

Stereochemische Uniformität bei marinen Polyetherleitern: Folgerungen für Biosynthese und Struktur des Maitotoxins**

Andrew R. Gallimore und Jonathan B. Spencer*

Stichwörter:

Antibiotika · Biosynthesen · Epoxidierungen · Polyetherleitern · Polyketid-Synthase

Der größte bekannte nichtpolymere Naturstoff, Maitotoxin, ist ein von einem Polyketid abgeleiteter polycyclischer Ether von 3422 Da, der aus dem marinem Geißeltierchen *Gambierdiscus toxicus* isoliert wurde.^[1] Die Struktur des Maitotoxins besteht aus vier größeren Einheiten anellierter Ringe, die man als Polyetherleitern A–D kennzeichnet (Abbildung 1). Die Familie der marinen

Lebensmittelvergiftungen beim Menschen und massives Fischsterben verursacht haben.^[2] Maitotoxin selbst ist der giftigste nichtproteinartige Naturstoff, der bisher isoliert worden ist.^[3]

Über die Biogenese der Polyetherleitern ist zwar reichlich spekuliert worden, handfeste Ergebnisse gibt es aber kaum. Sicher ist, dass die Verbindungen von Polyketiden abstammen,

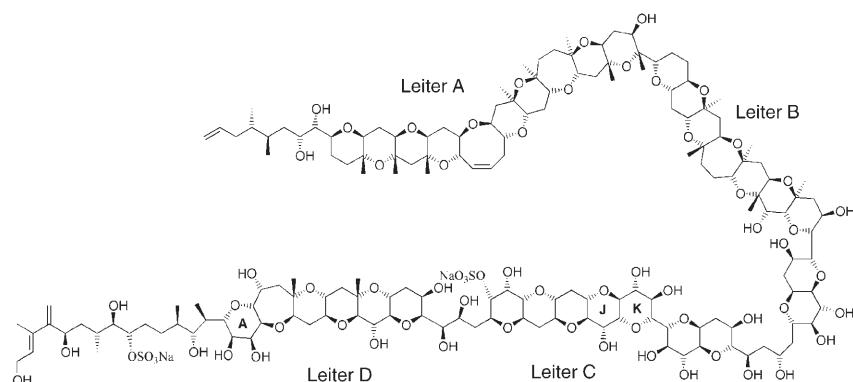


Abbildung 1. Struktur des Maitotoxins.

Polyetherleitern (Abbildungen 1 und 2) kann in 14 Strukturklassen unterteilt werden. Es handelt sich ausnahmslos um starke Gifte, die in zahlreichen Fällen

und Markierungsstudien haben einige Erkenntnisse über den Aufbau der Vorstufen erbracht.^[4] Als hilfreich erwies sich der Ansatz, die nächstverwandten nichtmarinen Moleküle – die Polyetherantibiotika – als Biosynthesemodelle der komplexeren marinen Strukturen zu nutzen. Insbesondere das Monensin, ein ionophores Polyetherantibiotikum aus *Streptomyces cinnamensis*,^[5] wurde zu diesem Zweck ausführlich untersucht.^[6] Ein erster Vorschlag zum Biosynthesemechanismus stammte von Cane, Celmer und Westley und Mitarbeitern.^[7] Das Cane-Celmer-Westley-Modell sieht ein von einem

Polyketid abgeleitetes Trien-Intermediat vor – das Prämonensin –, das in einer Reaktionskaskade aus S_N2-Ringöffnungen epoxidiert und cyclisiert wird (Schema 1). Diese Hypothese hat sich weitgehend durchgesetzt und wird durch experimentelle Ergebnisse (¹⁸O-Markierungsexperimente und Sequenzierungen des Genclusters) gestützt.^[8,9] Ein entscheidender Hinweis folgt aus der Beobachtung, dass nach Inaktivierung des für die Epoxidierung der Doppelbindung vermuteten Gens ein Trienmetabolit als Shuntprodukt isoliert wurde.^[10] Hieraus muss gefolgert werden, dass in der Biosynthese des Monensins ein Triepoxid als Intermediat auftritt. Die Strukturen der marinen Toxine legen außerdem nahe, dass die Cyclisierung eines Polyepoxids als ein allgemeiner Biosyntheseweg zu polycyclischen Ethern dienen könnte. Tatsächlich schlügen Shimizu und Nakanihi unabhängig voneinander ein solches Modell für die Bildung von Brevetoxin A vor.^[11] In einem zur Monensin-Bildung verwandten Mechanismus cyclisiert hierbei ein Octaepoxid in einer Reaktionskaskade aus S_N2-Ringöffnungen zum Produkt (Schema 2). Einen indirekten Beleg für diesen Mechanismus liefert das ¹⁸O-Isotopenmuster der Okadasäure (eines verwandten marinens Polyethers), das auf ein Epoxid-Intermediat schließen lässt.^[12] Auch die Isolierung des 27,28-Epoxybrevetoxins B (mit einer epoxidierten Doppelbindung im achtgliedrigen H-Ring) könnte auf die untypische Überepoxidierung einer Polyen-Vorstufe hindeuten.^[13]

Obwohl ein Polyepoxid ein sinnvolles Intermediat bei der Bildung des

[*] A. R. Gallimore, Dr. J. B. Spencer
University Chemical Laboratory
University of Cambridge
Cambridge CB2 1EW (Großbritannien)
Fax: (+44) 1223-336-362
E-mail: jbs20@cam.ac.uk

[**] Wir danken dem EPSRC für ein Stipendium für A.R.G.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

