

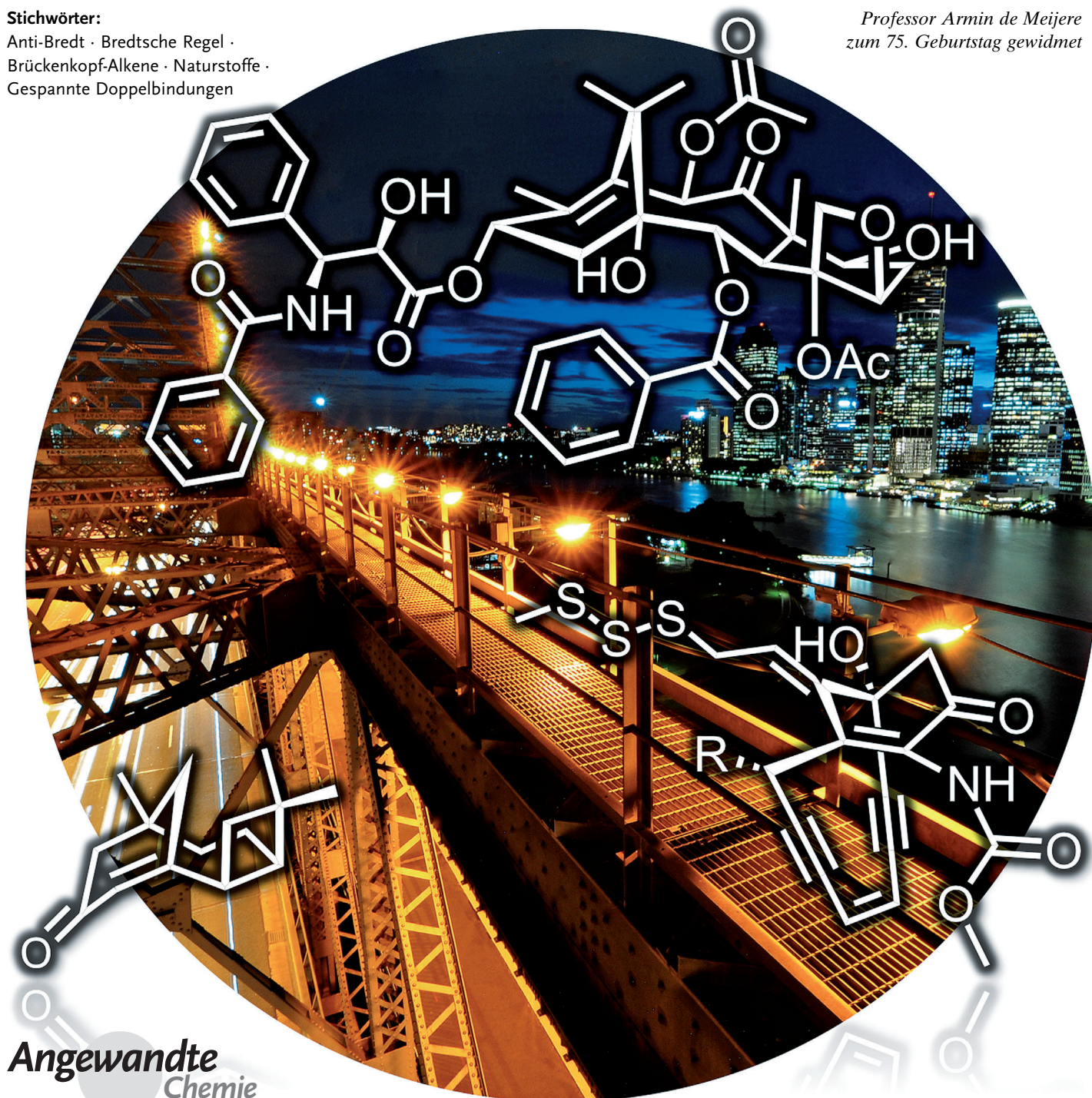
Naturstoffe mit Anti-Bredt- und Brückenkopf-Doppelbindung

Jeffrey Y. W. Mak, Rebecca H. Pouwer und Craig M. Williams*

Stichwörter:

Anti-Bredt · Bredtsche Regel ·
Brückenkopf-Alkene · Naturstoffe ·
Gespannte Doppelbindungen

Professor Armin de Meijere
zum 75. Geburtstag gewidmet



Vor über hundert Jahren begann Professor Julius Bredt seine Forschungskarriere auf dem Gebiet der verbrückten bicyclischen Systeme, die durch ein Brückenkopf-Alken unter Ringspannung stehen. Seine kritischen Betrachtungen mündeten in der Formulierung dessen, was wir heute als die Bredtsche Regel kennen. Seitdem versuchen Physikochemiker, Theoretiker und Synthesechemiker gleichermaßen, die Grenzen dieses physikalische Phänomens auszuloten, um es besser kennenzulernen. Der Bauplan der Natur sieht durchaus Brückenkopf-Doppelbindungen nach der Bredtschen Regel vor. In diesem Aufsatz wird erstmals die Anwendung der Bredtschen Regel auf Naturstoffe umfassend erörtert.

1. Einleitung

Die Bredtsche Regel,^[1] Anfang des letzten Jahrhunderts von Julius Bredt aufgestellt (Technische Hochschule Aachen, Abbildung 1, unten),^[2] besagt einfach, dass das Ende einer Doppelbindung nicht am Brückenkopf (an der Verzwei-



Abbildung 1. Oben: Verallgemeinerte Struktur eines verbrückten Bicyclo[m.n.o]-Systems mit Doppelbindung am Brückenkopf (Anti-Bredt-System). Unten: Julius Bredt, Technische Hochschule Aachen.

gungsstelle) eines verbrückten bicyclischen Systems liegen kann (d.h. Bicyclo[m.n.o] **1**; Abbildung 1, oben). Grund ist einzig die auf der Brückenkopf-Doppelbindung (den p-Orbitalen) lastende Gesamtspannung, die die verbrückenden Ringe je nach Größe dort aufbauen.^[3] Als später erste Verletzungen der Bredtschen Regel entdeckt wurden,^[4] nämlich in Form bicyclischer Systeme mit (oder mit vermuteter) Doppelbindung am Brückenkopf, wurde der Begriff „Anti-Bredt“ geprägt.^[5]

Aus dem Inhalt

1. Einleitung	13883
2. Strukturelle Neuordnung auf Basis der Bredtschen Regel	13885
3. Bicyclische All-Kohlenstoff-Brückenkopf-Alkene	13886
4. Sauerstoff-haltige bicyclische Brückenkopf-Alkene	13894
5. Stickstoff-haltige bicyclische Brückenkopf-Alkene	13898
6. Anti-Bredt-System oder Brückenkopf-Alken?	13899
7. Zusammenfassung und Ausblick	13901

Um Verletzungen der Bredtschen Regel vorhersagen zu können, schlug Fawcett einen empirischen Faktor vor^[5a] und definierte letztlich den *S*-Wert. Der *S*-Wert ist die Summe der Atome, die in sämtlichen Brücken eines verbrückten bicyclischen Systems enthalten sind. Zum Beispiel hat ein Bicyclo[3.2.1]octan einen *S*-Wert von 6. Gemäß dieser Fawcettschen Verallgemeinerung müsste es sogar möglich sein, verbrückte bicyclische Systeme mit Brückenkopf-Doppelbindung noch bei einem *S*-Wert von ≥ 9 zu isolieren. Als vernünftige Obergrenze wurde dann allerdings ein Wert von 8 genannt. Systeme mit $S = 7$ kann man demnach beobachten, aber nicht isolieren, während solche mit $S = 6$ flüchtige Zwischenstufen bilden. Nach Prelog, der sich zur selben Zeit ebenfalls mit dem Problem beschäftigte,^[6] können dagegen nur Bicyclo[5.3.1]- oder größere Systeme ($S \geq 9$) eine stabile Doppelbindung am Brückenkopf enthalten. Daraufhin stellte Wiseman eine etwas strengere Hypothese auf. Er verglich die Stabilität von *cis*- mit der von *trans*-Cycloalkenen und übertrug die Ergebnisse auf bicyclische Systeme mit Brückenkopf-Doppelbindung.^[7,8] Nach diesem Ansatz sollte ein verbrücktes bicyclisches System stabil sein, wenn der größere der Ringe, die die Doppelbindung enthalten (also *m* und *o* in **1**; Abbildung 1, oben) mindestens acht Atome (in bestimmten

[*] Dr. J. Y. W. Mak
Institute for Molecular Bioscience
The University of Queensland, Brisbane (Australien)
Assoc. Prof. C. M. Williams
School of Chemistry and Molecular Biosciences
The University of Queensland
Brisbane, Queensland, 4072 (Australien)
E-Mail: c.williams3@uq.edu.au
Homepage: <http://www.scmb.uq.edu.au/homepages/williams/index.html>
Dr. R. H. Pouwer
The Eskitis Institute for Drug Discovery
Griffith University, Brisbane (Australien)

Fällen auch sieben) umfasst. In einem Versuch, die relativen Verzerrungsenergien besser abzuschätzen, fasste Köbrich schließlich die Ergebnisse von Fawcett, Prelog und Wiseman als Regeln A, B und C zusammen:^[5b]

- A: Für homologe Verbindungen mit unterschiedlichen *S*-Werten verhält sich die Ringspannung invers zum *S*-Wert.
B: Für einen gegebenen *S*-Wert verhält sich die Ringspannung invers zur Größe des größeren der beiden Ringe, zu dem die Brückenkopf-Doppelbindung endocyclisch liegt.
C: Für ein gegebenes bicyclisches Ringgerüst verhält sich die Ringspannung invers zur Größe der Brücke, die die Brückenkopf-Doppelbindung enthält.^[5b]

Eine abschließende Verfeinerung nahmen Schleyer et al. anschließend durch MMI-Rechnungen mit empirischen Kraftfeldern vor,^[9] um die Energie der „Olefinspannung“ (OS; diese steht in direkter Beziehung zur Hydrierungswärme) vorhersagen zu können. Man beachte, dass Burkert und Ermer das Phänomen schon früher,^[10,11] wenngleich im kleineren Umfang, beschrieben und berechnet haben. Schleyers empirische Regeln,^[9] hergeleitet durch den direkten Vergleich von OS-Kalkulationen und experimentellen Werten aus der Literatur, ermöglichen die Klassifizierung von Brückenkopf-Alkenen in drei Gruppen (Abbildung 2):

- 1) Isolierbare Brückenkopf-Alkene ($OS \leq 17 \text{ kcal mol}^{-1}$; z. B. Bicyclo[3.3.3]undec-1-en). Die Verbindungen sollten bei Raumtemperatur kinetisch stabil sein.
- 2) Beobachtbare Brückenkopf-Alkene ($17 \text{ kcal mol}^{-1} \leq OS \leq 21 \text{ kcal mol}^{-1}$; z. B. Bicyclo[4.2.1]non-1(9)-en). Die Verbindungen lassen sich bei Raumtemperatur nicht isolieren, können aber bei tieferen Temperaturen spektroskopisch nachgewiesen werden.
- 3) Instabile Brückenkopf-Alkene ($OS \geq 21 \text{ kcal mol}^{-1}$; z. B. Bicyclo[2.2.2]oct-1-en). Die Verbindungen lassen sich spektroskopisch auch bei tiefen Temperaturen nicht beobachten, außer vielleicht in einer Matrix.

Mit der Etablierung dieser Regeln ging die chemische Forschung an den Anti-Bredt-Systemen weiter. Ziel war es, 1) die Regeln zu prüfen, 2) derartige Systeme als vielseitige Zwischenstufen für die Synthese zu nutzen,^[12,13] wenn auch in viel geringerem Maße, und 3) sie auf Naturstoffstrukturen hin auszutesten.^[12,14] Dieser letzte Punkt überlappte mit unserem eigenen Interesse an verbrückten bicyclischen Naturstoffen

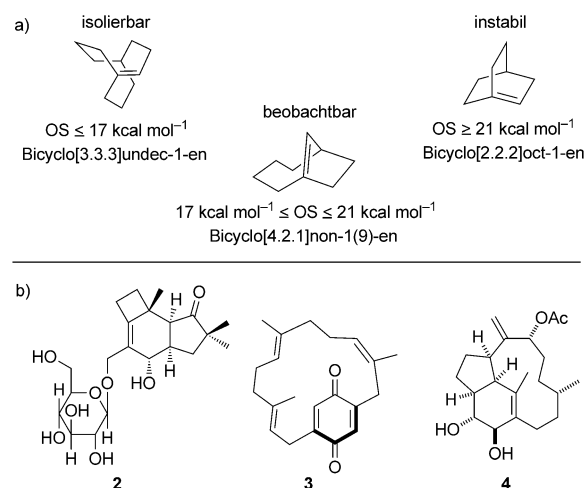


Abbildung 2. a) Beispiele für drei von Schleyer vorhergesagte Stabilitätsgruppen. b) Naturstoffe mit Brückenkopf-Alkenen, die in diesem Aufsatz nicht berücksichtigt sind: Bicyclo[n.n.0]-Systeme, Cyclophane und starre Systeme mit kondensierten Ringen.

(also Bicyclo[m.n.o]) und ihrer Synthese.^[15] Zudem – und wahrscheinlich ausschlaggebend – hatten wir erst kurz zuvor einen neuartigen Naturstoff mit Brückenkopf-Doppelbindung isoliert und wollten die Anwendung der Bredtschen Regel auf Naturstoffsysteme besser kennenlernen.^[16] In Anbetracht der oben diskutierten Punkte und der Tatsache, dass Bredt selbst bereits vor über 100 Jahren seine Regel aus Arbeiten an Camphen- und Pinan-Naturstoffen abgeleitet hatte, schien es uns nur logisch, diese besondere Naturstoffklasse erstmals umfassend zu evaluieren.

Um einen umfassenden Überblick zu geben, haben wir die Auswahlkriterien für infrage kommende Naturstoffe sehr breit gefasst. Diskutiert werden daher (mit ein paar Ausnahmen) sämtliche Naturstoffe mit Brückenkopf-Alkenen. Die Bredtsche Regel erfuhr seit ihrer ersten Aufstellung eine rasante Weiterentwicklung durch die Arbeiten der Gruppen von Fawcett, Prelog, Wiseman und Köbrich und mündete schließlich im Schleyerschen System der Brückenkopf-Olefinspannung (OS). Unter Berücksichtigung dieser Verfeinerungen ist die Bredtsche Regel also auf stabile (isolierbare), instabile (beobachtbare flüchtige Zwischenstufen) und nichtexistente (nach der Definition von Schleyer instabile)



Jeffrey Y. W. Mak erhielt 2007 seinen B.Sc., Hons von der University of Queensland als Träger der Universitätsmedaille. Er promovierte 2012 mit einem Postgraduierten-Stipendium von Australien bei Assoc. Prof. Craig M. Williams und entwickelte die erste Totalsynthese für zwei Bicyclo[3.3.1]nonan-Diterpene vom Vibsantyp. Derzeit führt er ein Postdoktorat im Labor von Prof. David Fairlie am Institute for Molecular Bioscience (University of Queensland) durch. Dort betreibt er Grundlagenforschung im Grenzgebiet von Chemie und Biologie.



Rebecca Pouwer promovierte 2008 an der University of Queensland bei Assoc. Prof. Craig M. Williams. Anschließend absolvierte sie ein Postdoktorat am Imperial College (London) bei Dr. D. Christopher Braddock. Ein weiteres Postdoktorat führte sie 2010 zu Dr. David Y.-K. Chen am Chemical Synthesis Laboratory @ Biopolis der Agency for Science, Technology and Research (A*Star) in Singapur. Dort erforschte sie die Totalsynthese von komplexen Naturstoffen. Derzeit ist sie Research Fellow am Eskitis Institute for Drug Discovery (Australien).

verbrückte bicyclische Systeme anwendbar. Stabile und isolierbare Systeme können somit quantitativ beschrieben werden. Andererseits impliziert der Begriff „Anti-Bredt“ nach wie vor, dass eine Verbindung instabil ist. Demnach wären Naturstoffe mit Anti-Bredt-Brückenkopf zu instabil, um sie isolieren zu können. Folglich könnten die meisten, wenn nicht alle, verbrückten und isolierbaren bicyclischen Naturstoffe mit Brückenkopf-Alken keine Anti-Bredt-Systeme sein. Und anders herum sollten sämtliche literaturbekannten Naturstoffe so viel Stabilität aufweisen, dass sie sowohl in ihrer natürlichen Umgebung existieren als auch die chemischen Isolierungsmethoden überleben können. Natürlich war es selbst Bredt gegen Ende seiner Karriere bewusst, dass Naturstoffe mit größeren Ringen wahrscheinlich seine Regel verletzen würden.^[4] Dies bedeutet, dass solche Kandidaten einfach als Naturstoffe mit Brückenkopf-Alken zu betrachten sind und nicht als Anti-Bredt-System. An dieser Stelle möchten wir von weiteren Meinungen zum Thema „Anti-Bredt“ bei Naturstoffen absehen und uns erst in Abschnitt 6 wieder damit beschäftigen. Zuerst soll der Leser die Möglichkeit haben, sich mit den Informationen auseinanderzusetzen, und anschließend kann die Analyse erfolgen.

Nicht behandelt werden in diesem Aufsatz Naturstoffe mit Bicyclo[n.n.0]-System [z.B. Pteridanosid (2)].^[17] Vom Cyclophorantyp [wie Longithoron B (3)] sind nur ausgewählte Beispiele aufgeführt,^[18] da diese erst kürzlich Gegenstand eines Aufsatzes waren,^[19] und starre Systeme mit kondensierten Ringe [wie TG-2 (4)] werden ebenfalls nicht besprochen (Abbildung 2).^[20] Auch die Synthesen der Naturstoffe können wir hier nicht in aller Ausführlichkeit vorstellen. Erfolgreiche Totalsynthesen, die zu großen Teilen auch schon an anderer Stelle besprochen wurden, sollen aber Erwähnung finden, ebenso wie relevante Synthesestudien.

2. Strukturelle Neuordnung auf Basis der Bredtschen Regel

Nach den ersten Veröffentlichungen beschäftigte sich Bredt mit zeitaufwändigen Korrekturen bei klaren Verletzungen seiner Regel. Allerdings betrafen diese Verletzungen hauptsächlich Produkte von Terpenen infolge chemischer Umsetzungen.^[5] Wir kennen nur ein Beispiel, bei dem Bredt die ursprüngliche Naturstoffstruktur infrage gestellt hat,^[1b,21]



Craig M. Williams studierte Chemie (B.Sc., Hons 1994) und promovierte 1997 in organischer Chemie an der Flinders University (Australien) bei Prof. Rolf H. Prager. Mit einem Humboldt-Forschungsstipendium für Postdoktoranden arbeitete er bis 1999 bei Prof. Armin de Meijere an der Georg-August-Universität Göttingen. Anschließend wechselte er mit einem Postdoktorandenstipendium zu Prof. Lewis N. Mander an der Australian National University. Seit dem Jahr 2000 hat er an der University of Queensland akademische Positionen inne, derzeit ist er Assoc. Professor. In dieser Zeit erhielt er eine Reihe von Auszeichnungen, darunter 2007 einen Thieme Chemistry Journals Award.

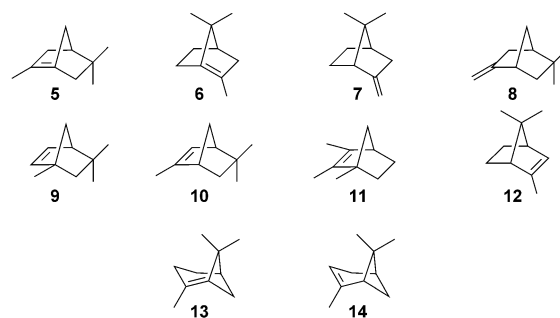


Abbildung 3. Vorschlag von Bartelt für die Anti-Bredt-Isomere von Fenchon und die sechs bislang bekannten Fenchenisomere (als Racemat gezeigt) sowie der Vorschlag von Wallach und Blumann für α -Pinen (13) und das korrigierte α -Pinen (14), gezeigt als Racemat.

und dies ist die Struktur von zwei Anti-Bredt-Fenchenisomeren, die Bartelt auch früh schon diskutierte (5 und 6; Abbildung 3).^[22] Derzeit kennen wir sechs Fenchenisomere, nämlich α - (7), β - (8), γ - (9), δ - (10), ϵ - (11) und ζ -Fenchon (12). Die Strukturen 5 und 6 existieren nicht.

