

Totalsynthese von Lingzhiol via radikalischer Cyclisierung
sowie
Studien zur Synthese der Kernstruktur von Salvinorin A

Dissertation

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Eberhard Karls Universität Tübingen
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)

vorgelegt von
Lea-Marina Mehl
aus Sindelfingen

Tübingen
2018

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

Tag der mündlichen Qualifikation:

12.10.2018

Dekan:

Prof. Dr. Wolfgang Rosenstiel

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. Martin E. Maier

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. Thomas Ziegler

In Liebe meiner
Familie gewidmet

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. Martin E. Maier für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis, die Überlassung des interessanten Themas sowie die Gelegenheit eigenständig zu forschen. Auch für die Ermöglichung, an internationalen Konferenzen teilnehmen zu können, möchte ich mich bedanken.

Für die bereitwillige Übernahme des Zweitgutachtens danke ich Prof. Dr. Thomas Ziegler.

Frau Maria Munari sei für ihre freundliche Art und ihre Hilfsbereitschaft, die die alltägliche Laborarbeit sehr erleichterte, gedankt. Zudem danke ich Frau Claudia Braun für die Unterstützung bei der Synthese wichtiger Zwischenstufen.

Frau Dr. Dorothee Wistuba danke ich für die Aufnahme der hochauflösenden Massenspektren. Der NMR-Abteilung, besonders Herrn Paul Schuler und Dominik Brzecki, danke ich für die Messungen. Für die Unterstützung bei allen bürokratischen Belangen bedanke ich mich vielfach bei Frau Magdalena Muresan.

Desweiteren gilt mein Dank allen ehemaligen und gegenwärtigen Mitarbeitern des Arbeitskreises für das freundliche Arbeitsklima. Für die sehr hilfreichen Anregungen zu Beginn meiner Arbeit danke ich insbesondere Dr. Marius Morkunas. Ein ganz besonderer Dank gilt meinem Labornachbar Michael Wormann für die hilfreichen Ratschläge und die heitere, gemeinsame Zeit. Tamer Kocakaya und Sibylle Riedel danke ich für die unzähligen wissenschaftlichen und privaten Diskussionen.

Prof. Dr. Martin E. Maier, Tamer Kocakaya, Michael Wormann, Sibylle Riedel und meinem Vater danke ich für das kritische und sorgfältige Korrekturlesen dieser Arbeit.

Den Studenten Matthias Böpple, Markus Trautnitz, Felix Preusch, Janina Cico und Michel Banet danke ich für ihre Unterstützung bei der Synthese wichtiger Zwischenstufen.

Am meisten danke ich meinem Freund Marcel, meiner Familie und all denen, die immer an mich geglaubt haben, für die Liebe und Unterstützung, die sie mir während meines gesamten Studiums und auch während der Doktorarbeit entgegengebracht haben.

Publikationsliste

Teile der vorliegenden Arbeit wurden bereits publiziert:

“A Radical-Based Synthesis of Lingzhiol”

L.-M. Mehl, M. E. Maier, *The Journal of Organic Chemistry*, 2017, 82, 9844-9850.

Posterpräsentationen:

“**Synthesis of tetrasubstituted acrylates towards the core structure of Salvinorin A**”, *43rd International Summer School on Organic Synthesis*, Gargnano, Italien **2018**.

“**Total Synthesis of Lingzhiol**”, *45th National Organic Chemistry Symposium*, Davis, Kalifornien, USA, **2017**.

“**Formal Total Synthesis of Lingzhiol**”, *15th Belgian Organic Synthesis Symposium*, Antwerpen, Belgien **2016**.

Vortrag:

“**Total Synthesis of Lingzhiol via radical based cyclisation reaction**”, *43rd International Summer School on Organic Synthesis*, Gargnano, Italien, **2018**.

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Juli 2015 bis Juli 2018 unter Anleitung von Prof. Dr. Martin E. Maier am Institut für organische Chemie der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Eberhard Karls Universität Tübingen angefertigt.

Inhaltsverzeichnis

Kapitel I: Einleitung	1
Kapitel II: Lingzhiol.....	5
1 Theoretischer Teil.....	5
1.1 Diabetische Nephropathie (DN).....	5
1.1.2 TGF- β -Signalübertragung mittels Smad3-Proteinen	5
1.2 Der Naturstoff Lingzhiol.....	7
1.2.1 <i>Ganoderma lucidum</i> der „Pilz des ewigen Lebens“	7
1.2.2 Isolierung und Strukturaufklärung von Lingzhiol.....	8
1.2.3 Biologische Aktivität von Lingzhiol	9
1.3 Vorgeschlagene Biosynthesen von Lingzhiol (II-1)	11
1.3.1 Biosynthese nach Y.-X. Cheng ^[25]	11
1.3.2 Biosynthese nach V. B. Birman ^[29]	11
1.3.3 Biosynthese nach M. E. Maier	12
1.4 Bisherige Synthesen des Naturstoffs Lingzhiol (II-1)	13
1.4.1 Enantioselektive Totalsynthese nach Z. Yang <i>et al.</i> ^[32]	13
1.4.2 Totalsynthese nach H.-B. Qin <i>et al.</i> ^[33]	15
1.4.3 Totalsynthese nach V. B. Birman <i>et al.</i> ^[29]	16
1.4.4 Synthese nach P. Xie <i>et al.</i> ^[36]	17
1.4.5 Synthese nach M. E. Maier <i>et al.</i> ^[39]	19
1.5 Ti(III) vermittelte radikalische Cyclisierung von Epoxiden.....	19
2 Aufgabenstellung.....	22
3 Ergebnisse und Diskussion.....	23
3.1 Retrosynthese von Lingzhiol	23
3.2 Synthese der Kernstruktur II-48.....	23
3.3 Synthese des Naturstoffs Lingzhiol	30
3.4 Synthese des Naturstoff-Derivats 4-Desoxylingzhiol (II-77)	36
3.5 Enantioselektive Synthese der tetracyclischen Kernstruktur II-48 von Lingzhiol	41
3.5.1 Synthese des chiralen Auxiliars (II-81).....	41
3.5.2 Enantioselektive Synthese der Kernstruktur (II-48).....	42
4 Zusammenfassung und Ausblick.....	45
4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse	45
4.2 Ausblick	47
Kapitel III: Salvinatorin A	49

1 Theoretischer Teil.....	49
1.1 Die Opioidrezeptoren.....	49
1.1.1 Der κ -Opioidrezeptor (KOR)	50
1.2 Salvinatorine, Divinatorine und Salvicine	52
1.2.1 Der Aztekensalbei (<i>Salvia divinorum</i>)	52
1.2.2 Isolation und Struktur der Salvinatorine, Divinatorine und Salvicine	53
1.2.3 Biologische Aktivität.....	54
1.3 Biosynthese von Salvinorin A	56
1.3.1 Biosynthese nach J. K. Zjawiony ^[107]	56
1.3.2 Biosynthese nach D. R. Gang ^[99]	57
1.4 Bereits bekannte Totalsynthesen von Salvinorin A	57
1.4.1 Totalsynthese nach D. A. Evans <i>et al.</i> ^[112]	57
1.4.2 Totalsynthese nach H. Hagiwara <i>et al.</i> ^[113]	58
1.4.3 Alternative Totalsynthese nach H. Hagiwara <i>et al.</i> ^[116]	59
1.4.4 Totalsynthese nach C. J. Forsyth <i>et al.</i> ^[117]	60
1.4.5 Totalsynthese von 20- <i>nor</i> -Salvinorin A nach R. A. Shenvi <i>et al.</i> ^[118]	61
1.4.6 Totalsynthese nach P. Metz <i>et al.</i> ^[120]	62
1.5 Synthese von tetrasubstituierten Alkenen	62
1.5.1 Stereoselektive Olefinierung von Ketonen.....	63
1.5.2 Kreuzkupplungen	64
2 Aufgabenstellung.....	66
3 Ergebnisse und Diskussion.....	67
3.1 Retrosynthese der Kernstruktur III-65	67
3.2 Synthese des vierfachsubstituierten Acrylats III-70	67
3.2.1 Synthesestrategie I über Palladium-katalysierte Kupplungsreaktion.....	67
3.2.2 Synthesestrategie II über HWE-Reaktion	76
3.2.3 Synthesestrategie III über Suzuki-Kupplung	80
4 Zusammenfassung und Ausblick.....	83
4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse	83
4.2 Ausblick	85
Kapitel IV: Experimenteller Teil.....	87
1.1 Arbeitstechniken	87
1.1.1 Chemikalien und Lösungsmittel.....	87
1.1.2 Arbeitstechniken.....	87
1.2 Spektroskopie und Analytik.....	88
1.2.1 Dünnschichtchromatographie.....	88

1.2.2 Flash-Säulenchromatographie	88
1.2.3 Massenspektrometrie.....	88
1.2.4 Kernresonanzspektroskopie (NMR).....	88
1.3 Arbeitsvorschriften	90
1.3.1 Synthesen der Verbindungen aus Kapitel II.....	90
1.3.2 Synthesen der Verbindungen aus Kapitel III	118
Spektrenanhang	133
Literaturverzeichnis.....	152

Abkürzungsverzeichnis

°C	Grad Celsius
Abb.	Abbildung
abs.	absolutiert
Ac	Acetyl
ADDP	1,1'-(Azodicarbonyl)dipiperidin
AIBN	Azobis(isobutyronitril)
äq	Äquivalente
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
BPO	Dibenzoylperoxid
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
CKD	Chronic kidney disease
Col IV	Kollagen IV
Cp	Cyclopentadienyl
d	Dublett
DBU	Diazabicycloundecen
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DCM	Dichlormethan
DEAD	Diethylazodicarboxylat
DEC	Diethylcarbonat
DHP	Dihydropyran
diTPS	Diterpensynthase
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMAPP	Dimethylallylpyrophosphat

DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMP	Dess-Martin-Periodinan
DMSO	Dimethylsulfoxid
DN	Diabetische Nephropathie
DOB	2,5-Dimethoxy-4-bromamphetamin
DOX	1-Deoxy-D-Xylulose
dr	Diastereomerenverhältnis (<i>diastereomeric ratio</i>)
<i>E</i>	Entgegen (Alkengeometrie)
EA	Ethylacetat
ECM	Extrazelluläre Matrix
<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuss (<i>enantiomeric excess</i>)
ESI	Elektronensprayionisation
Et	Ethyl
<i>et al.</i>	und andere (<i>et alii</i>)
FN	Fibronectin
g	Gramm
ges.	gesättigt
h	Stunden
H,H-COSY	Homonuclear Correlated Spectroscopy
HG	High Glucose
HMPT	Hexamethylphosphorsäuretriamid
HPLC	Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie
HRMS	Hochauflösende Massenspektrometrie
HWE	Horner-Wadsworth-Emmons

Hz	Hertz
IL6	Interleukin-6
IM	Intramolekulare Michael Addition
IPP	Isopentenylpyrophosphat
<i>J</i>	Kopplungskonstante
konz.	konzentriert
KOR	K-Opioid-Rezeptor
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LSD	Lysergsäurediethylamid
mbar	Millibar
<i>m</i> -CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
MHz	Megahertz
min	Minuten
mL	Milliliter
mmol	Millimol
mol	Mol
MS	Massenspektrometrie
MTBE	Methyl- <i>tert</i> -butylether
MVK	Methylvinylketon
N	Normal
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
NHPI	<i>N</i> -Hydroxyphthalimid
NMR	Kernspinresonanz (<i>Nuclear Magnetic Resonance</i>)

NOESY	Kern-Overhauser-Effekt-Spektroskopie
OMe	Methoxy
PE	Petrolether
Ph	Phenyl
ppm	<i>parts per million</i>
PPM1A	Protein phosphatase 1A
PPTS	Pyridinium <i>p</i> -Toluolsulfonat
<i>p</i> -TsOH	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure
Pyr	Pyridin
q	Quartett
R _f	Retentionsfaktor (DC)
ROS	Reaktive Sauerstoffspezies (<i>reactive oxygen species</i>)
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
S	links (<i>sinister</i>)
SET	Einelektronentransfer (<i>single electron transfer</i>)
Smp	Schmelzpunkt
t	Triplett
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
<i>t</i> -BuOH	<i>t</i> -Butanol
<i>t</i> -BuSH	<i>t</i> -Butylthiol
TCA	Trichloressigsäure (<i>trichloroacetic acid</i>)
TCM	Traditionelle chinesische Medizin
TFA	Trifluoressigsäure (<i>trifluoroacetic acid</i>)

TGF- β	<i>Transforming growth factor beta</i>
THC	Tetrahydrocannabinol
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
TMSOTf	Trimethylsilyltrifluormethansulfonat
ÜZ	Übergangszustand
Z	Zusammen (Alkengeometrie)
ZNS	Zentralnervensystem
δ	Chemische Verschiebung in ppm

Kapitel I: Einleitung

Als Naturstoffe werden Verbindungen bezeichnet, welche von Organismen gebildet werden, um biologische Funktionen zu erfüllen oder sich gegen Fressfeinde zu verteidigen. Der Mensch macht sich seit Urzeiten diese Substanzen als Quelle von Wirkstoffen wie Rausch- und Heilmitteln zunutze. Pflanzen, die schon seit Jahrhunderten aus der traditionellen Volksmedizin bekannt sind, gelangten dadurch immer mehr ins Interesse der Wissenschaft. Man hat schon früh begonnen, Gewächse wie z.B. Schlafmohn (*Papaver somniferum*), Ginkgo (*Ginkgo biloba*) und Azteken-Salbei (*Salvia divinorum*) auf ihre genauen Inhaltsstoffe hin zu untersuchen. So gelang es dem deutschen Apothekergehilfen Friedrich Wilhelm Adam Sertürner in Paderborn im Jahre 1804 Morphin (**I-1**) aus dem im Schlafmohn enthaltenen Opium zu isolieren.^[1] Durch die fortschreitende Wissenschaft wurden Anfang des 19. Jahrhunderts dann die chemischen Inhaltsstoffe vieler schon lange genutzter Naturdrogen analysiert.

Die Anfänge der chemischen Synthese von Naturstoffen machte im Jahr 1828 Friedrich Wöhler^[2], als er aus „anorganischem“ Ammoniumcyanat den zu den organischen Substanzen zählenden Harnstoff herstellte. Bis dahin glaubte man, dass Stoffe, die von lebenden Organismen produziert werden, nicht synthetisch hergestellt werden können. Damit war der Grundstein für die Synthese von Naturstoffen gelegt. 1883 synthetisierte Ludwig Knorr das Schmerzmittel Antipyrin[®] (**I-2**) beim Versuch, ein nebenwirkungsärmeres Chinolinderivat herzustellen um das natürlich vorkommende Chinin zu ersetzen.^[3] Dieses wurde dann bereits ein Jahr später als erstes chemisch synthetisiertes Schmerzmittel von Höchst vertrieben.^[4] Nach und nach wurden reine Naturstoffe somit immer wichtiger für die pharmazeutische Industrie. Ein weiterer Meilenstein war dann die Entdeckung von Penicillin (**I-3**) durch Alexander Fleming im Jahr 1928.^[5] Einen Eindruck, wie wichtig Naturstoffe heutzutage sind, bekommt man, wenn man sich vor Augen führt, dass 50% aller in den letzten Jahrzehnten neu zugelassenen Medikamente niedermolekulare Naturstoffe oder deren Derivate sind.^[6,7]

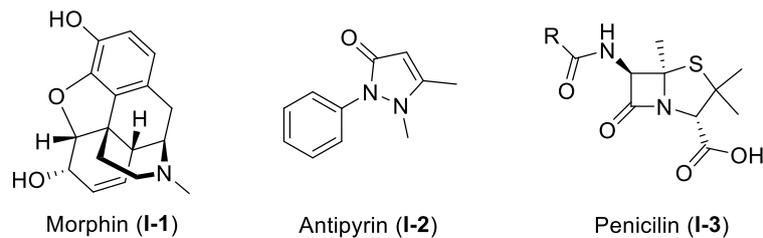


Abbildung 1: Beispiele für Naturstoffe, die als Medikamente eingesetzt werden.

Pflanzen sind eine äußerst bedeutsame Quelle für Naturstoffe, da sie eine sehr große Vielfalt pharmakologisch relevanter Substanzen enthalten. Diese Strukturvielfalt lässt sich durch den langen Evolutionsprozess der Pflanzen begründen. Außerdem sind sie fest in ihrem Lebensraum verwurzelt, weshalb sie chemische Stoffe zur Verteidigung sowie zum Anlocken von Insekten produzieren. Bis heute wurden aus höheren Pflanzen mehr als 120.000 unterschiedliche Naturstoffe isoliert und analysiert.^[6] Da die Vielfalt an terrestrischen Pflanzen begrenzt ist und es teilweise zu Reisolierung von Verbindungen kommt, die bereits bekannt sind, gelangen heutzutage immer mehr die weniger gut erforschten, in den Meeren lebenden Pflanzen in den Fokus der Wissenschaftler. In den Naturstoffen, die aus marinen Tiefseeschwämmen isoliert wurden, finden sich beispielsweise häufig Anzeichen auf zytotoxische Eigenschaften.^[8] Hier könnte möglicherweise ein großes Potential für neue Zytostatika liegen.

Durch Isolation und Trennung der einzelnen Komponenten wurden in terrestrischen Pflanzen zum Teil mehrere hundert verschiedene bioaktive Substanzen gefunden. Ein Hemmnis für die klinische Entwicklung von Naturstoffen aus Pflanzen kann jedoch die Zugänglichkeit ausreichender Mengen sein: Entweder sind die Extraktionsausbeuten zu niedrig und/oder es steht nicht ausreichend Pflanzenmaterial zur Verfügung. Dies ist immer dann der Fall, wenn es sich um seltene, vom Aussterben bedrohte Arten handelt, die nicht kultiviert werden können, sehr langsam wachsen oder so extreme Standortbedingungen haben, dass ein Plantagenanbau nicht in Betracht gezogen werden kann. In diesem Fall wäre die chemische Synthese dieser Stoffe ein alternativer und teilweise sehr effizienter Zugang zu diesen Substanzen.^[9]

Wie bereits erwähnt, wurden Naturstoffe schon früh von mesoamerikanischen Kulturen nicht nur als Heil- sondern auch als Rauschmittel verwendet. So ist übermittelt, dass die Urvölker in Südamerika halluzinogene Pilze mit dem Wirkstoff Psilocybin und andere Pflanzen verwendeten, um sich damit zu bestimmten Anlässen spiritueller zu berauschen. Der Azteken-Salbei zum Beispiel war schon im 14. Jahrhundert in mesoamerikanischen Kulturen in Mexiko bekannt. Heiler verwendeten ihn auf zwei unterschiedliche Arten. In geringen Dosen zur

Behandlung von körperlichen Beschwerden und in höheren Dosen zur Induktion von Rauschzuständen mit lebhaften Visionen. Im Jahr 1821 konnte die Struktur des THC (**I-4**) von F. Tschepe aufgeklärt werden.^[10] Gut hundert Jahre später, im Jahr 1938 synthetisierte Albert Hofmann das Alkaloid Lysergsäurediethylamid (LSD (**I-5**)) ein Derivat der Lysergsäure, welche im Mutterkornpilz vorkommt und erhoffte sich hiervon eine kreislaufstimulierende Wirkung. Da diese aber im Tierversuch nicht festzustellen war, verlor er das Interesse an diesem Thema. Fünf Jahre später wollte Hofmann dann jedoch erneut die Wirkung von LSD prüfen und bemerkte dabei tatsächlich eine halluzinogene Reaktion. Albert Hofmann war auf Grund dieser psychoaktiven Wirkung auch interessiert an der genaueren Untersuchung der Pflanze *Salvia divinorum*, wie er in seinem Buch „LSD-mein Sorgenkind“ beschrieb.^[11]

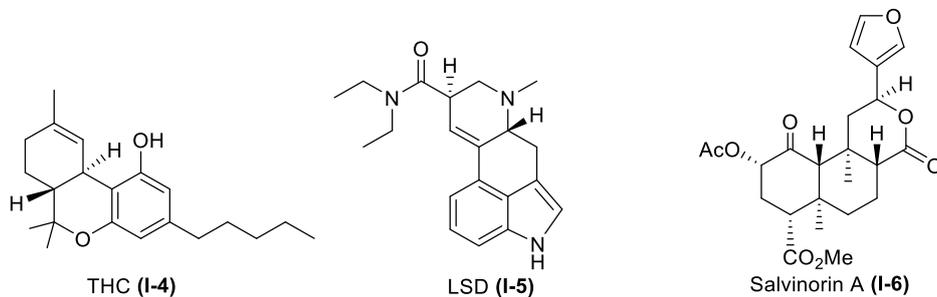


Abbildung 2: Beispiele für Naturstoffe, die als psychoaktive Wirkstoffe eingesetzt werden.

Kapitel II: Lingzhiol

1 Theoretischer Teil

1.1 Diabetische Nephropathie (DN)

Die Niere ist ein lebenswichtiges, sehr komplexes Organ, welches viele unterschiedliche Aufgaben in unserem Körper übernimmt. Neben der Regulation des Wasser- und Elektrolythaushalts ist es auch die Aufgabe der Niere, unterschiedliche Giftstoffe, Stoffwechselprodukte oder auch Medikamente aus dem Blut zu filtrieren und anschließend aus dem Organismus auszuschleiden. Das Blut wird dazu durch unzählige kleine Knäuel aus Blutgefäßen, den Nierenkörperchen, gefiltert. Aufgrund von dauerhaft erhöhten Blutzuckerwerten, wie sie im Extremfall bei Diabetes mellitus auftreten, werden die Eiweiße der Gefäßinnenwände glykolisiert. Damit vergrößert sich das Maschenwerk der Basalmembran und die Kapillarwände werden dicker. Mit der Zeit lässt dann die Filterfunktion nach und es kommt zu diabetischer Nephropathie. Nierenschäden betreffen sowohl die Typ-1- als auch die Typ-2-Diabetiker und gelten als eine der häufigsten Folgeerkrankungen. Einer Studie aus dem Jahr 2014 zufolge leiden 10% der Typ-2- und 15% der Typ-1-Diabetiker an einer Nephropathie. Das diabetische Nierenleiden verläuft anfangs meist ohne Symptome, so dass es erst bemerkt wird, wenn die Nieren schon deutlich geschädigt sind.^[12]

1.1.2 TGF- β -Signalübertragung mittels Smad3-Proteinen

Der *Transforming Growth Factor β* (TGF- β) ist ein Zytokin, welches der TGF-Superfamilie angehört. Es handelt sich dabei um eine Familie von Proteinen, welche die Regulation des Zellwachstums zur Aufgabe haben.^[13] TGF- β erfüllt viele Aufgaben, vor allem wird es aber mit einer vermehrten Produktion von extrazellulärer Matrix (ECM) und mit inflammatorischen Erkrankungen in Verbindung gebracht, wodurch es an der Entstehung von Nierenfibrose beteiligt ist.^[14] Die TGF- β -Expression wird auf viele Arten beeinflusst, unter anderem durch einen hohen Glukosespiegel.^[15] Von F. N. Ziyadeh *et al.* wurden 2002 zu diesem Thema Untersuchungen an Mäusezellen vorgenommen. Hierbei konnte festgestellt werden, dass es vermutlich durch den erhöhten Blutzuckerspiegel zu einer Stimulation der Sekretion von TGF- β und somit indirekt auch zu einer Stimulation der Kollagensynthese kommt.^[16]

Die Smad2- und Smad3-Proteine werden in Zusammenhang mit renaler Fibrose und Entzündungsprozessen gebracht. Es ist bekannt, dass die TGF- β /Smad-Signalübertragung eine wichtige Rolle bei der Entstehung von chronischen Nierenleiden spielt.^[14] Das Smad3-Protein ist ein intrazellulärer Vermittler des profibrotischen Effekts von TGF- β und begünstigt dadurch das Voranschreiten der Nierenfibrose. In einer neueren Studie wurde aufgezeigt, dass die Aktivierung des Smad2-Proteins - im Gegensatz zum Smad3-Protein - sogar einen günstigen Einfluss auf die Fibrose hat.^[17] Zur Signaltransduktion ist außerdem Smad4 als Co-Protein notwendig.

Der Signalweg selbst beginnt mit der Synthese und Sekretion von TGF- β in dessen latenter Form. Dieses kann dann am TGF- β -Rezeptor II (T β R-II), einem Transmembranrezeptor binden, wodurch sich unter Beteiligung des TGF- β -Rezeptor I (T β R-I) ein Transmembranrezeptor-Komplex ausbildet. Durch die strukturelle Änderung infolge der TGF- β -Bindung am T β R-II aktiviert dieser durch Phosphorylierung den T β R-I, welcher über eine Verbrückung, der SARA (*SMAD anchor for receptor activation*) das zytoplasmatische Substrat, das Protein Smad3 (**Abbildung 3**) oder Smad2 bindet und phosphoryliert. Dadurch können diese Substrate mit Smad4 einen Komplex ausbilden, der nun in den Zellkern gelangen kann und dort die Expression diverser Gene zur Folge hat. Die Genregulation von Smad3 findet durch die direkte Bindung an die DNA statt, wobei bei der Genregulation von Smad2 weitere Co-Aktivatoren nötig sind.