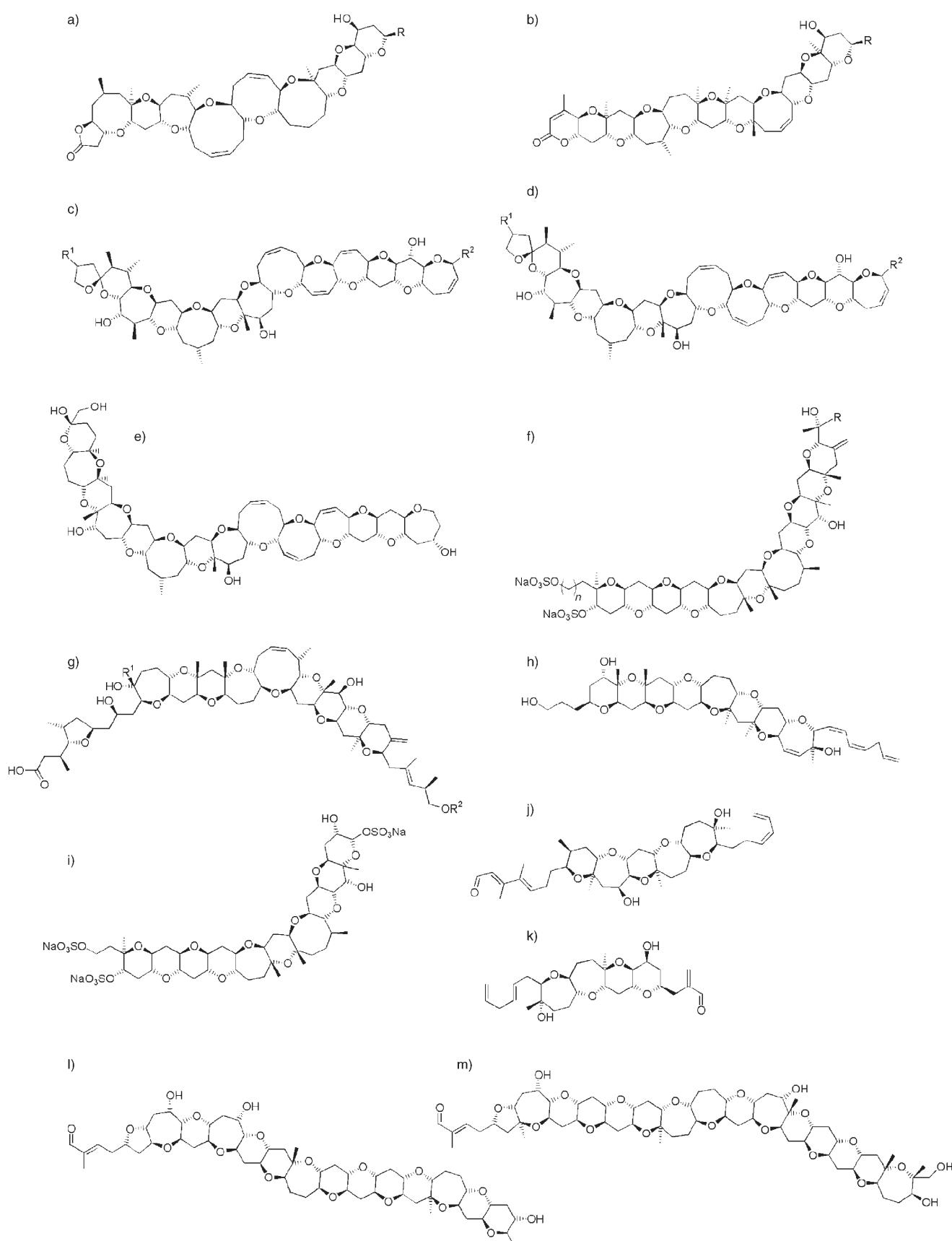
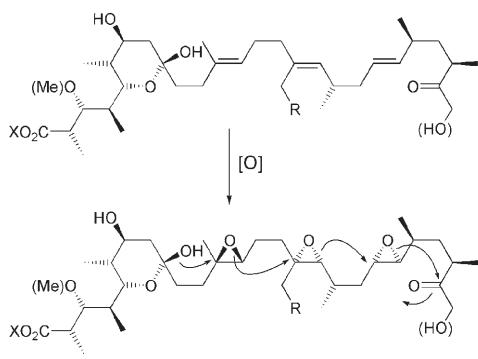
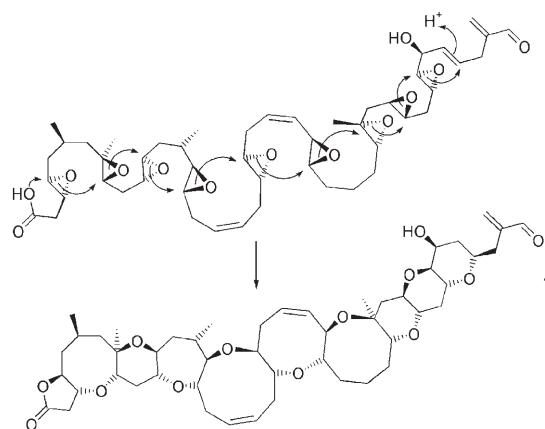


Abbildung 2. Grundstrukturen mariner Polyetherleitern. a) Brevetoxin (Typ 2), b) Brevetoxin (Typ 2), c) Ciguatoxin (Typ 1), d) Ciguatoxin (Typ 2), e) C-CTX-1, f) Yessotoxin, g) Gambierinsäure, h) Gambierol, i) Adriatoxin, j) Brevenal, k) Hemibrevetoxin B, l) Gymnocin A, m) Gymnocin B.



Schema 1. Cane-Celmer-Westley-Modell für die Biosynthese des Monensins.

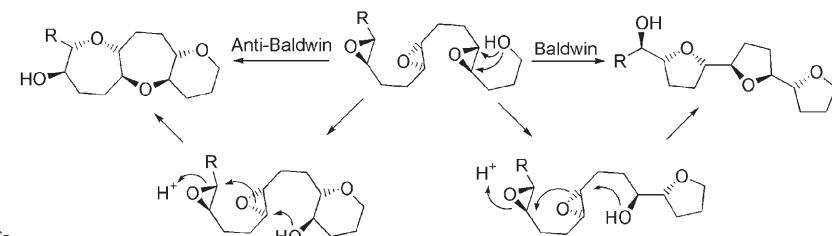


Schema 2. Kaskadenmechanismus für die Cyclisierung von Brevetoxin A nach Shimizu und Nakanishi.

Brevetoxingerüsts sein sollte, ist ein einfaches Extrapolieren des Cane-Celmer-Westley-Cyclisierungsmechanismus nicht ganz zufriedenstellend. Der stärkste Einwand röhrt von der Art und Weise, in der das Polyepoxid cyclisieren muss, um die charakteristischen aneinander gereihten Etherringe zu erzeugen. Anders als die Triepoxid-Intermediate des Monensins, die in einer Serie von bevorzugten *exo*-tet-S_N2-Ringschlüssen cyclisieren müssen, würde eine Polyepoxid-Vorstufe des Brevetoxins neun ungünstige *endo*-tet-Ringschlüsse erfordern, von denen jeder die Baldwinschen Regeln verletzt (Schema 3).^[14] Abgesehen von der Idee, dass ein Polyepoxid als Vorstufe zum Brevetoxin auftritt, wurde bislang keine zufriedenstellende und vereinheitlichende Hypothese vorgeschlagen, die die Bildung aller Polyetherleitern erklären könnte.