Wallach und Blumann schlugen 1907 die Struktur 13 für α -Pinen 14 vor.^[23] Diese erkannten Richter und Anschütz jedoch auf Basis der Bredtschen Prämisse als unkorrekt (Abbildung 3).^[24] Es dauerte allerdings noch 70 Jahre, bis ein Naturstoffgrundgerüst aufgrund einer Doppelbindung in Brückenkopfposition infrage gestellt wurde. Fraga und Mitarbeiter belegten 2008^[25] überzeugend, dass die von Chanudhuri et al.^[26] als Licamichauxisäure B (15) identifizierte chemische Struktur^[26] mit stark antikanzerogener Wirkung^[27] inkorrekt war. Fraga machte zwar keinen eigenen neuen Strukturvorschlag, erkannte den Fehler jedoch durch Vergleich der chemischen Verschiebungen der ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren von Licamichauxisäure A (16; ebenso als inkorrekt nachgewiesen) mit denen ähnlicher Systeme (nämlich 17). Die chemischen Verschiebungen von $\delta = 35.7$ ppm für C-9 und $\delta = 33.9$ ppm für C-11 waren nicht konsistent (es gab erhebliche Unterschiede im Tief- und Hochfeldbereich), und die chemischen Verschiebungen in den ^1H -NMR-Spektren von 15 und 16 an den Positionen H-9 und H-14 glichen sich beunruhigend stark ($\delta = 5.45$ bzw. 5.44 ppm; Abbildung 4).^[26]

Als möglichen Kandidaten für ein Anti-Bredt-System haben Williams und Savchenko unlängst Neoveratrenon (18)^[28] aus Wurzel und Rhizom von *Veratrum dahuricum* (Turcz.) Loes. f.^[29] identifiziert. Eine Neubewertung der spektroskopischen Daten durch Cong et al.^[29] zeigte dann, auch ohne weitere 2D-NMR-spektroskopische Analysen

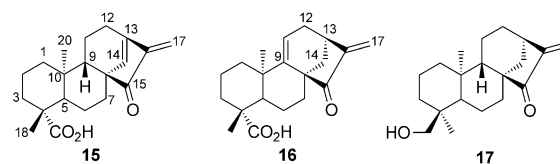


Abbildung 4. Licamichauxisäure A (16) und B (15) einschließlich der Stammstruktur 17.

(z.B. COSY), dass die vorgeschlagene Anti-Bredt-Struktur inkorrekt war. Schon bei den ursprünglichen NOESY-Spektren war das Fehlen von erwarteten Korrelationen aufgefallen. Einen weiteren Hinweis auf die wahrscheinliche Struktur brachte die Isolierung von Verapatulin (**19**) durch Cong et al., und bei einer Literaturrecherche wurde die strukturell ähnliche Verbindung **20** identifiziert. Deren ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren passten überzeugend zur neu zugeordneten Struktur **21** (Abbildung 5).

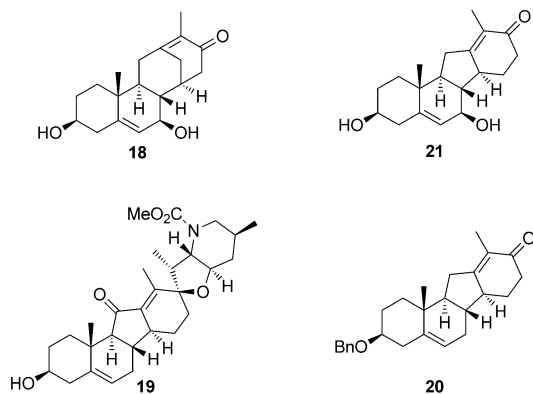


Abbildung 5. Neoveratrenon (**18**) und Verbindungen **19** und **20**, die zur Revision der Struktur **21** führten. Bn = Benzyl.

Auch zwei weitere bekannte Naturstoffe fallen in die gleiche verdächtige Anti-Bredt-Kategorie. Der erste ist Hugonianen A (**22**),^[30] isoliert aus dem cytotoxischen Wurzelrindenextrakt von *Hugonia busseana* (ein Strauch in Süd-Tansania). Interessant macht diesen Naturstoff seine hohe Aktivität gegen die *Anopheles-gambiae*-Larve, die er vollständig abtötet. Der zweite ist die von Paridhavi und Agrawal isolierte Rosacedrensäure (**23**), die in den Blüten der indischen *Rosa damascene* vorkommt.^[31] Ihre Struktur wurde ohne 2D-NMR-spektroskopische Analyse aufgeklärt (Abbildung 6).

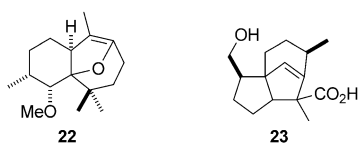


Abbildung 6. Mutmaßliche chemische Struktur der Isolate aus *Hugonia busseana* und *Rosa damascene*.

Williams et al. nutzten den ACDlabs NMR Structure Elucidator, um widersprüchlichen Aussagen zu Hexacyclinol^[32] nachzugehen. Das dadurch erzielte Ergebnis stimmte mit vorherigen Aussagen von Rychnovsky überein.^[33] Auch wenn keine der beiden Strukturen die Kriterien für diesen Aufsatz erfüllt, wurde doch versucht, durch Anwendung der Bredtschen Regel unmögliche Strukturen auszuschließen (analog zu den Lösungen des Structure Elucidators, der eingegebene 2D-NMR-spektroskopische Daten auf mögliche Lösungen hin überprüft). Bei unseren eigenen Lösungsan-

sätzen für komplexe Strukturen von Naturstoffen haben wir so viele gute Ergebnisse mit dem ACDlabs Structure Elucidator erzielen können,^[34] dass wir sehr vorsichtig sind, mögliche Lösungen auf Basis der Bredtschen Regel grundsätzlich auszuschließen. Warum, wird in den folgenden Abschnitten erläutert.

3. Bicyclische All-Kohlenstoff-Brückenkopf-Alkene

Anmerkung: Um die Klassifizierung bicyclischer Systeme (d.h. Bicyclo[*m.n.o*]) innerhalb der All-Kohlenstoff-, Sauerstoff- und Stickstoff-Abschnitte zu vereinfachen, wurde der kleinste Ring in jeder Brücke gewählt. Zum Beispiel wurde im Bicyclo[4.3.1]-System der anellierte viergliedrige Ring ignoriert.

3.1. Bicyclo[4.3.1]-Systeme

Munro und Mitarbeiter isolierten 1988 als erstes bekanntes natürliches Bicyclo[4.3.1]decen mit Brückenkopf-Doppelbindung das Sesquiterpen **24**, das cytotoxische Eigenschaften hat.^[35] Seine Isolierung und Abtrennung erfolgte aus einem Methanol/Toluol-Extrakt eines neuseeländischen *Eurypon*-sp.-Schwamms mithilfe eines Bioassays. Die Struktur wurde durch NMR-spektroskopische Standardtechniken aufgeklärt. In der Folge isolierten Cambie und Kernan 1990 die ähnliche Verbindung **25** aus der gleichen Spezies (Abbildung 7).^[36] Grund für die relative Instabilität von **25** ist,

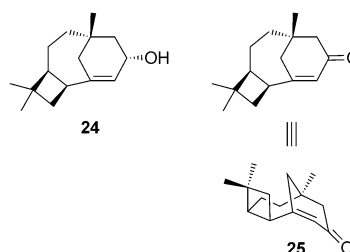
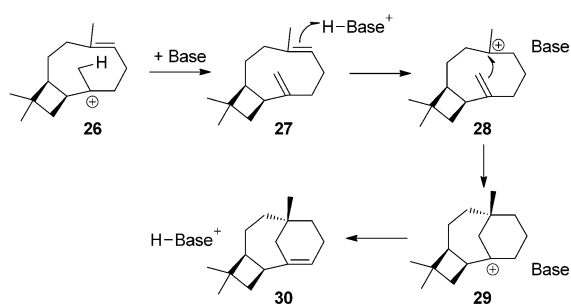


Abbildung 7. Isolate **24** und **25** (planare und 3D-Ansicht) von Munro sowie Cambie und Kernan aus neuseeländischem *Eurypon*-sp.-Schwamm.

übereinstimmend mit den Stabilitätsregeln von Prelog für das Bicyclo[4.3.1]decen-System, die relativ hohe Reaktivität der Brückenkopf-Doppelbindung.^[6] Man beachte, dass das Bicyclo[4.3.1]decen-System gemäß den Regeln von Schleyer völlig stabil sein sollte.

Tantillo und Nguyen publizierten 2013 Dichtefunktional-(DFT)-Rechnungen zur Beschreibung des Bildungsmechanismus von Cayolen (**30**), das als biosynthetische Vorstufe für **24** angenommen wird.^[37] Zwei Mechanismen werden diskutiert, einer davon eine basenkatalysierte Sequenz (über **26** zu **29**) mit einem tertiären Carbokation als Energieminimum. Die Barriere für die Bildung von **30** liegt vergleichsweise niedrig (Schema 1).

Die Gruppen um Iwagawa und Duh beschrieben strukturverwandte Bicyclo[4.3.1]-Diterpenverbindungen aus



Schema 1. Möglicher Mechanismus für die Bildung von Caryolen (30), wie auch von DFT-Rechnungen bestätigt.

Weichkorallen der Gattung *Xenia*. **31** wurde aus *Xenia florida*^[38] und die Umbellacine C (**32**) und E (**33**) wurden aus *Xenia umbellata* Lamarck isoliert (Abbildung 8).^[39] Die Strukturaufklärung erfolgte anhand der NMR-spektroskopischen Daten von ähnlichen Naturstoffen mit gesättigtem Bicyclo[4.3.1]decen-Gerüst, für die eine starke Korrelation mit

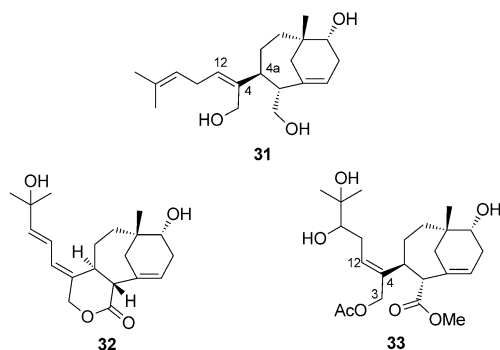


Abbildung 8. Umbellacine (**31–33**) aus der Gattung *Xenia*.

denen von **31–33** gefunden wurde. Auf dieser Basis wurde für das $\Delta^{4,12}$ -Alken in **31** die *cis*-Konfiguration zugeordnet.^[38] Für **33** ergab die NOESY-Korrelation von H-3 mit H-12 und H-4a mit H-13 eine *trans*-Geometrie am $\Delta^{4,12}$ -Alken. Umbellacine E (**33**; Abbildung 8) wirkt cytotoxisch auf die lymphatische Leukämie-Zelllinie P-388 der Maus mit einem ED₅₀-Wert von 3.8 $\mu\text{g mL}^{-1}$.^[39]

Im Zuge eines großangelegten Screenings auf Inhibitoren der Squalensynthese und Protein-Farnesyl-Transferase identifizierten Kaneko und Mitarbeiter die neuartigen Bicyclo[4.3.1]deca-1,6-dien-Naturstoffe Phomoidrid A (**34**) und B (**35**); siehe Abbildung 9.^[40] Isoliert wurden **34** und **35** aus der Kulturlösung eines nicht identifizierten Pilzes, gesammelt von einem Wacholderzweig in Texas. Danishefsky et al. und Sulikowsky et al. isolierten später die an C-7 epimeren Phomoidrid C (**36**) und D (**37**; Abbildung 9).^[41,42] Das Brückenkopf-Alken ist bei den Phomoidriden bei Raumtemperatur stabil. **34** wandelt sich dagegen, wie Kaneko und Mitarbeiter zeigten, bei Umsetzung mit katalytischen Mengen Methansulfonsäure zum internen Acetal **35** um. Daraus schlossen Sulikowski und Mitarbeiter auf **35** als biosynthetische Vorstufe der verbleibenden drei Phomoidride, während **36** und **37**

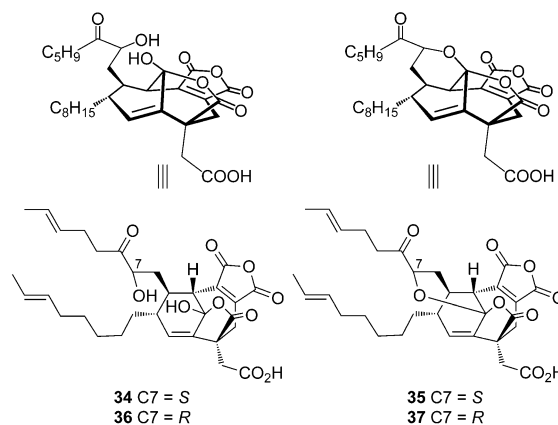


Abbildung 9. Phomoidrid A–D (**34–37**; Auf- und Seitenansicht) aus einem nicht identifizierten Pilz auf texanischen Wacholderzweigen.

thermodynamische Produkte sind.^[42] Die Struktur der Phomoidride wurde NMR-spektroskopisch bestimmt und anschließend durch Totalsynthesen von Phomoidrid A (**34**) und B (**35**) bestätigt [Gruppen von Nicolaou,^[43a–c] Fukuyama,^[43d] Shair,^[43e] Danishefsky^[43f]]. Biosynthese, biologische Aktivität, Studien zur Totalsynthese sowie erfolgreiche Totalsynthesen der Phomoidride sind in einem Aufsatz von Wood et al. ausführlich dargestellt.^[43g] Schlussfolgerung dieses Aufsatzes ist, dass die Phomoidride, anders als Kaneko ursprünglich angenommen hatte, nicht als Anti-Bredt-Systeme einzuordnen sind. Ihr Bicyclo[4.3.1]decen-System ist gemäß der Kriterien von Wiseman (und Schleyer) stabil.

3.2. Bicyclo[4.4.1]-Systeme

1983 präsentierten Naya und Mitarbeiter den ersten Naturstoff mit Bicyclo[4.4.1]undec-1-en-Gerüst.^[44] Aus dem Sekret der Schildlaus *Ceroplastes rubens* Maskell wurden fünf neuartige Sesterterpenoide, Cerorubensäure-I (**38**), Cerorubensäure-II (**39**), Cerorubensäure-III (**40**), Cerorubenol-I (**41**) und Cerorubenol-II (**42**), isoliert und NMR-spektroskopisch charakterisiert (Abbildung 10). Bei **38** war die Brü-

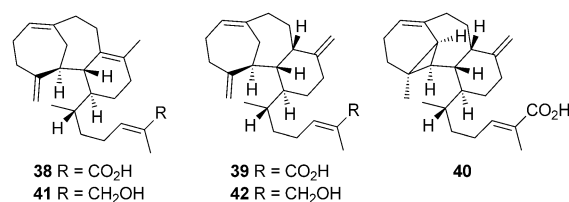


Abbildung 10. Cerorubensäure und die Alkohole **38–42** aus dem Sekret von Schildläusen.

ckenkopf-Doppelbindung luftempfindlich und oxidierte langsam, ein Zeichen für die inhärente Spannung im System. Paquette und Dyck gelang 1998 die Totalsynthese von Cerorubensäure-III (**40**) als Methylester.^[45]

Aus der Kulturlösung eines marinen Isolats von *Penicillium citrinum* isolierten Crews und Mitarbeiter zwei Steroide,

Isocyclocitrinol A (**43**) und 22-Acetylisocyclocitrinol A (**44**).^[46] Ein Vergleich der spektroskopischen Daten von **43** mit denen der bekannten Verbindung Cyclocitrinol (**45** – ursprüngliche Struktur) ließ zunächst vermuten, dass es sich bei **43** um ein neues Cyclocitrinol-Analogon handle.^[47] Nach umfassenden spektroskopischen Analysen war jedoch klar, dass **43** und **44** keine Analoga von **45** sind. Vielmehr enthalten sie ein völlig neuartiges Vierringsystem mit Brückenkopf-Doppelbindung. Diese Strukturzuordnung für **44** wurde durch Röntgenstrukturanalyse bestätigt. Infolgedessen wurde ebenfalls **45** zu Struktur **46** revidiert.^[46,48] **43** und **44** wiesen eine schwache antibakterielle Aktivität gegen *Staphylococcus epidermidis* und *Enterococcus durans* auf (Abbildung 11).^[46]

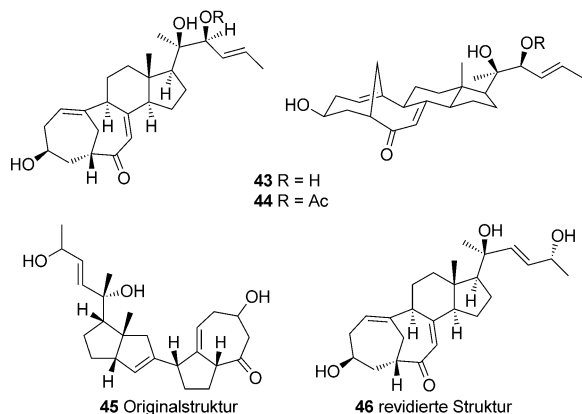


Abbildung 11. Oben: Isocyclocitrinol A (**43**) und 22-Acetylisocyclocitrinol A (**44**; planare und 3D-Ansicht); unten: Originalstruktur (**45**) und revidierte Struktur von Cyclocitrinol **46** aus *Penicillium citrinum*.

2005 beschrieben Rodrigues-Filho und Mitarbeiter Neocyclocitrinol, eine Epimerenmischung aus C₂₅-Steroiden mit Bicyclo[4.4.1]undec-7,10-dien-Aufbau aus dem Pflanzenpilz *Penicillium janthinellum*, die mit den Verbindungen von Crews große Gemeinsamkeiten aufwiesen.^[49] Ihre Spektren ähnelten stark denen von **46**, und Unterschiede waren nur für die C-17-Seitenkette zu erkennen, sodass die Strukturzuordnung von Neocyclocitrinol leicht fiel. Leider ließen sich aber weder die Konfiguration des $\Delta^{20,22}$ -Alkens noch die absoluten Konfigurationen an C-23 und C-24 bestimmen (Abbildung 11).

Daraufhin wiederholten Zhu und Mitarbeiter die Isolierung der Neocyclocitrinole Isocyclocitrinol A (**43**) und 22-Acetylisocyclocitrinol A (**44**) und identifizierten eine Reihe von Bicyclo[4.4.1]undec-7,10-dien-Verbindungen (**47–59**) aus Kulturen des Pilzes *Penicillium citrinum* HGY1-5 aus Vulkanaschen.^[48] Anhand von umfassenden NMR-spektroskopischen Analysen und der Röntgenkristallstruktur ließen sich Struktur und absolute Konfiguration der Verbindungen eindeutig zuordnen. Durch Vergleich mit den spektroskopischen Daten von Rodrigues-Filho et al. wurden **47** und **49** als die Komponenten der Epimerenmischung identifiziert. Darüber hinaus zeigten die Autoren, dass saure Bedingungen zur Umwandlung von **59** in **43**, **46**, **53** und **58** führen. **47–52**, **54** und **55** sind wiederum Artefakte der sauren Hydrolyse von **46** und **53** (Abbildung 12).

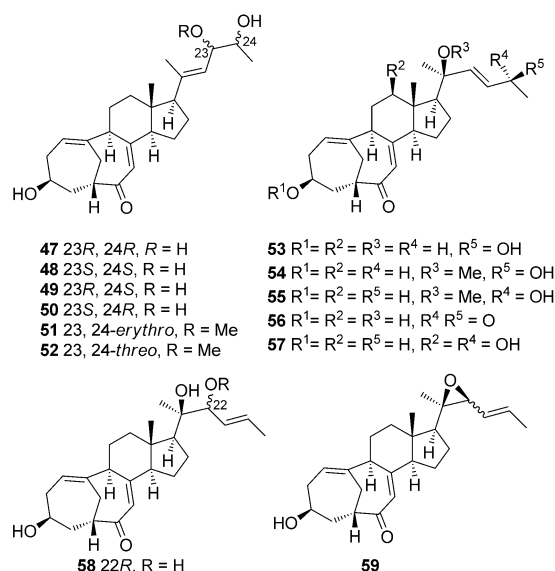
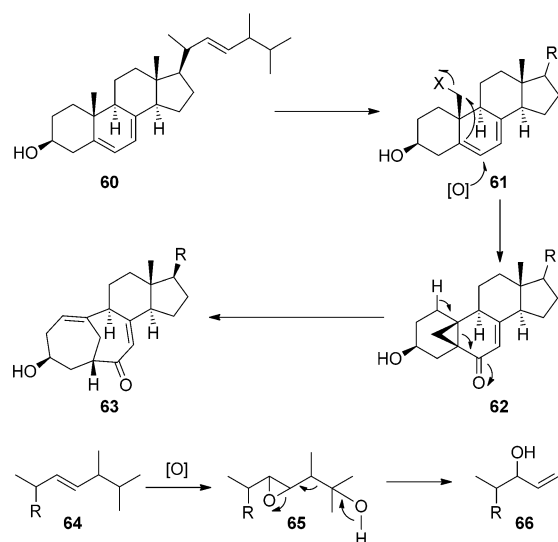


Abbildung 12. Weitere Cyclocitrinole aus *Penicillium citrinum* und *P. janthinellum*.

Biosynthetische Vorstufe für diese ungewöhnlichen Steroide ist vermutlich das von dem Pilz produzierte Ergosterol (**60**).^[48,49] Als möglicher Mechanismus für die Synthese bildet sich wahrscheinlich zunächst durch enzymatische Aktivierung ein elektrophiles Zentrum an C-19 (**61**). Dieses reagiert mit dem $\Delta^{5,6}$ -Alken, und bei gleichzeitiger Oxidation von C6 entsteht ein elektronenarmes Cyclopropan **62** als Zwischenstufe.^[49] Diese fragmentiert zum Bicyclo[4.4.1]undec-7,10-dien-Gerüst der Cyclocitrinole (**63**; Schema 2). Die C7-Seitenkette der Cyclocitrinole bildet sich durch Oxidation der Ergosterol-Seitenkette (**64** zu **65**). Aceton wird abgespalten, und durch Oxidation und Umlagerung können in die Zwischenstufe **66** die verschiedenen beobachteten Funktionali-



Schema 2. Oben: Möglicher Biosyntheseweg zu den Cyclocitrinolen (**63**) ausgehend von Ergosterol (**60**); unten: mögliche oxidative Umwandlung der C-17-Seitenkette der Cyclocitrinole.

täten eingeführt werden. Auf Basis dieses Biosynthesevorschlags führte die Gruppe von Zhu Fütterungsstudien an *P. citrinum* mit [1,2-¹³C]-Acetat und [2-¹³C]-Acetat durch.^[48] Das daraus resultierende Markierungsmuster bestätigte die Hypothese von Rodrigues-Filho et al. (Schema 2).

