] was angesichts des bakteriellen Ursprungs dieser Organellen nicht unerwartet war.

Der FAS-II-Weg ist essenziell für die bakterielle Entwicklungsfähigkeit und da er vom FAS-I-Weg deutlich verschieden ist, bietet er ein attraktives Ziel für die antibakterielle Chemotherapie.^[148] Zudem ist dieser Weg auf der molekularen Ebene inzwischen gut verstanden, und von vielen Einzelenzymen sind dreidimensionale Strukturen vorhanden.^[145] Viele Schlüsselkomponenten sind in einer Reihe von wichtigen bakteriellen Pathogenen gut konserviert. Die FAS-II-Molekularbiologie wurde kürzlich zusammenfassend dargestellt,^[144] gleichwohl geben wir hier eine knappe Darstellung dieses Reaktionswegs und der Schlüsselschritte.

Der am besten charakterisierte FAS-II-Reaktionsweg ist der von *Escherichia coli*. Einen Überblick über die Schlüsselschritte gibt Schema 36.^[144] Der erste Schritt der Fettsäurebiosynthese, die Umwandlung von Acetyl-Coenzym A (Acetyl-CoA) in Malonyl-CoA, wird von der Acetyl-CoA-Carboxylase (Acc) katalysiert. Acc ist ein aus mehreren Untereinheiten bestehender Enzymkomplex, der die Carboxylierung von Acetyl-CoA als Zweistufenprozess katalysiert. Zunächst wird die AccB-Untereinheit an ihrer Biotineinheit in einem ATP-getriebenen und von der AccC-Untereinheit katalysierten Prozess carboxyliert. Die AccA/D-Untereinheiten übertragen dann die Carboxygruppe auf Acetyl-CoA, wobei Malonyl-CoA entsteht.^[144] Bei den natürlichen Pseudopeptid-Antibiotika Moiramid B (**233**) und



Schema 36. FAS-II-Weg (a) und Struktur der 4'-Phosphopantethein-Linkergruppe des Acylträgerproteins (ACP) (b).^[144]

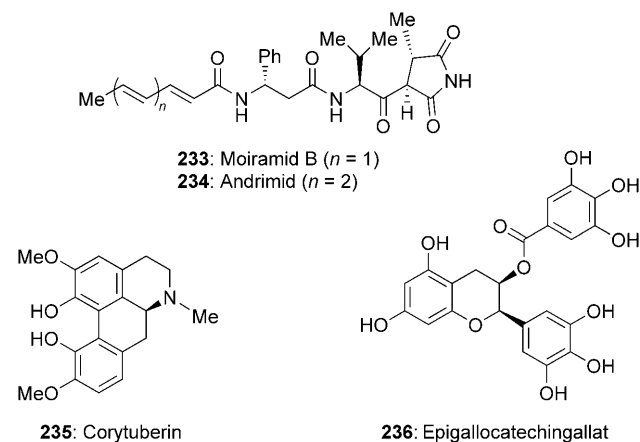


Abbildung 19. Ausgewählte natürliche FAS-II-Inhibitoren.

Andrimid (**234**, Abbildung 19)^[149] konnte als Wirkmechanismus das Inhibieren des Acc-Komplexes nachgewiesen werden.^[150,151] Die Malonylgruppe wird dann auf das Acylträgerprotein (ACP) übertragen, das ein kleines (ca. 9 kDa), saures Peptid mit einer 4'-Phosphopantetheineinheit ist (Schema 36). Die Malonyl-CoA:ACP-Transacylase (FabD) katalysiert diese Übertragung, die Malonyl-ACP, die essenzielle Quelle für den FAS-II-Zyklus, liefert. Vor wenigen Jahren wurde in einem Screening von Naturstoffen Corytuberin (**235**, Abbildung 19), das aus *Helicobacter pylori* isoliert wurde, als Inhibitor von FabD identifiziert.^[152] FabD katalysiert die Umesterung über die intermediäre Bildung eines

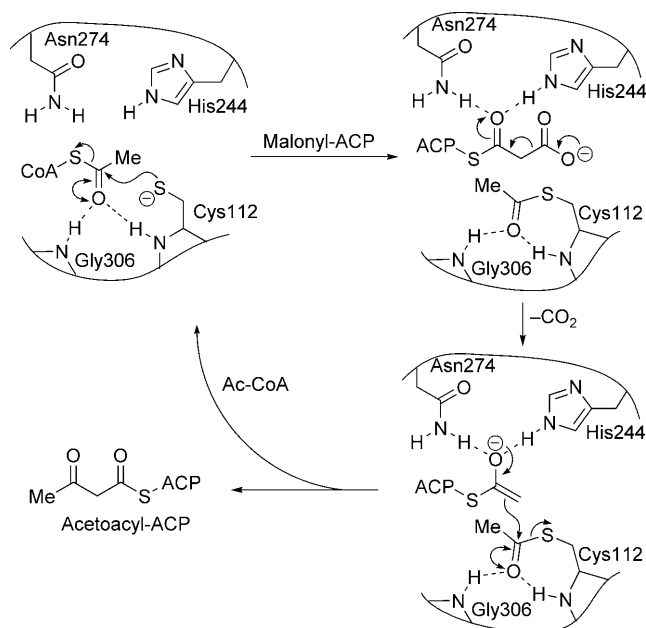
Malonyl-Enzyms, wobei Malonyl-CoA die Malonylgruppe auf den Serinrest des aktiven Zentrums überträgt (Ser92 in *E. coli*). Der Bindung von ACP folgt die Umesterung, wobei His201 das ACP-Thiol für den Angriff am Acyl-Enzymester aktiviert.

Die Acylkette wird durch Einwirken des kondensierenden Enzyms β -Ketoacyl-ACP-Synthase III (FabH) gebildet.^[144] Alle kondensierenden Enzyme katalysieren die Claisen-Kondensation^[153] von Acyl-Primern mit Malonyl-ACP, wobei CO₂ abgespalten wird, aber anders als die verlängern den kondensierenden Enzyme (siehe unten) nutzt FabH Acyl-CoA-Primer mit hoher Selektivität für kurze Ketten, hauptsächlich für Acetyl-CoA.^[154] Die Reaktion beginnt mit der Acetylierung des Cysteins im aktiven Zentrum (Cys112 in *E. coli*) durch Acetyl-CoA, wobei ein Acyl-Enzym-Thioester-Intermediat entsteht (Schema 37).^[144] Der Cysteinrest im aktiven Zentrum ist wegen seiner Position am Ende einer langen α -Helix aktiviert, da sein pK_a-Wert durch das starke Dipolmoment der Helix signifikant verringert wird. Anschließend wird Malonyl-ACP gebunden. Die im aktiven Zentrum durch H-Brückenbindung zu His244 und Asn274 unterstützte Decarboxylierung der Malonylgruppe generiert ein nucleophiles C₂-Agens, das den Acyl-Enzym-Thioester angreift. Das tetraedrische Intermediat wird durch H-Brücken zu NH-Einheiten des Rückgrats stabilisiert. Das freie Enzym wird bei diesem Prozess regeneriert und das β -Ketoacyl-ACP-Produkt freigesetzt. Unterschiede in der FabH-Selektivität bei verschiedenen Spezies bestimmen die Art der erhaltenen Fettsäuren. So nutzen die FabH-Enzyme von *Mycobacterium tuberculosis* und anderen Mykobakterien langkettige Acyl-CoA-Primer. Mykobakterien sind insofern ungewöhnlich, als sie sowohl FAS-I- als auch FAS-II-Systeme aufweisen. Die Synthese von C₁₂- bis C₁₆-Fettsäuren wird von einem FAS-I-System durchgeführt, das dem von Tieren ähnelt. Diese Produkte werden dann zu den sehr langkettigen

Fettsäuren (> C₅₀) umgesetzt, die für die Mycolsäuresynthese durch das FAS-II-System benötigt werden. Demnach wird vom mykobakteriellen FAS-II-System keine De-novo-Fettsäurebiosynthese durchgeführt, und das Initiatorenzym muss länger-kettige Primer verwenden können.^[155]

β -Ketoacyl-ACP wird anschließend von der β -Ketoacyl-ACP-Reduktase (FabG) prozessiert, einer NADPH-abhängigen Reduktase, die β -Hydroxyacyl-ACP erzeugt (Schema 36). Nur eine Art dieses Enzyms wurde isoliert. Es ist essenziell für das FAS-II-System, und es ist in verschiedenen Bakterienspezies hochkonserviert,^[144] doch obwohl es damit ein vielversprechendes Ziel für Antibiotika ist, kennt man nur wenige Inhibitoren dafür. Zhang und Rock zeigten, dass einige aus Pflanzen isolierte Polyphenole FabG inhibieren, darunter Epigallocatechingallat (**236**, Abbildung 19); sie wiesen jedoch keine wesentliche antibakterielle Wirkung auf.^[156]

β -Hydroxyacyl-ACP wird im nächsten Schritt unter Bildung von Enoyl-ACP dehydratisiert (Schema 36). Dieser Vorgang wird von einer der zwei β -Hydroxyacyl-ACP-Dehydratasen in *E. coli*, FabA und FabZ, katalysiert. FabA katalysiert auch die Isomerisierung des *trans*-2,3-Olefin zum *cis*-3,4-Isomer, und dies ist eine Schlüsseltransformation bei der Synthese ungesättigter Fettsäuren. FabA findet sich nur bei Gram-negativen Bakterien, wohingegen FabZ bei allen FAS-II-Systemen vorkommt.^[144,153] Ein zweiter Reduktionsschritt wandelt Enoyl-ACP dann in ein einfaches Acyl-ACP-Intermediat um, mit dem die nächste Verlängerungsrunde starten kann. Es gibt drei Gruppen an Enoyl-ACP-Reduktasen: FabI, FabK und FabL. Die Form(en) und die Cofaktoren, die im Einzelnen vorliegen, variieren je nach Bakterienspezies. FabI ist die einzige in *E. coli* vorkommende Form, und sie ist NADH-abhängig, wohingegen FabI aus *S. aureus* NADPH-abhängig ist. Der Tuberkulosewirkstoff Isoniazid (**237**, Abbildung 20) zielt auf InhA ab; dies ist die Enoyl-



Schema 37. Mechanismus der FabH-katalysierten initialen Claisen-Kondensationsreaktion von FAS II.^[144]

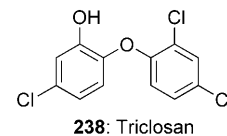
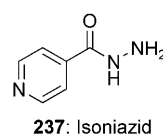


Abbildung 20. Das Tuberkulosemedikament Isoniazid und der breit eingesetzte antibakterielle Wirkstoff Triclosan.

ACP-Reduktase von *M. tuberculosis* und ähnelt FabI von *E. coli*. Isoniazid wird enzymatisch zur aktiven Spezies oxidiert, die InhA dadurch inhibiert, dass sie kovalent an den InhA-NADH-Komplex bindet. Dieser wichtige Tuberkulosewirkstoff ist das einzige klinisch genutzte Antibiotikum, dessen Ziel FAS-II ist. FabI ist das Ziel des wichtigen antibakteriellen Wirkstoffs Triclosan (**238**, Abbildung 20), der in Haushaltsprodukten wie Reinigern und Reinigungstüchern vielfach eingesetzt wird. Einige wichtige pathogene Bakterien nutzen FabK, das keine Sequenzgemeinsamkeiten mit FabI aufweist und daher von Triclosan nicht angegriffen wird. FabK ist NADH-abhängig. Die dritte Form, FabL, ist ein entferntes Homolog von FabI. Es ist NADPH-abhängig und kommt neben FabI in *Bacillus subtilis* vor. Die Tatsache, dass

eine Reihe unterschiedlicher Enoyl-ACP-Reduktasen in vielen Schlüsselpathogenen gefunden wurden, macht diesen Schritt zu einem weniger attraktiven Ziel für Breitbandantibiotika.^[148c,e]

Die Reduktion von Enoyl-ACP zu Acyl-ACP ist der letzte Schritt bei der Fettsäurebiosynthese, und das Acyl-ACP-Produkt wird entweder an andere Reaktionspfade weitergereicht oder geht, wenn es noch nicht lang genug ist, in den nächsten Zyklus aus Verlängerung und Reduktion (Schema 36). Die verlängernden Enzyme β -Ketoacyl-ACP-Synthase I und II, auch FabB und FabF genannt, führen die iterativen C-C-Verknüpfungen im Biosyntheseyklus durch.^[144] FabB und FabF sind eng miteinander verwandt, weisen sehr ähnliche Sequenzen auf und führen eine ganz ähnliche Claisen-Kondensation wie FabH durch.^[153] Auch hier gibt es zwischen den Spezies eine gewisse Variationsbreite, besonders mit Blick auf die FabB-Enzyme. FabB tritt nur in Gram-negativen Bakterien zusammen mit FabA auf und spielt dort eine Schlüsselrolle bei der Verlängerung der Primer von ungesättigten Acyl-ACPs. In beiden Enzymen liegt eine katalytisch aktive konservierte Cys-His-His-Triade im aktiven Zentrum vor, während FabH eine Cys-His-Asn-Triade enthält. Der Mechanismus der Claisen-Kondensation ähnelt dem oben für FabH beschriebenen sehr stark: Der Acyl-ACP-Primer überträgt seine Acylkette auf das Cystein im aktiven Zentrum, und anschließend wird das Malonyl-ACP in einer benachbarten Tasche gebunden. Der Decarboxylierung der Malonatgruppe zur Generierung eines aktiven C_2 -Nucleophils folgt die Claisen-Kondensation, die ein neues β -Ketoacyl-ACP-Produkt ergibt. Der Decarboxylierungsschritt wird von den Histidinresten dieser Enzyme organisiert, und es wird angenommen, dass ein Wassermolekül im aktiven Zentrum an der Reaktion beteiligt ist, sodass CO_2 als Hydrogencarbonat abgespalten wird. Wie bei FabH wird der Cysteinrest im aktiven Zentrum durch einen Helixdipoleffekt aktiviert, und NH-Gruppen des Rückgrats liefern ein Oxyanion-Loch zur Stabilisierung der tetraedrischen Intermediate in den beiden nucleophilen Substitutionen.^[144,153]

9.1. Cerulenin und Thiolactomycin

Cerulenin (**239**)^[157] und Thiolactomycin (**240**, Abbildung 21)^[158] sind zwei mikrobielle Metaboliten, FAS II im Stadium der enzymatischen Kondensation inhibieren. Cerulenin wurde 1960 aus *Caephalosporium caerulens* isoliert und enthält einen hydrophoben Schwanz, der an eine reaktive polare Kopfgruppe mit Epoxideinheit gebunden ist.^[157] Beim Eintritt der Epoxideinheit von Cerulenin ins aktive Zentrum der FabB/F-Enzyme wird diese vom aktiven Cysteinrest unter Bildung eines kovalenten Addukts angegriffen, was das

Enzym irreversibel inhibiert. In *E. coli* inhibiert Cerulenin FabB sehr wirksam ($IC_{50} = 3 \mu M$), und auch FabF wird inhibiert ($IC_{50} = 20 \mu M$), nicht aber FabH ($IC_{50} > 700 \mu M$).^[159] Dieser Unterschied wurde dem Vorliegen einer Cys-His-Asn-Triade in FabH zugeschrieben, die anders als die Cys-His-His-Triaden in FabB/F das Epoxidelektrophil nicht stark genug aktiviert, um den Angriff des Cystein-Thiolats auszulösen.^[148a,d,159] Obwohl Cerulenin das Bakterienwachstum inhibiert, machen die Reaktivität des Epoxids und der Mangel an Selektivität für FAS II gegenüber tierischem FAS I die Verbindung für die Entwicklung zu einem Wirkstoff ungeeignet. Doch als Werkzeug in der Biochemie wird Cerulenin sehr wohl verwendet.^[160]

Thiolactomycin wurde aus einem *Nocardia*-Stamm isoliert, der in Japan gesammelt wurde, und 1982 beschrieben.^[158] Es ist gegen eine Reihe von Bakterien wirksam, und es schützte Mäuse gegen unterschiedliche bakterielle Infektionen. Später zeigte sich, dass es auf die Fettsäurebiosynthese wirkt, wobei alle drei β -Ketoacyl-ACP-Synthasen, FabB, FabF und FabH, mit IC_{50} -Werten von 6, 25 bzw. 110 μM inhibiert werden.^[159] Thiolactomycin bindet reversibel an die Malonat-Bindungstasche der Enzyme, wobei Wasserstoffbrücken zu den His-His-Einheiten der aktiven Zentren von FabB und FabF gebildet werden. Dies sind essenzielle Wechselwirkungen, die die inhibierende Wirkung der Verbindung bei FabB und FabF relativ zu der bei FabH (mit einer His-Asn-Anordnung) verstärken. In den letzten Jahren hat die Suche nach neuartigen Antibiotika zu einer Wiederbelebung des Interesses an Thiolactomycin geführt, und zwar als biochemisches Werkzeug^[160] sowie als Plattform für die Wirkstoffentwicklung. Die Stammverbindung wird unter Synthese- und Stabilitäts Gesichtspunkten für die Wirkstoffentwicklung als nicht geeignet angesehen.^[148] Weiterhin ergaben Untersuchungen, dass Effluxeigenschaften und Membrandurchlässigkeit das Potenzial der Verbindung als Antibiotikum herabsetzen.^[161,162]

Einige Gruppen haben Thiolactomycin als potenziellen Tuberkulosewirkstoff untersucht. Wie oben erwähnt nutzt *M. tuberculosis* ein Typ-II-FAS-System zur Herstellung der Mycolsäuren, und der Erfolg von Isoniazid (**237**) validiert den FAS-II-Weg als Ziel für einen Antituberkulosewirkstoff. Thiolactomycin inhibiert das initiiierende kondensierende FAS-II-Enzym *mtFabH*^[163] und die verlängernden kondensierenden Enzyme, die als KasA und KasB bekannt sind (äquivalent zu FabB und FabH in *E. coli*),^[164] was zur Inhibierung der Mycolsäurebiosynthese führt.^[165] Das Potenzial von Thiolactomycin, viele Enzyme zu inhibieren, macht die Interpretation der SAR-Daten kompliziert, und wegen mehrerer widersprüchlicher Resultate muss erst noch ein klares Bild entwickelt werden. Die Gruppe von Besra hat eine Serie von Analoga beschrieben, bei denen die Seitenkette von Thiolactomycin variiert wurde,^[166] indem die Dilitiumverbindung **242**, die aus der Thiolactomycinkern-Struktur **241** erhalten wurde, alkyliert wurde (Schema 38). Dies ist eine Modifizierung der ersten Totalsynthese von Thiolactomycin durch Wang und Salvino.^[167] Alle Analoga wurden in Form der Racemate getestet. Das Tetrahydrogeranyl analogon **244** (Schema 38) zeigte eine stärkere Aktivität gegen *M. tuberculosis* [$MIC = 29 \mu M$ gegenüber 125 μM für

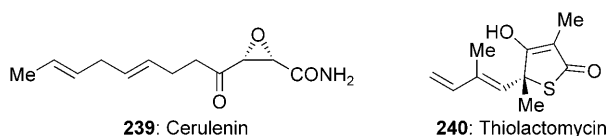
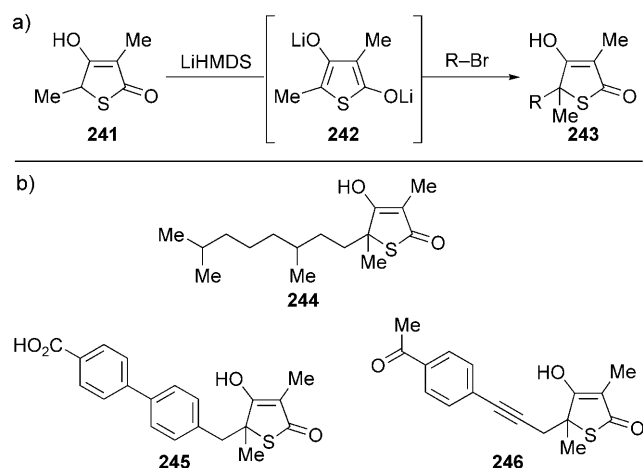


Abbildung 21. Cerulenin und Thiolactomycin.



Schema 38. Eine vielfach genutzte Strategie zur Synthese von Thiolactomycinanaloga (a)^[167] und Strukturen ausgewählter Analoga mit Antituberkulose-Aktivität (b) (Besra et al., 2002–2007).^[166,168]

(±)-Thiolactomycin]. Später berichtete die Gruppe von Besra über weitere Analoga, die an C5 Biphenyl- oder Propargylgruppen aufwiesen, was zur Entdeckung der wirksamen Analoga **245** und **246** führte (Schema 38).^[168] Sie sind wirksamer gegen *mtFabH* [IC_{50} = 3, 4 und 75 μ M für **245**, **246** bzw. (±)-Thiolactomycin], doch eine Aktivität gegen ganze Mykobakterienzellen wurde entweder nicht beschrieben, oder sie war schlecht (MIC > 250 μ M gegen *Mycobacterium bovis* BCG).^[168c] Diese Resultate stehen im Widerspruch zu denen von Dowd et al., nach denen die (5*R*)-Isoprenseitenkette von Thiolactomycin für die Hemmung der kondensierenden Enzyme von *E. coli* (FabH, FabB) und *M. tuberculosis* (*mtFabH*, KasA und KasB) und für die Aktivität gegen ganze Zellen beider Spezies notwendig ist.^[169,170]

Thiolactomycin wurde auch als Gerüst für die Entwicklung von Wirkstoffen gegen Malaria verwendet. Das FAS-II-System wurde vor kurzem als potenzielles Ziel für die Chemotherapie bei Infektionen durch Protozoen entdeckt, nachdem dieser Reaktionsweg in einigen bedeutenden pathogenen Spezies nachgewiesen worden war. Dazu zählen *P. falciparum*, der für die Malaria verantwortliche Parasit, *Toxoplasma gondii*, der Verursacher der Toxoplasmose, einer neurologischen Erkrankung, die Kleinkinder sowie Patienten mit geschwächtem Immunsystem befällt, *Trypanosoma brucei*, der Verursacher der Schlafkrankheit, und *Trypanosoma curzi*, der Parasit, der die Chagas-Krankheit auslöst.^[171] Der FAS-II-Weg wird bei diesen eukaryotischen Parasiten in den Plasmidorganellen beschriftet, von denen man annimmt, dass sie bakteriellen Ursprungs sind.^[172] Waller et al. identifizierten einige Analoga von Thiolactomycin, die gegen *P. falciparum* aktiver waren.^[173] Sie stellten fest, dass längere Alkylketten an C5 zu einer Wirkungssteigerung führten, wobei ungesättigte Ketten effektiver waren als die entsprechenden gesättigten. Die aktivsten Verbindungen (**247** und **248**, Abbildung 22) tragen an C5 eine Geranyl- bzw. Farnesylgruppe. Beide Verbindungen, die in Form ihrer Racemate getestet wurden, zeigten letale Aktivität gegen *P. falciparum* mit einem IC_{50} -Wert von 8 μ M [IC_{50} von (±)-Thiolactomycin: 49 μ M]. Das gesättigte Analogon **244** war zehnmal weniger

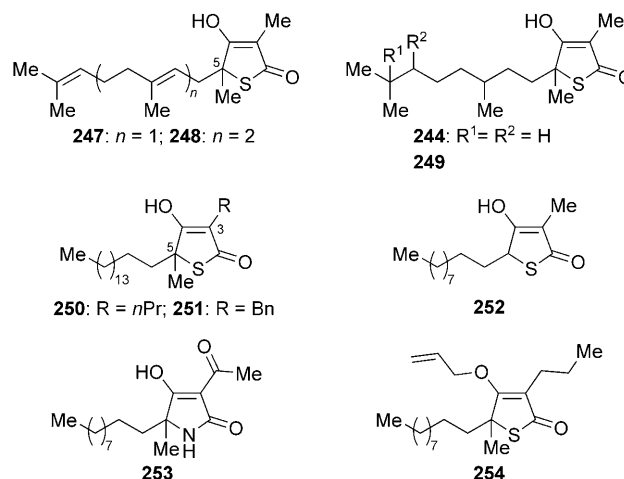


Abbildung 22. Thiolactomycinanaloga, die gegen Protozoen-Parasiten aktiv sind (Waller et al., 2003;^[173] Gilbert et al., 2004–2005^[174]). In Verbindung **249** liegt statt der R^2C-CR^3 -Einheit eine $C=C$ -Bindung vor.

aktiv, und das einfach ungesättigte Analogon **249** wies eine zwischen diesen beiden Werten liegende Aktivität auf.^[173] Gilbert et al. untersuchten Thiolactomycinanaloga auch mit Blick auf ihre Aktivität gegen Malaria.^[174] Sie änderten das Substitutionsmuster an C3, C5 und der C4-Hydroxygruppe, tauschten das Heteroatom aus und testeten diese Analoga in der Inhibierung von *P. falciparum*, *T. curzi* und *T. brucei rhodesiense* sowie in der Inhibierung von *P. falciparum* KasIII (äquivalent zu FabH). Ausgewählte Analoga sind in Abbildung 22 gezeigt. Die Verbindung **250**, die eine C3-Propylgruppe sowie eine C5-Hexadecylseitenkette aufweist, ist ein potenter Inhibitor von *P. falciparum* und ein moderater von *T. curzi* und *T. brucei rhodesiense* (IC_{50} = 6, 13 bzw. 29 μ M). Eine Benzylgruppe an C3 wie in der Verbindung **251** wurde ebenfalls toleriert (IC_{50} = 7, 14 bzw. 32 μ M). Die Verbindungen **252** und **253** waren gegen *T. brucei rhodesiense* die aktivsten (IC_{50} = 6 bzw. 7 μ M), wirkten aber nur schwach gegen die anderen Spezies. Die aktivste Verbindung gegen *P. falciparum* (IC_{50} = 1 μ M) war die Verbindung **254**, die an C4 einen Allylether trägt. Thiolactomycin selbst wirkte nur wenig inhibierend gegen *P. falciparum*, *T. curzi* und *T. brucei rhodesiense* (IC_{50} = 143, > 427 bzw. 256 μ M). Wie bei den Tuberkulosestudien konnte auch hier kaum eine Korrelation zwischen den Resultaten aus der Wachstumsheftung und den Resultaten der Inhibierung von *P. falciparum* KasIII aufgestellt werden.^[173,174]

Schließlich konnte in erst vor kurzem durchgeführten Studien gezeigt werden, dass Thiolactomycinanaloga aktiv sind gegen Typ-I-FAS. Man nimmt an, dass Krebszellen anfällig für FAS-Inhibitoren sind, da FAS in Krebszellen häufig hochreguliert ist. Der FAS-Zyklus generiert NAD^+ über die beiden Reduktionsschritte, was dabei hilft, die hypoxische Natur vieler Krebszellen abzuschwächen.^[175] Townsend et al. stellten sowohl Cytotoxizität als auch Aktivität hinsichtlich Gewichtsverlust unter den Analoga fest, die als Teil des Programms zur FAS-I-Inhibierung getestet wurden, und sie konnten diese Aktivitäten voneinander trennen. Beispielsweise tötete Verbindung **255** (Abbildung 23) Krebszellen

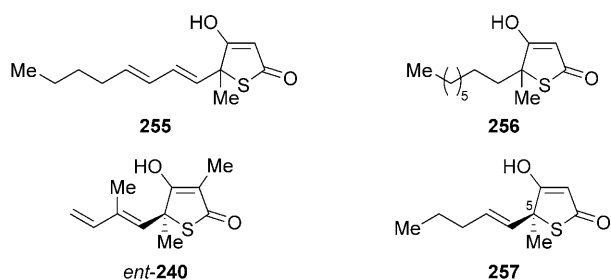
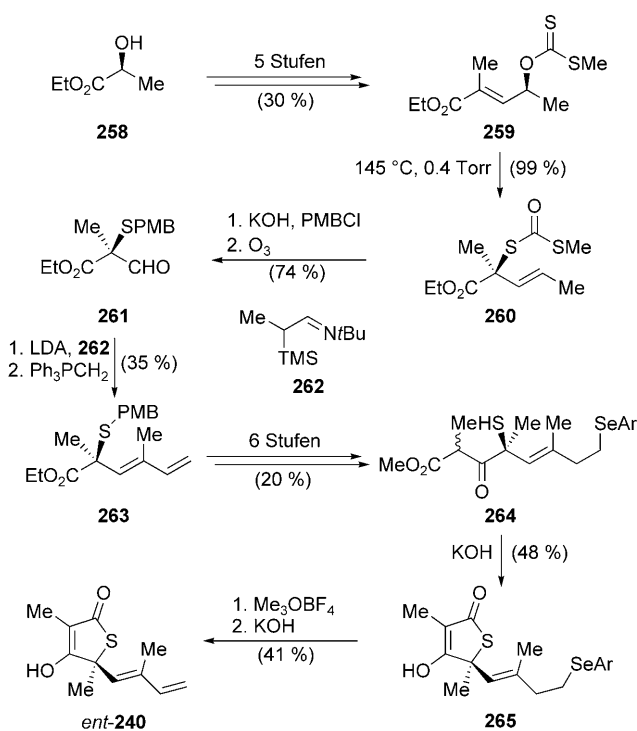


