

Untersuchung der Biologie von Naturstoffen: systematische Strukturvariation durch umgelenkte Totalsynthese

Alex M. Szpilman* und Erick M. Carreira*

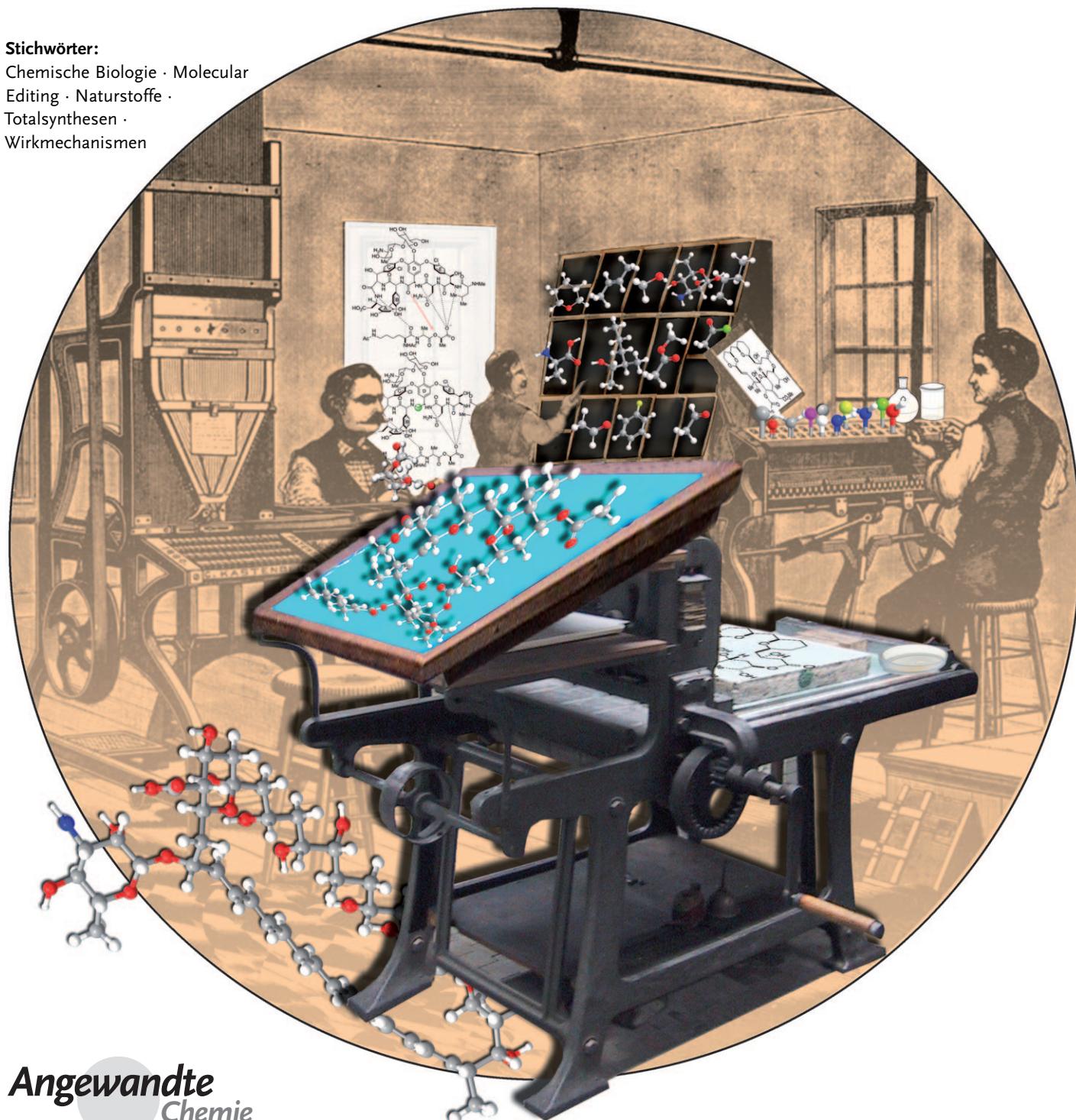
Stichwörter:

Chemische Biologie · Molecular

Editing · Naturstoffe ·

Totalsynthesen ·

Wirkmechanismen

**Angewandte
Chemie**

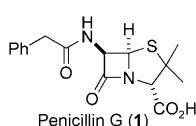
Die systematische Modifizierung von Naturstoffen durch umgelenkte Totalsynthese ist ein leistungsfähiges Konzept mit dem Ziel, mechanistische Aspekte biologischer Aktivität zu studieren. Dieses Konzept öffnet die Tür für weitreichende Entdeckungen im Grenzbereich zwischen Biologie und Chemie. Es gründet auf der Leistungsstärke der chemischen Synthese, die sich durch die Fähigkeit auszeichnet, chemische Strukturen nahezu nach Belieben zu modifizieren. In Kombination mit innovativem Design ermöglicht seine Anwendung, einzigartige mechanistische Untersuchungen auszuführen, die entscheidend bei der Differenzierung und Validierung biologischer Hypothesen auf molekularer Ebene sein können. Dieser Aufsatz stellt klassische und aktuelle Fälle zusammen, die die vielversprechenden Perspektiven für den Synthetiker aufzeigen.

1. Einleitung

Historisch besteht der Hauptzweck der Totalsynthese eines Naturstoffes in dessen Strukturaufklärung. Weitere wichtige Ziele sind 1) die Evaluation und Validierung neuer Synthesemethoden, 2) die Entwicklung innovativer Strategien, 3) die Herstellung ausreichender Mengen von aus natürlichen Quellen schwer zugänglichen Naturstoffen, um biologische Studien zu ermöglichen, sowie 4) die Synthese von Naturstoffanaloga mit verbesserten pharmakologischen Eigenschaften. Dieser Aufsatz befasst sich mit einem sehr viel seltener angesprochenen Aspekt der Totalsynthese, nämlich dem Design und der Synthese von molekularen Testsystemen, d. h. von Naturstoffanaloga, die speziell entwickelt worden sind, um die Funktion eines Naturstoffes selbst sowie letztlich tiefergehende Zusammenhänge in Biologie oder Medizin zu untersuchen. 2006 prägten Danishefsky und Wilson in einem Übersichtsartikel den Begriff „molecular editing through diverted total synthesis“ (systematische Strukturvariation durch umgelenkte Totalsynthese)^[1] für ein Konzept zum Studium mechanistischer Aspekte biologischer Aktivität. Dieses Konzept fußt auf einer einzigartigen Eigenschaften der chemischen Wissenschaften: auf der Fähigkeit, neue Formen der Materie zu erschaffen.

Eine der ersten Beobachtungen von wesentlicher Bedeutung für das Verständnis des Wirkmechanismus einer natürlichen Verbindung war, dass Penicillin (1) durch Behandlung mit einer Base deaktiviert werden kann.^[2] Allerdings fehlte es an Strukturdaten, sodass dieser Beobachtung zunächst kaum Bedeutung beigemessen wurde. Erst mit der Bestimmung der Molekülstruktur von Penicillin V mithilfe der Röntgenstrukturanalyse im Jahre 1949 durch Hodgkin^[3] wurde das Puzzle vervollständigt. Die Erkenntnis, dass der β -Lactamring chemisch außerordentlich reaktiv ist, war ein wichtiger Faktor, der zu seiner Identifizierung als Pharmakophor führte.

Erst Jahrzehnte später ermöglichten moderne Synthesemethoden das rationale Design und die Herstellung von modifizierten Naturstoffen mit dem Ziel der Identifizierung verschiedener Wirk-



Aus dem Inhalt

1. Einleitung	9787
2. Der Neocarzinostatin-Chromophor	9788
3. Calicheamicin γ' 1	9790
4. FK506	9794
5. Brevetoxin B	9798
6. Artemisinin	9799
7. Myrocin C	9801
8. Bryostatin	9802
9. Vancomycin	9806
10. Butylcycloheptylprodigiosin	9808
11. Largazol	9810
12. Amphotericin B	9812
13. Nonactin	9815
14. Zusammenfassung	9816

mechanismen. Die stetig wachsende Zahl von Synthesemethoden hat dabei den positiven Effekt, dass die Synthese von immer komplexeren Naturstoffen nicht nur möglich, sondern sogar praktisch wird.

1828 berichtete der deutsche Physiker und Chemiker Friedrich Wöhler über die chemische Synthese von Harnstoff aus Silbercyanat und Ammoniumchlorid im Labor.^[4] Harnstoff war 1773 vom französischen Chemiker Hilaire Rouelle als Hauptkomponente des Urins von Säugetieren entdeckt worden. Wie jeder Wissenschaftler früh in der Ausbildung lernt, besiegelte diese Beobachtung das Zeitalter des Vitalismus. Wöhlers Totalsynthese des „synthetischen“ Harnstoffs demonstrierte, dass eine organische Verbindung nicht nur von einem lebenden Organismus, sondern auch durch das

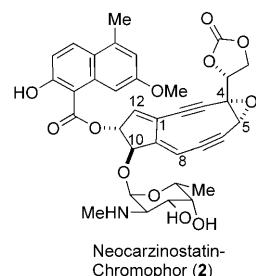
[*] Prof. Dr. E. M. Carreira
Laboratorium für Organische Chemie, ETH Zürich
8093 Zürich (Schweiz)
Fax: (+41) 44-632-1328
E-Mail: carreira@org.chem.ethz.ch
Homepage: <http://www.carreira.ethz.ch>
Dr. A. M. Szpilman
Schulich Faculty of Chemistry,
Technion-Israel Institute of Technology
Technion City, Haifa 32000 (Israel)
Fax: (+972) 4-829-5703
szpilman@tx.technion.ac.il

experimentelle Können eines Chemikers hergestellt werden kann. Deshalb wird Wöhler als Vater der organischen Chemie und der Faszination der Organiker für Naturstoffe betrachtet.

In den folgenden Abschnitten präsentieren wir einige wichtige klassische und aktuelle Beispiele, in denen das Konzept der umgelenkten Totalsynthese genutzt wurde. Diese Beispiele sind aus präparativen Arbeiten ausgewählt worden, die neue Einblicke in Wirkmechanismen oder grundlegende biologische Vorgänge geben.

2. Der Neocarzinostatin-Chromophor

Neocarzinostatin (Abbildung 1) konnte aus einem Fermentationsmedium von *Streptomyces carzinostaticus* F-41 isoliert werden und zeigt eine hohe Antitumoralaktivität.^[5]



Die Fähigkeit des Neocarzinostatin-Chromophors, DNA-Stränge zu spalten, war bereits umfassend untersucht worden, bevor ein Wirkmechanismus vorgeschlagen wurde. Eine wichtige Beobachtung war in diesem Zusammenhang, dass Thiole die Aktivierungsgeschwindigkeit um drei Größenordnungen erhöhen.^[14,15]

1987 veröffentlichte die Gruppe um Goldberg einen Mechanismus der DNA-Spaltung (Schema 1).^[16] Nach diesem Vorschlag findet die Wasserstoffabstraktion durch ein vom Neocarzinostatin-Chromophor abgeleitetes Radikal so statt, dass das resultierende Radikal besonders stabilisiert ist, d.h. an den höher substituierten Kohlenstoffatomen 1',5' sowie 4'. Das Abfangen der resultierenden Radikale **4–6** durch Sauerstoff führt zu Sauerstoff-zentrierten Radikalen, die den Schaden durch das Abstrahieren weiterer Wasserstoffatome von benachbarten Desoxyribosemolekülen vergrößern können. In jedem Fall werden Peroxidspezies schließlich durch Schutzmechanismen der Zelle zum Alkohol reduziert; dies erleichtert allerdings die DNA-Spaltung an den oxidierten Positionen und führt zur Bildung zahlreicher Zersetzungsprodukte, von denen die wichtigsten in Schema 1 dargestellt sind. Bemerkenswerterweise sind einige Krebsarten inhärent hypoxisch, sodass die zunächst gebildeten, Kohlenstoff-zentrierten Radikale **4–6** in derartigen Zellen ein anderes Schicksal erleiden sollten. In der Tat konnte beobachtet werden, dass in der Abwesenheit von Sauerstoff oder bei hohen Thiolkonzentrationen Addukte zwischen **2** und der DNA gebildet werden.^[15]

Die Spaltung die DNA findet mit einer gewissen Basenspezifität statt: Etwa 75 % der DNA-Läsionen treten bei T- oder A-Basen auf. Allerdings gibt es, genauso wie mit anderen Endonukleinen, nur eine geringe Sequenzspezifität (siehe Abschnitt 3). Die Mehrheit dieser Spaltungen betrifft einzelne Stränge; ein geringerer Prozentsatz ist vom doppelsträngigen Typ. Doppelsträngige Läsionen finden mit gewisser Spezifität

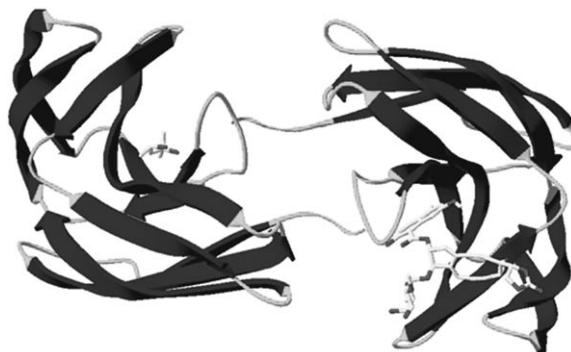


Abbildung 1. Struktur des Neocarzinostatin-Komplexes mit dem Neocarzinostatin-Chromophor (**2**) rechts (Stabmodell).^[12]

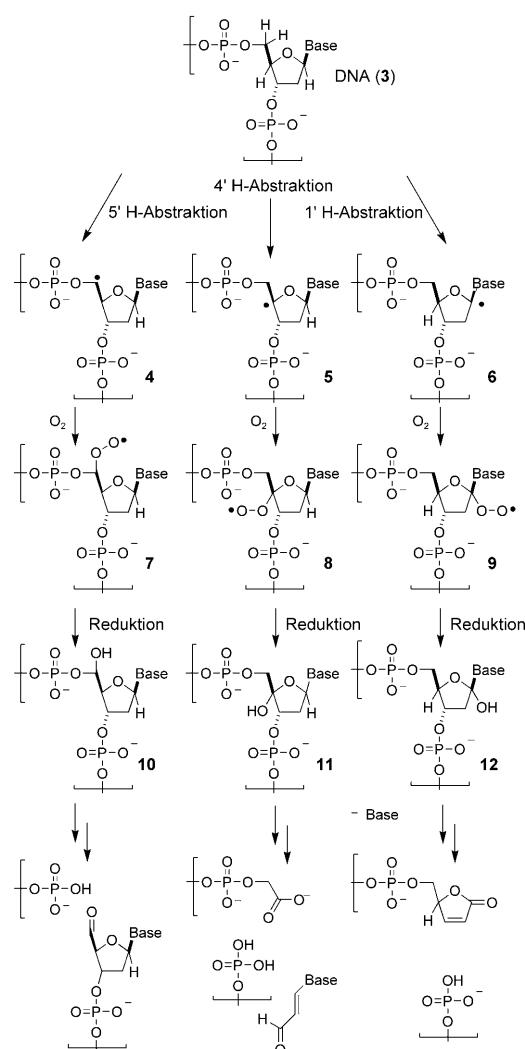
Bald darauf konnte gezeigt werden, dass es die DNA-Synthese durch DNA-Spaltung inhibiert.^[6] Zunächst wurde Neocarzinostatin den Polypeptiden zugeordnet,^[7] und erst Jahre später wurde der Neocarzinostatin-Chromophor (**2**) entdeckt,^[8] der schließlich als Instigator/Mediator der zytotoxischen Effekte des Neocarzinostatin-Komplexes erkannt wurde.^[9] Die Struktur dieses Komplexes wurde zunächst durch NMR-Spektroskopie aufgeklärt^[10,11] und konnte später durch Kristallstrukturanalyse bestätigt werden.^[12] Das zugehörige Protein, das nachträglich Apo-Neocarzinostatin genannt wurde, fungiert als Träger des empfindlichen Chromophors **2**, der auf diese Weise vor frühzeitiger Aktivierung vor Erreichen des Zielmoleküls geschützt ist.^[13] Dieses bindet **2** mit einer Dissoziationskonstante von $K_d \approx 10^{-10} \text{ M}$.



Erick M. Carreira wurde 1963 in Havanna (Kuba) geboren. Er erhielt seinen BSc von der University of Urbana-Champaign, wo er in der Forschungsgruppe von Scott Denmark arbeitete, und promovierte an der Harvard University unter Anleitung von David A. Evans. Nach seinem Postdoktorat am California Institute of Technology unter Anleitung von Peter Dervan arbeitete er an derselben Fakultät zunächst als Assistentenprofessor und schließlich als Professor. Seit 1998 leitet er als Professor für Organische Chemie eine Forschungsgruppe an der ETH Zürich.



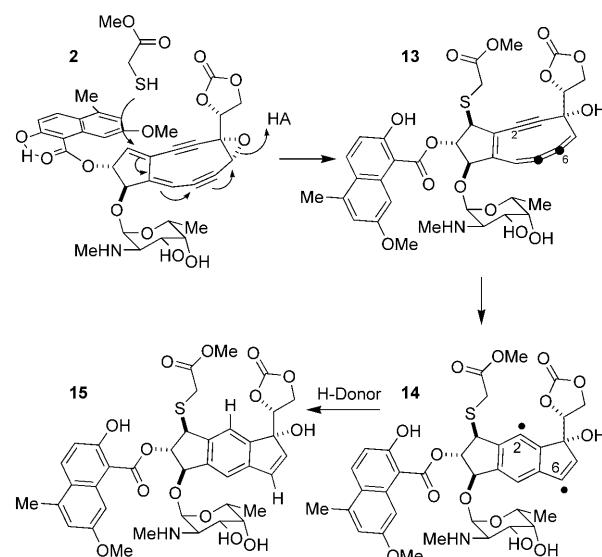
Alex M. Szpilman erhielt seinen MSc an der Technischen Universität Dänemark nach einer Forschungsarbeit bei John Nielsen. Daraufhin wechselte er zum Weizmann Institute of Science, wo er unter Anleitung von Mario D. Bachi promovierte. Im Anschluss an sein Postdoktorat im Arbeitskreis von Erick M. Carreira an der ETH Zürich wechselte er zum Technion-Israel Institute of Technology, wo er derzeit als Senior Lecturer tätig ist.



Schema 1. Durch H-Abstraktion induzierter Abbau von DNA-Strängen.

an der 1'- und 5'-Position der AGC*-TCG-Sequenzen und an der 5'- und 4'-Position der AGT*-TCA-Sequenzen statt (* markiert die betroffene Position). Man geht davon aus, dass diese Läsionen wichtiger für die Zytotoxizität sind als einzelsträngige Läsionen, da ihre Reparatur schwieriger ist.^[17]

Während der ersten Untersuchungen blieb die Identität des Wasserstoff abstrahierenden Reagens zunächst unbekannt. 1987 publizierte Myers eine Studie, die den in Schema 2 dargestellten Mechanismus postulierte.^[18] Diese Hypothese beruhte auf den früheren, oben erwähnten Beobachtungen sowie NMR-spektroskopischen Daten der zu jenem Zeitpunkt noch nicht identifizierten Chromophor-Abbauprodukte. Dementsprechend schlug Myers vor, dass Thiole den C12-Alkenterminus des kreuzkonjugierten Systems angreifen, was zur Bildung eines hochgespannten Cumulensystems mit gleichzeitiger Epoxidöffnung (d.h. **13**) führt. Eine anschließende Bergman-Cyclisierung^[19] führt daraufhin zum C2,C6-Diradikal **14**. Dieses abstrahiert letztlich die Wasserstoffatome, wie in Schema 1 dargestellt, was wiederum zum reduzierten Produkt **15** führt. Selbstverständlich kann **14** auch unter Rekombination mit Thiolradikalen oder Radikalen wie **4-6** reagieren. Folglich erklärt die Sequenz in den Schemata 1 und 2 auch die Bildung solcher Addukte.^[15]

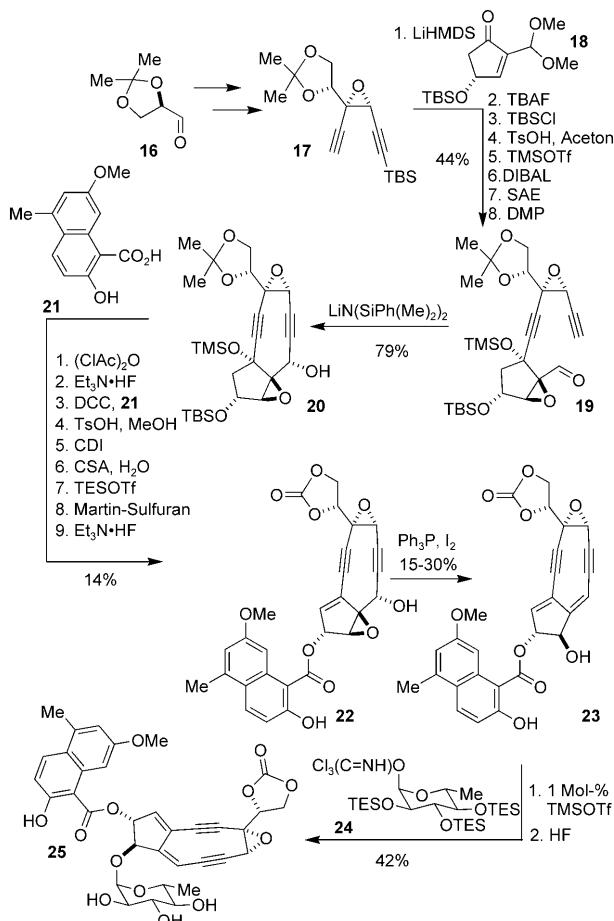


Schema 2. Mechanismus der Thiol-induzierten Aktivierung. In der Zelle wirkt DNA als Hydridquelle (siehe Schema 1).

kurz nach diesem mechanistischen Vorschlag veröffentlichte Myers eine Untersuchung zur Isolierung und strukturellen Charakterisierung des bisher postulierten Endprodukts **15**,^[11,20] was den Mechanismus weiter stützte. Die Verwendung von deuterierten Thiolen in der Zersetzungreaktion führte zum Einbau von Deuterium an den Positionen 2 und 6. Sorgfältige NMR-spektroskopische Studien ermöglichen die Identifizierung des Cumulen-Thiol-Addukts **13** zwischen **2** und Methylthioglycolat bei -70°C. Durch Erhitzen in Gegenwart eines Wasserstoffdonors konnten die Addukte in **15** überführt werden.^[21]

Die Röntgenkristallstruktur des Neocarzinostatin-Komplexes^[12] warf Fragen zur Rolle des Kohlenhydratrestes auf. Es war bekannt, dass die Methylaminogruppe in der proteingebundenen Form über C12 angeordnet ist, und es war spekuliert worden, dass diese Anordnung das elektrophile System vor Nucleophilen schützt. Des Weiteren gab es Spekulationen darüber, dass die Sequenzspezifität bei der Spaltung doppelsträngiger DNA aus einer sequenzspezifischen Erkennung des Kohlenhydratrestes resultiert. Studien mit vereinfachten TBS-geschützten Analoga des Aglycons **23** hatten gezeigt, dass der Glycosidrest den Angriff von Thiolen beschleunigt.^[22] Als Teil der Versuche zur Totalsynthese von **2** konzentrierten sich Myers et al. zunächst auf das Aglycon (Schema 3).^[23]

Die Synthese begann mit dem geschützten Glyceraldehyd **16**, der in das Endiin **17** überführt wurde. In der dazu genutzten Sequenz wurden die Konfigurationen der Stereozentren der Epoxideinheit durch eine asymmetrische Sharpless-Epoxidierung gesetzt. Das ungeschützte Alkin wurde in sein Lithiumsalz überführt und an das Keton **18**^[24] mit einer Selektivität von 20:1 addiert. Nach der Umsetzung zum Bisepoxid **19** wurde die Cyclisierung in hoher Ausbeute durch Bildung des Lithiumacetylids erreicht. Der freie Alkohol



Schema 3. Synthese des Neocarzinostatin-Aglycons **23** und des Desmethylamino-Neocarzinostatin-Chromophors **25**.

wurde anschließend als Chloracetatester geschützt. Die Hydroxygruppe an C11 wurde entschützt und unter Anwendung von DCC mit Naphthol **21** verestert. Der Ester wurde daraufhin in einer Sequenz, die Dehydratisierung des tertiären Alkohols und Bildung des Carbonats mit Carbonyldiimidazol einschließt, in **22** überführt. Schließlich konnte das Aglycon in einer anspruchsvollen Tandemsequenz aus Iodierung und Iodeliminierung erhalten werden. Die Ausbeuten für diesen Prozess lagen bei 15–30 %.

Nach der Synthese des Aglycons **23** war es nun möglich, die Rolle des Aminoglycosidrestes zu bewerten.^[25] Wie die Ausbeute der letzten Stufe in Schema 3 vermuten lässt, war das Aglycon äußerst instabil, besonders in ungelöster Form. Es konnte durch Addition von 5-*tert*-Butyl-4-hydroxy-2-methylphenylsulfid (Kishis Radikalfänger) stabilisiert werden.^[25,26] Diese Beobachtung sowie die Tatsache, dass der deutlich stabilere Chromophor **2** auf dieselbe Art und Weise stabilisiert werden konnte, legten nahe, dass die Instabilität des Neocarzinostatin-Chromophors durch einen Radikalangriff an C12 hervorgerufen werden könnte. Folglich könnte der Zuckerrest dazu dienen, das ungesättigte System vor einem Angriff durch Radikale zu schützen. Diese Beobachtung hatte auch präparative Konsequenzen. Addition von Kishis Radikalfänger während der Aufarbeitung der letzten

Synthesestufe in Kombination mit anderen Manipulationen ermöglichte die Isolierung des Aglycons **23** in 71 % Ausbeute.^[27] Eine sorgfältige Bewertung der Reaktivität des Aglycons gegenüber Thiolen zeigte, dass es deutlich langsamer als die Mutterverbindung reagiert. Dies stützt die Hypothese, dass die Rolle der Methylaminogruppe darin besteht, Thiole als interne Base für den nucleophilen Angriff an C12 zu aktivieren.

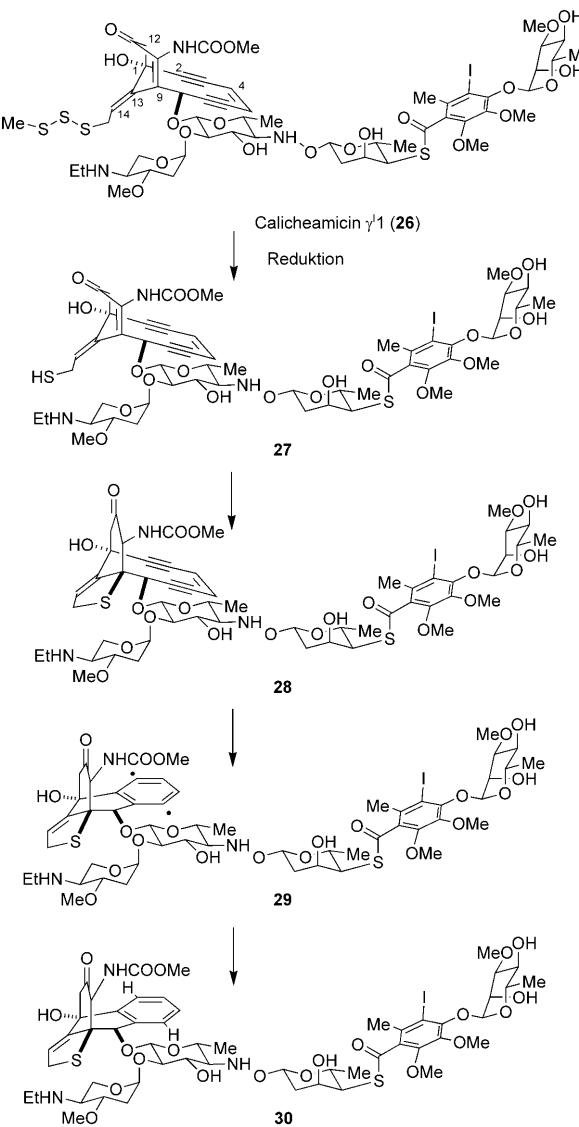
Zur weiteren Untersuchung dieser Möglichkeit wurde das Desmethylamino-Neocarzinostatin-Analogon **25** durch Glycosidierung des Aglycons **23** mit Trichloracetimidat **24**, wie in Schema 3 dargestellt, synthetisiert.^[28] Im Unterschied zum Aglycon **23** war der Hydroxydesmethylamino-Neocarzinostatin-Chromophor **25** äußerst stabil bei Raumtemperatur. Während **2** mit Methylthioglycolat bei –78 °C reagiert, wurde keine Reaktion beobachtet, wenn **25** denselben Reaktionsbedingungen bei Raumtemperatur ausgesetzt wurde. Nur in Gegenwart von Triethylamin konnte eine Bergman-Cyclisierung induziert werden. Dieses stützt weiter die Rolle des Aminozuckers als interne Base, die den spezifischen Angriff von Thiolen an C12 beschleunigt. Im Gegensatz dazu scheint dieselbe Gruppe das System durch Verhinderung eines radikalischen Angriffs zu stabilisieren.

Das Aglycon **23** wurde außerdem dazu verwendet, die Frage nach der Sequenzspezifität in doppelsträngigen Läsionen zu untersuchen.^[25] Anders als bei Calicheamicin γ^1 (siehe Abschnitt 3) ist die Zuckereinheit nicht verantwortlich für die Sequenzerkennung. Das Profil durch Aglycon **23** verursachter DNA-Läsionen war in weiten Teilen identisch mit jenem der Stammverbindung **2**. Dementsprechend wurde vermutet, dass die Zuckereinheit wenig Bedeutung für die DNA-Spezifität hat; viel wahrscheinlicher ist es, dass die Naphtholeinheit von **2** interkaliert und dass dieses Ereignis hauptsächlich an T- oder A-Basen stattfindet. Neocarzinostatin bleibt ein Molekül von großem Interesse, und Forschungsgruppen zielen weiterhin darauf ab, dieses Molekül als Ausgangspunkt für neue Krebstherapien zu verwenden.^[29,30]

3. Calicheamicin γ^1

Der potente Antitumorwirkstoff Calicheamicin γ^1 (**26**) konnte aus *Micromonospora echinopora* ssp. *Calichensis* isoliert werden und stellte sich als äußerst zytotoxisch heraus.^[31,32] Analog zum Neocarzinostatin-Chromophor (**2**) kann Calicheamicin γ^1 (**26**) DNA spalten, allerdings ist **26** im Unterschied zu Neocarzinostatin in der Lage, dies auf eine äußerst sequenzspezifische Weise zu tun.^[33]

In Anbetracht der Strukturähnlichkeit von Neocarzinostatin (**2**) und **26** wurde ein ähnlicher Wirkmechanismus vorgeschlagen (Schema 4).^[31] Zunächst wird das Trisulfid reduktiv gespalten, z. B. von endogenen Thiolen, und bildet dabei das Thiol **27**. Dies ermöglicht eine konjugierte Addition des freien Thiols an das C9-Enamidketon unter Bildung des Addukts **28**. Die damit verbundene Rehybridisierung von sp^2 zu sp^3 an der C9-Position bringt die beiden Alkineinheiten in räumliche Nähe, was eine Cyclisierung energetisch begünstigt. Diese Bergman-Cyclisierung führt zum Diradikal **29**, das



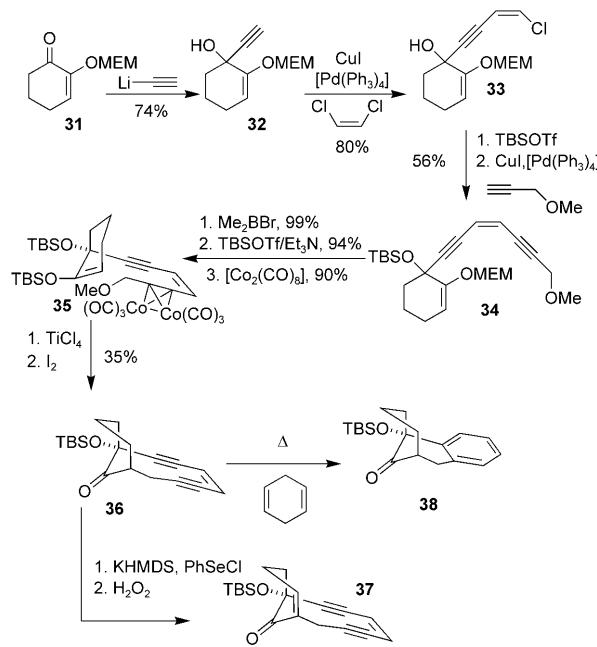
Schema 4. Struktur und Mechanismus der Aktivierung von Calicheamicin γ^1 (26).

