

Dirk Alexander Spiegl

**Synthese enantiomerenreiner
Tetrahydroxanthenone unter Verwendung
Palladium-katalysierter Domino-Reaktionen**

**Synthese enantiomerenreiner
Tetrahydroxanthenone unter Verwendung
Palladium-katalysierter Domino-Reaktionen**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultäten

der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Dirk Alexander Spiegl

aus Bielefeld

Göttingen 2008

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

1. Aufl. - Göttingen : Cuvillier, 2008

Zugl.: Göttingen, Univ., Diss., 2008

978-3-86727-631-3

D7

Referent: Prof. Dr. Dr. h.c. L. F. Tietze

Korreferent: Prof. Dr. A. Zeeck

Tag der mündlichen Prüfung: 30.04.2008

© CUVILLIER VERLAG, Göttingen 2008

Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen

Telefon: 0551-54724-0

Telefax: 0551-54724-21

www.cuvillier.de

Alle Rechte vorbehalten. Ohne ausdrückliche Genehmigung des Verlages ist es nicht gestattet, das Buch oder Teile daraus auf fotomechanischem Weg (Fotokopie, Mikrokopie) zu vervielfältigen.

1. Auflage, 2008

Gedruckt auf säurefreiem Papier

978-3-86727-631-3

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von November 2004 bis Dezember 2007 am Institut für Organische und Biomolekulare Chemie der Georg-August-Universität Göttingen unter der Leitung von Prof. Dr. Dr. h.c. L. F. Tietze angefertigt.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. L. F. Tietze für die interessante Themenstellung, die Bereitstellung eines vorbildlich ausgestatteten Arbeitsplatzes, sein stetes Interesse am Fortgang dieser Arbeit sowie für die zahlreichen Diskussionen und Anregungen.

INHALTSVERZEICHNIS

ALLGEMEINER TEIL	1
1 Einleitung.....	1
2 Naturstoffe mit Tetrahydroxanthenon-Gerüst	3
2.1 Vorkommen, Struktur und biologische Aktivität	3
2.2 Biosynthese.....	7
2.2.1 Grundlagen der Polyketid-Biosynthese.....	7
2.2.2 Biosynthese der Secalonsäuren	12
3 Synthese von Tetrahydroxanthenonen	17
4 Domino-Reaktionen in der organischen Synthese	22
5 Die Wacker-Oxidation.....	28
5.1 Mechanismus der Wacker-Oxidation.....	28
5.2 Die Wacker-Oxidation in der organischen Synthese	30
5.3 Enantioselektive Wacker-Reaktionen	32
6 Die Heck-Reaktion.....	34
6.1 Mechanismus der Heck-Reaktion	35
6.1.1 Oxidative Addition (I).....	36
6.1.2 Koordination des Alkens (II) und Insertion (III).....	36
6.1.3 Innere Rotation (IV), β -Hydrideliminierung (V) und reduktive Eliminierung (VI)	38
6.2 Ausgewählte Anwendungsbeispiele der Heck-Reaktion	39
6.2.1 Integration in Domino-Reaktionen.....	39
6.2.2 Anwendung der Heck-Reaktion in der Naturstoffsynthese	40
6.2.3 Enantioselektive Heck-Reaktionen	41

7	Aufgabenstellung und Planung der Arbeit	43
8	Synthese des Chromansystems	47
8.1	Synthese von Substraten 140	47
8.1.1	Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten des Alkenylphenols 160	50
8.2	Synthese des (<i>S,S</i>)-Benzyl-BOXAX-Liganden (146)	53
8.3	Domino-Wacker-Heck-Reaktion des Alkenylphenols 160	55
8.4	Synthese eines Alkenylphenols vom Typ 141	56
8.4.1	Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten des Alkenylphenols 179	58
8.5	Domino-Wacker-Heck-Reaktion des Alkenylphenols 179	60
8.5.1	Mechanismus der Domino-Wacker-Heck-Reaktion	63
8.5.2	Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten des Chromans 180	64
8.6	Enantioselektive Synthese des Chromans 180 unter Verwendung der Domino-Wacker-Carbonylierungsreaktion.....	67
8.6.1	Domino-Wacker-Carbonylierungsreaktion des Alkenylphenols 179	67
8.6.2	Mechanismus der Domino-Wacker-Carbonylierungsreaktion	68
8.6.3	Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten des Chromans 185	69
8.6.4	Überführung des Produktes der Domino-Wacker- Carbonylierungsreaktion in das Chroman 180	71
8.6.5	Bestimmung der absoluten Konfiguration	72
9	Synthese des Tetrahydroxanthenon-Gerüsts	73
9.1	Benzylische Oxidation des Chromansystems.....	73
9.1.1	Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten des Chromanons 195	76

9.2	Intramolekulare Acylierungsreaktion zur Synthese des Tetrahydroxanthenon-Gerüsts	78
9.2.1	Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten des Tetrahydroxanthenons 198	81
10	Synthese von 4-Dehydroxydiversonol	84
10.1	Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten von 4-Dehydroxydiversonol (207)	87
10.2	Aufklärung der relativen Konfiguration.....	90
11	Untersuchungen zur Einführung der 4-Hydroxygruppe von Diversonol ..	92
11.1	Einführung der 4-Hydroxygruppe am tricyclischen Grundgerüst.....	92
11.2	Einführung der 4-Hydroxygruppe an offenkettigen Systemen	94
11.2.1	Untersuchungen zur Oxidation von Esterenolaten.....	94
11.2.2	Allylische Oxidation des α,β -ungesättigten Esters 180	95
12	Alternative Strategie zur Synthese des Tetrahydroxanthenon-Gerüsts... 96	
12.1	Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten des <i>trans</i> - Diastereomers 223a und Bestimmung der relativen Konfiguration.....	98
13	Zusammenfassung	101
EXPERIMENTELLER TEIL.....		108
1	Allgemeine Methoden	108
1.1	Verwendete Geräte	108
1.2	Chromatographische Methoden	109
2	Synthese von Substraten 140	111
2.1	1,3-Bisbenzyloxy-5-methylbenzol (150).....	111
2.2	3-Benzyloxy-5-methylphenol (151).....	112
2.3	<i>rac</i> -2-(3-Benzyloxy-5-methylphenoxy)-tetrahydropyran (152)	113
2.4	<i>rac</i> -2-Benzyloxy-4-methyl-6-(tetrahydropyran-2-yloxy)- benzaldehyd (154)	114

2.5	<i>rac</i> -1-[2-Benzoyloxy-4-methyl-6-(tetrahydropyran-2-yloxy)-phenyl]-3-methylbut-3-en-1-ol (156).....	115
2.6	<i>rac</i> -{1-[2-Benzoyloxy-4-methyl-6-(tetrahydropyran-2-yloxy)-phenyl]-3-methylbut-3-enyloxy}-triisopropylsilan (157).....	116
2.7	<i>rac</i> -Essigsäure-1-[2-benzoyloxy-4-methyl-6-(tetrahydropyran-2-yloxy)-phenyl]-3-methylbut-3-enylester (158).....	118
2.8	<i>rac</i> -3-Benzoyloxy-2-(1-hydroxy-3-methylbut-3-enyl)-5-methylphenol (160).....	119
3	Synthese des (<i>S,S</i>)-Benzyl-BOXAX-Liganden (146).....	121
3.1	1-Brom-2-brommethylnaphthalin (162).....	121
3.2	1-Bromnaphthalin-2-carbaldehyd (163).....	122
3.3	1-Bromnaphthalin-2-carbonsäure (165).....	123
3.4	(<i>2S</i>)-2-Amino-3-phenylpropan-1-ol (L-Phenylalaninol) (166).....	124
3.5	(<i>4S</i>)-4-Benzyl-2-(1-bromnaphthalin-2-yl)-4,5-dihydrooxazol (168).....	125
3.6	(<i>S</i>)-2,2'-Bis-((<i>4S</i>)-4-benzyloxazol-2-yl)-[1,1']binaphthalin (146).....	126
4	Synthese des Alkenylphenols 179	128
4.1	1,3-Dimethoxy-5-methylbenzol (172).....	128
4.2	2,6-Dimethoxy-4-methylbenzaldehyd (173).....	129
4.3	4-(2,6-Dimethoxy-4-methylphenyl)-but-3-en-2-on (175).....	130
4.4	4-(2,6-Dimethoxy-4-methylphenyl)-butan-2-on (177) <u>und</u> <i>rac</i> -4-(2,6-Dimethoxy-4-methylphenyl)-butan-2-ol (176).....	131
4.5	1,3-Dimethoxy-5-methyl-2-(3-methylbut-3-enyl)-benzol (178).....	133
4.6	3-Methoxy-5-methyl-2-(3-methylbut-3-enyl)-phenol (179).....	134
5	Synthese des Chromans 180	135
5.1	(<i>2S</i>)-(E)-4-(5-Methoxy-2,7-dimethylchroman-2-yl)-but-2-ensäure-methylester (180).....	135
5.2	<i>rac</i> -(E,E)-4-[5-Methoxy-8-(2-methoxycarbonylvinyl)-2,7-dimethylchroman-2-yl]-but-2-ensäuremethylester (<i>rac</i> - 181).....	137

5.3	(2 <i>S</i>)-(5-Methoxy-2,7-dimethylchroman-2-yl)-essigsäuremethylester (185).....	138
5.4	(2 <i>S</i>)-(5-Methoxy-2,7-dimethylchroman-2-yl)-acetaldehyd (187).....	139
5.5	(2 <i>S</i>)-(E)-4-(5-Methoxy-2,7-dimethylchroman-2-yl)-but-2-ensäuremethylester (180).....	140
5.6	(2 <i>S</i>)-2-(5-Methoxy-2,7-dimethylchroman-2-yl)-ethanol (189).....	141
5.7	(2 <i>S</i>)-5-Methoxy-2,7-dimethyl-2-vinylchroman (191).....	142
6	Synthese des Tetrahydroxanthenon-Gerüsts	144
6.1	(2 <i>R</i>)-4-(5-Methoxy-2,7-dimethylchroman-2-yl)-butansäuremethylester (192).....	144
6.2	(2 <i>R</i>)-4-(5-Methoxy-2,7-dimethyl-2 <i>H</i> -chromen-2-yl)-butansäuremethylester (194).....	145
6.3	(2 <i>R</i>)-4-(5-Methoxy-2,7-dimethyl-4-oxochroman-2-yl)-butansäuremethylester (195)	146
6.4	(2 <i>R</i>)-(E)-4-(5-Methoxy-2,7-dimethyl-4-oxochroman-2-yl)-but-2-ensäuremethylester (197).....	147
6.5	(4 <i>aR</i>)-1-Hydroxy-8-methoxy-4 <i>a</i> ,6-dimethyl-2,3,4,4 <i>a</i> -tetrahydroxanthen-9-on (198).....	148
7	Synthese von 4-Dehydroxydiversonol (207)	150
7.1	(4 <i>aR</i> ,9 <i>aR</i>)-9 <i>a</i> -Hydroxy-8-methoxy-4 <i>a</i> ,6-dimethyl-3,4,4 <i>a</i> ,9 <i>a</i> -tetrahydro-2 <i>H</i> -xanthen-1,9-dion (201).....	150
7.2	(4 <i>aR</i> ,9 <i>aR</i>)-8,9 <i>a</i> -Dihydroxy-4 <i>a</i> ,6-dimethyl-3,4,4 <i>a</i> ,9 <i>a</i> -tetrahydro-2 <i>H</i> -xanthen-1,9-dion (206).....	151
7.3	(1 <i>R</i> ,4 <i>aR</i> ,9 <i>aS</i>)-1,9 <i>a</i> -Dihydroxy-8-methoxy-4 <i>a</i> ,6-dimethyl-1,2,3,4,4 <i>a</i> ,9 <i>a</i> -hexahydroxanthen-9-on (208)	152
7.4	(1 <i>R</i> ,4 <i>aR</i> ,9 <i>aS</i>)-1,8,9 <i>a</i> -Trihydroxy-4 <i>a</i> ,6-dimethyl-1,2,3,4,4 <i>a</i> ,9 <i>a</i> -hexahydroxanthen-9-on (4-Dehydroxydiversonol) (207)	153
8	Untersuchungen zur Einführung der 4-Hydroxygruppe von Diversonol	155
8.1	(2 <i>S</i>)-(Z)-4-(5-Methoxy-2,7-dimethylchroman-2-yl)-but-2-ensäuremethylester (212).....	155

8.2	(2 <i>R</i>)-(Z)-4-(5-Methoxy-2,7-dimethyl-4-oxochroman-2-yl)-but-2-ensäuremethylester (213).....	156
9	Alternative Strategie zur Synthese des Tetrahydroxanthenon-Gerüsts. 158	
9.1	(2 <i>S</i>)-2-Allyl-5-methoxy-2,7-dimethylchroman (219)	158
9.2	(2 <i>R</i>)-2-Allyl-5-methoxy-2,7-dimethylchroman-4-on (220)	159
9.3	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2,3-Diallyl-5-methoxy-2,7-dimethylchroman-4-on <u>und</u> (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-2,3-Diallyl-5-methoxy-2,7-dimethylchroman-4-on (221)	160
9.4	(4 <i>aR</i> ,9 <i>aR</i>)-8-Methoxy-4 <i>a</i> ,6-dimethyl-1,4,4 <i>a</i> ,9 <i>a</i> -tetrahydroxanthen-9-on (223a) <u>und</u> (4 <i>aR</i> ,9 <i>aS</i>)-8-Methoxy-4 <i>a</i> ,6-dimethyl-1,4,4 <i>a</i> ,9 <i>a</i> -tetrahydroxanthen-9-on (223b)	161
	ANHANG	164
1	Literaturverzeichnis	164
2	Abkürzungen und Akronyme	177
3	Kristallstrukturdaten	181
4	Danksagung	187
5	Lebenslauf.....	189

ALLGEMEINER TEIL

1 Einleitung

Die Chemie hat seit dem Übergang von der Alchemie zu einer exakten Naturwissenschaft im 18. Jahrhundert als Lehre des Aufbaus, Verhaltens und der Umwandlung von Stoffen die Rolle einer Schlüsseldisziplin eingenommen, die weite Bereiche unserer Zivilisation beeinflusst. Dabei kommt der chemischen Forschung heute neben der Bereitstellung von Produkten des täglichen Bedarfs vor allem durch die Entwicklung von Wirkstoffen wie Arznei- oder Pflanzenschutzmitteln ein bedeutender Anteil am hohen Lebensstandard zu.

Einen entscheidenden Beitrag zur Steigerung der Lebenserwartung von unter 50 Jahren um 1900 auf heutzutage annähernd 80 Jahre^[1] leistete die Arzneimittelforschung durch die Bekämpfung von Infektionskrankheiten und die Entwicklung neuer Medikamente gegen Tumor- und Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Bei der Entwicklung neuer Arzneimittel dienen häufig Naturstoffe aus unterschiedlichen Quellen als Leitsubstanzen.^[2] Da diese aus den produzierenden Organismen jedoch oftmals nur in geringen Mengen isoliert werden können, kommt der Totalsynthese eine besondere Bedeutung zu ihrer Bereitstellung zu. Darüber hinaus besteht ein weiterer Vorteil synthetischer Zugänge in der Möglichkeit zur gezielten Darstellung von Analoga des Naturstoffs, deren biologische Aktivität im Rahmen der Ableitung von Struktur-Wirkungsbeziehungen und der Optimierung der pharmakologischen Eigenschaften untersucht werden kann.

Die Totalsynthese als Disziplin der präparativen organischen Chemie, die 1828 mit der Synthese von Harnstoff durch F. Wöhler begründet wurde,^[3] hat im vergangenen Jahrhundert eine beeindruckende Entwicklung durchlaufen.^[4] Während anfangs nur einfache Strukturen aufgebaut werden konnten, begründete R. B. Woodward (Nobelpreis 1965)^[5] die Totalsynthese komplexer Naturstoffe. Neben dem von E. J. Corey (Nobelpreis 1990)^[6] eingeführten Konzept der retrosynthetischen Analyse^[7] zur Ausarbeitung gezielter Synthesestrategien hat vor allem die Entwicklung chemo-, regio- und stereoselektiver Transformationen die Darstellung komplexer Zielmoleküle in einer großen Anzahl von Stufen ermöglicht.^[8] Dabei besitzen unter anderem übergangsmetallkatalysierte Reaktionen ein hohes Anwendungspotential, wie auch die Vergabe der Nobelpreise im Jahr 2006 an

Y. Chauvin,^[9] R. H. Grubbs^[10] und R. R. Schrock^[11] für ihre Arbeiten zur Olefinmetathese unterstreicht. Einen hohen Stellenwert nimmt zudem die Synthese enantiomerenreiner Produkte ein, die insbesondere in der Arzneimittelforschung zur Minimierung unerwünschter Wirkungen erforderlich ist. Auch hier konnte die Leistungsfähigkeit der Übergangsmetallkatalyse in enantioselektiven Transformationen vielfach unter Beweis gestellt werden. So wurden W. S. Knowles,^[12] R. Noyori^[13] und K. B. Sharpless^[14] im Jahre 2001 für ihre Beiträge zur Reduktions- und Oxidationskatalyse ebenfalls mit dem Nobelpreis geehrt, wobei die von ihnen entwickelten Verfahren bereits mehrfach Anwendung in der industriellen Wirkstoffsynthese gefunden haben.^[15]

Mit den Erfolgen auf dem Gebiet der Methodenentwicklung ist zunehmend die Frage nach der Effizienz einer Synthese in den Vordergrund gerückt. Aus ökonomischen und ökologischen Gründen sollte eine möglichst hohe Zunahme der molekularen Komplexität pro Umsetzung bei gleichzeitiger Minimierung der benötigten Stufenzahl angestrebt werden.

Einen in dieser Hinsicht richtungsweisenden Ansatz stellt das Konzept der Domino-Reaktionen dar.^[16] In einer Domino-Reaktion werden mehrere bindungsbildende Transformationen in zeitaufgelöster Abfolge unter identischen Bedingungen durchgeführt, wobei aufgrund des Verzichts auf eine Isolierung von Zwischenprodukten die Menge an benötigten Reagenzien und Lösungsmitteln sowie unerwünschten Abfallprodukten deutlich verringert werden kann. Neben ökonomischen Vorteilen leistet dieses Verfahren somit auch einen entscheidenden Beitrag zum Schutz der Umwelt und zur Schonung der natürlichen Ressourcen.

Die vorliegende Arbeit beschreibt die Entwicklung eines neuen stereoselektiven Zugangs zu funktionalisierten Tetrahydroanthenonen, wobei die Anwendung enantioselektiver Palladium-katalysierter Domino-Reaktionen eine zentrale Rolle spielt. Das Tetrahydroanthenon-System stellt das Grundgerüst einer Vielzahl komplexer Naturstoffe mit hoher struktureller Diversität dar, die eine interessante, breitgefächerte biologische Aktivität aufweisen.

2 Naturstoffe mit Tetrahydroxanthenon-Gerüst

Pflanzen, Bakterien und Pilze stellen eine reichhaltige Quelle für komplexe Naturstoffe mit interessanten strukturellen und biologischen Eigenschaften dar. Bei diesen Substanzen handelt es sich um sogenannte Sekundärmetabolite, die im Gegensatz zu den Primärmetaboliten wie Kohlenhydraten oder Aminosäuren nicht für den Stoffwechsel des produzierenden Organismus notwendig sind. Ihre eigentliche Funktion in der Natur ist in vielen Fällen unbekannt; sie können zum Beispiel der Anlockung oder Verteidigung dienen und sichern somit das Überleben der jeweiligen Art. Aus verschiedenen Organismen konnten Sekundärmetabolite isoliert werden, die als gemeinsames Strukturmerkmal ein Tetrahydroxanthenon-Gerüst besitzen.

2.1 Vorkommen, Struktur und biologische Aktivität

Die Secalonsäuren stellen die bisher größte bekannte Klasse von Pilzmetaboliten mit Tetrahydroxanthenon-Gerüst dar. Ihre Isolierung aus Mutterkorn, dem auf Getreide wachsenden Mycel des Schlauchpilzes *Claviceps purpurea*, wurde erstmals von F. Kraft beschrieben.^[17] B. Franck und Mitarbeiter führten umfangreiche Untersuchungen zur Strukturaufklärung der Secalonsäuren durch und erkannten, dass es sich bei ihnen um Dimere handelt, die aus Tetrahydroxanthenon-Monomeren aufgebaut werden (Abbildung 1, S. 4).^[18] Daher wurde von Franck eine Nomenklatur eingeführt, die die dimere Struktur der Secalonsäuren und verwandter Verbindungen wie der Ergochrysin berücksichtigt.^[19] Aufgrund ihres Vorkommens im Mutterkorn (Ergot) und ihrer hellgelben Farbe (gr. Chromos) werden diese als Ergochrome bezeichnet, wobei dem gemeinsamen Stammnamen die Angabe der Monomere folgt, z. B. Ergochrom AA (Secalonsäure A). Insgesamt konnten sieben Monomere identifiziert werden, die sich sowohl in der relativen als auch der absoluten Konfiguration unterscheiden. Bisher wurden die Secalonsäuren A-G isoliert, die als Homodimere (z. B. Secalonsäure A) oder Heterodimere (Secalonsäure C) vorliegen.^[20] Die Verknüpfung der Monomere erfolgt jeweils über eine 2,2'-Biarylbindung.^[21] Die Secalonsäuren, die außer aus *Claviceps purpurea* auch aus weiteren Pilzspezies und Flechten isoliert werden konnten, zeigen ein breitgefächertes Spektrum an biologischer Aktivität, die neben cytostatischen auch antibakterielle Wirkungen umfasst.^[22, 23] Besondere Aufmerksamkeit erlangte die Secalonsäure D (**1**) als Inhibitor

der HIV-Protease,^[24] wobei jedoch neben einer vergleichsweise hohen Akuttoxizität^[25] sowohl cytotoxische^[26] als auch teratogene^[27] Effekte beschrieben wurden.

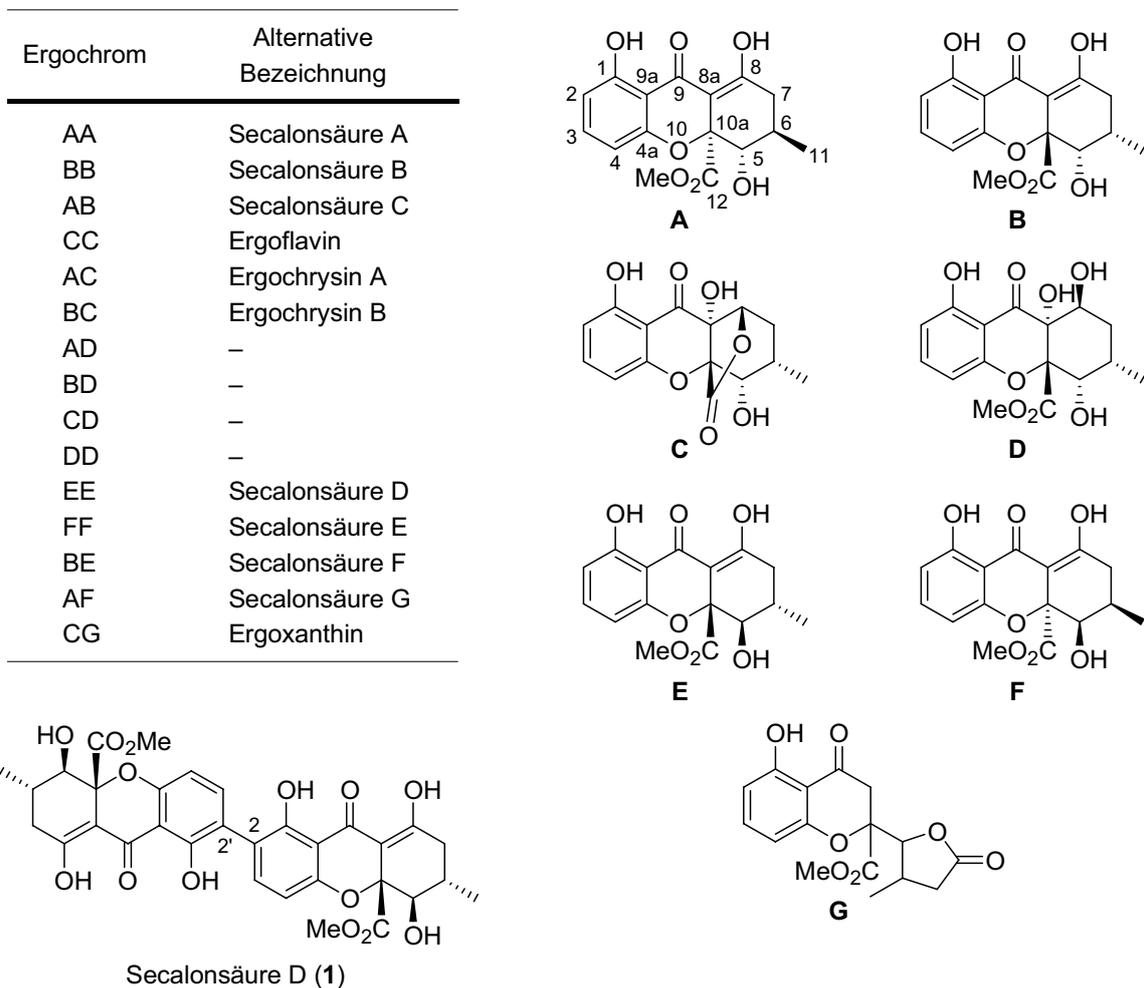


Abbildung 1. Struktur der Ergochrome.

Eine den Secalonsäuren ähnliche dimere Struktur weisen die Dicerandrole (2) auf (Abbildung 2, S. 5).^[28] Sie wurden aus dem Pilz *Phomopsis longicolla*, der auf der Minze *Dicerandra frutescens* wächst, isoliert und zeigten in biologischen Untersuchungen antibakterielle und schwache cytostatische Wirkungen. Die Monomere sind wie im Fall der Secalonsäuren über eine 2,2'-Biarylbindung miteinander verknüpft. Neben der Acetylierung der Hydroxygruppen an C-5 besteht der Hauptunterschied zu den Secalonsäuren darin, dass das Kohlenstoffatom C-12 in einer partiell reduzierten Form vorliegt. Von den drei beschriebenen Verbindungen zeigte Dicerandrol A (2a) mit zwei freien Hydroxygruppen an C-12 die stärkste antibakterielle Aktivität gegen *Staphylococcus aureus* und *Bacillus subtilis*.

Hirtusneanosid (**3**) weist als strukturelle Besonderheit ein α -verknüpftes L-Rhamno-pyranosid auf.^[29] Die aus der Flechte *Usnea hirta* isolierte Verbindung zeigte ebenfalls eine inhibitorische Wirkung auf das Wachstum Gram-positiver Bakterien.

Die Konstitution der Phomoxanthone (**4**) unterscheidet sich von den bisher erwähnten Beispielen vor allem in der Art Verknüpfung der beiden Monomere in einer 4,4'- bzw. 2,4'-Biarylbindung.^[30] Sie wurden ebenfalls aus einem Pilz der Gattung *Phomopsis* isoliert und zeigen eine signifikante Aktivität gegen den Malaria Parasiten *Plasmodium falciparum* sowie den Tuberkuloseerreger *Mycobacterium tuberculosis*.

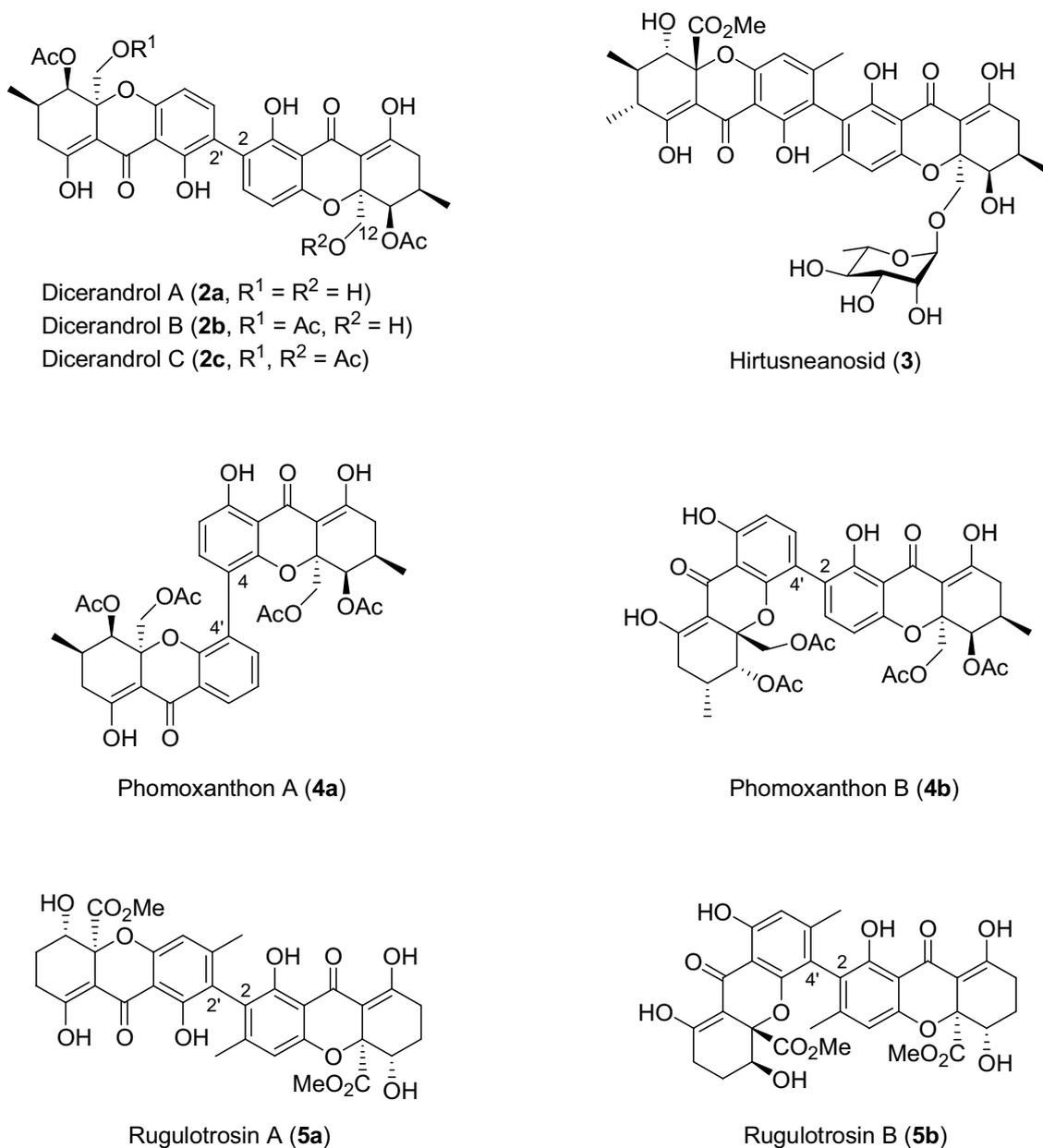


Abbildung 2. Weitere Tetrahydroxanthenon-Naturstoffe mit dimerer Struktur. Die absolute Konfiguration von **2a-c**, **4a/b** und **5a/b** ist nicht bekannt.

Zu den Secalonsäuren und Phomoxanthon B (**4b**) analoge Verknüpfungsmuster sind in den Rugulotrosinen (**5**), Pilzmetaboliten eines *Penicillium*-Stammes, zu finden.^[31] Die Monomere sind in Rugulotrosin A (**5a**) in einer 2,2'-Biarylbindung miteinander verknüpft, während in Rugulotrosin B (**5b**) eine 2,4'-Verknüpfung vorliegt. Beide Verbindungen zeigen eine antibakterielle Aktivität gegen Gram-positive Stämme. Das Monomer der Rugulotrosine wird als α -Diversonolsäureester (**6a**) bezeichnet und wurde schon zuvor zusammen mit seinem Epimer β -Diversonolsäureester (**6b**) aus *Penicillium diversum* isoliert (Abbildung 3).^[32] Das aus demselben Stamm erhaltene Diversonol (**7**) weist im Gegensatz zu den bisher beschriebenen Verbindungen anstelle der Methylester- bzw. Hydroxymethyleinheit an C-4a (entspricht C-10a in der Ergochrom-Nomenklatur) eine Methylgruppe auf.^[33] Dieses Strukturmerkmal liegt außerdem in den Monodictysinen (**8**) vor, die aus dem Pilz *Monodictys putredinis*, der im Gewebe mariner Algen gefunden wurde, isoliert wurden.^[34] Aufgrund der Inhibierung des Cytochrom-P450-Isoenzym Cyp1A, das an der metabolischen Aktivierung von Präcarcinogenen zu Carcinogenen beteiligt ist, wird ihnen eine chemoprotektive Wirkung gegen Krebs zugeschrieben.

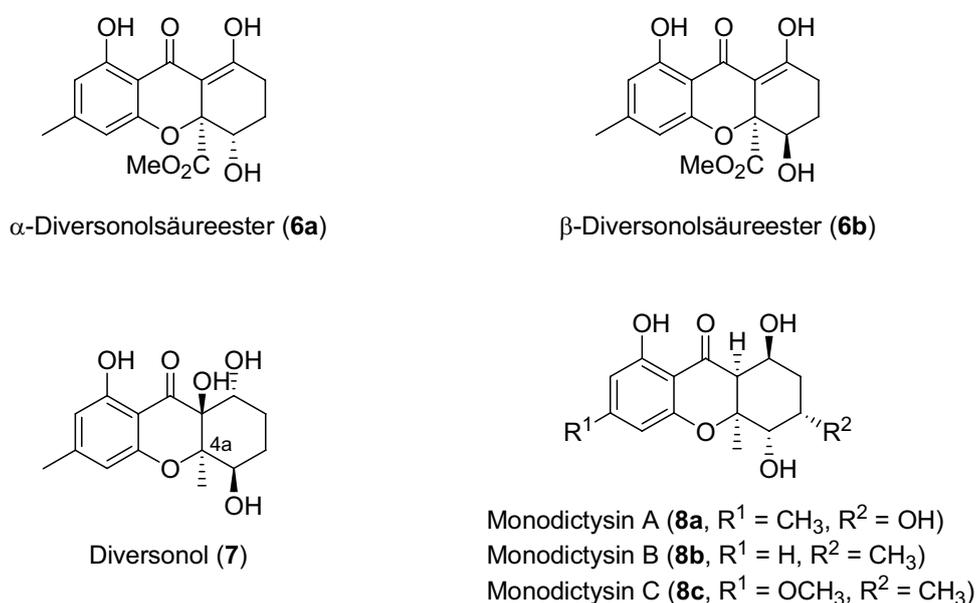


Abbildung 3. Natürlich vorkommende monomere Xanthonderivate. Die absolute Konfiguration von **6a/b** und **7** ist nicht bekannt und wird auch als *ent*-**6a/b** bzw. *ent*-**7** dargestellt.

2.2 Biosynthese

Die im vorigen Abschnitt beschriebenen Naturstoffe mit Tetrahydroxanthenon-Gerüst gehören zur Klasse der Polyketide, weshalb an dieser Stelle zunächst in allgemeiner Form auf grundlegende Aspekte der Polyketid-Biosynthese eingegangen werden soll.

2.2.1 Grundlagen der Polyketid-Biosynthese

Als Polyketide werden Naturstoffe bezeichnet, deren Biosynthese über Poly- β -Ketoester verläuft.^[35] Diese stellen gemessen an der Zahl der ihr zuzuordnenden Substanzen eine der größten Klassen von Naturstoffen dar, wobei die breite strukturelle Diversität von einfachen Aromaten bis hin zu komplexen macrocyclischen Lactonen reicht. Obwohl die Funktion der Polyketide oftmals unbekannt ist, haben viele Vertreter dieser Sekundämetabolite aufgrund ihrer biologischen Aktivität eine große pharmakologische Bedeutung als antibakterielle Wirkstoffe, Cytostatica, Fungizide oder Immunsuppressiva erlangt.

Hinsichtlich struktureller Merkmale können die Polyketide in eine aromatische^[36] und eine aliphatische^[37] Hauptgruppe eingeteilt werden, wobei sich die Gruppe der aliphatischen Polyketide ihrerseits in die Untergruppen der Macrolide, Polyether und Polyene untergliedern lässt (Abbildung 4).

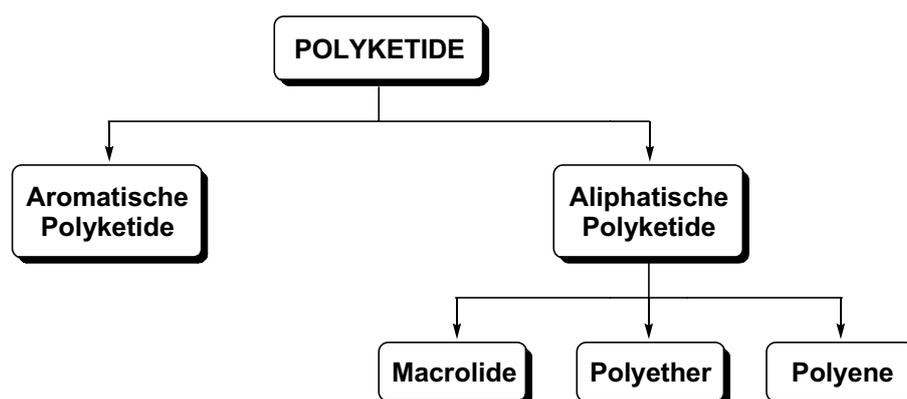


Abbildung 4. Klassifizierung der Polyketide.

Die Biosynthese erfolgt an pflanzlichen und mikrobiellen Polyketidsynthasen. Alle Polyketide teilen einen gemeinsamen Mechanismus der Biosynthese, der dem der Fettsäuren ähnelt. Dabei wird das Grundgerüst durch mehrfach nacheinander erfolgende Kondensation aktivierter niedermolekularer Carbonsäurebausteine aufgebaut.

Stark vereinfacht können drei Typen von Polyketidsynthasen (PKS) unterschieden werden.^[38]

In Pilzen, die die Hauptquelle für Metabolite mit Tetrahydroxanthenon-Gerüst darstellen, liegen iterative Polyketidsynthasen vom Typ I vor. Dabei handelt es sich um multifunktionale Proteine, in denen alle für die Biosynthese erforderlichen aktiven Zentren lokalisiert sind, wobei die für den Kettenaufbau benötigten Domänen wiederholt (iterativ) durchlaufen werden.

In Pflanzen sind ebenfalls iterative Polyketidsynthasen des Typs I vorhanden. Die nähere Untersuchung der Chalcon- und Stilbensynthase-Familie ergab jedoch, dass es sich um Polyketidsynthasen mit minimaler Struktur handelt, die manchmal auch als Typ III klassifiziert werden.^[39] Sie liegen in Form eines Homodimers vor, das aus zwei identischen Untereinheiten besteht. Diese steuern neben der Kondensation der aktivierten Carbonsäurebausteine auch die anschließende Cyclisierung und Aromatisierung. Neben den pflanzlichen existieren auch bakterielle Typ-III-Polyketidsynthasen.

In Bakterien werden aromatische Polyketide, zu denen die klinisch verwendeten Tetracyclin-Antibiotika gehören, ebenfalls von iterativen Polyketidsynthasen produziert. Es handelt sich dabei im Gegensatz zu den Typ-I-Polyketidsynthasen allerdings um Multienzymkomplexe, die aus diskreten monofunktionalen Enzymen aufgebaut sind und daher als Typ II klassifiziert werden.^[40] Die Biosynthese aliphatischer Polyketide wie des Antibiotikums Erythromycin erfolgt in Bakterien dagegen an modular organisierten nicht-iterativen Polyketidsynthasen vom Typ I.^[41] Innerhalb eines Moduls finden dabei neben dem C–C-Verknüpfungsschritt an den entsprechenden Domänen weitere Modifikationen statt, bevor im nächsten Modul mit einer erneuten C–C-Bindungsbildung die Verlängerung der Kette erfolgt. Zur Beförderung der wachsenden Polyketidkette dient dabei ein Acyl-Carrier-Protein (ACP). Ein Modul einer derartigen Polyketidsynthase kann Domänen mit folgenden Enzymaktivitäten umfassen:

- Transferasen (Acyl-Transferase AT, Malonyl-Acyl-Transferase MAT, zur Übertragung der aktivierten Carbonsäurebausteine)
- β -Ketoacylsynthasen (KS, Kondensation der Bausteine im C–C-Verknüpfungsschritt)
- β -Ketoacylreduktasen (KR, Reduktion von β -Ketothioestern zu β -Hydroxythioestern)

- Dehydratasen (DH, Eliminierung von Wasser aus β -Hydroxythioestern unter Bildung von α,β -ungesättigten Thioestern)
- Enoylreduktasen (ER, Reduktion der Doppelbindung zur Einfachbindung)
- Thioesterase (TE, Hydrolyse des Thioesters zur Ablösung von der Polyketidsynthese)

Bevor der Aufbau der Polyketidkette näher beschrieben wird, soll zunächst auf die Synthese der dazu notwendigen Bausteine eingegangen werden. Als Startmolekül (sogenannte Starter-Einheit) für den Kettenaufbau dient ein Thioester aus einer Carbonsäure (zumeist Essigsäure) und Coenzym A, der aufgrund seiner hohen Reaktivität eine aktivierte Form der Säure darstellt. Die Bildung erfolgt dabei ATP-abhängig in einem zweistufigen Prozess, in dessen Verlauf die Carbonsäure zunächst unter Abspaltung von zwei Phosphatresten mit ATP zu einem gemischten hochreaktiven Carbonsäure-Phosphorsäure-Anhydrid reagiert (Abbildung 5). Die auf diese Weise aktivierte Carbonsäureeinheit kann nun im zweiten Schritt auf das Coenzym A unter Bildung des Starters übertragen werden.

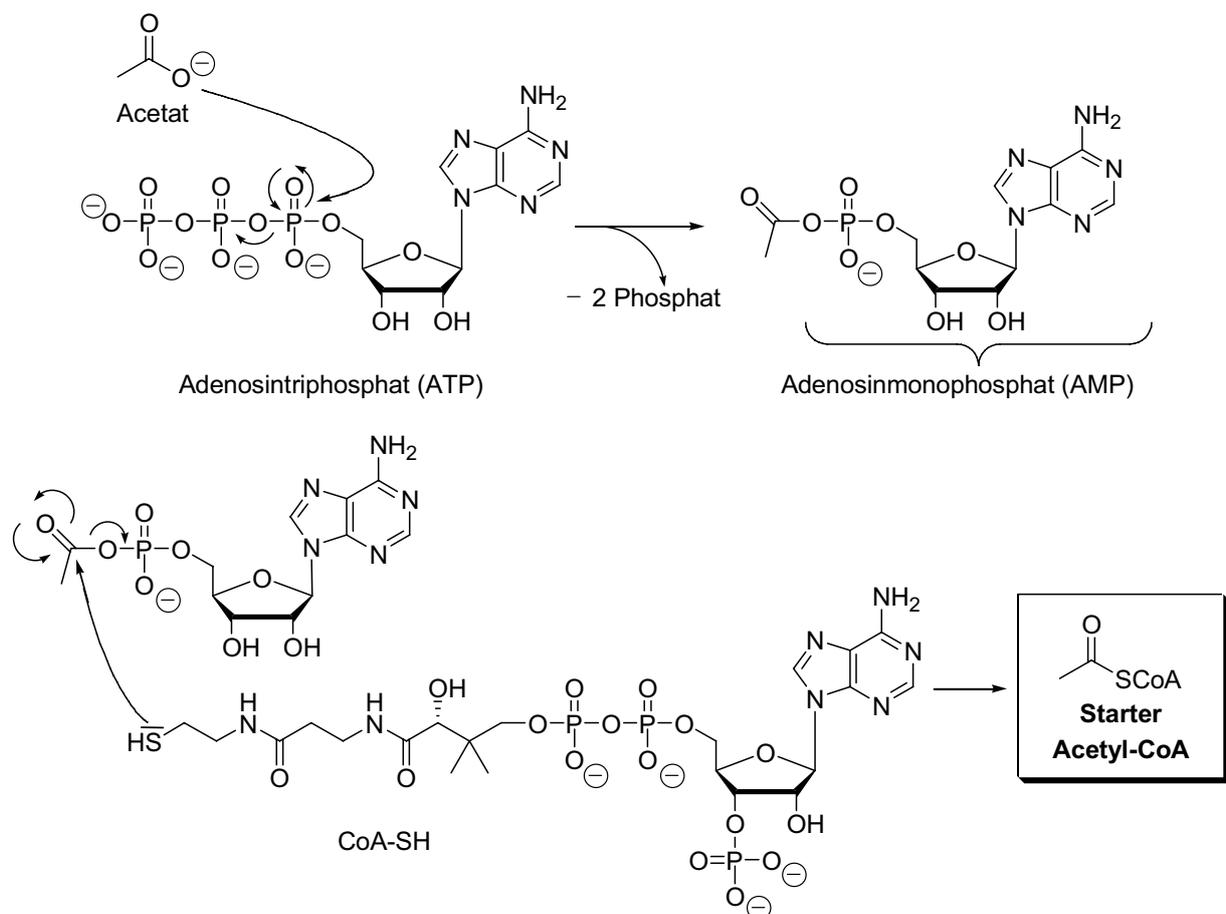
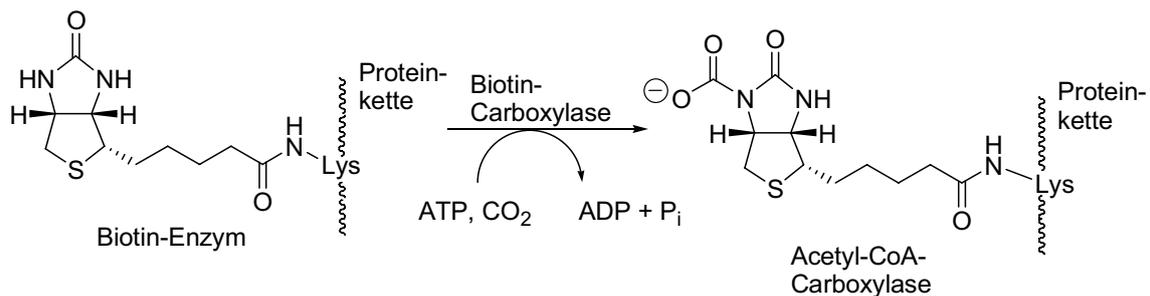


Abbildung 5. ATP-abhängige Synthese der Starter-Einheit Acetyl-CoA.

Die zur Verlängerung der Polyketidkette benötigten Malonsäure-Coenzym-A-Thioester (Malonyl-CoA, sogenannte Extender-Einheiten) werden durch Carboxylierung von Acetyl-CoA synthetisiert. Dieses geschieht ebenfalls in zwei Stufen durch ein Biotin-abhängiges Enzym (Abbildung 6). Dabei findet zunächst eine ATP-abhängige Übertragung von Kohlendioxid auf das Enzym statt, bevor im zweiten Schritt die Carboxylierung von Acetyl-CoA unter Bildung von Malonyl-CoA erfolgt.

1. Schritt:



2. Schritt:

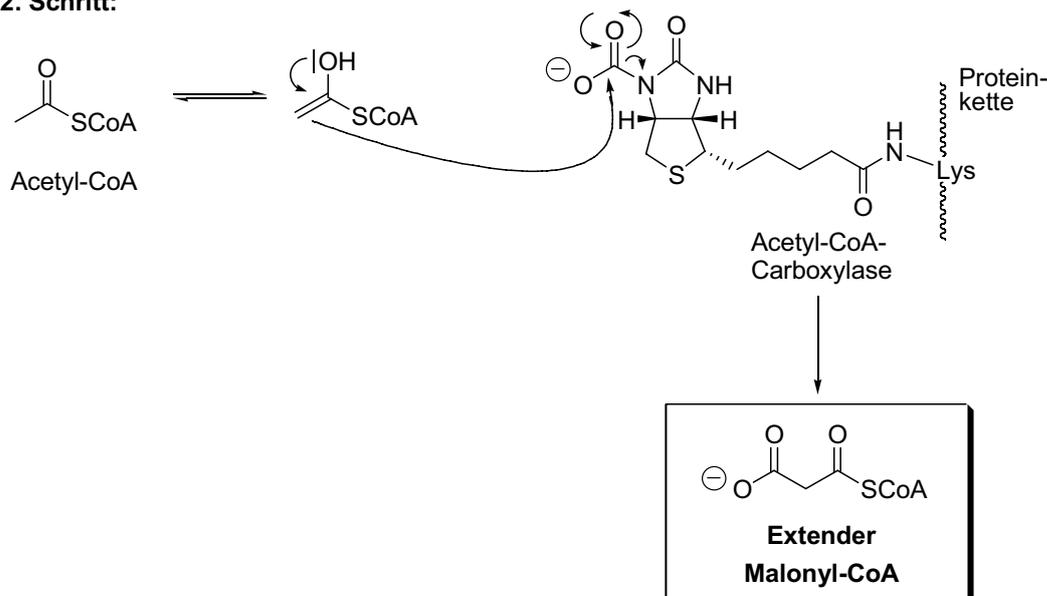


Abbildung 6. Synthese von Malonyl-CoA durch Carboxylierung von Acetyl-CoA.

Ausgehend von einer Starter-Einheit und Malonyl-CoA erfolgt der Aufbau einer Polyketidkette. Zur Initiierung der Kettensynthese ist zunächst die Übertragung einer Starter-Einheit (z. B. Acetat) vom Coenzym-A-Komplex auf die Thiolgruppe des Acyl-Carrier-Proteins (ACP) und im Anschluss von diesem auf die Thiolgruppe des Cysteinrestes der β -Ketoacylsynthase notwendig (Abbildung 7, S. 11). Im nächsten Schritt wird eine Malonyl-Extendereinheit auf das Acyl-Carrier-Protein übertragen,

bevor die Verknüpfung mit der Starter-Einheit in Form einer decarboxylierenden Kondensation erfolgt.

An dem neu eingefügten Kettenglied können nun bei bakteriellen nicht-iterativen Typ-I-Polyketidsynthasen im Verlauf der Biosynthese aliphatischer Polyketide Modifikationen wie zum Beispiel die Reduktion der β -Ketofunktionalität durch weitere Domänen des Moduls vorgenommen werden. Anschließend erfolgt die Übertragung der Kette auf die β -Ketoacylsynthase des nächsten Moduls, so dass eine weitere Kettenverlängerung stattfinden kann.

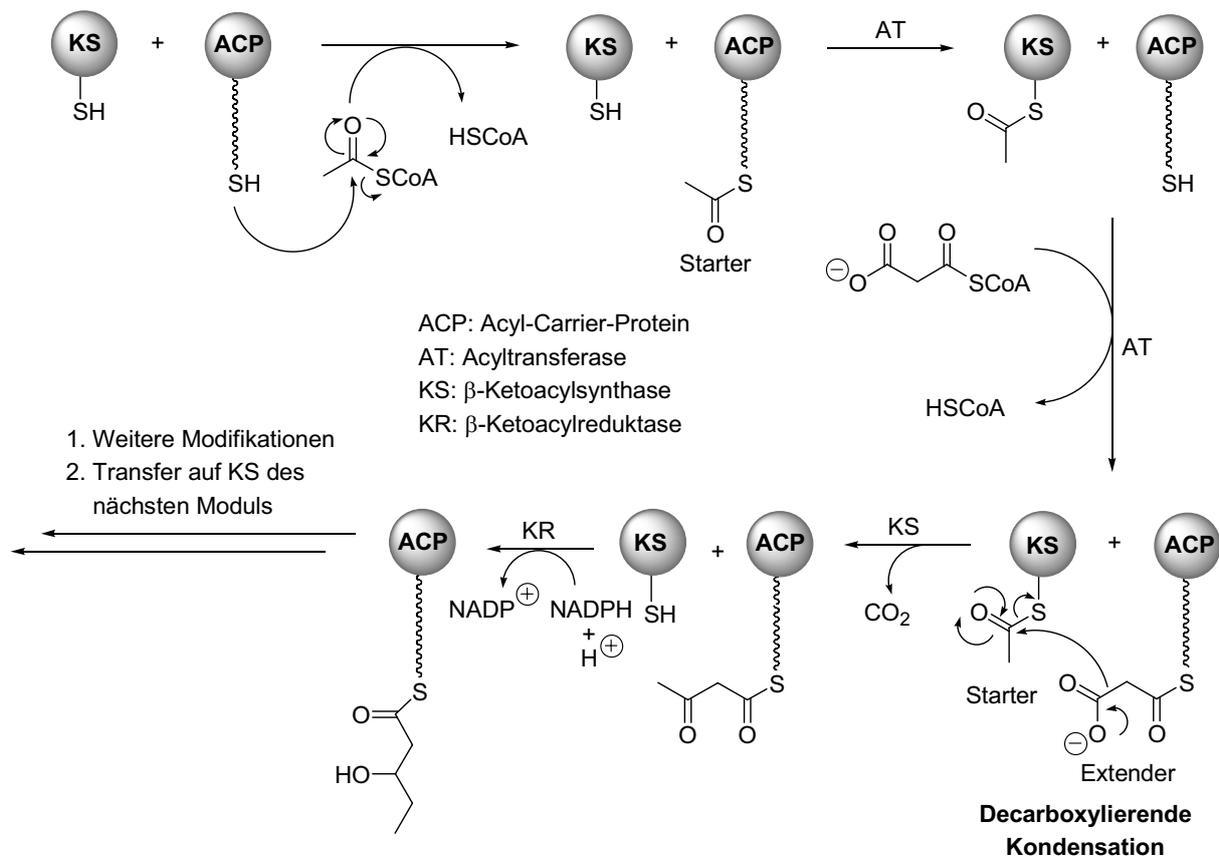


Abbildung 7. Schematische Darstellung des Kettenaufbaus bei aliphatischen Polyketiden.

Die im Verlauf der Biosynthese aromatischer Polyketide stattfindende Cyclisierung der Polyketidkette und die Aromatisierung werden je nach Typ der Polyketidsynthase durch Domänen (Typ I) bzw. Teilenzyme des Multienzymkomplexes (Typ II) mit Cyclase- bzw. Aromataseaktivität oder durch die β -Ketoacylsynthase selbst (Typ III) gesteuert. Dafür kommen prinzipiell zwei Reaktionspfade in Frage. Aufgrund der hohen CH-Acidität der Methylengruppen kann die Cyclisierung sowohl über eine intramolekulare Aldol-Kondensation als auch über eine Claisen-Kondensation erfolgen, wobei der tatsächliche Reaktionsverlauf von der Topologie des Enzyms

vorgegeben wird. Beispielsweise kann das Tetraketid **9** durch Aldol-Kondensation in Orsellinsäure (**10**) oder 6-Methylsalicylsäure (**11**) überführt werden, während die Claisen-Kondensation den Zugang zu Acetylphloroglycin (**12**) darstellt (Abbildung 8).

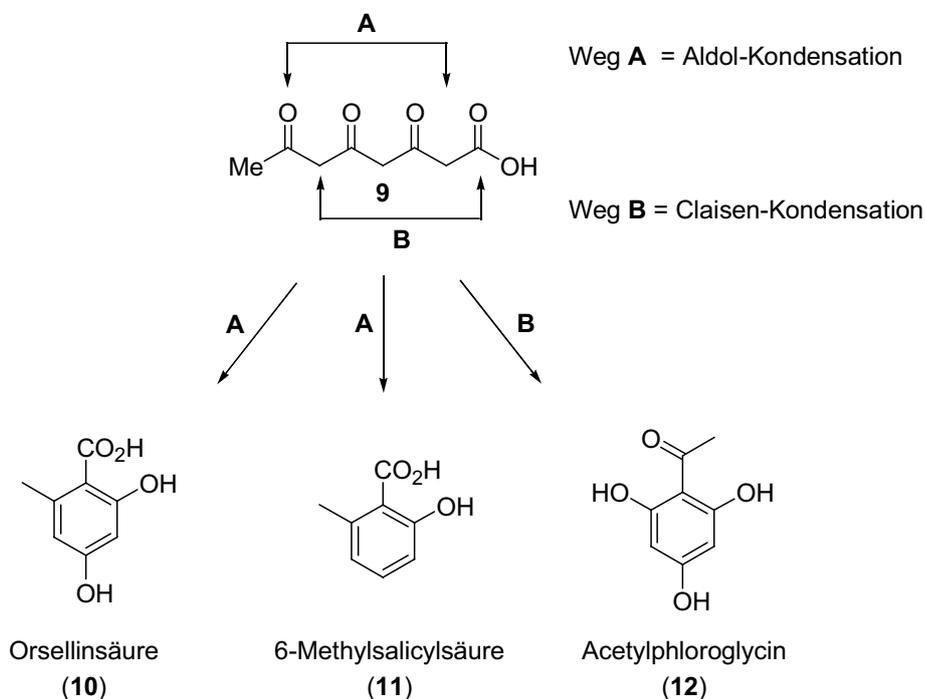


Abbildung 8. Mechanismen zur Cyclisierung und Aromatisierung eines Tetraketids.

Nach dem Aufbau des aromatischen Grundgerüsts erfolgen zur Fertigstellung des Naturstoffs weitere Modifikationen wie Oxidationen, Reduktionen, Alkylierungen oder Glycosidierungen.

2.2.2 Biosynthese der Secalonsäuren

B. Franck und Mitarbeiter führten neben der Strukturaufklärung auch umfangreiche Untersuchungen zur Biosynthese der Secalonsäuren durch.^[42]

Durch Fütterungsexperimente konnten dabei die Anthrachinone Emodin (**14**), das wahrscheinlich aus einem Oktaketid **13** hervorgeht, und Chrysophanol (**15**) als Intermediate der Biosynthese identifiziert werden (Abbildung 9).^[43, 44]

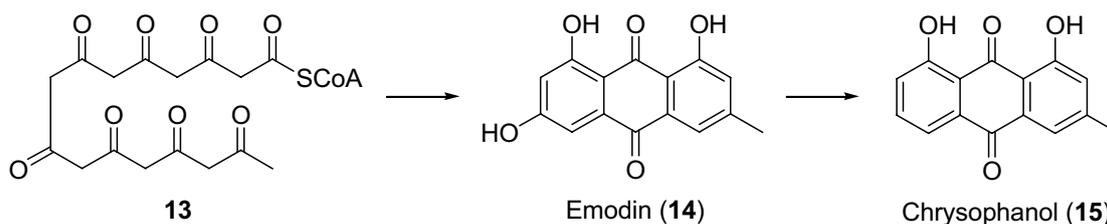


Abbildung 9. Emodin (**14**) und Chrysophanol (**15**) als Biosyntheseintermediate.

Die Dehydroxylierung von Emodin (**14**) zu Chrysophanol (**15**) verläuft in einem zellfreien System in Abhängigkeit des Cofaktors NADPH, wie Untersuchungen von J. A. Anderson, A. I. Scott und Mitarbeitern belegen (Abbildung 10).^[45] Der aufgrund von Markierungsexperimenten vorgeschlagene Mechanismus verläuft über enzymatisch stabilisierte Ketotautomere **15** bzw. **16**, die durch den Cofaktor NADPH zu **17** bzw. **18** reduziert werden. Durch Eliminierung von Wasser und die damit verbundene Rearomatisierung wird schließlich Chrysophanol (**15**) erhalten.

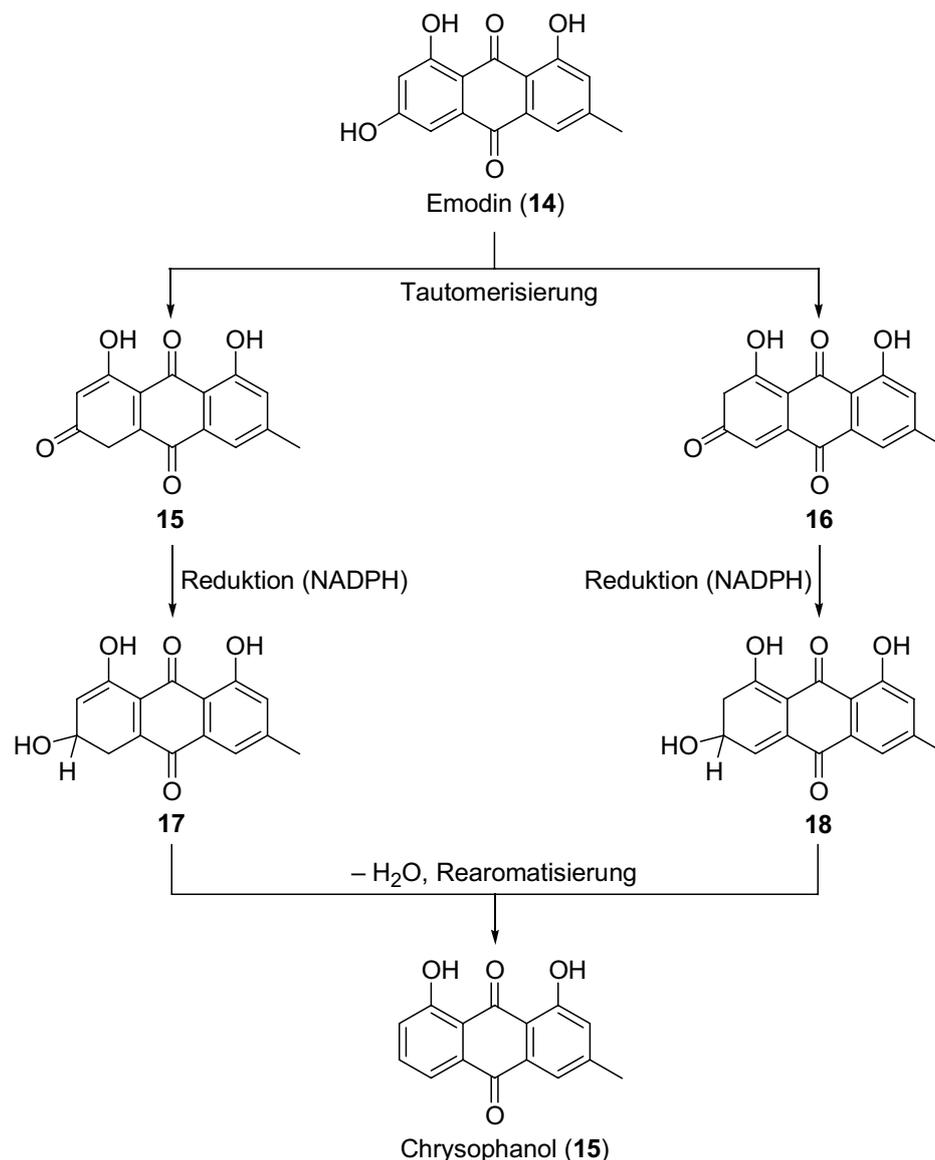


Abbildung 10. Dehydroxylierung von Emodin (**14**) zu Chrysophanol (**15**).

Bei Chrysophanol (**15**) handelt es sich um ein weit verbreitetes Anthrachinon, das nicht nur aus eukaryotischen Organismen (Pilze, höhere Pflanzen, Insekten, Flechten), sondern auch aus Prokaryoten (Bakterien) isoliert wurde.^[46]

G. Bringmann et al. konnten zeigen, dass **15** in Bakterien über einen Faltungsmodus der Polyketidkette synthetisiert wird, der sich von dem von Eukaryoten bekannten Muster unterscheidet.^[47] **15** besitzt neben antifungaler^[48] und antiviraler^[49] Aktivität auch ein Abwehrpotential gegenüber Fraßfeinden wie Vögeln^[50] und Insekten^[51] und dient somit der Verteidigung des Produzenten bzw. Wirtsorganismus.

Für die weitere Transformation von Chrysophanol (**15**) zu den Ergochromen wurde von B. Franck eine oxidative Spaltung des Anthrachinonsystems postuliert, der ein Ringschluss zu den entsprechenden Xanthonderivaten folgt (Abbildung 11).^[43, 52] Dabei wird zunächst eine Spaltung der Bindung zwischen C-4a und C-10 in **15** in einer formalen Baeyer-Villiger-Oxidation mit anschließender Hydrolyse des Lactons angenommen. Nach Hydroxylierung der C-5-Position würde die Benzophenon-Carbonsäure **19** erhalten, die in einer Phenoloxidation unter Ringschluss in das Xanthon-Derivat **20** übergeht.^[43, 53] Reduktion von **20** und Dimerisierung würden schließlich zu den Secalonsäuren führen.

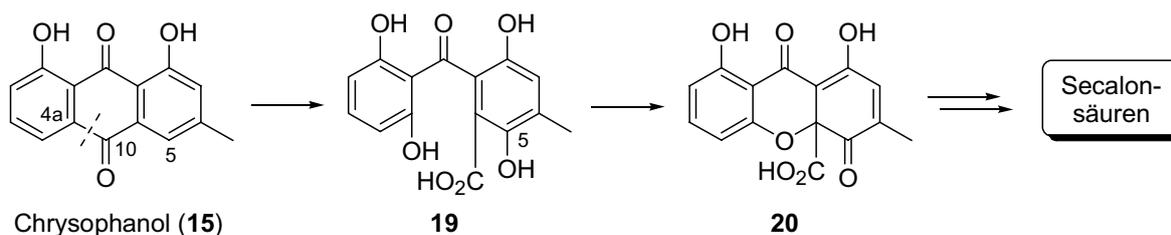


Abbildung 11. Postulierte Transformation von Chrysophanol (**15**) zu Xanthon-Derivaten nach B. Franck.

K. M. Henry und C. A. Townsend nahmen aufgrund der Resultate von Fütterungsexperimenten mit substituierten Benzochinon- und Xanthon-Derivaten eine Anordnung der Abfolge der Oxidationsschritte zur Überführung von Anthrachinonen in Xanthon-Derivate vor.^[54] Nach ihrem Vorschlag ist zunächst die Aktivierung von Chrysophanol (**15**) durch eine Aryl-Epoxidierung notwendig, wobei das gebildete Epoxid **21** durch Deprotonierung im Gleichgewicht mit der geöffneten Form **22** steht (Abbildung 12, S. 15).^[54b] Beide Intermediate weisen aufgrund der Störung der Aromatizität und der Rigidität eine erhöhte Reaktivität auf. Im folgenden Schritt findet daher die oxidative Spaltung des Anthrachinonsystems zur Carbonsäure **23** in einer Baeyer-Villiger-Oxidation mit anschließender Lacton-Hydrolyse statt. Nach Methylierung der Carbonsäurefunktionalität und intramolekularer 1,4-Addition einer phenolischen Hydroxygruppe wird das Dihydroxanthenon **24** als Vorläufer der Secalonsäuren gebildet.

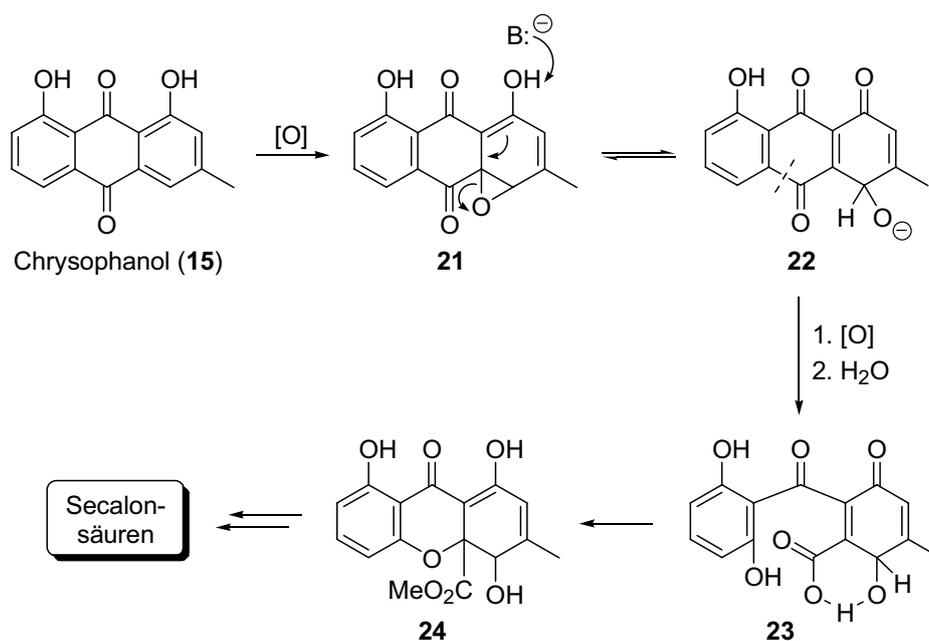


Abbildung 12. Transformation von Chrysophanol (15) zu Xanthonen nach C. A. Townsend.

Für die aus *Penicillium diversum* isolierten Metabolite Diversonolsäureester (6a/b) und Diversonol (7) wird eine biogenetische Verwandtschaft mit den Secalonsäuren bezüglich der oxidativen Spaltung eines Anthrachinon-Intermediates und anschließender Cyclisierung angenommen (Abbildung 13).^[32, 33]

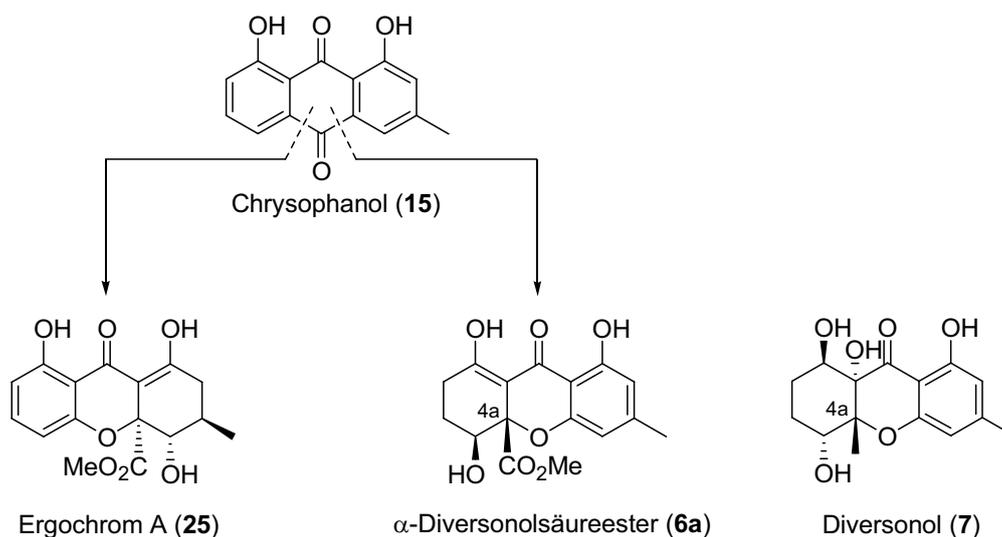


Abbildung 13. Biogenetische Verwandtschaft der Ergochrom-Monomere und Diversonolsäureester.

Je nach Ort der Spaltung können aus Chrysophanol (**15**) sowohl die Diversonolsäureester als auch die Ergochrom-Monomere hervorgehen. Die Methylgruppe am 4a-Kohlenstoffatom von Diversonol (**7**) wird der vollständigen Reduktion eines Carbonylintermediates zugeschrieben.^[33] Diese Vermutung wird durch die strukturelle Ähnlichkeit zu den Diversonolsäureestern (**6**), die mit der Methylesterfunktionalität an C-4a eine Carbonylgruppe besitzen, gestützt.

3 Synthese von Tetrahydroxanthenonen

Obwohl viele Naturstoffe mit Tetrahydroxanthenon-Gerüst interessante biologische und pharmakologische Eigenschaften besitzen, rückte die Entwicklung synthetischer Zugänge zu dieser Verbindungsklasse, mit Ausnahme früherer Arbeiten von B. Franck et al.,^[55] erst in letzter Zeit in den Blickpunkt des Forschungsinteresses.^[56]

Erste Arbeiten zur Synthese von Tetrahydroxanthenonen wurden im Arbeitskreis von B. Franck durchgeführt und resultierten in der Darstellung eines Hemisecalonsäure-Derivates in racemischer Form.^[55] Dazu wurde zunächst das Säurechlorid **25** mit der Aryllithium-Spezies **26** zum substituierten Benzophenon-Derivat **27** umgesetzt (Abbildung 14). Nach Entschützung der Hydroxygruppen in **27** erfolgte der Aufbau des tricyclischen Grundgerüsts durch Oxidation von **28** zum *para*-Chinon **29** mittels Eisen(III)-chlorid und eine anschließende basenvermittelte Oxa-Michael-Addition unter Bildung von **30**. Nach diastereoselektiver Reduktion der C-4-Ketofunktionalität und Hydrierung der nicht-enolischen Doppelbindung in jeweils moderaten Ausbeuten wurde schließlich das Hemisecalonsäure-A-Derivat **31** als racemisches Gemisch erhalten.

