

- Lewis, M. Sellin, M. A. Poli, R. S. Norton, J. K. MacLeod, M. M. Sheil, *Toxicon* **1991**, 29, 1115–1127; d) M. Murata, A.-M. Legrand, P. J. Scheuer, T. Yasumoto, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 525–526; e) M. Satake, M. Murata, T. Yasumoto, *ibid.* **1993**, 34, 1975–1978; f) R. J. Lewis, R. S. Norton, I. M. Brereton, C. D. Eccles, *Toxicon* **1993**, 31, 637–643; g) T. Yasumoto, M. Murata, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1897–1909; h) P. J. Scheuer, *Tetrahedron* **1994**, 50, 3–18; i) M. Satake, Y. Ishibashi, A.-M. Legrand, T. Yasumoto, *Biosci. Biochem. Biotech.* **1996**, 60, 2103–2105.
- [2] Die absolute Konfiguration von Ciguatoxin entspricht der von Struktur **1**: H. Oguri, S. Hishiyama, O. Sato, T. Oishi, M. Hirama, M. Murata, T. Yasumoto, N. Harada, *Tetrahedron* **1997**, 53, 3057–3072; b) M. Satake, A. Morohashi, H. Oguri, T. Oishi, M. Hirama, N. Harada, T. Yasumoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 11325–11326.
- [3] a) J.-N. Bidard, H. P. M. Vijverberg, C. Frelin, E. Chungue, A.-M. Legrand, R. Bagnis, M. Lazdunski, *J. Biol. Chem.* **1984**, 259, 8353–8357; b) A. Lambet, J. N. Bidard, M. Lazdunski, *FEBS Lett.* **1987**, 219, 355–359.
- [4] a) E. Alvarez, M. T. Díaz, L. Hanxing, J. D. Martín, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 1437–1438; b) S. Hosokawa, M. Isobe, *Synlett* **1995**, 1179–1180; c) H. Oguri, S. Hishiyama, T. Oishi, M. Hirama, *ibid.* **1995**, 1252–1254; d) T. Oka, K. Fujiwara, A. Murai, *Tetrahedron* **1996**, 52, 12091–12110; e) T. Oishi, M. Shoji, K. Maeda, N. Kumahara, M. Hirama, *Synlett* **1996**, 1165–1167; f) E. Alvarez, M. Delgado, M. T. Díaz, L. Hanxing, R. Pérez, J. D. Martín, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2865–2868; g) M. Isobe, S. Hosokawa, K. Kira, *Chem. Lett.* **1996**, 473–474; h) H. Atsuta, K. Fujiwara, A. Murai, *Synlett* **1997**, 307–309; i) T. Oishi, K. Maeda, M. Hirama, *Chem. Commun.* **1997**, 1289–1290; j) T. Oishi, M. Shoji, N. Kumahara, M. Hirama, *Chem. Lett.* **1997**, 845–846; k) T. Oka, K. Fujiwara, A. Murai, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8053–8056.
- [5] a) M. Sasaki, A. Hasegawa, K. Tachibana, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 8489–8492; b) M. Sasaki, M. Inoue, K. Tachibana, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 715–717; c) M. Sasaki, M. Inoue, M. Murata, K. Tachibana in *Proceedings of the International Symposium on Ciguatera and Marine Natural Products* (Hrsg.: Y. Yokama, P. J. Scheuer, T. Yasumoto), Asian-Pacific Research Foundation, Honolulu, **1995**, S. 229–237; d) M. Inoue, M. Sasaki, K. Tachibana, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1611–1614.
- [6] Neuere Übersichten: a) E. Alvarez, M.-L. Cadenas, R. Pérez, J. L. Ravelo, J. D. Martín, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1953–1980; b) Y. Mori, *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 849–852.
- [7] Vor kurzem wurde eine neue Synthesemethode für den Aufbau des neungliedrigen Etherrings und ihre Anwendung auf die Synthese des EFGH-Ringgerüsts von Brevetoxin A beschrieben: K. C. Nicolaou, Z. Yang, M. Ouellette, G.-Q. Shi, P. Gärtner, J. L. Gunzner, K. A. Agrios, R. Huber, R. Chadha, D. H. Huang, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 8105–8106.
- [8] Die Numerierung der Kohlenstoffatome entspricht bei allen in diesem Beitrag genannten Verbindungen der von Ciguatoxin.
- [9] K. C. Nicolaou, C. V. C. Prasad, C.-K. Hwang, M. E. Duggan, C. A. Veale, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 5321–5330.