Ein charakteristisches Merkmal dieser Toxine ist die *syn/trans*-Konfiguration der Ringverknüpfungen (Abbildung 3). Eine Untersuchung sämtlicher

aneinander gereihten (*R,R*)-*trans*-Epoxid, die in der Protonierung einer Doppelbindung endet.^[11] Genauso gut kann man jedoch annehmen, dass aneinander gereihte (*S,S*)-*trans*-Epoxide zur gleichen Struktur führen, wenn die Cyclenbildung von der anderen Richtung her stattfindet und mit dem Ringschluss des Lactons endet (Schema 4). Wichtig sind allein die *relativen* Konfigurationen der Epoxide und dementsprechend der endgültigen cyclisierten Struktur. Dies gilt natürlich für alle Leitern a–m in Abbildung 2, deren ab-



Schema 3. Epoxidringöffnungen nach dem Baldwin- und Anti-Baldwin-Mechanismus.

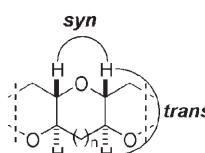
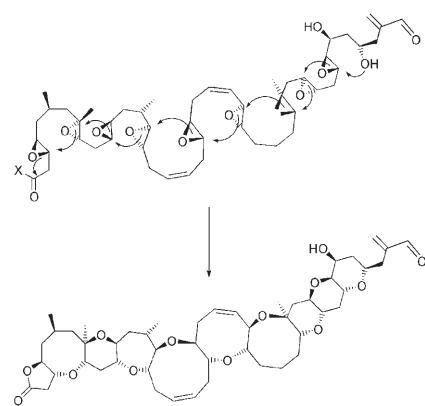


Abbildung 3. Gemeinsame Strukturmerkmale der Ringverknüpfungen.

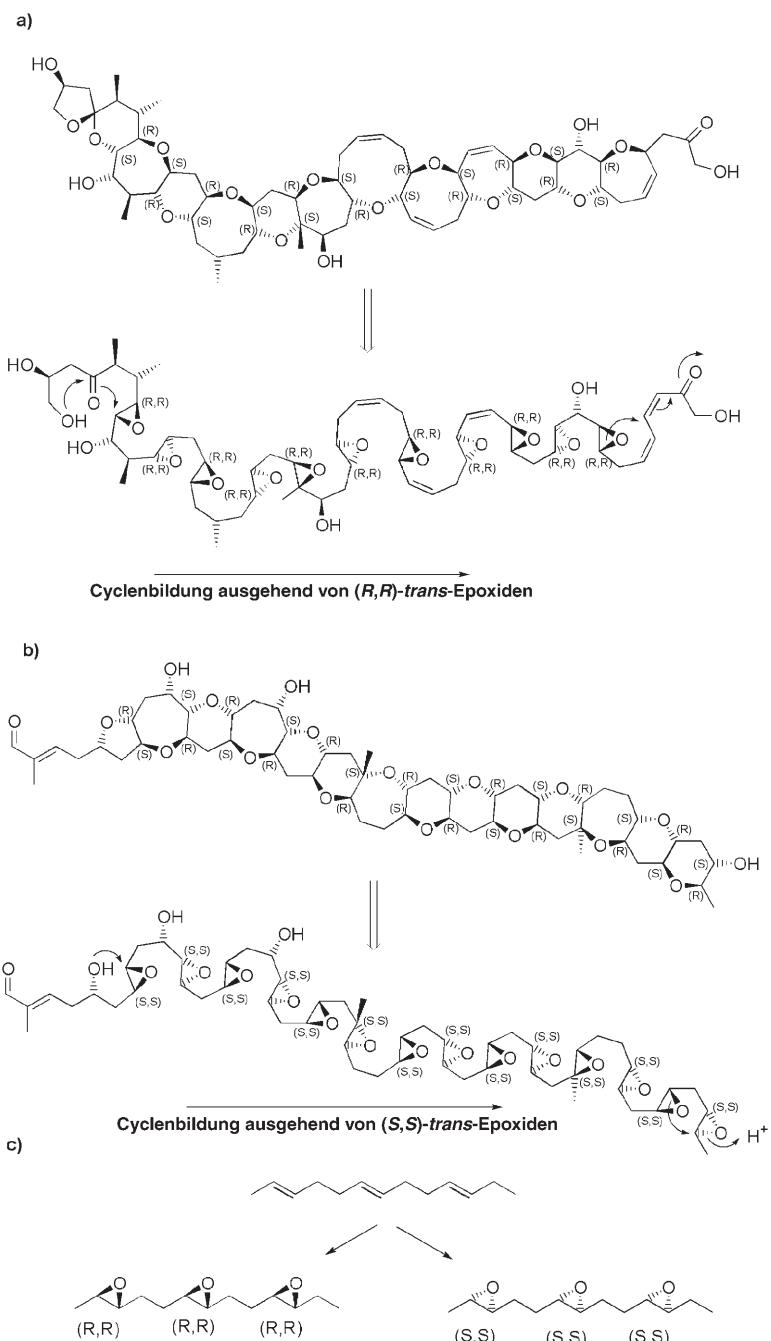
bekannter Polyetherleitern bringt hervor, dass dieses Strukturmerkmal über die gesamte Verbindungsklasse konservert ist. Dies brachte uns auf die Idee, retrobiosynthetische Analysen zurück zu den hypothetischen Polyepoxid-Vorstufen vorzunehmen. Hierbei wurde erstmals aufgezeigt, dass sämtliche der aufeinander folgenden Ringe in jedem einzelnen Polyether von stereochemisch identischen *trans*-konfigurierten Epoxid abgeleitet werden können (d.h. entweder alle *R,R* oder alle *S,S*). Da der Mechanismus der terminalen Ringbildung in manchen Fällen unklar ist, kann diese Regel nur auf Ringverknüpfungen angewendet werden. (Wenn es sich allerdings zeigt, dass am terminalen Ringschluss ein *trans*-Epoxid beteiligt ist, dann bleibt unsere Regel auch hier gültig.) Des Weiteren ist die Richtung der Cyclenbildung nicht eindeutig zu ersehen. So formulierten etwa Shimizu und Nakanishi die Cyclenbildung von



Schema 4. Alternativer Vorschlag zum Mechanismus der Brevetoxin-Cyclisierung nach Shimizu und Nakanishi (ausgehend von all-*(S,S)*-*trans*-Epoxiden; vgl. Schema 2).

solute Konfigurationen bisher nicht aufgeklärt sind. Es folgt der Schluss, dass alle *trans*-Doppelbindungen in der Polyen-Vorstufe von der gleichen Seite her epoxidiert werden, und dass somit eine einzige Monooxygenase für alle *trans*-Epoxide zuständig sein könnte (Schema 5).

