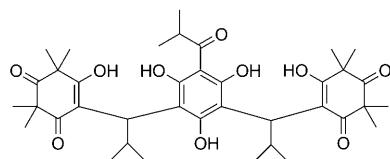


Totalsynthese von Myrtucommulon A**

Hans Müller, Michael Paul, David Hartmann, Volker Huch, Dagmar Blaesius, Andreas Koeberle, Oliver Werz und Johann Jauch*

Professor Volker Schurig zum 70. Geburtstag gewidmet

Myrtucommulon A (**1**; Abbildung 1) wurde erstmals 1974 von Kashman und Mitarbeitern als Inhaltsstoff der gemeinen Myrte, *Myrtus communis* L., beschrieben.^[1a] Dieselben Au-



1

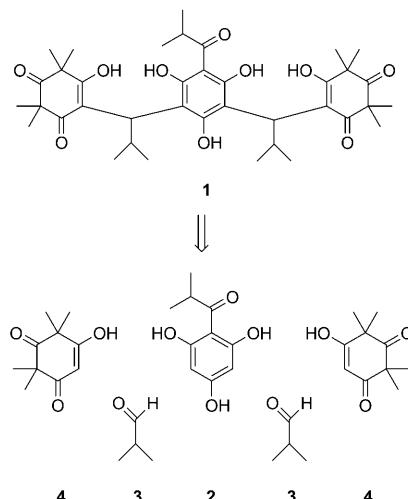
Abbildung 1. Myrtucommulon A (1).

toren berichteten auch, dass **1** hochwirksam gegen Gram-positive Bakterien ist.^[1b] Drei Jahre später isolierten Louasmaa und Mitarbeiter^[2] Myrtucommulon A aus weiteren Vertretern der Myrtaceae. Danach geriet Myrte in Vergessenheit, bis 2002 Appendino und Mitarbeiter^[3] diesen im Mittelmeerraum beheimateten Strauch erneut auf Inhaltsstoffe untersuchten und über weitere Myrtucommulone und deren antioxidative Eigenschaften^[4] berichteten. Shaheen et al. isolierten kürzlich die Myrtucommulone C bis E und weitere Inhaltsstoffe aus *Myrtus communis*.^[5] Quinn und Mitarbeiter^[6] untersuchten Extrakte von *Corymbia scabrida* und konnten darin **1** und die Myrtucommulone F–I identifizieren.

Unser Interesse an den Myrtucommulonen wurde durch die ausgeprägte entzündungshemmende und Apoptose induzierende Wirkung von **1** und verwandten Verbindungen geweckt.^[7] Um die pharmakologischen Eigenschaften dieser Verbindungen ausführlich untersuchen zu können, schien es

uns sinnvoll, einen Synthesezugang zu Myrtucommulon A (**1**) und den anderen Myrtucommulonen zu entwickeln. Hier berichten wir über unsere Totalsynthese^[8] von Myrtucommulon A (**1**), Myrtucommulon F (**13**), Myrtucommulon C (**16**) und den Myrtucommulon-Analoga **18–20**.

Aufgrund der konstitutionellen Symmetrie von **1** ist die in Schema 1 gezeigte Retrosynthese naheliegend. Es sollte möglich sein, **1** aus Isobutyrylphloroglucin (**2**), Isobutyraldehyd (**3**) und Syncarpinsäure (**4**) in einem Schritt zu synthetisieren.^[9]



Schema 1. Retrosynthese von **1** zu Isobutyrylphloroglucin (**2**), Isobutyraldehyd (**3**) und Syncarpinsäure (**4**).

2 kann einfach durch Friedel-Crafts-Acylierung aus Phloroglucin (**5**) in 70–80% Ausbeute synthetisiert werden (Schema 2).^[10] **4** ist literaturbekannt^[11] und ebenfalls aus **5** zugänglich (Schema 2). Entsprechend Lit. [11a] wird **5** zunächst zu Acetylphloroglucin (**6**) acetyliert, danach zum Tetramethyllderivat **7** methyliert und schließlich unter sauren Bedingungen desacetyliert.

