

Biomimetische Synthesen

Biomimetische organische Synthesen: Anmerkungen zu jüngeren Ergebnissen

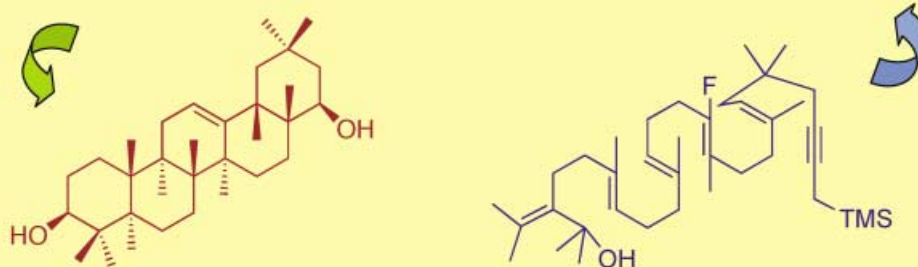
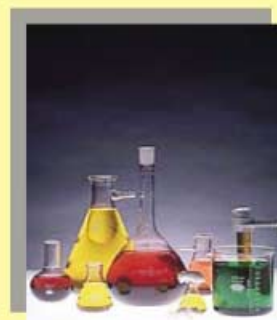
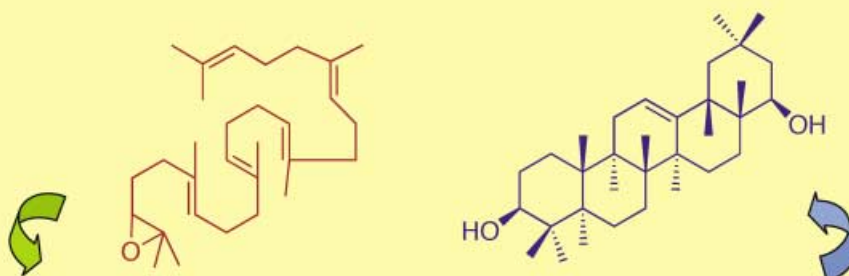
María C. de la Torre* und Miguel A. Sierra*

Stichwörter:

Biomimetische Synthesen · Enzyme ·
Naturstoffe · Organische
Synthesen

Professor Louis S. Hegedus
zum 60. Geburtstag gewidmet

Biomimetische organische Synthese



Nachahmung oder Eingebung?

Angewandte
Chemie

Die Synthesewege, auf die die Natur zum Aufbau von Naturstoffen zurückgreift, sind in ihrer Ausgereiftheit atemberaubend, und schon sehr früh wurde nach Laborsynthesen gesucht, die diese Wege nachahmen. Das Konzept der biomimetischen Synthese, 1917 von Robinson eingeführt, löste sehr bald eine lang anhaltende Diskussion darüber aus, ob an jedem einzelnen Schritt in der Biogenese einer jeden Naturstoffklasse ein spezifisches Enzym beteiligt ist. Erfolgreiche Naturstoffsynthesen folgen oft natürlichen Prozessen, die mit einer minimalen Enzymteilnahme ablaufen, allerdings sollte daraus nicht geschlossen werden, dass nur solche biogenetischen Prozesse nachgeahmt werden könnten, an denen keine Enzyme beteiligt sind. Der vielleicht attraktivste Aspekt einer biomimetischen Strategie ist, dass sie die Entwicklung einer Synthesemethode nach biogenetischem Vorbild verfolgt, auch wenn der imitierte Biosyntheseweg nur hypothetisch ist. Zukünftige Verbesserungen sind durch künstliche Enzyme zu erwarten, die spezifische Umwandlungen katalysieren.

Aus dem Inhalt

1. Einleitung	163
2. Polyether: unterschiedliche Biosynthese-Vorschläge als Motivation zur Biomimese	166
3. Biomimetische Diels-Alder-Reaktionen	168
4. Biomimetische Cyclisierung von Isoprenoiden	170
5. Biomimetische Synthese mit starren Substraten	173
6. Biomimetische oxidative Kupplung von Phenolen: die realistischste Mimese?	176
7. Trittsteine: künstliche physiologische Synthesen	178
8. Schlussfolgerungen und Ausblick	180

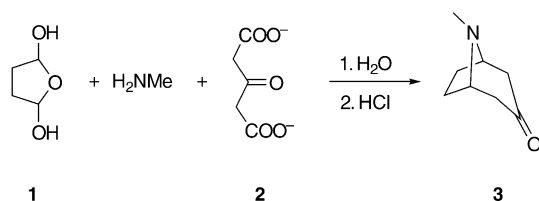
1. Einleitung

„For all natural products, there exists a synthesis from ubiquitous biomolecules. The inherent interconnectivity of natural products implies that a truly biomimetic total synthesis represents a general solution not to the preparation of a compound but to the preparation of all similarly derived natural products (discovered and undiscovered).“ Diese kürzlich von Skyler und Heathcock^[1] getroffene Aussage, die ihre Arbeiten zur allgemeingültigen Synthese der Pyridoacridin-Alkaloide illustriert, fasst die grundlegende Idee der biomimetischen Synthese zusammen.^[2] Der Begriff der biomimetischen Synthese war von Robinson im Zusammenhang mit seiner 1917 veröffentlichten direkten Synthese von Tropinon (**3**) aus Glutaraldehyd (**1**), Methylamin und Acetondicarbonsäure geprägt worden (Schema 1).^[3]

Van Tamelen systematisierte 1961 in einer richtungsweisenden Arbeit die unterschiedlichen Vorstellungen, die dem Begriff der biomimetischen Synthese (oder der biogenetischen Synthese) zugrunde liegen.^[4] Die Definitionen und die Ideen, die darin zusammengefasst werden, sind noch heute

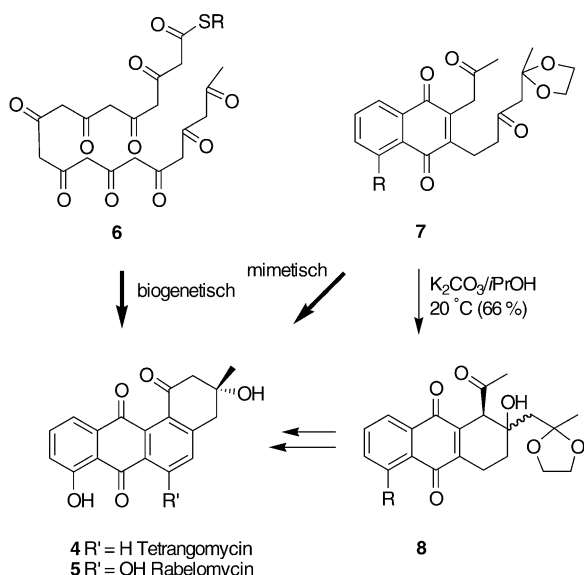
aktuell. Van Tamelen definierte die biomimetische Synthese als eine bestimmte Reaktion oder eine Reaktionssequenz, die einen angenommenen biologischen Reaktionspfad nachahmt. Der imitierte Prozess hat normalerweise einen stichhaltigen biochemischen Hintergrund.^[5]

Die Synthese der Angucyclinon-Derivate Tetrangomycin (**4**) und Rabelomycin (**5**) nach Krohn et al. veranschaulicht diese Definition (Schema 2).^[6] Der biogenetische Weg zu diesen Verbindungen ist gut bekannt. Daran beteiligt ist das Decaketid **6**, das durch intramolekulare Aldol-Kondensation in das Angucyclinon-Gerüst umgewandelt wird. Der Cyclisierungsprozess kann mit gleichzeitigen oder nachfolgenden enzymatischen Oxidationen und Reduktionen kombiniert sein.^[7] Zur erfolgreichen Nachahmung des biogenetischen Prozesses muss das Ausgangsmaterial strengen Randbedingungen genügen. Aus diesem Grund fehlt dem Substrat, dem 1,4-Naphthochinon-Derivat **7**, die quasibenzylische Carbonylgruppe. Diese wurde mit einer bevorzugten linearen Cyclisierung in Verbindung gebracht^[8] und dazu genutzt, die



Schema 1. Eintopfsynthese von Tropinon, das erste Beispiel einer biomimetischen Synthese, nach Robinson.^[3]

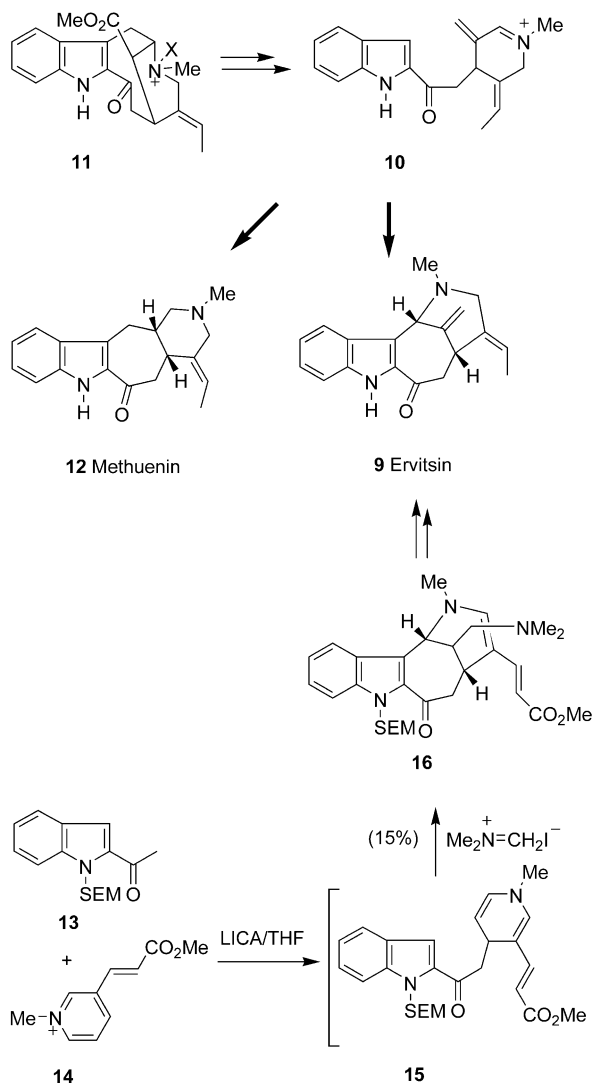
[*] Dr. M. C. de la Torre
Instituto de Química Orgánica
Consejo Superior de Investigaciones Científicas
C/Juan de la Cierva 3, 28006 Madrid (Spanien)
Fax: (+34) 91-562-2900
E-mail: iqot310@iqog.csic.es
Prof. M. A. Sierra
Departamento de Química Orgánica
Facultad de Química
Universidad Complutense
28040 Madrid (Spanien)
Fax: (+34) 91-394-4103
E-mail: sierraor@quim.ucm.es



Schema 2. Links: Cyclisierung von Polyketiden zu Angucyclinon-Derivaten; rechts: Synthese von Tetrangomycin und Rabelomycin nach dem biomimetischen Verfahren von Krohn et al.^[6]

vielen unerwünschten Aldol-Kondensationen auf zwei Ring-schlussstypen, den linearen und den angularen Typ, zu reduzieren. Mit diesen Vorgaben wurde Verbindung **7** hergestellt und über die tricyclische Zwischenverbindung **8** stufenweise zu den gewünschten Produkten umgesetzt.

Der Begriff der biomimetischen Synthese wird auch zur Beschreibung von Reaktionssequenzen verwendet, deren Zweck es ist, eine biogenetische Hypothese zu untermauern. Dabei wird eine Reaktion mit einem angenommenen Substrat der untersuchten Transformation ausgeführt. Verläuft die Reaktion wie erwartet, so gilt der Biosyntheseweg als allgemein akzeptierbar. Die Synthese des Indolalkaloids Ervitsin (**9**) nach Bosch et al. verdeutlicht diesen Aspekt (Schema 3).^[9] Am vorgeschlagenen biogenetischen Pfad zu Ervitsin ist die Schlüsselverbindung **10** beteiligt,^[10] die aus **11**, einem *N*-Oxid-Derivat von Vobasin, gebildet wird. **10** reagiert dann durch 1,2-Addition der Indoleinheit an die α,β -ungesättigte Iminiumgruppe zu Ervitsin. Die günstigere 1,4-Addition führt zum verwandten Alkaloid Methuenin (**12**), und



Schema 3. Synthese von Ervitsin nach Bosch et al. zur Stützung des vorgeschlagenen Biogenese Pfades.^[9] SEM = 2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl, LICA = Lithiumisopropylcyclohexylamid.

tatsächlich sind die beiden Alkaloide **9** und **12** biogenetisch verwandt.^[11]

Die Schlüsselverbindung der mimetischen Synthese, **16**, wurde durch nucleophile Addition des von **13** abgeleiteten



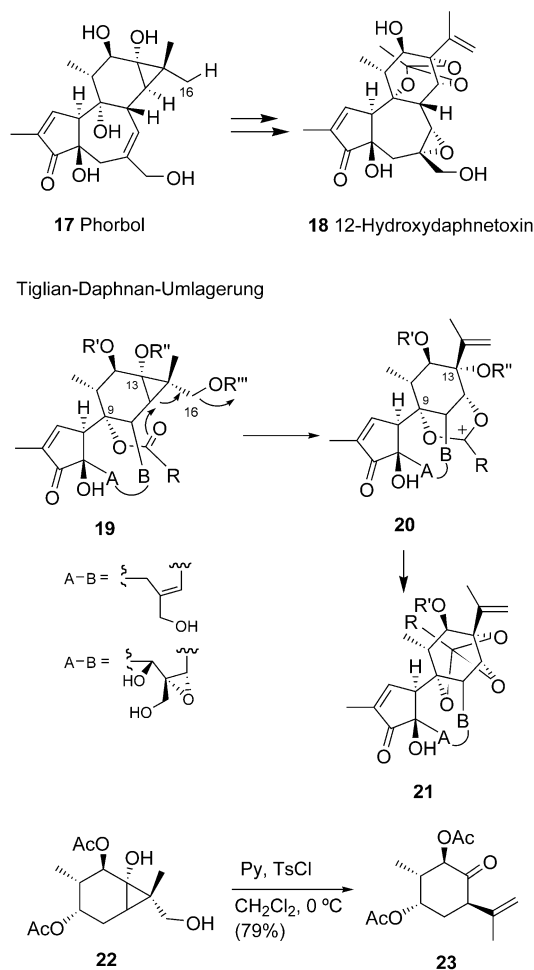
Maria C. de la Torre studierte Chemie an der Universität Madrid und promovierte dort 1986. Nach zwei Forschungsaufenthalten am Imperial College bei Prof. Steven Ley und an der Colorado State University bei Prof. Albert Meyers wurde sie 1989 wissenschaftliche Mitarbeiterin am Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Ihre Forschungsinteressen konzentrieren sich auf die Chemie von dicht funktionalisierten Naturstoffen und die Herstellung von Naturstoff-Hybridverbindungen mit gemischten oder komplementären biologischen Eigenschaften.



Miguel A. Sierra studierte Chemie an der Universität Madrid, wo er 1987 promovierte und zum Profesor Ayudante ernannt wurde. Nach einem Postdoc-Aufenthalt an der Colorado State University bei Prof. Louis Hegedus kehrte er nach Madrid zurück und wurde dort 1990 zum Profesor Titular berufen. Seine Forschungen umfassen die Entwicklung neuer Prozesse auf der Grundlage katalytischer und stöchiometrischer Reaktionen von Übergangsmetallkomplexen, die Herstellung maßgeschneiderter Bioorganometall-Verbindungen für spezifische Anwendungen im Pflanzenschutz und organische Umweltprozesse.

Enolats an die γ -Position des Pyridiniumsalzes **14** hergestellt (Schema 3). Das so erhaltene 1,4-Dihydropyridin **15** wurde mit Eschenmoser-Salz ($\text{Me}_2\text{N}^+=\text{CH}_2\text{I}^-$) abgefangen. Das isolierte Addukt **16** wird abschließend durch eine Sequenz von Cope-Eliminierung, Säurebehandlung und NaBH_4 -Reduktion in das gewünschte Alkaloid **9** überführt. Die erfolgreiche Synthese wurde als Argument für die Gültigkeit des vorgeschlagenen biogenetischen Pfades herangezogen.

Bisweilen scheitert die biomimetische Synthese, sodass die biogenetische Hypothese nicht belegt werden kann. Ein Beispiel war der Versuch, Phorbol (**17**) in 12-Hydroxydaphnetoxin (**18**) zu überführen (Schema 4).^[12] Die Isolierung von

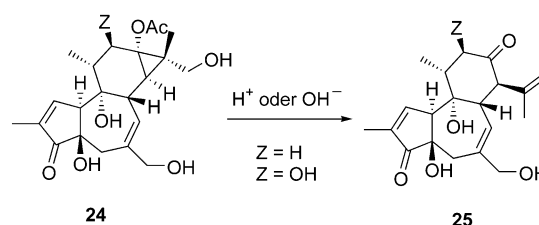


Schema 4. Der Versuch, die Tiglian-Daphnan-Umlagerung nachzuahmen, misslang. Die biogenetische Hypothese konnte nicht reproduziert werden.^[12] Py = Pyridin, Ts = Tosyl = 4-Toluolsulfonyl.

Verbindungen beider Strukturtypen aus einer einzigen Pflanzenspezies wurde als Hinweis auf eine biogenetische Umwandlung des Tiglian(Phorbol)-Gerüsts in das Daphnan-gerüst gewertet.^[13] Der biogenetischen Hypothese zufolge wird Phorbol durch Oxidation der C16-Methylgruppe hinreichend aktiviert, um unterstützt durch den C9-Ester eine Cyclopropyl-Carbonyl-Umlagerung auszulösen (**19**→**21**). Mit dem Ziel, die Cyclopropyl-Carbonyl-Umwandlung nachzuah-

men, wurde das bicyclische Cyclopropan-Derivat **22** hergestellt und mit 1 Äquivalent Tosylchlorid und Pyridin umgesetzt (Schema 4). Die gewünschte Umlagerung fand nicht statt (wohl aufgrund der fehlenden Reaktivität der Esterfunktion), stattdessen wurde unter Spaltung der „falschen“ Cyclopropanbindung das β,γ -ungesättigte Keton **23** erhalten. Diese Spaltung beruht wahrscheinlich auf der Stabilisierung durch das freie Elektronenpaar am tertiären Alkohol, das in das π -System des Ketons übergeht. Ohne Erfolg wurde eine Reihe von Schutzgruppen eingesetzt, um die Beteiligung des tertiären Alkohols an der Reaktion zu verhindern. Die biomimetische Hypothese blieb daher unbewiesen.

