

Synthese von Polyin-Naturstoffen

Annabelle L. K. Shi Shun und Rik R. Tykwiński*

Stichwörter:

Alkine · Naturstoffe · Polyacetylene ·
Polyine · Syntheseplanung

Im Gedenken an Ferdinand Bohlmann



In den vergangenen fünfzig Jahren wurden Hunderte von Polyinen aus natürlichen Proben isoliert. Diese oftmals unbeständigen Verbindungen finden sich gleichsam in alltäglichen Quellen wie Gartengemüse und weniger geläufigen Quellen wie Bakterienkulturen. Die Strukturen von natürlichen Polyinen unterscheiden sich sehr stark, und entsprechend vielfältig sind die biologischen Eigenschaften dieser Naturstoffe. Frühe Syntheseansätze nutzten zum Aufbau des Polyin-Gerüsts vorzugsweise die kupferkatalysierte oxidative Homo- und Heterokupplung von Alkinen. Eine Renaissance der Polyin-Naturstoffsynthese hat in den vergangenen 25 Jahren jedoch innovative Synthesetechniken hervorgebracht: Übergangsmetallkatalysierte Alkinylierungen und asymmetrische Umwandlungen haben das Repertoire der Polyin-Naturstoffsynthese merklich erweitert. Der Aufsatz stellt diese Verbesserungen vor und geht auf die natürliche(n) Quelle(n) und die biologische Bedeutung vieler Substanzen ein.

Aus dem Inhalt

1. Einleitung	1051
2. Diine aus Pflanzen	1051
3. Diine aus marinen Organismen	1061
4. Diine aus Pilzen	1063
5. Triine aus Pflanzen	1066
6. Triine aus Pilzen	1067
7. Triine aus Bakterien	1067
8. Tetraine aus Pflanzen	1068
9. Tetraine aus Bakterien	1068
10. Schlussfolgerungen	1069

1. Einleitung

Ferdinand Bohlmann zufolge wurde 1826 mit Dehydro-matricariaester (**1**) aus einer *Artemisia*-Spezies erstmals ein natürliches Alkin isoliert.^[1a] Seit damals sind nahezu zwei Jahrhunderte verstrichen, und weit über Tausend natürliche Alkine wurden beschrieben.^[1-3] Polyine,^[4] die einen Teilbereich dieser Naturstoffklasse bilden, sind aus einer Vielzahl von Pflanzen,^[1,3] Kulturen höherer Pilze,^[2] Bakterien, Meeresschwämmen und Korallen erhalten worden.^[5] Darüber hinaus ist mit Dihydromatricariasäure (**2**) aus dem Soldaten-

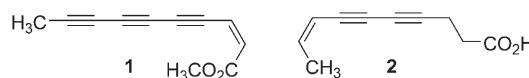
seit veranlassten uns, die Entwicklungen auf dem Gebiet natürlicher Polyine seit ungefähr 1980 in diesem Aufsatz zusammenzustellen.

In den folgenden Abschnitten sind die Naturstoffe gemäß ihrer Herkunft aufgeteilt. Dieser Ansatz soll vor Augen führen, dass Polyin-Naturstoffe ebenso in alltäglichen Quellen wie Karotten und weit verbreiteten Pilzen zu finden sind wie in weniger gängigen Medien, z. B. in Bakterienkulturen.^[11]

2. Diine aus Pflanzen

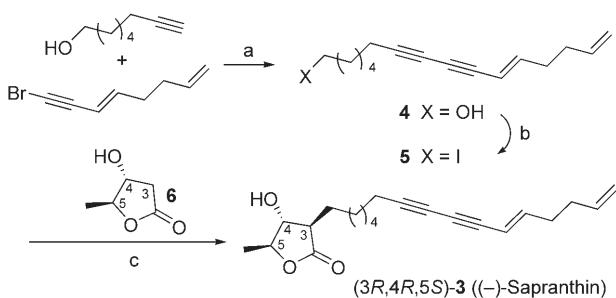
2.1. Die Familie der Annonaceae (Rahmapfelgewächse)

Das Butenolid-Diin (–)-Sapranthin (**3**) wurde aus der Rinde von *Sapranthus palanga*, einem costa-ricanischen Baum aus der Rahmapfel-Familie, isoliert.^[12] Ursprünglich wurde für (–)-Sapranthin die Absolutkonfiguration (3S,4S,5S)-**3** postuliert.^[12] Nach der Synthese von (3S,4S,5S)-**3** durch Brückner und Mitarbeiter^[13] zeigte sich jedoch, dass sich die NMR-spektroskopischen Daten des Produkts in einigen Punkten von denen einer authentischen Probe unterschieden. Natürlichem Sapranthin wurde daraufhin die Struktur (3R,4R,5S)-**3** zugewiesen, und eine Synthese dieses Isomers bestätigte die Vermutung (Schema 1). Eine Cadiot-Chodkiewicz-Reaktion unter den Bedingungen von Vasella und Cai^[14] lieferte im Schlüsselschritt den Alkohol **4**, der



kafer ein Polyin aus einem Insekt bekannt.^[6] Bis heute wurden über 1000 Verbindungen mit zwei oder mehr konjugierten C-C-Dreifachbindungen isoliert;^[7] diese Verbindungsgruppe besticht durch einzigartige biologische Aktivitäten wie antibakterielle, antimikrobielle und antimykotische Wirkung, Antitumor- und Anti-HIV-Aktivität sowie Pesticideigenschaften.^[8] Seit Bohlmann^[1] und Jones^[2] in bahnbrechenden Arbeiten Maßstäbe auf dem Gebiet der natürlichen Alkine setzten, sind auch über natürliche Polyine einige ausführliche Zusammenfassungen erschienen.^[1-3,8,9] Ausgezeichnete Übersichten zur Biosynthese und biologischen Aktivität von Alkinen wurden von Bu'Lock,^[3a] Towers^[8e] und Christensen^[9] verfasst. Der jüngste Aufsatz zur Synthese von Polyin-Naturstoffen datiert aus dem Jahr 2000; Diederich und Mitarbeiter beschränkten sich dort auf ausgewählte Beispiele mit Alkinkupplungen.^[10] Die enge thematische Abgrenzung früherer Abhandlungen einerseits und die breit gefächerten aktuellen Forschungsansätze zu natürlichen Alkinen ande-

[*] A. L. K. Shi Shun, Professor R. R. Tykwiński
Department of Chemistry
University of Alberta
Edmonton, Alberta, T6G 2G2 (Kanada)
Fax: (+1) 780-492-8231
E-mail: rik.tykiwinski@ualberta.ca

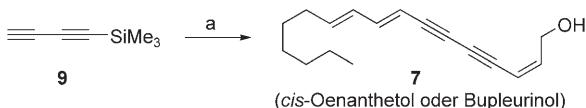


Schema 1. Synthese von Sapranthin nach Brückner.^[14] a) $[\text{Pd}(\text{dba})_2]$, CuI , LiI , DMSO , 10 min; dann Pentamethylpiperidin, 2 h, 60%; b) PPh_3 , Imidazol, I_2 , THF , 0°C , 88%; c) **6**, LDA , THF , -78°C , 2 h; dann Zugabe von **5** in THF/DMPU (1:1), -45°C , 69%.

anschließend in das Iodid **5** umgewandelt wurde. Eine selektive *trans*-Alkylierung von **5** mit dem Dilithio-Derivat von **6** ergab $(3R,4R,5S)$ -**3**, dessen NMR-spektroskopische Daten und optische Drehung mit Werten der natürlichen Probe übereinstimmten.^[13]

2.2. Die Familie der Apiaceae (Karotten)

Bupleurinol (**7**, auch als *cis*-Oenanthetol bezeichnet) wurde in dem mehrjährigen chinesischen Gewächs *Bupleurum longiradiatum*^[15] entdeckt. Es findet sich auch in *B. acutifolium*, einer Pflanze, die in der spanischen Volksheilkunde ihren Platz hat.^[16] Organ und Mitarbeiter beschrieben zwei Synthesewege für **7**,^[17a] zuletzt eine einstufige Reaktionsssequenz (Schema 2).^[17b] Ebenso wie in Negishis Xerulin-Synthese (siehe Schema 40) fungierte (*E*)-1-Brom-2-iodethen (**8**) als zentraler Baustein in einer Reihe Pd-katalysierter Kupplungsschritte. Auf zwei Negishi-Kupplungen von **8**, zunächst



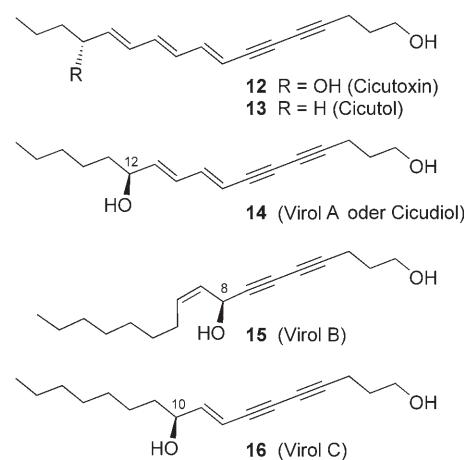
Schema 2. „Eintopf“-Synthese von Bupleurinol nach Organ.^[17b]
a) 1. BuLi , THF ; 2. ZnCl_2 ; 3. $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$, (*E*)- $\text{BrCH}=\text{CHI}$ (**8**);
4. $[\text{C}_6\text{H}_{13}\text{CH}=\text{CHZrCp}_2\text{Cl}]$ (**10**), THF , $[\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2]$; 5. TBAF ; 6. (*Z*)- $\text{BrCH}=\text{CHCH}_2\text{OH}$ (**11**), Cul , $i\text{Pr}_2\text{NH}$, C_6H_6 , 60°C , 43%.



Rik R. Tykwiński wurde in Marshall, MN, geboren. Er erhielt seinen BSc 1987 an der University of Minnesota-Duluth, wo er in der Arbeitsgruppe von Prof. Ron Caple sein Interesse für die organische Chemie entdeckte. Er promovierte 1994 bei Prof. Peter J. Stang an der University of Utah, bevor es ihn als ONR-Postdoktorand zu Prof. François Diederich an die ETH Zürich (1994–1997) zog. Anschließend wechselte er an die University of Alberta, an der er heute Professor ist. Er untersucht die Chemie von Polyinen und Polyeninen sowie die Anwendung organischer Verbindungen in der Photonik.

mit dem Zinkacetylid aus Diin **9** und daraufhin mit dem Zirconium-Intermediat **10**, folgte ein Desilylierung *in situ*, bevor eine abschließende Kreuzkupplung mit (*Z*)-**11** zu Bupleurinol führte. Eine analoge Kupplung mit (*E*)-**11** in der letzten Stufe ergab das andere Isomer (nicht gezeigt), den Naturstoff Oenanthesol, der aus *Bupleurum*-Spezies und aus *Oenanthe crocata* (Safranrebendolde) isoliert wurde.^[18]

Der Wasserschierling (Gattung *Cicuta*) ist in Europa und Nordamerika beheimatet.^[19] Zu den bekannten Alkin-Komponenten dieser Giftpflanze zählen die C_{17} -Polyine Cicutoxin (**12**) und Cicutol (**13**), die Anet et al. in *C. virosa* identifi-



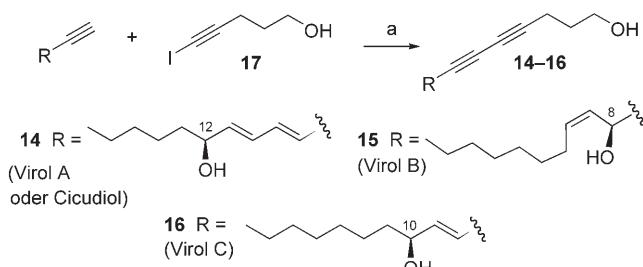
zierten.^[18a,20] Cicutoxin (**12**) greift direkt am Zentralnervensystem an und führt zu Krämpfen und Atemlähmung.^[19b] Als weitere Diine wurden die verwandten C_{17} -Polyine Virol A–C (**14**–**16**) aus *C. virosa* isoliert,^[21] die chemisch beständiger als Cicutoxin sind, sodass ihre pharmakologische Wirkungsweise studiert werden konnte.^[22]

Bei der ersten stereoselektiven Synthese von Virol A–C erhielten Oshima und Mitarbeiter das Diin-Segment durch die Kupplung von entsprechend funktionalisierten terminalen Alkinen mit dem Iodalkin **17** nach dem Cadiot-Chodkiewicz-Verfahren (Schema 3).^[22a] Nach einem Vergleich von synthetischen und natürlichen Proben wurde den toxischen Alkoholen die *S*-Konfiguration zugewiesen.

Einige weitere Synthesen von Virol C (**16**) wurden beschrieben. Stefani et al. setzten ein chirales Sulfoxid ein, um die Konfiguration an C10 festzulegen; die zentrale Diin-



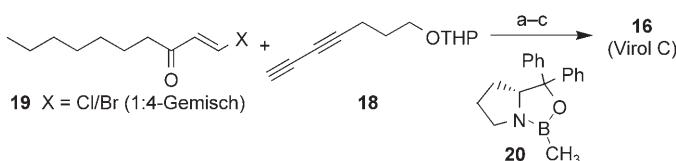
Annabelle L. K. Shi Shun wurde auf Mauritius geboren. Sie erhielt ihren BSc von der University of Mauritius im Jahre 1999. Den MSc erwarb sie 2003 unter Anleitung von Prof. Rik Tykwiński an der University of Alberta für Untersuchungen zur Synthese natürlicher und synthetischer Polyine mithilfe von Alkylen-Carbenoid-Umlagerungen. Sie arbeitet mittlerweile für eine Chemiefirma in Edmonton.



Schema 3. Synthese der Virole A-C nach Oshima.^[22a] a) CuI, Pyrrolidin, RT, 91% (14), 91% (15), 65% (16).

Einheit konstruierten sie mithilfe einer Cadiot-Chodkiewicz-Kupplung.^[23] Sabitha et al. entwickelten zwei Routen:^[24] In beiden Fällen bestimmte eine asymmetrische Epoxidierung nach Sharpless die Konfiguration an C10; anschließend führte wahlweise eine Cadiot-Chodkiewicz- oder eine Sonogashira-Reaktion zur zentralen Endiin-Einheit.

Die jüngste stereoselektive Synthese von Virol C gelang Fiandanese und Mitarbeitern. Sie erhielten Diin **18** ausgehend von Bis(trimethylsilyl)butadiin durch Substitution und anschließende Desilylierung (Schema 4).^[25] Eine Sonoga-

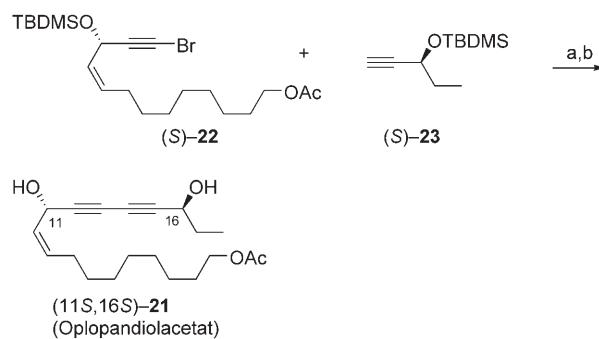


Schema 4. Synthese von Virol C nach Fiandanese.^[25] a) $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$, CuI, NEt₃, RT, 64%; b) **20**, $\text{BH}_3\text{-THF}$, THF, RT; c) $p\text{-TsOH}$, MeOH, RT, 52% (zwei Stufen, 83% ee).

shira-Kupplung des terminalen Alkins mit dem Chlor-Bromalken **19** vervollständigte das Kohlenstoffgerüst. Das Stereozentrum C10 in (S)-**16** wurde in der letzten Stufe durch enantioselektive Reduktion der Ketogruppe mit Boran in Gegenwart von Katalysator (*R*)-**20** aufgebaut.

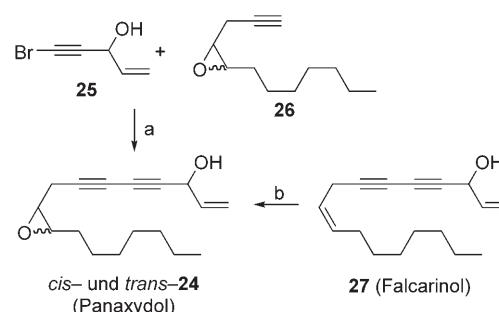
2.3. Die Familie der Araliaceae (Ginseng-Gewächse)

Der Busch *Oplopanax horridus*, besser bekannt als Teufelskeule, wächst in Wäldern im Westen Nordamerikas. Indianer nutzten die innere Rinde und die Wurzeln als Heilmittel gegen vielerlei Gebrechen.^[26] Einige Polyine, die Kobaisy et al. aus *O. horridus* isolierten, wirkten antimykobakteriell und antimykotisch,^[27] darunter auch das kürzlich von Cai und Mitarbeitern synthetisierte Oplopadiolacetat (**21**; Schema 5).^[28] Der Acetat-Teil (*S*)-**22** war in zehn Stufen aus einem bekannten L-(+)-Weinsäure-Derivat erhältlich,^[29] die andere Teilstruktur (*S*)-**23** wurde aus einem bekannten D-Gluconolacton-Derivat in fünf Stufen aufgebaut. Eine Cadiot-Chodkiewicz-Kupplung dieser beiden Vorstufen mit anschließendem Entfernen der TBDMS-Schutzgruppen ergab das Produkt **21**.



Schema 5. Synthese von optisch aktivem Oplopadiolacetat nach Cai.^[28] a) CuCl, $\text{NH}_2\text{OH-HCl}$, EtNH₂, H₂O, MeOH, 0°C; b) TBAF, THF/H₂O, 0°C, 52% (2 Stufen).

Roter Ginseng, die gedämpfte und getrocknete Wurzel von *Panax ginseng*, fand verbreitet Anwendung in der orientalischen Heilkunde.^[30] In dieser und anderen Ginsengpflanzen^[31] wurde eine Vielzahl von Polyinen entdeckt. Das 1980 isolierte^[32] Epoxid Panaxydol (**24**) weist eine signifikante Cytotoxizität gegen L1210-Zellen auf.^[33] Poplawski et al. klärten die Struktur von Panaxydol durch eine Synthese auf, in der eine Cadiot-Chodkiewicz-Kupplung von **25** mit **26** die zentrale Diin-Einheit zusammenfügte (Schema 6).^[32] Eine

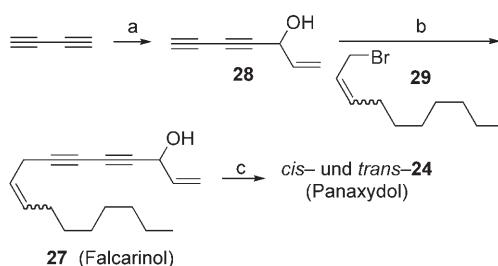


Schema 6. Synthese von Panaxydol nach Poplawski.^[32] a) CuCl, EtNH₂, $\text{NH}_2\text{OH-HCl}$, MeOH, H₂O, Dioxan, 30°C, 35%; b) *m*CPBA, CHCl₃, RT, 41%.

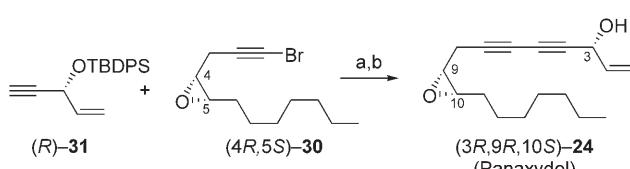
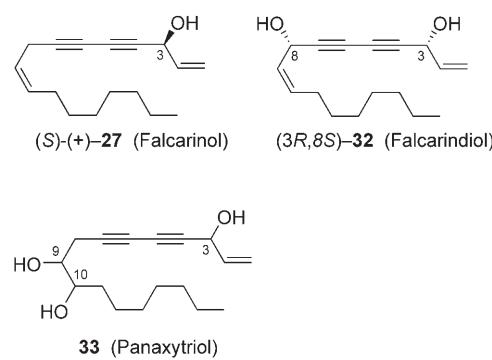
Alternativroute setzte auf die Epoxidierung von Falcarinol (**27**, auch als Panaxynol bezeichnet), einem Naturstoff, der gleichfalls von der *Panax*-Spezies stammt.^[34] Man kam zu dem Schluss, dass natürliches Panaxydol als Gemisch von *cis*- und *trans*-Isomeren in Bezug auf die Epoxid-Einheit vorliegt, ohne jedoch ein Verhältnis anzugeben.^[32]

Ahn und Mitarbeiter synthetisierten Panaxydol im Zuge ihrer Untersuchungen zu dessen proliferationshemmender Wirkung gegen L1210-Zellen (Schema 7).^[35] Nach der Deprotonierung von Butadiin mit EtMgBr ergab die Reaktion mit Acrolein den Diinol-Baustein **28**. Eine Deprotonierung am anderen Ende der Diin-Einheit und die Umsetzung mit dem Allylbromid **29** vervollständigten das Kohlenstoffgerüst. Das entstandene Gemisch von (*Z*)- und (*E*)-**27** (Falcarinol) konnte getrennt werden, und eine regioselektive Epoxidierung lieferte im Anschluss die Produkte *cis*- und *trans*-**24**.