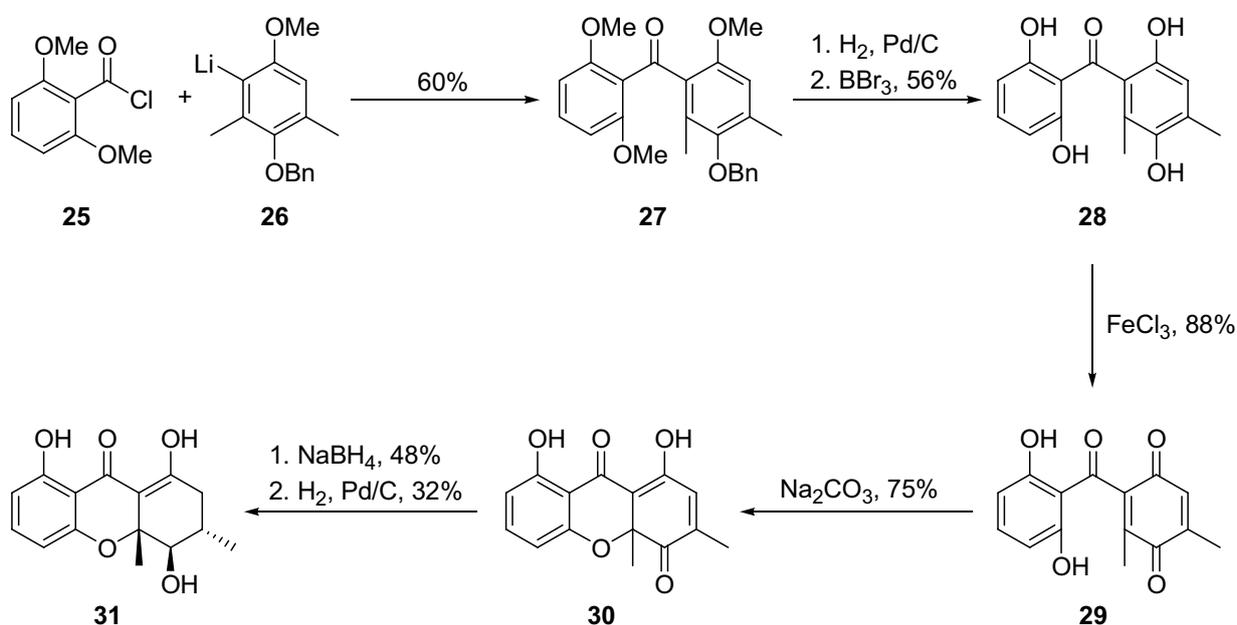


Abbildung 14. Racemische Synthese eines Hemisecalonsäure-A-Derivates nach B. Franck.

Ein zweistufiger Zugang zum tricyclischen Grundgerüst wurde von C. D. Gabbutt et al. entwickelt.^[57] Dabei wurden zunächst 1,3-Cyclohexandione vom Typ **32** in einer intermolekularen Acylierungsreaktion mit *ortho*-Fluorbenzoylchloriden **33** zu Enolestern **34** umgesetzt (Abbildung 15). Diese reagierten anschließend in Gegenwart der Lewis-Säure Aluminium(III)-chlorid in einer Domino-Sequenz aus Fries-Umlagerung und anschließender intramolekularer nucleophiler aromatischer Substitution des Fluoratoms durch die freigelegte Hydroxygruppe in **35** in guten Ausbeuten zu Xanthendionen vom Typ **36**.

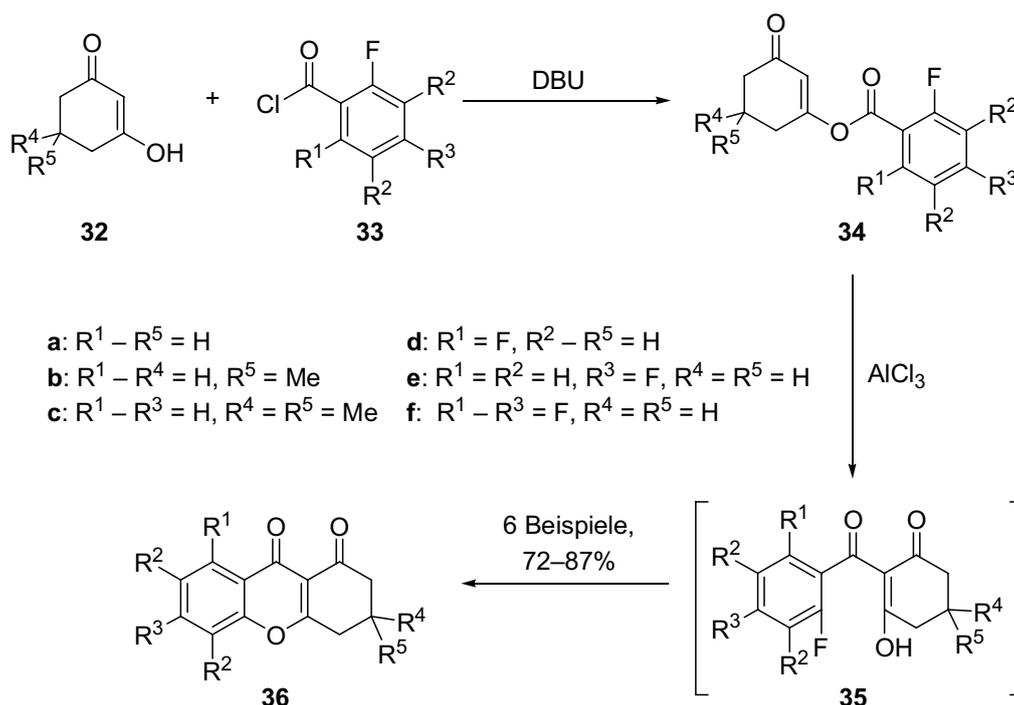


Abbildung 15. Synthese von Xanthendionen nach C. D. Gabbutt.

Die gleiche Arbeitsgruppe führte ebenfalls Untersuchungen zur Einführung von Substituenten an der 4a-Position des Tetrahydroxanthenon-Gerüsts durch.^[57] So ließen sich Methyl- und andere sterisch anspruchslose Alkylgruppen bei Verwendung von Cyanocupraten des Typs $\text{RCu}(\text{CN})\text{Li}$ in hohen Ausbeuten addieren. Durch Umsetzung von **36a** mit einer Thiomethylithium-Spezies und anschließende Quecksilber(II)-katalysierte oxidative Methanolyse des Orthothioesters **37** konnte die in vielen Tetrahydroxanthenon-Naturstoffen enthaltene Mylesterfunktionalität eingeführt werden (Abbildung 16, S. 19).

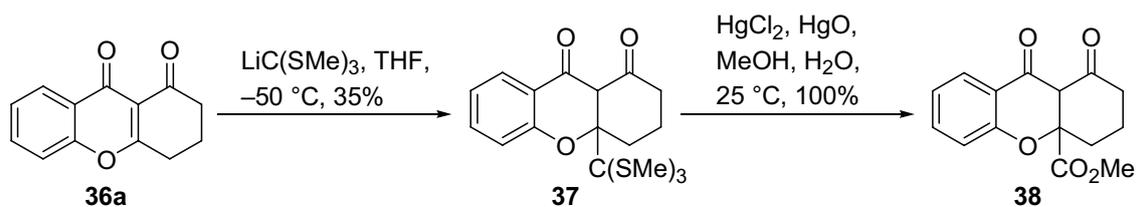


Abbildung 16. Einführung der Methylesterfunktionalität nach C. D. Gabbutt.

Die Arbeitsgruppen von J. N. Kim und S. Bräse entwickelten einen direkten Zugang zu racemischen Tetrahydroxanthenonen **41** unter Verwendung von Salicylaldehyden **39** und Cyclohexenon (**40**) in Gegenwart einer Base wie z. B. DABCO (Abbildung 17).^[58, 59] Zur Erklärung des Reaktionsverlaufs wurde ein Domino-Oxa-Michael-Aldol-Prozess mit dem Enolat **42** und dem Aldol-Additionsprodukt **43** als Intermediaten vorgeschlagen. Weiterhin konnten auch Tosylsalicylimine anstelle der Aldehyde in Gegenwart eines Phosphans mit Cyclohexenon zum tricyclischen Grundgerüst umgesetzt werden, wobei die Reaktion jedoch wahrscheinlich über einen Domino-Aza-Baylis-Hillman-Michael-Prozess verläuft.^[60]

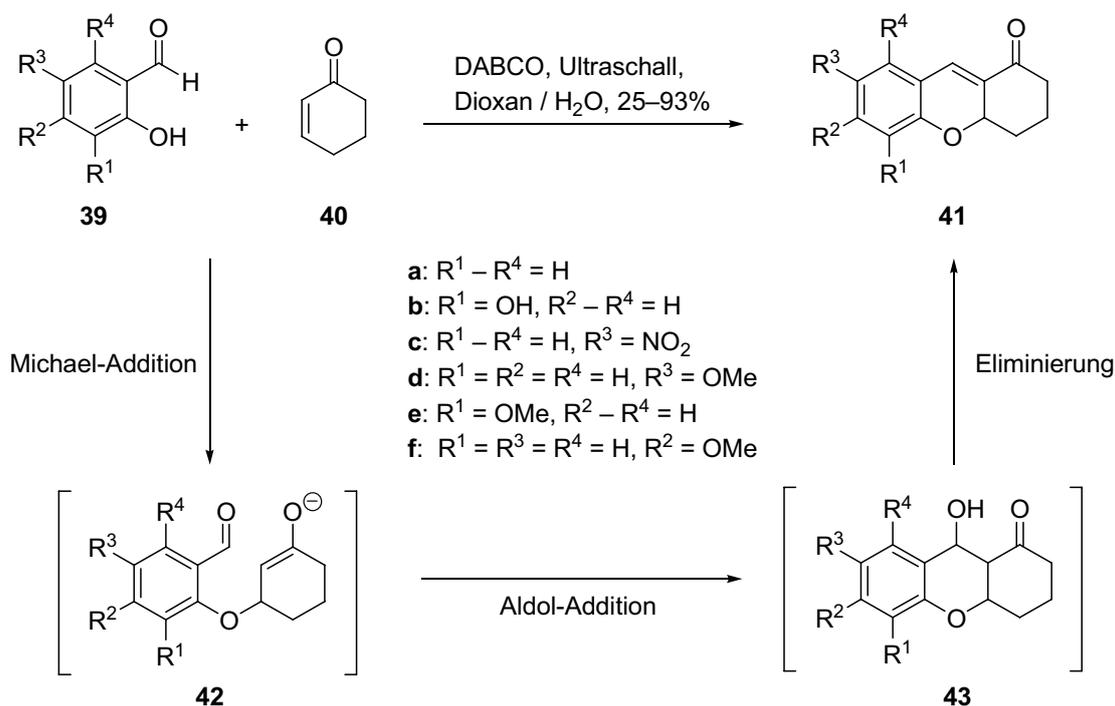


Abbildung 17. Domino-Oxa-Michael-Aldol-Reaktion nach S. Bräse.^[59]

Die Domino-Michael-Aldol-Reaktion wurde von Bräse et al. in der Synthese von racemischem Diversonol (**7**) angewendet (Abbildung 18, S. 20).^[61, 62] Dabei war jedoch zur Einführung der Ketofunktionalität des B-Rings ausgehend von **46** eine dreistufige Sequenz aus Hydrobromierung, Eliminierung und Perruthenat-Oxidation

notwendig, die wie die nachfolgende Addition eines Gilman-Cuprats zur Einführung der 4a-Methylgruppe in **48** nur in moderater Ausbeute durchgeführt werden konnte. Diese Arbeit stellt dennoch die bisher einzige publizierte Totalsynthese eines natürlich vorkommenden Derivates dar.

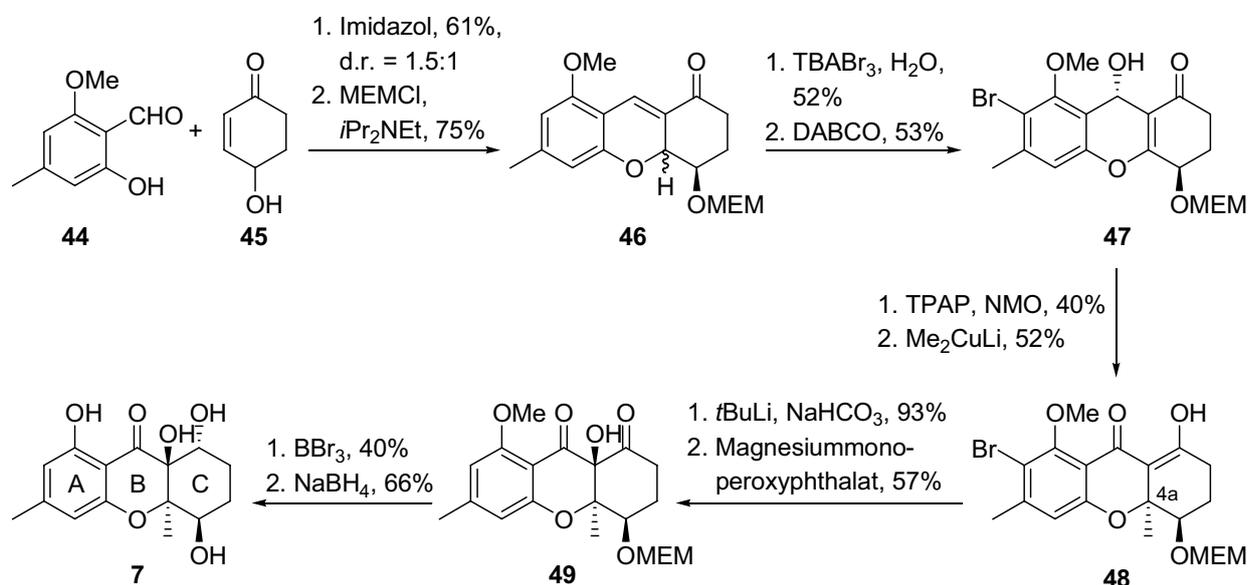


Abbildung 18. Synthese von racemischem Diversonol (**7**) nach S. Bräse.

Bräse et al. setzten außerdem dimere Salicylaldehyde zur Synthese des Grundgerüsts der Secalonsäuren ein.^[63] Ein alternativer Ansatz stellt die in derselben Arbeitsgruppe entwickelte Palladium(0)-katalysierte Eintopf-Synthese symmetrischer Biaryle in Gegenwart von Bis(pinacolato)-diboran (**51**) dar, die wahrscheinlich über die intermediäre Bildung eines Arylboronsäureesters in einer Miyaura-Borylierung und eine anschließende Suzuki-Kupplung verläuft.^[64] Unter Anwendung dieses Verfahrens konnte eine Dimerisierung des racemischen Arylbromids **50** zur Modellverbindung **52** in moderater Ausbeute durchgeführt werden (Abbildung 19).

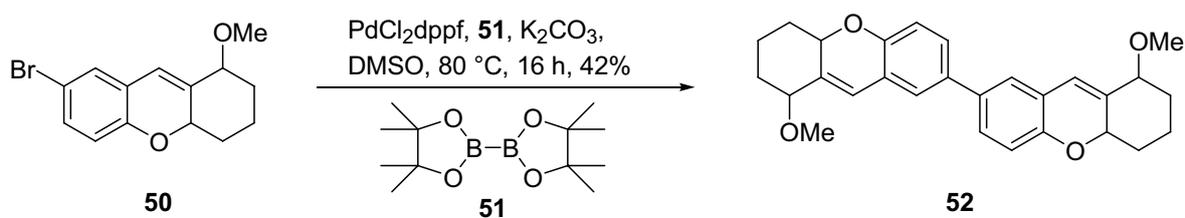


Abbildung 19. Synthese symmetrischer Biaryle nach S. Bräse.

Zur Herstellung enantiomerenreiner Tetrahydroxanthenone setzten Bräse et al. enantiomerenreine substituierte Cyclohexenon-Bausteine ein, wobei die Domino-Reaktion allerdings, wie schon im Fall der Diversonol-Synthese, nur mit geringen Diastereoselektivitäten verlief.^[65]

A. Córdova und Mitarbeiter entwickelten eine enantioselektive organokatalytische Variante der Kondensation von Salicylaldehyden mit Cyclohexenonen.^[66] In Gegenwart des chiralen Pyrrolidins **53** (Abbildung 20) konnte das Tetrahydroxanthenon-Gerüst **41a** in hoher Enantiomerenreinheit und moderater Ausbeute erhalten werden.

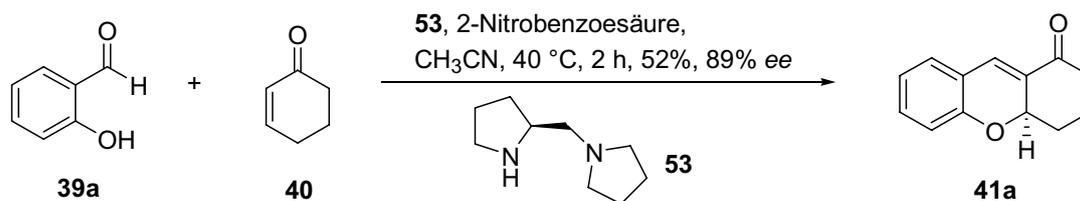


Abbildung 20. Enantioselektive Synthese von Tetrahydroxanthenonen nach A. Córdova.

4 Domino-Reaktionen in der organischen Synthese

Ein Ansatz, den steigenden Anforderungen der organischen Synthesechemie an die Umweltverträglichkeit und die Schonung der natürlichen Ressourcen gerecht zu werden, besteht in der Entwicklung von sogenannten Domino-Reaktionen.^[16]

Unter einer Domino-Reaktion versteht man nach der Definition von L. F. Tietze einen Prozess, in dem zwei oder mehr bindungsbildende Transformationen unter identischen Reaktionsbedingungen ablaufen, wobei die letzte Transformation jeweils an der im vorangehenden Teilschritt erhaltenen Funktionalität erfolgt. Demnach handelt es sich bei einer Domino-Reaktion um einen zeitaufgelösten Prozess, vergleichbar mit einer Reihe von Domino-Steinen, in der ein Stein den jeweils folgenden anstößt.

Durch die Kombination mehrerer bindungsbildender Teilschritte in einer Umsetzung bieten Domino-Reaktionen eine Möglichkeit zum effizienten Aufbau komplexer Strukturen bei gleichzeitiger Verringerung der Zahl individueller Synthesestufen. Die ökonomischen und ökologischen Vorteile dieses Ansatzes werden insbesondere bei der Betrachtung der Mengen an benötigten Reagenzien und Lösungsmitteln sowie der erhaltenen Abfallprodukte deutlich, die im Vergleich zur klassischen Bildung einzelner Bindungen mit anschließenden Aufarbeitungs- und Reinigungsschritten erheblich reduziert werden können.

Nach L. F. Tietze werden Domino-Reaktionen nach dem Mechanismus der bindungsbildenden Transformationen klassifiziert. Dabei wird zwischen kationischen, anionischen, radikalischen, pericyclischen, photochemischen, übergangsmetall-katalysierten, oxidativen oder reduktiven sowie enzymatischen Reaktionen unterschieden. Bei der überwiegenden Zahl der literaturbekannten Beispiele handelt es sich um sogenannte Homo-Domino-Reaktionen, bei denen alle Teilschritte derselben Kategorie angehören, während gemischte Domino-Prozesse deutlich seltener anzutreffen sind.

Das Vorbild für das Konzept der Domino-Reaktion stellt die Natur selbst dar. In einem eindrucksvollen Beispiel, der enzymatischen Cyclisierung von (*S*)-2,3-Oxidosqualen (**54**) zu Lanosterol (**55**) im Verlauf der Biosynthese von Steroiden, erfolgt nach Öffnung des Epoxids die Knüpfung von vier neuen Bindungen unter selektiver Einführung von sechs stereogenen Zentren (Abbildung 21, S. 23).^[67]

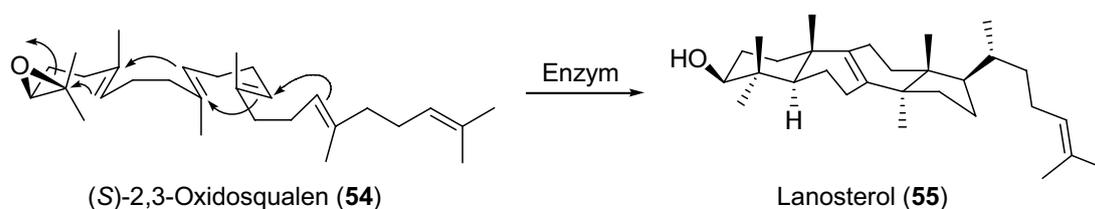


Abbildung 21. Biosynthese von Lanosterol (**55**).

Konsequenterweise wendeten W. S. Johnson et al. eine biomimetische säurekatalysierte Polycyclisierung des tertiären Allylalkohols **56** in Gegenwart von Ethylencarbonat (**57**) unter Bildung des Zwischenproduktes **58** in der Totalsynthese von Progesteron (**60**) an (Abbildung 22).^[68]

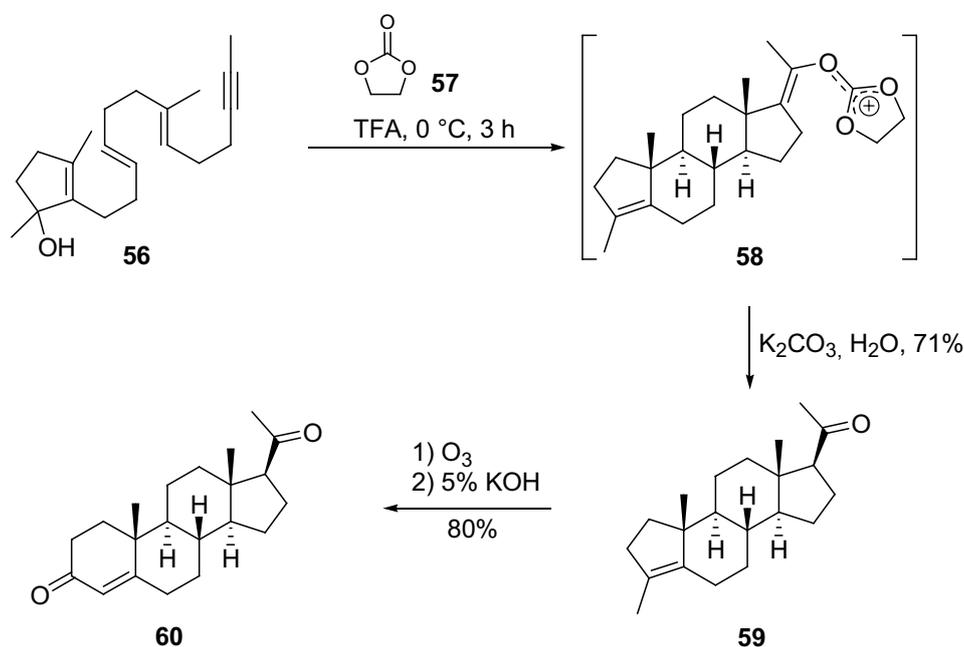


Abbildung 22. Säurekatalysierte Polycyclisierung in der Synthese von Progesteron (**60**) nach W. S. Johnson.

Ein Beispiel für einen effizienten anionischen Domino-Prozess stellt die von L. F. Tietze und Mitarbeitern entwickelte Trimethylaluminium-vermittelte Sequenz zum Aufbau des Grundgerüsts der Erythrina-Alkaloide dar (Abbildung 23, S. 24).^[69] Erysodin (**61**) ist ein typischer Vertreter dieser Naturstoffklasse mit weitreichender biologischer Aktivität wie zum Beispiel muskelrelaxierenden und ZNS-dämpfenden Eigenschaften.^[70] Im Verlauf der Synthese wird das primäre Amin **63** zunächst bei Raumtemperatur mit AlMe₃ in Benzol komplexiert und nach Zugabe des Enolacetats **62** zur Bildung des Erythrina-Skeletts **66** unter Rückfluss erhitzt. Dieser Domino-Prozess, der ein seltenes Beispiel für die Knüpfung von drei Bindungen unter

identischen Reaktionsbedingungen darstellt, verläuft über ein metalliertes Amid **64** sowie ein nach intramolekularer Addition an die Enolacetat-Funktionalität und Eliminierung von Essigsäure erhaltenes *N*-Acyliminiumion **65**, wie in Online-NMR-Experimenten gezeigt werden konnte.

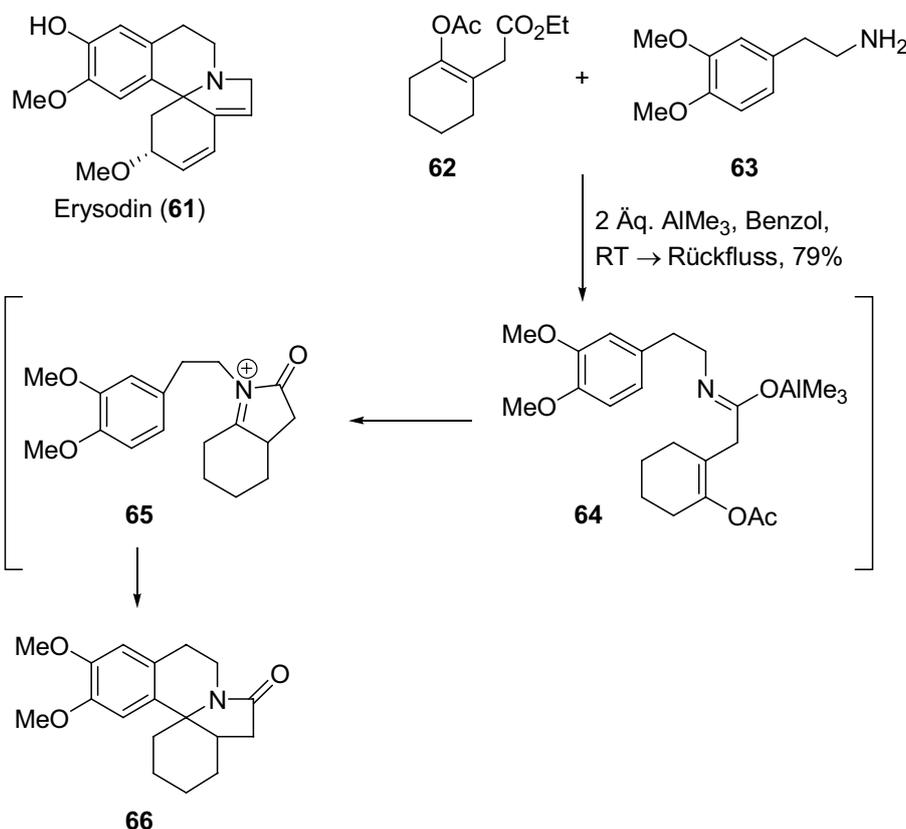


Abbildung 23. Dreistufige Domino-Sequenz zur Synthese von Erythrina-Alkaloiden nach L. F. Tietze.

Die ebenfalls im Arbeitskreis von L. F. Tietze entwickelte Domino-Knoevenagel-Hetero-Diels-Alder-Reaktion, ein Beispiel für die Kombination einer anionischen mit einer pericyclischen Transformation, wurde zur Synthese des Corynanthe-Indolalkaloids Hirsutin (**73**) eingesetzt, das eine stark inhibierende Wirkung auf den Influenza-A-Virus (Subtyp H3N2) aufweist.^[71] Im Verlauf der Domino-Sequenz wird das β -Carboline **67** mit Meldrum-Säure (**68**) und einer (*E/Z*)-Mischung des Enolethers **69** in Gegenwart katalytischer Mengen Ethylendiammoniumdiacetat (EDDA) zum Lacton **70** umgesetzt (Abbildung 24, S. 25).^[72, 73] Zunächst wird dabei aus **67** und **68** das Knoevenagel-Kondensationsprodukt **71** gebildet, das in einer anschließenden Hetero-Diels-Alder-Reaktion mit dem Enolether **69** zum Cycloaddukt **72** reagiert. **72** ist unter den Reaktionsbedingungen jedoch nicht stabil und geht eine Reaktion mit Wasser aus dem Kondensationsschritt unter Verlust von CO_2 und Aceton zum Lacton

70 ein. Bemerkenswert ist weiterhin die Bildung des stereogenen Zentrums an C-15 mit einer hohen induzierten Diastereoselektivität.

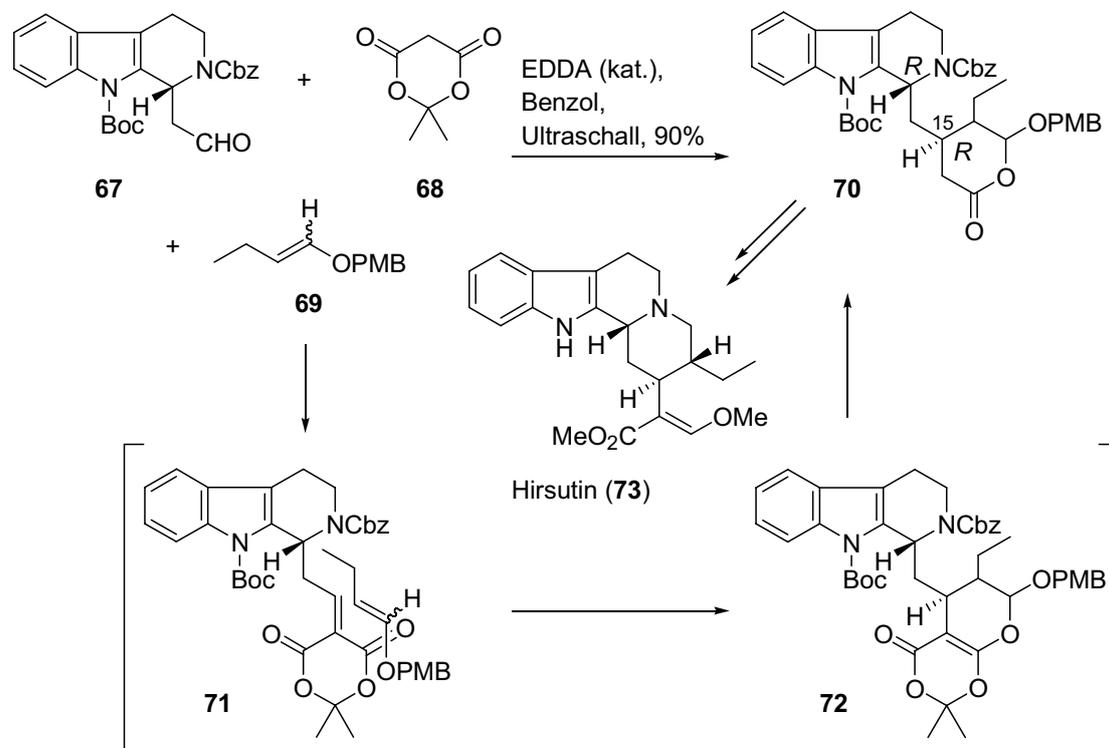


Abbildung 24. Domino-Knoevenagel-Hetero-Diels-Alder-Reaktion in der Synthese von Hirsutin (**73**) nach L. F. Tietze.

Ein Übergangsmetallkatalysierter Domino-Prozess zur Synthese substituierter Oxindole **76** (Abbildung 25, S. 26) wurde kürzlich von J. Zhu und Mitarbeitern publiziert.^[74] Dabei findet im ersten Schritt eine Palladium(0)-katalysierte Sonogashira-Kupplung des Propiolamids **74** und des Aryliodids **75** unter Bildung von **77** statt. Anschließend erfolgt eine Carbopalladierung der Dreifachbindung durch ein Arylpalladium-Intermediat, das zuvor in einer oxidativen Addition von **75** an eine Palladium(0)-Spezies erhalten wurde. Da im gebildeten Vinylpalladium-Komplex **78** keine Möglichkeit zur Termination in einer β -Hydrideliminierung besteht, erfolgt ein Ringschluss zum Oxindol **76** unter Aktivierung einer aromatischen $C(sp^2)$ -H-Bindung.

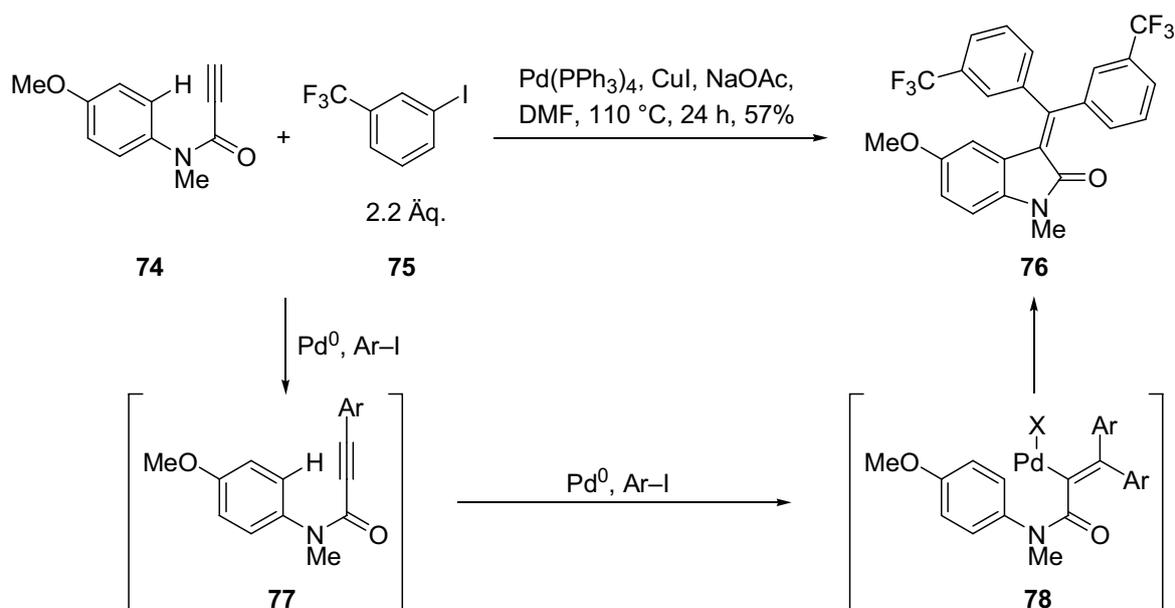


Abbildung 25. Palladium-katalysierter Domino-Prozess zur Synthese substituierter Oxindole nach J. Zhu.

Während übergangsmetallkatalysierte Transformationen bereits vielfach in Domino-Sequenzen integriert worden sind, richtet sich das Interesse aktueller Forschungsaktivitäten zunehmend auf die Entwicklung asymmetrischer organokatalytischer Prozesse.^[75] Der Vorteil der Organokatalyse liegt hierbei in der einfachen und oftmals kostengünstigen Verfügbarkeit chiraler Katalysatoren in Form von enantiomerenreinen Naturstoffen oder aus diesen abgeleiteten Derivaten. Weiterhin sind Organokatalysatoren aufgrund ihrer Stabilität (Unempfindlichkeit gegenüber Wasser und Sauerstoff) und der geringen Toxizität vielen Übergangsmetallkomplexen hinsichtlich Handhabung und Reaktionsführung überlegen.

K. A. Jørgensen und Mitarbeitern gelang die Entwicklung einer enantioselektiven Domino-Michael-Aldol-Reaktion zum Aufbau hochsubstituierter Cyclohexanone unter Verwendung katalytischer Mengen der Imidazolidincarbonsäure **81**, die in wenigen Stufen aus natürlich vorkommendem L-Phenylalanin zugänglich ist (Abbildung 26, S. 27).^[76, 77] Im Verlauf der Domino-Reaktion findet zunächst eine enantioselektive intermolekulare Michael-Addition des β -Ketoesters **79** an das Enon **80** unter Bildung von **83** statt, das anschließend in einer intramolekularen Aldol-Addition zum Produkt **84** weiterreagiert. Der Katalysator **81** dient dabei zur Aktivierung des Michael-Akzeptors **80** unter Bildung eines Iminiumions **82** und fungiert als Base zur Deprotonierung des β -Ketoesters **79** sowie zur Enolisierung von **83** in der intramolekularen Aldol-Reaktion.

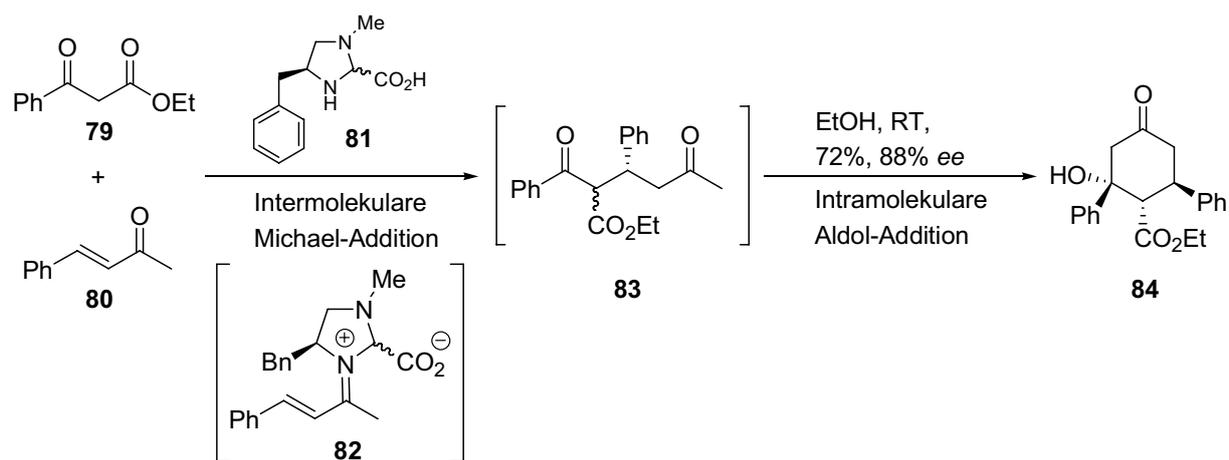


Abbildung 26. Enantioselektive Domino-Michael-Aldol-Reaktion nach K. A. Jørgensen.

5 Die Wacker-Oxidation

Als Wacker-Oxidation oder Wacker-Höchst-Prozess wird ein Palladium(II)-katalysiertes Verfahren bezeichnet, das in den 50er Jahren des 20. Jahrhunderts von J. Smidt und Mitarbeitern am Consortium für elektrochemische Industrie in München zur Oxidation von Ethylen zu Acetaldehyd, einem bedeutenden Zwischenprodukt der Essigsäureherstellung, entwickelt wurde.^[78] Grundlage bildet die von F. C. Phillips beschriebene Oxidation von Ethylen mit stöchiometrischen Mengen Palladium(II)-chlorid in wässriger Lösung, die durch die Abscheidung von metallischem Palladium als Nachweismethode für Olefine dient.^[79] Der Verdienst von Smidt besteht vor allem in der Entwicklung eines Verfahrens zur Regeneration der aktiven Palladium(II)-Spezies durch Oxidation von Palladium(0) mit Kupfer(II)-chlorid, wobei das als Reduktionsprodukt erhaltene Kupfer(I)-chlorid seinerseits durch molekularen Sauerstoff wieder in eine Kupfer(II)-Spezies überführt werden kann. Die Kombination dieser drei Reaktionen erlaubt somit den Einsatz katalytischer Mengen der wertvollen Kupfer- und Palladiumsalze und eine erfolgreiche Kommerzialisierung des Verfahrens, da die Umsetzung von Ethylen zu Acetaldehyd letztendlich mit Sauerstoff als stöchiometrischem Oxidationsmittel durchgeführt wird. Die Produktion von Acetaldehyd nach dem Wacker-Höchst-Verfahren ist gegenwärtig jedoch rückläufig, da die Herstellung von Essigsäure als bedeutendem Folgeprodukt mittlerweile bevorzugt durch die Rhodium-katalysierte Carbonylierung von Methanol (Monsanto-Verfahren) erfolgt.

5.1 Mechanismus der Wacker-Oxidation

Der Mechanismus der Wacker-Oxidation war Gegenstand zahlreicher theoretischer und experimenteller Untersuchungen, die jeweils einen unterschiedlichen Verlauf in Abhängigkeit der Konzentrationen der Chloridionen und des Reoxidationsmittels CuCl_2 ergaben.^[80]

Ein von J. Oxgaard und W. A. Goddard aufgrund theoretischer Berechnungen und experimenteller Befunde vorgeschlagener Katalysezyklus für niedrige Konzentrationen an Chloridionen und CuCl_2 , die unter den Bedingungen des technischen Verfahrens vorliegen, soll nachfolgend diskutiert werden (Abbildung 27, S. 29).^[81]

Der Mechanismus beginnt mit der elektrophilen Aktivierung des Alkens durch die Pd(II)-Spezies unter Ausbildung eines π -Komplexes (**I**), wonach die Substitution eines

Chloridions durch Wasser (**II**), das im technischen Prozess als Lösungsmittel verwendet wird, erfolgt. Im nächsten Schritt (**III**) findet eine intramolekulare Hydroxypalladierung des Ethylens durch das koordinierte Wasser unter Ausbildung eines β -Hydroxyethylkomplexes statt, wobei die dazu erforderliche Deprotonierung des gebundenen Wassers durch externe Wassermoleküle katalysiert wird.

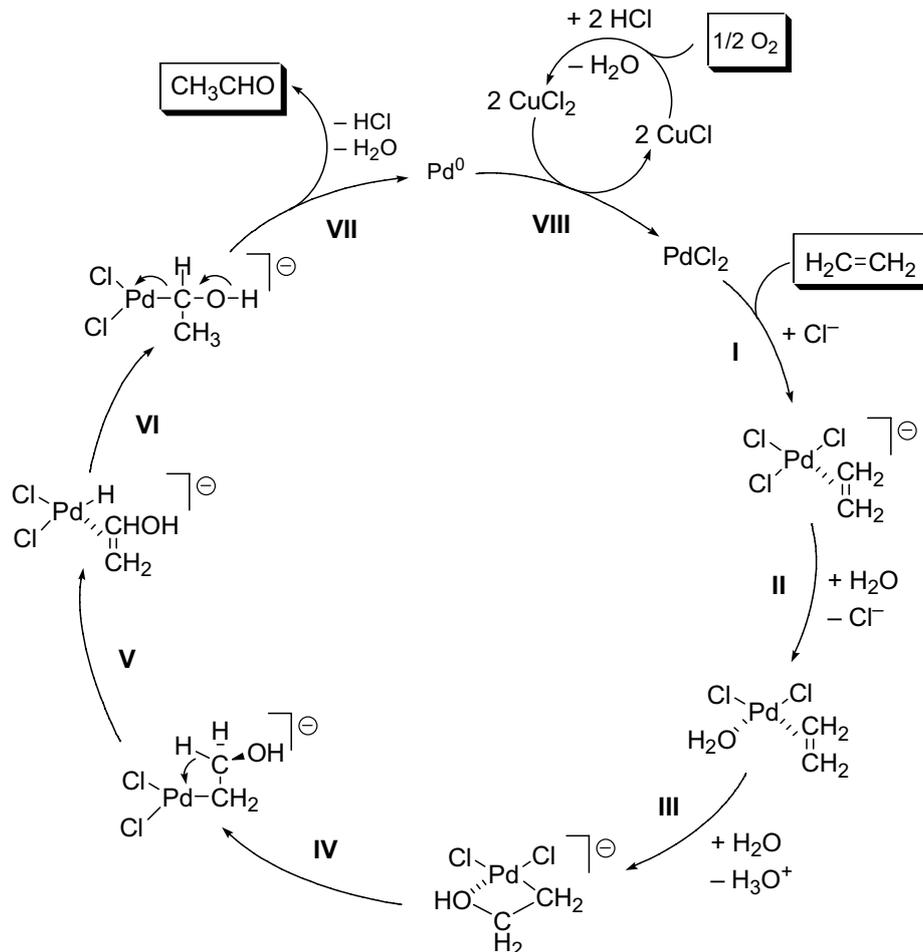


Abbildung 27. Katalysezyklus der Wacker-Oxidation.

Der β -Hydroxyethylkomplex wird im weiteren Verlauf über eine Sequenz aus Rotation um die C–C-Bindung (**IV**), β -Hydrideliminierung (**V**) und Reinsertion (**VI**) in einen α -Hydroxyethylkomplex überführt. Dabei stellt die Rotation (**IV**) vermutlich den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt des Gesamtprozesses im Fall niedriger Chlorid- und CuCl_2 -Konzentrationen dar.

Schließlich werden durch reduktive Eliminierung (**VII**) Acetaldehyd sowie eine $\text{Pd}(0)$ -Spezies freigesetzt, weshalb zur katalytischen Reaktionsführung in einem gekoppelten Zyklus (**VIII**) die Reoxidation von $\text{Pd}(0)$ zur aktiven $\text{Pd}(II)$ -Spezies durch das CuCl_2 /Sauerstoffsystem notwendig ist. Eine Verbesserung bezüglich der Verringerung

des Anteils von Nebenprodukten, die durch Chlorierung der Carbonylverbindung erhalten werden, stellt die Verwendung katalytischer Mengen von Molybdovanadophosphat-Heteropolyanionen anstelle von CuCl_2 dar, die ebenfalls durch Sauerstoff regeneriert werden können.^[82]

5.2 Die Wacker-Oxidation in der organischen Synthese

Neben ihrem Hauptanwendungsbereich als großtechnisches Verfahren hat die Wacker-Oxidation auch eine große Bedeutung in der Totalsynthese erlangt. Sie stellt eine wichtige Methode zur selektiven Überführung terminaler Alkene in die entsprechenden Methylketone dar. Ein Beispiel zeigt die Einführung der C-5-Ketofunktionalität im Verlauf der Totalsynthese des Antibiotikums Platencin (**87**) nach K. C. Nicolaou und Mitarbeitern (Abbildung 28).^[83]

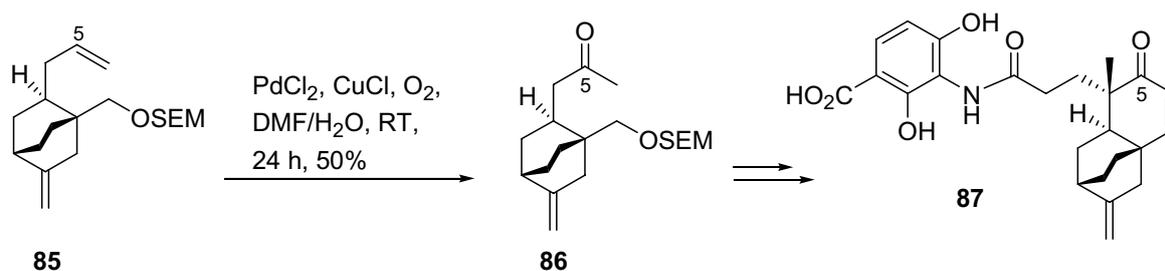


Abbildung 28. Wacker-Oxidation in der Totalsynthese von Platencin (**87**) nach K. C. Nicolaou.

Des Weiteren weisen intramolekulare Varianten der Oxypalladierung und der analogen Aminopalladierung ein hohes Potential zur Synthese sauerstoff- und stickstoffhaltiger Heterocyclen auf.^[84] Die Variation von Palladiumquelle, Lösungsmittel und Reoxidans erlaubt dabei eine Anpassung der Reaktionsbedingungen an die jeweiligen Erfordernisse. So werden neben Palladiumchlorid häufig auch Palladiumacetat oder Palladiumtrifluoracetat eingesetzt, wobei die Reaktion in der Regel aufgrund der besseren Löslichkeit organischer Substrate in polaren organischen Lösungsmitteln wie DMF, DMSO, Dioxan oder Alkoholen anstelle von Wasser durchgeführt wird. Als Reoxidantien finden neben Kupfersalzen in Kombination mit Sauerstoff^[85] vor allem *p*-Benzoquinon^[86] oder ein DMSO/Sauerstoffsystem^[87] Anwendung. Neuere Entwicklungen in diesem Bereich zielen auf den alleinigen Einsatz von molekularem Sauerstoff ab, der vor allem aus ökologischen Gründen wünschenswert ist.^[88]

Intramolekulare oxidative Cyclisierungen sind zudem aufgrund der verschiedenen Möglichkeiten der Termination von Interesse (Abbildung 29). Im einfachsten Fall kann das Palladium- σ -Intermediat **89** eine β -Hyrideliminierung zu **90** unter Ausbildung einer Doppelbindung eingehen. Sind jedoch keine β -ständigen Wasserstoffatome vorhanden oder kann die für eine β -Hyrideliminierung erforderliche *syn*-coplanare Anordnung von Palladium- und β -ständigem Wasserstoffatom aus sterischen Gründen nicht eingenommen werden, können sich weitere C–C-Verknüpfungsschritte anschließen. So wird nach Insertion von Kohlenmonoxid in die Palladium-Kohlenstoff- σ -bindung und anschließender Alkoholyse einer intermediär gebildeten Acyl-Palladium-Spezies ein Ester **91** erhalten.^[89] Eine weitere Möglichkeit besteht in der Insertion in die C=C-Doppelbindung eines Alkens, der eine β -Hyrideliminierung zu **92** folgt.^[90]

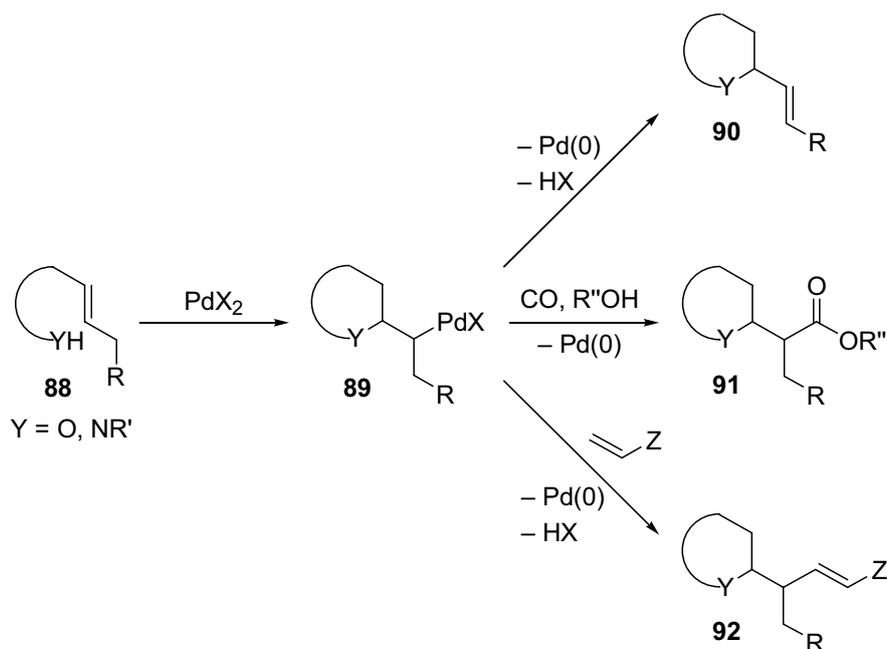


Abbildung 29. Terminationsmöglichkeiten des Palladium- σ -Intermediates.

Diese Reaktionspfade erlauben die Integration der oxidativen Cyclisierung in Domino-Prozesse, wie eine von V. Gouverneur und Mitarbeitern entwickelte Domino-Wacker-Heck-Reaktion des Inons **93** mit Ethylacrylat (**94**) zum Dihydropyranon **95** beweist (Abbildung 30, S. 32).^[91]

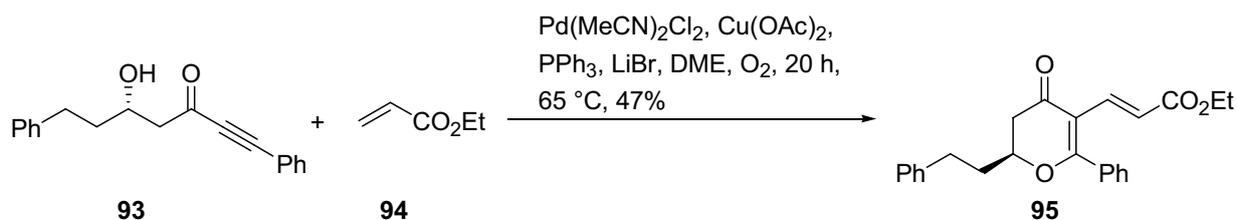


Abbildung 30. Domino-Wacker-Heck-Reaktion eines Inons mit Ethylacrylat nach V. Gouverneur.

5.3 Enantioselektive Wacker-Reaktionen

Während asymmetrische Palladium(0)-katalysierte Reaktionen Gegenstand vielfältiger Forschungsaktivitäten darstellen, ist den enantioselektiven Palladium(II)-katalysierten Transformationen bisher vergleichsweise wenig Aufmerksamkeit zuteil geworden.^[92] Nach frühen Arbeiten von S.-I. Murahashi, in denen unter Verwendung eines Pinen-Liganden erstmals moderate Enantiomerenüberschüsse erzielt wurden,^[93] gelang Y. Uozumi und T. Hayashi erstmals die Durchführung hochenantioselektiver Wacker-Reaktionen.^[94] Die Umsetzung von *ortho*-Alkenylphenolen in Gegenwart eines aus Palladium(II)-trifluoacetat und einem enantiomerenreinen BOXAX-Liganden **97** in situ generierten Komplexes lieferte Dihydrobenzofurane und Chromane mit Selektivitäten von bis zu 97% *ee* (Abbildung 31).

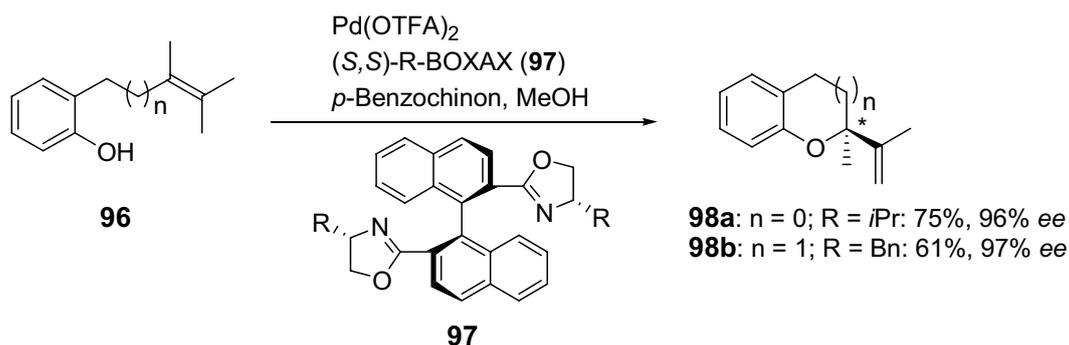


Abbildung 31. Enantioselektive Wacker-Reaktion nach Y. Uozumi und T. Hayashi.

Kürzlich wurde außerdem über asymmetrische oxidative Cyclisierungen mit vergleichbaren Selektivitäten unter Verwendung analoger Liganden berichtet, die jedoch ein Biphenyl- anstelle des Binaphthyl-Rückgrats und keine axiale Chiralität besitzen.^[95]

Während in diesen Verfahren *p*-Benzochinon zur Reoxidation verwendet wird, gelang B. M. Stoltz und Mitarbeitern die Regeneration eines Palladium/(-)-Sparteine-Komplexes unter alleiniger Verwendung von molekularem Sauerstoff als Reoxidans, wobei mit bis zu 90% *ee* allerdings geringfügig niedrigere Selektivitäten erzielt wurden (Abbildung 32).^[96]

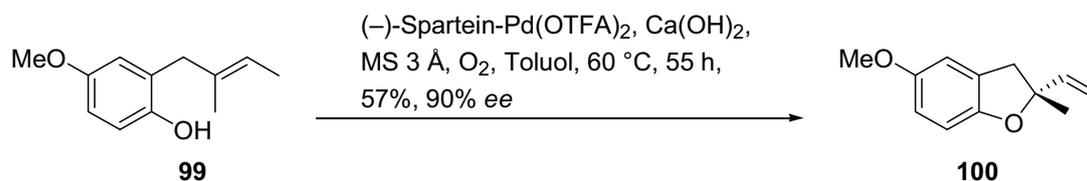


Abbildung 32. Enantioselektive Wacker-Reaktion nach B. M. Stoltz.

Hierbei handelt es sich aufgrund der im Vergleich zu *p*-Benzochinon nicht vorhandenen Toxizität von Sauerstoff und der ausschließlichen Bildung von Wasser als stöchiometrischem Reduktionsprodukt um einen aus ökologischer Sicht vorteilhaften Prozess.

6 Die Heck-Reaktion

Während die im vorigen Kapitel beschriebene Wacker-Oxidation das prominenteste Beispiel für eine Palladium(II)-katalysierte Reaktion darstellt, wird eine Vielzahl von Transformationen zur C–C-Bindungsknüpfung durch Palladium(0)-Spezies katalysiert.^[97] Neben den Kreuzkupplungen nach Suzuki,^[98] Stille,^[99] Sonogashira,^[100] Hiyama,^[101] Negishi^[102] und Kumada^[103] sowie der allylischen Alkylierung^[104] (Tsuji-Trost-Reaktion) hat vor allem die von R. F. Heck^[105] und T. Mizoroki^[106] ursprünglich unabhängig voneinander entwickelte Arylierung und Alkenylierung von Alkenen eine breite synthetische Anwendung erfahren (Abbildung 33).^[107]

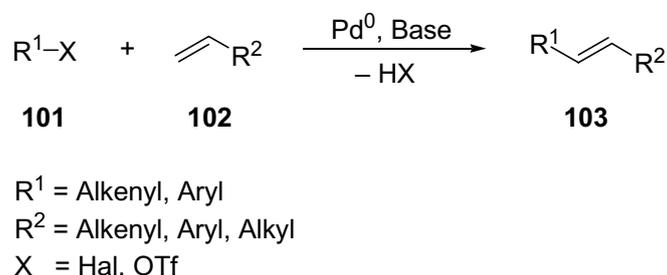


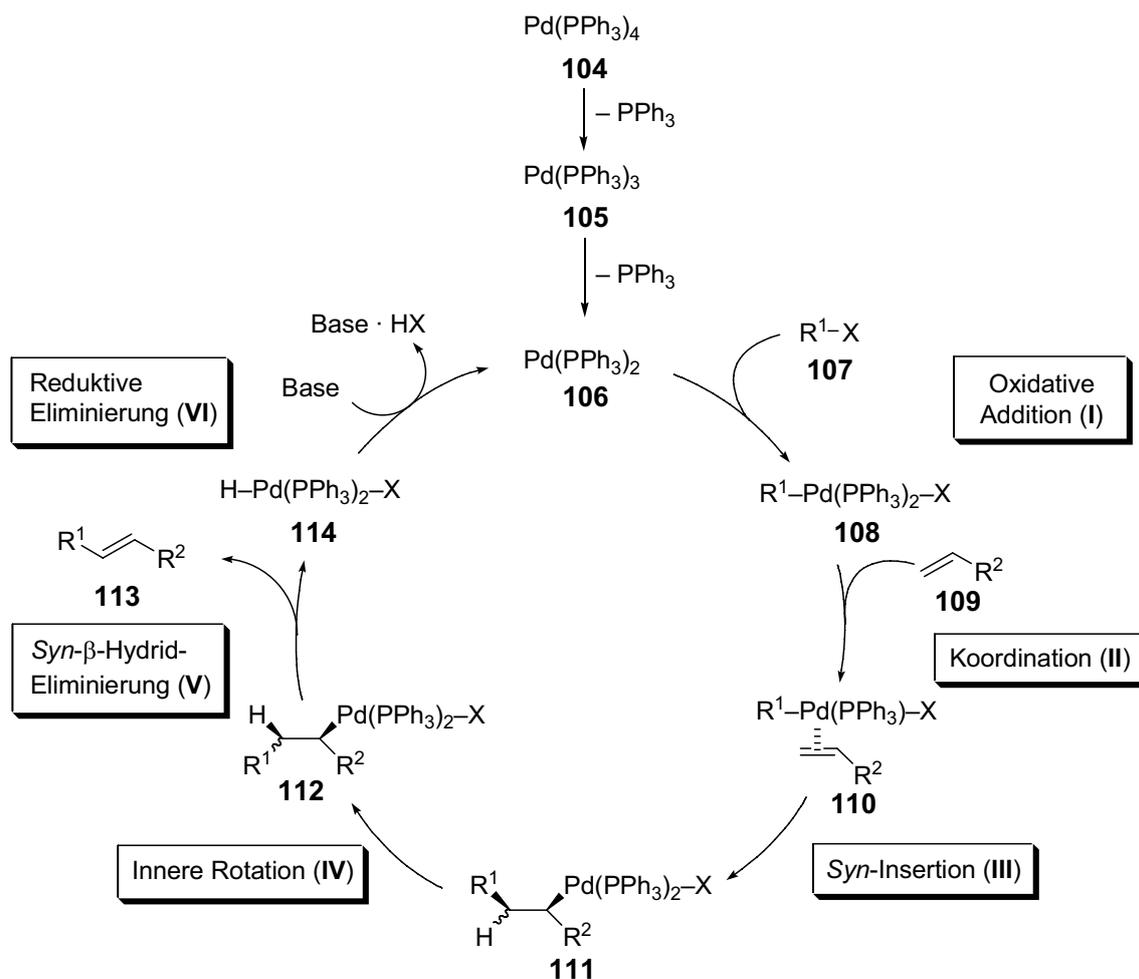
Abbildung 33. Heck-Reaktion zur Arylierung und Alkenylierung von Alkenen.

Die vielfältigen Variationsmöglichkeiten bezüglich des Katalysators, milde Reaktionsbedingungen, eine hohe Toleranz gegenüber einer Vielzahl funktioneller Gruppen und die Entwicklung enantioselektiver Methoden^[92] haben zu einer breiten Anwendung Palladium(0)-katalysierter Transformationen und insbesondere der Heck-Reaktion in der Totalsynthese komplexer Naturstoffe geführt.^[108]

Des Weiteren ermöglichen neuere Entwicklungen auf dem Gebiet der Katalysatorsysteme mittlerweile auch den aus ökonomischer Sicht interessanten Einsatz verhältnismäßig unreaktiver Chloraromaten^[109] und eröffnen somit ein Potential für Anwendungen im industriellen Bereich.^[110] Beispielsweise erlaubt der Einsatz von Palladacyclen im Gegensatz zu den klassischen Palladiumsalz/Arylphosphan-Systemen eine Reaktionsführung bei Temperaturen oberhalb von 100 °C.^[111] Demgegenüber konnte in Gegenwart des sterisch anspruchsvollen elektronenreichen *tert*-Butylphosphan-Liganden sogar eine Umsetzung von Chloraromaten in Heck- und Kreuzkupplungsreaktionen bei Raumtemperatur erreicht werden.^[110, 112]

6.1 Mechanismus der Heck-Reaktion

Für die Heck-Reaktion wurde bereits bei ihrer Entdeckung ein Katalysezyklus vorgeschlagen, der durch intensive Forschungsarbeiten zur Substrat-, Regio- und Stereokontrolle verfeinert und ergänzt wurde (Abbildung 34). Dennoch ist beispielsweise die Frage nach dem geschwindigkeitsbestimmenden Schritt nicht abschließend geklärt.



R^1 = Alkenyl, Aryl, Benzyl, Alkynyl

R^2 = Alkenyl, Aryl, Alkyl, $\text{CO}_2\text{R}'$, OR' , SiR'_3 etc.

X = I, Br, Cl, OSO_2CF_3 , SO_2Cl , COCl , $\text{I}^+(\text{OAc})$, OSO_2F , $\text{OSO}_2\text{C}_n\text{F}_{2n+1}$, $\text{OPO}(\text{OR})_2$

Abbildung 34. Katalysezyklus der Heck-Reaktion.

Als katalytisch aktive Palladium(0)-Spezies wird ein koordinativ ungesättigter 14-Valenzelektronen-Komplex **106** angenommen, der zum Beispiel in situ aus $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (**104**) durch Dissoziation von zwei Phosphanliganden oder aus Pd_2dba_3 durch Zugabe von Triphenylphosphan generiert werden kann. Während hierbei in den

Präkatalysatoren das Palladium bereits in der Oxidationsstufe Null vorliegt, müssen ebenfalls häufig eingesetzte Palladium(II)-Salze wie $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ oder $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ zunächst zu einer katalytisch aktiven Palladium(0)-Spezies reduziert werden. Dieses kann unter den verwendeten Reaktionsbedingungen durch das Lösungsmittel, die Alkenkomponente,^[113] ein als Base eingesetztes tertiäres Amin^[114] oder einen Phosphanliganden geschehen.^[115] Die sich anschließenden Elementarschritte werden im folgenden ausführlich diskutiert.

6.1.1 Oxidative Addition (I)

Der Katalysezyklus beginnt mit der oxidativen Addition eines Substrates vom Typ **107** an die koordinativ und elektronisch ungesättigte Palladium(0)-Spezies **106** unter Bildung eines σ -Alkenyl- bzw. σ -Aryl-Palladium(II)-Komplexes **108**. Im Allgemeinen wird für diesen Schritt ein konzertierter Mechanismus angenommen, der unter Insertion der Palladiumspezies in die $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-X}$ -Bindung und im Fall von Alkenylsubstraten unter Retention der Konfiguration der olefinischen Doppelbindung verläuft. Die Reaktivität bezüglich der oxidativen Addition nimmt mit der Qualität der Abgangsgruppe sowie der zunehmenden Stabilität der $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-X}$ -Bindung in der Reihenfolge $\text{I} > \text{OTf} > \text{Br} \gg \text{Cl}$ ab.^[116] Demgegenüber wird die Reaktivität von Arylsubstraten durch elektronenziehende Substituenten erhöht, da die Insertion der verhältnismäßig elektronenreichen Palladium(0)-Spezies in die entsprechend elektronenärmere Ar-X -Bindung erleichtert wird.

Weiterhin wird angenommen, dass die oxidative Addition in vielen Fällen den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Heck-Reaktion darstellt.

6.1.2 Koordination des Alkens (II) und Insertion (III)

Im zweiten Elementarschritt (II) koordiniert die Alkenkomponente **109** an das in der oxidativen Addition erhaltene Intermediat **108** unter Bildung eines Palladium- π -Komplexes **110**. Voraussetzung dafür ist das Vorliegen einer freien Koordinationsstelle am Palladium, die zuvor durch Dissoziation eines Liganden erzeugt werden muss. Nach Einnahme einer *cis*-Anordnung des koordinierten Alkens und des Aryl- bzw. Alkenylrestes erfolgt die Insertion in die Pd-C -Bindung unter Bildung der Palladium- σ -Spezies **111** (III), die im Fall von Alkenylsubstraten R-X im Allgemeinen unter Retention der Konfiguration der Doppelbindung verläuft. Dabei

addieren sich Metall und organischer Rest in einer *syn*-Carbopalladierung stets an die gleiche Seite des Alkens.

Zur Vorhersage der Regioselektivität der Insertion genügt im Fall elektronenarmer oder nicht aktivierter Alkene die Betrachtung von sterischen Faktoren; demnach wird der Aryl- bzw. Alkenylrest in der Regel an der geringer substituierten Position der Doppelbindung eingeführt. Im Gegensatz dazu müssen bei Einsatz elektronenreicher Alkene zusätzlich elektronische Einflüsse auf die Regioselektivität berücksichtigt werden.^[117]

Nach T. Hayashi und W. Cabri können Koordination des Alkens und Insertion auf einem neutralen oder einem kationischen Reaktionsweg erfolgen,^[118] wobei der Unterschied im Wesentlichen die Generierung der erforderlichen freien Bindungsstelle am Palladiumatom betrifft. Diese erfolgt entweder durch Dissoziation eines Neutralliganden (Phosphan) oder eines anionischen Liganden (Halogenid oder Triflat), wobei ein kationischer Palladium(II)-Komplex gebildet wird (Abbildung 35).

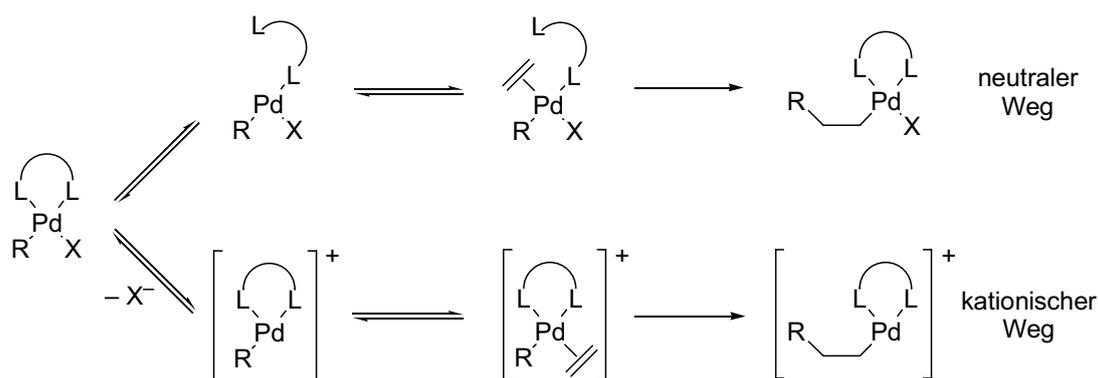


Abbildung 35. Koordinations-Insertions-Mechanismus nach T. Hayashi und W. Cabri.

Dabei wird angenommen, dass elektronenreiche Alkene sowie Aryl- und Vinyltriflate aufgrund der Labilität der Pd–OTf-Bindung den kationischen Reaktionsweg beschreiten,^[119] während elektronenarme Alkene und Halogenide aufgrund der stärkeren Bindung an das Metallzentrum den neutralen Weg bevorzugen. Eine gezielte Steuerung lässt sich durch Zugabe geeigneter Additive erreichen. So fördert der Zusatz von Silber- oder Thalliumsalzen mit schwach koordinierenden Anionen bei Umsetzung von Aryl- oder Alkenylhalogeniden die Dissoziation des Halogenidliganden unter Ausbildung des entsprechenden Silber- bzw. Thalliumhalogenids und eines kationischen Palladium(II)-Komplexes, während bei der Reaktion von Triflaten in Gegenwart von Halogeniden eine Substitution des Triflatliganden am Metallzentrum erfolgt und der neutrale Weg beschritten wird.^[120] Eine gezielte Steuerung des

mechanistischen Verlaufs ist insbesondere bei enantioselektiver Reaktionsführung unter Einsatz bidentater Neutralliganden notwendig, da nur auf dem kationischen Weg eine partielle Dissoziation vermieden wird und somit eine maximale asymmetrische Induktion erfolgen kann.

6.1.3 Innere Rotation (IV), β -Hydrideliminierung (V) und reduktive Eliminierung (VI)

Die Freisetzung des Kupplungsproduktes **113** erfolgt durch eine β -Hydrideliminierung, die formal eine Umkehrung der Insertion darstellt. Voraussetzung ist ebenfalls eine *syn*-coplanare Anordnung von Palladium- und β -ständigem Wasserstoffatom, die in einer vorangehenden inneren Rotation (IV) um die C–C-Bindung eingenommen und durch eine agostische Pd–H-Wechselwirkung stabilisiert wird (Abbildung 36).^[121] Aufgrund verminderter sterischer Interaktionen von R¹ und R² wird dabei die Konformation **K-1** gegenüber **K-2** bevorzugt eingenommen, aus der nach β -Hydrideliminierung (V) das (*E*)-Isomer erhalten wird.

