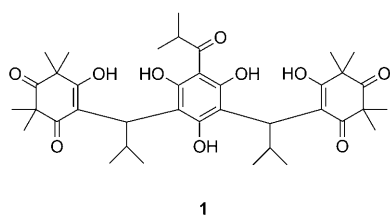


## Totalsynthese von Myrtucommulon A\*\*

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.<sup>[1a]</sup> Dieselben Au-

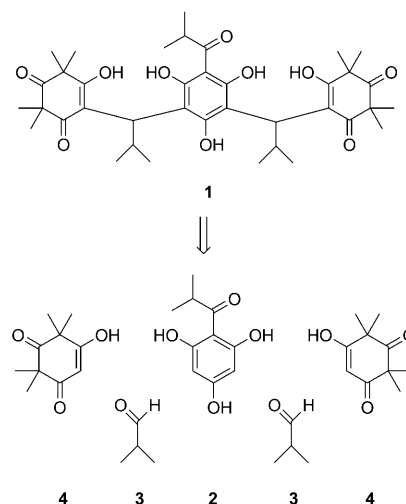
Abbildung 1. Myrtucommulon A (**1**).

toren berichteten auch, dass **1** hochwirksam gegen Gram-positive Bakterien ist.<sup>[1b]</sup> Drei Jahre später isolierten Louasmaa und Mitarbeiter<sup>[2]</sup> Myrtucommulon A aus weiteren Vertretern der Myrtaceae. Danach geriet Myrte in Vergessenheit, bis 2002 Appendino und Mitarbeiter<sup>[3]</sup> diesen im Mittelmeerraum beheimateten Strauch erneut auf Inhaltsstoffe untersuchten und über weitere Myrtucommulone und deren antioxidative Eigenschaften<sup>[4]</sup> berichteten. Shaheen et al. isolierten kürzlich die Myrtucommulone C bis E und weitere Inhaltsstoffe aus *Myrtus communis*.<sup>[5]</sup> Quinn und Mitarbeiter<sup>[6]</sup> 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.<sup>[7]</sup> 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<sup>[8]</sup> 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.<sup>[9]</sup>

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).<sup>[10]</sup> **4** ist literaturbekannt<sup>[11]</sup> und ebenfalls aus **5** zugänglich (Schema 2). Entsprechend Lit. [11a] wird **5** zunächst zu Acetylphloroglucin (**6**) acetyliert, danach zum Tetramethylderivat **7** methyliert und schließlich unter sauren Bedingungen desacetyliert.

Reaktionen von **4** mit Aldehyden wurden von Crow und Mitarbeitern,<sup>[12]</sup> Baltas et al.<sup>[13]</sup> sowie André-Barrès und Mitarbeitern<sup>[14]</sup> 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.<sup>[12]</sup> **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

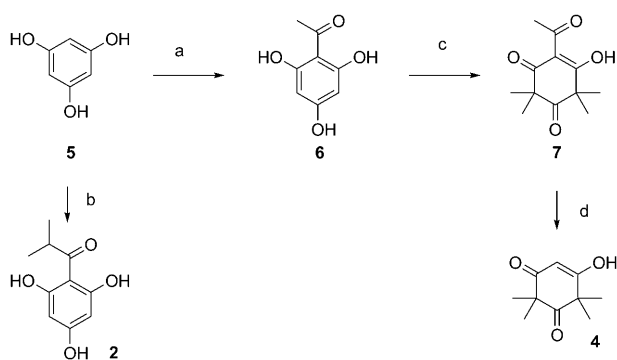
Universität des Saarlandes, Anorganische und Allgemeine Chemie,  
Saarbrücken (Deutschland)

D. Blaesius, Dr. A. Koeberle, Prof. Dr. O. Werz

Pharmazeutisches Institut, Universität Tübingen (Deutschland)

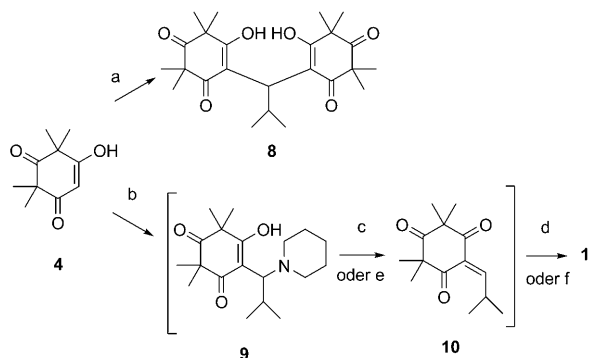
[\*\*] Wir danken der Universität des Saarlandes für die großzügige Förderung dieses Projekts.

