

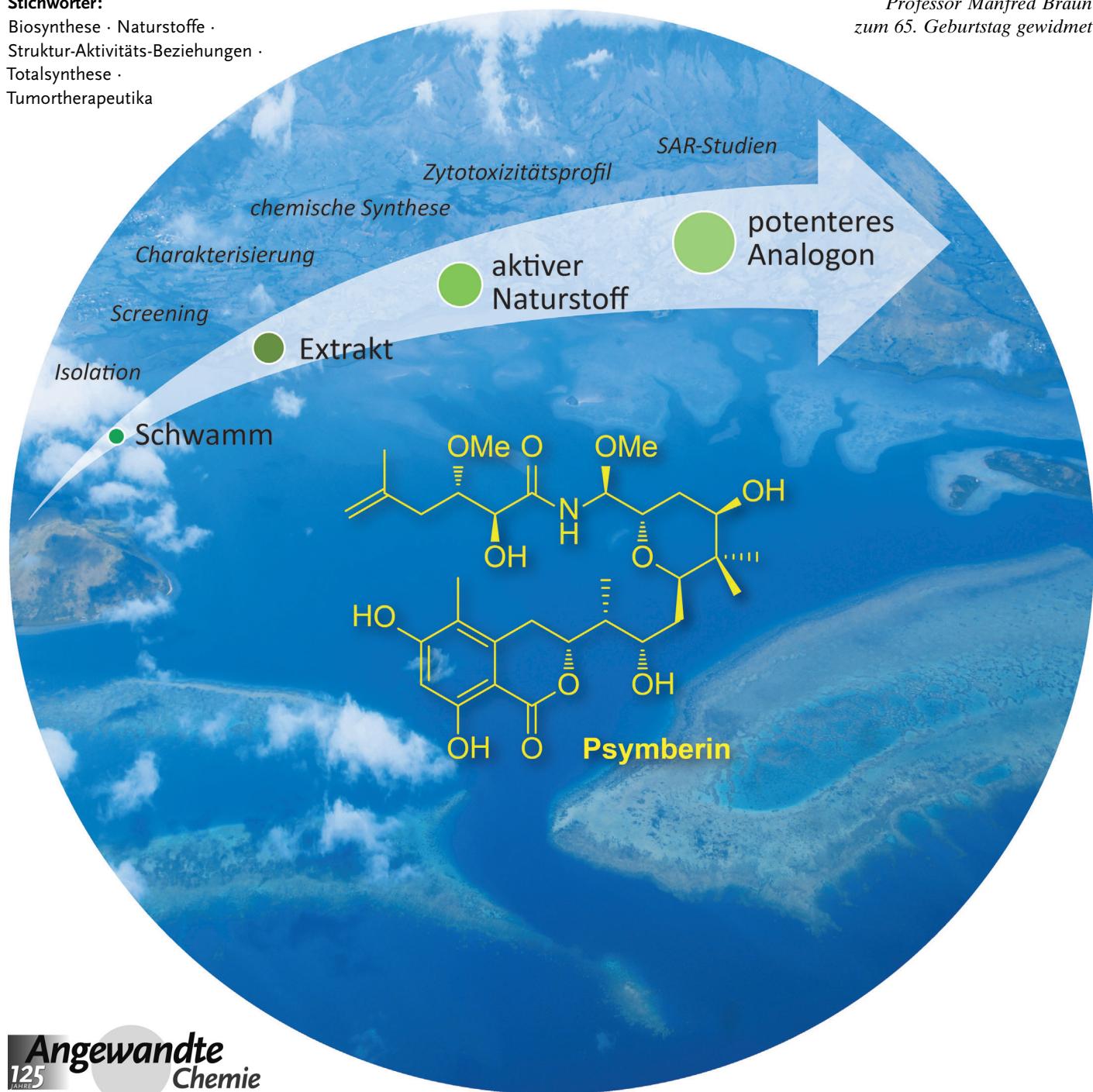
# Psymberin – biologische Eigenschaften und Ansätze zu Total- und Analogasynthesen\*\*

Max Bielitz\* und Jörg Pietruszka

Stichwörter:

Biosynthese · Naturstoffe ·  
Struktur-Aktivitäts-Beziehungen ·  
Totalsynthese ·  
Tumorthterapeutika

Professor Manfred Braun  
zum 65. Geburtstag gewidmet



**D**er marine Naturstoff Psymberin hat seit seiner Isolation großes Interesse hervorgerufen. Obwohl die hohe Zytotoxizität des Schwammextrakts früh bekannt war, brauchte es mehr als ein Jahrzehnt und weitere 600 Extraktfraktionen, bis seine chemische Struktur aufgeklärt werden konnte. In den letzten acht Jahren folgten diverse synthetische und biologische Untersuchungen sowie Studien der Struktur-Aktivitäts-Beziehungen, welche zu einem tieferen Verständnis und zu noch potenteren potentiellen Antitumormitteln führten. Dieser Aufsatz fasst die gesamte Entwicklung der Studien zum marinen Polyketid Psymberin zusammen und verweist auf den Einfluss der organischen Synthese auf benachbarte wissenschaftliche Disziplinen.

## 1. Einleitung

Die Polyketide stellen eine Gruppe von Naturstoffen dar, die wegen ihrer meist hohen biologischen Aktivitäten von großem pharmakologischem Interesse sind. Die Verbindungen stammen sowohl aus marinen als auch terrestrischen Habitaten, und ihre Strukturen bestechen durch eine hohe Diversität. Die in Abbildung 1 aufgeführten Beispiele unter-

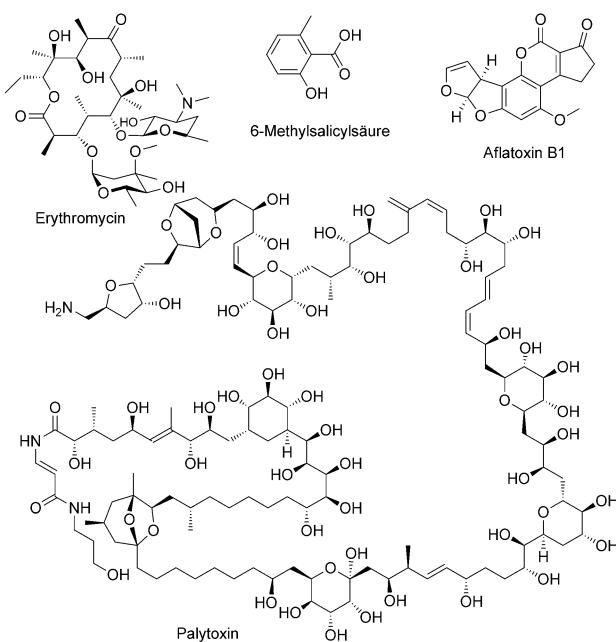


Abbildung 1. Einige ausgewählte Polyketide.

streichen dies: 6-Methylsalicylsäure ist ein recht triviales Molekül, während Aflatoxin B1 und Erythromycin weitaus komplexer sind. Naturstoffe von höchster Komplexität und Größe, z. B. das Palytoxin, werden oft von marinen Organismen gebildet.<sup>[1]</sup>

Zu den Polyketiden gehört ebenfalls die Familie der Pederine. Einige ihrer Strukturen sind in Abbildung 2 aufgeführt. Es gibt derzeit 36 Vertreter,<sup>[2]</sup> die entweder terrestrischer [z. B. Pederin (**1**)] oder mariner Natur [z. B. die Mycal-

## Aus dem Inhalt

1. Einleitung	11165
2. Isolation, Strukturaufklärung, Biosynthese und biologische Studien	11167
3. Retrosyntheseansätze	11169
4. Synthesen der Tetrahydropyran-Einheit	11169
5. Synthesen des aromatischen Bausteins	11174
6. Synthesen der Psymberinsäure	11176
7. Kupplungsreaktionen und Totalsynthesen	11179
8. Analoga und ihre biologischen Eigenschaften	11185
9. Zusammenfassung und Ausblick	11187

amide A–D (**2a–d**)] sind. Sie erhielten ihren Namen vom Pederin (**1**), das bereits 1919 von Netolitzky aus dem japanischen Käfer *Paederus fuscipes* isoliert worden war.<sup>[3]</sup> Doch zu dieser Zeit wurden nur die blasenziehenden Eigenschaften erwähnt. Pavan und Bo konnten im Jahr 1953 genügend Substanz aus ca. 25 Millionen Käfern isolieren (die Substanz macht nur 0.025 Gew.-% aus) und nannten es Pederin (**1**).<sup>[4]</sup> Weitere Studien wurden in den 60er Jahren von Quilico und Cardani et al. durchgeführt, die die chemische Formel und vorläufige Struktur aufklären konnten.<sup>[5,6]</sup> Doch erst eine etwas andere, von Matsumoto und Furusaki et al. vorgeschlagene und durch Kristallstrukturanalyse bewiesene Struktur erwies sich als die richtige.<sup>[7,8]</sup>

Die besonderen Eigenschaften der Käferextrakte waren jedoch schon deutlich länger bekannt.<sup>[9]</sup> Bereits die Chinesen (AD 739) wussten um die toxische Wirkung der Zusammensetzung, die zu Hautreizungen führte, und verwendeten sie, um Ringflechten, Nasenpolypen und Blutgeschwüre zu heilen. Während der letzten Jahrzehnte kam es zu einigen Dermatitisfällen in Afrika, Asien und Südamerika, die durch die *Paederus*-Käfer hervorgerufen wurden. 1961 kamen einige Menschen in Uganda in zu engen Kontakt mit einer

[\*] Dr. M. Bielitz, Prof. Dr. J. Pietruszka  
Institut für Bioorganische Chemie der Universität Düsseldorf im  
Forschungszentrum Jülich  
Stettiner Forst, Geb. 15.8, 52426 Jülich (Deutschland)  
E-Mail: j.pietruszka@fz-juelich.de  
Homepage: <http://www.iboc.uni-duesseldorf.de>

[\*\*] Abkürzungen sind im Anhang aufgeführt.

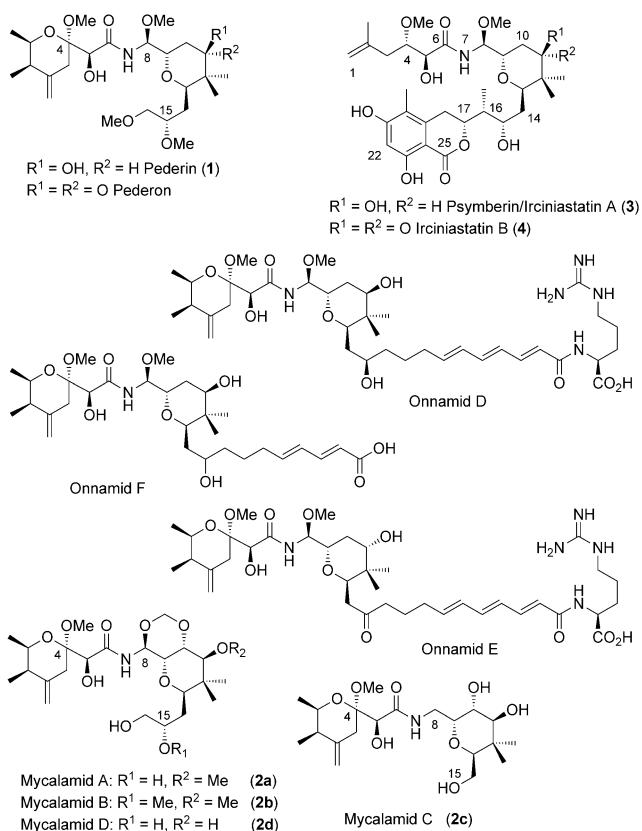


Abbildung 2. Verschiedene Vertreter der Pederinfamilie.

großen Käferpopulation, was viele Hautbehandlungen zur Folge hatte.<sup>[10]</sup> Weitere Fälle wurden in Okinawa (1966),<sup>[11]</sup> Zentralafrika (1993),<sup>[12]</sup> Nordkenia (1993)<sup>[13]</sup> und Sierra Leone (2002) verzeichnet.<sup>[14]</sup> In der Guilanprovinz (im Iran) ist die *Paederus*-Dermatitis ebenfalls seit Jahrzehnten bekannt und ist dort als „Drakula“ verschrien.<sup>[15]</sup> Diese Reaktion spiegelt die falsche Vorstellung der Leute über das Entstehen der Krankheit wider. Ebenfalls sehr interessant ist eine Erwähnung<sup>[16]</sup> in der Bibel, in der die Käfer für drei der zehn Biblischen Plagen<sup>[17]</sup> verantwortlich gewesen sein sollen (Plagen drei, vier und sechs).

Mit ihren ca. 600 Spezies ist die Familie der *Paederus*-Käfer ziemlich groß. Sie leben in riesigen Schwärmen und bevorzugen ein warmes Klima. Entgegen der allgemeinen Vorstellung geben die Käfer die toxischen Extrakte nicht

spontan ab, sondern erst dann, wenn sie beschädigt oder verletzt werden. Erst daraufhin kann das toxische Blut austreten.<sup>[14]</sup> Es wird vermutet, dass das Pederin (1) ein chemisches Abwehrmittel darstellt, das die Käferlarven vor Spinnen schützt. Pederin (1) blockiert die Mitose selbst in geringen Konzentrationen von ca.  $1 \text{ ng mL}^{-1}$  durch die Inhibierung von Protein- und DNA-Synthese, ohne dabei die RNA-Synthese zu beeinflussen.<sup>[9]</sup> Pederin (1) zeigt zytotoxische Aktivität gegenüber verschiedenen Krebszelllinien in vitro und in vivo.<sup>[18]</sup> Alle diese aufgeführten Eigenschaften machen den Naturstoff zu einem interessanten Forschungsfeld für viele Arbeitskreise.<sup>[19]</sup>

Erst kürzlich wurden ausführliche gentechnische Studien zur Biosynthese des Pederins (1) veröffentlicht. Diese deuten darauf hin, dass der Naturstoff nicht von den *Paederus*-Käfern, sondern von symbiotisch lebenden Bakterien produziert wird.<sup>[20]</sup> Analoge Hinweise gibt es für einen weiteren Vertreter der Pederin-Familie. Psymberin (3) (*Psammocinia symbiont pederin*) wurde im Jahr 2004 von zwei Arbeitsgruppen, der Crews-<sup>[2]</sup> und der Pettit-Gruppe,<sup>[21]</sup> aus den Schwämmen *Psammocinia* sp. bzw. *Ircinia ramosa* unabhängig voneinander isoliert. Seither gibt es ein immenses, weltweites Interesse an dem marinen Naturstoff.

Dieses Interesse besteht vor allem an der komplexen Molekülstruktur, den biologischen Eigenschaften und dem geringen natürlichen Vorkommen. Es resultierte eine Vielzahl von Syntheseansätzen, biologischen Untersuchungen und Studien hinsichtlich potenter Analoga. Psymberin (3) unterscheidet sich strukturell von den anderen Pederinen insbesondere durch die Dihydroisocumarin-Einheit und die Psymberinsäure. Diese strukturellen Unterschiede bedingen noch bessere Zytotoxizitätswerte und weisen auf einen anderen Biosyntheseverlauf hin. Moleküle, die dem Pederin (1) ähnlich sind, zeigen weniger selektive Zytotoxizitätsprofile auf. In Tabelle 1 ist der Einfluss ( $LC_{50}$ -Wert) von Psymberin (3) auf verschiedene menschliche Krebszelllinien dargestellt.<sup>[2]</sup>

Psymberin (3) wurde auf seine Zytotoxizität gegenüber 60 Zelllinien getestet. Es weist sehr gute Werte ( $LC_{50} < 2.5 \times 10^{-9} \text{ M}$ ) gegenüber Melanom-, Brust- und Darmkrebszelllinien auf, während Leukämiezellen relativ immun dagegen sind ( $LC_{50} > 2.5 \times 10^{-5} \text{ M}$ ). Diese Werte spiegeln die hohe, aber zugleich selektive ( $> 10^4$ ) biologische Aktivität von Psymberin (3) wider und machen es einzigartig unter den Pederinen. Alle Eigenschaften machen Psymberin (3) zu einem potentiellen Kandidaten für klinische Studien. In diesem Aufsatz



Max Bielitz studierte Chemie an der Universität Düsseldorf (Diplom 2008) und promovierte 2012 am Forschungszentrum Jülich bei Prof. Dr. J. Pietruszka über die Synthese von Psymberin und verschiedener Derivate. Anschließend untersuchte er in dieser Gruppe Laccase-katalysierte Reaktionen zum Aufbau von innovativen Strukturen. Derzeit ist er Postdoktorand bei Dr. E. Davioud-Charvet an der Universität Straßburg, Frankreich. Dort arbeitet er an verschiedenen Fragestellungen im Bereich der Medizinalchemie.



Jörg Pietruszka studierte Chemie an der Universität Hamburg wo er seine Dissertation 1993 anfertigte (Prof. Dr. W. A. König). Nach einem Postdoktorat bei Prof. Dr. S. V. Ley (Cambridge, UK) zog es ihn an die Universität Stuttgart, wo er seine Habilitation 2001 abschloss. Seit 2004 ist er Lehrstuhlinhaber am Institut für Bioorganische Chemie an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

**Tabelle 1:** Einfluss von Psymberin (3) ( $LC_{50}$ -Werte) auf verschiedene Zelllinien in Anlehnung an das NCI Developmental Therapeutics in Vitro Screening Program.<sup>[2]</sup>

Zelllinie	$LC_{50}$ [M]	Zelllinie	$LC_{50}$ [M]
<b>Leukämie</b>		<b>Melanom</b>	
CCRF-CEM	$> 2.5 \times 10^{-5}$	LOX IMVI	$> 2.5 \times 10^{-5}$
HL-60 (TB)	$> 2.5 \times 10^{-5}$	MALME-3 M	$< 2.5 \times 10^{-9}$
K-562	$> 2.5 \times 10^{-5}$	SK-MEL-2	$> 2.5 \times 10^{-5}$
MOLT-4	$> 2.5 \times 10^{-5}$	SK-MEL-5	$< 2.5 \times 10^{-9}$
PRMI-8226	$> 2.5 \times 10^{-5}$	SK-MEL-28	$1.41 \times 10^{-5}$
SR	$> 2.5 \times 10^{-5}$	UACC-257	$> 2.5 \times 10^{-5}$
		UACC-62	$< 2.5 \times 10^{-9}$
<b>Brustkrebs</b>		<b>Darmkrebs</b>	
MCF7	$> 2.5 \times 10^{-5}$	HCC-2998	$3.76 \times 10^{-7}$
HS 578T	$> 2.5 \times 10^{-5}$	HCT-116	$< 2.5 \times 10^{-9}$
MDA-MB-435	$< 2.5 \times 10^{-9}$	HAT29	$> 2.5 \times 10^{-5}$
NCI/ADR-RES	$1.9 \times 10^{-5}$	SW-620	$> 2.5 \times 10^{-5}$
T-47D	$1.36 \times 10^{-5}$		

werden die Isolation von Psymberin (3), seine Biosynthese, das molekulare Target sowie die chemischen Synthesen hin zum Naturstoff und zu weiteren Analoga dargestellt.

## 2. Isolation, Strukturaufklärung, Biosynthese und biologische Studien

### 2.1. Isolation und Strukturaufklärung

Die zytotoxische Aktivität der *Psammocinia* sp.-Extrakte ist bereits seit den 90er Jahren bekannt, doch konnte die Wirkung keiner Substanz zugeordnet werden. Crews und Mitarbeiter konnten verschiedene Substanzen isolieren, wie z.B. ein halogeniertes Hexapeptid, Swinholid A und broomierte Phenolether, aber keine der Substanzen war für die biologische Aktivität verantwortlich. Deshalb kombinierten sie alle 600 *Psammocinia*-Extrakte, gesammelt zwischen 1990 und 2001 vor der Küste von Papua Neuguinea, und unterwarfen sie einer Bioassay-gesteuerten Fraktionierung gegen die menschliche Darmkrebszelllinie HCT-116. Die Arbeitsgruppe konnte daraufhin den Naturstoff isolieren, der gerade einmal ca.  $9.16 \times 10^{-5}\%$  (Feuchtmasse) des Schwammes ausmacht. Anschließend konnten Crews und Mitarbeiter nahezu die gesamte Struktur, bis auf die Konfiguration an C4, mittels Massenspektrometrie, mehrdimensionaler NMR-Spektroskopie und chiroptischer Methoden aufklären.<sup>[2]</sup> Die letzten Unklarheiten beseitigten Kiren und Williams, indem sie C4/C5-anti- und -syn-Modellverbindungen synthetisierten und aus deren Kristallstrukturdaten auf die anti-Konfiguration des Naturstoffs schließen konnten.<sup>[22]</sup>

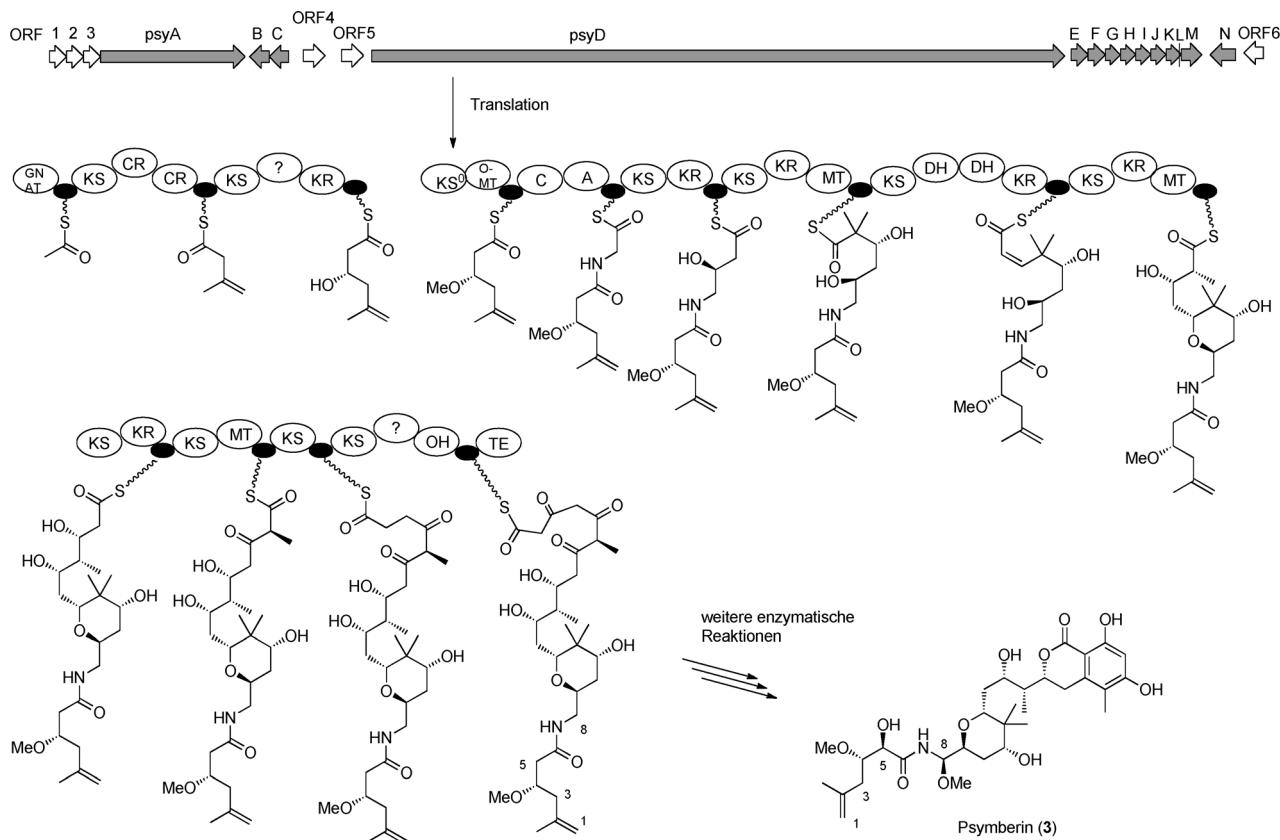
Um den Naturstoff Psymberin (3) zu isolieren, extrahierten Pettit et al. Schwämme der Spezies *Ircinia ramosa*, die 1991 in Malaysia gesammelt worden waren, mit einem Dichlormethan/Methanol-Lösungsmittelgemisch (1:1). Die Dichlormethanfraktion wurde einer Flüssigphasenextraktion unterzogen und die erhaltene Fraktion zusätzlich mittels Gelpermeations- und Verteilungschromatographie aufgetrennt. Der Trennungserfolg wurde mit einem P388-Leu-

kämiezelllinien-Assay verfolgt. Die abschließende HPLC-Reinigung an einer Umkehrphase lieferte sowohl Ircinastatin A als auch B (3 + 4) als farblose, amorphe, puderartige Feststoffe.<sup>[21]</sup> Nachdem Pettit et al. die zytotoxische Substanz isoliert hatten, nannten sie sie Ircinastatin A (3). Zunächst wurde vermutet, dass es sich bei Psymberin (3) und Ircinastatin A (3) um Diastereomere in Bezug auf die Konfiguration an C8 handelte, aber es stellte sich heraus, dass die beiden Moleküle identisch waren und der von Crews et al. vorgeschlagenen Struktur entsprachen. Auch Ircinastatin B (4) weist exzellente  $GI_{50}$ -Werte bezüglich verschiedener Krebszelllinien auf. Die biologischen Eigenschaften werden in Abschnitt 8 aufgeführt.

