

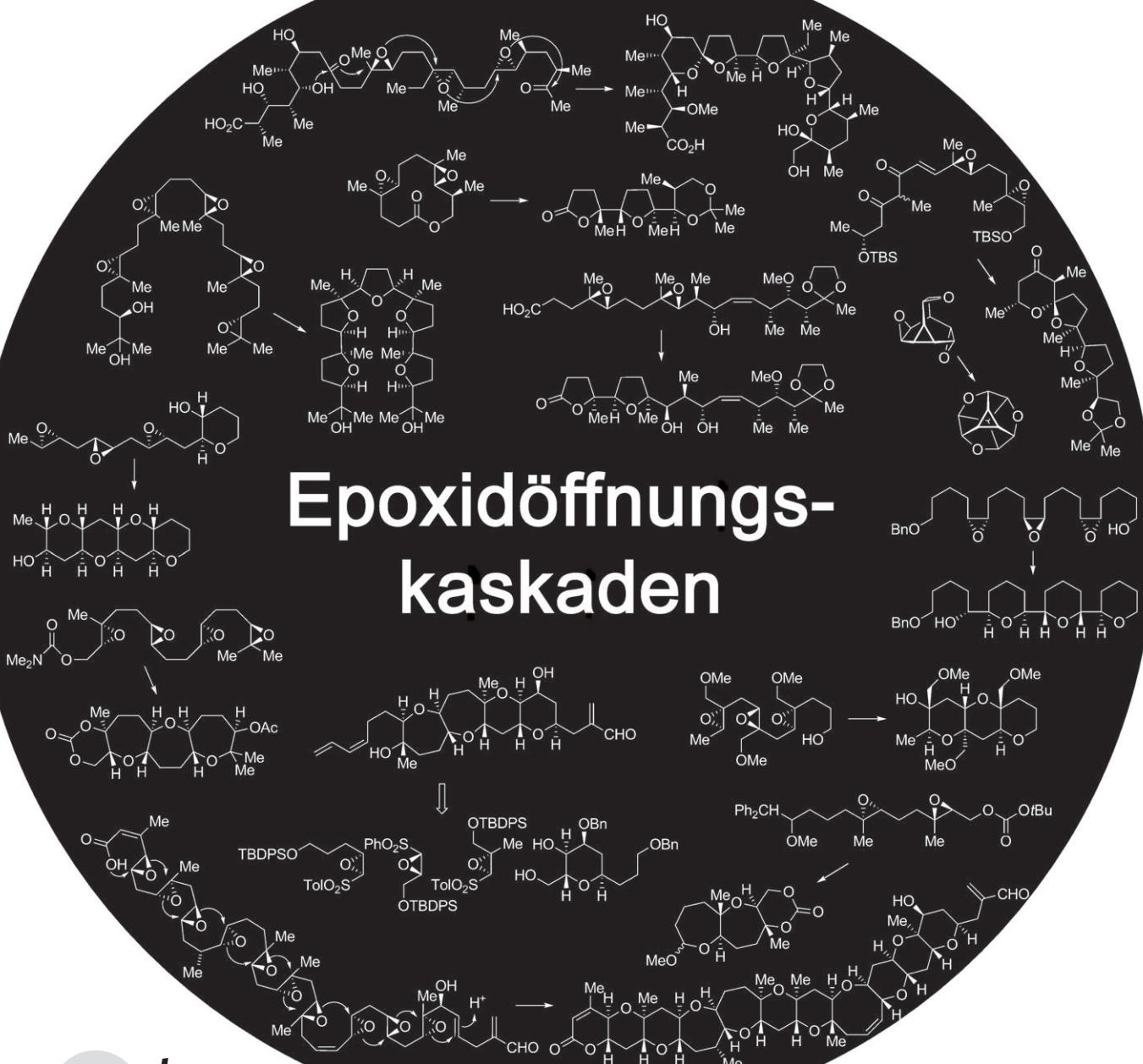
Epoxidöffnungskaskaden zur Synthese polycyclischer Polyether-Naturstoffe

Ivan Vilotijevic* und Timothy F. Jamison*

Stichwörter:

Biomimetische Synthesen · Epoxide ·

Naturstoffe · Polycyclen · Polyether

**Angewandte
Chemie**

Polycyclische Polyether-Naturstoffe sind wegen ihrer faszinierenden Struktur und ihrer biologischen Eigenschaften von besonderem Interesse. Letztere umfassen potenziell therapeutische antibiotische und fungizide Wirkungen sowie Antikrebswirkungen und außerdem eine starke Giftwirkung bis hin zur Letalität. Die polycyclischen Strukturelemente dieser Verbindungsklasse können in einigen Fällen bis auf ihren Ursprung in der Biosynthese zurückverfolgt werden, in anderen, weniger gut verstandenen Fällen jedoch nur auf vorgeschlagene Biosynthesewege, die spekulative Epoxidöffnungskaskaden vorsehen. In diesem Aufsatz wird zusammengefasst, wie solche Reaktionskaskaden zur Synthese polycyclischer Polyether und verwandter Naturstoffe genutzt wurden.

1. Einführung

Fast alle Familien sauerstoffhaltiger Naturstoffe beinhalten Substanzen, die Etherfunktionen in ihrer Struktur aufweisen. Eine Untergruppe von Naturstoffen, für die das gehäufte Auftreten von C-O-C-Einheiten charakteristisch ist, ist die Familie der Polyether, die grob in lineare und polycyclische Polyether unterteilt werden kann. Die zuletzt genannte Gruppe ist wegen ihrer vielfältigen Strukturen und den interessanten biologischen Aktivitäten ihrer Mitglieder, die von antibiotischen und fungiziden Eigenschaften sowie Antikrebswirkungen bis hin zu extremer Toxizität reichen, von besonderem Interesse. Die Strukturen und der biosynthetische Ursprung dieser Moleküle können als Grundlage für ihre Klassifizierung dienen. Die meisten polycyclischen Polyether sind auf Polyketide oder Terpene zurückzuführen. In Abhängigkeit von ihren Strukturen, die im Allgemeinen auf die Biosynthesewege zurückgeführt werden können, lassen sich die polycyclischen Polyether in zwei Gruppen einteilen. Die erste Gruppe umfasst Moleküle mit mehreren anellierten cyclischen Ethern, von denen behauptet wird, dass sie in der Natur über eine *all-endo*-Kaskade von Epoxidöffnungsreaktionen aufgebaut werden. Die andere Gruppe besteht aus Molekülen, die biosynthetisch über eine *all-exo*-Kaskade von Epoxidöffnungsreaktionen hergestellt werden und in der Regel mehrere Ringe umfassen, die über Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen miteinander verknüpft sind.

In diesem Aufsatz werden polycyclische Polyether in drei wichtige Gruppen unterteilt, nämlich die Gruppe der Polyether-Ionophore,^[1] die von Squalenen abstammenden Polyether^[2] und die Leiter-Polyether.^[3] Jede dieser Naturstoff-Familien wird im Zusammenhang mit Epoxidöffnungskaskaden diskutiert. Es wird angenommen, dass solche Reaktionen bei der Biosynthese dieser Naturstoffe eine Rolle spielen und letztlich auch als eine Methode zum schnellen Aufbau von Polyether-Gerüsten bei der Synthese solcher Verbindungen verwendet werden können.^[4] Andere verwandte Gruppen von natürlichen Substanzen, z.B. die pflanzlichen Acetogenine der Annonengewächse und verschiedene marine polycyclische Polyether, werden ebenfalls im Zusammenhang mit ihren Ähnlichkeiten mit Polyether-Ionophoren und Leiter-Polyethern diskutiert.

Aus dem Inhalt

1. Einführung	5333
2. Syntheseplanung – die Baldwin-Regeln	5353
3. Polyether-Ionophore	5355
4. Leiter-Polyether	5358
5. Epoxidöffnungskaskaden in der Synthese von topologisch interessanten Molekülen	5361
6. Epoxidöffnungskaskaden zur Synthese von Polyether-Ionophoren	5362
7. Epoxidöffnungskaskaden zur Synthese von Squalen abgeleiteter Polyether	5367
8. Epoxidöffnungskaskaden zur Synthese von Leiter-Polyethern	5370
9. Zusammenfassung und Ausblick	5380

2. Syntheseplanung – die Baldwin-Regeln

Den Baldwin-Regeln gemäß werden Ringschlussreaktionen nach drei Kriterien unterteilt, nämlich der Größe des gebildeten Rings, der Position der Bindung, die in Bezug auf den kleinsten gebildeten Ring gebrochen wird und der Struktur des Elektrophils.^[5] Falls die während der Ringschlussreaktion gebrochene Bindung exocyclisch, also außerhalb des gebildeten Rings liegt, spricht man von einer *exo*-Reaktion. Befindet sich die gebrochene Bindung hingegen innerhalb des kleinsten gebildeten Rings, liegt eine *endo*-Reaktion vor (Abbildung 1). Die Baldwin-Regeln besagen, dass eine Reaktion, die an sp^3 -hybridisierten Elektrophilen abläuft, aufgrund der tetragonalen Umgebung des Elektrophils als *tet* bezeichnet wird, an sp^2 -hybridisierten Elektrophilen als *trig* (für trigonal) und an sp -hybridisierten Elektrophilen als *dig* (für digonal). Unter Berücksichtigung dieser Einteilung hat Baldwin einige einfache Richtlinien formuliert, um den Verlauf verschiedener Ringschlussreaktionen vorherzusagen.^[5] Diese empirischen Baldwin-Regeln sind im Zusammenhang mit zahlreichen Unter-

[*] I. Vilotjevic, Prof. Dr. T. F. Jamison
Department of Chemistry, Massachusetts Institute of Technology
Cambridge, MA 02139 (USA)
Fax: (+1) 617-324-0253
E-Mail: vilotije@mit.edu
tfj@mit.edu
Homepage: <http://web.mit.edu/chemistry/jamison>

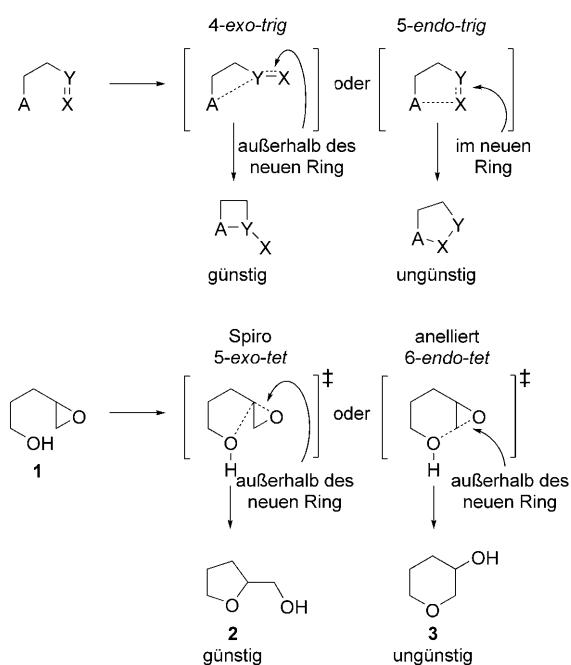


Abbildung 1. Anwendung der Baldwin-Regeln auf intramolekulare Epoxidöffnungsreaktionen (Baldwin, 1976).^[5]

suchungen zu sehen, die auf stereoelektronischen Überlegungen beruhen (z.B. den Bürgi-Dunitz-Trajektorien).^[5-7] Infolgedessen sind solche Ringschlussreaktionen bevorzugt, bei denen es die Länge und Art der Verkettung den endständigen Atomen ermöglichen, sich passend für die Reaktion auszurichten. Nicht bevorzugte Ringschlüsse hingegen würden schwerwiegende Verzerrungen von Bindungen und Winkeln erfordern. Beispielsweise wird vorausgesagt, dass 4-exo-trig-Ringschlussreaktionen gegenüber 5-endo-trig-Reaktionen bevorzugt sind (Abbildung 1).^[8]

Von wenigen Ausnahmen abgesehen, bevorzugen intramolekulare Epoxidöffnungsreaktionen die Bildung des kleineren Heterocyclus (z. B. Tetrahydrofuran **2**, wahrscheinlich hervorgehend aus einem Spiro-Übergangszustand) gegenüber dem größeren (Tetrahydropyran **3**, hervorgehend aus einem anellierten Übergangszustand, Abbildung 1).^[8] Die Baldwin-Regeln würden den anellierten und den Spiro-Übergangszustand als *endo* bzw. *exo* klassifizieren. Allerdings

können beide Fälle im Beispiel auch als *exo*-Prozesse angesehen werden, weil die Epoxid-C-O-Bindung jeweils außerhalb des neu gebildeten Ringes liegt. Um mögliche Verwirrungen zu vermeiden, werden hier die eindeutigen Begriffe „anelliert“ und „Spiro-“ bevorzugt.^[9] Obwohl die Baldwin-Regeln nicht speziell für Epoxidöffnungsreaktionen formuliert wurden, neigen intramolekulare Epoxidöffnungen dazu, Regeln zu folgen, die zwischen denen für tetraedrische und trigonale Systeme liegen, wobei im Allgemeinen die *exo*-Prozesse bevorzugt werden, die über einen Spiro-Übergangszustand verlaufen.^[5]

2.1. Überwindung der natürlichen Selektivität bei intramolekularen Epoxidöffnungen

Die Entwicklung effizienter Methoden zur enantioselektiven Epoxidierung, z.B. die Sharpless-Epoxidierung von Allyl- und Homoallylalkoholen,^[10-12] die Jacobsen-Epoxidierung^[13-16] und die Shi-Epoxidierung nichtaktivierter Alkene,^[17-20] hat Epoxide zu wichtigen Intermediaten in der asymmetrischen Synthese gemacht.^[21] Diese Methoden ermöglichen effiziente Synthesen vieler Polyepoxide, die im Folgenden diskutiert werden, und haben hierdurch Forschungen auf dem Gebiet der Epoxidöffnungskaskaden angeregt.

Um Epoxide als vielseitige Intermediate bestmöglich in der Synthese zu nutzen, sind effektive Wege notwendig, die Regioselektivität in Epoxidöffnungsreaktionen zu steuern. Wie von Baldwin angemerkt,^[5] wird die *exo*-Cyclisierung typischerweise bevorzugt, und deswegen wurden Methoden zur vereinfachten *endo*-Cyclisierung besonders rege erforscht.

Um den gewünschten Ausgang intramolekularer Epoxidöffnungen zu begünstigen, nutzen die meisten Verfahren dirigierende Substituenten, die kovalent an die Epoxide gebunden sind. Entweder stabilisieren diese dirigierenden Gruppen den gewünschten Übergangszustand (im Vergleich zu entsprechenden Substraten mit einem H-Atom), was einen regioselektiven, nucleophilen Angriff ermöglicht, oder sie erschweren den unerwünschten Cyclisierungsweg energetisch, indem sie die elektronischen Eigenschaften der Epoxide beeinflussen. Gegenwärtig verfügbare Methoden zur *endo*-Cyclisierung von Epoxiden beruhen auf Effekten von

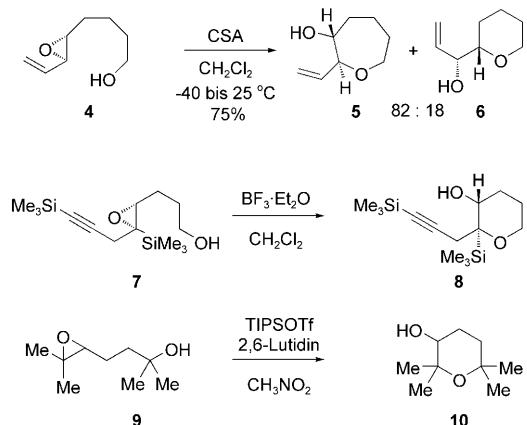


Tim Jamison wurde in San Jose, Kalifornien geboren und wuchs in Los Gatos, Kalifornien auf. Er studierte an der University of California, Berkeley, er promovierte an der Harvard University im Arbeitskreis von Prof. Stuart L. Schreiber und wechselte dann als Postdoktorand in die Gruppe von Prof. Eric N. Jacobsen an der Harvard University. Im Juli 1999 begann er seine selbständige Karriere am Massachusetts Institute of Technology, wobei sich seine Forschungen mit der Entwicklung neuer Methoden der organischen Synthese und deren Umsetzungen bei der Totalsynthese von Naturstoffen beschäftigen.



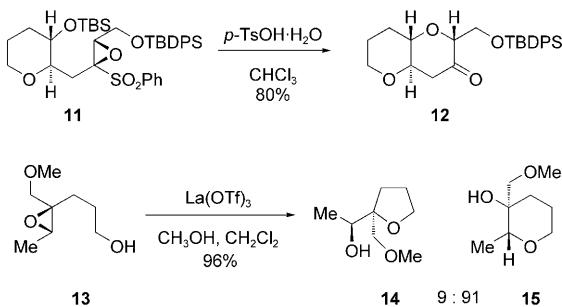
Ivan Vilotijevic wurde in Uzice in Serbien geboren. Er erhielt seinen Bachelor in Chemie an der Universität von Belgrad. Während seines Studiums arbeitete er in der Gruppe von Prof. Leo A. Paquette an der Ohio State University und in der Gruppe von Prof. David Y. Gin an der University of Illinois, Urbana-Champaign. Zurzeit erforscht er als Doktorand am Massachusetts Institute of Technology unter der Anleitung von Prof. Timothy F. Jamison die Synthese von natürlichen Leiter-Polyethern mithilfe von Reaktionskaskaden.

Alkenyl-,^[22–26] Alkinyl-,^[27–30] Alkyl-^[31–33] und Silylsubstituenten,^[34–36] die die positive Partialladung innerhalb des gewünschten anellierten Übergangszustands in Lewis- oder Brønsted-Säure-katalysierten Reaktionen stabilisieren (Schema 1). Dirigierende Substituenten, die *endo*-Cyclisie-



Schema 1. *Endo*-Cyclisierungen über anellierte Übergangszustände, die von dirigierenden Gruppen stabilisiert werden.^[24,33,36] CSA = Camphersulfonsäure, Tf = Trifluorsulfonyl, TIPS = Triisopropylsilyl.

rungen begünstigen, indem sie den unerwünschten Spiro-Übergangszustand destabilisieren, umfassen Sulfone^[37–39] und Methoxymethyl-Substituenten in Kombination mit Lanthanoid-Lewis-Säuren^[40–42] (Schema 2).



Schema 2. *Endo*-Cyclisierungen, die durch eine Desaktivierung des *exo*-Pfads ermöglicht wurden.^[37,40] Ts = Toluolsulfonyl, TBDPS = *tert*-Butyldiphenylsilyl.

Katalytische Antikörper^[43–46] und Übergangsmetallkomplexe^[47,48] können in bestimmten Fällen ebenfalls effektiv *endo*-Cyclisierungen begünstigen, indem sie die Energien der anellierten Übergangszustände senken.

3. Polyether-Ionophore

Polyether-Ionophore sind liphophile Carbonsäuren, die zahlreiche fünf- und sechsgliedrige cyclische Ether enthalten, die entweder in Form von Spiroketalen oder als verknüpfte bicyclische Ether vorliegen (Abbildung 2). Die ersten Mit-

glieder dieser Familie, X-206, Nericin und Lasalocid (18), wurden im Jahr 1951 isoliert, fanden aber aufgrund ihrer Toxizität keine große Beachtung.^[49,50] Erst im Jahr 1967 gelangte diese Gruppe an Naturstoffen wieder ins Rampenlicht, als eine Röntgenstrukturanalyse von Monensin A (16) veröffentlicht^[51] und die Fähigkeit dieser Moleküle zur Bindung von Kationen erstmals untersucht wurde.^[52] Die nachfolgende Entdeckung ihrer Befähigung, der Kokzidiose, eine verheerende Geflügelkrankheit, entgegenzuwirken,^[53] und ihrer Aktivität als Wachstums promotoren in Widerkäuern^[54] (beide Effekte beruhen auf der antibiotischen Aktivität dieser Strukturen), regte eine Vielzahl von Forschungsgruppen an, die Isolierung neuer Verbindungen dieser Familie zu verfolgen, ihre Biosynthese zu erforschen und Versuche zur Totalsynthese zu unternehmen. Die biologische Funktion von Polyether-Ionophoren steht in direktem Bezug zu ihrer Fähigkeit, selektiv Metallkationen durch Koordination mit mehreren Sauerstoffatomen zu binden und, aufgrund ihres lipophilen Charakters, diese durch biologische Membranen zu transportieren.^[52] Hierdurch stören Polyether-Ionophore das empfindliche Gleichgewicht des Transports der Kationen durch die Zellmembran und unterbrechen so die normale Zellfunktion,^[55] was zu verschiedenen Effekten einschließlich antibiotischer und Antimalariawirkung führt, Fettelebigkeit entgegenwirkt, insektizide Aktivität und vieles mehr umfasst.

Seit der ersten Isolierung eines Polyether-Ionophors zu Beginn der 1950er Jahre wurden weit über einhundert Mitglieder dieser Familie isoliert und charakterisiert.^[1,56–59] Die meisten dieser Verbindungen werden von der Gattung *Streptomyces* produziert, doch auch aus anderen Actinomyceten konnten Polyether-Ionophore isoliert werden.^[4] Während der 1970er Jahre brachte das große Interesse an ihrer Biosynthese eine umfassende Datenmenge hervor.^[60–69] Fütterungsexperimente an zahlreichen Organismen, die Polyether-Ionophore produzieren, offenbarten ihren Ursprung in der Gruppe der Polyketide. Untersuchungen bezüglich der Herkunft der Sauerstoffatome dieser Naturstoffe erbrachten den Nachweis, dass diese nicht alle aus den Carboxylaten von Essigsäure-, Propionsäure- und Buttersäure-Einheiten stammen, sondern vielmehr auch aus molekularem Sauerstoff im Nährmedium.^[65,68] Diese Beobachtung setzte die Mitwirkung von Monoxygenase-Enzymen bei der Biosynthese dieser Naturstoffe voraus. Die gesammelten experimentellen Daten und frühere Spekulationen von Westley^[62] führten dazu, dass die Gruppen von Cane, Celmer und Westley im Jahr 1983 ein vereinheitlichtes stereochemisches Modell für die Strukturen und die Biogenese der antibiotischen Polyether vorschlugen.^[70]

Der Cane-Celmer-Westley-Hypothese zufolge wird bei der Biosynthese von Monensin A eine *all-E*-Polyen-Vorstufe (26, Abbildung 3), die nach klassischer Art und Weise für eine Typ-I-Polyketid-Synthase aus fünf Acetat- und sieben Propionat-Einheiten sowie einer Butyrat-Einheit gebildet wurde, zu dem entsprechenden Polyepoxid oxidiert (27, Abbildung 3). Durch nucleophile Addition der C5-Hydroxygruppe in 27 an das C9-Keton wird ein Halbketal gebildet, das eine Kaskade von *all-exo*-Epoxidöffnungen auslöst, die zur Bildung von Monensin A führt. Cane, Celmer und Westley haben diesen Vorschlag auf die Biosynthesen aller damals

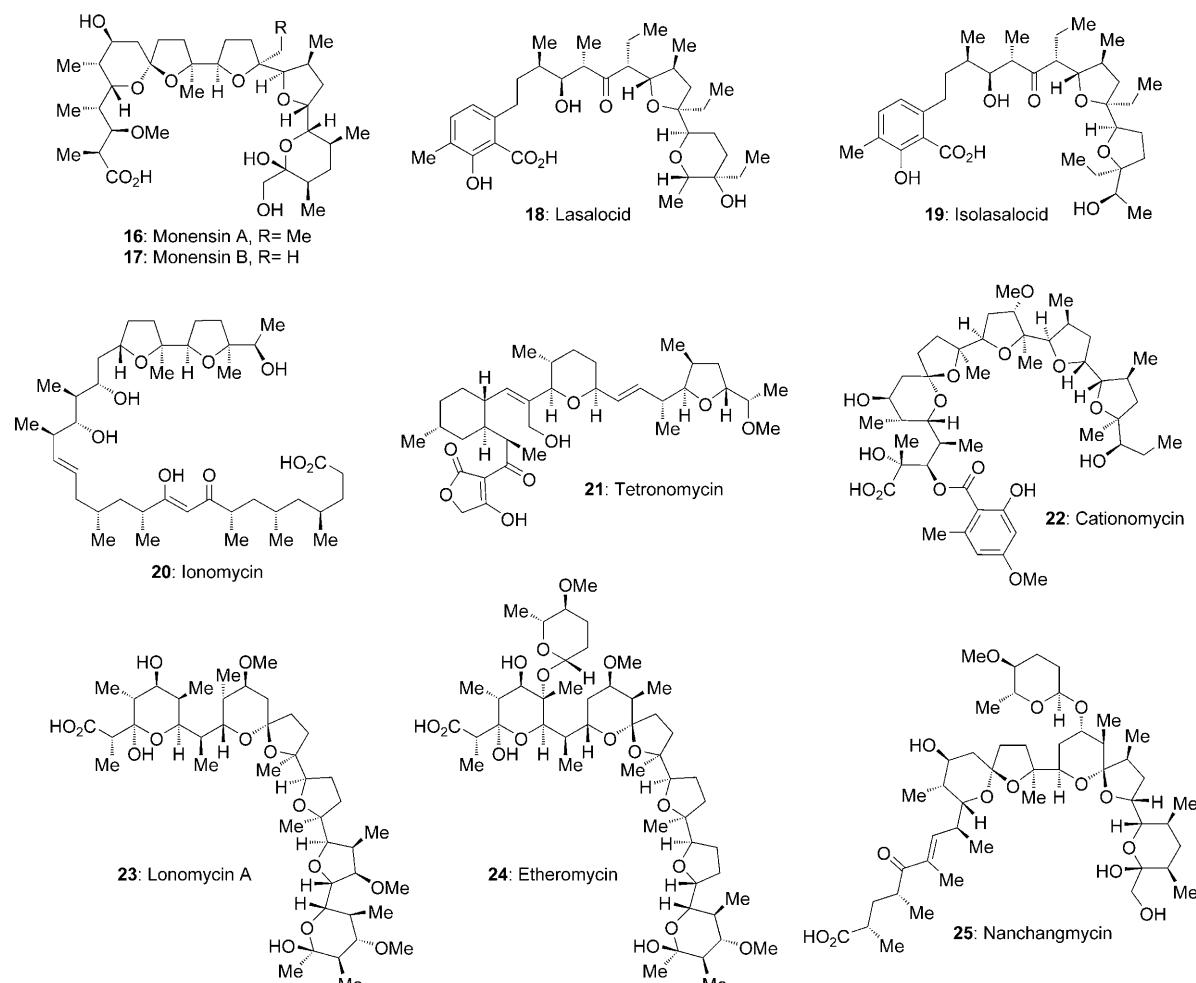


Abbildung 2. Strukturen repräsentativer Polyether-Ionophore.

bekannten Polyether-Ionophore erweitert und beschrieben die erforderlichen Polyen-Vorstufen ebenso wie Wege, zu all diesen zu gelangen.

