

Allene

Synthese und Eigenschaften allenischer Natur- und Wirkstoffe

Anja Hoffmann-Röder* und Norbert Krause*

Stichwörter:

Allene · Cumulene · Naturstoffe ·
Pharmazeutika · Stereoselektive
Synthesen



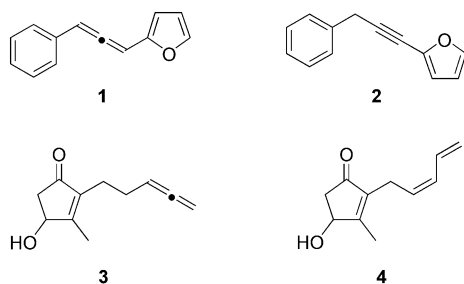
Angewandte
Chemie

Heute sind etwa 150 Naturstoffe mit Allen- oder Cumulen-Struktur bekannt. Die Chemie dieser Verbindungen hat sich als ein reizvolles und fruchtbares Gebiet erwiesen: Fortschritte in der Isolierung und Charakterisierung neuer allenischer Naturstoffe haben zur Etablierung effizienter Syntheseverfahren geführt, die häufig einen Zugang zu enantiomerenreinen Produkten eröffneten. Wegen der oftmals beeindruckenden biologischen Eigenschaften allenischer Naturstoffe sind Allengruppierungen mittlerweile systematisch in pharmakologisch aktive Verbindungsklassen (Steroide, Prostaglandine, Aminosäuren, Nucleoside) eingebaut worden. Diese funktionalisierten Allene weisen in vielen Fällen interessante Aktivitäten auf, beispielsweise als Mechanismus-inhärente Enzyminhibitoren, Cytostatika oder antivirale Wirkstoffe. Eine grundlegende Voraussetzung für weitere Entwicklungen auf diesem Gebiet ist die effiziente stereoselektive Synthese von Allenderivaten.

1. Einleitung

Die Chemie der Allene^[1] ist voller Kuriositäten. Nachdem Van't Hoff 1875 in der für die Entwicklung der Organischen Chemie vielleicht wichtigsten Publikation^[2] nicht nur das Tetraedermodell für Alkane, sondern auch die korrekten Strukturen für Allene und höhere Cumulene vorhergesagt hatte, ließen die ersten Experimente auf diesem Gebiet nicht lange auf sich warten. Viele Chemiker jener Zeit begegneten Van't Hoff's Vorschlägen jedoch mit großer Skepsis und gingen davon aus, dass kumulierte Doppelbindungssysteme außerordentlich instabil seien – ein Vorurteil, das sich bis heute hartnäckig gehalten hat. So erfolgte die wahrscheinlich erste dokumentierte Synthese eines Allens durch Burton und von Pechmann^[3] im Jahre 1887 zunächst in der Absicht, die Nichtexistenz dieser Verbindungsklasse zu belegen. Mit den bis etwa 1950 bekannten chemischen Analysemethoden (v. a. Derivatisierungen) war es jedoch kaum möglich, zwischen Allenen und Alkinen zu unterscheiden, und erst nach Einführung der IR- und Raman-Spektroskopie konnte anhand der charakteristischen allenischen C-C-Valenzschwingung bei ca. 1950 cm⁻¹ gezeigt werden, dass Burton und von Pechmann tatsächlich ein Allen als Produkt erhalten hatten.^[4]

Ähnliche Probleme traten auch bei der Identifizierung allenischer Naturstoffe auf (Schema 1).^[5] So formulierte Semmler^[6] für eine aus den Wurzeln von *Carlina acaulis*



Schema 1. Vorgeschlagene (links) und tatsächliche Strukturen (rechts) ungesättigter Naturstoffe.

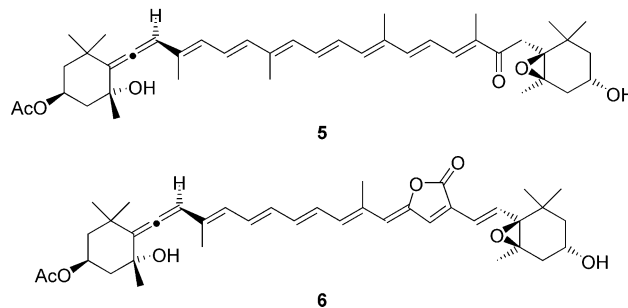
Aus dem Inhalt

1. Einleitung	1217
2. Allenische Naturstoffe	1218
3. Pharmakologisch aktive Allene	1226
4. Zusammenfassung	1232

extrahierte Verbindung die allenische Struktur **1**, die erst mithilfe der Raman-Spektroskopie zugunsten des Alkins **2** korrigiert wurde.^[7] Noch bekannter ist das Pyrotholon aus *Chrysanthemum cinerariaefolium*, für das Staudinger und Ruzicka 1924 die Struktur **3** vorschlugen.^[8] Diese auf dem Abbau durch Ozonolyse beru-

hende Zuordnung wurde erst wesentlich später widerlegt: Spektroskopische Untersuchungen ergaben, dass die Verbindung nicht als Allen, sondern als das konjugierte Dien **4** vorliegt.^[9,10]

Umgekehrt wurde vielen wohlbekannten Naturstoffen erst lange nach ihrer Isolierung die zutreffende allenische Struktur zugeordnet (Schema 2). So konnten Willstätter und Page das wahrscheinlich am weitesten verbreitete Carotinoid Fucoxanthin (**5**), das u. a. in Braunalgen und Diatomeen vorkommt, zwar schon 1914 isolieren,^[11] die Strukturzuord-



Schema 2. Strukturen der allenischen Carotinoide Fucoxanthin (**5**) und Peridinin (**6**).

[*] Dr. A. Hoffmann-Röder
ETH Zürich
Laboratorium für Organische Chemie
ETH Hönggerberg
8093 Zürich (Schweiz)
Fax: (+41) 1-632-1109
E-mail: anja.hoffmann-roeder@carb.org.chem.ethz.ch
Prof. Dr. N. Krause
Organische Chemie II
Universität Dortmund
44221 Dortmund (Deutschland)
Fax: (+49) 231-755-3884
E-mail: norbert.krause@uni-dortmund.de

nung gelang jedoch erst 50 Jahre später.^[12] Eine noch größere Zeitspanne liegt zwischen der Isolierung und Strukturaufklärung des eng verwandten, als Bestandteil des Photosystems von Dinoflagellaten fungierenden Peridins (6), das bereits 1890 isoliert, aber erst 1971 vollständig charakterisiert wurde.^[13]

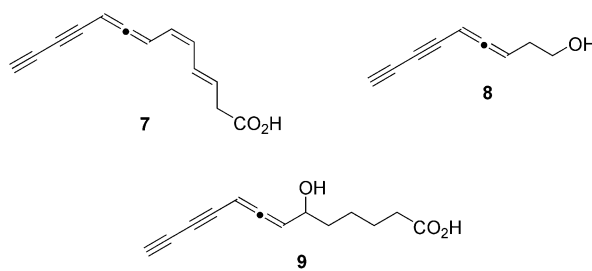
Heutzutage sind etwa 150 Naturstoffe mit Allen- oder Cumulen-Struktur bekannt.^[14] Es handelt sich somit keineswegs nur um Kuriositäten, sondern Allengruppierungen stellen durchaus wichtige Strukturelemente dar, die in vielen Lebensformen anzutreffen sind. Die meisten natürlichen Allene können in drei etwa gleich große Klassen eingeordnet werden: lineare Allene, allenische Carotinoide und Terpenoide sowie Bromallene. Beinahe alle allenischen Naturstoffe sind chiral und liegen in der Natur in nicht-racemischer Form vor, wenn auch nicht notwendigerweise enantiomerenrein. Zudem haben viele dieser Allene interessante biologische Eigenschaften, weshalb zahlreiche Versuche unternommen wurden, die biologischen und pharmakologischen Aktivitäten anderer Verbindungsklassen durch den Einbau von Allengruppierungen zu verbessern. Gerade in jüngster Vergangenheit sind auf diesem Gebiet einige bemerkenswerte Erfolge verzeichnet worden.

Im vorliegenden Aufsatz berichten wir über neuere Entwicklungen auf dem Gebiet der allenischen Natur- und Wirkstoffe. Der Schwerpunkt liegt dabei auf der stereoselektiven Synthese^[1,15] dieser Verbindungen sowie auf dem Studium ihrer biologischen Eigenschaften.

2. Allenische Naturstoffe

2.1. Lineare Allene

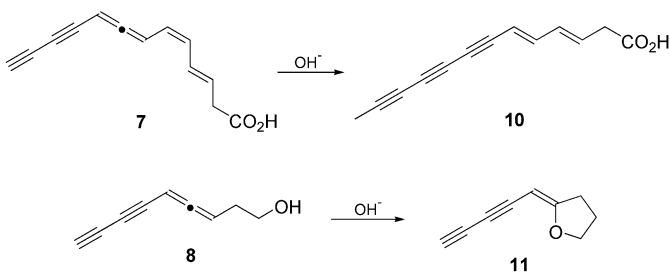
Die allenischen Naturstoffe mit den einfachsten Strukturen stellen lineare Allene dar. Diese Gruppe umfasst mehr als 30 Verbindungen,^[5,14] die aus so unterschiedlichen Quellen wie Mikroorganismen, Pilzen, höheren Pflanzen und Insekten isoliert wurden. Dazu zählt auch der erste authentische allenische Naturstoff, der Pilzmetabolit Mycomycin (7),^[16] der wie das verwandte Marasin (8)^[17] antibiotisch wirkt (Schema 3). Interessanterweise kommen beide Enantiomere von Marasin in der Natur vor: (*R*)-(-)-Marasin wurde aus *Marasmius ramealis* isoliert, das (*S*)-(+)-Enantiomer aus



Schema 3. Mycomycin (7), Marasin (8) und 07F275 (9).

Aleurodiscus roseus. Viele weitere natürliche lineare Allene enthalten ebenfalls eine Diinallen-Struktur,^[18,19] so z. B. das Antibiotikum 07F275 (9), das 1995 aus einem in Panama vorkommenden Pilz isoliert wurde.^[18]

Die geringe Beständigkeit der unverzweigten Polyene verhindert allerdings die Nutzung ihrer biologischen Aktivität. Beispielsweise lagert sich Mycomycin (7) sehr leicht in das Dientriin Isomycomycin (10) um,^[16b] während Marasin (8) zum Tetrahydrofuran-Derivat Isomarasin (11) cycloisomerisiert (Schema 4).^[17a]



Schema 4. Umlagerungen linearer Allene in Alkine.

Ein weiterer, als Synthesziel interessanter, linearer allenischer Naturstoff ist das Insektenpheromon (*R,E*)-(-)-Tetradeca-2,4,5-triensäuremethylester (12). Diese Verbindung wurde 1970 von Horler^[20] aus männlichen Käfern der Spezies *Acanthoscelides obtectus*, einem Bohnschädling, isoliert (Schema 5). Bemerkenswerterweise enthält der Käfer beträchtliche Mengen (ca. 0.5 %) des chiralen Allens, das jedoch nicht enantiomerenrein, sondern mit ca. 80 % *ee*



Norbert Krause, geboren 1959, promovierte 1986 bei H. Hopf an der TU Braunschweig. Nach Aufhalten bei D. Seebach (ETH Zürich) und M. Saunders (Yale University) habilitierte er sich 1993 bei K. Hafner an der TH Darmstadt. Es folgten Rufe an die Universität Bonn (1994) und an die Universität Dortmund (1998), wo er sich als Professor für Organische Chemie u. a. mit der Entwicklung und den Mechanismen metallvermittelter und -katalysierter Reaktionen beschäftigt. Er wurde u. a. mit dem Heinz-Maier-Leibnitz-Preis (1991), einem Heisenberg-Stipendium (1994) und einem JSPS-Fellowship (2003) ausgezeichnet.

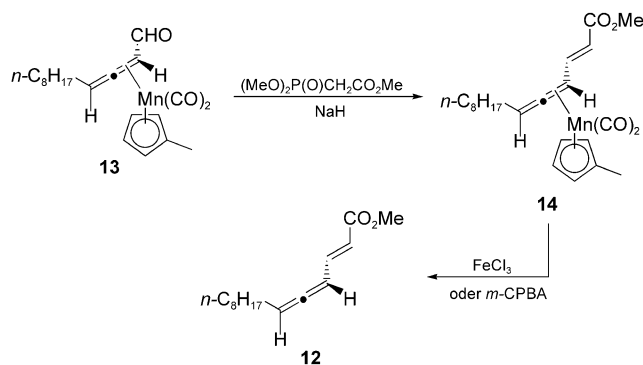


Anja Hoffmann-Röder, geboren 1972, studierte nach einer Laborantenausbildung bei der Degussa AG Chemie an der Universität Bonn, wo sie in ihrer Diplomarbeit chirale Allenophane untersuchte. Teile ihrer Doktorarbeit (Promotion 2003 bei N. Krause) über stereoselektive Synthesen mit Kupfer, Silber und Gold führte sie bei A. Alexakis (Genf), Y. Yamamoto (Sendai) und P. Knochel (München) durch. Zurzeit arbeitet sie als Emmy-Noether-Stipendiatin bei F. Diederich (ETH Zürich). Für ihre Forschungsarbeiten erhielt sie den Heinrich-Hörlein-Gedächtnispreis und einen DSM Award for Chemistry and Technology 2003.



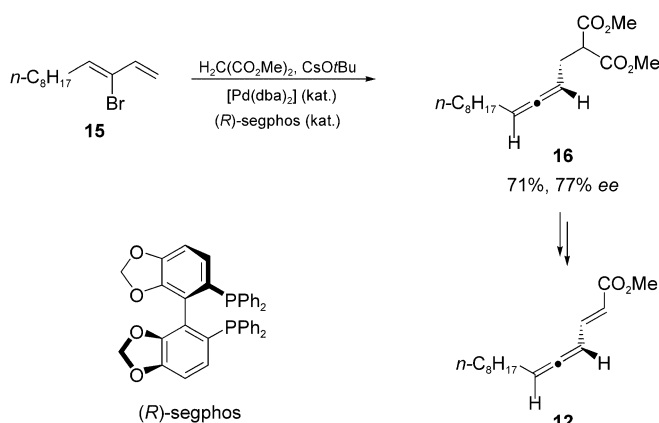
Schema 5. Bohnenkäfer der Spezies *Acanthoscelides obtectus* (links) und das Insektenpheromon **12** (rechts).

vorliegt. Sowohl für das racemische,^[21] als auch für das enantiomerenangereicherte^[22] Pheromon sind bereits seit längerem Synthesen bekannt. Dennoch diente **12** in jüngster Vergangenheit wiederum als Zielverbindung für einige Arbeitsgruppen, die neue stereoselektive Synthesemethoden für chirale Allene erprobten. Während Satoh et al.^[23] durch den Austausch einer chiralen Sulfinylfunktion gegen Magnesium mit anschließender Eliminierung beide Enantiomere von **12** mit ca. 80 % *ee* erhielten, verwendeten Franck-Neumann und Mitarbeiter^[24] den mittels Racematspaltung gewonnenen Mangankomplex **13** zur Synthese der enantiomerenreinen Zielverbindung **12** durch Horner-Wadsworth-Emmons-Olefinierung und anschließende oxidative Dekomplexierung des Vinylallen-Komplexes **14** (Schema 6).

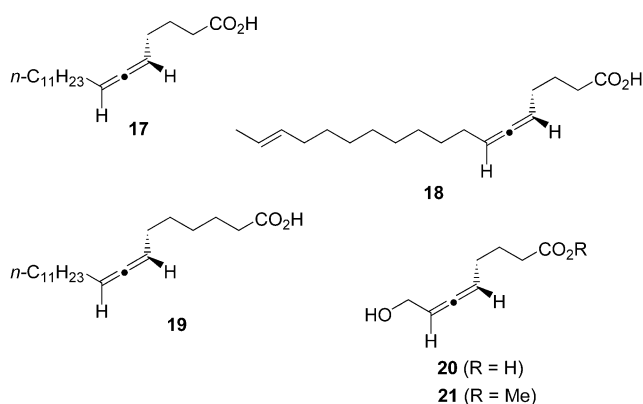


Schema 6. Synthese des Insektenpheromons **12** aus dem Mangankomplex **13** (*m*-CPBA = *m*-Chlorperbenzoesäure).

Auch die kürzlich entwickelte erste *katalytische* Synthesemethode für hoch enantiomerenreine Allene^[15c,25] wurde von Ogasawara und Hayashi^[26] auf das Pheromon **12** angewandt (Schema 7). So lieferte die Palladium-katalysierte S_N2' -Substitution des Bromdiens **15** mit Malonsäuredimethylester in Gegenwart von Cäsium-*tert*-butanolat und katalytischen Mengen des chiralen Liganden (*R*)-segphos das gewünschte Allen **16** mit 77 % *ee*. Die anschließende Umwandlung in die Zielverbindung **12** durch Decarboxylierung und Selenoxid-vermittelte Dehydrierung verlief ohne Verlust an stereochemischer Reinheit, sodass auf diesem Weg das allenische Pheromon mit annähernd demselben Enantiomerenverhältnis wie bei der natürlichen Probe zugänglich ist.



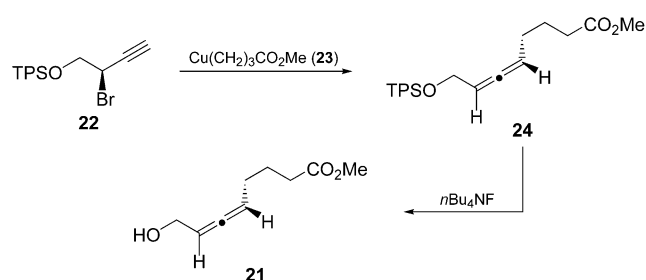
Schema 7. Synthese des Insektenpheromons **12** durch Palladium-katalysierte S_N2' -Substitution (dba = Dibenzylidenacetone).