Es kann argumentiert werden, dass das gewählte Modell zu einfach war, um eine Umwandlung nachzuahmen, die in einer erheblich komplexeren Umgebung abläuft. Die analoge Umwandlung verlief aber auch ausgehend von Verbindung **24** erfolglos und führte ebenfalls zur Spaltung der „falschen“ Cyclopropanbindung unter Bildung des Ketons **25** (Schema 5).^[14] Erinnern wir uns aber an eine Aussage von



Schema 5. Die versuchte Mimese der Tiglian-Daphnan-Umlagerung mit einem komplexeren Molekül als in Schema 4 blieb ebenfalls ohne Erfolg.^[14]

van Tamelen: „It seems hardly necessary to add that the success of a ‚biogenetic-type‘ synthesis by itself does not constitute evidence for the operation of a particular chemical step in nature (although in a remarkable case, the temptation to draw such a conclusion will be great).“^[4]

An diesem Punkt scheint es sinnvoll, zwei koexistente, aber gegensätzliche Gedanken zur Biosynthese von Naturstoffen einzuführen. Der erste, der fast so alt ist wie der Begriff der biomimetischen Synthese selbst, wurde von Robinson wie folgt formuliert: „Previous suggestions have no laboratory analogy. It has been assumed that plants have enormously powerful reagents that can cause substances, the properties of which have been investigated with considerable care, to undergo transformations that cannot be induced in the laboratory. To a certain extent, specially in regard to oxidation and reduction, this must be true, but it is probable that this aspect has been exaggerated and that an equally important cause of the variety and complexity of synthesis in plants resides in the highly reactive nature of the substances that function as reactive intermediates.“^[15]

Heathcock andererseits betrachtete natürliche Synthesen als zur Vollkommenheit gereifte chemische Prozesse: „We think that the molecular frameworks of most natural products arise by intrinsically favorable chemical pathways—favorable enough that the skeleton could have arisen by a nonenzymic reaction in the primitive organism. If a molecule produced in

this purely chemical manner was beneficial to the organism, enzymes would eventually have evolved to facilitate the production of this useful material. Further optimization of the biological activity might have been accomplished by cytochrome P450-mediated oxidations. Once again, those oxidation products that conferred an evolutionary advantage to the organism would have promoted selection of oxidase variants with appropriate binding selectivity.^{[[16]]}

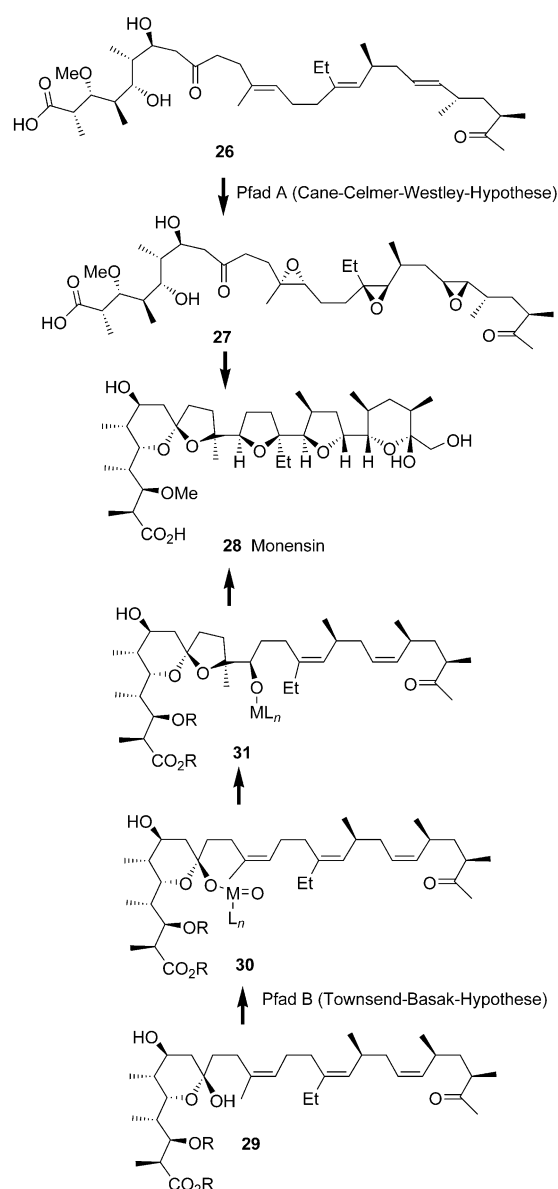
Obwohl zwischen beiden Ideen fast ein Jahrhundert liegt, existiert bis heute kein klarer Beweis, der den Ausschlag für die eine oder andere Auffassung geben würde.

2. Polyether: unterschiedliche Biosynthese-Vorschläge als Motivation zur Biomimese

Eine der interessantesten Kontroversen auf dem Gebiet der biomimetischen Synthese betrifft die Biosynthese von Polyethern.^{[[17]]} Derzeit werden zwei biogenetische Hypothesen diskutiert: Die erste stammt von Cane, Celmer und Westley,^{[[18]]} die 1983 einen Zweistufenprozess postulierten (CCW-Hypothese). Dieser umfasst zunächst eine enzymatische Polyepoxidierung der acyclischen Polyenvorstufe **26** zum Polyepoxid **27** (Pfad A, Schema 6). Aus **27** entsteht dann durch eine Kaskade von intramolekularen Epoxid-Öffnungen das Polyethergerüst **28** (*anti*-Cyclisierungs-Hypothese). Zehn Jahre später schlugen Townsend und Basak vor,^{[[19]]} dass das Polyethergerüst durch eine *syn*-oxidative Polycyclisierung des offenkettigen Hydroxyolefins **29** entsteht (Pfad B, Schema 6). Als Ausgangsverbindung wird bei der CCW-Hypothese das Premonensintrien **26** und bei der Townsend-Basak-Hypothese das Trien **29** postuliert – keines dieser Triene wurde allerdings bislang als Naturstoff gefunden. Überdies wurde bei Verwendung von radiomarkiertem (*E,E,E*)-Premonensintrien kein Isotopeneinbau in Monensin (**28**) festgestellt.^{[[20]]} Keine der beiden Hypothesen wurde bislang bewiesen, und auch die den Reaktionspfaden A und B entsprechenden enzyminduzierten Umwandlungen wurden bisher nicht beschrieben.

Das CCW-Modell gewann rasch an Akzeptanz. Mit einem beeindruckenden Syntheseaufwand wurde die dem Pfad A in Schema 6 zugrunde liegende Hypothese in unterschiedlichen Laboratorien validiert. Das makrocyclische Lacton **32** wurde in Gegenwart von *meta*-Chlorperbenzoesäure (MCPBA) in das Triepoxid **33** überführt (Schema 7). Basische Esterspaltung von **33** und Behandlung mit AcOH führten zu dem tricyclischen Polyether **34**.^{[[21]]} Die Polycyclisierung des Epoxids **33** wurde als starker Hinweis auf die Gültigkeit der CCW-Hypothese gewertet. Parallel dazu wurden die diastereomeren Polyepoxide **36** und **37** ebenfalls durch Oxidation des makrocyclischen Lactons **35** mit MCPBA hergestellt. Basische Esterspaltung und stereoselektive Cyclisierung von **36** und **37** führten schließlich zu den Polyethern **38** bzw. **39**.^{[[22]]}

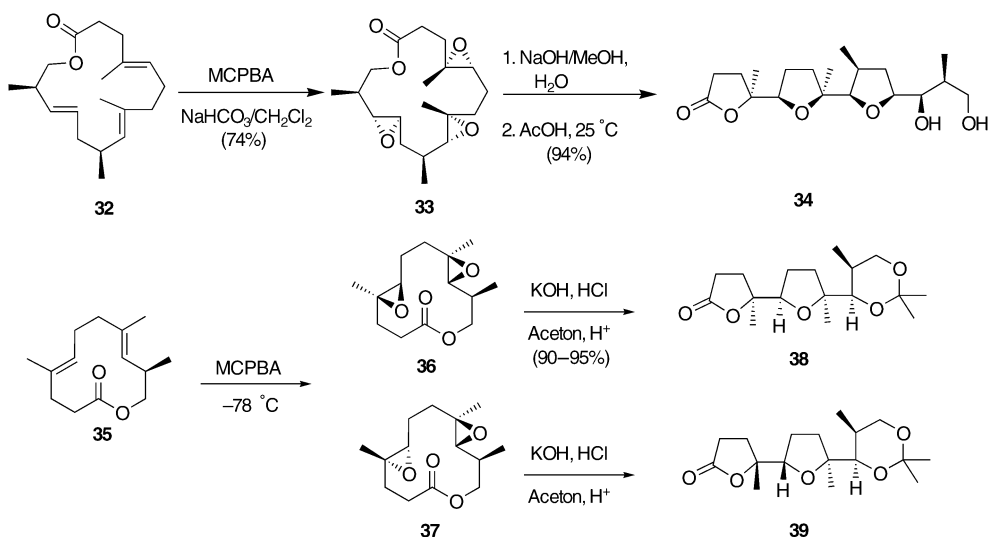
Anknüpfend an die Townsend-Basak-Hypothese wurde über einen Ansatz zum Aufbau der C12-C21-Bis(tetrahydrofuran)-Teilstruktur des Monensins berichtet (Schema 8).^{[[23]]} Das Trien **40** wurde mit AD-mixβ zum 1,2-Diol **41** dihydroxyliert. Die oxidative *syn*-Cyclisierung von **41** zum Tetrahydrofuranylketon **42** gelang anschließend in Gegenwart von



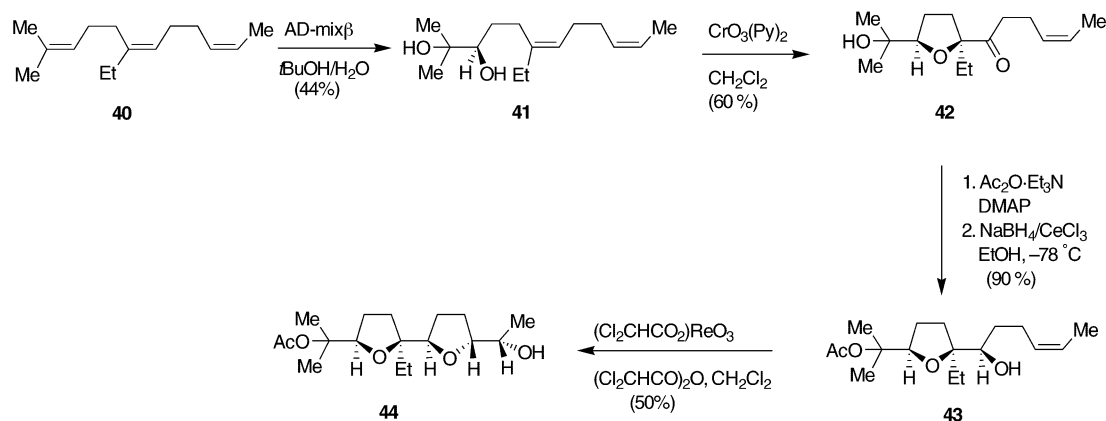
Schema 6. Cane-Celmer-Westley^{[[18]]} und Townsend-Basak-Hypothese^{[[19a]]} zur Biogenese von Monensin.

Collins-Reagens. Die Reduktion der Ketogruppe in **42** führte unter vollständiger Felkin-Anh-Stereokontrolle zu **43**, dessen oxidative Cyclisierung mit $(\text{Cl}_2\text{CHCO}_2)\text{ReO}_3$ das *trans,cis*-Bis(tetrahydrofuran) **44** lieferte. Das Substrat **44** enthält die Ringe C und D des Monensins (**28**). Der stufenweise Aufbau von **44** erforderte drei unterschiedliche Oxometall-Reagentien: Os für die Dihydroxylierung, Cr für den ersten und Re für den zweiten Oxidationsschritt. Die Autoren stellten Überlegungen an, wonach ein einziges biosynthetisches Oxometall-Enzym alle drei Umwandlungen katalysieren könnte (in Gegenwart eines externen oxidierenden Agens, $\text{NAD}^+ \rightarrow \text{NADH}$).^{[[24]]}

In der oxidativen Cyclisierungskaskade zur Herstellung von Goniocin (**45**), eines aus *Goniiothalamus giganteus* isolierten Fettsäure-Derivats,^{[[25]]} wurde nur ein einziges Metallreagens eingesetzt (Schema 9). Im Hauptschritt der Synthese



Schema 7. Syntheserouten, die zur Validierung der CCW-Hypothese der Polyether-Biogenese entwickelt wurden.^[21]

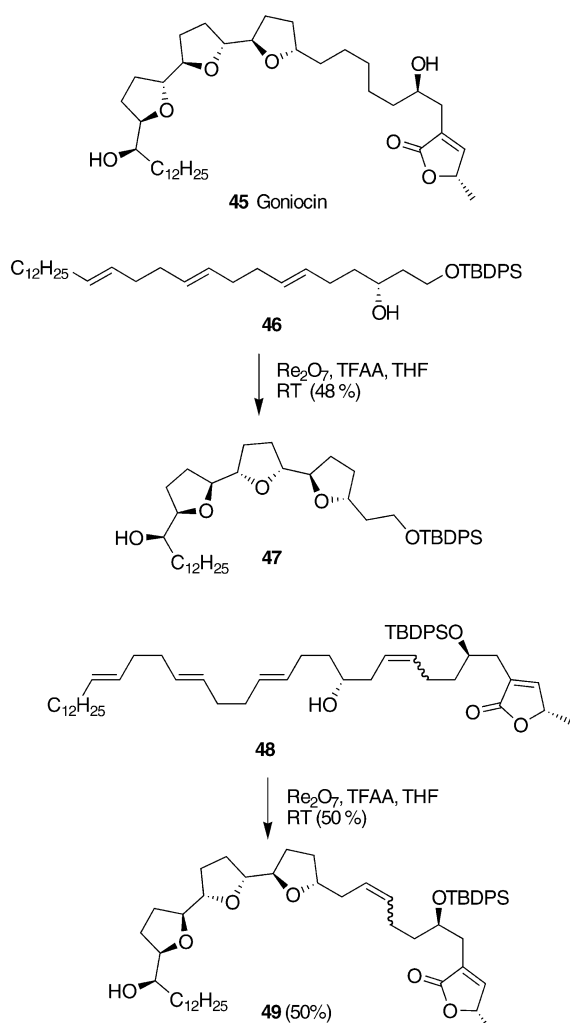


Schema 8. Der stufenweise Aufbau des Bis(tetrahydrofurans) **44** erfordert die Verwendung von drei unterschiedlichen Metallreagentien. Die Synthese stützt die Townsend-Basak-Hypothese der Polyether-Biogenese.^[23] DMAP = 4-(Dimethylamino)pyridin.

wurde das acyclische Trien **46** in Gegenwart von Re_2O_7 in einer oxidativen Tandemcyclisierung umgesetzt.^[26] Innerhalb der Townsend-Basak-Hypothese wäre dieser Ansatz zur Synthese von Goniocin eine perfekte biomimetische Synthese. Die relative Konfiguration der sechs stereogenen Zentren im Trisfuran-Gerüst wurde von dem einzigen stereogenen Zentrum in **46** abgeleitet. Die Behandlung des Triens **46** mit $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{ReO}_3$ in Trifluoressigsäureanhydrid (TFAA) führte in 48 % Ausbeute zu einem einzigen Tris(tetrahydrofuran) (**47**; Schema 9). Überraschenderweise wurde **47** mit *trans-threo-cis-threo-cis-threo*-Konfiguration anstatt der gewünschten *trans-threo-trans-threo-trans-threo*-Konfiguration erhalten. Die Entstehung der „falschen“ Konfiguration wurde darauf zurückgeführt, dass dem Substrat **46** der Butenolidrest des Goniocins fehlt. Die oxidative Cyclisierung wurde mit dem weiterentwickelten Trien **48** wiederholt (Schema 9). Die Umsetzung führte zu dem Tris(tetrahydrofuran) **49**, das die gleiche Konfiguration wie **47** aufweist. Die Konfiguration des Naturstoffes konnte mit diesem Ansatz somit nicht erhalten werden.

Bei der schlussendlich erfolgreichen Synthese von Goniocin (**45**) wurde zunächst die korrekte Konfiguration des ersten Tetrahydrofuranringes durch Behandlung des Diens **50** mit $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{ReO}_3$ in TFAA erhalten (Schema 10). Das Produkt dieser Umsetzung, **51**, wurde nach Überführung in das Dimesylat **52** durch asymmetrische Dihydroxylierung und Cyclisierung zum Tris(tetrahydrofuran) **53** umgewandelt. Die gleiche Reaktionssequenz wurde mit *ent*-**50** wiederholt und führte zu *ent*-**53**, das in Cyclogoniodenin T (**54**) überführt wurde. Die Autoren stellten die Hypothese auf, dass die Koexistenz der unterschiedlich konfigurierten Naturstoffe **45** und **54** im gleichen Organismus auf zwei unterschiedliche Typen von Tandemcyclisierungen zurückzuführen ist, die beide vom gleichen Polyepoxid als Startmaterial ausgehen.

Eng verwandt mit den Polyether-Antibiotika sind die kondensierten polycyclischen Ether marinen Ursprungs. Ein Beispiel ist Brevetoxin B (**55**), das nach Nicolaou und Sorensen^[28] in einem einzigen weitgreifenden Schritt aus den Polyepoxidvorstufen **56** oder **57** entstehen kann. Der Biosynthesepfad A (Schema 11), der ursprünglich von Naka-



Schema 9. Misslungene Versuche zur biomimetischen Synthese von Goniocin (**45**) durch oxidative Cyclisierung, die zum „falschen“ Stereoisomer führten.^[25, 26] TBDPS = *tert*-Butyldiphenylsilyl.

nishi et al. vorgeschlagen wurde,^[29] ist zweifellos eng mit der CCW-Hypothese verbunden. Der zu Brevetoxin B führende Synchronprozess wird durch einen Angriff des Carboxylats am Oxiran-Kohlenstoffatom am linken Molekülende ausgelöst. Die Protonierung der nichtkonjugierten Doppelbindung in der rechten Molekülhälfte findet entweder vor oder simultan zum Angriff des Carboxylats statt. Der Pfad B, der ebenfalls innerhalb der CCW-Hypothese formuliert wurde, geht auf einen Vorschlag von Shimizu zurück.^[30] Er beginnt mit einem amphiphilen intramolekularen Angriff der Hydroxygruppe der rechten Molekülseite am benachbarten Oxiran-Kohlenstoffatom und resultiert in der Protonierung des linken Carbonyl-Sauerstoffatoms. Erste Ansätze für eine Anwendung dieser Methode wurden beschrieben,^[31] konnten bislang aber nicht zur Synthese eines kondensierten cyclischen Polyethers eingesetzt werden.^[32]

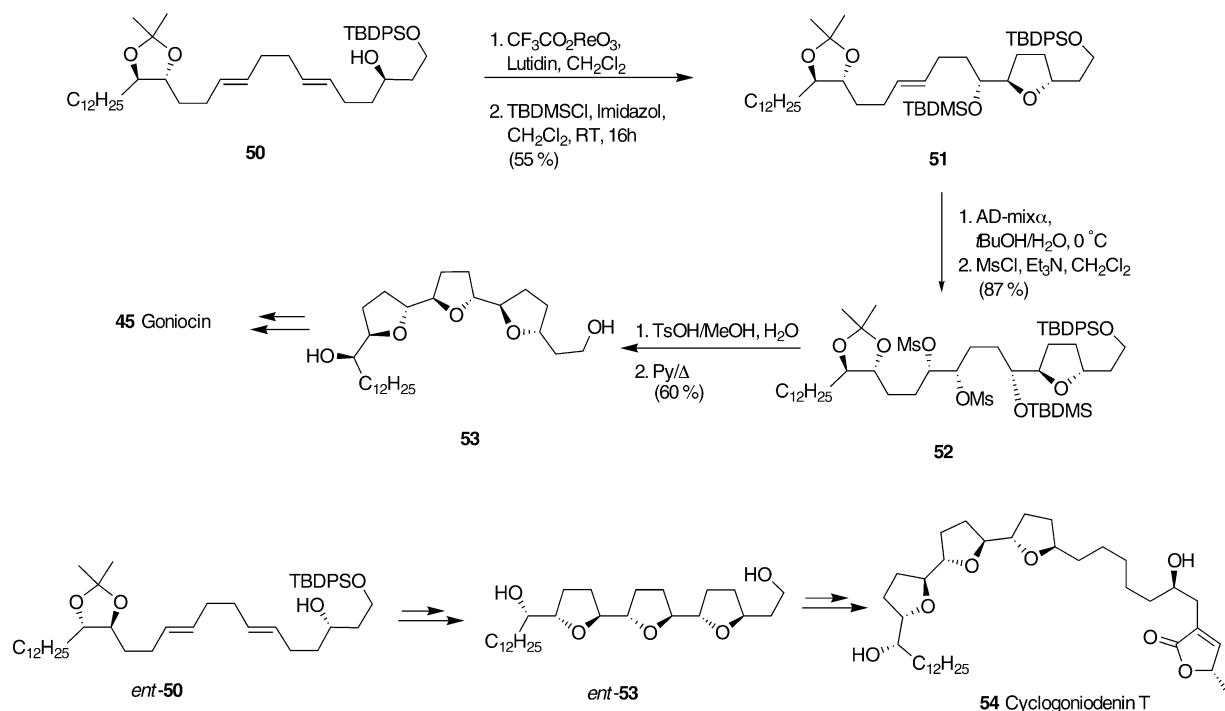
Die genannten Beispiele zeigen eindrucksvoll, wie zwei unterschiedlich formulierte biogenetische Hypothesen ein beträchtliches Interesse an der Synthese der betreffenden Verbindungen nach sich ziehen können.