Die Arbeiten bezüglich der Biosynthese zahlreicher Polyether-Moleküle, die dem ursprünglichen Cane-Celmer-Westley-Vorschlag folgten, haben diese Hypothese weitgehend bestätigt.^[71-83] Allerdings hat der Misserfolg bei einem Versuch, synthetisches *all-E*-Premonensintrien (**26**) durch die produzierenden Organismen in Monensin A umwandeln zu lassen, Townsend und Basak dazu ermutigt, eine alternativen Biosyntheseweg vorzuschlagen.^[84,85] Dieser Hypothese entsprechend, könnte Monensin A ausgehend von einer *all-Z*-Trien-Vorstufe (dem *all-Z*-Isomer von **26**) durch eine Serie von oxidativen Cyclisierungen entstehen, die über einen [2+2]-Mechanismus unter dem Einfluss einer Eisen enthaltenden Monooxygenase ablaufen (Abbildung 4). Synthesestudien von Townsend selbst^[84] ebenso wie die Arbeit an Modellsystemen, die eng mit dem von McDonald vorgeschlagenen *all-Z*-Premonensin-Triens verwandt sind,^[86,87] haben zusätzlichen Rückhalt für diese Hypothese geliefert. Das Problem der Konfiguration der Alkeneinheiten in der Monensin-A-Vorstufe wurde auch von Leadlay et al. angeprochen. Unter der Annahme, dass die Epoxidöffnungen-

kaskade durch Aktivierung des Methylketon-Elektrophils hervorgerufen werden könnte, schlugen sie vor, dass ein *Z,Z,E*-Alken zum Aufbau von Monensin A erforderlich sei.^[88]

Im Jahr 2001 haben Leadlay et al. ihre Bemühungen beschrieben, den biosynthetischen Gencluster von Monensin zu sequenzieren.^[88] Ihr Erfolg hat schließlich zu bemerkenswerten Fortschritten beim Verständnis der Biosynthese von Polyether-Ionophoren geführt. Bei ihrer Analyse des Polyketid-Genclusters, der zwölf Module enthält, die für den Einbau der zwölf Acetyl-Einheiten von Monensin A zuständig sind, haben Leadlay und Mitarbeiter die Gene *monBI*, *monBII* und *monCI* identifiziert, die untypisch für Polyketid-Synthase-Gencluster sind.^[89] Obwohl spekuliert wurde, dass Produkte sowohl von *monBI* als auch von *monBII* als Isomerasen wirken könnten und somit Leadlays modifizierte Cane-Celmer-Westley-Hypothese mit einem *Z,Z,E*-Trien unterstützen, haben Untersuchungen an der Δ *monCI*-Mutante anderes angedeutet. Das Entfernen von *monCI* aus dem produzierenden Organismus führte zur Anhäufung des *all-E*-Premonensin-Triens (**26**, Abbildung 3), was darauf hinweist, dass eine einzige Oxidase, das Produkt von *monCI*, an der Produktion des Triepoxids **27** beteiligt ist.^[90] Eine

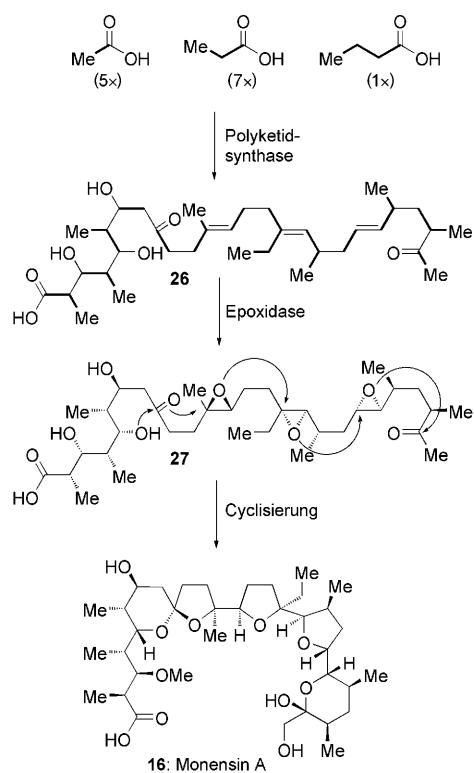


Abbildung 3. Die Cane-Celmer-Westley-Hypothese; ein Modell der Biogenese von Monensin A.^[70]

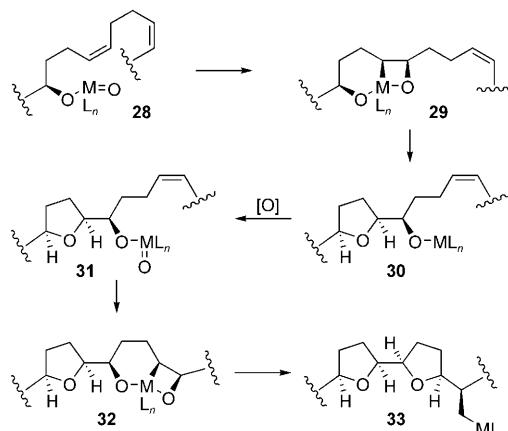


Abbildung 4. Die Townsend-McDonald-Hypothese; ein Modell zur Biogenese von Polyethern durch metallvermittelte oxidative Cyclisierungen.^[84,86]

Störung der Gene *monBI* und *monBII* führte zur Produktion von teilweise cyclisierten Intermediaten, die alle unter Einwirkung einer Säure Monensin A bildeten.^[91] Untersuchungen bezüglich der Biosynthese von Nanchangmycin,^[92-95] Salinomycin,^[96] Nigericin^[97] und Tetrofomycin^[98,99] folgten alsbald den Untersuchungen an Monensin A und erbrachten starken Rückhalt für den ursprünglichen Vorschlag von Cane, Celmer und Westley.

Kürzlich lieferten Oikawa et al. den abschließenden Beweis für die Beteiligung einer enzymkatalysierten Epoxi-

döffnungskaskade an der Biosynthese von Lasalocid (18, Abbildung 2).^[100] Die Analyse der Gene zur Biosynthese von Lasalocid zeigte eine bemerkenswerte Homologie von *lsd19* zu den vermeintlichen Epoxid-Hydrolase-Genen *monBI* und *monBII*. Das Gen *lsd19* wurde erfolgreich geklont und in *Escherichia coli* exprimiert, wobei Lsd19 in nahezu reiner Form erhalten wurde. Dieses Enzym wurde dann für die effiziente In-vitro-Umwandlung des synthetischen Diepoxids 35 zu Lasalocid verwendet (Abbildung 5).^[101] Weitere In-vivo-Untersuchungen von Leadlay und Kollegen konzentrierten sich auf die Produktion von Lasalocid und Iso-lasalocid in dem produzierenden Organismus sowie einer Mutante, der *lsd19* fehlt.^[102] Diese Untersuchungen haben klar gezeigt, dass die Gegenwart von Lsd19 den stereochemischen Verlauf der Polyether-Ringbildung verändert, wobei das Polyepoxid-Intermediat in Richtung Lasalocid als Hauptprodukt gelenkt wird. Falls Lsd19 nicht vorhanden ist, verläuft die Bildung des zweiten Rings ausschließlich über den kinetisch bevorzugten Weg, sodass Isolasalocid gebildet wird. Dies zeigt, dass Lsd19 den abschließenden Schritt in der Biosynthese von Lasalocid bewirkt.

3.1. Von Squalen abstammende Polyether

In den letzten Jahren wurden etliche polycyclische Polyether, die von Squalen abstammen, mit Strukturen, die an Polyether-Ionophore erinnern, aus verschiedenen Quellen – einschließlich mariner Schwämme, roter Algen und tro-

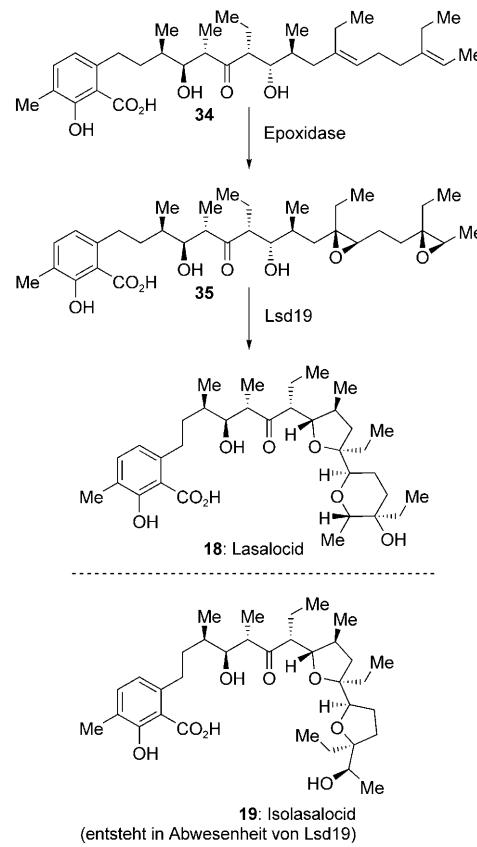


Abbildung 5. Die Rolle von Lsd19 in den letzten Schritten der Biosynthese von Lasalocid.^[100,102]

pischer Pflanzen – isoliert.^[2] Entdeckungen bei der Biosynthese von Steroiden aus Squalenoxid^[103] ließen eine Fortführung des vorgeschlagenen Biosynthesepfads zu polycyclischen Polyether-Triterpenen wie Teurilen und Glabrescol (36 und 37, Abbildung 6) erkennen. Dass diese Oxasqualenoide effizient aus Squalen-Polyepoxid-Vorstufen gebildet werden können, wurde erkannt, kurz nachdem ähnliche Vorschläge für Polyether-Ionophore und Leiter-Polyether auf den Weg gebracht worden waren.^[2, 104, 105] Im Laufe der Jahre wurden zahlreiche marine Naturstoffe isoliert, deren Strukturen mit

diesem Vorschlag übereinstimmen und somit zur Glaubwürdigkeit dieser Hypothese beitragen.

4. Leiter-Polyether

Die Naturstoffgruppe der Leiter-Polyether besteht aus Molekülen, die zwischen 4 und 32 fünf- bis neungliedrige cyclische Ether aufweisen, die alle in einer *trans-syn-trans*-Anordnung miteinander verbunden sind. Hierdurch wird eine sich wiederholende C-C-O-Sequenz geschaffen, die sich über das gesamte polycyclische Molekülgerüst erstreckt (Abbildung 7). Das erste Mitglied dieser Familie, Brevetoxin B (45), wurde von Nakanishi und Clardy im Jahr 1981^[106] isoliert, und zahlreiche weitere Verbindungen, einschließlich Maitotoxin (55),^[107–111] dem größten nichtpolymeren Molekül, das bis heute aus natürlichen Quellen isoliert wurde, folgten. Die minimale Verfügbarkeit dieser Leiter-Polyether hat in Verbindung mit ihrer beispiellosen Größe Versuche zur Isolierung und zur Charakterisierung der Molekülstruktur angelegt, bei denen die Möglichkeiten der analytischen Methoden einschließlich Chromatographie, Massenspektrometrie, NMR-Spektroskopie und Röntgenstrukturanalyse ausgereizt wurden. Die mit dem Aufbau dieser Molekülstrukturen verbundenen Herausforderungen haben zur Entwicklung vieler neuartiger Synthesemethoden geführt.^[112–115]

Leiter-Polyether werden mit den berüchtigten schädlichen Algenblüten (Rote Tide) in Verbindung gebracht.^[116] Ein rascher Anstieg der Konzentration an dinoflagellaten Algen, zum Beispiel der Brevetoxin-produzierenden *Karenia brevis*, führt zu einer verstärkten Produktion der Toxine der Rote Tide, unter denen auch Leiter-Polyether sind. Die Rote Tide kann verheerende Auswirkungen auf den Bestand an Fischen und Meeressäugern haben. Einige Meerestiere werden jedoch nicht von der Rote Tide betroffen, sondern akkumulieren und modifizieren die Toxine weiter,^[117] wodurch diese in die Nahrungskette gelangen. Beispielsweise kann der Verzehr von Schalentieren, die der Rote Tide ausgesetzt waren, zu Vergiftungen bei Menschen führen.^[118] Obwohl mehrere Vorschläge untersucht werden, sind die ökologischen Ursachen der Rote Tide nach wie vor unbekannt.^[119–122]

Trotz ihrer einheitlichen Struktur üben Leiter-Polyether mannigfaltige biologische Aktivitäten aus, die von extremer Giftigkeit^[123–127] bis zu nutzbringenden Antikrebs-^[128–130] und fungiziden^[131] Eigenschaften reichen. Kürzlich konnte gezeigt werden, dass ein Mitglied dieser Familie, nämlich Brevenal (47, Abbildung 7), Fische vor den neurotoxischen Effekten der Brevetoxine^[132, 133] schützt, wodurch dieses als mögliches Therapeutikum für Mukoviszidose identifiziert wurde.^[134] Während ihre Wirkungsweise auf molekularer Ebene nur unzureichend verstanden wird, ist bekannt, dass Brevetoxine und Ciguatoxine an spannungsempfindliche Natriumkanäle binden und deren Funktion stören.^[135–140] Glycophorin A wurde als molekulares Ziel der Yessotoxine identifiziert. Die Bindung von Yessotoxin (50, Abbildung 7) an die Transmembrandomäne von Glycophorin A ruft die Dissoziation von oligomeren Proteinen in ihren Monomereinheiten hervor.^[141] Das Ziel von Maitotoxin konnte noch nicht iden-

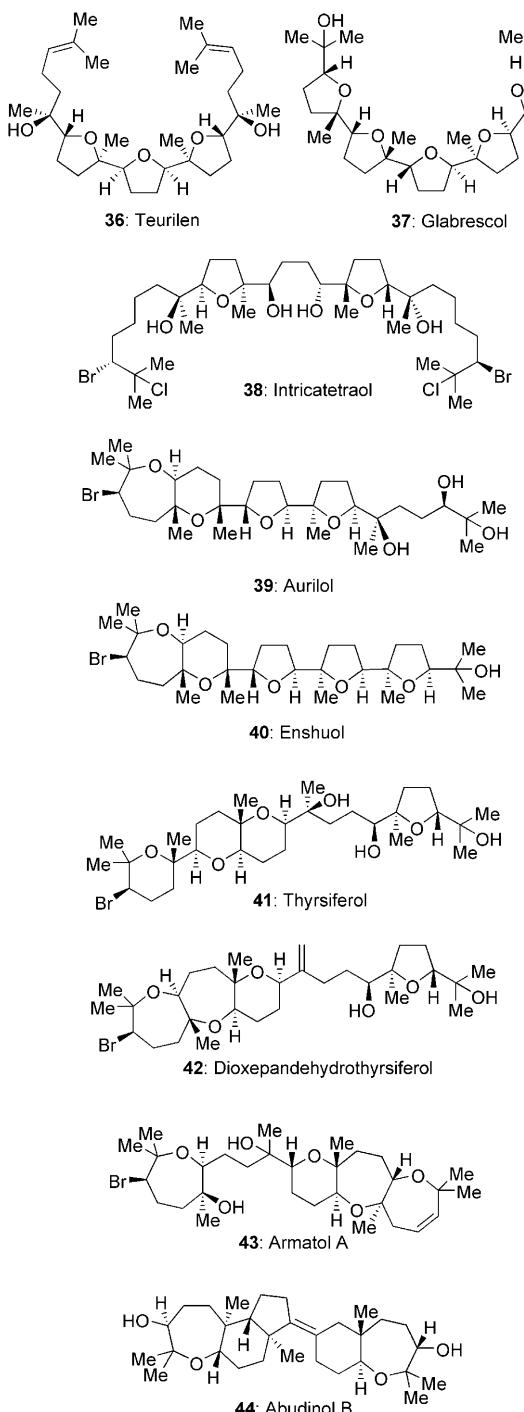


Abbildung 6. Strukturen repräsentativer Oxasqualenoide.

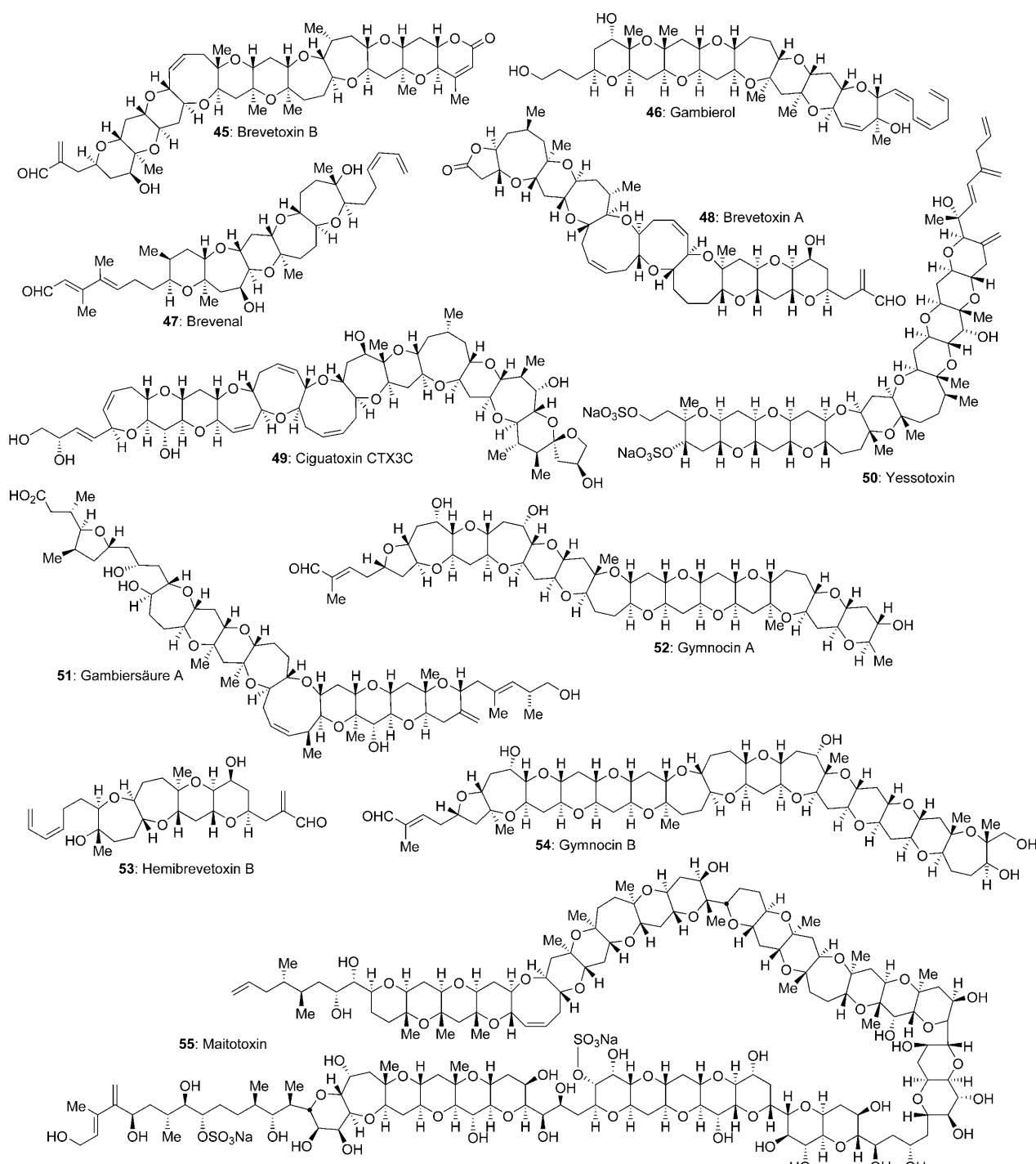


Abbildung 7. Strukturen repräsentativer Leiter-Polyether.

tifiziert werden, doch es ist bekannt, dass diese Verbindung ein Einströmen von Calciumionen in Zellen bewirkt, was wiederum eine unkontrollierte Absonderung von Neurotransmittern und anderen Signalübertragungsmolekülen hervorruft und schließlich schwerwiegende Muskelkontraktionen zur Folge hat.^[123, 142–150]

Kurz nachdem die Struktur von Brevetoxin B beschrieben wurde, haben Nakanishi^[151] und Shimizu^[152] die Hypothese aufgestellt, dass die strukturellen und stereochemischen

Ähnlichkeiten unter den Leiter-Polyethern eine direkte Folge ihres biosynthetischen Ursprungs sind. Es wurde vorgeschlagen, dass diese Ähnlichkeit aus der Umwandlung eines Polyepoxids in einen Leiter-Polyether durch eine Serie oder Kaskade von Epoxidöffnungen hervorgeht (Abbildung 8). Das Sauerstoff- und zwei Kohlenstoffatome eines jeden Epoxidrings bilden das C-C-O-Rückgrat und, unter der Bedingung, dass alle Ringöffnungen mit Inversion der Konfiguration an jedem aus einem *E*-Alken erzeugten Epoxid

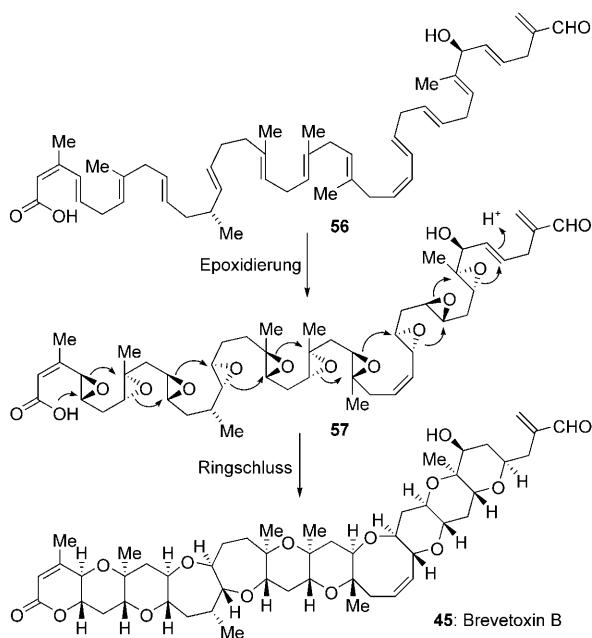


Abbildung 8. Nakanishis Hypothese; ein Modell der Biosynthese von Brevetoxin B.^[151]

ablaufen, wird die *trans-syn*-Topographie mithilfe dieses Mechanismus erklärt. Bemerkenswert ist die Tatsache, dass alle Alkene einer hypothetischen Polyen-Vorstufe eine identische Stereoselektivität bei der Epoxidierung erfordern würden, um entweder ein *all-S,S*- oder ein *all-R,R*-Polyepoxid herzustellen, was darauf hindeutet, dass eine einzige promiskuitive Oxidase ausreichend sein könnte.^[153] Diese Hypothese ist zweifellos interessant, sie beruht aber auf einem Ringöffnungsprozess, der in der Regel als ungünstig angesehen ist. Wie zuvor diskutiert, bevorzugen Epoxidöffnungsreaktionen dieser Art gemäß den Baldwin-Regeln^[5] typischerweise den kleineren Heterocycus, zum Beispiel THF gegenüber THP, was im Fall der vorgeschlagenen Vorstufe zu Brevetoxin B erfordert, dass die Kaskade zehn separate ungünstige Epoxidöffnungen durchläuft.

Um Nakanishis Hypothese zu stützen, wurden Markierungsexperimente für Brevetoxin A und B ausgeführt.^[152, 154, 155] Da diese Studien jedoch lediglich einen Einblick in den Polyketid-Ursprung gaben, was auch durch genetische Studien bestätigt wurde,^[156–159] ohne nachfolgende Epoxidierungs- oder Cyclisierungsschritte zu erklären, bleibt der Vorschlag spekulativ. Ein weit hergeholt Hinweis für diese Hypothese kann Untersuchungen zur Biosynthese eines verwandten Naturstoffs, der Okadasäure, entnommen werden.^[160, 161] Markierungsexperimente mit $^{18}\text{O}_2$ offenbarten, dass das Sauerstoffatom, welches sich in der anellierten THP-Diade der Okadasäure befindet, aus molekularem Sauerstoff stammt, was die Beteiligung eines Epoxid-Intermediats bei der Bildung dieses Leiter-Polyether-ähnlichen Motivs nahelegt.

Ungeachtet des Fehlens von überzeugenden experimentellen Beweisen wird Nakanishis Hypothese in der Fachwelt am weitesten akzeptiert. Es ist bemerkenswert, dass die stereochemische Einheitlichkeit, die vom Polyen über das

Polyepoxid bis zum Leiter-Polyether weitergegeben wird, als Grundlage für die spekulative Strukturrevision von zwei Leiter-Polyether gedingt hat: das relativ kleine Brevenal und der größte bekannte Naturstoff, Maitotoxin. Die Totalsynthese der von Sasaki vorgeschlagenen Struktur von Brevenal hat gezeigt, dass die ursprünglich vorgeschlagene Konfiguration eine Korrektur erforderte.^[162] Beim genaueren Betrachten der spektroskopischen Daten und der Analyse der vorgeschlagenen Biosynthesevorstufe hat die Unregelmäßigkeit der Stereokonfiguration einer Epoxid-Einheit von der angenommenen Polyepoxid-Vorstufe dazu geführt, die Stereokonfiguration an dem daraus abgeleiteten Ring zu korrigieren, sodass die Struktur in vollständige Übereinstimmung mit Nakanishis Vorschlag gebracht werden konnte.^[163] Diese Strukturrevision wurde durch die Totalsynthese der ursprünglichen und der überarbeiteten Struktur von Brevenal bestätigt.^[162, 163] Was Maitotoxin betrifft, hat eine einzige Ausnahme in Bezug auf die Regel der stereochemischen Gleichheit in den linearen Polyepoxid-Vorstufen dazu geführt, dass die ursprüngliche Struktur einer Prüfung unterzogen wurde. Es wurde vorgeschlagen, dass die JK-Ringverknüpfung von Maitotoxin überdeckt werden sollte, sodass diese der Regel einer einzigen Epoxid-Konfiguration von der gesamten Polyepoxid-Vorstufe bis hin zum Naturstoff gehorcht.^[153] Eine Synthesestudie von Nicolaous Arbeitsgruppe lieferte jedoch die Bestätigung für die ursprünglich vorgeschlagene Struktur.^[164, 165]

Zusätzlich zu Nakanishis Vorschlag haben Giner und Mullins behauptet, dass Leiter-Polyether von einer *all-Z*-Polyen-Vorstufe abstammen könnten.^[166, 167] Sie nahmen an, dass ein Epoxyester-Intermediat eine Cyclisierung durchlaufen könnte, bei der die Carbonylgruppe des Esters als Nucleophil dient, was zur Bildung eines Orthoester-Intermediats **60** führt (Abbildung 9). Nach dem Zerfall des

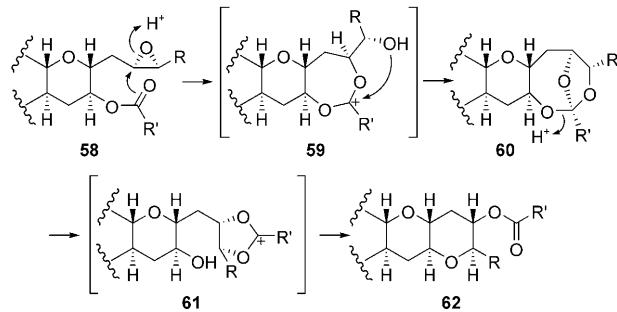


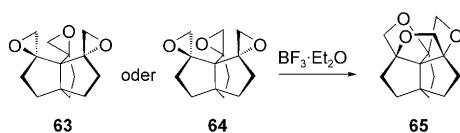
Abbildung 9. Biosynthese von Leiter-Polyethern über den Epoxyester-Reaktionsweg (Giner, 2003).^[166]

Orthoesters ergibt der nucleophile Angriff des Alkohol-Nucleophils an der Stelle, die den zweiten elektrophilen Angriffsort darstellt, dann den Ring eines Leiter-Polyethers und erzeugt gleichzeitig einen Ester für die nächste Ringschlussreaktion. Bis jetzt wurde diese Hypothese experimentell nicht überprüft. Die Townsend-McDonald-Hypothese für Polyether-Ionophore kann in der Art erweitert werden, eine ähnliche *all-Z*-Polyen-Vorstufe für Leiter-Polyether einzuschließen.

5. Epoxidöffnungskaskaden in der Synthese von topologisch interessanten Molekülen

Die erste Epoxidöffnungskaskade wurde in den frühen 1950er Jahren vorgestellt.^[168] Frühe Berichte umfassten in der Regel die Umlagerung eines 1,5-Diepoxids, das unter geeigneten Bedingungen mit einem externen Nucleophil eine Kaskade von Epoxidöffnungen durchlief. In Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen können diese Kaskaden eine direkte Epoxidöffnung oder die Bildung eines Epoxonium-ion-Intermediats umfassen, wobei in jedem Fall Tetrahydrofuran-Ringe als Produkte gebildet werden, was mit den Baldwin-Regeln im Einklang ist.^[5] Diese Strategie wurde später zu einer allgemeinen Synthesemethode für substituierte Tetrahydrofuran-Ringe erweitert und wird häufig zum Aufbau biologisch relevanter Moleküle wie Nucleoside und natürlichen oder nichtnatürlichen Monosacchariden verwendet.^[169–178]

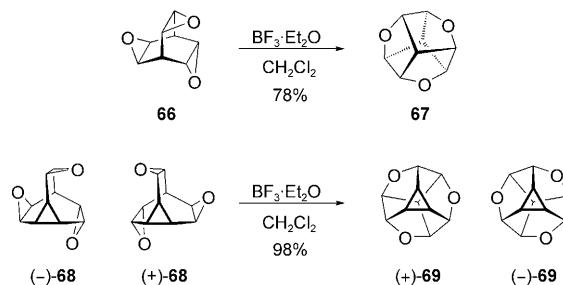
Andere frühe Berichte über Epoxidöffnungskaskaden konzentrieren sich auf die Umlagerung von topologisch interessanten Molekülen. Bei Studien zu einer postulierten sigmatropen $[2\sigma+2\sigma+2\sigma]$ -zu- $[2\sigma+2\sigma+2\sigma]$ -Umlagerung beschrieben die Gruppen von Simmons^[179,180] und Paquette^[181,182] unabhängig voneinander die Umwandlung des Triepoxids **64** zu dem Hexaquinan **65** unter sauren Bedingungen (Schema 3). Untersuchungen an den beiden



Schema 3. Synthese des ersten topologisch nichtplanaren Moleküls **65** mithilfe einer Epoxidöffnungskaskade (Simmons und Paquette, 1981, 1984).^[179–182]

diastereomeren Epoxiden **63** und **64**^[181] und Markierungsexperimente^[179] haben gezeigt, dass diese Umwandlung über eine Kaskade von Epoxidöffnungsreaktionen verläuft, wobei das erste topologisch nichtplanare Molekül **65** gebildet wurde. Die gewünschte sigmatrope Umlagerung wurde nicht beobachtet. Der vorgeschlagene Mechanismus umfasst den Bruch einer Kohlenstoff-Sauerstoff-Bindung in dem Lewis-Säure-aktivierten Epoxid, wobei ein tertiäres Carbokation gebildet wird, das dann von dem nucleophilen Sauerstoffatom des benachbarten Epoxids abgefangen wird.