3.3. Bicyclo[5.3.1]-Systeme

Die Taxane [z. B. Taxol (**67**); Abbildung 13] bilden wahrscheinlich die bekannteste Klasse von Naturstoffen mit Brückenkopf-Alken. Dieses Strukturmotiv wurde bereits bei mehr als 200 isolierten Taxanverbindungen gefunden. Der Leser sei auf die vorhandenen Übersichten und Artikel verwiesen, die sich umfassend mit Isolierung, Vorkommen, Synthese und biologischer Aktivität der Taxane beschäftigen.^[50–52]

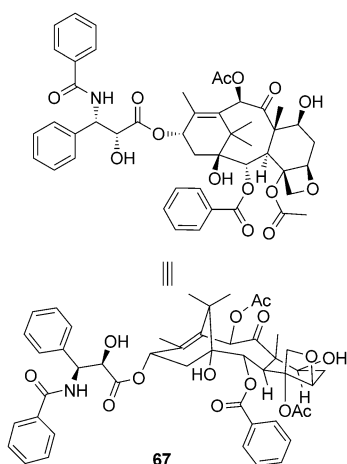
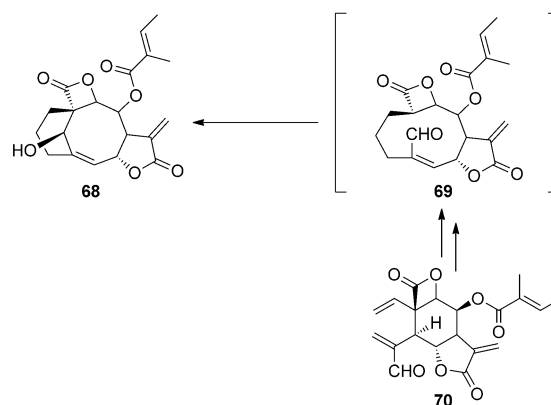


Abbildung 13. Taxol **67** (planare und 3D-Ansicht), das bekannteste Taxan. Es wird klinisch gegen verschiedene Krebsarten eingesetzt.

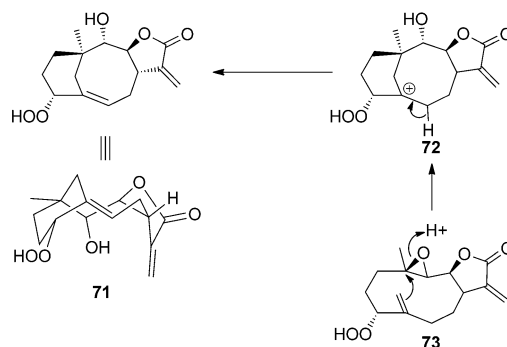
Bohlmann und Mitarbeiter beschrieben 1981 die Isolierung von Disyamifolid (**68**) aus einem *Disynaphia-halimifolia*-Extrakt.^[53] Als Bildungsmechanismus für **68** vermuteten sie eine transannuläre Aldolreaktion innerhalb des mittelgroßen Rings in **69**, der wiederum Ergebnis einer [3,3]-sigmatropen Umlagerung und Reduktion von Disynaphiolid (**70**) ist. **70** wurde aus der gleichen Spezies isoliert (Schema 3).

Chloroformextrakte der Chemotypen *Tanacetum vulgare* var. *crispum* und *T. vulgare* reagierten, wie Appendino und Mitarbeiter entdeckten, positiv auf Peroxidtests.^[54] Aus diesen Extrakten wurde Crispolid (**71**) isoliert, ein Hydroperoxysequiterpenlacton mit Brückenkopf-Doppelbindung. Die Struktur von **71** wurde zunächst NMR-spektroskopisch gelöst und anschließend durch Röntgenkristallographie des Diacetats bestätigt.^[55] Als möglicher Biogeneseweg zu **71** wurde die frühe Einführung einer Peroxyfunktion vorgeschlagen, mit anschließender säurekatalysierter transannularer Cyclisierung des bekannten Naturstoffs Peroxyparthenolid (**73**; Schema 4).

Aus den oberirdischen Pflanzenteilen von *Eriocephalus kingesii* Merxm. Et Eberle isolierten Zdero und Mitarbeiter



Schema 3. Transannuläre Aldolreaktion zu Disyamifolid (**68**).



Schema 4. Crispolid (**71**; planare und 3D-Ansicht) entsteht vermutlich aus **73** durch säurekatalysierte transannuläre Cyclisierung.

die ähnliche Struktur 1β,5β-Dihydroxyeriocephaloid (**74**; Abbildung 14), die vermutlich nach dem gleichen Mechanismus entsteht (siehe Schema 4).^[56]

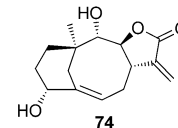


Abbildung 14. 1β,5β-Dihydroxyeriocephaloid (**74**) aus den oberirdischen Pflanzenteilen von *Eriocephalus kingesii*.

3.4. Bicyclo[7.2.1]-Systeme

Shikoccidin (**75**; Abbildung 15), dessen Struktur 1979 durch Röntgenkristallographie ermittelt wurde, wurde von Fujita et al. als Nebenditerpenoid aus den oberirdischen Pflanzenteilen von *Rabdosia shikokiana* (Makino) Hara var. *occidentalis* (Murata) Hara isoliert.^[57] Umsetzung von Shikoccidin (**75**) mit Essigsäureanhydrid unter basischen Bedingungen führte zu einem 8,9-Secokauran, und dieses war identisch zum Monoacetat des Hauptditerpenoids aus dieser Pflanze. Durch Vergleich der spektroskopischen Daten wurde dessen Struktur als Shikoccin (**76**) identifiziert, das ein Brückenkopf-Alken aufweist. Später wurde die Struktur von **76** durch Röntgenkristallographie (des Monoacetats) bestätigt.^[58] Allerdings wäre für die Bildung von **76** auch eine Grob-Fragmentierung von **75**^[57] möglich, sodass **76** ein Artefakt der Isolierung wäre (Abbildung 15). Dies wurde aber später als unwahrscheinlich ausgeschlossen, da sich **75** durch Reaktion mit Oxalsäure in Methanol nicht in **76** umwandelte. Fujita

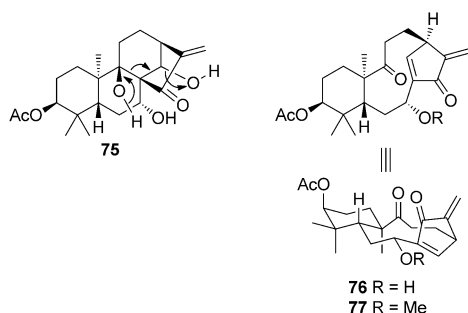


Abbildung 15. Shikoccidin (**75**), dargestellt als mögliche Grob-Fragmentierungsvorstufe von Shikoccin (**76**), und *O*-Methylshikoccin (**77**; planare und 3D-Ansicht) aus *Rabdosia shikokiana* var. *occidentalis*.

und Mitarbeiter beschrieben auch die Isolierung und Strukturaufklärung von *O*-Methylshikoccin (**77**; Abbildung 15). An diesem Molekül führten 1996 Paquette et al. eine Totalsynthese durch^[59,60] und konstatierten: „Although Bredt's rule is not at all violated in **77** [presumably as $S \geq 9$], sufficient ring strain evidently resides in its bridgehead double bond to endow this site with heightened reactivity.“^[60]

Seit der Veröffentlichung von 1979 durch Fujita et al. wurde die Struktur von noch einigen weiteren Verbindungen aufgeklärt, die Shikoccin (**76**) ähnlich sind. Shikodomedin (**78**) wurde 1979 als Hauptditerpen von *Rabdosia shikokiana* (Makino) Hara var. *intermedia* (Kudo) Hara isoliert (Abbildung 16);^[61] seine Strukturaufklärung gelang erst einige Jahre

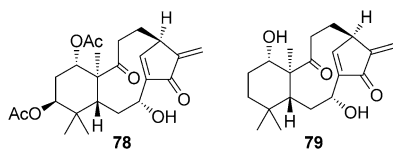


Abbildung 16. Shikodomedin (**78**) aus *Rabdosia shikokiana* var. *intermedia* und Rabdolatifolin (**79**) aus *Rabdosia umbrosa* var. *latifolia*.

später. 1982 wurde die Röntgenanalyse der Struktur des Monobromacetats von Shikodomedin dokumentiert.^[62] Für Shikodomedin (**78**) wurde eine zelltoxische Aktivität gegen Kulturen der Brustkrebszelllinie FM 3A/B von Ratten nachgewiesen.^[62] Ebenfalls untersucht wurde die Diterpenchemie von *Rabdosia umbrosa* var. *latifolia*. Zusammen mit mehreren bekannten Verbindungen wurde die neue Verbindung Rabdolatifolin (**79**) isoliert und identifiziert (Abbildung 16).^[63]

Takeda und Mitarbeiter isolierten Rabdoshikoccin A (**80**) und B (**81**) aus *Rabdosia shikokiana* var. *occidentalis* (Murata) Hara (Abbildung 17).^[64] Umsetzung von **81** mit Essigsäureanhydrid in Pyridin führte zum Triacetat, das spektroskopisch identisch zum peracetylierten **78** war und somit die Struktur bestätigte. Die Gruppe um Takeda beschrieb auch die Isolierung von Rabdoubrosanin (**82**) aus *Rabdosia umbrosa* (Maxim.) Hara (Abbildung 17).^[65]

Radoubrosanin (**82**) sowie die Nebenkomponenten **83**–**87** isolierten Perry und Mitarbeiter aus dem Lebermoos *Lepidolaena taylorii* (Abbildung 18).^[66,67] Diese Verbindun-

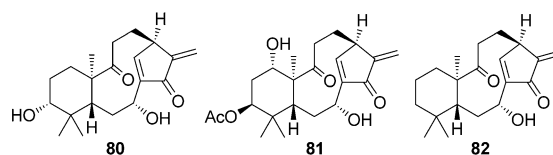


Abbildung 17. Rabdoshikoccin A (**80**) und B (**81**) aus *Rabdosia shikokiana* var. *occidentalis* und Rabdoubrosanin (**82**) aus *Rabdosia umbrosa*.

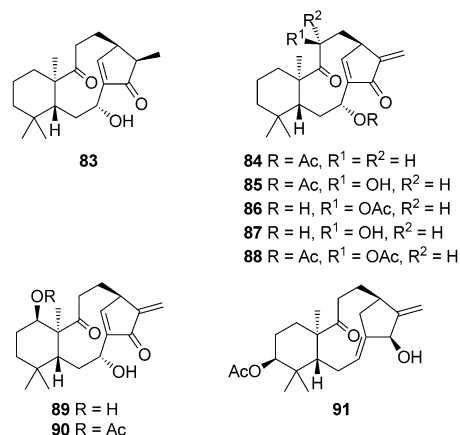


Abbildung 18. Mitglieder der erweiterten 8,9-Secokauran-Familie **83**–**91**.

gen wurden auf ihre cytotoxische Aktivität gegen P388-Leukämiezellen aus der Maus überprüft; für **82** und **87** wurde dabei die stärkste Wirkung festgestellt. Auch *Croton kongensis* ist eine Quelle für 8,9-Secokaurane. Aus dieser Pflanze isolierten die Gruppen von Kittakoop und Li die Verbindungen **88**–**90** (Abbildung 18).^[68–70] Die Diterpene **86** und **88** zeigten sowohl antimykobakterielle Aktivität als auch Wirkung gegen Malaria.^[68]

Rabdohakusin (**91**) ist insofern ungewöhnlich, als das Brückenkopf-Alken zum fünfgliedrigen Ring exocyclisch angeordnet ist (Abbildung 18). Die Struktur von **91** wurde zunächst durch NMR-Spektroskopie ermittelt. Oxidation des Allylalkohols mit Mangandioxid führte zum konjugierten Enon, und weil dessen NMR-Spektren sich erheblich von denen des bekannten **76** unterschieden, konnte vom Vorliegen eines exocyclischen Alkens ausgegangen werden.^[71]

3.5. Bicyclo[7.3.1]-Systeme

Zu den vier Familien von strukturverwandten Naturstoffen mit Bicyclo[7.3.1]-System gehören die Esperamicine (Abbildung 19),^[72] die Calicheamicine (Abbildung 20),^[73] Namenamicin^[74] und die Shishijimicine (Abbildung 21).^[75] Alle diese Verbindungen [außer Esperamicin X (**95**)]^[72] enthalten zusätzlich zur Brückenkopf-Doppelbindung eine Endiin-Einheit, die sechs der sieben Kohlenstoffatome im Bicyclo[7.3.1]-System stellt, und eine außergewöhnliche Allyltrisulfideinheit. Hauptunterscheidungsmerkmal der Familien sind die Zuckereinheiten am bicyclischen Kern. Die beiden erstgenannten Familien wurden aus mikrobieller

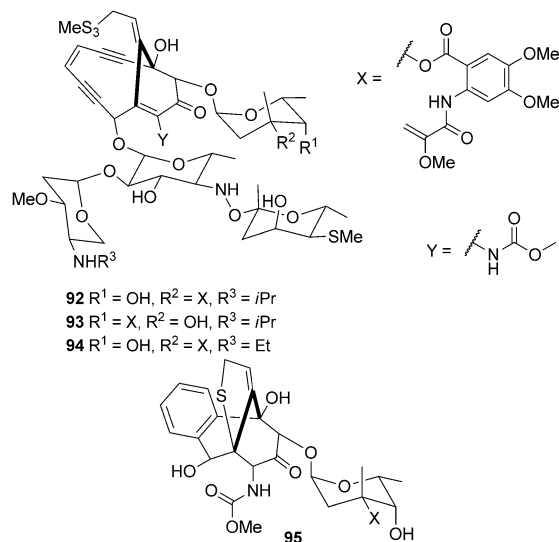


Abbildung 19. Esperamicin A₁, A₂, A_{1b} und X (**92–95**) aus *Actinomadura verrucospora* aus Puerto Esperanza (Argentinien). Die absoluten Konfigurationen der Substanzen wurden nicht bestimmt, sind hier aber zur Verdeutlichung und aus Konsistenzgründen ebenfalls dargestellt.

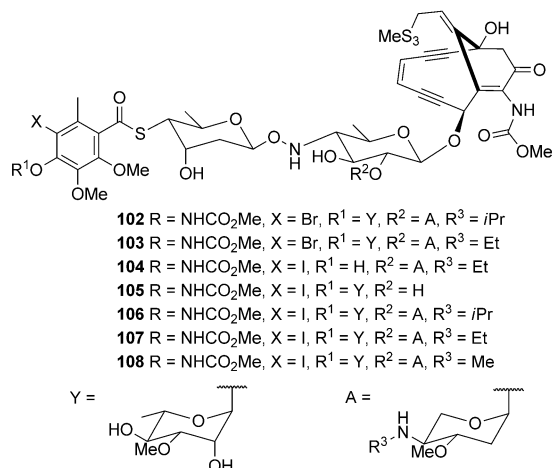


Abbildung 20. Calicheamicin β_1^{Br} , γ_1^{Br} , α_2^I , α_3^I , β_1^I , γ_1^I , δ_1^I (**102–108**) aus *Micromonospora echinospora* ssp. *Calichensis*.

Fermentation isoliert; die Esperamicine aus Kulturen von *Actinomadura verrucospora*, die aus Puerto Esperanza in Argentinien stammten, die Calicheamicine aus Kulturen von *Micromonospora echinospora* ssp. *calichensis*. Namenamicin und die Shishijimicine wurden aus den Manteltierstämmen *Polysyncraton lithostrotum* auf den Namenalala-Inseln bzw. *Didemnum proliferum* in Südjapan gewonnen.

Die Strukturen der Esperamicine und Calicheamine wurden durch Analyse der chemischen Abbauprodukte und der Naturstoffe selbst mithilfe spektroskopischer und spektrometrischer Standardtechniken gelöst. Das Pseudoaglycon **96** wurde mit einem Überschuss von Triphenylphosphin zu **97** reduziert und so der bicyclische Kern bestätigt (Schema 5).^[73] Auch die Entdeckung von Esperamicin X (**95**) half bei der Strukturaufklärung der Esperamicine^[72] und brachte einen

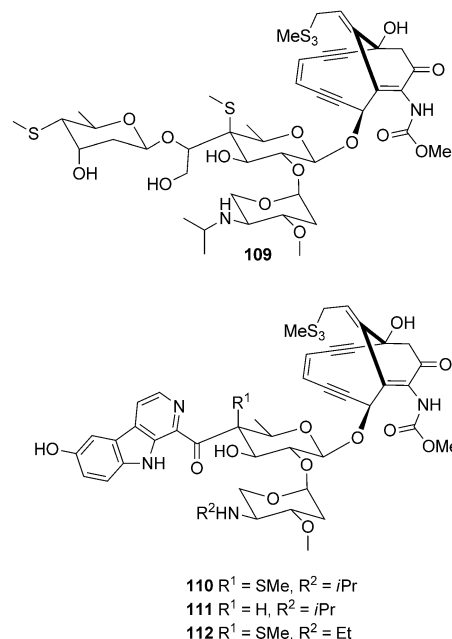
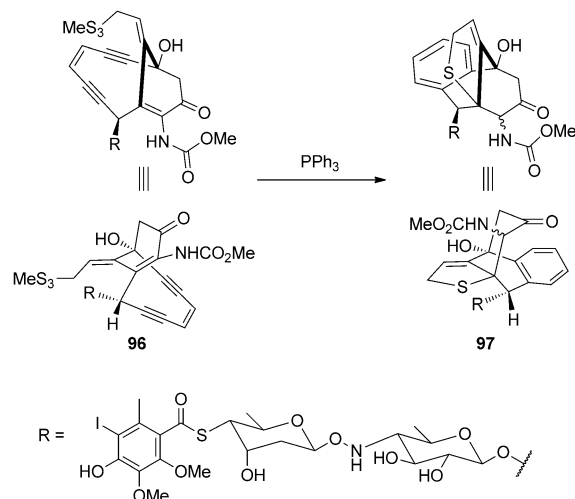


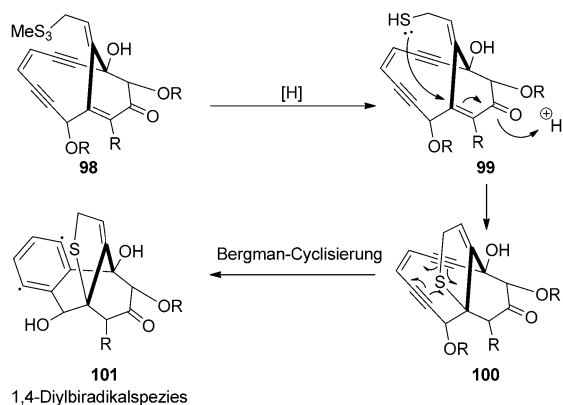
Abbildung 21. Namenamicin **109** und Shishijimicin A–C (**110–112**) aus *Polysyncraton lithostrotum* von der Namenalala-Insel bzw. *Didemnum proliferum* aus Südjapan.



Schema 5. Das Aglycon **96** wurde mit Triphenylphosphin zum Dihydrothiophen **97** (Ansicht von oben und der Seite, 90° gedreht) reduziert, um die Struktur des Calicheamicinkerns aufklären zu können.

weiteren Hinweis auf den biologischen Wirkungsmechanismus (mehr dazu siehe Schema 6).

Maßgeblich für die antikanzerogenen und antibiotischen Eigenschaften sind das reaktive Brückenkopf-Alken und sein Zusammenspiel mit dem Allyltrisulfid sowie der Endiineinheit (Schema 6). Nach Reduktion des Allyltrisulfids **98** kommt es zu einer 1,4-Addition des entsprechenden Sulfids (**99**) an das Brückenkopf-Enamid. Dadurch kommen sich die Enden des Endiins **100** (die zuvor durch die Brückenkopf-Doppelbindung getrennt waren) nahe genug, um eine reduktive Aromatisierung zur 1,4-Diylspezies (**101**) auszulösen



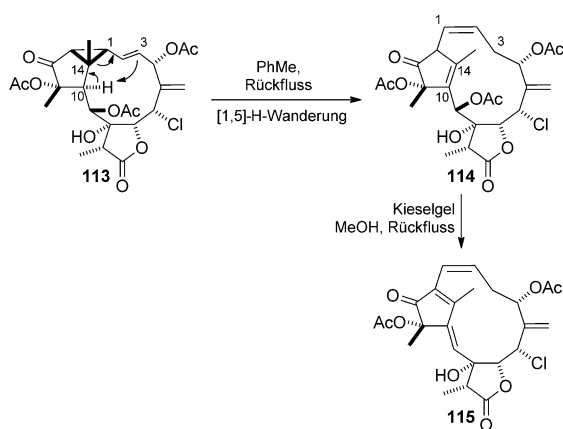
Schema 6. Möglicher chemischer Wirkungsprozess der Antitumor-Antibiotika vom Endiintyp. Nach Reduktion von Trisulfid **98** kommt es zu einer konjugierten Addition des resultierenden Sulfids (**99**) an das Brückenkopf-Enamid. Dies wiederum löst eine Bergman-Cyclisierung von Endiin **100** hin zur aktiven 1,4-Diylverbindun **101** aus.