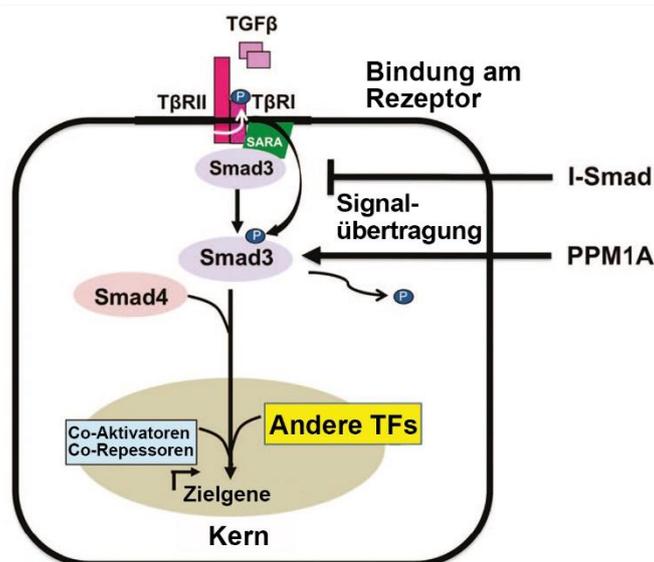


Abbildung 3: Signalweg vom TGF- β über den Transmembranrezeptor-Komplex zur Phosphorylierung von Smad3 zur Genexpression (modifiziert nach Tarasewicz *et al.*).^[18]

1.2 Der Naturstoff Lingzhiol

1.2.1 *Ganoderma lucidum* der „Pilz des ewigen Lebens“

Der glänzende Lackporling (*Ganoderma lucidum*, **Abbildung 4**) oder auch Reishi genannt, ist schon seit über 2000 Jahren in der traditionellen chinesischen Medizin (TCM) bekannt. Er wurde bereits im alten chinesischen Arzneimittelbuch „Shen Long Ben Tsao“ unter der Gruppe „Kräuter Gottes“, der höchsten von drei Gruppen, aufgeführt. Er wird dort als „König der Heilpflanzen“ oder „Pilz des ewigen Lebens“ bezeichnet.^[19] Der glänzende Lackporling ist ein holzbewohnender Saprophyt, welcher hauptsächlich auf Laubhölzern, bevorzugt auf Eichen, wächst. Er besiedelt vor allem die mediterrane Klimazone, ist aber auch in Deutschland und Österreich zu finden.^[20]



Abbildung 4: Glänzender Lackporling (*Ganoderma lucidum*).^[21]

Im Gegensatz zu Austernseitlingen oder Shiitake-Pilzen, die sowohl als Heil- als auch Speisepilze genutzt werden, findet der glänzende Lackporling ausschließlich als Heilpilz Anwendung. Wie für Baumpilze üblich, hat er eine harte Konsistenz und zusätzlich einen bitteren Geschmack.^[22]

Im Allgemeinen bestehen Pilze zu 90% aus Wasser und zu 10% aus nicht flüchtigen Inhaltsstoffen. Diese 10% teilen sich im glänzenden Lackporling folgendermaßen auf: 59% Rohfaser, 26-28% Kohlenhydrate, 7-8% Rohprotein, 3-5% Rohfett und 1.8% Rohasche.^[23] Der Pilz enthält über 400 unterschiedliche Komponenten wie z.B. Polysaccharide, Peptidoglycane und Triterpene. Es sind mehr als 100 verschiedene, hochwirksame Polysaccharide bekannt, welche stabilisierend auf das menschliche Immunsystem wirken. Durch die etwa 140 hochaktiven Triterpene, die in diesem Heilpilz enthalten sind, schützt er sich selbst vor Mikroorganismen.^[24] Im menschlichen Körper haben diese Triterpene auf Entzündungen einen positiven Effekt. Entzündungen können in komplexer Form irgendwann zu Krebs, Diabetes

oder Alzheimer führen. Eine weitere Wirkung der Triterpene ist die Vermeidung der Histaminausschüttung, weshalb der glänzende Lackporling einer der wichtigsten Heilpilze in Bezug auf Allergien ist. Aber auch auf Magen, Milz, Lunge, Leber, Niere und Herz soll dieser Pilz laut der traditionellen chinesischen Medizin eine heilsame Wirkung haben.^[22]

1.2.2 Isolierung und Strukturaufklärung von Lingzhiol

Im Jahr 2013 wurde der Naturstoff Lingzhiol von einer Gruppe chinesischer Chemiker als einer der letzten noch unbekanntesten Verbindungen aus dem *Ganoderma lucidum* isoliert. Der Gruppe um Y.-X. Cheng *et al.* gelang es, 50 mg des racemischen Lingzhiols (**II-1**) aus 80 kg des Pilzes zu isolieren.^[25] Mittels chiraler HPLC konnte das Racemat schließlich in die beiden (+)- und (-)-Lingzhiol-Enantiomere getrennt werden. Die Strukturaufklärung der dadurch erhaltenen, leicht gelblichen Kristalle erfolgte durch spektroskopische Methoden, allen voran durch 2D-NMR-Spektroskopie sowie durch Röntgenstrukturanalyse. Bei der isolierten Verbindung handelt es sich um ein ungewöhnliches 5/5/6/6-tetracyclisches Ringsystem. Drei der vier Zyklen sind über einen gemeinsamen Brückenkopf miteinander verknüpft. Die Konfiguration der Hydroxy-Funktion in 6'-Position konnte dann endgültig durch Röntgenstrukturanalyse aufgeklärt werden.^[25]

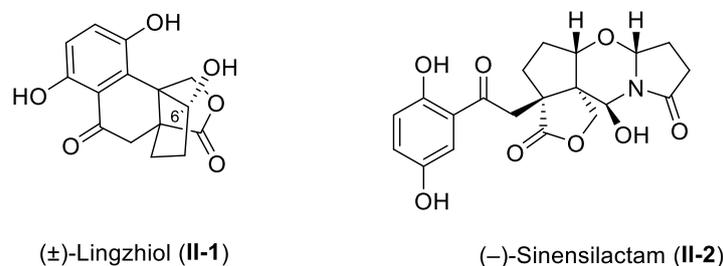


Abbildung 5: Molekülstrukturen der aus der *Ganoderma*-Spezies isolierten Naturstoffe (±)-Lingzhiol (**II-1**) und (-)-Sinensilactam (**II-2**).

In **Abbildung 5** sind die Strukturen der Naturstoffe (±)-Lingzhiol (**II-1**) und (-)-Sinensilactam (**II-2**) abgebildet. Bei beiden Verbindungen handelt es sich um Meroterpenoide, welche aus dem Shikimisäure-Biosyntheseweg hervorgehen.^[26] Der Aromat im Sinensilactam (**II-2**) ist im Gegensatz zum Lingzhiol nicht über einen Cyclohexanring mit dem Cyclopentanring verbunden, ansonsten jedoch sind sich die beiden Moleküle strukturell sowie auch in der biologischen Wirkung sehr ähnlich.

1.2.3 Biologische Aktivität von Lingzhiol

Da es Hinweise aus der traditionellen chinesischen Medizin gibt, wonach der glänzende Lackporling eine günstige Wirkung auf chronisches Nierenversagen hat, erfolgte ein Test der beiden isolierten Enantiomere des Lingzhiols (**II-1**) auf diese Wirksamkeit.^[25] Dafür wurde sowohl das (+)- als auch das (-)-Lingzhiol auf die Inhibition der Überproduktion von Kollagen IV (Col IV), Fibronectin (FN) und Interleukin-6 (IL-6) in Anwesenheit hoher Glukosekonzentrationen in Mesangialzellen des Nierenkörperchens untersucht. Das Ergebnis dieser Tests ist in **Abbildung 6** dargestellt.

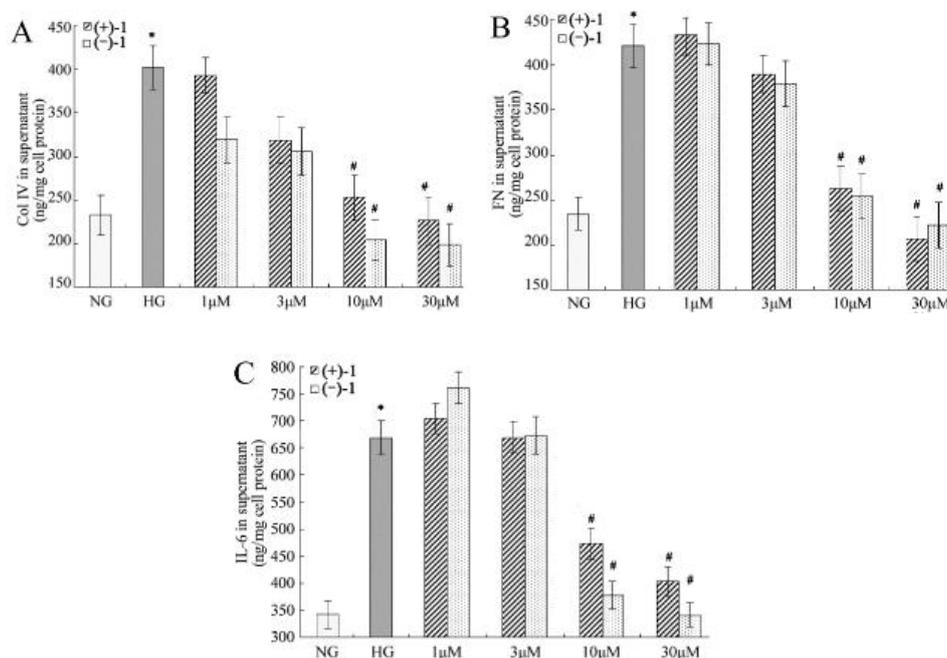


Abbildung 6: Inhibition der Überproduktion von Kollagen IV (A), Fibronectin (B) und IL-6 (C) durch (+) – und (-)-Lingzhiol in Abhängigkeit der Konzentration nach Y.-X. Cheng *et al.*^[25]

So konnte bei beiden Enantiomeren eine signifikante Konzentrationsabhängige Inhibition der Überproduktion von Col IV, FN und IL-6 in Anwesenheit hoher Glukosekonzentration beobachtet werden.

Die Tests auf zytotoxische Wirkung wurden an Mesangialzellen von Ratten durchgeführt, es konnte jedoch keine Zytotoxizität festgestellt werden.^[25]

Reaktive Sauerstoff Spezies (ROS) schädigen die Zellen direkt oder indirekt und sind somit ein Initiator für die Entstehung von diabetischer Nephropathie (DN).^[27,28] Dadurch wird vermutet, dass sich die DN durch Inhibition der ROS deutlich verzögern lässt. Dem Diagramm in **Abbildung 7** kann entnommen werden, dass (-)-**II-1** sehr potent die Produktion der ROS-Spezies inhibiert.

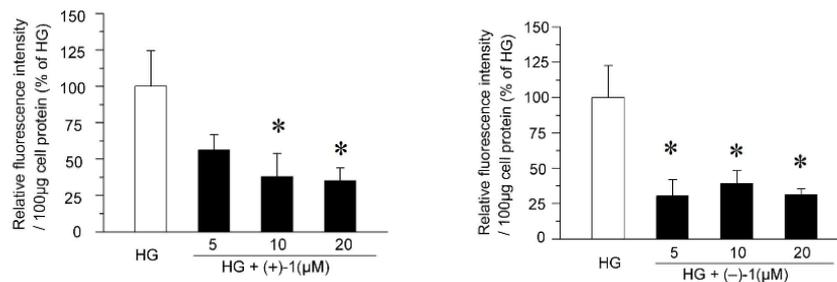


Abbildung 7: Inhibition der Produktion von ROS-Spezies, bei Anwesenheit unterschiedlichen Konzentrationen von (+)-**II-1** und (-)-**II-1** nach Y.-X. Cheng *et al.*^[25]

Des Weiteren wurde im selben Arbeitskreis die Phosphorylierung von Smad2 und Smad3 an renalen proximalen Tubuluszellen aus der Ratte (NRK-52E) in Gegenwart von TGF β untersucht. Als Ergebnisse dieser Untersuchungen stellt **Abbildung 8** die Western Blot Diagramme dar.

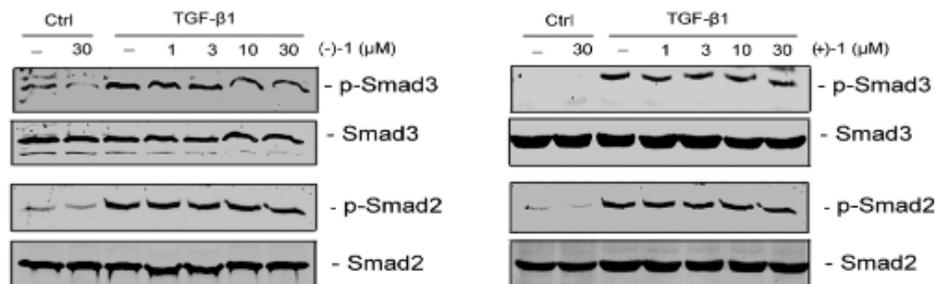


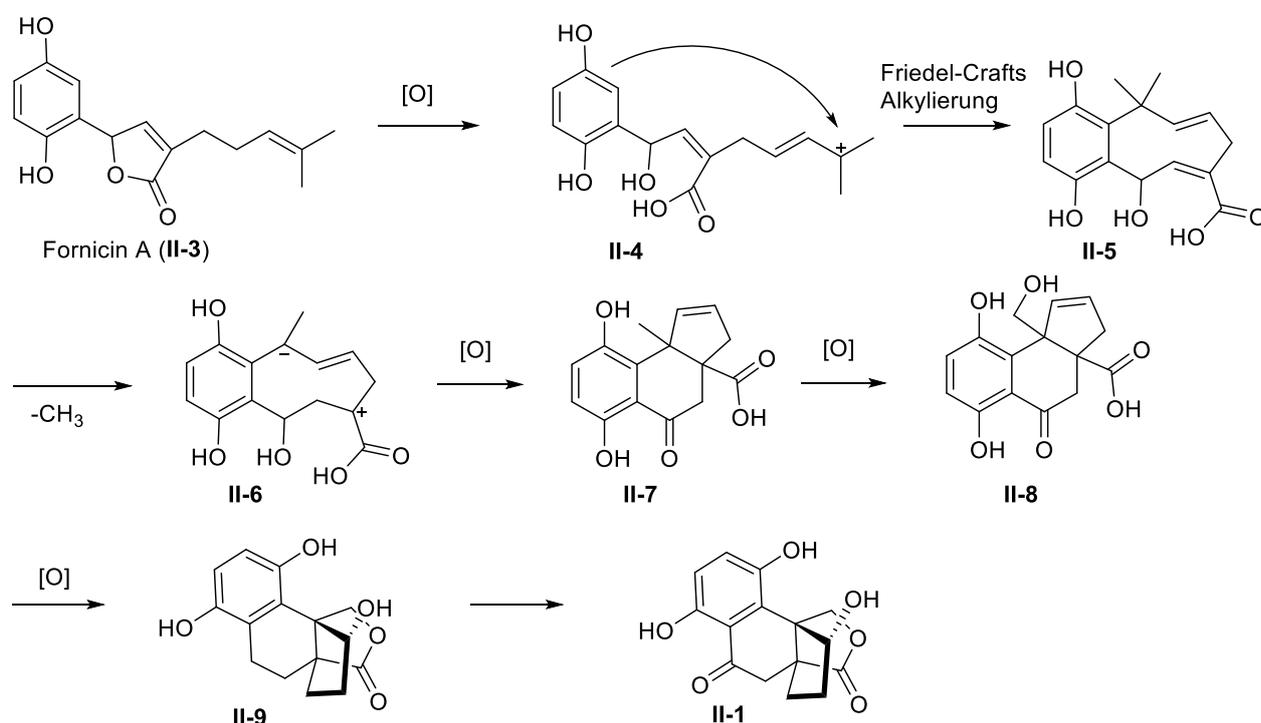
Abbildung 8: Western Blot Diagramme von Y.-X. Cheng *et al.* Negativ Test (Ctrl), Auswirkung von (-)-**II-1** (links) und (+)-**II-1** (rechts) auf die Phosphorylierung der Smad-Proteine in Abwesenheit von TGF- β 1 (TGF- β 1). Dazu wurden NRK-52E Zellen mit TGF- β 1 (10 ng/mL) versetzt und die Auswirkung von unterschiedlichen Konzentration von (+)-**II-1** und (-)-**II-1** auf die Phosphorylierung der Smad-Proteine untersucht.^[25]

Diese Ergebnisse, dargestellt in **Abbildung 8** werden von der Gruppe folgendermaßen interpretiert: Die Phosphorylierung des Smad3-Proteins wurde durch beide Enantiomere, vor allem aber durch das (-)-Lingzhiol, gehindert, wobei die des Smad2-Proteins nicht inhibiert wurde. Selektive, kleine Moleküle, die ausschließlich die Smad3-Phosphorylierung inhibieren, sind bis heute sehr selten. Das Lingzhiol ist ein führendes Beispiel für einen Naturstoff mit solch einer inhibitorischen Wirkung.^[25]

1.3 Vorgeschlagene Biosynthesen von Lingzhiol (II-1)

1.3.1 Biosynthese nach Y.-X. Cheng^[25]

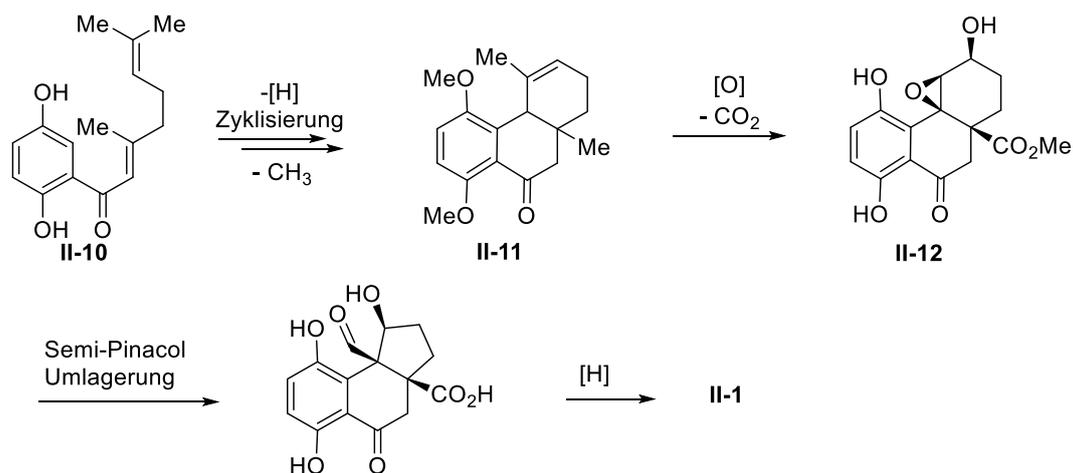
Y.-X. Cheng schlug in seiner Veröffentlichung im Jahr 2013 eine Biosynthese für Lingzhiol (II-1) vor (Schema 1).^[25] Ausgehend von dem Meroterpen Fornicin A (II-3) soll hier durch mehrere Oxidationen und eine Friedel-Crafts-Alkylierung an Verbindung (II-4) der Naturstoff erhalten werden. Insgesamt erscheint die von Y.-X. Cheng vorgeschlagene Biosynthese jedoch wenig plausibel, da unter anderem das tertiäre Carbanion II-6 sehr instabil ist und somit der Mechanismus relativ unwahrscheinlich erscheint.



Schema 1: Biosynthese von Lingzhiol nach Y.-X. Cheng.^[25]

1.3.2 Biosynthese nach V. B. Birman^[29]

Im Gegensatz zu der oben beschriebenen Biosynthese von Y.-X. Cheng schlug V. B. Birman einen anderen möglichen Weg der Biosynthese (Schema 2) vor. Seine Hypothese stützt sich auf eine Semipinacol-Umlagerung des Glycidol-Intermediats II-12. Der daraus entstehende Aldehyd (II-13) wird anschließend zum Alkohol reduziert, wodurch eine Lactonisierung möglich ist.

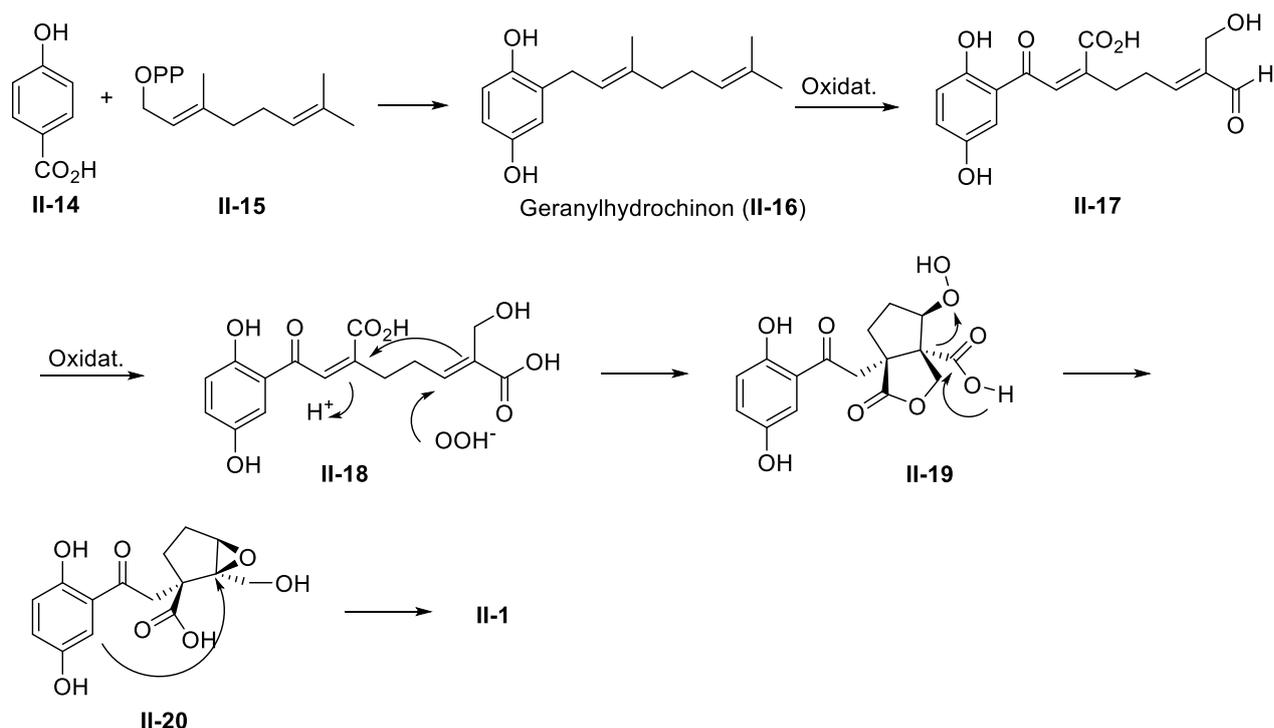


Schema 2: Von V. B. Birman vorgeschlagene Biosynthese von Lingzhiol (**II-1**).^[29]

Anhand ihrer vorgeschlagenen Biosynthese konnten sie dann auch eine Totalsynthese des Naturstoffs realisieren.

1.3.3 Biosynthese nach M. E. Maier

Y.-X. Cheng veröffentlichte in einer weiteren Publikation aus dem Jahr 2015 eine plausible Biosynthese zu Sinensilactam A.^[30] In Anlehnung daran wurde im hiesigen Arbeitskreis von M. E. Maier ein weiterer Biosyntheseweg, dargestellt in **Schema 3**, vorgeschlagen. Hierbei soll, ausgehend von dem in Rainfarn-Phazelen vorkommenden Kontaktallergen Geranylhydrochinon (**II-16**), durch Oxidation die Carbonsäure **II-17** erhalten werden.^[31] Cyclopentan **II-19** könnte durch eine Peroxyanion-induzierte Domino-Michael-Addition an die Carbonsäure **II-18** gebildet werden, welches dann durch Decarboxylierung und daraus resultierender Epoxidierung zu Epoxid **II-20** reagieren könnte. Nun muss für die korrekte Funktionalität am Lingzhiol eine Epoxid-Gruppe eingeführt werden. Aufgrund der Epoxidierung würde es dann zu einer Decarboxylierung kommen. Durch Angriff des Aromaten und damit verbundener Öffnung des Epoxides würde der Trizyklus gebildet werden. Nach anschließender Lactonisierung könnte man so zum Naturstoff **II-1** gelangen.



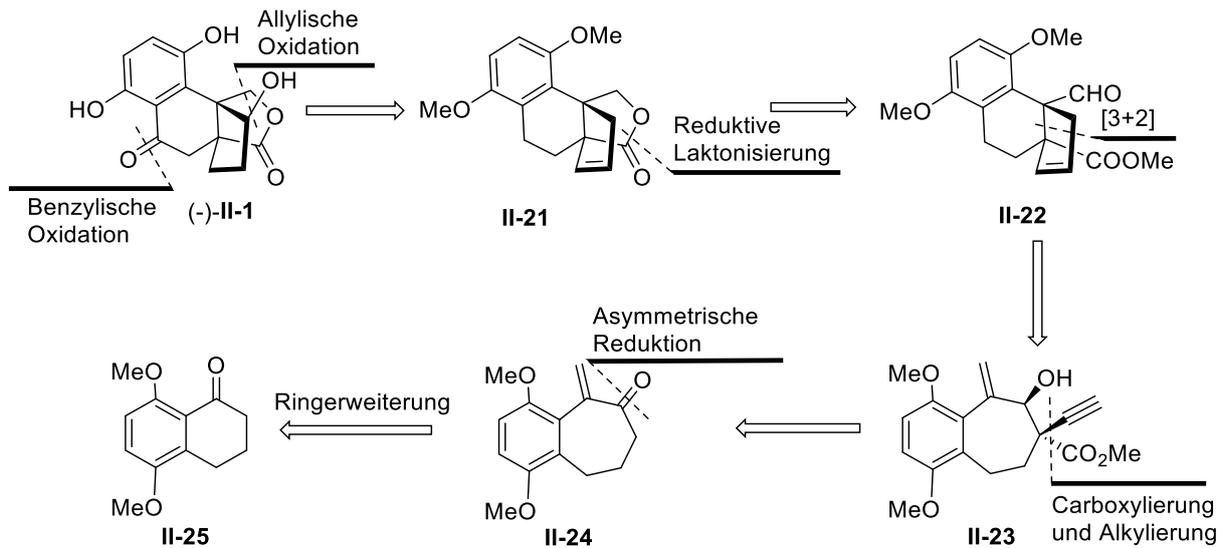
Schema 3: Vorgeschlagene Biosynthese von Lingzhiol (II-1) nach M. E. Maier.

1.4 Bisherige Synthesen des Naturstoffs Lingzhiol (II-1)

Bis zum jetzigen Zeitpunkt sind bereits einige Totalsynthesen von Lingzhiol beschrieben worden. Mit dieser eingeschlossen gibt es somit bis heute sechs Totalsynthesen. Im folgenden Abschnitt sollen diese in chronologischer Reihenfolge kurz beschrieben werden.