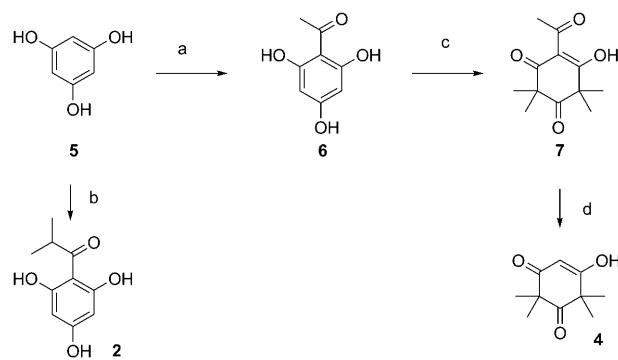
Reaktionen von **4** mit Aldehyden wurden von Crow und Mitarbeitern,^[12] Baltas et al.^[13] sowie André-Barrès und Mitarbeitern^[14] beschrieben. Diesen Arbeiten zufolge reagiert Syncarpinsäure unter sauren Bedingungen mit Aldehyden wie **3** zu **8**. Um diese Nebenreaktion zu vermeiden, haben wir analog zu Crow et al.^[12] **4** mit **3** zur Mannich-Base **9** umgesetzt und diese in situ mit wasserfreier *para*-Toluolsulfonsäure (alternativ mit Trifluoressigsäure) und Isobutyryl-

[*] H. Müller, M. Paul, D. Hartmann, Prof. Dr. J. Jauch
Universität des Saarlandes, Organische Chemie II
Postfach 15 11 50, 66041 Saarbrücken (Deutschland)
Fax: (+49) 681-3026-4301
E-Mail: j.jauch@mx.uni-saarland.de

Dr. V. Huch
Universität des Saarlandes, Anorganische und Allgemeine Chemie,
Saarbrücken (Deutschland)
D. Blaesius, Dr. A. Koeberle, Prof. Dr. O. Werz
Pharmazeutisches Institut, Universität Tübingen (Deutschland)

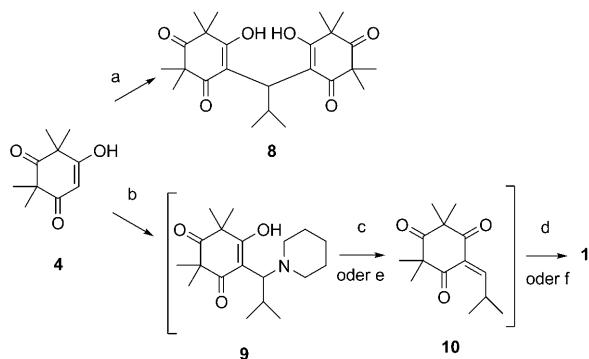
[**] Wir danken der Universität des Saarlandes für die großzügige Förderung dieses Projekts.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.200903906> zu finden.



Schema 2. Synthese von **2** und **4**. a) Acetylchlorid, AlCl_3 , CS_2 /Nitrobenzol, Rückfluss, 70%; b) Isobuttersäurechlorid, AlCl_3 , CS_2 /Nitrobenzol, Rückfluss, 70%; c) MeI, NaOMe , MeOH , Rückfluss, 12 h, 85%; d) 2 N HCl, Rückfluss, 4 h, 95%.

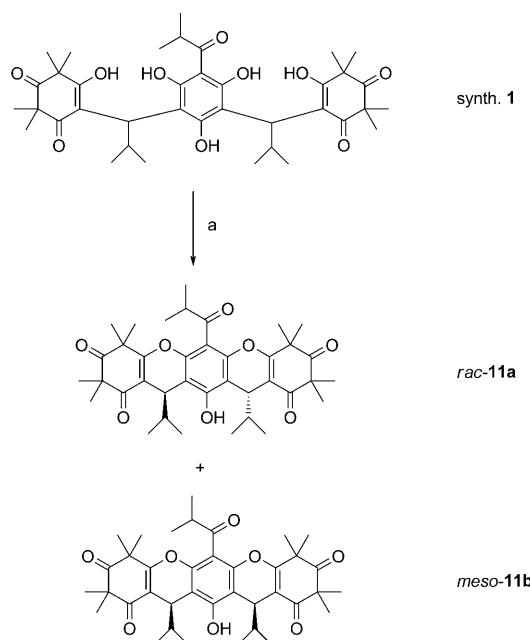
phloroglucin (**2**) zu Myrtucommulon A (**1**) in ca. 35 % Ausbeute (in zahlreichen Ansätzen variierend von 15 bis 45 %) umgesetzt (Schema 3, Stufen b–d). Bei dieser Synthesesequenz laufen eine Mannich-Reaktion (\rightarrow **9**), eine Eliminierung (\rightarrow **10**) und zwei säurekatalysierte Friedel-Crafts-Alkylierungen hintereinander in einem Reaktionsgefäß ab.