- [10] Die Verbindung **8** wurde aus dem bekannten 3-(2',4',6'-Tri-O-benzyl-3'-desoxy- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-1-propanol durch die folgende siebenstufige Reaktionssequenz hergestellt (W. Zheng, J. A. DeMattei, J.-P. Wu, J. J.-W. Duran, L. R. Cook, H. Oinuma, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 7946–7968): a)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , 4-DMAP,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT; b)  $\text{H}_2$ ,  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ ,  $\text{EtOAc}/\text{MeOH}$ , RT; c)  $\text{Me}_2\text{C}(\text{OMe})_2$ , PPTS (kat.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$ , RT, 98% über drei Stufen; d)  $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{OCO}_2\text{Me}$ ,  $[\text{Pd}_2(\text{dibenzylidenacetone})_3]\cdot\text{CHCl}_3$ , 1,4-Bis(diphenylphosphanyl)butan, THF, 65°C; e) CSA (kat.), MeOH, RT; f)  $t\text{BuPh}_2\text{SiCl}$ , Imidazol, DMF, 60°C; g) NaOMe, MeOH, RT, 69% über vier Stufen.
- [11] a) Y. Yamamoto, J. Yamada, I. Kadota, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7069–7072; b) V. Gevorgyan, I. Kadota, Y. Yamamoto, *ibid.* **1993**, 34, 1313–1316; c) I. Kadota, Y. Yamamoto, *Main Group Met. Chem.* **1994**, 17, 269–289.
- [12] S. Fukuzawa, T. Tsuchimoto, T. Hotaka, T. Hiyama, *Synlett* **1995**, 1077–1078.
- [13] Die Verwendung von 10-Camphersulfonsäure als saurem Katalysator bei dieser Acetalisierung führte zu einem 1:1-Gemisch der Acetale **10**.
- [14] Bei Verwendung von Chlortrimethylsilan als Silylierungsmittel wurde ein signifikanter Anteil (Ausbeute 10–20%) des  $\alpha$ -Alkoxyallylsilans als Nebenprodukt gebildet.
- [15] I. Kadota, V. Gevorgyan, J. Yamada, Y. Yamamoto, *Synlett* **1991**, 823–824.
- [16] Mit dem entsprechenden  $\gamma$ -Alkoxyallyltrimethylsilan lieferte die Cyclisierung des  $\beta$ -H-Isomers das gewünschte (23S,24R)-**5** in 42% Ausbeute als Hauptprodukt neben seinem (23R,24R)-Diastereomer (30%); die Cyclisierung des  $\alpha$ -H-Isomers lieferte **5** dagegen nur in einer Ausbeute von 29% neben drei anderen Stereoisomeren für C23 und C24 in 28, 27 und 13% Ausbeute.
- [17] Die Konfiguration an C27 von **14** wurde auf der Grundlage von starken NOEs zwischen 24-H/27-H und 27-H/29-H zugeordnet. Die syn-Beziehung zwischen 23-H und 30-H wurde durch das NOE-Experiment ebenfalls bestätigt.
- [18] Während der Chromatographie des  $\beta$ -Acetoxyketons **14** an Kieselgel fand eine partielle  $\beta$ -Eliminierung zum  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Keton statt.
- [19] K. Nozaki, K. Oshima, K. Utimoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, 63, 2578–2583.
- [20] Die syn-Beziehung zwischen 36-H und 42-H von **21** wurde durch NOE-Experimente eindeutig nachgewiesen.
- [21] R. A. Bartsch, T. A. Shelley, *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 2911–2912.
- [22] Ausgewählte spektroskopische Daten von **2**: IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3446, 2929, 2863, 1455, 1375, 1338, 1280, 1080, 939  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.74–5.61 (br., 2H; 26-H, 27-H), 4.48 (m, 1H; 54-H), 3.86 (dd,  $J$  = 10.1, 4.3 Hz, 1H; 55-H), 3.85 (m, 1H; 17-H), 3.77 (d,  $J$  = 10.1 Hz, 1H; 55-H), 3.67 (dd,  $J$  = 3.7, 1.5 Hz, 1H; 47-H), 3.66 (m, 1H; 44-H), 3.61 (dd,  $J$  = 9.8, 1.5 Hz, 1H; 48-H), 3.55 (br., 1H; 29-H), 3.43 (m, 1H; 30-H), 3.31 (m, 1H; 17-H), 3.22 (dd,  $J$  = 9.8, 9.8 Hz, 1H; 49-H), 3.19–3.13 (m, 3H; 34-H, 36-H, 42-H), 3.07 (m, 2H; 23-H, 24-H), 3.01 (m, 1H; 37-H), 2.94–2.89 (m, 4H; 20-H, 21-H, 33-H, 41-H), 2.83 (dd,  $J$  = 10.1, 5.2 Hz, 1H; 45-H), 2.80–2.56 (br., 2H; 25-H, 28-H), 2.34–1.35 (m, 27H; 18-H<sub>2</sub>, 19-H<sub>2</sub>, 22-H<sub>2</sub>, 25-H, 28-H, 31-H<sub>2</sub>, 32-H<sub>2</sub>, 35-H<sub>2</sub>, 38-H<sub>2</sub>, 39-H<sub>2</sub>, 40-H<sub>2</sub>, 43-H<sub>2</sub>, 46-H, 50-H, 51-H, 53-H<sub>2</sub>), 1.11 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 3H; 46-Me), 1.02 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H; 50-Me), 0.98 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 3H; 51-Me); HR-MS (Fast atom bombardment): ber. für  $\text{C}_{42}\text{H}_{64}\text{O}_2\text{Na} [\text{M}+\text{Na}^+]$ : 783.4295, gef.: 783.4285.

