

Studien zur Synthese der Kernstruktur der Schweinfurthine

Dissertation

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Eberhard Karls Universität Tübingen

zur Erlangung des Grades eines

Doktors der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

vorgelegt von

Dominika Roos

aus Augsburg

Tübingen

2020

Gedruckt mit Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Eberhard Karls Universität Tübingen.

Tag der mündlichen Qualifikation: 27.07.2020

Dekan: Prof. Dr. Wolfgang Rosenstiel

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Martin E. Maier

2. Berichterstatter Prof. Dr. Thomas Ziegler

Posterpräsentationen

D. Roos, M. E. Maier, Synthetic approach towards the total synthesis of Schweinfurthin A.
26th International Symposium: Synthesis in Organic Chemistry (Cambridge, UK),
15. – 08.07.2019

D. Roos, M. E. Maier, Synthetic approach towards the total synthesis of Schweinfurthin A.
16th Belgian Organic Synthesis Symposium BOSS XVI (Brüssel, Belgien), 08. – 13.07.2018

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von September 2016 bis Mai 2020 unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. Martin E. Maier an der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Eberhard Karls Universität Tübingen angefertigt.

Our greatest weakness lies in giving up.

The most certain way to succeed is always to try just one more time.

(Thomas Edison)

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Martin E. Maier, der mir die Möglichkeit gab meine Arbeit an einem spannenden Thema in seinem Arbeitskreis durchzuführen. Durch anregende Diskussionen erhielt ich neue Ideen und Denkanstöße. Zusätzlich bedanke ich mich für die Ermöglichung der Teilnahme an Konferenzen.

Für die Übernahme des Zweitgutachtens möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Thomas Ziegler bedanken.

Weiterhin möchte ich mich bei Frau Maria Munari und Frau Claudia Braun für das Absolutieren von Lösemitteln, die Verwaltung der Chemikalien und ihren stetigen Einsatz für einen reibungslosen Laborbetrieb bedanken.

Zusätzlich gilt mein Dank Herrn Taulant Dema, Herrn Patrick Mecke, Herrn Fabio Fait und Herrn Marc Halang, die mich als Praktikanten beim Nachziehen von Edukten unterstützt haben.

Frau Magdalena Muresan danke ich für die Hilfe bei Verwaltungsangelegenheiten.

Meinen ehemaligen und gegenwärtigen Kollegen möchte ich für die gute Arbeitsatmosphäre und die inspirierenden Gespräche danken. Dabei gilt ein besonderer Dank Frau Sibylle Riedel und Frau Claudia Braun, in deren Labor ich mich vom ersten Tag an wohlgeföhlt habe.

Bei Herrn Paul Schuler, Frau Priska Kolb, Herrn Dominik Brzecki und Herrn Dr. Norbert Grzegorzek bedanke ich mich für die Messung der nicht routinemäßigen NMR-Spektren. Außerdem möchte ich Frau Dr. Dorothee Wistuba, Frau Claudia Krause, Herrn Peter Haiss und Herrn Dr. Norbert Grzegorzek für die Aufnahme der Massenspektren danken.

Ein großer Dank gilt auch Herrn Dr. Stefan Heß, Herrn Frank Kraus und Frau Dr. Franziska Frank, die meine Arbeit Korrektur gelesen haben.

Herrn Dr. Guozheng Huang, Herrn Dr. Xinyu Chen und Frau Dr. Sarah Wehle möchte ich für ihre Freundschaft, ihre Motivation und ihren Beitrag zu meiner persönlichen und fachlichen Entwicklung danken.

Meinen Freunden und Studienkollegen danke ich für die schöne Zeit.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern und Frank. Danke für eure immerwährende Unterstützung, euer Interesse an meiner Arbeit und eure Begleitung auf meinem bisherigen Weg!

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Theoretischer Hintergrund	5
2.1	Isolierung und Strukturen der Schweinfurthine.....	5
2.2	Struktur-Wirkungs-Beziehung der Schweinfurthine	8
2.3	Biologische Aktivität.....	11
2.3.1	Fluoreszenz-markierte Schweinfurthin-Analoga	11
2.3.2	Einfluss auf die Rho-Signaltransduktion	12
2.3.3	Einfluss von Schweinfurthin A auf das OSBP	13
2.3.4	Einfluss auf den Isoprenoid biosynthetic pathway (IBP)	14
2.3.5	Einfluss auf die Apoptose	15
2.3.6	Einfluss auf das <i>trans</i> -Golgi-Netzwerk	16
2.3.7	Einfluss auf den Cholesterolspiegel.....	17
2.3.8	Möglichkeiten zur Nutzung in der α PD-1 Immuntherapie.....	18
2.3.9	Einfluss von Schweinfurthin A auf den Lipid-Metabolismus im Hefe-Modell	19
2.3.10	Einfluss von Schweinfurthin G auf das OSBP	21
2.4	Bisherige Synthesen der Hexahydroxanthen-Kernstruktur und (+)-Schweinfurthin A .	22
2.4.1	Synthese des Hexahydroxanthen-Fragments mittels säurekatalysierter Kaskadenreaktion.....	22
2.4.2	Synthese von 3-Deoxyschweinfurthin B	24
2.4.3	Shi-Epoxidierung zur Optimierung der Hexahydroxanthen-Synthese	26
2.4.4	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ induzierte Kaskadencyclisierung	27
2.4.5	Totalsynthese von (+)-Schweinfurthin A.....	29
2.5	<i>ortho</i> -Chinonmethide.....	33
2.5.1	Darstellungsmethoden der <i>ortho</i> -Chinonmethide.....	34
2.5.2	Thermolytische β -Eliminierung	35
2.5.3	Säureninduzierte β -Eliminierung	38
2.5.4	Baseninduzierte β -Eliminierung	39
3	Aufgabenstellung	41
4	Ergebnisse und Diskussion.....	42
4.1	Syntheseroute I.....	42
4.1.1	Synthese des Enons 4-3	44
4.1.2	Synthese und Variationen des aromatischen Edukts 4-4 und erste Alkylierungsversuche	46

4.2 Syntheseroute II-1.....	50
4.2.1. Synthese des aromatischen Edukts 4-24 und Modellreaktion der Cuprat-Addition.....	50
4.2.2 Cuprat-Additions-Tests mit verschiedenen Schutzgruppen am aromatischen Edukt	53
4.2.3 Wittig-Olefinierung und Versuche zum Ringschluss mit dem MOM-geschützten Additionsprodukt 4-36	56
4.2.4 Wittig-Olefinierung und Versuche zum Ringschluss mit dem Methyl-geschützten Additionsprodukt 4-37	60
4.3 Syntheseroute II-2.....	62
4.3.1 Versuche zum intramolekularen Ringschluss	63
4.3.2 Versuche zum säurekatalysierten Ringschluss mit vorheriger Entschützung der Methoxygruppe	70
4.4 Studien zur Funktionalisierung der aromatischen Methylgruppe.....	74
4.5 Syntheseroute III.....	75
4.5.1 Synthese des Silylenolethers	76
4.5.2 Thermolytische β -Eliminierung einer Mannich-Base.....	77
4.5.3 Thermolyse eines Dioxaborinins	79
4.5.4 Säureinduzierte β -Eliminierung	80
4.5.5 Baseninduzierte <i>ortho</i> -Chinonmethid-Synthese	83
4.5.6 Thermische Bildung des <i>ortho</i> -Chinonmethids	84
5 Zusammenfassung und Ausblick	87
5.1 Zusammenfassung	87
5.2 Ausblick.....	93
6 Experimenteller Teil.....	96
6.1 Arbeitstechniken und Analytik	96
6.2 Synthesevorschriften	99
6.2.1 Synthesen der Verbindungen aus Kapitel 4.1	99
6.2.2 Synthesen der Verbindungen aus Kapitel 4.2	111
6.2.3 Synthesen der Verbindungen aus Kapitel 4.3	130
6.2.4 Synthesen der Verbindungen aus Kapitel 4.4	140
6.2.5 Synthesen der Verbindungen aus Kapitel 4.5	141
7 Spektrenanhang	156
8 Literaturverzeichnis.....	208

Abkürzungsverzeichnis

ABCA1	ATP-Binding-Cassette-Transporter A1
ABCG1	ATP-Binding-Cassette-Transporter G1
Ac	Acetyl
Ar	Aromat
AG	Abgangsgruppe
AKT	Proteinkinase B
APCI	Chemische Ionisation bei Atmosphärendruck
Äq	Äquivalent(e)
aq.	wässrig
BF ₃ ·OEt ₂	Bortrifluoriddiethyletherat
BHT	Butylhydroxytoluol
Bn	Benzyl
BOM	Benzyloxymethyl
brsm	based on recovered starting material
Bu	Butyl
bzw.	beziehungsweise
°C	Grad Celsius
cat.	katalytisch
conc.	konzentriert
CSA	Camphersulfonsäure
δ	chemische Verschiebung
d	Dublett
dba	Dibenzylidenaceton
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan

DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMP	Dess-Martin-Periodinan
DMS	Dimethylsulfid
3dSB	3-Deoxyschweinfurthin B
EA	Ethylacetat
<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuss
EI	Elektronenstoßionisation
eIF2 α	eukaryotischer Initiationsfaktor 2 α
ER	Endoplasmatisches Retikulum
ESI	Elektrosprayionisation
Et	Ethyl
<i>et al.</i>	und andere (<i>et alii</i>)
FPP	Farnesylpyrophosphat
g	Gramm
(g)	gasförmig
GC/MS	Gaschromatographie gekoppelt mit Massenspektrometrie
GDP	Guanosindiphosphat
GGPP	Geranylgeranylpyrophosphat
ges.	gesättigt
GI ₅₀	halbmaximale Wachstumshemmungs-Konzentration
GRP78	Glucose-reguliertes Protein 78
GTP	Guanosintriphosphat
h	Stunde(n)
HMGCR	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase
HRMS	Hochauflösende Massenspektrometrie

HWE	Horner-Wadsworth-Emmons
Hz	Hertz
IBP	Mevalonatweg (Isoprenoid Biosynthetic Pathway)
IC ₅₀	mittlere inhibitorische Konzentration
<i>J</i>	Kopplungskonstante
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid
L	Liter
LA	Lewis-Säure
Leu	Leucin
Lsg.	Lösung
LXR	Leber-X-Rezeptor
Lys	Lysin
M	Molarität
m	milli
m (NMR)	Multiplett
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
Met	Methionin
min	Minute(n)
mmu	Milli-Masseneinheit
MOM	Methoxymethyl
Ms	Methansulfonyl
mTOR	mammalian target of rapamycin
<i>n</i> BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
NCI 60	National Cancer Institute 60 human tumor cell line anticancer drug screen
NF1	Neurofibromatose Typ 1
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid

NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
NOESY	Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy
OHC	Hydrocholesterol
ORD	OSBP-related domain
ORP	OSBP-verwandtes Protein
OSBP	Oxysterol-bindendes Protein
PARP	Poly(ADP-Ribose)polymerase
PE	Petrolether
PD-1	Programmed-Cell-Death-Protein-1
PD-L1	Programmed-Cell-Death-1-Ligand-1
PDI	Protein-Disulfid-Isomerase
Ph	Phenyl
Phe	Phenylalanin
PI(4)P	Phosphatidylinositol-4-phosphat
ppm	parts per million
^{<i>i</i>} Pr	<i>iso</i> -Propyl
PTS-Si	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure auf Kieselgel
q	Quartett
quant.	quantitativ
quin.	Quintett
R	Rest
<i>R</i>	<i>rectus</i> (rechts)
<i>R_f</i>	Retentionsfaktor
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
<i>S</i>	<i>sinister</i> (links)
Ser	Serin

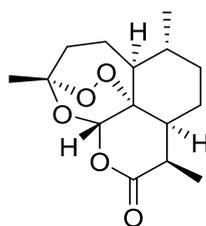
SG	Schutzgruppe
SREBP-2	Sterol-Regulatory-Element-Binding-Protein-2
t	Triplett
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
^t Bu	<i>tert</i> -Butyl
TCM	Traditionelle Chinesische Medizin
TEA	Triethylamin
Tf	Trifluormethansulfonyl
TFA	Trifluoressigsäure
TGN	<i>trans</i> -Golgi-Netzwerk
THF	Tetrahydrofuran
TM	Traditionelle Medizin
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethylethylendiamin
TMS	Trimethylsilyl
TOF	time of flight
TPAP	Tetrapropylammoniumperruthenat
<i>p</i> TsOH	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
UPR	ungefaltete Protein-Antwort
UV	Ultraviolett
Val	Valin
z. B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem

1 Einleitung

„Natural products possess enormous structural and chemical diversity that cannot be matched by any synthetic libraries of small molecules and continue to inspire novel discoveries in chemistry, biology and medicine.“^[1]

Dieser Satz beschreibt zutreffend die große Bedeutung von Naturstoffen für die Wissenschaft – damals und heute.

Es wird vermutet, dass bereits vor 60000 Jahren eine medizinische Nutzung von Pflanzen möglich gewesen sein könnte, da in Gräbern im Irak Pflanzenreste gefunden wurden, die medizinische Eigenschaften besitzen.^[2] Spätestens jedoch in der Traditionellen Medizin (TM), die unter anderem die Traditionelle Chinesische Medizin (TCM), das indische Ayurveda und die Unani-Medizin umfasst, wurden zur Heilung von Beschwerden Naturstoffe verwendet. Das Wissen der TM wird bis heute genutzt und fließt auch in die westliche Medizin ein.^[3] Die Verknüpfung der TCM mit der modernen Wissenschaft wird am Beispiel des 1972 aus *Artemisia annua* isolierten Stoffs Artemisinin (**1-1**) (Abbildung 1) sichtbar, der bis heute zur Behandlung von Malaria eingesetzt wird.^[3,4]



(+)-Artemisinin (**1-1**)

Abbildung 1: Struktur von (+)-Artemisinin.

Durch den hohen Bedarf an Artemisinin, dessen Isolierung aus Pflanzen teuer und nicht ergebnisreich genug ist, bedarf es einer chemischen Synthese des Stoffs, die 2012 von Cook *et al.* veröffentlicht wurde und die es ermöglicht, den Naturstoff in größeren Mengen herzustellen.^[4]

Naturstoffe besitzen eine Vielfalt an Wirkungen, z. B. können sie bei der Behandlung von Krebs eingesetzt werden. Einige Beispielsubstanzen, ihr pflanzlicher Ursprung und ihre Wirkungen sind in **Tabelle 1** aufgelistet.^[5]

Das Problem der geringen natürlichen Verfügbarkeit vieler aus der Natur isolierten medizinisch wirksamen Substanzen macht die Naturstoffsynthese unersetzlich. In **Tabelle 1** sind Beispiele zu Synthesen der Struktur des genannten Naturstoffs angegeben. Die Naturstoffsynthese dient jedoch nicht nur der Herstellung der exakten Struktur des Moleküls, sondern auch dessen struktureller Modifizierung. Dadurch kann die Wirkung von pharmakologisch aktiven Substanzen verstärkt oder verändert werden.^[6]

Tabelle 1: Einige Naturstoffe und ihre Wirkung bzw. Nutzung mit Synthesebeispielen. ZNS = Zentrales Nervensystem.

	Pflanze	Naturstoff	Wirkung/ Nutzung	Synthesebeispiele
1	<i>Papaver somniferum</i>	Morphin	Analgetikum	Gates <i>et al.</i> ^[7]
2	<i>Physostigma venenosum</i>	Physostigmin	Cholesterasehemmer	Julian <i>et al.</i> ^[8]
3	<i>Digitalis purpurea</i>	Digitoxin	herzstärkend	O'Doherty <i>et al.</i> ^[9]
4	<i>Camellia sinensis</i>	Koffein	ZNS stimulierend	Narayan <i>et al.</i> ^[10]
5	<i>Taxus brevifolia</i>	Paclitaxel	Zytostatikum	Nicolaou <i>et al.</i> ^[11]

Die Entwicklung von Krebstherapeutika spielt in der heutigen Zeit eine große Rolle, da Krebs laut World Health Organization die zweithäufigste Todesursache weltweit ist. 2018 starben etwa 9.6 Millionen Menschen an dieser Krankheit.^[12]

Neue Krebsmedikamente können unter anderem auf der Basis von Naturstoffen entwickelt werden. Seit den 1940ern bis 2014 wurden 175 kleine Moleküle für die Krebstherapie genehmigt, darunter sind 49% Naturstoffe oder deren synthetische Derivate.^[13] Dabei können die aktiven Substanzen sowohl aus marinen als auch terrestrischen Lebewesen und Pflanzen isoliert werden und beeinflussen in ihrer Diversität viele verschiedene zelluläre Mechanismen, die mit der Entstehung oder Verbreitung des Krebs im Körper zusammenhängen.^[14]

Ein großer Speicher von Naturstoffen, die eine Aktivität gegen unterschiedliche Krebsarten aufweisen, findet sich in tropischen Pflanzen. Zum Beispiel weist das aus der indonesischen

Pflanze *Artocarpus elasticus* isolierte prenylierte Flavonoid Artonin E (**1-2**) unter anderem eine zytotoxische Wirkung gegen Brustkrebszelllinien auf,^[15] während das aus *Garcinia hanburyi* isolierte Xanthon Forbesione (**1-3**) ein potentielles Krebstherapeutikum gegen das Gallengangskarzinom ist (**Abbildung 2**).^[16] Eine synthetische Herstellung von Forbesione wurde bereits durchgeführt, sodass es unabhängig von der Natur für Studien zur Entwicklung möglicher Krebsmedikamente genutzt werden kann.^[17]

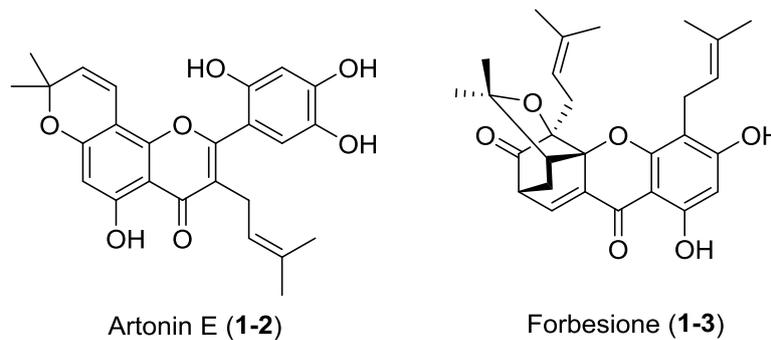


Abbildung 2: Strukturen von Artonin E und Forbesione.

Die Moleküle der Schweinfurthin-Familie, die zum Teil eine zytotoxische Wirkung aufweisen, können ebenfalls aus tropischen Pflanzen – genauer gesagt aus der *Macaranga* Art – isoliert werden.^[18] Bei *Macaranga* handelt es sich um eine tropische Baumart, die der Familie der Wolfsmilchgewächse (*Euphorbiaceae*) angehört. Bereits 1994 waren über 300 verschiedene Spezien der *Euphorbiaceae* bekannt, die unter anderem in Afrika, Asien und auf verschiedenen Inseln des pazifischen und indischen Ozeans gefunden wurden.^[19] Von 1998 bis 2010 wurden 17 Schweinfurthine sowohl aus den Blättern, als auch aus den Früchten verschiedener *Macaranga* Arten isoliert und auf ihre krebshemmende Wirkung untersucht. (+)-Schweinfurthin A (**1-4**, **Abbildung 3**) ist das erste isolierte und gleichzeitig eines der potentesten Moleküle für die Entwicklung neuer Krebstherapeutika. Dabei ist der genaue Wirkmechanismus der Schweinfurthine und ihrer synthetisch hergestellten und ebenfalls biologisch aktiven Analoga bis heute noch nicht aufgeklärt.^[20]

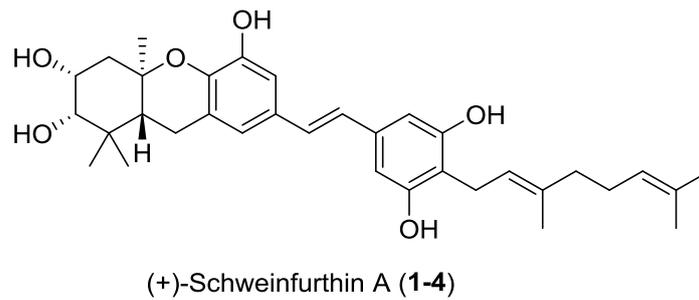


Abbildung 3: Struktur von (+)-Schweinfurthin A.

Um die krebshemmende Aktivität der Schweinfurthine vollständig zu verstehen und so Möglichkeiten für die Entwicklung neuer Krebstherapeutika zu erhalten, bedarf es größerer Mengen der Stoffe, die nur durch synthetische Methoden hergestellt werden können. Da sich auch die nicht natürlichen Analoga der Schweinfurthine als potent erwiesen haben, sind konvergente Synthesen nötig, mit denen sowohl die natürlichen, als auch die modifizierten Strukturen gewonnen werden können. Die Entwicklung möglicher neuer Wege zur Synthese der Kernstruktur von Schweinfurthin A bzw. seiner Analoga als Ausgangspunkt für Totalsynthesen soll in dieser Arbeit vorgestellt werden.

2 Theoretischer Hintergrund

2.1 Isolierung und Strukturen der Schweinfurthine

Der in den 1980ern entwickelte National Cancer Institute 60 human tumor cell line anticancer drug screen (NCI 60) wird bis heute als *in vitro* Werkzeug zur Entdeckung neuer Stoffe für die Entwicklung von Krebsmedikamenten eingesetzt.^[21]

Beim Screening eines Blätterextraktes des kamerunischen Baums *Macaranga schweinfurthii* Ende der 1990er Jahre wurden diverse aktive Stoffe gefunden.^[18] Unter diesen Stoffen isolierten und identifizierten 1998 Beutler *et al.* die ersten drei Substanzen der Schweinfurthin-Familie. Dabei konnten aus 425 g getrockneten Blättern 50 mg Schweinfurthin A (**1-4**), 38 mg Schweinfurthin B (**2-1**) und 25 mg Schweinfurthin C (**2-2**) gewonnen werden, deren Strukturen in **Tabelle 2** dargestellt sind.

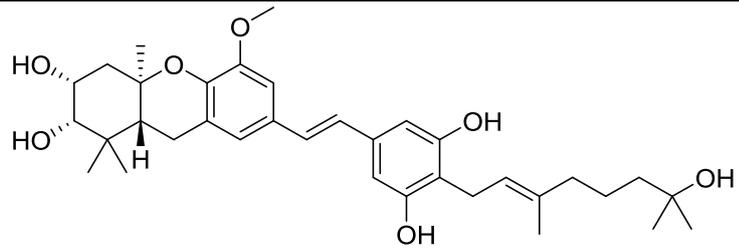
Die drei isolierten Substanzen wurden in einem zeitabhängigen *in vitro* Experiment mit der sensitiven Glioblastom abstammenden Zelllinie (SF-295) und der weitgehend resistenten human-abstammenden Lungen-Adenokarzinom Zelllinie (A549) auf ihre Aktivität getestet. Dabei wies Schweinfurthin A einen mittleren GI₅₀ (halbmaximale Wachstumshemmungskonzentration)-Wert von 0.36 μM und Schweinfurthin B einen mittleren GI₅₀-Wert von 0.81 μM auf. Neben ihrer Aktivität gegenüber ZNS-Linien weisen beide Substanzen auch zytotoxische Aktivität gegenüber Leukämie-, Lungen-, Nieren-, und Brustkrebs-Zelllinien auf. Schweinfurthin C zeigte hingegen nur eine vernachlässigbare Zytotoxizität.^[18]

Tabelle 2: Namen und Strukturen der Schweinfurthine.

Name	Struktur
1 Schweinfurthin A (1-4 , R = H); Schweinfurthin B (2-1 , R = CH ₃)	
2 Schweinfurthin C (2-2)	

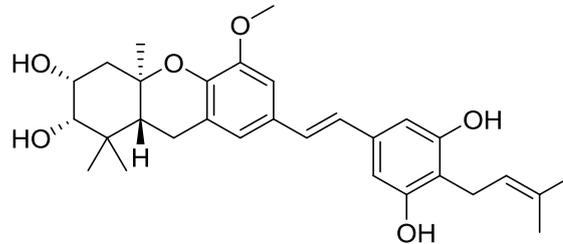
3 Schweinfurthin

D (2-3)



4 Schweinfurthin E

(2-4)

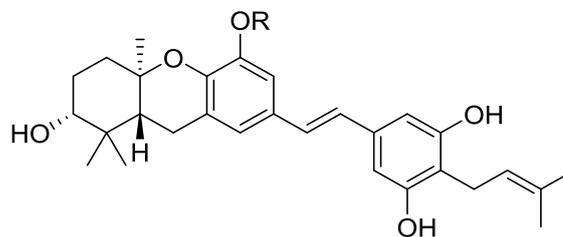


5 Schweinfurthin F

(2-5, R = CH₃);

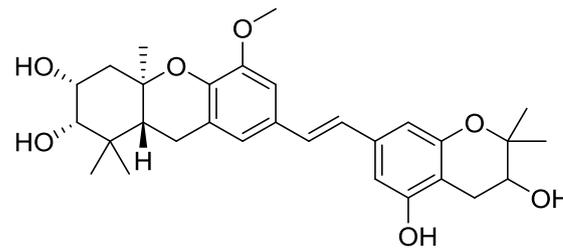
Schweinfurthin

G (2-6, R = H)



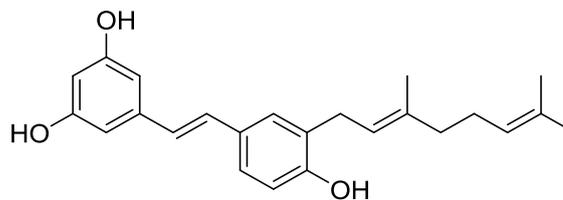
6 Schweinfurthin

H (2-7)



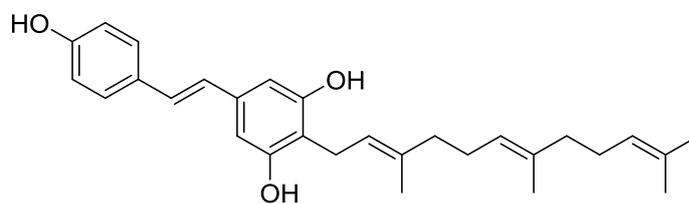
7 Schweinfurthin I

(2-8)



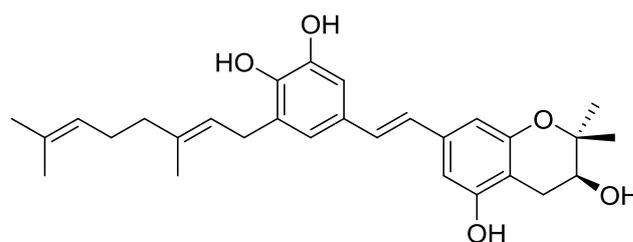
8 Schweinfurthin J

(2-9)



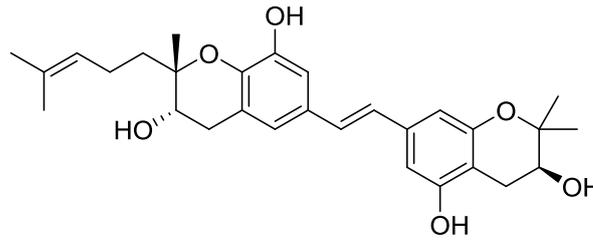
9 Schweinfurthin

K (2-10)



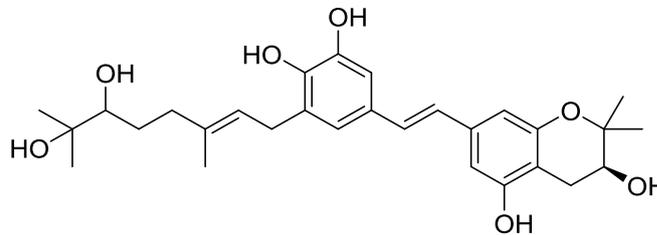
10 Schweinfurthin L

(2-11)



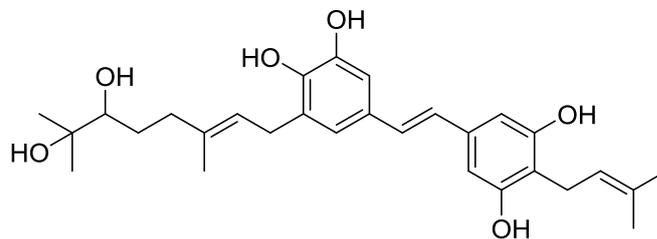
11 Schweinfurthin

M (2-12)



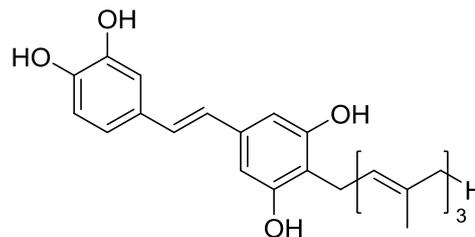
12 Schweinfurthin

N (2-13)



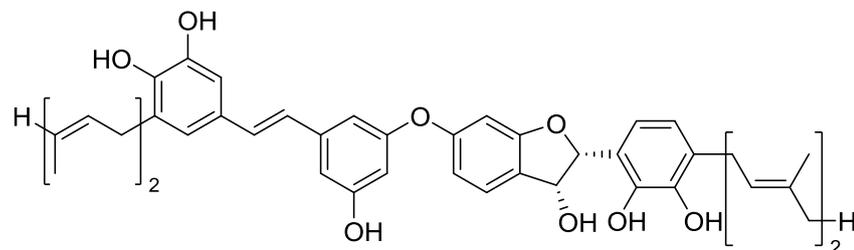
13 Schweinfurthin

O (2-14)



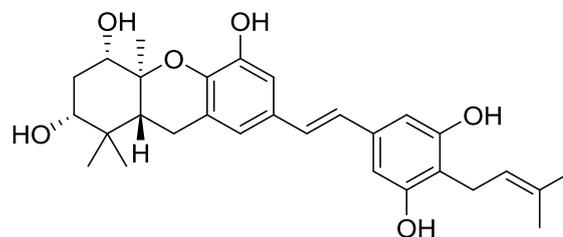
14 Schweinfurthin P

(2-15)



15 Schweinfurthin

Q (2-16)



Zwei Jahre später wurde aus *Macaranga schweinfurthii* die Struktur von Schweinfurthin D (2-3, Tabelle 2) isoliert und dessen Zytotoxizität getestet. Bei Aktivitätsstudien zeigte es ein ähnliches Potential wie Schweinfurthin B.^[22] 2007 wurden aus einem ethanolischen Extrakt der Früchte von *Macaranga alnifolia* die Schweinfurthine E – H gewonnen (Tabelle 2) und

auf ihre Aktivität bezüglich der inhibitorischen Aktivität gegenüber der humanen Eierstockkrebs-Linie A2780 untersucht. Unter den vier Substanzen wiesen Schweinfurthin E (mittlere inhibitorische Konzentration (IC_{50}) = 0.26 μ M) und Schweinfurthin G (IC_{50} = 0.39 μ M) das größte Potential auf.^[23]

Kurz darauf wurden die Schweinfurthine I und J aus den Blättern von *Macaranga schweinfurthii*^[24] und die Schweinfurthine K – Q aus den Früchten von *Macaranga tanarius* isoliert (**Tabelle 2**), von denen Schweinfurthin Q (**2-16**) die stärkste zytotoxische Wirkung gegen humane Glioblastom abstammende Zelllinien (U87) zeigte.^[25]

2.2 Struktur-Wirkungs-Beziehung der Schweinfurthine

Wie in **Tabelle 2** zu sehen ist, handelt es sich bei den Schweinfurthinen um verschieden substituierte *trans*-Stilbene. Bei einigen Schweinfurthinen, unter anderem Schweinfurthin A und B, ist der linke Aromat des Stilbens Teil eines Hexahydroxanthen-Ringsystems, während der rechte Teil einen Aromaten mit zwei Hydroxygruppen und einer Alkylkette enthält. Bei anderen Schweinfurthinen fehlt die Hexahydroxanthen-Struktur und es handelt sich z. B. um zweifach geranylierte Stilbene (Schweinfurthin C) oder Stilbene, deren rechter Aromat Teil eines Chromans ist (Schweinfurthin H, K, L und M). Wie in Kapitel 2.1 erläutert, weisen die verschiedenen Schweinfurthine unterschiedliche Aktivitäten auf und im Folgenden soll auf die Struktur-Wirkungs-Beziehung eingegangen werden. Dabei wurde die Aktivität mit dem NCI 60 ermittelt.

Bereits 1998 wiesen Beutler *et al.* mit ihren Studien die Relevanz des Hexahydroxanthen-Ringsystems im Bezug auf die Aktivität nach. So erwiesen sich Schweinfurthin A und B als potent, während Schweinfurthin C nur eine geringfügige Aktivität zeigte.^[18]

Über verschiedene Syntheserouten, die in Kapitel 2.4 erläutert werden, können sowohl synthetische Veränderungen am ABC-Hexahydroxanthen-Fragment, als auch am D-Ring der allgemeinen Struktur der Schweinfurthine **2-17** erfolgen (**Abbildung 4**) und so die Abhängigkeit der Aktivität von der Struktur untersucht werden.

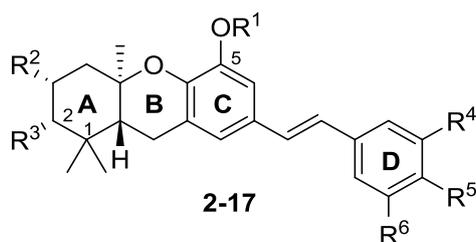


Abbildung 4: Allgemeine Struktur der biologisch aktiven Schweinfurthine.

Bezüglich des D-Rings wurde herausgefunden, dass sowohl eine Methylierung beider phenolischer Hydroxygruppen (R^4 und $R^6 = \text{OH}$), als auch die difluorierte Substanz (R^4 und $R^6 = \text{F}$) die Aktivität deutlich mindern. Dagegen konnte bei einem Derivat mit nur einer Hydroxygruppe ($R^4 = \text{OH}$, $R^6 = \text{H}$) Zytotoxizität nachgewiesen werden. Das bedeutet, dass mindestens eine freie phenolische Hydroxygruppe am D-Ring vorhanden sein muss.

Um die Rolle der Geranylgruppe ($R^5 = \text{C}_{10}\text{H}_{17}$) am D-Ring zu untersuchen, wurde sie zunächst komplett entfernt, was zu einem starken Aktivitätsverlust führte.^[26] Beim Vergleich der Zytotoxizität zweier verschieden alkylierter Substanzen (**Abbildung 5**) wurde festgestellt, dass eine Veränderung der Seitenkette an *para*-Position des D-Rings möglich ist, und der hydrophobe Charakter der Seitenkette mit der zytotoxischen Wirkung zusammenhängt. Dabei führte die Hydroxygruppe in Struktur **2-18** zu einer Verringerung und die Anwesenheit von hydrophoben Methylgruppen in Substanz **2-19** zu einer Erhöhung der Aktivität.^[27]

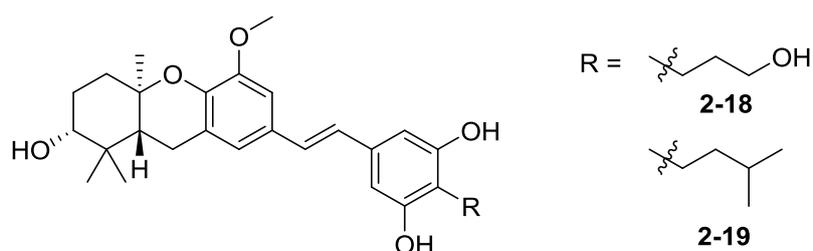


Abbildung 5: Modifizierte Schweinfurthin-Analoga.

In einer weiteren Studie wurde der auf Resorcinol basierende D-Ring durch verschieden funktionalisierte Indole ersetzt. Sowohl in ihrer Aktivität, als auch in ihrem Wirkungsmechanismus weisen diese Analoga eine Ähnlichkeit zu den natürlichen Schweinfurthinen auf.^[28] Zusätzlich könnten diese Substanzen bezüglich ihrer Permeabilität und Löslichkeit für die Medikament-Entwicklung von Nutzen sein.^[20]

Weiterhin wurde herausgefunden, dass sowohl eine Reduktion des *trans*-Stilbens, als auch eine Isomerisierung in das entsprechende *cis*-Olefin eine Abnahme der Zytotoxizität zur Folge hat.^[27] Durch einen Austausch des zentralen Stilben-Olefins durch eine Amidbindung bleibt die Aktivität weitestgehend erhalten, wobei das Isomer mit der Carbonylgruppe am C-Ring und der Amingruppe am D-Ring das aktivere ist. Daher kann vermutet werden, dass elektronenschiebende Gruppen am D-Ring die biologische Aktivität positiv beeinflussen. Durch diese Veränderung im Linker wurde auch die Wasserlöslichkeit verbessert.^[29]

Die natürlich vorkommenden Schweinfurthine weisen eine (*R,R,R*)-Konfiguration auf.^[18] Durch Synthese des (*S,S,S*)-Enantiomers von Schweinfurthin F (**2-5**) und dessen Aktivitätsuntersuchung im Vergleich zur (*R,R,R*)-Struktur konnte bei beiden Enantiomeren eine zytotoxische Wirkung festgestellt werden. Dabei erwies sich das (*S,S,S*)-Enantiomer bei einigen Zelllinien aktiv, bei denen das (*R,R,R*)-Enantiomer nur geringe Aktivität zeigte.^[20]

Dass der Rest R^2 an C-3 im Hexahydroxanthen-Ringsystem der Struktur **2-17** (**Abbildung 4**) entweder ein Proton oder eine Hydroxygruppe sein kann, und die Struktur in beiden Fällen zytotoxische Eigenschaften aufweist, wird bereits bei den natürlich vorkommenden Schweinfurthinen ersichtlich. Bezüglich der Modifikationen an C-5 wurde herausgefunden, dass hier eine Hydroxy- oder Methoxygruppe nötig ist, um die Aktivität zu erhalten. Dabei weisen Analoga mit freier Hydroxygruppe eine höhere Zytotoxizität auf. Es wird vermutet, dass die Fähigkeit des Rests Wasserstoffbrückenbindungen einzugehen einen hohen Einfluss auf die biologische Aktivität hat.^[30]

Zuletzt ist die *trans*-Verknüpfung der Ringe A und B im Tricyclus für die biologische Wirkung nötig, da *cis*-verknüpfte Substanzen keine bedeutende Aktivität mehr aufweisen.^[31]

In **Abbildung 6** ist eine Zusammenfassung der Positionen in einer allgemeinen Schweinfurthin-Struktur **2-17** aufgezeigt. Die Stellen, die eine Veränderung unter Erhalt der Zytotoxizität erlauben, sind blau umrandet und die nicht veränderbaren Stellen lila.

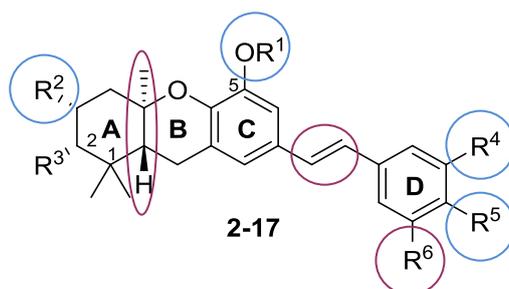


Abbildung 6: Veränderbare (blau) und nicht veränderbare (lila) Positionen an einer allgemeinen Schweinfurthin-Struktur.

2.3 Biologische Aktivität

Wie in Kapitel 2.1 gezeigt wird, weist der Großteil der Schweinfurthine eine unterschiedlich stark ausgeprägte Aktivität gegenüber verschiedenen Krebszelllinien auf. Bis heute wird am genauen Wirkmechanismus der Schweinfurthine geforscht, aber es wurden schon einige Systeme entdeckt, die mit der zytotoxischen Wirkung der Schweinfurthin-Familie zusammen hängen könnten. Diese sollen in den folgenden Kapiteln chronologisch zusammengefasst werden.

2.3.1 Fluoreszenz-markierte Schweinfurthin-Analoga

Wie viele Stilbene weist z. B. auch 3-Deoxyschweinfurthin B (3dSB, **2-20**)^[32] eine gewisse Fluoreszenz unter UV-Licht auf (**Abbildung 7**).

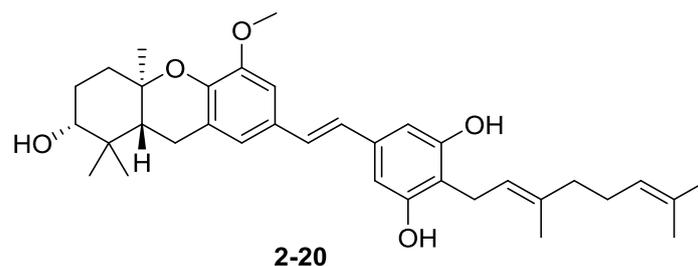


Abbildung 7: Struktur von 3-Deoxyschweinfurthin B.

Diese Eigenschaft kann zur Lokalisation der Substanz in Zellen und somit als Hilfe zur Aufklärung des Wirkmechanismus genutzt werden. Allerdings ist die Fluoreszenz von 3dSB zu gering, um in den Zellen nachgewiesen werden zu können.^[33] Daher synthetisierte 2009 die Gruppe von Wiemer *et al.* mehrere Schweinfurthin-Analoga, deren Fluoreszenz hoch genug war, um sie in Zellen detektieren zu können, und führte Aktivitätstests an den sensitiven SF-295 und den weitgehend resistenten A549 Zelllinien durch. Dabei wurde beobachtet, dass neben der Hemmung des Zellwachstums auch die Zellmorphologie durch die Einwirkung der Schweinfurthine verändert wird. Nachdem die SF-295 Zellen mindestens 24 h mit den fluoreszenzaktiven Schweinfurthin-Analoga behandelt wurden, hatte sich ihre ursprünglich polygonale Form durch einen Rückgang der Zellfläche und eine Verringerung von F-Aktin zu einer spindelförmigen Zellform verändert (**Abbildung 8**).

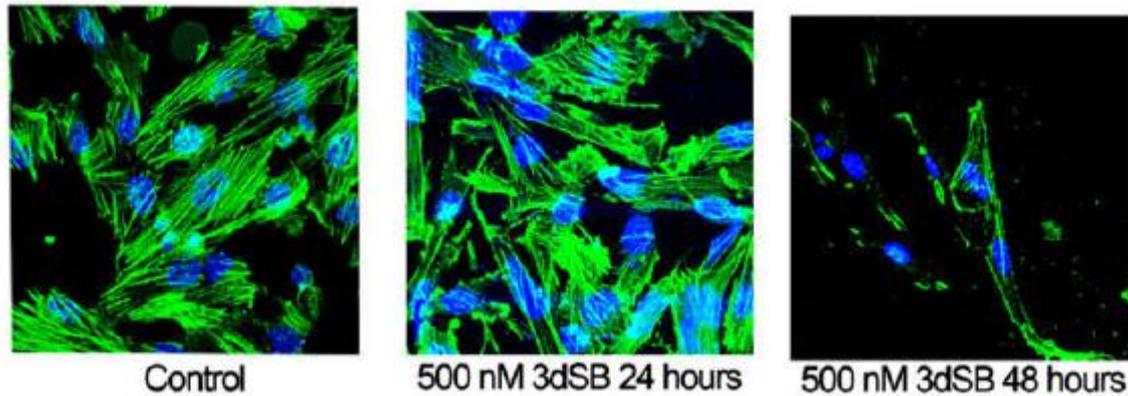


Abbildung 8: Einwirkung von 3dSB (500 nM) auf die Morphologie von SF-295 Zellen nach 24 h (Mitte) und 48 h (rechts) im Vergleich zu nicht behandelten Zellen (links). Der Zellkern erscheint durch eine fluoreszierende Substanz blau und das F-Aktin grün. (Ausschnitt aus ^[33]).

Eine Behandlung der weitgehend resistenten Zellen A549 mit den Schweinfurthin-Analoga zeigte, wie erwartet, auch nach 48 h kaum morphologische Veränderungen der Zellen.^[33,34]

2.3.2 Einfluss auf die Rho-Signaltransduktion

Die in Kapitel 2.3.1 untersuchte Änderung des Aktin-Zytoskeletts unter dem Einfluss der Schweinfurthine lässt eine Auswirkung dieser Substanzen auf die Rho-Signaltransduktion vermuten.^[33] Bei den Rho-GTPasen handelt es sich um eine Unterfamilie der Ras-Superfamilie von kleinen GTPasen, die wichtige Funktionen in der Zelle, wie z. B. Zellwachstum, -teilung, und -beweglichkeit kontrollieren und für den Umbau des Aktin-Zytoskeletts zuständig sind.^[35]

Neurofibromatose Typ 1 (NF1) – auch Morbus Recklinghausen genannt – ist eine autosomal vererbte, genetische Krankheit, die durch eine Mutation im *NF1*-Gen ausgelöst wird und die Bildung von gutartigen und bösartigen Tumoren hervorruft. Das *NF1*-Gen kodiert das Protein Neurofibromin, das im gesunden Zustand für die Herunterregulation von Ras zuständig ist, indem es dieses von seiner aktiven Form, die Guanosintrophosphat (GTP) gebunden hat, in die inaktive Form, die Guanosindiphosphat (GDP) gebunden hat, überführt.^[36] Durch diese Herunterregulation wird die Zellproliferation gehemmt.^[37]

Zusätzlich reguliert Neurofibromin die Rho-Signaltransduktion mit Auswirkungen auf das Aktin-Zytoskelett. Mutationen in *NF1* führen zu einer abnormalen Organisation des Zytoskeletts, welche Folgen auf die Tumorbildung haben kann.^[38]

2010 veröffentlichten Beutler und Reilly *et al.* die ersten Studien zum Einfluss von Schweinfurthin A auf Ras und die Rho-Signaltransduktion. Darin wurde die Wirkung von Schweinfurthin A an humanen SF-295 Hirntumorzellen und einer aggressiven Grad III Astrozytomzelllinie (KR158) von Mäusen untersucht und mit der Wirkung auf die resistenten A549 Lungenkrebszellen verglichen.^[38] Schweinfurthin A zeigte dabei eine dosisabhängige Hemmung der SF-295 und KR158 Zelllinien, während eine Aktivität bei der A549 Linie kaum erkennbar war. Es wird vermutet, dass Schweinfurthin A eine zytotoxische und weniger eine zytostatische Wirkung besitzt. Bei den KR158-Zellen konnten unter dem Einfluss von Schweinfurthin A zeit- und dosisabhängige morphologische Veränderungen des Aktin-Zytoskeletts beobachtet werden. Diese Veränderungen hängen mit der Störung der Rho-Aktivität zusammen, die an KR145-Zellen nachgewiesen wurde.

Fazit dieser Studien war, dass Schweinfurthin A Veränderungen des Aktin-Zytoskelett-Umbaus beeinflusst und die Rho-Signaltransduktion hemmt. Dennoch blieb der genaue Wirkmechanismus von Schweinfurthin A und auch der Ursprung dessen Aktivität *in vivo* in diesen Tests größtenteils unbeantwortet.^[38]

2.3.3 Einfluss von Schweinfurthin A auf das OSBP

2011 wurde das Oxysterol-bindende Protein (OSBP) und sein Paralog, das OSBP-verwandte Protein 4L (ORP4L) als ein Wirkungsziel von Schweinfurthin A identifiziert.^[39]

Die OSBPs bilden eine Familie von Lipidtransferproteinen in eukaryotischen Zellen. Ein Ligand für die Ligandenbindungsdomäne des OSBPs ist 25-Hydrocholesterol (25-OHC). ORPs sind unter anderem am zellulären Lipidtransport, an der Signaltransduktion und an verschiedenen Aspekten der Zellregulation, wie Zellmetabolismus und –proliferation beteiligt. Durch die Verringerung der Aktivität von OSBP kann das Zellwachstum gehemmt werden.^[40]

Zur Untersuchung des Einflusses von Schweinfurthin A auf das OSBP und das ORP4L wurden Kompetitions-Bindungsstudien mit 25-OHC durchgeführt und eine starke Interaktion von Schweinfurthin A mit beiden Proteinen festgestellt. Diese Interaktion führte zu einem Funktionsverlust des OSBPs und des ORP4Ls in Zellen. Ein weiterer Beweis für den direkten Einfluss von Schweinfurthin A auf das OSBP und das ORP4L war die Aktivitätsunterdrückung von Schweinfurthin A in Anwesenheit des natürlichen Liganden 25-OHC.

Eine weitere Möglichkeit für den Einfluss auf die Proteinaktivität könnte sein, dass

Schweinfurthin A auch auf andere Mitglieder der OSBP-Familie eine hemmende Wirkung hat, die zu den antiproliferativen Eigenschaften beiträgt. Solche Mitglieder können z. B. die in Hefe vorkommenden homologen Osh-Proteine sein, auf die in Kapitel 2.3.9 genauer eingegangen wird.

Trotz Bindungsaffinität von Schweinfurthin A an das OSBP und das ORP4L ist der GI_{50} -Wert in menschlichen Krebszellen meist etwa 1000-fach niedriger als für 25-OHC. Dies resultiert möglicherweise daher, dass 25-OHC an eine andere Bindungsstelle der Proteine bindet als Schweinfurthin A, oder dass sich dessen Wirkung bei unterschiedlichen Konformationen der Proteine verändert.^[39]

2.3.4 Einfluss auf den Isoprenoid biosynthetic pathway (IBP)

Ebenfalls wurde im Jahr 2011 der Effekt des synthetischen Analogons 3dSB **2-20** auf die Isoprenoid-Homöostase in Studien mit anderen IBP-Modulatoren untersucht.^[41] Der Mevalonatweg (Isoprenoid biosynthetic pathway, IBP) dient der Biosynthese von Isoprenoiden als Vorstufen von Sekundärmetaboliten in Eukaryoten.^[42]

Bei diesen Studien wurde eine synergistische Wirkung von 3dSB mit dem 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase (HMGCR)-Inhibitor Lovastatin festgestellt. Werden beide Substanzen zusammen gegeben, weisen sie eine höhere Zytotoxizität in humanen malignen Zelllinien auf als die Einzelsubstanzen. Diese synergistische Wirkung wird in einem sterolfreien Serum erhöht und weist somit auf eine Abhängigkeit der Zytotoxizität von 3dSB bezüglich des Isoprenoid-Levels hin. 3dSB als Einzelsubstanz ist nicht in der Lage, direkt die HMGCR zu hemmen, wie in einem *in vitro* Enzymassay untersucht wurde.

Der pleiotrope Effekt von Lovastatin und anderen Statinen resultiert in der Hemmung der Proteinprenylierung. Dieser Effekt wird durch die Zugabe von 3dSB verstärkt, während 3dSB alleine keine hemmende Aktivität der Prenylierung aufweist.

Zuletzt wurde der Einfluss von 3dSB auf die beiden Isoprenoid-Zwischenprodukte Farnesylpyrophosphat (FPP) und Geranylgeranylpyrophosphat (GGPP) untersucht. In den SF-295, A549-Zellen und den Zellen von humanem multiple Myelom (U266) wurde eine dosisabhängige Reduktion des FPP- und GGPP-Gehalts bei der Behandlung mit 3dSB beobachtet. Eine Zuführung von exogenem Mevalonat konnte das intrazelluläre Level zwar wieder stabilisieren, jedoch nicht die zytotoxische Wirkung von 3dSB herabsetzen. Diese Beobachtung führte zu der Vermutung, dass der Wirkmechanismus der Zytotoxizität von 3dSB über die Änderung des FPP- und GGPP-Gehalts hinausreicht.

Durch die komplexe Wirkung von 3dSB auf den IBP konnte der genaue Wirkmechanismus in diesen Versuchen nicht vollständig aufgeklärt werden.^[41] Jedoch wurden 2019 neue Erkenntnisse bezüglich der Wirkung von Schweinfurthin A auf das FPP- und GGPP-Level gewonnen, die in Kapitel 2.3.9 dargestellt sind.

2.3.5 Einfluss auf die Apoptose

Durch die morphologischen Veränderungen der Zelle und dem vermehrten Auftreten von zellulären Ablagerungen unter Einfluss einer Schweinfurthin-Behandlung wurde ein Zusammenhang von dessen Wirkung mit dem Zelltod vermutet. Mit Hilfe des fluoreszenzaktiven Schweinfurthin-Analogen 3dSB-PNBS (**2-21**, **Abbildung 9**), das vom synthetischen 3dSB (**2-20**) abgeleitet ist und eine ausreichende biologische Wirkung besitzt, war es 2012 möglich, Erkenntnisse bezüglich des Einflusses der Schweinfurthine auf die Apoptose zu gewinnen.^[43]

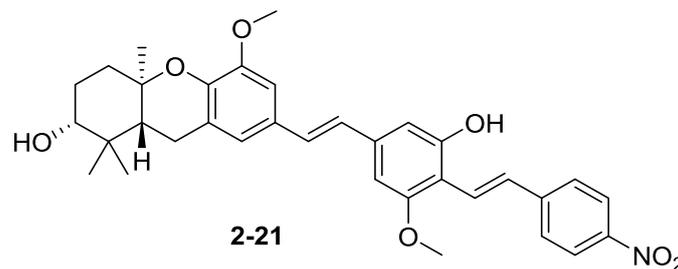


Abbildung 9: Fluoreszenzaktives Schweinfurthin-Analogen 3dSB-PNBS.

Der programmierte Zelltod kann unter anderem durch eine Stressreaktion des Endoplasmatischen Retikulums (ER) eingeleitet werden, wenn z. B. fehlerhaft gefaltete Proteine entstanden sind und sich in der Zelle anreichern. Im Normalzustand verhindern Proteine, sogenannte Chaperone, die fehlerhafte Faltung von neugebildeten Proteinen. Eine Fehlfaltung induziert eine ungefaltete Protein-Antwort (UPR, unfolded protein response), deren Mechanismus die fehlerhaft gefalteten Proteine entfernt und mit der Wiederherstellung des Normalzustands das Zellüberleben sichert. Im Rahmen der UPR kommt es über biochemische Prozesse zur Verringerung der Proteinsynthese. Dabei spielen die Hemmung des eukaryotischen Initiationsfaktors 2α (eIF2 α) und die Erhöhung der Aktivität von Chaperonen wie dem Glucose-regulierten Protein 78 (GRP78) und der Protein-Disulfid-Isomerase (PDI) eine Rolle.^[43–45]

Im Falle einer Apoptose erfolgt die Spaltung der Poly(ADP-Ribose)polymerase (PARP). Unter der Einwirkung von 3dSB und 3dSB-PNBS auf SF-295 Zellen konnte eine PARP-Spaltung beobachtet werden, was bedeutet, dass die Behandlung mit diesen Schweinfurthin-Analoga tatsächlich zur Apoptose führte.

Zusätzlich veranlassten 3dSB und 3dSB-PNBS die zeitabhängige Phosphorylierung von eIF2 α und erhöhten die GRP78- und PDI-Expression. Die Erhöhung der GRP78-Expression war jedoch geringer als bei anderen Wirkstoffen, die ER-Stress induzieren. Daher blieb trotz beobachtetem Einfluss der Schweinfurthin-Analoga auf die UPR unbeantwortet, ob der im ER verursachte Stress direkt von 3dSB und 3dSB-PNBS verursacht wurde, oder eine Nebenwirkung von anderen Wirkmechanismen der Schweinfurthine ist.^[20,43]

2.3.6 Einfluss auf das *trans*-Golgi-Netzwerk

2015 wurde der Einfluss von Schweinfurthin G (**2-6**) auf das *trans*-Golgi-Netzwerk (TGN) und den mTOR/AKT-Signalweg (mTOR = mammalian target of rapamycin, AKT = Proteinkinase B) untersucht.^[46]

Das TGN des Golgi-Apparats ist Teil eines vesikulären, intrazellulären Transportsystems, das neue Proteine und Lipide, die im ER gefaltet wurden, erhält und diese dann weiter verarbeitet. Dabei ist das TGN für die Sortierung und Weiterleitung der Moleküle zuständig.^[47] Der mTOR/AKT-Signalweg kontrolliert das Zellwachstum und das Überleben der Zelle unter zellulärem Stress. Da gerade Tumorzellen meist in einem stressbelasteten Umfeld vorkommen, ist dieser Signalweg für die Entwicklung von Krebsmedikamenten von besonderer Bedeutung.^[48]

In verschiedenen pharmakologischen und bioinformatischen Studien wurde herausgefunden, dass die antiproliferative Wirkung von Schweinfurthin G aus der Hemmung des TGN-Signalwegs resultiert. Dadurch wird die Verteilung bzw. Synthese von wichtigen Lipidkomponenten unterbunden, die z. B. für die Phosphorylierung und damit die Aktivierung der AKT nötig wären. Für die Unterbindung der Phosphorylierung war jedoch eine kontinuierliche Gabe von Schweinfurthin G über 6-24 h nötig, und erst nach 24 h konnte eine starke antiproliferative Aktivität in sensitiven Krebszelllinien beobachtet werden. Daher kann vermutet werden, dass die Wirkung indirekt erfolgt.

Die Hemmung des TGN-Signalwegs führt neben der Dislokation von mTOR auch zur

Entstehung von Stress im ER. Diese beiden Effekte haben ebenfalls einen Einfluss auf die Verminderung der AKT-Aktivität und führen gegebenenfalls in mTOR/AKT-Signalweg abhängigen Zellen zum Anhalten des Zellzyklus und zur Apoptose.^[46]

2.3.7 Einfluss auf den Cholesterolspiegel

In Kapitel 2.3.4 wurde der Einfluss von 3dSB auf FPP erläutert. Da FPP nicht nur eine Rolle in der Isoprenylierung von Proteinen spielt, sondern auch eine Vorstufe für die Cholesterolsynthese darstellt, könnte ein Zusammenhang zwischen der antiproliferativen Wirkung der Schweinfurthine und dem Cholesterolgehalt einer Zelle bestehen. Diesen möglichen Zusammenhang untersuchten Hohl *et al.* im Jahr 2015, indem sie den Einfluss von 3dSB auf die Cholesterolsynthese und den Cholesterolgehalt in verschiedenen Zelllinien betrachteten.^[49]

Bei Cholesterol handelt es sich um ein lebensnotwendiges Lipid, das unter anderem Bestandteil der Zellmembran ist. Da ein zu hoher intrazellulärer Cholesterolspiegel toxisch ist, wird der Gehalt durch die Cholesterol-Homöostase geregelt, deren Mechanismen die Synthese, Aufnahme und den Ausstrom von Cholesterol beeinflussen. Das Sterol-Regulatory-Element-Binding-Protein-2 (SREBP-2) regt bei einem niedrigen Cholesterolspiegel im ER die Synthese und Aufnahme von Cholesterol an. Ist der Gehalt dagegen zu hoch, aktiviert der Leber-X-Rezeptor (LXR) die ATP-Binding-Cassette-Transporter A1 und G1 (ABCA1, ABCG1).^[50] Diese erhöhen den Ausstrom und verringern die Synthese und Aufnahme von Cholesterol.

Zur Untersuchung des Wirkmechanismus von 3dSB auf das Cholesterolgehalt wurden die sensitiven SF-295 und die weniger sensitiven A549-Zelllinien verwendet. Dabei wurde bei einer Behandlung der Zellen mit 3dSB eine zeit- und dosisabhängige Senkung des Cholesterolspiegels durch die Hemmung der Cholesterolsynthese festgestellt. Außerdem konnte eine durch 3dSB induzierte Erhöhung des ABCA1- und ABCG1-Levels sowie ein daraus resultierender gesteigerter Cholesterol-Ausstrom beobachtet werden. Eine anschließend durchgeführte *in vitro* Studie zeigte jedoch keine aktivierende Wirkung von 3dSB am LXR, weshalb eine indirekte Aktivierung des Rezeptors durch 3dSB vermutet wird.^[49] Eine weitere Erforschung des Wirkmechanismus der Schweinfurthine bleibt auch nach dieser Studie erforderlich.

2.3.8 Möglichkeiten zur Nutzung in der α PD-1 Immuntherapie

Der in Kapitel 2.3.4 beschriebene Einfluss der Schweinfurthine auf den Mevalonatweg führte die Gruppe von Schell *et al.* im Jahr 2019 zu der Annahme, dass Schweinfurthine ebenfalls bei der Entwicklung von Immuntherapien zur Krebsbehandlung nützlich sein könnten, da der Mevalonatweg die Immunantwort beeinflussen kann.^[51,52]

Das Zusammenspiel des Programmed-Cell-Death-Proteins-1 (PD-1) und seines Liganden PD-L1 (Programmed-Cell-Death-1-Ligand-1) spielt in der Immuntherapie zur Krebsbehandlung eine wichtige Rolle. Es hemmt das Überleben und die Funktion von T-Zellen, woraus eine schwächere Antitumorantwort resultiert. Die Blockade des PD-1-Wegs durch die Antikörper basierte PD-1-Immuntherapie kann die T-Zellen neu beleben, die daraufhin die Bekämpfung des Krebs kontrollieren.^[36] In der 2019 veröffentlichten Studie wird die Nützlichkeit der synthetischen Schweinfurthin-Analoga TTI-3114 (**2-22**) und TTI-4242 (**2-23**, **Abbildung 10**)^[28] bezüglich der anti-PD-1 (α PD-1) Immuntherapie untersucht.

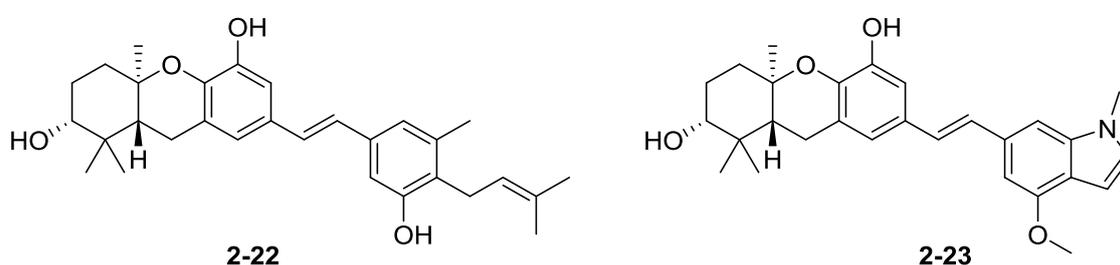


Abbildung 10: Strukturen von TTI-3114 (**2-22**) und TTI-4242 (**2-23**).

Die Aktivität der beiden Schweinfurthin-Analoga wurde an verschiedenen Melanomzelllinien (z. B. an der aggressiven Maus-Melanom Zelllinie B16.F10) getestet. Beim Einsatz einer der beiden Substanzen in Kombination mit der α PD-1-Immuntherapie konnte eine dauerhafte Rückbildung des Tumors und eine längere Lebenserwartung der Mäuse beobachtet werden. Erfolgte dagegen die Behandlung der Mäuse nur mit TTI-3114 oder TTI-4242 wurden meist nur kurzzeitige Antitumorwirkungen erzielt.

Dieses Ergebnis könnte die α PD-1-Immuntherapie verbessern und regt zu weiteren Forschungen in diesem Gebiet an.^[51]

2.3.9 Einfluss von Schweinfurthin A auf den Lipid-Metabolismus im Hefe-Modell

In Kapitel 2.3.3 wurde bereits der Einfluss von 3dSB auf OSBPs erläutert. In der 2019 durchgeführten Studie von Moosavi und Yang *et al.* wurde die Auswirkung von Schweinfurthin A auf die Osh-Proteine am Hefe-Modell untersucht.^[54]

In Hefen existieren sieben und im Menschen zwölf verschiedene Osh-Proteine, deren genaue Funktion bis heute noch nicht eindeutig geklärt ist. Wahrscheinlich sind sie für den Transport von Sterol und Phosphatidylinositol-4-phosphat (PI(4)P) zwischen zwei Organellmembranen zuständig. Zusätzlich besteht die Möglichkeit, dass die Osh-Proteine unter anderem den Lipid-Signalweg und die Membranreorganisation koordinieren.^[55]

Für die Versuche musste mit einer für humane Krebszellen toxischen Schweinfurthin A-Konzentration gearbeitet werden, da die Zellwände von Hefen normalerweise nicht für Chemikalien durchlässig sind. Bei der Behandlung von Hefezellen, die alle Osh-Proteine beinhalten und solchen, die nur einzelne Osh-Proteine besitzen, wurde eine Selektivität von Schweinfurthin A auf Osh1, Osh2 und Osh7 festgestellt, wobei Osh2 das Hauptziel war. In Zellen, die nur Osh2 enthielten, wurde durch Schweinfurthin A das Zellwachstum gehemmt bzw. die Zelle wurde apoptotisch.

Über computerbasierte Studien konnten Einblicke in die Interaktion von Schweinfurthin A mit Osh2 gewonnen werden. Der Hexahydroxanthen-Teil des Moleküls bildet Wasserstoffbrückenbindungen zu Ser105, Val113 und Lys201 an Osh2 aus, während sich die Isoprenoidkette in eine hydrophobe Tasche legt und dort von Leu41, Leu45, Leu58, Met56 und Phe174 umgeben ist (**Abbildung 11**). Da Ergosterol, das natürliche Substrat von Osh2, eine ähnliche Anordnung an der Bindestelle besitzt, konnte mit diesem Ergebnis eine Interaktion von Schweinfurthin A und Osh2 vermutet werden. Diese Interaktion wiederum könnte zu einer Störung des Sterol/PI(4)P-Transports zwischen den Membranen führen.^[54]

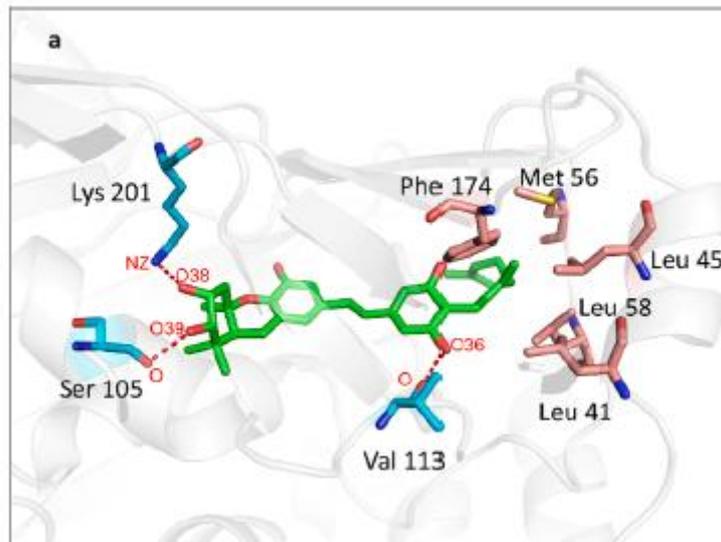


Abbildung 11: Bindung von Schweinfurthin A an Osh2.^[54]

Obwohl die Hefezellen, die mehrere Osh-Proteine besaßen, weitgehend resistent gegenüber Schweinfurthin A waren, existieren in menschlichen Zellen zwölf Osh-Proteine. Daher könnte der untersuchte Effekt als Wirkmechanismus in menschlichen Zellen nicht zutreffen. Es könnte aber auch eine Erklärung für die Selektivität von Schweinfurthin A für bestimmte Krebsarten sein, da unterschiedliche Krebsgewebe eventuell verschiedene OSBP-Level exprimieren und so die Aktivität von Schweinfurthin A beeinflussen.

Um die Wirkung von Schweinfurthin A zu verstehen wurden zusätzlich Versuche mit den Enzymen, die für den Sterol/PI(4)P-Metabolismus zuständig sind, durchgeführt. Eines dieser Enzyme ist Coq1. In Kapitel 2.3.4 wurde erläutert, dass 3dSB zur Reduktion des FPP- und GGPP-Gehalts führte. Auch eine Störung von Coq1 führt zur Verringerung des FPP- und GGPP-Gehalts^[56] und sollte daher eigentlich die Toxizität von Schweinfurthin A steigern. Da während der Testung jedoch beobachtet wurde, dass Coq1 die Toxizität von Schweinfurthin A verringerte, wird vermutet, dass diese nicht von der Reduktion des FPP- und GGPP-Gehalts abhängt.^[54]

2.3.10 Einfluss von Schweinfurthin G auf das OSBP

Basierend auf der bisherigen Forschung veröffentlichten Péresse, Roussi und Mesmin *et al.* 2020 ihre neuesten Erkenntnisse über die Wirkung von Schweinfurthin G (2-6) auf das OSBP. Dabei wurden die fluoreszierenden Eigenschaften von Schweinfurthin G genutzt, um dieses in der Zelle lokalisieren zu können.^[57]

Zunächst wurde die intrazelluläre Verteilung des OSBPs am TGN und im Zytosol nach Zugabe von Schweinfurthin G untersucht. Schon nach der kurzzeitigen Gabe von niedrigen Mengen an Schweinfurthin G konnte eine Anreicherung des OSBPs am TGN beobachtet werden. Nach einer 24 h langen Behandlung der Zellen mit Schweinfurthin G wurde eine fast vollständige Lokalisation von OSBP im Zytosol und eine morphologische Veränderung des TGN festgestellt. Aufgrund dieser Beobachtungen wurde vermutet, dass Schweinfurthin G den Transport durch das TGN langanhaltend beeinflusst. Eine zusätzliche Studie, bei der der Transport eines neu gebildeten Enzyms vom ER zum TGN unter dem Einfluss von Schweinfurthin G untersucht wurde, zeigte, dass die Substanz keine Wirkung auf den Eintritt des Enzyms in den Golgi-Apparat (pre-Golgi) hat, jedoch den Austritt von post-Golgi Transportintermediaten verzögert.

Durch die fluoreszierenden Eigenschaften von Schweinfurthin G konnte in zeitabhängigen Studien die Aufnahme von Schweinfurthin G in das TGN beobachtet werden. Es wurde festgestellt, dass die Substanz schnell die Plasmamembran durchdrang und schon nach 5-10 Minuten in der perinuklearen Region zu finden war. Die Anreicherung von Schweinfurthin G im TGN wurde jedoch vorwiegend bei Zellen beobachtet, die eine erhöhte OSBP-Expression aufwiesen. Diese Beobachtung lässt auf eine hohe Selektivität von Schweinfurthin G bezüglich des OSBP schließen.

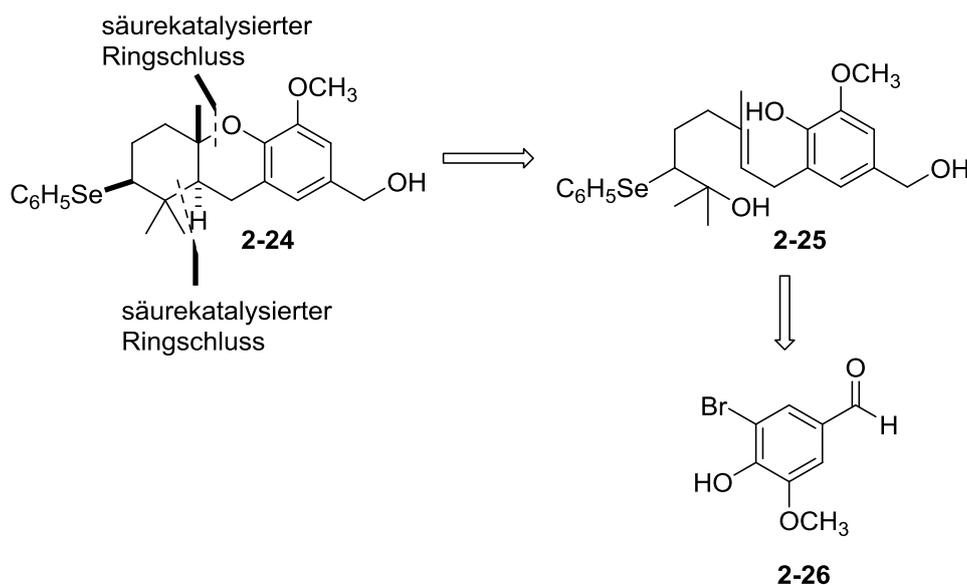
In weiteren Fluoreszenz-Experimenten konnte die hydrophobe Lipidbindungstasche des OSBP (OSBP-related domain, ORD) als Wirkungsort von Schweinfurthin G identifiziert werden. Diese Interaktion von Schweinfurthin G mit der ORD beeinflusst den gesamten durch das OSBP katalysierten Lipidaustausch-Zyklus und dadurch z. B. auch den Cholesteroltransport. Für das Verständnis des genauen Mechanismus der Bindung von Schweinfurthin G an die ORD wird noch weitere Forschung benötigt.^[57]

2.4 Bisherige Synthesen der Hexahydroxanthen-Kernstruktur und (+)-Schweinfurthin A

Aufgrund der geringen Mengen an Schweinfurthinen, die aus der Natur isoliert werden können,^[18] wird seit 1999 an synthetischen Methoden zur Herstellung der verschiedenen Schweinfurthine und ihrer nicht natürlich vorkommenden Analoga geforscht. Da es sich bei den biologisch relevanten Substanzen um die Schweinfurthine handelt, die ein Hexahydroxanthen-Ringsystem besitzen (Kapitel 2.2) und die Synthese des Tricyclus Thema dieser Arbeit ist, soll im folgenden Kapitel auf die Entwicklung von Hexahydroxanthen-Synthesen eingegangen werden, die 2011 zur ersten Totalsynthese von (+)-Schweinfurthin A (**1-4**)^[58] führten.

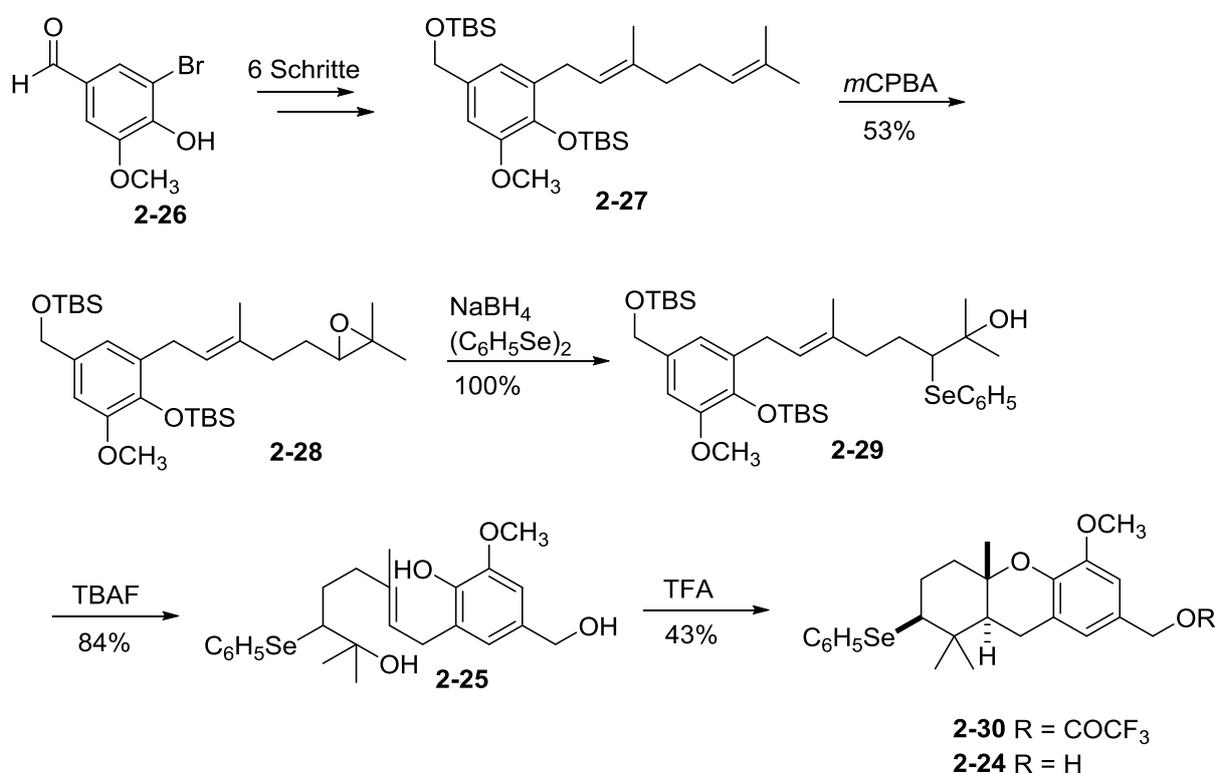
2.4.1 Synthese des Hexahydroxanthen-Fragments mittels säurekatalysierter Kaskadenreaktion

2002 wurden von Wiemer *et al.* eine Synthese des Hexahydroxanthen-Kernfragments **2-24** entwickelt (**Schema 1**), das über eine säurekatalysierte Cyclisierung aus dem Hydroxyselenid **2-25** gewonnen werden sollte.^[59]



Schema 1: Retrosynthese des Hexahydroxanthen-Fragments **2-24** nach Wiemer *et al.*^[59]

Als Edukt der Synthese des Hexahydroxanthen-Kernfragments **2-24** diene Bromvanillin (**2-26**), das in sechs Schritten reduziert, geschützt und geranyliert wurde, um das alkylierte Aren **2-27** zu erhalten (Schema 2).^[59] Nach der Epoxidierung des Arens **2-27** mit *meta*-Chlorperbenzoesäure (*m*CPBA) wurde das Epoxid mit dem *in situ* hergestellten Phenylselenid-Anion geöffnet, um das Hydroxyselenid **2-29** zu generieren.^[60] Die Phenylselenid-Gruppe wurde an dieser Position eingeführt, da sie das terminale Kation stabilisieren und so sowohl die Ausbeute, als auch die Stereochemie während des Ringschlusses verbessern sollte.^[61]

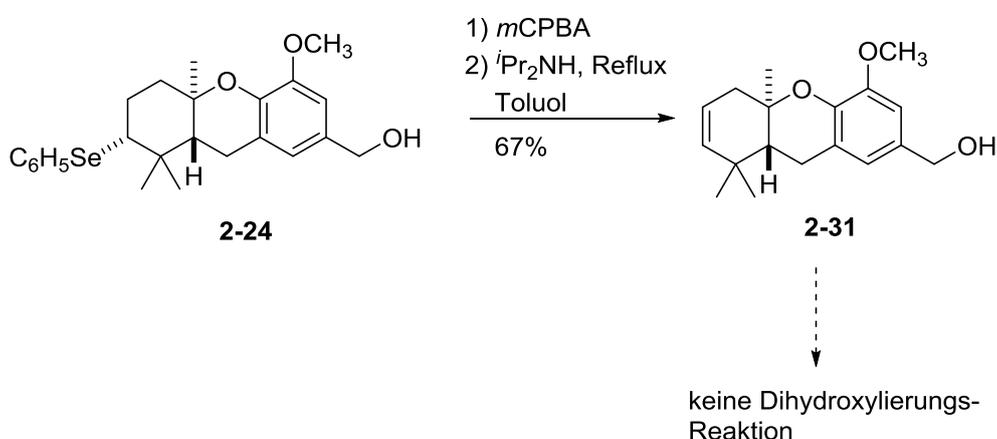


Schema 2: Synthese der Hexahydroxanthen-Kernstruktur nach Wiemer *et al.*^[59]

Nach globaler Entschützung der *tert*-Butyldimethylsilyl (TBS)-Gruppen des Hydroxyselenids **2-29** mit Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) erfolgte die säurekatalysierte Cyclisierung des tertiären Alkohols **2-25** zum Hexahydroxanthen-Alkohol **2-24** und dem instabilen Hexahydroxanthen-Trifluoracetat **2-30** in 43% Ausbeute (**2-30** und **2-24** zusammen).^[59]

2.4.2 Synthese von 3-Deoxyschweinfurthin B

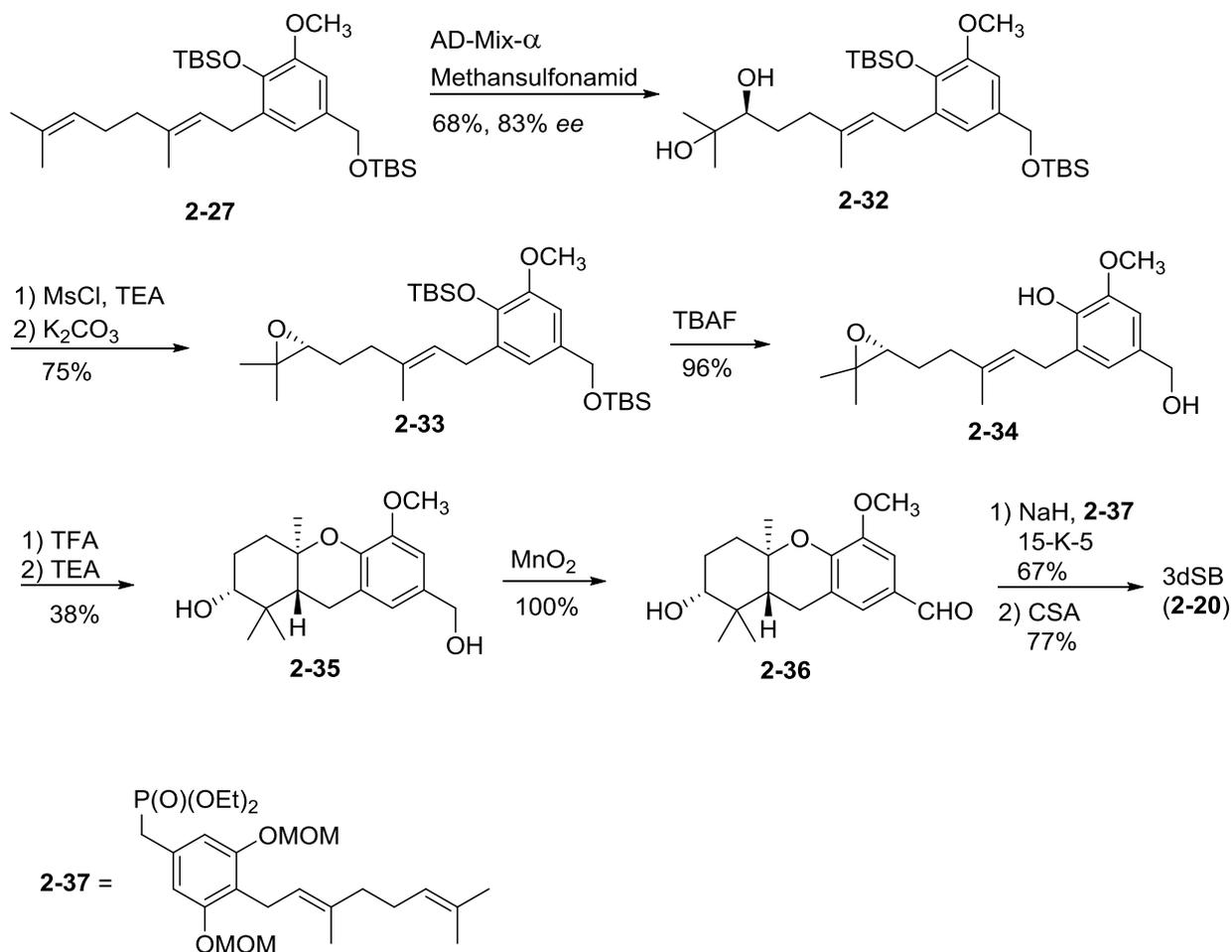
2005 veröffentlichten Wiemer *et al.* die Synthese von 3dSB (**2-20**).^[32] Ausgehend von dem bereits in Kapitel 2.4.1 dargestellten racemischen Hexahydroxanthen-Alkohol **2-24** wurde das Phenylselenid mit *m*CPBA oxidiert und das daraus resultierende Selenoxid thermisch eliminiert (**Schema 3**).^[62] Jedoch scheiterten alle Versuche, das entstandene Olefin **2-31** mit OsO₄ oder Kaliumosmat zu dihydroxylieren,^[63] und es wurde eine alternative Synthesestrategie entwickelt, die ebenfalls einen säurekatalysierten Ringschluss und eine Horner-Wadsworth-Emmons (HWE)-Reaktion zur Fertigstellung des Schweinfurthins enthielt.



