

Die Prins-Makrocyclisierung als effiziente Ringschluss-Strategie in der Naturstoffsynthese

Erika A. Crane und Karl A. Scheidt*

Cyclisierungen · Makrocyclen · Polyketide ·
Synthesestrategien · Totalsynthesen

Professor David A. Evans gewidmet

Prins-Makrocyclisierungen haben sich in jüngster Zeit als gute Methode für die Synthese natürlicher Polyketidderivate bewährt. Diese Reaktion stellt eine ökonomische und selektive Methode zur Bildung Tetrahydropyran-haltiger Makrocyclen verschiedener Größe zur Verfügung und toleriert vielfältige funktionelle Gruppen im Makrocyclus, in der Regel bei guten bis ausgezeichneten Ausbeuten. Nach der erstmaligen Beschreibung der Prins-Makrocyclisierung im Jahr 1979 wurde es still um diese Methode; erste Anwendungsbeispiele finden sich erst ab 2008. Der Einsatz dieser Methode in der Naturstoffsynthese hat bei Synthetikern seitdem immer mehr Interesse gefunden, und folgerichtig sind in der jüngeren Literatur zahlreiche Beispiele für Makrocyclisierungen dieses Typs beschrieben worden.

1. Einleitung

Makrocyclische Naturstoffe lassen sich aus einer Vielzahl von Quellen isolieren, darunter Bakterien, Pilze, Pflanzen und Tiere. Der Grund für das Auftreten von Makrocyclen in der Natur könnte darin liegen, dass der makrocyclische Molekülkern eine fein abgestimmte Balance zwischen konformativer Rigidität und Flexibilität bietet, was eine optimale Bindung biologischer Zielstrukturen ermöglicht.^[1] Darüber hinaus zeigen entsprechende Moleküle eine gute Wasserlöslichkeit bei gleichzeitig guter Zellgängigkeit. Außerdem sind sie vergleichsweise stabil gegen Proteolyse und andere metabolische Vorgänge.^[2] Aus all diesen Vorteilen resultiert ein breites Spektrum an biologischen Aktivitäten dieser Naturstoffklasse, darunter Antitumor-, antibiotische, antimykotische und insektizide Wirkungen. Die Anwendung makrocyclischer Naturstoffe bei der Wirkstoffentwicklung gestaltet sich allerdings infolge der Komplexität solcher Verbindungen schwierig. Die Synthese dieser Moleküle ist jedoch entscheidend für die Verifizierung ihrer Struktur, zur Bewertung ihrer

biologischen Aktivität sowie zur Herstellung von Strukturanaloga. Der schwierigste Schritt bei der Planung und Anwendung einer Syntheseroute hin zu einem Naturstoffmakrocyclus ist die Makrocyclisierung selbst, und zwar infolge der damit verbundenen entropischen Faktoren sowie der Möglichkeit einer Oligomerenbildung. Zwar wurde bereits eine Vielzahl von Strategien entwickelt, um zu großen, ringhaltigen, bioaktiven Molekülen zu gelangen, allerdings ist der Bedarf an innovativen Ansätzen auf diesem Forschungsgebiet weiterhin vorhanden.

1.1. Übliche Makrocyclisierungsstrategien

Substratkompatibilität, Selektivität und Effizienz der Syntheseroute tragen alle zu der Entscheidung bei, welche Makrocyclisierungsstrategie zum Einsatz kommt. Die Ansätze, die zur Bildung eines Makrocyclus aus einer linearen Vorstufe herangezogen werden können, gehören im Allgemeinen einer der folgenden drei grundlegenden Kategorien an: C-X-, C=C- oder C-C-Bindungsbildung (Abbildung 1).^[3]

1.1.1. C-X-Bindungsbildung

Makrocyclen mit Lactonfunktionen sind wegen ihrer möglichen biologischen oder pharmazeutischen Wirkung bedeutende Zielstrukturen. Der prototypische Ringschluss umfasst bei diesen Makroliden eine Makrolactonisierung mit C-O-Bindungsbildung. Diese wird traditionell als Mitsunobu-

[*] E. A. Crane, Prof. K. A. Scheidt

Department of Chemistry, Center for Molecular Innovation and Drug Discovery, Chemistry of Life Processes Institute, Silverman Hall, Northwestern University, Evanston, IL 60208 (USA)
Fax: (+1) 847-467-2184
E-Mail: scheidt@northwestern.edu
Homepage: <http://chemgroups.northwestern.edu/scheidt/>

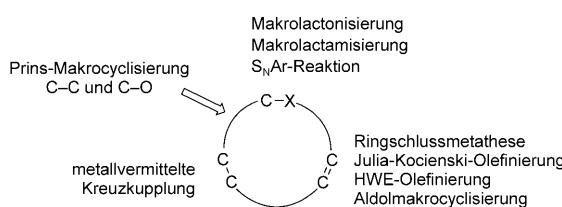


Abbildung 1. Häufige Bindungsbildungen bei Makrocyclisierungen.

(Ph_3P , Diethylazodicarboxylat (DEAD)), Yamaguchi- (2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid, $i\text{PrNEt}_2$, 4-Dimethylaminopyridin (DMAP)) oder Keck-Reaktion (1,3-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), DMAP, DMAP-HCl) durchgeführt.^[1] Abgesehen von diesen Standardverfahren sind auch noch zahlreiche andere, speziellere Bedingungen für diesen Zweck zum Einsatz gekommen.^[4] Eine neuere Strategie fußt auf einer C-H-oxidativen Makrocyclisierung, die Stang und White bei ihrer kürzlich beschriebenen Synthese von 6-Desoxyerythronolid B verwendet haben.^[5] Wenn der Makrocyclus eine Amidbindung aufweist, kann die klassische Steglich-Reaktion (DCC/DMAP) für die C-N-Kupplung zum Einsatz kommen. Diese Reaktionen sind jedoch in den vergangenen Jahren durch den Einsatz effizienterer Peptidkupplungsagentien wie des Uroniumsalzes HATU, des Phosphoniumsalzes PyBOP oder des Phosphinats FDPP verdrängt worden (HATU = O -(7-Azabenzotriazol-1-yl)- N,N,N',N' -tetramethyluronium-Hexafluorophosphat, PyBOP = Benzotriazol-1-yloxytritypyrrolidinophosphonium-Hexafluorophosphat, FDPP = Pentafluorphenyldiphenylphosphinat).^[1] Im Unterschied zur C-O-Bindungsbildung bei einer Makrolactonisierung ist nur eine leichte Aktivierung der Carbonsäure notwendig, da das Amin sehr viel nucleophiler ist als der entsprechende Alkohol.

Makrocyclische Naturstoffe, die Biaryletherfunktionen enthalten (z. B. Vancomycin), haben den Anstoß zur Entwicklung neuer C-X-Kupplungsmethoden wie der $S_{\text{N}}\text{Ar}$ -Reaktionen gegeben.^[1] Bis in die späten 1990er Jahre war die Ullmann-Makrocyclisierung die am häufigsten eingesetzte Technik zur Bildung von Aryletherbindungen. Die harschen Bedingungen (Hitze oder/und eine starke Base) der Ullmann-Reaktion sind jedoch nicht immer mit den empfindlichen Stereozentren oder den Peptid-haltigen Vorstufen vereinbar.^[6] Diese Empfindlichkeit trat bei der Vancomycinsynthese durch Boger et al.^[7] zutage, bei der es an Vancomycin-modellsystemen bei der Ullman-Makrocyclisierung zur Epi-



Karl Scheidt promovierte 1999 an der Indiana University (USA) bei William Roush. Nach einem NIH-finanzierten Forschungsaufenthalt an der Harvard University bei David Evans wechselte der 2002 an die Northwestern University (Evanston, USA). Seine Forschungen konzentrieren sich auf die Entwicklung neuer organisch-chemischer Methoden und die Synthese bioaktiver Verbindungen. Er ist Mitglied der Sloan-Stiftung und hat den Irving Klotz Research Chair in Chemistry sowie die Alumnae of Northwestern Teaching Professorship inne.

merisierung kam. Zhu et al.^[8] und Rao et al.^[9] gelang es, dieses Epimerisierungsproblem durch den Einsatz einer $S_{\text{N}}\text{Ar}$ -Kupplung anstelle der Makrocyclisierung zu umgehen und dabei gleichzeitig die Ausbeute zu erhöhen.