In ähnlichen Untersuchungen berichteten de Meijere et al. über die Synthese eines von Barrelen abstammenden achiralen Triepoxids **66**, und einer Cyclisierungskaskade dieses Moleküls zu dem entsprechenden chiralen D_3 -Trioxatrichomocuban **67** (Schema 4).^[183] Im Jahr 2005 haben die Gruppen von de Meijere, Howard, Okamoto und Schreiner die Untersuchungen an Barrelen-Triepoxid wieder aufgenommen und auf Bullvalen-Analoga ausgeweitet.^[184] Bullvalen-Triepoxid (**68**) selbst ist chiral und kann stereoselektiv zu dem C_3 -symmetrischen Oligocyclycus **69** mit Propeller-Chiralität umlagern (Schema 4). Die Öffnung der drei C-O-Bindungen an dem dem Cyclopropangerüst benachbarten



Schema 4. Umlagerungen von Barrelen- und Bullvalen-Triepoxiden zu den entsprechenden D_3 - und C_3 -symmetrischen Oligocyclen (de Meijere, 1985, 2005).^[183,184]

Ende der drei Epoxid-Einheiten in (+)-**68** würde (-)-**69** ergeben. Dagegen würde die Öffnung der C-O-Bindung in der β -Position zu dem Enantiomer (+)-**69** führen. Theoretische Überlegungen, quantenmechanische Rechnungen und experimentelle Untersuchungen ermöglichten es de Meijere und Mitarbeitern festzulegen, dass diese Kaskade in der Tat auf erster Art und Weise verläuft, wobei ausgehend von (+)-**68** ausschließlich (-)-**69** gebildet wird. Dies kann nur über eine Ringöffnung aller drei C-O-Bindungen des Ausgangs-epoxids in der α -Position erfolgen, was wiederum in Übereinstimmung mit dem bekannten stabilisierenden Effekt von Cyclopropylgruppen auf benachbarte positive Ladungen ist.

Ebenfalls untersucht wurden transannulare Epoxidöffnungskaskaden von Substraten mit flexibler Konformation. Im Zuge ihrer Forschungen an funktionalisierten Tris-(σ)- π -homobenzolen entdeckten Prinzbach et al. Reaktionen von Triepoxiden, die von (Z,Z,Z)-1,4,7-Cyclononatrien und von Analoga des Typs **71** (Abbildung 10a) abstammen; unter

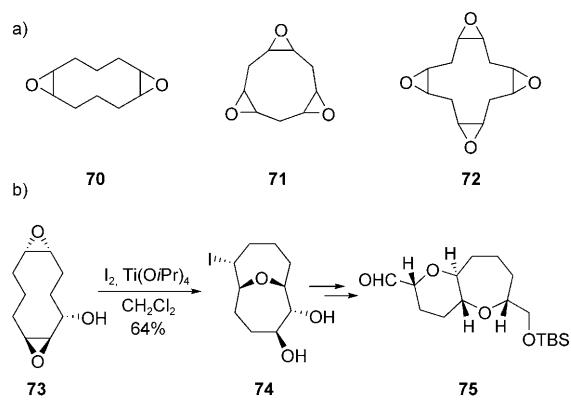


Abbildung 10. a) Makrocyclische Polyepoxid-Gerüste für transannulare Epoxidöffnungskaskaden (Prinzbach, 1996, Parrain, 2003, Martin, 1988).^[185–187] b) Transannulare Epoxidöffnungskaskaden zur Synthese anellierter Polyether-Fragmente (Martin, 1994).^[188]

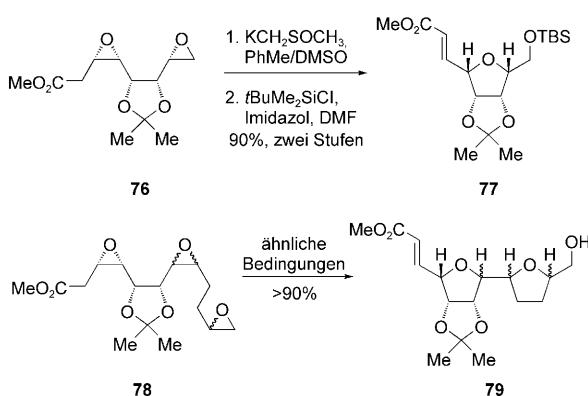
anderem fanden sie auch transannulare Epoxidöffnungsreaktionen.^[185] Gleichermassen wurden die Synthese und Reaktionen des von (Z,Z,Z,Z)-1,4,7,10-Cyclododecatetraen abgeleiteten Tetraepoxids **72** von Parrain et al beschrieben.^[186] Ebenfalls bemerkenswert sind die transannularen Epoxidöffnungsreaktionen der Diepoxide von neun- und zehngliedrigen cyclischen Dienen, die von Martin et al.

untersucht und zur Synthese von Leiter-Polyether-Fragmenten verwendet wurden (Abbildung 10b).^[187,188]

6. Epoxidöffnungskaskaden zur Synthese von Polyether-Ionophoren

Der Cane-Celmer-Westley-Vorschlag^[70] zur Biosynthese von Polyether-Ionophoren über eine Epoxidöffnungskaskade hat schnell großes Interesse unter Synthetikern geweckt, da die Nachahmung eines solchen Biosynthesewegs einen raschen Zugang zu zahlreichen Naturstoffen dieser Familie liefern könnte. Besonders ermutigend war die Übereinstimmung der vorgeschlagenen Reaktionskaskaden mit empirischen Regeln^[5] zur Regioselektivität von Epoxidöffnungsreaktionen.

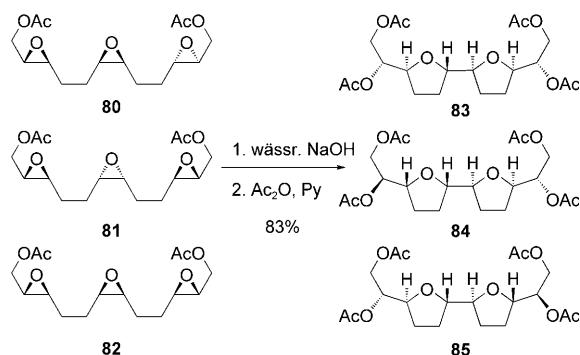
Dolle und Nicolaou haben erfolgreich eine Epoxidöffnungskaskade des Diepoxids **76** ausgelöst, um die THF-Ringe im Rückgrat von Aurodox aufzubauen (Schema 5)^[189] – eine



Schema 5. Aufbau des Rückgrats von Aurodox und eine verwandte Epoxidöffnungskaskade, die zu dem 2,5-verknüpften Bistetrahydrofuran **79** führt (Nicolaou, 1985).^[189]

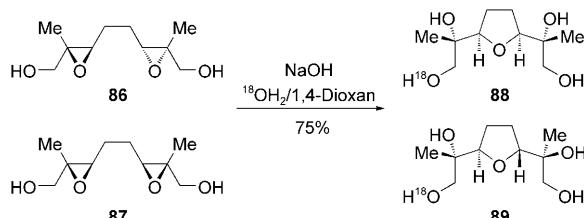
Vorgehensweise, die an zuvor beschriebene Methoden zur Konstruktion von substituierten THF-Motiven erinnert. Die Möglichkeit ergreifend, diese Methode auf die Synthese von Polyether-Antibiotika zu erweitern, haben diese Autoren außerdem eine ähnliche Kaskade untersucht, die von dem Triepoxid **78** ausgeht, und ihre Ergebnisse in einer Anmerkung beschrieben. Obwohl tiefergehende Beschreibungen über diese Studien nicht zur Verfügung stehen, stellt dies die erste Epoxidöffnungskaskade zu 2,5-verknüpften Bistetrahydrofuran-Motiven dar, die in zahlreichen Polyether-Ionophoren vorhanden sind.

Weitere Arbeiten wurden von der Arbeitsgruppe von Hoye ausgeführt; im Rahmen von Studien zur Totalsynthese von Uvaricin untersuchten sie die Triepoxide **80**, **81** und **82**.^[190,191] Ihre Strategie bestand im Freisetzen eines Alkohol-Nucleophils durch Esterhydrolyse, gefolgt von einer basen-vermittelten Payne-Umlagerung. Diese legte ein neues Nucleophil frei, einen sekundären Alkohol, wodurch eine Kaskade von zwei Epoxidöffnungsreaktionen ausgelöst wurde, bei der die 2,5-verknüpften Bistetrahydrofurane **83**, **84** und **85** erhalten wurden (Schema 6). Um zwischen dem Reaktions-



Schema 6. Epoxidöffnungskaskaden zur Bildung benachbarter Bistetrahydrofurane (Hoye, 1985).^[190,191] Py = Pyridin.

pfad, der über eine Payne-Umlagerung abläuft, und anderen möglichen Wegen, wie durch Wasser hervorgerufene Epoxidöffnungen, zu unterscheiden, haben Hoye und Jenkins Experimente an Diastereomerengemischen der Diepoxide **86** und **87** in ¹⁸O-markiertem Wasser ausgeführt (Schema 7).^[192]

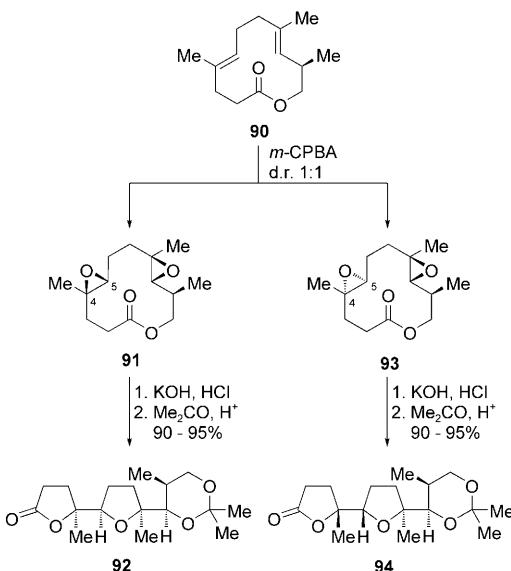


Schema 7. Experimentelle Belege für die Beteiligung einer Payne-Umlagerung in Epoxidöffnungskaskaden (Hoye, 1987).^[192]

Bei diesen Experimenten wurde ¹⁸O lediglich in die primären Alkoholfunktionen von **88** und **89** eingebaut, was mit dem Mechanismus der vorgeschlagenen Payne-Umlagerung übereinstimmt. Obwohl sie erfolgreich die Bildung des gewünschten Bistetrahydrofurans mithilfe einer stereospezifisch erscheinenden Epoxidöffnung bewirkten, führen diese Kaskaden mit enantiomerenangereicherten Reaktanten zu racemischen Produkten, weil die Reaktion an beiden Enden des symmetrischen Triepoxid-Ausgangsmaterials einsetzt. Um dieses Problem zu lösen, entwickelten Hoye und Mitarbeiter eine Schutzgruppenstrategie zur Desymmetrisierung verwandter Epoxide, die sich die unterschiedlichen Hydrolysegeschwindigkeiten verschiedener Esterschutzgruppen im Vergleich zu den Geschwindigkeiten der Epoxidöffnungskaskaden zu Nutze macht. Es stellte sich heraus, dass bestimmte Ester langsamer hydrolysierten, als die Epoxidöffnungen verlaufen, was Kaskaden gewährleistet, die ohne Einschränkung in nur eine Richtung ablaufen.^[193]

Die erste gezielte Nachahmung der Sequenz aus Alken-epoxidierung und Epoxidöffnungskaskade vom vorgeschlagenen Biosyntheseweg bis hin zu den Polyether-Ionophoren kam aus den Arbeitsgruppen von Still^[194] und Schreiber.^[195] Den von Vedejs et al. beschriebenen starken Einfluss allylischer Chiralitätszentren bei Epoxidierungen von makrocyclischen Alkenen durch Peroxysäuren nutzend,^[196] syn-

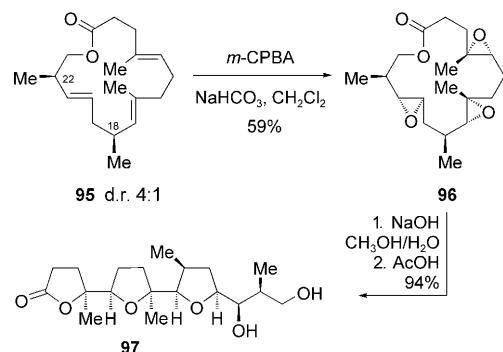
thetisierte Schreibers Gruppe zwei von dem cyclischen Dien **90** abstammende diastereomere Diepoxide (Schema 8). Diese Diepoxide **91** und **93** wurden dann als Substrate für die



Schema 8. Synthese der Diepoxide **91** und **93** und deren Reaktionskaskaden zu 2,5-verknüpften Bistetrahydrofuran-Produkten (Schreiber, 1986).^[195] *m*-CPBA = *meta*-Chlorperbenzoësäure.

Sequenz aus Esterhydrolyse und Epoxidöffnungskaskade getestet, was zu 3,5-verknüpften Bistetrahydrofuranen führte. Sowohl das Bistetrahydrofuran-Produkt **92**, das dem C9–C18-Baustein von Monensin B entspricht, als auch das diastereomere Isomer **94** wurden – unabhängig von der Konfiguration des C4–C5-Epoxids im Ausgangsdiepoxid – nach Acetonid-Bildung in bemerkenswerten Ausbeuten isoliert.^[195]

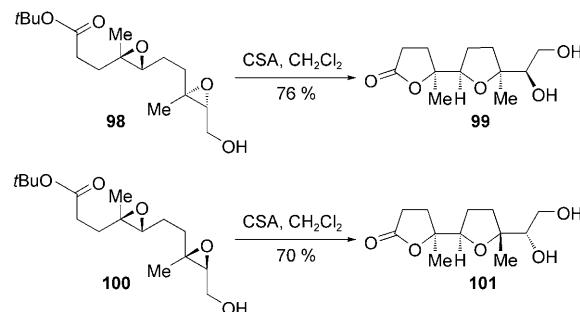
Ungefähr gleichzeitig beschrieben Still und Romero die Synthese eines Tricyclus, der eng verwandt ist mit dem C9–C23-Fragment von Monensin B.^[194] Sie nutzten die Chiralitätszentren an C18 und C22 in **95** (Kohlenstoff-Nummerierung analog zu Premonensin B), um den stereochemischen Verlauf der Epoxidierung effektiv zu steuern (Schema 9). Das Triepoxid **96**, das in 59% Ausbeute isoliert wurde (74% korrigiert im Hinblick auf die Reinheit von **95**), wurde dann



Schema 9. Synthese des Triepoxids **96** und dessen Epoxidöffnungs-kaskade zur Bildung des Tricyclus **97** (Still, 1986).^[194]

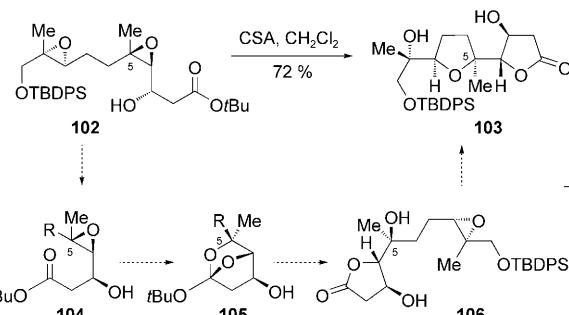
durch eine Sequenz aus Esterhydrolyse und säurekatalysierter Epoxidöffnungskaskade in **97**, ein Diastereomer des C9–C23-Fragments von Monensin B, umgewandelt. Die Nachahmung des Biosynthesepads führte ausgehend vom Polyen über ein Polyepoxid zum Polyether und ergab somit hocheffizient das 2,5-verknüpfte Tetrahydrofuran **97**. Noch bedeutsamer ist, dass dies stichhaltige Hinweise auf die Durchführbarkeit eines solchen Verfahrens lieferte.

Kurz nach diesen bahnbrechenden Arbeiten von Still und Schreiber berichteten Paterson und Mitarbeiter über erste Studien zu Epoxidöffnungskaskaden, die Bausteine von Polyether-Ionophoren ergaben.^[197] Anstatt sich wie Still und Schreiber auf dirigierende Alkylsubstituenten in Allylstellung von ungesättigten Makrocyclen zu verlassen, vertrauten sie auf die asymmetrische Sharpless-Epoxidierung eines acyclischen Substrats. Unter sauren Bedingungen wurden die Diepoxyester **98** und **100** in guten Ausbeuten in die Bis-tetrahydrofurane **99** und **101** umgewandelt (Schema 10).



Schema 10. Von Paterson (1987) beschriebene Epoxidöffnungs-kaskaden.^[197]

Es ist erwähnenswert, dass Kaskaden, die den Beispielen von Paterson ähneln, einen anderen stereochemischen Verlauf nehmen können, wenn eine elektronische Bevorzugung für die 6-*endo*-Cyclisierung existiert. Wie von Jaud und Mitarbeitern angemerkt, kann in säurekatalysierten Cyclisierungen eine Inversion der Konfiguration an C5 von **102** beobachtet werden.^[198] Die Autoren nehmen an, dass die anfängliche Cyclisierung über einen 6-*endo*-Reaktionsweg verläuft, wobei ein Orthoester-Intermediat **105** mit invertierter Konfiguration an C5 gebildet wird (Schema 11). Die



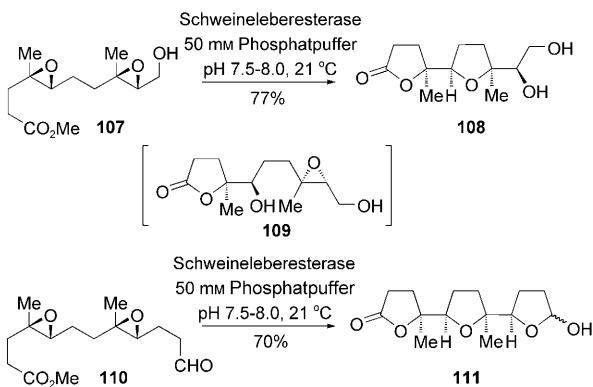
Schema 11. Stereochemischer Verlauf von Kaskaden unter Bevorzugung von 6-*endo*-Cyclisierungen aus elektronischen Gründen (Jaud, 1999).^[198]

nachfolgende Eliminierung von 2-Methylpropen führt abschließend zur Bildung eines fünfgliedrigen Lactons und setzt eine tertiäre Alkoholfunktion frei, die als Nucleophil für weitere Epoxidöffnungen dienen kann.

Die bisher beschriebenen Epoxidöffnungskaskaden beruhen im Allgemeinen auf einer Säure- oder Basenkatalyse. Demnach kann eine Kaskade entweder über die Aktivierung eines Alkohol-Nucleophils durch Deprotonierung ausgelöst werden oder, alternativ, über die Aktivierung des Epoxids durch Brønsted- oder Lewis-Säuren. Während die Aktivierung des Nucleophils eine gute Kontrolle über die Richtung der Kaskade ermöglicht, ist sie auf Polyepoxidsubstrate mit protischen Nucleophilen wie Alkoholen begrenzt. Demgegenüber ist die Aktivierung des Epoxids mit Säure unselektiv, sie kann irgendeinen oder alle Epoxidringe im Polyepoxid betreffen. Ausgehend von verschiedenen Punkten kann die Kaskade somit in beide Richtungen ablaufen. Dieses Problem ist umso ausgeprägter, je mehr Epoxide der Kette angefügt sind. Säurekatalysierte Kaskaden sind daher im Allgemeinen auf Di- oder Triepoxide beschränkt.

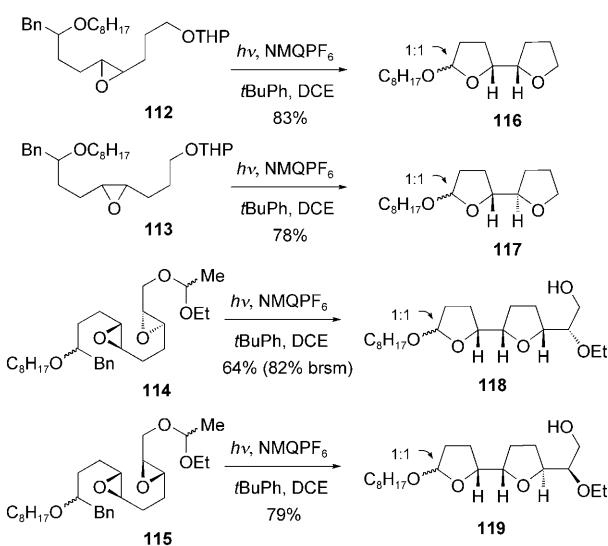
Mehrere Forschungsgruppen haben alternative Hilfsmittel angeboten, um einige Probleme bei der Aktivierung mit Säuren und Basen zu lösen. Vielleicht angeregt durch die Spaltung einer Thioester-Verknüpfung zwischen dem Polyepoxid-Substrat und dem acyltragenden Protein in der vorgeschlagenen Biosynthese von Polyether-Ionophoren, wurden zahlreiche Kaskaden durch Freisetzung eines Carbonsäure-Nucleophils aus einem Ester durch Einwirken von Esterasen unter milden Bedingungen ausgelöst. Robinson und Mitarbeiter setzten die Ester **107** und **110** in leicht basischem wässrigem Phosphatpuffer der Wirkung von Schweineleberesterase aus (Schema 12).^[199] Nach längerer Einwirkung ergaben effiziente Kaskaden die Produkte **108** und **111** in guten Ausbeuten. Diese Kaskaden schienen schrittweise abzulaufen, weil das Intermediat **109** detektiert werden konnte. Die Beobachtung des Intermediats **109** stützt die Hypothese, dass das Carboxylation, das bei der Hydrolyse von **107** gebildet wird, die Kaskade in Gang setzt und ein effizienteres Nucleophil ist als der sekundäre Alkohol, der beim zweiten Schritt angreift (**109**–**108**).

Das Konzept der selektiven Erzeugung eines reaktiven Epoxonium-Intermediats an einer Seite des Polyepoxid-



Schema 12. Durch Schweineleberesterase ausgelöste Epoxidöffnungskaskaden (Robinson, 1987).^[199]

Substrats wurde von Murai et al. im Rahmen einer Synthesestudie zu Leiter-Polyether vorgestellt (siehe die Diskussion in Abschnitt 8.2, Schema 38).^[200] Indem Floreancig und Mitarbeiter dasselbe Konzept auf dem Gebiet der Polyether-Ionophore einführten, um die Richtung der Kaskade zu steuern, zeigten sie, dass bei der mesolytischen Spaltung der Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung an der Benzylposition des Radikalkations von Homobenzylethern wie **112**–**115** Oxoniumionen gebildet werden; diese Oxoniumionen reagieren mit benachbarten Epoxiden zu Epoxoniumionen, die weitere Cyclisierungen eingehen können.^[201,202] Sie zeigten, dass sowohl *cis*- als auch *trans*-substituierte Epoxide, **112** und **113**, für diese Reaktion geeignet sind, wobei die stereochemische Information während der Kaskade erhalten blieb (Schema 13). Anhand von Beispielen, bei denen Mono- und



Schema 13. Auslösung einer Kaskade durch die Einelektronenoxidation von Homobenzylethern (Floreancig, 2002, 2005).^[201,202] NMQ = *N*-Methylchinolinium, DCE = 1,2-Dichlorethan; brsm: Ausbeute bezogen auf wiedergewonnenes Ausgangsmaterial.

Diepoxide mit einem benachbarten Acetal-Nucleophil effizient in die Bistetrahydrofuran-Produkte **116**–**119** umgewandelt wurden, haben Floreancig und Mitarbeiter gezeigt, dass die Einelektronenoxidation eine weitere leistungsfähige Methode zur Auslösung einer Heterocyclisierungskaskade ist.

Ausgehend von dem Brommethylepoxid **120** (Abbildung 11) hat Marshalls Gruppe erfolgreich Epoxidöffnungskaskaden durch eine vorübergehende Bildung von allylischen Zinkalkoholaten eingeleitet.^[203–205] Diese Reaktionen erinnern an Nicolaous anfängliche Berichte, umgehen aber die in frühen Kaskaden verwendeten basischen Bedingungen und ersetzen diese durch milderes Behandeln des Ausgangsmaterials mit Zinkmetall in alkoholischen Lösungen. Die Nützlichkeit dieses Zugangs wurde durch die Synthese vieler von diastereomeren Triepoxyfarnesylbromiden abstammender Bistetrahydrofuran-Produkte eindeutig nachgewiesen (Abbildung 11).

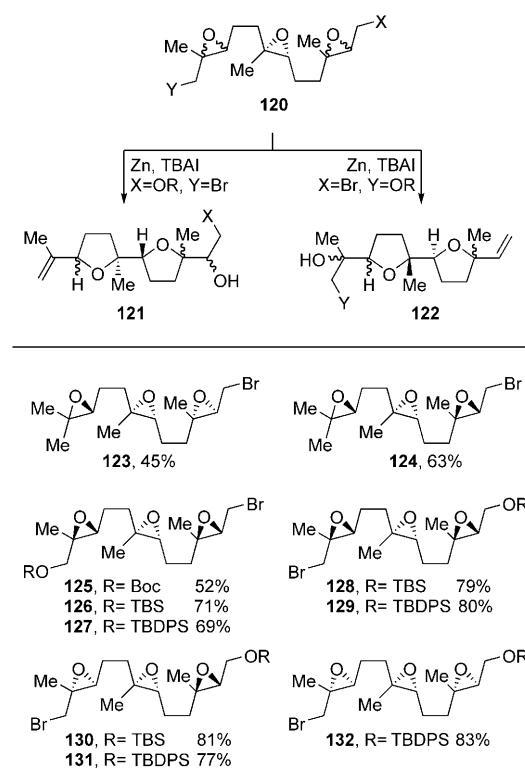
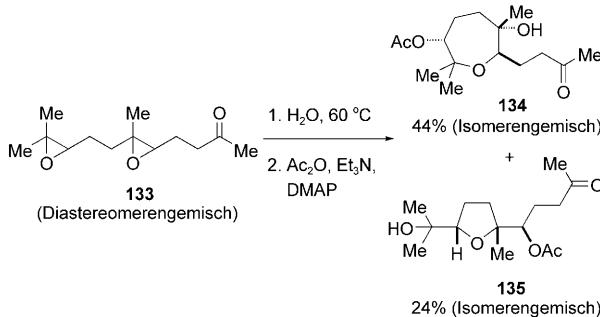


Abbildung 11. Die Synthese von Bistetrahydrofurancen mithilfe von Epoxidöffnungskaskaden von Triepoxyfarnesylbromiden (Marshall, 2008).^[203, 205] Boc = Butoxycarbonyl, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl, TBA = Tetrabutylammonium.