Schema 3: Weitere Reaktionen des Tricyclus **2-24**.^[32]

Ausgehend von Vanillin wurde nach bekannter Methode das geranylierte Aren **2-27** synthetisiert,^[59] das mit dem AD-Mix- α und Methansulfonamid zum *S*-konfigurierten Diol **2-32** umgesetzt wurde (**Schema 4**).^[64] Nach der darauffolgenden Generierung des Mesylats mit MsCl entstand das Epoxid **2-33** *in situ* durch einen nucleophilen Rückseitenangriff des tertiären Alkoholats. Anschließend wurden beide TBS-Gruppen mit TBAF zum Diol **2-34** entschützt und es konnte der säurekatalysierte Ringschluss mit Trifluoressigsäure (TFA) zum Trifluoressigsäure-Ester erfolgen, welcher mit Triethylamin (TEA) zum Benzylalkohol **2-35** hydrolysiert wurde. Daraufhin erfolgte die Oxidation des Alkohols **2-35** mit MnO₂ zum Aldehyd **2-36**, der im letzten Schritt in einer modifizierten HWE-Reaktion^[65] mit dem Phosphonat **2-37** zum Methoxymethyl (MOM)-geschützten 3dSB umgesetzt wurde. Das für die Kondensation verwendete Phosphonat **2-37** wurde nach Wiemer *et al.* in acht Schritten aus 3,4-Dihydroxybenzoesäure synthetisiert.^[66] Zuletzt wurden die MOM-Schutzgruppen mit

Camphersulfonsäure (CSA) entschützt und so enantiomerenangereichertes 3dSB (**2-20**) gewonnen.^[32]



Schema 4: Synthese von 3dSB (**2-20**) nach Wiemer *et al.*^[32]

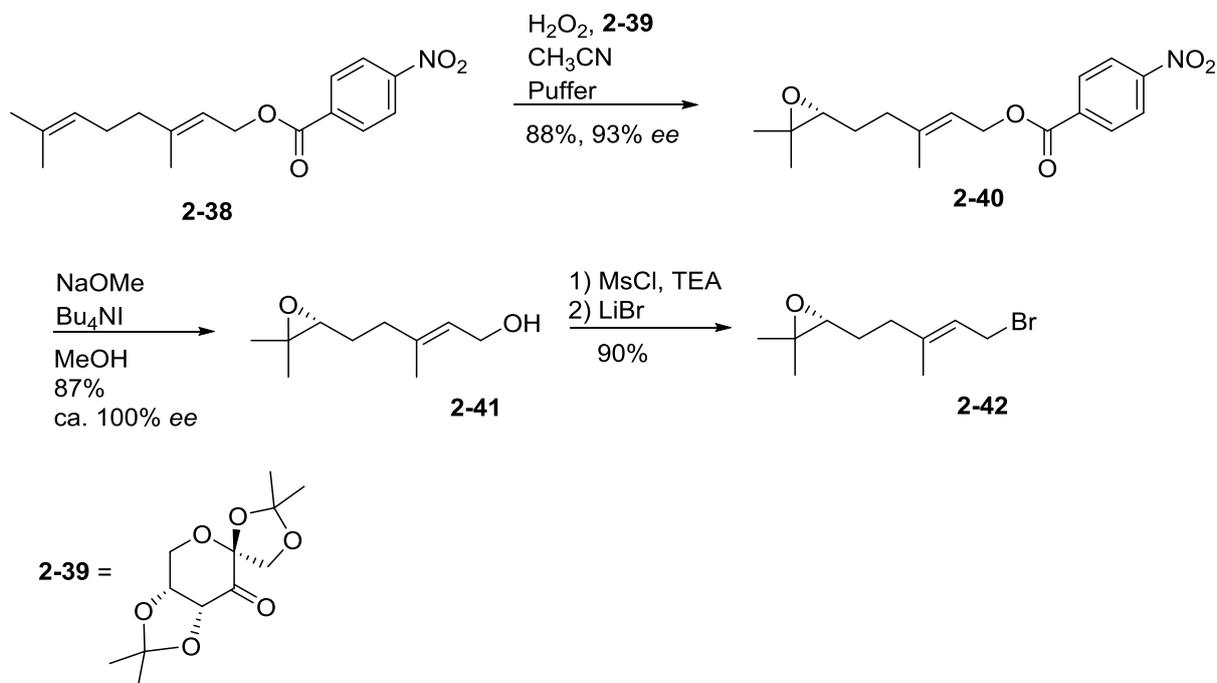
Dieselbe Route wurde ebenfalls zur Synthese von enantiomerenreinem (*R,R,R*)- bzw. (*S,S,S*)-Aldehyd **2-36** genutzt. Hierbei erfolgte die Trennung des Haupt- und Nebenantiomers auf der Stufe des Diols **2-32** mittels Säulenchromatographie der entsprechenden Methylmandelsäureester.^[32]

2.4.3 Shi-Epoxidierung zur Optimierung der Hexahydroxanthen-Synthese

Da die bisher bekannte Synthese der Epoxide und die Trennung der Enantiomere umständlich war, veröffentlichten Wiemer *et al.* 2008 die Nutzung der Shi-Epoxidierung zur Optimierung der Hexahydroxanthen-Synthese.^[67]

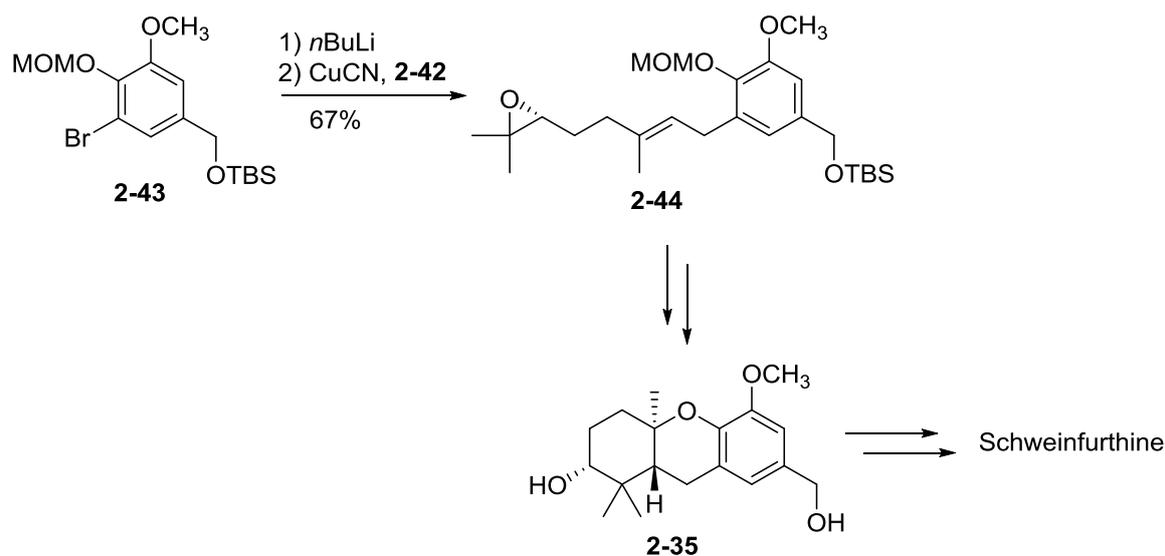
Da mit der direkten Shi-Epoxidierung^[68,69] des Arens **2-27** sowohl mit TBS-, als auch mit MOM-Schutzgruppen keine deutlich bessere Ausbeute erzielt werden konnte, sollte das Epoxid in einer separaten Synthese als Arylbromid gebildet und dann mit dem aromatischen Rest als organometallisches Nucleophil verknüpft werden.^[67]

Sowohl das *S*-, als auch das für diesen Syntheseplan benötigte *R*-(6,7)-Epoxygeranyl bromid (**2-42**) sind literaturbekannt (**Schema 5**).^[70,71] Als Edukt für deren Herstellung diente der *p*-Nitrobenzoesäureester **2-38**,^[72] der mit H₂O₂ und in Gegenwart des Katalysators **2-39** mit einer Ausbeute von 88% epoxidiert wurde.^[68,69] Bei dieser Reaktion wurden nur maximal 5% an Edukt und nur Spuren des regioisomeren Monoepoxids und des Diepoxids isoliert. Nach anschließender Hydrolyse des Esters und Reaktion mit MsCl und LiBr konnte das Epoxybromid **2-42** gewonnen werden.^[67]



Schema 5: Synthese von *R*-(6,7)-Epoxygeranyl bromid (**2-42**) nach Wiemer *et al.*^[67]

Das Arylbromid **2-43** wurde daraufhin über einen Halogen-Metall-Austausch und anschließender Transmetallierung mit CuCN mit dem Epoxybromid **2-42** gekoppelt (**Schema 6**).^[73] Aus dem in 67% Ausbeute erhaltenen Produkt **2-44** konnte mit den in den vorherigen Kapiteln beschriebenen Reaktionsbedingungen der Tricyclus **2-35** gewonnen werden, der dann mit den entsprechenden Phosphonaten zu verschiedenen Schweinfurthinen umgesetzt werden kann.^[67]



Schema 6: Kupplung des Epoxybromids **2-42** mit dem metallierten Aren.^[67]

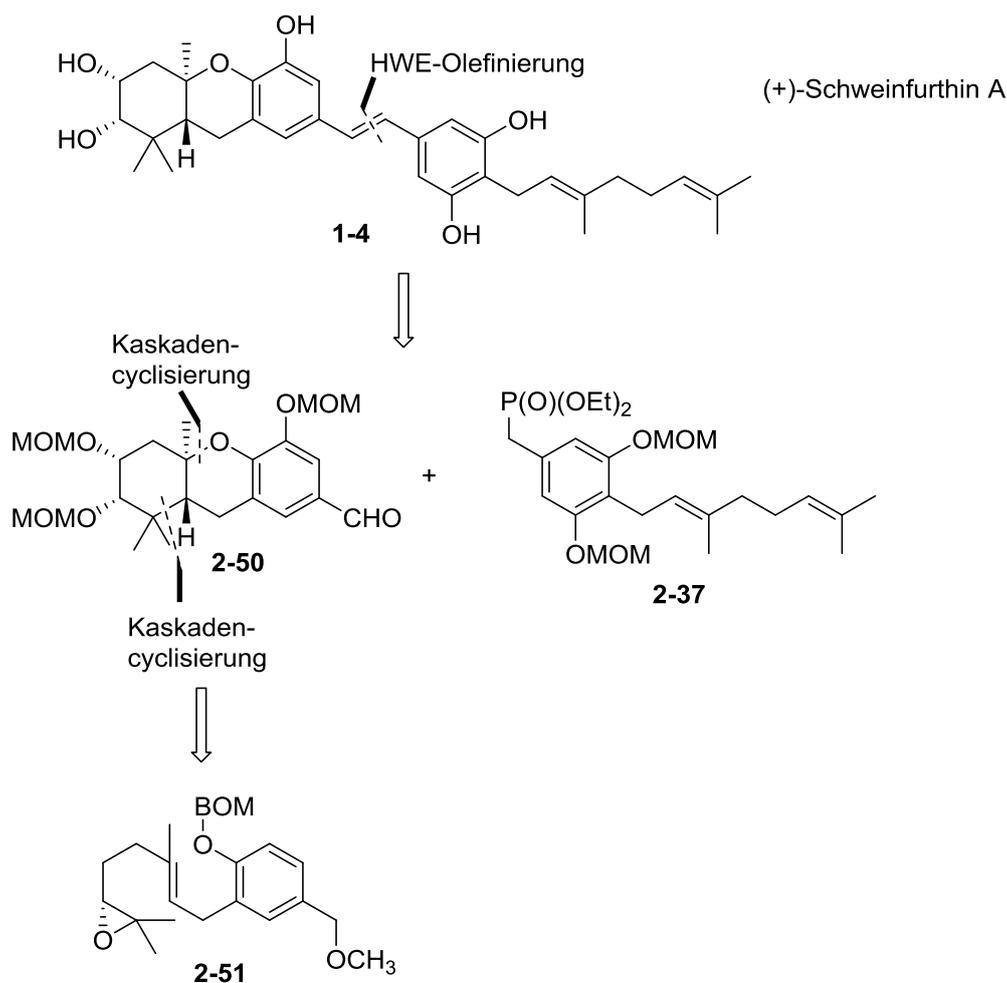
2.4.4 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ induzierte Kaskadencyclisierung

Da der bisher bei der Synthese verschiedener Schweinfurthine verwendete säurekatalysierte Ringschluss mit TFA in relativ niedrigen Ausbeuten resultierte, veröffentlichten Wiemer *et al.* 2008 eine Lewis-Säuren-induzierte Kaskadencyclisierung des Epoxids **2-45** zur Generierung der Hexahydroxanthen-Kernstruktur (**2-46/2-47**, **Schema 7**).^[74]

HWE-Kondensationen gekoppelt werden, um verschiedene Schweinfurthine, z. B. Schweinfurthin G und F und Schweinfurthin-Analoga, z. B. 3dSB, zu gewinnen.^[74]

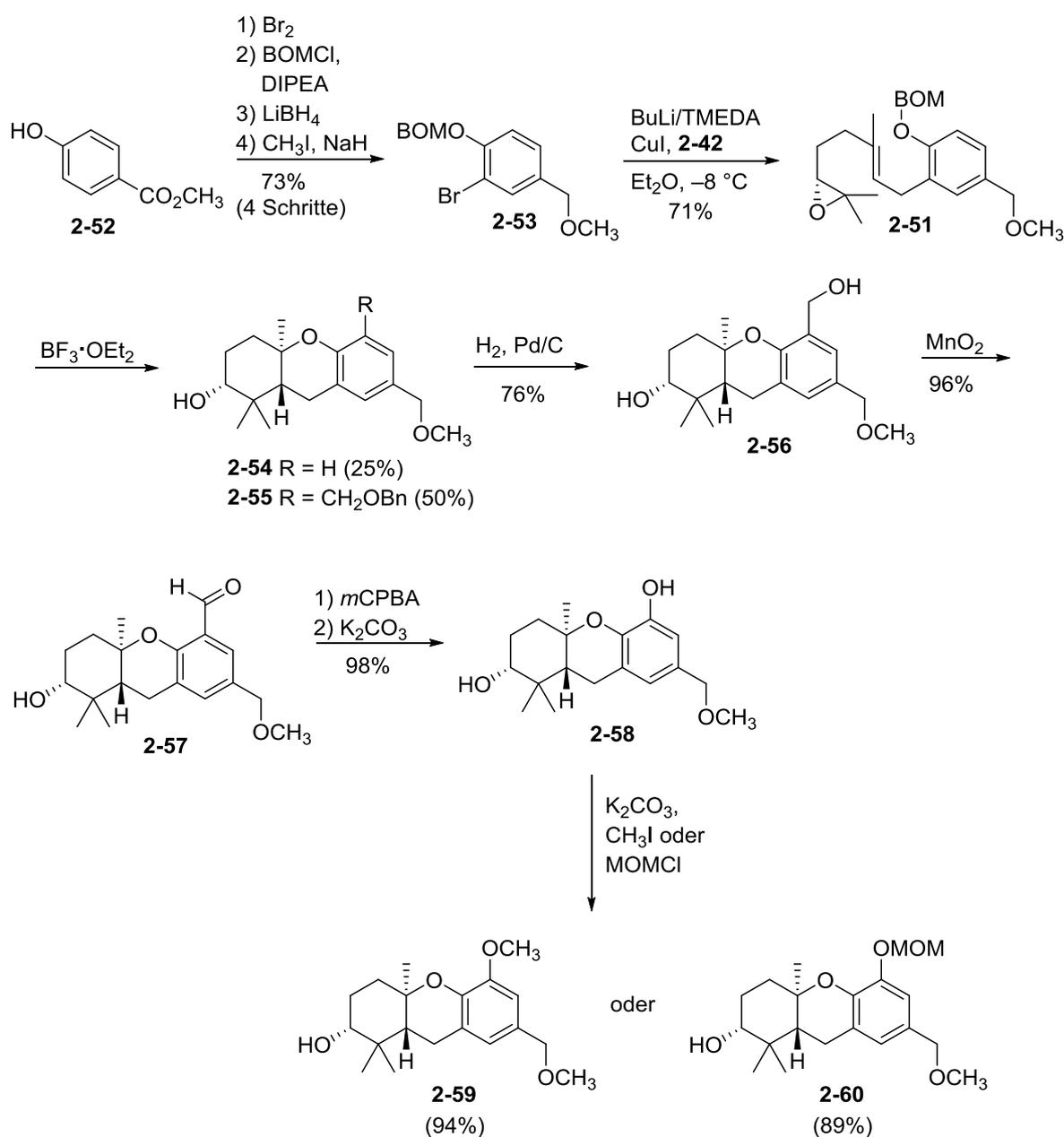
2.4.5 Totalsynthese von (+)-Schweinfurthin A

Basierend auf den bisherigen Ergebnissen zur Synthese der Hexahydroxanthren-Kernstruktur wurde 2011 von Wiemer *et al.* die erste Totalsynthese von (+)-Schweinfurthin A (**1-4**, **Schema 9**) veröffentlicht, die 20 Syntheseschritte umfasst. Der Hexahydroxanthren-Tricyclus des Moleküls wurde dabei mittels $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ induzierter Kaskadencyclisierung aus dem Epoxid **2-51** gewonnen.^[74] Daraufhin erfolgte die Kupplung des tricyclischen Aldehyds **2-50** über eine Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion^[75] an das Phosphonat **2-37**^[66] um (+)-Schweinfurthin A (**1-4**) zu erhalten (**Schema 9**).^[58]



Schema 9: Retrosynthese von (+)-Schweinfurthin A nach Wiemer *et al.*^[58]

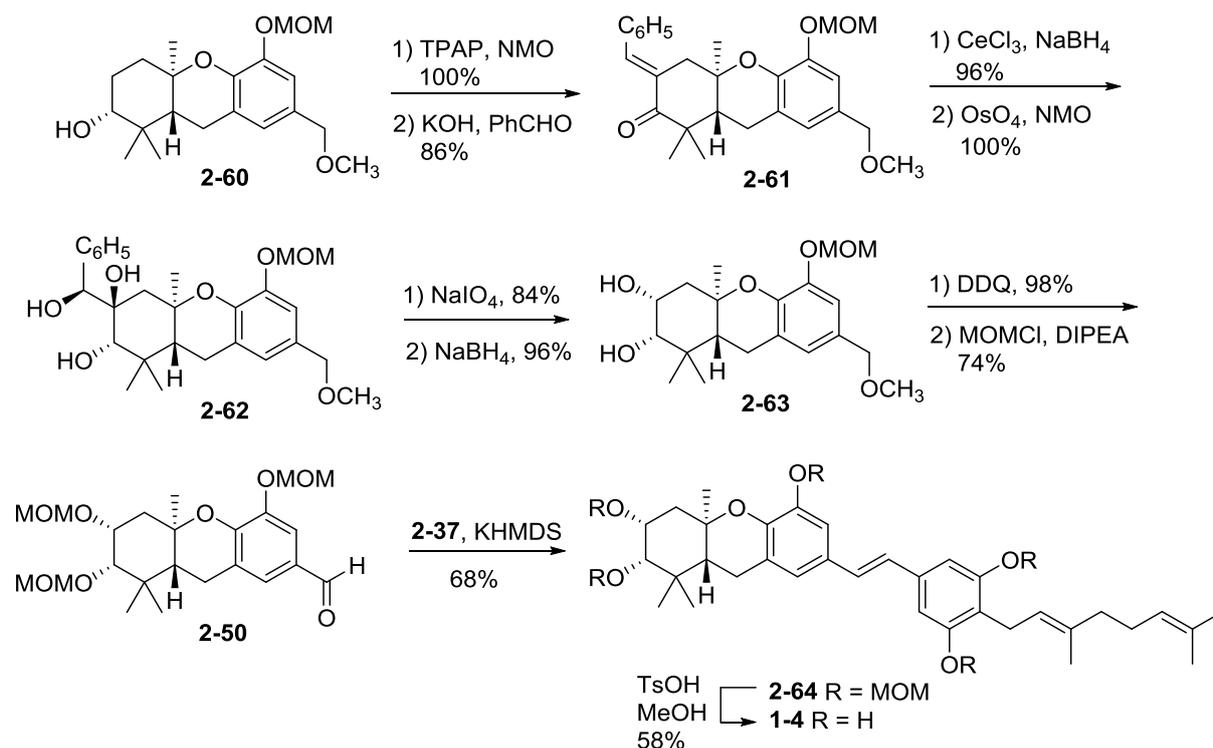
Als Edukt für die Totalsynthese wurde Methyl-4-hydroxybenzoat (**2-52**) verwendet, welches zunächst bromiert und mit einer BOM (Benzyloxymethyl)-Gruppe geschützt wurde (**Schema 10**). Nach der Reduktion des Esters mit LiBH_4 und der folgenden Methylierung konnte das Aren **2-53** im 50 g Maßstab synthetisiert werden. Daraufhin wurde durch einen Halogen-Metall-Austausch und Zugabe von (*R*)-6,7-Epoxygeranyl bromid (**2-42**) das Epoxid **2-51** gewonnen,^[67] das nun durch $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ über die Kaskadencyclisierung zu einer untrennbaren Mischung aus dem unsubstituierten und substituierten Tricyclus **2-54** und **2-55** geschlossen werden konnte.^[58] Der Tricyclus **2-55** wurde dabei durch eine Friedel-Crafts-Alkylierung am Aromaten mit $\text{PhCH}_2\text{OCH}_2^+$ gebildet.



Schema 10: Synthese zweier Hexahydroxanthen-Fragmente nach Wiemer *et al.*^[58]

Nach der Hydrogenolyse der BOM-Schutzgruppe konnte der entschützte Alkohol **2-56** aus **2-55** gewonnen werden. Bei dieser Reaktion war jedoch Vorsicht geboten, da bei zu langer Reaktionszeit oder zu hohem Wasserstoffdruck eine Überreduktion erfolgte. Der Alkohol **2-56** wurde anschließend mittels MnO_2 selektiv oxidiert und der Aldehyd **2-57** einer Baeyer-Villiger-Oxidation^[76] unterzogen und danach hydrolysiert, um das tricyclische Phenol **2-58** zu erhalten. Die phenolische Hydroxygruppe konnte daraufhin entweder mit einer Methyl- oder mit einer MOM-Schutzgruppe geschützt werden, um im Gramm-Maßstab die beiden Vorstufen **2-59** und **2-60** verschiedener Schweinfurthine zu gewinnen. Ausgehend vom Methyl-geschützten Tricyclus **2-59** können die Schweinfurthine B, E und F^[74,77] und einige synthetische Derivate, wie z. B. 3dSB^[32] synthetisiert werden, wohingegen das MOM-geschützte Hexahydroxanthen **2-60** die Basis für die Synthese von Schweinfurthin G und Schweinfurthin A darstellt.^[58]

Die Fertigstellung von (+)-Schweinfurthin A erfolgte ausgehend vom Tricyclus **2-60** (**Schema 11**), dessen Hydroxygruppe zunächst mit Tetrapropylammoniumperruthenat (TPAP) und *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid (NMO)^[78] zum Keton oxidiert und anschließend in einer Kondensationsreaktion mit Benzaldehyd zum Enon **2-61** umgesetzt wurde.^[79] Mit einer Luche-Reduktion^[80] konnte aus dem Enon der Alkohol synthetisiert werden, der über eine Upjohn-Dihydroxylierung^[81] zum Triol **2-62** reagierte. Der danach durchgeführten selektiven glykolytischen Spaltung des *exo*-cyclischen Diols mit NaIO_4 folgte die Reduktion des entstandenen Ketons mit NaBH_4 zum Alkohol **2-63**.^[58]



Schema 11: Fertigstellung von (+)-Schweinfurthin A nach Wiemer *et al.*^[58]

Der benzyliche Ether des Tricyclus **2-63** wurde mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (DDQ) zum Aldehyd umgesetzt. Der Versuch, diesen Aldehyd bereits der HWE-Olefinierung^[75] mit Phosphonat **2-37** zu unterziehen, scheiterte und verlief erst nach der Schützung der Hydroxygruppen mit MOMCl erfolgreich. Das für die Kondensation verwendete Phosphonat **2-37** wurde nach Wiemer *et al.* in acht Schritten aus 3,4-Dihydroxybenzoesäure synthetisiert.^[66] Zuletzt musste nur noch die globale Entschützung der MOM-Gruppen mit Toluolsulfonsäure (TsOH) erfolgen, um (+)-Schweinfurthin A (**1-4**) zu erhalten. Sowohl die Nuclear Magnetic Resonance (NMR)-Daten, als auch der Drehwert des synthetisch hergestellten Moleküls stimmten mit denen des aus der Natur isolierten Stoffes überein.^[58]

2.5 *ortho*-Chinonmethide

Ein Teil dieser Arbeit basiert auf der *in situ*-Synthese und Verwendung von *ortho*-Chinonmethiden als Ausgangsstoff für die Bildung der tricyclischen Kernstruktur der Schweinfurthine. Daher soll im Folgenden ein kurzer Einblick in die Substanzklasse der *ortho*-Chinonmethide gegeben werden.

Bei *ortho*-Chinonmethiden **2-65** handelt es sich allgemein um *o*-Methylcyclohexadienone (**Abbildung 12**), deren Existenz erstmals von Fries *et al.*^[82] untersucht wurde.

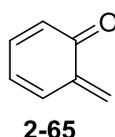
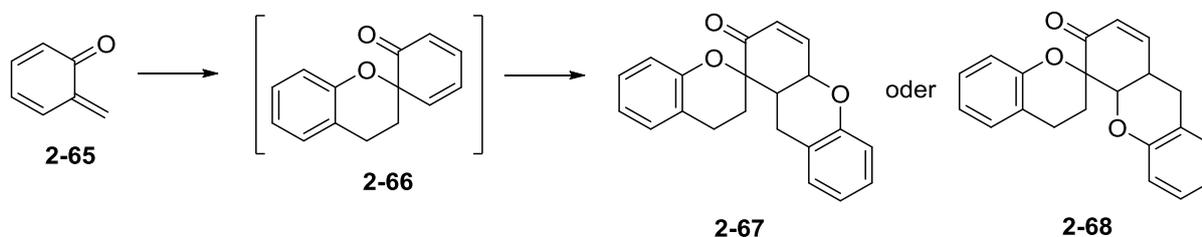


Abbildung 12: Struktur eines *ortho*-Chinonmethids.

Durch spektroskopische Untersuchungen der Trimere **2-67** und **2-68** (**Schema 12**)^[83] und der 1978 gelungenen Kristallisation eines *ortho*-Chinonmethids^[84] konnten weitere Erkenntnisse zu dieser Substanzklasse gewonnen werden.



Schema 12: Trimerisierung des *ortho*-Chinonmethids **2-65**.

Bei Chinonmethiden handelt es sich formal um neutrale Moleküle, die in zwei Grenzstrukturen vorliegen können, wie in **Abbildung 13** dargestellt ist.

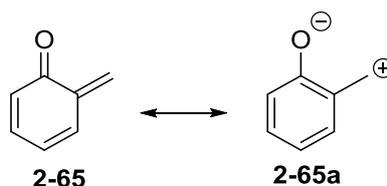


Abbildung 13: Grenzstrukturen des *ortho*-Chinonmethids.

Durch die daraus resultierende hohe Polarisierung sind *ortho*-Chinonmethide hoch reaktive Moleküle, die als eine Art Michael-Akzeptor leicht Reaktionen mit Nucleophilen eingehen. Dabei ist die treibende Kraft der Reaktionen die Rearomatisierung, die nach der Addition eines Nucleophils an das Chinonmethid zu einer Erhöhung der π -Stabilisierungsenergie führt. Die hohe Reaktivität führt aber auch dazu, dass Chinonmethide in Abwesenheit eines geeigneten Reaktionspartners z. B. Dimere und Trimere bilden oder sich zersetzen. Daher war die Verwendung dieser Substanzklasse in der Synthese nur gering verbreitet.^[85,86] Nach intensiver Forschung existieren inzwischen jedoch zahlreiche Veröffentlichungen zur *in situ*-Herstellung von funktionalisierten Chinonmethiden, die eine Nutzung dieser vielseitigen Moleküle in Syntheserouten ermöglichen.^[87]

2.5.1 Darstellungsmethoden der *ortho*-Chinonmethide

Die *in situ*-Synthese von *ortho*-Chinonmethiden kann ausgehend von unterschiedlichen Edukten auf verschiedene Weise erfolgen (**Abbildung 14**). Neben der Säure- bzw. Basen-induzierten oder thermisch initiierten β -Eliminierung, lassen sich *ortho*-Chinonmethide auch durch die Tautomerisierung aus dem entsprechenden *para*-Chinon, Photolyse, Thermolyse oder Oxidation der entsprechenden Vorstufen generieren.^[88]

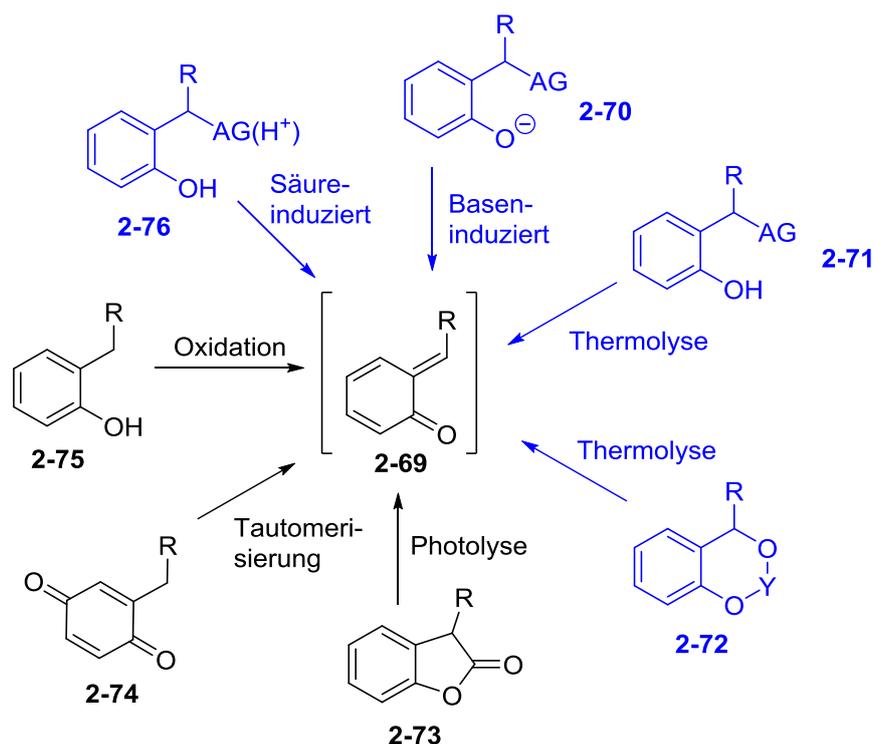


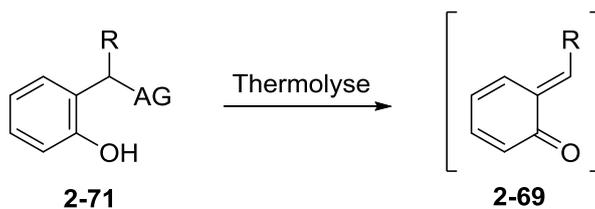
Abbildung 14: Verschiedene Synthesemethoden von *ortho*-Chinonmethiden.

R = H, Aryl oder Alkyl; AG = Abgangsgruppe.^[87,88]

Da im Rahmen dieser Arbeit die vier in **Abbildung 14** blau dargestellten Varianten genutzt wurden, soll nachfolgend etwas genauer auf diese Reaktionen und ihre Mechanismen eingegangen werden. Beispiele und Erläuterungen zu den übrigen Reaktionen sind z. B. im Review von Pettus *et al.* dargestellt.^[87] Generell weisen die pH-abhängigen Methoden eine geringere Toleranz von funktionellen Gruppen und Reagenzien auf.

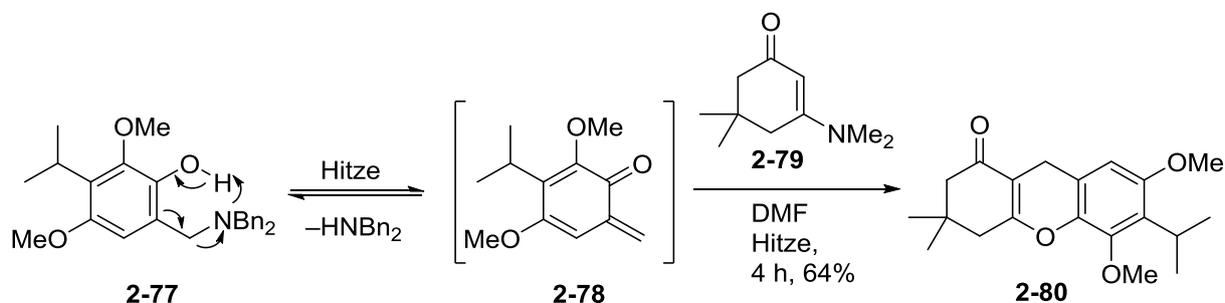
2.5.2 Thermolytische β -Eliminierung

Durch die Einwirkung von thermischer Energie kommt es zur Abspaltung der Abgangsgruppe des phenolischen Edukts **2-71** und zur *in situ*-Bildung des *ortho*-Chinonmethids **2-69**, wodurch der Ring dearomatisiert wird (**Schema 13**).



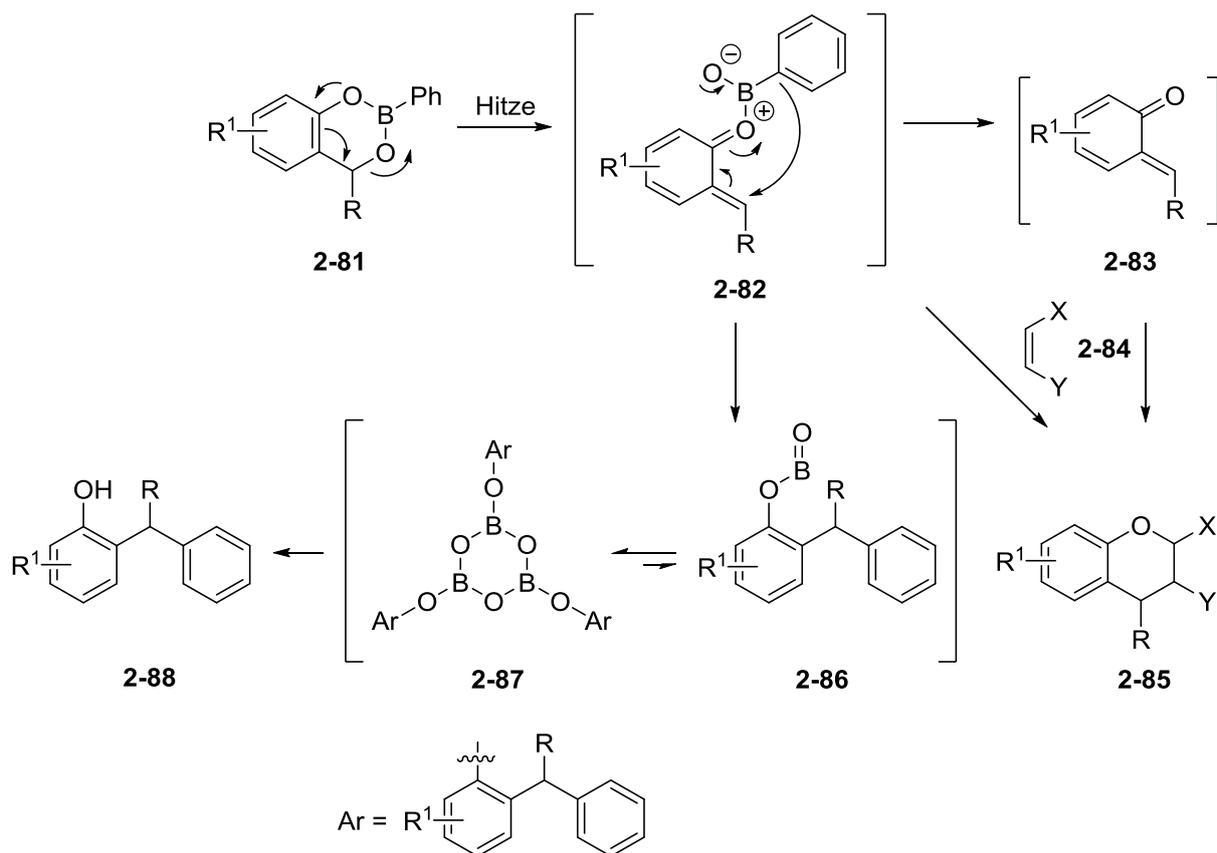
Schema 13: Allgemeines Schema der thermolytischen β -Eliminierung zum *ortho*-Chinonmethid. R = H, Aryl oder Alkyl.

Osyannin *et al.* demonstrierten die *in situ*-Generierung des *ortho*-Chinonmethids **2-78** durch Thermolyse der Mannich-Base **2-77** unter Abspaltung eines Amins (**Schema 14**). Das daraus resultierende Chinonmethid **2-78** wurde anschließend mit dem Cyclohexenon **2-79** zum Tricyclus **2-80** umgesetzt.^[89]



Schema 14: Beispiel der Generierung eines Chinonmethids aus einer Mannich-Base.^[89]

Statt eines „offenen“ Edukts, wie der Mannich-Base **2-77** kann die Thermolyse auch bei „geschlossenen“ Molekülen erfolgen, wie Lau *et al.* am Beispiel von Dioxaborininen **2-81** zeigten (**Schema 15**).^[90]

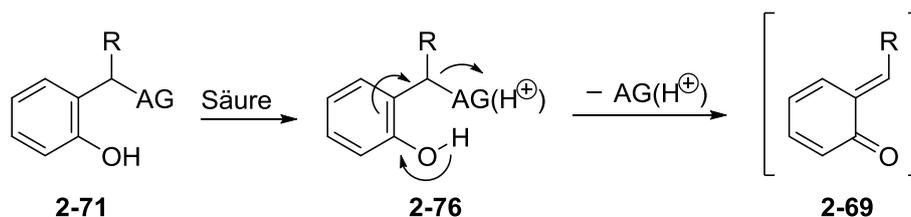


Schema 15: Allgemeines Schema der Thermolyse des Dioxaborinins. R, R¹ = H, Alkyl oder Arylreste; X, Y = verschiedene Reste des Dienophils.^[90]

Es wird angenommen, dass dabei zunächst der Übergangszustand **2-82** entsteht, der unter Abspaltung von Phenylboronsäureanhydrid in das freie Chinonmethid **2-83** übergeht. Das abgespaltene Phenylboronsäureanhydrid trimerisiert dabei vermutlich zum Triphenylboroxin. Sowohl das Chinonmethid **2-83** als auch die Vorstufe **2-82** können mit elektronenreichen Dienophilen **2-84** zu den entsprechenden Chromanen **2-85** reagieren. Im Falle eines weniger reaktiven Dienophils kann eine Umlagerung der Phenylgruppe zur Verbindung **2-86** stattfinden, die wahrscheinlich als Trimer **2-87** vorliegt und nach der Aufarbeitung als Nebenprodukt **2-88** isoliert werden kann. Es wird angenommen, dass es sich beim Übergangszustand **2-82** um die reaktive Spezies der Cycloaddition handelt, da bei den getesteten Reaktionen von Lau *et al.* keine Dimere oder Trimere des Chinonmethids isoliert wurden. Die Bildung von Chinonmethid-Dimeren und -Trimeren könnte durch die sterische Hinderung der aromatischen Gruppen am Bor bei Verbindung **2-82** unterbunden werden.^[90]

2.5.3 Säureninduzierte β -Eliminierung

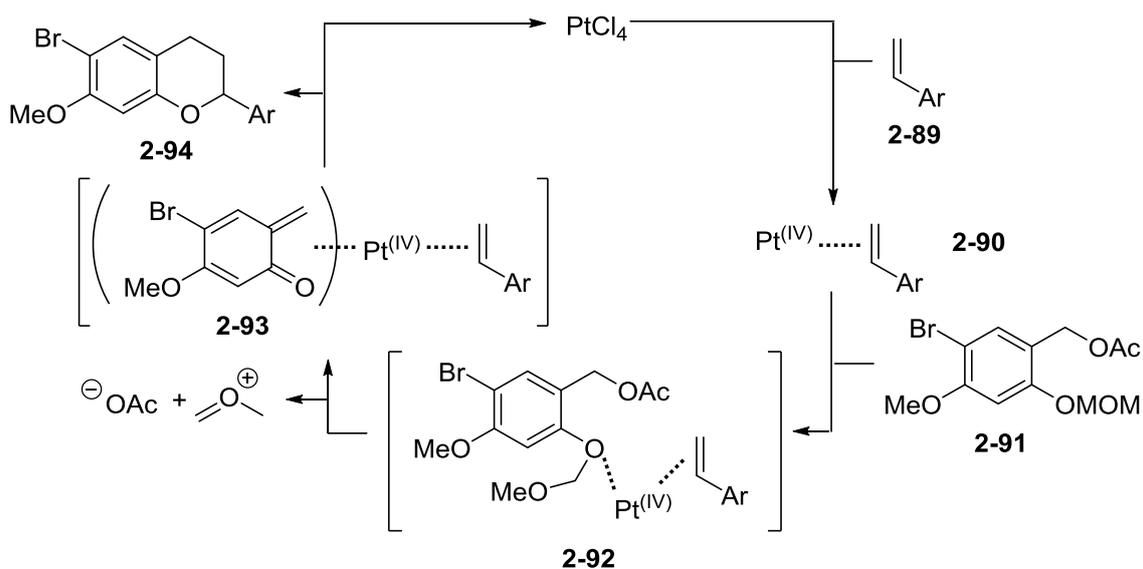
Neben der Thermolyse bietet die säureninduzierte β -Eliminierung eine weitere Methode, *ortho*-Chinonmethide *in situ* zu generieren. Dabei wird die Abgangsgruppe des Edukts **2-71** im sauren Milieu protoniert und kann anschließend zum Chinonmethid **2-69** eliminiert werden (**Schema 16**).



Schema 16: Allgemeiner Mechanismus der säureinduzierten β -Eliminierung.

Neben Brønsted-Säuren, wie *p*-TsOH,^[91] können auch Lewis-Säuren eingesetzt werden, bei denen es sich häufig um Metallsalze oder –komplexe handelt.

Nach verschiedenen Testreaktionen und NMR-Studien postulierten Ploypradith *et al.* an einem Beispiel den Mechanismus dieser metallkatalysierten Herstellung von Chinonmethiden und die nachfolgende Cycloaddition, der in **Schema 17** dargestellt ist.^[92]



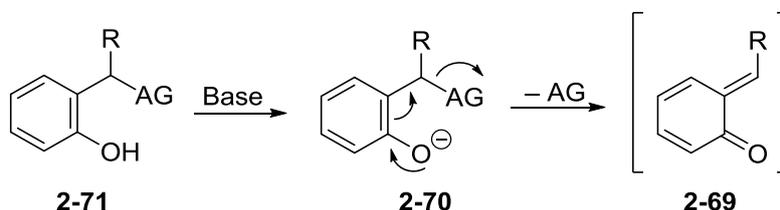
Schema 17: Postulierter Mechanismus der metallkatalysierten Herstellung des Chinonmethids und Cycloaddition.^[92]

Zunächst koordiniert das Pt(IV) an das olefinische π -System **2-89** und generiert mit dem funktionalisierten Edukt **2-91** einen Komplex **2-92**. Das aus dem Komplex durch Eliminierung der Abgangsgruppe und Entschützung der MOM-Gruppe generierte *ortho*-Chinonmethid **2-93** wird durch die Koordination an das Metall für die nachfolgende Cycloaddition stabilisiert. Der Lewis-Säuren-Charakter von PtCl₄ scheint die Addition zu begünstigen. Während der Cycloaddition erfolgt schließlich die Wiedergewinnung von PtCl₄, womit der katalytische Kreislauf geschlossen wird.^[92]

Mit dieser Methode synthetisierten Ploypradith *et al.* sowohl verschieden funktionalisierte Chromane, als auch polycyclische Verbindungen.^[91,92]

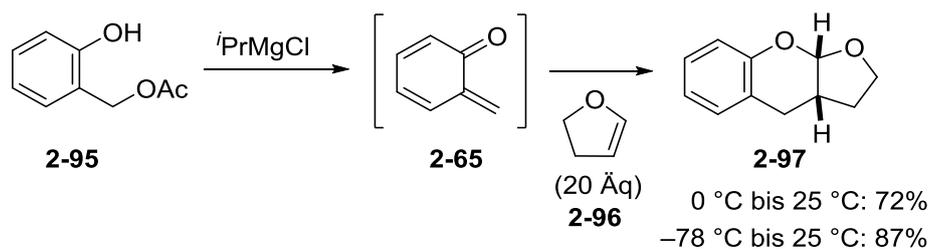
2.5.4 Baseninduzierte β -Eliminierung

Bei der baseninduzierten β -Eliminierung wird zunächst die phenolische Hydroxygruppe der Vorstufe **2-71** im basischen Milieu deprotoniert (**Schema 18**). Anschließend wird die Abgangsgruppe durch die Ausbildung der C-O-Doppelbindung eliminiert und die *exo*-Doppelbindung im Chinonmethid **2-69** erzeugt.



Schema 18: Allgemeiner Mechanismus der baseninduzierten Chinonmethidsynthese.

Ein Beispiel für die baseninduzierte β -Eliminierung ist in **Schema 19** zu sehen. Bray zeigt hier, dass durch den Einsatz von Grignard-Reagenzien zur Deprotonierung das *ortho*-Chinonmethid **2-65** schon bei geringen Temperaturen *in situ* erzeugt werden kann. In der anschließenden Cycloaddition mit dem Dihydrofuran **2-96** kann das *cis*-Benzopyran **2-97** gewonnen werden.^[93]



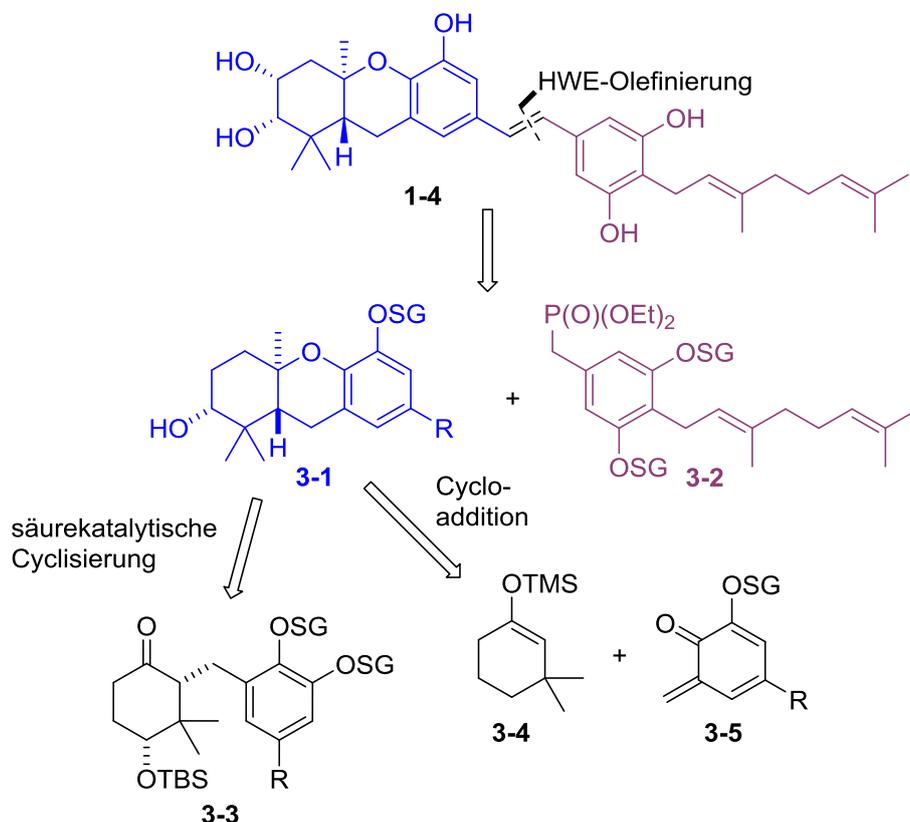
Schema 19: Beispielreaktion zur Grignard-induzierten *ortho*-Chinonmethidsynthese.^[93]

3 Aufgabenstellung

Der genaue Wirkmechanismus der Schweinfurthine und ihrer biologisch aktiven Analoga ist trotz einer Vielzahl an Studien immer noch nicht vollständig aufgeklärt, doch nach heutigem Wissensstand besitzen sie ein großes Potential zur Entwicklung neuer Krebstherapeutika.^[20] Da aus der Natur zu wenig Substanz isoliert werden kann,^[18] um die Forschung im nötigen Maßstab fortzuführen, entwickelten Wiemer *et al.* bereits Synthesen für einige Stoffe und Analoga aus der Schweinfurthin-Familie und die Totalsynthese von (+)-Schweinfurthin A (**1-4**).^[94]

Im Rahmen dieser Arbeit sollen neue Wege zur Synthese der Kernstruktur **3-1** von Schweinfurthin A und seinen Derivaten entwickelt werden. Da das Phosphonat **3-2** nach literaturbekannten Methoden hergestellt und mit der Kernstruktur gekoppelt werden kann^[58,66], wird hier auf dieses Molekülfragment nicht weiter eingegangen.

Zunächst soll der Hexahydroxanthren-Ring **3-1** durch eine säurekatalysierte Cyclisierung aus dem Kupplungsprodukt **3-3** gebildet werden. Eine zweite Synthesestrategie sieht vor, den Tricyclus über eine Additionsreaktion aus dem Silylenolether **3-4** und einem *ortho*-Chinonmethid **3-5** herzustellen (**Schema 20**).



Schema 20: Synthesepfad der Kernstruktur **3-1** der Schweinfurthine. SG = Schutzgruppe.

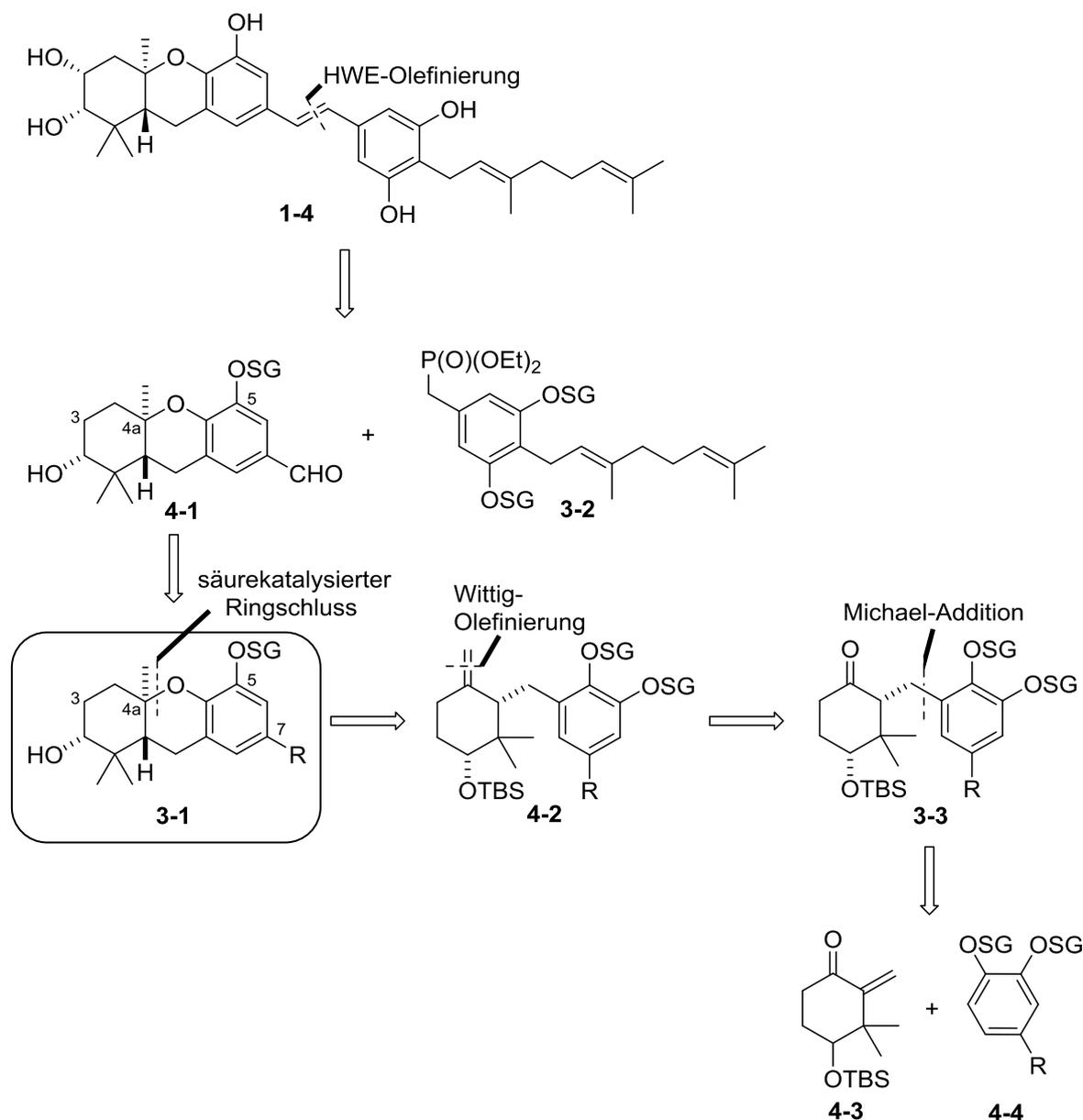
4 Ergebnisse und Diskussion

In diesem Kapitel wird auf die Syntheserouten zur Kernstruktur der Schweinfurthine eingegangen, die im Rahmen dieser Arbeit entwickelt wurden. Dabei sollen auch die nicht zum Ziel führenden Routen diskutiert werden.

4.1 Syntheseroute I

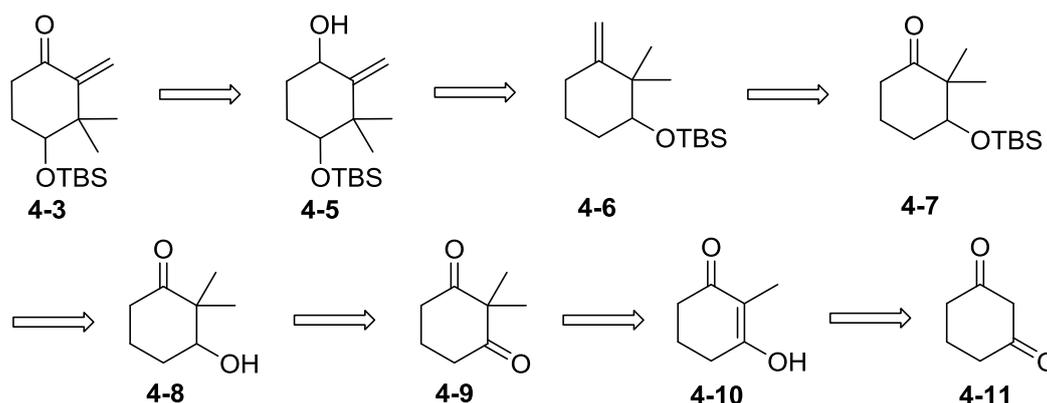
Bei Schweinfurthin A (**1-4**) handelt es sich um ein geranyliertes *trans*-Stilben, das Teil eines Hexahydroxanthen-Ringsystems ist. Die Synthese des geranylierten Stilbens erfolgte bereits, wie in Kapitel 2.4 beschrieben, durch Wiemer *et al.* über eine Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion aus dem Aldehyd **4-1** und dem Phosphonat **3-2** (**Schema 21**).^[58] Durch die mögliche Funktionalisierung des linken Rings von Aldehyd **4-1** an C-3, die Wahl der Schutzgruppe am Sauerstoff an C-5 und die Kupplung mit entsprechend veränderten Resten **3-2**, können verschiedene Derivate der Schweinfurthin-Familie hergestellt werden. Der Aldehyd **4-1** kann durch die Funktionalisierung des variablen Rests an C-7 des Hexahydroxanthens **3-1** erhalten werden.

Der geschlossene Tricyclus **3-1** soll durch eine säurekatalysierte intramolekulare Hydroalkoxylierung aus dem Kupplungsprodukt **4-2** synthetisiert werden. Hierbei muss getestet werden, ob die Abspaltung der Schutzgruppe direkt während der Cyclisierung erfolgt, oder ob eine separate Entfernung der Schutzgruppe vor dem Ringschluss nötig ist. Das Stereozentrum am Kohlenstoff 4a im Tricyclus **3-1** kann dabei über einen sesselartigen Übergangszustand durch den Angriff des Sauerstoffs am tertiären Kohlenstoff der *exo*-ständigen Doppelbindung von Olefin **4-2** generiert werden. Das Teilfragment **4-2** soll durch eine Wittig-Olefinierung^[95] aus dem Cyclohexanon **3-3** gebildet werden. Dieses Kupplungsprodukt **3-3** kann aus dem TBS-geschützten Enon **4-3** und dem entsprechend funktionalisierten Aromaten **4-4** über eine Michael-Addition gebildet werden.^[96,97] Denkbar wäre auch eine Addition von Dimethylcuprat an ein Cyclohexanon, gefolgt von einer Alkylierung des Enolats mit einem geeignet funktionalisierten Benzylbromid.



Schema 21: Retrosynthetische Betrachtung der Struktur von Schweinfurthin A (1-4). R steht für einen variablen Rest, der in der späteren Synthese in den Aldehyd umgewandelt werden kann.

Das Enon 4-3 kann mittels einer Dess-Martin-Periodinan (DMP)-Oxidation aus dem Alkohol 4-5 hergestellt werden (Schema 22). Die Hydroxygruppe des Alkohols 4-5 wird durch eine Riley-Oxidation^[98] in α -Stellung zur *exo*-Doppelbindung der Zwischenstufe 4-6 eingeführt.^[99] Die Zwischenstufe 4-6 soll durch die doppelte Methylierung, Reduktion, TBS-Schätzung und anschließende Wittig-Reaktion^[95] aus dem Cyclohexandion 4-11 synthetisiert werden.



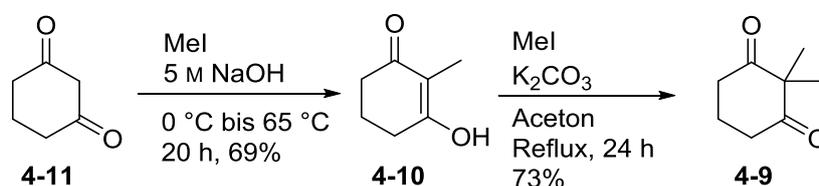
Schema 22: Retrosynthetische Analyse des Enons **4-3**.

Das aromatische Edukt **4-4** (**Schema 21**) basiert aufgrund seiner hohen Variabilität auf verschiedenen Ausgangssubstanzen, wie unter anderem Vanillin. Die unterschiedlichen Synthesen und Variationen werden in Kapitel 4.1.2 genauer betrachtet.

4.1.1 Synthese des Enons **4-3**

Die Synthese des doppelt methylierten Diketons **4-9** (**Schema 23**) erfolgte in zwei separaten Methylierungen ausgehend von 1,3-Cyclohexandion (**4-11**).

Zunächst wurde das Cyclohexandion **4-11** in 5 M NaOH mit MeI einfach methyliert. Das Produkt **4-10** konnte nach der Aufarbeitung ausschließlich als Feststoff in seiner Enol-Form mit 69% Ausbeute isoliert werden.^[100]

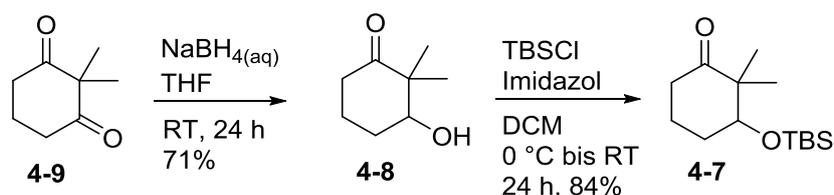


Schema 23: Doppelte Methylierung des Diketons **4-11**.

Die zweite Methylierung erfolgte durch Refluxieren des Enols **4-10** in Aceton nach Zugabe von K_2CO_3 und Methyljodid. Das 2,2-Dimethylcyclohexan-1,3-dion (**4-9**) wurde dabei mit einer Ausbeute von 73% gewonnen.^[101,102]

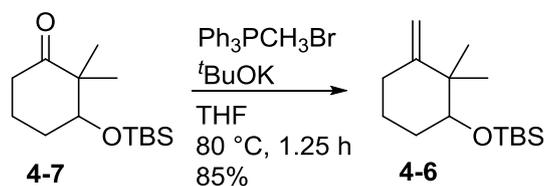
Es wurde ebenfalls versucht, das Diketon **4-11** direkt durch Zugabe von 4 Äq MeI mit K_2CO_3 in Aceton doppelt zu methylieren; die Ausbeute bei dieser Reaktion betrug jedoch nur 34% (Literaturausbeute 51%),^[103] sodass diese Reaktion nicht weiter verwendet wurde.

Die Reduktion einer Ketofunktion des doppelt methylierten Diketons **4-9** erfolgte im nächsten Schritt in wässriger $NaBH_4$ -Lösung (**Schema 24**). Es wurden nach der Aufarbeitung 71% des Hydroxycyclohexanons **4-8** erhalten.^[104] Die freie Hydroxygruppe wurde anschließend mit TBSCl zum Cyclohexanon **4-7** geschützt.^[105]



Schema 24: Reduktion einer Ketogruppe mit anschließender Hydroxy-Schätzung zum Cyclohexanon **4-7**.

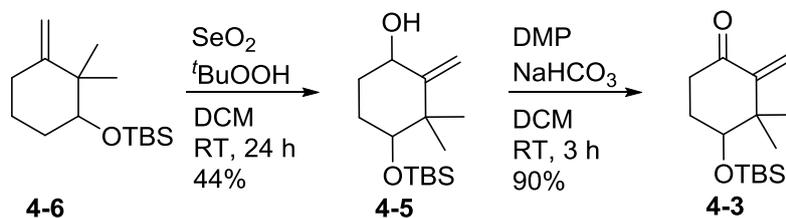
Durch eine Wittig-Olefinierung konnte aus der Ketogruppe des Cyclohexanons **4-7** die entsprechende *exo*-ständige Doppelbindung generiert werden (**Schema 25**). Dabei wurde zunächst das Ylid durch Erhitzen einer Lösung aus Ph_3PCH_3Br und $tBuOK$ in Tetrahydrofuran (THF) gebildet. Zu der gelben Suspension wurde nach einer Stunde das Keton **4-7** zugetropft und das Olefin **4-6** als farbloses Öl in 85% Ausbeute erhalten.^[99]



Schema 25: Wittig-Reaktion zum *exo*-Olefin **4-6**.

Im nächsten Schritt wurde mittels einer Riley-Oxidation die Hydroxygruppe in α -Stellung zur *exo*-Doppelbindung eingeführt (**Schema 26**).^[98,99] Die Ausbeute von 44% konnte trotz Variationen in Lösungsmittel, Äquivalenten der Reagenzien und verschiedenen Aufarbeitungsmethoden nicht erhöht werden. Das größte Problem hierbei war die nicht

vollständige Umsetzung des Edukts **4-6** und die erschwerte Aufarbeitung, da zahlreiche Nebenprodukte entstanden.

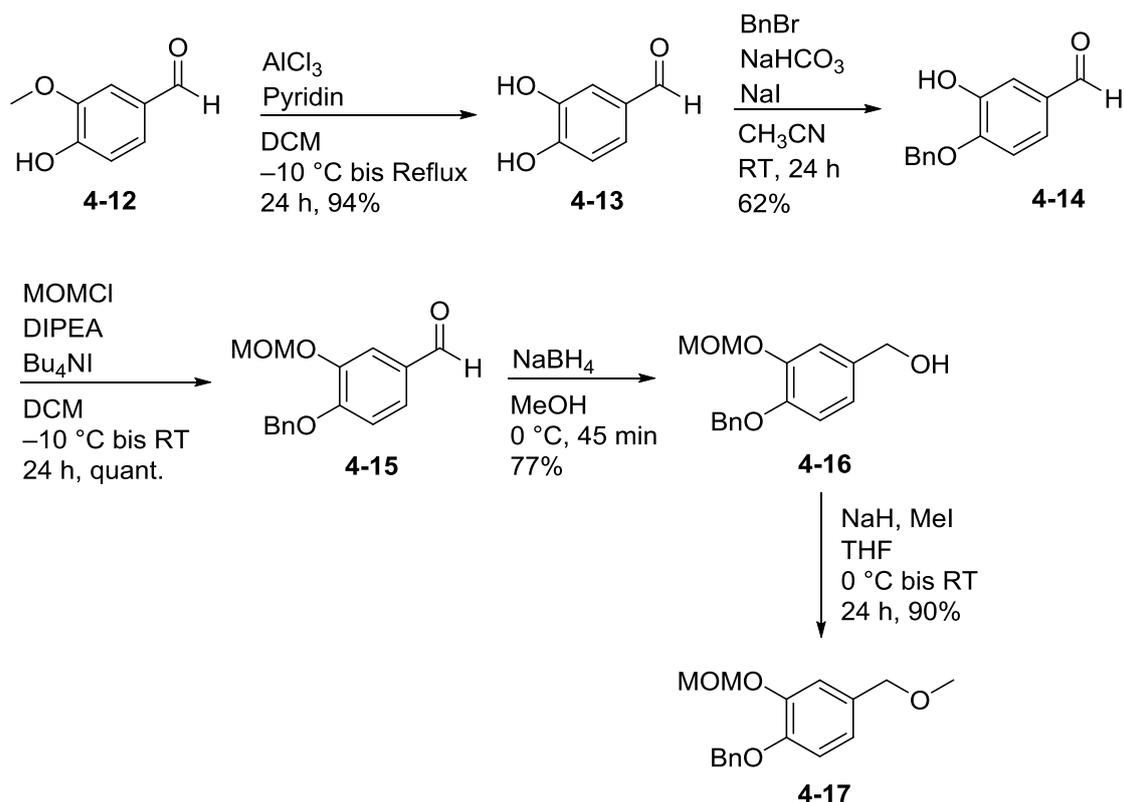


Schema 26: Riley-Oxidation und anschließende DMP-Oxidation, um das Produkt **4-3** zu erhalten.

Für die Fertigstellung des Enons **4-3** wurde die Hydroxygruppe des Alkohols **4-5** mittels DMP zur Ketogruppe oxidiert (**Schema 26**).^[99] Bereits während der Aufarbeitung begann das Enon **4-3** zu polymerisieren. Dies konnte auch durch Lagerung unter Argon bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ und Zugabe des Stabilisators Butylhydroxytoluol (BHT) nicht verhindert werden. Daher wurde dieser letzte Oxidationsschritt jeweils direkt vor der Weiterumsetzung von Enon **4-3** durchgeführt, um eine möglichst reine Substanz verwenden zu können.

4.1.2 Synthese und Variationen des aromatischen Edukts **4-4** und erste Alkylierungsversuche

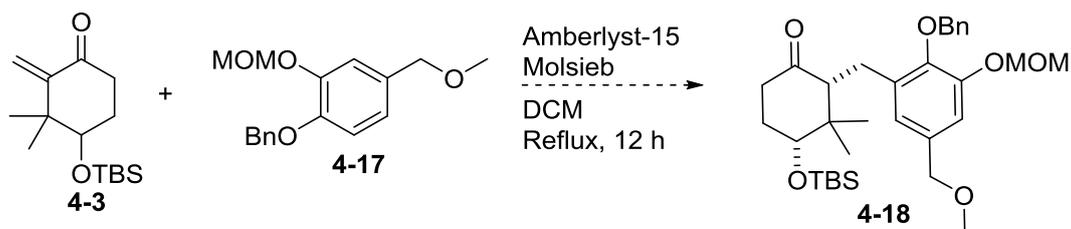
Im ersten Schritt der Synthese eines Derivats des aromatischen Edukts **4-4** wurde die Methoxygruppe des Vanillins nach der Vorschrift von Lange *et al.* zum Protocatechualdehyd (**4-13**) entschützt (**Schema 27**).^[106]



Schema 27: Synthese des ersten Derivats des aromatischen Edukts **4-17**.

Daraufhin folgte die selektive Schützung der *para*-ständigen Hydroxygruppe mit BnBr zum benzylierten Aromat **4-14**.^[107] Als Nebenprodukt entstand dabei der doppelt benzylierte Aldehyd mit 15% Ausbeute, der säulenchromatographisch abgetrennt wurde. Nachdem die *meta*-ständige Hydroxygruppe des Benzaldehyds **4-14** mit MOMCl geschützt worden war^[108], erfolgte die Reduktion des Aldehyds mit NaBH_4 zum Alkohol **4-16**.^[109] Zuletzt wurde der Alkohol mit MeI alkyliert, um das erste aromatische Edukt **4-17** zu erhalten.^[58]

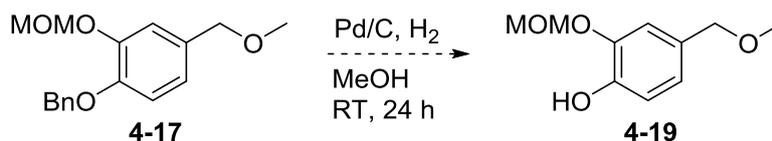
Dieses sollte nun mit dem Enon **4-3** über eine Michael-Addition, die durch den Ionenaustauscher Amberlyst-15 induziert wird, zu einem Derivat der Verbindung **3-3** reagieren (**Schema 28**).



Schema 28: Erster Versuch der Michael-Addition.

In einer Veröffentlichung von Bunce *et al.*^[96] wird diese Art der Amberlyst-15 katalysierten Alkylierung am Beispiel von Phenolen und α , β -ungesättigten Ketonen beschrieben. Alvarez-Manzaneda *et al.*^[97] untersuchten die Reaktionsfähigkeit bei höher substituierten Edukten, die denen in **Schema 28** ähneln. Mit den Reaktionsbedingungen von Alvarez-Manzaneda *et al.* wurde die Synthese des Kupplungsprodukts **4-18** getestet. Dabei wurde das Enon **4-3** mit dem Aromaten **4-17** und zuvor getrocknetem Amberlyst-15 in Anwesenheit von 4 Å Molsieb in Dichlormethan (DCM) refluxiert.^[97] Die Reaktionsfortschrittskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie (DC) zeigte ein langsames Abreagieren der Edukte, jedoch konnte nach der Aufarbeitung kein identifizierbares Produkt isoliert werden.

Da Bunce *et al.* die größten Ausbeuten mit Phenolen erzielen konnten, sollte die Reaktion mit dem entschützten Phenol **4-19** (**Schema 29**) erneut versucht werden.

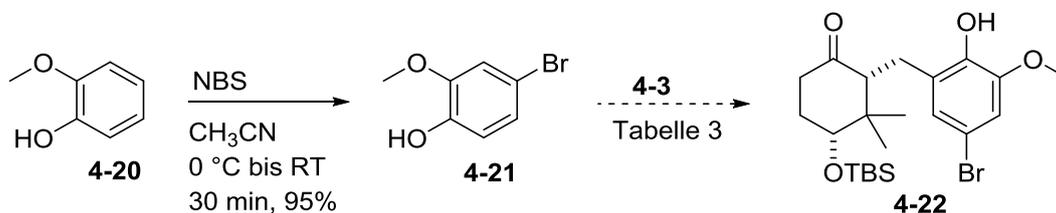


Schema 29: Entschützungsversuch der Bn-Schutzgruppe zum Phenol **4-19**.

Die Entschützung der Benzylgruppe wurde mit Pd/C und H₂ in Methanol versucht, wobei es jedoch zur Zersetzung des Eduktes **4-17** kam.^[97] Von weiteren Entschützungsversuchen wurde abgesehen, da die Kupplungsreaktion zunächst mit einem weniger substituierten aromatischen Edukt getestet werden sollte. Dafür wurde Vanillin unter denselben Reaktionsbedingungen wie in **Schema 28** mit Enon **4-3** und Amberlyst-15 umgesetzt. Auch hier kam es zu keiner Isolierung eines Produkts.

Um die mögliche sterische Hinderung der MOM- und der Benzylgruppen zu umgehen, sollte bei einem neuen phenolischen Edukt **4-21** (**Schema 30**) nur eine Methoxygruppe verwendet

werden. Außerdem wurde statt der Methoxymethylgruppe ein Halogen eingeführt, um die Weiterreaktion im späteren Syntheseverlauf zu vereinfachen. Dieser Aromat **4-21** wurde ausgehend von Guajacol (**4-20**) durch die Bromierung mit *N*-Bromsuccinimid (NBS) synthetisiert.^[110]



Schema 30: Bromierung von Guajacol **4-20** und geplante Michael-Addition zum Kupplungsprodukt **4-22**.

In **Tabelle 3** sind die getesteten Reaktionsbedingungen der Michael-Addition des Aromaten **4-21** mit dem Enon **4-3** dargestellt. Es wurden sowohl saure, als auch basische Bedingungen in verschiedenen Lösemitteln getestet. Die Versuche führten entweder zur vollständigen Zersetzung beider Edukte, zur Zersetzung des Enons **4-3**, oder zu keiner Reaktion.

Tabelle 3: Getestete Reaktionsbedingungen für die Michael-Addition, um das Kupplungsprodukt **4-22** zu erhalten.

	Enon 4-3	Aromat 4-21	Reagenzien	Reaktionsbedingungen	Ausbeute 4-22
1	1 Äq	3 Äq	Amberlyst-15	Toluol, RT bis Reflux	Zersetzung
2	2 Äq	1 Äq	Amberlyst-15	Toluol, RT bis Reflux	4-21
3	1 Äq	1.2 Äq	DMAP, K ₂ CO ₃ ^[111]	Chloroform, 30 °C	4-21
4	1 Äq	1 Äq	CSA	DCM, 0 °C bis RT	keine Reaktion
5	1 Äq	1 Äq	BF ₃ ·OEt ₂	DCM, 0 °C bis RT	4-21
6	1 Äq	1 Äq	TiCl ₄ ^[112]	DCM, -78 °C bis RT	4-21
7	1 Äq	1 Äq	Cs ₂ CO ₃	DMF, RT	Zersetzung

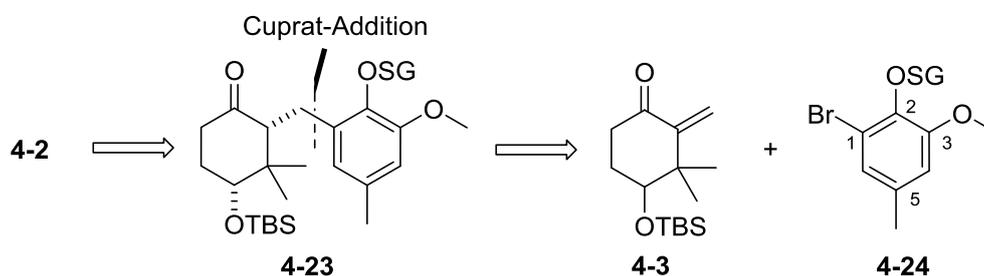
Somit war diese Methode der Zusammenführung der beiden Edukte zum Keton **3-3** nicht erfolgreich. Da das Enon **4-3** weiterhin als vielversprechendes Edukt gesehen wurde, sollte in

der Syntheseroute II lediglich eine Abänderung des aromatischen Edukts und der Art der Kupplung beider Edukte erfolgen.

4.2 Syntheseroute II-1

Im zweiten Syntheseansatz blieb die geplante Strategie aus **Schema 21** erhalten, es sollte lediglich die Art der Kupplung von Enon **4-3** und dem aromatischen Edukt **4-4** geändert werden, da diese bisher erfolglos verlief. Sie sollte nun nach Alexakis *et al.* durch eine Cuprat-Addition einer Aryllithiumverbindung an die *exo*-Doppelbindung des Enons erfolgen.^[113]

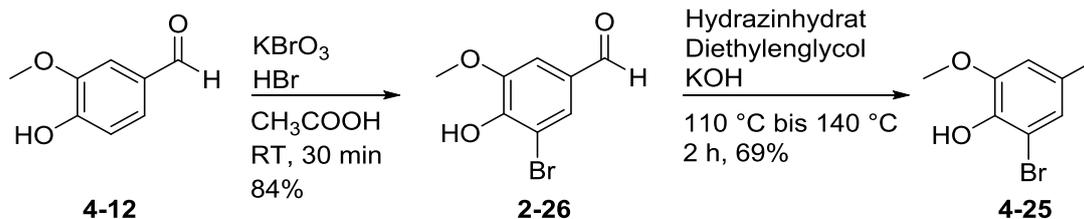
Dafür wurde der Aromat **4-24** (**Schema 31**) benötigt, welcher eine möglichst kleine Schutzgruppe an der Hydroxygruppe an C-3; eine möglichst kleine, aber leicht abzusplattende Schutzgruppe an C-2 und ein Halogen an C-1 besitzt. Ferner sollte eine sterisch und elektronisch nicht hindernde Methylgruppe an C-5 vorhanden sein, die später zum Aldehyd oxidiert werden kann.



Schema 31: Abgeänderte Retrosynthese mit einer Cuprat-Addition als neue Kupplungsreaktion.

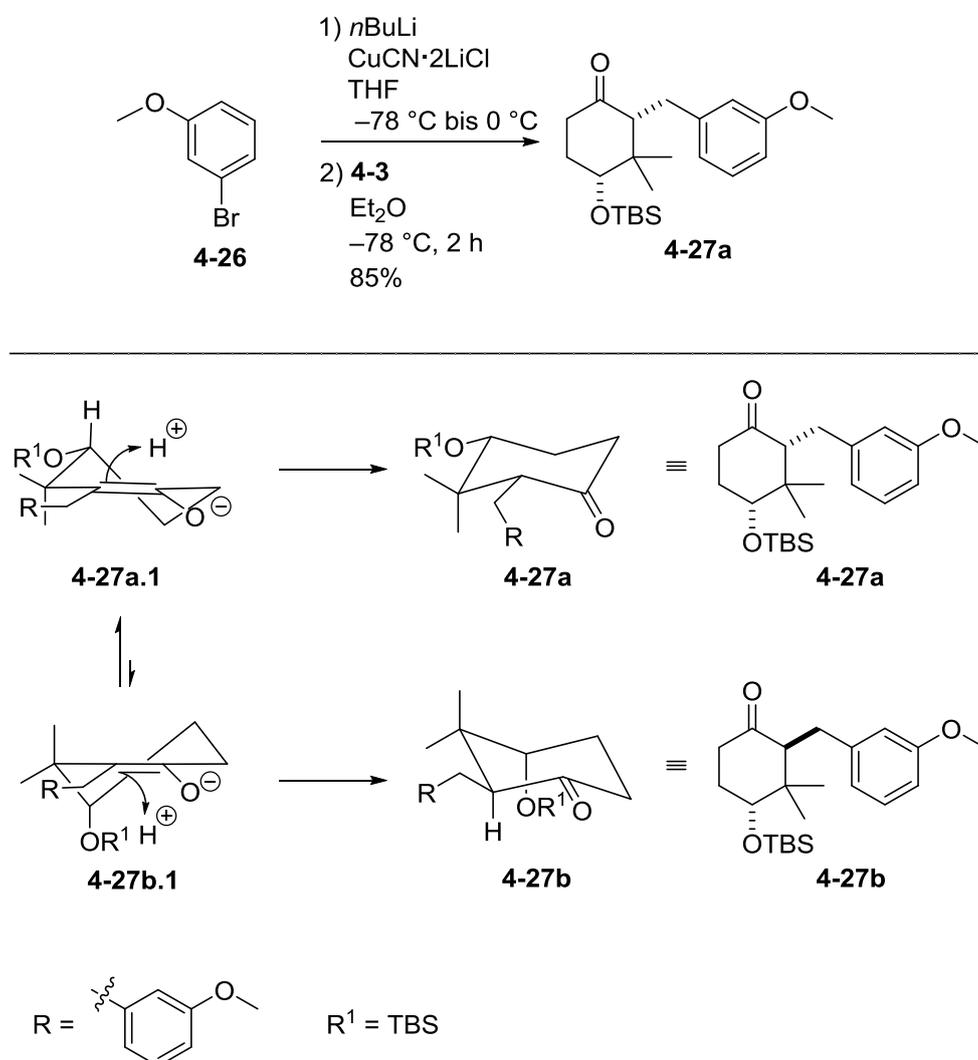
4.2.1. Synthese des aromatischen Edukts 4-24 und Modellreaktion der Cuprat-Addition

Zunächst wurde der Aromat **4-25** (**Schema 32**) aus Vanillin (**4-12**) mittels einer Bromierung^[114] und anschließender Wolff-Kishner-Reduktion^[115] synthetisiert.



Schema 32: Bromierung und Wolff-Kishner-Reduktion von Vanillin (**4-12**).

Um zu testen, ob die konjugierte Addition generell funktioniert, wurde eine Modellreaktion mit 1-Brom-3-methoxybenzol (**4-26**) nach der Vorschrift von Alexakis *et al.* durchgeführt (**Schema 33**).^[113]



Schema 33: Modellreaktion der Cuprataddition mit 1-Brom-3-methoxybenzol (**4-26**).

Zunächst wurde durch Zugabe von *n*BuLi die lithiierte Arylverbindung hergestellt. Laut Alexakis *et al.* bildet sich im nächsten Schritt nur dann vollständig die Cupratverbindung, wenn ein lösliches Kupfersalz – wie hier CuCN·2LiCl – verwendet wird. Ein kurzes Erwärmen der Suspension auf 0 °C vervollständigte das Lösen des Cupratreagenzes in der Reaktionslösung. Anschließend wurde eine etherische Lösung des Enons **4-3** bei –78 °C zugegeben.^[113] Nach der Aufarbeitung der Reaktion konnte das Kupplungsprodukt **4-27a** mit einer Ausbeute von 85% erhalten werden.

Das Produkt **4-27a** kann dabei als Diastereomergemisch (**4-27a** und **4-27b**, **Schema 33**) gebildet werden. Da die Reaktionsfortschrittskontrolle mittels DC und die säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts aufgrund der vielen Spots sehr komplex war, konnte nur das Diastereomer **4-27a** isoliert werden. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich das Isomer **4-27b** ebenfalls in der Reaktionsmischung befand. Anhand der Halbsessel-Übergangszustände ist zu erkennen, dass das zunächst gebildete Enolat (**4-27a.1** und **4-27b.1**) bevorzugt in der thermodynamisch stabileren Form **4-27a.1** vorliegt, in der OR¹ pseudoäquatorial angeordnet ist. Die Protonierung an der Doppelbindung dieses Enolats erfolgt axial von oben und resultiert direkt in einer Sesselkonformation, in der OR¹ äquatorial steht. Dies entspricht dem *cis*-Diastereomer **4-27a**. Beim thermodynamisch ungünstigeren Enolat **4-27b.1**, in dem OR¹ pseudoaxial angeordnet ist, erfolgt die Protonierung von unten. Bei der dadurch entstehenden Sesselkonformation handelt es sich um das *trans*-Isomer **4-27b**.

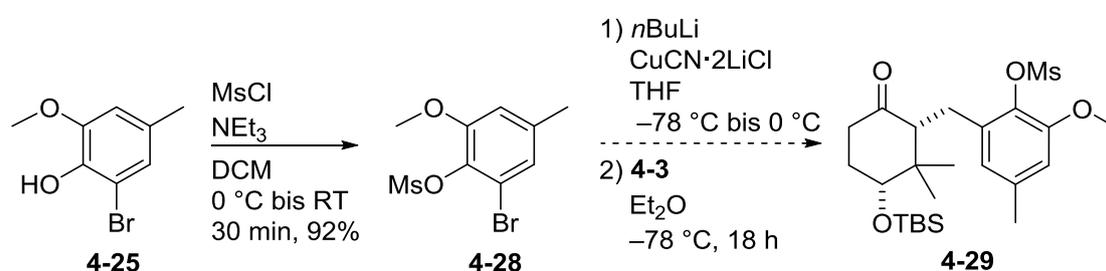
Aufgrund dieser Übergangszustände wird davon ausgegangen, dass es sich beim Kupplungsprodukt **4-27a** um das thermodynamisch bevorzugte Hauptprodukt handelt. Die *cis*-Konfiguration wird ebenfalls bei Kupplungsreaktionen mit komplexeren Aromaten erwartet.

Durch diese erfolgreiche Modellreaktion der konjugierten Addition von Enon und Aromat sollte nun versucht werden, am tatsächlich benötigten Aromaten die Schutzgruppe so zu variieren, dass hier ebenfalls eine Cuprat-Addition möglich ist, was im folgenden Kapitel diskutiert wird.

4.2.2 Cuprat-Additions-Tests mit verschiedenen Schutzgruppen am aromatischen Edukt

Um über die Cuprat-Addition das benötigte Produkt **4-23** zu generieren, musste die Schutzgruppe am aromatischen Edukt **4-24** so verändert werden, dass sie sterisch nur eine möglichst kleine Hinderung darstellt und – wenn möglich – im weiteren Verlauf der Synthese leicht abzuspalten ist.

Aus diesem Grund erfolgte die Schützung der freien Hydroxygruppe des bereits hergestellten bromierten Aromats **4-25** zunächst mit Methansulfonylchlorid (MsCl) (**Schema 34**).^[116]



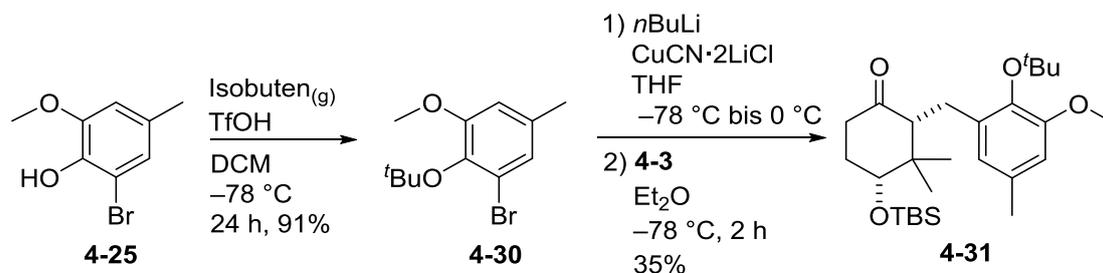
Schema 34: Mesyl-Schützung des bromierten Aromaten **4-25** und Versuch der Cuprat-Addition.

Anschließend wurde nach denselben Bedingungen wie in der Modellreaktion in Kapitel 4.2.1 versucht, die Cuprat-Addition mit Enon **4-3** durchzuführen.^[113] Beim ersten Versuch reagierten die Produkte selbst nach Rühren über Nacht nicht vollständig, obwohl zahlreiche andere Spots auf der DC-Platte zu sehen waren. Nach der Aufarbeitung der Reaktion konnten das Enon **4-3** und der debromierte Aromat mit und ohne Methansulfonyl (Ms)-Gruppe isoliert werden. Das bedeutet, dass der Lithium-Halogen-Austausch am Aromaten erfolgreich war, jedoch keine konjugierte Addition stattgefunden hatte.

Der Versuch wurde ein weiteres Mal, mit zwei statt einem Äq des mesylierten Edukts **4-28**, durchgeführt, das Resultat war jedoch dasselbe wie in vorheriger Reaktion.

In ihrer Veröffentlichung nutzen Alexakis *et al.* als Schutzgruppe für ihr aromatisches Edukt eine *tert*-Butylgruppe^[113], die nun statt der Ms-Gruppe verwendet werden sollte (**Schema 35**). Die Schützung der Hydroxygruppe war in diesem Fall etwas aufwendiger, da zunächst Isobutengas bei -78 °C in einer separaten Apparatur einkondensiert werden musste,

um die eingesetzte Menge abmessen zu können. Anschließend wurde das Isobuten wieder in seine Gasform überführt und in eine gekühlte DCM-Lösung des Edukts **4-25** geleitet.^[117] Obwohl in der Reaktionsmischung nach 24 h Rühren trotz eines Überschusses an Isobuten immer noch Edukt vorhanden war, wurde sie aufgearbeitet. Der *tert*-Butyl-geschützte Aromat **4-30** konnte mit einer Ausbeute von 91% isoliert werden.



Schema 35: Einführung der *tert*-Butylgruppe und Cuprat-Addition zu Produkt **4-31**.

Mit diesem Edukt sollte nun die konjugierte Addition durchgeführt werden. Diese verlief nach Vorschrift,^[113] jedoch war die Ausbeute mit 35% recht gering. Dies lag daran, dass neben dem Produkt zahlreiche nicht zu identifizierende Zersetzungsprodukte entstanden waren, die selbst nach mehrmaliger säulenchromatographischer Reinigung noch in Spuren vorhanden waren.

Im nächsten Schritt wurde versucht, die *tert*-Butylgruppe des Kupplungsprodukts **4-31** nach der Vorschrift von Crews *et al.* mit Trifluoressigsäure zu entschützen^[118], um danach den Ringschluss durchführen zu können. Bei der Entschützung kam es jedoch zur Zersetzung des Edukts **4-31**.

Aufgrund der hohen Kosten von Isobutengas (25g etwa 218€ bei ABCR Chemicals, Januar 2020) und der relativ großen benötigten Gasmenge, wurde versucht, die Schützung mit einer 15%-igen THF-Lösung von Isobuten durchzuführen. Es erfolgte jedoch keine Umsetzung des Edukts **4-25**. Auch verschiedene Versuche, die *tert*-Butylgruppe mittels *tert*-Butylchlorid^[119,120] bzw. *tert*-Butylbromid^[121] einzuführen, resultierten in keinem oder nur sehr wenig Produkt, weshalb diese Schutzgruppe letztendlich nicht weiter verwendet werden konnte.

Als Nächstes wurden verschiedene Schutzgruppen (MOM^[108], Trimethylsilyl (TMS)^[122], TBS^[105] und Methyl^[123,124]) an die phenolische Hydroxygruppe des Aromaten **4-25** eingeführt.

In **Tabelle 4** sind die Ergebnisse der Cuprat-Additionen der verschieden geschützten Edukte mit dem Enon **4-3** zu sehen, die alle nach der Vorschrift von Alexakis *et al.* durchgeführt wurden.^[113]

Tabelle 4: Reaktionsbedingungen der Cuprat-Additionen mit verschiedenen Schutzgruppen.

	Schutzgruppe	Reaktionszeit	Ausbeute Additionsprodukt
1	4-32 TMS	24 h	Zersetzung
2	4-33 TBS	24 h	Zersetzung
3	4-25 keine	3 Tage	beide Edukte recycelt
4	4-34 MOM	24 h	4-36 (33%)
5	4-35 Methyl	5 h	4-37 (88%)

Bei den Reaktionen mit der TMS- und TBS-Schutzgruppe war schon nach kurzer Zeit nach Zugabe des Enons eine komplette Zersetzung mit zahlreichen Spots auf der DC-Platte zu sehen. Bei beiden Reaktionen wurden alle Spots durch mehrere säulenchromatographische Reinigungen isoliert, es konnten jedoch weder das Produkt noch Produktfragmente isoliert werden, die einen Rückschluss auf den Verlauf der Reaktion zugelassen hätten. Bei allen Reaktionen konnte in kleinen Mengen das nicht bromierte aromatische Edukt wiedergewonnen werden, was bedeutet, dass die Lithiierung funktioniert hatte.

Aufgrund der Annahme, dass die Silylschutzgruppen zu groß sein könnten und die Cuprat-Addition sterisch verhindern könnten, wurde die konjugierte Addition mit dem ungeschützten Aromaten **4-25** (**Tabelle 4**, Eintrag 3) wiederholt. Hierbei kam es selbst nach drei Tagen Reaktionsdauer zu keiner Produktbildung.

Anschließend wurde die konjugierte Addition mit dem MOM-geschützten Edukt durchgeführt (**Tabelle 4**, Eintrag 4). Hierbei konnten trotz starker Zersetzung und daher schwieriger Aufarbeitung 33% des Additionsproduktes **4-36** isoliert werden (**Abbildung 15**). Diese Ausbeute konnte nicht weiter optimiert werden, da bei jeglicher Veränderung der Reaktionsbedingungen schlechtere Ausbeuten erzielt wurden.

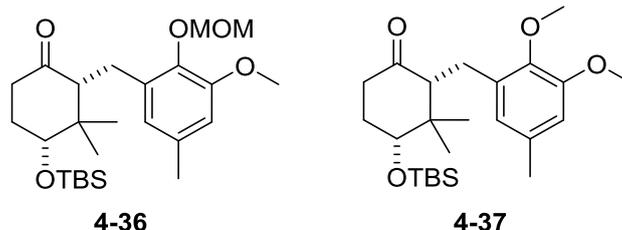


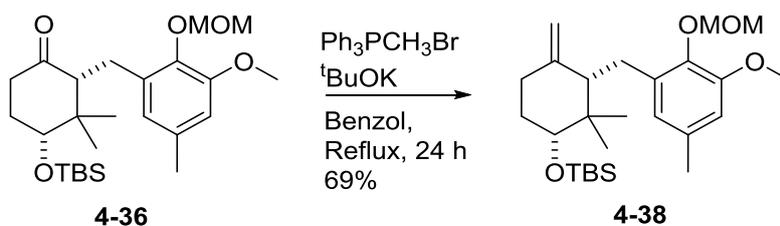
Abbildung 15: Durch konjugierte Addition synthetisierte Produkte.

Am erfolgreichsten verlief die Reaktion mit Methyl-geschützter Hydroxygruppe mit einer Ausbeute des Kupplungsprodukts **4-37** (Abbildung 15) von 88% (Tabelle 4, Eintrag 5). Bei dieser Reaktion kam es zwar ebenfalls zu einer starken Zersetzung, jedoch war der Produktpot auf der DC-Platte im Gegensatz zur Reaktion mit der MOM-Schutzgruppe einigermaßen zu erkennen und daher etwas besser zu isolieren.

Mit den erfolgreich synthetisierten Additionsprodukten **4-36** und **4-37** sollte nun dem weiteren Verlauf der Retrosynthese (Schema 21) gefolgt werden.