Wasserstoff von DNA abstrahieren kann (Schema 1). Die reduzierte Form **30** konnte isoliert und identifiziert werden.^[31]

Die früheren Arbeiten von Myers widerspiegeln, konnte die Townsend-Gruppe die Bildung des Addukts **28** bestätigen, indem **26** mit Tributylphosphin in $[D_4]$ Methanol bei -67°C reduziert wurde.^[34] Das Addukt war bei dieser Temperatur verhältnismäßig stabil, ging allerdings beim Aufwärmen auf -11°C in Gegenwart von Cyclohexadien in die deuterierte Form von **30** über, die in 70 % Ausbeute isoliert werden konnte. Im Unterschied dazu war ein einfacher, zehngliedriger Endiinmonocyclo, der zur Spaltung von DNA in der Lage war, bei Raumtemperatur stabil, ging aber bei 37°C eine Bergman-Cyclisierung mit einer Halbwertszeit von 11.8 h ein.^[35] Anscheinend erhöht das bicyclische System also nicht nur die Stabilität von **26**, sondern beschleunigt auch die Bergman-Cyclisierung der reduzierten Form **27**.

Die Beziehung der Cyclisierungsgeschwindigkeit und der Hybridisierung am Brückenkopf-Kohlenstoffatom wurde von

Magnus et al. in einer Modellstudie untersucht.^[36] Die Forschergruppe synthetisierte dazu **36** und **37** als einfache Modelle des Aglycons (Schema 5), die sich in der Hybridi-



Schema 5. Synthese der Aglyconanaloga **36** und **37** mit unterschiedlicher Hybridisierung an C9 und C10 nach Magnus et al.

sierung an C9 und C10 unterschieden. Interessanterweise ging das $\text{C9}(\text{sp}^3)$ -Analogon **36** eine Bergman-Cyclisierung bei 82°C ein. Dagegen konnte das sp^2 -hybridisierte Analogon **37** unter denselben Bedingungen unverändert re-isoliert werden. Außerdem führte die Reduktion von **36** mit DIBAL zum zugehörigen Alkohol, der rasch aromatisierte. In Anbetracht dieser Befunde liegt die Vermutung nahe, dass eine Bergman-Cyclisierung inhibiert wird, wenn C9 sp^2 -hybridisiert ist, da in diesem Fall die Cyclisierung wegen der Bildung eines hochgespannten Systems mit einer Brückenkopf-Doppelbindung energetisch ungünstig ist.^[37]

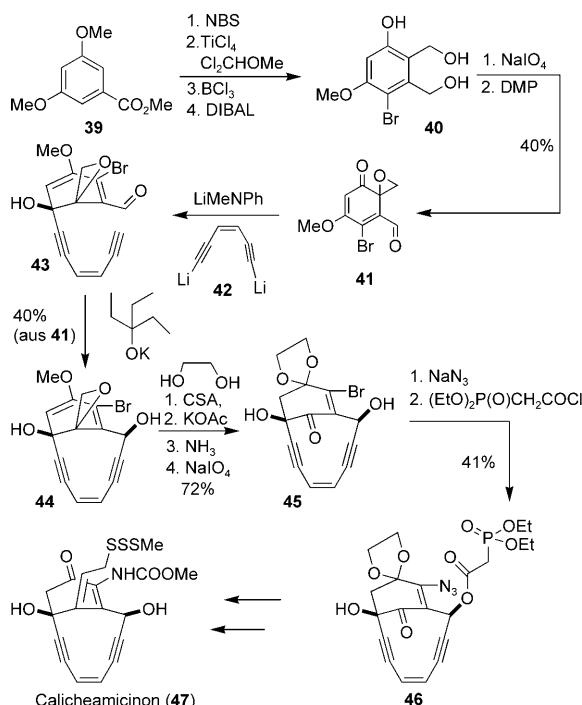
Zein et al. zeigten in einer Publikationsreihe, dass **26** DNA in einer hoch sequenzspezifischen Art spaltet.^[33] Es wurde gefunden, dass die Spaltung in einem 1:2-Verhältnis von einzelsträngiger zu doppelsträngiger DNA stattfindet.^[38] Wasserstoffabstraktion fand hauptsächlich am „5' C-Terminus einer TCCT-Sequenz und drei Nucleotide in Richtung der 3'-Seite des 3'-G in der komplementären AGGA-Box“ statt (Abbildung 2). Diese Spezifität wurde im weiteren Verlauf



Abbildung 2. Erkennungssequenz von Calicheamicin γ^1 (26) (unterstrichen) und Positionen der doppelsträngigen DNA-Spaltung (Pfeile).

durch das Studium der Spaltung einer Serie von DNA-Dodecameren bestätigt.^[39] Andere Autoren konnten zeigen, dass Calicheamicin γ 1 (26) Wasserstoff von Desoxyribose primär an der 5'- und 4'-Seite abstrahiert.^[40] Es wurde vorgeschlagen, dass die Sequenzerkennung durch induzierte Anpassung (induced fit) erfolgt.^[41]

Diese Befunde regten Syntheseprogramme mehrerer Gruppen an, die letztlich zu Totalsynthesen von 26 durch die Gruppen um Nicolaou und Danishefsky führten.^[42–44] Die elegante erste Totalsynthese des Aglycons 47 in racemischer Form durch Danishefsky et al. ist in Schema 6 dargestellt.^[44e]



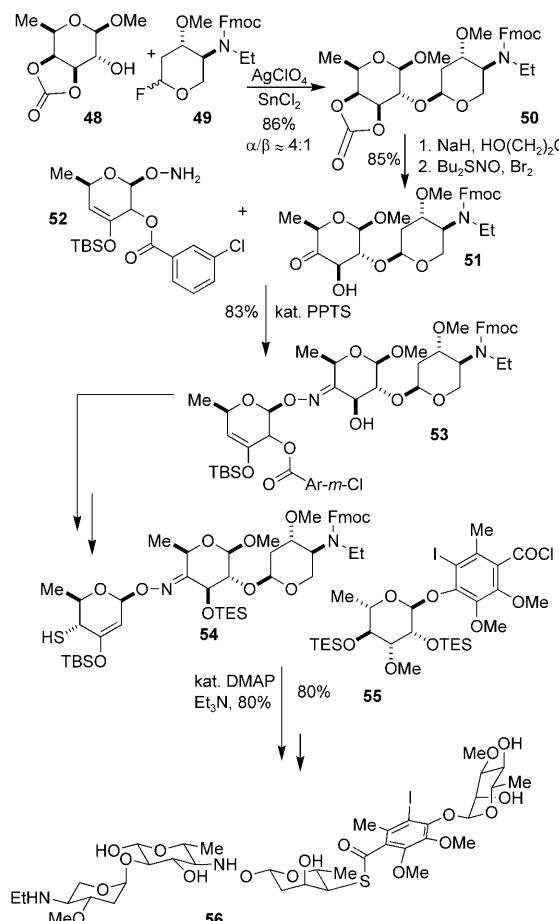
Schema 6. Synthese von racemischem Calicheamicinon (47) durch Danishefsky et al.

Die Synthese begann mit dem kommerziell erhältlichen Ester 39. Einer selektiven Bromierung folgte eine Formylierung. Mit dem Formylrest als dirigierender Gruppe konnte die benachbarte Methoxygruppe selektiv mit BCl_3 demethyliert werden. Reduktion mit DIBAL führte zum instabilen Diol 40, das durch Umsetzen mit Natriumperiodat zu einem Epoxychinon cyclisierte. Eine weitere Oxidation, dieses Mal mit Dess-Martin-Periodinan, führte zu Aldehyd 41. Unter In-situ-Schützung des Aldehyds als *gem*-Aminoalkoxid wurde das Bislithioendiin 42 selektiv an die vinyloge Estercarbonylfunktion addiert, was zu 43 führte. Der tertiäre Alkohol wurde in situ als TMS-Ether geschützt. Deprotonierung des terminalen Alkins mit Kaliummethylpentoxid führte zu einer Cyclisierung und Bildung des Endiins 44 in 40% Ausbeute ausgehend von 41. Der Methylenolether wurde durch Umsetzen mit CSA in Ethylenglycol in ein Dioxolan überführt. Öffnung des Epoxids mit Kaliumacetat, gefolgt von Hydro-

lyse mit Ammoniak, ergab ein Diol, das mit Natriumperiodat zum Enon 45 gespalten werden konnte. Dieses Enon erleichterte die Einführung des notwendigen Methylcarbamats. Natriumazid wurde daraufhin konjugiert an das Enon addiert. Anschließende Bromideliminierung rekonstituierte das Enonsystem. Eine Acylierung des freien Propargylalkohols mit Diethylphosphonoessigsäurechlorid schuf die Voraussetzungen für die Einführung der Methyleneinheit durch eine intramolekulare Horner-Wadsworth-Emmons(HWE)-Reaktion. Nach der Fertigstellung des Molekülrückgrats führten einige weitere relativ einfache Synthesestufen zur Bildung von Calicheamicinon 47.

Danishefsky et al. fanden bei der Untersuchung der DNA spaltenden Eigenschaften der racemischen und enantiomerenreinen Aglycone heraus, dass eine Cyclisierung in Gegenwart von DNA zur DNA-Spaltung mit einem geringeren Anteil an doppelsträngigem gegenüber einzelsträngigem DNA-Schaden führt.^[44e] Außerdem gab es keine beobachtbare Sequenzspezifität. Diese Beobachtung untermauerte die Wichtigkeit der Oligosaccharidgruppierung bei der Sequenzerkennung, wie zuvor bereits von Schreiber et al. vorgeschlagen.^[45]

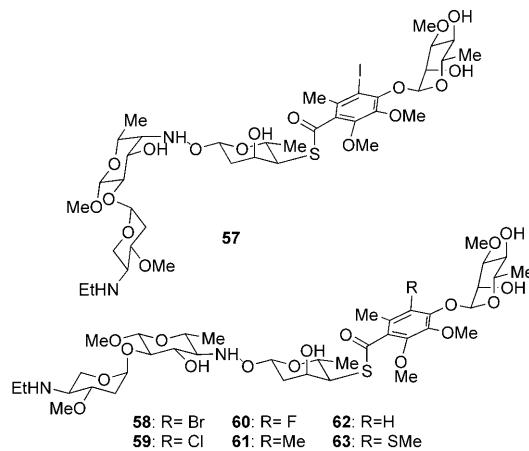
Als Teil einer Totalsynthese von 26 wurde das Oligosaccharid 56 als separate Verbindung synthetisiert. Die Synthese von 56 nach Nicolaou et al. ist in Schema 7 dargestellt.^[43a] Mit



Schema 7. Synthese der Oligosaccharidgruppierung 56 durch Nicolaou et al.

dem Oligosaccharid in Händen war es möglich, mit **56** komplexierte DNA in Lösung NMR-spektroskopisch zu untersuchen.^[46] Nicolaou et al. studierten die Wechselwirkungen zwischen dem DNA-Fragment in Abbildung 2, **56** und **26** durch Untersuchung von Veränderungen der chemischen Verschiebungen. Diese Studien zeigten, dass das Oligosaccharid ausreichend Strukturelemente enthält, um selektiv an DNA zu binden. Allerdings bindet das Oligosaccharid an die TCCT-Sequenz mit geringerer Affinität als die Stammverbindung Calicheamicin γ^1 (**26**).

Einem Vorschlag von Schreiber et al. zufolge spielt das Iodatom eine spezifische Rolle für die Bindung zu einer NH_2 -Gruppe von Guanidinresten.^[45] Diese Hypothese wurde experimentell unabhängig von Nicolaou, Joyce^[46] und Kahne et al.^[47] untersucht. Die Gruppen von Nicolaou und Joyce synthetisierten die Oligosaccharidanaloge **57–62** und unter-



suchten deren Eigenschaften in einer DNase-I-Footprinting-Studie sowie DNA-Bindungsstudien. Die Footprinting-Studien ergaben, dass weder **57** noch **62** spezifisch an DNA-Sequenzen, die leicht vom ursprünglichen Oligosaccharid **56** erkannt wurden, binden konnten. Außerdem führten eine Verringerung der Größe sowie eine Erhöhung der Elektronegativität des Halogenids zu einem schrittweisen Verlust der DNA-Bindungsaffinität. Interessanterweise band **61** sogar schwächer als die Chlorid- und Fluoridanaloge **59** bzw. **60**. Insgesamt demonstrierten diese Studien die Wichtigkeit der Gesamtstruktur der Oligosaccharideinheit und insbesondere der Konfiguration der $-\text{NH}-\text{O}$ -Einheit. Der letztgenannte Befund wurde auch durch Computerstudien von Kahne et al. gestützt. Diese zeigten, dass die $-\text{NH}-\text{O}$ -Einheit in den Oligosacchariden eine entscheidende Rolle dabei spielt, beide Hälften der Zuckereinheit so zu positionieren, dass sie für die Bindung an die kleine Furche der DNA prädisponiert ist.^[47] Anders als Nicolaou und Mitarbeiter fanden diese Autoren, dass der sterische Anspruch des Iodatoms von herausragender Bedeutung ist. Deshalb synthetisierten sie das Methylthioanalogon des Oligosaccharids **56**, d.h. **63**.^[48] Die Methylthiogruppe ist von ähnlicher Größe wie ein Iodatom, hat aber andere elektronische Eigenschaften. Es ist bemerkenswert, dass **63** fähig war, an die Calicheamicin-TCCT-Erkennungssequenz zu binden, allerdings mit dreimal geringerer Affini-

tät. Des Weiteren war **63** nicht fähig, an eine TTTT-Seite zu binden, an die das Ursprungssaccharid **56** binden konnte. Anscheinend besteht die Hauptfunktion des Iodatoms also darin, die Rotation um die Aryl-Glycosid-Verbindungsachse einzuschränken, d.h. die Zahl der verfügbaren Konformationen der Oligosaccharideinheit zu limitieren. Zeitgleich untersuchten Kahne et al. langreichweitige Kern-Overhauser-Effekte (NOEs) zwischen **26** und einem gebundenen DNA-Fragment (Abbildung 3).^[49] Diese Studien offenbarten

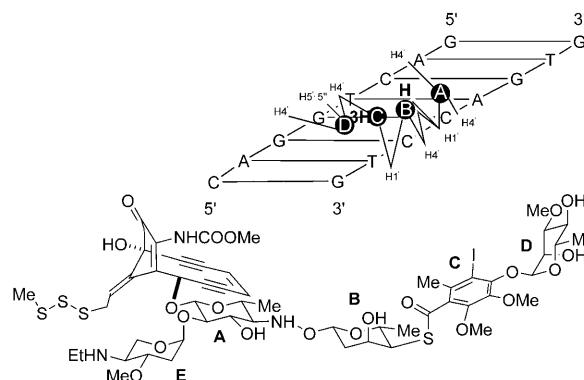


Abbildung 3. Darstellung der intermolekularen NOE-NMR-Signale. Die Buchstaben beziehen sich auf die verschiedenen Ringe in der Struktur von **26**.

die relativen Positionen der Zuckeruntereinheiten bezüglich des DNA-Strangs. Die erste aus NMR-spektroskopischen Daten abgeleitete Lösungsstruktur zeigte, wie **26** an die kleine Furche der DNA bindet (Abbildung 4).^[50] Das Aglycon ragt aus dem DNA-Rückgrat heraus und ist somit für die Wasserstoffabstraktion präpositioniert.

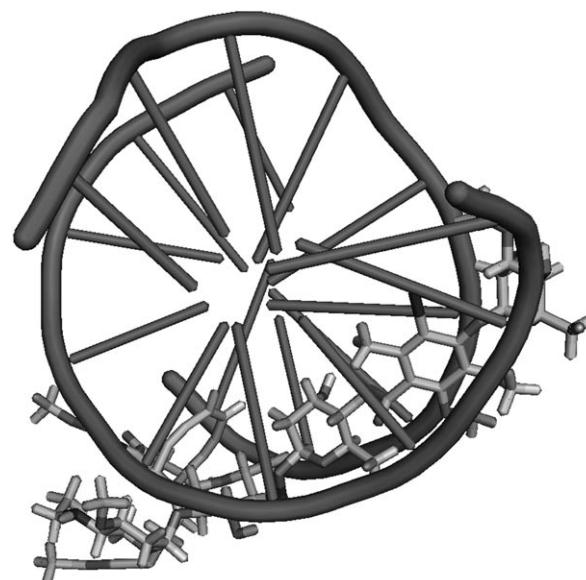


Abbildung 4. Lösungsstruktur des Komplexes von **26** mit DNA. **26** ist als Stabmodell dargestellt. Das Aglycon ragt aus dem DNA-Rückgrat heraus (links unten).^[50]

Die oben beschriebenen Befunde wurden genutzt, um DNA spaltende Calicheamicin-Oligosaccharid-Konjugate herzustellen.^[51] Zum Beispiel synthetisierte Danishefskys Gruppe ein Daunorubicin-Calicheamicin-Oligosaccharid-Hybrid.^[52] Nicolaou et al. entwarfen und synthetisierten Calicheamicin θ^1 , ein vollständig synthetisches Analogon von **26**, das ein potenterer und sequenzspezifischer DNA-Spaltender war.^[53] Außerdem synthetisierten und untersuchten Nicolaou et al. Schwanz-Schwanz- und Kopf-Schwanz-Dimere des Oligosaccharids.^[54] Diese Dimere waren in der Lage, acht DNA-Basenpaare zu erkennen und spezifisch zu binden.

Calicheamicin γ^1 (**26**) selbst ist zu toxisch für die klinische Verwendung. Allerdings wurde Gemtuzumab ozogamicin, ein Konjugat eines monoklonalen Antikörpers und ein semisynthetisches Derivat von Calicheamicin γ^1 , bis vor kurzem klinisch zur Behandlung von Myeloidleukämie verwendet.^[55] Diese wirkungsvolle Substanz interagiert mit dem CD33-Antigen, das auf der Oberfläche von mehr als 80% krebsartiger Myeloid-Leukämie-Zellen gefunden wird.^[56]

4. FK506

Das Immunsystem des Körpers ist ein effizientes Abwehrsystem, das in der Lage ist, ernste Krankheiten zu bekämpfen und die körperliche Gesundheit trotz anhaltender Angriffe von Fremdorganismen und toxischen Substanzen aus der Umgebung zu bewahren. Die inhärente Kraft dieses komplexen Systems ist noch zerstörerischer, wenn es sich gegen den eigenen Organismus richtet und dadurch Autoimmunkrankheiten verursacht. Auch muss das Immunsystem z.B. im Falle von Organtransplantationen gehemmt werden, wenn ein erkranktes Organ chirurgisch durch ein gesundes Spenderorgan ersetzt wird. Ironischerweise ist es die Fähigkeit des Immunsystems, das transplantierte Gewebe als fremd zu erkennen, die abgeschwächt werden muss, um die Abstoßung des Organs zu verhindern. Die Moleküle, die in Abbildung 5 dargestellt sind, gehören zu einer ausgewählten Gruppe, deren Mitglieder in der Lage sind, diese lebenswichtige Aufgabe zu erfüllen.^[57]

Cyclosporin A (**64**) wurde zuerst 1974 in einer norwegischen Erdprobe identifiziert^[58] und 1983 zur klinischen Verwendung zugelassen.^[57] FK506, ein noch wirkungsvolleres Immunsuppressivum, wurde aus *Streptomyces tsukubaensis* aus einer japanischen Erdprobe isoliert.^[59] Es gelangte ebenso in die klinische Verwendung und wurde 1994 von der FDA zugelassen. Rapamycin wurde hingegen bereits 1975 in einer Erdprobe von den Osterinseln entdeckt,^[60] aber die Untersuchung seiner immunsuppressiven Eigenschaften begann später, und es wurde erst 1997 von der FDA zugelassen. Der Wirkmechanismus blieb zunächst ungeklärt, sogar nachdem die Wirkstoffe klinisch zugelassen waren. Im Rahmen von Kollaborationen mit den Forschungsgruppen um Crabtree und Clardy gelang es Schreiber et al., viele Aspekte des Wirkmechanismus von FK506 und anschließend den von Rapamycin (**66**) und Cyclosporin (**64**) aufzuklären, wobei vielzählige chemische und biologische Verfahren, wie Enzymassays, Affinitätschromatographie und umgelenkte Totalsynthese, zum Einsatz kamen.

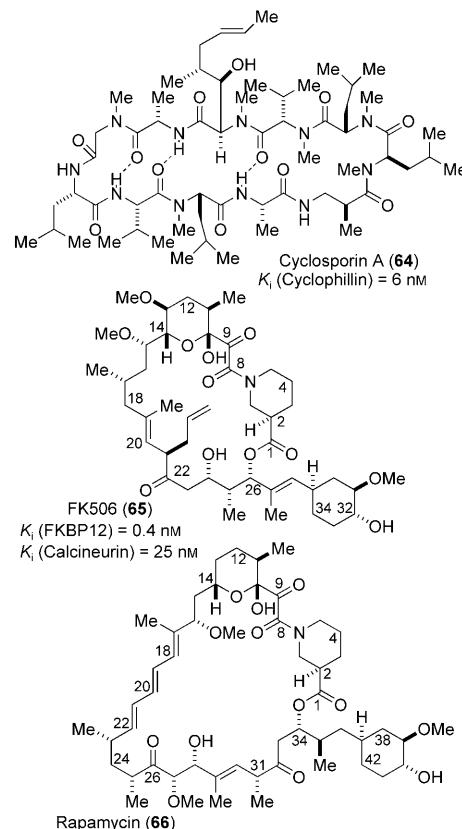
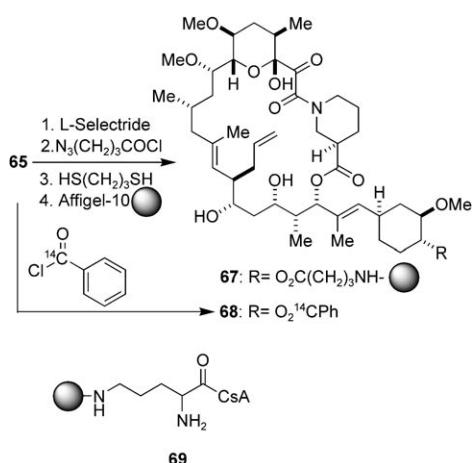


Abbildung 5. Strukturen der T-Zellen-Aktivierungsinhibitoren Cyclosporin A (**64**), FK506 (**65**) und Rapamycin (**66**).

Durch geschickte Strukturmodifikation von FK506 mit Hilfe der Semisynthese konnten Schreiber und Mitarbeiter eine Affigel-basierte Affinitätsmatrix **67** für FK506 sowie ein C40-¹⁴C-markiertes FK506-Derivat **68** synthetisieren (Schema 8).^[61] Eine Affinitätsmatrix für Cyclosporin A, d.h. **69**, wurde ebenso synthetisiert. Mit diesen Affinitätsmatrices konnten die Forscher schließlich das bekannte, an Cyclosporin A bindende 14-kDa-Protein Cyclophilin^[62] sowie ein neues 14-kDa-Protein, das spezifisch an FK506 (**65**) bindet, isolieren. Später wurde gezeigt, dass dieses Protein, genannt FKBP (FK506 Binding Protein), in verschiedenen Isoformen existiert, von denen einige ubiquitär sind und andere nur in Mitochondrien gefunden wurden. Anschließend konnte nachgewiesen werden, dass Rapamycin (**66**) ebenso an FKBP bindet. Cyclosporin A (**64**) andererseits bindet an das Cyclophilinprotein. Mit ¹⁴C-markiertem **68** konnte in einem Austauschassay nachgewiesen werden, dass **64** nicht an FKBP bindet. Weiterhin fand kein Austausch von an Cyclophilin gebundenem **64** durch **65** statt. Interessanterweise zeigen sowohl FKBP als auch Cyclophilin eine *cis-trans*-Peptidyl-Prolyl-Isomerase(PPIase)-Aktivität (Abbildung 6). PPIasen können die Faltung eines Proteins in seine Sekundärstruktur katalysieren. Die Untersuchung der FKBP-Peptid-Wechselwirkung legte nahe, dass ein Leucin-Prolin-Dipeptid eine verdrehte Amidkonformation mit einem charakteristischen Winkel von 90° zwischen der Prolinebene und der Carboxylgruppe während der Isomerisierung einnimmt.^[63] FK506 erwies sich als Inhibitor der Isomeraseaktivität von FKBP



Schema 8. Synthese der Affinitätsmatrices **67** für FK506 und **69** für Cyclosporin A (CsA). Das ^{14}C -markierte **68** wurde in kompetitiven Bindungsstudien verwendet.

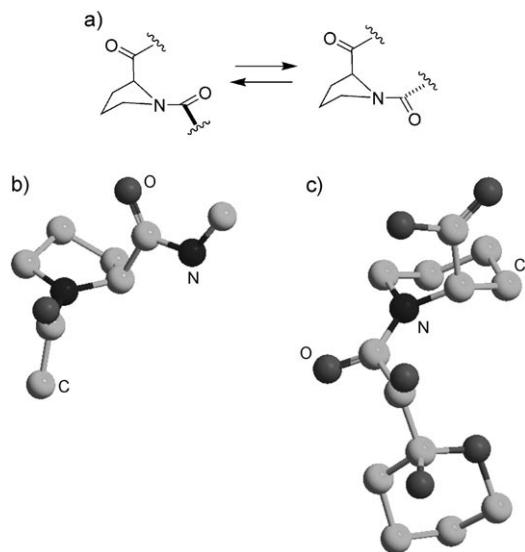


Abbildung 6. a) Gleichgewicht, dessen Einstellung von den Immuno-phillin Cyclophilin und FKBP katalysiert wird. b) Struktur des Übergangszustandes, der von Immuno-phillin stabilisiert wird; c) Teilstruktur von FK506.

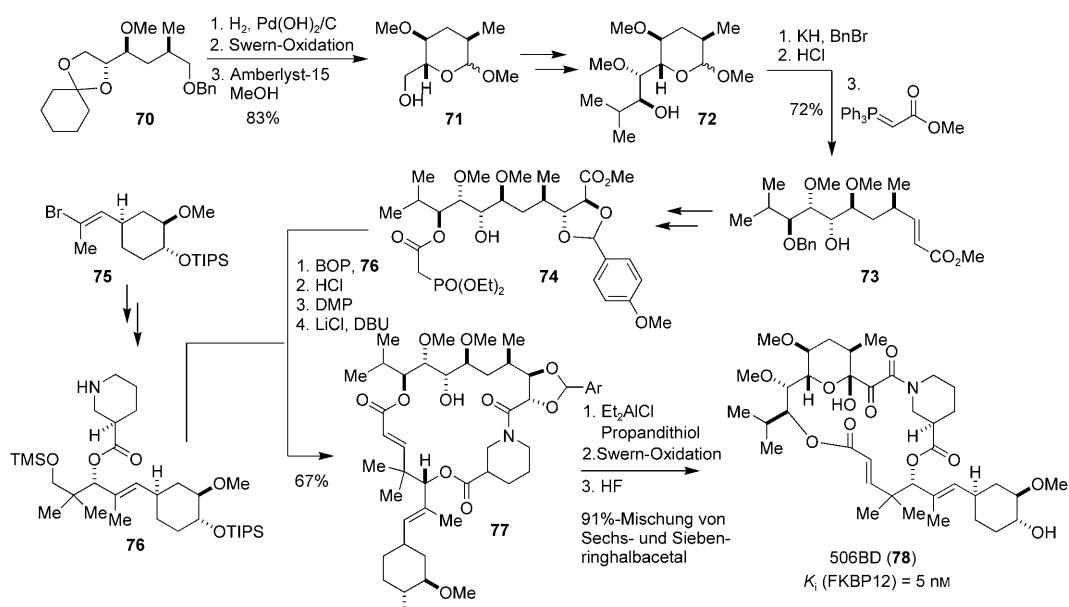
durch nichtkovalente Bindung an das aktive Zentrum. Davon wurde abgeleitet, dass das C8-C9- α -Ketoamid von FK506 als verdrehtes Amidsurrogat fungiert, wenn es an FKBP bindet.^[64] Tatsächlich nimmt FK506 die in Abbildung 6c gezeigte Konformation ein, wenn es an die FKBP, PPIase-Bindungsstelle bindet. Kurioserweise wurde beobachtet, dass Proteine, deren Faltung durch FKBP und Cyclophilin katalysiert wird, ihre natürliche Struktur auch in Abwesenheit von FKBP einnehmen. Außerdem ist der katalytische Effekt klein und beschleunigt die Faltung meistens nur um eine Größenordnung. Dieser Wert war zu klein, um die Geschwindigkeiten in der T-Zellen-Aktivierungskaskade zu erklären. Dies führte zu dem Verdacht, dass die Cycloisomeraseaktivität von FKBP und Cyclophilin nebensächlich ist und keinen Bezug

zur biologischen Zielstruktur hat, die von **64–66** unterdrückt wird.

Auf Grundlage der oben genannten Beobachtungen sowie der Strukturähnlichkeiten von Rapamycin und FK506 und NMR-spektroskopischen Studien an ihren FKBP-Komplexen zur Struktur in Lösung wurde eine vermeintliche Bindungsdomäne identifiziert.^[65] Die Forscher synthetisierten Verbindung 506BD (**78**), ein makrocyclisches Molekül, das die Bindungsdomäne von FK506 erhält und dessen cyclische Struktur entworfen wurde, um den 90°-Winkel zu fixieren, der für die optimale Bindung an FKBP notwendig ist (Schema 9). Man nahm an, dass sich ein 506BD-Komplex mit FKBP ausreichend vom FK506/FKBP-Komplex unterscheiden würde, um Aussagen über die Bedeutung der Inhibition der PPIase-Aktivität machen zu können. Interessanterweise wurde die Gültigkeit dieser Annahme erst später bestätigt, als Schreiber et al. röntgenkristallographische Daten von FK506, gebunden an das katalytische Zentrum von FKBP, erhalten konnten (Abbildung 7).^[66]

Die Synthese^[65] von 506BD (**78**) profitierte von der Erfahrung und den Materialien, die in der Totalsynthese von FK506 gewonnen worden waren.^[67, 68] Verbindung **71**, die dem Halbacetal der Bindungsdomäne entspricht, wurde ausgehend vom bekannten **70** synthetisiert. Entfernen der Benzylgruppe, Oxidation zum Aldehyd und Umsetzen mit Säure und Methanol führten zur Bildung des cyclischen Halbacetals **72**. Nach Einführung der Isopropylseitenkette wurde die Methylketalschutzgruppe säurekatalysiert entfernt. In der nächsten Stufe wurde die Kette mithilfe einer Wittig-Olefifierung um drei Kohlenstoffatome verlängert. Bei dieser Reaktion wurde das Gleichgewicht zwischen dem cyclischen Halbketal und dem offenkettigen Aldehyd genutzt, wobei letzterer mit dem Wittig-Reagens reagieren konnte. Cyclohexan **75**, ein Intermediat in Schreibers Totalsynthese von FK506,^[68] wurde zu **76** umgesetzt. Daraufhin wurden **75** und **76** unter Verwendung des BOP-Reagens gekuppelt, und die Makrocyclisierung konnte schließlich durch eine HWE-Reaktion unter Roush-Masamune-Bedingungen erreicht werden. Das PMB-Acetal von **77** wurde durch Umsetzen mit Diethylaluminiumchlorid und Propandithiol entfernt. Nach der Oxidation der freien C9- und C10-Hydroxygruppen^[69] erfolgte die Bildung des C10-Halbketals. Entschüttung mit HF führte schließlich zu 506BD (**78**) in hoher Ausbeute, aber als Mischung eines sechs- und siebengliedrigen cyclischen Halbacetals. Das siebengliedrige Halbacetal band nur schlecht an FKBP in vitro, aber seine Bildung konnte unterdrückt werden, was die Untersuchung der Bindungseigenschaften von 506BD ermöglichte.

506BD erwies sich als starker Inhibitor der FKBP-Iso-meraseaktivität und bindet mit einer Affinität von 5 nm.^[70] Ein anderes Analogon ohne Cyclohexansystem in seinem Rückgrat sowie die *seco*-Form von 506BD waren äußerst schwache Inhibitoren. 506BD war in der Lage, Tritium-markiertes FK506 nur zwanzigfach weniger effizient als FK506 selbst auszutauschen. Ein wichtiger Punkt hierbei ist, dass 506BD keine immunsuppressiven Eigenschaften zeigte. In der Tat ist 506BD ein Antagonist des immunsuppressiven Effekts von FK506 und Rapamycin. Deshalb wurde vermutet, dass FK506 zwei sich nicht notwendigerweise selbst aus-



Schema 9. Synthese und Bindungseigenschaften von 506BD (78).