1.1.2. C=C-Bindungsbildung

Die weitestverbreitete Strategie zur C=C-Makrocyclisierung ist die Ringschlussmetathese (RCM).^[10] In den letzten Jahren hat sich die RCM zu einer der verlässlichsten und effizientesten Methoden für die Bildung mittelgroßer bis großer Ringsysteme entwickelt. Die grundlegende Strategie für die Bildung von Ringsystemen mit Doppelbindungen durch RCM wurde von Fu und Grubbs,^[11] Martin et al.^[12] und Pandit et al.^[13] entwickelt. Eine der ersten erfolgreichen Anwendungen der RCM in der Totalsynthese war die Herstellung von Fluvirucin B₁ durch Hoveyda et al.^[14] Diese Reaktion ist verträglich mit einer Vielzahl funktioneller Gruppen und liefert verschiedene Ringe in guter bis ausgezeichneter Ausbeute. Die RCM unterliegt jedoch ebenfalls der Gleichgewichts-Ringschlussmetathese, d. h. einer Konkurrenz von intramolekularem Ringschluss und zwischenmolekularer Oligomerisierung. Fogg und andere^[15] haben in ausgedehnten Untersuchungen nachgewiesen, dass sich diese Schwierigkeiten durch reaktivere Katalysatoren (Katalysatoren der 1. Generation), höhere Temperatur und niedrigere Konzentrationen überwinden lassen. Diese Reaktionsbedingungen können jedoch eine Zersetzung des Katalysators nach sich ziehen und so einen höheren Katalysatoreinsatz notwendig machen. Allgemein gilt, dass Faktoren wie die Struktur des Katalysators, die Konzentrationen der Reaktionsteilnehmer, die Reaktionstemperatur und der Zeitpunkt des Zusatzes von Komponenten sowie die Reaktionszeit den Erfolg einer Ringschlussmetathese maßgeblich beeinflussen. Selbst wenn die optimalen Bedingungen für eine bestimmte Umsetzung ermittelt worden sind, können die Reproduzierbarkeit und die Steuerung der Geometrie des Olefins immer noch Hürden bereithalten. Insbesondere die E/Z-Selektivität dieser Prozesse kann im Verlauf der Metathese oder bei nachfolgenden, durch den Metallkomplex katalysierten Isomerisierungen beeinträchtigt werden.

Andere Alkenbildungsstrategien bei der Synthese makrocyclischer Naturstoffe sind die Julia-Kocienski-^[16] und die Horner-Wadsworth-Emmons-Olefinitionen.^[17] Diese Anionen-basierten Methoden waren sehr erfolgreich, jedoch hat sich – wie im Fall der RCM – die Selektivität der Olefingeo-



Erika Crane wurde 1985 in Kettering (USA) geboren und studierte bei Robert Coleman an der Ohio State University. 2007 erhielt sie ihren BSc von der Ohio Northern University. Seit Herbst 2007 ist sie Mitglied der Forschungsgruppe Scheidt. Dort arbeitet sie an der Synthese von Polyketidnaturstoffen sowie an der Entwicklung von Methoden zur Synthese biologisch relevanter heterocyclischer Moleküle zum Aufbau von Bibliotheken niedermolekularer Moleküle mit neuartigen Strukturen.

metrie als mäßig bis schwierig steuerbar erwiesen. Eine weitere Strategie zur Einführung einer makrocyclischen Alkenfunktion ist die Aldolkondensation.^[1] Aufgrund von Problemen bei der selektiven Enolisierung, konkurrierenden und äquilibrierenden Retroaldolreaktionen sowie einer Konkurrenz zwischen inter- und intramolekularer Reaktion kommt dieser Reaktionstyp nur selten zum Einsatz. Angesichts der Popularität und des Erfolges der RCM bei der Makrocyclensynthese werden heute Reaktionen unter Addition an Aldehyde zur Bildung makrocyclischer Alkene wesentlich seltener eingesetzt.

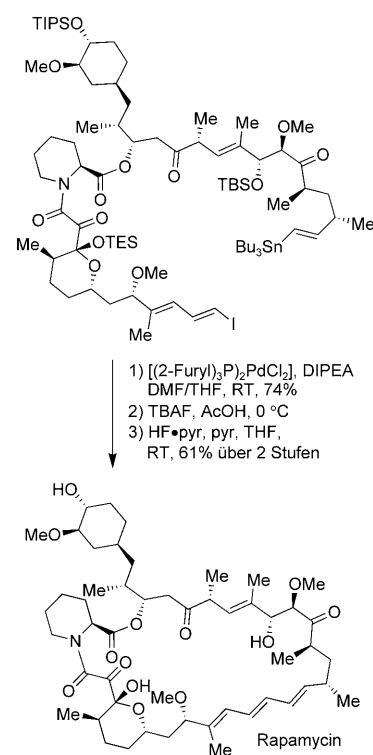
1.1.3. C-C-Bindungsbildung

Die meisten Makrocyclisierungen mit C-C-Bindungsbildung der letzten zwanzig Jahre waren metallvermittelte Reaktionen. Palladium-katalysierte Kreuzkupplungen wie die Stille-, Suzuki-Miyaura- und Heck-Reaktion sind bei der C-C-Bindungsbildung von Makrocyclen ausgiebig eingesetzt worden.^[1] Die Reaktionsbedingungen sind im Regelfall milde und gewähren eine hohe Verträglichkeit mit funktionellen Gruppen. Dies wurde von Smith et al. bei der Synthese des 31-gliedrigen Makrocyclus von Rapamycin mithilfe einer Stille-Kupplung demonstriert (Schema 1).^[18] Die Ausbeuten der Makrocyclisierungsvarianten können jedoch niedriger ausfallen als jene der Standardkreuzkupplungen, sodass die Einführung der notwendigen Kupplungskomponenten, wie Vinylzinn- oder Vinyliodidgruppen, sich schwierig gestalten kann.

1.2. Die Prins-Reaktion: kombinierte C-C- und C-O-Bindungsbildung

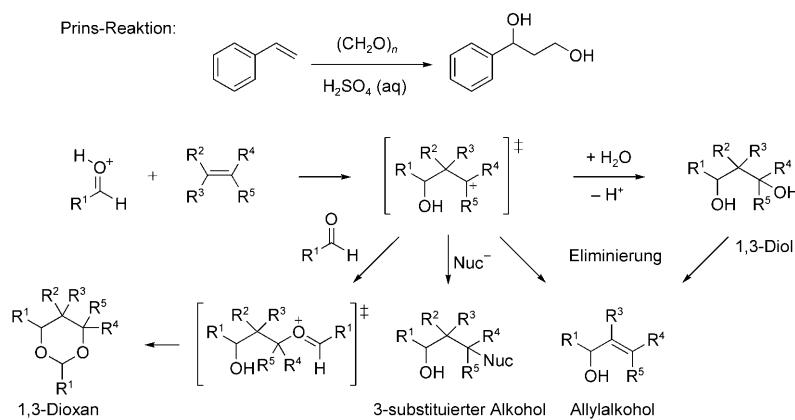
1.2.1. Hintergrund

1919 berichtete Prins über die Kondensation von Formaldehyd mit Styrol in Gegenwart eines sauren Katalysators unter Bildung eines Diols.^[19] Der allgemein anerkannte Mechanismus der Prins-Reaktion umfasst die Aktivierung eines Aldehyds mit einer Brønsted- oder Lewis-Säure mit anschließender Addition des Olefins, wobei eine kationische Zwischenstufe gebildet wird (Schema 2).^[20] Je nach den Re-



Schema 1. Stille-Makrocyclisierung und Vervollständigung der Synthese von Rapamycin nach Smith et al. pyr = Pyridin, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl, TES = Triethylsilyl.

aktionsbedingungen können sich mehrere Produkte bilden. Wenn R² eine geeignete Abgangsgruppe ist, kann das kationische Intermediat eine Eliminierung zum Allylalkohol durchlaufen. Zusätzlich lässt sich die Zwischenstufe mit einem Nucleophil abfangen, sodass ein 3-substituierter Alkohol resultiert. Ist das verwendete Nucleophil Wasser, gelangt man zu einem 1,3-Diol, das bei Reaktionsführung unter forcierten Bedingungen zum Allylalkohol eliminiert werden kann. Weiterhin kann die kationische Zwischenstufe mit einem zweiten Äquivalent Aldehyd versetzt werden, was durch nachfolgenden Ringschluss zu einem 1,3-Dioxan führt. Ungeachtet des Synthesepotenzials der Prins-Reaktion wurde ihre Entwicklung anfangs durch die Vielzahl möglicher Pro-

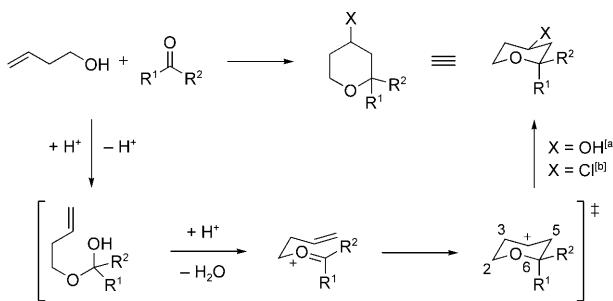


Schema 2. Mechanismus der Prins-Reaktion und mögliche Reaktionspfade. Nuc⁻ = Nucleophil.

dukte und die zur Einleitung der Reaktion notwendigen, harschen Bedingungen behindert.