Abbildung 23. Thiolactomycinanaloga mit Aktivität gegen Säugetier-FAS (Townsend et al., 2005;^[176] Ohata und Terashima, 2007^[177]).

nicht ab, aber sie bedingte einen Gewichtsverlust von 11 %, wenn sie Mäusen verabreicht wurde. Umgekehrt ist Verbindung **256** moderat aktiv gegen eine Brustkrebszelllinie [$IC_{50} = 17.6 \mu\text{g mL}^{-1}$ ($73 \mu\text{M}$)], ohne dass signifikanter Gewichtsverlust damit festzustellen war. Andere Analoga wiesen entweder eine der beiden oder beide Aktivitäten in unterschiedlichen Ausmaßen auf.^[176] Ähnliche Resultate wurden von Ohata und Terashima beschrieben, die eine Reihe von Analoga mit Blick auf antibiotische Aktivität und FAS-I-Inhibierung in Säugetieren untersuchten. Ungewöhnlich an ihren Untersuchungen ist, dass sie jedes Analogon in enantiomerenreiner Form herstellten und beide Enantiomere testeten. Sie stellten fest, dass *ent*-Thiolactomycin (*ent*-**240**) zwar beim antibakteriellen Assay inaktiv war, aber FAS I inhibierte [$IC_{50} = 43.7 \mu\text{g mL}^{-1}$ ($208 \mu\text{M}$)]. Die aktivste Verbindung, **257**, inhibierte FAS I mit einem IC_{50} -Wert von $8.8 \mu\text{g mL}^{-1}$ ($44 \mu\text{M}$). Im Allgemeinen waren die nichtnatürlichen 5*S*-Analoga gegen FAS I aktiver als die natürlichen 5*R*-Verbindungen.^[177] Auch wenn keines der untersuchten Thiolactomycinanaloga hoch aktiv gegen FAS I war, muss diese potenzielle Kreuzaktivität bedacht werden, wenn man die Verbindungen als antibakterielle Agentien prüfen möchte.^[147, 176, 177]

Das Interesse an der medizinischen Chemie von Thiolactomycin (**240**) spiegelt sich in der Publikation mehrerer Totalsynthesen in neuerer Zeit wider. Die erste asymmetrische Synthese von Thiolactomycin, die von Thomas und Chambers 1989 beschrieben wurde (Schema 39), etablierte die absolute Konfiguration des Naturstoffs als *R*-Enantiomer.^[178] Der Schlüsselschritt der Synthese ist die [3,3]-sigmatrope Umlagerung eines Allylxanthats (**259**),^[179] bei der das benötigte chirale tertiäre Sulfid generiert wird. Das Xanthat, das aus Ethyllactat (**258**) erhalten wurde, lagerte sich beim Destillieren in das Dithiocarbonat **260** um. Dem Entfernen des Carbonats und dem In-situ-Schützen des Thiols folgte die Ozonolyse, die in Anwesenheit des Sulfids und des elektronenreichen Arens bemerkenswert selektiv verlief. Die Olefinierung von **261** gelang durch Umsetzen mit dem Lithiumsalz des α -Silylimins **262**. Dieses Reagens minimierte die Deformylierung über einen Retroaldolmechanismus, eine Reaktion, die bei derartigen Verbindungen ein häufig auftretendes Problem ist.^[180] Das resultierende Enal wurde zum Dien **263** umgesetzt, aber die Dienseitenkette erwies sich als zu labil, um intakt durch die nachfolgenden Reaktionsschritte geführt zu werden. Die Maskierung des

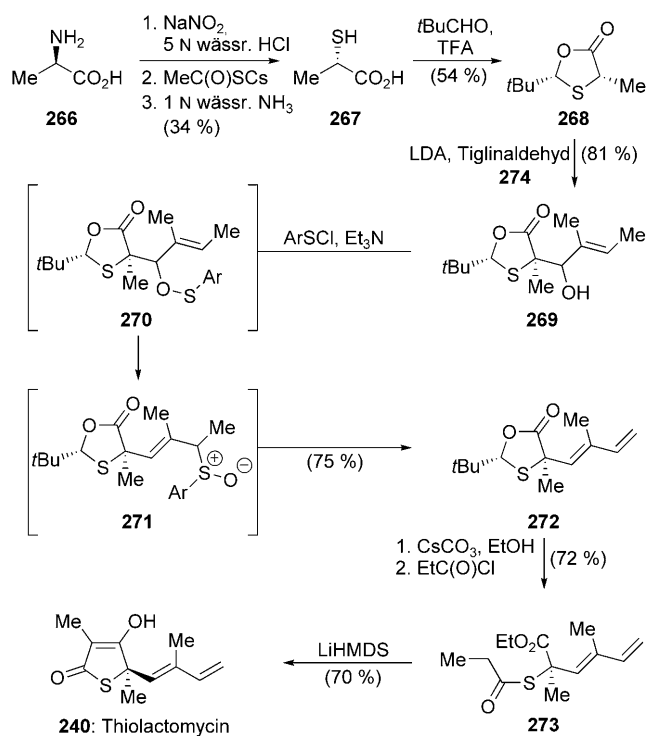


Schema 39. Totalsynthese von *ent*-Thiolactomycin (Chambers und Thomas, 1989).^[178] Ar = *p*-ClC₆H₄.

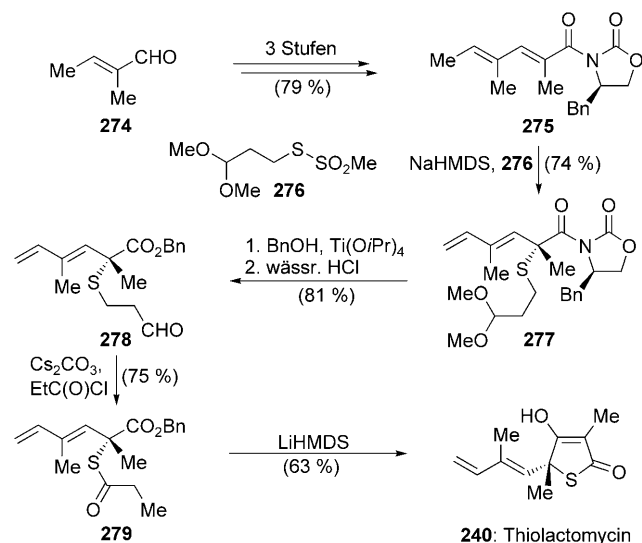
Diens als primäres Selenid **264** ermöglichte den Aufbau des Thiolactonrings von **265**. Allerdings war die Regenerierung des Diens problematisch und erforderte eine basenvermittelte Eliminierung eines Methylselenonium-Salzes, die (*S*)-*ent*-Thiolactomycin lieferte.^[178]

Ein zweiter asymmetrischer Zugang zu Thiolactomycin wurde von der Gruppe von Townsend im Jahr 2002 beschrieben (Schema 40).^[181] Dabei wurde die Seebach-Methode zur Selbstregenerierung von Stereozentren^[182] verwendet, um das benötigte Stereozentrum einzuführen. (*S*)-Thiomilchsäure (**267**) wurde in drei Schritten aus D-Alanin (**266**) erhalten: Chlorierung mit Retention der Konfiguration unter Diazotierungsbedingungen, Umsetzung mit Caesiumthioacetat und Hydrolyse. Die Bildung des entsprechenden Oxathiolanons führte zu einem Diastereomergemisch im Verhältnis 2.5:1, wobei Umkristallisieren **268** als einzelne Verbindung in moderater Ausbeute lieferte. Die Aldolreaktion des Lithiumenolats von **268** mit Tiglinlaldehyd (**274**) lieferte den Allylalkohol **269**, der über eine Sulfinester-Umlagerung dehydratisiert (**270** bis **271**) und durch eine Sulfoxideliminierung zum Dien **272** umgesetzt wurde. Die Hydrolyse des Oxathiolanons, die Bildung des Thiopropionats **273** und eine Dieckmann-Cyclisierung vervollständigten diesen direkten Zugang zu Thiolactomycin.^[181]

Ohata und Terashima entwickelten als Teil ihres Analoga-Testprogramms die bislang effizienteste Synthese für Thiolactomycin. Sie verfolgten eine Strategie, bei der eine dekonjugierende asymmetrische Sulfenylierung unter Kontrolle des Evans-Reagens im Mittelpunkt stand (Schema 41).^[183, 184] Das Imid **275** wurde in drei Schritten ausgehend von Tiglinlaldehyd hergestellt. Seine Umsetzung mit NaHMDS gene-



Schema 40. Totalsynthese von Thiolactomycin mithilfe der Selbstregenerierung von Stereozentren (Townsend et al., 2002).^[181] Ar = 2,4-(NO₂)₂C₆H₃.

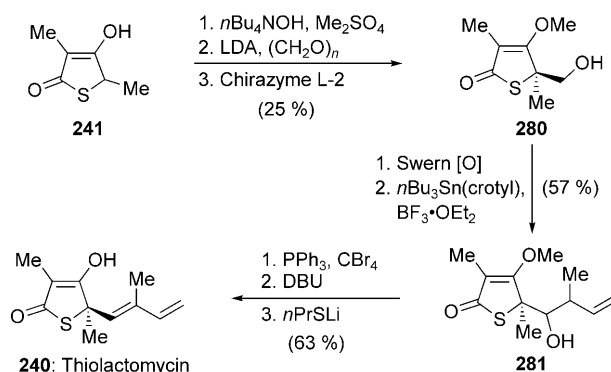


Schema 41. Totalsynthese von Thiolactomycin durch asymmetrische Sulfenylierung (Ohata und Terashima, 2006).^[183]

rierte ein verlängertes Enolat, das mit dem Thiosulfonat **276** an der α -Position reagierte und das Sulfid **277** in einem Diastereomerenverhältnis von 10:1 lieferte. Nachdem das chirale Sulfid und die Seitenkette im Molekül vorhanden waren, waren nur noch vier Schritte notwendig, um die Synthese abzuschließen. Bemerkenswert ist, dass das zweistufige Entfernen der Thiolschutzgruppe das direkte Kuppeln mit Propionylchlorid (**278** zu **279**) ermöglichte, sodass es nicht nötig

war, das freie Thiol zu isolieren. Wiederum wurde eine Dieckmann-Reaktion verwendet, um die Totalsynthese von Thiolactomycin abzuschließen; die Gesamtausbeute über die achsstufige Sequenz betrug 22%.^[183]

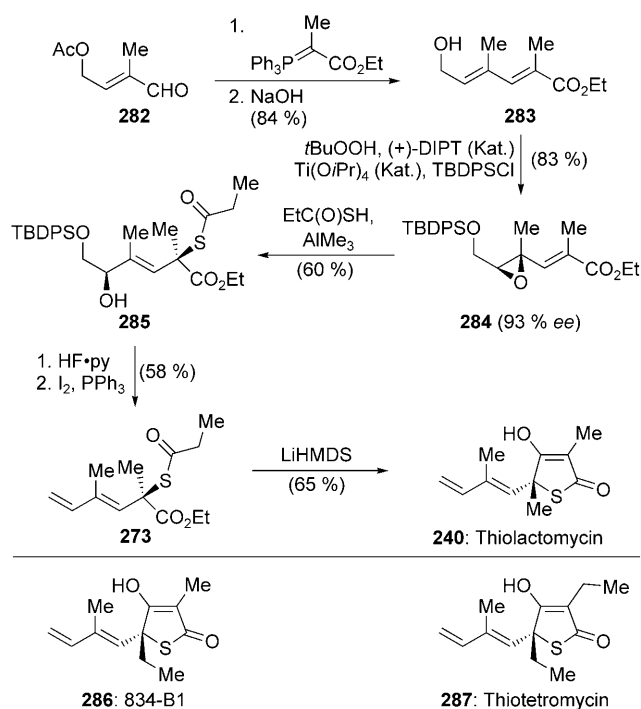
Die Gruppe von Takabe beschrieb einen chemoenzymatischen Zugang zu Thiolactomycin.^[185] Thiotetronsäure (**241**), ein Intermediat der Wang-Salvino-Synthese von (\pm)-Thiolactomycin,^[167] wurde unter basischen Bedingungen als vinyloger Methylester geschützt und zu (\pm)-**280** hydroxymethyliert (Schema 42). Zur Enantiomerentrennung wurde die aus



Schema 42. Chemoenzymatische Totalsynthese von Thiolactomycin (Takabe et al., 2006).^[185]

Candida antarctica erhaltene Lipase Chirazyme L-2 verwendet, mit der **280** in 38 % Ausbeute als reines Enantiomer erhalten wurde. Durch Lewis-Säure-vermittelte Crotylierung des aus **280** hergestellten Aldehyds konnte die Deformylierung vermieden werden, sodass der Homoallylalkohol **281** entstand. Bromierung, Eliminierung und Entschützung lieferten Thiolactomycin.^[185,186]

Kürzlich beschrieben Dormann und Brückner einen effizienten und direkten Weg zu Thiolactomycin (Schema 43).^[187] Ihr Ansatz ging vom Enal **282** aus, das ein Intermediat der industriellen Vitamin-A-Synthese der BASF ist. Eine Wittig-Reaktion mit anschließender Acetatspaltung lieferte den Allylalkohol **283**, der einer asymmetrischen Sharpless-Epoxidierung unterworfen wurde;^[101] das In-situ-Schützen des primären Alkohols lieferte das Epoxid **284** in 83 % Ausbeute und mit 93 % *ee*. Bei diesem Syntheseansatz handelt es sich um die erste Thiolactomycinsynthese unter asymmetrischer Katalyse. Das tertiäre Sulfid wurde dann über eine S_N2'-Addition^[188] von Thiopropionsäure in Gegenwart von Trimethylaluminium eingeführt, bei der die Addition *syn* zum Epoxid die Verbindung **285** ergab. Die Abspaltung der Silylgruppe und die vicinale Didesoxygenierung^[189] des resultierenden Diols lieferten die Seitenkette von Thiolactomycin in der Verbindung **273**, und die mittlerweile bekannte Dieckmann-Cyclisierung führte zum Naturstoff. Mit dieser Strategie wurde Thiolactomycin in nur sieben Schritten und mit ca. 15 % Gesamtausbeute erhalten. Diese Strategie wurde auch auf die ersten Totalsynthesen der ähnlichen Verbindungen 834-B1 (**286**) und Thiotetromycin (**287**) angewendet.^[187,190]



Scheme 43. Katalytische asymmetrische Totalsynthese von Thiolactomycin sowie Struktur von 834-B1 und Thiotetromycin (Dormann und Brückner, 2007).^[187]

9.2. Neue FAS-II-Inhibitoren

In den letzten Jahren publizierte ein Merck-Team, das von Singh und Wang geführt wird, eine Reihe von Untersuchungen, die auf die Entdeckung neuartiger Inhibitoren für die Fettsäurebiosynthese abzielen.^[191] Sie entwickelten ein Hochdurchsatz-Screening für Inhibitoren des FAS-II-Verlängerungszyklus unter Verwendung ^{14}C -markierter Malonyl-CoA und mittellanger (C_8 und C_{12}) Acyl-CoA-Substrate, wodurch die Acetyl-CoA-Carboxylierung und die initialen Kondensationsreaktionen aus dem Screening entfernt und die Analytik vereinfacht wurde.^[161] Dieser Assay ermöglichte in Kombination mit der Phospholipidsynthese in ganzen Zellen und mit MIC-Assays eine Korrelation der Aktivität in der biochemischen Untersuchung mit der antibakteriellen Wirkung in ganzen Zellen. Durch das Screening einer Sammlung von Naturproduktextrakten entdeckte das Team den FAS-II-Inhibitor Bischloranthrabenzoxocinon (BABX, **288**, Abbildung 24). Er inhibiert den FAS-II-Verlängerungszyklus und die Phospholipidsynthese in ganzen Zellen und ist aktiv gegen permeable *E. coli*-Stämme und gegen *S. aureus* [$\text{MIC} = 0.2$ –

$0.4 \mu\text{g mL}^{-1}$ (0.4 – $0.8 \mu\text{M}$)]. BABX inhibiert FabD nicht, wohl aber vollständig die Aufnahme von ^{14}C -markiertem Malonyl-CoA, was darauf hinweist, dass es die kondensierenden Enzyme FabB und FabF inhibiert, da eine Inhibition der Reduktase- oder der Dehydrogenase-Schritte den Einbau einer Malonyleinheit in der ersten Iteration ermöglichen würde. Allerdings inhibiert BABX auch die DNA-, RNA- und Zellwandsynthese, sodass weitere Untersuchungen nötig sind, um das Primärziel zu bestimmen.^[161,192] Die gute FAS-II-Inhibition durch Tü3010 (**289**, Abbildung 24),^[193] einem natürlichen Amidanalogon von Thiolactomycin, wurde mithilfe dieses Screenings ebenfalls entdeckt.^[194]

Wang et al. haben auch die Verwendung von Antisense-RNA für das Hochdurchsatz-Screening potenzieller Antibiotika beschrieben.^[194] Traditionelle Hochdurchsatz-Screenings lassen sich in zwei Kategorien einteilen. Das Screening von ganzen Zellen in MIC-Assays stellt sicher, dass die Zelle penetriert und antibakterielle Wirkung sichtbar wird. Allerdings kann mit diesem Assay nicht unterschieden werden, ob Inhibition durch einen selektiven Inhibitor oder durch eine toxische Verbindung vorliegt, und ebenso bleibt der Wirkmechanismus der aktiven Verbindungen unbekannt. Alternativ können biochemische Assays genutzt werden, um Aktivität gegen ein bekanntes essenzielles Protein aufzuspüren. Auf diesem Weg werden Treffer mit wohldefinierten Zielverbindungen erhalten, doch die Aktivität gegen ganze Zellen ist häufig enttäuschend, entweder wegen schlechter Zellpenetration und/oder wegen aktivem Efflux.^[191] Das Merck-Team verwendete einen speziell entwickelten Stamm von *S. aureus*, der ein Xylose-induzierbares Plasmid enthielt, das für diejenige Antisense-RNA codiert, die den Genen entspricht, die für FabF und FabH codieren. Wenn Kulturen in Gegenwart von Xylose gezüchtet werden, überexprimiert dieser Stamm diese Antisense-RNA. Dies führt zur Zerstörung des FabF/H-mRNA-Transkripts, wobei als Ursache die Bildung von doppelsträngiger RNA angenommen wird, die enzymatisch abgebaut wird. Das Ergebnis ist ein Unterexpressieren der FabF- und FabH-Enzyme, was eine höhere Empfindlichkeit des Zellstamms auf Inhibitoren dieser Enzyme zur Folge hat. Auf dieser Grundlage wurde ein Zwei-Platten-Hochdurchsatz-Assay für FabF/H-Inhibitoren entwickelt. Dabei werden zwei Agar-Platten hergestellt, eine enthält den Kontrollstamm, die andere den empfindlichen Stamm. Potenzielle Antibiotika werden dann auf beide Platten gegeben. Das Bakterienwachstum wird in einer Zone um die Vertiefungen inhibiert, die die aktiven Verbindungen enthalten, da die Antibiotika durch das Agarmedium diffundieren. Wenn eine Vertiefung einen FabF- oder FabH-Inhibitor enthält, dann wird die Zone, innerhalb derer das Bakterienwachstum inhibiert ist, beim empfindlichen Stamm größer sein als beim Kontrollstamm. Durch Vergleichen der Inhibitionszonen auf beiden Platten können sehr viele Proben in Hochdurchsatzmanier untersucht werden.^[191,194]

9.2.1. Phomallensäuren

Nachdem der Assay mit Verbindungen verifiziert worden war, deren Wirkungsweise bekannt ist, führte das Merck-Team ein Screening von mehr als 250 000 isolierten Natur-

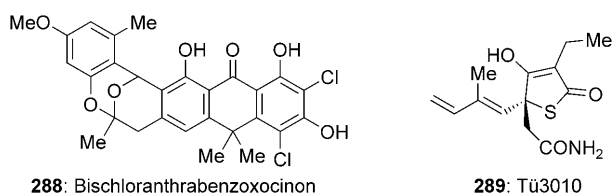


Abbildung 24. Die FAS-Inhibitoren Bischloranthrabenzoxocinon (BABX) und Tü3010.

stoffen durch und entdeckte mehrere Verbindungen mit starker antibiotischer Aktivität, wobei die Phomallensäuren A–C (**290–292**, Abbildung 25) den Anfang machten.^[194,195] Diese Säuren inhibieren FAS II von *S. aureus* mit

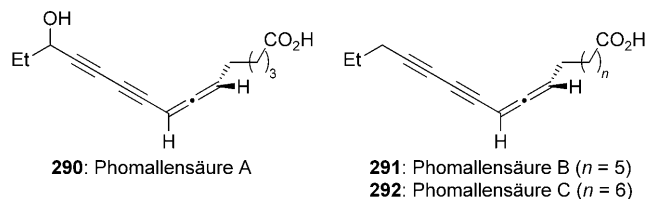
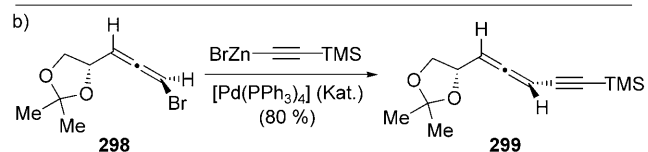
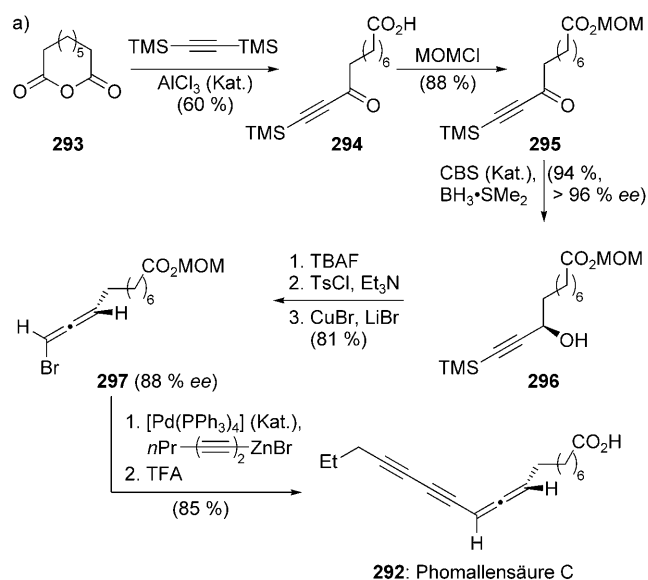


Abbildung 25. Die Phomallensäuren A–C.

IC_{50} -Werten von 22, 3,4 bzw. $0.77 \mu\text{g mL}^{-1}$ (89, 13 bzw. $2.8 \mu\text{M}$), und man nimmt an, dass sie dabei dual inhibierend auf FabH und FabF wirken. Während Phomallensäure A im Wesentlichen inaktiv gegen *S. aureus* ist [$MIC = 250 \mu\text{g mL}^{-1}$ ($\approx 1 \text{ mM}$)], sind die Phomallensäuren B und C gegen *S. aureus* und MRSA aktiv, wobei MIC-Werte von 12.5 bzw. $3.9 \mu\text{g mL}^{-1}$ (48 bzw. $14 \mu\text{M}$) bestimmt wurden. Phomallensäure C war auch gegen *Haemophilus influenzae* sowie gegen *B. subtilis* aktiv, nicht aber gegen Enterococci.

Die interessante acetylenische Allenstruktur der Phomallensäuren war Inspiration für eine Totalsynthese von Phomallensäure C durch die Gruppe von Wu.^[196] Ihre Strategie beruhte auf dem Aufbau der chiralen Allengruppe über die S_N2' -Reaktion eines Propargylalkohols mit anschließender Negishi-Kupplung. Sie starteten mit dem Anhydrid **293**, an das sie Lewis-Säure-katalysiert Acetylen zum acetylenischen Keton **294** addierten (Schema 44a). Nach der Einführung der MOM-Gruppe zum Schutz der Säurefunktion lieferte die CBS-Reduktion^[197] des Ketons **295** den Propargylalkohol **296** in 94 % Ausbeute und mit $> 96\%$ ee. Nach dem Entfernen der acetylenischen TMS-Gruppe und dem Aktivieren des Alkohols als Tosylat stand das Substrat für eine S_N2' -Substitution zur Verfügung. Die Umsetzung des Propargyltosylats mit CuBr und LiBr führte zum Bromallen **297** mit effizientem, gleichwohl unvollständigem Transfer der zentralen auf die axiale Chiralität.^[198] Die Kupplung eines optisch angereicherten Allens mit einem Alkin wurde anhand der Modellverbindung **298** untersucht (Schema 44b), wobei das benachbarte Stereozentrum zur Überwachung der Selektivität der Kupplungsreaktion diente. Die Kupplung von **298** mit TMS-substituiertem Acetylen unter Sonogashira-Bedingungen^[77,199] führte zu einer substanziellen Epimerisierung der Allenachse; die milderen Bedingungen einer Negishi-Kupplung^[77,79] dagegen lieferten das Allen **299** unter glatter Inversion der Konfiguration der Allenachse. Die gleiche Reaktivität wurde bei der Kupplung des Bromids **297** mit 1,3-Heptadiin gefunden, und das nachfolgende Entschützen lieferte Phomallensäure C in sehr guter Gesamtausbeute.^[196] Die Negishi-Kupplung verlief mit vollständiger Inversion der Allenachsenkonfiguration, wie anhand der Enantiomerenüberschüsse des Bromids **297** und des MOM-Esters von Phomallensäure C deutlich wurde (88 % ee). Vergleiche des Drehwerts zeigten, dass der Naturstoff mit einem ee-Wert von ca. 58 % isoliert wurde.^[195,196]



Schema 44. Asymmetrische Totalsynthese von Phomallensäure C (Wu et al., 2007).^[196]

9.2.2. Platensimycin und Platencin^[266]

Das Screening-Programm von Merck unter der Leitung von Singh und Wang führte auch zur Entdeckung von Platensimycin (**17**, Abbildung 26)^[200,201] und Platencin (**18**).^[202]

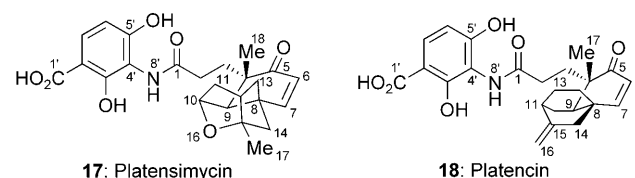


Abbildung 26. Platensimycin und Platencin.