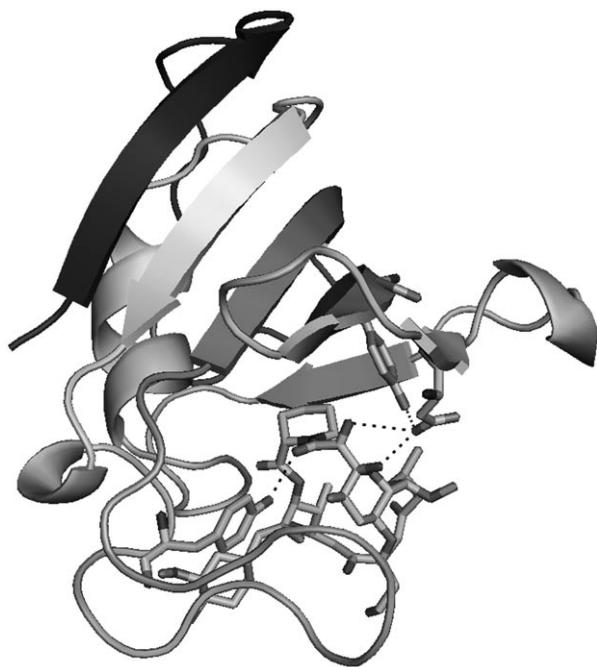


Abbildung 7. Röntgenkristallstruktur von FK506 (65), gebunden an sein Zielprotein FKBP. Wasserstoffbrücken sind eingezeichnet. Der 90°-Winkel der α -Amidcarbonylgruppe kann deutlich gesehen werden (vgl. Abbildung 6c). Stabmodell: ■ C, ■ O, ■ N.

schließende Gruppierungen enthält: a) eine Bindungsdomäne, die für die Bindung an FKBP verantwortlich ist, und b) eine noch nicht identifizierte Domäne (die „Effektor“-Domäne), die den immunsuppressiven Effekt des FK506/FKBP-Komplexes bedingt. Ein ähnlicher Befund wurde von Nicolaou et al. beim Studium von FKBP mit einer synthetischen Rapamycinbindungsdomäne erhalten.^[71]

Da die PPIase-Funktion von FKBP unabhängig von seiner Inhibition der T-Zellen-Aktivierung ist, wurde vorgeschlagen, dass der Komplex an ein anderes Zielprotein bindet und dass dieses verantwortlich für die Aussendung des immunsuppressiven Signals ist. Tatsächlich konnte gezeigt werden, dass sowohl der Rapamycin/FKBP-Komplex als auch die FK506/FKBP-Komplexe an größere Proteineinheiten binden (siehe unten).^[72] Daraufhin konnte der Proteinkomplex, der gebundenes FK506 enthielt, als Hybrid aus FKBP und Calcineurin identifiziert werden (Abbildung 9). Der Cyclophilin-Cyclosporin-A-Komplex bindet ebenfalls an Calcineurin.^[73] Allerdings war zunächst nicht klar, welcher Teil von FK506 als „Effektor“-Motiv die Bindung des FK506/FKBP-Komplexes an Calcineurin ermöglicht.

Mithilfe positionsspezifischer Mutagenese konnten Schreiber et al. nachweisen, dass die Bindung an Gly89-Ile90 essenziell für die Calcineurin-Inhibition ist.^[74] Mit diesen Daten und basierend auf den röntgenkristallographischen Daten (Abbildungen 7 und 8) wurde ein acyclisches Analogon, SBL506 (89) in der Hoffnung entwickelt, dass diese Bindungswechselwirkungen mit FKBP erhalten bleiben, die ausschlaggebend für die Calcineurin-Inhibition sind.^[75]

Die Synthese von SBL506 (89) begann mit dem leicht erhältlichen Imid 79. Evans-Methylierung fand mit ausgezeichneter Stereoselektivität statt. Das Evans-Auxiliar wurde reduktiv gespalten und der resultierende Alkohol mit PCC zum Aldehyd oxidiert. Brown-Allylierung ergab das *syn*-Produkt 80 mit ausgezeichneter Ausbeute und Stereoselektivität. Das Fragment 81 wurde daraufhin mit 80 durch eine EDC/DMAP-induzierte Kupplung verknüpft, und eine Lemieux-Johnson-Oxidation führte zu Aldehyd 82. Die Dialylketoneinheit von 84 wurde durch eine hoch *syn*-selektive Mukaiyama-Aldolreaktion eingeführt. Eine Eintopf-TBS-Schützung/Boc-Entschützung führte schließlich zu 84 (Schema 10).

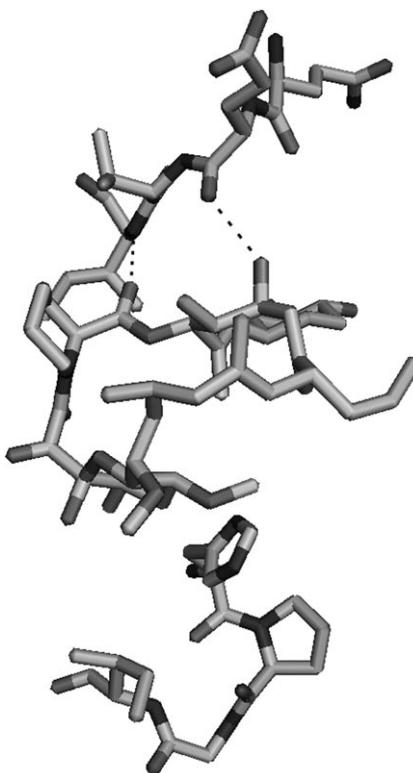
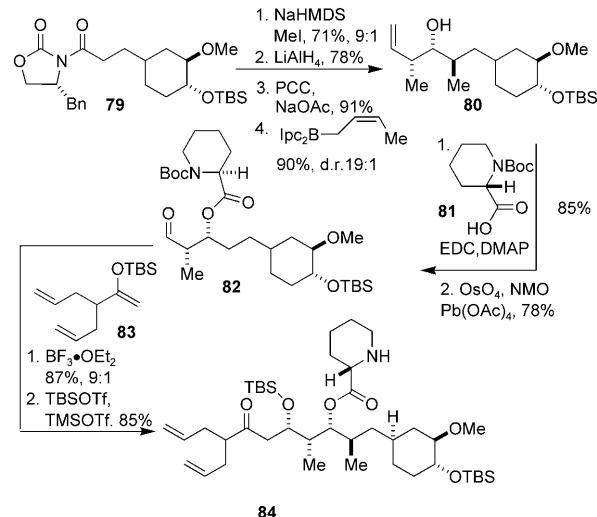


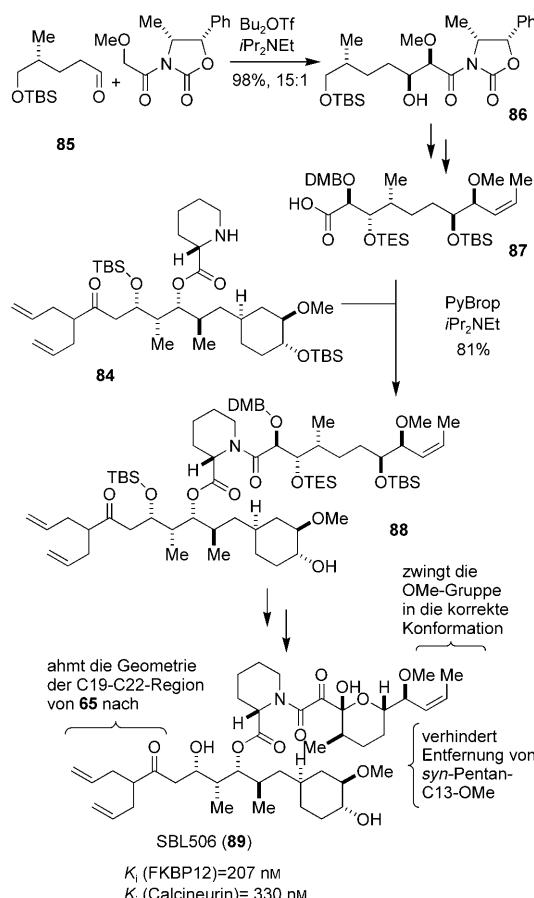
Abbildung 8. Wechselwirkung von FK506 (Mitte) mit Gln53-Glu54-Val55-Ile56- (oben) und His87-Pro88-Gly89-Ile90-Resten (unten), die als Teil der zusammengesetzten Struktur des für die Bindung an Calcineurin verantwortlichen FK506/FKBP-Komplexes betrachtet werden (vgl. mit Abbildung 7). ■ C, ■ O, ■ N.

Die Synthese des komplementären C8–C17-Fragments **87** beruhte ebenfalls auf einer Evans-Aldolreaktion, um die korrekte Konfiguration an der C11-Position aufzubauen. Die Fragmente **84** und **85** wurden mithilfe einer PyBrop-Amidbildung verbunden (Schema 11). Das letzte Segment der Synthese basierte stark auf der vorherigen Totalsynthese von FK506.^[68] In diesem Beispiel wurde SBL506 (**89**) in 25 linearen Stufen in guter Ausbeute synthetisiert. Bemerkenswerterweise war der resultierende Komplex in der Lage, in nanomolaren Konzentrationen (ungefähr 13-mal geringer als jene von FK506) an Calcineurin zu binden, während SBL506 ein schwächerer Inhibitor der FKPB-PPIase-Aktivität ist. Dies zeigte wiederum, dass die Aktivität von FK506 von nur einer Subdomäne seiner Struktur abgeleitet werden kann. Zusätzlich ebnete dieses Ergebnis den Weg für die Synthese von synthetischen Analoga von FK506 mit verbesserten pharmakologischen Eigenschaften.

Ein vereinfachter Überblick der in diesem Abschnitt vorgestellten Befunde findet sich in Abbildung 9.^[76] Calcineurin ist eine Calcium-abhängige Phosphatase, die für die Dephosphorylierung des NF-ATC-Faktors verantwortlich ist. NFATC ist eine von zwei Untereinheiten des NF-AT-Transkriptionsfaktors, der im Zytosol lokalisiert ist. Es wird angenommen, dass NF-AT die Transkription des entscheidenden Cytokin-IL-2-Gens reguliert.^[77] Anders als der FK506/FKBP-Komplex bindet der Rapamycin/FKBP-Komplex an ein anderes Protein, das mTOR (mammalian Target Of Rapamycin)



Schema 10. Synthese der Effektor domäne von SBL506 (84).



Schema 11. Vervollständigung der Synthese und biologische Eigenschaften von SBL506 (89).

cin) genannt wurde.^[78] Dieses Protein ist auch eine Protein-kinase, die Zellproliferation und RNA-Translation (Abbildung 9) reguliert.

Viel zusätzliche Arbeit wurde benötigt und wird immer noch geleistet, um alle komplizierten Details des diskutierten

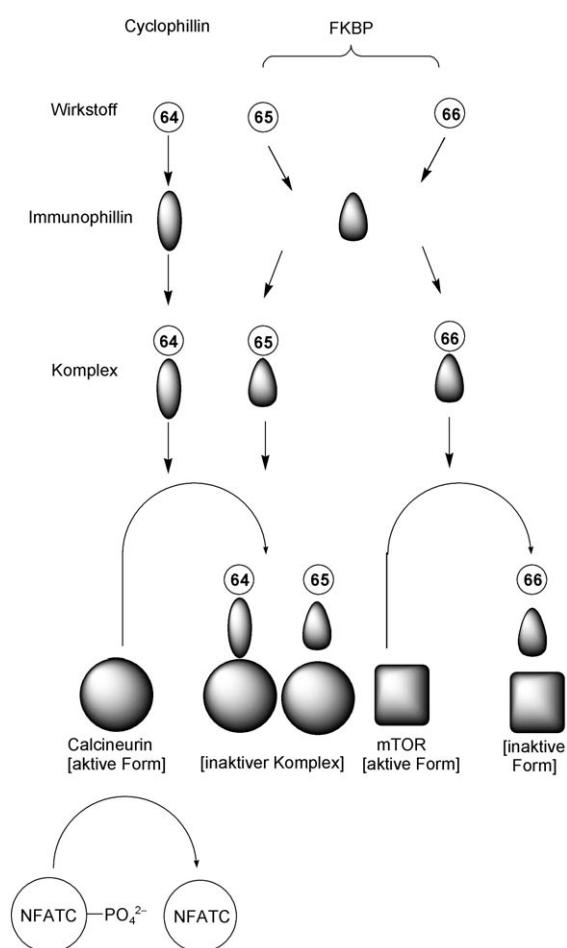


Abbildung 9. Vereinfachter Überblick der Initiation des T-Zellen-Inaktivierungspfades.

Prozesses zu verstehen. Tatsächlich werden noch immer neue Eigenschaften von Cyclosporin, FK506 und Rapamycin entdeckt.^[79] Die hier dargestellten Arbeiten sind Teil einer außerordentlichen chemischen und biologischen Entwicklung und demonstrieren die Leistungsfähigkeit der organischen Synthese, Gentechnik und Strukturbioologie.

5. Brevetoxin B

Die Brevetoxine gehören zur Familie der marinen Leiterpolyether, die aus Algen in den Roten Tiden isoliert wurden. Außer Brevetoxin A (**90**) und B (**91**) schließt die Familie Ciguatoxine und den größten nichtpeptidischen Naturstoff, der jemals isoliert wurde – Maitotoxin – mit ein.

Die Brevetoxine sind neurotoxisch und binden an die Bindungsstelle 5 der α -Untereinheit des spannungsaktivierten Natriumkanals (Abbildung 10).^[80] Dies hat eine Reihe von Auswirkungen: a) Verschiebung des Aktivierungspotentials zu niedrigeren Werten; b) Auftreten nicht leitfähiger Zustände; c) Induktion längerer mittlerer Öffnungszeiten des Kanals; d) Inhibition der Kanalinaktivierung. Insgesamt depolarisieren diese Effekte Nervenzellen und führen zu einem

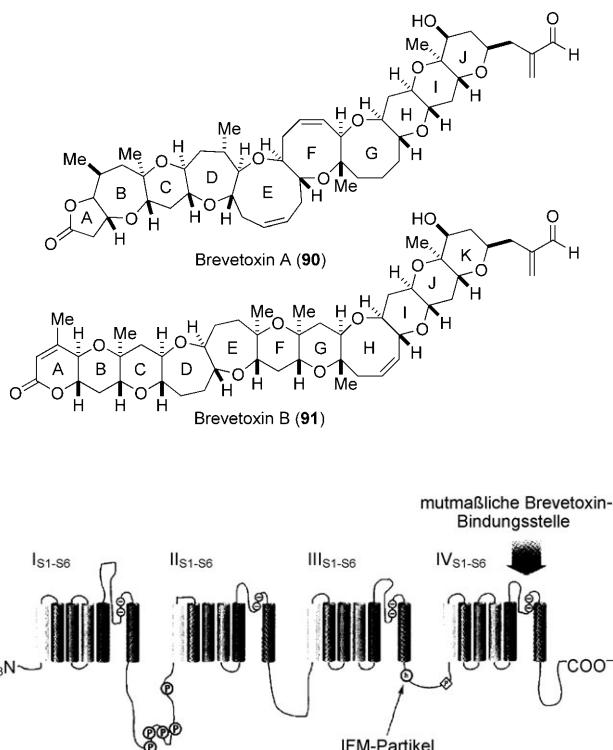


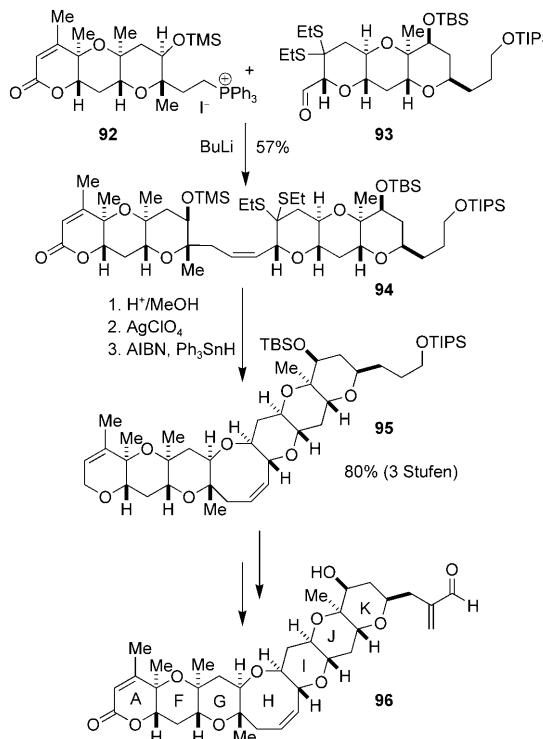
Abbildung 10. Sekundärstruktur der α -Untereinheit des spannungsaktivierten Natriumkanals. Die Untereinheit besteht aus vier homologen Domänen mit intra- und extrazellulären Schleifen. Die Position des IFM-Partikels, für das eine Beteiligung an der Inaktivierung des offenen Kanals vermutet wird, wird gezeigt. Die Aminosäurereste, die das IFM-Partikel bilden, sind mit (h) gekennzeichnet. Ein Proteinkinase-C-Phosphorylierungszentrum ist mit (P) gekennzeichnet. Übernommen aus Lit. [80].

Anstieg des Natriumflusses.^[81] Strukturell haben Brevetoxin A und B einige Ähnlichkeiten; allerdings unterscheiden sich ihre Bindungsaffinitäten und das Ausmaß der genannten Wirkungen.

Gawley et al. untersuchten und verglichen in einer Publikationsserie den inhibierenden Effekt und die Konformationen von **90** und **91** sowie verwandten Strukturen.^[82,83] Der A-Ring und die Position der Carbonylgruppe stellten sich als essenziell für die Aktivität heraus.^[84] Die Befunde unterstrichen die Ähnlichkeiten zwischen der HIJ-Einheit von Brevetoxin A (**90**) und den IJK-Ringen von Brevetoxin B (**91**). Die in Brevetoxin A vorhandenen mittelgroßen Ringe verleihen dem Molekül größere konformativale Flexibilität als Brevetoxin B. Dennoch zeigten Docking-Studien der energieärmsten Konformationen von **90** und **91**, dass verschiedene Konformationen den gleichen Raum beanspruchen, wenn die HIJ- und IJK-Ringe übereinander gelegt werden. Basierend auf diesen Studien wurden die folgenden Strukturfordernisse für die Aktivität der Leiterpolyethertoxine postuliert: „... das gemeinsame Pharmakophor der Toxine, die an Bindungsstelle 5 binden, ist ein ungefähr zigarrenartig geformtes Molekül, das 30 Å lang und hauptsächlich mit hydrophoben und nicht polaren Wasserstoffbrückendonoren in der Nähe der Position der A-Ring-Carbonylgruppe an seinen Rezeptor gebunden ist.“^[83]

Auf dem Weg zu ihrer Totalsynthese^[85,86] von Brevetoxin B wandten sich Nicolaou et al. bewusst vom eigentlichen Syntheseweg ab, um die Gültigkeit dieser Hypothese zu untersuchen.^[87] Das verkürzte Brevetoxin [AFGIJK] **96** wurde entworfen, um die oben genannten Schlussfolgerungen zu testen und zu untermauern. Es schloss den unerlässlichen A-Ring mit ein und war so entworfen, dass seine Konformation der des Brevetoxins B stark ähnelt. Allerdings betrug seine Gesamtlänge nur 20 Å.

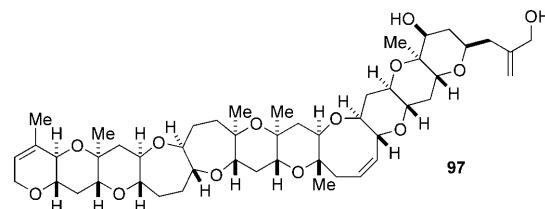
Die beiden tricyclischen Vorstufen **92** und **93** wurden schnell aus bekannten Intermediaten der Brevetoxin-B-Synthese^[88] zusammengesetzt und mithilfe einer Wittig-Reaktion gekuppelt (Schema 12). Der achtgliedrige H-Ring wurde



Schema 12. Zentrale Stufen der Synthese des verkürzten Brevetoxins B [AFGIJK] durch Nicolaou et al.

durch eine silberinduzierte Thiohalbacetalbildung hergestellt und die Acetalfunktion daraufhin unter radikalischen Bedingungen zur Ethergruppierung reduziert.^[87] Das verkürzte Brevetoxin [AFGIJK] **96** wurde daraufhin über mehrere Stufen vervollständigt, in denen die Schutzgruppen entfernt und die Oxidationsstufen des A- und K-Rings angepasst wurden.

Die Eigenschaften von **96** und die Frage, ob es die genannten Effekte von Brevetoxin B auf den Ionenkanal ausüben würde, wurden daraufhin in Rezeptorbindungsassays und elektro-physiologischen Messungen untersucht.^[89] In diesen Studien wurde ebenfalls das semisynthetische Brevetoxinanalogon **97** untersucht, in dem die Carbonylgruppe des ungesättigten Lactons des A-Rings zum Allylether und der Aldehyd zum Alkohol reduziert worden waren.



Das verkürzte Analogon **96** ist in der Lage, das Aktivierungspotential um 10 mV zu verringern, wenngleich nur bei einer Konzentration von 1 µM. Allerdings induziert es nicht die anderen genannten drei Effekte von Brevetoxin B. Dagegen bindet das reduzierte Analogon **97** weniger effizient als **90** an die Bindungsstelle ($IC_{50} = 73$ bzw. 36.5 nM), inhibiert aber den desaktivierte Zustand des Natriumkanals. Allerdings führt die Bindung nicht zu einer längeren mittleren Öffnungszeit des Kanals.

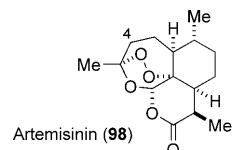
Obwohl diese Resultate nicht eindeutig waren, so deuten sie doch auf die Wichtigkeit der Länge des Moleküls hin und zeigten damit, dass Brevetoxin B (**91**) prinzipiell während der Bindung an den Ionenkanal in einer linearen Konformation vorliegen sollte. Die Ergebnisse für das semisynthetische **97** sprachen für die Bedeutung der A-Ringcarbonylgruppe und ließen auf die Möglichkeit einer Wasserstoffbrücke zwischen der Carbonylgruppe des A-Rings und einem Wasserstoffdonor der Bindungsstelle schließen. Außerdem sollte es aufgrund der Tatsache, dass die verschiedenen Effekte nicht von einem einzelnen Strukturmerkmal von Brevetoxin bewirkt werden, möglich sein, Brevetoxinantagonisten herzustellen. Tatsächlich ist dies der Fall.^[89]

6. Artemisinin

Eine Reihe von ausgezeichneten Untersuchungen zur Aufklärung des Wirkmechanismus des Antimalaria-Endoperoxides Artemisinin (Qinghaosu) wurde von Posner durchgeführt.^[90]

Artemisinin (**98**) wurde aus einem Pflanzenextrakt von *Artemisia annua*, die als traditionelles Arzneimittel gegen Fieber in China Verwendung findet, isoliert.^[91] Die Identifizierung der Endoperoxideinheit als Pharmakophor beruhte auf der Beobachtung, dass die Reduktion des Peroxids zu inaktiven Produkten führt.^[92] Schnell wurde erkannt, dass die eiseninduzierte homolytische Spaltung der Peroxidbindung eine Reihe von Ereignissen bedingt, die schließlich zum Tod des Parasiten führen.^[92-94] Ein Schlüsselergebnis war, dass die Reaktion von Artemisinin mit Häm zu der Entstehung von Radikalen führt.^[95]

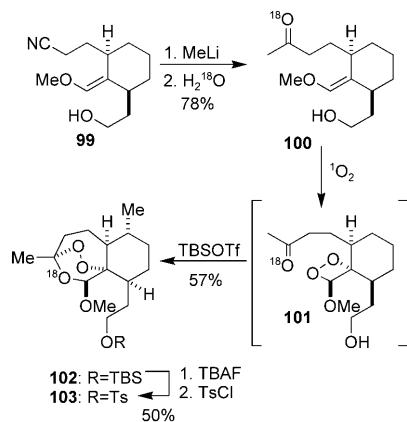
Studien mit semisynthetischem, radioaktiv markiertem Artemisinin ergaben, dass der Hauptteil des radioaktiv markierten Materials an Hämoglobin gebunden ist.^[96] In infizierten roten Blutkörperchen wird Hämoglobin von parasitären Plasmoiden abgebaut und als Aminosäurequelle genutzt. Das entstehende freie Häm wird als Hämoglobin gelagert und später



ausgeschieden. Dies hat zu der Annahme geführt, dass Häm für den Parasiten toxisch ist. Erst kürzlich konnte gezeigt werden, dass Artemisinin (**98**) eisenabhängig an PfATP6 bindet. PfATP6 ist eine parasitenspezifische, calciumabhängige ATP-Phosphatase, die zur Familie der Calciumpumpen des sarcoplasmatischen und endoplasmatischen Reticulums (sarco/endoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase, SERCA) gehört.^[97] Im Unterschied dazu bindet **98** an humane Analoga des SERCA-Enzyms oder ortsspezifisch mutierte Varianten von PfATP6.

In diesem Abschnitt werden Arbeiten zur Identifizierung der reaktiven Spezies, die für die Alkylierungseigenschaften von Artemisinin und verwandten Endoperoxiden verantwortlich ist, diskutiert. Dies ist ein recht kontroverses Thema; wir konzentrieren uns deshalb auf den am weitesten akzeptierten Mechanismus auf Basis intermediärer Kohlenstoffzentrierter Radikale sowie auf die Tatsache, dass synthetische Chemie eine bedeutende Rolle bei der Aufklärung der Reihenfolge der Ereignisse spielte.^[98]

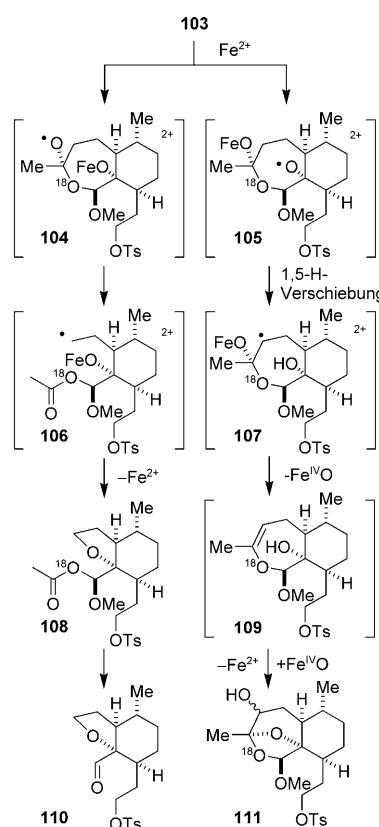
Indem sie sich auf die Erfahrungen aus früheren Totalsynthesen von **98** sowie eigene Arbeiten zur Synthese aktiver Analoga stützten,^[99] synthetisierten Posner und Oh ein aktives, ^{18}O -markiertes Analogon von Artemisinin, wie in Schema 13 gezeigt.^[100] Nitril **99** wurde mit Methylolithium



Schema 13. Synthese des ^{18}O -markierten Analogons **103** von Artemisinin (**98**).

umgesetzt, und die ^{18}O -Markierung wurde durch Hydrolyse des resultierenden Imins mit ^{18}O -markierten Wasser eingeführt. Ein Schlüsselschritt war der Aufbau der Endoperoxid-einheit. Eine [2+2]-Cycloaddition von **100** mit Singuletsauerstoff lieferte das instabile Intermediat **101**. Die Umsetzung mit *tert*-Butyldimethylsilyl triflat führte zu einer Umlagerung und zur Bildung des Trioxabicyclo[3.2.2]nonanmotivs.

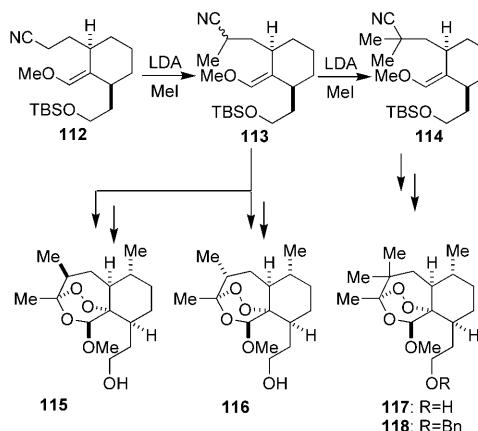
Die Reaktion von **103** mit Eisensalzen oder Häm/PhSH (vermutlich *in situ* gebildetes Häm) führte zu einer Mischung der drei Produkte **108**, **110** und **111** (Schema 14).^[100] Die Produktverhältnisse variierten mit den Reaktionsbedingungen, allerdings lag die Gesamtausbeute im Allgemeinen zwischen 60 und 70%. Obwohl die elektrophilen Eigenschaften des Aldehyds **108** nicht ignoriert werden können, konzentrierte sich das Hauptinteresse auf die vermuteten,



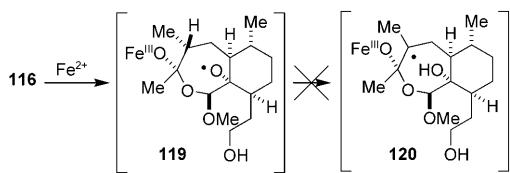
Schema 14. Reaktion von **103** mit Eisen(II). Gegenionen wurden weggelassen.

Kohlenstoff-zentrierten Radikale **106** und **107**. Diese Radikale könnten Wasserstoff in Parasitenproteinen abstrahieren oder als Alkylierungsmittel agieren. Allerdings wurde in dieser Studie kein Nachweis für deren Bildung erbracht. Außerdem wurde dem Mechanismus der Regeneration von Eisen(II) wenig Beachtung geschenkt, obwohl dies eine Bedingung für die Beobachtung ist, dass nur katalytische Mengen an Eisen(II) benötigt werden, um Artemisinin (**98**) vollständig zu reduzieren.

Um die Hypothese der 1,5-Wasserstoffverschiebung (**105** zu **107**) zu untermauern, wurden drei Analoga von **103** synthetisiert (Schema 15).^[101] Obwohl **115–118** strukturell sehr ähnlich zu **98** und **103** (sowie zueinander) sind, unterscheiden sich ihre Antimalaria-Aktivitäten drastisch: **115** ist bei 4.5 ng mL^{-1} *in vitro* genauso wirksam gegen Malaria wie Artemisinin (**98**) bei 8 ng mL^{-1} ; dagegen zeigte keines der anderen methylierten Derivate, einschließlich **116** (das C4-Epimer von **115**), eine messbare Aktivität. Eine Erklärung für diese Beobachtung ist in Schema 16 gegeben: Man kann spekulieren, dass der Mangel an Aktivität aus der Unfähigkeit des möglichen Intermediates **119** zur 1,5-Hydridverschiebung, die zum C4-Kohlenstoff-zentrierten Radikal **120** führt (vgl. **105** in Schema 14), resultiert. Es ist bemerkenswert, dass **116** – trotz seiner Inaktivität – durch Häm Elektronentransfer-induziert abgebaut wird. Allerdings führte diese Reaktion zur Bildung eines **11** ähnelnden Tetrahydrofurans als einziges Produkt.



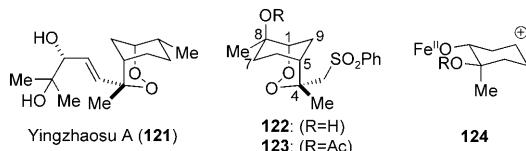
Schema 15. Synthese der Analoga 115–118.



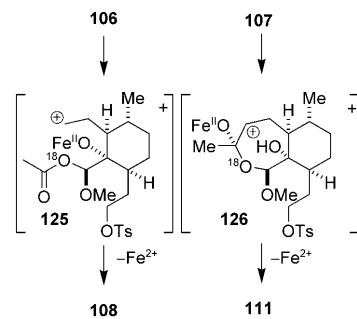
Schema 16. Unmöglichkeit der intramolekularen 1,5-Hydridverschiebung.