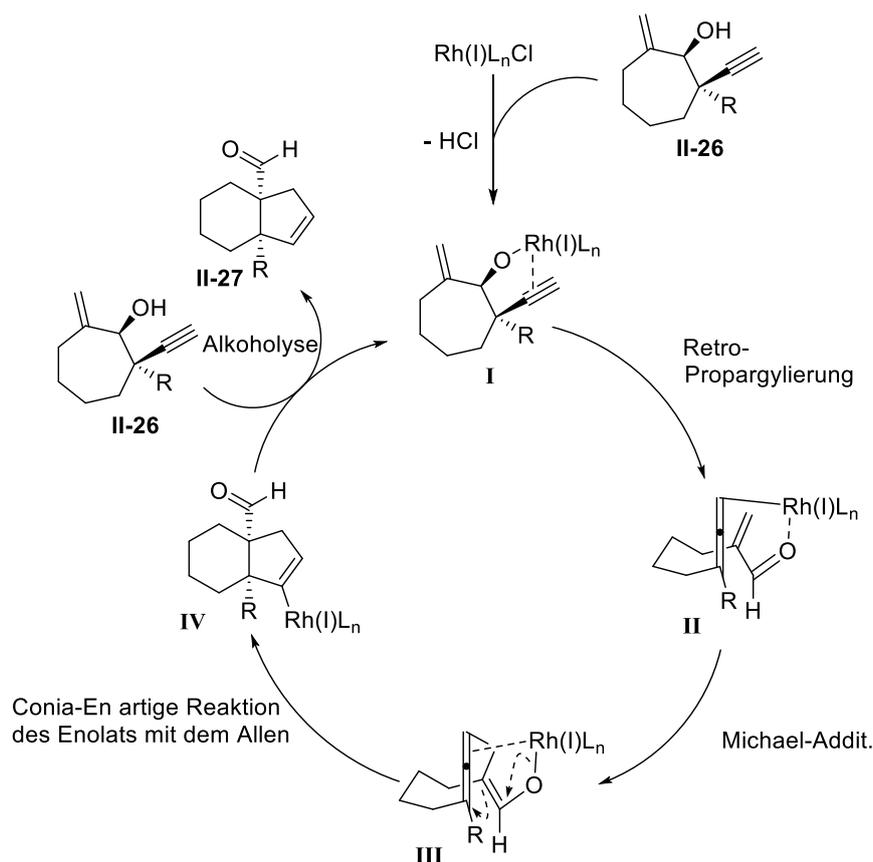
1.4.1 Enantioselektive Totalsynthese nach Z. Yang *et al.*^[32]

Bereits ein Jahr nach der Charakterisierung des Naturstoffs wurde die erste Totalsynthese von der Gruppe um Z. Yang *et al.* veröffentlicht. Mittels Rhodium-katalysierter [3+2]-Cycloaddition gelang es ihnen in einer 17-stufigen Synthese, enantioselektiv den Naturstoff (-)-Lingzhiol herzustellen. In **Schema 4** ist die Retrosynthese der Gruppe dargestellt.



Schema 4: Retrosynthetische Analyse von Lingzhiol (**II-1**) nach Z. Yang *et al.*^[32]

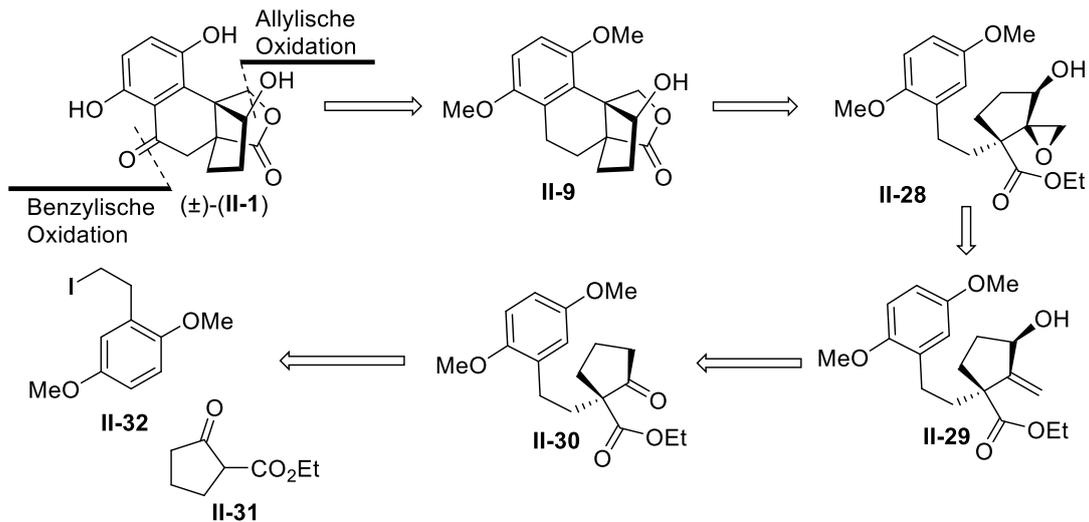
Als Startmaterial wird das 5,8-Dimethoxytetralon (**II-25**) verwendet. Durch Ringerweiterung des sechsgliedrigen Rings, asymmetrischer Reduktion, Carboxylierung und Alkylierung erhält man das Eninol **II-23**. Der Schlüsselschritt dieser Synthese ist die bis zu diesem Zeitpunkt neuartige, intramolekulare, Rhodium-katalysierte [3+2]-Cycloaddition, die von dieser Gruppe entwickelt wurde. In **Schema 5** ist der vorgeschlagene Mechanismus dargestellt. Im ersten Schritt soll mittels Eninol **II-23** und dem Rhodium-Katalysator der Rhodium-Komplex **I** gebildet werden. Durch Retro-Propargylierung des Homopropargylalkohols wird der Komplex **II** gebildet. Im nächsten Schritt soll mittels einer intramolekularen Michael-Addition die Allenyl-Rhodium-Verbindung **III** erhalten werden. Die Transformation von **III** zu **IV** kann als Conia-En-artige Reaktion verstanden werden. Nach Abspaltung und Rückgewinnung des Katalysators ist der Katalysezyklus beendet. Diese Methode eignet sich besonders um [3.3.0]- und [4.3.0]-bicyclische Systeme mit zwei quartären Brückenköpfen herzustellen. Die erzielte Ausbeute für die Cycloaddition wurde in diesem Fall mit 87% angegeben.



Schema 5: Von Z. Yang *et al.* vorgeschlagener Mechanismus der Rhodium-katalysierten [3+2]-Cycloaddition.^[32]

1.4.2 Totalsynthese nach H.-B. Qin *et al.*^[33]

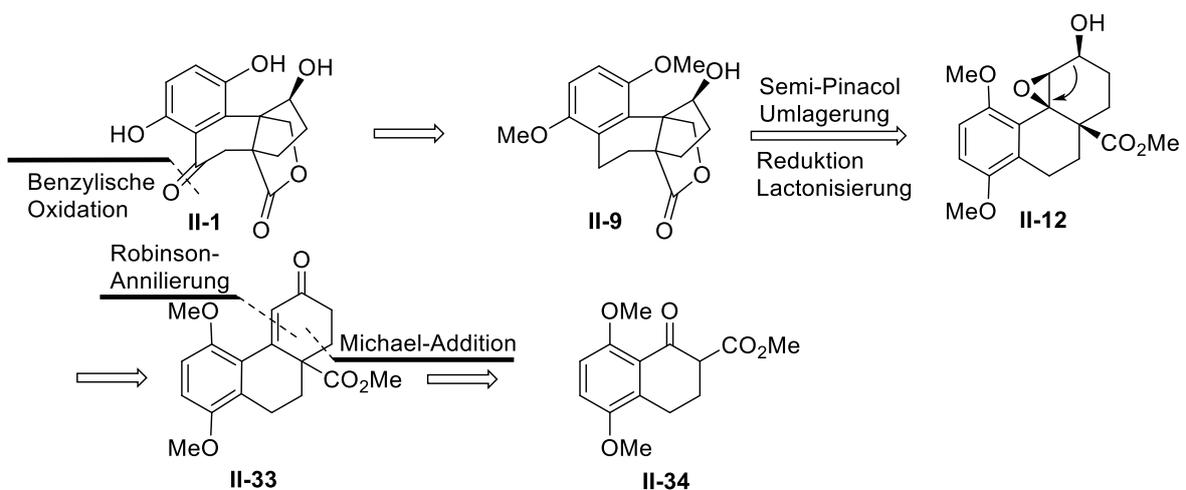
Etwa ein halbes Jahr später wurde von H.-B. Qin *et al.* eine weitere, bedeutend kürzere Totalsynthese entwickelt. Der Naturstoff **II-1** konnte in 8 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 7.8% in racemischer Form synthetisiert werden. In **Schema 6** ist die retrosynthetische Analyse dargestellt. Als Ausgangsverbindung werden für diese Synthese 2-Oxocyclopentancarboxylat (**II-31**) und das mit Hydrochinon substituierte Ethyliodid (**II-32**) verwendet. Über eine Wittig-Reaktion mit anschließender Epoxy-Aren-Cyclisierung sollte innerhalb weniger Schritte das 5/5/6/6-tetracyclische Grundgerüst **II-9** aufgebaut werden. Da die Wittig-Reaktion aber ohne Erfolg blieb, gelangte die Gruppe nur über einen Umweg zu Allylalkohol **II-29**. Die anschließende Epoxy-Aren-Cyclisierung verlief dann mit guter Ausbeute von 75%. Für die letzten beiden Schritte zum Naturstoff verwendete H.-B. Qin *et al.* die Reaktionsbedingungen der bereits veröffentlichten Totalsynthese von Z. Yang *et al.*^[32]



Schema 6: Retrosynthetische Analyse von Lingzhiol (**II-1**) nach H.-B. Qin *et al.*^[33]

1.4.3 Totalsynthese nach V. B. Birman *et al.*^[29]

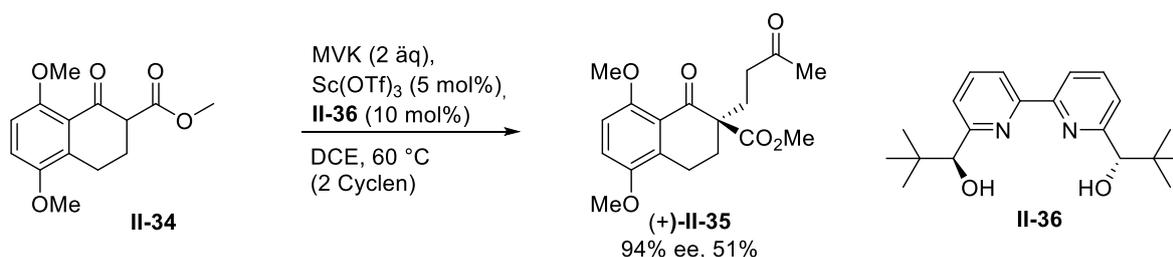
Im Jahr 2016 wurde von V. B. Birman und seiner Gruppe eine biosynthetisch inspirierte Totalsynthese veröffentlicht. Die retrosynthetische Analyse der von ihnen durchgeführten neunstufigen Synthese, ausgehend von 5,8-Dimethoxytetralon (**II-25**), ist in **Schema 7** dargestellt. Durch Michael-Addition mit anschließender Robinson-Anellierung wurde das tricyclische Enon **II-33** erhalten. Mittels einer Semipinacol-Umlagerung mit TFA gelang die Synthese des bereits bekannten Alkohols **II-9**. Die Gesamtausbeute bis zum literaturbekannten Alkohol **II-9** wird mit 26% über sechs Stufen angegeben.



Schema 7: Retrosynthetische Analyse von Lingzhiol nach V. B. Birman *et al.*^[29]

Interessanterweise beschrieb V. B. Birman, dass die von Z. Yang *et al.* und H.-B. Qin *et al.* durchgeführte benzyliche Oxidation unter den angegebenen Bedingungen nicht funktionierte.

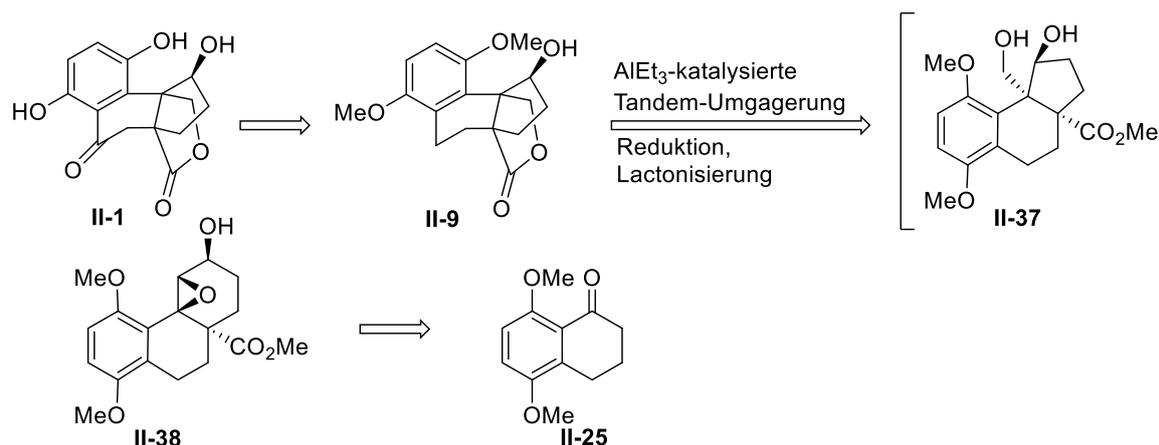
Er fand stattdessen einen anderen Weg über die Schützung der Alkoholfunktion mittels einer Acetat-Schutzgruppe. Nach benzylicher Oxidation und anschließender Entschützung konnten sie dann den racemischen Naturstoff isolieren. Des Weiteren unternahmen sie Anstrengungen, die Synthese zu optimieren, um diesen Naturstoff enantioselektiv zu erhalten. Hierzu wurde eine asymmetrische Michael-Addition nach der Vorschrift von Kobayashi durchgeführt.^[34] Durch Zugabe von 5 mol% Sc(OTf)₃ und 10 mol% des Bolm-Liganden (**II-36**)^[35] wurde Keton (+)-**II-35** in 94% ee und 51% Ausbeute erhalten. Die genauen Reaktionsbedingungen sind in **Schema 8** abgebildet.



Schema 8: Reaktionsbedingungen der asymmetrischen Michael-Addition nach V. B. Birman *et al.*

1.4.4 Synthese nach P. Xie *et al.*^[36]

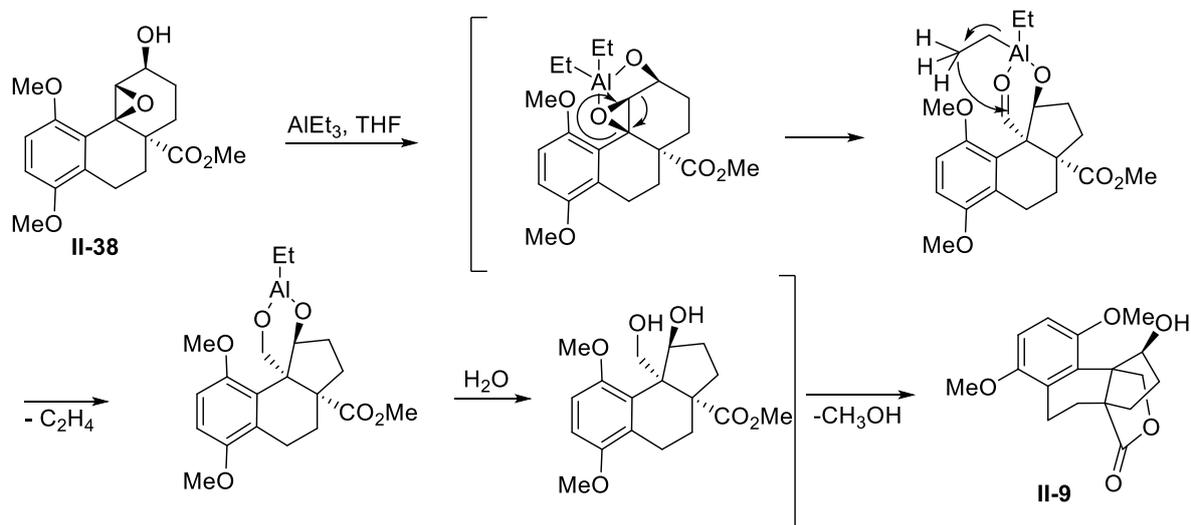
Kurze Zeit später veröffentlichte dann P. Xie *et al.* die vierte Totalsynthese, die der von V. B. Birman *et al.* sehr ähnlich ist. So startet auch diese Route mit 5,8-Dimethoxytetralon (**II-25**) als Ausgangsverbindung. Die retrosynthetische Analyse ist in **Schema 9** dargestellt.



Schema 9: Retrosynthetische Analyse von Lingzhiol (**II-1**) nach Xie *et al.*^[36]

Im Unterschied zu V. B. Birman *et al.* erfolgt die Umlagerung zu Alkohol (**II-9**) in diesem Fall mittels AlEt₃ in THF anstatt mit TFA nach der Vorschrift von Y. Q. Tu *et al.*^[37,38] In **Schema 10** ist der vorgeschlagene Mechanismus der Umlagerung beschrieben. Die Ausbeute für diese Eintopfsynthese wird mit 55-57% angegeben. Die benzyliche Oxidation wird nach der

Vorschrift von Z. Yang *et al.* durchgeführt. Alternativ wird aber eine weitere Möglichkeit der benzylichen Oxidation mit CrO_3 und 3,5-Dimethylpyrazol mit vorheriger MOM-Schutzung der Alkoholfunktion von **II-9** angegeben. Der Vorteil der MOM-Schutzgruppe ist, dass sie unter den gleichen Bedingungen wie die Methoxy-Schutzgruppe abgespalten werden kann, somit also kein weiterer Schritt für die Entschützung dieser nötig ist.

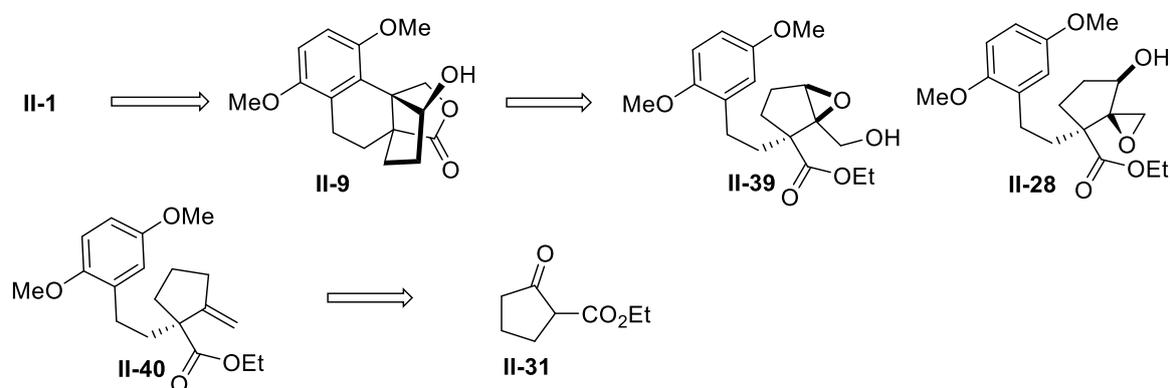


Schema 10: Vorgeschlagener Mechanismus der Umlagerungsreaktion.^[36]

So erhält die Gruppe um P. Xie in einer siebenstufigen Synthese mit einer Gesamtausbeute von 10.3% den racemischen Naturstoff Lingzhiol (**II-1**). Außerdem wurde ein Derivat des Naturstoffs hergestellt.

1.4.5 Synthese nach M. E. Maier *et al.*^[39]

Anfang 2017 wurde dann die erste Totalsynthese aus unserer Arbeitsgruppe veröffentlicht.



Schema 11: Retrosynthetische Analyse von Lingzhiol (**II-1**) nach M. E. Maier *et al.*^[39]

Diese Totalsynthese führt in neun Stufen zum Naturstoff und basiert auf der bereits im Abschnitt 1.3.3 erwähnten Biosynthese. Die Retrosynthese ist in **Schema 11** abgebildet.^[39] Diese Synthese ähnelt sehr der Totalsynthese nach H.-B. Qin *et al.* Der wichtige Unterschied zur Veröffentlichung von H.-B. Qin ist, jedoch dass es jener Gruppe nicht möglich war, die Wittig-Reaktion durchzuführen.^[33] Von der Gruppe wird letztlich angegeben, dass es auf Grund der sterischen Hinderung durch den Aromaten nicht möglich sei, einen Angriff an der Carbonyl-Funktion durchzuführen. M. E. Maier *et al.* unternahmen unabhängig ebenso die Wittig-Reaktion um Olefin **II-40** zu synthetisieren. Als Reaktionsbedingungen wurden $\text{Ph}_3\text{PCH}_3\text{Br}$ und *t*-BuOK in THF bei 0 °C gewählt.^[39] Dabei konnte das Produkt in einer 79%-igen Ausbeute hergestellt werden. Im Gegensatz dazu verwendete H.-B. Qin Toluol als Lösungsmittel. Es konnte in diesem Fall also gezeigt werden, dass die Wittig-Reaktion zu Verbindung **II-40**, welche von der Arbeitsgruppe um H.-B. Qin als nicht möglich beschrieben wurde, doch funktioniert. Das *endo*-Epoxid **II-39** konnte zwar hergestellt werden, doch ließ es sich nicht zu **II-9** cyclisieren. Da aber die Wittig-Reaktion möglich war, gelang ein kurzer Weg zum Spiro-Epoxid **II-28**, dessen Cyclisierung **II-9** lieferte.

1.5 Ti(III) vermittelte radikalische Cyclisierung von Epoxiden

Generell ist die Radikalchemie zu einem wichtigen Bestandteil in der Synthese von Naturstoffen, speziell zum Erstellen der Kohlenstoff-Grundgerüste, geworden.^[40] Die Gruppe um M. Demuth konnte zeigen, dass Polypren-basierte α -Hydroxy-Radikale sehr effizient in Polycyclisierungs-Reaktionen eingesetzt werden können. Wie aus der Natur bekannt, sind Epoxide die optimale funktionelle Gruppe für diesen Zweck.

Es hat sich herausgestellt, dass Cp_2TiCl ein sehr mildes und hoch selektives Ein-Elektron-Transfer-Reagenz (SET) ist. Durch Zugabe des Titanocen(III)-Komplexes zu einem Epoxid führt dies zur regioselektiven Ringöffnung und somit zum β -Titanoxyradikal (**Abbildung 9**). Diese radikalische Zwischenstufe kann nun eine intramolekulare, radikalische Addition mit Alkenen oder Alkinen eingehen.^[40]

Titanocen(III)-Komplexe können hergestellt und kurzzeitig gelagert werden, da sie aber sehr sauerstoffempfindlich, sind ist eine längerfristige Lagerung schwierig. Interessanterweise können Titanocen (III)-Komplexe aber auch direkt *in situ* aus Titanocen(IV)-Vorstufen und Zinkstaub hergestellt werden.^[41]

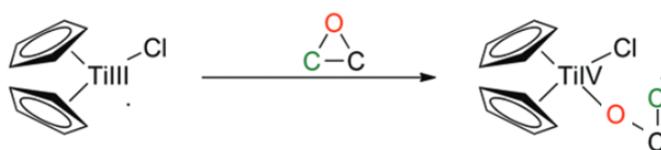
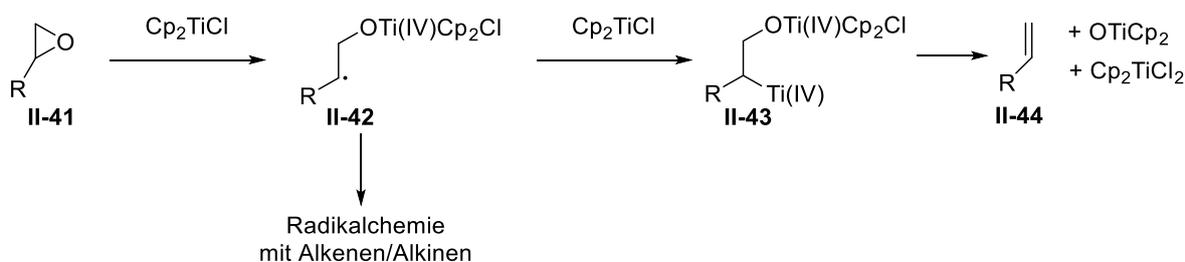


Abbildung 9: Homolytische Epoxidöffnung mittels $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$ -Spezies (modifiziert nach J. M. Cuerva *et al.*).^[41]

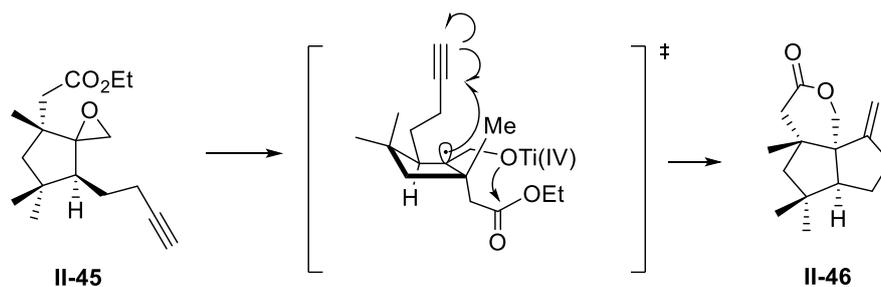
T. V. Rajanbabu *et al.* war der erste, der die Reaktion von Cp_2TiCl mit Epoxiden untersuchte.^[42]

In **Schema 12** ist der allgemeine Mechanismus dieser Reaktion dargestellt. Im ersten Schritt wird ein β -Titanoxyradikal **II-42** gebildet, welches dann mit Alkenen oder Alkinen reagieren kann. Durch die Reduktion mit einem zweiten Cp_2TiCl -Molekül kann sich aber unter Eliminierung von Titanocenoxid auch ein Olefin **II-44** bilden.



Schema 12: Allgemeiner Mechanismus der Reaktion von Epoxiden mit Titanocendichlorid.^[42]

Ein illustratives Beispiel zur Anwendung dieser Reaktion beschrieben D. Das *et al.* in ihrer Veröffentlichung aus dem Jahr 2014 über die Totalsynthese von Penifulvin A. Die Kernstruktur des Naturstoffes wird mittels einer radikalischen Cyclisierung aufgebaut. In **Schema 13** ist der Übergangszustand dieser Reaktion dargestellt. Durch die *in situ* generierte Ti(III)-Spezies wird zunächst das Epoxid geöffnet. Das dadurch entstandene Radikal kann nun die Alkinfunktion 5-*exo-dig* angreifen. Zuletzt erfolgt dann durch Zugabe von HCl eine intramolekulare Lactonisierung.^[43]



Schema 13: Aufbau der Kernstruktur **II-46** nach D. Das *et al.* mittels radikalischer Cyclisierung.^[43]

Es sind aber auch frühere Beispiele für die Synthese von Naturstoffen mittels dieses Reaktionstyps bekannt. So gelang es im Jahr 2001 T. Takahashi *et al.* das Decalin-Gerüst von (-)-Smenospondiol über eine Ti(III) vermittelte radikalische Cyclisierung aufzubauen.^[44] Auch M. F. Greaney *et al.* gelang es die bicyclische Grundstruktur von Merrilactone A und Anislactone A auf diese Weise zu erhalten.^[45]

2 Aufgabenstellung

Der von Y.-X. Cheng *et al.* aus dem Pilz *Ganoderma lucidum* isolierte Naturstoff Lingzhiol zeigt aufgrund seiner einzigartigen, inhibitorischen Wirkung auf die durch das Cytokin TGF- β induzierte Phosphorylierung des Smad3-Proteins ein vielversprechendes Potenzial. Die aus der besagten Phosphorylierung resultierende Genexpression wird in Zusammenhang mit renaler Fibrose und Entzündungsprozessen gebracht. Bisher wurde das Lingzhiol nur an proximalen Tubuluszellen von Ratten untersucht, weitere Tests an humanen proximalen Tubuluszellen sollen noch durchgeführt werden.^[25]

Des Weiteren macht das ungewöhnliche 5/5/6/6-tetracyclische Grundgerüst den Naturstoff zu einem interessanten Zielmolekül in der organischen Naturstoffsynthese. Da aus 80 kg des geernteten Pilzes lediglich 50 mg des racemischen Lingzhiols (**II-1**) extrahiert werden können, wäre ein Zugang zu dieser Verbindung durch chemische Synthese weitaus effizienter und daher erstrebenswert.