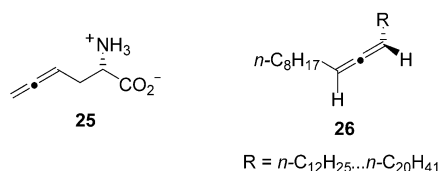
Schema 8. Aus Pflanzenölen isolierte lineare Allene.

Eine Reihe strukturell eng verwandter linearer Allene wurde aus Pflanzenölen isoliert (Schema 8). Hierzu zählen Laballensäure (**17**),^[27] Lamenallensäure (**18**)^[28] und Phlomsäure (**19**).^[29] Die Hydroxysäure **20** wurde sowohl als Bestandteil eines Triglycerids aus dem chinesischen Talgbaum *Sapium sebiferum*,^[30] als auch (in Form des Methylesters **21**) aus der verwandten, in Japan anzutreffenden Spezies *Sapium japonicum*^[31] isoliert. Da die Blätter des Baums durch den allenischen Ester **21** effizient vor Pilzbefall geschützt werden, war dieser das Objekt von nichtstereoselektiven^[32] und enantioselektiven Synthesen. Während Huguet und del Carmen Reyes^[33] bei ihrer Synthese die S_N2' -Reduktion eines chiralen Propargylethers mit $LiAlH_4$ einsetzten, gelang Gooding, Cooper und Mitarbeitern^[34] die Herstellung des enantiomerenreinen Allens **21** mithilfe einer *anti*-stereoselektiven S_N2' -Substitution des Propargylbromids **22** mit der Organokupferverbindung **23** (Schema 9).

Einer von wenigen Naturstoffen mit achiraler Alleneinheit ist die Aminosäure **25**, die aus verschiedenen Pilzen der Gattung *Amanita* isoliert werden konnte (Schema 10).^[35] Die Herstellung dieses Allens gelang sowohl durch Strecker-Synthese, als auch durch Substitutionsreaktionen von allenischen Bromiden oder Phosphaten.^[36] Kürzlich wurden sogar *unfunktionalisierte* Allene in der Natur gefunden: Aus der



Schema 9. Synthese von (R)-8-Hydroxyocta-5,6-dien-2-yl methyl ester (21) (TPS = *tert*-Butyldiphenylsilyl).



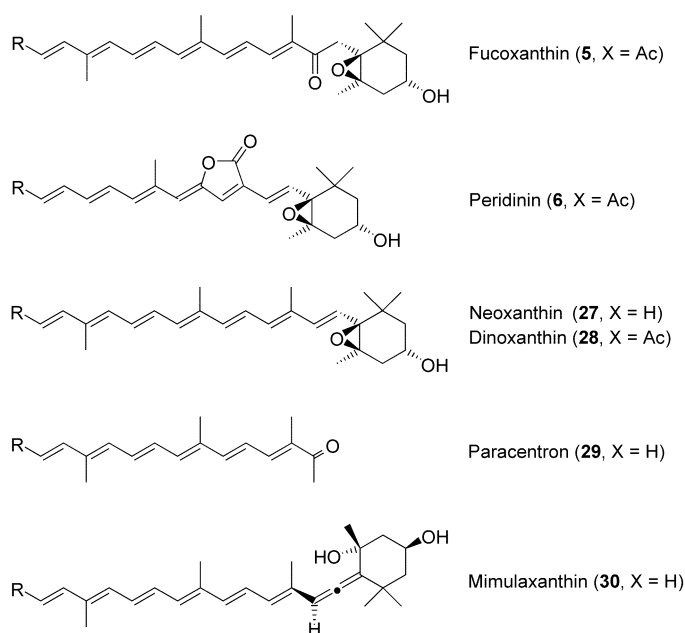
Schema 10. Die natürliche allenische Aminosäure **25** und natürliche allenische Kohlenwasserstoffe **26**.

Cuticula des australischen Skarabäus *Antitrogus consanguineus* und verwandter Spezies wurden sieben allenische Kohlenwasserstoffe **26** mit Kettenlängen zwischen C₂₃ und C₃₁ isoliert (Schema 10).^[37] Für die Verbindungen wurden Enantiomerenerüberschüsse von 86–89 % *ee* bestimmt, sodass auch diese Allene also in der Natur nicht enantiomerenrein vorliegen. Die stereoselektive Synthese der enantiomerenangereicherten allenischen Kohlenwasserstoffe gelang durch Hydrostannylierung mit anschließender Eliminierung sowie durch Mitsunobu-Reaktion und [3,3]-sigmatrope Umlagerung.^[37]

2.2. Carotinoide und Terpene

Carotinoide und Terpene bilden mit über 40 Verbindungen die größte Gruppe der allenischen Naturstoffe.^[5,14] Wie bereits in der Einleitung erwähnt, waren viele dieser Substanzen lange bekannt, bevor ihre Strukturen durch neue spektroskopische Methoden zugeordnet werden konnten. Die meisten Carotinoide enthalten einen Cyclohexenylidenring als gemeinsames Strukturelement, und sie unterscheiden sich in der Struktur und Peripherie des anderen Rings (Schema 11). Als typische Vertreter seien hier neben den bereits erwähnten Verbindungen Fucoxanthin (**5**)^[11,12] und Peridinin (**6**)^[13] vor allem Neoxanthin (**27**),^[38] Dinooxanthin (**28**)^[39] und Paracentron (**29**)^[40] genannt. Mimulaxanthin (**30**)^[41] ist darüber hinaus ein Beispiel für ein Carotinoid mit zwei Alleneinheiten. Einer der bekanntesten allenischen Naturstoffe, das „Heuschrecken-Keton“ (**31**, „grasshopper ketone“),^[42] ist wahrscheinlich ein Abbauprodukt eines oder mehrerer allenischer Carotinoide.

Da viele allenische Carotinoide aus natürlichen Quellen in großen Mengen zugänglich sind, konzentrierten sich präparative Untersuchungen in erster Linie auf Umwandlungen der Naturstoffe untereinander. Totalsynthesen wurden bisher nur für Fucoxanthin (**5**), Peridinin (**6**), Neoxanthin



Schema 11. Strukturen allenischer Carotinoide und Terpene.

(**27**), Paracentron (**29**), Mimulaxanthin (**30**) und das Heuschrecken-Keton (**31**) beschrieben.^[43] Das Keton **31** wurde 1968 aus dem Abwehrsekret der großen, flugunfähigen Heuschrecke *Romalea microptera* (Schema 12) isoliert,^[42] die im Süden der USA heimisch ist. Die Ähnlichkeit des

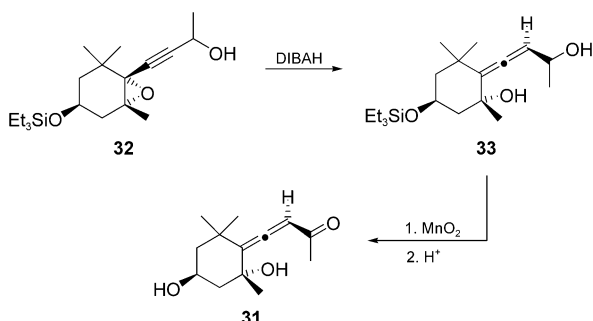


Schema 12. Die große, flugunfähige Heuschrecke *Romalea microptera* (rechts) und das Heuschrecken-Keton (**31**, links).

Ketons **31** zu Fucoxanthin (**5**) und Neoxanthin (**27**) legt zudem nahe, dass diese in der Pflanzenwelt weit verbreiteten Carotinoide *in vivo* oxidativ zu **31** abgebaut werden. Entsprechende *In-vitro*-Untersuchungen stützen diese Hypothese.^[44]

Zum ersten Mal wurde racemisches **31** bereits 1969 hergestellt.^[45] Darauf folgten zahlreiche, auch enantioselektive, Synthesen^[46] des Terpenoids. Die Allengruppierung wurde dabei durch die photochemische Oxidation eines β-

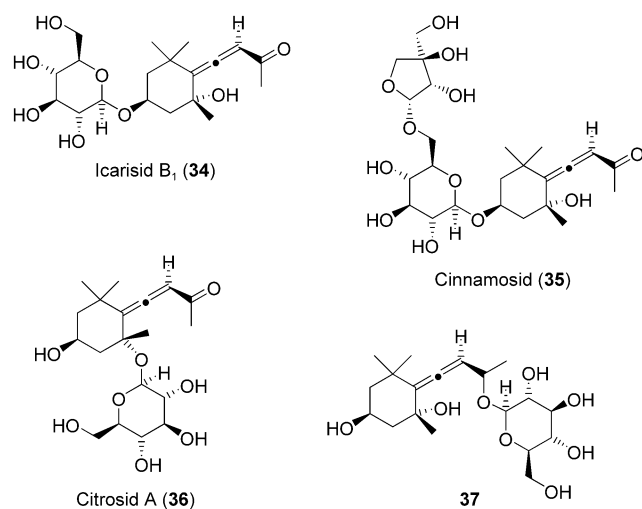
Ionols mit Singulett-Sauerstoff oder durch die Reduktion von Propargylderivaten mit komplexen Hydriden eingeführt. So besteht beispielsweise der Schlüsselschritt der Synthese von enantiomerenreinem **31** durch Eugster et al.^[46d] in einer S_N2' -Reduktion des Propargyloxirans **32** mit Diisobutylaluminiumhydrid (Schema 13), wobei die beobachtete hohe *syn*-



Schema 13. Synthese des Heuschrecken-Ketons (**31**) nach Eugster et al.^[46d] (DIBAH = Diisobutylaluminiumhydrid).

Diastereoselektivität auf einer Vorkomplexierung des Aluminiumhydridreagens am Epoxid-Sauerstoffatom beruhen dürfte. Da Allenylketone wie **31** unter Lichteinwirkung sehr leicht epimerisieren, bietet diese Synthesesequenz zudem einen ergiebigen Zugang zu den Stereoisomeren des Heuschrecken-Ketons.^[46d]

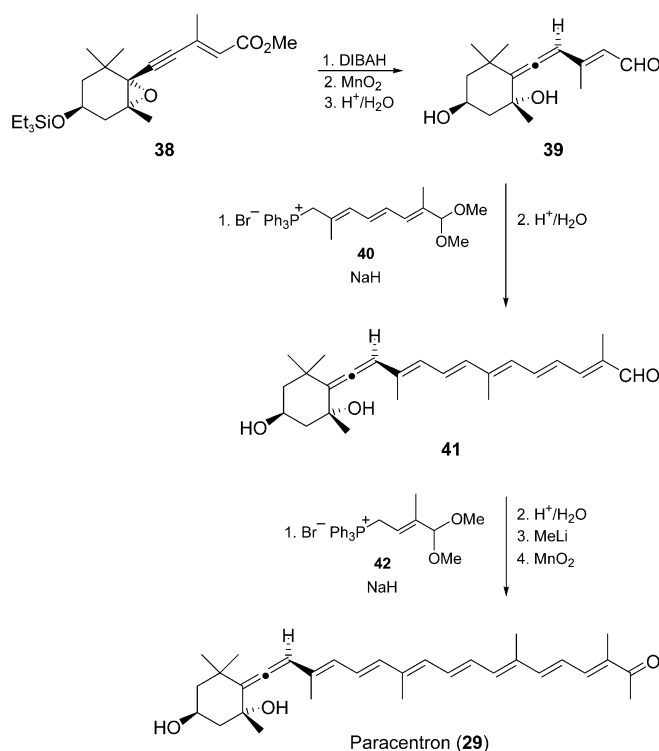
Nicht nur das freie Heuschrecken-Keton (**31**), sondern auch das 3-*O*-Acetylderivat (Apo-9'-fucoxanthinon)^[47] sowie verschiedene Glycoside^[48] kommen in der Natur vor (Schema 14). Das in 3-Position glycosylierte Terpenoid Icarisid B₁ (**34**) wurde in einigen Pflanzen gefunden,^[49] während das verwandte Disaccharid Cinnamosid (**35**), das in der asiatischen Volksmedizin als „Goreisan“ (China) oder „Kannan Keihi“ (Japan) bei Fieber und Schmerzen sowie bei Magenverstimmungen Anwendung findet, aus Zimt (*Cinnamomum cassia*) isoliert wurde.^[50] Die in 5-Position



Schema 14. Natürlich vorkommende Glycoside des Heuschrecken-Ketons.

glycosylierten Terpene Citrosid A (**36**) und Citrosid B (Epimere bezüglich der allenischen Chiralitätsachse) sind in den Blättern des Mandarinenbaums *Citrus unshiu* enthalten,^[51] wohingegen das in 9-Position glycosylierte Polyol **37** aus den Blättern des Nachtschattengewächses *Lycium halimifolium* isoliert werden konnte.^[52] Die ersten Synthesen von **37** sowie von Icarisid-B₁-Derivaten wurden kürzlich beschrieben; auch hier entsteht die Alleneneinheit durch diastereoselektive Reduktion von Propargyloxiranen mit DIBAH.^[53]

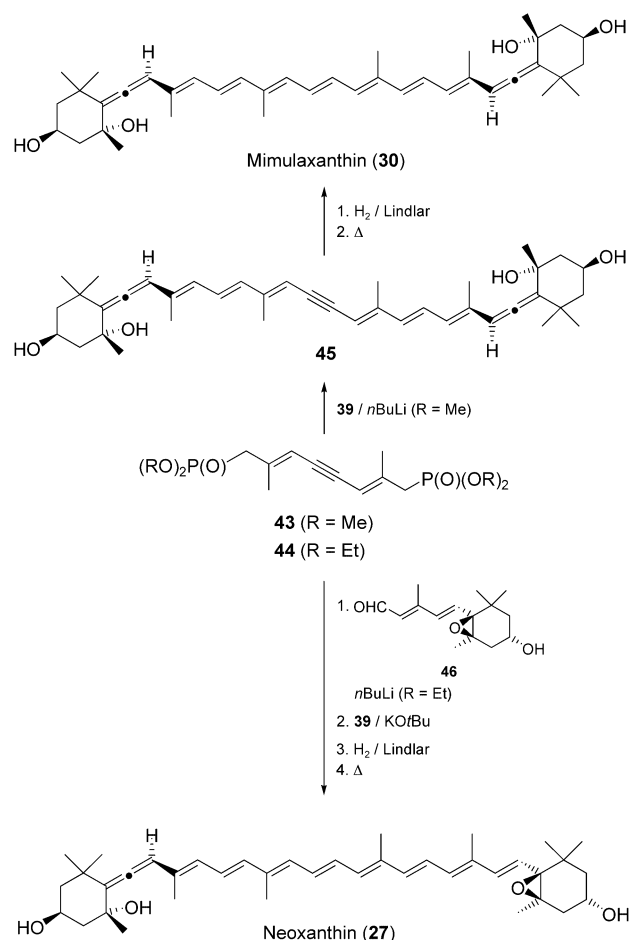
Bei der Synthese höherer allenischer Carotinoide lag es natürlich nahe, das Heuschrecken-Keton (**31**) oder vergleichbare allenische Carbonylverbindungen als Ausgangsverbindungen in Olefinierungsreaktionen einzusetzen. Eingehende Untersuchungen von Eugster et al.^[54] ergaben allerdings, dass Derivate von **31** in Wittig-Olefinierungen wenig reaktiv sind. Es kann überdies zu einer Epimerisierung der Allengruppierung kommen, sodass sich diese Methode nicht zur stereoselektiven Synthese allenischer Carotinoide eignet. Demgegenüber erwies sich der Aldehyd **39**, der durch *syn*- S_N2' -Substitution des Propargyloxirans **38** mit DIBAH und anschließende Oxidation zugänglich ist,^[54,55] als nützliche Vorstufe für verschiedene Carotinoide: Bei der bisher einzigen Synthese des aus dem Seeigel *Paracentrotus lividus* isolierten^[40] C₃₁-Apocarotinoids Paracentron (**29**) wurde **39** mit dem Phosphoniumsalz **40** umgesetzt (Schema 15). Zwei weitere Ket-



Schema 15. Synthese des C₃₁-Apocarotinoids Paracentron (**29**).^[56]

tenverlängerungsschritte des Aldehyds **41** durch erneute Wittig-Reaktion mit dem C₅-Baustein **42** und eine anschließende MeLi-Addition ergaben das gewünschte Produkt.^[56]

Analoge Olefinierungen wurden von Eugster und Mitarbeitern zur Synthese von Neoxanthin (**27**)^[38,57] und Mim-

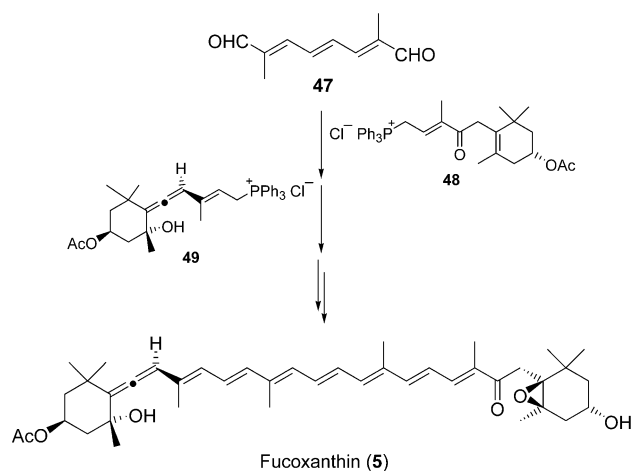


Schema 16. Synthese von Neoxanthin (27) und Mimulaxanthin (30) aus den Bisphosphonaten 43/44 nach Eugster et al.^[38, 54, 57]

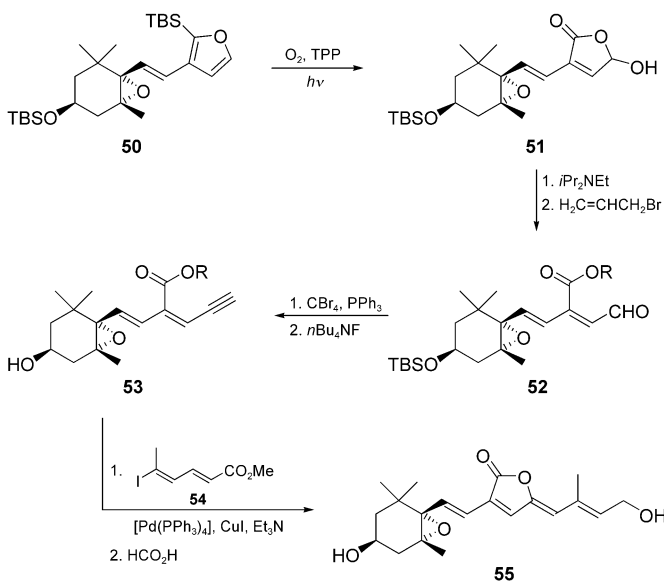
laxanthin (**30**)^[41,54] verwendet (Schema 16). So führte die Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion von zwei Äquivalenten **39** mit dem Bisphosphonat **43** nach dem Schema $C_{15}+C_{10}+C_{15}$ zum symmetrischen Produkt **45**, das durch Lindlar-Hydrierung und thermische Isomerisierung der zentralen Doppelbindung in Mimulaxanthin (**30**) umgewandelt wurde.^[54] Schrittweise Olefinierungen des Bisphosphonats **44** mit der Violaxanthin-Endgruppe **46** und dem allenischen C_{15} -Baustein **39** führten hingegen zum Neoxanthin (**27**).^[38,57]

Bei der einzigen Synthese von Fucoxanthin (**5**)^[11,12] durch Ito et al. wurde das oben beschriebene Aufbauschema umgepolzt: Der C₁₀-Dialdehyd **47** wurde nacheinander mit den beiden C₁₅-Phosphoran-Endgruppen **48** und **49** verknüpft (Schema 17).^[58] Allerdings sind einige Stufen dieser Synthese wenig effizient; beispielsweise liefert die Einführung des Epoxidrings im letzten Schritt hauptsächlich das nichtnatürliche Diastereomer.