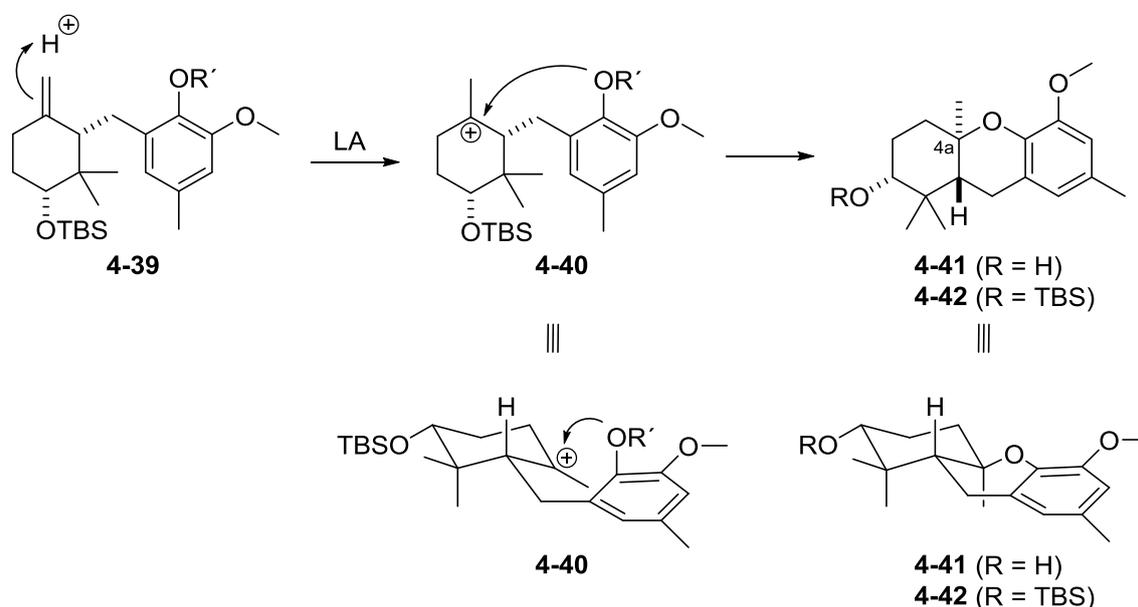
4.2.3 Wittig-Olefinierung und Versuche zum Ringschluss mit dem MOM-geschützten Additionsprodukt 4-36

Mittels einer Wittig-Olefinierung sollte die Ketofunktion des Kupplungsprodukts **4-36** in eine *exo*-ständige Doppelbindung überführt werden (Schema 36). Hierbei wurde zunächst standardmäßig das Ylid aus $\text{Ph}_3\text{PCH}_3\text{Br}$ und $^t\text{BuOK}$ hergestellt, zu dem dann das Edukt **4-36** zugetropft wurde.^[95] Das Olefin **4-38** konnte mit 69% Ausbeute synthetisiert werden. Es wurde versucht, durch Verändern der Äquivalente des Ylids die Ausbeute zu erhöhen, was jedoch nicht gelang.



Schema 36: Bildung der *exo*-Doppelbindung durch eine Wittig-Reaktion.

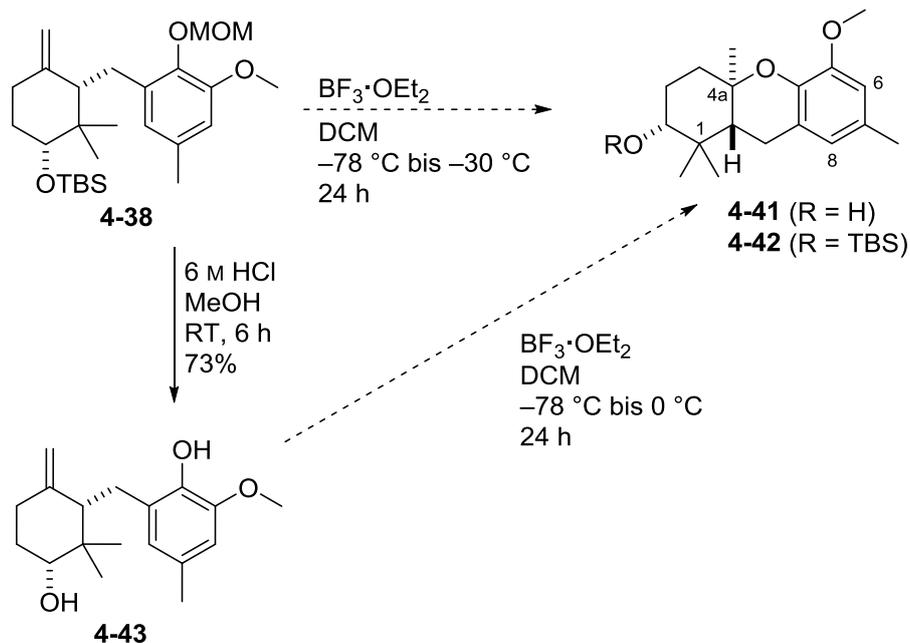
Im nächsten Schritt sollte nun die intramolekulare Hydroalkoxylierung nach dem allgemeinen Mechanismus in **Schema 37** erfolgen. Dabei kann R' entweder die MOM-Schutzgruppe sein, oder ein Proton, wenn die MOM-Gruppe bereits in einem vorangegangenen Schritt separat entfernt wurde.



Schema 37: Mechanismus der intramolekularen Hydroalkoxylierung. R' = MOM oder H;
LA = Lewis-Säure.

Zunächst erfolgt unter sauren Bedingungen die Bildung des tertiären Kations **4-40**. Anschließend wird der mittlere Ring über einen sesselartigen Übergangszustand durch den intramolekularen nucleophilen Angriff des geschützten bzw. ungeschützten Sauerstoffs am tertiären Kohlenstoff geschlossen. Dabei sollte das Stereozentrum an C-4a in den Cyclisierungsprodukten **4-41** und **4-42** entstehen. Es muss untersucht werden, ob die TBS-Gruppe unter den sauren Bedingungen abgespalten wird, oder erhalten bleibt.

Wiemer *et al.* nutzten sowohl in der Totalsynthese von Schweinfurthin A^[58], als auch in der bereits 2009 veröffentlichten Totalsynthese von Schweinfurthin B und E^[77] für den Ringschluss der offenkettigen Struktur die Lewis-Säure $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (Kapitel 2.4). Diese sollte daher auch hier mit dem Kupplungsprodukt **4-38** getestet werden (**Schema 38**).



Schema 38: Ringschlussstest der Edukte **4-38** und **4-43** mit $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$.

Für die Cyclisierung wurden zu einer Lösung des Edukts **4-38** in DCM bei -78 °C sechs Äq $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ zugegeben und über Nacht bei -30 °C gerührt.^[58] Bei der DC-Kontrolle war nur unreactiertes Edukt sichtbar. Daher wurden über längere Zeit nochmal sechs Äq $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ zugetropft und weitere vier Stunden bei -30 °C gerührt. Das Edukt zersetzte sich in dieser Zeit komplett, und es konnte keines der Produkte **4-41** oder **4-42** isoliert werden.

Um die intramolekulare Hydroalkoxylierung zu vereinfachen wurde zunächst die MOM-Schutzgruppe mit 6 M HCl abgespalten (**Schema 38**).^[95,125] Dabei wurde auch die TBS-Schutzgruppe entfernt. Der doppelt entschützte Alkohol **4-43** sollte anschließend geschlossen werden. Diesmal wurden zunächst zwei Äq $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ bei -78 °C zugegeben und langsam auf -40 °C erwärmt. Nach 20 h waren einige neue Spots und das Edukt auf der DC-Platte zu erkennen. Nacheinander wurden insgesamt weitere vier Äq $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ zugegeben und die Reaktion innerhalb von 8 h auf 0 °C aufgetaut. Nach dieser Zeit war kein Edukt mehr zu erkennen, es hatten sich jedoch wieder sehr viele Zersetzungsprodukte gebildet. Nach mehrmaliger säulenchromatographischer Reinigung des vermuteten Hauptspots war im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ein schwacher Signalsatz zu erkennen, der auf das Produkt **4-41** hindeuten könnte (**Abbildung 16**).

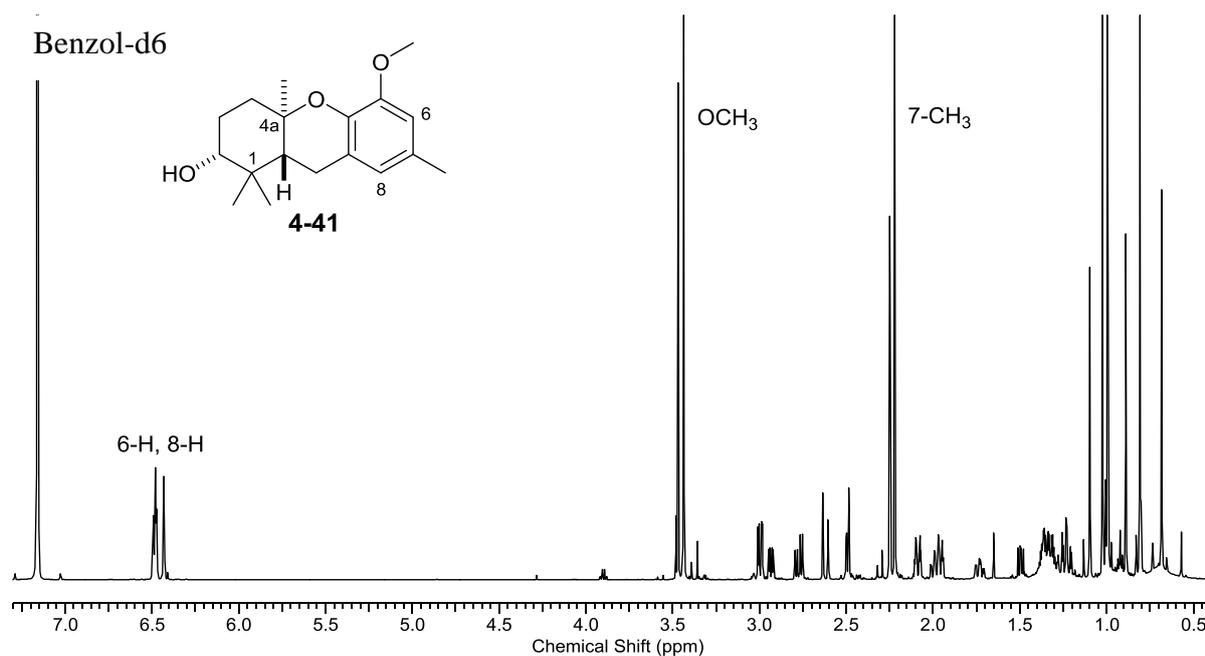


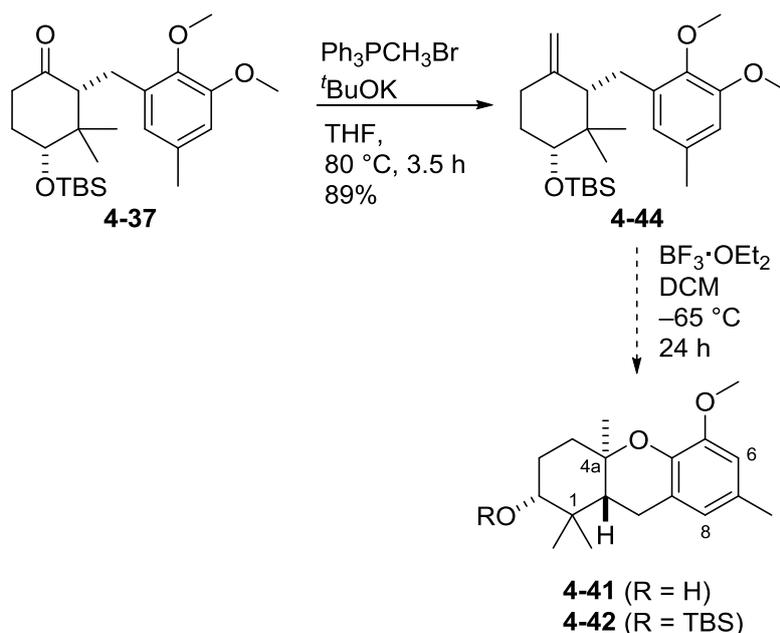
Abbildung 16: ¹H-NMR-Spektrum (600 MHz, C₆D₆) des möglichen Produkts **4-41**.

Die beiden Singulets der olefinischen CH₂-Gruppe des Edukts **4-43** bei 4.68 ppm und 4.75 ppm sind eindeutig nicht mehr vorhanden. Im Bereich um 6.45 ppm müssten die beiden aromatischen Protonen 6-H und 8-H liegen, bei 3.44 ppm erscheint die Methoxygruppe und bei 2.22 ppm die Methylgruppe an C-7. Die kleineren Signale dazwischen könnten eine Mischung aus Verunreinigungen und den restlichen Protonen des Produkts sein. Eine Methylgruppe an C-4a, die wahrscheinlich im Hochfeldbereich erscheint, konnte aufgrund der noch vorhandenen Verunreinigungen nicht identifiziert werden.

Trotz eines wahrscheinlich möglichen Ringschlusses wurde an dieser Stelle die Testung mit der MOM-Schutzgruppe beendet, da die Ausbeute der Wittig-Reaktion zum Olefin **4-38** nicht verbessert werden konnte, der zusätzlich benötigte Schritt der Entschützung der MOM-Gruppe nötig war und der Ringschluss in zu vielen Zersetzungsprodukten resultierte.

4.2.4 Wittig-Olefinierung und Versuche zum Ringschluss mit dem Methylgeschützten Additionsprodukt 4-37

Analog zur Vorgehensweise beim MOM-geschützten Olefin, konnte auch beim Methylgeschützten Additionsprodukt **4-37** zunächst durch eine Wittig-Reaktion mit 89% Ausbeute die *exo*-ständige Doppelbindung eingeführt werden (**Schema 39**).^[99]



Schema 39: Wittig-Reaktion zum Olefin **4-44** und Ringschlussversuche.

Das Olefin **4-44** sollte nun ebenfalls nach der Vorschrift von Wiemer *et al.*^[58] mit $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ zu den Hexahydroxanthenen **4-41** und **4-42** geschlossen werden. Es wurden insgesamt 60 Äq $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ zugegeben, dennoch konnte nur hauptsächlich das TBS-entschützte Edukt wiedergewonnen und einige Zersetzungsprodukte isoliert werden.

Mit dem Ziel in einem Schritt sowohl die Methoxygruppe des Olefins **4-44** zu entschützen, als auch den säurekatalysierten Ringschluss zum Tricyclus einzuleiten, wurden weitere Lewis-Säuren, mit denen normalerweise eine Methylschutzgruppe entschützt werden kann, getestet. Die Ergebnisse dieser Versuche sind in **Tabelle 5** zusammengefasst.

Tabelle 5: Reaktionsbedingungen des Ringschlusses zum Tricyclus.

	Reagenz	Reaktionsbedingungen	Ausbeute 4-41 und 4-42
1	BF ₃ ·OEt ₂	Ethanthiol, conc. HCl _(cat.) , RT, 2.5 h	kein Produkt
2	BBr ₃	DCM, -78 °C bis RT, 24 h	Zersetzung
3	BBr ₃	DCM, -78 °C bis RT, 3.5 h	Zersetzung
4	AlCl ₃	^t BuSH/DCM, 0 °C bis 40 °C, 2.5 h	Zersetzung

Zunächst wurde die Reaktion mit 40 Äq BF₃·OEt₂ und einem Tropfen HCl_(conc.) in Ethanthiol durchgeführt.^[126] Das Edukt **4-44** war nach 2.5 h nicht mehr vorhanden, es konnte jedoch keines der Produkte **4-41** oder **4-42** isoliert werden.

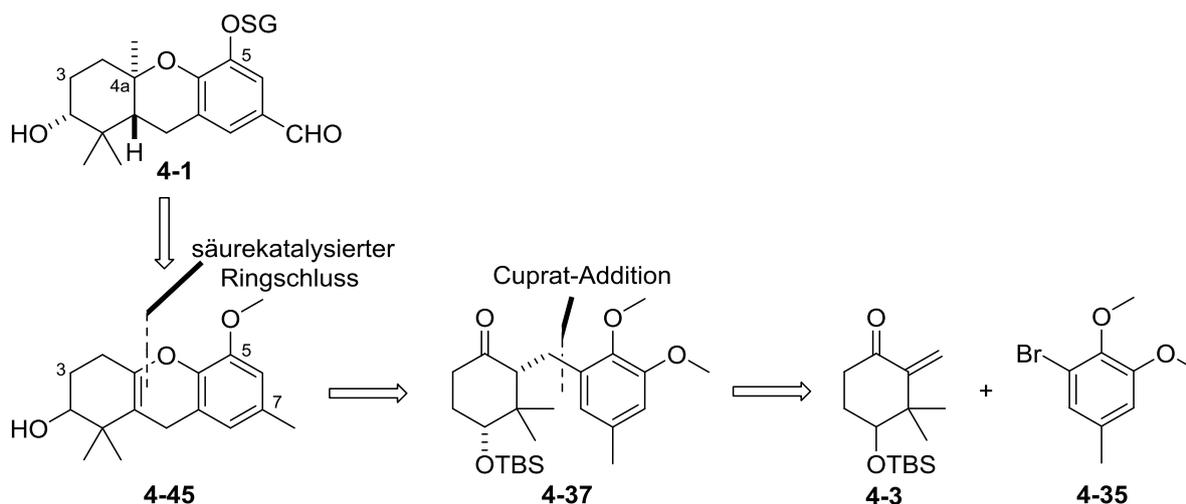
Bei BBr₃ wurde zuvor eine Testreaktion mit Anisol als Edukt durchgeführt.^[127] Das entschützte Phenol konnte in 88% Ausbeute isoliert werden. Dieselben Reaktionsbedingungen wurden nun auf das Olefin **4-44** übertragen. Dabei wurden 1.7 Äq BBr₃ zu einer gekühlten Lösung des Edukts **4-44** in DCM gegeben. Die Reaktion wurde über Nacht langsam auf RT erwärmt, um eine vollständige Umsetzung zu gewährleisten. In dieser Zeit waren sehr viele Zersetzungsprodukte entstanden, von denen keines eines der Cyclisierungsprodukte **4-41** oder **4-42** war. Der Versuch wurde wiederholt und mittels DC überwacht, damit die Reaktion wenn möglich vor Beginn der Zersetzung aufgearbeitet werden kann. Dabei wurde festgestellt, dass es, sobald das Edukt reagiert, zur Zersetzung kommt, sodass die Entstehung einer Vielzahl an Substanzen auch bei tiefen Temperaturen nicht verhindert werden konnte. Es wurde nach der Aufreinigung ebenfalls kein Cyclisierungsprodukt gefunden.

Zuletzt wurde die Reaktion mit AlCl₃ in einer *tert*-Butanthiol/DCM-Mischung getestet.^[128] Nach 2.5 Stunden war kein Edukt mehr vorhanden, doch auch hier war nur eine Zersetzung zu beobachten.

Da die in jeder Reaktion zu beobachtende Zersetzung möglicherweise von der Instabilität des Olefins **4-44** unter sauren Bedingungen resultiert, wurde die Retrosynthese II-1 ein weiteres Mal verändert, wie im folgenden Kapitel dargestellt ist.

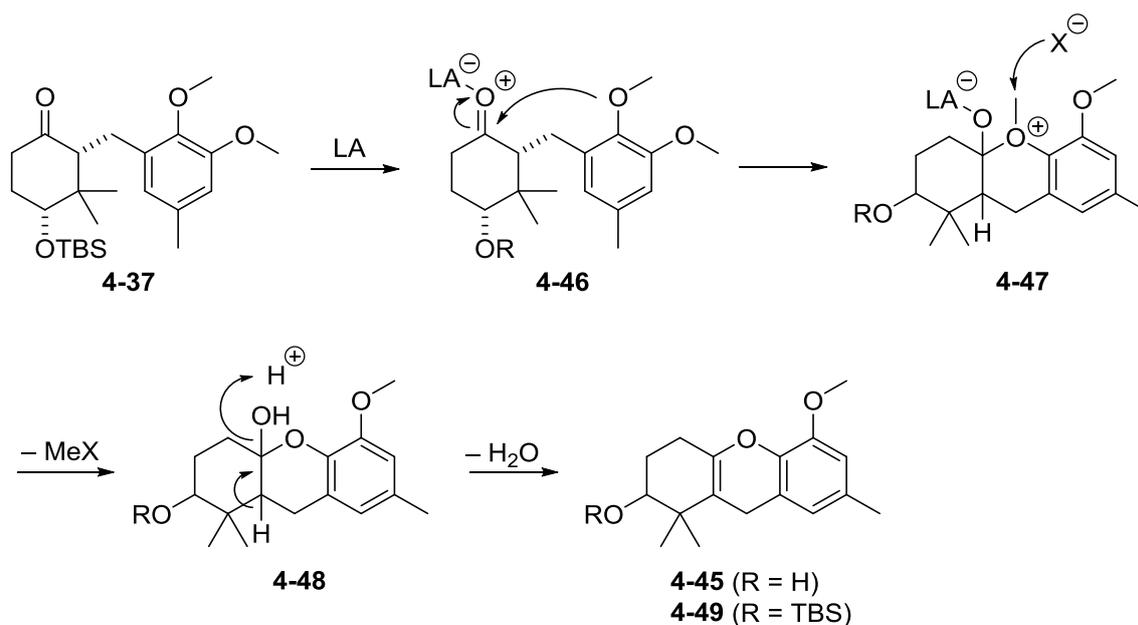
4.3 Syntheseroute II-2

Um die schnelle Zersetzung des Olefins **4-44** während der Cyclisierung zu verhindern, sollte der intramolekulare Ringschluss nach diesem Syntheseplan direkt von der Ketonstruktur **4-37** aus erfolgen (**Schema 40**). Diese konnte durch eine Cuprat-Addition aus dem Enon **4-3** und dem Aromat **4-35** gebildet werden, wie bereits in Kapitel 4.2.2 dargestellt wurde.



Schema 40: Retrosynthese II-2, bei der der Ringschluss zum Tricyclus **4-45** ausgehend von der Ketoform **4-37** erfolgen sollte.

In **Schema 41** ist der mögliche Mechanismus des säurekatalysierten intramolekularen Ringschlusses zu sehen. Nach der Anlagerung der Lewis-Säure an den Carbonylsauerstoff erfolgt der intramolekulare Angriff der Methoxygruppe am Carbonylkohlenstoff zum Tricyclus **4-47**. Das dabei entstehende Oxoniumion im mittleren Ring wird durch das Anion der Lewis-Säure entschützt. Durch die Abspaltung von Wasser wird das Tetrahydroxanthen **4-45** oder **4-49** gewonnen. Auch hier muss untersucht werden, ob durch die sauren Bedingungen die TBS-Gruppe abgespalten wird.

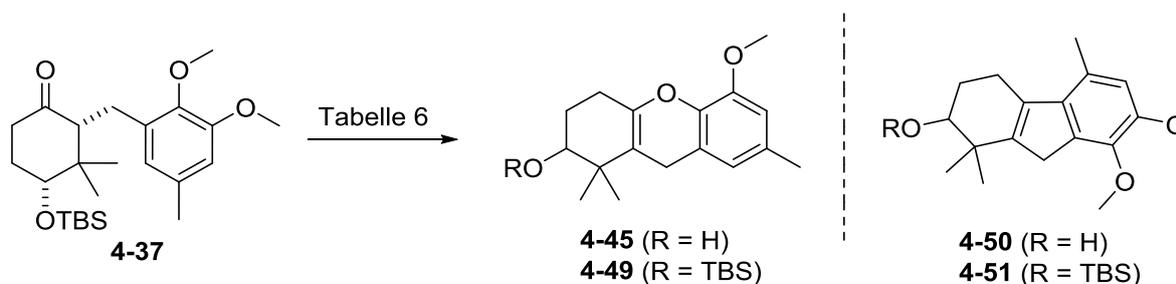


Schema 41: Möglicher Mechanismus des säurekatalysierten intramolekularen Ringschlusses ausgehend von Keton **4-37**. X^\ominus = Anion der Lewis-Säure;
 R = TBS oder H.

Die entstandene Doppelbindung könnte anschließend methyliert werden, um das Stereozentrum an C-4a zu erhalten (**Schema 40**).

4.3.1 Versuche zum intramolekularen Ringschluss

Ausgehend vom Kupplungsprodukt **4-37** sollten verschiedene Lewis-Säuren getestet werden, um den Ringschluss einzuleiten (**Schema 42**). In **Tabelle 6** sind die verwendeten Lewis-Säuren und die entsprechenden Reaktionsbedingungen aufgelistet.



Schema 42: Versuche zum säurekatalysierten Ringschluss.

Tabelle 6: Getestete Reaktionsbedingungen für den säurekatalysierten Ringschluss.

	Lewis-Säure	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
1	AlI ₃ (<i>in situ</i>)	Benzol, Phloroglucin, TBAI, 5 °C, 24 h	Zersetzung
2	AlI ₃ (<i>in situ</i>)	Benzol, Phloroglucin, TBAI, 5 °C, 1 h	Zersetzung
3	BBr ₃ (1.5 Äq)	DCM, –78 °C bis RT, 6 h	4-51 (Spuren)
4	BCl ₃ (1 Äq)	DCM, –78 °C, 30 min	fast keine Reaktion
5	BCl ₃ (15 Äq)	DCM, –78 °C bis RT, 24 h	4-49 (8%)
6	BCl ₃ (15 Äq)	DCM, –60 °C bis RT, 24 h	Zersetzung
7	BCl ₃ (20 Äq)	DCM, –60 °C, 1.5 h	4-49 (1.5%)
8	BF ₃ ·OEt ₂ (30 Äq)	DCM, –78 °C bis –30 °C, 24 h	4-50 (4%)

Zunächst wurde AlI₃ getestet, dass *in situ* aus einer heißen Suspension von Aluminium und Iod hergestellt wurde.^[129] Um eine Iodierung des Aromaten zu unterbinden, wurde Phloroglucin als *Scavenger* (Opfermolekül) eingesetzt.^[130] Nach 24 h bei 5 °C war kein Keton **4-37** mehr vorhanden, es konnte aber nur eine Zersetzung beobachtet werden. Die Reaktion wurde wiederholt und nach 1 h abgebrochen, um eine Zersetzung zu vermeiden, doch auch nach dieser relativ kurzen Zeit war es bereits zur Zersetzung gekommen.

Anschließend sollte nach der Vorschrift von Grieco *et al.* Bortribromid getestet werden.^[131] Mit Einsatz von 1.5 Äq BBr₃ war nach 6 h und langsamem Erwärmen der Reaktion kein Edukt mehr vorhanden. Aus der Vielzahl der entstandenen undefinierbaren Substanzen konnte das Tetrahydrofluoren **4-51** in Spuren isoliert werden. Das noch etwas verunreinigte ¹H-NMR-Spektrum ist in **Abbildung 17** zu sehen. Das einzige aromatische Proton 6 ist bei 6.55 ppm zu sehen. Daneben sind die beiden noch vorhandenen Methoxygruppen bei 3.87 ppm und 3.84 ppm zu erkennen. Das im Fünfring enthaltene 9-H erscheint als Multiplett bei 3.25–3.27 ppm. Die beiden Methylgruppen an C-1 und die TBS-Gruppe sind als Singuletts im Hochfeldbereich zu sehen. Die genaue Zuordnung des ¹H- und ¹³C-Spektrums kann dem Experimentaltail entnommen werden. Auch das gemessene hochaufgelöste Massenspektrum stimmt mit der Masse des Tetrahydrofluorens **4-51** überein.

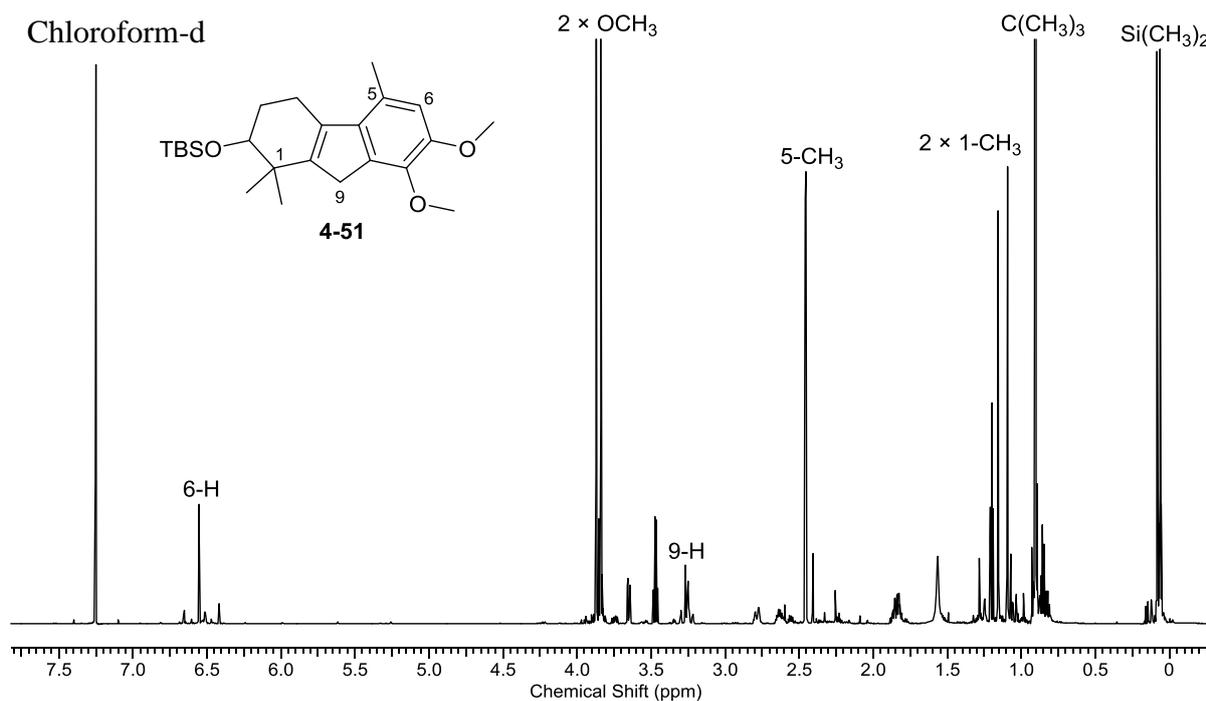
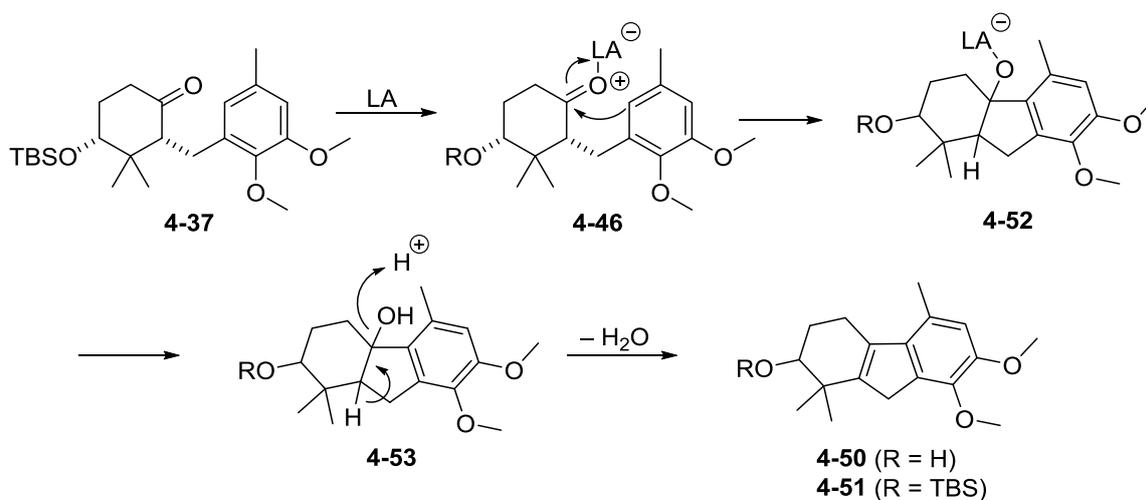


Abbildung 17: ¹H-NMR-Spektrum (700 MHz, CDCl₃) des Tetrahydrofluorens **4-51**.

Der postulierte Mechanismus zur Bildung des Tetrahydrofluorens ist in **Schema 43** dargestellt. Nach der Anlagerung der Lewis-Säure erfolgt die elektrophile aromatische Substitution am Carbonylkohlenstoff, sodass der geschlossene Tricyclus **4-52** entsteht. Anschließend wird durch die Eliminierung von Wasser das Tetrahydrofluoren **4-50** bzw. **4-51** mit einer Doppelbindung im mittleren Fünfring generiert.



Schema 43: Postulierter Mechanismus der Tetrahydrofluoren-Bildung. R = TBS oder H.

Da dieses Produkt nicht der gewünschte Tricyclus war, wurden weitere Lewis-Säuren, wie BCl_3 getestet (**Tabelle 6**, Eintrag 4 – 7), um das korrekte Produkt zu synthetisieren. Um eine Zersetzung zu vermeiden wurde zunächst nur ein Äq BCl_3 verwendet und die Reaktion nach 30 min bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ aufgearbeitet. Von den in dieser Zeit entstandenen Spots war keiner das Produkt. Anschließend wurde die Reaktion zweimal wiederholt. Beide Reaktionsansätze wurden mit einem Äq BCl_3 bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ bzw. $-60\text{ }^\circ\text{C}$ begonnen. Bis das Edukt vollständig reagiert war, wurden jeweils weitere Äquivalente Lewis-Säure zugegeben und die Reaktion teilweise über 24 h auf RT erwärmt. Trotz Zersetzung in allen Fällen konnten bei zwei Reaktionen (Einträge 5 und 7) kleine Mengen des gewünschten Tetrahydroxanthen-Produkts **4-49** isoliert und mittels NMR und Hochauflösende Massenspektrometrie (HRMS) eindeutig charakterisiert werden. Trotz aufwändiger Aufreinigungen mit mehreren Säulenchromatographien und präparativen DCs konnte das Produkt nicht vollständig rein gewonnen werden.

Im ^1H -NMR-Spektrum (**Abbildung 18**) des Tetrahydroxanthen **4-49** sind – im Vergleich zum NMR-Spektrum des Tetrahydrofluorens **4-51** – zwei aromatische Protonen im Tieffeldbereich und nur noch eine Methoxygruppe bei 3.83 ppm zu erkennen. Die den mittleren Ring verbindende CH_2 -Gruppe erscheint als Multipllett bei 3.53–3.54 ppm. Die beiden Methylgruppen an C-1 und die TBS-Gruppe können wieder als Singuletts im Hochfeldbereich identifiziert werden. Die gemessene HRMS stimmt mit der Masse des Tetrahydroxanthen **4-49** überein.

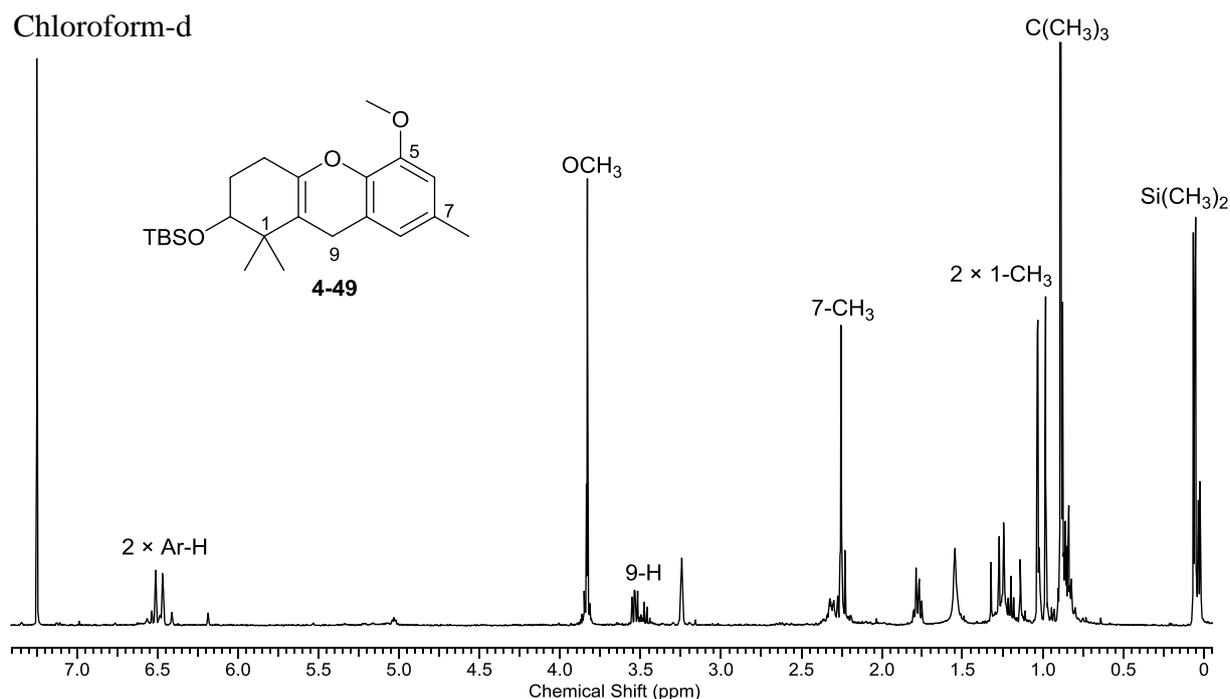


Abbildung 18: ¹H-NMR-Spektrum (700 MHz, CDCl₃) des Tetrahydroxanthens **4-49**.

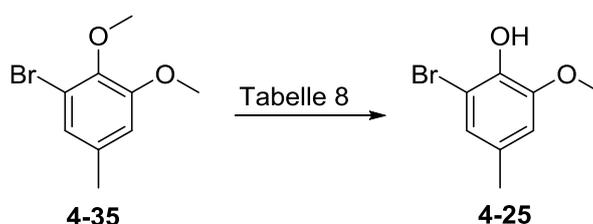
Da die Ausbeute des Tricyclus nur sehr mäßig ausfiel, wurde der Ringschluss anschließend mit BF₃·OEt₂ durchgeführt (**Tabelle 6**, Eintrag 8).^[58] Es mussten insgesamt (ausgehend von sechs Äquivalenten) 30 Äq der Lewis-Säure zugegeben werden, um eine deutliche Reaktion des Eduktes erkennen zu können. Nach der Aufarbeitung konnte nur das Nebenprodukt **4-50** isoliert werden.

Anschließend wurde die Lewis-Säure AlCl₃ mit verschiedenen Reagenzien und Reaktionsbedingungen für die Cyclisierung getestet (**Tabelle 7**). Dabei ließ sich mit der Kombination aus 10 Äq AlCl₃ und 10 Äq Tetrabutylammoniumiodid (TBAI) in Acetonitril^[132] mit 25% die höchste Ausbeute des ungeschützten Tetrahydroxanthens-Produkts **4-45** erzielen (**Tabelle 7**, Eintrag 2). Der TBS-geschützte Tricyclus **4-49** entstand dabei mit 8% Ausbeute. Die anderen Reaktionsbedingungen resultierten in geringeren oder keinen Ausbeuten.

Tabelle 7: Getestete Reaktionsbedingungen für den säurekatalysierten Ringschluss mit AlCl_3 .

	Äq AlCl_3	zusätzl. Reagenzien	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
1	10	NaI (10 Äq) ^[133]	$\text{CH}_3\text{CN}/\text{DCM}$ (2:1), 0 °C bis RT, 6 h	4-45 (17%) 4-49 (1%)
2	10	TBAI (10 Äq)	CH_3CN , 0 °C bis RT, 3 h	4-45 (25%) 4-49 (8%)
3	2.5	–	PhCl ^[134] , RT bis 50 °C, 6.5 h	4-50 (2%)
4	12	TBAI (10 Äq)	$\text{CH}_3\text{NO}_2/\text{DCM}$ (1:2) ^[135] , 0 °C bis RT, 24 h	keine Reaktion
5	10	TBAI (10 Äq), Pyridin (10 Äq)	CH_3CN , 0 °C bis RT, 24 h	keine Reaktion

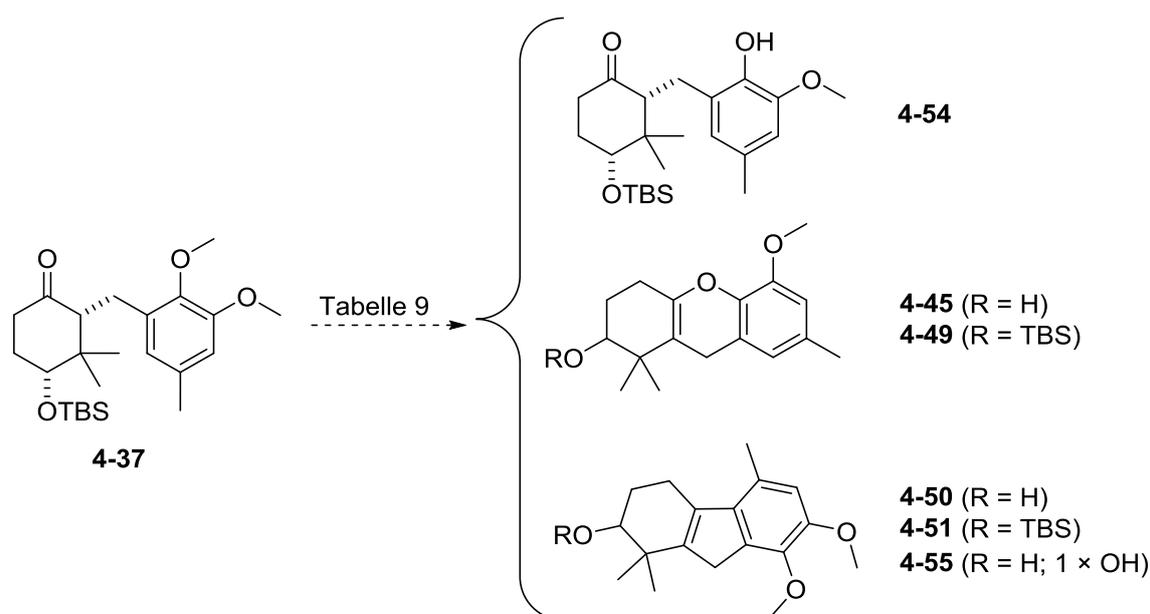
Da die Herstellung des Ketons **4-37** zu aufwendig war, um es direkt für weitere Cyclisierungs-Versuche zu verwenden, wurden die folgenden Reagenzien und Reaktionsbedingungen zunächst am nicht gekoppelten Aromaten **4-35** getestet (**Schema 44**, **Tabelle 8**). Dadurch sollte herausgefunden werden, ob der Aromat generell mit den Reagenzien reagiert.

**Schema 44:** Testreaktionen am Aromaten **4-35**.**Tabelle 8:** Reaktionsbedingungen der Testreaktionen am Aromaten **4-35**.

	Reagenzien	Reaktionsbedingungen	Ausbeute 4-25
1	TMSI	CH_3CN , RT, 6 h	49%
2	MgBr_2	THF, Reflux, 3 Tage	kein Produkt
3	Cl_3SiI	$\text{DCM}/\text{CH}_3\text{CN}$ (1:1), 67 °C, 24 h	58%
4	Ph_2PLi , Ph_2PH	THF, Reflux, 24 h	Zersetzung

Nach der Vorschrift von Jung *et al.*^[136] wurde zuerst TMSI getestet, das *in situ* aus TMSCl und NaI gebildet wurde. Die Reaktion lieferte das einfach entschützte Produkt mit 49% Ausbeute. Bei der Nutzung von MgBr₂, das ebenfalls *in situ* hergestellt wurde,^[137] kam es zu fast keiner Umsetzung des Edukts **4-35**.^[138] Anschließend wurde nach der Vorschrift von El-Morey *et al.* Cl₃SiI (hergestellt *in situ* aus SiCl₄ und NaI) verwendet,^[139] wobei die Entschützung mit 58% Ausbeute erfolgte. In einem letzten Versuch wurde aus einem Überschuss an Ph₂PH und *n*BuLi das Reagenz Ph₂PLi hergestellt und mit dem Edukt **4-35** in THF refluxiert.^[140] Hierbei kam es zur Zersetzung.

Die Reaktionsbedingungen der Einträge 1–3 in **Tabelle 8** wurden daraufhin mit dem Kupplungsprodukt **4-37** getestet, um entweder nur eine Methyl-Entschützung oder gleich einen Ringschluss herbeizuführen (**Schema 45, Tabelle 9**).



Schema 45: Theoretisch mögliche Produkte bei Anwendung der Reaktionsbedingungen in **Tabelle 9**.

Tabelle 9: Anwendung der getesteten Reaktionsbedingungen auf das Keton **4-37**.

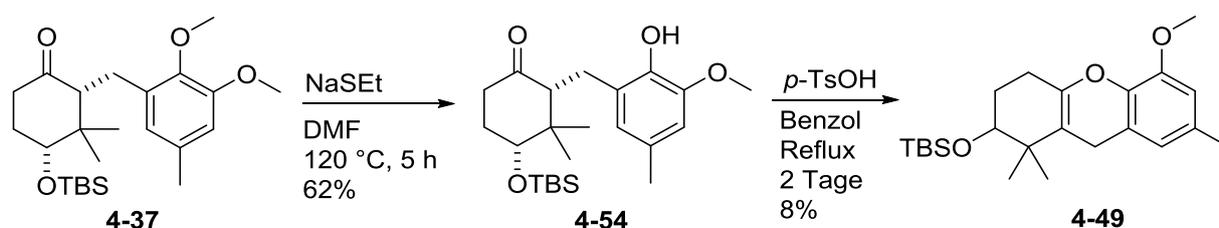
	Reagenzien	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
1	TMSI	CH ₃ CN, RT, 24 h	Zersetzung
2	MgBr ₂	THF, Reflux, 24 h	keine Reaktion
3	Cl ₃ SiI	DCM/CH ₃ CN (1:1), RT, 3.5 h	4-55 (eine freie OH-Gruppe)

Bei der ersten Reaktion mit TMSI kam es zu einer vollständigen Zersetzung des Ketons **4-37**; bei der Verwendung von MgBr_2 dagegen war keine Reaktion zu beobachten. Nur bei der Reaktion mit Cl_3SiI konnte das Tetrahydrofluoren **4-55** mit nur einer Methoxygruppe isoliert werden. Welche der beiden Methoxygruppen entschützt wurde, wurde nicht weiter analysiert, da die isolierte Menge zu gering war, und es sich letztendlich nicht um das gewünschte Produkt handelte.

4.3.2 Versuche zum säurekatalysierten Ringschluss mit vorheriger Entschützung der Methoxygruppe

Da das Vorhaben, in einem Schritt die Methoxygruppe zu entschützen und den Ring zu schließen, nur mäßig funktionierte, sollte nun gezielt in einem separaten Schritt die Methoxygruppe entschützt werden.

In der Veröffentlichung von Mirrington *et al.* wird zur Entschützung der Methoxygruppe ein Thioethoxid-Ion in *N,N*-Dimethylformamid (DMF) verwendet.^[141] Die japanische Gruppe um Yoshikoshi nutzt NaSEt zur Demethylierung eines *exo*-Olefins, das im Anschluss mit *p*-TsOH zu einer Siccanin-Vorstufe geschlossen wird.^[142] Diese Bedingungen sollten am Keton **4-37** getestet werden (**Schema 46**).



Schema 46: Demethylierung mit NaSEt und Ringschluss.

Das Natriumthioethanolat wurde frisch aus Ethanthiol und Natriumhydrid in THF hergestellt^[143] und anschließend mit dem Kupplungsprodukt **4-37** in DMF auf 120 °C erhitzt. Es kam dabei wieder zur Zersetzung. Trotzdem konnte im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum nach der säulenchromatographischen Reinigung neben den verbliebenen Verunreinigungen das Produkt **4-54** mit nur einer Methoxygruppe erkannt werden (**Abbildung 19**). Die aromatische Methylgruppe an C-5' ist eindeutig bei 2.23 ppm zu sehen. Bei einer Integration des Signals

auf 3 Protonen, weist das Multiplett bei 3.82 ppm ebenfalls eine Integration von 3 auf und lässt sich der Methoxygruppe zuordnen. In diesem Bereich befinden sich im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Ketons **4-37** zwei Singulets mit jeweils 3 Protonen, die den beiden Methoxygruppen entsprechen. Aufgrund der nicht abtrennbaren Verunreinigungen konnte keine genauere Zuordnung der Signale erfolgen. Die gemessene HRMS stimmt mit der Masse des Ketons **4-54** überein.

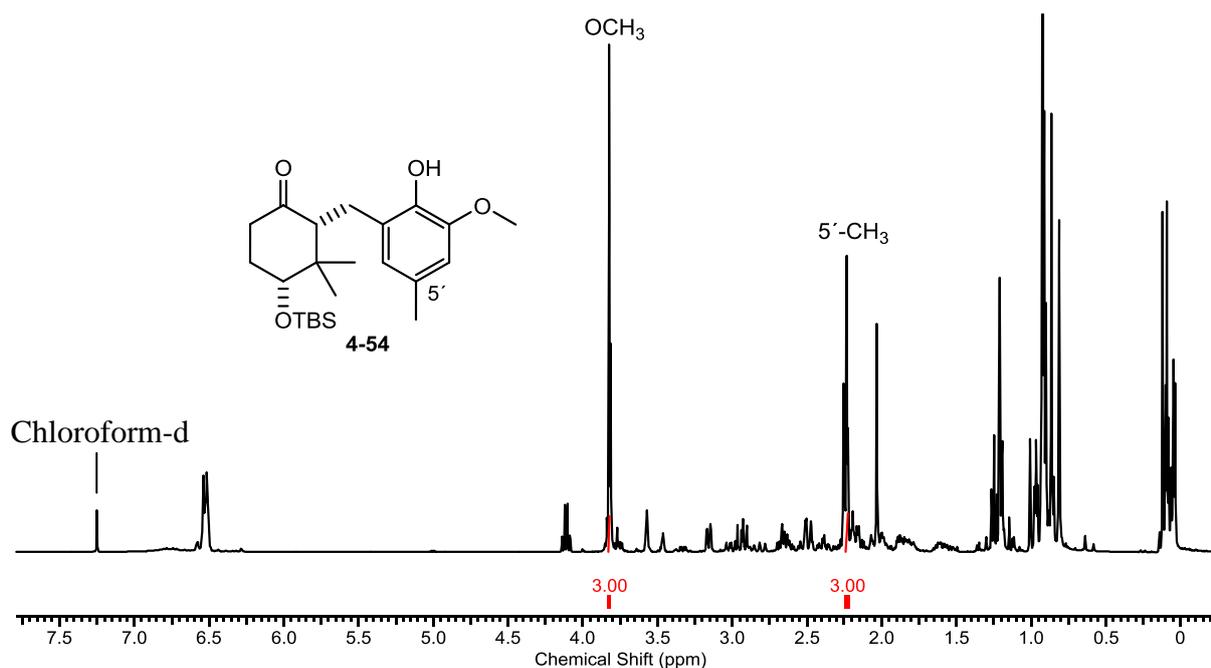
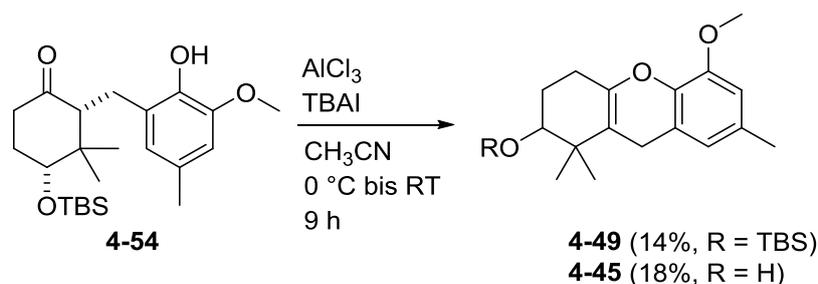


Abbildung 19: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (400 MHz, CDCl_3) der isolierten Verbindung **4-54**.

Der Ringschluss sollte mit *p*-TsOH in refluxierendem Benzol erfolgen.^[141,142] Insgesamt wurden 0.5 Äq *p*-TsOH benötigt und es dauerte zwei Tage, bis alles Edukt reagiert hatte. Neben den vielen entstandenen Zersetzungsprodukten konnten 8% des TBS-geschützten Produkts **4-45** isoliert werden.

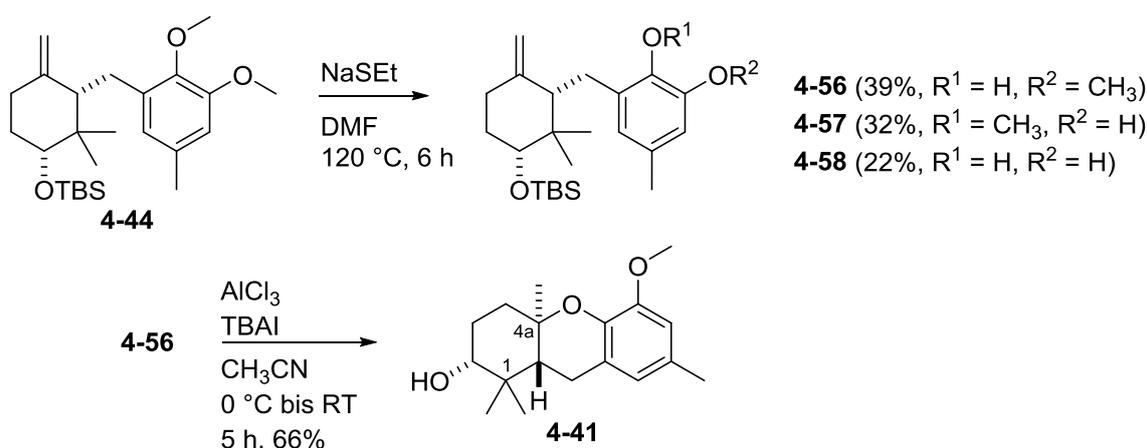
Da der intramolekulare Ringschluss des doppelt geschützten Ketons mit AlCl_3 und TBAI am besten verlaufen war (siehe Kapitel 4.3.1), wurde die Cyclisierung unter diesen Bedingungen mit dem einfach demethylierten Keton **4-54** wiederholt (**Schema 47**).



Schema 47: Ringschluss mit AlCl_3 und TBAI.

Mit zehn Äq AlCl_3 und zehn Äq TBAI konnten nach 9 h 14% des TBS-geschützten (**4-49**) und 18% des TBS-entschützten Tetrahydroxanthens **4-45** gewonnen werden.^[132]

Um die Methylgruppe an Position 4a des Tricyclus **4-41** (Schema 48) eventuell gleich mit dem Ringschluss einführen zu können, wurde das *exo*-Olefin **4-44** mit NaSEt demethyliert.^[142] Hier konnten die zwei einfach entschützten Produkte **4-56** und **4-57** und das doppelt demethylierte Produkt **4-58** isoliert werden.



Schema 48: Demethylierung und Ringschluss zu Tricyclus **4-41**.

Das an R^1 demethylierte Produkt **4-56** wurde daraufhin mit 2.5 Äq AlCl_3 und 2.5 Äq TBAI in Acetonitril zum Tricyclus **4-41** geschlossen. Bei dieser Reaktion war ebenfalls eine Zersetzung zu beobachten. Der größte erfolgreiche Ansatz gelang nur im Maßstab von 25 mg, da eine Reinigung des Produkts mit größeren Ansätzen nicht mehr möglich war.

Im NOESY (Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy)-NMR-Spektrum kann eine Kopplung zwischen der Methylgruppe an Position 4a und einer der Methylgruppen an C-1 erkannt werden. Aus der Sesselkonformation in **Abbildung 20** ist erkennbar, dass diese Kopplung nur dann zustande kommen kann, wenn die Methylgruppe an C-4a und das Proton

an C-9a *trans* zueinander stehen. In diesem Fall muss die OH-Gruppe an C-2 aus sterischen und energetischen Gründen äquatorial angeordnet sein, d.h. sie steht *cis* zur Methylgruppe an C-4a. Dies entspricht der Stereochemie im Schweinfurthin A (**1-4**).

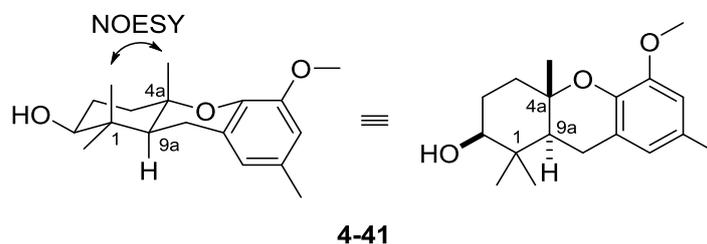
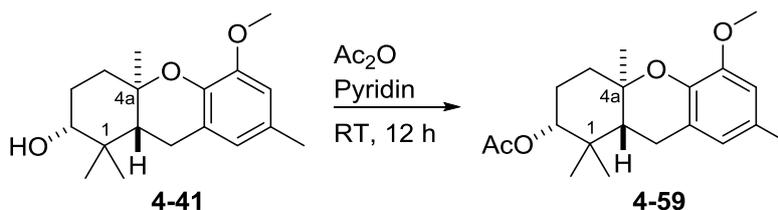


Abbildung 20: NOESY-Kopplung und daraus resultierende Stereochemie.

Um die sterische Anordnung der Hydroxygruppe an C-2-Position zu bestätigen, wurde diese mit Acetanhydrid acetyliert (**Schema 49**).^[144]



Schema 49: Acetylierung der Hydroxygruppe.

Im NOESY-NMR-Spektrum des Rohproduktes **4-59** ist die gewünschte Kopplung zwischen der CO(CH₃)-Gruppe und der Methylgruppe an Position 4a zu erkennen. Damit bestätigt sich die *cis*-Stellung der Hydroxy- und der Methylgruppe. Da es sich nur um 2 mg des isolierten Produkts handelte, wurde von einer weiteren Reinigung des Produktes **4-59** abgesehen.

Somit erfolgte eine Synthese des geschlossenen Hexahydroxanthens **3-1** (**Abbildung 21**).

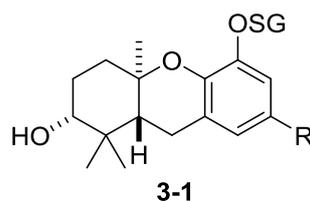
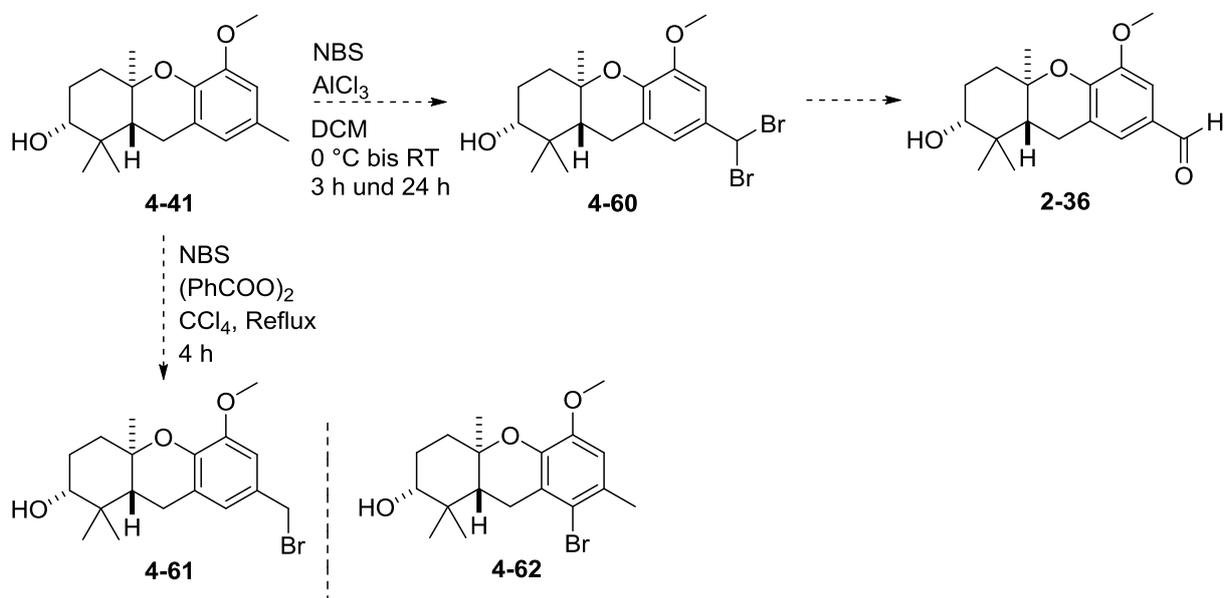


Abbildung 21: Struktur des geschlossenen Hexahydroxanthens **3-1** mit R = Alkylrest.

4.4 Studien zur Funktionalisierung der aromatischen Methylgruppe

Mit dem Tricyclus **4-41** sollte noch versucht werden, die aromatische Methylgruppe über eine Mono- oder Dibromierung zum Aldehyd **2-36** zu oxidieren (**Schema 50**).



Schema 50: Synthesestrategie zur Oxidation der Methylgruppe zum Aldehyd **2-36**.

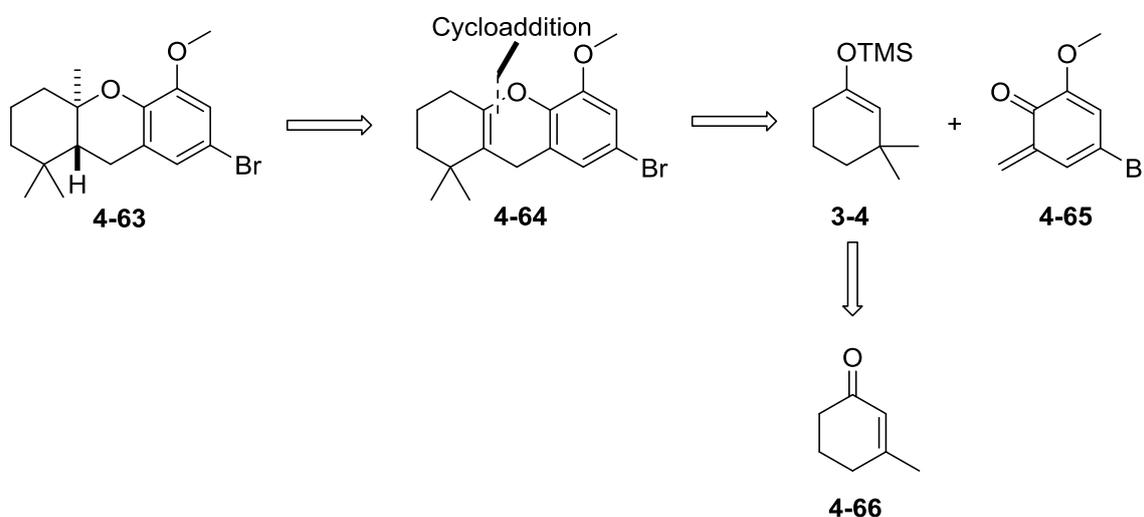
Zunächst sollte nach Yamamoto *et al.* eine Lewis-Säure katalysierte Dibromierung der Methylgruppe erfolgen.^[145] Dafür wurde zu NBS und AlCl_3 in DCM bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ das Hexahydroxanthren **4-41** zugegeben. Die Reaktion wurde einmal für 3 h und in einem weiteren Ansatz für 24 h bei RT gerührt. Bei beiden Reaktionen reagierte das Edukt nicht vollständig; die entstandenen Substanzen waren kein Produkt **4-60** oder eine dem Produkt ähnliche Substanz.

Nachdem die Dibromierung nicht erfolgreich verlief, sollte eine Monobromierung mit NBS und Dibenzoylperoxid in refluxierendem CCl_4 getestet werden.^[146] Im NMR-Spektrum des Rohprodukts ist zu erkennen, dass nicht die Methylgruppe, sondern der Aromat bromiert wurde und so Produkt **4-62** statt **4-61** entstanden war (**Schema 50**).

Da bereits mit der Synthese des Hexahydroxanthrens **4-41** das Ziel der Arbeit erreicht war und ein vollständiges Nachziehen des Produkts aufgrund der mäßigen Ausbeuten zu viel Zeit in Anspruch genommen hätte, wurden bezüglich der Funktionalisierung der Methylgruppe keine weiteren Versuche mehr gemacht.

4.5 Syntheseroute III

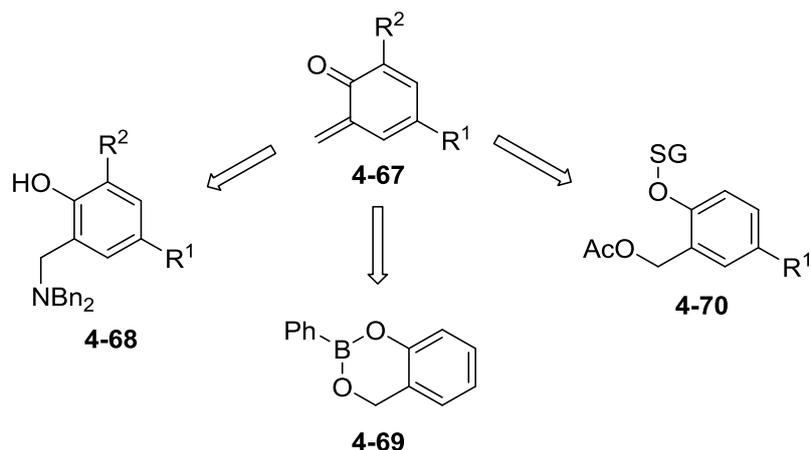
Da die Ausbeuten der relativ langen Syntheseroute II-2 gerade in den letzten Schritten nicht mehr verbessert werden konnten, sollte ein kürzerer Weg zur Synthese der Hexahydroxanthen-Kernstruktur **4-63**, basierend auf einem *ortho*-Chinonmethid **4-65**, erforscht werden (**Schema 51**). Der Tricyclus **4-64** sollte über eine Cycloaddition des Chinonmethids **4-65** mit dem TMS-geschützten Enolether **3-4** und einer während der Reaktion stattfindenden Eliminierung der OTMS-Gruppe synthetisiert werden. Durch anschließende selektive Methylierung^[147] könnte der Tricyclus **4-63** gewonnen werden.



Schema 51: Retrosynthetische Betrachtung basierend auf einem *ortho*-Chinonmethid **4-65**.

Der Silylenolether **3-4** sollte mittels einer Cuprat-Addition aus dem Methylcyclohexenon **4-66** hergestellt werden.^[148]

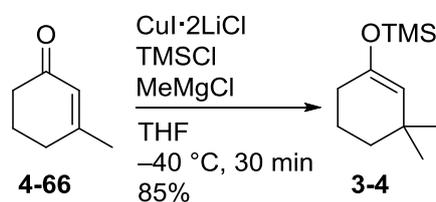
Das *ortho*-Chinonmethid **4-65** kann auf verschiedene Arten synthetisiert werden, wie bereits in Kapitel 2.5 dargestellt wurde. Im Rahmen dieser Syntheseroute sollte die *in situ*-Herstellung des *ortho*-Chinonmethids basierend auf einer Mannich-Base **4-68**, einem Dioxaborinin **4-69** bzw. einem Benzylacetat **4-70** erfolgen (**Schema 52**).



Schema 52: Verschiedene mögliche Retrosynthesen des *ortho*-Chinonmethids **4-67**. $R^1 = \text{H}$ oder Br; $R^2 = \text{H}$ oder OMe.

4.5.1 Synthese des Silylenolethers

Der Silylenolether **3-4** wurde nach den Vorschriften von Jennings *et al.* und Reetz *et al.* synthetisiert (**Schema 53**).^[148,149]

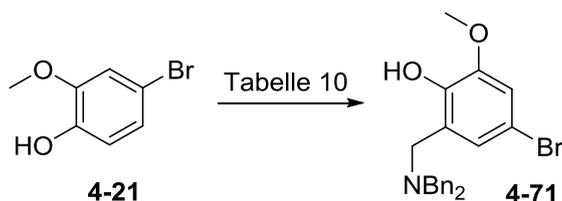


Schema 53: Synthese des Silylenolethers **3-4**.

Mittels Cuprat-Addition von MeMgCl an das Cyclohexenon **4-66** in Gegenwart von TMSCl konnte der TMS-geschützte Enolether in 85% Ausbeute gewonnen werden. Im Vergleich zu den Literaturvorschriften, in denen entweder das Rohprodukt weiter umgesetzt, oder der Silylenolether säulenchromatographisch aufreingt wird,^[148,149] wurde im Rahmen dieser Arbeit das saubere Produkt **3-4** mittels fraktionierter Destillation gewonnen.

4.5.2 Thermolytische β -Eliminierung einer Mannich-Base

Die Mannich-Base **4-71**, aus der durch Thermolyse *in situ* ein Chinonmethid generiert werden kann, sollte aus dem bromierten Phenol **4-21** synthetisiert werden (**Schema 54**). Die Synthese des Phenols wurde bereits in Kapitel 4.1.2 dargestellt.



Schema 54: Syntheseveruche der Mannich-Base **4-71**.

Für die Mannich-Reaktion mit Bn_2NH und HCHO wurden verschiedene Reaktionsbedingungen getestet, die in **Tabelle 10** aufgelistet sind.

Tabelle 10: Reaktionsbedingungen zur Mannich-Reaktion.

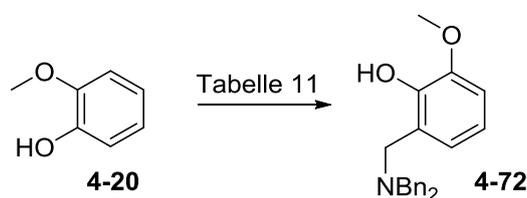
	Reagenz	Reaktionsbedingungen
1	Bn_2NH , HCHO	MeOH , RT, 4 Tage
2	Bn_2NH , HCHO	MeOH , RT bis $90\text{ }^\circ\text{C}$, 24 h
3	Bn_2NH , HCHO	EtOH , RT bis $90\text{ }^\circ\text{C}$, 24 h

Zunächst sollte die Mannich-Reaktion nach Osyanin *et al.* mit Dibenzylamin und 30%-iger Formaldehydlösung in Methanol bei RT hergestellt werden.^[89] Während der Reaktionskontrolle mittels DC konnte selbst nach 4 Tagen Reaktionszeit keine Veränderung des R_f -Wertes des Edukts **4-21** festgestellt werden. Obwohl die gemessene HRMS des isolierten Produkts mit der Masse des Phenols **4-71** übereinstimmt, war das NMR-Spektrum nicht vollständig sauber. Es konnten Peaks erkannt werden, die das Produkt hätten sein können, jedoch stimmten die Integrale mit der Anzahl der Protonen im Produkt nicht überein. Eine vollständige Reinigung mittels Säulenchromatographie war aufgrund der Instabilität der Mannich-Base auf dem leicht sauren Kieselgel nicht möglich. Schon im NMR-Spektrum nach der ersten Säule konnte kein Produkt mehr erkannt werden.

Die Reaktion wurde wiederholt, diesmal wurde die Reaktionslösung jedoch auf 90 °C erhitzt, um die Reaktionszeit zu verkürzen. Auch hier stimmten die NMR-Integrale nicht mit denen des Produkts **4-71** überein, obwohl die HRMS wieder der Masse des Produkts entsprach.

Bei einem weiteren Reaktionsversuch wurde als Lösungsmittel Ethanol statt Methanol verwendet, doch auch hier war keine sichere Charakterisierung des Produkts **4-71** im NMR möglich (**Tabelle 10**, Eintrag 3).

Um herauszufinden, ob das Bromid am Aromaten die Mannich-Reaktion hemmt, wurden die Reaktionen mit dem nicht bromierten 2-Methoxyphenol (**4-20**) sowohl in MeOH als auch in EtOH getestet (**Schema 55**, **Tabelle 11**). Das Produkt **4-72** konnte ebenfalls nur mittels HRMS identifiziert werden.

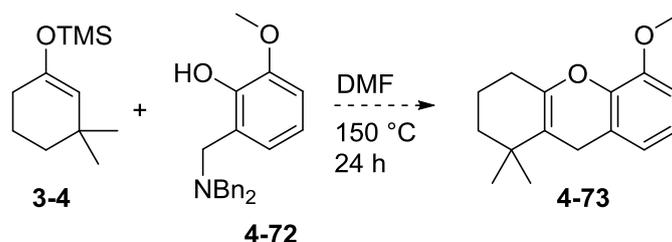


Schema 55: Mannich-Reaktion mit 2-Methoxyphenol.

Tabelle 11: Reaktionsbedingungen zur Mannich-Reaktion von 2-Methoxyphenol.

	Reagenz	Reaktionsbedingungen
1	Bn ₂ NH, HCHO	MeOH, 90 °C, 24 h
2	Bn ₂ NH, HCHO	EtOH, RT, 24 h

Trotz dieser uneindeutigen Ergebnisse wurde mit dem möglichen Mannich-Produkt **4-72** eine Cycloaddition mit dem Silylenolether **3-4** getestet (**Schema 56**). Durch Erhitzen sollte aus der Mannich-Base *in situ* das Chinonmethid entstehen, das dann mit dem Silylenolether eine Cycloaddition eingehen könnte.



Schema 56: Versuch der Cycloaddition.

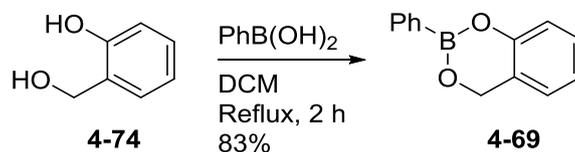
Hierfür wurde nach dem Lösen der Mannich-Base **4-72** in DMF der Silylenolether **3-4** zugegeben und die Reaktion für 24 h auf 150 °C erhitzt.^[89] Unter den entstandenen Substanzen konnte kein Tricyclus **4-73** und auch keine andere Spezies identifiziert werden.

Aufgrund der Schwierigkeiten bei der Mannich-Reaktion wurde diese Synthesestrategie nicht weiter verfolgt.

4.5.3 Thermolyse eines Dioxaborinins

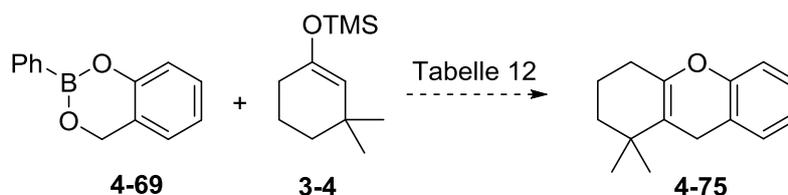
Als Nächstes wurde versucht, das *ortho*-Chinonmethid über die Thermolyse eines Dioxaborinins herzustellen. In diesem Fall wurden zunächst keine Reste am Aromaten angebracht, um die Reaktion ohne Substituenteneinflüsse testen zu können.

Zunächst wurde das Hydroxymethylphenol **4-74** nach Literaturvorschrift durch die Reduktion von Salicylaldehyd mit LiAlH₄ hergestellt.^[150] Es wurde anschließend mit Phenylboronsäure in refluxierendem DCM umgesetzt, um das Dioxaborinin **4-69** zu erhalten (**Schema 57**).^[151]



Schema 57: Synthese des Dioxaborinins.

Dieses sollte nun durch Thermolyse *in situ* in das entsprechende *ortho*-Chinonmethid überführt werden, das dann mit dem Silylenolether **3-4** reagieren könnte (**Schema 58**).



Schema 58: Versuch der Cycloaddition über ein Dioxaborinin.

Tabelle 12: Reaktionsbedingungen zur Cycloaddition.

	Reagenz	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
1	<i>p</i> TsOH	Benzol, Reflux, 3 h	kein Produkt
2	–	Benzol, Reflux, 2 Tage	Edukte wiedergewonnen
3	–	Xylol, 170 °C, 3 Tage	Edukte wiedergewonnen

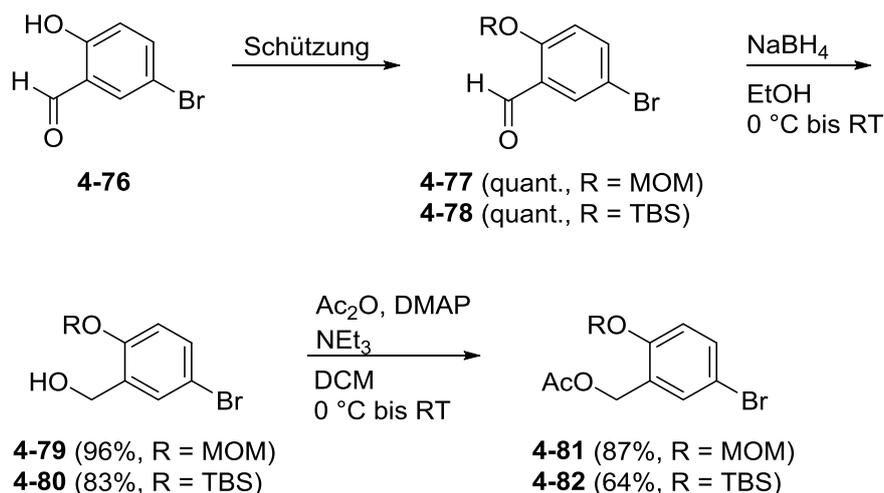
In **Tabelle 12** sind die für die Cycloaddition getesteten Reaktionsbedingungen angegeben. Als erstes sollte die Thermolyse unter Zusatz von *p*TsOH in refluxierendem Benzol getestet werden.^[90,152] Die nach der Aufarbeitung isolierten Substanzen konnten jedoch nicht als Produkt **4-75** identifiziert werden.

Anschließend wurden beide Edukte in verschiedenen Reaktionen einmal in Benzol und einmal in Xylol ohne Zugabe von *p*TsOH erhitzt,^[90] da das Edukt **3-4** eventuell unter sauren Bedingungen nicht stabil ist. Selbst nach mehreren Tagen war kaum eine Reaktion zu erkennen, und es konnten nur die Edukte wiedergewonnen werden. Grund dafür könnte die Reaktionstemperatur sein, die eventuell zu niedrig war, um einen Bindungsbruch und damit die *in situ*-Bildung des Chinonmethids auszulösen.

Da diese Ergebnisse nicht sehr vielversprechend aussahen, wurde auch diese Syntheseroute verworfen.

4.5.4 Säureinduzierte β -Eliminierung

Nun sollte versucht werden das *ortho*-Chinonmethid durch säureinduzierte β -Eliminierung herzustellen. Das dafür benötigte Benzylacetat konnte in drei Schritten mit zwei verschiedenen Schutzgruppen (MOM und TBS) synthetisiert werden. (**Schema 59**).

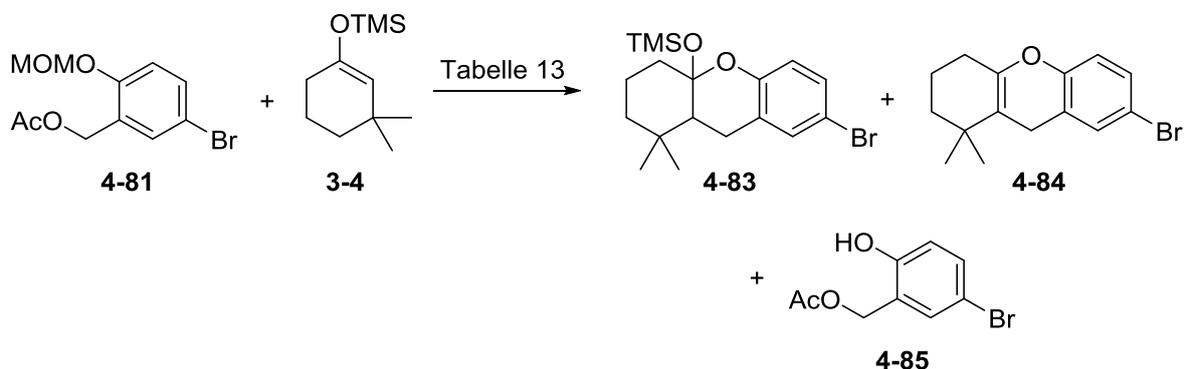


Schema 59: Synthese der gesch\u00fctzten Benzylacetate **4-81** und **4-82**.

Im ersten Schritt der Synthese erfolgte die Sch\u00fctzung der phenolischen Hydroxygruppe mit $\text{MOMCl}^{[153]}$ bzw. $\text{TBSCl}^{[105]}$. Die Aldehyde **4-77** und **4-78** wurden anschlie\u00dfend mit NaBH_4 zu den entsprechenden Alkoholen **4-79** und **4-80** reduziert und mit Essigs\u00e4ureanhydrid acetyliert.^[91]

Die s\u00e4ureinduzierte Cycloaddition sollte zun\u00e4chst mit dem MOM-gesch\u00fctzten Benzylacetat **4-81** getestet werden.

Es wurden verschiedene Metallsalze und -komplexe f\u00fcr die Cycloaddition mit dem Silylenolether **3-4** (**Schema 60**) getestet, die in **Tabelle 13** aufgef\u00fchrt sind. Daneben wurde noch auf Kieselgel aufgezugene $p\text{TsOH}$ (PTS-Si) getestet.^[91,92]



Schema 60: Versuch der Cycloaddition mit dem MOM-gesch\u00fctzten Benzylacetat **4-81**.

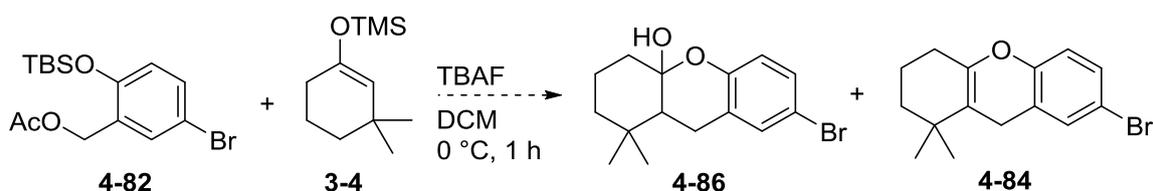
Tabelle 13: Reaktionsbedingungen der Cycloaddition.

	Reagenzien	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
1	PtCl ₄ (10 mol%)	DCM, 0 °C bis RT, 2 h	4-83 (8%), 4-84 (18%)
2	PtCl ₄ (1 bis 10 mol%)	DCM, 0 °C bis RT, 24 h	Zersetzung
3	PtCl ₄ (10 mol%)	DCM, 0 °C, 3 h	Zersetzung
4	PtCl ₄ (10 mol%)	DCM, -78 °C bis -15 °C, 4 h	4-84 (Spuren)
5	PtCl ₄ (10 mol%)	DCM, -70 °C, 24 h	4-81
6	PtCl ₄ (10 mol%)	CH ₃ CN, 0 °C bis RT, 2 h	kein Produkt
7	PTS-Si (1.1 Äq)	Toluol, 0 °C, 4 h	kein Produkt
8	PTS-Si (1.1 Äq)	Toluol, 0 °C bis RT, 5 h	4-81, 4-85
9	PdCl ₂ (10 bis 50 mol%)	DCM, 0 °C bis RT, 2 Tage	Edukte wiedergewonnen
10	Pd(dba) ₂ (25 mol%)	DCM, 0 °C bis RT, 24 h	kein Produkt
11	AuCl ₃ (18 mol%)	DCM, 0 °C bis RT, 24 h	kein Produkt
12	AuCl ₃ (50 mol%)	DCM, 0 °C bis RT, 4 h	Zersetzung
13	ZnCl ₂ (1.5 Äq)	DCM, 0 °C bis RT, 24 h	4-81, 4-85
14	FeCl ₃ (1 Äq)	DCM, 0 °C, 4 h	Zersetzung
15	InCl ₃ (0.1 Äq)	DCM, 0 °C bis RT, 24 h	kein Produkt
16	PtCl ₂ (1 Äq)	DCM, 0 °C bis RT, 24 h	kein Produkt
17	AlCl ₃ (1 Äq)	DCM, 0 °C bis RT, 5 h	4-84 (11%)
18	AlCl ₃ (0.5 Äq)	DCM, 0 °C, 4 h	kein Produkt
19	AlCl ₃ (0.75 Äq)	DCM, -78 °C bis 0 °C, 24 h	kein Produkt
20	AlCl ₃ (0.4 Äq)	MeNO ₂ /DCM (0.06:1), 0 °C bis RT, 5 h	kein Produkt
21	TiCl ₄ (1 Äq)	DCM, 0 °C, 2 h	kein Produkt
22	Sc(OTf) ₃ (0.2 Äq)	DCM, 0 °C bis RT, 24 h	kein Produkt
23	IrCl ₃ (0.1 Äq)	DCM, 0 °C bis RT, 5 h	Zersetzung
24	HfCl ₄ ·2THF (10 mol%)	DCM, 0 °C bis RT, 24 h	kein Produkt
25	ZrCl ₄ (1 Äq)	DCM, 0 °C bis RT, 2 h	4-84 (7%)

Lediglich bei der Verwendung von PtCl₄ (Eintrag 1), AlCl₃ (Eintrag 17) und ZrCl₄ (Eintrag 25) konnte der Tricyclus **4-84** isoliert werden. Bei allen anderen Reaktionen kam es entweder zu keiner Reaktion, sodass das aromatische Edukt mit und ohne MOM-Gruppe wiedergewonnen werden konnte; zur Zersetzung, oder zur Bildung von Substanzen, die nicht

identifizierbar waren. Die beste Ausbeute wurde bei der Verwendung von 10 mol% PtCl_4 und einer relativ kurzen Reaktionszeit von 2 h erhalten (Eintrag 1). Hierbei konnten sowohl das TMS-geschützte Produkt **4-83**, als auch das Eliminierungsprodukt **4-84** gewonnen werden.

Anschließend wurde die Cycloaddition mit dem TBS-geschützten Benzylacetat **4-82** getestet (**Schema 61**).



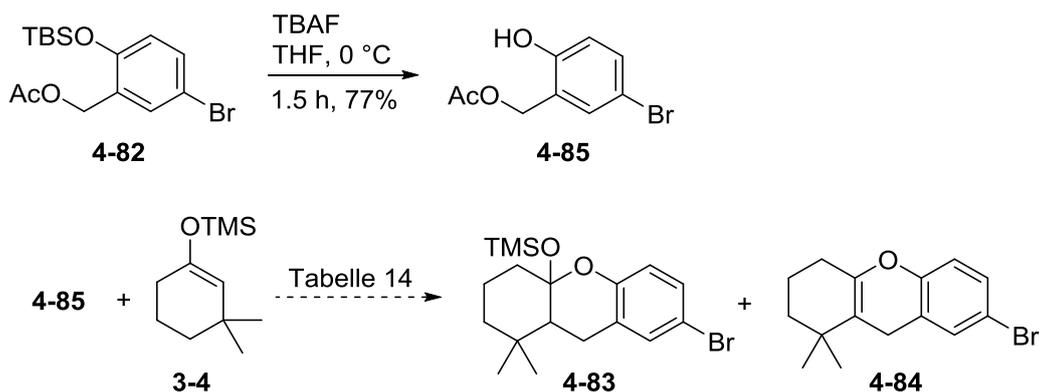
Schema 61: Versuch der Cycloaddition mit dem TBS-geschützten Benzylacetat.

Dabei sollte durch die Verwendung von TBAF sowohl die TBS-Gruppe abgespalten und somit das *ortho*-Chinonmethid *in situ* gebildet, als auch der Ringschluss katalysiert werden.^[154,155] Eine Abspaltung der TMS-Gruppe wurde ebenfalls erwartet, sodass die Produkte **4-86** oder **4-84** entstehen könnten. Die Reaktion war mit der Verwendung von 1.5 Äq TBAF in DCM bei 0 °C nach einer Stunde beendet, jedoch waren keine der entstandenen Substanzen eines der Produkte.

4.5.5 Baseninduzierte *ortho*-Chinonmethid-Synthese

Da bei den bisherigen Versuchen der Bildung des *ortho*-Chinonmethids oft zahlreiche Nebenprodukte entstanden waren und die Produktausbeuten daher recht gering ausfielen, sollte als Nächstes die baseninduzierte *ortho*-Chinonmethid-Synthese getestet werden.

Dafür musste zunächst die TBS-Gruppe in einem separaten Schritt mit TBAF abgespalten werden^[156] und danach die Cyclisierung mit dem ungeschützten Phenol **4-85** erfolgen (**Schema 62**). Für die Bildung des Chinonmethids und den Ringschluss wurden $t\text{BuMgCl}$ ^[157] und $i\text{PrMgBr}$ ^[93] getestet (**Tabelle 14**).



Schema 62: Separate Entschützung der TBS-Gruppe und Cyclisierungsversuche.

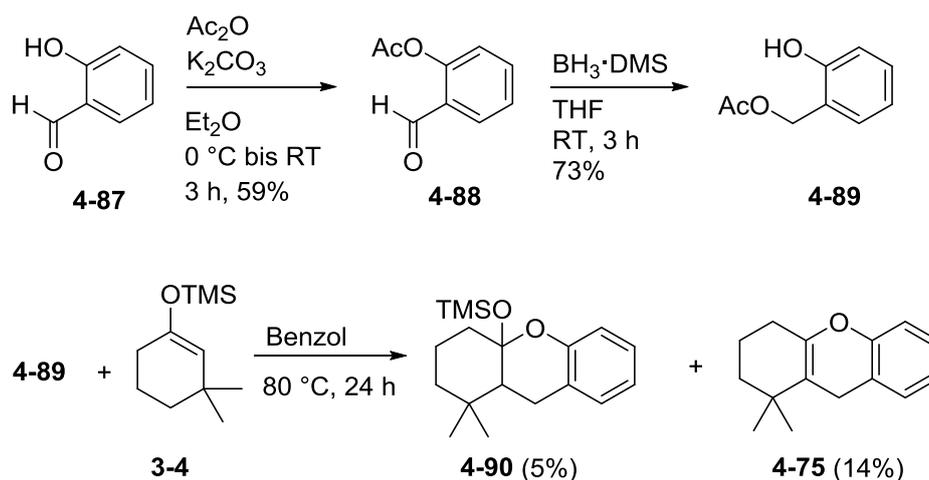
Tabelle 14: Reaktionsbedingungen der Cyclisierung.