1.2.2. Synthese von Tetrahydropyranringen

1955 berichtete Hanschke erstmals über die selektive Synthese von Tetrahydropyranringen (THP-Ringen) mithilfe einer Prins-Reaktion durch Umsetzung von 3-Buten-1-ol mit einer Vielzahl von Aldehyden oder Ketonen in Gegenwart einer Säure (Schema 3).^[21] Wurde hierbei Schwefelsäure



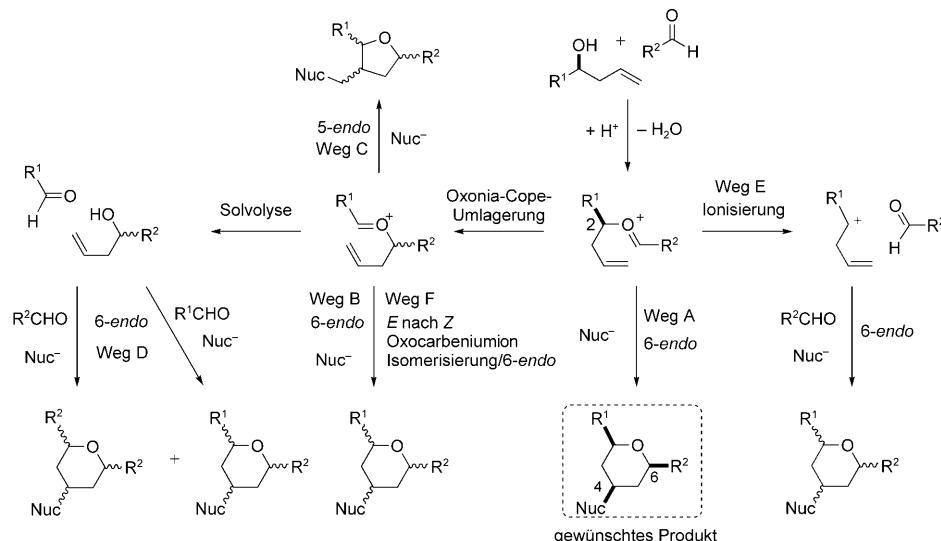
Schema 3. Der erste Bericht und der Mechanismus der Synthese von THPs durch die Prins-Reaktion. [a] Bei Verwendung von H_2SO_4 . [b] Bei Verwendung von HCl .

eingesetzt, bildeten sich als Produkte 2,2'-disubstituierte Tetrahydropyran-4-ole.^[20c] Die Reaktion verläuft über die Kondensation des Alkohols mit dem aktivierte Aldehyd zu einer Oxocarbenium-Zwischenstufe. Diese geht durch Angriff des Olefins in ein Tetrahydropyranal-Carbokation über, das in einer Sesselkonformation vorliegt, in der das Wasserstoffatom in Nachbarposition zum positiv geladenen Kohlenstoffatom eine pseudoaxiale Stellung einnimmt. Diese Konformation bringt das unbesetzte p-Orbital in eine äquatoriale Stellung, was den Angriff des Nucleophils an dieser

Stelle unter Bildung des THP-Produktes beeinflusst. Alder et al. formulierten eine Hypothese, nach der diese Sesselkonformation eine optimale Orbitalüberlappung des äquatorial ausgerichteten, freien Elektronenpaares am Sauerstoffatom mit den σ - und σ^* -Orbitalen der C2-C3- und C5-C6-Bindungen und dem unbesetzten p-Orbital des Carbokations ermöglicht.^[22] Durch Veränderung der Reaktionsbedingungen wird jedoch ein axialer Angriff eines Nucleophils möglich. Rychnovsky und Mitarbeiter haben nachgewiesen, dass ein kleines Gegenanion, das in die Reaktion eingebracht wird, ein Kontaktionenpaar mit dem kationischen C-Atom des intermediären Pyrans bildet; der axiale Angriff des Anions erfolgt anschließend nach dem Prinzip einer minimalen Bewegung.^[23] Wird dagegen ein großes Gegenanion eingesetzt, ist dieses nicht nur weniger nucleophil, sondern bildet darüber hinaus ein durch Lösungsmittelmoleküle getrenntes Ionenpaar. Dies beeinflusst natürlich den bevorzugten axialen Angriff durch das Nucleophil.

1.2.3. Konkurrierende Reaktionswege bei THP-Cyclisierungen

Die Bildung von Tetrahydropyranringen über eine Prins-Cyclisierung ist im Regelfall ein diastereoselektiver Vorgang, der mit einem ausgezeichneten Chiralitätstransfer von der Ausgangsverbindung zum Produkt einhergeht. Es sind jedoch auch ungewöhnliche und racemisierte Produkte als Folge konkurrierender 2-Oxonia-Cope-Umlagerungen beobachtet worden (Schema 4). Wie in Abschnitt 1.2.2 erörtert, verläuft die Prins-Reaktion über einen sesselartigen Übergangszustand, bei dem der Substituent an der C2-Position äquatorial angeordnet und das Oxocarbeniumion *E*-konfiguriert ist. Durch den Ringschluss kommt es zur Bildung eines neuen Stereozentrums an C6, mit Chiralitätstransfer vom C2-Stereozentrum. Das transiente C4-Carbokation wird dann von einem Nucleophil abgefangen, was zu einer äquatoriale Anordnung des Substituenten führt (Reaktionsweg A). Bei der konkurrierenden 2-Oxonia-Cope-Umlagerung erfährt



Schema 4. Konkurrierende Mechanismen bei Prins-Cyclisierungen unter Bildung von Tetrahydropyranringen.

das Oxocarbeniumion hingegen eine [3,3]-sigmatrope Umlagerung, die die Integrität des C2-Stereozentrums aufhebt. Aus dem 6-*endo*-Ringschluss ergibt sich daher durch Scrambling der Konfiguration ein Tetrahydropyranerivat als Diastereomerengemisch (Reaktionsweg B). Es ist ebenfalls möglich, dass die achirale Zwischenstufe einen 5-*endo*-Ringschluss erfährt, der zu einem Tetrahydrofuranderivat als Produkt führt, wie erstmals von Speckamp et al. beobachtet wurde (Reaktionsweg C).^[24] Ein dritter möglicher Reaktionsverlauf, der von Roush und Dilley bei ihren Untersuchungen zu Scytophycin C entdeckt wurde,^[25] geht mit der Hydrolyse des achiralen Oxocarbeniumions unter Bildung eines epimeren Allylalkohols einher. Dieser Alkohol vermag in Lösung reversibel mit Aldehyden zu reagieren, wobei durch 6-*endo*-Ringschluss Austauschprodukte gebildet werden (Reaktionsweg D). Rychnovsky und Mitarbeiter haben gezeigt, dass im Verlauf von Prins-Cyclisierungen die Oxonia-Cope-Umlagerung eintritt, wenn zwei Oxocarbenium-Zwischenstufen vergleichbarer Energie entstehen können, die einen thermodynamisch kontrollierten Reaktionsverlauf begünstigen.^[26] Glücklicherweise lässt sich eine kinetisch kontrollierte Prins-Reaktion durch Destabilisierung der Oxocarbenium-Zwischenstufe oder durch Stabilisierung des resultierenden Tetrahydropyranal-Carbokations erreichen, indem geeignete Substrate konzipiert werden.

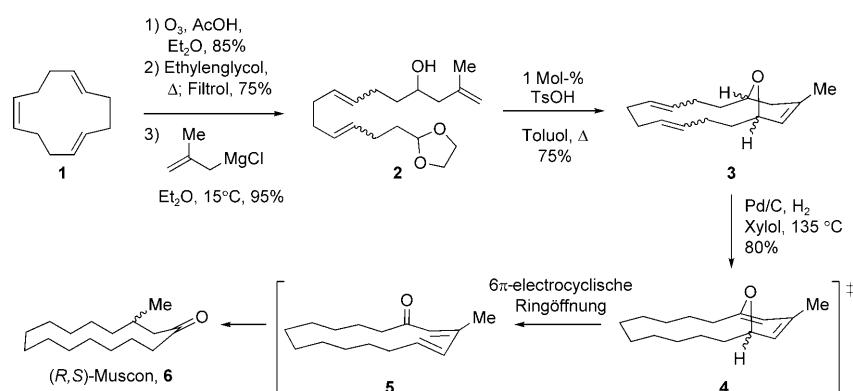
Auch eine Einbuße an optischer Aktivität bei Durchlaufen anderer Reaktionswege ist beschrieben worden. Willis et al. beobachteten eine Abnahme des Enantiomerenüberschusses bei Prins-Cyclisierungen von Benzylalkoholen über einen direkten, ionischen Reaktionsweg (Reaktionsweg E).^[27] Ein weiterer Racemisierungsmechanismus wurde jüngst von Jasti und Rychnovsky bei der Untersuchung einer Reaktionssequenz aus Grob-Fragmentierung und Prins-Cyclisierung entdeckt.^[28] Mechanistische Studien ergaben, dass die vollständige Einbuße eines Enantiomerenüberschusses im Tetrahydropyranprodukt die Folge sukzessiver 2-Oxonia-Cope-Umlagerungen des (Z)-Oxocarbeniumions sind, das über einen Additions-Eliminierungs-Weg durch Isomerisierung aus dem (E)-Oxocarbeniumion hervorgegangen sein könnte (Reaktionsweg F).

Eingehende mechanistische Untersuchungen haben es ermöglicht, den Reaktionsverlauf so zu steuern, dass Ne-

benreaktionen, die z. B. zum Verlust der Enantiomerenreinheit führen, während einer Prins-Reaktion in signifikantem Maße unterdrückt werden. Die Prins-Reaktion eignet sich dadurch nicht nur für den effizienten Aufbau von Tetrahydropyranringen, sondern erweist sich außerdem als eine wirkungsvolle Methode zur C-C- und C-O-Bindungsbildung im Rahmen von Makrocyclisierungen bei der Synthese von Polyketidnaturstoffen (siehe Abschnitt 2).