Im letzten Jahrzehnt wurden zahlreiche Studien zur Identifizierung der alkylierenden Spezies durchgeführt.^[90,98] Tatsächlich konnte gezeigt werden, dass die Produkte der Alkylierung des Häms durch **98** von Radikalen wie **106** abgeleitet sind.^[102] Eine weitere Arbeit befasste sich mit dem möglichen oxidativen Schaden als Ursache für die antiparasitäre Wirkung. Posner et al. lieferten Indizien, dass eine Eisen(IV)-Spezies^[103] gebildet wird, wie in Schema 14 gezeigt (**107** zu **109**). Allerdings haben andere Forscher dieser Ansicht widersprochen, und die Bedeutung solcher Prozesse bleibt weiterhin unklar.^[104]

Bachi und Mitarbeiter haben die Reaktion der potenzen Analoga **122** und **123**^[105] des natürlichen Endoperoxids Yingzhaosu A (**121**)^[106] mit Eisen(II)-Salzen untersucht. Diese Studien zeigten, dass die zunächst gebildeten Kohlenstoffzentrierten Radikale vom benachbarten Eisen(III)-Ion, das im Aktivierungsschritt gebildet wird, zu den Carbokationen **124** oxidiert werden.^[107] Noch wurde keine Studie durchge-



führt, um diese Befunde experimentell für Artemisinin (**98**) und seine Congenere zu bewerten, es ist allerdings möglich, dass hier ähnliche Prozesse ablaufen. Kürzlich wurde der Mechanismus in Schema 17 formuliert,^[90] der auf Beobachtungen der Gruppe um Bachi basiert. Dieser Mechanismus würde die Bildung der in Schema 14 dargestellten Produkte

Schema 17. Mögliche Mitwirkung von Carbokationen **125** und **126** an der Bildung der Produkte **108** und **111**.

sowie die katalytische Rolle von Eisen(II) erklären. Zu bedenken ist allerdings, dass hoch elektrophile Carbokationen, falls sie gebildet werden, wahrscheinlichere Alkylierungsmittel für Proteine sind, da Kohlenstoff-zentrierte Radikale nucleophil sind.

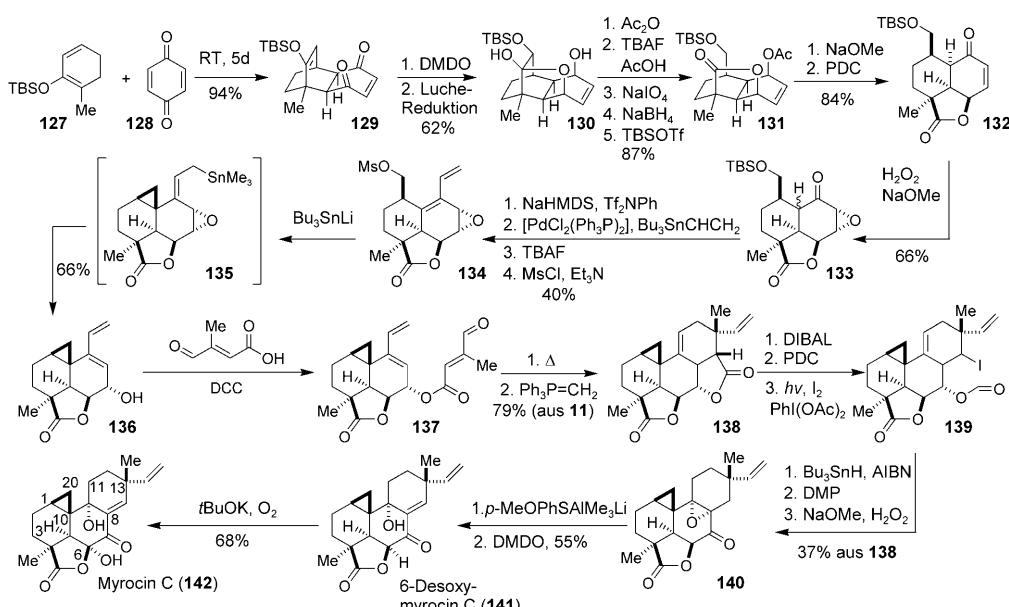
Artemisinin und Artemisinindimere zeigen außerdem zytotoxische Aktivität gegen Krebszellen. Der Mechanismus dieses Effekts ist größtenteils ungeklärt, es gibt jedoch Hinweise darauf, dass er ebenfalls vom Endoperoxidpharmakophor abhängt.^[90] Vor kurzem wurde beobachtet, dass die Bildung von NO in Krebszellen in Gegenwart von Artemisinin inhibiert wird.^[108] Somit bleiben die biologischen Mechanismen der Endoperoxide ein äußerst interessantes Forschungsgebiet für weitere Entdeckungen.

7. Myrocin C

Myrocin C (**142**) wurde aus *Myrothecium verrucaria* isoliert und zeigt eine hohe Aktivität gegen Krebs. Weiterhin verlängert es die Lebensdauer von Mäusen.^[109] Dies weckte die Aufmerksamkeit von Danishefsky et al., die daraufhin eine Totalsynthese für diesen Naturstoff entwickelten (Schema 18).^[110,111]

Diese Synthese ist ein Beleg dafür, dass sich Berharrlichkeit bei schwierigen Syntheseproblemen auszahlt. Nach einigen erfolglosen Ansätzen wurde **129** schließlich durch Diels-Alder-Reaktion von 1,4-Benzochinon (**128**) und dem elektronenreichen Cyclohexadien **127** hergestellt. Die erstaunliche Stabilität des Cyclohexendions **129** wird wahrscheinlich durch seine Bootkonformation bewirkt. Eine De-protonierung, die unweigerlich zur Aromatisierung führen würde, ist erschwert, da in dieser Konformation die nötige Orbitalüberlappung nicht möglich ist.

Rubottom-Oxidation mit nachfolgender Reduktion unter Luche-Bedingungen lieferte **130**. Die Tatsache, dass **130** als stabiles Halbacetal anfiel, ermöglichte eine Differenzierung der beiden Alkoxyfunktionen. Eine NaIO_4 -induzierte oxidative Spaltung des α -Hydroxyhalbacetals lieferte **131**, das in zwei weiteren Stufen zu **132** umgesetzt wurde. Im Unterschied zu **129** zeigte sich diese Verbindung jedoch anfällig für Aromatisierung. Dementsprechend wurde zunächst die Doppelbindung epoxidiert. Nach Überführung in das Dien **134** bot sich die Möglichkeit, den Cyclopropanring einzuführen. Dabei wurde **134** mit Lithiumtrimethylstannan um-



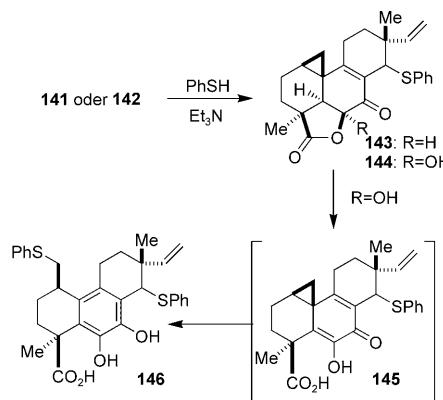
Schema 18. Totalsynthese von Myrocin C (142).

gesetzt, um **136** zu erhalten. Diese bemerkenswerte Reaktion verläuft vermutlich über das Intermediat **135** und wird durch die Konformation des Systems begünstigt,^[111] die die Bildung des Cyclopropans erleichtert.

Der dritte Cyclohexyrring wurde durch eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion eingeführt, und das resultierende Bislacton **138** wurde daraufhin zum Bishalbacetal reduziert. Unter Verwendung von PDC wurde das C5-Halbacetal selektiv oxidiert, wobei die genauen Gründe für die Selektivität der Reaktion im Unklaren bleiben.^[111] Das verbleibende Acetal an C21 wurde anschließend in 96 % Ausbeute mit DIAB und Iod oxidativ gespalten, um **139** zu erhalten. Die weitere Umsetzung zum Epoxid **140** wurde in drei Stufen erreicht. Dabei führte eine Desiodinierung unter Standardbedingungen zu einer reduktiven Verschiebung der Vinylgruppe von C13 nach C14. Diese Nebenreaktion verläuft vermutlich über eine Cyclopropanzwischenstufe und konnte unterdrückt werden, indem Tri-*n*-butylzinnhydrid als Lösungsmittel verwendet wurde. In derselben Stufe wurde auch deformyliert und der entstandene freie Alkohol nachfolgend zum Keton oxidiert. Eine darauffolgende Tandemreaktion aus Isomerisierung und Epoxidierung wurde durch die gleichzeitige Einwirkung von Natriummethoxid und Wasserstoffperoxid ermöglicht, sodass **140** erhalten wurde. Die Öffnung des Epoxids an der sterisch gehinderten C8-Position durch nucleophilen Angriff von *para*-Methoxythiophenol gelang durch Aktivierung mit AlMe₃. Die nachfolgende *syn*-Eliminierung des Sulfoxids lieferte 6-Desoxy-myrocin (**141**), dessen Enolat mit Sauerstoff zu Myrocin C (**142**) reagierte. Auf die Bedeutung des Intermediats **141** im Kontext dieses Aufsatzes wird in der folgenden Diskussion eingegangen.

Inspiriert von ihren parallelen Arbeiten an der Aufklärung des Wirkmechanismus der Mitomycine,^[112] schlug die Arbeitsgruppe um Danishefsky vor, dass Myrocin C zweimal als Elektrophil in einer vernetzenden Alkylierung der DNA-

Strände agieren könnte. Um diese Hypothese überprüfen zu können, war die Syntheseroute so ausgelegt worden, dass ein Zugang zu Myrocin C (**142**) wie auch zu dessen Desoxyanalogon **141** möglich war.^[113] Die Einwirkung von Thiophenol auf **141** unter leicht basischen Bedingungen lieferte in guten Ausbeuten **143**, das Produkt einer konjugierten Addition (Schema 19). Im Unterschied dazu führte **142** unter den gleichen Reaktionbedingungen zum Bis-thiophenoladdukt **146** in 63 % Ausbeute. Da sich



Schema 19. Modellstudien zur Reaktivität von Myrocin C als Bisalkylierungsreagens.

143 als stabiles Intermediat isolieren ließ, kann angenommen werden, dass **146** über das Intermediat **144** gebildet wird. Die C6-Hydroxygruppe ermöglicht in diesem Fall allerdings eine Reaktionskaskade, in der **144** zunächst aromatisiert wird, um anschließend ein zweites Äquivalent Thiophenol zu addieren. Diese Befunde zeigen, dass die Zytotoxizität von Myrocin C (**142**) tatsächlich durch seine Fähigkeit zur Vernetzung von DNA hervorgerufen werden könnte.

Zwar wurde Myrocin C (**142**) selbst nicht in klinischen Studien eingesetzt, allerdings könnte die fortschreitende Entwicklung der Synthesemethoden in Zukunft die Herstellung neuer Analoga ermöglichen.^[114] In diesem Fall könnten die beschriebenen Studien für das Design der Analoga eine wichtige Rolle spielen.

8. Bryostatin

Bryostatin 1 (**147**; Abbildung 11) wurde zunächst 1968 aus *Bugula neritina*, einem marinen Bryozoen, isoliert. Seine

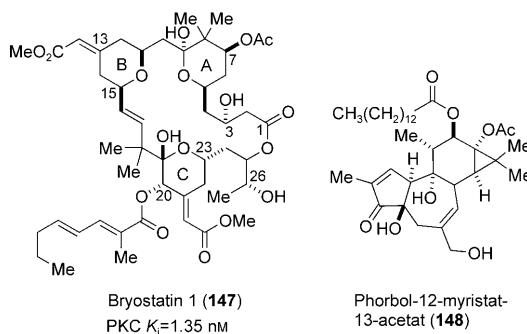


Abbildung 11. Bryostatin 1 (147) und Phorbol-12-myristat-13-acetat (PMA, 148).

Struktur wurde jedoch erst 1982 von der Arbeitsgruppe um Clardy eindeutig aufgeklärt.^[115] In den folgenden Jahren wurden die Isolierung und die Strukturaufklärung von Bryostatin 2 publiziert,^[116] und heute sind mehr als 20 Mitglieder der Bryostatinfamilie bekannt.^[117] Mit Ausnahme von Bryostatin 16 und 17, die eine Doppelbindung zwischen C19 und C20 enthalten, unterscheiden sich die Bryostatine in den Estersubstituenten an C7 und C20. Die geringe Verfügbarkeit der Bryostatine aus biologischen Quellen gab den Anlass zur genaueren Untersuchung ihrer Herkunft. Diese Studien deuteten darauf hin, dass symbiotische Bakterien in den Bryozoen die eigentliche Quelle für Bryostatin 1 sind.

Bryostatine hemmen die Klasse der Proteinkinasen C (PKC) der 1,2-Diacyl-*sn*-glycerol(DAG)-aktivierten Serin/Threonin-Phosphorylasen. Die PKCs stehen im Zusammenhang mit verschiedenen zellspezifischen Signalkaskaden, von denen einige mit Phorbolester-induziertem (z.B. 148) Tumorzachstum in Verbindung gebracht werden.^[118] Die Gruppe der PKCs besteht aus mehr als 14 Isoenzymen, die sich in „klassisch“ (conventional; cPKC), „neuartig“ (novel; nPKC) und „atypisch“ (atypical; aPKC) unterteilen lassen. Während die cPKC-Isoenzyme (α , β I, β II und γ) Ca^{2+} -Ionen zur Aktivierung benötigen, sind die nPKCs (δ , ϵ , η und θ) Calcium-unabhängig. Bemerkenswert ist, dass die Reagenzien zur Aktivierung und die Substrate an unterschiedliche Domänen der PKC-Struktur binden. Den aPKCs (ζ und λ/ι) fehlt die DAG-Bindungsstelle, und somit interagieren sie weder mit Bryostatin (147) noch mit Phorbolester (148). Die Aktivierung von PKC-Isoenzymen scheint bei der Entstehung von Krankheiten wie Diabetes, Morbus Alzheimer, Krebs und Herzleiden eine entscheidende Rolle zu spielen. Daher ist die Entwicklung von selektiven PKC-Inhibitoren von herausragender Bedeutung.^[119] Zwar aktiviert Bryostatin 1 (147) die PKCs, allerdings im Vergleich zu Phorbol mit nur begrenzter Effektivität.^[120]

Wegen der erwähnten Eigenschaften sind die Bryostatine, trotz ihrer aufwändigen Isolierung aus natürlichen Quellen, aussichtsreiche Ausgangsverbindungen zur Entwicklung neuer Behandlungsmethoden. Dementsprechend wurden Totalsynthesen der Bryostatine 2,^[121] 3,^[122] 7^[123] und 16^[124] entwickelt, und es wurde von zahlreichen möglichen Synthesezugängen^[125,126] berichtet. Diese bahnbrechenden Leistungen konnten jedoch das Problem der geringen Verfügbarkeit nicht lösen. Zur Lösung dieses Problems rief Wender

ein Forschungsprogramm ins Leben, das einen Zeitraum von 20 Jahren umspannen sollte. So gelang seiner, aber auch anderen Forschungsgruppen, die Entwicklung mannigfaltiger, vereinfachter Analoga, die stark und selektiv an PKC binden.

Gemeinsam erarbeiteten die Gruppen von Wender, Pettit und Blumberg ein Modell, das den Vergleich der Strukturen von DAG, PMA und den Bryostatinen ermöglichte.^[127] Eine wichtige Beobachtung war in diesem Zusammenhang, dass die Bryostatine in nanomolarer Affinität an eine Reihe von PKCs binden. Beispielsweise hat 147 eine Bindungskonstante K_i von 1.35 nM (Abbildung 11). Eine computergestützte Konformationsanalyse, die auf den Kristallstrukturen von Bryostatin 1 (147), PMA (148) und DAG fußte, führte zur Erkenntnis, dass einige Heteroatome in allen drei Verbindungen an denselben Stellen zu liegen kommen (Abbildung 12).^[127] Weitere Verfeinerungen des Modells führten

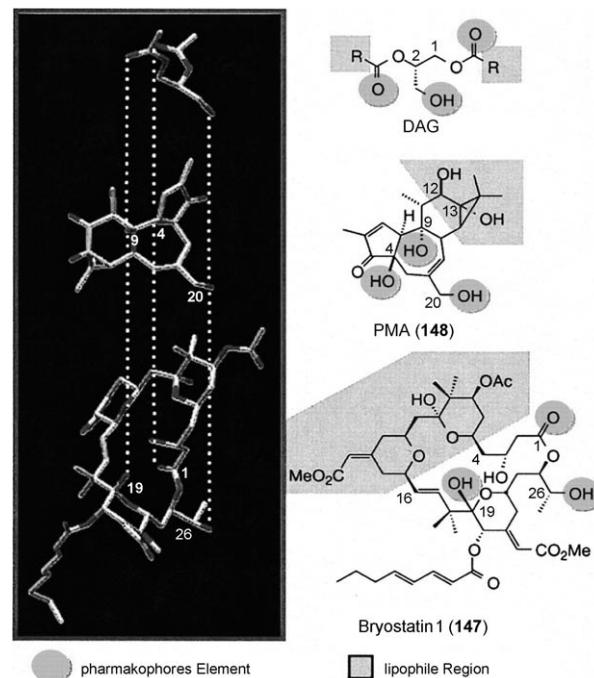


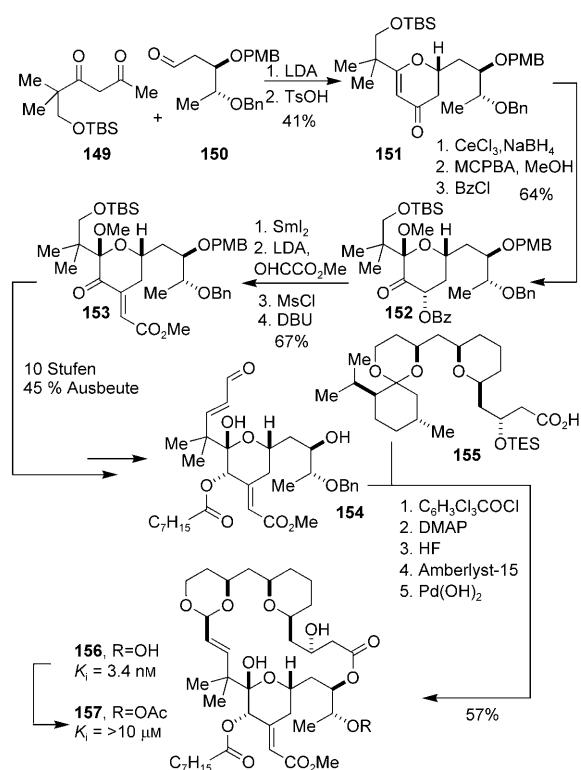
Abbildung 12. Vergleich der Strukturen von Bryostatin 1 (147), PMA (148) und DAG. Wiedergabe aus Lit. [120].

zehn Jahre später zu der Hypothese,^[120,128] dass die Struktur der Bryostatine in zwei Bereiche unterteilt werden kann: eine bindende Domäne (C15–C27), die alle nötigen Heteroatome enthält, und eine strukturgebende Domäne (C1–C14), die die bindenden Domäne in einer aktiven Konformation fixiert. Unter Berücksichtigung dieser Theorie konnten Analoga entwickelt werden (Bryologe), die an PKC binden, jedoch anders als die Bryostatine selbst über relativ wenige Synthesestufen in ausreichender Menge hergestellt werden können.

Dieses Konzept wurde durch die Synthese einer Reihe von Verbindungen validiert, die Bindungskonstanten zu PKC im unteren nanomolaren Bereich aufweisen.^[120,129] Diese Analogaklasse ist durch stark vereinfachte A- und B-Ringe gekennzeichnet. Die Synthesestrategie für diese Verbindungen wird in der Folge beispielhaft für die Herstellung des

Bryologs **156** dargelegt, des Bryologs der ersten Generation mit der höchsten Aktivität (Schema 20).^[129]

Die Bindungsdomäne von Bryostatin wurde in Form des Aldehyds **154** in 19 Stufen synthetisiert. Der Aufbau dieses



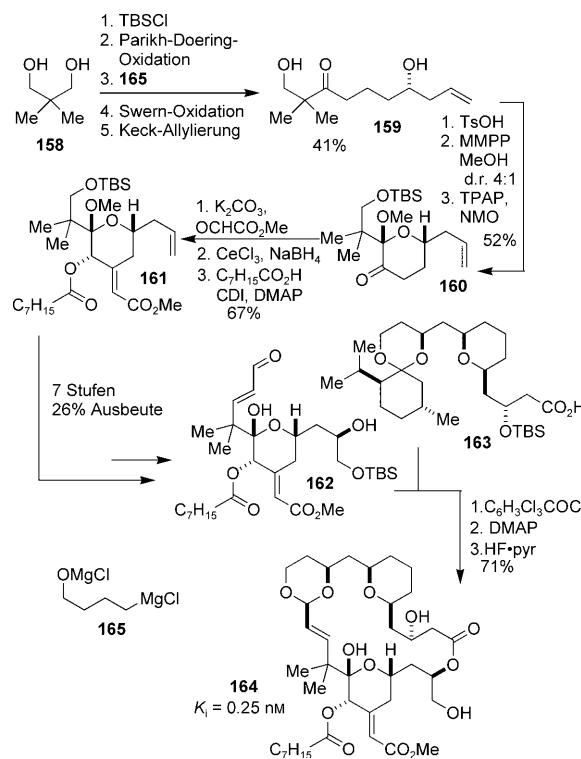
Schema 20. Totalsynthese der ersten Generation der Bryologe **156** und **157** nach Wenders et al.

Aldehyds begann mit der Addition des Anions von **149** an Aldehyd **150**. Die 1:1-Mischung der beiden resultierenden diastereomeren Hydroxyketone wurde cyclisiert und unter sauren Bedingungen dehydratisiert, sodass **151** und dessen C23-Epimer in jeweils 41 % Ausbeute erhalten wurden. Reduktion unter Luche-Bedingungen ermöglichte eine nachfolgende dirigierte Epoxidierung, wobei sich das Oxiran in situ zum entsprechenden Methoxyhalbacetal öffnete. Der entstandene sekundäre Alkohol wurde daraufhin als Benzylester geschützt, um Samarium(II)-iodid-induziert desoxygenieren zu können. Das resultierende Keton reagierte mit Glyoxalsäuremethylester zum Hydroxyester, der in zwei weiteren Stufen dehydriert wurde. Eine Reihe scheinbar einfacher Manipulationen führte schließlich zu **154**. Der sekundäre Alkohol wurde im Anschluss mit der Carbonsäure **155** unter Yamaguchi-Bedingungen verestert.

Die Umsetzung dieser *secо*-Verbindung mit Amberlyst-15 bewirkte die gewünschte Makrocyclisierung. Diese Reaktion war ein Schlüsselschritt in der Synthesestrategie, da sie eine effiziente und unproblematische Makrocyclisierung fortgeschrittenen Intermediate ermöglichte. Dementsprechend auffällig ist diese Stufe in den Synthesen einer Vielzahl von Bryologen, die von der Gruppe um Wender hergestellt wurden.

Eine Spaltung des Benzylethers an der C26-Position setzte den sekundären Alkohol frei und lieferte das Bryolog **156**, das eine beeindruckende Bindungsaffinität zu PKC aufwies. Die Bedeutung einer Wasserstoffbrücke zwischen der C26-Hydroxygruppe und der PKC wurde durch selektive Acylierung belegt. Das resultierende Bryolog **157** zeigte keine nennenswerte Aktivität. Beachtenswert ist, dass die gegenüber jener der Bryostatine vereinfachte Struktur der Bryologe deren Synthese in weniger als 40 Gesamtstufen möglich macht.

Sofern die sekundäre Hydroxygruppe an C26 der primären an C20 in Phorbol entspricht (Abbildung 12), sollte das Entfernen der C27-Methylgruppe zu gesteigerter Aktivität führen. Diese Vermutung wurde durch die Synthese des Bryologs **164** bestätigt (Schema 21),^[130] das tatsächlich aktiver



Schema 21. Totalsynthese des Bryologs **164** der zweiten Generation nach Wenders et al.

war als **156** und Bryostatin 1 (**147**). Weiterhin wurde die Syntheseroute verbessert. So wurden z. B. die Einführung und Dehydrierung des Glyoxalsäuremethylesters durch Reaktion mit **160** in Gegenwart von K_2CO_3 in einem Schritt ermöglicht.

Die leichte Verfügbarkeit des Bryologs **164** ermöglichte schließlich Studien zu seiner Bindungsaffinität für die PKC-Isoenzyme. Es wurde beispielsweise gezeigt, dass Bryologe an die Cystein-reiche Domäne der PKC-Isoenzyme binden und die Translokation der PKCs begünstigen.^[131,132] Weiterhin wurde berichtet, dass die Bryologe die Signalweiterleitung auf dem RasGRP1-Weg anregt.^[133]

In der Gruppe um Wender liegt das Hauptaugenmerk in der Syntheseplanung stets auf einer möglichst ökonomischen Gesamtstufenzahl.^[118] So wurden effizientere Synthesen der

strukturgebenden und bindenden Domäne entwickelt, um den präparativen Zugang zu größeren Mengen an Bryologen und Analoga der zweiten Generation zu eröffnen.^[134] Aktuellere Studien beschäftigen sich mit dem Einfluss des A-^[135] und B-Rings^[136] sowie der C20-^[137] und C7-Seitenketten.^[138]

Angeregt durch diese Arbeiten haben kürzlich weitere Gruppen begonnen, auf diesem Gebiet zu forschen.^[139] Trost et al. haben dabei unter Verwendung einer Metathese-Makrocyclisierung das interessante, ringerweitere Analogon **166** hergestellt.^[140] **166** zeigte starke Zytotoxizität gegen NCI-ADR-Krebszellen (Abbildung 13). Interessanterweise zeigte

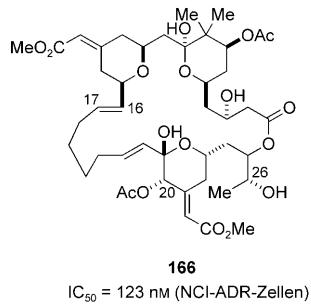


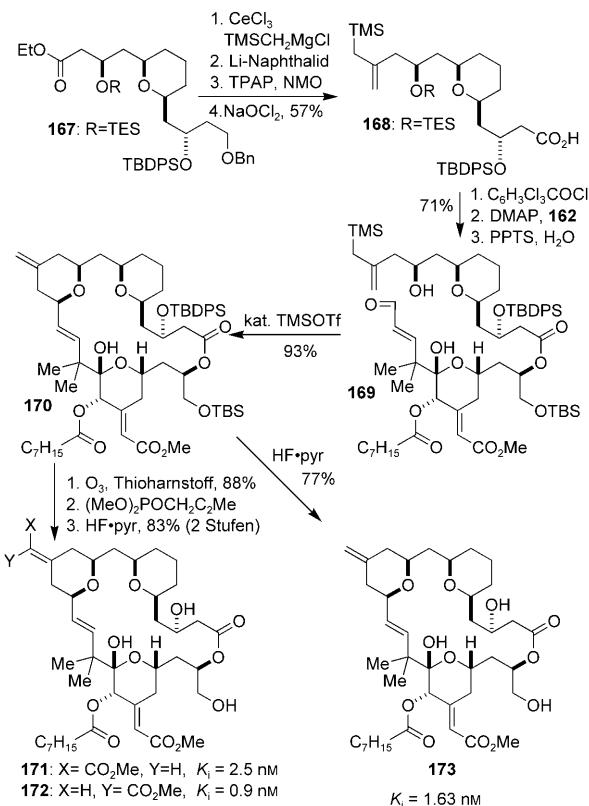
Abbildung 13. Bryolog **166**, hergestellt von Trost et al.

das C16-C17-*cis*-Isomer, das ebenso in der Ringschlussmetathese erhalten wurde, nur ein Neuntel dieser Aktivität.^[124] Nachfolgende Arbeiten von Trost et al. führten schließlich zur Totalsynthese von Bryostatin 16.

Kürzlich hat die Gruppe um Keck eine Strategie zur Synthese vereinfachter, verwandter Strukturen des Bryostatins entwickelt, die auf einer Prins-Makrocyclisierung beruht.^[141] Über die Anwendung dieser Strategie wurde vor kurzem von Wender et al. und Keck et al. berichtet (Schema 22, Abbildung 14).^[142,143] Bei Wender et al. wurde dabei die Estergruppierung in **167** nach der Bunnel-Vorschrift (CeCl_3 , 2 Äquiv. $\text{TMSCH}_2\text{MgCl}$) in ein Allylsilan überführt.^[142] Der weiteren Umsetzung zur Carbonsäure **168** folgte eine Veresterung mit dem Alkohol **162** unter Yamaguchi-Bedingungen. Die Makrocyclisierung unter Ringschluss des B-Rings gelang unter Verwendung der TMS-Triflat-induzierten Oxo-Prins-Reaktion des Aldehyds mit dem Allylsilan. Ausgehend von **170** wurden drei Bryologe hergestellt, die alle höhere Aktivität als das Bryolog **164** aufwiesen (mit einem K_i -Wert von 3.1 nm im gleichen Test).

Diesem Bericht folgte unmittelbar eine Publikation der Gruppe um Keck^[143] über die Herstellung der Bryologe **174**–**176** (Abbildung 14). Die Strategie glich dabei jener in Schema 22. Diese Bryologe binden alle an PKCs mit nanomolaren Bindungsaaffinitäten. Es zeigte sich allerdings, dass sie im Zelladhäsionsassay und in ihren Auswirkungen auf die Zellproliferation mehr PMA (**148**) als Bryostatin 1 (**147**) ähneln.

Wie Keck et al. kürzlich zeigten, ist der A-Ring in **147** für die unterschiedlichen zellulären Einflüsse von **148** und **147** ausschlaggebend, obwohl er die Stärke der Bindung zu PKC nicht beeinflusst.^[144] Dazu wurde das Bryolog **182** hergestellt, das sich von **147** lediglich durch das Fehlen der C13-Carb-



Schema 22. Totalsynthese der Bryologe **171**–**173** der dritten Generation nach Wenders et al.

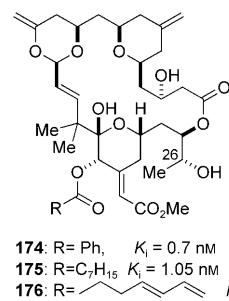
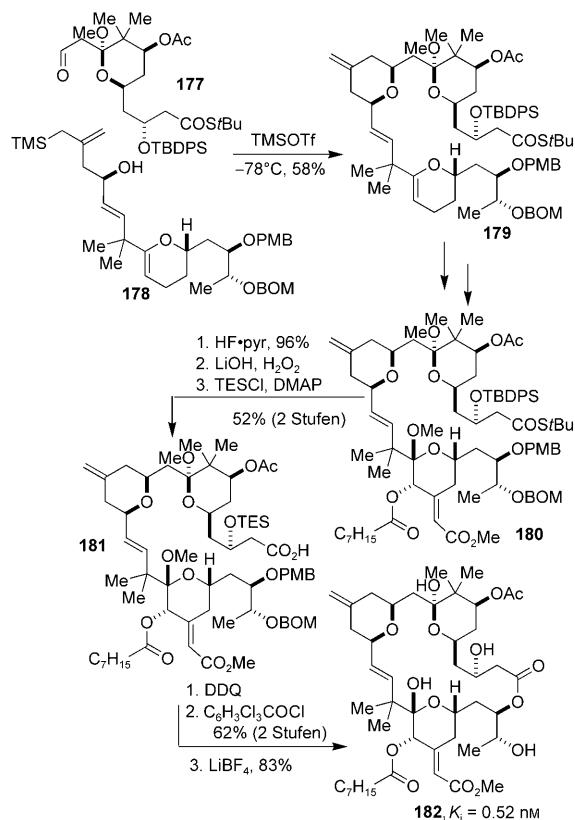


Abbildung 14. Bryologe **174**–**176**, hergestellt von Keck et al.

oxymethylgruppe unterscheidet (Schema 23). Die Synthese begann mit den bekannten Verbindungen **177** und **178**. Unter Umkehrung der vorangegangenen Strategie wurden diese beiden Fragmente zunächst in einer intermolekularen TMS-Triflat-induzierten Oxo-Prins-Reaktion in 58 % Ausbeute und mit ausgezeichneter Stereoselektivität gekuppelt. Dieser Verknüpfung schlossen sich weitere Manipulationen funktioneller Gruppen an, um **180** zu erhalten. Dabei beruhte diese Sequenz teilweise auf den Beobachtungen von Wender et al., insbesondere bei der Einführung des stereogenen Zentrums an C20 (Schema 21) und der C21-Methylenecarbonylmethylgruppe in einem Schritt (Schema 20). Die TBDPS-Gruppe wurde entfernt und der *tert*-Butylthioester an C1 mit Lithiumperoxid gespalten, bevor die Hydroxygruppe an C3 als TES-Ether geschützt wurde, sodass **181** erhalten wurde. Daraufhin wurde die Hydroxygruppe an C25 mit DDQ ent-



Schema 23. Synthese von Decarboxymethylbryostatin 1 (182) nach Keck et al.

schützt und die entscheidende Makrocyclisierung mithilfe des Yamaguchi-Reagens eingeleitet, um das Molekül anschließend unter Verwendung von Lithiumtetrafluoroborat vollständig zu entschützen. Im U938-Zelladhäsionsassay und in Proliferationstests zeigte das Bryolog **182** ein ähnliches Profil wie **147**. Weiterführende Untersuchungen ergaben, dass der Antagonismus von einem oder beiden C9-Halbacetale und den geminalen C8-Dimethylgruppen des A-Rings abhängt.^[145]

Die Forschungsarbeiten der letzten 20 Jahre zur Entwicklung präparativ zugänglicher Bryologe mit überlegenen PKC-Bindungseigenschaften illustrieren die Vorgehensweise der chemischen Biologie beim Design und der Erkundung von Moleküleigenschaften. Die Entwicklung mannigfaltiger Synthesestrategien für Bryologe, wie in den Schemata 20–23 gezeigt, verdeutlicht den Fortschritt in den Synthesestrategien und im mechanistischen Verständnis der Bryostatin/PKC-Bindung über das letzte Jahrzehnt.