Im Jahr 2008 beschrieben Qu und Mitarbeiter Epoxidöffnungsreaktionen, die sich auch durch Erhitzen in Wasser auslösen ließen (Schema 14).^[206] Es ist bemerkenswert, dass unter diesen Bedingungen das größere Oxepan **134** gegen-



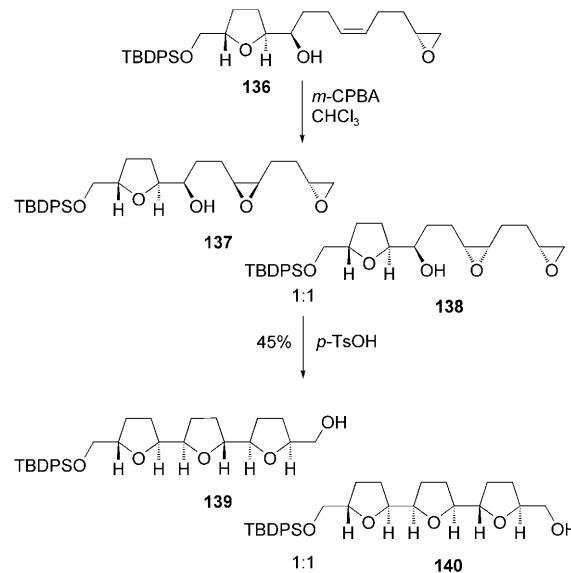
Schema 14. Epoxidöffnungskaskaden von Geraniol abstammender Diepoxide in heißem Wasser (Qu, 2008).^[206] DMAP = 4-Dimethylaminopyridin.

über dem Tetrahydrofuran **135** bevorzugt ist, das typischerweise sowohl in saure- als auch in basenkatalysierten Cyclisierungen von 1,4-Diepoxiden erhalten wird (wie zuvor in diesem Abschnitt beschrieben). Diese Selektivität könnte das Ergebnis elektronischer Eigenschaften der an dieser Cyclisierungskaskade beteiligten trisubstituierten Epoxide sein.

6.1. Epoxidöffnungskaskaden in der Synthese von Polyether-Ionophoren

Die hier beschriebenen Epoxidöffnungskaskaden wurden durch den von Cane, Celmer und Westley vorgeschlagenen Biosyntheseweg von Polyether-Naturstoffen angeregt. Ihre Entwicklung wurde typischerweise angetrieben von der Suche nach chemischen Belegen zugunsten dieses Biosynthesepfads. Ebenso wichtig für Synthesechemiker ist, dass diese Reaktionen mit einem bestimmten Ziel vor Augen entwickelt wurden und dass sie, ähnlich den Cyclisierungen von Squalenoxid bei der Synthese von Steroiden, ein klassisches Beispiel für den schnellen Aufbau komplexer chemischer Strukturen aus relativ einfachen Startmaterialien darstellen. Diese Epoxidöffnungskaskaden wurden ursprünglich für die Synthese von Naturstoffen entwickelt, doch sie waren bereits bei der Synthese künstlicher Ionophore erfolgreich, noch bevor der Vorschlag zur Biosynthese vorgestellt worden war.^[207] Diese zweifellos faszinierenden frühen Veröffentlichungen über polymere Materialien mit Ionophoreigenschaften werden hier aufgrund fehlender Strukturdaten nicht besprochen.

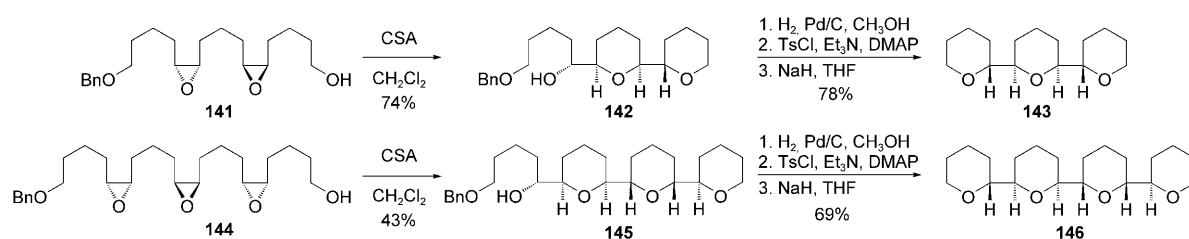
Eine bemerkenswerte Anwendung einer *exo*-selektiven Reaktionskaskade in der Synthese von Materialien mit interessanten Kationenbindungseigenschaften stellt der Aufbau des diastereomeren Oligotetrahydrofuran-Motivs in **139** und **140** durch Koert et al. dar (Schema 15).^[208] Dabei



Schema 15. Synthese der tricyclischen Ionophore **139** und **140** mithilfe von Epoxidöffnungskaskaden (Koert, 1994).^[208]

wichen die Autoren von dem gewöhnlichen Polyen-zu-Polyepoxid-Pfad ab und entwickelten stattdessen eine konvergente Synthese von Polyepoxiden, die auf der Addition eines enantiomerenreinen Epoxyorganolithium-Reagenzes an α -Alkoxyaldehyde beruhen.

Still und Mitarbeiter haben die saurekatalysierten Epoxidöffnungskaskaden von 1,5-Diepoxiden auf 1,6-Diepoxide



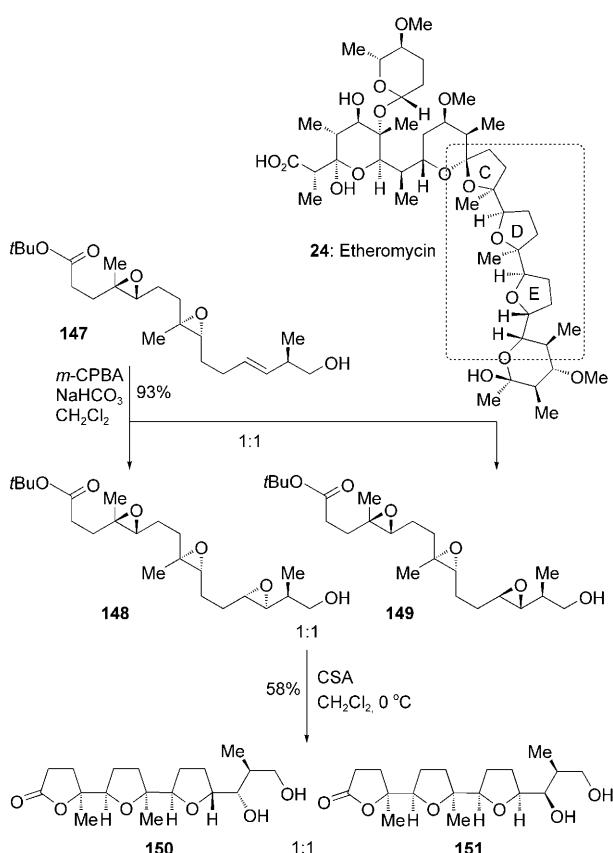
Schema 16. Synthese der Oligotetrahydropyran-Ionophore **143** und **146** (Still, 1989).^[209]

erweitert, um 2,6-verknüpfte Oligotetrahydropyran-Fragmente zu erhalten.^[209] Mit dem Ziel, neue Ionophormaterialien herzustellen, synthetisierten sie Podanden, die drei oder vier 2,6-verknüpfte THP-Ringe enthielten (**143** bzw. **146**). Solche Strukturen können die Kationen etlicher Metalle binden (Schema 16).

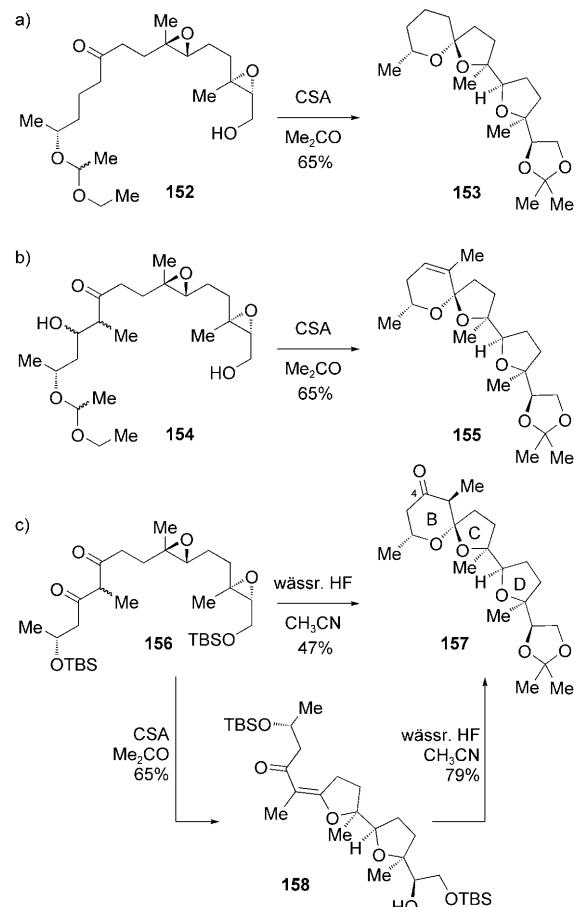
Zahlreiche Forschungsgruppen haben diese Reaktionen mit Erfolg auf die Totalsynthese von Polyether-Ionophoren oder Fragmenten davon erweitert. Bemerkenswerte Beiträge stammen aus den Untersuchungen zu Etheromycin (**24**, Schema 17) durch Patersons Gruppe. Bei ihrem ersten Syntheseansatz erweiterten Paterson und Mitarbeiter die Studien von den Modell-Diepoxiden **98** und **100** (Schema 10) auf Gemische der komplexeren diastereomeren Triepoxide **148** und **149**, die beide einen *tert*-Butylester als abfangendes Nucleophil aufweisen. **148** und **149** durchliefen eine säure-

vermittelte Reaktionskaskade, die in guter Ausbeute das CDE-Ringsystem von Etheromycin **150** bzw. dessen Diastereomer **151** ergab.

In ihrem zweiten Syntheseansatz plante die Gruppe um Paterson eine raffiniertere Polyepoxid-Cyclisierung, bei der die BC-Spiroacetal-Einheit von Etheromycin während der Kaskade gebildet werden sollte.^[210] Unter sauren Bedingungen wurde die sekundäre Alkoholfunktion im Diepoxid **152** entschützt, wodurch das Halbketal entstand. Dieses Halbketal-Nucleophil löste die Epoxidöffnungskaskade aus, die zur Bildung von **153** führte (Schema 18a). Da Etheromycin sich durch eine Oxidation an C4 des Tetrahydropyran-Rings im BC-Spiroacetal auszeichnet, unternahmen Paterson und Mitarbeiter den Versuch, das passende Substitutionsmuster in



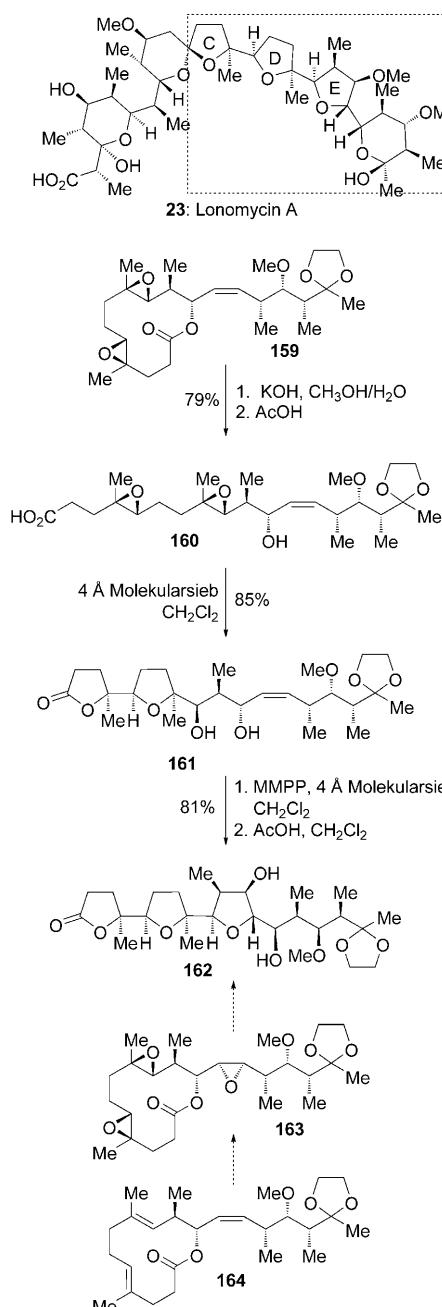
Schema 17. Der erste Zugang zu Etheromycin über eine Kaskade (Paterson, 1987).^[197]



Schema 18. Weitere Zugänge zu Etheromycin über Kaskaden (Paterson, 1988, 1989).^[210,211]

das Ausgangsepoxid einzugliedern. Eine rasche Eliminierung des sekundären Alkohols zur Bildung eines trisubstituierten Alkens **155** wurde beobachtet (Schema 18b), die weitere Optimierung führte aber zum erfolgreichen Aufbau des Oxidationsmusters von Etheromycin. Sobald das Diketon **156** anstelle des β -Hydroxyketons **154** verwendet wurde, wurde der gewünschte BCD-Baustein **157** von Etheromycin effizient in einem einzigen Schritt produziert (Schema 18c).^[211]

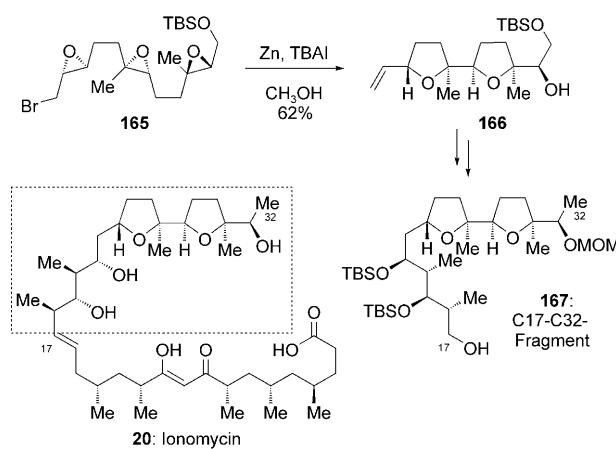
Im Rahmen ihrer Bemühungen, das CDE-Fragment **23** von Lonomycin A aufzubauen (Schema 19), haben Evans et al. eine elegante Epoxidöffnungskaskade miteinbezogen, um das CD-Ringsystem in **161** über das makrocyclische Diepoxid **159** aufzubauen.^[212] Nach Lactonhydrolyse ergab



Schema 19. Synthese des CDE-Ringsystems von Lonomycin A (Evans, 1995).^[212] MMPP = Magnesiummonoperoxyphthalat.

eine Epoxidöffnungskaskade auf direktem Wege **161**. Der E-Ring von Lonomycin A wurde dann auf eine Weise aufgebaut, die den nachfolgenden Schritt der Kaskade aus der vorgeschlagenen Biosynthese zum Aufbau des Tricyclus **162** nachahmt (Schema 19). Die Autoren merkten an, dass die mit dem Triepoxid **163** beginnende Kaskade prinzipiell ein direkterer Weg zu dem Gerüst von Lonomycin A sein würde, eine stereoselektive Synthese eines solchen Substrats jedoch wesentlich komplizierter wäre.

Das neueste Beispiel für eine Epoxidöffnungskaskade zum Aufbau von Polyether-Ionophoren ist die Synthese des C17-C32-Fragments von Ionomycin (**20**, Schema 20) durch Marshall und Mikowski. Ihre durch Zink ausgelöste Epoxidöffnungskaskade von terminalen Iodmethylepoxiden ausbauend,^[205,213] konstruierten sie das Bistetrahydrofuran-Motiv **166** von Ionomycin und wandelten diesen Baustein zu **167**, einem vollständig ausgearbeiteten Fragment von Ionomycin, um.^[204]

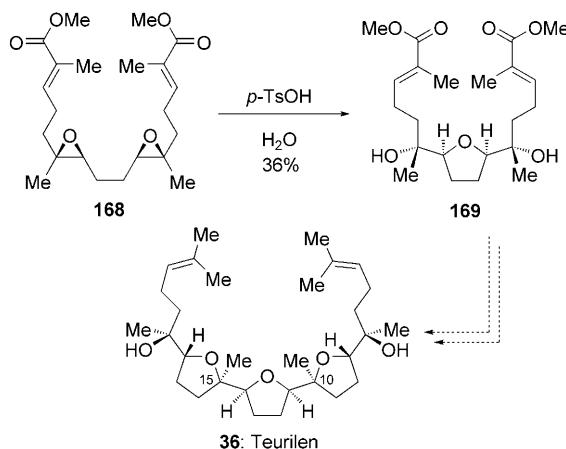


Schema 20. Synthese des C17-C32-Fragments von Ionomycin (Marshall, 2006).^[204]

7. Epoxidöffnungskaskaden zur Synthese von Squalen abgeleiteter Polyether

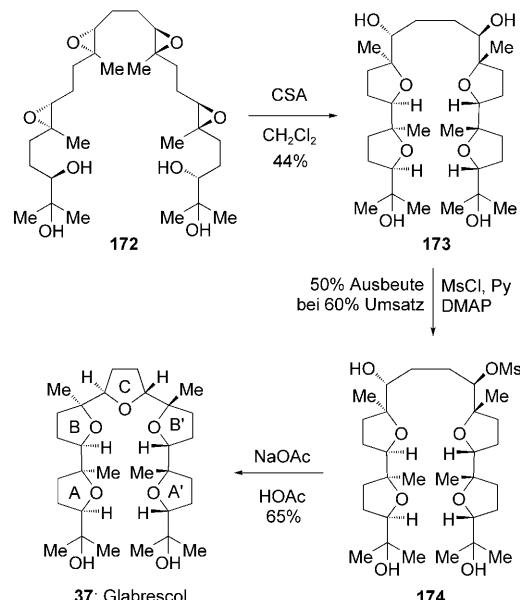
Wie in Abschnitt 6 diskutiert, untersuchte die Gruppe um Hoye Diepoxide, die an diejenigen erinnern, welche für die Synthese des zentralen Tetrahydrofuranrings von Teurilen (**36**, Schema 21) erforderlich sind. Eine ähnliche Kaskade beschrieben Franck und Lindel im Rahmen ihrer Untersuchungen über denselben Naturstoff.^[214] Das verkürzte Diepoxid-Intermediat **168** wurde mit einer Brønsted-Säure behandelt, wodurch es effizient in den Diester **169** umgewandelt wurde, der das C10-C15-Fragment von Teurilen mit den notwendigen Alken- und tertiären Alkoholfunktionen an den richtigen Stellen für eine Epoxidierungs-Epoxidöffnungs-Sequenz zu dem tricyclischen Kernstück von Teurilen aufweist (Schema 21).

Im Rahmen ihrer wegbereitenden Studien über die Totalsynthese von Glabrescol,^[215] beschrieben Corey und Xiong eine schnelle Synthese der für Glabrescol vorgeschlagenen Struktur (**37**, Abbildung 6) ausgehend von dem Pentaepoxid

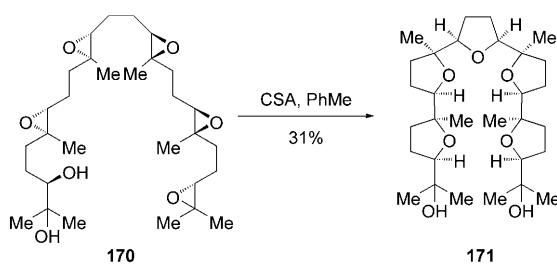


Schema 21. Synthese des Teurilin-Grundgerüsts mithilfe einer Epoxid-öffnungskaskade (Lindel, 1995).^[214]

170 in nur einem Schritt unter sauren Bedingungen. Dabei mussten sie feststellen, dass sich ihr Produkt bezüglich der physikalischen und spektralen Eigenschaften von natürlichem Glabrescol unterschied (Schema 22). Die Autoren synthetisierten außerdem drei weitere Diastereomere des



Schema 23. Bidirektionale doppelte Cyclisierung eines Tetraol-tetraepoxids **172** zur Bildung von Glabrescol (Corey, 2000).^[222] Ms = Me-thansulfonyl.



Schema 22. Synthese der angenommenen Struktur von Glabrescol und C_2 -symmetrischen Diastereomeren (Corey, 2000).^[215]

Pentaepoxid **170**, die alle unter denselben Bedingungen wie für **170** beschrieben zu den entsprechenden C_s -symmetrischen pentacyclischen Polyethern cyclisierten; keiner dieser Polyether war jedoch identisch mit natürlichem Glabrescol.

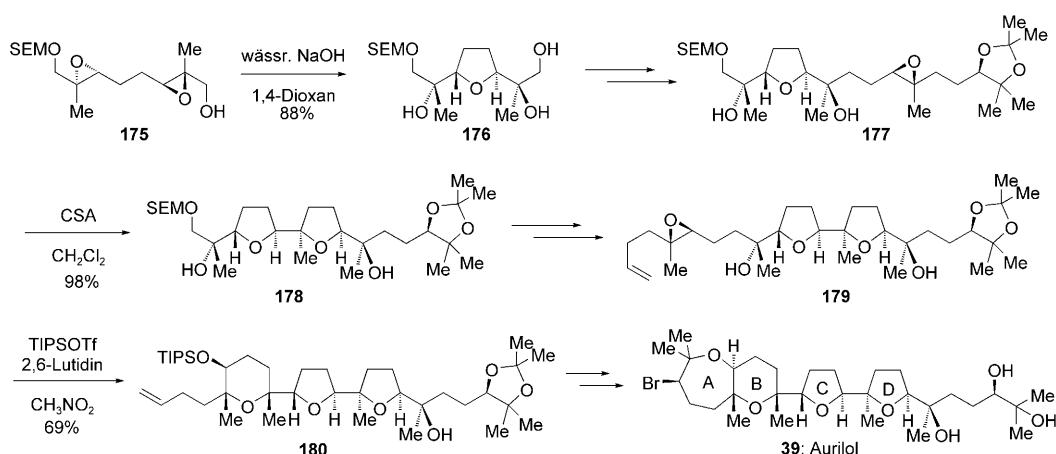
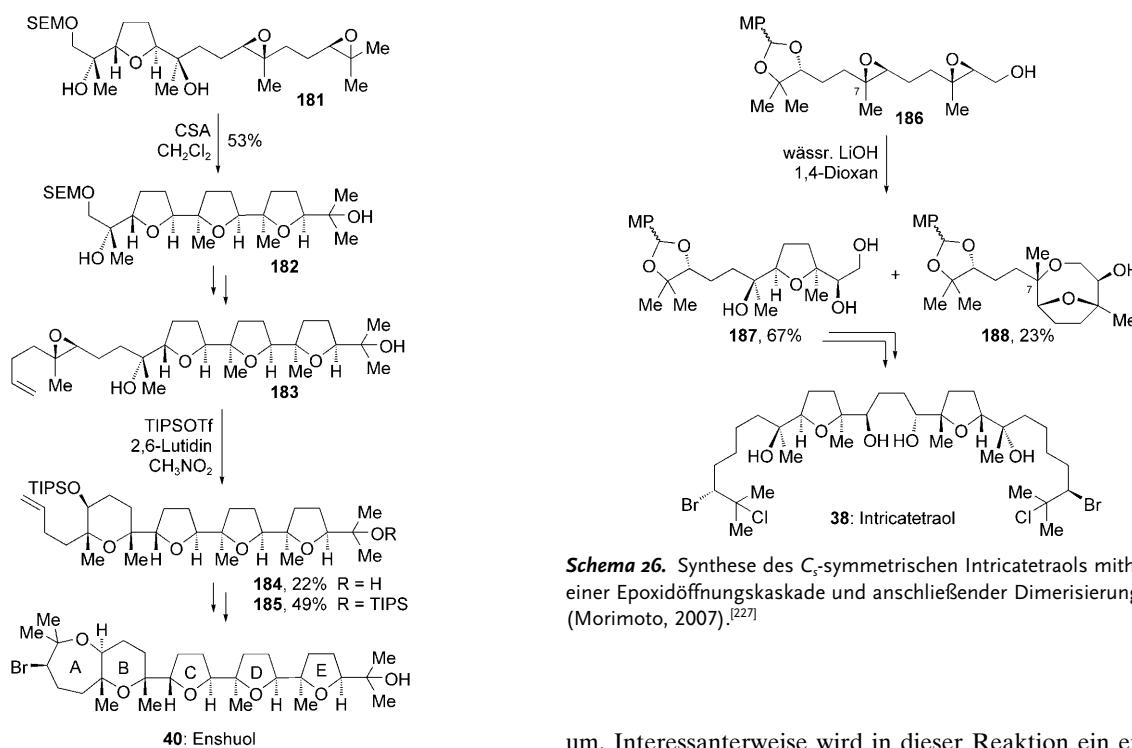
Die korrekte Struktur von Glabrescol wurde später von Morimoto et al. enthüllt.^[216] Diese Gruppe nutzte eine auf hydroxyvermittelten $[VO(acac)_3]$ -katalysierten oxidativen Cyclisierungen von Bishomoallylalkoholen beruhende Strategie, die Shirahama und Mitarbeiter bereits zur Synthese von Thrysiferol, Venustatriol und Teurilin verwendet hatten,^[217–221] um etliche Diastereomere der für Glabrescol vorgeschlagenen Struktur herzustellen und nachzuweisen, dass natürliches Glabrescol in der Tat C_2 -symmetrisch ist.

Corey und Xiong erforschten ebenfalls die Möglichkeit, dass es sich bei Glabrescol um eine C_2 -symmetrische Verbindung handelt und bestätigten ihre überarbeitete Struktur durch Totalsynthese.^[222] Coreys Synthese der neuen Struktur von Glabrescol beruht auf einer bidirektionalen doppelten Cyclisierungskaskade eines Tetraol-Tetraepoxids **172** (Schema 23). In diesem Fall sind saure Reak-

bedingungen äußerst wichtig, um zu gewährleisten, dass die Cyclisierung unter Bildung der AB- und A'B'-Ringe von Glabrescol durch die Epoxidöffnung an den höher substituierten Positionen schneller ist als die Cyclisierung unter Bildung des C-Ring durch *exo*-Öffnung an der niedriger substituierten Position des Epoxids. So verläuft die bidirektionale Bildung von AB und A'B' in guten Ausbeuten, und sie ist gegenüber der in eine Richtung verlaufenden Kaskade begünstigt, die zu einem ABCB'-Tetracyclus führen würde.

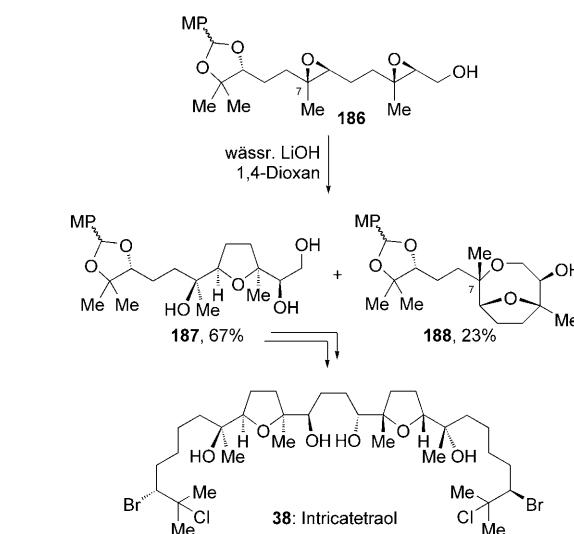
Ein wesentlicher Teil der Arbeiten zur Synthese von Squalen abstammender Polyether mithilfe von Epoxidöffnungen, sowohl in Kaskaden als auch in schrittweisen Prozessen, geht auf Morimotos Arbeitsgruppe zurück. Zum Beispiel wurden Epoxidöffnungsreaktionen in der Synthese von Aurilol ausgiebig genutzt (39, Schema 24). Im Zuge einer linearen Synthese wendeten Morimoto und Mitarbeiter eine basenvermittelte Epoxidöffnungskaskade des Diepoxids **175**^[223,224] an, um den C-Ring von Aurilol aufzubauen. Nach Umwandlung in den Epoxyalkohol **177** ergab eine Brønsted-Säure-katalysierte Epoxidöffnung den D-Ring des Naturstoffs. Abschließend lieferte eine reagenskontrollierte, Silyl-triflat-katalysierte Öffnung des trisubstituierten Epoxids **179** mit einem tertiären Alkohol als Nucleophil durch eine 6-*endo*-Cyclisierung^[225] auf effiziente Weise **180**, das den B-Ring von Aurilol enthielt. Ausgehend von diesem Intermediat wurde die erste Totalsynthese von Aurilol entwickelt und dessen absolute Konfiguration bestimmt (Schema 24).