1.3. Frühe Prins-Makrocyclisierungen

Das erste klare Beispiel für eine Prins-Reaktion bei einer Makrocyclisierung war die Formalsynthese von (R,S)-Muscon durch Schulte-Elte et al. (6; Schema 5).^[29] Die Ozonolyse des Cyclododecatriens 1, der Einfachschutz des sich ergebenden Dialdehyds und die nachfolgende Addition eines aus Methylallylmagnesiumchlorid gebildeten Grignard-Reagens liefern die Cyclisierungsvorstufe 2 (Schema 5). Die Makrocyclisierung des 15-gliedrigen Rings gelang mit *p*-Toluolsulfinsäure (1 Mol-%) in Toluol unter Rückfluss; dabei wurde das bicyclische Dihydropyranerivat 3 in 75% Ausbeute gebildet. Geringere Ausbeuten wurden beobachtet, wenn die gesättigte Makrocyclisierungsvorstufe oder das reine *E,E*-Dien eingesetzt wurden. Dieser frühe Bericht unterstreicht den bedeutenden Einfluss konformativer Effekte auf die Bildung des makrocyclischen Oxocarbeniumions. Die Überführung des Bicyclus 3 in Muscon (6) gelang durch Erhitzen auf 135–270 °C in Xylool in Gegenwart von aktiviertem Pd/C in einer H₂-Atmosphäre. Der vorgeschlagene Mechanismus für die Umwandlung besteht in der Reduktion des Diengemisches im Makrocyclus, gefolgt von einer Dehydrierung zum Pyran 4. Eine 6 π -elektrocyclische Ringöffnung des Pyrans 4, gefolgt von der Hydrierung des resultierenden Dien, führt zum Muscon 6. Dieser fünfstufige Syntheseweg liefert (R,S)-Muscon in einer Gesamtausbeute von 40%; dies demonstriert den Nutzen und die Effizienz einer Prins-Makrocyclisierung. Trotz der offenkundigen Nützlichkeit der Prins-Makrocyclisierung für die Synthese blieben ihre Möglichkeiten jedoch weitere drei Jahrzehnte lang unausgeschöpft.



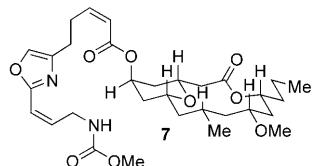
Schema 5. Formalsynthese von (R,S)-Muscon nach Schulte-Elte et al. TsOH = *p*-Toluolsulfinsäure.

2. Anwendungen in der Naturstoffsynthese

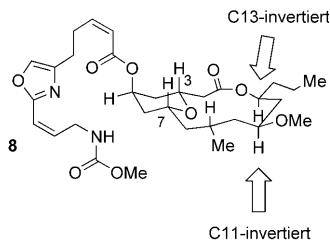
2.1. Synthese von Neopeltolid

Neopeltolid ist ein 14-gliedriges Makrolid^[30], das aus einem vor der jamaikanischen Küste vorkommenden Meereschwamm, der mit der Gattung *Daedalopelta sollas* verwandt ist, isoliert werden konnte (Schema 6).^[31] Das 14-gliedrige

vorgeschlagene Struktur von Neopeltolid:



tatsächliche Struktur von Neopeltolid:



Schema 6. Vorgeschlagene und revidierte Struktur von Neopeltolid.

Makrolacton enthält sechs Stereozentren, eine 2,6-cis-Tetrahydropyranyleinheit sowie eine Oxazol- und Carbamat-haltige Seitenkette, wie sie auch im Naturstoff Leucascandrolid A vorkommt. 2007 berichteten Wright und Mitarbeiter, dass Neopeltolid das Wachstum von Tumorzellen mit vielversprechendem IC₅₀-Wert zu hemmen vermag und dabei gegen eine ganze Reihe von Tumorzelllinien wirksam ist.^[31] 2008 gelang Kron et al. der Nachweis, dass die Neopeltolid-wirkung auf den Cytochrom-bc₁-Komplex zielt und so die mitochondriale ATP-Synthese inhibiert.^[32] Über diese biochemischen Untersuchungen hinaus konnte unser Labor in Zusammenarbeit mit der Gruppe um Crews nachweisen, dass die C11/C13- und C3/C7-Diastereomere den größten Teil der biologischen Wirksamkeit von Neopeltolid gegen die Brust-

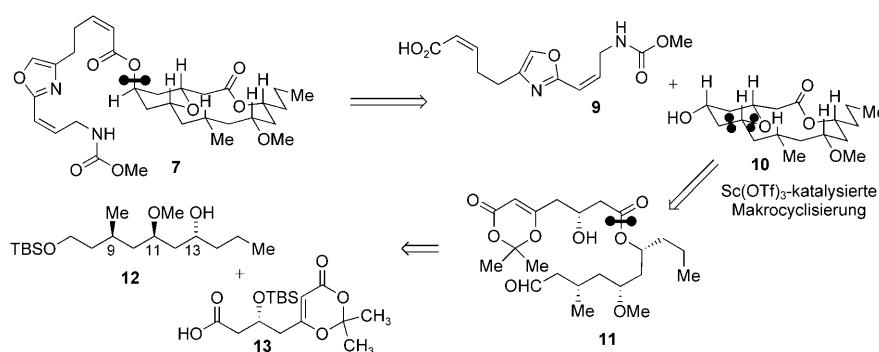
adenokarzinom-Zelllinie MCF-7 des Menschen und die Leukämiezelllinie P-388 von Mäusen beibehalten haben.^[33] Weitere Versuche mit Analoga durch uns sowie Maier und Vintonyak ergaben unabhängig voneinander, dass sowohl die vollständige Oxazolseitenkette als auch der Makrocyclus für die volle Antikrebswirkung notwendig sind.^[34]

Eine der ersten Totalsynthesen mit Revision der Struktur kam aus unserem Laboratorium; sie stützte sich für den Aufbau des Makrocyclus und die gleichzeitige Bildung des Pyranrings auf eine Prins-Makrocyclisierung.^[35,36] Kurz danach legten Lee et al. ebenfalls eine Totalsynthese vor,^[37] der eine Formalsynthese von Yadav und Kumar folgte.^[38] Beide Gruppen nutzten eine Prins-Makrocyclisierung. Das große Interesse an der biologischen Wirkung dieser Verbindung hat nach effizienten Methoden für den Zugang zu diesem Makrolid verlangt. Drei der dreizehn bislang vorgelegten Formal- und Totalsynthesen setzen auf eine Prins-Makrocyclisierung als entscheidenden Schritt zur Bindungsbildung.

2.1.1. Totalsynthese von Neopeltolid nach Scheidt et al.

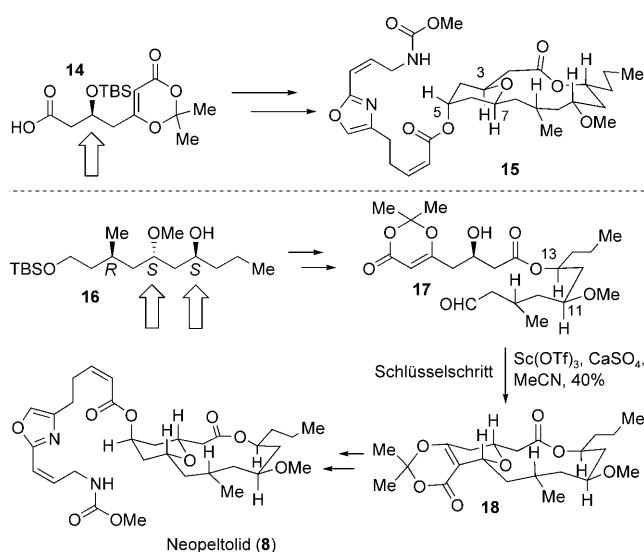
Im Dezember 2007 konnte unsere Forschungsgruppe die Totalsynthese und Strukturrevision von Neopeltoid vorstellen.^[35] Unsere Strategie stützte sich auf einen Sc(OTf)₃-katalysierten Schlüsselschritt unter gleichzeitiger Bildung des Tetrahydropyranrings und des Makrocyclus (Schema 7). Die Makrocyclisierungsvorstufe **11** wurde durch Yamaguchi-Veresterung des Alkoholfragments **12** mit dem β -Hydroxydioxinonsäurefragment **13** hergestellt. Bei **12** wurde die Konfiguration an C13 durch eine Noyori-Reduktion eingestellt; eine Pseudoephedrin-gesteuerte Alkylierung führte zur *R*-Konfiguration an C9.^[39] Eine Evans-Tishchenko-Reduktion legte wirkungsvoll die Konfiguration an C11 fest. Das Säurefragment **13** wurde durch eine Titan(IV)-(R)-Binol-katalysierte, vinyloge Aldolreaktion hergestellt, wie sie von Scettri et al. entwickelt worden war.^[40]