## Totalsynthese von Terprenin, einem hochwirksamen Immunglobulin-E-Suppressivum\*\*

Kenji Kawada,\* Akinori Arimura, Tatsuo Tsuri, Masahiro Fuji, Tadafumi Komurasaki, Shuji Yonezawa, Akira Kugimiya, Nobuhiro Haga, Susumu Mitsumori, Masanao Inagaki, Takuji Nakatani, Yoshinori Tamura, Shozo Takechi, Teruhiko Taishi, Junji Kishino und Mitsuaki Ohtani\*

Immunglobulin-E(IgE)-Antikörper spielen eine zentrale Rolle bei allergischen Reaktionen, wie atopische Dermatitis, Bronchialasthma, Heuschnupfen, allergische Konjunktivitis und Anaphylaxie. Der Kontakt von IgEs, die an Mastzellen und/oder an basophile Granulozyten gebunden sind, mit Antigenen verursacht diese Reaktionen.<sup>[1]</sup> Ein effektives, oral wirksames IgE-Suppressivum wäre somit bei derartigen Krankheiten von therapeutischem Wert. FK506 und Cyclo-

[\*] Dr. K. Kawada, Dr. M. Ohtani, Dr. A. Arimura, Dr. T. Tsuri, Dr. M. Fuji, T. Komurasaki, S. Yonezawa, A. Kugimiya, Dr. N. Haga, S. Mitsumori, M. Inagaki, Dr. T. Nakatani, Y. Tamura, Dr. S. Takechi, T. Taishi, Dr. J. Kishino  
Shionogi Research Laboratories, Shionogi & Co., Ltd.  
Fukushima-ku, Osaka 553 (Japan)  
Fax: (+81) 6-458-0987

[\*\*] Wir danken Dr. H. Arita für seine Unterstützung und wertvollen Ratschläge, Dr. R. Suzuki für die biologischen Diskussionen und Dr. T. Konoike für die Herstellung in größerem Maßstab.