### 2.2. Biosynthese

Erste biologische Untersuchungen zur Pederin-Familie wurden 1973 von Cardani und Mitarbeitern veröffentlicht.<sup>[23]</sup> Ihre Fütterungsversuche mit radioaktiv markierten Molekülen ([1-<sup>14</sup>C]-Acetat, [2-<sup>14</sup>C]-Acetat, [1,2-<sup>14</sup>C]-Glycin und [2-<sup>14</sup>C]-Propionat) brachten sie zur Erkenntnis, dass die Pederinstruktur über eine Polyketidbiosynthese gebildet wird. Weitere Studien diesbezüglich wurden von der Piel-Gruppe durchgeführt,<sup>[20]</sup> die die Gene des nicht-kultivierbaren *Pseudomonas* sp.-Symbionten, der auf dem *Paederus fuscipes*-Käfer lebt, identifizieren konnten. Diese Gene kodieren für die riesigen, multifunktionellen Polyketidsynthase-Enzyme, die für die Biosynthese von Polyketiden zuständig sind.

Erneut war es die Piel-Gruppe, die 2005 ähnliche Studien zur Biosynthese von Psymberin (3) veröffentlichten konnte. Darin beschrieb sie die Isolation eines Polyketidsynthase-clusters aus dem Schwamm *Psammocinia aff. bulbosa*.<sup>[24]</sup> und schlug aufgrund der Ergebnisse die in Schema 1 dargestellte Biosynthese des Psymberins (3) vor. Ausgehend von Essigsäurethioester wird zunächst die Psymberinsäure-Einheit durch die typischen Reaktionen in der Polyketidbiosynthese (z.B. Ketoreduktion, Crotyllierung, Dehydratation) aufgebaut. Anschließend wird die Kette durch weitere Reaktionen fortgesetzt bis Cyclisierung und Aromatisierung erfolgen. Doch bis dato ist noch nicht bekannt, wie die letzten Synthesestufen ablaufen. Vermutlich finden zuerst chemo- und stereoselektive Oxidationen in 5- und 8-Position und abschließend eine O-Methylierung in 8-Position statt. Darüber hinaus stellten Piel und Mitarbeiter fest, dass Teile des Psymberin-Genclusters identisch mit denen eines weiteren Schwammes, *Discoderma dissolute*,<sup>[25]</sup> waren, der in Curacao, also ca. 16000 Kilometer entfernt von Papua Neuguinea, gesammelt worden war.<sup>[20,26,27]</sup> Wie bereits erwähnt, wurde auch ein Schwamm in Malaysia gefunden,<sup>[21]</sup> der den Naturstoff Psymberin (3) enthielt. Alle diese Studien deuten darauf hin, dass nicht die Schwämme bzw. Käfer selbst, sondern nicht-kultivierbare symbiotisch lebende Bakterien die Moleküle produzieren. Derzeit werden weitere Untersuchungen zur Entschlüsselung der Biosynthese und heterologen Expression unternommen, um eine nachhaltige Versorgung des hoch potenteren, pharmakologisch interessanten Moleküls zu erreichen.



**Schema 1.** Postulierte Biosynthese des Psymberins (3) von der Arbeitsgruppe Piell.<sup>[24]</sup> Die grauen Pfeile geben die Gene des Psyberinclusters wieder. GNAT: GCN5-verwandte N-Acetyltransferase, CR: Crotonase-Superfamilie, KR: Ketoreduktase, KS<sup>0</sup>: nicht-verlängernde Ketosynthetase (KS), O-MT: O-Methyltransferase, C: Kondensationsdomäne der nichtribosomalen Peptidsynthetase (NRPS), A: NRPS-Adenylierungsdomäne, MT: Methyltransferase, DH: Dehydratase, TE: Thioesterase, ?: unbekannt.

### 2.3. Biologische Studien

Die bereits beschriebenen Eigenschaften der Pederine haben große Aufmerksamkeit bezüglich der Identifizierung ihrer molekularen Wirkweise hervorgerufen. Es konnte gezeigt werden, dass einige Mycalamide die Proteinbiosynthese<sup>[28]</sup> und die p21-Synthese inhibieren. P21 ist ein Cyclin-abhängiger und das Zellwachstum regulierender Kinaseinhibitor.<sup>[29]</sup> Richter et al. stellten fest, dass Pederin (1) und einige Mycalamide Nekrose in Plattenepithelkarzinomen, aber nicht in Fibroblasten hervorrufen.<sup>[30]</sup> Weitere Studien deuten darauf hin, dass diese Moleküle die c-Jun-Kinase (JKN) und die p31-Mitogen-aktivierende Proteinkinase aktivieren, was zur Apoptose in einer Vielzahl von Zelllinien führt.<sup>[31,32]</sup> Des Weiteren konnte die 60S-Untereinheit des Ribosoms als die potentielle Zielstruktur von Pederin (1) identifiziert werden. Vermutlich induziert Psymberin (3) die Aktivierung der Proteinkinase (wie JKN und p38), unterstützt durch reaktive Sauerstoffspezies aus den Mitochondrien. Als andere Möglichkeit könnte eine Apoptose durch die zuvor durch JKN aktivierte Caspase-8 hervorgerufen werden. Der exakte Mechanismus des Zelltods konnte bis dato jedoch nicht entschlüsselt werden.<sup>[34]</sup>

Floreancig und Mitarbeiter untersuchten verschiedene Bindungsmodi von Modellverbindungen von Pederin (1) mit dem Ribosom. Ihre Ausgangsdaten stammten dabei von

Kristallstrukturdaten des Komplexes zwischen Mycalamid A (2a) und dem Ribosom.<sup>[35]</sup> Daraus leiteten sie Informationen über die Funktion der verschiedenen strukturellen Motive der Moleküle her und konnten mit diesem Wissen optimierte Analoga synthetisieren (siehe auch Abschnitt 8).

Erst kürzlich erschien eine interessante Veröffentlichung, die biochemische und genetische Studien zur Identifikation des Wirkmechanismus von Psymberin (3) beinhaltete.<sup>[36]</sup> Wu et al. führten einen genetischen Screen im gut untersuchten Nematodenwurm *Caenorhabditis elegans* durch (Abbildung 3): Nach Bestimmung der Minimalkonzentration von Psymberin (3), bei der keine Larven (Wildtyp) wachsen oder überleben können (5 µM), wurden bei jungen, erwachsenen Würmern zufällige Mutationen eingeführt (Behandlung mit Methansulfonsäureethylester). Resistenz gegen Psymberin (3) wurde in sieben Fällen beobachtet, wobei die für die Wirkstoffresistenz verantwortliche Mutation in einem Stamm (DA2312) identifiziert wurde – eine Prolin-Leucin-Transition (P65L) in einem Protein der großen Untereinheit des Ribosoms (RPL41). Dieses ist ortholog zu den humanen Proteinen RPL36a und RPL36al. Des Weiteren deuten die Experimente darauf hin, dass Mycalamid A (2a) und Psymberin (3) an die gleiche Zielstruktur binden, jedoch auf unterschiedliche Weise. Wu et al. fanden auch heraus, dass die Ansammlung von Psymberin (3) innerhalb der Zellen abhängig ist von der Stereochemie der Substituenten an C4 und C8 und von der

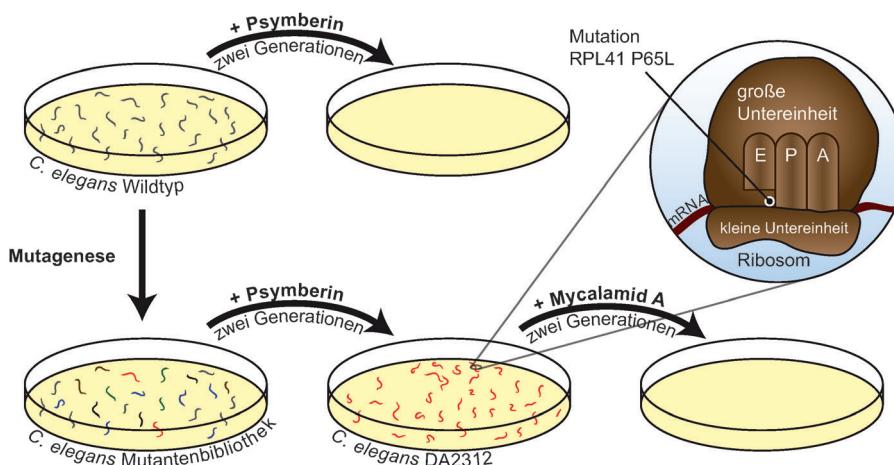


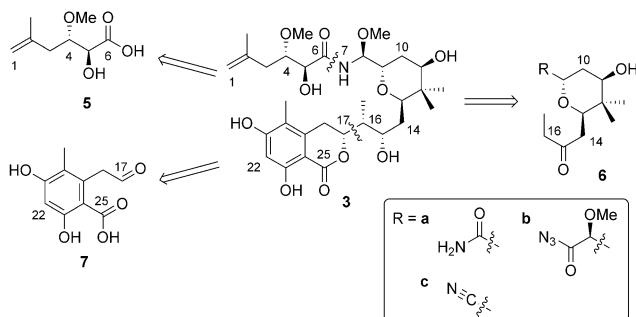
Abbildung 3. Assay zur Bestimmung der molekularen Zielstruktur: eine schematische Übersicht.<sup>[36]</sup>

Anwesenheit der Dihydroisocumarin-Einheit. Dadurch konnten sie erklären, warum diese Analoga ihre zytotoxische Aktivität verlieren, diese aber in zellfreien In-vitro-Assays behalten. Im Gegensatz zu Pederin (**1**) und verwandten Verbindungen ruft Psymberin (**3**) keine Blasen an der Haut hervor. In Abschnitt 8 wird ausführlich auf die bekannten Struktur-Aktivitäts-Beziehungen eingegangen.

### 3. Retrosyntheseansätze

Um erfolgreich einen Naturstoff synthetisieren zu können, muss zunächst eine gut durchdachte Retrosynthese entwickelt werden, die es dem Synthesechemiker ermöglicht, das Moleköl in kurzer und effektiver Weise zur Verfügung zu stellen. Die Retrosyntheseschritte, die bei den Psymberin-synthesen am meisten Verwendung gefunden haben, waren jene zwischen C6 und N7 sowie zwischen C16 und C17. Daraus folgten dann die in Schema 2 gezeigten Fragmente: die Psymberinsäure (**5**), die Tetrahydropyran-Einheit **6** und der aromatische Aldehyd **7**. Ein wesentlicher Unterschied der Synthesen lag im Aufbau der *N,O*-Halbaminal-Strureineinheit und führte zu den in Schema 2 dargestellten funktionellen Gruppen (mit R = a–c), die erfolgreich für die Kupplung verwendet werden konnten.

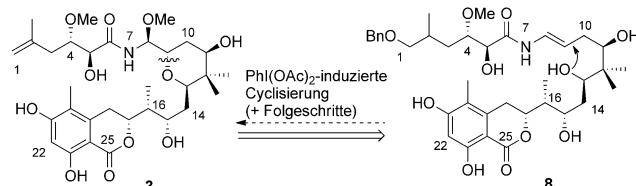
Zunächst wird auf die verschiedenen Syntheseansätze der drei Bausteine sowie auf einzelne Variationen, die sich von



Schema 2. Gängige Retrosyntheseschritte.

den oben beschriebenen Ansätzen unterschieden, eingegangen. Dann werden die Kupplungsreaktionen der drei Fragmente und die Folgeschritte bis hin zu den Totalsynthesen des Naturstoffs beschrieben.

Die Totalsynthese von Huang et al. unterschied sich signifikant von den anderen: Sie setzten auf eine oxidative Cyclisierung von Enamid **8** zu Tetrahydropyran **3** als Schlüsselschritt, der erst gegen Ende ihrer Synthese durchgeführt wurde (Schema 3).<sup>[37]</sup> Auf diesen Ansatz wird auch in Abschnitt 7 eingegangen.

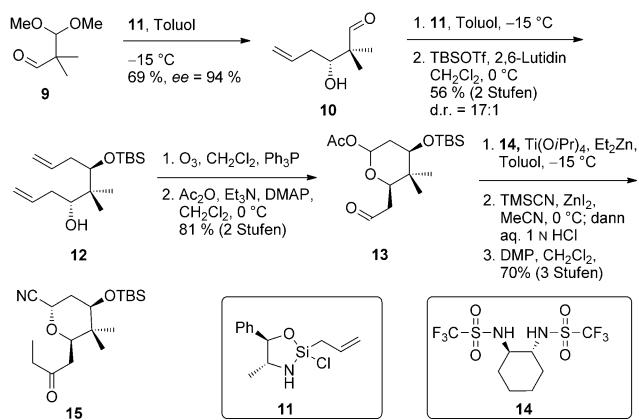


Schema 3. Retrosyntheseansatz von Huang und Mitarbeitern.<sup>[37]</sup>

### 4. Synthesen der Tetrahydropyran-Einheit

Seit Jahren sind Synthesechemiker auf der Suche nach neuen, innovativen Tetrahydropyransynthesen aufgrund ihres Auftretens in vielfältigen Naturstoffen, wie z.B. Bryostatin 1<sup>[38]</sup> und Maitotoxin-1.<sup>[39,40]</sup> Ein Tetrahydropyran ist ebenfalls der zentrale Baustein im Psymberin (**3**). Dieser ist hochsubstituiert, beinhaltet eine *gem*-Dimethylgruppe, drei stereogene Zentren und zeigt eine 2,6-*trans*-Anordnung auf, die thermodynamisch weniger günstig ist als die entsprechende 2,6-*cis*-Anordnung.<sup>[41]</sup> Es gibt bereits eine Vielzahl von Tetrahydropyransynthesen in der Literatur,<sup>[42–44]</sup> wie auch die, die zur Synthese anderer Pederine dienten, doch waren diese selten für das benötigte Tetrahydropyran-Gerüst von Psymberin (**3**) anwendbar. Somit mussten neue, konvergente Synthesen entwickelt werden. Im Folgenden werden die Ansätze detailliert vorgestellt.

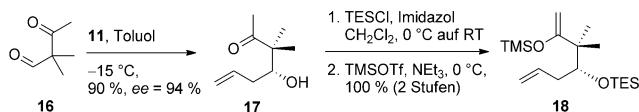
Die erste Totalsynthese wurde von De Brabander und Mitarbeitern 2005 vorgestellt und führte zur vollständigen stereochemischen Strukturaufklärung. Damit wurde bewiesen, dass Psymberin (**3**) und Irciniastatin A (**3**) identisch sind.<sup>[45]</sup> Ihre Synthese der Tetrahydropyran-Einheit ist in Schema 4 beschrieben. Ausgehend vom mono-geschützten bis-Aldehyd **9** konnte Alkohol **10** nach Addition von Leightons Allylsilan **11** in 69 % Ausbeute und 94 % ee erhalten werden. Bereits während der Aufarbeitung wurde die zweite Aldehyd-Funktionalität entschützt und konnte erneut mit Leightons Reagens **11** hoch diastereoselektiv umgesetzt werden (d.r. = 17:1) (→ **12**). Nach Ozonolyse, Acetat-Schützung und darauffolgender Diethylzink-Addition wurde das



Schema 4. De Brabanders Tetrahydropyran-Synthese.<sup>[45]</sup>

Tetrahydropyran-Gerüst **13** erhalten. Letztere Addition wurde mit Diaminligand **14** unter Kobayashi-Bedingungen durchgeführt. Anschließende Substitution der Acetat-Gruppe durch ein Cyanid-Ion und Dess-Martin-Oxidation lieferten das entsprechende Keton **15**. Somit konnte der erste Kupplungspartner ausgehend von **9** in acht Stufen und 30% Gesamtausbeute synthetisiert werden.

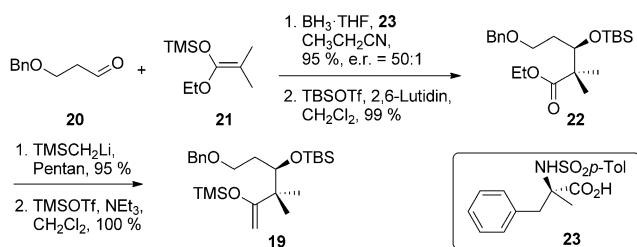
Floreancigs Partialsynthese des Psymberins (**3**) begann mit Aldehyd **16** als Startmaterial.<sup>[46]</sup> Die Gruppe verfolgte eine etwas andere Strategie, indem sie den Ringschluss zum Tetrahydropyran nach der Kupplung an den Arenbaustein durchführten. Aldehyd **16** wurde mit Allylsilan **11** in 90% Ausbeute und 94% ee zu Alkohol **17** umgesetzt. Nach TES-Schützung wurde der Silylenolether **18** quantitativ erhalten (Schema 5). Das angestrebte Tetrahydropyran-Gerüst lässt sich bereits hier erkennen.



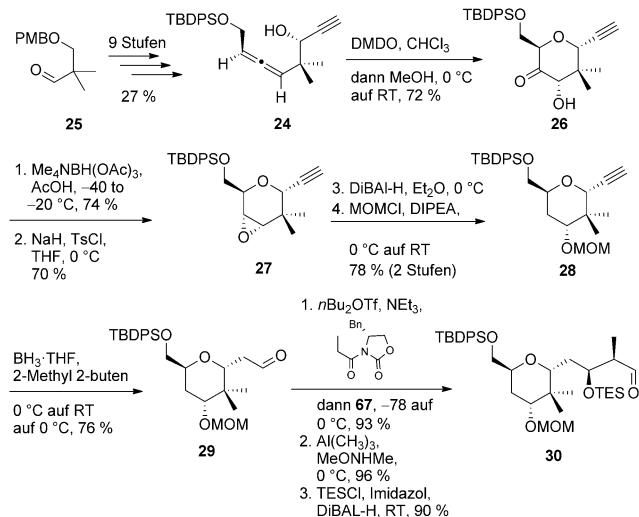
Schema 5. Floreancigs Ansatz zur Synthese der Tetrahydropyran-Einheit.<sup>[46]</sup>

Huang et al. verfolgten ebenfalls den Ansatz, den Ringschluss zum Tetrahydropyran nach der Kupplung an den aromatischen Baustein durchzuführen. Deshalb benötigten sie Silylenolether **19**. Dieser wurde mittels einer Masamune-Aldolreaktion aus Aldehyd **20** mit Trimethylsilylenolether **21** und nachfolgender TBS-Schützung hergestellt. Das exzelleute Enantiomerenverhältnis von 50:1 wurde durch den chiralen Liganden **23** erhalten. Nach zwei weiteren Stufen konnte Silylenolether **19** in 94% Ausbeute erhalten werden (Schema 6).<sup>[37]</sup>

Der Syntheseansatz von Shangguan et al. ist ebenfalls originell (Schema 7).<sup>[47]</sup> Der Schlüsselschritt zur Tetrahydropyran-Einheit stellte die Oxidation des 1,3-disubstituierten Allens **24** über ein Spirodiepoxid-Intermediat dar. Das Allen wurde in neun Stufen und einer Gesamtausbeute von 27% ausgehend von dem geschützten, kommerziell erhältlichen Aldehyd **25** zuvor hergestellt. Die Cyclisierung wurde



Schema 6. Synthese der Tetrahydropyran-Einheit nach Huang et al.<sup>[37]</sup>

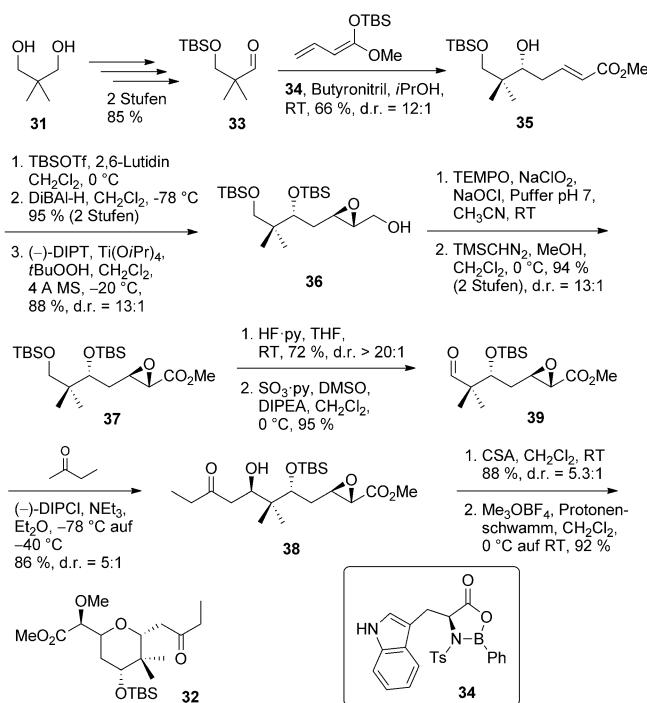


Schema 7. Tetrahydropyran-Synthese nach Shangguan et al.<sup>[47]</sup>

mittels Dimethyldioxiran (DMDO) durchgeführt, und das Produkt **26** konnte in 72% Ausbeute erhalten werden. Daraufhin wurden nacheinander eine diastereoselektive Reduktion mit Tetrabutylammoniumtrisacetoxyborhydrid und eine Tosylierung mit anschließendem Ringschluss durch nukleophile Substitution durchgeführt, um das Epoxid **27** zu erhalten. Letzteres konnte durch regioselektive Ringöffnung mittels DiBAL-H und MOM-Schützung in Tetrahydropyran **28** umgewandelt werden (78% über zwei Stufen). Eine Hydroborierung generierte Aldehyd **29** in 67% Ausbeute, der in eine asymmetrische Propionat-Aldolreaktion unter Verwendung von Evans' Auxiliar eingesetzt wurde. Nach erfolgter Reaktion wurde das Auxiliar in das entsprechende Weinreb-Amid umgewandelt, der sekundäre Alkohol TES-geschützt und das Amid durch Reduktion in Aldehyd **30** umgewandelt, um den Kupplungspartner in 80% Ausbeute über die letzten drei Stufen zur Verfügung zu stellen.