Später passten Morimoto und Mitarbeiter die Aurilol-Strategie an die Synthese des verwandten Naturstoffs Enshuol an (40, Schema 25).^[226] Strukturanalysen für Aurilol und Enshuol offenbarten einen einzigen Unterschied zwischen den Naturstoffen: Während Enshuol einen Fünfring, den Tetrahydrofuran-Ring E, enthält, weist Aurilol ein Diol auf, das von einer Epoxidöffnung durch Wasser im Verlauf der

Schema 24. Totalsynthese von Aurilol (Morimoto, 2005).^[224] SEM = 2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl.Schema 25. Totalsynthese von Enshuol (Morimoto, 2007).^[226]

Biosynthese herrühren könnte. Entsprechend verwendete Morimotos Gruppe eine Epoxidöffnungskaskade des Epoxalkohols **181**, um den D- und den E-Ring von Enshuol in einem einzigen Schritt aufzubauen (Schema 25).

Morimoto et al. nutzten die C_2 -symmetrische Struktur von Intricatetraol (**38**, Schema 26), indem sie nur eine passend funktionalisierte Hälfte des Naturstoffs synthetisierten und durch eine nachfolgende Dimerisierung den Naturstoff erhielten.^[227] Epoxidöffnungskaskaden stellen das Hauptthema bei der Synthese des erforderlichen Monomers dar (Schema 26). Das Diepoxid **186** lagerte unter basischen Bedingungen zu dem funktionalisierten Tetrahydrofuran **187**

Schema 26. Synthese des C_5 -symmetrischen Intricatetraols mithilfe einer Epoxidöffnungskaskade und anschließender Dimerisierung (Morimoto, 2007).^[227]

um. Interessanterweise wird in dieser Reaktion ein einziges Nebenprodukt produziert, möglicherweise über die anfängliche Payne-Umlagerung gefolgt von einer 5-*exo*-Öffnung des terminalen Epoxids durch Base; anstelle der Öffnung des terminalen Epoxids durch Base (was zur Bildung von **187** führt) müsste hierbei jedoch das terminale Epoxid durch das tertiäre Alkoxid an C7 geöffnet werden. Die Konfiguration des neu gebildeten THF-Rings scheint die beiden reaktiven Spezies in *cis*-Position zueinander zu bringen, was diese Nebenreaktion fördert.

Bemerkenswerte Arbeiten zu dem von Squalen abstammenden Polyether Abudinol (**44**, Abbildung 6) wurden kürzlich von McDonald und Mitarbeitern vorgestellt.^[228,229] Diese Untersuchungen weisen ähnliche Konzepte auf wie die Synthesen von natürlichen Leiter-Polyethern und werden daher im folgenden Abschnitt diskutiert.

8. Epoxidöffnungskaskaden zur Synthese von Leiter-Polyethern

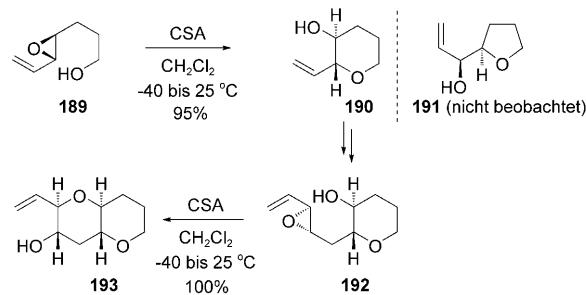
Epoxidöffnungskaskaden wurden ursprünglich, und nahezu ausschließlich, im Zusammenhang mit der Synthese von Polyether-Ionophoren und anderen Naturstoffen erforscht, die aus *exo*-Epoxidöffnungen hervorgehen können. Dies ist nicht überraschend, wenn man den Umfang an Daten berücksichtigt, die die Baldwin-Regeln bestätigen, denen zufolge die Bildung kleinerer Ringe in intramolekularen Epoxidöffnungsreaktionen kinetisch bevorzugt ist. Erfolgreiche *endo*-selektive Kaskaden zum Aufbau von Leiter-Polyether-Fragmenten würden somit erfordern, diese inhärente Selektivität für kleine Ringe zu umgehen.

8.1. Iterative Zugänge

Wie zuvor in Abschnitt 2.1 diskutiert, beruhen die meisten Methoden zur regioselektiven *endo*-Epoxidöffnung auf dirigierenden Gruppen, die direkt an das Epoxid gebunden sind. Da diese dirigierenden Gruppen im Allgemeinen nicht in dem anvisierten Leiter-Polyether vorhanden sind, müssen sie aus den Produkten solcher Epoxidöffnungsreaktionen entfernt werden. Im Zuge einer ganzen Epoxidöffnungskaskade würden zahlreiche dirigierende Gruppen an den Ringverknüpfungen des Produkts eingebaut werden, die in weiteren Verlauf der Totalsynthese selektiv in H- oder Me-Substituenten, die ausschließlich an Ringverknüpfungen von Leiter-Polyethern gefunden werden, umgewandelt werden müssten. Da sie die Regioselektivität positiv beeinflussen, könnten Methylgruppen eine Ausnahme darstellen; sie sind typischerweise aber nur an einigen Ringverknüpfungen in jedem Leiter-Polyether vorhanden und selten in einem einheitlichen Substitutionsmuster verteilt.

Trotz der Probleme, die die Verwendung dirigierender Gruppen in Epoxidöffnungskaskaden mit sich bringt, waren sie von enormem Wert in iterativen Synthesen von Leiter-Polyethern. Solche Zugänge hängen von der Art der dirigierenden Gruppe ab, die in der Epoxidöffnungsreaktion verwendet wird, und erfordern ein effizientes Entfernen dieser Gruppe nach jedem Schritt. Wenn diese Bedingungen erfüllt sind, führt eine Sequenz von *endo*-Cyclisierung, Entfernen der dirigierenden Gruppe und Homologisierung zu einem neuen Epoxid, das die passende dirigierende Gruppe für die nächste Cyclisierung trägt, und zur Bildung eines cyclischen Ethers pro Iterationsschritt.

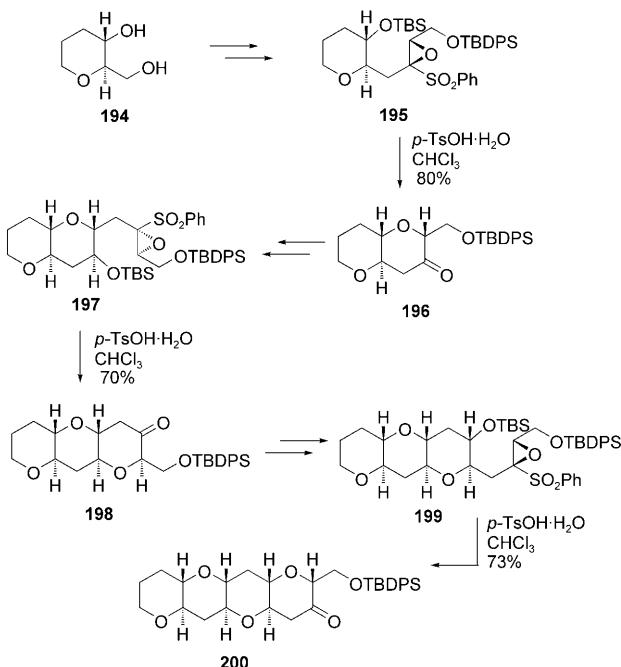
Nicolaous Gruppe erforschte als erste erfolgreich einen schrittweisen Zugang zu Leiter-Polyethern, der auf einer *endo*-selektiven Epoxidöffnung beruht (Schema 27).^[23] Der Epoxyalkohol **189**, der eine dirigierende Alkenylgruppe aufweist, durchläuft mit hervorragender *endo*-Selektivität eine Brønsted-Säure-katalysierte Cyclisierung. Dabei wird die Fähigkeit von Alkenylsubstituenten genutzt, positive Partialladungen im Übergangszustand der gewünschten Cyclisierung zu stabilisieren. Nach der Umwandlung des Tetrahydropyrans **190** zu dem Epoxyalkohol **192** ergab eine weitere säurekatalysierte Öffnung eines Alkenylepoxids mit hervorragender Effizienz die Diade **193**.



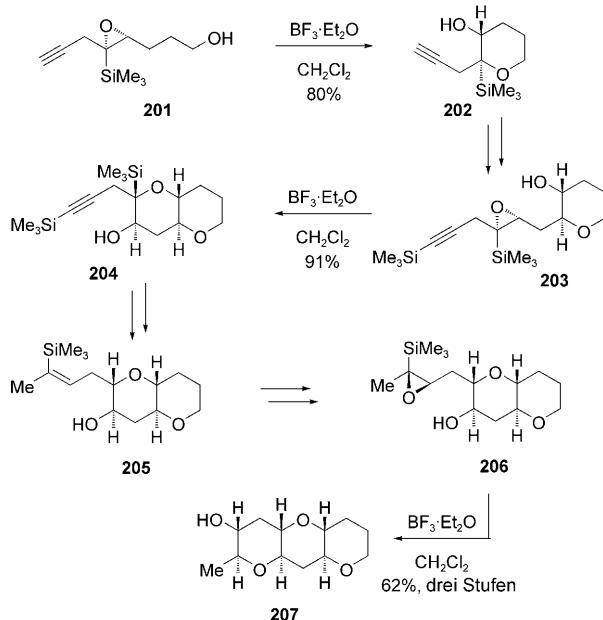
Schema 27. Iterative Synthese von Oligotetrahydropyran-Fragmenten über 6-*endo*-Cyclisierung von Alkenylepoxiden (Nicolaou, 1989).^[23]

Mori et al. beschrieben einen komplementären Zugang zu Leiter-Polyethern, der auf einer *endo*-selektiven Öffnung von Epoxysulfonen beruht (Schema 28).^[37] Die Behandlung des Epoxysulfons **195** mit einer Brønsted-Säure führte über eine 6-*endo*-Cyclisierung und nachfolgende Abspaltung von Phenylsulfonat zum Keton **196**. Eine Sequenz, die eine Alkylierung des sulfonstabilisierten *cis*-Oxiranylanions einschließt, vervollständigt die Homologisierung zu **197**, das ein Epoxid mit passender dirigierender Gruppe für den nächsten Iterationsschritt enthält. Die dreifache Wiederholung dieser Vorschrift führt zur Bildung des Tetracyclus **200**. Mori und Mitarbeiter haben außerdem Methoden entwickelt, um größere Sauerstoffheterocyclen^[230] und Substitutionsmustern (Me und H),^[39,231] die an den Ringverknüpfungen in natürlichen Leiter-Polyethern vorhanden sind, aufzubauen.

Die strukturellen Effekte einer Silylgruppe, die direkt an ein Epoxid gebunden ist, wurden detailliert von den Arbeitsgruppen um Hudrik^[232–234] und Paquette^[235] untersucht, und die elektronischen Eigenschaften dieser Sub-



Schema 28. Iterative Synthese von Oligotetrahydropyran-Fragmenten über 6-*endo*-Cyclisierungen von Epoxysulfonen (Mori, 1996).^[37]



Schema 29. Iterative Synthese von Oligotetrahydropyran-Fragmenten über 6-*endo*-Cyclisierungen von Epoxysilanen (Jamison, 2003).^[36]

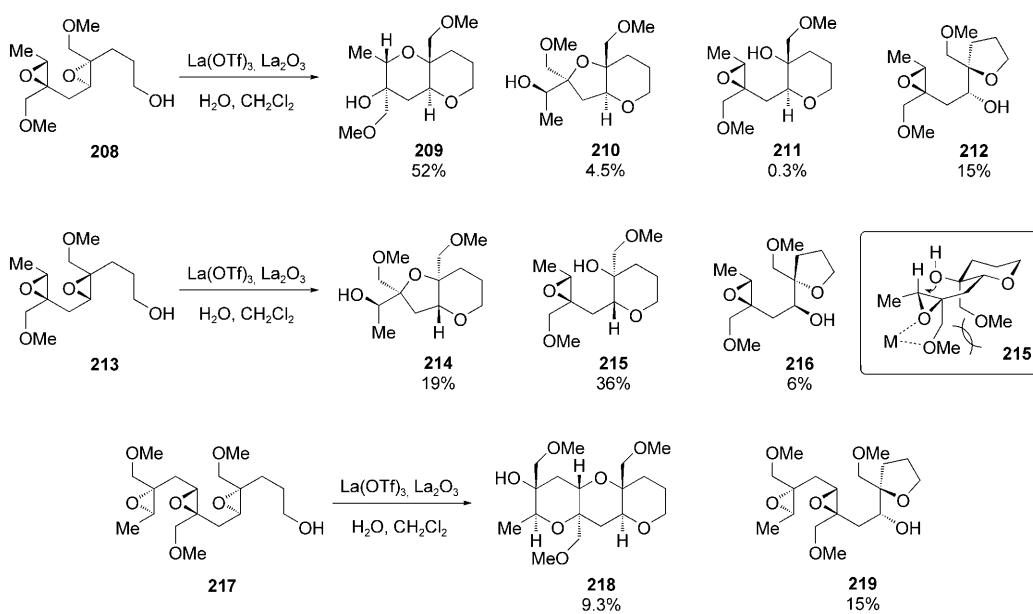
stituenten wurden bei Epoxidöffnungen von Epoxysilanen genutzt. Heffron und Jamison haben beispielsweise einen iterativen Zugang zu *trans*-anellierten Oligotetrahydropyran-Fragmenten entwickelt (Schema 29).^[36] Im Unterschied zu Epoxysulfonen, in denen die Sulfonfunktion die unerwünschte Seite der Epoxidöffnung deaktiviert, stabilisieren die Silylgruppen hierbei die positive Ladung im Übergangszustand, was zu 6-*endo*-Epoxidöffnungen führt. Nach der Cyclisierung kann die dirigierende Gruppe mit TBAF glatt entfernt werden. Um die Homologisierung zu dem Epoxysilan für den nächsten Iterationsschritt zu ermöglichen, haben Jamison und Mitarbeiter eine Synthesevorschchrift für nicht-konjugierte Enine über phosphanvermittelte Kupplungen

von Propargylkupferreagentien mit Alkenyliodiden entwickelt.^[236] Eine Shi-Epoxidierung des intermedial gebildeten Vinylsilans vervollständigt den Cyclus.^[237] Der Nützlichkeit dieser Herangehensweise wurde durch die Synthese der THP-Triade 207 demonstriert (Schema 29).

8.2. Epoxidöffnungskaskaden zur Bildung anelliierter Polyether

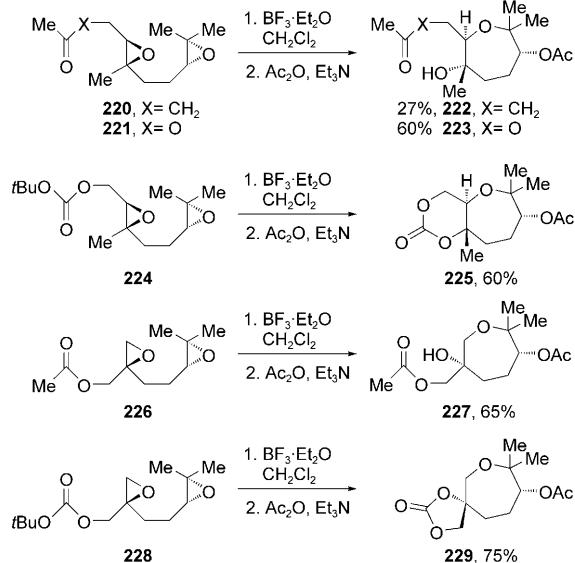
Frühe Arbeiten von Murai und Mitarbeitern führten zur Entwicklung von Methoden zur *endo*-selektiven lanthanoid-vermittelten Epoxidöffnung.^[40] Sie stellten die Polyepoxide 208, 213 und 217 her, die eine dirigierende Methoxymethylgruppe an jedem Epoxidring tragen.^[238] Unter den für Monoepoxide beschriebenen Bedingungen wurde das Diepoxid 208 in eine THP-Diade 209 umgewandelt, die an den Ringverknüpfungen Methoxymethylgruppen aufweist (Schema 30). Die Nebenprodukte, die nach dieser Reaktion isoliert wurden, deuten einen Reaktionsweg an, der von der primären Alkoholfunktion als Nucleophil ausgeht und schrittweise abläuft; dabei wird zunächst das Intermediat 211 gebildet, aus dem dann 209 und 210 entstehen. Die Autoren berichteten außerdem, dass das diastereomere Diepoxid 213 keinerlei entsprechende THP-Diade (Diastereomer von 209) ergibt. Es wird postuliert, dass das Intermediat 215 nicht weiterreagiert, weil der zur 6-*endo*-Öffnung erforderliche Übergangszustand in einer Bootkonformation gespannt wäre und zu einer Abstoßung zwischen den beiden Methoxymethylsubstituenten führen würde (Schema 30). Murai und Mitarbeiter haben auch gezeigt, dass Kaskaden, die von Methoxymethylgruppen in Kombination mit einer chelatisierenden Lewis-Säure dirigiert werden, auf größere Leiter-Polyether-Fragmente wie die Triade 218 erweitert werden können (wenn auch in niedriger Ausbeute).

McDonalds Arbeitsgruppe beschrieb die erste Reaktionskaskade, bei der ein Oxepanring und ein *trans*-anelliertes Bisoxepan-Motiv durch *endo*-selektive Epoxidöffnung auf-



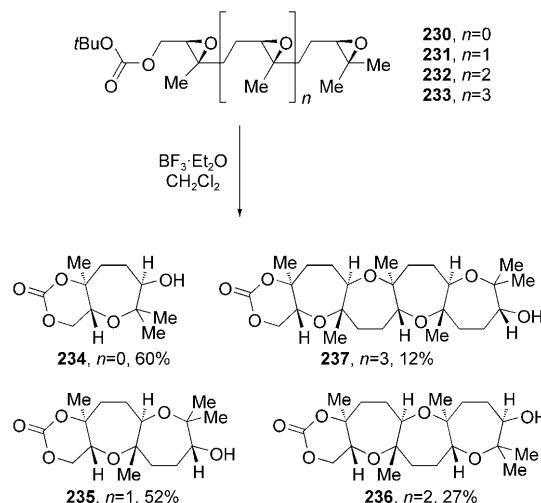
Schema 30. Epoxidöffnungskaskaden, die von Methoxymethylgruppen dirigiert werden (Murai, 2000).^[238]

gebaut werden.^[31,239] Außerdem wurde eine Reihe terminierender Nucleophile wie Keton-, Ester-, Carbonat- und Acetalfunktionen untersucht, wodurch gezeigt werden konnte, dass die *endo*-Regioselektivität in diesen Lewis-Säure-vermittelten Polyepoxid-Cyclisierungen auch von der Art des terminierenden Nucleophils abhängt (Schema 31).



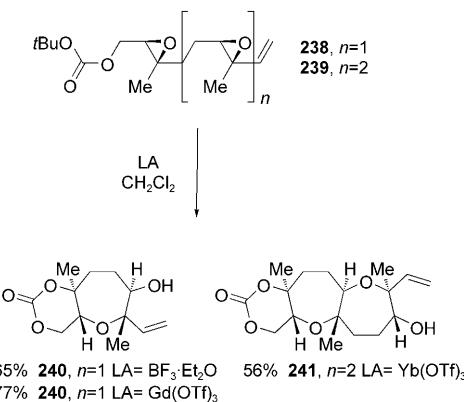
Schema 31. Lewis-Säure-katalysierte Kaskaden zur Bildung von Oxepanen aus 1,5-Diepoxiden (McDonald, 2000, 2002).^[31,239]

McDonald et al. erweiterten diesen Zugang auf Polyepoxide für die Synthese der Polyoxepan-Systeme **230–233**.^[31,239] Die Effizienz dieser Reaktionen sank aber mit steigender Zahl an Epoxideinheiten im Polyepoxid (Schema 32). Ein möglicher Grund für die nichtlineare Abnahme der Ausbeute in Kaskaden, die mehr als zwei Epoxide einbeziehen, könnte die unselektive Aktivierung eines beliebigen oder aller Epoxide im Ausgangsmaterial sein (siehe auch Abschnitt 6). Wenn eine selektive Aktivierung des Epoxids am entgegen-



Schema 32. Von Methylgruppen dirigierte Epoxidöffnungskaskade zur Bildung von Polyoxepan-Systemen (McDonald, 2000, 2002).^[31,239]

gesetzten Molekülende zum terminierenden Nucleophil erreicht werden könnte, würden die Kaskaden voraussichtlich nur in eine Richtung verlaufen und höhere Ausbeuten liefern. Um dies zu prüfen, stellte die Gruppe um McDonald die Substrate **238** und **239** her, die einen Vinyl- und einen Methylsubstituenten anstelle der beiden Methylsubstituenten am terminalen Epoxid der Polyepoxid-Kette von **230–233** aufweisen (Schema 33).^[240] Auf der Grundlage einer Arbeit

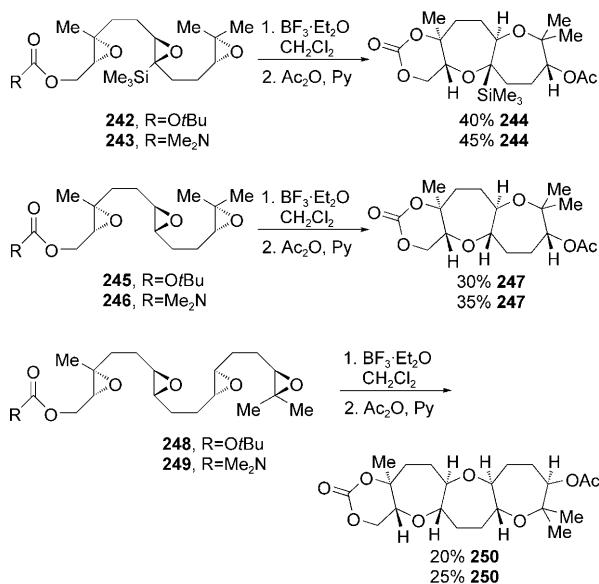


Schema 33. Lewis-Säure-vermittelte Cyclisierungen von Polyepoxiden mit terminalen Alkenylepoxiden (McDonald, 2004).^[240]

über Alkenylepoxide durch Nicolaous Gruppe^[22–24] wurde erwartet, dass der Vinylsubstituent nicht nur durch einen Stabilisierungseffekt die Selektivität der Epoxidöffnungsreaktionen verbessern würde, sondern unter bestimmten Bedingungen auch zu einer selektiven Aktivierung des Alkenylepoxids gegenüber den internen Epoxiden führen könnte. Optimierungsversuche machten deutlich, dass $\text{Gd}(\text{OTf})_3$ und $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ die effizientesten Lewis-Säuren sind. Die gewünschten Produkte **240** und **241** mit Oxepanringen wurden in höheren Ausbeuten erhalten als in den entsprechenden Reaktionen der Substrate **230** und **231**, denen der Vinylsubstituent fehlt.

Der Nutzen dieser beeindruckenden Kaskaden ist allerdings durch die Erfordernis einer dirigierenden Alkylgruppe an jedem Epoxid begrenzt, was den Einbau der dirigierenden Gruppe an jeder Ringverknüpfung des Produkts zur Folge hat. Um für die Naturstoffsynthese von Nutzen zu sein, müssen diese Kaskaden an Polyepoxide ohne dirigierende Gruppen (disubstituierte Epoxide) angepasst werden und eine Vielzahl an Substitutionsmustern zulassen, die Methylgruppen nur an den gewünschten Positionen des Produkts einführen. McDonalds Gruppe hat zwei Lösungsmöglichkeiten für diese Probleme angeboten. Die erste beruht auf dem dirigierenden Effekt von Silylgruppen, der von den Arbeitsgruppen um Paquette und Hudrik beschrieben und von Jamisons Gruppe ausgearbeitet wurde. Silylgruppen wirken ähnlich dirigierend wie Alkylgruppen, sie können aber im Allgemeinen nach der Kaskade entfernt werden. McDonald et al. zeigten, dass Epoxidöffnungs-kaskaden, die eine Steuerung durch sowohl Alkyl- als auch Silylgruppen verwenden, durch Lewis-Säuren ausgelöst werden können.^[241] Zum Beispiel wurden **242** und **243** mit

einer Effizienz, die denen von Kaskaden mit nur methylsubstituierten Epoxiden vergleichbar ist, zu dem Cyclisierungsprodukt **244** umgewandelt (Schema 34).



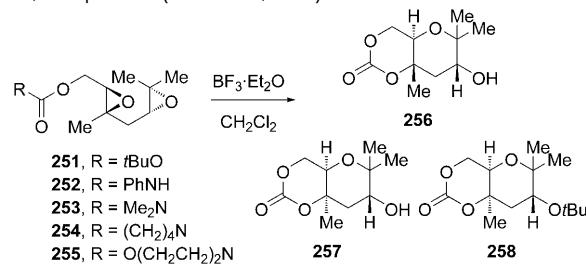
Schema 34. Synthese von Polyoxyepan-Systemen aus Substraten mit divergent dirigierenden Gruppen und ohne dirigierende Gruppen an den inneren Epoxiden (McDonald, 2005).^[241]

McDonalds Gruppe hat außerdem Kaskaden erforscht, die disubstituierte Epoxide ohne dirigierende Gruppen wie in **245** und **246** einschließen (Schema 34).^[241] Der Unterschied zwischen den elektronischen Eigenschaften von di- und trisubstituierten Epoxiden könnte durch die bevorzugte Aktivierung desjenigen Epoxids, das am weitesten entfernt vom terminierenden Nucleophil ist, zugunsten der gewünschten Kaskade wirksam werden (ähnlich wie bei den Kaskaden der Alkenylepoxide **238** und **239**). Reaktionskaskaden ausgehend von dem Triepoxid **246** und dem Tetraepoxid **249** verliefen nach Standard-Lewis-Säure-Aktivierung unter Bildung der gewünschten tricyclischen oder tetracyclischen Polyether (**247** bzw. **250**, Schema 34). Es wird vorgeschlagen, dass, sobald das erste Epoxoniumion an dem entfernten Ende gebildet wurde, die Übergangszustände, die zu *endo*- und *exo*-Öffnungen des disubstituierten Epoxoniumions führen würden, energetisch verschieden sind, wobei das Bicyclo[3.1.0]-Intermediat eine höhere Ringspannung mit sich brächte als das Bicyclo[4.1.0]-Intermediat, das als Produkt der *endo*-Öffnung entsteht. Die Autoren merkten außerdem an, dass eine dirigierende Gruppe an dem Epoxid neben dem abfangenden Nucleophil erforderlich ist: Wenn Carbonat- oder Carbamat-Nucleophile verwendet werden, können dort, am Ende der Kaskade, sowohl fünf- als auch sechsgliedrige cyclische Carbonate mit nur minimalen Spannungen gebildet werden. Eine dirigierende Gruppe ist daher notwendig, um die *endo*-Regioselektivität bei der Öffnung dieses letzten Epoxids zu gewährleisten.

Zusätzlich zu ihren Untersuchungen zum Aufbau von Oxepanen durch Epoxidöffnungskaskaden hat die Gruppe

um McDonald außerdem Kaskaden erforscht, die auf den Aufbau von Tetrahydropyranen ausgerichtet sind. Wie im Fall der Oxepane wurden zunächst die Effekte des terminierenden Nucleophils an Epoxidöffnungskaskaden der 1,4-Diepoxide **251–255** untersucht.^[32] In Abhängigkeit von dem Nucleophil können diese Reaktionen entweder mit Retention oder mit Inversion der Konfiguration an der Ringverknüpfung ablaufen (Tabelle 1). Offensichtlich begünstigen stär-

Tabelle 1: Effekte des terminierenden Nucleophils auf die Produktverteilung und den stereochemischen Verlauf in Reaktionskaskaden von 1,4-Diepoxiden (McDonald, 2003).^[32]



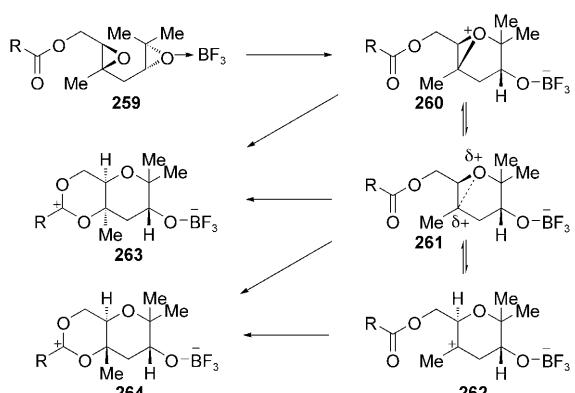
Nr.	Substrat ^[a]	T [°C]	Zeit [min]	Ausbeute an isoliertem Produkt [%]	256	257	258
1	251	–40	10	< 4	56	12	
2	251	+40	2		65	4	
3	251 ^[b]	–40	10		42	10	
4	252	–40	10 ^[c]		70		
5	253	–40	10 ^[c]	35	10		
6	253	+20	2 ^[c]	55	21		
7	254	–40	10 ^[c]	32	8.5		
8	255	–40	10 ^[c]	34	13		

[a] Die Konzentration betrug 0.05 M des Substrats in CH_2Cl_2 sofern nicht anders angegeben. [b] Konzentration: 0.5 M. [c] Das Reaktionsgemisch wurde nachfolgend 2 h mit wässriger NaHCO_3 -Lösung gerührt, um Iminiumionen zu hydrolysieren.

kere Nucleophile bei höheren Temperaturen eine Öffnung des inneren Epoxids mit Inversion der Konfiguration, was zu einer *trans*-Ringverknüpfung in **256** führt. Dagegen ziehen weniger nucleophile Carbonate die Bildung des Diastereomers **257** mit Retention der Stereokonfiguration vor.