	Reagenz	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
1	^t BuMgCl	THF, -78 °C bis RT, 24 h	kein Produkt
2	^t BuMgCl	THF, 0 °C bis RT, 24 h	kein Produkt
3	ⁱ PrMgBr	THF, -78 °C bis RT, 24 h	kein Produkt
4	ⁱ PrMgBr	THF, 0 °C bis 40 °C, 2.5 h	3-4

Trotz Variation der Menge an Reagenz und der Reaktionsbedingungen konnte kein Produkt isoliert werden, sodass die baseninduzierte *ortho*-Chinonmethid-Synthese erfolglos verlief.

4.5.6 Thermische Bildung des *ortho*-Chinonmethids

Zuletzt sollte eine weitere thermische Bildung des *ortho*-Chinonmethids untersucht werden. Dazu musste zunächst ein unbromierter Aromat hergestellt werden, um jeglichen sterischen oder elektronischen Einfluss auf den Aromaten ausschließen zu können (**Schema 63**). Ausgehend von Salicylaldehyd **4-87** wurde die Hydroxygruppe nach Vorschrift von Li *et al.* acetyliert. Anschließend erfolgte der Transfer der Acetylgruppe zur benzyliischen Hydroxygruppe während der Reduktion mit BH₃·DMS.^[158,159]

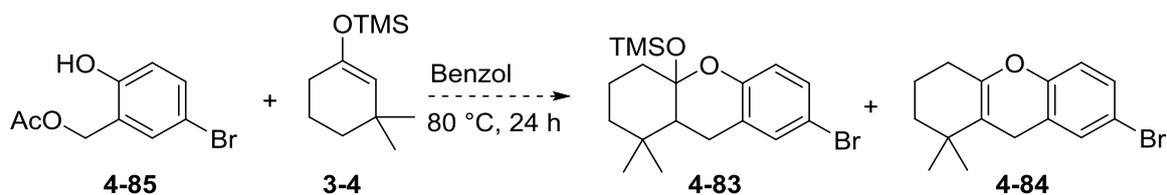


Schema 63: Synthese des Phenols **4-89** und Cyclisierung.

Mit diesem Benzylacetat **4-89** und dem Silylenolether **3-4** wurde daraufhin die Cyclisierung in Benzol bei 80 °C durchgeführt. Bei der Reaktion kam es zu einer starken Zersetzung, und das Benzylacetat **4-89** reagierte nicht vollständig. Dennoch konnten beide Tricyclen **4-90** und **4-75** – wenn auch in sehr geringen Ausbeuten – isoliert werden. Vom Tetrahydroxanthenderivat **4-75** konnte keine Masse gefunden werden, obwohl die NMR-Spektren deutlich auf die Struktur hinweisen (siehe Experimentalteil).

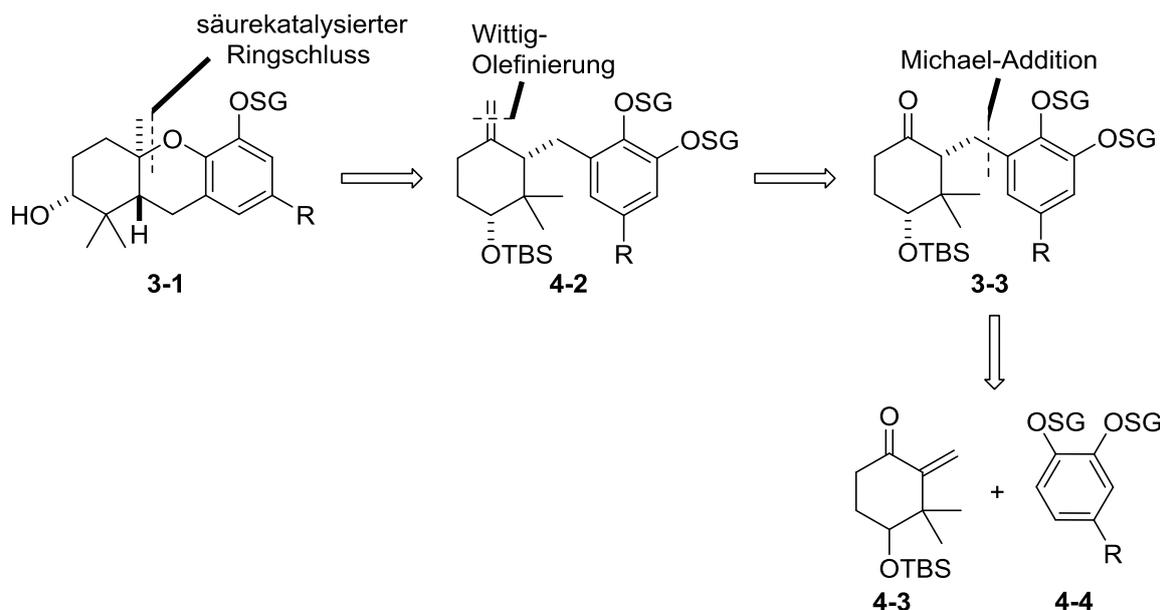
Trotz Veränderung der Äquivalente der Edukte und kürzeren Reaktionszeiten konnte die Ausbeute der Reaktion nicht weiter gesteigert werden.

Als Letztes wurde versucht, die Cyclisierung unter thermischen Bedingungen mit dem bromierten Aromaten **4-85** durchzuführen (**Schema 64**), doch auch nach 24 h Erhitzen in Benzol waren beide Edukte noch vorhanden. Bei den in dieser Zeit entstandenen Substanzen handelte es sich um keines der Produkte.



Schema 64: Cyclisierungsversuch mit dem bromierten Aromaten **4-85**.

Demzufolge konnten unter thermischen Bedingungen über die *in situ*-Bildung des *ortho*-Chinonmethids die nicht bromierten Hexa- und Tetrahydroxanthen-Produkte **4-90** bzw. **4-75** mit geringer Ausbeute hergestellt werden.



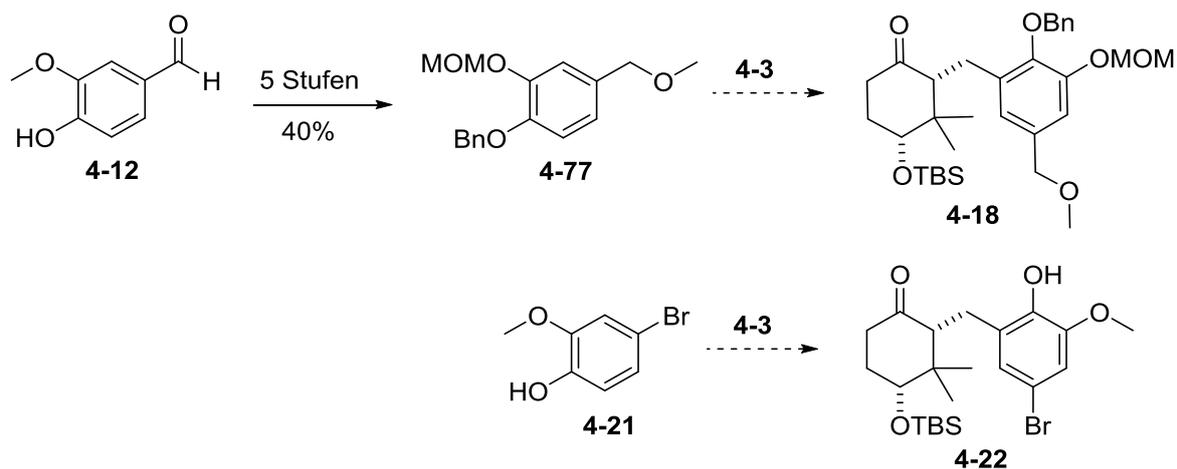
Schema 65: Retrosynthese I der Kernstruktur **3-1**.

Das Enon **4-3** konnte in sieben Schritten aus dem 1,3-Cyclohexandion (**4-11**) gewonnen werden. Diese Schritte umfassen zwei Methylierungen, die Reduktion und Schützung einer Ketogruppe, die Synthese der *exo*-Doppelbindung mittels Wittig-Reaktion, eine Riley-Oxidation zur Einführung einer α -ständigen Hydroxygruppe und eine abschließende DMP-Oxidation, um das Enon **4-3** in einer Gesamtausbeute von 10% zu erhalten (**Schema 66**).



Schema 66: Synthese des Enons **4-3** in sieben Schritten.

Die Synthese des aromatischen Edukts **4-77** erfolgte in fünf Schritten mit mehreren Reduktionen und (Ent-)Schützungen ausgehend von Vanillin (**4-12**). Da die Michael-Addition dieses Edukts **4-77** mit dem Enon **4-3** kein Produkt **4-18** lieferte, wurde sie mit einem vereinfachten Edukt **4-21**, das aus Guajacol (**4-20**) hergestellt werden konnte getestet. Auch hier konnte kein Produkt **4-22** isoliert werden (**Schema 67**).

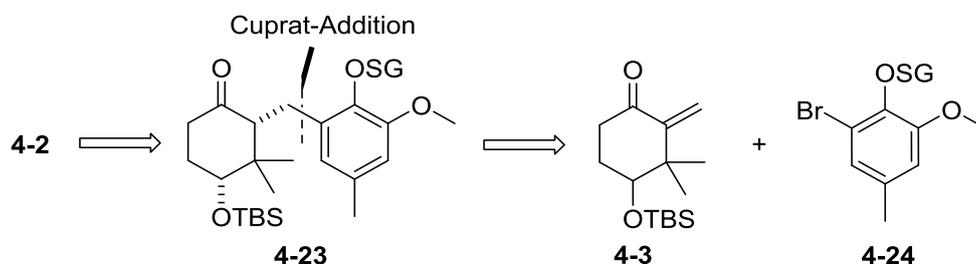


Schema 67: Synthese des aromatischen Edukts **4-77** und Versuche der Michael-Addition.

Da die Michael-Additionen erfolglos verliefen, wurde die Retrosynthese I leicht verändert.

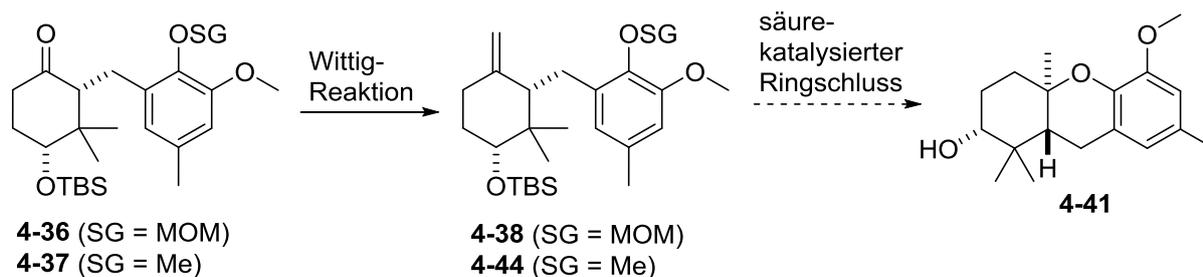
Syntheseroute II-1

Die Kupplung der beiden Edukte zum Keton **4-23** sollte nun über eine Cuprat-Addition erfolgen (**Schema 68**). Dafür musste das aromatische Edukt **4-24** entsprechend verändert werden, während das Enon **4-3** unverändert blieb.



Schema 68: Veränderte Retrosynthese mit einer Cuprat-Addition als Schlüsselschritt.

Nachdem verschiedene Schutzgruppen am aromatischen Edukt **4-24** getestet wurden, gelang mit einer Methyl- und einer MOM-Schutzgruppe die Cuprat-Addition zu den Ketonen (**4-37** und **4-36**). Beide Ketone konnten in Wittig-Reaktionen zu den entsprechenden *exo*-Olefinen (**4-44** und **4-38**) umgesetzt werden, mit denen anschließend säurekatalysierte Ringschlussversuche zur Kernstruktur **4-41** durchgeführt wurden (**Schema 69**).

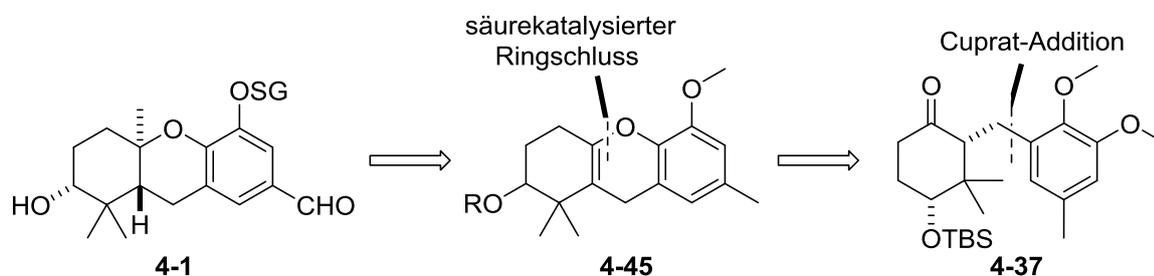


Schema 69: Wittig-Reaktionen und Versuche der säurekatalysierten Cyclisierung.

Da es bei den Cyclisierungs-Tests entweder zur Zersetzung kam, oder nur Spuren an möglichem Produkt **4-41** isoliert werden konnten, wurde der Syntheseplan ein weiteres Mal verändert.

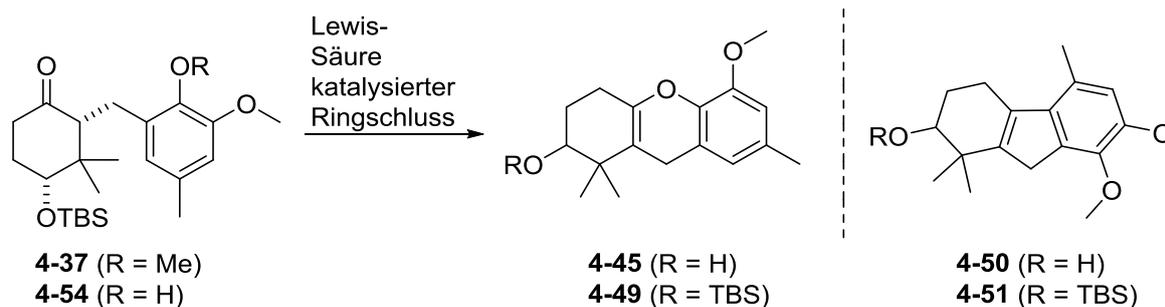
Syntheseroute II-2

Um eine mögliche Säure-Instabilität der *exo*-Olefine (**4-44** und **4-38**) und eine daraus resultierende Zersetzung während der Cyclisierung zu umgehen, sollte der säurekatalysierte Ringschluss alternativ aus dem stabileren Keton **4-37** erfolgen (**Schema 70**).



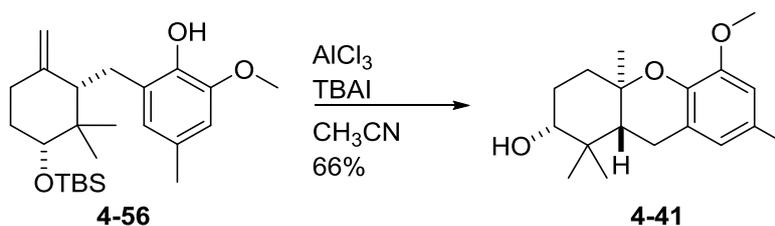
Schema 70: Retrosynthetischer Ansatz basierend auf dem Keton **4-37**.

Bei der Testung verschiedener Lewis-Säuren entstanden aus dem Keton **4-37** sowohl die gewünschten Produkte **4-45** und **4-49**, als auch die Nebenprodukte **4-50** und **4-51** in recht geringen Ausbeuten. Die besten Ausbeuten (25% **4-45** und 8% **4-49**) des Tricyclus konnten unter Verwendung von AlCl_3 und TBAI erzielt werden (**Schema 71**).



Schema 71: Lewis-Säure-katalysierter Ringschluss und Nebenprodukte.

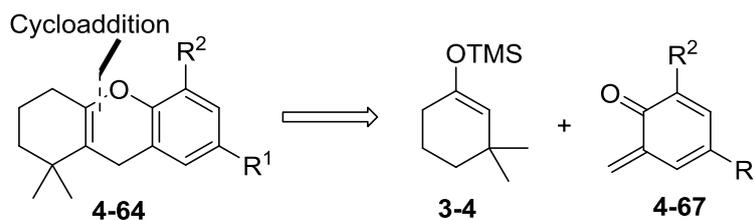
Mit der vor der Cyclisierung durchgeführten Entschützung der Methoxygruppe zum Alkohol **4-54** konnten die Tetrahydroanthene **4-45** (18%) und **4-49** (14%) ebenfalls in mäßigen Ausbeuten erhalten werden. Eine Anwendung derselben Reaktionsbedingungen auf die Cyclisierung des *exo*-Olefins **4-56** zum Hexahydroanthene **4-41** lieferte eine Ausbeute von 66% (**Schema 72**). Diese Reaktion war aufgrund der erschwerten Aufreinigung des Produkts nur in kleinem Maßstab durchführbar.



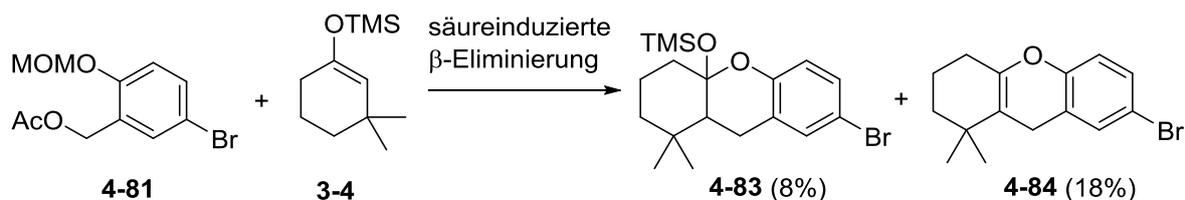
Schema 72: Lewis-Säure katalysierte Cyclisierung aus dem *exo*-Olefin **4-56**.

Syntheseroute III

Die zuletzt durchgeführte Syntheseroute basierte auf der Herstellung des Hexahydroanthens **4-64** durch eine Cycloaddition des Enolethers **3-4** mit einem *in situ* erzeugten *ortho*-Chinonmethid **4-67** (**Schema 73**).

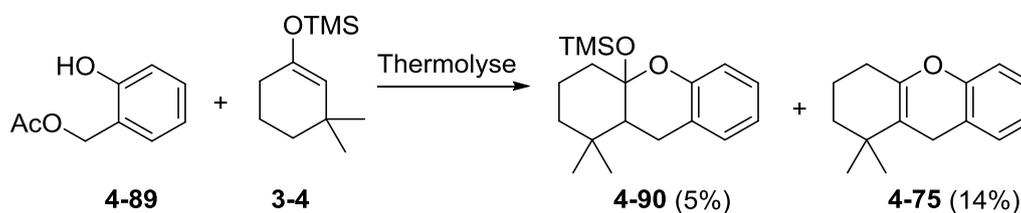


Schema 73: Retrosynthetische Betrachtung basierend auf einem *ortho*-Chinonmethid **4-67**.



Schema 76: Säureinduzierte β -Eliminierung und Cycloaddition.

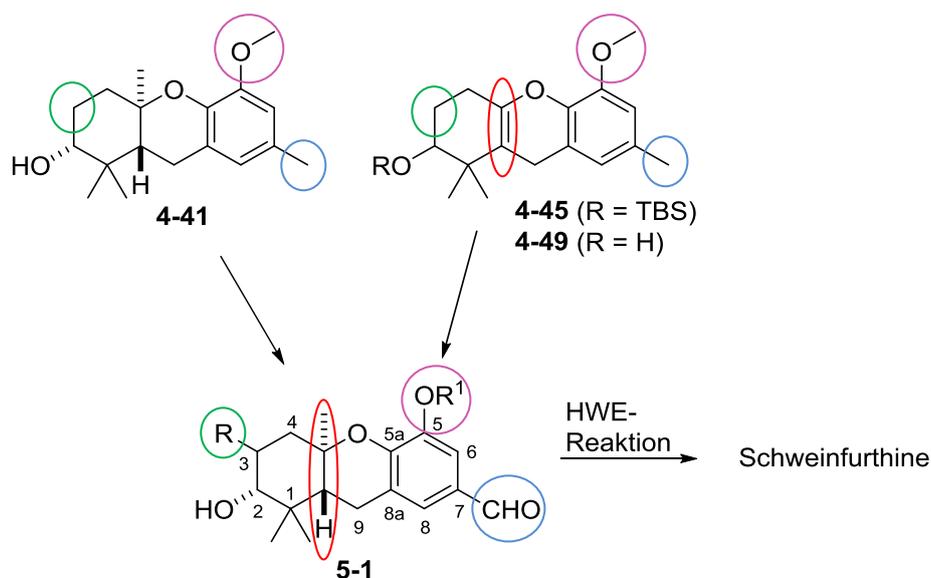
Während die baseninduzierte *ortho*-Chinonmethidsynthese erfolglos verlief, gelang die thermische β -Eliminierung des Benzylacetats **4-89**, und es konnten die nicht-bromierten Cycloadditionsprodukte **4-90** und **4-75** ebenfalls in geringen Ausbeuten isoliert werden (**Schema 77**).



Schema 77: Thermolyse und anschließende Cycloaddition.

5.2 Ausblick

Im Rahmen dieser Arbeit konnten ausgehend von verschiedenen Edukten mit unterschiedlichen Methoden mehrere Schweinfurthin-Kernstrukturen synthetisiert werden. Darunter befinden sich zwei tricyclische Strukturen, die aufgrund ihrer teilweisen Funktionalisierung für die weitere Synthese verschiedener natürlicher und synthetischer Schweinfurthine geeignet wären (**Schema 78**). Die von Wiemer *et al.* bereits häufig verwendete HWE-Reaktion zur Kupplung eines Phosphonats an einen tricyclischen Aldehyd **5-1**^[94] erweist sich dabei als gute Variante zur Fertigstellung der Moleküle.



Schema 78: Für die weitere Synthese geeignete Kernstrukturen. Die veränderbaren Positionen sind farbig eingekreist. R = H oder OH, R¹ = H oder Me.

Bei den Tricyclen **4-41** und **4-45** bzw. **4-49** müsste noch die Oxidation der aromatischen Methylgruppe (blau) zum Aldehyd **5-1** erfolgen, um die HWE-Reaktion durchführen zu können. Zum Beispiel könnten die ersten in dieser Arbeit durchgeführten Versuche zur Oxidation über eine Mono- oder Dibromierung weitergeführt werden (Kapitel 4.4).^[145,146]

Je nachdem, welches Schweinfurthin synthetisiert werden soll, könnte die Methoxygruppe (lila) der Tricyclen **4-41** und **4-45** bzw. **4-49** entschützt^[141] und am linken Ringteil eine Hydroxygruppe eingeführt werden (grün). Die Einführung der Hydroxygruppe könnte nach Wiemer *et al.* über ein Enon und das daraus hergestellte Triol erfolgen, wie bereits in der Totalsynthese von (+)-Schweinfurthin A in Kapitel 2.4.5 beschrieben wurde.^[58] Diese Schritte sind jedoch nicht unbedingt nötig, da viele der biologisch aktiven Schweinfurthine bzw. Schweinfurthin-Analoga eine Methoxygruppe an C-5 (lila) und keine Hydroxygruppe an C-3 (grün) besitzen.^[20]

Bei den Tricyclen **4-45** und **4-49** müsste noch das fehlende Stereozentrum durch eine selektive Methylierung der Doppelbindung (rot) eingeführt werden. Dazu könnte zunächst die Doppelbindung epoxidiert und das Epoxid anschließend mit Me₃Al zum tertiären Alkohol an C-9a geöffnet werden. Dieser könnte dann dehydratisiert und danach hydriert werden, um das Proton an C-9a zu erhalten.^[147] In beiden Fällen müsste untersucht werden, ob das neu gebildete Stereozentrum *trans* angeordnet ist.

Die anderen synthetisierten Kernstrukturen dieser Arbeit sind strukturell interessante Moleküle, jedoch sind sie aufgrund der Abwesenheit der, in den meisten Schweinfurthinen vorkommenden, funktionellen Gruppen für eine Totalsynthese von Schweinfurthinen eher ungeeignet.

6 Experimenteller Teil

6.1 Arbeitstechniken und Analytik

Zur Isolierung und Charakterisierung der synthetisierten Verbindungen wurden folgende Methoden und Geräte verwendet:

Dünnschichtchromatographie

Um den Reaktionsfortschritt zu kontrollieren und Substanzen mittels präparativer Dünnschichtchromatographie zu reinigen, wurden die Fertigfolien POLYGRAM SIL G/UV₂₅₄ der Firma Macherey & Nagel genutzt. Zur Detektion der Spots wurden eine UV-Lampe (254 nm) und folgende Anfärbereagenzien verwendet:

- Vanillin-Lösung: 3 g Vanillin in 100 mL EtOH und 0.5 mL konzentrierter Schwefelsäure.
- Cer-Ammoniummolybdat-Lösung: 2.5 g $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ und 1.0 g $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$ in 100 mL 10%iger Schwefelsäure.
- Kaliumpermanganat-Lösung: 4.0 g KMnO_4 und 20 g Na_2CO_3 in 400 mL Wasser.

Präparative Säulenchromatographie

Die Reinigung der hergestellten Verbindungen erfolgte mittels präparativer Säulenchromatographie nach der Methode von Still^[160] mit einem Überdruck von 0.3 – 0.5 mbar. Als Füllmaterial wurde Kieselgel (60 M, Korngröße 0.04 – 0.063 mm) von der Firma Macherey & Nagel verwendet. Die genutzten Laufmittelgemische können den entsprechenden Synthesevorschriften entnommen werden.

NMR-Spektroskopie

Für die Aufnahme der NMR-Spektren wurden folgende Geräte genutzt:

- Bruker Avance III Hb 400 Spektrometer: Die Anregungsfrequenz für ^1H -Kerne beträgt 400 MHz und die für ^{13}C -Kerne 100 MHz.
- Bruker Avance III HDX 600 Spektrometer: Die Anregungsfrequenz für ^1H -Kerne beträgt 600 MHz und die für ^{13}C -Kerne 150 MHz.
- Bruker Avance III HDX 700 Spektrometer: Die Anregungsfrequenz für ^1H -Kerne beträgt 700 MHz und die für ^{13}C -Kerne 176 MHz.

Dabei wurden die ^{13}C -NMR-Spektren generell ^1H -breitbandenkoppelt aufgenommen. Die Angabe der Kopplungskonstanten J erfolgt in [Hz] und die der chemischen Verschiebung δ in [ppm]. Die ^1H -Spektren wurden auf die Restsignale der undeuterten Lösemittelanteile, und die ^{13}C -Spektren auf das Signal des deuterierten Lösungsmittels referenziert: CDCl_3 ($\delta_{\text{H}} = 7.25$ ppm), C_6D_6 ($\delta_{\text{H}} = 7.16$ ppm) und Methanol- d_4 ($\delta_{\text{H}} = 3.30$ ppm). Die Angabe der Signalmultiplizitäten wird wie folgt angegeben: s (Singulett), d (Dublett), t (Triplett), q (Quartett), quin. (Quintett), m (Multipllett) und sich daraus ergebende Kombinationen.

Massenspektrometrie

Die Aufnahme der hochaufgelösten Massenspektren erfolgte durch die Serviceabteilung für Massenspektrometrie am Institut für Organische Chemie der Eberhard Karls Universität Tübingen. Dabei wurden die hochaufgelösten Elektronenspray-Ionisation (ESI)-Spektren an einem Apex II FT-ICR-HRMS oder einem maXis 4G TOF HRMS der Firma Bruker Daltonics gemessen. Die Messung der hochaufgelösten Elektronenstoß-Ionisation (EI)-Spektren erfolgte an einem MAT95 Finnigan MAT Gerät.

Das GC/MS wurde an einem 8890 GC System mit 5977B GC/MSD der Firma Agilent mit der Ionisierungsmethode EI gemessen.

Schmelzpunktbestimmung

Die Bestimmung der Schmelzpunkte bzw. -bereiche erfolgte am Melting Point B-450 Gerät der Firma Büchi.

Chemikalien und Lösungsmittel

Alle Reaktionen wurden, sofern nicht anders angegeben, unter Inertgasatmosphäre (Stickstoff oder Argon) durchgeführt. Dabei erfolgte die Zugabe von Flüssigkeiten mittels Spritzen und Kanülen durch Gummisepten und die Zugabe von Feststoffen im Inertgasgegenstrom. Die eingesetzten Glasgefäße wurden zuvor in einem Trockenschrank bei 110 °C getrocknet und wenn nötig direkt vor Beginn der Reaktion nochmal separat ausgeheizt. Die Inertisierung der Glasgeräte erfolgte durch dreimaliges Evakuieren am Ölpumpenvakuum (etwa 10^{-1} mbar).

Alle eingesetzten Chemikalien wurden von den Firmen ABCR Chemicals, Acros Organics, Alfa Aesar, Chemical Lab, Carbolution Chemicals, Fluka, Merck, Sigma Aldrich oder TCI Europe und der Chemikalienversorgung der Universität Tübingen bezogen. Die Chemikalien wurden ohne weitere Reinigung verwendet, mit Ausnahme folgender Stoffe:

Das eingesetzte LiCl wurde vor der Verwendung mehrere Tage im Trockenschrank bei 110 °C getrocknet und anschließend bei 150 °C am Ölpumpenvakuum (etwa 10^{-1} mbar) für 2 h ausgeheizt.

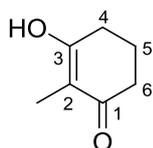
Das NBS wurde aus Wasser umkristallisiert und mehrere Tage im Exsikkator (Trocknungsmittel P_2O_5) getrocknet.

Alle verwendeten Lösemittel wurden nach gängigen Methoden absolutiert und gegebenenfalls frisch destilliert. Der verwendete Petrolether besaß einen Siedebereich von 40–60 °C.

6.2 Synthesevorschriften

6.2.1 Synthesen der Verbindungen aus Kapitel 4.1

3-Hydroxy-2-methylcyclohex-2-en-1-on (4-10)^[100]



Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von 1,3-Cyclohexandion (**4-11**) (50.0 g, 0.45 mol, 1 Äq) in 5 M NaOH (100 mL, 0.50 mol, 1.12 Äq) wird Methyljodid (55.5 mL, 0.90 mol, 2 Äq) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 20 h auf 65 °C erhitzt, wobei ein beige-farbener Feststoff ausfällt. Nachdem die Reaktion beendet ist, wird sie auf Raumtemperatur abgekühlt und der Niederschlag abfiltriert. Dieser wird nacheinander mit PE (50 mL) und Wasser (50 mL) gewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Das reine Cyclohexenon **4-10** liegt als beige-farbener Feststoff in der Enolform vor und wird ohne weitere Reinigung verwendet (39.0 g, 0.31 mol, 69%).

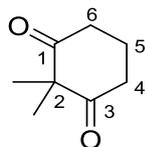
Schmelzpunkt: 197 °C;

R_f: 0.52 (DCM/MeOH/NH₃, 5:1:0.1);

¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ [ppm] = 1.64 (s, 3H, CH₃), 1.92 (tt als quin, *J* = 6.4, 12.9 Hz, 2H, H-5), 2.38 (t, *J* = 6.5 Hz, 4H, H-4, H-6);

¹³C NMR (100 MHz, MeOD): δ [ppm] = 7.1 (CH₃), 22.0 (C-5), 33.7 (C-6 und C-4), 111.9 (C-2), C-1 und C-3 sind nicht sichtbar;

HRMS (ESI): [M+H]⁺ berechnet für C₇H₁₁O₂: 127.07536, gemessen 127.07549, Δm_{rel} = 1.03 ppm.

2,2-Dimethylcyclohexan-1,3-dion (4-9)^[102]

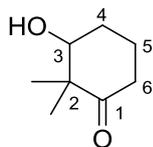
Zum Cyclohexenon **4-10** (4.20 g, 33.3 mmol, 1 Äq) in Aceton (60 mL) werden K_2CO_3 (9.20 g, 66.5 mmol, 2 Äq) und Methyljodid (5.18 mL, 83.2 mmol, 2.5 Äq) gegeben und die Reaktionsmischung für 24 h refluxiert. Nach Abkühlen der Reaktion wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand mit DCM (50 mL) aufgeschlämmt und das DCM erneut unter vermindertem Druck entfernt, um alle Acetonrückstände zu entfernen. Der Rückstand wird in DCM (50 mL) gelöst und mit Wasser (50 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wird einmal mit DCM (50 mL) gewaschen und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt um das Rohprodukt als gelbes Öl zu erhalten. Dieses wird säulenchromatographisch gereinigt (PE/EA = 1:1) um das Diketon **4-9** als gelbes Öl zu gewinnen, das bei $-29\text{ }^\circ\text{C}$ fest wird (3.41 g, 24.3 mmol, 73%).

R_f: 0.57 (PE/EA, 1:2);

¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.29 (s, 6H, CH_3), 1.93 (quin., $J = 6.9, 13.8$ Hz, 2H, 5-H), 2.67 (t, $J = 6.9$ Hz, 4H, 4-H und 6-H);

¹³C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 17.9 (C-5), 22.1 (CH_3), 37.2 (C-4 und C-6), 61.6 (C-2), 210.3 (C-1, C-3);

HRMS (ESI): $[M+MeOH+Na]^+$ berechnet für $C_8H_{14}O_3Na$: 195.09917, gemessen 195.09939, $\Delta m_{rel} = 1.15$ ppm.

3-Hydroxy-2,2-dimethylcyclohexan-1-on (4-8)

Zu einer Lösung des Diketons **4-9** (4.14 g, 29.5 mmol, 1 Äq) in THF (7 mL) wird bei RT langsam eine wässrige NaBH₄-Lösung (0.5 M, 14.8 mL, 7.38 mmol, 0.25 Äq) zugetropft und die Reaktion bei RT für 24 h gerührt. Zum Beenden der Reaktion wird Wasser (10 mL) zugegeben und der pH-Wert mit 0.5 M HCl auf zwei eingestellt. Nach Extraktion mit Et₂O (7 × 50 mL) und EA (4 × 50 mL) werden die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lsg. (20 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt um das Rohprodukt als farbloses Öl zu erhalten. Durch anschließende säulenchromatographische Reinigung (PE/EA = 3:1) wird der Alkohol **4-8** als farbloses Öl erhalten (2.98 g, 21.0 mmol, 71%).

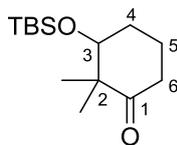
R_f: 0.34 (PE/EA, 1:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.12 (s, 3H, CH₃), 1.16 (s, 3H, CH₃), 1.60–1.69 (m, 1H, 5-H), 1.73 (s, 1H, OH), 1.77–1.86 (m, 1H, 5-H), 1.97–2.07 (m, 2H, 4-H), 2.37–2.41 (m, 2H, 6-H), 3.71 (dd, *J* = 3.1, 7.8 Hz, 1H, 3-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 19.5 (CH₃), 20.5 (C-5), 22.7 (CH₃), 28.8 (C-4), 37.1 (C-6), 51.1 (C-2), 77.7 (C-3), 214.5 (C-1);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₈H₁₄O₂Na: 165.08860, gemessen 165.08877, Δ*m*_{rel} = 1.01 ppm.

Die Analytik stimmt mit der Literatur^[161] überein.

3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2,2-dimethylcyclohexan-1-on (4-7)

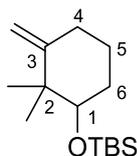
Zu einer Lösung des Hydroxyketons **4-8** (1.0 g, 7.03 mmol, 1 Äq) in DCM (4 mL) wird Imidazol (4.19 g, 61.6 mmol, 8.7 Äq) gegeben und 15 min gerührt. Anschließend wird bei 0 °C langsam TBSCl (2.89 M in Toluol, 24.4 mL, 70.4 mmol, 10 Äq) zugetropft und 10 min bei 0 °C, dann 24 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird mit ges. NaHCO₃-Lsg. versetzt und 15 min gerührt. Die wässrige Phase wird mit DCM (3 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. (50 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet um das Rohprodukt als gelbes Öl zu erhalten. Dieses wird säulenchromatographisch gereinigt (PE = 100 %) um das Produkt inklusive TBSOH zu erhalten. Das verbliebene TBSOH wird anschließend im Vakuum destillativ entfernt (83 °C, 20 mbar) um den geschützten Alkohol **4-7** als farbloses Öl zu erhalten (1.52 g, 5.91 mmol, 84%).

R_f: 0.81 (PE/EA, 1:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.03 (s, 3H, SiCH₃), 0.03 (s, 3H, SiCH₃), 0.87 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.07 (s, 3H, CH₃), 1.11 (s, 3H, CH₃), 1.57–1.77 (m, 2H, 5-H und 4-H), 1.91–2.06 (m, 2H, 5-H und 4-H), 2.37 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, 6-H), 3.66 (dd, *J* = 2.8 Hz, 7.2 Hz, 1H, 3-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -5.0 (SiCH₃), -4.3 (SiCH₃), 18.0 (C(CH₃)₃), 20.5 (C-5 oder C-4 und CH₃), 23.2 (CH₃), 25.8 (C(CH₃)₃), 29.4 (C-5 oder C-4), 51.6 (C-6), 78.4 (C-3), 215.0 (C-1);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₄H₂₈O₂SiNa: 279.17508, gemessen 279.17550, Δ*m*_{rel} = 1.50 ppm.

***tert*-Butyl((2,2-dimethyl-3-methylcyclohexyl)oxy)dimethylsilan (4-6)^[99]**

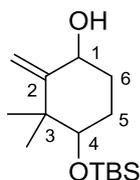
In einem ausgeheizten Kolben wird $\text{Ph}_3\text{PCH}_3\text{Br}$ (0.28 g, 0.78 mmol, 2 Äq) in THF (5 mL) gelöst. Bei RT wird $^t\text{BuOK}$ (1 M in THF, 0.59 mL, 0.59 mmol, 1.5 Äq) zugetropft und die Reaktion bei 80 °C für 1 h erhitzt. Das Keton **4-7** (99.5 mg, 0.39 mmol, 1 Äq) in wasserfreiem THF (3 mL) wird innerhalb von 1 min zugetropft und die Reaktion bei 80 °C für 15 min gerührt. Nach Abkühlen der Reaktion wird diese mit THF (20 mL) verdünnt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, sodass ein gelblicher Feststoff als Rohprodukt bleibt. Dieser wird säulenchromatographisch gereinigt (PE/EA = 10:1) um das Olefin **4-6** als farbloses Öl zu erhalten (84.0 mg, 0.33 mmol, 85%).

R_f: 0.94 (PE/EA, 3:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.01 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.88 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.98 (s, 3H, CH_3), 1.07 (s, 3H, CH_3), 1.20–1.32 (m, 1H, 6-H), 1.50–1.60 (m, 1H, 6-H), 1.65–1.76 (m, 2H, 5-H), 2.07–2.23 (m, 2H, 4-H), 3.26 (dd, $J = 3.9$ Hz, 9.4 Hz, 1H, 1-H), 4.68 (s, 2H, 3- CH_2);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -4.9 (SiCH_3), -4.1 (SiCH_3), 18.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 20.8 (CH_3), 24.3 (C-6), 25.2 (CH_3), 25.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.1 (C-5), 32.3 (C-4), 42.6 (C-2), 77.9 (C-1), 107.1 (3- CH_2), 155.5 (C-3);

HRMS (EI): Berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{OSi}$: 197.135618, gemessen 197.13232, Abweichung = -3.298 mmu.

4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-3,3-dimethyl-2-methylcyclohexan-1-ol (4-5)^[99]


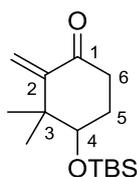
Zu SeO_2 (0.23 g, 2.11 mmol, 1 Äq) in DCM (3 mL) wird langsam $t\text{BuOOH}$ (1.15 mL, 6.33 mmol, 3 Äq) zugegeben und 30 min gerührt. Anschließend wird eine Lösung des Olefins **4-6** (0.54 g, 2.11 mmol, 1 Äq) in DCM (3 mL) tropfenweise zugegeben und die Reaktion bei RT für 24 h gerührt. Die Reaktion wird mit gesättigter $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lsg. versetzt (10 mL) und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit DCM (3×50 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaHCO_3 -Lsg. (100 mL) gewaschen. Die organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und nach einem Peroxidtest das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt um das Rohprodukt als rotes Öl zu erhalten. Dieses wird säulenchromatographisch gereinigt (PE/EA = 10:1) um den Alkohol **4-5** als farbloses Öl zu erhalten (0.25 g, 0.92 mmol, 44%).

R_f: 0.35 (PE/EA, 8:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.01 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.86 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.04 (s, 3H, CH_3), 1.11 (s, 3H, CH_3), 1.52 (s, 1H, OH), 1.65–1.88 (m, 4H, 5-H und 6-H), 3.40–3.42 (m, 1H, 4-H), 4.28–4.32 (m, 1H, 1-H), 4.84 (s, 1H, 2- CH_2), 5.08 (s, 1H, 2- CH_2);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = –5.0 (SiCH_3), –4.3 (SiCH_3), 18.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25.1 (3- CH_3), 25.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26.4 (3- CH_3), 27.6 (C-5 oder C-6), 31.3 (C-5 oder C-6), 42.5 (C-3), 70.5 (C-1), 76.8 (C-4), 106.3 (2- CH_2), 155.8 (C-2);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{SiNa}$: 293.19073, gemessen 293.19081, $\Delta m_{\text{rel}} = 0.27$ ppm.

4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-3,3-dimethyl-2-methylcyclohexan-1-on (4-3)^[99]

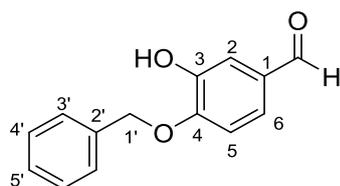
Zu einer Lösung des Alkohols **4-5** (0.17 g, 0.64 mmol, 1 Äq) in DCM (5 mL) werden bei RT NaHCO_3 (0.16 g, 1.92 mmol, 3 Äq) und DMP (0.54 g, 1.28 mmol, 2 Äq) zugegeben und die Reaktion bei RT für 3 h gerührt. Die Reaktion wird mit einer 1:1-Mischung aus $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lsg. und NaHCO_3 -Lsg. (10 mL) versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit DCM (3×30 mL) extrahiert. Daraufhin werden die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl -Lsg. (20 mL) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt um das Rohprodukt als weißes Öl zu erhalten, welches säulenchromatographisch gereinigt wird (PE/EA = 25:1). Das Enon **4-3** wird als farbloses Öl gewonnen (0.15 g, 0.57 mmol, 90%), welches selbst bei -78 °C nicht stabil ist und daher direkt weiterverwendet werden sollte.

R_f: 0.80 (PE/EA, 25:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.07 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.87 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.06 (s, 3H, 3- CH_3), 1.10 (s, 3H, 3- CH_3), 1.84–1.92 (m, 1H, 5-H), 2.04–2.12 (m, 1H, 5-H), 2.32–2.39 (m, 1H, 6-H), 2.60–2.68 (m, 1H, 6-H), 3.65 (dd, $J = 2.8, 6.4$ Hz, 1H, 4-H), 5.18 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H, 2- CH_2), 5.74 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H, 2- CH_2);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -5.0 (SiCH_3), -4.3 (SiCH_3), 18.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 23.7 (3- CH_3), 25.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26.9 (3- CH_3), 27.5 (C-5), 35.7 (C-6), 43.1 (C-3), 75.1 (C-4), 118.0 (2- CH_2), 153.7 (C-2), 203.0 (C-1);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{SiNa}$: 291.17508, gemessen 291.17503, $\Delta m_{\text{rel}} = 0.16$ ppm.

4-(Benzyloxy)-3-hydroxybenzaldehyd (4-14)^[107]

Zu einer Lösung von 3,4-Dihydroxybenzaldehyd (**4-13**) (8.5 g, 61.5 mmol, 1 Äq) in CH₃CN (250 mL) wird NaHCO₃ (7.75 g, 92.3 mmol, 1.5 Äq), NaI (3.69 g, 24.6 mmol, 0.4 Äq) und anschließend BnBr (14.6 mL, 0.12 mol, 2 Äq) gegeben und die Reaktion bei RT für 24 h gerührt. Das Lösungsmittel und verbleibendes BnBr werden im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird in Wasser (200 mL) und CHCl₃ (200 mL) gelöst und 10 min gerührt. Nach der Phasentrennung wird die wässrige Phase mit CHCl₃ (4 × 200 mL) extrahiert. Danach werden die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lsg. (100 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, um das Rohprodukt als braunen Feststoff zu erhalten. Dieses wird säulenchromatographisch gereinigt (PE/EA = 5:1) um den Aldehyd **4-14** als hellbraunen Feststoff zu erhalten (8.69 g, 38.1 mmol, 62%).

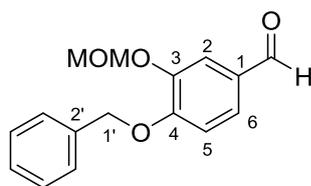
Schmelzbereich: 115 – 116 °C;

R_f: 0.71 (PE/EA, 1:1);

¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ [ppm] = 5.26 (s, 2H, 1'-H), 7.11 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, 5-H), 7.32 (d, *J* = 1.95 Hz, 1H, 2-H), 7.34-7.35 (m, 1H, 6-H), 7.34-7.39 (m, 4H, 3'-H und 4'-H), 7.46-7.48 (m, 1H, 5'-H), 9.73 (s, 1H, CHO);

¹³C NMR (100 MHz, MeOD): δ [ppm] = 71.8 (C-1'), 114.0 (C-5), 115.3 (C-2), 125.7 (C-6), 128.7 (C-3' oder C-4'), 129.2 (C-5'), 129.6 (C-3' oder C-4'), 132.0 (C-1), 137.9 (C-2'), 148.7 (C-3), 153.9 (C-4), 193.1 (CHO);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₄H₁₂O₃Na: 251.06786, gemessen 251.06807, Δ*m*_{rel} = 0.81 ppm.

4-(Benzyloxy)-3-(methoxymethoxy)benzaldehyd (4-15)

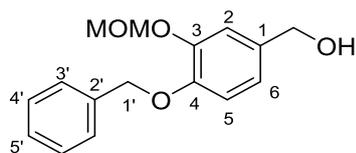
Der Aldehyd **4-14** (0.17 g, 0.75 mmol, 1 Äq) wird in DCM (6 mL) gelöst. Unter Eis-Kochsalzbad-Kühlung werden Diisopropylethylamin (DIPEA) (0.26 mL, 1.5 mmol, 2 Äq) und Bu₄NI (27.7 mg, 0.075 mmol, 0.1 Äq) zugegeben und anschließend langsam MOMCl (0.085 mL, 1.13 mmol, 1.5 Äq) zugetropft. Das Eis-Kochsalzbad wird durch ein Eis-Wasserbad ausgetauscht, und die Reaktion wird 24 h gerührt, während sie langsam auftaut. Nach Beenden der Reaktion durch Zugabe von ges. NaHCO₃-Lsg. (6 mL) werden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit Et₂O (3 × 20 mL) extrahiert und daraufhin die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lsg. (10 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt um das Produkt **4-15** als gelbes Öl zu erhalten (0.21 g, 0.77 mmol, quant.).

R_f: 0.68 (PE/EA, 2:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.52 (s, 3H, OCH₂OCH₃), 5.24 (s, 2H, 1'-H), 5.27 (s, 2H, OCH₂OCH₃), 7.01 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, 5-H), 7.32–7.49 (m, 6H, H_{Ar} und 6-H), 7.66 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, 2-H), 9.83 (s, 1H, CHO);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 56.4 (OCH₂OCH₃), 70.8 (C-1'), 95.5 (OCH₂OCH₃), 113.2 (C-5), 116.4 (C-2), 126.7 (C_{Ar}), 127.1 (C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 128.7 (C_{Ar}), 130.3 (C-1), 136.0 (C-2'), 147.3 (C-3), 154.4 (C-4), 190.7 (CHO);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₆H₁₆O₄Na: 295.09408, gemessen 295.09440, Δm_{rel} = 1.08 ppm.

(4-(Benzyloxy)-3-(methoxymethoxy)phenyl)methanol (4-16)

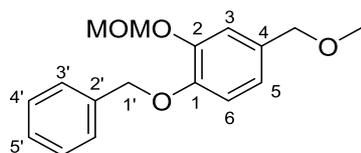
Zu einer Lösung von 4-(Benzyloxy)-3-(methoxymethoxy)benzaldehyd (**4-15**) (0.21 g, 0.75 mmol, 1 Äq) in MeOH (10 mL) wird bei 0 °C langsam NaBH₄ (0.057 g, 1.50 mmol, 2 Äq) zugegeben und die Reaktion für 45 min bei 0 °C gerührt. Die Reaktion wird mit 1 M HCl (5 mL) versetzt und mit EA (3 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. (5 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt um das Rohprodukt als gelbes Öl zu erhalten. Dieses wird säulenchromatographisch (PE/EA = 1:2) gereinigt um den Alkohol **4-16** als hellgelbes Öl zu gewinnen (0.16 g, 0.58 mmol, 77%).

R_f: 0.21 (PE/EA, 2:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.62 (s, 1H, OH), 3.52 (s, 3H, OCH₂OCH₃), 4.58 (s, 2H, CH₂OH), 5.14 (s, 2H, 1'-H), 5.23 (s, 2H, OCH₂OCH₃), 6.87–6.93 (m, 2H, 5-H und 6-H), 7.16 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, 2-H), 7.27–7.31 (m, 1H, 5'-H), 7.34–7.38 (m, 2H, 3'-H), 7.41–7.43 (m, 2H, 4'-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 56.3 (OCH₂OCH₃), 65.1 (CH₂OH), 71.1 (C-1'), 95.7 (OCH₂OCH₃), 114.6 (C-5), 116.5 (C-2), 121.3 (C-6), 127.2 (C-4'), 127.9 (C-5'), 128.5 (C-3'), 134.3 (C-1), 137.1 (C-2'), 147.1 (C-3), 148.7 (C-4);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₆H₁₈O₄Na: 297.10973, gemessen 297.11010, Δm_{rel} = 1.26 ppm.

1-(Benzyloxy)-2-(methoxymethoxy)-4-(methoxymethyl)benzol (4-17)

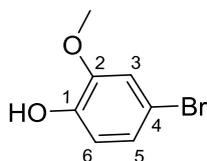
Zu einer Lösung des Alkohols **4-16** (0.16 g, 0.58 mmol, 1 Äq) in THF (10 mL) wird bei 0 °C NaH (60% in Mineralöl, 46.8 mg, 1.22 mmol, 2.1 Äq) zugegeben. Nach Ende der Wasserstoffentwicklung wird CH₃I (0.043 mL, 0.70 mmol, 1.2 Äq) zugegeben, die Reaktion langsam auf RT erwärmt und 24 h gerührt. Anschließend wird die Reaktion mit Wasser (10 mL) versetzt und mit EA (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. (10 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt um den geschützten Alkohol **4-17** als gelbes Öl zu erhalten (0.15 g, 0.52 mmol, 90%).

R_f: 0.62 (PE/EA, 2:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.35 (s, 3H, OCH₃), 3.52 (s, 3H, OCH₂OCH₃), 4.35 (s, 2H, CH₂OCH₃), 5.14 (s, 2H, 1'-H), 5.23 (s, 2H, OCH₂OCH₃), 6.88–6.89 (m, 2H, 5-H und 6-H), 7.13 (m, 1H, 3-H), 7.29–7.31 (m, 1H, 5'-H), 7.33–7.37 (m, 2H, 4'-H), 7.41–7.43 (m, 2H, 3'-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 56.3 (OCH₂OCH₃), 58.0 (OCH₃), 71.1 (C-1'), 74.4 (CH₂OCH₃), 95.7 (OCH₂OCH₃), 114.4 (C-6), 117.2 (C-3), 122.1 (C-5), 127.2 (C-3'), 127.8 (C-5'), 128.5 (C-4'), 131.5 (C-4), 137.1 (C-2'), 147.0 (C-2), 148.7 (C-1);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₇H₂₀O₄Na: 311.12538, gemessen 311.12590, Δm_{rel} = 1.66 ppm.

4-Bromo-2-methoxyphenol (4-21)^[110]

Zu Guajacol (**4-20**) (0.11 mL, 1.0 mmol, 1 Äq) in CH₃CN (20 mL) wird langsam bei 0 °C N-Bromsuccinimid (0.18 g, 1.0 mmol, 1 Äq) zugegeben und bei RT für 30 min gerührt. Die Reaktion wird mit 1 M Rochellesalz-Lsg. (20 mL) versetzt und mit EA (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. (50 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Im Anschluss wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt um das Rohprodukt als graues Öl zu erhalten. Nach dessen säulenchromatographischer Aufreinigung (PE/EA = 1:1) wird der bromierte Aromat **4-21** als gelbes Öl gewonnen (0.19 g, 0.95 mmol, 95%).

R_f: 0.66 (PE/EA, 1:1);

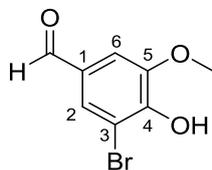
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.87 (s, 3H, OCH₃), 5.53 (s, 1H, OH), 6.79 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, 6-H), 6.96–6.99 (m, 2H, 5-H und 3-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 56.1 (OCH₃), 111.5 (C-4), 114.1 (C-3), 115.7 (C-6), 124.2 (C-5), 144.9 (C-1), 147.2 (C-2);

HRMS (ESI): [M-H]⁻ berechnet für C₇H₆BrO₂: 200.95567, gemessen 200.95556, Δ*m*_{rel} = 0.52 ppm.

6.2.2 Synthesen der Verbindungen aus Kapitel 4.2

3-Bromo-4-hydroxy-5-methoxybenzaldehyd (2-26)



Zu Vanillin (**4-12**) (4.0 g, 26.3 mmol, 3 Äq) in conc. Essigsäure (35 mL) wird KBrO_3 (1.46 g, 8.76 mmol, 1 Äq) bei RT zugegeben. Zu der stark rührenden Lösung wird anschließend langsam HBr (48%ig, 8.89 M, 46.4 mmol, 5.3 Äq) zugetropft und die entstehende gelbe Lösung bei RT 30 min gerührt, dabei fällt das Produkt als weißer Feststoff aus. Das Reaktionsgemisch wird auf Eiswasser (200 mL) gegeben und 15 min gerührt. Nach Filtration wird das Produkt mit 0.2 M $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lsg. (50 mL) und anschließend mit Wasser (50 mL) gewaschen. Das Rohprodukt wird im Exsikkator 24 h getrocknet und aus einem Gemisch von $\text{Et}_2\text{O}/\text{EtOH}$ (90:1) umkristallisiert. Nach erneuter Trocknung im Exsikkator (24 h) verbleibt das Produkt **2-26** als weißer Feststoff (1.7 g, 7.36 mmol, 84%).

Schmelzpunkt: 163 °C;

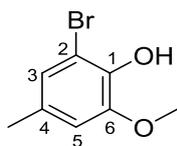
R_f : 0.55 (PE/EA, 1:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 3.98 (s, 3H, OCH_3), 6.46 (s, 1H, OH), 7.36 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, 6-H), 7.64 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, 2-H), 9.78 (s, 1H, CHO);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 56.6 (OCH_3), 108.0 (C-6), 108.2 (C-3), 130.0 (C-2), 130.1 (C-1), 147.7 (C-4), 148.9 (C-5), 189.6 (CHO);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_8\text{H}_7\text{BrO}_3\text{Na}$: 252.94708, gemessen 252.94738, $\Delta m_{\text{rel}} = 1.20$ ppm.

Die Analytik stimmt mit der Literatur^[162] überein.

2-Bromo-6-methoxy-4-methylphenol (4-25)^[115]

Der Aldehyd **2-26** (4.04 g, 17.5 mmol, 1 Äq) wird in Diethylenglycol (18 mL) gelöst und Hydrazinhydrat (1.75 g, 35.0 mmol, 2 Äq) zugegeben. Nach Erhitzen bei 110 °C für 15 min wird langsam Kaliumhydroxid (5.89 g, 100 mmol, 6 Äq) zugegeben. Die orangefarbene Lösung wird für 2 h auf 140 °C erhitzt. Nach Abkühlung auf RT wird die Lösung mit 2 M HCl (100 mL) versetzt, hierbei fällt ein Niederschlag aus. Nach Extraktion mit DCM (3 × 100 mL) werden die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lsg. (50 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt um das Rohprodukt als gelbes Öl zu erhalten. Dieses wird anschließend säulenchromatographisch (PE/EA = 3:1) gereinigt um den Aromaten **4-25** als gelblich weißen Feststoff zu gewinnen (2.62 g, 12.1 mmol, 69%).

Schmelzpunkt: 51 °C;

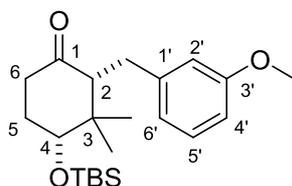
R_f: 0.81 (PE/EA, 1:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.26 (s, 3H, 4-CH₃), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 5.71 (s, 1H, OH), 6.61 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, 5-H), 6.90 (dd, *J* = 0.8, 1.8 Hz, 1H, 3-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 20.8 (4-CH₃), 56.2 (OCH₃), 107.8 (C-2), 111.0 (C-5), 124.7 (C-3), 130.4 (C-4), 140.8 (C-1), 146.9 (C-6);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₈H₉BrO₂Na: 238.96781, gemessen 238.96795, Δm_{rel} = 0.59 ppm.

4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-(3'-methoxybenzyl)-3,3-dimethylcyclohexan-1-on
(4-27a)



Herstellung von CuCN·2LiCl

Zu LiCl (0.19 g, 4.44 mmol, 2 Äq) in THF (3.7 mL) wird CuCN (0.20 g, 2.22 mmol, 1 Äq) zugegeben und 1.5 h bei RT gerührt.

Reaktion

Zu einer Lösung von 1-Brom-3-methoxybenzol (**4-26**) (0.83 g, 4.44 mmol, 2 Äq) in THF (5.6 mL) wird bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ *n*BuLi (2.5 M in Hexan, 1.78 mL, 4.44 mmol, 2 Äq) tropfenweise zugegeben und die daraus resultierende weiße Suspension 1 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Anschließend wird die CuCN·2LiCl-Lösung zugetropft und bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ für 15 min gerührt, dabei verfärbt sich die Suspension gelb. Nun wird die Reaktion langsam auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt und 30 min bei dieser Temperatur gerührt, dabei wird das Reaktionsgemisch homogen und klar. Nachdem die Lösung wieder auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt wird, erfolgt das Zutropfen des Enons **4-3** (0.60 g, 2.22 mmol, 1 Äq) in Et₂O (3.7 mL). Dabei färbt sich die Reaktionslösung stark gelb. Nach Rühren bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ für 2 h wird die Reaktion durch Zugabe von ges. NH₄Cl-Lsg. (10 mL) beendet. Die Phasen werden getrennt, und die wässrige Phase wird mit Et₂O (3 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. (50 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt um das Rohprodukt als gelbes Öl zu erhalten. Dieses wird säulenchromatographisch gereinigt (PE = 100%, dann PE/EA = 30:1) um das Kupplungsprodukt **4-27a** als leicht gelbes Öl zu erhalten (0.71 g, 1.89 mmol, 85%).

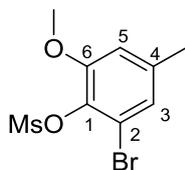
R_f: 0.46 (PE/EA, 10:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.08 (s, 3H, SiCH₃), 0.10 (s, 3H, SiCH₃), 0.79 (s, 3H, 3-CH₃), 0.91 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.14 (s, 3H, 3-CH₃), 1.76–1.86 (m, 1H, 5-H), 1.95–2.02 (m, 1H, 5-H), 2.23–2.32 (m, 1H, 6-H), 2.34–2.40 (m, 1H, 6-H), 2.42 (dd, *J* = 1.5, 9.6 Hz, 1H, 2-H), 2.58 (dd, *J* = 2.2, 13.9 Hz, 1H, CH₂), 3.16 (dd, *J* = 9.6, 13.9 Hz, 1H, CH₂), 3.74 (dd,

$J = 4.5, 10.4$ Hz, 1H, 4-H), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 6.66–6.69 (m, 1H, 4'-H), 6.73–6.74 (m, 1H, 2'-H), 6.76 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, 6'-H), 7.14 (t, $J = 7.8, 15.6$ Hz, 1H, 5'-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -4.9 (SiCH₃), -4.1 (SiCH₃), 15.7 (3-CH₃), 18.0 (C(CH₃)₃), 25.8 (C(CH₃)₃), 26.7 (3-CH₃), 29.6 (CH₂), 31.3 (C-5), 38.7 (C-6), 44.5 (C-3), 55.1 (OCH₃), 61.0 (C-2), 76.3 (C-4), 110.9 (C-4'), 114.8 (C-2'), 121.3 (C-6'), 129.1 (C-5'), 143.8 (C-1'), 159.4 (C-3'), 210.3 (C-1);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₂₂H₃₆O₃SiNa: 399.23259, gemessen 399.23298, $\Delta m_{\text{rel}} = 0.97$ ppm.

2-Bromo-6-methoxy-4-methylphenylmethansulfonat (4-28)

Zum Aromaten **4-25** (1.0 g, 4.61 mmol, 1 Äq) in DCM (4 mL) wird bei 0 °C NEt_3 (1.3 mL, 9.22 mmol, 2 Äq) und anschließend MsCl (0.46 mL, 5.99 mmol, 1.3 Äq) gegeben. Die Reaktion wird bei RT für 30 min gerührt und dann mit Wasser (15 mL) versetzt. Nach der Phasentrennung wird die wässrige Phase nacheinander mit EA (10 mL) und DCM (10 mL) extrahiert. Nachdem die vereinten organischen Phasen mit ges. NaCl -Lsg. (10 mL) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet wurden, wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (PE/EA = 1:1) gereinigt um das Produkt **4-28** als weiß-gelben Feststoff zu erhalten (1.25 g, 4.24 mmol, 92%).

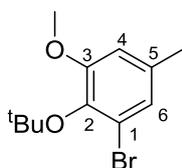
Schmelzbereich: 79 – 82 °C;

R_f: 0.50 (PE/EA, 1:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 2.32 (s, 3H, 4- CH_3), 3.36 (s, 3H, S- CH_3), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 6.73 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H, 5-H), 7.01 (m, 1H, 3-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 21.3 (4- CH_3), 40.6 (S CH_3), 56.3 (OCH_3), 112.8 (C-5), 117.8 (C-2), 125.4 (C-3), 135.1 (C-4), 138.8 (C-1), 152.8 (C-6);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{BrO}_4\text{SNa}$: 316.94536, gemessen 316.94539, $\Delta m_{\text{rel}} = 0.09$ ppm.

1-Bromo-2-(*tert*-butoxy)-3-methoxy-5-methylbenzol (4-30)

In eine Lösung des Aromaten **4-25** (1.0 g, 4.61 mmol, 1 Äq) in DCM (7 mL) wird bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ Isobutengas geleitet, sodass dieses in der Reaktionslösung einkondensiert wird. Währenddessen wird Trifluormethansulfonsäure (0.03 mL, 0.37 mmol, 8 mol%) zugetropft und die Reaktionslösung bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ für 24 h gerührt. (Nach der Einkondensation von ca. 20 mL Isobuten, wird die Gaszufuhr gestoppt). Nach Beendigung der Reaktion wird NEt_3 (0.1 mL) zugegeben und die Reaktionslösung langsam auf RT erwärmt, sodass das überschüssige Isobuten entweichen kann. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt um das Rohprodukt als gelbes Öl zu erhalten. Dieses wird säulenchromatographisch gereinigt (PE/EA = 6:1) um das Produkt **4-30** als farbloses Öl zu gewinnen (0.57 g, 2.09 mmol, 91% brsm).

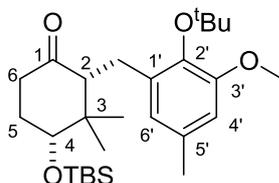
R_f: 0.74 (PE/EA, 5:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.42 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.26 (s, 3H, 5- CH_3), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 6.61 (d, $J = 1.6\text{ Hz}$, 1H, 4-H), 6.95 (dd, $J = 0.6, 1.9\text{ Hz}$, 1H, 6-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 20.9 (5- CH_3), 29.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 55.7 (OCH_3), 82.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 112.4 (C-4), 120.4 (C-1), 125.3 (C-6), 134.3 (C-5), 141.4 (C-2), 154.9 (C-3);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{BrO}_2\text{Na}$: 295.03041, gemessen 295.03043, $\Delta m_{\text{rel}} = 0.05\text{ ppm}$.

2-(2'-(*tert*-Butoxy)-3'-methoxy-5'-methylbenzyl)-4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-3,3-dimethylcyclohexan-1-on (4-31)



Herstellung von CuCN·2LiCl

Zu LiCl (31.4 mg, 0.74 mmol, 2 Äq) in THF (1.0 mL) wird CuCN (33.1 mg, 0.37 mmol, 1 Äq) zugegeben und 1.5 h bei RT gerührt.

Reaktion

Zu einer Lösung des Aromaten **4-30** (0.20 g, 0.74 mmol, 2 Äq) in THF (1 mL) wird bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ *n*BuLi (2.5 M in Hexan, 0.3 mL, 0.74 mmol, 2 Äq) tropfenweise zugegeben und die daraus resultierende weiße Suspension 1 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Anschließend wird die CuCN·2LiCl-Lösung zugetropft und bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ für 15 min gerührt, dabei verfärbt sich die Suspension gelb. Nun wird die Suspension langsam auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt und 30 min bei dieser Temperatur gerührt, dabei wird das Reaktionsgemisch homogen, klar und farblos. Nachdem die Lösung wieder auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt wird, erfolgt das Zutropfen des Enons **4-3** (0.1 g, 0.37 mmol, 1 Äq) in Et₂O (0.6 mL). Dabei färbt sich die Reaktionslösung stark gelb. Nach Rühren bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ für 2 h wird die Reaktion durch Zugabe von ges. NH₄Cl-Lsg. (10 mL) beendet. Die Phasen werden getrennt, und die wässrige Phase wird mit Et₂O (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. (10 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt um das Rohprodukt als hellgelbes Öl zu erhalten. Dieses wird säulenchromatographisch gereinigt (PE/EA = 50:1, dann 2. Säule mit PE/EA = 40:1) um das Kupplungsprodukt **4-31** als leicht trüb-weißes Öl zu erhalten (58.5 mg, 0.13 mmol, 35%).

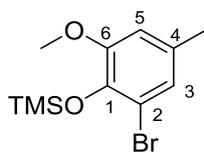
R_f: 0.46 (PE/EA, 7:1);

¹H NMR (400 MHz, C₆D₆): δ [ppm] = -0.05 (s, 3H, SiCH₃), -0.02 (s, 3H, SiCH₃), 0.91 (s, 3H, 3-CH₃), 0.94 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.14 (s, 3H, 3-CH₃), 1.44 (s, 9H, OC(CH₃)₃), 1.57–1.64 (m, 2H, 5-H), 1.81–1.90 (m, 1H, 6-H), 2.20 (s, 3H, 5'-CH₃), 2.17–2.22 (m, 1H, 6-H), 2.56 (dd, $J = 3.7, 7.5$ Hz, 1H, 2-H), 3.02 (dd, $J = 3.8, 14.1$ Hz, 1H, CH₂), 3.34 (s, 3H, OCH₃), 3.39

(dd, $J = 5.8, 9.8$ Hz, 1H, 4-H), 3.48 (dd, $J = 7.5, 13.9$ Hz, 1H, CH₂), 6.42 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, 4'-H), 6.92 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, 6'-H);

¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆): δ [ppm] = -4.8 (SiCH₃), -4.0 (SiCH₃), 15.2 (3-CH₃), 18.2 (SiC(CH₃)₃), 21.4 (5'-CH₃), 24.9 (CH₂), 26.0 (SiC(CH₃)₃), 27.0 (3-CH₃), 29.7 (OC(CH₃)₃), 31.7 (C-5), 39.2 (C-6), 45.0 (C-3), 55.0 (OCH₃), 59.6 (C-2), 76.7 (C-4), 80.4 (OC(CH₃)₃), 111.3 (C-4'), 123.8 (C-6'), 132.6 (C-1'), 138.8 (C-5'), 142.0 (C-2'), 154.4 (C-3'), 209.1 (C-1);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₂₇H₄₆O₄SiNa: 485.30576, gemessen 485.30569, $\Delta m_{\text{rel}} = 0.13$ ppm.

(2-Bromo-6-methoxy-4-methylphenoxy)trimethylsilan (4-32)

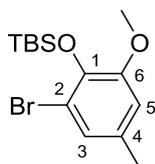
Zu einer Lösung des Aromaten **4-25** (1.0 g, 4.6 mmol, 1 Äq) in DCM (5 mL) wird bei RT NEt_3 (0.96 mL, 6.9 mmol, 1.5 Äq) und bei 0 °C TMSOTf (1 mL, 5.52 mmol, 1.2 Äq) zugegeben und die Reaktion bei RT für 15 h gerührt. Nach Zugabe von Wasser (10 mL) werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit DCM (3×20 mL) extrahiert. Anschließend werden die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt, um das Rohprodukt als braunes Öl zu erhalten. Dieses wird säulenchromatographisch (PE/EA = 10:1) gereinigt um das Produkt **4-32** als gelbes Öl zu erhalten (1.01 g, 3.49 mmol, 76%).

R_f: 0.71 (PE/EA, 8:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.24 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 2.25 (s, 3H, 4- CH_3), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 6.59 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, 5-H), 6.92 (dd, $J = 0.6, 1.7$ Hz, 1H, 3-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.6 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 20.9 (4- CH_3), 55.6 (OCH_3), 111.9 (C-5), 115.4 (C-2), 124.8 (C-3), 131.8 (C-4), 140.5 (C-1), 151.2 (C-6);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{BrO}_2\text{SiNa}$: 311.00734, gemessen 311.00742, $\Delta m_{\text{rel}} = 0.27$ ppm.

(2-Bromo-6-methoxy-4-methylphenoxy)(tert-butyl)dimethylsilan (4-33)

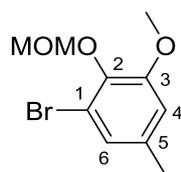
Zum Aromaten **4-25** (0.5 g, 2.3 mmol, 1 Äq) in DCM (5 mL) wird Imidazol (0.29 g, 4.26 mmol, 1.85 Äq) gegeben und die klare, leicht gelbe Lösung 15 min bei RT gerührt. Anschließend wird langsam TBSCl (2.87 M in Toluol, 2.0 mL, 5.75 mmol, 2.5 Äq) zugegeben und die Reaktion für 2 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird mit ges. NaHCO₃-Lsg. (10 mL) versetzt und 10 min gerührt. Die wässrige Phase wird anschließend mit DCM (3 × 10 mL) extrahiert. Nachdem die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lsg. (20 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet wurden, wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, um das Rohprodukt als leicht gelbes Öl zu erhalten. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (PE = 100%) wird das Produkt **4-33** als farbloses Öl gewonnen (0.69 g, 2.08 mmol, 90%).

R_f: 0.91 (PE/EA, 2:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.19 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 1.02 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.25 (s, 3H, 4-CH₃), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 6.58 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, 5-H), 6.92 (m, 1H, 3-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -3.9 (Si(CH₃)₂), 18.9 (C(CH₃)₃), 20.8 (4-CH₃), 26.0 (C(CH₃)₃), 55.2 (OCH₃), 111.7 (C-5), 115.0 (C-2), 125.0 (C-3), 131.4 (C-4), 140.4 (C-1), 150.7 (C-6);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₄H₂₃BrO₂SiNa: 353.05429, gemessen 353.05395, Δm_{rel} = 0.97 ppm.

1-Bromo-3-methoxy-2-(methoxymethoxy)-5-methylbenzol (4-34)

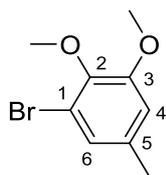
Zum Aromaten **4-25** (1.0 g, 4.6 mmol, 1 Äq) in DCM (3 mL) werden unter Eis-Kochsalz-Kühlung DIPEA (1.56 mL, 9.2 mmol, 2 Äq) und Bu₄NI (0.17 g, 0.46 mmol, 0.1 Äq) zugegeben. Anschließend wird langsam MOMCl (0.52 mL, 6.9 mmol, 1.5 Äq) zugetropft und die Reaktion im Eis-Wasser Bad 12 h auf RT aufgetaut. Die Reaktion wird mit ges. NaHCO₃-Lsg. (15 mL) versetzt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (8 × 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. (20 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nachdem das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt wurde, erfolgt die säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts (PE/EA = 6:1) um das Produkt **4-34** als leicht gelbes Öl zu erhalten (1.06 g, 4.06 mmol, 89%).

R_f: 0.89 (PE/EA, 5:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.27 (s, 3H, 5-CH₃), 3.64 (s, 3H, OCH₂OCH₃), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 5.12 (s, 2H, OCH₂OCH₃), 6.65 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, 6-H), 6.96 (dd, *J* = 0.6, 1.8 Hz, 1H, 4-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 21.0 (5-CH₃), 56.0 (OCH₃), 57.9 (OCH₂OCH₃), 98.6 (OCH₂OCH₃), 112.7 (C-6), 117.4 (C-5), 125.2 (C-4), 135.2 (C-1), 141.0 (C-2), 153.0 (C-3);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₀H₁₃BrO₃Na: 282.99403, gemessen 282.99412, Δm_{rel} = 0.32 ppm.

1-Bromo-2,3-dimethoxy-5-methylbenzol (4-35)

Zum Aromaten **4-25** (7.42 g, 34.2 mmol, 1 Äq) in CH_3CN (100 mL) wird bei RT K_2CO_3 (7.09 g, 51.3 mmol, 1.5 Äq) gegeben, danach langsam MeI (5.2 mL, 82.1 mmol, 2.4 Äq) zugegeben und die Reaktion bei RT für 24 h gerührt. Nachdem die Reaktion beendet ist, wird ges. NaCl-Lsg. (200 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit EA (3×100 mL) extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet. Nachdem das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt wurde, wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (PE/EA = 6:1) um das Produkt **4-35** als farbloses Öl zu erhalten (7.17 g, 31.0 mmol, 91%).

R_f: 0.84 (PE/EA, 3:1);

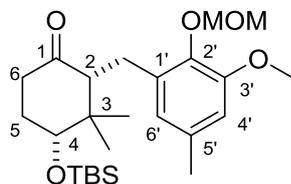
¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 2.28 (s, 3H, 5- CH_3), 3.81 (s, 3H, 2- OCH_3), 3.83 (s, 3H, 3- OCH_3), 6.65 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, 4-H), 6.94 (dd, $J = 0.7, 1.8$ Hz, 1H, 6-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 21.0 (5- CH_3), 56.0 (3- OCH_3), 60.6 (2- OCH_3), 112.7 (C-4), 117.2 (C-1), 124.9 (C-6), 135.0 (C-5), 144.2 (C-2), 153.3 (C-3);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{BrO}_2\text{Na}$: 252.98346, gemessen 252.98377, $\Delta m_{\text{rel}} = 1.21$ ppm.

Die Analytik stimmt mit der Literatur^[163] überein.

4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-(3-methoxy-2-(methoxymethoxy)-5-methylbenzyl)-3,3-dimethylcyclohexan-1-on (4-36)



Herstellung von CuCN·2LiCl

Zu LiCl (69.5 mg, 1.64 mmol, 2 Äq) und CuCN (73.4 mg, 0.82 mmol, 1 Äq) wird THF (2 mL) gegeben und 1 h bei RT gerührt.

Reaktion

Zu einer Lösung des Aromaten **4-34** (0.43 g, 1.64 mmol, 2 Äq) in THF (2 mL) wird bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ *n*BuLi (2.5 M in Hexan, 0.66 mL, 1.64 mmol, 2 Äq) tropfenweise zugegeben und die daraus resultierende weiße Suspension 1 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Anschließend wird die CuCN·2LiCl-Lösung zugetropft und bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ für 15 min gerührt. Nun wird die Suspension langsam auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt und 30 min bei dieser Temperatur gerührt, dabei wird das Reaktionsgemisch homogen und farblos. Nachdem die Lösung wieder auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt wird, erfolgt das Zutropfen des Enons **4-3** (0.22 g, 0.82 mmol, 1 Äq) in Et₂O (2 mL). Dabei färbt sich die Reaktionslösung stark gelb. Nach Rühren bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ für 24 h wird die Reaktion mit ges. NH₄Cl-Lsg. (10 mL) versetzt. Die Phasen werden getrennt, und die wässrige Phase wird mit Et₂O (3 × 10 mL) extrahiert. Anschließend werden die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lsg. (10 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt um das Rohprodukt als gelbes Öl zu erhalten. Dieses wird zweimal säulenchromatographisch (PE/EA = 10:1) und einmal über eine präparative DC (Toluol/Aceton = 30:1) gereinigt um das Kupplungsprodukt **4-36** als farbloses Öl zu gewinnen (0.12 g, 0.27 mmol, 33%).

R_f: 0.38 (PE/EA, 10:1);

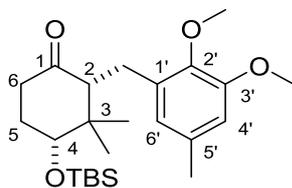
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.06 (s, 3H, SiCH₃), 0.07 (s, 3H, SiCH₃), 0.80 (s, 3H, 3-CH₃), 0.90 (s, 6H, C(CH₃)₃), 1.14 (s, 3H, 3-CH₃), 1.74–1.84 (m, 1H, 5-H), 1.94–2.01 (m, 1H, 5-H), 2.24 (s, 3H, 5'-CH₃), 2.25–2.38 (m, 2H, 6-H), 2.61 (dd, *J* = 2.2, 9.2 Hz, 1H, 2-H), 2.76 (dd, *J* = 2.7, 13.8 Hz, 1H, CH₂), 3.04 (dd, *J* = 9.2, 13.7 Hz, 1H, CH₂), 3.54 (s, 3H,

OCH₂OCH₃), 3.74 (dd, $J = 4.5, 10.4$ Hz, 1H, 4-H), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 5.06 (s, 2H, OCH₂OCH₃), 6.53 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, 4'-H), 6.63 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H, 6'-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -4.9 (SiCH₃), -4.1 (SiCH₃), 15.6 (3-CH₃), 21.3 (5'-CH₃), 24.7 (CH₂), 25.8 (C(CH₃)₃), 26.4 (3-CH₃), 31.4 (C-5), 38.8 (C-6), 44.7 (C-3), 55.6 (OCH₃), 57.8 (OCH₂OCH₃), 59.2 (C-2), 76.3 (C-4), 98.9 (OCH₂OCH₃), 111.0 (C-4'), 123.6 (C-6'), 133.4 (C-1'), 135.4 (C-5'), 141.5 (C-2'), 151.6 (C-3'), 211.0 (C-1), das Signal von (C(CH₃)₃) kann nicht definiert werden;

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₂₅H₄₂O₅SiNa: 473.26937, gemessen 473.26932, $\Delta m_{\text{rel}} = 0.11$ ppm.

4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-(2',3'-dimethoxy-5'-methylbenzyl)-3,3-dimethylcyclohexan-1-on (4-37)



Herstellung von CuCN·2LiCl

Zu LiCl (0.24 g, 5.76 mmol, 2 Äq) und CuCN (0.26 g, 2.88 mmol, 1 Äq) wird THF (5 mL) gegeben und 1 h bei RT gerührt.

Reaktion

Zu einer Lösung des Aromaten **4-35** (1.33 g, 5.76 mmol, 2 Äq) in THF (11 mL) wird bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ *n*BuLi (2.5 M in Hexan, 2.3 mL, 5.76 mmol, 2 Äq) tropfenweise zugegeben und die daraus resultierende weiße Suspension 1 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Anschließend wird die CuCN·2LiCl-Lösung zugetropft und bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ für 15 min gerührt, es bleibt eine weiße Suspension. Nun wird die Suspension langsam auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt und 30 min bei dieser Temperatur gerührt, dabei wird das Reaktionsgemisch homogen, klar und farblos. Nachdem die Lösung wieder auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt wird, erfolgt das Zutropfen des Enons **4-3** (0.77 g, 2.88 mmol, 1 Äq) in Et₂O (5 mL). Dabei färbt sich die Reaktionslösung stark gelb. Nach Rühren bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ für 5 h wird die Reaktion mit ges. NH₄Cl-Lsg. (25 mL) versetzt, die Phasen getrennt, und die wässrige Phase mit Et₂O (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. (50 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt um das Rohprodukt als gelbes Öl zu erhalten. Dieses wird säulenchromatographisch gereinigt (PE = 100%, dann PE/EA = 60:1) um das Kupplungsprodukt **4-37** als farbloses Öl zu gewinnen (1.07 g, 2.54 mmol, 88%).

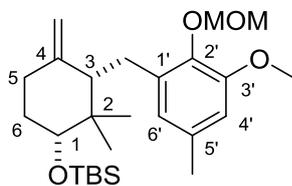
R_f: 0.42 (PE/EA, 9:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.07 (s, 3H, SiCH₃), 0.08 (s, 3H, SiCH₃), 0.79 (s, 3H, 3-CH₃), 0.90 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.16 (s, 3H, 3-CH₃), 1.74–1.84 (m, 1H, 5-H), 1.93–2.00 (m, 1H, 5-H), 2.25 (s, 3H, 5'-CH₃), 2.21–2.29 (m, 1H, 6-H), 2.32–2.37 (m, 1H, 6-H), 2.55 (dd, *J* = 1.2, 9.5 Hz, 1H, 2-H), 2.64 (dd, *J* = 2.1, 13.5 Hz, 1H, CH₂), 2.99 (dd, *J* = 9.4, 13.5 Hz, 1H, CH₂), 3.73 (dd, *J* = 4.4, 10.4 Hz, 1H, 4-H), 3.76 (s, 3H, 2'-OCH₃), 3.80 (s, 3H, 3'-OCH₃), 6.54 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, 4'-H), 6.68 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, 6'-H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -4.9 (SiCH₃), -4.1 (SiCH₃), 15.6 (3-CH₃), 18.1 (C(CH₃)₃), 21.3 (5'-CH₃), 24.6 (CH₂), 25.8 (C(CH₃)₃), 26.3 (3-CH₃), 31.4 (C-5), 38.7 (C-6), 44.6 (C-3), 55.5 (3'-OCH₃), 59.6 (C-2), 60.2 (2'-OCH₃), 76.3 (C-4), 111.0 (C-4'), 123.7 (C-6'), 133.1 (C-1'), 135.2 (C-5'), 144.7 (C-2'), 152.2 (C-3'), 210.9 (C-1);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{SiNa}$: 443.25881, gemessen 443.25904, $\Delta m_{\text{rel}} = 0.13$ ppm.

***tert*-Butyl((3-(3'-methoxy-2'-(methoxymethoxy)-5'-methylbenzyl)-2,2-dimethyl-4-methylencyclohexyl)oxy)dimethylsilan (4-38)**



Eine Lösung von ^tBuOK (87.1 mg, 0.78 mmol, 5 Äq) und Ph₃PCH₃Br (0.28 g, 0.78 mmol, 5 Äq) in Benzol (7 mL) wird 3 h refluxiert. Zu dieser gelben Suspension wird langsam das Keton **4-36** (70.0 mg, 0.16 mmol, 1 Äq) in Benzol (3 mL) zugetropft und 24 h refluxiert. Die Reaktion wird abgekühlt, mit Wasser (15 mL) versetzt und die wässrige Phase mit Et₂O (2 × 20 mL) extrahiert. Im Anschluss werden die vereinigten organischen Phasen nacheinander mit 3 M HCl, ges. NaHCO₃-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. (je 10 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt um das Rohprodukt als gelbes Öl zu erhalten. Dieses wird säulenchromatographisch gereinigt (PE/EA = 7:1) um das Olefin **4-38** als farbloses Öl zu gewinnen (49.6 mg, 0.11 mmol, 69%).

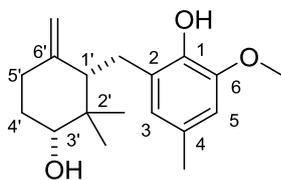
R_f: 0.65 (PE/EA, 6:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.06 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.91 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.92 (s, 3H, 2-CH₃), 1.00 (s, 3H, 2-CH₃), 1.50–1.59 (m, 1H, 6-H), 1.71–1.78 (m, 1H, 6-H), 1.96 (tt, *J* = 4.6, 8.8 Hz, 1H, 5-H), 2.19 (dd, *J* = 2.8, 11.0 Hz, 1H, 3-H), 2.25 (s, 3H, 5'-CH₃), 2.39 (tt, *J* = 5.3, 7.3 Hz, 1H, 5-H), 2.87–3.01 (m, 2H, CH₂), 3.47 (dd, *J* = 3.7, 7.8 Hz, 1H, 1-H), 3.59 (s, 3H, OCH₂OCH₃), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 4.42 (s, 1H, 4-CH₂), 4.65 (s, 1H, 4-CH₂), 5.04 (s, 2H, OCH₂OCH₃), 6.48 (s, 1H, 4'-H), 6.52 (s, 1H, 6'-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -5.0 (SiCH₃), -4.1 (SiCH₃), 18.1 (C(CH₃)₃), 21.4 (5'-CH₃), 25.9 (C(CH₃)₃), 27.0 (2-CH₃), 29.7 (CH₂), 30.9 (C-5), 32.1 (C-6), 40.8 (C-2), 52.4 (C-3), 55.6 (OCH₃), 57.6 (OCH₂OCH₃), 77.2 (C-1), 99.0 (OCH₂OCH₃), 109.6 (4-CH₂), 110.5 (C-6'), 122.4 (C-4'), 133.1 (C-1'), 136.1 (C-5'), 141.8 (C-2'), 147.2 (C-4), 151.6 (C-3');

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₂₆H₄₄O₄SiNa: 471.29011, gemessen 471.28931, Δm_{rel} = 1.69 ppm.

2-((3'-Hydroxy-2',2'-dimethyl-6'-methylcyclohexyl)methyl)-6-methoxy-4-methylphenol (4-43)



Zum Olefin **4-38** (49.6 mg, 0.11 mmol, 1 Äq) wird in MeOH (1 mL) 6 M HCl (0.2 mL, 1.1 mmol, 10 Äq) zugegeben und die Reaktion bei RT für 6 h gerührt. Nach Zugabe von EA (0.2 mL) und Wasser (0.2 mL) werden die Phasen getrennt. Die organische Phase wird mit ges. NaHCO₃-Lsg. (0.3 mL) und ges. NaCl-Lsg. (0.3 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nachdem das Lösemittel im Vakuum entfernt wurde, wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (PE/EA = 6:1) um das Olefin **4-43** als leicht gelbes Öl zu erhalten (22.1 mg, 0.08 mmol, 73%).

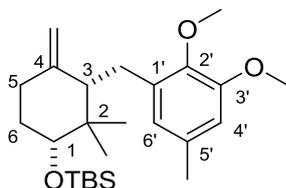
R_f: 0.18 (PE/EA, 6:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.86 (s, 3H, 2'-CH₃), 1.14 (s, 3H, 2'-CH₃), 1.51–1.58 (m, 1H, 4'-H), 1.83–1.90 (m, 1H, 4'-H), 1.92–2.07 (m, 1H, 5'-H), 2.24 (s, 3H, 4-CH₃), 2.28 (dd, *J* = 4.3, 9.4 Hz, 1H, 1'-H), 2.36 (dt, *J* = 4.8, 13.2 Hz, 1H, 5'-H), 2.85–2.87 (m, 2H, CH₂), 3.51 (dd, *J* = 4.2, 9.8 Hz, 1H, 3'-H), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 4.68 (s, 1H, 6'-CH₂), 4.75 (s, 1H, 6'-CH₂), 6.50 (s, 2H, 3-H und 5-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 15.5 (2'-CH₃), 21.2 (4-CH₃), 25.3 (CH₂), 25.9 (2'-CH₃), 32.1 (C-4'), 33.0 (C-5'), 40.8 (C-2'), 51.1 (C-1'), 55.9 (OCH₃), 77.4 (C-3'), 108.9 (C-3 oder C-5), 109.4 (6'-CH₂), 122.2 (C-3 oder C-5), 127.3 (C-2), 128.1 (C-4), 141.1 (C-1), 145.9 (C-6), 146.9 (C-6');

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₈H₂₆O₃Na: 313.17742, gemessen 313.17754, Δm_{rel} = 0.39 ppm.

***tert*-Butyl((3-(2,3-dimethoxy-5-methylbenzyl)-2,2-dimethyl-4-methylcyclohexyl)oxy)-dimethylsilan (4-44)**



In einem ausgeheizten Kolben wird $\text{Ph}_3\text{PCH}_3\text{Br}$ (1.92 g 5.38 mmol, 2 Äq) in THF (20 mL) gelöst. Bei RT wird $^t\text{BuOK}$ (0.45 g, 4.04 mmol, 1.5 Äq) in THF (20 mL) zugetropft und 1 h bei 80 °C erhitzt, wobei sich eine gelbe Suspension bildet. Anschließend wird das Keton **4-37** (1.13 g, 2.69 mmol, 1 Äq) in THF (15 mL) innerhalb von 15 min zugetropft und die Suspension 2 ¼ h bei 80 °C gerührt. Nach Abkühlen der Reaktion wird der Feststoff über eine Fritte abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, um das Rohprodukt als oranges zähflüssiges Öl zu erhalten. Dieses wird säulenchromatographisch gereinigt (PE/Et₂O = 10:1) um das Olefin **4-44** als farbloses Öl zu gewinnen, das 12 h am Hochvakuum getrocknet wird (1.0 g, 2.39 mmol, 89%).