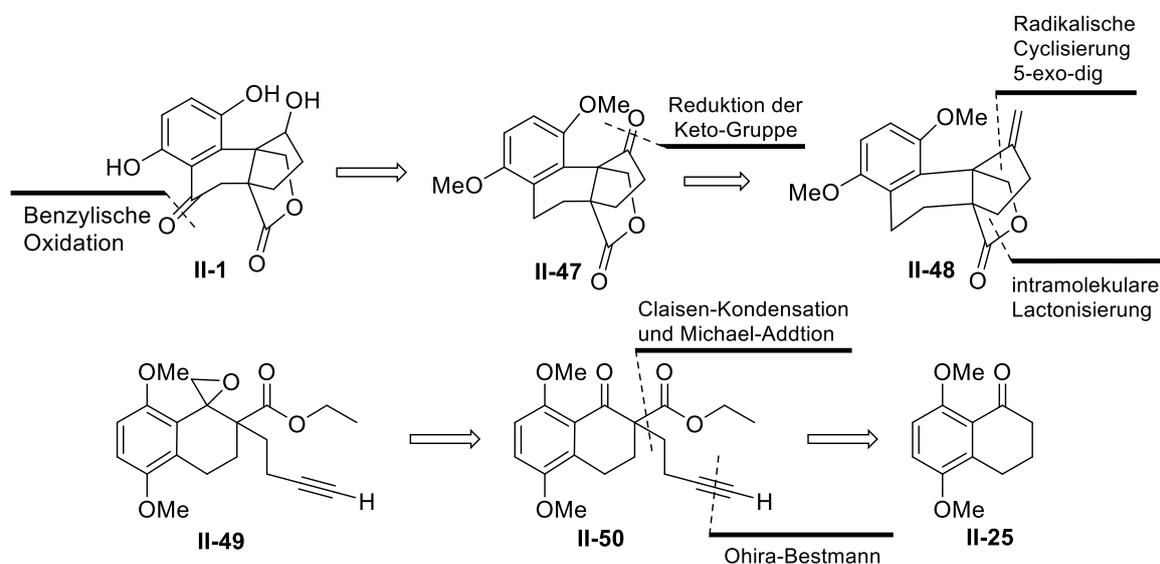
Ziel dieser Arbeit ist es, eine möglichst kurze Synthesestrategie zu entwickeln, um somit eine möglichst effiziente Herstellung des Naturstoffs sowie der Strukturanaloga zu ermöglichen. Die retrosynthetische Analyse der geplanten Synthese ist in **Schema 14** dargestellt. Nach erfolgreicher Synthese sollen der Naturstoff sowie die Strukturanaloga mittels biologischer Tests auf ihre Wirksamkeit untersucht werden.

3 Ergebnisse und Diskussion

In diesem Kapitel sollen die Synthesestrategien umgesetzt und näher betrachtet werden. Außerdem erfolgt eine Diskussion der daraus resultierenden Ergebnisse.

3.1 Retrosynthese von Lingzhiol

Die nachstehende Retrosynthese von Lingzhiol wurde bereits im Rahmen meiner Masterarbeit entwickelt.^[46] In der vorliegenden Arbeit wurde die Synthese fortgeführt und an den notwendigen Stellen weiterentwickelt und angepasst.



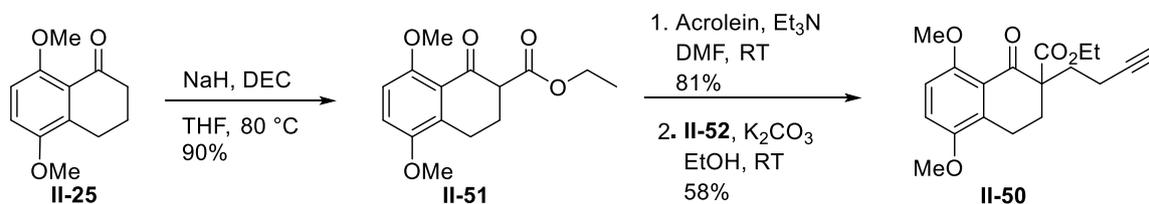
Schema 14: Retrosynthese des Naturstoffes Lingzhiol (II-1).

Durch Reduktion der Keto-Funktion, Oxidation in benzylicher Position und Spaltung der Methoxy-Schutzgruppen sollte Lingzhiol II-1 aus II-47 fertiggestellt werden. Durch Oxidation des Olefins II-48 könnte man zu Keton II-47 gelangen. Das Olefin II-48 sollte durch Titan(III)-vermittelte Cyclisierung aus dem Epoxid II-49 zugänglich sein. Diese Reaktion stellt auch den Schlüsselschritt dieser Synthese darstellt. Durch Einführen der Seitenketten am Tetralon II-25 über eine Claisen-Kondensation und eine Michael-Addition wäre die Synthese von Alkin II-50 denkbar.

3.2 Synthese der Kernstruktur II-48

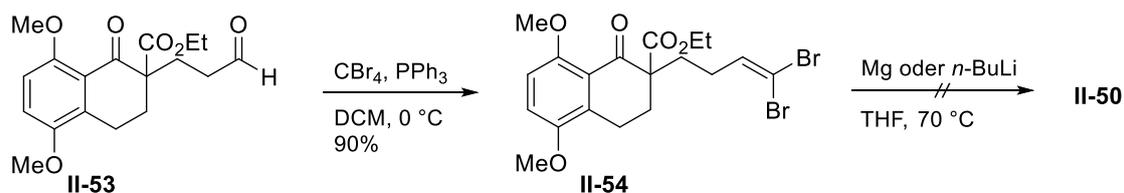
Bereits während meiner Masterarbeit konnte eine Synthese, ausgehend vom kommerziell erhältlichen 5,8-Dimethoxy-1-tetralon (II-25), für Verbindung II-50 entwickelt werden. Auf Grund des hohen Preises von aktuell 578 € für 5 g^[47] wurde das benötigte Tetralon II-25 aus

ökonomischen Gründen durch die literaturbekannte Haworth-Reaktion synthetisiert.^[48,49] Mittels Claisen-Kondensation konnte der β -Ketoester **II-51** in sehr guten Ausbeuten von 90% hergestellt werden. Durch Michael-Addition an Acrolein mit anschließender Bestmann-Ohira-Reaktion, unter Verwendung des Bestmann-Ohira-Reagens (**II-52**), wurde das Alkin **II-50** erhalten.^[46,50]



Schema 15: Darstellung des Alkins **II-50** aus dem durch die Haworth-Reaktion hergestellten Tetralon **II-25**.

Zur Optimierung der Gesamtausbeute, die im Fall der Michael-Addition mit anschließender Bestmann-Ohira-Reaktion lediglich bei 47% liegt, versuchte man, die Verbindung **II-50** in einer zweistufigen Synthese über eine Corey-Fuchs-Reaktion herzustellen.^[51,52] Hierzu wird der Aldehyd **II-53** zunächst zum Dibromalken **II-54** umgesetzt. Im zweiten Teil der Reaktion sollte dann ein Halogen-Metallaustausch mit anschließender α -Eliminierung folgen. Durch eine [1,2]-Hydridumlagerung sollte es dann zu einer Isomerisierung des entstehenden Carbens kommen, wodurch das Alkin erhalten werden könnte.^[53] In unserem Fall gelang die Synthese des Dibromalkens **II-54** in einer Ausbeute von 90%, im zweiten Schritt konnte kein Produkt isoliert werden. Aus diesem Grund wurde die bestehende Syntheseroute beibehalten.

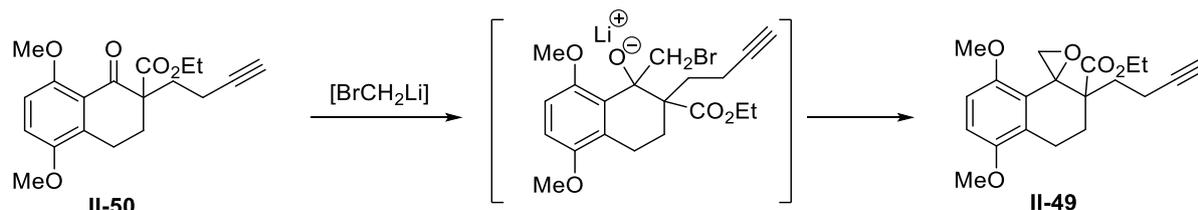


Schema 16: Versuch das Alkin **II-50** über eine Corey-Fuchs-Reaktion zu synthetisieren.

Die Methylenierung der Keto-Funktion des Alkins **II-50** stellte eine größere Herausforderung dar. Bereits in meiner Masterarbeit unternahm ich etliche Versuche, von denen jedoch keiner zur gewünschten Verbindung **II-49** führte. Dabei wurden unter anderem die Corey-Chaykovsky-Reaktion, die Methylenierung nach D. S. Matteson, sowie eine Wittig- oder Lombardo-Reaktion zur Olefinierung mit anschließender Epoxidierung durch *m*-CPBA oder Oxone[®] untersucht.^[54-57]

Auf Grund der Ergebnisse von theoretischen Berechnungen in der Arbeitsgruppe von H. Bettinger erfolgte nochmals eine genauere Untersuchung der Methylenierung nach D. S.

Matteson. Dadurch war es möglich im Laufe dieser Arbeit Reaktionsbedingungen zu Herstellung von Epoxid **II-49** zu finden. Wie von T. J. Michnick und D. S. Matteson beschrieben, wurde dazu Brommethylithium *in situ* dargestellt, indem man Dibrommethan bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit *n*-BuLi versetzt.^[56] Eine Optimierung der Reaktion erfolgte durch Beobachtung der Temperatur im Kolben, während des Zutropfens von *n*-BuLi, mittels Innenthermometer. Die Temperatur sollte dabei nicht auf über $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ steigen, wodurch es möglich war eine Ausbeute von ca. 43% zu erzielen.



Schema 17: Synthese des Epoxids **II-49** mit Zwischenstufe.

Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Epoxids **II-49** (**Abbildung 10**) zeigt ein charakteristisches Dublett mit einer chemischen Verschiebung von 3.25 ppm. Dieses konnte auf Grund des Integrals einem Proton der CH_2 -Gruppe des Epoxids zugeordnet werden. Wie im $^1\text{H-NMR}$ ersichtlich ist, entstehen bei dieser Reaktion zwei Diastereomere mit einem Diastereomerenverhältnis von 6:1, was aber für die nächste Reaktion nicht weiter von Interesse ist. Eine säulenchromatographische Isolierung des reinen Produkts von den Nebenprodukten und vom nicht umgesetzten Edukt war trotz intensiver Bemühungen nicht möglich; so konnte lediglich ein Teil des Eduktes abgetrennt und zurückgewonnen werden. Wie sich aber herausstellte, haben die Verunreinigungen keinen negativen Einfluss auf die Folgereaktion.

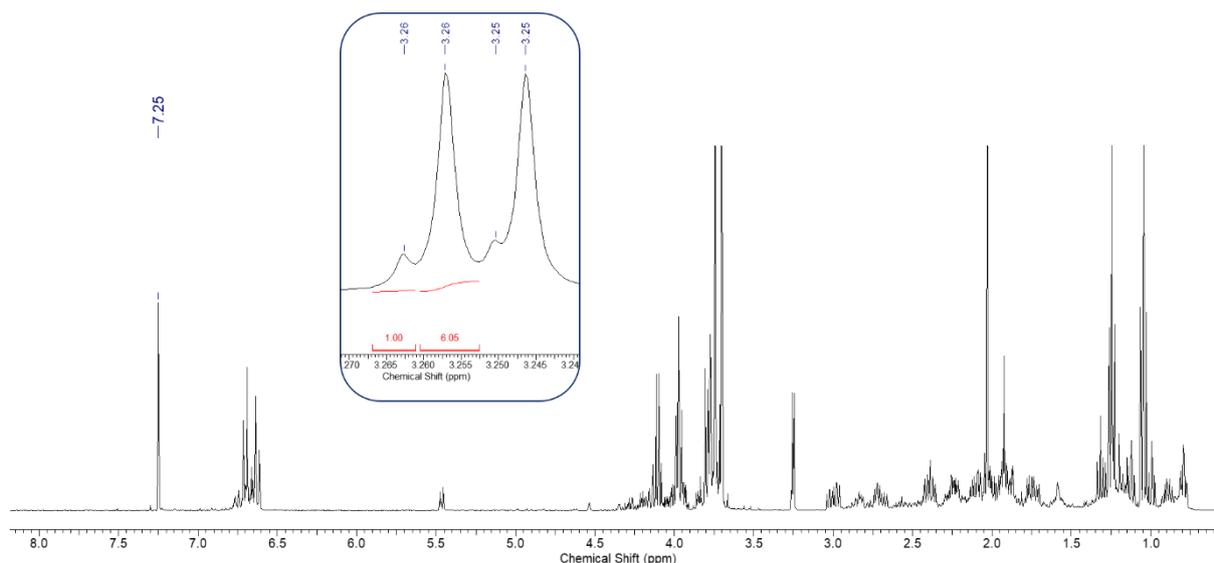
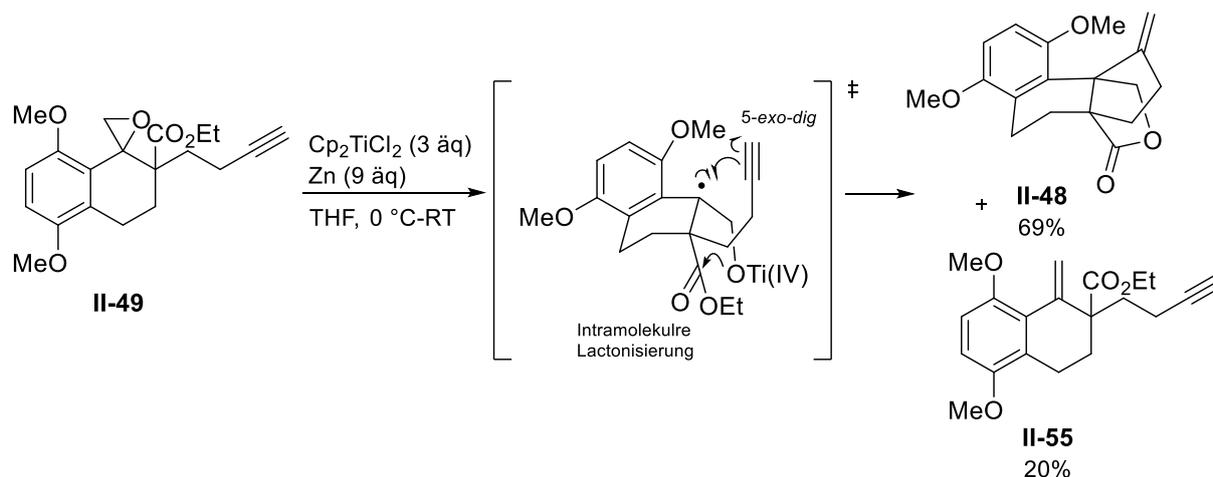


Abbildung 10: Darstellung des ^1H -NMR-Spektrums des Epoxids **II-49** mit Vergrößerung des einen Dubletts der CH_2 -Gruppe am Epoxid bei 3.25 ppm.

Da im ^1H -NMR-Spektrum nur ein Proton der Methylengruppe des Epoxids **II-49** zu finden und die Qualität des aufgenommenen Spektrums schlecht ist, war die Identifizierung dieser Verbindung herausfordernd. Auf Grund der niedrigen Ausbeute tat sich an diesem Punkt die Frage auf, ob sterische Einflüsse die Reaktion negativ beeinflussen. Um dies zu prüfen, gab es an dieser Stelle Überlegungen, die Synthese vom weniger sterisch anspruchsvollen 5-Methoxy-1-tetralon ausgehend, zu versuchen. Ein weiterer Punkt, der Einfluss auf die Reaktion nehmen könnte, wäre das azide Proton des Alkins. Bereits während der Masterarbeit wurden Testreaktionen zur Schützung dieses Alkinprotons z.B. einer TMS-Schutzgruppe durchgeführt.^[46] Da diese aber wenig erfolgreich waren, wurden in dieser Richtung keine weiteren Untersuchungen unternommen.

Die endgültige Bestätigung für die Existenz des Epoxids **II-49** lieferte dann die darauffolgend durchgeführte, radikalische Cyclisierung, welche die Schlüsselreaktion dieser Synthese darstellt. Wie in Abschnitt 1.5 bereits beschrieben, wird dazu Epoxid **II-49** mit Titanocendichlorid und Zink versetzt. In **Schema 18** ist die *5-exo-dig* Cyclisierung des β -Titanoxyradikals am Alkin und die anschließende intramolekulare Lactonbildung dargestellt. Mit einer Ausbeute von 69% verlief diese Reaktion annähernd so wie von K. Chakraborty *et al.* beschrieben.^[43] Als Nebenprodukt konnte zu 20% das Olefin **II-55** isoliert werden, in **Schema 12** wurde bereits beschrieben, dass es durch eine weitere Reduktion mit einem Ti(III)-Radikal zur Olefinbildung kommen kann. Dies stellt einen plausiblen Mechanismus für die Entstehung des Olefins **II-48** dar. Die Entstehung eines Nebenproduktes wurde in der Veröffentlichung von K. Chakraborty *et al.* nicht erwähnt.



Schema 18: Synthese der tetracyclischen Kernstruktur **II-48** über radikalische Cyclisierung.

In **Abbildung 11** ist ein Ausschnitt des H,H-COSY-Spektrums der Kernstruktur **II-48** dargestellt. Anhand dessen wurden die Methylen-Gruppen dieser Verbindung zugeordnet. Man sieht deutlich eine Korrelation zwischen den 1'-H Protonen, die als benzyliche Protonen identifiziert werden konnten, und den Signalen bei 2.01 und 1.60-1.67 ppm, wodurch diese der 2'-Position zugeordnet wurden. Die Unterscheidung der 5'-H-Protonen und 4'-H-Protonen erfolgte im HMBC über Kopplung der olefinischen Protonen zu 5'.

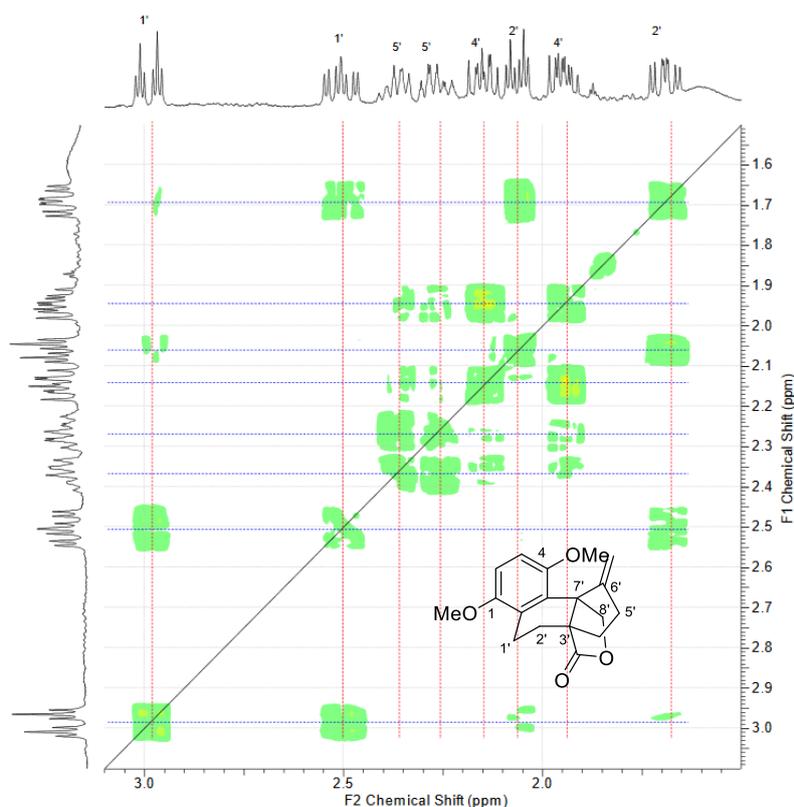


Abbildung 11: H,H-COSY-Spektrum der Kernstruktur **II-48** in CDCl_3 (1.5-3.0 ppm).

In **Abbildung 12** ist ein Ausschnitt des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums der Kernstruktur **II-48** dargestellt. Hier sieht man blau umrahmt die beiden chemisch nicht äquivalenten Protonen des endständigen Alkens mit einer chemischen Verschiebung von 5.12 und 4.97 ppm. Direkt daneben erkennt man die beiden Dubletts mit einer chemischen Verschiebung von 4.90 und 4.43 ppm – diese können der CH_2 -Gruppe des sich bei der Cyclisierung gebildeten Lactons zugeordnet werden.

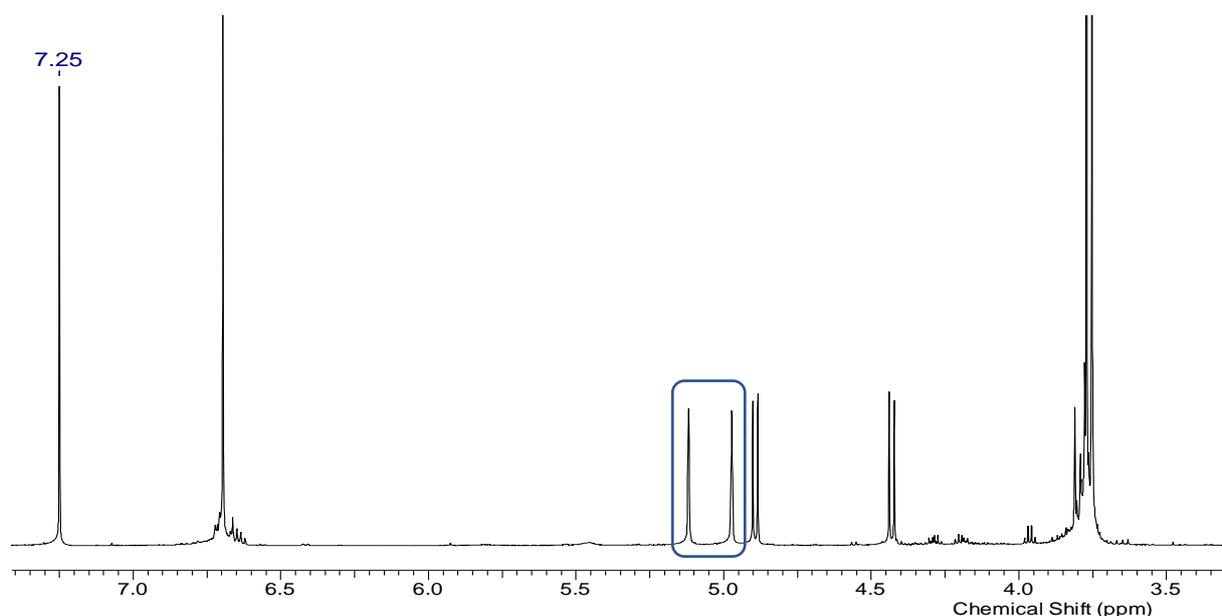
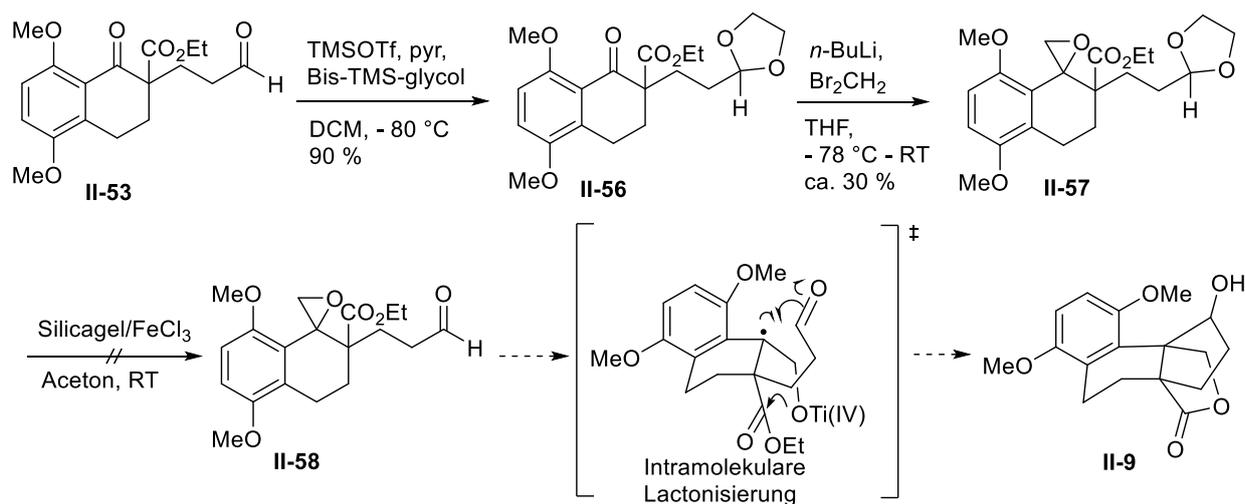


Abbildung 12: Ausschnitt des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Kernstruktur von Lingzhiol (**II-48**).