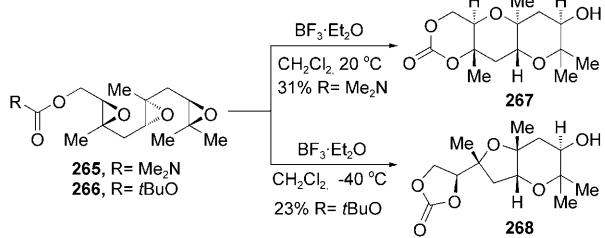
Diese Beobachtungen könnten durch den in Schema 35 skizzierten Mechanismus erklärt werden, in dem das terminierende Nucleophil ein kationisches Intermediat abfängt, das bezüglich seiner Eigenschaften zwischen den Extrema eines Epoxoniumions und eines tertiären Alkylkations einzuordnen ist. McDonald et al. nahmen an, dass *cis*-anellierte Produkte aus einer schnellen nucleophilen Addition an das tertiäre Kation hervorgehen, wohingegen *trans*-anellierte Produkte mit stärkeren Nucleophilen bevorzugt werden, die ein enges Ionenpaar, das strukturell dem Epoxoniumion ähnelt, absfangen werden.^[32]

Die Gruppe um McDonald erweiterte diese Befunde auf Epoxidöffnungskaskaden der Triepoxide **265** und **266**, die dirigierende Gruppen an jedem der Epoxideinheiten tragen. Wenn das Triepoxid **265** (mit einem Carbamat als terminierendes Nucleophil) bei einer geeigneten Temperatur durch eine Lewis-Säure aktiviert wird, wird es in 31 % Ausbeute in den Leiter-Polyether-ähnlichen Tricyclus **267** umgewandelt.



Schema 35. Mechanistische Erklärung des stereochemischen Verlaufs von Epoxidöffnungskaskaden in Abhängigkeit von der Art des terminierenden Nucleophils (McDonald, 2003).^[32]

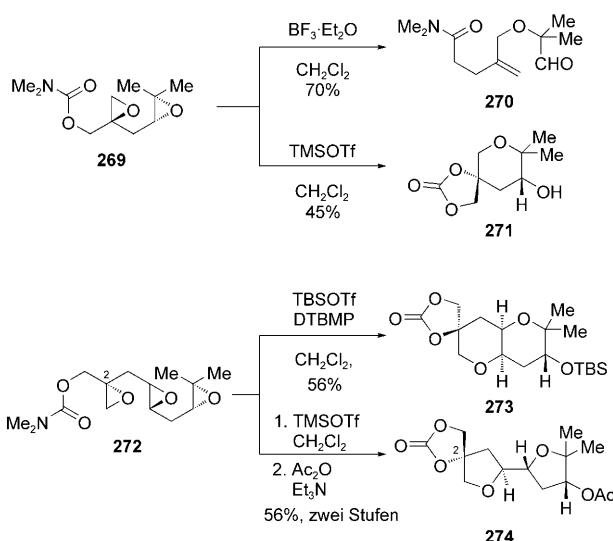
Im Unterschied zu dem Carbamat-Analogon **265** ergab das Triepoxid **266** mit einem Carbonat-Nucleophil überraschenderweise keines der gewünschten Produkte, sondern reagierte stattdessen bei niedrigen Temperaturen zu **268** (Schema 36). Das anellierte THF-THP-Produkt **268** wird



Schema 36. Auswirkungen des terminierenden Nucleophils auf den Ausgang durch Methylgruppen dirigierter Kaskaden, die zu Polytetrahydropyran-Systemen führen (McDonald, 2003).^[32]

vermutlich durch Isomerisierung des anfänglich gebildeten Bicyclo[3.1.0]epoxonium-Intermediats gebildet, was zu einer *cis*-Ringverknüpfung führt, gefolgt von einer 5-*exo*-Cyclisierung bei der letzten Epoxoniumöffnung der Kaskade. Demnach bestimmt die Wahl des terminalen Nucleophils nicht nur, ob die Cyclisierung mit Retention oder Inversion abläuft, sondern sie gibt im Fall von 1,4,7-Triepoxiden auch die Regioselektivität der Cyclisierung des Epoxids neben dem Carbonyl-Nucleophil vor.^[32]

Schließlich erforschte McDonalds Gruppe die Abhängigkeit des Verlaufs von Kaskaden mit 1,4-Diepoxid-Substraten von der Art der Lewis-Säure (Schema 37).^[242] Diese Untersuchungen an einer THP-Vorstufe, dem Diepoxid **269** – einem Homologen des Diepoxids **228**, das zum Aufbau von Oxepanringen verwendet wurde (Schema 31) – zeigten, dass die gewünschte Reaktionskaskade mit BF₃·Et₂O nicht abläuft. Stattdessen wurde **270**, das Produkt einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungsspaltung, in hoher Ausbeute isoliert (Schema 37). Wenn jedoch Trimethylsilyltriflat verwendet wurde, konnte das gewünschte Tetrahydropyran **271** als einziges isolierbares Produkt erhalten werden. Inter-



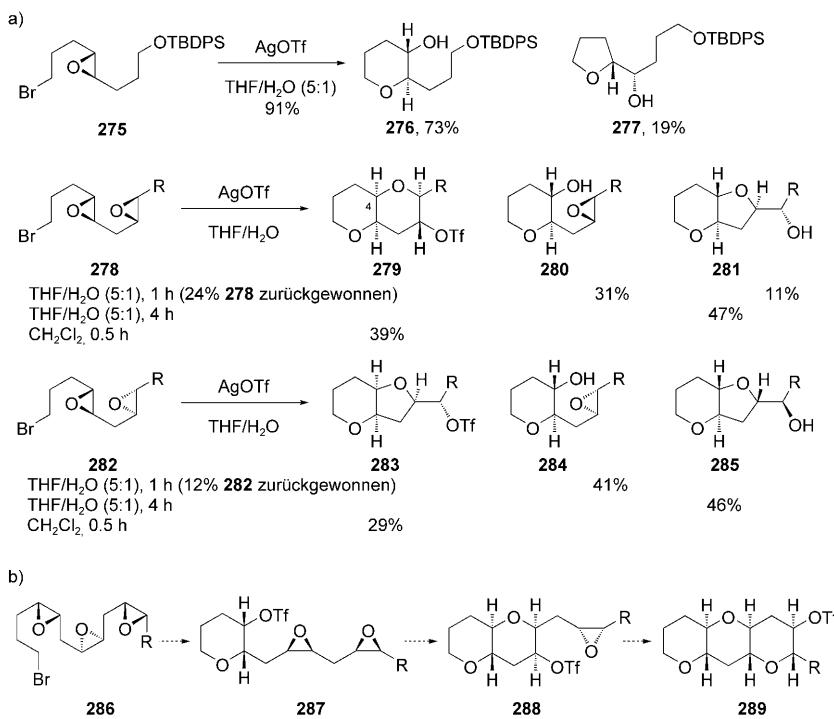
Schema 37. Effekte verschiedener Lewis-Säuren auf Kaskaden von **269** und **272** (McDonald, 2007).^[242]

essanterweise stellte sich heraus, dass das Reaktivitätsmuster von Triflaten komplexer war als erste Ergebnisse vermuten ließen. Wenn das Triepoxid **272** mit Trimethylsilyltriflat behandelt wurde, wurde das Produkt einer *all-exo*-Epoxidöffnungskaskade isoliert (**274**, Schema 37). Bemerkenswerterweise blieb die Stereokonfiguration an C2 in dieser Kaskade erhalten, was darauf hindeutete, dass die Epoxidöffnung an dieser Seite mit Retention (oder doppelter Inversion) abläuft. Dagegen wurde bei Verwendung von *tert*-Butyldimethylsilyltriflat eine anellierte THP-Diade **273** isoliert, die sich von dem gewünschten Produkt unterschied. Eine Strukturanalyse dieser Verbindung zeigte eine *syn*-Verknüpfung der anellierten Ringe, was darauf hindeutete, dass die Öffnung des Epoxonium-Intermediats mit Retention der Konfiguration abläuft. Die Gründe für diese offensichtlichen Unterschiede sind unklar, doch es wurde vorgeschlagen, dass das schwach nucleophile Triflation mit dem Epoxid-Sauerstoffatom bei der Öffnung des Epoxonium-Intermediats konkurriert könnte, was zu doppelter Inversion und somit Retention der Konfiguration an C5 führt.

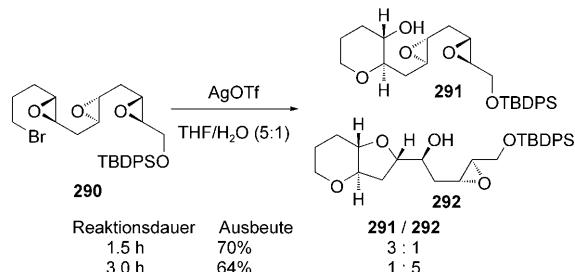
Ein grundverschiedener Weg, Epoxidöffnungskaskaden zum Aufbau von Leiter-Polyethern zu verwenden, wurde von Murai und Mitarbeitern erforscht. Sie sahen voraus, dass die Aktivierung eines Epoxybromids mit einem Silbersalz selektiv an einem Ende der Polyepoxidkette ein Epoxoniumion erzeugen würde.^[200] Dieses Epoxoniumion würde dann als Elektrophil für den nucleophilen Angriff eines benachbarten Epoxids dienen, wobei ein neuer Ring und eine neue Epoxonium-Zwischenstufe gebildet und somit die Kaskade fortgesetzt werden würde. Die Richtung der Kaskade wird in diesen Reaktionen von der Position des Halogenids vorgegeben, und die Notwendigkeit der selektiven Aktivierung genau eines Epoxids des Polyepoxid-Substrats wird umgangen. Diese Untersuchungen von Murai waren die ersten Studien, die im Hinblick auf die Anwendung von Epoxidöffnungskaskaden zur Synthese von Leiter-Polyethern und ähnlichen Strukturen ausgeführt wurden.

Murai und Mitarbeiter konzentrierten ihre Aufmerksamkeit auf *trans*-disubstituierte Epoxid-Substrate ohne dirigierende Gruppen und zeigten, dass durch Öffnung des von dem Bromepoxid **275** abstammenden Epoxoniumions mit einem externen Nucleophil bevorzugt das Tetrahydropyran **276** entsteht und nicht das Tetrahydrofuran **277** (Schema 38a). Sobald jedoch mehr als eine Epoxid-Einheit in der Vorstufe vorhanden war, erwies sich die Reaktion als weniger berechenbar, und über verschiedene Wege wurden diverse Produkte gebildet. Externe Nucleophile im Reaktionsgemisch, zum Beispiel Wasser, konkurrierten mit dem Epoxid-Sauerstoffatom beim Öffnen des Epoxoniumions. Wenn solche nucleophilen Spezies ausgeschlossen wurden und die Reaktion mit AgOTf aktiviert wurde, konkurrierte das Triflation mit dem Epoxid, und produzierte so eine weitere elektrophile Spezies. Diese ging mit der Zeit eine weitere Substitution ein und ergab so über eine doppelte Inversion an C4 eine *cis*-Ringverknüpfung (siehe **279** und **283**, Schema 38a). Wenn diese Tendenz im Fall eines Polyepoxids beibehalten werden sollte, dann könnte ein *all-cis*-Polyepoxid zur Bildung des *trans-syn-trans*-Fragments von Leiter-Polyethern führen.^[200] In diesem Szenario würde das anfänglich gebildete Epoxoniumion von einem Triflation geöffnet, das dann wiederum von einem benachbarten Epoxid ersetzt würde, um das neue Epoxoniumion zu erzeugen und somit die Kaskade fortzusetzen (Schema 38b).

Über eine Weiterführung dieser Untersuchungen berichteten Heffron und Jamison.^[243] Verbindung **290** (Schema 39), ein zu **275** analoges Triepoxid, wurde mit Silbertriflat



Schema 38. a) Kaskaden von selektiv mit Silbersalzen aktivierten Epoxyhalogeniden und Polyepoxyhalogeniden. b) Vorgeschlagene Kaskade eines *all-cis*-Polyepoxids, die durch Ag^+ ausgelöst und durch das schwach nucleophile Triflation weitergetragen wird und mit doppelter Inversion der Konfiguration an jeder Position des nucleophilen Angriffs einhergeht (Murai, 1997).^[200]

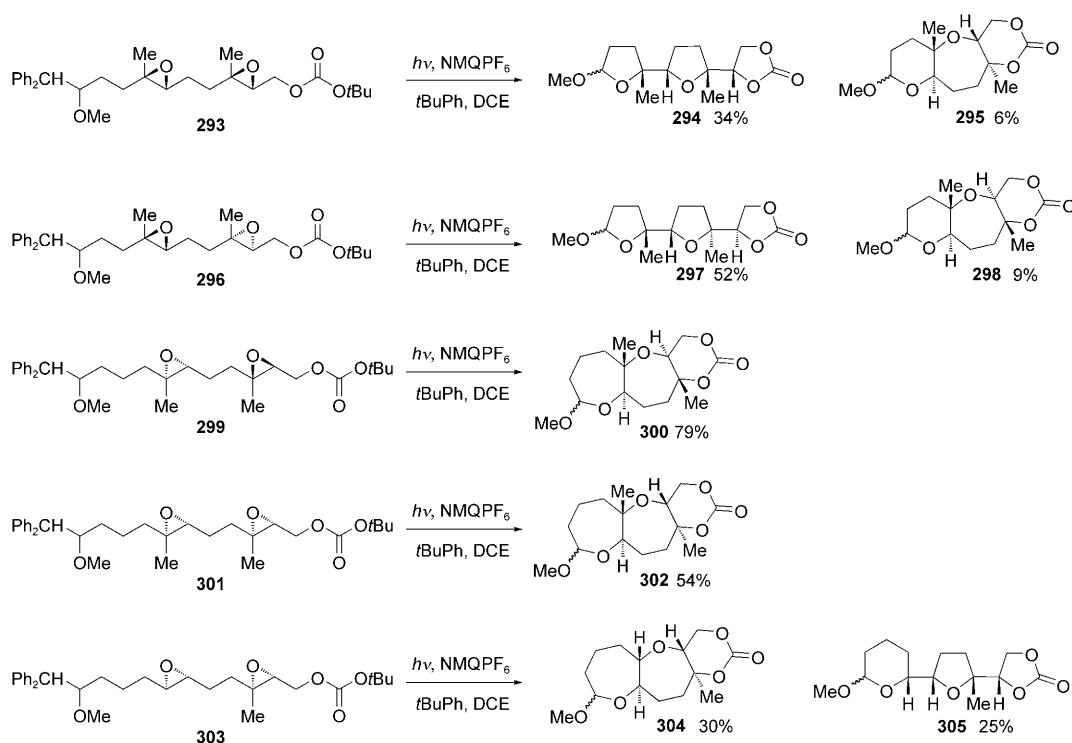


Schema 39. Kaskaden von Polyepoxyhalogeniden unter Aktivierung durch Silbersalze (Jamison, 2006).^[243]

behandelt, um die Kaskade auszulösen. Wie in den Kaskaden von **278** und **282** führt die Gegenwart von Wasser als externes Nucleophil eher zur Öffnung des Epoxoniumions als zur Fortführung der Kaskade. Das Intermediat **291**, das in dieser Sequenz gebildet wird, kann durch eine 5-*exo*-Epoxidöffnung zu **292** weiterreagieren. Alle Versuche, unter Ausschluss von nucleophilen Additiven und Anionen in wasserfreiem Medium durch AgOTf , AgPF_6 oder AgSbF_6 eine Kaskade von **290** auszulösen, wie sie von Murai et al. vorgeschlagen wurde, verliefen erfolglos.^[243]

Wie in dem Abschnitt 6 über Polyether-Ionophore beschrieben, haben Floreancig und Mitarbeiter gezeigt, dass bei der mesolytischen Spaltung der benzylischen Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung des Radikalkations von Homobenzyl-ethern wie **112–115** (Schema 13) Oxoniumionen gebildet werden. Diese können mit benachbarten Epoxiden zu Epoxoniumionen reagieren, die im Weiteren nucleophil angegriffen werden können.

Die Strategie ähnelt von der Idee her den Reaktionen von Halogenepoxiden, die von den Gruppen von Murai^[200] und Jamison beschrieben wurden.^[243] Nach ersten Erfolgen in der Synthese von Bistetrahydrofuran-Fragmenten von Polyether-Ionophoren veröffentlichte die Gruppe um Floreancig in Zusammenarbeit mit Houk und Mitarbeitern eine experimentelle und quantenmechanische Studie über die Struktur-Reaktivitäts-Beziehung bei intramolekularen Additionen an bicyclische Epoxoniumionen.^[244] Sie beobachteten, dass die Ringgröße einen signifikanten Einfluss auf diese Vorgänge hat, wobei *endo*-Cyclisierungen im Fall der Bicyclo[4.1.0]-Epoxoniumionen, die eine dirigierende Alkylgruppe aufweisen, bevorzugt werden und *exo*-Cyclisierungen trotz der Gegenwart einer dirigierenden Gruppe im Fall der Bicyclo[3.1.0]-Epoxoniumionen (Schema 40). Die Autoren führten diese Effekte auf die Fähigkeit des größeren Rings zurück, einen Übergangszustand mit signifikantem $\text{S}_{\text{N}}1$ -Charakter anzunehmen und dadurch unabhängig von der Polarität des Lösungsmittels den *endo*-Prozess voran-

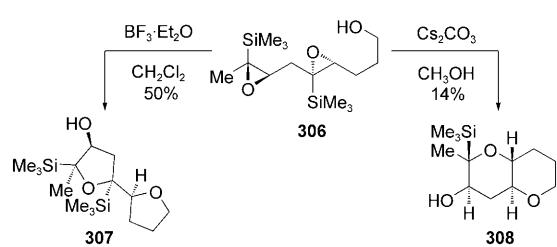


Schema 40. Durch oxidative Spaltung von Homobenzylethern ausgelöste Epoxidöffnungskaskaden (Floreancig, 2007).^[244]

zutreiben. Da sie eindeutig gezeigt hatten, dass die Struktur des Epoxoniumions ein wichtiger Faktor für die Regioselektivität unter kinetischen Cyclisierungsbedingungen ist, entwarfen Floreancig und Mitarbeiter dann etliche verlängerte Substratstrukturen, die Reaktionskaskaden durchlaufen, bei denen unter den zuvor beschriebenen oxidativen Bedingungen anellierte tricyclische Systeme gebildet werden (Schema 40).

Wie zuvor beschrieben, nutzte Jamisons Arbeitsgruppe erfolgreich die dirigierende Wirkung von Trimethylsilylgruppen, um eine iterative Synthese für Oligotetrahydropyran-Fragmente zu entwickeln. Als jedoch unter ähnlicher Lewis-Säure-Aktivierung eine Kaskade mit dem passend substituierten Diepoxid **306** versucht wurde, war das einzige isolierbare Produkt das Bistetrahydrofuran **307**.^[245]

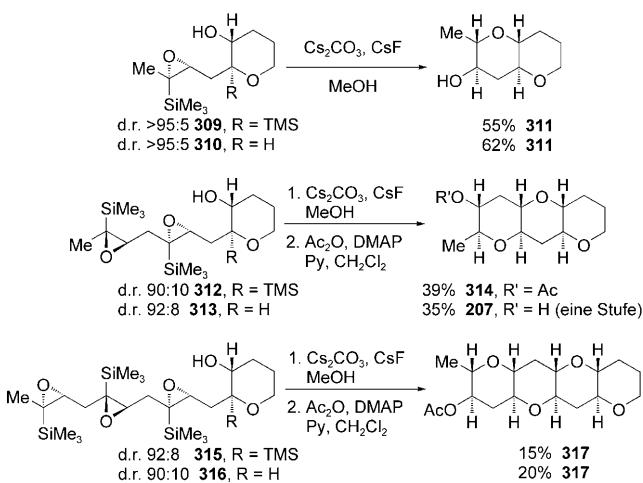
Eine sorgfältige Untersuchung der Reaktionsbedingungen zeigt, dass der Ausgang dieser Reaktion vollkommen anders war, wenn eine Brønsted-Base in einem Alkohol als Lösungsmittel verwendet wurde (Schema 41). Unter diesen Bedingungen führte die Reaktionskaskade des



Schema 41. Durch Silylgruppen dirigierte Cyclisierungskaskaden von Epoxysilanen (Jamison, 2006).^[245]

Diepoxids **306** zu der THP-Diade **308**. Überraschenderweise fehlte die dirigierende Trimethylsilylgruppe an der Ringverknüpfung im Produkt.

Weitere Modifizierungen der Polyepoxid-Substrate und der Reaktionsbedingungen führten zu Epoxidöffnungskaskaden, die von „verschwindenden“ Silylgruppen gesteuert wurden (Schema 42).^[245] Diese Abwandlungen schließen den Aufbau eines THP-Rings vor der Kaskade und die Zugabe von CsF ein. Die Autoren nehmen an, dass die Kaskade als eine Sequenz von silyldirigierten Epoxidöffnungen verläuft, an die sich eine Protodesilylierung anschließt (wahrscheinlich über eine Homo-Brook-Umlagerung). Nach jeder Brook-

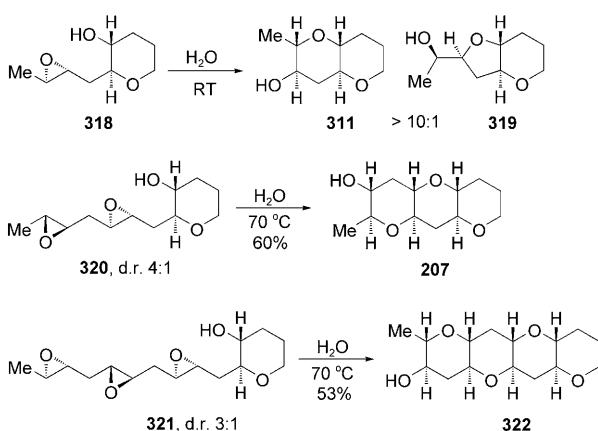


Schema 42. Epoxidöffnungskaskaden mit einer verschwindenden Silylgruppe (Jamison, 2006).^[245]

Epoxidöffnungskaskaden

Umlagerung setzt das Entfernen der Silylgruppe durch Fluorid das Alkohol-Nucleophil für den nächsten Schritt der Reaktionskaskade frei.

Während verschwindende dirigierende Gruppen das Problem in Bezug auf die Entfernung von Substituenten, die in den natürlichen Synthesenzielen nicht vorhanden sind, umgehen, lassen sich durch diese von Jamison et al. entwickelten Reaktionen aber keine Methylsubstituenten einbauen, die gelegentlich an den Ringverknüpfungen gefunden werden. Hierfür ist eine Reaktionskaskade erforderlich, die ohne dirigierende Gruppen auskommt und die Möglichkeit bietet, verschiedene Substitutionsmuster von Leiter-Polyethern einzuführen. Die Gruppe von Jamison überlegte sich, dass mit dem Epoxyalkohol **318** (Schema 43), der bereits



Schema 43. Wasservermittelte Epoxidöffnungskaskaden (Jamison, 2007).^[246]

einen THP-Ring enthält, der unerwünschte *exo*-Übergangszustand vermieden werden könnte und sich die enthalpischen Beiträge zu den Energien der konkurrierenden Übergangszustände ändern würden.^[246] *trans*-Bicyclo[4.4.0]decan-Derivate sind im Allgemeinen weniger gespannt als ihre *trans*-Bicyclo[4.3.0]nonan-Analoga, und wenn sich dieser Unterschied schon in der Entwicklung von Ringspannung im Übergangszustand widerspiegeln würde, könnte das gewünschte Tetrahydropyran-Produkt unter geeigneten Bedingungen in diesem festgelegten System bevorzugt sein.

Beim Prüfen dieser Hypothese haben Vilotijevic und Jamison entdeckt, dass die Regioselektivität der Epoxidöffnung des Epoxyalkohols **318** vom pH-Wert des wässrigen Mediums abhängt, in dem die Cyclisierung ausgeführt wurde.^[246] Die Selektivität für das gewünschte THP-Produkt **311** nahm wesentlich zu, sobald der pH-Wert des Reaktionsgemisches sich dem Neutralbereich näherte (Abbildung 12). Entsprechende wasservermittelte Kaskaden wurden dann für das Diepoxid **320** und das Triepoxid **321** untersucht, die keine dirigierenden Gruppen trugen. Die Kaskaden lieferten beim Erhitzen in Wasser die THP-Triade **207** bzw. die THP-Tetradre **322** mit guten Ausbeuten. Solche Bausteine werden in mehr als der Hälfte der bekannten natürlichen Leiter-Polyether gefunden.

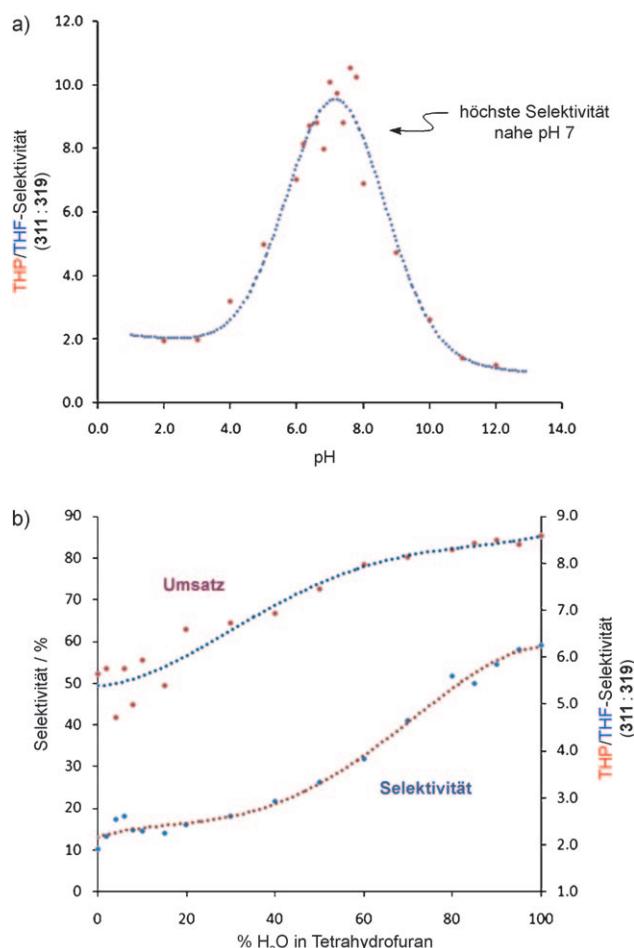


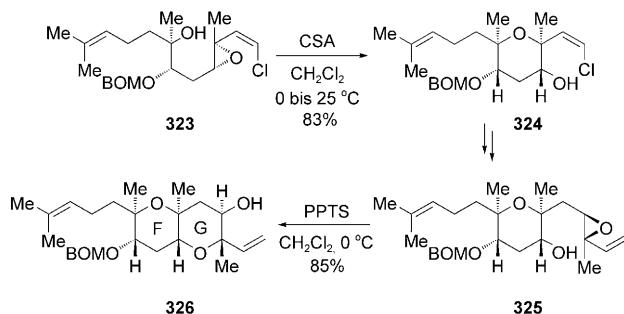
Abbildung 12. a) Abhängigkeit der Selektivität in Epoxyalkohol-Cyclisierungen vom pH-Wert des Reaktionsmediums. b) Effekte von Wasser auf den Umsatz und die Selektivität von Epoxyalkohol-Cyclisierungen in THF-Wasser-Gemischen (Jamison, 2007).^[246]

Vilotijevic und Jamison nahmen an, dass eine Synergie von Templat und Katalyse durch Wasser zu der hohen *endo*-Selektivität in diesen Reaktionen führt. Es wurde ein Modell vorgeschlagen, in dem über Wasserstoffbrücken vernetzte Wassermoleküle gleichzeitig mit dem Epoxid-Elektrophil und dem Alkohol-Nucleophil reagieren. Solch ein Netzwerk könnte die für den nucleophilen Angriff gewünschte Seite näher an den sekundären Alkohol des THP-Templats bringen. Experimente, die zeigten, dass Wasser die Selektivität erhöht und die Cyclisierung beschleunigt, stützen diesen Vorschlag (Abbildung 12). Diese Modelle werden gegenwärtig näher erforscht.