9. Vancomycin

Vancomycin (**183**) gehört zur Familie der Glycopeptidantibiotika und wurde 1952 von Kornfield bei Eli Lilly in einer Bodenprobe aus Borneo entdeckt^[146,147] und 1958 wegen seiner ausgeprägten antibakteriellen Eigenschaften für die klinische Anwendung zugelassen. Wegen des Auftretens einer Reihe von Nebenwirkungen wird es jedoch nur bei der Be-

kämpfung Penicillin-resistenter Bakterien, vor allem *Staphylococcus aureus*, eingesetzt.

Wegen der beschränkten Analysenmethoden war die komplexe Struktur des Vancomycins bei seiner Zulassung noch unbekannt. Der erste Schritt zur Strukturaufklärung wurde erst mit dem Lösen der Kristallstruktur von CDP-I, einem Abbauprodukt von Vancomycin,^[148] getan.^[149] Weitere Korrekturen durch NOE-NMR-spektroskopische Untersuchungen^[150,151] und akribische Analyse der Aminosäuresequenz^[151] lieferten schließlich die richtige Struktur. Endgültige Gewissheit wurde erst 1996 durch Röntgenkristallographie erlangt.^[152]

Perkin et al. zeigten, dass Vancomycin (**183**) mit hoher Affinität an die endständige D-Alanyl-D-Alanin-Dipeptidsequenz des Peptidoglycans bindet (Abbildung 15).^[153] Diese

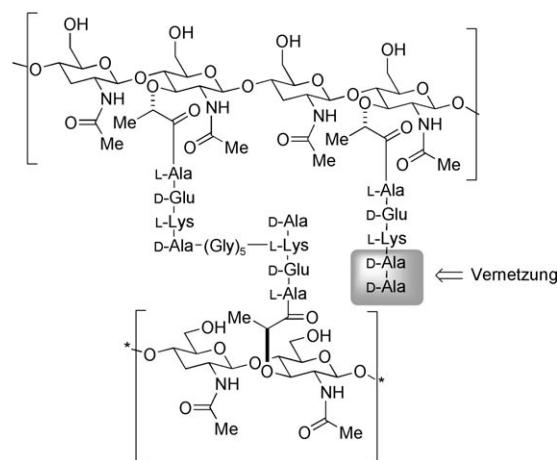


Abbildung 15. Struktur des Peptidoglycanpolymers von *S. aureus*. Der Ort der Vernetzung ist durch ein Rechteck markiert.

Einblicke wurden allein durch Zugabe verschiedener Peptidsequenzen zu einer Vancomycin-getränkten Bakterien-suspension erhalten. Die antibakterielle Wirkung von **183** wurde durch Zugabe von **184** komplett gehemmt.^[153] Die Vermutung, dass **183** die D-Ala-D-Ala-Sequenz über Wasserstoffbrücken bindet,^[154] wurde durch NMR-spektroskopische Studien bestätigt (Abbildung 16).^[155] Die Chloratome in **183** sind zusätzlich für die konformativ Fixierung wichtig.^[156]

Die Vernetzung des Peptidoglycans ist essenziell für den Aufbau der Zellwand (Abbildung 15). Man geht davon aus, dass Vancomycin dies durch Bindung der D-Ala-D-Ala-Sequenz verhindert.^[146] Wegen der eingeschränkten Nutzung und der inhärenten Eigenschaften von Vancomycin (**183**) kam es nur langsam zur Entwicklung von Resistzenzen, und erst neuerdings wurde vermehrt davon berichtet. In Erwartung der Ausbreitung von resistenten Bakterienstämmen haben Walsh und Mitarbeiter begonnen, den Ursprung der Resistenzentwicklung zu untersuchen, und konnten dabei zeigen, dass die betreffenden Bakterienstämmen Peptidoglycanstränge synthetisieren, in denen das endständige D-Alanin, wie in **186**, gegen D-Lactat ausgetauscht ist.^[157]

Weiterhin konnte nachgewiesen werden, dass der Aminozucker zwar nicht essenziell für die antibakteriellen Ei-

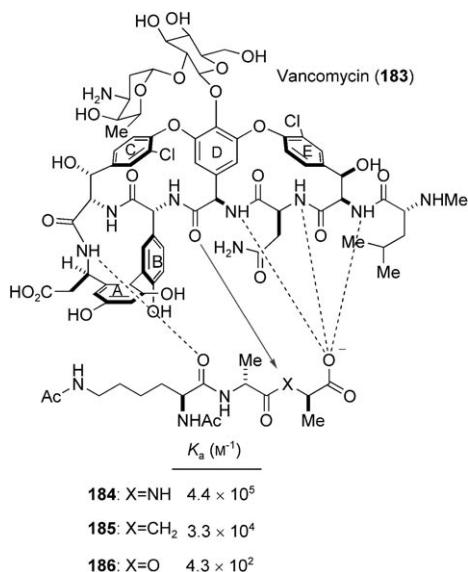


Abbildung 16. Struktur von Vancomycin (183) und Modell für die Bindung der Ac₂-L-Lys-D-Ala-D-Ala-Sequenz (184) mit dem Methylenanalogon 185 und dem Ac₂-L-Lys-D-Ala-D-Lac-Analogon 186. Die gestrichelten Linien kennzeichnen intermolekulare H-Brücken. Der Pfeil zeigt eine Abstoßung im Fall von 186 an.

genschaften von Vancomycin ist, aber wichtig, um die aktive Konformation zu stabilisieren und die Homodimerisierung zu unterstützen.^[158] Glycopeptidantibiotika, die homodimerisieren, haben eine gesteigerte Aktivität gegen Vancomycin-resistente Bakterienstämme. Deshalb wurde eine Reihe kovalent verknüpfter Vancomycindimere hergestellt und auf ihre gesteigerte antibakterielle Effektivität geprüft.^[159] Es wird vermutet, dass es mit dimerem Vancomycin möglich ist, Resistenzen durch kooperative Effekte zu überwinden (siehe unten).^[160]

Die faszinierenden Eigenschaften und die enorme Herausforderung einer Synthese von Vancomycin haben zur Entwicklung einiger Synthesen des Aglycons^[161,162] sowie einer einzigen Totalsynthese geführt.^[163] Boger et al. haben außerdem über die Synthese der Aglycone der verwandten Naturstoffe Teicoplanin und Ristocetin berichtet.^[164]

In Anlehnung an frühere Arbeiten von Perkins haben Boger et al. die Tripeptide 184–186 hergestellt und ihre Affinität für Vancomycin (183) getestet.^[165] Lactat 186 bindet drei Größenordnungen schlechter an 183 als das D-Ala-Peptid 184. Durch Untersuchung der Wechselwirkung des Methylenanalogons 185 mit Vancomycin versuchten die Forscher den Affinitätsverlust von der anziehenden HN-Carbonyl-Wasserstoffbrücken-Wechselwirkung in 184 hin zur abstoßenden Wechselwirkung zwischen den freien Elektronenpaaren der Carbonyl- und Esterfunktion in 186 zu quantifizieren (Abbildung 16). Es zeigte sich, dass hauptsächlich die Abstoßung der Elektronenpaare ausschlaggebend für den Aktivitätsverlust ist.

Auf Grundlage dieser Untersuchungen und der Erfahrungen, die Boger et al. bei der Herstellung von Vancomycin gemacht hatten, synthetisierten Boger und Crowley das $[\Psi\text{[CH}_2\text{NH]Tpg}^4]$ -Vancomycin-Aglycon 197 (siehe Schemata 24 und 25).^[166] Dieses Analogon wurde so entworfen, dass eine

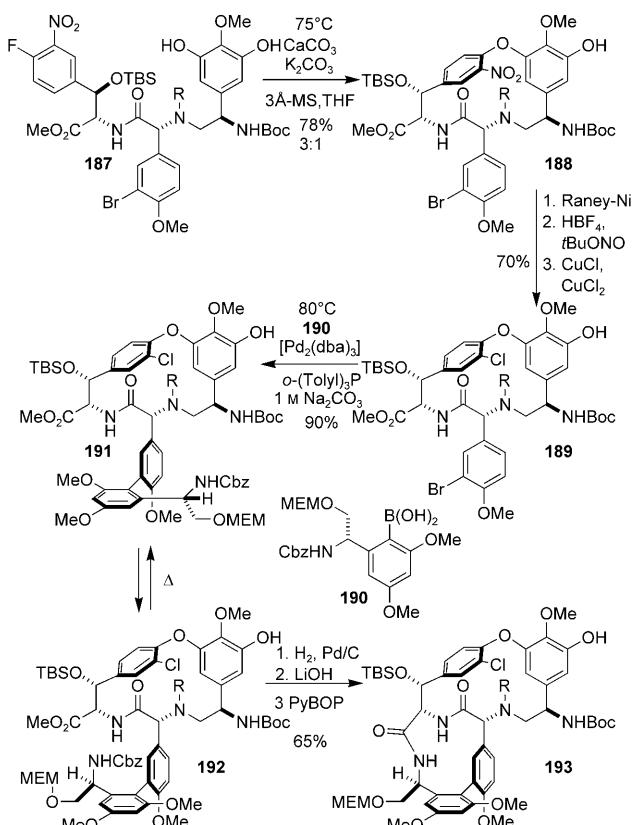
Abstoßung zwischen den Vancomycin-Carbonylgruppen und dem endständigen Lactatrest vermieden wird. Man hoffte, dass der Austausch der Carbonylgruppe im vierten Vancomycinrest gegen eine Methylenegruppe dazu führen würde, dass die Aktivität gegen resistente Bakterien wieder vorhanden sein und die Aktivität gegen herkömmliche Bakterien unverändert bleiben würde. Ein semisynthetischer Zugang zu 197 war im Übrigen nicht möglich.^[166]

Eines der größten Probleme bei der Synthese von Vancomycin ist der Aufbau der makrocyclischen AB-, DE- und CD-Biarylsysteme. Die zunächst erhaltenen Mischungen der Atropisomere machen es meistens unabdingbar, das Gemisch zu trennen oder die Isomere zu äquilibrieren. Die Gruppe um Boger hatte dabei einen Zugang gewählt, der darauf beruhte, alles Material durch thermische Äquilibrierung der Isomere in das gewünschte Produkt zu überführen. Dementsprechend war die Festlegung der Reihenfolge der Bildung der Makrocyclen eine Schlüsselaufgabe bei der Planung der Vancomycinsynthese. Im Speziellen war es nötig, zunächst das Biaryl aufzubauen, das die höchste Aktivierungsenergie bei der Äquilibrierung aufwies. Rechnungen und Modellstudien hatten die folgenden Energiewerte ergeben: $E_a(\text{DE-Ringsystem}) = 18.7 \text{ kcal mol}^{-1} < E_a(\text{AB-Biarylvorstufe}) = 25.1 \text{ kcal mol}^{-1} < E_a(\text{CD-Ringsystem}) = 30.4 \text{ kcal mol}^{-1}$.^[162,167] Für die Synthese von 197 wurde daher eine ähnliche Strategie angestrebt.^[166]

Die Synthese begann mit der Herstellung von 187, einem Intermediat, das ähnlich zu dem in der Vancomycinsynthese war, bei dem jedoch die Amidgruppe im vierten Rest durch ein geschütztes Amin ersetzt worden war.^[166] Eine aromatische Substitution lieferte das CD-Biaryl, wobei das gewünschte Atropisomer 188 als Hauptprodukt im Verhältnis von 2.5–3:1 anfiel. Nachfolgende Reduktion und Sandmeyer-Chlorierung generierten 189. Es war nicht möglich, die CD-Atropisomere von 188 und 189 zu äquilibrieren, was anscheinend auf den sterischen Anspruch des Methylcarbamats zurückzuführen ist. Das AB-Biaryl wurde durch Palladium-katalysierte Kupplung von 189 mit 190, einem Intermediat aus der Synthese des Vancomycinaglycons, im 1:1.3-Gemisch erhalten. Hier gelang eine Äquilibrierung, was die weitere Verwendung des gesamten Materials ermöglichte. Die letzten Stufen zu 192, unter anderem das Schließen des Makrolactams, verliefen reibungslos (Schema 24).

Die Kupplung von 194 mit 195, einem weiteren Intermediat aus der Vancomycinsynthese, stellte alle Atome zu Verfügung, die das Gerüst des Vancomycinaglycons aufbauen. Die Herstellung des DE-Ethers lieferte das gewünschte P-Atropisomer in ausgezeichneter Ausbeute (86 %) und Selektivität (7:1). Substitution der Nitrogruppe durch ein Chlorid, Anpassung der Oxidationsstufen und umfassende Entschützung stellten die letzten Stufen auf dem Weg zum $[\Psi\text{[CH}_2\text{NH]Tpg}^4]$ -Vancomycinaglycon 197 dar. Diese Umsetzungen gelangen allesamt in guten Ausbeuten (Schema 25).

Die Bindungsaffinität des $[\Psi\text{[CH}_2\text{NH]Tpg}^4]$ -Vancomycinaglycons wurde daraufhin mit der des Vancomycinaglycons und der des Vancomycins selbst verglichen. Dabei wurden die Verbindungen auf ihre Bindungseigenschaften gegenüber Bis-acetyl-L-Lys-D-Ala-D-Ala (184) und Bis-

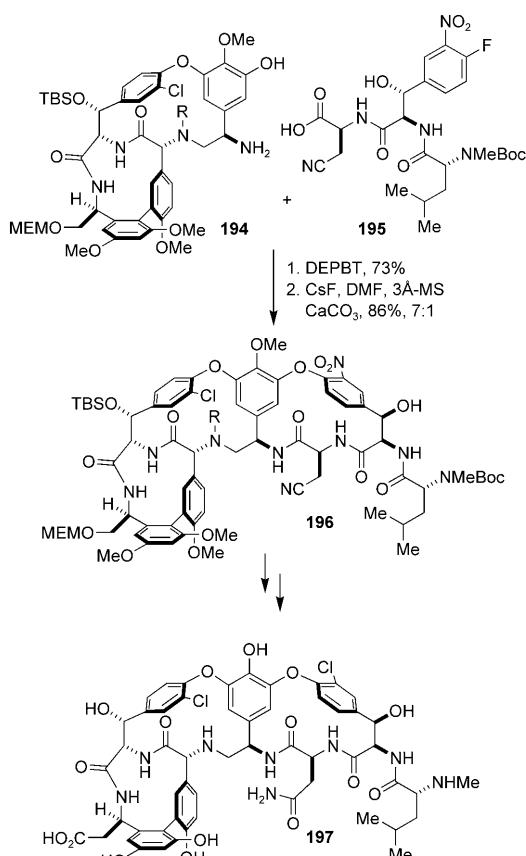


Schema 24. Aufbau des ABCD-Systems. R = COOME

acetyl-L-Lys-d-Ala-d-Lac (**186**) getestet. Beachtlicherweise ist die Bindung von **184** durch **194** nur um eine Größenordnung schwächer als die von Vancomycin (**183**) oder dessen Aglycon. Dieser Unterschied spiegelt wahrscheinlich den Verlust der stabilisierenden Wasserstoffbrücke zwischen natürlichem **183** und der NH-Gruppe des terminalen Alanins von **184** wider. Noch eindrücklicher ist die Stärke der Bindung von **197** zu **186**, die mehr als zwei Größenordnungen größer ist als die der Vancomycin-Struktur zu **186**.

Das $[\Psi(\text{CH}_2\text{NH})\text{Tpg}^4]$ -Vancomycinaglycon **197** war in der Lage, das Wachstum Vancomycin-resistenter (Van A) *Enterococci faecalis* mit einem MIC-Wert von $31 \mu\text{g mL}^{-1}$ zu hemmen. Dagegen wirkten sich Vancomycin (**183**) und sein Aglycon nur in Konzentrationen von mg mL^{-1} auf das Wachstum der Bakterien aus.

Diese Untersuchungen bestätigten eindrücklich die gängige Vorstellung in Bezug auf die Vancomycin-Peptidoglycan-Bindung und zeigten, dass adäquate Modifikationen der Vancomycinstruktur zur Überwältigung resistenter Bakterienstämme beitragen können. Zwar verhindert die Komplexität von Vancomycin einen Zugang zu größeren Mengen an Analoga, jedoch ist es denkbar, dass Analoga wie **197** durch genetische Veränderungen der Vancomycin produzierenden Organismen erschlossen werden können. Da der Umgang mit dem Schreckgespenst der „Vancomycinresistenz“ zum klinischen Alltag wird, bleibt die Entwicklung neuer Antibiotika ein wesentliches Forschungsziel. Diese Aufgabe kann mit semisynthetischen Vancomycinderivaten und strukturverwandten Glycopeptidnaturstoffen angegangen werden. Orit-



Schema 25. Fertigstellung der Synthese von **197**; R = COOMe.

avancin,^[168] Telavancin^[169] und Dalbavancin^[170] sind nur eine Auswahl der Substanzen, die derzeit in klinischen Studien eingesetzt werden oder bereits als Medikament zugelassen wurden. Alle diese Verbindungen zeigen die Tendenz zur Dimerisierung und sind in der Lage, sich mithilfe von lipophilen (aliphatischen oder Biphenyl-)Substituenten am Aminozucker in der Zellmembran zu verankern. Allerdings könnten diese Wirkstoffe ebenso einen anderen Wirkmechanismus aufweisen.^[171] Dieser beruht darauf, dass der Aminozucker als Pharmakophor die Transglycosylase hemmt, ein Enzym, das die Biosynthese des Peptidoglycans regelt.^[172] Es wurde bereits spekuliert, dass die Homodimerisierung und die Membranverankerung alleine nicht für die Aktivität gegen Vancomycin-resistente Bakterienstämme verantwortlich sein können.^[173]

10. Butylcycloheptylprodigiosin

Die Prodigiosinalkaloide sind eine große Gruppe natürlich vorkommender Alkaloide mit drei verknüpften Pyrroleinheiten im Grundgerüst. Sie zeigen eine ausgeprägte biologische Aktivität, z. B. starke immunsuppressive Wirkung in geringen Konzentrationen und Aktivität gegen Krebs in höheren Konzentrationen.^[174] Im Zusammenspiel mit anderen immunsuppressiven Substanzen wie FK506, Rapamycin und Cyclosporin zeigen sich synergistische Effekte. Wie man beim Anblick des Kohlenstoffgerüsts mit seinen verknüpften Pyr-

roleinheiten vermuten kann, sind die Prodigiosine ausgezeichnete Liganden für Metallionen wie Kupfer(II). Die Aktivität der Prodigiosine gegen Krebs könnte dadurch erklärt werden, dass sie durch Kupfer(II) oxidiert werden und das entstehende Radikalkation zur DNA-Spaltung führt. Diese Schädigung könnte ähnlich derjenigen ablaufen, die in Schema 1 dargestellt ist. Kupfer(II) liegt im Zellkern von Krebszellen in höheren Konzentrationen vor als in den gesunder Zellen. Allerdings könnten sich auch andere Eigenschaften auswirken, z.B. die Fähigkeit, als Protonentransporter durch Membranen zu wirken.^[174]

Butylcycloheptylprodigiosin (**199**; Abbildung 17) fand bis vor kurzem hauptsächlich Beachtung wegen kontroverser Angaben zu seiner Existenz. So wurde **199** aus zwei ver-

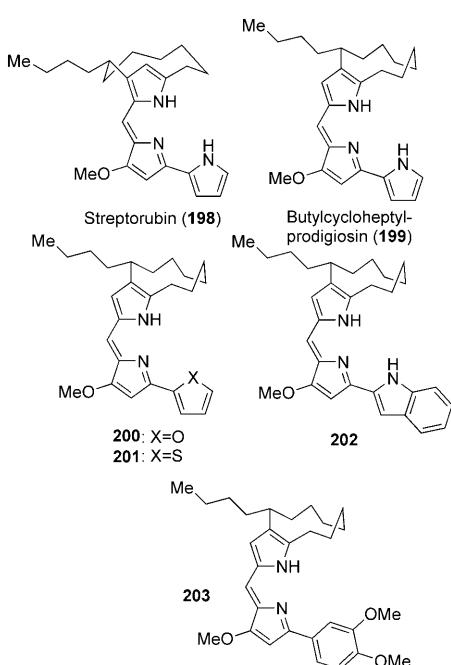
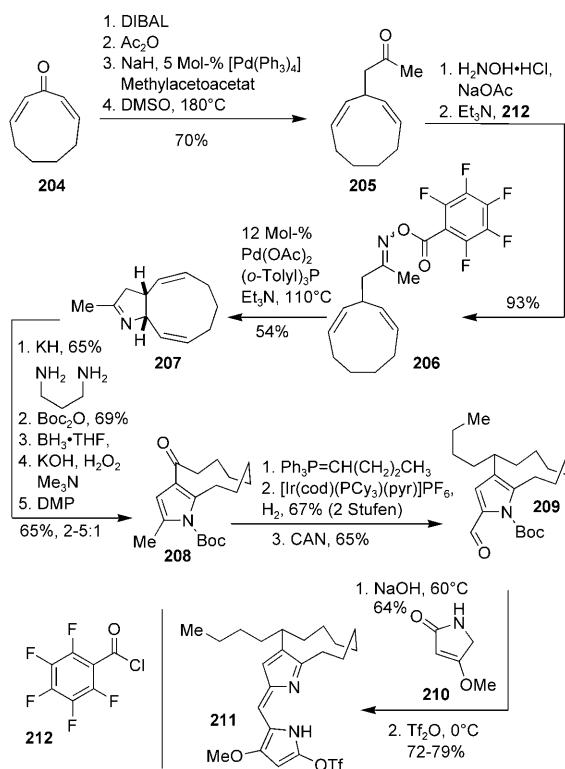


Abbildung 17. Strukturen von natürlich vorkommendem Streptorubin (**198**) und Butylcycloheptylprodigiosin (**199**) sowie ihren künstlichen Analoga **200–203**.

schiedenen Streptomycetenstämmen isoliert, und die Struktur wurde von Gerber und Stahly^[175] sowie Floss et al.^[176] bestimmt. Weyland et al. behaupteten allerdings, dass es sich dabei eigentlich um Streptorubin (**198**) handele,^[177] eine Vermutung, die darauf beruhte, dass Prodigiosine aus anderen Streptomyceten isoliert wurden. Der Disput konnte erst beigelegt werden, als Fürstner et al. **199** hergestellt hatten.^[178] Durch eine umgelenkte Totalsynthese wurde dabei auch eine Reihe von Analoga, **200–203**, zugänglich gemacht.^[179]

Der Entwurf der Synthese beruhte auf der Bereitstellung des vielseitig verwendbaren Intermediats **211** (Schema 26). **211** konnte zum einen in den Naturstoff **199** umgesetzt werden, zum anderen konnten die Analoga **200–203** durch Suzuki-Kupplung mit den entsprechenden Arylboronsäuren erhalten werden. Die Synthese begann mit der bekannten Verbindung **204**, die ihrerseits durch eine klassische Sequenz aus Ringerweiterung, Bromierung und Eliminierung im



Schema 26. Synthese des Schlüsselintermediats **211**.

Gramm-Maßstab aus Cyclooctanon hergestellt werden konnte. Eine selektive 1,2-Reduktion mit DIBAL führte zum entsprechenden Allylalkohol, der anschließend acyliert wurde. Daraufhin wurde eine Tsuji-Trost-Allylierung mit Methylacetoacetat durchgeführt. Erhitzen des Ketoesters in DMSO auf 180°C führte zur Decarboxylierung und lieferte Methylketon **205** in ausgezeichneten Ausbeuten. Dieses Keton wurde zunächst ins Oxim überführt und nachfolgend mit Pentafluorbenzoylchlorid acyliert, um eine Narasaka-Heck-Cyclisierung durchführen zu können.^[180] Dieser Schlüsselschritt erfolgte mit substöchiometrischen Mengen an Palladium(II)-acetat und Tris-*o*-tolylphosphin, und man erhielt Bicyclus **207** in 54 % Ausbeute.^[178, 179]

Als nächstes wurde der Pyrrolidinring durch baseninduzierte Isomerisierung der Doppelbindungen in ein Pyrrol umgesetzt. Dabei wurde nur ein Produkt erhalten, was auf eine erhebliche thermodynamische Bevorzugung dieser Verbindung schließen lässt. Dieses Intermediat war instabil und wurde deshalb direkt geschützt; die Doppelbindung wurde durch eine Sequenz aus Hydroborierung und Oxidation ins Keton **208** umgesetzt. Dieses wurde anschließend olefiniert, um die C4-Seitenkette einzuführen. Die nachfolgende Hydrierung erfolgte ausschließlich von der exocyclischen Seite und lieferte diastereoselektiv das Kernfragment in 67 % Ausbeute über zwei Stufen. Eine Oxidation mit CAN generierte Aldehyd **209**, der mit Lactam **210** kondensiert wurde. Die abschließende Umsetzung des Lactams mit Trifluormethylsulfonsäureanhydrid lieferte, nach Umlagerung der Doppelbindungen im Chromophor, das Triflat **211**. Dieses wurde nun in guten Ausbeuten über eine Suzuki-Kupplung in den racemischen Naturstoff **199** umgesetzt. Detaillierte

NMR-spektroskopische Studien zeigten schließlich, dass **199** identisch mit einer Probe des Materials von Floss et al. war, das sich definitiv von Streptorubin (**198**) unterschied.^[178] Nach der Entwicklung dieser effektiven Route zu Butylcycloheptylprodigiosin synthetisierte die Gruppe um Fürstner nun die Analoga **200–203**.^[179] Studien zur Kupfer(II)-abhängigen Spaltung der DNA zeigten, dass die endständige Pyrroleinheit unverzichtbar für die Aktivität ist. Während **199** in Gegenwart von Kupfer(II)-acetat in erheblichem Maße zum Einzelstrangbruch im DNA-Plasmid von Bacteriophagen führte, zeigten die isoelektronischen Nichtpyrrolanaloga **200–203** unter identischen Bedingungen keine nennenswerte Aktivität.^[178,179]

Die Geschichte der Prodigiosine verdeutlicht einmal mehr das Potenzial der chemischen Synthese zur eindeutigen Strukturaufklärung von Naturstoffen – besonders in Streitfällen. Weiterhin wurde mit diesen Arbeiten gezeigt, wie eine systematische Variation der Struktur von Butylcycloheptylprodigiosin (**199**) zum Verständnis des molekularen Wirkmechanismus dieses starken Zellgifts beitragen kann.

11. Largazol

Die Entdeckung des selektiv zytotoxischen Largazols (**213**)^[181] durch Luesch et al. führte zu reger Aktivität der Synthesechemiker in der ersten Hälfte des Jahres 2008 (Abbildung 18), sodass innerhalb weniger Monate einige Total-

lierung von Chromatin bewirken. Der umgekehrte Prozess wird von Histon-Acylasen (HATs) katalysiert. In vivo sind HDACs Teil eines multifunktionellen Proteinkomplexes, der eine wichtige Rolle bei der Genregulierung und -expression spielt. HDAC wird in den meisten Arten von Krebszellen überexprimiert,^[189] und es wurde kürzlich nachgewiesen, dass die Hemmung von HDAC das Wachstum von Tumoren erheblich verlangsamt.^[190] Vorinostat (**215**) z.B. wurde von der FDA zur Behandlung einiger Arten von Lymphoma zugelassen. Der Grund für die Verlangsamung des Wachstums bleibt unklar, ist allerdings wahrscheinlich in Veränderungen der Epigenese zu suchen.^[191]

Bislang wurden 18 Isoenzyme von HDAC beschrieben, was eine genaue Untersuchung der HDAC-Inhibierung weiter erschwert. Die Isoenzyme werden in vier Unterkategorien eingeteilt, die sich in ihrer Funktion und Lokalisierung in der Zelle unterscheiden. Die Hemmung der Klasse-I-HDACs (unter anderem HDAC1, HDAC2, HDAC3 und HDAC8) wird mit der oben beschriebenen Aktivität gegen Krebszellen in Verbindung gebracht.^[191] Auf der anderen Seite scheint die Inhibierung der anderen drei Klassen der HDACs Nebenwirkungen wie Müdigkeit oder Thrombopenie zu verursachen. Beides wird bei dem zugelassenen Medikament Vorinostat (**215**) und dem Naturstoff Trichostatin A (**216**) beobachtet.^[192]

Luesch et al. konnten bereits zeigen, dass Largazol nicht nur ein ausnehmend guter Inhibitor für HDAC ist, sondern auch höchst selektiv auf Klasse-I-HDACs wirkt (Abbildung 18).^[182] In einigen der zitierten Veröffentlichungen wird korrekt erweise, unabhängig und zeitgleich die Largazol-Thioestereinheit als hydrolysierbar beschrieben, sodass die eigentlich aktive Thiolform von Largazol *in situ* freigelegt wird.^[182–184]

Die Synthese von Schreiber, Williams et al. gemäß Schema 27 steht stellvertretend für die meisten der publizierten Synthesearbeiten. Eine wichtige Erkenntnis in dieser und Lueschs Arbeit war die in Bezug auf die Gemeinsamkeiten von FK228 (**214**),^[193] einem bekannten HDAC-Inhibitor, und Largazol (**213**; Abbildung 18). Insbesondere wurde festgestellt, dass in beiden Verbindungen eine (*S*)-3-Hydroxy-7-mercaptophept-4-ensäure-Einheit vorliegt, sodass wahrscheinlich ist, dass beide das gleiche Zielprotein haben und nach identischem Mechanismus wirken. Die Synthese von Williams et al. begann mit α -Methylcystein, das mit **218** kondensiert wurde, um das Thiazol-Dihydrothiazol **219** zu erhalten (Schema 27). Das Produkt der Crimmins-Aldolareaktion **220** wurde anschließend in drei Stufen zu **221** umgesetzt, das mithilfe von PyBOP mit **219** verknüpft wurde. Danach wurden der Trimethylsilylethylester und die Boc-Gruppe unter sauren Bedingungen entfernt, und das freie Amin wurde mit der Carbonsäure gekuppelt. Nach Abspalten der Tritylgruppe wurde das freie Thiol auf HDAC-Inhibition getestet, und es wurde gezeigt, dass diese Verbindung eine höhere Aktivität als Largazol aufweist, jedoch in Gegenwart von HDAC6 (Klasse II) weniger selektiv auf HDAC1 (Klasse I) wirkt. Ähnliche Befunde wurden auch von den Gruppen um Luesch^[182] und Cramer^[184] erhalten. Ye et al. entwickelten unabhängig eine Route zu Largazol (**213**) ähnlich zu derjenigen in Schema 27.^[188]

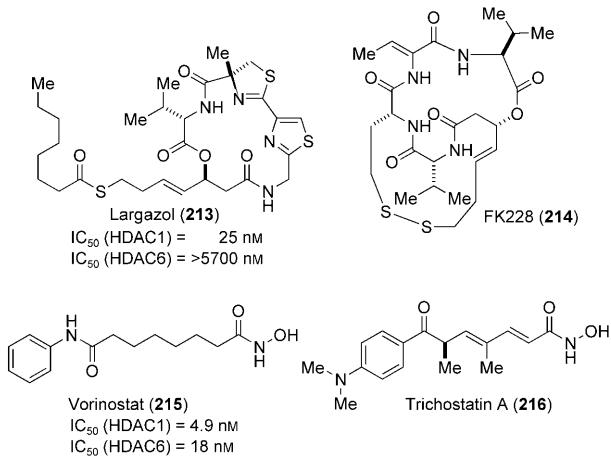
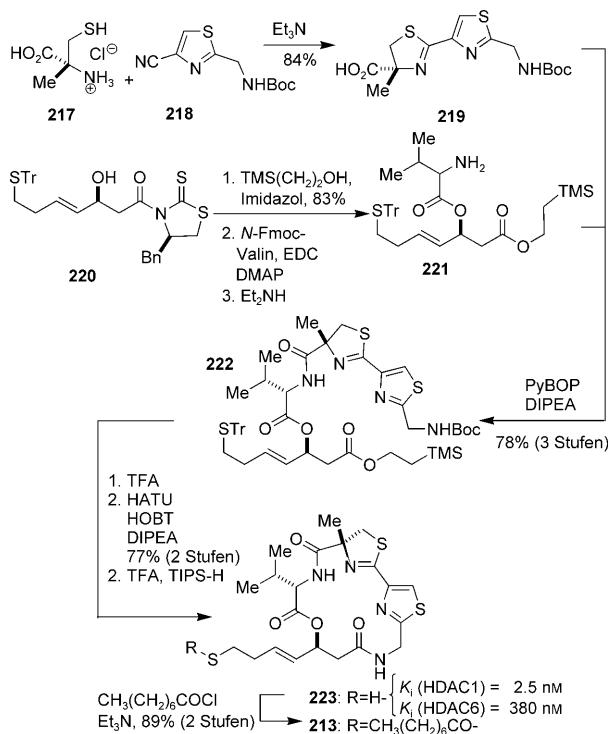


Abbildung 18. Strukturen von Largazol, den strukturell verwandten Verbindungen FK228 und den klassischen HDAC-Inhibitoren Vorinostat und Trichostatin.