Unsere Strategie funktionierte tatsächlich, doch stimmten die ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren des Endprodukts **7** nicht mit den Literaturspektren von Neopeltolid überein. Wie in Abschnitt 1.2.3 dargelegt, kann es im Verlauf einer Prins-Cyclisierung zu einer 2-Oxonia-Cope-Umlagerung kommen, die zu unerwarteten Produkten führt. Wir postulierten daher, dass dies bei unserer Synthese der Fall gewesen sein könnte und eine Inversion an den C3-, C5- und C7-Stereozentren statt-



Schema 7. Unsere erste Retrosynthese von Neopeltolid. OTf=Trifluormethansulfonat.

gefunden haben könnte, die zum Diastereomer **15** führt (Schema 8). Um diese Hypothese zu überprüfen, synthetisierten wir dieses Diastereomer gezielt durch Einsatz des Säurefragments **14** (mit der umgekehrten Konfiguration zu



Schema 8. Unsere revidierte Synthesestrategie für Neopeltolid.

jener der vorher eingesetzten Säure **13**), doch entsprachen auch in diesem Fall die Spektren nicht denen von natürlichem Neopeltolid. Nach sorgfältiger Analyse der Spektraldaten kamen wir zu dem Schluss, dass die Konfigurationen an C11 und C13 invertiert sein müssten. Diese beiden Stereozentren entsprechen zwei der Stereozentren des Alkoholfragments. Zur Überprüfung dieser Hypothese wurde der neue, diastereomere Alkohol **16** synthetisiert und zur Vervollständigung der Synthese des Makrolids **8** eingesetzt, dessen spektrale Daten schließlich den für Neopeltolid publizierten entsprachen.

Diese Synthese wurde so zum ersten Beispiel für eine Prins-Makrocyclisierung in der Naturstoffsynthese im Verlauf von beinahe dreißig Jahren. Die Effizienz dieser Syntheseroute, die durch den Makrocyclisierungsansatz möglich wurde, erwies sich als besonders nützlich, als die Frage nach der Konfiguration der publizierten Neopeltolidstruktur aufkam.

2.1.2. Totalsynthese von Neopeltolid nach Lee et al.

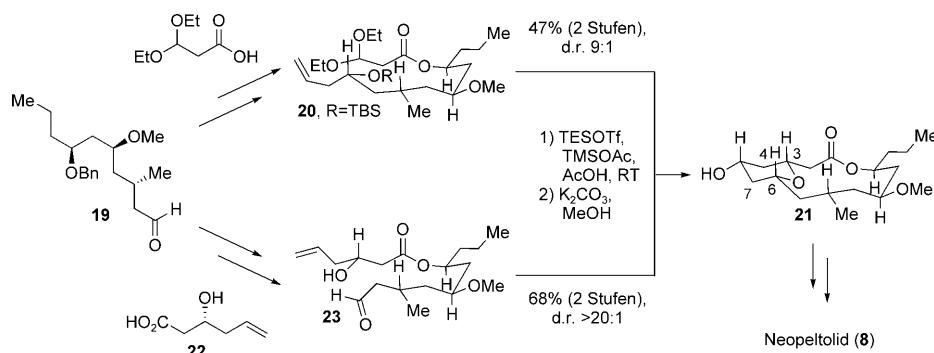
Lee und Mitarbeiter veröffentlichten im März 2008 die Totalsynthese von Neopeltolid über eine Prins-Makrocyclisierung.^[37] Während wir bei unserer Synthese die C6-C7-Bindung im Makrocyclisierungsschritt schlossen, entwickelte die Gruppe um Lee zwei komplementäre Prins-Makrocyclisierungsrouten für die C3-C4- und C6-C7-Kupplung nach der Bildung der C-O-Bindung des THP-Ringes (Schema 9). Die absolute Konfiguration des gemeinsamen Aldehydfragments **19** wurde durch eine asymmetrische Crotylübertragung, Titan(IV)-chlorid-vermittelte Methallylierung und substratrichtete Hydroformylierung festgelegt. Die Makrocyclisierungsvorstufe **20**, hergestellt über eine asymmetrische Brown-Alliyierung und Yamaguchi-Veresterung mit 3,3-Diethoxypropansäure, lieferte durch C3-C4-Kupplung den Makrocyclus **21** in 47% Ausbeute und einem Diastereomerieverhältnis (d.r.) von 9:1. Die C6-C7-Makrocyclisierung gelang in 68% Ausbeute (d.r. >20:1) aus der Vorstufe **23**, die durch Yamaguchi-Veresterung mit dem Alkohol **22** synthetisiert worden war.

Lee et al. entwarfen eine innovative Strategie zur Bildung zweier unterschiedlicher Makrocyclisierungsvorstufen (**20** und **23**) aus einem gemeinsamen, fortgeschrittenen Intermediat (**19**). Jede dieser miteinander verwandten Verbindungen wurde getrennt weiterverarbeitet, um zum gewünschten Naturstoff zu gelangen. Dies ist ein ausgezeichnetes Beispiel für die Leistungsfähigkeit von Prins-Makrocyclisierungen.

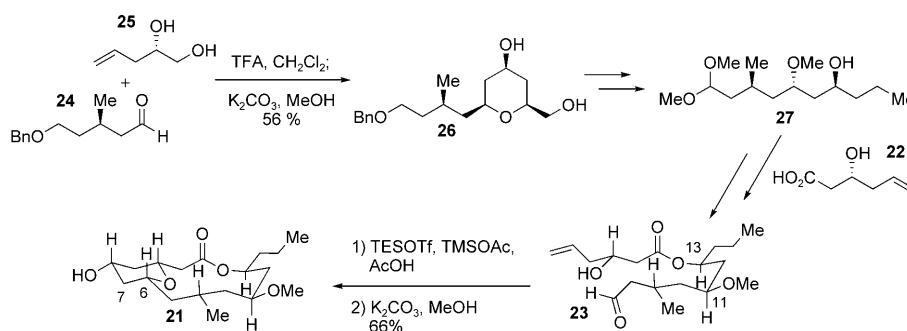
2.1.3. Formalsynthese von Neopeltolid nach Yadav und Kumar

Im November 2009 stellten Yadav und Kumar eine Formalsynthese von Neopeltolid vor, bei der die C6-C7-Bindung durch eine Prins-Makrocyclisierung gebildet wird, die jener bei der Strategie von Lee et al. ähnlich ist.^[38] Der Hauptunterschied ist die Art und Weise, wie die Konfiguration der Makrocyclisierungsvorstufe **23** festgelegt wird (Schema 10).

Der Aldehyd **24** leitet sich von (*S*)-Citronellol ab, und das Diol **25** wurde durch eine hydrolytische kinetische Racematspaltung von (\pm)-Epichlorhydrin aufgebaut, auf die eine Kupfer(I)-katalysierte, regioselektive Epoxidöffnung mit Vinylmagnesiumbromid folgte. Eine Prins-Cyclisierung dieser



Schema 9. Strategien zur Synthese von Neopeltolid nach Lee et al. Bn = Benzyl, TMS = Trimethylsilyl.



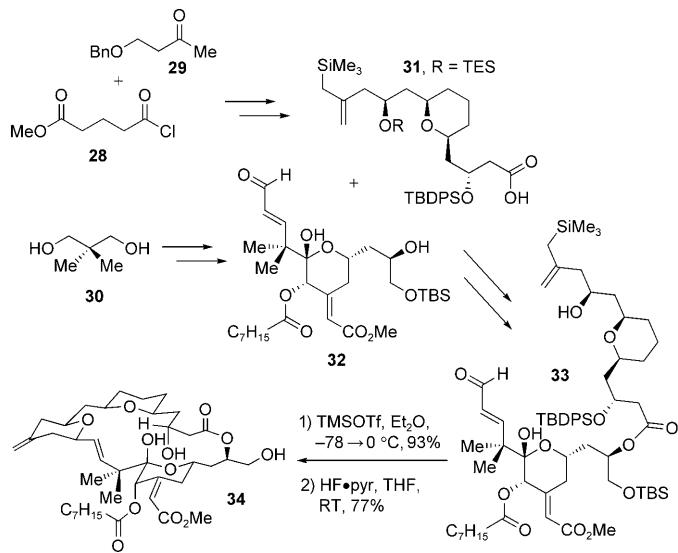
Schema 10. Strategie für die Formalsynthese von Neopeltolid nach Yadav und Kumar. TFA = Trifluoressigsäure.

beiden Fragmente lieferte das Tetrahydropyran **26** in moderater Ausbeute, wobei die C11- und C13-Stereozentren auf neuartige Weise konfiguriert wurden. Die Weiterverarbeitung dieses Fragments ergab den Alkohol **27**, der in einer Steglich-Reaktion mit der Säure **22** gekuppelt wurde (die auf ähnliche Weise wie das Diol **25** hergestellt worden war). Die erhaltene Makrocyclisierungsvorstufe **23** wurde nach Lee et al. umgesetzt und ergab dabei den Makrocyclus **21** in der erwarteten Ausbeute von 66 %.