Diese einander ähnlichen Naturstoffe sind durch eine konservierte polare aromatische Gruppe charakterisiert, die über eine Amidbindung an einen variablen Ketolidkern gekuppelt ist. Beide Verbindungen wurden aus Stämmen von *Streptomyces platensis* isoliert (Abbildung 27) und erwiesen sich als effiziente Breitbandantibiotika. Platensimycin inhibiert FAS II außerordentlich gut; sein IC_{50} -Wert beim *S.-aureus*-FAS-II-Enzymsystem ist $0.45 \mu\text{M}$.^[200a] Bei der Inhibierung der Lipidbiosynthese in ganzen Zellen war es ähnlich aktiv, was dafür spricht, dass es auch in Ganzzellsystemen auf das molekulare Ziel gut zugreifen kann. Einzelenzymassays zufolge ist Platensimycin ein hochpotenter Inhibitor der FabF-Enzyme von *S. aureus* und *E. coli*, wobei die IC_{50} -Werte bei 48 bzw. 160 nM liegen. Die Aktivität gegen FabH von *S. aureus* ist mit $67 \mu\text{M}$ allerdings deutlich geringer. Die Bindungsaffinität von Platensimycin zu gereinigtem FabF war geringer, als

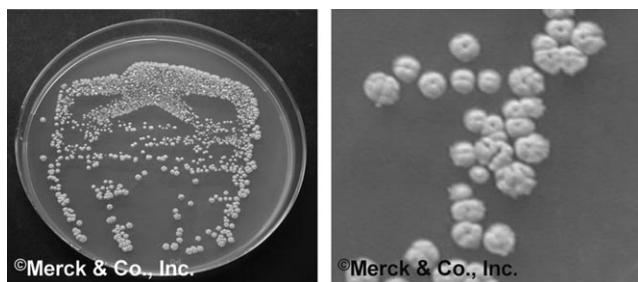


Abbildung 27. *Streptomyces-platensis*-Kulturen (Copyright© 2007 Merck, NJ, USA).

man nach der potenten Inhibierung erwartet hätte, was das Merck-Team mit der Entdeckung erklären konnte, dass Platensimycin in Wirklichkeit das Acyl-Enzym-Intermediat bindet, das während der Kondensationsreaktion gebildet wird. In Gegenwart von Lauryl-CoA zur In-situ-Generierung einer Acyl-Enzym-Verbindung band Platensimycin mit einem IC_{50} -Wert von 19 nM an FabF.^[200a] Die kurze Halbwertszeit des Acyl-Enzym-Intermediats machte das Züchten von Kristallen des Acyl-Enzym-Platensimycin-Komplexes unmöglich. Daher wurde eine *E.-coli*-FabF-Mutante verwendet, bei der der Cysteinrest im aktiven Zentrum durch einen Glutaminrest ersetzt war, um das Acyl-Enzym-Intermediat nachzuahmen. Dies basierte auf der Beobachtung, dass eine analoge Mutante einer tierischen β -Ketoacyl-Synthasedomäne das Enzym in eine Malonyl-Decarboxylase überführte (d.h., ein Enzym des zweiten Schritts der Verlängerungskondensation), was dafür spricht, dass diese Mutante eine ähnliche Konformation einnehmen könnte wie das Acyl-Enzym-Intermediat.^[203] Strukturuntersuchungen an FabF(C163Q)-Mutanten von *E. coli* stützen diese Vermutung. Tatsächlich zeigte Platensimycin eine große Affinität für FabF(C163Q) von *E. coli*, sodass eine hochaufgelöste Struktur des Komplexes mit gebundenem Platensimycin erhalten werden konnte.

Der Kristallstrukturanalyse des Enzym-Platensimycin-Komplexes (Abbildung 28) zufolge bindet Platensimycin an der Position, an der auch Malonyl bindet. Die Carbonsäureeinheit von Platensimycin wechselwirkt mit den zwei Histidinresten im aktiven Zentrum, die Seitenkette von Phe400 geht mit dem aromatischen Ring eine Kante-Fläche-Wechselwirkung ein, und die 5'-Hydroxygruppe bindet an die Peripherie der Malonyl-Bindungsstelle über eine Wasserstoffbrücke unter Beteiligung eines Wassermoleküls. Die Amid-einheit von Platensimycin ist senkrecht zum aromatischen Ring ausgerichtet und bildet zwei Wasserstoffbrücken zu den Threonineinheiten am Rande des Hohlraums. Der käfigartige Teil des Platensimycinmoleküls ist an der Öffnung der Malonylbindungstasche positioniert und bedeckt 122 Å² an solvenszugänglicher Oberfläche, was nahelegt, dass er einen signifikanten Beitrag zur Bindungsaffinität leistet. Das Enonsauerstoffatom bindet über eine Wasserstoffbrücke an eine Alanin-NH-Gruppe, und die Ethergruppe bildet eine Wasserstoffbrücke mit einer Threoninseitenkette in einer Spalte auf der Proteinoberfläche. Die Enondoppelbindung sowie die Seite der Käfigeinheit, die diese trägt, sind dem Lösungsmittel ausgesetzt.^[200a]

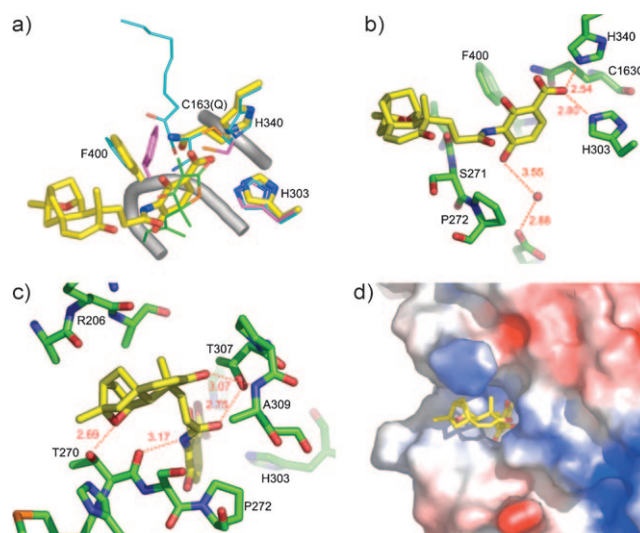


Abbildung 28. a) Überlagerung der Strukturen von Platensimycin, Cerulenin und Thiolactomycin gebunden an das aktive Zentrum von FabF. b), c) Röntgenographisch bestimmte Struktur von Platensimycin (gelb) gebunden in der Malonat-Bindetasche von *E. coli* FabF(C163Q). Signifikante Kontakte zu Proteinresten (grün) sind mit gestrichelten Linien angedeutet, und die Atom-Atom-Abstände sind in Å angegeben. d) Solvenszugängliche Oberfläche des C163Q-FabF-Platensimycin-Komplexes; man erkennt, dass Platensimycin (gelb) teilweise dem Solvens ausgesetzt ist. (Wiedergabe mit freundlicher Genehmigung von Macmillan Publishers Ltd: *Nature* **2006**, 441, 358–361.)

Platensimycin weist gegen Gram-positive Bakterien Breitbandaktivität mit den in Tabelle 2 aufgeführten MIC-Werten auf^[200a] und ist ähnlich aktiv wie das in Kliniken eingesetzte Antibiotikum Linezolid. Wie aufgrund der neuartigen Wirkungsweise von Platensimycin erwartet, findet man keine Kreuzresistenz mit existierenden Agentien, und es ist ein potenter Inhibitor einiger klinisch wichtiger Humanpathogene wie MRSA, gegen Vancomycin intermediär resistenter *S. aureus* (VISA) und vancomycin- und makrolidresistente Enterococci. Weiterhin wurde keine Toxizität für HeLa-Säugetierzellen festgestellt. Platensimycin zeigte bei

Tabelle 2: Antibiotische Wirkung (MIC in $\mu\text{g mL}^{-1}$)^[a] von Platensimycin (17), Platencin (18) und Linezolid gegen ausgewählte Bakterienstämme (Wang et al., 2006–2007).^[200a, 202a]

Bakterienstamm ^[b]	17	18	Linezolid
<i>Staphylococcus aureus</i>	0.5	0.5	4
<i>Staphylococcus aureus</i> plus Serum	2	8	4
MRSA	0.5	1	2
MRSA (Makrolid ^R)	0.5	1	2
MRSA (Linezolid ^R)	1	1	32
VISA	0.5	0.5	2
<i>Enterococcus faecalis</i> (Makrolid ^R)	1	2	1
<i>Enterococcus faecium</i> (Vancomycin ^R)	0.1	< 0.06	2
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	4	1
<i>Escherichia coli</i>	> 64	> 64	> 64
<i>Candida albicans</i>	> 64	> 64	> 64
HeLa MTT (IC_{50})	> 1000	> 100	> 100

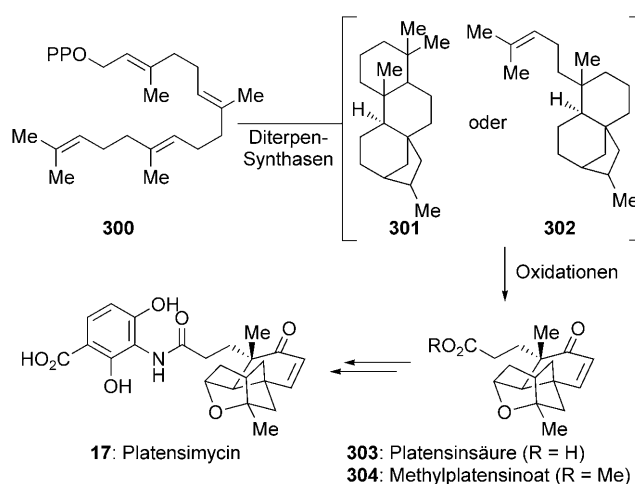
[a] 1 $\mu\text{g mL}^{-1}$ entspricht 2.27 μM für Platensimycin, 2.35 μM für Platencin und 2.96 μM für Linezolid. [b] ^R zeigt an, dass der Stamm gegen die angegebenen Antibiotika resistent ist.

Mäusen eine vielversprechende In-vivo-Aktivität, wobei parenterale Dosen zwischen 100 und 150 $\mu\text{g h}^{-1}$ eine Infektion mit *S. aureus* nach 24 h effizient unterdrückten. Sogar bei dieser recht hohen Dosis^[201] konnten keine toxischen Effekte bei den Versuchstieren nachgewiesen werden.^[200a]

Platencin (**18**) ist Platensimycin strukturell sehr ähnlich. So sind der Enonring, der Linkerbereich und der aromatische Teil vollkommen identisch, die polycyclischen Domänen dagegen unterscheiden sich, wobei Platencin ein Bicyclo-[2.2.2]octansystem anstelle des Ether-verbrückten [3.2.1]-Strukturmotivs von Platensimycin aufweist.^[202] Trotz dieser großen Strukturverwandtschaft ergab die Untersuchung der Wirkungsweise von Platencin einen deutlichen Unterschied zur Wirkungsweise von Platensimycin: Platensimycin ist ein hochselektiver Inhibitor von FabF, Platencin dagegen inhibiert FabF und FabH.^[202a] Platencin bindet das Acyl-Enzym-Intermediat von FabF mit einem IC_{50} -Wert von 113 nM, hat also eine 5.9fach geringere Affinität für dieses Enzym als Platensimycin. Umgekehrt weist Platencin eine 4.1fach höhere Affinität für FabH auf ($\text{IC}_{50} = 16.2 \mu\text{M}$) als Platensimycin. Obwohl Platencin eine höhere Affinität für FabF als für FabH hat, kann es beide Enzyme mit ähnlicher Effizienz in Multienzymassays inhibieren. Die Unterschiede in den Bindungsaffinitäten der beiden Verbindungen wurden nach Untersuchung der Strukturen, die sie in den aktiven Zentren von FabF(C163Q) und FabH von *E. coli* annehmen, folgendermaßen erklärt: Das Fehlen der Wasserstoffbrücke, die von der Platensimycin-Ethergruppe gebildet wird, könnte die geringere Affinität von Platencin für FabF erklären. Ungünstige Wechselwirkungen der Ether- und der C17-Methylgruppe von Platensimycin mit Gruppen an der Oberfläche von FabH könnten dessen wesentlich geringere Affinität für dieses Enzym erklären, während die Form von Platencin besser zu diesem aktiven Zentrum passt.^[202]

Wie Tabelle 2 zu entnehmen ist, weist Platencin eine ähnliche antibiotische Breitbandaktivität auf, obwohl es leichte Unterschiede im Profil dieser Verbindung gibt. Ähnliche In-vivo-Resultate wurden auch an Mäusen erhalten, allerdings bei einer leicht höheren Dosierung, was angesichts der geringeren Aktivität gegen *S. aureus* in Gegenwart von Serum zu erwarten war. Die Doppelwirkung von Platencin ist für den Kampf gegen durch Mutationen entstehende resistente Bakterienstämme vielversprechend, da zwei verschiedene Enzyme mutieren müssen, um diesen Wirkstoff unwirksam zu machen.^[202a]

Neueren Untersuchungen über die Biosynthese von Platensimycin zufolge ist der nicht über Mevalonat verlaufende Terpensyntheseweg verantwortlich für die Produktion des Ketolidcarbonsäure-Motivs **303** (Schema 45).^[204] Die Bildung eines *ent*-Kaurans **301** oder einer ähnlichen Struktur (**302**) aus Geranylgeranyldiphosphat (**300**) und die Abspaltung der drei terminalen Kohlenstoffatome liefern das C_{17} -Gerüst.^[201] Es wurde postuliert, dass Platencin durch Umlagerung aus diesem Gerüst entsteht.^[202b] Die Gruppe um Singh bei Merck hat kürzlich Platensinsäure (**303**) sowie deren Methyl ester (**304**) aus einem Stamm von *S. platensis* isoliert, was bestätigt, dass diese Säure ein eigenständiger Naturstoff ist.^[205] Sie beschrieben auch die Isolierung von zwei weiteren Naturstoffen, die Platensimycin ähnlich sind. Das eine ist Platensimid (**305**,



Schema 45. Schlüsselschritte der Biosynthese von Platensimycin.^[204]

Abbildung 29), bei dem das Anilincarbonsäure-Motiv der Stammverbindung durch ein 2,4-Diaminobutyrat-Motiv ersetzt ist.^[205] Anschließend identifizierten sie Homoplatensi-

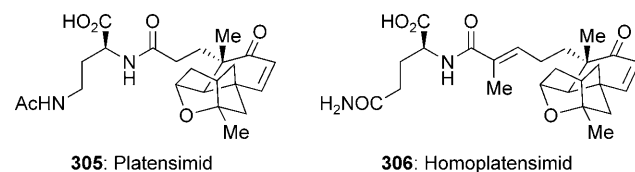
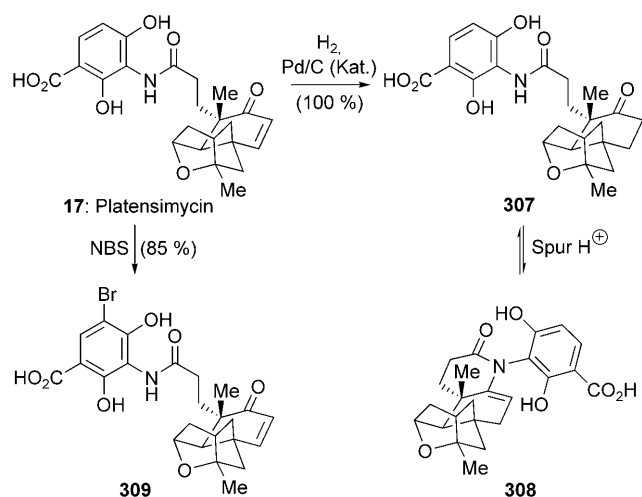


Abbildung 29. Platensimid^[205] und Homoplatensimid.^[206]

mid in Kulturen desselben Stamms.^[206] Bei dieser Spezies weist die Ketolideinheit drei weitere Kohlenstoffatome in der verbrückenden Kette zwischen dem Kernenon und der Carbonsäuregruppe auf, was zu einer C_{20} -Einheit führt, wie sie bei einem Diterpen erwartet wird. Es ist tatsächlich einfach, sich die Biosynthese dieser Struktur von einer Spezies wie **302** ausgehend vorzustellen, und diese Isolierung kann als weiterer Beleg dafür angesehen werden, dass die postulierte Biosynthese richtig ist. In Homoplatensimid (**306**) liegt das Ketolid amidverknüpft mit Glutamin vor. Die Gruppe von Singh führte auch eine Semisynthese von Platensimid (**305**) in vier Schritten ausgehend von Platensinsäure (**303**) durch und stellte außerdem einige weitere Platensimidderivate her. Keine dieser Verbindungen (**303–306** und Derivate) zeigte die starke antibakterielle Aktivität von Platensimycin und Platencin, was auf die Bedeutung des Benzoessäuremotivs für das Platensimycin-Pharmacophor hinweist.^[205,206]

Singh et al. haben auch über einige chemische Untersuchungen an Platensimycin berichtet.^[206] Die Hydrierung der Enon-Doppelbindung wurde als Mittel zum Markieren mit Tritium für direkte Bindungsstudien eingesetzt. Dihydroplatensimycin (**307**, Schema 46) ging unter leicht sauren Bedingungen eine interessante Kondensation zum pentacyclischen Enamin **308** ein. Bromiert werden konnte Platensimycin in hoher Ausbeute durch Umsetzen mit NBS, wobei 6'-Bromplatensimycin (**309**) entstand. Eine Kristallstrukturanalyse dieser Verbindung ermöglichte die Zuordnung der absoluten



Scheme 46. Ausgewählte chemische Umsetzungen von Platensimycin (Singh et al., 2007).^[200b, 207]

Konfiguration des Naturstoffs.^[200b, 207] Auch die 5'- und 6'-Chlorderivate sowie mehrere *O*-Methylderivate wurden hergestellt. Der Bericht bietet keine detaillierten biologischen Daten, aber doch die Angabe, dass diese Verbindungen alle weniger aktiv waren als die Stammverbindung Platensimycin.

Die Kombination aus neuartiger Strukturklasse, beeindruckender biologischer Aktivität und Aufmerksamkeit der Medien haben Platensimycin zu einem attraktiven Ziel für die Totalsynthese gemacht, und nicht weniger als zehn Wege zum Platensimycingerüst wurden innerhalb von zwei Jahren nach der Isolierung der Verbindung beschrieben.^[208] Trotz gewisser Ähnlichkeiten zwischen einigen Ansätzen gibt es doch auch wichtige Unterschiede. Die Gruppe von Nicolaou beschrieb im Jahr 2006 eine Totalsynthese von racemischem Platensimycin mit einer SmI_2 -vermittelten Ketyl-Olefin-Cyclisierung als Schlüsselschritt.^[209] Der retrosynthetische Bruch der Amidbindung und das Entfernen der Methylgruppe an C18 und der Propionsäureseitenkette ergaben das Ketolid **310** (Abbildung 30), die zentrale Herausforderung der Totalsynthese. Die Spaltung der Etherbindung lieferte den Tricyclus **311**, der dadurch zum spirocyclischen Dienon **312** vereinfacht werden konnte, dass die Addition eines Acylanions oder Ketylradikals rückgängig gemacht wurde. Diese Zerlegung definierte den Charakter der Strategie, die auf die lokale Symmetrie des Dienons zur Festlegung des quartären C8-Zentrums baute.^[210] Zwei Wege zum spirocyclischen Schlüsselintermediat wurden untersucht: bei Variante 1 eine potenziell asymmetrische Enin-Cycloisomerisierung (**313**), bei Variante 2 eine neuartige oxidative Cyclisierung (**314**).^[209, 211]

Um die Hypothese zu testen, dass ein Spirocyclus wie **312** in das Platensimycin-Ketolid **310** umgewandelt werden kann, wurde racemisches Platensimycin synthetisiert.^[209] Dazu wurde der vinyloge Ester **315** in zwei aufeinanderfolgenden Alkylierungen zu Verbindung **316** umgesetzt (Schema 47). Einfache Umwandlungen lieferten das 4,4-disubstituierte Enon **317**, das in Gegenwart von $[\text{CpRu}(\text{MeCN})_3]\text{PF}_6$ in katalytischen Mengen cycloisomerisierte,^[212] wobei der spirocyclische Silylenolether **318** als 1:1-Diastereomergemisch anfiel. Eine Saegusa-Ito-Oxidation^[107] mit anschließendem

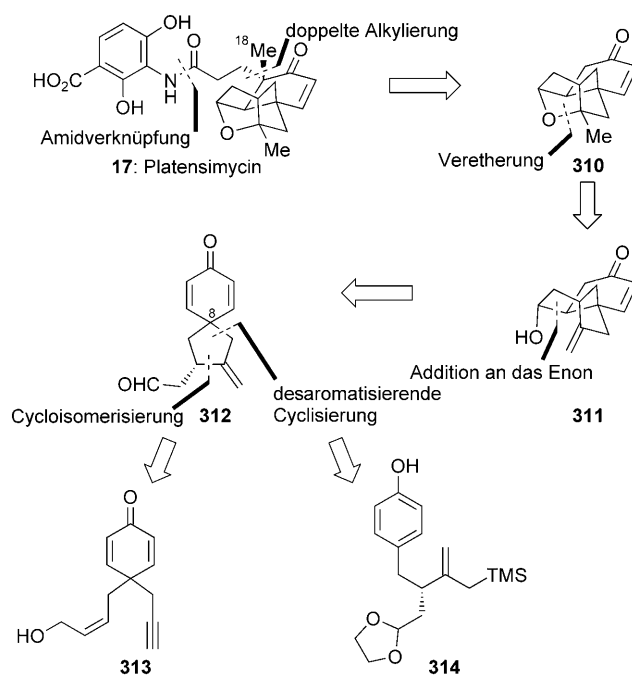
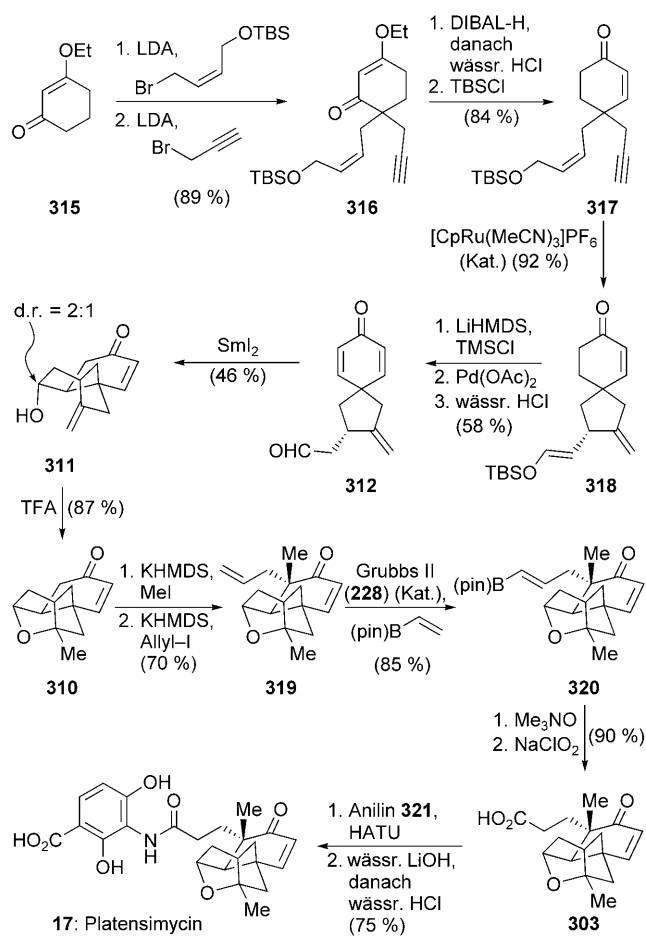


Abbildung 30. Retrosynthetische Analyse von Platensimycin (Nicolaou et al., 2006).^[209]

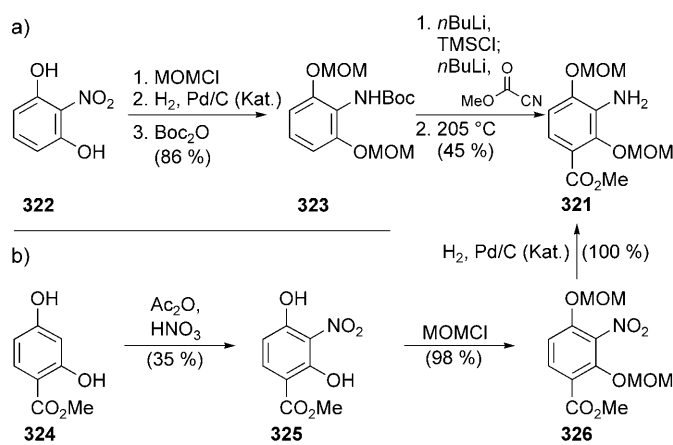


Scheme 47. Totalsynthese von (±)-Platensimycin (Nicolaou et al., 2006).^[209]

Freisetzen der latenten Aldehydgruppe ergab **312**, das bei niedrigen Temperaturen mit SmI_2 spontan zum gewünschten tricyclischen System **311** als 2:1-Gemisch bezüglich der Konfiguration des Zentrums, das die Alkoholgruppe trägt, reagierte.^[110] Die bescheidene Ausbeute dieser Umwandlung wurde teilweise durch den Gewinn an Komplexität aufgewogen; außer der C-C-Bindung entstanden drei neue Stereozentren, von denen zwei vollständig kontrolliert eingeführt werden konnten. Die Nähe der sekundären Alkoholeinheit zur C-C-Doppelbindung im Hauptdiastereomer von **311** ermöglichte eine leichte Veretherung, die die Platensimycin-Käfigstruktur **310** vervollständigte.

Vom Intermediat **310** ausgehend wurden die Seitenketten durch aufeinanderfolgende Alkylierungen mit vollständiger Stereokontrolle – vermutlich wegen des sterischen Einflusses der benachbarten polycyclischen Einheit – angebracht (Schema 47). Die zweite Alkylierung war auf die Allylierung begrenzt, und es zeigte sich, dass die Hydroborierung nicht für die gewünschte Oxygenierung verwendbar war, dafür aber das Olefin eine Kreuzmetathese eingehen konnte.^[139] Daher wurde **319** mit dem Grubbs-Katalysator der zweiten Generation (**228**)^[140] in Gegenwart von Vinylpinacolboronat^[213] umgesetzt, wobei das Boronat **320** in hoher Ausbeute entstand. Das Vinylboronat ließ sich unter milden Bedingungen mit Trimethylamin-*N*-oxid zum entsprechenden Aldehyd oxidieren, und weiteres Oxidieren lieferte die Carbonsäure **303**. Diese milde zweistufige Umwandlung von Allyleinheiten in Aldehyde, die ursprünglich von Danishefsky et al. zur Herstellung von Epithilanaloga eingesetzt wurde, bot eine hinsichtlich funktioneller Gruppen tolerante Alternative zur Hydroborierung.^[214] Die Kupplung der Carbonsäure **303** mit dem Anilin **321** (siehe Schema 48) gefolgt von einer Eintopf-Entschützungssequenz lieferte (\pm)-Platensimycin.^[209]

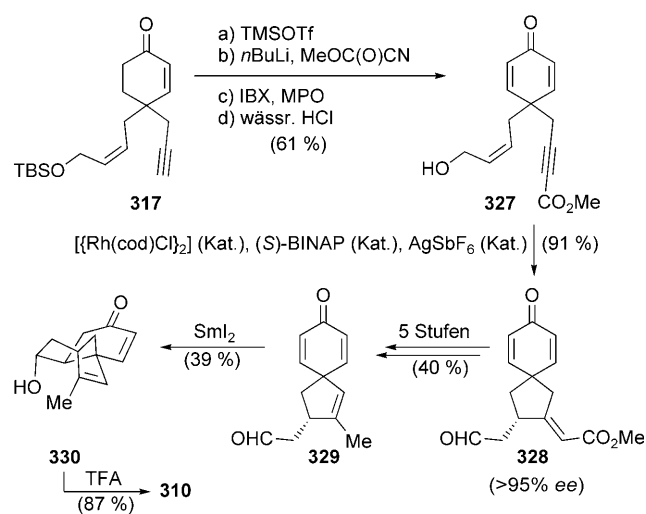
Für die Synthese des Anilinfragments **321** wurden zwei Vorgehensweisen beschrieben. Die erste, die bei der Totalsynthese der Gruppe von Nicolaou verwendet wurde, ging von 2-Nitroresorcinol (**322**) aus (Schema 48a) und verlief über fünf Stufen.^[209] Die Carboxylatfunktionalität wurde über eine gerichtete *ortho*-Lithiierung^[215] des Intermediats **323** eingeführt, und das Carbamat wurde durch Mikrowellenbestrahlung bei 205 °C entfernt.^[47] Beim alternativen Ansatz



Scheme 48. Synthese des Platensimycin-Anilinfragments **321** [a] Nicolaou et al., 2006;^[209] b) Heretsch und Giannis, 2007^[216].

(Schema 48b) von Heretsch und Giannis wurde das Benzoat **324** in mäßiger Ausbeute zu **325** nitriert, wobei das 5-Nitro-Isomer in ähnlicher Ausbeute entstand.^[216] Die Isomere ließen sich durch Ausfällen des unerwünschten Isomers während der Aufarbeitung einfach trennen. Schützen mit der MOM-Schutzgruppe lieferte das Intermediat **326**, und die katalytische Hydrierung der Nitrogruppe ergab dann das Anilin **321**. Obwohl die Gesamtausbeute dieser Sequenz geringer ist als die des Nicolaou-Ansatzes, ist sie doch wegen der Einfachheit der praktischen Umsetzung und der Flexibilität hinsichtlich der Einführung von Schutzgruppen eine interessante Alternative.