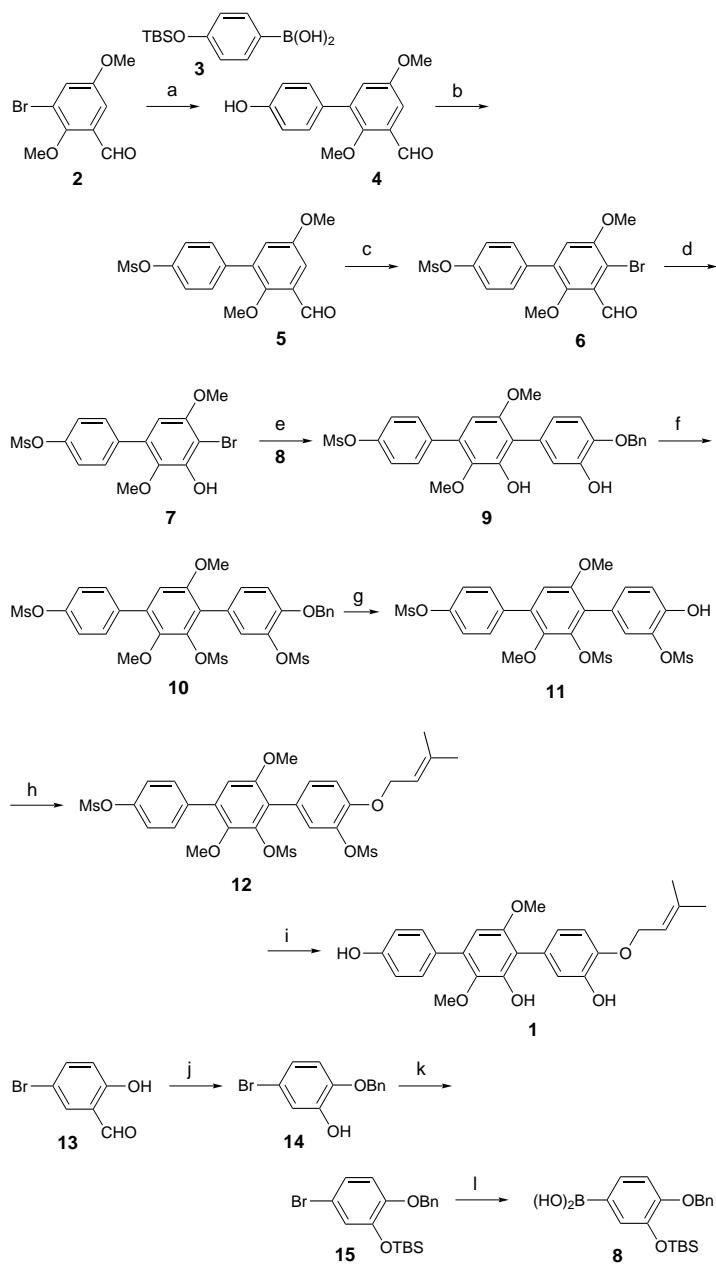
sporin A gelten als starke Immunsuppressiva, verstärken jedoch bei Mäusen auch die Produktion von IgE.<sup>[2]</sup> Zur Zeit ist kein hochwirksames, medizinisch nutzbares IgE-Suppressivum erhältlich.<sup>[3]</sup>

Im Verlauf unseres Screenings nach neuen Immunsuppressiva aus Naturstoffen wurde Terprenin **1** (vgl. Schema 1), eine Terphenylverbindung mit hohem Sauerstoffgehalt und einer Prenyloxy-Seitenkette, in der Fermentationsflüssigkeit von *Aspergillus candidus* entdeckt. Die Struktur von **1** wurde anhand spektroskopischer Daten und einer Röntgenstrukturanalyse bestimmt.<sup>[4]</sup>

Terprenin zeigte mit einem  $IC_{50}$ -Wert von 0.18 nm einen bemerkenswerten suppressiven Effekt auf die In-vitro-IgE-Produktion von Humanlymphozyten, die durch anti-CD40 und IL-4 angeregt werden. Im Gegensatz dazu wirkte FK506 sogar bei hohen Konzentrationen von 1000 nm nicht oder nur eine wenig inhibierend. Die Auswirkungen von **1** auf die In-vivo-IgE-Synthese wurden durch Immunisierung von Mäusen durch intraperitoneale Injektion von Ovalbumin (OVA) mit Alaun untersucht. Wir sammelten das Antiserum und bestimmten den Anti-OVA-IgE-Antikörper-Titer durch passive Hautanaphylaxie über 24 h an Ratten. Wir fanden, daß Terprenin die Produktion Antigen-spezifischer IgEs in Mäusen nach oraler Verabreichung in Abhängigkeit von der Dosis unterdrückt. Sogar nach Immunisierung mit OVA, als der IgE-Wert ein hohes Niveau erreicht hatte, zeigte Terprenin einen bedeutenden suppressiven Effekt bei 20 und 40 mg kg<sup>-1</sup> ohne jegliche toxikologische Anzeichen. Im Gegensatz dazu verstärkte FK506 eher den IgE-Wert bei niedrigen Dosen (0.1–3 mg kg<sup>-1</sup>) und war bei 10 mg kg<sup>-1</sup> toxisch, was sich in Körperflichts- und Thymusgewichtsverlusten äußerte.