3. Biomimetische Diels-Alder-Reaktionen

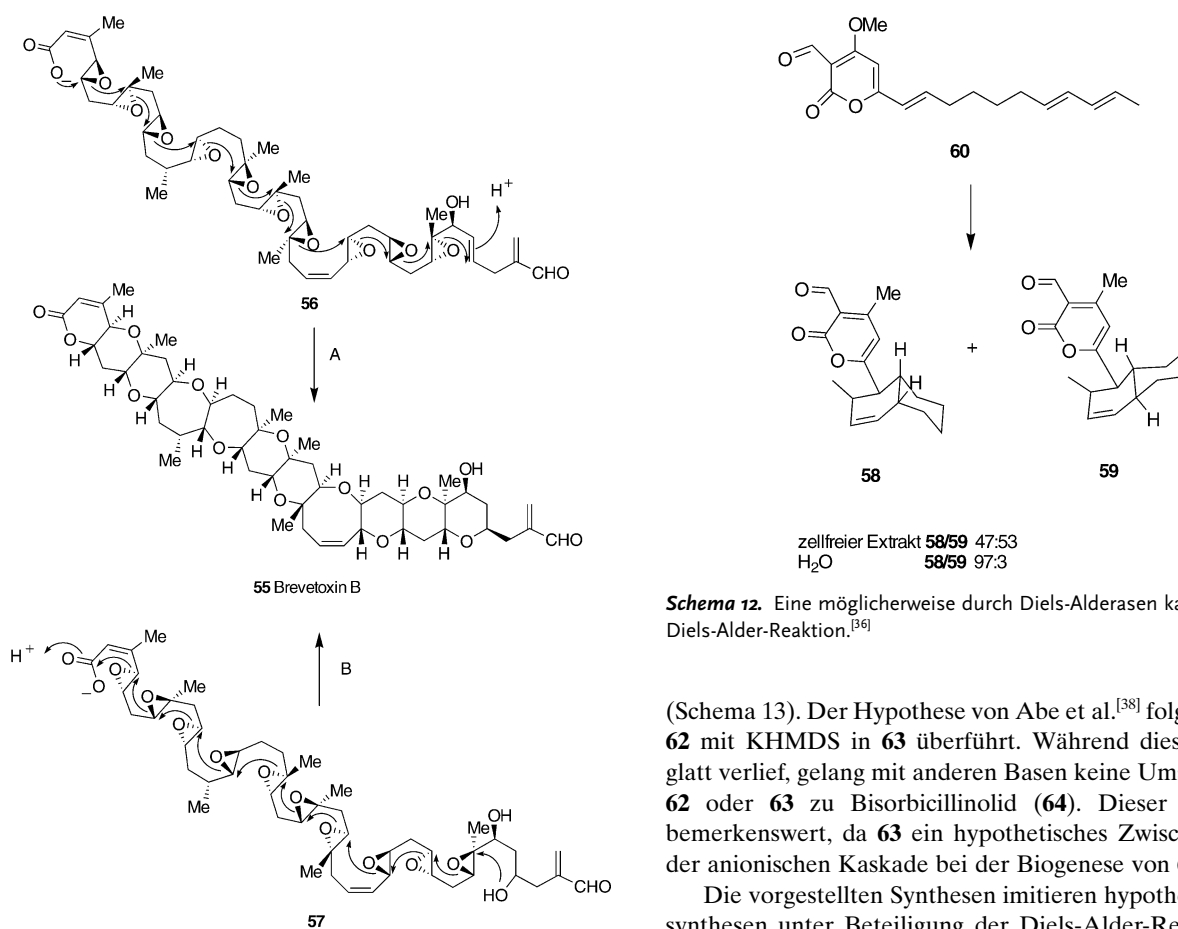
Kennt die Natur die Diels-Alder-Reaktion? Diese von Laschat in einem Highlight^[33] aufgeworfene Frage wird an gleicher Stelle wie folgt beantwortet: „*Allerdings konnte bisher in keinem Fall ein entsprechendes Enzymsystem, also eine ‚Diels-Alder-ase‘ nachgewiesen werden.*“ Und weiter: „*Angesichts der Schwierigkeiten, Diels-Alder-asen nachzuweisen, könnte man auf den Gedanken kommen, daß es in der Natur überhaupt keine enzymkatalysierten [4+2]-Cycloadditionen gibt. Diese Vermutung ist aber anscheinend unzutreffend.*“ Das Thema wird in einer Reihe aktueller Übersichten ausführlich behandelt,^[34] sodass wir uns an dieser Stelle auf zwei Beispiele beschränken wollen. Vorgestellt wird die mimetische Synthese eines wahrscheinlich enzymkatalysierten biogenetischen Prozesses und die eines offenbar nicht-katalysierten, aber spontan ablaufenden biogenetischen Prozesses. Es muss deutlich gesagt werden, dass bislang nur experimentelle Indizien, aber keine Beweise für eine Beteiligung von Enzymen an Bio-Diels-Alder-Reaktionen vorliegen.^[35]

Über die hypothetische Beteiligung von Diels-Alderasen an der Biosynthese der Solanapyrone **58** und **59**, pilzlicher Phytotoxine aus *Alternaria solani*, berichteten Oikawa et al.^[36] Die Annahme beruhte auf dem Befund, dass **58** und **59** in unterschiedlichen *endo:exo*-Verhältnissen entstehen, je nachdem ob die Synthese (aus der Vorstufe **60**) in einem zellfreien Extrakt von *A. solani* (**58/59** 47:53) oder in Wasser (**58/59** 97:3) ausgeführt wird (Schema 12).

Während bei der Biosynthese von Solanapyronen eine Beteiligung von Diels-Alderasen durchaus in Betracht zu ziehen ist, könnte dies bei der Biosynthese der Bisorcibillinoide ausgeschlossen werden. Die Bisorcibillinoide^[37] sind eine Klasse strukturell verwandter Dodecaketide, die möglicherweise alle von dem Naturstoff Sorbicillin (**61**) abstammen (Schema 13). Der für Bisorcibillinol (**62**), Bisorbibutenolid (**63**) und Bisorcibillinolid (**64**) vorgeschlagene Biosynthesepfad beginnt mit einer enantioselektiven Oxidation, gefolgt von einer regio- und stereospezifischen [4+2]-Dimerisierung von Sorbicillin (**61**) und 2',3'-Dihydrosorbicillin. Das gebildete Bisorcibillinol (**62**) wird der Hypothese zufolge durch zwei aufeinanderfolgende anionische Umlagerungen und abschließende Michael-Addition sequenziell in **63** und **64** überführt.^[38] Nicolaou et al. beschrieben ausgehend von dem α -Diacetoxydienon **65** die vollständige Mimese dieser hypothetischen Biosynthese. Hierzu wurde das Dienon **65** unter basischen Bedingungen in 40 % Ausbeute zum Diels-Alder-Addukt **62** umgesetzt. Die gleiche Reaktion wurde mit (*S*)-**65** wiederholt, mit dem Ergebnis, dass die optische Drehung des synthetischen **62** mit dem Wert des Naturstoffs übereinstimmte. Bei der Reaktion entstehen vier Asymmetriezentren (zwei sind vollständig substituiert) mit vollständiger Regio- und Stereoselektivität. Auch mehrstündiges Erhitzen von **65** in Benzol oder Essigsäure führte nicht zum Diels-Alder-Produkt. Unter basischen Bedingungen wird die Bildung einer Dichinolatspezies durch Hydrolyse der Acetylgruppe erwartet, die durch anschließende Protonierung das Dienophil **66** bildet. Damit erklärt sich, dass in der thermischen Reaktion keine Diels-Alder-Produkte entstehen konnten



Scheme 10. Erfolgreicher Versuch zur Synthese von Goniocin (45) und Cyclogoniodenin T (54).^[27] TBDMS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

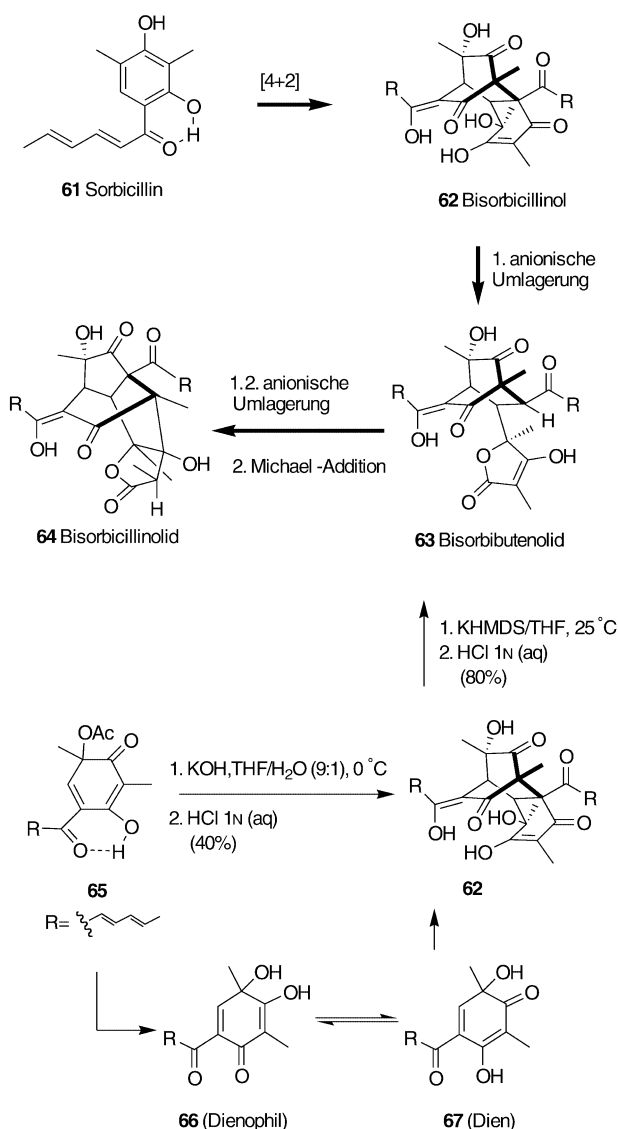


Scheme 11. Zwei alternative Cyclisierungskaskaden zur Entstehung von Brevetoxin B.

Scheme 12. Eine möglicherweise durch Diels-Alder-Asen katalysierte Diels-Alder-Reaktion.^[36]

(Schema 13). Der Hypothese von Abe et al.^[38] folgend, wurde 62 mit KHMDS in 63 überführt. Während diese Reaktion glatt verlief, gelang mit anderen Basen keine Umsetzung von 62 oder 63 zu Bisorbicillinolid (64). Dieser Befund ist bemerkenswert, da 63 ein hypothetisches Zwischenprodukt der anionischen Kaskade bei der Biogenese von 64 ist.

Die vorgestellten Synthesen imitieren hypothetische Biosynthesen unter Beteiligung der Diels-Alder-Reaktion. Ein solcher Reaktionsweg könnte in unterschiedlichen Organismen stattfinden und unterschiedliche Sekundärmetabolite



Schema 13. Vorgeschlagene Biosyntheseroute für Bisorcibillinoide; die chemische Synthese gelang durch Nicolaou et al.^[39] HMDS = Bis(trimethylsilyl)amin.

liefern.^[40] Allerdings scheint es ungewöhnlich, eine Vielzahl von Biotransformationen einem Prozess zuzuschreiben, für den die Existenz eines enzymatischen Systems nicht zweifelsfrei erwiesen ist. Nach Williams lässt sich die Situation wie folgt zusammenfassen: „... *despite the increasing number of natural products that have been identified and proposed to arise via a biological Diels–Alder reaction, a great deal of experimental and intellectual penetration into the mechanistic subtleties of putative biosynthetic Diels–Alder reactions need to be conducted.*“^{„[34a]“}

4. Biomimetische Cyclisierung von Isoprenoiden

Die Forschungen zur Biosynthese und zur biomimetischen Synthese von Isoprenoiden waren wichtige Meilen-

steine der Organischen Chemie.^[41,42] Isoprenoide haben erstaunlich unterschiedliche Strukturen, deren Aufbau durch Cyclasen katalysiert wird. Eine Reihe polycyclischer Isoprenoide entsteht aus einfachen linearen Polyensubstraten, z. B. Geranylpyrophosphat (GPP, **68**), Farnesylpyrophosphat (FPP, **69**) oder Geranylgeranylpyrophosphat (GGPP, **70**) (Abbildung 1).

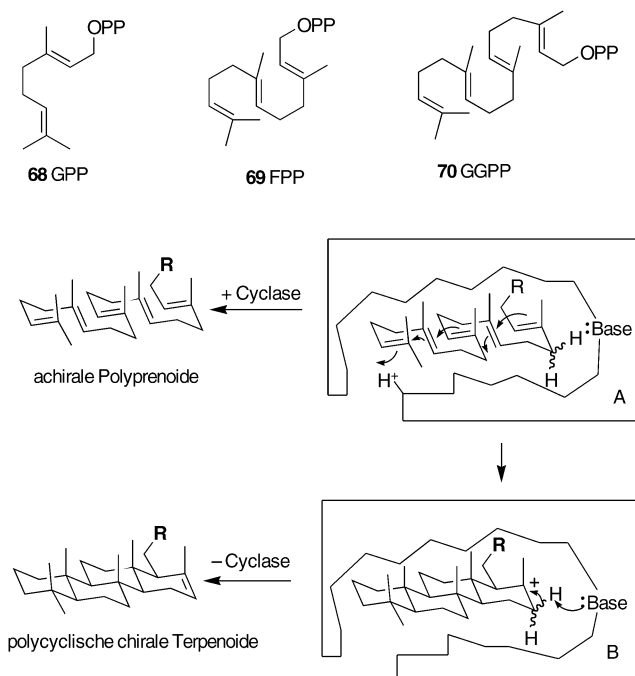


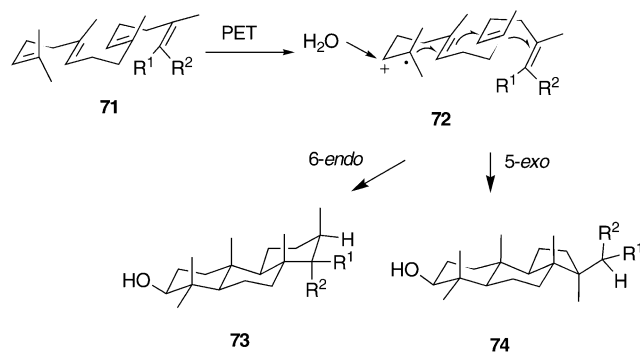
Abbildung 1. Cyclase-katalysierte Cyclisierung von linearen Polyenen.

Polycyclische Isoprenoide mit diversen Stereozentren werden hauptsächlich in einer einzigen Cyclase-vermittelten asymmetrischen Reaktion erzeugt (Abbildung 1). Der entscheidende Punkt besteht darin, dass das gleiche Substrat je nach Enzym diverse Isoprenklassen bilden kann. Es wird angenommen,^[44] dass die spezifischen Cyclisierungen in einer Vierstufensequenz ablaufen: 1) Erzeugung eines Carbokations, 2) Steuerung der Substratkonformation, 3) Stabilisierung von Zwischenstufen und 4) Abfangen des Carbokations auf der letzten Reaktionsstufe. Innerhalb dieses Schemas lässt sich die Stereoselektivität des polycyclischen Systems auf die Bildung des Carbokations zurückführen.^[44a] Die Frage ist, inwiefern die Cyclasen an diesem Prozess beteiligt sind und ob enantioselektive biomimetische Cyclisierungen von Isoprenoiden auch *in vitro* gelingen können.

Die erste Frage betrifft die Theorie der minimalen Enzymunterstützung, die den folgenden Sachverhalt postuliert: „... *for the formation of novel and unexpected products by the cyclases, it is also possible that the active sites are simply permissive and therefore do not intervene completely in the folding and cyclization of substrates which they do not normally encounter. The role of the cyclase is most likely to involve initiation of cyclization and preventing alternative modes of cyclization.*“^[43]

Die zweite Frage wurde in Experimenten mit künstlicher Cyclase, bestehend aus einem kombinierten System aus einer Lewis-Säure und einer chiralen Brønsted-Säure, untersucht (siehe unten).

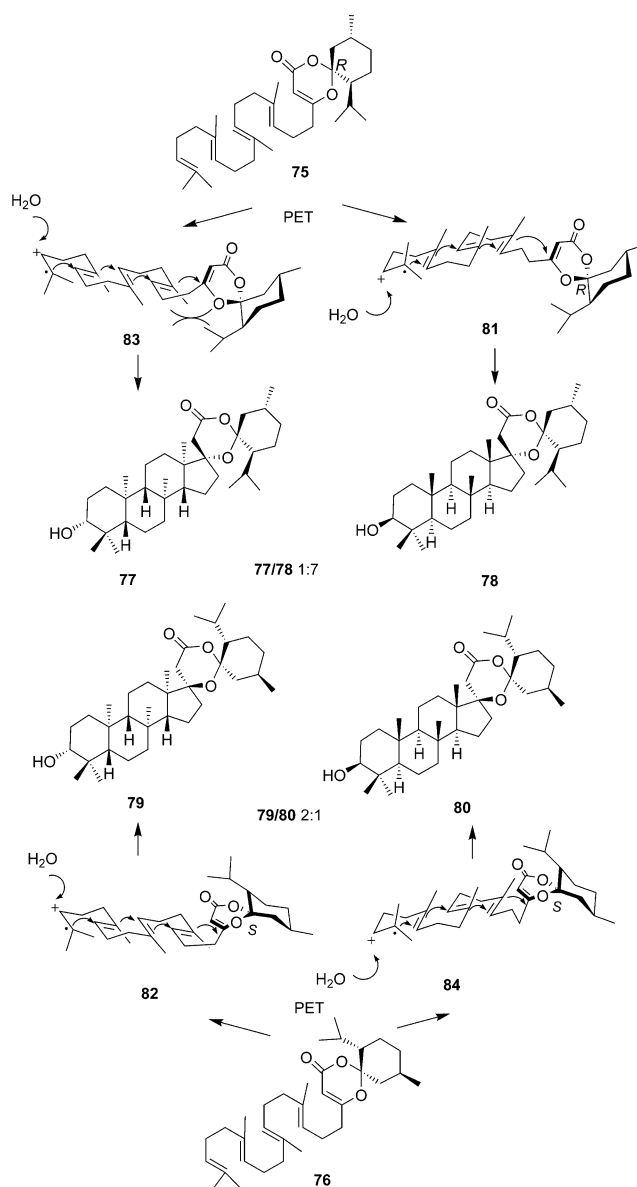
Veranschaulicht wurde die Hypothese der minimalen Enzymunterstützung durch eine von Demuth und Heinemann^[45] beschriebene Synthese eines Steroid-Gerüsts, die dem Ansatz der ionischen Cyclisierung ähnelt (Schema 14).