(Bergman-Cyclisierung).^[76] Dieses Biradikal bewirkt die Abspaltung von Wasserstoff aus dem DNA-Rückgrat und somit die Strangspaltung.

Von den vier Familien – den Esperamicinen (Abbildung 19), Calicheamicinen (Abbildung 20), Namenamicin und Shishijimicinen (Abbildung 21) – gelang nur für das Calicheamicin γ_1^1 (**107**) eine vollständige Totalsynthese [Nicolau et al. 1992;^[77] Danishefsky et al. 1995^[78]].

3.6. Bicyclo[9.2.1]-Systeme

Der einzige Vertreter dieser Klasse ist das Diterpen Erythrolid K (**115**; Schema 7), das aus einer Probe der karibischen Octocorallia-Art *Erythropodium caribaeorum* („Affenhaar“) aus Tobago gewonnen wurde und 1997 von Mootoo et al. beschrieben wurde.^[79] Man beachte die Doppelbindungen an beiden Brückenköpfen. Die Verbindung wurde durch NMR-Spektroskopie charakterisiert und ihre ungewöhnliche Struktur zusätzlich durch Röntgenstrukturanalyse bestätigt.



Schema 7. Erythrolid K (**115**) aus *Erythropodium caribaeorum* und seine vermutete Biosynthese ausgehend von Erythrolid A (**113**).

Wegen der bereits isolierten strukturverwandten Verbindungen [z. B. Erythrolid A (**113**)] wurde als Biosyntheseweg zu Erythrolid K (**115**) eine [1,5]-sigmatrope H-Wanderung von H-10 auf C-3 von **113** unter gleichzeitigem Bruch der Cyclopropaneinheit (zwischen der C-1–C-14-Bindung) angenommen. Diese Umlagerung wurde in einer Synthese realisiert (Schema 7).

3.7. Bicyclo[9.3.1]-Systeme

Die Phomactine (Abbildung 22),^[80,81] isoliert aus dem marinen Pilz *Phoma* sp., wirken als Antagonisten zum Plättchenaktivierenden Faktor und könnten somit bei der Behandlung von Entzündungszuständen und ischämischen Erkrankungen helfen.^[82] Natürlich ist daher das Interesse an

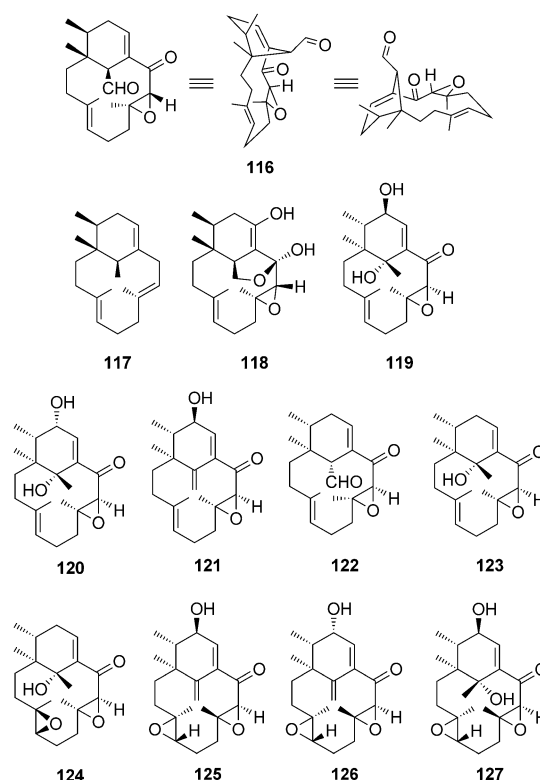


Abbildung 22. Die Bicyclo[9.3.1]pentadec-1-en-Reihen von Phomactin und Sch. Dazu gehören Sch 7918 (**116**; planare und 3D-Ansichten), Sch 49026 (**117**), Sch 49027 (**118**) und Phomactin B (**119**), B1 (**120**), B2 (**121**), C (**122**), E (**123**), F (**124**), I (**125**; 13-*epi*, **126**) und J (**127**).

diesen Naturstoffen sowohl von Syntheschemikern als auch von pharmazeutischen Unternehmen wie Sankyo (Japan) und Schering-Plough (USA) hoch.^[83,84] Erfolgreiche Totalsynthesen verzeichneten die Gruppen von Goldring,^[85] Hsung^[86] und Wulff.^[87] Die Strukturen von Sch 47918 (**116**)^[80c] und Phomactin E (**123**),^[80e] I (**125**)^[80g] und J (**127**)^[80g] wurden jeweils durch Röntgenkristallographie gelöst (Abbildung 22).

Unter diesen Verbindungen sticht Sch 49027 (**118**)^[80c] hervor, weil seine Brückenkopf-Doppelbindung theoretisch zur entsprechenden Ketofunktion tautomerisieren kann. Al-

lerdings lässt der Wert von $\delta = 148.1$ ppm für die chemische Verschiebung des Enol-Kohlenstoffatoms, das die Sauerstofffunktion trägt, klar auf ein Alken-Kohlenstoffatom schließen, trotz möglicher Spannung (Abbildung 22). Die sp^2 -Hybridisierung ist an dieser Brückenkopf-Position energetisch ganz klar bevorzugt.

Duh et al., die schon zu den Bicyclo[4.3.1]decenen in Abschnitt 3.1 beigetragen haben, isolierten und entdeckten die Diterpenfamilie der Cespitularine (Abbildung 23), die in der Weichkoralle *Cespitularia hypotentaculata* vor-

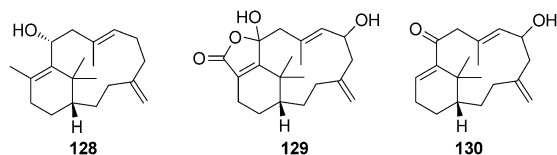


Abbildung 23. Cespitularin C (**128**), D (**129**) und E (**130**) aus der Weichkoralle *Cespitularia hypotentaculata*.

kommt.^[88,89] Die Strukturen wurden nur durch NMR-Spektroskopie bestimmt. Einige Verbindungen zeigten cytotoxische Aktivität gegen die Krebszelllinien A549 (humanes Lungen-Adenokarzinom) und HT-29 (humanes Kolon-Adenokarzinom) und P-388 (lymphatische Leukämie der Maus).^[90] Besonders wirksam war Cespitularin C (**128**) mit ED_{50} -Werten von jeweils 0.12, 8.86 und 0.01 $\mu\text{g mL}^{-1}$ gegen die genannten Zelllinien.

Shen et al. entdeckten noch zwei weitere Naturstoffe vom Typ der Cespitularine, Cespiphytin C (**131**) und D (**132**), die 2006 aus *Cespitularia hypotentaculata* Roxas (Xeniidae) in Taiwan isoliert wurden (Abbildung 24).^[91,92] Die Strukturbestimmung erfolgte durch NMR-Spektroskopie. Entscheidender Faktor für die Identifizierung des Brückenkopf-Alkens von **131** und **132** waren die „Heteronuclear Multiple Bond Correlation“ (HMBC)-Korrelationen zwischen den *gem*-Dimethylprotonen und dem Brückenkopf- sp^2 -Kohlenstoffatom.

Wie die Phomactine sind auch die Cespitularine strukturell mit den Taxanen verwandt. Nach einem Vorschlag von Shen und Mitarbeitern stammen sowohl die Cespitula-

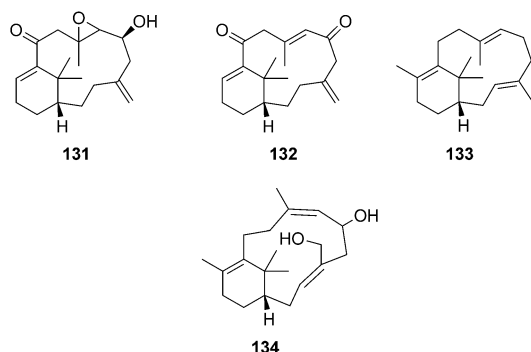
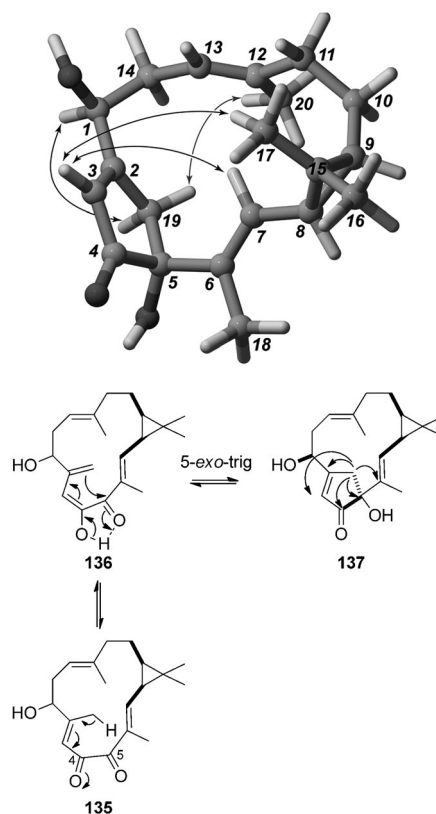


Abbildung 24. Cespiphytin C (**131**) und D (**132**) aus *Cespitularia hypotentaculata* Roxas (Xeniidae). Die nicht verifizierte Struktur von Verticillen (**133**) gilt als biogenetische Vorstufe der Cespitularine und Cespiphytine. Diese Vermutung wird durch die Struktur **134** bestärkt.

rine als auch die Cespiphytine biogenetisch von Verticillen (**133**) ab (Abbildung 24),^[91,92] dessen Struktur, die noch nicht verifiziert wurde, eine Vorstufe zu den Taxanen sein soll. Diese Hypothese wird durch die jüngere Entdeckung von Verbindung **134** aus *Trichoderma atroviridae* (UB-LMA) gestützt, einem endophytisch lebenden Pilz, der die europäische Eibe (*Taxus baccata*) besiedelt (Abbildung 24).^[92b]

3.8. Bicyclo[10.2.1]-Systeme

Der einzige Eintrag in diesem Abschnitt wurde jüngst im Zuge einer Kampagne zur Identifizierung antikanzogener Wirkstoffe von Reddell et al. in Zusammenarbeit mit Eco-Biotics Ltd. entdeckt.^[16] EBC-219 wurde aus dem Stängel von *Croton insularis* (Baill) im australischen Regenwald isoliert, und sein Bicyclo[10.2.1]pentadec-2,6,13-trien-Ringsystem (**137**; Schema 8) wurde hauptsächlich NMR-spektroskopisch anhand der maßgeblichen HMBC-Korrelationen ermittelt. DFT-Rechnungen zufolge sind für den Makrocyclus vier Konformationen niedriger Energie möglich. Dabei liegen entweder die Alkengruppen in der Ebene, oder sie sind senkrecht dazu angeordnet. Letztere 3D-Strukturen passten am besten zu den NMR-NOESY-Spektren (Schema 8, oben). Durch Vergleich von experimentellen und berechneten



Schema 8. EBC-219 (**137**) aus *Croton insularis* (Baill). Oben: niederenergetische Konformation mit den maßgeblichen Kern-Overhauser-Effekten (NOEs). Unten: mögliche biosynthetische Umwandlung ausgehend von EBC-181 (**135**) über **136** und wichtige HMBC-Korrelationen für die Zuordnung des Brückenkopf-Alkens in EBC-219 (**137**).

Circulardichroismus(CD)-Spektren wurde die absolute Konfiguration von EBC-219 (**137**) als 1*S*,5*R*,8*S*,9*R* bestimmt.

Eine ähnliche 1,2-Dicarbonylstruktur weist EBC-181 (**135**) auf. Diese Substanz wurde aus der gleichen Spezies isoliert und könnte die biogenetische Vorstufe von EBC-219 (**137**) sein. Die Brückenkopf-Doppelbindung bildet sich wahrscheinlich durch 5-*exo*-trig-Cyclisierung des γ -Enols (wie bei **136**) von EBC-181 (**135**) zum C-5-Keton (Schema 8, unten).^[16b]

3.9. Bicyclo[13.3.1]-Systeme

Die Longithorone^[18,93] und Longithorole^[94] zeichnen sich unter den Naturstoffen durch eine ungewöhnliche polycyclische Struktur aus. Zudem können sie multiple Atropisomere bilden und – der wichtigste Punkt für diesen Aufsatz – haben zum Teil mehrere Brückenkopf-Alkene [siehe auch Erythroid K (**115**; Schema 7)] (Abbildung 25).^[95] Der Archetyp dieser Familie, Longithoron A (**138**), hat zwei Brückenkopf-Alkene in einem Bicyclo[7.3.1]- und Bicyclo[12.2.2]-System sowie ein noch größeres Bicyclo[13.3.1]-System mit drei Brückenkopf-Alkenen, alle in einem Molekül. Das heißt, an fünf der sieben Brückenkopf-Positionen liegt eine Doppelbindung!

Longithorone sind farnesylierte Chinone und werden aus dem Manteltierchen *Aplidium longithorax* gewonnen. Die Strukturen von Longithoron A (**138**) (mit der höchsten Komplexität),^[93] B (**3**; Abbildung 2) und E (**139**) wurden röntgenkristallographisch bestätigt,^[18] die Strukturbestimmung der übrigen erfolgte rein NMR-spektroskopisch. Longithorol A (**142**) und B (**144**) sind instabil, wahrscheinlich wegen der leichten Oxidation des Hydrochinons zum Chinon. Daher wurden zur Strukturbestimmung die entsprechenden peracetylierten Derivate **143** und **145** herangezogen.

Nach Schmitz et al. läuft die Biogenese des Bicyclo[13.3.1]-Systems wahrscheinlich über eine [4+2]-Cycloaddition von **148** mit **149** ab.^[93] Diesen Schlüsselschritt konnte die Gruppe um Shair bei ihrer enantioselektiven Totalsynthese von (–)-Longithoron A (**138**) realisieren.^[96] Für die [4+2]-Cycloaddition wurden entsprechend geschützte synthetische Äquivalente von **148** und **149** eingesetzt. Mit der Bildung des bicyclischen Kerns war der mutmaßliche biosynthetische Reaktionsweg untermauert (Schema 9).

4. Sauerstoff-haltige bicyclische Brückenkopf-Alkene

4.1. 10-Oxabicyclo[4.3.1]-Systeme

Unter den oxygenierten bicyclischen Systemen mit Brückenkopf-Alken herrschen eindeutig die monooxygenierten Bicyclen vor. Ein schönes Beispiel bietet FR182877 (**150**; Abbildung 26). 1996 patentierte die Fujisawa Pharmaceutical Company einen neuartigen antimitotischen Wirkstoff aus einem Stamm von *Streptomyces* sp. No. 9885,^[98] den sie durch 2D-NMR-spektroskopische Techniken und Röntgenkristallographie am einem Derivat als (+)-FR182877 (**150**) charakterisiert hatte (Abbildung 26).^[99] Syntheschemiker be-

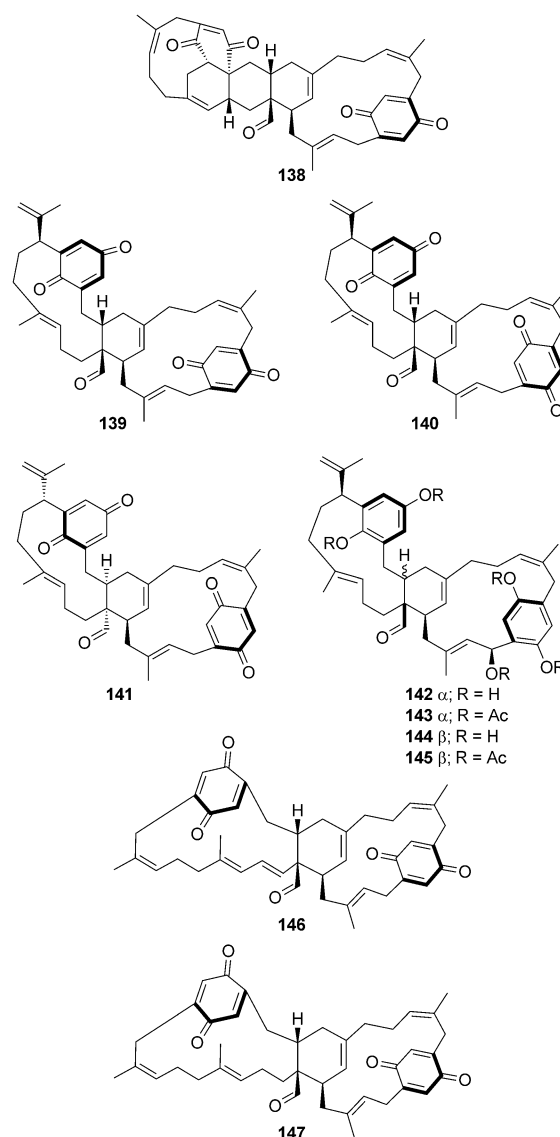
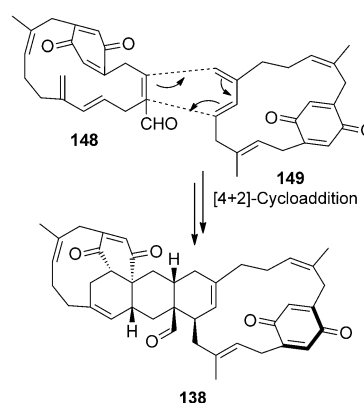


Abbildung 25. Longithoron A (**138**), E (**139**), F (**140**), G (**141**), H (**146**) und I (**147**) sowie Longithorol A (**142**), Pentaacetat **143**^[97] und B (**144**), Pentaacetat **145**) aus dem Manteltierchen *Aplidium longithorax*.



Schema 9. Wahrscheinlicher Schlüsselschritt bei der Biosynthese von Longithoron A (**138**) als [4+2]-Cycloaddition der Chinone **148** und **149** zum Aufbau des polycyclischen Kerns.

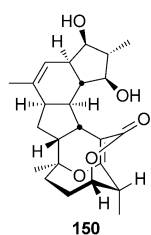


Abbildung 26. (–)-FR182877 (**150**) aus einem Stamm von *Streptomyces* sp. No. 9885. Nach Sorensen et al. war das ursprünglich vermutete (+)-Enantiopod nicht korrekt zugeordnet.^[99d, 101]

gannen sich sofort für diese Verbindung zu interessieren,^[100] allen voran Sorensen et al.^[101] sowie Evans und Starr,^[102] nicht nur wegen ihrer eleganten Struktur, sondern auch wegen ihrer außerordentlichen Aktivität gegen Tumoren. So wirkte **150** stark gegen Aszistumoren der P388-Zelllinie sowie gegen feste Tumoren der Kolon-38-Zelllinie bei der Maus und verlängerte das Leben der Tumor-Xenograft-Mäuse. Auch gegen andere gängige Zelllinien war der Wirkstoff aktiv.^[99] Am interessantesten war jedoch, dass **150** infolge der Reaktivität der Brückenkopf-Doppelbindung eigentlich recht instabil war. Mit molekularem Sauerstoff reagierte es zum Epoxid^[99c] und mit verschiedenen Nucleophilen unter Michael-Addition.^[101] Dies war nicht überraschend, denn die Brückenkopf-Doppelbindung von **150**, je nach Sichtweise ein 10-Oxabicyclo[4.3.1]decen- oder ein 2,7-Dioxabicyclo[4.3.1]decen-System, ist nach Fawcett ein $S=8$ - und nach Wiseman ein $trans$ -8-Atomsystem und kommt damit nahe an echte Anti-Bredt-Systeme heran.

4.2. 11-Oxabicyclo[4.4.1]-Systeme

1991 isolierten Minale und Mitarbeiter aus dem pazifischen Schwamm *Jereicopsis graphidiophora* Lévi & Lévi in Nord-Neukaledonien aus einer Tiefe von 225 m Jereisterol A (**151**; Abbildung 27).^[103] Die Struktur dieses seltenen 3-Methoxy-8,9-secosteroids wurde durch Vergleich von ¹³C-NMR-spektroskopischen Daten bekannter Secosteroids mit denen von teilsynthetisierten Verbindungen bestimmt. Auf

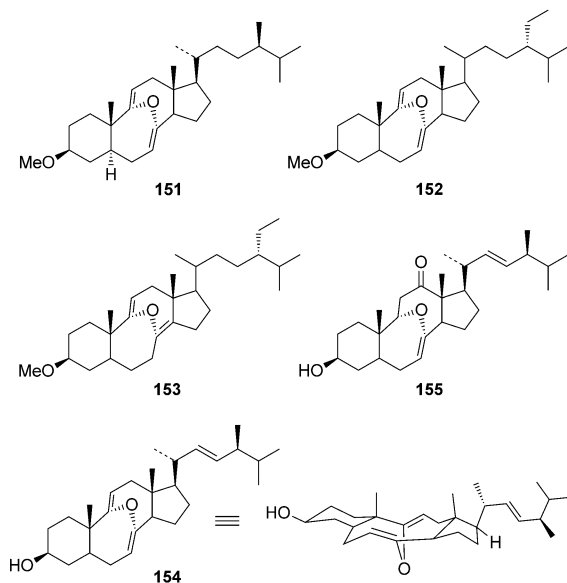


Abbildung 27. Jereisterol A (**151**), Compound 4 (**152**) und 5 (**153**) sowie Tylopiol A (**154**; planare und 3D-Ansicht) und B (**155**).

diese erste Entdeckung des Strukturmotivs folgte eine Reihe weiterer Veröffentlichungen ähnlicher Systeme. Als erstes isolierten Costantino et al. Compound 4 (**152**) und 5 (**153**) aus dem senegalesischen Schwamm *Microscleroderma spirophora* (Abbildung 27).^[104] Wu et al. beschrieben Tylopiol A (**154**; durch Röntgenkristallographie bestimmt) und Tylopiol B (**155**)^[105] als die einzigen Verbindungen aus terrestrischer Quelle, nämlich aus *Tylopilus plumbeoviolaceus* (Snell, et Dick.) Sing., der ein essbarer, bitter schmeckender Pilz aus der Familie der Strobilomycetaceae (Boletales) ist und in der Zentralregion der Provinz Yunnan (China) weit verbreitet ist (Abbildung 27).