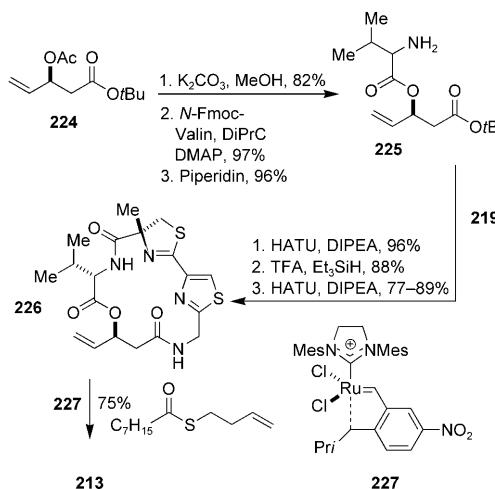
synthesen erarbeitet wurden.^[182–188] Dieser Aufruhr wurde dadurch ausgelöst, dass Largazol das Wachstum von Krebszellen erheblich besser hemmt als das von gesunden Zellen (etwa eine Größenordnung).^[181] Im Zuge ihrer Synthesearbeiten machte die Gruppe um Luesch die Histon-Desacetylase (HDAC) als biologisches Zielprotein von Largazol aus.^[182]

Die Histon-Desacetylase (HDAC) gehört zur Familie der Zink enthaltenden Enzyme, die unter anderem die Desacy-



Schema 27. Die Synthese von Largazol (213) und dessen freiem Thiol 223 nach Schreiber und Williams.^[183]

Einige Synthesen (darunter jene von Luesch,^[182] Cramer,^[184] Phillips^[186] und die späteren Arbeiten von Schreiber/Williams et al.^[194]) beruhen auf dem Aufbau eines Makrocyclus, der eine reaktive, endständige Methylengruppe enthält. Diese Methylengruppe sollte es ermöglichen, eine Reihe unterschiedlicher Seitenketten anzuhängen, um so verschiedene Analoga in einer umgelenkten Totalsynthese herstellen zu können. Die Syntheseroute nach Cramer et al. begann mit 224, das durch enzymatische Racematspaltung enantiomerenrein zugänglich war (Schema 28). Daran wurde mit DiPrC die Valinseitenkette angehängt und die Fmoc-Schutzgruppe mit Piperidin entfernt. Die Carbonsäure 219



Schema 28. Synthese von Largazol (213) nach Cramer et al.

wurde daraufhin mit 225 verknüpft, die Boc-Gruppe entfernt und die Makrocyclisierung mit HATU eingeleitet, sodass das Schlüsselintermediat 226 erhalten wurde. Die Largazolseitenkette wurde im Anschluss durch Kreuzmetathese mit dem Rutheniumkatalysator 227 angebracht. Ähnlich gingen auch Phillips et al.^[186] und Luesch et al.^[181] vor. Gosh und Kulkarni nutzten eine Kreuzmetathese, die ebenfalls von 224 als Startmaterial ausging; allerdings wurde die Seitenkette vor dem Ringschluss angebracht.^[185] 226 bildete anschließend den Ausgangspunkt für die umgelenkte Totalsynthese einer Reihe von Analoga mit unterschiedlichen Seitenketten. Die Gruppen um Luesch, Phillips und Cramer zeigten jeweils, dass ohne die essenzielle Thiolgruppe jegliche Selektivität verloren geht.

Obwohl die C4-Thiolgruppe eindeutig zum Pharmakophor von Largazol (und FK228) gehört, scheint die Selektivität gegen HDAC durch den Makrocyclus ausgelöst zu werden. Die Gruppen um Cramer^[184] und Luesch^[195] stellten eine Reihe von Analoga her, die in der Länge der Brücke zwischen dem Thiol und dem Alken variierten. Es stellte sich heraus, dass zwei Methylengruppen, wie in Largazol (213), tatsächlich die optimale Länge der Seitenkette ergeben (Abbildung 19 a für die Ergebnisse von Luesch et al.) und

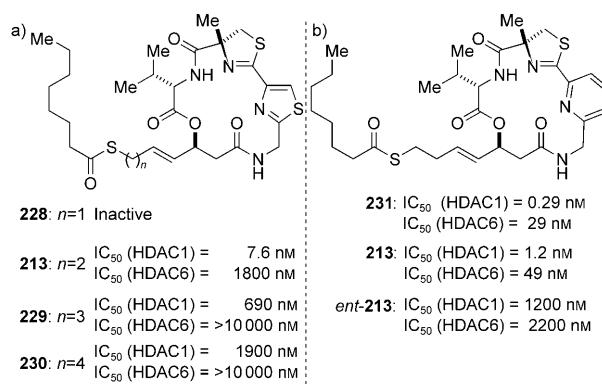


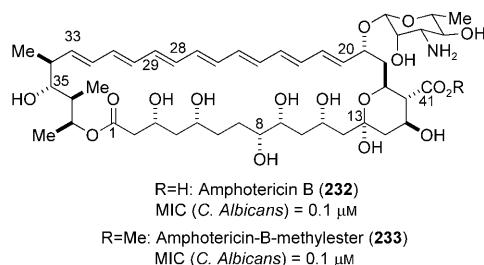
Abbildung 19. IC₅₀-Werte ausgesuchter Analoga von Largazol (213) und dessen Enantiomer. a) Luesch et al.^[195] b) Williams, Schreiber et al.^[194]

jede Veränderung in einer maßgeblichen Abnahme der HDAC-Inhibition resultiert. Luesch et al. beschrieben weiterhin, dass Valin durch Alanin ersetzt werden kann, ohne dass Aktivität oder Selektivität abnehmen. Schreiber, Williams et al. berichteten, dass der Ersatz des Sauerstoffatoms in der (S)-3-Hydroxy-7-mercaptophept-4-ensäure durch eine NH-Gruppe zu einer signifikanten Abnahme der Aktivität führt (eine Größenordnung).^[196] Das freie Thiol indes entfaltet volle Wirkung. Weiterhin zeigten die Forscher, dass das Methylcystein durch Cystein ersetzt werden kann, ohne dass die Selektivität abnimmt.^[194] Ein weiterer wichtiger Befund war, dass der Austausch des Thiazolrings gegen einen Pyridinring eine Verbindung liefert, die viermal aktiver als Largazol ist und dabei die hohe Selektivität beibehält (Abbildung 19 b).^[194]

Largazol (**213**) ist eine wichtige Verbindung bei der Suche nach neuen Tumorthерапeutика. Largazol selbst ist wegen seiner Hydrolyseanfälligkeit und der niedrigen Absorption ein wohl eher schlechter Anwärter für einen neuen Wirkstoff, allerdings wird derzeit einiges zur Lösung dieser Probleme getan. In der kurzen Zeit, die seit der Entdeckung von Largazol vergangen ist, haben die grundlegenden Arbeiten von Forschern aus der ganzen Welt dazu beigetragen aufzuklären, welche strukturellen Gegebenheiten für die Aktivität von Bedeutung sind.

12. Amphotericin B

Amphotericin B (AmB, **232**) ist ein Antimykotikum, das erstmals vor 50 Jahren aus einem *Steptomyces-nodosus*-Stamm aus Venezuela isoliert wurde.^[197] Wegen der ausge-



prägten antimykotischen Wirkung wurde es zügig für den medizinischen Gebrauch zugelassen.^[198] Seit neuestem findet es außerdem Anwendung gegen Leishmaniose. Seit seiner Entdeckung wurden mehr als 8000 Artikel zu einer Vielzahl von chemischen, physikalischen und biologischen Eigenschaften von AmB veröffentlicht. Trotz dieser intensiven Forschungsarbeiten bleiben Modelle zum Wirkmechanismus umstritten.^[199] Die am weitesten verbreitete Vorstellung ist die, dass sich vier bis zwölf AmB-Moleküle in der Zellmembran des Pilzes anordnen, um einen Transmembranionenkanal zu bilden.^[200] Der Ausstrom von Elektrolyt und der gleichzeitige Verlust des Oxidationspotentials führen schließlich zum Zelltod. Hier wird gewöhnlich vom Barrel-Stave-Modell (Fassmodell) gesprochen (Abbildung 20). Es wurde gezeigt, dass die Bildung der Ionenkanäle leichter in Membranen abläuft, die Ergosterol enthalten (d.h. Pilz-Zellmembranen) als in Cholesterin enthaltenden Membranen (Säugetier-Zellmembranen). Alternativ dazu gibt es eine Theorie, die besagt, dass der Polyenpart des Moleküls an Redoxprozessen teilnimmt und so durch oxidativen Stress zum Zelltod führt.^[201]

Es wurde bereits von einigen Ansätzen berichtet, eine Verbindung zwischen der Molekülstruktur und der biologischen Aktivität herzustellen. Die ersten Studien dazu bezogen sich auf die Funktionalisierung der Strukturmerkmale, die durch Semisynthese selektiv verändert werden konnten, z.B. das Halbacetal, die Carbonsäure oder das freie Amin. Da Amid-Derivate allesamt inaktiv sind, scheint das Vorhandensein einer basischen Aminogruppe eine Voraussetzung für die biologische Aktivität zu sein. Kürzlich zeigte die Gruppe

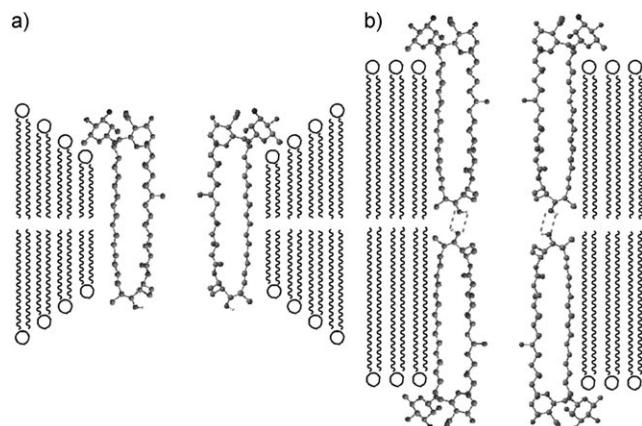
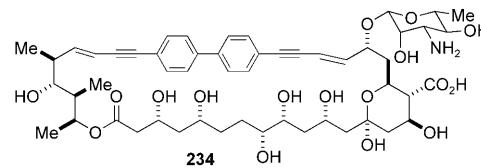


Abbildung 20. Seitenansicht der beiden Modelle des Ionenkanals: a) monomere und b) dimere Anordnung mit Wasserstoffbrücken zwischen den Einheiten.

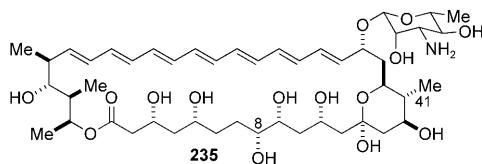
um Carreira, dass zwei lineare Alkylamine an der Mycosaminheit Verbindungen liefern, die eine stärkere antimykotische Wirkung als **232** bei reduzierter In-vitro-Toxizität aufweisen.^[202] Die meisten Esterderivate behalten ihre Aktivität bei und zeigen verbesserte pharmakologische und toxiologische Eigenschaften, wogegen sich die Veränderung des Halbacetals unterschiedlich auswirkt. Die Tatsache, dass Ester ihre Aktivität beibehalten, hat lange Zeit gegen eine spezifische Rolle des Carboxylats gesprochen.

Rychnovsky et al. stellten durch Semisynthese **234** her, in dem das Polyen durch eine Diin-Diaren-Einheit ähnlicher Länge ersetzt wurde.^[203] **234** zeigte keinerlei Aktivität, was auf die Wichtigkeit einer intakten Polyeneinheit schließen lässt. Das Polyen war in früheren Arbeiten bereits hydriert worden, was ebenso zum Verlust der biologischen Aktivität geführt hatte.^[204] Allerdings muss darauf hingewiesen werden, dass Mycosaminmacrolide, die keine C28-C29-Doppelbindung aufweisen (z.B. Nystatin), eine starke antimykotische Wirkung haben.



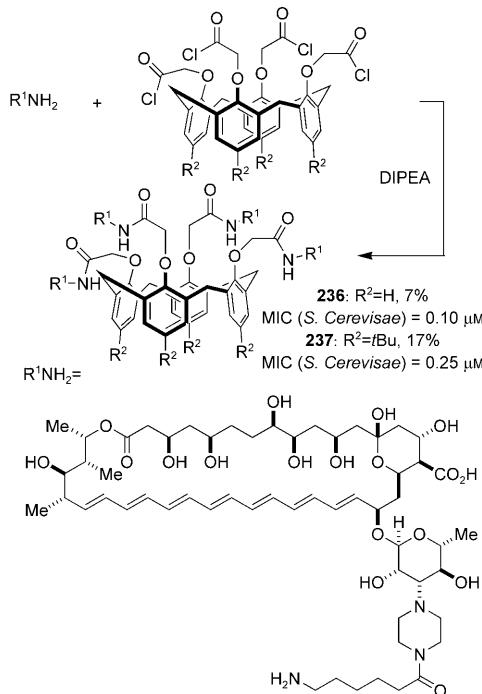
Caffrey et al. identifizierten die AmB-Polyketid-Synthese^[205] und konnten so durch gentechnische Methoden 7- und 15-Oxoamphotericin B, 8-Desoxyamphotericin B^[206] und 41-Descarboxy-41-methylamphotericin B (**235**) herstellen.^[207] Alle diese Verbindungen zeigten Aktivitäten im Bereich derjenigen der Ausgangsverbindung. Derivate ohne die Mycosaminheit waren unwirksam als Antimykotikum.

Weitere Beiträge zum Verständnis des Mechanismus wurden von Murata et al. geleistet. Inkubierte man den Bakterienstamm, der AmB herstellt, mit ¹³C-markierter Propionsäure, so wurde die ¹³C-Markierung an C38, C39, C40 und C41 eingeführt.^[208] Einheitlich markiertes AmB wurde



ebenso hergestellt. Weiterhin wurde semisynthetisch ein C28-fluoriertes Analogon hergestellt.^[209] Der Zugang zu diesen Verbindungen ermöglichte es, ihre Wechselwirkung mit synthetischen Membranen mithilfe der Festkörper-NMR- und CD-Spektroskopie zu untersuchen.^[210] Dabei wurde beobachtet, dass die Ionenkanäle von Ergosterolmolekülen umgeben sind und nicht ein Ergosterolmolekül zwischen zwei benachbarte AmB-Molekülen inseriert. Weitere Studien haben sich mit der Untersuchung der Orientierung von AmB (**232**) in Membranen befasst.^[211]

Aktuelle Forschungen von Carreira et al. befassen sich mit den Eigenschaften und der Verwendung von AmB-Konjugaten.^[212] Dabei wurden AmB-Calix[4]arene hergestellt, die einen vorgefertigten Ionenkanal nachahmen sollen, und untersucht (Schema 29). Die Verbindungen **236** und **237** zeigen

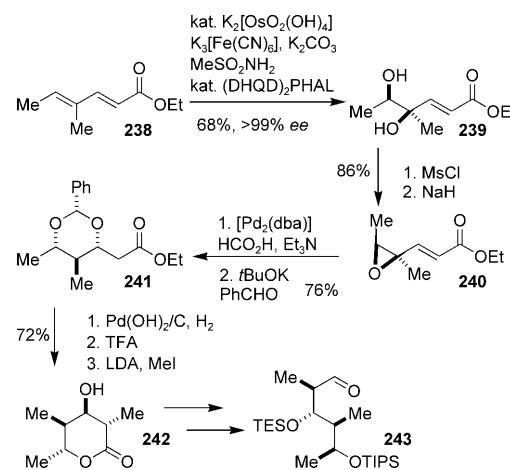


Schema 29. Synthese der Calix[4]aren-AmB-Konjugate **236** und **237**.

eine Antimykotikum Wirkung in der Größenordnung derer von AmB (**232**). Mit K^+ -selektiven Elektroden wurde zusätzlich die Fähigkeit von **236** und **237** getestet, K^+ -Ausstrom in großen, unilamellaren Vesikeln hervorzurufen. Dabei wurde erkannt, dass die Konjugate hoch effizient einen K^+ -Ausstrom induzieren.^[212]

Es wurde postuliert, dass eine systematische Variation der Struktur von AmB (**232**) in einer umgelenkten Totalsynthese eine leistungsstarke Methode sein sollte, um den Wirkmechanismus von AmB auf der molekularen Ebene zu untersuchen – frei von den Einschränkungen, denen die alternativen Methoden unterliegen. Zugleich war natürlich klar, dass dies wegen der komplexen Struktur von AmB eine äußerst anspruchsvolle Aufgabe ist. Bis heute wurde nur von einer zu Ende geführten Totalsynthese von **232** berichtet.^[213–215] Deswegen war die allgemeine Synthesestrategie so ausgelegt worden, dass der schnelle Zugang zu mehreren Analoga möglich war.^[216] Die Beiträge der Gruppe um Carreira sind in den Schemata 30–32 dargestellt.

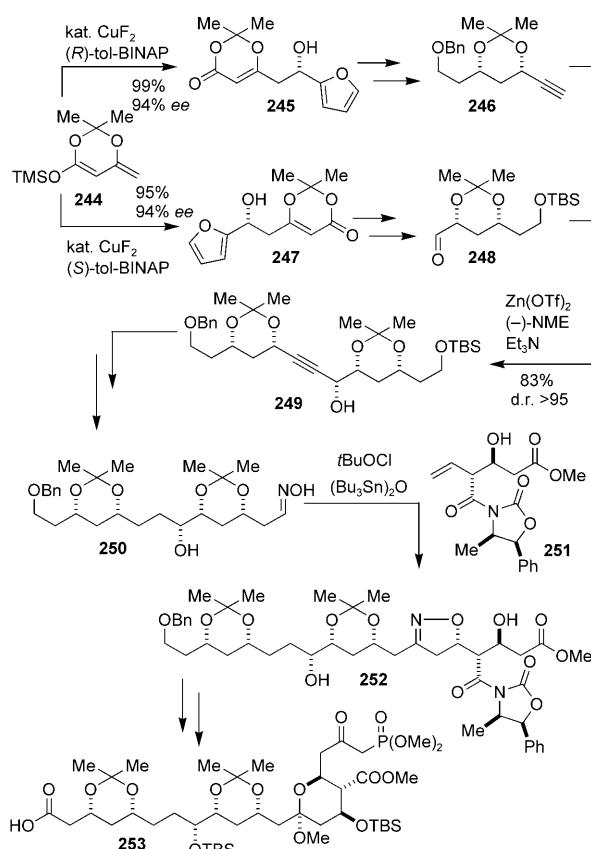
Die Synthese der C33–C38-Kohlenstoffkette von AmB wird in Schema 30 beschrieben.^[217] Eine Dihydroxylierung des Dien **238** nach Sharpless lieferte Diol **239** mit ausge-



Schema 30. Synthese des C33–C38-Fragments von **243**.

zeichnetem Enantiomerenüberschuss. Dieses Diol wurde anschließend ins Epoxid überführt, das chemoselektiv unter den Bedingungen einer Transferhydrierung geöffnet wurde. Eine Tandemreaktion aus Acetalisierung und konjugierter Addition mit Benzaldehyd generierte **241**. Das Acetal wurde durch Hydrierung entfernt und lactonisiert, bevor eine Methylierung nach Fräter und Seebach das stereogene Zentrum an C34 korrekt aufbaute. Das Lacton **242** wurde schließlich in das geschützte C33–C38-Fragment **243** überführt.

In Schema 31 ist die Synthese des C1–C20-Fragments skizziert. Dabei wurde nach einer kürzlich entwickelten Methode vorgegangen, die den schnellen und konvergenten Aufbau des Fragments ermöglichte. Die Konfigurationen an C5 und C11 wurden durch katalytische asymmetrische Aldolreaktionen eingestellt.^[218] Weitere Umsetzungen lieferten die Zwischenprodukte **246** und **248**, die durch asymmetrische Zinkacetylidaddition gekuppelt wurden, was den Propargylalkohol **249** in ausgezeichneter Ausbeute und Stereoselektivität lieferte.^[219] Die intrinsische stereochemische Induktion der Fragmente würde die Bildung des epimeren Alkohols begünstigen – die Leistungsfähigkeit dieser Methode lässt sich dementsprechend auch daraus ermessen, dass das gewünschte Diastereomer entgegen der Substratinduktion erhalten werden kann. Alkin **249** wurde nachfolgend in das Oxim **250** umgewandelt, das ins Nitriloxid überführt wurde, das (wie von McGarvey et al. beschrieben^[220]) in einer Cy-

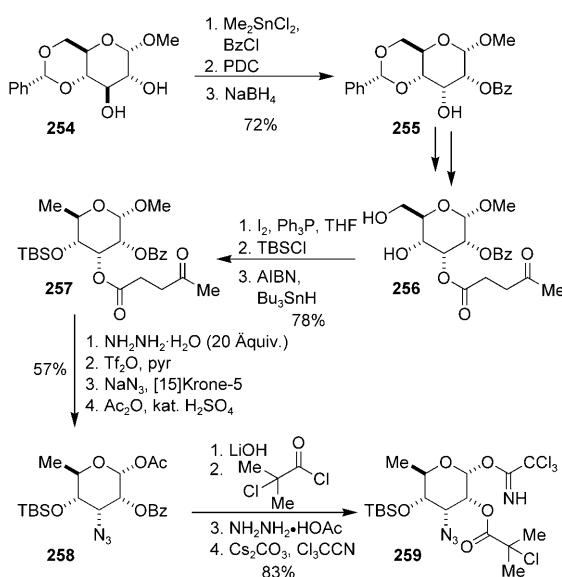


Schema 31. Synthese der C1–C20-Untereinheit 253.

cloaddition mit Alken 251 reagierte. Diese Umsetzung lieferte in hohen Ausbeuten und ausgezeichneter Diastereoselektivität das Isoxazolin 252, das abschließend zum C1–C20-Fragment 253 umgesetzt wurde.

Für die Einführung des Mycosamins wurde eine entsprechend reaktive Mycosaminvorstufe (259) entwickelt. Deren Synthese (Schema 32) beginnt mit D-Glucose und ermöglicht in 17 Stufen die Herstellung von mehreren Gramm 259.^[221] Eines der Ziele der Synthesestrategie wurde so erreicht, nämlich die Synthese von allen drei Schlüsselintermediaten 243, 253 und 259 im Gramm-Maßstab. Somit waren die Voraussetzungen für die Entwicklung und die Herstellung von AmB-Analoga geschaffen, die Studien des Wirkmechanismus ermöglichen würden.

Einer der Hauptstreitpunkte im Barrel-Stave-Modell (Fassmodell) dreht sich um den Unterschied zwischen der Länge von AmB (232) von ca. 21 Å und dem Durchmesser einer typischen fungalen Zellmembran von ca. 40 Å. Dies führte dazu, dass der Aufbau des Ionenkanals so erklärt wurde, dass es entweder zur Kontraktion der Zellmembran kommen muss (Abbildung 20a) oder der Ionenkanal von zwei Untereinheiten in Schwanz-zu-Schwanz-Anordnung aufgebaut wird (Abbildung 20b).^[222] Es schien möglich, dass der Hydroxygruppe an C35 eine wichtige Rolle zukommt, und es wurde die Hypothese entwickelt, dass diese Gruppe den dimeren Aufbau der Ionenkanäle durch Bildung von Wasserstoffbrücken stabilisiert.

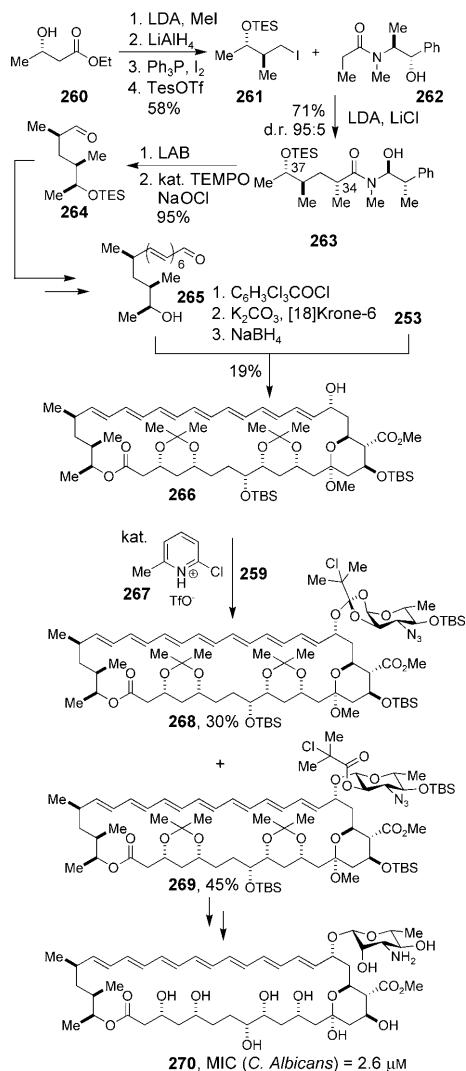


Schema 32. Synthese des Mycosamindonors 259.

Das 35-Desoxyanalogon von AmB (232) wurde als Zielverbindung ausgewählt, um die Modelle zur Ionenkanalbildung zu überprüfen. Die Bildung der Wasserstoffbrücke, die den postulierten dimeren Ionenkanal stabilisieren kann, ist mit dieser Verbindung nicht möglich, und es wurde erwartet, dass auf diese Weise wichtige Einblicke in den Aufbau der Ionenkanäle (Abbildung 20a,b) erhalten werden können.

Die dazu notwendige 35-Desoxy-Polyen-Polypropionat-Einheit 265 wurde ausgehend von (S)-3-Hydroxybuttersäureethylester (260) hergestellt.^[216] Der Hydroxyester 260 wurde zunächst in hoher Diastereoselektivität und 92 % Ausbeute nach Fräter und Seebach alkyliert und anschließend mit Lithiumaluminiumhydrid reduziert. Das entstandene Diol wurde anschließend unter Appel-Bedingungen selektiv ins primäre Iodid überführt und der sekundäre Alkohol als TES-Ether geschützt. Schließlich wurde das Iodid 261 bei der Alkylierung des Lithiumenolats von 262 verwendet. Das Protokoll von Myers lieferte 263 in 71 % Ausbeute und einem Diastereomerenverhältnis von 95:5. Das Myers-Auxiliar wurde daraufhin reduktiv entfernt und das Produkt unter Annelli-Bedingungen zum Aldehyd 264 oxidiert. Dieser wurde durch zwei Kettenverlängerungen in das Aldehyd 265 überführt. Die Veresterung von 253 mit 265 gelang unter Verwendung einer Eintopfmodifikation des Yamaguchi-Verfahrens. Unter leicht basischen Bedingungen (K₂CO₃, 60 °C) wurde die Makrocyclisierung eingeleitet, und durch chemo- und stereoselektive Reduktion mit NaBH₄ erhielt man 35-Desoxyamphoteronolid (266; Schema 33).

Eine letzte Hürde musste noch genommen werden, nämlich die Einführung der Mycosamineinheit. Obwohl 20 Jahre seit der ersten Synthese von AmB (232) vergangen waren, blieb dieser Schritt anspruchsvoll wie eh und je. Die bekannte Vorschrift beschreibt die Verwendung eines Trichlorimidats, das eine Acetatgruppe enthält, die eine β-Glycosylierung durch Nachbargruppenbeteiligung sicherstellt. Es war allerdings bekannt, dass der Umsatz dieser Reaktion nur mäßig ist und der Orthoester in signifikanten Mengen anfällt.



Schema 33. Abschluss der Synthese von 35-Desoxyamphotericin-B-methylester **270**.

Aufgrund der Annahme, dass der Orthoester wahrscheinlich durch den Angriff des Aglycons an einem Acetoxoniumion gebildet wird, wurde der Donor **259** entwickelt.^[223] Unter Verwendung des leicht sauren Katalysators **267** konnte die Glycosylierung optimiert und ein kompletter Umsatz erzielt werden. Diese Methode erwies sich als allgemein geeignet für die Glycosylierung sterisch gehinderter Alkohole.^[224] Nachdem das Molekülgerüst aufgebaut worden war, konnte die Synthese von 35-Desoxyamphotericin-B-methylester (**270**) zügig fertiggestellt werden.^[223]

Der direkte Vergleich der Antimykotikum-Eigenschaften von **270** mit Amphotericin-B-methylester (**233**) zeigte ein 20-faches Abfallen der Aktivität von **270**.^[223] Weiterhin induziert **270** im Vergleich zu **233** kaum noch K⁺-Ausstrom (Abbildung 21). Zusammengenommen stützen diese Befunde also das Modell des dimeren Ionenkanals (Abbildung 20b), dessen Bildung für die Aktivität von AmB von größter Bedeutung ist. Damit werden diese Befunde die Entwicklung neuer AmB-ähnlicher Wirkstoffe beeinflussen.

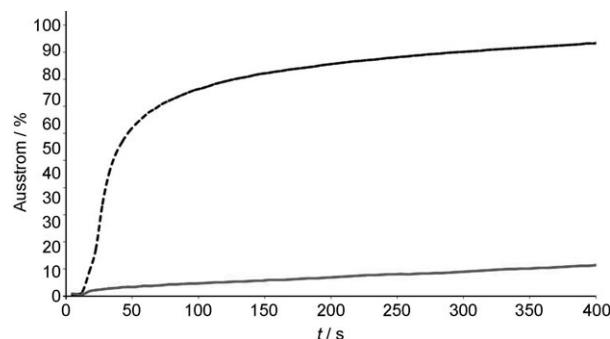
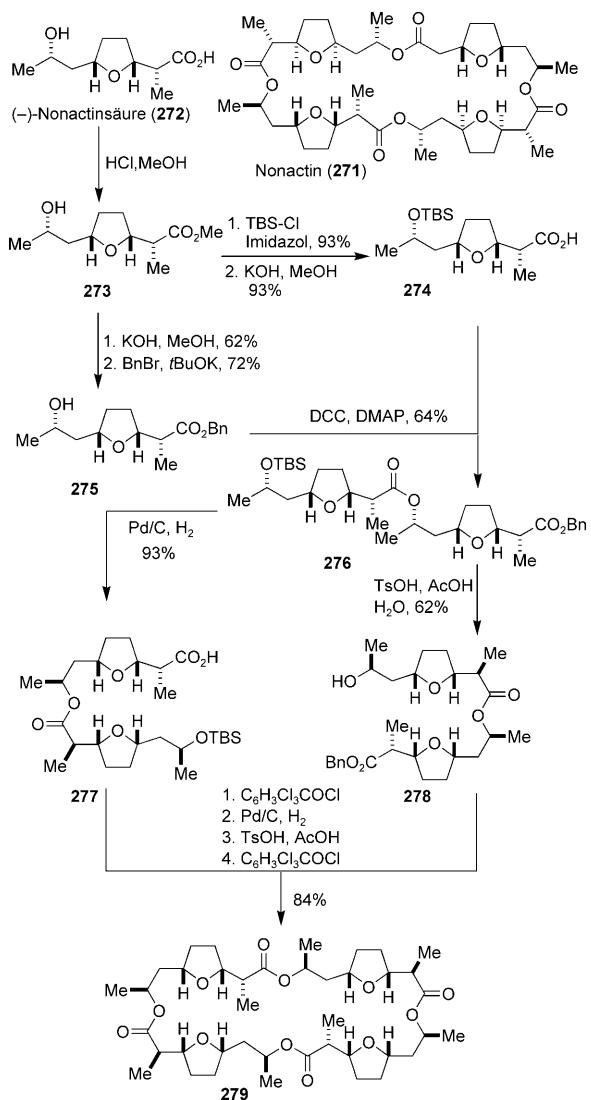


Abbildung 21. Potentiometrisch gemessener, durch **270** (—) und **233** (----) hervorgerufener KCl-Ausstrom aus LUVs. Die Substanzen wurden von außen als DMSO-Lösung zugegeben, sodass sich eine Konzentration von 1 μM einstellte. Es wurden LUVs mit einem Durchmesser von 100 nm und einer Zusammensetzung von 13% Ergosterol und 87% POPC verwendet.