Optisch aktives Panaxydol wurde zum ersten Mal von Cai und Mitarbeitern synthetisiert (Schema 8).^[36] Das chirale



Schema 7. Synthese von Panaxydol nach Ahn.^[35] a) EtMgBr, Et₂O, RT; dann CH₂=CHCHO, Et₂O, 0°C; b) EtMgBr, Et₂O, 0°C bis Rückfluss; dann **29**, CuCl₂, 0°C bis Rückfluss, 17% ((Z)-**27**) und 15% ((E)-**27**); c) mCPBA, CHCl₃, RT, 42% (*cis*-**24**) und 36% (*trans*-**24**).



Schema 8. Synthese von optisch aktivem Panaxydol nach Cai.^[36] a) CuCl, EtNH₂, NH₂OH·HCl, MeOH, 0°C, 69%; b) TBAF, THF, RT, 66.5%.

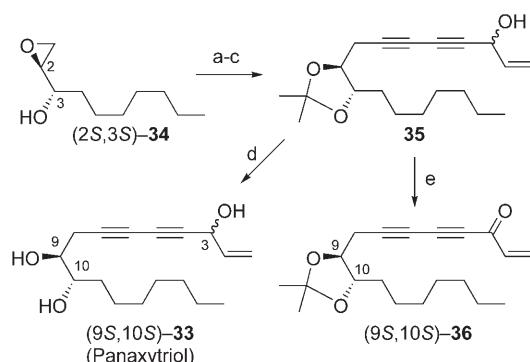
Epoxid (4R,5S)-**30**, das ausgehend von L-(+)-Diethyltartrat erhalten worden war, reagierte in einer Cadiot-Chodkiewicz-Kupplung mit dem Alkin (R)-**31**. Entfernen der *tert*-Butyldiphenylsilyl(TBDPS)-Gruppe ergab (3R,9R,10S)-**24**. Die Gesamtausbeute der 14-stufigen Synthese von einem bekannten L-(+)-Diethyltartrat-Derivat bis zum Produkt betrug 10.1 %.

Auch Shen und Mitarbeiter haben eine Synthese von optisch aktivem **24** beschrieben (nicht gezeigt).^[37] Sie legten die Konfiguration an C3 durch eine asymmetrische Reduktion mit Boran-Dimethylsulfid-Komplex in Gegenwart von (R)-MeCBS-Reagens (**20**) fest (nach der Methode von Yun und Danishefsky^[38]) und bauten die Epoxid-Einheit durch eine asymmetrische Dihydroxylierung nach Sharpless stereoselektiv auf. Durch eine Cadiot-Chodkiewicz-Kupplung wurde das Kohlenstoffgerüst vervollständigt.

Sowohl (+)- als auch (-)-Falcarinol (**27**) wurden aus *P. ginseng* isoliert; sie zeigen *in vitro* selektive Cytotoxizität gegen einige Krebszelllinien.^[39] Das verwandte Falcarindiol (**32**) wurde in vielen Araliaceae-Spezies gefunden, ebenso in Spezies aus anderen Familien wie den Apiaceae.^[31,40b] Es wirkt unter anderem wachstumshemmend auf Bakterien wie *E. coli* und *Staphylococcus aureus*.^[40] Cai und Mitarbeiter berichteten über stereoselektive Synthesen von Falcarinol^[41] und Falcarindiol (**32**)^[42,43] mithilfe von Cadiot-Chodkiewicz-Kupplungen.

Panaxtriol (**33**) wird eine wichtige Rolle bei der biologischen Wirkung von rotem Ginseng zugeschrieben.^[44] Es inhibiert MK-1-Zellen^[45] und hemmt das Wachstum von in Mäuse transplantierten B16-Melanomzellen.^[46] Auch eine effektive Hemmung der Zellatmung und des Energiehaushalts humaner Brustkrebszelllinien (M25-SF) wurde beobachtet.^[47] Kaum ein anderer Polyn-Naturstoff hat daher soviel Interesse geweckt wie Panaxytriol. Kitagawa und Mitarbeiter isolierten Panaxytriol als Erste und schlügten eine

chemische Struktur für die Substanz vor.^[44,48] Auf der Grundlage der modifizierten Mosher-Methode und der Dibenzoyl-CD-Excitonenchiralitätsmethode wiesen Kobayashi et al. dem Panaxytriol 1995 die Absolutkonfiguration 3R,9R,10R zu.^[49] Seither sind die Relativ- und Absolutkonfiguration von Panaxytriol jedoch kontrovers diskutiert worden, da widersprüchliche Daten vorliegen.^[50] 1997 schlugen Fujimoto und Mitarbeiter die 3R,9S,10S-Konfiguration für **33** vor;^[50] sie stützten sich dabei auf die Synthese von Panaxytriol-Derivaten und einen Vergleich der optischen Drehungen und NMR-Spektren mit denen der entsprechenden Derivate von natürlichem Panaxytriol. Bei ihrer Synthese (Schema 9) wandelten sie L-(+)-Tartrat in mehreren Stufen in

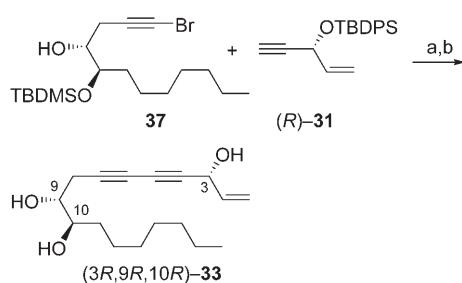


Schema 9. Synthese von Panaxytriol nach Fujimoto.^[50] a) LiC≡CC≡CH, HMPA, THF, -30°C, 94%; b) 2,2-Dimethoxypropan, CSA, RT, 89%; c) BuLi, THF, -30°C; dann Acrolein, 18%; d) MeOH, HCl, RT, 91%; e) (COCl)₂, DMSO, NEt₃, CH₂Cl₂, RT, 40%.

das Epoxid (2S,3S)-**34** um, das nach drei weiteren Stufen das Acetonid **35** ergab. Entschützen der Diol-Einheit führte zu (9S,10S)-**33** in Form einer C3-Epimerenmischung. Ihre stereochemische Zuordnung beruhte darauf, dass **35** zu (9S,10S)-**36** oxidiert werden konnte. Diese synthetische Verbindung zeigte eine identische optische Drehung wie ein analoges Keton, das direkt aus natürlichem Panaxytriol erhalten worden war.

Die Debatte über die Konfiguration an C9 und C10 war damit allerdings nicht beendet. Kobayashi und Mitarbeiter ließen eine ausführliche spektroskopische und chemische Untersuchung zur Absolutkonfiguration von **33** folgen, deren Ergebnisse die ursprüngliche Zuordnung als 3R,9R,10R bestätigten.^[51] Auch eine Synthesestudie von Cai und Mitar-

beitern stützte dieses Resultat.^[52] Die Diastereomere (3R,9R,10R)-33 und (3R,9S,10S)-33 wurden hergestellt, und ein Vergleich ihrer optischen Drehung mit derjenigen von authentischem Panaxytriole führte zu dem Schluss, dass die Absolutkonfiguration des Naturstoffs 3R,9R,10R sein müsse.^[52] Der Schlüsselschritt der Synthese des 3R,9R,10R-Isomers ist in Schema 10 gezeigt. Das optisch aktive

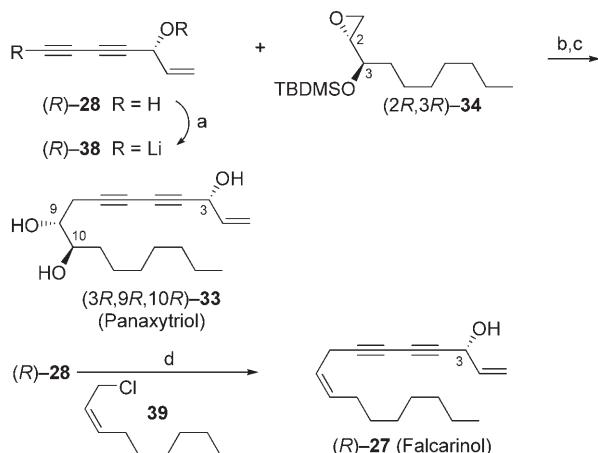


Schema 10. Synthese von Panaxytriole nach Cai.^[52] a) CuCl, EtNH₂, NH₂OH·HCl, MeOH, H₂O, 0°C, 75%; b) TBAF, THF, RT, 83%.

Bromalkin 37, das zuvor in neun Stufen aus D-Arabinose erhalten worden war, wurde in diesem Schritt durch eine Cadiot-Chodkiewicz-Kupplung mit (R)-31 (abgeleitet von D-Xylose) in Panaxytriole umgewandelt.

Um dieselbe Zeit kamen Gurjar et al. zu einer widersprechenden Schlussfolgerung: Basierend auf der Synthese von vier Panaxytriole-Diastereomeren vertraten sie die Zuordnung als 3R,9S,10S,^[53] denn unter ihren vier synthetischen Produkten kam die optische Drehung des Isomers, das sie als (3R,9S,10S)-33 ansahen, dem Wert für den Naturstoff am nächsten.

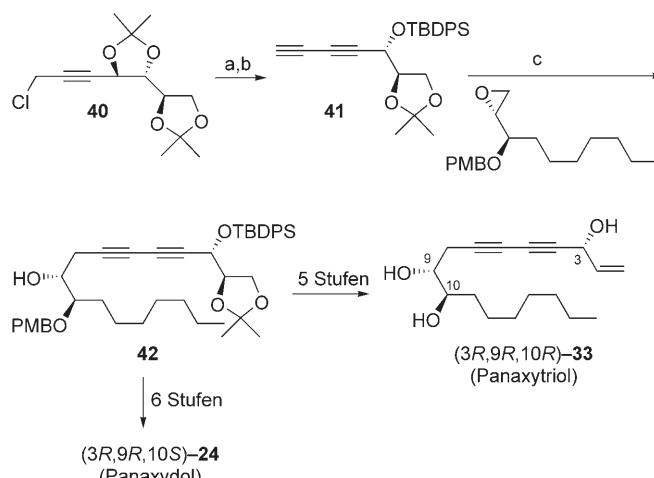
In der Folge wurden drei weitere Synthesen von 33 beschrieben, und alle drei sprachen für die 3R,9R,10R-Konfiguration. Faber und Mitarbeiter vertrauten auf zwei große Bausteine: den Alkohol 28 und den Epoxyalkohol 34 (Schema 11).^[54] Sowohl (R)- als auch (S)-28 wurden enantioselektiv mit über 98 % ee durch *Candida-antarctica*-Lipase-



Schema 11. Synthese von Panaxytriole und Falcarinol nach Faber.^[54] a) BuLi, THF, -78°C; b) 34 + 38, HMPA, 80°C; c) TBAF, THF, RT, 68% (über drei Stufen); d) Bu₄NCl, K₂CO₃, CuI, DMF, RT; dann 39, 69%.

B-katalysierte kinetische Racematspaltung des Alkohols 28 oder des entsprechenden Acetats erhalten, sodass beide C3-Epimere von 33 zugänglich waren. Wie in Schema 11 gezeigt, wurde das 3R,9R,10R-Diastereomer durch eine Addition des Lithiumacetylids (R)-38 an das Epoxid 34 aufgebaut. Eine analoge Reaktionsfolge mit (S)-28 und 34 ergab (3S,9R,10R)-33 in 59 % Ausbeute (nicht gezeigt). Die beiden Enantiomere von Falcarinol (27) wurden ebenso leicht aus (R)-28 und (S)-28 durch Kupplung mit dem Allylchlorid 39 gebildet.

Yadav et al. synthetisierten (3R,9R,10R)-Panaxytriole aus D-Arabinose. Im Schlüsselschritt wurde die Diin-Einheit von 41 durch eine basevermittelte doppelte Eliminierung aus 40 eingeführt (Schema 12).^[55,56] Die fortgeschrittenen Zwischen-

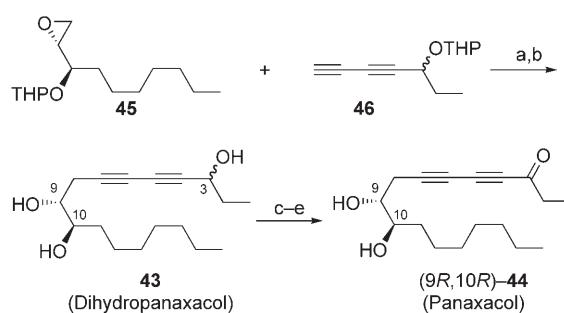


Schema 12. Synthese von Panaxytriole und Panaxydol nach Yadav.^[55,56] a) LiNH₂, NH₃(l), 85%; b) TBDPSCl, Imidazol, CH₂Cl₂, 88%; c) BuLi, BF₃·OEt₂, -78°C, 75%.

stufe 42 resultierte aus einer Deprotonierung am terminalen C-Atom der Diin-Einheit von 41 und einer Epoxidringöffnung unter den von Yamaguchi beschriebenen Bedingungen.^[57] Fünf einfache Stufen führten von 42 direkt zu (3R,9R,10R)-33. Ausgehend von dem Intermediat 42 war überdies in sechs Stufen auch (3R,9R,10S)-24 (Panaxydol) zugänglich.

Die jüngste Panaxytriole-Synthese stammt von Danishefsky und Yun.^[38] Im Schlüsselschritt ihrer Route erhielten sie (3R,9R,10R)-33 durch eine Cadiot-Chodkiewicz-Kreuzkupplung in Gegenwart von drei ungeschützten Hydroxygruppen.

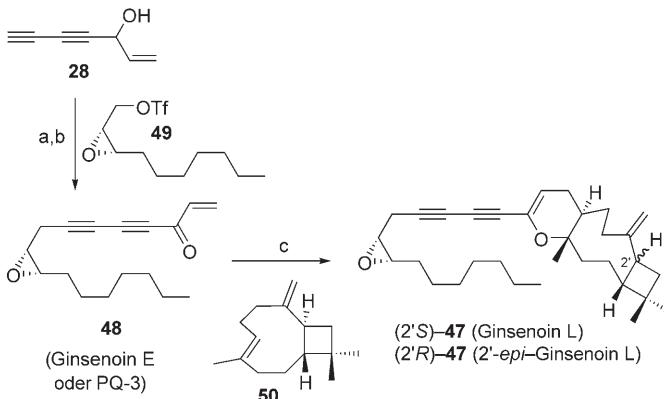
Die eng mit Panaxytriole verwandten Verbindungen Dihydropanaxacol (43) und Panaxacol (44)^[58] wurden als erste Panax-Polyine enantiomerenrein hergestellt. Im Jahre 1989 stellten Fujimoto und Satoh die 9R,10R-Konfiguration von Panaxacol sicher, indem sie beide Enantiomere ausgehend von D-(–)- bzw. L-(+)-DET stereoselektiv synthetisierten (Schema 13).^[59] Kondensation des von D-(–)-Tartrat abgeleiteten Epoxids 45 mit dem Lithiumacetylid von 46 ergab ein C3-Epimerengemisch von (9R,10R)-Dihydropanaxacol (43). Für die Swern-Oxidation zum C3-Keton wurde die Glycol-Teilstruktur vorübergehend als Acetonid geschützt, anschließend wurde das Diol (9R,10R)-44 mit CSA freigesetzt. Auf der Grundlage dieser Untersuchung wurde natürlichem



Schema 13. Synthese von Dihydropanaxacol und Panaxacol nach Fujimoto.^[59] a) BuLi, HMPA, -30°C ; b) MeOH, CSA, RT, 65 % (zwei Stufen); c) 2,2-Dimethoxypropan, CSA, RT; d) $(\text{COCl})_2$, DMSO, CH_2Cl_2 , RT; e) MeOH, CSA, RT (58 %, drei Stufen).

Dihydropanaxacol vorbehaltlich die Konfiguration (3S,9R,10R)-43 zugewiesen.

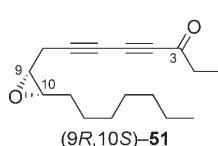
Ginsenoin L (2'S-47) wurde von Hirakura und Mitarbeitern isoliert; ihr Strukturvorschlag beruhte auf den Ergebnissen von 2D-NMR-Experimenten.^[60] Biogenetisch könnte 47 durch eine Diels-Alder-artige Addition von Ginsenoin E (48, alternativ PQ-3^[61]) und 9-*epi*-Caryophyllen entstehen. Baldwin und Mitarbeiter^[62] überprüften diese Hypothese, indem sie das Endiinon 48 durch Lithiierung von Diin 28, Reaktion mit dem enantiomerenreinen Triflat 49 und anschließende Oxidation nach Bolm und Mitarbeitern^[63] synthetisierten (Schema 14). Sie bestätigten dadurch auch die



Schema 14. Synthese von PQ-3 und 2'-*epi*-Ginsenoin L nach Baldwin.^[62] a) BuLi (2 Äquiv.), THF/DMPU, -78°C ; dann 49, 47%; b) TEMPO, $n\text{Bu}_4\text{NBr}$, Oxone, Toluol, 67%; c) Toluol, 80°C , 36 %.

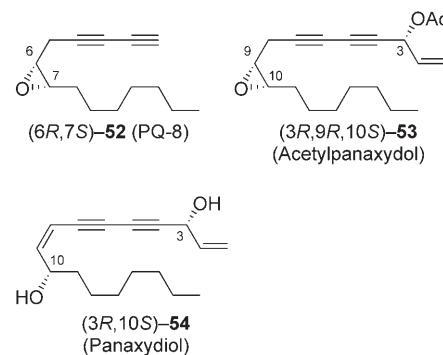
ursprüngliche stereochemische Zuordnung, denn die Hetero-Diels-Alder-Reaktion mit *trans*- β -Caryophyllen (50) ergab (2'R)-47 (2'-*epi*-Ginsenoin L).

Das gesättigte Analogon (9S,10R)-51 von PQ-3 (48) wurde gleichfalls aus *P. ginseng* isoliert. Diese Verbindung erwies sich als effektiver Diacylglycerin-Acyltransferase-Inhibitor.^[64] Nach einem ähnlichen Verfahren, wie es für 48 in Schema 14 beschrieben wurde, synthetisierten Lee und Mitarbeiter alle vier Stereoisomere



von 51 durch TPAP/NMO-Oxidation unter Bildung des C3-Ketons.^[65]

Fujimoto und Mitarbeiter isolierten auch aus dem amerikanischen, weißen Ginseng (*P. quinquefolius*) einige Polypeptide: PQ-8 (52),^[66] Acetylpanaxydol (53),^[66,67] PQ-3 (Ginse-

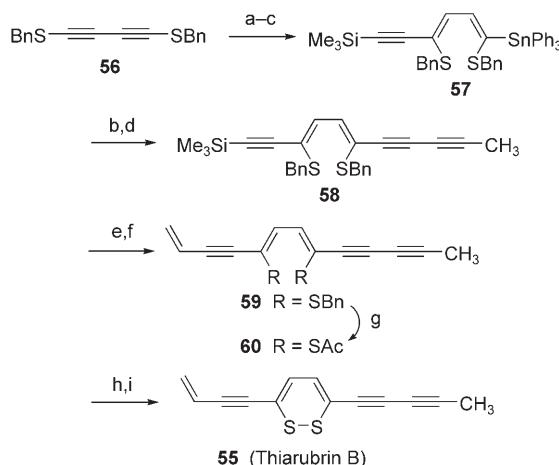


noin E, 48)^[61] und Panaxydiol (54).^[61] Zunächst entwickelte die Arbeitsgruppe eine Synthese für PQ-8,^[68] auf der spätere Synthesen der drei übrigen Derivate aufbauten.^[69]

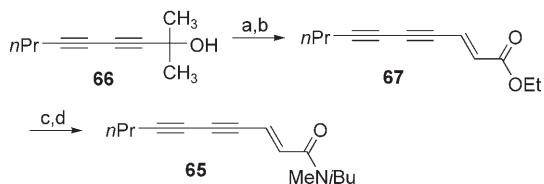
2.4. Die Familie der Asteraceae (Astern)

Thiarubrine sind natürliche Pigmente mit einer 1,2-Dithiin-Einheit. Sie wurden bereits 1964/65 isoliert,^[70] und bis heute sind sie aus etwa 50 Asteraceae-Spezies gewonnen worden. Diese tief gefärbten Naturstoffe finden sich in vielen Pflanzen, die Eingeborenen in Afrika und Kanada zur Behandlung von Hautinfektionen und Darmparasiten dienen.^[71] Überraschend große Mengen (ca. 0.003 Gew.-%) von Thiarubrin B (55) sind in der Dreilappigen Ambrosie (*Ambrosia trifida*) enthalten.^[72] Block und Mitarbeiter trugen bei ihrer Synthese von 55 im Jahre 1994 der geringen chemischen Beständigkeit des 1,2-Dithiin-Ringsystems dadurch Rechnung, dass sie es erst im abschließenden Schritt einführten (Schema 15).^[73] Ausgehend von Diin 56 führte eine doppelte Stannylierung nebst Zinn-Iod-Austausch und Sonogashira-Kreuzkupplung mit Trimethylsilylacetylen zu 57. Durch eine zweite Sequenz aus Zinn-Iod-Austausch und Kreuzkupplung wurde die Pentadiin-Einheit von 58 angehängt. Nach einer Desilylierung mit anschließender Kreuzkupplung mit Bromethen war das konjugierte Gerüst in 59 komplett. Die Reaktion mit Lithium-1-(*N,N*-dimethylamino)naphthalenid (LDMAN) mit anschließender Zugabe von Acetylchlorid ergab daraufhin das Thioacetat 60, das mit KOH/MeOH behandelt und schließlich durch Iod bei tiefer Temperatur zu Thiarubrin B (55) oxidiert wurde.