Die Polyen-Intermediate können mehr als 20 Doppelbindungen enthalten (wie etwa beim Maitotoxin), wobei eine differenzierende Epoxidierung erfordern würde, dass alle Doppelbindungen von ihren speziellen Monooxygenasen



Schema 5. Retrobiosynthetische Analyse von a) Ciguatoxin (CTX), b) Gymnocin A und c) Epoxidierungsmustern. Pfeile zur Verdeutlichung der Cyclenbildung wurden der Übersicht wegen weggelassen (vgl. Schema 2).

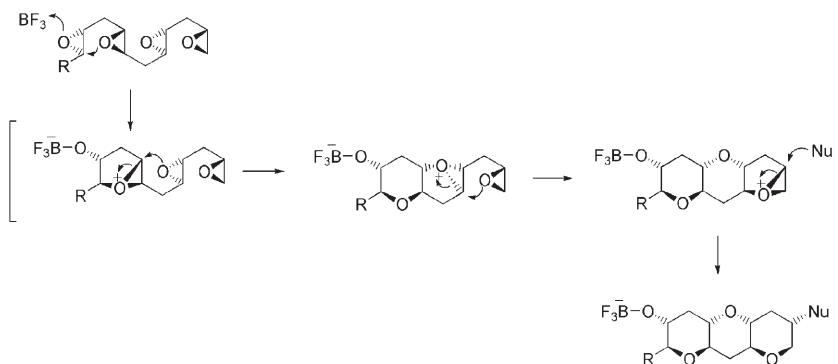
umgesetzt werden. Dies erscheint unwahrscheinlich. Demgegenüber könnte eine breit spezifische Monooxygenase alle asymmetrischen Epoxidierungen von einer Seite des Polyens her bewirken. Wie gezeigt wurde, gilt diese Regel für alle bisher charakterisierten Polyetherleitern: für die Brevetoxine und Hemibrevetoxin B,^[15] die Yessotoxine (und das verkürzte Adriatoxin),^[16] die

Pazifischen und Karibischen Ciguatoxine,^[17] die Gambierinsäuren und Gambierol,^[18] die Gymnocine^[19] und Brevinal^[20] (siehe Hintergrundinformationen). Interessanterweise scheint Maitotoxin eine Ausnahme zu machen, wie wir später sehen werden.

Die Ringschlusskaskade einer Polyepoxid-Vorstufe zu einer Polyetherleiter ist von grundlegender mechanis-

tischer Bedeutung. Unter anderem wurde der Ringschluss von Polyepoxid-Vorstufen als Strategie zum Aufbau von anellierten polycyclischen Ethern in der Totalsynthese erforscht und für Biosynthesevorschläge herangezogen. Synthetische Modelle haben gezeigt, dass die Bildung von polycyclischen Ethern aus Polyepoxiden leicht möglich ist, man muss aber bedenken, dass die Baldwinischen Regeln auf einfachen, säurekatalysierten Reaktionen beruhen.^[21] Es wurden insgesamt drei biomimetische Ansätze formuliert, um die effektiv *endo*-selektive Epoxidringöffnung im Ringschluss zu bewirken.^[22] Die erste Methode ist analog zum Cane-Celmer-Westley-Mechanismus und nutzt aufeinander folgende Ringschlüsse eines Hydroxypolyepoxids. Der Angriff wird hierbei durch Substituenten in der *endo*-Stellung des Epoxids elektronisch gelenkt. Zum Beispiel führten Nicolaou et al. eine elektronenreiche Doppelbindung in Nachbarschaft zur *endo*-Position ein, die durch Elektronenabgabe aus dem π -Orbital den *endo*-Übergangszustand stabilisiert. Auf diese Weise konnte die Selektivität der Epoxidringöffnung so gesteuert werden, dass 6-*endo* gegenüber 5-*exo* und 7-*endo* gegenüber 6-*exo* bevorzugt war.^[23] Die biosynthetischen Polyepoxide haben allerdings keine solchen dirigierenden Gruppen, sodass die Selektivität nicht auf diese Weise zustande kommen kann.

Die zweite Methode, um *endo*-Selektivität zu erreichen, besteht in der aufeinander folgenden Ringexpansion eines Polyepoxids, wobei das Epoxid als Nucleophil fungiert (Schema 6). Zu dieser Methode gehört normalerweise der Einsatz einer Lewis-Säure zur Aktivierung des terminalen Epoxids.^[24] Der erste Reaktionsschritt ist der intramolekulare Angriff am aktivierten terminalen Epoxid durch ein benachbartes Epoxid unter Bildung eines verbrückten Oxonium-Ions. Der nächste Schritt ist der nucleophile Angriff des zweiten Epoxids, das entweder von der *exo*- oder *endo*-Seite des Oxonium-Ion öffnet. Damit ist der erste Etherring vervollständigt, und ein zweites Oxonium-Ion wird gebildet. Hierdurch wird eine elektrophile Stelle für das nächste Epoxid erzeugt und so weiter. Die *endo*-Regioselektivität wurde damit erklärt, dass bei der Bildung jedes Oxonium-



Schema 6. Polyether-Synthese durch Ringexpansion mit einer Lewis-Säure als Initiator.