Im Anschluss an die Synthese von (\pm)-Platensimycin wandte sich die Gruppe von Nicolaou der Entwicklung einer asymmetrischen Totalsynthese zu.^[211] Die in Abbildung 30 angedeuteten zwei Möglichkeiten zur asymmetrischen Synthese des Spirocyclus **312** wurden dazu parallel untersucht. Eine katalytische asymmetrische Cycloisomerisierung von **313** würde den Spirocyclus **312** in direkter Analogie zu dem für das Racemat gewählten Weg liefern. Ein derartiger Prozess ist bislang für ein Rutheniumsystem nicht bekannt,^[212c] aber die Gruppe von Zhang hat analoge Reaktionen von inneren Alkinen unter Verwendung chiraler Rhodiumkomplexe beschrieben.^[217] Die Suche nach einem asymmetrischen Zugang zu Platensimycin über **312** erforderte die Einführung des Dienonsystems vor der Spirocyclisierung. Das Alkin wurde mit einer Estergruppe versehen, da sich das terminale Alkin als für die rhodiumkatalysierte Reaktion nicht geeignet erwies. Die Silylierung von **317** (Schema 49), die Einführung

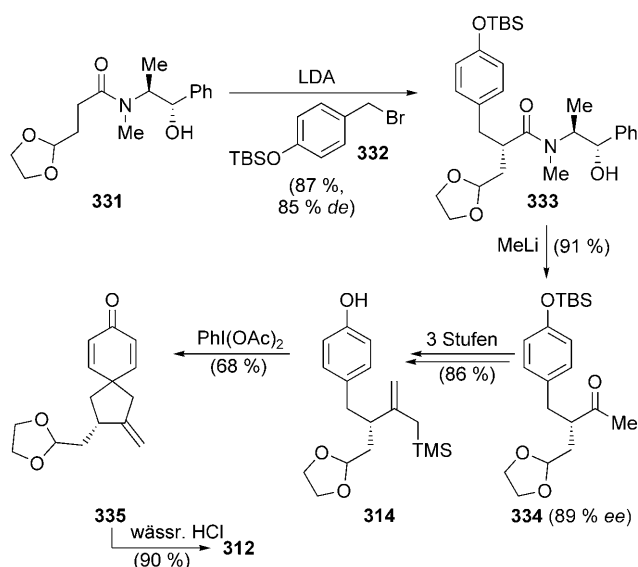


Scheme 49. Asymmetrische Synthese von **310** durch rhodiumkatalysierte Cycloisomerisierung (Nicolaou et al., 2007).^[211]

der Estergruppe, die Oxidation mit IBX^[218] und die Abspaltung der TBS-Schutzgruppe lieferten das Enin **327**, das mit dem aus $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$, AgSbF_6 und (*S*)-BINAP^[217] erhaltenen Katalysator mit ausgezeichneten Ausbeuten und Enantioerenüberschüssen zum Spirocyclus **328** umgesetzt wurde. Nachdem die Estergruppe ihren Dienst erfüllt hatte, musste sie entfernt werden, was mit einer fünfstufigen Synthese-sequenz gelang, wobei eine Barton-Radikaldecarboxylierung

ring^[219] der Schlüsselschritt für die eigentliche C-C-Bindungsspaltung war. Interessanterweise führte die Decarboxylierung zu einer Isomerisierung des Olefins zu einem inneren (**329**). Dies war angesichts der neutralen Reaktionsbedingungen und der Tatsache unerwartet, dass unter stark sauren Bedingungen keine derartige Isomerisierung auftritt (siehe unten). (Mechanismusdetails bedürfen weiterer Klärung.) Die anschließende SmI_2 -vermittelte Cyclisierung von **329** verlief mit ähnlichen Ausbeuten wie die Reaktion des Isomers **312** mit exocyclischer Doppelbindung, lieferte nun aber den gewünschten Alkohol (**330**) vollständig stereoselektiv. Dies unterstreicht den potenziellen Einfluss von schwachen Konformations- und sterischen Einflüssen im Platensimycingerüst. Die endocyclische Doppelbindung von **330** ließ sich ebenfalls leicht verethern, was die Synthese von **310**, nun in Form eines einzigen Enantiomers, abschloss.^[211]

Der andere Ansatz zur Herstellung von enantiomerenreinem Platensimycin basierte darauf, die absolute Konfiguration von **312** vor der Spirocyclisierung festzulegen, und bei diesem Ansatz wurde die von hypervalentem Iod vermittelte oxidative Desaromatisierung von Phenolen verwendet (Schema 50).^[220] Die asymmetrische Alkylierung von Pseu-

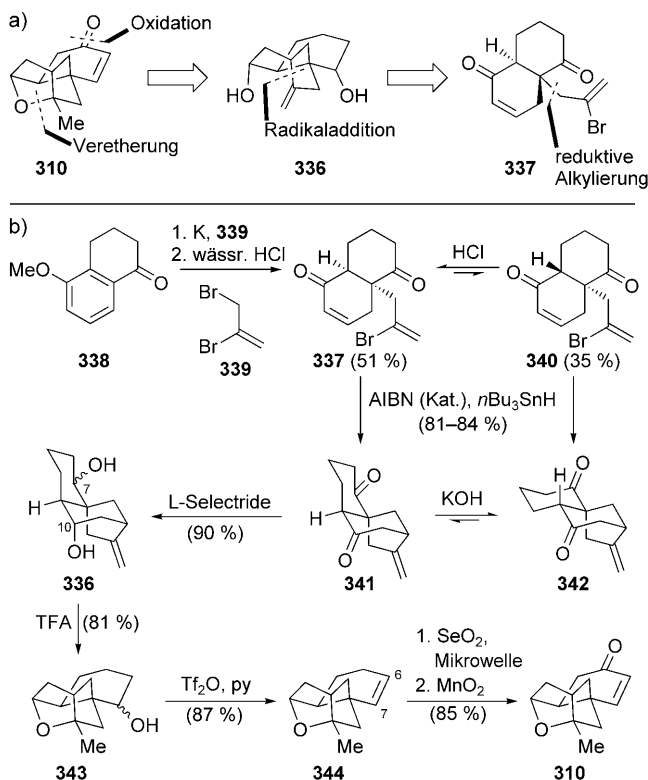


Schema 50. Asymmetrische Synthese von **312** durch Desaromatisierung (Nicolaou et al., 2007).^[211]

doephedrinamiden, die von der Gruppe von Myers entwickelt wurde,^[221] eröffnete einen bequemen Zugang zum benötigten Stereozentrum. Das Amid **331** wurde aus der entsprechenden Carbonsäure hergestellt und mit dem Bromid **332** unter Myers-Standardbedingungen zu **333** alkyliert. Obwohl die Selektivität bei diesen Systemen gering war (ca. 85 % *de*), so ermöglichte die Kristallinität des Pseudoephedrinderivats gleichwohl die Isolierung des diastereomerenreinen Materials in guten Ausbeuten. Das Amid **333** wurde über das Intermediat **334** effizient in das benötigte Allylsilan umgewandelt, das nach dem Entschützen der Phenolgruppe das für die Desaromatisierung nötige Substrat **314** ergab. Mit Bis(acetoxy)iodbenzol reagierte **314** in guten Ausbeuten zum Dienon

335, was belegt, dass Allylsilane gute Nucleophile für intramolekulare Desaromatisierungen sind.^[222] Beim Entfernen des Acetals unter leicht sauren Bedingungen entstand der Aldehyd **312** in enantiomerenreiner Form, was die Vervollständigung der Totalsynthese von (–)-Platensimycin unter Verwendung des zuvor beschriebenen Weges^[209] ermöglichte.

Der nächste Ansatz zur Synthese des Platensimycin-Ketolids **310** kam aus der Gruppe von Snider, und obwohl **310** dabei in Form des Racemats entsteht, ist dies die effizienteste Herstellungsmethode, denn sie verläuft mit einer bemerkenswerten Gesamtausbeute von 32 % ausgehend vom Tetralon **338** (Schema 51).^[223] Eine Birch-Reduktion^[224] und die

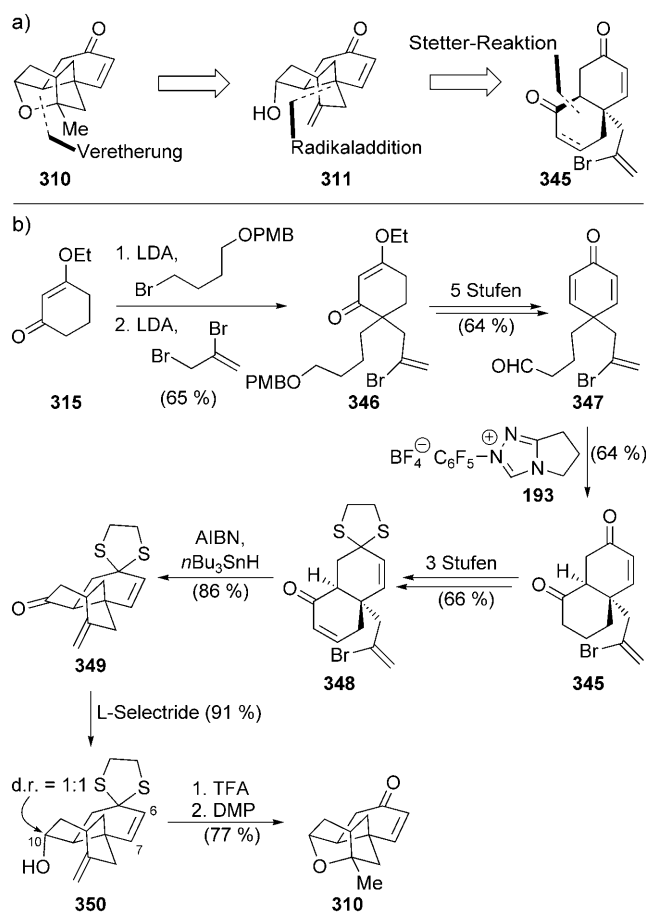


Schema 51. Retrosynthetische Analyse (a) und Synthese (b) von (±)-**310** durch Radikalcyclisierung (Snider et al., 2007).^[223]

Alkylierung mit **339** ergaben ein Gemisch der Diketone **337** und **340**. Die Äquilibrierung von **340** unter sauren Bedingungen führte zu einer leichten Bevorzugung von **337**, sodass ein guter Materialdurchsatz gewährleistet war. Die Radikalcyclisierung der beiden Diastereomere lieferte die Tricyclen **341** und **342** in hohen Ausbeuten. In diesem Fall entstand bei der basenkatalysierten Äquilibrierung des unerwünschten **342** ein wenig **341**, aber **342** war bevorzugt. Die Reduktion des Diketons **341** lieferte **336** mit vollständiger Selektivität für die gewünschte sekundäre Hydroxygruppe an C10 und als 1:1-Gemisch bezüglich der Konfiguration an C7. Die säurekatalysierte Veretherung machte die beiden Hydroxygruppen unterscheidbar (**343**), und danach wurde zur Erzeugung der C6-C7-Doppelbindung von **344** dehydratisiert. Schließlich wurde **344** allylisch zu **310** oxidiert, was als zweistufige Re-

aktion am effizientesten war und diese kurze formale Total-synthese von (\pm)-Platensimycin abschloss.

Eine alternative Strategie der Gruppe von Nicolaou weist Ähnlichkeiten sowohl zum älteren Syntheseweg dieser Gruppe als auch zu dem von Snider et al. auf. Wie in Schema 52a gezeigt ist, enthält die retrosynthetische Analyse eine

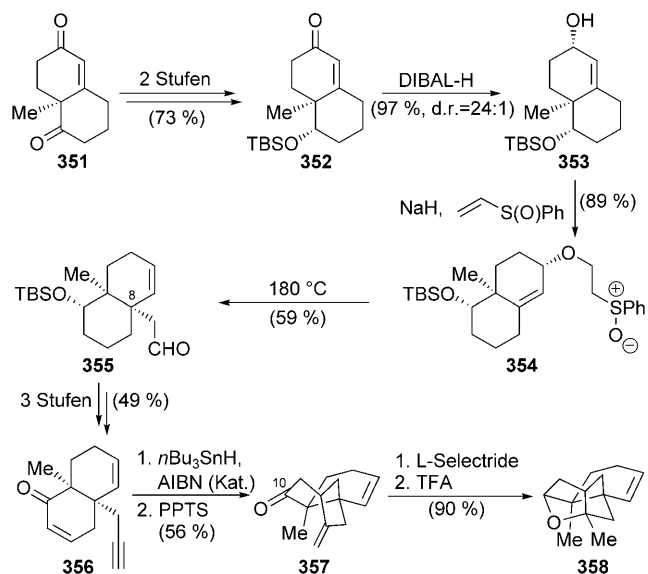


Schema 52. Retrosynthetische Analyse (a) und Synthese (b) von (\pm)-**310** über Desymmetrisierung und Radikalcyclisierung (Nicolaou et al., 2007).^[225]

Radikalcyclisierung, die ähnlich der von Snider et al. verwendeten ist, und ebenfalls ein symmetrisches Dienonintermediat. Hier jedoch ist die Cyclisierung zur Erzeugung der Dienoneinheit eine echte Desymmetrisierung, weil die Vorstufe achiral ist (Schema 52b).^[225] Die Synthese des Dienons **347** glich der bereits beschriebenen, wobei man von **315** ausging und den Weg über das Intermediat **346** nahm. Der Schlüsselschritt war eine intramolekulare Stetter-Reaktion^[226] zur Bildung des benötigten Decalinsystems. Diese Reaktion wurde durch ein vom Heterocyclus **193** abgeleitetes Carben katalysiert^[109] und lieferte **345** in guter Ausbeute. Allerdings konnte das Potenzial dieser Reaktion nicht vollständig ausgeschöpft werden, da sich das Substrat nicht cyclisieren ließ, wenn chirale Carbenkatalysatoren verwendet wurden. Der neue Cyclohexanonring wurde zur ungesättigten Verbindung **348** umgesetzt, mit der die Radikalcyclisierung unter Standardbedingungen effizient zum Produkt **349** verlief.

Während die Reduktion von **341** (Schema 51) mit L-Selectride bezüglich C10 stereoselektiv verlief, führte die Reduktion von **349** unter ähnlichen Bedingungen zu **350** als 1:1-Gemisch sekundärer Alkohole. Alternative Bedingungen ergaben häufig mit hohen Selektivitäten das unerwünschte Isomer, was ein Beleg für den Einfluss der vorab eingeführten C6-C7-Doppelbindung auf die Konformation des tricyclischen Systems ist. Wie erwartet entstand bei Veretherung und Entfernen der Thioacetalschutzgruppe effizient **310**.^[225]

In ähnlicher Weise stellten Kaliappan und Ravikumar aus dem Wieland-Miescher-Keton **351** einen enantiomerenreinen Ersatz des tetracyclischen Platensimycinkerns her (Schema 53).^[227] Die Umwandlung von **351** unter Standard-



Schema 53. Synthese des Platensimycinkern-Ersatzes **358** (Kaliappan und Ravikumar, 2007).^[227]

bedingungen lieferte das Keton **352**, dessen Reduktion zum sekundären Allylalkohol **353** führte. Die basenvermittelte Addition von Phenylvinylsulfoxid ergab den Ether **354**, der bei Thermolyse unter Sulfoxideliminierung zum Vinyl ether reagierte. Dieser lieferte in einer Claisen-Umlagerung Verbindung **355**, die das quartäre Zentrum an C8 enthielt. Eine dreistufige Sequenz führte zum Alkin **356**, das eine ähnliche Radikalcyclisierung wie die bereits beschriebene einging. In diesem Fall wurde sie durch Stannylierung des Alkins ausgelöst; das Produkt ließ sich durch Umsetzen mit einer schwachen Säure zum Keton **357** destannylieren. Die anschließende Reaktion mit L-Selectride verlief wieder mit ausgezeichneter Stereoselektivität an C10, und die Veretherung vervollständigte die Synthese des Platensimycinkerns **358**.

Yamamoto et al. berichteten über einen deutlich anderen Zugang zum Platensimycin-Ketolid **310** mit einer intramolekularen Robinson-Anellierung als Syntheseschritt.^[228] Der Unterschied zwischen diesem und den zuvor beschriebenen Ansätzen wird an der retrosynthetischen Analyse deutlich (Abbildung 31). Die Enon- und Pyranringe wurden im letzten Schritt der Synthese durch die zentrale Robinson-Anellie-

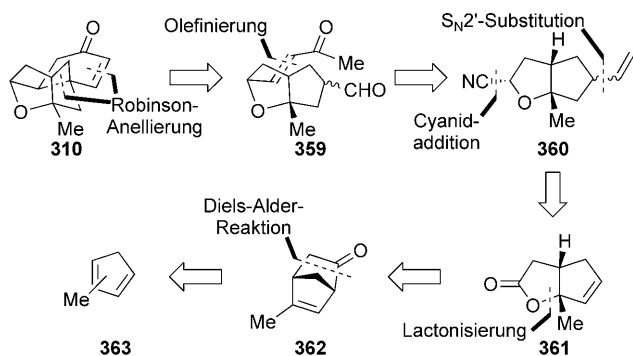
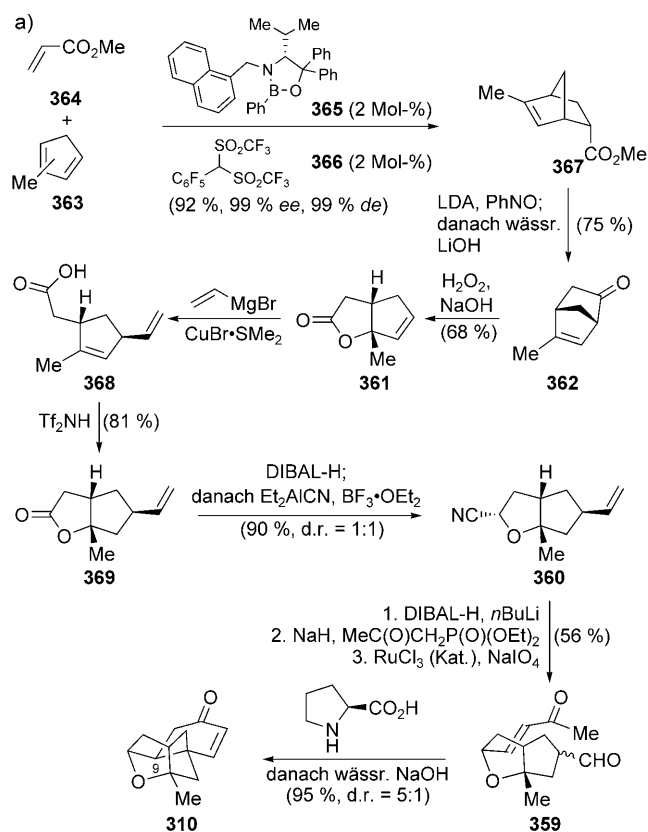


Abbildung 31. Retrosynthetische Analyse des Platensimycin-Ketolids **310** (Yamamoto et al., 2007).^[228]

ung ausgehend von der Oxabicyclo[3.3.0]octaneinheit **359** hergestellt, die retrosynthetisch wiederum auf das Produkt der asymmetrischen Diels-Alder-Reaktion eines in 2-Stellung substituierten Cyclopentadiens zurückgeführt werden konnte.^[28] Während Reaktionen mit 5-substituierten Cyclopentadienen gut bekannt sind, sind solche mit 2-substituierten häufig problematisch, was an der leichten [1,5]-sigmatropen Umlagerung liegt, die diese Moleküle sogar bei Raumtemperatur instabil macht.^[229] Das resultierende Gemisch aus 1- und 2-substituierten Dienen (wie **363**) führt in der Diels-Alder-Reaktion zu Produktgemischen.

In einer Begleitveröffentlichung^[230] wandten sich Payette und Yamamoto diesem Problem zu und verwendeten einen durch eine Brønsted-Säure aktivierten Lewis-Säure-Katalysator,^[231] der vom chiralen Oxazaborolidin **365** abgeleitet war (Schema 54a). Die Addition der C-H-sauren Verbindung **366** an **365** lieferte einen hochaktiven Diels-Alder-Katalysator, der durch die sterische Überfrachtung, die seine Struktur auslöst, die Reaktion des 1-substituierten Diens erschwert, sodass der 2-substituierte Reaktant selektiv reagiert. Die Umsetzung von Methylacrylat (**364**) mit dem Methylcyclopentadien **363** (als Gemisch der 1- und 2-Methyl-Isomere) im Überschuss ergab das Norbonenderivat **367** in ausgezeichneter Ausbeute und mit nahezu vollständiger Regio-, Diastereo- und Enantiokontrolle. Bei ihren Studien entdeckten Payette und Yamamoto auch eine Möglichkeit, die Diels-Alder-Produkte von 1-Alkylcyclopentadienen zu erhalten: Mit einem Acrylat-Opferdienophil wird das 2-Alkyldien im Gemisch **370** vollständig umgesetzt (Schema 54b). Bei der Reaktionstemperatur (-78°C) läuft die [1,5]-sigmatrope Umlagerung nicht ab, sodass das 1-Alkylisomer **371** unverändert bleibt. Die Zugabe eines aktiveren Dienophils wie **372** ermöglicht die Reaktion mit dem 1-Alkyldien **371**, wobei **373** ebenfalls mit ausgezeichneter Stereoselektivität entsteht.

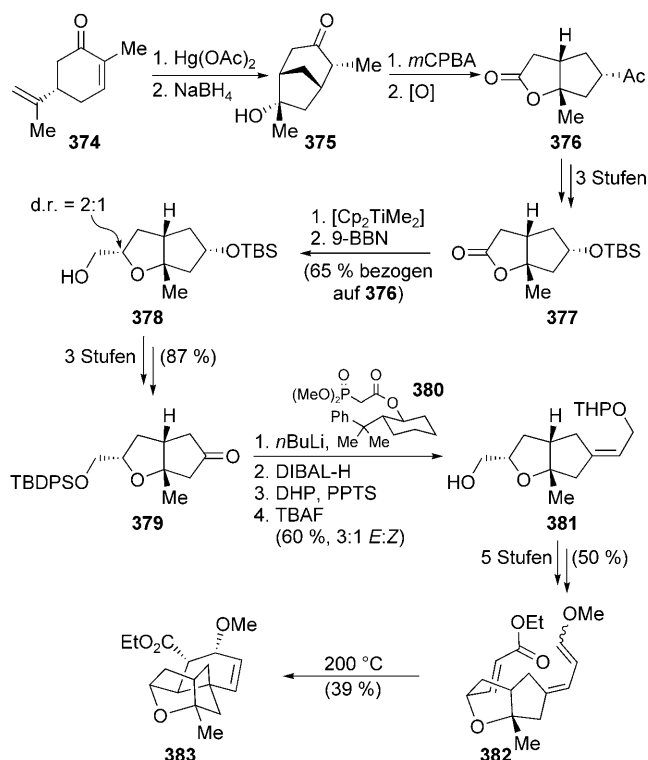
Auf dem Weg zum Platensimycin-Ketolid wurde **367** durch eine *N*-Nitrosoaldol-Reaktion und eine basenvermittelte Hydrolyse oxidativ decarboxyliert (Schema 54a).^[228] Die Baeyer-Villiger-Oxidation des resultierenden Norbornenons **362** unter basischen Bedingungen führte zum Umlagerungsprodukt **361**, das die benötigte Oxabicyclo[3.3.0]octan-Struktur aufwies. Die $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Addition^[188,232] eines Vinylfragments zu **368** mit anschließender Re-Lactonisierung unter Säurekatalyse lieferte **369**, aus dem das Anellierungssubstrat



Schema 54. Synthese des Platensimycinkerns **310** (a) und asymmetrische Diels-Alder-Reaktion mit einem 1-Alkylcyclopentadien (b) (Yamamoto et al., 2007).^[228,230]

359 in vier Stufen über das intermediär entstehende Nitril **360** synthetisiert werden konnte. Die Robinson-Anellierung^[233] wurde in zwei Schritten durchgeführt: Einer durch *L*-Prolin katalysierten Michael-Addition^[234] folgte nach Zugabe von NaOH die Aldolkondensation. Das Produkt **310** wurde als 5:1-C9-Epimerengemisch erhalten, wobei das gewünschte Produkt im Überschuss vorlag. Die Verwendung eines chiralen Reagens verstärkte die intrinsische Bevorzugung dieses Produkts, wobei mit *D*-Prolin dasselbe Hauptisomer entstand, aber nur in einem Verhältnis von 3:1.^[228]

Ghosh und Xi berichteten über einen Zugang zum tetracyclischen Kern von Platensimycin,^[235] der dem der Yamamoto-Gruppe ähnelt, wobei sie eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion^[28] statt einer Robinson-Anellierung verwendeten (Schema 55). Das Oxabicyclooctansystem wurde aus (*S*)-Carvon (**374**) durch eine radikalische Cyclisierung/Hydrierung (**375**) und eine Baeyer-Villiger-Reaktion/Translactonisierung (**376**) erhalten. Weitere Reaktionen lieferten das Lacton **377**, das in fünf Schritten über das Intermediat **378** zum Keton **379** umgesetzt wurde. Die Verwendung des chiralen Horner-Wadsworth-Emmons-Reagens **380** ermöglichte

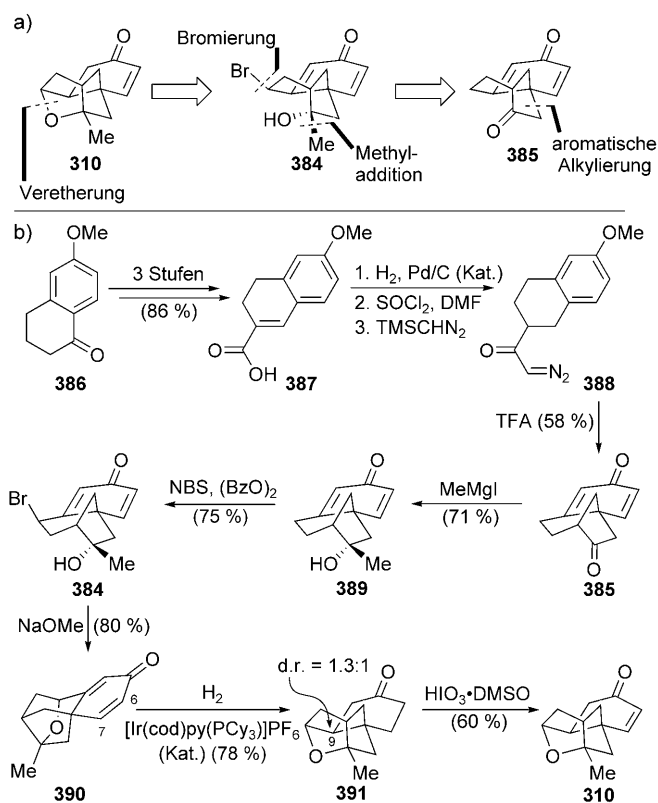


Scheme 55. Synthese des Platensimycinkerns **383** über intramolekulare Diels-Alder-Reaktion (Ghosh und Xi, 2007).^[235]

die stereokontrollierte Einführung einer Doppelbindung,^[236] und weitere Umsetzungen ergaben schließlich Verbindung **381**. Die Vervollständigung der Dien- und die Einführung der Dienophileinheit lieferten das Diels-Alder-Substrat **382**, das die Cycloaddition bei 200 °C mit guter Stereoselektivität einging. Das Produkt **383** wurde in nur 39% Ausbeute isoliert, was größtenteils daran lag, dass nur das *E*-Isomer des 1:1-Diengemischs reagierte.