Demgegenüber kann die kürzlich beschriebene, erste stereoselektive^[59] Synthese^[43,60] von Peridinin (**6**)^[13] ohne Übertreibung als ein Höhepunkt der Chemie allenischer Naturstoffe bezeichnet werden (Schema 18, 19). Neben dem stereoselektiven Aufbau der all-*trans*-Polyenkette und der chiralen Allengruppierung bestand die Herausforderung bei dieser Synthese in der Generierung eines (Z)- γ -Alkyliden-



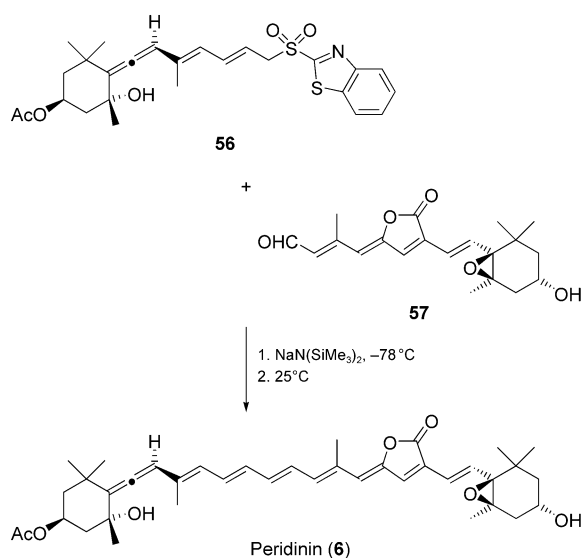
Schema 17. Synthese von Fucoxanthin (**5**) nach Ito et al.^[58]



Schema 18. Synthese von Peridinin (**6**):^[59] Herstellung des Schlüsselbausteins **55** (TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl; TPP = 5,10,15,20-Tetraphenyl-21*H*,23*H*-porphin; R = Allyl).

butenolidrings. Die Autoren erhielten den Schlüsselbaustein **55** ausgehend vom Silylfuran **50**, dessen chemoselektive Oxidation mit Singulett-Sauerstoff zum Butenolid **51** führte (Schema 18). Ringöffnung und Veresterung ergaben den Aldehyd **52**, der durch eine Corey-Fuchs-Reaktion in das terminale Alkin **53** umgewandelt wurde. Eine Eintopf-Reaktionssequenz aus Sonogashira-Kupplung dieses Alkins mit dem Ioddien **54**, reduktiver Desallylierung und stereoselektiver Lactonisierung ergab die Zielverbindung **55**. In allen drei Schritten dieser Reaktionsfolge dienen Pd^0 - und Pd^{II} -Verbindungen als Katalysatoren.

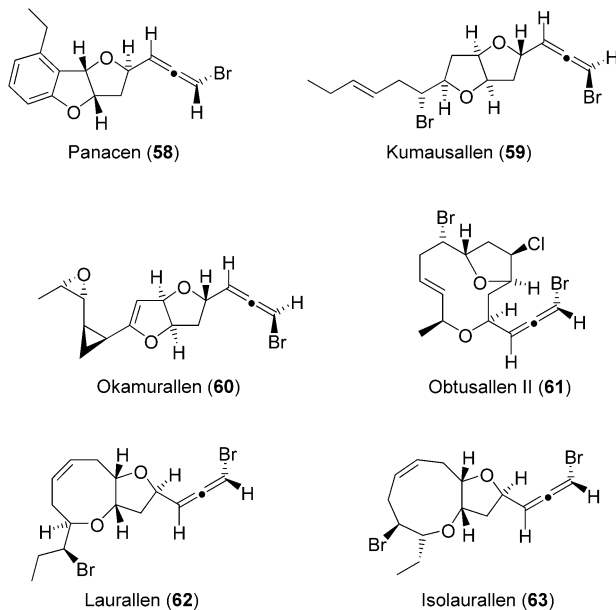
Der C₁₉-Baustein **56**, der ebenfalls durch *syn*-S_N2'-Substitution eines Propargyloxirans mit DIBAH zugänglich ist, wurde in einer Julia-Kocienski-Olefinierung mit dem C₂₀-Baustein **57** verknüpft, der durch Oxidation von **55** mit MnO₂ erhalten wurde. Dabei entstand zunächst überwiegend das Z-Produkt, das bei Raumtemperatur zum all-*trans*-Polyen Peridinin (**6**) isomerisierte (Schema 19).



Schema 19. Synthese von Peridin (6):^[59] Verknüpfung der Bausteine 56 und 57.

2.3. Bromallene

Die Bromallene stellen die jüngste Gruppe von Naturstoffen mit Allenstruktur dar. Der erste Vertreter, das Panacen (**58**), wurde erst 1977 isoliert,^[61] dennoch sind bereits über 30 Verbindungen bekannt.^[5,14] Größtenteils handelt es sich dabei um C₁₅-Dioxabicyclen mit exocyclischer Bromallen-Gruppierung,^[62] die in Rotalgen oder Mollusken vorkommen (Schema 20).

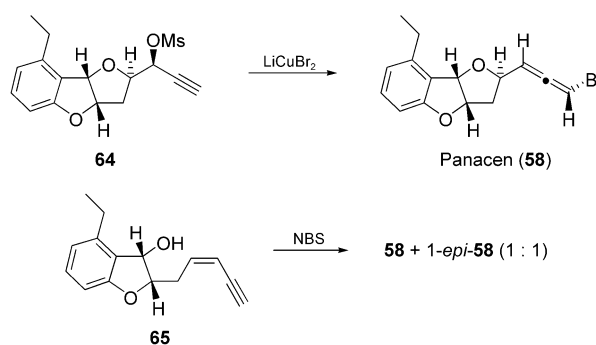


Schema 20. Natürliche Bromallene.

Die Strukturvielfalt dieser Naturstoffklasse ist beeindruckend. Am häufigsten sind Bicyclen mit 2,6-Dioxabicyclo[3.3.0]octan-System^[63] (Panacen (**58**),^[61] Kumausallen (**59**),^[64] Okamurallen (**60**),^[65] Aplysiallen^[66]) und 4,13-Dioxa-

bicyclo[8.2.1]tridecan-System (Dactylallen,^[67] Obtusallen II (**61**),^[68] Obtusallen III/IV und VII–IX^[68,69]). Darüber hinaus findet man aber auch Bicyclo[6.3.0]undecane (Laurallen (**62**),^[70] Pannosallen,^[71] Aplyparvunin^[72]), Bicyclo[6.4.0]dodecane (Microcladallen A–C^[73]), Bicyclo[7.3.0]dodecane (Isolaurallen (**63**),^[74] Neolaurallen^[75]), Bicyclo[7.3.1]tridecane (Obtusallen I,^[68,69] Kasallen^[76]) sowie Tricyclo[8.2.1.1⁴]tetradecane (Obtusallen V/VI^[69d]). Von dieser großen Auswahl potenzieller Zielverbindungen sind bisher lediglich Panacen (**58**), Kumausallen (**59**), Laurallen (**62**) und Isolaurallen (**63**) durch Totalsynthesen zugänglich.

Panacen (**58**) ist ein Metabolit der Molluske *Aplysia brasiliana*, die wegen ihres Geschmacks von Fischen verschmäht wird.^[61] Feldman et al. beschrieben 1982 eine Synthese des racemischen Naturstoffs, die auf einer *anti*-selektiven S_N2'-Substitution des Propargylmesylats **64** mit LiCuBr₂ beruht (Schema 21).^[77] Der Versuch einer biomimetischen

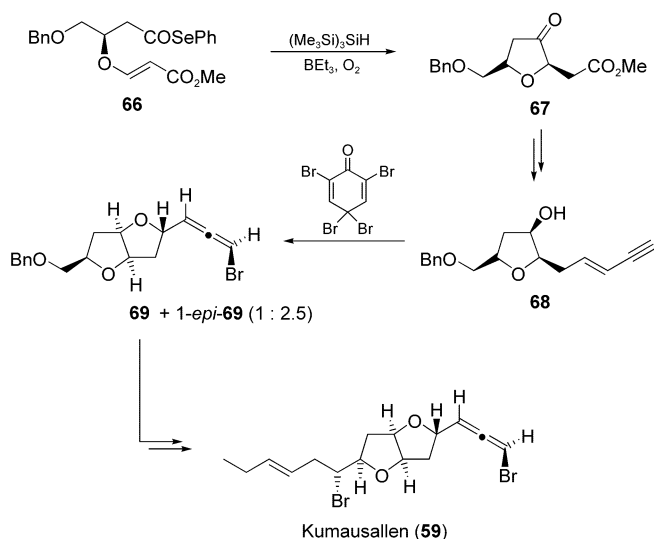


Schema 21. Synthese von (±)-Panacen (**58**)^[77,78] (Ms = Methansulfonyl, NBS = N-Bromsuccinimid).

Synthese durch Umsetzung des Enins **65** mit NBS oder 2,4,4,6-Tetrabromcyclohexadienon ergab hingegen nur ein 1:1-Gemisch von **58** und dem allenischen Epimeren.^[78]

(–)-Kumausallen (**59**) wurde 1983 aus der Rotalge *Laurencia nipponica* Yamada isoliert.^[64a] Die Synthese des racemischen Naturstoffs durch Overman et al. gelang ebenfalls durch S_N2'-Substitution eines Propargylmesylats mit LiCuBr₂.^[79] Auf dieser Route aufbauende formale Synthesen von (–)- und (+)-Kumausallen^[80,81] waren auf den enantioselektiven Zugang zu einem 2,6-Dioxabicyclo[3.3.0]octan-Gerüst aus Diethyltartrat oder einem geeigneten chiralen Sulfoxid angewiesen.

Einen gänzlich anderen, biomimetischen Ansatz verfolgten Evans et al.^[82] in ihrer Synthese von (–)-**59** (Schema 22). Dabei wurde das durch radikalische Cyclisierung des Acylselenids **66** mit Tris(trimethylsilyl)silan und Triethylboran mit hoher Diastereoselektivität zugängliche *cis*-disubstituierte Tetrahydrofuranon **67** durch Reduktion und Wittig-Olefinierung in das Enin **68** umgewandelt. Wie bei der biomimetischen Panacen-Synthese (Schema 21) lieferte auch hier eine elektrophile Cyclisierung das gewünschte bicyclische Bromallen **69** – allerdings war das nichtnatürliche Epimer das Hauptprodukt, das jedoch durch Umsetzung mit Samarium(II)-iodid und 2,4,4,6-Tetrabromcyclohexadienon in die gewünschte Zwischenstufe **69** umgewandelt werden konnte.



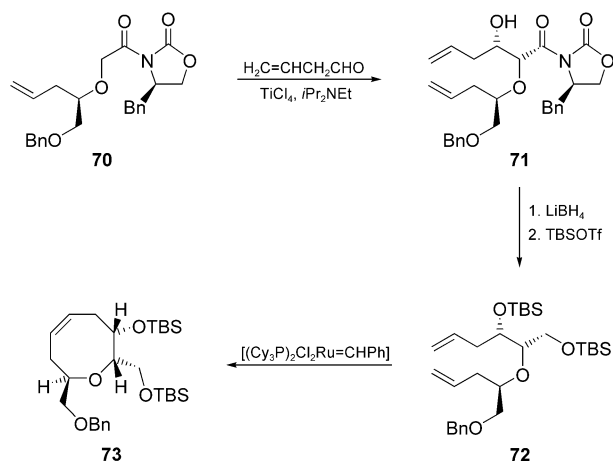
Scheme 22. Synthese von (–)-Kumausallen (**59**)^[82] (Bn = Benzyl).

Eine Sequenz aus Entschützung, Oxidation, Sakurai-Reaktion mit 3-Triethylsilylpent-1-en und Appel-Bromierung ($\text{CBr}_4/\text{PPh}_3$) führte schließlich zum (–)-Kumausallen (**59**).

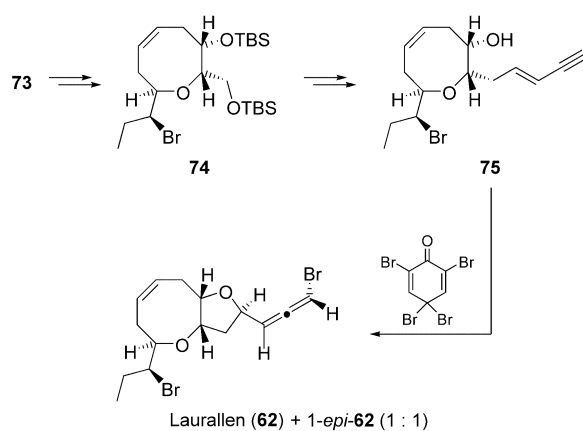
Die eng verwandten Bromallene Laurallen (**62**)^[70] und Isolaurallen (**63**)^[74] sowie das Neolaurallen,^[75] ein Stereoisomer von **63**, sind ebenfalls Metaboliten von *Laurencia nipponica* Yamada und anderen Rotalgen. In präparativer Hinsicht sind diese Naturstoffe nicht zuletzt wegen ihrer 8- und 9-gliedrigen cyclischen Ethereinheit interessant. Analog zu Panacen und Kumausallen deuten biomimetische Studien darauf hin, dass das Enin Prelaureatin eine Vorstufe für Laurallen (**62**) ist.^[83] Die kürzlich von Crimmins et al. beschriebenen Totalsynthesen von Laurallen (**62**)^[84] und Isolaurallen (**63**)^[85] folgen jedoch nicht biomimetischen Routen, sondern bauen die 8- und 9-gliedrigen Ringe durch Ringschlussmetathese auf.

Bei der Synthese von Laurallen (**62**) wurden zunächst in einer Aldolreaktion von But-3-enal mit dem Titanenolat des chiralen Oxazolidinons **70** zwei Chiralitätszentren des Bicyclus erzeugt (Schema 23). Reduktion und Schützen des Aldoladdukts **71** führten zum Dien **72**, dessen Ringschlussmetathese mit dem Grubbs-I-Katalysator in hervorragender Ausbeute (95 %) das Oxocin **73** lieferte. In der Folge wurde zunächst die Brompropyl-Seitenkette angegliedert, bevor die Enin-Seitenkette durch zwei Wittig-Reaktionen mit einem C_1 - bzw. einem C_3 -Baustein aufgebaut wurde (Schema 24). Auch diese Synthesesequenz wurde mit einer elektrophilen Cyclisierung des Enins **75** mit 2,4,4,6-Tetrabromcyclohexadienon abgeschlossen, die zu einem 1:1-Gemisch von Laurallen (**62**) und seinem allenischen Epimeren führte.

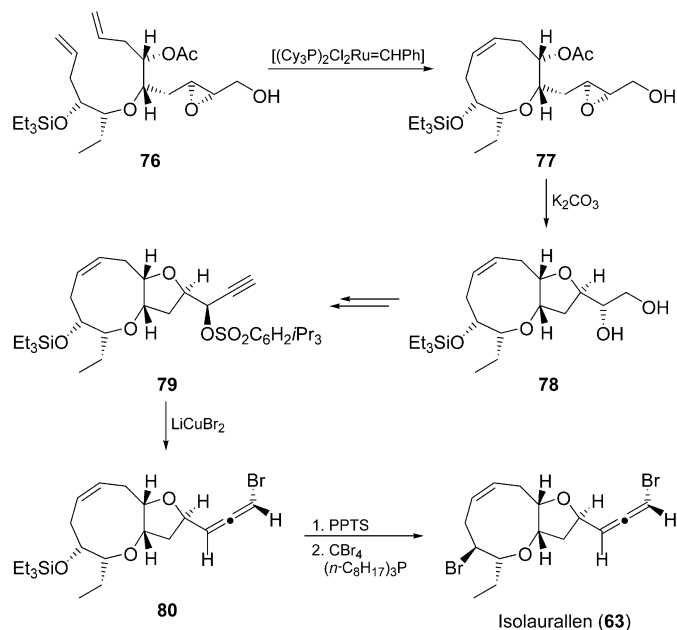
Bei der Totalsynthese von Isolaurallen (**63**) griffen Crimmins et al.^[85] auf die *anti*-selektive $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Substitution eines Propargylsulfonats mit LiCuBr_2 zurück, die sich bereits bei der Panacensynthese bewährt hatte (Schema 25). Eine Sequenz aus enantioselectiver Alkylierung und Sharpless-Epoxidierung lieferte das Dien **76**, dessen Ringschlussmetathese mit dem Grubbs-I-Katalysator erneut hoch effizient (94 % Ausbeute) die 9-gliedrige Ethereinheit



Scheme 23. Synthese von Laurallen (**62**):^[84] Aldolreaktion und Ringschlussmetathese.