R_f: 0.76 (PE/EA, 8:1);

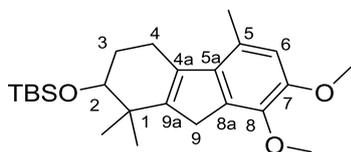
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.06 (s, 3H, SiCH₃), 0.07 (s, 3H, SiCH₃), 0.92 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.96 (s, 3H, 2-CH₃), 0.98 (s, 3H, 2-CH₃), 1.51–1.60 (m, 1H, 6-H), 1.71–1.78 (m, 1H, 6-H), 1.92 (tt, *J* = 4.8, 7.8 Hz, 1H, 5-H), 2.13 (dd, *J* = 2.5, 11.2 Hz, 1H, 3-H), 2.25 (s, 3H, 5'-CH₃), 2.46 (tt, *J* = 4.6, 8.6 Hz, 1H, 5-H), 2.82 (dd, *J* = 2.7, 14.1 Hz, 1H, CH₂), 2.95 (dd, *J* = 11.3, 14.2 Hz, 1H, CH₂), 3.47 (dd, *J* = 3.4, 6.7 Hz, 1H, 1-H), 3.76 (s, 3H, 3'-OCH₃), 3.81 (s, 3H, 2'-OCH₃), 4.36 (s, 1H, 4-CH₂), 4.62 (s, 1H, 4-CH₂), 6.48 (d ersch. als s, 1H, 4'-H), 6.52 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H, 6'-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -5.0 (SiCH₃), -4.2 (SiCH₃), 18.1 (2-CH₃), 21.4 (5'-CH₃), 25.9 (C(CH₃)₃), 27.2 (2-CH₃), 27.6 (CH₂), 31.9 (C-6), 40.4 (C-2), 53.6 (C-3), 55.5 (2'-OCH₃), 60.4 (3'-OCH₃), 77.2 (C-1), 109.5 (4-CH₂), 110.5 (C-4'), 122.6 (C-6'), 132.7 (C-1'), 136.1 (C-5'), 145.1 (C-2'), 147.5 (C-4), 152.2 (C-3'), das Signal von (C(CH₃)₃) kann nicht definiert werden;

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₂₅H₄₂O₃SiNa: 441.27954, gemessen 441.28013, Δm_{rel} = 1.34 ppm.

6.2.3 Synthesen der Verbindungen aus Kapitel 4.3

tert-Butyl((7,8-dimethoxy-1,1,5-trimethyl-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-fluoren-2-yl)oxy)-dimethylsilan (**4-51**)



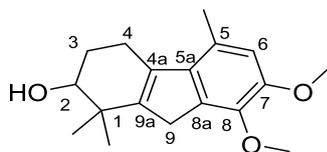
Eine Lösung von Keton **4-37** (50.0 mg, 0.12 mmol, 1 Äq) in DCM (2 mL) wird auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Nach Zugabe von BBr_3 wird die Reaktion langsam über 6 h auf RT erwärmt. Nach Zugabe von Et_2O (3 mL) und ges. NaHCO_3 -Lsg. (7 mL) werden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit Et_2O ($3 \times 10\text{ mL}$) extrahiert. Anschließend werden die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl -Lsg. (10 mL) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nachdem das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt wurde, erfolgte die dreimalige säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts (PE/ Et_2O = 8:1, 9:1 und 10:1). Es konnte nur das Nebenprodukt **4-51** in Spuren als gelbes Öl isoliert werden.

R_f: 0.66 (PE/EA, 8:1);

¹H NMR (700 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.06 (s, 3H, SiCH_3), 0.08 (s, 3H, SiCH_3), 0.90 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.09 (s, 3H, 1- CH_3), 1.16 (s, 3H, 1- CH_3), 1.18–1.88 (m, 2H, 3-H), 2.46 (s, 3H, 5- CH_3), 2.60–2.66 (m, 1H, 4-H), 2.76–2.81 (m, 1H, 4-H), 3.25–3.27 (m, 2H, 9-H), 3.65 (dd, $J = 3.7, 9.9\text{ Hz}$, 1H, 2-H), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 6.55 (s, 1H, 6-H);

¹³C NMR (176 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -4.9 (SiCH_3), -4.1 (SiCH_3), 18.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 19.4 (5- CH_3), 22.9 (1- CH_3), 24.4 (C-4), 25.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27.2 (1- CH_3), 28.2 (C-3), 33.6 (C-9), 56.3 (OCH_3), 60.2 (OCH_3), 76.0 (C-2), 114.0 (C-6), 125.5 (C-5), 137.5 (C-5a), 143.2 (C-8), 146.7 (C-8a), 149.2 (C-7), die beiden quartären Kohlenstoffe C-4a und C-9a können aufgrund der Verunreinigungen nicht zugeordnet werden;

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{SiNa}$: 425.24824, gemessen 425.24788, $\Delta m_{\text{rel}} = 0.85\text{ ppm}$.

7,8-Dimethoxy-1,1,5-trimethyl-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-fluoren-2-ol (4-50)

Eine Lösung von Keton **4-37** (100 mg, 0.24 mmol, 1 Äq) in DCM (2 mL) wird auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Nach Zugabe von $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (0.90 mL, 7.20 mmol, 30 Äq) über 9 h wird die Reaktion über 15 h auf $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt. Nach Zugabe von NEt_3 (3 mL) wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Anschließend wird der Rückstand in EA (5 mL) gelöst und nacheinander mit 1 M HCl (5 mL) und ges. NaCl-Lsg (5 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach der säulenchromatographischen Reinigung (PE/Et₂O = 2:1) wird das Nebenprodukt **4-50** (3.10 mg, 10.7 μmol , 4%) als gelbes Öl erhalten.

R_f: 0.44 (PE/Et₂O, 1:2);

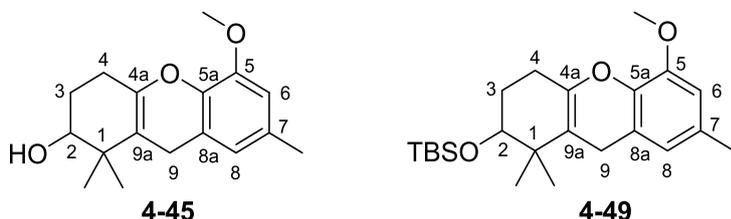
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.17 (s, 3H, 1-CH₃), 1.22 (s, 3H, 1-CH₃), 1.88–2.02 (m, 2H, 3-H), 2.47 (s, 3H, 5-CH₃), 2.66–2.75 (m, 1H, 4-H), 2.78–2.86 (m, 1H, 4-H), 3.28 (t, $J = 2.8\text{ Hz}$, 2H, 9-H), 3.70 (dd, $J = 3.3, 8.6\text{ Hz}$, 1H, 2-H), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 6.56 (s, 1H, 6-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 19.5 (5-CH₃), 22.7 (1-CH₃), 23.6 (C-4), 27.3 (C-3), 27.4 (1-CH₃), 33.5 (C-9), 37.9 (C-1), 56.3 (OCH₃), 60.2 (OCH₃), 75.4 (C-2), 114.1 (C-6), 125.7 (C-5a), 134.3 (C-9a), 135.7 (C-8a), 137.2 (C-5), 143.3 (C-8), 145.4 (C-4a), 149.3 (C-7);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für C₁₈H₂₄O₃Na: 311.16177, gemessen 311.16124, $\Delta m_{\text{rel}} = 1.69\text{ ppm}$.

5-Methoxy-1,1,7-trimethyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-xanthen-2-ol (4-45)

und

***tert*-Butyl((5-methoxy-1,1,7-trimethyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-xanthen-2-yl)oxy)-dimethylsilan (4-49)**

Zu einer Lösung des Ketons **4-37** (0.10 g, 0.24 mmol, 1 Äq) und TBAI (0.89 g, 2.4 mmol, 10 Äq) in CH₃CN (4 mL) wird bei 0 °C AlCl₃ (0.32 g, 2.4 mmol, 10 Äq) zugegeben und bei RT für 3 h gerührt. Die Reaktion wird mit Wasser (5 mL) gequencht und die wässrige Phase mit Et₂O (3 x 5 mL) extrahiert. Nachdem die vereinigten organischen Phasen mit ges. Na₂S₂O₃-Lsg (5 mL) und ges. NaCl-Lsg. (5 mL) gewaschen und anschließend über Na₂SO₄ getrocknet wurden, wird das Lösemittel im Vakuum entfernt, um das Rohprodukt als gelbgrünes Öl zu erhalten. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (PE/Et₂O = 6:1) werden sowohl der TBS-geschützte (**4-49**, 7.7 mg, 0.02 mmol, 8%) als auch der TBS-entschützte (**4-45**, 15.9 mg, 0.06 mmol, 25%) Tricyclus erhalten.

4-45:**R_f**: 0.17 (PE/EA, 8:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.05 (s, 3H, 1-CH₃), 1.11 (s, 3H, 1-CH₃), 1.79 – 1.96 (m, 2H, 3-H), 2.26 (s, 3H, 7-CH₃), 2.33–2.40 (m, 2H, 4-H), 3.26 (m, 2H, 9-H), 3.58 (dd, *J* = 3.2, 9.1 Hz, 1H, 2-H), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 6.47 (s, 1H, 6-H), 6.52 (s, 1H, 8-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 20.4 (1-CH₃), 21.1 (7-CH₃), 23.5 (C-9), 24.6 (C-4), 25.1 (1-CH₃), 26.1 (C-3), 38.0 (C-1), 56.0 (OCH₃), 75.1 (C-2), 109.0 (C-9a), 110.6 (C-8), 120.7 (C-8a), 120.8 (C-6), 131.8 (C-7), 138.6 (C-5a), 142.8 (C-4a), 147.1 (C-5);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₇H₂₂O₃Na: 297.14612, gemessen 297.14562, Δm_{rel} = 1.68 ppm.

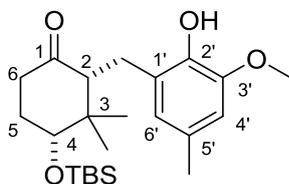
4-49:**R_f**: 0.70 (PE/EA, 8:1);

^1H NMR (700 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.05 (s, 3H, SiCH₃), 0.07 (s, 3H, SiCH₃), 0.89 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.98 (s, 3H, 1-CH₃), 1.03 (s, 3H, 1-CH₃), 1.76–1.80 (m, 2H, 3-H), 2.26 (s, 3H, 7-CH₃), 2.30–2.33 (m, 2H, 4-H), 3.24–3.25 (m, 2H, 9-H), 3.53–3.54 (m, 1H, 2-H), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 6.47 (s, 1H, 6-H), 6.51 (s, 1H, 8-H);

^{13}C NMR (176 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -4.9 (SiCH₃), -4.0 (SiCH₃), 18.1 (C(CH₃)₃), 20.6 (1-CH₃), 21.1 (7-CH₃), 23.7 (C-9), 25.0 (1-CH₃), 25.3 (C-4), 25.9 (C(CH₃)₃), 26.9 (C-3), 38.5 (C-1), 56.0 (OCH₃), 75.6 (C-2), 109.7 (C-9a), 110.4 (C-8), 120.8 (C-8a), 121.0 (C-6), 131.6 (C-7), 138.7 (C-5a), 142.6 (C-4a), 147.1 (C-5);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für C₂₃H₃₆O₃SiNa: 411.23259, gemessen 411.23223, $\Delta m_{\text{rel}} = 0.87$ ppm.

4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-(2'-hydroxy-3'-methoxy-5'-methylbenzyl)-3,3-dimethylcyclohexan-1-on (4-54)



Eine Lösung des Ketons **4-37** (0.1 g, 0.24 mmol, 1 Äq) und NaSEt (0.19 g, 2.28 mmol, 9.5 Äq) in DMF (4 mL) wird für 5 h auf 120 °C erhitzt. Nachdem die Reaktion beendet ist, wird die Lösung auf RT abgekühlt, Wasser (10 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit Et₂O (8 x 10 mL) extrahiert und anschließend werden die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösemittel wird im Vakuum entfernt, um das Rohprodukt als rotes Öl zu erhalten. Dieses wird zweimal säulenchromatographisch gereinigt (PE/Et₂O = 5:1 und 10:1) um das Produkt **4-54** als leicht gelbes Öl zu erhalten (69.0 mg, 0.15 mmol, 62%). Aufgrund weiterer Verunreinigungen konnte das Produkt NMR-spektroskopisch nicht analysiert werden (¹H-NMR-Spektrum siehe Kapitel 4.3.2, **Abbildung 19**).

R_f: 0.58 (PE/EA, 8:1);

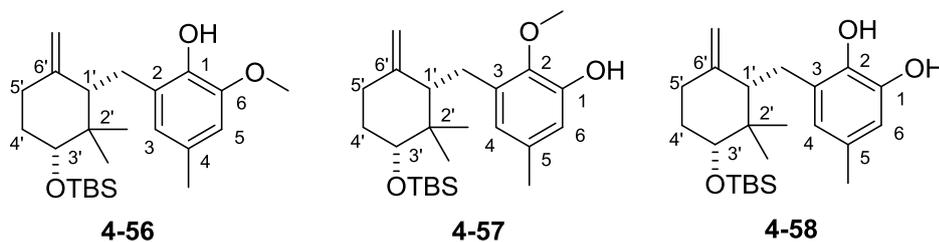
HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₂₃H₃₈O₄SiNa: 429.24298, gemessen 429.24316, Δm_{rel} = 0.42 ppm.

2-((3'-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2',2'-dimethyl-6'-methylcyclohexyl)methyl)-6-methoxy-4-methylphenol (4-56);

3-((3'-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2',2'-dimethyl-6'-methylcyclohexyl)methyl)-2-methoxy-5-methylphenol (4-57)

und

3-((3'-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2',2'-dimethyl-6'-methylcyclohexyl)methyl)-5-methyl-1,2-dihydroxybenzol (4-58)



Eine Suspension des Olefins **4-44** (70.0 mg, 0.17 mmol, 1 Äq) und NaSEt (0.13 g, 1.59 mmol, 9.5 Äq) in DMF (5 mL) wird für 6 h auf 120 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wird Wasser (15 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit Et₂O (8 × 10 mL) und EA (2 × 10 mL) extrahiert. Nachdem die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lsg. (20 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet wurden, wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, um das Rohprodukt als gelb-braunes Öl zu erhalten. Dieses wird säulenchromatographisch gereinigt (PE/EA = 25:1) um das Produkt **4-56** als rötliches Öl (26.6 mg, 0.066 mmol, 39%) und das einfach geschützte Nebenprodukt **4-57** (22 mg, 0.054 mmol, 32%) als weiß-rötliches Öl zu erhalten. Bei einer Wiederholung der Reaktion im größeren Maßstab wurde zusätzlich das doppelt entschützte Diol **4-58** als gelbliches Öl (22%) isoliert.

4-56:

R_f: 0.55 (PE/EA, 5:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.07 (s, 3H, SiCH₃), 0.08 (s, 3H, SiCH₃), 0.92 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.93 (s, 3H, 2'-CH₃), 1.01 (s, 3H, 2'-CH₃), 1.53–1.59 (m, 1H, 4'-H), 1.73–1.77 (m, 1H, 4'-H), 1.95 (tt, *J* = 4.7, 8.6 Hz, 1H, 5'-H), 2.23 (dd, *J* = 2.9, 11.2 Hz, 1H, 1'-H), 2.24 (s, 3H, 4-CH₃), 2.43 (tt, *J* = 4.8, 7.9 Hz, 1H, 5'-H), 2.86 (dd, *J* = 2.9, 14.5 Hz, 1H, CH₂), 2.95 (dd, *J* = 11.2, 14.5 Hz, 1H, CH₂), 3.48 (dd, *J* = 3.7, 7.7 Hz, 1H, 3'-H), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 4.47 (s, 1H, 6'-CH₂), 4.65 (s, 1H, 6'-CH₂), 6.46 (s, 1H, 3-H), 6.48 (s, 1H, 5-H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -4.9 (SiCH₃), -4.1 (SiCH₃), 18.1 (2'-CH₃), 21.2 (4-CH₃), 25.9 (C(CH₃)₃), 26.8 (CH₂), 27.0 (2'-CH₃), 30.8 (C-5'), 32.1 (C-4'), 52.2 (C-2'), 55.9 (OCH₃), 77.3 (C-3'), 108.8 (C-3), 109.2 (6'-CH₂), 122.7 (C-5), 127.9 (C-2), 127.9 (C-4), 141.2 (C-1), 145.8 (C-6), 147.7 (C-6'), das Signal von (C(CH₃)₃) kann nicht definiert werden;

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₂₄H₄₀O₃SiNa: 427.26389, gemessen 427.26382, $\Delta m_{\text{rel}} = 0.17$ ppm.

4-57:

R_f: 0.44 (PE/EA, 5:1);

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.08 (s, 3H, SiCH₃), 0.09 (s, 3H, SiCH₃), 0.93 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.97 (s, 3H, 2'-CH₃), 0.99 (s, 3H, 2'-CH₃), 1.54–1.59 (m, 1H, 4'-H), 1.73–1.78 (m, 1H, 4'-H), 1.94 (tt, $J = 4.7, 8.1$ Hz, 1H, 5'-H), 2.13 (dd, $J = 2.4, 11.2$ Hz, 1H, 1'-H), 2.21 (s, 3H, 5-CH₃), 2.45 (tt, $J = 4.7, 8.5$ Hz, 1H, 5'-H), 2.83 (dd, $J = 2.6, 14.4$ Hz, 1H, CH₂), 2.95 (dd, $J = 11.2, 14.4$ Hz, 1H, CH₂), 3.48 (dd, $J = 3.6, 6.8$ Hz, 1H, 3'-H), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 4.34 (s, 1H, 6'-CH₂), 4.63 (s, 1H, 6'-CH₂), 6.43 (s, 1H, 3-H), 6.57 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, 6-H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -5.0 (SiCH₃), -4.2 (SiCH₃), 18.1 (2'-CH₃), 21.2 (5-CH₃), 25.9 (C(CH₃)₃), 27.2 (2'-CH₃), 27.5 (CH₂), 29.7 (C-5'), 31.8 (C-4'), 53.4 (C-2'), 53.4 (C-1'), 61.1 (OCH₃), 76.9 (C-3'), 109.6 (6'-CH₂), 113.5 (C-6), 122.2 (C-4), 128.5 (C-3), 128.5 (C-5), 143.3 (C-2), 147.3 (C-6'), 148.3 (C-1), das Signal von (C(CH₃)₃) kann nicht definiert werden;

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₂₄H₄₀O₃SiNa: 427.26389, gemessen 427.26413, $\Delta m_{\text{rel}} = 0.56$ ppm.

4-58:

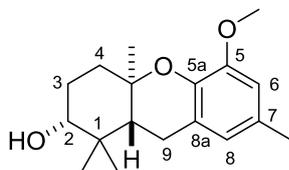
R_f: 0.31 (PE/EA, 6:1);

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.07 (s, 3H, SiCH₃), 0.08 (s, 3H, SiCH₃), 0.92 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.95 (s, 3H, 2'-CH₃), 1.00 (s, 3H, 2'-CH₃), 1.55–1.64 (m, 1H, 4'-H), 1.74–1.82 (m, 1H, 4'-H), 1.98–2.02 (m, 1H, 5'-H), 2.09 (dd, $J = 2.6, 10.5$ Hz, 1H, 1'-H), 2.19 (s, 3H, 5-CH₃), 2.56 (tt, $J = 4.6, 8.8$ Hz, 1H, 5'-H), 2.82 (dd, $J = 2.7, 14.6$ Hz, 1H, CH₂), 2.95 (dd, $J = 10.6, 14.7$ Hz, 1H, CH₂), 3.48 (dd, $J = 3.3, 6.0$ Hz, 1H, 3'-H), 4.50 (s, 1H, 6'-CH₂), 4.73 (s, 1H, 6'-CH₂), 6.40 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H, 4-H), 6.51 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, 6-H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -5.0 (SiCH₃), -4.3 (SiCH₃), 18.1 (C(CH₃)₃), 20.8 (5-CH₃), 21.1 (2'-CH₃), 25.9 (C(CH₃)₃), 27.2 (2'-CH₃), 28.7 (C-5'), 28.9 (CH₂), 31.6 (C-4'), 40.3 (C-2'), 53.9 (C-1'), 76.5 (C-3'), 110.0 (6'-CH₂), 113.2 (C-6), 122.6 (C-4), 129.8 (C-3), 129.9 (C-5), 139.2 (C-2), 143.8 (C-1), 149.1 (C-6');

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{SiNa}$: 413.24824, gemessen 413.24807, $\Delta m_{\text{rel}} = 0.42$ ppm.

**(2*R*,4*aR*,9*aR*)-5-Methoxy-1,1,4*a*,7-tetramethyl-2,3,4,4*a*,9,9*a*-hexahydro-1*H*-xanthen-2-ol
(4-41)**



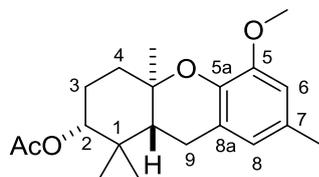
Zu einer Lösung des einfach entschützten Olefins **4-56** (25.7 mg, 64.0 μmol , 1 \AA q) und TBAI (35.5 mg, 96.0 μmol , 1.5 \AA q) in CH_3CN (5 mL) wird bei 0 °C langsam AlCl_3 (12.8 mg, 96.0 μmol , 1.5 \AA q) zugegeben und die gelbe Lösung bei RT für 4 h gerührt. Nachdem die Reaktion beendet ist, wird Wasser (10 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit Et_2O (3×10 mL) extrahiert. Nachdem die vereinigten organischen Phasen nacheinander mit ges. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lsg. (10 mL) und ges. NaCl -Lsg. (10 mL) gewaschen und anschließend über Na_2SO_4 getrocknet wurden, erfolgt die säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts (PE/EA = 5:1) um den Tricyclus **4-41** als gelbes Öl zu erhalten (12.1 mg, 42.0 μmol , 66%).

R_f: 0.29 (PE/EA, 5:1);

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.61 (s, 3H, 4*a*- CH_3), 1.05 (s, 3H, 1- CH_3), 1.19 (s, 3H, 1- CH_3), 1.39 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, 9*a*-H), 1.60–1.64 (m, 2H, 4-H und 3-H), 1.93–2.00 (m, 1H, 3-H), 2.20–2.24 (m, 1H, 4-H), 2.24 (s, 3H, 7- CH_3), 2.72–2.75 (d, $J = 17.8$ Hz, 1H, 9-H), 2.99 (dd, $J = 8.1, 17.8$ Hz, 1H, 9-H), 3.34 (dd, $J = 3.6, 12.0$ Hz, 1H, 2-H), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 6.50 (zwei s, ersch. als d, $J = 3.3$ Hz, 2H, 6-H und 8-H);

^{13}C NMR (150.9 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 14.1 (4*a*- CH_3), 21.0 (7- CH_3), 23.5 (C-9), 26.6 (1- CH_3), 26.8 (C-3), 27.2 (1- CH_3), 37.2 (C-4), 39.6 (C-1), 44.1 (C-9*a*), 56.3 (OCH_3), 74.7 (C-4*a*), 78.2 (C-2), 110.8 (C-6), 121.1 (C-8), 122.3 (C-5*a*), 128.7 (C-7), 141.5 (C-8*a*), 148.6 (C-5);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{Na}$: 313.17742, gemessen 313.17744, $\Delta m_{\text{rel}} = 0.06$ ppm.

(2*R*,4*aR*,9*aR*)-5-Methoxy-1,1,4*a*,7-tetramethyl-2,3,4,4*a*,9,9*a*-hexahydro-1*H*-xanthen-2-yl-acetat (4-59**)**

Eine Lösung des Tricyclus **4-41** (2.7 mg, 9.0 μmol , 1 $\text{\AA}q$), Ac_2O (0.85 μL , 9.0 μmol , 1 $\text{\AA}q$) und Pyridin (1.45 μL , 18.0 μmol , 2 $\text{\AA}q$) wird bei RT 12 h gerührt. Das Lösemittel wird im Vakuum entfernt und mit Toluol ($4 \times 1 \text{ mL}$) koevaporiert um das Rohprodukt **4-59** als gelb-weißes Öl zu erhalten. Aufgrund des kleinen Ansatzes konnte keine Ausbeute bestimmt werden.

R_f: 0.22 (PE/EA, 8:1);

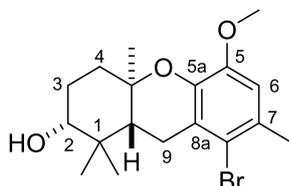
$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.70 (s, 3H, 4*a*- CH_3), 0.93 (s, 3H, 1- CH_3), 1.20 (s, 3H, 1- CH_3), 1.48 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H, 9*a*-H), 1.61–1.65 (m, 1H, 3-H), 1.71 (dd, $J = 4.2, 14.1 \text{ Hz}$, 1H, 4-H), 2.00–2.03 (m, 1H, 3-H), 2.03 (s, 3H, COCH_3), 2.21–2.25 (m, 1H, 4-H), 2.25 (s, 3H, 7- CH_3), 2.73 (d, $J = 17.8 \text{ Hz}$, 1H, 9-H), 3.00 (dd, $J = 8.1, 17.8 \text{ Hz}$, 1H, 9-H), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 4.60 (dd, $J = 3.7, 12.1 \text{ Hz}$, 1H, 2-H), 6.50 (zwei s, ersch. als d, $J = 9.5 \text{ Hz}$, 2H, 6-H und 8-H);

$^{13}\text{C NMR}$ (150.9 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 15.4 (4*a*- CH_3), 21.0 (7- CH_3), 21.3 (COCH_3), 23.3 (C-3), 23.4 (C-9), 26.5 (1- CH_3), 27.1 (1- CH_3), 37.0 (C-4), 44.3 (C-9*a*), 56.3 (OCH_3), 79.8 (C-2), 111.0 (C-6 oder C-8), 122.1 (C-6 oder C-8), 128.8 (C-7), 141.5 (C-8*a*), 148.7 (C-5), 170.9 (COCH_3);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{Na}$: 355.18798, gemessen 355.18810, $\Delta m_{\text{rel}} = 0.33 \text{ ppm}$.

6.2.4 Synthesen der Verbindungen aus Kapitel 4.4

(2*R*,4*aR*,9*aR*)-8-Bromo-5-methoxy-1,1,4*a*,7-tetramethyl-2,3,4,4*a*,9,9*a*-hexahydro-1*H*-xanthen-2-ol (4-62)



Zu einer Lösung des Tricyclus **4-41** (0.12 g, 0.41 mmol, 1 Äq) in CCl_4 (5 mL) werden NBS (72.1 mg, 0.41 mmol, 1 Äq) und $(\text{PhCOO})_2$ (19.6 mg, 0.081 mmol, 0.2 Äq) zugegeben und die Reaktion für 4 h refluxiert. Nach Abkühlen der Reaktion wird der Niederschlag abfiltriert und der Rückstand mit Wasser (10 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt um das Rohprodukt **4-62** als braunes Öl zu erhalten (0.17 g). Da es sich nicht um das gewünschte Produkt **4-61** handelte, erfolgte keine weitere Aufreinigung.

R_f: 0.18 (PE/EA, 2:1);

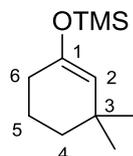
¹H NMR (700 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.57 (s, 3H, 4*a*- CH_3), 1.08 (s, 3H, 1- CH_3), 1.16 (s, 3H, 1- CH_3), 1.49 (d, $J = 8.0$ Hz, 9*a*-H), 1.64 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, 3-H und 4-H), 1.92–1.98 (m, 1H, 3-H oder 4-H), 2.22–2.25 (m, 1H, 3-H oder 4-H), 2.34 (s, 3H, 7- CH_3), 2.79 (dd, $J = 8.2, 18.3$ Hz, 1H, 9-H), 2.90 (d, $J = 18.1$ Hz, 1H, 9-H), 3.36 (dd, $J = 3.5, 11.9$ Hz, 1H, 2-H), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 6.64 (s, 1H, 6-H);

¹³C NMR (176 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 14.0 (4*a*- CH_3), 23.3 (7- CH_3), 26.1 (C-9), 26.3 (1- CH_3), 26.7 (C-4 oder C-3), 27.3 (1- CH_3), 36.8 (C-4 oder C-3), 39.6 (C-1), 44.4 (C-9*a*), 56.5 (OCH_3), 78.1 (C-2), 112.2 (C-6), 117.6 (C-8), 122.5 (C-8*a*), 142.7 (C-5*a*), 147.7 (C-5), C-7 kann aufgrund der Verunreinigungen im Tieffeldbereich nicht zugeordnet werden;

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{BrO}_3\text{Na}$: 391.08793, gemessen 391.08738, $\Delta m_{\text{rel}} = 1.40$ ppm.

6.2.5 Synthesen der Verbindungen aus Kapitel 4.5

((3,3-Dimethylcyclohex-1-en-1-yl)oxy)trimethylsilan (3-4)^[149]



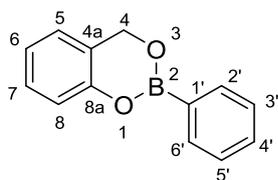
Zu einer Lösung von LiCl (0.039 g, 0.91 mmol, 0.1 Äq) und CuI (0.088 g, 0.45 mmol, 0.05 Äq) in THF (55 mL) werden unter Argon bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 3-Methylcyclohex-2-enon (**4-66**) (1.0 mL, 9.07 mmol, 1 Äq) und TMSCl (1.3 mL, 9.98 mmol, 1.1 Äq) zugegeben und die Reaktionslösung 10 min gerührt. Anschließend wird tropfenweise MeMgCl (22 wt% in THF, 4.63 mL, 9.98 mmol, 1.1 Äq) zugegeben und die Suspension für 30 min gerührt. Die Reaktionslösung wird auf eine gekühlte ges. NH_4Cl -Lsg. (100 mL) geschüttet und für 10 min gerührt. Danach werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit EA ($2 \times 100\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird unter vermindertem Druck fraktioniert destilliert (10 mbar, $66\text{--}67\text{ }^{\circ}\text{C}$) um den Silylenolether **3-4** als farblose Flüssigkeit zu gewinnen (1.50 g, 7.71 mmol, 85%).

R_f: 0.96 (PE/EA, 1:1);

¹H NMR (400 MHz, C_6D_6): δ [ppm] = 0.19 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.01 (s, 6H, 3- CH_3), 1.27–1.30 (m, 2H, 4-H), 1.53–1.60 (m, 2H, 5-H), 2.01 (td, $J = 1.3, 6.4\text{ Hz}$, 2H, 6-H), 4.79 (s, 1H, 2-H);

¹³C NMR (100 MHz, C_6D_6): δ [ppm] = 0.4 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 20.2 (C-5), 30.3 (C-6), 30.8 (3- CH_3), 31.9 (C-3), 37.4 (C-4), 115.1 (C-2), 149.5 (C-1);

GCMS-EI: $\text{M}^+ = 198.1700$; $\text{TMS}^+ = 73.0900$.

2-Phenyl-4*H*-benzo[*d*][1,3,2]dioxaborinin (4-69)

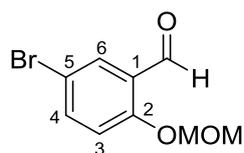
Zu einer Lösung von Salicylalkohol (**4-74**) (1.0 g, 8.06 mmol, 1 Äq) in DCM (80 mL) wird PhB(OH)_2 (0.98 g, 8.06 mmol, 1 Äq) zugegeben und für 2 h refluxiert. Das Lösemittel wird im Vakuum entfernt, um das Rohprodukt zu erhalten. Dieses wird zweimal säulenchromatographisch gereinigt (PE/EA = 20:1) um das Dioxaborinin **4-69** als farbloses Öl zu erhalten, das bei $-30\text{ }^\circ\text{C}$ zu einem weißen Feststoff wird (1.40 g, 6.67 mmol, 83%).

R_f: 0.62 (PE/EA, 3:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 5.24 (s, 2H, 4-H), 7.00–7.27 (m, 4H, 5-, 6-, 7- und 8-H), 7.39–7.43 (m, 2H, 3'- und 5'-H), 7.47–7.52 (m, 1H, 4'-H), 7.96–7.98 (m, 2H, 2'- und 6'-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 62.9 (C-4), 118.0 (C_{Ar}), 122.5 (C-1'), 123.1 (C_{Ar}), 124.8 (C_{Ar}), 127.7 (C-3' und C-5'), 128.7 (C_{Ar}), 131.5 (C-4'), 134.3 (C-2' und C-6'), 149.1 (C-8a), C-4a ist nicht erkennbar;

HRMS (EI): Berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{B}$: 210.084662, gemessen 210.08620, Abweichung = 1.538 mmu.

5-Bromo-2-(methoxymethoxy)benzaldehyd (4-77)^[153]

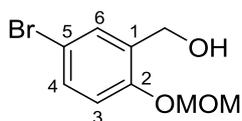
Zu einer Suspension von NaH (60% in Mineralöl, 1.50 g, 37.4 mmol, 1.5 Äq) in THF (50 mL) wird bei 0 °C langsam 5-Brom-2-hydroxybenzaldehyd (**4-76**) (5.0 g, 24.9 mmol, 1 Äq) in THF (25 mL) zugegeben. Nach 1.5 h bei 0 °C wird MOMCl (2.84 mL, 37.4 mmol, 1.5 Äq) zugetropft. Die Reaktion wird für 1 h bei RT gerührt. Nach Kühlen auf 0 °C wird die Reaktion mit ges. NaHCO₃-Lsg. (100 mL) gequenchet, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (2 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt um das Produkt **4-77** als gelbweißes Öl zu erhalten (6.11 g, 24.9 mmol, quant.), welches ohne weitere Aufreinigung umgesetzt wird.

R_f: 0.58 (PE/EA, 3:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.51 (s, 3H, OCH₂OCH₃), 5.28 (s, 2H, OCH₂OCH₃), 7.13 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, 3-H), 7.60 (dd, *J* = 2.7, 8.9 Hz, 1H, 4-H), 7.91 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, 6-H), 10.40 (s, 1H, CHO);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 56.6 (OCH₂OCH₃), 94.8 (OCH₂OCH₃), 114.7 (C-5), 117.1 (C-3), 126.7 (C-1), 130.9 (C-6), 138.2 (C-4), 158.5 (C-2), 188.3 (CHO);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₉H₉BrO₃Na: 266.96273, gemessen 266.96247, Δm_{rel} = 0.95 ppm.

(5-Bromo-2-(methoxymethoxy)phenyl)methanol (4-79)

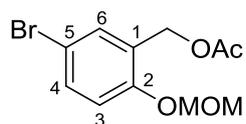
Zu einer Lösung des Aldehyds **4-77** (6.12 g, 25.0 mmol, 1 Äq) in EtOH (100 mL) wird bei 0 °C NaBH₄ (1.23 g, 32.5 mmol, 1.3 Äq) zugegeben und bei RT für 1 h gerührt. Nachdem die Reaktion beendet ist, wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und zum Rückstand Wasser (100 mL) und EA (100 mL) gegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit EA (2 × 70 mL) extrahiert. Nachdem die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt wurde, wird der Alkohol **4-79** als weiß-gelbes Öl gewonnen (5.94 g, 24.0 mmol, 96%).

R_f: 0.35 (PE/EA, 3:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.46 (s, 3H, OCH₂OCH₃), 4.66 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H, CH₂OH), 5.19 (s, 2H, OCH₂OCH₃), 6.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, 4-H), 7.34 (dd, *J* = 2.6, 8.7 Hz, 1H, 3-H), 7.46 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, 6-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 56.3 (OCH₂OCH₃), 61.0 (CH₂OH), 94.6 (OCH₂OCH₃), 114.4 (C-5), 115.8 (C-4), 131.3 (C-6), 131.4 (C-3), 132.1 (C-1), 153.9 (C-2);

HRMS (EI): berechnet für C₉H₁₁O₃Br: 245.988608, gemessen 245.98943, Abweichung: 0.822 mmu.

5-Bromo-2-(methoxymethoxy)benzylacetat (4-81)

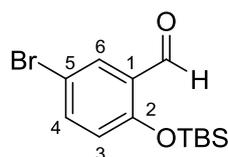
Zu einer Lösung des Alkohols **4-79** (5.90 g, 23.8 mmol, 1 Äq) in DCM (100 mL) werden 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin (DMAP) (1.74 g, 14.3 mmol, 0.6 Äq) und NEt_3 (4.0 mL, 28.6 mmol, 1.2 Äq) zugegeben und 15 min unter Eisbad-Kühlung gerührt. Anschließend wird Ac_2O (2.7 mL, 28.6 mmol, 1.2 Äq) zugetropft und bei RT für 1 h gerührt. Wasser (100 mL) wird zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit DCM (2×100 mL) extrahiert. Anschließend werden die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das gelb-weiße Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (PE/EA = 8:1) um das Acetat **4-81** als farbloses Öl zu erhalten (5.99 g, 20.7 mmol, 87%).

R_f: 0.68 (PE/EA, 3:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 2.12 (s, 3H, COCH_3), 3.45 (s, 3H, OCH_2OCH_3), 5.12 (s, 2H, CH_2OAc), 5.18 (s, 2H, OCH_2OCH_3), 6.99 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, 4-H), 7.36 (dd, $J = 2.6, 8.8$ Hz, 1H, 3-H), 7.45 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, 6-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 21.0 (COCH_3), 56.2 (OCH_2OCH_3), 60.9 (CH_2OAc), 94.4 (OCH_2OCH_3), 114.0 (C-5), 115.7 (C-4), 127.2 (C-1), 131.9 (C-6), 132.0 (C-3), 153.9 (C-2), 170.8 (COCH_3);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{BrO}_4\text{Na}$: 310.98894, gemessen 310.98926, $\Delta m_{\text{rel}} = 1.03$ ppm.

5-Bromo-2-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)benzaldehyd (4-78)

Zu 5-Brom-2-hydroxybenzaldehyd (**4-76**) (5.0 g, 24.9 mmol, 1 Äq) in DCM (200 mL) wird bei 0 °C Imidazol (5.08 g, 74.6 mmol, 3 Äq) und anschließend TBSCl (7.50 g, 49.7 mmol, 2 Äq) gegeben. Die Reaktion wird bei RT für 30 min gerührt. Nach Zugabe von ges. NaHCO₃-Lsg. (100 mL) wird 30 min gerührt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit DCM (2 × 100 mL) extrahiert. Nachdem die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lsg. (100 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet wurden, wird das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt **4-78** wird ohne weitere Reinigung umgesetzt (7.93 g, 25.2 mmol, quant.).

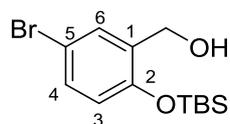
R_f: 0.66 (PE/EA, 3:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.26 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 1.00 (s, 9H, C(CH₃)₃), 6.77 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, 3-H), 7.54 (dd, *J* = 2.7, 8.7 Hz, 1H, 4-H), 7.90 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, 6-H), 10.35 (s, 1H, CHO);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -4.4 (Si(CH₃)₂), 18.3 (C(CH₃)₃), 25.6 (C(CH₃)₃), 114.2 (C-5), 122.1 (C-3), 128.5 (C-1), 131.0 (C-6), 138.2 (C-4), 157.8 (C-2), 188.7 (CHO);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₃H₁₉BrO₂SiNa: 337.02299, gemessen 337.02313, Δ*m*_{rel} = 0.42 ppm.

Die Analytik stimmt mit der Literatur^[164] überein.

(5-Bromo-2-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)methanol (4-80)

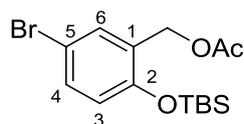
Zu einer Lösung des Aldehyds **4-78** (3.5 g, 11.1 mmol, 1 Äq) in EtOH (60 mL) wird bei 0 °C NaBH₄ (0.78 g, 20.6 mmol, 1.9 Äq) zugegeben und die Reaktion bei RT für 1 h gerührt. Das Lösemittel wird im Vakuum entfernt und zum Rückstand Wasser (100 mL) und EA (100 mL) zugegeben. Die wässrige Phase wird mit EA (2 × 50 mL) extrahiert. Danach werden die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt, um das Rohprodukt zu erhalten. Dieses wird säulenchromatographisch (PE/EA = 8:1) gereinigt um den Alkohol **4-80** als farbloses Öl zu gewinnen (2.93 g, 9.23 mmol, 83% über 2 Schritte).

R_f: 0.36 (PE/EA, 3:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.23 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.99 (s, 9H, C(CH₃)₃), 4.63 (s, 2H, CH₂OH), 6.67 (d, *J* = 8.7 Hz, 3-H), 7.25 (dd, *J* = 2.7, 8.6 Hz, 1H, 4-H), 7.46 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, 6-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -4.2 (Si(CH₃)₂), 18.2 (C(CH₃)₃), 25.7 (C(CH₃)₃), 61.2 (CH₂OH), 120.0 (C-3), 131.1 (C-4), 131.3 (C-6), die aromatischen quartären C-Atome sind nicht zu erkennen;

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₃H₂₁BrO₂SiNa: 339.03864, gemessen 339.03885, Δm_{rel} = 0.63 ppm.

5-Bromo-2-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)benzylacetat (4-82)

Zu einer Lösung des Alkohols **4-80** (1.50 g, 4.73 mmol, 1 Äq) in DCM (25 mL) werden DMAP (0.35 g, 2.84 mmol, 0.6 Äq) und NEt_3 (0.79 mL, 5.68 mmol, 1.2 Äq) gegeben. Nachdem die Lösung 15 min im Eisbad gerührt wurde, wird Ac_2O (0.54 mL, 5.68 mmol, 1.2 Äq) zugegeben und bei RT für 1 h gerührt. Nach Zugabe von Wasser (20 mL) werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit DCM (3×20 mL) extrahiert. Anschließend werden die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (PE/EA = 30:1) gereinigt um das Acetat **4-82** als farbloses Öl zu erhalten (1.08 g, 3.01 mmol, 64%).

R_f: 0.86 (PE/EA, 3:1);

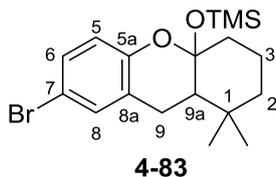
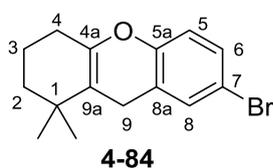
¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.22 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.98 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.09 (s, 3H, COCH_3), 5.05 (s, 2H, CH_2OAc), 6.68 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, 3-H), 7.29 (dd, $J = 2.6, 8.7$ Hz, 1H, 4-H), 7.41 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, 6-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -4.3 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 18.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 21.0 (COCH_3), 25.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 61.4 (CH_2OAc), 113.2 (C-5), 120.2 (C-3), 128.8 (C-1), 132.0 (C-4), 132.6 (C-6), 152.9 (C-2), 170.8 (COCH_3);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{BrO}_3\text{SiNa}$: 381.04920, gemessen 381.04945, $\Delta m_{\text{rel}} = 0.65$ ppm.

7-Bromo-1,1-dimethyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-xanthen (4-84)

und

((7-Bromo-1,1-dimethyl-1,2,3,4,9,9a-hexahydro-4aH-xanthen-4a-yl)oxy)trimethylsilan (4-83)

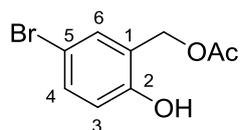
Zu einer Lösung des Aromaten **4-81** (0.1 g, 0.35 mmol, 1 Äq) in DCM (2 mL) wird der Silylenolether **3-4** (0.14 g, 0.69 mmol, 2 Äq) in DCM (2 mL) zugegeben und die Lösung bei 0 °C für 10 min gerührt. Danach wird PtCl₄ (11.7 mg, 0.035 mmol, 10 mol%) zugegeben und die Reaktion bei RT für 2 h gerührt. Nachdem der Katalysator abfiltriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt wurde, wird das Rohprodukt säulenchromatographisch (PE = 100%) gereinigt um den Tricyclus **4-84** als farbloses Öl zu erhalten (18.3 mg, 62.4 µmol, 18%). Zusätzlich konnte bei einer Reaktion mit kleinerem Ansatz auch der Tricyclus mit TMS-Gruppe **4-83** isoliert werden (8%).

4-84:**R_f**: 0.92 (PE/EA, 6:1);**¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.04 (s, 6H, 1-CH₃), 1.48–1.51 (m, 2H, 2-H), 1.69–1.75 (m, 2H, 3-H), 2.11–2.15 (m, 2H, 4-H), 3.26 (m, 2H, 9-H), 6.69–6.72 (m, 1H, 5-H), 7.15–7.18 (m, 2H, 6-H und 8-H);**¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 18.7 (C-3), 23.1 (C-9), 27.0 (1-CH₃), 27.2 (C-4), 33.1 (C-1), 38.8 (C-2), 110.8 (C-9a), 114.2 (C-7), 117.5 (C-5), 129.9 (C-6 oder C-8), 130.0 (C-8a), 131.5 (C-6 oder C-8), 143.9 (C-4a), 150.6 (C-5a);**HRMS (APCI)**: [M+H]⁺ berechnet für C₁₅H₁₈BrO: 293.05355, gemessen 293.05350, Δm_{rel} = 0.19 ppm.**4-83:****R_f**: 0.72 (PE/EA, 6:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -0.03 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.94 (s, 3H, 1- CH_3), 0.95 (s, 3H, 1- CH_3), 1.23 – 1.31 (m, 1H, 2-H), 1.43 – 1.49 (m, 1H, 2-H), 1.53 – 1.72 (m, 4H, 3-H, 4-H und 9a-H), 2.07 – 2.11 (m, 1H, 4-H), 2.47 (dd, $J = 4.4, 15.7$ Hz, 1H, 9-H), 2.67 – 2.74 (m, 1H, 9-H), 6.58 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, 5-H), 7.14 – 7.16 (m, 2H, 6-H und 8-H);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.3 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 19.1 (C-3), 20.7 (1- CH_3), 22.0 (C-9), 31.3 (1- CH_3), 33.4 (C-1), 38.4 (C-4), 41.5 (C-2), 47.5 (C-9a), 99.7 (C-4a), 112.2 (C-7), 118.3 (C-6), 126.0 (C-8a), 129.7 (C-5), 131.7 (C-8), 151.1 (C-5a);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{BrO}_2\text{Si}$: 383.10365, gemessen 383.10420, $\Delta m_{\text{rel}} = 1.44$ ppm.

5-Bromo-2-hydroxybenzylacetat (4-85)

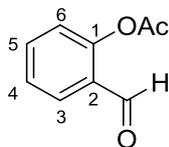
Zu einer Lösung des Acetats **4-82** (0.40 g, 1.11 mmol, 1 Äq) in THF (3 mL) wird bei 0 °C TBAF (1.17 mL, 1.17 mmol, 1.05 Äq) zugegeben und die Reaktion für 1.5 h gerührt. Nach Zugabe von ges. NaCl-Lsg. (5 mL) werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit EA (3 × 5 mL) extrahiert. Nachdem die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt wurde, wird das Rohprodukt säulenchromatographisch (PE/EA = 3:1) gereinigt um das Acetat **4-85** als farbloses Öl zu erhalten (0.21 g, 0.86 mmol, 77%).

R_f: 0.21 (PE/EA, 5:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.11 (s, 2H, COCH₃), 5.04 (s, 2H, CH₂OAc), 6.83 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, 4-H), 7.36 (dd, *J* = 2.5, 8.5 Hz, 1H, 3-H), 7.37–7.38 (m, 1H, 6-H), 7.82 (s, 1H, OH);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 20.8 (COCH₃), 62.5 (CH₂OAc), 112.3 (C-5), 119.9 (C-4), 123.7 (C-1), 134.0 (C-3), 134.6 (C-6), 154.8 (C-2), 173.8 (COCH₃);

HRMS (ESI): [M-H]⁻ berechnet für C₉H₈BrO₃: 242.96623, gemessen 242.96656, Δ*m*_{rel} = 1.34 ppm.

2-Formylphenylacetat (4-88)

Zu einer Lösung von Salicylaldehyd (**4-87**) (10.0 g, 81.9 mmol, 8.6 mL, 1 Äq) und K_2CO_3 (12.2 g, 86.8 mmol, 1.08 Äq) in Et_2O (300 mL) wird bei 0 °C langsam Ac_2O (20.2 mL, 0.21 mol, 2.6 Äq) zugegeben und die Reaktion für 30 min bei 0 °C und dann bei RT für 3 h gerührt. Der Feststoff wird abfiltriert und der Rückstand mit 1 M HCl, Wasser und ges. NaCl-Lsg. (je 100 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird anschließend fraktioniert destilliert (3 mbar, 102 °C) um das Acetat **4-88** als farbloses Öl zu gewinnen (7.97 g, 48.6 mmol, 59%).

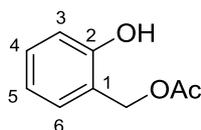
R_f: 0.37 (PE/EA, 3:1);

¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 2.39 (s, 3H, $COCH_3$), 7.18 (dd, $J = 1.0, 8.2$ Hz, 1H, 6-H), 7.38–7.42 (m, 1H, 4-H), 7.63 (ddd, $J = 1.7, 7.5, 8.1$ Hz, 1H, 3-H), 7.86 (dd, $J = 1.7, 7.7$ Hz, 1H, 5-H), 10.1 (s, 1H, CHO);

¹³C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 20.9 ($COCH_3$), 123.5 (C-6), 126.4 (C-4), 128.0 (C-2), 131.3 (C-5), 135.3 (C-3), 151.5 (C-1), 169.3 ($COCH_3$), 188.8 (CHO);

HRMS (ESI): $[M+MeOH+Na]^+$ berechnet für $C_{10}H_{12}O_4Na$: 219.06278, gemessen 219.06299, $\Delta m_{rel} = 0.98$ ppm.

Die Analytik stimmt mit der Literatur^[165] überein.

2-Hydroxybenzylacetat (4-89)^[166]

Zu einer Lösung des Aldehyds **4-88** (0.5 g, 3.05 mmol, 1 Äq) in THF (15 mL) wird bei 0 °C langsam $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$ (1.1 M in THF, 2.77 mL, 3.05 mmol, 1 Äq) zugegeben und die Reaktion bei RT für 3 h gerührt. Die Reaktion wird bei 0 °C mit Wasser (1 mL) versetzt und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in EA (5 mL) aufgenommen, der Feststoff abfiltriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohprodukts (PE/EA = 2:1) wird der Alkohol **4-89** als farbloses Öl erhalten (0.37 g, 2.23 mmol, 73%).

R_f: 0.25 (PE/EA, 2:1);

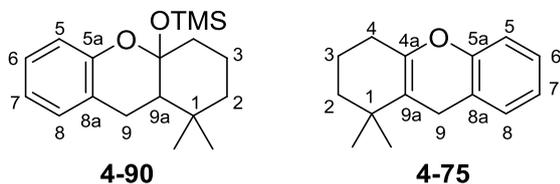
¹H NMR (400 MHz, C₆D₆): δ [ppm] = 1.35 (s, 3H, COCH₃), 4.73 (s, 2H, CH₂OAc), 6.69–6.73 (m, 1H, 5-H), 6.99–7.06 (m, 3H, 3-H, 4-H und 6-H), 8.08 (s, 1H OH);

¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆): δ [ppm] = 20.0 (COCH₃), 63.2 (CH₂OAc), 118.3 (C-3), 120.5 (C-5), 122.2 (C-1), 131.5 (C-4 oder C-6), 132.5 (C-4 oder C-6), 156.5 (C-2), 173.5 (COCH₃);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für C₉H₁₀O₃Na: 189.05221, gemessen 189.05239, $\Delta m_{\text{rel}} = 0.91$ ppm.

((1,1-Dimethyl-1,2,3,4,9,9a-hexahydro-4aH-xanthen-4a-yl)oxy)trimethylsilan (4-90)

und

1,1-Dimethyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-xanthen (4-75)

Eine Lösung des Benzylacetats **4-89** (0.2 g, 1.20 mmol, 1 Äq) und des Silylenolethers **3-4** (0.48 g, 2.40 mmol, 2 Äq) in Benzol (1.4 mL) wird bei 80 °C für 24 h gerührt. Nachdem die Reaktion beendet ist, wird das Lösemittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird dreimal säulenchromatographisch (PE = 100%) gereinigt um den Tricyclus **4-90** als farbloses Öl zu erhalten (18.1 mg, 0.059 mmol, 5%). Der Tricyclus ohne TMS-Gruppe **4-75** konnte in einem kleineren Ansatz mit 14% Ausbeute isoliert werden.

4-90:

R_f: 0.78 (PE/EA, 6:1);

¹H NMR (700 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -0.01 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 0.95 (s, 3H, 1-CH₃), 0.95 (s, 3H, 1-CH₃), 1.24–1.38 (m, 4H, 2-H und 3-H), 1.50 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H, 4-H), 1.81–1.85 (m, 1H, 9a-H), 1.96 (dd, *J* = 1.7, 13.8 Hz, 1H, 4-H), 2.31 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, 9-H), 3.21 (dd, *J* = 5.8, 15.9 Hz, 1H, 9-H), 6.74 (dd, *J* = 0.9, 8.0 Hz, 1H, 7-H), 6.84 (dt, *J* = 1.1, 7.4 Hz, 1H, 5-H), 7.03 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, 8-H), 7.08 (dt ersch. als t, *J* = 7.6 Hz, 1H, 6-H);

¹³C NMR (176 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.6 (Si(CH₃)₃), 25.1 (C-2 oder C-3), 26.0 (1-CH₃), 27.3 (C-9), 32.3 (C-1), 33.7 (1-CH₃), 38.4 (C-2 oder C-3), 38.6 (C-9a), 51.0 (C-4), 99.5 (C-4a), 116.4 (C-7), 120.3 (C-5), 120.9 (C-8a), 126.9 (C-6), 129.4 (C-8), 151.5 (C-5a).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₈H₂₈O₂SiNa: 327.17508, gemessen 327.17469, Δm_{rel} = 1.19 ppm.

4-75:

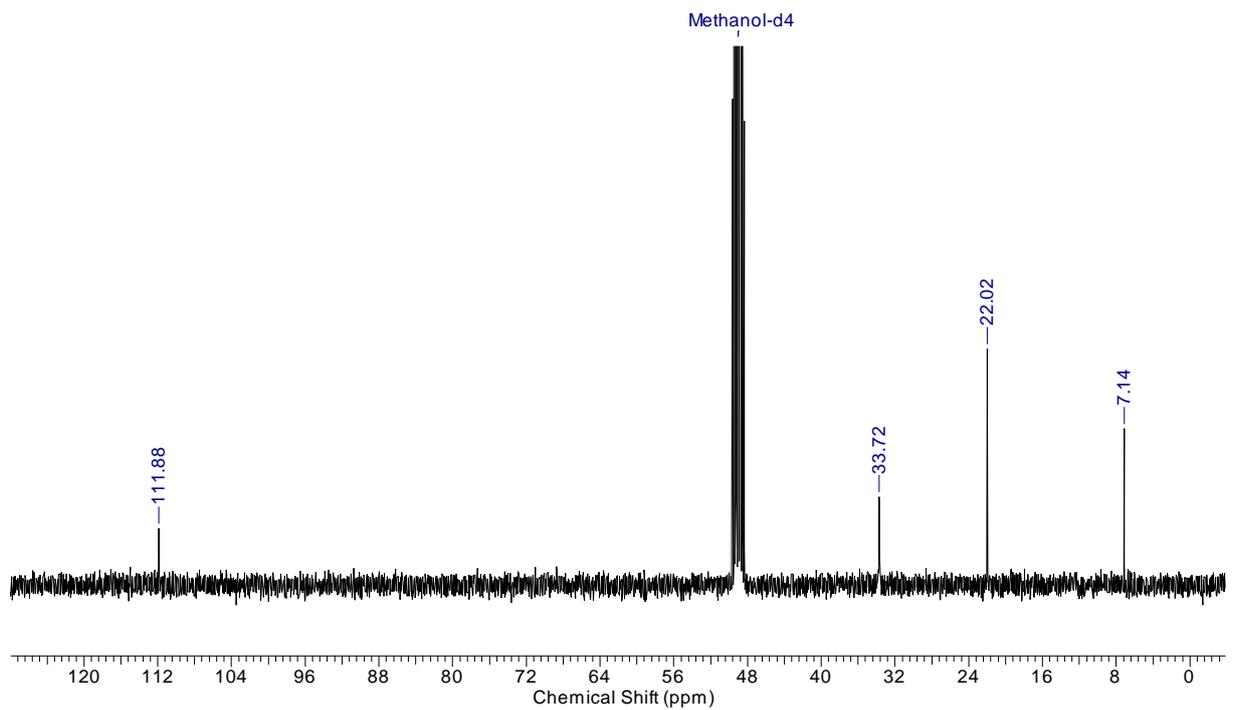
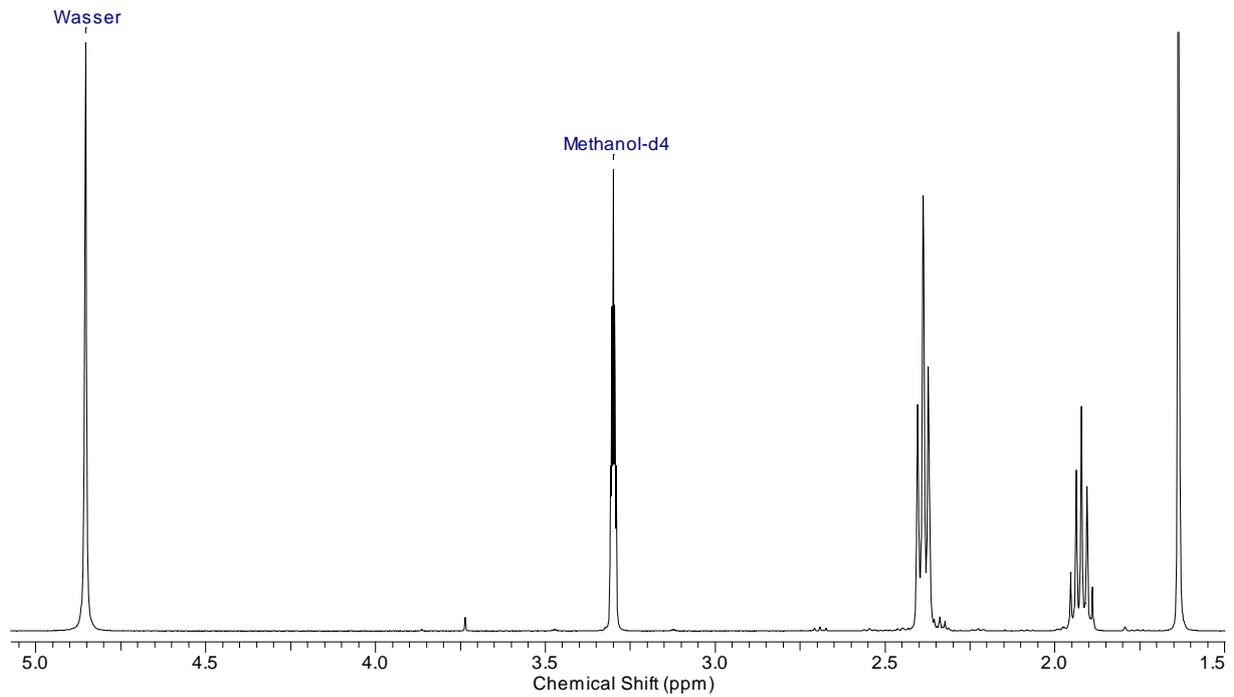
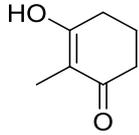
R_f: 0.75 (PE/EA, 3:1);

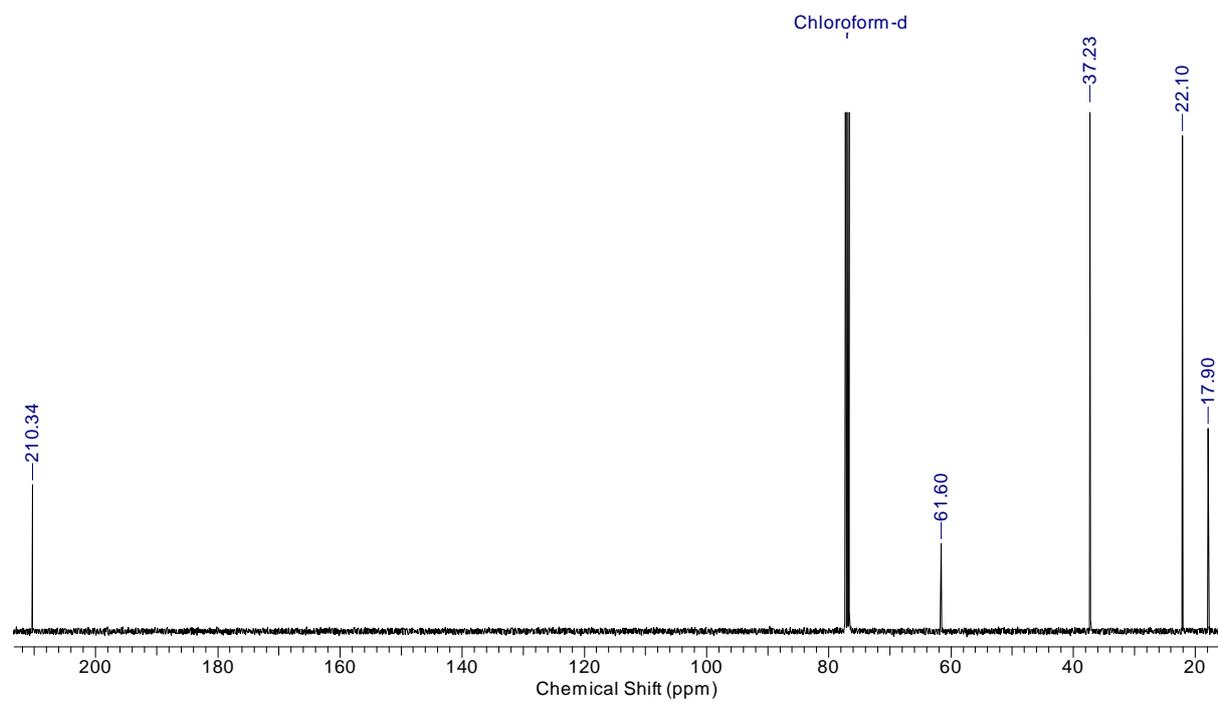
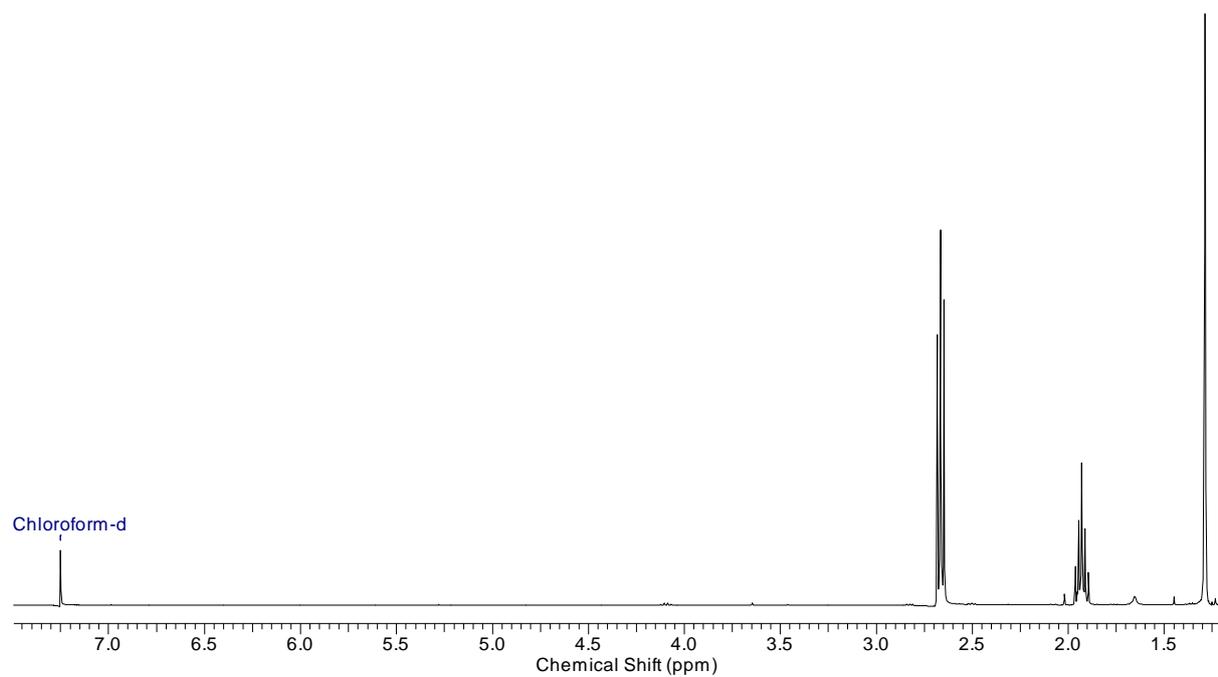
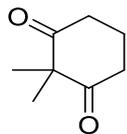
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.98 (s, 6H, 1-CH₃), 1.41 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, 2-H), 1.94–1.99 (m, 4H, 3-H und 4-H), 3.24 (s, 2H, 9-H), 6.83 (dd, *J* = 1.0, 8.1 Hz, 1H, 5-H), 6.93 (td, *J* = 1.1, 7.3 Hz, 1H, 7-H), 7.02–7.04 (m, 1H, 8-H), 7.07 – 7.11 (m, 1H, 6-H);

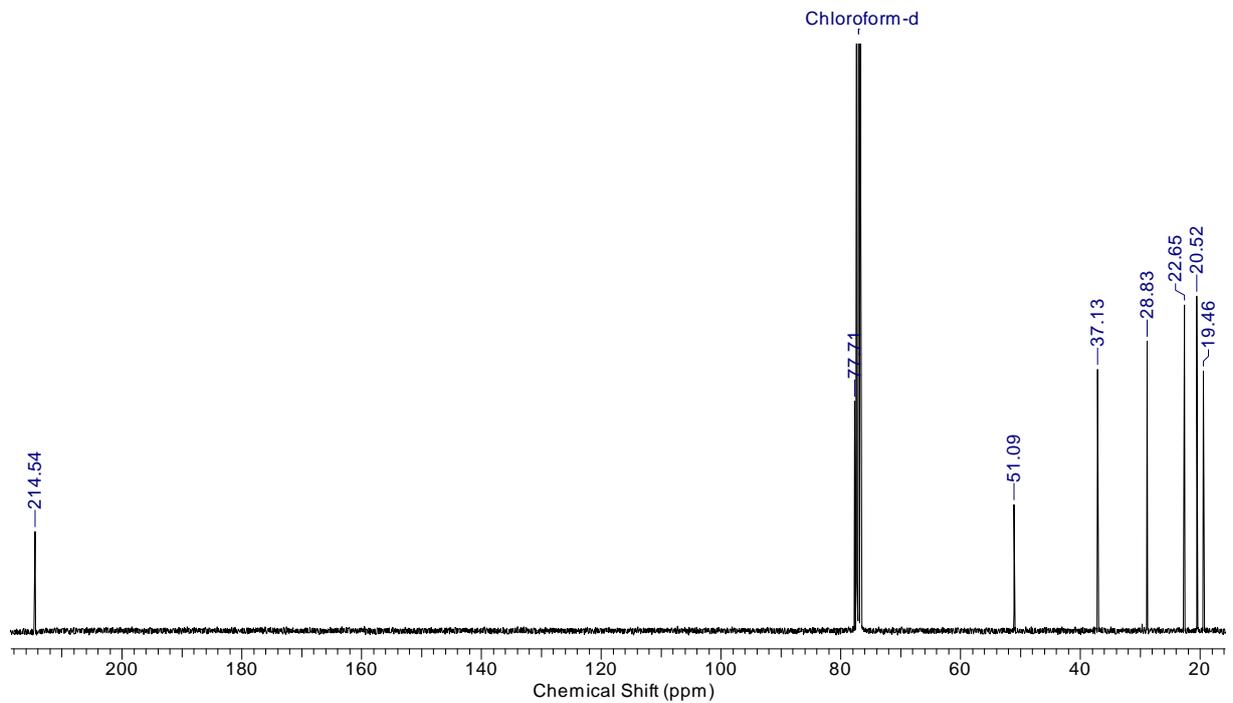
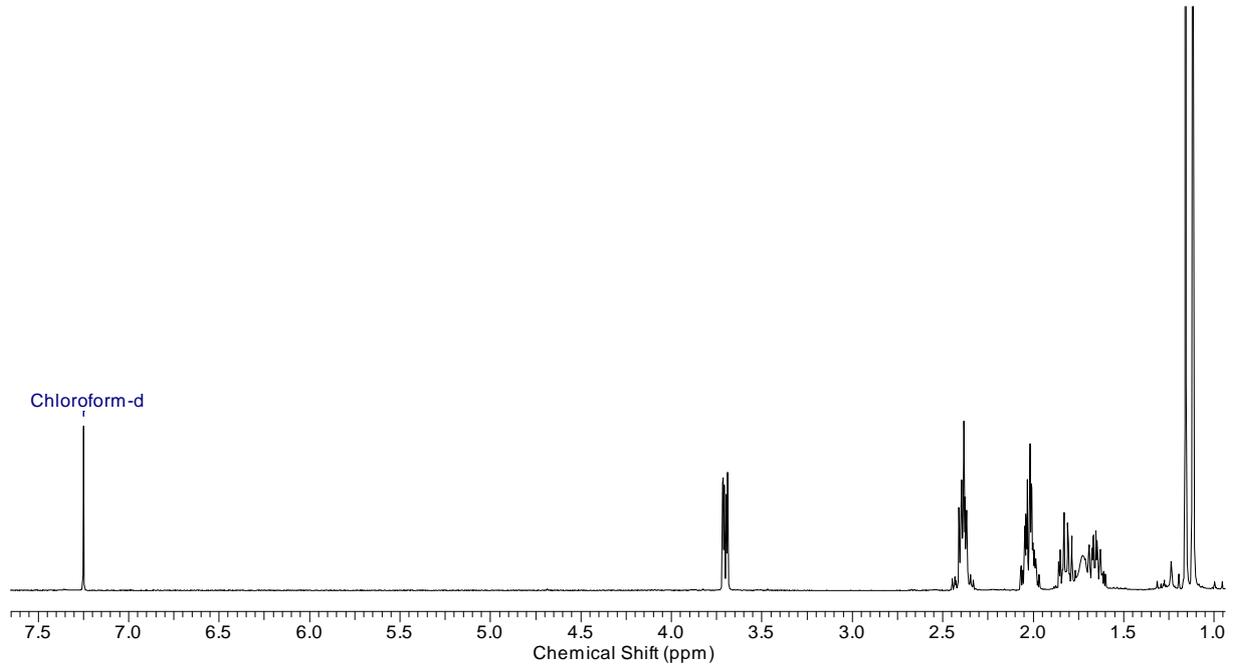
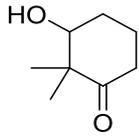
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 26.1 (C-3 oder C-4), 28.2 (1-CH₃), 30.5 (C-1), 35.4 (C-2), 40.2 (C-3 oder C-4), 102.5 (C-9a), 116.0 (C-5), 120.4 (C-8a), 122.4 (C-7), 127.1 (C-6), 128.9 (C-8), 143.0 (C-4a), 151.7 (C-5a).

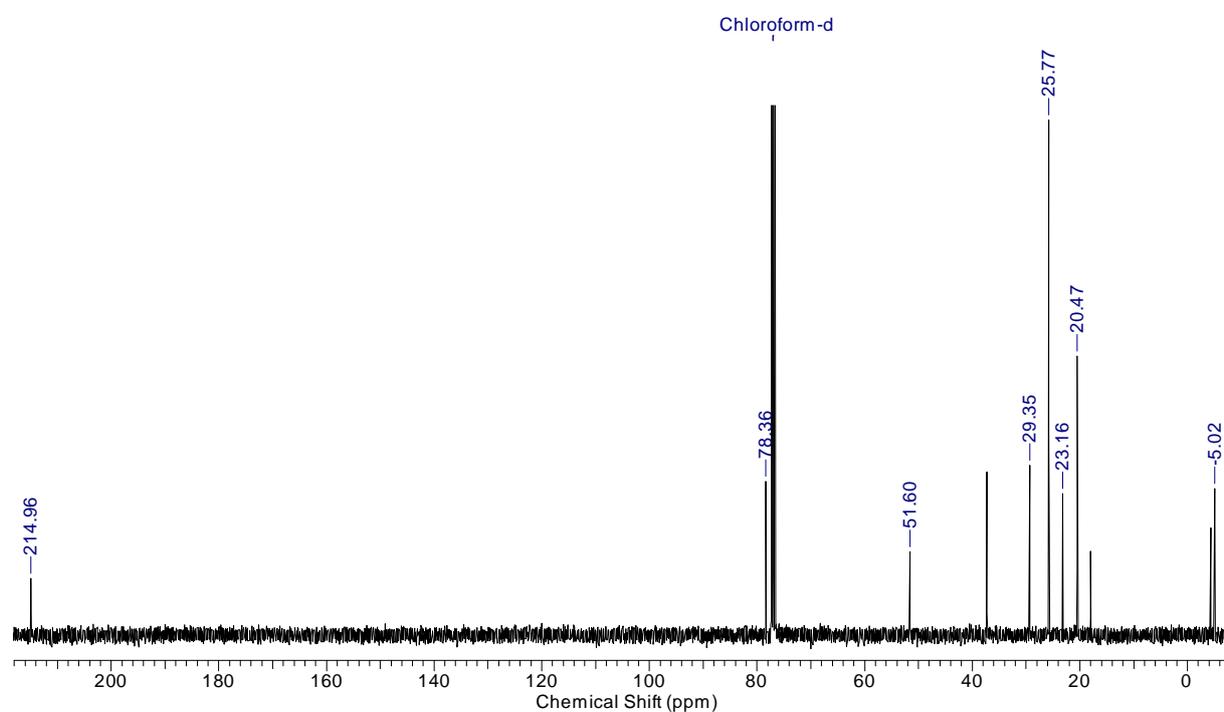
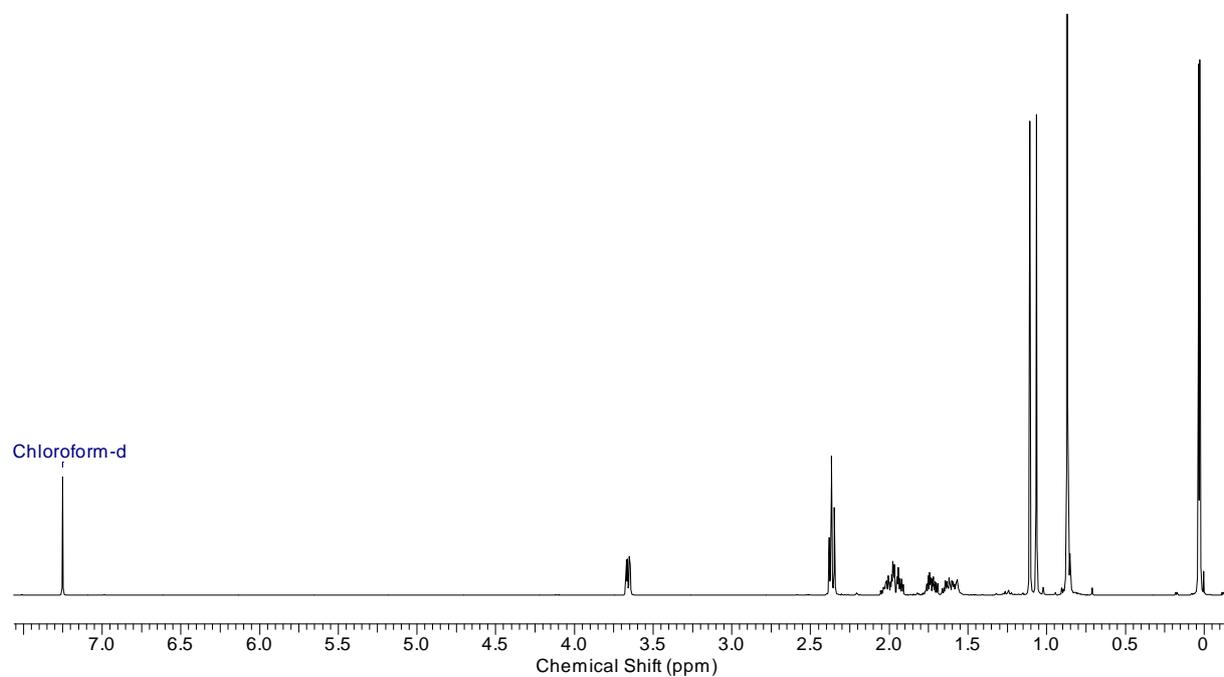
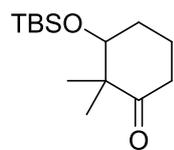
7 Spektrenanhang

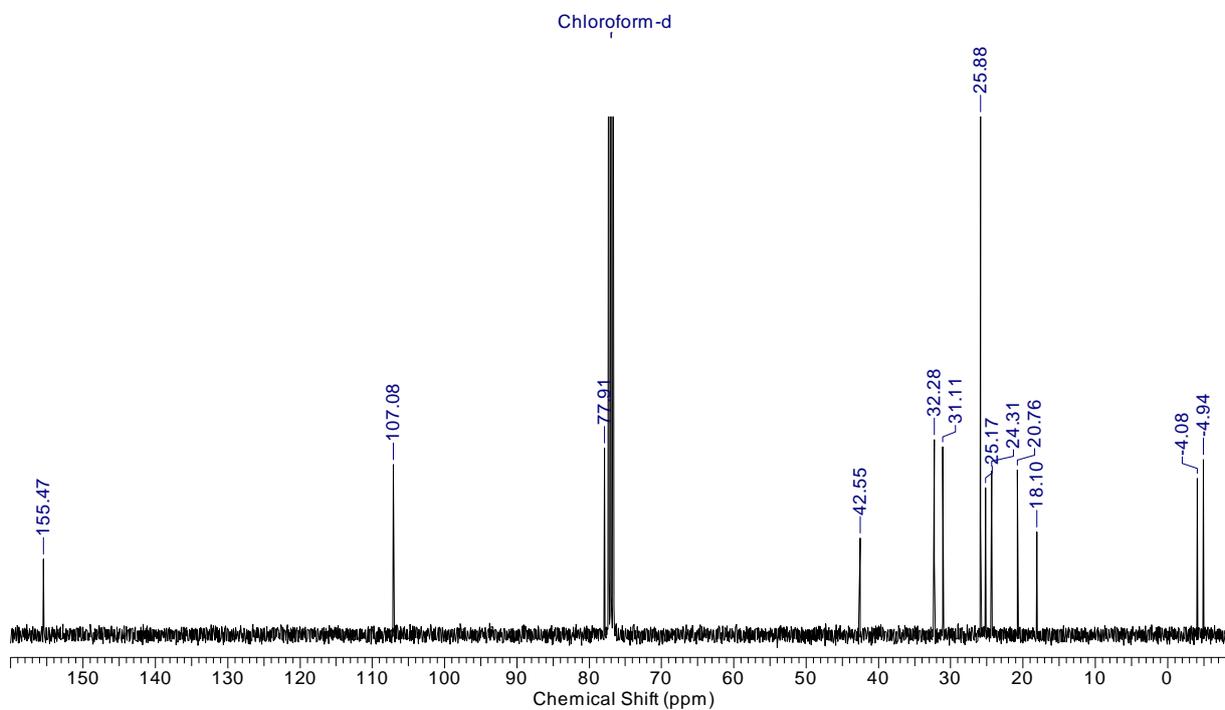
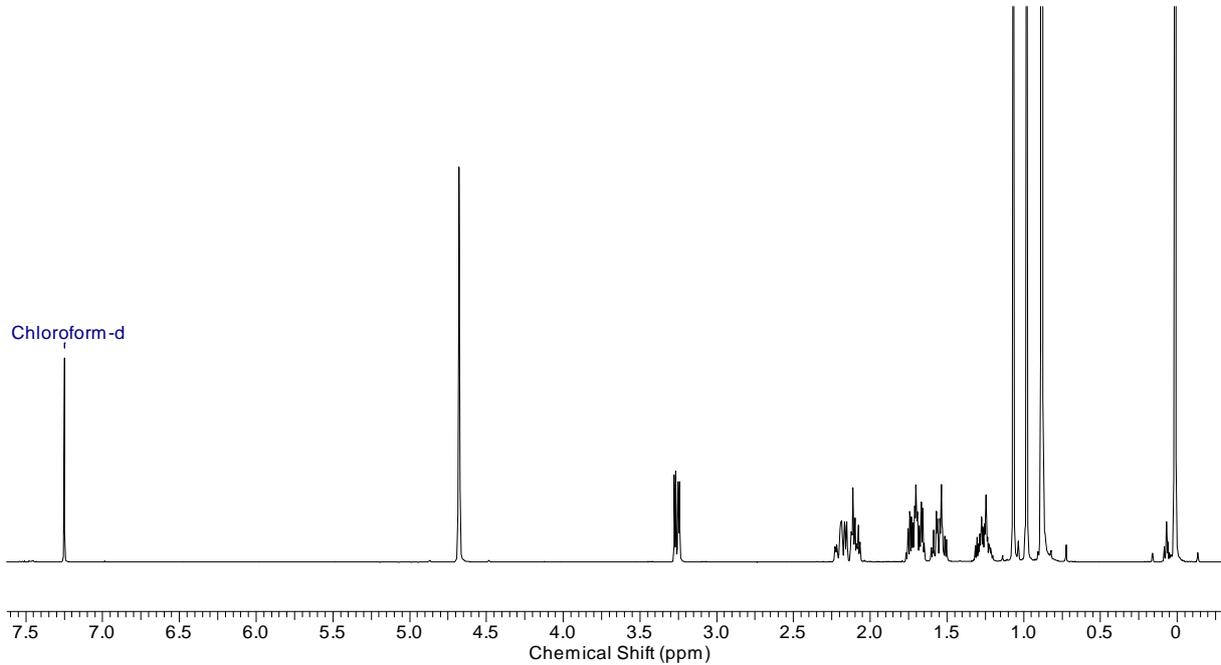
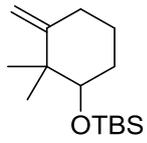
3-Hydroxy-2-methylcyclohex-2-en-1-on (4-10)

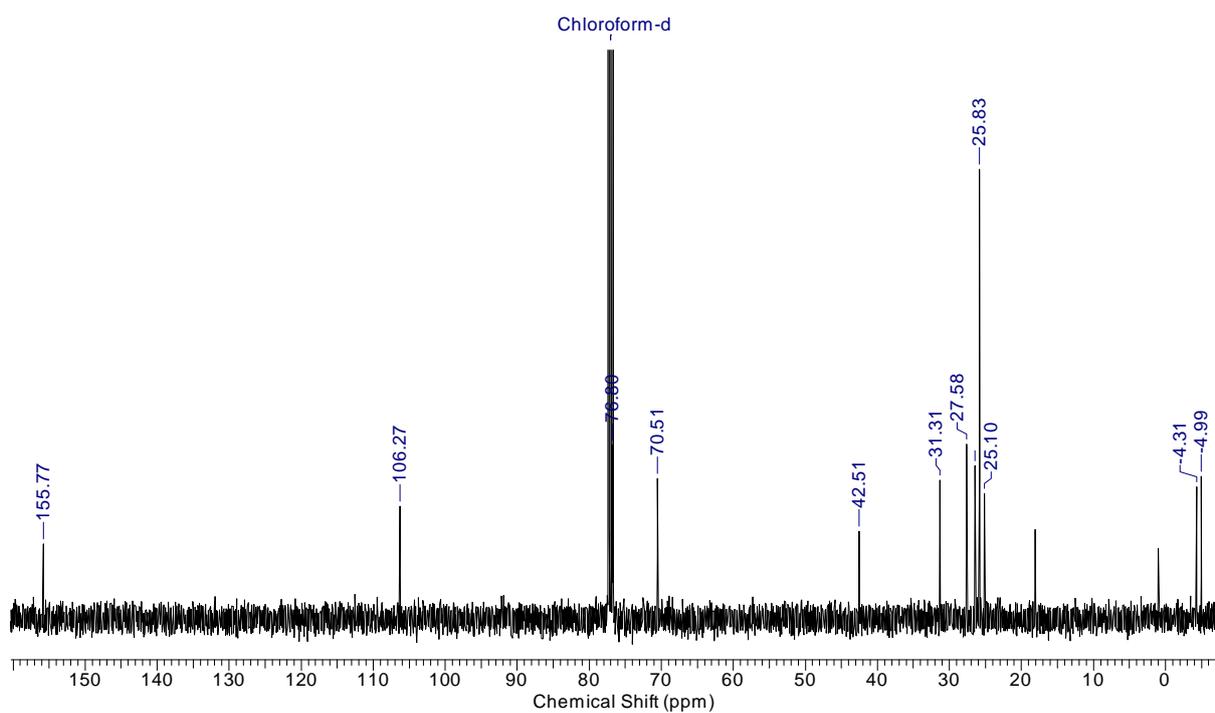
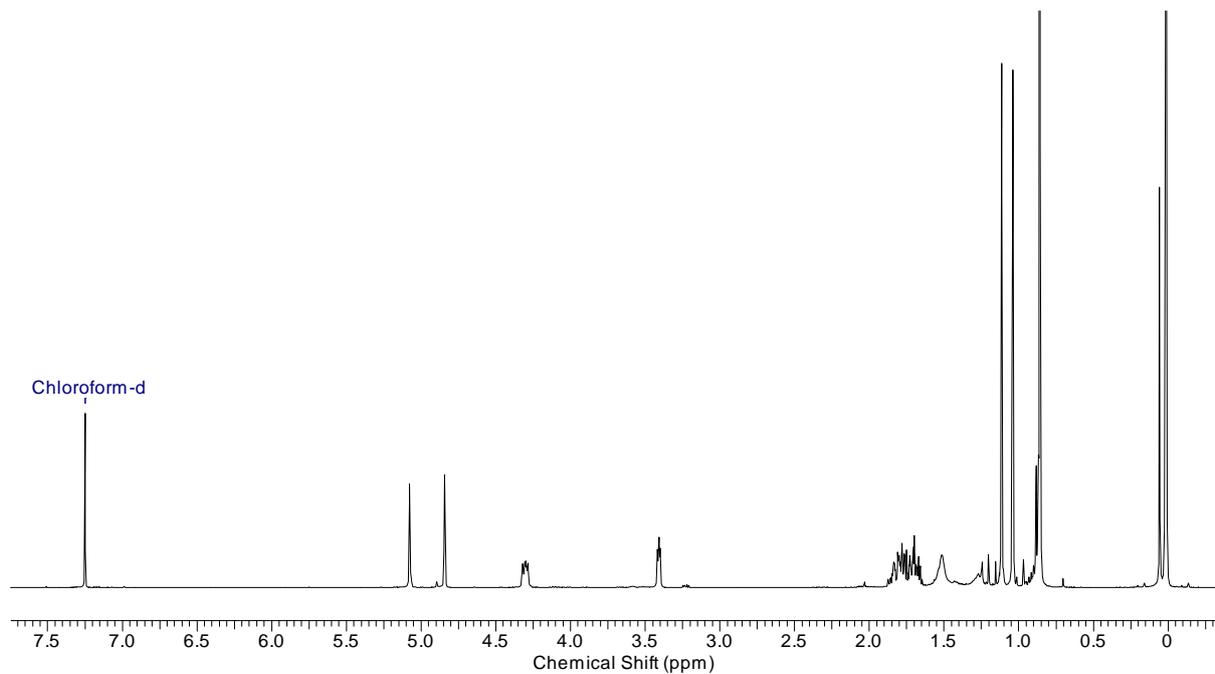
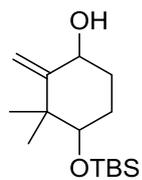