Eine andere Strategie illustriert die Synthese von **310** durch Tiefenbacher und Mulzer.^[237] Deren retrosynthetische Analyse (Schema 56a) enthält eine einzigartige Etherspaltung, die den tertiären Alkohol **384** ergibt, der weiter in das bekannte tricyclische Keton **385** zerlegt werden konnte. Dieses Keton war bereits von Mander et al. durch intramolekulare Alkylierung einer aromatischen Vorstufe mit einer Diazoketongruppe hergestellt worden.^[238]

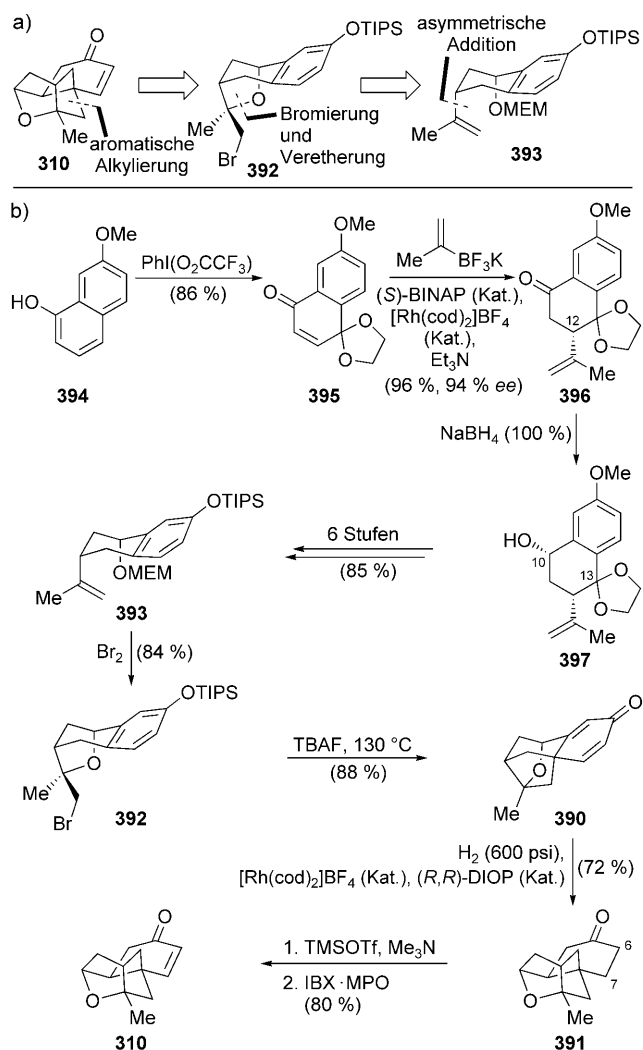
Tiefenbacher und Mulzer gewannen das Diazoketon **388** durch Hydrierung der ungesättigten Carbonsäure **387**,^[237] die in drei Schritten aus dem Tetralon **386** erhalten wurde (Schema 56b).^[239] Die Reduktion wurde unter achiralen Bedingungen durchgeführt, weshalb **388** als Racemat entstand, aber die Autoren wiesen darauf hin, dass dieser Schritt für eine asymmetrische Induktion geeignet sein könnte. Die Desaromatisierung wurde durch Umsetzen von **388** mit TFA erreicht, wobei das Dienon **385** in guter Gesamtausbeute entstand. Die Zugabe des Methyl-Grignard-Reagens zu **385** ergab den tertiären Alkohol **389** mit sehr guter Regio- und Stereoselektivität. Das Platensimycinkäfig-Motiv konnte danach durch radikalische Bromierung (Bildung von **384**) und intramolekulare nucleophile Substitution vervollständigt



Scheme 56. Retrosynthetische Analyse (a) und Synthese (b) von (±)-**310** über desaromatisierende Alkylierung (Tiefenbacher und Mulzer, 2007).^[237]

werden. Die Hydrierung des Dienonsystems **390** unter Verwendung des Crabtree-Iridiumkatalysators^[240] lieferte die C9-Diastereomere von **391** als 1.3:1-Gemisch, was ein Hinweis auf die recht hohe Symmetrie von **390** ist. Die in der Zielverbindung notwendige, allerdings leichter zugängliche C6-C7-Doppelbindung wurde ebenfalls hydriert, konnte in moderater Ausbeute aber durch Umsetzen mit dem Komplex aus Iodsäure und DMSO wiederhergestellt werden,^[241] was **310** lieferte.

Ein diesem Ansatz ähnliches Vorgehen nutzten Lalic und Corey bei ihrer enantioselektiven Synthese des Enons **310**.^[242] Wie an ihrer retrosynthetischen Analyse zu sehen ist (Schema 57a), entschieden sich die Autoren, den Schlüsselschritt der desaromatisierenden Alkylierung nach dem Aufbau des Tetrahydrofuranrings durchzuführen; für den Aufbau des THF-Rings wurde eine recht konventionelle Etherbildung vorgesehen. Die Synthese begann beim Naphthol **394**,^[243] das zum Chinon-Monoacetal **395** umgesetzt wurde (Schema 57b). Die Konfiguration an C12 in **396** wurde dann durch eine hochenantioselektive rhodiumkatalysierte konjugierte Addition^[244] von 2-Propenyltrifluorborat festgelegt.^[245] Diese Umwandlung wurde durch Triethylamin so beschleunigt, dass der Umsatz bei Raumtemperatur vollständig war. Die Autoren postulierten, dass die Aminbase eine Rolle bei der Bildung des aktiven monomeren Rh^I-BINAP-Komplexes spielt. Die Konfiguration an C10 wurde im nächsten Schritt über eine stereoselektive Reduktion der Carbonylgruppe festgelegt, wobei ausschließlich **397** entstand. Weitere Umsetzun-

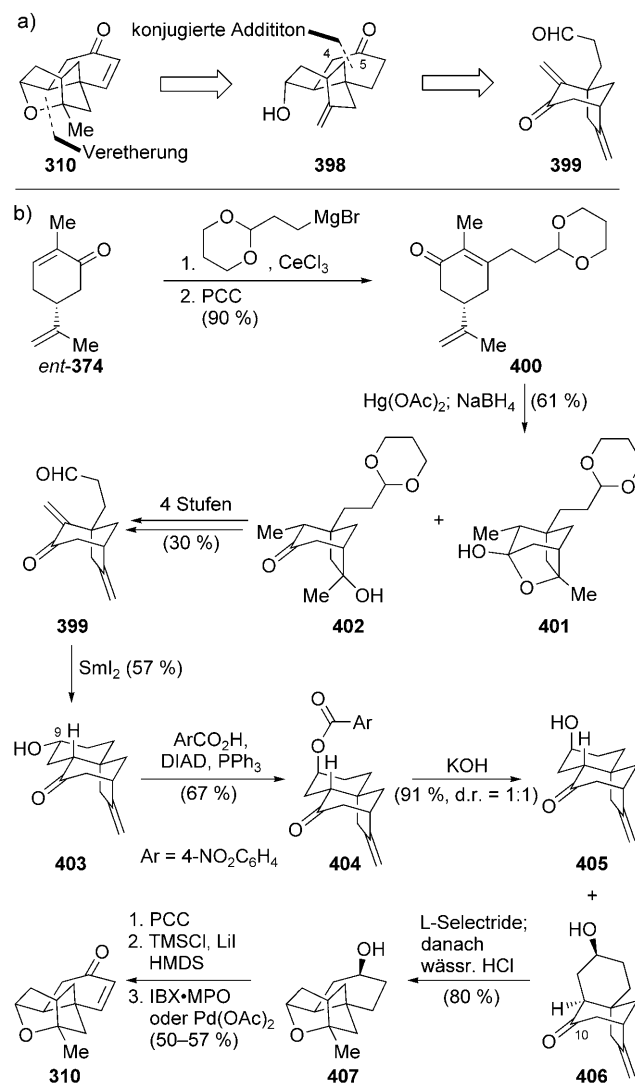


Schema 57. Retrosynthetische Analyse (a) und enantioselective Synthese (b) des Enons **310** über desaromatisierende Alkylierung (Lalic und Corey, 2007).^[242]

gen, Reduktion an C13 und Schutzgruppenchemie führten zu **393**, das in einer Bromierung/Veretherung zum Tetrahydrofuran **392** reagierte. Dabei entstand ein 10:1-Diastereomengemisch bezüglich des neuen tertiären Stereozentrums. Die bemerkenswerte Stereoselektivität dieses Schritts war essenziell, da damit das Allylbromid in eine geeignete Orientierung für den nächsten Schritt gebracht wurde. Dieser lief nach einem konzertierten Mechanismus ab, wobei das geschützte Alkoholsauerstoffatom und das Bromatom die pseudoaxial ausgerichtete Doppelbindung simultan angriffen. Die Behandlung des TIPS-Ethers **392** mit TBAF bei hohen Temperaturen führte zur effizienten Alkylierung des Arenrings unter Bildung des Dienons **390**. Lalic und Corey stellten fest, dass der Reduktionsschritt mit ausgezeichneter Diastereoselektivität abläuft, wenn ein chiraler Rhodiumkatalysator bei hohen Drücken genutzt wird, wobei das gesättigte Keton **391** in hohen Ausbeuten anfällt. In diesem Fall wurde die C6-C7-Doppelbindung von **310** über die regioselective Bildung eines TMS-Enol-Ethers unter Verwendung von TMSOTf und Trimethylamin und durch Oxidation mit dem IBX·MPO-

System wieder eingeführt.^[218] Obwohl dies eine recht lange Sequenz ist, zeichnet sie sich doch durch eine hohe Gesamteffizienz aus, was an den durchweg ausgezeichneten Ausbeuten und hohen Diastereoselektivitäten liegt.^[242]

Nicolaou, Chen et al. berichteten über eine Synthese von **310**, bei der der chirale Pool genutzt^[246] und von Carvon ausgegangen sowie eine alternative SmI₂-vermittelte Cyclisierung durchgeführt wurde. Die retrosynthetische Analyse (Schema 58a) begann mit der bereits bekannten Etherspal-



Schema 58. Retrosynthetische Analyse (a) und Synthese (b) von **310** über Ketyl-Olefin-Cyclisierung (Nicolaou, Chen et al., 2007).^[246]

tung (**398**), danach folgte aber eine einzigartige strategische Zerlegung des Cyclohexanonrings an der C4-C5-Bindung. Diese führte auf den Enon-Aldehyd **399** zurück, der als Substrat für eine Ketyl-Olefin- oder Stetter-Cyclisierung angesehen wurde. Dieses Substrat schließlich wurde auf (*R*)-Carvon (*ent*-**374**) zurückgeführt.

In der Vorwärtsrichtung begann die Synthese mit der Umwandlung von (*R*)-Carvon in das (*S*)-Carvonderivat **400** über eine 1,2-Grignard-Addition und eine oxidative Umla-

gerung (Schema 58b). Die radikalische Cyclisierung/Hydrierung lieferte ein 1:1-Gemisch aus **401** und **402**, die gemeinsam zum Aldehyd **399** umgesetzt wurden. Die intramolekulare Stetter-Reaktion von **399** führte zur erforderlichen Cyclisierung, aber das gebildete Diketon wurde als nicht trennbares 5:1-Diastereomergemisch erhalten, wobei das unter Epimerisierungsbedingungen instabile unerwünschte *trans*-Decalinisomer bevorzugt gebildet wurde. Eine SmI_2 -vermittelte Ketylradikalcyclisierung^[110] lieferte das Hydroxyketon **403** als einziges Diastereomer, wobei erneut das Produkt mit der unerwünschten Konfiguration an C9 bevorzugt gebildet wurde. Obwohl **403** nicht epimerisierte, ermöglichte seine Umwandlung in den axialen Ester **404** durch eine Mitsunobu-Reaktion^[247] die Inversion an C9, sodass nach basenvermittelter Esterspaltung **405** und **406** als nicht trennbares 1:1-Gemisch erhalten wurden. Die Reduktion von **406** mit L-Selectride lieferte die gewünschte sekundäre Hydroxygruppe an C10, die durch saures Aufarbeiten zum Ether **407** cyclisiert wurde. Oxidation von **407**, TMS-Enol-Etherbildung und wieder Oxidation lieferten **310** als 2:1-Regioisomergemisch, was die Selektivität der Silylierung widerspiegelt.^[246]

Der letzte bislang beschriebene Ansatz zur Platensimycin-synthese stammt von Eun Lee et al.^[248] und basiert auf einer Carbonyl-Ylid-Cycloaddition.^[249] Die Autoren zerlegten den Enonring in **310** durch Umkehrung einer Aldolkondensation und einer Olefinierung, was über **408** zum Ketonitril **409** zurückführte (Abbildung 32). Die Erzeugung des polycyclischen Käfigmotivs durch eine Carbonyl-Ylid-Cycloaddition führte zu einem Diazoketon wie **410** und von dort zum Malonsäurenitril **411** zurück.

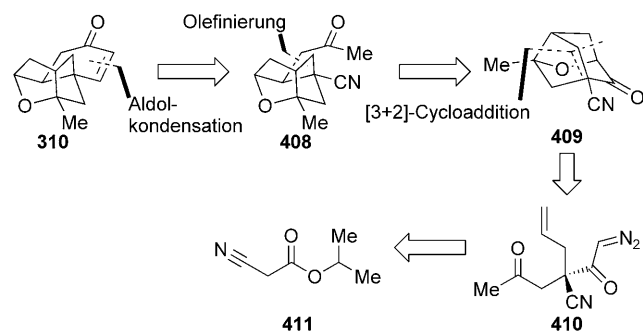
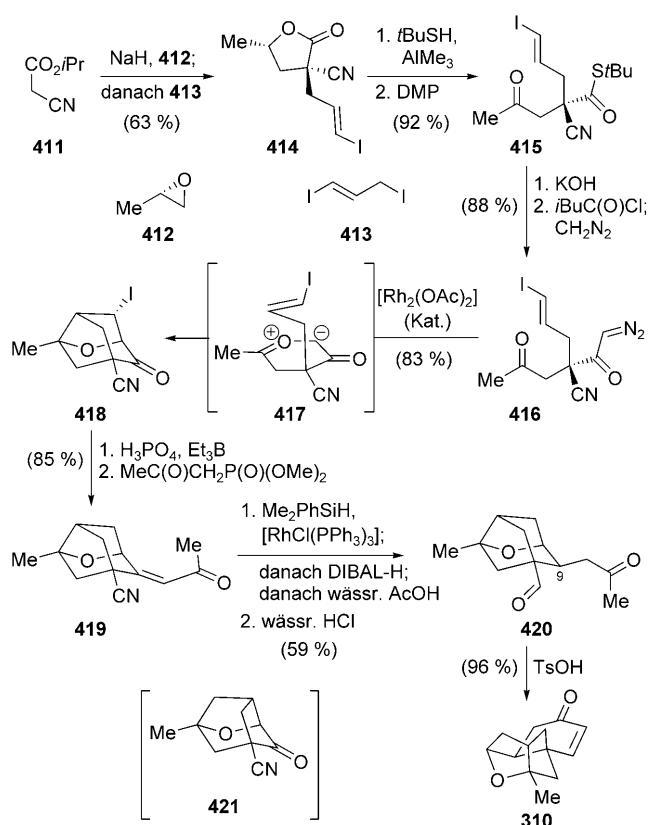


Abbildung 32. Retrosynthetische Analyse von **310** (Lee et al., 2008).^[248]

Das quartäre Stereozentrum der Kaskadenvorstufe (**416**) wurde durch eine elegante diastereoselektive Doppelalkylierung des Malonsäurenitrils **411** erhalten (Schema 59). Die Umsetzung von **411** mit Natriumhydrid und enantiomerenreinem Propylenoxid (**412**) führte zum Lacton;^[250] die Zugabe des Iodids **413** zur Reaktionsmischung lieferte das alkylierte Lacton **414** in 63 % Ausbeute neben 13 % des Epimers. Der Ketothioester **415** wurde durch Öffnen des Lactons mit Thiol und Oxidation der sekundären Hydroxygruppe gebildet. Durch Hydrolyse des Thioesters und Diazoketonbildung wurde das für die Kaskadenreaktion vorgesehene Substrat **416** in ausgezeichneter Gesamtausbeute erhalten. Die Generierung eines Metallcarbens aus einem Substrat wie **410**



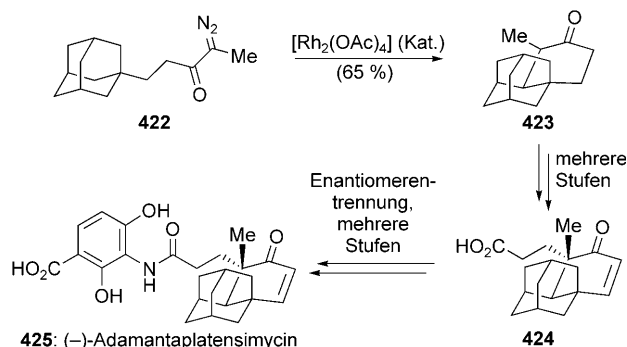
Schema 59. Enantioselektive Synthese von **310** über eine [3+2]-Cycloaddition (Lee et al., 2008).^[248]

oder **416** kann zu mehreren Produkten führen,^[251] und die effiziente Steuerung des Kaskadenwegs ist essenziell für den Erfolg einer derartigen Strategie.^[249] Wenn das einfachere Substrat **410**, dem der Iodsubstituent fehlt, mit dem dimeren Rhodiumacetat als Katalysator umgesetzt wird, entsteht das gewünschte Produkt nur in Spuren, und das regioisomere Käfigprodukt **421** dominiert neben einer kleinen Menge des Produkts der Cyclopropanierung (nicht gezeigt). Die Bildung des Cyclopropanes konnte durch Verwenden des Rhodiumtrifluoracetatdimers unterdrückt werden, aber die Regiochemie der Cycloaddition wurde nicht beeinflusst.

Dieses Problem wurde durch Verwenden des Iodsubstituierten **416** und damit eines Dipolarophils mit modifiziertem HOMO-Koeffizienten gelöst. Die Reaktion von **416** mit dem Rhodiumacetatdimer lieferte die gewünschte Käfigstruktur **418** über die 1,3-dipolare Verbindung **417** in ausgezeichneter Ausbeute; das Regioisomer sowie das Cyclopropan entstanden nur in Spuren. Die Reduktion des nun redundanten Iodids und die Olefinierung des Ketons lieferten das Enon **419**. Erneut musste das Problem der selektiven Reduktion einer ziemlich symmetrischen C4-C9-Enongruppe angegangen werden; eine Hydrosilylierung mit Dimethylphenylsilan in Gegenwart des Wilkinson-Katalysators war die Lösung.^[252] Das temporäre Maskieren des Ketons als Silylenolether während der Hydrosilylierung ermöglichte es Lee et al., die Nitrilgruppe in situ durch Zugeben von DIBAL-H zu reduzieren, wobei, nach der Hydrolyse des Silylethers, der Ketoaldehyd **420** in 59 % Ausbeute erhalten wurde. Das C9-epi-

mere Keton bildete sich ebenfalls, und zwar in 23% Ausbeute, was die Selektivität der Hydrosilylierung widerspiegelt. Die formale asymmetrische Synthese wurde durch eine effiziente säurekatalysierte Aldolkondensation abgeschlossen, die **310** in 96% Ausbeute lieferte.^[248]

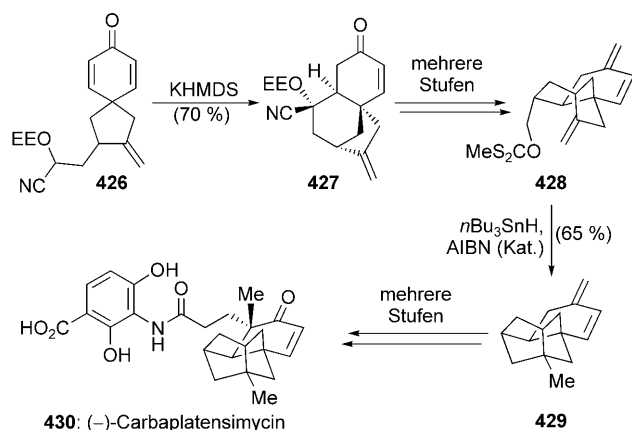
Zwei bioaktive Analoga von Platensimycin wurden von der Nicolaou-Gruppe beschrieben. (–)-Adamantaplatensimycin (**425**, Schema 60)^[253] wurde durch eine Rhodiumcar-



Schema 60. Schlüsselschritte der asymmetrischen Synthese von (–)-Adamantaplatensimycin (Nicolaou et al., 2007).^[253]

ben-C-H-Insertion^[254] in **422** zu **423** hergestellt (**422** wurde aus einer kommerziell erhältlichen Adamantanvorstufe synthetisiert). Obwohl die C-H-Insertion nicht für eine asymmetrische Induktion geeignet ist, konnte Adamantaplatensimycin durch Enantiomerentrennung der Carbonsäure **424** über den entsprechenden Mentholster in enantiomerenreiner Form erhalten werden.

(–)-Carbaplatensimycin (**430**, Schema 61)^[255] wurde durch Modifizieren der asymmetrischen Platensimycinsynthese von Nicolaou et al. (Schema 49) hergestellt, indem die Ketylradikalcyclisierung von **312** (Schema 47) durch eine intramolekulare Cyanhydrinaddition und die Veretherung durch eine 5-*exo*-trig-Radikalcyclisierung ersetzt wurde. Das Cyanhydrin **426** wurde in drei Schritten ausgehend von **312** hergestellt und cyclisierte beim Umsetzen mit KHMDS glatt zum α -Alkoxyonitril **427**, das zur Vorbereitung der Radikal-



Schema 61. Schlüsselschritte der asymmetrischen Synthese von (–)-Carbaplatensimycin (Nicolaou et al., 2007).^[255]

cyclisierung in das Xanthat **428** überführt wurde. Tatsächlich cyclisierte dieses unter Standardradikalbedingungen zur Carba-Käfigstruktur **429**. Dieses Intermediat wurde schließlich durch eine auch bei der Platensimycinsynthese verwendeten Sequenz in (–)-Carbaplatensimycin umgewandelt.

Sowohl (–)-Adamantaplatensimycin als auch (–)-Carbaplatensimycin sind aktiv gegen MRSA und vancomycinresistente Enterococci (VRE), wobei MIC-Werte von 1.8–2.2 $\mu\text{g mL}^{-1}$ (4–5 μM) erhalten wurden. Platensimycin lieferte im Vergleich dazu in parallelen Assays Werte von 0.4 und 0.8 $\mu\text{g mL}^{-1}$ (0.9 bzw. 1.8 μM) gegen MRSA bzw. VRE.^[253,255] Obwohl detaillierte SAR-Daten bislang nicht verfügbar sind, scheinen gewisse Variationen in der Struktur des Käfigs toleriert zu werden. Die duale Wirkungsweise von Platencin^[202] legt die Vermutung nahe, dass eines oder beide dieser Analoga ebenfalls so wirken, was Aussagen über Struktur-Aktivitäts-Beziehungen derzeit erschwert.

Die neuartige molekulare Struktur und die biologische Aktivität von Platencin (**18**) führten auch zu Syntheseanstrengungen, und die Gruppe von Nicolaou beschrieb im Jahr 2008 eine asymmetrische Totalsynthese.^[256] In Abbildung 33

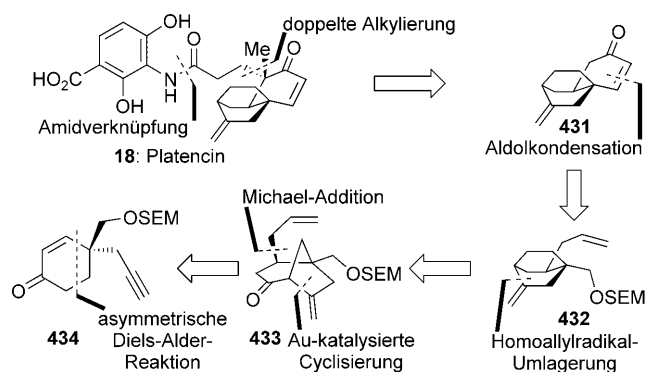
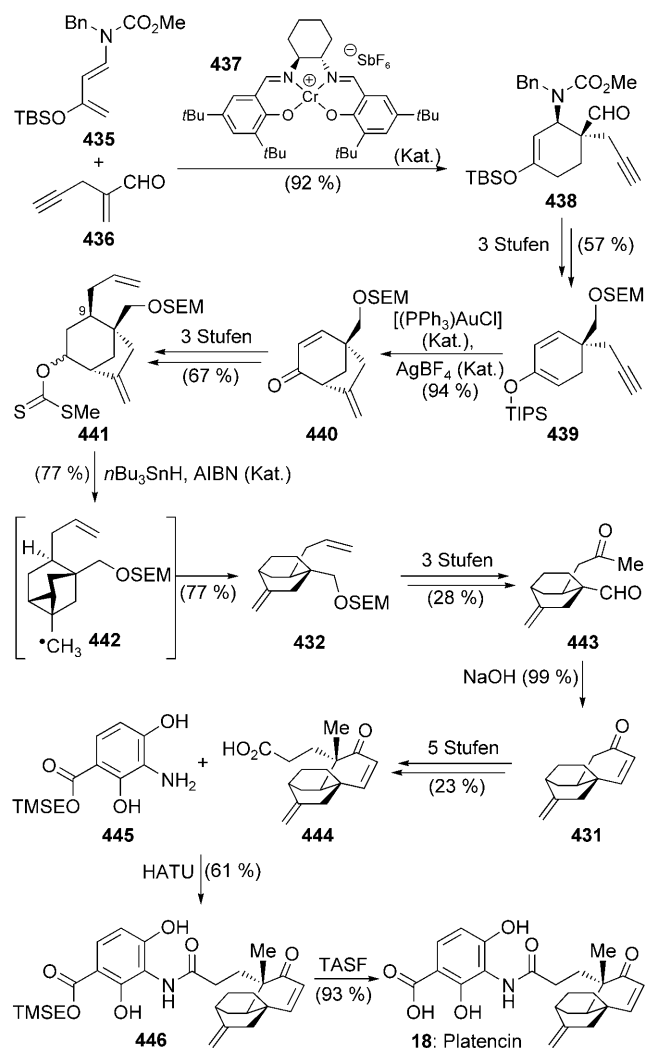


Abbildung 33. Retrosynthetische Analyse von Platencin (Nicolaou et al., 2008).^[256]

ist die ihr zugrundeliegende retrosynthetische Analyse gezeigt. Ein ähnlicher Abschluss wie bei der Totalsynthese von Platensimycin (siehe Schema 47) wurde ins Auge gefasst, wobei deutlich wurde, dass das Enon **431** ein Schlüsselintermediat ist. Die Zerlegung dieses Enons führte zum Bicyclo[2.2.2]octan **432**, das retrosynthetisch über eine Homoallylradikalumlagerung zum Bicyclo[3.2.1]-System **433** zurückverfolgt werden konnte.^[257,258] Dieses bicyclische System wurde weiter zum Enon **434** zerlegt, das potenziell über eine asymmetrische Diels-Alder-Reaktion erhältlich sein sollte.

In Vorwärtsrichtung wurde das Addukt **438** über eine asymmetrische, durch den Salenchromkomplex **437** katalysierte Rawal-Diels-Alder-Reaktion^[259] zwischen dem Aminodien **435** und dem Enal **436** erhalten (Schema 62). Standardumsetzungen von **438** (über das Enon **434**) lieferten den TIPS-Enolether **439**, der, wie von Toste et al.^[260] beschrieben wurde, in Gegenwart von Gold(I)-Katalysatoren effizient cyclisierte. Die Konfiguration an C9 wurde durch konjugierte Addition an das bicyclische Enon **440** festgelegt. Die Umwandlung des Ketons in das entsprechende Xanthat (**441**) schuf die Voraussetzungen für die entscheidende Umlage-



Schema 62. Enantioselective Totalsynthese von Platencin über eine Homoallylradikal-Umlagerung (Nicolaou et al., 2008).^[256]

ring. Toyota et al. hatten bereits über die Umlagerung ähnlicher Systeme bei der Synthese von Terpennaturalstoffen berichtet,^[257] und unter den von ihnen beschriebenen Reaktionsbedingungen reagierte das Xanthat **441** zum Umlagerungsprodukt **432**. Dabei verlief die 3-*exo*-trig-Cyclisierung der Umlagerung (Bildung von **442**) schneller als die alternative Cyclisierung an der Allylgruppe, sodass das 5-*exo*-trig-Produkt nur als Nebenprodukt in geringen Mengen isoliert wurde. Ausgehend von **432** führten eine Wacker-Oxidation, eine Entschützung und eine Oxidation zu **443**, das beim Umsetzen mit ethanolischem Natriumhydroxid glatt eine Aldolkondensation zum Enon **431** einging. Dieses wurde unter Verwendung derselben fünfstufigen Sequenz wie bei der Platensimycinsynthese zur Carbonsäure **444** umgesetzt. Die Kupplung von **444** mit dem Anilin **445**, das nach einem modifizierten Giannis-Protokoll hergestellt wurde^[216] (siehe Schema 48b), ergab das Amid **446**, das unter schwach sauren Bedingungen zu Platencin entschützt wurde.

Hayashida und Rawal beschrieben im Frühjahr 2008 ebenfalls eine Totalsynthese von Platencin.^[261] Bei ihrer retrosynthetischen Analyse wurde die Zielverbindung so zer-

legt, dass das tricyclische Enon **431** als Schlüsselintermediat erkennbar wurde. Ihr Ansatz zur Synthese dieser Struktur (Abbildung 34) unterschied sich konzeptionell von dem der Nicolaou-Gruppe und wies eine nickelvermittelte reduktive Cyclisierung zur Bildung des Bicyclo[2.2.2]octankern-Motivs sowie eine Diels-Alder-Reaktion (zur Bildung von **447** oder einer ähnlichen Struktur) zwischen dem Aminodien **449** und einem Äquivalent des Cyclohexadienons **448** auf.