Das Isobutylamid-Insektizid Anacyclin (61) wurde aus Römischem Bertram (*Anacyclus pyrethrum*) isoliert.^[74] Crombie und Mitarbeiter konstruierten die Dien-Einheit von 64 durch eine Pd-katalysierte Kreuzkupplung der Vinylzirconium-Zwischenstufe 62 mit dem Vinyliodid 63 (Schema 16).^[75] Nach der Protodesilylierung von 64 vervollständigte eine Cadiot-Chodkiewicz-Kupplung die Struktur von Anacyclin.



Schema 15. Synthese von Thiarubrin B nach Block.^[73] a) 2 Ph₃SnH, [Pd(PPh₃)₄], Et₃B, Toluol, -30—0°C, 56%; b) I₂, CH₂Cl₂, 0°C, 95–97%; c) Me₃SiC≡CH, CuI, [PdCl₂(PPh₃)₂], Et₂NH, C₆H₆, 86%; d) MeC≡C≡CH, CuI, [PdCl₂(PPh₃)₂], Et₂NH, C₆H₆, 57%; e) TBAF, 86%; f) H₂C=CHBr, CuI, [PdCl₂(PPh₃)₂], Et₂NH, C₆H₆, 70%; g) LDMAN, THF, -80°C, 1.5 h; dann AcCl; h) KOH, MeOH; i) I₂, -30°C (17% bezogen auf 59).

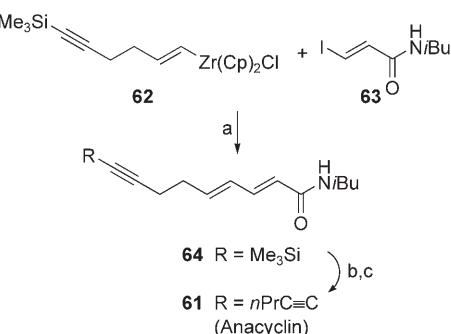


Schema 17. Synthese von 65 nach Rossi und Carpita.^[77] a) NaOH, Toluol; b) (E)-IHC=CHCO₂Et, [Pd(PPh₃)₄], CuI, NEt₃, C₆H₆, 67% (zwei Stufen); c) NaOH, MeOH; dann H₂SO₄, 89%; d) (COCl)₂, C₆H₆, Rückfluss; dann iBuNHMe, Et₂O, 0°C, 63%.

Diin-Einheit von 66 wurde mit einer Cadiot-Chodkiewicz-Kupplung aufgebaut (Schema 17).^[77] Die Freisetzung der terminalen Diin-Einheit durch Baseneinwirkung und anschließende Sonogashira-Kupplung mit (E)-ICH=CHCO₂Et ergab 67. Eine Sequenz aus Hydrolyse, Säurechloridbildung und Reaktion mit Isobutylmethylamin führte schließlich zum Amid 65.

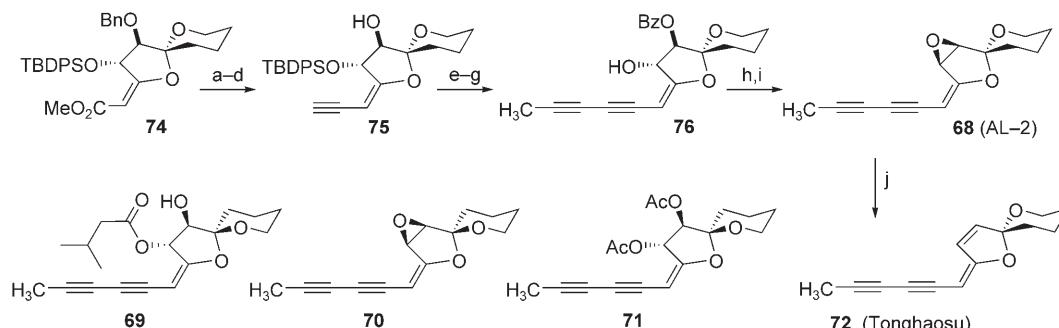
Spiroacetal-Enolether wie 68–73 mit Diin-Einheiten (siehe Schema 18, Schema 19) wurden aus einigen Pflanzen der Asteraceae-Familie erhalten, z.B. aus dem Salbeibusch (*Artemisia*)^[78a] und Chrysanthemen (*Chrysanthemum*).^[78b] Viele dieser Verbindungen zeichnen sich durch biologische und pharmakologische Wirkungen aus: So zeigte 68 (AL-2) Antitumoraktivität,^[79] und 72 (Tonghaosu)^[80] erwies sich als fraßhemmend.^[81] Mukai und Mitarbeiter beschrieben die erste stereoselektive Synthese von (–)-AL-2 (68):^[82,83] Aus Diethyl-L-tartrat erhielten sie das fortgeschrittene Intermediat 74, das schon alle Stereozentren des Naturstoffs enthält (Schema 18). Im letzten Schritt einer vierstufigen Sequenz gelang die Bildung der Alkin-Einheit von 75 mit Lithium-trimethylsilyldiazomethylid. Schutzgruppenmanipulationen und eine modifizierte Cadiot-Chodkiewicz-Kupplung mit 1-Iod-1-propin machten das Diin 76 zugänglich, von dem aus anschließend das Epoxid (–)-AL-2 erhalten wurde. Desoxy-Genierung der Epoxyfunktion mit Dimethyldiazomalonat in Gegenwart von [Rh₂(OAc)₄]₂H₂O ergab dann 72. Ein von Diethyl-D-tartrat abgeleitetes Stereoisomer von 75 lieferte nach dieser allgemeinen Methode die Analoga 69–71.

Wu und Mitarbeiter entwickelten eine allgemeine Vorgehensweise für den Aufbau von Spiroketal-Enolethern wie 72 und 73 (Schema 19).^[80] Die Furaldehyd-Derivate 77 oder 78 ergaben mit 1-Lithio-1,3-pentadiin zunächst 79 bzw. 80, die

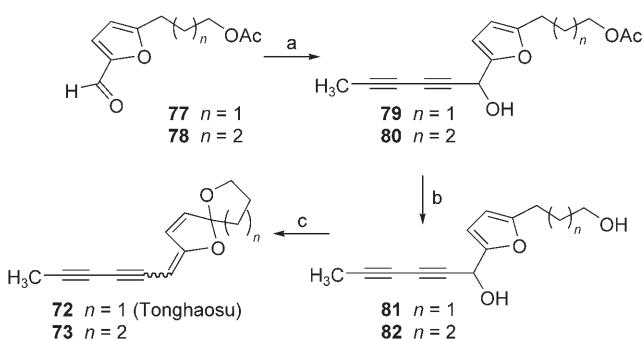


Schema 16. Synthese von Anacyclin nach Crombie.^[75] a) [Pd(PPh₃)₄], THF, C₆H₆, 42%; b) TBAF, THF, 90%; c) nPrC≡CBr, CuCl, Et₂NH, NH₂OH·HCl, MeOH, H₂O, 65%.

Über die Isolierung des Isobutylamids 65 aus *Anacyclus pyrethrum* berichteten bereits Bohlmann et al., die allerdings nicht seine Konfiguration aufklärten.^[76] Erst Carpita et al. wiesen die *E*-Konfiguration nach, indem sie 65 mithilfe einer Pd-katalysierten Kreuzkupplung synthetisierten. Die zentrale



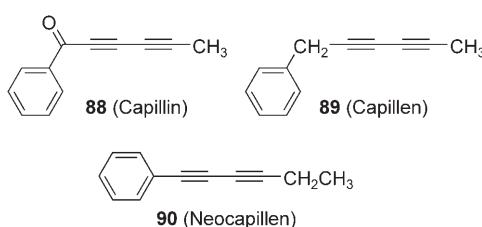
Schema 18. Synthese von (–)-AL-2 nach Mukai.^[82] a) DIBAH, CH₂Cl₂, -78°C; b) LiDBB, THF, -78°C, 72% (zwei Stufen); c) MnO₂, CH₂Cl₂, RT; d) TMSCHN₂, BuLi, THF, -78°C, 84% (zwei Stufen); e) BzCl, Pyridin, RT; f) TBAF, THF, RT, 95% (zwei Stufen); g) MeC≡Cl, CuI, Pyrrolidin, RT, 60%; h) MsCl, NEt₃, CH₂Cl₂, 0°C; i) K₂CO₃, MeOH, RT, 79% (zwei Stufen); j) N₂C(CO₂Me)₂, [Rh₂(OAc)₄]₂H₂O, Toluol, Rückfluss, 86%.



Schema 19. Synthese von Tonghaosu und 73 nach Wu.^[80] a) $\text{MeC}\equiv\text{C-Cl}$, THF, $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 75% (79) und 69% (80); b) KHCO_3 , $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$, 92% (81) und 90% (82); c) $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, Toluol, 70°C , 94% (72) und 92% (73).

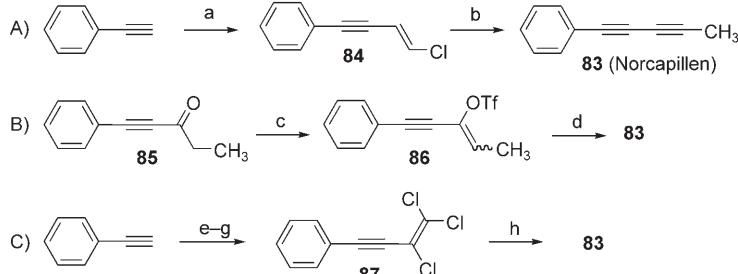
durch Entfernen der Acetylgruppe in die Diole 81 bzw. 82 übergingen. Das Diol 81 reagierte mit $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ in wasserfreiem Toluol zu Tonghaosu (1.5:1-Gemisch von Z- und E-Isomer), während 82 unter denselben Bedingungen 73 ergab (Z/E 2:1).

Der Busch Yin Chen Hao (*Artemisia capillaris*, Orientalischer Beifuß) ist in der chinesischen Naturheilkunde wohl bekannt.^[15] Ein Inhaltsstoff dieser Pflanze, Norcapillen (83),^[84] wurde auf unterschiedlichen Wegen synthetisiert (Schema 20). Negishi und Mitarbeiter nutzten eine Pd-kata-



(89)^[88c] und Neocapillen (90).^[88c] Diese Verbindungen wurden isoliert und nach Standardmethoden synthetisiert.^[89]

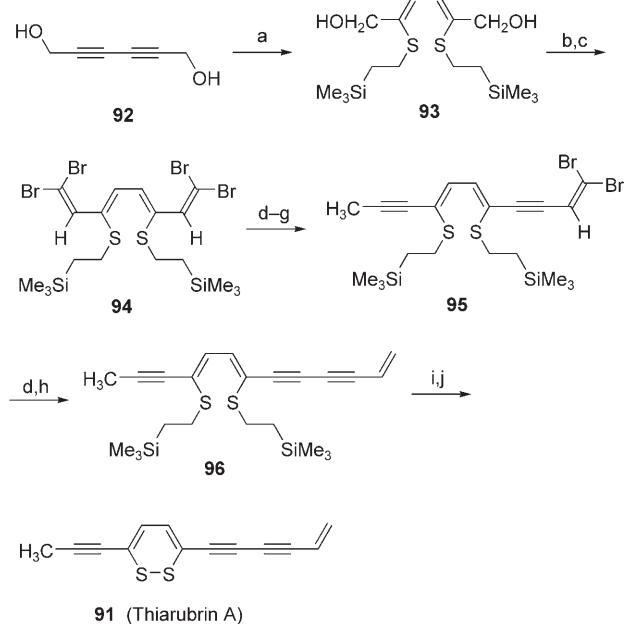
Schimpanse pflücken die Blätter einiger *Aspilia*-Spezies (wilde Sonnenblume) und schlucken sie ohne vorheriges Kauen; man kann also davon ausgehen, dass die Einnahme der Blätter nicht der Ernährung dient, sondern einen pharmakologischen Effekt erzielen soll.^[90] Thiarubrin A (91) ist ein wichtiger Bestandteil der Blätter eines dieser Bäume (*A. plurisetosa*).^[91] Kurz nach der Veröffentlichung der Synthese von Thiarubrin B (Schema 15) ließen Koreeda und Yang eine Synthese von Thiarubrin A folgen (Schema 21).^[92] Wie bei der Synthese von Thiarubrin B erfolgte auch hier der Aufbau des labilen Dithiin-Rings erst im abschließenden Schritt. Folglich wurde das Diin 92 zunächst in das geschützte Dithiol 93 umgewandelt, das in einer Folge von Oxidation und Dibromolefinierung 94 lieferte. Die acetylenischen Seitengruppen wurden durch eine Eintopfsequenz aus Eliminierung/Alkylierung und Eliminierung/Formylierung/Dibromolefinierung eingeführt, die 95 in beeindruckenden 34% Ausbeute ergab (bezogen auf 94). Nach Eliminierung unter



Schema 20. Norcapillen-Synthesen.^[85–87] a) 1. BuLi ; 2. ZnCl_2 ; 3. (E)- $\text{ICH}=\text{CHCl}$, $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$, 91%; b) 1. NaNH_2 , $\text{NH}_3(\text{l})$; 2. MeI , HMPA, THF, -78°C , 89%; c) Tf_2O , 2,6-Di-tert-butyl-4-methylpyridin, CH_2Cl_2 , ca. 80%; d) Kalium-2,6-di-tert-butylphenoxid, Glyme, $50\text{--}55^\circ\text{C}$, 85%; e) 1. EtMgBr , Et_2O , 0°C ; 2. CCl_3CCHO , $3\text{. H}_2\text{O}$, 77%; f) PCl_5 , Et_2O , 0°C ; g) NEt_3 , Petrolether, 0°C ; h) 1. BuLi , Et_2O , -70°C ; 2. MeI , HMPA, 67%.

lysierte Kupplung zur Bildung des Enins 84, das anschließend durch Eliminierung und Abfangen mit MeI in 83 überführt wurde (Schema 20A).^[85] Stang und Dixit beschrieben die leichte Umwandlung des Inons 85 in das Vinyltriflat 86, das 83 durch eine Eliminierung in ausgezeichneter Ausbeute lieferte (Schema 20B).^[86] Himbert und Mitarbeiter kamen von Phenylacetylen in drei Stufen zum Trichlorenin 87 (Schema 20C), von dem aus eine Eliminierung mit BuLi und anschließendes Abfangen mit MeI in Gegenwart von HMPA ebenfalls zu 83 führte.^[87]

Aus *A. capillaris* stammen auch das Diinon Capillin (88)^[88a,b] und seine Kohlenwasserstoffanaloga Capillen

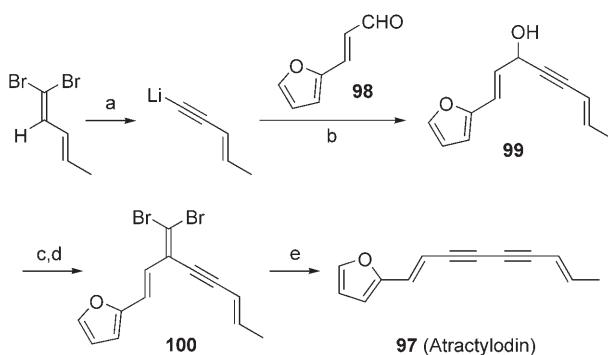


Schema 21. Synthese von Thiarubrin A nach Koreeda.^[92]

a) $\text{TMSCH}_2\text{CH}_2\text{SH}$, KOH , DMF , RT , 87%; b) Dess-Martin-Periodinan, CH_2Cl_2 , RT , 91%; oder $(\text{COCl})_2/\text{DMSO}$; dann NEt_3 , CH_2Cl_2 , $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 81%; c) PPh_3 , CBr_4 , CH_2Cl_2 , 0°C , 89% (bezogen auf 93); d) BuLi , $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$; e) MeI , $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$; f) DMF , $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, -78°C ; g) PPh_3 , CBr_4 , CH_2Cl_2 , 0°C , 34% (bezogen auf 94); h) $\text{CH}_2=\text{CHBr}$, Toluol , $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$, Cul , NEt_3 , RT , 22% (bezogen auf 95); i) TBAF , MS (3 Å), THF , RT ; j) I_2 , RT , 53% (bezogen auf 96).

Bildung einer terminalen Dreifachbindung und anschließender Sonogashira-Kreuzkupplung mit Bromethen war **96** erreicht, das durch Entschützen der Thiol-Funktionen und Oxidation mit I_2 in Thiarubrin A umgewandelt wurde.

Die Wurzeln von *Atractyloides lancea* werden in der chinesischen Naturheilkunde eingesetzt.^[15] In dieser Pflanze wurden einige Alkine identifiziert, unter anderem auch Atractylochin (97),^[93] das unsere Arbeitsgruppe vor kurzem in einer vierstufigen Sequenz synthetisierte (Schema 22).^[94] In einer Eintopfreaktion aus Eliminierung zum Acetylid und nachfolgender Addition an den Aldehyd **98** erhielten wir zunächst den Alkohol **99**. Oxidation und anschließende Dibromolefinierung ergaben **100**, das durch Fritsch-Buttenberg-Wiechell-Umlagerung in das Diin **97** überführt wurde.

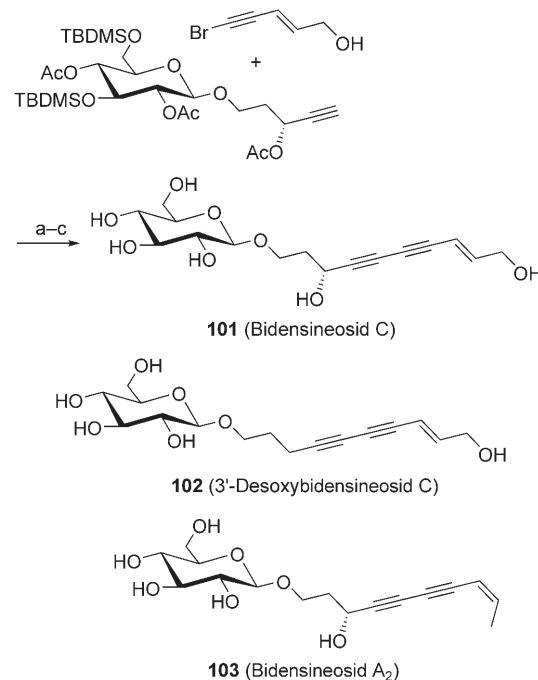


Schema 22. Synthese von Atractylochin nach Shi Shun und Tykwiński.^[94]
a) $BuLi$, THF, $-78^{\circ}C \rightarrow RT$; b) THF, $-78^{\circ}C \rightarrow RT$, 54%; c) MnO_2 , CH_2Cl_2 , RT, 59%; d) PPh_3 , CBr_4 , CH_2Cl_2 , RT, 58%; e) $BuLi$, Hexan, $-78 \rightarrow -40^{\circ}C$, 72%.

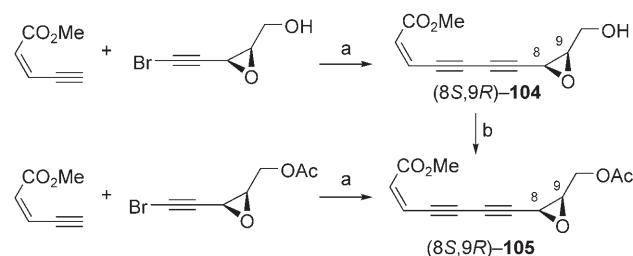
Spezies der Gattung *Bidens* (Zweizahn) sind ebenfalls seit langem als Heilpflanzen in der chinesischen Naturheilkunde anerkannt. Aus *B. parviflora* wurden fünf Polyin-Glucoside isoliert, die sowohl die Histaminfreisetzung als auch die Produktion von Stickstoffmonoxid inhibieren.^[95] Über die stereoselektive Synthese der Glucoside **101**–**103** wurde von Gung und Fox berichtet (Schema 23).^[96] Zwar unterschieden sich die Schutzgruppenmuster an den Kupplungspartnern, doch die Strategie war in den drei Synthesen grundsätzlich die gleiche: Die Diin-Einheit des Bidensineosids wurde jeweils durch Cadiot-Chodkiewicz-Kupplung aufgebaut, und vollständiges Entschützen ergab daraufhin die Zielverbindungen (wie in Schema 23 für **101** gezeigt).

Fraßhemmende Epoxypolyine wie **104** und **105** wurden aus *Chrysanthemum indicum* (Hasenbürste) und *C. parryi* isoliert^[97] und durch Pale und Mitarbeiter in asymmetrischen Synthesen hergestellt (Schema 24).^[98] Der konvergente Ansatz für **104** und das Acetat **105** beruhte auf einer Cadiot-Chodkiewicz-Kupplung unter milden Bedingungen, um Nebenreaktionen wie Umlagerungen oder die Öffnung des Oxiranrings zu vermeiden. Der Alkohol **104** kann in quantitativer Ausbeute zu **105** acyliert werden.