Die Smith-Gruppe publizierte ihre Totalsynthese im Jahr 2008.<sup>[48]</sup> Ausgehend von Diol **31** wurde Tetrahydropyran **32** in 13 Stufen aufgebaut. Dazu wurde Diol **31** in zwei Stufen in Aldehyd **33** umgewandelt, der einer vinylogen Mukaiyama-Aldolreaktion unter Verwendung von Oxaborolidinon **34** als chiralem Katalysator unterzogen wurde. Produkt **35** wurde in 66% Ausbeute erhalten und in drei Stufen mit einem Diastereomerenverhältnis von 13:1 und einer Gesamtausbeute von 84% in Epoxid **36** umgewandelt. Dieses wurde zur Säure

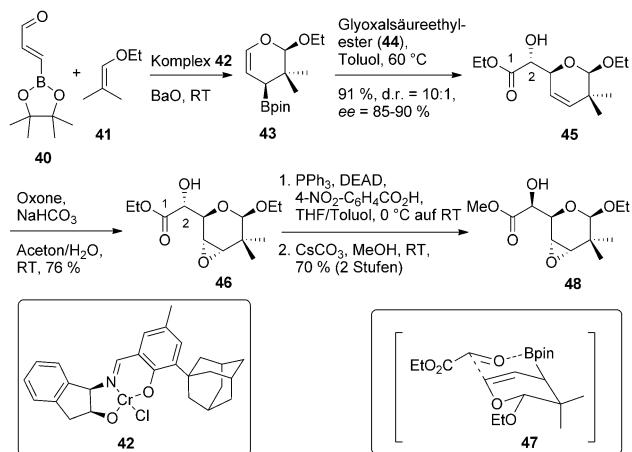
oxidiert und methyliert, um Ester **37** in zwei Stufen und 94 % Ausbeute zu erhalten. Aldol **38** konnte anschließend über drei Stufen, über Aldehyd **39**, synthetisiert werden. Letzterer wurde mit einer Ausbeute von 88 % und einem Diastereomerenverhältnis von 5.3:1 erhalten und durch Säurekatalyse zum Tetrahydropyran cyclisiert. Abschließende Methylierung mit dem Meerwein-Salz stellte Keton **32** in 92 % Ausbeute zur Verfügung (Schema 8).



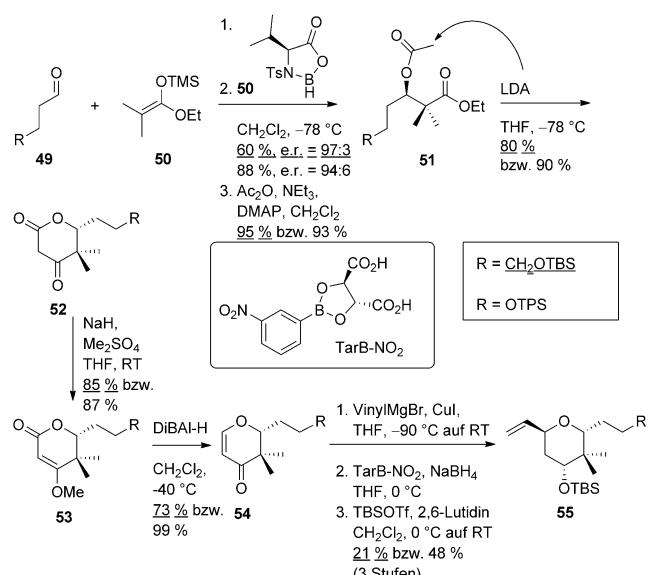
Schema 8. Tetrahydropyran-Synthese nach Smith III et al.<sup>[48]</sup>

Hall und Mitarbeiter setzten auf eine Hetero-Diels-Alder-Reaktion zwischen 3-Boronoacrolein **40** und Vinylether **41** und eine anschließende Allylierung als Schlüsselschritte ihrer Synthese zum enantio- und diastereoselektiven Aufbau des Tetrahydropyran-Gerüstes (Schema 9).<sup>[49]</sup> Für die Cycloaddition verwendeten sie den von Jacobsen et al. entwickelten Chromkatalysator **42**.<sup>[50]</sup> Produkt **43** wurde direkt nach kurzer Aufreinigung mit Glyoxalsäureethylester (**44**) umgesetzt. Der Alkohol **45** wurde in 91 % Ausbeute, 85–90 % *ee* und einem Diastereomerenverhältnis von 10:1 erhalten. Es folgte eine hoch stereoselektive Epoxidierung zu Epoxid **46** unter Verwendung von DMDO. Die Selektivität wurde durch sterische Faktoren hervorgerufen. Aufgrund der Tatsache, dass bei der Allyladdition das erwartete, aber unerwünschte (*R*)-Stereoisomer gebildet worden war (vermutlich über Übergangszustand **47**), musste eine Mitsunobu-Reaktion durchgeführt werden, um das Epoxid **48** zu generieren, welches ein weit fortgeschrittenes Intermediat auf dem Weg zur geplanten Synthese darstellte.

Konopelski und Mitarbeiter verwendeten zum Aufbau des ersten stereogenen Zentrums eine Oxaborolidin-katalysierte Aldolreaktion zwischen Aldehyd **48** und Silylenolether **49** (Schema 10).<sup>[51]</sup> Die Produkte wurden je nach Substituent



Schema 9. Halls Ansatz zur Synthese von Tetrahydropyran **48**.<sup>[49]</sup>

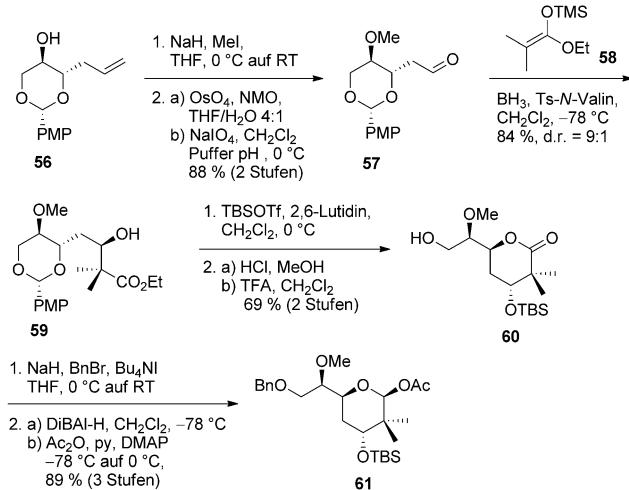


Schema 10. Tetrahydropyran-Synthese nach Konopelski.<sup>[51]</sup>

(R = CH<sub>2</sub>OTBS oder OTPS) in 60 bzw. 88 % Ausbeute und 97:3 bzw. 94:6 *ee* erhalten. Nach Acetylierung (→**50**) wurde das entsprechende Enolat gebildet und der Ring geschlossen (Dieckmann-Kondensation) (→**51**). Anschließend wurde Vinylether **52** hergestellt und weiter zum  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Keton **53** umgesetzt, welches einer Michael-Reaktion mit Vinylmagnesiumbromid unterzogen wurde. Es folgten eine Reduktion und TBS-Schützung, um Tetrahydropyran **54** zu generieren. Interessanterweise konnte die diastereoselektive Reduktion nicht substratinduziert durchgeführt werden, sondern es musste auf eine Kombination von Natriumborhydrid und chiralem Boronsäureester TarB-NO<sub>2</sub> zurückgegriffen werden. Das Produkt wurde mit guter Selektivität (d.r. = 19:1) und in moderater Ausbeute von 55 % erhalten. Die Durchführung aller Reaktionen mit den Substanzen mit R = CH<sub>2</sub>OTBS war generell schwierig aufgrund ihrer Empfindlichkeit. Deshalb wurde auf eine stabilere Schutzgruppe (R = OTPS) zurückgegriffen. Obwohl Konopelski und Mit-

arbeiter alle für eine Totalsynthese des Psymberins (**3**) benötigten Fragmente synthetisiert hatten, konnten aufgrund von Problemen bei den Kupplungsreaktionen bislang keine weiteren Resultate publiziert werden.

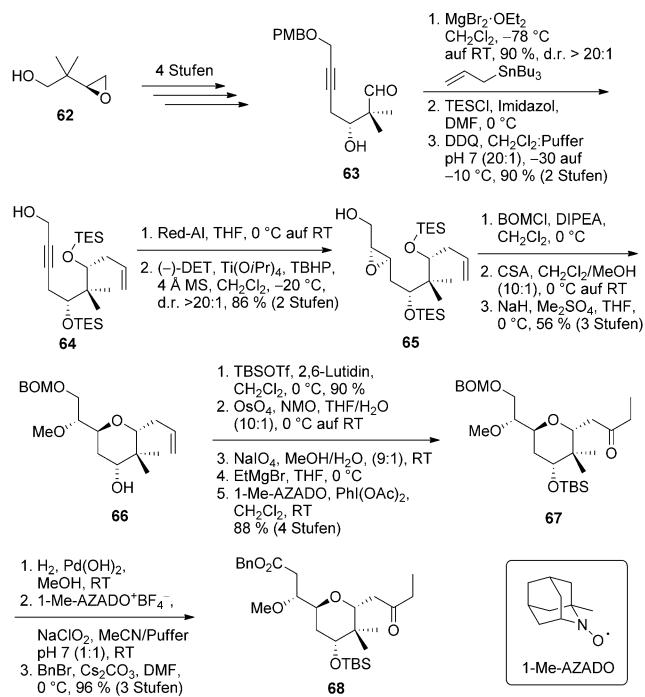
Die Crimmins-Gruppe begann ihre Tetrahydropyransynthese mit der bekannten Allylverbindung **56**, die ausgehend von 2-Deoxy-D-ribose in zwei Stufen hergestellt werden kann. Nach Methylierung und oxidativer Doppelbindungsspaltung wurde Aldehyd **57** erhalten und direkt in einer Kiyoo-Aladolreaktion mit Trimethylsilylenolether **58** umgesetzt. Als chiraler Katalysator diente auch hier ein Oxaborolidin, welches in situ aus Boran und *N*-tosyliertem Valin generiert worden war. Aldolprodukt **59** wurde in 84 % Ausbeute und einer Diastereoselektivität von 9:1 zu Gunsten des gezeigten Isomers erhalten. Es folgte ein Schutzgruppenwechsel und eine Cyclisierung mittels TFA zu Lacton **60** (zwei Stufen, 69 % Ausbeute). Dieses Lacton wurde benzyliert und mit DiBAL-H diastereoselektiv zum entsprechenden Lactol reduziert. Die abschließende Acetylierung war ebenfalls erfolgreich, und Tetrahydropyran **61** konnte in 89 % Ausbeute über die letzten drei Stufen zur Verfügung gestellt werden (Schema 11).<sup>[52]</sup>



Schema 11. Tetrahydropyran-Synthese nach Crimmins.<sup>[52]</sup>

Watanabe und Mitarbeiter konnten ebenfalls erfolgreich eine Totalsynthese vom Psymberin (**3**) beenden und 2011 publizieren.<sup>[53]</sup> Um die Tetrahydropyran-Einheit aufzubauen, gingen sie von Epoxid **62** aus, welches aus (*S*)-Pantolacton zugänglich ist, und synthetisierten Aldehyd **63** über vier Stufen und einer Gesamtausbeute von 55 % (Schema 12). Aldehyd **63** wurde mit Allyltributylstannan zum entsprechenden Alkohol in einer Ausbeute von 90 % und einem Diastereomerieverhältnis von >20:1 umgesetzt.

Nachdem Alkin **64** über zwei Stufen hergestellt werden konnte, wurde es zu einem Alken reduziert und dieses unter Sharpless-Bedingungen epoxidiert. Epoxyalkohol **65** wurde in 86 % Ausbeute über zwei Stufen und einem Diastereomerieverhältnis von >20:1 erhalten. Darauf folgten eine Schützung als BOM-Ether und eine säurekatalysierte Cycli-

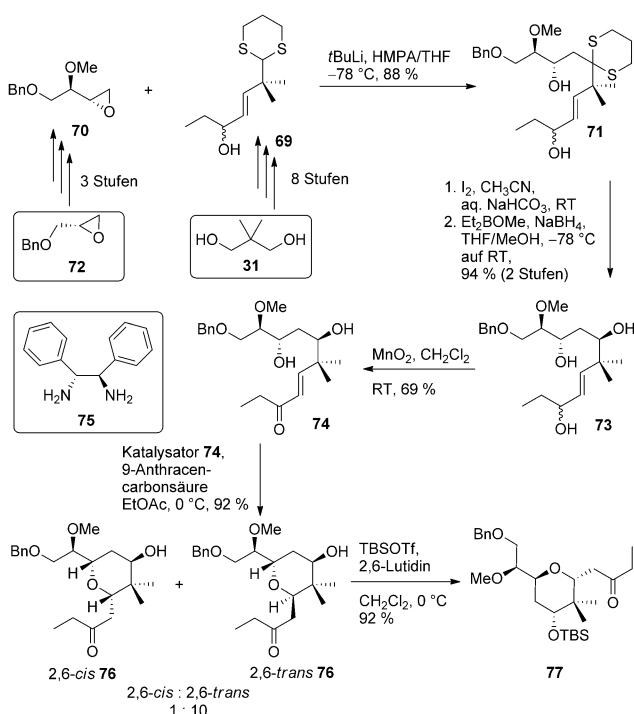


Schema 12. Der Syntheseansatz zum Tetrahydropyran-Baustein **68** von Watanabe et al.<sup>[53]</sup>

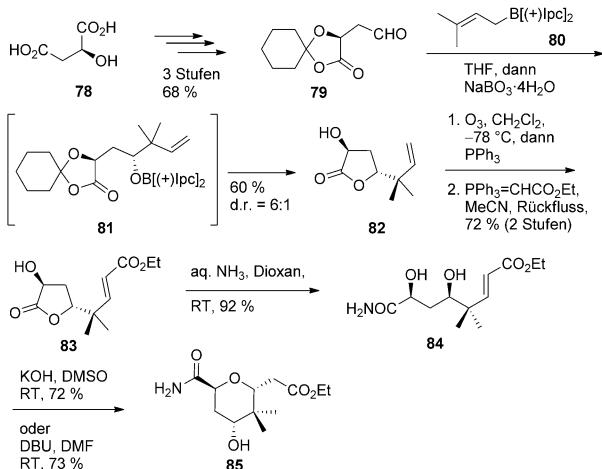
sierung zum Tetrahydropyran (begleitet von einer TES-Abspaltung). Das Produkt wurde anschließend methyliert, um Alken **66** zur Verfügung zu stellen. Die weitere Umsetzung zu Keton **67** gelang in fünf Stufen. Zunächst wurde Alken **66** TBS-schützt, dann wurde die Doppelbindung oxidativ gespalten, um den entsprechenden Aldehyd zu erhalten, der dann mit Ethylmagnesiumbromid umgesetzt wurde. Die anschließende Oxidation mit 1-Methyl-AZADO/PhI(OAc)2 generierte Keton **67** in exzellenter Ausbeute. Die abschließenden Schritte, d.h. BOM-Schützung, Oxidation zur Säure und Veresterung mit Benzylbromid lieferten den benötigten Kupplungspartner **68** in 96 % Ausbeute über drei Stufen.

Um die Tetrahydropyran-Einheit aufzubauen, addierten Byeon und Mitarbeiter zunächst Dithian **69**, das zuvor in drei Stufen ausgehend von (*S*)-Glycidylbenzylether (**70**) synthetisiert worden war, an Epoxid **70**, welches in acht Stufen aus 2,2-Dimethylpropan-1,2-diol (**31**) erhältlich ist. Sie erhielten Diol **71** in 88 % Ausbeute.<sup>[54]</sup> Anschließende Spaltung des Dithians mit Iod und stereoselektive Reduktion generierte *syn*-Diol **73**. Letzteres wurde in Allylposition oxidiert, um Keton **74** in 69 % Ausbeute zur Verfügung zu stellen. Der innovative Schlüsselschritt der Synthese war jedoch eine organokatalytische Oxa-Michael-Addition. Nach Optimierungsarbeiten fanden Byeon und Mitarbeiter heraus, dass 9-Anthracencarbonsäure in Kombination mit Diamin **75** die besten Ergebnisse liefert. Produkt **76** konnte in 92 % Ausbeute und einem Diastereomererverhältnis von 10:1 zu Gunsten des benötigten 2,6-*trans*-Isomers erhalten werden. Abschließende TBS-Schützung von Alkohol **76** lieferte Keton **77** als Kupplungspartner (Schema 13).

Als nächstes wird auf die Tetrahydropyran-Synthese von Harrowven und Mitarbeitern eingegangen (Schema 14).<sup>[55]</sup>



**Schema 13.** Tetrahydropyran-Synthese nach Byeon et al.<sup>[54]</sup>

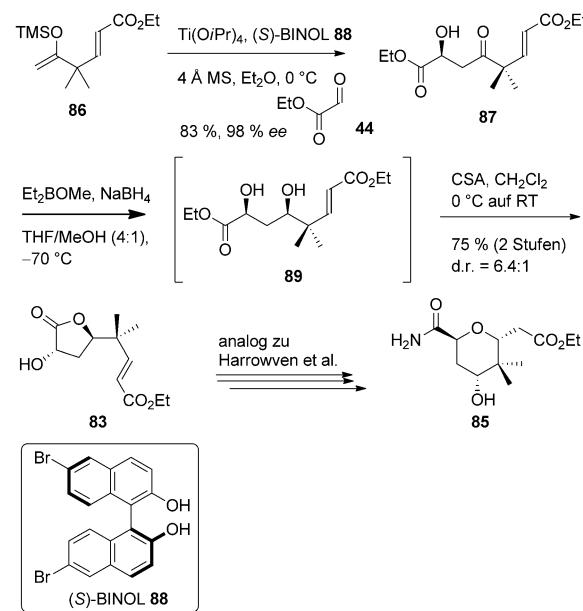


**Schema 14.** Harrowvens Tetrahydropyran-Synthese.<sup>[55]</sup>

Ausgehend von (*S*)-Äpfelsäure (**78**) konnte Aldehyd **79** in drei Stufen und 68 % Ausbeute synthetisiert werden. Letzterer wurde mit Browns Allylboran **80** zu Komplex **81** umgesetzt, der während der Aufarbeitung und Säulenchromatographie zu Lacton **82** cyclisierte. Lacton **82** wurde in 60 % Ausbeute und mit einem Diastereomerenverhältnis von 6:1 zu Gunsten des benötigten *trans*-Diastereomers **82** erhalten. Essentiell für einen erfolgreichen Ausgang der Synthese war die Einführung einer elektronenziehenden Gruppe. Dies geschah durch oxidative Doppelbindungsspaltung und Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion. Lacton **83** wurde in 72 % Ausbeute über die zwei Stufen erhalten. Anschließende Umsetzung mit wässriger Ammoniaklösung (→**84**, 92 %

Ausbeute) und basenkatalysierte Michael-Reaktion lieferten Tetrahydropyran **85** nach Diastereoerentrennung (Rohprodukt d.r. = 14:1) in 73% Ausbeute. Eine Totalsynthese wurde bisher nicht publiziert.

Bielitza und Pietruszka entwickelten ebenfalls einen Syntheseweg zu Intermediat **83** (Schema 15).<sup>[56]</sup> Dazu wendeten sie eine hoch enantioselektive Mukaiyama-Aldolreaktion zwischen Silylenolether **86** und Glyoxalsäureethylester

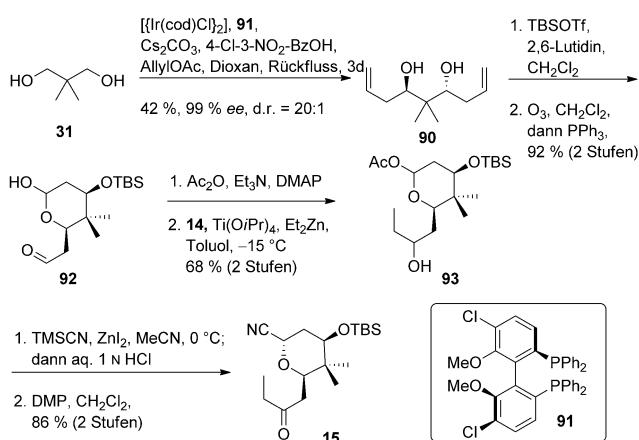


**Schema 15.** Synthese des Tetrahydropyran-Bausteins **85** nach Bielitz und Pietruszka.<sup>[56]</sup>

(44) an und konnten Aldol **87** in 83 % Ausbeute und 98 % ee erhalten. Die Stereoinformation rührte von dem eingesetzten BINOL-Liganden **88** her. Eine *syn*-Reduktion (→**89**) mit anschließender säurekatalysierter Cyclisierung generierten zuverlässig Lacton **83**. Die Ausbeute über zwei Stufen betrug 75 % und das Diastereomerenverhältnis 6.4:1. Analog zu Harrowven und Mitarbeitern kann das Lacton **83** zu Tetrahydropyran **85** umgesetzt werden.