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



**Scheme 2.** Synthese von **2** und **4**. a) Acetylchlorid,  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{CS}_2$ /Nitrobenzol, Rückfluss, 70%; b) Isobuttersäurechlorid,  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{CS}_2$ /Nitrobenzol, Rückfluss, 70%; c) MeI, NaOMe, MeOH, Rückfluss, 12 h, 85%; d) 2 N HCl, Rückfluss, 4 h, 95%.

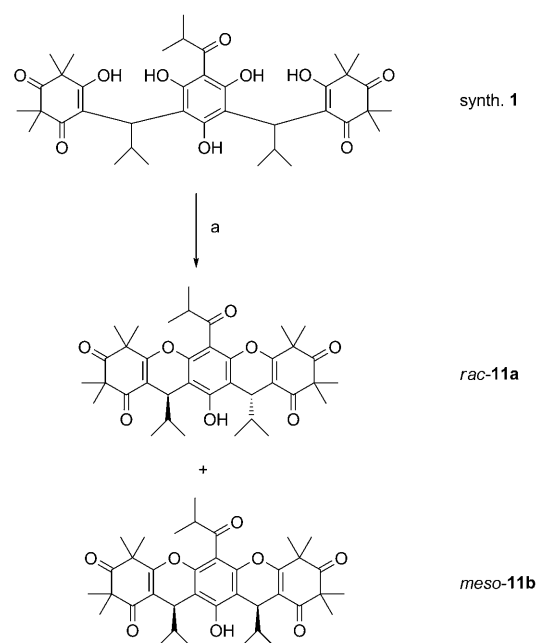
phloroglucin (**2**) zu Myrtucommulon A (**1**) in ca. 35% Ausbeute (in zahlreichen Ansätzen variierend von 15 bis 45%) umgesetzt (Schema 3, Stufen b–d). Bei dieser Synthesesequenz laufen eine Mannich-Reaktion ( $\rightarrow$ **9**), eine Eliminierung ( $\rightarrow$ **10**) und zwei säurekatalysierte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



**Scheme 3.** Synthese von Myrtucommulon A (**1**). a) **3**, HCl; b) **3**, Piperidin,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 10 min; c) *p*TsOH,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 10 min; d) **2**, dann Rückfluss, 24 h, 35%; e) HCl/ $\text{NH}_4\text{Cl}$ , **10** als Rohprodukt isoliert; f) **2**, NaH (2 Äquiv.), THF, RT, 3 h, quantitativ. *p*TsOH = *para*-Toluolsulfonsäure.

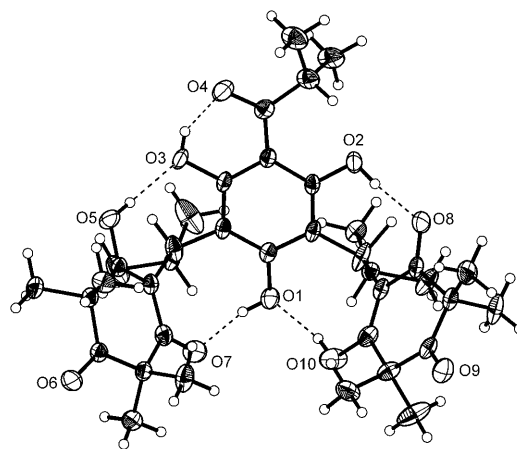
Die eher moderate Ausbeute resultiert daher, dass **1** unter sauren Bedingungen zum pentacyclischen Derivat **11** weiter reagiert (Schema 4). Daher haben wir in Betracht gezogen, die Friedel-Crafts-Alkylierung unter basischen Bedingungen durchzuführen,<sup>[15]</sup> da unter diesen Bedingungen **11** 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.<sup>[16]</sup> Daher haben wir zur Struktur-