Noch eine Reihe von weiteren ähnlichen Strukturen mit Polysaccharidresten wurde isoliert und identifiziert. Ebel und Mitarbeiter untersuchten eine Probe von *Erylus lendenfeldi* (Geodiidae), einem Schwamm vor der jordanischen Küste im Golf von Aqaba (Rotes Meer) und entdeckten das Steroid-Saponin Erylosid L (**156**; Abbildung 28).^[106] Später beschrieb diese Gruppe noch Sarasinoid M (**157**; Abbildung 28) aus

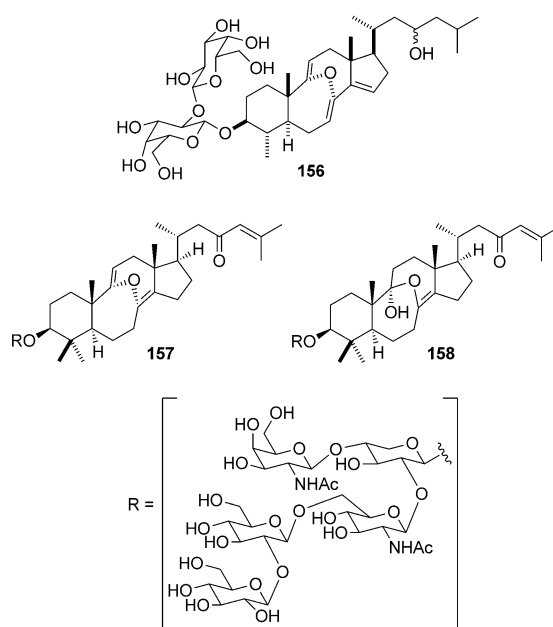


Abbildung 28. Erylosid L (**156**) und Sarasinoid M (**157**) und Q (**158**) aus *Erylus lendenfeldi* bzw. *Melophlus sarassinorum* und *Lipastrotethya* sp.

dem indonesischen Schwamm *Melophlus sarassinorum*.^[107, 108] Sechs Jahre später isolierte eine von Oh und Shin geleitete Forschungsgruppe erneut Sarasinoid M (**157**) gemeinsam mit Sarasinoid Q (**158**) aus dem tropischen Schwamm *Lipastrotethya* sp. in Chuuk, Mikronesien (Abbildung 28).^[109] Wie die Forscher zeigen konnten, wirken **157** und **158** cytotoxisch gegen A549- und K562-Zelllinien und zeigen schwache inhibitorische Wirkung gegen die Na^+/K^+ -ATPase.^[109]

4.3. 11-Oxabicyclo[5.3.1]-Systeme

In einer gemeinsamen Arbeit untersuchten die Gruppen von Mootoo, McLean und Tinto Extrakte aus den Gorgonien-Octokorallen (*Briareum asbestinum*) vor der Küste von Tobago. Die Struktur von Methylbriareolat (**159**) wurde durch eine Kombination aus 2D-NMR-Spektroskopie und Röntgenstrukturanalyse ermittelt (Abbildung 29).^[110] In

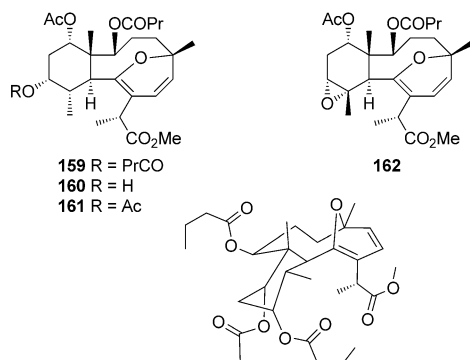


Abbildung 29. Briareolates A–C (**159**–**161**) und H (**162**) aus *Briareum asbestinum*. Planare und 3D-Ansicht von **159** (unten).

einem nachfolgenden Artikel beschrieben die Gruppen zwei weitere Mitglieder dieser Familie (**160** und **161**)^[111] und nach erneuter Isolierung **162**.^[112] Die Strukturen wurden später in Briareolates A (**159**), B (**160**), C (**161**) und H (**162**) umbenannt (Abbildung 29).^[112] Biologische Studien zu diesen Verbindungen sind noch nicht bekannt.

4.4. 8-Oxabicyclo[5.4.1]-Systeme

Francisco et al. isolierten Cystoseirol A (**163**; Abbildung 30) aus einer Braunalge (*Cystoseira mediterranea*), die entlang der französischen Mittelmeerküste verbreitet ist. Es wurde ebenfalls aus *C. stricta* und *C. tamariscifolia* isoliert.^[113] Später beschrieben die Autoren noch Cystoseirol B (**164**), C (**165**), D (**166**) und E (**167**; Abbildung 30), die ebenfalls aus verschiedenen Cystoseiraceae-Quellen vor Frankreich stammten, nämlich *C. mediterranea* (Banyuls sur Mer), *C. tamariscifolia* (Atlantikküste) und *C. stricta* (Nizza).^[114] Francisco und Mitarbeiter betonten ausdrücklich, der identifizierte Naturstoff „contains a bridge-head, anti-Bredt, double bond“, und diese Brückenkopf-Anti-Bredt-Doppelbindung befindet sich (paradoxiertweise) „in a large enough system to be accommodated“. Interessanterweise wurden hier jedoch keine Bredt-Arbeiten zitiert.

4.5. 11-Oxabicyclo[6.2.1]-Systeme

Im Zuge von Untersuchungen zu Sesquiterpen-Verbindungen aus Korblblütern isolierten de Vivar et al. ein neues Germacranolid, Zexbrevin (**168**), aus den oberirdischen Teilen des *Zexmenia-breujfolia*-Strauchs (Abbildung 31).^[115]

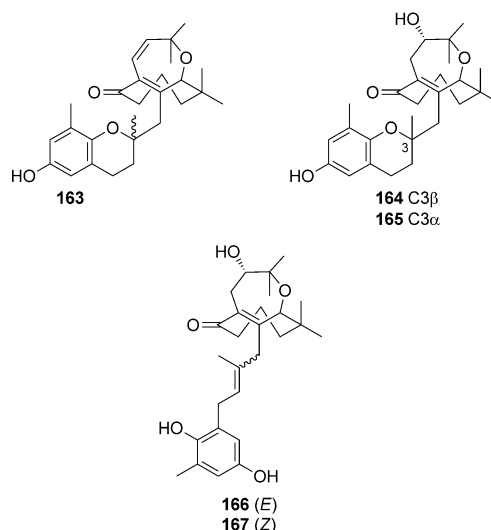


Abbildung 30. Cystoseirol A–E (**163**–**167**) aus *Cystoseira mediterranea*, *C. stricta* und *C. tamariscifolia*.

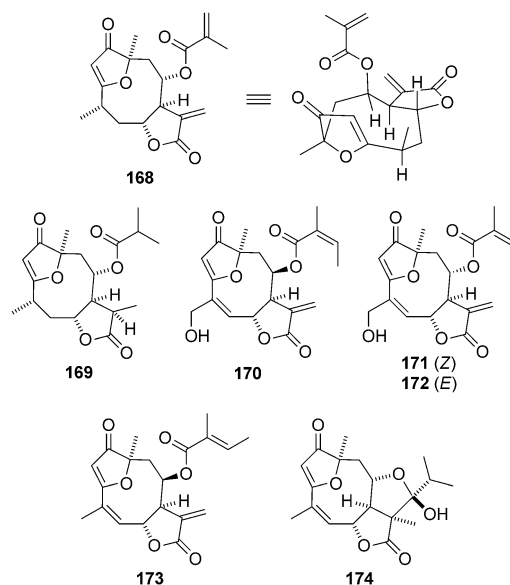


Abbildung 31. 11-Oxabicyclo[6.2.1]-Sesquiterpenoide **168**–**174** aus der Gattung *Eremanthus*, *Lychnophora*, *Piptolepis* und *Vanillosmopsis* in der Familie der Vernoniaceae. Zexbrevin (**168**) ist in planarer und in 3D-Ansicht dargestellt.

Eine Hydrierung (Pd/C/H₂) von **168** führte zu Tetrahydrozexbrevin (**169**; Abbildung 31). Erstaunlicherweise veränderte die Hydrierung nicht die Brückenkopf-Doppelbindung. Allerdings war die wirkliche Quelle von **168** nicht korrekt angegeben, wie 15 Jahre später bemerkt wurde. Demnach stammt Zexbrevin tatsächlich aus der Korblblüterart *Viguiera greggi* (Untergattung *Calanticaria*).^[116] Die Struktur von **168** wurde durch Röntgenkristallographie bestätigt, allerdings erst viele Jahre nach der Originalveröffentlichung.^[117] De Vivar et al. isolierten aus *Viguiera buddleiaeformis* noch Budlein-A (**170**; Abbildung 31).^[118] Die epimere Verbindung Lychnophorolid A (**171**), deren Struktur röntgenkristallo-

graphisch bestätigt wurde, isolierten Le Quesne et al. aus *Lychnophora affinis*,^[119] ebenso wie Lychnophorolid B (**172**; Abbildung 31). **171** erwies sich als stark cytotoxisch, mit über zehnmal höheren Werten als das verwandte Eremantholid A (**173**; Abbildung 31).^[119,120] Vollständige Totalsynthesen von **173** führten die Gruppen um Hale,^[121] Boeckman^[122] und Tadano durch.^[123] Da **172** strukturell sehr dem von Bohlmann et al. beschriebenen Atriplicolid-Tiglat (**174**) ähnelt (Abbildung 31)^[124] und auch weitere Moleküle diese Ähnlichkeit aufweisen,^[125] vermuteten Le Quesne et al., dass innerhalb der Familie der Vemoniae zwischen den Gattungen *Eremanthus*, *Lychnophora*, *Piptolepis* und *Vanillosmopsis* eine sehr enge Beziehung bestehen muss.^[119]

4.6. 9-Oxabicyclo[6.2.2]-Systeme

Mit dieser Ringgröße finden sich zwei Naturstoffgruppen, die Macquarimicine A (**175**) und B (**176**) sowie die Cochleamycine A (**177**) und A2 (**178**); siehe Abbildung 32. Sie sind eng mit FR182877 (**150**) verwandt, das in Abschnitt 4.1 aus-

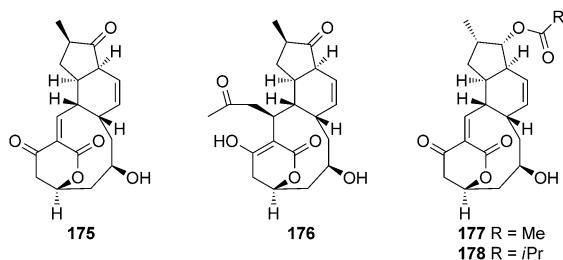


Abbildung 32. Die Macquarimicine A (**175**) und B (**176**) sowie die Cochleamycine A (**177**) und A2 (**178**) aus Bodenbakterien.

fürlich erläutert wurde (10-Oxabicyclo[4.3.1]-System; Abbildung 26). Die Macquarimicine wurden 1984 von Jackson et al. bei Abbott Laboratories beschrieben [die Struktur von A (**175**) wurde durch NMR-Spektroskopie und die von B (**176**) durch Röntgenkristallographie gelöst]. Die Substanzen wurden als schwach anti-anaerobische mikrobielle Metaboliten aus der Kulturlösung von zwei Bodenproben (*Micromonospora chalcone*) entdeckt.^[126] Etwa gleichzeitig beschrieben Shindo et al. bei der Kirin Brewery Company die Cochleamycine A (**177**) und A2 (**178**),^[127–129] die antibiotische sowie Antitumoraktivität aufwiesen und aus *Streptomyces* sp. (DTI36) aus einer Bodenprobe in Japan isoliert wurden. Studien zur Biosynthese mit ¹³C- und ²H-markierten Vorstufen ergaben einen plausiblen Biosyntheseweg über eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion (IMDA).^[130] Wegen dieses IMDA-Biosynthesewegs wurden sie zu interessanten Zielmolekülen für Totalsynthesen. Letztere gelangen den Gruppen von Tadano [2004, Macquarimicin A (**175**) und B (**176**)],^[131] Tatsuta [2003, (+)-Cochleamycin A (**177**)],^[132] Roush [2004, (+)-Cochleamycin A (**177**)],^[133] und Lee [2009, (–)-Cochleamycin A (**177**), formal].^[134]

4.7. 11-Oxabicyclo[8.2.1]-Systeme

Die Jatrophone sind bekannt für ihre umfangreiche Krebsbiologie^[125] und sollen hier nicht ausführlich behandelt werden. Kupchan et al. isolierten auf der Suche nach Tumoringhibitoren Jatrophon (**179**; Abbildung 33) aus Extrakten von *Jatropha gossypifolia* L. (Euphorbiaceae).^[135] Die Struktur von **179** wurde röntgenkristallographisch bestimmt. Wichtige Totalsynthesen stammen von den Gruppen um Smith [1981, racemisches Jatrophon],^[136] Stille und Hegedus [1990, racemisches Jatrophon]^[137] und Wiemer [1992, (+)-Jatrophon].^[138]

Das 11-Oxabicyclo[8.2.1]-Ringsystem weisen auch die Abyssomicine auf (Abbildung 34), die wegen ihrer Herkunft und ihrer Synthese von Interesse sind. Die erste Isolierung von Abyssomicin B–D (**180**, **185**, **181**) gelang 2004 als Zusammenarbeit mehrerer Gruppen unter Leitung von Fiedler

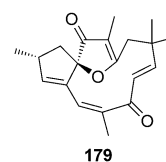


Abbildung 33. Jatrophon (**179**) aus *Jatropha gossypifolia* L.

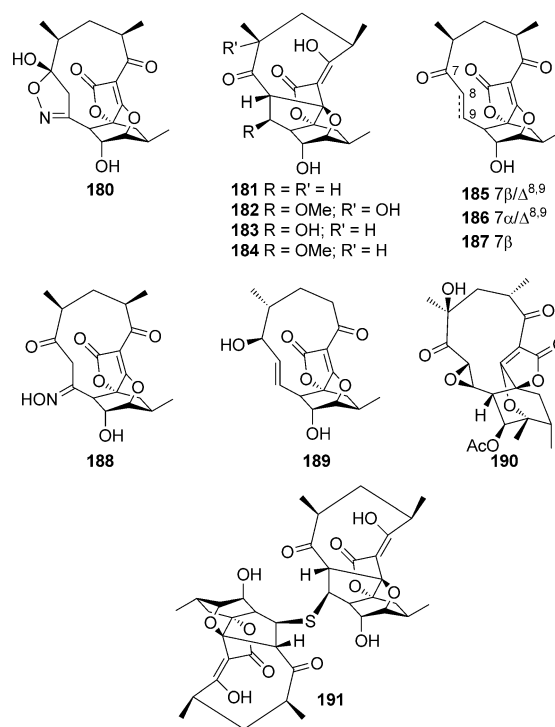


Abbildung 34. Abyssomicin-Antibiotika (**180–191**).

und Süßmuth.^[139] Nicht nur die Schönheit dieser Strukturen war beeindruckend, vor allem zeigten sie starke antibiotische Wirkung (Hemmung des *p*ABA-Biosynthesewegs).^[139] Diese antibiotische Aktivität, kombiniert mit ihrer Herkunft „aus der Tiefe“ [japanisches Meer, 289 m tief, *Verrucospora* sp. (AB-18-032)], war namensgebend. 2007 wurden in einer erneuten gemeinsamen Veröffentlichung zur gleichen Spezies Abyssomicin G (**188**) und H (**187**) sowie das *atrop*-Abyssomicin C (**186**) vorgestellt.^[140] Ein weiteres interessantes Ergebnis war die nicht ausschließliche Herkunft dieses Che-

motyps „aus der Tiefe“. Erste Landisolate waren Abyssomicin E aus Senegal und Mexiko (Sattler et al.,^[141] **182**) und Abyssomicin I (Igarashi et al.,^[142] **189**), die jeweils aus dem Bodenbakterium *Streptomyces* sp. stammten. Aus einer Bodenprobe in Deutschland isolierten Laatsch und Mitarbeiter später auch *ent*-Homoabyssomicin B (**190**).^[143] Im Rahmen eines Screenings nach Antituberkulosesubstanzen beschrieben Forschungsgruppen unter der Leitung von Liu, Capon und Zhang Abyssomicin J (**191**), K (**183**) und L (**184**), die sie aus dem Actinobakterium *Verrucosipora* sp. aus Tiefseesedimenten im südchinesischen Meer isoliert hatten (Tiefe 2733 m).^[144] Unter den vielen Ansätzen zu Totalsynthesen waren die der Gruppen von Sorensen [2005,^[145] Abyssomicin C (**185**)], Nicolaou [2006,^[146] Abyssomicin C (**185**) und *atrop*-C (**186**); 2007,^[147] Abyssomicin D (**181**)] und Saicic erfolgreich [2012,^[148] *atrop*-Abyssomicin C (**186**)].

4.8. 12-Oxabicyclo[9.2.1]-Systeme

Unter den Oxabicyclo[9.2.1]-Systemen dominieren die Pterolide [Furancembranolide, z.B. Kallolid A (**192**)]. In diese Gruppe fallen viele der aus Gorgonien und anderen Octokorallen isolierten Diterpene (siehe auch Abschnitt 4.3; 11-Oxabicyclo[5.3.1]-Systeme), die an anderer Stelle bereits ausführlich dokumentiert sind.^[149] Die beiden hier gezeigten Strukturen (Abbildung 35) sollen daher lediglich die Klasse

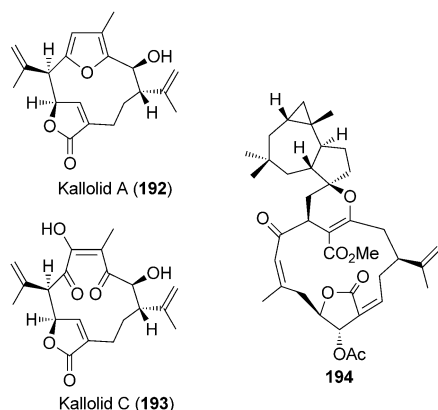


Abbildung 35. Kallolid A (**192**) und C (**193**) aus *Pseudopterogorgia kallos* sowie Polymaxenolid (**194**) aus der Weichkorallen-Hybridart *Sinularia maxima* · *Sinularia polydactyla*.

in zwei Beispielen repräsentieren. Viele Furancembranolide können auch als Heterocyclophane betrachtet werden (siehe Übersichten über Cyclophane),^[19,150] und diese Gruppe ist nicht Teil dieses Aufsatzes. Allerdings nimmt man an, dass sie die Vorstufe zu Verbindungen mit geöffnetem Furanring bilden, z.B. für Kallolid C (**193**) (Abbildung 35) aus *Pseudopterogorgia kallos* vor den Bahamas, einer marinen Octokoralle aus der weit verbreiteten Gattung der Seefächer.^[151]

4.9. 14-Oxabicyclo[11.2.1]-Systeme

Polymaxenolid (**194**), dessen Struktur durch Röntgenkristallanalyse aufgeklärt wurde, wurde aus einem Weichkorallen-Hybrid (*Sinularia maxima* · *Sinularia polydactyla*) isoliert (Abbildung 35). Interessant ist diese Verbindung vor allem unter evolutionsbiologischen Gesichtspunkten: Nicht nur erhält man sie aus einer hybriden marinen Spezies, sie nutzt auch einen hybriden Biosyntheseweg zur Bildung einer Hybridstruktur, die ein Diterpengerüst vom mit Cembrantyp sowie ein Sesquiterpengerüst vom Africanantyp enthält.^[152]

4.10. 4,23-Dioxabicyclo[18.2.1]-Systeme

Das letzte in der Reihe der oxygenierten Systeme ist der von Höfle et al. beschriebene Naturstoff Tuscolid A (**195**), der aus Kulturextrakten eines Myxobakteriums (*Sorangium cellulosum*, Stämme So ce1401 und So ce1383) gewonnen wurde (Abbildung 36). Seine planare Struktur wurde durch NMR-Spektroskopie sowie anhand von biosynthetischen Fütterungsstudien unter ¹³C-Markierung bestimmt.^[153]

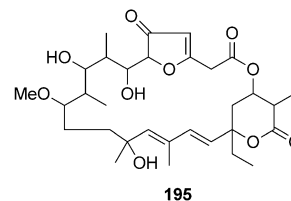


Abbildung 36. Tuscolid A (**195**) aus *Sorangium cellulosum*.