Scheme 24. Synthese von Laurallen (**62**):^[84] Aufbau der Seitenketten und elektrophile Cyclisierung.

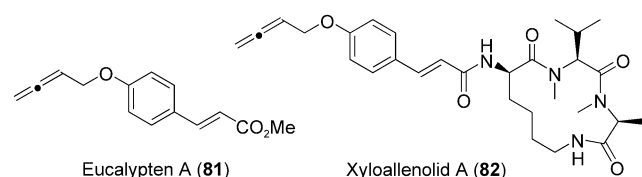


Scheme 25. Synthese von Isolaurallen (**63**)^[85] (PPTS = Pyridinium-*p*-toluolsulfonat).

ergab. Die Reaktion von **77** mit Kaliumcarbonat baute das Bicyclo[7.3.0]dodecan-Gerüst in **78** auf, das über mehrere Stufen in das Propargylsulfonat **79** überführt wurde. Die S_N2' -Substitution ergab das Bromallen **80** erwartungsgemäß mit hoher *anti*-Stereo selektivität. Entschützen und Appel-Bromierung schlossen die Synthese von **63** ab.

2.4. Sonstige natürliche Allene und Cumulene

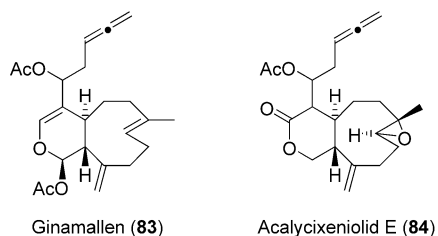
Etwa 30 weitere natürliche Allene lassen sich keiner der drei bisher behandelten Klassen zuordnen.^[5,14] Hierzu gehören Verbindungen mit acyclischer, oft achiraler Allengruppierung^[86] wie das Zimtsäurederivat Eucalypten A (**81**), das zusammen mit dem *Z*-Isomer Eucalypten B aus dem Pilz *Citocybe eucalyptorum* isoliert wurde (Schema 26).^[87] Interessanterweise findet sich in einem Pilz der Gattung *Xylaria*



Schema 26. Natürlich vorkommende allenische Zimtsäurederivate.

neben **81** und der entsprechenden allenischen Carbonsäure auch das cyclische Peptid Xyloallenolide A (**82**).^[88]

Eine ganze Reihe bicyclischer Naturstoffe mit terminaler Alleneinheit sind in Korallen der Gattung *Acalycigorgia* enthalten.^[89] Hierzu gehören Ginamallen (**83**) und die Acalycixeniolide B–F (Schema 27). Ein gemeinsames Merk-

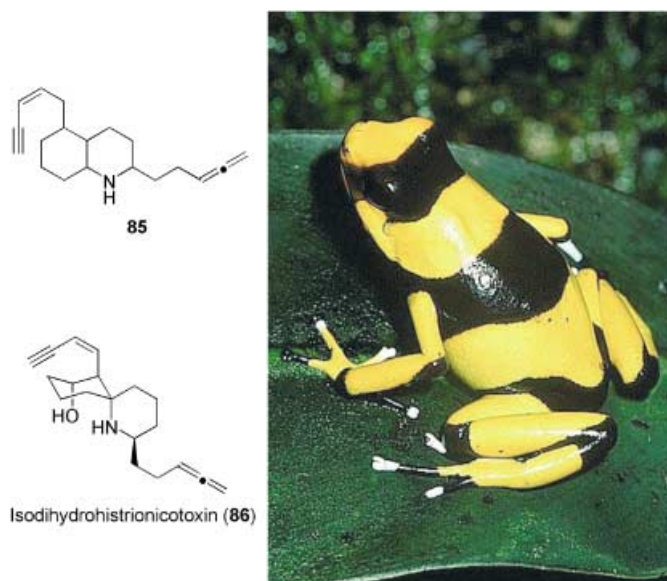


Schema 27. Allenische Naturstoffe aus Korallen der Gattung *Acalycigorgia*.

mal dieser Verbindungen ist ein *trans*-Bicyclo[7.4.0]tridecan-Gerüst mit *E*-konfigurierter Doppelbindung im größeren Ring, die wie bei Acalycixeniolide E (**84**) auch epoxidiert vorliegen kann. Einige dieser Acalycixeniolide inhibieren das Wachstum von Seegeleiern und wirken cytotoxisch gegen bestimmte Leukämie-Zelllinien.^[89] Für Acalycixeniolide E (**84**) wurde zudem kürzlich eine hohe antiangiogenetische Aktivität nachgewiesen.^[90] Synthesen dieser interessanten allenischen Naturstoffe wurden jedoch bisher nicht beschrieben.

Die Haut einiger in Kolumbien beheimateter „Pfeilgiftfrösche“ der Gattung *Dendrobates* enthält allenische Alkaloide mit Decahydrochinolin-^[91] oder Azaspiro[5.5]undecan-

Struktur^[92] (Schema 28). Bei den Decahydrochinolinen des Typs **85** treten *cis*- und *trans*-Isomere sowohl des Decalingerüsts als auch der daran gebundenen Seitenketten auf. Da in Gefangenschaft aufgezogene Frösche diese Toxine nicht bilden, werden sie wahrscheinlich mit der Nahrung aufge-

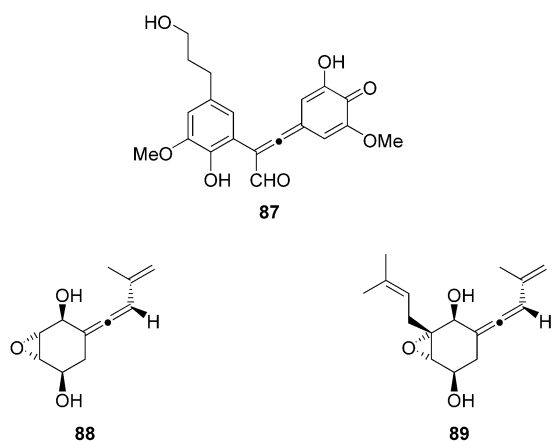


Schema 28. Der „Pfeilgiftfrosch“ *Dendrobates leucomelas* (rechts) und zwei allenische Alkaloide (links), die auf seiner Haut gefunden wurden.

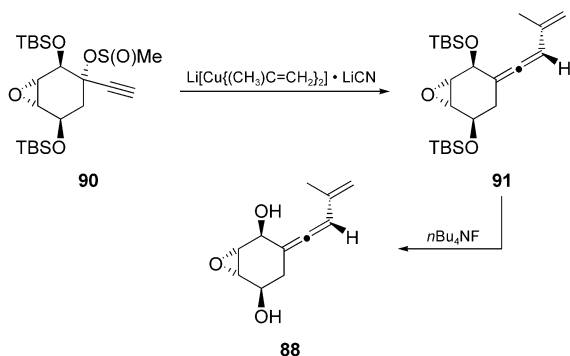
nommen; tatsächlich wurden ähnliche Verbindungen auch in der Ameise *Solenopsis azteca* gefunden.^[91b] Bei den allenischen Azaspiro[5.5]undecanen handelt es sich um Isodihydrohistrionicotoxin (**86**) und Isotetrahydrohistrionicotoxin, das eine 1,3-Butadienkette anstelle der Enin-Seitenkette trägt.^[92] Vergleichende Untersuchungen zur Wirkung auf Ionenkanäle des Nicotin-Acetylcholin-Rezeptors ergaben für Histrionicotoxine mit unterschiedlichen Seitenketten weitgehende Gemeinsamkeiten, wobei die stark ungesättigten allenischen Naturstoffe Isodihydro- (**86**) und Isotetrahydrohistrionicotoxin allerdings zumeist die höchsten Aktivitäten aufwiesen.^[92b] Auch für diese allenischen Alkaloide existieren bisher keine Totalsynthesen.

Die Naturstoffe **87–89** sind Beispiele für exocyclische Allene, die nicht den Carotinoiden oder Terpenoiden zuzuordnen sind (Schema 29). Das Chinonderivat **87** wurde kürzlich aus der Rinde des im Amazonasgebiet wachsenden Baums *Brosimum acutifolium* gewonnen.^[93] Wegen ihrer entzündungshemmenden und antirheumatischen Eigenschaften wird diese Rinde („Murure“) in der brasilianischen Volksmedizin eingesetzt. Die Vinylallene **88**^[94] und **89**^[95] stellen Pilzmetabolite dar. Verbindung **88** wurde aus dem Schlauchpilz *Eutypa lata* isoliert, der Obstbäume und Reben befällt und die so genannte Eutypiose verursacht, die zum Absterben der Gewächse führt.

Eine diastereoselektive Synthese des racemischen Vinylallens **88** wurde 1992 von Gordon und Tabacchi^[96] beschrieben (Schema 30). Die exocyclische Allengruppierung wurde dabei durch die *anti*- S_N2' -Substitution des Propargylsulfonats



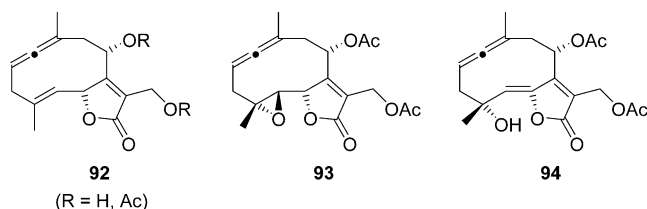
Schema 29. Natürlich vorkommende exocyclische Allene.



Schema 30. Synthese des exocyclischen Vinylallens **88**.^[96]

90 mit Lithium-diisopropenylcyanocuprat aufgebaut, wobei jedoch Reduktion und ein direkter Angriff des Nucleophils am Sulfonat als Nebenreaktionen auftraten. Entschützen des Produkts **91**, das in 35 % Ausbeute erhalten wurde, lieferte schließlich die gewünschte Zielverbindung **88**.

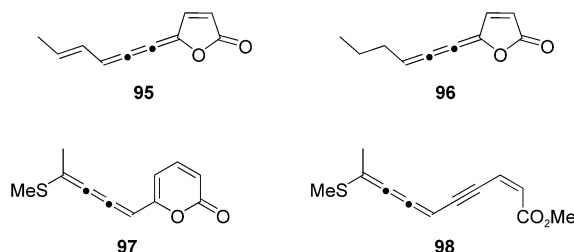
Vor etwa 20 Jahren fanden Bohlmann und Mitarbeiter bei der Untersuchung in Südamerika gewonnener Pflanzen der weitverbreiteten Gattung *Vernonia* die bisher einzigen natürlichen endocyclischen Allene (Schema 31).^[97] In diesen bicyc-



Schema 31. Cyclische Allene aus *Vernonia* sp.^[97]

lischen Sesquiterpenlactonen **92–94**^[98] kann die *E*-konfigurierte Doppelbindung im größeren, 10-gliedrigen Ring auch oxidiert vorliegen (**93**, **94**). Für diese faszinierenden Naturstoffe sind bislang ebenfalls keine Synthesen bekannt.

Bohlmann et al. entdeckten auch die bisher einzigen Naturstoffe mit Cumulen-Struktur (Schema 32):^[99] Zwischen 1965 und 1971 isolierten sie unter anderem aus den Wurzeln von Kamillen die Verbindungen **95–98**, deren außerordentlich geringe Stabilität die Strukturzuordnung erheblich erschwerte.



Schema 32. Natürliche Cumulene.^[99]

3. Pharmakologisch aktive Allene

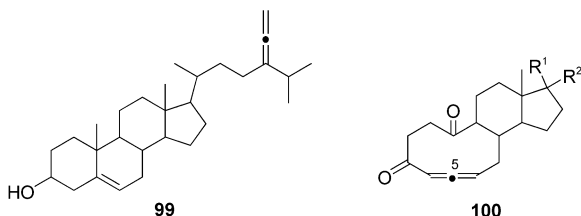
In den vorherigen Abschnitten wurden vielfältige biologische Funktionen allenischer Naturstoffe beschrieben, die den Einbau der Allengruppierung in nichtnatürliche Wirkstoffe interessant erscheinen lassen. Bei einer Abschätzung des möglichen Nutzens derartiger kumulierter Doppelbindungssysteme in pharmakologisch aktiven Verbindungen sollten Informationen zu Struktur-Aktivitäts-Beziehungen und zur Biogenese von Allenen hilfreich sein. Leider findet man auf diesem Gebiet neben vielen – durchaus plausiblen – Spekulationen derzeit nur sehr wenige experimentelle Untersuchungen.^[5]

So könnte die Aktivität des Insektenpheromons **12** beispielsweise auf die Allen-Topologie (starre C₃-Einheit mit axialer Chiralität) zurückgeführt werden, obgleich der Nachweis eines spezifischen Rezeptors für dieses Strukturelement bislang aussteht. Ähnliches gilt für die Biosynthese von Allenen, deren Bildung zumeist mit oxidativen oder reduktiven Umlagerungen von Alkinen erklärt wird^[5,100] (siehe z. B. die biomimetischen Synthesen der Bromallene Panacen (**58**),^[78] Kumausallen (**59**)^[82] und Laurallen (**62**)^[83] in Abschnitt 2.3), obwohl auch diese Annahmen experimentell kaum belegt sind.^[101]

Trotz dieses offensichtlichen Informationsdefizits wurde eine größere Anzahl unterschiedlicher allenischer Wirkstoffe synthetisiert und auf ihre pharmakologische Wirkung hin untersucht. Entsprechende Beiträge bis ca. 1980 sind bereits zusammengefasst worden.^[5] Jüngere Entwicklungen konzentrieren sich auf die Enzyminhibierung durch allenische Steroide, Prostaglandine, Aminosäuren und Nucleosid-Analoga. Die Wirkung beruht oft auf einer „Mechanismus-inhärenten Inhibierung“ („mechanism-based inhibition“), bei der ein Suizid-Substrat im aktiven Zentrum durch die normale katalytische Reaktion des Enzyms unter Bildung eines hochreaktiven acceptorsubstituierten Allens demaskiert wird, das dann eine irreversible Michael-Addition mit dem Enzym eingeht.^[5,102]

3.1. Steroide

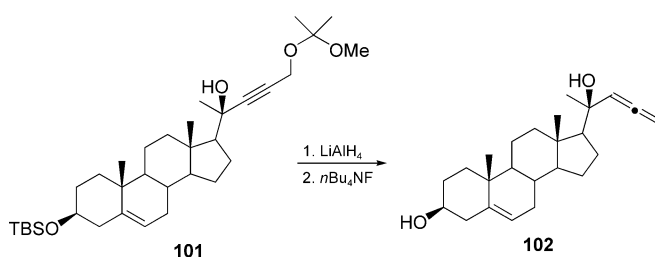
Allenische Steroide werden seit etwa 30 Jahren intensiv auf ihre pharmakologische Aktivität untersucht.^[5] So wurde das bisher einzige natürliche allenische Steroid **99** bereits drei Jahre vor der Isolierung aus dem Schwamm *Callyspongia diffusa* synthetisiert und als Inhibitor der Steroidbiosynthese der Seidenraupe *Bombyx mori* identifiziert (Schema 33).^[86d]



Schema 33. Allenische Steroide als Inhibitoren der Steroidbiosynthese.

In diese frühe Phase fällt auch die Verwendung allenischer 3-Oxo-5,10-secosteroide wie **100** zur irreversiblen Inhibierung bakterieller Ketosteroid-Isomerasen, die vermutlich auf der Michael-Addition einer nucleophilen Aminosäure-Seitenkette des Enzyms an die 5-Position des Steroids beruht.^[103,104] Diese Aktivität wurde auch bei den entsprechenden Ketonen mit einer Dreifachbindung in β,γ -Stellung beobachtet. Daher ist anzunehmen, dass diese Verbindungen in vivo durch eine enzymatische Isomerisierung in die allenischen Steroide **100** umgewandelt werden.^[104,105]

Die meisten in der Folgezeit dokumentierten allenischen Steroide tragen in der Position 17 eine Allengruppierung, die in der Regel durch S_N2' -Substitution^[106] oder S_N2' -Reduktion^[86d] eines geeigneten Propargylelektrophils gebildet wurde. So ergaben die Reduktion des Propargylethers **101** mit LiAlH_4 und nachfolgendes Entschützen der Silyletherfunktion das allenische Steroid **102**, das die Biosynthese von Ecdyson, einem an der Häutung von Insekten beteiligten Steroid, irreversibel inhibiert (Schema 34).^[107]

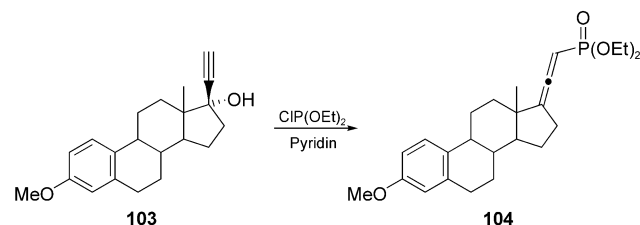


Schema 34. Synthese des allenischen Steroids **102** durch S_N2' -Reduktion.^[107]

Alternative, auch stereoselektive, Synthesemethoden für diese allenischen Steroide machen sich kationische Cyclisierungen^[108] oder [2,3]-sigmatrope Umlagerungen^[109] zunutze. Beispielweise wurde der allenische Michael-Acceptor **104** in 57% Ausbeute durch Umsetzung von Mestranol (**103**) mit Chlordiethylphosphit erhalten und zur Inhibierung der Ste-

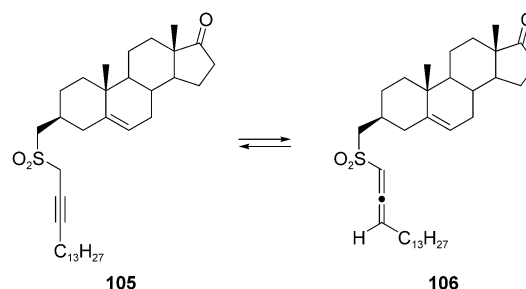
roidbiosynthese bei Erregern der *Pneumocystis-carinii*-Pneumonie (PCP), der mit Abstand häufigsten Erkrankung bei AIDS-Patienten, eingesetzt (Schema 35).^[110]

Weitere Variationen allenischer Steroide umfassen den Einbau einer Allengruppierung in den Positionen 10,^[111] 11^[112] oder 3. Williams und Boehm^[113] untersuchten eine Reihe steroidal Propargylsulfone als Inhibitoren der Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase (G6PDH). Die höchste



Schema 35. Synthese des allenischen Phosphonats **104** durch [2,3]-sigmatrope Umlagerung.^[110]

Aktivität fanden sie bei Substraten mit lipophilen Alkylresten in der 3β -Position (z.B. **105**; Schema 36). Auch in diesen Fällen wird angenommen, dass im aktiven Zentrum des Enzyms eine Isomerisierung unter Bildung des Allenylsulfons **106** abläuft, das anschließend eine irreversible Michael-Addition mit einer nucleophilen Aminosäure-Seitenkette eingeht.