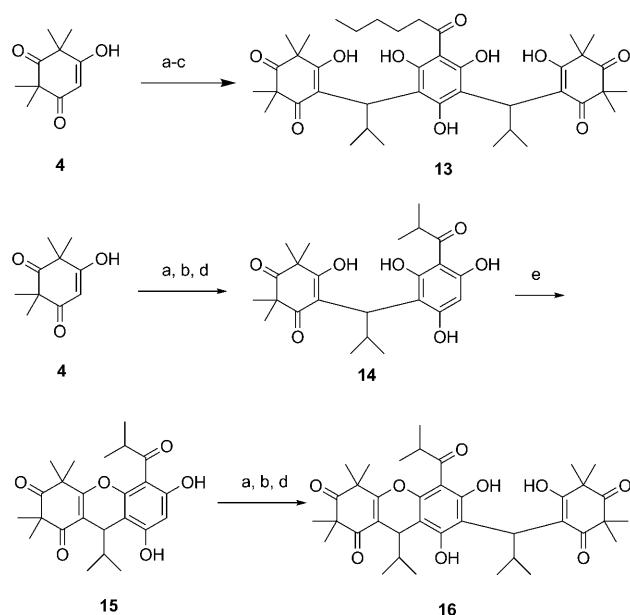
**Scheme 4.** Synthese pentacyclischer Derivate von **1**. a) *p*TsOH, Benzol, Rückfluss, 1 h, 95%.

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<sup>[17]</sup> 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.<sup>[18]</sup> Schließlich konnten wir für synthetisches **1** aus Aceton Kristalle erhalten, die für eine Röntgenstrukturanalyse<sup>[19]</sup> 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.<sup>[6]</sup> beschriebene Myrtucommulon F (**13**) zugänglich (Schema 5). Durch Variation der Mengenverhält-

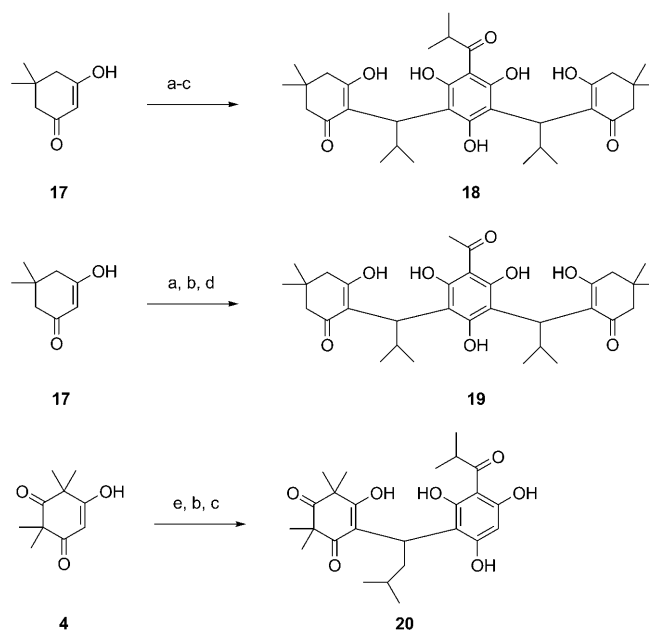


**Scheme 5.** Synthese von Myrtucommulon F (**13**) und Myrtucommulon C (**16**). a) **3**, Piperidin, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 15 min; b) HCl/NH<sub>4</sub>Cl; c) **12**, NaH (2 Äquiv.), THF, RT, 3 h, quantitativ; d) **2**, NaH (2 Äquiv.), THF, RT, 3 h, quantitativ; e) *p*TsOH, Benzol, Rückfluss, 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.<sup>[5]</sup> 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-E<sub>2</sub>-Synthase-1 (mPGES-1; Entzündungshemmung)<sup>[20a]</sup> sowie bei der Induktion der Apoptose in Tumorzellen bestimmt.<sup>[20b]</sup> In unserem Testsystem<sup>[20]</sup> 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.



**Scheme 6.** Synthese der Myrtucommulon-A-Analoga **18–20**. a) **3**, Piperidin, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 15 min; b) HCl/NH<sub>4</sub>Cl; c) **2**, NaH (2 Äquiv.), THF, RT, 3 h, quantitativ; d) Acetylphloroglucin, NaH (2 Äquiv.), THF, RT, 3 h, 96%; e) Isovaleraldehyd, Piperidin, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 15 min.