Wir beschreiben hier die ersten beiden Totalsynthesen von Terprenin, die eine sehr effiziente und einfach durchführbare Produktion dieses wichtigen Naturstoffes ermöglichen. Die Strategie für den Aufbau des Terphenylgerüstes basiert auf zwei Suzuki-Reaktionen, die einmal schrittweise (erste Synthese, vgl. Schema 1) und einmal in einer Eintopfreaktion (zweite Synthese, vgl. Schema 2) durchgeführt wurden;<sup>[5]</sup> die regioselektive Funktionalisierung des aromatischen Ringes der Ausgangsverbindung 3-Brom-2,5-dimethoxybenzaldehyd **2**<sup>[6]</sup> wurde als entscheidende Stufe angesehen. Wir beschlossen, die Prenyl-Seitenkette möglichst spät einzuführen, da Allylphenylether unter Palladium-Katalyse Eliminierungsreaktionen eingehen<sup>[7]</sup> und da die Prenyloxygruppe unter sauren und hydrierenden Bedingungen nicht stabil ist.<sup>[8]</sup> Außerdem mußten sechs Sauerstofffunktionen durch geeignete Schutzgruppen unterschieden werden.

In der ersten Synthese (Schema 1) setzten wir zunächst den Brombenzaldehyd **2** in einer Suzuki-Reaktion mit der Boronsäure **3**<sup>[9]</sup> zur Biphenylverbindung um. In der nahezu quantitativen Reaktion wurde in Gegenwart von Wasser auch die *tert*-Butyldimethylsilyl(TBS)-Schutzgruppe abgespalten.<sup>[10]</sup> Nachdem das erhaltene Phenolderivat **4** als Mesylat geschützt wurde ( $\rightarrow$ **5**), lieferte die Bromierung mit molekularem Brom regioselektiv das gewünschte Bromid **6**. Im folgenden Schritt wurde durch Baeyer-Villiger-Oxidation unter Abspaltung der Formylgruppe eine Hydroxygruppe eingeführt ( $\rightarrow$ **7**). Die Suzuki-Reaktion des sterisch gehinderten Bromids **7** mit der Boronsäure **8**, die aus 5-Brom-