Das Endiin Dihydrophenylheptatrien (**106**, Dihydro-PHT) wurde aus *Coreopsis capillacea* (Gattung Mädchengänse) isoliert.^[99] Es wurde in jüngster Zeit mehrfach als Zielverbindung gewählt, um neue Methoden zur Synthese kon-

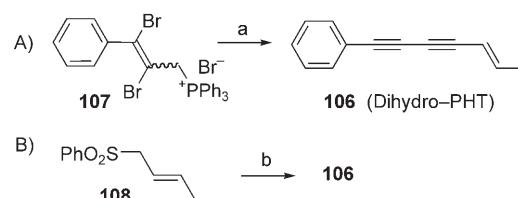


Schema 23. Bidensineosid-Synthese nach Gung.^[96] a) $CuCl$, Et_2NH , $NH_2OH \cdot HCl$, $MeOH$, H_2O , $0^{\circ}C$, 56%; b) HF -Pyridin, THF , $0^{\circ}C$, 58%; c) $MeOH$, K_2CO_3 , RT, 50%.



Schema 24. Synthese von Polyinepoxiden nach Pale.^[98] a) $CuCl$, $NH_2OH \cdot HCl$, $EtNH_2$, $MeOH$, $0^{\circ}C$, 93% (**104**) und 91% (**105**); b) Ac_2O , $DMAP$, Et_2O , quantitativ.

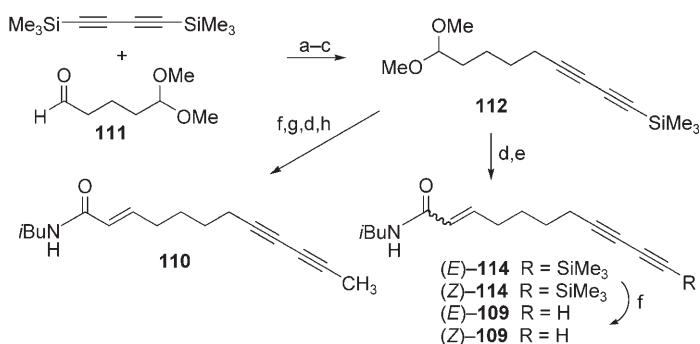
jugierter Diine zu testen (Schema 25). So erzeugten Ziegler et al. aus **107** ein Phosphacumulenylid, das mit Acrolein zu **106** reagierte (Schema 25 A),^[100] während Otera und Mitarbeiter^[101] ein Eintopfverfahren für die doppelte Eliminierung aus dem Sulfon **108** vorstellten, das **106** in guter Ausbeute ergab (Schema 25 B).^[102]



Schema 25. Syntheserouten für Dihydro-PHT.^[100–101]

- a) $Bn(Me)_3N^+ \cdot OMe$, $MeCH=CHCHO$, $MeOH$, $-60 \rightarrow 0^{\circ}C$, 72%;
b) 1. $BuLi$, THF , $-78^{\circ}C$; dann $TMSCl$, $-78^{\circ}C \rightarrow RT$; 2. $BuLi$, $-78^{\circ}C$; dann $PhC \equiv CCHO$, $-78 \rightarrow 0^{\circ}C$; 3. TMS_2NLi , RT , 66%.

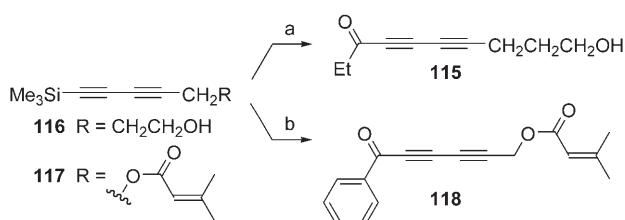
Aus den Wurzeln des Purpursonnenhuts (*Echinacea angustifolia*) kann ein Gemisch von mindestens zwölf Alkinamiden extrahiert werden, das unter anderem (*E/Z*)-**109** und **110** enthält.^[103] **109** zeigte eine Aktivität gegen Moskitolarten (*Aedes aegypti*) und *Helicoverpa-zea*-Raupen.^[104] Kraus und Mitarbeiter synthetisierten (*E*)- und (*Z*)-**109** sowie **110** (Schema 26).^[105] Sie führten die zentrale Diin-Einheit beider



Schema 26. Synthese der Amide **109** und **110** nach Kraus.^[105] a) 1. MeLi·LiBr, THF, 0°C; 2. dann **111**, 88%; b) 1,1'-Thiocarbonyldiimidazol, CH₂Cl₂, RT, 86%; c) HSnBu₃, AIBN, Toluol, 80°C, 69%; d) *p*-TsOH, Aceton/H₂O, RT; e) Ph₃P=CHCONH*i*Bu (**113**), 73% ((*E*)-**114**) und 10% ((*Z*)-**114**); f) TBAF, THF, 0°C, 95% ((*E*)-**109**) und 97% ((*Z*)-**109**); g) BuLi, MeI, THF, -78°C; h) Ph₃P=CHCONH*i*Bu (**113**), 45% (bezogen auf **112**).

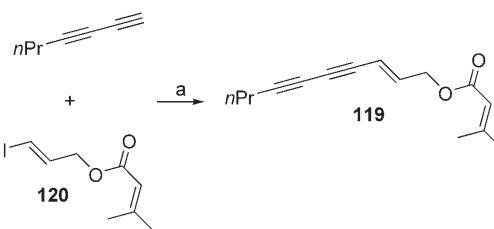
Verbindungen auf Bis(trimethylsilyl)butadiin zurück, das nach einem Silicium-Lithium-Austausch zum Aldehyd **111** gegeben wurde. Nach Desoxygenierung zum Intermediat **112**, Freisetzung des Aldehyds mit *p*-TsOH und Reaktion mit Ph₃P=CHCONH*i*Bu (**113**) entstand ein trennbares Gemisch von (*E*)- und (*Z*)-**114**, die durch Desilylierung mit TBAF in die Produkte (*E*)- bzw. (*Z*)-**109** überführt wurden. Alternativ war **110** über die Desilylierung von **112** zum terminalen Alkin, Deprotonierung mit BuLi, Methylierung, Entschützen der Aldehyd-Funktion und eine Wittig-Reaktion mit **113** zugänglich.

Das Diinon **115** wurde aus der gefährdeten australischen Pflanze *Erodiocephalum elderi* isoliert.^[106] Zur effizienten Synthese von **115** wählten Jones und Holmes eine TiCl₄-vermittelte Acylierung von Trimethylsilyldiin **116** mit Propiophenylchlorid (Schema 27).^[89a] Auf ähnliche Weise kamen sie vom Diin **117** zum Ester **118**,^[89a] der in *Lonas annua*,^[107] einem im südwestlichen Mittelmeerraum beheimateten Busch, enthalten ist.



Schema 27. Synthese von **115** und **118** nach Holmes.^[89a] a) **116**, Propiophenylchlorid, TiCl₄, CH₂Cl₂, -78°C, 56%; b) **117**, Benzoylchlorid, TiCl₄, CH₂Cl₂, -78°C, 47%.

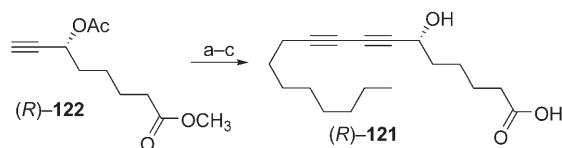
Das Endiinlacton **119** wurde von Bohlmann und Mitarbeitern aus *Grindelia camporum* isoliert.^[108] Carpita et al. fügten die Endiin-Struktur durch eine Sonogashira-Kupplung von 1,3-Heptadiin und dem Vinyliodid **120** zusammen (Schema 28).^[77]



Schema 28. Synthese des Esters **119** nach Rossi und Carpita.^[77]
a) [Pd(PPh₃)₄], CuI, NEt₃, Toluol, 77%.

2.5. Die Familie der Fabaceae (Bohnen)

Einige acetylenische Fettsäuren aus der Wurzelrinde des Hülsenfrüchters *Paramacrolobium caeruleum* (z. B. **121**) zeigen inhibitorische Aktivität gegen eine HMG-CoA-Reduktase.^[109] Bei der enantiospezifischen Synthese des Diin-alkohols **121** griffen Lakshminarayana und Mhaskar^[110] auf eine Sharpless-Epoxidierung zurück, um das Stereozentrum in (*R*)-**122** einzuführen (Schema 29). Eine Pd-katalysierte Kupplung mit 1-Brom-1-decin und die folgende Hydrolyse ergaben **121**.^[111]



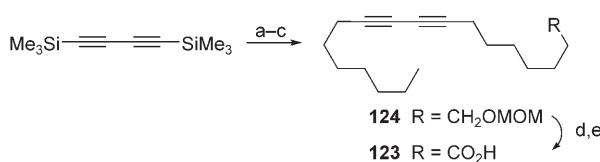
Schema 29. Synthese der Fettsäure **121** nach Lakshminarayana.^[110]
a) 1-Brom-1-decin, Et₂NH, [PdCl₂(PPh₃)₂], CuCl, C₆H₆, RT, 33%;
b) K₂CO₃, MeOH, RT, 54% (bezogen auf **122**); c) KOH, EtOH, H₂O, RT, 95%.

2.6. Die Familie der Loranthaceae (Mistelgewächse)

Stiel und Blätter des Buschs *Scurrula atropurpurea* dienen in Java und Indonesien zur Behandlung von Krebs. Das Fettsäurediin **123** wurde neben weiteren Polyinen als Inhaltsstoff dieser Pflanze identifiziert.^[112] Bittman und Mitarbeiter synthetisierten **123** ausgehend von Bis(trimethylsilyl)butadiin als Diin-Vorstufe (Schema 30). Zwei Sequenzen aus Silicium-Lithium-Austausch und Derivatisierung führten zum unsymmetrischen Molekülgerüst von **124**,^[113] das durch Entschützen der Hydroxyfunktion und Oxidation mit PDC in **123** umgewandelt wurde.

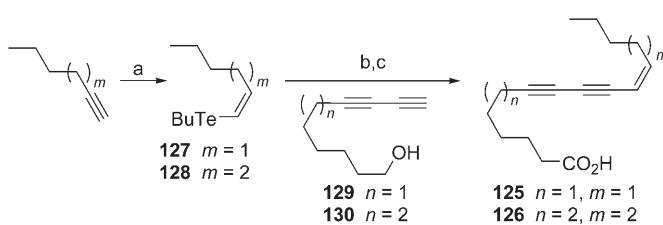
2.7. Die Familie der Olacaceae (Olaxgewächse)

Die Diine **125** und **126** wurden aus der Rinde von *Heisteria acuminata*,^[114] einer Heilpflanze der ecuadorianischen



Schema 30. Synthese der Fettsäure **123** nach Bittman.^[113] a) MeLi-LiBr , $\text{THF}, -78^\circ\text{C}$; dann $\text{Br}(\text{CH}_2)_2\text{OMOM}$, $\text{HMPA}, -78^\circ\text{C}$, 88%; b) $\text{KF-H}_2\text{O}$, DMF, RT , 91%; c) BuLi , $\text{THF}, -23^\circ\text{C}$; dann $\text{I}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$, $-23^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 78%; d) HCl , MeOH , RT , 92%; e) PDC , DMF, RT , 75%.

Naturmedizin, isoliert.^[115] Diese Fettsäuren sind starke Cyclooxygenase(COX)- und 5-Lipoxygenase(5-LO)-Inhibitoren.^[115] Die Synthese der Diine **125** und **126** gelang Zeni und Mitarbeitern mithilfe einer interessanten Pd-katalysierten Kreuzkupplung (Schema 31).^[116] Die Z-Vinyltelluride **127**



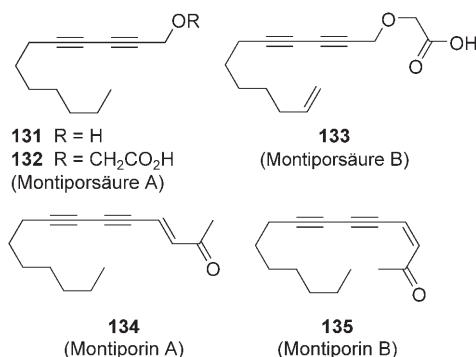
Schema 31. Fettsäuresynthesen nach Zeni.^[116] a) $[\text{BuTeLi}]$, EtOH , Rückfluss, 48% in beiden Beispielen; b) PdCl_2 , CuI , MeOH , NEt_3 ; b) CrO_3 , H_2SO_4 , -10°C , 24% (**125**) und 22% (**126**) Gesamtausbeute.

und **128** wurden durch Hydrotellurierung der entsprechenden Alkine als trennbare Regioisomerengemische gebildet. Pd-katalysierte Kupplung von **127** und **128** mit den terminalen Diinen **129** bzw. **130** und nachfolgende Oxidation des Alkohols mit Chromat ergab die Säuren **125** bzw. **126**.

3. Diine aus marinen Organismen

3.1. Die Familie der Acroporidae

Unter den interessanten bioaktiven Verbindungen, die aus Steinkorallen gewonnen wurden, finden sich auch zahlreiche Alkine.^[117] Die Gattung *Montipora* (Samtkorallen) erwies sich als ergiebige Quelle für acetylenische Naturstoffe mit antimykotischen, antibakteriellen und cytotoxischen Eigenschaften.^[118] Beispiele hierfür sind das Diin **131** (das be-

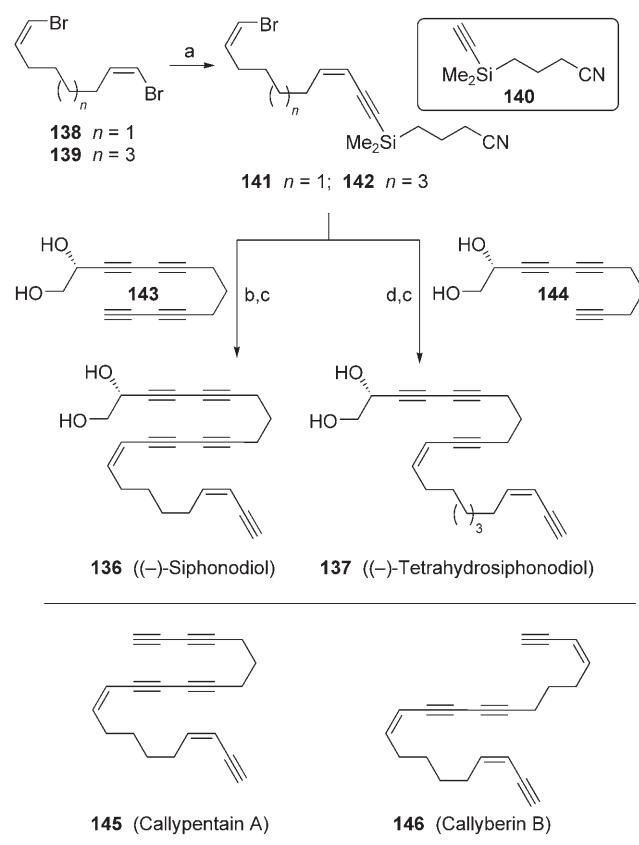


reits von einigen Arbeitsgruppen synthetisiert wurde^[119,120] sowie die Montiporsäuren A (**132**) und B (**133**), deren Synthese Stefani et al. beschrieben haben.^[121] Die Diin-Gerüste all dieser Verbindungen wurden durch Cadiot-Chodkiewicz-Kupplungen aufgebaut.^[122]

Auch die Montiporine A (**134**) und B (**135**), die in vitro cytotoxisch gegen Zelllinien vieler fester humaner Tumore wirken, wurden aus *Montipora* isoliert.^[123] Thamattoor und Speed synthetisierten die Diinketone **134** und **135** in drei Stufen aus käuflichen Verbindungen.^[124] Dabei fanden sie heraus, dass **134** bei Raumtemperatur innerhalb von Stunden zu **135** isomerisiert, sodass sich ein Verhältnis von ca. 3:1 zugunsten von **134** einstellt.

3.2. Die Familie der Callyspongiidae

Die C_{23} -Kohlenwasserstoffe (–)-Siphonodiol (**136**) und (–)-Tetrahydrosiphonodiol (**137**) wurden aus Schwämmen der Callyspongiidae-Familie isoliert. Sie induzieren die Metamorphose von Seescheidenlarven (*Halocynthia roretzi*) und verhindern den Bewuchs durch Seesterne (*Balanus amphitrite*).^[125] 2005 beschrieben López und Mitarbeiter eine Synthese von **136** und **137** (Schema 32).^[125a] Die Vinylbromide **138** und **139** sind in drei Stufen aus käuflichem *trans*-Cyclohexan-1,2-diol zugänglich; ihre Sonogashira-Kreuzkupp-

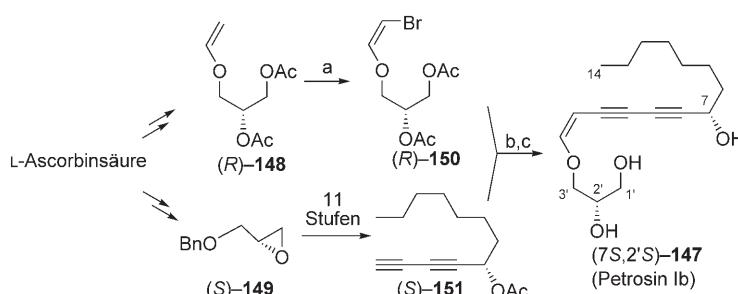


Schema 32. Synthese von (–)-Siphonodiol und (–)-Tetrahydrosiphonodiol nach López.^[125] a) **140**, $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$, CuI , Piperidin , 75% (**141**) und 70% (**142**); b) $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$, CuI , Pyrrolidin , 68%; c) TBAF , THF , RT , 74% (**136**) und 70% (**137**); d) $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$, CuI , Piperidin , 71%.

lung mit **140** ergab **141** bzw. **142**. Eine zweite Pd-katalysierte Kreuzkupplung, diesmal mit einem terminalen Diin, **143** bzw. **144**, stellte die Kohlenstoffgerüste fertig, bevor durch Desilylierung mit TBAF die Zielverbindungen **136** und **137** erhalten wurden. Die C_{21} -Kohlenwasserstoffe Calyppentain (**145**, auch als Callyberin A bezeichnet) und Callyberin B (**146**), die gleichfalls aus Calyspongiidae-Schwämmen stammen,^[126] wurden von derselben Arbeitsgruppe auf einem analogen Weg synthetisiert.^[125b]

3.3. Die Familie der Petrosiidae

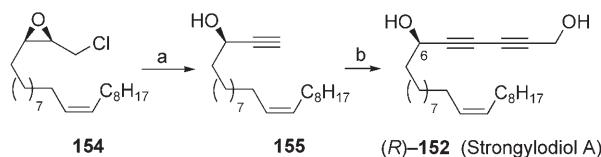
Viele langketige acetylenische Naturstoffe, die in okinawischen Schwämmen der Gattung *Petrosia* gefunden wurden, zeigen biologische Aktivität.^[127] Beispielhaft hierfür sind die Enolether-Glyceride **147**. Wie bei verwandten Diinen lieferte die Analyse von natürlichen Proben zwar die chemische Struktur, die Absolutkonfiguration konnte hingegen mangels Materials nicht bestimmt werden. Iguchi et al. gründeten ihre stereochemische Zuordnung auf die Synthese aller vier Stereoisomere von **147** (Schema 33) ausgehend von D-Mannitol und L-Ascorbinsäure als chiralen Vorstufen für (7R)- bzw. (7S)-**147**. Wie für die Synthese von (7S)-**147** gezeigt, waren aus L-Ascorbinsäure die beiden fortgeschrittenen Intermediate (*R*)-**148** und (*S*)-**149** enantiomerenrein zu-



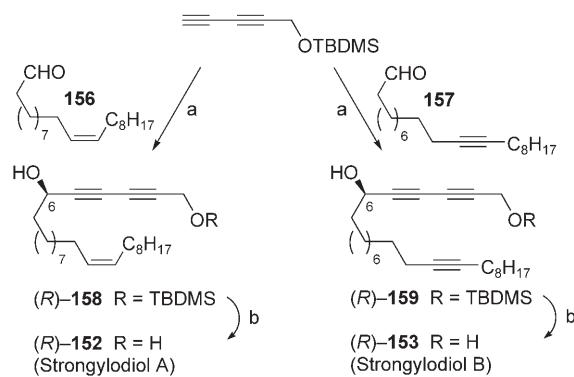
Schema 33. Synthese von Petrosin Ib nach Iguchi und Yamada.^[127] a) Br_2 , CH_2Cl_2 , $-78^\circ C$; dann NEt_3 , $-78^\circ C \rightarrow RT$, 45%; b) **150** + **151**, $[Pd(PPh_3)_4]$, CuI , $BuNH_2$, DMF , RT , 11%; c) Li_2CO_3 , $MeOH$, RT , 93%.

gänglich. Elf weitere Stufen waren erforderlich, um aus (*S*)-**149** das Diin (*S*)-**151** zu erhalten. Eine Bromierung von (*R*)-**148** führte zu (*R*)-**150**, und eine Pd-katalysierte Kreuzkupplung mit (*S*)-**151** mit nachfolgendem Entschützen der Hydroxyfunktionen ergab schließlich Petrosin Ib. Die beschriebenen Synthesen legten nahe, dass die natürliche Probe aus einem Gemisch von Petrosin Ia und Ib bestand.