8.3. Epoxidöffnungskaskaden in der Synthese von Leiter-Polyethern

Die Epoxidöffnungsreaktionen, die bei der Synthese von Leiter-Polyethern verwendet werden, beruhen auf der von Nicolaous Gruppe entwickelten *endo*-selektiven Öffnung von Alkenylepoxiden, bei der Tetrahydropyranringe gebildet werden. Die Methode wurde von den Gruppen von Nicolaou,

Yamamoto, Nakata, Mori und Sasaki bei den Synthesen von Hemibrevetoxin,^[247–253] Brevetoxin B,^[254–267] Brevetoxin A,^[268–274] Gambierol^[275–284] und Brevenal verwendet.^[162,163] Diese Methode wurde zwar in einer Vielzahl von Synthesen erfolgreich eingesetzt, doch sie ist nicht geeignet für Kaskaden mit mehr als einem Epoxid. Das hielt Nicolaou und Mitarbeiter nicht davon ab, sie in einer iterativen Synthese des FG-Fragments von Brevetoxin B anzuwenden (Schema 44).^[247] Ihr Zugang umfasst eine säurekatalysierte



Schema 44. Iterative Synthese des FG-Fragments von Brevetoxin B (Nicolaou).^[247] BOM = Benzyloxymethyl, PPTS = Pyridinium-*para*-toluolsulfonat.

Öffnung eines Alkenylepoxids, um sowohl den F- als auch den G-Ring von Brevetoxin B zu bilden. Der Epoxalkohol 323 wurde effizient in ein entsprechendes Tetrahydropyran 324 umgewandelt. Nach der Umwandlung von 324 in 325 ergab eine weitere Brønsted-Säure-katalysierte Epoxidöffnung den Baustein 326, der den F- und den G-Ring von Brevetoxin B enthält.

Andere iterative Zugänge fanden in Synthesen von natürlichen Leiter-Polyethern und deren Fragmenten Verwendung. Mori und Mitarbeiter beschrieben eine Totalsynthese von Hemibrevetoxin B (53, Abbildung 13), die ausschließlich auf ihrer iterativen Strategie zum Aufbau *trans*-anellierter Tetrahydropyran-Ringe beruht. Im Zusammenhang mit Methoden, die die Ringerweiterung von Tetrahydropyran- zu Oxepan-Systemen ermöglichen,^[230] wurde Hemibrevetoxin B mithilfe eines iterativen Zugangs hergestellt, bei dem *endo*-selektive intramolekulare Öffnungen von Epoxysulfonen eingesetzt werden (Abbildung 13).

Die Gruppe von Mori hatte ebenfalls Erfolg beim Aufbau des ABCDEF-Ringsystems von Yessotoxinen und Adriato-

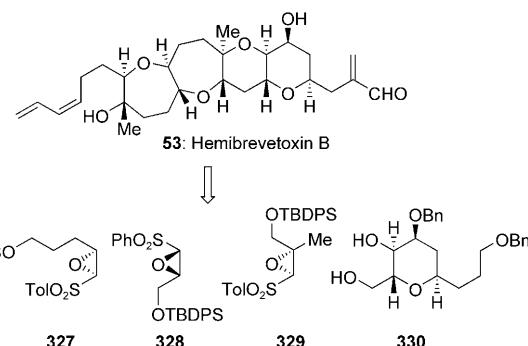


Abbildung 13. Retrosynthetische Analyse zur iterativen Synthese von Hemibrevetoxin B (Mori, 1998).^[253]

xinen (331, Abbildung 14). Besonders reizvoll ist die Tatsache, dass dasselbe Epoxysulfon 328 zum Aufbau von vier der sechs Ringe verwendet werden konnte. Um Methylsubstituenten effizient an den Ringverknüpfungen einzuführen, hat Moris Gruppe zwei Strategien entwickelt.^[39,231] Die erste erfordert die Umwandlung eines 3-Ketooxepans in die entsprechende 3-Methyliden-Verbindung gefolgt von einer Epoxidierung und Reduktion des Epoxids mit Lithiumtriethylborhydrid. Die andere Methode stellt der konvergenteren Einbau eines Methylsubstituenten in das Epoxysulfon 329 dar.

Eine interessante Kaskade wurde von Holton und Mitarbeitern zur Totalsynthese von Hemibrevetoxin B genutzt.^[286] Obwohl nur ein Epoxid bei dieser Reaktion eine Rolle spielt, werden trotzdem zwei cyclische Ether des Naturstoffs in einer einzigen Operation erzeugt. Quantenmechanische Untersuchungen von Houk et al.,^[44,46] die vorschlagen, dass von Alkylgruppen dirigierte 6-*endo*-Cyclisierungen normalerweise einen S_N1-ähnlichen Übergangszustand erfordern, regten Holton und Mitarbeiter an, die Kaskade in Hexafluorisopropanol als stark polarem Lösungsmittel auszuführen. Auf eine Art und Weise, die von der Idee her die Arbeiten der Gruppen von Murai,^[200] Jamison^[243] und Floreancig^[244] ergänzte, wurde das Alken in 335 mit *N*-(Phenylselenenyl)phthalimid aktiviert, und die Kaskade führte in hoher Ausbeute zur Bildung des 7,6-anellierten CB-Ringsystems von Hemibrevetoxin B (Schema 45).

Elegante Arbeiten über *ent*-Abudinol B und die verwandten Terpene *ent*-Durgamon und *ent*-Nakoron wurden kürzlich von McDonald vorgestellt.^[228,229] Obwohl diese

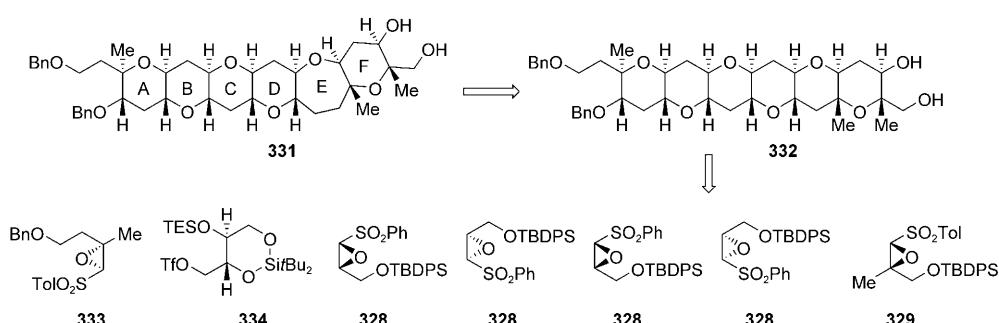
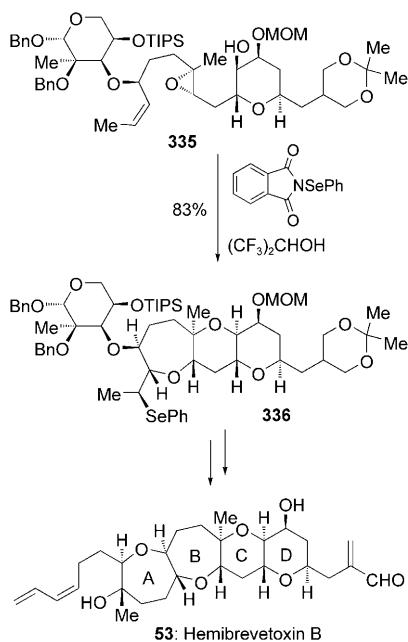


Abbildung 14. Retrosynthese des ABCDEF-Ringfragments von Yessotoxin und Adriatoxin (Mori, 2003).^[285] TES = Triethylsilyl.

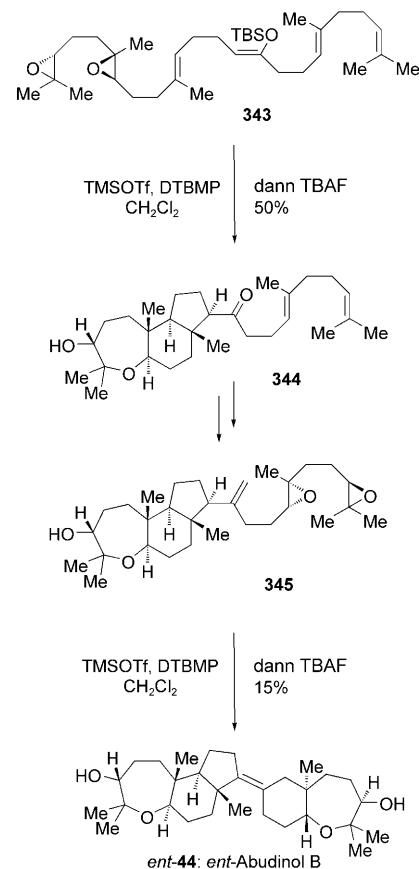


Schema 45. Anwendung einer auf einem Epoxid beruhenden Kaskade in der Synthese von Hemibrevetoxin B (Holton, 2003).^[286]

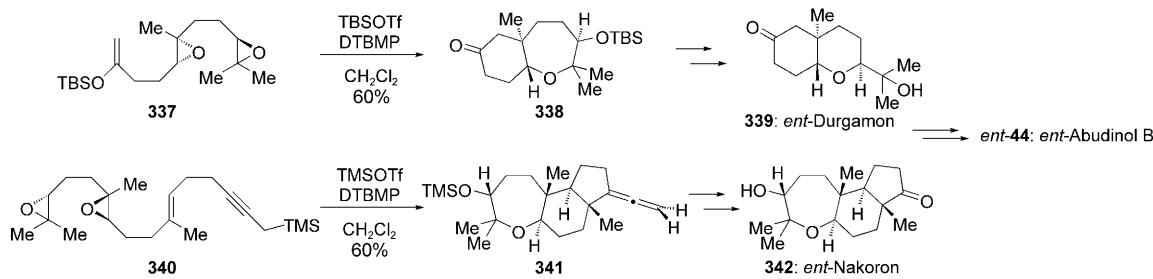
Polyether-Naturstoffe von Squalen abstammen, werden diese Arbeiten wegen ihrer grundsätzlichen Ähnlichkeit zu McDonalds Synthese von Leiter-Polyether-Fragmenten hier diskutiert. Bei ihrem ersten Zugang zu *ent*-Abudinol erdachten McDonald und Mitarbeiter eine konvergente Synthesestrategie, die im späten Stadium eine Kupplung der von *ent*-Durgamon und *ent*-Nakoron abstammenden Fragmente einbezieht (Schema 46).^[229] Bei der Synthese der Untereinheit 339 kam eine Epoxidöffnungskaskade des Diepoxids 337 zum Einsatz. Unter Verwendung von *tert*-Butyldimethylsilyltriflat als Lewis-Säure führen zwei von Methylsubstituenten dirigierte *endo*-selektive Cyclisierungen mit einem Enolsilan als abfangendes Nucleophil zur Bildung der bicyclischen Verbindung 338, die weiter zu *ent*-Durgamon (339) umgesetzt werden kann. Ein analoger Ansatz wurde bei der Synthese des komplizierteren *ent*-Nakoron verwendet. Zusätzlich zu den Epoxidöffnungen wurde eine Hybridkaskade von Oxa- und Carbacyclisierungen entwickelt. Das Diepoxid 340, das ein terminierendes Propargylsilan-Nucleophil trägt, durchlief eine effiziente TMSOTf-vermittelte Cyclisierung zu dem tricyclischen Allen 341. Die

Umwandlung dieser Fragmente in entsprechende Triflate und eine nachfolgende modifizierte Suzuki-Miyaura-Kupplung ergaben *ent*-Abudinol B.

Der zweite Zugang beruhte auf dem vorgeschlagenen Biosyntheseweg zu *ent*-Abudinol,^[2,104,105] der eine Hybridkaskade aus Epoxidöffnungen und Carbacyclisierungen einbezieht.^[228] Ähnlich wie beim ersten Zugang wurde das Diepoxid 343 mit TMSOTf zu 344 umgesetzt, welches das tricyclische Fragment von *ent*-Abudinol enthält (Schema 47). Ausgehend von 344, dem Produkt der Kaskade, führten eine Wittig-Methylenierung und eine Shi-Epoxidierung zum Diepoxid 345, das den Ausgangspunkt für eine ähnliche Kaskade darstellte, wie sie für *ent*-Durgamon verwendet wurde. Das Diepoxid 345, das ein terminales Alken anstelle des



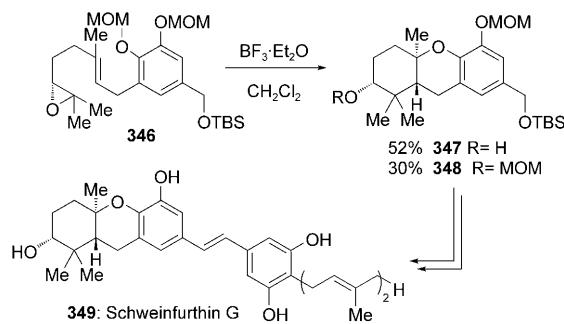
Schema 47. Biomimetische Synthese von *ent*-Abudinol (McDonald, 2008).^[228]



Schema 46. Konvergente Synthese von *ent*-Abudinol mithilfe einer Oxa/Carba-Hybridcyclisierungskaskade (McDonald, 2007).^[229] DTBMP = 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylpyridin.

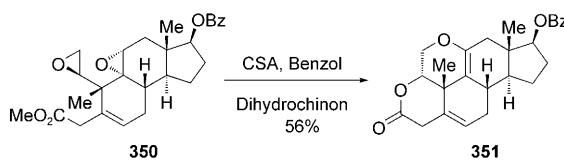
abfangenden Enolether-Nucleophils aufweist, wurde denselben Bedingungen wie bei der Reaktion von **340** zu **341** unterworfen. Dabei entstanden neben *ent*-Abudinol auch mehrere Isomere, die sich infolge der verhältnismäßig niedrigen Nucleophilie des terminierenden Alkens bilden konnten. Obwohl es sich um eine lineare Syntheseroute für *ent*-Abudinol handelt, wird die komplexe Zielstruktur rasch aufgebaut, und das Verfahren zeigt alle Vorteile von Kaskaden in der Synthese von Polyethern und verwandten Verbindungen auf.

Cyclisierungskaskaden, die Epoxide einschließen, fanden auch außerhalb der hier diskutierten Familie der Polyether Anwendung in vielen Naturstoffsynthesen.^[287] Eine biomimetische Oxa/Carba-Hybridcyclisierungskaskade von **346** eröffnete beispielsweise einen raschen Zugang zu dem Hexahydroxanthen-Kernstück von Schweinfurthin (Schema 48).^[288,289]



Schema 48. Anwendung einer Hybrid-Epoxidöffnungskaskade zur Synthese des Hexahydroxanthen-Kernstücks von Schweinfurthin (Wiemer, 2008).^[288,289]

Es ist wichtig anzumerken, dass Epoxidöffnungskaskaden in keiner Weise auf die Synthese von Naturstoffen beschränkt sind, für die ein ähnlicher Biosyntheseweg vermutet wird. Die Kombination mit verschiedenen Nicht-Sauerstoff-Nucleophilen oder anderen Elektrophilen als die Epoxide selbst kann effizient zu zahlreichen Strukturmotiven führen, die in diversen Naturstoffen vorhanden sind. Ein elegantes Beispiel hierfür ist die *endo*-selektive Epoxidöffnungskaskade, die von Shibasaki et al. zur Synthese von Wortmannin über **351** verwendet wurde (Schema 49).^[290]



Schema 49. Anwendung einer Hybrid-Epoxidöffnungskaskade zur Synthese von Wortmannin (Shibasaki, 1996).^[290]

9. Zusammenfassung und Ausblick

Epoxidöffnungskaskaden, die zu 2,5-verknüpften Oligotetrahydrofuranen führen, verlaufen fast immer hoch regioselektiv unter Bevorzugung der kleineren Ringe und finden in Übereinstimmung mit den Baldwin-Regeln statt. Während die Regioselektivität dieser Reaktionen keine größere Herausforderung darstellt, sind weitere Entwicklungen nötig, um vielseitigere Substrate anzupassen und um Schwierigkeiten bei der Totalsynthese besser angehen zu können. Die Ausarbeitung milderer Bedingungen zur besseren Kompatibilität mit funktionellen Gruppen und Methoden zur selektiven Aktivierung bestimmter Epoxide sind unbedingt notwendig, besonders wenn die Kaskade von einer Vorstufe mit drei oder mehr Epoxiden ausgeht.

Auf Epoxidöffnungskaskaden, die zur Bildung anellierter Polyether führen, lastet die Bürde empirischer Regeln zur Regioselektivität, die im Allgemeinen *endo*-selektive intramolekulare Epoxidöffnungsreaktion als benachteiligt ansehen. Trotz der bisherigen Arbeiten zu Epoxidöffnungskaskaden, die in einem einzigen Syntheseschritt große Fragmente von Leiter-Polyethern bilden sollen, bleibt dieses Ziel bisher unerreicht. Damit eine Kaskade erfolgreich sein kann, muss sie ausreichend flexibel sein, sich allen Herausforderungen der Zielverbindung anzupassen. Dies macht die Entwicklung solcher Reaktionen umso schwieriger. Zum Beispiel müsste die einzige derzeitig verfügbare Reaktionskaskade, die ohne dirigierende Gruppen auskommt, in vielen Einzelheiten verändert werden, ohne gleichzeitig ihre Effizienz einzubüßen. Eine solche Methode müsste um den Aufbau von größeren cyclischen Ethern erweitert werden, und darüber hinaus müssten Methylsubstituenten an den Epoxiden in diesen Reaktionen toleriert und dabei der dirigierende Effekt von Alkylgruppen umgangen werden. Außerdem würden zusätzlich zu sekundären Alkohol-Nucleophilen auch tertiäre Alkohole in der Kaskade erfolgreich verwendet werden müssen. Die Cyclisierungen dürfen nicht durch Alkylsubstitution oder Oxidation des Kohlenstoffrückgrats im Polyepoxid-Ausgangsmaterial beeinflusst werden. Am wichtigsten wäre es schließlich, dass die Produkte der Kaskaden sich einfach zu großen Fragmenten und letztlich zu ganzen Naturstoffen weiterverarbeiten lassen. Wir erwarten, dass diese Herausforderungen die Entwicklung leistungsfähigerer Synthesemethoden anregen werden.^[291]

Wir bedanken uns bei Christopher J. Morten für die hilfreichen Vorschläge und bei Brian S. Underwood für das Korrekturlesen des Texts.

Eingegangen am 2. Februar 2009
Übersetzt von Dr. Farina Schill, Göttingen

- [1] C. J. Dutton, B. J. Banks, C. B. Cooper, *Nat. Prod. Rep.* **1995**, *12*, 165–181.
- [2] J. J. Fernández, M. L. Souto, M. Norte, *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 235–246.
- [3] K. S. Rein, J. Borrone, *Comp. Biochem. Physiol. Part B* **1999**, *124*, 117–131.
- [4] A. R. Gallimore, *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 266–280.
- [5] J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 734–736.
- [6] H. B. Buergi, J. D. Dunitz, J. M. Lehn, G. Wipff, *Tetrahedron* **1974**, *30*, 1563–1572.
- [7] C. D. Johnson, *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 476–482.

- [8] J. M. Coxon, M. P. Hartshorn, W. H. Swallow, *Aust. J. Chem.* **1973**, *26*, 2521–2526.
- [9] S. Danishefsky, J. Dynak, E. Hatch, M. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1256–1259.
- [10] T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974–5976.
- [11] R. A. Johnson, K. B. Sharpless in *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: I. Ojima), VCH, New York, **1993**, 103–158.
- [12] T. Katsuki, V. S. Martin, *Org. React.* **1996**, *48*, 1–299.
- [13] W. Zhang, J. L. Loebach, S. R. Wilson, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2801–2803.
- [14] E. N. Jacobsen, W. Zhang, A. R. Muci, J. R. Ecker, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7063–7064.
- [15] B. D. Brandes, E. N. Jacobsen, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4378–4380.
- [16] S. Chang, J. M. Galvin, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6937–6938.
- [17] Y. Tu, Z.-X. Wang, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9806–9807.
- [18] Z.-X. Wang, Y. Tu, M. Frohn, J.-R. Zhang, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11224–11235.
- [19] Y. Shi, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 488–496.
- [20] O. A. Wong, Y. Shi, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3958–3987.
- [21] Q. H. Xia, H. Q. Ge, C. P. Ye, Z. M. Liu, K. X. Su, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1603–1662.
- [22] K. C. Nicolaou, M. E. Duggan, C. K. Hwang, P. K. Somers, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 1359–1362.
- [23] K. C. Nicolaou, C. V. C. Prasad, P. K. Somers, C. K. Hwang, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5330–5334.
- [24] K. C. Nicolaou, C. V. C. Prasad, P. K. Somers, C. K. Hwang, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5335–5340.
- [25] T. Suzuki, O. Sato, M. Hirama, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4747–4750.
- [26] H. Matsukura, M. Morimoto, H. Koshino, T. Nakata, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5545–5548.
- [27] C. Mukai, Y. Ikeda, Y.-i. Sugimoto, M. Hanaoka, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2179–2182.
- [28] C. Mukai, Y.-i. Sugimoto, Y. Ikeda, M. Hanaoka, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2183–2186.
- [29] C. Mukai, Y.-i. Sugimoto, Y. Ikeda, M. Hanaoka, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 823–850.
- [30] C. Mukai, S. Yamaguchi, I. J. Kim, M. Hanaoka, *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, *49*, 613–618.
- [31] F. E. McDonald, X. Wang, B. Do, K. I. Hardcastle, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2917–2919.
- [32] F. Bravo, F. E. McDonald, W. A. Neiwert, B. Do, K. I. Hardcastle, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2123–2126.
- [33] Y. Morimoto, Y. Nishikawa, C. Ueba, T. Tanaka, *Angew. Chem. 2006*, *118*, 824–826; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 810–812.
- [34] P. F. Hudrik, P. E. Holmes, A. M. Hudrik, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6395–6398.
- [35] G. Adiwidjaja, H. Flörke, A. Kirschning, E. Schaumann, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8771–8774.
- [36] T. P. Heffron, T. F. Jamison, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2339–2342.
- [37] Y. Mori, K. Yaegashi, H. Furukawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8158–8159.
- [38] Y. Mori, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 849–852.
- [39] Y. Mori, H. Furuta, T. Takase, S. Mitsuoka, H. Furukawa, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8019–8022.
- [40] K. Fujiwara, T. Tokiwano, A. Murai, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8063–8066.
- [41] K. Fujiwara, K. Saka, D. Takaoka, A. Murai, *Synlett* **1999**, 1037–1040.
- [42] T. Tokiwano, K. Fujiwara, A. Murai, *Chem. Lett.* **2000**, 272–273.
- [43] K. D. Janda, C. G. Shevlin, R. A. Lerner, *Science* **1993**, *259*, 490–493.
- [44] J. Na, K. N. Houk, C. G. Shevlin, K. D. Janda, R. A. Lerner, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8453–8454.
- [45] K. D. Janda, C. G. Shevlin, R. A. Lerner, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2659–2660.
- [46] J. Na, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9204–9205.
- [47] M. Tokunaga, J. F. Larrow, F. Kakiuchi, E. N. Jacobsen, *Science* **1997**, *277*, 936–938.
- [48] M. H. Wu, K. B. Hansen, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2167–2170; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2012–2014.
- [49] J. Berger, A. I. Rachlin, W. E. Scott, L. H. Sternbach, M. W. Goldberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 5295–5298.
- [50] R. L. Harned, P. H. Hidy, C. J. Corum, K. L. Jones, *Antibiot. Chemother.* **1951**, *1*, 594–596.
- [51] A. Agtarap, J. W. Chamberlin, M. Pinkerton, L. K. Steinrauf, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5737–5739.
- [52] B. C. Pressman, E. J. Harris, W. S. Jagger, J. H. Johnson, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1967**, *58*, 1949–1956.
- [53] R. F. Shumard, M. E. Callender, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1967**, *7*, 369–377.
- [54] A. P. Raun, C. O. Cooley, E. L. Potter, R. P. Rathmacher, L. F. Richardson, *J. Anim. Sci.* **1976**, *43*, 670–677.
- [55] J. B. Russell, A. J. Houlihan, *FEMS Microbiol. Rev.* **2003**, *27*, 65–74.
- [56] J. W. Westley, D. Perlman in *Advances in Applied Microbiology*, Vol. 22 (Hrsg.: D. Perlman), Academic Press, New York, **1977**, S. 177–223.
- [57] J. W. Westley, R. H. Evans, Jr., L. H. Sello, N. Troupe, C. M. Liu, P. A. Miller, *J. Antibiot.* **1981**, *34*, 1248–1252.
- [58] J. W. Westley, R. H. Evans, Jr., L. H. Sello, N. Troupe, C.-M. Liu, J. F. Blount, R. G. Pitcher, T. H. Williams, P. A. Miller, *J. Antibiot.* **1981**, *34*, 139–147.
- [59] J. W. Westley, *J. Nat. Prod.* **1986**, *49*, 35–47.
- [60] L. E. Day, J. W. Chamberlin, E. Z. Gordee, S. Chen, M. Gorman, R. L. Hamill, T. Ness, R. E. Weeks, R. Stroshane, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1973**, *4*, 410–414.
- [61] J. W. Westley, J. F. Blount, R. H. Evans, Jr., A. Stempel, J. Berger, *J. Antibiot.* **1974**, *27*, 597–604.
- [62] J. W. Westley, R. H. Evans, Jr., G. Harvey, R. G. Pitcher, D. L. Pruess, A. Stempel, J. Berger, *J. Antibiot.* **1974**, *27*, 288–297.
- [63] D. E. Dorman, J. W. Paschal, W. M. Nakatsukasa, L. L. Huckstep, N. Neuss, *Helv. Chim. Acta* **1976**, *59*, 2625–2634.
- [64] C. R. Hutchinson, M. M. Sherman, A. G. McInnes, J. A. Walter, J. C. Vederas, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5956–5959.
- [65] D. E. Cane, T.-C. Liang, H. Hasler, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5962–5965.
- [66] C. R. Hutchinson, M. M. Sherman, J. C. Vederas, T. T. Nakashima, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5953–5956.
- [67] J. W. Westley, *Antibiotics* **1981**, *4*, 41–73.
- [68] D. E. Cane, T. C. Liang, H. Hasler, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 7274–7281.
- [69] C. R. Hutchinson, *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 7–14.
- [70] D. E. Cane, W. D. Celmer, J. W. Westley, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3594–3600.
- [71] D. E. Cane, T. C. Liang, L. Kaplan, M. K. Nallin, M. D. Schulman, O. D. Hensens, A. W. Douglas, G. Albers-Schoenberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 4110–4112.
- [72] G. R. Sood, J. A. Robinson, A. A. Ajaz, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 1421–1423.
- [73] D. Gani, D. O'Hagan, K. Reynolds, J. A. Robinson, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 1002–1004.
- [74] M. M. Sherman, C. R. Hutchinson, *J. Antibiot.* **1986**, *39*, 1270–1280.
- [75] M. M. Sherman, S. Yue, C. R. Hutchinson, *J. Antibiot.* **1986**, *39*, 1135–1143.
- [76] Z. Spavold, J. A. Robinson, D. L. Turner, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3299–3302.