Schema 3. Synthese von Myrtucommulon A (**1**). a) **3**, HCl; b) **3**, Piperidin, CH_2Cl_2 , RT, 10 min; c) $p\text{TsOH}$, CH_2Cl_2 , RT, 10 min; d) **2**, Rückfluss, 24 h, 35%; e) HCl/ NH_4Cl , **10** als Rohprodukt isoliert; f) **2**, NaH (2 Äquiv.), THF, RT, 3 h, quantitativ. $p\text{TsOH} = p\text{-Toluolsulfonsäure}$.

Die eher moderate Ausbeute resultiert daher, dass **1** unter sauren Bedingungen zum pentacyclischen Derivat **11** weiter reagiert (Schema 4). Daher haben wir in Betracht gezogen, die Friedel-Crafts-Alkylierung unter basischen Bedingungen durchzuführen,^[15] da unter diesen Bedingungen **11** nicht auftreten sollte. Für die basische Friedel-Crafts-Alkylierung mussten wir **10** von der Säure befreien und als Rohprodukt isolieren, bevor wir **2** in THF mit zwei Äquivalenten NaH deprotonierten und anschließend mit **10** umsetzten. Auf diese Weise gelingt nun die Synthese von **1** innerhalb von drei Stunden bei Raumtemperatur in quantitativer Ausbeute nach chromatographischer Reinigung (Schema 3, Schritte b, e und f).

Die NMR-spektroskopische Strukturaufklärung gestaltete sich äußerst schwierig.^[16] Daher haben wir zur Struktur-



Schema 4. Synthese pentacyclischer Derivate von **1**. a) $p\text{TsOH}$, Benzol, Rückfluss, 1 h, 95%.

aufklärung unser synthetisches Material in Gegenwart von *para*-Toluolsulfonsäure vollständig cyclisiert und dehydratisiert (Schema 4). Es bildeten sich zwei pentacyclische Derivate **11a** und **11b**, die mit präparativer HPLC^[17] getrennt und einzeln NMR-spektroskopisch untersucht werden konnten. Das als Erstes eluierende **11a** erwies sich als Racemat, das als Zweites eluierende **11b** als *meso*-Form. Demnach fällt **1** bei unserer Synthese als Mischung dreier Stereoisomere an, eines Enantiomerenpaares und einer *meso*-Verbindung.^[18] Schließlich konnten wir für synthetisches **1** aus Aceton Kristalle erhalten, die für eine Röntgenstrukturanalyse^[19] geeignet waren (Abbildung 2). Dadurch konnten wir unsere NMR-spektroskopische Strukturanalyse über die pentacyclischen Derivate **11a,b** bestätigen.

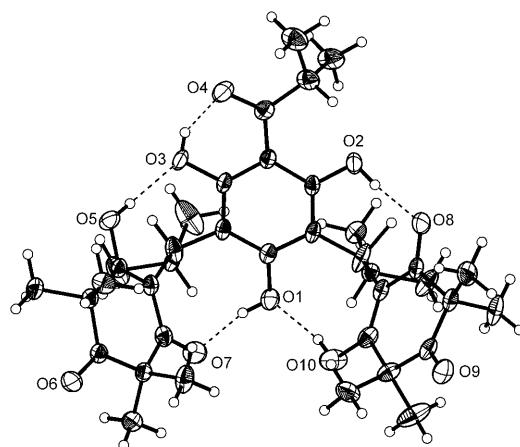
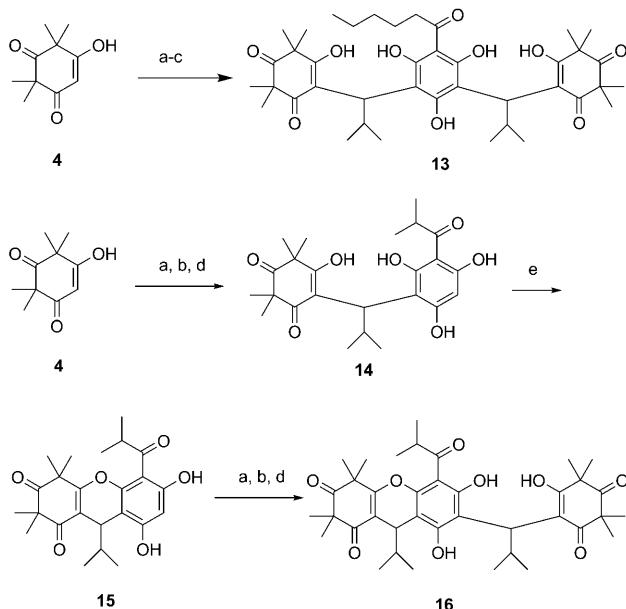