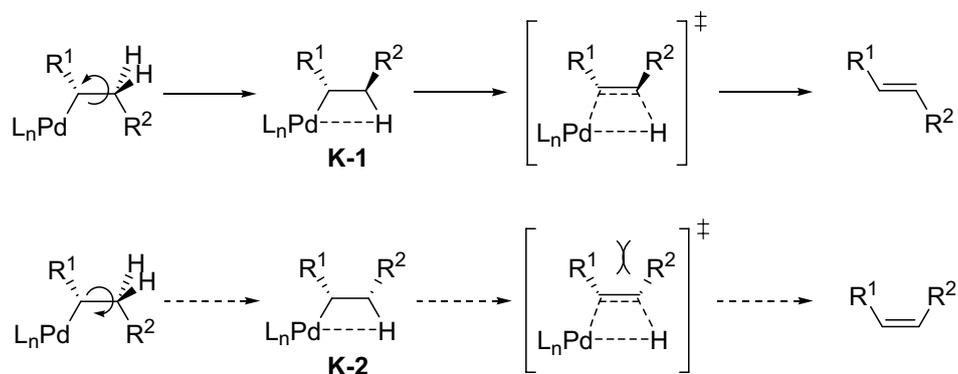


Abbildung 36. Innere Rotation und β -Hydrideliminierung.

Werden als Substrate 1,2-disubstituierte Alkene eingesetzt, können aus den mangelnden Differenzierungsmöglichkeiten zwischen den Wasserstoffatomen in der β - und β' -Position Regioselektivitätsprobleme bei der Eliminierung resultieren. Dabei können zwei mögliche regioisomere Alkene gebildet werden, wobei im Fall der β' -Hydrideliminierung zudem am ursprünglichen β -Kohlenstoffatom ein stereogenes Zentrum generiert wird (Abbildung 37, S. 39).

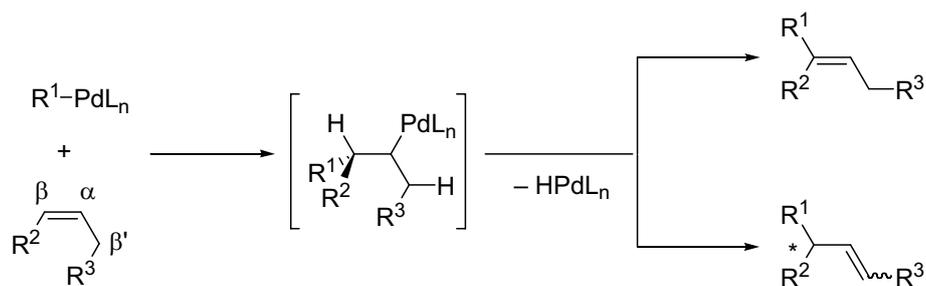


Abbildung 37. Bildung von Regioisomeren in der β -Hydrideliminierung.

Bei Umsetzung endocyclischer Alkene ist aufgrund des Ringsystems eine innere Rotation nicht möglich, so dass die β' -Hydrideliminierung den einzigen möglichen Reaktionsweg darstellt. Im Fall acyclischer Systeme besteht ein Ansatz zur Regiokontrolle in der Silicium-terminierten Heck-Reaktion, in der anstelle der Pd–H-bevorzugt eine Pd–SiR₃-Spezies eliminiert wird.^[122]

Fehlen β -ständige Wasserstoffatome oder kann die erforderliche *syn*-Orientierung aus sterischen Gründen nicht eingenommen werden, bestehen alternative Reaktionspfade in einer nucleophilen Substitution am Palladium, der reduktiven Eliminierung eines Liganden oder der Insertion eines weiteren Alkens oder Alkins in die Palladium-Alkyl- σ -Bindung. Letztere erlaubt eine hocheffiziente Knüpfung mehrerer C–C-Bindungen und somit den Aufbau komplexer Strukturen in Domino-Heck-Reaktionen.^[123]

Im abschließenden Elementarschritt des Katalysezyklus, der reduktiven Eliminierung (VI), wird die in der β -Hydrideliminierung (V) gebildete Hydrido-Palladium-Spezies **114** durch eine Base deprotoniert und somit der katalytisch aktive Palladium(0)-Komplex **106** regeneriert. Ein Abfangen der H–Pd–X-Spezies ist darüber hinaus zur Vermeidung einer Reinsertion des erhaltenen Alkens in die Pd–H-Bindung notwendig, welche ansonsten die Bildung unerwünschter Doppelbindungs- und/oder Regioisomere begünstigen würde.

6.2 Ausgewählte Anwendungsbeispiele der Heck-Reaktion

6.2.1 Integration in Domino-Reaktionen

L. F. Tietze und Mitarbeiter setzten Domino-Heck-Reaktionen zum Aufbau tetrasubstituierter Alkene ein, die bemerkenswerte optische Schalteigenschaften bei Bestrahlung mit ultraviolettem Licht aufweisen und somit von Interesse für die Datenspeicherung sind (Abbildung 38, S. 40).^[124] Unter Verwendung dieser Methode,

die zwei Carbopalladierungen beinhaltet, konnte eine Vielzahl derartiger Verbindungen unter vollständiger Kontrolle der Doppelbindungsgeometrie synthetisiert werden.

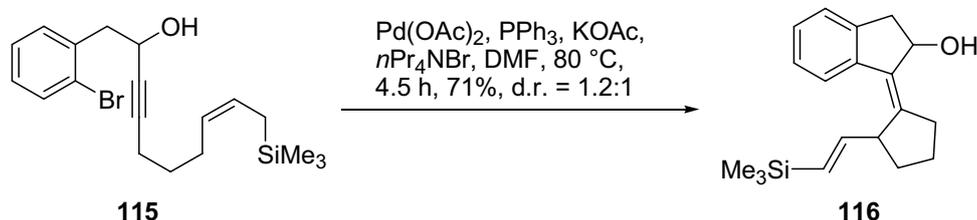


Abbildung 38. Domino-Heck-Reaktion zur Synthese tetrasubstituierter Alkene nach L. F. Tietze.

Zur Synthese von Tamoxifen-Analoga wurde von R. C. Larock und Mitarbeitern eine Domino-Heck-Suzuki-Reaktion entwickelt (Abbildung 39).^[125] Es kann angenommen werden, dass in der Dreikomponenten Reaktion zunächst eine oxidative Addition des Aryliodids **117** stattfindet, der eine Carbopalladierung der Dreifachbindung in **118** folgt. Transmetallierung der erhaltenen Vinyl-Palladium-Spezies mit der Boronsäure **119** und reduktive Eliminierung liefern schließlich das tetrasubstituierte Alken **120**.

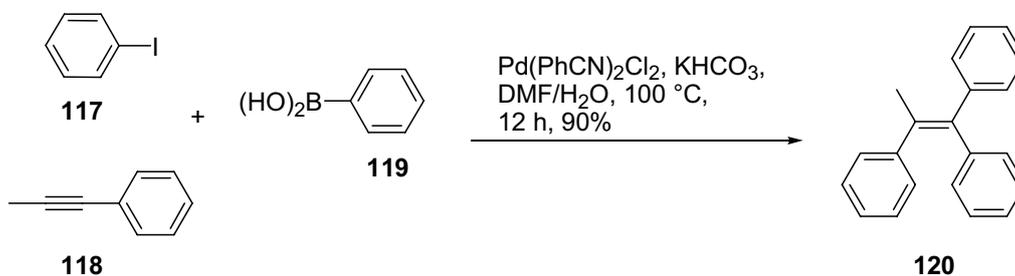


Abbildung 39. Domino-Heck-Suzuki-Reaktion nach R. C. Larock.

6.2.2 Anwendung der Heck-Reaktion in der Naturstoffsynthese

Aufgrund der in den oftmals milden Reaktionsbedingungen begründeten hohen Toleranz gegenüber einer Vielzahl funktioneller Gruppen hat die Heck-Reaktion zahlreiche Anwendungen in der Totalsynthese komplexer Naturstoffe und Analoga gefunden.^[108] Sowohl in ihrer inter- als auch intramolekularen Variante konnte sie erfolgreich zum Aufbau von Polyeneinheiten, in Fragmentkupplungen und Ringschlussreaktionen eingesetzt werden.

Im Arbeitskreis von L. F. Tietze wurde kürzlich eine Synthese des oralen Contraceptivums Desogestrel (**126**) unter Verwendung von zwei aufeinander folgenden Heck-Reaktionen entwickelt (Abbildung 40).^[126, 127] Nach der Kupplung des A-Ring-Bausteins **121** mit dem C/D-Ring-Fragment **122** unter Ausnutzung der höheren Reaktivität der Vinyljodideinheit in **121** wurde das Steroid-Gerüst **125** durch eine intramolekulare Heck-Reaktion in Gegenwart des von W. A. Hermann und M. Beller entwickelten Palladacyclus **124** aufgebaut.^[111b, c]

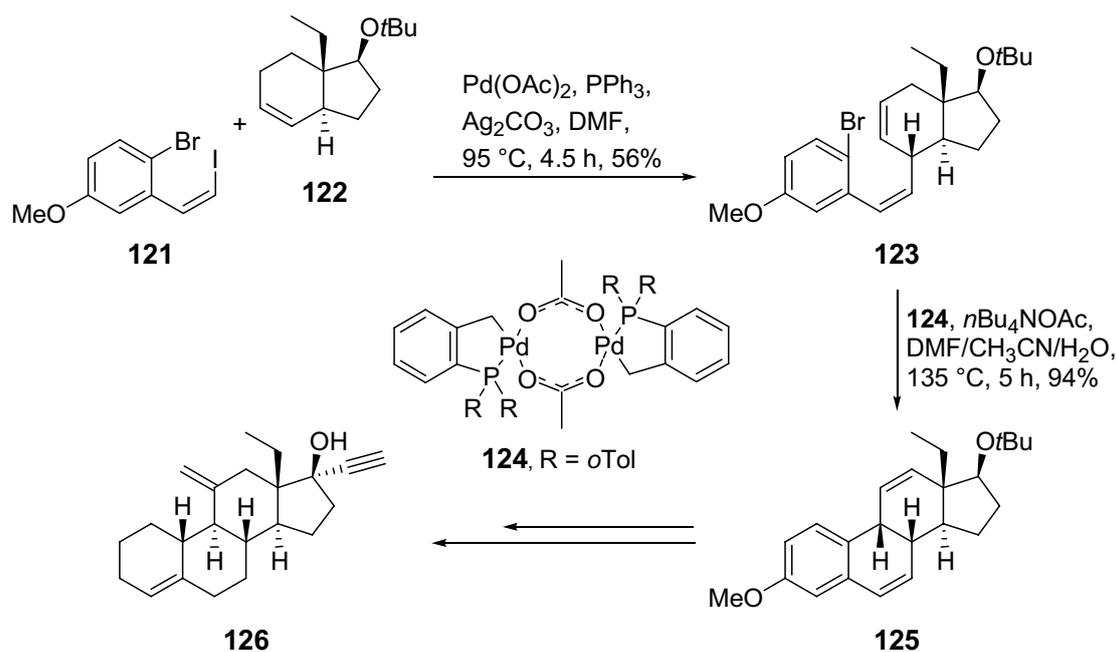


Abbildung 40. Heck-Reaktionen in der Synthese von Desogestrel (**126**) nach L. F. Tietze.

6.2.3 Enantioselektive Heck-Reaktionen

Seit den ersten Arbeiten von M. Shibasaki^[128] und L. E. Overman^[129] Ende der 80er Jahre des 20. Jahrhunderts wurde die enantioselektive Heck-Reaktion vor allem in ihrer intramolekularen Variante zu einer leistungsfähigen Methode zum Aufbau tertiärer und quartärer stereogener Zentren weiterentwickelt.^[92, 130] Zumeist wird, wie im Beispiel der Synthese des Acetylcholinesterase-Inhibitors (–)-Physostigmin (**130**) nach L. E. Overman der eine axiale Chiralität aufweisende BINAP-Ligand (**128**) eingesetzt (Abbildung 41, S. 42).^[131]

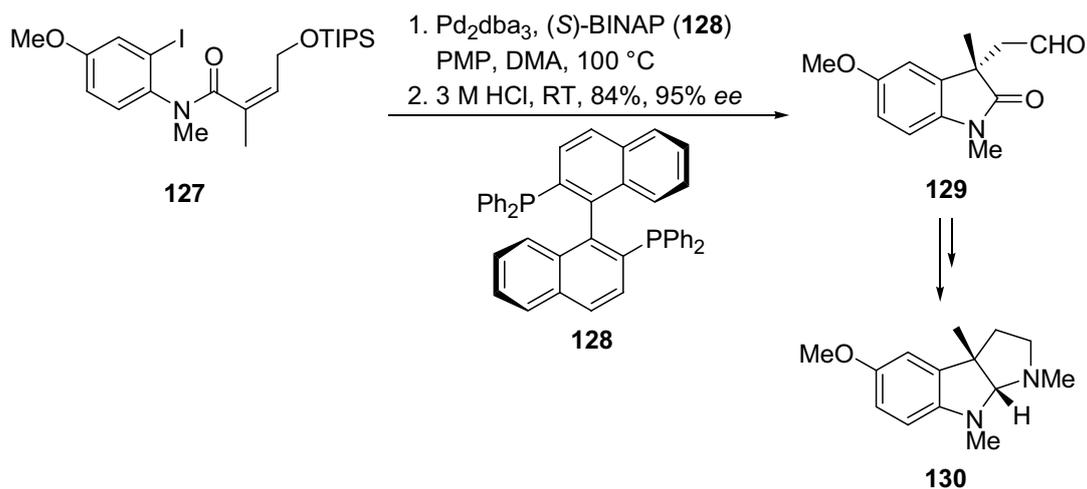


Abbildung 41. Synthese von (-)-Physostigmin (**130**) nach L. E. Overman.

Eine Sequenz aus asymmetrischer Heck-Reaktion unter Verwendung des Liganden **132**^[132] und einer Iminiumionen-Cyclisierung wurde ebenfalls von L. E. Overman und Mitarbeitern in der Synthese des Strychnos-Alkaloids Minfiensin (**135**) eingesetzt (Abbildung 42).^[133]

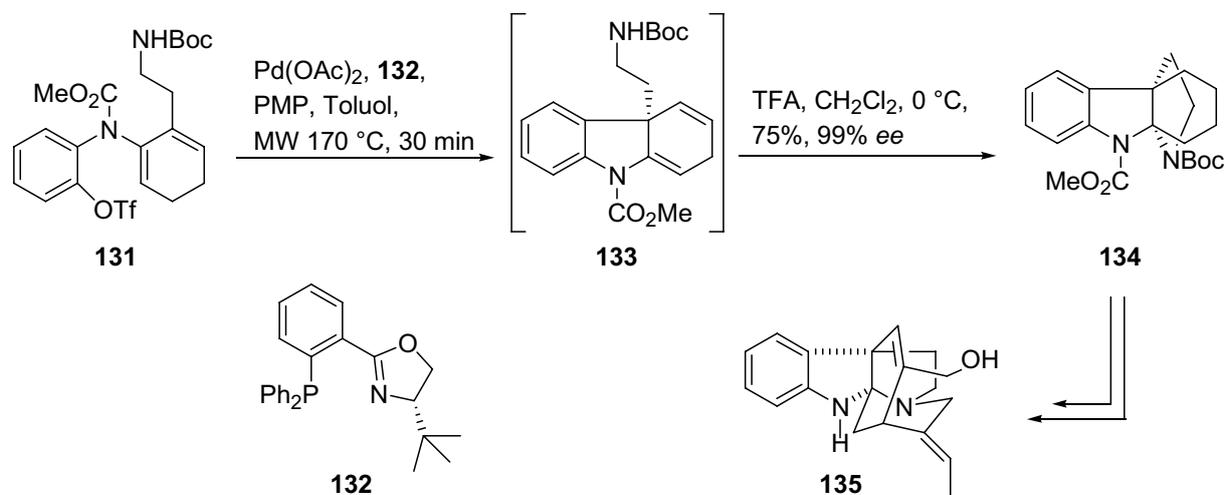


Abbildung 42. Asymmetrische Heck-Reaktion und Iminiumionen-Cyclisierung in der Synthese von Minfiensin (**135**) nach L. E. Overman.

7 Aufgabenstellung und Planung der Arbeit

Naturstoffe mit einem Tetrahydroxanthenon-Gerüst stellen eine strukturell vielfältige Klasse von Sekundärmetaboliten dar. Sie besitzen darüber hinaus eine breitgefächerte biologische Aktivität, die von antibakteriellen über cytostatische Eigenschaften bis hin zur Inhibierung der Reproduktion des HI-Virus reicht. Obwohl sie somit ein interessantes Wirkprofil besitzen, existieren bisher nur wenige Beispiele für synthetische Zugänge, die neben der Bereitstellung ausreichender Mengen des Naturstoffs vor allem die gezielte Darstellung von Analoga im Rahmen der Optimierung der pharmakologischen Eigenschaften ermöglichen. So lagen zum Zeitpunkt der Planung der vorliegenden Arbeit neben der Synthese eines Hemisecalonsäure-Analogons nach B. Franck et al.^[55] nur Publikationen der Arbeitsgruppen von C. D. Gabbutt,^[57] J. N. Kim^[58] und S. Bräse^[59a] über den Aufbau des weitgehend unfunktionalisierten tricyclischen Grundgerüsts vor, das ausschließlich in racemischer Form erhalten werden konnte. Die moderne Arzneistoffforschung erfordert dagegen die Bereitstellung enantiomerenreiner Substrate, um unerwünschte Wirkungen auf den Organismus zu minimieren. Daher bestand das Ziel der vorliegenden Arbeit in der Entwicklung eines effizienten enantioselektiven Zugangs zu der aufgrund ihres breiten pharmakologischen Profils interessanten Verbindungsklasse der Tetrahydroxanthenone und ihrer Derivate.

Die den durchgeführten Untersuchungen zugrundeliegende Planung soll im Folgenden anhand der retrosynthetischen Analyse von Diversonol (**7**), einem Metaboliten des Pilzes *Penicillium diversum*, skizziert werden (Abbildung 43, S. 44). **7** lässt sich auf das Tetrahydroxanthenon-Gerüst **136** zurückführen, zu dessen Aufbau sich eine intramolekulare Acylierung in α -Position zur Ketogruppe des 4-Chromanons **137** durch die Esterfunktionalität anbot. **137** sollte dazu durch Oxidation eines nach Hydrierung der Doppelbindung und selektiver Entschützung aus **138** erhaltenen Chromanols synthetisiert werden. Ein alternativer Zugang zum Chromanon **137** würde in der Hydrierung der Doppelbindung des Chromans **139** und einer direkten oxidativen Funktionalisierung der benzyllischen Methylengruppe bestehen.

Zur effizienten Synthese der an der C-2-Position mit einer C₄-Einheit substituierten Chromane **138** und **139** unter selektivem Aufbau des quartären stereogenen Zentrums war die Anwendung einer enantioselektiven Palladium-katalysierten Domino-Wacker-Heck-Reaktion der Alkenylphenole **140** beziehungsweise **141** mit Methylacrylat (**142**)

vorgesehen. Die dazu erforderlichen Substrate **140** und **141** sollten aus kommerziell erhältlichem Orcinol (**143**) in wenigen Stufen hergestellt werden.

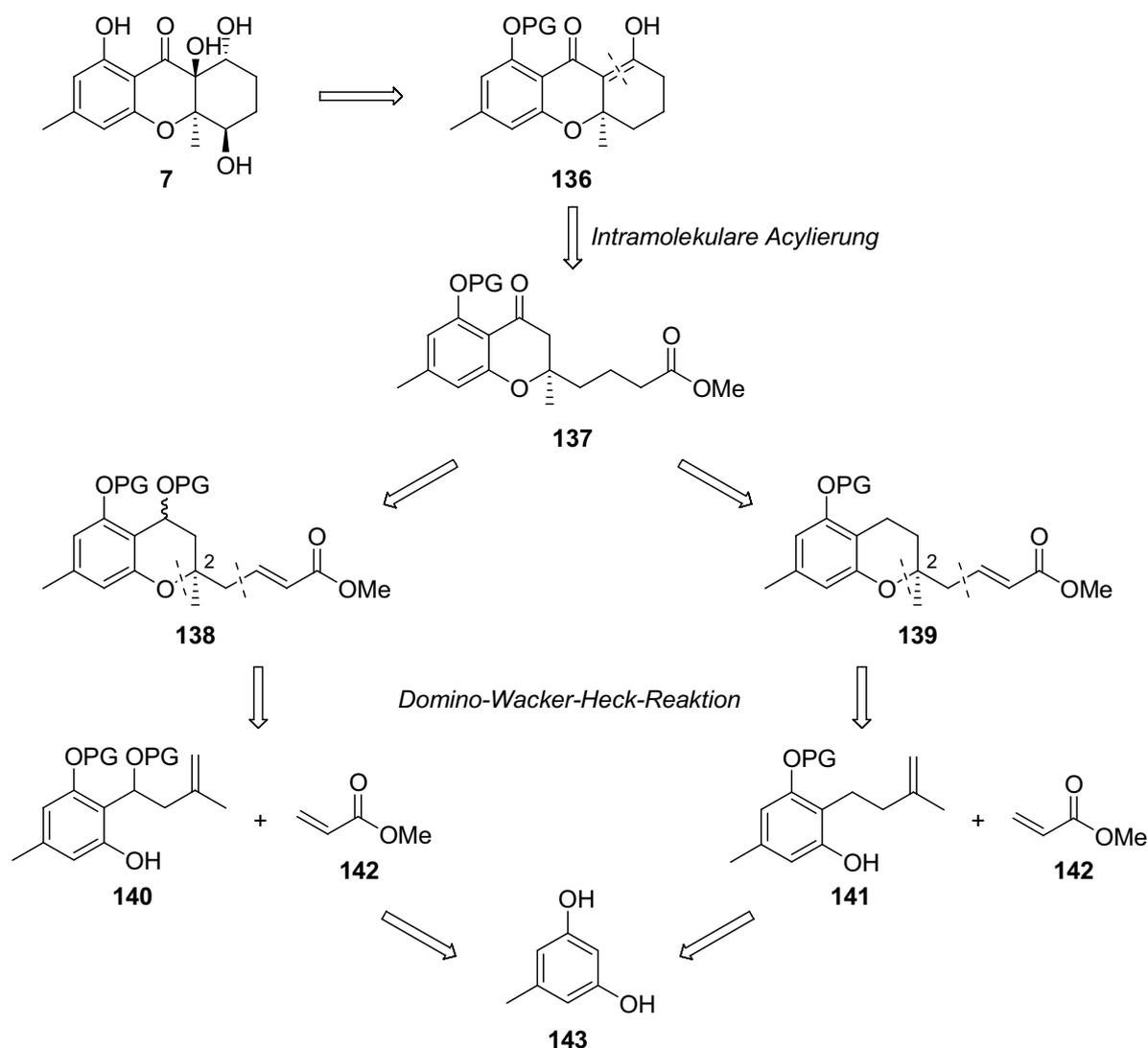


Abbildung 43. Retrosynthetische Analyse von Diversonol (**7**).

Die enantioselektive Domino-Wacker-Heck-Reaktion, die als Schlüsselschritt zum Aufbau des Chromansystems angewendet werden sollte, war im Arbeitskreis von L. F. Tietze im Rahmen der Synthese von Vitamin E (**148**) entwickelt worden.^[134]

Die Umsetzung des Alkenylphenols **144** mit Methylacrylat (**142**) oder Methylvinylketon (**145**) als Akzeptoren lieferte in Gegenwart eines chiralen Katalysators, der in situ aus Palladiumtrifluoracetat und dem enantiomerenreinen (*S,S*)-Benzyl-BOXAX-Liganden (**146**) generiert wurde, das Chromangerüst **147** unter Einführung eines Teils der Seitenkette (Abbildung 44, S. 45). Neben hohen Ausbeuten konnten dabei Enantiomerenüberschüsse von bis zu 97% erzielt werden.

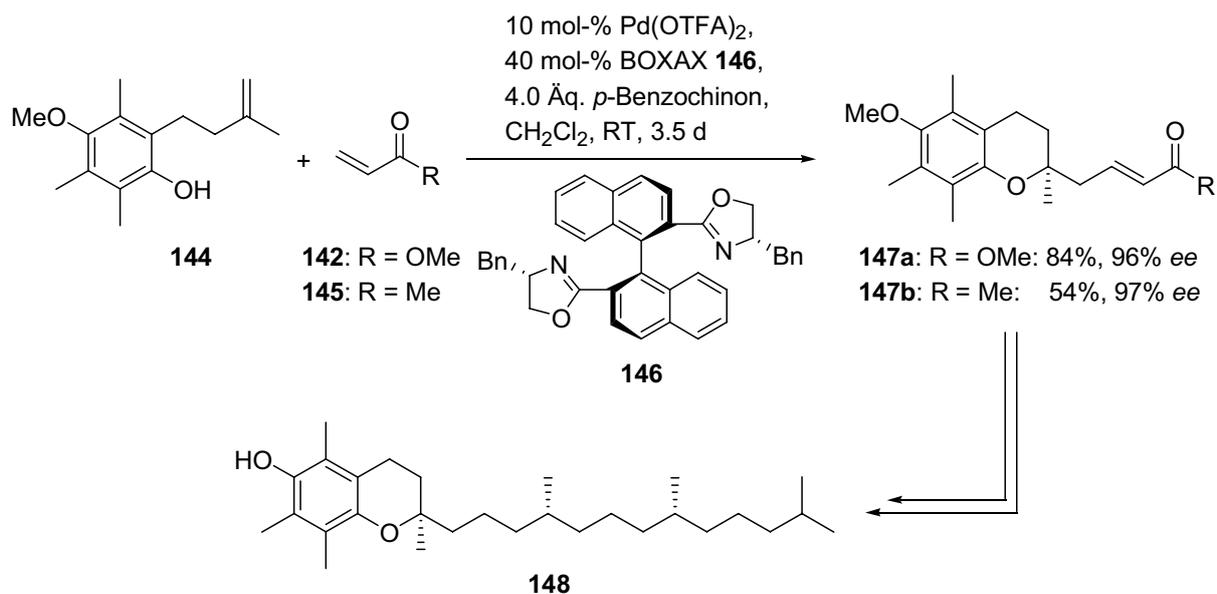


Abbildung 44. Enantioselective Domino-Wacker-Heck-Reaktion zur Synthese von Vitamin E (**148**).

Zusätzlich war eine enantioselective Domino-Wacker-Carbonylierungsreaktion entwickelt worden (Abbildung 45),^[135] die ebenfalls den hochselektiven Aufbau des quartären stereogenen Zentrums im Chromanon **137** ermöglichen sollte und deren Anwendung daher in die Syntheseplanung miteinzubeziehen war.

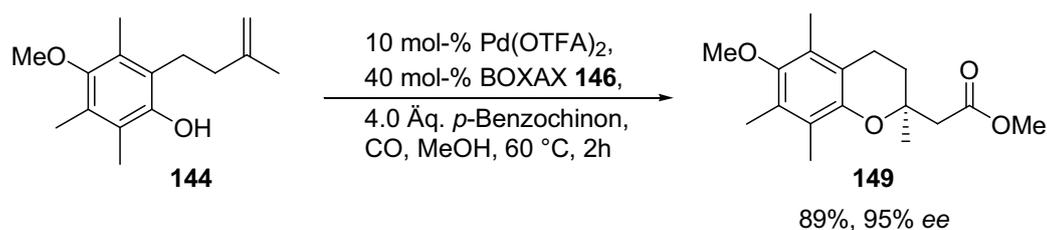


Abbildung 45. Domino-Wacker-Carbonylierungsreaktion zur Synthese von Vitamin E (**148**).

Der für die enantioselective Umsetzung der Alkenylphenole **140** und **141** erforderliche literaturbekannte BOXAX-Ligand **146**^[136] sollte unter Verwendung einer Kupfer-vermittelten Ullmann-Kupplung zur Synthese des Binaphthylrückgrats in Anlehnung an Arbeiten von A. I. Meyers hergestellt werden.^[136b]

Zusammengefasst ergaben sich somit folgende Aufgaben:

- Synthese der Alkenylphenole **140** und **141**
- Herstellung des enantiomerenreinen (*S,S*)-Benzyl-BOXAX-Liganden (**146**)
- Enantioselektive Synthese der Chromane **138** und **139** mittels einer Palladium-katalysierten Domino-Wacker-Heck-Reaktion
- Enantioselektive Synthese des Chromansystems unter Verwendung einer Domino-Wacker-Carbonylierungsreaktion
- Überführung der erhaltenen Chromane in das Chromanon **137**
- Synthese des Tetrahydroxanthenon-Gerüsts **136**
- Untersuchungen zur Funktionalisierung des tricyclischen Grundgerüsts

8 Synthese des Chromansystems

Zur Synthese der Chromane vom Typ **138** und **139** war zunächst die Darstellung von Substraten **140** und **141** sowie die Untersuchung ihres Reaktionsverhaltens in der Domino-Wacker-Heck-Reaktion erforderlich.

8.1 Synthese von Substraten **140**

Die Synthese der Phenole mit benzylicher Hydroxyfunktionalität erfolgte ausgehend von kommerziell erhältlichem Orcinol (**143**). Im Rahmen einer orthogonalen Schutzgruppenstrategie sollten die phenolischen Hydroxygruppen als Benzyl- beziehungsweise Tetrahydropyranylether geschützt werden. Dazu wurde Orcinol zunächst in den Dibenzylether **150** überführt und anschließend selektiv eine der beiden Benzylgruppen mit Natriumethanthiolat in DMF unter Bildung des Phenols **151** abgespalten (Abbildung 46). Die hohe Selektivität der Monodebenzylierung ist dadurch zu erklären, dass als Produkt der nucleophilen Substitutionsreaktion im basischen Medium zunächst das Phenolatanion erhalten wird, das als elektronenreiche Spezies keinem weiteren nucleophilen Angriff unterliegt. Die nachfolgende Umsetzung mit Dihydropyran und katalytischen Mengen Pyridinium-*para*-toluolsulfonat (PPTS) als saurem Katalysator lieferte schließlich das gewünschte benzyl- und tetrahydropyranylgeschützte Orcinol **152**.

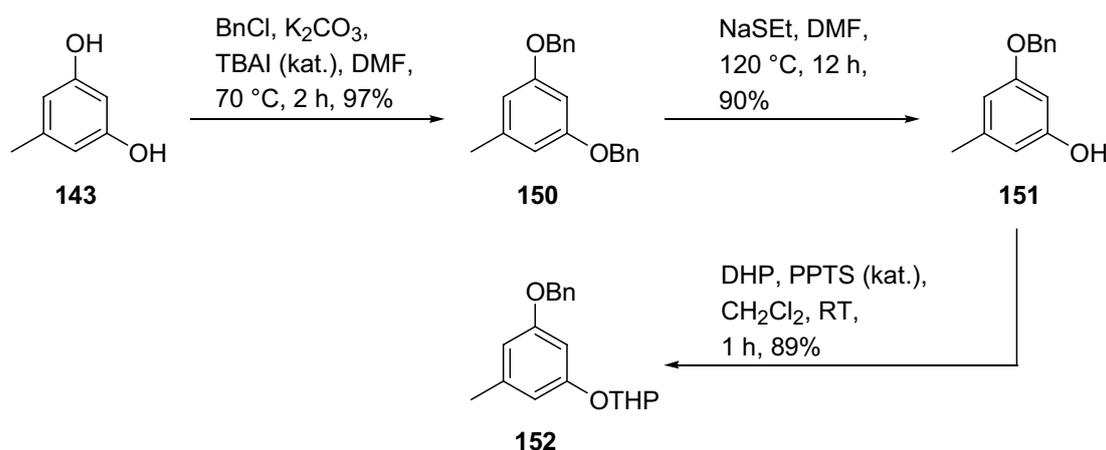


Abbildung 46. Synthese von benzyl- und tetrahydropyranylgeschütztem Orcinol **152**.

Zur Darstellung des Aldehyds **154** wurde der *ortho*-dirigierende Effekt der beiden Etherfunktionalitäten zur Steuerung der Regioselektivität in der Lithiierung von **152** ausgenutzt, so dass nach Umsetzung der intermediären Aryllithiumverbindung **153** mit

DMF das gewünschte Produkt **154** in 65% Ausbeute erhalten werden konnte (Abbildung 47).

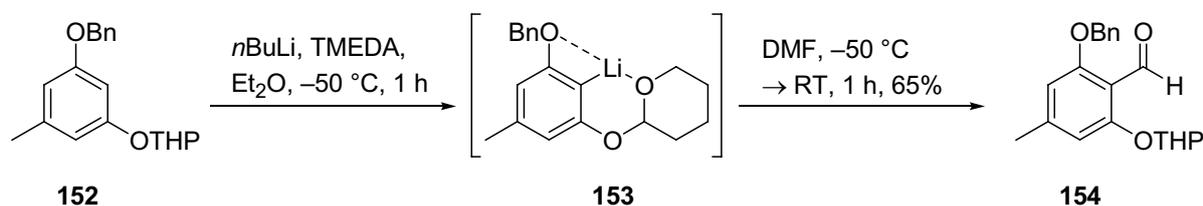


Abbildung 47. Synthese des Aldehyds **154**.

Die Verwendung von *n*-Butyllithium in Kombination mit TMEDA erwies sich als notwendig, da andere in der Literatur beschriebene Metallierungsreagenzien wie *sec*-Butyllithium und *tert*-Butyllithium zu einer weitgehenden Zersetzung des Ausgangsmaterials führten. Dies ist vermutlich auf eine Deprotonierung der benzyliischen Methyleneinheit und nachfolgende Abspaltung der Schutzgruppe zurückzuführen, die bei Verwendung der stärker basischen Reagenzien auftreten kann.^[137] Weiterhin war eine genaue Kontrolle der Reaktionstemperatur notwendig, um eine Zersetzung, die bei höherer Temperatur auch in Gegenwart von *n*-Butyllithium und TMEDA stattfand, zu vermeiden.

Durch Addition der Grignardverbindung **155** an den Aldehyd **154** wurde der sekundäre benzyliische Alkohol **156** als 1:1-Gemisch der beiden möglichen Diastereomere jeweils als racemisches Gemisch erhalten (erstes stereogenes Zentrum in der THP-Gruppe, Abbildung 48).

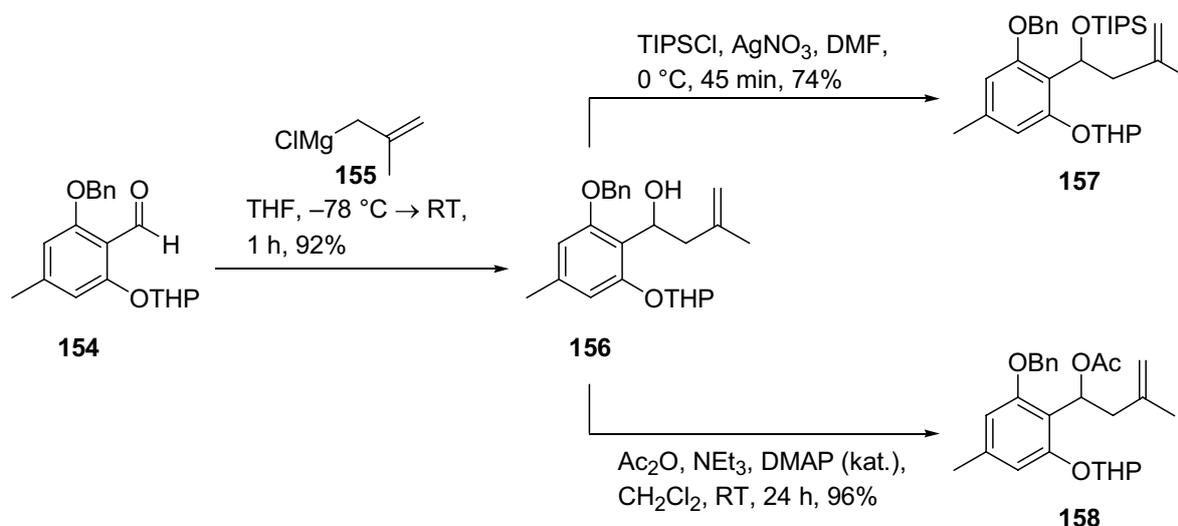


Abbildung 48. Grignard-Addition und Schützung der sekundären Hydroxyfunktionalität.

Anschließend wurde die Hydroxyfunktionalität in **156** orthogonal geschützt. Dazu wurden einerseits die Acetatschutzgruppe und andererseits die Triisopropylsilylschutzgruppe, die aufgrund ihres sterischen Anspruchs eine hohe Stabilität gegenüber einer Vielzahl von sauren und basischen Reaktionsbedingungen aufweist, ausgewählt. Zur Synthese des Silylethers **157** erwies sich eine starke Aktivierung des sterisch anspruchsvollen Chlorsilans durch Zugabe von einem Äquivalent Silbernitrat als notwendig, während die Verwendung von TIPS-Triflat das gewünschte Produkt nur in 29% Ausbeute lieferte und hauptsächlich zur Zersetzung des Eduktes führte. Die Acetylierung von **156** wurde unter Standardbedingungen mit Acetanhydrid durchgeführt, wobei das Acetat **158** in 96% Ausbeute zugänglich war.

Die Entschützung der phenolischen Hydroxyfunktionalität durch Abspaltung der THP-Gruppe erwies sich jedoch aufgrund der Labilität der geschützten sekundären benzylichschen Hydroxyfunktionalitäten als problematisch. So erfolgte bei Umsetzung des Acetats **158** unter sauren Bedingungen in Methanol neben der erwünschten Abspaltung der THP-Schutzgruppe ein Austausch der Acetoxygruppe gegen einen Methoxysubstituenten unter Bildung von **159** (Abbildung 49). Als Intermediat kann ein durch die Nachbarschaft zum elektronenreichen aromatischen Kern stabilisiertes Carbokation angenommen werden, das in einer S_N1 -Reaktion gebildet und durch Methanol abgefangen wird. Die Umsetzung von **158** mit Magnesiumbromid in Diethylether, eine in der Literatur als mild beschriebene Methode zur Abspaltung der THP-Schutzgruppe,^[137, 138] führte ausschließlich zur Zersetzung des Substrates.

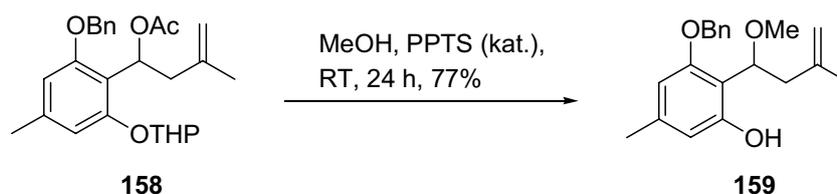


Abbildung 49. Abspaltung der Tetrahydropyranylschutzgruppe und Substitution der Acetoxygruppe.

Die Tetrahydropyranylgruppe des Silylethers **157** erwies sich als ungewöhnlich stabil unter mild-sauren Bedingungen, so dass sich eine Abspaltung nur in Gegenwart katalytischer Mengen Salzsäure erreichen ließ. Auch hier kam es sowohl in Alkoholen (Methanol und Ethanol) als auch in THF/Alkohol- beziehungsweise THF/Wasser-Gemischen zu einem vollständigen Austausch der geschützten benzylichschen Alkoholfunktion gegen einen Alkoxy- bzw. Hydroxysubstituenten.

Daher wurde das Produkt **156** der Grignard-Addition direkt in einem 4:1-Gemisch aus THF und 0.1 M wässriger Salzsäure zum Phenol **160** umgesetzt (Abbildung 50).

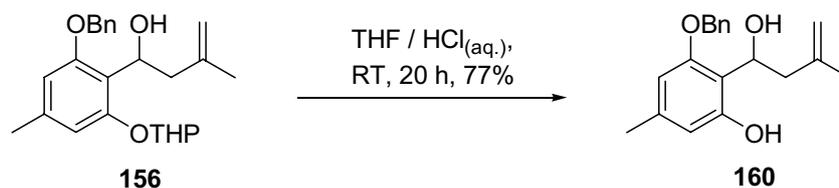
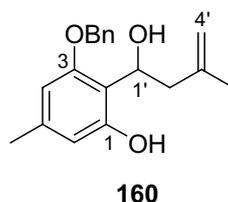


Abbildung 50. Synthese des Alkenylphenols **160**.

Mit **160** stand ein Substrat für den beabsichtigten Aufbau des Chromansystems in einer Domino-Wacker-Heck-Reaktion zur Verfügung. Die Untersuchungen zum Reaktionsverhalten von **160** sind Gegenstand von Kapitel 8.3.

8.1.1 Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten des Alkenylphenols **160**



Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Alkenylphenols **160** (Abbildung 51, S. 51) zeigt im Hochfeldbereich zwei Singuletts bei $\delta = 1.71$ und 2.28 ppm, die den Protonen der 3'- CH_3 und 5- CH_3 -Methylgruppen zuzuordnen sind. Die Methylenprotonen 2'- H_2 resonieren bei $\delta = 2.48$ ppm als Dublett mit einer vicinalen Kopplungskonstante von $J = 6.8$ Hz, welche ebenfalls im Triplet des benachbarten Methinprotons 1'-H bei $\delta = 5.42$ ppm zu finden ist.

Der mittlere Bereich des Spektrums zeigt die Signale der olefinischen Protonen an C-4' bei $\delta = 4.88$ und 4.95 ppm jeweils in Form eines zentrierten Multipletts. Die Resonanzen der Methylenprotonen der Benzylschutzgruppe sind aufgrund ihrer Diastereotopizität bei $\delta = 4.98$ und 5.05 ppm jeweils als Dublett mit einer Geminalkopplungskonstante von $J = 11.5$ Hz und einem ausgeprägten Dacheffekt zu beobachten. Im Tieffeldbereich des Spektrums resonieren die aromatischen Protonen an 4-H und 6-H als Singuletts bei $\delta = 6.32$ und 6.38 ppm. Am stärksten zu tiefem Feld verschoben befindet sich im Bereich von $\delta = 7.28$ – 7.51 ppm das Multiplett der aromatischen Protonen der Benzylgruppe.

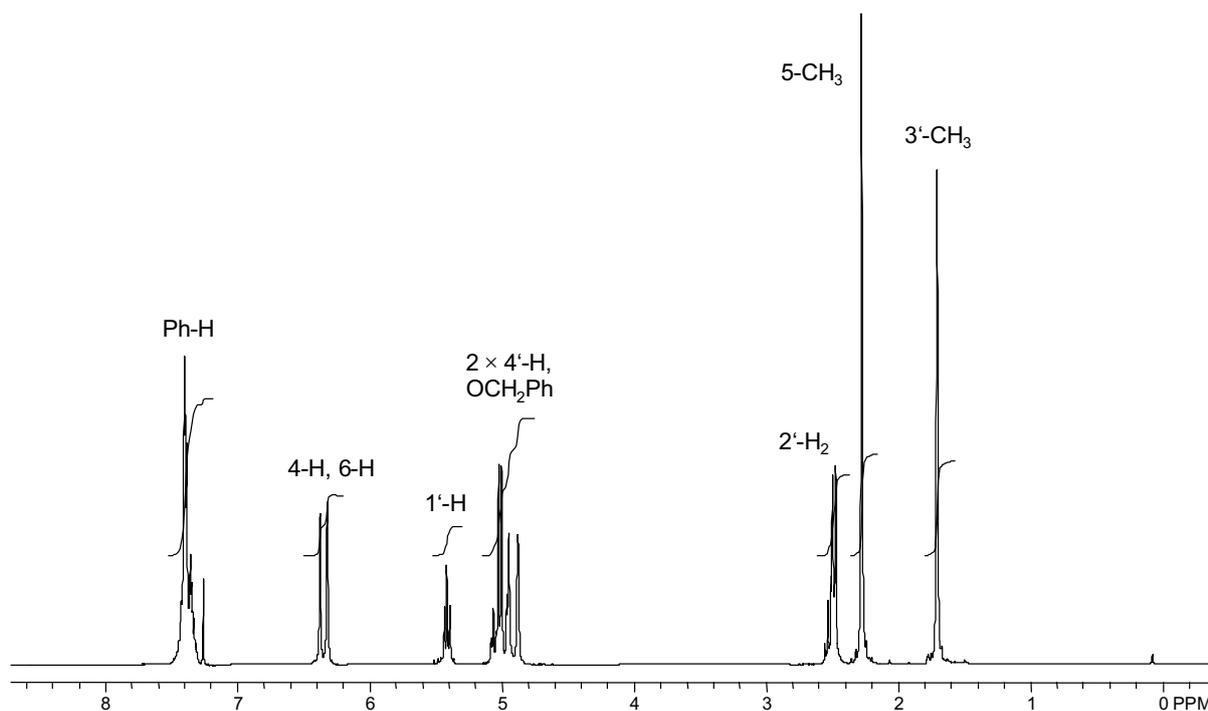


Abbildung 51. ^1H -NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl_3) der Verbindung **160**.

Im ^{13}C -NMR-Spektrum von **160** (Abbildung 52, S. 52) sind im Hochfeldbereich bei $\delta = 21.61$ und 21.68 ppm die Signale der Methylgruppen an C-4' und C-5 zu beobachten. Die Resonanz bei $\delta = 45.42$ ppm ist dem allylischen Methylenkohlenstoffatom C-2' zuzuordnen, während C-1' bei $\delta = 67.84$ ppm aufgrund der Entschirmung durch die Hydroxygruppe bei tieferem Feld resoniert. Im gleichen Bereich bei $\delta = 70.10$ ppm ist ebenfalls die Resonanz des Methylenkohlenstoffatoms der Benzylschutzgruppe zu beobachten. Die Signale bei $\delta = 104.0$, 111.0 , 111.6 und 114.5 ppm sind C-4, C-6 und C-2 des aromatischen Grundkörpers sowie dem olefinischen C-4'-Atom zuzuordnen, während die Resonanzen der Ph-C_o-, Ph-C_p- und Ph-C_m-Kohlenstoffatome der Benzylgruppe bei $\delta = 127.3$, 127.9 und 128.5 ppm weiter ins Tieffeld verschoben sind. Der Tieffeldbereich zeigt außerdem Signale bei $\delta = 137.0$, 139.0 und 142.6 ppm, die den quartären Kohlenstoffatomen Ph-C_i der Benzylgruppe, C-5 des aromatischen Stammfragments sowie dem olefinischen C-3'-Atom zuzuordnen sind. Am weitesten zu tiefem Feld verschoben resonieren aufgrund der Entschirmung durch die Sauerstoffsubstituenten C-1 und C-3 bei chemischen Verschiebungen von $\delta = 155.5$ und 156.9 ppm.

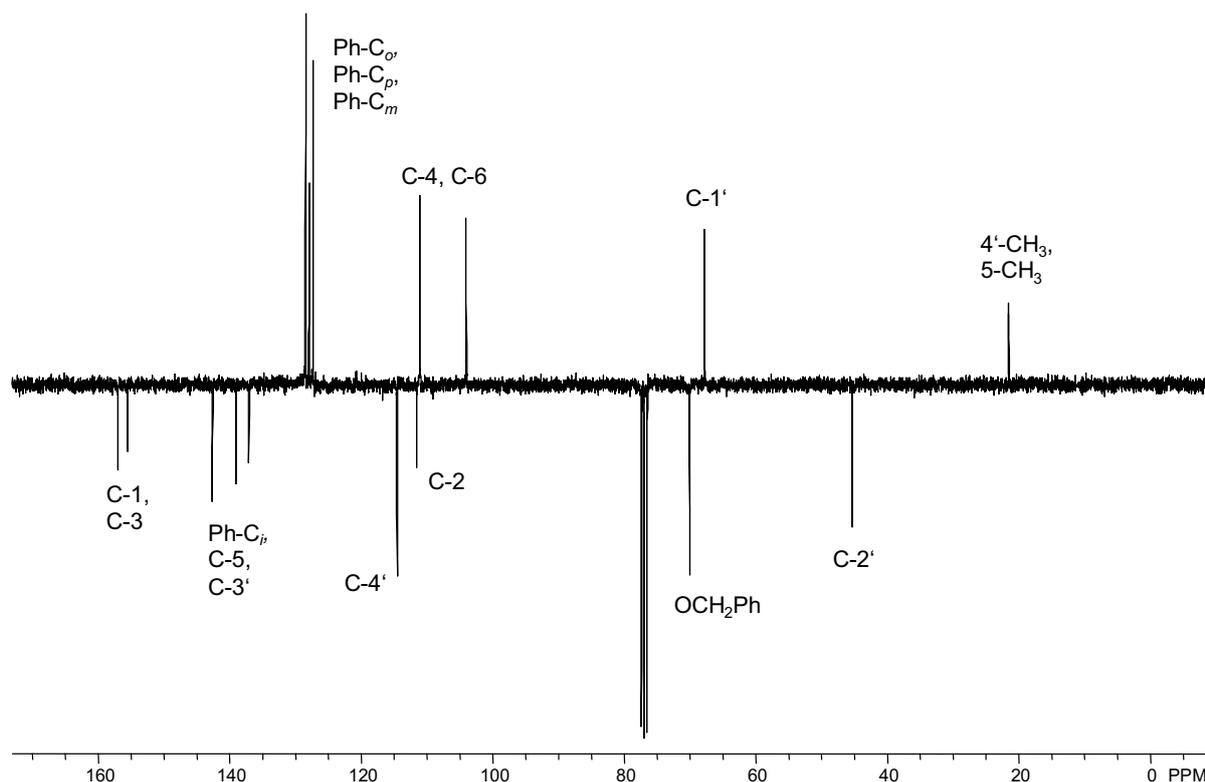


Abbildung 52. ^{13}C -NMR-Spektrum (75 MHz, APT, CDCl_3) der Verbindung **160**.

Das IR-Spektrum der Verbindung **160** zeigt bei einer Wellenzahl von 3394 cm^{-1} die breite Bande der O-H-Valenzschwingung. Weitere charakteristische Banden im Bereich um 3000 cm^{-1} sind den C-H-Valenzschwingungen zuzuordnen, während Absorptionen bei 1224 cm^{-1} und 1109 cm^{-1} auf C-O-Valenzschwingungen hindeuten. Im EI-Massenspektrum ist der Molekülionenpeak $[\text{M}]^+$ bei $m/z = 298.2$ mit einer relativen Intensität von 5% zu beobachten. Ein weiterer Peak bei $m/z = 243.1$ mit der relativen Intensität von 10% kann dem nach Abspaltung der β -Methallyleinheit erhaltenen Fragment $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_7]^+$ zugeordnet werden. Der Basispeak bei $m/z = 91.0$ repräsentiert das Tropyliumion $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$. Ein hochaufgelöstes ESI-Massenspektrum bestätigt zudem die berechnete exakte Masse von 321.1461 für das Addukt $[\text{M}+\text{Na}]^+$ und damit die Summenformel $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_3$ für **160**.

8.2 Synthese des (*S,S*)-Benzyl-BOXAX-Liganden (**146**)

Zur Untersuchung des Reaktionsverhaltens des Alkenylphenols **160** in der enantioselektiven Domino-Reaktion wurde der von T. Hayashi und A. I. Meyers entwickelte (*S,S*)-Benzyl-BOXAX-Ligand (**146**)^[136] nach einem im Arbeitskreis von L. F. Tietze modifizierten Verfahren hergestellt.^[139]

Zunächst wurde 1-Brom-2-methylnaphthalin (**161**) in einer radikalischen Bromierung der Seitenkette mit *N*-Bromsuccinimid (NBS) in 1-Brom-2-brommethylnaphthalin (**162**) überführt (Abbildung 53).^[140] **162** wurde anschließend in einer Sommelet-Reaktion mit einer literaturanalogen Ausbeute von 46% zum Aldehyd **163** umgesetzt,^[141] bevor eine anschließende Oxidation mit Natriumchlorit in Gegenwart von Natriumdihydrogenphosphat und 2-Methyl-2-buten (**164**) die Carbonsäure **165** in 77% Ausbeute lieferte.^[142] Diese wurde nachfolgend in einer vierstufigen Reaktionssequenz ohne Reinigung der Zwischenprodukte in das enantiomerenreine Oxazolin **168** überführt.^[143]

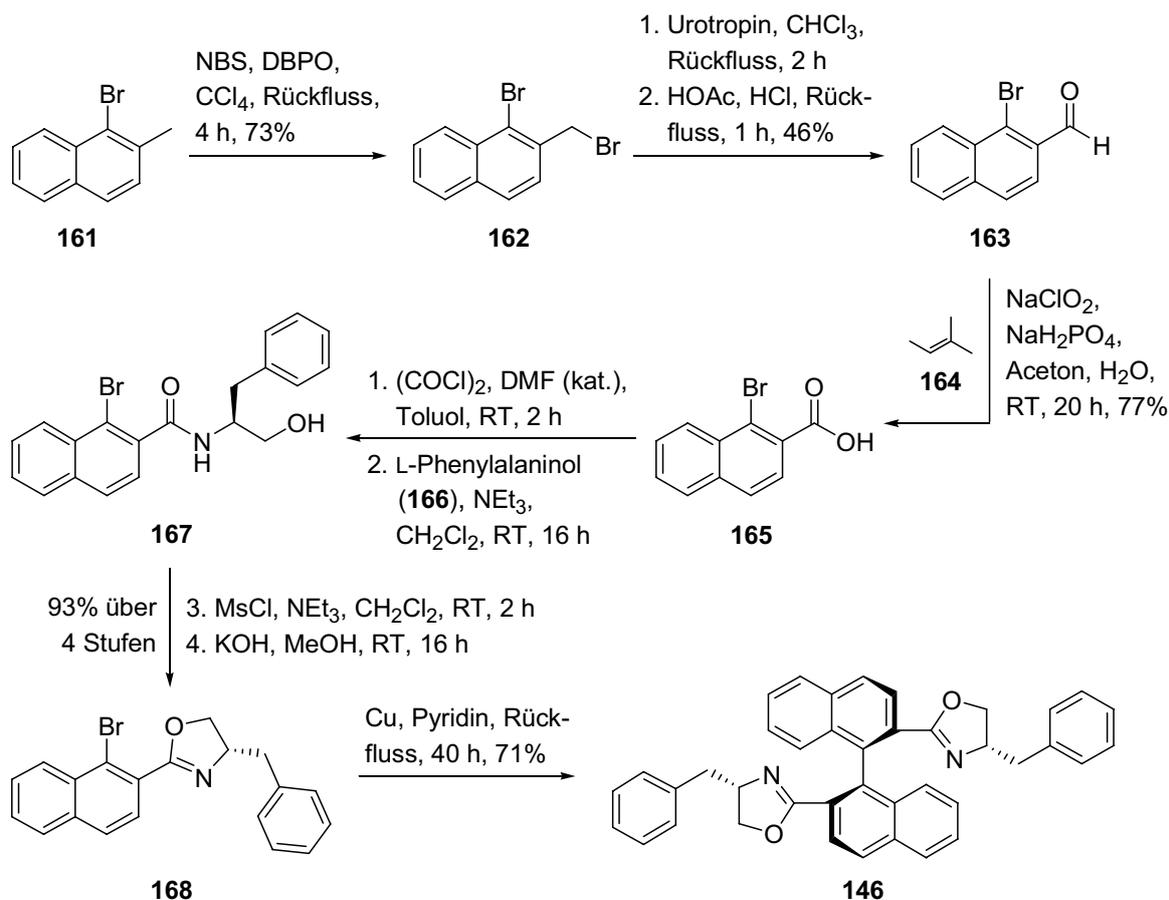


Abbildung 53. Synthese des (*S,S*)-Benzyl-BOXAX-Liganden (**146**).

Dazu wurde das nach Aktivierung von **165** mit Oxalylchlorid und katalytischen Mengen Dimethylformamid (DMF) erhaltene Carbonsäurechlorid mit L-Phenylalaninol (**166**)^[8] in Gegenwart von Triethylamin zum entsprechenden Amid **167** umgesetzt. Die Mesylierung der Hydroxygruppe und eine anschließende basenvermittelte intramolekulare nucleophile Substitution lieferte **168** schließlich in einer Ausbeute von 93% über vier Stufen.

Den Abschluss der Synthese bildete eine diastereoselektive Ullmann-Reaktion, die in Anlehnung an Arbeiten von Meyers^[136b] unter Verwendung von Kupferpulver in Pyridin durchgeführt wurde und den (*S,S*)-Benzyl-BOXAX-Liganden (**146**) nach chromatographischer Reinigung in einer Ausbeute von 71% lieferte. Die Bestimmung der Konfiguration erfolgte durch Vergleich des Drehwertes mit den von Hayashi publizierten Daten.^[136a] Durch Einsatz von D-Phenylalaninol zum Aufbau des Oxazolinsystems ist prinzipiell auch das (*R,R*)-Enantiomer des Liganden zugänglich.

Die Diastereoselektivität in der Ullmann-Reaktion beruht nach einem Vorschlag von M. B. Andrus für das analoge *tert*-Butyl-substituierte System auf der Bildung eines achtgliedrigen Rings **169** aus einer diaryl-*C_{ipso}*-gebundenen Kupfer(I)-Spezies mit zusätzlichem Kupferbromid (Abbildung 54).^[144] Die Konfiguration der Chiralitätsachse wird dabei durch die Minimierung sterischer Interaktionen der Substituenten am Oxazolinring mit den verbrückenden Bromidliganden im Übergangszustand kontrolliert.

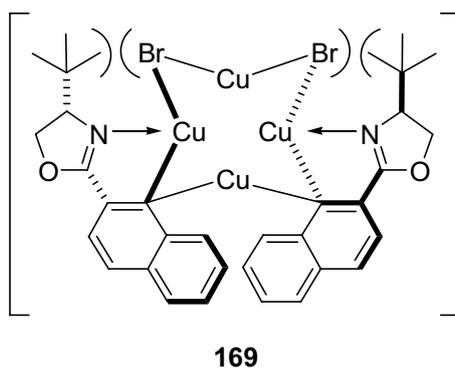


Abbildung 54. Achtgliedriger Übergangszustand zur selektiven Bildung der Chiralitätsachse.

8.3 Domino-Wacker-Heck-Reaktion des Alkenylphenols **160**

Zum Aufbau des Chromansystems wurde die Domino-Wacker-Heck-Reaktion des Alkenylphenols **160** mit Methylacrylat (**142**) unter verschiedenen Bedingungen zunächst in Abwesenheit des BOXAX-Liganden untersucht (Abbildung 55 und Tabelle 1). Dabei konnte jedoch ausschließlich eine Zersetzung des Substrates beobachtet werden (Einträge 1–3). In Gegenwart des chiralen (*S,S*)-Benzyl-BOXAX-Liganden (**146**) wurde erst bei erhöhter Temperatur ein schleppender Umsatz beobachtet, wobei das gewünschte Produkt **170** jedoch auch hier nicht erhalten werden konnte. Nach einer Reaktionszeit von vier Tagen bei 60 °C wurden lediglich 9% des Edukts neben 24% des Aldehyds **171** isoliert (Eintrag 4).

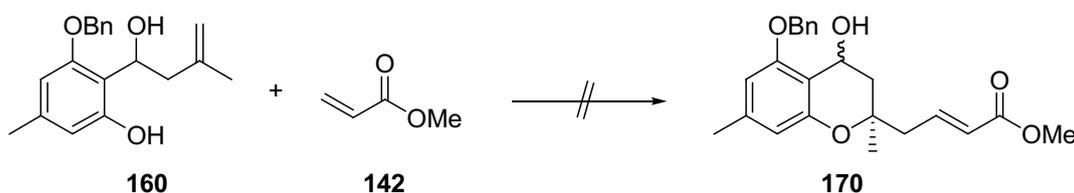


Abbildung 55. Domino-Wacker-Heck-Reaktion des Alkenylphenols **160**.

	Bedingungen	Ergebnis
1	10 mol-% Pd(OTFA) ₂ , 5.0 Äq. 142 , 4.0 Äq. <i>p</i> -Benzochinon, CH ₂ Cl ₂ , RT, 5 d	Zersetzung
2	10 mol-% Pd(PhCN) ₂ Cl ₂ , 5.0 Äq. 142 , 4.0 Äq. <i>p</i> -Benzochinon, CH ₂ Cl ₂ , RT, 12 h	Zersetzung
3	10 mol-% PdCl ₂ , 5.0 Äq. 142 , 4.0 Äq. <i>p</i> -Benzochinon, CH ₂ Cl ₂ , RT, 12 h	Zersetzung
4	10 mol-% Pd(OTFA) ₂ , 40 mol-% BOXAX 146 , 5.0 Äq. 142 , 4.0 Äq. <i>p</i> -Benzochinon, CH ₂ Cl ₂ , 60 °C, 4 d	9% 160 , 24% 171

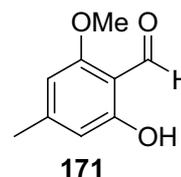


Tabelle 1. Untersuchungen zur Domino-Wacker-Heck-Reaktion des Alkenylphenols **160**.

Da das gewünschte Chroman **170** in den beschriebenen Untersuchungen nicht erhalten werden konnte, wurde dieser Ansatz nicht weiter verfolgt. Zum Aufbau des Chromansystems sollten daher, wie im folgenden Kapitel beschrieben, Substrate hergestellt werden, die in der benzylichen Position keine Hydroxyfunktionalität aufweisen.

8.4 Synthese eines Alkenylphenols vom Typ 141

Die Synthese des *ortho*-Alkenylphenols vom Typ **141** wurde ebenfalls ausgehend von Orcinol (**143**) durchgeführt, doch wurde aufgrund der Instabilität der Benzylgruppe in der Lithiierung und unter hydrogenolytischen Bedingungen die stabilere Methylgruppe als Schutzgruppe für die phenolischen Hydroxygruppen bevorzugt. Gemäß dieser Strategie wurde Orcinol (**143**) zunächst in den entsprechenden Dimethylether **172** überführt (Abbildung 56).^[145] Die Darstellung des Aldehyds **173** gelang anschließend durch Metallierung von **172** mit *n*-Butyllithium in Gegenwart von TMEDA und nachfolgender Umsetzung mit DMF in einer sehr guten Ausbeute von 87%.^[146]

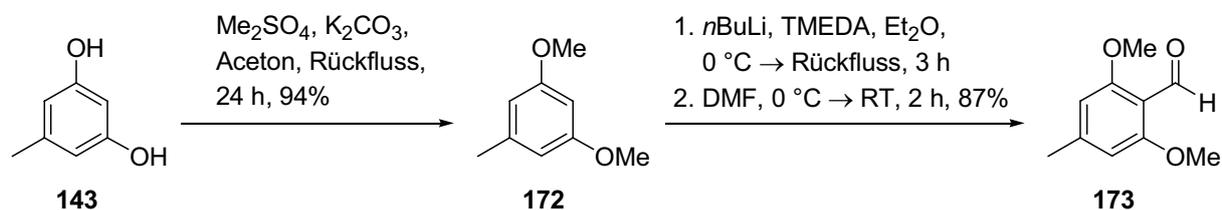


Abbildung 56. Synthese des Aldehyds **173**.

Die Überführung des Aldehyds **173** in das α,β -ungesättigte Keton **175** konnte in einer Hochtemperatur-Wittig-Reaktion mit dem stabilisierten Phosphorylid **174** in 98% Ausbeute erreicht werden (Abbildung 57, S. 57). Aufgrund des hohen Preises von **174** und der ungünstigen Atomökonomie der Wittig-Reaktion wurde für größere Ansätze eine basenvermittelte Aldolkondensation von **173** mit Aceton in Gegenwart von wässriger NaOH-Lösung bevorzugt, die **175** in 84% Ausbeute lieferte. Bei der anschließenden Hydrierung der Doppelbindung unter Normaldruck mit Palladium auf Aktivkohle als Katalysator entstand neben dem gewünschten gesättigten Keton **177** auch der entsprechende Alkohol **176** in Ausbeuten von 7–10%.

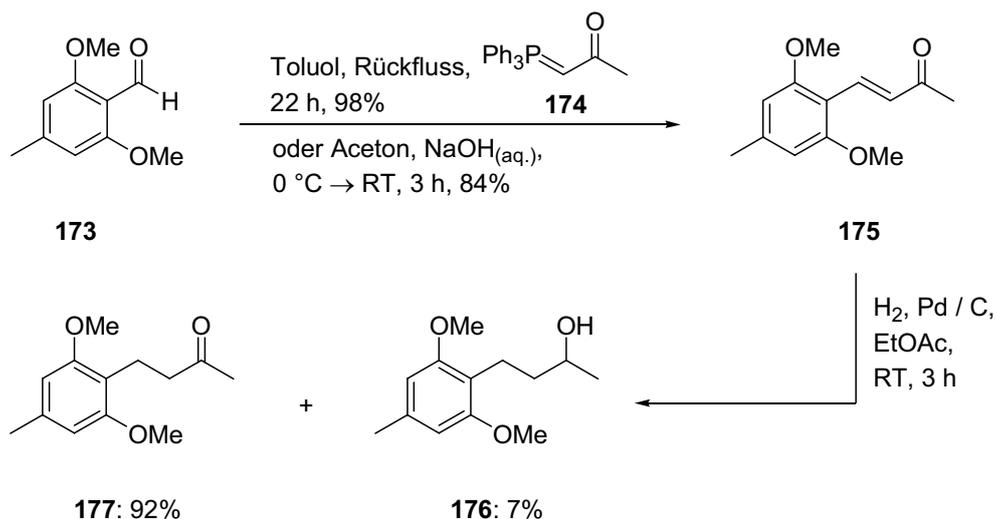


Abbildung 57. Synthese des α,β -ungesättigte Ketons **175** und Hydrierung der Doppelbindung.

Nach der einfach durchzuführenden säulenchromatographischen Trennung der beiden Produkte konnte der Alkohol **176** unter Swern-Bedingungen zum gewünschten Keton **177** oxidiert werden (Abbildung 58).

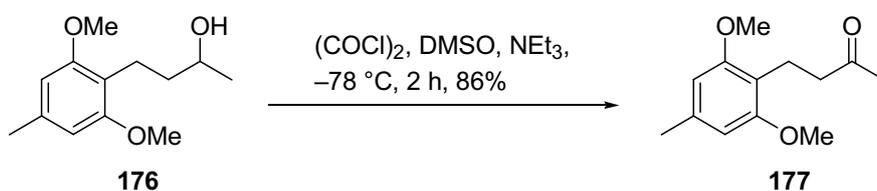


Abbildung 58. Swern-Oxidation des Alkohols **176**.

Die Überführung der Carbonylfunktionalität in **177** in die erforderliche olefinische Doppelbindung erfolgte durch eine Lombardo-Methylierung^[147] in 82% Ausbeute (Abbildung 59).

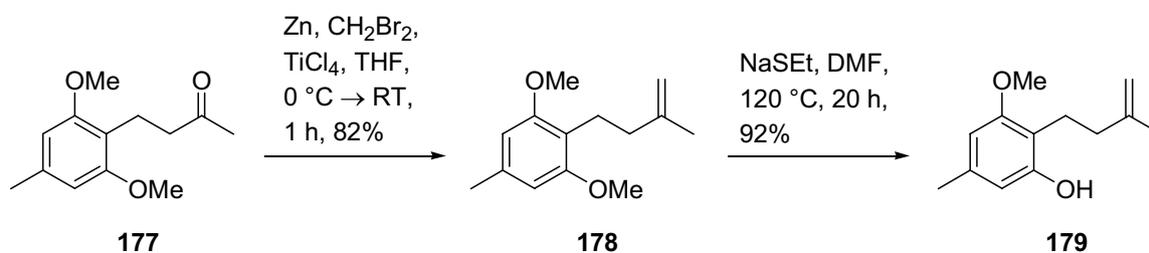
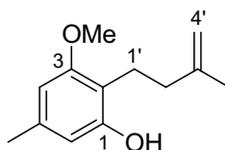


Abbildung 59. Synthese des Alkenylphenols **179**.

Diese Methode wurde einer Wittig-Reaktion von **177** mit Methyltriphenylphosphoniumbromid und *n*-Butyllithium als Base vorgezogen, da diese die Bildung chromatographisch nichtabtrennbarer Nebenprodukte begünstigte.

Die abschließende Monodemethylierung von **178** unter Verwendung von Natriumethanthiolat in DMF lieferte das gewünschte Alkenylphenol **179** in einer Gesamtausbeute von 48% über sechs Stufen ausgehend von kommerziell erhältlichem Orcinol (**143**).

8.4.1 Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten des Alkenylphenols **179**



179

Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Alkenylphenols **179** (Abbildung 60) zeigt im Hochfeldbereich zwei charakteristische Singulets bei chemischen Verschiebungen von $\delta = 1.82$ und 2.29 ppm, die den Protonen der Methylgruppen an C-3' beziehungsweise am Aromaten zugeordnet werden können.

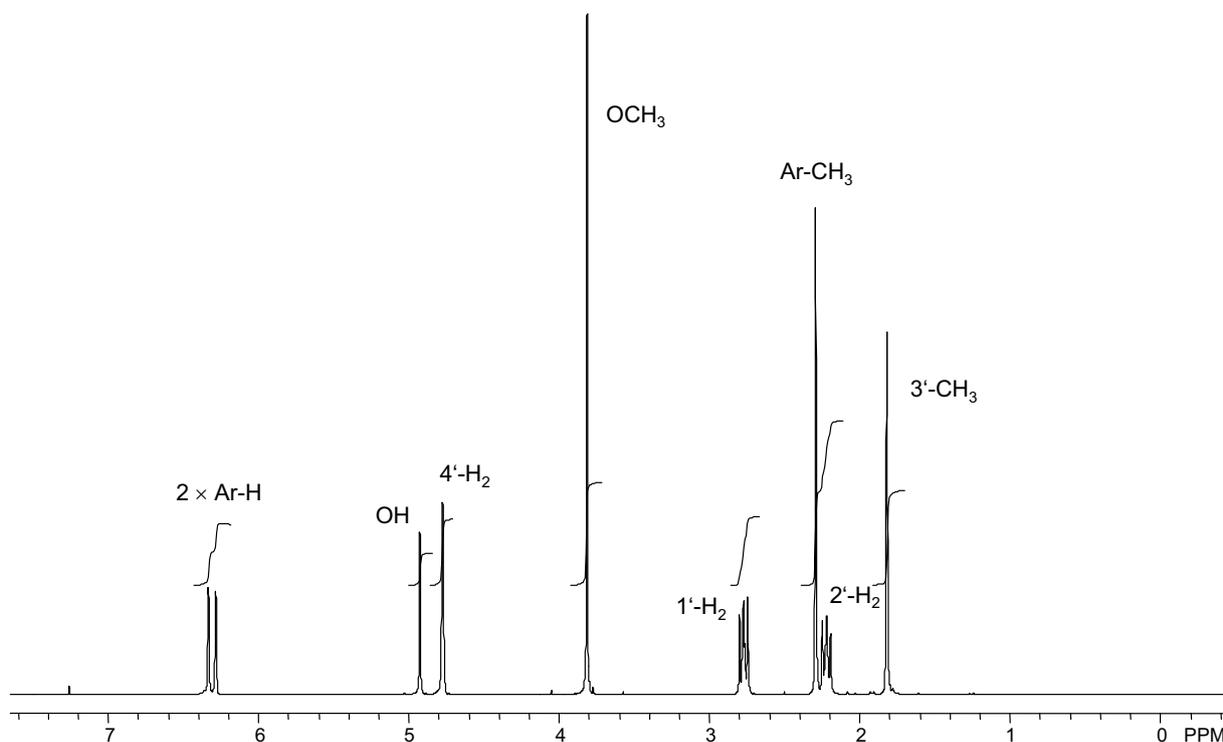


Abbildung 60. $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (300 MHz, CDCl_3) des Alkenylphenols **179**.

Die Methylenprotonen 2'-H₂ und 1'-H₂ resonieren aufgrund magnetischer Inäquivalenz jeweils als Multiplett in den Bereichen $\delta = 2.17\text{--}2.27$ und $2.73\text{--}2.82$ ppm. Das Signal bei $\delta = 3.82$ ppm kann den Protonen der an den Aromaten gebundenen Methoxygruppe zugeordnet werden. Zu tiefem Feld verschoben befinden sich die Resonanzen der olefinischen 4'-H₂-Protonen bei $\delta = 4.78$ ppm in Form eines zentrierten Multipletts und der phenolischen OH-Gruppe bei $\delta = 4.93$ ppm als Singulett. Am weitesten ins Tieffeld verschoben resonieren erwartungsgemäß die aromatischen 4-H- und 6-H-Protonen bei $\delta = 6.29$ und 6.34 ppm jeweils als Singulett.

Die Signale im Hochfeldbereich des ¹³C-NMR-Spektrums von **179** (Abbildung 61) bei $\delta = 21.46$, 21.65 und 22.67 ppm sind den Kohlenstoffatomen der beiden Methylgruppen und dem benzylichen C-1'-Atom zuzuordnen.