Ions die Ringspannung minimiert wird. Der *endo*-Angriff ist zwar nach den Baldwinschen Regeln benachteiligt, erzeugt aber ein weniger gespanntes Oxonium-Ion, und dieser Effekt scheint zu überwiegen.^[25] Theoretisch könnte der Lewis-Säure-vermittelte Startschritt – oder eine entsprechende enzymatische Reaktion – die gesamte polycyclische Struktur erzeugen. Dies wäre eine elegante Biosynthesestrategie und könnte eine gangbare Alternative zum Cane-Celmer-Westley-Mechanismus sein. Allerdings unterliegt die Methode gravierenden Einschränkungen bezüglich der Zahl der Ringe sowie der Substituenten und der Ringgrößen, was eher dagegen spricht, diesen Weg als allgemeinen Biosynthesemechanismus für die Polyetherleitern zu formulieren.^[26]

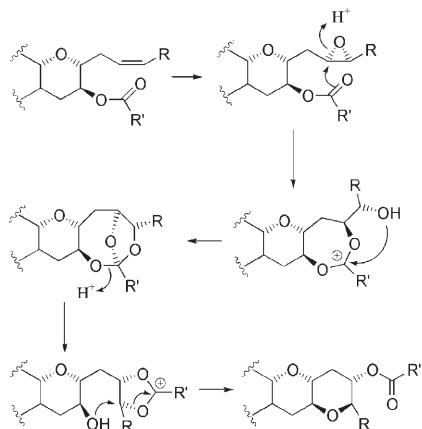
Der dritte Ansatz, der sich stark von den beiden anderen biomimetischen Modellen unterscheidet, beruht auf der Umlagerung eines Epoxyesters (Schema 7).^[27] Das Extrapolieren dieser Syn-

thesestrategie auf die Biosynthese eines Polyethers würde ein all-*cis*-Polyen als Vorstufe verlangen. Man hat darauf verwiesen, dass hiermit die Entstehung der *cis*-Bindungen in den Brevetoxinen und Ciguatoxinen gut erklärt werden kann. Es muss jedoch angemerkt werden, dass dieser originelle Ansatz zur Erzeugung von *endo*-Selektivität für eine enzymkatalysierte Reaktion zu kompliziert erscheint.

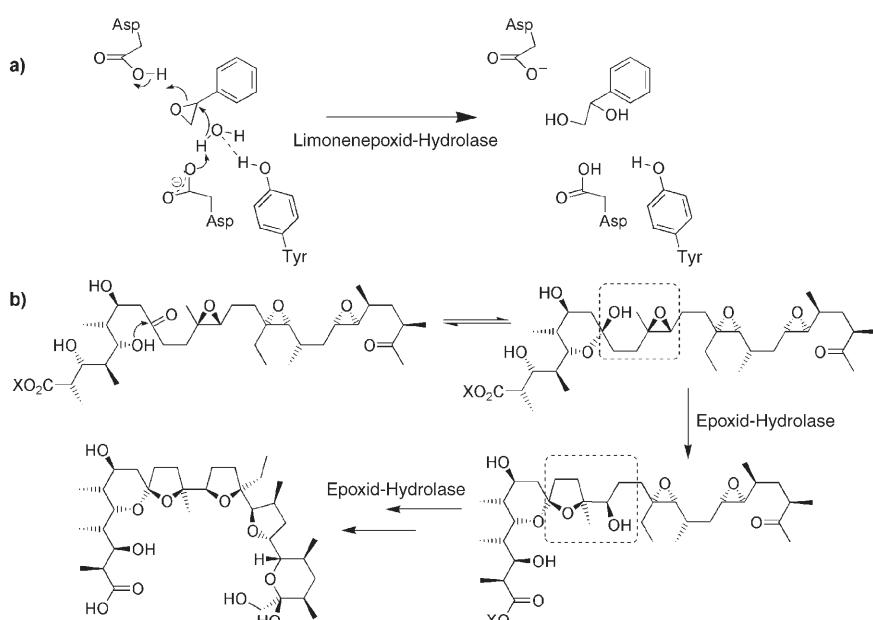
Die vielleicht direkteste Biosynthesemethode würde auf dem schrittweisen Ringschluss jedes Rings durch eine Epoxid-Hydrolase beruhen. Die Rolle des Enzyms würde sich einfach darauf beschränken, das Epoxid zu protonieren und die nucleophile Hydroxygruppe so zu dirigieren, dass der Ringschluss *endo*-selektiv erfolgt. Wir konnten vor kurzem Beweise liefern, dass Epoxid-Hy-

drolasen an den Ringschlüssen von Monensin beteiligt sind.^[28] Die Enzyme sind homolog zur Limonenepoxid-Hydrolase, deren Wirkung auf einfachen Säure-Base-Reaktionen beruht^[29] und die, anders als klassische Epoxid-Hydrolasen, keine enzymgebundenen Intermediates bildet (Schema 8).^[30] Darüber hinaus lässt die einheitliche Stereochemie der vorgeschlagenen marinen Polyepoxide darauf schließen, dass eine einzelne Epoxid-Hydrolase für sämtliche Ringschlüsse zuständig ist.

Auch wenn die stufenweise Cyclenbildung durch eine Epoxid-Hydrolase als ein vernünftiges Modell erscheint, treten doch erhebliche Bedenken auf, die von der Reaktivität des hypothetischen Polyepoxid-Intermediats herrühren. Der Mechanismus würde verlangen, dass zuerst jede Doppelbindung des als Vorstufe notwendigen Polyens epoxidiert sein muss, bevor die Cyclenbildung beginnen kann. Ein In-trans-Epoxidierungsprozess, bei dem jede Doppelbindung epoxidiert wird, sobald sie an der Polyketid-Synthase gebildet worden ist, würde zu einem stärker enzymkontrollierten sequenziellen Modell führen. Ein weiteres Problem betrifft die Frage, wie beim Aufbau einer Serie von reaktiven Epoxiden nichtenzymatische Nebenreaktionen vermieden werden können. Unter den bislang bekannten Polyetherleitern weist Gymnocin B die meisten aufeinander folgenden



Schema 7. Bildung eines anellierten polycyclischen Ethers durch Umlagerung eines Epoxyesters.