- [77] A. A. Ajaz, J. A. Robinson, D. L. Turner, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1987**, 27–36.
- [78] D. E. Cane, B. R. Hubbard, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6533–6535.
- [79] M. M. Sherman, C. R. Hutchinson, *Biochemistry* **1987**, *26*, 438–445.
- [80] G. R. Sood, D. M. Ashworth, A. A. Ajaz, J. A. Robinson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1988**, 3183–3193.
- [81] D. S. Holmes, D. M. Ashworth, J. A. Robinson, *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 260–271.
- [82] D. S. Holmes, J. A. Sherrington, U. C. Dyer, S. T. Russell, J. A. Robinson, *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 239–259.
- [83] H. Patzelt, J. A. Robinson, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 1258–1260.
- [84] C. A. Townsend, A. Basak, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 2591–2602.
- [85] U. Koert, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 326–328; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 298–300.
- [86] F. E. McDonald, T. B. Towne, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7921–7922.
- [87] F. E. McDonald, T. B. Towne, C. C. Schultz, *Pure Appl. Chem.* **1998**, *70*, 355–358.
- [88] P. F. Leadlay, J. Staunton, M. Oliynyk, C. Bisang, J. Cortes, E. Frost, Z. A. Hughes-Thomas, M. A. Jones, S. G. Kendrew, J. B. Lester, P. F. Long, H. A. I. McArthur, E. L. McCormick, Z. Oliynyk, C. B. W. Stark, C. J. Wilkinson, *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* **2001**, *27*, 360–367.
- [89] M. Oliynyk, C. B. W. Stark, A. Bhatt, M. A. Jones, Z. A. Hughes-Thomas, C. Wilkinson, Z. Oliynyk, Y. Demydchuk, J. Staunton, P. F. Leadlay, *Mol. Microbiol.* **2003**, *49*, 1179–1190.
- [90] A. Bhatt, C. B. W. Stark, B. M. Harvey, A. R. Gallimore, Y. A. Demydchuk, J. B. Spencer, J. Staunton, P. F. Leadlay, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7237–7240; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7075–7078.
- [91] A. R. Gallimore, C. B. W. Stark, A. Bhatt, B. M. Harvey, Y. Demydchuk, V. Bolanos-Garcia, D. J. Fowler, J. Staunton, P. F. Leadlay, J. B. Spencer, *Chem. Biol. Chem. Biol.* **2006**, *13*, 453–460.
- [92] Y. Sun, X. Zhou, H. Dong, G. Tu, M. Wang, B. Wang, Z. Deng, *Chem. Biol. Chem. Biol.* **2003**, *10*, 431–441.
- [93] B. M. Harvey, H. Hong, M. A. Jones, Z. A. Hughes-Thomas, R. M. Goss, M. L. Heathcote, V. M. Bolanos-Garcia, W. Kroutil, J. Staunton, P. F. Leadlay, J. B. Spencer, *ChemBioChem* **2006**, *7*, 1435–1442.
- [94] T. Liu, D. You, C. Valenzano, Y. Sun, J. Li, Q. Yu, X. Zhou, E. Cane David, Z. Deng, *Chem. Biol.* **2006**, *13*, 945–955.
- [95] T. Liu, X. Lin, X. Zhou, Z. Deng, E. Cane David, *Chem. Biol.* **2008**, *15*, 449–458.
- [96] M. Izumikawa, M. Murata, K. Tachibana, Y. Ebizuka, I. Fujii, *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 3401–3405.
- [97] B. M. Harvey, T. Mironenko, Y. Sun, H. Hong, Z. Deng, P. F. Leadlay, K. J. Weissman, S. F. Haydock, *Chem. Biol.* **2007**, *14*, 703–714.
- [98] Y. Demydchuk, Y. Sun, H. Hong, J. Staunton, J. B. Spencer, P. F. Leadlay, *ChemBioChem* **2008**, *9*, 1136–1145.
- [99] Y. Sun, H. Hong, F. Gillies, J. B. Spencer, P. F. Leadlay, *ChemBioChem* **2008**, *9*, 150–156.
- [100] Y. Shichijo, A. Migita, H. Oguri, M. Watanabe, T. Tokiwano, K. Watanabe, H. Oikawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12230–12231.
- [101] A. Migita, Y. Shichijo, H. Oguri, M. Watanabe, T. Tokiwano, H. Oikawa, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1021–1025.
- [102] L. Smith, H. Hong, J. B. Spencer, P. F. Leadlay, *ChemBioChem* **2008**, *9*, 2967–2975.
- [103] G. D. Brown, *Nat. Prod. Rep.* **1998**, *15*, 653–696.
- [104] A. Rudi, T. Yosief, M. Schleyer, Y. Kashman, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 5555–5566.
- [105] Y. Kashman, A. Rudi, *Phytochem. Rev.* **2004**, *3*, 309–323.
- [106] Y.-Y. Lin, M. Risk, S. M. Ray, D. Van Engen, J. Clardy, J. Golik, J. C. James, K. Nakanishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6773–6775.
- [107] M. Murata, T. Iwashita, A. Yokoyama, M. Sasaki, T. Yasumoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6594–6596.
- [108] M. Murata, H. Naoki, T. Iwashita, S. Matsunaga, M. Sasaki, A. Yokoyama, T. Yasumoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2060–2062.
- [109] M. Murata, H. Naoki, S. Matsunaga, M. Satake, T. Yasumoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7098–7107.
- [110] T. Nonomura, M. Sasaki, N. Matsumori, M. Murata, K. Tachibana, T. Yasumoto, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1786–1789; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1675–1678.
- [111] M. Sasaki, N. Matsumori, T. Maruyama, T. Nonomura, M. Murata, K. Tachibana, T. Yasumoto, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1782–1785; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1672–1675.
- [112] M. Inoue, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4379–4405.
- [113] T. Nakata, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4314–4347.
- [114] M. Sasaki, H. Fuwa, *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 401–426.
- [115] K. C. Nicolaou, M. O. Frederick, R. J. Aversa, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 7292–7335; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7182–7225.
- [116] M. Schrope, *Nature* **2008**, *452*, 24–26.
- [117] M. Murata, A. M. Legrand, Y. Ishibashi, M. Fukui, T. Yasumoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4380–4386.
- [118] R. J. Lewis, *Toxicon* **2001**, *39*, 97–106.
- [119] K. G. Sellner, G. J. Doucette, G. J. Kirkpatrick, *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* **2003**, *30*, 383–406.
- [120] F. G. Figueiras, G. C. Pitcher, M. Estrada, *Ecol. Stud.* **2006**, *189*, 127–138.
- [121] P. M. Glibert, J. M. Burkholder, *Ecol. Stud.* **2006**, *189*, 341–354.
- [122] W. G. Sunda, *Ecol. Stud.* **2006**, *189*, 203–214.
- [123] M. Takahashi, M. Tatsumi, Y. Ohizumi, T. Yasumoto, *J. Biol. Chem.* **1983**, *258*, 10944–10949.
- [124] M. Murata, A. M. Legrand, Y. Ishibashi, T. Yasumoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8929–8931.
- [125] M. Murata, A. M. Legrand, T. Yasumoto, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3793–3796.
- [126] M. Satake, A. Morohashi, H. Oguri, T. Oishi, M. Hirama, N. Harada, T. Yasumoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11325–11326.
- [127] T. Yasumoto, T. Igarashi, A.-M. Legrand, P. Cruchet, M. Chinain, T. Fujita, H. Naoki, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4988–4989.
- [128] M. Satake, M. Shoji, Y. Oshima, H. Naoki, T. Fujita, T. Yasumoto, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5829–5832.
- [129] S. Ferrari, P. Ciminiello, C. Dell'Aversano, M. Forino, C. Malaguti, A. Tubaro, R. Poletti, T. Yasumoto, E. Fattorusso, G. P. Rossini, *Chem. Res. Toxicol.* **2004**, *17*, 1251–1257.
- [130] G. Ronzitti, F. Callegari, C. Malaguti, G. P. Rossini, *Br. J. Cancer* **2004**, *90*, 1100–1107.
- [131] H. Nagai, M. Murata, K. Torigoe, M. Satake, T. Yasumoto, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5448–5453.
- [132] A. J. Bourdelais, S. Campbell, H. Jacocks, J. Naar, J. L. C. Wright, J. Carsi, D. G. Baden, *Cell. Mol. Neurobiol.* **2004**, *24*, 553–563.
- [133] A. J. Bourdelais, H. M. Jacocks, J. L. C. Wright, P. M. Biggarfe, Jr., D. G. Baden, *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 2–6.
- [134] W. M. Abraham, A. J. Bourdelais, J. R. Sabater, A. Ahmed, T. A. Lee, I. Serebriakov, D. G. Baden, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2004**, *171*, 26–34.
- [135] M. A. Poli, T. J. Mende, D. G. Baden, *Mol. Pharmacol.* **1986**, *30*, 129–135.
- [136] J. N. Bidard, H. P. M. Vijverberg, C. Frelin, E. Chungue, A. M. Legrand, R. Bagnis, M. Lazdunski, *J. Biol. Chem.* **1984**, *259*, 8353–8357.

- [137] R. E. Gawley, K. S. Rein, G. Jeglitsch, D. J. Adams, E. A. Theodorakis, J. Tiebes, K. C. Nicolaou, D. G. Baden, *Chem. Biol.* **1995**, *2*, 533–541.
- [138] R. E. Gawley, K. S. Rein, M. Kinoshita, D. G. Baden, *Toxicon* **1992**, *30*, 780–785.
- [139] W. A. Catterall, M. Risk, *Mol. Pharmacol.* **1981**, *19*, 345–348.
- [140] V. L. Trainer, D. G. Baden, W. A. Catterall, *J. Biol. Chem.* **1994**, *269*, 19904–19909.
- [141] M. Mori, T. Oishi, S. Matsuoka, S. Ujihara, N. Matsumori, M. Murata, M. Satake, Y. Oshima, N. Matsushita, S. Aimoto, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 5099–5103.
- [142] K. Konoki, M. Hashimoto, T. Nonomura, M. Sasaki, M. Murata, K. Tachibana, *J. Neurochem.* **1998**, *70*, 409–416.
- [143] Y. Ohizumi, A. Kajiwara, T. Yasumoto, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1983**, *227*, 199–204.
- [144] D. G. Soergel, F. Gusovsky, T. Yasumoto, J. W. Daly, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1990**, *255*, 1360–1365.
- [145] M. Tagliatela, S. Amoroso, T. Yasumoto, G. Di Renzo, L. Annunziato, *Brain Res.* **1986**, *381*, 356–358.
- [146] M. Takahashi, Y. Ohizumi, T. Yasumoto, *J. Biol. Chem.* **1982**, *257*, 7287–7289.
- [147] H. Ueda, S. Tamura, N. Fukushima, H. Takagi, *Eur. J. Pharmacol.* **1986**, *122*, 379–380.
- [148] F. Gusovsky, J. W. Daly, *Biochem. Pharmacol.* **1990**, *39*, 1633–1639.
- [149] F. Gusovsky, T. Yasumoto, J. W. Daly, *FEBS Lett.* **1989**, *243*, 307–312.
- [150] M. Murata, F. Gusovsky, T. Yasumoto, J. W. Daly, *Eur. J. Pharmacol. Mol. Pharmacol. Sect.* **1992**, *227*, 43–49.
- [151] K. Nakanishi, *Toxicon* **1985**, *23*, 473–479.
- [152] H. N. Chou, Y. Shimizu, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2184–2185.
- [153] A. R. Gallimore, J. B. Spencer, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4514–4521; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4406–4413.
- [154] M. S. Lee, G. Qin, K. Nakanishi, M. G. Zagorski, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6234–6241.
- [155] M. S. Lee, D. J. Repeta, K. Nakanishi, M. G. Zagorski, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7855–7856.
- [156] R. V. Snyder, P. D. L. Gibbs, A. Palacios, L. Abiy, R. Dickey, J. V. Lopez, K. S. Rein, *Mar. Biotechnol.* **2003**, *5*, 1–12.
- [157] R. V. Snyder, M. A. Guerrero, C. D. Sinigalliano, J. Winshell, R. Perez, J. V. Lopez, K. S. Rein, *Phytochemistry* **2005**, *66*, 1767–1780.
- [158] K. S. Rein, R. V. Snyder, *Adv. Appl. Microbiol.* **2006**, *59*, 93–125.
- [159] R. Perez, L. Liu, J. Lopez, T. An, K. S. Rein, *Mar. Drugs* **2008**, *6*, 164–179.
- [160] M. Murata, M. Izumikawa, K. Tachibana, T. Fujita, H. Naoki, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 147–151.
- [161] M. Izumikawa, M. Murata, K. Tachibana, T. Fujita, H. Naoki, *Eur. J. Biochem.* **2000**, *267*, 5179–5183.
- [162] H. Fuwa, M. Ebine, M. Sasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9648–9650.
- [163] H. Fuwa, M. Ebine, A. J. Bourdelais, D. G. Baden, M. Sasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16989–16999.
- [164] K. C. Nicolaou, M. O. Frederick, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 5372–5376; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5278–5282.
- [165] K. C. Nicolaou, M. O. Frederick, A. C. B. Burtoolo, R. M. Denton, F. Rivas, K. P. Cole, R. J. Aversa, R. Gibe, T. Umezawa, T. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7466–7476.
- [166] J.-L. Giner, X. Li, J. J. Mullins, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 10079–10086.
- [167] J.-L. Giner, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 721–724.
- [168] L. F. Wiggins, D. J. C. Wood, *J. Chem. Soc.* **1950**, 1566–1575.
- [169] S. Rigolet, I. McCort, Y. Le Merrer, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8129–8132.
- [170] R. Saladino, U. Ciambecchini, S. Hanessian, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4401–4405.
- [171] S. M. Glueck, W. M. F. Fabian, K. Faber, S. F. Mayer, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 3467–3478.
- [172] T. Satoh, T. Imai, S. Umeda, K. Tsuda, H. Hashimoto, T. Kakuchi, *Carbohydr. Res.* **2005**, *340*, 2677–2681.
- [173] H. Hashimoto, T. Kakuchi, K. Yokota, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6470–6472.
- [174] L. Poitout, Y. Le Merrer, J.-C. Depezay, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6887–6890.
- [175] R. J. Capon, R. A. Barrow, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 75–83.
- [176] M. Kamada, T. Satoh, K. Yokota, T. Kakuchi, *Macromolecules* **1999**, *32*, 5755–5759.
- [177] E. Bozó, A. Medgyes, S. Boros, J. Kuszmann, *Carbohydr. Res.* **2000**, *329*, 25–40.
- [178] I. McCort, M. Saniere, Y. Le Merrer, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2693–2700.
- [179] S. A. Benner, J. E. Maggio, H. E. Simmons, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1581–1582.
- [180] H. E. Simmons III, J. E. Maggio, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 287–290.
- [181] L. A. Paquette, M. Vazeux, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 291–294.
- [182] L. A. Paquette, R. V. Williams, M. Vazeux, A. R. Browne, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2194–2197.
- [183] C. Weitemeyer, T. Preuß, A. de Meijere, *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 3993–4005.
- [184] S. Liang, C.-H. Lee, S. I. Kozhushkov, D. S. Yufit, J. A. K. Howard, K. Meindl, S. Ruehl, C. Yamamoto, Y. Okamoto, P. R. Schreiner, B. C. Rinderspacher, A. de Meijere, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 2012–2018.
- [185] G. Person, M. Keller, H. Prinzbach, *Liebigs Ann.* **1996**, 507–527.
- [186] S. Guiard, M. Giorgi, M. Santelli, J.-L. Parrain, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3319–3322.
- [187] E. Alvarez, E. Manta, J. D. Martin, M. L. Rodriguez, C. Ruiz-Perez, D. Zurita, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2097–2100.
- [188] E. Alvarez, M. T. Diaz, R. Perez, J. L. Ravelo, A. Regueiro, J. A. Vera, D. Zurita, J. D. Martin, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2848–2876.
- [189] R. E. Dolle, K. C. Nicolaou, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1691–1694.
- [190] T. R. Hoye, J. C. Suhadolnik, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5312–5313.
- [191] T. R. Hoye, J. C. Suhadolnik, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2855–2862.
- [192] T. R. Hoye, S. A. Jenkins, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6196–6198.
- [193] T. R. Hoye, N. E. Witowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7291–7292.
- [194] W. C. Still, A. G. Romero, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2105–2106.
- [195] S. L. Schreiber, T. Sammakia, B. Hulin, G. Schulte, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2106–2108.
- [196] E. Vedejs, D. M. Gapinski, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5058–5061.
- [197] I. Paterson, I. Boddy, I. Mason, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5205–5208.
- [198] K. Nacro, M. Baltas, C. Zedde, L. Gorrichon, J. Jaud, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 5129–5138.
- [199] S. T. Russell, J. A. Robinson, D. J. Williams, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 351–352.
- [200] N. Hayashi, K. Fujiwara, A. Murai, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 12425–12468.
- [201] V. S. Kumar, D. L. Aubele, P. E. Floreancig, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2489–2492.
- [202] V. S. Kumar, S. Wan, D. L. Aubele, P. E. Floreancig, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3570–3578.

- [203] J. A. Marshall, H. R. Chobanian, *Org. Lett.* **2003**, 5, 1931–1933.
- [204] J. A. Marshall, A. M. Mikowski, *Org. Lett.* **2006**, 8, 4375–4378.
- [205] J. A. Marshall, R. K. Hann, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 6753–6757.
- [206] Z. Wang, Y.-T. Cui, Z.-B. Xu, J. Qu, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 2270–2274.
- [207] W. J. Schultz, M. C. Etter, A. V. Pocius, S. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 7981–7982.
- [208] U. Koert, H. Wagner, M. Stein, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 7629–7632.
- [209] T. Iimori, W. C. Still, A. L. Rheingold, D. L. Staley, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 3439–3440.
- [210] I. Paterson, I. Boddy, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 5301–5304.
- [211] I. Paterson, P. A. Craw, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 5799–5802.
- [212] D. A. Evans, A. M. Ratz, B. E. Huff, G. S. Sheppard, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 3448–3467.
- [213] J. A. Marshall, H. R. Chobanian, *Org. Lett.* **2003**, 5, 1931–1933.
- [214] T. Lindel, B. Franck, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 9465–9468.
- [215] Z. Xiong, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4831–4832.
- [216] Y. Morimoto, T. Iwai, T. Kinoshita, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7124–7125.
- [217] M. Hashimoto, H. Harigaya, M. Yanagiya, H. Shirahama, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 5947–5948.
- [218] M. Hashimoto, T. Kan, K. Nozaki, M. Yanagiya, H. Shirahama, T. Matsumoto, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 1143–1144.
- [219] M. Hashimoto, M. Yanagiya, H. Shirahama, *Chem. Lett.* **1988**, 645–646.
- [220] M. Hashimoto, T. Kan, K. Nozaki, M. Yanagiya, H. Shirahama, T. Matsumoto, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5088–5107.
- [221] M. Hashimoto, H. Harigaya, M. Yanagiya, H. Shirahama, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2299–2311.
- [222] Z. Xiong, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9328–9329.
- [223] Y. Morimoto, T. Iwai, Y. Nishikawa, T. Kinoshita, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 2641–2647.
- [224] Y. Morimoto, Y. Nishikawa, M. Takaishi, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 5806–5807.
- [225] Y. Morimoto, Y. Nishikawa, C. Ueba, T. Tanaka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 810–812.
- [226] Y. Morimoto, H. Yata, Y. Nishikawa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 6601–6604; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 6481–6484.
- [227] Y. Morimoto, T. Okita, M. Takaishi, T. Tanaka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 1132–1135.
- [228] R. Tong, F. E. McDonald, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 4449–4451; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 4377–4379.
- [229] R. Tong, J. C. Valentine, F. E. McDonald, R. Cao, X. Fang, K. I. Hardcastle, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 1050–1051.
- [230] Y. Mori, K. Yaegashi, H. Furukawa, *Tetrahedron* **1997**, 53, 12917–12932.
- [231] H. Furuta, T. Takase, H. Hayashi, R. Noyori, Y. Mori, *Tetrahedron* **2003**, 59, 9767–9777.
- [232] P. F. Hudrlik, J. P. Arcoleo, R. H. Schwartz, R. N. Misra, R. J. Rona, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 18, 591–594.
- [233] P. F. Hudrlik, A. M. Hudrlik, A. K. Kulkarni, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 6809–6811.
- [234] P. F. Hudrlik, A. M. Hudrlik, *Adv. Silicon Chem.* **1993**, 2, 1–89.
- [235] W. E. Fristad, T. R. Bailey, L. A. Paquette, R. Gleiter, M. C. Boehm, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 4420–4423.
- [236] T. P. Heffron, J. D. Trenkle, T. F. Jamison, *Tetrahedron* **2003**, 59, 8913–8917.
- [237] J. D. Warren, Y. Shi, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 7675–7677.
- [238] T. Tokiwano, K. Fujiwara, A. Murai, *Synlett* **2000**, 335–338.
- [239] F. E. McDonald, F. Bravo, X. Wang, X. Wei, M. Togano, J. R. Rodriguez, B. Do, W. A. Neiwert, K. I. Hardcastle, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 2515–2523.
- [240] F. Bravo, F. E. McDonald, W. A. Neiwert, K. I. Hardcastle, *Org. Lett.* **2004**, 6, 4487–4489.
- [241] J. C. Valentine, F. E. McDonald, W. A. Neiwert, K. I. Hardcastle, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 4586–4587.
- [242] R. Tong, F. E. McDonald, X. Fang, K. I. Hardcastle, *Synthesis* **2007**, 2337–2342.
- [243] T. P. Heffron, T. F. Jamison, *Synlett* **2006**, 2329–2333.
- [244] S. Wan, H. Gunaydin, K. N. Houk, P. E. Floreancig, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 7915–7923.
- [245] G. L. Simpson, T. P. Heffron, E. Merino, T. F. Jamison, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 1056–1057.
- [246] I. Vilotijevic, T. F. Jamison, *Science* **2007**, 317, 1189–1192.
- [247] K. C. Nicolaou, K. R. Reddy, G. Skokotas, F. Sato, X. Y. Xiao, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 7935–7936.
- [248] K. C. Nicolaou, K. R. Reddy, G. Skokotas, F. Sato, X. Y. Xiao, C. K. Hwang, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 3558–3575.
- [249] I. Kadota, P. Jung-Youl, N. Koumura, G. Pollaud, Y. Matsukawa, Y. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5777–5780.
- [250] I. Kadota, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6597–6606.
- [251] M. Morimoto, H. Matsukura, T. Nakata, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6365–6368.
- [252] Y. Mori, K. Yaegashi, H. Furukawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 4557–4558.
- [253] Y. Mori, K. Yaegashi, H. Furukawa, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6200–6209.
- [254] K. C. Nicolaou, M. E. Duggan, C. K. Hwang, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 6676–6682.
- [255] K. C. Nicolaou, M. E. Duggan, C. K. Hwang, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 6666–6675.
- [256] K. C. Nicolaou, C. K. Hwang, M. E. Duggan, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 6682–6690.
- [257] K. C. Nicolaou, D. A. Nugiel, E. Couladouros, C. K. Hwang, *Tetrahedron* **1990**, 46, 4517–4552.
- [258] K. C. Nicolaou, C. K. Hwang, M. E. Duggan, D. A. Nugiel, Y. Abe, K. B. Reddy, S. A. DeFrees, D. R. Reddy, R. A. Awartani et al., *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 10227–10238.
- [259] K. C. Nicolaou, F. P. J. T. Rutjes, E. A. Theodorakis, J. Tiebes, M. Sato, E. Untersteller, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 1173–1174.
- [260] K. C. Nicolaou, F. P. J. T. Rutjes, E. A. Theodorakis, J. Tiebes, M. Sato, E. Untersteller, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 10252–10263.
- [261] K. C. Nicolaou, E. A. Theodorakis, F. P. J. T. Rutjes, M. Sato, J. Tiebes, X. Y. Xiao, C. K. Hwang, M. E. Duggan, Z. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 10239–10251.
- [262] K. C. Nicolaou, E. A. Theodorakis, F. P. J. T. Rutjes, J. Tiebes, M. Sato, E. Untersteller, X. Y. Xiao, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 1171–1172.
- [263] K. C. Nicolaou, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 644–664; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 588–607.
- [264] G. Matsuo, H. Hinou, H. Koshino, T. Suenaga, T. Nakata, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 903–906.
- [265] G. Matsuo, N. Hori, H. Matsukura, T. Nakata, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 7677–7680.
- [266] G. Matsuo, H. Matsukura, N. Hori, T. Nakata, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 7673–7676.
- [267] G. Matsuo, K. Kawamura, N. Hori, H. Matsukura, T. Nakata, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 14374–14376.
- [268] K. C. Nicolaou, D. G. McGarry, P. K. Sommers, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 3696–3697.
- [269] K. C. Nicolaou, C. V. C. Prasad, W. W. Ogilvie, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 4988–4989.
- [270] K. C. Nicolaou, Z. Yang, G. Shi, J. L. Gunzner, K. A. Agrios, P. Gartner, *Nature* **1998**, 392, 264–269.
- [271] K. C. Nicolaou, M. E. Bunnage, D. G. McGarry, S. Shi, P. K. Somers, P. A. Wallace, X.-J. Chu, K. A. Agrios, J. L. Gunzner, Z. Yang, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 599–617.
- [272] K. C. Nicolaou, J. L. Gunzner, G.-Q. Shi, K. A. Agrios, P. Gartner, Z. Yang, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 646–658.

- [273] K. C. Nicolaou, G.-Q. Shi, J. L. Gunzner, P. Gartner, P. A. Wallace, M. A. Ouellette, S. Shi, M. E. Bunnage, K. A. Agrios, C. A. Veale, C.-K. Hwang, J. Hutchinson, C. V. C. Prasad, W. W. Ogilvie, Z. Yang, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 628–645.
- [274] K. C. Nicolaou, P. A. Wallace, S. Shi, M. A. Ouellette, M. E. Bunnage, J. L. Gunzner, K. A. Agrios, G.-Q. Shi, P. Gartner, Z. Yang, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 618–627.
- [275] H. Fuwa, M. Sasaki, K. Tachibana, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8371–8375.
- [276] H. Fuwa, M. Sasaki, K. Tachibana, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3549–3552.
- [277] H. Fuwa, M. Sasaki, K. Tachibana, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3019–3033.
- [278] H. Fuwa, N. Kainuma, K. Tachibana, M. Sasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14983–14992.
- [279] I. Kadota, C. Kadowaki, N. Yoshida, Y. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6369–6372.
- [280] I. Kadota, A. Ohno, Y. Matsukawa, Y. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6373–6376.
- [281] I. Kadota, C.-H. Park, M. Ohtaka, N. Oguro, Y. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6365–6368.
- [282] I. Kadota, C. Kadowaki, C.-H. Park, H. Takamura, K. Sato, P. W. H. Chan, S. Thorand, Y. Yamamoto, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1799–1816.
- [283] I. Kadota, H. Takamura, K. Sato, A. Ohno, K. Matsuda, M. Satake, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11893–11899.
- [284] I. Kadota, H. Takamura, K. Sato, A. Ohno, K. Matsuda, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 46–47.
- [285] Y. Mori, T. Takase, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2319–2322.
- [286] A. Zakarian, A. Batch, R. A. Holton, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7822–7824.
- [287] K. C. Nicolaou, D. J. Edmonds, P. G. Bulger, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7292–7344; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7134–7186.
- [288] N. R. Mente, J. D. Neighbors, D. F. Wiemer, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7963–7970.
- [289] J. D. Neighbors, N. R. Mente, K. D. Boss, D. W. Zehnder, D. F. Wiemer, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 516–519.
- [290] S. Sato, M. Nakada, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6141–6144.
- [291] Seit der Einreichung dieses Aufsatzes haben wir Studien zum Mechanismus der wasservermittelten Epoxidöffnungen^[291a] und zu wasservermittelten Reaktionskaskaden von Epoxiden mit unterschiedlichen Substitutionsmustern^[291b] beschrieben. Außerdem haben wir neue Template für Kaskaden entwickelt,^[291c] die in der Synthese von Leiter-Polyethern nützlich sein könnten: a) J. A. Byers, T. F. Jamison, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6383–6385; b) C. J. Morten, T. F. Jamison, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6678–6679; c) A. R. Van Dyke, T. F. Jamison, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 4494–4496; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4430–4432.