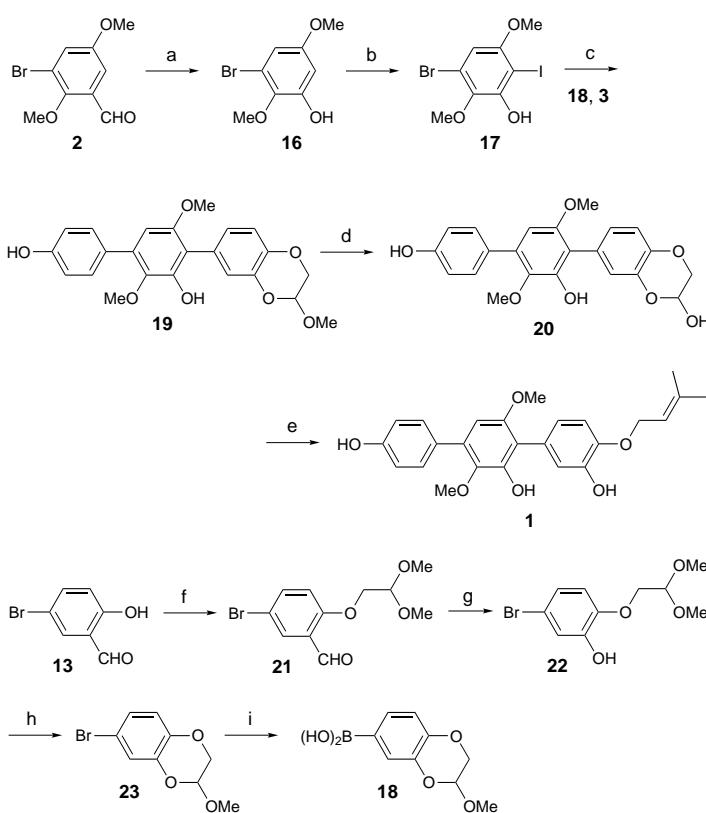


Schema 1. Erste Synthese von Terprenin **1**. a)  $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ , 2 M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , DME, EtOH (100%); b)  $\text{MsCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (94%); c)  $\text{Br}_2$ ,  $\text{NaOAc}$ ,  $\text{HOAc}$  (81%); d) MCPBA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gefolgt von 4 N HCl, Dioxan (85%); e)  $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ , 2 M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , DME, EtOH; f)  $\text{MsCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (68% für die Stufen e und f); g)  $\text{H}_2$ ,  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ , Dioxan (92%); h) Prenylbromid,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , DMF (99%); i) 3 N KOH, Dioxan, MeOH (97%); j) Lit.<sup>[11]</sup>; k) TBS-Cl, Imidazol, DMF (90%); l)  $n\text{BuLi}$ ,  $\text{B}(\text{O}i\text{Pr})_3$ , THF gefolgt von  $\text{H}_2\text{O}$  (64%). DME = 1,2-Dimethoxyethan; MCPBA = *m*-Chlorperbenzoësäure; TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

salicylaldehyd **13** hergestellt wurde,<sup>[11]</sup> verließ glatt zu der erwarteten Terphenylverbindung **9**. Nachdem das Terphenylgerüst aufgebaut war, wurden die freien Hydroxygruppen von **9** als Mesylate geschützt ( $\rightarrow$ **10**). Wir wählten diese Schutzgruppen, da sie unter basischen Bedingungen abgespalten werden können. Der Einsatz von Acetyl- oder Silylschutzgruppen war nicht möglich, da diese zu den freien Hydroxygruppen wanderten, die im folgenden Hydrogenolyse-Schritt erzeugt wurden. Nach Hydrogenolyse des Benzylethers in **10**

wurde die Prenylgruppe in der gewünschten Position der Terphenylverbindung **11** durch Reaktion mit Prenylbromid eingeführt ( $\rightarrow$  **12**). Durch Abspalten der Mesylgruppen mit Kaliumhydroxid schlossen wir die Totalsynthese von Terprenin **1** ab. Die synthetisch hergestellte Verbindung war mit dem Naturstoff aus *Aspergillus candidus* identisch, was auch für die biologischen Aktivität galt. Der Vorteil dieser Synthese ist, daß sie sich zur Produktion im großen Maßstab eignet. Die Gesamtausbeute ausgehend von **2** betrug 40%. Wegen der hohen Ausbeuten in allen Stufen waren keine chromatographischen Reinigungsschritte nötig, d.h. alle Produkte wurden durch einfache Kristallisation rein erhalten.

In der zweiten Totalsynthese (Schema 2) planten wir, in einer Eintopf-Reaktion zwei Suzuki-Kupplungen nacheinander durchzuführen. Damit diese regioselektiv ablaufen,



Schema 2. Zweite Synthese von Terprenin **1**. a) MCPBA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gefolgt von 1N KOH, MeOH (81 %); b)  $\text{I}_2$ ,  $t\text{BuNH}_2$ , Toluol (92 %); c)  $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ , 2M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , DME, EtOH gefolgt von  $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$  (70 %); d)  $p\text{-TsOH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , Aceton (83 %); e)  $[\text{Ph}_3\text{PCHMe}_2]\text{JL}$ ,  $n\text{BuLi}$ , THF (87 %); f) 2-Brom-1,1-dimethoxyethan,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , DMF (92 %); g) MCPBA, EtOAc gefolgt von 1N NaOH; h)  $p\text{-TsOH}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , MeOH (70 % für die Stufen g und h); i)  $n\text{BuLi}$ ,  $\text{B}(\text{O}i\text{Pr})_3$ , THF gefolgt von  $\text{H}_2\text{O}$  (60 %). dba = 1,3-Dibenzylidenaceton.