Die langketigen acetylenischen Alkohole Strongydiol A (**152**) und B (**153**) aus einem okinawanischen Meeresschwamm der Gattung *Strongylophora* wirken stark cytotoxisch gegen MOLT-4-Leukämiezellen von humanen T-Lymphocyten.^[128] Als sie die Konfiguration an C6 ermittelten, fanden Iguchi und Mitarbeiter heraus, dass diese Diindole in der Natur als Enantiomerengemische vorliegen (91:9 für **152** und 97:3 für **153**).^[128] Yadav et al. beschrieben die erste enantioselektive Synthese von (*R*)-Strongydiol A (Schema 34).^[129] Eine Folge aus zwei β -Eliminierungen überführte das Epoxychlorid **154** in den Alkohol **155**, bevor



Schema 34. Strongydiol-A-Synthese nach Yadav.^[129] a) $LiNH_2$, NH_3 , 95%; b) $CuCl$, $EtNH_2$, $NH_2OH \cdot HCl$, $MeOH$, H_2O , $BrC \equiv CCH_2OH$, 85%.



Schema 35. Synthese von Strongydiol A und B nach Carreira.^[130]

a) $Zn(OTf)_2$, NEt_3 , (+)-*N*-Methylephedrin, $23^\circ C$, *Toluol*, 62% (**158**, 82% ee) und 68% (**159**, 80% ee); b) $TBAF$, *THF*, $23^\circ C$, 85% (**152**) und 90% (**153**).

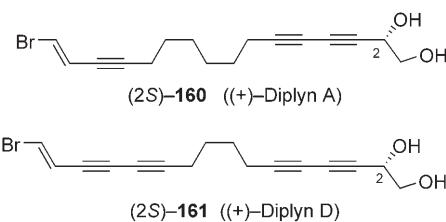
eine Cadiot-Chodkiewicz-Kupplung die Diin-Struktur von **152** vervollständigte.

Carreira und Mitarbeiter berichteten über Synthesen für (*R*)-Strongydiol A und B (Schema 35),^[130] in denen TBDMS-geschütztes Pentadiol in Gegenwart von $Zn(OTf)_2$, NEt_3 und *N*-Methylephedrin enantioselektiv an die langketigen aliphatischen Aldehyde **156** bzw. **157** addiert wurde. Die Alkohole **158** und **159** entstanden in guten Ausbeuten und mit befriedigenden Enantiomerenüberschüssen. Nach Entfernen der Schutzgruppe mit TBAF erhielt man die Diole (*R*)-**152** und (*R*)-**153**.

In der aktuellsten Synthese der Strongydiole A und B nutzten Baldwin et al.^[131] die asymmetrische Reduktion eines Ions nach Noyori,^[132] um die Konfiguration an C6 festzulegen, und eine Cadiot-Chodkiewicz-Kupplung zum Aufbau der Diin-Einheit.

3.4. Die Familie der Spirastrellidae

Auf der Suche nach bioaktiven marinen Naturstoffen analysierten Lerch und Mitarbeiter einen Rohextrakt des philippinischen Schwamms *Diplastrella*; mehrere Fraktionen zeigten dabei inhibitorische Wirkung gegen die HIV-1-Integrase.^[133] Aus diesen Fraktionen isolierten sie einige bromierte Polyindole, auch die Diplyne A (**160**) und D (**161**). In der Synthese von (2*S*)-Diplyne A und D durch Gung und

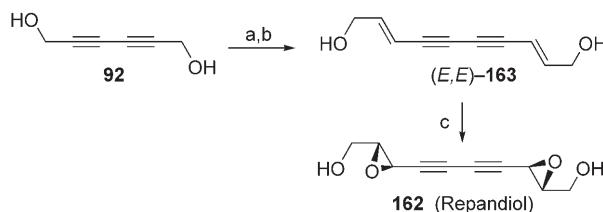


Mitarbeiter gingen die Stereozentren an C2 auf d-Mannitol zurück, und eine Cadiot-Chodkiewicz-Kupplung stellte jeweils die Diin-Einheit fertig.^[134] In ihrer Studie wiesen sie beiden Naturstoffen die R-Konfiguration an C2 zu.

4. Diine aus Pilzen

4.1. Die Familie der Hydnaceae

Das symmetrische Diindiepoxid Repandiol (**162**) aus dem Semmelstoppelpilz (*Hydnnum repandum*) zeichnet sich durch cytotoxische Wirkung gegen verschiedenartige Tumorzellen aus.^[135] Nozoe und Mitarbeiter bestätigten einen Strukturvorschlag für **162** durch vergleichende stereoselektive Synthese aus dem Diin **92** (Schema 36).^[135] Durch eine Swern-Oxidation, eine Wittig-Reaktion und eine Reduktion wurde



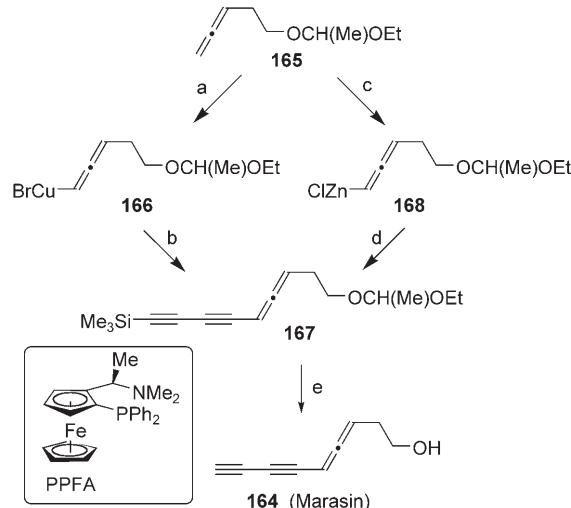
Schema 36. Synthese von Repandiol nach Nozoe.^[135] a) 1. $(COCl)_2$, DMSO, CH_2Cl_2 ; 2. NET_3 ; 3. Ph_3PCHCO_2Et , $-78^\circ C \rightarrow -20^\circ C$, 54%; b) DIBAH, C_6H_6 , $-78^\circ C$, 79%; c) $Ti(OiPr)_4$, D-(-)-DET, CH_2Cl_2 , $tBuOOH$, $-20^\circ C$, 37%.

das Diendiin-Gerüst von (E,E) -163 erhalten. Asymmetrische Epoxidierung mit D-(-)- oder L-(+)-DET ergab die Zielverbindung **162** bzw. ihr Enantiomer. Bereits das Diol (E,E) -163 ist ein Naturstoff: Es wurde aus den oberirdischen Teilen der Flockenblume *Centaurea ruthenica* isoliert.^[136]

4.2. Die Familie der Marasmiaeae

Das Allendiin (–)-Marasin ((–)-**164**) wurde 1959 als erstes natürliches Allen isoliert. Bendz extrahierte dieses gegen *Staphylococcus aureus* wirkende Antibiotikum aus der Kulturbrühe von *Marasmius ramealis*.^[137] Das Enantiomer (+)-Marasin wurde später aus einem anderen Pilz (*Aleurodiscus roseus*) isoliert und zeigt eine ähnliche antibiotische Wirkung.^[138] Wegen seines hoch ungesättigten und wenig beständigen Gerüsts stellte **164** hohe Anforderungen an eine erfolgreiche Synthese. Boersma und Mitarbeiter erhielten sowohl das racemische Produkt als auch (–)-Marasin, die

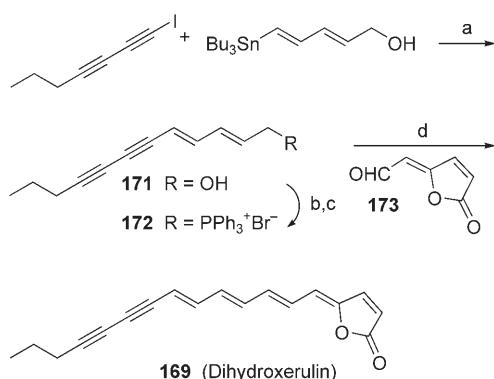
stereoselektive Route lieferte jedoch einen sehr niedrigen Enantiomerenüberschuss (0.5% ee), und die Absolutkonfiguration konnte nicht aufgeklärt werden.^[139] Zwei unterschiedliche metallvermittelte Routen wurden untersucht (Schema 37): In beiden entstand durch Lithiierung von Allen



Schema 37. Synthese von Marasin nach Boersma.^[139] a) $BuLi$, THF , $-60^\circ C$; dann $LiCuBr_2$; b) $Me_3SiC\equiv CC\equiv Cl$, $-50 \rightarrow -20^\circ C$, 95% bezogen auf **166**; c) $BuLi$, THF , $-60^\circ C$; dann $ZnCl_2$; d) $Me_3SiC\equiv CC\equiv CBr$, Pd^0 , $-55^\circ C \rightarrow RT$, 75% bezogen auf **168**; e) $AgNO_3$, $MeOH$, H_2O , $0^\circ C$; dann $NaCN$; dann CSA .

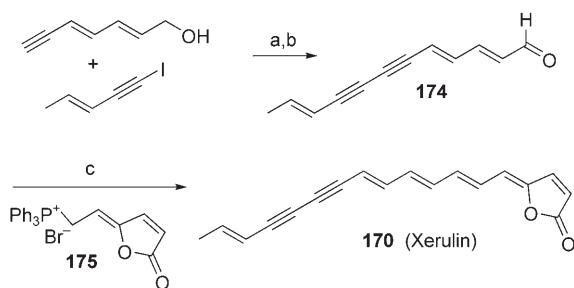
165 bei tiefer Temperatur ein Regioisomerengemisch. Im folgenden Schritt wurde mit $LiCuBr_2$ das Kupferintermediat **166** erzeugt, das mit $IC\equiv CC\equiv CTMS$ zum geschützten Diin **167** reagierte. Als Alternative wurde die Umsetzung des Lithiierungsprodukts mit $ZnCl_2$ zu **168** geprüft, dessen Pd -katalysierte Kreuzkupplung mit $BrC\equiv CC\equiv CTMS$ ebenfalls zu **167** führte. Bei der Protodesilylierung von **167** mit $AgNO_3$ in $MeOH$ wurde auch die Acetal-Schutzgruppe entfernt, und Marasin wurde als sehr unbeständiges Öl erhalten (20% Gesamtausbeute bezogen auf **166**, 13% bezogen auf das Zinkintermediat **168**). (–)-Marasin (0.5% ee) entstand durch Pd -katalysierte Kupplung des Intermediats **168** mit $BrC\equiv CC\equiv CTMS$ in Gegenwart des enantiomerenreinen Liganden PPFA und anschließendes Entschützen.

Einige einzigartige γ -Alkylidenbutenolide wurden aus dem Pilz *Xerula melanotricha* isoliert. Dihydroxerulin (**169**) und Xerulin (**170**) inhibierten die Cholesterin-Biosynthese in HeLa-S3-Zellen, ohne dabei cytotoxisch zu wirken.^[140] Siegel und Brückner synthetisierten beide Naturstoffe.^[141] In einem Schlüsselschritt wurde durch Stille-Kupplung die Vorstufe **171** mit einer konjugierten Diendiin-Einheit aufgebaut (Schema 38). **171** wurde in das Phosphoniumsalz **172** umgewandelt, und eine Wittig-Reaktion mit dem Aldehyd **173** ergab ein Stereoisomerengemisch, aus dem das gewünschte Isomer **169** in 30% Ausbeute isoliert wurde. Dieselbe Gruppe nutzte später in einer Dihydroxerulin-Synthese eine Stille-Kupplung, wie sie bei der Synthese von Xerulinsäure noch vorgestellt werden wird (siehe Schema 41).^[142b]



Schema 38. Synthese von Dihydroxerulin nach Brückner.^[141a] a) LiCl, [PdCl₂(PPh₃)₂], THF, RT, 81%; b) NaBr, BF₃·OEt₂, MeCN, RT, 61%; c) PPh₃, MeCN, RT, 99%; d) BuLi, THF; dann **173**, -83 °C → RT, 30% (weitere Stereoisomere: 25%).

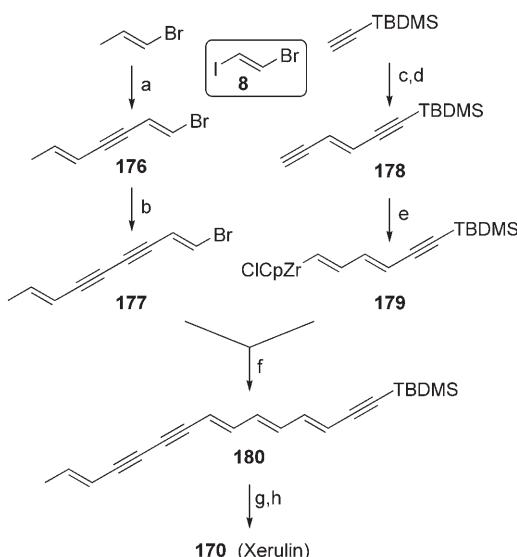
Durch eine ähnliche Strategie mit Wittig-Reaktion gelang auch die Synthese von Xerulin (Schema 39).^[141b] Hier tauschten die Kupplungspartner jedoch die Rollen: Der Aldehyd **174** wurde durch eine Cadiot-Chodkiewicz-Kupplung und eine Dess-Martin-Oxidation erhalten und mit dem Ylid aus **175** umgesetzt. Man erhielt ein Isomerengemisch, das 28% der Zielverbindung **170** enthielt.



Schema 39. Synthese von Xerulin nach Brückner.^[141b] a) [Pd(dba)₂], Cul, iPr₂NH, THF, RT, 55%; b) Dess-Martin-Periodinan, CH₂Cl₂, RT, 81%; c) K₂CO₃, CH₂Cl₂, 50°C, 28% (weitere Stereoisomere: 27%).

Negishi und Mitarbeiter verließen sich bei ihrer Xerulin-Synthese auf das C₂-Synthon (E)-ICH=CHBr (**8**); alle sieben C-C-Einfachbindungen wurden durch Pd-katalysierte Kreuzkupplungen aufgebaut (Schema 40).^[143] Ausgehend von 1-Brom-1-propen führten zwei Pd-katalysierte Kupplungen, erst mit BrZnC≡CH, dann mit **8**, zunächst zum Bromolefin **176**. Eliminierung mit LDA und eine erneute Kupplung mit **8** stellten die Vorstufe **177** für den linken Molekülteil von Xerulin bereit. Den Baustein **178** für den Rest des konjugierten Systems erhielt man aus TBDMSC≡CH in einer Sequenz von Pd-katalysierter Kupplung mit **8** und Alkinylierung mit BrZnC≡CH. Das Hydrozirconierungsprodukt **179** wurde direkt mit **177** zu **180** gekuppelt. Desilylierung, Kreuzkupplung mit 3-Iodpropensäure und Lactonisierung in situ ergaben Xerulin in 30% Gesamtausbeute bei über 96% Stereoselektivität.

Rossi und Mitarbeiter nutzten bei ihrer Dihydroxerulin-Synthese^[144] im Jahr 2000 ebenfalls eine Stille-Kupplung zur



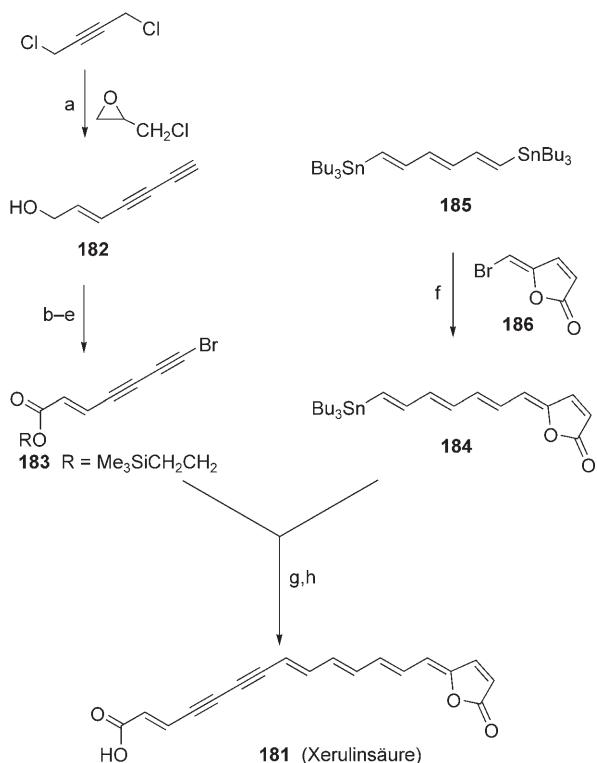
Schema 40. Synthese von Xerulin nach Negishi.^[143] a) 1. [BrZnC≡CH], [Pd(PPh₃)₄], THF; 2. BuLi; 3. **8**, [Pd(PPh₃)₄], 72%; b) 1. LDA, THF; 2. ZnBr₂; 3. **8**, [Pd(PPh₃)₄], 65%; c) 1. BuLi, THF; 2. ZnBr₂; 3. **8**, [Pd(PPh₃)₄], 70%; d) [BrZnC≡CH], [Pd(PPh₃)₄], THF, 77%; e) [Cp₂Zr(H)Cl]; f) ZnCl₂, [PdCl₂(PPh₃)₂], DIBAH, 95%; g) TBAF, 96%; h) (Z)-ICH=CHCO₂H, [Pd(PPh₃)₄], Cul, NEt₃, BHT, 70%.

Einführung der Diin-Einheit (nicht gezeigt). Eine Wittig-Reaktion komplettierte das konjugierte System und lieferte das gewünschte Produkt mit über 90% Stereoselektivität bezüglich der neu gebildeten Doppelbindung. Dihydroxerulin und Xerulin wurden von Fiananese et al. vor kurzem stereoselektiv synthetisiert.^[145] Dabei waren Sonogashira-Kreuzkupplungen maßgeblich am Aufbau des konjugierten Systems beteiligt. Dihydroxerulin und Xerulin wurden mit 97% bzw. 98% *de* erhalten.

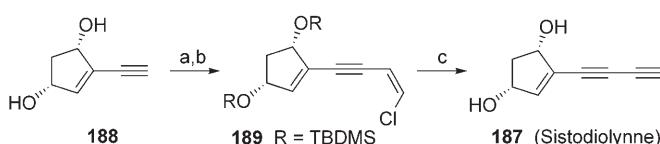
Auch Xerulinsäure (**181**) wurde aus *X. melanotricha* isoliert.^[140] Zur Synthese dieser Verbindung wandelten Brückner und Mitarbeiter^[142] 1,4-Dichlor-2-butin in situ in Lithiobutadiin um, das mit Epichlorhydrin **182** bildete (Schema 41). Bromierung des Diins **182** am terminalen C-Atom, Dess-Martin-Oxidation zum Aldehyd, Lindgren-Oxidation zur Säure und Veresterung mit 2-Trimethylsilylethanol führten zu **183**. Die Tetraen-Vorstufe **184** wurde durch Stille-Kupplung von **185** mit **186** bereitgestellt. Eine Stille-Kupplung vereinigte den Ester **183** mit **184**, und die nachfolgende Desilylierung mit TBAF ergab **181**, dessen spektroskopische Eigenschaften mit denen des Naturstoffs übereinstimmten.

4.3. Die Familie der Sistotremataceae

Sistodiolynne (**187**), ein Polyketidmetabolit des Holzfäulzepilzes *Sistotrema raduloides*, wurde erstmals von Ayer et al. isoliert.^[146] Sugahara und Ogasawara^[147] erhielten die 1,3-Butadiin-Einheit von Sistodiolynne unter milden Bedingungen nach einem Verfahren von Kende und Smith.^[148] Kupplung des terminalen Alkins **188** mit (Z)-Dichlorenthen und Silylether-Bildung ergab **189**, das durch TBAF-vermittelte



Schema 41. Synthese von Xerulinsäure nach Brückner.^[142] a) LiNH₂, NH₃(l), -35 °C; dann Zugabe von Epichlorhydrin, 17%; b) NBS, AgNO₃, Aceton, RT, 79%; c) Dess-Martin-Periodinan, CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 79%; d) NaClO₂, KH₂PO₄, 2-Methyl-2-buten, Aceton/H₂O, 0 °C, 89%; e) HOCH₂CH₂SiMe₃, DCC, DMAP, Ethylacetat, 0 °C → RT, 83%; f) BuLi (1.3 Äquiv.), THF, -78 °C → RT; dann ZnCl₂; dann 186, [Pd(PPh₃)₄], 0 °C, 63%; g) 184, [Pd(dba)₂], AsPh₃, THF, RT, 73%; h) TBAF, THF, 0 °C → RT, 61%.