De Brabander und Mitarbeiter konnten einen zweiten Ansatz zum Aufbau der Tetrahydropyran-Einheit **15** entwickeln (Schema 16).<sup>[57]</sup> Dazu gingen sie von 2,2-Dimethylpropan-1,3-diol (**31**) aus und setzten es nach einer Vorschrift von Krische in einer stereoselektiven, doppelten Allylierung zum C2-symmetrischen Diol **90** um. Als Katalysator diente dabei ein Iridium-Komplex mit Ligand **91**. Produkt **90** wurde in moderater Ausbeute, aber mit exzellentem Enantiomerenüberschuss von 99% und einem Diastereomerenverhältnis von 20:1 erhalten. Daraufhin wurde Diol **90** einfach TBSgeschützt und die Doppelbindungen ozonolytisch gespalten. Spontane Cyclisierung ergab Aldehyd **92** in 92% Ausbeute. Die Folgeschritte (über Alkohol **93**) waren analog zu denen des ersten Ansatzes. Dieser zweite Weg war letztendlich effektiver.

In ihrem zweiten Ansatz zum Aufbau der Tetrahydropyran-Einheit von Psymberin (3) setzten Bielitz und Pietruszka



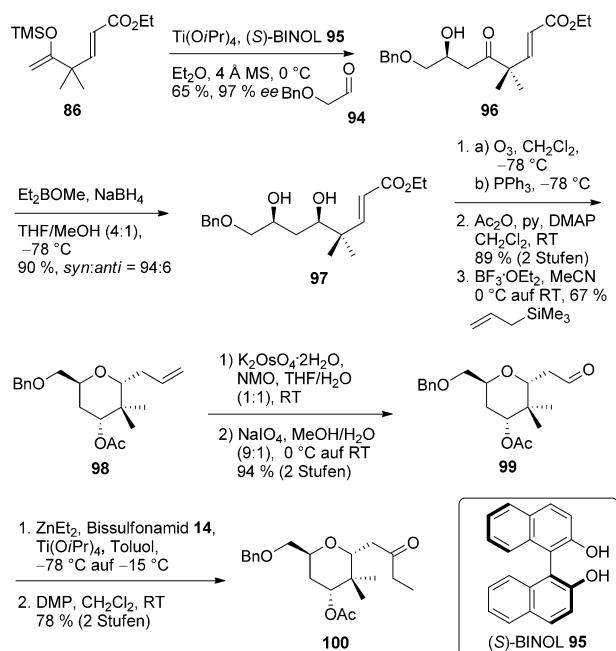
**Schema 16.** Zweite Syntheseroute zum Tetrahydropyran nach De Brabander et al.<sup>[57]</sup>

auf eine Mukaiyama-Aldolreaktion zwischen Silylenolether **86** und 2-(Benzylxy)acetaldehyd (**94**) anstatt des Glyoxalsäureethylesters (**44**), um eine Cyclisierung zum Fünfringlacton zu vermeiden. Dadurch, dass sie den chiralen BINOL-Liganden **95** einsetzen, konnte das Produkt mit  $\geq 97\%$  ee erhalten werden. Die Ausbeute der Reaktion betrug 65 %. Aldol **96** wurde unter Prasad-Bedingungen in hoher Ausbeute (90%) und einem Diastereomerieverhältnis von 94:6 zum Diol **97** umgesetzt. Anschließende Ozonolyse, Peracetylierung und Allylierung machten den Tetrahydropyran-Kern **98** zugänglich (60% Ausbeute über drei Stufen). Alken **98** wurde mittels Dihydroxylierung und oxidativer Spaltung zum Aldehyd **99** umgesetzt. Letzterer wurde durch Addition von Diethylzink unter Kobayashi-Bedingungen zum entsprechenden Alkohol transformiert. Die abschließende Dess-Martin-Oxidation generierte das benötigte Keton **100** in 78% Ausbeute über die letzten zwei Stufen (Schema 17).<sup>[58]</sup>

### 5. Synthesen des aromatischen Bausteins

Die Dihydroisocumarin-Einheit besticht durch ihren hohen Substitutionsgrad. Offensichtlich sind solch fünffach substituierte Dihydroisocumarine nicht kommerziell erhältlich und müssen über mehrstufige Synthesesequenzen aufgebaut werden. Prinzipiell gibt es eine Reihe von Methoden zum Aufbau,<sup>[59–77]</sup> doch insbesondere die zwei phenolischen Hydroxygruppen können nicht spät in der Sequenz eingeführt werden. Dies macht viele der literaturbekannten Methoden hinfällig.

Um die Dihydroisocumarin-Einheit des Psymberins aufzubauen, wurde eine Reihe von Strategien entwickelt. Meist wurde Aldehyd **101** als Intermediat ausgehend von einfachen Arenbausteinen aufgebaut. Der Aldehyd wurde meistens mittels einer Aldolreaktion mit dem Tetrahydropyran-Kern verbunden oder durch Crotyllierung und anschließende oxidative Doppelbindungsspaltung, um einen homologen Aldehyd zu erhalten. Eine darauffolgende Cyclisierung generierte das entsprechende Dihydroisocumarin. Als Alternative wurde auch eine Addition des Aromaten an einen aliphati-

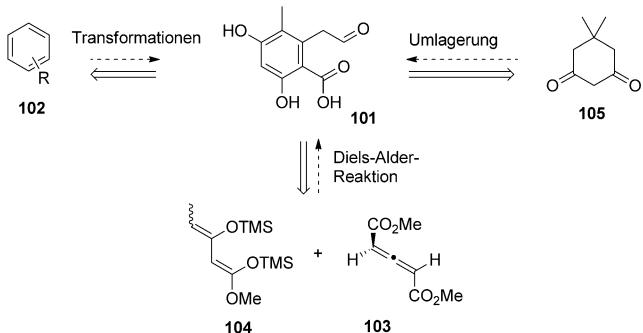


**Schema 17.** Alternativer Zugang zur Tetrahydropyran-Einheit (**100**) von Psymberin (**3**) nach Bielitz und Pietruszka.<sup>[58]</sup>

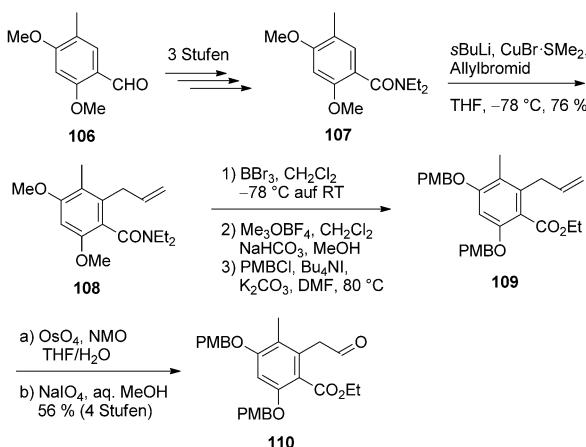
schen Aldehyd gewählt. Dazu wurde das Benzylanion durch Deprotonierung einer starken Base erzeugt. Nach erfolgter Addition erfolgte der Ringschluss *in situ*.

Um Aldehyd **101** als Kupplungspartner zur Verfügung zu stellen, fanden drei Varianten Anwendung: Zum einen konnte Aldehyd **101** ausgehend von einfachen aromatischen Verbindungen **102** durch Einführung von Substituenten, zum anderen durch Cycloaddition von Allendicarboxylat **103** und Dien **104** synthetisiert werden. Als dritte Variante wurde die säurekatalysierte Umlagerung von Dimedon (**105**) zur entsprechenden aromatischen Verbindung angewendet. Die drei Strategien sind in Schema 18 dargestellt.

De Brabander und Mitarbeiter gingen von dem bekannten Aldehyd **106** als Startmaterial aus (Schema 19).<sup>[46]</sup> Durch Oxidation und Amidierung wurde Verbindung **107** generiert, welche einer *ortho*-Lithiierungs-Allylierungs-Sequenz (76% Ausbeute) unterzogen wurde, um Verbindung **108** zu erhalten. Anschließender Schutzgruppenwechsel und Transfor-



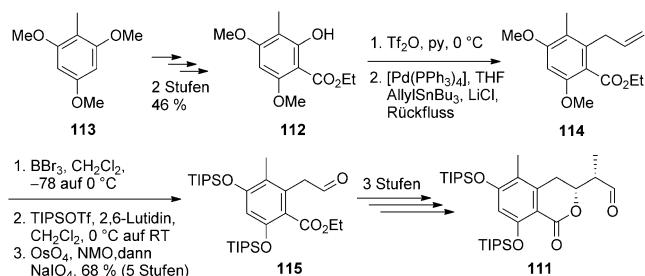
**Schema 18.** Gängige Retrosyntheseansätze des Aldehyds **101**.



**Schema 19.** Aldehydsynthese nach De Brabander et al.<sup>[46]</sup>

mation der Amidfunktion generierte Ester 109. Die Synthese wurde mit einer oxidativen Doppelbindungsspaltung abgeschlossen, um Aldehyd 110 für die darauffolgende Kupplung zur Verfügung zu stellen.

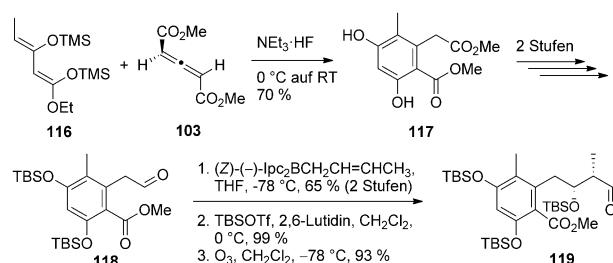
Aldehyd 111 konnte ausgehend von dem literaturbekannten Phenol 112, das in zwei Stufen (46 % Ausbeute) aus dem kommerziell erhältlichen 2,4,6-Trimethoxytoluol (113) hergestellt werden kann, synthetisiert (Schema 20). Nach



**Schema 20.** Syntheseroute zum Aldehyd 111 nach Huang et al.<sup>[37]</sup>

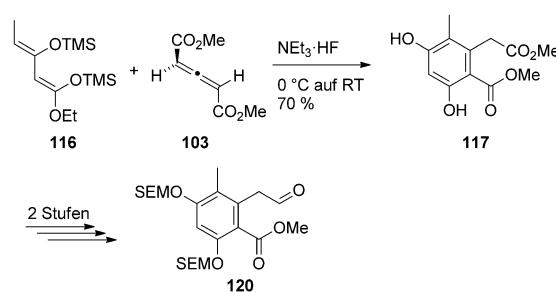
Bildung des entsprechenden Triflats konnten Huang et al. erfolgreich eine Stille-Kreuzkupplung mit Allyltributylstannan zu Allylverbindung 114 durchführen. Nach Entschützung und Diolspaltung wurde Aldehyd 115 erhalten, der einer Brown-Crotylierung unterzogen wurde. Weitere zwei Reaktionsschritte machten Dihydroisocumarin 111 zugänglich.<sup>[37]</sup>

Eine elegante Herangehensweise stellte die Floreancig-Gruppe vor (Schema 21).<sup>[47]</sup> Diese basierte auf einer Cycloaddition von Allendicarbonsäureester 103, der in einer Stufe aus Aceton-1,3-dicarbonsäureester erhältlich ist, und Bis-silylenolether 116 in Anlehnung an Arbeiten von Langer et al.<sup>[78]</sup> Bis-silylenolether 116 kann in zwei Stufen aus 3-Oxopentansäureethylester hergestellt werden. Als Reagens wurde HF-Triethylamin eingesetzt, und Produkt 117 konnte in 70 % Ausbeute erhalten werden. Nach TBS-Schützung und chemoselektiver Reduktion wurde Aldehyd 118 erhalten, der nacheinander einer Brown-Crotylierung, Entschützung und Ozonolyse unterzogen wurde. Somit konnte Aldehyd 119 in 60 % Ausbeute über vier Stufen bereitgestellt werden.



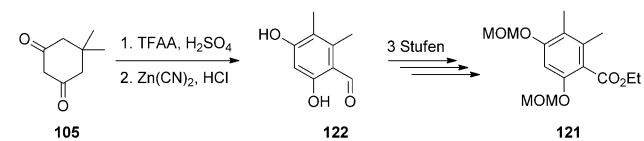
**Schema 21.** Der Cycloadditionsansatz zum Arenenbaustein.<sup>[47]</sup>

In Anlehnung an die Arbeiten von Floreancig stellte die Smith-Gruppe den aromatischen Baustein her (Schema 22). Aldehyd 120 konnte innerhalb von zwei Stufen erhalten werden. Der einzige Unterschied besteht in der Art der verwendeten Schutzgruppe (TBS bzw. SEM).<sup>[48]</sup>



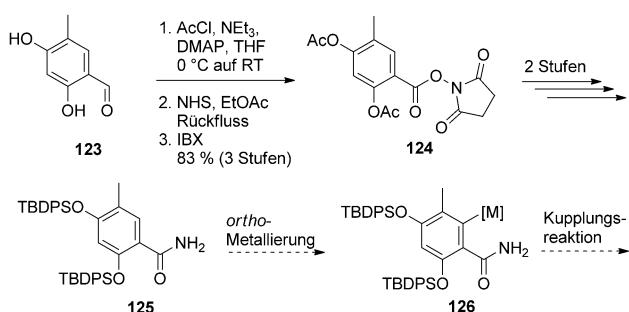
**Schema 22.** Smiths Synthese des Aromaten.<sup>[48]</sup>

Als nächstes werden die Synthesen von Shangguan et al.<sup>[47]</sup> und der Konopelski-Gruppe vorgestellt.<sup>[51]</sup> Shangguan et al. benötigten den Ester 121, der in benzylierter Position mit LDA deprotoniert und dann an einen Aldehyd addiert werden sollte. Dazu gingen sie von Dimedon (105) aus und lagerten diesen säurekatalysiert zum entsprechenden Arenenbaustein um. Eine anschließende Formylierungsreaktion generierte Aldehyd 122. Dieser konnte nach MOM-Schützung und Oxidation in Ester 121 umgewandelt werden (Schema 23).



**Schema 23.** Syntheseroute zum Baustein 121 nach Shangguan et al.<sup>[47]</sup>

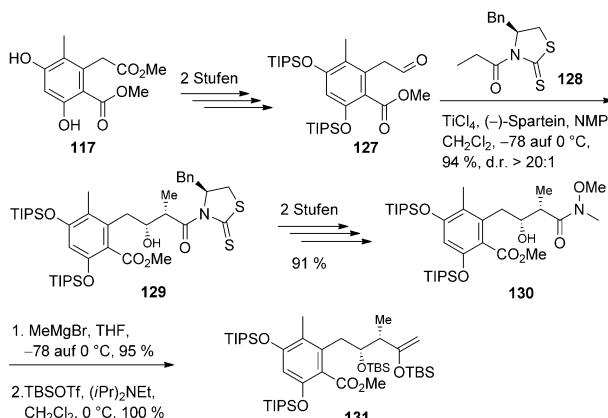
Konopelski und Mitarbeiter gingen bei ihrer Synthese vom Resorcin 123 aus (Schema 24). Dieses wurde zunächst acetyliert, oxidiert und in den Aktivester 124 umgewandelt (83 % Ausbeute über drei Stufen). Ester 124 konnte innerhalb weiterer zwei Stufen zum Amid 125 umgesetzt werden. Die Kupplung an das Tetrahydropyran-Gerüst sollte durch nucleophile Addition des *ortho*-metallierten Amids 126 an eine



**Schema 24.** Konopelskis Synthese des Arenbausteins.<sup>[51]</sup>

Aldehydfunktion erfolgen. Doch aufgrund von Problemen beim anschließenden Ringschluss zum Lacton musste die Strategie überarbeitet werden.

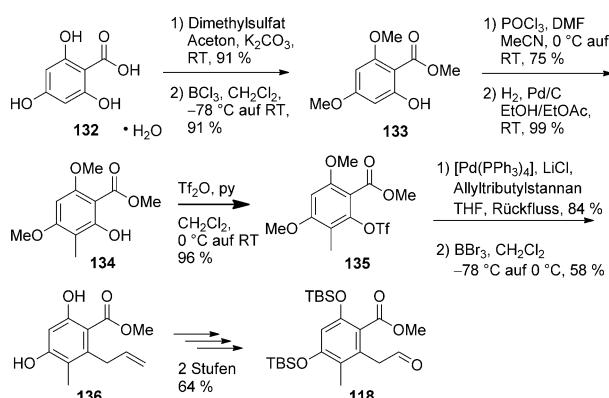
Der literaturbekannte Diester **117** wurde als Ausgangsverbindung in der Crimmins-Synthese eingesetzt (Schema 25).<sup>[52]</sup> Als erstes wurde Aldehyd **127** über zwei



**Schema 25.** Crimmins' Syntheseroute zu Enolether **131**.<sup>[52]</sup>

Stufen generiert und dann mit dem Thiazolidinthion **128** in einer *syn*-selektiven Aldolreaktion zu Produkt **129** in 94 % Ausbeute und mit einer Diastereoselektivität von >20:1 umgesetzt. Nach Umwandlung ins Weinreb-Amid **130** über zwei Stufen (91 % Ausbeute) konnte dieses mit Methylmagnesiumbromid in das entsprechende Keton in 95 % Ausbeute überführt werden. Der erwünschte aromatische Baustein **131** wurde nach Bildung des Silylenolethers erhalten.

Bielitz und Pietruszka verwendeten 2,4,6-Trihydroxybenzoësäuremonohydrat (**132**) als Ausgangsmaterial für ihre Synthese von Aldehyd **118** (Schema 26).<sup>[58]</sup> Nach Permethylierung und regioselektiver Monoentschützung wurde Phenol **133** in 83 % Ausbeute über zwei Stufen erhalten. Die Methygruppe in 3-Position wurde mittels einer zweistufigen Sequenz aus Vilsmeier-Haack-Formylierung und katalytischer Hydrierung eingeführt. Produkt **134** konnte erfolgreich in 74 % Ausbeute erhalten werden. Die Allylseitenkette wurde durch Stille-Kreuzkupplung von Triflat **135**, welches zuvor in 96 % Ausbeute unter Standardbedingungen herge-



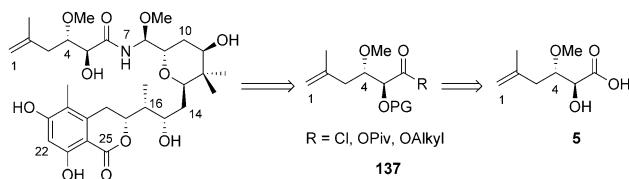
**Schema 26.** Synthese von Aldehyd **118** nach Bielitz und Pietruszka.<sup>[58]</sup>

stellt worden war, mit Allyltributylstannan in guter Ausbeute von 84 % eingeführt. Durch Reaktion mit Bortribromid wurden die Methoxygruppen entschützt, doch aufgrund von Nebenreaktionen war die Ausbeute mit 58 % nur moderat. Resorcin **136** wurde daraufhin TBS-geschützt und in Aldehyd **118** umgewandelt (64 % Ausbeute über zwei Stufen).

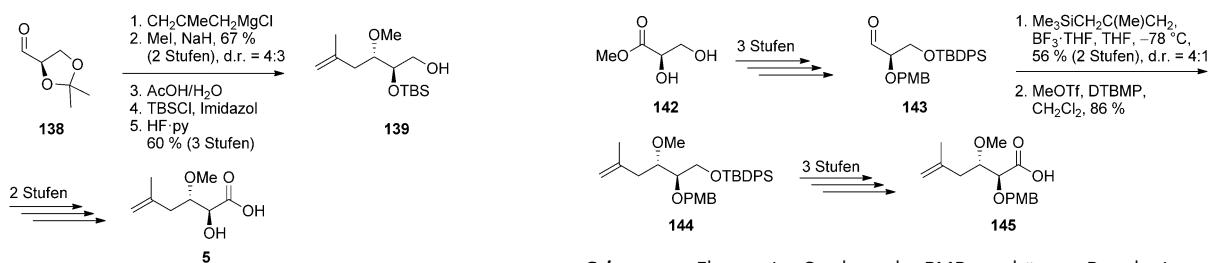
## 6. Synthesen der Psymberinsäure

Die Strukturaufklärung des Psymberins (**3**) von Crews und Mitarbeitern basierte auf mehrdimensionalen <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Experimenten sowie Korrelationen der chiroptischen Daten mit denen anderer Pederine. Jedoch konnten sie nicht die Konfiguration an C4 bestimmen. Erst Kiren und Williams konnten die korrekte Struktur aufklären, indem sie C4/C5-*anti*- und *syn*-Modellverbindungen herstellten, ihre Kristallstrukturen aufklärten und anhand der Ergebnisse auf die *anti*-Konfiguration schließen konnten. Im Folgenden werden die verschiedenen Syntheseansätze aufgeführt, die zum Aufbau der Psymberinsäure (**5**) und ihrer Derivate **137** führten (Schema 27). Der retrosynthetische Schnitt, der am meisten Anwendung fand, war der zwischen C3 und C4, aber andere (zwischen C4 und C5 bzw. C2 und C3) waren ebenfalls möglich.

Für ihre Synthese gingen Kiren und Williams von Aldehyd **138** aus, der in zwei Stufen aus Mannitol zugänglich ist. Nach Umsetzung mit Methallylmagnesiumchlorid und anschließender Methylierung konnte das entsprechende Produkt in 67 % Ausbeute und mit einem Diastereomerieverhältnis von nur 4:3 erhalten werden. Es folgte ein Schutzgruppenwechsel, um Alkohol **139** zur Verfügung zu stellen, der dann zweistufig zur Psymberinsäure (**5**) oxidiert wurde



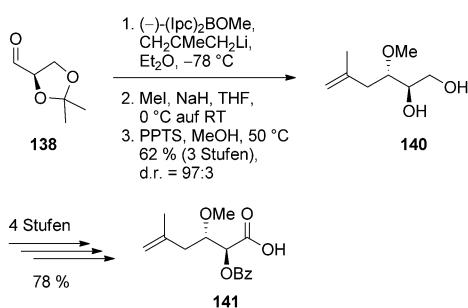
**Schema 27.** Retrosynthese bis zur Psymberinsäure (**5**).



**Schema 28.** Psymberinsäuresynthese nach Kiren und Williams.<sup>[22]</sup>

(Schema 28). Um geeignete Kristallstrukturdaten erhalten zu können, wurde Säure **5** in das entsprechende Diisopropylamid überführt.<sup>[22]</sup>

Kurz nach der Synthese von Kiren und Williams veröffentlichten De Babander und Mitarbeiter die erste Totalsynthese des Psymberins (**3**).<sup>[46]</sup> Dazu gingen sie ähnlich der zuvor beschriebenen Route vor (Schema 29). Mittels asymmetri-

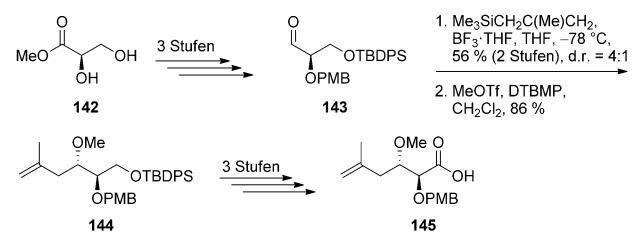


**Schema 29.** De Brabanders Synthese der geschützten Psymberinsäure 141.<sup>[46]</sup>

scher Methallylierung (d.r. 97:3) konnte ein Intermediat synthetisiert werden, das methyliert und entschützt wurde (→ **140**). Säure **141** konnte dann nach vier weiteren Stufen (Oxidationen und Schutzgruppenchemie) erhalten werden. Dadurch, dass nun der Naturstoff und das C4-Epimer zugänglich waren, konnte nach Vergleich mit den Daten des isolierten Naturstoffs die korrekte Konfiguration bewiesen werden.