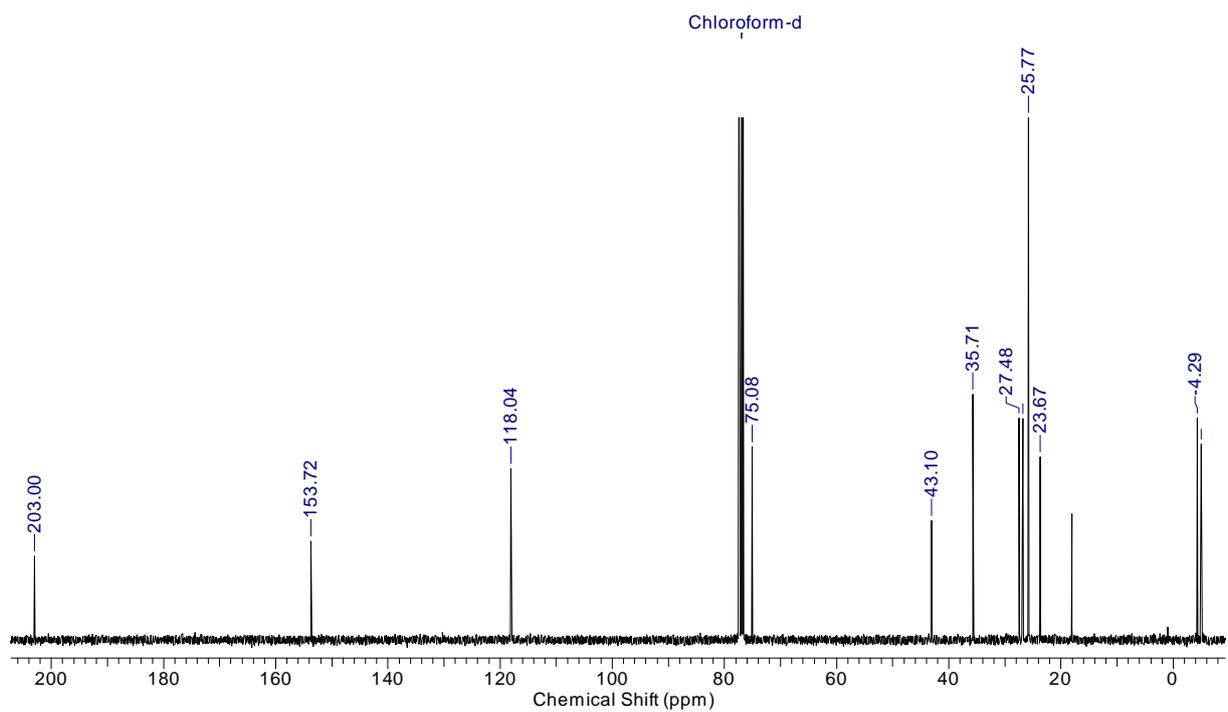
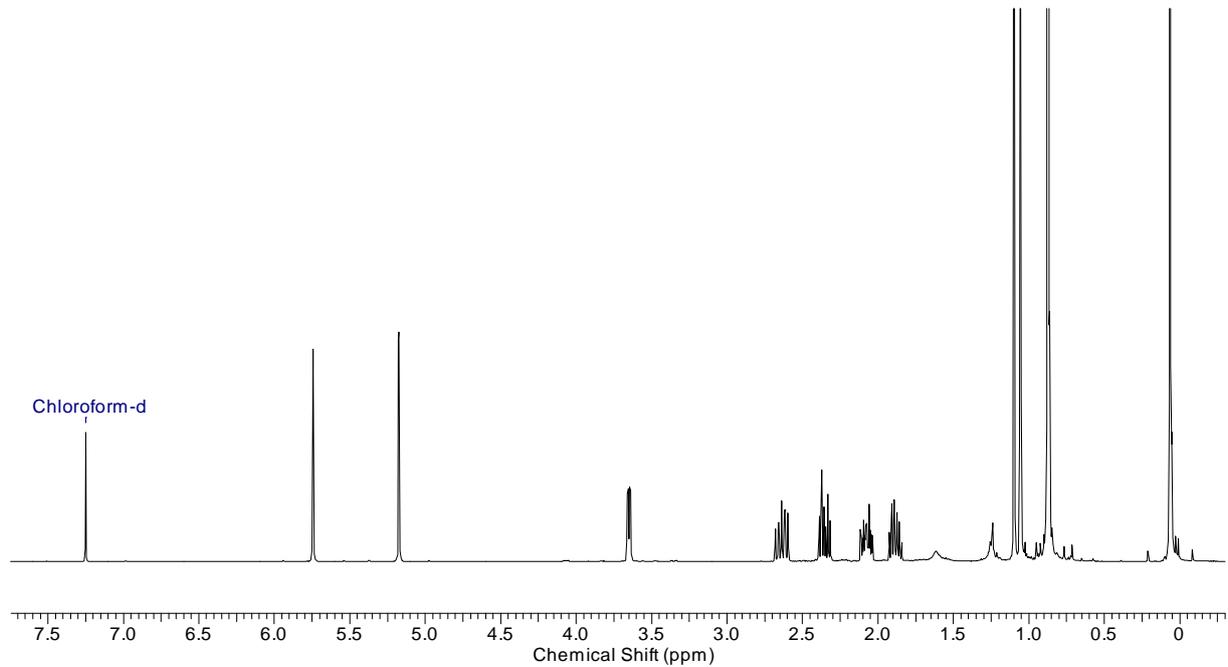
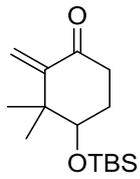
2,2-Dimethylcyclohexan-1,3-dion (4-9)

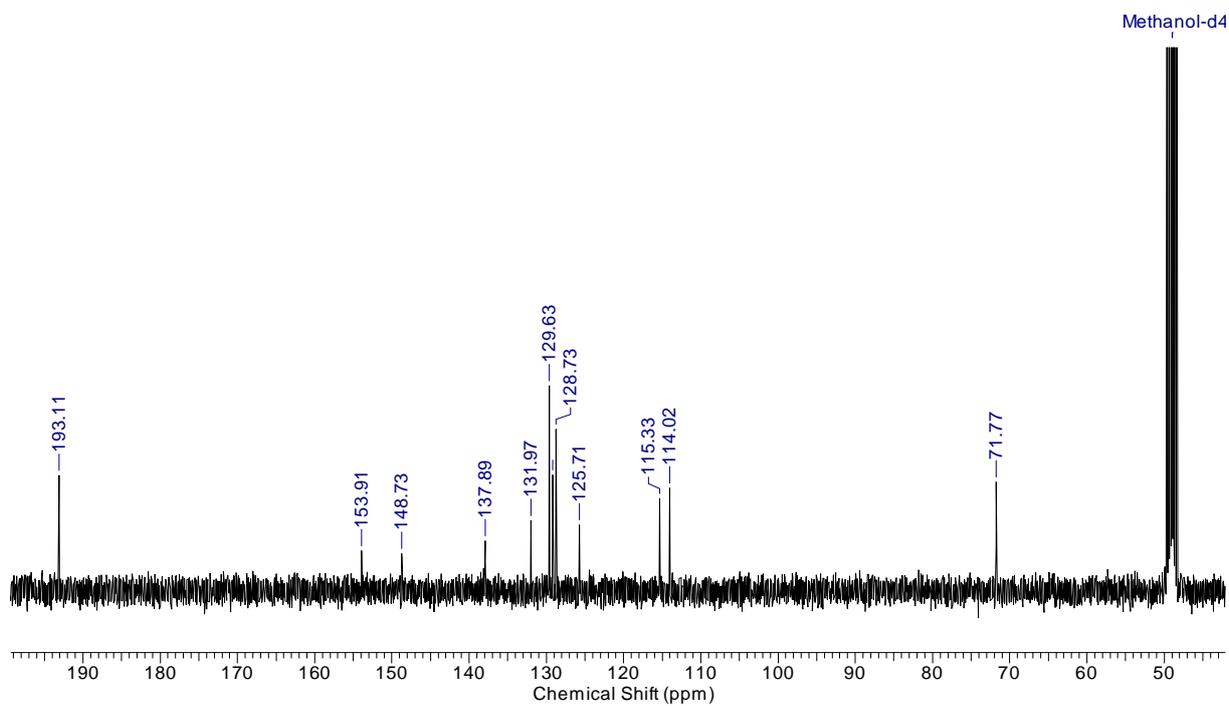
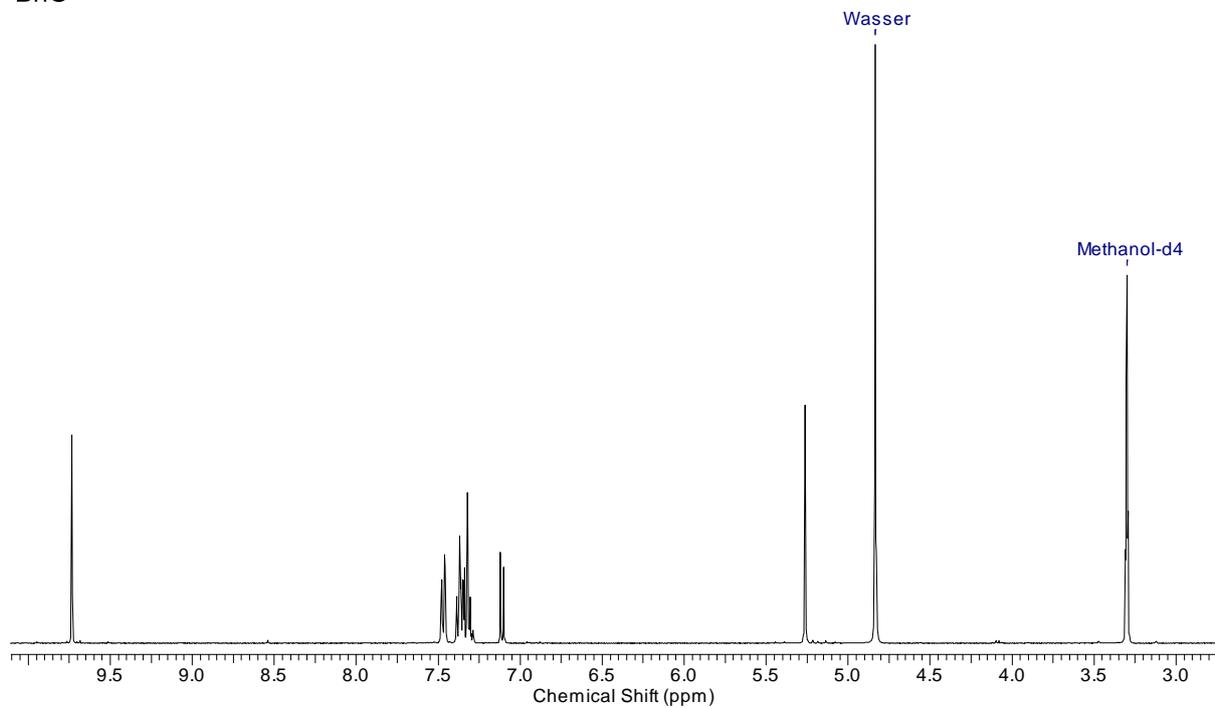
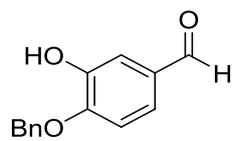
3-Hydroxy-2,2-dimethylcyclohexan-1-on (4-8)

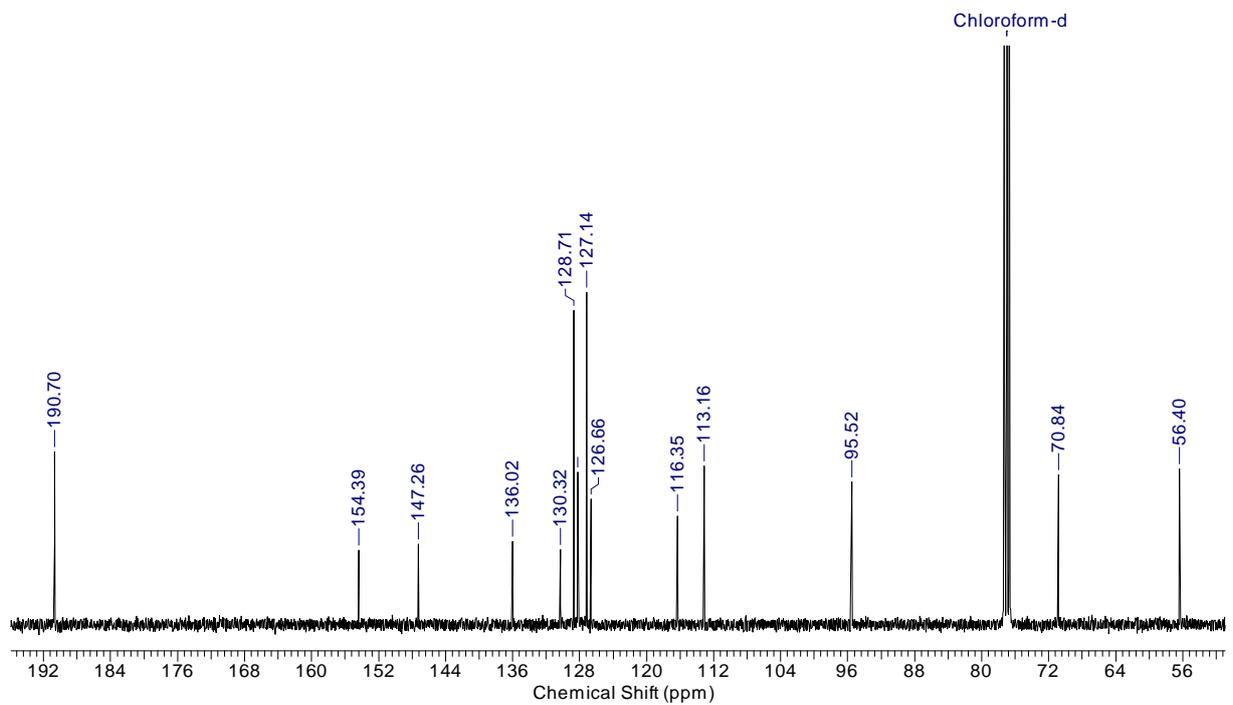
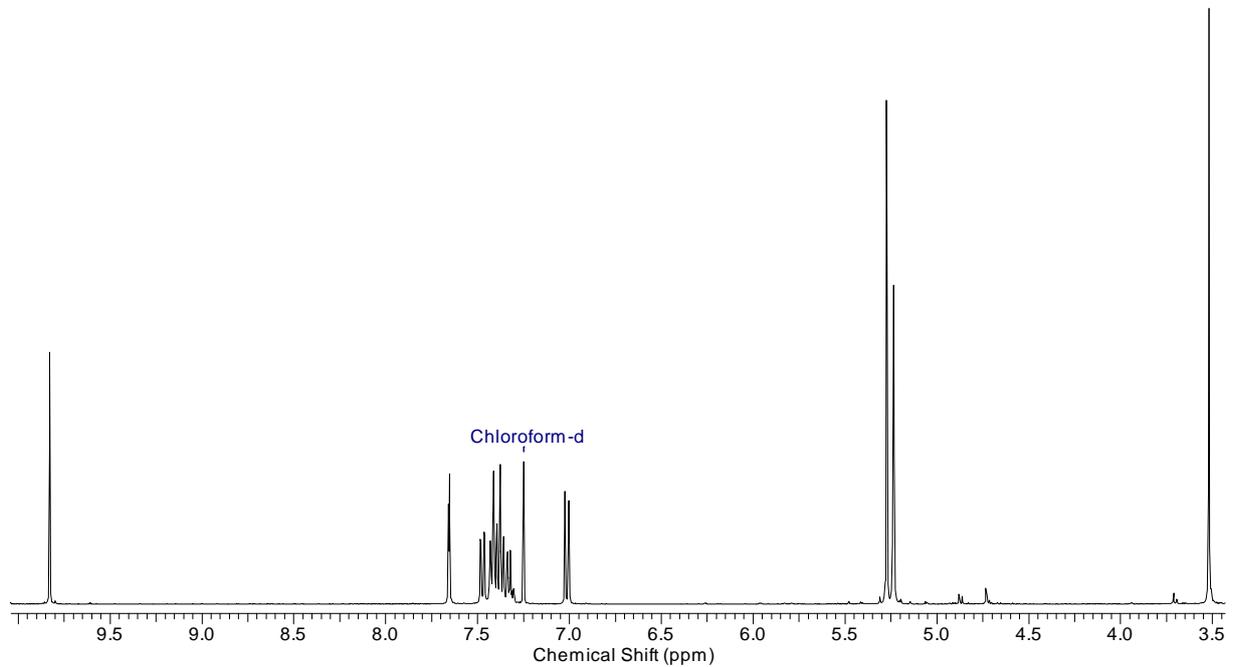
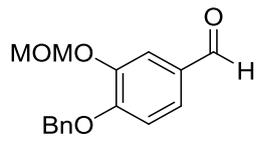
3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2,2-dimethylcyclohexan-1-on (4-7)

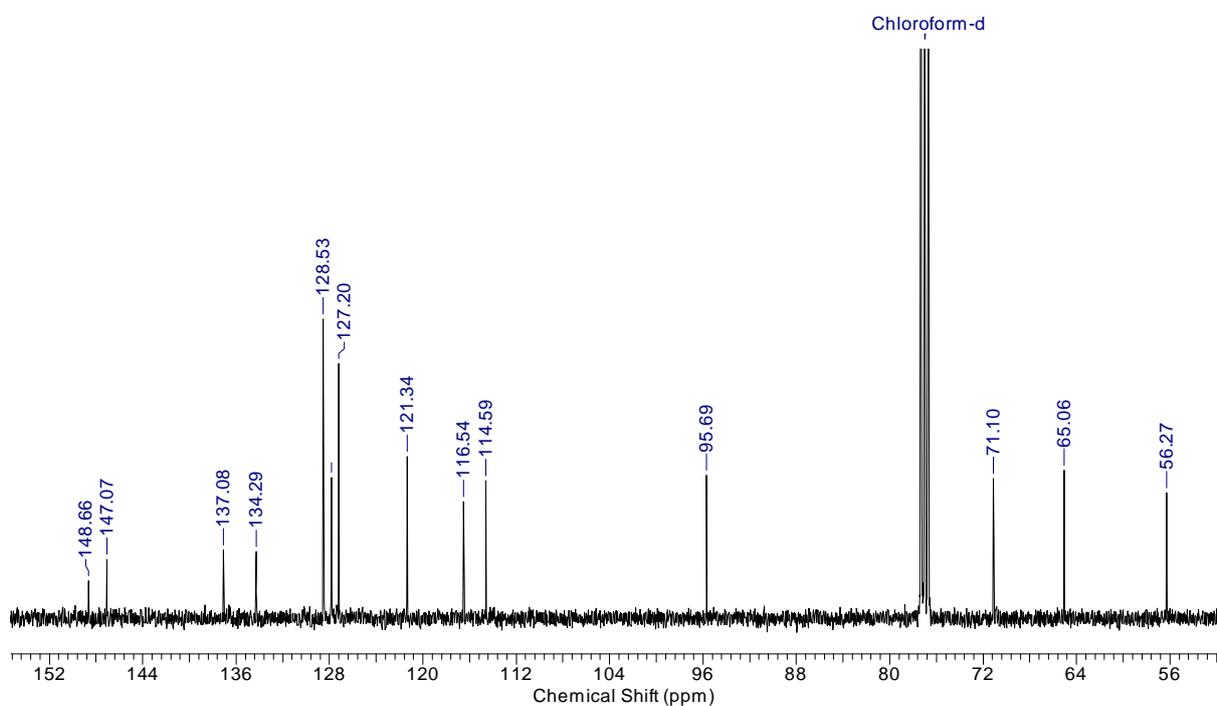
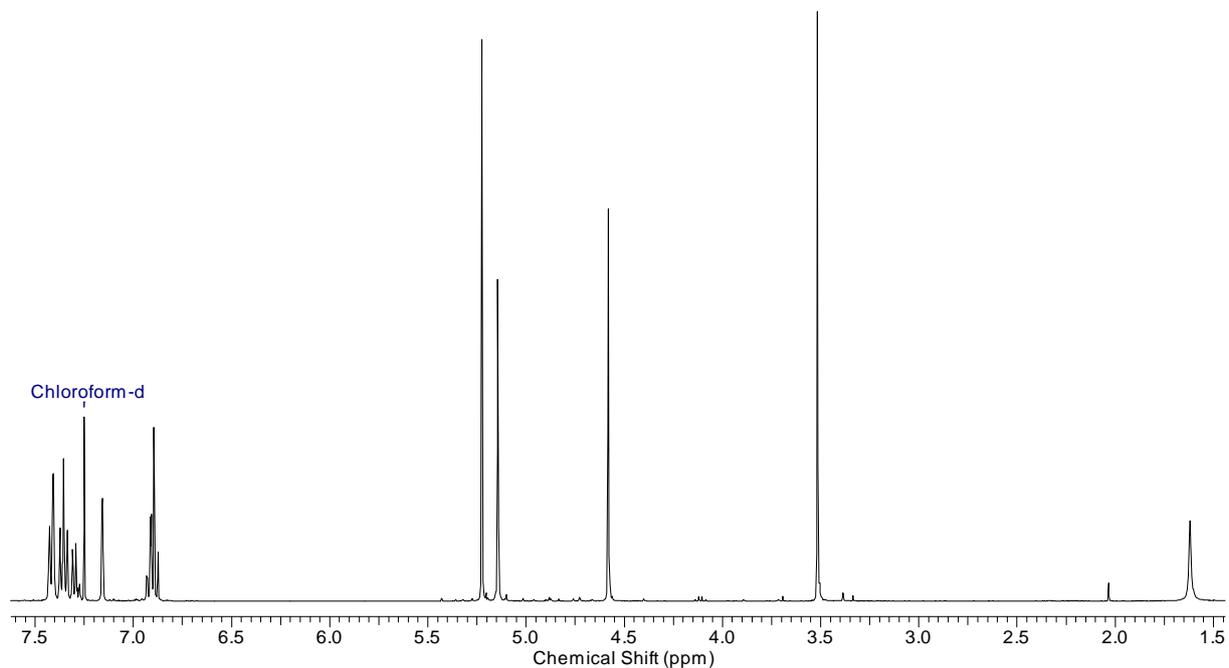
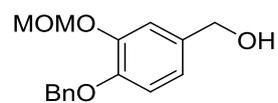
***tert*-Butyl((2,2-dimethyl-3-methylcyclohexyl)oxy)dimethylsilan (4-6)**

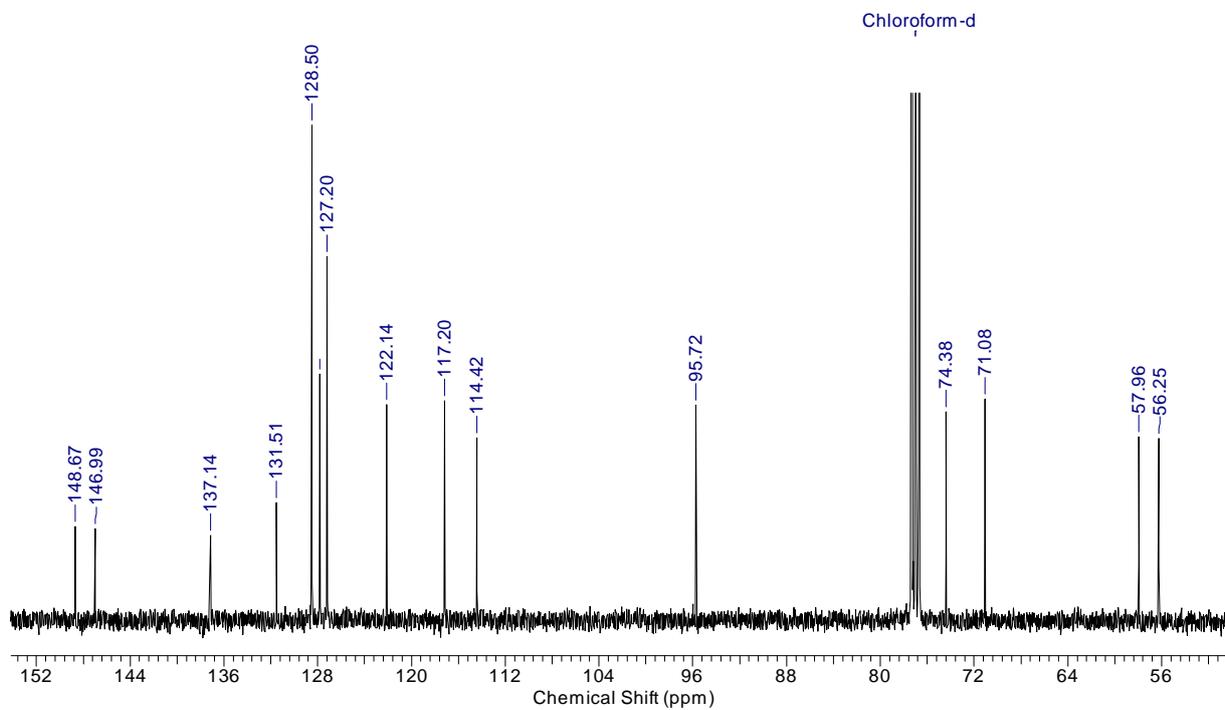
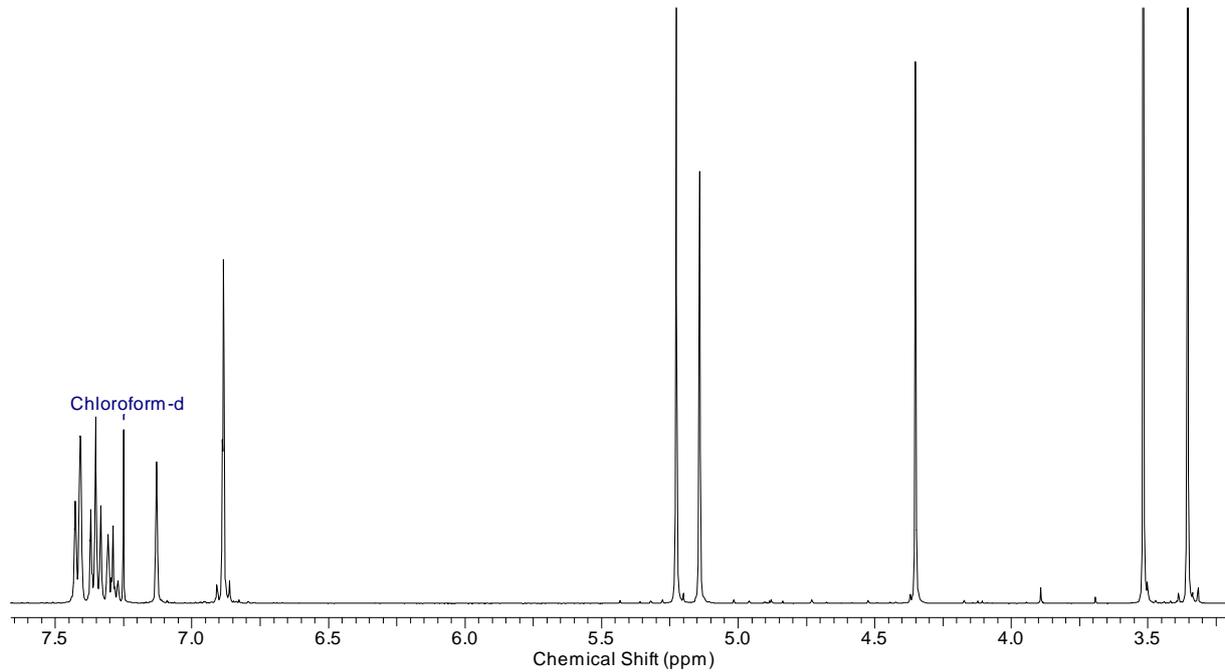
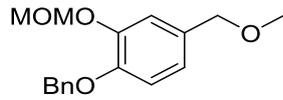
4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-3,3-dimethyl-2-methylcyclohexan-1-ol (4-5)

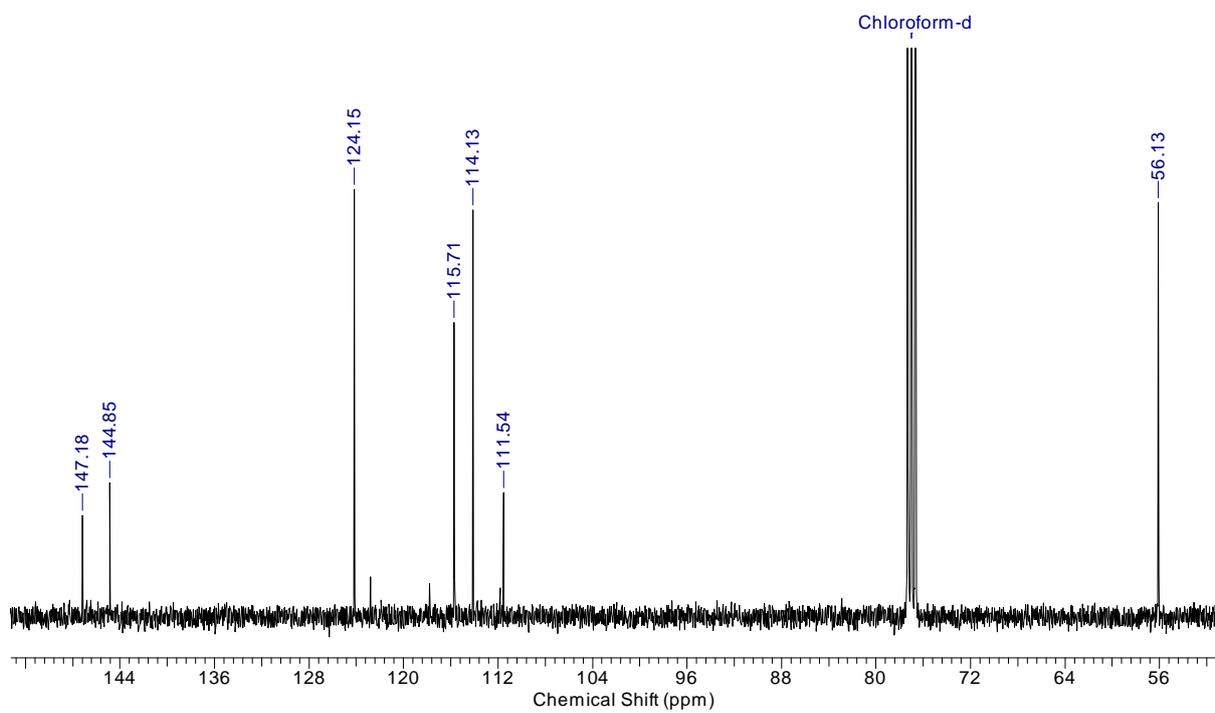
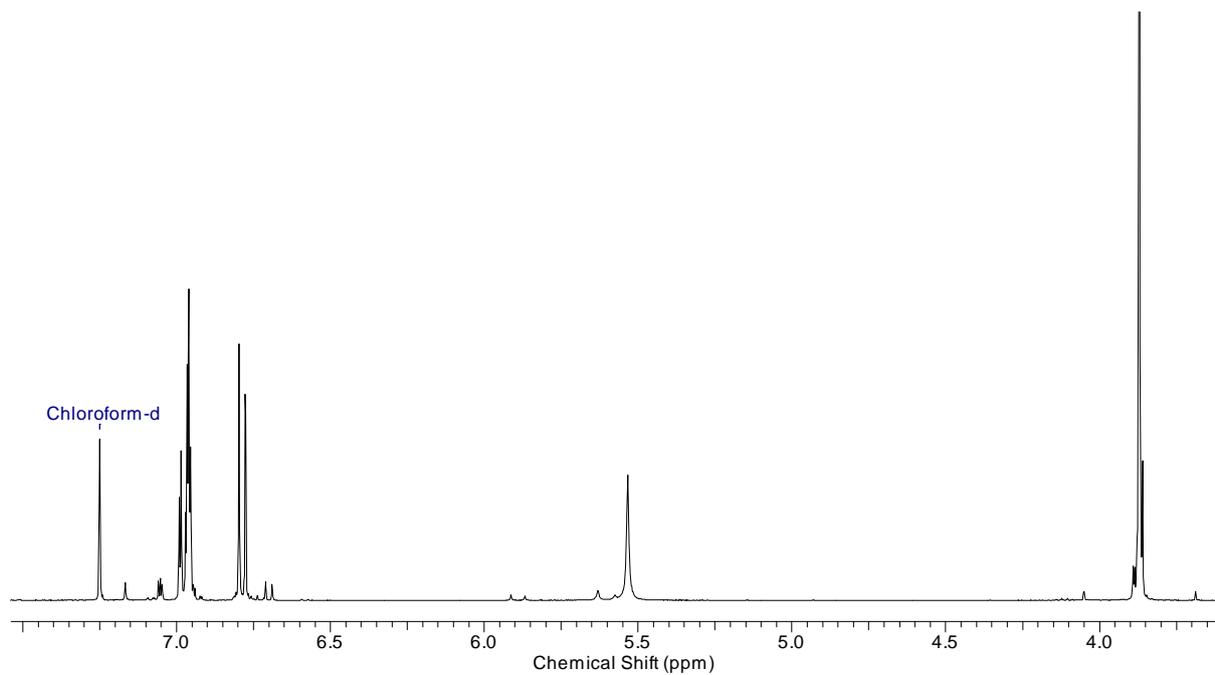
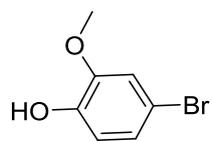
4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-3,3-dimethyl-2-methylcyclohexan-1-on (4-3)

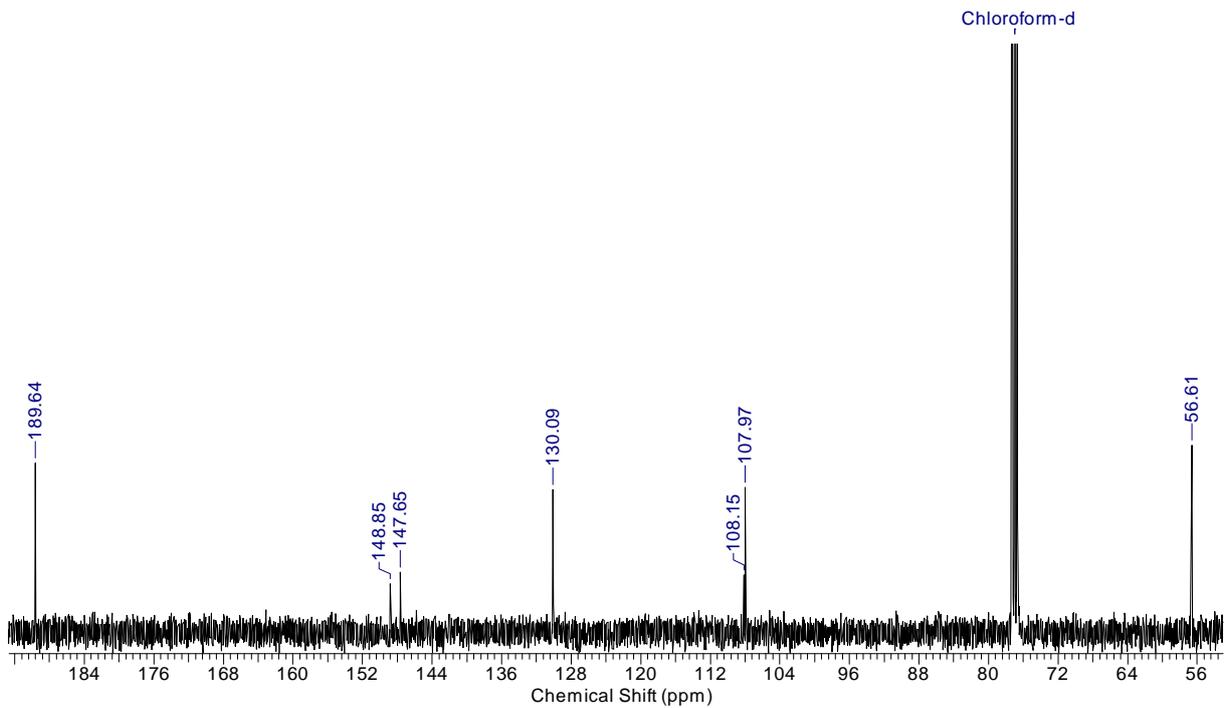
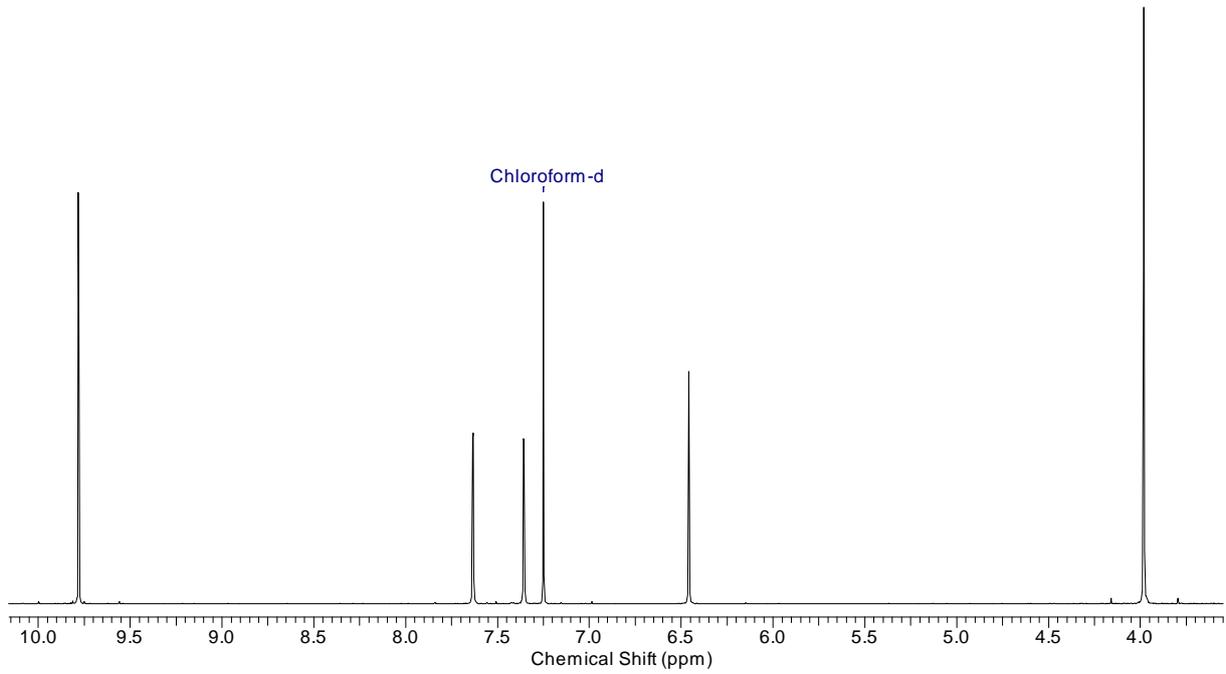
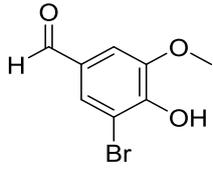
4-(Benzyloxy)-3-hydroxybenzaldehyd (4-14)

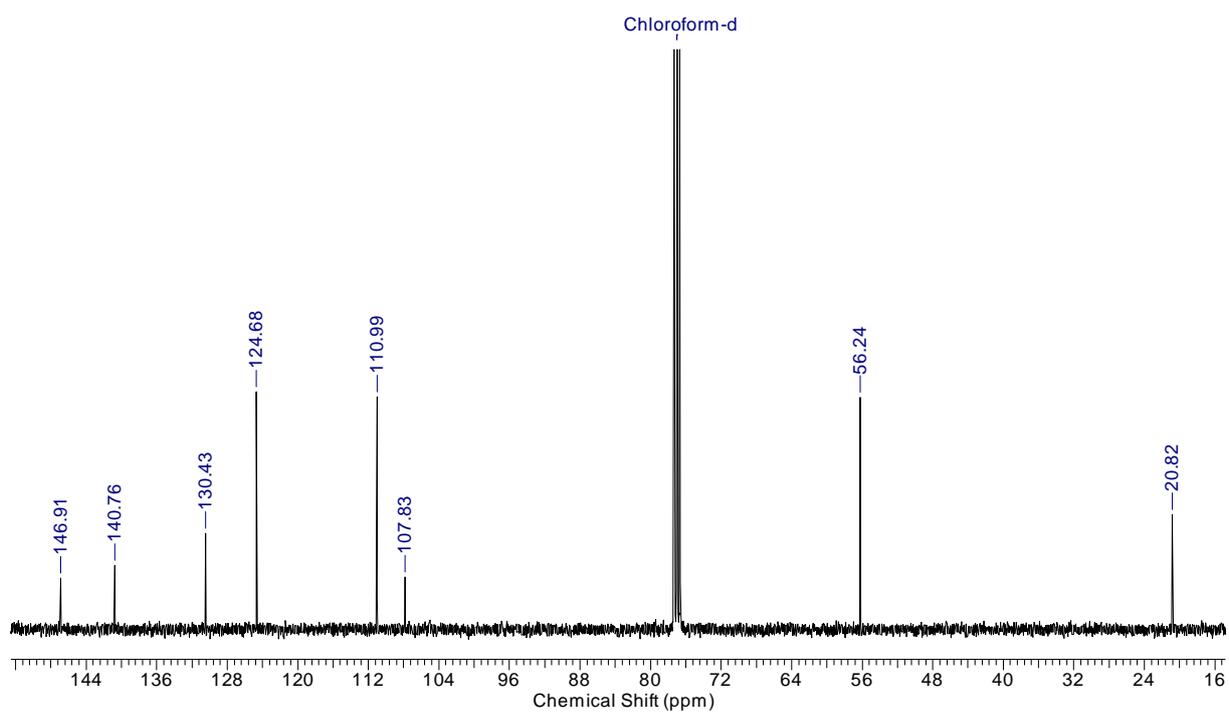
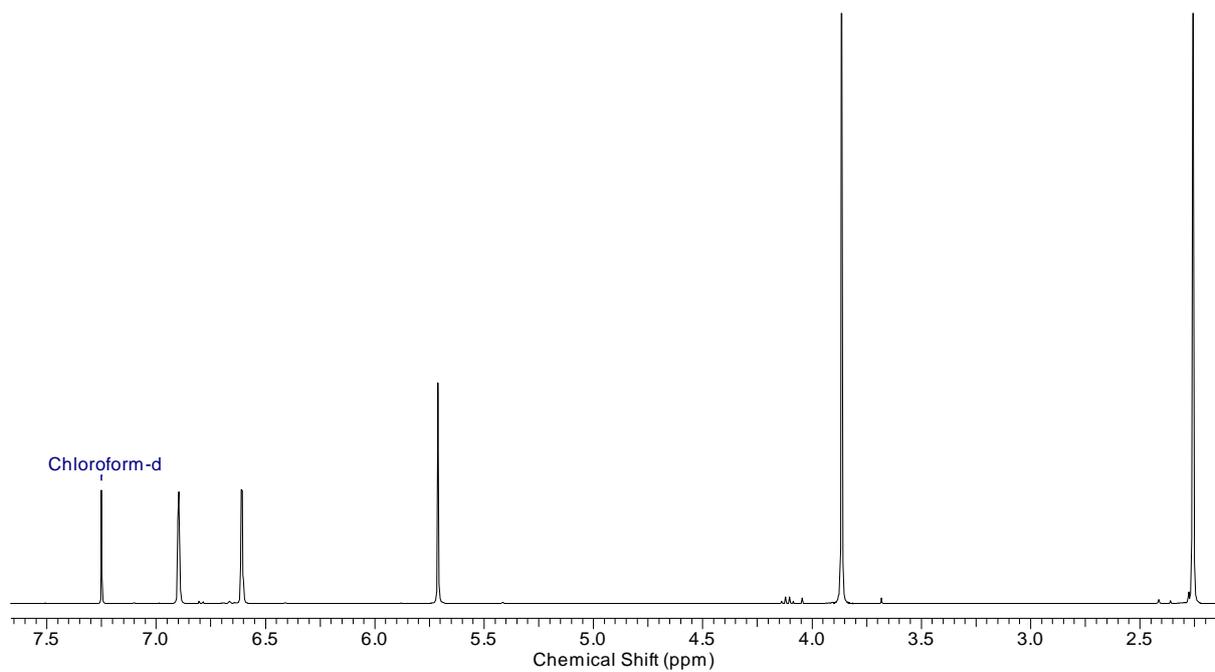
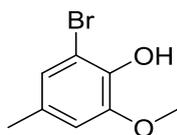
4-(Benzyloxy)-3-(methoxymethoxy)benzaldehyd (4-15)

(4-(Benzyloxy)-3-(methoxymethoxy)phenyl)methanol (4-16)

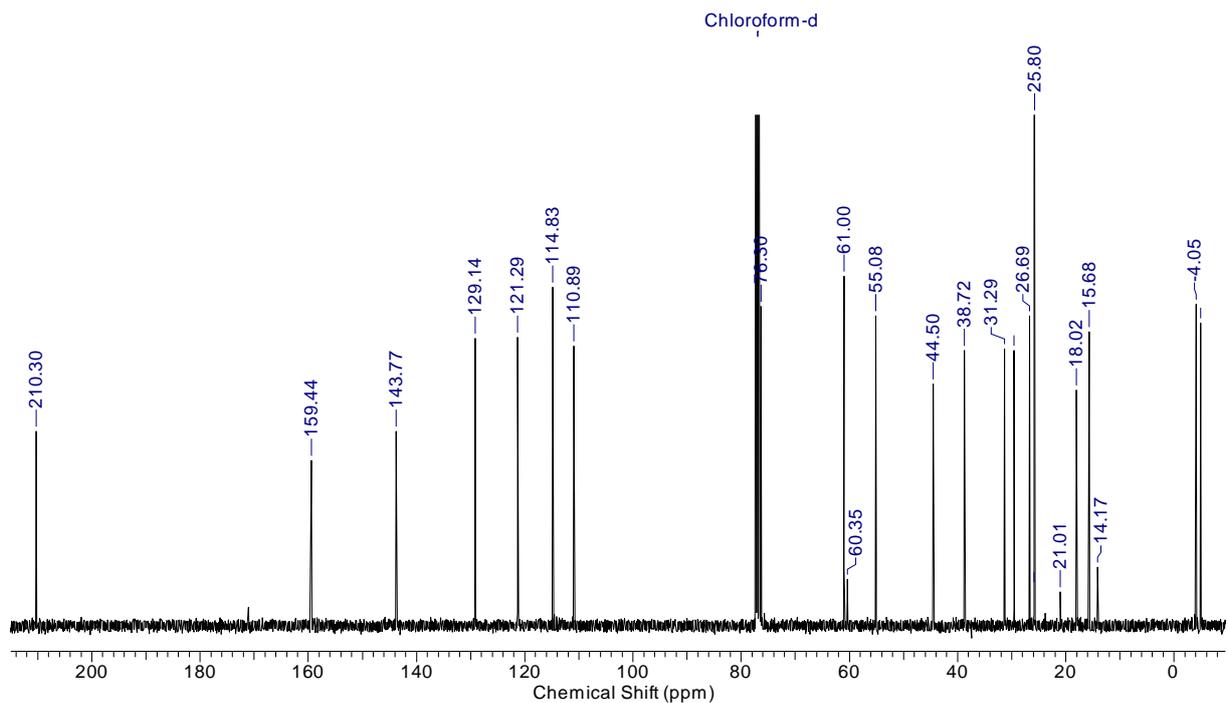
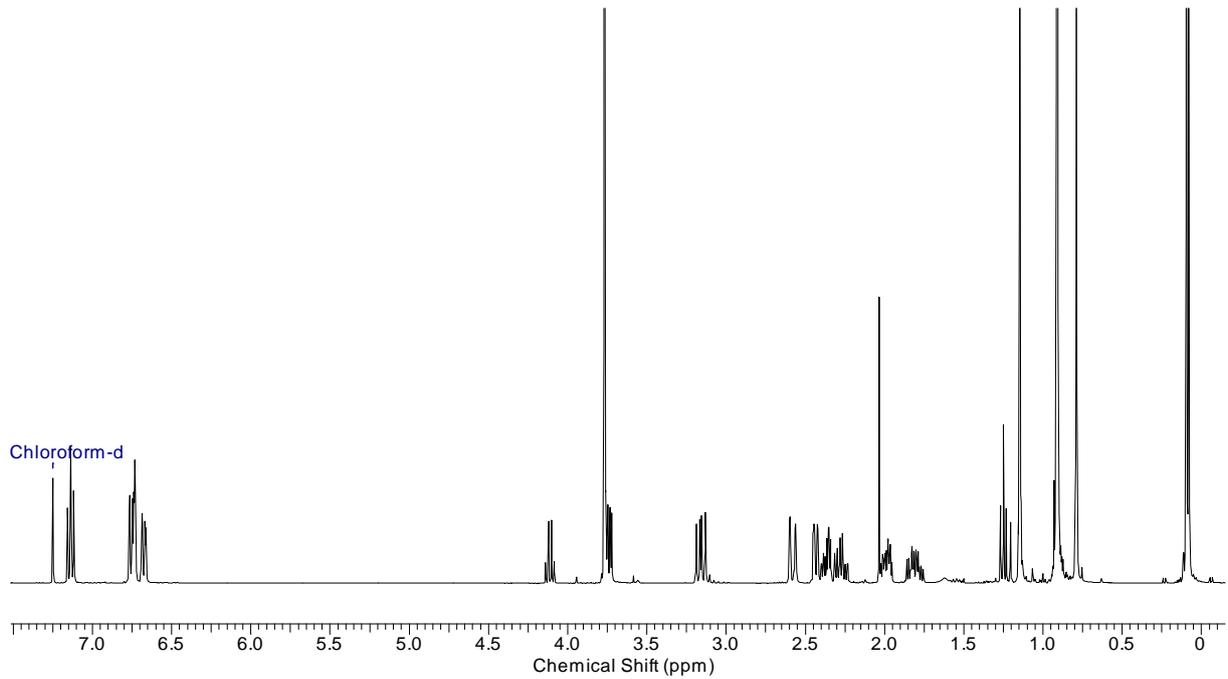
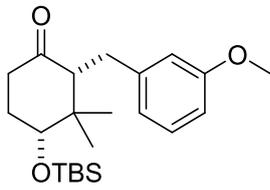
1-(Benzyloxy)-2-(methoxymethoxy)-4-(methoxymethyl)benzol (4-17)

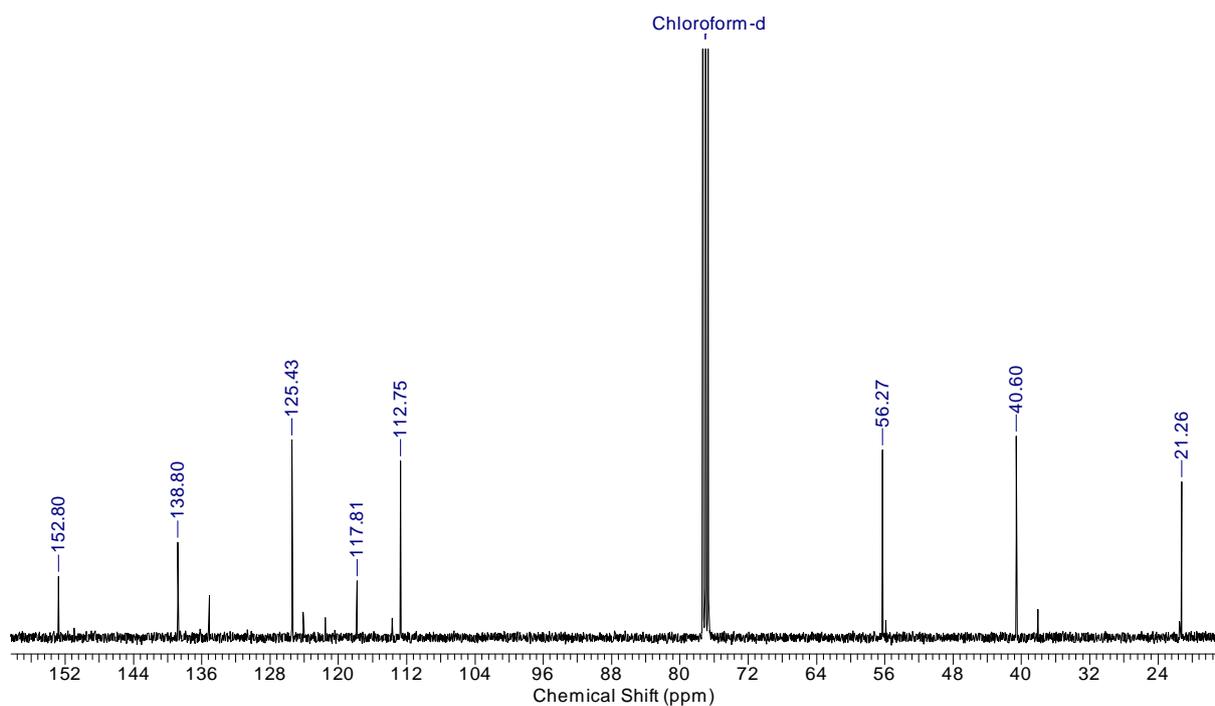
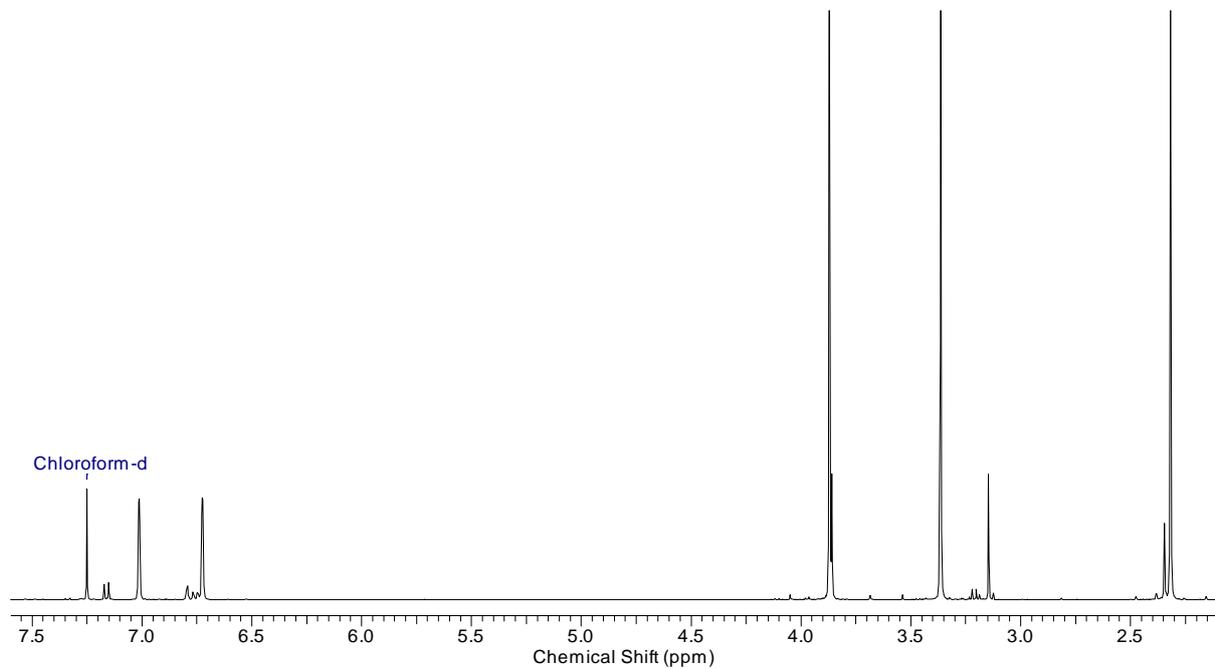
4-Bromo-2-methoxyphenol (4-21)

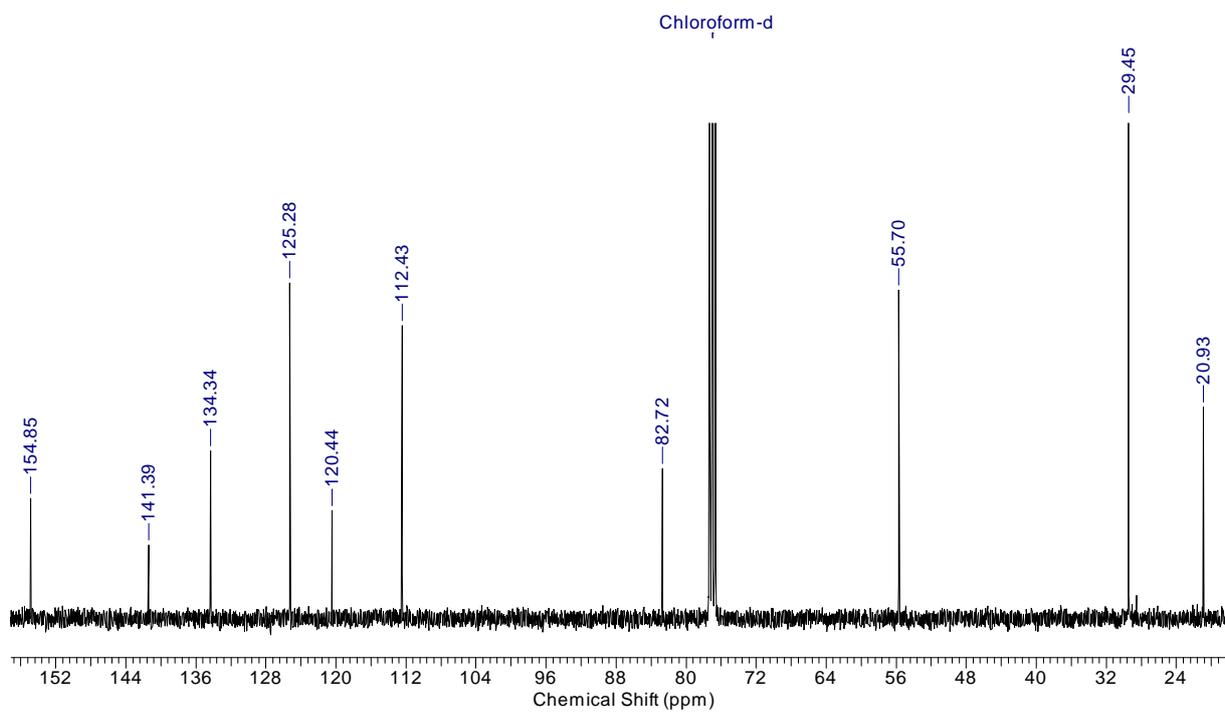
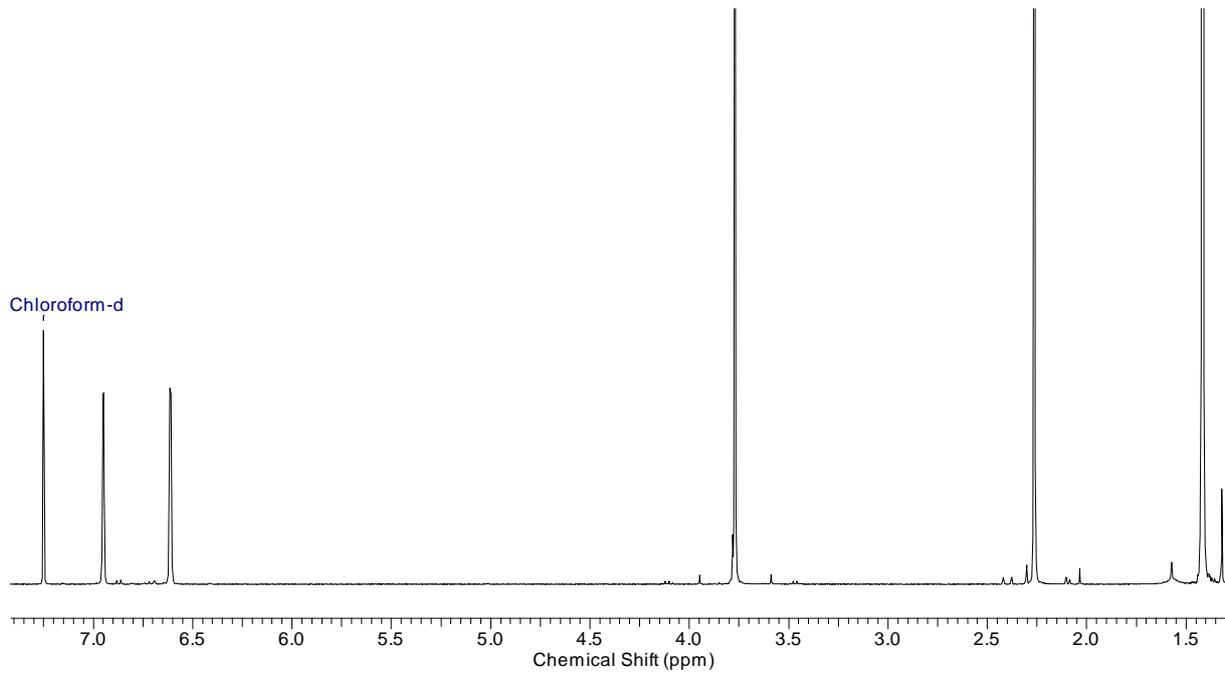
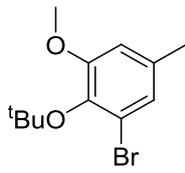
3-Bromo-4-hydroxy-5-methoxybenzaldehyd (2-26)

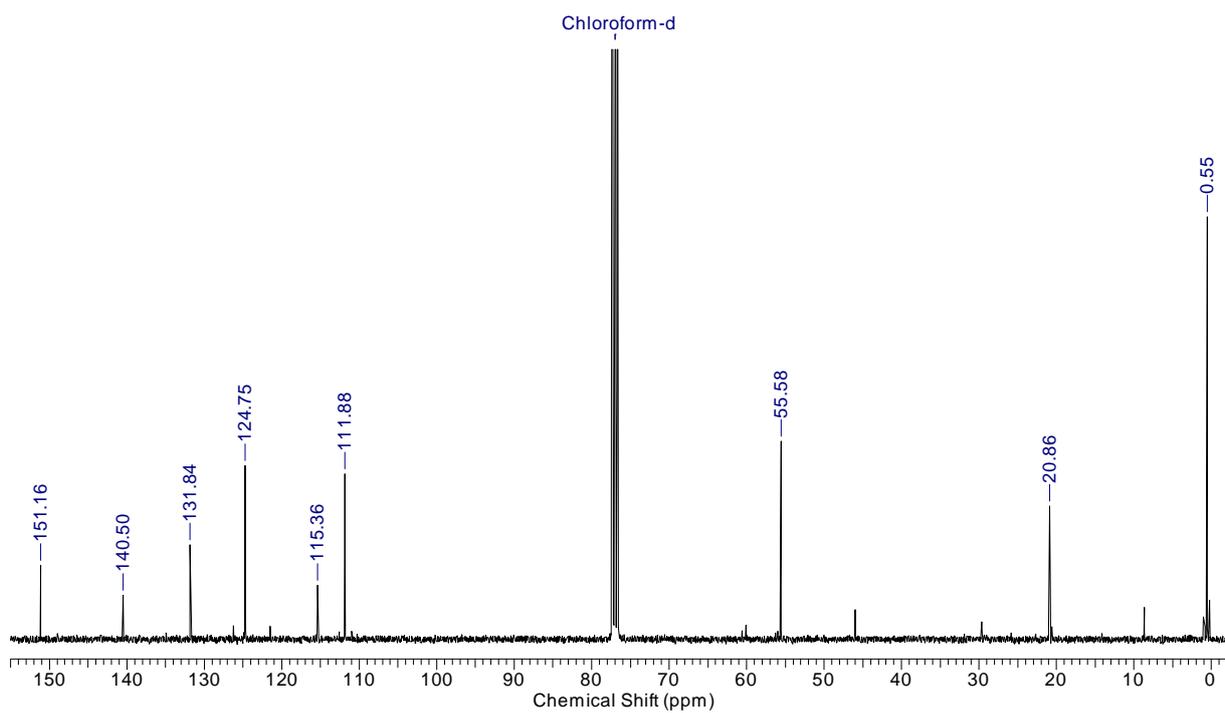
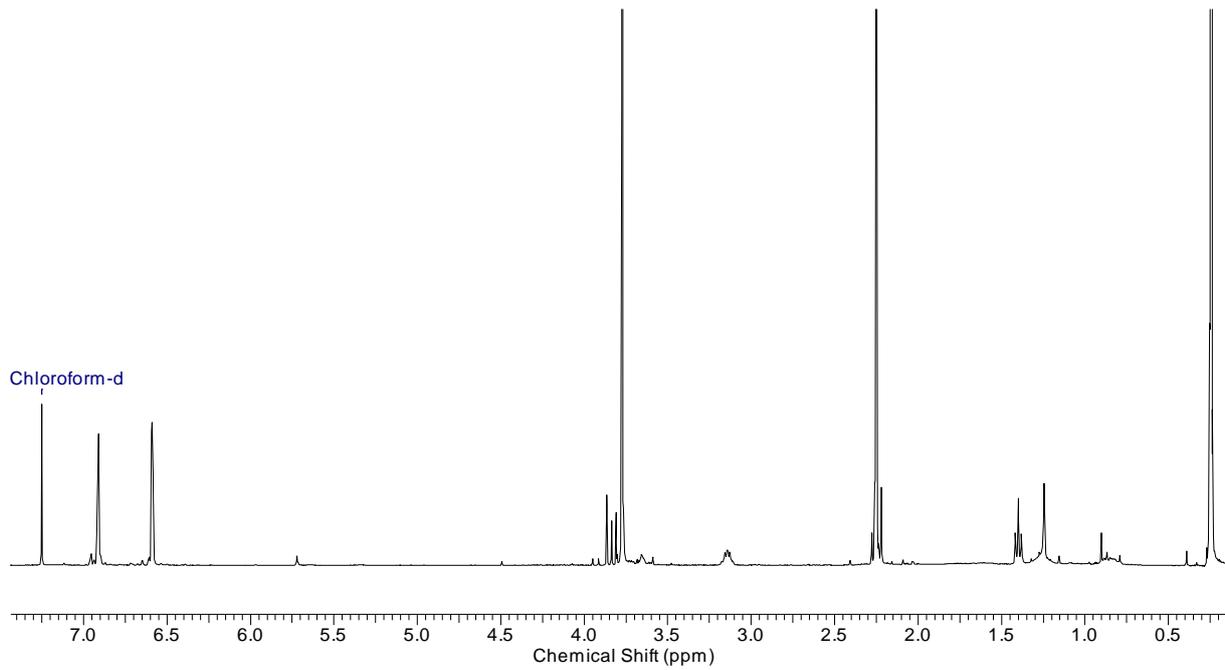
2-Bromo-6-methoxy-4-methylphenol (4-25)

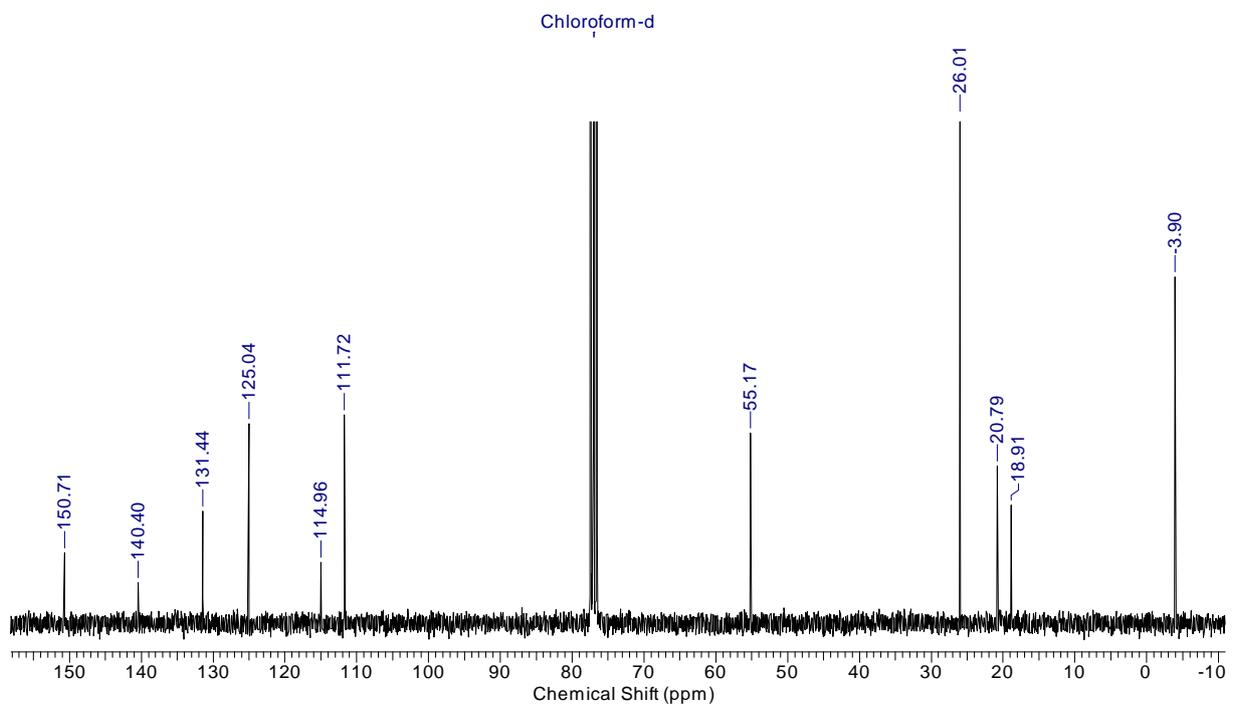
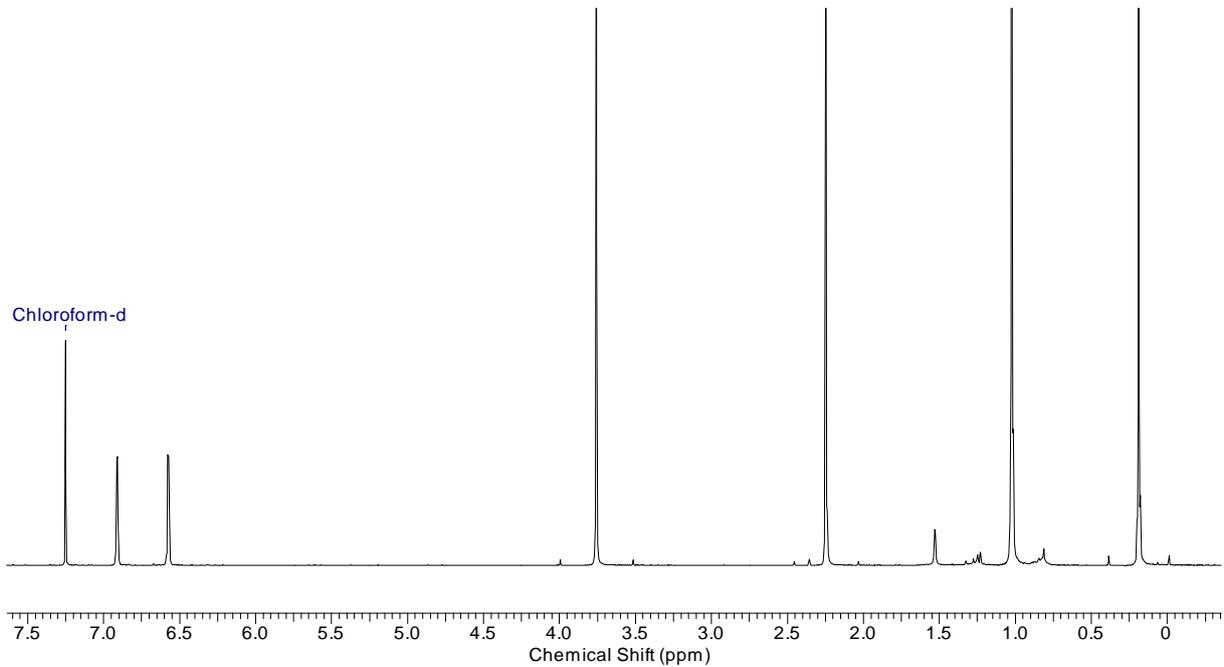
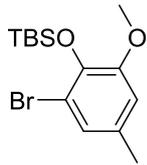
4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-(3'-methoxybenzyl)-3,3-dimethylcyclohexan-1-on
(4-27a)

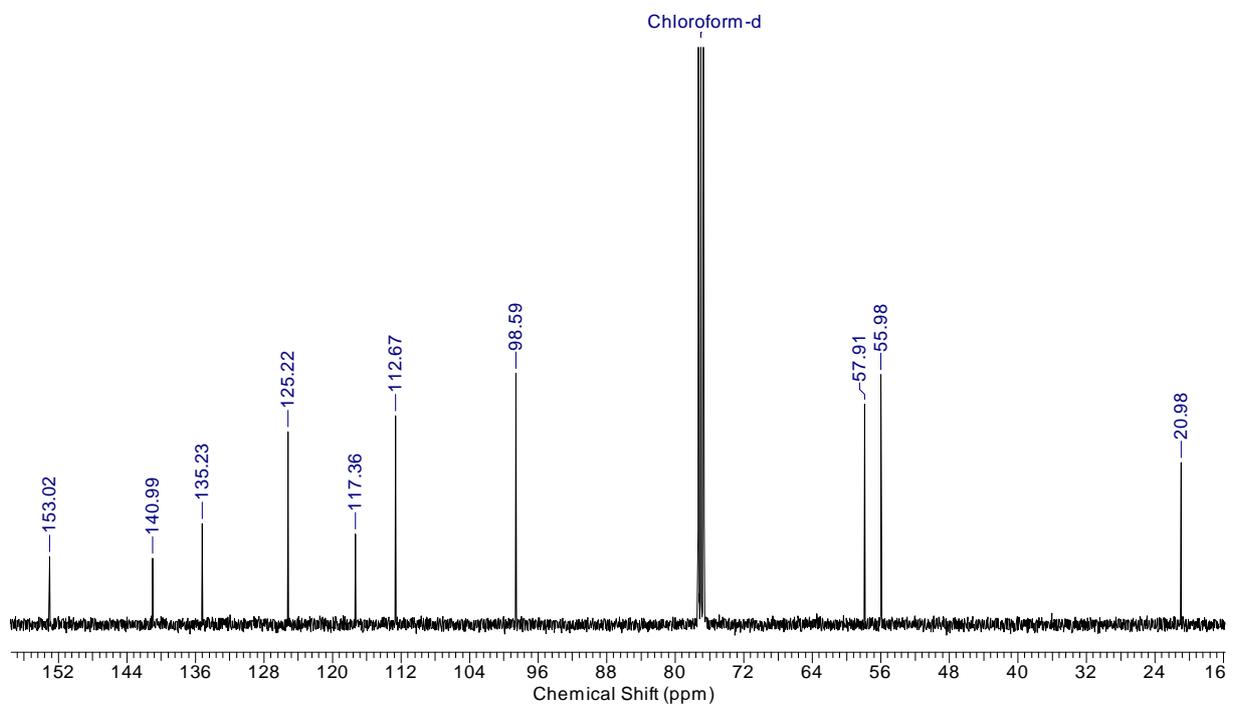
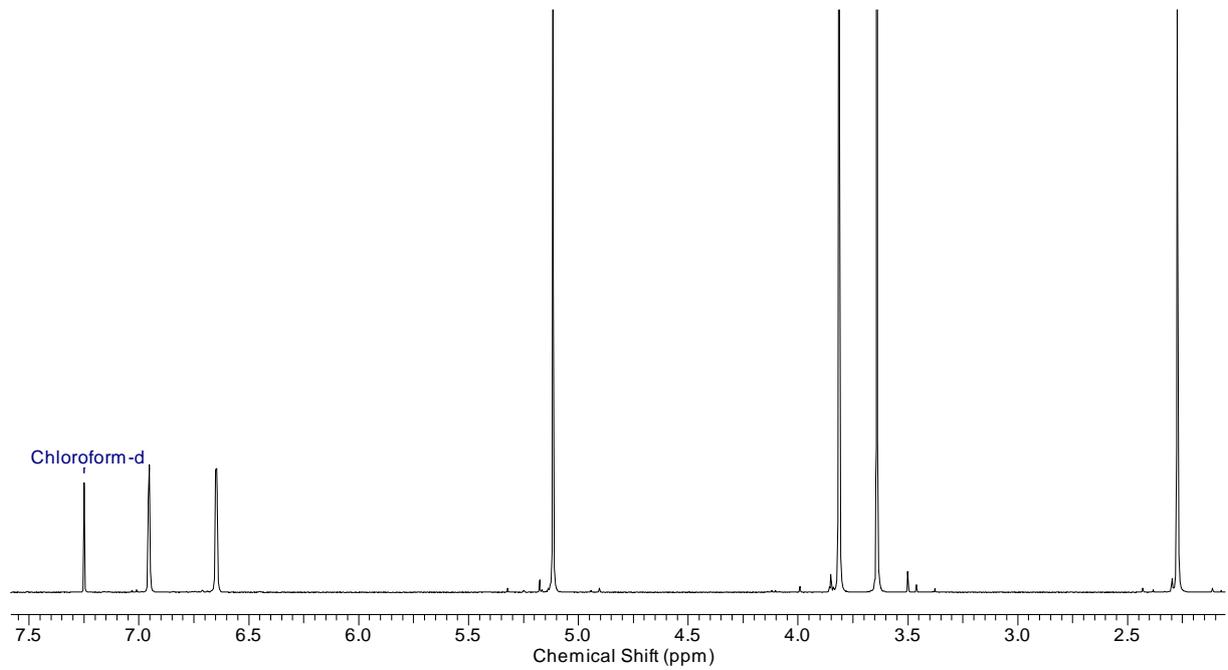
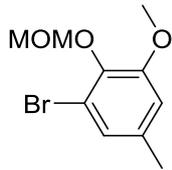


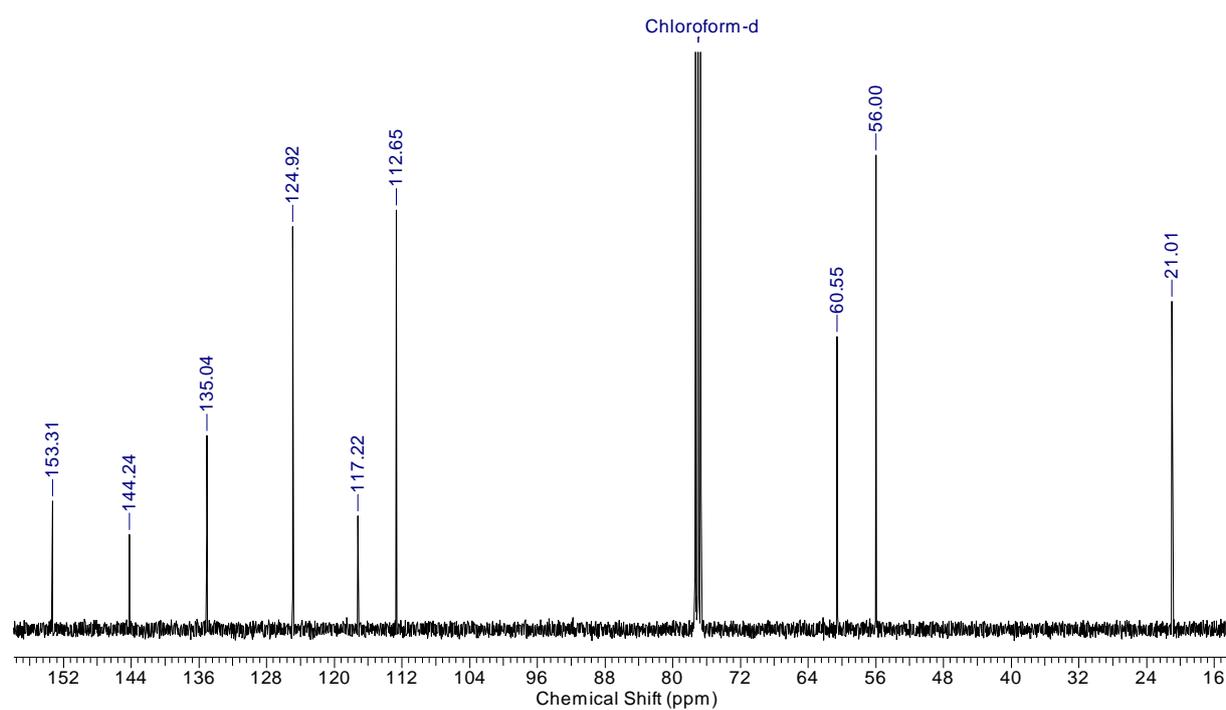
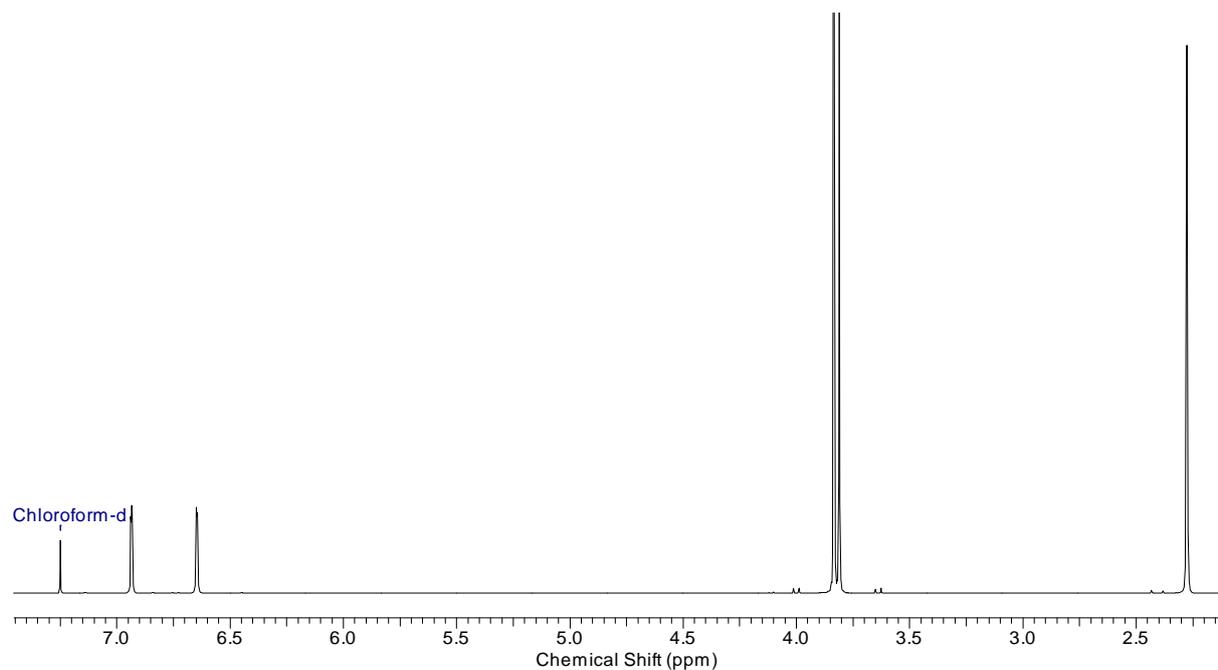
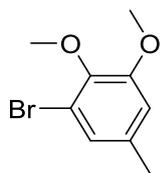
2-Bromo-6-methoxy-4-methylphenylmethansulfonat (4-28)

1-Bromo-2-(*tert*-butoxy)-3-methoxy-5-methylbenzol (4-30)

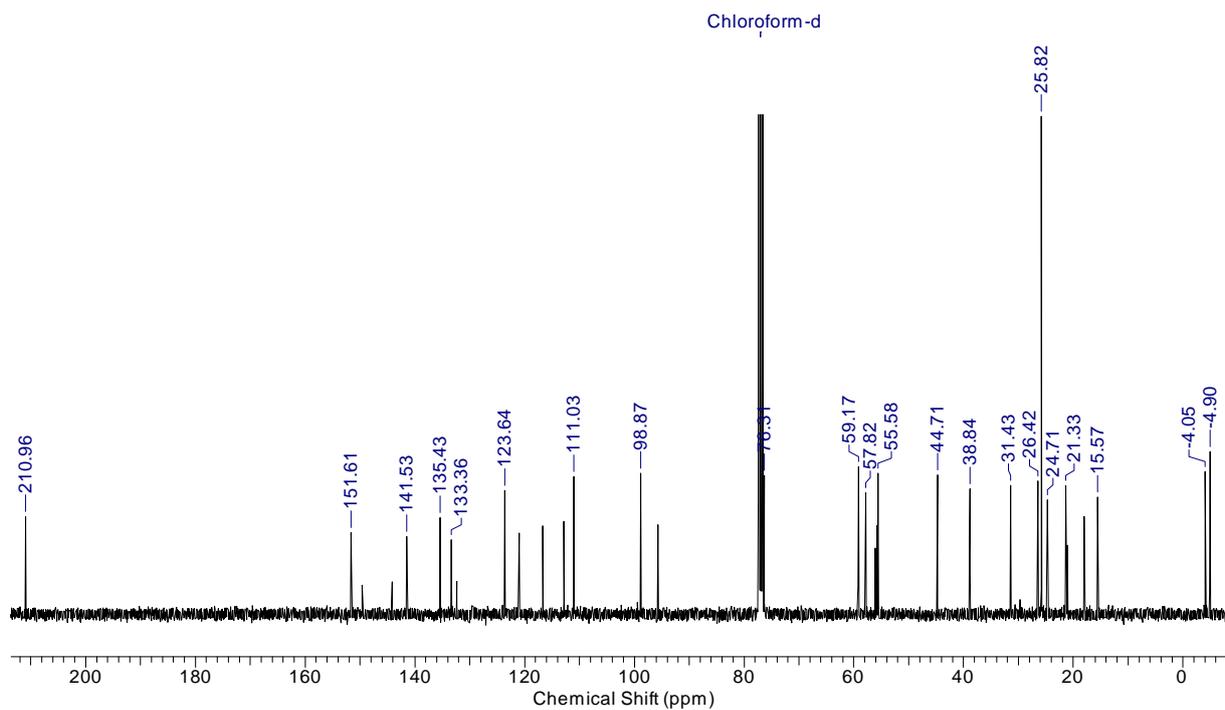
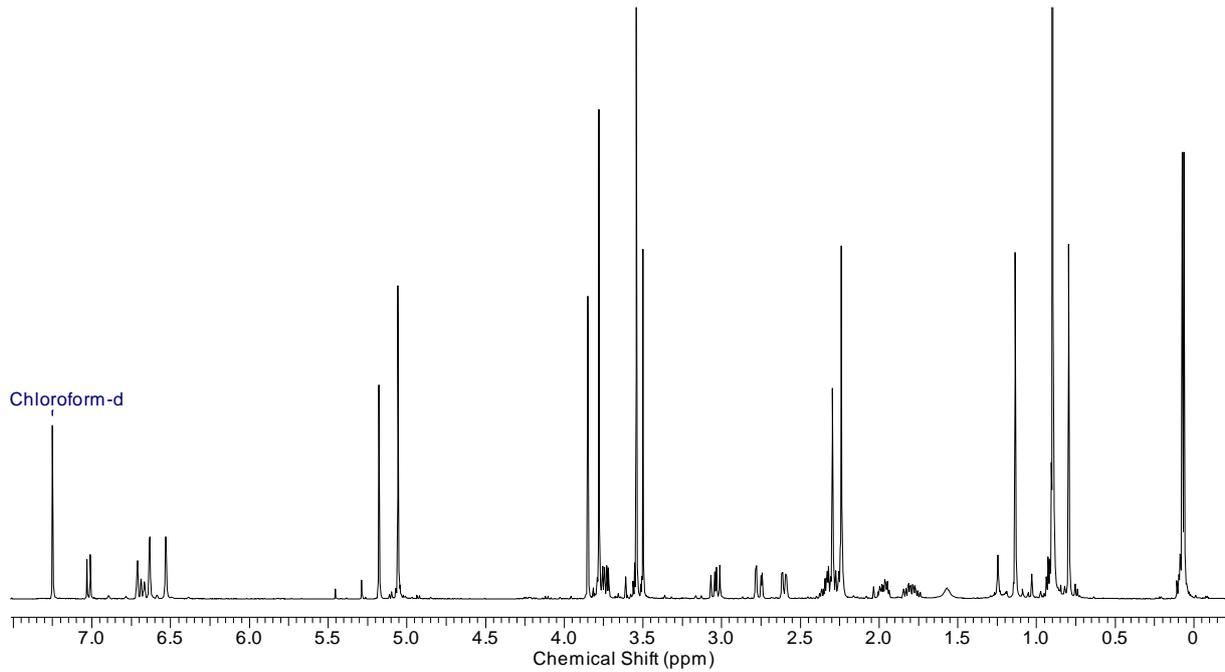
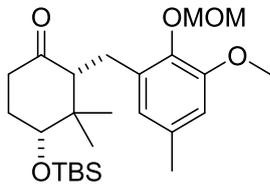
(2-Bromo-6-methoxy-4-methylphenoxy)trimethylsilan (4-32)