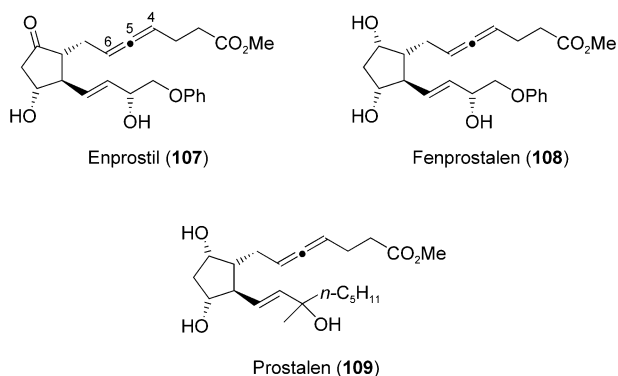


Schema 36. In 3β -Position substituierte Steroide als Inhibitoren von Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase.

3.2. Prostaglandine und Carbacycline

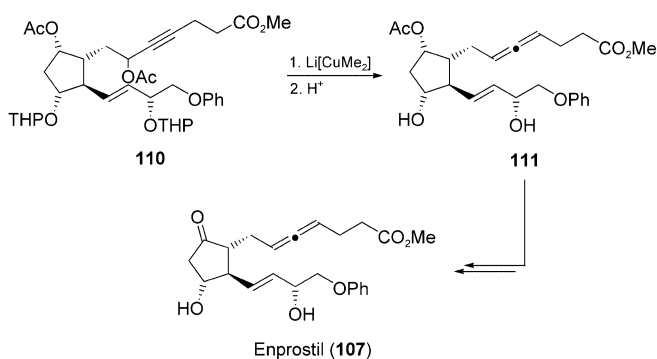
Die Variation der Struktur von Prostaglandinen und Prostacyclinen durch Einbau einer Allengruppierung in die α - oder ω -Seitenkette wird seit etwa 30 Jahren eingehend untersucht. Diese Modifikationen sollen dabei nicht nur die pharmakologische Aktivität modulieren, sondern auch die metabolische Stabilität und folglich die Bioverfügbarkeit dieser Verbindungen verbessern.^[114]

Während bisher nur wenige Beispiele für Prostaglandine mit allenischer ω -Seitenkette beschrieben wurden,^[115] die überdies nicht herausragend wirksam sind, gelangten einige Verbindungen mit einer Allengruppierung in der 4-5-6-Position bis zur Markteinführung (Schema 37).^[114] Der bekannteste dieser Wirkstoffe ist das Enprostil (**107**),^[114] ein PGE_2 -Analogon, das die Magensäuresekretion stark inhibiert.^[116,117] Diese Verbindung ist oder war in einigen Ländern unter den



Schema 37. Allenische Prostaglandine, die als Wirkstoffe bis zur Markteinführung gelangt sind.

Handelsnamen Gardrin, Camleed oder Syngard zur Prävention und Behandlung von Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren im Handel. Die Einführung der Alleneinheit und der Phenoxygruppe sollten die Metabolisierung des oral verabreichten Wirkstoffs verlangsamen. Interessanterweise hat jede dieser Modifikationen für sich nur einen geringen Einfluss auf die antisekretorische Aktivität, wohingegen Enprostil mehr als 600fach aktiver ist als das verwandte PGE₂.^[118] Enprostil wird in der Regel als racemisches Diastereomergemisch bezüglich der allenischen Chiralitätsachse verabreicht. Bei der ersten Synthese dieses Isomergemischs (Schema 38)^[119] wurde die Allengruppierung



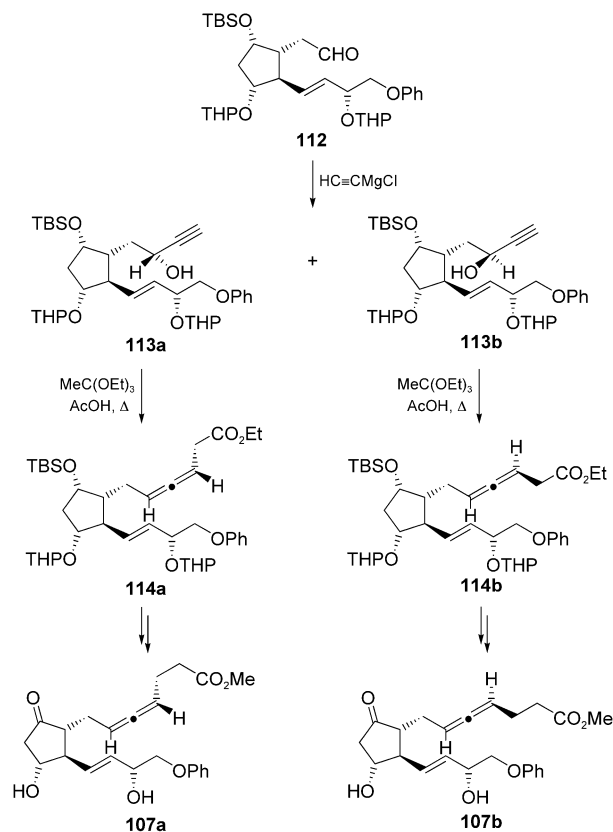
Schema 38. Synthese von racemischem Enprostil (**107**)^[119,120] (THP = Tetrahydropyranyl).

durch S_N2'-Reduktion des Propargylacetats **110** mit Lithiumdimethylcuprat^[115,120] generiert. Schutzgruppenmanipulationen und die Oxidation der 9-OH-Gruppe führten zum gewünschten Produkt **107**.

Eine Reihe weiterer, teilweise auch stereoselektiver Strategien zum Aufbau allenischer Prostaglandine wurden während des letzten Jahrzehnts entwickelt. Die bislang konvergenteste Synthese beruht auf einer Dreikomponentenkupplung durch 1,4-Addition einer Organokupferverbindung an ein Enon mit anschließender Alkylierung der Enolat-Zwischenstufe.^[121] Zwar verlief die Alkylierung bei dieser Reaktionssequenz oft mit schlechten Ausbeuten,^[122] da die Reaktivität der gemischten Kupfer/Lithium-Enolate aus der

Michael-Addition gering ist, doch ließ sich dieser Schritt deutlich effizienter gestalten, indem man das Enolat als Silylenolether abging und diesen für die anschließende Alkylierung in das Lithiumenolat überführte.^[123] Abweichend davon bauten Sato et al.^[124] das Enprostil-Gerüst durch zwei aufeinander folgende 1,4-Additionen von Organokupferverbindungen an ein geeignetes Substrat auf.

Die selektive Synthese der vier Stereoisomere von Enprostil gelang schließlich Cooper und Mitarbeitern^[125a] mithilfe einer Orthoester-Claisen-Umlagerung (Schema 39): Durch

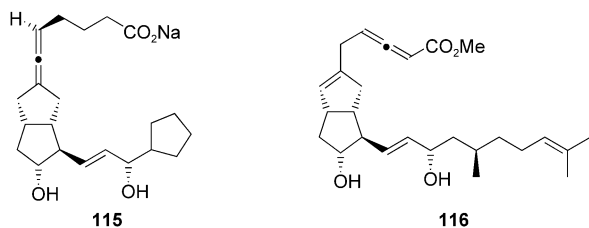


Schema 39. Stereoselektive Synthese von Enprostil durch Orthoester-Claisen-Umlagerung.^[125a]

Acetylidaddition an den Aldehyd **112** erhielten sie ein 3:2-Gemisch der epimeren Propargylalkohole **113a** und **113b**, die chromatographisch voneinander getrennt und durch *syn*-stereoselektive Claisen-Umlagerung in **114a** bzw. **114b** umgewandelt wurden. Homologisierung, Oxidation und Entschütten ergaben schließlich die gewünschten reinen Enprostil-Isomere **107a** und **107b**, deren Enantiomere auf dem gleichen Weg erhalten wurden. Unter diesen vier stereoisomeren Prostaglandin-Analoga weist **107a** die bei weitem höchste antisekretorische Aktivität^[116b] sowie die stärkste Bindung zu den entsprechenden PG-Rezeptoren auf.^[117a]

Die dem Enprostil eng verwandten allenischen PGF_{2α}-Analoga Fenprostalen (**108**) und Prostalen (**109**) dienen in der Veterinärmedizin zur Regulierung von Brunftzyklen. Wie bei der Enprostil-Synthese (Schema 38) wird die allenische α-Seitenkette durch eine Cuprat-vermittelte S_N2'-Reduktion

gebildet.^[114] Abgesehen von diesen Prostaglandin-Analoga sind auch einige hydrolysebeständige allenische Prostacyclin-Analoga bekannt, so z.B. das Carbacyclin **115** und das Isocarbacyclin **116** (Schema 40). Das Allen **115**, ein besonders



Schema 40. Allenische Carbacycline.

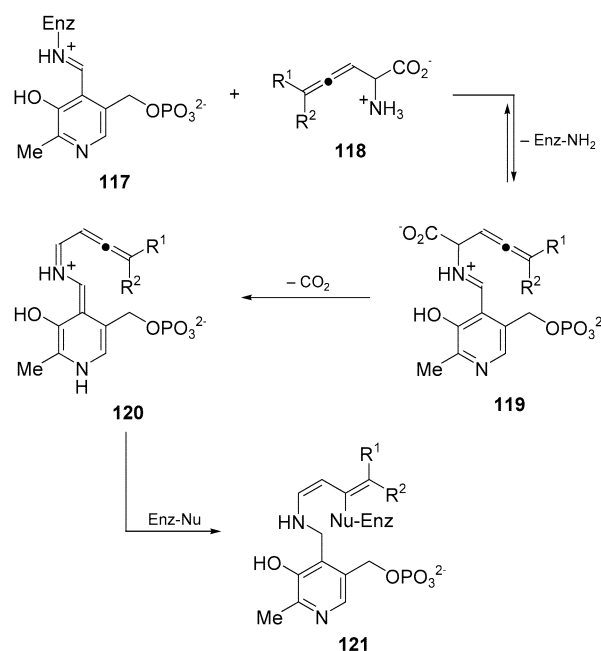
vielversprechender Thrombosehemmer,^[114] wurde durch die [2,3]-sigmatrope Umlagerung eines propargylischen Sulfensäureesters und anschließende Umsetzung des allenischen Sulfoxids mit Methylolithium erhalten.^[126] Dagegen erzeugten Mikami et al.^[127] die allenische Seitenkette des Isocarbacyclins **116** durch Palladium- und Samarium-vermittelte Reduktion eines sekundären Propargylphosphats.

3.3. Aminosäuren

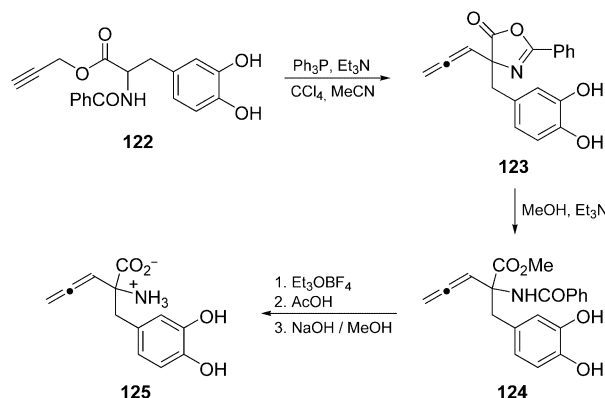
Allenische Aminosäuren gehören zu den klassischen Suizid-Substraten für die irreversible Mechanismus-inhärente Inhibierung von Enzymen.^[5] Unter den unterschiedlichen Typen allenischer Substrate, die zur Enzyminhibierung verwendet wurden,^[128, 129] spielt die Hemmung der Vitamin-B₆(Pyridoxalphosphat)-abhängigen Decarboxylasen durch α -Allenyl- α -aminosäuren eine besonders wichtige Rolle (Schema 41). In Analogie zu anderen β,γ -ungesättigten Aminosäuren^[102, 130] wird dabei angenommen, dass die allenische Aminosäure **118** mit der Decarboxylase **117** zum Imin **119** reagiert, das durch Decarboxylierung in den Michael-Acceptor **120** umgewandelt wird. Der Angriff einer nucleophilen Gruppe des aktiven Zentrums hat schließlich die irreversible Bildung des Addukts **121** und damit die Inhibierung der Decarboxylase zur Folge.^[131, 132]

Die ersten Synthesen von α -Allenyl- α -aminosäuren^[131, 133] bedienten sich der von Steglich et al.^[134] etablierten Bedingungen für die Oxazol-Claisen-Umlagerung von ungesättigten *N*-Benzoylaminosäureestern (Schema 42). So ergab die Umsetzung des Propargylesters **122** mit PPh₃ und CCl₄ das allenische Oxazolon **123**, das durch Methanolyse in den entsprechenden *N*-Benzoylaminosäureester **124** umgewandelt wurde. Schrittweises Entschützen führte schließlich zum allenischen DOPA-Derivat **125**, dessen Aktivität bei der Decarboxylase-Inhibierung diejenige von α -Vinyl- und α -Ethinyl-DOPA deutlich übersteigt.^[133]

Weitere Varianten der Claisen-Umlagerung wurden ebenfalls zur Synthese allenischer Aminosäurederivate eingesetzt. Während die Ireland-Claisen-Umlagerung keine befriedigenden Ergebnisse lieferte,^[133b] konnten Kazmeier und Görbitz^[135] durch Chelat-kontrollierte Claisen-Umlagerung von Esterenolaten eine Reihe unterschiedlich substituierter α -



Schema 41. Postulierter Mechanismus der Inhibierung Pyridoxalphosphat-abhängiger Decarboxylasen durch α -Allenyl- α -aminosäuren (Enz = Enzym).

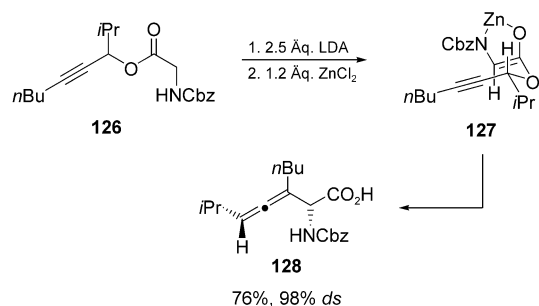


Schema 42. Synthese von α -Allenyl-DOPA (**125**).^[133]

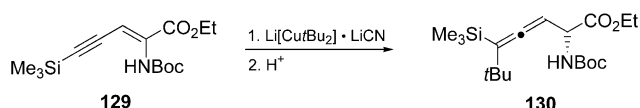
Allenyl- α -aminosäuren herstellen (Schema 43). Beispielsweise ergaben die Deprotonierung des Propargylesters **126** mit zwei Äquivalenten Lithiumdiisopropylamid und die anschließende Transmetallierung mit Zinkchlorid den Chelatkomplex **127**, der sich mit hoher *syn*-Stereoselektivität in das Aminosäurederivat **128** umlagerte.

Alternative Synthesewege zu α -Allenyl- α -aminosäuren beruhen auf radikalischen^[136] und übergangsmetallkatalysierten^[137] Allenylierungen sowie Kupfer-vermittelten Michael-Additionen.^[15b] So konnten sterisch anspruchsvolle Aminosäurederivate (z.B. **130**) durch 1,6-Addition von Lithium-di(*tert*-butyl)cyanocuprat an acceptorsubstituierte Enine wie **129** erhalten werden (Schema 44).

Neben α -Allenyl- α -aminosäuren wurden auch allenische Derivate von γ -Aminobuttersäure (GABA) als Inhibitoren der Pyridoxalphosphat-abhängigen GABA-Aminotransfe-

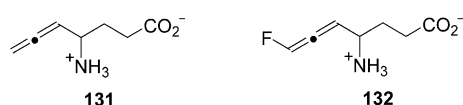


Schema 43. Synthese des allenischen Aminosäurederivats **128** durch Chelat-kontrollierte Claisen-Umlagerung^[135] (LDA = Lithiumdiisopropylamid, Cbz = Benzyloxycarbonyl).



Schema 44. Synthese des allenischen Aminosäurederivats **130** durch 1,6-Cuprataddition^[15b] (Boc = *tert*-Butoxycarbonyl).

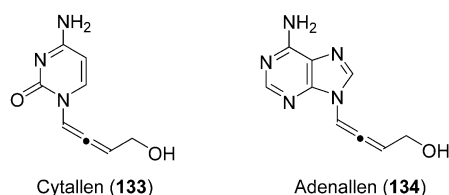
rase getestet (Schema 45).^[131, 138–142] Die Synthese von γ -Allenyl-GABA (**131**) und entsprechender methylierter Derivate erfolgte durch Crabbé-Reaktion,^[131] Aza-Cope-Umlagerung,^[138] und Lactam-Allenylisierung;^[139] das Fluorallen **132** konnte durch S_N2' -Reduktion eines Propargylchlorids erhalten werden.^[141]



Schema 45. Allenische Derivate von γ -Aminobuttersäure (GABA).