mußte in der *para*-Position der Ausgangsverbindung, des Brombenzaldehyds **2**, eine von Brom verschiedene Funktionalität eingeführt werden. Da die Iodierung von **2** nicht selektiv verlief, wurde der Aldehyd in das Phenol **16** überführt. Die Umsetzung von **16** mit Iod in Gegenwart von *tert*-Butylamin lieferte in einer regioselektiven Iodierung das gewünschte Iodid **17** in 92 % Ausbeute.<sup>[12]</sup> Obwohl das Iodatom in **17** an einer sterisch stärker gehinderten Position

lokaliert ist als das Bromatom, reagierte die Boronsäure **18**, die aus **13** hergestellt wurde, unter Katalyse durch  $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$  bevorzugt an der Iod-substituierten Position. Mit  $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$  als Katalysator verlief diese Suzuki-Reaktion eher schleppend. Ohne Isolierung der Biphenylverbindung gaben wir dann die Boronsäure **3** und  $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$  zu und erhielten die erwartete Terphenylverbindung **19** in einer Eintopfreaktion in 70 % Ausbeute. Hydrolyse des geschützten Hemiacetals in **19** mit *para*-Toluolsulfonsäure in wäßrigem Aceton und Wittig-Reaktion von **20** mit einem Überschuß *iso*-Propyltriphenylphosphoniumiodid ergab Terprenin **1** in 87 % Ausbeute. Da diese zweite Synthese keine Schutzgruppenstrategie für die Hydroxygruppen erfordert, ist die Zahl der Syntheseschritte in dieser Sequenz gering, so daß **1** auch hier effizient hergestellt werden kann.

Wir haben zwei einfach durchführbare Synthesen von Terprenin **1**, einem potentiellen IgE-Antikörper-Suppressivum, entwickelt. Ausreichende Mengen dieses wichtigen Naturstoffes sollten nun zugänglich sein und sowohl bei der Entwicklung eines neuen Typs antiallergischer Medikamente als auch bei der Aufklärung des Wirkmechanismus helfen.

Eingegangen am 8. Dezember 1997 [Z 11235]

**Stichwörter:** Immunsuppressiva • Kreuzkupplungen • Naturstoffe • Terprenin • Totalsynthesen

- [1] Allgemeiner Übersichtsartikel: M. Plant, E. M. Zimmerman in *Fundamental Immunology* (Hrsg.: W. E. Pawl), 3. Aufl., Raven, New York, **1993**, S. 1399–1425.
- [2] H. Nagai, H. Hiyama, A. Matsuo, Y. Ueda, N. Inagaki, K. Kawada, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1997**, 283, 321–327.
- [3] Obwohl Splatast kürzlich in Japan als antiallergisches Medikament mit einem suppressiven Effekt auf die IgE-Produktion zugelassen wurde, ist die Ursache seiner medizinischen Wirkung unklar.
- [4] Fermentation, Isolierung und Strukturbestimmung: T. Kamigauchi, R. Sakazaki, K. Nagashima, Y. Kawamura, Y. Yasuda, K. Matsushima, H. Tani, Y. Takahashi, K. Ishii, R. Suzuki, K. Koizumi, H. Nakai, Y. Ikenishi, Y. Terui, *J. Antibiot.*, eingereicht.
- [5] Übersichtsartikel: N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457–2483.
- [6] L. Rubenstein, *J. Chem. Soc.* **1925**, 1998–2004.
- [7] Palladium-katalysierte Hydrogenolyse allylischer Verbindungen: J. Tsuji, T. Mandai, *Synthesis* **1996**, 1–24.
- [8] Etwa 50 % der Prenylgruppe von Terprenin wurden bei der Behandlung mit 3 % Trifluoressigsäure in  $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$  über 1 h bei 25 °C gespalten.
- [9] A. W. Oxford, J. W. Clitherow (Glaxo), GB-B 2276162 A, **1994** [*Chem. Abstr.* **1994**, 121, 300771z].
- [10] Von einer ähnlichen Reaktion wurde kürzlich berichtet: N. S. Wilson, B. A. Keay, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 153–156.
- [11] Synthese von **14**: a) U. Schmidt, R. Meyer, V. Leitenberger, H. Griesser, A. Lieberknecht, *Synthesis* **1992**, 1025–1030; b) K. Suzuki, N. Satake, A. Sugiura, T. Fujii (Kanto Kagaku), JP-B 5-213930, **1993** [*Chem. Abstr.* **1994**, 120, 134493t].
- [12] Für die verwandte *ortho*-Bromierung von Phenolen siehe: a) D. E. Pearson, R. D. Wysong, C. V. Breder, *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 2358–2360; b) S. Fujisaki, H. Eguchi, A. Omura, A. Okamoto, A. Nishida, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, 66, 1576–1579.