5. Stickstoff-haltige bicyclische Brückenkopf-Alkene

Alkaloide mit Brückenkopf-Alken sind bislang nur sehr wenige bekannt. Es sind dies unter anderem Sarain 1–3 (**196–198**), Isosarain 1–3 (**199–201**), Haliclammin A–F (**202–207**) und Halicyclamin A–B (**208–210**). Dass diese Verbindungen biogenetisch in Beziehung stehen, liegt auf der Hand.^[154]

Die Saraine 1–3 (**196–198**; Abbildung 37)^[155] enthalten einen 3-Azabicyclo[10.3.1]hexadec-1-en-Kern und wurden aus dem Mittelmeerschwamm *Reniera sarai* (Ordnung Haplosclerida) aus der Bucht von Neapel isoliert. Um die Strukturen durch umfassende 2D-NMR-spektroskopische Unter-

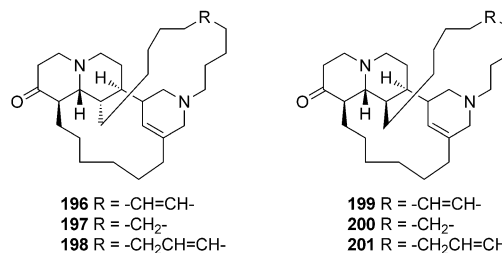


Abbildung 37. Sarain 1–3 (**196–198**) und Isosarain 1–3 (**199–201**) aus *Reniera sarai*.

suchungen aufklären zu können, wurden die Carbonyl- zu- nächst zu Hydroxygruppen reduziert und die erhaltenen Al- kohole anschließend in Mosher-Ester umgewandelt. Unge- fähr drei Jahre danach wurden die diastereomeren Saraine Isosarain 1 (**199**) und 2 (**200**) aus dem gleichen Meeres- schwamm isoliert.^[156] Sarain 3 und Isosarain 3 (**201**) wurden mehr als zehn Jahre später entdeckt.^[155c]

In den gleichen Zeitraum wie die Entdeckung der Isosa- raine (**199–201**; Abbildung 37) fiel auch die Isolierung von Haliclamin A und B (**202** bzw. **203**; Abbildung 38) aus einem

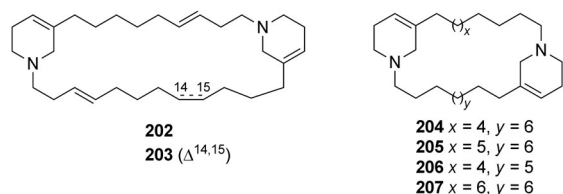


Abbildung 38. Haliclamin A–F (**202–207**) aus *Haliclona viscosa*.

Schwamm der Gattung *Haliclona*, der vor der japanischen Insel Hiburi-jima in der Uwa-See gesammelt wurde.^[157] Hi- cliclamin A und B erwiesen sich beide als Hemmstoffe der Zellteilung befruchteter Seeigel-Eizellen (*Hemicentrotus pulcherrimus*), aber vor allem hemmten sie das Wachstum der Leukämie-Zelllinien L1210 ($IC_{50} = 0.9 \mu g mL^{-1}$) und P388 ($IC_{50} = 0.39 \mu g mL^{-1}$).^[157] Später isolierten Köck et al. noch Haliclamin C (**204**), D (**205**), E (**206**) und F (**207**) aus dem arktischen Schwamm *Haliclona viscosa*.^[158,159] Herausragen- des Merkmal der Haliclamide sind zwei Brückenkopf-Dop- pelbindungssysteme in einem Molekül. Jedes dieser Systeme hat darüber hinaus eine Stickstoff-Brückenverknüpfung (Abbildung 38). Eine Totalsynthese wurde nur für Halicla- min A (**202**) dokumentiert [1997, Morimoto und Yokoe].^[160]

Die letzten unter den Brückenkopf-Alkenen mit Stick- stoffatomen sind Halicyclamin A (**208**) und B (**209**) sowie 22-Hydroxyhalicyclamin A (**210**). Halicyclamin A (**208**) isolier- ten Crews und Mitarbeiter aus *Haliclona* sp., einem massiven, weich texturierten olivgrünen Schwamm aus Biak in Indo- nesien.^[161] **208** erwies sich als guter Inhibitor der Inosinmo- nophosphat-Dehydrogenase (IMPDH; $1 \mu g mL^{-1}$), einer möglichen Zielstruktur für die Krebs-Chemotherapie. In jüngerer Zeit erwies sich **208** jedoch auch als Tuberkulose- mittel^[162] sowie als gegen latente Mykobakterien-Infektionen wirkendes Agens mit einem Wirkungsmechanismus, der mit dem DedA-Protein assoziiert ist.^[163] Später beschrieben Fu- setani et al. 22-Hydroxyhalicyclamin A (**210**),^[164] das aus dem Meeresschwamm *Amphimedon* sp. isoliert wurde. Die Sub- stanzklasse vervollständigt schließlich Halicyclamin B (**209**), dessen Struktur röntgenkristallographisch bestimmt wurde und das Crews et al. aus dem Meeresschwamm *Xestospon- gia* sp. auf den Sangihe-Inseln in Indonesien isolierten.^[165] Nur die Strukturen von Halicyclamin A (**208**), B (**209**) und dem Hydroxyderivat **210** enthalten zwei Stickstoffatome im bicyclischen Kern. Im Fall von **208** und **210** ist dies ein 3,16-Diazabicyclo[14.3.1]icos-1-en, im Fall von **209** ein 3,9-Dia- zabicyclo[12.3.1]heptdec-1-en (Abbildung 39).

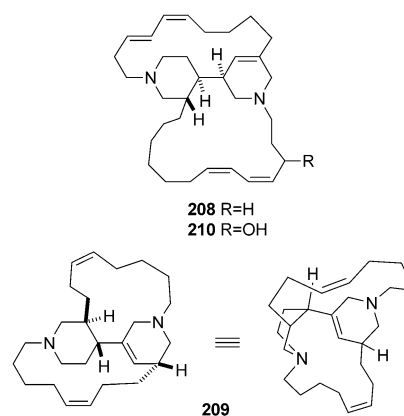


Abbildung 39. Halicyclamin A (**208**) und B (**209**; planare und 3D-An- sicht) sowie 22-Hydroxyhalicyclamin A (**210**).

6. Anti-Bredt-System oder Brückenkopf-Alken?

Es hat schon eine gewisse Ironie, dass die Bredtsche Regel anhand von einfachen Terpenoiden aufgestellt wurde, aber ihre Anwendung genau für diese Naturstoffe nicht eindeutig ist. Soll (oder kann) man daher der Begriff „Anti-Bredt“ auf Naturstoffe mit Brückenkopf-Alken überhaupt anwenden? Die Krux ist, dass außer dem eher philosophischen Argu- ment, dass ein isolierter Naturstoff per se stabil sein muss, die Bredtsche Regel (mitsamt den Verfeinerungen des letzten Jahrhunderts) auf dem Grundgerüst des Naturstoffs, d. h. den nicht funktionalisierten bicyclischen Stammrings aufbaut. Naturstoffe enthalten aber in der Regel eine Unmenge an Funktionalisierungen und Substitutionen, und die Stabilität des Brückenkopf-Alkens ändert sich mit Zahl und Position funktioneller Gruppen sowie abhängig von anderen Struk- turmerkmalen erheblich.^[9c]

Daraus müssen wir schließen, dass die Anti-Bredt-Ter- minologie eben nicht direkt auf Naturstoffe anzuwenden ist. Sinnvoller ist es unserer Meinung nach, bei natürlich vor- kommenden Brückenkopf-Alkenen die dort anliegende Spannung vor allem quantitativ und nicht so sehr qualitativ zu erfassen. Damit wollen wir nicht die Bredtsche Regel für Naturstoffe ganz ablehnen, wie es die Naturstoffchemiker favorisieren. Im Gegenteil treffen wir mit dieser Quantifi- zierung den eigentlichen Kern des Phänomens, nämlich die Spannung am Brückenkopf-Alken, die Bredt als Erster ent- deckt hatte. Als Indikator für die jeweilige Instabilität des Brückenkopf-Alkens eignet sich das Modell der Energie der „Olefinspannung“ (OS) von Schleyer hervorragend, das die berechneten OS-Werte zur Verfügung stellt.

Der Aufsatz befasst sich daher zum Abschluss mit der Bestimmung der Spannung, die an den Brückenkopf-Alkenen der oben vorgestellten Naturstoffe jeweils anliegt. Die Be- rechnung der OS selbst für eine repräsentative Auswahl der Brückenkopf-Alkene würde allerdings bei der Zahl der Na- turstoffe in diesem Aufsatz eine unmöglich aufwändige Rechnung ergeben. Wir möchten daher zwei alternative Methoden wählen, um jeweils auf Basis von In-vitro-Daten die Spannung des Brückenkopf-Alkens zu messen oder ab- zuschätzen.

Analyse 1: Am Brückenkopf-Alken kommt es, wie Shea et al. elegant dargelegt haben,^[12a] in Analogie zum *trans*-Cycloalken zu einer torsionalen Verzerrung. Dadurch entsteht eine Verdrillung, die die π -Bindung aus der Coplanarität drückt und, mit kleiner werdender Ringgröße, die Überlappung der p-Orbitale mehr und mehr verringert. Durch Rehybridisierung der sp^2 -Zentren erhalten die p-Orbitale der π -Bindungen mehr s-Charakter und beide sp^2 -Zentren pyramidalen Charakter. Wie stark Torsionsverzerrung und Pyramidalisierung ausgeprägt sind, kann anhand der Winkel τ beziehungsweise χ quantifiziert werden (Abbildung 40).

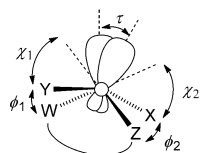


Abbildung 40. Projektion entlang einer torsionsverzerrten Doppelbindung; Verzerrungsparameter χ und τ . Adaptiert aus Lit. [12a].

Vielmehr lassen sich diese Winkel aus den Torsionswinkeln, entweder YC_1C_2W (Φ_1) oder ZC_1C_2X (Φ_2), ableiten (Abbildung 40). Wegen der Rehybridisierung und der Pyramidalisierung sind Φ_1 und Φ_2 nicht mehr äquivalent. Daher ist die Torsionsverzerrung τ definitionsgemäß ein Durchschnittswert [d.h. $\tau = (\Phi_1 + \Phi_2)/2$].

Diese Analysemethoden konzentriert sich auf das Ausmaß der Verzerrung (τ). Wir haben τ für ausgewählte Röntgenkristallstrukturen der All-Kohlenstoff-Strukturen bestimmt (für **44**, **71**, **76** und **116**; Abbildung 41), also für die Bicyclo[4.4.1]-, [5.3.1]-, [7.2.1]- und [9.3.1]-Systeme.

Von kleineren Ringsystemen gibt es derzeit noch keine Röntgenkristallstrukturen. Zugänglich aus den Arbeiten von Nicolaou,^[43a] Wood^[166] und Clive et al.^[167] waren uns jedoch Röntgenstrukturen von Zwischenstufen kurz vor den Phomoidriden (mit vollständigem Bicyclo[4.3.1]-System). Somit konnten wir die Verbindungen **211** und **212** (Abbildung 42) gemeinsam mit unseren Naturstoffen (d.h. **44**, **71**, **76** und **116**) untersuchen (Abbildung 41 und Tabelle 1). Zu erkennen ist ein klarer Trend für die τ -Werte. Mit Vergrößerung des Rings

Tabelle 1: Bindungslängen am Brückenkopf und Torsionswerte τ für **44**, **67**, **71**, **76**, **116**, **211** und **212**.

Verb. [Lit.]	Länge des Brückenkopf-Alkens [Å] ^[a]	Verzerrungswinkel des Brückenkopf-Alkens τ [°] ^[a,b,c]	Bicyclo[m.n.o]-System
211 ^[43a]	1.312	8.2°	[4.3.1]
212 ^[12a,168]	–	6.8°	
71 ^[55]	1.328	3.4°	[5.3.1]
67 ^[169]	1.351	3.6°	
44 ^[46]	1.331	2.6°	[4.4.1]
76 ^[58]	1.334	2.6°	[7.2.1]
116 ^[80c]	1.326	0.4°	[9.3.1]

[a] Standardabweichungen siehe zitierte Literatur. [b] Der Wert von τ wurde mit dem Programm Mercury aus den bekannten Röntgenkristalldaten berechnet.^[170] [c] Abweichungen bei der Bestimmung der τ -Werte haben ihre Ursache in der Genauigkeit der Positionen der Wasserstoffatome oder dem Verfeinerungsniveau, die bei der Röntgenkristallstrukturanalyse erreicht werden konnten. So weist eine bei niedriger Temperatur gemessene Struktur einen kleineren Verfeinerungswert und eine höhere Sicherheit bezüglich der Wasserstoffatome auf.

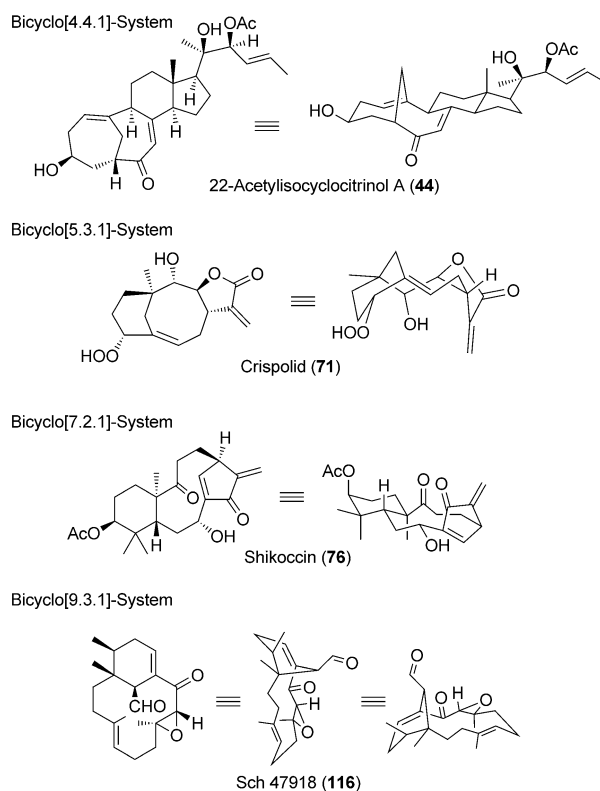


Abbildung 41. Strukturen der All-Kohlenstoff-Kandidaten **44**, **71**, **76** und **116**, die durch Röntgenkristallanalyse gelöst wurden. Die Röntgenkristalldaten wurden zur Berechnung der Bindungslängen am Brückenkopf sowie der Torsionswerte verwendet. Die Struktur von Crispolid (**71**) wurde als Diacetat, die von Shikoccin (**76**) als Monoacetat bestimmt.

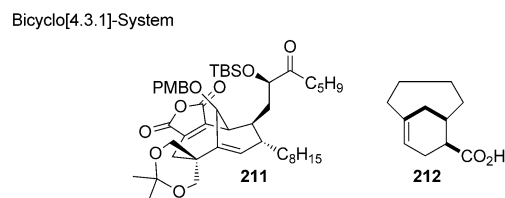
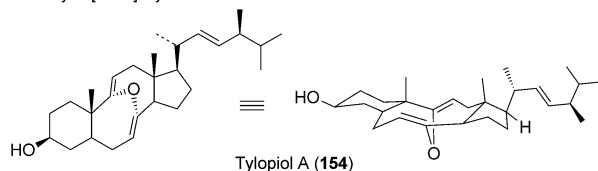


Abbildung 42. Die Zwischenstufe **211** von Nicolaou et al. und das Brückenkopf-Alken **212** von Shea et al. PMB = *para*-Methoxybenzyl, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

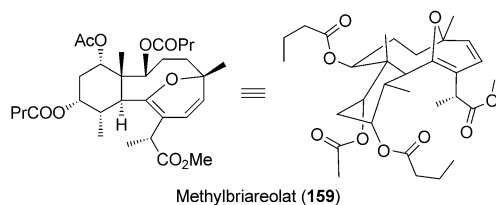
(d.h. von [4.3.1] bis [9.3.1]) nimmt die Verdrillung des Brückenkopf-Alkens ab (Tabelle 1). Das gespannteste Bicyclo[4.3.1]-System ist das der Phomoidrid-Zwischenstufe **211**. Diese zeigt einen recht großen Verzerrungswinkel von 8.2°, gegenüber 6.8° für **212**, dessen Struktur eher die eines typischen Bicyclo[4.3.1]-Systems ist. Grund für den höheren Wert bei **211** sind wohl weitere Gruppierungen am Grundgerüst, die zusätzliche Spannung eintragen.^[9c] Dennoch ist der Wert gut mit dem des Stammsystems **212** vergleichbar.^[12a,168] Die Werte für das [5.3.1]-System von 3.4° und 3.6° für Crispolid (**71**) bzw. Taxol (**67**) sind gut vergleichbar; es folgen abfallende Werte bis auf 0.4° für das [9.3.1]-System [d.h. für Sch 47918 (**116**)].

Im Fall der bicyclischen Brückenkopf-Systeme mit Sauerstoff wurden die τ -Werte für Tylopiol A (**154**), Methyl-

Oxobicyclo[4.4.1]-System



Oxobicyclo[5.3.1]-System



Oxobicyclo[6.2.1]-System

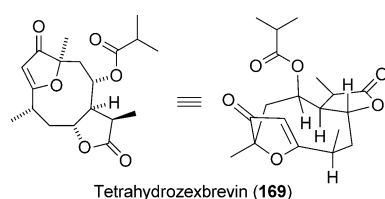


Abbildung 43. Strukturen der Sauerstoff-verbrückten Kandidaten (d. h. **154**, **159** und **169**), die durch Röntgenkristallanalyse gelöst wurden. Die Röntgenkristalldaten wurden zur Berechnung der Bindungslängen am Brückenkopf sowie der Torsionswerte verwendet.

briareolat (**159**) und Tetrahydrozexbrevin (**169**) bestimmt (Abbildung 43, Tabelle 2). Diese Werte sind nicht so einfach zu analysieren, denn der Trend verläuft gerade umgekehrt zu dem bei den All-Kohlenstoff-Systemen. Dies bedeutet, dass sich mit zunehmender Ringgröße die Spannung an den Brückenkopf-Alkenen erhöht. Betrachtet man die Naturstoffe

Tabelle 2: Bindungslängen am Brückenkopf und Torsionswerte τ für **154**, **159** und **169**.

Verb. [Lit.]	Länge des Brücken- kopf-Alkens [Å] ^[a]	Verzerrungswinkel des Brückenkopf-Alkens [τ] ^[a,b,c]	Bicyclo[m.n.o]- System
159 ^[110]	1.348	0.5°	[5.3.1]
154 ^[105]	1.218	7.6°	[4.4.1]
	1.389	4.3°	
169 ^[117]	1.355	8.7°	[6.2.1]

[a]–[c] Siehe Tabelle 1.

genauer, kann man jedoch erkennen, dass die Gerüststruktur wesentlich zur Verdrillung am Brückenkopf-Alken beiträgt. So unterscheiden sich z. B. die beiden Brückenkopf-Alkene von Tylopiol A (**154**; $\tau = 7.6^\circ$ und 4.3°) erheblich in ihrer Bindungslänge ($\Delta = 0.171$ Å). Andererseits ist die Brückenkopf-Doppelbindung von Methylbriareolat (**159**; $\tau = 0.5^\circ$) mit einer zweiten Doppelbindung konjugiert. Durch diese Überlappung mit dem nächsten p-Orbital erhält das p-Orbital am Exo-Kohlenstoffatom des Brückenkopf-Alkens, das aus der Ebene herausgedreht ist, zusätzliche Stabilität. Unerwartet

groß ist hingegen der Torsionswinkel ($\tau = 8.7^\circ$) für Tetrahydrozexbrevin (**169**), der fast an die Werte für die All-Kohlenstoff-Bicyclo[4.3.1]-Systeme herankommt. Trotz des relativ hohen Wertes für die Torsionsspannung ist das Brückenkopf-Alken, das mit einer Carbonylgruppe konjugiert ist, unempfindlich gegen Hydrierung. Ähnliches wurde für das N-verbrückte Halicyclamin B (**209**) beobachtet. Weil dieses ein sehr großes Ringsystem ist [Bicyclo[12.3.1]/[10.3.1]-System], liegt die Vermutung nahe, dass die τ -Werte sehr klein oder sogar negativ ausfallen. Tatsächlich ist der Winkel jedoch relativ groß (3.7°). Grund ist wahrscheinlich die Position der Doppelbindung in der kleinsten Brücke (Abbildung 44).

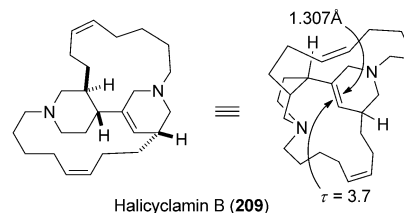
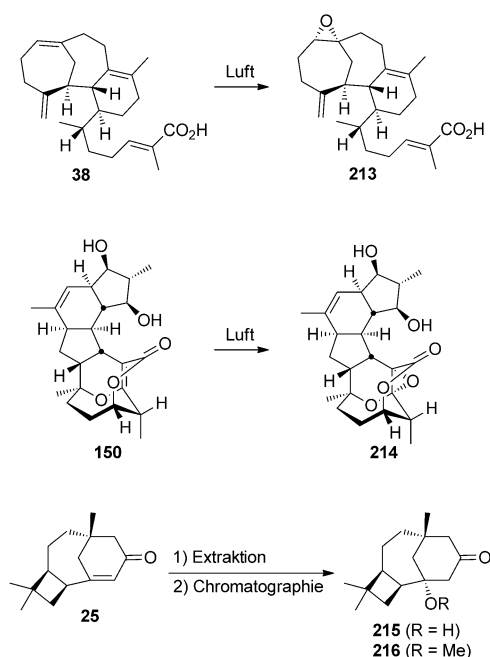


Abbildung 44. Bindungslängen am Brückenkopf und Torsionswerte von Halicyclamin B (**209**), die aus der Röntgenkristallstruktur abgeleitet wurden.