2.2. Synthese von Bryostatinanaloga nach Wender et al.

Die Bryostatine sind eine große Gruppe komplexer Naturstoffe, deren Isolierung in den späten 1960er Jahren begann, ausgehend von dem marinem Moostierchen (Bryozoon) *Bulgula neritina*.^[41] Den Bryostatinen sind ein 26-gliedriger Makrolidkern, drei hoch substituierte Tetrahydropyranringe mit wenigstens einem daran hängenden exocyclischen Enoat sowie mindestens elf Stereozentren gemeinsam. Das am gründlichsten untersuchte Mitglied der Bryostatinfamilie ist das Bryostatin 1 (**35**; siehe Schema 12), das mehrere potente biologische Wirkungen zeigt, die auf eine Modulation der Proteinkinase C (PKC) zurückgehen.^[42] **35** zeigt eine starke Antikrebswirkung dank seiner Fähigkeit, eine Wirkstoffresistenz umzukehren, das Immunsystem zu stimulieren und die Apoptosefähigkeit wiederherzustellen. Darüber hinaus verbessert es die kognitiven Leistungen und stellt das Gedächtnis von Säugetieren wieder her,^[43] wodurch es vielversprechend für die Behandlung neurologischer Krankheiten wie Depressionen oder Alzheimer ist.^[44] Ungeachtet dieser bemerkenswerten biologischen Wirkungen der Bryostatine ist wegen ihres seltenen Vorkommens in der Natur sowie des Fehlens leichter und skalierbarer Routen zu diesen Molekülen nur eine geringe Zahl klinischer Leitsubstanzen hergestellt worden.^[45] Um diesem Problem zu begegnen, haben Wender und Mitarbeiter im Mai 2008 eine Strategie mit einer Prins-Makrocyclisierung vorgestellt, die eine Alternative zu einer problematischen Olefinierungs-Lactonisierungs-Sequenz nach Julia bieten soll, wie sie häufig bei der Synthese der Bryostatine und ihrer Analoga zum Einsatz kommt.

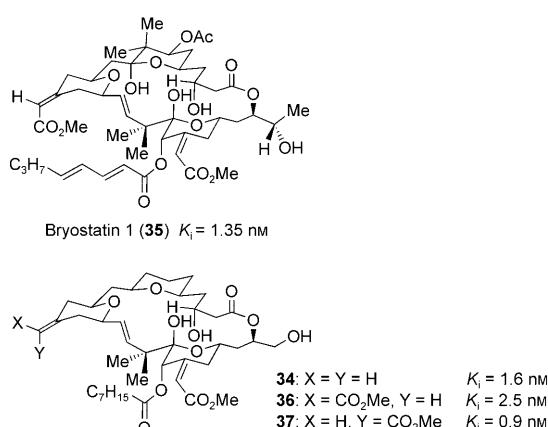
Hierzu verwendeten Wender et al. die Pyransäure **31** und den Pyranalkohol **32** (Schema 11); die Säure wurde dabei geringfügig modifiziert, um den Allylsilanrest einführen zu können. Die Konfiguration der Pyransäure **31** wurde durch



Schema 11. Synthesestrategie für Bryostatinanalogon nach Wender et al. TBDPS = *tert*-Butyldiphenylsilyl.

eine Folge von asymmetrischen Diketonhydrierungen nach Noyori eingestellt, nachdem das Säurechlorid **28**, das Butanon **29** und das Ethylacetooacetat (allesamt kommerziell erhältlich) glatt miteinander verbunden worden waren.^[46] Der Pyranalkohol **32** war aus käuflichem Neopentylglycol **30** durch eine Folge von Umwandlungen mit asymmetrischer Keck-Allylierung, diastereoselektiver Reduktion und asymmetrischer Dihydroxylierung nach Sharpless zugänglich.^[47] Eine Zusammenfügung von **31** und **32** durch Yamaguchi-Veresterung, Freisetzung des TES-geschützten Alkohols und Umsetzen mit TMSOTf führte zum Bryostatinanalogon **34**. Zum Abschluss folgte eine umfassende Desilylierung.

Die chemoselektive oxidative Spaltung des exocyclischen Olefins von Makrocyclus **34** und Olefinierung führten zu den *E*- und *Z*-Enoatanaloga **36** und **37**. Alle drei Bryostatinanalogon zeigten im Experiment eine starke Bindungsaffinität für die Proteinkinase C (Schema 12). Bei der Prüfung auf Antileukämiewirkung mit den Zelllinien K562 (humane Erythroleukämiezellen) und MV411 (B-myelomonozytäre Leukämiezellen) ergaben die Substanzen nanomolare und subnanomolare EC₅₀-Werte. Wender et al. wiesen darauf hin, dass die erstaunliche Verträglichkeit mit funktionellen Gruppen und die Effizienz ihres Prins-Makrocyclisierungs-

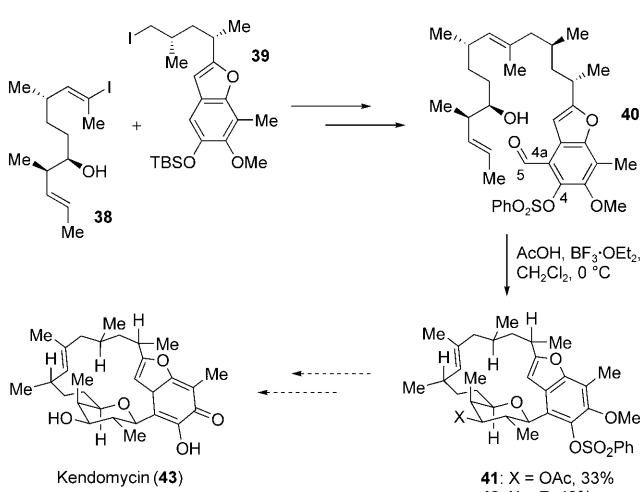


Schema 12. Vergleich der PKC- K_i -Werte von Bryostatin 1 mit denen von Bryostatinanaloga.

ansatzes die Herstellung von Bryostatinanaloga ermöglichte, die seinerzeit die aktivsten verfügbaren Verbindungen darstellten und deren biologische Aktivität die der potentesten zuvor synthetisierten Analoga um zwei Zehnerpotenzen übertraf.

2.3. Formalsynthese von Kandomycin nach Rychnovsky und Bahnck

1996 wurde Kandomycin (43; Schema 13) aus verschiedenen Bakterien der Gattung *Streptomyces* isoliert. Im Experiment hat Kandomycin eine antibakterielle Breitbandwirkung gegen MRSA- und VRSA-Stämme (MRSA: Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus*, VRSA: Vancomycin-resistente *Staphylococcus aureus*) sowie zytotoxische Wirkung gegen Karzinomzellen in Kultur mit GI₅₀-Werten < 100 nm.^[48] Der nur aus Kohlenstoffatomen bestehende, 18-gliedrige Polyketidmakrocyclus, die *p*-Chinonmethideinheit und der vollständig substituierte Tetrahydropyranring stellten die Forscher vor besondere präparative Herausforderungen.



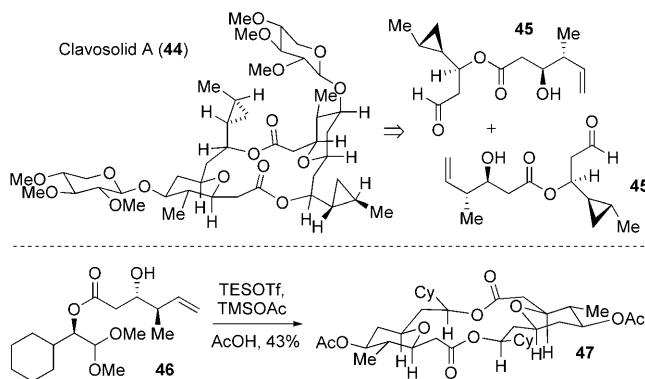
Schema 13. Formale Synthesestrategie für Kandomycin nach Rychnovsky und Bahnck.

Vorausgegangene Synthesen durch Mulzer,^[49] Smith^[50] und Arimoto et al.^[51] hatten auf einer Makrocyclisierung mit Ringschlussmetathese als einem späten Schritt beruht, die sich jedoch als problematisch hinsichtlich des Ringschlusses wie auch der gewünschten Erzeugung des trisubstituierten Olefins des Makrocyclus bei guter Steuerbarkeit der resultierenden Alkenkonfiguration erwies. Um diese Schwierigkeiten zu umgehen, kam bei der im September 2008 veröffentlichten Formalsynthese von Kandomycin durch Bahnck und Rychnovsky ein Makrocyclisierungsansatz nach Prins zum Einsatz.^[52]

Durch eine Suzuki-Miyaura-Kupplung des Homoallylalkohols 38 und der aus dem Iodalkan 39 erzeugten Borsäure wurde der Hauptkern der Makrocyclisierungsvorstufe erzeugt, der weiter modifiziert wurde, um die C5-Aldehydfunktion einzuführen. Selektive Sulfonierung an der Phenolfunktion an C4 ergab die Vorstufe 40 (Schema 13). Dabei erwies sich die Benzolsulfonylgruppe als unabdingbar für einen effizienten Verlauf der Prins-Cyclisierung, die sowohl das acetylierte (41) wie auch das fluorierte Produkt (42) ergab. Die Ausbeuten betrugen 33 bzw. 48 %. Das Hinzufügen dieser ungewöhnlichen Phenolschutzgruppe verstärkt wahrscheinlich die elektronenarme Natur des Aldehyds und fördert die Bildung des makrocyclischen Oxocarbeniumions. Ohne die Sulfonylgruppe ergaben sich als Produkte verschiedene Verbindungen mit vertauschten Substituenten (siehe Schema 4). Die beiden erhaltenen Makrocyclen wurden durch Ethanolysis in das gleiche Folgeintermediat umgewandelt, das auch in der Synthese von Lee et al. auftritt.^[53] Dieses ließ sich leicht in nur drei weiteren Stufen in (–)-Kandomycin (43) umwandeln. Die Prins-Makrocyclisierungsstrategie von Bahnck und Rychnovsky zeichnete sich dadurch aus, dass sie den Aufbau von Kandomycin stark vereinfachte, weil gleichzeitig der THP-Ring, drei Stereozentren und der Makrocyclus in hoher Ausbeute gebildet und dadurch Intermediate, die zur C5-C4a-Atropisomerie neigen, vermieden wurden.