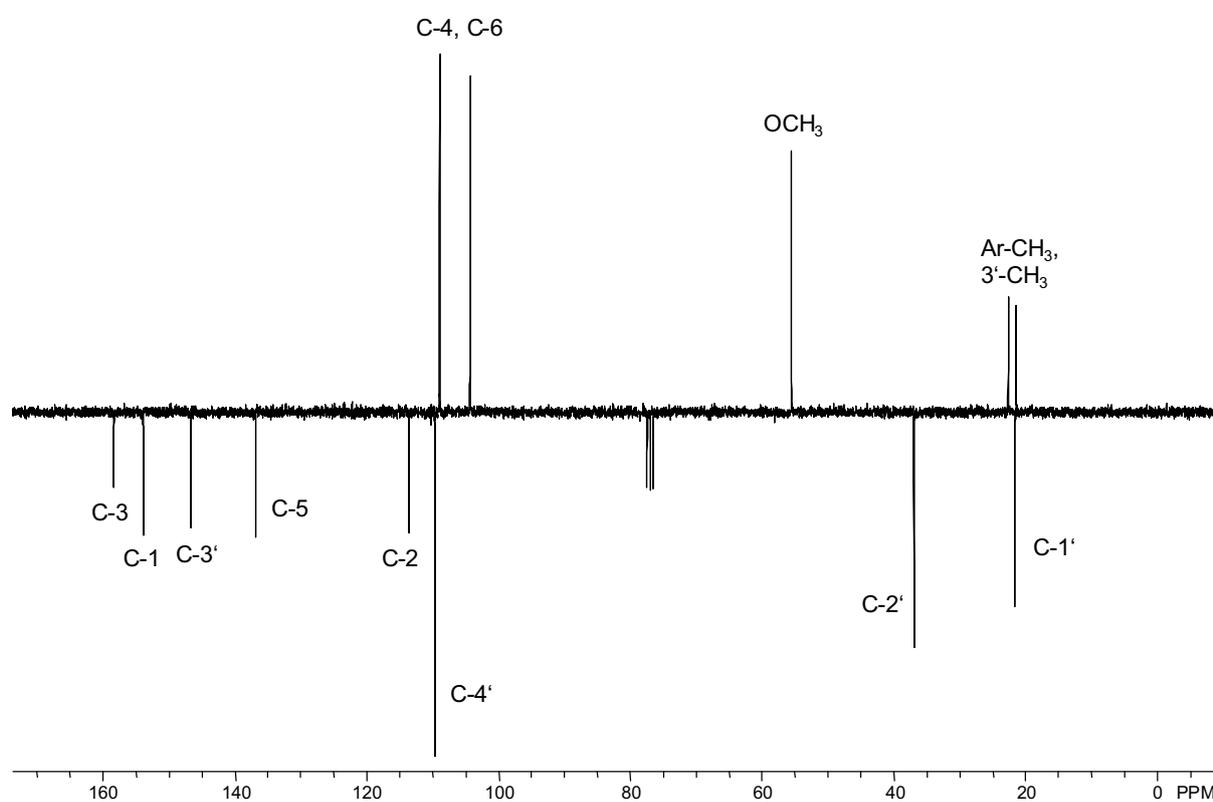


Abbildung 61. ¹³C-NMR-Spektrum (75 MHz, APT, CDCl₃) des Alkenylphenols **179**.

Weiter ins Tieffeld verschoben befinden sich die Resonanzen des allylischen C-2'-Methylenkohlenstoffatoms bei $\delta = 37.02$ ppm und der aromatischen Methoxygruppe bei $\delta = 55.56$ ppm im für diese Funktionalität charakteristischen Bereich. Im Tieffeldbereich resonieren zunächst die aromatischen Kohlenstoffatome C-4, C-6 und C-2 bei $\delta = 104.3$, 109.0 und 113.6 ppm sowie das olefinische C-4'-Atom bei $\delta = 109.6$ ppm. Weiter zu tiefem Feld verschoben folgen die Resonanzen von C-5 bei

$\delta = 136.9$ ppm und des quartären olefinischen C-3'-Atoms bei $\delta = 146.8$ ppm sowie der durch die Sauerstoffsubstituenten am stärksten entschirmten Atome C-1 und C-3 des aromatischen Kerns bei $\delta = 154.0$ und 158.4 ppm.

Charakteristisch für das IR-Spektrums der Verbindung **179** sind die breite Bande der O-H-Valenzschwingung bei einer Wellenzahl von 3442 cm^{-1} und die den C-H-Valenzschwingungen zuzuordnenden Banden im Bereich um 3000 cm^{-1} . Weitere intensive Absorptionen bei 1163 cm^{-1} und 1097 cm^{-1} weisen auf C-O-Valenzschwingungen hin. Im EI-Massenspektrum ist der Molekülionenpeak $[M]^+$ bei $m/z = 206.1$ mit einer relativen Intensität von 28% zu beobachten. Der Basispeak bei $m/z = 151.1$ ist dem durch Abspaltung der β -Methallyleinheit erhaltenen Fragment $[M-C_4H_7]^+$ zuzuordnen. Die Hochauflösung des EI-Massenspektrums bestätigt weiterhin die für das $[M]^+$ -Ion berechnete exakte Masse von 206.1307 und damit die Summenformel $C_{13}H_{18}O_2$ für **179**.

8.5 Domino-Wacker-Heck-Reaktion des Alkenylphenols **179**

Zum Aufbau des Chromansystems wurde eine Domino-Wacker-Heck-Reaktion des *ortho*-Alkenylphenols **179** mit Methylacrylat (**142**) und Palladium(II)-trifluoracetat als Katalysator untersucht, wobei die Reaktion zunächst in Abwesenheit eines chiralen Liganden durchgeführt wurde. In Gegenwart von *p*-Benzochinon als Reoxidationsmittel und Dichlormethan als Lösungsmittel wurde nach einer Reaktionszeit von 8 h bei Raumtemperatur das Chroman *rac*-**180** in 68% Ausbeute als racemisches Gemisch erhalten (Abbildung 62).

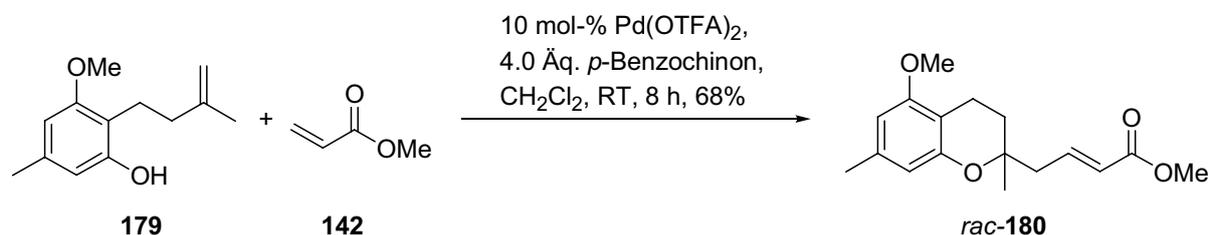


Abbildung 62. Domino-Wacker-Heck-Reaktion des Alkenylphenols **179**.

Dabei erwies sich eine genaue Kontrolle der Reaktionszeit und des Umsatzes als notwendig, da bei verlängerten Reaktionszeiten das Nebenprodukt *rac*-**181** in verstärktem Maße gebildet wurde (Abbildung 63, S. 61).

So ließ sich *rac*-**181** auch aus dem Chroman *rac*-**180** bei einer Reaktionszeit von 26 h unter den Bedingungen der Domino-Reaktion in 67% Ausbeute darstellen. Die Position des Acrylatsubstituenten am C-8-Kohlenstoffatom des Chroman-Systems konnte NMR-spektroskopisch durch Auswertung von HMBC-Messungen bestimmt werden.

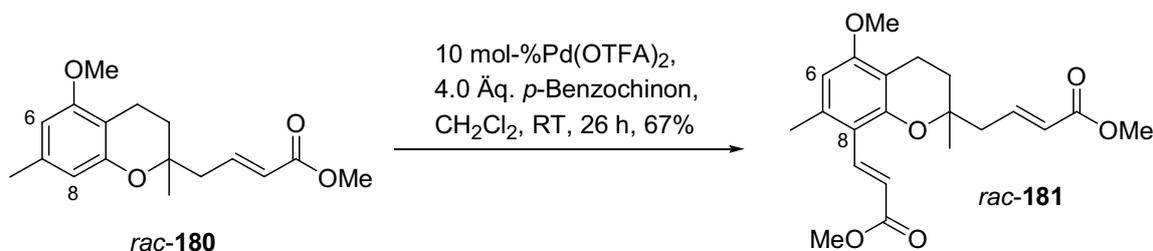


Abbildung 63. Folgereaktion des Chromans *rac*-**180**.

Bei dieser Reaktion handelt es sich um eine sogenannte Fujiwara-Moritani-Arylierung, die auch als oxidative Heck-Reaktion bezeichnet wird.^[148] In ihrem Verlauf findet zunächst eine elektrophile aromatische Substitution unter Bildung eines σ -Aryl-Palladium(II)-Intermediates statt, das in Analogie zur Heck-Reaktion eine Insertionsreaktion mit Methylacrylat (**142**) eingeht.^[149] Nach β -Hydrideliminierung werden das Kupplungsprodukt *rac*-**181** und eine Palladium(0)-Spezies erhalten, die durch *p*-Benzoquinon zur katalytisch aktiven Palladium(II)-Spezies regeneriert wird.^[150] Wie aufgrund dieser mechanistischen Annahme zu erwarten war, konnte in einem Kontroll-experiment in Abwesenheit von *p*-Benzoquinon bei geringem Umsatz des Substrates *rac*-**180** nur eine sehr langsame Bildung von *rac*-**181** beobachtet werden. Die dazu notwendige Reoxidation erfolgte wahrscheinlich durch in der Reaktionslösung vorhandenen Sauerstoff. Die in beiden Fällen beobachtete Regioselektivität kann auf die geringere sterische Hinderung der C-8- gegenüber der C-6-Position (Abschirmung durch die benachbarte Methoxygruppe) zurückgeführt werden.

Zum enantioselektiven Aufbau des quartären stereogenen Zentrums des Chroman-systems wurde die Domino-Wacker-Heck-Reaktion anschließend in Gegenwart des (*S,S*)-Benzyl-BOXAX-Liganden (**146**) durchgeführt (Abbildung 64 und Tabelle 2, S. 62)

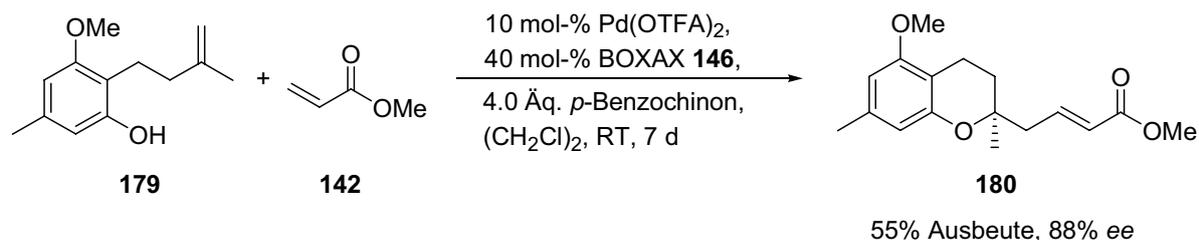


Abbildung 64. Enantioselektive Domino-Wacker-Heck-Reaktion des Alkenylphenols **179**.

	Bedingungen	Ausbeute	ee
1	10 mol-% Pd(OTFA) ₂ , 40 mol-% BOXAX 146 , 5.0 Äq. 142 , 4.0 Äq. <i>p</i> -Benzochinon, CH ₂ Cl ₂ , RT, 7 d	43%	86%
2	10 mol-% Pd(OTFA) ₂ , 40 mol-% BOXAX 146 , 5.0 Äq. 142 , 4.0 Äq. <i>p</i> -Benzochinon, DCE, RT, 7 d	55%	88%
3	10 mol-% Pd(OTFA) ₂ , 40 mol-% BOXAX 146 , 5.0 Äq. 142 , 4.0 Äq. <i>p</i> -Benzochinon, DCE, 60 °C, 3 d	62%	58%
4	10 mol-% Pd(OTFA) ₂ , 40 mol-% BOXAX 146 , 5.0 Äq. 142 , 4.0 Äq. <i>p</i> -Benzochinon, Benzol, RT, 7 d	38%	73%
5	10 mol-% Pd(OTFA) ₂ , 40 mol-% BOXAX 146 , 5.0 Äq. 142 , 4.0 Äq. <i>p</i> -Benzochinon, Dioxan, DMSO oder MeOH, RT	---	---

Tabelle 2. Untersuchungen zur enantioselektiven Domino-Wacker-Heck-Reaktion des Alkenylphenols **179**.

Dabei erwies sich die Verwendung von 1,2-Dichlorethan (DCE) gegenüber Dichlormethan bezüglich der erhaltenen Ausbeuten und Enantioselektivitäten als vorteilhaft (Einträge 1 und 2). Nach einer Reaktionszeit von sieben Tagen bei Raumtemperatur wurde das Chroman **180** in einer Ausbeute von 55% und einem Enantiomerenüberschuss von 88% erhalten. Da keine weiteren Produkte isoliert werden konnten, ist die moderate Ausbeute vermutlich auf die konkurrierende Zersetzung des Substrates unter den oxidierenden Reaktionsbedingungen während der für einen vollständigen Umsatz notwendigen langen Reaktionszeit zurückzuführen. Eine Reaktionsführung bei erhöhter Temperatur lieferte zwar bei kürzerer Reaktionszeit eine höhere Ausbeute, die jedoch von erheblichen Einbußen der

Enantioselektivität begleitet wurde (Eintrag 3). Bei Versuchen, die Reaktion bei Raumtemperatur durch vorherige Deprotonierung des Phenols mit Natrium-*tert*-butoxid zu beschleunigen, war kein Umsatz des Substrates zu beobachten. Weiterhin wurde der Einfluss verschiedener Lösungsmittel untersucht, wobei zufriedenstellende Reaktivitäten nur in DCE, Dichlormethan und Benzol (Eintrag 4) beobachtet wurden, während in Dioxan, DMSO und Methanol, die ebenfalls in Wacker-Oxidationen eingesetzt werden,^[84] keine Reaktion stattfand (Eintrag 5).

8.5.1 Mechanismus der Domino-Wacker-Heck-Reaktion

Der postulierte Mechanismus der Domino-Wacker-Heck-Reaktion kann als Kombination einer Palladium-katalysierten enantioselectiven Wacker-Cyclisierung gefolgt von einer Heck-Reaktion angesehen werden (Abbildung 65).^[134]

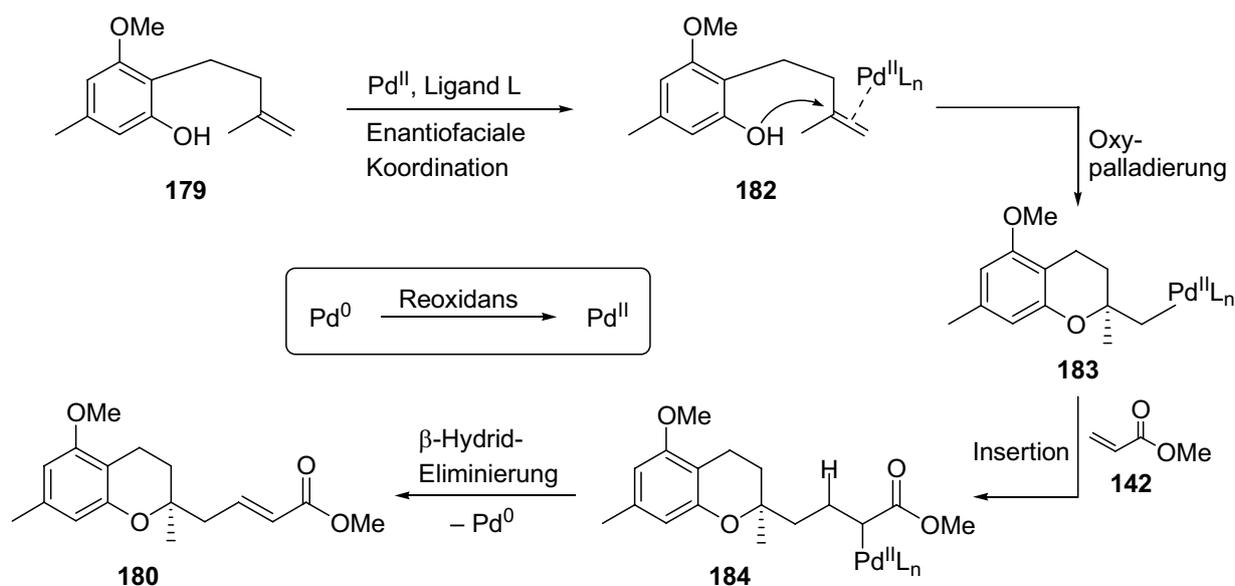
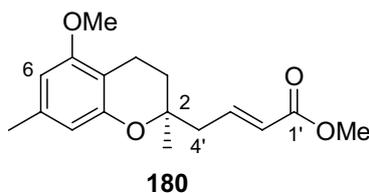


Abbildung 65. Postulierter Mechanismus der Domino-Wacker-Heck-Reaktion.

Im ersten Teilschritt findet eine enantiofaciale Koordination des in situ aus Palladium(II)-trifluoracetat und dem enantiomerenreinen BOXAX-Liganden gebildeten chiralen Katalysators an die Doppelbindung des Substrates **179** unter Ausbildung des π -Komplexes **182** statt. Eine intramolekulare Oxypalladierung liefert den σ -Komplex **183**, wobei das quartäre stereogene Zentrum reagenzkontrolliert mit einer hohen Enantioselektivität aufgebaut wird. Da **183** aufgrund der Abwesenheit von Wasserstoffatomen in der β -Position keine β -Hydrideliminierung eingehen kann, schließt sich eine intermolekulare Heck-Reaktion unter Insertion in die Doppelbindung

von Methylacrylat (**142**) an. Aus dem erhaltenen Intermediat **184** werden durch β -Hydrideliminierung das Produkt **180** und eine Palladium(0)-Spezies freigesetzt. Zur katalytischen Reaktionsführung ist daher eine Regeneration der aktiven Palladium(II)-Spezies durch das Reoxidationsmittel *p*-Benzochinon erforderlich.

8.5.2 Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten des Chromans **180**



Der Hochfeldbereich des ^1H -NMR-Spektrums des Chromans **180** (Abbildung 66) zeigt bei chemischen Verschiebungen von $\delta = 1.29$ und 2.28 ppm zwei charakteristische Singulets, die den Methylprotonen 2-CH_3 und Ar-CH_3 zuzuordnen sind.

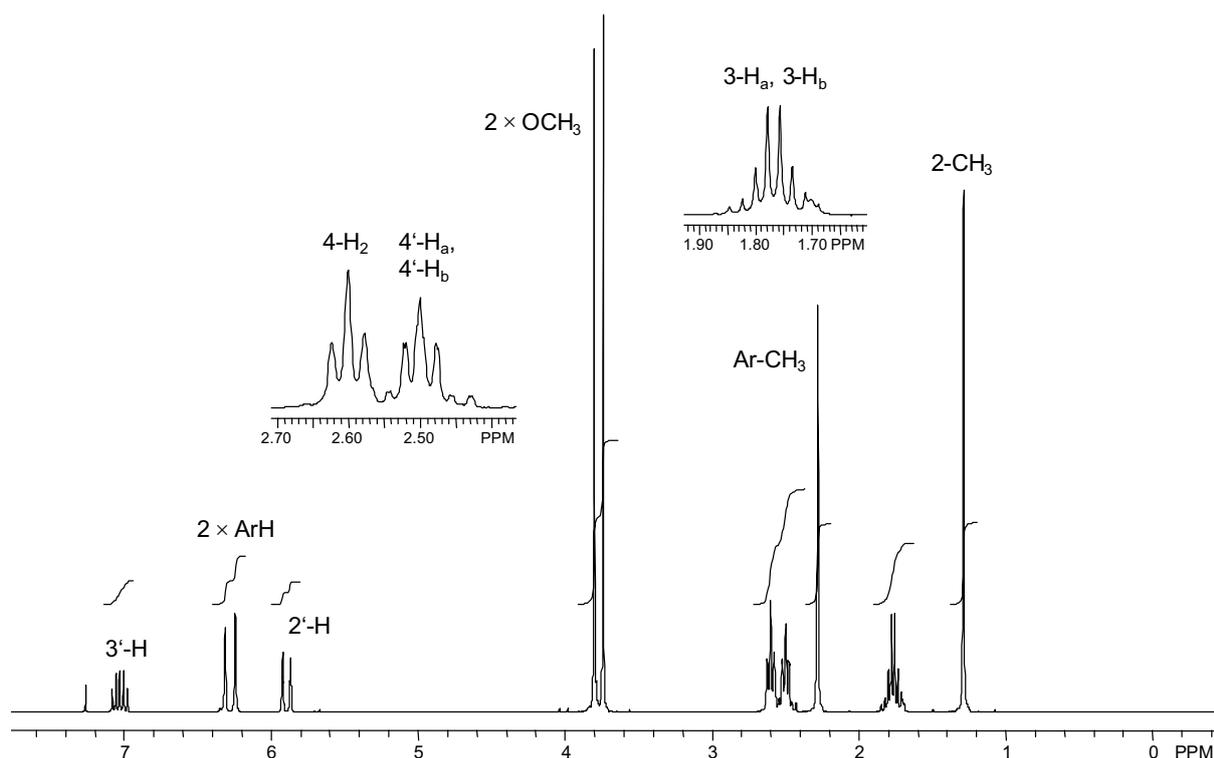


Abbildung 66. ^1H -NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl_3) des Chromans **180**.

Die Methylenprotonen an C-3 des Chromangerüsts resonieren aufgrund ihrer Diastereotopizität bei $\delta = 1.74$ und 1.80 ppm jeweils als Dublett vom Triplet mit einer geminalen Kopplungskonstante von $J = 13.8$ Hz und einer Vicinalkopplung von $J = 6.9$ Hz zu 4-H_2 . Für die ebenfalls diastereotopen Methylenprotonen $4'\text{-H}_a$ und $4'\text{-H}_b$

in der Allylposition der Seitenkette findet man bei $\delta = 2.47$ und 2.53 ppm jeweils ein Dublett vom Dublett vom Dublett mit einer Geminalkopplung von $J = 14.1$ Hz, einer vicinalen Kopplungskonstante von $J = 7.8$ Hz zum benachbarten olefinischen 3'-H- und einer Allylkopplung von $J = 1.1$ Hz zum 2'-H-Proton. Die diastereotopen benzyllischen Methylenprotonen 4-H₂ sind zufällig magnetisch äquivalent, da sie keine Geminalkopplung zeigen. Sie treten bei $\delta = 2.60$ ppm in Resonanz und koppeln mit den benachbarten Methylenprotonen an C-3, so dass ein Triplett mit einer Kopplungskonstante von $J = 6.9$ Hz beobachtet wird. Im mittleren Bereich des Spektrums sind die Singulets der Methylprotonen der Esterfunktionalität bei $\delta = 3.74$ ppm und der aromatischen Methoxygruppe bei $\delta = 3.80$ ppm zu finden. Weiter zu tiefem Feld verschoben resoniert das olefinische 2'-H-Proton bei $\delta = 5.90$ ppm als Dublett vom Triplett mit einer vicinalen Kopplungskonstante von $J = 15.6$ Hz zum benachbarten 3'-H, was auf die (*E*)-Konfiguration der Doppelbindung schließen lässt. Des Weiteren ist eine Allylkopplung von $J = 1.1$ Hz zu den Methylenprotonen an C-4' zu beobachten. Die Vicinalkopplung von $J = 15.6$ Hz findet sich im Dublett vom Triplett der 3'-H-Resonanz bei $\delta = 7.03$ ppm neben einer weiteren Vicinalkopplung von $J = 7.8$ Hz zu den Methylenprotonen an C-4' wieder. Erwartungsgemäß resonieren im Tieffeldbereich ebenfalls die Protonen des aromatischen Kerns jeweils als Singulett bei $\delta = 6.25$ und 6.31 ppm.

Die Signale im Hochfeldbereich des ¹³C-NMR-Spektrums von **180** (Abbildung 67, S. 66) bei $\delta = 16.35$, 30.54 und 42.15 ppm sind den Kohlenstoffatomen C-4 und C-3 des Chromansystems zuzuordnen, während die Methylgruppen am aromatischen Kern und am stereogenen Zentrum an C-2 bei $\delta = 21.57$ beziehungsweise 24.27 ppm resonieren. Die Signale bei $\delta = 51.43$ und 55.29 ppm können den Methoxygruppen der Esterfunktionalität und am aromatischen Ring zugeordnet werden. Charakteristisch ist weiterhin die Resonanz des asymmetrisch substituierten C-2-Atoms bei $\delta = 74.98$ ppm. Im mittleren und im Tieffeldbereich findet man zunächst bei $\delta = 102.7$, 110.4 , 106.7 und 137.2 ppm die Signale der Kohlenstoffatome des aromatischen Kerns (C-6, C-8, C-4a und C-7) sowie bei $\delta = 123.9$ und 144.3 ppm der olefinischen Doppelbindung (C-2', C-3'). Am weitesten ins Tieffeld verschoben resonieren C-5 und C-8a aufgrund der Abschirmung durch die Sauerstoffsubstituenten bei $\delta = 153.7$ und 157.6 ppm sowie das Carboxylkohlenstoffatom C-1' bei $\delta = 166.6$ ppm im für die Esterfunktionalität typischen Bereich.

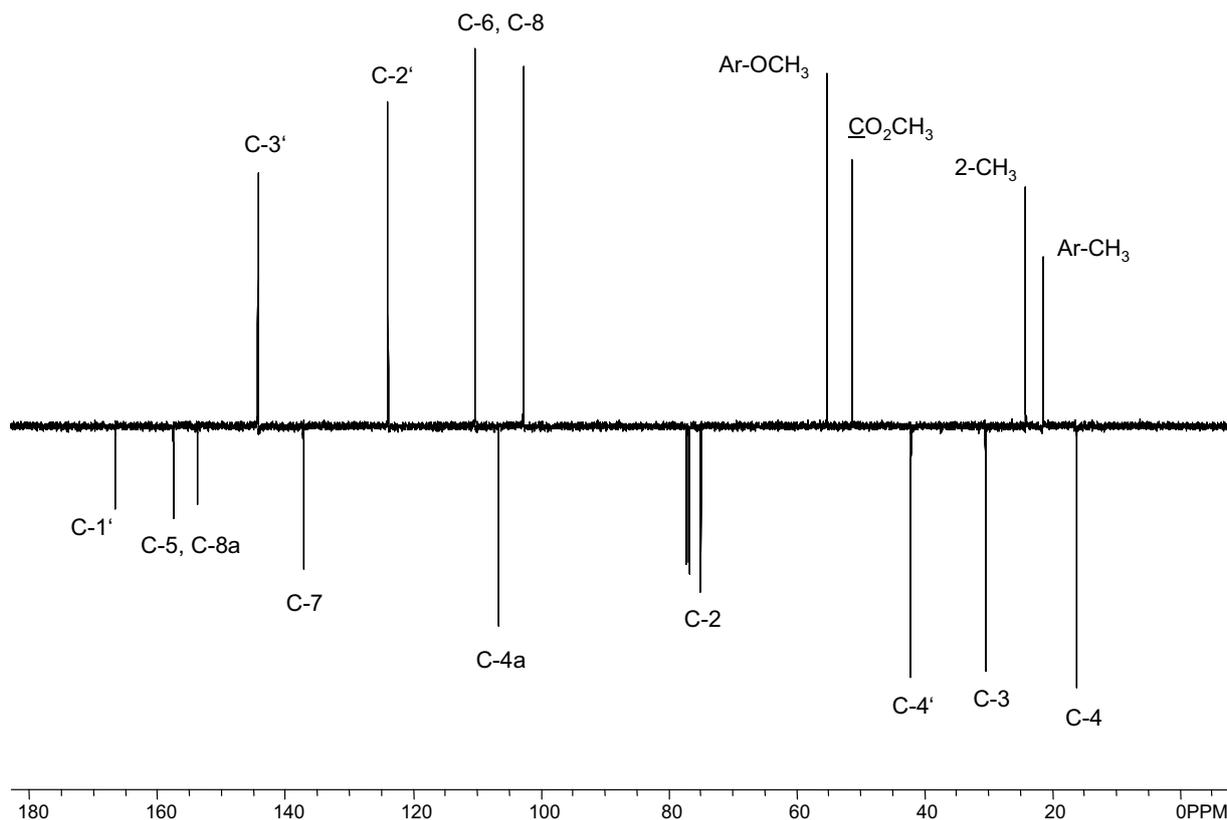


Abbildung 67. ^{13}C -NMR-Spektrum (125 MHz, APT, CDCl_3) des Chromans **180**.

Charakteristische Banden des IR-Spektrums von **180** im Bereich um 3000 cm^{-1} sind den C-H-Valenzschwingungen zuzuordnen, während die intensive Bande der C=O-Valenzschwingung bei einer Wellenzahl von 1725 cm^{-1} zu beobachten ist.

Das ESI-Massenspektrum zeigt bei $m/z = 603.3$ ein Signal mit einer relativen Intensität von 37%, das dem dimeren Addukt $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ zugeordnet werden kann. Die Signale monomerer Addukte sind bei $m/z = 313.1$ für $[\text{M}+\text{Na}]^+$ und bei 291.2 für $[\text{M}+\text{H}]^+$ mit relativen Intensitäten von 100% sowie 73% zu beobachten. Die ESI-Hochauflösung bestätigt weiterhin die für $[\text{M}+\text{Na}]^+$ und $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechneten exakten Massen von 313.1410 beziehungsweise 291.1591 und damit die Summenformel $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_4$ für **180**.

8.6 Enantioselektive Synthese des Chromans 180 unter Verwendung der Domino-Wacker-Carbonylierungsreaktion

Für die Synthese des Chromans **180** wurde aufgrund der moderaten Ausbeuten und langen Reaktionszeiten in der Domino-Wacker-Heck-Reaktion eine alternative Route ausgearbeitet, deren Schlüsselschritt eine enantioselektive Domino-Wacker-Carbonylierungsreaktion darstellt. **180** sollte anschließend aus dem Produkt **185** (Abbildung 68) dieser Domino-Reaktion durch eine C₂-Kettenverlängerung unter Ausnutzung der Carbonylfunktionalität aufgebaut werden.

8.6.1 Domino-Wacker-Carbonylierungsreaktion des Alkenylphenols 179

Das Phenol **179** wurde zunächst unter den von J. Zinngrebe im Rahmen der Vitamin E-Synthese entwickelten Standard-Reaktionsbedingungen unter einer Kohlenmonoxid-Atmosphäre bei Normaldruck in Gegenwart von 10 mol-% Palladiumtrifluoracetat, 40 mol-% des BOXAX-Liganden **146** und *p*-Benzochinon in Methanol umgesetzt.^[135a] Nach einer Reaktionszeit von 15 h bei Raumtemperatur wurde das Chroman **185** (Abbildung 68) in einer guten Ausbeute von 80% und einem hervorragenden Enantiomerenüberschuss von 96% erhalten.

Im Rahmen der Optimierung der Reaktionsbedingungen wurde eine ausführliche Untersuchung zur Verringerung der benötigten Katalysatormenge durchgeführt. Hierbei konnte bei jeweils gleicher Konzentration des Substrates **179** und gleicher Reaktionszeit das Produkt **185** unabhängig von der Katalysatorbeladung in jeweils derselben hohen Ausbeute und Enantiomerenreinheit wie zuvor erhalten werden. Als günstig erwies sich der Einsatz von 3 mol-% Palladiumtrifluoracetat und 12 mol-% des BOXAX-Liganden **146** unter Beibehaltung des Palladium/Ligand-Verhältnisses von 1:4, während eine weitere Absenkung der Katalysatorbeladung auf 1 mol-% zu einer deutlichen Abnahme der Reaktionsgeschwindigkeit und einer Verminderung der Enantioselektivität führte.

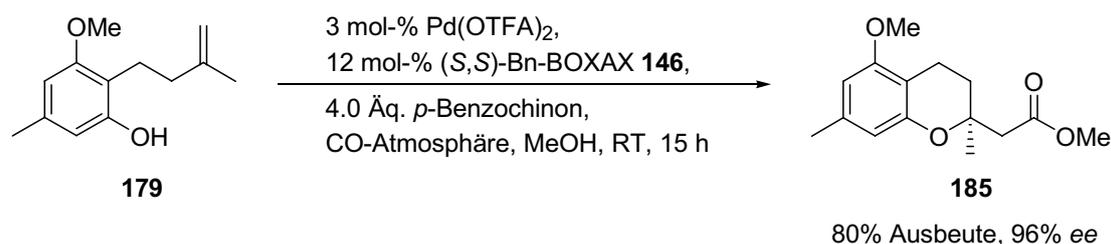


Abbildung 68. Enantioselektive Domino-Wacker-Carbonylierungsreaktion von **179**.

8.6.2 Mechanismus der Domino-Wacker-Carbonylierungsreaktion

Im postulierten Verlauf der Domino-Wacker-Carbonylierungsreaktion findet wie im Fall der in Kapitel 8.5.1 beschriebenen Domino-Wacker-Heck-Transformation nach einer enantiofacialen Koordination eine intramolekulare Oxypalladierung unter selektiver Bildung des quartären stereogenen Zentrums im Palladium- σ -Komplex **183** statt (Abbildung 69).^[135] Da **183** aufgrund fehlender β -ständiger Wasserstoffatome keine β -Hydrideliminierung eingehen kann, erfolgt in Gegenwart von Kohlenmonoxid eine Insertion des CO-Moleküls in die Palladium-Kohlenstoff- σ -Bindung unter Ausbildung einer Acyl-Palladium-Spezies **186**. Im Terminationsschritt wird **186** durch einen nucleophilen Angriff von Methanol, das ebenfalls als Lösungsmittel fungiert, unter Bildung des Esters **185** und einer Palladium(0)-Spezies abgefangen, die durch *p*-Benzochinon zur katalytisch aktiven Palladium(II)-Spezies reoxidiert wird.

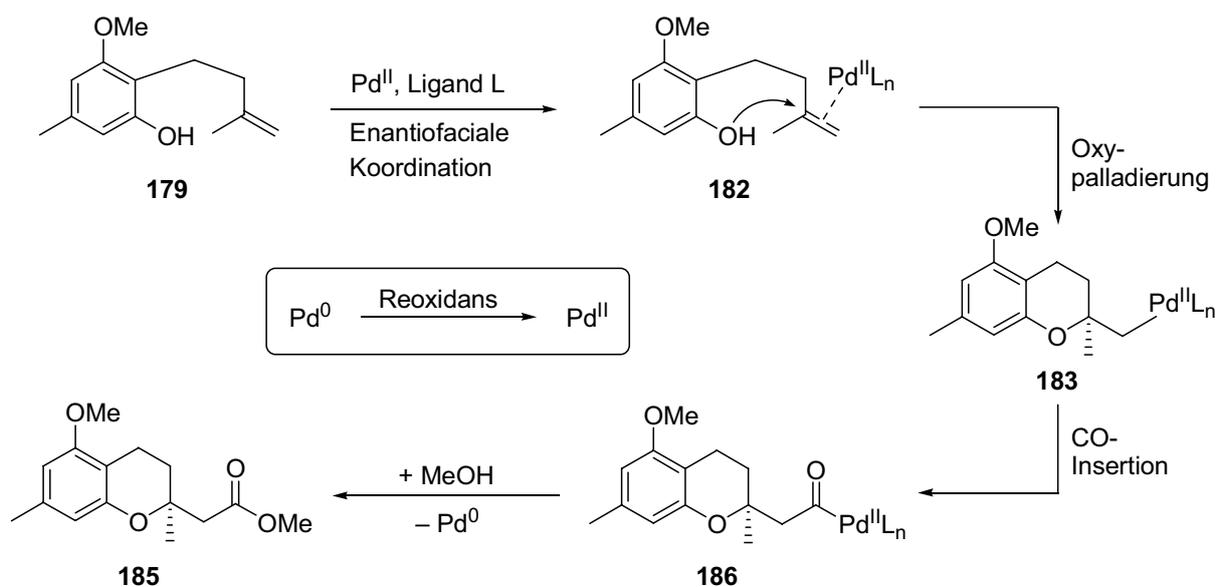
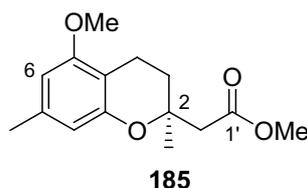


Abbildung 69. Postulierter Mechanismus der Domino-Wacker-Carbonylierungsreaktion.

8.6.3 Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten des Chromans 185



Im Hochfeldbereich des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums des Chromans **185** (Abbildung 70) sind zwei Singulets bei chemischen Verschiebungen von $\delta = 1.42$ und 2.26 ppm zu beobachten, die jeweils den an das quartäre stereogene Zentrum und an den aromatischen Kern gebundenen Methylgruppen zugeordnet werden können.

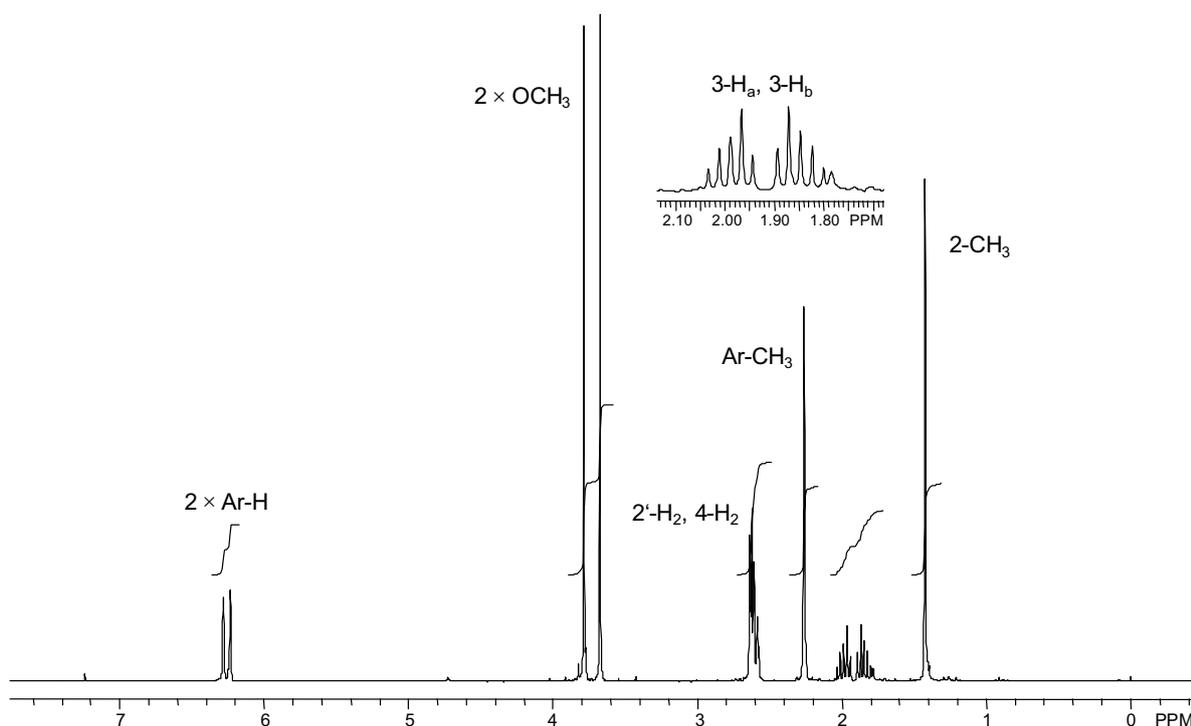


Abbildung 70. $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (300 MHz, CDCl_3) des Chromans **185**.

Die diastereotopen Methylenprotonen 3-H_a und 3-H_b resonieren bei $\delta = 1.85$ und 1.99 ppm jeweils in Form eines Dubletts vom Triplet mit einer geminalen Kopplungskonstante von $J = 13.8$ Hz und einer Vicinalkopplung von $J = 6.8$ Hz zu den benachbarten Methylenprotonen an C-4. Die Resonanzen der 4-H_2 -Protonen und der zur Carbonylfunktionalität α -ständigen $2'\text{-H}_2$ -Methylenprotonen überlagern sich im Bereich von $\delta = 2.55\text{--}2.66$ ppm zu einem Multiplett. Im mittleren Bereich des Spektrums sind bei $\delta = 3.68$ und 3.79 ppm die charakteristischen Singulets für die Methoxygruppen des Methylesters und des Aryl-Methylethers zu finden, während die

Protonen des aromatischen Kerns erwartungsgemäß im Tieffeldbereich bei $\delta = 6.24$ und 6.29 ppm ebenfalls in Form von Singulets resonieren.

Der Hochfeldbereich des ^{13}C -NMR-Spektrums der Verbindung **185** (Abbildung 71) zeigt neben den Resonanzen der beiden Methylgruppen am aromatischen Ring und an C-2 bei $\delta = 21.53$ und 24.64 ppm auch die Signale der Methylenkohlenstoffatome C-4 und C-3 des Chromansystems, die bei $\delta = 16.42$ und 30.30 ppm zu beobachten sind.

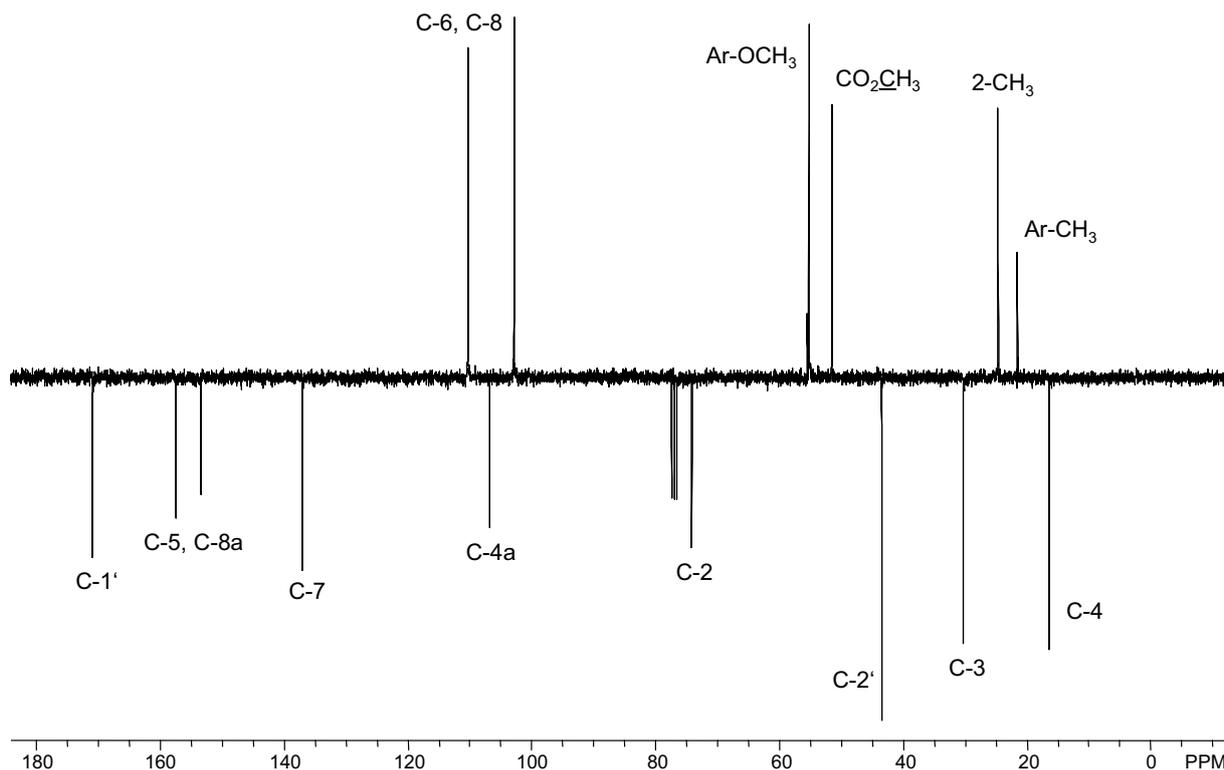


Abbildung 71. ^{13}C -NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl_3) des Chromans **185**.

Weiter zu tiefem Feld verschoben resoniert das zur Esterfunktionalität α -ständige C-2'-Atom bei $\delta = 43.5$ ppm. Charakteristisch sind weiterhin die Resonanzen der Methoxygruppen bei $\delta = 51.46$ und 55.25 ppm sowie des asymmetrisch substituierten quartären C-2-Atoms bei $\delta = 74.15$ ppm. Die Signale der Kohlenstoffatome des aromatischen Kerns beobachtet man bei $\delta = 102.9$, 110.4 (C-6 und C-8), 106.8 (C-4a) und 137.1 ppm (C-7); aufgrund der Entschirmung durch die Sauerstoffsubstituenten erfahren die Resonanzen des C-5- und des C-8a-Atoms eine Verschiebung zu tiefem Feld und sind bei $\delta = 153.5$ und 157.5 ppm zu finden. Am weitesten ins Tieffeld verschoben resoniert erwartungsgemäß das Carboxylkohlenstoffatom C-1' der Methyl-estergruppe bei $\delta = 170.9$ ppm.

Im IR-Spektrum von **185** tritt neben den markanten Banden der C-H-Valenzschwingungen im Bereich um 3000 cm^{-1} die intensive Bande der C=O-Valenzschwingung bei einer Wellenzahl von 1738 cm^{-1} hervor, die im für Ester typischen Bereich liegt.

Das EI-Massenspektrum zeigt den Molekülionenpeak $[M]^+$ bei $m/z = 264.3$ mit einer relativen Intensität von 58% sowie bei $m/z = 191.2$ des durch Abspaltung der Seitenkette erhaltenen Fragments $[M-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3]^+$ mit einer Intensität von 49%. Ein hochaufgelöstes ESI-Massenspektrum bestätigt außerdem die für das Addukt $[M+H]^+$ berechnete exakte Masse von 265.1434 und damit die Summenformel $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_4$ für **185**.

8.6.4 Überführung des Produktes der Domino-Wacker-Carbonylierungsreaktion in das Chroman **180**

Zur Synthese des enantiomerenreinen Chromans **180** war eine C_2 -Kettenverlängerung notwendig, welche durch Reduktion des Esters **185** zum entsprechenden Aldehyd **187** und anschließende Umsetzung mit einem geeigneten Phosphonat in einer Wittig-Horner-Reaktion erreicht werden sollte (Abbildung 72).

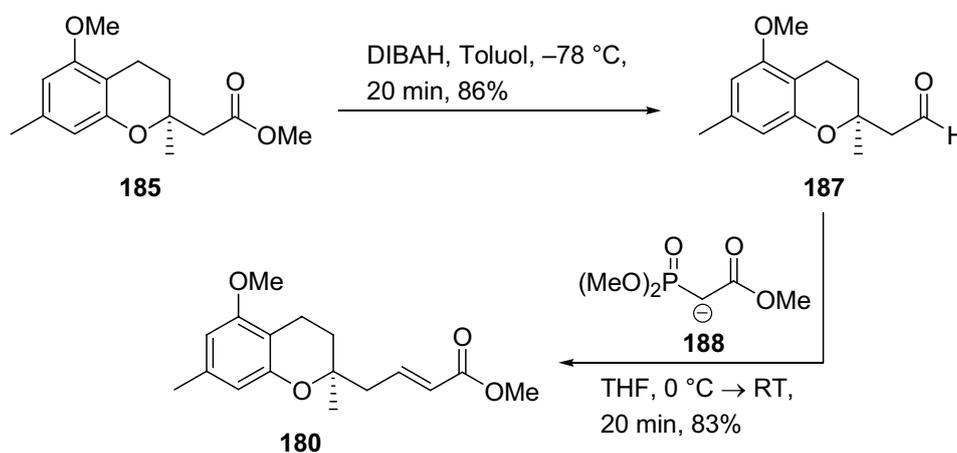


Abbildung 72. Überführung des Domino-Produktes **185** in den α,β -ungesättigten Ester **180**.

Die Reduktion von **185** zum Aldehyd wurde in einer Stufe unter Verwendung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ durchgeführt und lieferte **187** in 86% Ausbeute neben 8% des entsprechenden Alkohols. Für die anschließende Wittig-Horner-Reaktion wurde Trimethylphosphonoacetat durch Deprotonierung mit Natriumhydrid in das Anion **188** überführt und dieses mit **187** umgesetzt. Dabei wurde

das (*E*)-Isomer **180** in 83% Ausbeute neben 14% des (*Z*)-Isomers erhalten. Beide Doppelbindungsisomere konnten durch säulenchromatographische Trennung in reiner Form isoliert werden; die Geometrie der Doppelbindung spielte jedoch für die in Kapitel 9 beschriebenen Transformationen keine Rolle.

8.6.5 Bestimmung der absoluten Konfiguration

Zur Bestimmung der absoluten Konfiguration des stereogenen Zentrums an C-2 des Chromans **185** wurde ein Vergleich der optischen Drehwerte eines aus **185** hergestellten Folgeproduktes mit den entsprechenden publizierten Werten herangezogen.

Dazu wurde **185** in das Vinylchroman **191** überführt, dessen (*R*)-Enantiomer^[146] literaturbekannt ist (Abbildung 73). Der Ester **185** wurde mit Lithiumaluminiumhydrid in nahezu quantitativer Ausbeute zum primären Alkohol **189** reduziert und dieser anschließend mit *ortho*-Nitrophenylselenocyanat (**190**) in Gegenwart von Tri-*n*-butylphosphan zum entsprechenden Selenoether umgesetzt. Nachfolgende Oxidation mit *meta*-Chlorperbenzoesäure (*m*CPBA) und Selenoxid-Eliminierung^[151] lieferten das gewünschte Vinylchroman **191** in einer Ausbeute von 88%.

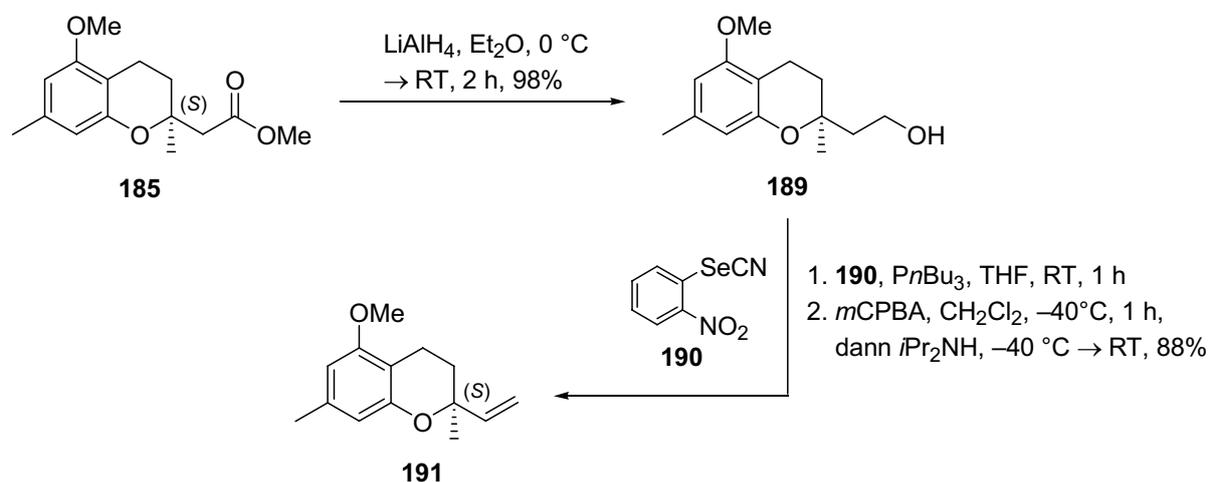


Abbildung 73. Synthese des Vinylchromans **191**.

Die analytischen Daten von **191** stimmen mit Ausnahme des Vorzeichens des $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -Wertes, das entgegengesetzt ist, mit den Literaturangaben überein (**191**: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -52.7$ ($c = 1.5$, CHCl_3), (*R*)-Enantiomer:^[146] $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +54.0$ ($c = 2.18$, CHCl_3)). Daraus folgt, dass das Produkt **185** der Domino-Wacker-Carbonylierungsreaktion bei Verwendung des (*S,S*)-Benzyl-BOXAX-Liganden (**146**) die (*S*)-Konfiguration besitzt.

9 Synthese des Tetrahydroxanthenon-Gerüsts

Der Aufbau des Tetrahydroxanthenon-Systems sollte gemäß der Retrosynthese durch eine intramolekulare Acylierungsreaktion erfolgen. Daher musste das Chroman **180** zunächst in ein entsprechendes Chromanon überführt werden, das anschließend zum tricyclischen Grundgerüst umgesetzt werden sollte.

9.1 Benzylische Oxidation des Chromansystems

Da viele Methoden zur Oxidation benzylicher Methylengruppen auch für die allylische Oxidation geeignet sind, wurde zur gezielten Untersuchung der benzylichen Oxidation zunächst die Doppelbindung des α,β -ungesättigten Esters **180** in Gegenwart von Palladium auf Aktivkohle hydriert (Abbildung 74).

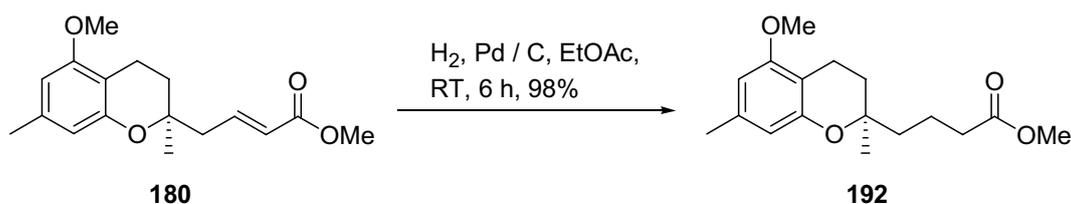


Abbildung 74. Hydrierung des α,β -ungesättigten Esters **180**.

Für die benzyliche Oxidation des Chromansystems zu einem 4-Chromanon wurden zunächst klassische Methoden untersucht. Dabei fand bei Verwendung von Kaliumpermanganat,^[152] Cerammoniumnitrat^[153] oder Chromtrioxid^[154] ausschließlich eine Zersetzung des Substrates **192** statt, während in Gegenwart von Pyridiniumchlorochromat (PDC) oder IBX^[155] keine Reaktion zu beobachten war. Die zur Oxidation von Tetrahydronaphthalinen zu α -Tetralonen beschriebene Reagenzkombination DDQ/Wasser^[156] in Dioxan, Dichlormethan oder Benzol führte bei Anwendung auf das Chroman **192** ebenfalls nicht zur Bildung des gewünschten Chromanons, sondern lieferte ausschließlich das Chromen **194** in Ausbeuten von 40–50% (Abbildung 75, S. 74). Bei Kontrolle der Reaktion mittels Dünnschichtchromatographie war das kurzzeitige Auftreten einer polaren Zwischenstufe zu beobachten, die bei kurzer Reaktionszeit isoliert und als Chromanol **193** identifiziert werden konnte. Aus diesem ging das Chromen **194** vermutlich durch Eliminierung von Wasser in Gegenwart des stark sauren aus DDQ gebildeten Hydrochinons hervor. Die

Durchführung der Oxidation in einem gepufferten THF/Wasser-Gemisch führte jedoch ebenfalls ausschließlich zu **194**.

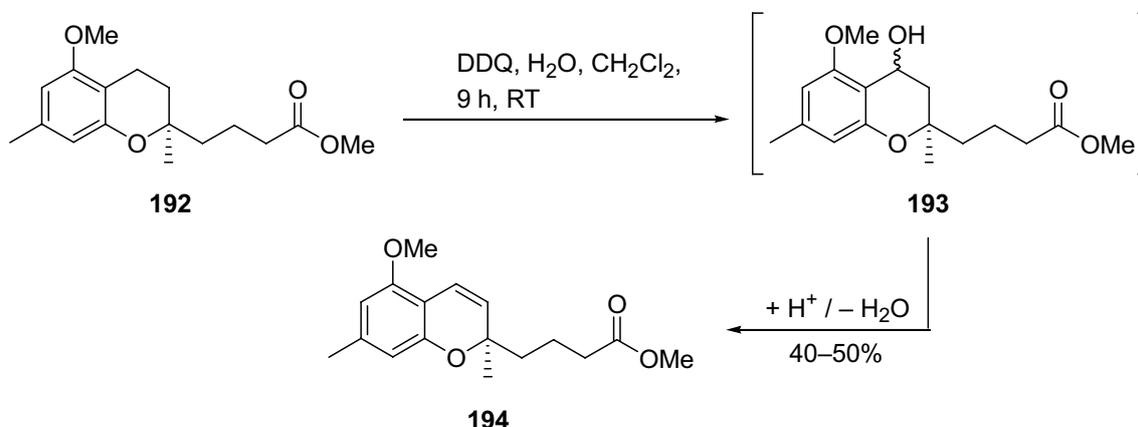


Abbildung 75. Oxidation von **192** mit DDQ zum Chromen **194** über das Chromanol **193**.

Die direkte Methode zur Synthese von Chromenen unter Verwendung von DDQ in Abwesenheit von Wasser in Benzol unter Rückfluss^[146] lieferte bei Anwendung auf **192** das Chromen **194** in einer guten Ausbeute von 86%.

Die selektive Einführung der Carbonylfunktionalität an der sekundären benzylicchen Position konnte schließlich unter Anwendung eines von M. P. Doyle entwickelten Rhodium-katalysierten Verfahrens mit *tert*-Butylhydroperoxid als stöchiometrischem Oxidationsmittel erfolgreich durchgeführt werden (Abbildung 76 und Tabelle 3, S. 75).^[157] Dazu wurde **192** mit Dirhodium-tetrakisacprolactamat ($\text{Rh}_2(\text{cap})_4$, **196**) in Gegenwart von Kaliumcarbonat oder Natriumhydrogencarbonat als Base umgesetzt, wobei sich aufgrund der hohen Aktivität eine Konzentration von 1 mol-% des Katalysators als ausreichend erwies. Das gewünschte Chromanon **195** konnte unter diesen Bedingungen in bis zu 63% Ausbeute erhalten werden (Einträge 1–3). Als aus ökonomischer Sicht interessante Alternative zur kostenintensiven Rhodium-Katalyse stellte sich die Umsetzung von **192** mit *tert*-Butylhydroperoxid in Gegenwart von Mangan(III)-acetat nach T. K. M. Shing heraus,^[158] die **195** zudem in einer höheren Ausbeute von 71% lieferte (Eintrag 4).

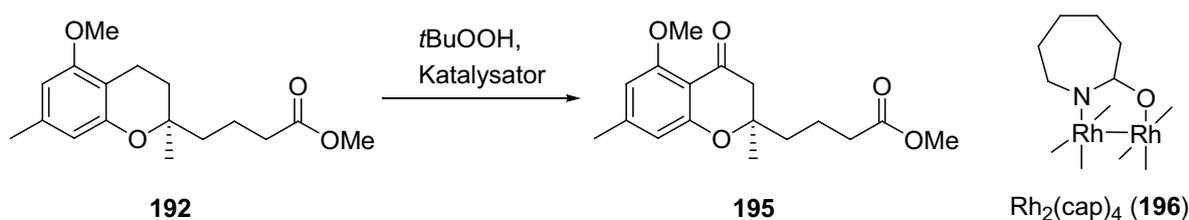


Abbildung 76. Benzyliche Oxidation zur Synthese des Chromanons **195** und Struktur von Dirhodium-tetrakis caprolactamat (**196**).

	Bedingungen	Ausbeute
1	5 mol-% $\text{Rh}_2(\text{cap})_4$, 10 Äq. $t\text{BuOOH}$, 0.5 Äq. K_2CO_3 , CH_2Cl_2 , RT, 24 h	43%
2	5 mol-% $\text{Rh}_2(\text{cap})_4$, 10 Äq. $t\text{BuOOH}$, 0.5 Äq. K_2CO_3 , DCE, 40 °C, 24 h	48%
3	1 mol-% $\text{Rh}_2(\text{cap})_4$, 10 Äq. $t\text{BuOOH}$, 0.5 Äq. NaHCO_3 , DCE, 40 °C, 14 h	63%
4	20 mol-% $\text{Mn}(\text{OAc})_3$, 10 Äq. $t\text{BuOOH}$, Molekularsieb 3 Å, EtOAc, RT, 3 d	71%

Tabelle 3. Benzyliche Oxidation von **192**.

Da beide erfolgreich angewandte Methoden prinzipiell auch zur Oxidation allylischer Methylengruppen geeignet sind, wurde der α,β -ungesättigte Ester **180** in Hinblick auf die Einführung der 4-Hydroxygruppe von Diversonol (**7**) ebenfalls unter den in Tabelle 3 beschriebenen Bedingungen umgesetzt (Abbildung 77).

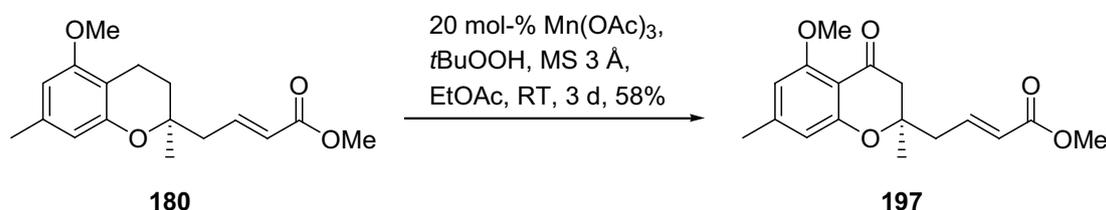
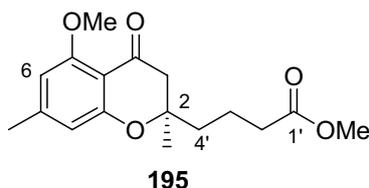


Abbildung 77. Selektive benzyliche Oxidation des Chromans **180**.

Dabei konnte jedoch sowohl in Gegenwart von $\text{Rh}_2(\text{cap})_4$ als auch $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ ausschließlich eine selektive Oxidation der sekundären benzylichen Position unter Bildung von **197** beobachtet werden. Möglicherweise ist die sterische Hinderung

durch das benachbarte quartäre stereogene Zentrum für diesen Befund verantwortlich; elektronische Einflüsse dürften eine geringere Rolle spielen, da die allylische Oxidation von α,β -ungesättigten Estern zumindest bei Verwendung des Rhodium-Katalysators beschrieben wurde.^[157b]

9.1.1 Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten des Chromanons **195**



Das Chromanon **195** stellt als Cyclisierungsvorläufer ein Schlüsselintermediat in der Synthese enantiomerenreiner Tetrahydroanthenone dar, weshalb im Folgenden ausgewählte analytische Daten dieser Verbindung diskutiert werden sollen.

Der Hochfeldbereich des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums (Abbildung 78) zeigt bei $\delta = 1.36$ ppm das Signal der 2- CH_3 -Gruppe in Form eines Singuletts, während die diastereotopen Methylenprotonen 3'- H_2 und 4'- H_2 der Seitenkette im Bereich von $\delta = 1.58$ – 1.80 ppm als Multiplett resonieren.

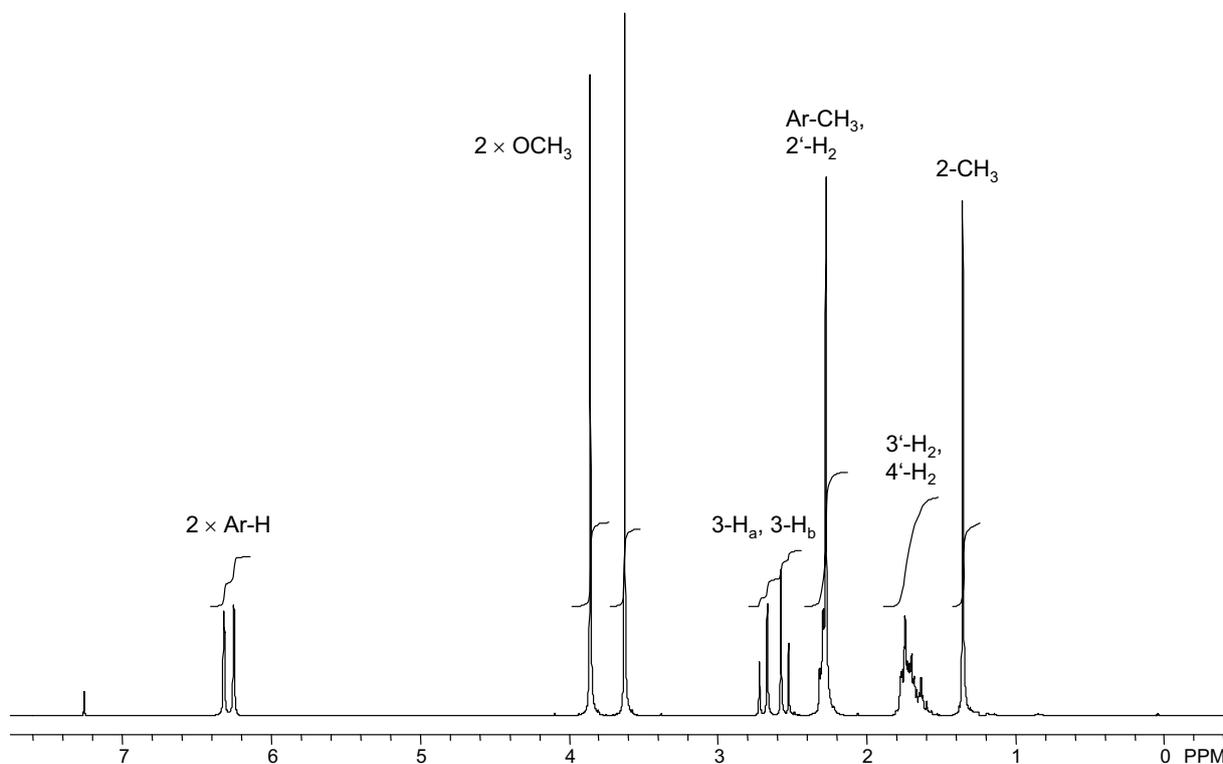


Abbildung 78. $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (300 MHz, CDCl_3) des Chromanons **195**.

Aufgrund des negativen induktiven Effektes der Esterfunktionalität resonieren die benachbarten Methylenprotonen 2'-H₂ zu tiefem Feld verschoben als Multiplett im Bereich von $\delta = 2.21\text{--}2.34$ ppm, das sich mit dem Singulett der an den Aromaten gebundenen Methylgruppe Ar-CH₃ bei $\delta = 2.25$ ppm überlagert. Charakteristisch sind die Signale der diastereotopen Methylenprotonen 3-H_a und 3-H_b des Chromanon-systems, die bei $\delta = 2.55$ und 2.70 ppm jeweils als Dublett mit einer geminalen Kopplungskonstante von $J = 15.8$ Hz und einem ausgeprägten Dacheffekt zu beobachten sind. Weitere Singulettts können den beiden Methoxygruppen des Methylesters und Aryl-Methylethers ($\delta = 3.63$ und 3.86 ppm) sowie den an den aromatischen Kern gebundenen Protonen ($\delta = 6.26$ und 6.32 ppm) zugeordnet werden. Das ¹³C-NMR-Spektrum von **195** (Abbildung 79) zeigt im Hochfeldbereich Signale, die den Methylenkohlenstoffatomen der Seitenkette ($\delta = 18.98, 33.82$ und 38.49 ppm) und den beiden Methylgruppen ($\delta = 22.30$ und 23.47 ppm) zugeordnet werden können.

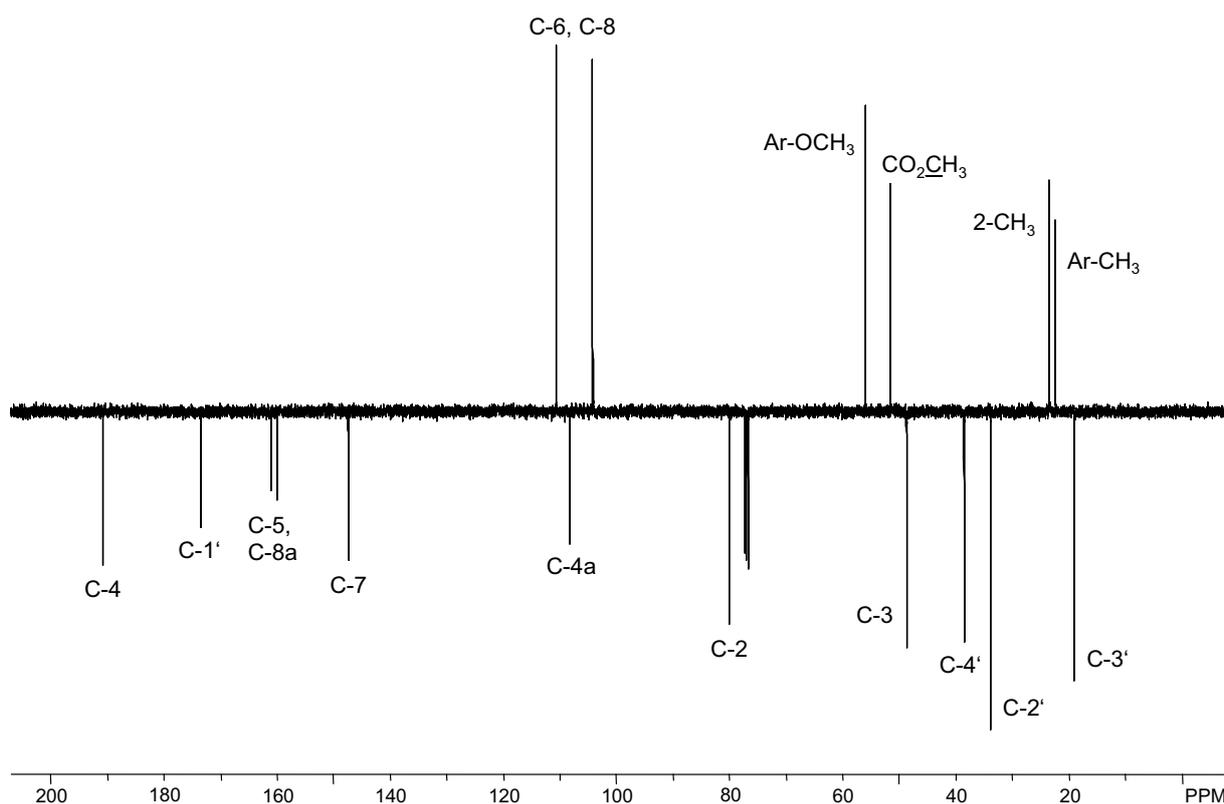


Abbildung 79. ¹³C-NMR-Spektrum (125 MHz, APT, CDCl₃) des Chromanons **195**.

Weiter zu tiefem Feld verschoben resonieren das zur Ketofunktionalität α -ständige C-3-Atom des Chromanon-systems bei $\delta = 48.63$ ppm sowie die Methoxygruppen bei $\delta = 51.48$ und 55.94 ppm. Ein charakteristisches Signal stellt die Resonanz des asymmetrisch substituierten quartären C-2-Atoms bei $\delta = 80.00$ ppm dar. Der mittlere

Bereich des Spektrums zeigt Signale, die den Atomen C-6, C-8 und C-4a des aromatischen Kerns zugeordnet werden können, gefolgt von den weiter ins Tieffeld verschobenen Resonanzen von C-7, C-5 und C-8a. Erwartungsgemäß am weitesten ins Tieffeld verschoben resonieren die Carbonylkohlenstoffatome des Esters bei $\delta = 173.6$ ppm (C-1') und des Arylketons bei $\delta = 190.8$ ppm (C-4) in für diese funktionellen Gruppen typischen Bereichen der chemischen Verschiebung.

Im IR-Spektrum des Chromanons **195** sind neben den charakteristischen Banden der C-H-Valenzschwingungen im Bereich um 3000 cm^{-1} die intensiven Banden der C=O-Valenzschwingungen bei Wellenzahlen von 1737 cm^{-1} (Ester) und 1683 cm^{-1} (Arylketon) zu beobachten.