Analyse 2: Die Spannung eines Brückenkopf-Alkens im Fall von Naturstoffen kann ebenfalls gut in Form seiner chemischen Reaktivität abgeschätzt werden (dies haben wir bereits häufig erwähnt, aber nicht weiter ausgeführt). Als Vertreter für das Bicyclo[4.4.1]- und das Oxobicyclo[4.3.1]-System sollen Cerorubensäure-I (**38**)^[44] und FR182877 (**150**) dienen.^[99c] Die Verbindungen oxidieren langsam an Luft zu Epoxid **213** bzw. **214** jeweils mit sp^3 -Brückenkopf (Schema 10).^[171] Auch das Sesquiterpen **25** erwies sich als instabil. Die Coisolate **215** und **216** gelten als Artefakte der Isolierung, die sich durch Reaktion an der Brückenkopf-Doppelbindung bilden. Vermutet wird daher, dass **25**, **38** und **150** zur Klasse der „Observable fleeting intermediates“ von Schleyer gehören (also instabil sind), aber vielleicht eher am stabileren (längerlebigen) Ende des Spektrums. Auch wenn wir uns also vehement dafür einsetzen, die „Anti-Bredt“-Terminologie bei Naturstoffen nicht mehr zu verwenden, kommen diese beobachtbar instabilen Brückenkopf-Alkene der natürlich auftretenden Verletzung der klassischen Bredtschen Regel sehr nahe. Geht man diesen Weg weiter, lassen sich aus klassischen reaktiven Anti-Bredt-Zwischenstufen Naturstoffe mit bestimmter Brückenkopf-Funktionalität (z. B. Epoxid oder Alkohol, d. h. **215**; Schema 10) ableiten.

7. Zusammenfassung und Ausblick

Es gibt gute Gründe für die Unklarheiten in Bezug auf Stabilität und Klassifizierung von Naturstoffen mit Brückenkopf-Alkenen. Als wir diesen Aufsatz konzipierten, bemerkten wir, dass ein großer Teil der relevanten Artikel die



Schema 10. Oxidation durch Luft von Ceruberonsäure-I (38) und FR182877 (150) zum Epoxid 213 bzw. 214. Infolge der Isolierung entstehen aus dem Sesquiterpen 25 die Artefakte 215 und 216.

Bredtsche Regel sogar völlig außer Acht ließ. Dies werten wir als deutliches Indiz für die Unsicherheit von Anti-Bredt-Klassifizierungen. Insofern hoffen wir, dass dieser Aufsatz etwas Klarheit schaffen kann und durch einen neuen Ansatz dazu beiträgt, Naturstoffe mit Brückenkopf-Doppelbindungen besser zu evaluieren.

Nicht zuletzt glauben wir, dass Julius Bredt selbst es sich nicht hätte träumen lassen, dass sein Werk bis in die Moderne überdauert. Schließlich war ihm durchaus bewusst, dass sich Verletzungen seiner Regel abzeichneten. Weil diese Substanzen mit ihrer ästhetischen, von Chemikern offengelegten Architektur und biologischen Aktivität aber in der Natur vorkommen, wird dieses Gebiet auch weiterhin die Aufmerksamkeit von Biologen und Chemikern auf sich ziehen.^[172]

Wir danken der University of Queensland und der Griffith University für finanzielle Unterstützung. C.M.W. dankt für die Anerkennung eines Australian Research Council Future Fellowships. Story Bridge Adventure Climb möchten wir für das Frontispizphoto herzlich danken. Den Gutachtern des Manuskripts danken wir für ihre kenntnisreichen Vorschläge und Kommentare und Prof. Gahan, Dr. Clegg sowie Dr. Moore (University of Queensland) für die Diskussionen und die Unterstützung bei der Röntgenkristallographie.

Eingegangen am 18. Januar 2014,
veränderte Fassung am 25. April 2014
Online veröffentlicht am 14. November 2014

Übersetzt von Dr. Roswitha Harrer, Otterberg

- [1] a) Die ersten Berichte: J. Bredt, J. Houben, P. Levy, *Chem. Ber.* **1902**, 35, 1286–1292; J. Bredt, *Liebigs Ann. Chem.* **1913**, 395, 26–63; b) Überblick: J. Bredt, *Liebigs Ann. Chem.* **1924**, 437, 1–13.
- [2] Informationen zu Julius Bredts Leben: G. B. Kauffman, *J. Chem. Educ.* **1983**, 60, 341–342.
- [3] a) J. F. Liebman, A. Greenberg, *Chem. Rev.* **1976**, 76, 311–365; b) C. J. M. Stirling, *Tetrahedron* **1985**, 41, 1613–1666; c) K. B. Wiberg, *Angew. Chem.* **1986**, 98, 312–322; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 312–322; d) W. Luef, R. Keese, *Top. Stereochem.* **1991**, 20, 231–318; e) M. R. Wilson, R. E. Taylor, *Angew. Chem.* **2013**, 125, 4170–4180; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 4078–4087.
- [4] Seit der Veröffentlichung von 1924^[1b] war sich Bredt bewusst, dass seine Regel für größere Ringsysteme wahrscheinlich verletzt werden würde: J. Bredt, *Ann. Acad. Sci. Fenn. Ser. A2* **1927**, 29A, 3–22.
- [5] a) F. S. Fawcett, *Chem. Rev.* **1950**, 47, 219–274; b) G. Köbrich, *Angew. Chem.* **1973**, 85, 494–503; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1973**, 12, 464–473; c) G. L. Buchanan, *Chem. Soc. Rev.* **1974**, 3, 41–63; d) R. Keese, *Angew. Chem.* **1975**, 87, 568–578; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, 14, 528–538; e) P. M. Warner, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1067–1093; f) G. Szeimies in *Reactive Intermediates*, Bd. 3 (Hrsg.: R. A. Abramovitch), Plenum, New York, **1983**, S. 299.
- [6] a) V. Prelog, L. Ruzicka, P. Barman, L. Frenkiel, *Helv. Chim. Acta* **1948**, 31, 92–97; b) V. Prelog, P. Barman, M. Zimmermann, *Helv. Chim. Acta* **1949**, 32, 1284–1296; c) V. Prelog, *J. Chem. Soc.* **1950**, 420–428.
- [7] J. R. Wiseman, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 5966–5968.
- [8] J. R. Wiseman, W. A. Pletcher, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 956–962.
- [9] a) D. J. Martella, M. Jones, Jr., P. v. R. Schleyer, W. F. Maier, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 7634–7637; b) W. F. Maier, P. v. R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 1891–1900; c) Turner und Lesko vermuteten als erste, dass sich die Spannungsenergie einer Brückenkopf-Doppelbindung aus der von der Doppelbindung selbst ausgelösten Spannung sowie aus der Spannung durch das übrige Kohlenstoffgerüst zusammensetzt: P. M. Lesko, R. B. Turner, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 6888–6889. d) Interessant ist die Anmerkung von Schleyer et al.^[9a,b] dass als einzige qualitative Regel dazu diejenige von Wiseman gültig sein muss. Die drei zusätzlichen Regeln von Köbrich würden im Wesentlichen nicht funktionieren, denn zwei dieser Regeln seien bereits durch experimentelle Befunde verletzt worden, und die dritte sei nicht verallgemeinerbar.
- [10] U. Burkert, *Chem. Ber.* **1977**, 110, 773–777.
- [11] O. Ermer, *Z. Naturforsch.* **1977**, 32B, 837–839.
- [12] a) B. R. Bear, S. M. Sparks, K. J. Shea, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 864–894; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 820–849; b) K. J. Shea, *Tetrahedron* **1980**, 36, 1683–1715.
- [13] G. A. Kraus, Y. Hon, P. J. Thomas, S. Laramay, S. Liras, J. Hanson, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1591–1598.
- [14] L. A. Paquette, *Chem. Soc. Rev.* **1995**, 24, 9–17.
- [15] a) J. Y. W. Mak, C. M. Williams, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 287–289; b) J. Y. W. Mak, C. M. Williams, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2001–2012; c) J. M. Faber, W. A. Eger, C. M. Williams, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 8913–8921; d) S. Chow, C. Kreß, N. Albæk, C. Jessen, C. M. Williams, *Org. Lett.* **2011**, 13, 5286–5289; e) B. D. Schwartz, J. R. Denton, H. M. L. Davies, C. M. Williams, *Aust. J. Chem.* **2009**, 62, 980–982; f) B. D. Schwartz, J. R. Denton, P. V. Bernhardt, H. M. L. Davies, C. M. Williams, *Synthesis* **2009**, 2840–2846; g) B. D. Schwartz, J. R. Denton, Y. Lian, H. M. L. Davies, C. M. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 8329–8332; h) B. D. Schwartz, C. M. Williams, P. V. Bernhardt, *Beilstein J. Org. Chem.* **2008**, 4, 34; i) M. J. Gallen,

- C. M. Williams, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4697–4705; j) M. J. Gallen, C. M. Williams, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 713–715; k) B. D. Schwartz, D. P. Tilly, R. Heim, S. Wiedemann, C. M. Williams, P. V. Bernhardt, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3181–3192; l) D. P. Tilly, C. M. Williams, P. V. Bernhardt, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5155–5157; m) R. Heim, S. Wiedemann, C. M. Williams, P. V. Bernhardt, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1327–1329; n) C. M. Williams, L. N. Mander, P. V. Bernhardt, A. C. Willis, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3759–3769; o) C. M. Williams, L. N. Mander, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3499–3502.
- [16] a) L. A. Maslovskaya, A. I. Savchenko, E. H. Krenske, C. J. Pierce, V. A. Gordon, P. W. Reddell, P. G. Parsons, C. M. Williams, *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 7126–7129; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7006–7009; b) nach Veröffentlichung von Lit. [16a] stellte Prof. Appendino gegenüber Prof. Williams fest, dass es für intramolekulare Cyclisierungen des vorgeschlagenen Typs ältere Beispiele gibt: G. Appendino, S. Jakupovic, G. C. Tron, J. Jakupovic, V. Milon, M. Ballero, *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 749–756.
- [17] U. F. Castillo, Y. Sakagami, M. Alonso-Amelot, M. Ojika, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 12295–12300.
- [18] X. Fu, M. B. Hossain, F. J. Schmitz, D. van der Helm, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3810–3819.
- [19] T. Gulder, P. S. Baran, *Nat. Prod. Rep.* **2012**, *29*, 899–934.
- [20] a) G. D. Prestwich, S. P. Tanis, J. P. Springer, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6061–6062; b) G. D. Prestwich, S. P. Tanis, F. G. Pilkiewicz, I. Miura, K. Nakanishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6062–6064.
- [21] Immer häufiger werden die chemischen Strukturen von Naturstoffen revidiert, meistens jedoch als Ergebnis von Projekten zur Totalsynthese; Übersichtsartikel hierzu: a) K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1036–1069; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1012–1044; b) M. E. Maier, *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 1105–1124; c) L. Takashi, T. L. Suyama, W. H. Gerwick, K. L. McPhail, *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 6675–6701.
- [22] K. Bartelt in *Die Terpene und Campherarten*, C. Winter's Universitätsbuchhandlung, Heidelberg, **1908**, S. 91.
- [23] O. Wallach, A. Blumann, *Chem. Zentralbl.* **1907**, *2*, 982–984.
- [24] T. W. J. Taylor, A. F. Millidge, *Richter-Anschütz, The Chemistry of the Carbon Compounds*, Bd. 2, 3 Nordeman, New York, **1939**, S. 251.
- [25] B. M. Fraga, I. Cabrera, J. M. Amaro-Luis, *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 1953–1955.
- [26] S. K. Chanudhuri, R. B. Badisa, E. Pilarinou, E. H. Walker, *Nat. Prod. Lett.* **2002**, *16*, 39–45.
- [27] a) R. B. Badisa, S. K. Chanudhuri, E. Pilarinou, N. J. Rutkoski, J. Hare, C. W. Levenson, *Cancer Lett.* **2000**, *149*, 61–68; b) R. B. Badisa, L. T. Ayuk-Takem, C. O. Ikidiobii, E. H. Walker, *Pharm. Biol.* **2006**, *44*, 141–145.
- [28] A. I. Savchenko, C. M. Williams, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 7263–7265.
- [29] Y. Cong, J.-G. Guo, J. Liu, *Helv. Chim. Acta* **2013**, *96*, 345–349.
- [30] L. D. Baraza, C. C. Joseph, M. H. H. Nkunya, *Nat. Prod. Res.* **2007**, *21*, 1027–1031.
- [31] M. Paridhavi, S. S. Agrawal, *Asian J. Chem.* **2007**, *19*, 2751–2756.
- [32] A. J. Williams, M. E. Elyashberg, K. A. Blinov, D. C. Lankin, G. E. Martin, W. F. Reynolds, J. A. Porco, Jr., C. A. Singleton, S. Su, *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 581–588.
- [33] S. D. Rychnovsky, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2895–2898.
- [34] a) L. Dong, V. A. Gordon, R. L. Grange, J. Johns, P. G. Parsons, A. Porzelle, P. Reddell, H. Schill, C. M. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15262–15263; b) L. Dong, H. Schill, R. L. Grange, A. Porzelle, J. P. Johns, P. G. Parsons, V. A. Gordon, P. W. Reddell, C. M. Williams, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 11307–11318; c) L. A. Maslovskaya, A. I. Savchenko, V. A. Gordon, P. W. Reddell, C. J. Pierce, P. G. Parsons, C. M. Williams, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1032–1035.
- [35] C. J. Barrow, J. W. Blunt, M. H. G. Munro, *Aust. J. Chem.* **1988**, *41*, 1755–1761.
- [36] M. R. Kernan, R. C. Cambie, *J. Nat. Prod.* **1990**, *53*, 1353–1356.
- [37] Q. N. N. Nguyen, D. Tantillo, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 323–331.
- [38] T. Iwagawa, J.-I. Kawasaki, T. Hase, J. L. C. Wright, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 6809–6816.
- [39] A. A. H. El-Gamal, S.-K. Wang, C.-Y. Duh, *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 338–341.
- [40] T. T. Dabrah, T. Kaneko, W. Massefski, Jr., E. B. Whipple, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1594–1598.
- [41] D. F. Meng, Q. Tan, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3393–3397; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3197–3201.
- [42] P. Spencer, F. Agnelli, G. A. Sulikowski, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1443–1445.
- [43] a) K. C. Nicolaou, P. S. Baran, Y. L. Zhong, H. S. Choi, W. H. Yoon, Y. He, K. C. Fong, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1774–1781; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1669–1675; b) K. C. Nicolaou, P. S. Baran, Y. L. Zhong, K. C. Fong, Y. He, W. H. Yoon, H. S. Choi, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1781–1784; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1676–1678; c) K. C. Nicolaou, J. K. Jung, W. H. Yoon, Y. He, Y. L. Zhong, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1899–1902; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1829–1832; d) N. Waizumi, T. Itoh, T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7825–7826; e) C. Chen, M. E. Layton, S. M. Sheehan, M. D. Shair, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7424–7425; f) Q. Tan, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4683–4685; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4509–4511, zit. Lit.; g) D. A. Spiegel, J. T. Njardarson, I. M. McDonald, J. L. Wood, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2691–2727.
- [44] M. S. Tempesta, T. Iwashita, F. Miyamoto, K. Yoshihara, Y. Naya, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 1182–1183.
- [45] L. A. Paquette, B. P. Dyck, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5953–5960.
- [46] T. Amagata, A. Amagata, K. Tenney, F. A. Valeriote, E. Lobkovsky, J. Clardy, P. Crews, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4393–4396.
- [47] A. G. Kozlovsky, V. P. Zhelifonova, S. M. Ozerskaya, N. G. Vinokurova, V. M. Adanin, U. Gräfe, *Pharmazie* **2000**, *55*, 470–471.
- [48] a) L. Du, T. Zhu, Y. Fang, Q. Gu, W. Zhu, *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 1343–1351; b) unlängst berichteten Zhan et al. über ähnliche Befunde bei der Neuisolierung aus einer anderen *Penicillium*-art: Y.-M. Ying, Z.-Z. Zheng, L.-W. Zhang, W.-G. Shan, J.-W. Wang, Z.-J. Zhan, *Helv. Chim. Acta* **2014**, *97*, 95–101.
- [49] A. M. R. Marinho, E. Rodrigues-Filho, A. G. Ferreira, L. S. Santos, *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, *16*, 1342–1346; A. M. R. Marinho, P. S. B. Marinho, E. R. Filho, *Quim. Nova* **2009**, *32*, 1710–1712.
- [50] Isolierung und Vorkommen: a) E. Baloglu, D. G. I. Kingston, *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 1448–1472; b) G. Appendino, *Nat. Prod. Rep.* **1995**, *12*, 349–360; c) Y.-F. Wang, Q.-W. Shi, M. Dong, H. Kiyota, Y.-C. Gu, B. Cong, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 7652–7709; d) siehe auch Lit. [52].
- [51] Biologische Aktivität: a) M. T. Huizing, V. H. Misser, R. C. Pieters, W. W. t. B. Huinink, C. H. N. Veenhof, J. B. Vermorken, H. M. Pinedo, J. H. Beijnen, *Cancer Invest.* **1995**, *13*, 381–404; b) siehe auch Lit. [50, 52].
- [52] Synthese: a) D. G. I. Kingston, *Chem. Commun.* **2001**, 867–880; b) K. C. Nicolaou, W. M. Dai, R. K. Guy, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 38–69; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 15–44; c) aktuelle Synthese von (–)-Taxuyunnanin D: N. C. Wilde, M. Isomura, A. Mendoza, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 4909–4912; d) siehe auch Lit. [50].
- [53] F. Bohlmann, A. K. Dhar, J. Jakupovic, R. M. King, H. Robinson, *Phytochemistry* **1981**, *20*, 1077–1080. Anmerkung:

Disyhamifolid wird in dieser Publikation mit einer C-8-Methacryloyl-Seitenkette dargestellt, was wir wegen ähnlicher Strukturen im selben Artikel und der NMR-spektroskopischen Daten für einen Zeichenfehler halten.