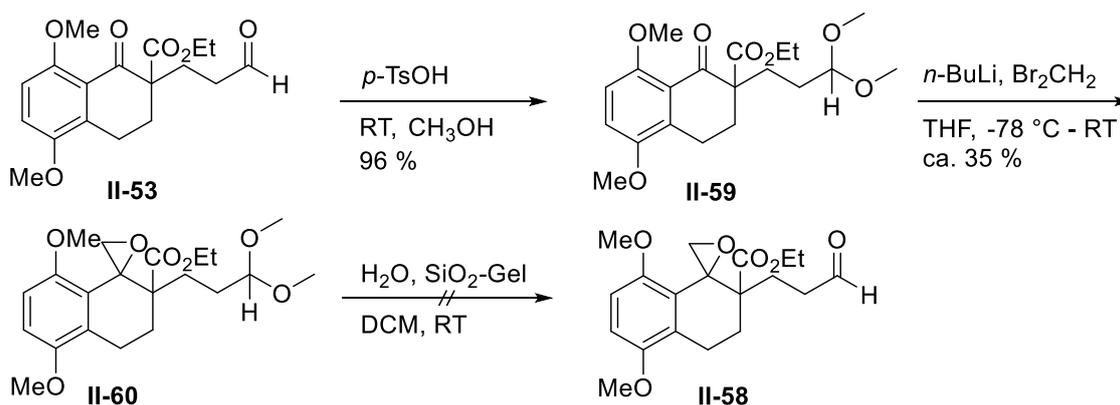
Nach erfolgreicher Synthese des Grundgerüsts (**II-48**) des Naturstoffs wurde aus Effizienz-Gründen versucht, die bereits bestehende Syntheseroute um zwei Schritte zu kürzen (**Schema 19**).



Schema 19: Versuch zur Cyclisierung ausgehend von Aldehyd **II-53**.

Hierzu sollte zuerst der Aldehyd **II-53** als Acetal geschützt werden, damit die Keto-Funktion methyleniert und anschließend die radikalische Cyclisierung direkt mit der Aldehyd-Funktion anstatt der Alkin-Funktion durchgeführt werden kann. Der Vorteil in diesem Falle wäre, dass als Produkt direkt der Alkohol **II-9** entstehen würde. Außerdem könnten so die noch ungeklärten Einflüsse des alkinischen Protons auf die Methylenierungs-Reaktion zum Epoxid näher untersucht werden. Die Schützung des Aldehyds **II-53** erfolgte dabei mittels cyclischem Acetal. Dazu wurde eine Vorschrift mit Bis-TMS-Glykol verwendet (**Schema 19**), welche zum cyclischen Acetal **II-56** in einer Ausbeute von 90% führte.^[58] Die darauffolgende Reaktion zum Epoxid **II-58** konnte mit einer Ausbeute von ca. 30% durchgeführt werden. Da diese Ausbeute sogar eher noch geringer ist als die der Reaktion des Alkins, scheint dies keinen Einfluss auf die Reaktion zu haben. Zur Spaltung des Acetals wurde FeCl₃ auf Kieselgel aufgezogen und als Lewis-Säure verwendet.^[59] Die Spaltung blieb aber in unserem Fall ohne Erfolg, es konnte lediglich eine Zersetzung des Eduktes beobachtet werden.

Da die Reaktionsbedingungen der Entschützung möglicherweise zu drastisch sind, wurde der Aldehyd **II-53** mit einem weniger stabilen, acyclischen Acetal geschützt. Hierzu erfolgte eine Schützung der Aldehydfunktion in Verbindung **II-53** mittels Methanol und *p*-Toluolsulfonsäure als Dimethylacetal (**Schema 20**).^[60] Die anschließende Methylenierung des Ketons **II-59** ergab auch in diesem Fall eine Ausbeute um die 35%. Aus vorherigen Versuchen ist bekannt, dass es möglich ist Epoxid **II-49** säulenchromatographisch aufzureinigen, weshalb eine Entschützung des Acetals nach der Vorschrift von M. Burger *et al.* unternommen wurde, da hier Kieselgel zum Entschützen verwendet wurde.^[61] Die Entschützung der Acetalfunktion zum Aldehyd **II-58** scheiterte, da sich das Edukt **II-60** stattdessen zersetzte.



Schema 20: Versuch der Synthese von Aldehyd **II-58** durch Schützung mit acyclischem Acetal.

Da die Epoxid-Funktion sehr instabil ist und dadurch eine Entschützung der Acetalfunktion des Aldehyds in Gegenwart des Epoxids sehr schwierig ist, wurden in diese Richtung keine weiteren Versuche unternommen.

3.3 Synthese des Naturstoffs Lingzhiol

Nach der erfolgreichen Synthese der Kernstruktur **II-48** galt es jetzt den Naturstoff Lingzhiol **II-1** zu vervollständigen. Dabei wurde zunächst das endständige Olefin zum Keton **II-47** oxidiert. Die genauen Bedingungen der verschiedenen Testreaktionen sind in **Tabelle 1** abgebildet. Da es durch Ozonolyse mit anschließender Zugabe von NaBH_4 möglich ist, Olefine direkt zum Alkohol zu oxidieren, wäre dies der effizienteste und kürzeste Weg um zum Alkohol **II-9** zu gelangen.^[62] In diesem Fall kam es aber ausschließlich zur Zersetzung des Eduktes. Auch durch Ozonolyse mit anschließender Zugabe von Triphenylphosphan konnte nur die Zersetzung des Eduktes festgestellt werden. Eine weitere in der Literatur oft angewandte Reaktion der oxidativen Spaltung von Olefinen ist eine Oxidation mittels OsO_4 unter Zugabe von NaIO_4 zur Spaltung des entstehenden Diols. Der erste Versuch in diese Richtung wurde nach der Vorschrift von M. J. Sheehan *et al.* unternommen.^[63] Unter diesen Reaktionsbedingungen wurde zwar kein Umsatz festgestellt, es konnte jedoch das Edukt zurückgewonnen werden. Z. Jin *et al.* beschrieben in ihrer Veröffentlichung aus dem Jahr 2004 einige Probleme, welche bei der oxidativen Spaltung von Olefinen mit $\text{OsO}_4/\text{NaIO}_4$ häufig zu beobachten sind. Dies sind zum einen oft niedrige Ausbeuten und zum anderen die Bildung unerwünschter Nebenprodukte. Jedoch könnte die Zugabe von 2,6-Lutidin zu weniger Nebenprodukten sowie deutlich besseren Ausbeuten führen.^[64] Auch diese Bedingungen führten in unserem Fall nicht zum Produkt **II-47**, es konnte lediglich das Edukt **II-48** reisoliert werden. Y. Kobayashi *et al.* beschrieben im Jahre 2014 die oxidative Spaltung von (+)- β -Pinen

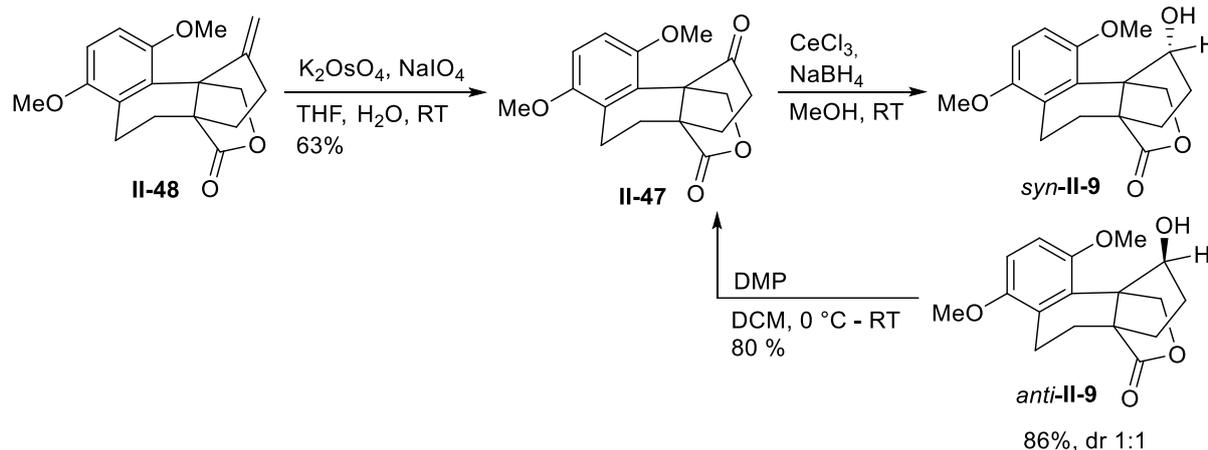
zu (1*S*,5*R*)-6,6-Dimethylbicyclo[3.1.1]heptan-2-one mittels RuCl₃ in 91%-iger Ausbeute.^[65] Auch diese vielversprechende Methode führte in unserem Fall nicht zum gewünschten Keton **II-47**.

Tabelle 1: Reaktionsbedingungen der oxidativen Spaltung des Olefins (**II-48**).

Bedingungen	Ergebnis
a II-48 , O ₃ , NaBH ₄ , DCM ^[62]	Zersetzung des Eduktes
b II-48 , O ₃ , PPh ₃ , DCM ^[62]	Zersetzung des Eduktes
c II-48 , OsO ₄ , NaIO ₄ , THF/ H ₂ O (3:1) ^[63]	Kein Umsatz
d II-48 , OsO ₄ , NaIO ₄ , 2,6-Lutidin, Dioxan/H ₂ O ^[64]	Kein Umsatz
e II-48 , RuCl ₃ ·H ₂ O, NaIO ₄ , CCl ₄ , Acetonitril, H ₂ O ^[65]	Kein Umsatz
f II-48 , K ₂ OsO ₄ , NaIO ₄ , H ₂ O/THF (1:1) ^[63]	Produkt II-47 (63%)

Durch Umsetzen des Olefins **II-48** mit K₂OsO₄ und NaIO₄ in einem Lösungsmittelgemisch von Wasser und Tetrahydrofuran im Verhältnis 1:1 und einer Reaktionszeit von 3 Tagen konnte dann schlussendlich das Keton **II-47** in einer Ausbeute von 63% erhalten werden.

Der nächste Schritt in der Synthese ist die Reduktion von Keton **II-47** zu Alkohol **II-9**. Die Herausforderung in diesem Schritt liegt in der Kontrolle des Diastereomerenverhältnisses. In der Natur kommt Lingzhiol (**II-1**) als Racemat der beiden zum Lacton *syn*-ständigen Alkoholfunktionen vor. Um zum gewünschten Zielmolekül zu gelangen, sollte also im besten Fall nur der *syn*-Alkohol **II-9** erhalten werden. Da zu Beginn nicht klar war, wie sich die sterischen Einflüsse auf die Reduktion auswirken, wurde zunächst eine einfache Reduktion des Ketons **II-47** mit NaBH₄ (2 äq) in Ethanol bei 0 °C durchgeführt.^[66]



Schema 21: Synthese des Alkohols **II-9** ausgehend von der Kernstruktur **II-48**.

Die Reduktion mit NaBH_4 führt zu einem Verhältnis von *syn* zu *anti* von 1:3 mit einer Gesamtausbeute von 75%. Da dieses Diastereomerenverhältnis nicht zufriedenstellend war, wurden verschiedene selektive Reaktionsbedingungen erprobt, wie die Reduktion des Ketons **II-47** mit Et_3SiH und TiCl_4 bei $-85\text{ }^\circ\text{C}$.^[67,68] In diesem Fall konnte jedoch kein Umsatz beobachtet werden. Da L-Selektrid[®] auf Grund dessen sterischer Hinderung ein selektives Reduktionsmittel für Ketone darstellt, wurde auch dieses für die vorliegende Reduktion getestet.^[69] Durch Reduktion mit L-Selektrid[®] in THF konnte ein Diastereomerenverhältnis von 1:2 (*syn:anti*) erhalten werden, wobei aber die Gesamtausbeute lediglich 50% betrug. Die Meerwein-Ponndorf-Verley-Reduktion verläuft unter milden Bedingungen sehr regioselektiv, weshalb auch diese Methode möglicherweise unter Berücksichtigung der sterischen Einflüsse zum gewünschten *syn*-Alkohol führen könnte.^[70–72] Mit den von S. T. Nguyen *et al.* beschriebenen Bedingungen konnte in unserem Fall kein Umsatz beobachtet werden.^[73] Die Luche-Reduktion wird in der Regel zur selektiven Reduktion von Ketonen in Gegenwart von Aldehyden sowie zur 1,2-Reduktion von Enonen verwendet. Es wird durch die Komplexbildung des Cer(III)chlorids am Carbonylsauerstoff die Härte des Ketonkohlenstoffs gesteigert, wodurch die Aktivität für einen nukleophilen Angriff an dieser Stelle erhöht wird.^[74] Außerdem wird die Bildung der harten Reduktionsmittel $(\text{RO})_3\text{BH}^-$ begünstigt. Tatsächlich konnte mit der Luche-Reduktion das beste Ergebnis erzielt werden. Möglicherweise koordiniert das verwendete Cer(III)chlorid am Carbonylsauerstoff so, dass es zu einem begünstigten Angriff des Hydrids auf der richtigen Seite kommt. Dadurch ergab sich ein Diastereomerenverhältnis von 1:1, wobei die Gesamtausbeute bei 86% liegt. Dieses Ergebnis stellt eine Verbesserung zur einfachen Reduktion mit NaBH_4 dar. Nun stellte sich jedoch die Frage, ob dieses Ergebnis durch Variation der Temperatur weiter verbessert werden könnte. Eine Testreaktion bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ lieferte jedoch dasselbe Ergebnis wie die bei Raumtemperatur durchgeführte Reduktion,

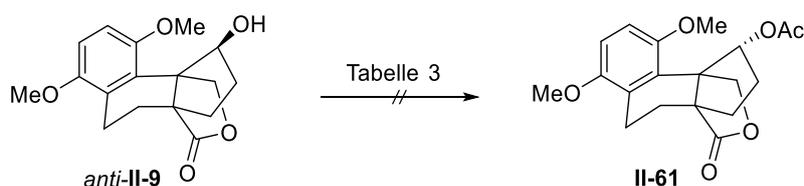
woraufhin keine weiteren Unternehmungen in diese Richtung unternommen worden sind. Die beiden Diastereomere können mittels Säulenchromatographie mit einem Laufmittelverhältnis von Chloroform zu Ethylacetat von 12:1 getrennt werden.

Da der *syn*-Alkohol **II-9** auch Teil der Synthese ist, die bereits von Maier *et al.* veröffentlicht wurde, war ein Vergleich der beiden NMR-Spektren mit diesem in der Veröffentlichung angegebenen Molekül möglich.^[39] Der dadurch identifizierte *anti*-Alkohol **II-9** konnte dann in einer Dess-Martin-Oxidation mit einer Ausbeute von 80% zum Keton **II-47** reoxidiert und nochmals der Luche-Reduktion unterzogen werden.^[75]

Tabelle 2: Reaktionsbedingungen der Reduktion zu *syn*- und *anti*-Alkohol **II-9** mit Diastereomerenverhältnis und Ausbeute.

Reaktionsbedingungen	<i>anti</i> - II-9	<i>syn</i> - II-9	Ausbeute
a II-47 , NaBH ₄ , EtOH, 0 °C - RT, 1.5 h	3	1	75%
b II-47 , Et ₃ SiH, TiCl ₄ , DCM, 40 °C, 30 min. ^[67,68]	-	-	-
c II-47 , L-Selektrid, THF, -78°C-RT, 3 h ^[69]	2	1	50%
d II-47 , AlMe ₃ , ¹ PrOH, Toluol, RT, 2 h ^[73]	-	-	-
e II-47 , 1 äq CeCl ₃ , NaBH ₄ , MeOH, RT, 1 h ^[74]	1	1	86%
f II-47 , 1 äq CeCl ₃ , NaBH ₄ , MeOH, 0 °C, 1 h	1	1	86%

Da es durch selektive Reduktion nicht möglich war ausschließlich den gewünschten *syn*-Alkohol zu erhalten, wurde eine Mitsunobu-Reaktion in Betracht gezogen, um den *anti*-Alkohol vollständig und direkt zum *syn*-Acetat **II-61** umzusetzen (**Schema 22**).



Schema 22: Mitsunobu-Reaktion zur Umkehrung des Stereozentrums des *anti*-Alkohols (**II-9**).

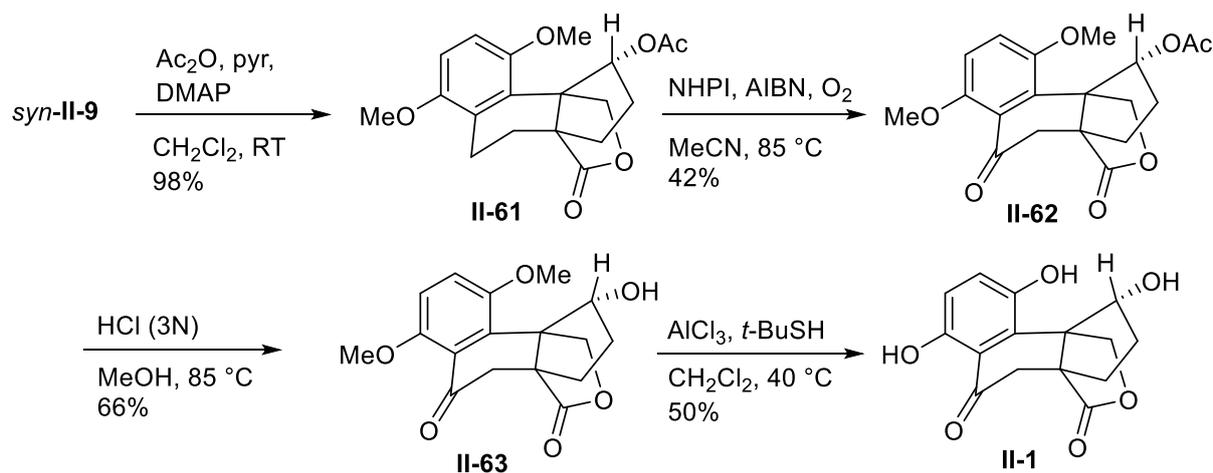
Die Reaktionsbedingungen der verschiedenen Testansätze sind in **Tabelle 3** aufgelistet. Die Reaktionsbedingungen wurden nach den Vorschriften aus der Dissertation von Sarah Müller durchgeführt.^[76]

Tabelle 3: Reaktionsbedingungen der unternommenen Mitsunobu-Reaktionen.

	Bedingungen	Ergebnis
a	<i>anti</i> - II-9 , Ph ₃ P (2 äq), ADDP (2 äq), AcOH (1.5 äq), Toluol	Kein Umsatz
b	<i>anti</i> - II-9 , Bu ₃ P (10 äq), ADDP (10 äq), AcOH (10 äq), Benzol	Kein Umsatz
c	<i>anti</i> - II-9 , Ph ₃ P (1.2 äq), DEAD (1.9 äq), AcOH (1.9 äq), THF	Neuer Spot, aber kein Produkt
d	<i>anti</i> - II-9 , Ph ₃ P (1.2 äq), DEAD (1.9 äq), AcOH (1.9 äq), Toluol	Neuer Spot, aber kein Produkt

Es wurden vier Testansätze mit Variation der Azokomponenten sowie der Phosphankomponenten in unterschiedlichen Lösungsmitteln durchgeführt. Unter den Bedingungen c und d war zwar ein neuer Spot auf dem Dünnschichtchromatogramm zu sehen, es stellte sich aber nach analytischer Kontrolle heraus, dass es sich nicht um das gewünschte Produkt **II-61** handelte.

Auch wenn es nicht möglich war, nur ein Diastereomer zu erhalten, bzw. das *anti*-ständige Diastereomer umzuwandeln, konnte der bereits erfolgreich synthetisierte *syn*-Alkohol **II-9** weiter umgesetzt werden. Zur Fertigstellung des Naturstoffs muss der *syn*-Alkohol **II-9** nun in benzylicher Position oxidiert und die Methoxy-Schutzgruppen abgespalten werden. Zu diesem Zeitpunkt waren die ersten beiden Totalsynthesen von Z. Yang *et al.* und H.-B. Qin *et al.* bereits publiziert, weshalb versucht wurde, auch diese Naturstoffsynthese auf diese Weise zu vervollständigen. Sie beschrieben eine Oxidation mit NBS/BPO in einem Gemisch aus Wasser und Tetrachlorkohlenstoff und anschließender Zugabe von MnO₂. So war es den beiden Arbeitsgruppen möglich, das Keton **II-63** in einer Ausbeute von 50% zu erhalten.^[77] Auch für diese Arbeit wurde die Reaktion unter den Bedingungen von Z. Yang *et al.* durchgeführt, wodurch es aber nicht möglich war das Keton **II-63** zu isolieren. Es wurden einige Versuche unternommen und auch die verwendeten Chemikalien überprüft und teilweise aufgereinigt. Kurz darauf wurde die Totalsynthese von V. B. Birman *et al.* veröffentlicht, in welcher – unsere Beobachtungen bestärkend – beschrieben worden ist, dass die benzyliche Oxidation nach der Vorschrift von Z. Yang erfolglos verlief.^[29] Als alternativer Weg zur Fertigstellung des Naturstoffs beschreiben V. B. Birman *et al.* jedoch eine Acetatschätzung des Alkohols **II-9** und anschließende benzyliche Oxidation mit NHPI, AIBN und kontinuierlich durchgeleitetem Sauerstoff, wobei nach Abspaltung der Acetat- sowie der Methoxyschutzgruppen das Lingzhiol **II-1** erhalten werden könne.



Schema 23: Fertigstellung des Naturstoffs Lingzhiol **II-1** nach der Vorschrift V. B. Birman *et al.*

Nach dieser Vorschrift (**Schema 23**), gelang es auch in unserem Fall das Lingzhiol (**II-1**) fertigzustellen. Der zuvor geplante Versuch einer MOM-Schützung der Alkoholfunktion nach P. Xie *et al.* wurde daher nicht mehr angegangen. Das Acetat **II-61** kristallisierte bereits beim Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer aus, wodurch eine Kristallstruktur mittels Röntgenstrukturanalyse bestimmt werden konnte (**Abbildung 13**). Somit wurde hiermit nochmals bewiesen, dass es sich um das gewünschte Diastereomer handelt.

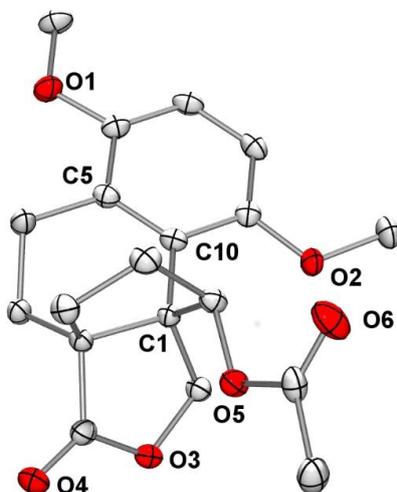


Abbildung 13: Röntgenkristallographische Struktur des Acetats **II-61**.

Zum Vergleich ist in **Abbildung 14** das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des in dieser Arbeit synthetisch hergestellten Lingzhiols (**II-1**) sowie das aus dem Pilz isolierten Naturstoff dargestellt.^[25] Bei dem Peak bei 2.86 ppm handelt es sich um Feuchtigkeit im Lösungsmittel Aceton- d_6 . Bei genauerem Betrachten der beiden Spektren wird deutlich, dass es sich dabei eindeutig um dieselbe Verbindung handelt. Somit gelang die Totalsynthese von Lingzhiol über 10 Stufen in der längsten linearen Sequenz.

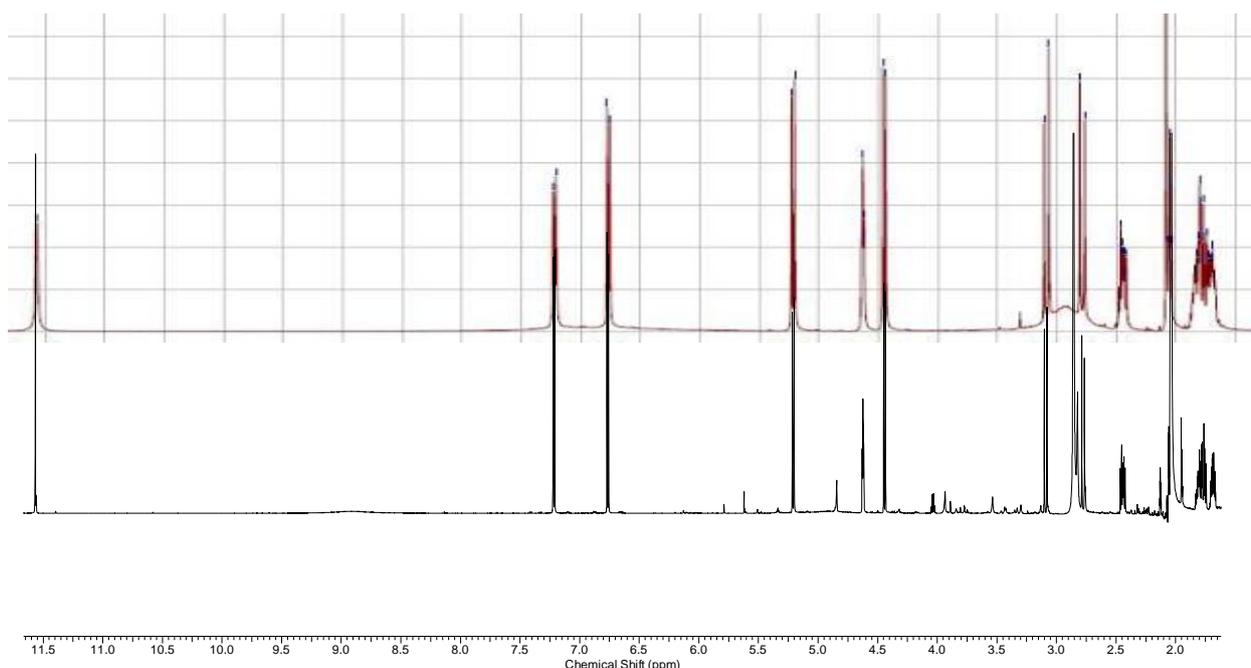
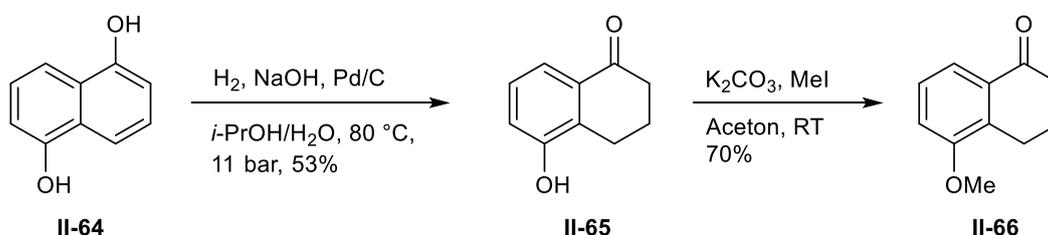


Abbildung 14: Vergleich der in Aceton- d_6 aufgenommenen ^1H -NMR-Spektren des isolierten Naturstoffs (oben)^[25] und des in dieser Arbeit synthetisch hergestellten Lingzhiols **II-1** (unten; Anregungsfrequenz von 700 MHz).