Das ESI-Massenspektrum zeigt bei $m/z = 635.3$ das dimere Addukt $[2M+Na]^+$ mit einer relativen Intensität von 27%. Monomere Addukte sind mit $[M+Na]^+$ bei $m/z = 329.1$ (relative Intensität 21%) sowie $[M+H]^+$ als Basispeak bei 307.2 zu beobachten. Die Hochauflösung bestätigt darüber hinaus die für die protonierte Spezies $[M+H]^+$ berechnete exakte Masse von 307.1540 und damit die Summenformel $C_{17}H_{22}O_5$ für **195**.

9.2 Intramolekulare Acylierungsreaktion zur Synthese des Tetrahydroxanthenon-Gerüsts

Mit dem durch benzyliche Oxidation erhaltenen Chromanon **195** wurden anschließend Untersuchungen zum Aufbau des Tetrahydroxanthenon-Gerüsts in einer intramolekularen Acylierungsreaktion durchgeführt.

Dabei wurde angenommen, dass die Ketofunktionalität gegenüber dem Ester aufgrund der höheren Acidität der α -ständigen Wasserstoffatome bevorzugt in das entsprechende Enolat zu überführen sei, das anschließend mit der Methylesterfunktionalität unter Cyclisierung abreagieren sollte. **195** wurde zunächst unter basischen Bedingungen mit Kaliumhexamethyldisilazid (KHMDs) umgesetzt und lieferte das gewünschte Tetrahydroxanthenon **198** in einer Ausbeute von bis zu 32% bei Einsatz von 4.0 Äquivalenten der Base (Abbildung 80 und Tabelle 4, Einträge 1–3, S. 79). Die erhaltenen Ausbeuten erwiesen sich dabei als vom gewählten Lösungsmittel, THF oder Toluol, unabhängig. Die Zugabe von Chlortrimethylsilan (TMSCl) zur Reaktionsmischung, die zur Beschleunigung der Acylierung aufgrund der Lewis-Acidität und zum Abfangen des freigesetzten Methanols dienen sollte,^[159] resultierte jedoch in einer Verminderung der Ausbeute (Eintrag 4). In allen Fällen konnten neben

dem Tetrahydroxanthenon **198** auch 20–30% des Substrates **195** reisoliert werden. Bei Verwendung von 1.2 Äquivalenten Lithiumhexamethyldisilazid (LHMDS) als Base konnte **198** dagegen bei nahezu vollständigem Umsatz des Eduktes in 34% Ausbeute erhalten werden (Eintrag 5). Als problematisch erwies sich jedoch die Bildung des α,β -ungesättigten Ketons **199** unter Öffnung des Chromanrings, das als Produkt einer Retro-Michael-Reaktion angesehen werden kann. Da neben der unzureichenden Ausbeute über einen Mechanismus aus Retro-Michael-Reaktion und Michael-Addition eine Racemisierung des quartären stereogenen Zentrums zu befürchten war,^[160] wurden keine weiteren Versuche zur Cyclisierung über die Bildung von Alkalimetalenolaten vorgenommen.

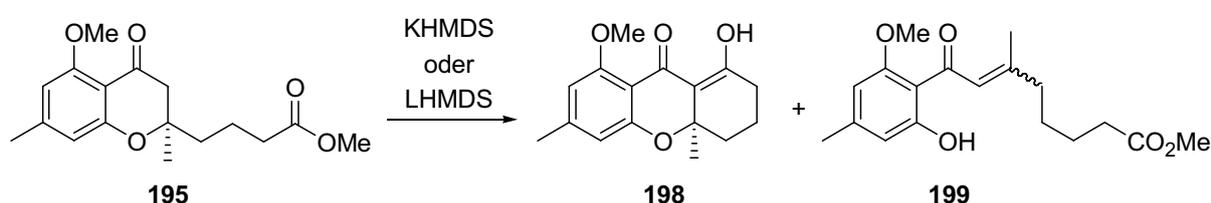


Abbildung 80. Cyclisierung von **195** über die Bildung von Alkalimetalenolaten.

Bedingungen		Ausbeute 198	Ausbeute 199
1	1.2 Äq. KHMDS, Toluol, RT, 2 h	19%	---
2	1.2 Äq. KHMDS, THF, RT, 2 h	21%	---
3	4.0 Äq. KHMDS, THF, RT, 2 h	32%	---
4	2.5 Äq. KHMDS, 1.3 Äq. TMSCl, THF, RT, 2 h	11%	---
5	1.2 Äq. LHMDS, THF, RT, 2 h	34%	12%

Tabelle 4. Untersuchungen zur Cyclisierung von **195** unter basischen Bedingungen.

Stattdessen wurde die Cyclisierung unter Verwendung von Lewis-Säuren in Gegenwart von tertiären Aminen als Basen untersucht (Abbildung 81 und Tabelle 5, S. 80). **195** wurde hierbei in Gegenwart von Titan-tetrachlorid und Triethylamin umgesetzt, wobei sich die Zahl der Äquivalente als entscheidend für einen vollständigen Umsatz herausstellte. Während bei Verwendung von 1.1 Äquivalenten Titan-tetrachlorid und 1.1 Äquivalenten Triethylamin das Tetrahydroxanthenon **198** in 44% Ausbeute neben 40% des reisolierten Substrates **195** erhalten wurde (Eintrag 1),

lieferte der Einsatz von 2.2 Äquivalenten der Lewis-Säure und 2.5 Äquivalenten desamins den gewünschten Tricyclus **198** in 63% Ausbeute (Eintrag 2), wobei keine weiteren isolierbaren Produkte gebildet wurden. Die zur Beschleunigung der Acylierung von Esterenolaten beschriebene Zugabe von $\text{TMSCl}^{[161]}$ zur Reaktionsmischung hatte keinen nennenswerten Einfluss auf die Resultate. Als optimal stellte sich die Durchführung der Reaktion bei 0 °C heraus, da höhere Temperaturen konkurrierende Zersetzungsreaktionen begünstigten und bei niedrigeren Temperaturen unidentifizierbare Nebenprodukte gebildet wurden, was in beiden Fällen eine niedrigere Ausbeute an **198** zur Folge hatte. Bei Verwendung der Hünig-Base Diisopropylethylamin erhielt man geringfügig niedrigere Ausbeuten (Eintrag 3), während bei Einsatz von Dibutylbortriflat (Bu_2BOTf) keine Cyclisierung zu beobachten war und ausschließlich eine Zersetzung des Substrates **195** stattfand (Eintrag 4).

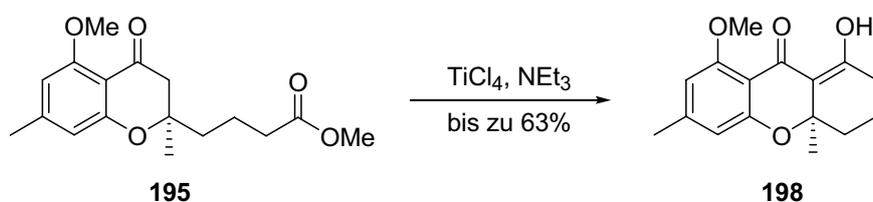


Abbildung 81. Cyclisierung von **195** in Gegenwart von Titan-tetrachlorid und Triethylamin.

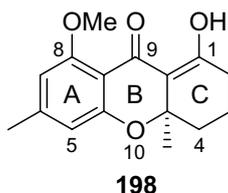
Bedingungen		Ausbeute 198	Reisoliertes Substrat 195
1	1.1 Äq. TiCl_4 , 1.1 Äq. NEt_3 , CH_2Cl_2 , 0 °C, 6 h	44%	40%
2	2.2 Äq. TiCl_4 , 2.5 Äq. NEt_3 , CH_2Cl_2 , 0 °C, 15 min	63%	---
3	2.2 Äq. TiCl_4 , 2.5 Äq. $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 , 0 °C, 15 min	56%	---
4	1.1 Äq. Bu_2BOTf , 1.1 Äq. NEt_3 , CH_2Cl_2 , 0 °C → RT	---	---

Tabelle 5. Ergebnisse der Cyclisierung von **195** mit Lewis-Säuren und tertiären Aminen.

Mit der Optimierung dieser Reaktion und der Bestimmung eines Enantiomerenüberschusses von 95% für **198** durch HPLC an chiraler stationärer Phase steht ein neuer effizienter Zugang zum enantiomerenreinen Tetrahydroxanthenon-Gerüst zur Verfügung.

Da beide Enantiomere des BOXAX-Liganden **146**, der in der Domino-Reaktion zum Aufbau des stereogenen Zentrums eingesetzt wurde, zugänglich sind, besteht auch die Möglichkeit zur Synthese von *ent*-**198**.

9.2.1 Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten des Tetrahydroanthenons **198**



Das in deuteriertem Chloroform aufgenommene $^1\text{H-NMR}$ Spektrum des Tetrahydroanthenons **198** (Abbildung 82) weist im Hochfeldbereich bei $\delta = 1.45$ und 2.32 ppm zwei Singulets auf, die den Methylprotonen 4a-CH_3 und Ar-CH_3 zugeordnet werden können.

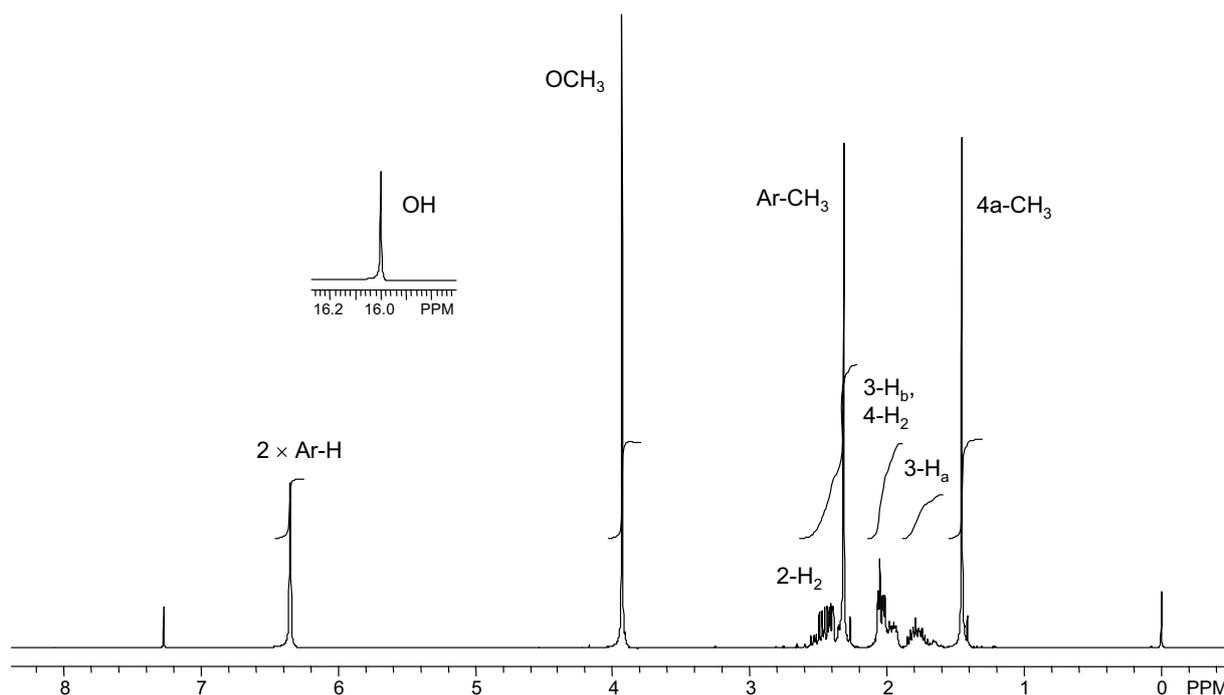


Abbildung 82. $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (300 MHz, CDCl_3) des Tetrahydroanthenons **198**.

Von den Methylenprotonen des C-Rings resoniert 3-H_a in Form eines Multipletts im Bereich von $\delta = 1.68\text{--}1.86$ ppm am weitesten im Hochfeld, während sich die Resonanzen von 3-H_b und 4-H_2 im Bereich von $\delta = 1.89\text{--}2.11$ ppm zu einem weiteren Multiplett überlagern. Die zu tiefem Feld verschobene Multiplettstruktur im Bereich

von $\delta = 2.28\text{--}2.57$ ppm ist den ebenfalls diastereotopen Methylenprotonen an C-2 in Nachbarschaft zur Enolfunktionalität zuzuordnen. Neben den Singulets der Methoxygruppe bei $\delta = 3.92$ ppm und der beiden Protonen am aromatischen Ring bei $\delta = 6.35$ ppm, die zufällig isochron sind, ist ein weiteres Singulett bei $\delta = 16.01$ ppm charakteristisch. Diese Resonanz kann dem Proton der enolischen Hydroxygruppe zugeordnet werden, wobei die ungewöhnlich starke Verschiebung zu tiefem Feld durch eine Wasserstoffbrückenbindung zum benachbarten Sauerstoffatom der Keto-funktionalität erklärt werden kann. Dieser Befund unterstreicht das ausschließliche Vorliegen des Enol-Tautomers **198** unter den Messbedingungen in CDCl_3 .

Im Hochfeldbereich des ^{13}C -NMR-Spektrums von **198** (Abbildung 83) resonieren die Methylenkohlenstoffatome C-3, C-2 und C-4 bei chemischen Verschiebungen von $\delta = 18.29$, 30.18 und 35.84 ppm.

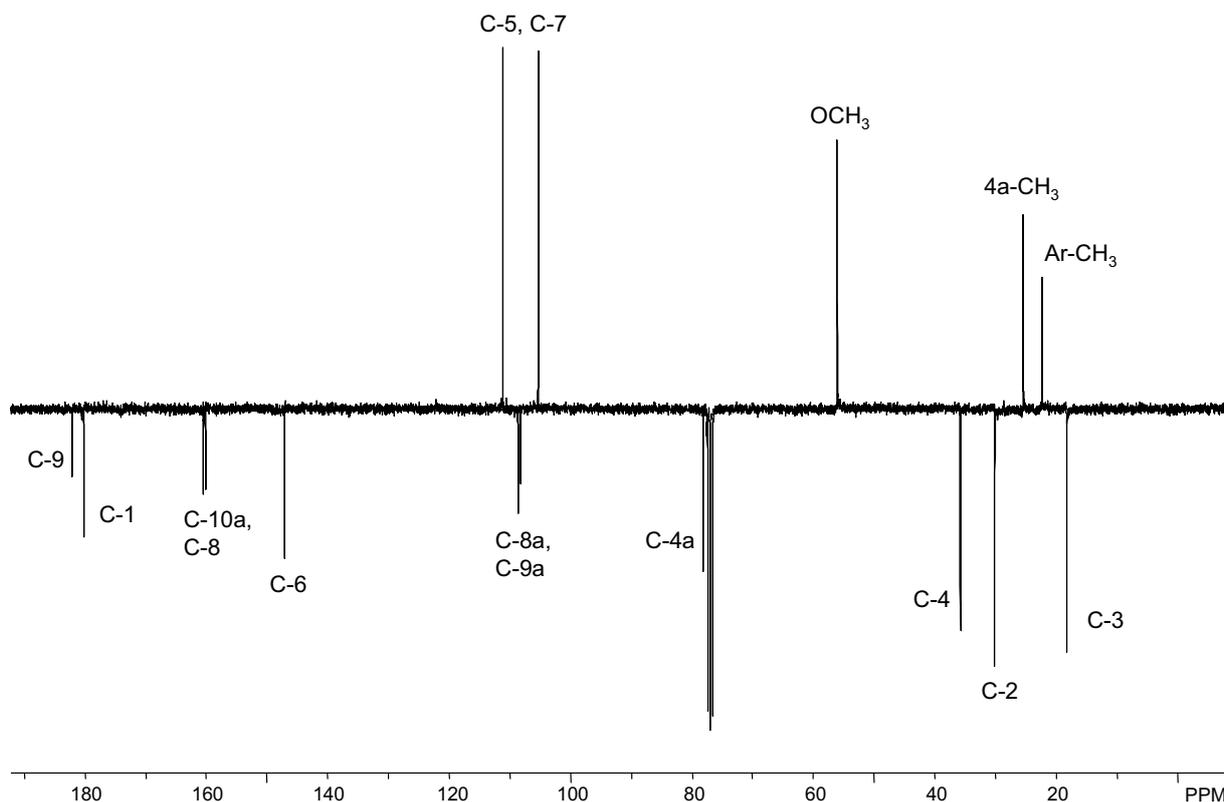


Abbildung 83. ^{13}C -NMR-Spektrum (75 MHz, APT, CDCl_3) des Tetrahydroxanthenons **198**.

Die Signale der beiden Methylgruppen am aromatischen Ring und an C-4a sind bei $\delta = 22.41$ und 25.50 ppm ebenfalls im Hochfeldbereich zu beobachten. Weitere charakteristische Resonanzen bei $\delta = 56.10$ und 78.12 ppm können der Methoxygruppe sowie dem asymmetrisch substituierten C-4a-Atom zugeordnet werden. Im mittleren Bereich des Spektrums sind die Signale von C-5 und C-7 des

aromatischen Kerns neben denen der quartären Ringverknüpfungspunkte C-8a und C-9a zu beobachten. Weiter zu tiefem Feld verschoben folgen die Resonanzen von C-6 bei $\delta = 147.1$ ppm und der durch die Sauerstoffsubstituenten entschirmten Atome C-8 und C-10a. Am weitesten im Tieffeld resonieren das enolische C-1-Atom und das Carbonylkohlenstoffatom C-9 bei $\delta = 180.3$ beziehungsweise $\delta = 182.0$ ppm.

Das IR-Spektrum von **198** zeigt neben den für die C-H-Valenzschwingungen typischen Banden im Bereich um 3000 cm^{-1} eine intensive Bande bei 1609 cm^{-1} . Diese kann der C=O-Valenzschwingung zugeordnet werden, wobei die niedrige Wellenzahl charakteristisch für das Enoltautomer mit chelatisierender Wasserstoffbrückenbindung ist. Eine relativ schwache Absorption bei 1730 cm^{-1} deutet dagegen auf eine freie C=O-Valenzschwingung und damit auf einen geringen Anteil des entsprechenden Ketotautomers hin.

Im ESI-Massenspektrum kann der Basispeak bei $m/z = 571.2$ dem dimeren Addukt $[2M+Na]^+$ zugeordnet werden. Weiterhin werden bei $m/z = 297.1$ und 275.1 die monomeren Addukte $[M+Na]^+$ und $[M+H]^+$ mit relativen Intensitäten von 31% beziehungsweise 77% beobachtet. Die Hochauflösung bestätigt außerdem die exakte Masse von 275.1278 für die protonierte Spezies $[M+H]^+$ und damit die Summenformel $C_{16}H_{18}O_4$ für **198**.

10 Synthese von 4-Dehydroxydiversonol

In Hinblick auf eine Anwendung des entwickelten Zugangs zu enantiomerenreinen Tetrahydroanthenonen in der Naturstoffsynthese wurde die Funktionalisierung des tricyclischen Grundgerüsts **198** untersucht, wobei die stereogenen Zentren durch substratkontrollierte Reaktionen diastereoselektiv aufgebaut werden sollten. Die hierzu erforderliche Induktion sollte durch das quartäre stereogene Zentrum gewährleistet werden, das zuvor in der enantioselektiven Domino-Reaktion generiert worden war.

Zunächst wurde die Einführung einer Hydroxygruppe an der 9a-Position des Tetrahydroanthenon-Gerüsts untersucht, wobei die Diastereoselektivität durch die Abschirmung einer Molekülhälfte des Substrates durch die anguläre 4a-Methylgruppe induziert werden sollte. Aufgrund der im Abschnitt 9.2.1 diskutierten spektroskopischen Befunde, die eindeutig auf das Vorliegen des Enol-Tautomers hinweisen, wurde versucht, die Hydroxyfunktionalität in Anlehnung an die Epoxidierung olefinischer Doppelbindungen einzuführen (Abbildung 84). Dabei wurde davon ausgegangen, dass sich das postulierte Intermediat **200** spontan in das gewünschte α -Hydroxydiketon **201** unter Öffnung des Epoxids umlagert.^[162]

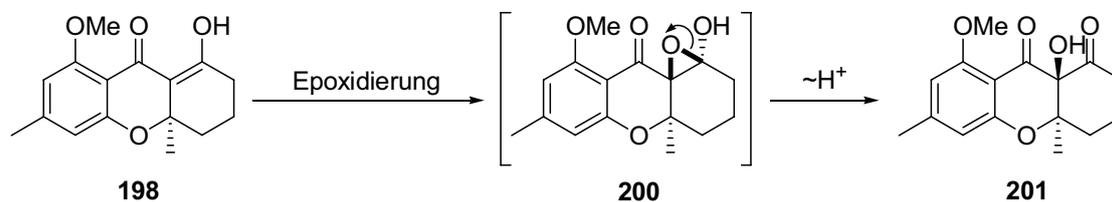


Abbildung 84. Postulierter Mechanismus der Oxidation des Enols **198**.

Demgemäß wurde die Oxidation mit *meta*-Chlorperbenzoesäure (**202**) in Chloroform und Magnesiummonoperoxyphthalat (**203**) in Ethanol untersucht (Abbildung 85, S. 85).^[62] Diese Umsetzungen resultierten jedoch in der Bildung komplexer Produktgemische, und nur bei Verwendung des Peroxyphthalats konnte die gewünschte Hydroxyverbindung **201** in einer für präparative Anwendungen allerdings unzureichenden Ausbeute von 28% isoliert werden. Demgegenüber wurde nach Deprotonierung von **198** mit einer Base (LHMDS oder KHMDS) und nachfolgender Umsetzung des erhaltenen Enolates mit einem Davis-Oxaziridin (**204** und **205**)^[163] ausschließlich das Substrat **198** reisoliert. Auch kam es nicht zur Bildung von Produkten einer Baeyer-Villiger-Oxidation, die in der Literatur zur Oxidation von Diketonen nach dieser Methode beschrieben worden ist.^[164]

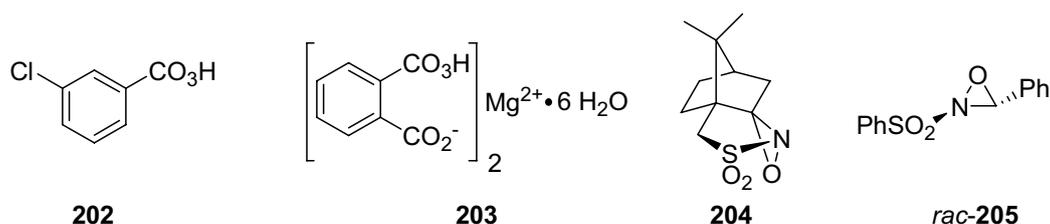


Abbildung 85. Zur Oxidation von **198** untersuchte Reagenzien.

Die Einführung der Hydroxygruppe an der 9a-Position des Tetrahydroanthenon-Gerüsts gelang schließlich unter Verwendung von Dimethyldioxiran (DMDO) in Aceton mit einer für diesen Reaktionstyp guten Ausbeute von 74% bei Bildung von nur einem einzigen Diastereomer (Abbildung 86).

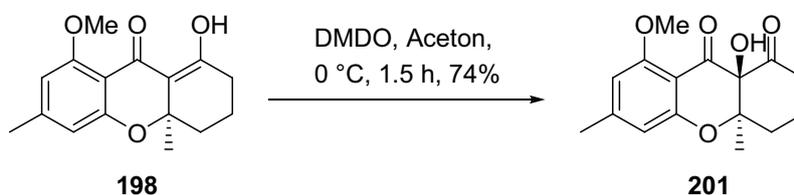


Abbildung 86. Einführung der 9a-Hydroxygruppe durch Oxidation mit DMDO.

Um zum gewünschten Substitutionsmuster von Diversonol (**7**) zu gelangen, waren zum einen die chemoselektive und diastereoselektive Reduktion der unkonjugierten Carbonylfunktionalität sowie zum anderen die Spaltung des Methylethers notwendig. Diese wurde zunächst auf der Stufe der elektronenarmen Dicarbonylverbindung **201** untersucht (Abbildung 87, S. 86). Bei Umsetzung von **201** mit BBr_3 in Dichlormethan konnte das gewünschte Phenol **206** allerdings nur in einer moderaten Ausbeute von 37% erhalten werden, was wahrscheinlich auf die Empfindlichkeit der α -Hydroxydiketoeinheit unter den gewählten Reaktionsbedingungen zurückzuführen ist. Die Verwendung schwefelhaltiger starker Nucleophile wie $\text{BBr}_3 \cdot \text{SMe}_2$ in Dichlormethan oder Natriumethanthiolat in DMF resultierte ausschließlich in der Bildung komplexer Produktgemische.

Die abschließende chemoselektive Reduktion der reaktiveren unkonjugierten Carbonylfunktionalität in **206** gelang mit Natriumborhydrid in Dichlormethan/Methanol bei -78 °C in einer Ausbeute von 68%, wobei mit dem *trans*-Diol **207** nur ein einziges Diastereomer erhalten wurde (zur Bestimmung der relativen Konfiguration siehe Kapitel 10.2).

Diese hohe substratinduzierte Diastereoselektivität kann durch eine Hydridübertragung von der β -Seite her erklärt werden, die wegen der sterischen Abschirmung der α -Seite durch die anguläre 4a-Methylgruppe und einer möglichen Komplexierung des Reagenzes durch die 9a-Hydroxygruppe begünstigt ist.

Eine deutliche Verbesserung der Gesamtausbeute erbrachte die Durchführung der letzten beiden Stufen in umgekehrter Reihenfolge. Dabei erwies sich nach Reduktion der Carbonylgruppe mit NaBH_4 die abschließende Demethylierung von **208** mit BBr_3 als leicht durchführbar und lieferte 4-Dehydroxydiversonol (**207**) in 85% Ausbeute.

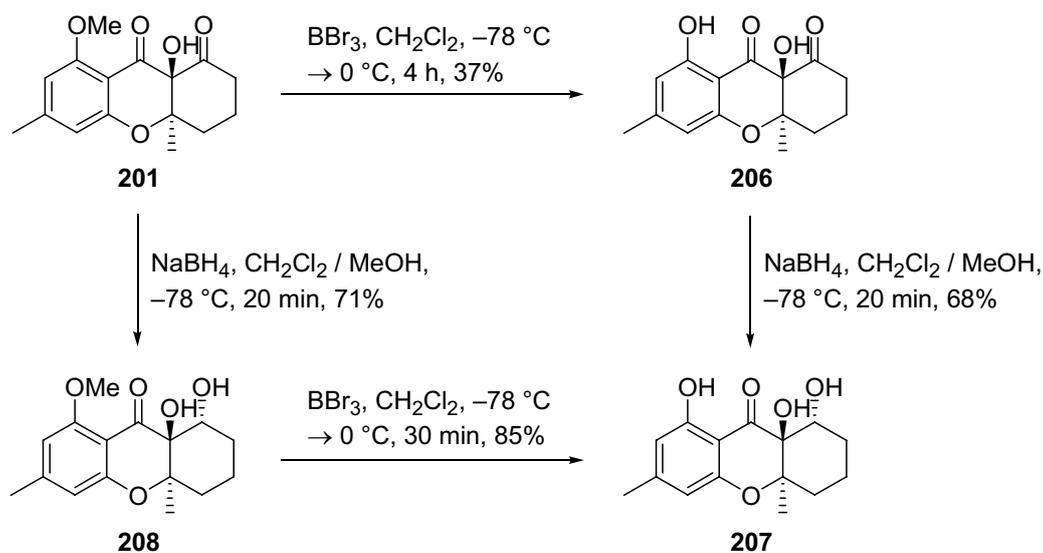
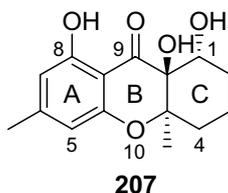


Abbildung 87. Synthese von 4-Dehydroxydiversonol (**207**).

Mit der Darstellung von 4-Dehydroxydiversonol (**207**) konnte die Leistungsfähigkeit des beschriebenen Ansatzes zur enantio- und diastereoselektiven Synthese hochfunktionalisierter Tetrahydroxanthanon-Derivate unter Beweis gestellt werden.

10.1 Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten von 4-Dehydroxydiversonol (207)



Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 4-Dehydroxydiversonol (**207**) zeigt im Hochfeldbereich zwei charakteristische Singulets bei $\delta = 1.57$ und 2.29 ppm, die den Methylgruppen an C-4a und am aromatischen Kern zugeordnet werden können (Abbildung 88).

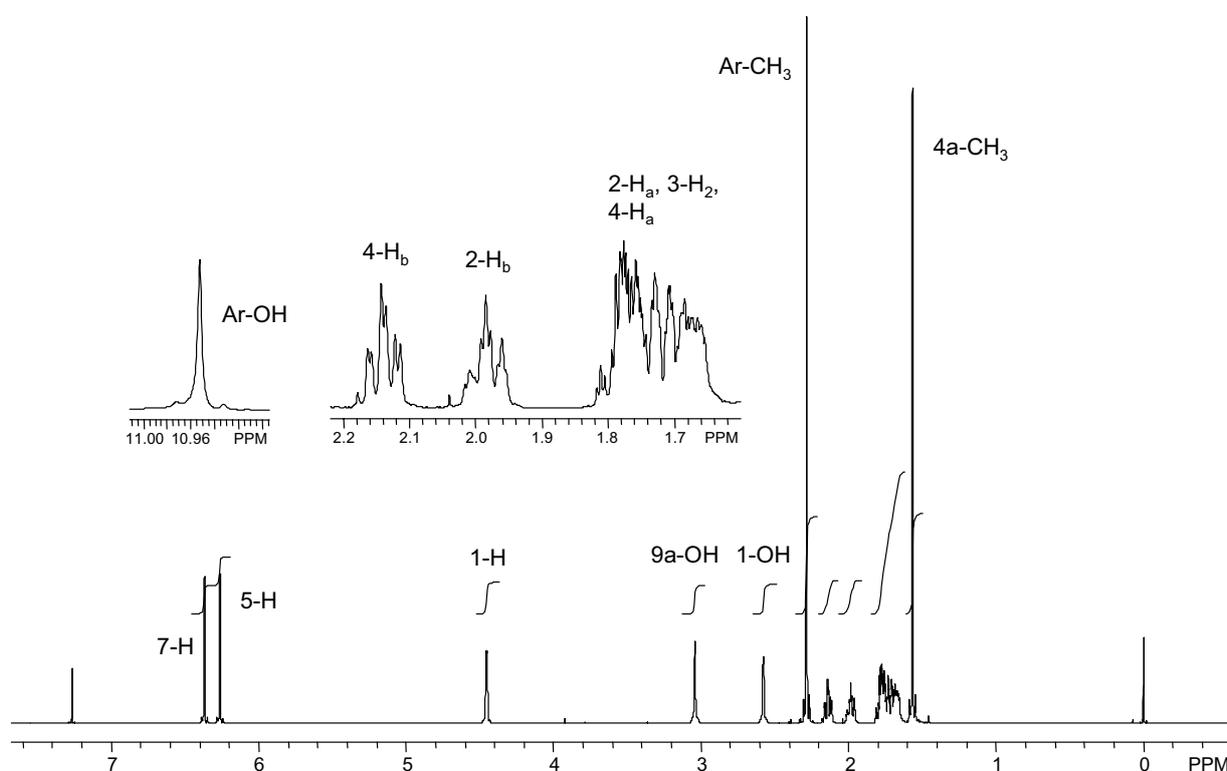


Abbildung 88. $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (600 MHz, CDCl_3) von 4-Dehydroxydiversonol (**207**).

Die im Folgenden beschriebene Zuordnung der Methylenprotonen des C-Rings wurde mit Hilfe von H,H- (COSY) und C,H-Korrelationspektren (HSQC) vorgenommen. Das Multiplett im Bereich von $\delta = 1.63$ – 1.82 ppm ist durch Überlagerung der Resonanzen der Methylenprotonen 3-H₂ mit denen der diastereotopen 2-H_a- und 4-H_a-Protonen zu erklären. Das Signal bei $\delta = 1.99$ ppm kann 2-H_b (Korrelation mit 1-H im COSY) zugeordnet werden. Es ist als Dublett vom Dublett vom Dublett vom Dublett zu interpretieren, wobei sich die Beträge zweier Kopplungskonstanten von $J = 14.6$ Hz (Geminalkopplung zu 2-H_a und axial-axiale Vicinalkopplung zu 3-H) und 4.1 Hz

(axial-äquatoriale Vicinalkopplungen zu 1-H und 3-H) paarweise gleichen. Aufgrund des großen Betrags der Vicinalkopplung von $J = 14.6$ Hz kann 2-H_b eine axiale Orientierung zugeordnet werden. Weiter zu tiefem Feld verschoben beobachtet man bei $\delta = 2.14$ ppm die 4-H_b-Resonanz als Dublett vom Dublett vom Dublett mit einer Geminalkopplungskonstante und einer axial-axialen Vicinalkopplungskonstante zu 3-H von jeweils $J = 12.6$ Hz. Zusätzlich liegt eine axial-äquatoriale Vicinalkopplung von $J = 4.2$ Hz zu 3-H vor. Aufgrund des großen Betrags der Vicinalkopplung von $J = 12.6$ Hz kann auch dem 4-H_b-Proton eine axiale Position zugeordnet werden. Die Singulett bei $\delta = 2.58$ und 3.04 ppm werden den Hydroxygruppen 1-OH (Korrelation mit 1-H im COSY) und 9a-OH zugeordnet. Das zur Hydroxygruppe α -ständige Methinproton 1-H resoniert als zentriertes Multipllett bei $\delta = 4.45$ ppm. Weiterhin sind drei Singulett bei $\delta = 6.26$, 6.37 und 10.96 ppm zu beobachten, die den Protonen am aromatischen Kern und der phenolischen Hydroxygruppe entsprechen. Dabei konnte die Resonanz bei $\delta = 6.37$ ppm durch Auswertung von C,H-Korrelationsspektren (HMBC (Ar-OH/C-7-Crosspeak) und HSQC (C-7/7-H-Crosspeak)) eindeutig auf das 7-H-Proton zurückgeführt werden, so dass unter Zuhilfenahme zweidimensionaler NMR-Techniken eine vollständige Zuordnung aller Protonenresonanzen gelang.

Die vollständige Zuordnung aller Signale des ¹³C-NMR-Spektrums von Dehydroxydiversonol (**207**) (Abbildung 89, S. 89) wurde ebenfalls durch Auswertung der HSQC- und HMBC-Spektren erreicht. Im Hochfeldbereich sind die Resonanzen der Methylenkohlenstoffatome des C-Rings bei chemischen Verschiebungen von $\delta = 17.94$, 26.74 und 32.19 ppm (C-3, C-2 und C-4) neben denen der Methylgruppen an C-4a ($\delta = 19.78$ ppm) und am aromatischen Kern (6-CH₃, $\delta = 22.54$ ppm) zu beobachten. Eine deutliche Verschiebung zu tiefem Feld erfährt die C-1-Resonanz bei $\delta = 67.33$ ppm aufgrund der Entschirmung durch die Hydroxygruppe. Es folgen die Resonanzen der quartären Kohlenstoffatome C-4a bei $\delta = 74.07$ ppm und C-9a bei $\delta = 83.57$ ppm, welche aufgrund der Entschirmung durch die Nachbarschaft der beiden Hydroxyfunktionalitäten (9a-OH, 1-OH) und der Carbonylgruppe gegenüber der C-4a-Resonanz zu tiefem Feld verschoben ist. Im mittleren Bereich des Spektrums resonieren das quartäre C-8a-Atom ($\delta = 104.7$ ppm) sowie C-5 ($\delta = 109.2$ ppm) und C-7 ($\delta = 110.5$ ppm) des aromatischen Kerns. Die eindeutige Identifizierung der C-7-Resonanz konnte dabei anhand des HMBC-Spektrums (Ar-OH/C-7-Crosspeak) vorgenommen werden. Die Resonanzen der übrigen Kohlenstoffatome des aromatischen Kerns sind aufgrund der Entschirmung der *ipso*- und *meta*-Positionen durch die Sauerstoffsubstituenten zu tiefem Feld verschoben. So findet man die

Signale für C-6, C-10a und C-8 bei chemischen Verschiebungen von $\delta = 150.8$, 157.6 und 162.4 ppm, wobei die eindeutige Zuordnung mit Hilfe der Ar-CH₃/C-6- und Ar-OH/C-8-Crosspeaks des HMBC-Spektrums erfolgte. Am weitesten im Tieffeld resoniert erwartungsgemäß das Carbonylkohlenstoffatom C-9 der Ketofunktionalität bei $\delta = 197.8$ ppm.

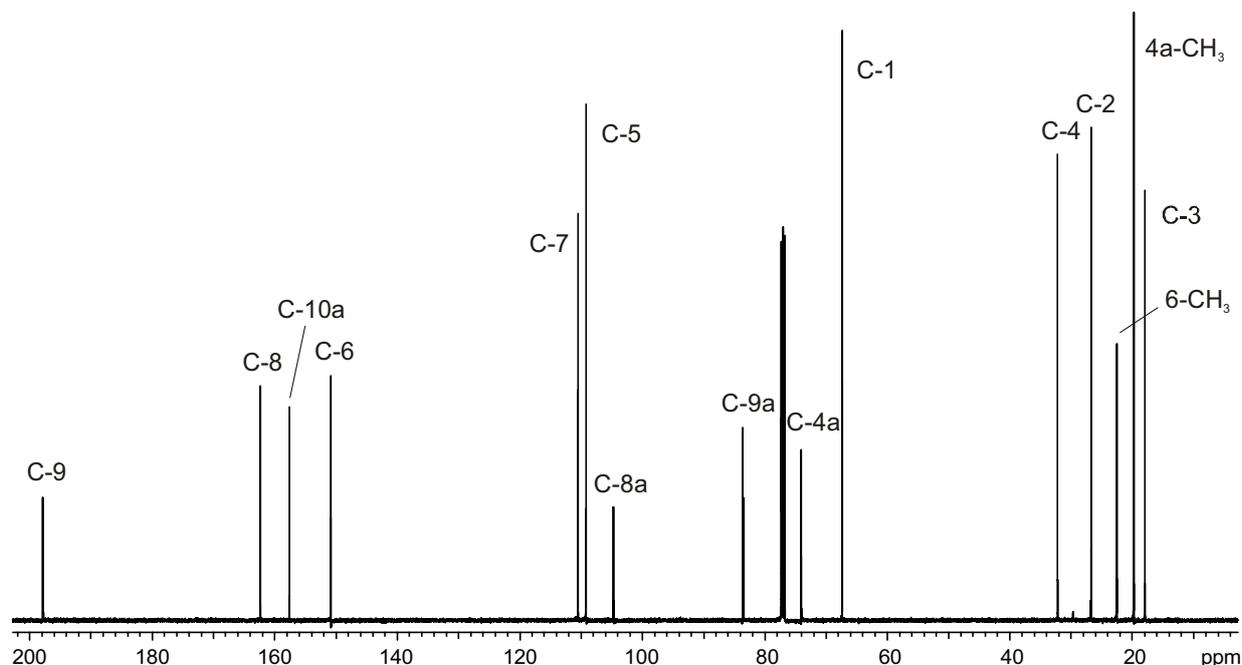


Abbildung 89. ¹³C-NMR-Spektrum (125 MHz, CDCl₃) von 4-Dehydroxydiversonol (**207**).

Das IR-Spektrum von **207** zeigt sowohl eine scharfe Bande bei 3567 cm⁻¹ als auch eine breite Bande bei 3342 cm⁻¹, die beide den O-H-Valenzschwingungen zugeordnet werden können. Weitere charakteristische Absorptionen im Bereich um 3000 cm⁻¹ sind auf C-H-Valenzschwingungen zurückzuführen, während die intensive Bande der C=O-Valenzschwingung bei einer Wellenzahl von 1634 cm⁻¹ aufzufinden ist.

Im ESI-Massenspektrum sind die monomeren Addukte [M+Na]⁺ und [M+H]⁺ bei $m/z = 301.1$ beziehungsweise $m/z = 279.1$ mit relativen Intensitäten von 17% und 41% zu beobachten. Weiterhin bestätigt die Hochauflösung die für [M+H]⁺ berechnete exakte Masse von 279.1227 und damit die Summenformel C₁₅H₁₈O₅ für 4-Dehydroxydiversonol (**207**).

10.2 Aufklärung der relativen Konfiguration

Die relative Konfiguration von 4-Dehydroxydiversonol (**207**) wurde zunächst aus 1D-NOESY-Experimenten abgeleitet, die an dem methylgeschützten Derivat **208** durchgeführt wurden. Das ^1H -NMR-Spektrum von **208** (Abbildung 90) ähnelt dem von 4-Dehydroxydiversonol (**207**), wobei auch in diesem Fall alle Protonenresonanzen mit Hilfe von 2D-NMR-Techniken (COSY, HSQC, HMBC) zugeordnet werden konnten. Auffällige Unterschiede zum Spektrum von **207** stellen das zusätzliche Singulett der Methoxygruppe am aromatischen Kern sowie eine jeweils umgekehrte Abfolge der 9a-OH/1-OH- beziehungsweise 7-H/5-H-Resonanzen dar.

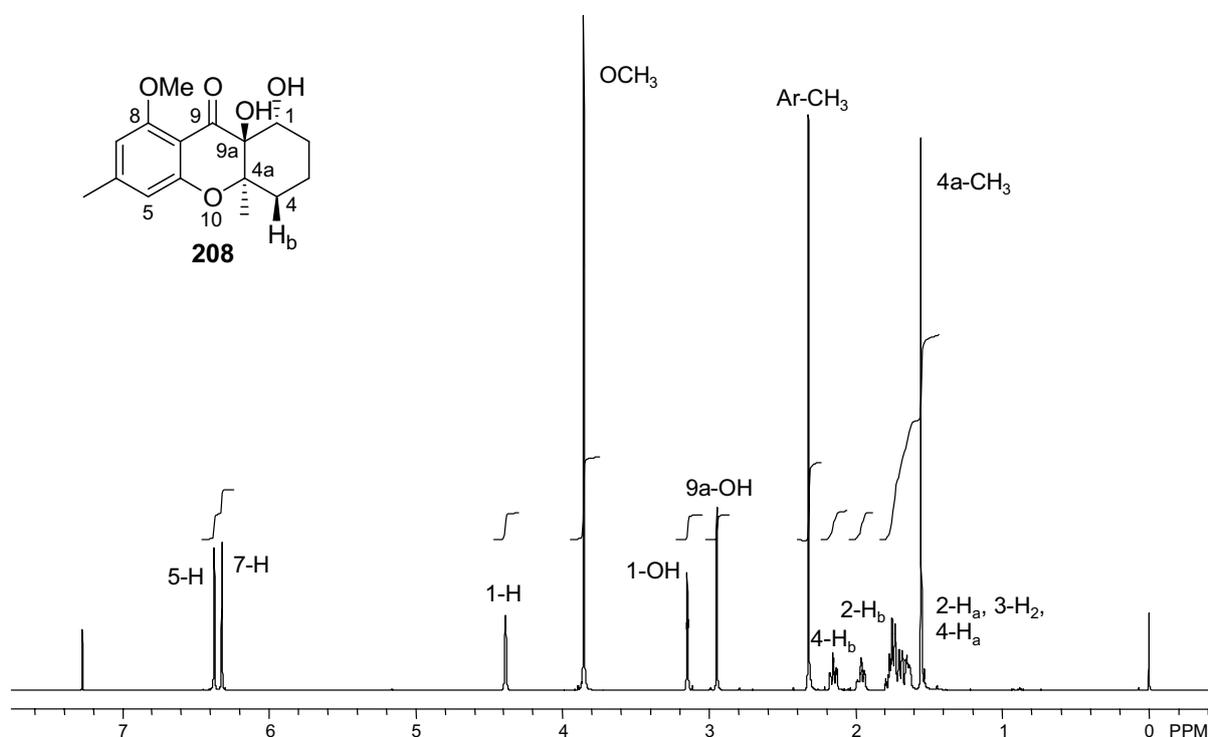


Abbildung 90. Struktur und ^1H -NMR-Spektrum (600 MHz, CDCl_3) der Verbindung **208**.

Zur Bestimmung der relativen Konfiguration wurde in 1D-NOESY-Experimenten jeweils in die Resonanzfrequenz der axial orientierten Substituenten 4a- CH_3 ($\delta = 1.56$), 4- H_b ($\delta = 2.15$), 9a-OH ($\delta = 2.95$) und 1-OH ($\delta = 3.15$) eingestrahlt. Intensitätszunahmen konnten dabei für die Kombinationen 4a- CH_3 /1-OH sowie 4- H_b /9a-OH beobachtet werden, was auf eine relative *cis*-Konfiguration dieser Substituenten schließen lässt. Dagegen wurden für die Paare 4a- CH_3 /4- H_b , 4a- CH_3 /9a-OH und 4- H_b /1-OH keine Intensitätszunahmen beobachtet, woraus eine relative *trans*-Anordnung folgt.

Zur Absicherung der anhand der NOE-Messungen bestimmten relativen Konfiguration wurden Kristalle einer racemischen Probe von 4-Dehydroxydiversonol (**207**) einer Röntgenstrukturanalyse unterzogen, wobei die zuvor erhaltenen Ergebnisse bestätigt wurden (Abbildung 91). Insbesondere die axiale Orientierung der 1- und 9a-Hydroxygruppen sowie der 4a-Methylgruppe sind deutlich zu erkennen.

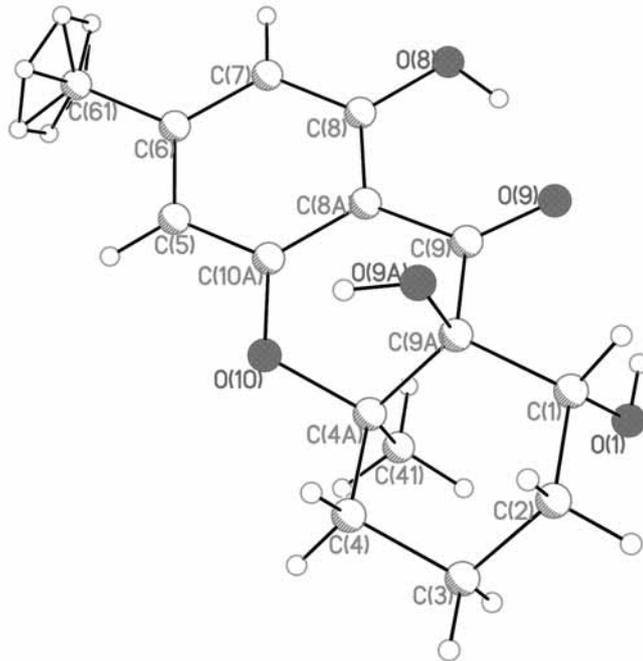


Abbildung 91. Röntgenstruktur-Plot von 4-Dehydroxydiversonol (**207**) (dargestellt ist das (-)-Enantiomer). Die Methylgruppe an C-6 weist eine Fehlordnung auf.

11 Untersuchungen zur Einführung der 4-Hydroxygruppe von Diversonol

Zur Vervollständigung des Substitutionsmusters von Diversonol (**7**) wurden Untersuchungen zur Einführung der noch fehlenden 4-Hydroxygruppe vorgenommen. In Analogie zu der im vorhergehenden Kapitel beschriebenen Strategie sollte diese zunächst am tricyclischen Grundgerüst untersucht werden, wobei ebenfalls eine durch die 4a-Methylgruppe induzierte hohe Diastereoselektivität erwartet wurde.

11.1 Einführung der 4-Hydroxygruppe am tricyclischen Grundgerüst

Zur beabsichtigten Einführung der 4-Hydroxygruppe sollte das Dihydroxanthanon **209** unter Anwendung einer intramolekularen Acylierung in Anlehnung an die in Kapitel 9 beschriebene Strategie synthetisiert und anschließend in einer allylischen Oxidation (z. B. mit Selenioxid) zu **210** umgesetzt werden (Abbildung 92).

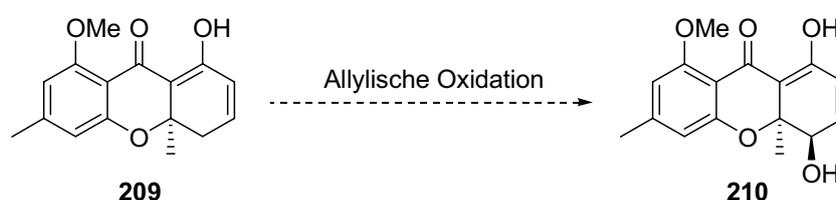


Abbildung 92. Geplante diastereoselektive Einführung der 4-Hydroxygruppe.

Dazu wurde der in Kapitel 8.6.4 beschriebene Aldehyd **187** in einer Still-Gennari-Olefinierung^[165] mit dem fluorierten Phosphonat **211** und KHMDS als Base in Gegenwart von 18-Krone-6 umgesetzt, wobei das gewünschte (*Z*)-Isomer **212** in einer Ausbeute von 76% neben 18% des (*E*)-Isomers isoliert werden konnte (Abbildung 93, S. 93). Die anschließende Oxidation von **212** mit *tert*-Butylhydroperoxid in Gegenwart von Mangan(III)-acetat lieferte in Analogie zu der in Kapitel 9.1 beschriebenen Umsetzung des (*E*)-Isomers das Chromanon **213** als Substrat für die geplante Cyclisierung in 60% Ausbeute.

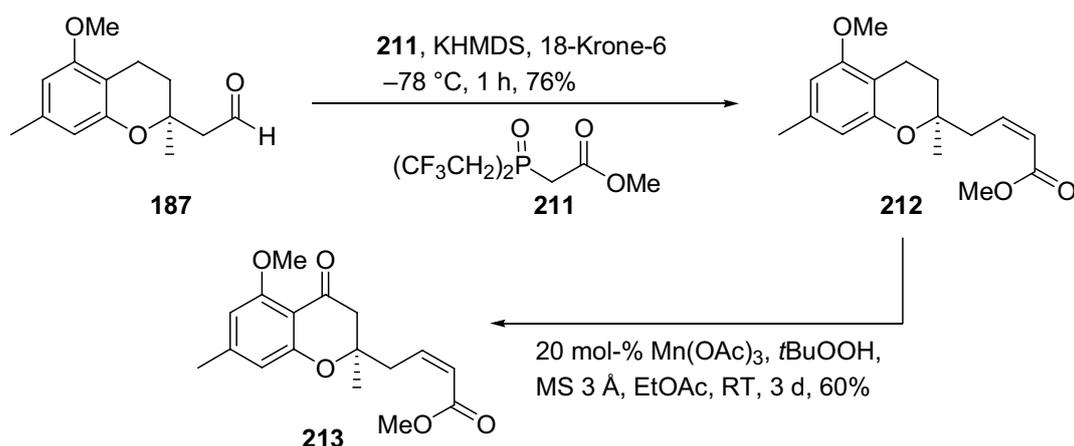


Abbildung 93. Synthese des Chromanons **213**.

Die intramolekulare Acylierung von **213** zu **209** gelang allerdings nicht wie im Fall des gesättigten Esters unter Verwendung von Titan-tetrachlorid und Triethylamin, da sich das Substrat unter diesen Bedingungen als unreaktiv erwies (Abbildung 94). Auch die Zugabe von $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ zur Aktivierung der Akzeptorfunktionalität führte zu keinem Umsatz.^[166]

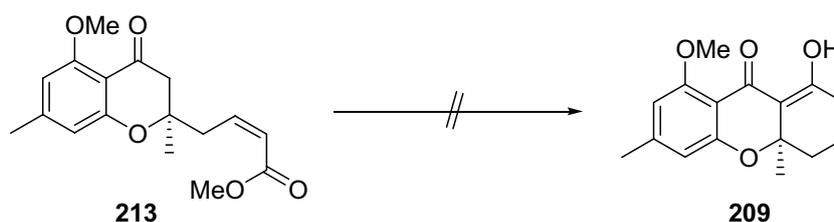


Abbildung 94. Beabsichtigte Synthese des Dihydroxanthenons **209**.

Unter basischen Bedingungen konnte bei Verwendung von KHMDS oder LHMDS ebenfalls kein nennenswerter Umsatz beobachtet werden, wobei im Fall von LHMDS ein geringer Anteil von Produkten isoliert wurde, die aus der Öffnung des Chromanrings resultierten. Bei Einsatz der stärkeren Base LDA konnte nur ein komplexes Produktgemisch erhalten werden. Die beschriebenen Beobachtungen sind möglicherweise durch eine Benachteiligung einer 1,2-Addition des Enolates an die α,β -ungesättigte Carbonylfunktionalität gegenüber einer 1,4-Addition zu erklären. Aufgrund der erhaltenen Ergebnisse wurde dieser Ansatz nicht weiter verfolgt und die direkte Einführung der Hydroxygruppe an offenkettigen Systemen untersucht.

11.2 Einführung der 4-Hydroxygruppe an offenkettigen Systemen

11.2.1 Untersuchungen zur Oxidation von Esterenolaten

Die Einführung der Hydroxygruppe wurde weiterhin anhand der Oxidation eines Esterenolates **214**, das aus dem Produkt der Domino-Wacker-Carbonylierungsreaktion **185** hergestellt werden sollte, untersucht (Abbildung 95). Als Oxidationsmittel, die prinzipiell eine Enolatoxidation bei tiefer Temperatur mit einer durch das quartäre stereogene Zentrum induzierten Diastereoselektivität ermöglichen sollten, wurden die Davis-Oxaziridine **204** und **205** sowie DMDO (**206**) in Betracht gezogen. Das enantiomerenrein in beiden Formen erhältliche von Campher abgeleitete chirale Oxaziridin **204** sollte darüber hinaus möglicherweise Vorteile bezüglich einer doppelten Diastereodifferenzierung bieten.

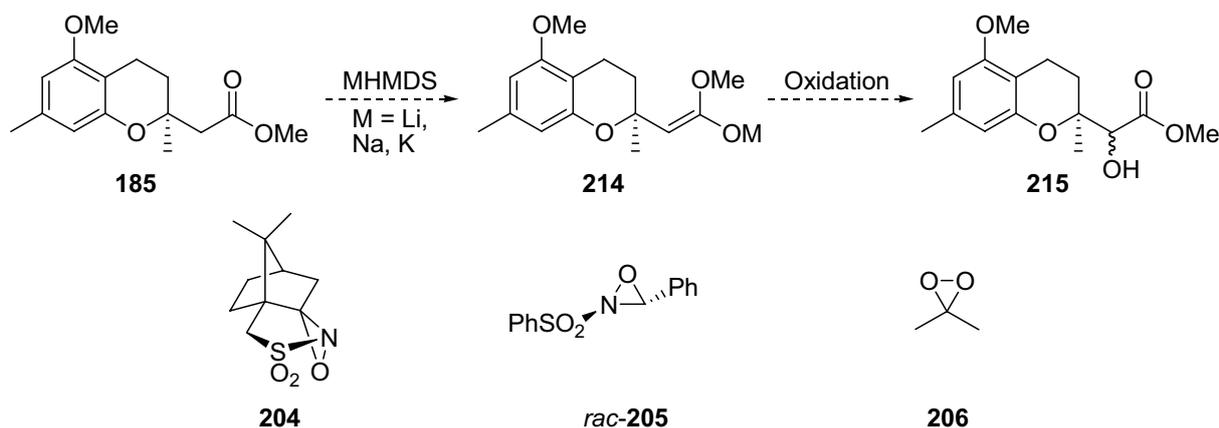


Abbildung 95. Geplante Enolatoxidation und untersuchte Oxidationsmittel.

Die Stabilität der aus **185** durch Deprotonierung mit Alkalimetallhexamethyldisilaziden bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ in THF generierten Enolate erwies sich jedoch als problematisch. Nur das mit LHMDS erzeugte Lithium-Enolat besaß bei tiefer Temperatur eine ausreichende Stabilität, während bei Einsatz von NHMDS oder KHMDS eine Öffnung des Chromanrings unter Bildung großer Anteile des α,β -ungesättigten Esters **216** erfolgte (Abbildung 96, S. 95). Diese Reaktion verlief im Fall von KHMDS nahezu quantitativ. Bei dem Versuch, das Lithium-Enolat durch TMSCl als Silyl-Ketenacetal abzufangen, wurde der Silylether **217** in einer Ausbeute von 35% neben 39% des Substrates **185** erhalten.

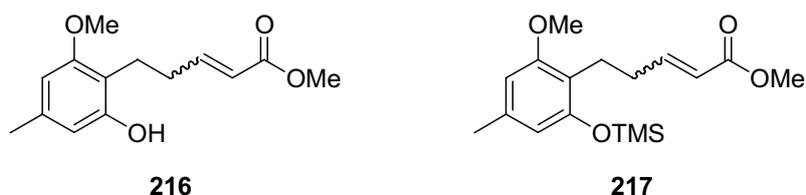


Abbildung 96. Produkte der im Text beschriebenen Ringöffnungsreaktionen.

Aufgrund der beschriebenen Beobachtungen mussten die Untersuchungen auf die Oxidation der Lithium-Enolate beschränkt bleiben. Bei Umsetzung mit den in Abbildung 95 (S. 94) aufgeführten Oxidationsmitteln in einem Temperaturbereich von -78 °C bis Raumtemperatur konnte der gewünschte α -Hydroxyester **215** jedoch nicht erhalten werden, wobei lediglich 30–40% des Substrates **185** reisoliert wurden.

Aufgrund der Ergebnisse dieser Untersuchungen zur Enolatoxidation wurde versucht, die Hydroxygruppe mittels allylischer Oxidation des α,β -ungesättigten Esters **180** einzuführen.

11.2.2 Allylische Oxidation des α,β -ungesättigten Esters **180**

Zur Einführung der Hydroxygruppe wurde **180** mit Selendioxid bei 100 °C in wässrigem Dioxan umgesetzt (Abbildung 97).^[167] Nach einer Reaktionszeit von 24 h konnte das Produkt **218** in einer Ausbeute von 21% als 1:1-Gemisch der möglichen Diastereomere neben 25% des Substrates **180** isoliert werden. Bei Durchführung der Reaktion bei 160 °C in einem Druckgefäß in Gegenwart von NaH_2PO_4 und Quarzsand^[168] war dagegen die Bildung von **218** nicht zu beobachten.

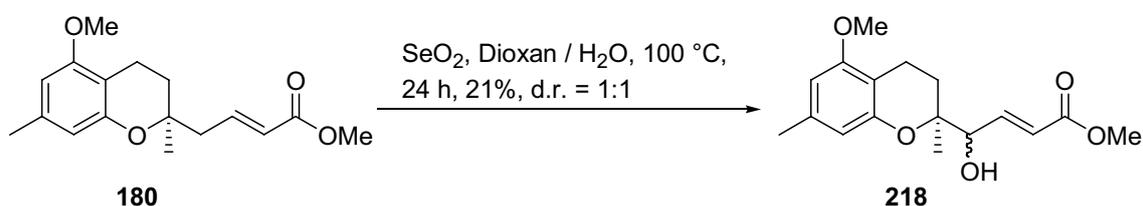


Abbildung 97. Allylische Oxidation des α,β -ungesättigten Esters **180**.

12 Alternative Strategie zur Synthese des Tetrahydroxanthenon-Gerüsts

In Abwandlung der in der Aufgabenstellung formulierten retrosynthetischen Überlegungen wurden weitere Untersuchungen zur Synthese des Tetrahydroxanthenon-Gerüsts vorgenommen, die als Schlüsselschritte die Enolalkylierung eines Chromanons und eine Ringschlussmetathese umfassten.

Dazu wurde zunächst der in Kapitel 8.6.4 beschriebene Aldehyd **187** in einer Wittig-Reaktion mit Methyltriphenylphosphoniumbromid in 84% Ausbeute in das entsprechende Alken **219** überführt (Abbildung 98). Die Verwendung von *n*-Butyllithium als Base zur Erzeugung des Phosphorylids stellte sich dabei als überlegen heraus, da im Gegensatz zum Einsatz von KHMDS bei Umsetzung mit dem Aldehyd keine Nebenprodukte unter Öffnung des Chromanrings gebildet wurden. **219** konnte anschließend mit *tert*-Butylhydroperoxid in Gegenwart von Mangan(III)-acetat selektiv in der sekundären benzylicischen Position zum Chromanon **220** oxidiert werden.

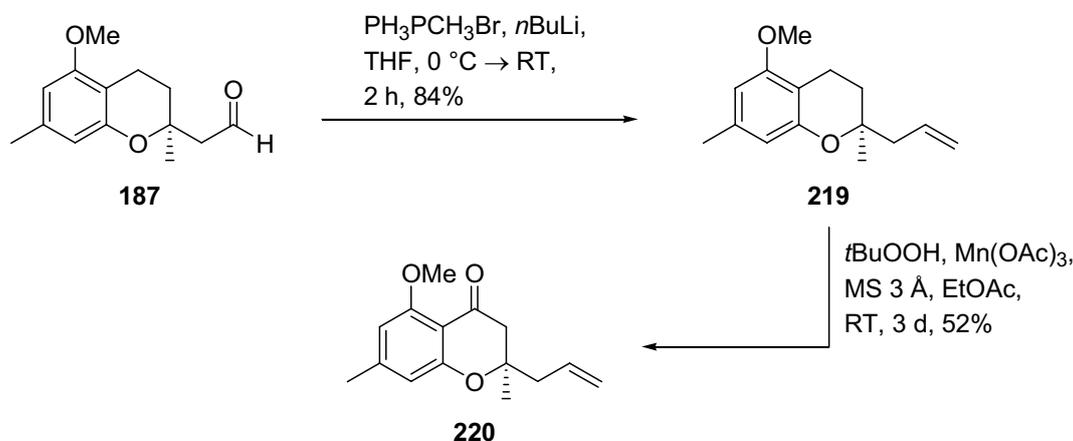


Abbildung 98. Synthese des Chromanons **220**.

Die anschließende α -Alkylierung des Chromanons **220** mit Allyliodid wurde zur Vermeidung der Bildung von Ringöffnungsprodukten bei einer Temperatur von $-78\text{ }^\circ\text{C}$ durchgeführt (Abbildung 99, S. 97). Dabei erwies sich bei Verwendung von LHMDS als Base die Zugabe von HMPA als notwendig, wonach das Diallylchromanon **221** in 72% Ausbeute als chromatographisch untrennbares Gemisch der Diastereomere im Verhältnis 3.6:1 (*trans*:*cis*) isoliert werden konnte. Wurde dagegen KHMDS zur Erzeugung eines reaktiveren Kaliumenolates eingesetzt, konnte bei

Abwesenheit von HMPA in einem Bereich von $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ bis Raumtemperatur keine Bildung des gewünschten Produktes beobachtet werden.

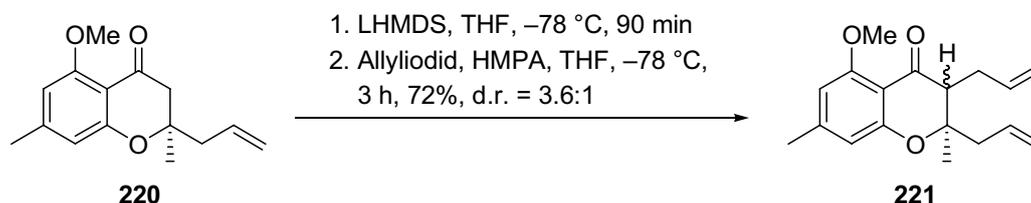


Abbildung 99. Allylierung des Chromanons **220**.

Mit **221** stand das Substrat für die Ringschlussmetathese zur Verfügung. Diese wurde in Gegenwart eines Grubbs-Katalysators der zweiten Generation (**222**) durchgeführt und lieferte das Tetrahydroxanthenon **223** in einer exzellenten Ausbeute von 95% (Abbildung 100). Die Diastereomere konnten durch Chromatographie partiell getrennt werden, wobei das die *trans*-Konfiguration aufweisende Hauptdiastereomer anteilig in Reinform isoliert wurde (zur Bestimmung der relativen Konfiguration siehe Kapitel 12.1).

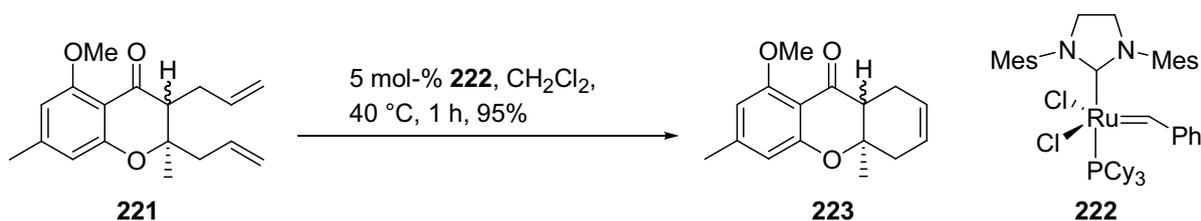
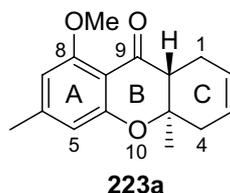


Abbildung 100. Ringschlussmetathese von **221** und Struktur des Grubbs-Katalysators (**222**).

Das Tetrahydroxanthenon **223** besitzt aufgrund der beiden unsubstituierten allylischen Positionen ein hohes Potential für weitere Funktionalisierungen und stellt somit ein wertvolles Schlüsselintermediat zur Synthese von Derivaten im Rahmen möglicher Untersuchungen zur biologischen Aktivität dar. Als unfunktionalisiertes C-Ring-Analogon handelt es sich auch bei **223** selbst um ein interessantes Testsubstrat zur Ableitung von Struktur-Wirkungsbeziehungen.

12.1 Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten des *trans*-Diastereomers **223a** und Bestimmung der relativen Konfiguration



Im Hochfeldbereich des ^1H -NMR-Spektrums (Abbildung 101) treten zwei Singulets bei $\delta = 1.23$ und 2.27 ppm hervor, die den Methylgruppen an C-4a und am aromatischen Kern zuzuordnen sind.

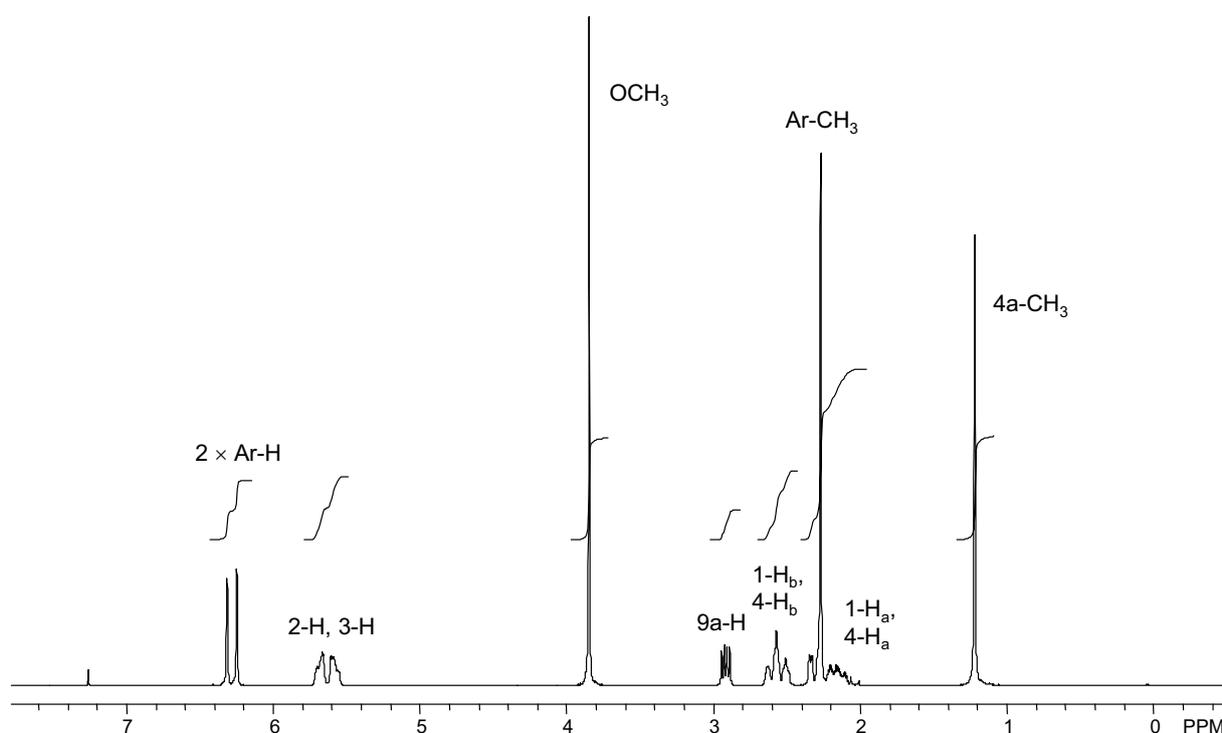


Abbildung 101. ^1H -NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl_3) des Tetrahydroanthenons **223a**.

Die Methylenprotonen des C-Rings resonieren aufgrund ihrer Diastereotopizität jeweils in Form von Multipletts in den Bereichen $\delta = 2.07\text{--}2.24$, $2.24\text{--}2.38$ (1-H_a und 4-H_a) und $2.45\text{--}2.68$ ppm (1-H_b und 4-H_b), wobei die Zuordnungen mit Hilfe eines C,H-Korrelationspektrums (HSQC) vorgenommen werden konnten. Charakteristisch ist das Dublett vom Dublett des zur Carbonylfunktionalität α -ständigen Methinprotons $9a\text{-H}$ bei $\delta = 2.93$ ppm mit zwei Vicinalkopplungen von $J = 11.3$ und 6.0 Hz zu den diastereotopen Methylenprotonen 1-H_a und 1-H_b . Der große Betrag der Kopplungskonstante von 11.3 Hz weist auf zwei zueinander axial-ständige Kopplungspartner und somit auf eine axiale Orientierung des $9a\text{-H}$ -Protons hin. Neben dem

Singulett der Methoxygruppe bei $\delta = 3.86$ ppm umfasst das Spektrum die Resonanzen der olefinischen 2-H- und 3-H-Protonen jeweils als Multipllett in den Bereichen $\delta = 5.53\text{--}5.63$ und $5.64\text{--}5.74$ ppm. Am stärksten ins Tieffeld verschoben resonieren die an den aromatischen Kern gebundenen Protonen jeweils als Singulett bei $\delta = 6.26$ und 6.33 ppm.

Die Bestimmung der relativen Konfiguration wurde mit Hilfe von 1D-NOESY-Experimenten vorgenommen. In Abbildung 102 sind die für die folgende Diskussion relevanten Protonen von **223a** hervorgehoben.

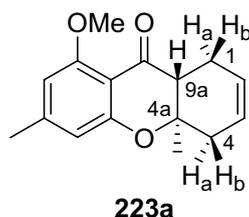


Abbildung 102. Struktur des *trans*-Diastereomers **223a** mit den für die beschriebenen 1D-NOESY-Experimente und die Bestimmung der relativen Konfiguration relevanten Protonen.

Die Einstrahlung in die 4a-CH₃-Resonanzfrequenz führt zu einer starken Intensitätszunahme der 1-H_a- und 4-H_a-Signale, während das 9a-H-Signal nur mit schwacher Intensität und die 1-H_b- und 4-H_b-Signale gar nicht zu erkennen sind. Bei Einstrahlung in die Resonanzfrequenz des Methinprotons 9a-H werden dagegen starke Intensitätszunahmen für die Signale der 1-H_b- und 4-H_b-Protonen erhalten. Das 4a-CH₃-Signal ist dagegen nur sehr schwach zu erkennen, während die 1-H_a- und 1-H_b-Signale gar nicht zu beobachten sind. Dieser Befund legt nahe, dass sich die 4a-CH₃-Gruppe und das 9a-H-Proton in unterschiedlichen Halbräumen oberhalb bzw. unterhalb der Molekülebene befinden, weshalb dem Hauptdiastereomer **223a** die *trans*-Konfiguration zugeordnet werden kann.