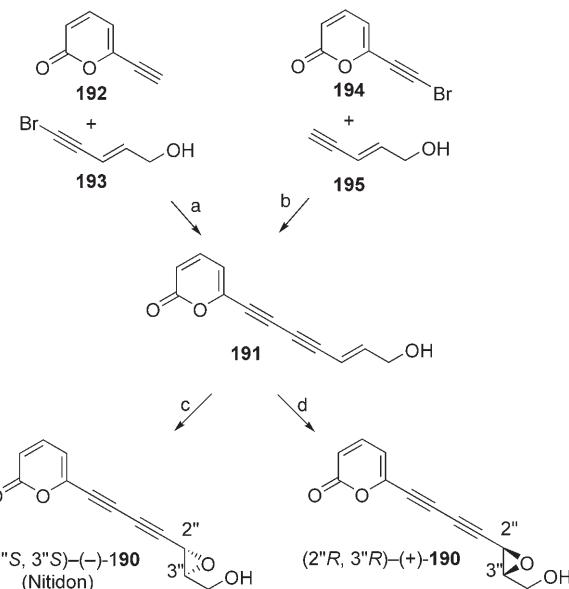


Schema 42. Synthese von Sistodiolynne nach Ogasawara.^[147] a) (Z)-ClCH=CHCl, [Pd(PPh₃)₄], CuI, BuNH₂, C₆H₆; b) TBDMSCl, Imidazol, DMF, 71% (bezogen auf 188); c) TBAF, THF, RT.

Dehydrochlorierung und Desilylierung in das sehr unbeständige Produkt 187 umgewandelt wurde (Schema 42).

4.4. Die Familie der Steccherinaceae

Gehrt und Mitarbeiter isolierten 1998 das Pyranonderivat (–)-Nitidon ((–)-190) aus dem Ständerpilz *Junghuhnia nitida* und entdeckten, dass es eine morphologische und physiologische Differenzierung gegen HL-60- und U-937-Tumorzelllinien bewirkt.^[149] Rossi und Mitarbeiter synthetisierten sowohl (+)- als auch (–)-Nitidon stereoselektiv (Schema 43).^[150] Die zentrale Endiin-Einheit von 191 wurde durch eine Cadiot-Chodkiewicz-Kupplung erhalten, bei der mit den Kombinationen 192/193 und 194/195 vergleichbare Ausbeuten erzielt wurden. Eine asymmetrische Epoxidierung

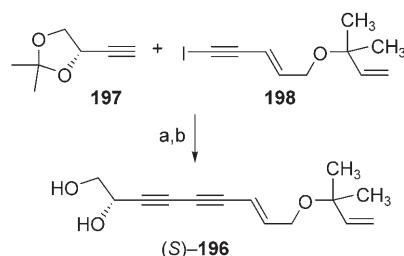


Schema 43. Synthese von Nitidon nach Carpita und Rossi.^[150] a) CuCl, TMP, NH₂OH·HCl, DMF, 0 °C → RT, 50%; b) CuCl, NH₂OH·HCl, TMP, DMF, 0 °C, 41%; c) L-(+)-DET, Ti(O*i*Pr)₄, CH₂Cl₂, MS (4 Å), *t*BuOOH, -20 °C; dann 10% wässr. Weinsäure, RT, 71% (> 99% ee); d) D-(–)-DET, Ti(O*i*Pr)₄, CH₂Cl₂, MS (4 Å), *t*BuOOH, -20 °C; dann 10% wässr. Weinsäure, RT, 76% (98% ee).

nach Sharpless lieferte wahlweise (–)-190 oder (+)-190. Auf der Grundlage ihrer Synthesen ordneten sie dem Naturstoff (–)-190 die 2''S,3''S-Konfiguration zu.

4.5. Die Familie der Tricholomataceae

Der Isoprenylether 196 wurde aus *Fayodia-bisphaerigera*-Pilzkulturen isoliert und von Thaller und Mitarbeitern synthetisiert (Schema 44).^[151] Eine Cadiot-Chodkiewicz-Kupplung von (S)-Ethinylacetoni

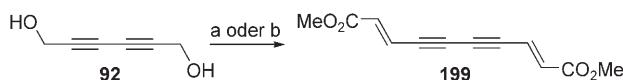


Schema 44. Synthese von 196 nach Thaller.^[151] a) CuCl, EtNH₂, NH₂OH·HCl, MeOH, 60%; b) *p*-TsOH, EtOH, 40%.

lung von (S)-Ethinylacetoni 197, das leicht aus dem D-Glyceraldehyd-Acetonid zugänglich ist, mit 198 vervollständigte die Endiin-Einheit, und durch Entschützen mit *p*-TsOH gelangten sie zum Diol (S)-196.^[152]

Der *E,E*-Ester 199 (und sein *E,Z*-Isomer) wurden aus dem essbaren Pilz *Hygrophorus virgineus* erhalten.^[153] Zwei neuere Synthesen dieses Esters setzen auf eine In-situ-Oxidation/Wittig-Reaktion von 92 mit Dess-Martin-Periodin-

nan^[154] oder MnO_2 ^[155] als Oxidationsmittel (Schema 45). Beide Routen lieferten ähnliche stereochemische Ergebnisse.

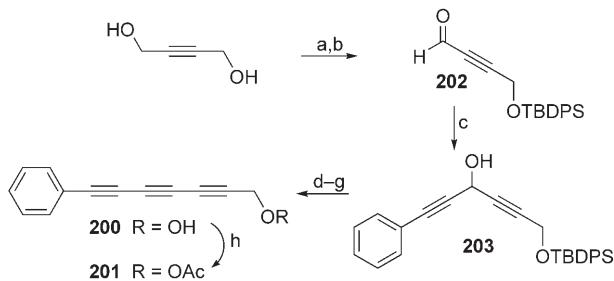


Schema 45. Synthesen des Diesters **199**.^[154,155] a) PhCO_2H ; $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Me}$, Dess-Martin-Periodinan, DMSO , CH_2Cl_2 ; dann NaHCO_3 , H_2O , Et_2O , 94% ((E,E)/(Z,E) 2.2:1); b) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Me}$, MnO_2 , CH_2Cl_2 , 55% ((E,E)/(Z,E) 2:1).

5. Triine aus Pflanzen

5.1. Die Familie der Asteraceae (Aster)

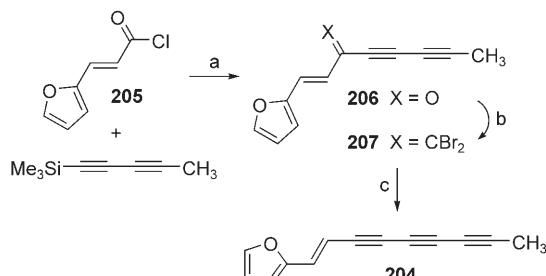
Das Triinol **200** und sein Acetat **201** wurden aus *Bidens*-Spezies wie *B. pilosus* und *B. leucanthus* isoliert.^[156] Unsere Arbeitsgruppe begann die Synthese von **200** und **201** mit der Einführung einer TBDPS-Schutzgruppe in 1,4-Butindiol (Schema 46).^[157] Eine anschließende Oxidation ergab den



Schema 46. Synthese von **200** und **201** nach Luu und Tykwiński.^[157] a) TBDPSCl , DMAP , THF , RT, 84%; b) BaMnO_4 , CH_2Cl_2 , RT, 58%; c) $\text{PhC}\equiv\text{C}\text{Li}$, THF , -78°C , 85%; d) BaMnO_4 , CH_2Cl_2 , RT, 89%; e) PPh_3 , CBr_4 , NEt_3 , CH_2Cl_2 , 0°C , 53%; f) BuLi , Hexan, $-78\rightarrow-10^\circ\text{C}$, 90%; g) TBAF , THF , RT 96%; h) Ac_2O , DMAP , NEt_3 , CH_2Cl_2 , RT, 81%.

Aldehyd **202**, der mit lithiertem Phenylacetylen zu **203** reagierte. Eine Sequenz aus Oxidation, Dibromolefinierung und Carbenoid-Fritsch-Buttenberg-Wiechell-Umlagerung führte die zentrale Triin-Einheit ein. Nach Freisetzung der Hydroxygruppe mit TBAF konnte der Alkohol **200** zu **201** acyliert werden. Mithilfe eines ähnlichen Ansatzes erhielten wir das strukturell verwandte 1-Phenylhepta-1,3,5-triin (PHT, nicht gezeigt), das auch aus *Bidens*-Spezies isoliert worden war.^[94]

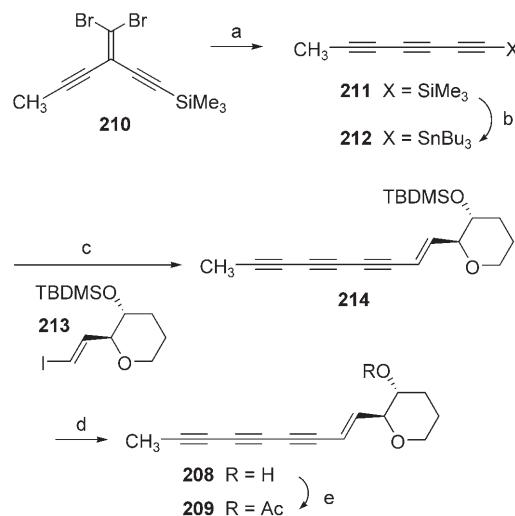
Das Entriin **204** wurde zuerst aus Pflanzen der Gattung *Chrysanthemum* isoliert.^[158] Es wirkt stark phototoxisch gegen *Aedes-atropalpus*- und *A.-aegypti*-Larven.^[159] Das Entriin **204** ist in drei Stufen aus dem Säurechlorid **205** zugänglich (Schema 47).^[94] Eine Friedel-Crafts-Acylierung ergab zunächst **206**, und eine Dibromolefinierung stellte die Vorstufe **207** bereit, deren Fritsch-Buttenberg-Wiechell-Umlagerung **204** in 84% Ausbeute lieferte.



Schema 47. Synthese des Entriins **204** nach Shi Shun und Tykwiński.^[94] a) AlCl_3 , CH_2Cl_2 , 0°C , 56%; b) PPh_3 , CBr_4 , CH_2Cl_2 , RT, 44%; c) BuLi , Hexan, $-78\rightarrow-40^\circ\text{C}$, 84%.

5.2. Die Familie der Olacaceae

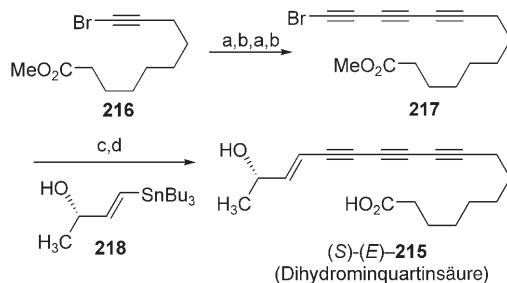
Im Jahre 1965 wurden (–)-Ichthyothereol **208** und sein Acetat **209** aus *Dahlia coccinea* und *Ichthyothere terminalis* isoliert.^[160,161] Eingeborene im unteren Amazonasbecken nutzten **209** als Gift für Fische, eine Giftwirkung gegen Säugetiere wurde aber ebenfalls nachgewiesen.^[160,161] Mukai et al. veröffentlichten 2001 die erste Synthese von **208** und **209** (Schema 48).^[162] Eine Carbenoid-Umlagerung von **210** baute zunächst die Triin-Teilstruktur auf. Nach der Umwandlung des Alkinylsilans **211** in das Stannan **212** führte eine Stille-Kupplung mit dem Vinyliodid **213** zu **214** mit dem kompletten konjugierten Gerüst. Entfernen der TBDMS-Schutzgruppe mit TBAF ergab quantitativ **208**, und die Acetylierung zu **209** schloss die Synthese ab.



Schema 48. Synthese von Ichthyothereol nach Mukai.^[162] a) BuLi , Hexan, -78°C , 76%; b) $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2\text{O}$, kat. TBAF , THF , 60°C ; c) $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$, THF , RT, 95%; d) TBAF , THF , RT, 100%; e) Ac_2O , DMAP , CH_2Cl_2 , RT, 88%.

Das gegen Krebs wirkende Triin **215** wurde (zusammen mit zwei Tetrainen, siehe Abschnitt 8) aus den Zweigen des in Malaysia und Indonesien beheimateten Baums *Ochanostachys amentacea* isoliert.^[163] Gung und Kumi beschrieben die erste Synthese von **215**,^[164] in der sie die zentrale Triin-Einheit nach einem Cadiot-Chodkiewicz-Verfahren erhielten (nicht

gezeigt). Kim und Mitarbeiter stellten kürzlich eine alternative Strategie vor (Schema 49):^[165] In einem Eintopfverfahren wurde das Bromalkin **216** durch eine doppelte Acetylenhomologisierungssequenz aus Pd-katalysierter Cadiot-Chodkiewicz-Kupplung mit Triisopropylsilylacetylen und Desilylierung/Bromierung zum Triin **217** verlängert. Eine Pd-katalysierte Kreuzkupplung mit dem Vinylstannan **218** und anschließende Hydrolyse des Esters ergab das Produkt **215**.



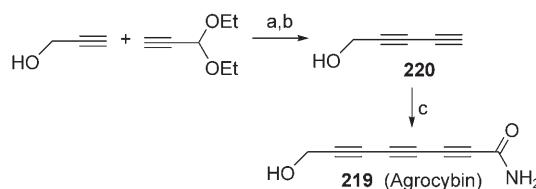
Schema 49. Synthese von Dihydrominquartinsäure nach Kim.^[165]

a) $iPr_3SiC\equiv CH$, $[PdCl_2(PPh_3)_2]$, CuI , iPr_2NH , THF , RT ; b) NBS , AgF , $MeCN$, RT (47% Gesamtausbeute); c) **218**, $[Pd(PPh_3)_4]$, CuI , DMF , RT , 69%; d) $LiOH$, THF , H_2O , 90%.

6. Triine aus Pilzen

Triine wurden aus einigen Pilzen isoliert, sie sind dort jedoch nicht annähernd so verbreitet wie in Pflanzen. Da bei den Synthesen dieser Verbindungen zumeist Methoden zur Anwendung kamen, die bereits ausführlich in diesem Aufsatz vorgestellt worden sind, soll hier eine kurze Beschreibung genügen.

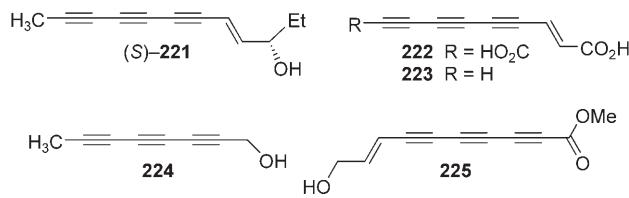
Das Triin-Amid Agrocybin (**219**) findet sich in einigen höheren Pilzen wie dem Rissigen Ackerling (*Agrocybe dura*, *Bolbitiaceae*-Familie).^[166] Bäuerle, Anke et al. erreichten die Diinol-Zwischenstufe **220** auf einem ungewöhnlichen Weg, indem sie Propargylalkohol und 3,3-Diethoxypropin durch eine Glaser-Kupplung verknüpften (Schema 50).^[167] Kataly-



Schema 50. Agrocybin-Synthese nach Bäuerle und Anke.^[167] a) $CuCl$, NH_4Cl , $MeOH$, H_2O , $0^\circ C$; b) HCl , $50^\circ C$; dann $NaOH$, $MeOH$, $50^\circ C$; c) $H\equiv CCONH_2$, $CuCl$, NH_4Cl , $MeOH$, H_2O , $0^\circ C$.

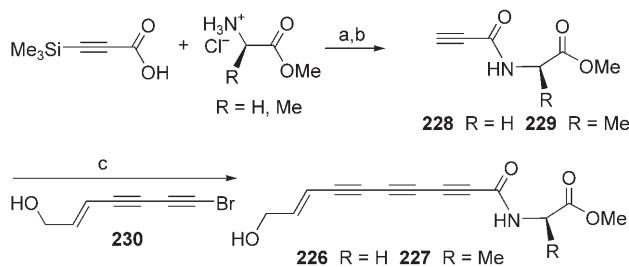
tische Säureeinwirkung setzte den Aldehyd frei, und durch basevermittelte Decarboxylierung wurde das terminale Diin erhalten. Eine zweite Glaser-Kupplung mit Propiolamid wandelte **220** schließlich in Agrocybin (**219**) um.

Das C_{12} -Triinenol **221** wurde aus dem Pilz *Peniophora resinosa* (*Peniophoraceae*-Familie) isoliert.^[168] Thaller und Mitarbeiter bestätigten die vorgeschlagene Struktur und



Konfiguration des Naturstoffs durch eine stereoselektive Synthese mit einer Cadiot-Chodkiewicz-Kupplung.^[169] Cambie und Mitarbeiter isolierten die Triine **222** und **223** aus dem Pilz *Poria sinuosa* (*Polyporaceae*-Familie).^[170] Ungeachtet der unbeständigen Strukturen gelang Thaller und Mitarbeitern die Synthese der Methylester-Analoga von **222** und **223** mithilfe einer Cadiot-Chodkiewicz-Kupplung.^[171] Jones et al. isolierten das Triinol **224** aus dem Stockschwämmchen (*Kuehneromyces mutabilis*; *Strophariaceae*-Familie), einem weit verbreiteten Speisepilz.^[172] Wir nutzten zum Aufbau der zentralen Triin-Einheit in **224** eine ähnliche Fritsch-Buttenberg-Wiechell-Umlagerung wie bei der Synthese von **200** (siehe Schema 46).^[157] Der Triinester **225** wurde nach Veresterung aus dem sauren Extrakt des Pilzes *Fayodia bisphaerigera* (*Tricholomataceae*-Familie) gewonnen und von Thaller et al. mithilfe einer Cadiot-Chodkiewicz-Kupplung synthetisiert.^[173]

Eine veresterte Fraktion des Extraks von *F.-bisphaerigera*-Kulturen enthielt auch die ungewöhnlichen Amidester **226** und **227**. Die Synthese von Thaller et al. setzte bei den Hydrochloriden der L-Glycin- oder L-Alaninmethylester ein, die mit Trimethylsilylpropionsäure in Gegenwart von DCC und N-Hydroxysuccinimid (NHS) als Beschleuniger zu den Amiden reagierten (Schema 51).^[173] Desilylierung mit $AgNO_3/KCN$ ergab **228** bzw. **229**, und eine Cadiot-Chodkiewicz-Kupplung mit dem Bromdiin **230** schloss die racemisierungsfreie Synthese von **226** bzw. **227** ab.



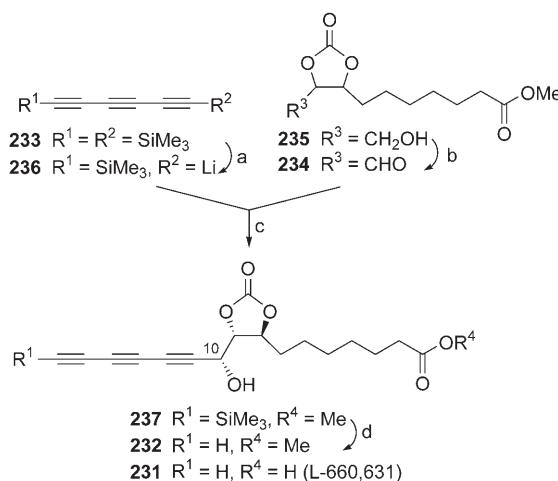
Schema 51. Synthese der Amidester **226** und **227** nach Thaller.^[173]

a) NEt_3 , DCC , NHS , DMF/CH_2Cl_2 , $0^\circ C$, 25% ($R=H$) und 30% ($R=Me$); b) $AgNO_3$, KCN , $MeOH$, H_2O , $0^\circ C$, 30% (**228**) und 63% (**229**); c) **230**, $CuCl$, $NH_2OH\cdot HCl$, $EtNH_2$, $MeOH$, H_2O , 34% (**226**) und 34% (**227**).

7. Triine aus Bakterien

Der bemerkenswerte Polyin-Naturstoff L-660,631 (**231**) wurde zunächst aus der Fermentation von Actinomyceten^[174] isoliert, später dann auch aus *Microbisporia*.^[175] **231** ist ein potenter Inhibitor der cytosolischen β -Ketothiolase, an der die Cholesterin-Biosynthese einsetzt.^[176] Ein stabilisiertes

Derivat von L-660,631, der Methylester **232**, wurde von Lewis und Mitarbeitern aufgebaut (Schema 52).^[177] Die geringe Beständigkeit des von **233** abgeleiteten monodesilylierten



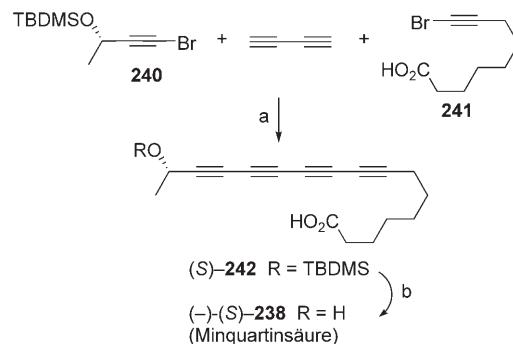
Schema 52. Synthese des Methylesters von L-660,631 nach Lewis.^[177] a) MeLi/LiBr , THF, $-78 \rightarrow 0^\circ\text{C}$; b) $(\text{COCl})_2$, DMSO , THF, NEt_3 , $-60 \rightarrow -35^\circ\text{C}$; c) **234** + **236**, THF, -78°C , 39%; d) TBAF , AcOH , THF, 80%.