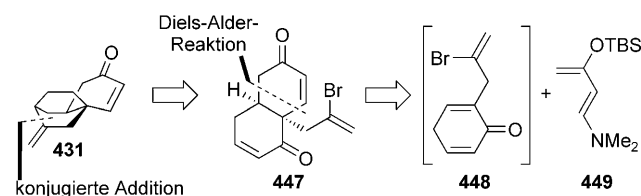
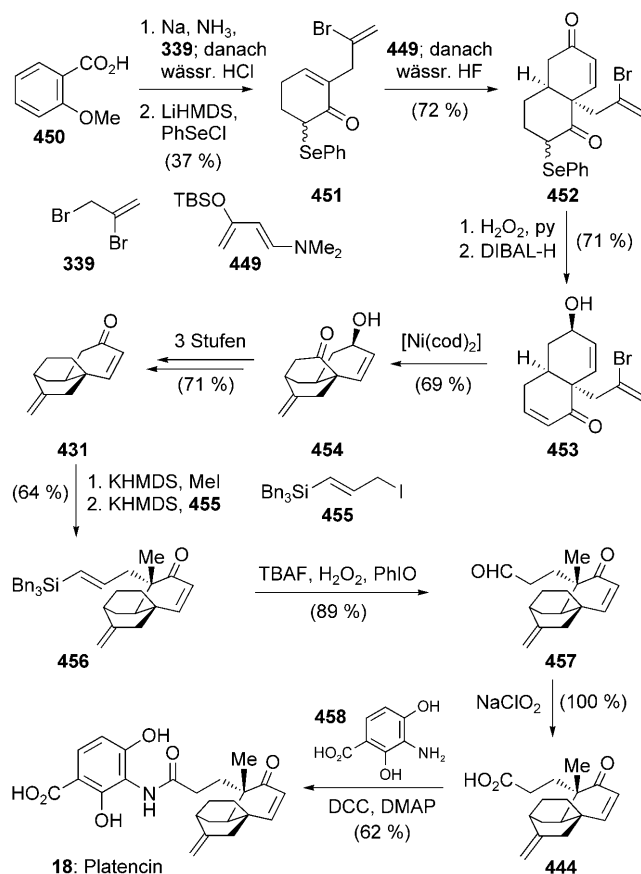


Abbildung 34. Retrosynthetische Analyse von Platencin (Hayashida und Rawal, 2008).^[261]

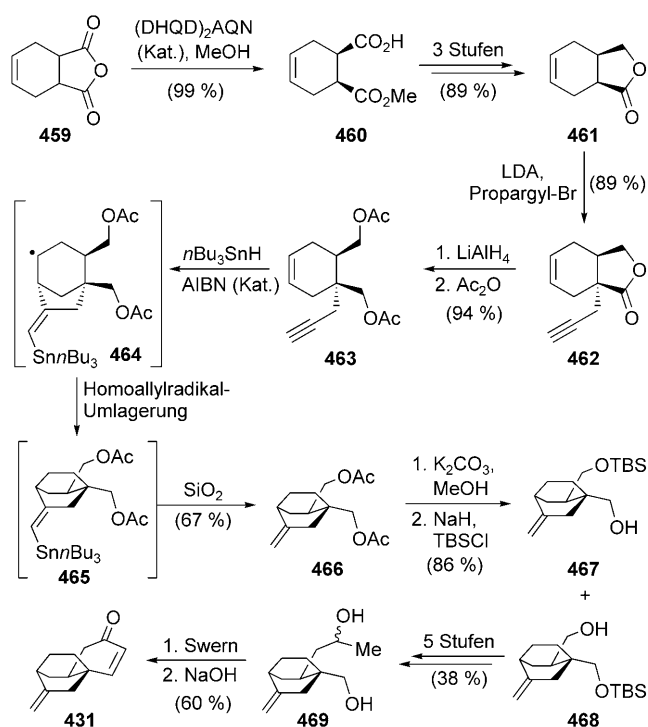
Die Synthese begann mit der reduktiven Alkylierung von *ortho*-Anissäure (**450**) mit 2,3-Dibrompropen (**339**), und die Aufarbeitung unter sauren Bedingungen führte anschließend zur Hydrolyse und Decarboxylierung des desaromatisierten Materials (Schema 63).^[261] Die nachfolgende Selenierung lieferte **451**, einen Ersatz für die benötigte Cyclohexadie-



Schema 63. Asymmetrische Totalsynthese von Platencin über reduktive Cyclisierung und Diels-Alder-Reaktionen (Hayashida und Rawal, 2008).^[261]

noneinheit. Dieses Enon ging mit dem hochreaktiven Aminosilyloxy-Dien **449** bei 40 °C glatt eine Diels-Alder-Cycloaddition ein, die – nach der Hydrolyse/Eliminierung mit HF – das *cis*-Decalinenon **452** ergab. Die zweite Enongruppe wurde durch Eliminierung des Selenoxids freigesetzt, sodass nun ein Decalindiendion vorlag. Diese Verbindung (nicht gezeigt) erwies sich als schlechtes Substrat für die entscheidende Cyclisierung, und die Reduktion der C5-Enongruppe wurde als Mittel untersucht, um die Konformation des Decalins so zu steuern, dass sie die Cyclisierung begünstigte. Diese Reduktion verlief hoch regio- und stereoselektiv zum Enon **453**. Die Reaktion von **453** mit $[\text{Ni}(\text{cod})_2]$ ^[262] im Überschuss führte zur effizienten Bildung des Bicyclo[2.2.2]octan-Motivs. Dieser reduktive Heck-artige Prozess ergab **454** in guten Ausbeuten. Das Entfernen der Ketongruppe aus **454** und die Reoxidation des Allylkohols lieferten das tricyclische Enon **431**, das Schlüsselintermediat für die Totalsynthese von Platencin. Die Methylierung des Enons verlief glatt und wurde in einer Variante der von Nicolaou et al. verwendeten Prozedur von der Allylierung mit dem siliciumhaltigen Elektrophil **455** gefolgt. Dies ermöglichte die leichte Oxidation von **456** zum Aldehyd **457** nach einem modifizierten Tamao-Fleming-Protokoll, bei dem die Zugabe von Iodosobenzol essenziell für die chemoselektive Silanoxidation in Gegenwart der Enongruppe war. Weiteres Oxidieren von **457** und Kuppeln der resultierenden Carbonsäure **444** mit dem vollständig ungeschützten Anilin **458**^[216] lieferte Platencin direkt, ohne dass abschließend geschützt werden musste.^[261] Dieser – teilweise durch die neuartige Methode zum Einbau der Seitenkette bedingt – bemerkenswert geradlinige Ansatz lieferte Platencin allerdings nur als Racemat.

Im August 2008 berichteten Daesung Lee et al. über einen dritten Weg zum tricyclischen Kern von Platencin.^[263] Ihr Ansatz begann beim *meso*-Anhydrid **459**, das durch Umsetzen mit DIBAL-H und anschließende säurekatalysierte Lactonisierung in 92 % Ausbeute zum racemischen Lacton **461** reagierte. Alternativ lieferte die katalytische enantioselektive Desymmetrisierung von **459** unter Verwendung des dimeren Chinaalkaloidkatalysators $(\text{DHQD})_2\text{AQN}$ nach dem Verfahren von Deng et al.^[264] den Monoester **460**, der in einer dreistufigen Synthese in das hoch enantiomerenangereicherte Lacton **461** überführt wurde (Schema 64). Stereoselektive Propargylierung (die zu **462** führte), Reduktion und Acetylierung schufen die Voraussetzungen für den Schlüsselschritt dieser Synthese. Die Umsetzung von **463** mit $n\text{Bu}_3\text{SnH}$ und AIBN resultierte in der Addition des Tributylzinnradikals an die Dreifachbindung und der 5-*exo*-trig-Cyclisierung des erhaltenen Vinylradikals zum Bicyclo[3.2.1]octylradikal **464**. Dieses kurzlebige Intermediat ging eine Homoallylradikal-Umlagerung^[257] zum Vinylstannan **465** ein (siehe Schema 62 sowie die zugehörigen Ausführungen oben); die Zugabe von Siliciumoxid zur Reaktionsmischung löste eine Protodestannylierung aus. Es ist lehrreich, das Ergebnis dieses Syntheseverfahrens mit den in Schema 61 und 62 gezeigten zu vergleichen. In diesen beiden führten ähnliche 5-*exo*-trig-Radikalcyclisierungen an Enon-Akzeptoren zur Isolierung des Bicyclo[3.2.1]octansystems, das für die Platensimycin-synthese benötigt wird. Wie am vorliegenden Beispiel deutlich wird, begünstigt das Fehlen der Carbonylgruppe zur



Schema 64. Formale Totalsynthese von Platencin unter Verwendung einer Kaskade aus radikalischer Addition und Umlagerung (Lee et al., 2008).^[263]

Stabilisierung der intermediär auftretenden Radikalspezies eindeutig den Umlagerungsvorgang, während bei den früheren Beispielen die 3-*exo*-trig/Radikalfragmentierungsgleichgewichte vermutlich die Spezies begünstigen, bei denen das Radikal durch die benachbarte Carbonylgruppe stabilisiert wird.

Auf dem weiteren Weg zum tricyclischen Enonkern von Platencin^[263] entfernten Lee et al. die Acetatgruppen aus **466**, sodass ein Diol entstand, das durch Umsetzen mit Natriumhydrid und TBSCl einfach geschützt wurde.^[265] Die Schutzgruppe wurde dabei hochselektiv nur einmal eingeführt, doch die Regioselektivität betrug nur etwa 2:1. Das Hauptprodukt **468** wurde über eine siebenstufige Synthese zum tricyclischen Enon **431** umgesetzt, und zwar über das Diol **469** und eine Aldolkondensation zur Bildung des Enonrings. Der als Nebenprodukt gebildete TBS-Ether **467** wurde über eine achtstufige Sequenz (nicht gezeigt) mit einer Ringschlussmetathese als Schlüsselschritt ebenfalls in das Enon **431** überführt.^[263]

Die erstaunlichen biologischen Eigenschaften von Platensimycin und Platencin unterstreichen den Wert einer Strategie für die Entdeckung und Entwicklung von Antibiotika, die die bakterielle Fettsäurebiosynthese als Angriffspunkt wählen. Die Art ihrer Entdeckung ist Zeugnis für das sich weiter entwickelnde Potenzial der Naturstoffforschung im Umfeld der medizinischen Chemie, besonders wenn sie mit ausgefeilten biochemischen Methoden gekoppelt wird. Ob eine dieser Verbindungen schließlich den Markt als verbesserter Wirkstoff erreichen wird, muss abgewartet werden, es ist aber wahrscheinlich, dass letztlich eine Ver-

bindung dieser Klasse die Möglichkeit für eine effiziente Behandlung mit Antibiotika eröffnen wird. Die Bewältigung der Herausforderungen, denen man sich bei der Entwicklung derartiger Wirkstoffe gegenüber sieht, wird von den Anstrengungen der chemischen Synthese unterstützt, und die Vielfalt an Synthesewegen, die für die Thiolactomycin- und Platensimycinklasse entwickelt wurden, ist ein Beleg für die Stärke dieser Disziplin. Jeder der in dieser Übersicht beschriebenen Wege zu Platensimycin und Platencin lieferte Einblicke in die Chemie dieser faszinierenden Strukturen, aber keiner konnte bislang als vollkommen unproblematisch eingestuft werden. Es wird interessant sein, künftige Entwicklungen auf diesem Gebiet zu verfolgen, besonders mit Blick auf die Untersuchung von SAR-Details – ein Thema, das sicherlich noch effizientere und flexiblere Synthesewege verlangen wird.^[266]

10. Zusammenfassung und Ausblick

Nach einer kurzen Geschichte der Antibiotika hat sich diese Übersicht mit der Darstellung der neueren Fortschritte in der Chemie, Biologie und Medizin auf diesem Gebiet befasst. Die offensichtliche plötzliche Zunahme an solchen Untersuchungen wurde vom Auftreten und von der Persistenz wirkstoffresistenter Bakterienstämme ausgelöst sowie von der Erkenntnis, dass ein katastrophaler Ausbruch von tödlichen Infektionen durch derartige Bakterien nicht außerhalb des Möglichen liegt. Wie von Anfang an befinden sich Naturstoffe weiterhin an vorderster Front der Antibiotika-Forschung. Unterstützt von Fortschritten in der Biologie sowie durch leistungsfähige Screening- und Isoliertechniken findet dieses Gebiet erneut viel Interesse, und weitere Durchbrüche und Entdeckungen dürfen erwartet werden. Wie in dieser Übersicht gezeigt wurde, brauchen die Synthesechemiker nicht lang, um nach der Entdeckung einer neuen vielversprechenden Leitstruktur aus Naturstoffen effiziente Syntheseleistungen vorzulegen. Dank der beeindruckenden und kontinuierlich wachsenden Leistung der chemischen Synthese konnten derartige Moleküle und ihre Analoga für weitere Laboruntersuchungen zugänglich gemacht werden. Es ist mit Sicherheit die Kombination aus der Entdeckung von Naturstoffen und deren intelligente Nutzung im Labor, die auf synergistische Weise zu den Antibiotika von morgen führen wird. Derartige neue Wirkstoffe werden sicherlich nötig sein, um gegen die niemals endende Invasion unserer gefährlichen Feinde, der Superkeime, gewappnet zu sein.

Abkürzungen

Ac	Acetyl
Acc	Acetyl-CoA-Carboxylase
ACP	Acylträgerprotein
AIBN	2,2'-Azobis(2-methylpropionitril)
Ala	Alanin
Alloc	Allyloxycarbonyl
Asn	Asparagin

ATP	Adenosintriphosphat
BABX	Bischloranthrabenzoxochinon
BAIB	Bis(acetoxy)iodbenzol
9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan
BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphanyl)-1,1'-binaphthalin
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl
Bpoc	1-Methyl-1-(4-biphenyl)ethoxycarbonyl
brsm	basierend auf zurückgewonnenem Ausgangsmaterial
Bt	Benzotriazol-1-yl
C	Cystein
CAN	Ammoniumcer(IV)-nitrat
cat.	katalytisch
CBS	Corey-Bakshi-Shibata
Cbz	Benzyloxycarbonyl
CIP	2-Chlor-1,3-dimethylimidazolidiniumhexafluorophosphat
CoA	Coenzym A
cod	Cyclooctadien
Cp	Cyclopentadienyl
CSA	Camphersulfonsäure
Cys	Cystein
DAST	(Diethylamino)schwefeltrifluorid
dba	1,5-Diphenyl-1,4-pentadien-3-on
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
de	Diastereomerenüberschuss
DEPBT	3-(Diethoxyphosphoryloxy)-1,2,3-benzotriazin-4(3 <i>H</i>)-on
DHP	3,4-Dihydro-2 <i>H</i> -pyran
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DIC	<i>N,N'</i> -Diisopropylcarbodiimid
DIOP	4,5-Bis(diphenylphosphanylmethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan
DIPT	Diisopropyltartrat
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMDO	Dimethyldioxiran
DMP	Dess-Martin-Periodinan [1,1,1-Tris(acetyloxy)-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3-(1 <i>H</i>)-on]
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonucleinsäure
DPPA	Diphenylphosphorylazid
d.r.	Diastereomerenverhältnis
EDC	<i>N</i> -(3-Dimethylaminopropyl)- <i>N'</i> -ethylcarbodiimid
ee	Enantiomerenüberschuss
EE	1-Ethoxyethyl
Fab	Enzyme der Fettsäurebiosynthese
FAS	Fettsäure-Synthase
FDA	United States Food and Drug Administration
FDPP	Pentafluorphenyldiphenylphosphinat
Fm	Fluorenylmethyl
Gly	Glycin

GTP	Guanosintriphosphat	TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
HATU	<i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-hexafluorophosphat	TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
His	Histidin	Teoc	2-(Trimethylsilyl)ethoxycarbonyl
HOAt	1-Hydroxy-7-azabenzotriazol	TES	Triethylsilyl
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol	Tf	Trifluormethansulfonyl
HOMO	höchstes besetztes Molekülorbital	TFA	Trifluoressigsäure
HMDS	Hexamethyldisilazin	TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
IBX	<i>o</i> -Iodoxybenzoesäure	TFP	Tri(2-furyl)phosphan
IC ₅₀	Inhibitorkonzentration 50 %	THP	Tetrahydropyran-2-yl
Ile	Isoleucin	TIPS	Triisopropylsilyl
IleRS	Isoleucin-tRNA-Synthetase	TMS	Trimethylsilyl
InhA	Enoyl-ACP-Reduktase von <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	TMSE	2-(Trimethylsilyl)ethyl
KasA/B	Ketoacyl-Synthase A/B	TOTU	<i>O</i> -[(Ethoxycarbonyl)cyanomethylenamino]- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-tetrafluorborat
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid	TPAP	Tetra- <i>n</i> -propylammoniumperruthenat
LDA	Lithiumdiisopropylamid	TPP	5,10,15,20-Tetraphenyl-21 <i>H</i> ,23 <i>H</i> -porphin
LiHMDS	Lithiumhexamethyldisilazid	Tr	Trityl
<i>m</i> CPBA	<i>m</i> -Chlorperbenzoesäure	Ts	4-Toluolsulfonyl
MIC	minimale Hemmkonzentration	tRNA	Transfer-RNA
MNBA	2-Methyl-6-nitrobenzoesäureanhydrid	VISA	gegen Vancomycin intermediär resistenter <i>S. aureus</i>
MOM	Methoxymethyl	VRE	vancomycinresistenter <i>Enterococcus</i>
MPO	4-Methoxypyridin- <i>N</i> -oxid		
mRNA	Boten-RNA		
MRSA	methicillinresistenter <i>Staphylococcus aureus</i>		
Ms	Methansulfonyl		
NCI	National Cancer Institute, USA		
NAD	Nicotinamideninucleotid		
NADH	reduziertes Nicotinamideninucleotid		
NADP	Nicotinamideninucleotidphosphat		
NADPH	reduziertes Nicotinamideninucleotidphosphat		
NaHMDS	Natriumhexamethyldisilazid		
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid		
NMM	4-Methylmorpholin		
NMO	4-Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid		
NMR	Kernmagnetresonanz		
Oct	Octanoat		
PABA	<i>para</i> -Aminobenzoesäure		
PCC	Pyridiniumchlorochromat		
Phe	Phenylalanin		
pin	Pinacol		
Piv	Trimethylacetyl		
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl		
PPO	Pyrophosphat		
PPTS	Pyridinium- <i>para</i> -toluolsulfonat		
<i>p</i> Tol	<i>para</i> -Tolyl		
py	Pyridin		
Q	Glutamin		
RNA	Ribonucleinsäure		
SAR	Struktur-Aktivität-Beziehung		
SEM	2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl		
Ser	Serin		
SES	2-(Trimethylsilyl)ethansulfonyl		
TASF	Tris(dimethylamino)sulfonium-difluorotrimethylsilicat		
TBAF	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumfluorid		

Ganz herzlich danken wir unseren Mitarbeitern, deren Namen in den zitierten Publikationen aufgeführt sind und deren Beiträge die beschriebenen Arbeiten so fruchtbar und ergiebig gemacht haben. Außerdem danken wir den National Institutes of Health (USA), der National Science Foundation, dem Skaggs Institute for Chemical Biology, Amgen und Merck für die Unterstützung unserer Arbeiten. Für ein National-Defense-Science-and-Engineering-Graduate-Stipendium (NDSEG) für J.S.C., ein Merck-Postdoktorandenstipendium für D.J.E. sowie ein NIH/UCSD-Prädoktoratsstipendium und ein von Boehringer Ingelheim gestiftetes Stipendium der ACS Division of Organic Chemistry an A.A.E. danken wir ebenso.

Eingegangen am 10. April 2008

Übersetzt von Dr. Markus Hölscher, Aachen

- [1] R. E. Christoffersen, *Nat. Biotechnol.* **2006**, *24*, 1512–1514.
- [2] T. Owa, T. Nagasu, *Expert Opin. Ther. Pat.* **2000**, *10*, 1725–1740.
- [3] a) A. D. Da Silva, M. V. DeAlmeida, M. V. N. De Souza, M. R. C. Couri, *Curr. Med. Chem.* **2003**, *10*, 21–39; b) K. Drlica, M. Malik, *Curr. Top. Med. Chem.* **2003**, *3*, 249–282.
- [4] B. Kunze, G. Hoefle, H. Reichenbach, *J. Antibiot.* **1987**, *40*, 258–265.
- [5] M. R. Barbachyn, C. W. Ford, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 2056–2070; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2010–2023.
- [6] a) S. B. Singh, J. F. Barrett, *Biochem. Pharmacol.* **2006**, *71*, 1006–1015; b) F. von Nussbaum, M. Brands, B. Hinz, S. Weigand, D. Häbich, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5194–5254; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5072–5129.
- [7] J. C. Sheehan, *The Enchanted Ring: The Untold Story of Penicillin*, The MIT Press, Boston, **1984**, S. 248.
- [8] a) A. Raja, J. LaBonte, J. Lebbos, P. Kirkpatrick, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2003**, *2*, 943–944; b) J. D. Alder, *Drugs Today* **2005**, *41*, 81–90.

- [9] K. M. Overbye, J. F. Barrett, *Drug Discovery Today* **2005**, *10*, 45–52.
- [10] Ein Themenheft über die Resistenz gegen Antibiotika ist: *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 391–774 (Hrsg.: C. T. Walsh, G. Wright).
- [11] a) M. Leeb, *Nature* **2004**, *431*, 892–893; b) N. M. Clark, E. Hershberger, M. J. Zervose, J. P. Lynch, *Curr. Opin. Crit. Care* **2003**, *9*, 403–412.
- [12] E. D. Brown, G. D. Wright, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 759–774.
- [13] F. Johnson in *The Total Synthesis of Natural Products* (Hrsg.: J. ApSimon), Wiley, New York, **1973**, S. 457–465.
- [14] a) K. C. Nicolaou, S. Y. Cho, R. Hughes, N. Winssinger, C. Smethurst, H. Labischinski, R. Endermann, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3798–3823; b) K. C. Nicolaou, R. Hughes, S. Y. Cho, N. Winssinger, H. Labischinski, R. Endermann, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3824–3843; c) B. M. Crowley, D. L. Boger, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2885–2892.
- [15] B. M. Duggar, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1948**, *51*, 177–181.
- [16] a) I. S. Hunter, R. A. Hill, *Drugs Pharm. Sci.* **1997**, *82*, 659–682; b) P.-E. Sum, F.-W. Sum, S. J. Projan, *Curr. Pharm. Des.* **1998**, *4*, 119–132; c) M. C. Roberts, *Antimicrob. Resist.* **2003**, *36*, 462–467; d) I. Chopra, M. Roberts, *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* **2001**, *65*, 232–260.
- [17] S. B. Levy, *The Antibiotic Paradox: How Miracle Drugs are Destroying the Miracle*, Plenum Press, New York, **1992**, S. 279.
- [18] E. L. R. Stockstad, T. H. Jukes, J. Pierce, A. C. Page, A. L. Franklin, *J. Biol. Chem.* **1949**, *180*, 647–654.
- [19] V. Behal, I. S. Hunter in *Genetics and Biochemistry of Antibiotic Production* (Hrsg.: L. C. Vining, C. Studdard), Butterworth-Heinemann, Boston, **1995**, S. 359–385.
- [20] D. Bunnag, J. Karbwang, K. Na-Bangchang, A. Thanavibu, S. Chittamas, T. Harinasuta, *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health* **1996**, *27*, 15–18.
- [21] W. Rogalski in *Handbook of Experimental Pharmacology* (Hrsg.: J. J. Hlavka, J. H. Boothe), Springer, New York, **1985**, S. 179–316.
- [22] a) P.-E. Sum, V. J. Lee, R. T. Testa, J. J. Hlavka, G. A. Ellestad, J. D. Bloom, Y. Gluzman, F. P. Tally, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 184–188; b) G. M. Eliopoulos, C. B. Wennersten, G. Cole, R. C. Moellering, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1994**, *38*, 534–541; c) R. Wise, J. M. Andrews, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1994**, *38*, 1096–1102.
- [23] J. J. Korst, J. D. Johnston, K. Butler, E. J. Bianco, L. H. Conover, R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 439–457.
- [24] H. Muxfeldt, G. Haas, G. Hardtmann, F. Kathawala, J. B. Mooberry, E. Vedejs, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 689–701.
- [25] G. Stork, J. J. La Clair, P. Spargo, R. P. Nargund, N. Totah, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5304–5305.
- [26] H. H. Wasserman, T.-J. Lu, A. I. Scott, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4237–4238.
- [27] K. Tatsuta, T. Yoshimoto, H. Gunji, Y. Okado, M. Takahashi, *Chem. Lett.* **2000**, 646–647.
- [28] a) E. J. Corey, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1724–1741; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1650–1667; b) K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, T. Montagnon, G. Vassilikogiannakis, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1742–1773; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1668–1698.
- [29] M. G. Charest, D. R. Siegel, A. G. Myers, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8292–8293.
- [30] M. G. Charest, C. D. Lerner, J. D. Brubaker, D. R. Siegel, A. G. Myers, *Science* **2005**, *308*, 395–398.
- [31] J. D. Brubaker, A. G. Myers, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3523–3525.
- [32] a) W. Oppolzer, R. N. Radinov, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5777–5780; b) K. Soai, T. Hayase, K. Takai, T. Sugiyama, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7908–7909.
- [33] a) K. L. Dhawan, B. D. Gowland, T. Durst, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 922–924; b) E. Akgün, M. B. Glinski, K. L. Dhawan, T. Durst, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2730–2734.
- [34] T. L. Su, *Br. J. Exp. Path.* **1948**, *29*, 473–481.
- [35] a) J. F. Pagano, M. J. Weinstein, H. A. Stout, R. Donovick, *Antibiot. Annu.* **1955–1956**, 554–559; b) J. Vandeputte, J. D. Dutcher, *Antibiot. Annu.* **1955–1956**, 560–561; c) B. A. Steinberg, W. P. Jambor, L. O. Suydam, *Antibiot. Annu.* **1955–1956**, 562–565.
- [36] a) M. C. Bagley, J. W. Dale, E. A. Merritt, X. Xiong, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 685–714; b) R. A. Hughes, C. J. Moody, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 8076–8101; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7930–7954.
- [37] S. M. Dennis, T. G. Nagaraja, A. D. Dayton, *Res. Vet. Sci.* **1986**, *41*, 251–256.
- [38] a) K. Shimanaka, N. Kinoshita, H. Iinuma, M. Hamada, T. Takeuchi, *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 668–674; b) K. Shimanaka, Y. Takahashi, H. Iinuma, H. Naganawa, T. Takeuchi, *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 1145–1152; c) K. Shimanaka, Y. Takahashi, H. Iinuma, H. Naganawa, T. Takeuchi, *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 1153–1159.
- [39] B. Clough, K. Rangachari, M. Strath, P. R. Preiser, R. J. M. Wilson, *Protist* **1999**, *150*, 189–195.
- [40] a) R. A. Hughes, S. P. Thompson, L. Alcaraz, C. J. Moody, *Chem. Commun.* **2004**, 946; b) R. A. Hughes, S. P. Thompson, L. Alcaraz, C. J. Moody, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15644; erst kürzlich berichteten Nicolaou, Dethe und Chen über die Totalsynthesen der Amythiamine A, B und C; siehe: c) K. C. Nicolaou, D. H. Dethe, D. Y.-K. Chen, *Chem. Commun.* **2008**, 2632–2634.
- [41] a) C. J. Moody, M. C. Bagley, *Chem. Commun.* **1998**, 2049–2050; b) M. C. Bagley, K. E. Bashford, C. L. Hesketh, C. J. Moody, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3301–3313.
- [42] J. R. Davies, P. D. Kane, C. J. Moody, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 3967–3977.
- [43] T. Ozturk, E. Ertas, O. Mert, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5210–5278.
- [44] a) R. C. Kelly, I. Ebhard, N. Wicniensky, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4590–4594; b) C. Holzapfel, G. J. Pettit, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2323–2327.
- [45] B. W. Bycroft, M. S. Gowland, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1978**, 256–258.
- [46] a) U. Mocek, A. R. Knaggs, R. Tsuchiya, T. Nguyen, J. M. Beale, H. G. Floss, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7557–7568; b) U. Mocek, Z. Zeng, D. O'Hagan, P. Zhou, L.-D. G. Fan, J. M. Beale, H. G. Floss, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7992–8001.
- [47] „Microwave Methods in Organic Synthesis“: *Top. Curr. Chem.* **2006**, *266*, 301 (Hrsg.: M. Larhed, K. Olofsson).
- [48] K. C. Nicolaou, M. Zak, S. Rahimpour, A. A. Estrada, S. H. Lee, A. O'Brate, P. Giannakakou, M. R. Ghadiri, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15042–15044.
- [49] K. Jonghee, PCT Int. Appl. WO 2002066046, **2002**, [CAN 137: 195555].
- [50] a) G. A. McConkey, M. J. Rogers, T. F. McCutchan, *J. Biol. Chem.* **1997**, *272*, 2046–2049; b) J. G. Hardman, L. E. Limbird, P. B. Molinoff, R. W. A. Ruddon, G. Gilman, *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9. Aufl., McGraw-Hill, New York, **1996**, S. 965–985.
- [51] M. Ueno, S. Furukawa, F. Abe, M. Ushioda, K. Fujine, S. Johki, H. Hatori, J. Ueda, *J. Antibiot.* **2004**, *57*, 590–596.
- [52] Y. Xing, D. E. Draper, *Biochemistry* **1996**, *35*, 1581–1588.
- [53] a) K. C. Nicolaou, B. S. Safina, M. Zak, A. A. Estrada, S. H. Lee, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5197–5202; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5087–5092; b) K. C. Nicolaou, M. Zak, B. S. Safina, S. H. Lee, A. A. Estrada, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5202–5207; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5092–5097; c) K. C. Nicolaou, B. S. Safina, M. Zak, S. H. Lee, M. Nevalainen, M. Bella, A. A. Estrada, C. Funke, F. J. Zécri, S. Bulat, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11159–11175; d) K. C. Nicolaou, M. Zak, B. S. Safina, A. A. Estrada, S. H. Lee, M. Nevalainen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11176–11183.