13. Nonactin

Nonactin (**271**) ist ein Ionophorantibiotikum, das 1955 aus *Streptomyces griseus* ETH A7796 isoliert wurde.^[225] Seine antimikrobielle Aktivität verdankt Nonactin seiner Eigenschaft, Kationen durch die Zellwände der Mitochondrien zu schleusen,^[226] sodass der elektrochemische Gradient verändert wird, der für biologische Prozesse wichtig ist. Die Struktur von **271** wird verblüffenderweise aus den zwei spiegelbildlichen Formen von Nonactinsäure (**272**) aufgebaut. Dementsprechend muss der produzierende Organismus die beiden Enantiomere (−)-Nonactinsäure (**272**) und (+)-Nonactinsäure (*ent*-**272**) getrennt herstellen, um die Biosynthese von Nonactin zu bewirken.^[227] Bislang wurden zwei Totalsynthesen von Nonactinsäure entwickelt.^[228]

Die Gruppe um Priestley präsentierte kürzlich eine interessante Studie zu den Eigenschaften eines (−)-Nonactins (**279**), das nur aus (−)-Nonactinsäure (**272**) aufgebaut ist.^[229] Auch das Enantiomer *ent*-**279** wurde hergestellt, und zwar aus (+)-Nonactinsäure (*ent*-**272**). **272** wurde direkt aus einer Kultur von *S. griseus* *ΔnonD* isoliert, einem Mutanten der Nonactin produzierenden Bakterien, der nicht in der Lage ist, **272** in Nonactin (**271**) umzusetzen. Diese Verbindung wurde im Anschluss verestert und auf zwei Arten geschützt, sodass beide Substrate für den Aufbau des Makrocyclus erhalten wurden (Schema 34). Eine TBS-Schützung des Alkohols **273** und basische Hydrolyse des Esters lieferten **274**. Benzylester **275** wurde erhalten, indem zuerst der Ester hydrolysiert und nachfolgend das Carboxylat selektiv alkyliert wurde. **274** und **275** wurden in 64 % Ausbeute mit DCC verknüpft. Das Produkt wurde weiter in die beiden gegenüberliegenden Hälften des Makrocyclus umgesetzt. Eine Hydrierung des Benzylesters generierte **277**, und eine saure Entschützung der TBS-Gruppe lieferte **278**. Bei Umsetzung von **277** mit dem Yamaguchi-Reagens bildete sich zunächst das gemischte Anhydrid, das in Gegenwart von **278** den erwarteten Ester bildete. Die verbleibenden Schutzgruppen wurden in guten Ausbeuten entfernt, und die Makrocyclisierung erfolgte unter Verwendung des Yamaguchi-Reagens, sodass das optisch aktive (−)-Nonactin (**279**) erhalten wurde.



Schema 34. Struktur von Nonactin (271) und Synthese des (–)-Analogs 279.^[229]

Das *ent*-279-Analogon wurde auf gleiche Weise ausgehend von *ent*-272 hergestellt. Diese Verbindung wurde direkt aus Nonactin (271) gewonnen: Hydrolyse lieferte eine racemische Mischung von 272, die durch oxidative kinetische Racematspaltung mit Gram-positiven *Rhodococcus*-Bakterien getrennt wurde. Mit beiden Enantiomeren von 279 in Händen konnten Priestley et al. nun die Bindung von Alkalimetallionen durch die chiralen Verbindungen einerseits und durch Nonactin andererseits vergleichen.

Wie erwartet zeigte das natürliche Nonactin (271) starke bakterizide Wirkung mit MIC-Werten von 1–2 µm gegen Gram-positive Bakterien wie Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus*. Dagegen waren die beiden synthetischen Verbindungen 277 und *ent*-277 komplett inaktiv. Mikrokalorimetrie lieferte die Bindungskonstanten von Nonactin (271) und (–)-Nonactin (279) mit Kalium- und Natriumionen. Nonactin hat dabei eine 900-fach höhere Bindungskonstante zu Kalium als das aus (–)-Nonactin hergestellte 279. In Modellstudien wurde schließlich gezeigt, dass die verminderten

Bindungseigenschaften zu Kalium durch sterische Wechselwirkungen zwischen gegenüberliegenden homochiralen Ringhälften in 279 hervorgerufen werden. Diese Störungen, die im Naturstoff nicht auftreten, zwingen den Liganden in eine Konformation, die weniger zur Bindung von Metallionen geeignet ist (Abbildung 22).

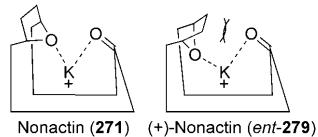


Abbildung 22. Modell für die Kaliumbindung durch Nonactin (271) und (+)-Nonactin (*ent*-279). Sterische Wechselwirkungen verhindern, dass *ent*-279 eine ähnliche Konformation wie 271 einnimmt. Abgeändert aus Lit. [229].

Diese Arbeiten demonstrieren die Effizienz der Kombination genetisch veränderter Bakterienstämme, physikalischer und biophysikalischer Analysenmethoden sowie Modellstudien und chemischer Synthese. Die Arbeiten von Priestley et al. geben einen Einblick in den molekularen Wirkmechanismus von Nonactin (271) und Richtlinien für die Entwicklung von Ionophoren.

14. Zusammenfassung

Wir haben in diesem Aufsatz eine Auswahl an Fallbeispielen präsentiert, die zeigen, wie die Naturstoffsynthese Lösungsvorschläge für wichtige biologische Fragestellungen bietet. Das Spektrum der Molekülpartner, die Schlüssel funktionen in den Wirkmechanismen einnehmen, ist breit gefächert und umfasst unter anderem die DNA, Proteine und Lipide. Zusätzlich zeigen die besprochenen Moleküle eine große strukturelle Bandbreite: Polyketide, Sesquiterpene, Depsipeptide, isoliert aus terrestrischen oder marin Quellen. Dieser strukturelle Reichtum lehrt vor allem eines: dass die Synthesechemie einen erheblichen Beitrag zur Aufklärung von biologischen Wirkmechanismen von Naturstoffen leisten kann. Dank der Möglichkeit, nach persönlichem Gutdünken sämtliche funktionellen Gruppen eines Moleküls beliebig verändern zu können, bietet die Synthesechemie, obwohl arbeitsintensiv und teils aufwändig, eine wertvolle Alternative zu semisynthetischen oder gentechnischen Methoden. Dieser Prozess der systematischen Strukturvariation („molecular editing“) eröffnet so den Zugang zu maßgeschneiderten Verbindungen, die Forschern auf anderen Wegen verborgen geblieben wären. Überdies sind nichtnatürliche Analoga von Naturstoffen anspruchsvolle Syntheseziele, die innovative Lösungen für Syntheseprobleme fordern. Teils sind die Ansprüche an die Synthesechemie dabei gar höher als jene, die von Sekundärmetaboliten (d.h. Naturstoffen) gestellt werden.^[230] Naturstoffe waren stets veritable Zielverbindungen, die Chemiker vor große Herausforderungen gestellt haben. Der traditionelle Bereich der Naturstoffsynthese umfasste hauptsächlich das Gebiet der Strukturen, die biosynthetisch produziert werden. Corey sagte einst: „die

schonungslose Analyse eines komplexen Syntheseproblems ... bringt hervorragenden Ertrag ... Die molekulare Komplexität kann dabei die Grenzen der Synthesechemie aufzeigen, da sie häufig zu Fehlschlägen führt, die Lücken in existierenden Methoden aufdecken.“^[231] Diese Aussage stellt sich wiederholt und in verschiedenen Szenarien als richtig heraus. Zum Beispiel betonte Eschenmoser: „Das Forschungsgebiet der Naturstoffsynthese liefert und verlangt nach Wissen in außergewöhnlicher Breite. Daher passt es besonders, dass es der Protagonist der modernen Naturstoffsynthese war, der letztlich den Durchbruch für die Verwendung von quantenmechanischen Ansichten von Struktur und Reaktivität in der organischen Chemie bewirkte. Dieser Fortschritt entspricht der Entwicklung der klassischen Strukturtheorie, des tetraedrischen Kohlenstoffmodells, der Oktettregel und der Konformationsanalyse.“^[232] Naturstoffe werden deswegen auch weiterhin das Feld der chemischen Synthese vorantreiben.

In diesem Aufsatz wurde die Forschung hervorgehoben, in der die Synthese eine wichtige Rolle bei der Suche nach Antworten auf Fragen zu molekularen Wirkmechanismen gespielt hat. Obwohl diese Arbeiten Parallelen zu Struktur-Aktivitäts-Studien aufweisen – sogar gewissermaßen ein Teil davon sind –, setzen sich sich doch davon ab, indem ihr Ziel die Aufklärung des Wirkmechanismus und nicht die Entdeckung neuer Therapeutika ist. Der Terminus „umgelenkte Totalsynthese“ beschreibt die Essenz dieser Forschung, indem er sich auf die traditionelle Rolle von Naturstoffen bezieht, die diese für Synthesechemiker gespielt haben. Obwohl das Adjektiv „umgelenkt“ vielleicht nahelegt, dass es sich hier um ein Unterfangen handelt, das vom eigentlichen Geschehen entrückt ist oder ein zweitrangiges Ziel verfolgt, zeigen die Beispiele in diesem Aufsatz doch, dass dies mitnichten der Fall ist. Bei genauerem Hinsehen und nach Studium der Arbeiten der Pioniere auf diesem Gebiet erkennt man, dass sich der Forscher bei der Auswahl von Synthesenzielen nicht auf Strukturen beschränken muss, die dem evolutionären, biologischen Angebot entstammen. Der Chemiker kann aktiv bei der Definition neuer Naturstoff-inspirierter Zielverbindungen mitwirken und so die Fragen stellen, die die Wissenschaft vorantreiben. Die resultierende Forschung ist per se fachübergreifend, indem sie notwendigerweise mehrere Mittel und Wege umfasst und mehrere Ziele verfolgt, unter anderem die Beantwortung von Fragen zur Synthesechemie, aber auch zur Biologie und Medizin. Somit nimmt die Forschung im Bereich der chemischen Synthese nicht nur ihre traditionelle Rolle wahr – chemische Errungenschaften zu erzielen –, sondern reicht weiter, hin zu neuen Möglichkeiten der Wissenschaft. Lehn erinnerte daran, dass die Essenz der Chemie als Wissenschaft mit den Worten Leonardo da Vincis ausgedrückt werden kann: „Wo die Natur aufhört, ihre Arten herzustellen, da beginnt der Mensch, unter Verwendung natürlicher Dinge und in Einklang mit eben jener Natur, eine Unendlichkeit der Arten zu erschaffen.“^[233] Dieses Zitat verdeutlicht die Leistungsfähigkeit der Synthesechemie und sollte mehr und mehr in den Blickpunkt zukünftiger Forschungsarbeiten rücken. Offensichtlich ist, dass der chemische Raum weitaus größer ist als der Molekülbereich, den die Biologie abdeckt. Durch das Aufkommen immer ausgefeilterer Methoden und Strategien in der organischen, com-

putergestützten und analytischen Chemie sowie in der Biologie erwartet uns eine faszinierende neue Welt mit tausend neuen Fragen, die den Synthesechemiker herausfordern und inspirieren.^[234] Wir hoffen, dass dieser Aufsatz mehr Chemiker dazu bringen wird, die Möglichkeiten der organischen Synthese zu nutzen, um chemische Aspekte biologischer Systemen zu durchleuchten.

Abkürzungen

AIBN	Azobis(isobutyronitril)
Bn	Benzyl
Boc	tert-Butoxycarbonyl
BOM	Benzoyloxymethyl
Bz	Benzoyl
CAN	Cerammoniumnitrat
CBz	Carbobenzyloxy
CDI	Carbonyldiimidazol
cod	Cycloocta-1,5-dien
CSA	Camphersulfonsäure
DAG	Diacylglycerol
dba	Dibenzylidenaceton
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon
DEPBT	3-(Diethoxyphosphoryloxy)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-on
(DHQD) ₂ PHAL	Dihydrochinidin-1,4-phthalazindiyldiether
DIAB	(–)-3-exo-(Dimethylamino)isoborneol
DIBAL	Diisobutylaluminiumhydrid
DIPEA	N,N-Diisopropylethylamin
DiPrC	Diisopropylcarbodiimid
DMAP	Dimethylaminopyridin
DMB	2,4-Dimethoxybenzyl
DMDO	Dimethyldioxiran
DMP	Dess-Martin-Periodinan
EDC	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid-Hydrochlorid
Fmoc	9-Fluorenylmethoxycarbonyl
HATU	1-[Bis(dimethylamino)methylen-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridinium-3-oxid
HMDS	Hexamethyldisilazid
HOBT	1-Hydroxybenzotriazol
Ipc	Isopinocampheyl
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LUV	Large Unilamellar Vesicles
MCPBA	meta-Chlorperbenzoësäure
MEM	2-Methoxyethoxymethyl
MIC	Minimum Inhibitory Concentration
MMPP	Magnesiummonoperoxyphthalat
MOM	Methoxymethyl
Mes	Mesityl
Ms	Mesyl
NBS	N-Bromsuccinimid
NME	N-Methylephedrin
NMO	N-Methylmorpholin-N-oxid
PCC	Pyridiniumchlorochromat

PDC	Pyridiniumdichromat
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl
POPC	1-Palmitoyl-2-oleoyl- <i>sn</i> -glycerophosphocholin
PyBOP	Benzotriazol-1-yloxytrityrrolidinophosphoniumhexafluorophosphat
PyBrop	Bromtri(pyrrolidino)phosphoniumhexafluorophosphat
pyr	Pyridin
SAE	asymmetrische Sharpless-Epoxidierung
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl
TES	Triethylsilyl
Tf	Triflat
TFA	Trifluoressigsäure
TIPS	Triisopropylsilyl
TMS	Trimethylsilyl
tol-BINAP	2,2'-Bis(di- <i>p</i> -tolylphosphanyl)-1,1'-binaphthyl
TPAP	Tetra- <i>n</i> -propylammoniumperruthenat
Tr	Triphenylmethyl
Ts	Toluol-4-sulfonyl

Wir danken Professor Noam Adir von der Schulich Faculty of Chemistry (Technion-Israel Institute of Technology) für die Hilfe beim Erstellen der Abbildungen 4, 7 und 8. Wir danken C. Nilewski und C. M. Gampe für die Übersetzung aus dem Englischen.

Ein eingegangen am 26. August 2009,
veränderte Fassung am 14. Februar 2010
Online veröffentlicht am 12. November 2010

- [1] R. M. Wilson, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8329–8351.
- [2] A. Fleming, *Br. J. Exp. Pathol.* **1929**, *10*, 226–236.
- [3] a) D. C. Hodgkin, *Adv. Sci.* **1949**, *6*, 85–89; b) D. Crowfoot, C. W. Bunn, B. W. Rogers-Low, A. Turner-Jones in *Chemistry of Penicillin* (Hrsg.: H. T. Clarke), Princeton University Press, Princeton, **1949**, S. 310–366.
- [4] F. Wöhler, *Ann. Phys.* **1828**, *88*, 253–256.
- [5] a) J. J. Shoji, *J. Antibiot.* **1961**, *14*, 27; b) N. Ishida, K. Miyazaki, K. Kumagai, M. Rikimaru, *J. Antibiot. Ser. A* **1965**, *18*, 68–76; c) T. Nishikawa, K. Kumagai, A. Kudo, N. Ishida, *J. Antibiot. Ser. A* **1965**, *18*, 223–227.
- [6] a) T. A. Beerman, I. H. Goldberg, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1974**, *59*, 1254–1261; b) Y. Ono, Y. Watanabe, N. Ishida, *Biochim. Biophys. Acta* **1966**, *119*, 46–58.
- [7] H. Maeda, K. Kumagai, N. Ishida, *J. Antibiot. Ser. A* **1966**, *19*, 253–259.
- [8] M. A. Napier, B. Holmquist, D. J. Strydom, I. H. Goldberg, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1979**, *89*, 635–642.
- [9] M. A. Napier, L. S. Kappen, I. H. Goldberg, *Biochemistry* **1980**, *19*, 1767–1773.
- [10] a) K. Edo, M. Mizugaki, Y. Koide, H. Seto, K. Furihata, N. Otake, N. Ishida, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 331–334; b) K. Edo, Y. Akiyama, K. Saito, M. Mizugaki, Y. Koide, N. Ishida, *J. Antibiot.* **1986**, *39*, 1615–1619.
- [11] A. G. Myers, P. J. Proteau, T. M. Handel, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7212–7214.
- [12] K. H. Kim, B. M. Kwon, A. G. Myers, D. C. Rees, *Science* **1993**, *262*, 1042–1046.
- [13] L. S. Kappen, I. H. Goldberg, *Biochemistry* **1980**, *19*, 4786–4790.
- [14] L. S. Kappen, I. H. Goldberg, *Nucleic Acids Res.* **1985**, *13*, 1637–1648.
- [15] L. F. Povirk, I. H. Goldberg, *Biochemistry* **1984**, *23*, 6304–6311.
- [16] L. S. Kappen, T. E. Ellenberger, I. H. Goldberg, *Biochemistry* **1987**, *26*, 384–390.
- [17] I. H. Goldberg, *Acc. Chem. Res.* **1991**, *24*, 191–198.
- [18] A. G. Myers, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4493–4496.
- [19] a) R. R. Jones, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 660–661; b) T. P. Lockhart, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4091–4096; c) T. P. Lockhart, P. B. Comta, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4082–4090.
- [20] A. G. Myers, P. J. Proteau, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1146–1147.
- [21] A. G. Myers, S. B. Cohen, B. M. Kwon, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1670–1682.
- [22] A. G. Myers, P. M. Harrington, B. M. Kwon, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1086–1087.
- [23] A. G. Myers, M. Hammond, Y. Wu, J. N. Xiang, P. M. Harrington, E. Y. Kuo, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10006–10007.
- [24] Hergestellt in drei Stufen ausgehend von einem aus früheren Synthesestudien bekannten Intermediat: A. G. Myers, M. Hammond, Y. Wu, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3083–3086.
- [25] A. G. Myers, M. E. Kort, M. Hammond, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2965–2972.
- [26] Y. Kishi, M. Aratani, H. Tanino, T. Fukuyama, T. Goto, S. Inoue, S. Sugiura, H. Kakoi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, *64*–65.
- [27] A. G. Myers, R. Glatthar, M. Hammond, P. M. Harrington, E. Y. Kuo, J. Liang, S. E. Schaus, Y. Wu, J.-N. Xiang, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5380–5401.
- [28] A. G. Myers, J. Liang, M. Hammond, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5129–5133.
- [29] J. R. Baker, D. N. Woolfson, F. W. Muskett, R. G. Stoneman, M. D. Urbaniak, S. Caddick, *Chembiochem* **2007**, *8*, 704–717.
- [30] G. B. Jones, Y. Lin, D. Ma, Z. Xiao, G.-S. Hwang, L. Kappen, I. H. Goldberg, *Curr. Top. Med. Chem.* **2008**, *8*, 436–447.
- [31] M. D. Lee, T. S. Dunne, M. M. Siegel, C. C. Chang, G. O. Morton, D. B. Borders, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3464–3466.
- [32] M. D. Lee, T. S. Dunne, C. C. Chang, G. A. Ellestad, M. M. Siegel, G. O. Morton, W. J. McGahren, D. B. Borders, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3466–3468.
- [33] a) N. Zein, A. M. Sinha, W. J. McGahren, G. A. Ellestad, *Science* **1988**, *240*, 1198–1201; b) N. Zein, W. J. McGahren, G. O. Morton, J. Ashcroft, G. A. Ellestad, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6890–6891.
- [34] J. J. De Voss, J. J. Hangeland, C. A. Townsend, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4554–4556.
- [35] K. C. Nicolaou, Y. Ogawa, G. Zuccarello, H. Kataoka, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7247–7248.
- [36] P. Magnus, R. T. Lewis, J. C. Huffman, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6921–6923.
- [37] J. Bredt, H. Thouet, J. Schnitz, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1924**, *437*, 1–13.
- [38] J. Drak, N. Iwasawa, S. J. Danishefsky, D. M. Crothers, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1991**, *88*, 7464–7468.
- [39] a) N. Zein, M. Poncin, R. Nilakantan, G. A. Ellestad, *Science* **1989**, *244*, 697–699; b) J. J. De Voss, C. A. Townsend, W. D. Ding, D. Wei, G. O. Morton, G. A. Ellestad, N. Zein, A. B. Tabor, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9669–9670.
- [40] J. J. Hangeland, J. J. D. Voss, J. H. Heath, C. A. Townsend, W. D. Ding, J. S. Ashcroft, G. A. Ellestad, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9200–9202.

- [41] a) M. Uesugi, Y. Sugiura, *Biochemistry* **1993**, *32*, 4622–4627; b) A. Kalben, S. Pal, A. H. Andreotti, S. Walker, D. Gange, K. Biswas, D. Kahne, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8403–8412.
- [42] Synthesen der Aglycone: a) D. L. J. Clive, Y. Bo, Y. Tao, S. Daigneault, Y.-J. Wu, G. Meignan, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4904–4905; b) D. L. J. Clive, Y. Tao, Y. Bo, Y. Z. Hu, N. Selvakumar, S. Sun, S. Daigneault, Y. J. Wu, *Chem. Commun.* **2000**, 1341–1350; c) P. Magnus, G. F. Miknis, N. J. Press, D. Grandjean, G. M. Taylor, J. Harling, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6739–6748; d) I. Churcher, D. P. Hallett, P. Magnus, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3518–3519.
- [43] Synthesen der Oligosaccharideinheit: a) K. C. Nicolaou, R. D. Groneberg, T. Miyazaki, N. A. Stylianides, T. J. Schulze, W. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8193–8195; b) R. L. Halcott, S. H. Boyer, M. D. Wittman, S. H. Olson, D. J. Denhart, K. K. C. Liu, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5720–5749; c) S. H. Kim, D. Augeri, D. Yang, D. Kahne, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1766–1775.
- [44] Totalsynthesen: a) K. C. Nicolaou, C. W. Hummel, E. N. Pitsinos, M. Nakada, A. L. Smith, K. Shibayama, H. Saimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10082–10084; b) R. D. Groneberg, T. Miyazaki, N. A. Stylianides, T. J. Schulze, W. Stahl, E. P. Schreiner, T. Suzuki, Y. Iwabuchi, A. L. Smith, K. C. Nicolaou, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7593–7611; c) A. L. Smith, E. N. Pitsinos, C. K. Hwang, Y. Mizuno, H. Saimoto, G. R. Scarlato, T. Suzuki, K. C. Nicolaou, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7612–7624; d) K. C. Nicolaou, C. W. Hummel, M. Nakada, K. Shibayama, E. N. Pitsinos, H. Saimoto, Y. Mizuno, K. U. Baldenius, A. L. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7625–7635; e) J. Aiyar, S. A. Hitchcock, D. Denhart, K. K. C. Liu, S. J. Danishefsky, D. M. Crothers, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 925–927; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 855–858; f) S. A. Hitchcock, S. H. Boyer, M. Y. Chu-Moyer, S. H. Olson, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 928–931; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 858–862; *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 928–931; g) S. A. Hitchcock, M. Y. Chu-Moyer, S. H. Boyer, S. H. Olson, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5750–5756.
- [45] R. C. Hawley, L. L. Kiessling, S. L. Schreiber, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1989**, *86*, 1105–1109.
- [46] T. Li, Z. Zeng, V. A. Estevez, K. U. Baldenius, K. C. Nicolaou, G. F. Joyce, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3709–3715.
- [47] S. Walker, V. Gupta, D. Kahne, D. Gange, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3197–3206.
- [48] K. Biswas, S. Pal, J. D. Carbeck, D. Kahne, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8413–8420.
- [49] a) S. Walker, J. Murnick, D. Kahne, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7954–7961; b) S. L. Walker, A. H. Andreotti, D. E. Kahne, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1351–1360.
- [50] R. A. Kumar, N. Ikemoto, D. J. Patel, *J. Mol. Biol.* **1997**, *265*, 187–201.
- [51] M. Wu, D. Stoermer, T. D. Tullius, C. A. Townsend, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12884–12885.
- [52] K. M. Depew, S. M. Zeman, S. H. Boyer, D. J. Denhart, N. Ikemoto, S. J. Danishefsky, D. M. Crothers, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2972–2975; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2797–2801.
- [53] K. C. Nicolaou, T. Li, M. Nakada, C. W. Hummel, A. Hiatt, W. Wrasidlo, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 195–198; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 183–186.
- [54] a) K. C. Nicolaou, K. Ajito, H. Komatsu, B. M. Smith, P. Bertinato, L. Gomez-Paloma, *Chem. Commun.* **1996**, 1495–1496; b) K. C. Nicolaou, K. Ajito, H. Komatsu, B. M. Smith, T. Li, M. G. Egan, L. Gomez-Paloma, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 614–616; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 576–578.
- [55] a) R. Singh, H. K. Erickson, *Methods Mol. Biol.* **2009**, *525*, 445–467; b) R. Stasi, *Expert Opin. Biol. Ther.* **2008**, *8*, 527–540.
- [56] P. Sorokin, *Clin. J. Oncol. Nurs.* **2000**, *4*, 279–280.
- [57] Umfassender Aufsatz über deren Wirkmechanismus: N. Takahashi in *Macrolide Antibiotics*, 2. Aufl., (Hrsg.: S. Ômura), Elsevier, Dordrecht, **2002**, S. 577–621.
- [58] a) A. Rüegger, M. Kuhn, H. Lichti, H. R. Loosli, R. Huguenin, C. Quiquerez, A. V. Wartburg, *Helv. Chim. Acta* **1976**, *59*, 1075–1092; b) Z. Baráth, H. Barathova, V. Betina, P. Nemec, *Folia Microbiol.* **1974**, *19*, 6507–6511.
- [59] H. Tanaka, A. Kuroda, H. Marusawa, H. Hatanaka, T. Kino, T. Goto, M. Hashimoto, T. Taga, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5031–5033.
- [60] a) S. N. Sehgal, H. Baker, C. Vezina, *J. Antibiot.* **1975**, *28*, 727–733; b) C. Vezina, A. Kudelski, S. N. Sehgal, *J. Antibiot.* **1975**, *28*, 721–726.
- [61] M. W. Harding, A. Galat, D. E. Uehling, S. L. Schreiber, *Nature* **1989**, *341*, 758–760.
- [62] a) R. E. Handschumacher, M. W. Harding, J. Rice, R. J. Drugge, D. W. Speicher, *Science* **1984**, *226*, 544–547; b) M. W. Harding, R. E. Handschumacher, D. W. Speicher, *J. Biol. Chem.* **1986**, *261*, 8547–8555.
- [63] M. W. Albers, C. T. Walsh, S. L. Schreiber, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4984–4986.
- [64] M. K. Rosen, R. F. Standaert, A. Galat, M. Nakatsuka, S. L. Schreiber, *Science* **1990**, *248*, 863–866.
- [65] P. K. Somers, T. J. Wandless, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8045–8056.
- [66] G. D. Van Duyne, R. F. Standaert, P. A. Karplus, S. L. Schreiber, J. Clardy, *Science* **1991**, *252*, 839–842.
- [67] T. K. Jones, S. G. Mills, R. A. Reamer, D. Askin, R. Desmond, R. P. Volante, I. Shinkai, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1157–1159.
- [68] M. Nakatsuka, J. A. Ragan, T. Sammakia, D. B. Smith, D. E. Uehling, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5583–5601.
- [69] FK506-Nummerierung.
- [70] B. E. Bierer, P. K. Somers, T. J. Wandless, S. J. Burakoff, S. L. Schreiber, *Science* **1990**, *250*, 556–559.
- [71] T. K. Chakraborty, H. P. Weber, K. C. Nicolaou, *Chem. Biol.* **1995**, *2*, 157–161.
- [72] H. Fretz, M. W. Albers, A. Galat, R. F. Standaert, W. S. Lane, S. J. Burakoff, B. E. Bierer, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1409–1411.
- [73] J. Liu, J. D. Farmer, W. S. Lane, J. Friedman, I. Weissman, S. L. Schreiber, *Cell* **1991**, *66*, 807–815.
- [74] a) D. Yang, M. K. Rosen, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 819–820; b) L. W. Schultz, P. K. Martin, J. Liang, S. L. Schreiber, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3129–3130.
- [75] M. B. Andrus, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10420–10421.
- [76] Für eine detaillierte Diskussion sei der Leser auf Lit. [57] verwiesen.
- [77] S. L. Schreiber, G. R. Crabtree, *Immunol. Today* **1992**, *13*, 136–142.
- [78] H. Erdjument-Bromage, M. Lui, D. M. Sabatini, S. H. Snyder, P. Tempst, *Protein Sci.* **1994**, *3*, 2435–2446.
- [79] D. E. Harrison, R. Strong, Z. D. Sharp, J. F. Nelson, C. M. Astle, K. Flurkey, N. L. Nadon, J. E. Wilkinson, K. Frenkel, C. S. Carter, M. Pahor, M. A. Javors, E. Fernandez, R. A. Miller, *Nature* **2009**, *460*, 392–395.
- [80] 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.
- [81] P. L. Whitney, D. G. Baden, *Nat. Toxins* **1996**, *4*, 261–270.
- [82] a) R. E. Gawley, K. S. Rein, M. Kinoshita, D. G. Baden, *Toxicon* **1992**, *30*, 780–785; b) K. S. Rein, B. Lynn, R. E. Gawley, D. G. Baden, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2107–2113.