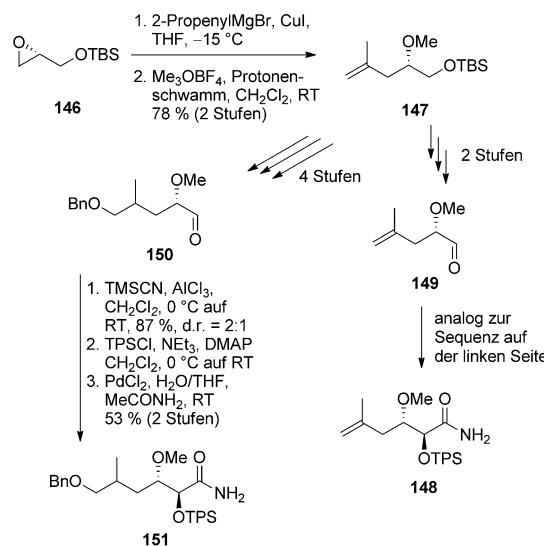
Nahezu gleichzeitig wiesen Floreancig und Mitarbeiter die absolute und relative Konfiguration der Psymberinsäure durch Abbau des Naturstoffs und Vergleiche mit synthetischem Material nach.<sup>[79]</sup> Dazu mussten sie erst D-Glycerinsäuremethylester (**142**), erhältlich aus Serin durch Diazotierung oder durch kinetische Racematspaltung, synthetisieren. Nach Schutzgruppeneinführung und Reduktion konnte Aldehyd **143** über drei Stufen erhalten werden. Eine Addition von Methallyl(trimethyl)silan unter Felkin-Anh-Kontrolle generierte zuverlässig den entsprechenden Alkohol (d.r. = 4:1), der anschließend methyliert wurde (→ **144**). Ether **144** wurde in weiteren drei Stufen zur PMB-geschützten Psymberinsäure **145** umgesetzt (Schema 30).

Nachdem sie Epoxid **146** analog einer Literaturvorschchrift synthetisiert hatten, öffneten sie es mit 2-Propenylmagnesiumbromid und methylierten den erhaltenen Alkohol direkt



**Schema 30.** Floreancigs Synthese der PMB-geschützten Psymberinsäure **145**.<sup>[79]</sup>

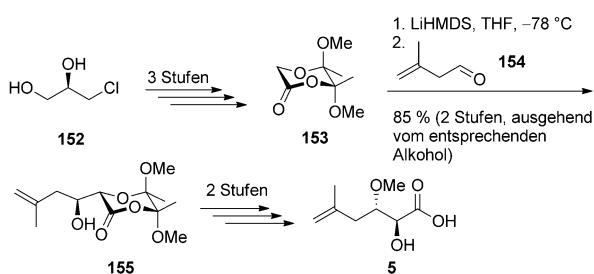
im Anschluss (→ **147**).<sup>[37]</sup> Doch es stellte sich heraus, dass sie weder die Psymberinsäure oder ihr Amid **148** (über Aldehyd **149**) in der  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ -induzierten Cyclisierung einsetzen konnten, da es zu Nebenreaktionen an der Doppelbindung kam. Deshalb synthetisierten sie Aldehyd **150** ausgehend von Alken **147** über vier Stufen. An das Alken wurde TMSCN addiert (87% Ausbeute, 2:1 Diastereomererhältnis), eine TPS-Schutzgruppe eingeführt und das Nitril mittels Palladium(II)-chlorid als Katalysator in einer Wasser/THF-Mischung hydrolysiert (→ **151**). Um an Amid **148** zu kommen, hatten sie ebenfalls die zuvor genannte Sequenz verwendet (Schema 31).



**Schema 31.** Syntheseroute zu Amid **151** nach Huang et al.<sup>[37]</sup>

Pietruszka und Mitarbeiter verwendeten eine hoch diastereoselektive Aldolreaktion (kein *syn*-Produkt), um das *anti*-Produkt herzustellen (Schema 32).<sup>[80]</sup> Dazu wandelten sie Diol **152** in Anlehnung an eine Vorschrift von Ley und Mitarbeitern<sup>[81,82]</sup> in die BDA-geschützte Glycolsäure **153** um, welche mit Aldehyd **154** zum oben genannten Aldolprodukt **155** umgesetzt wurde. Nach Methylierung und Hydrolyse wurde die Psymberinsäure (**5**) erhalten.

Darüber hinaus entwickelte die Arbeitsgruppe als einzige auch eine chemoenzymatische Synthesestrategie.<sup>[83]</sup> Ausgehend von der racemischen, BDA-geschützten Glycolsäure wurden nacheinander eine Aldolreaktion und eine Methy-



Schema 32. Psymberinsäuresynthese der Pietruszka-Gruppe.<sup>[80]</sup>

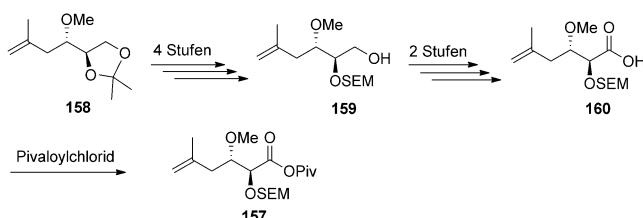
lierung durchgeführt. Um ein geeignetes Substrat für die enzymatische, kinetische Racematspaltung zu haben, musste die freie Hydroxygruppe PMB-geschützt werden ( $\rightarrow$  156). Ether 156 wurde mit verschiedenen Hydrolasen umgesetzt (Tabelle 2). Die besten Resultate konnten mit der Esterase BS3 (*ee* von 89 % für die PMB-geschützte Säure 145 und ein *E*-Wert von 67) und Esterase 001 (*ee* von 98 % für 145 und ein *E*-Wert von > 100) erreicht werden. Auf diesen Synthesearm griff später auch die Floreancig-Gruppe bei ihrer Totalsynthese vom Psymberin (3) zurück.

Tabelle 2: Chemoenzymatischer Ansatz der Arbeitsgruppe Pietruszka.<sup>[83]</sup>

Enzym	<i>T</i> [°C]	<i>t</i> [h]	<i>ee</i> (4S,5S)-145	<i>ee</i> (4R,5R)-156	Umsatz	<i>E</i> -Wert
			(4S,5S)-145	(4R,5R)-156		
Esterase BS3	30	26	89 %	96 %	52 %	67
Esterase BS3	40	16	> 83 %	> 95 %	53 %	48
Esterase 001	25	65	98 %	> 94 %	49 %	> 100

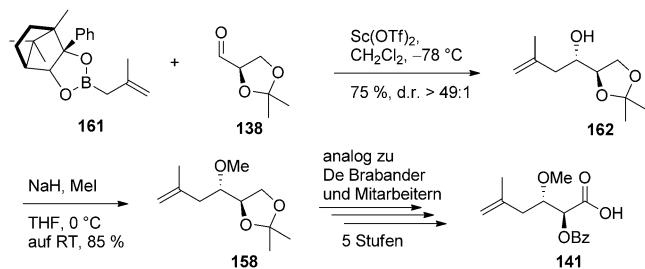
Die Synthese von Psymberinsäureanhydrid 157 begannen Smith und Mitarbeiter mit Acetonid 158, das bereits aus De Brabanders Synthese bekannt war. Acetonid 158 wurde in den SEM-geschützten Alkohol 159 in vier Stufen umgewandelt. Der erhaltene Alkohol 159 wurde in zwei Stufen zur Säure 160 oxidiert und mit Pivaloylchlorid in das gemischte Anhydrid 157 überführt (Schema 33).<sup>[48]</sup>

Die Arbeitsgruppe Hall<sup>[49]</sup> verwendete eine ähnliche Strategie wie Kiren und Williams sowie De Brabander. Diese bestand in der Verwendung von verschiedenen Methallyl-



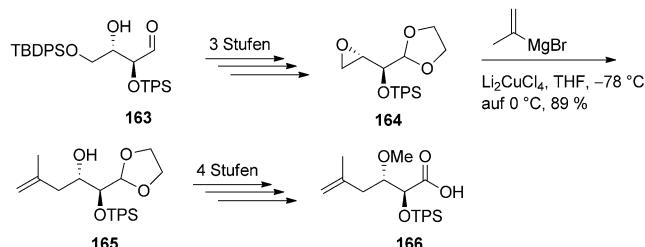
Schema 33. Smiths Psymberinsäuresynthese.<sup>[48]</sup>

boronsäureestern (Schema 34). Wurden achirale Boronsäureester verwendet, war die Substratkontrollierte Diastereo-selektivität mit 5:4 gering, verwendeten sie jedoch das chirale Campherdiolboronat 161, konnte das Produkt mit hoher Diastereoselektivität erzeugt werden. So wurde Alkohol 162 mit 75 % Ausbeute und einer Selektivität von >49:1 zu Gunsten des *anti*-Diastereomers erhalten. Alkohol 162 wurde anschließend methyliert ( $\rightarrow$  158) und in die Bz-geschützte Psymberinsäure 141 analog der Vorschrift von De Brabander umgewandelt.



Schema 34. Synthese der Psymberinsäure 141 nach Hall.<sup>[49]</sup>

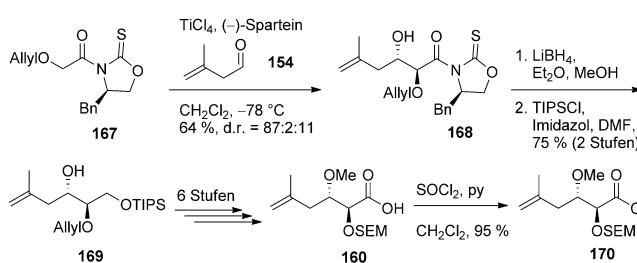
Ein weiterer Ansatz wurde von Konopelski und Mitarbeitern veröffentlicht (Schema 35).<sup>[51]</sup> Dabei gingen sie von MacMillans Aldehyd 163 aus, der durch Prolin-katalysierte



Schema 35. Konopelskis Syntheseansatz zu Säure 166.<sup>[51]</sup>

Homoaldolreaktion von 2-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)acet-aldehyd mit 93 % *ee* und einem Diastereomerenverhältnis von 9:1 erhältlich ist.<sup>[84,85]</sup> Aldehyd 163 konnte in weiteren drei Stufen zum Epoxid 164 umgesetzt werden, welches dann mit 2-Propenylmagnesiumbromid geöffnet wurde ( $\rightarrow$  165). Nach vier weiteren Reaktionsstufen (Methylierung, Ent-schützung, Oxidationen) wurde die benötigte TPS-geschützte Psymberinsäure 166 erhalten.

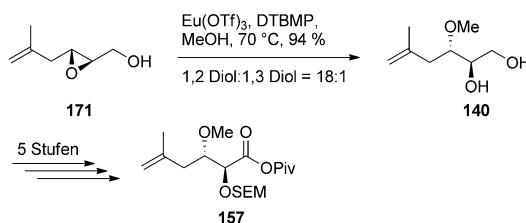
Um die zwei stereogenen Zentren der Psymberinsäure aufzubauen, verwendeten Crimmins und Mitarbeiter eine asymmetrische *anti*-selektive Aldolreaktion mithilfe eines chiralen Oxazolidinithions. Dazu wurden Glycol 167 und Aldehyd 154 in Aldol 168 mit 64 % Ausbeute und mit einem Diastereomerenverhältnis von 87:2:11 überführt. Anschließende Abspaltung des Auxiliars und regioselektive TIPS-Schützung lieferten Alkohol 169, der in weiteren sechs Stufen (Schutzgruppenchemie, Oxidation) zur SEM-geschützten Psymberinsäure 160 umgesetzt wurde. Durch Verwendung



Schema 36. Crimmins' Psymberinsäuresynthese.<sup>[52]</sup>

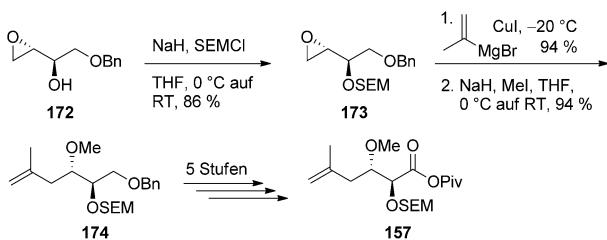
von Thionylchlorid konnte Säurechlorid **170** erhalten werden (Schema 36).<sup>[52]</sup>

Watanabe und Mitarbeiter benötigten ebenfalls das SEM-geschützte Psymberinsäureanhydrid **157** für ihre Totalsynthese des Psymberins (**3**).<sup>[53]</sup> Dazu gingen sie von Epoxyalkohol **171** aus und öffneten diesen unter Lewis-Säure-Katalyse mit Methanol (→**140**). Nach ausgiebigen Optimierungen stellte sich Europiumtrifluormethansulfonsäure als ideale Säure heraus. Dadurch, dass zusätzlich Di-*tert*-butyl-4-methylpyridin zugegeben wurde, konnte die Menge an Lewis-Säure auf 20 Mol-% reduziert werden, ohne dass die Selektivität darunter litt (>20:1 vs. 18:1). Die Folgeschritte bestanden aus Schutzgruppenchemie, einer einstufigen Oxidation vom Alkohol zur Säure und Umwandlung ins Pivaloat **157** (Schema 37).



Schema 37. Syntheseroute zu Anhydrid **157** nach Watanabe et al.<sup>[53]</sup>

Abschließend wird auf die Syntheseroute von Byeon und Mitarbeitern eingegangen (Schema 38).<sup>[54]</sup> Ausgehend von Epoxid **172** erfolgte zunächst die Einführung einer SEM-Schutzgruppe (→**173**). Dann wurde die Epoxidfunktion mit Isopropenylmagnesiumbromid geöffnet und der entstandene Alkohol methyliert (→**174**). Die zwei Stufen wurden mit einer Ausbeute von 88% durchgeführt. Es waren noch wei-



Schema 38. Synthese von Anhydrid **157** nach Byeon et al.<sup>[54]</sup>

tere fünf Reaktionsstufen notwendig (Entschützung der primären Hydroxygruppe und weitere Schritte ähnlich der Syntheseroute von Smith), um das gemischte Anhydrid **157** zur Verfügung zu stellen.

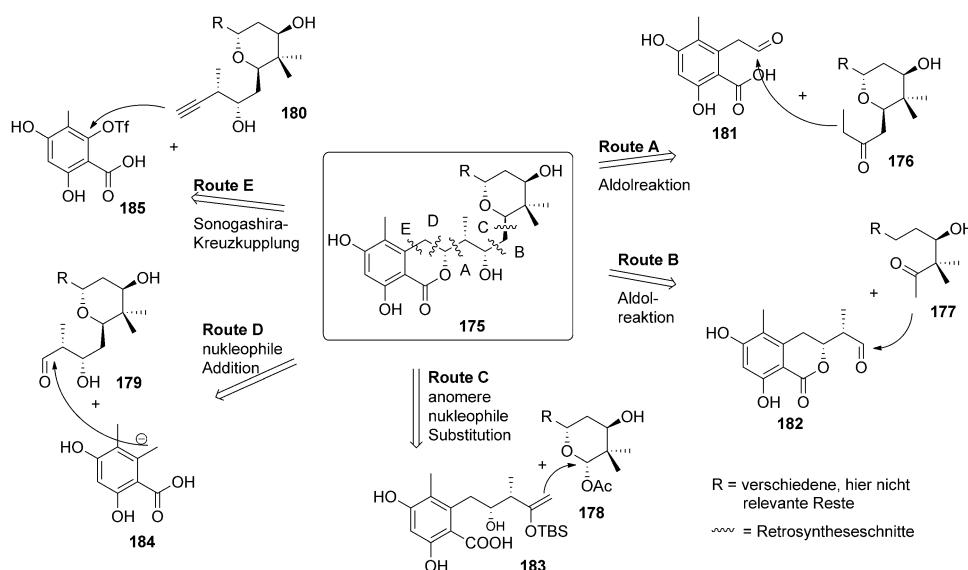
## 7. Kupplungsreaktionen und Totalsynthesen

Eine übliche Retrosynthesestrategie zur Herstellung von Psymberin (**3**) war die Zerlegung in drei Bausteine. In diesem Abschnitt wird auf die Kupplungsreaktionen zwischen Tetrahydropyran-Einheit und Arenbaustein zu Verbindung **175** sowie die Kupplungsreaktionen zwischen Baustein **175** und verschiedenen Psymberinsäurederivaten eingegangen. Abschließend werden auch die Ansätze gezeigt, die von den oben beschriebenen abweichen.

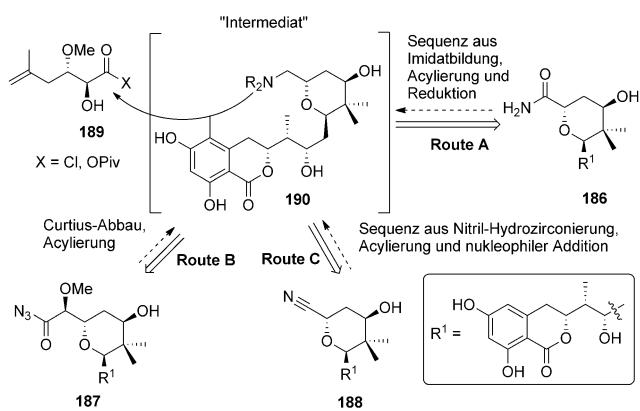
Wie bereits vorher beschrieben, wurden die drei Fragmente, die Psymberinsäure, die Tetrahydropyran-Einheit und der aromatische Baustein, meist in gleicher Abfolge miteinander verknüpft, d.h. zunächst wurden die Tetrahydropyran-Einheiten **176–180** mit den aromatischen Bausteinen **181–185** verknüpft und dann mit der aktivierte Psymberinsäure gekuppelt. Der Grund dafür liegt vermutlich an der Empfindlichkeit der *N,O*-Halbaminal-Funktion gegenüber Basen, Säuren und harschen Reaktionsbedingungen. Um eine Zersetzung zu vermeiden, wurde die Halbaminal-Gruppe erst spät in den Synthesen eingeführt.

Zunächst wird die Synthese zur Verbindung **175** diskutiert (Schema 39). Die Reaktion, die am meisten Verwendung zur Verknüpfung der zwei Fragmente, der Tetrahydropyran- und der Areneinheit, fand, war die Aldolreaktion. Diese Kupplung wurde entweder in A- oder B-Position durchgeführt. Variante C basierte auf einer nukleophilen Addition von Silylenether **183** an das anomere Zentrum von Acetat **178**. Der präparative Zugang zu allen Kupplungspartnern wurde in den Abschnitten 5 und 6 beschrieben. Ebenfalls wird im folgenden Abschnitt auf die Verknüpfung von Verbindung **184** und dem aliphatischen Aldehyd **179** (D-Position) eingegangen. Diese C-C-Bindungsknüpfung war von Shangguan und Williams angewendet worden. Eine weitere Alternative war die Kreuzkupplung von Aromat **185** mit Alkin **189** (Route E).

Nachdem die Tetrahydropyran-Fragmente **186–188** und die Psymberinsäurederivate **189** den Arbeitsgruppen vorgelegen hatten, untersuchten sie Wege, diese miteinander zu verknüpfen. Im Folgenden werden die verschiedenen Strategien zur *N,O*-Halbaminalbildung diskutiert (Schema 40). Eine Variante bestand in der Umwandlung des Amids **186** in das entsprechende Methylimidat. Dieses wurde anschließend mit der aktivierte Psymberinsäure **189** acyliert und das Produkt reduktiv zum Naturstoff umgesetzt (Route A). Eine andere Möglichkeit besteht in der Verwendung von Säureaziden. Säureazid **187** kann nach Curtius-Abbau mit der aktivierte Säure **189** umgesetzt werden (Route B). Eine weitere Alternative ist Route C. Nitril **188** wird hydrozirconiert und direkt anschließend mit Verbindung **189** acyliert. Eine abschließende Addition von Methanol generiert zuverlässig das *N,O*-Halbaminal. In der o.g. Übersicht stellt Verbindung



Schema 39. Überblick über die Kupplungsreaktionen zwischen Tetrahydropyran- und Arenbaustein.



Schema 40. Verschiedene Ansätze zum Aufbau der *N,O*-Halbaminostuktur von Psymberin (3).

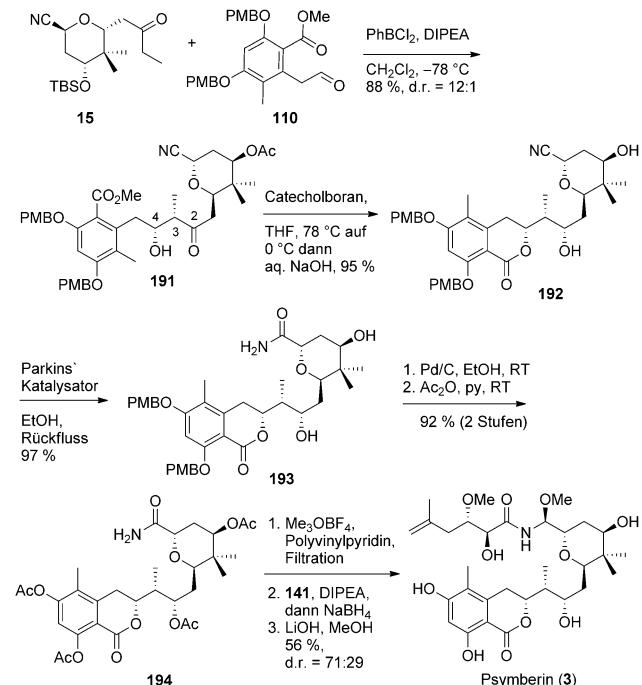
190 ein generelles Intermediat dar, das zur Vereinfachung der Darstellung dienen soll.

Nun werden die individuellen Syntheseansätze der verschiedenen Arbeitskreise detailliert beschrieben und dabei auf die Kupplungsstrategien und die relevantesten Folgeschritte bis hin zum Naturstoff eingegangen. Der Verlauf erfolgt chronologisch nach Erscheinen der Publikation.