Schema 14. Zwei alternative PET-Cyclisierungen von Terpenoid-Polyalkenen **71**.^[46]

Ausgangsschritt ist die regioselektive ω -Oxidation des Terpenoidpolyalkens **71** durch photoinduzierte Elektronenübertragung (PET). Der Oxidationsprozess führt zunächst zu den Radikalkationen **72**, die ein Nucleophil (normalerweise Wasser) addieren. Das entstehende neutrale Radikal wird in einem abschließenden radikalischen Ringschluss abgefangen.^[46] In Betracht kommen eine 6-*endo*-trig- und eine 5-*exo*-trig-Cyclisierung unter Bildung der Produkte **73** bzw. **74** (Schema 14).

Die enantiomerenreinen (*E,E,E*)-Geranylgeranymethyl-dioxinone **75** und **76** wurden in Gegenwart katalytischer Mengen 1,4-Dicyantetramethylbenzol (DCTMB) und Biphenyl (BP) als Elektronendonator-Acceptor-Paar bestrahlt (Schema 15). Die Hauptprodukte der Umsetzung von **75** waren die Diastereomere **77** und **78** (1:7), die Bestrahlung des Diastereomers **76** führte analog zu einer Mischung von **79** und **80** (2:1). In beiden Fällen wird ausschließlich 5-*exo*-trig-Cyclisierung beobachtet. Bemerkenswert ist der Grad der asymmetrischen Induktion, die durch die Geometrie der Doppelbindung in **75** und die sequenzielle Bildung der sechsgliedrigen Ringe bedingt ist. Die chirale Auxiliargruppe befindet sich in einiger Entfernung vom Radikalkationenzentrum. Dies lässt darauf schließen, dass die diastereoselektive Faltung der Polyalkenkette unmittelbar nach dem PET-Schritt abläuft (es ist schwer vorstellbar, dass eine Vororganisation schon vor dem PET-Schritt besteht). Die Hauptreaktionsschritte umfassen die α -Faltung der Polyalkenkette, wie in den Zwischenstufen **81** und **82** angedeutet. Die Zwischenstufen **83** und **84**, die aus einer β -Faltung resultieren, sind weniger begünstigt. Dieser Fall einer asymmetrischen Ferninduktion verdeutlicht das Prinzip der minimalen Enzymunterstützung: Die Verankerung eines Mole-

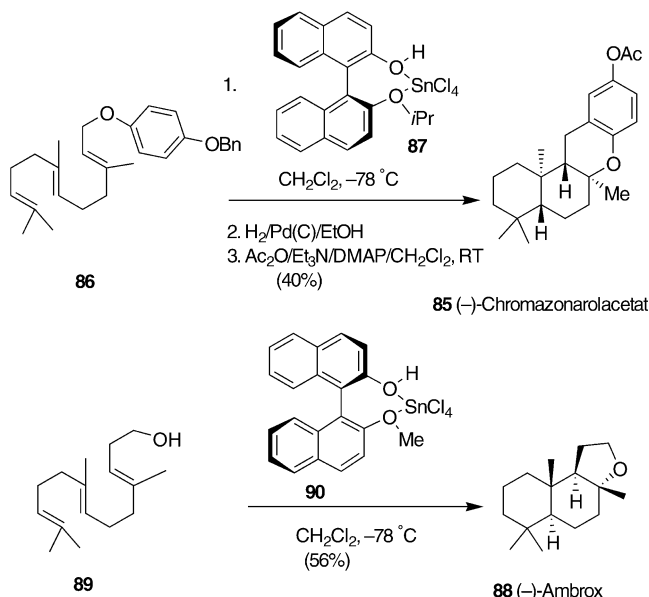


Schema 15. In der PET-Cyclisierung der chiralen Polyalkene **75** und **76** ist die α - gegenüber der β -Faltung bevorzugt.

küls am Enzym führt zu einer hoch selektiven Cyclisierung des Polyens. Die kovalent gebundene chirale Auxiliargruppe spielt hier die Rolle des Enzymzentrums. Es ist bemerkenswert, dass eine analoge Umwandlung über kationische Zwischenstufen *in vitro* nicht stattfindet.

Die enantioselektive Polyen-Cyclisierung wurde in Gegenwart eines externen chiralen Auxiliars nachgeahmt, das die Ferninduktion des Enzyms bei der anfänglichen Protonierung des Polyens initiiert. Es wurden chirale Lewis-Brønsted-Säuren (LBAs) eingesetzt, bei denen der Zugang zum Proton richtungsbeschränkt und die Brønsted-Acidität erhöht ist. Chirale LBAs können als asymmetrisch umgebene Protonen aufgefasst werden, die eine enantioselektive Protonierung bewirken.^[47] Wie oben gesagt, ist die Erzeugung des Carbokations der Schlüsselschritt, der die absolute Stereoselektivität einer kationischen Polyen-Cyclisierung

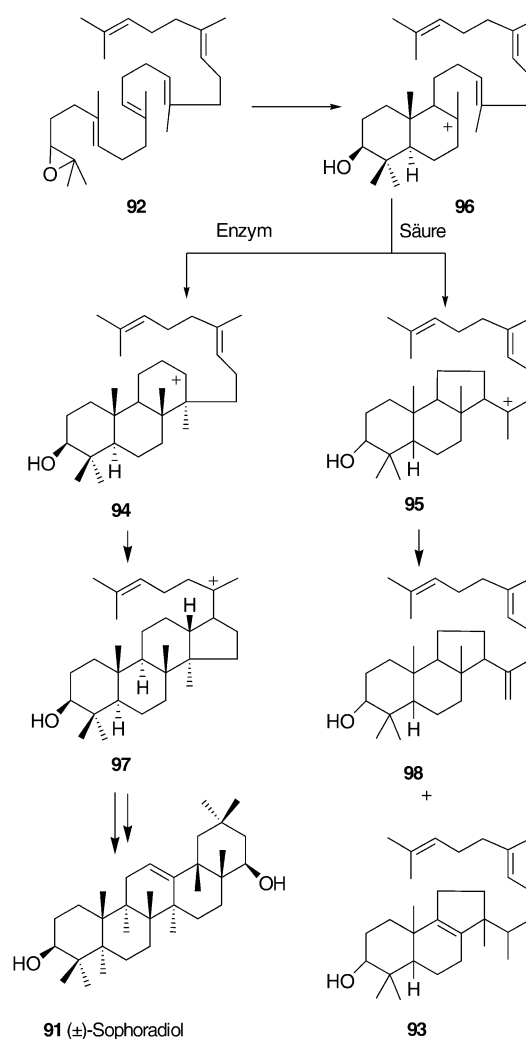
bestimmt.^[44,47a] Deshalb können LBAs als Ersatzagentien im Protonierungsschritt der enzymatischen Enantiodifferenzierung eingesetzt werden. Yamamoto et al. demonstrierten die Gültigkeit dieses Konzepts anhand der Synthese des Acetats von (–)-Chromazonarol (**85**), einem in der Pazifischen Braunalge *Dictyopteris undulata* vorkommendem Naturstoff. 4-Benzyloxyphenylfarnesylether (**86**) wurde mit einer stöchiometrischen Menge der chiralen LBA **87** 24 h bei –78 °C umgesetzt (Schema 16). Unter diesen Bedingungen wurde



Schema 16. Mimese der enantioselektiven Polyen-Cyclisierung mit einer Lewis-Brønsted-Säure. DMAP = 4-Dimethylaminopyridin.

nach Debenzylierung und Acetylierung das tetracyclische Derivat **85** mit 44 % Enantiomerenüberschuss (*ee*) erhalten. Der Prozess umfasst eine Claisen-Umlagerung mit nachfolgender Cyclisierung. Die sterische Einschränkung durch den Arenring in **86** spielt offenbar keine Rolle, da auch die Synthese von (–)-Ambrox, dem Hauptodorans von Ambra, durch enantioselektive Cyclisierung aus Homofarnesol (**89**) in 56 % Ausbeute und 42 % *ee* gelang (Schema 16).^[47b]

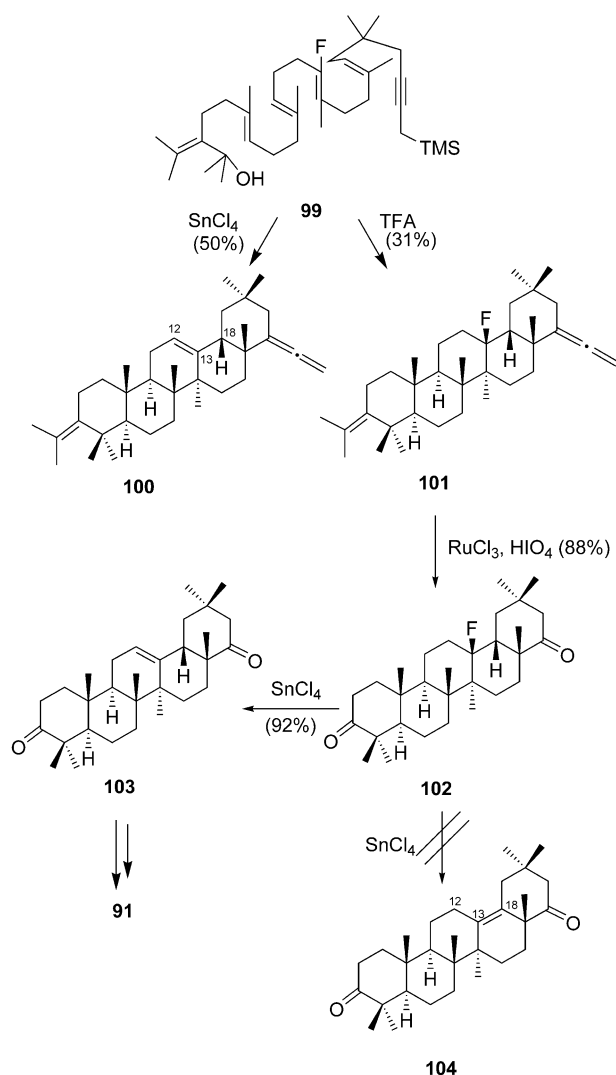
Die erfolgreiche Cyclisierung von Polyenen durch PET und in Gegenwart von LBAs belegt, dass biogenetische Prozesse zumindest in Teilen nachgeahmt werden können. Zweifellos hängen die Diastereoselektivität und die Cyclisierungstypen von der spontanen Präorganisation der Substrate im verwendeten Medium bei gegebener Temperatur ab. Eine synthetische Cyclase müsste in der Lage sein, die Substratkonformation während der Cyclisierung der Zwischenprodukte zu organisieren. Ein klassisches Experiment, das die Umsetzung diese Vorgabe demonstriert, ist die Synthese von (±)-Sophoradiol (**91**) durch Johnson und Fish (Schema 17).^[48] Während die enzymatische Cyclisierung des Oxidosqualens **92** zu den pentacyclischen Triterpenoiden der Oleananreihe (**91**) führt,^[49] resultiert die säurekatalysierte Umsetzung in tricyclischen Produkten wie **93**. Das vorzeitige Ende der säurekatalysierten Reaktion wird anhand der



Schema 17. Die enzymatische Cyclisierung von Oxidosqualenen führt zu pentacyclischen Triterpenoiden, bei der säurekatalysierten Cyclisierung entstehen dagegen tricyclische Verbindungen.^[48,49]

Stabilitäten der kationischen Zwischenstufen **94** und **95** plausibel. Die anfängliche Cyclisierung von **92** führt zunächst bei beiden Prozessen, der Säure- und der Enzymkatalyse, zu dem bicyclischen Kation **96**. Während aber der enzymatische Prozess zum tricyclischen *anti*-Markownikow-Kation **94** führt, liefert der säureinduzierte Prozess bevorzugt das Kation **95**. Die Weiterreaktion ergibt dann das pentacyclische (**91**) bzw. das tricyclische Produkt (**93**).

In richtungsweisenden Arbeiten zur Cyclisierung von Polyenen führten Johnson et al.^[50] einen Fluorsubstituenten als kationenstabilisierendes Auxiliar in die Substrate ein (Schema 18).^[51] Die Regiochemie der Cyclisierung wird durch den Fluorsubstituenten hin zur selektiven Bildung des Sechsringerderivates gelenkt, ohne Fluorsubstituent entsteht hingegen das Fünfringprodukt. In diesem Sinne wurde das Polyensubstrat **99** hergestellt und 10 min mit SnCl_4 bei –78 °C behandelt (Schema 18). Durch Cyclisierung entsteht unter Verlust von HF das pentacyclische Derivat **100** in 50 % Ausbeute. Mit Trifluoressigsäure (TFA) wird **99** zu dem fluorierten Derivat **101** in 31 % Ausbeute umgewandelt. (±)-



Schema 18. Der Fluorsubstituent wirkt als kationstabilisierendes Auxiliar in der Cyclisierung von Polyenen.^[50, 51]

Sophoradiol (**91**) wurde aus **101** in vier Stufen hergestellt. Der Schlüsselschritt dieser Sequenz ist die Dehydrodefluorierung der Zwischenstufe **102**, die durch oxidative Spaltung der Allen- und Alkenreste in **101** entsteht. Triebkraft für die Bildung des Diketons **103** in Gegenwart von SnCl_4 ist die innere Spannung des fluorierten pentacyclischen Derivats. Die Lewis-Säure unterstützt die Dehydrodefluorierung, und durch die Bildung des sp^2 -hybridisierten Kohlenstoffatoms C13 wird Ringspannung abgebaut. Die bevorzugte *anti*-1,2-diaxiale HF-Eliminierung (C13-F_{ax} , C12-H_{ax}) führt zur selektiven Bildung von **103**; die ungünstige *syn*-1,2-Eliminierung (C13-F_{ax} , C18-H_{eq}) würde zum Isomer **104** führen. Der Fluorsubstituent lenkt somit nicht nur die Polycyclisierung zum pentacyclischen *all-trans*-Sechsringsystem, sondern bestimmt auch die Position der Doppelbindung, sowohl bei der einfachen Cyclisierung (Bildung von **100**) als auch bei der Synthese von **91** (Umwandlung von **102** in **103**).

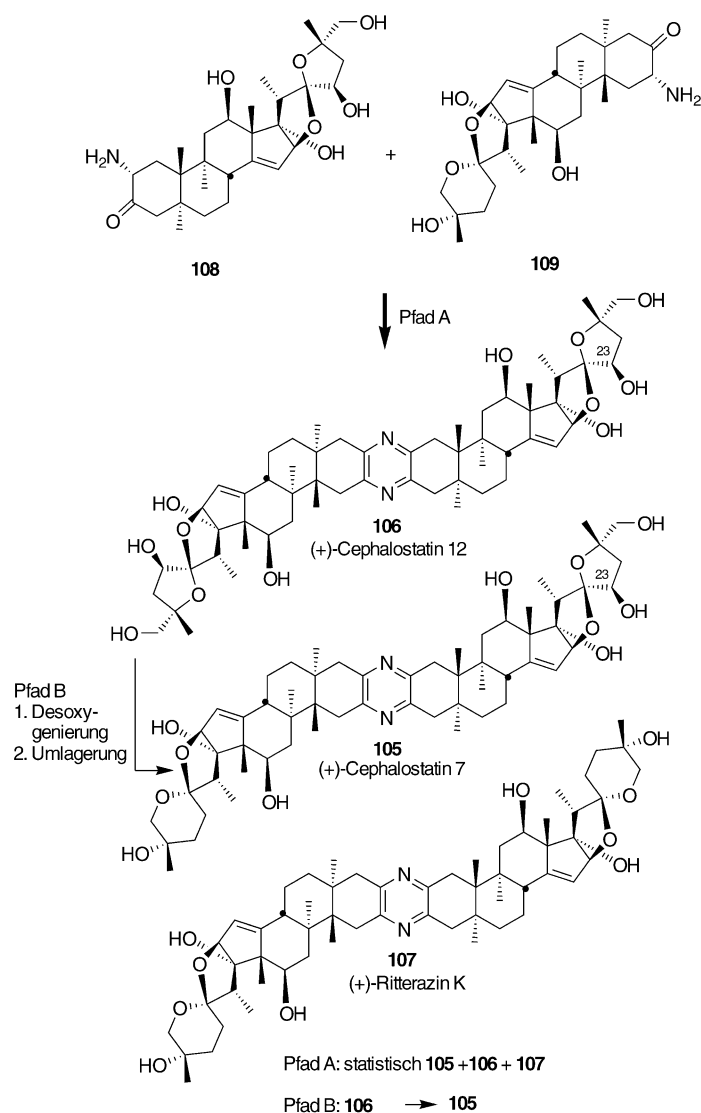
Diese Synthesen imitieren drei Aspekte der Terpen-Biosynthese: 1) die enzymatische Ferninduktion, 2) die chi-

rale Diskriminierung, vermittelt durch eine chirale Protonenquelle, und 3) die Stabilisierung von carbokationischen Zwischenstufen. Was noch aussteht ist die Mimese der konformativen Organisation. Es ist vorauszusehen, dass in naher Zukunft Prozesse beschrieben werden, die alle vier Schlüsselaspekte der Wirkung von Cyclase kombinieren. Ein solcher Ansatz dürfte zu einem bekannten Strukturtypen liefern, zum anderen neue, nichtnatürliche Verbindungen zugänglich machen. Wir können wieder spekulieren, ob die Kombination der drei Faktoren (in vitro) eine Vororganisation ermöglichen könnte. Die erforderliche Faltung der Substrate zur Cyclisierung würde dann auf die hochgradig chiralen Oberflächen in der Zelle zurückgehen. Schon 1968 hatte Johnson diese Frage in einer Übersicht über nichtenzymatische biogenetische Olefincyclisierungen aufgeworfen: „*The theoretical question to be answered is, how important is the enzyme in directing the course of the cyclization? One popular view is that the enzyme plays an all-important role, i.e., it serves as template which holds the substrate in a single rigidly folded conformation with the olefinic bonds appropriately juxtaposed for cyclization. There are, on the other hand, some good a priori reasons for entertaining the hypothesis that squalene-like (all-trans) polyolefins should have an intrinsic susceptibility to cyclize stereoselectively to give a product having 'natural' configuration.*“^[50e]

5. Biomimetische Synthese mit starren Substraten

Die notwendige Einschränkung der Konformationsfreiheit der Cyclisierungssubstrate ist ein generelles Problem beim Entwurf biomimetischer (und auch konventioneller) Synthesekaskaden. Eine gewöhnlich erfolgreiche Strategie beruht auf der Verwendung starrer Substrate. Überzeugende Beispiele für die Mimese von Dimerisierungsprozessen starrer Substrate sind die Totalsynthesen von (+)-Cephalostatin (**105**), (+)-Cephalostatin (**106**) und (+)-Ritterazin (**107**) durch Fuchs et al.^[52] Cephalostatin und andere tridecacyclische Pyrazine wurden aus dem marinen Röhrenwurm *Cephalodiscu gilchristi* und aus dem Manteltier *Ritterella tokiota* isoliert.^[53] Hinsichtlich der Biogenese dieses Verbindungstyps wurde vorgeschlagen, dass die Pyrazin-Kernstruktur durch Dimerisierung und Oxidation von steroiden α -Aminoketonen aufgebaut wird (Schema 19).^[54]