3.4 Synthese des Naturstoff-Derivats 4-Desoxylingzhiol (**II-77**)

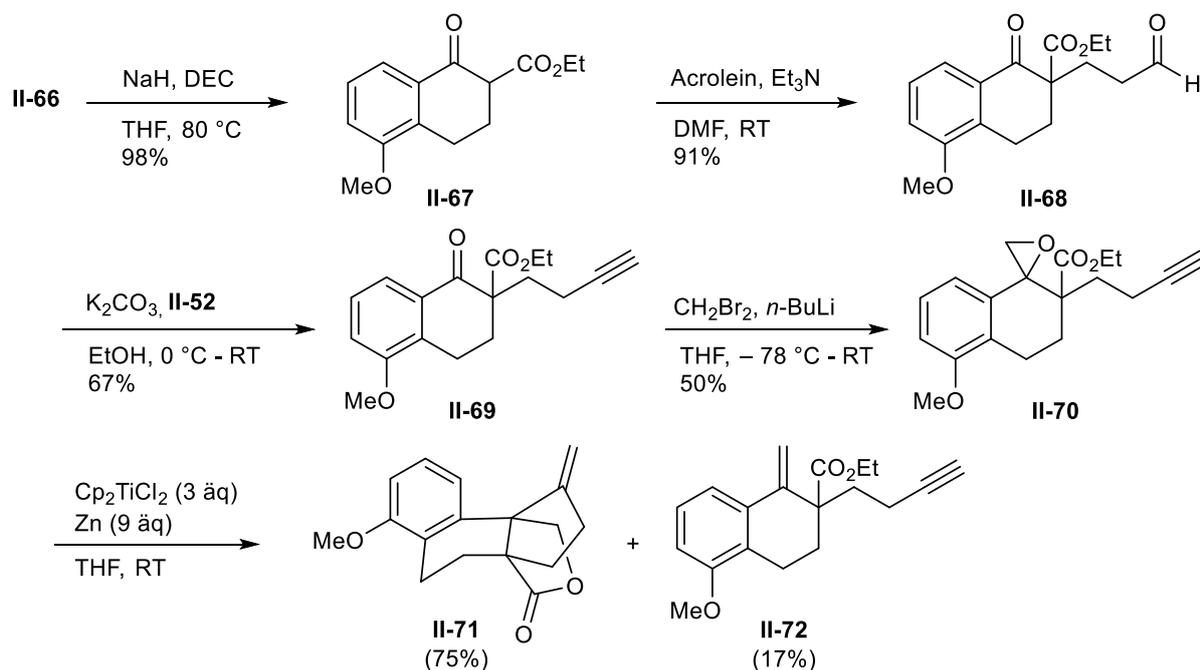
Nachdem sich im vorherigen Kapitel die Frage der sterischen Einflüsse auf die Methylierung der Ketonfunktion stellte, wurde die Synthese nochmals ausgehend von 5-Methoxytetralon (**II-66**) begonnen, welches aus ökonomischen Gründen nach einem Patent von J.-B. Blanc *et al.* synthetisiert werden konnte.^[78] Durch Hydrierung von 1,5-Dihydroxynaphthalin (**II-64**) mit Palladium auf Aktivkohle bei 11 bar, mit H_2 bei 80 °C gelangt man zunächst zum 5-Hydroxytetralon (**II-65**). Die verbleibende Hydroxygruppe muss im nächsten Schritt mittels Williamsonischer Ethersynthese geschützt werden (**Schema 24**). Dieser Schritt wurde nach der Vorschrift von Suzuki *et al.* durchgeführt.^[79]



Schema 24: Synthese der 5-Methoxytetralon **II-66**.

Ausgehend von 5-Methoxytetralon konnte die weitere Synthese zur Kernstruktur **II-71** analog zu der bereits am Fragment **II-48** beschriebenen durchgeführt werden. Die Reaktionsbedingungen der Claisen-Kondensation, der Bestmann-Ohira-Reaktion und der

Michael-Addition sind in **Schema 25** dargestellt. Die anschließende Methylierung des Ketons **II-69** verlief mit Ausbeuten von 50%.



Schema 25: Synthese der Kernstruktur **II-71** des Lingzhiol-Derivates.

Aus dem Ausschnitt des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums in **Abbildung 15** ist zu entnehmen, dass der β -Ketoester **II-67** einer Keto-Enol-Tautomerie unterliegt und zu 2/3 in der Keto-Form und zu 1/3 in der Enol-Form vorliegt.

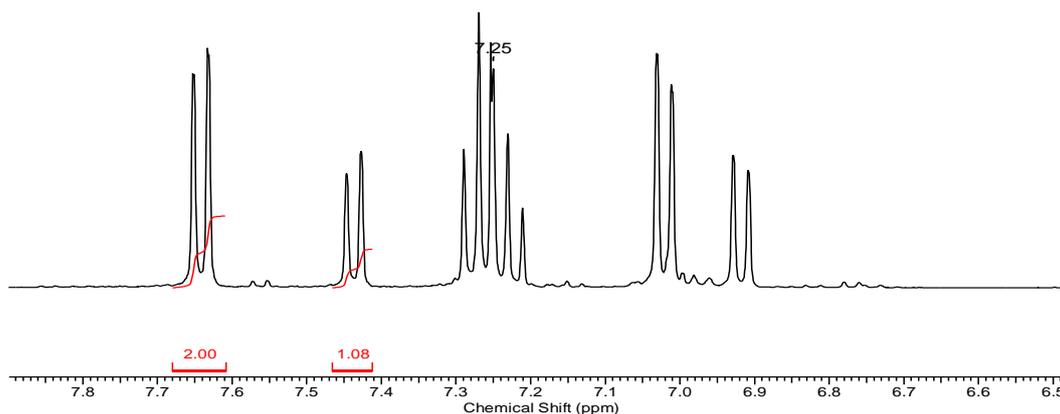


Abbildung 15: Ausschnitt des aromatischen Bereichs des β -Ketoesters **II-67**. Integriert sind die 8-H-Protonen der Ketoform (links) und vom Enolform (rechts).

Das Keton **II-69** wurde auf die in Kapitel 3.2 bereits beschriebene Weise mit Dibrommethan und *n*-BuLi methyliert. Auch wenn die Ausbeute mit 50% um 7% höher ist als die des zuvor synthetisierten Epoxids, ist der Unterschied nicht wirklich drastisch. Was hingegen einen großen Unterschied machte, war die säulenchromatographische Abtrennung der

Nebenprodukte vom Hauptprodukt. In diesem Fall war es möglich, das Produkt **II-70** ohne signifikante Verunreinigung zu isolieren. Auch hier entstanden zwei Diastereomere des Epoxids **II-70** in einem Verhältnis von 10:1. In **Abbildung 16** ist das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **II-70** dargestellt. Man sieht hier die beiden chemisch nicht äquivalenten Protonen der Methylengruppe jeweils als Dublett mit einer chemischen Verschiebung von 2.80 und 2.95 ppm sowie eine deutlich bessere Qualität des Spektrums. Die beiden Diastereomere konnten nicht getrennt werden, was aber keine Auswirkung auf die nächste Reaktion hat, da in dem radikalischen Verlauf das Stereozentrum keinen Einfluss auf diese ausübt.

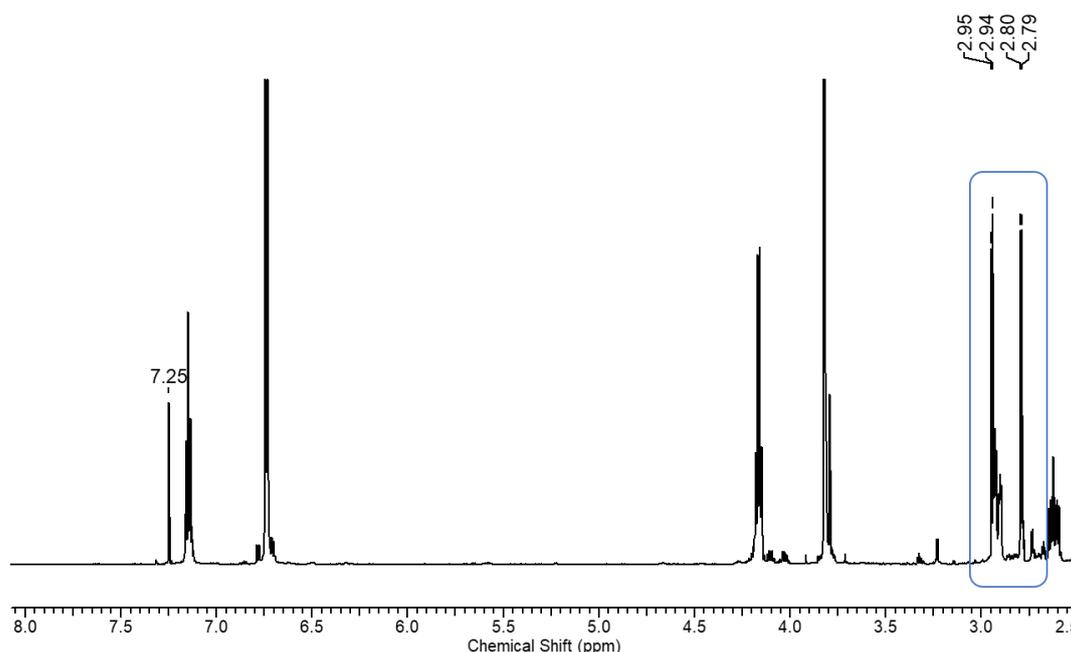


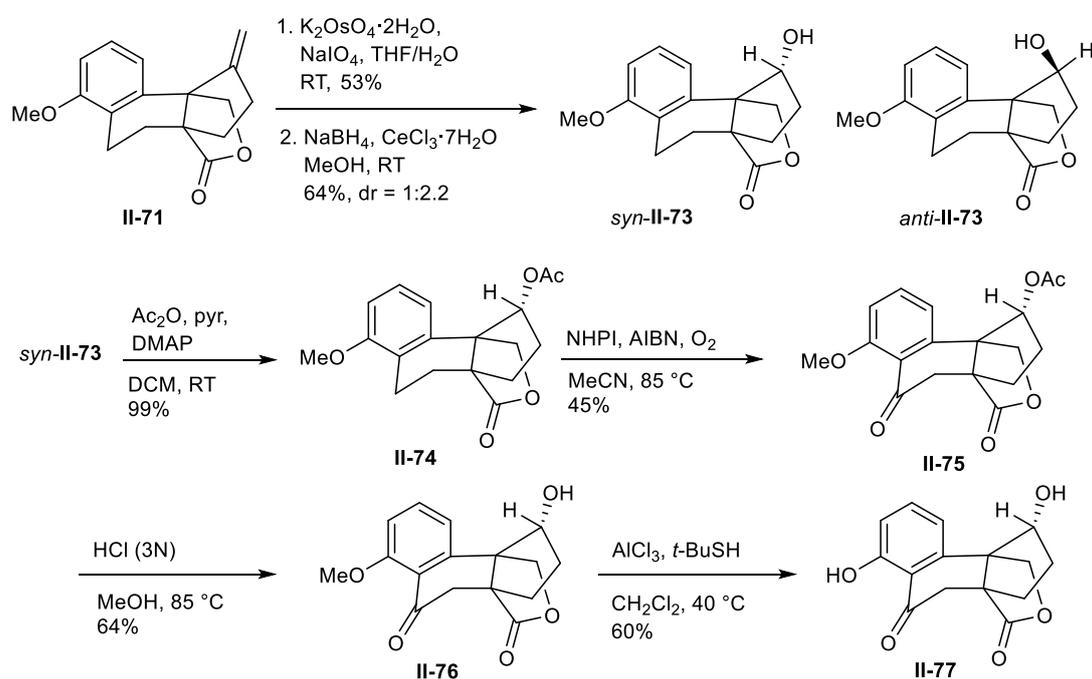
Abbildung 16: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **II-70**.

Die anschließende Cyclisierung lieferte den Tetrazyklus **II-71** in einer Ausbeute von 75% und lediglich 17% des Nebenprodukts **II-72**. In **Tabelle 4** sind im Vergleich die Ausbeuten der Reaktionen vom Naturstoff sowie vom Derivat dargestellt. Tendenziell kann man dieser entnehmen, dass die Ausbeuten des Derivats etwas besser sind als die bei der Synthese zum Naturstoff, auch wenn der Unterschied nicht gravierend ist.

Tabelle 4: Vergleich der erzielten Ausbeuten der Syntheseroute zum Naturstoff und zum Derivat.

Reaktion	Ausbeuten Naturstoff	Ausbeuten Derivat	Änderung der Ausbeute
Claisen-Kondensation	90%	91%	1%
Michael-Addition	81%	92%	11%
Bestmann-Ohira Reaktion	58%	54%	- 4%
Methylenierung	43%	50%	7%
Cyclisierung	69%	75%	6%

In **Schema 26** sind die weiteren zum Lingzhiolderivat **II-77** durchgeführten Schritte dargestellt. Interessanterweise lieferte die Luche-Reduktion in diesem Fall ein Diastereomerenverhältnis von 2.2:1 (*anti:syn*). Dieses Ergebnis bekräftigt den vermuteten Einfluss der Methoxygruppe auf die Luche-Reduktion – jedoch verschlechtert die Abwesenheit dieser Funktionalität die Selektivität hinsichtlich des gewünschten *syn*-Produkts tendenziell von 1:1 (*anti:syn*) auf 2.2:1 (*anti:syn*). Der *anti*-Alkohol wurde, wie bereits beschrieben, mittels Dess-Martin-Oxidation wieder zum Keton umgewandelt, welches erneut einer Luche-Reduktion unterworfen wurde, um teilweise den *syn*-Alkohol **II-73** zu erhalten. Die letzten vier verbleibenden Schritte wurden nach der für den Naturstoff bekannten Vorschrift durchgeführt.



Schema 26: Synthese des Naturstoff-Derivates **II-77**.

In **Abbildung 17** ist das 1H -NMR-Spektrum des Lingzhiolderivats **II-77** dargestellt. Im Gegensatz zum Naturstoff erkennt man im aromatischen Bereich drei Peaks. Aufgrund der oxidierten benzylicischen Position erscheint das Proton der aromatischen OH-Funktion als vinyloge Säure und weist damit eine chemische Verschiebung von 12.00 ppm auf.

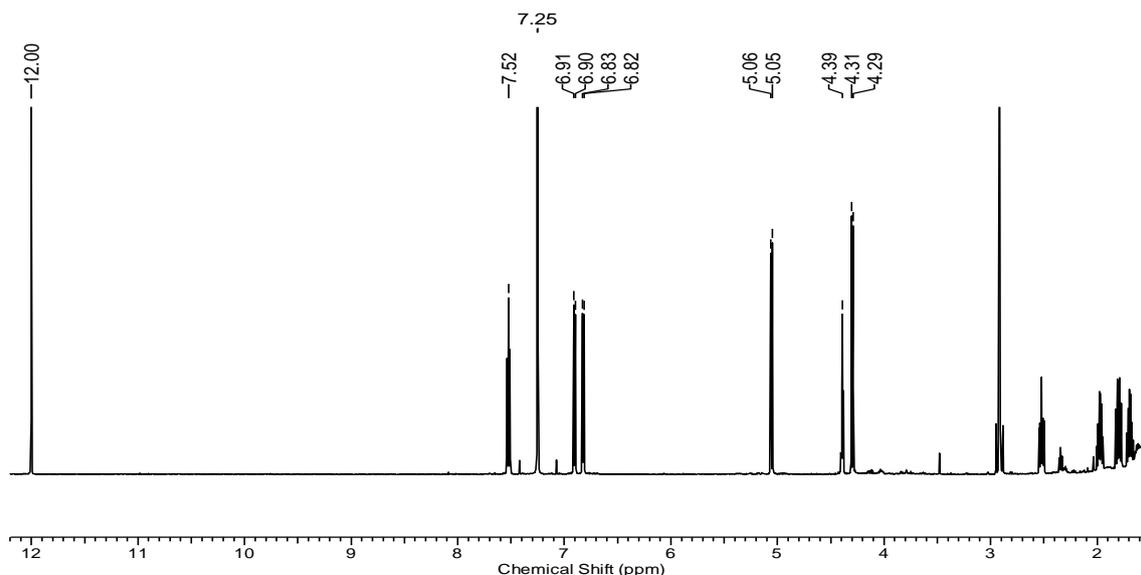


Abbildung 17: ^1H -NMR-Spektrum des Lingzhiol-Derivats (**II-77**).

Nach Fertigstellung des Derivats wurden das Lingzhiol (**II-1**), das Desoxylingzhiol (**II-77**) und das Keton **II-47** in Zusammenarbeit mit dem Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig bezüglich ihrer mikrobiellen Aktivitäten auf das Wachstum von *S. aureus* (MRSA, RKI 11-02670), *E. coli* und *P. aeruginosa* Bakterien getestet. Für das Lingzhiol **II-1** und das Keton **II-47** wurden bei Konzentrationen von bis 100 μM keine mikrobiellen Aktivitäten auf diese Mikroorganismen nachgewiesen. In **Abb. 18** sind zwei Diagramme der Aktivitätstests von **II-77** dargestellt. Im linken Diagramm ist keinerlei wachstumshemmende Wirkung auf MRSA zu beobachten, wobei im rechten Diagramm ein deutlicher Abfall der Konzentration von *E. coli* zu sehen ist. Somit zeigt das 4-Desoxylingzhiol (**II-77**) ebenfalls keine wachstumshemmende Wirkung auf *S. aureus* (MRSA, RKI 11-02670) und *P. aeruginosa* Keime, wo hingegen bei *E. coli* interessanterweise eine mikrobielle Aktivität im Bereich von 50-100 μM beobachtet werden kann.

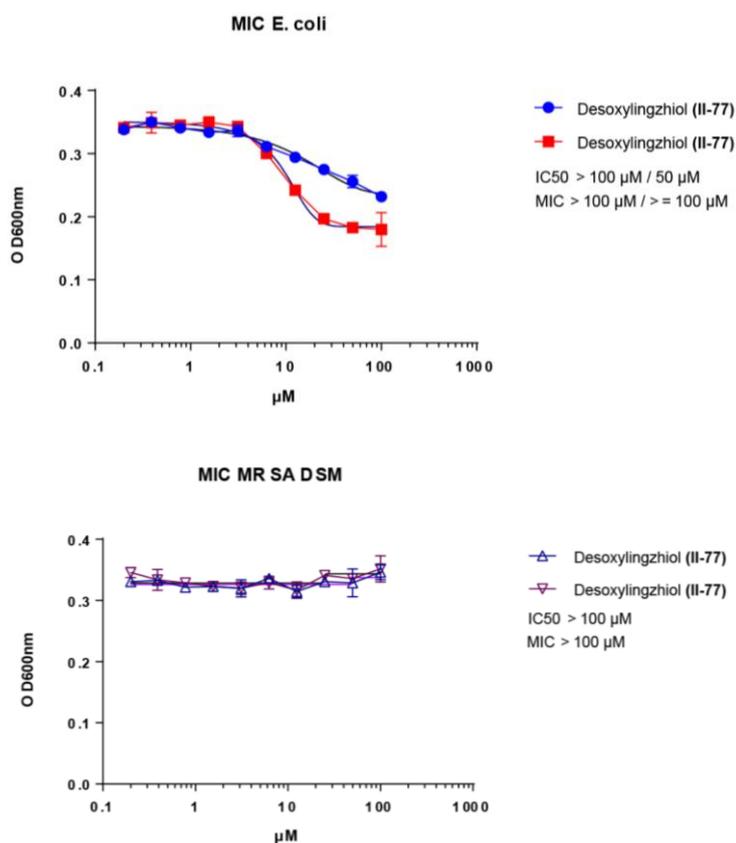


Abbildung 18: Ergebnis der mikrobiellen Aktivität von Desoxylingzhiol (**II-77**) auf *E. coli* (oben) und MRSA (unten).

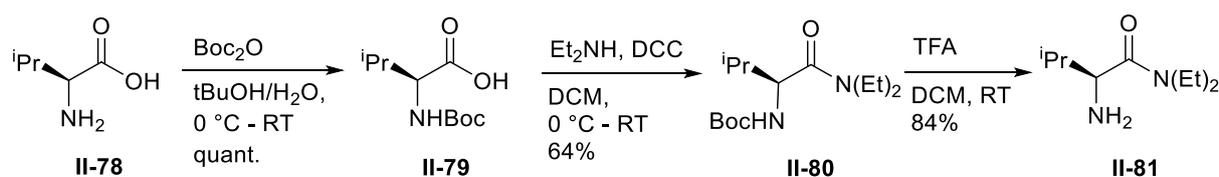
3.5 Enantioselektive Synthese der tetracyclischen Kernstruktur **II-48** von Lingzhiol

Wie bereits erwähnt, wurde die Michael-Addition in der obig dargestellten Totalsynthese nicht stereoselektiv durchgeführt, wodurch die Verbindung **II-53** in racemischer Form erhalten wird. Eine enantioselektive Michael-Addition an Ester **II-51** könnte zu einer enantiomerenreinen, tetracyclischen Kernstruktur führen. Möglicherweise könnte diese dann durch eine enantioselektive Reduktion wie z.B. einer Corey-Bakshi-Shibata-Reduktion selektiv zu einem Diastereomer umgesetzt werden.

3.5.1 Synthese des chiralen Auxiliars (**II-81**)

Zunächst soll das für dieses Vorhaben benötigte Auxiliar nach J. Christoffers *et al.* hergestellt werden. Sie veröffentlichten im Jahr 2001 eine Möglichkeit, quartäre Stereozentren durch kupferkatalysierten Michael-Reaktionen mit chiralen Auxiliaren, wozu er α -Aminosäureamide verwendete, aufzubauen. Es wurden cyclische β -Ketoester mittels dieser chiralen Auxiliare unter Kupferkatalyse mit ee-Werten von bis zu 99% und Ausbeuten im Bereich von 80-90% zum entsprechenden quartären Zentrum umgesetzt.^[80] Die Synthese des chiralen Auxiliars

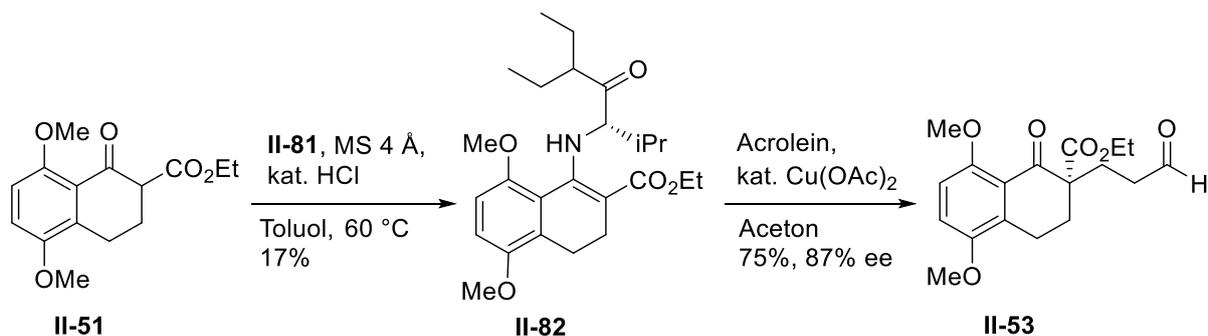
wurde nach J. Christoffers ausgehend von L-Valin (**II-78**) begonnen (**Schema 27**), welches zunächst mit einer Boc-Schutzgruppe geschützt wurde, um zu verhindern, dass es bei der darauffolgenden Kondensation zu einer Peptidbildung kommt.^[80] Die Reaktion wurde statt in 1,4-Dioxan und Wasser in einem weniger toxischen *tert*-Butanol/Wasser-Gemisch durchgeführt, wodurch auch quantitative Ausbeuten der Boc-Schätzung erzielt werden konnten. Die Darstellung des Säureamids **II-80** erfolgte mit Diethylamin und DCC (Dicyclohexylcarbodiimid). Mittels Verwendung eines Äquivalentes von DCC konnte eine Ausbeute von 52% erzielt werden, wohingegen mit 1.5 Äquivalenten DCC diese auf 64% erhöht werden konnte.^[80] Für das Entfernen der Schutzgruppe ist in der Literatur ein Verhältnis von Dichlormethan und Trifluoressigsäure von 5:1 angegeben. Unter diesen Bedingungen konnte in unserem Fall nach 16 Stunden kein Umsatz beobachtet werden, weshalb der Anteil der Trifluoressigsäure erhöht wurde (2:1 DCM/CF₃COOH). Auf diese Weise wurde das Auxiliar **II-81** in sehr guten Ausbeuten von 84% gewonnen und konnte ohne weitere Reinigung eingesetzt werden.



Schema 27: Synthese des chiralen Auxiliars **II-81** ausgehend von L-Valin (**II-78**).

3.5.2 Enantioselektive Synthese der Kernstruktur (**II-48**)

Das zuvor synthetisierte α -Aminosäureamid **II-81** kann nun als chirales Auxiliar mit dem β -Ketoester **II-51** nach der Vorschrift von A. Mann *et al.* umgesetzt werden. Dazu wird unter Einsatz von katalytischen Mengen konzentrierter Salzsäure und 4 Å Molsieb (ausgeheizt) zur Dehydratisierung der Enaminoester **II-82** hergestellt. Die beschriebenen Ausbeuten von 85-95% konnten in unserem Fall nicht reproduziert werden. Die Reaktion lieferte lediglich eine Ausbeute von 17%, wobei es möglich war 75% des Edukts zurückzugewinnen. Da die zugrundeliegende Kondensationsreaktion eine Gleichgewichtsreaktion ist, könnte eine Ursache für die geringe Ausbeute die Einstellung eines Gleichgewichtes auf Seiten der Edukte sein.



Schema 28: Enantioselective Synthese des Aldehyds **II-53** mittels Kuper-katalysierter Michael-Addition.

Die anschließende Umsetzung von Enaminoester **II-82** in der Kupfer(II)-katalysierten, enantioselectiven Michael-Addition mit Acrolein erzielte dann eine Ausbeute von 75%, was im Bereich der von A. Mann *et al.* beschriebenen Größenordnung liegt. Die Bestimmung des *ee*-Wertes erfolgte mittels der *ReproSil Chiral-NR* Säule mit den Maßen 150 x 4.6 mm sowie mit einem Hexan/Isopropanol-Gemisch (50:50) als Laufmittel. Als Durchflussgeschwindigkeit wurden 1.20 mL/min bei einer Stoffkonzentration von 2 mg/mL gewählt. Es erfolgte zum einen die Messung des racemischen sowie zum anderen die des unter enantioselectiven Bedingungen hergestellten Aldehyds **II-53**. In **Abbildung 19** sind die beiden erhaltenen Chromatogramme abgebildet.