Abbildung 2. Molekülstruktur von **1** (Schwingungsellipsoide bei 50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit).

Aus Syncarpinsäure (**4**), Isobutyraldehyd (**3**) und Hexanoylphloroglucin (**12**) ist durch dieselbe Strategie das kürzlich von Quinn et al.^[6] beschriebene Myrtucommulon F (**13**) zugänglich (Schema 5). Durch Variation der Mengenverhältnisse von **4** und **3** kann die Synthese von Myrtucommulon C (**16**) ermöglicht werden.

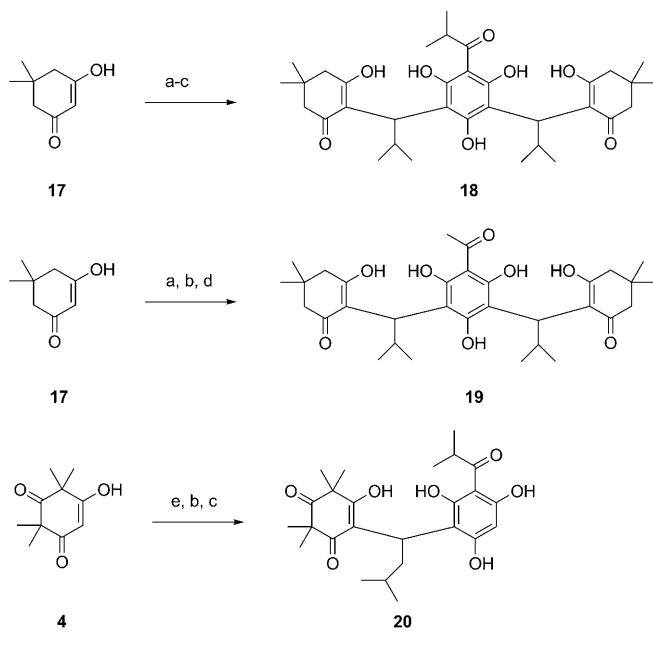


Schema 5. Synthese von Myrtucommulon F (**13**) und Myrtucommulon C (**16**). a) **3**, Piperidin, CH_2Cl_2 , RT, 15 min; b) $\text{HCl}/\text{NH}_4\text{Cl}$; c) **12**, NaH (2 Äquiv.), THF, RT, 3 h, quantitativ; d) **2**, NaH (2 Äquiv.), THF, RT, 3 h, quantitativ; e) $p\text{TsOH}$, Benzol, Rückfluss, 1 h, 96%.

nisse von **10** und **2** ist es möglich, die Friedel-Crafts-Alkylierung nur einmal ablaufen zu lassen. Das so erhaltene **14** kann säurekatalysiert zu **15** cyclisiert werden. Wenn man **15** erneut mit dem Michael-Akzeptor **10** (Schema 3) unter basischen Bedingungen umsetzt, gelangt man schließlich zu dem von Shaheen et al.^[5] isolierten Myrtucommulon C (**16**; Schema 5). Die hier vorgestellte Synthesestrategie ermöglicht durch Variation aller drei Bausteine die Synthese von Myrtucommulon-Analoga (Schema 6).