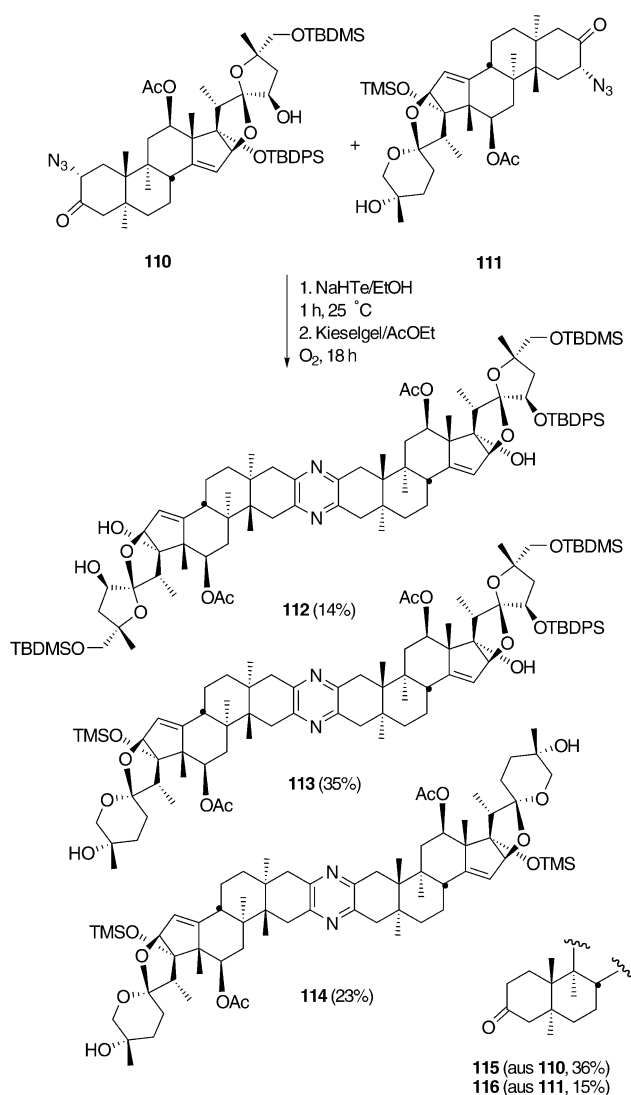
Eine zentrale Frage betrifft das Timing der Dimerisierungsstufe: Es ist leicht vorstellbar, dass die C_2 -symmetrischen Dimere **106** und **107** durch Dimerisierung der isoliert vorliegenden Vorstufen **108** bzw. **109** entstehen, während sich das unsymmetrische **105** aus einem Gemisch der α -Aminoketone **108** und **109** bilden könnte. Dabei entstünde ein Gemisch aus **106**, **105** und **107** im Verhältnis 1:2:1, vorausgesetzt, die Vorstufen **108** und **109** lägen in gleicher Konzentration vor und die Dimerisierungsgeschwindigkeiten wären jeweils gleich. Tatsächlich aber wurde das Produkt der unsymmetrischen Dimerisierung, **105**, in 100fach höherer Ausbeute isoliert als die beiden symmetrischen Dimere **106** und **107**, sodass die Hypothese einer statistischen Produktverteilung versagt (Schema 19).



Schema 19. Statistische Verteilung und nachfolgende Oxidation bei der Biosynthese von tridecacyclischen Pyrazinenen aus steroiden α -Aminoketonen.

Aus diesem Grund musste ein zweiter Biosynthesepfad für Cephalostatine herangezogen werden. Er umfasst die Desoxygenierung am C23 des symmetrischen Moleküls **106**, gefolgt von einer säurekatalysierten Umlagerung der 5/5- zur 6/5-Spiroketalgruppe in **105** (Schema 19).^[55] Diese letzte Umwandlung kann im Labor durch Verwendung selektiver Schutzgruppen initiiert werden. Es muss darauf hingewiesen werden, dass die 5/5-6/5-Spiroketal-Umlagerung keine Enzymteilnahme erfordert, sondern spontan in vitro abläuft.

Der biomimetische Ansatz von Fuchs et al. zur Synthese von **105–107** basierte auf der statistischen Kombination der α -Aminoketone **108** und **109**. Ausgehend von den α -Azidoketonen **110** und **111** wurde durch Behandlung mit NaHTe und anschließend mit Kieselgel eine 1:1-Mischung von **108** und **109** erzeugt, aus der eine Mischung der Pyrazine **112**, **113** und **114** in 14, 35 bzw. 23% Ausbeute erhalten wurde (Schema 20). Die bevorzugte Bildung von **114** anstelle des erwarteten 1:1-Verhältnisses von **112** und **114** wurde mit der

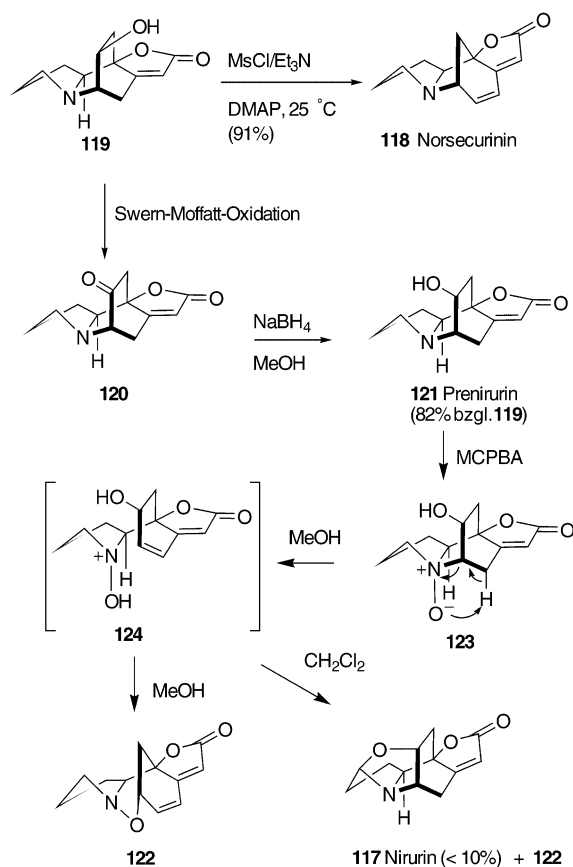


Schema 20. Statistischer Ansatz zur Synthese von tridecacyclischen Pyrazinen nach Fuchs und Jeong.^[55] TMS = Trimethylsilyl.

reduktiven Spaltung der Azide **110** und **111** erklärt. Bei dieser Nebenreaktion entstehen die reduzierten Spezies **115** und **116** in 36 bzw. 15% Ausbeute. Da die reduktive Spaltung von **110** und **111** mit NaHTe die entsprechenden α -Aminoketone also nicht im Verhältnis 1:1 liefert, ist anzunehmen, dass bei der Kupplung hauptsächlich die Vorstufe von Ritterazin K, nämlich **114**, entsteht. Die erfolgreiche Synthese der Pyrazin-Alkaloide belegt, dass diese Verbindungen ohne Enzymbeteiligung durch Dimerisierung von α -Aminoketonvorstufen gebildet werden können. Eine Synthese, die die selektive Bildung der unsymmetrischen Cephalostatine imitiert, steht noch aus.^[56]

Die Synthese des pentacyclischen Alkaloids (\pm)-Nirurin durch Magnus et al. beruht auf der Strategie, die Bildung enzymatisch erzeugter Vorstufen zu imitieren.^[57] Nirurin (**117**) wurde aus *Phyllanthus niruri* L. isoliert und als biogenetischer Verwandter von Norsecurin (**118**; ebenfalls aus *Phyllanthus* isoliert) eingestuft. Zur Synthese von Nirurin

wurde zunächst der Alkohol **119** über eine Mesylatzwischenstufe in Norsecurin (**118**) überführt (Schema 21). Alternativ dazu wurde **119** zum Keton **120** oxidiert, das zu Prenirurin (**121**), der theoretischen Vorstufe von (\pm)-Nirurin, reduziert



Schema 21. Synthese von Nirurin nach Magnus et al.^[57] Ms = Mesyl = Methansulfonyl.

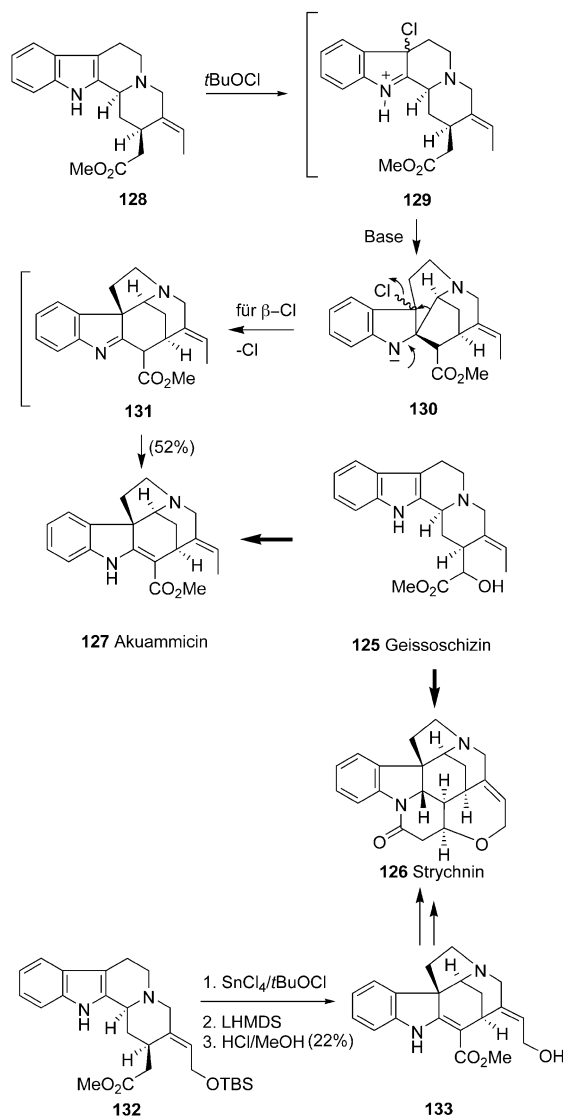
wurde. In Gegenwart von MCPBA reagiert Prenirurin zu dem Umlagerungsprodukt **122** (vermutlich durch Cope-Eliminierung des instabilen *N*-Oxids **123**). Eine Optimierung der Reaktionsbedingungen führte zur Verwendung von Dichlormethan als Lösungsmittel, in dem das *N*-Oxid **123** relativ gut zu handhaben war. Neben dem Hauptprodukt **122** wurden unter diesen Bedingungen kleine Anteile an (\pm)-Nirurin (**117**) erhalten (Schema 21). Das Ergebnis dieser Synthese veranlasste die Autoren, den Vorschlag zur Biogenese in Zweifel zu ziehen: „... in view of the low yield of (\pm)-nirurine **117** because of the competing rearrangement, it seems likely that prenirurine **121** is not the biogenetic precursor to (\pm)-nirurine **117**, and that amination (oxidation adjacent to nitrogen) takes place at an earlier stage.“^[57]

Das Beispiel der Strychnin-Synthese^[58] nach Martin et al.^[59] illustriert eindrucksvoll die erfolgreiche Übertragung einer hypothetischen Biotransformation auf die Laborsynthese. Der entscheidende Schritt des Syntheseplans orientierte sich an der vorgeschlagenen biogenetischen Umlagerung der Indolalkaloide mit *Corynanthe*-Skelett in Alkaloide der *Strychnos*-Familie.^[60] Das *Corynanthe*-Alkaloid Geisso-

schizin (**125**) ist die biosynthetische Vorstufe von Strychnin (**126**) und Akuammicin (**127**).

Es wurden mehrere Mechanismen beschrieben, um die umfangreiche Folge von Skelettumlagerungen zu erklären, die von einer Alkaloid-Familie zur anderen führt. Die naheliegende Frage war, ob diese Umwandlungen im Labor imitiert werden könnten. In einem Syntheseversuch wurde Deformylgeissoschizin (**128**) zunächst mit *t*BuOCl unter Bildung der epimeren Chlorindoline **129** chloriert (Schema 22). Die Umsetzung von **129** mit Lithiumdiisopropylamid ergab eine komplexe Reaktionsmischung, die Spuren von Akuammicin (**127**) enthielt. Offenbar werden die epimeren Chlorindoline **129** in der α -Position zur COOMe-Gruppe deprotoniert. Das resultierende Enolat cyclisiert dann am Iminium-Kohlenstoff unter Bildung von **130**. Die Skelettumlagerung von **130** zu **131** und die anschließende tautomere Umwandlung führt zu **127**.

Weitere Untersuchungen zeigten, dass an der Umlagerung **128**→**127** das β -Chlorindolein (β -**129**) und nicht das α -



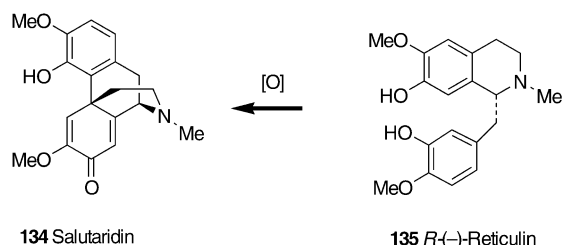
Schema 22. Feinabstimmung der Reaktionsbedingungen für die Umlagerung von Chlorindolin zu Akuammicin nach Martin et al.^[59]

Isomer (α -**129**) beteiligt ist. Die Lösung bestand also darin, ausschließlich das β -Isomer herzustellen. Als Methode der Wahl wurde die chlorierende Mischung, die bei der Synthese von **128** verwendet wurde, mit einer Lewis-Säure versetzt. Durch Umsetzung mit $\text{SnCl}_4/t\text{BuOCl}$ und anschließend mit Lithiumbis(trimethylsilyl)amid als Base gelang so die Umlagerung von **128** zu **127** in 52 % Ausbeute. Die Bedingungen wurden auf die Umsetzung des tetracyclischen Substrats **132** übertragen, wobei 18-Hydroxyakuammicin (**133**) in 22 % Ausbeute erhalten wurde (Schema 22). **133** wurde von Overman et al. in vier Schritten in Strychnin (**126**) überführt.^[61]

Der überlegte Ansatz, den Martin et al. für die Umlagerung von **128** in **127** entwickelten, verdeutlicht eindrucksvoll, dass aus einem biogenetischen Prozess auch dann eine erfolgreiche Laborsynthese abgeleitet werden kann, wenn der Biogenesemechanismus nicht bekannt ist.

6. Biomimetische oxidative Kupplung von Phenolen: die realistischste Mimese?

Ein durch Barton entwickelter Ansatz,^[62] mit dem belegt wurde, dass das tetracyclische Salutaridin-Gerüst **134** aus einer oxidativen Kupplung von (*R*)-(-)-Reticulin (**135**) hervorgeht (Schema 23), war mehr als 30 Jahre zuvor von Robinson vorgeschlagen worden.^[63] Die in der Folge durch Barton et al. entwickelte Synthese des Salutaridin-Gerüsts durch biomimetische Oxidation eines Reticulins (Ausbeute 0.03 %) belegte zweifelsfrei, dass diese Art Prozess im Labor imitiert werden konnte.^[64]

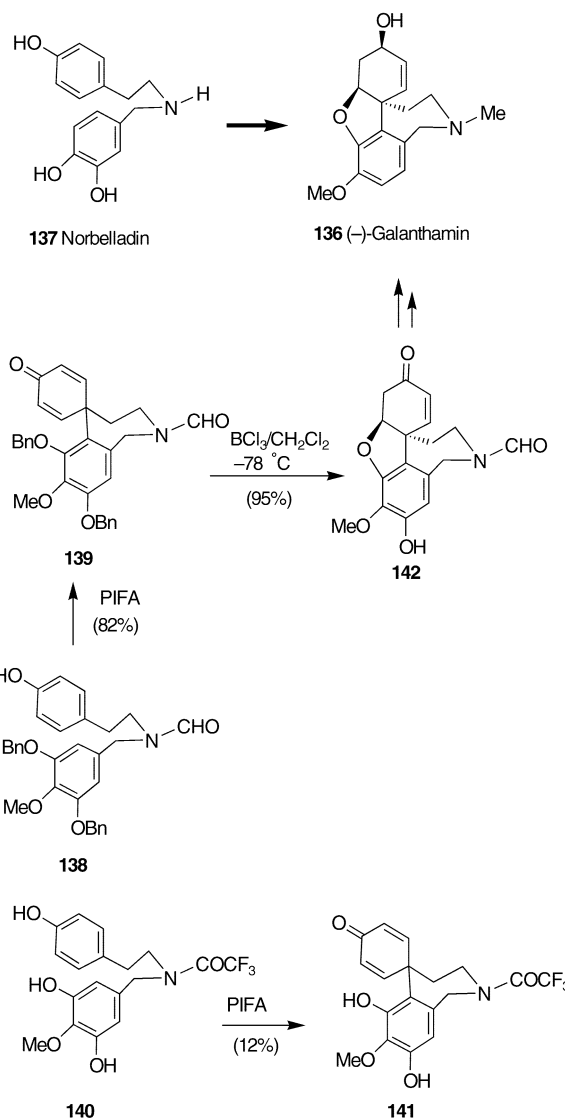


Schema 23. Oxidative Kupplung von Reticulin zu Salutaridin nach Barton et al.,^[64] die auf einem 30 Jahre zurückliegenden Vorschlag von Robinson beruht.^[63]

Die Tatsache, dass in der Natur eine ungeheure Zahl an Biarylen mit enormer struktureller Vielfalt gefunden wird, hat zu einer außergewöhnlichen Aktivität aus dem Gebiet der biomimetischen Phenolkupplung geführt.^[65] Ungeachtet der vielfältigen Hypothesen, die für die einzelnen Biosyntheserouten aufgestellt wurden, ist der entscheidende Punkt der Laborsynthesen stets die Wahl des Oxidationsmittels, mit dem die Einelektronenübertragung, die die Biaryl-Kupplung in biologischen Medien auslöst, nachgeahmt wird. Zumeist lässt sich die Effizienz eines mimetischen Prozesses durch Optimierung und Abstimmung des eingesetzten Oxidationsmittels erhöhen. Illustriert werden soll dies anhand der

unterschiedlichen Methoden, die zur Synthese von (\pm)-Galanthamin (**136**) entwickelt wurden.