Triins und des Aldehyds **234** veranlasste sie zu einem überlegten In-situ-Ansatz. Der Alkohol **235** wurde durch eine Swern-Oxidation in THF in den Aldehyd **234** umgewandelt, und nach einem Lithium-Silicium-Austausch des Triins **233** wurde das Lithiumacetylid **236** direkt zu dieser Reaktionsmischung gegeben. Auf diese Weise erhielt man geradewegs das Produkt **237** in 39% Ausbeute als C10-Epimerengemisch (α/β 1:1.8). Protodesilylierung führte zum terminalen Triin **232**, das in jeder Hinsicht mit Material natürlichen Ursprungs identisch war. Yadav und Rajagopal beschrieben später eine alternative Route zum Methylester von L-660,631, in der sie das Triin-Gerüst durch eine Cadiot-Chodkiewicz-Kupplung aufbauten.^[178]

8. Tetraine aus Pflanzen

Das Tetraein Minquartinsäure (**238**; siehe Schema 53) wurde 1989 aus der Rinde von *Minquartia guianensis* (*Oleaceae*-Familie) isoliert, die beim Stamm der Quijos Quichua in Ecuador traditionell als Wurmkur verordnet wird.^[179] Zusammen mit dem Triin **215** (siehe Schema 49) und dem Tetraein **239** (siehe Schema 54) wurde Minquartinsäure 2001 auch aus den Zweigen des malayisch-indonesischen Baums *Ochanostachys amentacea* gewonnen.^[163] Minquartinsäure wirkt stark cytotoxisch gegen zehn unterschiedliche Tumorzelllinien^[163] und verfügt zudem über Anti-HIV-Eigenschaften.^[180]

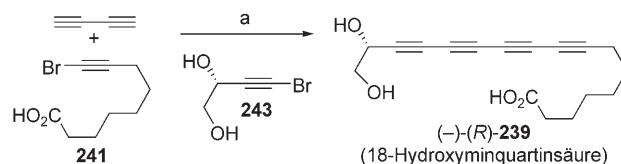
Die Minquartinsäure-Synthese von Gung und Dickson beruht auf einer Dreikomponenten-Cadiot-Chodkiewicz-Reaktion von Butadiin mit den Bromalkinen **240** und **241** in einem Eintopfverfahren (Schema 53).^[181] Zwar führte die Reaktion wenig selektiv zu einer Mischung der drei möglichen Tetraine, diese konnten aber chromatographisch ge-



Schema 53. Synthese von Minquartinsäure nach Gung.^[181] a) CuCl , EtNH_2 , $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, MeOH , H_2O , 0°C , 30% (weitere Tetraine: 29%); b) $\text{HF}\cdot\text{Pyridin}$, THF , $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 72%.

trennt werden. Die gewünschte Zwischenstufe **242** wurde anschließend zu $(-)-(S)$ -**238** desilyliert.

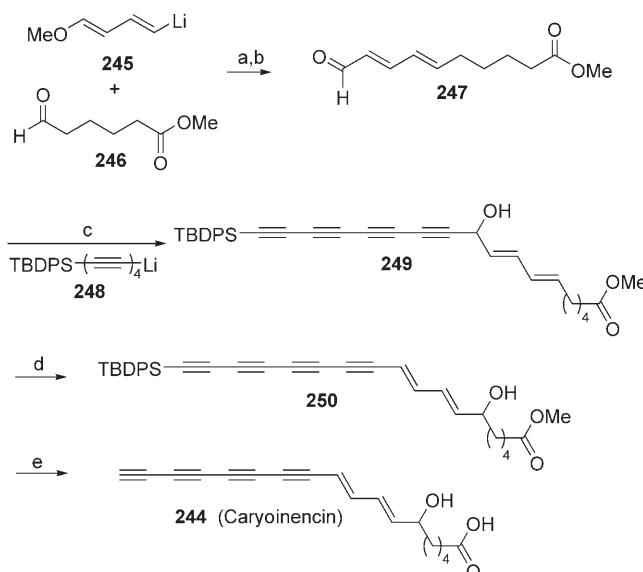
Gung und Kumi nutzten dieses Dreikomponenten-Cadiot-Chodkiewicz-Verfahren auch in der Synthese von *(R)*-18-Hydroxyminquartinsäure (**239**; Schema 54).^[182] Dort wurde das weniger reaktive Bromalkin **241** zunächst eine Stunde mit Butadiin umgesetzt, bevor **243** zugegeben wurde. Nach der Reaktion wurde **239** durch Säulenchromatographie von den beiden Tetrain-Nebenprodukten abgetrennt und in 31% Ausbeute isoliert.



Schema 54. Synthese von *(R)*-18-Hydroxyminquartinsäure nach Gung.^[182] a) CuCl , EtNH_2 , $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, MeOH , H_2O , 1 h; dann Zugabe von **243**, 31%.

9. Tetraine aus Bakterien

Das extrem unbeständige terminale Tetrain Caryoinencin (**244**) wurde aus Flüssigkulturen des Planzenpathogens *Pseudomonas caryophylli* isoliert. Sowohl Gram-positive als auch Gram-negative Bakterien sind von seiner antimikrobiellen Wirkung betroffen.^[183] Yamaguchi und Mitarbeiter beschrieben die Synthese von **244** und auch von einigen Tetrain-Analoga (nicht gezeigt).^[184] Nach der Addition des Vinylithium-Derivats **245** an den Aldehyd **246** bewirkte die Zugabe von Säure die Eliminierung und die Freisetzung des Aldehyds **247** (Schema 55). Das lithiierte Tetrain **248** wurde in situ erzeugt und zum Aldehyd **247** gegeben. So entstand der Alkohol **249**, dessen HF-vermittelte Umlagerung das vollständig konjugierte System von **250** fertigstellte (Isomerenverhältnis $(7E,9E)/(7E,9Z)$ 2:1). Durch Entschützen der terminalen Dreifachbindung und Hydrolyse des Methylesters wurde das unbeständige Tetrain Caryoinencin erhalten, dessen spektroskopische Daten mit denjenigen einer natürlichen Probe übereinstimmten.



Schema 55. Synthese von Caryoinencin nach Yamaguchi.^[184] a) THF, -60°C , 56%; b) CSA, THF, 85%; c) 248, THF/Hexan (1:1), -78°C , 61%; d) HF, THF, RT, 59%; e) Bu_4NBr , NaOH , THF, 0°C .

10. Schlussfolgerungen

Die Polyine sind eine strukturell außerordentlich vielfältige Verbindungsklasse. Zu ihren wichtigen biologischen Aktivitäten zählen antimykotische, antibiotische, antimikrobielle und pestizide Eigenschaften ebenso wie entzündungshemmende Eigenschaften oder Wirkungen gegen Tumoren, Krebs oder HIV. Wie das gesamte Gebiet der Naturstoffe, so profitiert auch die Polyin-Forschung von der Symbiose zwischen denjenigen, die intensiv nach neuen Verbindungen suchen und diese isolieren, und denjenigen, die im Labor versuchen, es den eleganten Synthesewegen der Natur gleichzutun. Dieser Aufsatz unterstreicht die Bedeutung der Cadiot-Chodkiewicz-Kupplung für den Aufbau von Alkin-Naturstoffen. Was aber tun, wenn diese Strategie versagt? Bei der Synthese natürlicher Polyine sind schon zahlreiche clevere Alternativen erarbeitet worden, und weitere werden sicher hinzukommen.

Abkürzungen

AIBN	2,2'-Azobisisobutyronitril
BHT	tert-Butylhydroxytoluol
Bn	Benzyl
Bz	Benzoyl
CD	Circulardichroismus
Cp	Cyclopentadienyl
CPDMS	(3-Cyanpropyl)dimethylsilyl
CSA	Camphersulfonsäure
dba	Dibenzylidenacetone
DCC	1,3-Dicyclohexylcarbodiimid
DET	Diethyltartrat
DIBAH	Diisobutylaluminiumhydrid
DMAP	4-Dimethylaminopyridin

DMPU	1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidon
DMSO	Dimethylsulfoxid
HMPA	Hexamethylphosphoramid
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LDMAN	Lithium-1-(<i>N,N</i> -dimethylamino)-naphthalenid
LiDBB	Lithium-di- <i>tert</i> -butylbiphenylid
<i>m</i> CPBA	<i>m</i> -Chlorperoxybenzoësäure
MOM	Methoxymethyl
Ms	Methansulfonyl
MS	Molekularsieb
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NHS	<i>N</i> -Hydroxysuccinimid
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
PDC	Pyridiniumdichlorochromat
PHT	1-Phenylhepta-1,3,5-triin
PMB	<i>p</i> -Methoxybenzyl
PPFA	(<i>R</i>)-1- <i>N,N</i> -Dimethylamino-1-[<i>(S</i>)-2-diphenylphosphanylferrocenyl]ethan
<i>p</i> -TsOH	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBDMS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl
Tf	Trifluormethansulfonyl
THP	Tetrahydropyranil
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethylethylendiamin
TMS	Trimethylsilyl
TMP	2,2,6,6-Tetramethylpiperidin
TPAP	Tetra- <i>n</i> -propylammonium-perruthenat
Ts	<i>para</i> -Toluolsulfonyl

Diese Arbeit wurde vom Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC) und von der University of Alberta unterstützt. Wir danken Annie Tykwnski für die Gestaltung des Vortitelbilds. Das Portrait von Ferdinand Bohlmann wurde mit freundlicher Genehmigung abgedruckt (Liebigs Annalen der Chemie **1994**, I).

Eingegangen am 15. Juni 2005

Übersetzt von Dr. Volker Jacob, Neckargemünd

- [1] a) Lit. [1b], S. 1; b) F. Bohlmann, H. Burkhardt, C. Zdero, *Naturally Occurring Acetylenes*, Academic Press, New York, **1973**; c) F. Bohlmann, H. Bornowski, C. Arndt, *Fortschr. Chem. Forsch.* **1962**, 4, 138–272; d) F. Bohlmann, *Fortschr. Chem. Forsch.* **1966**, 6, 65–100; e) F. Bohlmann in *Chemistry of Acetylenes* (Hrsg.: H. G. Viehe), Dekker, New York, **1969**, Kap. 14, S. 977–986; f) F. Bohlmann, *Angew. Chem.* **1955**, 67, 389–394.
- [2] a) E. R. H. Jones, V. Thaller in *The Chemistry of the Carbon-Carbon Triple Bond, Part 2* (Hrsg.: S. Patai), Wiley, New York, **1978**, Kap. 14, S. 621–633; b) E. R. H. Jones, V. Thaller, *Handbook of Microbiology, Vol. 3* (Hrsg.: A. I. Laskin, H. A. Lechevalier), CRC, Cleveland, **1973**, S. 63–74; c) E. R. H. Jones, *Proc. Chem. Soc. Lond.* **1960**, 199–210.
- [3] a) J. D. Bu'Lock, *Prog. Org. Chem.* **1964**, 6, 86–134; b) N. A. Sørensen, *Proc. Chem. Soc. Lond.* **1961**, 98–110.

- [4] Der Ausdruck „Polyin“ bezeichnet Verbindungen, deren Strukturen eine Reihung von zwei oder mehr aufeinander folgenden (konjugierten) Acetylen-Einheiten enthalten. Der in diesem Zusammenhang auch häufig gebrauchte Ausdruck „Polyacetylen“ kann hingegen zu Missverständnissen führen, da er auch für polymerisiertes Acetylen, $-\text{[CH=CH]}_n-$, verwendet wird.
- [5] a) J. W. Blunt, B. R. Copp, M. H. G. Munro, P. T. Northcote, M. R. Prinsep, *Nat. Prod. Rep.* **2003**, *20*, 1–48; b) D. J. Faulkner, *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 1–48; c) D. J. Faulkner, *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 1–49; d) D. J. Faulkner, *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 7–55.
- [6] J. Meinwald, Y. C. Meinwald, A. M. Chalmers, T. Eisner, *Science* **1968**, *160*, 890–892. Diese Verbindung stammt wohl eher aus den Pflanzen, die der Käfer als Nahrung zu sich nimmt, siehe Lit. [2a].
- [7] Die Beilstein-Datenbank (Stand: 12. September 2005) lieferte für eine Suche nach „ $\text{C}\equiv\text{C}\equiv\text{C}$ substructure“ und „INP“ (isolated natural product) 1328 Treffer.
- [8] a) G. H. N. Towers, J. T. Arnason, C.-K. Wat, J. D. H. Lambert, *Can. Pat.* 1173743, **1984**, *Chem. Abstr.* **1985**, *102*, 41602r; b) *Biologically Active Natural Products—Potential Use in Agriculture, ACS Symposium Series Vol. 380* (Hrsg.: H. Cutler), American Chemical Society, Washington, DC, **1988**; c) *Chemistry and Biology of Naturally-Occurring Acetylenes and Related Compounds [NOARC], Bioactive Molecules*, Vol. 7 (Hrsg.: J. Lam, H. Breteler, T. Arnason, L. Hansen), Elsevier, New York, **1988**; d) D. J. Chitwood in *Pest Control with Enhanced Environmental Safety, ACS Symposium Series Vol. 524* (Hrsg.: S. Duke, J. Menn, J. Plimmer), American Chemical Society, Washington, DC, **1993**, S. 300–315; e) G. H. N. Towers, J. E. Page, J. B. Hudson, *Curr. Org. Chem.* **1997**, *1*, 395–414; f) J. B. Hudson, E. A. Graham, R. Rossi, A. Carpita, D. Neri, G. H. N. Towers, *Planta Med.* **1993**, *59*, 447–450; g) G. H. N. Towers, C.-K. Wat, *Rev. Latinoam. Quim.* **1978**, *9*, 162–170.
- [9] a) L. P. Christensen, *Phytochemistry* **1992**, *31*, 7–49; b) L. P. Christensen, J. Lam, *Phytochemistry* **1991**, *30*, 2453–2476; c) L. P. Christensen, J. Lam, *Phytochemistry* **1991**, *30*, 11–49; d) L. P. Christensen, J. Lam, *Phytochemistry* **1990**, *29*, 2753–2785.
- [10] P. Siemsen, R. C. Livingston, F. Diederich, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2740–2767; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2633–2657; .
- [11] Die Taxonomie stützt sich auf die Primärliteratur und folgende Quellen: Pflanzen: *USDA PLANTS Classification Report* (<http://plants.usda.gov/classification.html>) und *The Flowering Plant Gateway* (<http://www.csdl.tamu.edu/FLORA/newgate/cronang.htm>). Pilze: *Ainsworth and Bisby's Dictionary of Fungi, 9th ed.* (Hrsg.: G. C. Ainsworth, P. M. Kirk, G. R. Bisby, P. F. Cannon, J. C. David, J. A. Stalpers), Cabi Bioscience, Oxon, Großbritannien, **2001**; Schwämme: *Systema Porifera: A Guide to the Classification of Sponges* (Hrsg.: J. N. A. Hooper, R. W. M. Van Soest), Kluwer, New York, **2002**.
- [12] J. T. Etse, P. G. Waterman, *Phytochemistry* **1986**, *25*, 1903–1905.
- [13] C. Harcken, R. Brückner, E. Rank, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 2342–2352; Berichtigung: *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 2390–2390.
- [14] C. Cai, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 2053–2064.
- [15] W. Tang, G. Eisenbrand, *Chinese Drugs of Plant Origin*, Springer, Berlin, **1992**.
- [16] A. F. Barrero, M. M. Herrador, M. Akssira, P. Arteaga, J. L. Romera, *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 946–948.
- [17] a) L. M. Antunes, M. G. Organ, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6805–6808; b) H. Ghasemi, L. M. Antunes, M. G. Organ, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2913–2916.
- [18] a) E. F. L. J. Anet, B. Lythgoe, M. H. Silk, S. Trippett, *J. Chem. Soc.* **1953**, 309–322; b) F. Bohlmann, K.-M. Rode, *Chem. Ber.* **1968**, *101*, 1163–1175.
- [19] a) C. A. Jacobson, *J. Am. Chem. Soc.* **1915**, *37*, 916–934; b) E. Starreveld, Ch. E. Hope, *Neurology* **1975**, *25*, 730–734.
- [20] E. Anet, B. Lythgoe, M. H. Silk, S. Trippett, *Chem. Ind.* **1952**, 757–758.
- [21] a) U. Wittstock, F. Hadacek, G. Wurz, E. Teuscher, H. Greger, *Planta Med.* **1995**, *61*, 439–445; b) F. Bohlmann, P. Hänel, *Chem. Ber.* **1969**, *102*, 3293–3297.
- [22] a) T. Ohta, K. Uwai, R. Kikuchi, S. Nozoe, Y. Oshima, K. Sasaki, F. Yoshizaki, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 12087–12098; b) K. Uwai, Y. Oshima, T. Sugihara, T. Ohta, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 9469–9480; c) K. Uwai, K. Ohashi, Y. Takaya, T. Ohta, T. Tadano, K. Kisara, K. Shibusawa, R. Sakakibara, Y. Oshima, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4508–4515.
- [23] H. A. Stefani, P. H. Menezes, I. M. Costa, D. O. Silva, N. Pe-tragnani, *Synlett* **2002**, 1335–1337.
- [24] G. Sabitha, Ch. S. Reddy, P. Srihari, J. S. Yadav, *Synthesis* **2003**, 2699–2704.
- [25] V. Fiandanese, D. Bottalico, C. Cardelluccio, G. Marchese, A. Punzi, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4551–4556.
- [26] N. J. Turner, *J. Ethnobiol.* **1982**, *2*, 17–38.
- [27] M. Kobaisy, Z. Abramowski, L. Lermer, G. Saxena, R. E. W. Hancock, G. H. N. Towers, D. Doxsee, R. W. Stokes, *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 1210–1213.
- [28] L. Xu, X. H. Wu, G. R. Zheng, J. C. Cai, *Chin. Chem. Lett.* **2000**, *11*, 213–216.
- [29] Eine Übersicht zu Anwendungen von Tartraten in der Synthese von Biomolekülen einschließlich Polyin-Naturstoffen: A. K. Ghosh, E. S. Koltun, G. Bilcer, *Synthesis* **2001**, 1281–1301.
- [30] T. Saita, H. Matsunaga, H. Yamamoto, F. Nagumo, H. Fujito, M. Mori, M. Katano, *Biol. Pharm. Bull.* **1994**, *17*, 798–802.
- [31] L. Hansen, P. M. Boll, *Phytochemistry* **1986**, *25*, 285–293.
- [32] J. Poplawski, J. T. Wrobel, T. Glinka, *Phytochemistry* **1980**, *19*, 1539–1541.
- [33] B.-Z. Ahn, S.-I. Kim, *Arch. Pharm.* **1988**, *321*, 61–63.
- [34] Die erste Synthese von Panaxynol: F. Bohlmann, C. Arndt, H. Bornowski, K.-M. Kleine, *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 958–967.
- [35] S.-I. Kim, Y.-H. Lee, B.-Z. Ahn, *Arch. Pharm.* **1999**, *332*, 133–136.
- [36] W. Lu, G. Zheng, H. A. Aisa, J. Cai, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9521–9522.
- [37] H.-J. Yu, C.-M. Sun, C.-C. Chen, T.-C. Wu, C.-L. Wei, C.-C. Shen, *Heterocycles* **2004**, *62*, 857–868.
- [38] H. Yun, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4519–4522.
- [39] a) H. Matsunaga, M. Katano, H. Yamamoto, H. Fujito, M. Mori, K. Takata, *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 3480–3482; b) Y. S. Kim, S. H. Jin, S. I. Kim, D. R. Hahn, *Arch. Pharmacal Res.* **1989**, *12*, 207–213.
- [40] a) D. Lechner, M. Stavri, M. Oluwatuyi, R. Pereda-Miranda, S. Gibbons, *Phytochemistry* **2004**, *65*, 331–335; b) H. Matsuura, G. Saxena, S. W. Farmer, R. E. W. Hancock, G. H. N. Towers, *Planta Med.* **1996**, *62*, 256–259.
- [41] G. Zheng, W. Lu, H. A. Aisa, J. Cai, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2181–2182.
- [42] G. Zheng, W. Lu, J. Cai, *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 626–628.
- [43] Die stereochemische Zuordnung für Falcarindiol wurde von anderen Arbeitsgruppen bestätigt: A. S. Ratnayake, T. Hemscheidt, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4667–4669; Erratum, A. S. Ratnayake, T. Hemscheidt, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 381–381.
- [44] I. Kitagawa, M. Yoshikawa, M. Yoshihara, T. Hayashi, T. Taniyama, *Yakugaku Zasshi* **1983**, *103*, 612–622; I. Kitagawa, M. Yoshikawa, M. Yoshihara, T. Hayashi, T. Taniyama, *Chem. Abstr.* **1983**, *99*, 128194c.
- [45] H. Matsunaga, M. Katano, T. Saita, H. Yamamoto, M. Mori, *Cancer Chemother. Pharmacol.* **1994**, *33*, 291–297.
- [46] M. Katano, H. Yamamoto, H. Matsunaga, M. Mori, K. Takata, M. Nakamura, *Jpn. J. Cancer Chemother.* **1990**, *17*, 1045–1049;