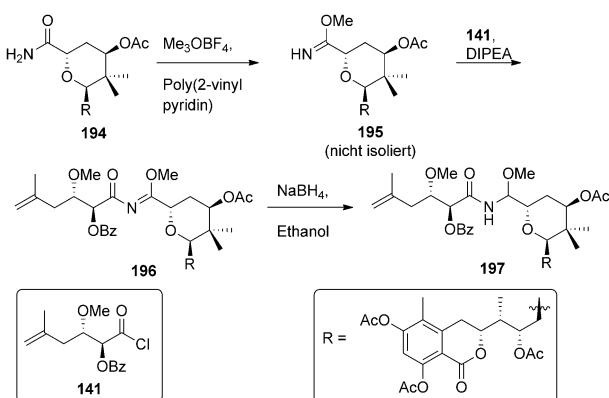
Die erste Synthese, auf die eingegangen wird, ist die beeindruckende Totalsynthese des Psymberins (3) von De Brabander und Mitarbeitern aus dem Jahr 2005 (Schema 41).<sup>[46]</sup> Ihr Ansatz bestand in der Verwendung einer *syn*-selektiven Aldolreaktion ausgehend von Keton 15 und Aldehyd 110. Die Reaktion bildete die Basis für eine Reihe von Totalsynthesen. Durch hochselektive Bildung des *Z*-Enolates wurde die *syn*-Beziehung an C3 und C4 bestimmt. Die 1,4-Stereoinformation wurde durch den  $\beta$ -Alkoxysubstituenten festgelegt, wie zuvor von Evans und Mitarbeitern in Studien herausgefunden wurde.<sup>[86]</sup> Die Verknüpfung wurde mit einer Ausbeute von 88% und einem Diastereomeren-

verhältnis von 12:1 durchgeführt. Anschließend wurde Aldolprodukt 191 mittels Catecholboran selektiv zum entsprechenden Diol reduziert und dann in situ zum Dihydroisocumarin 192 cyclisiert (95% Ausbeute). Durch Verwendung des Parkins' Katalysators konnte das Nitril zum Amid 193 umgesetzt werden. Anschließende Schutzgruppenumwandlung am Dihydroisocumarin von PMB zu Acetat lieferte Verbindung 194. Die Synthese konnte durch Überführung in das Methylimidat 195 mittels Meerwein-Salz unter basischen Bedingungen durchgeführt werden (mehr Details in Schema 42). Offensichtlich

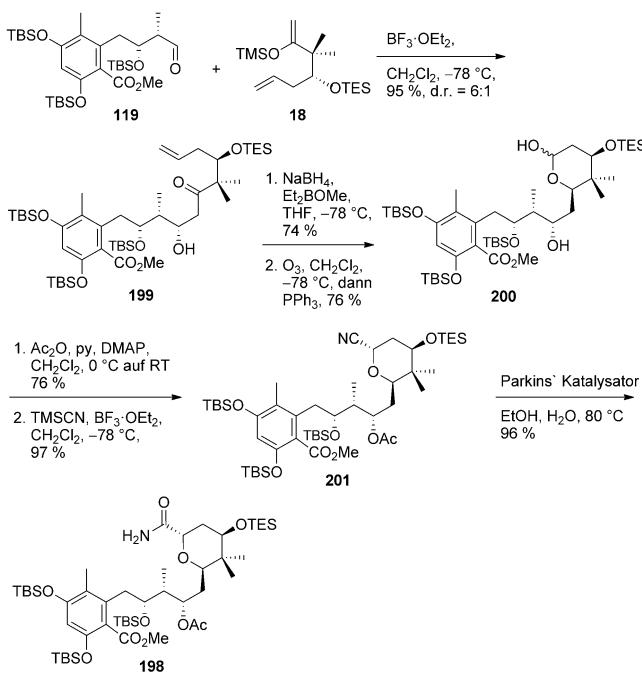
stellte sich die Reaktion als nicht trivial heraus, und es musste eine spezielle Base, immobilisiertes Poly(vinyl-2-pyridin, eingesetzt werden. Imidat 195 wurde dann mit dem Bz-geschützten Psymberinsäurechlorid 141 zu Produkt 196 umgesetzt und abschließend reduziert ( $\rightarrow$  197). Um den Naturstoff zu erhalten, wurden alle Schutzgruppen hydrolytisch abgespalten. Dies gelang mit 56% Ausbeute über die letzten drei Stufen und mit einem Diastereomerenverhältnis von 71:29. Somit stand die erste Totalsynthese des Psymberins (3) bereits ungefähr ein Jahr nach der Strukturaufklärung des Naturstoffs!



Schema 41. De Brabanders Totalsynthese des Psymberins (3).<sup>[46]</sup>



**Schema 42.** Mechanistische Betrachtung der Kupplungsreaktion zwischen dem Tetrahydropyran-Kern **193** und Psymberinsäurechlorid **141**.

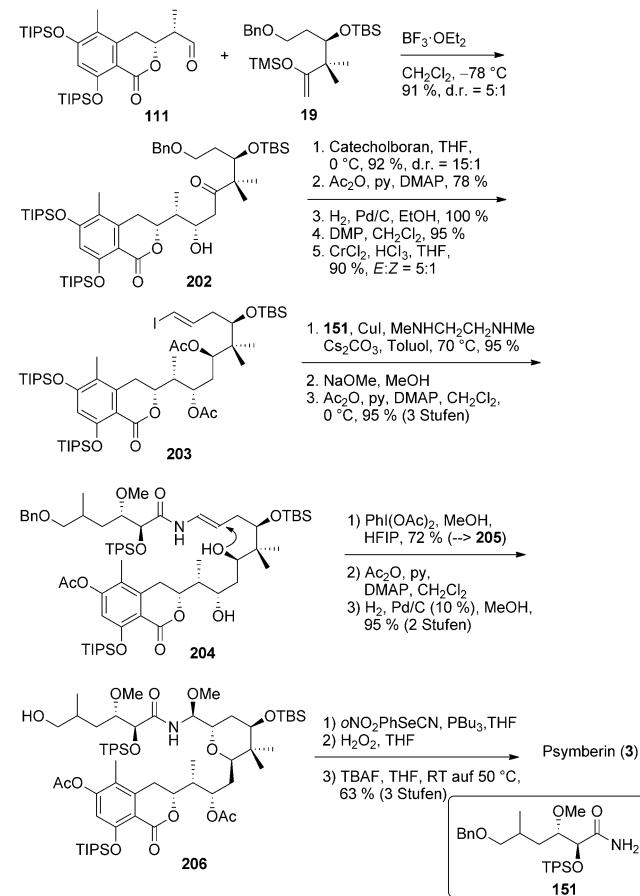


**Schema 43.** Synthese des N7-C25-Fragments **198** von Psymberin (3) nach Rech und Floreancig.<sup>[46]</sup>

Im Jahr 2005 wurde eine Synthese des N7-C25-Fragments **198** von Psymberin (3) publiziert (Schema 43).<sup>[46]</sup> Enolether **18** und Aldehyd **119** wurden in einer Mukaiyama-Aldolreaktion in Gegenwart von Bortrifluorid-Etherat als Lewis-Säure zu Aldol **199** umgesetzt. Das Produkt konnte mit 95% Ausbeute und einer Diastereoselektivität von 6:1 erhalten werden. Anschließend erfolgten eine Reduktion und eine ozonolytische Spaltung der Doppelbindung, um Lactol **200** in 50% Ausbeute über zwei Stufen zur Verfügung zu stellen. Lactol **200** wurde acyliert und einer anomeren Substitution unterzogen, um Nitril **201** zu generieren (74% Ausbeute über zwei Stufen), welches mittels Parkins' Katalysator hydrolysiert werden konnte (→ **198**, 71% Ausbeute). Diese Studien legten den Grundstein für die in 2011 publizierte Totalsynthese.

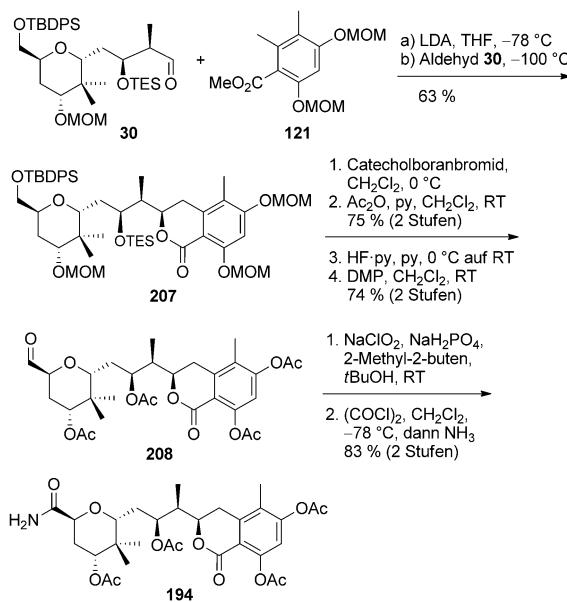
Huang und Mitarbeiter setzten ihren einzigartigen Ansatz durch Mukaiyama-Aldolreaktion von Silylenolether **19** mit Aldehyd **111** fort. Aldolprodukt **202** wurde in einer *syn*-Reduktion mittels Catecholboran mit darauffolgender Acetylierung umgesetzt. Dann wurden die Benzylschutzgruppen abgespalten, um einen Alkohol freizusetzen, der dann mit dem Dess-Martin-Reagens zum entsprechenden Aldehyd oxidiert wurde. Dieser wurde in einer Takai-Olefinierung zum Vinyliodid **203** umgesetzt. Die Vinylverbindung **203** wurde mittels Cu<sup>1</sup> als Katalysator mit dem Amid **151** in 95% Ausbeute zum entsprechenden *N*-Acylamin umgesetzt. Anschließend konnten alle Acetatschutzgruppen abgespalten werden. Dabei wurde ebenfalls eine TIPS-Gruppe entfernt, doch konnte erneut selektiv mit einer Acetatgruppe bestückt werden. Verbindung **204** konnte so erhalten werden und wurde der PhI(OAc)<sub>2</sub>-induzierten oxidativen Cyclisierung unterworfen, um die Tetrahydropyran-Einheit bereitzustellen.<sup>[37,87]</sup> Der Ringschluss war erfolgreich und Produkt **205** konnte in 72% Ausbeute zur Verfügung gestellt werden. Nach weiterer Schutzgruppenchemie wurde Alkohol **206** erhalten, der über weitere Stufen zum Naturstoff umgesetzt wurde (Schema 44).

Shangguan et al. deprotonierten die aromatische Verbindung **121** mit LDA und addierten sie an die Aldehydgruppe von Tetrahydropyran **30**. Das Additionsprodukt cyclisierte spontan zum Dihydroisocumarin **207**. Die erzielte Dia-



**Schema 44.** Totalsynthese von Psymberin (3) nach Huang et al.<sup>[37]</sup>

stereoselektivität betrug 3:1 zu Gunsten des benötigten Isomers. Anschließend wurden die Schutzgruppen verändert und Aldehyd **208** nach Oxidation erhalten (56% Ausbeute, vier Stufen). Durch Oxidation konnte die entsprechende Säure

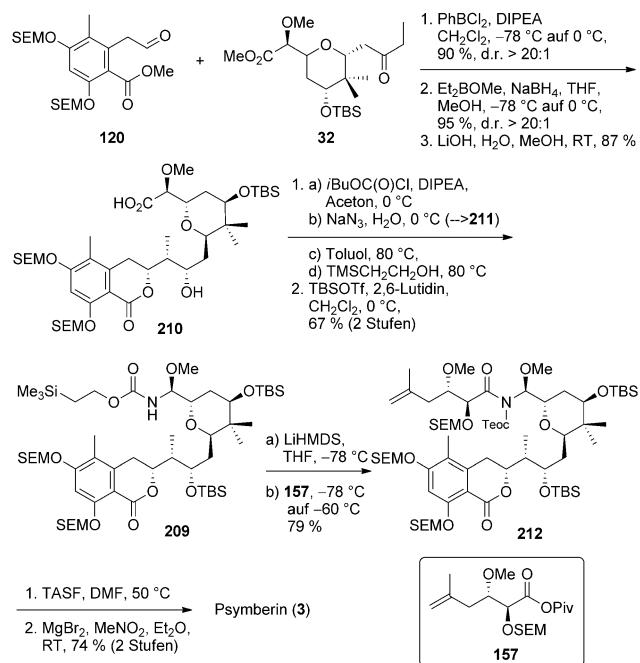


**Schema 45.** Formalsynthese nach Shangguan et al.<sup>[47]</sup>

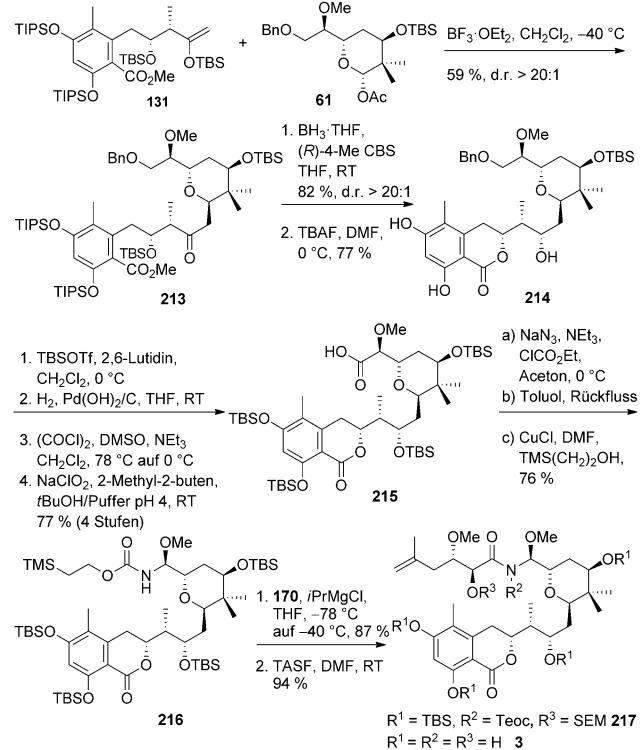
generiert werden, die zu Amide **194** umgesetzt wurde (Schema 45).<sup>[47]</sup> Verbindung **194** war identisch zu der aus De Brabanders Synthese.

Smith und Mitarbeiter entwickelten einen innovativen Ansatz zur Verknüpfung von Fragment **209** mit der aktivierten Psymberinsäure **157**. Als Schlüsselschritt in der Synthese diente ein Curtius-Abbau mit darauffolgender Acylierung. Zunächst wurden Keton **32** und Aldehyd **120** über eine Aldolreaktion miteinander verbunden. Dies gelang mit einer Ausbeute von 90% und einer Diastereoselektivität von >20:1. Es folgten eine *syn*-Reduktion unter Prasad-Bedingungen sowie eine Esterhydrolyse. Säure **210** wurde in das gemischte Anhydrid überführt und dann zum Säureazid **211** umgesetzt. Letzteres lagerte bei Erhitzen in das Isocyanat um, welches mit 2-Trimethylsilylethanol in situ in das entsprechende Carbamat transformiert wurde. Nachdem TBS-Schutzgruppen eingeführt worden waren, wurde Carbamat **209** mit dem Psymberinsäurederivat **157** in 79% Ausbeute zum Amid **212** umgesetzt. Die abschließende Schutzgruppenabspaltung gelang in zwei Stufen mit TASF und  $\text{MgBr}_2$ , sodass Psymberin (**3**) in 74% Ausbeute generiert werden konnte (Schema 46).<sup>[48]</sup>

Crimmins und Mitarbeiter verknüpften Silylenolether **131** und Acetal **61** mittels Bortrifluorid als Katalysator und erhielten Produkt **213** in 59% Ausbeute und exzellentem Diastereomerenverhältnis von >20:1 (Schema 47). Die Selektivität wird durch die pseudoaxiale Addition des Silylenolethers an das in situ hergestellte Oxocarbenium-Ion erklärt. Anschließend wurde durch CBS-Reduktion das entsprechende Diol hergestellt und direkt zum Dihydroisocumarin **214** umgesetzt (nach Entschützung). Mittels Reduktion



**Schema 46.** Smiths Totalsynthese von Psymberin (**3**).<sup>[48]</sup>

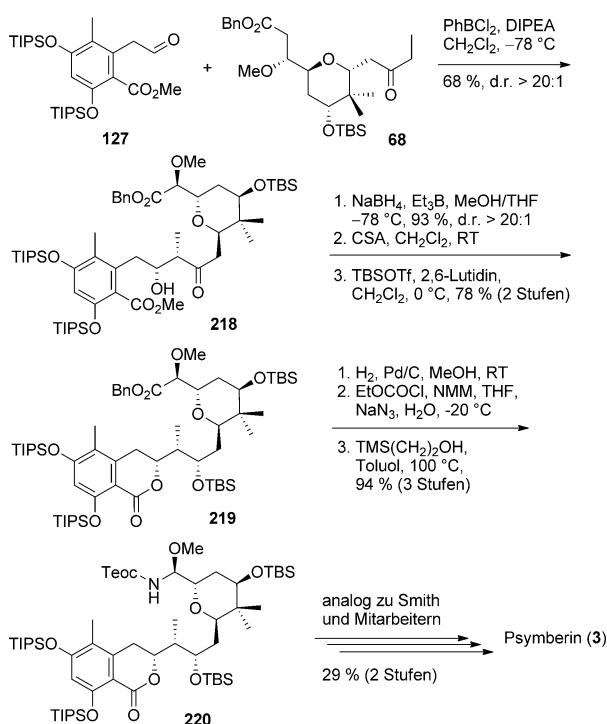


**Schema 47.** Crimmins' Totalsynthese von Psymberin (**3**).<sup>[52]</sup>

wurde die Benzylgruppe abgespalten und der primäre Alkohol freigesetzt, der zur Säure **215** oxidiert wurde. Nach Bildung des Säureazids und Curtius-Abbau wurde das Isocyanat mit 2-Trimethylsilylethanol zum Carbamat **216** umgesetzt. Um die anschließende Acylierung durchführen zu können,

wurde Carbamat **216** mit Isopropylmagnesiumchlorid deprotoniert und an Verbindung **170** addiert. Produkt **217** konnte in 87% Ausbeute erhalten werden. Die Abspaltung aller Silylgruppen mit TASF machte Psymberin (**3**) in 94% Ausbeute zugänglich.<sup>[52]</sup>

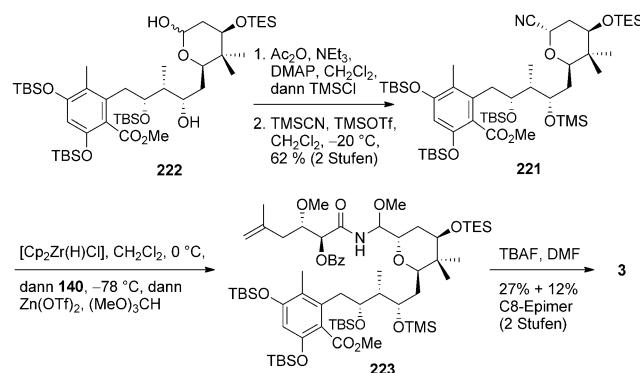
Watanabe und Mitarbeiter verwendeten ebenfalls eine Aldolreaktion zur Verknüpfung von Aldehyd **127** und Keton **68**, um zu Aldol **218** in 68% Ausbeute zu gelangen (Diastereomerenverhältnis > 20:1).<sup>[53]</sup> Nachdem eine Prasad-Reduktion durchgeführt worden war, wurde das *syn*-Diol unter Verwendung von CSA zum Dihydroisocumarin cyclisiert und anschließend TBS-geschützt (→**219**). Die Folgeschritte waren ähnlich derer der Smith-Arbeitsgruppe. Bildung des Säureazids, Curtius-Abbau und TMS-Ethanol-Addition ergaben das geschützte Amin **220**. Letzteres wurde mit Anhydrid **157**



Schema 48. Watanabes Syntheseansatz zum Psymberin (**3**).<sup>[53]</sup>

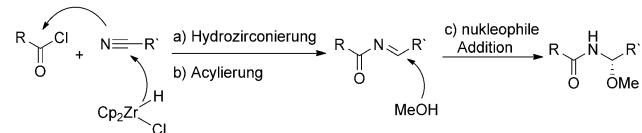
acyliert, um die Totalsynthese erfolgreich abzuschließen. Psymberin (**3**) wurde nach fünf Schritten in 27% Ausbeute erhalten (Schema 48).

Floreancig und Mitarbeiter entwickelten weitere Studien zu einer effektiveren und kürzeren Totalsynthese von Psymberin (**3**). Dabei setzten sie auf eine innovative Ein-Topf-Kupplungsreaktion des Tetrahydropyran-Fragments an ein aktiviertes Psymberinsäurederivat (Schema 49 und 50).<sup>[55]</sup> Die Grundlage hierfür bildeten vorherige Arbeiten ihrer Gruppe<sup>[88–91]</sup> sowie die von Erker<sup>[92]</sup> und Maraval und Mitarbeitern.<sup>[93]</sup> Diese effektive und flexible Methode ermöglichte Floreancig und Mitarbeitern die Synthese von verschiedenen Verbindungen wie Pederin (**1**) und weiteren Analoga. Um zum benötigten Nitril **221** zu gelangen, synthetisierten sie zunächst Lactol **222** analog zu ihrer zuvor vorgestellten Se-



Schema 49. Floreancigs Totalsynthese.<sup>[55]</sup>

#### Eintopfreaktion

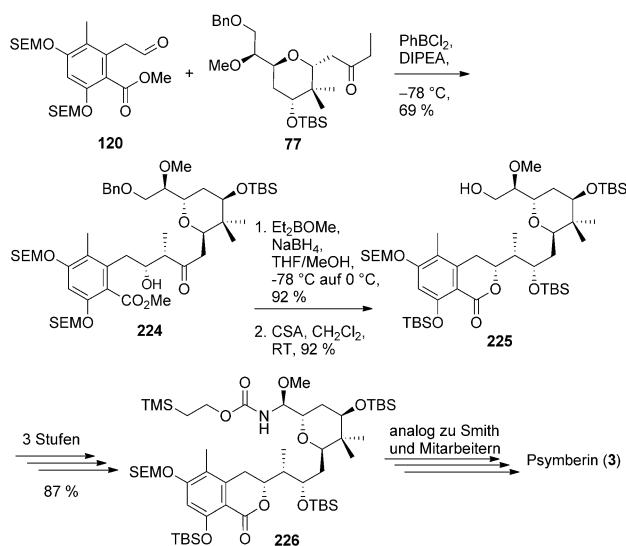


Schema 50. Die Hydrozirconierungs-Acylierungs-Additions-Sequenz im Detail.