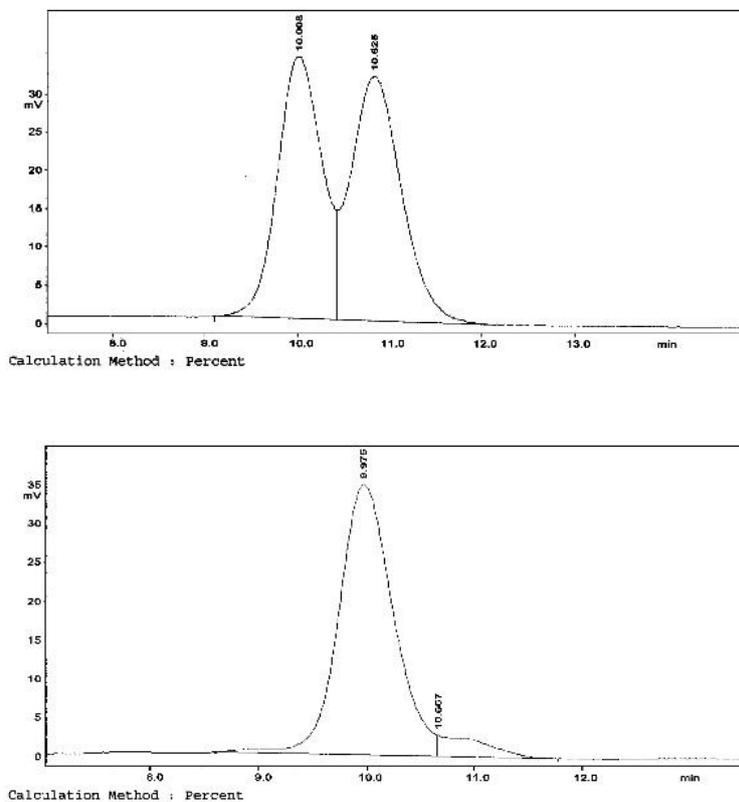
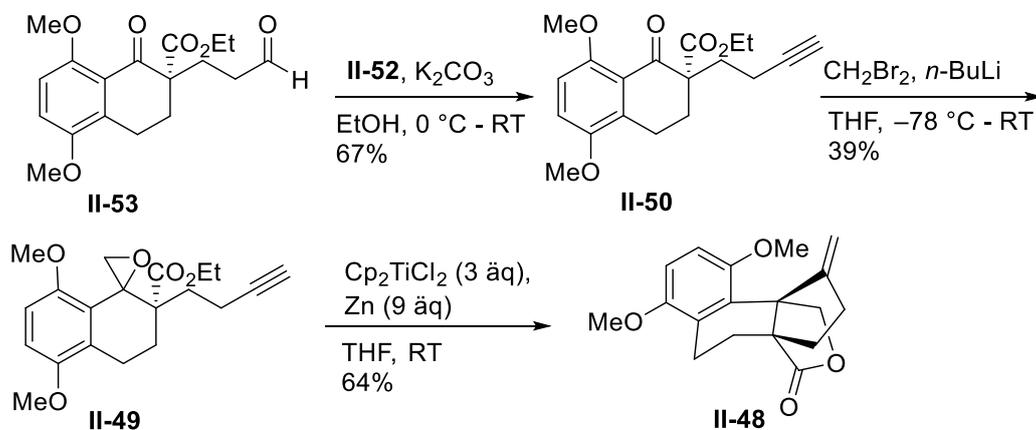


Abbildung 19: HPLC-Messung des Racemats (oben) und der enantioselectiv hergestellten Verbindung (unten).

Anhand der Integrale konnte ein Enantiomerenüberschuss von 87% festgestellt werden. Die in der Literatur beschriebene, quantitative Rückgewinnung des Auxiliars war nicht möglich.



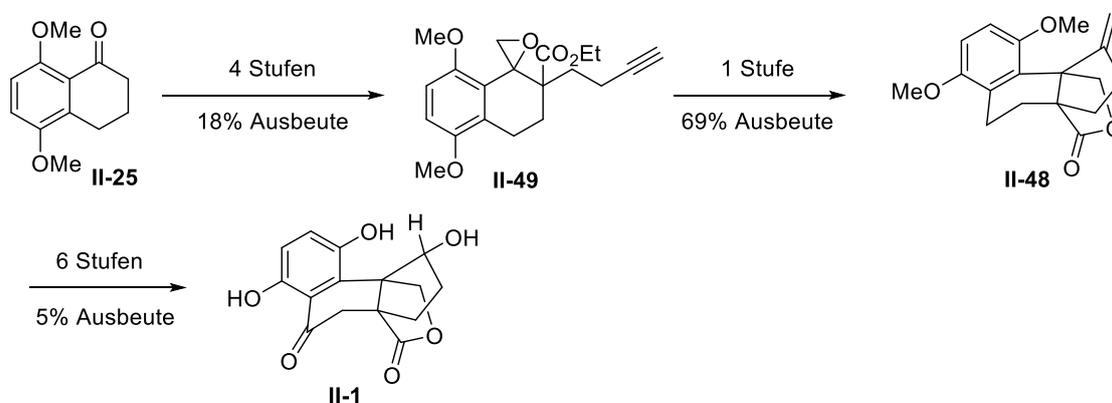
Schema 29: Synthese der Enantiomeren reinen Kernstruktur **II-48**.

In **Schema 29** sind die weiteren Schritte bis zur enantiomer angereicherten Kernstruktur **II-48** dargestellt. Diese wurden analog der in Abschnitt 3.2 beschriebenen Reaktionsbedingungen durchgeführt. Aufgrund des Ergebnisses der chiralen HPLC kann somit davon ausgegangen werden, dass es gelang, eine enantioselektive Synthese des Grundgerüsts zu entwickeln.

4 Zusammenfassung und Ausblick

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

In der vorliegenden Arbeit wurde eine lineare Synthesestrategie zu dem meroterpenoiden Naturstoff Lingzhiol (**II-1**) ausgearbeitet (**Schema 30**). Ausgehend vom literaturbekannten β -Ketoesters **II-51** war es möglich den Naturstoff Lingzhiol (**II-1**) innerhalb von zehn Stufen zu erhalten. Unsere Route führt über eine zuvor nicht bekannte Synthesestrategie zum Alkohol **II-9**. Die größte Herausforderung stellte in dieser Synthese die Methylenierung der Carbonyl-Verbindung **II-50** dar, wobei letztlich das daraus resultierende Epoxid **II-49** in einer Ausbeute von 43% gewonnen wurde. Auch wenn es nicht möglich war dieses Epoxid rein zu isolieren, konnte damit der nächste Schritt angegangen werden; die radikalische Cyclisierung, die den Schlüsselschritt dieser Synthese darstellt, lieferte auf Anhieb eine Ausbeute von knapp 70%. Als Nebenprodukt bei dieser Reaktion entstand zu 20% das Olefin **II-55**. Die vorher geplante Umsetzung zum Alkohol **II-9** durch direkte Ozonolyse von **II-48** führte zu einer Zersetzung des Edukts, weshalb dieser Schritt in drei Stufen umgangen werden musste und somit die Synthese verlängerte. Nach einigen Testreaktionen konnte das Keton **II-47** schlussendlich in einer Ausbeute von 63% erhalten werden. Die Luche-Reduktion vom Keton **II-47** zum Alkohol **II-9** stellte eine weitere Herausforderung dar, da in diesem Schritt zwei Diastereomere entstehen. Es war nicht möglich eine Methode zu finden, die in einer zufriedenstellenden Diastereoselektivität zum gewünschten *syn*-Alkohol **II-9** führte. Jedoch konnte das falsche Diastereomer mittels DMP zum Keton **II-47** reoxidiert werden und somit einer weiteren Reduktion unterzogen werden. Die unternommenen Mitsunobu-Testreaktionen mit dem Ziel den *anti*-Alkohol **II-9** in einem Schritt zum *syn*-Acetat **II-61** umzuwandeln, blieben ohne Erfolg.



Schema 30: Zusammenfassung der in dieser Arbeit entwickelten Totalsynthese von Lingzhiol (**II-1**).^[81]

Mit der Vorschrift von V. B. Birman *et al.* konnte das racemische Lingzhiol (**II-1**) durch Schützung der Alkoholfunktion, benzyliche Oxidation und Entschützung der Acetat- bzw. Methoxy-Schutzgruppen fertiggestellt werden. In **Schema 30** sind zusammengefasst alle Schritte der Synthese mit den Ausbeuten dargestellt.

Der Versuch vom Aldehyd **II-53** direkt zum Epoxid **II-58** zu gelangen und dieses in der radikalischen Cyclisierung einzusetzen, scheiterte an der Entschützung der Acetal-Schutzgruppe.

Jedoch gelang es in der vorliegenden Arbeit, das Derivat **II-77** des Naturstoffs zu synthetisieren. Auf Grund der sehr ähnlichen Ausbeuten der Derivatsynthese kann der Schluss gezogen werden, dass sich die sterischen Einflüsse der Methoxygruppe an der Position C-8 nicht maßgeblich auf die Methylenierung auswirken. Sehr wohl aber konnte ein verändertes Diastereomerenverhältnis von 1:1 (*anti:syn*) auf 2.2:1 (*anti:syn*) bei der Luche-Reduktion erhalten werden.

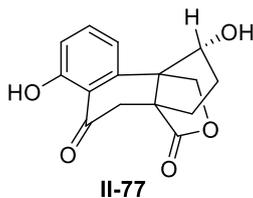
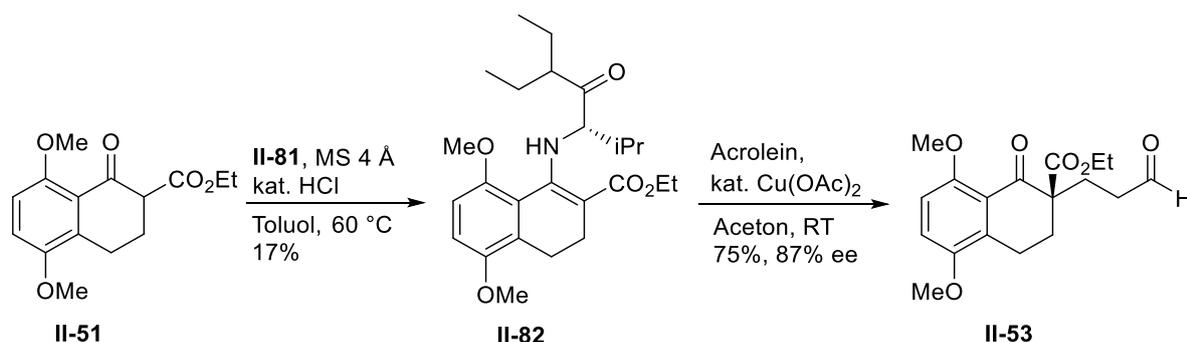


Abbildung 20: Synthetisiertes Desoxylingzhiol (**II-77**).

Die synthetisierten Verbindungen Lingzhiol (**II-1**), Desoxylingzhiol (**II-77**) und Keton **II-47** wurden auf ihre mikrobielle Aktivität getestet. Im Falle des Lingzhiol (**II-1**) und Keton **II-47** konnten keinerlei mikrobielle Aktivität auf keinen der getestet Stämme festgestellt werden. Im Fall des Lingzhiols (**II-1**) deckt sich dieses Ergebnis mit dem das von Y.-X. Cheng *et al.* beobachtet wurde. Auch das Desoxylingzhiol (**II-77**) hemmt das Wachstum der *S. aureus* und *P. aeruginosa* Zellen nicht. Jedoch konnte eine leichte wachstumshemmende Wirkung von **II-77** auf *E. coli*. bei einer Konzentration von 50–100 μM beobachtet werden.

Zuletzt konnte eine Möglichkeit der enantioselektiven Synthese der tetracyclischen Kernstruktur erarbeitet werden. Es wurde hierzu eine kupferkatalysierte Michael-Addition nach J. Christoffers *et al.* durchgeführt, wodurch eine enantioselektive Synthese des Aldehyds **II-53** mit einem Enantiomerenüberschuss von ca. 87% möglich war (**Schema 31**).^[80] Aufgrund der geringen Ausbeuten, die bei der Umsetzung des chiralen Auxiliars **II-81** zum Enamin **II-82** erzielt wurden, scheint diese Methode nicht besonders effizient zu sein, weshalb damit keine weitere Synthese erfolgte.



Schema 31: Synthese der enantiomerenreinen Kernstruktur **II-48**.

4.2 Ausblick

Um diese Synthese effizienter zu gestalten wären zwei Ansatzpunkte in Erwägung zu ziehen: Die in unserem Fall untersuchte Variante nach J. Christoffers *et al.* machte durch Einführen desamins am Michael-Donor eine enantioselektive Michael-Addition möglich und führte zu guten *ee*-Werten aber zu inakzeptablen Ausbeuten. Von K. A. Jørgensen *et al.* wurde 2003 eine enantioselektive Michael-Addition mit Imidazolidin (**II-83**) als Katalysator beschrieben. Hier reagiert nicht der Michael-Donor sondern die α,β -ungesättigte Carbonylverbindung mit dem Katalysator zum Imin bzw. Iminium-Ion. Dadurch können Michael-Addukte mit *ee*-Werten von 91% und sehr guten Ausbeuten erhalten werden. Eine enantioselektive Synthese der Kernstruktur **II-48** auf diese Art wäre auch in unserem Fall denkbar.^[82] Diese könnte dann möglicherweise z.B. durch Zugabe eines chiralen Oxazaborolidins diastereoselektiv reduziert werden.

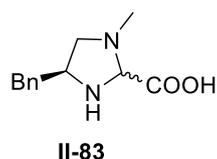


Abbildung 21: Imidazolidin Katalysator nach K. A. Jørgensen *et al.*^[82]

Die andere Strategie wäre eine diastereoselektive Reduktion am Keton **II-47**, welche ausschließlich zum *syn*-Alkohol führt. Es war im Rahmen dieser Dissertation jedoch nicht möglich solche Bedingungen zu finden.

Kapitel III: Salvinorin A

1 Theoretischer Teil

1.1 Die Opioidrezeptoren

Als Opiate werden die analgetisch und antitussiv (schmerz- bzw. hustenlindernd) wirksamen und teilweise psychoaktiven Substanzen aus dem Milchsaft des Schlafmohns (*Papaver somniferum*), dessen Hauptbestandteile Morphin **I-1** und Codein sind, bezeichnet. Opioide hingegen sind (halb-)synthetisch hergestellte, morphinähnliche Substanzen wie das Heroin, welches man durch Acetylierung der freien Hydroxyfunktionen des Morphins erhalten kann.

Lange war der Wirkmechanismus der Opiate und Opioide nicht geklärt, bis es 1973 drei voneinander unabhängigen Forschungsgruppen gelang eine spezifische Bindungsstelle für Morphin im Hirn von Säugetieren nachzuweisen.^[83] Drei Jahre später entdeckten W. R. Martin *et al.* die Existenz zweier verschiedener Opioidrezeptoren, welche – entsprechend deren relativ selektiver Agonisten Morphin **I-1** und Ketocyclazocin – in dieser Veröffentlichung μ - und κ -Opioidrezeptor genannt wurden.^[84] Neben diesen exogenen Opiaten und Opioiden kommen im menschlichen Organismus auch endogene Opioide, wie das Endorphin oder das Dynorphin, welche an Opioidrezeptoren ihre beispielsweise schmerzstillende oder euphorisierende Wirkung hervorrufen können, vor. Nach einer Hypothese von O. Schaumann *et al.* handelt es sich dabei um einen Schutzmechanismus des Körpers, welcher durch Belastungssituationen ausgelöste Reaktionen lindern solle, um dem Individuum bessere Überlebenschancen zu ermöglichen.^[85]

In den folgenden Jahren wurden weitere Opioidrezeptoren entdeckt, die jedoch meist eine untergeordnete Rolle spielen. Die Rezeptoren sind vor allem im Zentralnervensystem (ZNS), im peripheren Gewebe sowie im Magen-Darm-Trakt zu finden, wobei sich die jeweiligen Rezeptordichte je nach Gewebeart unterscheidet.

Die Opioidrezeptoren sind allesamt G-Protein-gekoppelte Systeme. Wie in **Abb. 22** ersichtlich, ist der N-Terminus der Aminosäurekette im Extrazellular- und der C-Terminus im Intrazellularraum (Cytoplasma) lokalisiert.

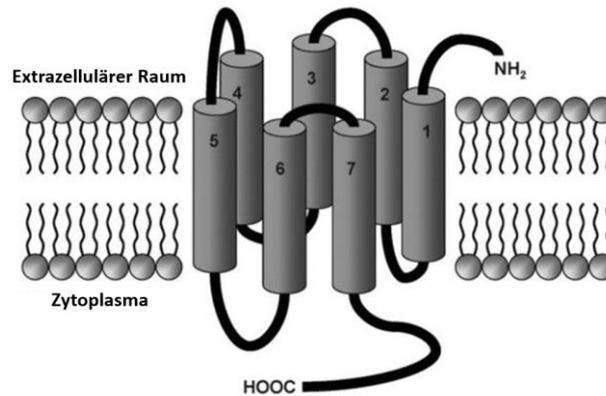


Abbildung 22: Exemplarische Darstellung eines G-Protein gekoppelten Rezeptors (modifiziert nach S. Costanzi).^[86]

Die Peptidketten der Opioidrezeptoren sind ca. 400 Aminosäuresequenzen lang und wie für G-Protein-gekoppelte Rezeptoren üblich, mit 7 Helices in der Zellmembran verankert.^[87] Die Aminosäuresequenzen in den unterschiedlichen Opioidrezeptorsubtypen sind sich insgesamt sehr ähnlich, jedoch weisen die der N- und C-Termini Unterschiede auf, wodurch diese Enden maßgeblich für die unterschiedlichen Bindungscharakteristika zu sein scheinen.^[88] Die Bindung der Opioiden an den entsprechenden Rezeptoren findet grundsätzlich auf Seiten des N-Terminus, das heißt im Intrazellulärraum, statt – durch die Signaltransduktion eines durch die daraus resultierenden Strukturänderung freigesetzten G-Proteins werden G-Protein-gekoppelte Adenylcyclasen und damit die Bildung von cyclischem Adenosinmonophosphat (cAMP) gehemmt.

1.1.1 Der κ -Opioidrezeptor (KOR)

κ -Rezeptoren sind mit hoher Dichte in verschiedenen Gehirnarealen verbreitet, zu denen der zerebrale Kortex, der Nucleus accumbens, das Claustrum und der Hypothalamus zählen.^[89] Dem κ -Rezeptor wird eine Bedeutung in der Regulation neuroendokriner Prozesse und dem Schmerzempfinden zugeschrieben.^[90] Der G-Protein gekoppelte Rezeptor ist einer von vier Rezeptoren, an dem Opioid ähnliche Substanzen im Gehirn binden können, wodurch es zu Änderungen der Stimmungslage sowie Bewusstseinsveränderungen kommen kann. Eine Dysregulation dieses Rezeptors wird mit Alkohol- und Drogensucht in Verbindung gebracht.^[91,92]

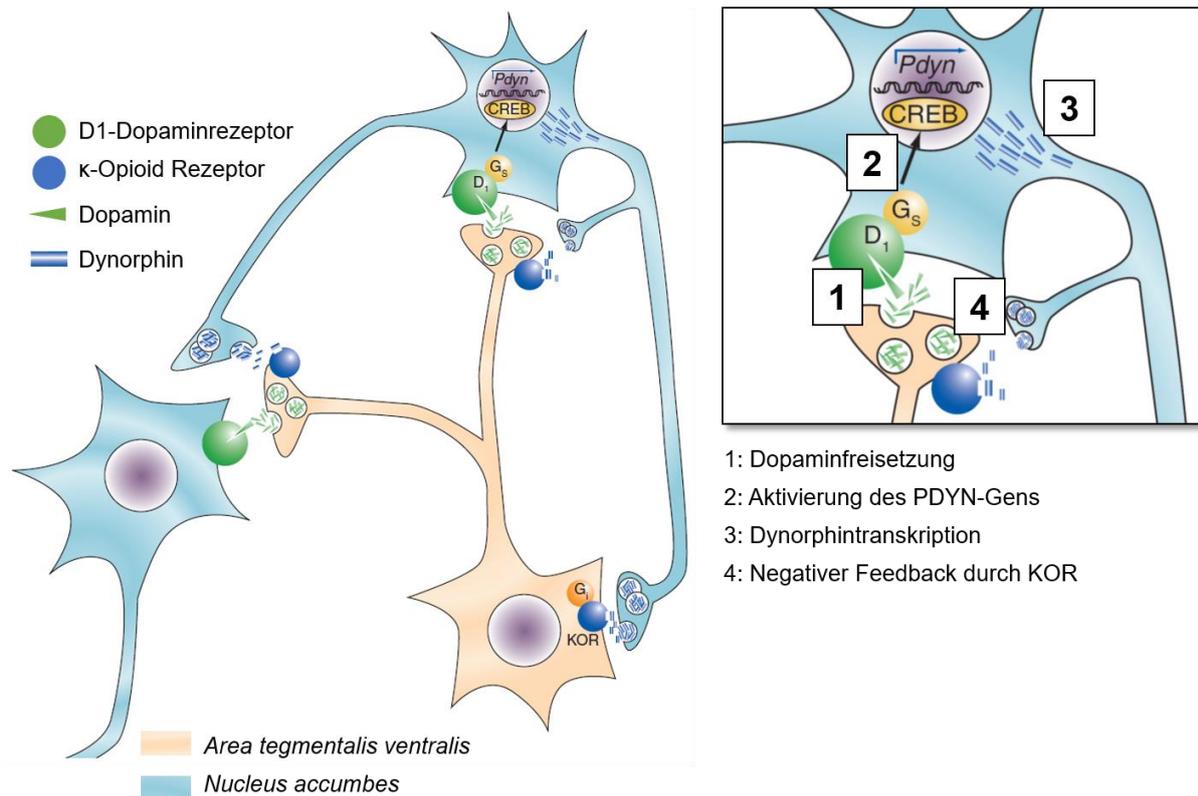


Abbildung 23: Einfluss des κ -Opioid Rezeptors auf die Dopaminfreisetzung (Modifiziert nach Roth *et al.*).^[93]

Das mesolimbische System stellt das Belohnungszentrum im Gehirn dar. Eine Unter- oder Überfunktion dieses Systems führt zu Störungen im Dopaminhaushalt, woraus vermutlich Krankheiten wie Depressionen, Alzheimer und Parkinson resultieren können. Im Folgenden soll der in **Abb. 23** beschriebene Einfluss des κ -Opioid Rezeptors auf die Freisetzung von Dopamin erläutert werden. Durch Freisetzung von Dopamin (grüne Dreiecke) in der präsynaptischen Membran der Neuronen in der *Area tegmentalis ventralis* (orangenes Neuron) des Mittelhirns werden $G\alpha_s$ gekoppelte D1-Dopaminrezeptoren (grüne Kreise) im, zum basalen Vorderhirn gehörigen *Nucleus accumbes* (blaues Neuron) aktiviert. Dadurch wird cyclisches AMP gebildet und der Transkriptionsfaktor CREB (*cAMP response element binding protein*) aktiviert, welcher anschließend das PDYN-Gen (Predynorphin-) aktiviert, wodurch dann die Bildung des körpereigenen KOR-Liganden Dynorphin (blaue Rechtecke) veranlasst wird. In diesem Fall bindet das Dynorphin am präsynaptischen KOR, welcher die Dopaminausschüttung reguliert. Stressbedingte Zunahme der CREB-Aktivität und somit die Transkription des Dynorphins wurden in Tierversuchen mit depressionsähnlichen Symptomen in Verbindung gebracht. Ähnliche Effekte waren bei der Verabreichung von KOR-Agonisten wie Salvinorin A, welche die extrazelluläre Dopaminkonzentration im *Nucleus accumbes* senken, zu beobachten. Das depressive Verhalten kann durch KOR-Antagonisten verringert werden,

weshalb der κ -Opioid-Rezeptor eine Rolle in der Behandlung von depressivem Verhalten spielen könnte.^[93]

1.2 Salvinorine, Divinatorine und Salvicine

1.2.1 Der Aztekensalbei (*Salvia divinorum*)

Salvia divinorum (Azteken-Salbei), auch Götter-Salbei oder Zauber-Salbei genannt, ist eine mehrjährige Pflanze die in der Sierra Mazateca in Oaxaca, Mexiko, heimisch ist. Die krautige Pflanze kann eine Wuchshöhe von bis zu zwei Metern erreichen. Die Stängel sind vierkantig, die Blätter elliptisch bis eierförmig und werden bis zu 25 cm lang.^[94] Schon früher wurde diese Pflanze von den Azteken wegen ihrer psychoaktiven Effekte zu schmerzlindernden Zwecken und gegen verschiedene Magen-Darm-Beschwerden verwendet. Traditionell wurden entweder die frischen Blätter dieser Pflanze gekaut oder als Extrakt getrunken, oder alternativ in getrockneter Form geraucht. Im Jahr 1962 widmeten sich R. G. Wasson und C. Epling einer genaueren Untersuchung dieser Pflanze.^[95] 20 Jahre später konnten die ersten Inhaltsstoffe von A. Ortega *et al.* isoliert und charakterisiert werden.^[96] In **Abb. 24** ist der Azteken-Salbei mit Blüte dargestellt.