**Tabelle 1:** IC<sub>50</sub>-Werte [μM] für mPGES-1 und EC<sub>50</sub>-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 <sub>50</sub> [μM]	Apoptoseinduktion EC <sub>50</sub> [μM]
synthetisches <b>1</b>	0.7	3.1
natürliches <b>1</b>	1.0	3.2
<b>11a</b> + <b>11b</b>	> 100	> 100
<b>13</b>	0.6	1.3
<b>18</b>	1.8	0.8
<b>19</b>	1.0	n.b. <sup>[a]</sup>
<b>20</b>	0.4	n.b. <sup>[a]</sup>

[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<sub>4</sub>Cl gesättigt wurde, 15 min lang heftig gerührt. Die Phasen werden getrennt, und die organische Phase wird mit MgSO<sub>4</sub> 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 filtriert (Petrol-ether/Aceton 2:1 (v/v)) und erneut eingengt. Das Rohprodukt ist rein genug für die nächste Stufe und wird unter N<sub>2</sub> in THF gelöst (*c* = 1 mol L<sup>-1</sup>).

**1:** In einem trockenen 50-mL-Rundkolben mit Stickstoffanschluss 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,

versetzt mit 196 mg Isobutyrylphloroglucin (1 mmol, 1 Äquivalent) und rührt 5 min bei Raumtemperatur. Zu der entstandenen Suspension gibt man die Isobutyridensyncarpinsäure-Lösung und rührt 3 h bei Raumtemperatur. Die Reaktionslösung wird mit gesättigter wässriger  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung versetzt und mit Diethylether extrahiert. Die Etherphase wird über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingedunstet. 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.<sup>[21]</sup> 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. Sultankhodzaev, 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. Blaesus, 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. Flavaspindinsäure 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. 1* **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. Risse, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1954**, 585, 209–219; c) B. Murin, W. Riedl, K. H. Risse, M. Scheublein, *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 2033–2037; d) M. Benbakkar, M. Baltas, L. Gorrichon, J. P. Gorrichon, *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. Gorrichon, *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. Givélet, V. Bernat, M. Danel, C. André-Barrès, H. Vial, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3095–3101; b) F. Najjar, M. Baltas, L. Gorrichon, 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  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren beitragen. Appendino et al.<sup>[3a]</sup> 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 Zersetzungen. Quinn et al.<sup>[6]</sup> 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**, **11b** 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<sup>-1</sup>; 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. Variankaval, R. G. Ball, N. N. Tsou, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3037–3040; i) *Catalytic Asymmetric Friedel–Crafts Alkylations* (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  $P\bar{1}$ :  $a = 10.494(1)$ ,  $b = 12.436(1)$ ,  $c = 14.305(2) \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 81.755(7)$ ,  $\beta = 89.403(7)$ ,  $\gamma = 75.669(7)^\circ$ ,  $V = 1789.5(4) \text{ \AA}^3$ ,  $Z = 2$ ,  $\mu(\text{Mo K}\alpha) = 1.239 \text{ mm}^{-1}$ ,  $T = 120 \text{ K}$ ,  $F(000) = 718$ . Die Datensammlung erfolgte auf einem Bruker-axs-X8Apex-Diffraktometer. Es wurden 47 122 Reflexe bis  $2\theta_{\text{max}} = 60^\circ$  gemessen, davon wurden 10 236 unabhängige für die Rechnungen verwendet. Die Struktur wurde mit Direkten Methoden gelöst und mit allen Nichtwasserstoffatomen anisotrop verfeinert.<sup>[22]</sup> 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](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif) erhältlich.
- [20] Die katalytische Umsetzung von Prostaglandin  $H_2$  zu proinflammatorischem Prostaglandin  $E_2$  durch die mikrosomale Prostaglandin- $E_2$ -Synthase-1 wird in mikrosomalen Präparationen von Interleukin- $1\beta$ -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  $183\text{--}185^\circ\text{C}$ ; Lit. [1]:  $185\text{--}186^\circ\text{C}$ . Natürliches **1**, das nicht aus Methanol umkristallisiert wurde, zeigt ebenfalls einen Schmelzbereich von  $150\text{--}180^\circ\text{C}$ .
- [22] G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr. Sect. A* **2008**, *64*, 112–122.