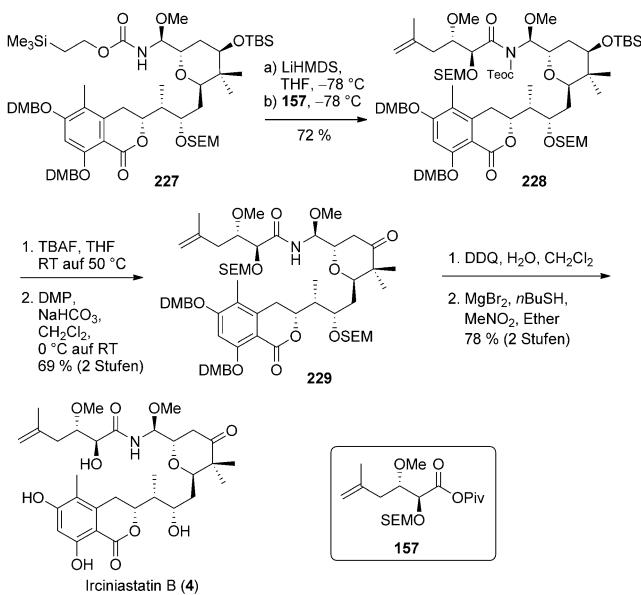
quenz (Schema 49). Nun folgte der Schlüsselschritt, indem die Hydrozirconierungs-Acylierungs-Additions-Sequenz (mechanistische Details siehe Schema 50) angewendet wurde, um Produkt **223** bereitzustellen. Nach Entschützung konnte dann bereits der Naturstoff in 27% Ausbeute (+ 12% C8-Epimer) erhalten werden. Anfänglich wurde nur Methanol alleine verwendet, was zur Produktbildung führte. Doch dabei stimmte die Selektivität an C8 nicht (1:3). Durch die weitere Zugabe von Magnesiumperchlorat kehrte sich die Selektivität um (3:1), aber die Ausbeute der Reaktion sank erheblich. Letztendlich stellte sich heraus, dass die Verwendung von Orthoameisensäuremethylester (als Ressource des Methanols) und Zink(II)-triflat die beste Variante ist [27% Psymberin (**3**), 12% C8-*epi*-Psymberin (C8-*epi* **3**)].

Die letzten Stufen der Totalsynthese von Byeon und Mitarbeitern sind in Schema 51 dargestellt.<sup>[54]</sup> Offensichtlich weist diese Synthese große Ähnlichkeiten zu denen von Smith, Crimmins und Watanabe auf. Byeon und Mitarbeiter verwendeten auch eine Aldolreaktion zur Verknüpfung von Aldehyd **120** mit Keton **78**, um zu Aldol **224** zu gelangen. Darauf folgten eine *syn*-Reduktion, Cyclisierung (→**225**), Oxidation und Curtius-Abbau, die Verbindung **226** zugängig machten. Die abschließende Kupplung von Verbindung **226** mit Säure **157** wurde analog zu Smiths Synthese durchgeführt.

Kürzlich wurde die erste Totalsynthese von Irciniastatin B (**4**) von der Smith-Arbeitsgruppe veröffentlicht (Schema 52).<sup>[94]</sup> Dabei verwendeten sie die gleiche Strategie, die sie zuvor für die Synthese von Psymberin (**3**) genutzt hatten, und passten diese hinsichtlich der verwendeten Schutzgruppen am Dihydroisocumarin an (DMB vs. SEM). Ausgehend von Verbindung **227** konnte die vorher entwickelte Kupplungsstrategie durchgeführt werden, um Amid **228** in 72% Ausbeute zu generieren. Nach Silylschutzgrup-



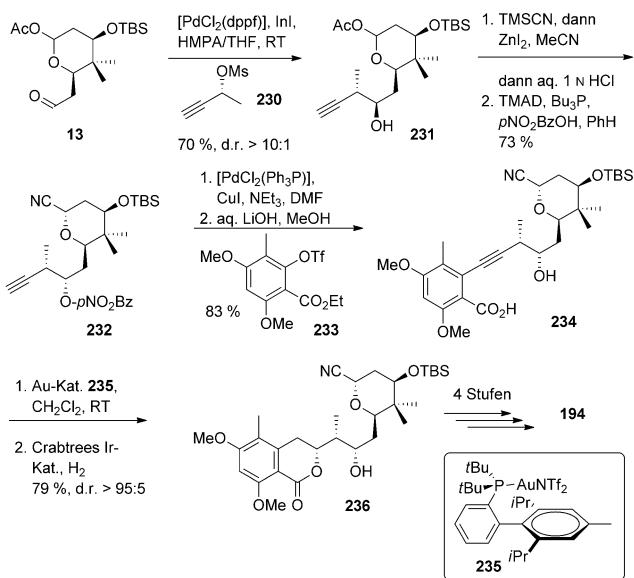
Schema 51. Synthesansatz zum Psymberin (3) nach Byeon et al.<sup>[54]</sup>



Schema 52. Totalsynthese von Irciniastatin B (4) nach Smith.<sup>[94]</sup>

penabspaltung wurde der sekundäre Alkohol mit Dess-Martin-Reagens zum Keton 229 oxidiert. Eine zweistufige Schutzgruppenabspaltung stellte Irciniastatin B (4) in 78% Ausbeute zur Verfügung. Durch Reduktion von Irciniastatin B (4) zu Psymberin (3) mit Natriumborhydrid konnte die korrekte Struktur belegt werden.

Im Jahr 2012 publizierten De Brabander und Mitarbeiter einen zweiten Syntheseweg zum Psymberin (3) und zu verschiedenen Derivaten (Schema 53).<sup>[57]</sup> Ausgehend von Aldehyd 13 wurde eine Marshall-Kupplung mit Alkin 230 durchgeführt, um Alkohol 231 in 70% Ausbeute und einem Diastereomerieverhältnis von > 10:1 herzustellen. Nach Substitution des anomeren Acetats gegen ein Cyanid musste die Konfiguration des sekundären Alkohols mittels Mitsunobu-

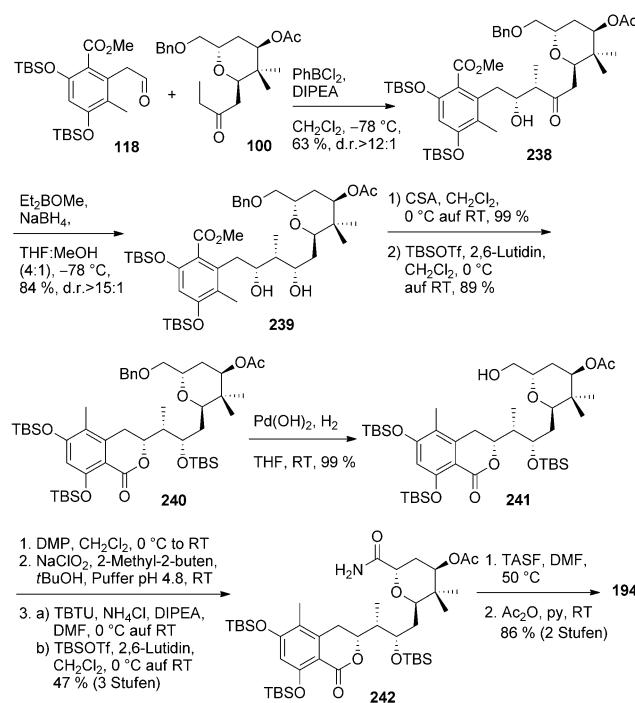


Schema 53. Totalsynthese von Psymberin (3) nach De Brabander.<sup>[57]</sup>

Reaktion invertiert werden, um *syn*-Produkt 232 zu erhalten. Daraufhin wurden Alkin 232 und Triflat 233 in einer Sono-gashira-Kreuzkupplung und mittels basischer Hydrolyse in 83% Ausbeute zu Produkt 234 umgesetzt. Der Schlüsselschritt der Sequenz war eine Gold-katalysierte Cyclisierung mit nachfolgender Reduktion, um die Dihydroisocumarin-Einheit auf einzigartige Weise aufzubauen. Nach Optimierungsversuchen stellte sich Goldkomplex 235 als am besten geeignet heraus. Anschließende Reduktion mit Wasserstoff in Anwesenheit von Crabtrees Katalysator generierte Dihydroisocumarin 236 mit 79% Ausbeute über zwei Stufen und mit einem exzellenten Diastereomerieverhältnis von > 95:5. In weiteren vier Reaktionsstufen konnte Amid 194 synthetisiert werden, welches ein bekanntes Intermediat aus De Brabanders erster Synthese darstellt. Diese innovative Kupplungsstrategie stellt sich als sehr nützlich für die Synthese von Analoga heraus, die sich im Substitutionsmuster am Aromaten unterscheiden.

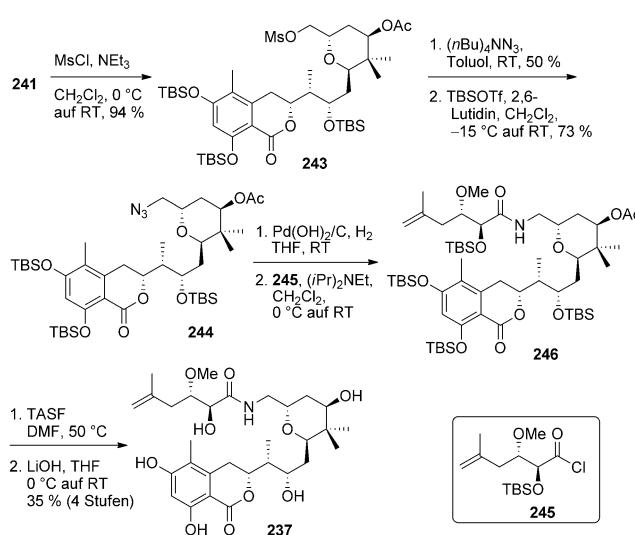
Bielitz und Pietruszka publizierten 2013 die Synthese von 8-Desmethoxypsymberin (237) sowie eine Formalsynthese des Naturstoffs Psymberin (3) (Schema 54).<sup>[58]</sup> Nach Aldolreaktion von Keton 100 mit Aldehyd 118 ( $\rightarrow$  238) und darauffolgender *syn*-Reduktion ( $\rightarrow$  239) wurde der Ring zum Dihydroisocumarin mittels CSA durchgeführt. Dieses musste erneut geschützt werden, um Lacton 240 in 88% Ausbeute über zwei Stufen zur Verfügung zu stellen. Nachdem der primäre Alkohol entschützt worden war ( $\rightarrow$  241), konnte er zweistufig zur entsprechenden Säure oxidiert werden, welche unter Peptidkupplungsbedingungen ins Amid 242 umgewandelt wurde. Die Ausbeute betrug 47% über die Sequenz. Abschließende Entschützung und Peracetylierung machten Verbindung 194 in 86% Ausbeute zugänglich.

Wie zuvor bereits erwähnt, konnte die Pietruszka-Gruppe auch 8-Desmethoxypsymberin (237), einen vermeintlichen Vorfänger des Naturstoffs synthetisieren, um zur Aufklärung der Biosynthese beizutragen. Sie begannen die Sequenz mit



**Schema 54.** Formalsynthetic route to Psymberin (3) after Bielitz and Pietruszka.<sup>[58]</sup>

the known alcohol **241**, which was mesylated, to give compound **243** in 94% yield. After substitution against an azide group, the product was again protected with TBS. Compound **244** was obtained in 73% yield. Azide **244** was reduced and an Psymberinsäurechlorid **245** was coupled ( $\rightarrow$  **246**), which was previously obtained from the corresponding Psymberinsäuremethylester in three steps. A



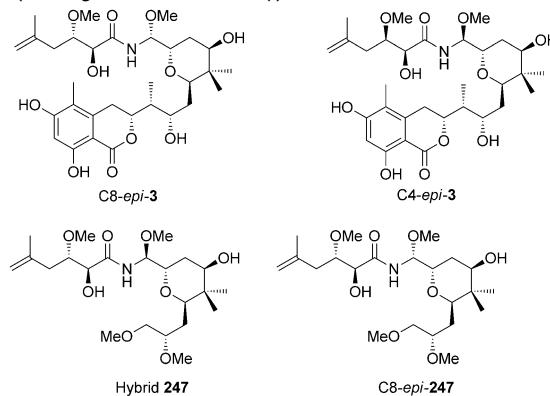
**Schema 55.** Synthesis of 8-Desmethoxysymberin (237) after Bielitz and Pietruszka.<sup>[58]</sup>

two-step deprotection made Amide **237** in 35% yield over the last four steps (Scheme 55).

## 8. Analoga und ihre biologischen Eigenschaften

The great interest in the natural product Psymberin (3) led not only to a large number of total and partial syntheses, but also to a series of studies of structure-activity relationships (SAR). Therefore, various analogs were synthesized, which differ in individual structural motifs and are examined for their biological activity. This combinatorial approach is also common in the pharmaceutical industry to optimize lead structures.

**Tabelle 3:** Synthetic analogs of Psymberin after De Brabander et al. (Promega CellTiter Glo Assay).<sup>[95]</sup>



Struktur	IC50-Werte [nM] <sup>[a]</sup>			
	KM12	PC3	SK-MEL-5	T98G
<b>3</b>	0.45 $\pm$ 0.01	0.98 $\pm$ 0.12	2.29 $\pm$ 0.13	1.37 $\pm$ 0.06
<b>C8-epi-3</b>	37.1 $\pm$ 5.5	200.2 $\pm$ 27.6	352.0 $\pm$ 2.1	85.8 $\pm$ 48.4
<b>C4-epi-3</b>	126.08 $\pm$ 8.6	346.5 $\pm$ 102.8	762.8 $\pm$ 70.0	186.7 $\pm$ 51.3
<b>Hybrid 247</b>	710.9 $\pm$ 35.8	821.8 $\pm$ 89.1	> 1000	> 1000
<b>C8-epi-247</b>	> 1000	255.5 $\pm$ 11.4	> 1000	> 1000

[a] Cell lines: KM12: Colon cancer, PC3: Prostate cancer, SK-MEL-5: Melanoma, T98G: Glioblastoma.

The first analogs were synthesized and tested (Table 3).<sup>[95]</sup> While their total synthesis, they also obtained the C8- and C4-Epimers of Psymberin (C8-epi-3 and C4-epi-3). The derivatives showed good IC50 values for the tested cell lines, but the values were about 100 times higher than those of the natural product. In addition, two simpler hybrids could be synthesized. The difference was in the dimethoxy group [similar to the Pederin (1)] against the Dihydroisocumarin unit. Compound 247 and the Epimer C8-epi-247 showed no significant biological values for the tested cell lines. Obviously, the Dihydroisocumarin unit is essential for the biological activity of Psymberin (3).

In 2009, a study by the Schering-Group was published, in which the syntheses and biological works

**Tabelle 4:** Psymberinanaloga vom Arbeitskreis Huang und ihre  $IC_{50}$ -Werte, getestet an der menschlichen Lungenkrebszelllinie HOP62 (CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability Assay).<sup>[96]</sup>

R	$IC_{50}$ (248 a-d) [nM]		$IC_{50}$ (249 a-d) [nM]	
	a	> 10000	a	> 10000
Me <sup>2</sup>	a	> 10000	a	> 10000
Phenylpropyl	b	> 10000	b	> 10000
3-Phenylpropyl	c	32 ± 1	615 ± 15	
3-Phenylpropyl	d	260 ± 36	—	

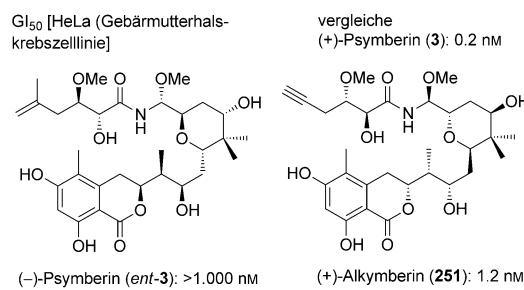
einer Reihe von Derivaten aufgeführt wurden.<sup>[96]</sup> Dabei lag der Fokus auf der Variation der Psymberinsäure-Einheit. In Tabelle 4 sind sieben Moleküle und ihre biologischen Eigenschaften in Bezug zur menschlichen Krebszelllinie HOP62 aufgeführt. Die vereinfachten Verbindungen mit R = Methyl (248a, 249a) und R = 3-Phenylpropyl (248b, 249b) wiesen  $IC_{50}$ -Werte von > 10000 auf, während die Verbindungen 248c, 249c und 248d Werte zwischen 32 und 615 nm aufzeigten. Somit konnte der Wert für den Naturstoff nicht übertroffen werden. Die Studie belegt, dass die Psymberinsäure-Einheit, zumindest die (4S)-Methoxy- und (5R)-Hydroxygruppe, wichtig für die Zytotoxizität von Psymberin (3) sind.

Zudem konnten Huang et al. verschiedene C11-Desoxyanaloga synthetisieren und hinsichtlich ihrer biologischen Aktivität testen (Tabelle 5).<sup>[96]</sup> Interessanterweise wiesen die Verbindungen leicht bessere Werte auf als der Naturstoff; die

**Tabelle 5:** Variationen am Tetrahydropyran-Kern des Psymberins (CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability Assay).<sup>[96]</sup>

Menschl. Gewebetyp	Zell- linie	$IC_{50}$ [nM]					
		3	250	C8,C9- epi-250	C8- epi-250	C9- epi-250	C9- epi-250
Niere	ACHN	0.76	0.265	n.d.	n.d.	8.7	
Prostata	DU145	0.30	0.149	n.d.	n.d.	5.9	
Lunge	H226	0.18	0.034	n.d.	n.d.	1.6	
Lunge	HOP62	0.42	0.055	177	46	3.0	
Brust	MB231	0.27	0.142	n.d.	n.d.	5.3	
Magen	MKN45	0.28	0.076	n.d.	n.d.	3.9	
Prostata	PC3	0.19	0.073	n.d.	n.d.	2.9	
Darm	SW620	0.82	0.160	n.d.	n.d.	6.1	
normal	NHDF	0.84	0.066	n.d.	n.d.	3.8	

entsprechenden Diastereomere C8, C9-*epi*-250, C8-*epi*-250 und C9-*epi*-250 jedoch nicht. Daraus lässt sich folgern, dass die Hydroxygruppe an C11 nicht ausschlaggebend für die Zytotoxizität ist.

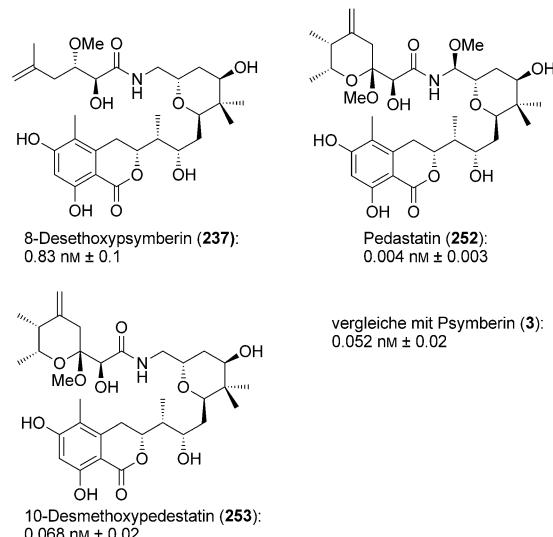


**Abbildung 4.** Zwei synthetische Analoga von Psymberin.<sup>[53]</sup>

Watanabe und Mitarbeiter synthetisierten das Enantiomer des Psymberins (*ent*-3) und ein weiteres Derivat, das Alkymberin (251) (Abbildung 4). Enantiomer *ent*-3 wies keine bedeutenden Gl<sub>50</sub>-Werte hinsichtlich der getesteten HeLa-Zelllinie auf, was auf eine Enantiodifferenzierung zwischen Psymberin (3) und seiner molekularen Zielstruktur in der Zelle hinweist. Alkymberin (251) hingegen zeigte einen Gl<sub>50</sub>-Wert von 1.2 nm, der dem von Psymberin (3) nahekommt. Offensichtlich sind geringe Variationen in der Psymberinsäurestruktur möglich.<sup>[53]</sup>

Im Jahr 2011 publizierten Floreancig und Mitarbeiter beeindruckende Studien zu verschiedenen Pederin- und Psymberinanaloga sowie Bindungseigenschaften von Pederin (1) an ein Ribosom.<sup>[35,36]</sup> Dazu verwendeten sie Kristallstrukturdaten von Mycalamid A (2a) und einer ribosomalen Untereinheit und konnten aus den Daten und Modellrechnungen Schlussfolgerungen für strukturelle Optimierungen ziehen. Zur Synthese der Verbindungen 8-Desmethoxy-psymberin (237), Pedastatin (252) und 10-Desmethoxy-

Gl<sub>50</sub>-Wert [HCT116 (Darmkrebszelllinie)]



**Abbildung 5.** Von der Floreancig-Gruppe synthetisierte Analoga.<sup>[35]</sup>

pedastatin (**253**) verwendeten sie den zuvor ausgearbeiteten Syntheseweg zum Naturstoff. Die neuen Verbindungen wiesen ähnliche oder sogar bessere  $GI_{50}$ -Werte bezüglich der Darmkrebszelllinie HCT116 auf (Abbildung 5).

Die Kombination aus Strukturelementen des Psymberins (**3**) und des Pederins (**1**), in Form des Pedastatins (**252**), führte zu einem Analogon, das mit seinem exzellenten  $GI_{50}$ -Wert von 0.004 nm den Wert von Psymberin (**3**) (0.052 nm) 13-fach übertraf. Somit gehört Pedastatin (**252**) zu den potentesten Zytotoxinen, ähnlich wie auch Spongistatin 1<sup>[97]</sup> und Meayamycin B, ein synthetisches Analog von FR901464.<sup>[98]</sup>

Seit seiner Isolation gibt es zwar eine Vielzahl von Syntheseansätzen zum Aufbau des Psymberins (**3**), erstaunlicherweise war jedoch bis 2012 keine Synthese des strukturell sehr ähnlichen, ebenfalls biologisch hochaktiven Irciniastatin B (**4**) bekannt. Basierend auf ihrer Totalsynthese des Psymberins (**3**) konnte die Smith-Gruppe Irciniastatin B (**4**) durch geringe Abwandlung der Strategie synthetisieren.<sup>[94]</sup> Irciniastatin B (**4**) inhibiert stärker das Wachstum von

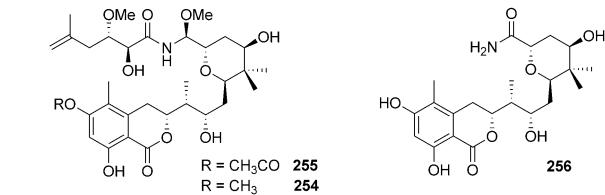
**Tabelle 6:** Inhibition des Krebszellwachstums ( $GI_{50}$ ,  $\mu\text{g mL}^{-1}$ ) durch Psymberin (**3**) und Irciniastatin B (**4**).<sup>[21]</sup>

Menschl. Krebszelllinie		Psymberin ( <b>3</b> )	Irciniastatin B ( <b>4</b> )
Bauchspeicheldrüse	BXPC-3	0.0038	0.00073
Brust	MCF-7	0.0032	0.00050
CNS	SF268	0.0034	0.00066
Lunge	NCI-H460	< 0.0001	0.0012
Darm	KM20L2	0.0027	0.0021
Prostata	DU-145	0.0024	0.0016
Leukämie	P388	0.00413	0.006
normale Endothelzellen	HUVEC	< 0.0005	n.d.