3.4. Nucleosid-Analoga

Allenische Nucleosid-Analoga sind als cytotoxische und antivirale Wirkstoffe von hohem aktuellen Interesse. Prototypen dieser Verbindungsklasse (Schema 46) sind die von

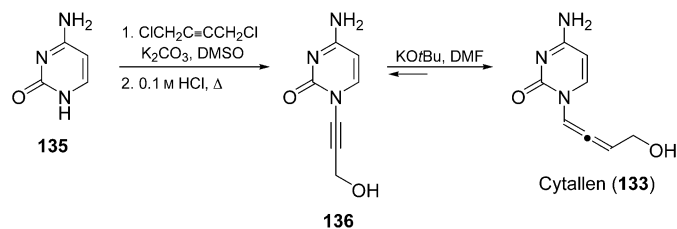


Schema 46. Allenische Nucleosid-Analoga.

Zemlicka^[143] entwickelten Nucleosid-Analoga Cytallen (**133**) und Adenallen (**134**), die 1988 erstmals beschrieben wurden. Seitdem wurde das Spektrum allenischer Nucleosid-Analoga um viele verwandte Verbindungen (z.B. Guanallen, Hypoxallen) erweitert.^[143] Cytallen (**133**) und Adenallen (**134**) wurden vor allem wegen ihrer Ähnlichkeit mit Cytosin bzw.

Adenosin als Zielverbindungen gewählt. Dabei ahmt die Hydroxyallen-Seitenkette nicht nur die räumliche Anordnung des Riboseringes nach, sondern bietet auch die Möglichkeit zur In-vivo-Phosphorylierung an der Hydroxyfunktion.

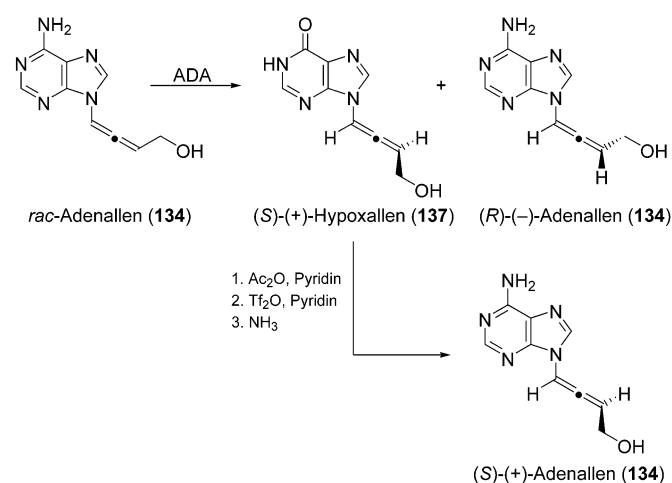
Die beiden Nucleosid-Analoga erhielt man durch Alkylierung der freien Nucleobase, z.B. Cytosin (**135**), mit 1,4-Dichlorbut-2-in (Schema 47). Anschließende Hydrolyse



Schema 47. Synthese von racemischem Cytallen (**133**).^[144]

ergab den Propargylalkohol **136**, der unter basischen Bedingungen im Gleichgewicht mit der Allenform **133** steht, die chromatographisch isoliert werden kann.^[144]

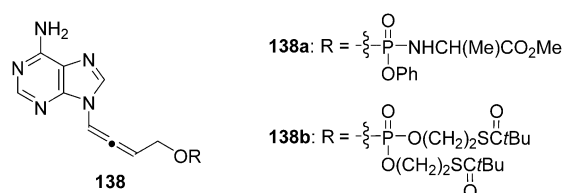
Sehr schnell wurde eine erstaunliche Vielfalt an biologischen Aktivitäten von Cytallen, Adenallen und ihren Derivaten entdeckt. Sie inhibieren nicht nur die Replikation von HIV und anderen Retroviren, sondern wirken auch stark cytotoxisch.^[144] Im Gegensatz hierzu zeigt ein Adenallen-Analogon mit zwei terminalen CH_2OH -Gruppen keine antivirale Aktivität.^[145] Um den Zusammenhang zwischen der biologischen Aktivität und der absoluten Konfiguration der allenischen Seitenkette zu untersuchen, wurden die reinen Enantiomere der allenischen Nucleosid-Analoga durch kinetische Racematspaltung gewonnen. Dies gelang im Fall des Cytallens durch Lipase-katalysierte Acylierung.^[146] Beim Adenallen kam eine Adenosin-Desaminase-katalysierte Desaminierung zu (*R*)-(-)-**134** und (*S*)-(+)-Hypoxallen (**137**) zum Einsatz (Schema 48),^[147] welches durch Veresterung,



Schema 48. Kinetische Racematspaltung von Adenallen (**134**) durch enzymkatalysierte Desaminierung^[147] (ADA = Adenosin-Desaminase, Tf = Trifluormethansulfonyl).

Ammonolyse und Esterhydrolyse in (*S*)-(+)-Adenallen umgewandelt wurde.

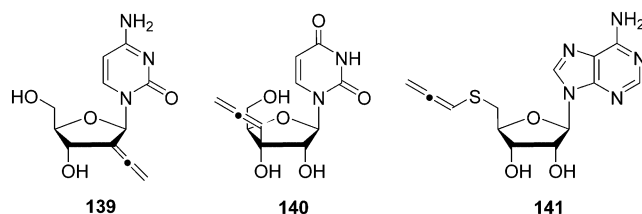
Bei Versuchen zur Inhibierung von HIV-1 mit den Enantiomeren von Cytallen (**133**) und Adenallen (**134**) waren ausschließlich die *R*-Enantiomere aktiv.^[146,147] Zudem inhibiert (*R*)-(-)-**133** die Replikation des Hepatitis-B-Virus.^[148] Die als Wirkstoffvorstufen fungierenden Nucleosid-Analoga werden dabei durch enzymatische Phosphorylierung aktiviert. Da in HIV-Zellen mit einer Resistenz gegen antivirale Verbindungen wie AZT häufig ein Mangel an den Kinasen herrscht,^[143c] die für die Bildung des Monophosphats erforderlich sind, wurden auch lipophile Phosphodiester-Derivate der allenischen Nucleosid-Analoga zur Inhibierung von Retroviren eingesetzt. Tatsächlich konnten für die phosphorylierten Adenallen-Derivate **138** deutlich gesteigerte Anti-HIV-Aktivitäten nachgewiesen werden (Schema 49). Beispielsweise ist das Phosphodiesteramidat



Schema 49. Phosphodiester-Derivate von Adenallen.

138a 16-mal (Racemat) bzw. 28-mal (*R*-Enantiomer) aktiver als Adenallen^[149] (für das *S*-Acylthioethylphosphat **138b**^[150] ergaben sich geringere Effekte). Allerdings geht diese Aktivitätssteigerung mit einer erhöhten Cytotoxizität und einer geringeren Selektivität einher.

Neben den Nucleosid-Analoga mit allenischer Seitenkette wurden auch einige Derivate beschrieben, in denen ein intakter Ribofuranosering eine Allengruppierung trägt (Schema 50). So erzeugten Jarvi und McCarthy^[151] 2'-



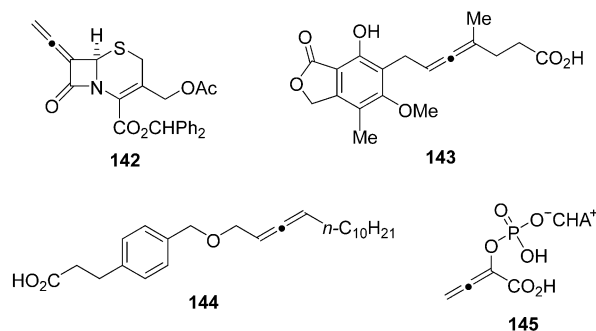
Schema 50. Allenische Nucleosid-Analoga mit modifiziertem Ribofuranosering.

Desoxy-2'-ethenylidencytidin (**139**) sowie das entsprechende Adenosin-Derivat (als potenzielle Inhibitoren der Ribonucleotid-Reduktase bzw. *S*-Adenosyl-L-Homocystein-Hydrolase) durch eine Palladium-katalysierte S_N2' -Reduktion der entsprechenden Propargylcarbonate. 3'-Allenyluridin (**140**), das durch eine Crabbé-Homologisierung des entsprechenden 3'-Ethinyl-Derivats erhalten wurde, zeigte jedoch keinerlei Antitumoraktivität.^[152] Der allenische Thioether **141** ist wiederum gegen das Vaccinia-Virus aktiv und wurde analog zu

Cytallen (**133**) und Adenallen (**134**) durch eine basische Isomerisierung des entsprechenden Propargylthioethers erhalten.^[153]

3.5. Sonstige allenische Wirkstoffe

Neben allenischen Steroiden, Prostaglandinen, Aminosäuren und Nucleosid-Analoga wurden einige weitere funktionalisierte Allene mit begrenztem Erfolg zur Enzyminhibierung eingesetzt (Schema 51).^[154–159] So zeigten das 7-

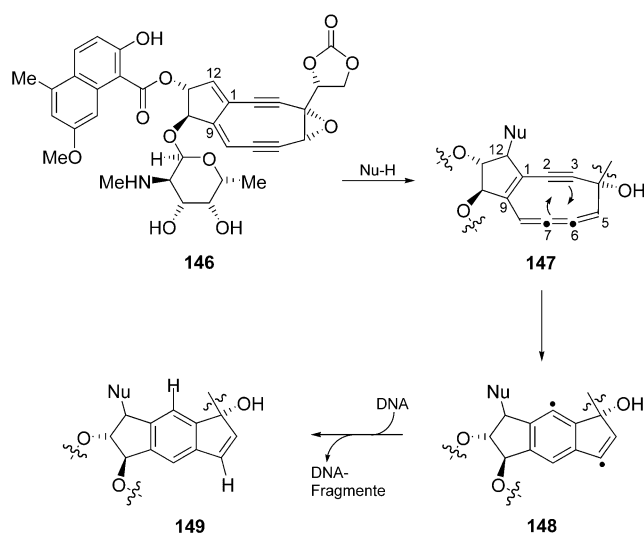


Schema 51. Zur Enzyminhibierung eingesetzte funktionalisierte Allene (CHA⁺ = Cyclohexylammonium).

Vinylidenccephalosporin **142** und verwandte Allene anstelle der erhofften Aktivität als Inhibitor der humanen Leukocyten-Elastase lediglich eine schwache Inhibierung der Schweinepankreas-Elastase.^[156] Auch die immunsuppressive Aktivität des allenischen Mycophenolsäure-Derivats **143**^[157] und die Inhibierung der 12-Lipoxygenase durch die Carbonsäure **144**^[158] blieben weit hinter den Erwartungen zurück. Im Gegensatz hierzu erwies sich das Carboxyallenylphosphat **145** als ein effizienter Inhibitor der Phosphoenolpyruvat-Carboxylase sowie der Pyruvat-Kinase.^[159] Die Hydrolyse des allenischen Phosphats dürfte dabei zu 2-Oxobut-3-enoat führen, das eine irreversible Michael-Addition mit nucleophilen Seitenketten des Enzyms eingeht.

Bei einer Reihe weiterer pharmakologisch aktiver ungesättigter Verbindungen wird die Bildung eines reaktiven Allens durch Isomerisierung eines Alkins^[160] oder durch Eliminierung^[161] angenommen. Das Paradebeispiel für diese Bildung eines hochreaktiven Allens ist das Endiin-Antibiotikum Neocarzinostatin (Schema 52).^[162]

Die hohe Cytotoxizität des Neocarzinostatins beruht auf der Aktivierung des Neocarzinostatin-Chromophors (**146**) durch Angriff eines Nucleophils (gewöhnlich ein Thiol) in 12-Position des zentralen Bicyclo[7.3.0]dodecan-Systems. Bei der Öffnung des Epoxidrings entsteht das Enincumulen **147**, das unter physiologischen Bedingungen eine Myers-Saito-Cyclisierung zwischen C-3 und C-7 eingeht. Das so gebildete aromatische Diradikal **148** stabilisiert sich durch die Abstraktion von Wasserstoffatomen aus dem Kohlenhydrat-Rückgrat der DNA, was schließlich zur DNA-Spaltung führt.^[162]



Schema 52. Postulierter Mechanismus der DNA-Spaltung durch den Neocarzinostatin-Chromophor **146**.^[147]

Da die Doppelbindung zwischen C-5 und C-6 für die Myers-Saito-Cyclisierung des Enincumulens **147** nicht notwendig ist, wurde in den letzten Jahren eine große Zahl von Eninallen als Modellverbindungen für den Neocarzinostatin-Chromophor synthetisiert und auf ihre Aktivität bei der DNA-Spaltung untersucht. Da diese Arbeiten jedoch bereits mehrfach ausführlich zusammengefasst worden sind,^[162] werden sie hier nicht behandelt.

4. Zusammenfassung

Die Chemie allenischer Natur- und Wirkstoffe hat sich seit ihren Anfängen vor etwa 50 Jahren zu einem reizvollen und fruchtbaren Gebiet entwickelt. Fortschritte bei der Isolierung und Charakterisierung neuer allenischer Naturstoffe wurden begleitet von der Etablierung effizienter Syntheseverfahren, die einen Zugang zu vielen enantiomerenreinen Zielverbindungen eröffneten. Höhepunkte dieser Entwicklung stellen die enantioselektiven Totalsynthesen des allenischen Carotinoids Peridin (6) sowie der Bromallene Laurallen (62) und Isolaurallen (63) dar.

Inspiziert durch die interessanten biologischen Eigenschaften allenischer Naturstoffe sind Allengruppierungen seit etwa 30 Jahren systematisch in pharmakologisch aktive Verbindungsklassen (Steroide, Prostaglandine, Aminosäuren, Nucleoside) eingebaut worden. In vielen Fällen weisen diese funktionalisierten Allene interessante Aktivitäten auf, beispielsweise als Mechanismus-inhärente Enzyminhibitoren, Cytostatika oder antivirale Wirkstoffe. Nicht zuletzt dank der Entwicklung effizienter stereoselektiver Synthesemethoden haben sich Allene als pharmakologisch wichtige Verbindungsklasse etabliert, sodass weitere Fortschritte auf diesem Gebiet mit Spannung erwartet werden können.

Eingegangen am 25. August 2003 [A628]

- [1] a) *The Chemistry of Ketenes, Allenes, and Related Compounds* (Hrsg.: S. Patai), Wiley, New York, **1980**; b) *The Chemistry of the Allenes* (Hrsg.: S. R. Landor), Academic Press, London, **1982**; c) H. F. Schuster, G. M. Coppola, *Allenenes in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1984**; d) C. J. Elsevier in *Methods of Organic Chemistry* (Houben-Weyl), Vol. E21a (Hrsg.: G. Helmchen, R. W. Hoffmann, J. Mulzer, E. Schaumann), Thieme, Stuttgart, **1995**, S. 537–566; e) *Modern Allene Chemistry* (Hrsg.: N. Krause, A. S. K. Hashmi), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- [2] J. H. Van't Hoff, *La Chimie dans L'Espace*, Bazendijk, Rotterdam, **1875**.
- [3] B. S. Burton, H. von Pechmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, 20, 145–149.
- [4] E. R. H. Jones, G. H. Mansfield, M. L. H. Whiting, *J. Chem. Soc.* **1954**, 3208–3212.
- [5] a) „Naturally Occurring Allenes“: S. R. Landor in *The Chemistry of the Allenes* (Hrsg.: S. R. Landor), Academic Press, London, **1982**, S. 679–707; b) A. Claesson, „Biologically Active Allenes“ in *The Chemistry of the Allenes* (Hrsg.: S. R. Landor), Academic Press, London, **1982**, S. 709–733; c) „Biological Formation and Reactions“: C. H. Robinson, D. F. Covey in *The Chemistry of Ketenes, Allenes, and Related Compounds* (Hrsg.: S. Patai), Wiley, Chichester, **1980**, S. 451–485.
- [6] F. W. Semmler, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1906**, 39, 726–731.
- [7] a) H. Gilman, P. R. van Ess, R. R. Burtner, *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, 55, 3461–3463; b) A. St. Pfau, J. Pictet, P. Plattner, B. Susz, *Helv. Chim. Acta* **1935**, 18, 935–951.
- [8] H. Staudinger, L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta* **1924**, 7, 212–235.
- [9] L. Crombie, S. H. Harper, D. Thompson, *J. Chem. Soc.* **1951**, 2906–2915.
- [10] Interessanterweise hat diese Korrektur keinen Eingang in die Allen-Monographie von Schuster und Coppola^[1c] gefunden, in der auf S. 1 Pyrotholon als das erste natürliche Allen erwähnt wird!
- [11] R. Willstätter, H. J. Page, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1914**, 404, 237–271.
- [12] R. Bonnett, A. A. Spark, J. L. Tee, B. C. L. Weedon, *Proc. Chem. Soc. London* **1964**, 419.
- [13] a) F. Schütt, *Ber. Dtsch. Bot. Ges.* **1890**, 8, 9–32; b) H. H. Strain, W. A. Svec, K. Aitzetmüller, M. C. Grandolfo, J. J. Katz, H. Kjosen, S. Norgard, S. Liaaen-Jensen, F. T. Haxo, P. Wegfahrt, H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 1823–1825.
- [14] Eine im August 2003 durchgeführte Recherche in der Beilstein-Datenbank BS0302PR (Allen mit maximalen Freiheitsgraden im Struktureditor, inp = * im Faktedit) ergab 194 Treffer. Nach Berücksichtigung von Mehrfachnennungen, Fehleinträgen sowie einiger in dieser Datenbank nicht enthaltener Verbindungen verblieben 146 allenische Naturstoffe (38 lineare Allene, 46 allenische Carotinoide und Terpenoide, 33 Bromallene, 29 weitere Allene) und 4 Naturstoffe mit Cumulen-Struktur.
- [15] a) „Copper-Mediated Addition and Substitution Reactions of Extended Multiple Bond Systems“: N. Krause, A. Hoffmann-Röder in *Modern Organocopper Chemistry* (Hrsg.: N. Krause), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**, S. 145–166; b) N. Krause, A. Hoffmann-Röder, J. Canisius, *Synthesis* **2002**, 1759–1774; c) A. Hoffmann-Röder, N. Krause, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 3057–3059; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2933–2935.
- [16] a) E. A. Johnson, K. L. Burdon, *J. Bacteriol.* **1947**, 54, 281; b) W. D. Celmer, I. A. Solomons, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 1870–1871; W. D. Celmer, I. A. Solomons, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 2245–2248; W. D. Celmer, I. A. Solomons, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 3838–3842.
- [17] a) G. Bendz, *Arkiv. Kemi* **1959**, 14, 305–321; G. Bendz, *Arkiv. Kemi* **1959**, 14, 475–481; b) R. C. Cambie, A. Hirschberg,