Von den synthetischen Myrtucommulonen A und F sowie einigen Derivaten haben wir die pharmakologischen Aktivitäten bei der Hemmung der mikrosomalen Prostaglandin-E₂-Synthase-1 (mPGES-1; Entzündungshemmung)^[20a] sowie bei der Induktion der Apoptose in Tumorzellen bestimmt.^[20b] In unserem Testsystem^[20] zeigen isoliertes Myrtucommulon A aus Myrte und synthetisches Myrtucommulon A praktisch gleiche Aktivität (Tabelle 1).

Damit gelang uns erstmals die Synthese von Myrtucommulon A (**1**), Myrtucommulon F (**13**) und Myrtucommulon C (**16**) als Mischung aller Stereoisomere. Ausgehend von literaturbekannten Verbindungen umfasst die Synthese nur eine (säurekatalysierte Variante) oder zwei Stufen (unter basischen Bedingungen). An der Aufklärung der Absolutkonfiguration von natürlichem **1** sowie der Synthese von enantiomerenreinem **1** und weiteren Myrtucommulon-Analoga wird zurzeit intensiv gearbeitet.



Schema 6. Synthese der Myrtucommulon-A-Analoga **18**–**20**. a) **3**, Piperidin, CH_2Cl_2 , RT, 15 min; b) $\text{HCl}/\text{NH}_4\text{Cl}$; c) **12**, NaH (2 Äquiv.), THF, RT, 3 h, quantitativ; d) **2**, NaH (2 Äquiv.), THF, RT, 3 h, 96%; e) Isovaleraldehyd, Piperidin, CH_2Cl_2 , RT, 15 min.

Tabelle 1: IC_{50} -Werte [μM] für mPGES-1 und EC_{50} -Werte für die Apoptoseinduktion von synthetischem und natürlichem **1**, von synthetischem **13** sowie von den Derivaten **11a** und **11b** und den Analoga.

Verbindung	mPGES-1-Hemmung IC_{50} [μM]	Apoptoseinduktion EC_{50} [μM]
synthetisches 1	0.7	3.1
natürliches 1	1.0	3.2
11a + 11b	>100	>100
13	0.6	1.3
18	1.8	0.8
19	1.0	n.b. ^[a]
20	0.4	n.b. ^[a]

[a] n.b.: nicht bestimmt.

Experimentelles

10: In einem 250-mL-Rundkolben werden 1.1 g (6 mmol) Syncarpinsäure in 20 mL Dichlormethan suspendiert. Zu dieser Suspension gibt man nacheinander 2 Äquivalente (1.2 mL, 12 mmol) Piperidin und 1.5 Äquivalente (822 μL , 9 mmol) Isobutyraldehyd. Nach 10 min befreit man die Reaktionsmischung von den flüchtigen Bestandteilen am Rotationsverdampfer (20 Torr, 40°C). Der Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen und mit 1N wässriger HCl, die mit NH_4Cl gesättigt wurde, 15 min lang heftig gerührt. Die Phasen werden getrennt, und die organische Phase wird mit MgSO_4 getrocknet. Anschließend filtriert man das Trockenmittel ab und befreit das Filtrat vom Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Das Rohprodukt wird über eine 5 cm dicke Schicht Kieselgel filtrert (Petroleum/Aceton 2:1 (v/v)) und erneut eingeengt. Das Rohprodukt ist rein genug für die nächste Stufe und wird unter N_2 in THF gelöst ($c = 1 \text{ mol L}^{-1}$).

1: In einem trockenen 50-mL-Rundkolben mit Stickstoff-anschluss werden 100 mg Natriumhydrid (2 mmol, 2 Äquivalente, 60% in Mineralöl) vorgelegt und 2–3-mal mit ca. 5 mL THF gewaschen. Anschließend suspendiert man den Rückstand in 5 mL THF,

ersetzt mit 196 mg Isobutyrylphloroglucin (1 mmol, 1 Äquivalent) und röhrt 5 min bei Raumtemperatur. Zu der entstandenen Suspension gibt man die Isobutylidensyncarpinsäure-Lösung und röhrt 3 h bei Raumtemperatur. Die Reaktionslösung wird mit gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung ersetzt und mit Diethylether extrahiert. Die Etherphase wird über MgSO₄ getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeengt. Das Rohprodukt wird durch Flashchromatographie (Petrolether/Aceton 3:2 (v/v), $R_f = 0.13$) gereinigt. Ausbeute: 665 mg Myrtucommulon A (quant.) als hellgelber Feststoff mit einem Schmelzbereich von 150–180 °C.^[21] Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen von natürlichem Myrtucommulon A überein (siehe Hintergrundinformationen).