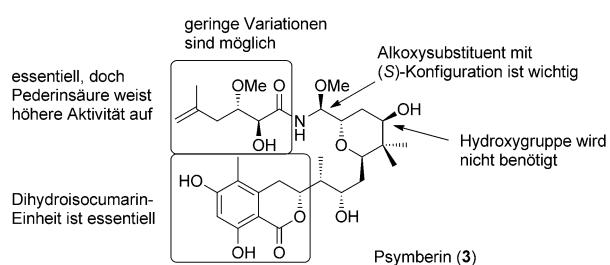
Bauchspeicheldrüse- und Brustkrebszellen sowie Zellen des zentralen Nervensystems (Tabelle 6). Dagegen erweist sich Psymberin (**3**) als aktiver hinsichtlich der Inhibition des Wachstums der Lungenkrebszelllinie NCI-H460.

Die letzte veröffentlichte Studie zu Analoga stammt von De Brabanders Gruppe.<sup>[57]</sup> Sie synthetisierten Methyl- und Acetylpsymberin (**254** und **255**) in einer Stufe ausgehend vom

**Tabelle 7:** Zytotoxizität von Psymberinanaloga nach Wu et al. (CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability Assay).<sup>[36]</sup>



Verb.	Zytotoxizität [ $IC_{50}$ , nm]		Translationsinhibition [ $EC_{50}$ , nm]			
	HeLa	SK-MEL-5	in vitro	zellbasiert	HeLa	SK-MEL-5
<b>3</b>	0.064 ± 0.14	0.27 ± 0.04	28 ± 7	2.2 ± 1.4	11 ± 10	
<b>255</b>	0.54 ± 0.01	0.35 ± 0.07	142 ± 21	5.8 ± 1.7	4.2 ± 3.2	
<b>254</b>	2.34 ± 0.53	1.58 ± 0.42	120 ± 47	9.6 ± 8.9	9.3 ± 8.5	
<b>256</b>	> 1000	> 1000	> 10000	> 10000	> 10000	
<b>2a</b>	2.52 ± 1.39	3.79 ± 0.04	3.79 ± 44	59 ± 32	64	



**Abbildung 6.** Übersicht über die beobachteten Struktur-Aktivitäts-Beziehungen.

Naturstoff. Alle diese Analoga (z. B. auch Amid **256**) wurden hinsichtlich ihrer Zytotoxizität und Inhibition der Translation bezüglich diverser menschlicher Krebszelllinien getestet (Tabelle 7).<sup>[36]</sup>

Aus den SAR-Studien lassen sich einige Aussagen (hinsichtlich der getesteten Zelllinien) treffen (Abbildung 6):

- Geringe strukturelle Variationen an der Psymberinsäure-Einheit sind möglich, solange die (4S)-Methoxy- und (5R)-Hydroxyfunktionen vorhanden sind; ein Austausch gegen die Pedersäure [siehe Pedastatin (**252**)] liefert ein Derivat, das den besten  $GI_{50}$ -Wert bezüglich der Darmkrebszelllinie HCT116 zeigt.
- Verbindungen mit der Pedersäure zeigen generell höhere Aktivitäten als Verbindungen mit der Psymberinsäure-Einheit.
- Die C11-Hydroxygruppe ist nicht essentiell für die Zytotoxizität; das C11-Oxoderivat [Irciniastatin B (**4**)] ist ebenfalls sehr potent.
- Variationen am C8-Alkoxysubstituenten sind möglich, jedoch kein Austausch gegen Wasserstoff.
- Die Dihydroisocumarin-Einheit ist essentiell für die Zytotoxizität.
- Die Inversion der Konfiguration an den Positionen C4 bzw. C8 führt zu einem hohen Verlust an Aktivität.

## 9. Zusammenfassung und Ausblick

Mit diesem Aufsatz ist beabsichtigt, Licht auf die faszinierenden Eigenschaften, Total- und Analogasynthesen des marinen Naturstoffes Psymberin (**3**) zu werfen. Viele Studien und Syntheseansätze wurden bis dato verfolgt, um seine Biosynthese aufzuklären und Totalsynthesen zu ermöglichen. Ein Aufgebot an neuen Methoden konnte hinsichtlich der hervorstechenden Strukturmerkmale, z. B. der *N,O*-Halbaminal-Einheit, entwickelt werden. Dabei waren folgende Ansätze erfolgreich: 1) Imidatbildung, Acylierung und anschließende Hydridübertragung, 2) oxidative Cyclisierung eines Hydroxyamids, 3) Curtius-Abbau gefolgt von einer Acylierung und 4) eine Hydrozirconierungs-Acylierungs-Additions-Sequenz. Die in Abschnitt 3 beschriebenen Ansätze zur Herstellung der 2,6-trans-Tetrahydropyran-Einheit waren ebenfalls vielfältig: Substitutionsreaktionen an anomeren Acetaten, eine Spiroepoxidöffnung, eine  $\text{PhI(OAc)}_2$ -induzierte Cyclisierung, eine intramolekulare Cyclisierung eines Epoxyalkohols, Addition von Silylenolethern an Oxo-

carbenium-Ionen, 1,4-Addition von Vinylmagnesiumbromid an ein Dihydropyran, Cyclisierung durch organokatalytische bzw. basenkatalysierte Oxa-Michael-Addition. Besonders viel Anwendung fand auch die Oxaborolidinon-katalysierte Aldolreaktion als verlässliche und robuste Methode zur Synthese von wichtigen Intermediaten auf dem Weg zum Tetrahydropyran. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die stereoselektive Synthese von 2,6-trans-Tetrahydropyranen weiterhin eine Herausforderung aufgrund ihrer geringeren thermodynamischen Stabilität und ihres Substitutionsmusters bleibt. Zum Aufbau des hochsubstituierten Dihydroisocumarin-Bausteins wurde entweder auf kommerziell erhältliche aromatische Ausgangsverbindungen, auf eine Cycloaddition von Silylenolethern mit Allenen oder eine säurekatalysierte Umlagerung zurückgegriffen. Der Ansatz zur Synthese der Psymberinsäure (**5**) und ihrer Derivate war mannigfaltig. Gängige Wege waren die Addition von methallyl- und vinylmetallorganischen Verbindungen an Aldehyde und Epoxide, Allylierungen und Aldolreaktionen. Diverse SAR-Studien weisen darauf hin, dass Psymberin (**3**) eine geeignete Leitstruktur für Analogsynthesen ist. Durch Variation und Kombination von verschiedenen Strukturmotiven konnten seine biologischen Eigenschaften sogar verbessert werden [z.B. Pedastatin (**252**)]. Es ist zu vermuten, dass weitere Anstrengungen hinsichtlich kürzerer, effizienterer Totalsynthesen und neuen, strukturell einfacheren Analoga, z.B. hinsichtlich der Dihydroisocumarin-Einheit, folgen werden. Weitere Studien werden zudem zu den letzten Stufen der Biosynthese und zum exakten Mechanismus der Apoptose durchgeführt. Eine zukünftig mögliche heterologe Expression von Psymberin (**3**) wäre immens wichtig, um genügend Material für Tests zur Verfügung stellen zu können. Somit stellt Psymberin (**3**) einen möglichen Kandidaten für zukünftige klinische Studien zur Bekämpfung von verschiedenen Tumoren dar.

### Anhang: Abkürzungen

Ac	Acetyl
AZADO	2-Azaadamantan- <i>N</i> -oxyl
BDA	Butan-2,3-diacetal
BINOL	1,1-Bi-2-naphthol
Bn	Benzyl
BOM	Benzoxymethyl
Bz	Benzoyl
CBS	Corey, Bakshi, Shibata (Oxazaborolidin)
CSA	10-Camphersulfonsäure
cod	1,5-Cyclooctadien
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano- <i>p</i> -benzochinon
DEAD	Azodicarbonylrethylester
DET	Weinsäurediethylester
DiBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DIP	Diisopinocampheyl
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin
DIPT	Weinsäurediisopropylester
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMB	2,4-Dimethoxybenzyl

DMDO	Dimethyldioxiran
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMP	Dess-Martin-Periodinan
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphanyl)ferrocen
DTBMP	2,6-Di- <i>tert</i> -butyl-4-methylpyridin
EC	effektive Konzentration
GI	Wachstumsinhibition
HFIP	1,1,1,3,3,3-Hexafluorpropan-2-ol
HMDS	Bis(trimethylsilyl)amid
HMPA	Hexamethylphosphoramid
IBX	2-Iodoxybenzoësäure
IC	inhibitorische Konzentration
Ipc	Isopinocampheyl
LC	letale Konzentration
LDA	Lithiumdiisopropylamid
MOM	Methoxymethyl
MS	Molekularsieb
NHS	<i>N</i> -Hydroxysuccinimid
NMO	4-Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
NMP	1-Methyl-2-pyrrolidinon
OMs	Methansulfonat
OTf	Trifluormethansulfonat
OTs	<i>p</i> -Toluolsulfonat
Piv	Pivaloat
PMB	<i>p</i> -Methoxybenzyl
PMP	<i>p</i> -Methoxyphenyl
PPTS	Pyridinium <i>p</i> -toluolsulfonat
py	Pyridin
Red-Al	Natrium-bis(2-methoxyethoxy)aluminiumdihydrid
SEM	2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl
Tar	Weinsäureester
TASF	Tris(dimethylamino)sulfoniumfluorotrimethylsilicat
TBAF	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumfluorid
TBHP	<i>tert</i> -Butylhydroperoxid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TBTU	<i>O</i> -(Benzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-tetrafluoroborat
Teoc	2-Trimethylsilylethylcarbamat
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethyl-1-piperidinyloxy
TES	Triethylsilyl
TFA	Trifluoressigsäure
TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
TIPS	Tri(isopropyl)silyl
TMAD	1,1'-Azobis( <i>N,N</i> -dimethylformamid)
TMS	Trimethylsilyl
TPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie (Stipendium für M.B.), der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Ministerium für Innovation, Wissenschaft und Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen, der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf und dem Forschungszentrum Jülich GmbH für ihre großzügige Unterstützung unserer Projekte. Außerdem danken wir Dr. Irene Kullartz und M. Sc. Thomas Classen für ihre Unterstützung bei der Gestaltung der Graphiken.

- [1] Ausgewählte Übersichten über marine Polyketide: a) J. Staunton, K. J. Weissman, *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 380–416; b) W. H. Gerwick, B. S. Moore, *Chem. Biol.* **2012**, *19*, 85–98; c) D. A. Akey, J. J. Gehret, D. Khare, J. L. Smith, *Nat. Prod. Rep.* **2012**, *29*, 1038–1049, zit. Lit.
- [2] R. H. Cichewicz, F. A. Valeriote, P. Crews, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1951–1954.
- [3] F. Z. Netolitzky, *Z. Angew. Entomol.* **1919**, *5*, 252–257.
- [4] M. Pavan, G. Bo, *Phys. Com. Oecol.* **1953**, *3*, 307–312.
- [5] A. Quilico, C. Cardani, D. Ghiringhelli, M. Pavan, *Chim. Ind.* **1961**, *43*, 1434–1436.
- [6] a) C. Cardani, D. Ghiringhelli, R. Mondelli, A. Quilico, *Tetrahedron Lett.* **1965**, *6*, 2537–2545; b) C. Cardani, D. Ghiringhelli, R. Monelli, A. Quilico, *Gazz. Chim. Ital.* **1966**, *96*, 3–38.
- [7] T. Matsumoto, S. Yanagiya, S. Maeno, S. Yasuda, *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 6297–6300.
- [8] A. Furusaki, T. Watanabe, T. Matsumoto, M. Yanagiya, *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 6301–6304.
- [9] J. H. Frank, K. Kanamitsu, *J. Med. Entomol.* **1987**, *24*, 155–191.
- [10] A. W. R. McCrae, S. A. Visser, *Ann. Trop. Med. Parasitol.* **1975**, *69*, 109–120.
- [11] R. K. Armstrong, J. L. Winfield, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **1969**, *18*, 147–150.
- [12] L. Penchenier, J. Mouchet, B. Cros, P. Legall, J. Y. Cosnefroy, P. Quezede, J. Chandenier, *Bull. Soc. Pathol. Exot.* **1994**, *87*, 45–48.
- [13] A. N. Williams, *J. R. Army Med. Corps* **1993**, *139*, 17–19.
- [14] S. N. R. Qadir, N. Raza, S. B. Rahman, *Dermatol. Online J.* **2006**, *12*, 9.
- [15] O. Zargari, A. Kimyai-Asadi, F. Fathalikhani, M. Panahi, *Int. J. Dermatol.* **2003**, *42*, 608–612.
- [16] S. A. Norton, C. Lyons, *Lancet* **2002**, *359*, 1950.
- [17] Exodus 7:14–12:30.
- [18] M. Soldati, A. Fioretti, M. Ghione, *Experientia* **1966**, *22*, 176–178.
- [19] a) R. A. Mosey, P. E. Floreancig, *Nat. Prod. Rep.* **2012**, *29*, 980–995; b) Z. J. Witczak, R. M. Rampulla, A. Bommareddy, *Minirev. Med. Chem.* **2012**, *12*, 1520–1532; c) F. Wu, M. E. Green, P. Floreancig, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 1163–1166; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1131–1134, zit. Lit.
- [20] a) J. Piel, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, *99*, 14002–14007; b) J. Piel, I. Höfer, D. Hui, *J. Bacteriol.* **2004**, *186*, 1280–1286.
- [21] G. R. Pettit, J.-P. Xu, J.-C. Chapuis, R. K. Pettit, L. P. Tackett, D. L. Doubek, J. N. A. Hooper, J. M. Schmidt, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1149–1152.
- [22] S. Kiren, L. Williams, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2905–2908.
- [23] C. Cardani, C. Fuganti, D. Ghiringhelli, P. Grasselli, M. Pavan, M. D. Valcurone, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 2815–2818.
- [24] K. M. Fisch, C. Gurgui, N. Heycke, S. A. van der Sar, S. A. Anderson, V. L. Webb, S. Taudien, M. Platzer, B. K. Rubio, S. J. Robinson, P. Crews, J. Piel, *Nat. Chem. Biol.* **2009**, *5*, 494–501.
- [25] A. Schirmer, R. Gadkari, C. D. Reeves, F. Ibrahim, E. F. DeLong, C. R. Hutchinson, *Appl. Environ. Microbiol.* **2005**, *71*, 4840–4849.
- [26] S. Sudek, N. B. Lopanik, L. E. Waggoner, M. Hildebrand, C. Anderson, H. Liu, A. Patel, D. H. Sherman, M. G. Haygood, *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 67–74.
- [27] M. S. Donia, B. J. Hathaway, S. Sudek, M. G. Haygood, M. J. Rosovitz, J. Ravel, E. W. Schmidt, *Nat. Chem. Biol.* **2006**, *2*, 729–735.
- [28] N. S. Burres, J. J. Clement, *Cancer Res.* **1989**, *49*, 2935–2940.
- [29] H. Ogawara, K. Higashi, K. Uchino, N. B. Perry, *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 2152–2154.
- [30] A. Richter, P. Kocienski, P. Raubo, D. Davies, *Anti-Cancer Drug Des.* **1997**, *12*, 217–227.
- [31] K. A. Hood, L. M. West, P. T. Northcote, M. V. Berridge, J. H. Miller, *Apoptosis* **2001**, *6*, 207–219.
- [32] K.-H. Lee, S. Nishimura, S. Matsunaga, N. Fusetani, S. Horinouchi, M. Yoshida, *Cancer Sci.* **2005**, *96*, 357–364.
- [33] S. Nishimura, S. Matsunaga, M. Yoshida, H. Hirota, S. Yokoyama, N. Fusetani, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 449–454.
- [34] T. Chinen, Y. Nagumo, T. Watanabe, T. Imaizumi, M. Shibuya, T. Kataoka, N. Kanoh, Y. Iwabuchi, T. Usui, *Toxicol. Lett.* **2010**, *199*, 341–346.
- [35] S. Wan, F. Wu, J. C. Rech, M. E. Green, R. Balachandran, W. S. Horne, B. W. Day, P. E. Floreancig, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16668–16679.
- [36] C.-Y. Wu, Y. Feng, E. R. Cardenas, N. Williams, P. E. Floreancig, J. K. De Brabander, M. G. Roth, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18998–19003.
- [37] X. Huang, N. Shao, A. Palani, R. Aslanian, A. Buevich, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2597–2600.
- [38] G. R. Pettit, C. L. Herald, D. L. Doubek, D. L. Herald, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6846–6848.
- [39] M. Sasaki, N. Matsumori, T. Maruyama, T. Nonomura, M. Murata, K. Tachibana, T. Yasumoto, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1782–1785; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1672–1675.
- [40] T. Nonomura, M. Sasaki, N. Matsumori, M. Murata, K. Tachibana, T. Yasumoto, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1786–1789; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1675–1678.
- [41] K. Lee, H. Kim, J. Hong, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *1025*–1032.
- [42] T. L. B. Boivin, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3309–3362.
- [43] P. A. Clarke, S. Santos, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2045–2053.
- [44] I. Larrosa, P. Romea, F. Urpí, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2683–2723.
- [45] X. Jiang, J. Garcia-Fortanet, J. K. De Brabander, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11254–11255.
- [46] J. C. Rech, P. E. Floreancig, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5175–5178.
- [47] N. Shangguan, S. Kiren, L. J. Williams, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1093–1096.
- [48] A. B. Smith III, J. A. Jurica, S. P. Walsh, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5625–5628.
- [49] H. Lachance, O. Marion, D. G. Hall, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6061–6064.
- [50] K. Gademann, D. E. Chavez, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3185–3187; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3059–3061.
- [51] L. E. Brown, Y. R. Landaverry, J. R. Davies, K. A. Milinkevich, S. Ast, J. S. Carlson, A. G. Oliver, J. P. Konopelski, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5405–5410.
- [52] M. T. Crimmins, J. M. Stevens, G. M. Schaaf, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3990–3993.
- [53] T. Watanabe, T. Imaizumi, T. Chinen, Y. Nagumo, M. Shibuya, T. Usui, N. Kanoh, Y. Iwabuchi, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1040–1043.
- [54] S. R. Byeon, H. Park, H. Kim, J. Hong, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5816–5819.
- [55] W. J. Buffham, N. A. Swain, S. L. Kostiuk, T. P. Gonçalves, D. C. Harrowven, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1217–1222.
- [56] M. Bielitzka, J. Pietruszka, *Synlett* **2012**, 1625–1628.
- [57] Y. Feng, X. Jiang, J. K. De Brabander, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17083–17093.
- [58] M. Bielitzka, J. Pietruszka, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 8300–8308.
- [59] R. D. Barry, *Chem. Rev.* **1964**, *64*, 229–260.
- [60] N. Choukchou-Braham, Y. Asakawa, J.-P. Lepoittevin, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3949–3952.
- [61] J. J. Fitzgerald, A. R. Pagano, V. M. Sakoda, R. A. Olofson, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4117–4121.
- [62] A. Ramacciotti, R. Fiaschi, E. Napolitano, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5371–5374.
- [63] P. Salvadori, S. Superchi, F. Minutolo, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4190–4191.

- [64] S. Superchi, F. Minutolo, D. Pini, P. Salvadori, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3183–3186.
- [65] K. Uchida, H. Watanabe, T. Kitahara, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 8975–8984.
- [66] Y. Kuroaki, T. Fukuda, M. Iwao, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3289–3303.
- [67] T. Suzuki, T. Yamada, K. Watanabe, T. Katoh, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2583–2585.
- [68] S. K. Mandal, S. C. Roy, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4131–4134.
- [69] A. Habel, W. Boland, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 1601–1604.
- [70] S. K. Mandal, S. C. Roy, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 11050–11057.
- [71] M. Sher, A. Ali, H. Reinke, P. Langer, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5400–5402.
- [72] M. D. Obushak, V. S. Matiychuk, V. V. Turytsya, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6112–6115.
- [73] A. Rioz-Martínez, G. de Gonzalo, D. E. T. Pazmiño, M. W. Fraaije, V. Gotor, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2073–2076.
- [74] S. Pal, V. Chatare, M. Pal, *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15*, 782–800.
- [75] J. Chen, L. Zhou, C. K. Tan, Y.-Y. Yeung, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 999–1009.
- [76] D. Hojo, K. Noguchi, M. Hirano, K. Tanaka, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 5904–5906; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5820–5822.
- [77] M. F. Hentemann, J. G. Allen, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2013–2016; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1937–1940.
- [78] P. Langer, B. Kracke, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4545–4547.
- [79] M. E. Green, J. C. Rech, P. E. Floreancig, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4117–4120.
- [80] B. Henßen, E. Kasparyan, G. Marten, J. Pietruszka, *Heterocycles* **2007**, 245–249.
- [81] S. V. Ley, E. Diez, D. J. Dixon, R. T. Guy, P. Michel, G. L. Nattrass, T. D. Sheppard, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 3608–3617.
- [82] S. V. Ley, D. J. Dixon, R. T. Guy, M. A. Palomero, A. Polara, F. Rodriguez, T. D. Sheppard, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 3618–3627.
- [83] J. Pietruszka, R. C. Simon, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3628–3634.
- [84] A. B. Northrup, D. W. C. MacMillan, *Science* **2004**, *305*, 1752–1755.
- [85] A. B. Northrup, I. K. Mangion, F. Hettche, D. W. C. MacMillan, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2204–2206; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2152–2154.
- [86] D. A. Evans, M. A. Calter, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6871–6874.
- [87] X. Huang, N. Shao, A. Palani, R. Aslanian, A. Buevich, C. Seidel-Dugan, R. Hurk, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3592–3595.
- [88] S. Wan, M. E. Green, J.-H. Park, P. E. Floreancig, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5385–5388.
- [89] Q. Xiao, P. E. Floreancig, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1139–1142.
- [90] M. V. DeBenedetto, M. E. Green, S. Wan, J.-H. Park, P. E. Floreancig, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 835–838.
- [91] C. Lu, Q. Xiao, P. E. Floreancig, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5112–5115.
- [92] G. Erker, W. Fröberg, J. L. Atwood, W. E. Hunter, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 72–73; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 68–69.
- [93] A. Maraval, A. Igau, B. Donnadieu, J.-P. Majoral, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 385–394.
- [94] C. An, A. T. Hoye, A. B. Smith, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4350–4353; nach Annahme der vorliegenden Übersicht wurde ein Full Paper der Arbeitsgruppe veröffentlicht: C. An, J. A. Jurica, S. P. Walsh, A. T. Hoye, A. B. Smith, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4278–4296.
- [95] X. Jiang, N. Williams, J. K. De Brabander, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 227–230.
- [96] a) X. Huang, N. Shao, R. Hurk, A. Palani, R. Aslanian, C. Seidel-Dugan, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 867–870; b) N. Shao, X. Huang, A. Palani, R. Aslanian, J. Piwinski, R. Hurk, C. Seidel-Dugan, *Synthesis* **2009**, 2855–2872.
- [97] G. R. Pettit, Z. A. Chicacz, F. Gao, C. L. Herald, M. R. Boyd, J. M. Schmidt, J. N. A. Hooper, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1302–1304.
- [98] S. Osman, B. J. Albert, Y. Wang, M. Li, N. L. Czaicki, K. Koide, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 895–904.