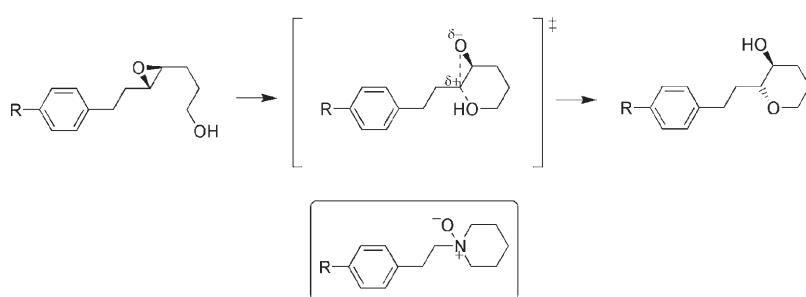


Schema 8. a) Mechanismus der Styroloid-Hydrolyse durch Limonenepoxid-Hydrolase; b) vorgeschlagene Rolle von Epoxid-Hydrolasen in der Cyclisierung von Monensin.

Ringe auf (15 Ringe). Es gibt allerdings keinen Grund anzunehmen, dass Gymnoscin B in dieser Beziehung die oberste Grenze darstellt. Jedes sequenzielle Biosynthesemodell sollte idealerweise für jede Polyetherleiter beliebiger Länge gelten.

Diese Bedenken könnten ausgeräumt werden, indem man die Epoxidierungs- und Cyclisierungsschritte im Modell enger verknüpft – in der Weise, dass die Epoxidierung der ersten Doppelbindung das Substrat für die Epoxid-Hydrolase erzeugt und dann der erste Ring geschlossen wird. Durch Epoxidierung der zweiten Doppelbindung bekommt die Epoxid-Hydrolase dann ihr nächstes Substrat geliefert. Dieser iterative Prozess setzt sich fort, bis die endgültige polycyclische Struktur fertiggestellt ist. Die Epoxidase- und Hydrolase-Enzyme würden in diesem Fall eng zusammenwirken, vielleicht sogar in einem Multienzymkomplex. Bei diesem dienzymatischen Modell ist es nicht notwendig, dass vor der Cyclenbildung ein vollständiges Polyepoxid aufgebaut wird.

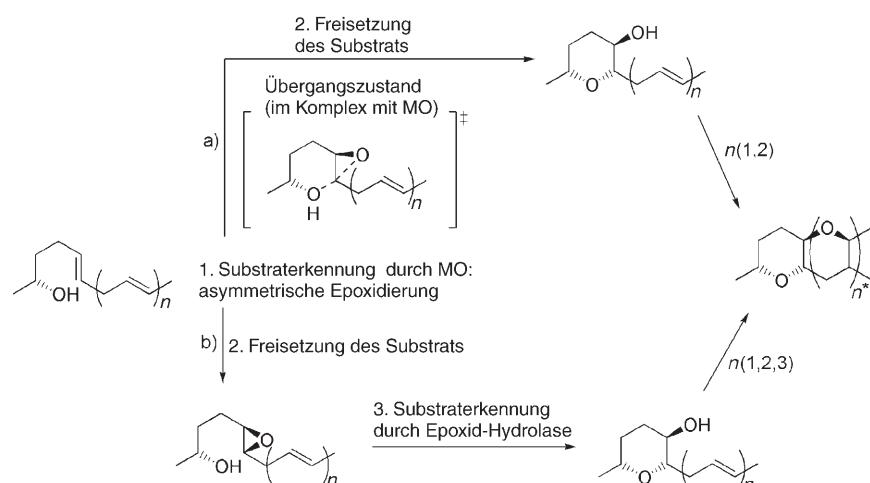
Janda et al. nutzten einen katalytischen Antikörper, um die *endo*-Cyclisierung von Hydroxyepoxiden zu steuern.^[31] Die Antikörper werden mithilfe eines Haptens erzeugt, das den *endo*-Übergangszustand nachahmt. Der passend „programmierte“ Antikörper wirkt nur am Übergangszustand (oder in dessen Nähe) und verändert die Energiebalance zugunsten des andernfalls benachteiligten Reaktionsweges (Schema 9). Es wird vermutet, dass beim Angriff der Hydroxygruppe der Antikörper durch die passend angeordneten Ladungen den *endo*- gegenüber dem *exo*-Übergangszustand stabilisiert. Überträgt man dies auf den Polyetheraufbau, so kann man leicht annehmen, dass die Monooxygenase bei der Epoxidierung der Polyendoppelbindungen in der gleichen Weise agiert und den *endo*-Angriff der nucleophilen Hydroxygruppe erleichtert. Die Größe des zu schließenden Rings wäre weitgehend irrelevant (der neungliedrige Ring im Brevetoxin A dürfte eine realistische Obergrenze sein). Die Rolle des Enzyms würde sich in dieser Phase darauf beschränken, das neu gebildete Enzym zu binden und zu aktivieren und damit sicherzustellen, dass die Energie des



Schema 9. Antikörpervermittelte *endo*-Cyclisierung: Der aus einem Hapten erzeugte Antikörper (im Kasten) ahmt den *endo*-Übergangszustand nach.

endo-Übergangszustand gegenüber dem *exo*-Zustand herabgesenkt wird. Sobald der Ring geschlossen ist, dissoziiert das Enzym und bewegt sich weiter zur nächsten Doppelbindung (Schema 10). Ein eigenes Hydrolaseenzym,

Maitotoxin – zustande kommt. Bedenkt man die erstaunliche biologische Aktivität dieser Struktur, so bleibt festzuhalten, dass diese Strategie sehr erfolgreich ist.

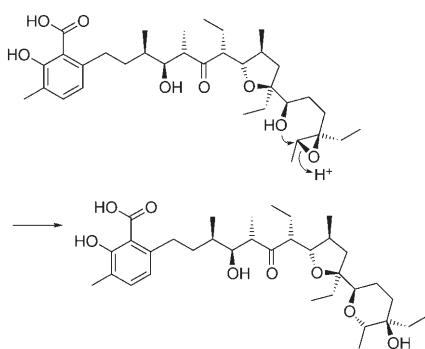


Schema 10. a) Monoenzymatische und b) dienzymatische Route zu einem anellierten Polyether. MO = Monooxygenase, * = alternierende Ausrichtung des Oxanrings.

das den Ringschluss katalysiert, könnte damit überflüssig sein. Die Sequenz aus Oxidation und Cyclisierung kann als einzelne Stufe aufgefasst werden, sodass insgesamt ein einzelnes Enzym eine einfache Polyenkette in eine komplexe Polyetherleiter umwandelt.