Man geht davon aus, dass die Biosynthese von (-)-Galanthamin auf der oxidativen Phenol-Kupplung von Norbelladin (**137**) beruht (Schema 24).^[66] In der ersten Synthese von Gallanthamin (**136**) setzten Barton und Kirby $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ ein, um die oxidative Kupplung auszulösen,^[67] der Prozess verlief mit einer sehr geringen Ausbeute von 0.92 %. Während der folgenden 40 Jahre wurde eine ganze Reihe anderer Methoden zur oxidativen Kupplung beschrieben,^[68] die Ausbeute dieses Schlüsselschritts blieb aber stets unter 50 %. Erst kürzlich ist es schlussendlich gelungen, die aromatischen Ringe des Norbelladin-Derivats **138** mit Phenylod(III)-bis(trifluoracetat) zum Kupplungsprodukt **139** in 82 % Ausbeute zu koppeln. Bemerkenswert ist, dass das Idealsubstrat **140** in dieser Reaktion nur mit 12 % Ausbeute zu dem Narwedien-Derivat **141** führt, der direkten Vorstufe von Galanthamin. Zur Synthese von (\pm)-Galanthamin (**136**)

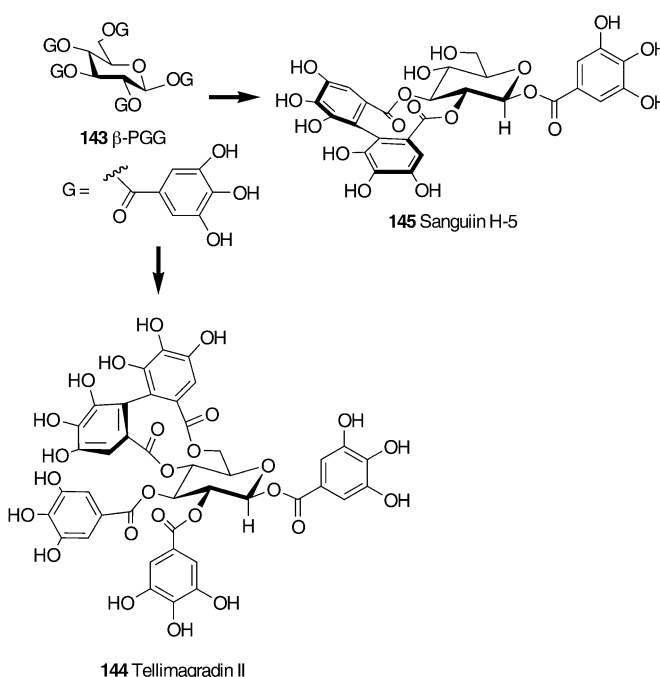


Schema 24. Synthese von Galanthamin durch oxidative Kupplung von Norbelladin: ein 40 Jahre bestehendes Problem. PIFA = Phenylod(III)-bis(trifluoracetat).

wurde **139** durch Debenzylierung in **142** überführt, das anschließend durch Entfernung der zusätzlichen Hydroxygruppe und Überführung der *N*-Formyl- in eine *N*-Methylgruppe umgewandelt wurde (Schema 24).^[69] Auf analoge Weise gelang mit $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ als Kupplungsreagens der Aufbau einer Molekülbibliothek aus Galanthamin-Derivaten (biomimetische diversitätsorientierte Synthese).^[70] Obgleich der Diversifizierungsschritt erst nach der oxidativen Kupplung ausgeführt wurde, demonstriert diese Studie eindrucksvoll die Anwendbarkeit der biomimetischen Kupplung.^[71]

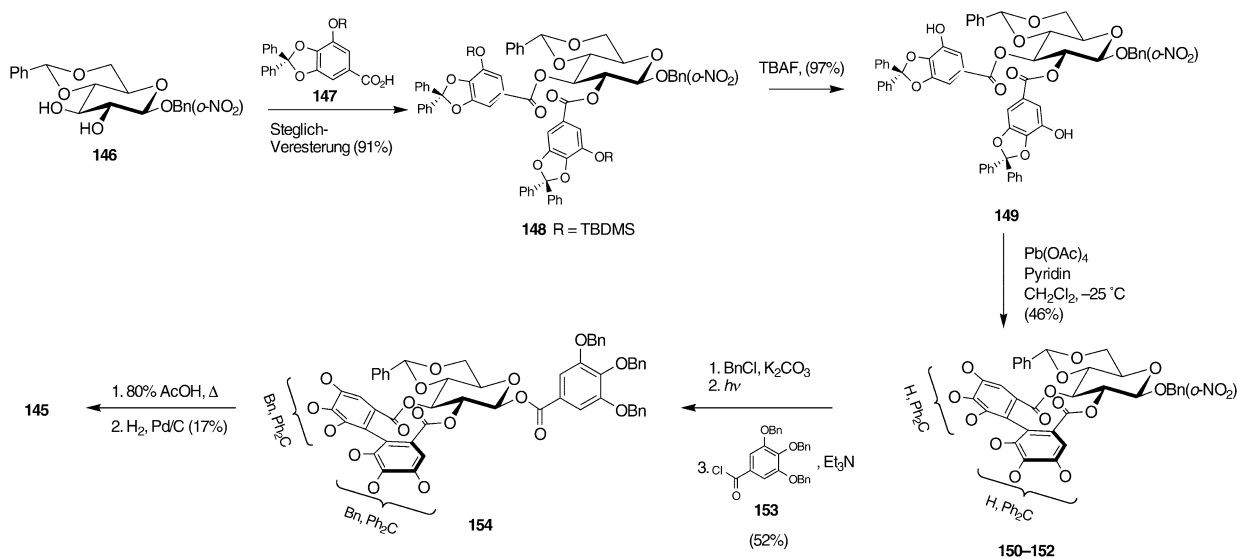
Die bei vielen oxidativen Kupplungen beobachtete ausgezeichnete Stereoselektivität könnte als ein sicherer Beweis für eine Enzymbeteiligung gelten. In manchen Fällen könnte sie aber auch ein intrinsisches Merkmal der oxidativen Kupplung sein. Die monomeren Ellagitannine gehören zur Gruppe der hydrolysierbaren Tannine aus dem Polyphenol-extrakt aus dem Sekundärmetabolismus der Dicotyledone, einer Klasse der Angiospermen.^[72] Schmidt und Mayer^[73] stellten fest, dass die von β -PGG (**143**) abgeleiteten Ellagitannine, die Hexahydroxydibenzoyl-Reste in 4,6- (z.B. **144**) und 2,3-Position (z.B. **145**) des thermodynamisch stabileren $^4\text{C}_1$ -Konformers der Glucose tragen, fast ausnahmslos das *S*-Atropisomer der Biaryl-Einheit enthalten (Schema 25). Ihrer Hypothese zufolge sollte die Stereoselektivität der oxidativen C-C-Biarylkupplung von der bevorzugten Konformation des Glucosekerns gesteuert werden. Weniger stabile Konformationen würden zu Brückenbildungen zwischen Galloylgruppen in den 3,6-, 1,6- und 2,4-Positionen führen. In diesen Fällen ist allerdings der stereochemische Verlauf schlecht vorhersagbar, und bisweilen werden beide Atropisomere gebildet.^[74]

Die Synthese von Sanguin H-5 (**145**) durch Feldman und Sambandan^[75] knüpft an die Hypothese von Schmidt und Mayer an.^[73] Der Zucker **146** wurde mit der Säure **147** verestert und die TBDMS-Gruppen im gebildeten **148** mit Tetra-*n*-butylammoniumfluorid (TBAF) unter Bildung des freien Bisphenols **149** abgespalten (Schema 26). Die Phenolringe in **149** wurden in Gegenwart von $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ oxidativ



Schema 25. Schmidt-Mayer-Hypothese zur Konfiguration des Biarylrestes in monomeren Ellagitanninen.^[73] PGG = Pyrogallolylglucose.

gekuppelt, wobei eine Mischung der drei regioisomeren Biphenyle **150–152** erhalten wurde. In den drei Regioisomeren ist die *S*-Konfiguration beibehalten, was die hohe Diastereoselektivität der Kupplung belegt. Die freien Hydroxygruppen wurden benzyliert und die anomere O-Schutzgruppe photolytisch abgespalten. Die β -selektive Galloylierung mit Gallussäurechlorid (**153**) ergab erneut ein Regioisomerengemisch, **154**, mit einer einheitlichen Konfiguration am C1-Atom des Glucoserings. Nach Abspaltung der verbleibenden Schutzgruppen wurde Sanguin H-5 (**145**) erhalten. Die selektive Bildung des *S*-Atropisomers unter Ausschluss des *R*-Isomers ist vollständig in Einklang mit der



Schema 26. Synthese von Sanguin H-5 nach Feldman und Sambandan,^[75] die die Gültigkeit der Schmidt-Mayer-Hypothese belegt.

Schmidt-Mayer-Hypothese. Feldman und Sambandam fassen die Situation treffend zusammen: „*Implicit in the formation of only a single atropisomer through selective oxidation of the cyclization precursor in vitro is that diastereoselectivity in the in vivo oxidative process does not require enzymic intervention. Rather, the chirality of the biphenyl C–C bond may be governed by the conformational dictates of the polyol template in vivo as well as in vitro.*“^[75,76]

Besonders aufschlussreich sind die Studien von Evans et al.^[77] zur Synthese des Vancomycin-Aglycons **157**. Vancomycin (**158**), isoliert aus *Amycolatopsis orientalis*, ist der Prototyp von Antibiotika mit Arylglycinheptapeptid-Aglycon, an dem Reihen von Zuckerresten fixiert sind (Abbildung 2).^[78] Trotz der großen Bedeutung dieser Antibiotika-klasse sind Typ und Sequenz vieler essenzieller Biosynthese-

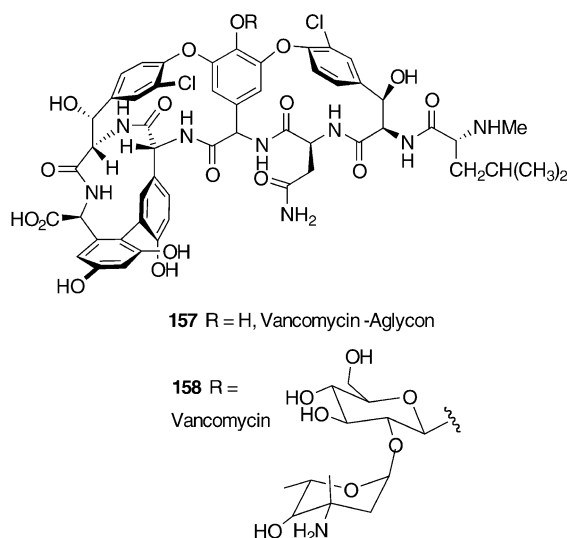
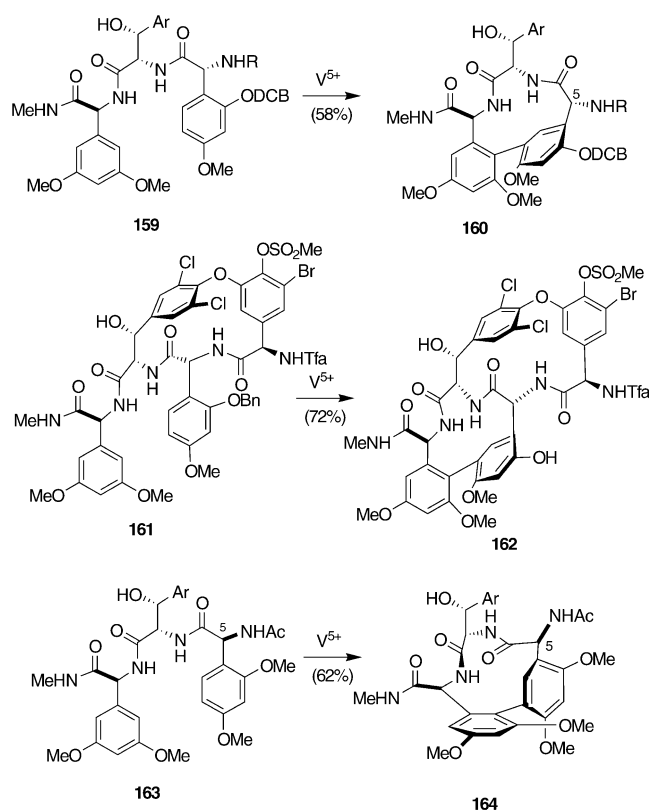


Abbildung 2. Vancomycin und Vancomycin-Aglycon.

schritte, wie auch die Struktur biosynthetischer Zwischenstufen, weitgehend unbekannt. Kürzlich gelöst wurde die Sequenz von Cyclisierungsschritten, die zur Bildung der Cyclopeptidringe führt, wobei die oxidative C–C-Kupplung des Biarylgerüsts als der abschließende Schritt vorgeschlagen wurde.^[79]

Nach Evans et al.^[77b] liefert die oxidative Cyclisierung von Tripeptiden wie **159** hauptsächlich die nichtnatürlichen Atropisomere **160** als kinetisch kontrollierte Produkte (Schema 27). Diese Stereoselektivität wird auch in der komplexeren oxidativen Cyclisierung **161**→**162** (in der Synthese von Orienticin C) beibehalten.^[80] Als entscheidende Ursache der stereochemischen Kontrolle wurde eine 1,3-Spannung vorgeschlagen, da das Tripeptid **163**, ein 5-Epimer zu **159**, das natürliche Atropisomer **164** bildet. Die thermodynamische Präferenz für das Biaryl-Atropisomer von Vancomycin dürfte daher durch die Gesamtstruktur bedingt sein, und nicht durch stereochemische Elemente in der Umgebung der Biarylbindung. Folgende Ergebnisse stützen und veranschaulichen diese Hypothese: Die beiden Isomere der Actinoidinsäure (**165**) bilden bei 100 °C ein 2:1-Gleichgewicht zugunsten des nichtnatürlichen Isomers (Schema 28). Im Unterschied dazu



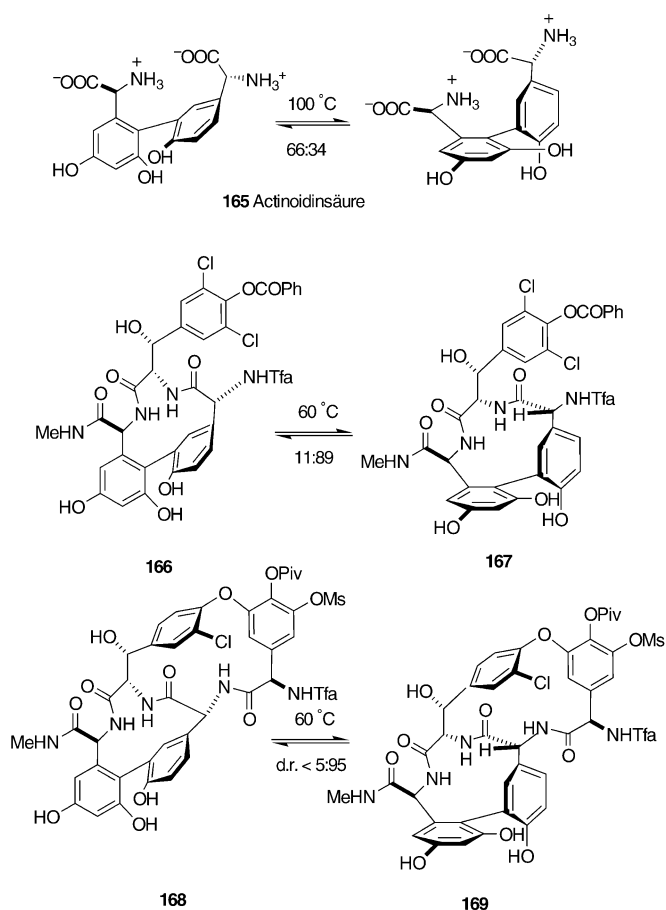
Schema 27. Untersuchung der oxidativen C–C-Kupplung des Biarylrestes von Vancomycin-ähnlichen Verbindungen nach Evans et al.^[77] DCB = 3,4-Dichlorbenzyl, Tfa = Trifluoracetyl.

ist das Gleichgewicht zwischen den cyclischen Tripeptiden **166** und **167** zugunsten des natürlichen Isomers **167** verschoben (89:11).^[77c,81] Noch stärker ausgeprägt ist diese Tendenz bei den bicyclischen Tetrapeptiden **168** und **169**.^[77a]

7. Trittsteine: künstliche physiologische Synthesen

Nach van Tamelen sind biogenetische von physiologischen Synthesen zu unterscheiden: „*Biogenetic-type syntheses are thus to be distinguished from physiological-type synthesis, in which not only plausible bio-organic substitutes are employed, but also specific conditions of temperature, pH, dilution, etc., which supposedly compare to those obtaining in a living cell.*“^[4] Im Idealfall käme die biomimetische der physiologischen Synthese gleich. Diese Definition drückt aus, dass Effizienz wie auch milde, fein abgestimmte Bedingungen wesentliche Merkmale der physiologischen Synthese sind. Die moderne Organische Chemie verfolgt die gleichen Ziele. Zwei Beispiele – es könnten viele genannt werden – sollen dies verdeutlichen.

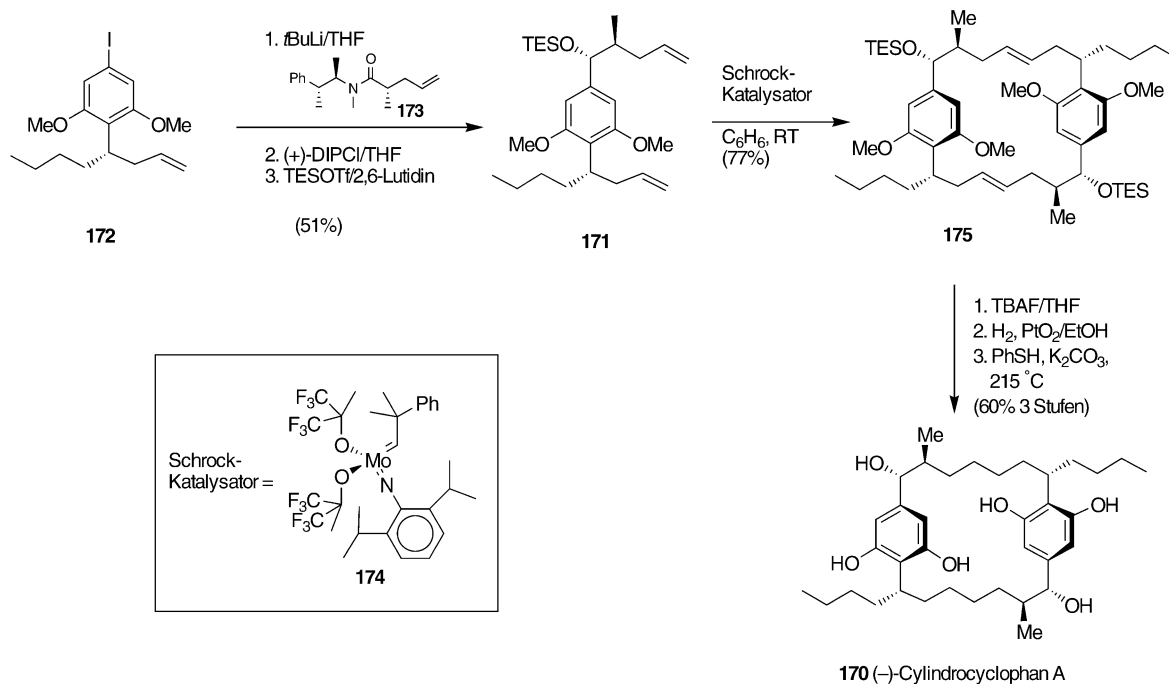
Die Synthese von (–)-Cylindrocyclophan A (**170**) nach Smith et al.^[82] greift auf die Dimerisierung des chiralen Monomers **171** zurück, das durch Umsetzung des Iodids **172** mit dem vom Myers-Amid abgeleiteten Alkoxid **173**, anschließende Reduktion mit (+)-β-Chloridiisopinacampheylboran ((+)-DIPICl) und Silylierung hergestellt wurde



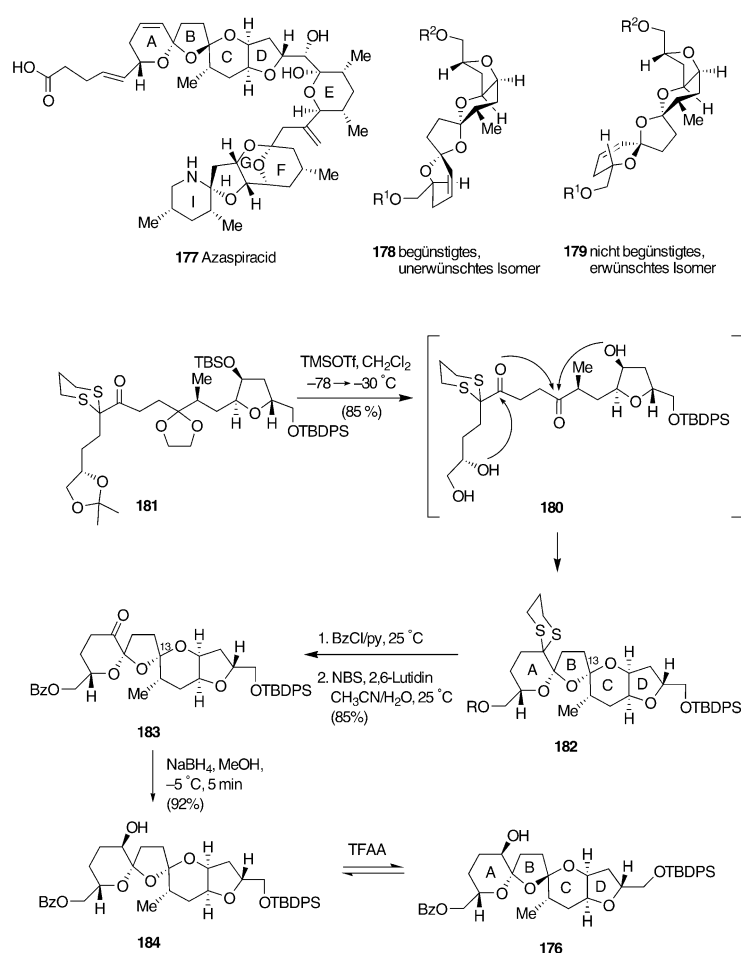
Schema 28. Gleichgewichte zwischen natürlichen (rechts) und nicht-natürlichen (links) Atropisomeren Vancomycin-ähnlicher Verbindungen.^[77a,c,81] Piv = Pivaloyl.