Eingegangen am 16. Juli 2009,
veränderte Fassung am 11. Dezember 2009
Online veröffentlicht am 15. Februar 2010

Stichwörter: Apoptose · Alkylierungen · Michael-Additionen · Naturstoffe · Totalsynthesen

- [1] a) Y. Kashman, A. Rotstein, A. Lifshitz, *Tetrahedron* **1974**, *30*, 991–997; b) A. Rotstein, A. Lifshitz, Y. Kashman, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1974**, *6*, 539–542.
- [2] M. Lounasmaa, H. S. Puri, C.-J. Widen, *Phytochemistry* **1977**, *16*, 1851–1852.
- [3] a) G. Appendino, F. Bianchi, A. Minassi, O. Sterner, M. Ballero, S. Gibbons, *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 334–338; b) G. Appendino, L. Maxia, P. Bettoni, M. Locatelli, C. Valdivia, M. Ballero, M. Stavri, S. Gibbons, O. Sterner, *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 251–254.
- [4] a) A. Rosa, M. Deiana, V. Casu, G. Corona, G. Appendino, F. Bianchi, M. Ballero, M. A. Dessi, *Free Radical Res.* **2003**, *37*, 1013–1019; b) vgl. auch A. Rosa, M. P. Melis, M. Deiana, A. Atteri, G. Appendino, G. Corona, A. Inacani, D. Loru, M. A. Dessi, *Chem. Phys. Lipids* **2008**, *155*, 16–22.
- [5] F. Shaheen, M. Ahmad, S. N. Khan, S. S. Hussain, S. Anjum, B. Tashkhodjaev, K. Turguniv, M. N. Sultankhodzhaev, M. I. Choudhary, Atta-Ur-Rahman, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2371–2377.
- [6] A. R. Carroll, J. Lamb, R. Moni, G. P. Guymer, P. I. Forster, R. J. Quinn, *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 1564–1568.
- [7] a) C. Feisst, L. Franke, G. Appendino, O. Werz, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2005**, *315*, 389–396; b) I. Tretiakova, D. Blaesi, L. Maxia, S. Wesselborg, K. Schulze-Osthoff, J. Cinatl, M. Michaelis, O. Werz, *Apoptosis* **2008**, *13*, 119–131; c) A. Rossi, R. Di Paola, E. Mazzon, T. Genovese, R. Caminiti, P. Bramanti, C. Pergola, A. Koeberle, O. Werz, L. Sautebin, S. Cuzzocrea, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2009**, *329*, 76–86; d) A. Koeberle, F. Pollastro, H. Northoff, O. Werz, *Br. J. Pharmacol.* **2009**, *156*, 952–961.
- [8] J. Jauch, Internationale Patentanmeldung PCT/EP 2009/006226.
- [9] In einer vergleichbaren Reaktion haben bereits 1953 McGookin et al. Flavaspidinsäure aus 3-Methylbutyrylphloroglucin, Butyrylfilicinsäure und Paraformaldehyd in 19% Ausbeute synthetisiert: A. McGookin, A. Robertson, T. H. Simpson, *J. Chem. Soc.* **1953**, 1828–1829.
- [10] a) L. Crombie, R. C. F. Jones, C. J. Palmer, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1987**, 317–331; b) R. Mani, K. Venkataraman, *Curr. Sci.* **1954**, *23*, 220–221; c) N. Gokan, H. Kikuchi, K. Nakamura, Y. Oshima, K. Hosaka, Y. Kubohara, *Biochem. Pharmacol.* **2005**, *70*, 676–685; d) G. Kolokythas, I. Kostakis, N. Pouli, P. Marakos, D. Kletsas, H. Pratsinis, *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 4591–4598; e) N. N. Mateeva, R. N. Kode, K. K. Redda, *J. Heterocycl. Chem.* **2002**, *39*, 1251–1258; f) D. J. Maloney, J.-Z. Deng, S. R. Starck, Z. Gao, S. M. Hecht, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4140–4141; g) M. Tada, K. Chiba, T. Takakuwa, E. Kojima, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 1209–1212.
- [11] a) A. C. Jain, T. R. Seshadri, *Proc. Indian Natl. Sci. Acad. Part A* **1955**, *42*, 279–284; b) W. Riedl, K. H. Risso, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1954**, *585*, 209–219; c) B. Murin, W. Riedl, K. H. Risso, M. Scheublein, *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 2033–2037; d) M. Benbakkar, M. Baltas, L. Gorrighon, J. P. Gorrighon, *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 3241–3247.