Es ist von größter Bedeutung, dass keines dieser Modelle irgendeine Obergrenze bezüglich der Zahl aufeinander folgender Ringe setzt. Wenn die Polen-Vorstufe erst einmal zusammengefügt ist, verläuft die Umwandlung zur polycyclischen Struktur verhältnismäßig glatt. Damit ließe sich erklären, warum die Biosynthese der Polyether in derart großem Maßstab – wie etwa beim

Es ist bemerkenswert, dass der terminale Ring des Ionophors aus *Streptomyces lasaliensis* (Lasalocid A) offenbar ebenfalls aus einer ungünstigen Epoxidiringöffnung (*endo*-tet) hervorgeht (Schema 11).^[32] Interessanterweise wurde auch eine sehr kleine Menge des *exo*-tet-Produkts (< 1 %) isoliert; dieses stammt vermutlich aus der nichtenzymatischen Cyclisierung. Alborixin, Salinomycin und Narasin weisen die gleichen terminalen Ringe auf.^[33] Durch Kultivierung der Organismen sollte es möglich sein, die Gencluster für Lasalocid A und die drei anderen Polyether zu gewinnen. Möglicherweise lässt sich damit die Rolle einer *endo*-dirigieren-



Schema 11. Vermutete Bildung von Lasalocid durch *endo*-tet-Epoxidringöffnung.

den Epoxid-Hydrolase in der Polyetherbiosynthese bestätigen.

Wie oben erwähnt wurde, scheint das Maitotoxin außergewöhnlich zu sein.^[1] Der Grundkörper des Moleküls besteht aus vier separaten Leiterabschnitten (A–D) und einem zentralen „Scharnier“ aus zwei identischen bicyclischen Strukturen. Dies lässt auf einen gemeinsamen Bildungsmechanismus der Bicyclen schließen, der sich vom Bildungsmechanismus der Leiterabschnitte klar abgrenzt. Obwohl drei der Leiterabschnitte mit unserem stereochemischen Modell in Einklang sind (siehe Hintergrundinformationen), ergibt die retrobiosynthetische Analyse der Leiter C ein Epoxid mit umgekehrter Konfiguration (Schema 12). Verblüffenderweise ist dies das einzige Beispiel für diese außergewöhnliche Ringverknüpfung (der Ringe J und K) bei allen bekannten Polyetherleitern.

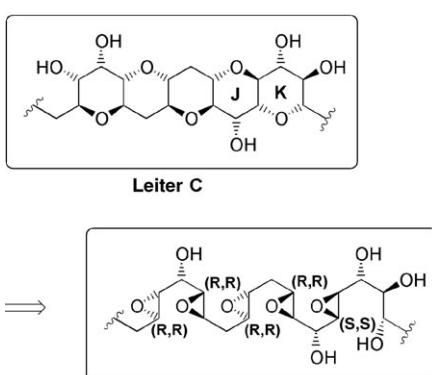
Es erscheint unrealistisch, dass von den 28 *trans*-Doppelbindungen, die zum

Aufbau der Maitotoxinleitern epoxidiert werden müssen, eine einzige mechanistisch unterschieden wird. Keine der anderen Polyetherleitern, die sich von beträchtlich weniger Doppelbindungen ableiten, zeigt eine solche stereochemische Abweichung. Wie oben erklärt wurde, ist bei den jeweiligen Poylethern vermutlich eine einzelne Monooxygenase für die Epoxidierung sämtlicher *trans*-Doppelbindungen zuständig. Um zum Maitotoxin zu gelangen, müsste das Enzym die fragliche Doppelbindung überspringen, dabei aber so breit spezifisch sein, dass es alle anderen erkennt. Die differenzierende Epoxidierung dieser Doppelbindung würde sicher ein separates Enzym erfordern. Bezuglich der vollständigen stereochemischen Zuordnung durch Satake et al.^[34] fällt auf, dass die Analyse speziell dieses Molekülbereichs als schwierig angegeben wird. Genau genommen widmet sich die betreffende Veröffentlichung ausschließlich diesem besonderen Problem. Aufgrund der überlappenden Signale der ¹H-NOESY-NMR-Spektren waren anspruchsvolle 3D-NMR-Experimente nötig, um die Konfiguration zuordnen zu können. In Anbetracht dieser Schwierigkeiten und der Ergebnisse unserer Analysen schlagen wir vor, diese Zuordnung nochmals zu überprüfen.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass mechanistische Hypothesen für die Biosynthese mariner Polyetherleitern bisher noch nicht im Detail betrachtet worden sind. Abgesehen von der Extrapolierung des ursprünglichen Cane-Celmer-Westley-Modells durch Shimizu und Nakanishi wurden meist nur Modelle einzelner Reaktionsschritte vorgeschlagen, die sich zudem auf die Brevetoxine beschränken. In diesem Essay haben wir gezeigt, dass aneinandergereihete Ringe in einem beliebigen Polyether von stereochemisch identischen *trans*-Epoxiden abgeleitet werden können. Damit war es uns möglich, ein einfaches Modell aufzustellen, das die Biosynthese der Ringstruktur aller bisher charakterisierten marinen Polyetherleitern erklären kann. Abschließend bringen wir vor, dass die bisher beschriebene Struktur des größten bekannten nichtpolymeren Naturstoffs –

des Maitotoxins – mit einiger Berechtigung angezweifelt werden muss.

Eingegangen am 2. Dezember 2005
Online veröffentlicht am 12. Juni 2006



Schema 12. Retrobiosynthetische Analyse der Leiter C von Maitotoxin mit einem außergewöhnlichen (S,S)-*trans*-Epoxid.