(Schema 29). Aus dem Monomer **171** wurde durch eine Metathese in Gegenwart des Schrock-Katalysators **174** das gewünschte [7,7]-Paracyclophan **175** selektiv in hoher Ausbeute erhalten. Desilylierung und Hydrierung führten zum Tetramethylderivat von (–)-Cyclindrocyclophan A (**170**). Die relativ drastischen Reaktionsbedingungen im letzten Schritt (215 °C in Gegenwart von PhSH und K₂CO₃) waren zur Entfernung der Methoxy-Schutzgruppen notwendig. Die ungewöhnliche Effizienz und Selektivität der Dimerisierung deuten darauf hin, dass das [7,7]-Paracyclophan-Gerüst das thermodynamisch bevorzugte Isomer ist. Das Produkt **175** resultiert somit aus einer Kaskade von reversiblen Olefinmetathesen.

Man könnte die falsche Vorstellung haben, dass eine künstliche physiologische Synthese nur dann zum Erfolg führt, wenn das gewünschte Produkt thermodynamisch bevorzugt ist. Nicolaou et al.^[83] waren beim Aufbau der ABCD-Teilstruktur **176**^[83a] von Azaspiracid (**177**) mit dem Problem konfrontiert, dass anomere Effekte zur bevorzugten Bildung des C13S-Epimers **178** und nicht zum natürlichen C13R-Produkt **179** führen würden (Schema 30). Zur mimetischen Synthese des ABCD-Kerns wurde eine Eintopfacyclisierung des Triolketons **180** ausgeführt, das in situ aus dem geschützten **181** erzeugt wurde. Die gebildete ABCD-Verbindung **182** hat in der Tat die „falsche“ Konfiguration am C13-Zentrum. Überlegungen zufolge sollte eine äquatoriale freie Hydroxygruppe an C9 durch Wasserstoffbrückeneffekte den ungünstigen anomeren Effekt überdecken und die nicht-natürliche 13S-Konfiguration in **182** zur natürlichen 13R-Konfiguration umkehren können. Dementsprechend wurde die geschützte Carbonylgruppe in **182** in eine Hydroxygruppe überführt. Säurebehandlung führte zur glatten Epimerisierung des C13-Zentrums von **184**, und das gewünschte Epimer



Schema 29. Synthese von (–)-Cyclindrocyclophan A nach Smith et al.^[82] TES = Triethylsilyl.



Schema 30. Aufbau der ABCD-Ringe von Azaspiracid nach Nicolaou et al.^[83a]
NBS = N-Bromsuccinimid.

176 mit natürlicher C13R-Konfiguration wurde in 56 % Ausbeute erhalten.

In beiden Beispielen wurden zwar weitgehend physiologische Bedingungen eingehalten, biomimetische Synthesen sind es jedoch nicht. Biogenetisch entsteht das [7,7]-Paracyclophan-Skelett der Cylindrocyclophane (**170**) einem Vorschlag zufolge durch Dimerisierung zweier Resorcinol-Einheiten mit passend substituierten Olefinseitenketten,^[84] wahrscheinlich unter Beteiligung einer elektrophilen aromatischen Substitution. Eine Hypothese zur biogenetischen Bildung von Azaspiracid wurde unseres Wissens bislang nicht aufgestellt.

8. Schlussfolgerungen und Ausblick

Unter einer biomimetischen Synthese versteht man die erfolgreiche Synthese eines Naturstoffs durch Nachahmung eines vorgeschlagenen Biosynthesepfades. Da der biologische Reaktionspfad vielfach analog zu organochemischen Prozessen formuliert wird – ohne weitere biochemische Beteiligung –, überrascht es nicht, dass die abgeleiteten biomimetischen Synthesen erfolgreich verlaufen.

Was ist das grundlegende Prinzip biogenetischer imitierbarer Prozesse? Die ursprüngliche Idee von Robinson, dass

Organismen wenige hoch reaktive Ausgangsmaterialien produzieren, steht gegen die Theorie einer Evolution von Enzymprozessen zur Biosynthese vieler bekannter Naturstoffe. Angesichts der winzigen Mengen, in denen Naturstoffe gewöhnlich produziert werden, ist es schwer vorstellbar, dass sich im Laufe der Evolution spezifische Enzyme entwickelt haben, die spezifische Umwandlungen zu spezifischen Substraten katalysieren. Die enorme Strukturvielfalt an Sekundärmetaboliten würde eine astronomische Zahl an Enzymen erfordern. Ein Vorschlag wäre natürlich eine bislang nicht nachgewiesene Beteiligung von multivalenten und multifunktionalen Enzymen. Ebenso wie die Sekundärmetabolite müssten diese Enzyme ubiquitär (und schwer fassbar) sein.^[85]

Für die Zelle und für den Forscher im Labor gelten die gleichen Spielregeln.^[86] Somit können wir aus einer biomimetischen Synthese die Lehre ziehen, dass beide Konzepte Extremfälle des gleichen Prozesses sind. Die Theorie der minimalen Enzymteilnahme bei der Produktion von Sekundärmetaboliten könnte der Schlüssel sein. Wir haben gesehen, dass die Erfolgsaussichten einer biomimetischen Synthese höher sind, wenn das Enzym nur in geringem Maße an dem initiierten Prozess beteiligt ist. Sobald das Enzym den biogenetischen Prozess initiiert hat, erfüllt das resultierende Substrat alle strukturellen Voraussetzungen für die nächsten Reaktionschritte, und der biosynthetische Prozess könnte ohne weitere Enzymteilnahme verlaufen. Wie von Heathcock vorgeschlagen, könnten dann an der anschließenden Reifung der Metabolite Enzyme mit breitem Wirkungsfeld beteiligt sein.^[16]

Auf diese Weise kann eine biomimetische Synthese Aufschluss darüber geben, welche Biogeneseschritte nicht-enzymatisch sind; solche Schritte wären vollständig reproduzierbar, weil die Reaktivität ausschließlich vom Substrat selbst abhängt. Schritte, die die Verwendung von externen enzymmimetischen Reagentien erfordern (z. B. einer chiralen Lewis-Säure oder einem spezifischen Oxidationsmittel), deuten dagegen auf einen enzymatischen biogenetischen Prozess hin. Der Einsatz künstlicher Enzyme, die für spezifische Umwandlungen entwickelt wurden, zusammen mit der Anwendung neuer Techniken der Oberflächen- und Micellen-gesteuerten Synthese^[87] wird sicher zu verbesserten Ansätzen der Mimese biogenetischer Prozesse führen.

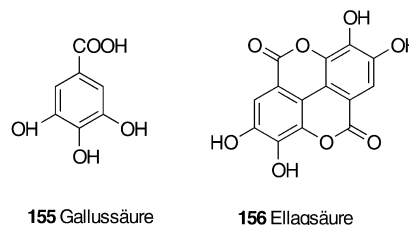
Wir danken dem spanischen Ministerio de Ciencia y Tecnología (BQU2001-1283) für die Unterstützung unserer Arbeiten. Für ihre wertvollen Anregungen zum Manuskript wird Prof. Mar Gomez-Gallego und Dr. María José Mancheño (UCM) gedankt sowie Prof. Benjamín Rodríguez (CSIC), der, ungeachtet unserer manchmal unterschiedlichen Sichtweisen, seine unschätzbaren Kenntnisse der Naturstoffchemie mit uns geteilt hat. Prof. R. M. Williams (Colorado State University) danken wir für die Freundlichkeit, uns eine Kopie eines damals unveröffentlichten Aufsatzmanuskriptes zu überlassen, und den Gutachtern dieses Aufsatzes für ihre wertvollen Kommentare und Vorschläge.

Eingegangen am 24. Juli 2002 [A545]

- [1] D. Skyler, C. H. Heathcock, *Org. Lett.* **2001**, 3, 4323–4324.
- [2] Ausgewählte Übersichten zur biomimetischen Synthese von Naturstoffklassen: a) U. Scholz, E. Winterfeldt, *Nat. Prod. Rep.* **2000**, 17, 349–366; b) C. H. Heathcock, *Angew. Chem.* **1992**, 104, 675–691; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 665–681; c) E. Magnier, Y. Langlois, *Tetrahedron* **1998**, 54, 6201–6258; d) M. Arend, B. Westermann, N. Risch, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 1096–1122; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1044–1070.
- [3] a) R. Robinson, *J. Chem. Soc.* **1917**, 111, 762–768; b) R. Robinson, *J. Chem. Soc.* **1917**, 111, 876–899; weitere richtungsweisende Arbeiten zur Frage der Biogenese verschiedener Alkaloide: c) C. Schöpf, H. Bayerle, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1934**, 513, 190–202; d) C. Schöpf, G. Lehmann, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1935**, 518, 1–37; e) C. Schöpf, F. Oechler, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1936**, 523, 1–29; f) C. Schöpf, K. Thierfelder, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1935**, 518, 127–155, zit. Lit.; eine detaillierte Diskussion zu diesem Thema: g) K. W. Bentley, *Nat. Prod. Rep.* **1987**, 4, 13–23.
- [4] E. E. van Tamelen, *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* **1961**, 19, 242–290.
- [5] Streng genommen verwendete van Tamelen den Begriff biogenetische Synthese („biogenetic-type synthesis“) zur Charakterisierung organischer Synthesen, die, zumindest in ihren Hauptmerkmalen, bewiesenen oder angenommenen Biogeneseptaden beim natürlichen Aufbau des Endproduktes folgen (Lit. [4], S. 245).
- [6] a) K. Krohn, N. Böker, U. Flörke, C. Freund, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2350–2356; siehe auch: b) K. Krohn, U. Flörke, C. Freund, N. Hayat, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1627–1632; c) K. Krohn, S. Bernhard, U. Flörke, N. Hayat, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 3218–3222; d) K. Krohn, S. Bernhard, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3099–3103.
- [7] a) T. J. Simpson, *Nat. Prod. Rep.* **1987**, 4, 339–376; b) D. O'Hagan, *The Polyketide Metabolites*, Ellis Horwood, Chichester, **1991**; c) D. O'Hagan, *Nat. Prod. Rep.* **1995**, 12, 1–32.
- [8] a) K. Krohn, G. Schäfer, *Liebigs Ann.* **1996**, 265–270; b) K. Krohn, E. Roemer, M. Top, *Liebigs Ann.* **1996**, 271–277.
- [9] M.-Ll. Bennisar, B. Vidal, J. Bosch, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 5340–5341.
- [10] M. Andriantsiferana, R. Besselièvre, C. Riche, H.-P. Husson, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 2587–2590.
- [11] a) A. Husson, Y. Langlois, C. Riche, H.-P. Husson, P. Potier, *Tetrahedron* **1973**, 29, 3095–3098; b) C. Thal, M. Dufour, P. Potier, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 4956–4957.
- [12] S. S. Magar, R. C. Desai, P. L. Fuchs, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5360–5369.
- [13] S. Zayed, A. Hafez, W. Adolf, E. Hecker, *Experientia* **1977**, 33, 1554–1555.
- [14] a) T. Okuda, T. Yoshida, S. Koike, N. Toh, *Phytochemistry* **1975**, 14, 509–515; b) W. Adolf, E. Hecker, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 1587–1590.
- [15] Zitiert in Lit [3g], S. 15.
- [16] C. H. Heathcock, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**, 93, 14323–14327.
- [17] Eine ausgezeichnete Diskussion der beiden Hypothesen zur Polyetherbiosynthese (oxidative Polycyclisierung oder Polyepoxidkaskade): U. Koert, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 326–328; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 298–300.
- [18] D. A. Cane, W. D. Celmer, J. W. Westley, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 3594–3600.
- [19] a) C. A. Townsend, A. Basak, *Tetrahedron* **1991**, 47, 2591–2602; b) F. E. McDonald, T. B. Towne, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 7921–7922.
- [20] a) D. S. Holmes, J. A. Sherrington, U. C. Dyer, S. T. Russell, J. A. Robinson, *Helv. Chim. Acta* **1990**, 73, 239–259; b) „Chemical and Biochemical Aspects of Polyether-Ionophore Antibiotic Biosynthesis“: J. A. Robinson, *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* **1991**, 58, 1–81.
- [21] W. C. Still, A. G. Romero, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 2105–2106.
- [22] S. L. Schreiber, T. Sammakia, B. Hulin, G. Schulte, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 2106–2108.
- [23] a) F. E. McDonald, C. C. Schultz, *Tetrahedron* **1997**, 53, 16435–16448; b) T. B. Towne, F. E. McDonald, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 6022–6028.
- [24] Lit. [23a] enthält auch eine ausgezeichnete Diskussion über den analogen Ansatz zur Herstellung von Monensin durch Epoxid-Ringschluss von *all-(E)*-Premonensin. Es ist durchaus vorstellbar, dass die darin entwickelten Ideen einmal zur Vervollständigung der Polyethersynthese ausgehend von *all-(E)*-Premonensin führen.
- [25] Z.-M. Gu, X.-P. Fang, L. Zeng, J. L. McLaughlin, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 5367–5368.
- [26] S. C. Sinha, A. Sinha, S. C. Sinha, E. Keinan, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 12014–12015.
- [27] S. C. Sinha, A. Sinha, S. C. Sinha, E. Keinan, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4017–4018.
- [28] K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, *Classics in Total Synthesis*, VCH, Weinheim, **1996**, S. 748.
- [29] a) M. S. Lee, D. J. Repeta, K. Nakanishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 7855–7856; b) M. S. Lee, G.-W. Qin, K. Nakanishi, M. G. Zagorski, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 6234–6241.
- [30] Y. Shimizu, *Natural Toxins: Animal, Plant, and Microbial* (Hrsg.: J. B. Harris), Clarendon, Oxford, **1986**, S. 123.
- [31] Übersicht: K. Fujiwara, N. Hayashi, T. Tokiwano, A. Murai, *Heterocycles* **1999**, 50, 561–593.
- [32] Synthese von Halichondrin B: a) T. D. Aicher, K. R. Buszek, F. G. Fang, C. J. Forsyth, S. H. Jung, Y. Kishi, M. C. Matelich, P. M. Scola, D. M. Spero, S. K. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 3162–3164; b) J. J.-W. Duan, Y. Kishi, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7541–7544; c) D. P. Stamos, Y. Kishi, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8643–8646; Synthese von Hemibrevetoxin B: d) K. C. Nicolaou, K. R. Reddy, G. Skokotas, F. Sato, X.-Y. Xiao, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 7935–7936; e) K. C. Nicolaou, K. R. Reddy, G. Skokotas, F. Sato, X.-Y. Xiao, C.-K. Hwang, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 3558–3575; Synthese von Brevetoxin B: f) K. C. Nicolaou, C.-K. Hwang, M. E. Duggan, D. A. Nugiel, Y. Abe, K. Bal Reddy, S. A. DeFrees, D. R. Reddy, R. A. Awartani, S. R. Conley, F. P. J. T. Rutjes, E. A. Theodorakis, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 10227–10238; g) K. C. Nicolaou, E. A. Theodorakis, F. P. J. T. Rutjes, M. Sato, J. Tiebes, X.-Y. Xiao, C.-K. Hwang, M. E. Duggan, Z. Yang, E. A. Couladouros, F. Sato, J. Shin, H.-M. He, T. Bleckman, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 10239–10251; h) K. C. Nicolaou, F. P. J. T. Rutjes, E. A. Theodorakis, J. Tiebes, M. Sato, E. Untersteller, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 10252–10263; i) K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, *Classics in Total Synthesis*, VCH, Weinheim, **1996**, S. 731–786; j) K. C. Nicolaou, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 644–664; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 589–607; Synthese von Brevetoxin A: k) K. C. Nicolaou, Z. Yang, G.-q. Shi, J. L. Gunzer, K. A. Agrios, P. Gärtner, *Nature* **1998**, 392, 264–269; zur Synthese von Hemibrevetoxin B siehe auch: l) I. Kadota, P. Jung-Youl, N. Koumura, G. Pollaud, Y. Matsukawa, Y. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5777–5780; m) T. Nakata, S. Nomura, H. Matsukura, M. Morimoto, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 217–220; n) M. Morimoto, H. Matsukura, T. Nakata, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6365–6368; o) Y. Mori, K. Yaegashi, H. Furukawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 4557–4558.
- [33] S. Laschat, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 313–315; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 289–291.
- [34] a) E. M. Stocking, R. M. Williams, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 3186–3223; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3078–3115; b) K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, T. Montagnon, G. Vassiliko-