- E. R. H. Jones, G. Lowe, *J. Chem. Soc.* **1963**, 4120–4130; Synthesen: c) F. Bohlmann, P. Herbst, H. Gleinig, *Chem. Ber.* **1961**, 94, 948–957; c) R. J. D. Evans, S. R. Landor, J. P. Regan, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1974**, 552–556; d) S. R. Landor, B. J. Miller, J. P. Regan, A. R. Tatchell, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1974**, 557–561; e) W. de Graaf, A. Smits, J. Boersma, G. van Koten, W. P. Hoekstra, *Tetrahedron* **1988**, 44, 6699–6704.
- [18] a) R. E. Bew, J. R. Chapman, E. R. H. Jones, B. E. Lowe, G. Lowe, *J. Chem. Soc. C* **1966**, 129–135; b) R. E. Bew, R. C. Cambie, E. R. H. Jones, G. Lowe, *J. Chem. Soc. C* **1966**, 135–138; c) P. D. Landor, S. R. Landor, P. Leighton, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1975**, 1628–1632; d) F. Bohlmann, W. Sucrow, I. Queck, *Chem. Ber.* **1964**, 97, 2586–2597; e) J. D. Bu'Lock, E. R. H. Jones, P. R. Leeming, *J. Chem. Soc.* **1955**, 4270–4276; f) J. D. Bu'Lock, E. R. H. Jones, P. R. Leeming, *J. Chem. Soc.* **1957**, 1097–1101; g) J. D. Bu'Lock, H. Gregory, *J. Chem. Soc.* **1960**, 2280–2285; h) E. R. H. Jones, P. R. Leeming, W. A. Remers, *J. Chem. Soc.* **1960**, 2257–2263; i) G. Schlingmann, L. Milne, C. J. Pearce, D. B. Borders, M. Greenstein, W. M. Maisie, G. T. Carter, *J. Antibiot.* **1995**, 48, 375–379.
- [19] Isolierung von 9-Oxadeca-2,4,5,7-tetraensäure aus *Streptomyces kitasatoensis*: S. Omura, H. Imai, H. Takeshima, A. Nakagawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1976**, 24, 3139–3143.
- [20] D. F. Horler, *J. Chem. Soc. C* **1970**, 859–862.
- [21] a) P. J. Kocienski, G. Cernigliaro, G. Feldstein, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 353–355; b) R. W. Lang, E. Kohl-Mines, H.-H. Hansen, *Helv. Chim. Acta* **1985**, 68, 2249–2253; c) N. Krause, A. Gerold, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 194–213; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 186–204.
- [22] a) W. H. Pirkle, C. W. Boeder, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2091–2093; b) K. Mori, T. Nukada, T. Ebata, *Tetrahedron* **1981**, 37, 1343–1347.
- [23] T. Satoh, N. Hanaki, Y. Kuramochi, Y. Inoue, K. Hosoya, K. Sakai, *Tetrahedron* **2002**, 58, 2533–2549.
- [24] M. Franck-Neumann, D. Martina, D. Neff, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 697–708.
- [25] a) M. Ogasawara, H. Ikeda, T. Nagano, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 2089–2090; b) M. Ogasawara, K. Ueyama, T. Nagano, T. Mizuhata, T. Hayashi, *Org. Lett.* **2003**, 5, 217–219.
- [26] M. Ogasawara, T. Nagano, T. Hayashi, persönliche Mitteilung.
- [27] a) M. O. Bagby, C. R. Smith, Jr., I. A. Wolff, *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 4227–4229; b) F. Bohlmann, K.-M. Rode, M. Grenz, *Chem. Ber.* **1967**, 100, 3201–3203; c) S. R. Landor, N. Punja, *Tetrahedron Lett.* **1966**, 4905–4907.
- [28] a) K. L. Mikalajczak, M. F. Rogers, C. R. Smith, I. A. Wolff, *Biochem. J.* **1967**, 105, 1245–1249; b) J. S. Cowie, P. D. Landor, S. R. Landor, N. Punja, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1972**, 2197–2201.
- [29] K. Aitzetmüller, N. Tsevegüren, K. Vosmann, *Fett/Lipid* **1997**, 99, 74–78.
- [30] H. W. Sprecher, R. Maier, M. Barber, R. T. Holman, *Biochemistry* **1965**, 4, 1856–1863.
- [31] H. Ohigashi, K. Kawazu, H. Egawa, T. Mitsui, *Agric. Biol. Chem.* **1972**, 36, 1399–1403.
- [32] a) D. J. Rodini, B. B. Snider, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 3857–3860; b) T. G. Back, B. P. Dyck, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4725–4726.
- [33] J. Hugué, M. del Carmen Reyes, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 4279–4280.
- [34] O. W. Gooding, C. C. Beard, D. Y. Jackson, D. L. Wren, G. F. Cooper, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1083–1088.
- [35] a) W. S. Chilton, G. Tsou, L. Kirk, R. G. Benedict, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 6283–6284; b) S.-I. Hatanaka, Y. Niimura, K. Takishima, J. Sugiyama, *Phytochemistry* **1998**, 49, 573–578.
- [36] a) D. K. Black, S. R. Landor, *J. Chem. Soc. C* **1968**, 281–283; D. K. Black, S. R. Landor, *J. Chem. Soc. C* **1968**, 283–287; b) J. E. Baldwin, R. M. Adlington, A. Basak, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 1284–1285; c) B. Cazes, D. Djahanbini, J. Goré, J.-P. Genet, J.-M. Gaudin, *Synthesis* **1988**, 983–985; d) M. J. Dunn, R. F. W. Jackson, J. Pietruszka, D. Turner, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 2210–2215, zit. Lit.
- [37] a) M. T. Fletcher, M. J. McGrath, W. A. König, C. J. Moore, B. W. Cribb, P. G. Allsopp, W. Kitching, *Chem. Commun.* **2001**, 885–886; b) M. J. McGrath, M. T. Fletcher, W. A. König, C. J. Moore, B. W. Cribb, P. G. Allsopp, W. Kitching, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 3739–3748.
- [38] Isolierung und Struktur: A. Baumeler, C. H. Eugster, *Helv. Chim. Acta* **1992**, 75, 773–790, zit. Lit.
- [39] a) Isolierung: H. H. Strain, W. M. Manning, G. Hardin, *Biol. Bull.* **1944**, 86, 169–191; Struktur: b) J. E. Johansen, W. A. Svec, S. Liaaen-Jensen, F. T. Haxo, *Phytochemistry* **1974**, 13, 2261–2271; c) J. E. Johansen, G. Borch, S. Liaaen-Jensen, *Phytochemistry* **1980**, 19, 441–444.
- [40] Isolierung und Struktur: G. Galasko, J. Hora, T. P. Toubé, B. C. L. Weedon, D. Andre, M. Barbier, E. Lederer, V. R. Villanueva, *J. Chem. Soc. C* **1969**, 1264–1265.
- [41] a) Isolierung: T. W. Goodwin, D. M. Thomas, *Phytochemistry* **1964**, 3, 47–50; b) Struktur: H. Nitsche, *Z. Naturforsch. C* **1973**, 28, 481–487.
- [42] a) Isolierung und Struktur: J. Meinwald, K. Erickson, M. Hartshorn, Y. C. Meinwald, T. Eisner, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 2959–2962; b) Konfiguration: T. E. DeVille, M. B. Hursthouse, S. W. Russell, B. C. L. Weedon, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1969**, 754–755.
- [43] Übersicht: M. Ito, Y. Yamano, S. Sumiya, A. Wada, *Pure Appl. Chem.* **1994**, 66, 939–946.
- [44] a) A. Jensen, *Acta Chem. Scand.* **1964**, 18, 2005–2007; b) R. Bonnett, A. K. Mallams, J. L. Tee, B. C. L. Weedon, A. McCormick, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1966**, 515–516; c) R. Bonnett, A. K. Mallams, A. A. Spark, J. L. Tee, B. C. L. Weedon, A. McCormick, *J. Chem. Soc. C* **1969**, 429–454; d) T. E. DeVille, M. B. Hursthouse, S. W. Russell, B. C. L. Weedon, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1969**, 1311–1312.
- [45] a) S. W. Russell, B. C. L. Weedon, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1969**, 85–86; b) J. Meinwald, L. Hendry, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 1657–1660; c) S. Isoe, S. Katsumura, S. B. Hyeon, T. Sakan, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 1089–1092; d) J. R. Hlubucek, J. Hora, S. W. Russell, T. P. Toubé, B. C. L. Weedon, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1974**, 848–852.
- [46] a) K. Mori, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 723–726; b) K. Mori, *Tetrahedron* **1974**, 1065–1072; c) M. Ito, Y. Hirata, K. Tsukida, N. Tanaka, K. Hamada, R. Hino, T. Fujiwara, *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, 36, 3328–3340; d) A. Baumeler, W. Brade, A. Haag, C. H. Eugster, *Helv. Chim. Acta* **1990**, 73, 700–715.
- [47] Y. Doi, M. Ishibashi, N. Yamaguchi, J. Kobayashi, *J. Nat. Prod.* **1995**, 58, 1097–1099.
- [48] In Trauben (*Vitis vinifera*): M. A. Sefton, G. A. Skouroumounis, R. A. Massy-Westropp, P. J. Williams, *Aust. J. Chem.* **1989**, 42, 2071–2084.
- [49] a) T. Miyase, A. Ueno, N. Takizawa, H. Kobayashi, H. Karasawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, 35, 1109–1117; b) S. Shimizu, T. Miyase, A. Ueno, K. Usmanhani, *Phytochemistry* **1989**, 28, 3399–3402; c) T. Miyase, A. Ueno, N. Takizawa, H. Kobayashi, H. Oguchi, *Phytochemistry* **1989**, 28, 3483–3485; d) F. Abe, T. Yamauchi, *Phytochemistry* **1993**, 33, 1499–1501.
- [50] Y. Shiraga, K. Okano, T. Akira, C. Fukaya, K. Yokoyama, S. Tanaka, H. Fukui, M. Tabata, *Tetrahedron* **1988**, 44, 4703–4711.
- [51] K. Umehara, I. Hattori, T. Miyase, A. Ueno, S. Hara, C. Kageyama, *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, 36, 5004–5008.
- [52] a) R. Näf, A. Velluz, W. Thommen, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 6521–6522; b) H. Sudo, T. Ide, H. Otsuka, E. Hirata, A.

- Takushi, T. Shinzato, Y. Takeda, *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 542–546.
- [53] Y. Yamano, Y. Watanabe, N. Watanabe, M. Ito, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2002**, 2833–2844.
- [54] A. Baumeler, C. H. Eugster, *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 469–486.
- [55] Biomimetische Synthese des Aldehyds **39**: M. Nakano, N. Furuichi, H. Mori, S. Katsumura, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7307–7310.
- [56] a) J. A. Haugan, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3887–3890; b) J. A. Haugan, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 2731–2737.
- [57] A. Baumeler, O. Zerbe, R. Kunz, C. H. Eugster, *Helv. Chim. Acta* **1994**, *77*, 909–930.
- [58] a) Y. Yamano, M. Ito, *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 410–412; b) Y. Yamano, C. Tode, M. Ito, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 1895–1904.
- [59] N. Furuichi, H. Hara, T. Osaki, H. Mori, S. Katsumura, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1065–1068; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1023–1026.
- [60] Synthese von racemischem Peridin: a) M. Ito, Y. Hirata, Y. Shibata, K. Tsukida, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 197–199; b) M. Ito, *Pure Appl. Chem.* **1991**, *63*, 13–22; c) M. Ito, Y. Yamano, Y. Shibata, *Methods Enzymol.* **1992**, *213*, 13–22; d) Y. Yamano, M. Ito, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993**, 1599–1610.
- [61] R. Kinnel, A. J. Duggan, T. Eisner, J. Meinwald, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 3913–3916.
- [62] Isolierung von Bromallen-Fettsäuren aus asiatischen Flechten: T. Rezanka, V. M. Dembitsky, *Phytochemistry* **2001**, *56*, 869–874.
- [63] Graciosallen (aus der Rotalge *Laurencia obtusa*) kann als geöffnetes 2,6-Dioxabicyclo[3.3.0]octan aufgefasst werden: a) M. Norte, J. J. Fernandez, J. Z. Ruano, M. L. Rodriguez, P. Perez, *Phytochemistry* **1988**, *27*, 3537–3539; b) M. Norte, J. J. Fernandez, J. Z. Ruano, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 5987–5994.
- [64] a) T. Suzuki, K. Koizumi, M. Suzuki, E. Kurosawa, *Chem. Lett.* **1983**, 1639–1642; vergleiche: b) M. Suzuki, E. Kurosawa, *Phytochemistry* **1985**, *24*, 1999–2002.
- [65] Isolierung: a) M. Suzuki, E. Kurosawa, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3853–3856; b) M. Suzuki, E. Kurosawa, *Chem. Lett.* **1982**, 289–292; Struktur: c) M. Suzuki, Y. Sasage, M. Ikura, K. Hikichi, E. Kurosawa, *Phytochemistry* **1989**, *28*, 2145–2148; d) M. Suzuki, H. Kondo, I. Tanaka, *Chem. Lett.* **1991**, 33–34.
- [66] Y. Okamoto, N. Nitanda, M. Ojika, Y. Sakagami, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2001**, *65*, 474–476.
- [67] M. L. Ciavatta, M. Gavagnin, R. Puliti, G. Cimino, E. Martinez, J. Ortea, C. A. Mattia, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 17343–17350.
- [68] a) P. J. Cox, S. Imre, S. Islimyeli, R. H. Thomson, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 579–580; b) G. Guella, G. Chiasera, I. Mancini, A. Öztunc, F. Pietra, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1223–1231.
- [69] a) A. Öztunc, S. Imre, H. Wagner, M. Norte, J. J. Fernandez, R. Gonzalez, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 2273–2276; b) G. Guella, I. Mancini, A. Öztunc, F. Pietra, *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 336–348.
- [70] a) A. Fukuzawa, E. Kurosawa, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 2797–2800; b) M. Suzuki, K. Koizumi, H. Kikuchi, T. Suzuki, E. Kurosawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, *56*, 715–718; vergleiche: c) A. D. Wright, G. M. Koenig, O. Sticher, *J. Nat. Prod.* **1991**, *54*, 1025–1033; d) Lit. [65c].
- [71] M. Suzuki, Y. Takahashi, Y. Matsuo, M. Masuda, *Phytochemistry* **1996**, *41*, 1101–1103.
- [72] T. Miyamoto, Y. Ebisawa, R. Higuchi, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6073–6074.
- [73] a) D. J. Kennedy, I. A. Selby, H. J. Cowe, P. J. Cox, R. H. Thomson, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 153–155; b) M. Suzuki, S. Nakano, Y. Takahashi, T. Abe, M. Masuda, H. Takahashi, K. Kobayashi, *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 801–804.
- [74] K. Kurata, A. Furusaki, K. Suehiro, C. Katayama, T. Suzuki, *Chem. Lett.* **1982**, 1031–1034.
- [75] a) M. Suzuki, E. Kurosawa, A. Furusaki, S.-I. Katsuragi, T. Matsumoto, *Chem. Lett.* **1984**, 1033–1034; b) J. C. Coll, A. D. Wright, *Aust. J. Chem.* **1989**, *42*, 1685–1694.
- [76] A. Öztunc, S. Imre, H. Wagner, M. Norte, J. J. Fernandez, R. Gonzalez, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4377–4380.
- [77] K. S. Feldman, C. C. Mechem, L. Nader, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4011–4012.
- [78] a) K. S. Feldman, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3031–3034; b) J. G. Stuart, K. M. Nicholas, *Heterocycles* **1991**, *32*, 949–963.
- [79] T. A. Grese, K. D. Hutchinson, L. E. Overman, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2468–2477.
- [80] E. Lee, S.-K. Yoo, H. Choo, H. Y. Song, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 317–318.
- [81] a) R. Fernández de la Pradilla, C. Montero, J. Priego, L. A. Martínez-Cruz, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9612–9613; b) R. Fernández de la Pradilla, A. Viso, *Recent Res. Dev. Org. Bioorg. Chem.* **2001**, *4*, 123–132.
- [82] P. A. Evans, V. S. Murthy, J. D. Roseman, A. L. Rheingold, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3370–3372; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3175–3177.
- [83] J. Ishihara, Y. Shimada, N. Kanoh, Y. Takasugi, A. Fukuzawa, A. Murai, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 8371–8382.
- [84] M. T. Crimmins, E. A. Tabot, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5473–5476.
- [85] a) M. T. Crimmins, K. A. Emmitte, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1533–1534; b) M. T. Crimmins, K. A. Emmitte, A. L. Choy, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1817–1834.
- [86] a) Sistopyron: A. K. Amegadzie, W. A. Ayer, L. Sigler, *Can. J. Chem.* **1995**, *73*, 2119–2125; b) Chestersien: R. L. Edwards, J. R. Anderson, A. J. S. Whalley, *Phytochemistry* **1982**, *21*, 1721–1724; c) Dicraenon B: T. Ichikawa, M. Namikawa, K. Yamada, K. Sakai, K. Kondo, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3337–3340; d) Allenisches Steroid: N. Theobald, J. N. Shoolery, C. Djerassi, T. R. Erdman, P. J. Scheuer, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 5574–5575 (Isolierung); M. Morisaki, N. Awata, Y. Fujimoto, N. Ikekawa, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1975**, 362–363 (Synthese); Y. Fujimoto, M. Morisaki, N. Ikekawa, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1975**, 2302–2307 (Synthese).
- [87] A. Arnone, R. Cardilla, G. Nasini, O. V. De Pava, *Phytochemistry* **1993**, *32*, 1279–1281.
- [88] Y. Lin, X. Wu, S. Feng, G. Jiang, S. Zhou, L. L. P. Vrijmoed, E. B. G. Jones, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 449–451.
- [89] a) N. Fusetani, M. Asano, S. Matsunaga, K. Hashimoto, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5837–5840; b) S. Hokama, J. Tanaka, T. Higa, N. Fusetani, M. Asano, S. Matsunaga, K. Hashimoto, *Chem. Lett.* **1988**, 855–856; c) N. Fusetani, M. Asano, S. Matsunaga, K. Hashimoto, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 1647–1652; d) M. Ochi, K. Kataoka, A. Tatsukawa, H. Kotsuki, K. Shibata, *Heterocycles* **1994**, *38*, 151–158; e) J.-R. Rho, H.-S. Lee, Y. Seo, K. W. Cho, J. Shin, *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 254–257.
- [90] H. J. Kwon, J. H. Kim, H. J. Jung, Y.-G. Kwon, M. Y. Kim, J.-R. Rho, J. Shin, *J. Microbiol. Biotechnol.* **2001**, *11*, 656–662.
- [91] a) J. W. Daly, B. Witkop, T. Tokuyama, T. Nishikawa, I. L. Karle, *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 1128–1140; b) T. F. Spande, P. Jain, H. M. Garaffo, L. K. Pannell, H. J. C. Yeh, J. W. Daly, S. Fukumoto, K. Imamura, T. Tokuyama, J. A. Torres, R. R. Snelling, T. H. Jones, *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 5–21.
- [92] a) T. Tokuyama, K. Uenoyama, G. Brown, J. W. Daly, B. Witkop, *Helv. Chim. Acta* **1974**, *57*, 2597–2604; b) C. E. Spivak, M. A. Maleque, A. C. Oliveira, L. M. Masukawa, T. Tokuyama, J. W. Daly, E. X. Albuquerque, *Mol. Pharmacol.* **1982**, *21*, 351–361; c) T. Tokuyama, J. Yamamoto, J. W. Daly, R. J. Highet, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 49–53; d) T. Tokuyama, N. Nishimori,