Das ¹³C-NMR-Spektrum (Abbildung 103, S. 100) zeigt im Hochfeldbereich bei $\delta = 17.28$ und 22.19 ppm die Signale der beiden Methylgruppen an C-4a und C-6 sowie der aliphatischen Kohlenstoffatome C-1, C-4 und C-9a des C-Rings bei $\delta = 23.69$, 39.69 und 49.04 ppm, wobei die Resonanz des zur Carbonylfunktionalität α -ständigen C-9a aufgrund des Abschirmungseffekts zu tiefem Feld verschoben ist. Weitere charakteristische Signale bei $\delta = 55.78$ und 79.74 ppm können der Methoxygruppe und dem asymmetrisch substituierten C-4a-Atom zugeordnet werden. Die Kohlenstoffatome des aromatischen Kerns resonieren bei $\delta = 104.1$, 110.5

und 108.6 ppm (C-5 und C-7 beziehungsweise C-8a) sowie aufgrund des Entschirmungseffekts der Sauerstoffsubstituenten auf die *ipso*- und *meta*-Positionen weiter zu tiefem Feld verschoben bei $\delta = 147.0$, 159.9 und 160.4 ppm (C-6 beziehungsweise C-8 und C-10a). Den olefinischen Kohlenstoffatomen C-2 und C-3 können zwei charakteristische Signale bei $\delta = 123.6$ und 125.3 ppm zugeordnet werden. Die Resonanz des Carbonylkohlenstoffatoms C-9 ist erwartungsgemäß bei einer chemischen Verschiebung von $\delta = 191.9$ ppm im Tieffeldbereich zu beobachten.

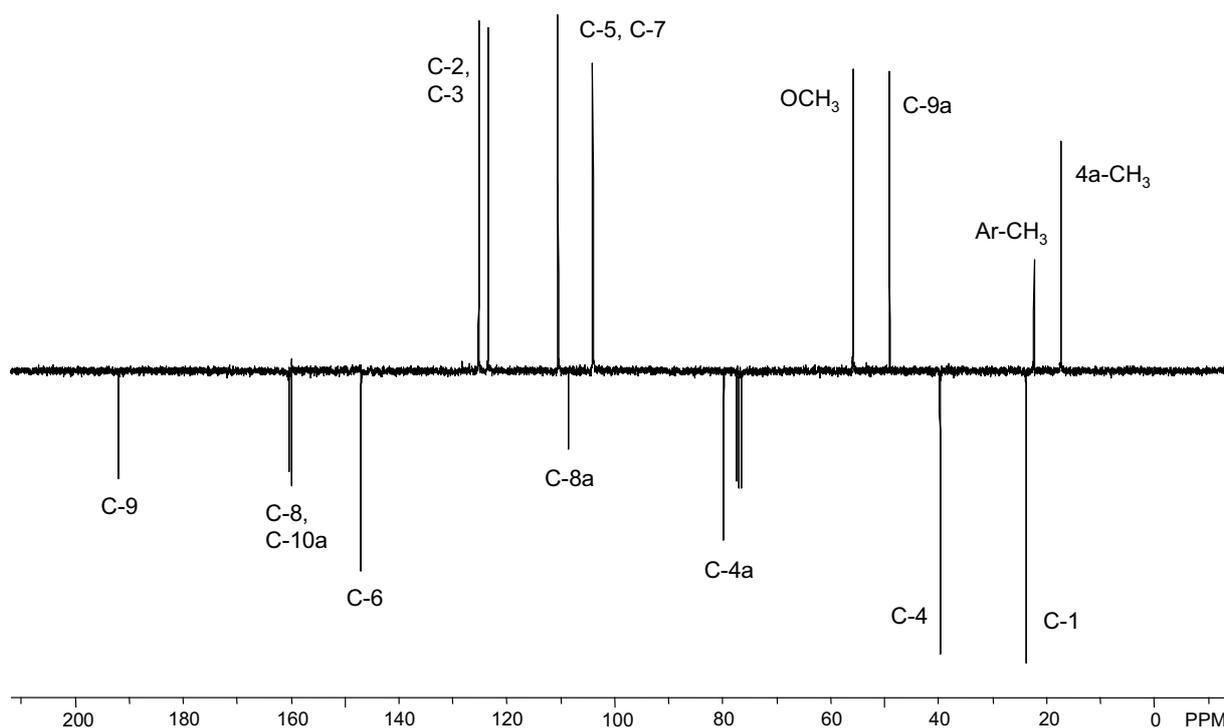


Abbildung 103. ^{13}C -NMR-Spektrum (75 MHz, APT, CDCl_3) von **223a**.

Das IR-Spektrum der Verbindung **223a** zeigt neben den C-H-Valenzschwingungen im Bereich um 3000 cm^{-1} charakteristische Banden bei Wellenzahlen von 1672 cm^{-1} für die C=O- sowie bei 1612 cm^{-1} für die C=C-Valenzschwingungen.

Im ESI-Massenspektrum ist bei $m/z = 539.2$ mit einer relativen Intensität von 42% das dimere Addukt $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ zu beobachten, während das Signal bei $m/z = 281.1$ mit der Intensität 17% und der Basispeak bei $m/z = 259.1$ den monomeren Addukten $[\text{M}+\text{Na}]^+$ beziehungsweise $[\text{M}+\text{H}]^+$ zugeordnet werden können. Weiterhin bestätigt die Hochauflösung die für $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnete exakte Masse von 259.1328 und damit die Summenformel $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_3$ für das Tetrahydroxanthenon **223a**.

13 Zusammenfassung

Bakterien, Pilze und Pflanzen stellen wichtige Quellen für Naturstoffe mit hoher biologischer Aktivität dar. Da diese Substanzen aus den produzierenden Organismen oftmals nur in geringen Mengen gewonnen werden können, kommt der organischen Synthesechemie eine besondere Bedeutung bei ihrer Bereitstellung und strukturellen Modifikation zu Forschungs- und Anwendungszwecken zu.

Bei der Ausarbeitung einer effizienten Syntheseroute sind heutzutage neben ökonomischen vor allem auch ökologische Aspekte zu berücksichtigen, wodurch die Entwicklung ressourcenschonender Verfahren zu einer zentralen Aufgabe der modernen präparativen Chemie geworden ist. Ein Ansatz, diesen Erfordernissen gerecht zu werden, besteht in der Anwendung von Domino-Reaktionen, die durch eine zeitaufgelöste Abfolge mehrerer bindungsbildender Schritte unter identischen Bedingungen den Aufbau komplexer Strukturen ohne aufwendige Isolierung und Reinigung von Zwischenprodukten ermöglichen.^[16] Diese Art der Reaktionsführung trägt daher zur Einsparung von Energie, Reagenzien und Lösungsmitteln sowie zur Verringerung der Abfallmenge bei und leistet somit einen Beitrag zur Schonung der Umwelt und der natürlichen Ressourcen.

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Entwicklung eines synthetischen Zugangs zu enantiomerenreinen Tetrahydroxanthenonen. Dieses Strukturmotiv ist in einer Vielzahl vor allem aus Pilzen isolierter Naturstoffe enthalten, die antibakterielle und cytostatische Eigenschaften besitzen. In Schlüsselschritten der Syntheseroute sollten enantioselektive Palladium-katalysierte Domino-Reaktionen zum Einsatz kommen.

Im Rahmen der Planungen, die in Abbildung 104 anhand der retrosynthetischen Analyse des Pilzmetaboliten Diversonol (**7**) dargestellt sind, wurde das Tetrahydroxanthanon-Gerüst **136** auf ein Chromanon **137** zurückgeführt.

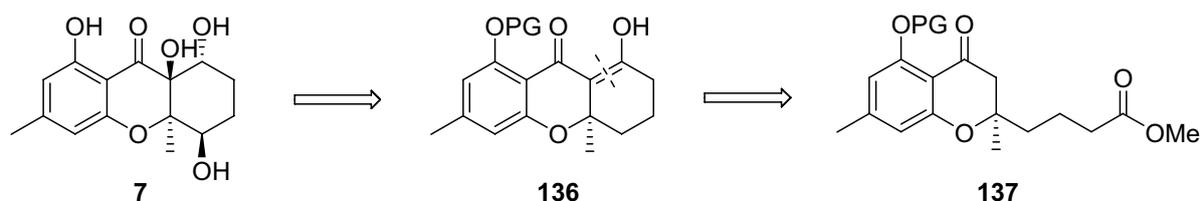


Abbildung 104. Retrosynthetische Analyse von Diversonol (**7**).

Der Aufbau des tricyclischen Grundgerüsts **136** sollte mittels einer intramolekularen Acylierung in α -Position zur Ketogruppe durch die Esterfunktionalität in **137** erfolgen, während in der Synthese von **137** enantioselective Palladium-katalysierte Domino-Reaktionen wie die Domino-Wacker-Heck-Reaktion^[134] oder die Domino-Wacker-Carbonylierungsreaktion^[135] anzuwenden waren.

Zur Synthese der erforderlichen Substrate wurde kommerziell erhältlichches Orcinol (**143**) in sechs Stufen in das Alkenylphenol **160** überführt (Abbildung 105).

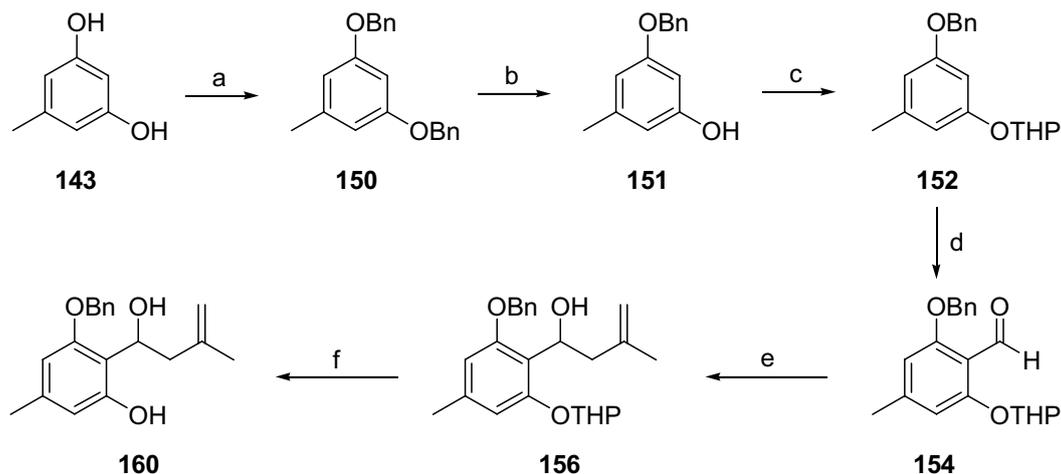


Abbildung 105. Synthese des Alkenylphenols **160**: a) BnCl, K₂CO₃, TBAI (kat.), DMF, 70 °C, 2 h, 97%; b) NaSEt, DMF, 120 °C, 12 h, 90%; c) DHP, PPTS (kat.), CH₂Cl₂, RT, 1 h, 89%; d) *n*BuLi, TMEDA, Et₂O, -50 °C, 1 h, dann DMF, -50 °C → RT, 1 h, 65%; e) β -Methylallylmagnesiumchlorid, THF, -78 °C → RT, 1 h, 92%; f) THF/HCl_(aq.), RT, 20 h, 77%.

Um eine enantioselective Reaktionsführung der Domino-Prozesse zu ermöglichen, wurde der (*S,S*)-Benzyl-BOXAX-Ligand (**146**) ausgehend von 1-Brom-2-methylnaphthalin (**161**) in einer achtstufigen Synthesesequenz in Anlehnung an Arbeiten von A. I. Meyers hergestellt (Abbildung 106).^[136b]

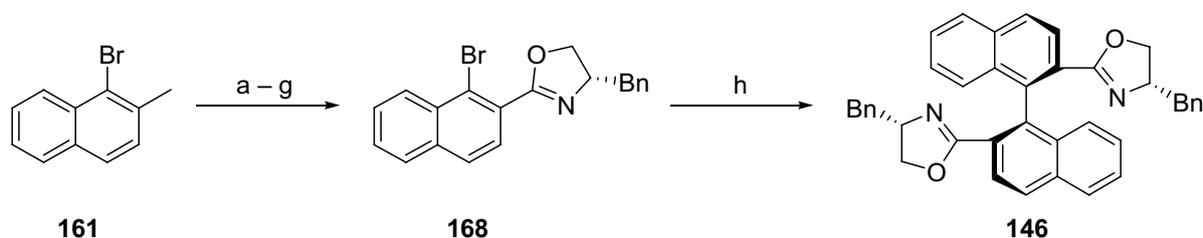


Abbildung 106. Synthese des (*S,S*)-Benzyl-BOXAX-Liganden (**146**): a) NBS, DBPO, CCl₄, Rückfluss, 4 h, 73%; b) Urotropin, CHCl₃, Rückfluss, 2 h, dann HOAc, HCl, H₂O, Rückfluss, 1 h, 46%; c) NaClO₂, NaH₂PO₄, 2-Methyl-2-buten, Aceton, H₂O, RT, 20 h, 77%; d) (COCl)₂, DMF, RT, 2 h; e) L-Phenylalaninol, NEt₃, CH₂Cl₂, RT, 16 h; f) MsCl, CH₂Cl₂, RT, 2 h; g) KOH, MeOH, RT, 16 h, 93% über 4 Stufen; h) Kupfer, Pyridin, Rückfluss, 40 h, 71%.

Die Umsetzung des Alkenylphenols **160** in einer Domino-Wacker-Heck-Reaktion mit Methylacrylat (**142**) in Gegenwart eines in situ aus Palladium(II)-trifluoracetat und dem BOXAX-Liganden **146** generierten chiralen Katalysators führte jedoch nicht zum gewünschten Chroman **170** (Abbildung 107).

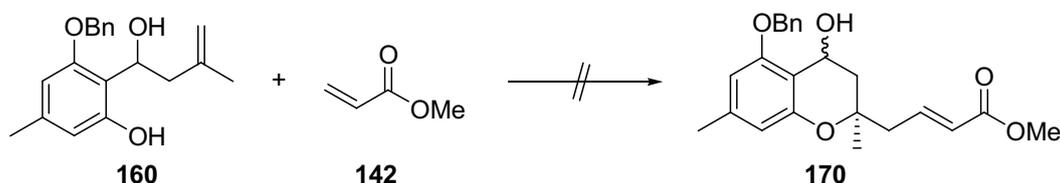


Abbildung 107. Geplante Domino-Wacker-Heck-Reaktion des Alkenylphenols **160**.

Da auch die Synthese an der benzylichen Hydroxygruppe geschützter Substrate nicht erfolgreich verlief, wurde ausgehend von Orcinol (**143**) in sechs Stufen das an der benzylichen Position unsubstituierte Alkenylphenol **179** dargestellt (Abbildung 108).

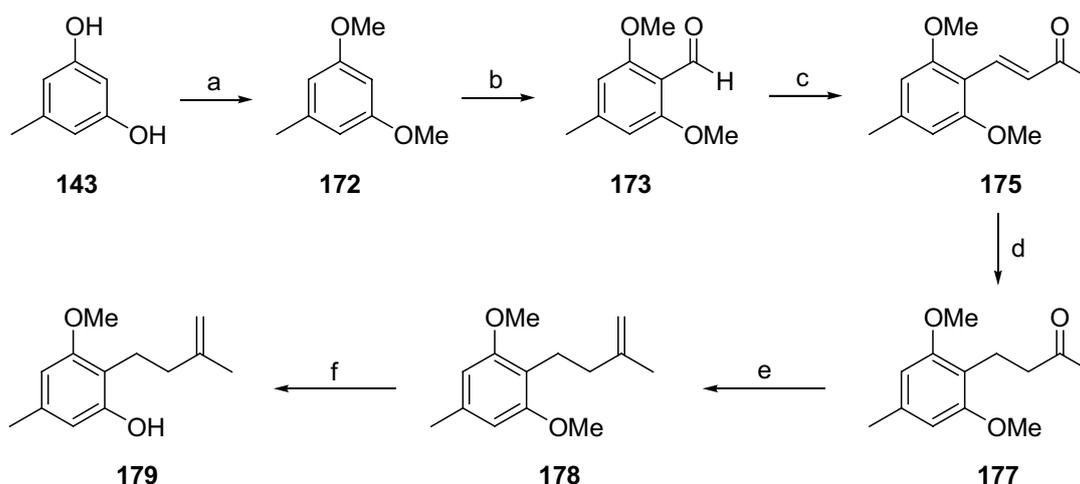


Abbildung 108. Synthese des Alkenylphenols **179**: a) Me_2SO_4 , K_2CO_3 , Aceton, Rückfluss, 24 h, 94%; b) $n\text{BuLi}$, TMEDA, Et_2O , $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow$ Rückfluss, 3 h, dann DMF, $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow$ RT, 2 h, 87%; c) $\text{Ph}_3\text{PCHC}(\text{O})\text{CH}_3$, Toluol, Rückfluss, 22 h, 98% oder Aceton, $\text{NaOH}_{(\text{aq})}$, $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow$ RT, 3 h, 84%; d) H_2 , Pd/C, EtOAc, RT, 3 h, 92%; e) Zn, CH_2Br_2 , TiCl_4 , THF, $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow$ RT, 1 h, 82%; f) NaSEt, DMF, $120\text{ }^\circ\text{C}$, 20 h, 92%.

Die Umsetzung von **179** in der enantioselektiven Domino-Wacker-Heck-Reaktion mit Methylacrylat (**142**) führte in 55% Ausbeute und einem Enantiomerenüberschuss von 88% zum Chroman **180** (Abbildung 109, S. 104).

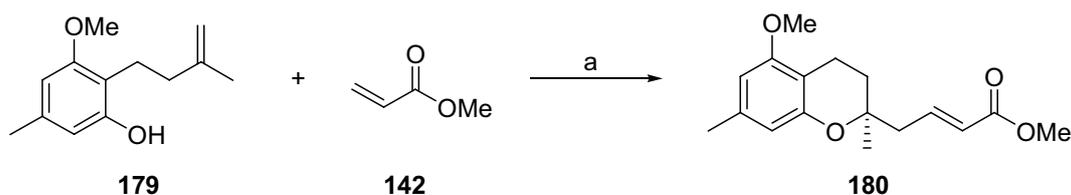


Abbildung 109. Enantioselective Domino-Wacker-Heck-Reaktion des Alkenylphenols **179**: a) 10 mol-% Pd(OTFA)₂, 40 mol-% (*S,S*)-Benzyl-BOXAX (**146**), 4.0 Äq. *p*-Benzochinon, 1,2-Dichlorethan, RT, 7 d, 55%, 88% *ee*.

Eine Verbesserung der Ergebnisse wurde mittels einer enantioselectiven Domino-Wacker-Carbonylierungsreaktion erzielt (Abbildung 110). Hierbei wurde aus **179** das Chroman **185** in 80% Ausbeute und einem sehr hohen Enantiomerenüberschuss von 96% bei deutlich geringerer Katalysatorbeladung und kürzerer Reaktionszeit erhalten. **185** konnte anschließend unter C₂-Kettenverlängerung in zwei Stufen in **180** überführt werden.

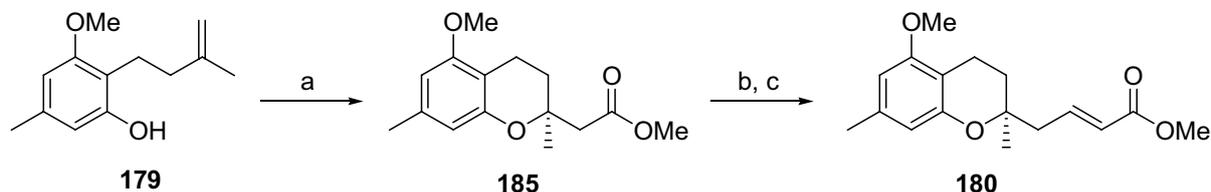


Abbildung 110. Synthese des Chromans **180** unter Verwendung einer enantioselectiven Domino-Wacker-Carbonylierungsreaktion: a) 3 mol-% Pd(OTFA)₂, 12 mol-% (*S,S*)-Benzyl-BOXAX (**146**), 4.0 Äq. *p*-Benzochinon, CO-Atmosphäre, MeOH, RT, 15 h, 80%, 96% *ee*; b) DIBAH, Toluol, -78 °C, 20 min, 86%; c) (MeO)₂P(O)CH₂CO₂Me, NaH, THF, 0 °C → RT, 20 min, 97%, *E/Z* = 6:1.

Zur Bestimmung der absoluten Konfiguration wurde der Ester **185** in das Vinylchroman **191** überführt (Abbildung 111, S. 105). Durch Vergleich des Drehwertes von **191** mit den für das (*R*)-Enantiomer publizierten Daten^[146] konnte dem quartären stereogenen Zentrum die (*S*)-Konfiguration zugeordnet werden.

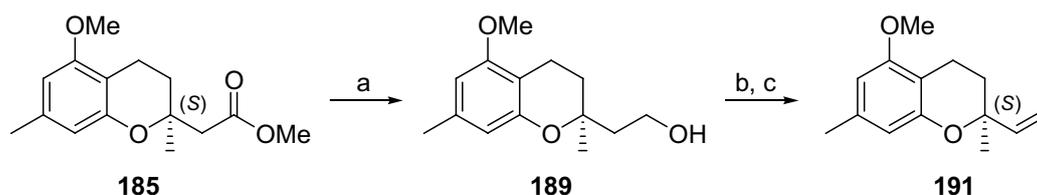


Abbildung 111. Bestimmung der absoluten Konfiguration: a) LiAlH_4 , Et_2O , $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 2 h, 98%; b) *o*-Nitrophenylselenocyanat, PnBu_3 , THF, RT, 1 h; c) *m*CPBA, CH_2Cl_2 , $-40\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h, dann $i\text{Pr}_2\text{NH}$, $-40\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 88% über 2 Stufen; Drehwerte: **191**: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -52.7$ ($c = 1.5$, CHCl_3), (*R*)-Enantiomer:^[146] $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +54.0$ ($c = 2.18$, CHCl_3).

Ausgehend vom Chroman **180** erfolgte in drei Stufen die Synthese des Tetrahydroxanthenon-Gerüsts **198** (Abbildung 112). Hydrierung der Doppelbindung in **180**, benzylische Oxidation zum Chromanon **195** mit *tert*-Butylhydroperoxid in Gegenwart katalytischer Mengen Dirhodium-tetrakispropylacrylat ($\text{Rh}_2(\text{cap})_4$)^[157] oder Mangan(III)-acetat^[158] und nachfolgende intramolekulare Acylierung unter Verwendung von Titan-tetrachlorid und Triethylamin lieferten das tricyclische Grundgerüst **198**.

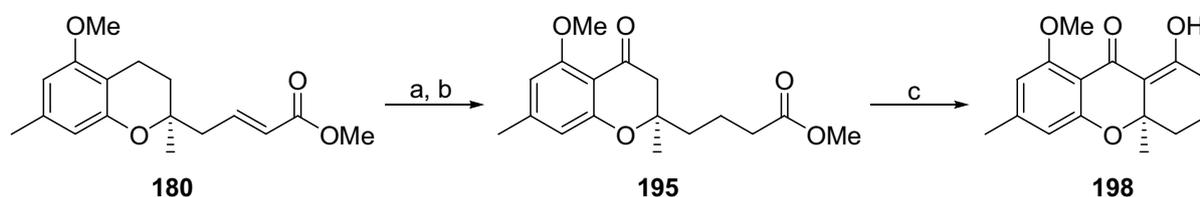


Abbildung 112. Synthese des Tetrahydroxanthenon-Gerüsts: a) H_2 , Pd/C, EtOAc, RT, 6 h, 98%; b) 1 mol-% $\text{Rh}_2(\text{cap})_4$, *t*BuOOH, NaHCO_3 , 1,2-Dichlorethan, $40\text{ }^\circ\text{C}$, 14 h, 63% oder 20 mol-% $\text{Mn}(\text{OAc})_3$, *t*BuOOH, Molekularsieb 3 Å, EtOAc, RT, 3 d, 71%; c) TiCl_4 , NEt_3 , CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 15 min, 63%.

Das enantiomerenreine Tetrahydroxanthenon **198** konnte anschließend durch Oxidation zum α -Hydroxydiketon **201**, chemoselektive Reduktion der unkonjugierten Carbonylgruppe und Demethylierung diastereoselektiv in 4-Dehydroxydiversonol (**207**) überführt werden (Abbildung 113, S. 106).

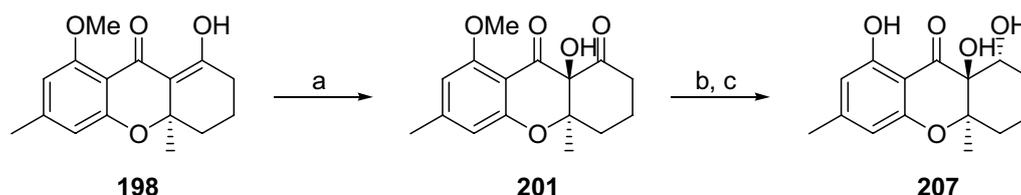


Abbildung 113. Synthese von 4-Dehydroxydiversonol (**207**): a) DMDO, Aceton, 0 °C, 1.5 h, 74%; b) NaBH₄, MeOH/CH₂Cl₂, -78 °C, 20 min, 71%; c) BBr₃, CH₂Cl₂, -78 °C → 0 °C, 30 min, 85%.

Die relative Konfiguration der stereogenen Zentren in **207** wurde anhand einer Kristallstrukturanalyse bestimmt.

Die Einführung der für eine Totalsynthese von Diversonol (**7**) noch fehlenden Hydroxygruppe an C-4 durch Oxidation eines von **185** abgeleiteten Esterenolates gelang nicht. Eine allylische Oxidation des α,β -ungesättigten Esters **180** konnte nur in für präparative Zwecke unbefriedigenden Ausbeuten durchgeführt werden und wurde daher nicht weiter verfolgt.

Ausgehend von **185** wurde eine alternative Strategie zur Synthese des tricyclischen Grundgerüsts entwickelt (Abbildung 114).

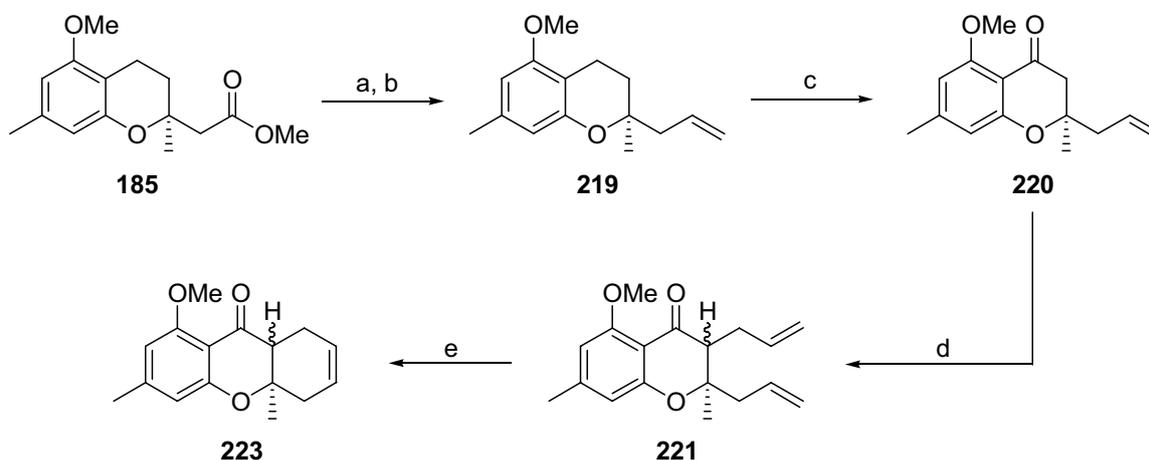


Abbildung 114. Alternative Strategie zur Synthese des tricyclischen Grundgerüsts: a) DIBALH, Toluol, -78 °C, 20 min, 86%; b) Ph₃PCH₃Br, *n*BuLi, THF, 0 °C → RT, 2 h, 84%; c) *t*BuOOH, Mn(OAc)₃, MS 3 Å, EtOAc, RT, 3 d, 52%; d) LHMDS, THF, -78 °C, 90 min, dann Allyliodid, HMPA, THF, -78 °C, 3 h, 72%, d.r. = 3.6:1 (*trans/cis*); e) 5 mol-% Grubbs-2-Katalysator, CH₂Cl₂, 40 °C, 1 h, 95%.

Diese beinhaltet die Allylierung des Chromanons **220** und eine Ringschlussmetathese von **221**, die unter Verwendung eines Grubbs-Katalysators der zweiten Generation in einer hervorragenden Ausbeute von 95% durchgeführt werden konnte. Das erhaltene Tetrahydroxanthenon **223** kann als Substrat für weitere Funktionalisierungen der allylischen Positionen dienen.

In der vorliegenden Arbeit wurde ein neuer Zugang zu enantiomerenreinen Tetrahydroxanthenonen entwickelt, der als Schlüsselschritte hoch enantioselektive Palladium-katalysierte Domino-Reaktionen beinhaltet. Die Funktionalisierung des tricyclischen Grundgerüsts ermöglichte die stereoselektive Synthese von 4-Dehydroxydiversonol (**207**).

EXPERIMENTELLER TEIL

1 Allgemeine Methoden

Die Umsetzungen wurden, soweit nötig, in ausgeheizten Glasapparaturen unter einem leichten Argon-Überdruck durchgeführt. Die Lösungsmittel wurden entsprechend den üblichen Laboratoriumsmethoden getrocknet und destilliert.^[169] Käufliche Produkte wurden, sofern nicht anders angegeben, ohne weitere Reinigung eingesetzt.

1.1 Verwendete Geräte

Infrarotspektren: Modell Vector 22 der Firma Bruker. Feststoffe wurden als KBr-Pressling, Flüssigkeiten als Film zwischen KBr-Platten gemessen. Zur Kalibrierung diente die Polystyrolbande bei 1601 cm^{-1} .

UV/VIS-Spektren: Modell Lambda 2 der Firma Perkin-Elmer. Der Messbereich umfasste eine Wellenlänge von 190 bis 600 nm.

Drehwerte: Polarimeter Modell 241 der Firma Perkin-Elmer.

$^1\text{H-NMR-Spektren}$: Modelle Mercury-200 (200 MHz), Mercury-300 (300 MHz), Unity-300 (300 MHz), Inova-500 (500 MHz) und Unity Inova-600 (600 MHz) der Firma Varian. Die chemischen Verschiebungen sind in Einheiten der δ -Skala angegeben. Tetramethylsilan ($\delta_{\text{TMS}} = 0.00\text{ ppm}$) oder das angegebene Lösungsmittel dienten als interner Standard. Zur Angabe der Signalmultiplizität werden folgende Abkürzungen verwendet: s (Singulett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quartett), quint (Quintett), m (Multipllett), m_c (zentriertes Multipllett), br (breites Signal). Die Spektren wurden in der Regel erster Ordnung entsprechend interpretiert. Die Kopplungskonstanten J sind in Hertz (Hz) angegeben. Signale, die nicht eindeutig zugeordnet werden konnten, sind mit einem Stern (*) gekennzeichnet.

$^{13}\text{C-NMR-Spektren}$: Modelle Mercury-200 (50 MHz), Mercury-300 (75 MHz), Unity-300 (75 MHz), Inova-500 (125 MHz) und Unity Inova-600 (150 MHz). Als interner Standard diente Tetramethylsilan oder das angegebene Lösungsmittel. Die chemischen Verschiebungen sind den ^1H -breitbandenkoppelten Spektren entnommen, die Signalmultiplizität wurde in multipllett-selection-Experimenten (APT-Pulsfolge) bestimmt.

Massenspektren: Die EI-Spektren wurden mittels doppel fokussierendem Sektorfeld-Massenspektrometer MAT 95 der Firma Finnigan aufgenommen. ESI-Spektren wurden mit einem Triple-Stage-Quadrupol-Instrument TSQ 7000 oder einem Ion-Trap-Massenspektrometer LCQ der Firma Finnigan aufgenommen. Angegeben werden die Quotienten aus Masse zu Ladung sowie in Klammern die relativen Intensitäten bezogen auf den Basispeak ($I = 100$). Die Messung der ESI-HRMS-Spektren erfolgte an einem 7 Tesla-Fourier Transform Ion Cyclotron Resonance (FTICR)-Massenspektrometer APEX IV der Firma Bruker, das mit einer Apollo-Quelle der Firma Bruker und einer Spritzenpumpe 74900 Series der Firma Cole-Parmer ausgestattet war.

Röntgenstrukturanalyse: Die Sammlung der Daten erfolgte mit einem Bruker AXS SMART 6000 Diffraktometer unter Verwendung von CuK_α -Strahlung, einer Anodenspannung von 45 kV und einer Stromstärke von 60 mA. Die Messtemperatur betrug 100 K. Die Messdatenreduktion fand mit dem Programm SAINT statt, die Absorptionskorrektur wurde mit SADABS vorgenommen.^[170] Die Auswertung erfolgte mit den Programmen SHELXM-97 (initialer Modellbau) und SHELXL-97 (Verfeinerung).^[171] Alle Nicht-Wasserstoffatome wurden anisotrop verfeinert und die Wasserstoffatome bis auf die der Hydroxygruppen in Reiterpositionen festgelegt. Die Wasserstoffatome der Hydroxygruppen wurden frei verfeinert.

1.2 Chromatographische Methoden

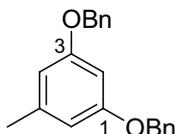
Dünnschichtchromatographie (DC): Es wurden DC-Fertigfolien SIL G/UV254 der Firma Macherey-Nagel & Co. (Schichtdicke 0.25 mm) verwendet. Angegeben sind R_F -Werte (Laufhöhe relativ zur Laufmittelfront). Als Abkürzungen für die verwendeten Lösungsmittel werden benutzt: EtOAc (Essigsäureethylester), P (*n*-Pentan), CH_2Cl_2 (Dichlormethan), Et_2O (Diethylether), MeOH (Methanol). Neben der UV-Detektion dienten eine Vanillin-Schwefelsäure-Lösung (0.5 g Vanillin, 3 mL konz. Schwefelsäure, 85 mL Methanol und 10 mL Essigsäure) und eine Molybdätosphorsäure-Lösung (5 % in Methanol) als Anfärbereagenzien.

Säulenchromatographie: Alle säulenchromatographischen Trennungen wurden mit Kieselgel 60 (Korngröße: 0.032–0.063 mm) der Firma Merck durchgeführt.

Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC): Die analytischen Trennungen erfolgten auf einer HPLC-Anlage der Firma Kontron mit einem Pumpensystem des Typs Kontron Instruments 323. Das zur Auswertung verwendete Computerprogramm stammte ebenfalls von der Firma Kontron (Kroma System 2000). Weiterhin war ein UV-Detektor vom Typ Diode Array Detector 440 angeschlossen. Die Detektionswellenlänge betrug 272 nm. Zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses wurden Fertigsäulen Chiralcel OD und Chiralpak IC (jeweils 250×4.6 mm, Partikelgröße: $10 \mu\text{m}$) der Firma Daicel Chemical Industries Ltd. verwendet. Die Lösungsmittelgemische erzeugte die Anlage auf der Hochdruckseite. Als Lösungsmittel dienten *n*-Hexan und *iso*-Propanol in HPLC-Qualität. Alle Proben wurden membranfiltriert und die Lösungsmittel entgast.

2 Synthese von Substraten 140

2.1 1,3-Bisbenzyloxy-5-methylbenzol (150)



Eine Lösung von Orcinol-Monohydrat (**143**) (10.0 g, 70.3 mmol, 1.0 Äq.) in Benzol (150 mL) wurde 3 h am Wasserabscheider unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in DMF (100 mL) gelöst, mit K_2CO_3 (29.1 g, 211 mmol, 3.0 Äq.), TBAI (1.32 g, 3.52 mmol, 0.05 Äq.) und Benzylchlorid (19.4 mL, 21.4 g, 169 mmol, 2.4 Äq.) versetzt und die erhaltene Suspension 2 h bei 70 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Mischung auf Wasser (400 mL) gegeben und mit Et_2O (3×200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (2×200 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Säulenchromatographie an Kieselgel (P/ Et_2O = 97:3) wurde der Dibenzylether **150** als gelbliches Öl erhalten (20.8 g, 68.3 mmol, 97%), das nach Trocknung im Hochvakuum zu einem farblosen Feststoff erstarrte.

DC: $R_f = 0.44$ (P/ Et_2O = 97:3).

UV (CH_3CN): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 206.5 nm (4.767), 273.5 (3.257), 280.0 (3.266).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3063, 3031, 2916, 1596, 1454, 1156, 1064, 737, 697.

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.34 (s, 3 H, CH_3), 5.04 (s, 4 H, $2 \times CH_2$), 6.49 (s, 3 H, 2-H, 4-H, 6-H), 7.22–7.57 (m, 10 H, $10 \times Ph-H$).

^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 21.80 (CH_3), 69.93 (CH_2), 99.17 (C-2), 108.3 (C-4, C-6), 127.5 (Ph- C_o), 127.9 (Ph- C_p), 128.5 (Ph- C_m), 137.0 (Ph- C_i), 140.2 (C-5), 159.9 (C-1, C-3).

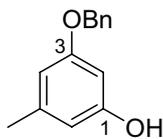
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 304.2 (15) $[M]^+$, 91.0 (100) $[C_7H_7]^+$.

$C_{21}H_{20}O_2$ (304.38)

ber.: 304.1463

gef.: 304.1463, $[M]^+$ (EI-HRMS).

2.2 3-Benzyloxy-5-methylphenol (151)



Eine Lösung von Ethanthiol (5.12 mL, 4.29 g, 69.1 mmol, 2.1 Äq.) in DMF (20 mL) wurde bei 0 °C langsam zu einer Suspension von Natriumhydrid (2.90 g, 60%ig in Mineralöl, 72.4 mmol, 2.2 Äq.) in DMF (30 mL) getropft. Die resultierende Suspension wurde 30 min bei Raumtemperatur gerührt, bevor eine Lösung des Dibenzylethers **150** (10.0 g, 32.9 mmol, 1.0 Äq.) in DMF (20 mL) hinzugegeben wurde. Die Reaktionsmischung wurde anschließend 12 h bei 120 °C gerührt, nach Abkühlen auf Raumtemperatur auf 1 N-NaOH-Lösung (300 mL) gegeben und die wässrige Phase mit Pentan (2 × 150 mL) gewaschen. Die Waschphasen wurden verworfen, die wässrige Phase mit 4 N HCl-Lösung (100 mL) angesäuert (pH = 0) und mit Et₂O (3 × 200 mL) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit Wasser (2 × 200 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (200 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Säulenchromatographie an Kieselgel (P/Et₂O = 4:1) wurde das Phenol **151** als gelbliches Öl erhalten, das bei +4 °C zu einem farblosen Feststoff erstarrte (6.16 g, 29.7 mmol, 90%).

DC: $R_f = 0.37$ (P/Et₂O = 4:1).

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) = 204.0 nm (4.701), 274.0 (3.233), 280.5 (3.237).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3363, 3027, 2922, 1620, 1593, 1455, 1333, 1148, 1059, 832, 735, 683.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.28 (s, 3 H, CH₃), 5.01 (s, 2 H, CH₂), 6.25–6.34 (m, 2 H, 4-H, 6-H), 6.43 (m_c, 1 H, 2-H), 7.29–7.56 (m, 5 H, 5 × Ph-H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 21.56 (CH₃), 69.92 (CH₂), 99.41 (C-2), 108.3, 108.9 (C-4, C-6), 127.5 (Ph-C_o), 127.9 (Ph-C_p), 128.5 (Ph-C_m), 136.9 (Ph-C_i), 140.6 (C-5), 156.4, 159.9 (C-1, C-3).

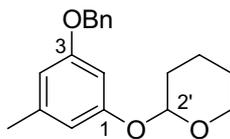
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 214.1 (34) [M]⁺, 91.0 (100) [C₇H₇]⁺.

C₁₄H₁₄O₂ (214.26)

ber.: 214.0994

gef.: 214.0994, [M]⁺ (EI-HRMS).

2.3 *rac*-2-(3-Benzyloxy-5-methylphenoxy)-tetrahydropyran (**152**)



Eine Lösung des Phenols **151** (5.00 g, 23.3 mmol, 1.0 Äq.) in CH₂Cl₂ (50 mL) wurde bei 0 °C mit Dihydropyran (5.35 mL, 4.90 g, 58.3 mmol, 2.5 Äq.) und PPTS (117 mg, 466 μmol, 0.02 Äq.) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Beendigung der Reaktion gab man auf gesättigte NaHCO₃-Lösung (200 mL) und extrahierte mit Et₂O (3 × 200 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung (200 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Säulenchromatographie an Kieselgel (P/Et₂O = 95:5) wurde der Tetrahydropyranylether **152** als farbloses Öl erhalten (6.21 g, 20.8 mmol, 89%).

DC: $R_f = 0.32$ (P/Et₂O = 95:5).

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) = 204.0 nm (4.778), 272.5 (3.181), 279.0 (3.181).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3064, 2943, 1595, 1454, 1154, 1025, 904, 832, 736.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.52–2.09 (m, 6 H, 3'-H₂, 4'-H₂, 5'-H₂), 2.31 (s, 3 H, CH₃), 3.60 (ddd, $J = 11.5, 4.2, 1.4$ Hz, 1 H, 6'-H_a), 3.92 (ddd, $J = 11.5, 9.3, 3.2$ Hz, 1 H, 6'-H_b), 5.04 (s, 2 H, CH₂Ph), 5.41 (t, $J = 3.3$ Hz, 1 H, 2'-H), 6.49 (m_c, 1 H), 6.54 (m_c, 1 H), 6.57 (m_c, 1 H, 2-H, 4-H, 6-H), 7.29–7.51 (m, 5 H, 5 × Ph-H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 18.78 (C-4'), 21.75 (CH₃), 25.18 (C-5'), 30.34 (C-3'), 62.02 (C-6'), 69.86 (CH₂Ph), 96.30 (C-2'), 100.6 (C-2), 109.0, 109.8 (C-4, C-6), 127.5 (Ph-C_o), 127.8 (Ph-C_p), 128.5 (Ph-C_m), 137.1 (Ph-C_i), 140.1 (C-5), 158.0, 159.7 (C-1, C-3).

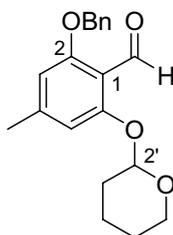
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 298.2 (2) [M]⁺, 214.1 (67) [M-C₅H₉O+H]⁺, 91.0 (100) [C₇H₇]⁺, 85.0 (21) [C₅H₉O]⁺.

C₁₉H₂₂O₃ (298.38)

ber.: 298.1569

gef.: 298.1569, [M]⁺ (EI-HRMS).

2.4 *rac*-2-Benzyloxy-4-methyl-6-(tetrahydropyran-2-yloxy)-benzaldehyd (**154**)



Zu einer Lösung des Tetrahydropyranylothers **152** (5.13 g, 17.2 mmol, 1.0 Äq.) und TMEDA (6.15 mL, 4.34 g, 37.8 mmol, 2.2 Äq.) in Et₂O (120 mL) wurde bei –50 °C langsam *n*-Butyllithium (16.2 mL einer 2.34 M Lösung in Hexan, 37.8 mmol, 2.2 Äq.) getropft. Die resultierende Lösung wurde 1 h bei –50 °C gerührt, bevor DMF (6.52 mL, 6.30 g, 86.0 mmol, 5.0 Äq.) hinzugegeben wurde. Man rührte weitere 10 min bei –50 °C und 1 h bei Raumtemperatur und gab die Reaktionsmischung anschließend auf Wasser. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit EtOAc (2 × 50 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Säulenchromatographie an Kieselgel (desaktiviert mit 5% NEt₃, P/Et₂O = 4:1, 5% NEt₃) wurde der Aldehyd **154** als gelbliches Öl erhalten (3.66 g, 11.2 mmol, 65%).

DC: $R_f = 0.31$ (P/Et₂O = 4:1).

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) = 218.0 nm (4.330), 270.5 (3.928), 318.0 (3.486).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3033, 2945, 2872, 1686, 1605, 1454, 1238, 1121, 903, 820.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.52–2.16 (m, 6 H, 3'-H₂, 4'-H₂, 5'-H₂), 2.32 (s, 3 H, CH₃), 3.56–3.69 (m, 1 H, 6'-H_a), 3.88 (ddd, $J = 11.3, 11.3, 3.1$ Hz, 1 H, 6'-H_b), 5.16 (s, 2 H, CH₂Ph), 5.55 (t, $J = 2.8$ Hz, 1 H, 2'-H), 6.47 (s, 1 H), 6.64 (s, 1 H, 3-H, 5-H), 7.27–7.52 (m, 5 H, 5 × Ph-H), 10.58 (s, 1 H, CHO).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 18.18 (C-4'), 22.75 (CH₃), 25.10 (C-5'), 30.02 (C-3'), 61.86 (C-6'), 70.36 (CH₂Ph), 96.27 (C-2'), 106.9, 108.8 (C-3, C-5), 113.4 (C-1), 126.8 (Ph-C_o), 127.8 (Ph-C_p), 128.5 (Ph-C_m), 136.4 (Ph-C_i), 147.1 (C-4), 159.6, 160.6 (C-2, C-6), 188.6 (CHO).

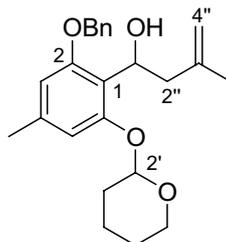
MS (ESI): m/z (%) = 691.3 (54) [2M+K]⁺, 676.3 (70) [2M+Na]⁺, 365.1 (87) [M+K]⁺, 349.1 (33) [M+Na]⁺, 327.2 (47) [M+H]⁺, 243.1 (100) [M–C₅H₉O+2H]⁺.

$C_{20}H_{22}O_4$ (326.39)

ber.: 327.1591

gef.: 327.1591, $[M+H]^+$ (ESI-HRMS).

2.5 *rac*-1-[2-Benzyloxy-4-methyl-6-(tetrahydropyran-2-yloxy)-phenyl]-3-methylbut-3-en-1-ol (156)



Zu einer Lösung des Aldehyds **154** (4.95 g, 15.2 mmol, 1.0 Äq.) in THF (100 mL) wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ langsam β -Methallylmagnesiumchlorid (32.0 mL einer 0.5 M Lösung in THF, 16.0 mmol, 1.05 Äq.) getropft. Anschließend wurde weitere 15 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ und 1 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor die Reaktion durch Zugabe von gesättigter NH_4Cl -Lösung (20 mL) beendet wurde. Man gab auf gesättigte NH_4Cl -Lösung (200 mL), trennte die Phasen und extrahierte die wässrige Phase mit Et_2O ($2 \times 100\text{ mL}$). Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (desaktiviert mit 5% NEt_3 , $\text{P/Et}_2\text{O} = 4:1$, 5% NEt_3) wurde der Alkohol **156** als gelbliches Öl erhalten (5.33 g, 14.0 mmol, 92%, d.r. = 1:1).

DC: $R_f = 0.30$ ($\text{P/Et}_2\text{O} = 4:1$).

UV (CH_3CN): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 206.5 nm (4.751), 275.5 (3.257), 279.0 (3.264), 324.5 (2.436).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3563, 3069, 2943, 1585, 1454, 1202, 1119, 1078, 1038, 903, 819, 737.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.51–2.11 (m, 6 H, 3'- H_2 , 4'- H_2 , 5'- H_2), 1.78 (s, 3 H, 3''- CH_3), 2.31 (s, 3 H, 4- CH_3), 2.46 (dd, $J = 13.8, 5.2\text{ Hz}$, 1 H, 2''- H_a), 2.60–2.76 (m, 1 H, 2''- H_b), 3.59–3.77 (m, 2 H, 6'- H_a , OH), 3.82–3.97 (m, 1 H, 6'- H_b), 4.67 (m_c , 1 H, 4''-H), 4.77 (m_c , 1 H, 4''-H), 5.08 (s, 2 H, CH_2Ph), 5.32–5.47 (m), 5.51 (m_c , zus. 2 H,

1''-H, 2'-H), 6.48 (m_c, 1 H), 6.64 (s), 6.67 (s, zus. 1 H, 3-H, 5-H), 7.29–7.55 (m, 5 H, 5 × Ph-H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 18.84, 18.87 (C-4'), 21.95, 21.97, 22.25, 22.33 (3''-CH₃, 4-CH₃), 25.08, 25.13 (C-5'), 30.35, 30.44 (C-3'), 46.11, 46.24 (C-2''), 61.67, 62.01 (C-6'), 66.24, 66.31 (C-1''), 70.43 (CH₂Ph), 95.67, 96.86 (C-2'), 106.7, 106.8, 108.3, 108.9 (C-3, C-5), 112.4 (C-4''), 117.6, 117.9 (C-1), 127.39, 127.42 (Ph-C_o), 128.0, 128.1 (Ph-C_p), 128.62, 128.63 (Ph-C_m), 136.64, 136.69 (Ph-C_i), 138.5, 138.6 (C-4), 143.29, 143.31 (C-3''), 154.7, 155.0, 156.6, 156.7 (C-2, C-6).

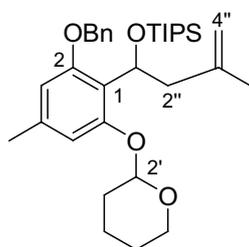
MS (ESI): *m/z* (%) = 421.2 (22) [M+K]⁺, 405.2 (23) [M+Na]⁺, 282.2 (100) [M-C₅H₉O-OH+H]⁺.

C₂₄H₃₀O₄ (382.49)

ber.: 405.2036

gef.: 405.2036, [M+Na]⁺ (ESI-HRMS).

2.6 *rac*-{1-[2-Benzoyloxy-4-methyl-6-(tetrahydropyran-2-ylloxy)-phenyl]-3-methylbut-3-enyloxy}-triisopropylsilan (**157**)



Zu einer Lösung des Alkohols **156** (53.6 mg, 140 μmol, 1.0 Äq.) und TIPSCl (33.2 μL, 30.0 mg, 144 μmol, 1.1 Äq.) in DMF (2.0 mL) wurde bei 0 °C AgNO₃ (25.6 mg, 144 μmol, 1.1 Äq.) gegeben. Die resultierende Mischung wurde 45 min bei 0 °C gerührt, bevor die Reaktion durch Zugabe von konz. NH₃-Lösung (1.0 mL) beendet wurde. Man gab auf Wasser (20 mL) und extrahierte mit Et₂O (3 × 10 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (10 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Säulenchromatographie an Kieselgel (P/Et₂O = 99:1) wurde der Silylether **157** als farbloses Öl erhalten (56.2 mg, 104 μmol, 74%, d.r. = 1:1).

DC: $R_f = 0.48$ (P/Et₂O = 99:1).

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) = 209.0 nm (4.721), 275.5 (3.083), 281.5 (3.099).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2942, 2865, 1584, 1455, 1373, 1239, 1089, 884.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.77–1.14 (m, 21 H, TIPS-H), 1.50–2.13 (m, 6 H, 3'-H₂, 4'-H₂, 5'-H₂), 1.57 (s), 1.63 (s), 1.66 (s), 1.70 (s, zus. 3 H, 3''-CH₃), 2.29 (m_c, 3 H, 4-CH₃), 2.53–2.81 (m, 1 H, 2''-H_a), 2.88–3.15 (m, 1 H, 2''-H_b), 3.53–3.75 (m, 1 H, 6'-H_a), 3.82 (ddd, $J = 11.0, 11.0, 2.4$ Hz), 3.90–4.11 (m, zus. 1 H, 6'-H_b), 4.49–4.69 (m, 2 H, 4''-H₂), 4.87–5.16 (m, 2 H, CH₂Ph), 5.28 (m_c), 5.36 (m_c), 5.45 (m_c), 5.52 (m_c, zus. 1 H, 2'-H), 5.54–5.69 (m, 1 H, 1''-H), 6.37 (s), 6.39 (s), 6.42–6.48 (m, zus. 1 H), 6.57 (s), 6.64 (s), 6.67 (s, zus. 1 H, 3-H, 5-H), 7.27–7.45 (m, 4 H, 2 × Ph-H_o, 2 × Ph-H_m), 7.63 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H, Ph-H_p).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 12.13, 12.22, 12.26 (CH(CH₃)₂), 17.81, 17.90, 17.93, 17.98, 18.04 (CH(CH₃)₂), 18.30, 18.37, 18.62 (C-4'), 21.99, 22.07 (4-CH₃), 22.84, 22.93, 23.04, 23.13 (3''-CH₃), 25.28, 25.34, 25.46 (C-5'), 30.49, 30.54, 30.58, 30.68 (C-3'), 44.73, 44.86, 44.92, 45.24 (C-2''), 60.92, 61.22, 61.36, 61.53 (C-6'), 65.20, 65.32, 66.19, 66.31 (C-1''), 69.55, 69.60, 70.30 (CH₂Ph), 95.09, 95.24, 97.15 (C-2'), 105.3, 105.9, 107.00, 107.04, 107.3, 108.1, 108.3, 110.2 (C-3, C-5), 111.8, 112.2, 112.3, 112.4 (C-4''), 117.8, 118.3 (C-1), 126.8 (Ph-C_p), 127.2, 127.4, 127.5, 127.7 (Ph-C_o), 128.2, 128.3 (Ph-C_m), 137.3, 137.9, 138.0 (Ph-C_i), 138.38, 138.43 (C-4), 143.42, 143.48, 143.52, 143.6 (C-3''), 154.49, 155.50, 156.3, 156.5, 157.4, 157.8, 158.3, 158.7 (C-2, C-6).

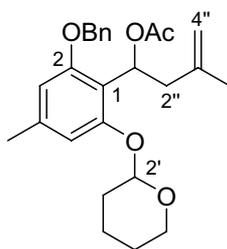
MS (ESI): m/z (%) = 577.3 (21) [M+K]⁺, 561.3 (100) [M+Na]⁺.

C₃₃H₅₀O₄Si (538.83)

ber.: 561.3370

gef.: 561.3369, [M+Na]⁺ (ESI-HRMS).

2.7 *rac*-Essigsäure-1-[2-benzyloxy-4-methyl-6-(tetrahydropyran-2-yloxy)-phenyl]-3-methylbut-3-enylester (158)



Eine Lösung des Alkohols **156** (543 mg, 1.42 mmol, 1.0 Äq.), Acetanhydrid (161 μ L, 174 mg, 1.70 mmol, 1.2 Äq.), Triethylamin (295 μ L, 215 mg, 2.13 mmol, 1.5 Äq.) und DMAP (17.3 mg, 142 μ mol, 0.1 Äq.) in CH_2Cl_2 (2.0 mL) wurde 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Man gab auf Wasser (50 mL) und extrahierte mit Et_2O (3×30 mL). Nach Trocknen der vereinigten Extrakte über Na_2SO_4 , Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Säulenchromatographie an Kieselgel (desaktiviert mit 5% NEt_3 , $\text{P/Et}_2\text{O} = 9:1$, 5% NEt_3) wurde das Acetat **158** als farbloses Öl erhalten (578 mg, 1.36 mmol, 96%, d.r. = 1:1).

DC: $R_f = 0.34$ ($\text{P/Et}_2\text{O} = 9:1$).

UV (CH_3CN): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 207.5 nm (4.763), 281.0 (3.319).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3070, 3032, 2943, 2873, 1735, 1585, 1372, 1242, 1121, 903, 819, 697.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.51\text{--}2.22$ (m, 6 H, $3'\text{-H}_2$, $4'\text{-H}_2$, $5'\text{-H}_2$), 1.76 (m_c , 3 H, $3''\text{-CH}_3$), 1.99 (s), 2.00 (s, zus. 3 H, CH_3CO_2), 2.30 (s, 3 H, 4-CH_3), 2.65 (m, 1 H, $2''\text{-H}_a$), 2.95 (dd, $J = 13.6, 8.6$ Hz, 1 H, $2''\text{-H}_b$), 3.58–3.70 (m, 1 H, $6'\text{-H}_a$), 3.93 (ddd, $J = 11.0, 11.0, 3.0$ Hz), 4.01 (ddd, $J = 11.0, 11.0, 3.0$ Hz, zus. 1 H, $6'\text{-H}_b$), 4.65–4.75 (m, 2 H, $4''\text{-H}_2$), 5.12 (s, 2 H, CH_2Ph), 5.47 (m_c , 1 H, $2'\text{-H}$), 6.46 (s, 1 H), 6.65 (s, 1 H, $3\text{-H}, 5\text{-H}$), 6.71 (t, $J = 8.6$ Hz), 6.73 (t, $J = 8.6$ Hz, zus. 1 H, $1''\text{-H}$), 7.34 (d, $J = 7.1$ Hz, 1 H, Ph-H_p), 7.40 (t, $J = 7.1$ Hz, 2 H, $2 \times \text{Ph-H}_m$), 7.55 (d, $J = 7.1$ Hz, 2 H, $2 \times \text{Ph-H}_o$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 18.32$ (C-4'), 21.25, 21.28 (CH_3CO_2), 22.01 (4- CH_3), 22.32, 22.36 ($3''\text{-CH}_3$), 25.35, 25.37 (C-5'), 30.40, 30.45 (C-3'), 41.38, 41.63 (C-2''), 61.42, 61.46 (C-6'), 66.93, 67.16 (C-1''), 70.34 (CH_2Ph), 95.94, 96.23 (C-2'), 107.16, 107.18, 108.6, 108.8 (C-3, C-5), 112.7 (C-4''), 114.1, 114.3 (C-1), 126.9 (Ph-C_o),

127.5, (Ph- C_p), 128.4 (Ph- C_m), 137.5 (Ph- C_i), 139.6, 139.7 (C-4), 142.4, 142.5 (C-3''), 155.9, 156.1, 157.6 (C-2, C-6), 170.4, 170.5 (CH_3CO_2).

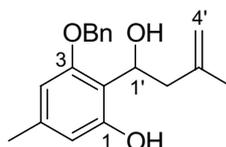
MS (ESI): m/z (%) = 887.4 (19) $[2\text{M}+\text{K}]^+$, 871.4 (17) $[2\text{M}+\text{Na}]^+$, 866.5 (100) $[2\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 463.2 (6) $[\text{M}+\text{K}]^+$, 447.2 (2) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 442.3 (3) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.

$\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{O}_5$ (424.53)

ber.: 442.2588

gef.: 442.2587, $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ (ESI-HRMS).

2.8 *rac*-3-Benzyloxy-2-(1-hydroxy-3-methylbut-3-enyl)-5-methylphenol (**160**)



Eine Lösung des Tetrahydropyranylethers **156** (1.02 g, 2.67 mmol, 1.0 Äq.) in THF (32 mL) wurde mit 0.1 M wässriger HCl (8.0 mL) versetzt und die resultierende Lösung 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde auf gesättigte NaHCO_3 -Lösung (100 mL) gegeben und mit Et_2O (3×50 mL) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (desaktiviert mit 5% NEt_3 , $\text{P}/\text{Et}_2\text{O} = 4:1$, 5% NEt_3) wurde das Phenol **160** als farbloser Feststoff erhalten (616 mg, 2.06 mmol, 77%, d.r. = 1:1).

DC: $R_f = 0.33$ ($\text{P}/\text{Et}_2\text{O} = 4:1$).

UV (CH_3CN): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 207.0 nm (4.717), 280.5 (3.173).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3394, 3162, 3071, 2941, 1627, 1590, 1450, 1224, 1109, 816, 731, 586.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.71 (s, 3 H, 3'- CH_3), 2.28 (s, 3 H, 5- CH_3), 2.48 (d, $J = 6.8$ Hz, 2 H, 2'- H_2), 4.88 (m_c , 1 H, 4'-H), 4.95 (m_c , 1 H, 4'-H), 4.98 (d, $J = 11.5$ Hz, 1 H, Bn- H_a), 5.05 (d, $J = 11.5$ Hz, 1 H, Bn- H_b), 5.42 (t, $J = 6.8$ Hz, 1 H, 1'-H), 6.32 (s, 1 H), 6.38 (s, 1 H, 4-H, 6-H), 7.28–7.51 (m, 5 H, $5 \times \text{Ph-H}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.61, 21.68$ (4'- CH_3 , 5- CH_3), 45.42 (C-2'), 67.84 (C-1'), 70.10 (CH_2Ph), 104.0, 111.0 (C-4, C-6), 111.6 (C-2), 114.5 (C-4'), 127.3 (Ph- C_o), 127.9 (Ph- C_p), 128.5 (Ph- C_m), 137.0 (Ph- C_i), 139.0 (C-5), 142.6 (C-3'), 155.5, 156.9 (C-1, C-3).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 298.2 (5) $[\text{M}]^+$, 243.1 (10) $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_7]^+$, 91.0 (100) $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$.

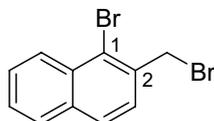
$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_3$ (298.38)

ber.: 321.1461

gef.: 321.1460, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (ESI-HRMS).

3 Synthese des (S,S)-Benzyl-BOXAX-Liganden (146)

3.1 1-Brom-2-brommethylnaphthalin (162)



Zu einer Lösung von 1-Brom-2-methylnaphthalin (**161**) (25.0 g, 113 mmol, 1.0 Äq.) in CCl_4 (150 mL) wurden *N*-Bromsuccinimid (20.1 g, 113 mmol, 1.0 Äq.) und Dibenzoylperoxid (50.0 mg) gegeben und die resultierende Suspension 4 h unter Rückfluss gerührt. Die Reaktionsmischung wurde heiß filtriert und der Feststoff mit CCl_4 (3×100 mL) gewaschen. Nach Einengen des Filtrats im Vakuum und Umkristallisation des Rückstands aus *n*-Hexan erhielt man die Titelverbindung **162** in Form farbloser Kristalle (24.6 g, 82.0 mmol, 73%).

DC: $R_f = 0.58$ (P/Et₂O = 20:1).

UV (CH₃CN): λ_{max} (lg ϵ) = 235.5 nm (4.659), 286.5 (3.826), 330.0 (2.854).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3051, 3034, 1596, 1554, 1499, 1436, 1328, 1260, 1224, 1204, 978, 870, 809, 755, 725, 670, 580, 530, 500.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 4.86 (s, 2 H, CH₂), 7.51 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H, 3-H), 7.51–7.66 (m, 2 H, 6-H, 7-H), 7.78 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H, 4-H), 7.82 (d, $J = 7.4$ Hz, 1 H, 5-H), 8.34 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H, 8-H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 34.76 (CH₂), 124.9 (C-1), 127.2, 127.6, 127.7, 127.8, 128.1, 128.3 (C-3, C-4, C-5, C-6, C-7, C-8), 132.5, 134.1, 134.9 (C-2, C-4a, C-8a).

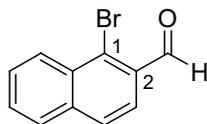
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 300.0 (13) [M]⁺, 219.0 (100) [M-Br]⁺, 139.1 (60) [M-2Br]⁺.

C₁₁H₈Br₂ (299.99)

ber.: 297.8993

gef.: 297.8991, [M]⁺ (EI-HRMS).

3.2 1-Bromnaphthalin-2-carbaldehyd (**163**)



Zu einer siedenden Lösung von 1-Brom-2-brommethylnaphthalin (**162**) (24.6 g, 82.0 mmol, 1.0 Äq.) in CHCl_3 (200 mL) wurde Hexamethylentetramin (12.3 g, 88.0 mmol, 1.1 Äq.) gegeben und die Reaktionsmischung 2 h unter Rückfluss gerührt. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert, 2 h im Hochvakuum getrocknet und anschließend 1 h in 50%iger HOAc-Lösung (160 mL) unter Rückfluss gerührt. Man gab konzentrierte HCl-Lösung (40 mL) hinzu und erhitze weitere 10 min. Der Aldehyd **163** kristallisierte beim Abkühlen in Form farbloser Nadeln aus (8.95 g, 38.1 mmol, 46%).

DC: $R_f = 0.58$ (P/Et₂O = 9:2).

UV (CH_3CN): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 212.5 nm (4.266), 227.5 (4.193), 247.5 (4.568), 254.0 (4.653), 289.5 (3.956), 300.0 (3.879), 343.5 (3.363), 353.0 (3.362).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3057, 1684, 1454, 1323, 1256, 1215, 969, 887, 869, 810, 751, 538.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.65–7.75 (m, 2 H, 6-H, 7-H), 7.80–8.00 (m, 3 H, 3-H, 4-H, 5-H), 8.40–8.55 (m, 1 H, 8-H), 10.67 (s, 1 H, CHO).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl_3): δ = 124.1 (C-3), 128.2, 128.3, 128.4, 128.6 (C-4, C-5, C-7, C-8), 129.8 (C-6), 131.3, 131.4, 132.2 (C-1, C-4a, C-8a), 137.3 (C-2), 193.1 (CHO).

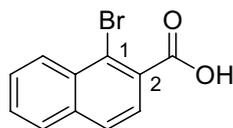
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 234.0 (100) $[\text{M}]^+$, 206.1 (22) $[\text{M}-\text{CHO}]^+$, 126.1 (71) $[\text{M}-\text{Br}-\text{CHO}]^+$.

C₁₁H₇BrO (235.08)

ber.: 233.9680

gef.: 233.9665, $[\text{M}]^+$ (EI-HRMS).

3.3 1-Bromnaphthalin-2-carbonsäure (165)



Zu einer Lösung des Aldehyds **163** (9.38 g, 39.9 mmol, 1.0 Äq.) und 2-Methyl-2-buten **164** (30 mL) in Aceton (500 mL) wurde bei 0 °C eine Lösung von NaClO₂ (27.1 g, 80 %ig, 239 mmol, 6.0 Äq.) und NaH₂PO₄-Monohydrat (38.5 g, 279 mmol, 7.0 Äq.) in Wasser (250 mL) getropft und die Reaktionsmischung anschließend 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in 2 N HCl-Lösung (300 mL) aufgenommen, mit Et₂O (3 × 200 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Umkristallisation des Rückstands aus EtOAc erhielt man die Carbonsäure **165** als weißen Feststoff (7.73 g, 30.8 mmol, 77%).

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) = 225.5 nm (4.677), 285.0 (3.793), 326.0 (3.002).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3451, 2941, 1696, 1599, 1461, 1397, 1312, 1246, 970, 864, 822, 780, 758, 538.

¹H-NMR (300 MHz, Aceton-d₆): δ = 7.62–7.82 (m, 3 H, 5-H, 6-H, 7-H), 7.96–8.08 (m, 2 H, 3-H, 4-H), 8.41 (d, J = 8.4 Hz, 1 H, 8-H).

¹³C-NMR (75 MHz, Aceton-d₆): δ = 121.7 (C-1), 126.6 (C-3), 128.7, 128.98, 129.00, 129.25, 129.32 (C-4, C-5, C-6, C-7, C-8), 132.9, 133.5 (C-4a, C-8a), 136.0 (C-2), 168.5 (CO₂H).

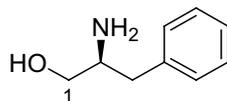
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 250.1 (100) [M]⁺, 233.0 (38) [M–OH]⁺, 205.0 (13) [M–CO₂H]⁺.

C₁₁H₇BrO₂ (251.08)

ber.: 249.9630

gef.: 249.9624, [M]⁺ (EI-HRMS).

3.4 (2S)-2-Amino-3-phenylpropan-1-ol (L-Phenylalaninol) (166)



Zu einer Suspension von LiAlH_4 (25.0 g, 660 mmol, 2.0 Äq.) in THF (400 mL) wurde bei 0 °C langsam portionsweise L-Phenylalanin (54.5 g, 330 mmol, 1.0 Äq.) gegeben. Die resultierende Mischung wurde 14 h unter Rückfluss gerührt, bevor erneut auf 0 °C gekühlt und die Reaktion durch vorsichtige Zugabe von gesättigter Na_2SO_4 -Lösung (150 mL) beendet wurde. Der Feststoff wurde abfiltriert, wobei mit THF (500 mL) nachgewaschen wurde. Das Filtrat wurde im Vakuum eingedunstet und mit Toluol (2×200 mL) im Vakuum codestilliert. Nach Umkristallisation des Rückstands aus *n*-Hexan / EtOAc wurde L-Phenylalaninol (**166**) in Form farbloser Nadeln erhalten (43.0 g, 284 mmol, 86%).

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -20.0$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

UV (CH_3CN): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 259.0 nm (2.274), 268.0 (2.123).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3357, 3299, 3081, 3022, 2919, 2876, 2823, 1578, 1493, 1454, 1381, 1339, 1226, 1123, 1065, 994, 974, 906, 834, 754, 699, 592, 554.

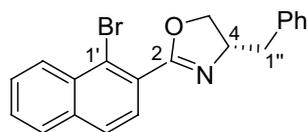
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.10$ (s_{br} , 3 H, NH_2 , OH), 2.49 (dd, $J = 13.5, 9.0$ Hz, 1 H, 3- H_a), 2.77 (dd, $J = 13.5, 4.9$ Hz, 1 H, 3- H_b), 3.09 (m_c , 1 H, 2-H), 3.37 (dd, $J = 10.6, 7.2$ Hz, 1 H, 1- H_a), 3.61 (dd, $J = 10.6, 3.7$ Hz, 1 H, 1- H_b), 7.11–7.34 (m, 5 H, $5 \times \text{Ph-H}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 40.72$ (C-3), 54.13 (C-2), 66.12 (C-1), 126.4 (Ph- C_p), 128.5 (Ph- C_o), 129.1 (Ph- C_m), 138.6 (Ph- C_i).

MS (DCI, 200 eV): m/z (%) = 303.3 (12) $[2\text{M}+\text{H}]^+$, 169.2 (13) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 152.2 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}$ (151.21).

3.5 (4S)-4-Benzyl-2-(1-bromnaphthalin-2-yl)-4,5-dihydrooxazol (168)



Zu einer Suspension der Bromnaphthalinsäure **165** (8.00 g, 31.8 mmol, 1.0 Äq.) und einer katalytischen Menge DMF in Toluol (70 mL) wurde bei 0 °C Oxalylchlorid (5.48 mL, 8.08 g, 63.8 mmol, 2.0 Äq.) getropft. Man rührte die resultierende klare Lösung 2 h bei Raumtemperatur, bevor das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Feststoff 2 h im Hochvakuum getrocknet wurde. Das erhaltene Säurechlorid wurde anschließend in CH₂Cl₂ (320 mL) gelöst, zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von L-Phenylalaninol (**166**) (5.30 g, 35.0 mmol, 1.1 Äq.) und NEt₃ (9.00 mL) in CH₂Cl₂ (60 mL) getropft und die resultierende Reaktionsmischung 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde mit 1 N HCl-Lösung (200 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (200 mL) gewaschen, die vereinigten wässrigen Phasen mit EtOAc (4 × 100 mL) extrahiert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man suspendierte das erhaltene Carbonsäureamid in CH₂Cl₂ (500 mL), tropfte bei 0 °C NEt₃ (13.6 mL, 98.4 mmol, 3.0 Äq.) und Mesylchlorid (3.70 mL, 47.8 mmol, 1.5 Äq.) hinzu und ließ anschließend 2 h bei Raumtemperatur rühren. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, das Mesylat in MeOH (400 mL) suspendiert, KOH (8.94 g, 159 mmol, 5.0 Äq.) hinzugegeben und die Reaktionsmischung 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum nahm man den Rückstand in Wasser (500 mL) auf und extrahierte die wässrige Phase mit EtOAc (3 × 250 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (P/EtOAc = 7:3) gereinigt. Man erhielt das Oxazolin **168** als farbloses Öl, das bei Trocknung im Hochvakuum erstarrte (10.8 g, 29.6 mmol, 93%).

DC: $R_f = 0.31$ (P/EtOAc = 7:3).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +3.4$ ($c = 1.0$, CHCl₃).