- [54] N. D. Priestley, T. M. Smith, P. R. Shipley, H. G. Floss, *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 1135–1147.
- [55] C. Fontenas, E. Bejan, H. A. Haddou, G. A. Galavoine, *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 629–633.
- [56] E. M. Burgess, H. R. Penton, E. A. Taylor, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 26–31.
- [57] a) H. Sasaki, R. Irie, T. Hamada, K. Suzuki, T. Katsuki, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 11827–11838; b) K. Ito, M. Yoshitake, T. Katsuki, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 3905–3920; eine wichtige Übersicht zu diesem Thema ist: c) T. Katsuki, *Curr. Org. Chem.* **2001**, *5*, 663–678.
- [58] K. C. Nicolaou, A. A. Estrada, M. Zak, S. H. Lee, B. S. Safina, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1402–1406; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1378–1382.
- [59] Zur Verwendung von Me_3SnOH bei der Totalsynthese von Naturstoffen durch andere Gruppen siehe: a) S. J. O'Malley, K. L. Tan, A. Watzke, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13496–13497; b) S. Hanessian, J. R. Del Valle, Y. Xue, N. Blomberg, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10491–10495; c) A. Fürstner, C. Aïssa, C. Chevrier, F. Teplý, C. Nevado, M. Tremblay, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5964–5969; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5832–5837; d) H. M. Peltier, J. P. McMahon, A. W. Patterson, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16018–16019; e) A. W. Grubbs, G. D. Artman III, S. Tsukamoto, R. M. Williams, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 2307–2311; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2257–2261; f) B. M. Trost, H. Yang, O. R. Thiel, A. J. Frontier, C. S. Brindle, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2206–2207.
- [60] a) B. N. Naidu, W. Li, M. E. Sorenson, T. P. Connolly, J. A. Wichtowski, Y. Zhang, O. K. Kim, J. D. Matiskella, K. S. Lam, J. J. Bronson, Y. Ueda, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1059–1063; b) B. N. Naidu, M. E. Sorenson, Y. Zhang, O. K. Kim, J. D. Matiskella, J. A. Wichtowski, T. P. Connolly, W. Li, K. S. Lam, J. J. Bronson, M. J. Pucci, J. M. Clark, Y. Ueda, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 5573–5577; c) B. N. Naidu, M. E. Sorenson, J. J. Bronson, M. J. Pucci, J. M. Clark, Y. Ueda, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2069–2072.
- [61] J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989–1993.
- [62] H. Nishimura, S. Okamoto, M. Mayama, H. Ohtsuka, K. Nakajima, K. Tawara, M. Shimohira, N. Shimaoka, *J. Antibiot. Ser. A* **1961**, *14*, 255–263.
- [63] a) K. Tori, K. Tokura, Y. Yoshimura, K. Okabe, H. Otsuka, F. Inagaki, T. Miyazawa, *J. Antibiot.* **1979**, *32*, 1072–1077; b) K. Tori, K. Tokura, Y. Yoshimura, Y. Terui, K. Okabe, H. Otsuka, K. Matsushita, F. Inagaki, T. Miyazawa, *J. Antibiot.* **1981**, *34*, 124–129; c) N. J. Clayden, F. Inagaki, R. J. P. Williams, G. A. Morris, K. Tori, K. Tokura, T. Miyazawa, *Eur. J. Biochem.* **1982**, *123*, 127–131.
- [64] a) M. Ebata, K. Miyazaki, H. Otsuka, *J. Antibiot.* **1969**, *22*, 423–433; b) M. Ebata, K. Miyazaki, H. Otsuka, *J. Antibiot.* **1969**, *22*, 434–441.
- [65] a) T. Mori, S. Higashibayashi, T. Goto, M. Kohno, Y. Satouchi, K. Shinko, K. Suzuki, S. Suzuki, H. Tohmiya, K. Hashimoto, M. Nakata, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1331–1335; b) T. Mori, S. Higashibayashi, T. Goto, M. Kohno, Y. Satouchi, K. Shinko, K. Suzuki, S. Suzuki, H. Tohmiya, K. Hashimoto, M. Nakata, *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 982–1012; c) T. Mori, S. Higashibayashi, T. Goto, M. Kohno, Y. Satouchi, K. Shinko, K. Suzuki, S. Suzuki, H. Tohmiya, K. Hashimoto, M. Nakata, *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 1013–1025.
- [66] A. Viso, R. Fernández de La Pradilla, C. Guerrero-Strachan, M. Alonso, M. Martínez-Ripoll, I. André, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2316–2317.
- [67] S. Higashibayashi, K. Hashimoto, M. Nakata, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 105–110.
- [68] E. Selva, G. Beretta, N. Montanini, G. S. Saddler, L. Gastaldo, P. Ferrari, R. Lorenzetti, P. Landini, F. Ripamonti, B. P. Goldstein, M. Berti, L. Montanaro, M. Denaro, *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 693–701.
- [69] J. Kettenring, L. Colombo, P. Ferrari, P. Tavecchia, M. Nebuloni, K. Vekey, G. G. Gallo, E. Selva, *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 702–715.
- [70] a) E. Selva, P. Ferrari, M. Kurz, P. Tavecchia, L. Colombo, S. Stella, E. Restelli, B. P. Goldstein, F. Ripamonti, M. Denaro, *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 1039–1042; b) P. Tavecchia, P. Gentili, M. Kurz, C. Sottani, R. Bonfichi, E. Selva, S. Lociuero, E. Restelli, R. Ciabatti, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 4867–4890.
- [71] a) G. Heckmann, T. Bach, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1223–1226; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1199–1201; b) O. Delgado, G. Heckmann, H. M. Müller, T. Bach, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4599–4608.
- [72] A. King, L. Bethune, I. Phillips, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1993**, *37*, 746–749.
- [73] a) P. H. Anborgh, A. Parmeggiani, *J. Biol. Chem.* **1993**, *268*, 24622–24628; b) S. E. Heffron, F. Jurnak, *Biochemistry* **2000**, *39*, 37–45; c) A. Parmeggiani, I. M. Krab, S. Okamura, R. C. Nielsen, J. Nyborg, P. Nissen, *Biochemistry* **2006**, *45*, 6846–6857.
- [74] a) K. C. Nicolaou, B. Zou, D.-H. Dethe, D. B. Li, D. Y.-K. Chen, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7950–7956; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7786–7792; b) K. C. Nicolaou, D.-H. Dethe, G. Y. C. Leung, B. Zou, D. Y.-K. Chen, *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 413–429.
- [75] a) H. M. Müller, O. Delgado, T. Bach, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4855–4858; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4771–4774; b) O. Delgado, H. M. Müller, T. Bach, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2322–2339.
- [76] Ausgewählte Übersichten zu Kaskadenreaktionen in der organischen Synthese: a) L. F. Tietze, G. Brasche, K. Gericke, *Domino Reactions in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2006**, S. 631; b) L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 137–170; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 131–163; c) L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115–136; d) H. Pellissier, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1619–1665; e) H. Pellissier, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2143–2173; f) T.-L. Ho, *Tandem Organic Reactions*, Wiley, New York, **1992**, S. 512; g) R. A. Bunce, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 13103–13159; h) K. C. Nicolaou, D. J. Edmonds, P. G. Bulger, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7292–7344; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7134–7186.
- [77] Ausgewählte Übersichten über palladiumkatalysierte Kreuzkupplungen: a) *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2. Aufl. (Hrsg.: A. de Meijere, F. Diederich), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, S. 938; b) L. S. Hegedus, *Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules*, 2. Aufl., University Science Books, Sausalito, **1999**, S. 352; c) *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis* (Hrsg.: E. Negishi), Wiley Interscience, New York, **2002**, S. 3350; d) „Cross-Coupling Reactions: A Practical Guide“, *Top. Curr. Chem.* **2002**, *219*, 248 (Hrsg.: N. Miyauro); e) K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4516–4563; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442–4489.
- [78] a) T. Bach, S. Heuser, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3283–3284; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3184–3185; b) T. Bach, S. Heuser, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5789–5795; c) A. Spieß, G. Heckmann, T. Bach, *Synlett* **2004**, 131–133.
- [79] Ausgewählte Übersichten über Negishi-Kreuzkupplungen: a) E.-i. Negishi, *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 340–348; b) E. Erdik, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 9577–9648; c) P. Knochel, R. D. Singer, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2117–2188; d) P. Knochel, M. I. Calaza, E. Hupe in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2. Aufl. (Hrsg.: A. de Meijere, F. Diederich), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, S. 619–670; e) E. Negishi, Q. Hu, Z. Huang, M. Qian, G. Wang, *Aldrichimica Acta* **2005**, *38*, 71–88.

- [80] Ausgewählte Übersichten über Stille-Kreuzkupplungen: a) J. K. Stille, *Angew. Chem.* **1986**, 98, 504–519; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 508–524; b) V. Farina, V. Krishnamurthy, W. J. Scott, *Org. React.* **1997**, 50, 1–652.
- [81] A. T. Fuller, G. Mellows, M. Woolford, G. T. Banks, K. D. Barrow, E. B. Chain, *Nature* **1971**, 234, 416–417.
- [82] A. Ward, D. M. Campoli-Richards, *Drugs* **1986**, 32, 425–444.
- [83] a) H. Shiozawa, T. Kagasaki, T. Kinoshita, H. Haruyama, H. Domon, Y. Utsui, K. Kodama, S. Takahashi, *J. Antibiot.* **1993**, 46, 1834–1842; b) H. Shiozawa, S. Takahashi, *J. Antibiot.* **1994**, 47, 851–853.
- [84] D. B. Stierle, A. A. Stierle, *Experientia* **1992**, 48, 1165–1169.
- [85] T. Henkel, J. Finlay, *J. Chemother.* **1999**, 11, 331–337.
- [86] T. Yanagisawa, M. Kawakami, *J. Biol. Chem.* **2003**, 278, 25887–25894.
- [87] J. Hothersall, J. Wu, A. S. Rahman, J. A. Shields, J. Haddock, N. Johnson, S. M. Cooper, E. R. Stephens, R. J. Cox, J. Crosby, C. L. Willis, T. J. Simpson, C. M. Thomas, *J. Biol. Chem.* **2007**, 282, 15451–15461.
- [88] P. Brown, D. J. Best, N. J. P. Broom, R. Cassels, P. J. O'Hanlon, T. J. Mitchell, N. F. Osborne, J. M. Wilson, *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 2563–2570.
- [89] A. P. Kozikowski, R. J. Schmiesing, K. L. Sorgi, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 6577–6580.
- [90] Y. J. Class, P. DeShong, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1843–1857.
- [91] C. McKay, M. J. Simpson, C. L. Willis, A. K. Forrest, P. J. O'Hanlon, *Chem. Commun.* **2000**, 1109–1110.
- [92] X. Gao, D. G. Hall, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 1628–1629.
- [93] a) M. Deligny, F. Carreaux, B. Carboni, L. Toupet, G. Dujardin, *Chem. Commun.* **2003**, 276–277; b) X. Gao, D. G. Hall, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 9308–9309; c) X. Gao, D. G. Hall, M. Deligny, A. Favre, F. Carreaux, B. Carboni, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 3132–3142.
- [94] K. Gademann, D. E. Chavez, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 3185–3187; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 3059–3061.
- [95] a) S. Ito, T. Matsuya, S. Omura, M. Otani, A. Nakagawa, *J. Antibiot.* **1970**, 23, 315–317; b) T. Hata, S. Omura, Y. Iwai, A. Nakagawa, M. Otani, *J. Antibiot.* **1971**, 24, 353–359; c) S. Omura, A. Nakagawa, H. Yamada, T. Hata, A. Furusaki, *Chem. Pharm. Bull.* **1973**, 21, 931–940.
- [96] J. Marco-Contelles, M. T. Molina, *Curr. Org. Chem.* **2003**, 7, 1433–1442.
- [97] S. J. Gould, N. Tamayo, C. R. Melville, M. C. Cone, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 2207–2208.
- [98] S. Mithani, G. Weeratunga, N. J. Taylor, G. I. Dmitrienko, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 2209–2210.
- [99] X. Lei, J. A. Porco, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 14790–14791.
- [100] a) V. K. Aggarwal, A. Mereu, G. J. Tarver, R. McCague, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7183–7189; ausgewählte Übersichten über die Baylis-Hillman-Reaktion: b) D. Basavaiah, P. D. Rao, R. S. Hyma, *Tetrahedron* **1996**, 52, 8001–8062; c) D. Basavaiah, A. J. Rao, T. Satyanarayana, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 811–892; d) D. Basavaiah, K. V. Rao, R. J. Reddy, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1581–1588; e) E. M. McGarrigle, E. L. Myers, O. Illa, M. A. Shaw, S. L. Riches, V. K. Aggarwal, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5841–5883.
- [101] a) T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5974–5978; ausgewählte Übersichten: b) A. Pfenniger, *Synthesis* **1986**, 89–116; c) D. J. Berrisford, C. Bolm, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 1159–1171; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 1059–1070.
- [102] C. Lio, R. P. Johnson, J. A. Porco, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 5095–5106.
- [103] M. E. Furrow, A. G. Myers, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 12222–12223.
- [104] a) Y. Kitani, A. Morita, T. Kumamoto, T. Ishikawa, *Helv. Chim. Acta* **2002**, 85, 1186–1195; b) T. Kumamoto, Y. Kitani, H. Tsuchiya, K. Yamaguchi, H. Seki, T. Ishikawa, *Tetrahedron* **2007**, 63, 5189–5199.
- [105] K. C. Nicolaou, T. Montagnon, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 1035–1038; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 993–996.
- [106] K. C. Nicolaou, H. Li, A. L. Nold, D. Pappo, A. Lenzen, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 10356–10357.
- [107] Y. Ito, T. Hirao, T. Saegusa, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 1011–1013.
- [108] M. G. Banwell, B. D. Kelly, O. J. Kokas, D. W. Lupton, *Org. Lett.* **2003**, 5, 2497–2500.
- [109] M. S. Kerr, J. R. deAlaniz, T. Rovis, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 5725–5728.
- [110] Ausgewählte Übersichten über die Verwendung von SmI₂ in der organischen Synthese: a) J. A. Soderquist, *Aldrichimica Acta* **1991**, 24, 15–23; b) G. A. Molander, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 29–68; c) G. A. Molander, *Org. React.* **1994**, 46, 211–367; d) G. A. Molander, C. R. Harris, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 307–338; e) G. A. Molander, C. R. Harris, *Tetrahedron* **1998**, 54, 3321–3354; f) H. B. Kagan, J.-L. Namy, *Lanthanides: Chemistry and Use in Organic Synthesis* (Hrsg.: S. Kobayashi), Springer, Berlin, **1999**, S. 155–198; g) H. B. Kagan, *Tetrahedron* **2003**, 59, 10351–10372; h) D. J. Edmonds, D. Johnston, D. J. Procter, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 3371–3404; i) A. Dahlén, G. Hilmersson, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 3393–3403.
- [111] K. Hiramatsu, *Drug Resist. Updates* **1998**, 1, 135–150.
- [112] a) B. Cavalleri, H. Pagani, G. Volpe, E. Selva, F. Parenti, *J. Antibiot.* **1984**, 37, 309–317; b) R. Pallanza, M. Berti, R. Scotti, E. Randisi, V. Arioli, *J. Antibiot.* **1984**, 37, 318–324; c) R. Ciabatti, J. K. Kettenring, G. Winters, G. Tuan, L. Zerilli, B. Cavalleri, *J. Antibiot.* **1989**, 42, 254–267; d) J. K. Kettenring, R. Ciabatti, G. Winters, G. Tamborini, B. Cavalleri, *J. Antibiot.* **1989**, 42, 268–275; e) F. Parenti, R. Ciabatti, B. Cavalleri, J. Kettenring, *Drugs Exp. Clin. Res.* **1990**, 16, 451–455.
- [113] M. Kurz, W. Guba, *Biochemistry* **1996**, 35, 12570–12575.
- [114] S. Walker, L. Chen, Y. Hu, Y. Rew, D. Shin, D. L. Boger, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 449–475.
- [115] P. Fulco, R. P. Wenzel, *Expert Rev. Anti-Infect. Ther.* **2006**, 4, 939–945.
- [116] a) E. A. Somner, P. E. Reynolds, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1990**, 34, 413–419; b) P. E. Reynolds, E. A. Somner, *Drugs Exp. Clin. Res.* **1990**, 16, 385–389.
- [117] a) M.-C. Lo, H. Men, A. Branstrom, J. Helm, N. Yao, R. Goldman, S. Walker, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 3540–3541; b) M.-C. Lo, J. S. Helm, G. Sarngadharan, I. Pelczer, S. Walker, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 8640–8641; c) J. S. Helm, L. Chen, S. Walker, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 13970–13971; d) Y. Hu, J. S. Helm, L. Chen, X.-Y. Ye, S. Walker, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 8736–8737.
- [118] a) D. L. Boger, S. Miyazaki, S. H. Kim, J. H. Wu, O. Loiseleur, S. L. Castle, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 3226–3227; b) D. L. Boger, S. Miyazaki, S. H. Kim, S. L. Castle, J. H. Wu, O. Loiseleur, Q. Jin, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 10004–10011; c) D. L. Boger, *Med. Res. Rev.* **2001**, 21, 356–381.
- [119] Für weitere Totalsynthesen von Vancomycin und dem Vancomycin-Aglycon siehe: a) D. A. Evans, M. R. Wood, B. W. Trotter, T. I. Richardson, J. C. Barrow, J. L. Katz, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2864–2868; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2700–2704; b) D. A. Evans, C. J. Dinsmore, P. S. Watson, M. R. Wood, T. I. Richardson, B. W. Trotter, J. L. Katz, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2868–2872; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2704–2708; c) K. C. Nicolaou, S. Natarajan, H. Li, N. F. Jain, R. Hughes, M. E. Solomon, J. M. Ramanjulu, C. N. C. Boddy, M. Takayanagi, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2872–2878; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2708–2714; d) K. C. Nicolaou, N. F. Jain, S. Natarajan, R. Hughes, M. E. Solomon, H. Li, J. M. Ramanjulu, M. Takayanagi, A. E. Koumbis, T. Bando, *Angew.*

- Chem.* **1998**, *110*, 2879–2881; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2714–2716; e) K. C. Nicolaou, M. Takayanagi, N. F. Jain, S. Natarajan, A. E. Koumbis, T. Bando, J. M. Ramanjulu, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2881–2883; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2717–2719; f) K. C. Nicolaou, H. J. Mitchell, N. F. Jain, N. Winssinger, R. Hughes, T. Bando, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 253–255; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 240–244; g) K. C. Nicolaou, H. Li, C. N. C. Boddy, J. M. Ramanjulu, T.-Y. Yue, S. Natarajan, X.-J. Chu, S. Bräse, F. Rübsam, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2584–2601; h) K. C. Nicolaou, C. N. C. Boddy, H. Li, A. E. Koumbis, R. Hughes, S. Natarajan, N. F. Jain, J. M. Ramanjulu, S. Bräse, M. E. Solomon, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2602–2621; i) K. C. Nicolaou, A. E. Koumbis, M. Takayanagi, S. Natarajan, N. F. Jain, T. Bando, H. Li, R. Hughes, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2622–2647; j) K. C. Nicolaou, H. J. Mitchell, N. F. Jain, T. Bando, R. Hughes, N. Winssinger, S. Natarajan, A. E. Koumbis, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2648–2667.
- [120] a) D. L. Boger, S. H. Kim, S. Miyazaki, H. Strittmatter, J.-H. Weng, Y. Mori, O. Rogel, S. L. Castle, J. J. McAtee, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7416–7417; b) D. L. Boger, S. H. Kim, Y. Mori, J.-H. Weng, O. Rogel, S. L. Castle, J. J. McAtee, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1862–1871.
- [121] Für weitere Synthesen des Teicoplanin-Aglycons siehe: D. A. Evans, J. L. Katz, G. S. Peterson, T. Hintermann, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12411–12413.
- [122] a) W. Jiang, J. Wanner, R. J. Lee, P.-Y. Bounaud, D. L. Boger, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5288–5290; b) W. Jiang, J. Wanner, R. J. Lee, P.-Y. Bounaud, D. L. Boger, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1877–1887.
- [123] N. J. Skelton, M. M. Harding, R. J. Mortishire-Smith, S. K. Rahman, D. H. Williams, M. J. Rance, J. C. Ruddock, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7522–7530.
- [124] D. Shin, Y. Rew, D. L. Boger, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 11977–11979.
- [125] a) Y. Rew, D. Shin, I. Hwang, D. L. Boger, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1041–1043; b) L. Chen, Y. Yuan, J. S. Helm, Y. Hu, Y. Rew, D. Shin, D. L. Boger, S. Walker, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7462–7463; c) J. Nam, D. Shin, Y. Rew, D. L. Boger, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8747–8755.
- [126] a) J. O'Sullivan, J. E. McCullough, A. A. Tymiak, D. R. Kirsch, W. H. Trejo, P. A. Principe, *J. Antibiot.* **1988**, *41*, 1740–1744; b) D. P. Bonner, J. O'Sullivan, S. K. Tanaka, J. M. Clardy, R. R. Whitney, *J. Antibiot.* **1988**, *41*, 1745–1751; c) A. A. Tymiak, T. J. McCormick, S. E. Unger, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1149–1157.
- [127] a) J. Shoji, H. Hino, K. Matsumoto, T. Hattori, T. Yoshida, S. Matsuura, E. Kondo, *J. Antibiot.* **1988**, *41*, 713–718; b) T. Kato, H. Hino, Y. Terui, J. Kikuchi, J. Shoji, *J. Antibiot.* **1988**, *41*, 719–725; c) T. Kato, H. Hino, Y. Terui, J. Kikuchi, J. Shoji, *J. Antibiot.* **1989**, *42*, C-2.
- [128] H. Maki, K. Miura, Y. Yamano, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2001**, *45*, 1823–1827.
- [129] F. von Nussbaum, S. Anlauf, J. Benet-Buchholz, D. Häbich, J. Köbberling, L. Musza, J. Telser, H. Rübsamen-Waigmann, N. A. Brunner, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 2085–2088; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2039–2042.
- [130] A. Guzman-Martinez, R. Lamer, M. S. Van Nieuwenhze, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6017–6021.
- [131] J.-M. Campagne, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 8700–8704; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8548–8552.
- [132] a) B. Bister, D. Bischoff, M. Ströbele, J. Riedlinger, A. Riecke, F. Wolter, A. T. Bull, H. Zähler, H.-P. Fiedler, R. D. Süßmuth, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2628–2630; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2574–2576; b) J. Riedlinger, A. Reicke, H. Zähler, B. Krismer, A. T. Bull, L. A. Maldonado, A. C. Ward, M. Goodfellow, B. Bister, D. Bischoff, R. D. Süßmuth, H.-P. Fiedler, *J. Antibiot.* **2004**, *57*, 271–279.
- [133] C. T. Walsh, J. Liu, F. Rusnak, M. Sakaitani, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 1105–1129.
- [134] R. Peters, D. F. Fischer, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5866–5869; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5736–5739.
- [135] C. W. Zapf, B. A. Harrison, C. Drah, E. J. Sorensen, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 6691–6695; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6533–6537.
- [136] B. B. Snider, Y. Zou, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4939–4941.
- [137] E. A. Couladouros, E. A. Bouzas, A. D. Magos, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5272–5279.
- [138] a) K. C. Nicolaou, S. T. Harrison, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3334–3338; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3256–3260; b) K. C. Nicolaou, S. T. Harrison, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 429–440.
- [139] Ausgewählte Übersichten über Olefinmetathesen: a) R. H. Grubbs, S. Chang, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4413–4450; b) A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3140–3172; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012–3043; c) S. J. Connon, S. Blechert, *Top. Organomet. Chem.* **2004**, *11*, 93–124; d) B. Schmidt, J. Hermanns, *Top. Organomet. Chem.* **2004**, *13*, 223–267; e) K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4564–4601; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4490–4527; f) R. R. Schrock, C. Czekelius, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 55–77; g) M. Mori, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 121–135; h) N. Holub, S. Blechert, *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 1064–1082.
- [140] a) M. Scholl, S. Ding, C. W. Lee, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953–956; b) T. M. Trnka, J. P. Morgan, M. S. Sanford, T. E. Wilhelm, M. Scholl, T.-L. Choi, S. Ding, M. W. Day, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2546–2558.
- [141] S. Keller, G. Nicholson, C. Drah, E. J. Sorensen, H.-P. Fiedler, R. D. Süßmuth, *J. Antibiot.* **2007**, *60*, 391–394.
- [142] S. Keller, H. S. Schadt, I. Ortel, R. D. Süßmuth, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 8433–8435; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8284–8286.
- [143] S. Smith, *FASEB J.* **1994**, *8*, 1248–1259.
- [144] S. W. White, J. Zheng, Y.-M. Zhang, C. O. Rock, *Annu. Rev. Biochem.* **2005**, *74*, 791–831.
- [145] J. L. Harwood, *Biochim. Biophys. Acta Lipids Lipid Metab.* **1996**, *1301*, 7–56.
- [146] R. F. Waller, S. A. Ralph, M. B. Reed, V. Su, J. D. Douglas, D. E. Minnikin, A. F. Cowman, G. S. Besra, G. I. McFadden, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2003**, *47*, 297–301.
- [147] C. E. Christensen, B. B. Kragelund, P. von Wettstein-Knowles, A. Henriksen, *Protein Sci.* **2006**, *16*, 261–272.
- [148] a) J. W. Campbell, J. E. Cronan, Jr., *Annu. Rev. Microbiol.* **2001**, *55*, 305–332; b) R. J. Heath, S. W. White, C. O. Rock, *Prog. Lipid Res.* **2001**, *40*, 467–497; c) R. J. Heath, S. W. White, C. O. Rock, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2002**, *58*, 695–703; d) R. J. Heath, C. O. Rock, *Curr. Opin. Invest. Drugs* **2004**, *5*, 146–153; e) Y.-M. Zhang, Y.-J. Lu, C. O. Rock, *Lipids* **2004**, *39*, 1055–1060; f) H. T. Wright, K. A. Reynolds, *Curr. Opin. Microbiol.* **2007**, *10*, 447–453.
- [149] a) A. Fredenhagen, S. Y. Tamura, P. T. M. Kenny, H. Komura, Y. Naya, K. Nakanishi, K. Nishiyama, M. Sugiura, H. Kita, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4409–4411; b) J. Needham, M. T. Kelly, M. Ishige, R. J. Andersen, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2058–2063.
- [150] C. Freiberg, N. A. Brunner, G. Schiffer, T. Lampe, J. Pohlmann, M. Brands, M. Raabe, D. Häbich, K. Ziegelbauer, *J. Biol. Chem.* **2004**, *279*, 26066–26073.
- [151] Die Totalsynthesen von Moiramid B und Andrimid wurden beschrieben: a) D. J. Dixon, S. G. Davies, *Chem. Commun.* **1996**, 1797–1798; b) S. G. Davies, D. J. Dixon, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 2635–2643.
- [152] W. Liu, C. Han, L. Hu, K. Chen, X. Shen, H. Jiang, *FEBS Lett.* **2006**, *580*, 697–702.
- [153] R. J. Heath, C. O. Rock, *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 581–596.