- [1] a) M. Murata, T. Iwashita, A. Yokoyama, M. Sasaki, T. Yasumoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1975; b) M. Murata, H. Naoki, T. Iwashita, S. Matsunaga, M. Sasaki, A. Yokoyama, T. Yasumoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2060; c) M. Sasaki, N. Matsumori, T. Maruyama, M. Murata, K. Tachibana, T. Yasumoto, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1782; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1672; d) T. Nonomura, M. Sasaki, N. Matsumori, M. Murata, K. Tachibana, T. Yasumoto, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1786; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1675; e) W. Zheng, J. DeMattei, J.-P. Wu, J.-W. Duan, L. R. Cook, H. Oiunuma, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7946.
- [2] a) S. Khan, O. Arakawa, Y. Onoue, *Aquacult. Res.* **1997**, *28*, 9; b) S. Pratt, *Geotimes* **2005**, *50*, 8.
- [3] M. Murata, H. Naoki, S. Matsunaga, M. Satake, T. Yasumoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7098.
- [4] a) H.-N. Chou, Y. Shimizu, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2184; b) M. S. Lee, G.-w. Qin, K. Nakanishi, M. G. Zagorski, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6234.
- [5] A. Agatarap, J. W. Chamberlin, M. Pinkerton, L. Steinrau, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5737.
- [6] H. Patzelt, J. A. Robinson, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, *16*, 1258.
- [7] a) J. W. Westley, R. H. Evans, G. Harvey, R. G. Pitcher, D. L. Pruess, *J. Antibiot.* **1974**, *27*, 288–297; b) D. E. Cane, W. B. Celmer, J. W. Westley, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3594.
- [8] a) A. A. Ajaz, J. A. Robinson, *Chem. Commun.* **1983**, *12*, 679; b) A. A. Ajaz, J. A. Robinson, D. L. Turner, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1987**, *27*.
- [9] P. F. Leadlay, J. Staunton, M. Oliynyk, C. Bisang, J. Cortes, E. Frost, Z. A. Hughe-Thomas, M. A. Jones, S. G. Kendrew, J. B. Lester, P. F. Long, H. A. I. McArthur, E. L. McCormick, Z. Oliynyk, C. B. W. Stark, C. J. Wilkinson, *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* **2001**, *27*, 360.
- [10] A. Bhatt, C. B. W. Stark, B. M. Harvey, A. R. Gallimore, Y. A. Demydchuk, J. B. Spencer, J. Staunton, P. F. Leadlay, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7237; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7075.
- [11] a) Y. Shimizu, *Natural Toxins: Animal, Plant and Microbial* (Hrsg.: J. B. Harris), Clarendon, Oxford, **1986**, S. 123; b) K. Nakanishi, *Toxicon* **1985**, *23*, 473.

- [12] a) M. Murata, M. Izumikawa, K. Tachibana, T. Fujita, H. Naoki, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 147; b) M. Izumikawa, M. Murata, K. Tachibana, T. Fujita, H. Naoki, *Eur. J. Biochem.* **2000**, *267*, 5179.
- [13] H.-N. Chou, Y. Shimizu, G. Van Duyne, J. Clardy, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2865.
- [14] Der *endo*-tet-Ringschluss ist ungünstig, weil der angreifende nucleophile Sauerstoff nur schwer die Geometrie einnehmen kann, die für die Inversion am Epoxid-Kohlenstoff, die zu den größeren und in der Folge anellierten Ringen führt, nötig ist. Der Angriff an der *exo*-tet-Position ist bevorzugt und führt zu Ringen, die durch eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung getrennt sind. J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 734.
- [15] a) Y. Shimizu, H. N. Chou, H. Bando, G. Vanduyne, J. C. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 514; b) A. V. K. Prasad, Y. Shimizu, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6476.
- [16] a) H. Takahashi, T. Kusumi, Y. Kan, M. Satake, T. Yasumoto, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7087; b) P. Ciminiello, E. Fatorusso, M. Forino, S. Magno, R. Viviani, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8897.
- [17] a) M. Murata, A. M. Legrand, Y. Ishibashi, M. Fukui, T. Yasumoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4380; b) R. J. Lewis, J.-P. Vernoux, I. M. Brereton, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5914.
- [18] a) H. Nagai, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5448; b) A. Morohashi, M. Satake, T. Yasumoto, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 97.
- [19] a) M. Satake, M. Shoji, Y. Oshima, H. Naoki, T. Fujita, T. Yasumoto, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5829; b) M. Satake, Y. Tanaka, Y. Ishikura, Y. Oshima, H. Naoki, T. Yasumoto, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3537.
- [20] A. J. Bourdais, H. M. Jacocks, J. L. C. Wright, P. M. Bigwarfe, D. G. Baden, *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 2–6.
- [21] a) I. Paterson, I. Boddy, I. Mason, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5205; b) U. Koert, *Synthesis* **1995**, 115.
- [22] N. Hayashi, K. Fujiwara, A. Murai, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 12425.
- [23] a) K. C. Nicolaou, C. V. C. Prasad, P. K. Somers, C.-K. Hwang, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5330; b) K. C. Nicolaou, C. V. C. Prasad, P. K. Somers, C.-K. Hwang, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5335.
- [24] K. Fujiwara, N. Hayashi, T. Tokiwano, A. Murai, *Heterocycles* **1999**, *50*, 561.
- [25] J. C. Valentine, F. E. McDonald, W. A. Neiwert, K. I. Hardcastle, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4586.
- [26] F. E. McDonald, F. Bravo, X. Wang, X. Wei, M. Togano, J. R. Rodriguez, B. Do, W. A. Neiwert, K. I. Hardcastle, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2515.
- [27] J. Giner, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 721.
- [28] A. R. Gallimore, C. B. W. Stark, A. Bhatt, B. M. Harvey, Y. Demydchuk, V. Bolanos-Garcia, D. J. Fowler, J. Staunton, P. F. Leadlay, J. B. Spencer, *Chem. Biol.* **2006**, *113*, 453.
- [29] M. Arand, B. M. Hallberg, J. Zou, T. Bergfors, F. Oesch, M. J. van der Werf, J. A. M. de Bont, T. A. Jones, S. L. Mowbrey, *EMBO J.* **2003**, *22*, 2583.
- [30] a) R. N. Armstrong, *CRC Crit. Rev. Biochem.* **1987**, *22*, 39; b) M. A. Argiradi, C. Morisseau, B. D. Hammock, D. W. Christianson, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1999**, *96*, 10637.
- [31] K. D. Janda, C. G. Shevlin, R. A. Lerner, *Science* **1993**, *259*, 490.
- [32] J. W. Westley, J. F. Blount, R. H. Evans, A. Stemple, J. Berger, *J. Antibiot.* **1974**, *27*, 597.
- [33] C. J. Dutton, B. J. Banks, C. B. Cooper, *Nat. Prod. Rep.* **1995**, *12*, 165.
- [34] M. Satake, S. Ishida, T. Yasumoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7019.