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) = 227.0 nm (4.767), 285.5 (3.832), 322.0 (2.907).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3060, 3024, 2928, 2894, 1661, 1452, 1331, 1243, 1072, 957, 819, 751, 706, 532.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.84$ (dd, $J = 13.9, 8.4$ Hz, 1 H, $1''\text{-H}_a$), 3.29 (dd, $J = 13.9, 5.2$ Hz, 1 H, $1''\text{-H}_b$), 4.25 (dd, $J = 8.6, 7.2$ Hz, 1 H, 5-H_a), 4.44 (dd, $J = 2 \times 8.6$ Hz, 1 H, 5-H_b), 4.70 (m_c , 1 H, 4-H), $7.21\text{--}7.38$ (m, 5 H, $5 \times \text{Ph-H}$), $7.51\text{--}7.67$ (m, 3 H, $5'\text{-H}, 6'\text{-H}, 7'\text{-H}$), $7.78\text{--}7.86$ (m, 2 H, $3'\text{-H}, 4'\text{-H}$), 8.42 (d, $J = 8.4$ Hz, 8' H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 41.53$ (C- $1''$), 68.16 (C-4), 72.02 (C-5), 123.2 (C- $1'$), $126.5, 126.7, 127.6, 127.7, 127.9, 128.1, 128.2, 128.5, 129.3$ (C-3, C-4, C-5, C-6, C-7, C-8, Ph-C), 128.3 (C- $8a'$), 132.2 (C- $4a'$), $134.8, 137.7$ (C- $2'$, Ph- C_i), 164.3 (C-2).

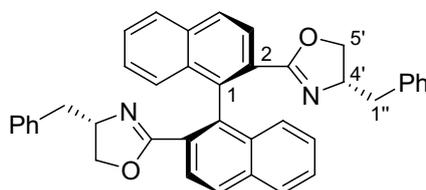
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 365.1 (4) $[\text{M}]^+$, 274.1 (100) $[\text{M}-\text{C}_7\text{H}_7]^+$.

C₂₀H₁₆BrNO (366.25)

ber.: 365.0415

gef.: 365.0409, $[\text{M}]^+$ (EI-HRMS).

3.6 (S,S)-2,2'-Bis-((4S)-4-benzyloxazol-2-yl)-[1,1']binaphthalin (146)



Zu einer Lösung des Bromids **168** (2.00 g, 5.48 mmol, 1.0 Äq.) in Pyridin (50 mL) wurde Kupferpulver (8.70 g, 137 mmol, 25 Äq.) gegeben und die resultierende Mischung 40 h unter Rückfluss gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in CH_2Cl_2 (100 mL) aufgenommen und die festen Bestandteile über Celite[®] abfiltriert, wobei mit CH_2Cl_2 (200 mL) nachgewaschen wurde. Das Filtrat wurde mit konz. NH_3 -Lösung (3×100 mL) gewaschen, bis die wässrige Phase farblos blieb, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (P/EtOAc = 100:1 \rightarrow 9:1) erhielt man den (S,S)-Benzyl-BOXAX-Liganden (**146**) als farblosen Schaum (1.12 g, 1.96 mmol, 71%).

DC: $R_f = 0.14$ (P/EtOAc = 4:1).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -90.3$ ($c = 0.7$, CHCl_3).

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) = 229.0 nm (4.901), 287.5 (4.179), 335.0 (3.312).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3060, 3025, 2892, 1642, 1495, 1454, 1362, 1239, 1098, 973, 824, 754, 701, 506.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.87 (dd, J = 13.7, 9.4 Hz, 2 H, 2 \times 1''-H_a), 2.58 (dd, J = 13.7, 5.0 Hz, 2 H, 2 \times 1''-H_b), 3.62 (d, J = 7.9 Hz, 4 H, 2 \times 5'-H₂), 4.14 (m_c, 2 H, 2 \times 4'-H), 6.88–6.99 (m, 4 H), 7.07–7.23 (m, 6 H), 7.23–7.37 (m, 4 H, 2 \times 5-H, 2 \times 7-H, 10 \times Ph-H), 7.47 (m_c, 2 H, 2 \times 6-H), 7.89 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.95 (d, J = 8.6 Hz, 2 H, 2 \times 3-H, 2 \times 4-H), 8.07 (d, J = 8.8 Hz, 2 H, 2 \times 8-H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 40.91 (C-1''), 67.69 (C-4'), 71.48 (C-5'), 125.90 (C-8a), 126.0, 126.1, 126.4, 126.8, 127.7, 127.9, 128.3, 128.9 (C-3, C-4, C-5, C-6, C-7, C-8, Ph-C), 132.7, 134.3 (C-2, C-4a), 137.8, 138.2 (C-1, Ph-C_i), 164.4 (C-2').

MS (ESI): m/z (%) = 573.3 (100) [M+H]⁺.

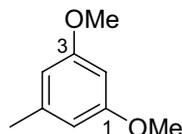
C₄₀H₃₂N₂O₂ (572.69)

ber.: 573.2537

gef.: 573.2538, [M+H]⁺ (ESI-HRMS).

4 Synthese des Alkenylphenols 179

4.1 1,3-Dimethoxy-5-methylbenzol (172)



Zu einer Suspension von Orcinol-Monohydrat (**143**) (35.5 g, 250 mmol, 1.0 Äq.) und wasserfreiem Kaliumcarbonat (70.0 g, 507 mmol, 2.0 Äq.) in Aceton (500 mL) wurde bei Raumtemperatur Dimethylsulfat (54.0 mL, 72.4 g, 575 mmol, 2.3 Äq.) getropft. Nach Abklingen des spontanen Siedens wurde die Reaktionsmischung 24 h unter Rückfluss gerührt, bevor man konzentrierte NH₃-Lösung (25 mL) hinzugab und noch weitere 15 min unter Rückfluss rührte. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurden die festen Bestandteile abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde in Wasser (400 mL) und Et₂O (100 mL) aufgenommen, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (2 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (100 mL), 3 M NaOH-Lösung (2 × 100 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Destillation des Rückstands im Vakuum wurde Orcinoldimethylether (**172**) als farblose Flüssigkeit erhalten (35.8 g, 235 mmol, 94%, Sdp. 110–112 °C, 20 mbar).

DC: $R_f = 0.56$ (P/EtOAc = 9:1).

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) = 204.0 nm (4.645), 273.0 (3.181), 279.5 (3.182).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3059, 2955, 2838, 1597, 1461, 1321, 1295, 1205, 1151, 1070, 921, 828, 686.

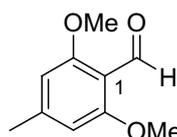
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.32 (s, 3 H, Ar-CH₃), 3.78 (s, 6 H, 2 × OCH₃), 6.30 (m_c, 1 H, 2-H), 6.35 (m_c, 2 H, 4-H, 6-H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 21.78 (Ar-CH₃), 55.18 (OCH₃), 97.48 (C-2), 107.1 (C-4, C-6), 140.2 (C-5), 160.7 (C-1, C-3).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 152.2 (100) [M]⁺, 123.1 (37) [M-2CH₃+H]⁺.

C₉H₁₂O₂ (152.19)

ber.: 152.0837

gef.: 152.0841, [M]⁺ (EI-HRMS).**4.2 2,6-Dimethoxy-4-methylbenzaldehyd (173)**

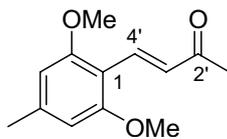
Zu einer Lösung von Orcinoldimethylether (**172**) (10.3 g, 67.4 mmol, 1.0 Äq.) und TMEDA (20.4 mL, 15.7 g, 135 mmol, 2.0 Äq.) in Et₂O (100 mL) wurde unter Rühren bei 0 °C *n*-Butyllithium (32.4 mL einer 2.5 M Lösung in Hexan, 81.0 mmol, 1.2 Äq.) getropft und die resultierende Mischung 3 h unter Rückfluss gerührt. Es wurde erneut auf 0 °C gekühlt, bevor DMF (19.0 mL, 203 mmol, 3.0 Äq.) zugetropft wurde. Man ließ noch 2 h bei Raumtemperatur rühren und beendete die Reaktion durch Zugabe von Wasser (300 mL). Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mit EtOAc (2 × 100 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (P/EtOAc = 7:3) wurde der Aldehyd **173** als gelblicher Feststoff erhalten (10.6 g, 58.8 mmol, 87%).

DC: *R_f* = 0.28 (P/EtOAc = 7:3).**UV** (CH₃CN): λ_{max} (lg ε) = 192.0 nm (4.375), 219.0 (4.274), 273.5 (4.125), 319.0 (3.587).**IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3026, 2974, 2787, 1668, 1611, 1241, 1124, 814, 575.**¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.32 (s, 3 H, Ar-CH₃), 3.82 (s, 6 H, 2 × OCH₃), 6.34 (s, 2 H, 2 × Ar-H), 10.39 (s, 1 H, CHO).**¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ = 22.55 (Ar-CH₃), 55.72 (OCH₃), 104.6 (C-1), 111.9 (C-3, C-5), 147.7 (C-4), 162.2 (C-2, C-6), 189.0 (CHO).**MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 180.2 (100) [M]⁺, 165.2 (11) [M-CH₃]⁺.**C₁₀H₁₂O₃** (180.20)

ber.: 180.0786

gef.: 180.0779, [M]⁺ (EI-HRMS).

4.3 4-(2,6-Dimethoxy-4-methylphenyl)-but-3-en-2-on (175)



Methode A (Wittig-Reaktion):

Eine Lösung des Aldehyds **173** (1.00 g, 5.55 mmol, 1.0 Äq.) wurde mit 1-Triphenylphosphanyliden-propan-2-on (**174**) versetzt und die resultierende Reaktionsmischung 22 h bei 110 °C gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Säulenchromatographie des Rückstands an Kieselgel (P/EtOAc = 7:3) wurde das α,β -ungesättigte Keton **175** als farbloser Feststoff erhalten (1.20 g, 5.45 mmol, 98%).

Methode B (Aldol-Kondensation):

Zu einer Lösung von **173** (10.0 g, 55.5 mmol, 1.0 Äq.) in Aceton (80 mL) wurde bei 0 °C eine 1 M NaOH-Lösung (35 mL) getropft. Die Reaktionsmischung wurde 3 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor erneut auf 0 °C gekühlt und eine 1 M HCl-Lösung (40 mL) hinzugegeben wurde. Anschließend wurde auf Wasser (300 mL) gegeben und mit EtOAc (3 \times 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (P/EtOAc = 7:3) wurde **175** als farbloser Feststoff erhalten (10.3 g, 46.8 mmol, 84%).

DC: $R_f = 0.34$ (P/EtOAc = 7:3).

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) = 201.0 nm (4.384), 233.5 (3.940), 314.5 (4.367).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3052, 3006, 2975, 2945, 2845, 1677, 1567, 1250, 1116, 994, 823, 549.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.36 (s, 6 H, 1'-H₃, Ar-CH₃), 3.86 (s, 6 H, 2 \times OCH₃), 6.38 (s, 2 H, 2 \times Ar-H), 7.12 (d, $J = 16.7$ Hz, 1 H, 3'-H), 7.96 (d, $J = 16.7$ Hz, 1 H, 4'-H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 22.46 (Ar-CH₃), 26.88 (C-1'), 55.65 (OCH₃), 104.6 (C-1), 109.4 (C-3, C-5), 129.2 (C-3'), 135.0 (C-4'), 143.6 (C-4), 159.9 (C-2, C-6), 200.6 (C-2').

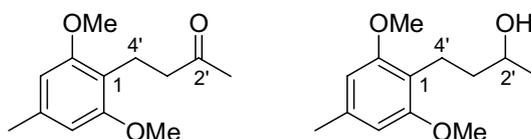
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 220.1 (15) $[M]^+$, 205.1 (21) $[M-CH_3]^+$, 189.1 (100) $[M-2CH_3-H]^+$.

$C_{13}H_{16}O_3$ (220.26)

ber.: 221.1172

gef.: 221.1173, $[M+H]^+$ (ESI-HRMS).

4.4 4-(2,6-Dimethoxy-4-methylphenyl)-butan-2-on (177) und *rac*-4-(2,6-Dimethoxy-4-methylphenyl)-butan-2-ol (176)



Eine Lösung des α,β -ungesättigten Ketons **175** (9.75 g, 44.5 mmol, 1.0 Äq.) in EtOAc (250 mL) wurde bei Raumtemperatur mit Palladium auf Aktivkohle (1.45 g, 10% Palladium, 1.34 mmol, 3 mol-%) versetzt. Durch die resultierende Mischung wurde bei Raumtemperatur 30 min Wasserstoff geleitet, bevor weitere 2.5 h (DC-Kontrolle) unter einer Wasserstoffatmosphäre (Ballon) gerührt wurde. Der Katalysator wurde über Celite[®] abfiltriert, wobei mit Dichlormethan (150 mL) nachgewaschen wurde. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Säulenchromatographie an Kieselgel (P/EtOAc = 3:1) wurden das gesättigte Keton **177** (9.10 g 41.0 mmol, 92%) und der entsprechende Alkohol **176** (710 mg, 3.17 mmol, 7%) jeweils als farbloser Feststoff erhalten.

Analytische Daten für das Keton **177**:

DC: R_f = 0.35 (P/EtOAc = 3:1).

UV (CH₃CN): λ_{max} (lg ϵ) = 206.5 nm (4.650), 271.0 (2.924), 278.5 (2.880).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3064, 2994, 2938, 2838, 1704, 1589, 1466, 1246, 1127, 968, 814, 579.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.15 (s, 3 H, 1'-H₃), 2.34 (s, 3 H, Ar-CH₃), 2.57–2.63 (m, 2 H, 3'-H₂), 2.83–2.93 (m, 2 H, 4'-H₂), 3.78 (s, 6 H, 2 × OCH₃), 6.36 (s, 2 H, 2 × Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 17.50$ (C-4'), 21.91 (Ar- CH_3), 29.47 (C-1'), 43.31 (C-3'), 55.42 (OCH_3), 104.4 (C-3, C-5), 113.9 (C-1), 137.1 (C-4), 157.8 (C-2, C-6), 209.6 (C-2').

MS (ESI): m/z (%) = 245.1 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 223.1 (27) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3$ (222.28)

ber.: 245.1148

gef.: 245.1148, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (ESI-HRMS).

Analytische Daten für den Alkohol 176:

DC: $R_f = 0.16$ (P/EtOAc = 3:1).

UV (CH_3CN): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 206.5 nm (4.654), 270.5 (2.922).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3391, 3000, 2960, 1589, 1461, 1373, 1313, 1240, 1194, 1138, 1074, 959, 811, 583.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.13$ (d, $J = 6.2$ Hz, 3 H, 1'- H_3), 1.49–1.74 (m, 2 H, 3'- H_2), 2.34 (s, 3 H, Ar- CH_3), 2.67–2.78 (m, 2 H, 4'- H_2), 2.93 (m_c , 1 H, OH), 3.48–3.63 (m, 1 H, 2'-H), 3.81 (s, 6 H, $2 \times \text{OCH}_3$), 6.39 (s, 2 H, $2 \times \text{Ar-H}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 18.50$ (C-4'), 21.96 (Ar- CH_3), 22.60 (C-1'), 38.27 (C-3'), 55.67 (OCH_3), 66.23 (C-2'), 104.6 (C-3, C-5), 114.6 (C-1), 136.9 (C-4), 157.9 (C-2, C-6).

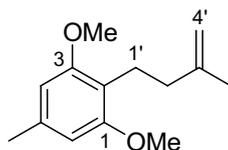
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 224.2 (43) $[\text{M}]^+$, 206.2 (26) $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$, 165.1 (100) $[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_7\text{O}]^+$.

$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_3$ (224.30)

ber.: 224.1412

gef.: 224.1408, $[\text{M}]^+$ (EI-HRMS).

4.5 1,3-Dimethoxy-5-methyl-2-(3-methylbut-3-enyl)-benzol (178)



Zu einer Suspension von Zinkpulver (13.2 g, 202 mmol, 4.5 Äq.) und Dibrommethan (5.36 mL, 11.7 g, 67.5 mmol, 1.5 Äq.) in THF (220 mL) wurde bei 0 °C langsam Titan-tetrachlorid (5.46 mL, 9.35 g, 49.5 mmol, 1.1 Äq.) getropft und die resultierende Mischung 15 min bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde eine Lösung des Ketons **177** (10.0 g, 45.0 mmol, 1.0 Äq.) in THF (50 mL) bei 0 °C zugetropft und die Reaktionsmischung 45 min bei Raumtemperatur gerührt. Die festen Bestandteile wurden über Celite[®] abfiltriert, wobei mit Et₂O (250 mL) nachgewaschen wurde. Das Filtrat wurde mit 1 M HCl-Lösung (500 mL) sowie gesättigter NaCl-Lösung (500 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Säulenchromatographie an Kieselgel (P/Et₂O = 97:3) wurde das Alken **178** als farbloses Öl erhalten (8.13 g, 36.9 mmol, 82%).

DC: $R_f = 0.47$ (P/Et₂O = 97:3).

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) = 207.0 nm (4.682), 271.0 (2.924).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3072, 2937, 2835, 1588, 1464, 1314, 1241, 1123, 970, 884, 813.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.79 (s, 3 H, 3'-CH₃), 2.09–2.19 (m, 2 H, 2'-H₂), 2.33 (s, 3 H, Ar-CH₃), 2.70–2.79 (m, 2 H, 1'-H₂), 3.79 (s, 6 H, 2 × OCH₃), 4.70 (d, $J = 1.0$ Hz, 2 H, 4'-H₂), 6.36 (s, 2 H, 2 × Ar-H).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 21.18 (C-1'), 21.83 (Ar-CH₃), 22.43 (3'-CH₃), 37.18 (C-2'), 55.54 (OCH₃), 104.6 (C-3, C-5), 109.1 (C-4'), 115.9 (C-1), 136.7 (C-4), 147.0 (C-3'), 158.2 (C-2, C-6).

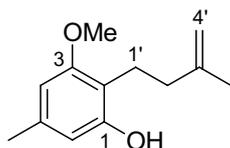
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 220.3 (13) [M]⁺, 165.2 (100) [M-C₄H₇]⁺.

C₁₄H₂₀O₂ (220.31)

ber.: 220.1463

gef.: 220.1469, [M]⁺ (EI-HRMS).

4.6 3-Methoxy-5-methyl-2-(3-methylbut-3-enyl)-phenol (179)



Zu einer Lösung des Dimethylethers **178** (5.00 g, 22.7 mmol, 1.0 Äq.) in DMF (35 mL) wurde Natriumethanthiolat (4.23 g, 90%ig, 45.4 mmol, 2.0 Äq.) gegeben und die resultierende Mischung 20 h bei 120 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde auf Wasser gegossen (200 mL) und mit Et₂O (3 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (2 × 100 mL) sowie gesättigter NaCl-Lösung (1 × 100 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Säulenchromatographie an Kieselgel (P/Et₂O = 97:3 → 93:7) wurde das Phenol **179** als gelbliches Öl erhalten, das bei –30 °C zu einem farblosen Feststoff erstarrte (4.31 g, 20.9 mmol, 92%).

DC: $R_f = 0.34$ (P/Et₂O = 95:5).

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) = 206.5 nm (4.639), 271.0 (2.898), 206.5 (4.639), 279.0 (2.847).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3442, 3072, 2937, 1619, 1593, 1464, 1163, 1097, 886, 816.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.82 (s, 3 H, 3'-CH₃), 2.17–2.27 (m, 2 H, 2'-H₂), 2.29 (s, 3 H, Ar-CH₃), 2.73–2.82 (m, 2 H, 1'-H₂), 3.82 (s, 3 H, OCH₃), 4.78 (m_c, 2 H, 4'-H₂), 4.93 (s, 1 H, OH), 6.29 (s, 1 H, Ar-H), 6.34 (s, 1 H, Ar-H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 21.46 (Ar-CH₃), 21.65 (C-1'), 22.67 (3'-CH₃), 37.02 (C-2'), 55.56 (OCH₃), 104.3, 109.0 (C-4, C-6), 109.6 (C-4'), 113.6 (C-2), 136.9 (C-5), 146.8 (C-3'), 154.0 (C-1), 158.4 (C-3).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 206.1 (28) [M]⁺, 151.1 (100) [M–C₄H₇]⁺.

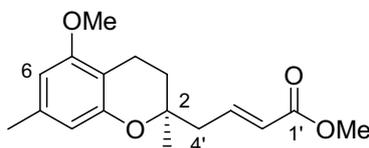
C₁₃H₁₈O₂ (206.28)

ber.: 206.1307

gef.: 206.1302, [M]⁺ (EI-HRMS).

5 Synthese des Chromans 180

5.1 (2*S*)-(E)-4-(5-Methoxy-2,7-dimethylchroman-2-yl)-but-2-ensäuremethylester (180)



Methode A (Domino-Wacker-Heck-Reaktion zur Darstellung von *rac*-180):

Eine Suspension von Palladium(II)-trifluoracetat (161 mg, 485 μmol , 10 mol-%) und *p*-Benzochinon (2.09 g, 19.3 mmol, 4.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (5.0 mL) wurde 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe einer Lösung des Alkenylphenols **179** (1.00 g, 4.85 mmol, 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (5.0 mL) und Methylacrylat (**142**) (2.18 mL, 2.09 g, 24.3 mmol, 5.0 Äq.) wurde die resultierende Mischung 8 h bei Raumtemperatur gerührt. Man gab auf 1 N HCl-Lösung (100 mL) und extrahierte mit Et_2O (3×50 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1 N NaOH-Lösung gewaschen (3×50 mL) und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Säulenchromatographie an Kieselgel (P/ Et_2O = 9:1) wurde das Chroman *rac*-**180** als gelbliches Öl erhalten (963 mg, 3.32 mmol, 68%).

Methode B (enantioselektive Reaktionsführung):

Eine Lösung von Palladium(II)-trifluoracetat (8.3 mg, 24.7 μmol , 10 mol-%) und des (*S,S*)-Benzyl-BOXAX-Liganden (**146**) (56.5 mg, 98.7 μmol , 40 mol-%) in Dichlorethan (0.15 mL) wurde 30 min bei Raumtemperatur gerührt, mit *p*-Benzochinon (107 mg, 987 μmol , 4.0 Äq.) versetzt und die erhaltene Suspension weitere 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe einer Lösung des Alkenylphenols **179** (51.0 mg, 247 μmol , 1.0 Äq.) und Methylacrylat (**142**) (111 μL , 106 mg, 1.23 mmol, 5.0 Äq.) in Dichlorethan (0.15 mL) wurde die Reaktionsmischung 7 d bei Raumtemperatur gerührt, bevor man auf 1 N HCl-Lösung (10 mL) gab und die wässrige Phase mit Et_2O (3×10 mL) extrahierte. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1 N NaOH-Lösung gewaschen (3×10 mL) und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Säulenchromatographie an Kieselgel (P/ Et_2O = 9:1) wurde (+)-**180** als gelbliches Öl erhalten (39.4 mg, 136 μmol , 55%, 88% *ee*).

DC: $R_f = 0.28$ (P/Et₂O = 9:1).

HPLC: Säule: Chiralcel OD

Eluens: *n*-Hexan/*i*PrOH = 98:2

Fluss: 0.8 mL min⁻¹

t_R : 13.7 min ((+)-**180**), 14.6 min ((-)-**180**)

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) = 207.5 nm (4.749), 271.0 (3.038), 280.0 (2.980).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2946, 2853, 1725, 1657, 1619, 1586, 1463, 1353, 1109, 815.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.29 (s, 3 H, 2-CH₃), 1.74 (dt, J = 13.8, 6.9 Hz, 1 H, 3-H_a), 1.80 (dt, J = 13.8, 6.9 Hz, 1 H, 3-H_b), 2.28 (s, 3 H, Ar-CH₃), 2.47 (ddd, J = 14.1, 7.8, 1.1 Hz, 1 H, 4'-H_a), 2.53 (ddd, J = 14.1, 7.8, 1.1 Hz, 1 H, 4'-H_b), 2.60 (t, J = 6.9 Hz, 2 H, 4-H₂), 3.74 (s, 3 H, CO₂CH₃), 3.80 (s, 3 H, Ar-OCH₃), 5.90 (dt, J = 15.6, 1.1 Hz, 1 H, 2'-H), 6.25 (s, 1 H, Ar-H), 6.31 (s, 1 H, Ar-H), 7.03 (dt, J = 15.6, 7.8 Hz, 1 H, 3'-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 16.35 (C-4), 21.57 (Ar-CH₃), 24.27 (2-CH₃), 30.54 (C-3), 42.15 (C-4'), 51.43 (CO₂CH₃), 55.29 (Ar-OCH₃), 74.98 (C-2), 102.7, 110.4 (C-6, C-8), 106.7 (C-4a), 123.9 (C-2'), 137.2 (C-7), 144.3 (C-3'), 153.7, 157.6 (C-5, C-8a), 166.6 (C-1').

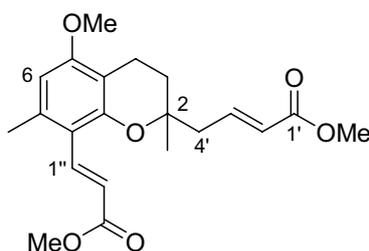
MS (ESI): m/z (%) = 603.3 (37) [2M+Na]⁺, 313.1 (100) [M+Na]⁺, 291.2 (73) [M+H]⁺.

C₁₇H₂₂O₄ (290.36)

ber.: 291.1591

gef.: 291.1592, [M+H]⁺ (ESI-HRMS).

5.2 *rac*-(*E,E*)-4-[5-Methoxy-8-(2-methoxycarbonylvinyl)-2,7-dimethylchroman-2-yl]-but-2-ensäuremethylester (*rac*-181)



Eine Suspension von Palladium(II)-trifluoacetat (8.06 mg, 24.3 μmol , 6 mol-%) und *p*-Benzochinon (105 mg, 966 μmol , 6.7 Äq.) in CH_2Cl_2 (0.25 mL) wurde 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe einer Lösung des Chromans *rac*-180 (41.8 g, 144 μmol , 1.0 Äq.) und Methylacrylat (109 μL , 105 mg, 1.22 mmol, 8.5 Äq.) in CH_2Cl_2 (0.25 mL) wurde die resultierende Mischung 26 h bei Raumtemperatur gerührt. Man gab auf 1 N HCl-Lösung (20 mL) und extrahierte mit Et_2O (3×10 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1 N NaOH-Lösung gewaschen (3×10 mL) und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Säulenchromatographie an Kieselgel (P/EtOAc = 4:1) wurde die Titelverbindung *rac*-181 als gelbes Öl erhalten (35.9 mg, 95.9 μmol , 67%).

DC: $R_f = 0.32$ (P/EtOAc = 4:1).

UV (CH_3CN): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 200.5 nm (4.582), 242.5 (4.143), 309.0 (4.199).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2949, 2845, 1715, 1595, 1436, 1166, 1116, 986, 917, 863.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.34 (s, 3 H, 2- CH_3), 1.75 (dt, $J = 13.8, 6.8$ Hz, 1 H, 3- H_a), 1.80 (dt, $J = 13.8, 6.8$ Hz, 1 H, 3- H_b), 2.42 (s, 3 H, Ar- CH_3), 2.51–2.66 (m, 4 H, 4- H_2 , 4'- H_2), 3.72 (s, 3 H, CO_2CH_3), 3.77 (s, 3 H, CO_2CH_3), 3.81 (s, 3 H, Ar- OCH_3), 5.89 (d, $J = 15.6$ Hz, 1 H, 2'-H), 6.30 (s, 1 H, 6-H), 6.62 (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H, 2''-H), 6.99 (dt, $J = 15.6, 7.8$ Hz, 3'-H), 7.87 (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H, 1''-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 16.45 (C-4), 21.47 (Ar- CH_3), 24.17 (2- CH_3), 29.72 (C-3), 42.34 (C-4'), 51.27 (CO_2CH_3), 51.41 (CO_2CH_3), 55.31 (Ar- OCH_3), 76.30 (C-2), 104.5 (C-6), 107.6 (C-4a), 115.0 (C-8), 118.5 (C-2''), 124.4 (C-2'), 138.7, 138.8 (C-1'', C-7), 143.5 (C-3'), 154.2 (C-8a), 158.2 (C-5), 166.4 (C-1'), 169.1 (2''- CO_2CH_3).

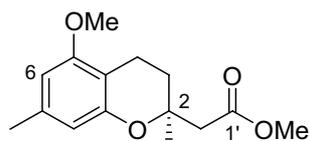
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 374.3 (67) $[\text{M}]^+$, 275.2 (56) $[\text{M}-\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_2]^+$, 203 (100) $[\text{M}-\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_2-\text{C}_3\text{H}_4\text{O}_2]^+$.

$C_{21}H_{26}O_6$ (374.43)

ber.: 374.1729

gef.: 374.1726, $[M]^+$ (EI-HRMS).

5.3 (2*S*)-(5-Methoxy-2,7-dimethylchroman-2-yl)-essigsäuremethylester (**185**)



Eine Lösung von Palladium(II)-trifluoracetat (49.0 mg, 148 μ mol, 3-mol%) und des (*S,S*)-Benzyl-BOXAX-Liganden (**146**) (338 mg, 590 μ mol, 12 mol-%) in MeOH (5.0 mL) wurde 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe einer Lösung des Phenols **179** (1.00 g, 4.92 mmol, 1.0 Äq.) in MeOH (10 mL) und *p*-Benzochinon (2.12 g, 19.7 mmol, 4.0 Äq.) wurde durch die resultierende Mischung 5 min Kohlenmonoxid geleitet, bevor weitere 15 h unter einer Kohlenmonoxidatmosphäre (Ballon) gerührt wurde. Anschließend gab man auf 1 N HCl-Lösung (100 mL) und extrahierte mit Et₂O (3 \times 50 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1 N NaOH-Lösung gewaschen (3 \times 50 mL) und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Säulenchromatographie an Kieselgel (P/Et₂O = 9:1) wurde die Titelverbindung **185** als gelbliches Öl erhalten (1.04 g, 3.94 mmol, 80%, 96% *ee*).

DC: $R_f = 0.28$ (P/Et₂O = 9:1).

HPLC: Säule: Chiralcel OD

Eluens: *n*-Hexan/*i*PrOH = 98:2

Fluss: 0.8 mL min⁻¹

t_R : 19.7 min ((-)-**185**), 28.9 min ((+)-**185**)

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -7.0$ ($c = 0.5$, CHCl₃).

UV (CH₃CN): λ_{max} (lg ϵ) = 207.5 nm (4.658), 271.5 (2.975), 280.0 (2.955).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2949, 2856, 1738, 1619, 1586, 1354, 1227, 1108, 1023, 814.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.42$ (s, 3 H, 2- CH_3), 1.85 (dt, $J = 13.8, 6.8$ Hz, 1 H, 3- H_a), 1.99 (dt, $J = 13.8, 6.8$ Hz, 1 H, 3- H_b), 2.26 (s, 3 H, Ar- CH_3), 2.55–2.66 (m, 4 H, 2'- H_2 , 4- H_2), 3.68 (s, 3 H, CO_2CH_3) 3.79 (s, 3 H, Ar- OCH_3), 6.24 (s, 1 H, Ar-H), 6.29 (s, 1 H, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 16.42$ (C-4'), 21.53 (Ar- CH_3), 24.64 (2- CH_3), 30.30 (C-3), 43.50 (C-2'), 51.46 (CO_2CH_3), 55.25 (Ar- OCH_3), 74.15 (C-2), 102.9, 110.4 (C-6, C-8), 106.8 (C-4a), 137.1 (C-7), 153.5, 157.5 (C-5, C-8a), 170.9 (C-1').

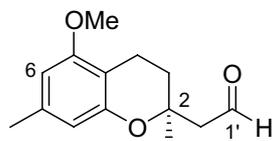
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 264.3 (58) $[\text{M}]^+$, 191.2 (49) $[\text{M}-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3]^+$, 151.2 (100).

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_4$ (264.32)

ber.: 265.1434

gef.: 265.1435, $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ESI-HRMS).

5.4 (2S)-(5-Methoxy-2,7-dimethylchroman-2-yl)-acetaldehyd (187)



Zu einer Lösung des Esters **185** (1.00 g, 3.78 mmol, 1.0 Äq.) in Toluol (30 mL) wurde bei -78 °C über einen Zeitraum von 15 min DIBAH (9.45 mL einer 1.0 M Lösung in Toluol, 9.45 mmol, 2.5 Äq.) getropft. Anschließend wurde noch 20 min bei -78 °C gerührt, bevor die Reaktion durch vorsichtige Zugabe von $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (5 mL, 1:1) beendet wurde. Man gab auf Wasser (100 mL) und extrahierte mit Et_2O (3×50 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (P/ Et_2O = 9:1) wurde der Aldehyd **187** als farbloses Öl erhalten (762 mg, 3.25 mmol, 86%).

DC: $R_f = 0.24$ (P/ Et_2O = 9:1).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +19.0$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

UV (CH_3CN): λ_{max} (lg ϵ) = 207.0 nm (4.634), 271.5 (2.951), 280.0 (2.937).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2938, 2853, 1723, 1619, 1586, 1463, 1353, 1231, 1108, 816.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.40$ (s, 3 H, 2- CH_3), 1.83 (dt, $J = 14.1, 6.8$ Hz, 1 H, 3- H_a), 1.89 (dt, $J = 14.1, 6.8$ Hz, 1 H, 3- H_b), 2.28 (s, 3 H, Ar- CH_3), 2.57 (dd, $J = 15.2, 3.1$ Hz, 1 H, 2'- H_a), 2.62 (t, $J = 6.8$ Hz, 2 H, 4- H_2), 2.71 (dd, $J = 15.2, 2.2$ Hz, 1 H, 2'- H_b), 3.80 (s, 3 H, OCH_3), 6.26 (s, 1 H, Ar-H), 6.31 (s, 1 H, Ar-H), 9.89 (t, $J = 2.7$ Hz, 1 H, CHO).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 16.35$ (C-4), 21.57 (Ar- CH_3), 24.72 (2- CH_3), 32.25 (C-3), 52.20 (C-2'), 55.32 (OCH_3), 74.18 (C-2), 103.1, 110.3 (C-6, C-8), 106.6 (C-4a), 137.4 (C-7), 153.4, 157.6 (C-5, C-8a), 201.6 (C-1').

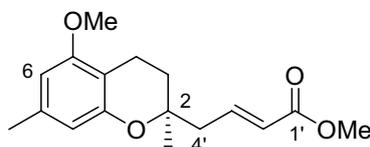
MS (ESI): m/z (%) = 257.1 (31) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 235.1 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3$ (234.29)

ber.: 235.1329

gef.: 235.1330, $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ESI-HRMS).

5.5 (2*S*)-(E)-4-(5-Methoxy-2,7-dimethylchroman-2-yl)-but-2-ensäuremethylester (180)

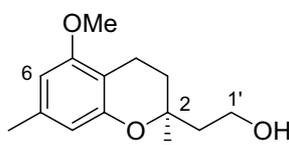


Methode C: Wittig-Horner-Reaktion von 187:

Eine Lösung von Phosphonoessigsäuretrimethylester (390 μL , 492 mg, 2.70 mmol, 1.5 Äq.) in THF (10 mL) wurde bei 0 °C vorsichtig mit Natriumhydrid (86.4 mg, 60%ig in Mineralöl, 2.16 mmol, 1.2 Äq.) versetzt und die resultierende Suspension 30 min bei 0 °C gerührt. Eine Lösung des Aldehyds **187** (421 mg, 1.80 mmol, 1.0 Äq.) in THF (4.0 mL) wurde bei 0 °C zugetropft und weitere 20 min bei Raumtemperatur gerührt, bevor die Reaktion durch Zugabe von gesättigter NH_4Cl -Lösung (5 mL) beendet wurde. Man gab auf gesättigte NH_4Cl -Lösung (100 mL) und extrahierte mit Et_2O (3×50 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (P/ $\text{Et}_2\text{O} = 95:5 \rightarrow 4:1$) wurden die Titelverbindung **180** (435 mg, 1.50 mmol, 83%, 96% ee) und das (Z)-Isomer **212** (73.1 mg, 252 μmol , 14%) jeweils als gelbliches Öl erhalten.

Analytische Daten für das (*E*)-Isomer **180**:**Drehwert:** $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +24.0$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

Die weiteren analytischen Daten sind auf S. 136 (**180**) beziehungsweise S. 155 (**212**) angegeben.

5.6 (2*S*)-2-(5-Methoxy-2,7-dimethylchroman-2-yl)-ethanol (189**)**

Zu einer Suspension von LiAlH_4 (40.0 mg, 1.05 mmol, 1.1 Äq.) in Et_2O (3.0 mL) wurde bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ eine Lösung des Esters **185** (253 mg, 957 μmol , 1.0 Äq.) in Et_2O (3.0 mL) getropft. Die resultierende Mischung wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor die Reaktion durch vorsichtige Zugabe von Wasser (10 mL) beendet wurde. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit Et_2O ($3 \times 10\text{ mL}$) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Säulenchromatographie an Kieselgel ($\text{P/EtOAc} = 7:3$) wurde der Alkohol **189** als farbloses Öl erhalten (221 mg, 935 μmol , 98%).

DC: $R_f = 0.28$ ($\text{P/EtOAc} = 7:3$).**Drehwert:** $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -4.5$ ($c = 1.0$, CHCl_3).**UV** (CH_3CN): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 207.5 nm (4.635), 272.0 (2.954), 280.0 (2.942).**IR** (Film): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3375, 2939, 2855, 1618, 1586, 1463, 1353, 1231, 1109, 1023, 880, 814. **$^1\text{H-NMR}$** (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.31$ (s, 3 H, 2- CH_3), 1.68–2.05 (m, 4 H, 2'- H_2 , 3- H_2), 2.27 (s, 3 H, Ar- CH_3), 2.44 (t, $J = 4.9$ Hz, 1 H, OH), 2.50–2.63 (m, 1 H, 4- H_a), 2.69 (dt, $J = 17.3, 6.0$ Hz, 1 H, 4- H_b), 3.77–3.99 (m, 2 H, 1'- H_2), 3.80 (s, 3 H, OCH_3), 6.25 (s, 1 H, Ar-H), 6.28 (s, 1 H, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 16.32$ (C-4), 21.53 (Ar- CH_3), 23.35 (2- CH_3), 31.19 (C-3), 41.75 (C-2'), 55.30 (OCH_3), 59.01 (C-1'), 76.25 (C-2), 102.9, 110.3 (C-6, C-8), 106.9 (C-4a), 137.1 (C-7), 153.5, 157.6 (C-5, C-8a).

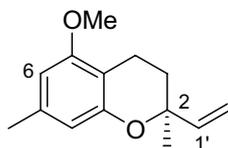
MS (ESI): m/z (%) = 495.2 (27) $[2\text{M}+\text{Na}]^+$, 259.1 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 237.2 (8) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_3$ (236.31)

ber.: 259.1305

gef.: 259.1305, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (ESI-HRMS).

5.7 (2S)-5-Methoxy-2,7-dimethyl-2-vinylchroman (191)



Eine Lösung des Alkohols **189** (46.6 mg, 197 μmol , 1.0 Äq.) und 2-Nitrophenylselenocyanat (**190**) (91.4 mg, 394 μmol , 2.0 Äq.) in THF (4.0 mL) wurde bei 0 °C tropfenweise mit Tri-*n*-butylphosphan (110 μL , 87.4 mg, 394 μmol , 2.0 Äq.) versetzt und die resultierende Mischung 1 h bei 0 °C gerührt. Man gab auf gesättigte NaHCO_3 -Lösung (10 mL) und extrahierte mit Et_2O (3×10 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in CH_2Cl_2 (4.0 mL) aufgenommen und die Lösung auf -40 °C gekühlt, bevor Na_2HPO_4 (175 mg, 985 μmol , 5.0 Äq.) und *m*CPBA (116 mg, 70%ig, 470 μmol , 2.4 Äq.) hinzugeben wurden. Die resultierende Mischung wurde 1 h bei -40 °C gerührt und mit Diisopropylamin (140 μL , 99.7 mg, 985 μmol , 5.0 Äq.) versetzt. Man ließ auf Raumtemperatur erwärmen und rührte weitere 14 h, bevor zur Adsorption Kieselgel (500 mg) hinzugegeben und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt wurde. Nach Säulenchromatographie des Rückstands an Kieselgel (P/ Et_2O = 98:2) wurde das Vinylchroman **191** (37.7 mg, 173 μmol , 88%) als gelbliches Öl erhalten.

DC: $R_f = 0.42$ (P/ EtOAc = 98:2).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -52.7$ ($c = 1.5$, CHCl_3).

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) = 207.0 nm (4.665), 271.5 (2.995), 280.0 (2.976), 406.0 (1.956).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3088, 2976, 2936, 2852, 1619, 1586, 1463, 1353, 1232, 1140, 1024, 923, 813.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.42 (s, 3 H, 2-CH₃), 1.78 (ddd, J = 13.6, 9.8, 5.9 Hz, 1 H, 3-H_a), 1.92 (ddd, J = 13.6, 6.0, 5.0 Hz, 1 H, 3-H_b), 2.31 (s, 3 H, Ar-CH₃), 2.46 (ddd, J = 16.8, 9.8, 6.2 Hz, 1 H, 4-H_a), 2.67 (dt, J = 16.8, 5.5 Hz, 1 H, 4-H_b), 3.81 (s, 3 H, OCH₃), 5.07 (dd, J = 10.8, 1.2 Hz, 1 H, 2'-H), 5.20 (dd, J = 17.4, 1.2 Hz, 1 H, 2'-H), 5.88 (dd, J = 17.4, 10.8 Hz, 1 H, 1'-H), 6.25 (s, 1 H, Ar-H), 6.39 (s, 1 H, Ar-H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 16.73 (C-4), 21.62 (Ar-CH₃), 26.76 (2-CH₃), 31.28 (C-3), 55.26 (OCH₃), 76.16 (C-2), 102.6, 110.0 (C-6, C-8), 107.3 (C-4a), 113.6 (C-2'), 136.9 (C-7), 141.3 (C-1'), 154.3, 157.4 (C-5, C-8a).

MS (ESI): m/z (%) = 219.1 (100) [M+H]⁺.

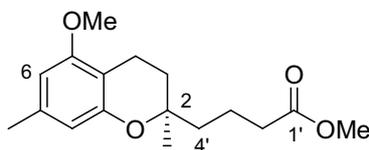
C₁₄H₁₈O₂ (218.29)

ber.: 219.1379

gef.: 219.1379, [M+H]⁺ (ESI-HRMS).

6 Synthese des Tetrahydroxanthenon-Gerüsts

6.1 (2*R*)-4-(5-Methoxy-2,7-dimethylchroman-2-yl)-butansäuremethylester (192)



Eine Lösung des α,β -ungesättigten Esters **180** (2.64 g, 9.09 mmol, 1.0 Äq.) in EtOAc (75 mL) wurde bei Raumtemperatur mit Palladium auf Aktivkohle (1.00 g, 10% Palladium, 909 μmol , 10 mol-%) versetzt. Durch die resultierende Mischung wurde 30 min Wasserstoff geleitet, bevor weitere 6 h unter einer Wasserstoffatmosphäre (Ballon) gerührt wurde. Der Katalysator wurde über Kieselgel abfiltriert, wobei mit EtOAc (300 mL) nachgewaschen wurde. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Säulenchromatographie an Kieselgel (P/Et₂O = 9:1) wurde der gesättigte Ester **192** als farbloses Öl erhalten (2.60 g, 8.89 mmol, 98%).

DC: $R_f = 0.29$ (P/Et₂O = 9:1).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +7.6$ ($c = 1.0$, CHCl₃).

UV (CH₃CN): λ_{max} (lg ϵ) = 208.0 nm (4.636), 272.0 (2.943), 280.5 (2.932).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2948, 2731, 1739, 1618, 1586, 1462, 1353, 1110, 813.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.27$ (s, 3 H, 2-CH₃), 1.55–1.66 (m, 2 H), 1.67–1.87 (m, 6 H, 3-H₂, 3'-H₂, 4'-H₂), 2.27 (s, 3 H, Ar-CH₃), 2.33 (m_c, 2 H, 2'-H₂), 2.59 (m_c, 2 H, 4-H₂), 3.66 (s, 3 H, CO₂CH₃), 3.80 (s, 3 H, Ar-OCH₃), 6.23 (s, 1 H, Ar-H), 6.28 (s, 1 H, Ar-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 16.41$ (C-4), 19.16 (C-3'), 21.55 (Ar-CH₃), 23.77 (2-CH₃), 30.40 (C-3), 34.23 (C-2'), 38.74 (C-4'), 51.42 (CO₂CH₃), 55.25 (Ar-OCH₃), 75.34 (C-2), 102.4, 110.3 (C-6, C-8), 106.9 (C-4a), 136.9 (C-7), 154.1, 157.5 (C-5, C-8a), 173.9 (C-1').

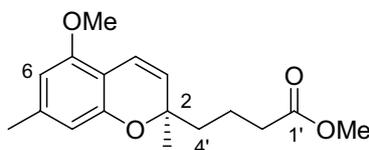
MS (ESI): m/z (%) = 607.3 (44) [2M+Na]⁺, 315.2 (94) [M+Na]⁺, 293.2 (100) [M+H]⁺.

C₁₇H₂₄O₄ (292.37)

ber.: 315.1567

gef.: 315.1568, [M+Na]⁺ (ESI-HRMS).

6.2 (2*R*)-4-(5-Methoxy-2,7-dimethyl-2*H*-chromen-2-yl)-butansäuremethylester (**194**)



Zu einer Lösung des Chromans **192** (407 mg, 1.39 mmol, 1.0 Äq.) in Benzol (35 mL) wurde DDQ (538 mg, 2.37 mmol, 1.7 Äq.) gegeben und die resultierende Mischung 2 h bei 80 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurden die festen Bestandteile über Kieselgel abfiltriert, wobei mit Et₂O (200 mL) nachgewaschen wurde. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Säulenchromatographie an Kieselgel (P/Et₂O = 9:1) wurde das Chromen **194** als gelbliches Öl erhalten (348 mg, 1.20 mmol, 86%).

DC: $R_f = 0.29$ (P/Et₂O = 9:1).

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) = 229.5 nm (4.345), 280.0 (3.932), 287.5 (3.922).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2951, 2845, 1739, 1614, 1573, 1462, 1229, 1117, 817, 776.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.36 (s, 3 H, 2-CH₃), 1.58–1.85 (m, 4 H, 3'-H₂, 4'-H₂), 2.26 (s, 3 H, Ar-CH₃), 2.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 2 H, 2'-H₂), 3.65 (s, 3 H, CO₂CH₃), 3.79 (s, 3 H, Ar-OCH₃), 5.44 (d, $J = 10.0$ Hz, 1 H, 3-H), 6.21 (s, 1 H, Ar-H), 6.26 (s, 1 H, Ar-H), 6.66 (d, $J = 10.0$ Hz, 1 H, 4-H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 19.58 (C-3'), 21.93 (Ar-CH₃), 26.18 (2-CH₃), 34.07 (C-2'), 40.28 (C-4'), 51.41 (CO₂CH₃), 55.46 (Ar-OCH₃), 77.84 (C-2), 103.8, 109.8 (C-6, C-8), 107.6 (C-4a), 117.4 (C-4), 126.3 (C-3), 139.4 (C-7), 153.5, 155.0 (C-5, C-8a), 173.9 (C-1').

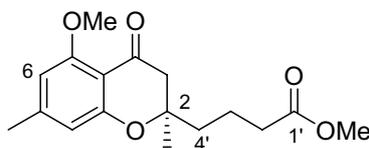
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 290.2 (11) [M]⁺, 275.2 (9) [M-CH₃]⁺, 189.1 (100) [M-C₅H₉O₂]⁺.

C₁₇H₂₂O₄ (290.35)

ber.: 291.1591

gef.: 291.1591, [M+H]⁺ (ESI-HRMS).

6.3 (2*R*)-4-(5-Methoxy-2,7-dimethyl-4-oxochroman-2-yl)-butansäuremethylester (**195**)



Methode A (Rhodium-katalysierte Oxidation):

Eine Lösung des Chromans **192** (300 mg, 1.03 mmol, 1.0 Äq.) und Dirhodium-tetrakispropylcarbamoyl (Rh₂(cap)₄, **196**) (3.4 mg, 5.15 μmol, 0.5 mol-%) in Dichloroethan (4.0 mL) wurde mit NaHCO₃ (43.3 mg, 515 μmol, 0.5 Äq.) versetzt. Das Reaktionsgefäß wurde mit einem Septum verschlossen und über eine Kanüle mit einem leeren Ballon zur Aufnahme des während der Reaktion gebildeten Sauerstoffs verbunden. Nach Zugabe von *tert*-Butylhydroperoxid (0.94 mL einer 5.5 M Lösung in Decan, 5.17 mmol, 5.0 Äq.) wurde die resultierende tiefrote Lösung bei 40 °C (vorgeheiztes Ölbad) gerührt. Nach 3 h wurden erneut Rh₂(cap)₄ (3.4 mg, 5.15 μmol, 0.5 mol-%) und *t*BuOOH (0.94 mL einer 5.5 M Lösung in Decan, 5.17 mmol, 5.0 Äq.) hinzugegeben und die Reaktionsmischung weitere 11 h bei 40 °C gerührt, bevor die festen Bestandteile über Kieselgel abfiltriert wurden (Nachwaschen mit EtOAc). Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Säulenchromatographie an Kieselgel (P/EtOAc = 3:2) wurde das Chromanon **195** als gelbes Öl erhalten (199 mg, 649 μmol, 63%).

Methode B (Mangan-katalysierte Oxidation):

Zu einer Lösung des Chromans **192** (1.00 g, 3.42 mmol, 1.0 Äq.) und *tert*-Butylhydroperoxid (6.22 mL einer 5.5 M Lösung in Decan, 34.2 mmol, 10 Äq.) in EtOAc (12 mL) wurde gepulvertes Molekularsieb 3 Å (1.20 g) gegeben und die resultierende Mischung 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von wasserfreiem Mangan(III)-acetat (160 mg, 684 μmol, 20 mol-%) wurde weitere 3 d bei Raumtemperatur gerührt, bevor die festen Bestandteile über Kieselgel abfiltriert wurden (Nachwaschen mit 300 mL EtOAc). Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Säulenchromatographie an Kieselgel (P/EtOAc = 3:2) wurde **195** als gelbes Öl erhalten (741 mg, 2.42 mmol, 71%).

DC: $R_f = 0.34$ (P/EtOAc = 3:2).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +11.8$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

UV (CH_3CN): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 196.0 nm (4.362), 221.0 (4.277), 269.0 (4.039), 324.5 (3.562).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2952, 2849, 1737, 1683, 1614, 1568, 1464, 1114, 824.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.36$ (s, 3 H, 2- CH_3), 1.58–1.80 (m, 4 H, 3'- H_2 , 4'- H_2), 2.21–2.34 (m, 2 H, 2'- H_2), 2.25 (s, 3 H, Ar- CH_3), 2.55 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H, 3- H_a), 2.70 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H, 3- H_b), 3.63 (s, 3 H, CO_2CH_3), 3.86 (s, 3 H, Ar- OCH_3), 6.26 (s, 1 H, Ar-H), 6.32 (s, 1 H, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 18.98$ (C-3'), 22.30 (Ar- CH_3), 23.47 (2- CH_3), 33.82 (C-2'), 38.49 (C-4'), 48.63 (C-3), 51.48 (CO_2CH_3), 55.94 (Ar- OCH_3), 80.00 (C-2), 104.2, 110.7 (C-6, C-8), 108.3 (C-4a), 147.5 (C-7), 160.0, 161.1 (C-5, C-8a), 173.6 (C-1'), 190.8 (C-4).

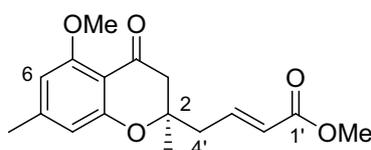
MS (ESI): m/z (%) = 635.3 (27) $[2\text{M}+\text{Na}]^+$, 329.1 (21) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 307.2 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_5$ (306.35)

ber.: 307.1540

gef.: 307.1541, $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ESI-HRMS).

6.4 (2R)-(E)-4-(5-Methoxy-2,7-dimethyl-4-oxochroman-2-yl)-but-2-ensäuremethylester (197)



Zu einer Lösung des Chromans **180** (291 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq.) und *tert*-Butylhydroperoxid (1.82 mL einer 5.5 M Lösung in Decan, 10.0 mmol, 10 Äq.) in EtOAc (3.6 mL) wurde gepulvertes Molekularsieb 3 Å (349 mg) gegeben und die resultierende Mischung 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von wasserfreiem Mangan(III)-acetat (46.8 mg, 200 μmol , 20 mol-%) wurde weitere 3 d bei Raumtemperatur gerührt, bevor die festen Bestandteile über Kieselgel abfiltriert wurden (Nachwaschen mit 200 mL EtOAc). Nach Entfernen des Lösungsmittels im

Vakuum und Säulenchromatographie an Kieselgel (P/EtOAc = 3:2) wurde das Chromanon **197** als gelbes Öl erhalten (177 mg, 578 μmol , 58%).

DC: $R_f = 0.32$ (P/EtOAc = 3:2).

UV (CH_3CN): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 197.5 nm (4.507), 199.5 (4.510), 269.0 (4.038), 324.5 (3.571).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2951, 1682, 1614, 1568, 1464, 1350, 1274, 1161, 1113, 1037, 824, 709.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.35 (s, 3 H, 2- CH_3), 2.27 (s, 3 H, Ar- CH_3), 2.50 (dd, $J = 14.2, 7.8$ Hz, 1 H, 4'- H_a), 2.54 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H, 3- H_a), 2.62 (dd, $J = 14.2, 7.8$ Hz, 1 H, 4'- H_b), 2.68 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H, 3- H_b), 3.69 (s, 3 H, CO_2CH_3), 3.84 (s, 3 H, OCH_3), 5.85 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H, 2'-H), 6.26 (s, 1 H), 6.33 (s, 1 H, 6-H, 8-H), 6.94 (dt, $J = 15.9, 7.8$ Hz, 1 H, 3'-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 22.25 (Ar- CH_3), 23.82 (2- CH_3), 41.70 (C-4'), 48.40 (C-3), 51.43 (CO_2CH_3), 55.92 (OCH_3), 79.37 (C-2), 104.6, 110.7 (C-6, C-8), 124.8 (C-2'), 142.4 (C-3'), 147.7 (C-7), 160.0, 160.7 (C-5, C-8a), 166.2 (C-1'), 189.9 (C-4).

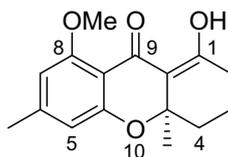
MS (ESI): m/z (%) = 631.3 (8) $[2\text{M}+\text{Na}]^+$, 327.1 (82) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 305.1 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_5$ (304.34)

ber.: 305.1384

gef.: 305.1384, $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ESI-HRMS).

6.5 (4a*R*)-1-Hydroxy-8-methoxy-4a,6-dimethyl-2,3,4,4a-tetrahydroxanthen-9-on (198)



Eine Lösung des Chromanons **195** (532 mg, 1.74 mmol, 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (10 mL) wurde bei 0 °C langsam mit Titan-tetrachlorid (3.82 mL einer 1.0 M Lösung in CH_2Cl_2 , 3.82 mmol, 2.2 Äq., Kanüle der Spritze in die Lösung eintauchen) versetzt. Anschließend wurde bei 0 °C langsam Triethylamin (600 μL , 440 mg, 4.35 mmol, 2.5 Äq., Kanüle der Spritze in die Lösung eintauchen) hinzugegeben und die

resultierende Lösung 15 min bei 0 °C gerührt (DC-Kontrolle), bevor die Reaktion durch Zugabe von gesättigter NH₄Cl-Lösung (5 mL) beendet wurde. Die Mischung wurde auf Wasser (100 mL) gegeben, mit EtOAc (3 × 50 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Säulenchromatographie an Kieselgel (P/EtOAc = 3:1) wurde das Tetrahydroxanthenon **198** als gelblicher Feststoff erhalten (302 mg, 1.10 mmol, 63%, 95% *ee*).

DC: $R_f = 0.34$ (P/EtOAc = 3:1).

HPLC: Säule: Chiralpak IC
Eluens: *n*-Hexan/*i*PrOH = 75:25
Fluss: 0.8 mL min⁻¹
 t_R : 15.3 min ((-)-**198**), 20.3 min ((+)-**198**)

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +49.5$ ($c = 1.0$, CHCl₃).

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) = 205.0 nm (4.396), 282.0 (3.658), 326.0 (4.121).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2953, 1609, 1469, 1356, 1227, 1108, 878, 822.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.45$ (s, 3 H, 4a-CH₃), 1.68–1.86 (m, 1 H, 3-H_a), 1.89–2.11 (m, 3 H, 3-H_b, 4-H₂), 2.28–2.57 (m, 2 H, 2-H₂), 2.32 (s, 3 H, Ar-CH₃), 3.92 (s, 3 H, OCH₃), 6.35 (s, 2 H, Ar-H), 16.01 (s, 1 H, OH).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 18.29$ (C-3), 22.41 (Ar-CH₃), 25.50 (4a-CH₃), 30.18 (C-2), 35.84 (C-4), 56.10 (OCH₃), 78.12 (C-4a), 105.4, 111.2 (C-5, C-7), 108.2 (C-8a), 108.7 (C-9a), 147.1 (C-6), 160.2, 160.6 (C-5a, C-8), 180.3 (C-1), 182.0 (C-9).

MS (ESI): m/z (%) = 571.2 (100) [2M+Na]⁺, 297.1 (31) [M+Na]⁺, 275.1 (77) [M+H]⁺.

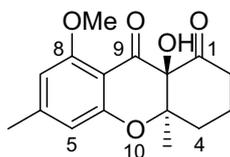
C₁₆H₁₈O₄ (274.31)

ber.: 275.1278

gef.: 275.1279, [M+H]⁺ (ESI-HRMS).

7 Synthese von 4-Dehydroxydiversonol (207)

7.1 (4a*R*,9a*R*)-9a-Hydroxy-8-methoxy-4a,6-dimethyl-3,4,4a,9a-tetrahydro-2*H*-xanthen-1,9-dion (201)



Eine Lösung des Enols **198** (200 mg, 729 μmol , 1.0 Äq.) in Aceton (40 mL) wurde bei 0 °C in einer Portion mit Dimethyldioxiran (DMDO) (5.0 mL einer 0.07 M Lösung in Aceton, 350 μmol , 0.48 Äq.) versetzt. Nach jeweils 15 min Rühren bei 0 °C wurde weiteres DMDO (5.0 mL) zugegeben (insgesamt 25 mL, 1.75 mmol, 2.4 Äq.). Im Anschluss an die letzte Zugabe wurde die Reaktionslösung weitere 30 min gerührt (DC-Kontrolle), bevor das Lösungsmittel bei 0 °C im Vakuum entfernt wurde. Der Rückstand wurde nach Trocknen im Hochvakuum in MeOH gelöst, zur Adsorption mit Kieselgel (1.5 g) versetzt und das Lösungsmittel erneut im Vakuum (40 °C) entfernt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (P/EtOAc = 1:1) wurde die Titelverbindung **201** als farbloser Feststoff erhalten (156 mg, 539 μmol , 74%).

DC: $R_f = 0.23$ (P/EtOAc = 1:1).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -172.0$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

UV (CH_3CN): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 195.5 nm (4.335), 221.0 (4.209), 274.0 (4.046), 330.0 (3.546).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3366, 2970, 1728, 1616, 1462, 1232, 1121, 821.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.26$ (s, 3 H, 4a- CH_3), 1.54–1.73 (m, 1 H, 3- H_a), 1.74–1.86 (m, 1 H, 4- H_a), 1.95–2.11 (m, 1 H, 3- H_b), 2.19 (m_c , 1 H, 2- H_a), 2.30 (s, 3 H, Ar- CH_3), 2.72 (ddd, $^2J_{\text{HH}} = 13.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 13.2$, 5.5 Hz, 1 H, 4- H_b), 3.40 (ddd, $^2J_{\text{HH}} = 13.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 13.2$, 7.3 Hz, 1 H, 2- H_b), 3.74 (s, 3 H, OCH_3), 4.60 (s_{br} , 1 H, OH), 6.26 (s, 1 H, 7-H), 6.36 (s, 1 H, 5-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 17.76$ (4a- CH_3), 20.60 (C-3), 22.41 (Ar- CH_3), 31.33 (C-4), 37.43 (C-2), 55.76 (OCH_3), 78.11 (C-4a), 83.64 (C-9a), 105.2 (C-7), 107.7 (C-8a), 110.7 (C-5), 148.0 (C-6), 159.2 (C-10a), 161.7 (C-8), 186.3 (C-9), 207.0 (C-1).

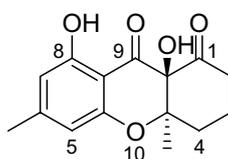
MS (ESI): m/z (%) = 603.2 (29) $[2M+Na]^+$, 329.1 (12) $[M+K]^+$, 313.1 (22) $[M+Na]^+$, 291.1 (100) $[M+H]^+$.

$C_{16}H_{18}O_5$ (290.31)

ber.: 291.1227

gef.: 291.1228, $[M+H]^+$ (ESI-HRMS).

7.2 (4a*R*,9a*R*)-8,9a-Dihydroxy-4a,6-dimethyl-3,4,4a,9a-tetrahydro-2*H*-xanthen-1,9-dion (206)



Eine Lösung des Methylethers **201** (65.0 mg, 224 μmol , 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (13 mL) wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ langsam mit Bortribromid (1.11 mL einer 1.0 M Lösung in CH_2Cl_2 , 1.11 mmol, 5.0 Äq., Kanüle der Spritze in die Lösung eintauchen) versetzt. Die resultierende tiefrote Lösung wurde 30 min bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ und anschließend 2 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor die Reaktion durch Zugabe von Wasser (10 mL) beendet wurde. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CHCl_3 ($2 \times 10\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Gradient P/EtOAc = 4:1 \rightarrow 7:3) wurde das Phenol **206** als gelblicher Feststoff erhalten (23.1 mg, 83.6 μmol , 37%).

DC: $R_f = 0.27$ (P/EtOAc = 2:1).

UV (CH_3CN): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 194.5 nm (4.351), 209.0 (4.281), 282.0 (4.063), 348.5 (3.543).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3406, 3061, 2989, 2939, 1730, 1638, 1455, 1367, 1202, 1117, 833, 519.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.30 (s, 3 H, 4a- CH_3), 1.65 (dtt, $^2J_{\text{HH}} = 13.6\text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 13.6, 4.9\text{ Hz}$, 1 H, 3- H_a), 1.79–1.92 (m, 1 H, 4- H_a), 1.99–2.14 (m, 1 H, 3- H_b), 2.19–2.33 (m, 1 H, 2- H_a), 2.27 (s, 3 H, Ar- CH_3), 2.69 (ddd, $^2J_{\text{HH}} = 13.4\text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 13.4, 5.2\text{ Hz}$, 1 H, 4- H_b), 3.32 (ddd, $^2J_{\text{HH}} = 13.6\text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 13.6, 7.4\text{ Hz}$, 1 H,

2-H_b), 4.30 (s_{br}, 1 H, 9a-OH), 6.26 (s, 1 H, 5-H), 6.35 (s, 1 H, 7-H), 11.25 (s, 1 H, Ar-OH).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 17.88 (4a-CH₃), 20.40 (C-3), 22.51 (Ar-CH₃), 31.19 (C-4), 37.34 (C-2), 77.60 (C-4a), 84.27 (C-9a), 104.6 (C-8a), 108.9 (C-5), 110.8 (C-7), 151.3 (C-6), 157.1 (C-10a), 163.0 (C-8), 192.3 (C-9), 206.0 (C-1).

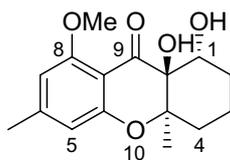
MS (ESI): *m/z* (%) = 575.2 (49) [2M+Na]⁺, 299.1 (38) [M+Na]⁺, 277.1 (100) [M+H]⁺.

C₁₅H₁₆O₅ (276.28)

ber.: 277.1071

gef.: 277.1071, [M+H]⁺ (ESI-HRMS).

7.3 (1*R*,4*aR*,9*aS*)-1,9*a*-Dihydroxy-8-methoxy-4*a*,6-dimethyl-1,2,3,4,4*a*,9*a*-hexahydroxanthen-9-on (208)



Zu einer Lösung des Diketons **201** (138 mg, 476 μmol, 1.0 Äq.) in MeOH/CH₂Cl₂ (2:1, 7.5 mL) wurde bei –78 °C langsam gepulvertes Natriumborhydrid (20.0 mg, 528 μmol, 1.1 Äq.) gegeben. Die resultierende Mischung wurde 15 min bei –78 °C gerührt (DC-Kontrolle), bevor die Reaktion durch Zugabe von Wasser (5 mL) beendet wurde. Man gab auf Wasser (30 mL), extrahierte mit CHCl₃ (3 × 10 mL) und trocknete die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Säulenchromatographie an Kieselgel (P/EtOAc = 3:2) wurde das Diol **208** als farbloser Feststoff erhalten (98.8 mg, 338 μmol, 71%).

DC: *R_f* = 0.27 (P/EtOAc = 3:2).

Drehwert: [α]_D²⁰ = –121.7 (*c* = 1.0, CHCl₃).

UV (CH₃CN): λ_{max} (lg ε) = 195.5 nm (4.373), 221.5 (8.236), 275.5 (4.042), 330.0 (3.544).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3502, 3390, 2953, 1679, 1612, 1566, 1236, 1115, 965, 830, 547, 503.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 1.56 (s, 3 H, 4a-CH₃), 1.61–1.81 (m, 4 H, 2-H_a, 3-H₂, 4-H_a), 1.92–2.01 (m, 1 H, 2-H_b), 2.15 (ddd, ²J_{HH} = 12.8 Hz, ³J_{HH} = 12.8, 4.1 Hz, 1 H, 4-H_b), 2.32 (s, 3 H, Ar-CH₃), 2.95 (s, 1 H, 9a-OH), 3.15 (t, J = 2.2 Hz, 1 H, 1-OH), 3.85 (s, 3 H, OCH₃), 4.39 (m_c, 1 H, 1-H), 6.32 (s, 1 H, 7-H), 6.38 (s, 1 H, 5-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 17.88 (C-3), 19.60 (4a-CH₃), 22.44 (Ar-CH₃), 26.89 (C-2), 32.29 (C-4), 55.87 (OCH₃), 68.46 (C-1), 73.81 (C-4a), 83.01 (C-9a), 105.0 (C-7), 107.3 (C-8a), 110.9 (C-5), 148.2 (C-6), 159.4 (C-10a), 161.2 (C-8), 193.4 (C-9).

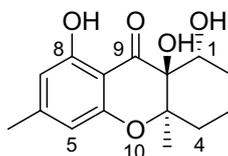
MS (ESI): *m/z* (%) = 607.3 (38) [2M+Na]⁺, 315.1 (33) [M+Na]⁺, 293.1 (100) [M+H]⁺.

C₁₆H₂₀O₅ (292.33)

ber.: 293.1384

gef.: 293.1384, [M+H]⁺ (ESI-HRMS).

7.4 (1*R*,4*aR*,9*aS*)-1,8,9*a*-Trihydroxy-4*a*,6-dimethyl-1,2,3,4,4*a*,9*a*-hexahydroxanthen-9-on (4-Dehydroxydiversonol) (207)



Eine Lösung des Methylethers **208** (85.1 mg, 291 μmol, 1.0 Äq.) in CH₂Cl₂ (15 mL) wurde bei –78 °C langsam mit Bortribromid (2.91 mL einer 1.0 M Lösung in CH₂Cl₂, 2.91 mmol, 10 Äq., Kanüle der Spritze in die Lösung eintauchen) versetzt. Die resultierende tiefrote Lösung wurde 15 min bei –78 °C und anschließend 30 min bei 0 °C gerührt (DC-Kontrolle), bevor die Reaktion durch Zugabe von Wasser (10 mL) beendet wurde. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (2 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (P/EtOAc = 4:1) wurde 4-Dehydroxydiversonol (**207**) als farbloser Feststoff erhalten (68.8 mg, 247 μmol, 85%, 93% *ee*).

DC: $R_f = 0.30$ (P/EtOAc = 4:1).

HPLC: Säule: Chiralpak IC

Eluens: *n*-Hexan/*i*PrOH = 75:25

Fluss: 0.8 mL min⁻¹

t_R : 7.28 min ((+)-**207**), 9.73 min ((-)-**207**)

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -102.0$ ($c = 1.0$, CHCl₃).

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) = 195.5 nm (4.324), 210.0 (4.251), 281.5 (4.059), 349.0 (3.438).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3567, 3342, 2935, 1634, 1567, 1395, 1202, 1099, 962, 840, 696, 505.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.57$ (s, 3 H, 4a-CH₃), 1.63–1.82 (m, 4 H, 2-H_a, 3-H₂, 4-H_a), 1.99 (dddd, $^2J_{\text{HH}} = 14.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 14.6$, 4.1, 4.1 Hz, 1 H, 2-H_b), 2.14 (ddd, $^2J_{\text{HH}} = 12.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 12.6$, 4.2 Hz, 1 H, 4-H_b), 2.29 (s, 3 H, Ar-CH₃), 2.58 (s, 1 H, 1-OH), 3.04 (s, 1 H, 9a-OH), 4.45 (m_c, 1 H, 1-H), 6.26 (s, 1 H, 5-H), 6.37 (s, 1 H, 7-H), 10.96 (s, 1 H, Ar-OH).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 17.94$ (C-3), 19.78 (4a-CH₃), 22.54 (6-CH₃), 26.74 (C-2), 32.19 (C-4), 67.33 (C-1), 74.07 (C-4a), 83.57 (C-9a), 104.7 (C-8a), 109.2 (C-5), 110.5 (C-7), 150.8 (C-6), 157.6 (C-10a), 162.4 (C-8), 197.8 (C-9).

MS (ESI): m/z (%) = 301.1 (17) [M+Na]⁺, 279.1 (41) [M+H]⁺.

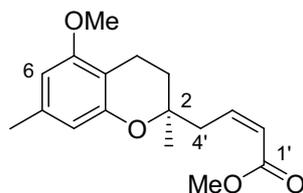
C₁₅H₁₈O₅ (278.30)

ber.: 279.1227

gef.: 279.1227, [M+H]⁺ (ESI-HRMS).

8 Untersuchungen zur Einführung der 4-Hydroxygruppe von Diversonol

8.1 (2*S*)-(Z)-4-(5-Methoxy-2,7-dimethylchroman-2-yl)-but-2-ensäuremethylester (212)



Zu einer Lösung von [Bis-(2,2,2-trifluorethoxy)-phosphoryl]-essigsäuremethylester (**211**) (660 μ L, 970 mg, 3.05 mmol, 1.2 Äq.) und 18-Krone-6 (1.01 g, 3.81 mmol, 1.5 Äq.) in THF (40 mL) wurde bei -78 °C KHMDS (5.59 mL einer 0.5 M Lösung in Toluol, 2.79 mmol, 1.1 Äq.) getropft. Die resultierende Mischung wurde 30 min bei -78 °C gerührt, bevor eine Lösung des Aldehyds **187** (596 mg, 2.54 mmol, 1.0 Äq.) in THF (10 mL) über einen Zeitraum von 20 min bei -78 °C hinzugetropft wurde. Man ließ weitere 60 min bei -78 °C rühren, bevor die Reaktion durch Zugabe von gesättigter NH_4Cl -Lösung (5 mL) bei -78 °C beendet wurde. Die Mischung wurde auf gesättigte NH_4Cl -Lösung gegeben (100 mL), die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Et_2O (2×50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel ($\text{P}/\text{Et}_2\text{O} = 95:5 \rightarrow 4:1$) wurden die Titelverbindung **212** (559 mg, 1.93 mmol, 76%) und das (*E*)-Isomer **180** (135 mg, 465 μ mol, 18%) jeweils als gelbliches Öl erhalten.

Analytische Daten für das (*Z*)-Isomer **212**:

DC: $R_f = 0.34$ ($\text{P}/\text{Et}_2\text{O} = 9:1$).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +6.6$ ($c = 0.5$, CHCl_3).