- [54] G. Appendino, P. Gariboldi, G. M. Nano, *Phytochemistry* **1982**, *21*, 1099–1102.
- [55] G. Chiari, G. Appendino, G. M. Nano, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1986**, 263–266.
- [56] C. Zdero, F. Bohlmann, M. Müller, *Phytochemistry* **1987**, *26*, 2763–2775.
- [57] E. Fujita, N. Ito, I. Uchida, K. Fuji, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 806–807.
- [58] T. Taga, K. Osaki, N. Ito, E. Fujita, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1982**, *38*, 2941–2944.
- [59] a) M. Node, N. Ito, K. Fuji, E. Fujita, *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 2639–2640; b) M. Node, N. Ito, I. Uchida, E. Fujita, K. Fuji, *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 1029–1033.
- [60] L. A. Paquette, D. Backhaus, R. Braun, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11990–11991.
- [61] T. Fujita, Y. Takeda, T. Shingu, *Phytochemistry* **1979**, *18*, 299–301.
- [62] T. Fujita, Y. Takeda, T. Shingu, M. Kido, Z. Taira, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 162.
- [63] Y. Takeda, T. Fujita, A. Ueno, *Phytochemistry* **1983**, *22*, 2531–2533.
- [64] Y. Takeda, Y. Futatsuishi, T. Matsumoto, H. Terada, H. Otsuka, *Phytochemistry* **1994**, *35*, 1289–1291.
- [65] Y. Takeda, T. Ichihara, T. Fujita, A. Ueno, *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 1213–1215.
- [66] N. B. Perry, E. J. Burgess, R. S. Tangney, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9387–9390.
- [67] N. B. Perry, E. J. Burgess, S.-H. Baek, R. T. Weavers, W. Geis, A. B. Mauger, *Phytochemistry* **1999**, *50*, 423–433.
- [68] J. Thongtan, P. Kittakoop, N. Ruangrunsi, J. Saenboonrueng, Y. Thebtaranonth, *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 868–870.
- [69] W. Chen, X.-D. Yang, J.-F. Zhao, J.-H. Yang, H.-B. Zhang, Z.-Y. Li, L. Li, *Helv. Chim. Acta* **2006**, *89*, 537–541.
- [70] W. Chen, X.-D. Yang, J.-F. Zhao, H.-B. Zhang, L. Li, *Helv. Chim. Acta* **2007**, *90*, 1554–1558.
- [71] I. Kubo, T. Matsumoto, Y. Asaka, T. Kubota, H. Naoki, P. Fludzinski, A. S. Kende, *Chem. Lett.* **1984**, 1613–1616.
- [72] a) M. Konishi, H. Ohkuma, K. Saitoh, H. Kawaguchi, *J. Antibiot.* **1985**, *38*, 1605–1609; b) J. Golik, J. Clardy, G. Dubay, G. Groenewold, H. Kawaguchi, M. Konishi, B. Krishnan, H. Ohkuma, K. Saitoh, T. W. Doyle, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3461–3462; c) J. Golik, G. Dubay, G. Groenewold, H. Kawaguchi, M. Konishi, B. Krishnan, H. Ohkuma, K. Saitoh, T. W. Doyle, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3462–3464.
- [73] a) M. D. Lee, T. S. Dunne, M. M. Siegel, C. C. Chang, G. O. Morton, D. B. Borders, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3464–3466; b) M. D. Lee, T. S. Dunne, C. C. Chang, G. A. Ellestad, M. M. Siegel, G. O. Morton, W. J. McGahren, D. B. Borders, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3466–3468; c) M. D. Lee, T. S. Dunne, C. C. Chang, M. M. Siegel, G. O. Morton, G. A. Ellestad, W. J. McGahren, D. B. Borders, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 985–997.
- [74] L. A. McDonald, T. L. Capson, G. Krishnamurthy, W.-D. Ding, G. A. Ellestad, V. S. Bernan, W. M. Maiese, P. Lassota, C. Discafani, R. A. Kramer, C. M. Ireland, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10898–10899.
- [75] N. Oku, S. Matsunaga, N. Fusetani, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2044–2045.
- [76] R. R. Jones, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 660–661.
- [77] a) K. C. Nicolaou, R. D. Groneberg, T. Miyazaki, N. A. Stylianides, T. J. Schulze, W. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8193–8195; b) K. C. Nicolaou, C. W. Hummel, E. N. Pitsinos, M. Nakada, A. L. Smith, K. Shibayama, H. Saimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10082–10084; c) R. D. Groneberg, T. Miyazaki, N. A. Stylianides, T. J. Schulze, W. Stahl, E. P. Schreiner, T. Suzuki, Y. Iwabuchi, A. L. Smith, K. C. Nicolaou, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7593–7611; d) A. L. Smith, E. N. Pitsinos, C.-K. Hwang, Y. Mizuno, H. Saimoto, G. R. Scarlato, T. Suzuki, K. C. Nicolaou, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7612–7624; e) K. C. Nicolaou, C. W. Hummel, M. Nakada, K. Shibayama, E. N. Pitsinos, H. Saimoto, Y. Mizuno, K.-U. Balde-nius, A. L. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7625–7635.
- [78] S. A. Hitchcock, M. Y. Chu-Moyer, S. H. Boyer, S. H. Olson, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5750–5756.
- [79] a) D. Banjoo, A. R. Maxwell, B. S. Mootoo, A. J. Lough, S. McLean, W. F. Reynolds, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1469–1472; b) D. Banjoo, B. S. Mootoo, R. S. Ramsewak, R. Sharma, A. J. Lough, S. McLean, W. F. Reynolds, *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 314–318.
- [80] a) M. Sugano, A. Sato, Y. Iijima, T. Oshima, K. Furuya, H. Kuwano, T. Hata, H. Hanzawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5463–5464; b) M. Chu, M. G. Patel, V. P. Gullo, I. Truumees, M. S. Puar, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5817–5818; c) M. Chu, I. Truumees, I. Gunnarsson, W. R. Bishop, W. Kreutner, A. C. Horan, M. G. Patel, V. P. Gullo, M. S. Puar, *J. Antibiot.* **1993**, *46*, 554–563; d) M. Sugano, A. Sato, Y. Iijima, K. Furuya, H. Haruyama, K. Yoda, T. Hata, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 564–569; e) M. Sugano, A. Sato, Y. Iijima, K. Furuya, H. Kuwano, T. Hata, *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 1188–1190; f) K. Koyama, M. Ishino, K. Takatori, T. Sugita, K. Kinoshita, K. Takahashi, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6947–6948; g) M. Ishino, N. Kiyomichi, K. Takatori, T. Sugita, M. Shiro, K. Kinoshita, K. Takahashi, K. Koyama, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2594–2597; h) der Isolierung und Totalsynthese der Phomactine wurde kürzlich ein Übersichtsartikel gewidmet: J. Ciesielski, A. Frontier, *Org. Prep. Proced. Int.* **2014**, *46*, 214–251.
- [81] Man beachte, dass Phomactin A, das allgemein als das Phomactin mit der komplexesten Struktur gilt, hier nicht aufgeführt ist; Grund ist sein Strukturtyp als kondensiertes Ringsystem. Auch eine Reihe weiterer Brückenkopf-Alkene der Sch-Verbindungen und Phomactine ist hier nicht aufgeführt; der interessierte Leser sei auf Lit. [80] verwiesen.
- [82] M. Koltai, P. G. Braquet, *Clin. Rev. Allergy* **1995**, *12*, 361–380.
- [83] Übersicht über Synthesestudien zu den Phomactinen (einschließlich Diskussionen zu ihrem biogenetischen Ursprung): W. P. D. Goldring, G. Pattenden, *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 354–361.
- [84] Synthesestudien zu Phomactin A: K. P. Cole, R. P. Hsung, *Chemtracts* **2003**, *16*, 811–818.
- [85] a) W. P. D. Goldring, G. Pattenden, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 466–473; b) C. M. Diaper, W. P. D. Goldring, G. Pattenden, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3949–3956.
- [86] G. S. Buchanan, K. P. Cole, Y. Tang, R. P. Hsung, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7027–7039.
- [87] J. Huang, C. Wu, W. D. Wulff, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13366–13367.
- [88] C.-Y. Duh, A. A. H. El-Gamal, S.-K. Wang, C.-F. Dai, *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1429–1433.
- [89] Obwohl Cespitularin D ein kondensiertes Ringsystem enthält, wird es hier mitaufgeführt. Grund ist seine enge Verwandtschaft zu Cespitularin C.
- [90] Der interessierte Leser sei auf Lit. [88] verwiesen. Dort werden viele weitere, in diesem Aufsatz nicht erwähnte, ringkondensierte Cespitularine mit ähnlicher Struktur behandelt.
- [91] Die strukturell verwandten, ebenfalls von Shen et al. isolierten Cespitulactame sind wegen ihrer Struktur als kondensiertes Ringsystem nicht aufgeführt: Y.-C. Shen, Y.-S. Lin, Y.-H. Kuo, Y.-B. Cheng, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7893–7897.

- [92] a) Y.-C. Shen, J.-J. Lin, Y.-R. Wu, J.-Y. Chang, C.-Y. Duh, K.-L. Lo, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 6651–6655; b) E. Adelin, C. Servy, M.-T. Martin, G. Arcile, B. I. Iorga, P. Retailleau, M. Bonfill, J. Ouazzani, *Phytochemistry* **2014**, 97, 55–61.
- [93] a) X. Fu, M. B. Hossain, D. van der Helm, F. J. Schmitz, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 12125–12126.
- [94] X. Fu, M. L. G. Ferreira, F. J. Schmitz, *J. Nat. Prod.* **1999**, 62, 1306–1310.
- [95] Man beachte, dass Longithoron B^[18] als Cyclophan-Anti-Bredt-System hier nicht aufgeführt ist.
- [96] a) M. E. Layton, C. A. Morales, M. D. Shair, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 773–775; b) C. A. Morales, M. E. Layton, M. D. Shair, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, 101, 12036–12041.
- [97] Gezeigt ist die bevorzugte Strukturzuordnung von Longithoron A. Zur alternativen Struktur siehe Lit. [94].
- [98] B. Sato, H. Nakajima, M. Miyauchi, H. Muramatsu, K. Ito, S. Takase, H. Terano (Fujisawa), WO96-32402, **1996**.
- [99] a) B. Sato, H. Muramatsu, M. Miyauchi, Y. Hori, S. Takese, M. Mino, S. Hashimoto, H. Terano, *J. Antibiot.* **2000**, 53, 123–130; b) B. Sato, H. Makajima, Y. Hori, M. Hino, S. Hashimoto, H. Terano, *J. Antibiot.* **2000**, 53, 204–206; c) S. Yoshimura, B. Sato, T. Kinoshita, S. Takese, H. Terano, *J. Antibiot.* **2000**, 53, 615–622; d) S. Yoshimura, B. Sato, T. Kinoshita, S. Takese, H. Terano, *J. Antibiot.* **2002**, 55, C1.
- [100] Siehe frühe Beiträge von a) A. Armstrong, F. W. Goldberg, D. A. Sandham, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4585–4587; b) P. A. Clarke, R. L. Davie, S. Peace, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2753–2756; c) T. Suzuki, M. Nakada, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 3263–3267.
- [101] a) D. A. Vosburg, C. D. Vanderwal, E. J. Sorensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 4552–4553; b) C. D. Vanderwal, D. A. Vosburg, S. Weiler, E. J. Sorensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 5393–5407, zit. Lit.
- [102] a) D. A. Evans, J. T. Starr, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 1865–1868; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1787–1790; b) D. A. Evans, J. T. Starr, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 13531–13540.
- [103] M. V. D'Auria, L. Gomez-Paloma, L. Minale, R. Riccio, C. Debitus, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2149–2152.
- [104] V. Costantino, E. Fattorusso, A. Mangoni, M. Aknin, E. M. Gaydou, *Steroids* **1994**, 59, 181–184.
- [105] S.-H. Wu, X.-D. Luo, Y.-B. Ma, J.-K. Liu, D.-G. Wu, B. Zhao, Y. Lu, Q.-T. Zheng, *J. Nat. Prod.* **2000**, 63, 534–536.
- [106] M. Fouad, K. Al-Trabeen, M. Badran, V. Wray, R. Edrada, P. Proksch, R. Ebel, *ARKIVOC* **2004**, 17–27.
- [107] H.-F. Dai, R. Edrada, R. Ebel, M. Nimtz, V. Wray, P. Proksch, *J. Nat. Prod.* **2005**, 68, 1231–1237.
- [108] E. A. Santalova, V. A. Denisenko, P. S. Dmitrenok, D. V. Berdyshev, V. A. Stonik, *Nat. Prod. Commun.* **2006**, 1, 265–271.
- [109] J.-H. Lee, J.-E. Jeon, Y.-J. Lee, H.-S. Lee, C. J. Sim, K.-B. Oh, J. Shin, *J. Nat. Prod.* **2012**, 75, 1365–1372.
- [110] D. Maharaja, B. S. Mootoo, A. J. Lough, S. McLean, W. F. Reynolds, W. F. Tinto, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 7761–7764.
- [111] R. Dookran, D. Maharaja, B. S. Mootoo, R. Ramsewak, S. McLean, W. F. Reynolds, W. F. Tinto, *Tetrahedron* **1994**, 50, 1983–1992.
- [112] B. S. Mootoo, R. Ramsewak, R. Sharma, W. F. Tinto, A. J. Lough, S. McLean, W. F. Reynolds, J.-P. Yang, M. Yu, *Tetrahedron* **1996**, 52, 9953–9962.
- [113] C. Francisco, B. Banaigs, L. Codomier, A. Cave, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 4919–4922.
- [114] C. Francisco, B. Banaigs, M. Rakba, J. Teste, A. Cave, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 2707–2711.
- [115] a) A. R. de Vivar, C. Guerrero, E. Díaz, A. Ortega, *Tetrahedron* **1970**, 26, 1657–1664; b) Übersichtsartikel: A. R. de Vivar, G. Delgado, *Bol. Soc. Chil. Quim.* **1985**, 30, 79–100.
- [116] G. Delgado, L. Alvarez, R. Mata, R. Pereda-Miranda, A. R. de Vivar, J. L. Villaseñor, *J. Nat. Prod.* **1986**, 49, 1165–1166.
- [117] M. Soriano-García, R. A. Toscano, *Acta Crystallogr. Sect. C* **1984**, 40, 1425–1427.
- [118] A. R. de Vivar, C. Guenero, E. Díaz, E. A. Bratoeff, L. Jiménez, *Phytochemistry* **1976**, 15, 525–527.
- [119] P. W. Le Quesne, M. D. Menachery, M. P. Pastore, C. J. Kelley, T. F. Brennan, K. D. Onan, R. F. Raffauf, C. M. Weeks, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 1519–1521.
- [120] P. W. Le Quesne, S. B. Levery, M. D. Menachery, T. F. Brennan, R. F. Raffauf, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1978**, 1572–1580.
- [121] Y. Li, K. J. Hale, *Org. Lett.* **2007**, 9, 1267–1270.
- [122] R. K. Boeckman, Jr., S. K. Yoon, D. K. Heckendorn, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 9682–9684.
- [123] K. Takao, H. Ochiai, K. Yoshida, T. Hashizuka, H. Koshimura, K. Tadano, S. Ogawa, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 8179–8193.
- [124] F. Bohlmann, P. K. Manhanta, A. A. Natu, R. M. King, H. Robinson, *Phytochemistry* **1978**, 17, 471–474.
- [125] Zum Beispiel: a) F. Bohlmann, C. Zdero, H. Robinson, R. M. King, *Phytochemistry* **1980**, 19, 2381–2385; b) C. Zdero, F. Bohlmann, H. Robinson, R. M. King, *Phytochemistry* **1981**, 20, 739–741; c) D. C. Sass, V. C. G. Heleno, J. L. C. Lopes, M. G. Constantino, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 3877–3880, zit. Lit.; d) T. T. Haug, S. F. Kirsch, in *Targets in Heterocyclic Systems, Vol. 13* (Hrsg. O. A. Attanasi, D. Spinelli), Royal Society of Chemistry, Cambridge, **2009**, S. 57–91.
- [126] a) M. Jackson, J. P. Karwowski, R. J. Theriault, R. R. Rasmussen, D. M. Hensey, P. E. Humphrey, S. J. Swanson, G. J. Barlow, U. Premachandran, J. B. McAlpine, *J. Antibiot.* **1995**, 48, 462–466; b) J. E. Hochlowski, M. M. Mullally, R. Henry, D. M. Whittern, J. B. McAlpine, *J. Antibiot.* **1995**, 48, 467–470, zit. Lit.
- [127] K. Shindo, H. Kawai, *J. Antibiot.* **1992**, 45, 292–295.
- [128] K. Shindo, M. Matsuoka, H. Kawai, *J. Antibiot.* **1996**, 49, 241–243.
- [129] K. Shindo, H. Iijima, H. Kawai, *J. Antibiot.* **1996**, 49, 244–248.
- [130] K. Shindo, M. Sakakibara, H. Kawai, H. Seto, *J. Antibiot.* **1996**, 49, 249–252.
- [131] R. Munakata, H. Katakai, T. Ueki, J. Kurosaka, K.-I. Takao, K.-I. Tadano, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 11254–11267.
- [132] K. Tatsuta, F. Narazaki, N. Kashiki, J. Yamamoto, S. Nakano, *J. Antibiot.* **2003**, 56, 584–590.
- [133] T. A. Dineen, W. R. Roush, *Org. Lett.* **2004**, 6, 2043–2046.
- [134] S. Mukherjee, D. Lee, *Org. Lett.* **2009**, 11, 2916–2919.
- [135] S. M. Kupchan, C. W. Sigel, M. J. Matz, C. J. Gilmore, R. F. Bryan, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 2295–2300.
- [136] A. B. Smith III, M. A. Guaciario, S. R. Schow, P. M. Wovkulich, B. H. Toder, T. W. Hall, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 219–222; Zusatz und Korrektur: A. B. Smith III, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 4652.
- [137] A. C. Gyorkos, J. K. Stille, L. S. Hegedus, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 8465–8472.
- [138] Q. Han, D. F. Wiemer, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 7692–7697.
- [139] a) B. Bister, D. Bischoff, M. Ströbele, J. Riedlinger, A. Reicke, F. Wolter, A. T. Bull, H. Zähler, H.-P. Fiedler, R. D. Süßmuth, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 2628–2630; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2574–2576; b) J. Riedlinger, A. Reicke, H. Zähler, B. Krismer, A. T. Bull, L. A. Maldonado, A. C. Ward, M. Goodfellow, B. Bister, D. Bischoff, R. D. Süßmuth, H.-P. Fiedler, *J. Antibiot.* **2004**, 57, 271–279.
- [140] a) S. Keller, G. Nicholson, C. Drahl, E. Sorensen, H.-P. Fiedler, R. D. Süßmuth, *J. Antibiot.* **2007**, 60, 391–394; b) S. Keller, H. S. Schadt, I. Ortel, R. D. Süßmuth, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 8433–8435; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 8284–8286.
- [141] X.-M. Niu, S.-H. Li, H. Görls, D. Schollmeyer, M. Hilliger, S. Grabley, I. Sattler, *Org. Lett.* **2007**, 9, 2437–2440.

- [142] Y. Igarashi, L. Yu, S. Miyanaga, T. Fukuda, N. Saitoh, H. Sakurai, I. Saiki, P. Alonso-Vega, M. E. Trujillo, *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 1943–1946.
- [143] M. A. Abdalla, P. P. Yadav, B. Dittrich, A. Schüffler, H. Laatsch, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2156–2159; siehe auch die Korrektur: *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5409–5409.
- [144] Q. Wang, F. Song, X. Xiao, P. Huang, L. Li, A. Monte, W. M. Abdel-Mageed, J. Wang, H. Guo, W. He, F. Xie, H. Dai, M. Liu, C. Chen, H. Xu, M. Liu, A. M. Piggott, X. Liu, R. J. Capon, L. Zhang, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 1269–1272; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1231–1234.
- [145] C. W. Zapf, B. A. Harrison, C. Drahl, E. J. Sorensen, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 6691–6695; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6533–6537.
- [146] K. C. Nicolaou, S. T. Harrison, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3334–3338; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3256–3260.
- [147] K. C. Nicolaou, S. T. Harrison, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 429–440.
- [148] F. Bihelovic, R. N. Saicic, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 5785–5789; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5687–5691.
- [149] a) F. Berrue, R. G. Kerr, *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 681–710; b) A. D. Rodríguez, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 4571–4618; c) W. Fenical, *J. Nat. Prod.* **1987**, *50*, 1001–1008.
- [150] T. J. Donohoe, A. Ironmonger, N. M. Kershaw, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 7424–7426; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7314–7316, zit. Lit.
- [151] S. A. Look, M. R. Burch, W. Fenical, Q. T. Zheng, J. Clardy, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5741–5746.
- [152] H. N. Kamel, F. R. Fronczek, N. H. Fischer, M. Slattey, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1995–1997.
- [153] J. Niggemann, M. Herrmann, K. Gerth, H. Irschik, H. Reichenbach, G. Höfle, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 487–492.
- [154] a) N. Matzanke, R. J. Gregg, S. M. Weinreb, *Org. Prep. Proced. Int.* **1998**, *30*, 1–51; b) M. Köck, J. Muñoz, C. Cychon, C. Timm, G. Schmidt, *Phytochem. Rev.* **2013**, *12*, 391–406.
- [155] a) G. Cimino, S. De Rosa, S. De Stefano, G. Sodano, *Pure Appl. Chem.* **1986**, *58*, 375–386; b) G. Cimino, S. De Stefano, G. Scognamiglio, G. Sodano, E. Trivellone, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1986**, *95*, 783–800; c) Y. Guo, A. Madaio, E. Trivellone, G. Scognamiglio, G. Cimino, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 14961–14974.
- [156] a) G. Cimino, A. Spinella, E. Trivellone, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 133–136; b) Y. Guo, E. Trivellone, G. Scognamiglio, G. Cimino, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 463–466.
- [157] N. Fusetani, K. Yasumuro, S. Matsunaga, H. Hirota, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6891–6894.
- [158] C. A. Volk, H. Lippert, E. Lichte, M. Köck, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3154–3158.
- [159] G. Schmidt, C. Timm, M. Köck, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3061–3064.
- [160] Y. Morimoto, C. Yokoe, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8981–8984.
- [161] M. Jaspars, V. Pasupathy, P. Crews, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3253–3255.
- [162] M. Arai, M. Sobou, C. Vilchéze, A. Baughn, H. Hashizume, P. Pruksakorn, S. Ishida, M. Matsumoto, W. R. Jacobs Jr., M. Kobayashi, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 6732–6736.
- [163] M. Arai, L. Liu, T. Fujimoto, A. Setiawan, M. Kobayashi, *Mar. Drugs* **2011**, *9*, 984–993.
- [164] S. Matsunaga, Y. Miyata, R. W. M. van Soest, N. Fusetani, *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1758–1760.
- [165] B. Harrison, S. Talapatrat, E. Lobkovsky, J. Clardy, P. Crews, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9151–9154.
- [166] G. K. Murphy, N. Hama, A. Bedermann, P. Dong, C. M. Schneider, T. C. McMahon, R. N. Tao, B. M. Twenter, D. A. Spiegel, J. L. Wood, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4544–4547.
- [167] F. Malihi, D. L. J. Clive, C.-C. Chang, Minaruzzaman, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 996–1013.
- [168] T. G. Lease, K. J. Shea, *Advances in Theoretically Interesting Molecules*, Vol. 2 (Hrsg.: R. P. Thummel), JAI, Greenwich, **1992**, S. 79–112.
- [169] D. A. Benigni, J. Z. Gougoutas, J. D. DiMarco, U.S. Patent 2005/6858644 B2, **2005**.
- [170] Die Mercury v3.3 Software zur Röntgenkristallstrukturanalyse kann vom Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC) bezogen werden, <http://www.ccdc.cam.ac.uk>.
- [171] Bartlett und Banavali beobachteten, dass gespannte Alkene bei Raumtemperatur mit Triplett-Sauerstoff im Grundzustand zu Epoxiden reagieren: P. D. Bartlett, R. Banavali, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6043–6050.
- [172] Während der Überarbeitung des Aufsatzes kamen zwei neue Berichte über Bicyclen mit Brückenkopf-Doppelbindung und Sauerstofffunktion hinzu: a) Oxabicyclo[6.3.2]-System: L.-F. Liang, T. Kurtán, A. Mándi, L.-X. Gao, J. Li, W. Zhang, Y.-W. Guo, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 1841–1847; b) Oxabicyclo[9.3.2]-System: K.-H. Lin, Y.-J. Tseng, B.-W. Chen, T.-L. Hwang, H.-Y. Chen, C.-F. Dai, J.-H. Sheu, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1314–1317.