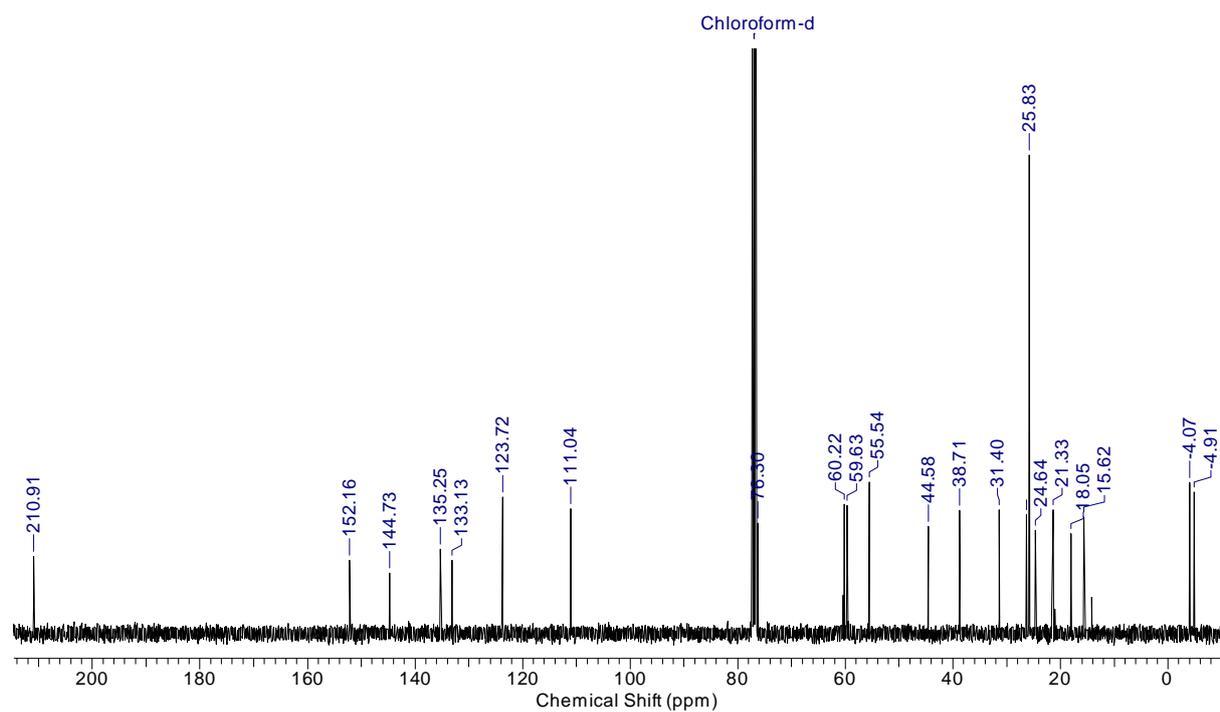
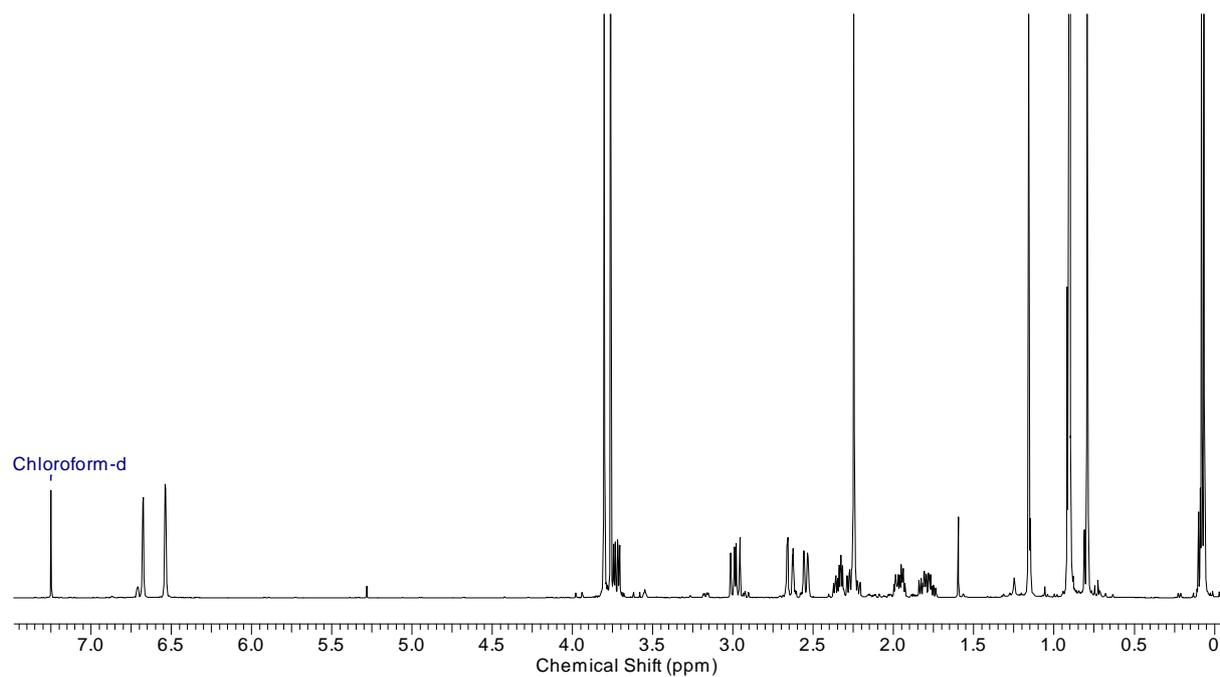
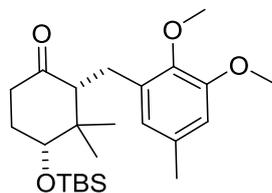
(2-Bromo-6-methoxy-4-methylphenoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (4-33)

1-Bromo-3-methoxy-2-(methoxymethoxy)-5-methylbenzol (4-34)

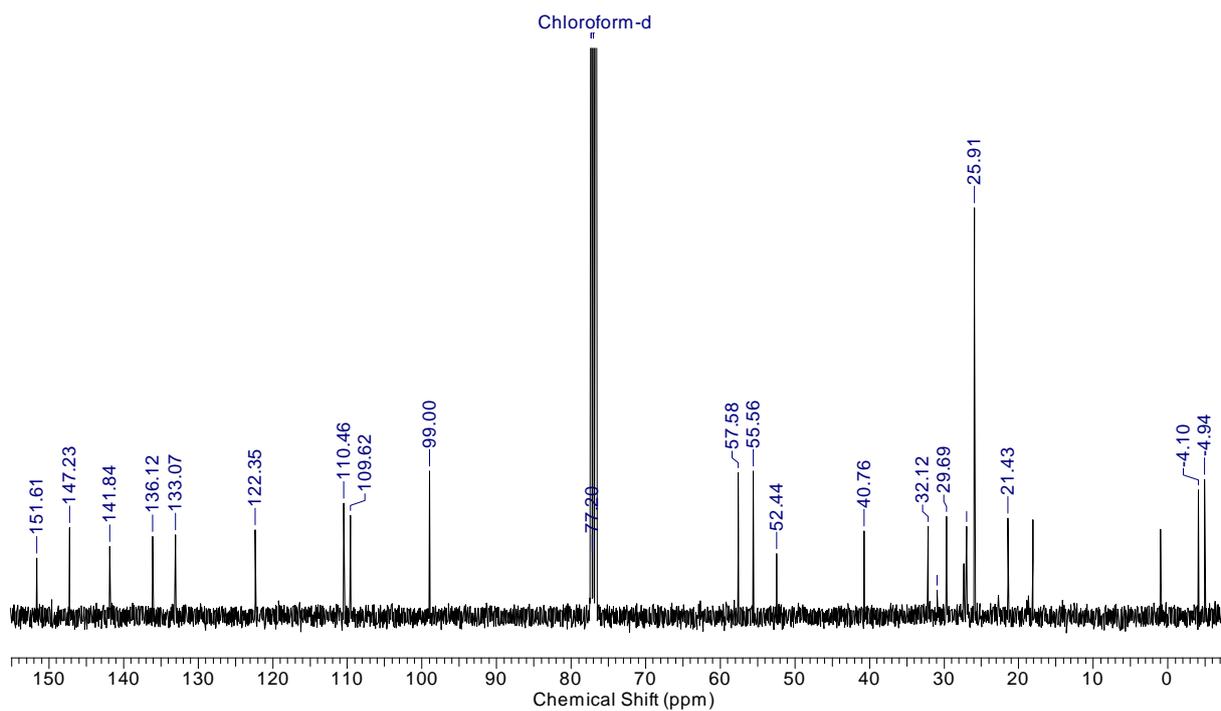
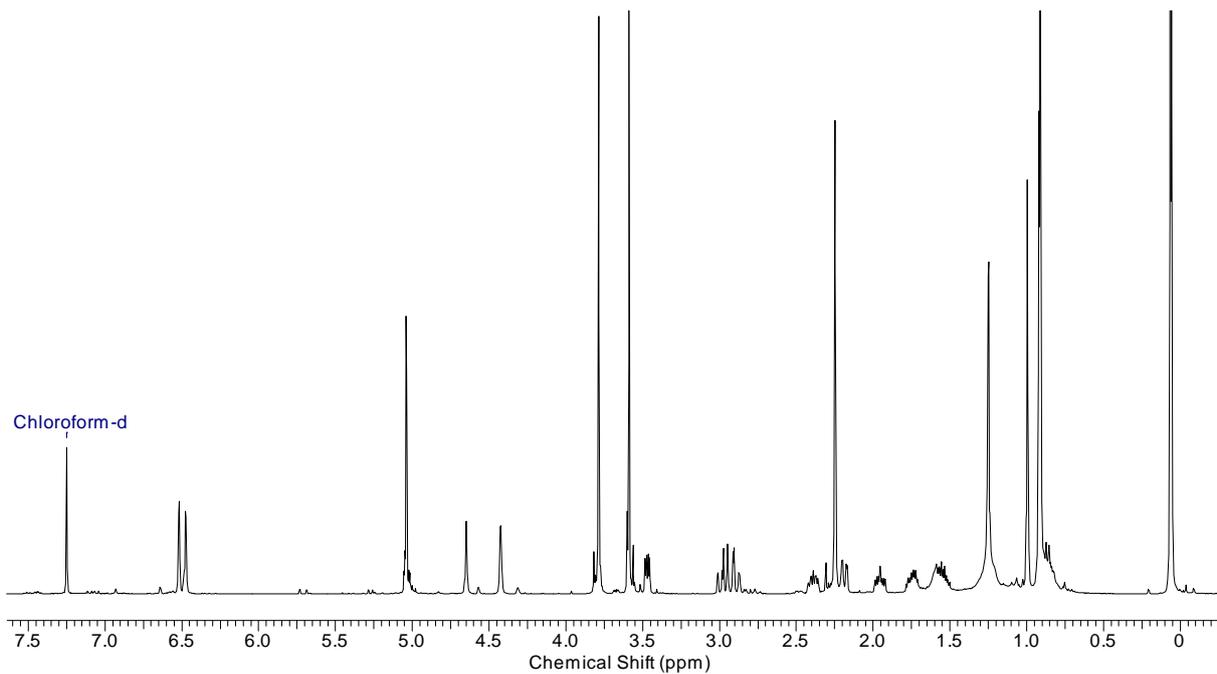
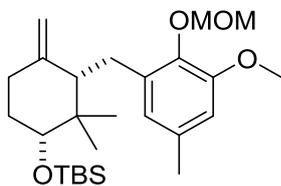
1-Bromo-2,3-dimethoxy-5-methylbenzol (4-35)

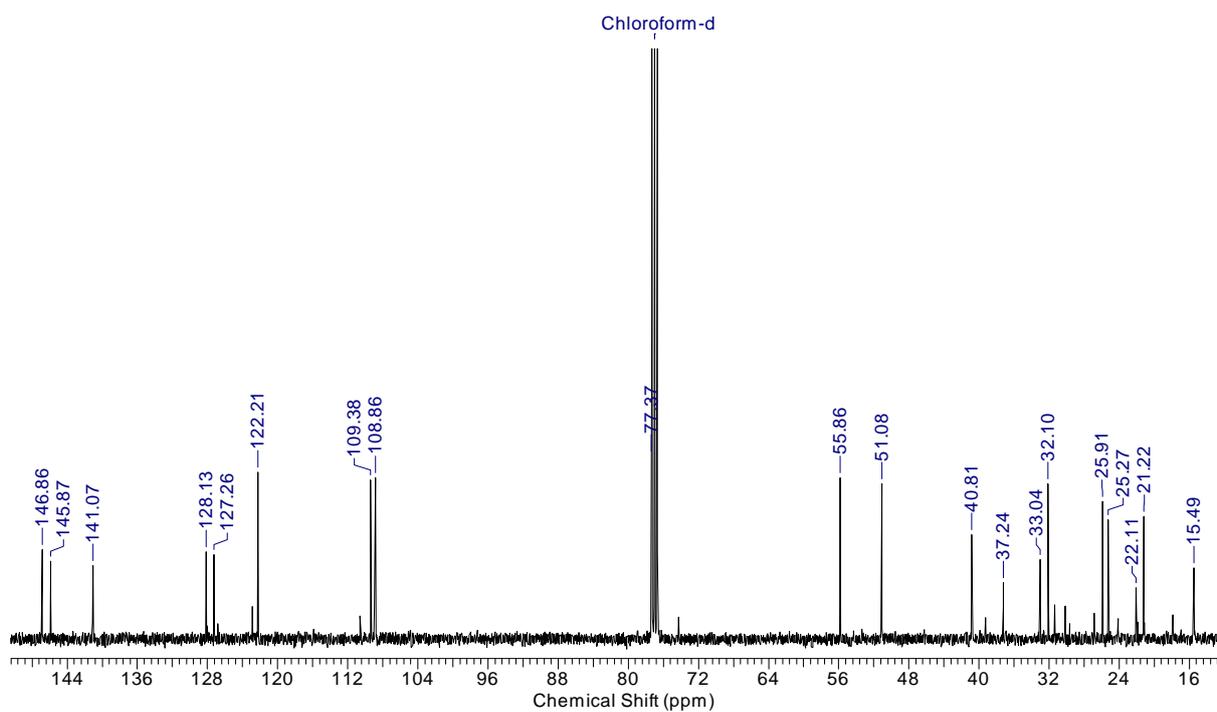
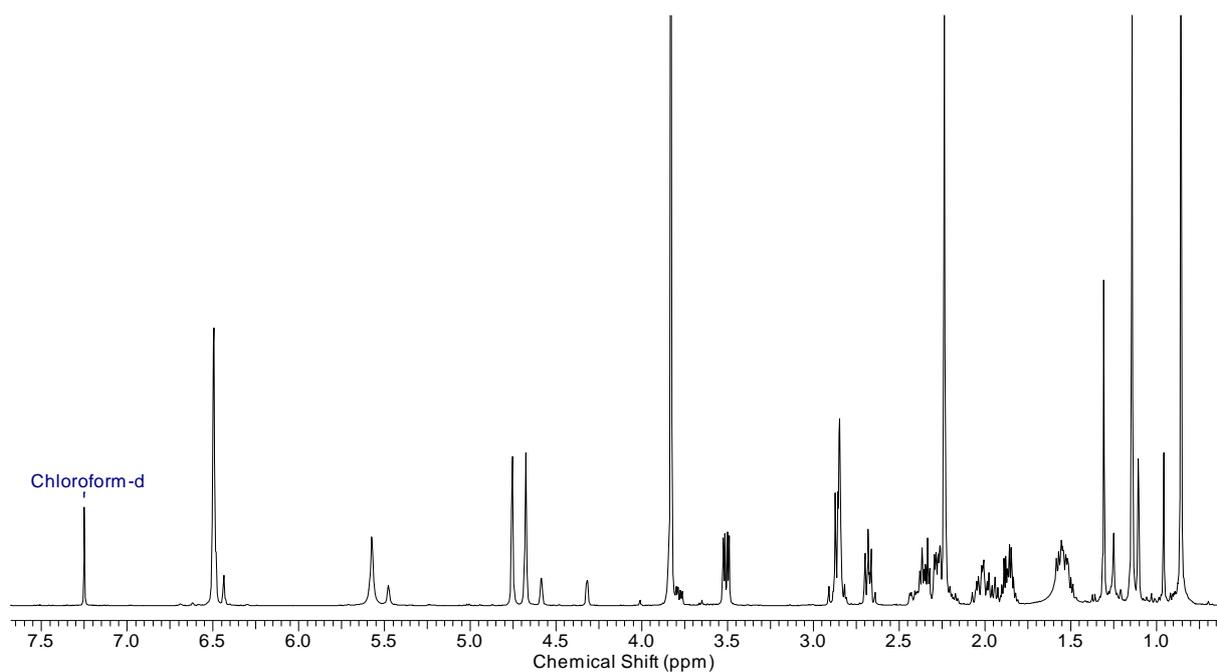
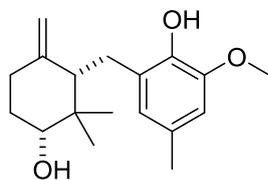
4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-(3-methoxy-2-(methoxymethoxy)-5-methylbenzyl)-3,3-dimethylcyclohexan-1-on (4-36)



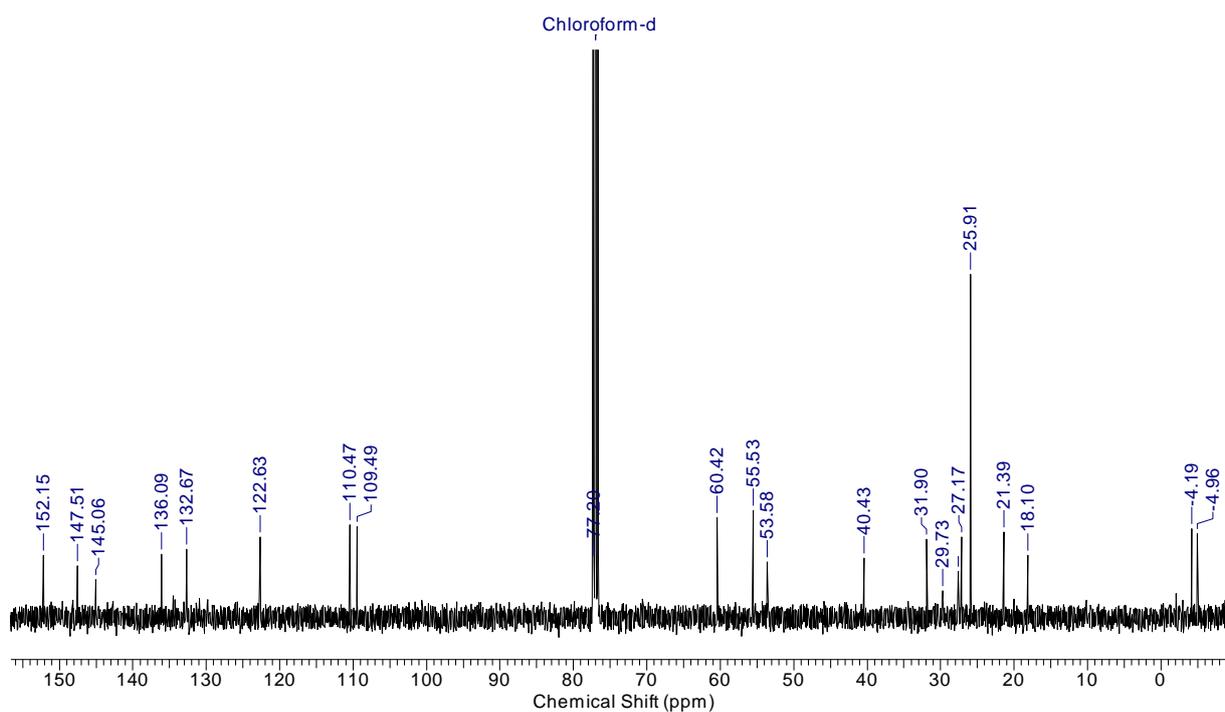
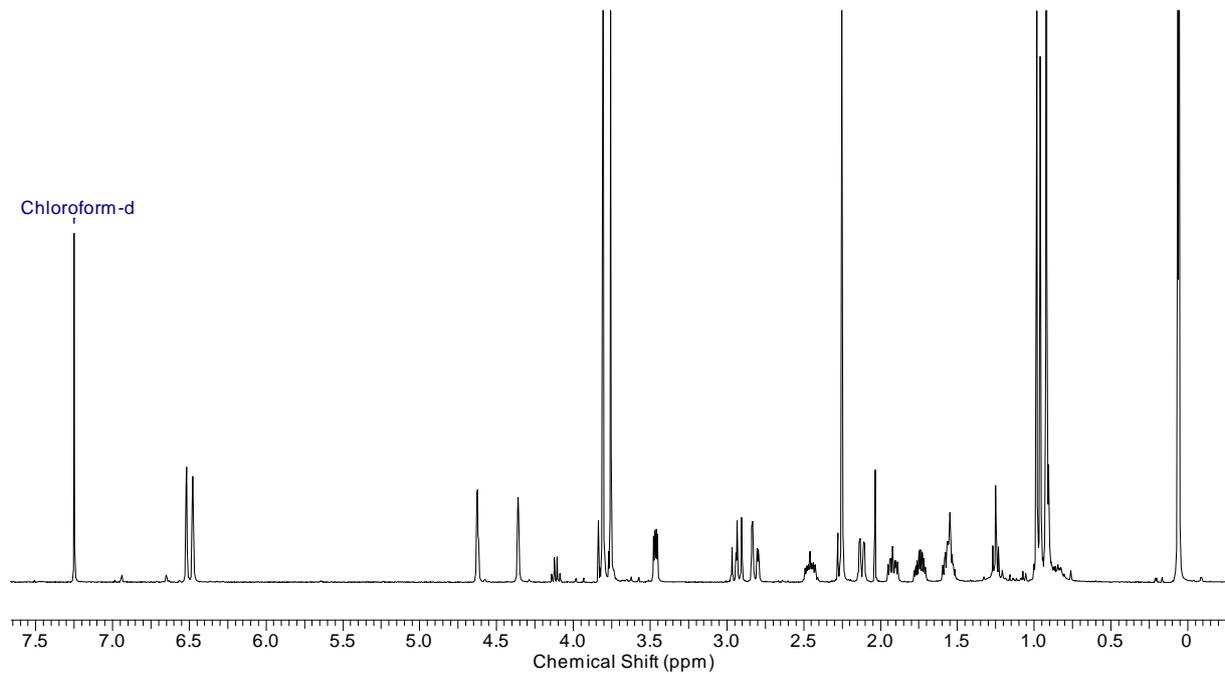
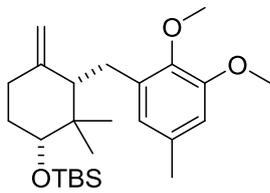
4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-(2',3'-dimethoxy-5'-methylbenzyl)-3,3-dimethylcyclohexan-1-on (4-37)

***tert*-Butyl((3-(3'-methoxy-2'-(methoxymethoxy)-5'-methylbenzyl)-2,2-dimethyl-4-methylencyclohexyl)oxy)dimethylsilan (4-38)**

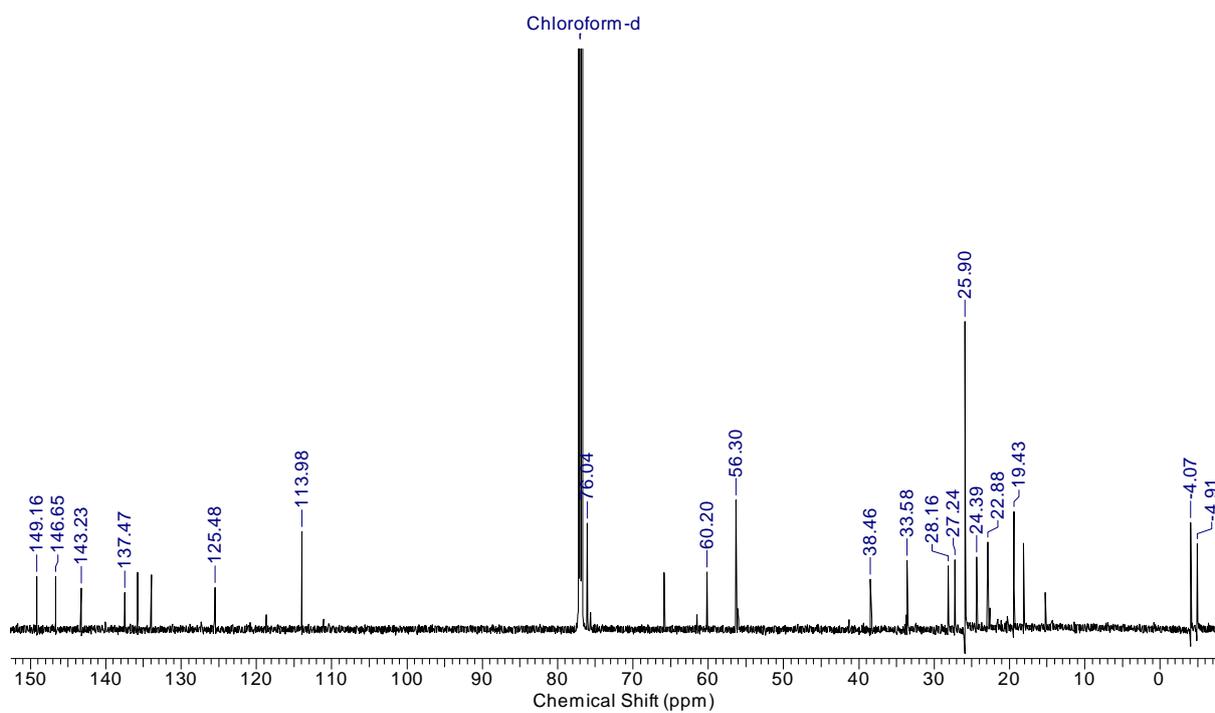
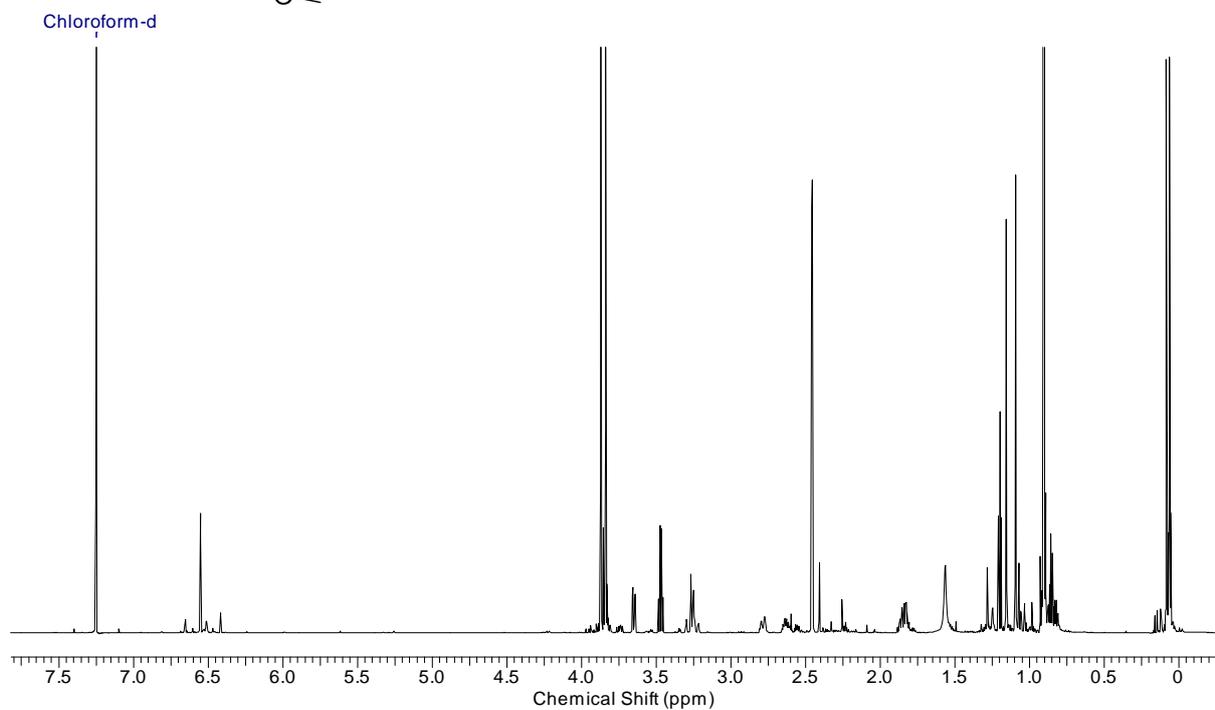
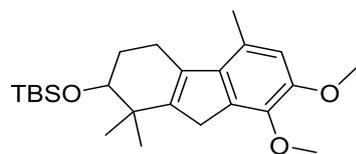


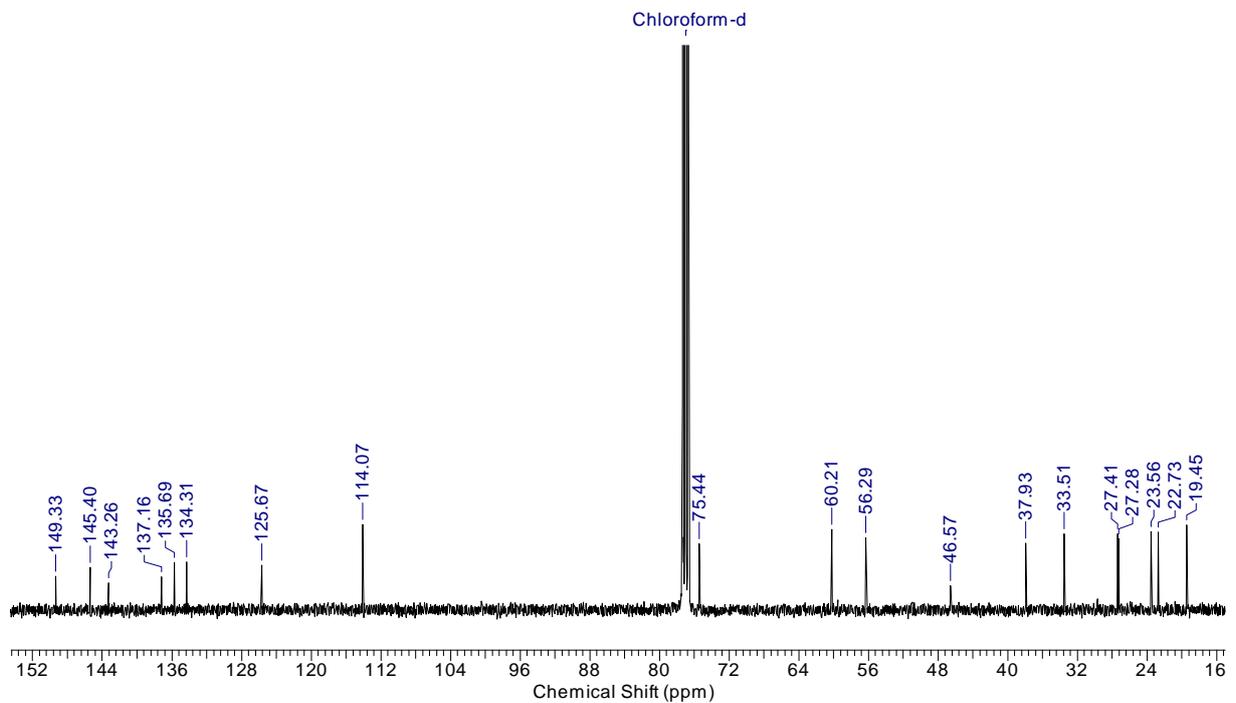
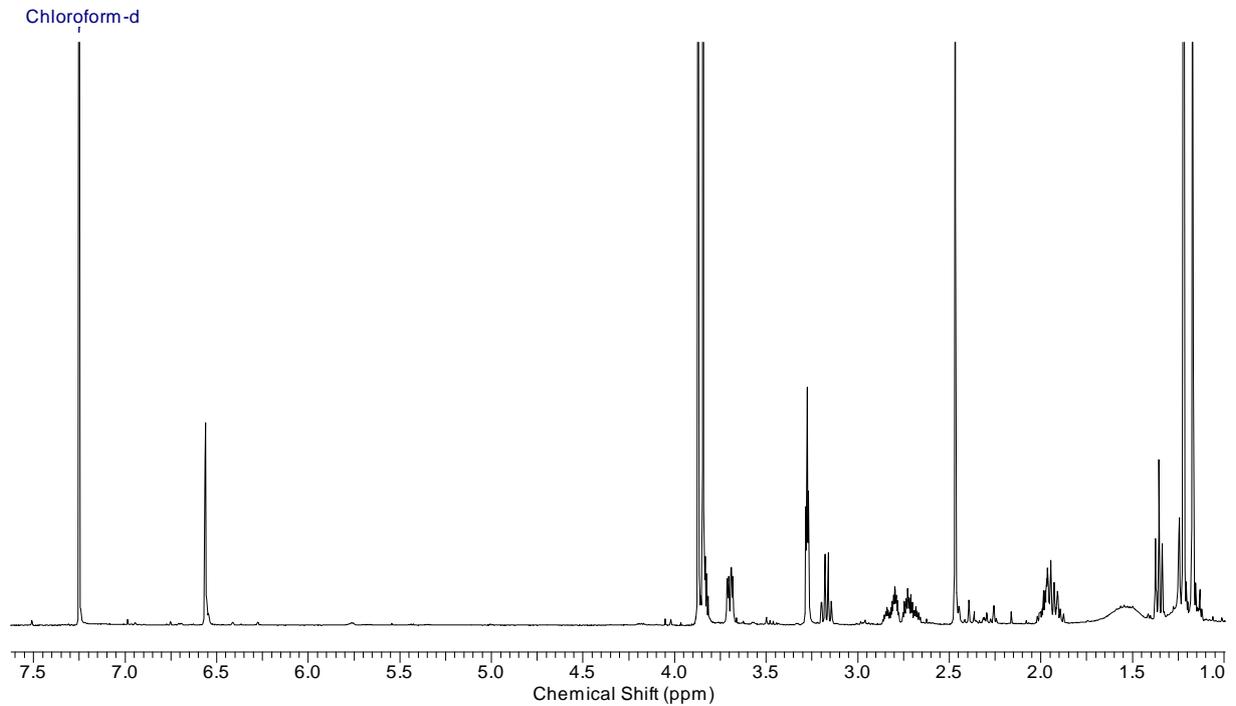
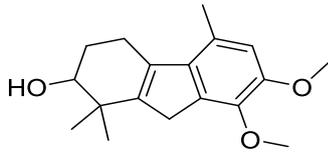
2-((3'-Hydroxy-2',2'-dimethyl-6'-methylcyclohexyl)methyl)-6-methoxy-4-methylphenol (4-43)

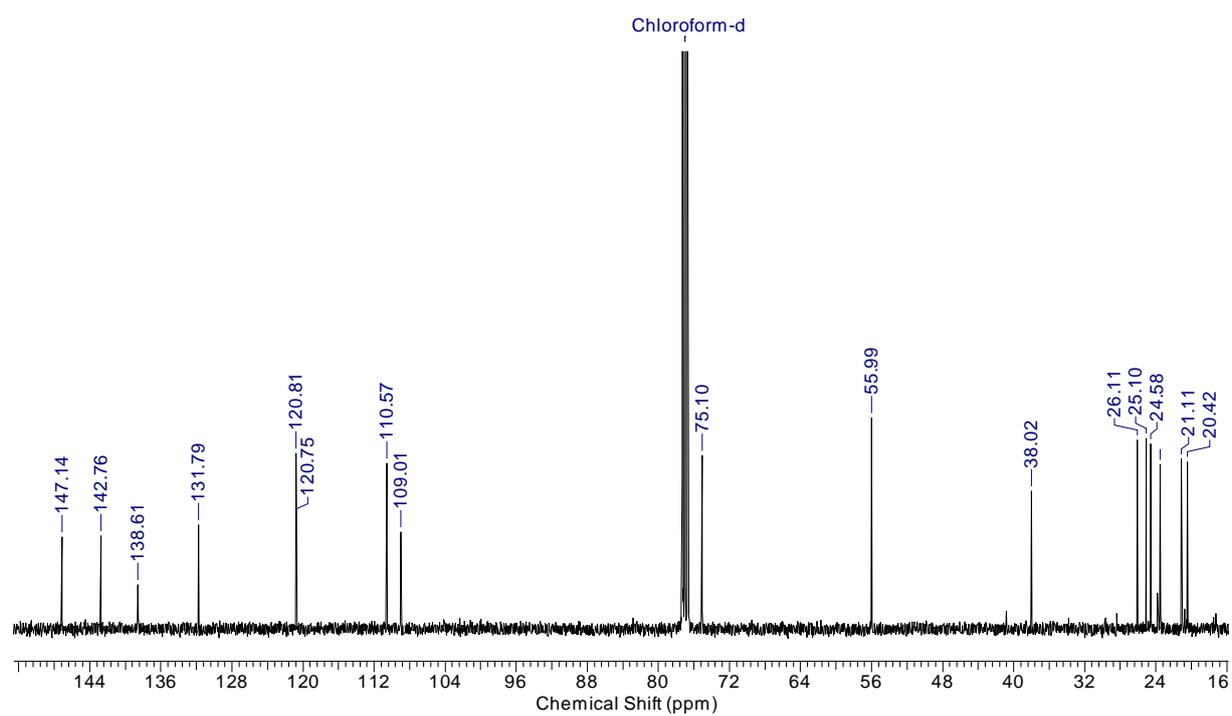
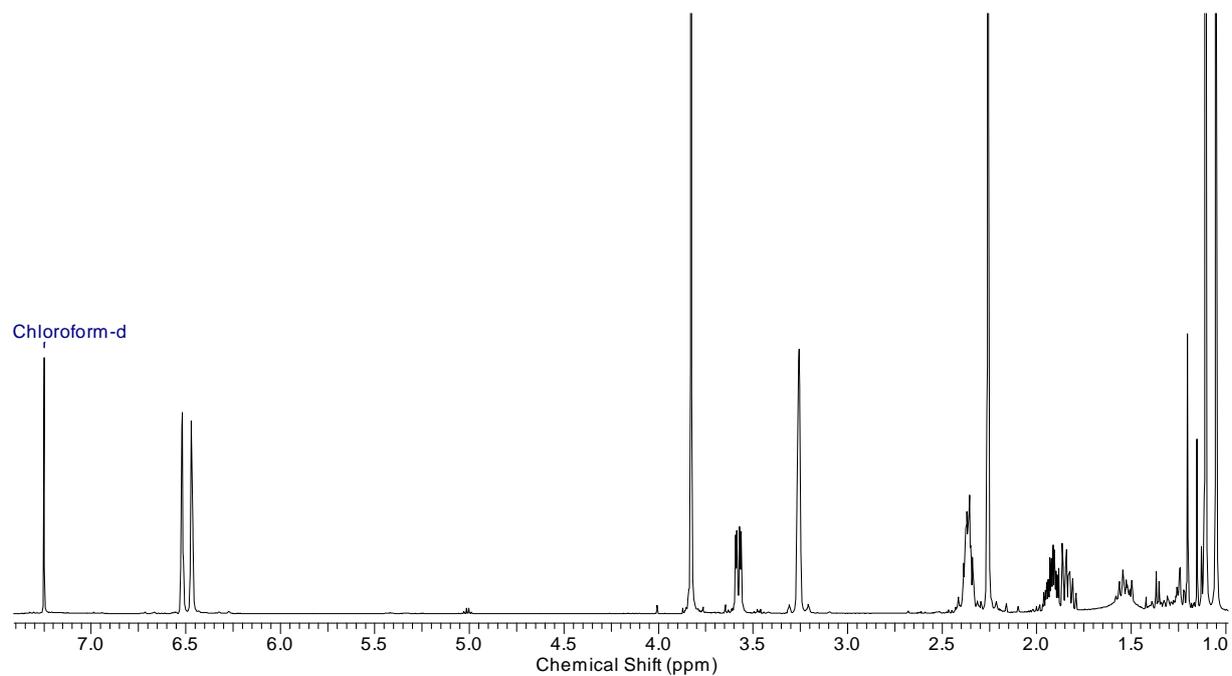
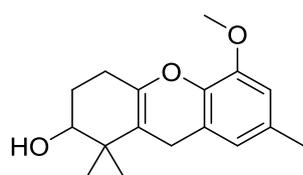
***tert*-Butyl((3-(2,3-dimethoxy-5-methylbenzyl)-2,2-dimethyl-4-methylcyclohexyl)oxy)-dimethylsilan (4-44)**



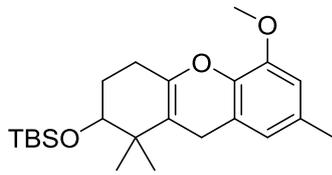
***tert*-Butyl((7,8-dimethoxy-1,1,5-trimethyl-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-fluoren-2-yl)oxy)-dimethylsilan (4-51)**



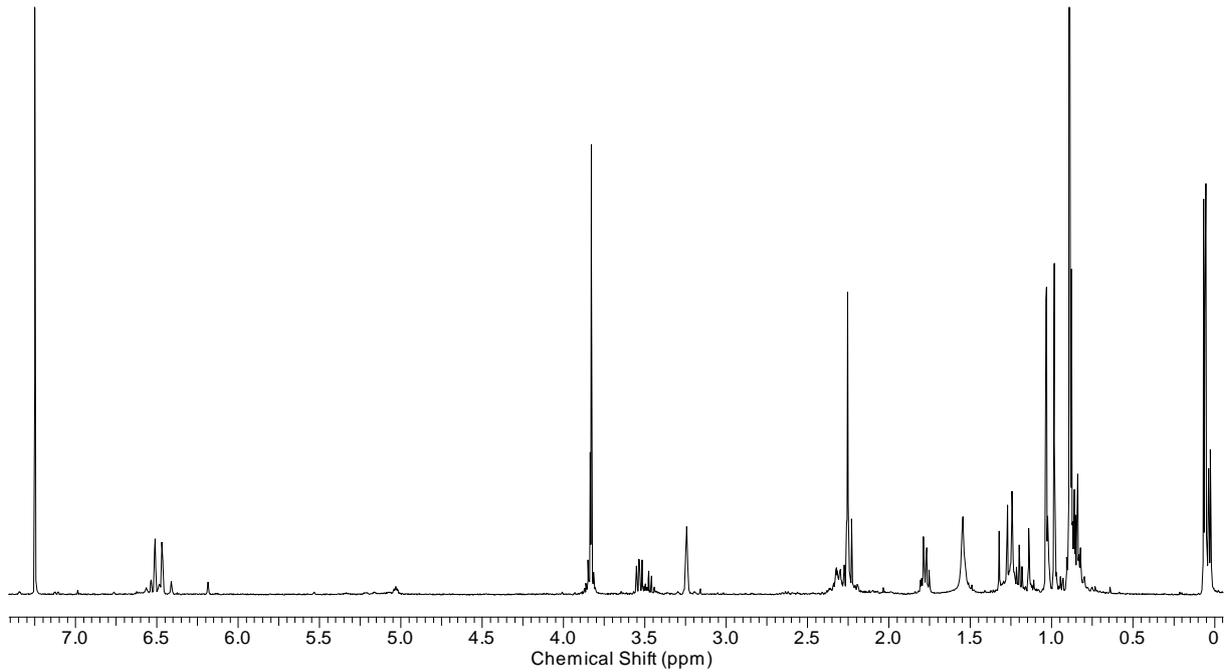
7,8-Dimethoxy-1,1,5-trimethyl-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-fluoren-2-ol (4-50)

5-Methoxy-1,1,7-trimethyl-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-xanthen-2-ol (4-45)

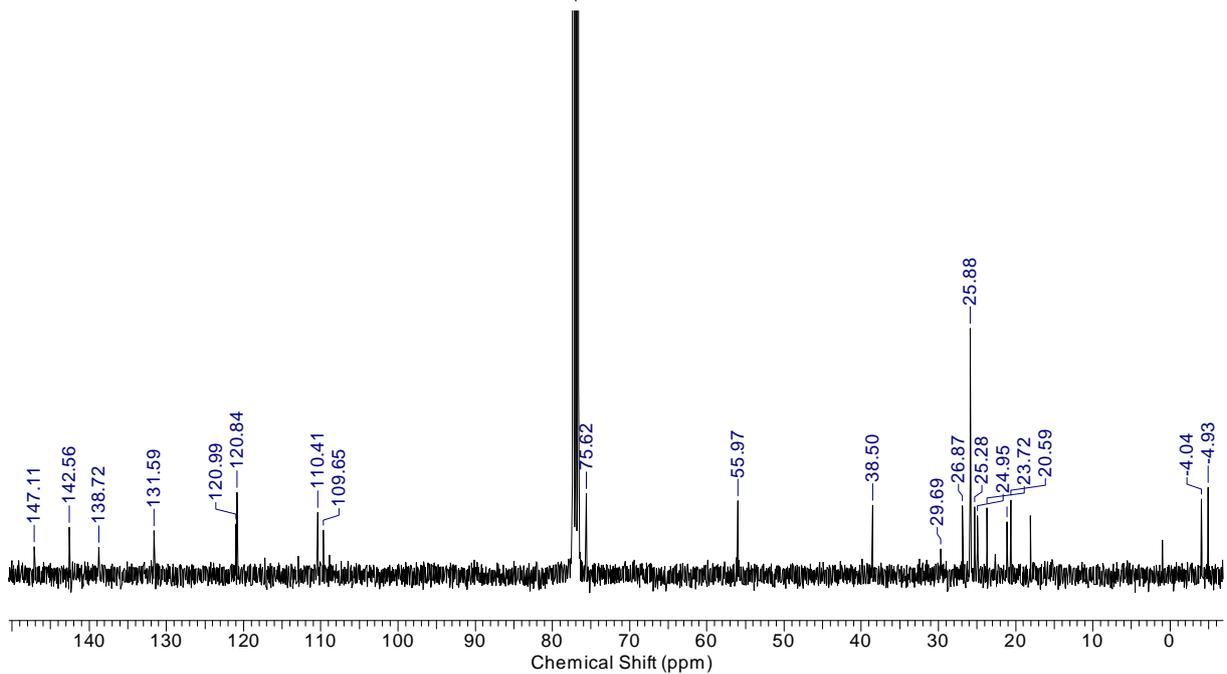
***tert*-Butyl((5-methoxy-1,1,7-trimethyl-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-xanthen-2-yl)oxy)-
dimethylsilan (4-49)**

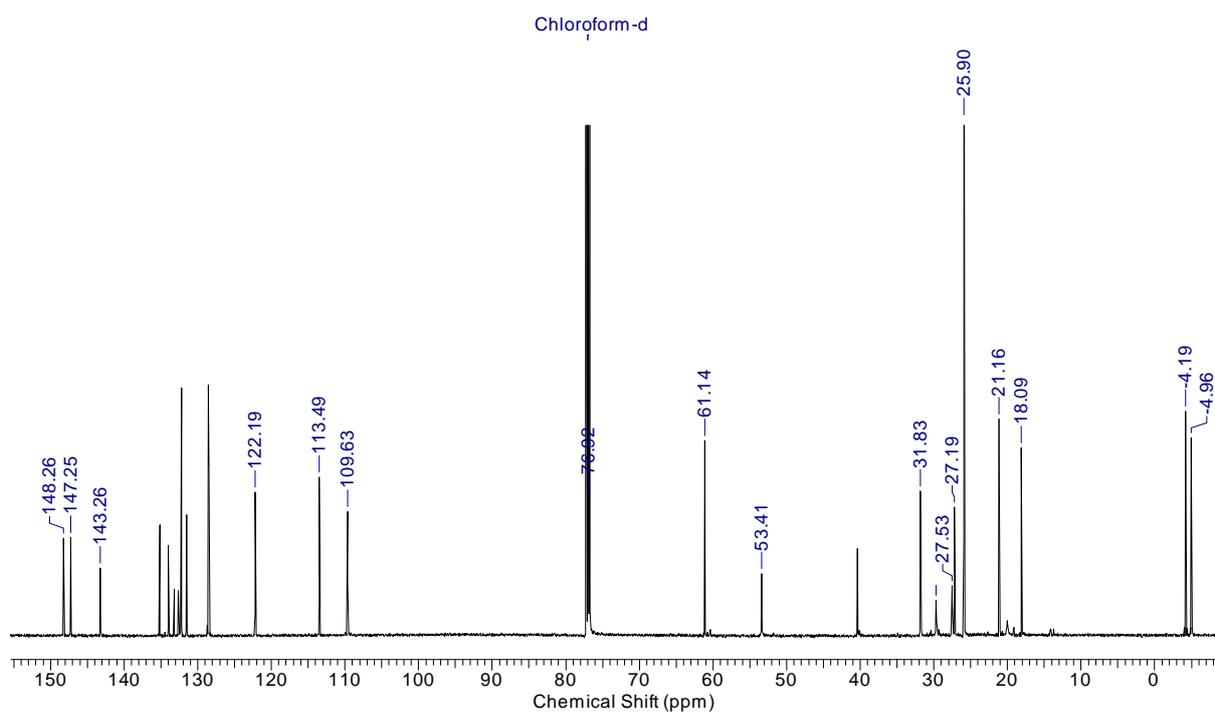
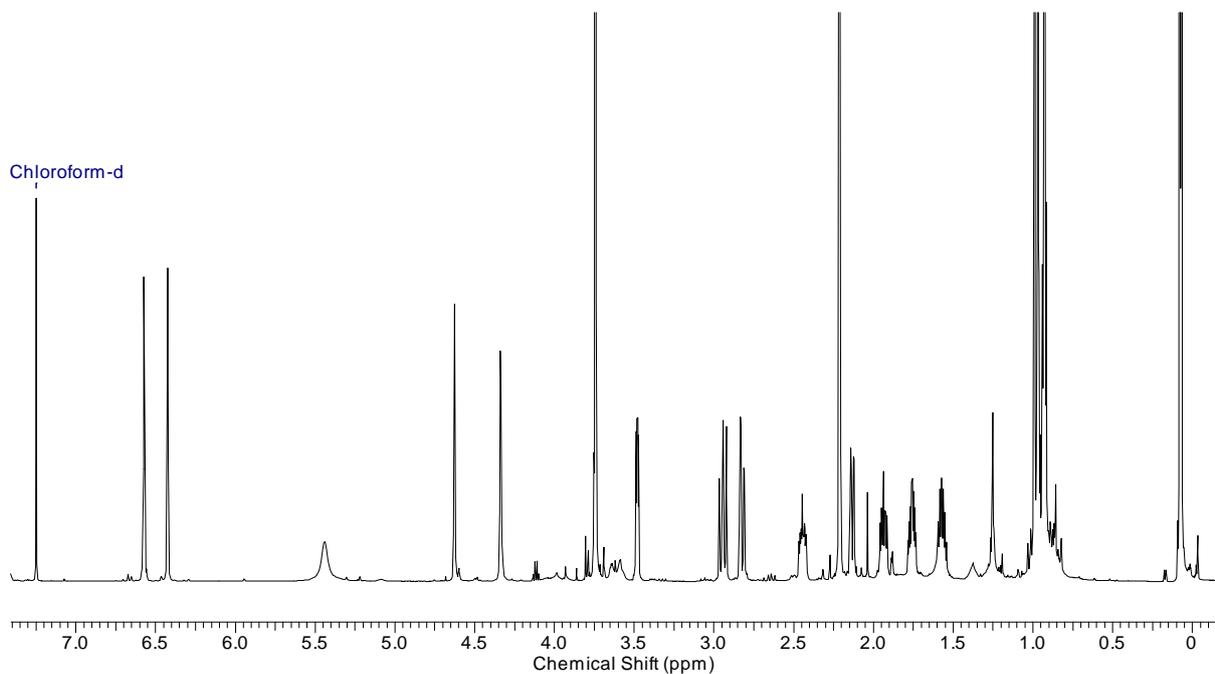
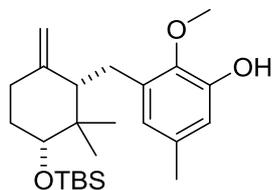


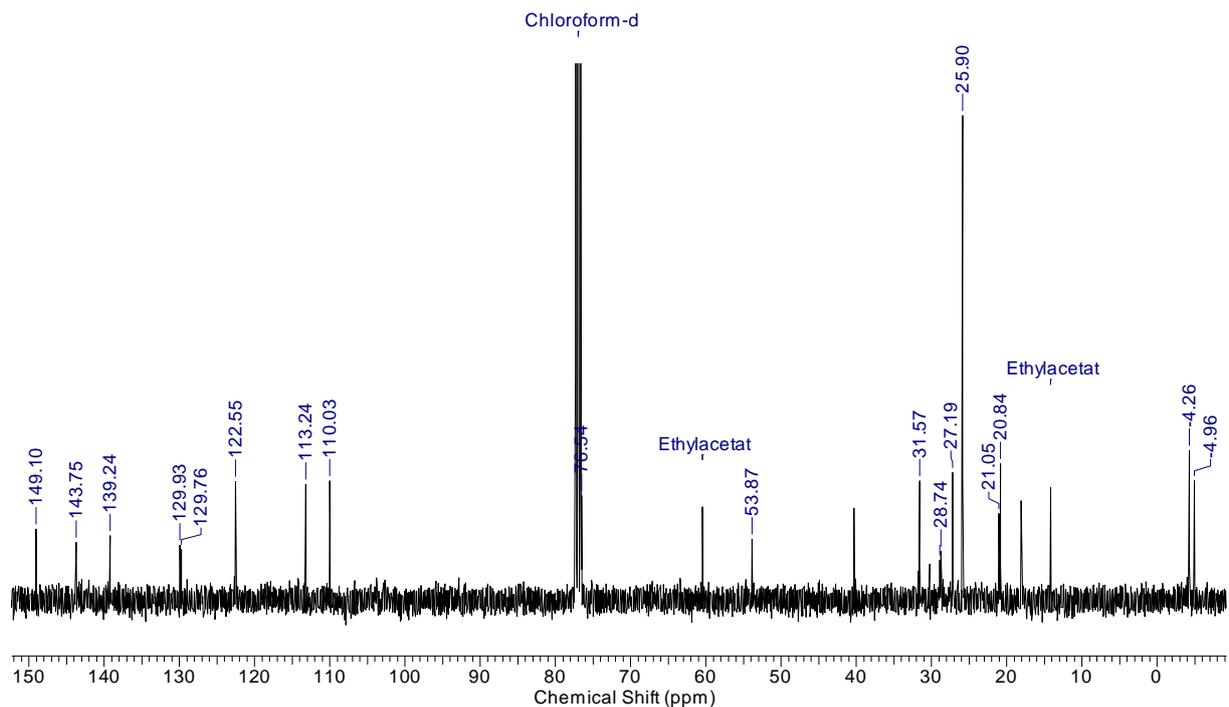
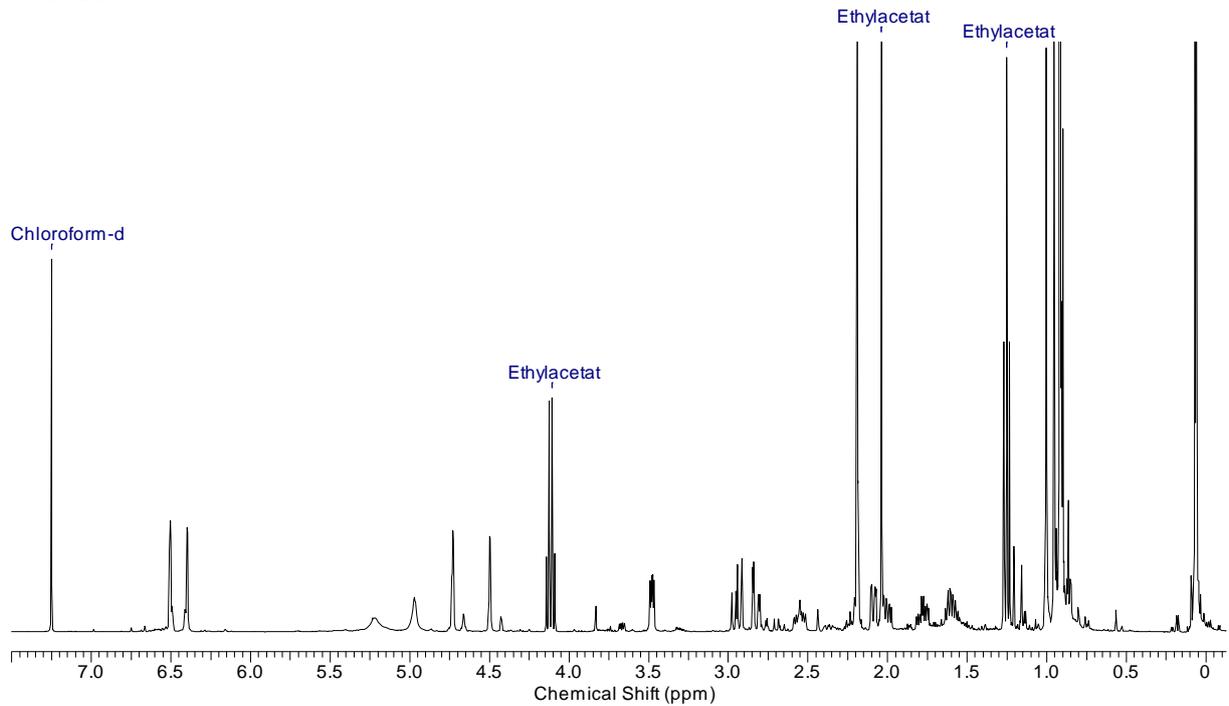
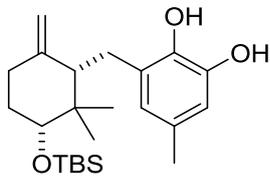
Chloroform-d



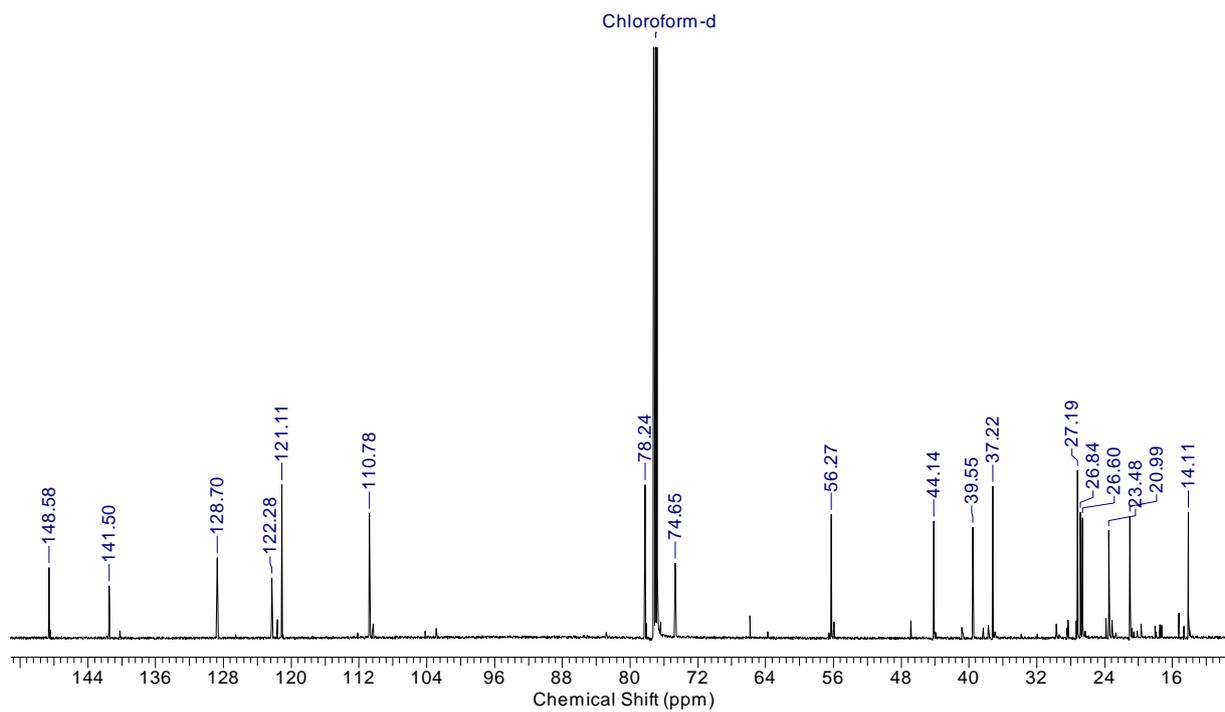
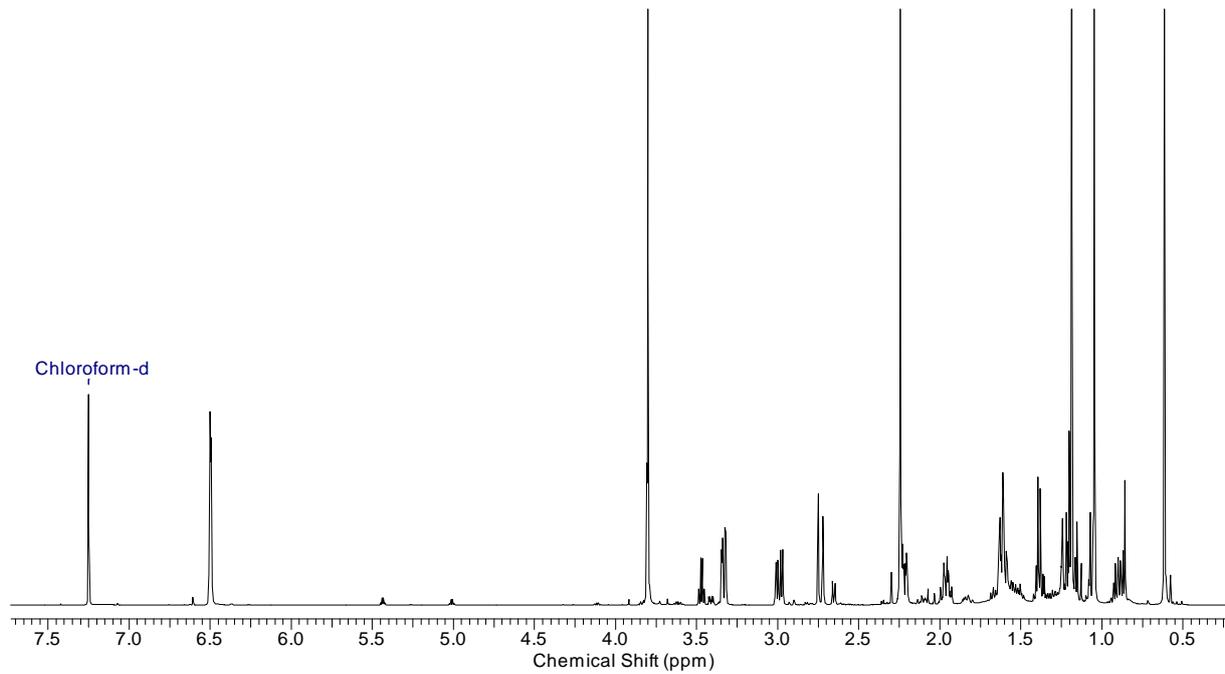
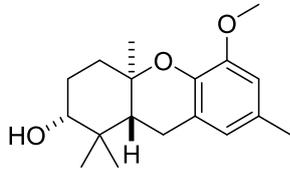
Chloroform-d

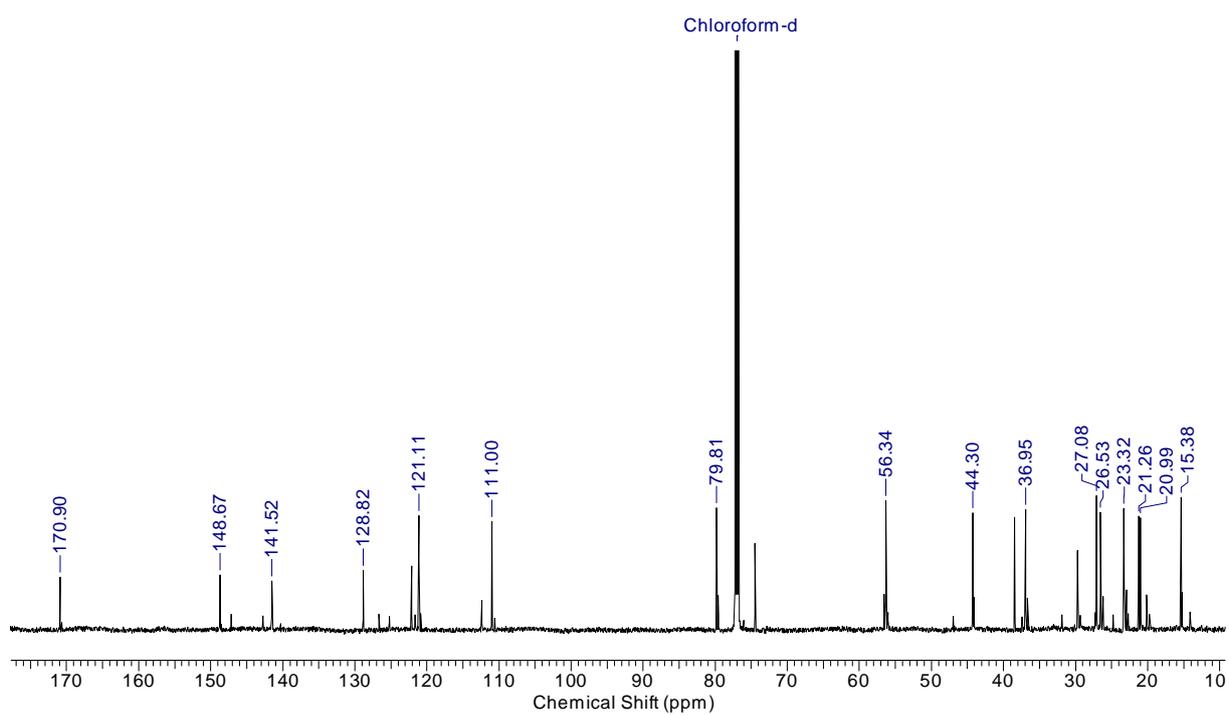
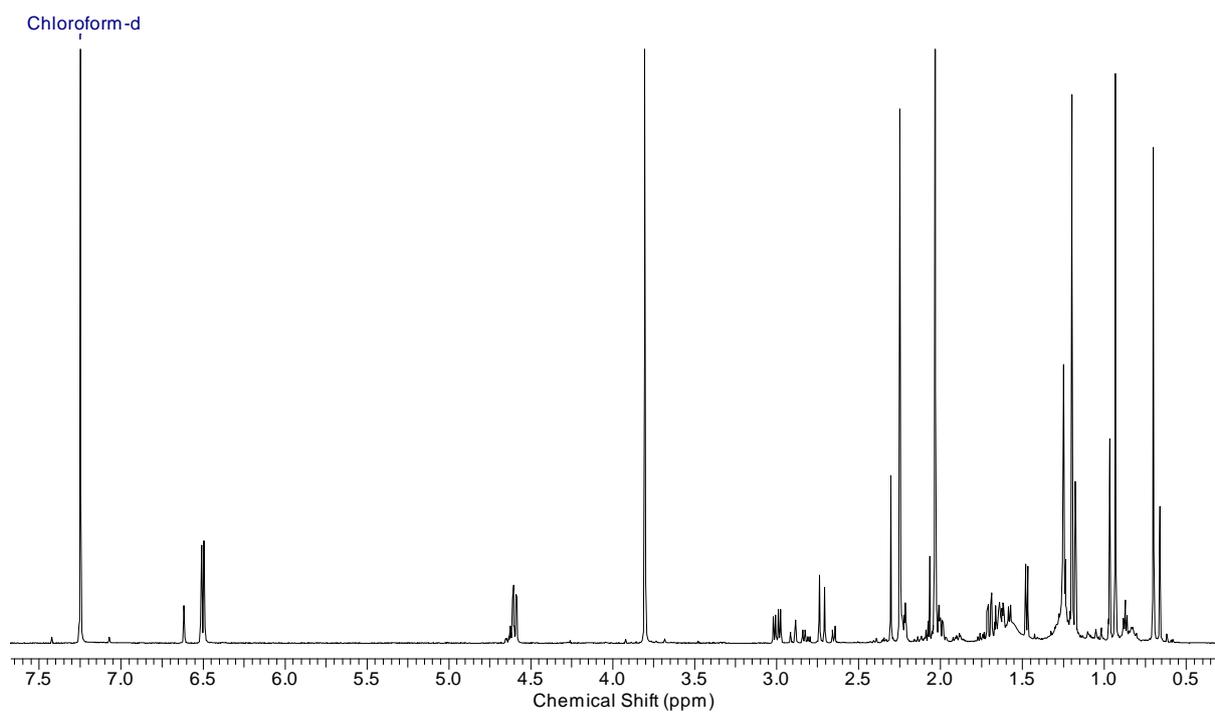
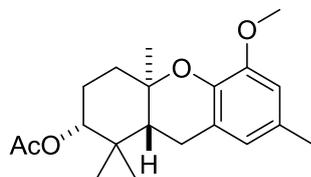


3-((3'-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2',2'-dimethyl-6'-methylcyclohexyl)methyl)-2-methoxy-5-methylphenol (4-57)

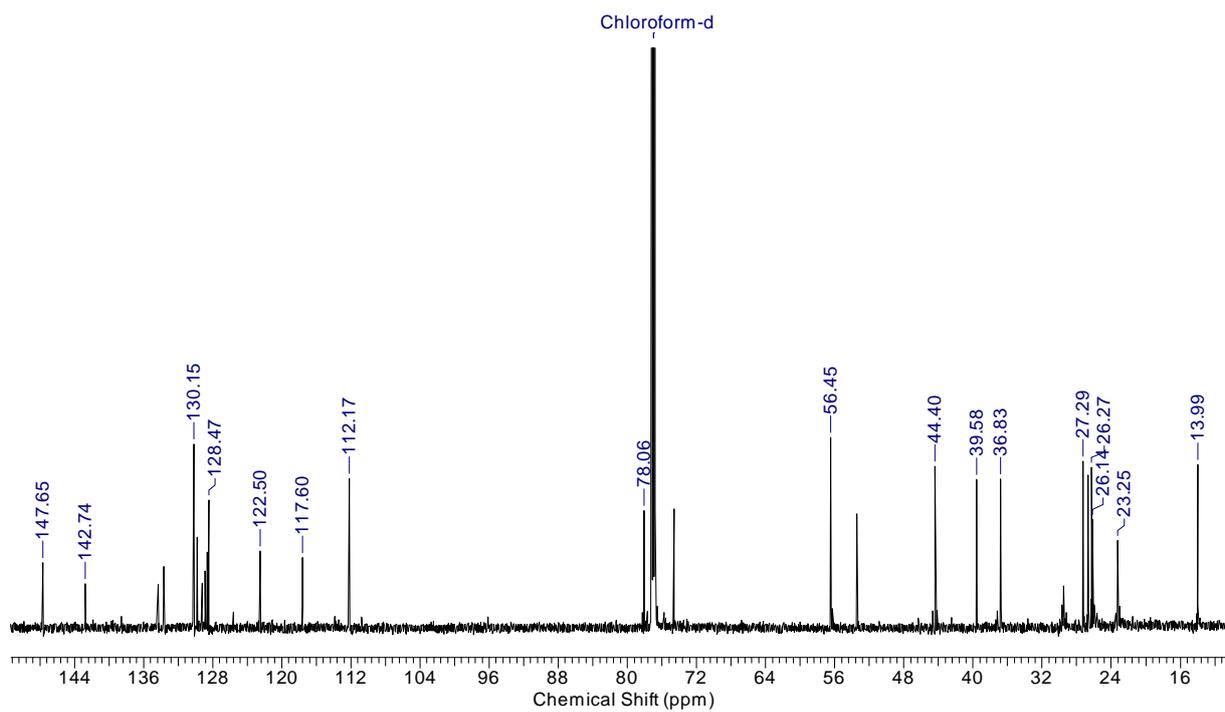
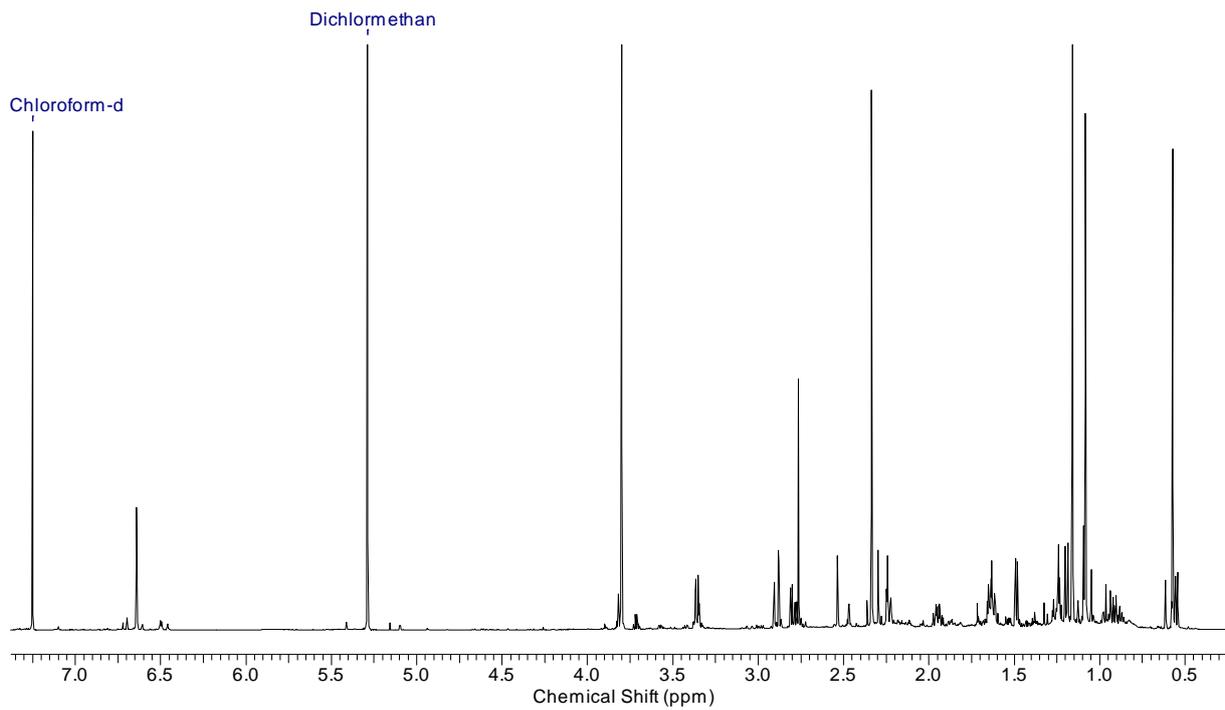
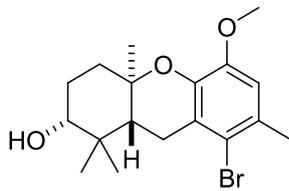
3-((3'-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2',2'-dimethyl-6'-methylcyclohexyl)methyl)-5-methyl-1,2-dihydroxybenzol (4-58)

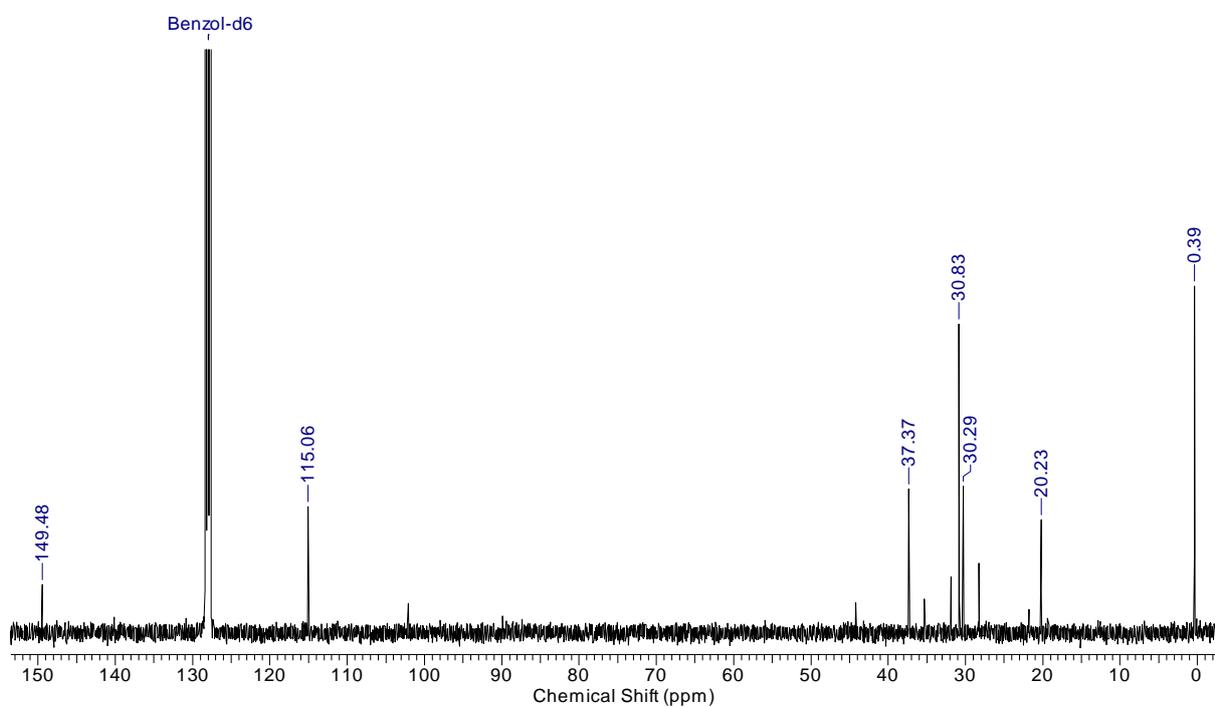
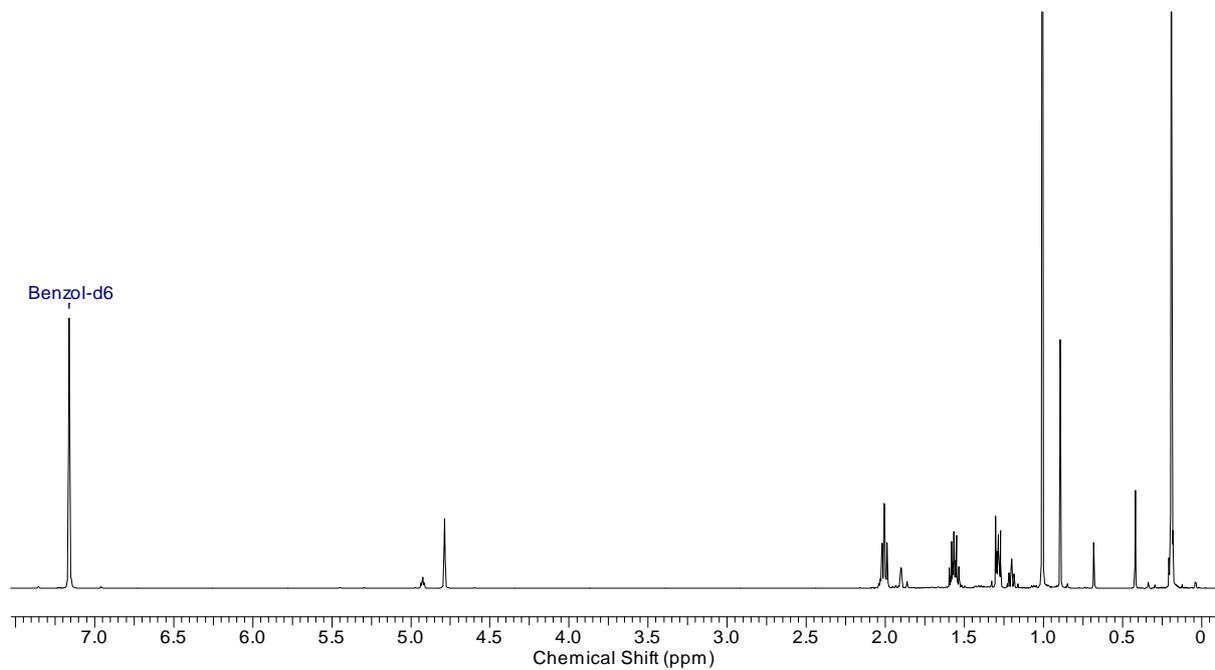
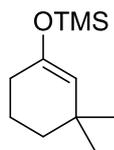
(2*R*,4*aR*,9*aR*)-5-Methoxy-1,1,4*a*,7-tetramethyl-2,3,4,4*a*,9,9*a*-hexahydro-1*H*-xanthen-2-ol
(4-41)

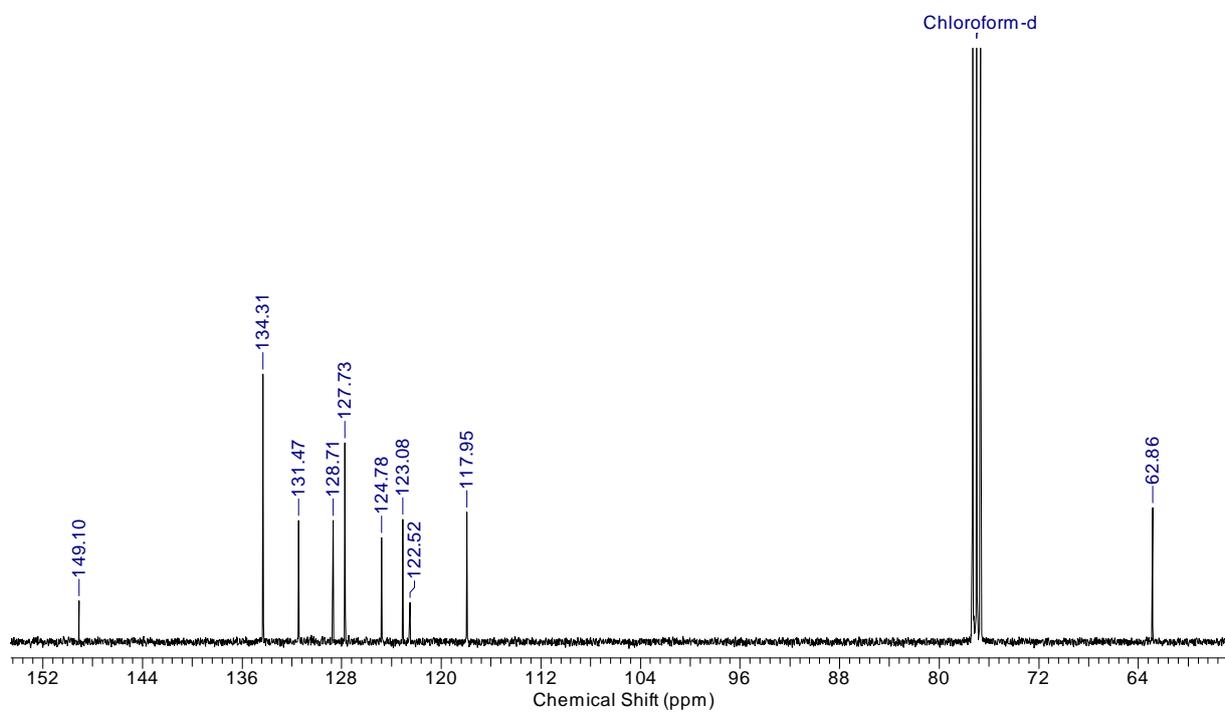
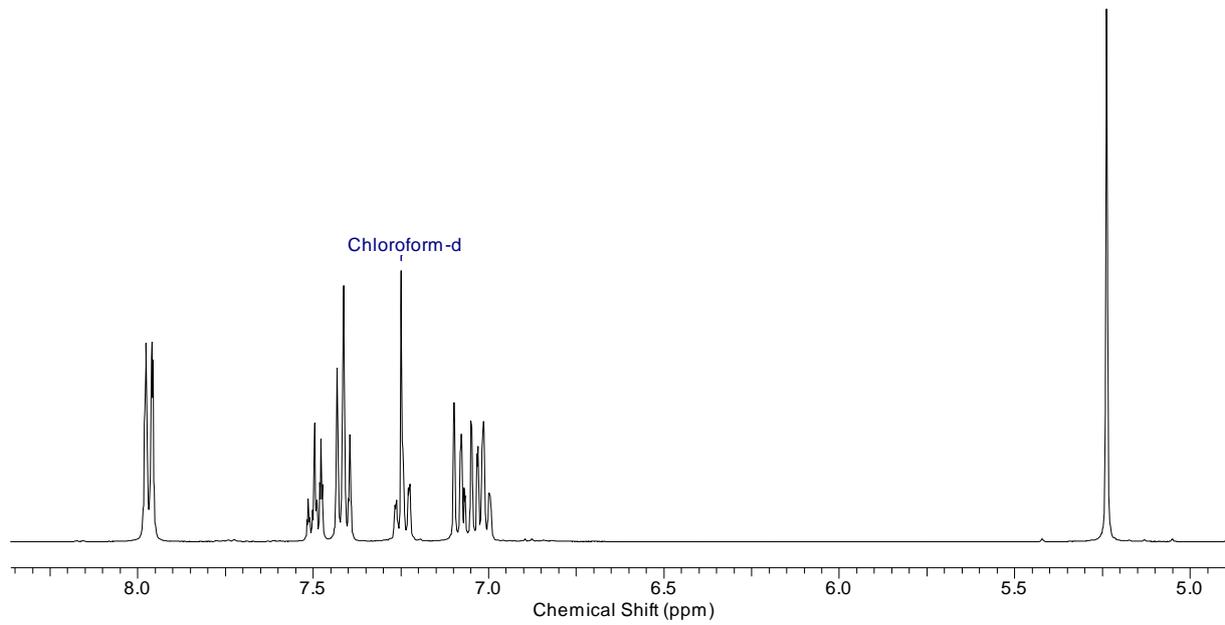
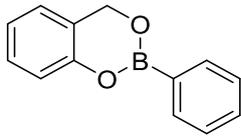


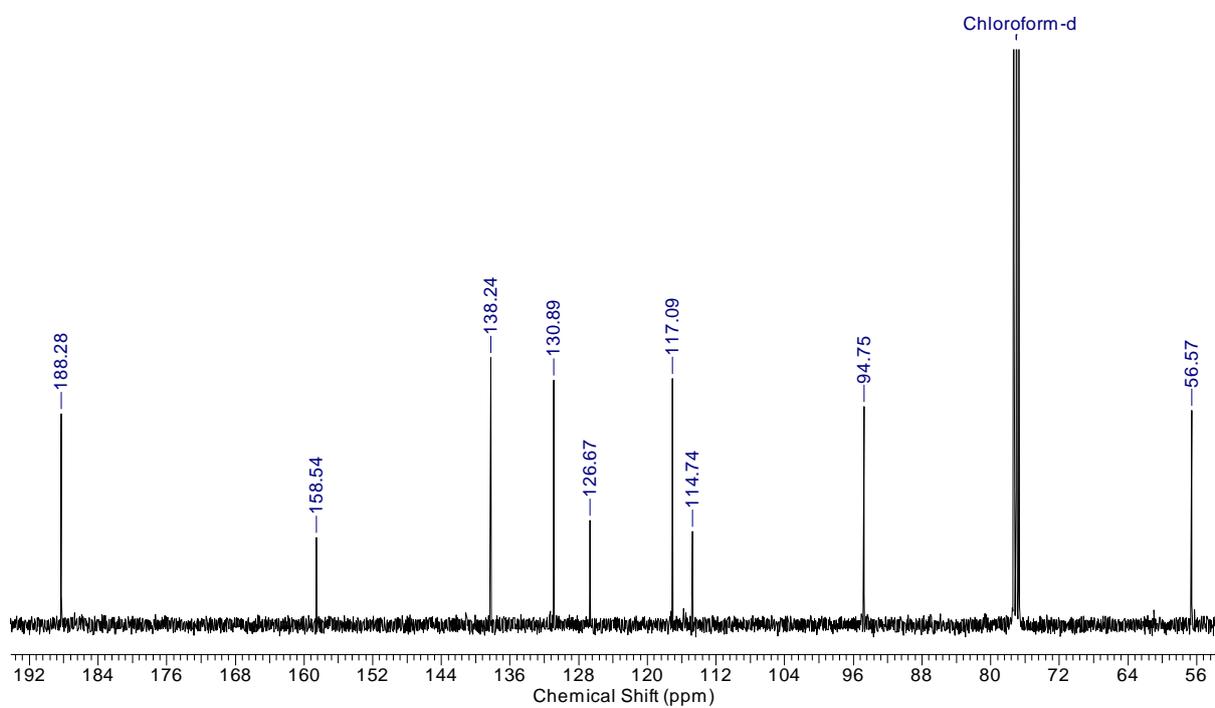
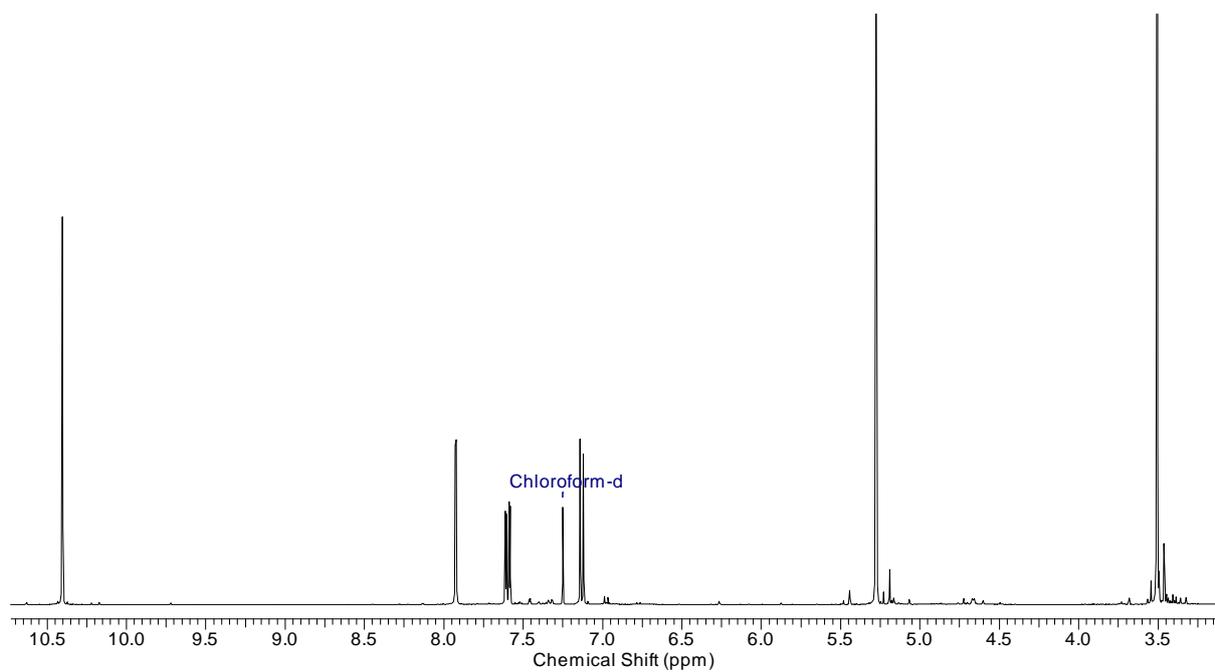
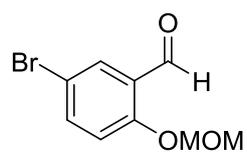
(2*R*,4*aR*,9*aR*)-5-Methoxy-1,1,4*a*,7-tetramethyl-2,3,4,4*a*,9,9*a*-hexahydro-1*H*-xanthen-2-yl-acetat (4-59)