- [12] a) W. D. Crow, T. Osawa, K. M. Platz, D. S. Sutherland, *Aust. J. Chem.* **1976**, *29*, 2525–2531; b) M. L. Bolte, W. D. Crow, S. Yoshida, *Aust. J. Chem.* **1982**, *35*, 1411–1419; c) M. L. Bolte, W. D. Crow, S. Yoshida, *Aust. J. Chem.* **1982**, *35*, 1421–1429; d) P. S. Kalsi, J. Singh, W. D. Crow, B. R. Chhabra, *Phytochemistry* **1987**, *26*, 3367–3369.
- [13] a) M. Gavrilan, C. André-Barrès, M. Baltas, T. Tzedakis, L. Gorrighon, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2465–2468; b) V. Bernat, C. André-Barrès, M. Baltas, N. Saffon, H. Vial, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 9216–9224.
- [14] a) C. Givelet, V. Bernat, M. Danel, C. André-Barrès, H. Vial, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3095–3101; b) F. Najjar, M. Baltas, L. Gorrighon, Y. Moreno, T. Tzedakis, H. Vial, C. André-Barrès, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3335–3343.
- [15] E. M. Afsah, W. S. Hamama, H. A. Etman, A. F. Sayed Ahmed, *Boll. Chim. Farm.* **1995**, *134*, 380–383.
- [16] **1** ist eine komplexe Mischung aus unterschiedlichen Rotameren, die über intramolekulare H-Brücken stabilisiert werden. Hinzu kommen zahlreiche Keto-Enol-Gleichgewichte, die zusätzlich zur Komplexität der ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren beitragen. Appendino et al.^[3a] überführten Myrtucommulon mit 23 % Ausbeute in ein zweifach trimethylsilyliertes Derivat, das sie NMR-spektroskopisch charakterisieren konnten. Methylierungen und andere Derivatisierungen führten nach diesen Autoren zu massiven Zersetzung. Quinn et al.^[6] führten für **1** und die Myrtucommulone F–I detaillierte 2D-NMR-spektroskopische Untersuchungen durch und kamen zu dem Schluss, dass die relative Konfiguration in **1** an beiden asymmetrischen C-Atomen R^* ist. Dies ist auch in Einklang mit der in Lit. [6] abgebildeten Formel. Allerdings schreiben Quinn et al. einige Abschnitte später, dass **1** in der meso-Form vorliegt und die optische Aktivität durch das Vorliegen von Atropisomeren, die durch H-Brücken begünstigt sind, erklärt werden kann. Die hier vorgestellte Strukturanalyse über **11a,b** verläuft eindeutig und in praktisch quantitativer Ausbeute und ist damit anderen Derivatisierungsmöglichkeiten überlegen.
- [17] Trennbedingungen für die präparative HPLC: HPLC-Anlage (Sykam) bestehend aus Pumpe S1521 und Detektor S3210; Säule: Macherey-Nagel Nucleodur 100 5C-18 ec, 250 mm Länge und 21 mm Innendurchmesser; Eluent: Methanol/Wasser 90:10; Fluss: 25 mL min⁻¹; Raumtemperatur; Detektion bei 210, 254 und 283 nm; Retentionszeiten: $t_R(\mathbf{11a}) = 10.07$ min, $t_R(\mathbf{11b}) = 12.58$ min. (siehe auch Hintergrundinformationen). Es bildeten sich nur lineare pentacyclische Verbindungen, keine gewinkelten.
- [18] Das Verhältnis zwischen **11a** und **11b** beträgt 54:46 (siehe Hintergrundinformationen). Die doppelte Friedel-Crafts-Alkylierung verläuft also mit geringer einfacher Diastereoselektivität in Bezug auf das chirale Myrtucommulon. Dies ist unseres Wissens nach das erste Beispiel einer doppelten intermolekularen Friedel-Crafts-Alkylierung, bei der ein stereogenes Zentrum in 1-Position an einem Aren die Konfiguration eines neu gebildeten stereogenen Zentrums in meta-Position steuert (siehe auch Hintergrundinformationen und A. J. Lampkins, O. Abdul-Rahim, R. K. Castellano, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5815–5818). Diastereoselektive Friedel-Crafts-Alkylierungen mit chiralen Alkylierungsmitteln sind dagegen gut untersucht. Siehe hierzu z. B.: a) A. C. Silvanus, S. J. Heffernan, D. J. Liptrot, G. Kociok-Köhn, B. I. Andrews, D. R. Carbery, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1175–