- [154] a) S. Jackowski, C. O. Rock, *J. Biol. Chem.* **1987**, 262, 7927–7931; b) J.-T. Tsay, W. Oh, T. J. Larson, S. Jackowski, C. O. Rock, *J. Biol. Chem.* **1992**, 267, 6807–6814.
- [155] K.-H. Choi, L. Kremer, G. S. Besra, C. O. Rock, *J. Biol. Chem.* **2000**, 275, 28201–28207.
- [156] Y.-M. Zhang, C. O. Rock, *J. Biol. Chem.* **2004**, 279, 30994–31001.
- [157] a) T. Hata, Y. Sano, A. Matsumae, Y. Kamio, S. Nomura, R. Sugawara, *Jpn. J. Bacteriol.* **1960**, 15, 1075–1077; b) B. H. Arison, S. Omura, *J. Antibiot.* **1974**, 27, 28–30.
- [158] a) H. Oishi, T. Noto, H. Sasaki, K. Suzuki, T. Hayashi, H. Okazaki, K. Ando, M. Sawada, *J. Antibiot.* **1982**, 35, 391–395; b) H. Sasaki, H. Oishi, T. Hayashi, I. Matsuura, K. Ando, M. Sawada, *J. Antibiot.* **1982**, 35, 396–400; c) T. Noto, S. Miyakawa, H. Oishi, H. Endo, H. Okazaki, *J. Antibiot.* **1982**, 35, 401–410; d) S. Miyakawa, K. Suzuki, T. Noto, Y. Harada, H. Okazaki, *J. Antibiot.* **1982**, 35, 411–419.
- [159] A. C. Price, K.-H. Choi, R. J. Heath, Z. Li, S. W. White, C. O. Rock, *J. Biol. Chem.* **2001**, 276, 6551–6559.
- [160] Sowohl Cerulenin als auch Thiolactomycin wurden als biochemische Sonden bei Untersuchungen der Fettsäurebiosynthese beschrieben; siehe z.B.: a) S. Omura, *Bacteriol. Rev.* **1976**, 40, 681–697; b) K. K. Wallace, S. Lobo, L. Han, H. A. I. McArthur, K. A. Reynolds, *J. Bacteriol.* **1997**, 179, 3884–3891; c) M. L. Schaeffer, G. Agnihotri, C. Volker, H. Kallender, P. J. Brennan, J. T. Lonsdale, *J. Biol. Chem.* **2001**, 276, 47029–47037. Siehe auch Lit. [148a, 154, 175].
- [161] S. Kodali, A. Galgocsi, K. Young, R. Painter, L. L. Silver, K. B. Herath, S. B. Singh, D. Cully, J. F. Barrett, D. Schmatz, J. Wang, *J. Biol. Chem.* **2004**, 280, 1669–1677.
- [162] H. Furukawa, J.-T. Tsay, S. Jackowski, Y. Takamura, C. O. Rock, *J. Bacteriol.* **1993**, 175, 3723–3729.
- [163] K.-H. Choi, L. Kremer, G. S. Besra, C. O. Rock, *J. Biol. Chem.* **2000**, 275, 28201–28207.
- [164] a) L. Kremer, J. D. Douglas, A. R. Baulard, C. Morehouse, M. R. Guy, D. Alland, L. G. Dover, J. H. Lakey, W. R. Jacobs, Jr., P. J. Brennan, D. E. Minnikin, G. S. Besra, *J. Biol. Chem.* **2000**, 275, 16857–16864; b) S. Sridharan, L. Wang, A. K. Brown, L. G. Dover, L. Kremer, G. S. Besra, J. C. Sacchettini, *J. Mol. Biol.* **2007**, 366, 469–480.
- [165] R. A. Slayden, R. E. Lee, J. W. Armour, A. M. Cooper, I. M. Orme, P. J. Brennan, G. S. Besra, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1996**, 40, 2813–2819.
- [166] J. D. Douglas, S. J. Senior, C. Morehouse, B. Phetsukiri, I. B. Campbell, G. S. Besra, D. E. Minnikin, *Microbiology* **2002**, 148, 3101–3109.
- [167] C.-L. J. Wang, J. M. Salvino, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 5243–5246.
- [168] a) S. J. Senior, P. A. Illarionov, S. S. Gurcha, I. B. Campbell, M. L. Schaeffer, D. E. Minnikin, G. S. Besra, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 3685–3688; b) S. J. Senior, P. A. Illarionov, S. S. Gurcha, I. B. Campbell, M. L. Schaeffer, D. E. Minnikin, G. S. Besra, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 373–376; c) V. Bhowruth, A. K. Brown, S. J. Senior, J. S. Snaith, G. S. Besra, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 5643–5646.
- [169] P. Kim, Y.-M. Zhang, G. Shenoy, Q.-A. Nguyen, H. I. Boshoff, U. H. Manjunatha, M. B. Goodwin, J. Lonsdale, A. C. Price, D. J. Miller, K. Duncan, S. W. White, C. O. Rock, C. E. Barry III, C. S. Dowd, *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 159–171.
- [170] Für weitere Untersuchungen zur Entwicklung von Thiolactomycinanaloga siehe: a) S. M. Sakya, M. Suarez-Contreras, J. P. Dirlam, T. N. O'Connell, S. F. Hayashi, S. L. Santoro, B. J. Kamicker, D. M. George, C. B. Ziegler, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, 11, 2751–2754; b) A. Kamal, A. A. Shaik, R. Sinha, J. S. Yadav, S. K. Arora, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 1927–1929.
- [171] a) C. W. Roberts, R. McLeod, D. W. Rice, M. Ginger, M. L. Chance, L. J. Goad, *Mol. Biochem. Parasitol.* **2003**, 126, 129–142; b) S. Sato, R. J. M. Wilson, *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* **2005**, 295, 251–273.
- [172] R. F. Waller, P. J. Keeling, R. G. K. Donald, B. Striepen, E. Handman, N. Lang-Unnasch, A. F. Cowman, G. S. Besra, D. S. Roos, G. I. McFadden, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1998**, 95, 12352–12357.
- [173] R. F. Waller, S. A. Ralph, M. B. Reed, V. Su, J. D. Douglas, D. E. Minnikin, A. F. Cowman, G. S. Besra, G. I. McFadden, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2003**, 47, 297–301.
- [174] a) S. M. Jones, J. E. Urch, R. Brun, J. L. Harwood, C. Berry, I. H. Gilbert, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 683–692; b) S. M. Jones, J. E. Urch, M. Kaiser, R. Brun, J. L. Harwood, C. Berry, I. H. Gilbert, *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 5932–5941.
- [175] a) P. W. Hochachka, J. L. Rupert, L. Goldenberg, M. Gleave, P. Kozlowski, *BioEssays* **2002**, 24, 749–757; b) F. P. Kuhajda, K. Jenner, F. D. Wood, R. A. Hennigar, L. B. Jacobs, J. D. Dick, G. R. Pasternack, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1994**, 91, 6379–6383; c) F. P. Kuhajda, E. S. Pizer, J. N. Li, N. S. Mani, G. L. Frehywot, C. A. Townsend, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2000**, 97, 3450–3454; d) J. A. Menendez, L. Vellon, I. Mehmi, B. P. Oza, S. Roperio, R. Colomer, R. Lupu, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, 101, 10715–10720.
- [176] J. M. McFadden, S. M. Medghalchi, J. N. Thupari, M. L. Pinn, A. Vadlamudi, K. I. Miller, F. P. Kuhajda, C. A. Townsend, *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 946–961.
- [177] K. Ohata, S. Terashima, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 4070–4074.
- [178] a) M. S. Chambers, E. J. Thomas, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 23–24; b) M. S. Chambers, E. J. Thomas, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 417–431; für eine frühere Synthese ähnlicher Verbindungen unter Verwendung derselben Strategie siehe: c) M. S. Chambers, E. J. Thomas, D. J. Williams, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 1228–1230.
- [179] a) S. G. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 4285–4287; b) T. Taguchi, Y. Kawazoe, K. Yoshihira, M. Mori, K. Tabata, K. Harano, *Tetrahedron Lett.* **1965**, 6, 2717–2722; c) R. J. Ferrier, N. Vethaviasar, *Chem. Commun.* **1970**, 1385–1387; d) K. Harano, T. Taguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1972**, 20, 2348–2356; e) T. Nakai, A. Ari-Izumi, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 17, 2335–2338.
- [180] P. Kim, C. E. Barry III, C. S. Dowd, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 3447–3451; see also, reference [186].
- [181] J. M. McFadden, G. L. Frehywot, C. A. Townsend, *Org. Lett.* **2002**, 4, 3859–3862.
- [182] a) D. Seebach, R. Naef, G. Calderari, *Tetrahedron* **1984**, 40, 1313–1324; b) D. Seebach, A. R. Sting, M. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2881–2921; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2708–2748.
- [183] K. Ohata, S. Terashima, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 2787–2791.
- [184] Ausgewählte Übersichten: a) D. J. Ager, I. Prakash, D. R. Schaad, *Alldrichimica Acta* **1997**, 30, 3–12; b) Y. Gnani, F. Glorius, *Synthesis* **2006**, 1899–1930.
- [185] K. Toyama, T. Tauchi, N. Mase, H. Yoda, K. Takabe, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 7163–7166.
- [186] Für einen alternativen enzymatischen Zugang zu Thiolactomycin siehe: A. Kamal, A. A. Shaik, S. Azeza, M. S. Malik, M. Sandbhor, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17, 2890–2895.
- [187] K. L. Dormann, R. Brückner, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 1178–1182; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 1160–1163.
- [188] Für Übersichten über S_N2'-Reaktionen siehe: a) R. M. Magid, *Tetrahedron* **1980**, 36, 1901–1930; b) J. A. Marshall, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1503–1511.
- [189] P. J. Garegg, B. Samuelsson, *Synthesis* **1979**, 469–470.
- [190] Für weitere Ansätze zur Synthese des Thiolactomycinsystems siehe: a) Y.-J. Li, Z.-T. Liu, S.-C. Yang, *Tetrahedron Lett.* **2001**,

- 42, 8011–8013; b) S. Kikionis, K. C. Prousis, A. Detsi, O. Iglessi-Markopoulou, *ARKIVOC* **2006**, 28–37.
- [191] Eine ausgezeichnete Übersicht über dieses Programm ist: S. B. Singh, J. W. Phillips, J. Wang, *Curr. Opin. Drug Discovery Dev.* **2007**, *10*, 160–166.
- [192] K. B. Herath, H. Jayasuriya, Z. Guan, M. Schulman, C. Ruby, N. Sharma, K. MacNaul, J. G. Menke, S. Kodali, A. Galgoci, J. Wang, S. B. Singh, *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 1437–1440.
- [193] C. Rapp, G. Jung, C. Isselhorst-Scharr, H. Zähne, *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 1043–1047.
- [194] K. Young, H. Jayasuriya, J. G. Ondehyka, K. Herath, C. Zhang, S. Kodali, A. Galgoci, R. Painter, V. Brown-Driver, R. Yamamoto, L. L. Silver, Y. Zheng, J. I. Ventura, J. Sigmund, S. Ha, A. Basilio, F. Vicente, J. Rubén Tormo, F. Pelaez, P. Youngman, D. Cully, J. F. Barrett, D. Schmatz, S. B. Singh, J. Wang, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2006**, *50*, 519–526.
- [195] J. G. Ondehyka, D. L. Zink, K. Young, R. Painter, S. Kodali, A. Galgoci, J. Collado, J. Rubén Tormo, A. Basilio, F. Vicente, J. Wang, S. B. Singh, *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 377–380.
- [196] Y.-J. Jian, C.-J. Tang, Y. Wu, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4851–4855.
- [197] a) E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551–5553; b) E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, C.-P. Chen, V. K. Singh, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7925–7926; c) E. J. Corey, C. J. Helal, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2092–2118; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1986–2012.
- [198] Ausgewählte Untersuchungen über die Bildung von Halogenallen mit dieser Methode sind: a) M. Montury, J. Goré, *Synth. Commun.* **1980**, *10*, 873–879; b) C. J. Elsevier, J. Meijer, G. Tadema, P. M. Stehouwer, H. J. T. Bos, P. Vermeer, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2194–2196; c) C. J. Elsevier, H. J. T. Bos, P. Vermeer, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 379–381; d) C. J. Elsevier, P. Vermeer, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1649–1650; e) C. J. Elsevier, P. Vermeer, A. Gedanken, W. Runge, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 364–367; neuere Beispiele, die den potenziellen Verlust stereochemischer Integrität in der S_N2' -Reaktion dokumentieren, sind: f) T. A. Grese, K. D. Hutchinson, L. E. Overman, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2468–2477; g) M. T. Crimmins, K. A. Emmitte, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1533–1534.
- [199] Eine Übersicht über palladiumkatalysierte Alkinylierungen ist: a) E. Negishi, L. Anastasia, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1979–2017; einen kurzen historischen Überblick über die Entwicklung der Sonogashira-Reaktion bietet: K. Sonogashira, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 46–49.
- [200] a) J. Wang, S. M. Soisson, K. Young, W. Shoop, S. Kodali, A. Galgoci, R. Painter, G. Parthasarathy, Y. S. Tang, R. Cummings, S. Ha, K. Dorso, M. Motyl, H. Jayasuriya, J. Ondehyka, K. Herath, C. Zhang, L. Hernandez, J. Allocco, A. Basilio, J. R. Tormo, O. Genilloud, F. Vicente, F. Pelaez, L. Colwell, S. H. Lee, B. Michael, T. Felcetto, C. Gill, L. L. Silver, J. D. Hermes, K. Bartizal, J. Barrett, D. Schmatz, J. W. Becker, D. Cully, S. B. Singh, *Nature* **2006**, *441*, 358–361; b) S. B. Singh, H. Jayasuriya, J. G. Ondehyka, K. B. Herath, C. Zhang, D. L. Zink, N. N. Tsou, R. G. Ball, A. Basilio, O. Genilloud, M. T. Diez, F. Vicente, F. Pelaez, K. Young, J. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11916–11920.
- [201] D. Häbich, F. von Nussbaum, *ChemMedChem* **2006**, *1*, 951–954.
- [202] a) J. Wang, S. Kodali, S. H. Lee, A. Galgoci, R. Painter, K. Dorso, F. Racine, M. Motyl, L. Hernandez, E. Tinney, S. L. Colletti, K. Herath, R. Cummings, O. Salazar, I. González, A. Basilio, F. Vicente, O. Genilloud, F. Pelaez, H. Jayasuriya, K. Young, D. Cully, S. B. Singh, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2007**, *104*, 7612–7616; b) H. Jayasuriya, K. B. Herath, C. Zhang, D. L. Zink, A. Basilio, O. Genilloud, M. T. Diez, F. Vicente, I. Gonzalez, O. Salazar, F. Pelaez, R. Cummings, S. Ha, J. Wang, S. B. Singh, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4768–4772; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4684–4688.
- [203] A. Witkowski, A. K. Joshi, Y. Lindqvist, S. Smith, *Biochemistry* **1999**, *38*, 11643–11650.
- [204] K. B. Herath, A. B. Attygalle, S. B. Singh, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15422–15423.
- [205] K. B. Herath, C. Zhang, H. Jayasuriya, J. G. Ondehyka, D. L. Zink, B. Burgess, J. Wang, S. B. Singh, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1699–1702.
- [206] H. Jayasuriya, K. B. Herath, J. G. Ondehyka, D. L. Zink, B. Burgess, J. Wang, S. B. Singh, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3648–3651.
- [207] S. B. Singh, K. B. Herath, J. Wang, N. Tsou, R. G. Ball, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5429–5433.
- [208] Neue Übersichten über Platensimycin: a) K. Tiefenbacher, J. Mulzer, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 2582–2590; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2548–2555; b) D. T. Manallack, I. T. Crosby, Y. Khakham, B. Capuano, *Curr. Med. Chem.* **2008**, *15*, 705–710.
- [209] K. C. Nicolaou, A. Li, D. J. Edmonds, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7244–7248; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7086–7090.
- [210] Die Nummerierung in diesem Abschnitt bezieht sich auf die Nummerierung, die in Abbildung 26 gezeigt ist.
- [211] K. C. Nicolaou, D. J. Edmonds, A. Li, G. S. Tria, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4016–4019; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3942–3945.
- [212] a) B. M. Trost, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 714–715; b) B. M. Trost, J.-P. Surivet, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15592–15602; eine Übersicht über nichtmetathetische rutheniumkatalysierte Reaktionen ist: c) B. M. Trost, M. U. Frederiksen, M. T. Rudd, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 6788–6825; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6630–6666.
- [213] C. Morrill, R. H. Grubbs, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6031–6034.
- [214] J. T. Njardarson, K. Biswas, S. J. Danishefsky, *Chem. Commun.* **2002**, 2759–2761.
- [215] Einige Übersichten über ortho-Lithierungen: a) V. Snieckus, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879–933; b) M. C. Whisler, S. MacNeil, V. Snieckus, P. Beak, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2256–2276; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2206–2225.
- [216] P. Heretsch, A. Giannis, *Synthesis* **2007**, 2614–2616.
- [217] a) P. Cao, X. Zhang, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4270–4272; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4104–4106; b) A. Lei, M. He, S. Wu, X. Zhang, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3607–3610; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3457–3460; c) A. Lei, J. P. Waldkirch, M. He, X. Zhang, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4708–4711; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4526–4529; d) A. Lei, M. He, X. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8198–8199.
- [218] K. C. Nicolaou, D. L. F. Gray, T. Montagnon, S. T. Harrison, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1038–1042; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 996–1000.
- [219] D. H. R. Barton, D. Crich, W. B. Motherwell, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 939–941.
- [220] Übersichten über die Oxidation von Phenolderivaten mit hypervalenten Iodreagentien: a) R. M. Moriarty, O. Prakash, *Org. React.* **2001**, *57*, 327–415; b) S. Quideau, L. Pouységu, D. Deffieux, *Synlett* **2008**, 467–495; allgemeinere Übersichten über hypervalentes Iod in der Synthese: c) P. J. Stang, V. V. Zhdankin, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1123–1178; d) R. M. Moriarty, O. Prakash, *Org. React.* **1999**, *54*, 273–418; e) V. V. Zhdankin, P. J. Stang, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2523–2584; f) T. Wirth, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3722–3731; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3656–3665.
- [221] a) A. G. Myers, J. L. Gleason, T. Yoon, D. W. Kung, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 656–673; b) A. G. Myers, J. L. Gleason, T. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8488–8489; c) A. G. Myers, B. H. Yang, H. Chen, L. McKinsty, D. J. Kopecky, J. L. Gleason, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6496–6511.
- [222] a) S. Quideau, M. A. Looney, L. Pouységu, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1651–1654; b) S. Quideau, L. Pouységu, M. Oxoby, M. A. Looney, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 319–329.

- [223] Y. Zou, C.-H. Chen, C. D. Taylor, B. M. Foxman, B. B. Snider, *Org. Lett.* **2007**, 9, 1825–1828.
- [224] A. J. Birch, *Pure Appl. Chem.* **1996**, 68, 553–556.
- [225] K. C. Nicolaou, Y. Tang, J. Wang, *Chem. Commun.* **2007**, 1922–1923.
- [226] a) H. Stetter, M. Schreckenberger, *Angew. Chem.* **1973**, 85, 89; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1973**, 12, 81; ausgewählte Übersichten: b) H. Stetter, H. Kuhlmann, *Org. React.* **1991**, 40, 407–496; c) D. Enders, T. Balensiefer, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 534–541; d) J. S. Johnson, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 1348–1350; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1326–1328; e) M. Christmann, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 2688–2690; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 2632–2634; f) D. Enders, O. Niemeier, A. Henseler, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5606–5655; g) N. Marion, S. Díez-González, S. P. Nolan, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 3046–3058; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 2988–3000.
- [227] K. P. Kaliappan, V. Ravikumar, *Org. Lett.* **2007**, 9, 2417–2419.
- [228] P. Li, J. N. Payette, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 9534–9535.
- [229] V. A. Mironov, E. V. Sobolev, A. N. Elizarova, *Tetrahedron* **1963**, 19, 1939–1958.
- [230] J. N. Payette, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 9536–9537.
- [231] Übersicht über die Verwendung kombinierter Brønsted- und Lewis-saurer Katalysatoren: H. Yamamoto, K. Futatsugi, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 1958–1977; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1924–1942.
- [232] D. P. Curran, M.-H. Chen, D. Leszczewski, R. L. Elliott, D. M. Rakiewicz, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 1612–1614.
- [233] a) W. S. Rapson, R. Robinson, *J. Chem. Soc.* **1935**, 1285–1288; b) E. C. du Feu, F. J. McQuillin, R. Robinson, *J. Chem. Soc.* **1937**, 53–60; Übersichten: c) M. E. Jung, *Tetrahedron* **1976**, 32, 3–31; d) R. E. Gawley, *Synthesis* **1976**, 777–794.
- [234] Ausgewählte neuere Übersichten über Organokatalysen, die die relevanten 1,4-Additionsreaktionen abdecken: a) B. List, *Tetrahedron* **2002**, 58, 5573–5590; b) W. Notz, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 580–591; c) S. B. Tsogoeva, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1701–1716; d) D. Almasi, D. A. Alonso, C. Nájera, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, 18, 299–365; e) H. Pellissier, *Tetrahedron* **2007**, 63, 9267–9331; f) J. L. Vicario, D. Badía, L. Carrillo, *Synthesis* **2007**, 2065–2092; g) S. Jaroch, H. Weinmann, K. Zeitler, *ChemMedChem* **2007**, 2, 1261–1264; h) S. Mukherjee, J. W. Yang, S. Hoffmann, B. List, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5471–5569.
- [235] A. K. Ghosh, K. Xi, *Org. Lett.* **2007**, 9, 4013–4016.
- [236] a) S. Hatakeyama, K. Satoh, K. Sakurai, S. Takano, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 2713–2716; b) H.-J. Gais, G. Schmiedl, R. K. L. Ossenkamp, *Liebigs Ann.* **1997**, 2419–2431.
- [237] K. Tiefenbacher, J. Mulzer, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 8220–8221; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 8074–8075.
- [238] D. J. Beames, T. R. Klose, L. N. Mander, *Aust. J. Chem.* **1974**, 27, 1269–1275.
- [239] P. Anantha Reddy, G. S. Krishna Rao, *Indian J. Chem. Sect. B* **1981**, 20, 100–103.
- [240] a) R. H. Crabtree, *Acc. Chem. Res.* **1979**, 12, 331–337; b) R. H. Crabtree, M. W. Davis, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 2655–2661.
- [241] K. C. Nicolaou, T. Montagnon, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 1444–1447; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1386–1389.
- [242] G. Lalic, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2007**, 9, 4921–4923.
- [243] A. N. Hulme, S. S. Henry, A. I. Myers, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1265–1270.
- [244] Übersichten über Rh-katalysierte 1,4-Additionen: a) T. Hayashi, K. Yamasaki, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2829–2844; b) K. Fagnou, M. Lautens, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 169–196.
- [245] Übersichten über die Verwendung von Organotrifluorboraten in der Synthese: a) S. Darses, J.-P. Genet, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4313–4327; b) G. A. Molander, N. Ellis, *Acc. Chem. Res.* **2007**, 40, 275–286; c) H. A. Stefani, R. Cello, A. S. Vieira, *Tetrahedron* **2007**, 63, 3623–3658; d) S. Darses, J.-P. Genet, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 288–325.
- [246] K. C. Nicolaou, D. Pappo, K. Y. Tsang, R. Gibe, D. Y.-K. Chen, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 958–960; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 944–946.
- [247] O. Mitsunobu, *Synthesis* **1981**, 1–28.
- [248] C. H. Kim, K. P. Jang, S. Y. Choi, Y. K. Chung, E. Lee, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 4073–4075; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 4009–4011.
- [249] a) A. Padwa, G. E. Fryxell, L. Zhi, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 3100–3109; ausgewählte Übersichten über Carbonyllyd-Cycloadditionen: b) A. Padwa, M. D. Weingarten, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 223–269; c) A. Padwa, *Helv. Chim. Acta* **2005**, 88, 1357–1374.
- [250] S. A. Glickman, A. C. Cope, *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, 67, 1012–1016.
- [251] A. Padwa, D. J. Austin, S. F. Hornbuckle, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 63–71.
- [252] Y. Kanazawa, Y. Tsuchiya, K. Kobayashi, T. Shiomi, J. Itoh, M. Kikuchi, Y. Yamamoto, H. Nishiyama, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 63–71.
- [253] K. C. Nicolaou, T. Lister, R. M. Denton, A. Montero, D. J. Edmonds, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 4796–4798; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 4712–4714.
- [254] Ausgewählte Übersichten über C-H-Insertionen mit Metallcarbenen: a) M. P. Doyle, D. C. Forbes, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 911–935; b) H. M. L. Davies, R. E. J. Beckwith, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2861–2903; c) H. M. L. Davies, J. R. Manning, *Nature* **2008**, 451, 417–424.
- [255] K. C. Nicolaou, Y. Tang, J. Wang, A. F. Stepan, A. Li, A. Montero, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 14850–14851.
- [256] K. C. Nicolaou, G. S. Tria, D. J. Edmonds, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 1804–1807; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 1780–1783.
- [257] a) M. Toyota, T. Wada, K. Fukumoto, M. Ihara, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4916–4925; b) M. Toyota, T. Asano, M. Ihara, *Org. Lett.* **2005**, 7, 3929–3932.
- [258] Übersichten über Radikalumlagerungen: a) D. C. Nonhebel, *Chem. Soc. Rev.* **1993**, 22, 347–359; b) P. Dowd, W. Zhang, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2091–2115.
- [259] a) S. A. Kozmin, V. H. Rawal, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 7165–7166; b) Y. Huang, T. Iwama, V. H. Rawal, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7843–7844; c) J. M. Janey, T. Iwama, S. A. Kozmin, V. H. Rawal, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 9059–9068; d) S. A. Kozmin, T. Iwama, Y. Huang, V. H. Rawal, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 4628–4641; e) Y. Huang, T. Iwama, V. H. Rawal, *Org. Lett.* **2002**, 4, 1163–1166.
- [260] S. T. Staben, J. J. Kennedy-Smith, D. Huang, B. K. Corkey, R. L. LaLonde, F. D. Toste, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 6137–6140; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 5991–5994.
- [261] J. Hayashida, V. H. Rawal, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 4445–4448; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 4373–4376.
- [262] Für ähnliche [Ni(cod)₂]-vermittelte Cyclisierungen siehe: a) D. Solé, Y. Cancho, A. Llebaria, J. M. Moretó, A. Delgado, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 12133–12134; b) D. Solé, J. Bonjoch, J. Bosch, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4194–4195; c) K. C. Nicolaou, A. J. Roecker, M. Follmann, R. Baati, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 2211–2214; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2107–2110.
- [263] S. Y. Young, J.-C. Zheng, D. Lee, *Angew. Chem.* **2008**, 114, 6297–6299; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6201–6203.
- [264] Y. Chen, S.-K. Tian, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9542–9543.
- [265] P. G. McDougall, J. G. Rico, Y.-I. Oh, B. D. Condon, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 3388–3390.
- [266] Seit dem Einreichen des Originalmanuskripts sind folgende Veröffentlichungen zu Platensimycin und Platencin erschienen: Platensimycintotalsynthese: a) J.-i. Matsuo, K. Takeuchi, H.

Ishibashi, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4049–4052 Platensimycinanalog; b) Y.-Y. Yeung, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3877–3878; c) K. C. Nicolaou, A. F. Stepan, T. Lister, A. Li, A. Montero, G. S. Tria, C. I. Turner, Y. Tang, J. Wang, R. M. Denton, D. J. Edmonds, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13110–13119; Studien zur Biosynthese von Platencin: d) K. Herath, A. B. Attygalle, S. B. Singh, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5755–5758; formale

Totalsynthese von Platencin: e) K. Tiefenbacher, J. Mulzer, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6294–6295; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6199–6200; f) D. C. J. Waalboer, M. C. Schaapman, F. L. van Delft, F. P. J. T. Rutjes, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6678–6680; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6576–6578; g) K. A. B. Austin, M. G. Banwell, A. C. Willis, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4465–4468.