2.4. Untersuchungen zu Clavosolid A von Rychnovsky et al.

Clavosolid A (44; Schema 14) wurde 2002 aus dem bei den Philippinen vorkommenden Salzwasserschwamm *Myriastera clavosa* isoliert. Erste Experimente kamen zu dem Ergebnis, dass 44 keine zytotoxische Wirkung hat, weiteren biologischen Untersuchungen stand jedoch die begrenzte Zugänglichkeit der Substanz aus natürlichen Quellen entgegen.^[54] Das 20-gliedrige Diolid enthält zwei disubstituierte Cyclopropanringe, zwei substituierte Tetrahydropyranringe sowie zwei permethylierte D-Xylosereste. Gebräuchliche Synthesen für Makrodiolide enthalten gewöhnlich Tandem-Dimerisierungs-Makrocyclisierungs-Reaktionen einschließlich Doppelveresterung oder Suzuki-Kupplung, gefolgt von einer Olefinmetathese. Rychnovsky und Mitarbeiter machten sich nun daran, eine elegante Strategie auf Basis einer Prins-Cyclisierungs-Makrocyclisierungs-Sequenz zu entwickeln, um einen praktikablen Zugang zu Naturstoffen wie Clavosolid A zu eröffnen.^[55] Im Oktober 2009 konnten sie von einer erfolgreichen Prins-Dimerisierung/Makrocyclisierung des Modellsystems 46 berichten, bei der die bewährte Makrocycli-



Schema 14. Syntheseweg zu Clavosolid A nach Rychnovsky et al.
Cy=Cyclohexyl.

sierungsbedingung von TESOTf in Essigsäure genutzt wurde; dabei wurde das gewünschte Dimer 27 in 43 % Ausbeute erhalten (Schema 14). Die Forscher fanden, dass das Dimethylacetal bei dieser Vorgehensweise wegen der Instabilität der Aldehydvorstufe essenziell ist.

Rychnovsky et al. entwickelten damit eine wirksame Prins-Makrocyclisierungsstrategie und setzten sie auf einer neuartigen Dimerisierungs-Makrocyclisierungs-Route für die Synthese von Makrolidnaturstoffen ein.

2.5. Totalsynthese von Polycavernosid A nach Lee und Woo

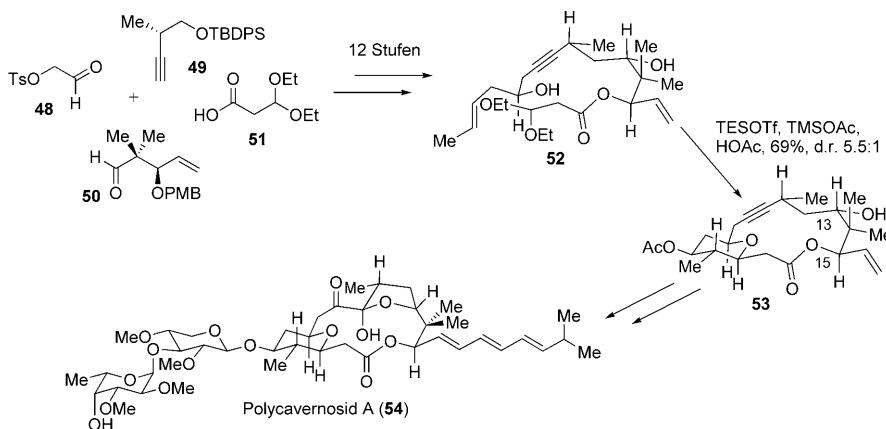
Die jüngste Anwendung einer Prins-Makrocyclisierung findet sich bei der Totalsynthese von Polycavernosid A durch Lee und Woo (54; Schema 15), die im März 2010 veröffentlicht wurde.^[56] 1991 erkrankten auf der Pazifikinsel Guam dreizehn Menschen an einer Vergiftung nach dem Verzehr der Rotalge *Polycavernosa tsudai*; drei starben daran.^[57] 1993 stand fest, dass das aus der Rotalge extrahierte Polycavernosid A das Gift gewesen war, das die Erkrankung hervorgerufen hatte. Die geringe aus natürlichen Quellen gewinnbare Menge, eine unvollständige Strukturaufklärung sowie die erstaunliche und starke biologische Aktivität des marin

Makrolids weckten das Interesse an einer effizienten Totalsynthese für die weitere Untersuchung dieser Substanz.

Dieses 16-gliedrige Makrolid enthält einen Tetrahydropyranring mit einer angeknüpften Fucosyl-Xylosyl-Disaccharideinheit, des Weiteren eine Trienseitenkette am Makrolid. Vorausgegangene Synthesen von Murai,^[58] Paquette^[59] und White et al.^[60] hatten auf einer Makrolactonisierung beruht, wogegen Woo und Lee eine Prins-Makrocyclisierung zum Einsatz bringen wollten. Die Makrocyclisierungsvorstufe 52 wurde rasch in zwölf Stufen aus vier einfachen Fragmenten aufgebaut und in der bewährten Reaktion mit TESOTf in Essigsäure umgesetzt, die das Makrolid 53 in 69 % Ausbeute (d.r. 5.5:1) lieferte (Schema 15). Dabei handelte es sich eigentlich die zweite Strategie der Forschungsgruppe; beim ursprünglichen Ansatz hatte die Hydroxygruppe an C13 eine Acetatschutzgruppe getragen. Unter den gleichen Makrocyclisierungsbedingungen war mit dem geschützten Substrat eine Ausbeute von 85 % (d.r. 6:1) des gewünschten Makrocyclisierungsprodukts erhalten worden. Dies ist ein weiteres Beispiel dafür, wie die Prins-Makrocyclisierung sich bei der Synthese von Polyketidnaturstoffen als nützlich erweist, wenn der Syntheseweg verändert werden muss.

3. Zusammenfassung und Ausblick

Die Prins-Cyclisierung hat sich als potente Makrocyclisierungsmethode unter C-O- und C-C-Kupplung für die Polyketidnaturstoffsynthese erwiesen. Sie ist bereits erfolgreich für den Ringschluss 12- bis 20-gliedriger Makrocyclen bei gleichzeitiger Bildung eines Tetrahydropyranrings mit variablen Substituentenmuster eingesetzt worden. Zwar sind bei der Prins-Cyclisierung unerwartete Nebenprodukte und ein Verlust stereochemischer Information beobachtet worden, allerdings steht uns dank ausgedehnter Untersuchungen mittlerweile ein ganzes Spektrum von Reaktionsbedingungen und Vorgehensweisen zur Verfügung, das genutzt werden kann, um entsprechende Nebenreaktionen zu unterdrücken. Die Prins-Cyclisierung überwindet inhärente Reaktivitätsprobleme und die Hürden bei der Erzeugung makrocyclischer Oxocarbeniumionen. Sie ist bereits mit Erfolg bei der Total-



Schema 15. Synthesestrategie für Polycavernosid A nach Lee und Woo. PMB = *para*-Methoxybenzyl.

synthese mehrerer Naturstoffe eingesetzt worden, und weitere werden fraglos folgen. Wie die hier vorgestellten Beispiele dokumentieren, zeichnet sich diese Reaktion durch eine große Vielseitigkeit (die sich noch vergrößern wird) und eine gute Verträglichkeit mit funktionellen Gruppen aus. Darüber hinaus sind die unterschiedlichen Ringgrößen, die sich erhalten lassen, ganz sicher nur ein erster Schritt auf dem Weg hin zu noch kleineren und größeren Makrocyclen. Diese Strategie zur Synthese bioaktiver Makrocyclen wird zweifellos noch viele Anwendungen finden und sich als wirksame Methode zur Herstellung dieser bedeutenden niedermolekularen Verbindungen etablieren.