- I. L. Karle, M. W. Edwards, J. W. Daly, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3453–3460.
- [93] J. Takashima, S. Asano, A. Ohsaki, *Tennen Yuki Kagobutsu Toronkai Koen Yoshishu* **2000**, 487–492 [*Chem. Abstr.* **2001**, 135, 104986].
- [94] J.-M. Renaud, G. Tsoupras, H. Stoeckli-Evans, R. Tabacchi, *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 1262–1267.
- [95] D. R. Sanson, H. Gracz, M. S. Tempesta, D. S. Fukuda, W. M. Nakatsukasa, T. H. Sands, P. J. Baker, J. S. Mynderse, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 3633–3644.
- [96] J. Gordon, R. Tabacchi, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4728–4731.
- [97] a) F. Bohlmann, R. K. Gupta, J. Jakupovic, R. M. King, H. Robinson, *Liebigs Ann. Chem.* **1980**, 1904–1906; b) F. Bohlmann, J. Jakupovic, R. K. Gupta, R. M. King, H. Robinson, *Phytochemistry* **1981**, *20*, 473–480; c) F. Bohlmann, C. Zdero, R. M. King, H. Robinson, *Phytochemistry* **1982**, *21*, 695–699; d) J. Jakupovic, G. Schmeda-Hirschmann, A. Schuster, C. Zdero, F. Bohlmann, R. M. King, H. Robinson, J. Pickardt, *Phytochemistry* **1986**, *25*, 145–158; e) U. Warning, J. Jakupovic, F. Bohlmann, S. B. Jones, *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 467–468.
- [98] Die Strukturen fünf weiterer, in der Beilstein-Datenbank^[14] enthaltener, endocyclischer Allene (u.a. ein 11-gliedriges Ringsystem^[97c]) dürften nicht korrekt sein.
- [99] a) F. Bohlmann, H. Bornowski, C. Arndt, *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 2236–2242; b) F. Bohlmann, K.-M. Kleine, C. Arndt, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1966**, 694, 149–156; c) F. Bohlmann, C. Zdero, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 2465–2466; F. Bohlmann, C. Zdero, *Chem. Ber.* **1971**, *104*, 1329–1331.
- [100] H. Kikuchi, T. Suzuki, E. Kurosawa, M. Suzuki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 1763–1775.
- [101] Untersuchungen zur Biosynthese von Neoxanthin (**27**) und Peridin (**6**) aus ³H- und ¹⁴C-markiertem Mevanolat durch die Alge *Amphidinium carterae* sind nicht mit der Bildung des exocyclischen Allens aus einem Alkin vereinbar: I. E. Swift, B. V. Milborrow, *Biochem. J.* **1981**, *199*, 69–74.
- [102] C. Walsh, *Tetrahedron* **1982**, *38*, 871–909.
- [103] D. F. Covey, C. H. Robinson, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 5038–5040.
- [104] F. H. Batzold, D. F. Covey, C. H. Robinson, *Cancer Treat. Rep.* **1977**, *61*, 255–257.
- [105] a) F. H. Batzold, C. H. Robinson, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 2576–2578; b) F. H. Batzold, C. H. Robinson, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 313–317.
- [106] a) H. Westmijze, I. Nap, J. Meijer, H. Kleijn, P. Vermeer, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1983**, *102*, 154–157; b) C. J. Elsevier, P. M. Stehouwer, H. Westmijze, P. Vermeer, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1103–1105.
- [107] a) A. Burger, J.-P. Roussel, C. Hetru, J. A. Hoffmann, B. Luu, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 155–165; b) J.-P. Roussel, A. Burger, C. Hetru, *Arch. Int. Physiol. Biochim.* **1990**, *98*, 253–259.
- [108] D. Guay, W. S. Johnson, U. Schubert, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4731–4732.
- [109] A. S. Craig, A. W. Norman, W. H. Okamura, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4374–4380.
- [110] D. H. Beach, F. Chen, M. T. Cushion, R. S. Macomber, G. A. Krudy, M. A. Wyder, E. S. Kaneshiro, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1997**, *41*, 162–168.
- [111] B. W. Metcalf, C. L. Wright, J. P. Burkhart, J. O. Johnston, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3221–3222.
- [112] H. Faraj, A. Aumelas, M. Claire, A. Rondot, G. Auzou, *Steroids* **1991**, *56*, 558–561.
- [113] a) J. R. Williams, J. C. Boehm, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1992**, *2*, 933–936; b) J. R. Williams, J. C. Boehm, *Steroids* **1995**, *60*, 699–708.
- [114] Übersicht: P. W. Collins, S. W. Djuric, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1533–1564.
- [115] a) J. H. Fried, J. M. Muchowski, H. Carpio, *Prostaglandins* **1977**, *14*, 807–811; b) P. Baret, E. Barreiro, A. E. Greene, J.-L. Luché, M.-A. Teixeira, P. Crabbé, *Tetrahedron* **1979**, *35*, 2931–2938.
- [116] a) A. P. Roszkowski, G. L. Garay, S. Baker, M. Schuler, H. Carter, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1986**, *239*, 382–389; b) R. P. Rosenkranz, P. E. Fischer, M. L. Turke, M. R. Perry, A. G. Wong, D. L. Wren, G. F. Cooper, W. L. Smith, *Arzneim.-Forsch.* **1989**, *39*, 1568–1571; c) W. Schepp, C. B. Chan, A. S. Giraud, D. Avedian, M. C. Y. Chen, P. Chew, J. H. Walsh, A. H. Soll, *Am. J. Physiol.* **1994**, *266*, G194–G200; d) C. K. Ching, S. K. Lam, *J. Gastroenterol.* **1995**, *30*, 607–614; e) N. Omura, H. Kashiwagi, T. Aoki, K. Omura, Y. Fukuchi, *J. Gastroenterol.* **1997**, *32*, 740–746.
- [117] Weitere pharmakologische Wirkungen von Enprostil: a) R. M. Eglén, R. L. Whiting, *Br. J. Pharmacol.* **1989**, *98*, 1335–1343; b) B. Donatini, C. Bognel, J.-N. Muncel, L. Ramirez, P. Ardouin, P. Rougier, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **1994**, *120*, 529–532; c) H. Vanhanen, T. A. Miettinen, *Scand. J. Gastroenterol.* **1995**, *30*, 33–37; d) A. Murai, A. E. Murakami, J. Okamura, M. Furuse, *Biochem. Mol. Biol. Int.* **1996**, *39*, 329–334; e) K. Toshina, I. Hirata, K. Maemura, S. Sasaki, M. Murano, M. Nitta, H. Yamauchi, T. Nishikawa, N. Hamamoto, K. Katsu, *Scand. J. Immunol.* **2000**, *52*, 570–575.
- [118] H. Carpio, G. F. Cooper, J. A. Edwards, J. H. Fried, G. L. Garay, A. Guzman, J. A. Mendez, J. M. Muchowski, A. P. Roszkowski, A. R. Van Horn, *Prostaglandins* **1987**, *33*, 169–180.
- [119] A. R. Van Horn, G. Garay, J. A. Edwards, US-Patent 4178457, **1980** [*Chem. Abstr.* **1980**, 92, 146339p].
- [120] P. Crabbé, H. Carpio, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 904–905.
- [121] J. W. Patterson, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5528–5531.
- [122] B. H. Lipshutz, M. R. Wood, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11689–11702, zit. Lit.
- [123] a) O. W. Gooding, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4209–4211; b) O. W. Gooding, C. C. Beard, G. F. Cooper, D. Y. Jackson, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3681–3686.
- [124] N. Ono, Y. Kawanaka, Y. Yoshida, F. Sato, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1251–1252.
- [125] a) G. F. Cooper, D. L. Wren, D. Y. Jackson, C. C. Beard, E. Galeazzi, A. R. Van Horn, T. T. Li, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4280–4286; vergleiche: b) Y. S. Lee, K. H. Nam, S. H. Jung, H. Park, *Synthesis* **1994**, 792–794.
- [126] S. W. Djuric, M. Miyano, M. Clare, R. M. Rydzewski, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 299–302.
- [127] K. Mikami, A. Yoshida, Y. Matsumoto, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8515–8518.
- [128] Allenische Tripeptide als Substrate für Isopenicillin-N-Synthetase: J. E. Baldwin, R. M. Adlington, A. Basak, H.-H. Ting, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 1280–1281.
- [129] Inhibierung von Monoamin-Oxidase B durch allenische Amine: R. A. Smith, R. L. White, A. Krantz, *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1558–1566.
- [130] a) R. R. Rando, *Acc. Chem. Res.* **1975**, *8*, 281–288; b) C. Angst, *Pure Appl. Chem.* **1987**, *59*, 373–380.
- [131] P. Casara, K. Jund, P. Bey, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1891–1894.
- [132] Die enzyminhibierende Wirkung halogenierter Aminosäuren, die durch enzymatische Dehydrohalogenierung in allenische Aminosäure umgewandelt werden können, dürfte ebenfalls auf diesem Mechanismus beruhen: a) N. Esaki, H. Takada, M. Moriguchi, S. Hatanaka, H. Tanaka, K. Soda, *Biochemistry* **1989**, *28*, 2111–2116; b) Y. Xu, R. H. Abeles, *Biochemistry* **1993**, *32*, 806–811.
- [133] a) A. Castelhan, P. H. Pliura, G. J. Taylor, K. C. Hsieh, A. Krantz, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 2734–2735; b) A.

- Castelhano, S. Horne, G. J. Taylor, R. Billedeau, A. Krantz, *Tetrahedron* **1988**, 44, 5451–5466.
- [134] a) B. Kübel, G. Höfle, W. Steglich, *Angew. Chem.* **1975**, 87, 64–66; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, 14, 58–60; b) N. Engel, B. Kübel, W. Steglich, *Angew. Chem.* **1977**, 89, 408–410; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1977**, 16, 394–396; c) J. Fischer, C. Kilpert, U. Klein, W. Steglich, *Tetrahedron* **1986**, 42, 2063–2074.
- [135] a) U. Kzmaier, C. H. Görbitz, *Synthesis* **1996**, 1489–1493; b) U. Kzmaier, *Liebigs Ann. Chem.* **1997**, 285–295.
- [136] D. P. G. Hamon, R. A. Massy-Westropp, P. Razzino, *Tetrahedron* **1995**, 51, 4183–4194.
- [137] H. Kagoshima, T. Uzawa, T. Akiyama, *Chem. Lett.* **2002**, 298–299.
- [138] A. Castelhano, A. Krantz, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 1877–1879.
- [139] H. Hiemstra, H. P. Fortgens, W. N. Speckamp, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 3115–3118.
- [140] Enzymkatalysierte kinetische Racematspaltung ungesättigter GABA-Derivate: A. L. Margolin, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1239–1242.
- [141] A. Castelhano, A. Krantz, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 3491–3493.
- [142] Vergleiche: a) Bildung von γ -Allenyl-GABA aus 4-Amino-5-fluorhex-5-ensäure durch enzymatische Dehydrohalogenierung: R. B. Silverman, K. A. Bichler, A. J. Leon, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 1241–1252; b) α -Allenylpipercolinsäuremethylester: C. Agami, D. Bihan, L. Hamon, C. Kadouri-Puchot, M. Lusinchì, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2461–2465.
- [143] Übersichten: a) J. Zemlicka, *Nucleosides Nucleotides* **1997**, 16, 1003–1012; b) J. Zemlicka, *Pharmacol. Ther.* **2000**, 85, 251–266; c) J. Zemlicka, *Biochim. Biophys. Acta* **2002**, 1587, 276–286.
- [144] a) S. Hayashi, S. Phadtare, J. Zemlicka, M. Matsukura, H. Mitsuya, S. Broder, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1988**, 85, 6127–6131; b) S. Phadtare, J. Zemlicka, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 5925–5931; c) S. Phadtare, D. Kessel, T. H. Corbett, H. E. Renis, B. A. Court, J. Zemlicka, *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 421–429.
- [145] Z.-Q. Xu, R. V. Joshi, J. Zemlicka, *Tetrahedron* **1995**, 51, 67–76.
- [146] B. C. N. M. Jones, J. V. Silverton, C. Simons, S. Megati, H. Nishimura, Y. Maeda, H. Mitsuya, J. Zemlicka, *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 1397–1405.
- [147] S. Megati, Z. Goren, J. V. Silverton, J. Orlina, H. Nishimura, T. Shirasaki, H. Mitsuya, J. Zemlicka, *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 4098–4104 (Berichtigung: S. Megati, Z. Goren, J. V. Silverton, J. Orlina, H. Nishimura, T. Shirasaki, H. Mitsuya, J. Zemlicka, *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 634).
- [148] Y.-L. Zhu, S. B. Pai, S.-H. Liu, K. L. Grove, B. C. N. M. Jones, C. Simons, J. Zemlicka, Y.-C. Cheng, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1997**, 41, 1755–1760.
- [149] H. Winter, Y. Maeda, H. Mitsuya, J. Zemlicka, *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 3300–3306.
- [150] D. Egron, C. Perigaud, G. Gosselin, A.-M. Aubertin, H. Gatanaga, H. Mitsuya, J. Zemlicka, J.-L. Imbach, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 265–266.
- [151] E. T. Jarvi, J. R. McCarthy, *Nucleosides Nucleotides* **1994**, 13, 585–598.
- [152] J. Dauvergne, A. Burger, J.-F. Biellmann, *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **2001**, 20, 1775–1781.
- [153] G. Guillermin, D. Guillermin, C. Vandenplas-Witkowski, H. Rogniaux, N. Carte, E. Leize, A. Van Dorsselaer, E. De Clercq, C. Lambert, *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 2743–2752.
- [154] F. Diaz, A. Ortega, C. Guerrero, A. Guzman, B. E. Lizama, A. F. Benitez, C. F. Jankowski, *Nat. Prod. Lett.* **1998**, 12, 241–254.
- [155] V. Tumiatti, J. Wehrle, C. Hildebrandt, U. Moser, G. Dannhardt, E. Mutschler, G. Lambrecht, *Arzneim.-Forsch.* **2000**, 50, 11–15.
- [156] J. D. Buynak, A. S. Rao, G. P. Ford, C. Carver, G. Adam, B. Geng, B. Bachmann, S. Shobassy, S. Lackey, *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 3423–3433.
- [157] P. H. Nelson, E. Eugui, C. C. Wang, A. C. Allison, *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 833–838.
- [158] G. Gorins, L. Kuhnert, C. R. Johnson, L. J. Marnett, *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 4871–4878.
- [159] P. Wirsching, M. H. O'Leary, *Biochemistry* **1988**, 27, 1355–1360.
- [160] a) R. Wood, T. Lee, *J. Biol. Chem.* **1981**, 256, 12379–12386; b) W. H. Johnson, Jr., R. M. Czerwinski, M. C. Fitzgerald, C. P. Whitman, *Biochemistry* **1997**, 36, 15724–15732.
- [161] a) P. C. Ruenitz, R. F. Arrendale, G. D. George, C. B. Thompson, C. M. Mokler, N. T. Nanavati, *Cancer Res.* **1987**, 47, 4015–4019b) P. C. Ruenitz, R. F. Arrendale, W. F. Schmidt, C. B. Thompson, N. T. Nanavati, *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 192–197.
- [162] Übersichten: a) K. C. Nicolaou, W.-M. Dai, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 1453–1481; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 1387–1416; b) M. E. Maier, *Synlett* **1995**, 13–26; c) J. W. Grissom, G. U. Gunawardena, D. Klingberg, D. Huang, *Tetrahedron* **1996**, 52, 6453–6518; d) K. K. Wang, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 207–222; e) R. Brückner, J. Suffert, *Synlett* **1999**, 657–679.