- 1178; b) D. Stadler, T. Bach, *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 272–284; c) D. Stadler, T. Bach, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 7668–7670; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7557–7559; d) F. Mühlthau, D. Stadler, A. Goeppert, G. A. Olah, G. K. Surya Prakash, T. Bach, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9668–9675; e) D. Stadler, F. Mühlthau, P. Rubenbauer, E. Herdtweck, T. Bach, *Synlett* **2006**, 2573–2576; f) F. Mühlthau, T. Bach, *Synthesis* **2005**, 3428–3436; g) T. B. Poulsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2903–2915; h) J. Y. L. Chung, D. Mancheno, P. G. Dormer, N. Variakaval, R. G. Ball, N. N. Tsou, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3037–3040; i) *Catalytic Asymmetric Friedel-Crafts Alkylation* (Hrsg.: M. Bandini, A. Umani-Ronchi), Wiley-VCH, Weinheim, **2009**.
- [19] Röntgenstrukturanalyse von **1**: $C_{38}H_{52}O_{10}$, hellgelbe Kristalle, $M = 667.79 \text{ g mol}^{-1}$; triklin, Raumgruppe $\bar{P}\bar{1}$: $a = 10.494(1)$, $b = 12.436(1)$, $c = 14.305(2) \text{ \AA}$, $\alpha = 81.755(7)$, $\beta = 89.403(7)$, $\gamma = 75.669(7)^\circ$, $V = 1789.5(4) \text{ \AA}^3$, $Z = 2$, $\mu(\text{MoK}_\alpha) = 1.239 \text{ mm}^{-1}$, $T = 120 \text{ K}$, $F(000) = 718$. Die Datensammlung erfolgte auf einem Bruker-axs-X8Apex-Diffraktometer. Es wurden 47122 Reflexe bis $2\theta_{\max} = 60^\circ$ gemessen, davon wurden 10236 unabhängige für die Rechnungen verwendet. Die Struktur wurde mit Direkten Methoden gelöst und mit allen Nichtwasserstoffatomen anisotrop verfeinert.^[22] Die Wasserstoffatome wurden als starre Gruppe mit den zugehörigen Kohlenstoffatomen behandelt. Die Isopropylgruppen C12 und C26 sind entsprechend den möglichen Isomeren fehlgeordnet und wurden als Split-Modell behandelt. Die Verfeinerung führte für $I > 2\sigma(I)$ zu einem endgültigen Wert von $R1 = 0.058$, $wR2 = 0.15$. CCDC 640674 enthält die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre über www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif erhältlich.
- [20] Die katalytische Umsetzung von Prostaglandin H₂ zu proinflammatorischem Prostaglandin E₂ durch die mikrosomale Prostaglandin-E₂-Synthase-1 wird in mikrosomalen Präparationen von Interleukin-1β-stimulierten A549-Lungenkarzinomzellen untersucht. Siehe hierzu: a) A. Koeberle, U. Siemoneit, U. Bühring, H. Northoff, S. Laufer, W. Albrecht, O. Werz, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2008**, *326*, 975–982. Die Induktion des apoptotischen Zelltods von humanen promyelozytären Leukämiezellen (HL-60) wurde nach 24-stündiger Inkubation durch einen MTT-Assay bestimmt. Siehe hierzu Lit. [7b].
- [21] Umkristallisation aus Methanol ergibt ein amorphes Pulver mit einem Schmelzpunkt von 183–185°C; Lit. [1]: 185–186°C. Natürliches **1**, das nicht aus Methanol umkristallisiert wurde, zeigt ebenfalls einen Schmelzbereich von 150–180°C.
- [22] G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr. Sect. A* **2008**, *64*, 112–122.