- [83] K. S. Rein, D. G. Baden, R. E. Gawley, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2101–2106.
- [84] D. G. Baden, K. S. Rein, R. E. Gawley, G. Jeglitsch, D. J. Adams, *Nat. Toxins* **1994**, *2*, 212–221.
- [85] a) K. C. Nicolaou, C.-K. Hwang, M. E. Duggan, D. A. Nugiel, Y. Abe, K. B. Reddy, S. A. DeFrees, D. R. Reddy, E. A. R. A. Awartani, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10227–10238; b) 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; c) K. C. Nicolaou, F. P. J. T. Rutjes, E. A. Theodorakis, J. Tiebes, M. Sato, E. Untersteller, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10252–11026. Überblick: K. C. Nicolaou, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 644–664; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 589–607.
- [86] Aktuelle Fortschritte in der Synthese mariner Polyethertoxine: a) T. Nakata, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4314–4347; b) G. M. Nicholas, A. J. Phillips, *Nat. Prod. Rep.* **2006**, *23*, 79–99; c) M. Sasaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2007**, *80*, 856–871. Aktuelle Synthesen, die nicht in den vorangegangenen Veröffentlichungen zitiert wurden: d) M. T. Crimmins, J. L. Zuccarello, P. J. McDougall, J. M. Ellis, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9235–9244; e) M. T. Crimmins, J. M. Ellis, K. A. Emmitt, P. A. Haile, P. J. McDougall, J. D. Parrish, J. L. Zuccarello, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9223–9234; f) M. T. Crimmins, J. L. Zuccarello, J. M. Ellis, P. J. McDougall, P. A. Haile, J. D. Parrish, K. A. Emmitt, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 489–492.
- [87] K. C. Nicolaou, J. Tiebes, E. A. Theodorakis, F. P. J. T. Rutjes, K. Koide, M. Sato, E. Untersteller, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9371–9372.
- [88] a) K. C. Nicolaou, D. A. Nugiel, E. Couladouros, C. K. Hwang, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4517–4552; b) K. C. Nicolaou, C. K. Hwang, M. E. Duggan, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6682–6690.
- [89] S. Michelliza, W. M. Abraham, H. M. Jacocks, T. Schuster, D. G. Baden, *ChemBioChem* **2007**, *8*, 2233–2239.
- [90] P. M. O'Neill, G. H. Posner, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 2945–2964.
- [91] a) J.-M. Lin, M.-Y. Ni, J. F. Fan, Y.-Y. Tu, Z.-H. Wu, Y.-L. Wu, W.-S. Chou, *Acta Chim. Sin.* **1979**, *37*, 129–141; b) H.-M. Gu, B.-F. Lu, Z.-X. Qu, *Acta Pharmacol. Sin.* **1980**, *1*, 48–50.
- [92] S. R. Meshnick, T. W. Tsang, F. B. Lin, H. Z. Pan, C. N. Chang, F. Kuypers, D. Chiu, B. Lubin, *Prog. Clin. Biol. Res.* **1989**, *313*, 95–104.
- [93] Parasiten ohne eisenhaltiges Hämazoin sind resistent gegen Artemisinin: W. Peters, L. Ze-Lin, B. L. Robinson, D. C. Warhurst, *Ann. Trop. Med. Hyg.* **1986**, *80*, 483–489.
- [94] S. Kamchonwongpaisan, N. Vanitchareon, Y. Yuthavong in *Lipid-Soluble Antioxidants* (Hrsg.: A. S. H. Ong, L. Packer), Birkhäuser, Basel, **1992**, S. 363–372.
- [95] S. R. Meshnick, Y. Z. Yang, V. Lima, F. Kuypers, S. Kamchonwongpaisan, Y. Yuthavong, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1993**, *37*, 1108–1114.
- [96] W. Asawamahasakda, I. Ittarat, Y. M. Pu, H. Ziffer, S. R. Meshnick, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1994**, *38*, 1854–1858.
- [97] a) U. Eckstein-Ludwig, R. J. Webb, I. D. A. van Goethem, J. M. East, A. G. Lee, M. Kimura, P. M. O'Neill, P. G. Bray, S. A. Ward, S. Krishna, *Nature* **2003**, *424*, 957–961; b) A.-C. Uhlemann, A. Cameron, U. Eckstein-Ludwig, J. Fischbarg, P. Iserovich, F. A. Zuniga, M. East, A. Lee, L. Brady, R. K. Haynes, S. Krishna, *Nat. Struct. Mol. Biol.* **2005**, *12*, 628–629.
- [98] Alternative Interpretation: R. K. Haynes, W. C. Chan, C.-M. Lung, A.-C. Uhlemann, U. Eckstein, D. Taramelli, S. Parapini, D. Monti, S. Krishna, *ChemMedChem* **2007**, *2*, 1480–1497.
- [99] Totalsynthesen von Artemisinin: a) X. Xu, J. Zhu, D. Huang, W. Zhou, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 819–828; b) M. A. Avery, W. K. M. Chong, C. Jennings-White, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 974–979; c) M. A. Avery, C. Jennings-White, W. K. M. Chong, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4629–4632; d) G. Schmid, W. Hofheinz, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 624–625; e) J. B. Bhonsle, B. Pandey, V. H. Deshpande, T. Ravindranathan, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5489–5492; f) M. G. Constantino, M. Beltrame, Jr., G. V. J. da Silva, J. Zukerman-Schpector, *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 321–329; g) J. S. Yadav, R. S. Babu, G. Sabitha, *Arkivoc* **2003**, *125*–139; h) J. S. Yadav, R. Satheesh Babu, G. Sabitha, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 387–389.
- [100] G. H. Posner, C. H. Oh, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8328–9329.
- [101] G. H. Posner, C. H. Oh, D. Wang, L. Gerena, W. K. Milhous, S. R. Meshnick, W. Asawamahasakda, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1256–1258.
- [102] A. Robert, Y. Coppel, B. Meunier, *Chem. Commun.* **2002**, 414–415.
- [103] G. H. Posner, J. N. Cumming, P. Ploypradith, C. H. Oh, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5885–5886.
- [104] a) A. Robert, B. Meunier, *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 273–279; b) C. W. Jefford, *Curr. Med. Chem.* **2001**, *8*, 1803–1826; c) C. W. Jefford, M. G. H. Vicente, F. F. Yvan Jacquier, J. Mareda, P. Millasson-Schmidt, G. Brunner, U. Burger, *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 1475–1487.
- [105] M. D. Bachi, E. E. Korshin, R. Hoos, A. M. Szpilman, P. Ploypradith, S. J. Xie, T. A. Shapiro, G. H. Posner, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 2516–2533.
- [106] A. M. Szpilman, E. E. Korshin, H. Rozenberg, M. D. Bachi, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3618–3632.
- [107] A. M. Szpilman, E. E. Korshin, R. Hoos, G. H. Posner, M. D. Bachi, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6531–6540.
- [108] V. Badireenath Konkimalla, M. Blunder, B. Korn, S. A. Soomro, H. Jansen, W. Chang, G. H. Posner, R. Bauer, T. Efferth, *Nitric Oxide* **2008**, *19*, 184–191.
- [109] a) Y. H. Hsu, A. Hirota, S. Shima, M. Nakagawa, H. Nozaki, T. Tada, M. Nakayama, *Agric. Bio. Chem.* **1987**, *51*, 3455–3457; b) M. Nakagawa, Y. H. Hsu, A. Hirota, S. Shima, M. Nakayama, *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 218–222.
- [110] M. Y. Chu-Moyer, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8333–8344.
- [111] M. Y. Chu-Moyer, S. J. Danishefsky, G. K. Schulte, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11213–11228.
- [112] S. J. Danishefsky, J. M. Schkeryantz, *Synlett* **1995**, 475–490.
- [113] M. Y. Chu-Moyer, S. J. Danishefsky, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3025–3028.
- [114] S. Yamada, S. Nagashima, Y. Takaoka, S. Torihara, M. Tanaka, H. Suemune, M. Aso, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 1269–1274.
- [115] G. R. Pettit, C. L. Herald, D. L. Doubek, D. L. Herald, E. Arnold, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6846–6848.
- [116] G. R. Pettit, C. L. Herald, Y. Kamano, D. Gust, R. Aoyagi, *J. Nat. Prod.* **1983**, *46*, 528–531.
- [117] P. A. Wender, J. L. Baryza, M. K. Hilinski, J. C. Horan, C. Kan, V. A. Verma, *Drug Discovery Res.* **2007**, 127–162.
- [118] P. A. Wender, V. A. Verma, T. J. Paxton, T. H. Pillow, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 40–49.
- [119] a) A. S. Ali, S. Ali, B. F. El-Rayes, P. A. Philip, F. H. Sarkar, *Cancer Treat. Rev.* **2009**, *35*, 1–8; b) A. Gonelli, C. Mischiati, R. Guerrini, R. Voltan, S. Salvadori, G. Zauli, *Mini-Rev. Med. Chem.* **2009**, *9*, 498–509; c) S. S. Palaniyandi, L. Sun, J. C. B. Ferreira, D. Mochly-Rosen, *Cardiovasc. Res.* **2009**, *82*, 229–239; d) J. Roffey, C. Rosse, M. Linch, A. Hibbert, N. Q. McDonald, P. J. Parker, *Curr. Opin. Cell Biol.* **2009**, *21*, 268–279; e) K. R. Tuttle, *Diabetes Res. Clin. Pract.* **2008**, *82*, S70–S74; f) C. A. Zarate, H. K. Manji, *CNS Drugs* **2009**, *23*, 569–582.

- [120] P. A. Wender, J. Debrabander, P. G. Harran, J. M. Jimenez, M. F. T. Koehler, B. Lippa, C. M. Park, C. Siedenbiedel, G. R. Pettit, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1998**, *95*, 6624–6629.
- [121] Bryostatin 2: a) D. A. Evans, E. M. Carreira, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4703–4706; b) D. A. Evans, P. H. Carter, E. M. Carreira, J. A. Prunet, A. B. Charette, M. Lautens, *Angew. Chem. 1998*, *110*, 2526–2530; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2354–2359; c) D. A. Evans, P. H. Carter, E. M. Carreira, A. B. Charette, J. A. Prunet, M. Lautens, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7540–7552.
- [122] Bryostatin 3: K. Ohmori, Y. Ogawa, T. Obitsu, Y. Ishikawa, S. Nishiyama, S. Yamamura, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2376–2379; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2290–2294.
- [123] Bryostatin 7: M. Kageyama, T. Tamura, M. H. Nantz, J. C. Roberts, P. Somfai, D. C. Whritenour, S. Masamune, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7407–7408.
- [124] Bryostatin 16: B. M. Trost, G. Dong, *Nature* **2008**, *456*, 485–488.
- [125] Formalsynthesen von Bryostatin 7: a) K. J. Hale, M. Frigerio, S. Manaviazar, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 503–505; b) S. Manaviazar, M. Frigerio, G. S. Bhatia, M. G. Hummersone, A. E. Aliev, K. J. Hale, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4477–4480.
- [126] a) R. Roy, A. W. Rey, M. Charron, R. Molino, *Chem. Commun.* **1989**, 1308–1310; b) K. Ohmori, T. Suzuki, S. Nishiyama, S. Yamamura, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6515–6518; c) K. Ohmori, S. Nishiyama, S. Yamamura, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6519–6522; d) R. J. Maguire, S. P. Munt, E. J. Thomas, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1998**, 2853–2864; e) K. J. Hale, M. G. Hummersone, G. S. Bhatia, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2189–2192; f) M. Ball, A. Baron, B. Bradshaw, H. Omori, S. McCormick, E. J. Thomas, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8737–8740; g) E. A. Voight, H. Seradj, P. A. Roethle, S. D. Burke, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4045–4048.
- [127] P. A. Wender, C. M. Cribbs, K. F. Koehler, N. A. Sharkey, C. L. Herald, Y. Kamano, G. R. Pettit, P. M. Blumberg, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1988**, *85*, 7197–7201.
- [128] K. Kimura, M. Y. Mizutani, N. Tomioka, Y. Endo, K. Shudo, A. Itai, Akiko, *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, *47*, 1134–1137.
- [129] a) P. A. Wender, J. D. Brabander, P. G. Harran, K. W. Hinkle, B. Lippa, G. R. Pettit, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8625–8628; b) P. A. Wender, J. D. Brabander, P. G. Harran, J. M. Jimenez, M. F. T. Koehler, B. Lippa, C. M. Park, M. Shiozaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4534–4535.
- [130] 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.
- [131] P. A. Wender, B. Lippa, C.-M. Park, K. Irie, A. Nakahara, H. Ohigashi, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 1687–1690.
- [132] J. L. Baryza, S. E. Brenner, M. L. Craske, T. Meyer, P. A. Wender, *Chem. Biol.* **2004**, *11*, 1261–1267.
- [133] J. C. Stone, S. L. Stang, Y. Zheng, N. A. Dower, S. E. Brenner, J. L. Baryza, P. A. Wender, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 6638–6644.
- [134] a) P. A. Wender, M. F. T. Koehler, M. Sendzik, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4549–4552; b) P. A. Wender, M. K. Hilinski, A. V. V. W. Mayweg, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 79–82; c) P. A. Wender, A. V. V. W. Mayweg, C. L. VanDeusen, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 277–279.
- [135] a) P. A. Wender, B. Lippa, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1007–1011; b) P. A. Wender, M. O. Clarke, J. C. Horan, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1995–1998.
- [136] a) P. A. Wender, J. C. Horan, V. A. Verma, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5299–5302; b) P. A. Wender, V. A. Verma, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1893–1896.
- [137] a) P. A. Wender, K. W. Hinkle, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6725–6729; b) P. A. Wender, J. L. Baryza, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1177–1180.
- [138] P. A. Wender, V. A. Verma, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3331–3334.
- [139] K. J. Hale, M. Frigerio, S. Manaviazar, M. G. Hummersone, I. J. Fillingham, I. G. Barsukov, C. F. Damblon, A. Gescher, G. C. K. Roberts, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 499–502.
- [140] B. M. Trost, H. Yang, O. R. Thiel, A. J. Frontier, C. S. Brindle, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2206–2207.
- [141] a) G. E. Keck, A. P. Truong, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2149–2152; b) G. E. Keck, D. S. Welch, P. K. Vivian, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3667–3670.
- [142] P. A. Wender, B. A. DeChristopher, A. J. Schrier, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6658–6659.
- [143] G. E. Keck, M. B. Kraft, A. P. Truong, W. Li, C. C. Sanchez, N. Kedei, N. E. Lewin, P. M. Blumberg, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6660–6661.
- [144] G. E. Keck, Y. B. Poudel, D. S. Welch, M. B. Kraft, A. P. Truong, J. C. Stephens, N. Kedei, N. E. Lewin, P. M. Blumberg, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 593–596.
- [145] G. E. Keck, W. Li, M. B. Kraft, N. Kedei, N. E. Lewin, P. M. Blumberg, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2277–2280.
- [146] D. P. Levine, *Clin. Infect. Dis.* **2006**, *42*, S5–S12.
- [147] M. H. McCormick, W. M. Stark, G. E. Pittenger, R. C. Pittenger, J. M. McGuire, *Antibiot. Annu.* **1955–1956**, 606–611.
- [148] C. M. Harris, H. Kopecka, T. M. Harris, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6915–6922.
- [149] G. M. Sheldrick, P. G. Jones, O. Kennard, D. H. Williams, G. A. Smith, *Nature* **1978**, *271*, 223–225.
- [150] M. P. Williamson, D. H. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6580–6585.
- [151] C. M. Harris, T. M. Harris, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4293–4295.
- [152] M. Schaefer, T. R. Schneider, G. M. Sheldrick, *Structure* **1996**, *4*, 1509–1515.
- [153] a) M. Nieto, H. R. Perkins, *Biochem. J.* **1971**, *123*, 789–803; b) M. Nieto, H. R. Perkins, P. E. Reynolds, *Biochem. J.* **1972**, *126*, 139–149.
- [154] Infolge der Revision der Struktur musste das Modell für die Bindung von Vancomycin an D-Ala-D-Ala ebenfalls revidiert werden: D. H. Williams, D. W. Butcher, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5697–5700.
- [155] a) D. H. Williams, M. P. Williamson, D. W. Butcher, S. J. Hammond, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1332–1339; b) H. Molinari, A. Pastore, L. Y. Lian, G. E. Hawkes, K. Sales, *Biochemistry* **1990**, *29*, 2271–2277.
- [156] C. M. Harris, R. Kannan, H. Kopecka, T. M. Harris, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6652–6658.
- [157] a) T. D. H. Bugg, G. D. Wright, S. Dutka-Malen, M. Arthur, P. Courvalin, C. T. Walsh, *Biochemistry* **1991**, *30*, 10408–10415; b) M. Arthur, C. Molinas, T. D. H. Bugg, G. D. Wright, C. T. Walsh, P. Courvalin, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1992**, *36*, 867–869. Übersicht: I. A. D. Lessard, C. T. Walsh, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1999**, *96*, 11028–11032.
- [158] U. Gerhard, J. P. Mackay, R. A. Maplestone, D. H. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 232–237.
- [159] a) U. N. Sundram, J. H. Griffin, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 13107–13108; b) A. Malabarba, T. I. Nicas, R. C. Thompson, *Med. Res. Rev.* **1997**, *17*, 69–137.
- [160] a) J. P. Mackay, U. Gerhard, D. A. Beauregard, R. A. Maplestone, D. H. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4573–4580; b) J. P. Mackay, U. Gerhard, D. A. Beauregard, M. S. Westwell, M. S. Searle, D. H. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4581–4590.
- [161] D. A. Evans, C. J. Dinsmore, P. S. Watson, M. R. Wood, T. I. Richardson, B. W. Trotter, J. L. Katz, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2868–2872; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2704–2708.
- [162] a) D. L. Boger, S. Miyazaki, S. H. Kim, J. H. Wu, O. Loiseleur, Q. Jin, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10004–10011; b) D. L. Boger, S. Miyazaki, S. H. Kim, J. H. Wu, O. Loiseleur, O. Loiseleur, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3226–3227.

- [163] a) K. C. Nicolaou, H. J. Mitchell, N. F. Jain, N. Winssinger, R. Hughes, T. Bando, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 253–255; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 240–244; b) K. C. Nicolaou, C. N. C. Boddy, H. Li, A. E. Koumbis, R. Hughes, S. Natarajan, N. F. Jain, J. M. Ramanjulu, S. Brase, M. E. Solomon, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2602–2621; c) K. C. Nicolaou, A. E. Koumbis, M. Takayanagi, S. Natarajan, N. F. Jain, T. Bando, H. Li, R. Hughes, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2622–2647; d) K. C. Nicolaou, H. Li, C. N. C. Boddy, J. M. Ramanjulu, T.-Y. Yue, S. R. Natarajan, X.-J. Chu, S. Brase, F. Rubsam, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2584–2601; e) K. C. Nicolaou, H. J. Mitchell, N. F. Jain, T. Bando, R. Hughes, N. Winssinger, S. Natarajan, A. E. Koumbis, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2648–2667.
- [164] a) D. L. Boger, S. H. Kim, S. Miyazaki, H. Strittmatter, J.-H. Weng, Y. Mori, O. Rogel, O. Loiseleur, J. McAtee, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7416–7417; b) D. L. Boger, S. H. Kim, Y. Mori, J.-H. Weng, O. Rogel, O. Loiseleur, J. McAtee, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1862–1871; c) B. M. Crowley, Y. Mori, C. C. McComas, D. Tang, D. L. Boger, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4310–4317.
- [165] C. C. McComas, B. M. Crowley, D. L. Boger, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9314–9315.
- [166] B. M. Crowley, D. L. Boger, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2885–2892.
- [167] a) D. L. Boger, R. M. Borzilleri, S. Nukui, R. T. Beresis, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4721–4736; b) D. L. Boger, O. Loiseleur, S. Miyazaki, J. H. Wu, R. T. Beresis, O. Loiseleur, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 70–80; c) D. L. Boger, O. Loiseleur, O. Loiseleur, R. T. Beresis, J. H. Wu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 3199–3202; d) D. L. Boger, S. Miyazaki, O. Loiseleur, J. H. Wu, Q. Jin, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8920–8926.
- [168] E. A. Coyle, M. J. Rybak, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2001**, *45*, 706–709.
- [169] a) M. R. Leadbetter, S. M. Adams, B. Bazzini, P. R. Fatheree, D. E. Karr, K. M. Krause, B. M. T. Lam, M. S. Linsell, M. B. Nodwell, J. L. Pace, K. Quast, J.-P. Shaw, E. Soriano, S. G. Trapp, J. D. Villena, T. X. Wu, B. G. Christensen, J. K. Judice, *J. Antibiot.* **2004**, *57*, 326–336; b) J. L. Pace, K. Krause, D. Johnston, D. Debabov, T. Wu, L. Farrington, C. Lane, D. L. Higgins, B. Christensen, J. K. Judice, K. Kaniga, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2003**, *47*, 3602–3604; c) G. R. Corey, M. E. Stryjewski, W. Weyenberg, U. Yasothan, P. Kirkpatrick, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2009**, *8*, 929–930.
- [170] A. Malabarba, R. Ciabatti, R. Scotti, B. P. Goldstein, P. Ferrari, M. Kurz, B. P. Andreini, M. Denaro, *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 869–883.
- [171] a) M. Ge, Z. Chen, H. R. Onishi, J. Kohler, L. L. Silver, R. Kerns, S. Fukuzawa, C. Thompson, D. Kahne, *Science* **1999**, *284*, 507–511; b) B. Sun, Z. Chen, U. S. Eggert, S. J. Shaw, J. V. LaTour, D. Kahne, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12722–12723; c) R. K. Jain, J. Trias, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8740–8741.
- [172] a) G. J. Patti, S. J. Kim, T.-Y. Yu, E. Dietrich, K. S. E. Tanaka, T. R. Parr, A. R. Far, J. Schaefer, *J. Mol. Biol.* **2009**, *392*, 1178–1191; b) N. E. Allen, T. I. Nicas, *FEMS Microbiol. Rev.* **2003**, *26*, 511–532; c) F. F. Arhin, D. C. Draghi, C. M. Pillar, T. R. Parr, Jr., G. Moeck, D. F. Sahm, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2009**, *53*, 4762–4771; d) S. A. Knechtel, C. Jacobs, M. E. Klepser, *Formulary* **2007**, *42*, 545–547; e) S. A. Knechtel, C. Jacobs, M. E. Klepser, *Formulary* **2007**, *42*, 552–554; f) S. A. Knechtel, C. Jacobs, M. E. Klepser, *Formulary* **2007**, *42*, 557.
- [173] D. Kahne, C. Leimkuhler, W. Lu, C. Walsh, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 425–448.
- [174] a) A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3706–3728; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3582–3603; b) R. A. Manderville, *Curr. Med. Chem. Anti-Cancer Agents* **2001**, *1*, 195–218; c) R. Perez-Tomas, B. Montaner, E. Llagostera, V. Soto-Cerrato, *Biochem. Pharmacol.* **2003**, *66*, 1447–1452; d) R. Pandey, R. Chander, K. B. Sainis, *Curr. Pharm. Des.* **2009**, *15*, 732–741.
- [175] a) N. N. Gerber, *J. Antibiot.* **1975**, *28*, 194–199; b) N. N. Gerber, D. P. Stahly, *Appl. Microbiol.* **1975**, *30*, 807–810.
- [176] S.-W. Tsao, B. A. M. Rudd, X.-G. He, C.-J. Chang, H. G. Floss, *J. Antibiot. Ann.* **1985**, *38*, 128–131.
- [177] H. Laatsch, M. Kellner, H. Weyland, *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 187–191.
- [178] A. Fürstner, K. Radkowski, H. Peters, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 2837–2841; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2777–2781.
- [179] A. Fürstner, K. Radkowski, H. Peters, G. Seidel, C. Wirtz, R. Mynott, C. W. Lehmann, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1929–1945.
- [180] K. Narasaka, M. Kitamura, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4505–4519.
- [181] K. Taori, V. J. Paul, H. Luesch, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1806–1807.
- [182] Y. Ying, K. Taori, H. Kim, J. Hong, H. Luesch, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8455–8459.
- [183] A. Bowers, N. West, J. Taunton, S. L. Schreiber, J. E. Bradner, R. M. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11219–11222.
- [184] T. Seiser, F. Kamena, N. Cramer, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6583–6585; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6483–6485.
- [185] A. K. Ghosh, S. Kulkarni, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3907–3909.
- [186] C. G. Nasveschuk, D. Ungermannova, X. Liu, A. J. Phillips, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3595–3598.
- [187] a) Y. Numajiri, T. Takahashi, M. Takagi, K. Shin-ya, T. Doi, *Synlett* **2008**, 2483–2486; b) B. Wang, C. J. Forsyth, *Synthesis* **2009**, 2873–2880.
- [188] Q. Ren, L. Dai, H. Zhang, W. Tan, Z. Xu, T. Ye, *Synlett* **2008**, 2379–2383.
- [189] R. Somech, S. Israeli, A. J. Simon, *Cancer Treat. Rev.* **2004**, *30*, 461–472.
- [190] N. Takai, J. C. Desmond, T. Kumagai, D. Gui, J. W. Said, S. Whittaker, I. Miyakawa, H. P. Koeffler, *Clin. Cancer Res.* **2004**, *10*, 1141–1149.
- [191] S. Minucci, P. G. Pelicci, *Nat. Rev. Cancer* **2006**, *6*, 38–51.
- [192] a) S. Emanuele, M. Lauricella, G. Tesoriere, *Int. J. Oncol.* **2008**, *33*, 637–646; b) N. Khan, M. Jeffers, S. Kumar, C. Hackett, F. Boldog, N. Khramtsov, X. Qian, E. Mills, S. C. Berghs, N. Carey, P. W. Finn, L. S. Collins, A. Tumber, J. W. Ritchie, P. B. Jensen, H. S. Lichenstein, M. Sehested, *Biochem. J.* **2008**, *409*, 581–589; c) T. Suzuki, N. Miyata, *Curr. Med. Chem.* **2005**, *12*, 2867–2880.
- [193] W. Zhou, W.-G. Zhu, *Curr. Cancer Drug Targets* **2009**, *9*, 91–100.
- [194] A. A. Bowers, N. West, T. L. Newkirk, A. E. Troutman-Youngman, S. L. Schreiber, O. Wiest, J. E. Bradner, R. M. Williams, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1301–1304.
- [195] Y. Ying, Y. Liu, S. R. Byeon, H. Kim, H. Luesch, J. Hong, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4021–4024.
- [196] A. A. Bowers, T. J. Greshock, N. West, G. Estiu, S. L. Schreiber, O. Wiest, R. M. Williams, J. E. Bradner, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2900–2905.
- [197] T. H. Sternberg, E. T. Wright, M. Oura, *Antibiot. Annu.* **1956**, 1955–1956, 566–573.
- [198] Ein erster Bericht über die Verabreichung beim Menschen: C. Halde, V. D. Newcomer, E. T. Wright, T. H. Sternberg, *J. Invest. Dermatol.* **1957**, *28*, 217–232. Aktuelle Übersicht über seine klinische Nutzung: F. Lantertner, O. Lortholary, *Clin. Microbiol. Infect.* **2008**, *14*, 71–83.
- [199] Aktuelle Übersicht: D. M. Cereghetti, E. M. Carreira, *Synthesis* **2006**, 914–942.
- [200] a) A. Finkelstein, R. Holz in *Membranes* (Hrsg.: G. Eisenman), Marcel Dekker, New York, **1973**, S. 377–408; b) A. Marty, A. Finkelstein, *J. Gen. Physiol.* **1975**, *65*, 515–526; c) R. W. Holz, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1974**, *235*, 469–479.

- [201] a) J. Brajtburg, S. Elberg, D. R. Schwartz, A. Vertut-Croquin, D. Schlessinger, G. S. Kobayashi, G. Medoff, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1985**, *27*, 172–176; b) M. L. Sokol-Anderson, J. Brajtburg, G. Medoff, *J. Infect. Dis.* **1986**, *154*, 76–83.
- [202] a) V. Paquet, E. M. Carreira, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1807–1809; b) V. Paquet, A. A. Volmer, E. M. Carreira, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2465–2481; andere aktuelle Derivate: c) V. Paquet, A. Zumbuehl, E. M. Carreira, *Bioconjugate Chem.* **2006**, *17*, 1460–1463; d) A. Zumbuehl, P. Stano, M. Sohrmann, R. Dietiker, M. Peter, E. M. Carreira, *ChemBioChem* **2009**, *10*, 1617–1620.
- [203] B. N. Rogers, M. E. Selsted, S. D. Rychnovsky, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 3177–3182.
- [204] J. D. Dutcher, M. B. Young, J. H. Sherman, W. Hibbits, D. R. Walters, *Antibiot. Annu.* **1957**, *1956–1957*, 866–869.
- [205] P. Caffrey, S. Lynch, E. Flood, S. Finnane, M. Oliynyk, *Chem. Biol.* **2001**, *8*, 713–723.
- [206] B. Byrne, M. Carmody, E. Gibson, B. Rawlings, P. Caffrey, *Chem. Biol.* **2003**, *10*, 1215–1224.
- [207] a) M. Carmody, B. Murphy, B. Byrne, P. Power, D. Rai, B. Rawlings, P. Caffrey, *J. Biol. Chem.* **2005**, *280*, 34420–34426; b) diese Verbindung wurde ebenso durch Semisynthese hergestellt: D. S. Palacios, T. M. Anderson, M. D. Burke, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13804–13805.
- [208] N. Matsu, Y. Mori, Y. Sawada, M. Murata, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10667–10675.
- [209] H. Tsuchikawa, N. Matsushita, N. Matsumori, M. Murata, T. Oishi, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6187–6191.
- [210] Y. Kasai, N. Matsumori, Y. Umegawa, S. Matsuoka, H. Ueno, H. Ikeuchi, T. Oishi, M. Murata, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 1178–1185.
- [211] N. Matsumori, T. Houdai, M. Murata, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 700–706.
- [212] a) A. Zumbuehl, D. Jeannerat, S. E. Martin, M. Sohrmann, P. Stano, T. Vigassy, D. D. Clark, S. L. Hussey, M. Peter, B. R. Peterson, E. Pretsch, P. Walde, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5293–5297; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5181–5185; b) A. Zumbuehl, P. Stano, D. Heer, P. Walde, E. M. Carreira, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3683–3686; c) A. Zumbuehl, P. Stano, M. Sohrmann, M. Peter, P. Walde, E. M. Carreira, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1339–1342.
- [213] a) K. C. Nicolaou, T. K. Chakraborty, Y. Ogawa, R. A. Daines, N. S. Simpkins, G. T. Furst, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4660–4672; b) K. C. Nicolaou, R. A. Daines, J. Uenishi, W. S. Li, D. P. Papahatjis, T. K. Chakraborty, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4672–4685; c) K. C. Nicolaou, R. A. Daines, T. K. Chakraborty, Y. Ogawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4685–4696; d) K. C. Nicolaou, R. A. Daines, Y. Ogawa, T. K. Chakraborty, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4696–4705.
- [214] Eine Synthese des Aglycons: R. M. Kennedy, A. Abiko, T. Takemasa, H. Okumoto, S. Masamune, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 451–454.
- [215] Ausgewählte Ansätze zur Synthese von AmB: a) S. Hanessian, S. P. Sahoo, M. Botta, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1143–1146; b) T. Berkenbusch, R. Brückner, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1545–1557; c) C. Bonini, L. Chiummiento, A. Martuscelli, L. Viggiani, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2177–2179; d) K. Karisalmi, A. M. P. Koskinen, M. Nissinen, K. Rissanen, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1421–1427; e) K. Karisalmi, K. Rissanen, A. M. P. Koskinen, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3193–3196; f) G. Solladié, J. Hutt, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 797–800; g) G. Solladié, N. Wilb, C. Bauder, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3021–3026; h) G. J. McGarvey, J. M. Williams, R. N. Hiner, Y. Matsubara, T. Oh, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4943–4952; i) J. M. Williams, G. J. McGarvey, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4891–4894.
- [216] A. M. Szpilman, D. M. Cereghetti, N. R. Wurtz, J. M. Manthorpe, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4407–4410; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4335–4338.
- [217] J. Tholander, E. M. Carreira, *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 613–622.
- [218] a) J. Krüger, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 837–838; b) B. L. Pagenkopf, J. Krüger, A. Stojanovic, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3312–3314; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3124–3127.
- [219] D. E. Frantz, R. Fässler, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1806–1807.
- [220] G. J. McGarvey, J. A. Mathys, K. J. Wilson, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5704–5705.
- [221] J. M. Manthorpe, A. M. Szpilman, E. M. Carreira, *Synthesis* **2005**, 3380–3388.
- [222] M. Baginski, H. Resat, A. McCammon, *Mol. Pharm.* **1997**, *52*, 560–570.
- [223] a) A. M. Szpilman, J. M. Manthorpe, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4411–4414; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4339–4342; b) A. M. Szpilman, D. M. Cereghetti, J. M. Manthorpe, N. R. Wurtz, E. M. Carreira, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 7117–7128.
- [224] A. M. Szpilman, E. M. Carreira, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1305–1307.
- [225] R. Corbaz, L. Ettlinger, E. Gaumann, W. Keller-Schierlein, F. Kradolfer, L. Neipp, V. Prelog, H. Zahner, *Helv. Chim. Acta* **1955**, *38*, 1445–1448.
- [226] a) S. N. Graven, H. A. Lardy, S. Estrada-O, *Biochemistry* **1967**, *6*, 365–371; b) S. N. Graven, H. A. Lardy, D. Johnson, A. Rutter, *Biochemistry* **1966**, *5*, 1729–1735.
- [227] a) D. M. Ashworth, J. A. Robinson, D. L. Turner, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 491–493; b) D. M. Ashworth, C. A. Clark, J. A. Robinson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1989**, 1461–1467; c) H. Pape, *Arch. Mikrobiol.* **1972**, *82*, 254–264; d) H. Pape, *Zentralbl. Bakteriol. Abt. 1 Orig. A* **1972**, *220*, 318; e) M. E. Nelson, N. D. Priestley, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2894–2902; f) J. E. Cox, N. D. Priestley, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7976–7977; g) H.-J. Kwon, W. C. Smith, J. Scharon, S. H. Hwang, M. J. Kurth, B. Shen, *Science* **2002**, *297*, 1327–1330.
- [228] a) H. Gerlach, O. Konrad, A. Thalmann, S. Servi, *Helv. Chim. Acta* **1975**, *58*, 2036–2043; b) I. Fleming, K. Sunil, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 2733–2748.
- [229] B. R. Kusche, A. E. Smith, M. A. McGuirl, N. D. Priestley, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 17155–17165.
- [230] K. Kumar, H. Waldmann, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 3272–3290; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3224–3242.
- [231] E. J. Corey, X. M. Cheng, *The Logic of Chemical Synthesis*, Wiley, New York, **1989**.
- [232] A. Eschenmoser, C. E. Wintner, *Science* **1977**, *196*, 1410–1420.
- [233] J. M. Lehn, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1347–1362; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1304–1319.
- [234] K.-H. Altmann, J. Buchner, H. Kessler, F. Diederich, B. Kräutler, S. Lippard, R. Liskamp, K. Müller, E. M. Nolan, B. Samori, G. Schneider, S. L. Schreiber, H. Schwalbe, C. Toniolo, C. A. A. van Boeckel, H. Waldmann, C. T. Walsh, *ChemBioChem* **2009**, *10*, 16–29.