Wir danken allen derzeitigen und früheren Mitgliedern der Forschungsgruppe Scheidt für ihre Anregungen und ihren Eifer. Diese Arbeit wurde in Teilen finanziell durch das NIGMS (CMLD p50 GM086145), das NCI (R01 CA126827), Amgen, die Sloan Foundation, GlaxoSmithKline sowie AstraZeneca unterstützt. E.A.C. dankt dem Malkin Scholars Program für Unterstützung, die über das Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center der Northwestern University bereitgestellt wurde.

Eingegangen am 9. Mai 2010

Online veröffentlicht am 7. Oktober 2010

Übersetzt von Dr. Thomas Lazar, Paderborn

- [1] L. A. Wessjohann, E. Ruijter, *Top. Curr. Chem.* **2005**, 234, 137–184.
- [2] E. M. Driggers, S. P. Hale, J. Lee, N. K. Terrett, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2008**, 7, 608–624.
- [3] Dieser Kurzaufsatz soll keine umfassende Übersicht über alle Makrocyclisierungsstrategien bieten. Für eine erschöpfende Darstellung der verschiedenen Makrocyclisierungstechniken sei der Leser auf die zitierten Übersichtsartikel verwiesen.
- [4] A. Parenty, X. Moreau, J. M. Campagne, *Chem. Rev.* **2006**, 106, 911–939.
- [5] E. M. Stang, M. C. White, *Nat. Chem.* **2009**, 1, 547–551.
- [6] A. V. R. Rao, M. K. Gurjar, K. L. Reddy, A. S. Rao, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2135–2167.
- [7] D. L. Boger, Y. Nomoto, B. R. Teegarden, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 1425–1433.
- [8] R. Beugelmans, G. P. Singh, M. Bois-Choussy, J. Chastanet, J. P. Zhu, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5535–5542.
- [9] A. V. R. Rao, K. L. Reddy, A. S. Rao, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8465–8468.
- [10] a) A. Gradillas, J. Perez-Castells, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 6232–6247; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 6086–6101; b) K. C. Majumdar, H. Rahaman, B. Roy, *Curr. Org. Chem.* **2007**, 11, 1339–1365.
- [11] a) G. C. Fu, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 5426–5427; b) G. C. Fu, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 7324–7325.
- [12] a) S. F. Martin, Y. S. Liao, Y. Wong, T. Rein, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 691–694; b) S. F. Martin, Y. S. Liao, H. J. Chen, M. Patzel, M. N. Ramser, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 6005–6008.
- [13] B. C. Borer, S. Deerenberg, H. Bieraugel, U. K. Pandit, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3191–3194.
- [14] Z. Xu, C. W. Johannes, A. F. Hour, D. S. La, D. A. Cogan, G. E. Hofilena, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 10302–10316.
- [15] S. Monfette, D. E. Fogg, *Chem. Rev.* **2009**, 109, 3783–3816.
- [16] H. E. Giesbrecht, B. J. Knight, N. R. Tanguileg, C. R. Emerson, P. R. Blakemore, *Synlett* **2010**, 374–378.
- [17] M. L. Morin-Fox, M. A. Lipton, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7899–7902.
- [18] A. B. Smith, S. M. Condon, J. A. McCauley, J. L. Leazer, J. W. Leahy, R. E. Maleczka, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 5407–5408.
- [19] a) P. C. Bloos van Treslong Prins, *Chem. Weekbl.* **1919**, 1510; b) P. C. Bloos van Treslong Prins, *Chem. Weekbl.* **1919**, 1072.
- [20] a) C. Olier, M. Kaafarani, S. Gastaldi, M. P. Bertrand, *Tetrahedron* **2010**, 66, 413–445; b) I. M. Pastor, M. Yus, *Curr. Org. Chem.* **2007**, 11, 925–957; c) D. R. Adams, S. P. Bhatnagar, *Synthesis* **1977**, 661–672.
- [21] E. Hanschke, *Chem. Ber.* **1955**, 88, 1053–1061.
- [22] R. W. Alder, J. N. Harvey, M. T. Oakley, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 4960–4961.
- [23] R. Jasti, J. Vitale, S. D. Rychnovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 9904–9905.
- [24] L. D. M. Lolkema, H. Hiemstra, C. Semeyn, W. N. Speckamp, *Tetrahedron* **1994**, 50, 7115–7128.
- [25] W. R. Roush, G. J. Dilley, *Synlett* **2001**, 955–959.
- [26] a) S. D. Rychnovsky, S. Marumoto, J. J. Jaber, *Org. Lett.* **2001**, 3, 3815–3818; b) R. Jasti, C. D. Anderson, S. D. Rychnovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 9939–9945.
- [27] S. R. Crosby, J. R. Harding, C. D. King, G. D. Parker, C. L. Willis, *Org. Lett.* **2002**, 4, 577–580.
- [28] R. Jasti, S. D. Rychnovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 13640–13648.
- [29] K. H. Schulte-Elte, A. Hauser, G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta* **1979**, 62, 2673–2680.
- [30] Die Makrocyclengröße ergibt sich aus der Zahl aller C-Gerüstatome und dem Ring-O-Atom. Die Größen der übrigen in diesem Aufsatz erwähnten Makrocyclen wurden auf diese Weise festgelegt.
- [31] A. E. Wright, J. C. Botelho, E. Guzman, D. Harmody, P. Linley, P. J. McCarthy, T. P. Pitts, S. A. Pomponi, J. K. Reed, *J. Nat. Prod.* **2007**, 70, 412–416.
- [32] O. A. Ulanovskaya, J. Janjic, M. Suzuki, S. S. Sabharwal, P. T. Schumacker, S. J. Kron, S. A. Kozmin, *Nat. Chem. Biol.* **2008**, 4, 418–424.
- [33] D. W. Custar, T. P. Zabawa, J. Hines, C. M. Crews, K. A. Scheidt, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 12406–12414.
- [34] V. V. Vintonyak, M. E. Maier, *Org. Lett.* **2008**, 10, 1239–1242.
- [35] D. W. Custar, T. P. Zabawa, K. A. Scheidt, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 804–805.
- [36] Panek et al. berichteten über die erste Totalsynthese und die Revision der Struktur von Neopeltolid: W. Youngsaye, J. T. Lowe, F. Pohlki, P. Ralifo, J. S. Panek, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 9371–9374; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 9211–9214.
- [37] S. K. Woo, M. S. Kwon, E. Lee, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 3286–3288; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 3242–3244.
- [38] J. S. Yadav, G. G. K. S. N. Kumar, *Tetrahedron* **2010**, 66, 480–487.
- [39] a) M. Larcheveque, E. Ignatova, T. Cuvigny, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 3961–3964; b) A. G. Myers, B. H. Yang, H. Chen, L. McKinstry, D. J. Kopecky, J. L. Gleason, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 6496–6511.
- [40] R. Villano, M. R. Acocella, M. De Rosa, A. Soriente, A. Scettri, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 2421–2424.
- [41] G. R. Pettit, C. L. Herald, D. L. Doubek, D. L. Herald, E. Arnold, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 6846–6848.
- [42] Z. Szallasi, C. B. Smith, G. R. Pettit, P. M. Blumberg, *J. Biol. Chem.* **1994**, 269, 2118–2124.
- [43] J. Hongpaisan, D. L. Alkon, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2007**, 104, 19571–19576.
- [44] R. Etcheberrigaray, M. Tan, I. Dewachter, C. Kuiper, I. Van der Auwera, S. Wera, L. Qiao, B. Bank, T. J. Nelson, A. P.

Kozikowski, F. Van Leuven, D. L. Alkon, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 11141–11146.

[45] P. A. Wender, B. A. DeChristopher, A. J. Schrier, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6658–6659.

[46] P. A. Wender, A. V. W. Mayweg, C. L. VanDeusen, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 277–279.

[47] P. A. Wender, J. L. Baryza, C. E. Bennett, F. C. Bi, S. E. Brenner, M. O. Clarke, J. C. Horan, C. Kan, E. Lacote, B. Lippa, P. G. Nell, T. M. Turner, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13648–13649.

[48] H. B. Bode, A. Zeeck, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 323–328.

[49] J. Mulzer, S. Pichlmair, M. P. Green, M. M. B. Marques, H. J. Martin, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 11980–11985.

[50] A. B. Smith, E. F. Mesaros, E. A. Meyer, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5292–5299.

[51] T. Sengoku, D. Uemura, H. Arimoto, *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 726–727.

[52] K. B. Bahnck, S. D. Rychnovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13177–13181.

[53] Y. Yuan, H. B. Men, C. B. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14720–14721.

[54] K. L. Erickson, K. R. Gustafson, L. K. Pannell, J. A. Beutler, M. R. Boyd, *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1303–1306.

[55] M. R. Gesinski, K. Tadpatch, S. D. Rychnovsky, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5342–5345.

[56] S. K. Woo, E. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4564–4565.

[57] M. Yotsu-Yamashita, R. L. Haddock, T. Yasumoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1147–1148.

[58] K. Fujiwara, A. Murai, M. Yotsu-Yamashita, T. Yasumoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10770–10771.

[59] L. A. Paquette, L. Barriault, D. Pissarnitski, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4542–4543.

[60] J. D. White, P. R. Blakemore, C. C. Browder, J. Hong, C. M. Lincoln, P. A. Nagornyy, L. A. Robarge, D. J. Wardrop, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8593–8595.