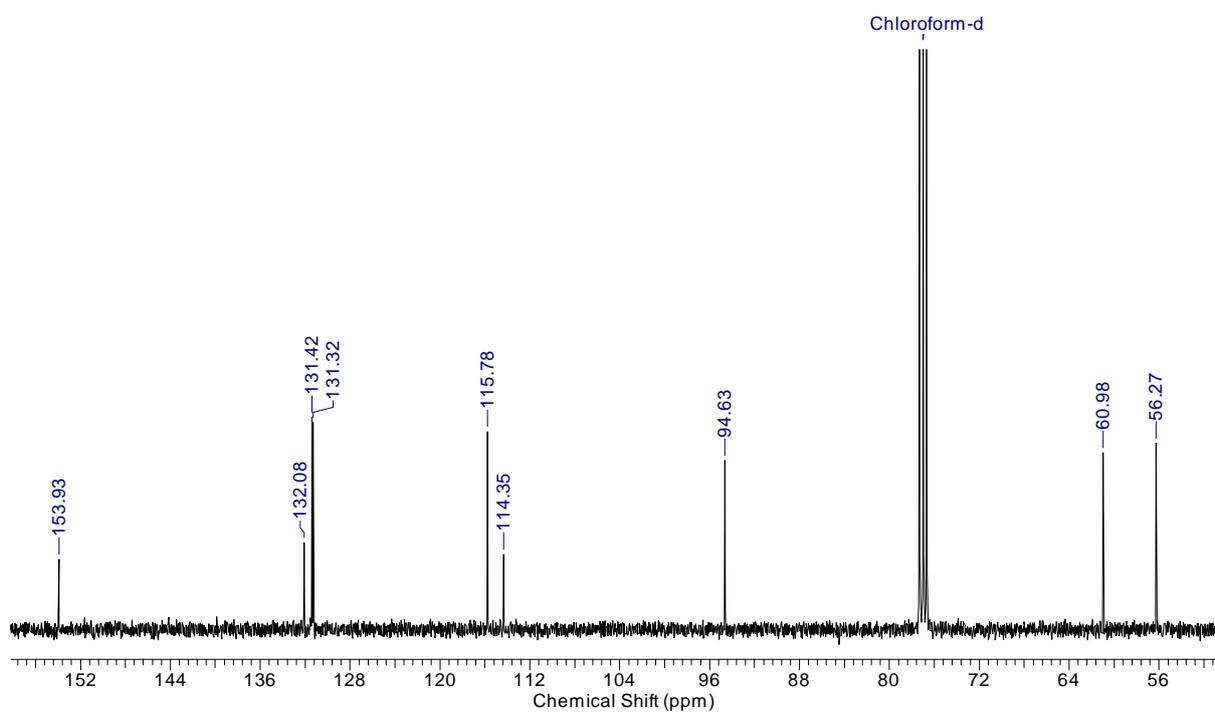
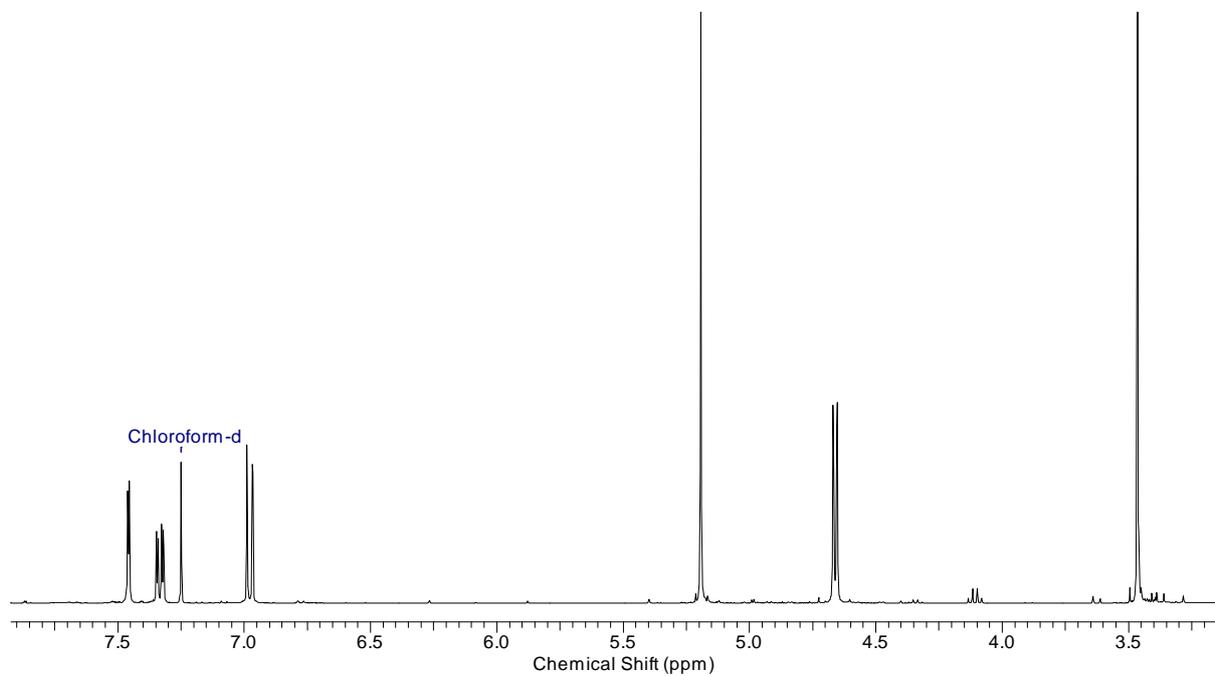
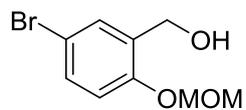
(2*R*,4*aR*,9*aR*)-8-Bromo-5-methoxy-1,1,4*a*,7-tetramethyl-2,3,4,4*a*,9,9*a*-hexahydro-1*H*-xanthen-2-ol (4-62)

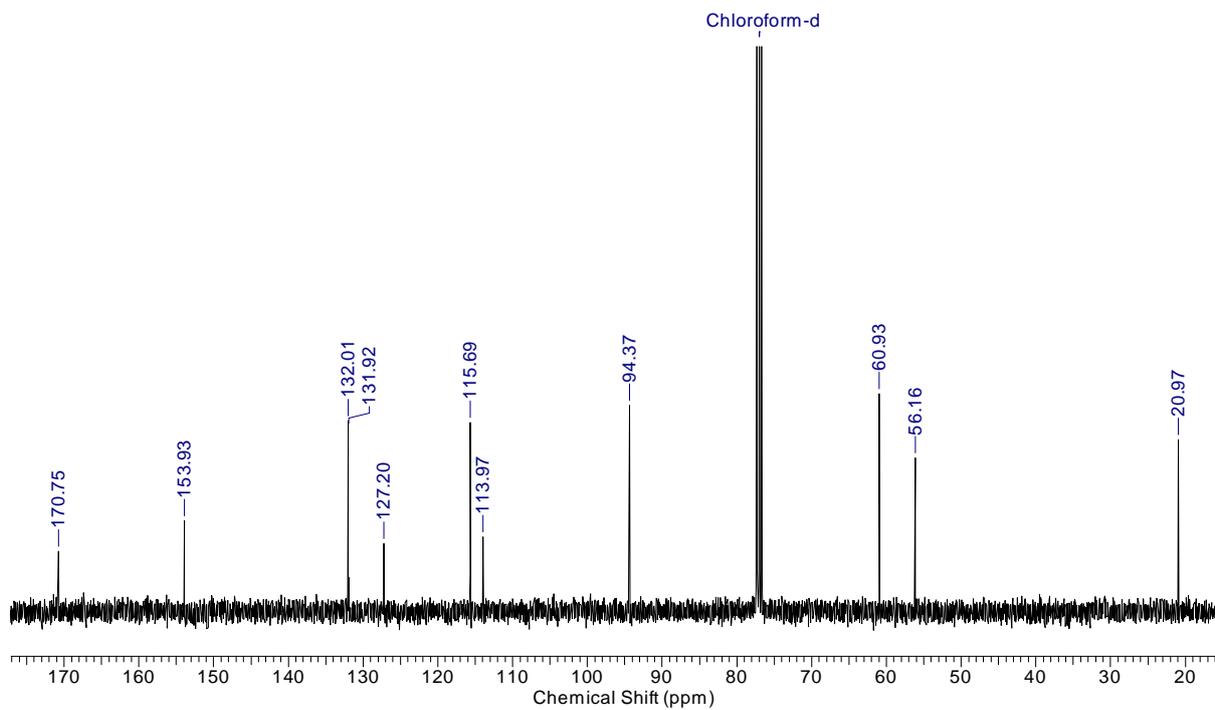
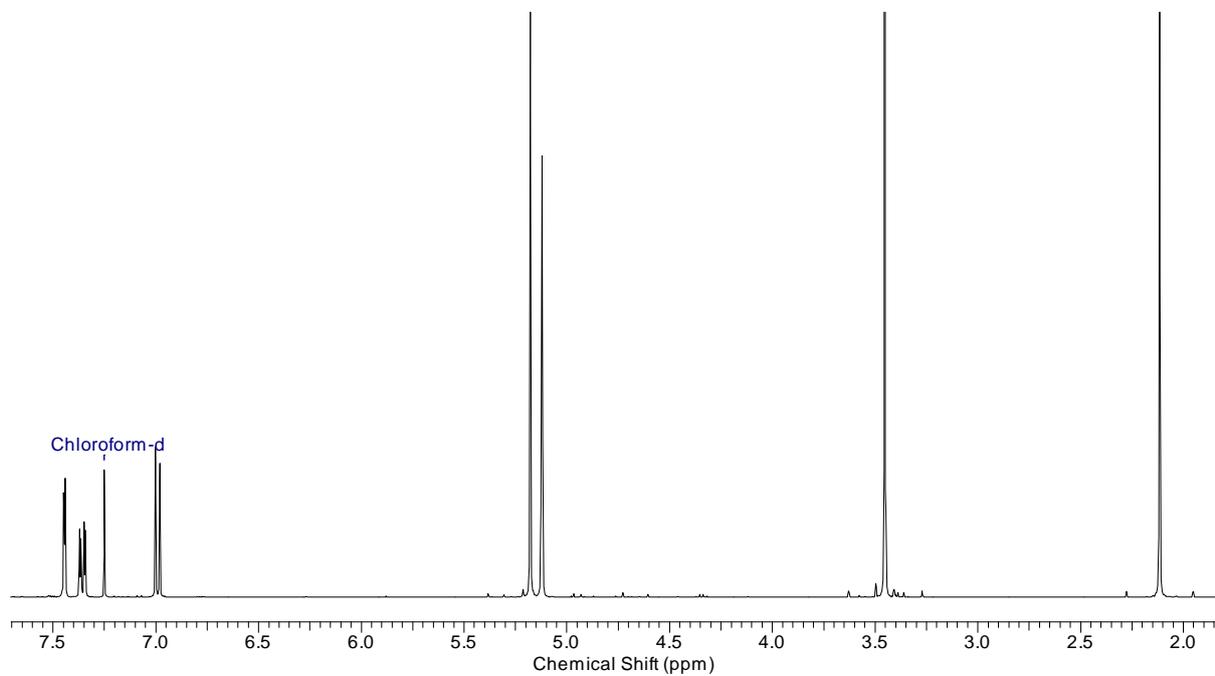
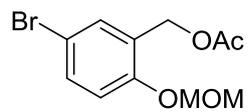


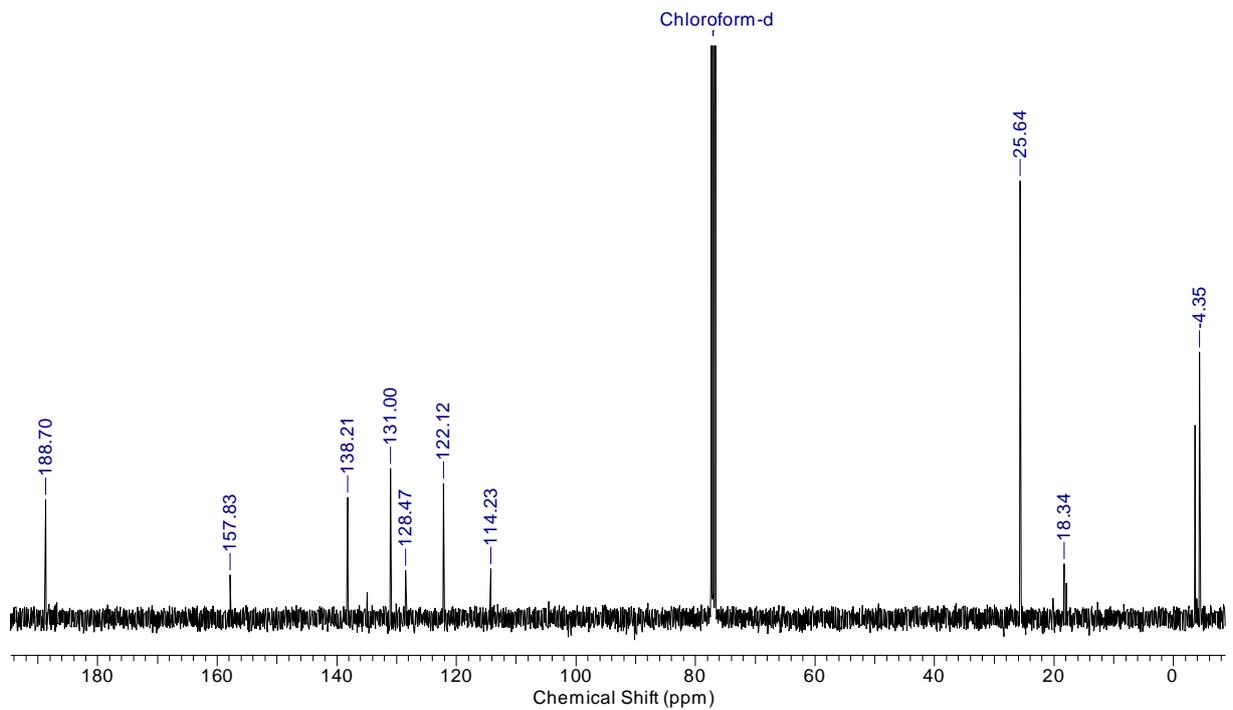
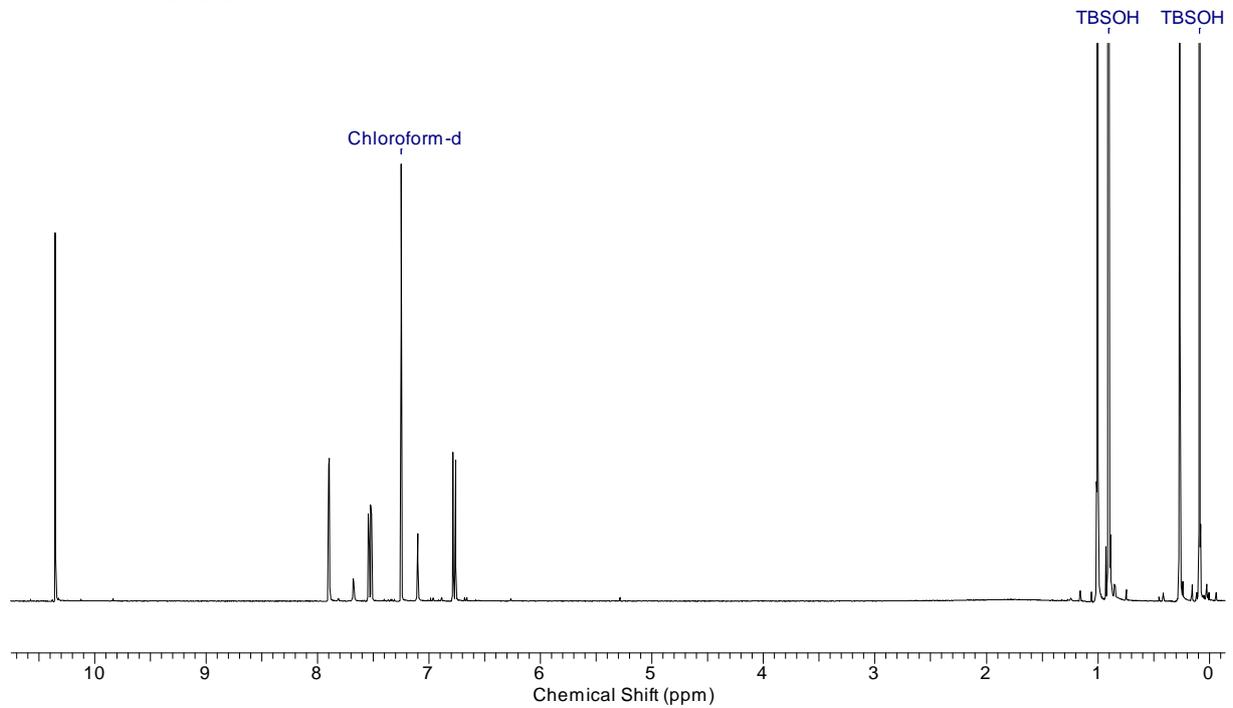
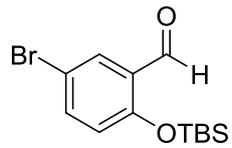
((3,3-Dimethylcyclohex-1-en-1-yl)oxy)trimethylsilan (3-4)

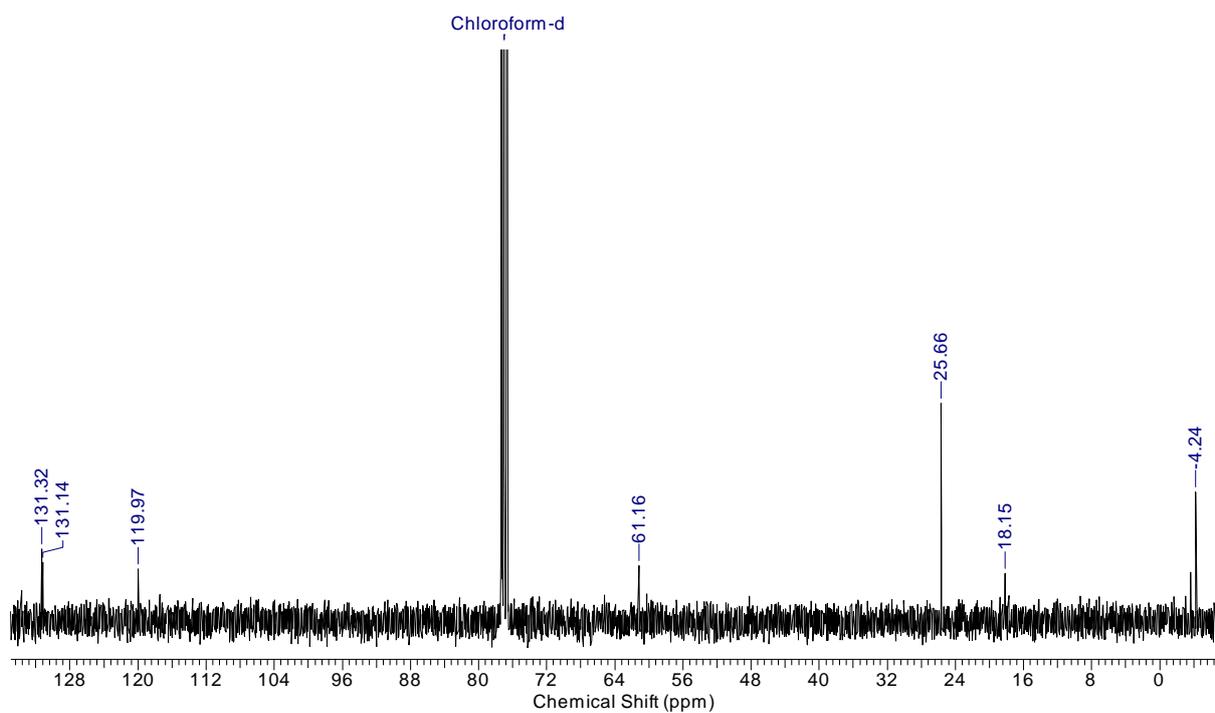
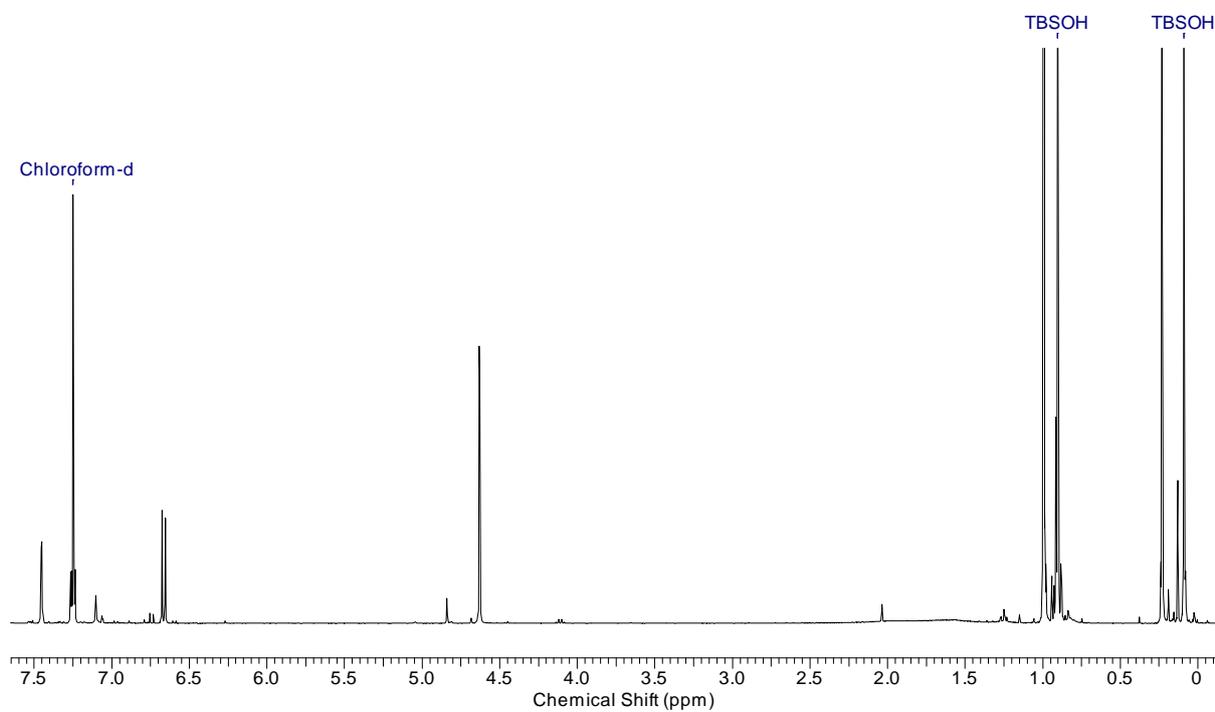
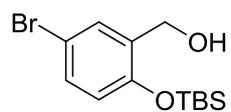
2-Phenyl-4*H*-benzo[*d*][1,3,2]dioxaborinin (4-69)

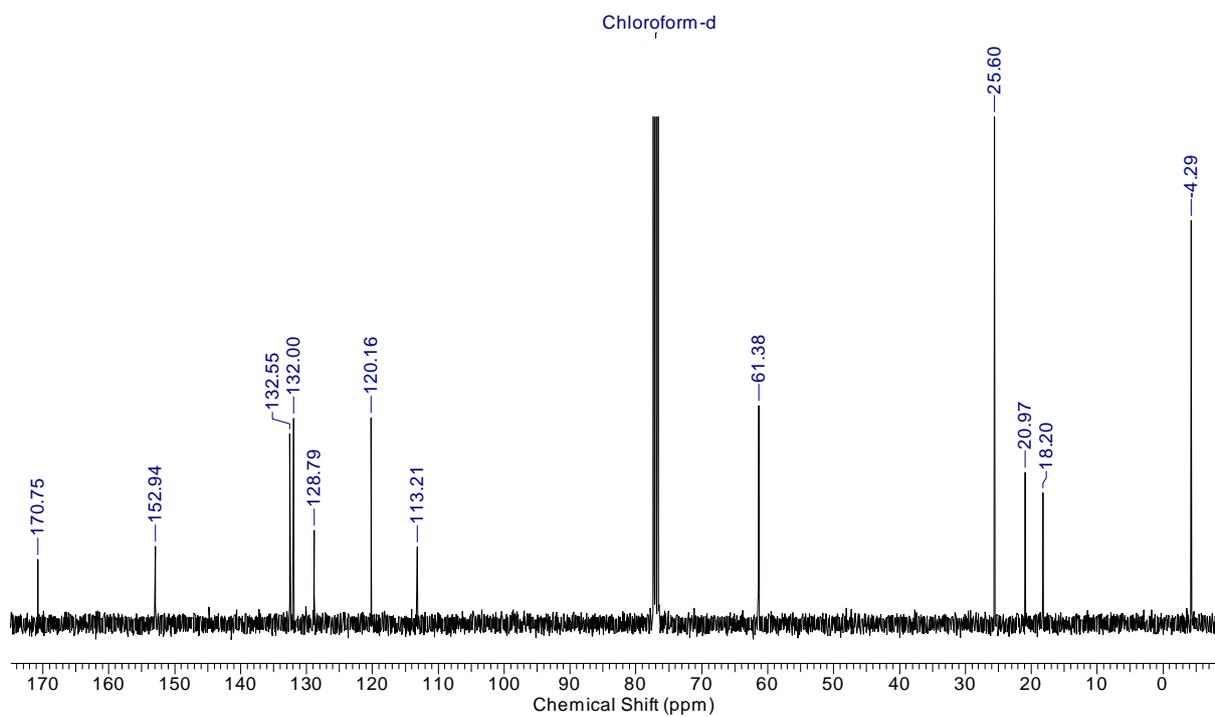
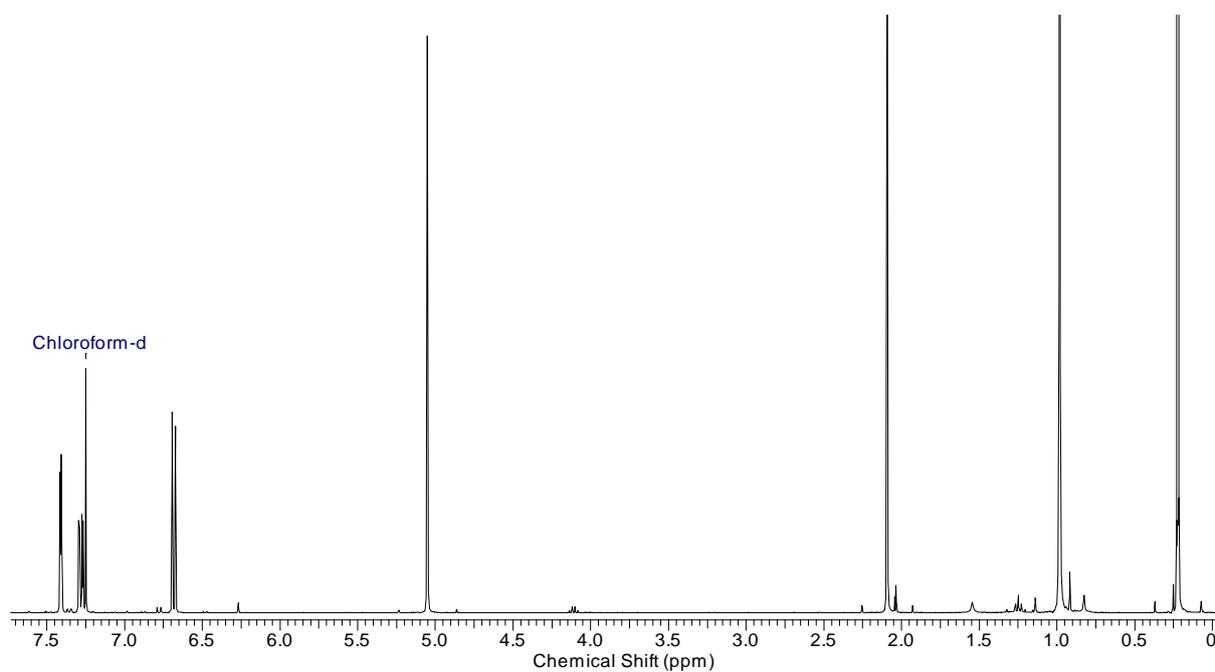
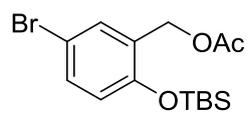
5-Bromo-2-(methoxymethoxy)benzaldehyd (4-77)

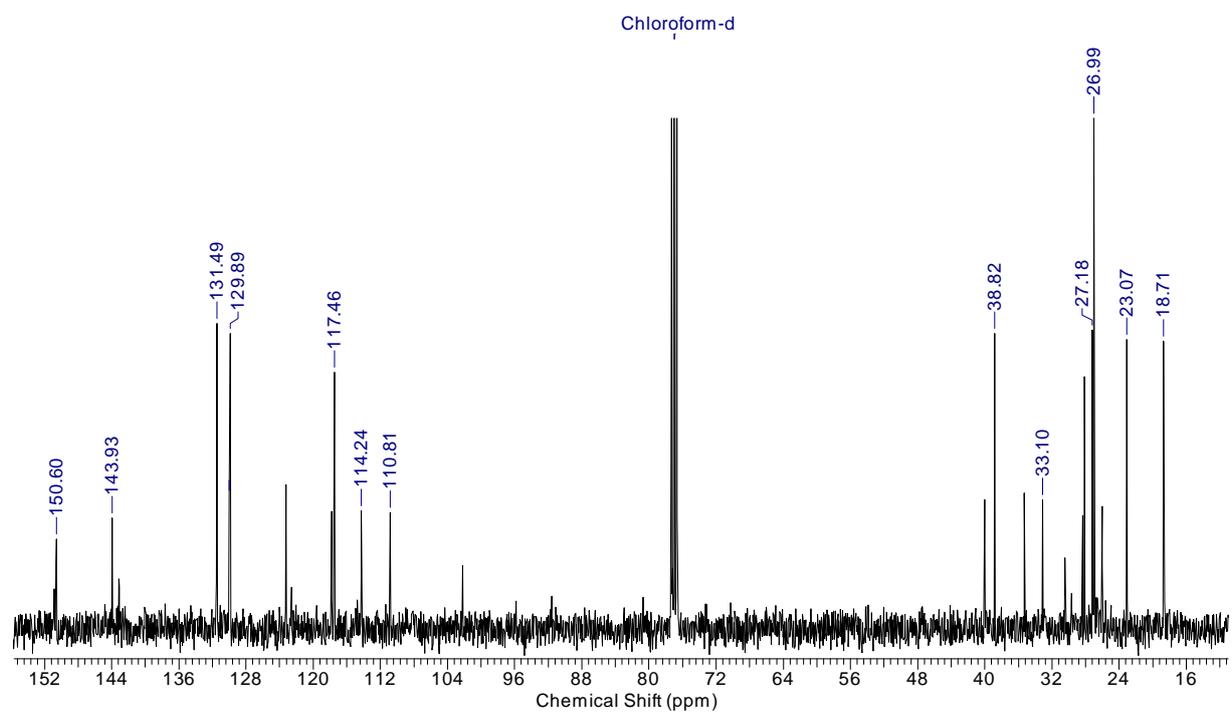
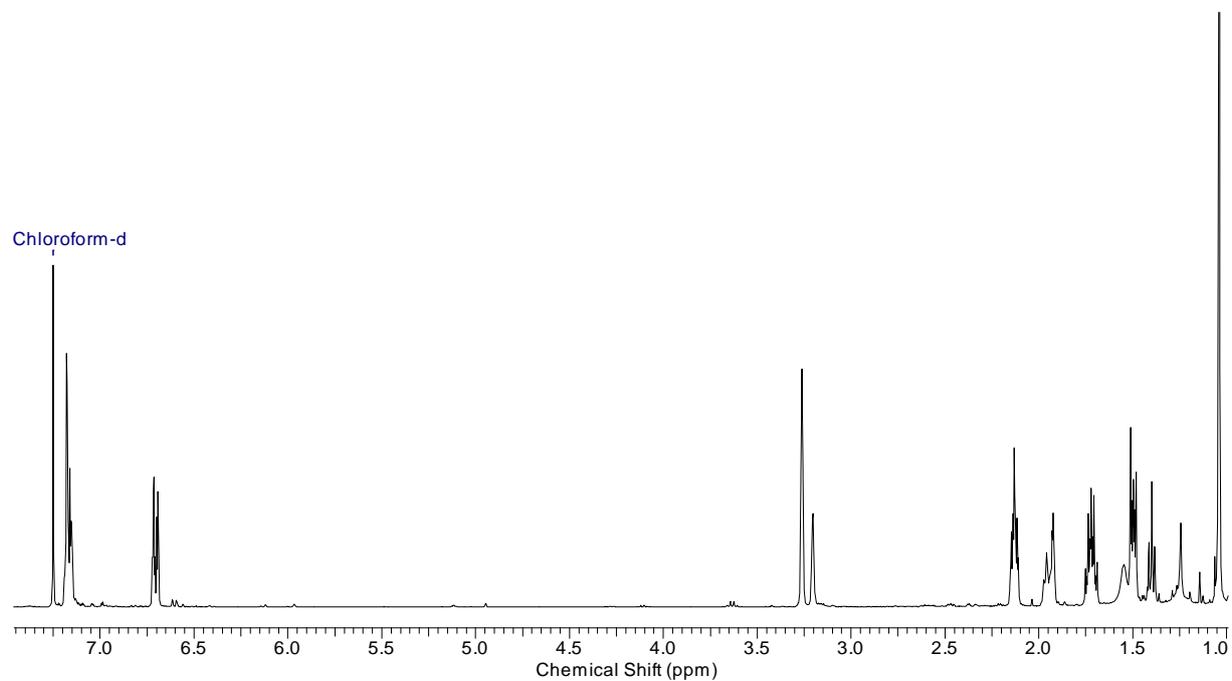
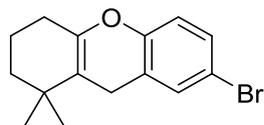
(5-Bromo-2-(methoxymethoxy)phenyl)methanol (4-79)

5-Bromo-2-(methoxymethoxy)benzylacetat (4-81)

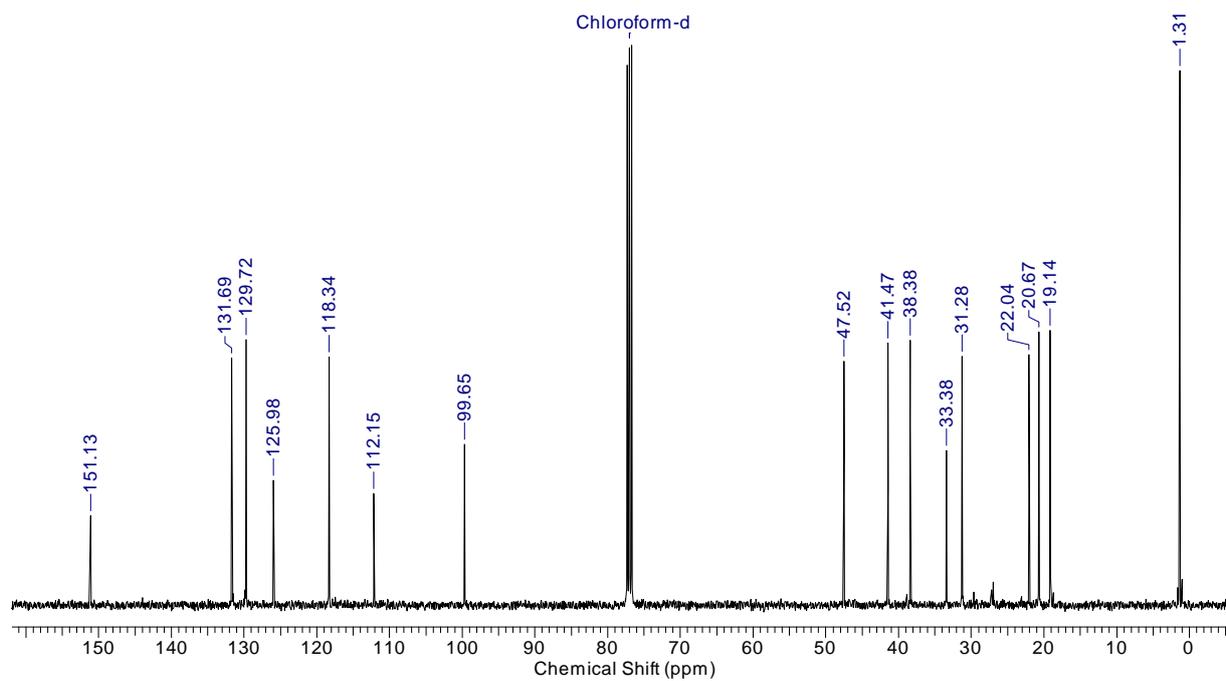
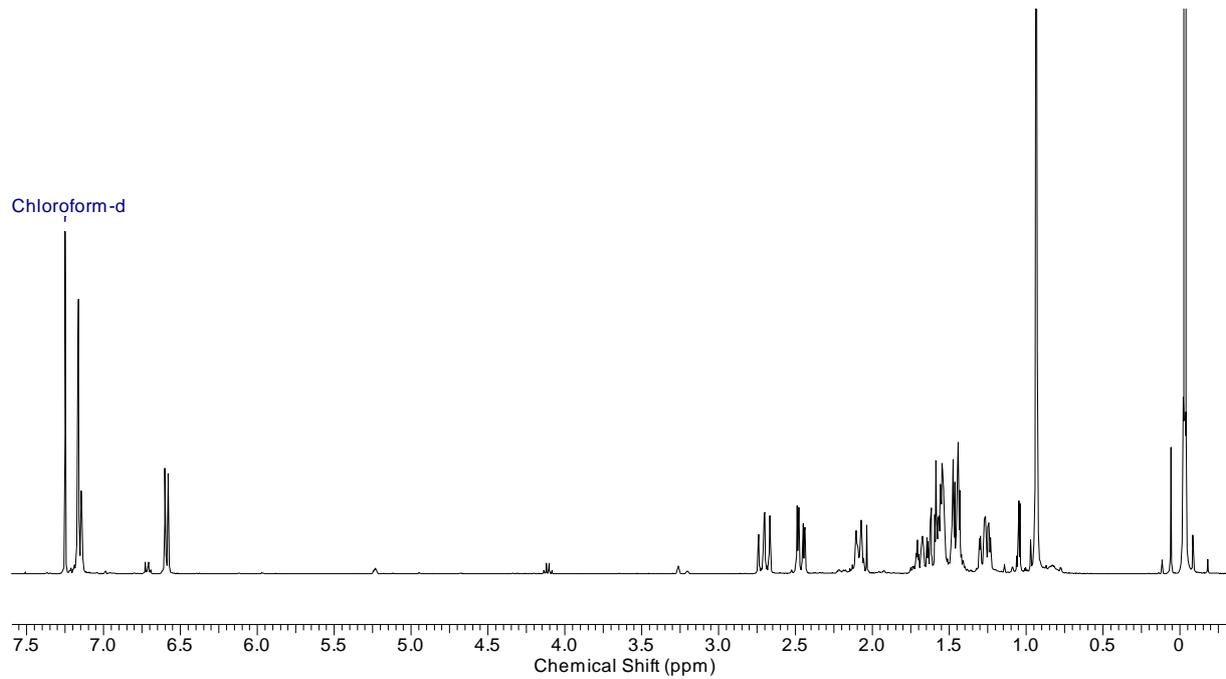
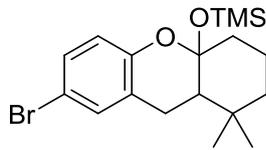
5-Bromo-2-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)benzaldehyd (4-78)

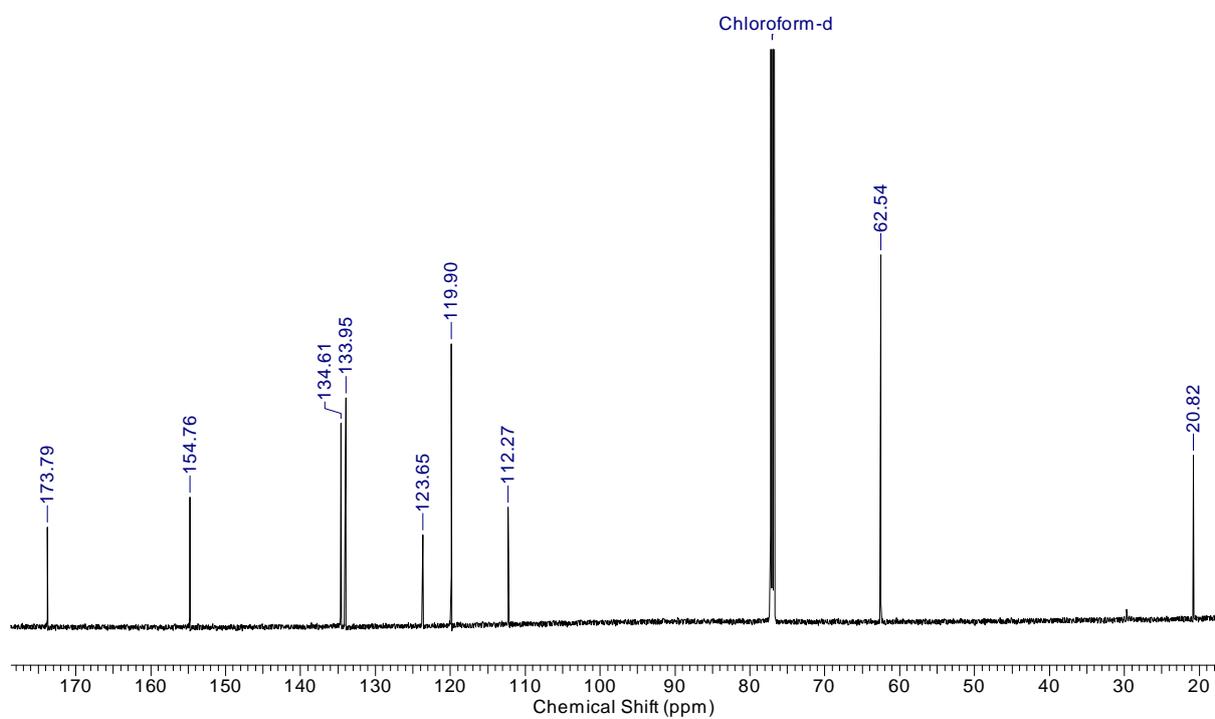
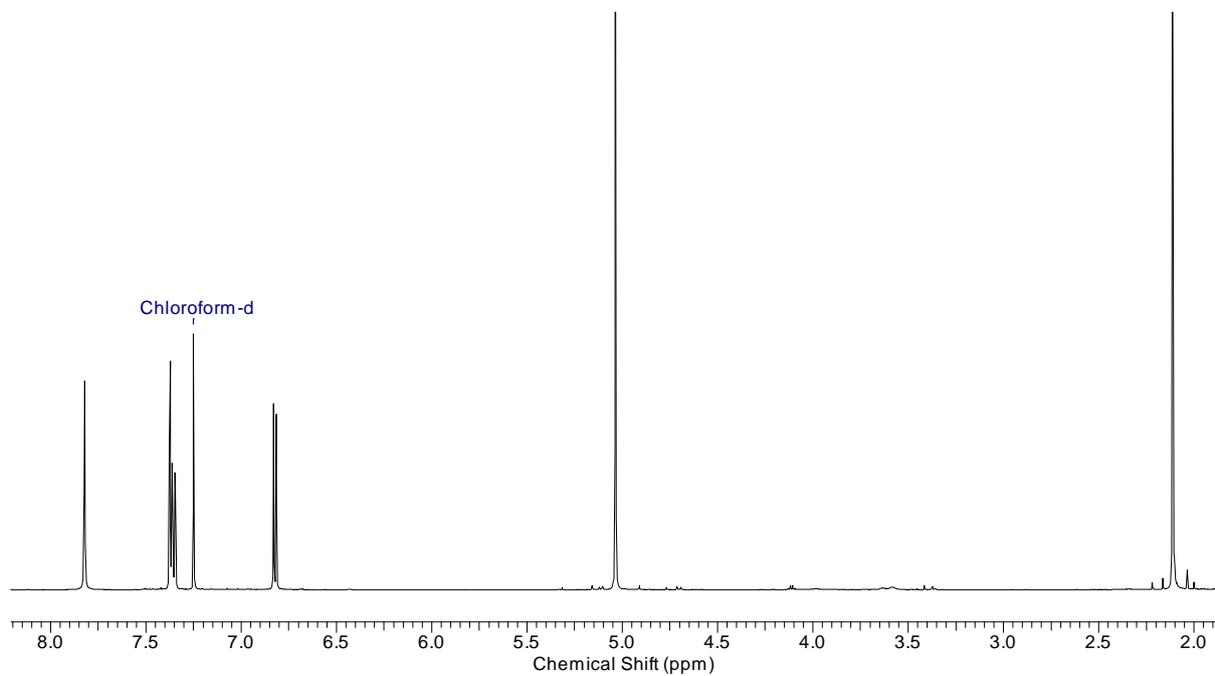
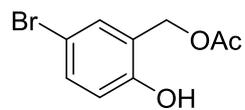
(5-Bromo-2-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)methanol (4-80)

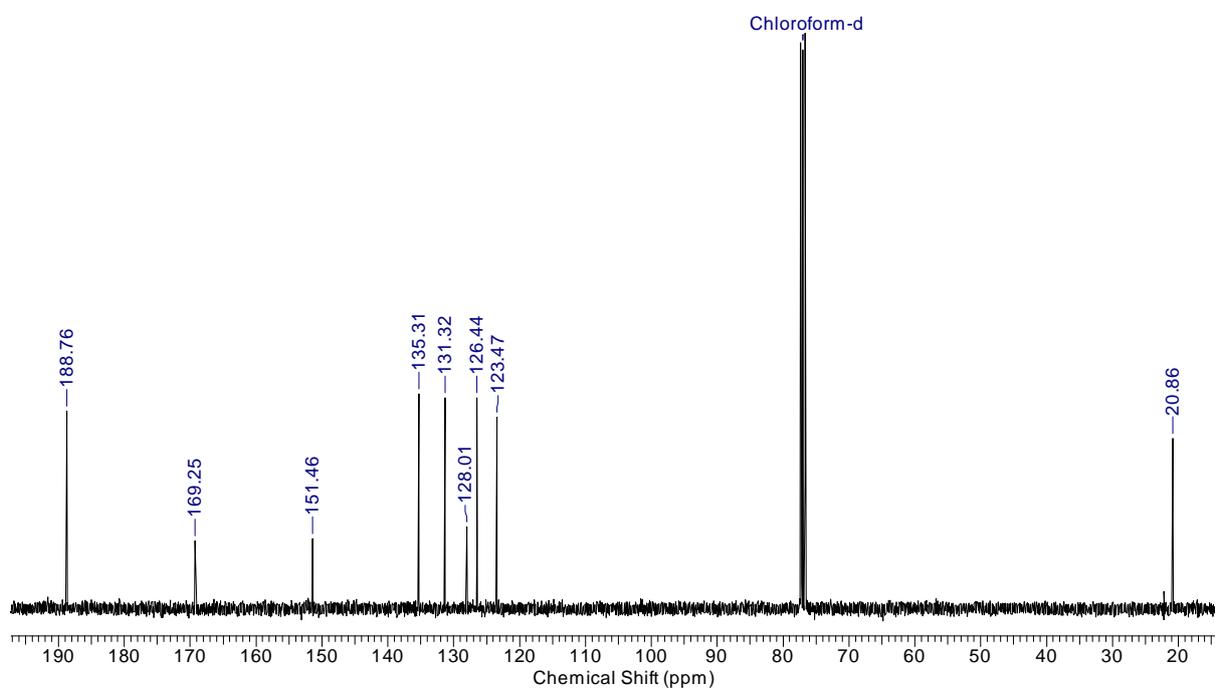
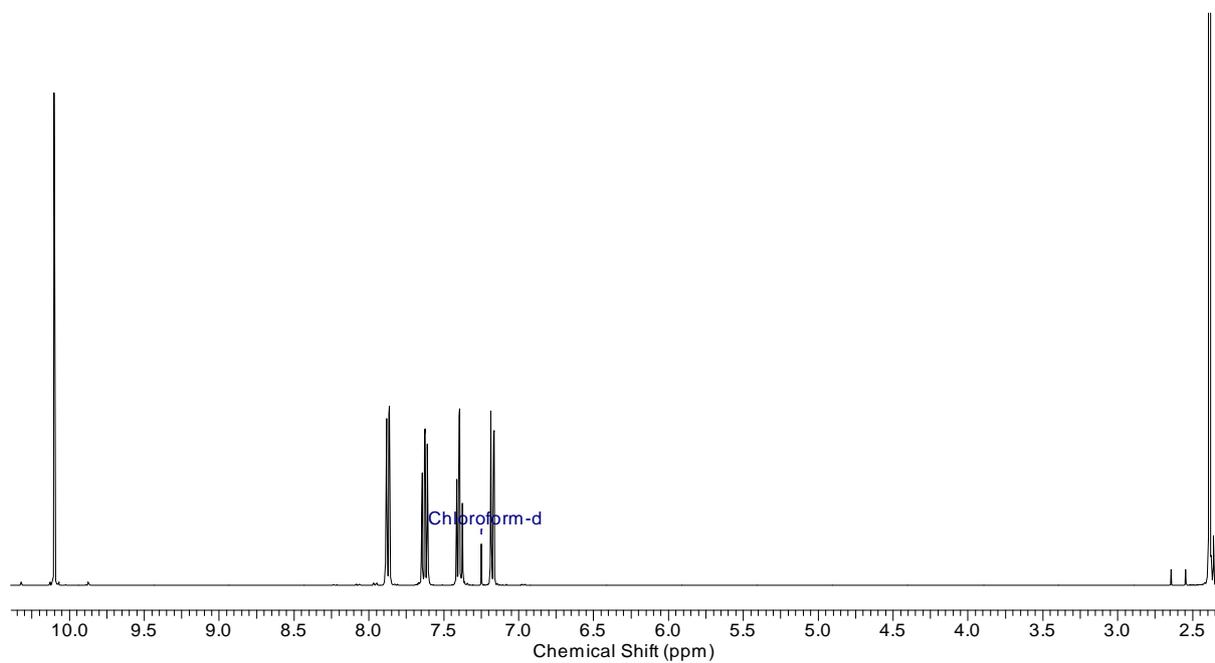
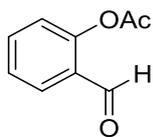
5-Bromo-2-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)benzylacetat (4-82)

7-Bromo-1,1-dimethyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-xanthen (4-84)

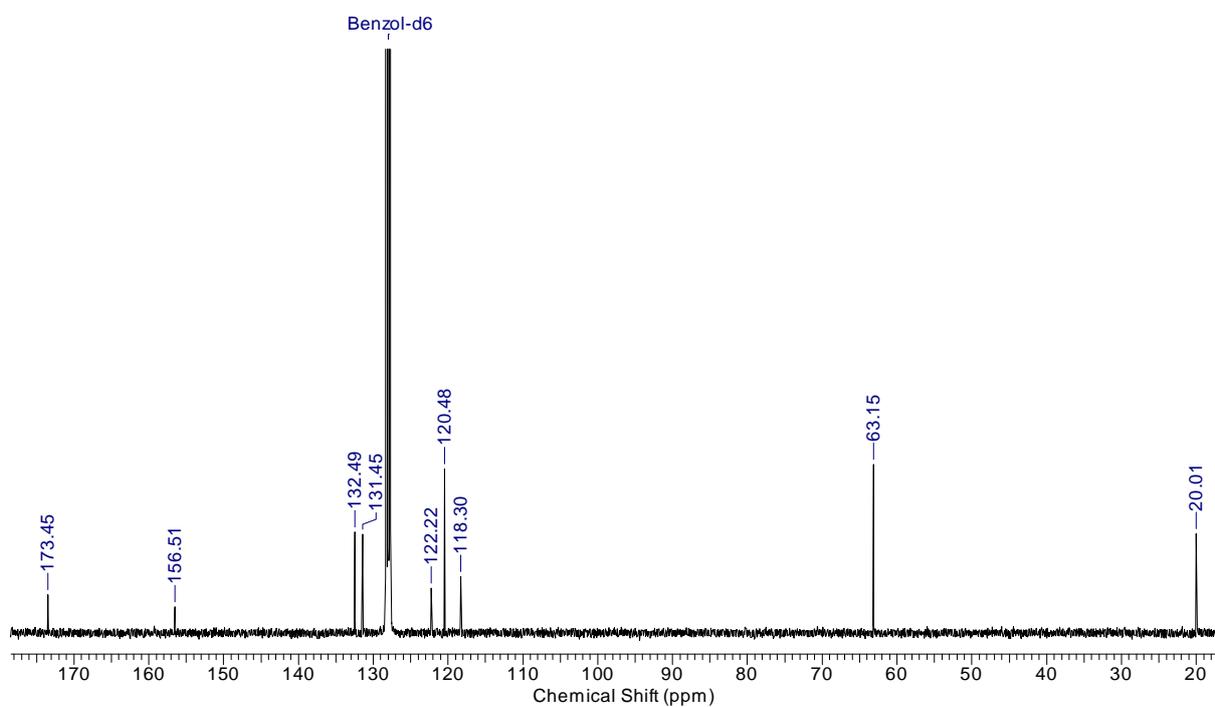
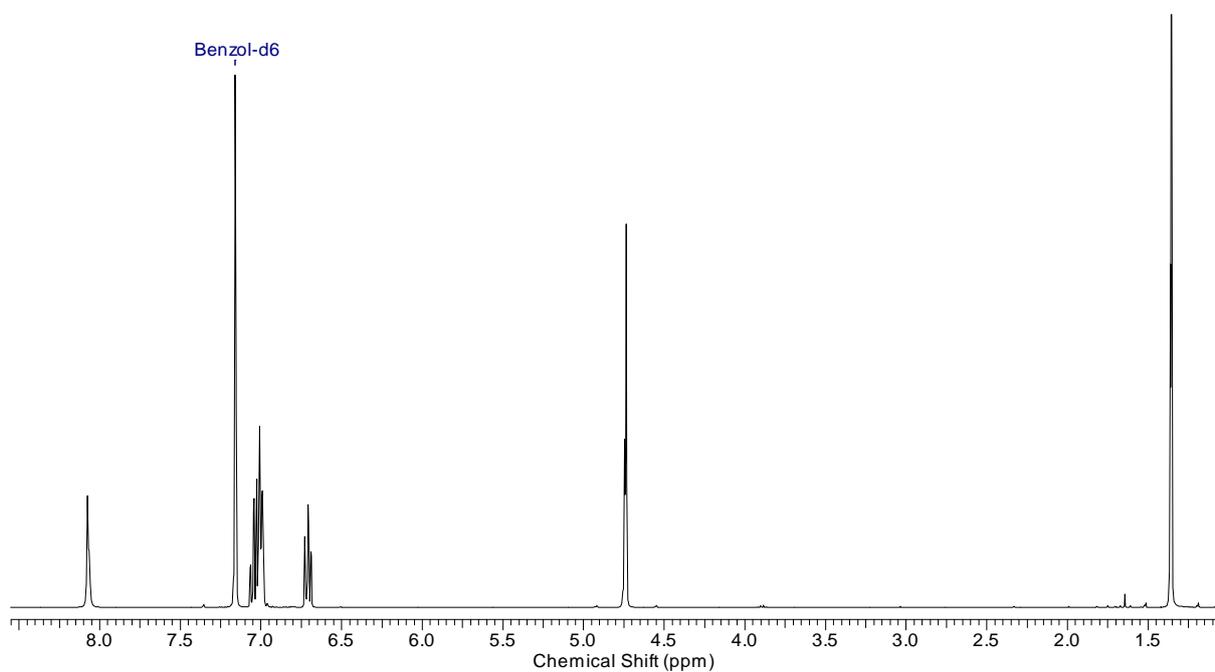
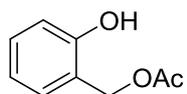
**((7-Bromo-1,1-dimethyl-1,2,3,4,9,9a-hexahydro-4aH-xanthen-4a-yl)oxy)trimethylsilan
(4-83)**

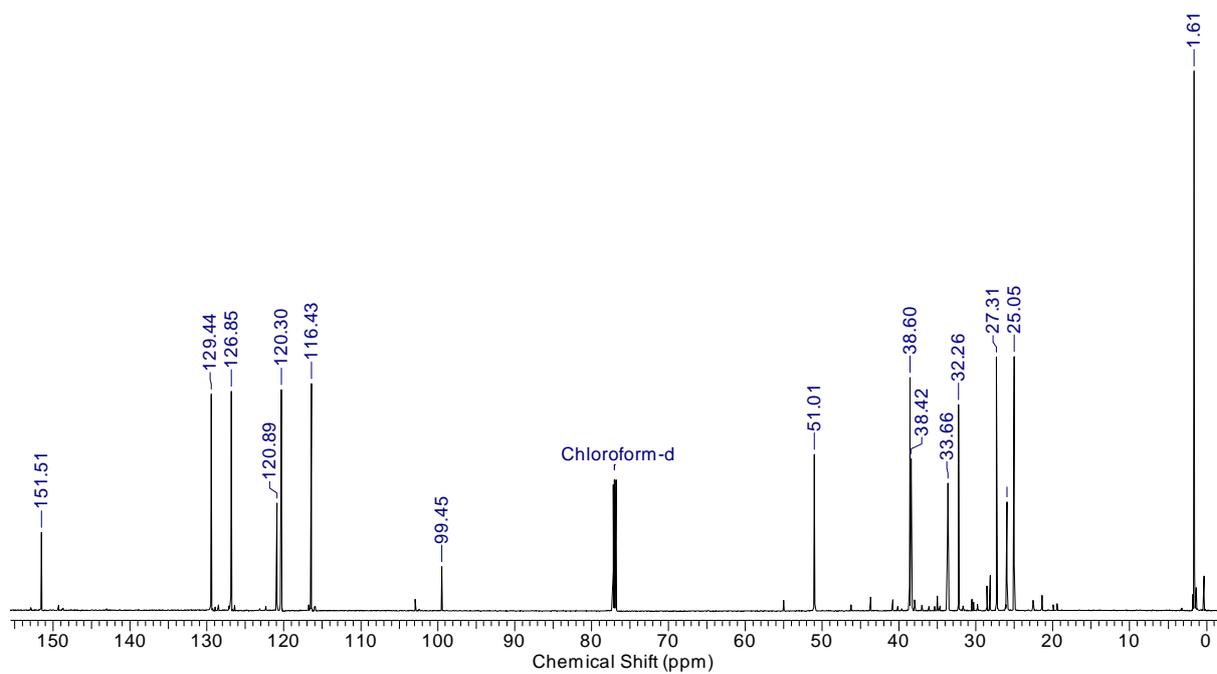
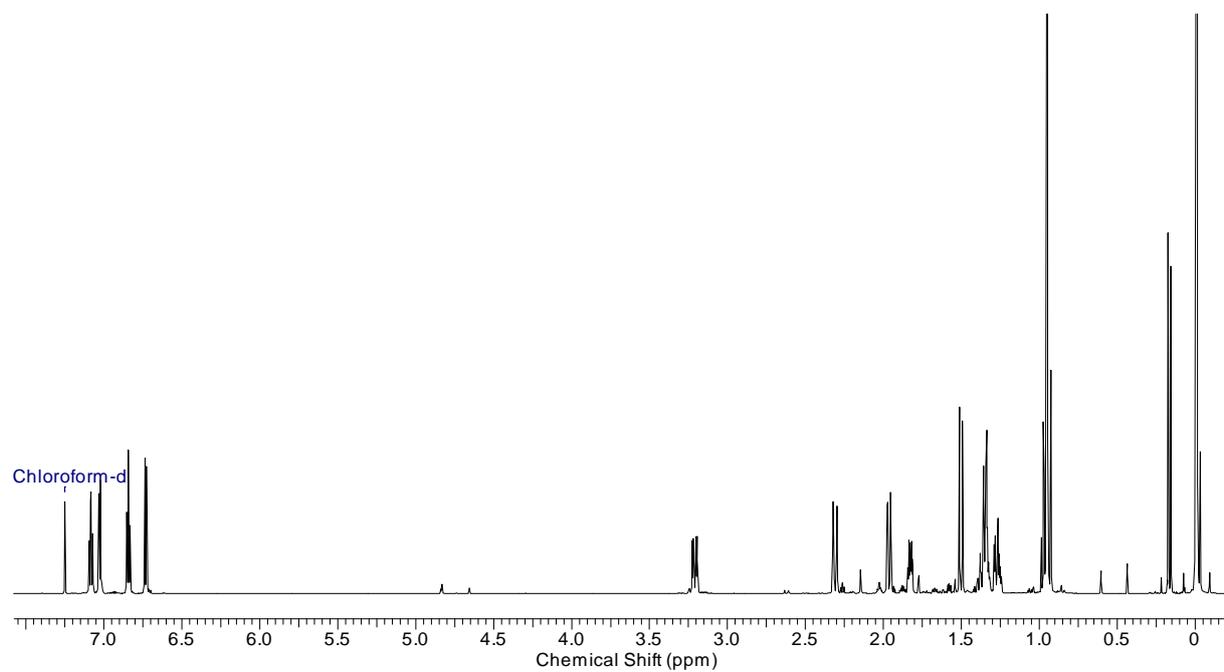
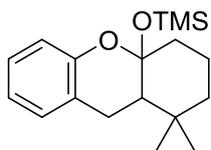


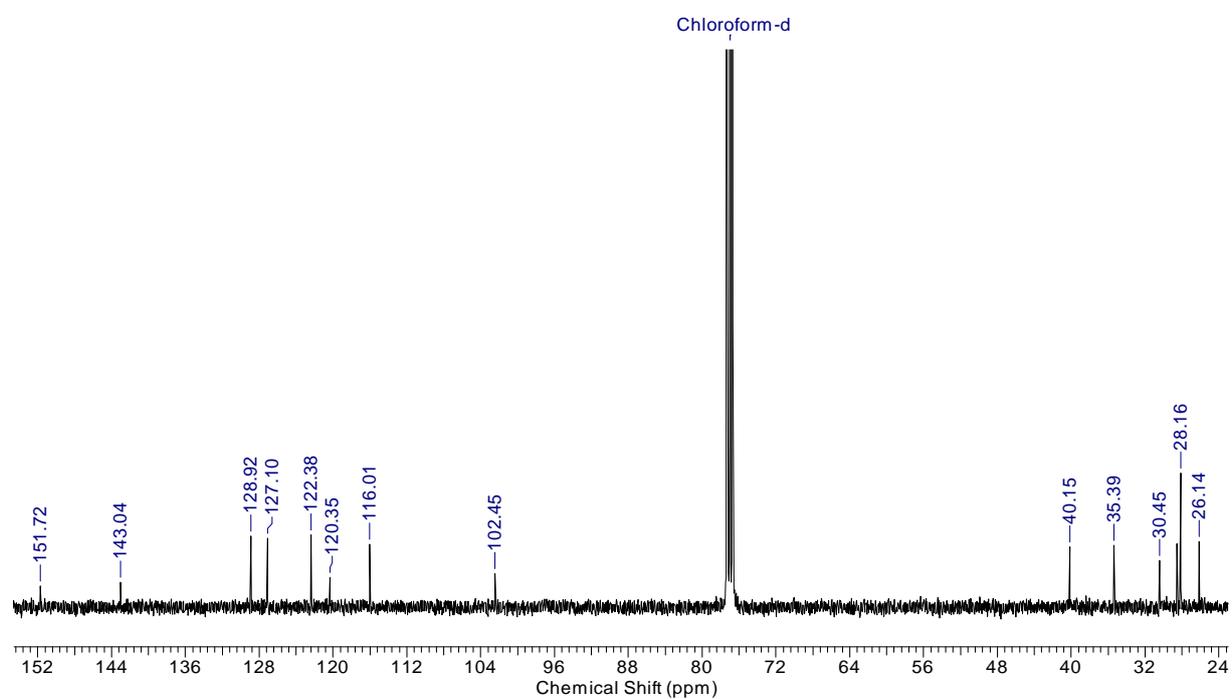
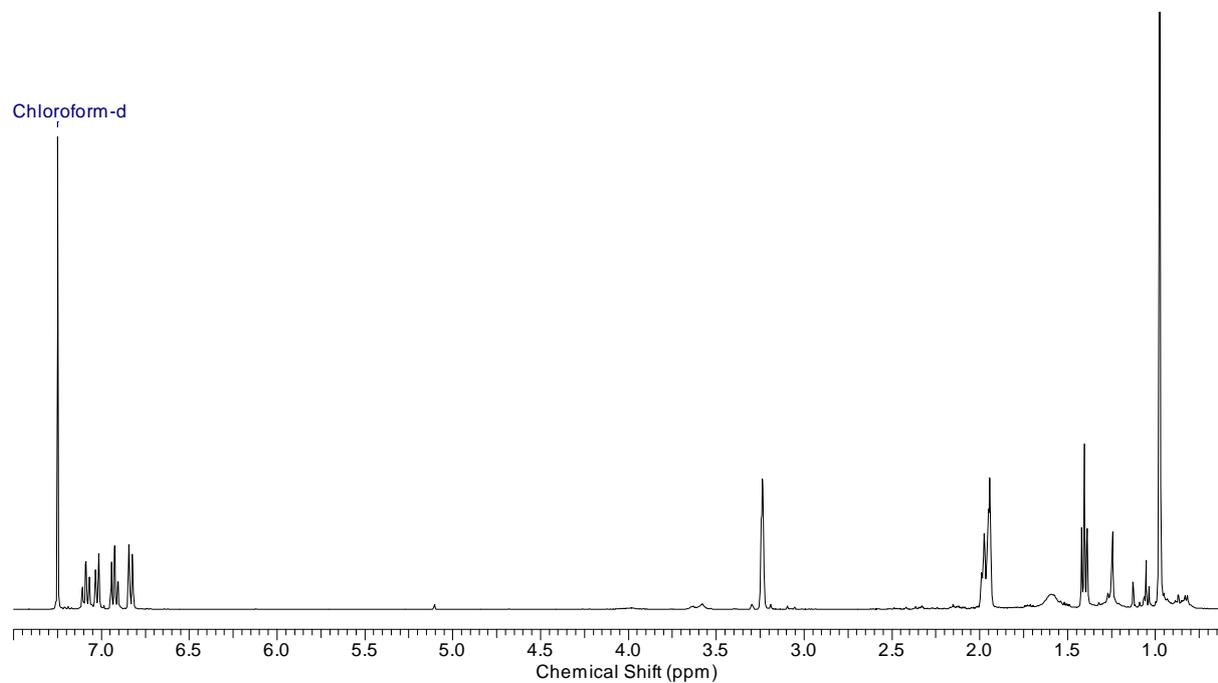
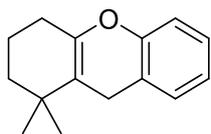
5-Bromo-2-hydroxybenzylacetat (4-85)

2-Formylphenylacetat (4-88)

2-Hydroxybenzylacetat (4-89)



((1,1-Dimethyl-1,2,3,4,9,9a-hexahydro-4aH-xanthen-4a-yl)oxy)trimethylsilan (4-90)

1,1-Dimethyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-xanthen (4-75)

8 Literaturverzeichnis

- [1] B. Shen, *Cell* **2015**, *163*, 1297–1300.
- [2] R. S. Solecki, *Science* **1975**, *190*, 880–881.
- [3] H. Yuan, Q. Ma, L. Ye, G. Piao, *Molecules* **2016**, *21*, 559.
- [4] C. Zhu, S. P. Cook, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 13577–13579.
- [5] D. S. Fabricant, N. R. Farnsworth, *Environ. Health Perspect.* **2001**, *109*, 69–75.
- [6] M. E. Maier, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 5302–5343.
- [7] M. Gates, G. Tschudi, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 1380–1393.
- [8] P. L. Julian, J. Pikl, *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, *57*, 755–757.
- [9] M. Zhou, G. A. O’Doherty, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4339–4342.
- [10] M. A. Zajac, A. G. Zakrzewski, M. G. Kowal, S. Narayan, *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 3291–3297.
- [11] K. C. Nicolaou, Z. Yang, J. J. Liu, H. Ueno, P. G. Nantermet, R. K. Guy, C. F. Clalborne, J. Renaud, E. A. Couladouros, K. Paulvannan, E. J. Sorensen, *Nature* **1994**, *367*, 630–634.
- [12] *World Health Organization Cancer*, von der World Health Organization; <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>, abgerufen am 21.03.2020.
- [13] D. J. Newman, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2016**, *79*, 629–661.
- [14] G. M. Cragg, P. G. Grothaus, D. J. Newman, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3012–3043.
- [15] I. C. Etti, A. Rasedee, N. Mohd Hashim, A. B. Abdul, A. Kadir, S. K. Yeap, P. Waziri, I. Malami, K. L. Lim, C. J. Etti, *Drug Des. Devel. Ther.* **2017**, *11*, 865–879.
- [16] P. Boueroy, C. Hahnvajanawong, T. Boonmars, S. Saensa-Ard, N. Anantachoke, K. Vaeteewoottacharn, V. Reutrakul, *Oncol. Lett.* **2016**, *12*, 4685–4698.
- [17] X. Li, X. Zhang, X. Wang, N. Li, C. Lin, Y. Gao, Z. Yu, Q. Guo, Q. You, *Chinese J. Chem.* **2012**, *30*, 35–42.

- [18] J. A. Beutler, R. H. Shoemaker, T. Johnson, M. R. Boyd, *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 1509–1512.
- [19] D. L. Comins, A. H. Libby, R. S. Al-Awar, C. J. Foti, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2184–2185.
- [20] E. J. Koubek, J. S. Weissenrieder, J. D. Neighbors, R. J. Hohl, *Lipids* **2018**, *53*, 767–784.
- [21] R. H. Shoemaker, *Nat. Rev. Cancer* **2006**, *6*, 813–823.
- [22] J. A. Beutler, J. Jato, G. M. Cragg, M. R. Boyd, *Nat. Prod. Lett.* **2000**, *14*, 399–404.
- [23] B. J. Yoder, S. Cao, A. Norris, J. S. Miller, F. Ratovoson, J. Razafitsalama, R. Andriantsiferana, V. E. Rasamison, D. G. I. Kingston, *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 342–346.
- [24] P. Klausmeyer, N. Van Que, J. Jato, T. G. McCloud, J. A. Beutler, *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 479–481.
- [25] T. Péresse, G. Jézéquel, P. M. Allard, V. C. Pham, D. T. M. Huong, F. Blanchard, J. Bignon, H. Lévaïque, J. L. Wolfender, M. Litaudon, F. Roussi, *J. Nat. Prod.* **2017**, *80*, 2684–2691.
- [26] J. D. Neighbors, M. S. Salnikova, J. A. Beutler, D. F. Wiemer, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 1771–1784.
- [27] N. C. Ulrich, J. G. Kodet, N. R. Mente, C. H. Kuder, J. A. Beutler, R. J. Hohl, D. F. Wiemer, *Bioorganic Med. Chem.* **2010**, *18*, 1676–1683.
- [28] J. G. Kodet, J. A. Beutler, D. F. Wiemer, *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 2542–2552.
- [29] D. P. Stockdale, J. A. Beutler, D. F. Wiemer, *Bioorganic Med. Chem.* **2017**, *25*, 5483–5489.
- [30] J. J. Topczewski, M. P. Callahan, J. G. Kodet, J. D. Inbarasu, N. R. Mente, J. A. Beutler, D. F. Wiemer, *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 7570–7581.
- [31] J. D. Neighbors, J. J. Topczewski, D. C. Swenson, D. F. Wiemer, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3881–3884.
- [32] J. D. Neighbors, J. A. Beutler, D. F. Wiemer, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 925–931.

- [33] C. H. Kuder, J. D. Neighbors, R. J. Hohl, D. F. Wiemer, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 4718–4723.
- [34] J. J. Topczewski, C. H. Kuder, J. D. Neighbors, R. J. Hohl, D. F. Wiemer, *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 6734–6741.
- [35] A. B. Jaffe, A. Hall, *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* **2005**, *21*, 247–269.
- [36] J. E. DeClue, A. G. Papageorge, J. A. Fletcher, S. R. Diehl, N. Ratner, W. C. Vass, D. R. Lowy, *Cell* **1992**, *69*, 265–273.
- [37] T. N. Basu, D. H. Gutmannt, J. A. Fletcher, T. W. Glover, F. S. Collinst, J. Downward, **1992**, *356*, 713–715.
- [38] T. J. Turbyville, D. B. Gürsel, R. G. Tuskan, J. C. Walrath, C. A. Lipschultz, S. J. Lockett, D. F. Wiemer, J. A. Beutler, K. M. Reilly, *Mol. Cancer Ther.* **2010**, *9*, 1234–1243.
- [39] A. W. G. Burgett, T. B. Poulsen, K. Wangkanont, D. R. Anderson, C. Kikuchi, K. Shimada, S. Okubo, K. C. Fortner, Y. Mimaki, M. Kuroda, J. P. Murphy, D. J. Schwalb, E. C. Petrella, I. Cornella-Taracido, M. Schirle, J. A. Tallarico, M. D. Shair, *Nat. Chem. Biol.* **2011**, *7*, 639–647.
- [40] M. Weber-Boyvat, W. Zhong, D. Yan, V. M. Olkkonen, *Biochem. Pharmacol.* **2013**, *86*, 89–95.
- [41] S. A. Holstein, C. H. Kuder, H. Tong, R. J. Hohl, *Lipids* **2011**, *46*, 907–921.
- [42] J. D. Newman, J. Chappell, *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* **1999**, *34*, 95–106.
- [43] C. H. Kuder, R. M. Sheehy, J. D. Neighbors, D. F. Wiemer, R. J. Hohl, *Mol. Pharmacol.* **2012**, *82*, 9–16.
- [44] S. Elmore, *Toxicol. Pathol.* **2007**, *35*, 495–516.
- [45] I. Kim, W. Xu, J. C. Reed, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2008**, *7*, 1013–1030.
- [46] X. Bao, W. Zheng, N. H. Sugi, K. L. Agarwala, Q. Xu, Z. Wang, K. Tendyke, W. Lee, L. Parent, W. Li, H. Cheng, Y. Shen, N. Taylor, Z. Dezso, H. Du, Y. Kotake, N. Zhao, J. Wang, M. Postema, M. Woodall-Jappe, Y. Takase, T. Uenaka, D. G. I. Kingston, K. Nomoto, *Cancer Biol. Ther.* **2015**, *16*, 589–601.

- [47] Y. Wang, S. Huang, *F1000Research* **2017**, *6*, 1–13.
- [48] C. Porta, C. Paglino, A. Mosca, *Front. Oncol.* **2014**, *4*, 1–11.
- [49] C. H. Kuder, M. M. Weivoda, Y. Zhang, J. Zhu, J. D. Neighbors, D. F. Wiemer, R. J. Hohl, *Lipids* **2015**, *50*, 1195–1207.
- [50] W. Luu, L. J. Sharpe, I. C. Gelissen, A. J. Brown, *IUBMB Life* **2013**, *65*, 675–684.
- [51] K. M. Kokolus, J. S. Haley, E. J. Koubek, R. Gowda, S. S. Dinavahi, A. Sharma, D. F. Claxton, K. F. Helm, J. J. Drabick, G. P. Robertson, J. D. Neighbors, R. J. Hohl, T. D. Schell, *Oncoimmunology* **2019**, *8*, 1–13.
- [52] G. Gruenbacher, M. Thurnher, *Front. Immunol.* **2017**, *8*, 1–8.
- [53] K. Araki, B. Youngblood, R. Ahmed, *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* **2013**, *78*, 239–247.
- [54] B. Moosavi, M. Gao, X. L. Zhu, G. F. Yang, *Bioorg. Chem.* **2020**, *94*, 103471.
- [55] C. T. Beh, C. R. McMaster, K. G. Kozminski, A. K. Menon, *J. Biol. Chem.* **2012**, *287*, 11481–11488.
- [56] B. Huang, H. Zeng, L. Dong, Y. Li, L. Sun, Z. Zhu, Y. Chai, W. Chen, *Metabolomics* **2011**, *7*, 134–146.
- [57] T. Péresse, D. Kovacs, M. Subra, J. Bigay, M. C. Tsai, J. Polidori, R. Gautier, S. Desrat, L. Fleuriot, D. Debayle, M. Litaudon, V. C. Pham, J. Bignon, B. Antonny, F. Roussi, B. Mesmin, *J. Biol. Chem.* **2020**, *295*, 4277–4288.
- [58] J. J. Topczewski, J. G. Kodet, D. F. Wiemer, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 909–919.
- [59] E. M. Treadwell, J. D. Neighbors, D. F. Wiemer, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3639–3642.
- [60] K. B. Sharpless, R. F. Lauer, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2697–2699.
- [61] A. Toshimitsu, K. Nakano, T. Mukai, K. Tamao, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2756–2757.
- [62] H. J. Reich, S. Wollowitz, J. E. Trend, F. Chow, D. F. Wendelborn, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1697–1705.
- [63] P. Dupau, R. Epple, A. A. Thomas, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Adv. Synth. Catal.*

- 2002**, 344, 421–433.
- [64] K. B. Sharpless, W. Amberg, Y. L. Bennani, G. A. Crispino, J. Hartung, K. S. Jeong, H. L. Kwong, K. Morikawa, Z. M. Wang, D. Xu, X. L. Zhang, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2768–2771.
- [65] R. Baker, R. J. Sims, *Synthesis* **1981**, 2, 117.
- [66] E. M. Treadwell, S. C. Cermak, D. F. Wiemer, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 8718–8723.
- [67] J. D. Neighbors, N. R. Mente, K. D. Boss, D. W. Zehnder, D. F. Wiemer, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 516–519.
- [68] Z. X. Wang, Y. Shi, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 3099–3104.
- [69] L. Shu, Y. Shi, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 8721–8724.
- [70] E. J. Corey, M. C. Noe, S. Wen-Chung, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 5995–5998.
- [71] V. H. Meier, P. Uebelhart, H. Eugster, *Helv. Chim. Acta* **1986**, 69, 106–123.
- [72] A. Méou, M. A. Garcia, P. Brun, *J. Mol. Catal. A Chem.* **1999**, 138, 221–226.
- [73] A. Gansäuer, J. Justicia, A. Rosales, B. Rinker, *Synlett* **2005**, 1954–1956.
- [74] N. R. Mente, J. D. Neighbors, D. F. Wiemer, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 7963–7970.
- [75] W. S. Wadsworth, W. D. Emmons, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 1733–1738.
- [76] A. Baeyer, V. Villiger, *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1899**, 32, 3625–3633.
- [77] J. J. Topczewski, J. D. Neighbors, D. F. Wiemer, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 6965–6972.
- [78] S. V. Ley, J. Norman, W. P. Griffith, S. P. Marsden, *Synthesis* **1994**, 639–666.
- [79] H. H. Wasserman, J. Parr, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 687–701.
- [80] J. L. Luche, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 2226–2227.
- [81] V. VanRheenen, R. C. Kelly, D. Y. Cha, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 17, 1973–1976.
- [82] K. Fries, K. Kann, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1907**, 353, 335–356.
- [83] P. D. Gardner, H. Sarrafizadhb, R. L. Brandon, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 5515.

- [84] E. N. Duesler, T. W. Lewis, D. Y. Curtin, I. C. Paul, *Acta Cryst.* **1978**, *B34*, 985-988.
- [85] L. Caruana, M. Fochi, L. Bernardi, *Molecules* **2015**, *20*, 11733–11764.
- [86] M. Capponi, I. G. Gut, B. Hellrung, G. Persy, J. Wirz, *Can. J. Chem.* **1999**, *77*, 605–613.
- [87] R. W. Van de Water, T. R. R. Pettus, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5367–5405.
- [88] W. J. Bai, J. G. David, Z. G. Feng, M. G. Weaver, K. L. Wu, T. R. R. Pettus, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 3655–3664.
- [89] D. V. Osipov, V. A. Osyanin, Y. N. Klimochkin, *Synlett* **2012**, *23*, 917–919.
- [90] J. D. Chambers, J. Crawford, H. W. R. Williams, C. Dufresne, J. Scheigetz, M. A. Bernstein, C. K. Lau, *Can. J. Chem.* **1991**, *70*, 1717–1732.
- [91] P. Batsomboon, W. Phakhodee, S. Ruchirawat, P. Ploypradith, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4009–4012.
- [92] S. Radomkit, P. Sarnpitak, J. Tummatorn, P. Batsomboon, S. Ruchirawat, P. Ploypradith, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 3904–3914.
- [93] C. D. Bray, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2815–2819.
- [94] D. S. Harmalkar, J. R. Mali, A. Sivaraman, Y. Choi, K. Lee, *RSC Adv.* **2018**, *8*, 21191–21209.
- [95] G. Wittig, U. Schöllkopf, *Chem. Ber.* **1954**, *87*, 1318–1330.
- [96] R. A. Bunce, H. D. Reeves, *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 1109–1117.
- [97] E. Alvarez-Manzaneda, R. Chahboun, E. Cabrera, E. Alvarez, A. Haidour, J. M. Ramos, R. Alvarez-Manzaneda, R. Tapia, H. Es-Samti, A. Fernández, I. Barranco, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1139–1143.
- [98] H. L. Riley, J. F. Morley, N. A. C. Friend, *J. Chem. Soc.* **1932**, 1875–1883.
- [99] M. Shen, M. Kretschmer, Z. G. Brill, S. A. Snyder, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5018–5021.
- [100] D. Lertpibulpanya, S. P. Marsden, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 3498–3504.
- [101] T. A. Spencer, A. L. Hall, C. Fordham von Reyn, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 3369–3373.

- [102] O. P. Törmäkangas, R. J. Toivola, E. K. Karvinen, A. M. P. Koskinen, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2175–2181.
- [103] K. Fukaya, Y. Tanaka, A. C. Sato, K. Kodama, H. Yamazaki, T. Ishimoto, Y. Nozaki, Y. M. Iwaki, Y. Yuki, K. Umei, T. Sugai, Y. Yamaguchi, A. Watanabe, T. Oishi, T. Sato, N. Chida, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2570–2573.
- [104] G. A. Molander, Y. Le Huérou, G. A. Brown, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4511–4516.
- [105] G. V. M. Sharma, P. S. Reddy, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2414–2421.
- [106] R. G. Lange, *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 2037–2039.
- [107] E. Gorobets, M. Parvez, D. J. Derksen, B. A. Keay, *Chem. - A Eur. J.* **2016**, *22*, 8479–8482.
- [108] G. Stork, T. Takahashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1275–1276.
- [109] D. E. Ward, C. K. Rhee, *Can. J. Chem.* **1989**, *67*, 1206–1211.
- [110] Y. Pang, B. An, L. Lou, J. Zhang, J. Yan, L. Huang, X. Li, S. Yin, *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 7300–7314.
- [111] Y. Zhang, F. Chen, Y. Yang, C. Z. Tang, F. Tian, L. Peng, L. X. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 1261–1264.
- [112] K. Narasaka, K. Soai, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1974**, *3*, 1223–1224.
- [113] P. Cottet, C. Bleschke, M. G. Capdevila, M. Tissot, A. Alexakis, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 417–425.
- [114] P. F. Schatz, *J. Chem. Educ.* **1996**, *73*, 267.
- [115] A. Nazih, C. Benezra, J. P. Lepoittevin, *Chem. Res. Toxicol.* **1993**, *6*, 215–222.
- [116] N. Fujikawa, T. Ohta, T. Yamaguchi, T. Fukuda, F. Ishibashi, M. Iwao, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 594–604.
- [117] J. L. Holcombe, T. Livinghouse, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 111–113.
- [118] H. S. Tae, J. Hines, A. R. Schneekloth, C. M. Crews, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4308–4311.
- [119] F. Camps, J. Coll, J. M. Moretó, *Synthesis* **1982**, *3*, 186–188.

- [120] B. P. Bandgar, S. P. Kasture, *J. Chem. Res. - Part S* **2000**, 252–253.
- [121] H. Masada, Y. Oishi, *Chem. Lett.* **1978**, 7, 57–58.
- [122] A. C. Stalford, J. L. Maggs, T. L. Gilchrist, B. K. Park, *Steroids* **1997**, 62, 750–761.
- [123] P. W. Ford, B. S. Davidson, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4522–4523.
- [124] A. Fürstner, F. Stelzer, A. Rumbo, H. Krause, *Chem. - A Eur. J.* **2002**, 8, 1856–1871.
- [125] J. Auerbach, S. M. Weinreb, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1974**, 298–299.
- [126] G. Vidari, S. Ferriño, P. A. Grieco, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 3539–3548.
- [127] J. F. W. McOmie, D. E. West, *Org. Synth.* **1969**, 49, 50.
- [128] R. Long, J. Huang, W. Shao, S. Liu, Y. Lan, J. Gong, Z. Yang, *Nat. Commun.* **2014**, 5, 1–10.
- [129] M. V. Bhatt, S. U. Kulkarni, *Synthesis* **1983**, 4, 249–282.
- [130] C. Rink, *Dissertation* **2011**; Eberhard Karls Universität Tübingen.
- [131] P. A. Grieco, K. Hiroi, J. J. Reap, J. A. Noguez, *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 1450–1453.
- [132] T. Akiyama H. Shima S. Ozaki, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5593–5596.
- [133] M. Node, K. Ohta, T. Kajimoto, K. Nishide, E. Fujita, K. Fuji, *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, 31, 4178–4180.
- [134] N. Kongkathip, N. Pradidphol, K. Hasitapan, B. Kongkathip, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2010**, 74, 1205–1214.
- [135] O. R. Perlovskaya, M. I. Shilina, V. V. Smirnov, *Russ. J. Coord. Chem. Khimiya* **2001**, 27, 469–475.
- [136] M. E. Jung, M. A. Lyster, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 968–969.
- [137] S. A. Rao, M. Periasamy, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4313–4314.
- [138] U. Zutter, H. Iding, P. Spurr, B. Wirz, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 4895–4902.
- [139] M. V. Bhatt, S. S. El-Morey, *Synthesis* **1982**, 12, 1048–1050.

- [140] R. H. Munday, R. M. Denton, J. C. Anderson, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8033–8038.
- [141] G. I. Feutrill, R. N. Mirrington, *Tetrahedron Lett.* **1970**, *16*, 1327–1328.
- [142] M. Kato, Y. Matsumura, K. Heima, A. Yoshikoshi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 1991–1998.
- [143] T. Scattolin, E. Senol, G. Yin, Q. Guo, F. Schoenebeck, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2018**, *57*, 12425–12429.
- [144] R. Rengarasu, M. E. Maier, *Asian J. Org. Chem.* **2017**, *6*, 108–117.
- [145] Y. Zhang, K. Shibatomi, H. Yamamoto, *Synlett* **2005**, *18*, 2837–2842.
- [146] G. Bringmann, T. Pabst, P. Henschel, M. Michel, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1269–1275.
- [147] S. Hosokawa, K. Matsushita, S. Tokimatsu, T. Toriumi, Y. Suzuki, K. Tatsuta, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5532–5536.
- [148] M. T. Reetz, A. Kindler, *J. Organomet. Chem.* **1995**, *502*, 9–11.
- [149] D. Martinez-Solorio, M. P. Jennings, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 189–192.
- [150] W. Liu, X. Jiang, *Org. Chem. Curr. Res.* **2016**, *5*, 3–9.
- [151] N. Shimada, S. Urata, K. Fukuhara, T. Tsuneda, K. Makino, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 6064–6068.
- [152] M. Morkunas, M. E. Maier, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 9662–9666.
- [153] X. Han, Q. Xia, J. Huang, Y. Liu, C. Tan, Y. Cui, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 8693–8697.
- [154] Y. Génisson, P. C. Tyler, R. G. Ball, R. N. Young, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11381–11387.
- [155] A. F. Barrero, J. F. Quílez del Moral, M. Mar Herrador, P. Arteaga, M. Cortés, J. Benites, A. Rosellón, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6012–6017.
- [156] N. Casanova, A. Seoane, J. L. Mascareñas, M. Gulías, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2015**, *54*, 2374–2377.
- [157] Z. G. Feng, G. L. Burnett, T. R. R. Pettus, *Synlett* **2018**, *29*, 1517–1519.

- [158] R. Rodriguez, R. M. Adlington, J. E. Moses, A. Cowley, J. E. Baldwin, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3617–3619.
- [159] X. Li, J. Xue, C. Huang, Y. Li, *Chem. - An Asian J.* **2012**, *7*, 903–906.
- [160] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923–2925.
- [161] R. Chênevert, C. Lévesque, P. Morin, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9501–9503.
- [162] V. Kavala, S. Naik, B. K. Patel, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4267–4271.
- [163] L. Yang, D. E. Williams, A. Mui, C. Ong, G. Krystal, R. Van Soest, R. J. Andersen, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1073–1076.
- [164] M. Dąbrowski, J. Kubicka, S. Luliński, J. Serwatowski, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6590–6595.
- [165] E. Briard, S. S. Zoghbi, M. Imaizumi, J. P. Gourley, H. U. Shetty, J. Hong, V. Cropley, M. Fujita, R. B. Innis, V. W. Pike, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 17–30.
- [166] R. Rodriguez, J. E. Moses, R. M. Adlington, J. E. Baldwin, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3488–3495.