- M. Katano, H. Yamamoto, H. Matsunaga, M. Mori, K. Takata, M. Nakamura, *Chem. Abstr.* **1990**, *113*, 144987b.
- [47] H. Matsunaga, T. Saita, F. Nagumo, M. Mori, M. Katano, *Cancer Chemother. Pharmacol.* **1995**, *35*, 291–296.
- [48] I. Kitagawa, T. Taniyama, H. Shibuya, T. Noda, M. Yoshikawa, *Yakugaku Zasshi* **1987**, *107*, 495–505; I. Kitagawa, T. Taniyama, H. Shibuya, T. Noda, M. Yoshikawa, *Chem. Abstr.* **1987**, *107*, 205003c.
- [49] M. Kobayashi, T. Mahmud, T. Umezome, I. Kitagawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *43*, 1595–1597.
- [50] M. Satoh, N. Takeuchi, Y. Fujimoto, *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, *45*, 1114–1116.
- [51] M. Kobayashi, T. Mahmud, T. Umezome, W. Wang, N. Murakami, I. Kitagawa, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 15691–15700.
- [52] W. Lu, G. Zheng, D. Gao, J. Cai, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 7157–7168.
- [53] M. K. Gurjar, V. S. Kumar, B. V. Rao, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 12563–12576.
- [54] S. F. Mayer, A. Steinreiber, R. V. A. Orru, K. Faber, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9115–9121.
- [55] J. S. Yadav, A. Maiti, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4955–4961.
- [56] Synthese enantiomerreiner Polyhydroxy-Diacetylenalkohole mit Ausgangsverbindungen aus dem chiralen Pool: J. S. Yadav, A. Maiti, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3909–3912.
- [57] M. Yamaguchi, I. Hirao, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 391–394.
- [58] Y. Fujimoto, M. Satoh, *Phytochemistry* **1987**, *26*, 2850–2852.
- [59] a) Y. Fujimoto, M. Satoh, N. Takeuchi, M. Kirisawa, *Chem. Lett.* **1989**, 1619–1622; b) Y. Fujimoto, M. Satoh, N. Takeuchi, M. Kirisawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 1447–1450.
- [60] K. Hirakura, K. Sugama, M. Morita, K. Nakajima, H. Sasaki, M. Okada, H. Sato, *Heterocycles* **2000**, *53*, 2451–2457.
- [61] Y. Fujimoto, M. Satoh, N. Takeuchi, M. Kirisawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 521–523.
- [62] J. E. Baldwin, R. M. Adlington, P. J. Wilkinson, R. Marquez, M. F. A. Adamo, *Heterocycles* **2003**, *59*, 81–85.
- [63] C. Bolm, A. S. Magnus, J. P. Hildebrand, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1173–1175.
- [64] S. W. Lee, K. Kim, M.-C. Rho, M. Y. Chung, Y. H. Kim, S. Lee, H. S. Lee, Y. K. Kim, *Planta Med.* **2004**, *70*, 197–200.
- [65] J. H. Oh, H. S. Lee, M.-C. Rho, Y. K. Kim, H. K. Lee, W. S. Lee, J. N. Kim, S. Lee, S. H. Jung, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7077–7079.
- [66] Y. Fujimoto, H. Wang, M. Satoh, N. Takeuchi, *Phytochemistry* **1994**, *35*, 1255–1257.
- [67] B. Z. Ahn, S. I. Kim, Y. H. Lee, *Arch. Pharm.* **1989**, *322*, 223–226.
- [68] M. Satoh, N. Takeuchi, Y. Fujimoto, *Heterocycles* **1997**, *45*, 177–180.
- [69] M. Satoh, M. Watanabe, M. Kawahata, K. Mohri, Y. Yoshida, K. Isobe, Y. Fujimoto, *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, *52*, 418–421.
- [70] a) J. T. Mortensen, J. S. Sørensen, N. A. Sørensen, *Acta Chem. Scand.* **1964**, *18*, 2392–2394; b) F. Bohlmann, K.-M. Kleine, *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 3081–3086.
- [71] E. Rodriguez, M. Aregullin, T. Nishida, S. Uehara, R. Wrangham, Z. Abramowski, A. Finlayson, G. H. N. Towers, *Experientia* **1985**, *41*, 419–420.
- [72] T. Lu, F. J. Parodi, D. Vargas, L. Quijano, E. R. Mertooetomo, M. A. Hjortso, N. H. Fischer, *Phytochemistry* **1993**, *32*, 113–116.
- [73] E. Block, C. Guo, M. Thiruvazhi, P. J. Toscano, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9403–9404.
- [74] a) L. Crombie, *J. Chem. Soc.* **1955**, 999–1006; b) L. Crombie, M. Manzoor-i-Khuda, *J. Chem. Soc.* **1955**, 2767–2777.
- [75] L. Crombie, A. J. W. Hobbs, M. A. Horsham, R. J. Blade, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4875–4878.
- [76] R. Jente, P.-H. Bonnet, F. Bohlmann, *Chem. Ber.* **1972**, *105*, 1694–1700.
- [77] A. Carpita, D. Neri, R. Rossi, *Gazz. Chim. Ital.* **1987**, *117*, 481–489.
- [78] a) F. Bohlmann, N. Ates, J. Jakupovic, R. M. King, H. Robinson, *Phytochemistry* **1982**, *21*, 2691–2697; b) J. A. Marco, J. F. Sanz, J. Jakupovic, S. Huneck, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 6931–6938.
- [79] Y. Nakamura, N. Kawamoto, Y. Ohto, K. Torikai, A. Murakami, H. Ohigashi, *Cancer Lett.* **1999**, *140*, 37–45.
- [80] Y. Gao, W.-L. Wu, Y.-L. Wu, B. Ye, R. Zhou, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 12523–12538.
- [81] M. Tada, K. Chiba, *Agric. Biol. Chem.* **1984**, *48*, 1367–1369.
- [82] N. Miyakoshi, D. Aburano, C. Mukai, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6045–6052.
- [83] Frühere Syntheseversuche: H. Toshima, H. Aramaki, Y. Furumoto, S. Inamura, A. Ichihara, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 5531–5544, zit. Lit.
- [84] M. Miyazawa, H. Kameoka, *Phytochemistry* **1976**, *15*, 223–224.
- [85] E. Negishi, N. Okukado, S. F. Lovich, F.-T. Luo, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2629–2632.
- [86] P. J. Stang, V. Dixit, *Synthesis* **1985**, 962–963.
- [87] G. Himbert, H. Umbach, M. Barz, *Z. Naturforsch. B* **1984**, *39*, 661–667.
- [88] a) F. Bohlmann, K.-M. Kleine, *Chem. Ber.* **1962**, *95*, 39–46; b) T.-S. Wu, Z.-J. Tsang, P.-L. Wu, M.-J. Liou, Y.-L. Leu, Y.-Y. Chan, F.-W. Lin, L.-S. Shi, *Phytochemistry* **1998**, *47*, 1645–1648; c) M. Miyazawa, H. Kameoka, *Phytochemistry* **1976**, *15*, 1987–1988.
- [89] a) Capillin: G. E. Jones, A. B. Holmes, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3203–3206; b) Capillen: Y. Hori, K. Ito, Y. Arima, H. Tanigushi, *Chem. Exp.* **1987**, *2*, 491–494; Y. Hori, K. Ito, Y. Arima, H. Tanigushi, *Chem. Abstr.* **1988**, *109*, 37545b; c) Neo-capillen: Lit. [87], [89b] und S. F. Vasilevskii, M. Fossatelli, A. H. T. M. van der Kork, L. Brandsma, *Russ. Chem. Bull.* **1993**, *42*, 307–309.
- [90] R. W. Wrangham, T. Nishida, *Primates* **1983**, *24*, 276–282.
- [91] F. Bohlmann, J. Jakupovic, N. Ates, A. Schuster, J. Pickardt, R. M. King, H. Robinson, *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 962–973.
- [92] M. Koreeda, W. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10793–10794.
- [93] I. Yosioka, H. Hikino, Y. Sasaki, *Chem. Pharm. Bull.* **1960**, *8*, 957–959.
- [94] A. L. K. Shi Shun, R. R. Tykwienski, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6810–6813.
- [95] N. Wang, X. Yao, R. Ishii, S. Kitanaka, *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, *49*, 938–942.
- [96] B. W. Gung, R. M. Fox, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9405–9415.
- [97] a) A. F. Rose, B. A. Butt, T. Jermy, *Phytochemistry* **1980**, *19*, 563–566; b) F. Bohlmann, C. Zdero, H. Robinson, R. M. King, *Phytochemistry* **1979**, *18*, 1519–1521.
- [98] D. Grandjean, P. Pale, J. Chuche, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 5225–5236.
- [99] F. Bohlmann, M. Ahmed, M. Grenz, R. M. King, H. Robinson, *Phytochemistry* **1983**, *22*, 2858–2859.
- [100] C. B. Ziegler, Jr., S. M. Harris, J. E. Baldwin, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 443–446.
- [101] A. Orita, N. Yoshioka, P. Struwe, A. Braier, A. Beckmann, J. Otera, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1355–1363.
- [102] Die Arbeitsgruppe von Negishi nutzte bei einer Synthese von **106** einen analogen Ansatz wie bei ihrer Synthese von Xerulin (**170**): E. Negishi, M. Hata, C. Xu, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3687–3689.
- [103] R. Bauer, P. Remiger, *Planta Med.* **1989**, *55*, 367–371, zit. Lit.
- [104] R. S. Ramsewak, A. J. Erickson, M. G. Nair, *Phytochemistry* **1999**, *51*, 729–732.
- [105] L. Wu, J. Bae, G. A. Kraus, E. S. Wurtele, *Phytochemistry* **2004**, *65*, 2477–2484.

- [106] F. Bohlmann, C. Zdero, U. Niedballa, *Chem. Ber.* **1968**, *101*, 2987–2994.
- [107] F. Bohlmann, C. Zdero, *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 2413–2415.
- [108] F. Bohlmann, W. Thefeld, C. Zdero, *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 2245–2251.
- [109] A. D. Patil, J. A. Chan, P. Lois-Flamberg, R. J. Mayer, J. W. Westley, *J. Nat. Prod.* **1989**, *52*, 153–161.
- [110] S. Y. Mhaskar, G. Lakshminarayana, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7227–7228.
- [111] Auch ein ungesättigtes Analogon wurde synthetisiert: S. Y. Mhaskar, G. Lakshminarayana, *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 2001–2009.
- [112] K. Ohashi, H. Winarno, M. Mukai, M. Inoue, M. S. Prana, P. Simanjuntak, H. Shibuya, *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, *51*, 343–345.
- [113] Z. Xu, H.-S. Byun, R. Bittman, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 7183–7186.
- [114] L. P. Kvist, L. B. Holm-Nielsen, *Opera Bot.* **1987**, *92*, 83–107.
- [115] C. M. Kraus, A. Neszmélyi, S. Holly, B. Wiedemann, A. Nenninger, K. B. G. Torssell, L. Bohlin, H. Wagner, *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 422–427.
- [116] G. Zeni, R. B. Panatieri, E. Lissner, P. H. Menezes, A. L. Braga, H. A. Stefani, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 819–821.
- [117] a) N. Alam, B. H. Bae, J. Hong, C. O. Lee, K. S. Im, J. H. Jung, *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 1059–1063, zit. Lit.; b) N. Alam, J. Hong, C.-O. Lee, J. S. Choi, K. S. Im, J. H. Jung, *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 661–662.
- [118] N. Fusetani, T. Toyoda, N. Asai, S. Matsunaga, T. Maruyama, *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 796–797.
- [119] J. C. Coll, B. F. Bowden, G. V. Meehan, G. M. Konig, A. R. Carroll, D. M. Tapiolas, P. M. Aliño, A. Heaton, R. De Nys, P. A. Leone, M. Maida, T. L. Aceret, R. H. Willis, R. C. Babcock, B. L. Willis, Z. Florian, M. N. Clayton, R. L. Miller, *Mar. Biol.* **1994**, *118*, 177–182.
- [120] Siehe auch: R. E. Doolittle, *Synthesis* **1984**, 730–732; J. Wityak, J. B. Chan, *Synth. Commun.* **1991**, *21*, 977–979.
- [121] H. A. Stefani, I. M. Costa, G. Zeni, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 9215–9217.
- [122] Auch Fiandanese und Mitarbeiter beschrieben kürzlich die Synthese von **132** und **133**: V. Fiandanese, D. Bottalico, G. Marchese, A. Punzi, *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 3004–3008.
- [123] B. H. Bae, K. S. Im, W. C. Choi, J. Hong, C.-O. Lee, J. S. Choi, B. W. Son, J.-I. Song, J. H. Jung, *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 1511–1514.
- [124] T. J. Speed, D. M. Thamattoor, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 367–369.
- [125] a) S. López, F. Fernández-Trillo, P. Midon, L. Castedo, C. Saá, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6346–6352; b) S. López, F. Fernández-Trillo, L. Castedo, C. Saá, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3725–3728.
- [126] a) A. Umeyama, C. Nagano, S. Arihara, *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 131–133; b) S. Tsukamoto, H. Kato, H. Hirota, N. Fusetani, *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 126–130.
- [127] K. Iguchi, M. Kitade, T. Kashiwagi, Y. Yamada, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5690–5698.
- [128] K. Watanabe, Y. Tsuda, Y. Yamane, H. Takahashi, K. Iguchi, H. Naoki, T. Fujita, R. W. M. Van Soest, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9271–9276.
- [129] J. S. Yadav, R. K. Mishra, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1739–1741.
- [130] S. Reber, T. F. Knöpfel, E. M. Carreira, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6813–6817.
- [131] J. E. D. Kirkham, T. D. L. Courtney, V. Lee, J. E. Baldwin, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7219–7232.
- [132] K. Matsumura, S. Hashiguchi, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8738–8739.
- [133] M. L. Lerch, M. K. Harper, D. J. Faulkner, *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 667–670.
- [134] B. W. Gung, C. Gibeau, A. Jones, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3973–3977.
- [135] A. Takahashi, T. Endo, S. Nozoe, *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 3181–3184.
- [136] R. Jente, F. Bohlmann, S. Schöneweiss, *Phytochemistry* **1979**, *18*, 829–837.
- [137] G. Bendz, *Ark. Kemi* **1959**, *14*, 305–321.
- [138] R. C. Cambie, A. Hirschberg, E. R. H. Jones, G. Lowe, *J. Chem. Soc.* **1963**, 4120–4130.
- [139] W. de Graaf, A. Smits, J. Boersma, G. van Koten, W. P. M. Hoekstra, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 6699–6704.
- [140] D. Kuhnt, T. Anke, H. Besl, M. Bross, R. Herrmann, U. Mocek, B. Steffan, W. Steglich, *J. Antibiot.* **1990**, *43*, 1413–1420.
- [141] a) K. Siegel, R. Brückner, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1116–1122; b) K. Siegel, R. Brückner, *Synlett* **1999**, 1227–1230.
- [142] a) A. Sorg, R. Brückner, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4623–4626; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4523–4526; ; b) A. Sorg, K. Siegel, R. Brückner, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 1610–1624.
- [143] E. Negishi, A. Alimardanov, C. Xu, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 65–67.
- [144] R. Rossi, F. Bellina, A. Catanese, L. Mannina, D. Valensin, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 479–487.
- [145] V. Fiandanese, D. Bottalico, G. Marchese, A. Punzi, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11421–11425.
- [146] A. K. Amegadzie, W. A. Ayer, L. Sigler, *Can. J. Chem.* **1995**, *73*, 2119–2125.
- [147] T. Sugahara, K. Ogasawara, *Chem. Commun.* **1997**, 767–768.
- [148] A. S. Kende, C. A. Smith, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2655–2657.
- [149] A. Gehrt, G. Erkel, T. Anke, O. Sterner, *Z. Naturforsch. C* **1998**, *53*, 89–92.
- [150] F. Bellina, A. Carpita, L. Mannocci, R. Rossi, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2610–2619.
- [151] M. Ahmed, G. J. Broad, E. R. H. Jones, A. A. Taha, V. Thaller, *J. Chem. Res. Synop.* **1982**, 199–199; M. Ahmed, G. J. Broad, E. R. H. Jones, A. A. Taha, V. Thaller, *J. Chem. Res. Miniprint* **1982**, 2055–2071.
- [152] Die optische Drehung der synthetischen Probe war positiv, diejenige des Naturstoffs hingegen negativ. Dies deutete auf eine 2R-Konfiguration im natürlichen Diin hin.
- [153] I. W. Farrel, V. Thaller, J. L. Turner, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1977**, 1886–1888.
- [154] A. G. M. Barrett, D. Hamprecht, M. Ohkubo, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 9376–9378.
- [155] X. Wei, R. J. K. Taylor, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3815–3818.
- [156] a) F. Bohlmann, H. Bornowski, K.-M. Kleine, *Chem. Ber.* **1964**, *97*, 2135–2138; b) F. Bohlmann, C. Arndt, K.-M. Kleine, M. Wotschokowsky, *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 1228–1232.
- [157] T. Luu, W. Shi, T. L. Lowary, R. R. Tykwiński, *Synthesis* **2005**, 3167–3178.
- [158] F. Bohlmann, W. von Kap-Herr, L. Fanghänel, C. Arndt, *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 1411–1415.
- [159] J. T. Arnason, B. J. R. Philogene, C. Berg, A. MacEachern, J. Kaminski, L. C. Leitch, P. Morand, J. Lam, *Phytochemistry* **1986**, *25*, 1609–1611.
- [160] C. Chin, E. R. H. Jones, V. Thaller, R. T. Aplin, L. J. Durham, S. C. Cascon, W. B. Mors, B. M. Tursch, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1965**, 152–154.
- [161] S. C. Cascon, W. B. Mors, B. M. Tursch, R. T. Aplin, L. J. Durham, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 5237–5241.
- [162] C. Mukai, N. Miyakoshi, M. Hanaoka, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5875–5880.
- [163] A. Ito, B. Cui, D. Chávez, H.-B. Chai, Y. G. Shin, K. Kawanishi, L. B. S. Kardono, S. Riswan, N. R. Farnsworth, G. A. Cordell, J. M. Pezzuto, A. D. Kinghorn, *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 246–248.
- [164] B. W. Gung, G. Kumi, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3488–3492.

- [165] S. Kim, S. Kim, T. Lee, H. Ko, D. Kim, *Org. Lett.* **2004**, 6, 3601–3604.
- [166] E. R. H. Jones, J. D. Bu'Lock, *J. Chem. Soc.* **1953**, 3719–3720.
- [167] R. Jente, F. Bosold, J. Bäuerle, T. Anke, *Phytochemistry* **1985**, 24, 553–559.
- [168] M. Ahmed, J. W. Keeping, T. A. Macrides, V. Thaller, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1978**, 1487–1489.
- [169] K. Green, J. W. Keeping, V. Thaller, *J. Chem. Res. Synop.* **1985**, 103–103; K. Green, J. W. Keeping, V. Thaller, *J. Chem. Res. Miniprint* **1985**, 1260–1267.
- [170] R. C. Cambie, J. N. Gardner, E. R. H. Jones, G. Lowe, G. Read, *J. Chem. Soc.* **1963**, 2056–2064.
- [171] E. R. H. Jones, T. A. Macrides, V. Thaller, *J. Chem. Res. Synop.* **1981**, 157–157; E. R. H. Jones, T. A. Macrides, V. Thaller, *J. Chem. Res. Miniprint* **1981**, 2017–2030.
- [172] M. T. W. Hearn, E. R. H. Jones, M. G. Pellatt, V. Thaller, J. L. Turner, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1973**, 2785–2788.
- [173] M. Ahmed, M. Y. Jarrah, E. R. H. Jones, A. F. Magalhães, M. G. Roberts, V. Thaller, *J. Chem. Res. Synop.* **1981**, 262–263; M. Ahmed, M. Y. Jarrah, E. R. H. Jones, A. F. Magalhães, M. G. Roberts, V. Thaller, *J. Chem. Res. Miniprint* **1981**, 3261–3278.
- [174] M. D. Lewis, R. Menes, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5129–5132.
- [175] J. J. Wright, M. S. Puar, B. Pramanik, A. Fishman, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 413–414.
- [176] M. D. Greenspan, J. B. Yudkovitz, J. S. Chen, D. P. Hanf, M. N. Chang, P. Y. C. Chiang, J. C. Chabala, A. W. Alberts, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1989**, 163, 548–553.
- [177] M. D. Lewis, J. P. Duffy, J. V. Heck, R. Menes, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 2279–2282.
- [178] J. S. Yadav, D. Rajagopal, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 5077–5080.
- [179] Isolierung: R. J. Marles, N. R. Farnsworth, D. A. Neill, *J. Nat. Prod.* **1989**, 52, 261–266; Bestimmung der Absolutkonfiguration: H. B. Rasmussen, S. B. Christensen, L. P. Kvist, A. Kharazmi, A. G. Huansi, *J. Nat. Prod.* **2000**, 63, 1295–1296.
- [180] M. A. Rashid, K. R. Gustafson, J. H. Cardellina II, M. R. Boyd, *Nat. Prod. Lett.* **2001**, 13, 21–26.
- [181] B. W. Gung, H. Dickson, *Org. Lett.* **2002**, 4, 2517–2519.
- [182] B. W. Gung, G. Kumi, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5956–5960.
- [183] T. Kusumi, I. Ohtani, K. Nishiyama, H. Kakisawa, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3981–3984.
- [184] a) M. Yamaguchi, H.-J. Park, M. Hirama, K. Torisu, S. Nakamura, T. Minami, H. Nishihara, T. Hiraoka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, 67, 1717–1725; b) M. Yamaguchi, H.-J. Park, S. Ishizuka, K. Omata, M. Hirama, *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 5015–5022.