UV (CH_3CN): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 207.5 nm (4.724), 209.0 (4.724), 271.0 (3.034), 280.0 (2.975).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2947, 2854, 1723, 1619, 1586, 1439, 1353, 1203, 1109, 814.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.27$ (s, 3 H, 2- CH_3), 1.71–1.89 (m, 2 H, 3- H_2), 2.28 (s, 3 H, Ar- CH_3), 2.58 (dt, $J = 17.8, 6.7$ Hz, 1 H, 4- H_a), 2.66 (dt, $J = 17.8, 6.7$ Hz, 1 H,

4-H_b), 2.97 (ddd, $J = 15.8, 7.0, 1.7$ Hz, 1 H, 4'-H_a), 3.08 (ddd, $J = 15.8, 7.8, 1.7$ Hz, 1 H, 4'-H_b), 3.71 (s, 3 H, CO₂CH₃), 3.80 (s, 3 H, Ar-OCH₃), 5.92 (dt, $J = 11.7, 1.7$ Hz, 1 H, 2'-H), 6.24 (s, 1 H, Ar-H), 6.31 (s, 1 H, Ar-H), 6.47 (dt, $J = 11.7, 7.4$ Hz, 1 H, 3'-H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 16.46$ (C-4), 21.58 (Ar-CH₃), 23.99 (2-CH₃), 30.82 (C-3), 38.51 (C-4'), 51.00 (CO₂CH₃), 55.30 (Ar-OCH₃), 75.12 (C-2), 102.7, 110.3 (C-6, C-8), 107.0 (C-4a), 121.1 (C-2'), 137.1 (C-7), 145.6 (C-3'), 154.0, 157.6 (C-5, C-8a), 166.8 (C-1').

MS (ESI): m/z (%) = 603.3 (16) [2M+Na]⁺, 313.1 (100) [M+Na]⁺, 291.2 (63) [M+H]⁺.

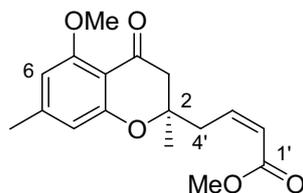
C₁₇H₂₂O₄ (290.36)

ber.: 291.1591

gef.: 291.1591, [M+H]⁺ (ESI-HRMS).

Die analytischen Daten für das (*E*)-Isomer **180** sind auf S. 136 angegeben.

8.2 (2*R*)-(Z)-4-(5-Methoxy-2,7-dimethyl-4-oxochroman-2-yl)-but-2-ensäuremethylester (**213**)



Zu einer Lösung des Chromans **212** (347 mg, 1.20 mmol, 1.0 Äq.) und *tert*-Butylhydroperoxid (2.18 mL einer 5.5 M Lösung in Decan, 12.0 mmol, 10 Äq.) in EtOAc (4.20 mL) wurde gepulvertes Molekularsieb 3 Å (416 mg) gegeben und die resultierende Mischung 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von wasserfreiem Mangan(III)-acetat (56.2 mg, 240 μ mol, 20 mol-%) wurde weitere 3 d bei Raumtemperatur gerührt, bevor die festen Bestandteile über Kieselgel abfiltriert wurden (Nachwaschen mit 200 mL EtOAc). Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Säulenchromatographie an Kieselgel (P/EtOAc = 3:2) wurde das Chromanon **213** als gelbes Öl erhalten (219 mg, 720 μ mol, 60%).

DC: $R_f = 0.33$ (P/EtOAc = 3:2).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -8.3$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

UV (CH_3CN): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 202.0 nm (4.503), 269.0 (4.046), 324.5 (3.566).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2976, 1721, 1684, 1614, 1568, 1464, 1200, 1113, 821.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.40$ (s, 3 H, 2- CH_3), 2.31 (s, 3 H, Ar- CH_3), 2.60 (d, $J = 16.3$ Hz, 1 H, 3- H_a), 2.75 (d, $J = 16.3$ Hz, 1 H, 3- H_b), 3.05–3.23 (m, 2 H, 4'- H_2), 3.70 (s, 3 H, CO_2CH_3), 3.89 (s, 3 H, Ar- OCH_3), 5.96 (d, $J = 11.5$ Hz, 1 H, 2'-H), 6.31 (s, 1 H, Ar-H), 6.37 (s, 1 H, Ar-H), 6.39 (dt, $J = 11.5, 7.5$ Hz, 1 H, 3'-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.29$ (Ar- CH_3), 23.65 (2- CH_3), 38.14 (C-4'), 48.44 (C-3), 51.08 (CO_2CH_3), 55.96 (Ar- OCH_3), 79.74 (C-2), 104.5, 110.7 (C-6, C-8), 108.4 (C-4a), 122.1 (C-2'), 143.3 (C-3'), 147.5 (C-7), 160.1, 160.9 (C-5, C-8a), 166.4 (C-1'), 190.3 (C-4).

MS (ESI): m/z (%) = 631.3 (14) $[2\text{M}+\text{Na}]^+$, 327.1 (19) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 305.1 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

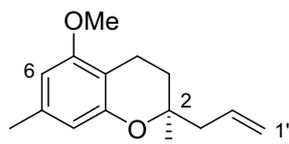
$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_5$ (304.34)

ber.: 305.1384

gef.: 305.1384, $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ESI-HRMS).

9 Alternative Strategie zur Synthese des Tetrahydroxanthenon-Gerüsts

9.1 (2*S*)-2-Allyl-5-methoxy-2,7-dimethylchroman (219)



Zu einer Suspension von Methyltriphenylphosphoniumbromid (4.27 g, 12.0 mmol, 2.0 Äq.) in THF (25 mL) wurde bei 0 °C *n*-Butyllithium (4.07 mL einer 2.35 M Lösung in Hexan, 9.57 mmol, 1.6 Äq.) getropft. Die resultierende Mischung wurde 90 min bei Raumtemperatur gerührt, bevor erneut auf 0 °C gekühlt und eine Lösung des Aldehyds **187** (1.40 g, 5.98 mmol, 1.0 Äq.) in THF (10 mL) über einen Zeitraum von 15 min hinzugegeben wurde. Anschließend wurde weitere 2 h bei Raumtemperatur gerührt und die Reaktion durch Zugabe von Wasser (10 mL) beendet. Die Mischung wurde auf Wasser und CH₂Cl₂ (jeweils 100 mL) gegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (2 × 50 mL) extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄, Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Säulenchromatographie des Rückstands an Kieselgel (P/Et₂O = 97:3) wurde das Allylchroman **219** als farbloses Öl erhalten (1.17 g, 5.04 mmol, 84%).

DC: $R_f = 0.37$ (P/Et₂O = 97:3).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +14.0$ ($c = 0.5$, CHCl₃).

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) = 207.5 nm (4.648), 272.0 (2.965), 280.0 (2.947).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3075, 2935, 2854, 1619, 1586, 1463, 1353, 1153, 1110, 916, 812.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.26$ (s, 3 H, 2-CH₃), 1.70 (dt, $J = 13.8, 6.8$ Hz, 1 H, 3-H_a), 1.80 (dt, $J = 13.8, 6.8$ Hz, 1 H, 3-H_b), 2.27 (s, 3 H, Ar-CH₃), 2.30–2.43 (m, 2 H, 3'-H₂), 2.56 (td, $J = 6.8, 2.9$ Hz, 2 H, 4-H₂), 3.80 (s, 3 H, OCH₃), 5.03–5.15 (m, 2 H, 1'-H₂), 5.77–5.96 (m, 1 H, 2'-H), 6.23 (s, 1 H, Ar-H), 6.26 (s, 1 H, Ar-H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 16.41$ (C-4), 21.60 (Ar-CH₃), 24.13 (2-CH₃), 30.16 (C-3), 43.87 (C-3'), 55.31 (OCH₃), 75.35 (C-2), 102.5, 110.4 (C-6, C-8), 107.0 (C-4a), 118.0 (C-1'), 133.6 (C-2'), 137.0 (C-7), 154.1, 157.6 (C-5, C-8a).

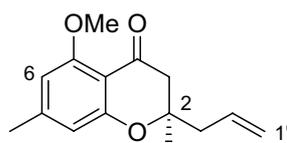
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 232.3 (13) $[M]^+$, 191.3 (100) $[M-C_3H_5]^+$.

$C_{15}H_{20}O_2$ (232.32)

ber.: 233.1536

gef.: 233.1536, $[M+H]^+$ (ESI-HRMS).

9.2 (2R)-2-Allyl-5-methoxy-2,7-dimethylchroman-4-on (220)



Zu einer Lösung des Chromans **219** (1.17 g, 5.04 mmol, 1.0 Äq.) und *tert*-Butylhydroperoxid (9.21 mL einer 5.5 M Lösung in Decan, 50.4 mmol, 10 Äq.) in EtOAc (18 mL) wurde gepulvertes Molekularsieb 3 Å (1.77 g) gegeben und die resultierende Mischung 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von wasserfreiem Mangan(III)-acetat (237 mg, 1.01 mmol, 20 mol-%) wurde weitere 3 d bei Raumtemperatur gerührt, bevor die festen Bestandteile über Kieselgel abfiltriert wurden (Nachwaschen mit 300 mL EtOAc). Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Säulenchromatographie an Kieselgel (P/EtOAc = 4:1) wurde das Chromanon **220** als gelbes Öl erhalten (646 mg, 2.62 mmol, 52%).

DC: R_f = 0.33 (P/Et₂O = 4:1).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20}$ = +10.0 (c = 1.0, CHCl₃).

UV (CH₃CN): λ_{max} (lg ϵ) = 221.0 nm (4.276), 269.5 (4.023), 324.5 (3.540).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3077, 2977, 2934, 1684, 1614, 1568, 1464, 1352, 1222.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.34 (s, 3 H, 2-CH₃), 2.27 (s, 3 H, Ar-CH₃), 2.43 (d, J = 7.2 Hz, 2 H, 3'-H₂), 2.52 (d, J = 16.0 Hz, 1 H, 3-H_a), 2.71 (d, J = 16.0 Hz, 1 H, 3-H_b), 3.86 (s, 3 H, OCH₃), 5.02–5.16 (m, 2 H, 1'-H₂), 5.80 (ddt, J = 17.1, 10.0, 7.2 Hz, 1 H, 2'-H), 6.26 (s, 1 H, Ar-H), 6.34 (s, 1 H, Ar-H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 22.27 (Ar-CH₃), 23.66 (2-CH₃), 43.66 (C-3'), 48.14 (C-3), 55.93 (OCH₃), 79.88 (C-2), 104.3, 110.7 (C-6, C-8), 108.4 (C-4a), 119.3 (C-1'), 132.1 (C-2'), 147.4 (C-7), 160.0, 161.1 (C-5, C-8a), 190.7 (C-4).

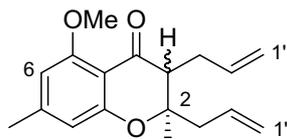
MS (ESI): m/z (%) = 515.2 (13) $[2M+Na]^+$, 269.1 (6) $[M+Na]^+$, 247.1 (100) $[M+H]^+$.

$C_{15}H_{18}O_3$ (246.30)

ber.: 247.1329

gef.: 247.1329, $[M+H]^+$ (ESI-HRMS).

**9.3 (2*R*,3*R*)-2,3-Diallyl-5-methoxy-2,7-dimethylchroman-4-on und
(2*R*,3*S*)-2,3-Diallyl-5-methoxy-2,7-dimethylchroman-4-on (221)**



Zu einer Lösung des Chromanons **220** (500 mg, 2.03 mmol, 1.0 Äq.) in THF (9.0 mL) wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ LHMDs (2.46 mL einer 1.0 M Lösung in THF, 2.44 mmol, 1.2 Äq.) getropft. Die resultierende Lösung wurde 90 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, bevor ebenfalls bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ Allyliodid (0.93 mL, 1.70 g, 10.2 mmol, 5.0 Äq.) und anschließend HMPA (1.8 mL) langsam zugegeben wurden. Nach weiterem dreistündigen Rühren bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde die Reaktion durch Zugabe von Wasser (2 mL) beendet. Man gab auf Wasser (100 mL) und Et_2O (50 mL), trennte die Phasen und extrahierte die wässrige Phase mit Et_2O ($2 \times 50\text{ mL}$). Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 , Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Säulenchromatographie an Kieselgel ($\text{P/EtOAc} = 85:15$) wurde das Diallylchromanon **221** als untrennbares Diastereomergemisch in Form eines gelblichen Öls erhalten (416 mg, 1.45 mmol, 72%, d.r. = 3.6:1).

DC: $R_f = 0.37$ ($\text{P/Et}_2\text{O} = 4:1$).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +19.0$ ($c = 0.5$, CHCl_3).

UV (CH_3CN): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 221.5 nm (4.307), 269.5 (4.057), 324.5 (3.562).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3076, 2979, 2938, 1687, 1614, 1571, 1464, 1352, 1227, 1115, 916, 819, 732.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.31$ (s), 1.37 (s, zus. 3 H, 2- CH_3), 2.21–2.59 (m, 4 H, 3'- H_2 , 3''- H_2), 2.30 (s, 3 H, Ar- CH_3), 2.64 (dd, $J = 9.0, 4.3\text{ Hz}$, 1 H, 3-H), 3.87 (s, 3 H, OCH_3), 4.92–5.05 (m, 2 H), 5.06–5.20 (m, 2 H, 1'- H_2 , 1''- H_2), 5.70–5.96 (m, 2 H, 2'-H, 2''-H), 6.28 (s, 1 H, Ar-H), 6.34 (s, 1 H, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 20.61, 23.06$ (2- CH_3), 22.25, 22.26 (Ar- CH_3), 30.01, 30.27 (C-3''), 40.07, 42.77 (C-3'), 53.86, 55.38 (C-3), 55.90 (OCH_3), 81.95, 82.50 (C-2), 104.2, 104.3, 110.3 (C-6, C-8), 107.90, 107.93 (C-4a), 116.0, 116.3, 119.1, 119.2 (C-1', C-1''), 131.9, 132.2, 136.0, 136.4 (C-2', C-2''), 146.97, 147.02 (C-7), 160.05, 160.11, 160.2, 160.3 (C-5, C-8a), 193.1, 193.2 (C-4).

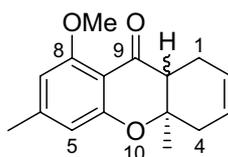
MS (ESI): m/z (%) = 595.3 (20) $[\text{2M+Na}]^+$, 287.2 (100) $[\text{M+H}]^+$.

$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_3$ (286.37)

ber.: 287.1641

gef.: 287.1641, $[\text{M+H}]^+$ (ESI-HRMS).

9.4 (4a*R*,9a*R*)-8-Methoxy-4a,6-dimethyl-1,4,4a,9a-tetrahydroxanthen-9-on (223a) und (4a*R*,9a*S*)-8-Methoxy-4a,6-dimethyl-1,4,4a,9a-tetrahydroxanthen-9-on (223b)



Eine Lösung des Diallylchromanons **221** (158 mg, 552 μmol , 1.0 Äq.) und des Grubbs-Katalysators der 2. Generation **222** (22.8 mg, 26.9 μmol , 5 mol-%) in CH_2Cl_2 (40 mL) wurde 1 h bei 40 °C gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Säulenchromatographie des Rückstands an Kieselgel (P/EtOAc = 4:1) wurde ein Gemisch der diastereomeren Tetrahydroxanthenone **223a** und **223b** als farbloser Feststoff erhalten (135 mg, 524 μmol , 95%, d.r. = 3.6:1), aus dem durch weitere Säulenchromatographie das *trans*-Diastereomer **223a** (Hauptdiastereomer) anteilig in Reinform isoliert werden konnte.

Analytische Daten für die Mischung der Diastereomere:

DC: $R_f = 0.35$ (P/Et₂O = 4:1, Hauptdiastereomer),

$R_f = 0.29$ (P/Et₂O = 4:1, Minderdiastereomer).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -90.7$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

UV (CH_3CN): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 194.5 nm (4.367), 221.5 (4.285), 269.5 (4.036), 324.5 (3.545).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3033, 2975, 2931, 2846, 1679, 1613, 1567, 1462, 1352, 1273, 1236, 1114, 847, 826, 658.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.23 (s), 1.45 (s, zus. 3 H, 4a-CH₃), 2.00–2.24 (m), 2.25–2.38 (m, zus. 2 H, 1-H_a, 4-H_a), 2.28 (s, 3 H, Ar-CH₃), 2.46–2.74 (m, 2.3 H, 1-H_b, 4-H_b, 9a-H), 2.93 (dd, J = 11.3, 6.0 Hz, 0.7 H, 9a-H), 3.86 (s, 3 H, OCH₃), 5.45–5.75 (m, 2 H, 2-H, 3-H), 6.26 (s, 1 H, Ar-H), 6.33 (s, 1 H, Ar-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 17.28 (4a-CH₃), 22.19 (Ar-CH₃), 23.69, 24.09 (C-1), 25.14 (4a-CH₃), 33.85, 39.69 (C-4), 49.04, 49.78 (C-9a), 55.78 (OCH₃), 78.40, 79.74 (C-4a), 104.1, 104.3, 110.5, 110.6 (C-5, C-7), 107.0, 108.6 (C-8a), 123.1, 123.5, 124.8, 125.3 (C-2, C-3), 147.0, 147.1 (C-6), 159.9, 160.37, 160.42, 160.5 (C-8, C-10a), 191.9, 192.3 (C-9).

MS (ESI): m/z (%) = 539.2 (100) [2M+Na]⁺, 297.1 (37) [M+K]⁺, 281.1 (35) [M+Na]⁺, 259.1 (7) [M+H]⁺.

C₁₆H₁₈O₃ (258.32)

ber.: 281.1148

gef.: 281.1149, [M+Na]⁺ (ESI-HRMS).

Analytische Daten für das *trans*-Diastereomer **223a**:

DC: R_f = 0.35 (P/Et₂O = 4:1).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20}$ = -134.0 (c = 1.0, CHCl₃).

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) = 194.5 nm (4.371), 221.5 (4.285), 269.0 (4.041), 324.5 (3.548).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3032, 2982, 2935, 2846, 1672, 1612, 1566, 1461, 1350, 1274, 1237, 1161, 1091, 846, 660.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.23 (s, 3 H, 4a-CH₃), 2.07–2.24 (m, 1 H), 2.25–2.38 (m, 1 H, 1-H_a, 4-H_a), 2.28 (s, 3 H, Ar-CH₃), 2.45–2.68 (m, 2 H, 1-H_b, 4-H_b), 2.93 (dd, J = 11.3, 6.0 Hz, 1 H, 9a-H), 3.86 (s, 3 H, OCH₃), 5.53–5.63 (m, 1 H), 5.53–5.63 (m, 1 H, 2-H, 3-H), 6.26 (s, 1 H, Ar-H), 6.33 (s, 1 H, Ar-H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 17.28 (4a-CH₃), 22.19 (Ar-CH₃), 23.69, (C-1), 39.69 (C-4), 49.04, (C-9a), 55.78 (OCH₃), 79.74 (C-4a), 104.1, 110.5, (C-5, C-7), 108.6 (C-8a), 123.5, 125.3 (C-2, C-3), 147.0 (C-6), 159.9, 160.4 (C-8, C-10a), 191.9 (C-9).

MS (ESI): m/z (%) = 539.2 (42) [2M+Na]⁺, 281.1 (17) [M+Na]⁺, 259.1 (100) [M+H]⁺.

C₁₆H₁₈O₃ (258.32)

ber.: 259.1328

gef.: 259.1328, [M+H]⁺ (ESI-HRMS).

ANHANG

1 Literaturverzeichnis

- [1] Daten für den Zeitraum 2004–2006 des Statistischen Bundesamtes, Wiesbaden, **2007** (<http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Content/Statistiken/Bevoelkerung/GeburtenSterbefaealle/Tabellen/Content100/SterbetafelDeutschland,templateId=renderPrint.psml>, Link vom 01.03.2008).
- [2] Übersichten: a) G. M. Cragg, D. J. Newman, in *Bioactive Natural Products* (Hrsg.: S. M. Colegate, R. J. Molyneux), 2. Aufl., CRC Press, Boca Raton, Florida, **2008**; b) M. S. Butler, D. J. Newman, *Progress in Drug Research* **2008**, *65*, 3–44; c) J. J. Bowling, A. J. Kochanowska, N. Kasanah, M. T. Hamann, *Expert Opinion on Drug Discovery* **2007**, *2*, 1505–1522; d) G. M. Cragg, D. J. Newman, *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 461–477; e) M. T. Hamann, R. Hill, S. Roggo, *Chimia* **2007**, *61*, 313–321; f) M. S. Butler, *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 2141–2153; g) D. J. Newman, G. M. Cragg, K. M. Snader, *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1022–1037.
- [3] F. Wöhler, *Ann. Phys. Chem.* **1828**, *12*, 253–256.
- [4] a) J. Mulzer, *Nachr. Chem.* **2007**, *55*, 731–738; b) K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, *Classics in Total Synthesis II*, Wiley-VCH, Weinheim, **2003**; K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, *Classics in Total Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **1996**; c) K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, N. Winssinger, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 46–126; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 44–122.
- [5] R. B. Woodward, *Angew. Chem.* **1966**, *78*, 557–564.
- [6] E. J. Corey, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 469–479; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 455–465.
- [7] E. J. Corey, X.-M. Cheng, *The Logic of Chemical Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, **1995**.
- [8] L. F. Tietze, T. Eicher, U. Diederichsen, A. Speicher, *Reactions and Syntheses in the Organic Chemistry Laboratory*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**.
- [9] Y. Chauvin, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3824–3831; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3740–3747.

- [10] R. H. Grubbs, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3845–3850; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3760–3765.
- [11] R. R. Schrock, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3832–3844; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3748–3759.
- [12] W. S. Knowles, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2096–2107; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1998–2007.
- [13] R. Noyori, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2108–2123; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008–2022.
- [14] K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2126–2135; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2024–2032.
- [15] B. Schäfer, *Naturstoffe der chemischen Industrie*, Elsevier Spektrum Akademischer Verlag, München, **2007**.
- [16] a) L. F. Tietze, G. Brasche, K. M. Gericke, *Domino Reactions in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2006**; b) L. F. Tietze, A. Modi, *Med. Res. Rev.* **2000**, *20*, 304–322; c) L. F. Tietze, F. Hauernert in *Stimulating Concepts in Chemistry* (Hrsg.: F. Vögtle, J. F. Stoddart, M. Shibasaki), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, S. 39–64; c) L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115–136; d) L. F. Tietze, U. Beifuß, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 137–170; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 131–163.
- [17] F. Kraft, *Arch. Pharm.* **1906**, *244*, 336–359.
- [18] a) Übersicht: B. Franck, *Angew. Chem.* **1969**, *81*, 269–278; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 251–260; b) B. Franck, E. M. Gottschalk, U. Ohnsorge, F. Hüper, *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 3842–3862; c) B. Franck, E. M. Gottschalk, U. Ohnsorge, G. Baumann, *Angew. Chem.* **1964**, *76*, 438–439; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1964**, *3*, 441–442; d) B. Franck, E. M. Gottschalk, *Angew. Chem.* **1964**, *76*, 438; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1964**, *3*, 441; e) B. Franck, O. W. Thiele, T. Reschke, *Angew. Chem.* **1961**, *73*, 494; f) B. Franck, O. W. Thiele, T. Reschke, *Chem. Ber.* **1962**, *95*, 1328–1347.
- [19] B. Franck, G. Baumann, U. Ohnsorge, *Tetrahedron Lett.* **1965**, *6*, 2031–2037.
- [20] a) I. Kurobane, L. C. Vining, A. G. McInnes, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 4633–4636; b) C. C. Howard, R. A. W. Johnstone, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1973**, 2440–2444; c) C. C. Howard, R. A. W. Johnstone, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1973**, 464.

- [21] a) C. C. Howard, R. A. W. Johnstone, T. J. King, L. Lessinger, *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1976**, 1820–1822; b) J. W. Hooper, W. Marlow, W. B. Whalley, A. D. Borthwick, R. Bowden, *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1971**, 3580–3590.
- [22] I. Kurobane, S. Iwahashi, A. Fukuda, *Drugs Exp. Clin. Res.* **1987**, *13*, 339–344.
- [23] A. Stoll, J. Renz, A. Brack, *Helv. Chim. Acta* **1952**, *35*, 2022–2034.
- [24] F. McPhee, P. S. Caldera, G. W. Bemis, A. F. McDonagh, I. D. Kuntz, *Biochem. J.* **1996**, *320*, 681–686.
- [25] a) A. Ciegler, A. W. Hayes, R. F. Vesonder, *Appl. Environ. Microbiol.* **1980**, *39*, 285–287; b) C. S. Reddy, A. W. Hayes, W. L. Williams, A. Ciegler, *J. Tox. Env. Health* **1979**, *5*, 1159–1169.
- [26] H. Ren, L. Tian, Q. Gu, W. Zhu, *Arch. Pharm. Res.* **2006**, *29*, 59–63.
- [27] a) K. Mayura, W. A. Hayes, W. O. Berndt, *Toxicology* **1982**, *25*, 311–322; b) C. S. Reddy, A. W. Hayes, R. V. Reddy, A. Ciegler, *J. Tox. Env. Health* **1981**, *7*, 445–455.
- [28] M. M. Wagenaar, J. Clardy, *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 1006–1009.
- [29] T. Rezanka, K. Sigler, *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 1487–1491.
- [30] M. Isaka, A. Jaturapat, K. Rukseree, K. Danwisetkanjana, M. Tanticharoen, Y. Thebtaranonth, *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 1015–1018.
- [31] M. Stewart, R. J. Capon, J. M. White, E. Lacey, S. Tennant, J. H. Gill, M. P. Shaddock, *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 728–730.
- [32] J. S. E. Holker, E. O’ Brien, T. J. Simpson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1983**, 1365–1368.
- [33] W. B. Turner, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1978**, 1621.
- [34] A. Krick, S. Kehraus, C. Gerhäuser, K. Klimo, M. Nieger, A. Maier, H.-H. Fiebig, I. Atodiresei, G. Raabe, J. Fleischhauer, G. M. König, *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 353–360.
- [35] Übersichten: a) J. Staunton, K. J. Weissman, *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 380–416; b) B. J. Rawlings, *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 425–484.
- [36] Übersicht: B. Shen, *Top. Curr. Chem.* **2000**, *209*, 1–50.
- [37] Übersicht: J. Staunton, B. Wilkinson, *Top. Curr. Chem.* **1998**, *195*, 49–92.
- [38] R. Müller, *Chem. Biol.* **2004**, *11*, 4–6.
- [39] Übersicht: M. B. Austin, J. P. Noel, *Nat. Prod. Rep.* **2003**, *20*, 79–110.

- [40] Übersicht: C. Hertweck, A. Luzhetskyy, Y. Rebets, A. Bechthold, *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 162–190.
- [41] Übersicht: S. Smith, S.-C. Tsai, *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 1041–1072.
- [42] Übersichten: a) B. Franck in *The Biosynthesis of Mycotoxins: A Study in Secondary Metabolism* (Hrsg.: P. S. Steyn), Academic Press, New York, **1980**; b) B. Franck, *Angew. Chem.* **1979**, *91*, 453–464; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 429–439; c) B. Franck, *Angew. Chem.* **1969**, *81*, 269–278; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 251–260.
- [43] D. Gröger, D. Erge, B. Franck, U. Ohnsorge, H. Flasch, F. Hüper, *Chem. Ber.* **1968**, *101*, 1970–1978.
- [44] B. Franck, G. Bringmann, G. Flohr, *Angew. Chem.* **1980**, *92*, 483–484; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 460–461.
- [45] J. A. Anderson, B.-K. Lin, H. J. Williams, A. I. Scott, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1623–1624.
- [46] S. Fotso, R. P. Maskey, I. Grün-Wollny, K.-P. Schulz, M. Munk, H. Laatsch, *J. Antibiot.* **2003**, *56*, 931–941.
- [47] G. Bringmann, T. F. Noll, T. A. M. Gulder, M. Grüne, M. Dreyer, C. Wilde, F. Pankewitz, M. Hilker, G. D. Payne, A. L. Jones, M. Goodfellow, H.-P. Fiedler, *Nature Chem. Biol.* **2006**, *2*, 429–433.
- [48] S. K. Agarwaj, S. S. Singh, S. Verma, S. Kumar, *J. Ethnopharmacol.* **2000**, *72*, 43–46.
- [49] S. J. Semple, S. M. Pyke, G. D. Reynolds, R. L. P. Flower, *Antiviral Res.* **2001**, *49*, 169–178.
- [50] M. Hilker, A. Köpf, *Oecologia* **1995**, *100*, 421–429.
- [51] M. Hilker, U. Eschbach, K. Dettner, *Naturwissenschaften* **1992**, *79*, 271–274.
- [52] B. Franck, F. Hüper, D. Gröger, D. Erge, *Angew. Chem.* **1966**, *78*, 752–753; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1966**, *5*, 728–729.
- [53] I. Kurobane, L. C. Vining, A. G. McInnes, *J. Antibiotics* **1979**, *32*, 1256–1266.
- [54] a) K. M. Henry, C. A. Townsend, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3300–3309; b) K. M. Henry, C. A. Townsend, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3724–3733.
- [55] B. Franck, J. Stöckigt, U. Zeidler, G. Franckowiak, *Chem. Ber.* **1973**, *106*, 1198–1220.
- [56] Übersicht: Y.-L. Shi, M. Shi, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1499–1504.

- [57] C. D. Gabbutt, J. D. Hepworth, M. W. J. Urquhart, L. M. Vazquez de Miguel, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 1819–1824.
- [58] K. Y. Lee, J. M. Kim and J. N. Kim, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2003**, *24*, 17–18.
- [59] a) B. Lesch, S. Bräse, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 118–120; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 115–118; b) U. K. Ohnemüller, C. F. Nising, M. Nieger, S. Bräse, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1535–1546.
- [60] Y.-L. Shi, M. Shi, *Synlett* **2005**, 2623–2626.
- [61] C. F. Nising, U. K. Ohnemüller, S. Bräse, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 313–315; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 307–309.
- [62] C. F. Nising, U. K. Ohnemüller, A. Friedrich, B. Lesch, J. Steiner, H. Schnöckel, M. Nieger, S. Bräse, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 3647–3654.
- [63] C. F. Nising, A. Friedrich, S. Bräse, *Synlett* **2007**, 2987–2990.
- [64] C. F. Nising, U. K. Schmid, M. Nieger, S. Bräse, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6830–6833.
- [65] a) U. K. Ohnemüller, C. F. Nising, A. Encinas, S. Bräse, *Synthesis* **2007**, 2175–2185; b) C. F. Nising, U. K. Ohnemüller, S. Bräse, *Synthesis* **2006**, 2643–2645.
- [66] R. Rios, H. Sundén, I. Ibrahim, A. Córdova, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2181–2184.
- [67] K. U. Wendt, G. E. Schulz, E. J. Corey, D. R. Liu, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2930–2952; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2812–2833.
- [68] a) W. S. Johnson, *Angew. Chem.* **1976**, *88*, 33–41; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, *15*, 9–17; b) W. S. Johnson, M. B. Gravestock, B. E. McCarry, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 4332–4334.
- [69] a) L. F. Tietze, N. Tölle, C. Noll, *Synlett* **2008**, 525–528; b) S. A. A. El Bialy, H. Braun, L. F. Tietze, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5505–5507; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5391–5393.
- [70] a) A. S. Chawla, V. K. Kapoor, in: *Handbook of Plant and Fungal Toxicants* (Ed.: J. F. D’Mello), CRC-Press, London, **1997**, S. 37–49; b) D. S. Bhakuni, *J. Ind. Chem. Soc.* **2002**, *79*, 203–210.
- [71] H. Takayama, Y. Limura, M. Kitajima, N. Aimi, K. Konno, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 3145–3148.
- [72] L. F. Tietze, Y. Zhou, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2076–2078; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2045–2047.

- [73] L. F. Tietze, Y. Zhou, E. Töpken, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2247–2252.
- [74] A. Pinto, L. Neuville, J. Zhu, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3355–3359; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3291–3295.
- [75] Übersichten: a) D. Enders, C. Grondal, M. R. M. Hüttl, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1590–1601; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1570–1581; b) P. I. Dalko (Hrsg.), *Enantioselective Organocatalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**; c) A. Berkessel, H. Gröger, *Asymmetric Organocatalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.
- [76] N. Halland, P. S. Aburel, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1292–1297; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1272–1277.
- [77] L. F. Tietze, T. Eicher, U. Diederichsen, A. Speicher, *Reactions and Syntheses in the Organic Chemistry Laboratory*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**, Kap. 1.3.5.
- [78] a) J. Smidt, W. Hafner, R. Jira, J. Sedlmeier, R. Sieber, R. Rüttinger, H. Kojer, *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 176–182; b) J. Smidt, R. Sieber, *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 626; c) J. Smidt, W. Hafner, R. Jira, R. Sieber, J. Sedlmeier, A. Sabel, *Angew. Chem.* **1962**, *74*, 93–102; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1962**, *1*, 80–88.
- [79] F. C. Phillips, *Am. Chem. J.* **1894**, *16*, 255–277.
- [80] a) P. M. Henry, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3246–3250; b) J. E. Bäckvall, B. Åkermark, S. O. Ljunggren, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 2411–2416; c) J. A. Keith, J. Oxgaard, W. A. Goddard, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3132–3133; d) O. Hamed, C. Thompson, P. M. Henry, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7082–7083; e) N. Gregor, K. Zaw, P. M. Henry, *Organometallics* **1984**, *3*, 1251–1256; f) J. W. Francis, P. M. Henry, *J. Mol. Cat. A: Chem.* **1996**, *112*, 317–326.
- [81] J. A. Keith, R. J. Nielsen, J. Oxgaard, W. A. Goddard, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12342–12343.
- [82] a) K. I. Matveev, E. G. Zhizhina, N. B. Shitova, L. I. Kuznetsova, *Kinet. Katal.* **1977**, *18*, 320; b) K. I. Matveev, *Kinet. Katal.* **1977**, *18*, 716; c) K. I. Matveev, N. B. Shitova, Z. P. Pai, V. F. Odyakov, O. K. Akmalova, M. H. Ulrich, L. I. Kuznetsova, T. A. Basalaeva, A. V. Rumyantsev, L. P. Shadrin, M. M. Dzhahalalova, U.K. Patent No. 1,508,331, **1977**; d) A. Lambert, E. G. Derouane, I. V. Kozhevnikov, *J. Cat.* **2002**, *211*, 445–450.

- [83] K. C. Nicolaou, G. S. Tria, D. J. Edmonds, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 1804–1807; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1780–1783.
- [84] a) E. M. Beccalli, G. Brogini, M. Martinelli, S. Sottocornola, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5318–5365; b) J. Muzart, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5955–6008; c) A. Minatti, K. Muñiz, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1142–1152; d) I. Nakamura, Y. Yamamoto, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2127–2198.
- [85] a) T. Hosokawa, H. Ohkata, I. Moritani, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1975**, *48*, 1533–1536; b) T. Hosokawa, M. Hirata, S.-I. Murahashi, A. Sonoda, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *21*, 1821–1824.
- [86] a) I. I. Moiseev, M. N. Vargaftik, Y. K. Syrkin, *Dokl. Akad. Nauk. SSSR* **1960**, *133*, 377; b) I. I. Moiseev, M. N. Vargaftik, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2381–2391; c) L. S. Hegedus, G. F. Allen, J. J. Bozell, E. L. Waterman, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 5800–5807.
- [87] a) R. C. Larock, L. Wei, T. Hightower, *Synlett* **1998**, 522–524; b) M. Rönn, J.-E. Bäckvall, P. G. Andersson, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7749–7752; c) R. C. Larock, T. R. Hightower, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5298–5300.
- [88] a) B. V. Popp, S. S. Stahl in *Organometallic Oxidation Catalysis*, Bd. 22, (Hrsg.: F. Meyer, C. Limberg), Springer-Verlag, New York, **2007**, 149–189; b) S. S. Stahl, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3480–3501; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3400–3420.
- [89] M. F. Semmelhack, C. Budrow, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1496–1498.
- [90] M. F. Semmelhack, W. R. Epa, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7205–7208.
- [91] F. Silva, M. Reiter, R. Mills-Webb, M. Sawicki, D. Klär, N. Bensel, A. Wagner, V. Gouverneur, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8390–8394.
- [92] Übersicht: L. F. Tietze, H. Ila, H. P. Bell, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3453–3516.
- [93] a) T. Hosokawa, T. Uno, S. Inui, S.-I. Murahashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2318–2323; b) T. Hosokawa, C. Okuda, S.-I. Murahashi, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1282–1287.
- [94] a) Y. Uozumi, K. Kato, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5063–5064; b) Y. Uozumi, K. Kato, T. Hayashi, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5071–5075; c) Y. Uozumi, H. Kyota, K. Kato, M. Ogasawara, T. Hayashi, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1620–1625; d) T. Hayashi, K. Yamasaki, M. Mimura, Y. Uozumi, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3036–3037.

- [95] F. Wang, Y. J. Zhang, G. Yang, W. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4179–4182.
- [96] a) R. M. Trend, Y. K. Ramtohul, E. M. Ferreira, B. M. Stoltz, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 2998–3001; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2892–2895; b) R. M. Trend, Y. K. Ramtohul, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17778–17788.
- [97] Übersichten: a) F. Diederich, P. J. Stang (Hrsg.), *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, **1998**; b) L. S. Hegedus, *Organische Synthese mit Übergangsmetallen*, Wiley-VCH, Weinheim, **1998**; c) J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons Ltd., New York, **1995**; d) L. S. Hegedus in *Organometallics in Synthesis – A Manual* (Hrsg.: M. Schlosser), John Wiley and Sons Ltd., New York, **1994**, Kap. 5; e) R. F. Heck, *Palladium Reagents in Organic Synthesis*, Academic Press, New York, **1985**.
- [98] Übersichten: a) A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147–168; b) N. Miyaura in *Advances in Metal-Organic Chemistry, Vol. 6* (Hrsg.: L. S. Liebeskind), JAI, London, **1998**, S. 187–243; c) A. Suzuki in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* (Hrsg.: F. Diederich, P. J. Stang), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, Kap. 2; d) S. P. Stanforth, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 263–303; e) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457–2483.
- [99] Übersichten: a) P. Espinet, A. M. Echavarren, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4808–4839; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4704–4734; b) T. N. Mitchell in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* (Hrsg.: F. Diederich, P. J. Stang), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, Kap. 4; c) V. Farina, V. Krishnamurthy, W. J. Scott, *Org. React.* **1997**, *50*, 1–652; d) J. K. Stille, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 504–519; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508–524.
- [100] Übersichten: a) R. Chinchilla, C. Nájera, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874–922; b) K. Sonogashira in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* (Hrsg.: F. Diederich, P. J. Stang), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, Kap. 5; c) L. Brandsma, S. F. Vasilevsky, H. D. Verkruisje, *Application of Transition Metal Catalysts in Organic Synthesis*, Springer, New York, **1998**, Kap. 10; d) R. Rossi, A. Carpita, F. Bellina, *Org. Prep. Proced. Int.* **1995**, *27*, 127–160; e) K.

- Sonagashira in *Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 3* (Hrsg.: B. M. Trost), Pergamon, New York, **1991**, Kap. 2.4.
- [101] Übersichten: a) T. Hiyama in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* (Hrsg.: F. Diederich, P. J. Stang), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, Kap. 10; b) T. Hiyama, Y. Hatanaka, *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 1471–1478.
- [102] Übersichten: a) E.-i. Negishi in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* (Hrsg.: F. Diederich, P. J. Stang), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, Kap. 1; b) E. Erdik, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 9577–9648.
- [103] Übersicht: E.-i. Negishi in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* (Hrsg.: F. Diederich, P. J. Stang), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, Kap. 1.
- [104] Übersichten: a) T. Graening, H.-G. Schmalz, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 2684–2688; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2580–2584; b) G. Helmchen, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 203–214; c) A. Heumann in *Transition Metals for Organic Synthesis* (Hrsg.: M. Beller, C. Bolm), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, S. 251–264; d) B. M. Trost, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 1199–1219; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 1173–1192.
- [105] a) R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5518–5526; b) R. F. Heck, J. P. Nolley Jr., *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320–2322.
- [106] T. Mizoroki, K. Mori, A. Nozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581.
- [107] Übersichten: a) I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009–3066; b) M. Beller, C. Bolm (Hrsg.), *Transition Metals for Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **1998**; c) J.-L. Malleron, J.-C. Fiaud, J.-Y. Legros, *Handbook of Palladium-Catalyzed Organic Reactions*, Academic Press, San Diego, **1997**; d) P. J. Stang, F. Diederich (Hrsg.) *Metal-Catalyzed Cross Coupling Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim **1997**; e) T. Jeffery, *Adv. Met. Org. Chem.* **1996**, *5*, 153–260; f) E. Negishi, C. Coperet, S. Ma, S.-Y. Liou, F. Liu, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 365–393; g) W. Cabri, I. Candiani, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 2–7; h) J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis*, Wiley, Chichester, **1995**; i) A. de Meijere, F. E. Meyer, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2473–2506; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2379–2411; j) R. F. Heck, *Palladium Reagents in Organic Synthesis*, Academic Press, New York, **1985**.

- [108] Übersicht: K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4516–4563; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4490–4527.
- [109] Übersicht: A. F. Littke, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4350–4386; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4176–4211.
- [110] Übersicht: S. L. Buchwald, C. Mauger, G. Mignani, U. Scholz, *Adv. Synth. Cat.* **2006**, *348*, 23–39.
- [111] a) Übersicht: J. Dupont, C. S. Consorti, J. Spencer, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2527–2572; b) W. A. Herrmann, C. Broßmer, K. Öfele, C.-P. Reisinger, T. H. Riermeier, M. Beller, H. Fischer, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1989–1992; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1844–1848; c) M. Beller, H. Fischer, W. A. Herrmann, K. Öfele, C. Broßmer, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1992–1993; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1844–1849; d) W. A. Herrmann, C. Broßmer, C.-P. Reisinger, T. H. Riermeier, K. Öfele, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1357–1364; e) M. Beller, T. H. Riermeier, W. A. Herrmann, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2073–2074; f) M. Beller, T. H. Riermeier, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1998**, 29–36; g) W. A. Herrmann, V. P. W. Böhm, C.-P. Reisinger, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 23–41; h) A. Zapf, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 2908–2915; i) M. Ohff, A. Ohff, M. E. v. d. Boom, D. Milstein, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11678–11688.
- [112] A. F. Littke, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6989–7000.
- [113] B. M. Trost, *Organometallics* **1985**, *4*, 1143–1145.
- [114] R. McCrindle, G. Ferguson, G. J. Arsenault, A. J. McAlees, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1983**, 571–572.
- [115] a) C. Amatore, A. Jutand, M. A. M'Barki, *Organometallics* **1992**, *11*, 3009–3013; b) T. Hayashi, A. Kubo, F. Ozawa, *Pure Appl. Chem.* **1992**, *64*, 421–427; c) F. Ozawa, A. Kubo, T. Hayashi, *Chem. Lett.* **1992**, 2177–2180.
- [116] L. S. Hegedus, *Organische Synthese mit Übergangsmetallen*, VCH, Weinheim, **1995**.
- [117] W. Cabri, I. Candiani, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 2–7.
- [118] a) F. Ozawa, A. Kubo, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1417–1419; b) W. Cabri, I. Candiani, S. De Bernardinis, F. Francalanci, S. Penco, R. Santi, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5796–5800.

- [119] G. P. C. M. Dekker, C. J. Elsevier, K. Vrieze, P. W. N. M. Leuwen, *Organometallics* **1992**, *11*, 1598–1603.
- [120] W. Cabri, I. Candiani, A. Bedschi, S. Penco, R. Santi, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1481–1486.
- [121] R. H. Crabtree, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 828–845; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 789–805.
- [122] a) L. F. Tietze, A. Modi, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1959–1964; b) T. Jeffery, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1673–1676; c) L. F. Tietze, R. Schimpf, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1138–1139; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1089–1091; d) K. Karabelas, A. Hallberg, *Acta Chem. Scand.* **1990**, *44*, 257–261.
- [123] T. Sugihara, C. Coperet, Z. Owczarczyk, L. S. Haring, E. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7923–7924.
- [124] L. F. Tietze, K. Kahle, T. Raschke, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 401–407.
- [125] C. Zhou, R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3765–3777.
- [126] L. F. Tietze, I. K. Krimmelbein, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 1541–1551.
- [127] a) L. F. Tietze, T. Nöbel, M. Spescha, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8971–8977; b) L. F. Tietze, T. Nöbel, M. Spescha, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2385–2386; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2259–2261.
- [128] Y. Sato, M. Sodeoka, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4738–4739.
- [129] N. E. Carpenter, D. J. Kucera, L. E. Overman, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5846–5848.
- [130] Übersichten: a) L. E. Overman, A. Steven, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 5584–5605; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2007**, *46*, 5488–5508; b) A. B. Dounay, L. E. Overman, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2945–2963; c) M. Shibasaki, E. M. Vogl, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 1–15.
- [131] T. Matsuura, L. E. Overman, D. J. Poon, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6500–6503.
- [132] O. Loiseleur, P. Meier, A. Pfaltz, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 218–220; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 200–202.
- [133] A. B. Dounay, L. E. Overman, A. D. Wroblewski, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10186–10187.

- [134] a) L. F. Tietze, F. Stecker, J. Zinngrebe, K. M. Sommer, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 8770–8776; b) L. F. Tietze, K. M. Sommer, J. Zinngrebe, F. Stecker, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 262–264; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 257–259.
- [135] a) L. F. Tietze, J. Zinngrebe, D. A. Spiegl, F. Stecker, *Heterocycles* **2007**, *74*, 473–489; b) J. Zinngrebe, *Dissertation*, Göttingen, **2006**.
- [136] a) Y. Uozumi, H. Kyota, E. Kishi, K. Kitayama, T. Hayashi, *Tetrahedron: Asymm.* **1996**, *7*, 1603–1606; b) T. D. Nelson, A. I. Meyers, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2655–2658.
- [137] P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, 3. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **2005**.
- [138] J. D. White, R. G. Carter, K. F. Sundermann, M. Wartmann, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5407–5413.
- [139] a) K. F. Wilckens, *Diplomarbeit*, Göttingen, **2006**; b) K. M. Sommer, *Dissertation*, Göttingen, **2002**.
- [140] J.-I. Kim, G. B. Schuster, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9309–9317.
- [141] a) E. Weber, I. Csöreg, B. Stensland, M. Czugler, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3297–3306; b) D. M. Hall, E. E. Turner, *J. Chem. Soc.* **1955**, 1242.
- [142] G. A. Kraus, M. Taschner, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1175–1176; b) O. Lindgren, T. Nilsson, *Acta Chem. Scand.* **1973**, *27*, 888–890.
- [143] a) J. K. Lohmann, *Dissertation*, Göttingen, **2003**; b) L. F. Tietze, J. K. Lohmann, C. Stadler, *Synlett* **2004**, 1113–1116.
- [144] M. B. Andrus, D. Asgari, J. A. Sclafani, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 9365–9368.
- [145] R. N. Mirrington, G. I. Feutrill, *Org. Synth.* **1973**, *53*, 90–93.
- [146] B. M. Trost, H. C. Shen, L. Dong, J.-P. Surivet, C. Sylvain, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11966–11983.
- [147] L. Lombardo, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4293–4296.
- [148] Übersicht: C. Jia, T. Kitamura, Y. Fujiwara, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 633–639.
- [149] Y. Fuchita, K. Hiraki, Y. Kamogawa, M. Suenaga, K. Toggoh, Y. Fujiwara, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, *62*, 1081–1085.
- [150] H. Zhang, E. M. Ferreira, B. M. Stoltz, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 6270–6274; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6144–6148.
- [151] P. Wipf, C. R. J. Stephenson, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1137–1140.

- [152] A. Shaabani, P. Mirzaei, S. Naderia, D. G. Lee, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11415–11420.
- [153] K.-i. Oyama, T. J. Kondo, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5240–5246.
- [154] R. K. M. Pillai, P. Naiksatam, F. Johnson, R. Rajagopalan, P. C. Watts, R. Cricchio, S. Borrás, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 717–723.
- [155] K. C. Nicolaou, T. Montagnon, P. S. Baran, Y.-L. Zhong, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2245–2258.
- [156] F. D. Ramdayal, D. J. Kiemle, R. T. LaLonde, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4607–4609.
- [157] a) A. J. Catino, J. M. Nichols, H. Choi, S. Gottipamula, M. P. Doyle, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5167–5170; b) A. J. Catino, R. E. Forslund, M. P. Doyle, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13622–13623.
- [158] T. K. M. Shing, Y.-Y. Yeung, P. L. Su, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3149–3151.
- [159] M. Seki, K. Kondo, T. Iwasaki, *Synlett* **1995**, 315–316.
- [160] a) K. J. Hodgetts, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6860–6870; b) P. Anastasis, P. E. Brown, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1983**, 197–200; c) H. J. Kabbe, A. Widdig, *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 254–262; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 247–256.
- [161] Y. Yoshida, N. Matsumoto, R. Hamasaki, Y. Tanabe, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4227–4230.
- [162] J. Christoffers, A. Baro, T. Werner, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 143–151.
- [163] Übersicht: F. A. Davis, B.-C. Chen, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 919–934.
- [164] F. A. Davis, H. Liu, B.-C. Chen, P. Zhou, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10481–10492.
- [165] W. C. Still, C. Gennari, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4405–4408.
- [166] G. Deng, X. Tian, Z. Qu, J. Wang, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2897–2900; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2773–2776.
- [167] H. J. Bestmann, R. Schobert, *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 784–785; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 791–792.
- [168] B. M. Trost, W. Tang, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14785–14803.
- [169] W. L. F. Armarego, C. L. L. Chai, *Purification of Laboratory Chemicals*, 5th Ed., Butterworth-Heinemann, Oxford, **2004**.
- [170] SADABS, SAINT, Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA, **2003**.
- [171] G. M. Sheldrick, *Acta Cryst. A* **2008**, *64*, 112–122.

2 Abkürzungen und Akronyme

Å	Ångström (10^{-10} m)
Ac	Acetyl
Ac ₂ O	Essigsäureanhydrid
ACP	Acyl Carrier Protein
ADP	Adenosindiphosphat
APT	Attached Proton Test
Äq.	Äquivalente
Ar	Aryl
ATP	Adenosintriphosphat
ber.	berechnet
BINAP	2,2'-Bis-diphenylphosphino-1,1'-binaphthyl
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl
Bn	Benzyl
Bu	Butyl
bzw.	beziehungsweise
<i>c</i>	Konzentration
cap	Caprolactamat
Cbz	Benzyloxycarbonyl
CoA	Coenzym A
COSY	Correlated Spectroscopy
d	Tag
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan
dba	(<i>E,E</i>)-Dibenzylidenaceton
DBPO	Dibenzoylperoxid
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCE	1,2-Dichlorethan
DCI	Direkte chemische Ionisation
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-Dicyanobenzochinon
DHP	Dihydro-2 <i>H</i> -pyran
DIBAH	Diisobutylaluminiumhydrid
DMA	<i>N,N</i> -Dimethylacetamid
DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin

DMDO	Dimethyldioxiran
DME	Dimethoxyethan
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
dppf	Diphenylphosphinoferrocen
d.r.	Diastereomerenverhältnis (diastereomeric ratio)
<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuss (enantiomeric excess)
EI	Elektronenstoßionisation
ESI	Elektrosprayionisation
Et	Ethyl
Et ₂ O	Diethylether
ges.	gesättigt
gr.	griechisch
h	Stunde
HI(V)	Human Immunodeficiency (Virus)
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
HRMS	Hochauflösende Massenspektrometrie
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
Hz	Hertz
<i>i</i>	<i>ipso</i>
<i>i</i> Pr	<i>iso</i> -Propyl
IR	Infrarot(-Spektroskopie)
kat.	katalytisch
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid
konz.	konzentriert
L	Ligand
LHMDS	Lithiumhexamethyldisilazid
Lsg.	Lösung
<i>m</i>	<i>meta</i>
M	molar
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
MEM	2-Methoxyethoxymethyl

MeOH	Methanol
Mes	Mesityl
min	Minute
MMPP	Magnesiummonoperoxyphthalat
MS	Massenspektrometrie
Ms	Methansulfonyl (Mesyl)
MS 3 Å	Molekularsieb 3 Å
MW	Mikrowellenbestrahlung
<i>n</i>	normal, unverzweigt
NADP	Nicotinsäureamid-Adenin-Dinucleotid-Phosphat
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NHMDS	Natriumhexamethyldisilazid
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
NMP	1-Methyl-2-pyrrolidon
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
NOE	Nuclear-Overhauser-Effekt
NOESY	NOE-Spektroskopie
Nu	Nukleophil
<i>o</i>	<i>ortho</i>
OAc	Acetat
<i>o</i> Tol	<i>ortho</i> -Tolyl
OTf	Triflat
OTFA	Trifluoracetat
P	<i>n</i> -Pentan
<i>p</i>	<i>para</i>
PG	Protecting Group (Schutzgruppe)
Ph	Phenyl
PKS	Polyketidsynthase
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl
PMP	1,2,2,6,6-Pentamethylpiperidin
PPTS	Pyridinium- <i>para</i> -toluolsulfonat
quant.	quantitativ
R	organischer Rest
<i>rac</i>	racemisch
<i>R_f</i>	Retentionsfaktor für die Dünnschichtchromatographie

RT	Raumtemperatur
Sdp.	Siedepunkt
<i>sec</i>	sekundär
SEM	2-(Trimethylsilyl)-ethoxymethyl
Smp.	Schmelzpunkt
<i>t</i>	tertiär
TBA	Tetrabutylammonium
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
<i>tert</i>	tertiär
Tf	Trifluormethansulfonyl
TFA	Trifluoessigsäure
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyran
TIPS	Triisopropylsilyl
TMEDA	<i>N,N,N,N</i> -Tetramethylethylendiamin
TMS	Trimethylsilyl
TPAP	Tetra- <i>n</i> -propylammoniumperruthenat
t_R	Retentionszeit für die HPLC
UV	Ultraviolett(-Spektroskopie)
X	Halogenid
z. B.	zum Beispiel
ZNS	Zentralnervensystem
zus.	zusammen

3 Kristallstrukturdaten

Kristalldaten und Strukturverfeinerung für **207**.

Summenformel:	C ₁₅ H ₁₈ O ₅	
Molare Masse:	278.29 g/mol	
Temperatur:	100(2) K	
Wellenlänge:	1.54178 Å	
Kristallsystem:	Triklin	
Raumgruppe:	P-1	
Zelldimensionen:	a = 11.119(2) Å	α = 107.90(3)°.
	b = 15.605(3) Å	β = 92.35(3)°.
	c = 16.530(3) Å	γ = 97.07(3)°.
Zellvolumen:	2699.1(9) Å ³	
Z:	8	
Dichte (berechnet):	1.370 Mg/m ³	
Absorptionskoeffizient:	0.854 mm ⁻¹	
F(000):	1184	
Kristallgröße:	0.30 × 0.30 × 0.20 mm ³	
Gemessener Θ-Bereich:	2.82 bis 60.34°.	
Indexgrenzen:	-12 ≤ h ≤ 12, -17 ≤ k ≤ 17, -18 ≤ l ≤ 18	
Anzahl der gemessenen Reflexe:	40708	
Unabhängige Reflexe:	7856 (R _{int} = 0.0453)	
Vollständigkeit zu Θ = 60.34°:	96.8%	
Absorptionskorrektur:	Semiempirisch	
Max. und min. Transmission:	0.8478 and 0.7838	
Strukturverfeinerung:	Full-matrix least-squares on F ²	
Daten / Restraints / Parameter:	7856 / 4 / 775	
Goodness-of-fit on F ² :	1.014	
Endgültige R Indices [I > 2σ(I)]:	R1 = 0.0521, wR2 = 0.1443	
R Indices (alle Daten):	R1 = 0.0591, wR2 = 0.1489	
Größtes Maximum und Minimum:	0.414 and -0.295 e.Å ⁻³	

Atomkoordinaten ($\times 10^4$) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) für **207**. U(eq) ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen U^{ij} Tensors.

	x	y	z	U(eq)
C(1)	-900(3)	11655(2)	2794(2)	31(1)
O(1)	-987(2)	12389(2)	3563(1)	32(1)
C(2)	-2149(3)	11091(2)	2501(2)	34(1)
C(3)	-2543(3)	10474(2)	3034(2)	37(1)
C(4)	-1578(3)	9871(2)	3096(2)	35(1)
C(4A)	-356(3)	10454(2)	3472(2)	31(1)
C(4I)	-392(3)	10965(2)	4419(2)	32(1)
C(5)	2536(3)	9642(2)	3733(2)	34(1)
C(6)	3780(3)	9951(2)	3859(2)	37(1)
C(6I)	4655(3)	9316(3)	3954(2)	44(1)
C(7)	4206(3)	10829(2)	3861(2)	36(1)
C(8)	3401(3)	11378(2)	3703(2)	32(1)
O(8)	3859(2)	12225(2)	3698(2)	39(1)
C(8A)	2142(3)	11060(2)	3535(2)	31(1)
C(9)	1290(3)	11590(2)	3292(2)	30(1)
O(9)	1560(2)	12404(2)	3340(1)	35(1)
C(9A)	37(3)	11056(2)	2922(2)	29(1)
O(9A)	201(2)	10531(2)	2067(1)	36(1)
O(10)	526(2)	9816(1)	3407(1)	33(1)
C(10A)	1727(3)	10180(2)	3567(2)	32(1)

Bindungslängen [Å] von **207**.

C(1)-O(1)	1.441(4)	C(6)-C(5)	1.393(5)
C(1)-C(2)	1.523(4)	C(6)-C(61)	1.508(5)
C(1)-H(3E)	1.0000	C(61)-H(3A)	0.9800
O(1)-H(10)	0.79(5)	C(61)-H(3B)	0.9800
C(2)-C(3)	1.533(5)	C(61)-H(3C)	0.9800
C(2)-H(3F)	0.9900	C(7)-C(8)	1.380(5)
C(2)-H(3G)	0.9900	C(7)-H(3D)	0.9500
C(3)-C(4)	1.532(5)	C(8)-O(8)	1.360(4)
C(3)-H(3H)	0.9900	C(8)-C(8A)	1.413(4)
C(3)-H(3I)	0.9900	O(8)-H(5)	0.89(4)
C(4)-C(4A)	1.529(5)	C(8A)-C(10A)	1.411(5)
C(4)-H(3J)	0.9900	C(8A)-C(9)	1.452(4)
C(4)-H(3K)	0.9900	C(9)-O(9)	1.245(4)
C(4A)-O(10)	1.465(4)	C(9)-C(9A)	1.530(5)
C(4A)-C(41)	1.528(4)	C(9A)-O(9A)	1.430(4)
C(41)-H(3L)	0.9800	C(9A)-C(1)	1.532(4)
C(41)-H(3M)	0.9800	C(9A)-C(4A)	1.536(5)
C(41)-H(3N)	0.9800	O(9A)-H(6)	0.92(5)
C(5)-H(3O)	0.9500	O(10)-C(10A)	1.367(4)
C(6)-C(7)	1.393(5)	C(10A)-C(5)	1.377(5)

Bindungswinkel [°] von **207**.

O(1)-C(1)-C(2)	109.1(3)	C(4A)-C(41)-H(3M)	109.5
O(1)-C(1)-C(9A)	111.8(3)	H(3L)-C(41)-H(3M)	109.5
C(2)-C(1)-C(9A)	110.7(3)	C(4A)-C(41)-H(3N)	109.5
O(1)-C(1)-H(3E)	108.4	H(3L)-C(41)-H(3N)	109.5
C(2)-C(1)-H(3E)	108.4	H(3M)-C(41)-H(3N)	109.5
C(9A)-C(1)-H(3E)	108.4	C(10A)-C(5)-C(6)	120.6(3)
C(1)-O(1)-H(10)	107(3)	C(10A)-C(5)-H(3O)	119.7
C(1)-C(2)-C(3)	114.1(3)	C(6)-C(5)-H(3O)	119.7
C(1)-C(2)-H(3F)	108.7	C(7)-C(6)-C(5)	119.8(3)
C(3)-C(2)-H(3F)	108.7	C(7)-C(6)-C(61)	120.7(3)
C(1)-C(2)-H(3G)	108.7	C(5)-C(6)-C(61)	119.5(3)
C(3)-C(2)-H(3G)	108.7	C(6)-C(61)-H(3A)	109.5
H(3F)-C(2)-H(3G)	107.6	C(6)-C(61)-H(3B)	109.5
C(4)-C(3)-C(2)	111.2(3)	C(6)-C(61)-H(3C)	109.5
C(4)-C(3)-H(3H)	109.4	H(3A)-C(61)-H(3B)	109.5
C(2)-C(3)-H(3H)	109.4	H(3B)-C(61)-H(3C)	109.5
C(4)-C(3)-H(3I)	109.4	H(3A)-C(7)-H(3C)	109.5
C(2)-C(3)-H(3I)	109.4	C(8)-C(7)-C(6)	120.1(3)
H(3H)-C(3)-H(3I)	108.0	C(8)-C(7)-H(3D)	120.0
C(4A)-C(4)-C(3)	110.6(3)	C(6)-C(7)-H(3D)	120.0
C(4A)-C(4)-H(3J)	109.5	O(8)-C(8)-C(7)	118.1(3)
C(3)-C(4)-H(3J)	109.5	O(8)-C(8)-C(8A)	121.0(3)
C(4A)-C(4)-H(3K)	109.5	C(7)-C(8)-C(8A)	120.9(3)
C(3)-C(4)-H(3K)	109.5	C(8)-O(8)-H(5)	108(3)
H(3J)-C(4)-H(3K)	108.1	C(10A)-C(8A)-C(8)	118.0(3)
O(10)-C(4A)-C(41)	107.2(2)	C(10A)-C(8A)-C(9)	119.9(3)
O(10)-C(4A)-C(4)	106.0(2)	C(8)-C(8A)-C(9)	122.0(3)
C(41)-C(4A)-C(4)	111.0(3)	O(9)-C(9)-C(8A)	123.4(3)
O(10)-C(4A)-C(9A)	107.6(2)	O(9)-C(9)-C(9A)	121.9(3)
C(41)-C(4A)-C(9A)	114.9(3)	C(8A)-C(9)-C(9A)	114.7(3)
C(4)-C(4A)-C(9A)	109.7(3)	O(9A)-C(9A)-C(9)	105.3(2)
C(4A)-C(41)-H(3L)	109.5	O(9A)-C(9A)-C(1)	102.9(2)

C(9)-C(9A)-C(1)	113.6(3)	C(10A)-O(10)-C(4A)	116.9(2)
O(9A)-C(9A)-C(4A)	112.1(3)	O(10)-C(10A)-C(5)	117.4(3)
C(9)-C(9A)-C(4A)	108.0(3)	O(10)-C(10A)-C(8A)	121.9(3)
C(1)-C(9A)-C(4A)	114.4(3)	C(5)-C(10A)-C(8A)	120.6(3)
C(9A)-O(9A)-H(6)	111(3)		

Anisotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) für **207**. Der anisotrope Auslenkungsfaktor hat die Form: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
C(6)	44(2)	39(2)	24(2)	1(2)	0(1)	16(2)
C(61)	43(2)	48(2)	39(2)	5(2)	-2(2)	19(2)
C(7)	28(2)	47(2)	28(2)	5(2)	4(1)	11(2)
C(8)	39(2)	32(2)	25(2)	6(1)	7(1)	8(2)
O(8)	34(1)	43(1)	41(1)	15(1)	6(1)	8(1)
C(8A)	28(2)	37(2)	25(2)	4(1)	7(1)	11(1)
C(9)	38(2)	30(2)	24(2)	7(1)	12(1)	12(1)
O(9)	35(1)	37(1)	36(1)	14(1)	11(1)	8(1)
C(9A)	29(2)	31(2)	24(2)	1(1)	5(1)	9(1)
O(9A)	39(1)	40(1)	26(1)	3(1)	7(1)	18(1)
C(1)	36(2)	32(2)	26(2)	7(1)	10(1)	11(1)
O(1)	35(1)	28(1)	31(1)	6(1)	12(1)	8(1)
C(2)	29(2)	36(2)	35(2)	4(2)	2(1)	11(1)
C(3)	33(2)	36(2)	41(2)	11(2)	4(2)	6(2)
C(4)	33(2)	32(2)	38(2)	8(2)	3(1)	5(1)
C(4A)	36(2)	29(2)	29(2)	7(1)	6(1)	13(1)
C(41)	35(2)	30(2)	31(2)	9(1)	8(1)	6(1)
O(10)	30(1)	29(1)	36(1)	4(1)	2(1)	9(1)
C(10A)	37(2)	31(2)	25(2)	2(1)	3(1)	8(1)
C(5)	37(2)	33(2)	27(2)	3(1)	0(1)	10(2)

Wasserstoffkoordinaten ($\times 10^4$) und isotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) für **207**.

	x	y	z	U(eq)
H(3A)	4341	8980	4332	66
H(3B)	5448	9669	4200	66
H(3C)	4743	8886	3393	66
H(3D)	5051	11051	3970	43
H(3E)	-641	11924	2341	37
H(3F)	-2145	10710	1900	41
H(3G)	-2758	11508	2521	41
H(3H)	-2682	10853	3615	44
H(3I)	-3320	10085	2771	44
H(3J)	-1841	9497	3461	42
H(3K)	-1487	9455	2521	42
H(3L)	-575	10527	4729	48
H(3M)	-1024	11362	4491	48
H(3N)	399	11333	4644	48
H(3O)	2242	9055	3761	40

4 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen herzlich danken, die durch ihre Unterstützung zum Gelingen der vorliegenden Arbeit beigetragen haben.

Für die Aufnahme der Spektren und die bereitwillige Erfüllung von Sonderwünschen danke ich der NMR-Abteilung unseres Institutes unter der Leitung von Herrn Reinhard Machinek mit den Damen und Herren Ulrich Leonhardt, Evelyn Pfeil, Christiane Siebert, Martin Weitemeyer und Carola Zolke. Frau Györgyi Sommer-Udvarnoki und Herrn Dr. Holm Frauendorf danke ich für die Aufnahme der Massenspektren. Für die Messung von Drehwerten, IR- und UV-Spektren bin ich Frau Evelyn Pfeil zu Dank verpflichtet. Mein besonderer Dank gilt Herrn Olaf Senge für die Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse, die Beratung in allen Fragen der Chromatographie und für manches darüber hinaus gehende Gespräch. Für die schnelle Durchführung der Kristallstrukturanalyse danke ich Herrn Christian Große aus dem Arbeitskreis von Prof. George M. Sheldrick.

Weiterhin gilt mein Dank allen, die die Infrastruktur aufrechterhalten haben: den Hausmeistern Herrn Wolfram Matthies und Herrn Frank Peters, den Mitarbeitern der Chemikalienausgabe Herrn Rupert Schrommek und Herrn Holger Tucholla, allen Mitarbeitern der Werkstätten sowie den Damen Silvia Freiboth und Inge Kreitz für die morgendliche Pflege unserer Laboratorien.

Frau Sabine Schacht möchte ich für die hervorragende Organisation unserer Abteilung danken.

Perfekte Unterstützung leisteten Frau Martina Pretor sowie die Herren Dr. Sascha Hellkamp und Dr. Tom Kinzel bei Computerproblemen aller Art. Vielen Dank!

Ein großes Dankeschön gebührt ebenfalls unseren Materialwarten Dr. Niels Böhnke, Dr. Holger Braun und Linda Nacke.

Für das gewissenhafte Korrekturlesen dieser Arbeit gilt mein besonderer Dank Simone Dietz, Linda Nacke, Christian Raith und Nina Schützenmeister.

Allen Mitgliedern der Abteilung Tietze möchte ich herzlich für das angenehme Arbeitsklima danken. Vor allem die Zusammenarbeit im Domino-Wacker-Heck-Team mit Matthias Bischoff, Arne Heins, Dr. Julia Major, Christian Raith, Mohammad Soleiman-Beigi, Dr. Florian Stecker und Kristina Wilckens hat mir viel Freude bereitet. Mein besonderer Dank richtet sich an Florian für seine große Hilfsbereitschaft, die Vertretung im OC-F-Praktikum und die zahlreichen Gespräche.

Für die Zusammenarbeit im Labor 408 während der Zeit meiner Promotion danke ich Matthias Bischoff, Dr. Katharina Klapa, Deshan Liu sowie besonders Linda Nacke und Kristina Wilckens, die während ihrer Diplomzeit den Alltag aufgelockert haben.

Dr. Ilga Krimmelbein danke ich für die intensive Einführung in die Praktikantenbetreuung während der – wenn auch kurzen – gemeinsamen Zeit im Labor P 116. Ihrem Nachfolger Christian Brazel gilt ein besonders großes Dankeschön für die sehr gute Zusammenarbeit, die gemeinsame Organisation der Praktikumsbetreuung sowie die zahlreichen Gespräche – vor allem für jene, die thematisch außerhalb der Chemie angesiedelt waren. Den Kolleginnen und Kollegen aus dem Labor P 125, Dr. Florian Lotz und Dr. Thomas Redert sowie ihren Nachfolgern Matthias Bischoff und Nina Schützenmeister, sei für den gemeinsamen Einsatz an der Praktikumsfront ebenfalls herzlich gedankt.

Herrn Jun.-Prof. Dr. Christian Ducho, Herrn Ralf Gerke und Frau Uta Kaiser danke ich für die Schaffung einer angenehmen Arbeitsatmosphäre im Praktikum. Besonderen Dank schulde ich den Praktikantinnen und Praktikanten für die Bereitstellung von Ausgangsmaterialien für meine Synthesen.

Bei Herrn Dr. Daniel B. Werz möchte ich mich für die gemeinsame Herstellung der DMDO-Lösung und manchen wertvollen Tipp bedanken.

Christian Brazel möchte ich, außer für die gemeinsame Zeit in P 116, für die Zusammenarbeit an einer interessanten Herausforderung, dem Buchprojekt „Reactions and Syntheses in the Organic Chemistry Laboratory“, danken. Für die tatkräftige Mithilfe, vor allem in der Endphase, richtet sich mein Dank an Katja Grube, Dr. Tom Kinzel, Martina Pretor, Sabine Schacht und Dr. Florian Stecker. Katja danke ich vor allem für ihre Unterstützung bei der Synthese des BOXAX-Liganden.

Mein größter Dank gilt meinen Eltern und Großeltern, die mir das Chemiestudium durch ihre uneingeschränkte Unterstützung und ihren Rückhalt in den vergangenen acht Jahren überhaupt erst ermöglicht haben.

Meine akademischen Lehrer waren u. a. die folgenden Professoren und Dozenten:

G. Beuermann, P. Botschwina, J. Brockmöller, M. Buback, H. Desel, U. Diederichsen, W. Felsch, L. Fitjer, K. Hirsch-Ernst, G. F. Kahl, U. Klingebiel, K. Luther, J. Magull, F. Meyer, E. Puschmann, H. W. Roesky, C. Schneider, G. M. Sheldrick, M. Suhm, L. F. Tietze, D. Trzeciok, F. Vetterlein und A. Zeeck.

5 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Dirk Alexander Spiegl
Geburtstag: 13.10.1979
Geburtsort: Bielefeld
Eltern: Dr. Hans Jürgen Spiegl und Ingrid Spiegl, geb. Niemeier
Staatsangehörigkeit: deutsch
Familienstand: ledig

Schulausbildung

1986–1990 Martin-Luther-Schule, Vechta
1990–1992 Orientierungsstufe Vechta-Süd, Vechta
1992–1999 Gymnasium Antonianum, Vechta
03.07.1999 Allgemeine Hochschulreife

Wehrdienst

07/1999–04/2000 Wehrdienst beim Logistikregiment 1, Delmenhorst

Studium

04/2000 Beginn des Studiums der Chemie an der Georg-August-Universität Göttingen
18.04.2002 Diplomvorprüfung
12/2003–05/2004 Diplomarbeit am Institut für Organische und Biomolekulare Chemie der Georg-August-Universität zu Göttingen unter der Leitung von Prof. Dr. Dr. h.c. L. F. Tietze über die „*Synthese enantiomerenreiner Analoga des Antibiotikums CC-1065 für eine selektive Krebstherapie*“
12.07.2004 Diplomprüfung im Studiengang Chemie
09/2004–10/2004 Industriepraktikum bei der BASF Aktiengesellschaft, Ludwigshafen, über die „*Hochtemperatursynthese und Charakterisierung von oxidischen Buntpigmenten des Systems Titan/Zinn/Zink*“
11/2004–12/2007 Dissertation am Institut für Organische und Biomolekulare Chemie der Georg-August-Universität zu Göttingen unter der Leitung von Prof. Dr. Dr. h.c. L. F. Tietze über die „*Synthese enantiomerenreiner Tetrahydroxanthenone unter Verwendung Palladium-katalysierter Domino-Reaktionen*“
30.04.2008 Rigorosum