- giannakis, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1742–1773; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1668–1698; c) R. M. Williams, R. J. Cox, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 127–139; d) mit einem aktuellen Kommentar zum Aspekt der Bio-Diels-Alder-Reaktion: M. Johansson, B. Köpcke, H. Anke, O. Sterner, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2262–2264; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2158–2160.
- [35] Mögliche natürliche Diels-Alderasen: a) K. Auclair, A. Sutherland, J. Kennedy, D. J. Witter, J. P. van den Heever, C. R. Hutchinson, J. C. Vederas, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11519–11520; b) K. Watanabe, T. Mie, A. Ichihara, H. Oikawa, M. Honma, *J. Biol. Chem.* **2000**, *275*, 38393–38401; Antikörper-Katalysatoren: c) D. Hilvert, K. W. Hill, K. D. Nared, M. M. Auditor, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 9261–9263; d) A. C. Braisted, P. G. Schultz, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7430–7431; RNA-Katalysatoren: e) B. Seelig, S. Keiper, F. Stuhlmann, A. Jäschke, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4764–4768; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4576–4579; f) B. Seelig, A. Jäschke, *Chem. Biol.* **1999**, *6*, 167–176; g) T. M. Tarasow, B. E. Eaton, *Cell. Mol. Life Sci.* **1999**, *55*, 1463–1472. Einen umfassenden Überblick über Naturstoffe, für deren Biogenese eine Beteiligung von Diels-Alderasen vorgeschlagen wurde, gibt Lit. [34a]. Nach Einreichung dieses Aufsatzes wurde über die Kristallstruktur einer angenommenen natürlichen Diels-Alderase, der pilzlichen Makrophom-Synthase (MPA), im Komplex mit Pyruvat berichtet.^[35b] Dieses Enzym katalysiert eine fünfstufige Umwandlung, die eine Diels-Alder-Reaktion einschließt, von Pyronen in Benzoate; siehe: h) T. Ose, K. Watanabe, T. Mie, M. Honma, H. Watanabe, M. Yao, H. Oikawa, I. Tanaka, *Nature* **2003**, *422*, 185–189.
- [36] H. Oikawa, K. Katayama, Y. Suzuki, A. Ichihara, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 1321–1322.
- [37] Als Bisorbicillinoide werden dimere, von Sorbicillin abgeleitete Naturstoffe bezeichnet: K. C. Nicolaou, R. Jautelat, G. Vassilikogiannakis, P. S. Baran, K. B. Simonsen, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 3651–3665.
- [38] a) N. Abe, T. Murata, A. Hirota, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1998**, *62*, 2120–2126; ein zweiter Pilzmetabolit, Trichotetronin, der sich von Bisorbibutenolid **63** nur in der relativen Konfiguration an C9 unterscheidet, wurde 1997 isoliert; b) O. Shirota, V. Pathak, C. F. Hossain, S. Sekita, K. Takatori, M. Satake, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 2961–2964; c) R. Andrade, W. A. Ayer, L. S. Trifonov, *Can. J. Chem.* **1996**, *74*, 371–379.
- [39] a) K. C. Nicolaou, G. Vassilikogiannakis, K. B. Simonsen, P. S. Baran, Y.-L. Zhong, V. P. Vidali, E. N. Pitsinos, E. A. Couladouros, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3071–3079; b) K. C. Nicolaou, K. B. Simonsen, G. Vassilikogiannakis, P. S. Baran, V. P. Vidali, E. N. Pitsinos, E. A. Couladouros, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3762–3766; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3555–3559; siehe auch: c) D. Barnes-Seeman, E. J. Corey, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1503–1504.
- [40] J. Mann, *Secondary Metabolism*, 2. Aufl., Oxford University Press, New York, **1987**.
- [41] „The Isoprenoids“: P. Manitto, *Biosynthesis of Natural Products*, Ellis Horwood, Chichester, **1981**, S. 215–313.
- [42] Selbst die eingängige Sequenz, die zu den monomeren Einheiten in der Terpenoidbiosynthese führt, ist grundlegend modifiziert worden. So wurde gezeigt, dass Isopentenylpyrophosphat und Dimethylallylpyrophosphat, von denen man annahm, sie würden sich ausschließlich von Mevalonsäure ableiten, auch über eine alternative Methylerythritolphosphat-Route zugänglich sind: a) M. Rohmer, *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 565–574; b) M. Rohmer in *Comprehensive Natural Products Chemistry*, Vol. 2 (Hrsg.: D. E. Cane), Elsevier, Oxford, **1999**, S. 45–67; c) A. Fontana, M. T. Kelly, J. D. Prasad, R. J. Andersen, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6202–6206; d) P. M. Dewick, *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 97–130.
- [43] I. Abe, M. Rohmer, G. D. Prestwich, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2189–2206.
- [44] a) L. C. Tarshis, M. Yan, C. D. Poulter, J. C. Sacchettini, *Biochemistry* **1994**, *33*, 10871–10877; b) K. U. Wendt, K. Poralla, G. E. Schulz, *Science* **1997**, *277*, 1811–1815; c) C. M. Starks, K. Back, J. Chappell, J. P. Noel, *Science* **1997**, *277*, 1815–1820; d) C. A. Lesburg, G. Zhai, D. E. Cane, D. W. Christianson, *Science* **1997**, *277*, 1820–1824.
- [45] C. Heinemann, M. Demuth, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4894–4895.
- [46] a) U. Hoffmann, Y. Gao, B. Pandey, S. Klinge, K.-D. Warzecha, C. Krüger, H. D. Roth, M. Demuth, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10358–10359; b) K.-D. Warzecha, X. Xing, M. Demuth, R. Goddard, M. Kessler, C. Krüger, *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 2065–2076; c) K.-D. Warzecha, X. Xing, M. Demuth, *Pure Appl. Chem.* **1997**, *69*, 109–112; d) C. Heinemann, X. Xing, K.-D. Warzecha, P. Ritterskamp, H. Görner, M. Demuth, *Pure Appl. Chem.* **1998**, *70*, 2167–2176.
- [47] a) S. Nakamura, K. Ishihara, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8131–8140; b) K. Ishihara, S. Nakamura, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4906–4907.
- [48] P. V. Fish, W. S. Johnson, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2324–2335.
- [49] a) S. Dev, A. S. Gupta, S. A. Patwardhan, *CRC Handbook of Terpenoids*, Vol. II (Hrsg.: S. Dev), CRC, Boca Raton, **1989**, S. 7–61, 326–489; b) J. D. Conolly, R. A. Hill, *Nat. Prod. Rep.* **1989**, *6*, 475–501.
- [50] Übersichten: a) P. A. Barlett in *Asymmetric Synthesis*, Vol. 3 (Hrsg.: J. D. Morrison), Academic Press, New York, **1984**, S. 341–409; b) J. K. Sutherland, *Chem. Soc. Rev.* **1980**, *9*, 265–280; c) W. S. Johnson, *Angew. Chem.* **1976**, *88*, 33–41; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, *15*, 9–17; d) W. S. Johnson, *Bioorg. Chem.* **1976**, *5*, 51–98; e) W. S. Johnson, *Acc. Chem. Res.* **1968**, *1*, 1–8; f) siehe auch folgende richtungsweisende Arbeit: A. Eschenmoser, L. Ruzicka, O. Jeger, D. Arigoni, *Helv. Chim. Acta* **1955**, *38*, 1890–1904. Es ist gut vorstellbar, dass Johnsons spätere Arbeiten auf diesem Gebiet auf diesem Beitrag aufgebaut haben. Erste Arbeiten zu den Voraussetzungen einer Enzymsteuerung in der Biosynthese von Lanosterol: g) E. E. van Tamelen, *Acc. Chem. Res.* **1968**, *1*, 111–120; richtungsweisende Beiträge zur Frage der enzymatischen oder chemischen Cyclisierung von Squalenen: h) E. E. van Tamelen, G. M. Milne, M. I. Suffness, M. C. Rudler, R. J. Anderson, R. S. Achini, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 7202–7204; i) E. E. van Tamelen, J. W. Murphy, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 7204–7206; j) E. E. van Tamelen, J. H. Freed, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 7206–7207; k) E. E. van Tamelen, J. P. McCormick, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *91*, 1847–1848.
- [51] a) W. S. Johnson, W. R. Bartlett, B. A. Czeskis, A. Gautier, C. H. Lee, R. Lemoine, E. J. Leopold, G. R. Luedtke, K. J. Bancroft, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9587–9595; zum Fluorsubstituenten als kationenstabilisierendes Auxiliar: b) W. S. Johnson, B. Cheniera, F. S. Tham, R. K. Kullnig, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 493–497; c) W. S. Johnson, V. R. Fletcher, B. Cheniera, W. R. Bartlett, F. S. Tham, R. K. Kullnig, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 497–504; d) W. S. Johnson, R. A. Buchanan, W. R. Bartlett, F. S. Tham, R. K. Kullnig, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 504–515; e) W. S. Johnson, M. S. Plummer, S. P. Reddy, W. R. Bartlett, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 515–521; f) P. V. Fish, W. S. Johnson, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2324–2335; g) P. V. Fish, W. S. Johnson, G. S. Jones, F. S. Tham, R. K. Kullnig, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6150–6152.
- [52] J. U. Jeong, S. C. Sutton, S. Kim, P. L. Fuchs, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10157–10158.
- [53] G. R. Pettit, M. Inoue, Y. Kamano, D. L. Herald, C. Arm, C. Dufresne, N. D. Christie, J. M. Schmidt, D. L. Doubek, T. S. Krupa, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2006–2007.

- [54] a) G. R. Pettit, Y. Kamano, M. Inoue, C. Dufresne, M. R. Boyd, C. L. Herald, J. M. Schmidt, D. L. Doubek, N. D. Christie, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 429–431; b) G. R. Pettit, Y. Ichihara, J. Xu, M. R. Boyd, M. D. Williams, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 1507–1512.
- [55] a) J. U. Jeong, P. L. Fuchs, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 773–774; b) J. U. Jeong, P. L. Fuchs, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5385–5388.
- [56] Drei Totalsynthesen dieser unsymmetrischen Verbindungen wurden beschrieben, von denen allerdings keine als biomimetisch aufzufassen ist: a) M. Drögemüller, R. Jautelat, E. Winterfeldt, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1669–1671; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1572–1574; b) C. H. Heathcock, S. C. Smith, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6828–6839; c) T. G. Lacour, C. Guo, S. Bhandaru, M. R. Boyd, P. L. Fuchs, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 692–707; zur Synthese von Analoga siehe: d) W. Li, T. G. LaCour, P. L. Fuchs, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4548–4549.
- [57] P. Magnus, J. Rodríguez-López, K. Mulholland, I. Matthews, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 382–383.
- [58] Eine ausgezeichnete Übersicht über die vielfältigen Ansätze zur Synthese von Strychnin und anderen Strychnos-Alkaloiden: J. Bonjoch, D. Solé, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3455–3482.
- [59] a) M. Ito, C. W. Clark, M. Mortimore, J. B. Goh, S. F. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8003–8010; b) S. F. Martin, C. W. Clark, M. Ito, M. Mortimore, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9804–9805.
- [60] a) E. Wenkert, B. Wickberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1580–1589; b) A. R. Battersby, E. S. Hall, *Chem. Commun.* **1969**, 793–794; c) A. I. Scott, P. C. Cherry, A. A. Qureshi, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 4932–4933.
- [61] a) S. D. Knight, L. E. Overman, G. Pairaudeau, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9293–9294; b) S. D. Knight, L. E. Overman, G. Pairaudeau, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5776–5788.
- [62] D. H. R. Barton, *Pure Appl. Chem.* **1964**, *9*, 35–47.
- [63] R. Robinson, S. Sugawara, *J. Chem. Soc.* **1933**, 280–281. Ein Gutachter hat uns auf die interessante Geschichte der Forschungen zur biomimetischen Synthese und Biogenese dieser Alkaloide aufmerksam gemacht. 1925 beschrieben Pummerer et al. (R. Pummerer, H. Puttfarcken, P. Schopf, *Ber. Dtsch. Chem. Ges. B* **1925**, *58*, 1808–1820) die oxidative Dimerisierung von *p*-Kresol, wiesen dem Produkt aber eine falsche Struktur zu. Robinsons frühe Überlegungen zur Biogenese von Morphin und verwandten Verbindungen gründeten auf jener irrümlichen Struktur des Pummerer-Ketons. Es war Barton, der die Struktur später korrekt formulierte und eine Reihe von einfachen Grundzügen der oxidativen radikalischen Phenolkupplung ausarbeitete (D. H. R. Barton, T. Cohen, *Festschrift Prof. A. Stoll zum 70. Geburtstag*, Birkhäuser, Basel, **1957**).
- [64] a) D. H. R. Barton, G. W. Kirby, W. Steglich, G. M. Thomas, *Proc. Chem. Soc. London* **1963**, 203–204; b) D. H. R. Barton, D. S. Bhakuni, R. James, G. W. Kirby, *J. Chem. Soc. C* **1967**, 128–132.
- [65] a) G. M. Keserü, M. Nógrádi in *Studies in Natural Products Chemistry*, Vol. 20 (Hrsg.: Atta-ur-Rahman), Elsevier, Amsterdam, **1998**, S. 263–322; b) D. A. Whiting in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 3 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, G. Pattenden), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 659–703; c) W. Bauer, R. Stadler, M. H. Zenk, *Bot. Acta* **1992**, *105*, 370–374; d) R. Gerardy, M. H. Zenk, *Phytochemistry* **1993**, *32*, 79–86; e) R. Stadler, M. H. Zenk, *J. Biol. Chem.* **1993**, *268*, 823–831; f) T. Kametani, H. Nemoto, T. Kobari, S. Takano, *J. Heterocycl. Chem.* **1970**, *7*, 181–186; g) M. Sainsbury, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 3327–3359; h) A. Varvoglis, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 1179–1255; i) A. McKillop, A. G. Turrell, D. W. Young, E. C. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6504–6512; j) G. Bringmann, R. Walter, R. Weirich, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1006–1019; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 977–991; k) R. Bringmann, R. Walter, R. Weirich in *Methods of Organic Chemistry* (Houben Weyl), 4th ed., 1952–, Vol. E21a **1995**, S. 567–587.
- [66] A. R. Battersby, W. I. Taylor, *Oxidative Couplings of Phenols*, Dekker, New York, **1967**.
- [67] D. H. R. Barton, G. W. Kirby, *Proc. Chem. Soc. London* **1960**, 392–393.
- [68] a) T. Momose, T. Nakamura, K.-I. Kanai, *Heterocycles* **1977**, *6*, 277–280; b) K. Shimizu, K. Tomioka, S.-I. Yamada, K. Koga, *Chem. Pharm. Bull.* **1978**, *26*, 3765–3771; c) Y. Kita, M. Arisawa, M. Gyoten, M. Nakajima, R. Hamada, H. Tohma, T. Takada, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6625–6633; biomimetische Synthese von Galanthamin: d) D. H. R. Barton, G. W. Kirby, *J. Chem. Soc.* **1962**, 806–817.
- [69] M. Node, S. Kodama, Y. Hamashima, T. Baba, N. Hamamichi, K. Nishide, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3150–3152; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3060–3062.
- [70] H. E. Pelish, N. J. Westwood, Y. Feng, T. Kirchhausen, M. D. Shair, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6740–6741.
- [71] Eine ältere Arbeit (zur Synthese von (–)-Codein), in der die Optimierung nichtmetallischer oxidativer Reagentien für die biomimetische oxidative Phenolkupplung beschrieben wird: J. D. White, G. Caravatti, T. B. Kline, E. Edstrom, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2393–2398.
- [72] Eine ausgezeichnete Übersicht zur Chemie des Ellagitannins: S. Quideau, K. S. Feldman, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 475–503.
- [73] a) O. T. Schmidt, *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* **1956**, *13*, 70–136; b) O. T. Schmidt, W. Mayer, *Angew. Chem.* **1956**, *68*, 103–115.
- [74] a) G.-I. Nonaka, M. Ishimatsu, M. Ageta, I. Nishioka, *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 50–53; b) T. Tanaka, S. Kirihaara, G.-I. Nonaka, I. Nishioka, *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, *41*, 1708–1716.
- [75] K. S. Feldman, A. Sambandam, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8171–8178.
- [76] Es gibt einen weiteren interessanten Aspekt der Ellagitannin-Biosynthese: Innerhalb der Hypothese der oxidativen Arylkupplung leiten sich die Ellagitannine von der vollständig galloylierten Glucose ab. Demgemäß entstünden Ellagitannine mit nichtacylierten Hydroxygruppen innerhalb der pflanzlichen Zelle durch Hydrolyse der vollständig galloylierten Monomere oder Oligomere unter Freisetzung von Gallussäure (**155**) oder Ellagsäure (**156**). Quideau und Feldman bemerken dazu: „It is, however, possible that hydrolysis may also occur post mortem. This unfortunate ambiguity raises concerns when identifying isolates as bona fide natural products.“ (Lit. [72], S. 481).
- [77] a) D. A. Evans, M. R. Wood, B. W. Trotter, T. I. Richardson, J. C. Barrow, J. L. Katz, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2864–2868; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2700–2704; b) D. A. Evans, C. J. Dinsmore, P. S. Watson, M. R. Wood, T. I. Richardson, B. W. Trotter, J. L. Katz, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2868–2872; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2704–2708; c) D. A. Evans, C. J. Dinsmore, D. A. Evrard, K. M. DeVries, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6426–6427.



- [78] Zwei ausgezeichnete Übersichten über die Chemie und Biologie der Vancomycin-Antibiotika: a) D. H. Williams, B. Bardsley, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1264–1286; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1172–1193; b) K. C. Nicolaou, C. N. C. Boddy, S.

- Bräse, N. Winssinger, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2230–2287; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2096–2152.
- [79] a) D. Bischoff, S. Pelzer, B. Bister, G. J. Nicholson, S. Stockert, M. Schirle, W. Wohlleben, G. Jung, R. D. Süßmuth, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4824–4827; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4688–4691; b) R. D. Süßmuth, S. Pelzer, G. Nicholson, T. Walk, W. Wohlleben, G. Jung, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2096–2099; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1976–1979; c) D. Bischoff, S. Pelzer, A. Hölzel, G. J. Nicholson, S. Stockert, W. Wohlleben, G. Jung, R. D. Süßmuth, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1736–1739; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1693–1696.
- [80] Zur Synthese von Orientincin-C-Aglycon: a) D. A. Evans, C. J. Dinsmore, A. M. Ratz, D. A. Evrard, J. C. Borrow, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3417–3418; b) D. A. Evans, J. C. Barrow, P. S. Watson, A. M. Ratz, C. J. Dinsmore, D. A. Evrard, K. M. DeVries, J. A. Ellman, S. D. Rychnovsky, J. Lacour, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3419–3420.
- [81] D. A. Evans, C. J. Dinsmore, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6029–6032.
- [82] A. B. Smith III, C. M. Adams, S. A. Kozmin, D. V. Paone, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5925–5937.
- [83] a) K. C. Nicolaou, W. Qian, F. Bernal, N. Uesaka, P. M. Pihko, J. Hinrichs, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4192–4195; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4068–4071; b) K. C. Nicolaou, P. M. Pihko, N. Diedrichs, N. Zou, F. Bernal, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1302–1305; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1262–1265; Erratum: K. C. Nicolaou, P. M. Pihko, N. Diedrichs, N. Zou, F. Bernal, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1621; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1573.
- [84] a) B. S. Moore, J.-L. Chen, G. M. L. Patterson, R. E. Moore, L. S. Brinen, Y. Kato, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4061–4063; b) B. S. Moore, J.-L. Chen, G. M. L. Patterson, R. E. Moore, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 3001–3006.
- [85] Diesbezüglich gibt es offenbar unterschiedliche Sichtweisen. Ausgehend von der Definition eines Naturstoffes als einer Substanz, die keine bekannte Rolle im internen Stoffhaushalt des produzierenden Organismus spielt, bemerken Williams et al.: „... we propose that all such structures serve the producing organisms by improving their survival fitness. We argue that this conclusion is necessitated by the fact that natural products are normally complex structures, whose biosynthesis is programmed by many kilobases of DNA. If it were otherwise, the pressures of Darwinian natural selection would have precluded the expenditure of so much metabolic energy in their construction and the development of such complexity.“ (D. H. Williams, M. J. Stone, P. R. Hauck, S. K. Rahman, *J. Nat. Prod.* **1989**, *52*, 1189–1208).
- [86] Siehe z. B. den folgenden ausgezeichneten Beitrag, der sich mit der Frage beschäftigt, ob Enzyme den Baldwin-Regeln folgen: J. A. Piccirilli, *Chem. Biol.* **1999**, *6*, R59–R64.
- [87] Ausgewählte Übersichten: a) Y. Murakami, J. Kikuchi, Y. Hisaeda, O. Hayashida, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 721–758; b) R. Breslow, S. D. Dong, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1997–2012; c) W. B. Motherwell, M. J. Bingham, Y. Six, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4663–4686.