Abbildung 24: Azteken Salbei (*Salvia divinorum*).^[97]

In Deutschland wurde 2006 vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) gefordert, *Salvia divinorum* unter Apothekenpflicht zu stellen. 2008 wurde die Pflanze sowie Pflanzenteile in das Betäubungsmittelgesetz aufgenommen.^[98]

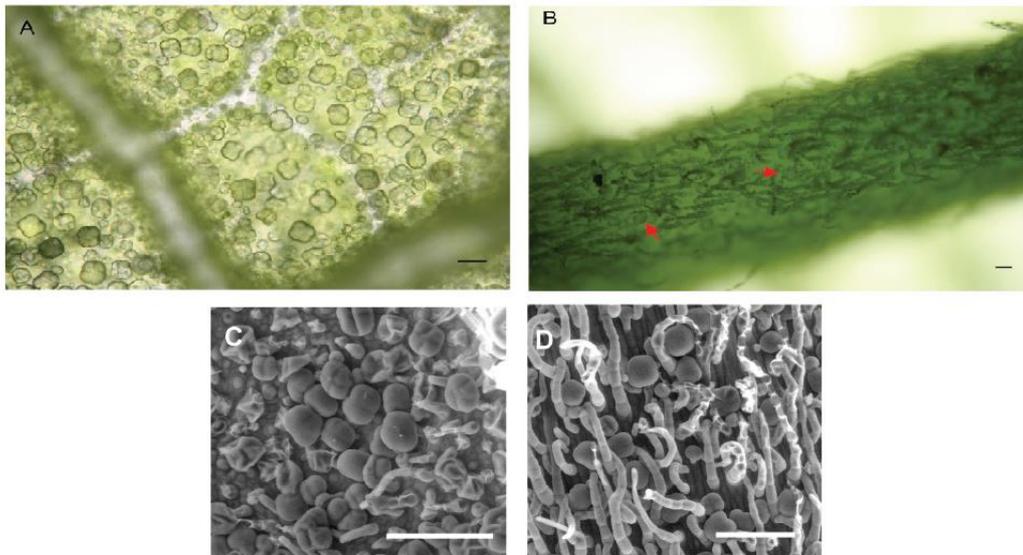


Abbildung 25: Mikroskopische Aufnahmen der schildförmigen Pflanzenhaare der Blattunterseite von jungen *Salvia Divinorum*-Blättern (2-3 cm Länge). A/B Aufnahme mit Lichtmikroskop (Maßstab 50 μm). C/D Aufnahme mit SEM (Maßstab (100 μm), A/C sind Aufnahmen des Blattes, B/D sind Aufnahmen des Blattstiels.^[99]

In **Abb. 25** sind die mikroskopischen Aufnahmen von D. R. Gang *et al.* abgebildet. A und C sind Aufnahmen der Pflanzenhaare an der Blattunterseite, bei B und D handelt es sich um Aufnahmen der Blattstiele.

1.2.2 Isolation und Struktur der Salvinorine, Divinatorine und Salvicine

Die neoclerodanen Diterpene Salvinorin A und B waren die ersten Komponenten ihrer Klasse, die 1982 von A. Ortega *et al.* aus dem Azteken-Salbei isoliert werden konnten.^[96] Durch NMR-Spektroskopie sowie Kristallographie gelang es ihnen die Struktur dieser Verbindungen aufzuklären. Da die halluzinogene Wirkung des Aztekensalbeis bereits bekannt war, wurden diese Diterpene auf solche Eigenschaften getestet. Dabei stellte sich heraus, dass das Salvinorin A die psychoaktive Komponente dieser Pflanze ist, wohingegen das Salvinorin B keine psychoaktive Wirkung aufzeigte.^[93] Somit ist Salvinorin A das einzig bekannte Diterpen mit halluzinogener Wirkung. Das Rauchen von 200-500 μg der reinen Substanz ist ausreichend um einen halluzinogenen Effekt zu erzielen. Dies entspricht in etwa der Dosis, die auch bei synthetischen Drogen wie LSD oder DOB zu einer Wirkung führen.^[100] Aus der getrockneten Pflanze können Mengen von 0.89-3.70 mg/g des Diterpenoids isoliert werden.^[101] Die enthaltene Menge an Salvinorin B ist deutlich geringer. Mit 0.15 bis 0.22% stellt das Salvinorin A den hauptsächlichen Sekundärstoff in den getrockneten Blättern dar.

Später wurden dann noch weitere Salvinorine, Divinatorine und Salvinicine identifiziert (**Abb. 26**), von denen aber keines eine dem Salvinorin A vergleichbare, psychoaktive Wirkung aufweist.

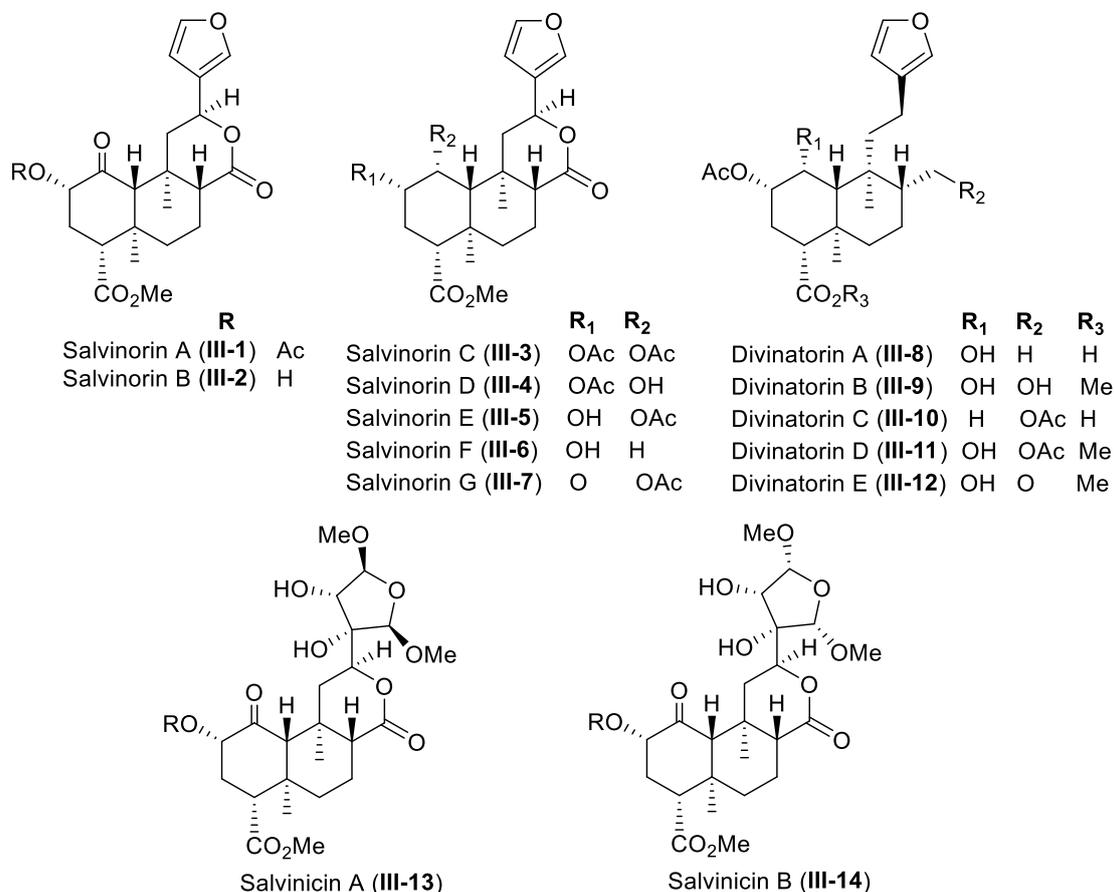


Abbildung 26: Darstellung der unterschiedlichen bekannten Salvinorine A-G (**III-1 - III-7**), Divinatorine A-E (**III-8 - III-12**) und Salvinicine A-B (**III-13 - III-14**).

1.2.3 Biologische Aktivität

Da der Azteken-Salbei schon seit Urzeiten von den Azteken für traditionell spirituelle Praktiken genutzt wurde, begannen Wissenschaftler nach Entdeckung der psychoaktiven Komponente Salvinorin A diese weiter und sehr genau zu untersuchen. Im folgenden Abschnitt sollen die in unzähligen Veröffentlichungen publizierten wesentlichen Ergebnisse erörtert und zusammengefasst werden.

Im Jahr 2002 wurde von R. B. Rothmann *et al.* der Wirkmechanismus von Salvinorin A genauer untersucht. Wie sich dabei herausstellte, ist das Salvinorin A ein selektiver Agonist am κ -Opioidrezeptor (KOR) und damit die erste nicht-stickstoffhaltige Verbindung, die an diesem Rezeptor wirkt. Es wurden jedoch auch weitere Rezeptoren getestet, unter anderem auch der 5-

HT_{2A}-Rezeptor, welcher das Target von LSD ist; es konnten aber in keinem Fall Wechselwirkungen festgestellt werden.^[102]

Von J. S. Erlichmann *et al.* wurde dann der schmerzlindernde Effekt von Salvinorin A auf Mäuse *in vivo* untersucht. So konnte nach intravenöser Verabreichung von unterschiedlichen Mengen an Salvinorin A eine Zunahme der Latenzzeit im Tail-Flick-Test beobachtet werden (**Abb. 27**).^[103] Diese hielt aber maximal über einen Zeitraum von 10 Minuten an, danach wurde ein schneller Rückgang zum Startpunkt beobachtet. Dies ist möglicherweise auf einen schnellen Metabolismus von Salvinorin A *in vivo* zurückzuführen.^[104,105]

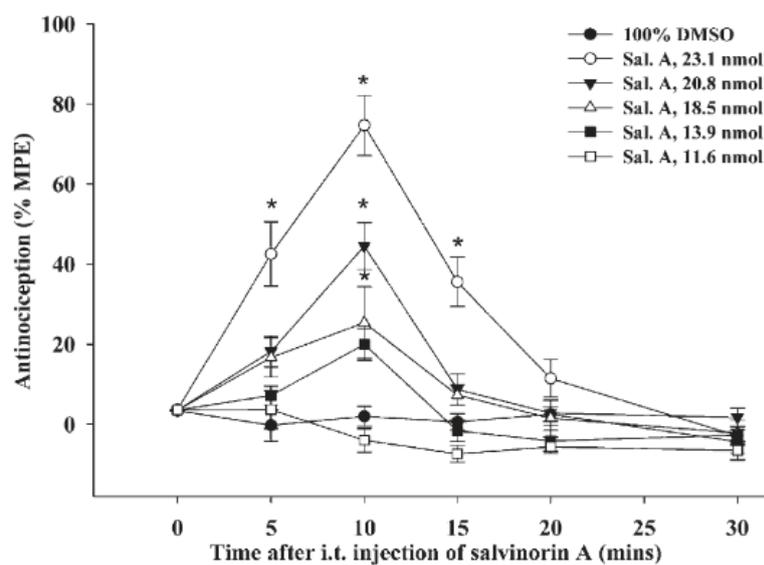


Abbildung 27: Zeitverlauf der Tail-Flick Antwort, bei unterschiedlichen Konzentrationen von Salvinorin A (nach Erlichmann *et al.*).^[103]

Da sich bis zu diesem Zeitpunkt die Aussagen zur Wirkung von Salvinorin A beim Menschen ausschließlich auf Umfragen mit Personen, die *Salvia divinorum* selbst eingenommen hatten, stützt, veranlassten T. E. Prisinzano *et al.* eine Studie zu den dosisabhängigen Effekten von Salvinorin A auf den menschlichen Körper. Als Versuchspersonen wählten sie acht gesunde Erwachsene, die in der Vergangenheit Erfahrung mit Drogen gemacht hatten. Diese inhalierten bis zu 16 Einzeldosen von 0.375-21.0 µg/kg, um die physiologischen, verhaltensverändernden und subjektiven Effekte, die die Einnahme dieser Substanz verursachte, näher zu beschreiben. Dazu wurden direkt nach der Einnahme innerhalb einer Stunde alle zwei Minuten bestimmte Tests durchgeführt. Die Arbeitsgruppe stellten dabei fest, dass sich das Salvinorin A in seiner Wirkung unterschiedlich zu den bisher bekannten halluzinogenen Drogen verhält. Beschrieben wird eine einzigartige Veränderung der subjektiven und kognitiven Wahrnehmung, sowie eine Beeinträchtigung des Erinnerungsvermögens. Die physiologischen Effekte auf den Blutdruck

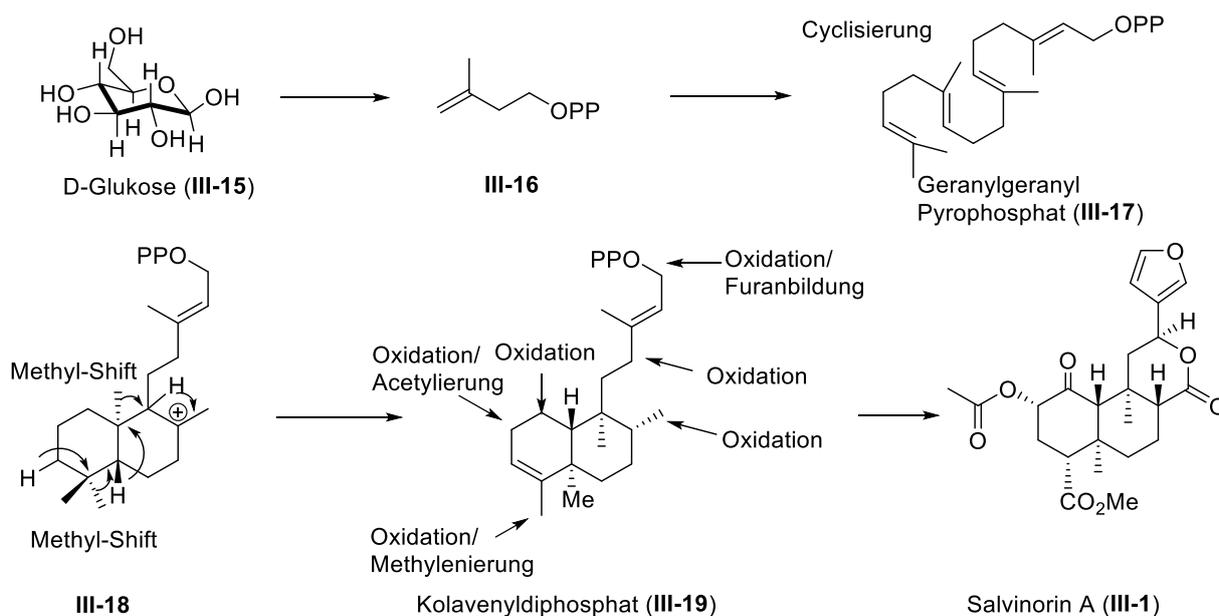
waren nicht signifikant. Auch Langzeitnebenwirkungen durch die Einnahme dieser Substanz konnten nach einem Zeitraum von einem Monat nicht festgestellt werden.^[106]

Auch die weiteren Salvinorine wurden auf ihre biologischen Eigenschaften getestet. Aber lediglich das Salvinorin C (**III-3**) und D (**III-4**), sowie das Divinatorin D (**III-11**) zeigten eine sehr schwache Affinität zum κ -Rezeptor, die Anderen zeigten keinerlei Affinität.^[93]

1.3 Biosynthese von Salvinorin A

Nachfolgend soll die Biosynthese von Salvinorin A kurz diskutiert werden, sowie die in der Pflanze bereits nachgewiesenen Stoffe zum belegt dieser Synthese genannt werden.

1.3.1 Biosynthese nach J. K. Zjawiony^[107]

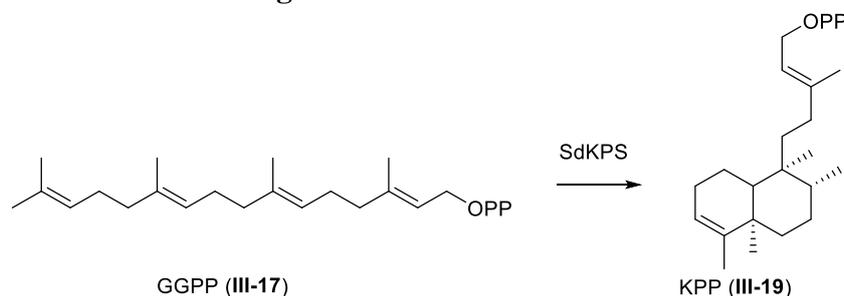


Schema 32: Vereinfachte Biosynthese nach J. K. Zjawiony *et al.*^[107]

Generell werden Terpenoide in der Natur meistens aus den Bausteinen Isopentenylpyrophosphat (IPP) und Dimethylallylpyrophosphat (DMAPP) aufgebaut.^[108] Lange Zeit wurde davon ausgegangen, dass diese Bausteine in der Natur ausschließlich über den Mevalonsäure (MVA)-Pfad hergestellt werden.^[109] M. K. Broers und S. T. J. Schwarz konnten jedoch aufzeigen, dass es auch eine andere Möglichkeit über das Monophosphat der 1-Desoxy-D-Xylulose (DOX) gibt. So fanden sie weiter heraus, dass höhere Pflanzen in der Lage sind, auf beide Arten zu den Pyrophosphaten zu gelangen.^[110,111] Im Jahr 2007 veröffentlichte J. K.

Zjawiony *et al.* eine auf diesen DOX-Pfad gestützte Biosynthese von Salvinorin A. In **Schema 32** ist vereinfacht die von J. K. Zjawiony *et al.* vorgeschlagene Biosynthese dargestellt.^[107]

1.3.2 Biosynthese nach D. R. Gang^[99]



Schema 33: Vorgeschlagene Biosynthese nach D. R. Gang.^[99]

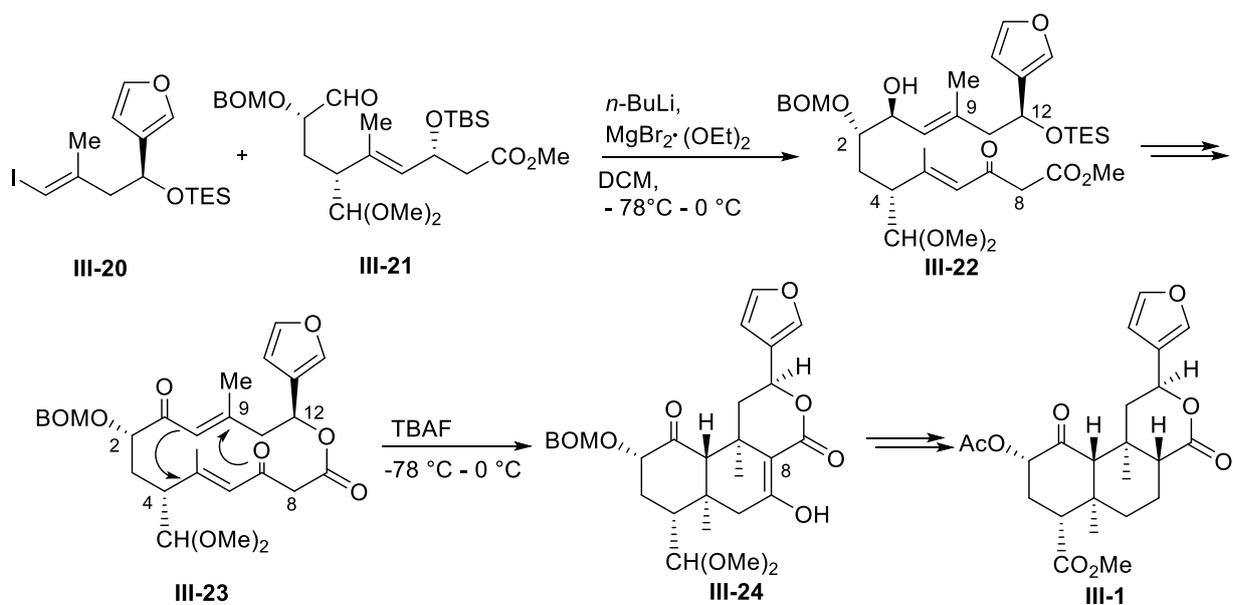
Aufgrund der bereits vorgeschlagenen auf Geranylgeranyldiphosphat basierenden Biosynthese gelang D. R. Gang *et al.* der Nachweis der (-)-KPP Synthase (SdKPS), ein Enzym welches die Bildung des Neo-Clerodanen Grundgerüst zur Aufgabe hat. Sie vermuten des Weiteren, dass die anschließende Dephosphorylierung von (-)-Kolavenyldiphosphat [(-)-KPP] zu (-)-Kolavenol, bei dem es sich um die erste im *Salvia divinorum* nachgewiesene Zwischenstufe handelt, durch die Diterpensynthase (diTPS) veranlasst wird. Außerdem beschreiben D. R. Gang *et al.*, dass es über diese Route möglich ist, unterschiedliche Salvinorine und Divinatorine herzustellen.

1.4 Bereits bekannte Totalsynthesen von Salvinorin A

Bis heute sind sechs Totalsynthesen des Salvinorin A bekannt. Im nächsten Abschnitt werden diese chronologisch geordnet kurz diskutiert.

1.4.1 Totalsynthese nach D. A. Evans *et al.*^[112]

Im Jahr 2007 gelang D. A. Evans *et al.* die erste Totalsynthese von Salvinorin A (**III-1**), welche in **Schema 34** dargestellt ist.^[112] Diese Arbeitsgruppe konnte den Naturstoff mit sieben chiralen Zentren in einer 29-stufigen Synthese herstellen.

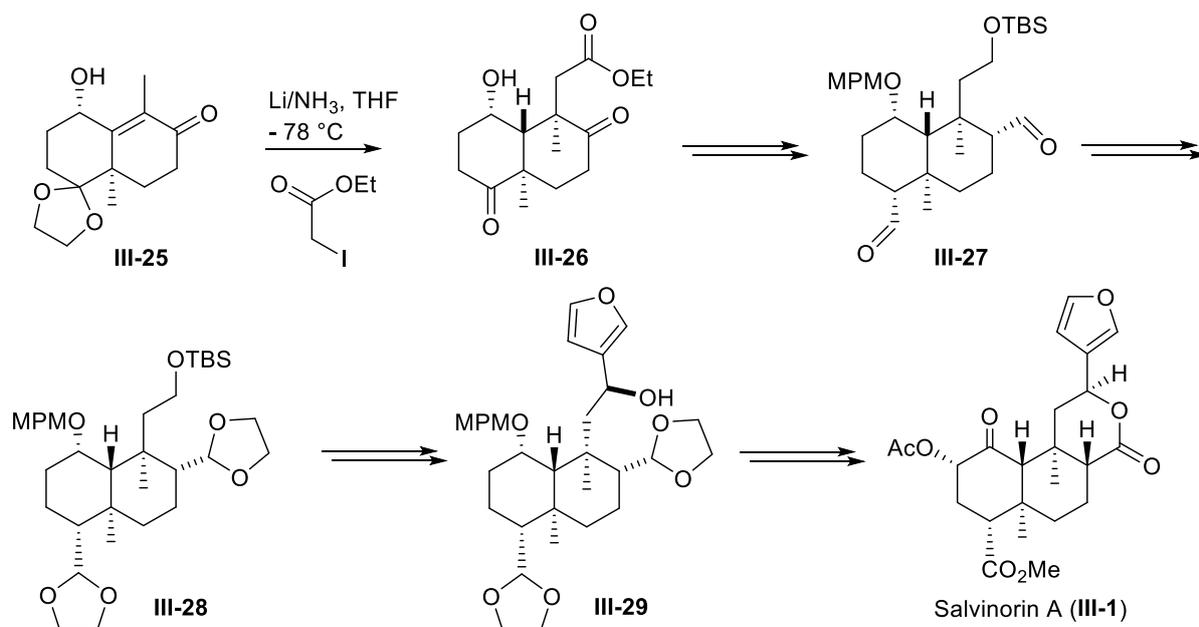


Schema 34: Synthese von Salvinorin A (III-1) nach Evans *et al.* aus dem Jahr 2007.

Die beiden Edukte **III-20** und **III-21** konnten konvergent durch bereits etablierte Synthesen hergestellt werden. Das Macrolacton **III-23** wurde aus Vinlyiodid **III-20** und Aldehyd **III-21** hergestellt, wodurch drei der sieben Stereozentren nämlich, die an C₂, C₄ und C₁₂, in der richtigen Konformation eingeführt wurden. Der Schlüsselschritt dieser Route stellt eine transannulare Michael-Reaktion des Makrolactons **III-23** dar, welche zur Vorstufe **III-24** des Naturstoffs Salvinorin A führt. Bei der Michael-Addition, die mit TBAF eingeleitet wird, greift zunächst das Enolat (C₈) am C₉ an.

1.4.2 Totalsynthese nach H. Hagiwara *et al.*^[113]

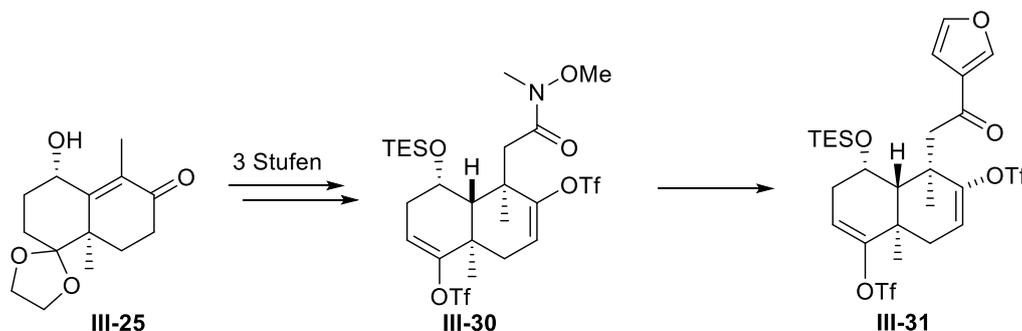
Auch die Gruppe von H. Hagiwara entwickelte in Anlehnung an ihre kurze Zeit zuvor veröffentlichte Totalsynthese des neoclerodanen Diterpenoids Methyl-Barbascoat^[114,115] eine Synthese für Salvinorin A (Schema 35). Es gelang ihnen, den Naturstoff in 20 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 0.95% herzustellen. Ausgehend vom Wieland-Miescher-Keton-Derivat **III-25** wurde durch reduktive Alkylierung Ester **III-26** erhalten. Nach Entschützen des Acetals an **III-26** konnten zwei Wittig-Reaktionen durchgeführt werden, um durch anschließende Oxidation Verbindung **III-27** zu erhalten. Nach dem Schützen dieser Aldehyd-Funktion mittels Acetal-Schutzgruppen, konnte durch Zugabe von 3-Bromfuran und *t*-BuLi Verbindung **III-28** synthetisiert werden. Aufgrund der vielen Stufen, die nötig sind, um das Furan einzuführen, sowie der zwei Diastereomere, die bei der Furan-Addition in einem Verhältnis von 2:3 (*S*:*R*) entstehen, ist diese Strategie nicht besonders effizient.



Scheme 35: Synthesestrategie nach H. Hagiwara *et al.*^[115]

1.4.3 Alternative Totalsynthese nach H. Hagiwara *et al.*^[116]

Aufgrund der in 1.4.2 bereits erwähnten Umwege, die für die Einführung des Furanrings in der ersten Totalsynthese von H. Hagiwara *et al.* nötig waren, veröffentlichten sie ein Jahr später eine verbesserte Synthesestrategie, welche in **Scheme 36** dargestellt ist.^[116]



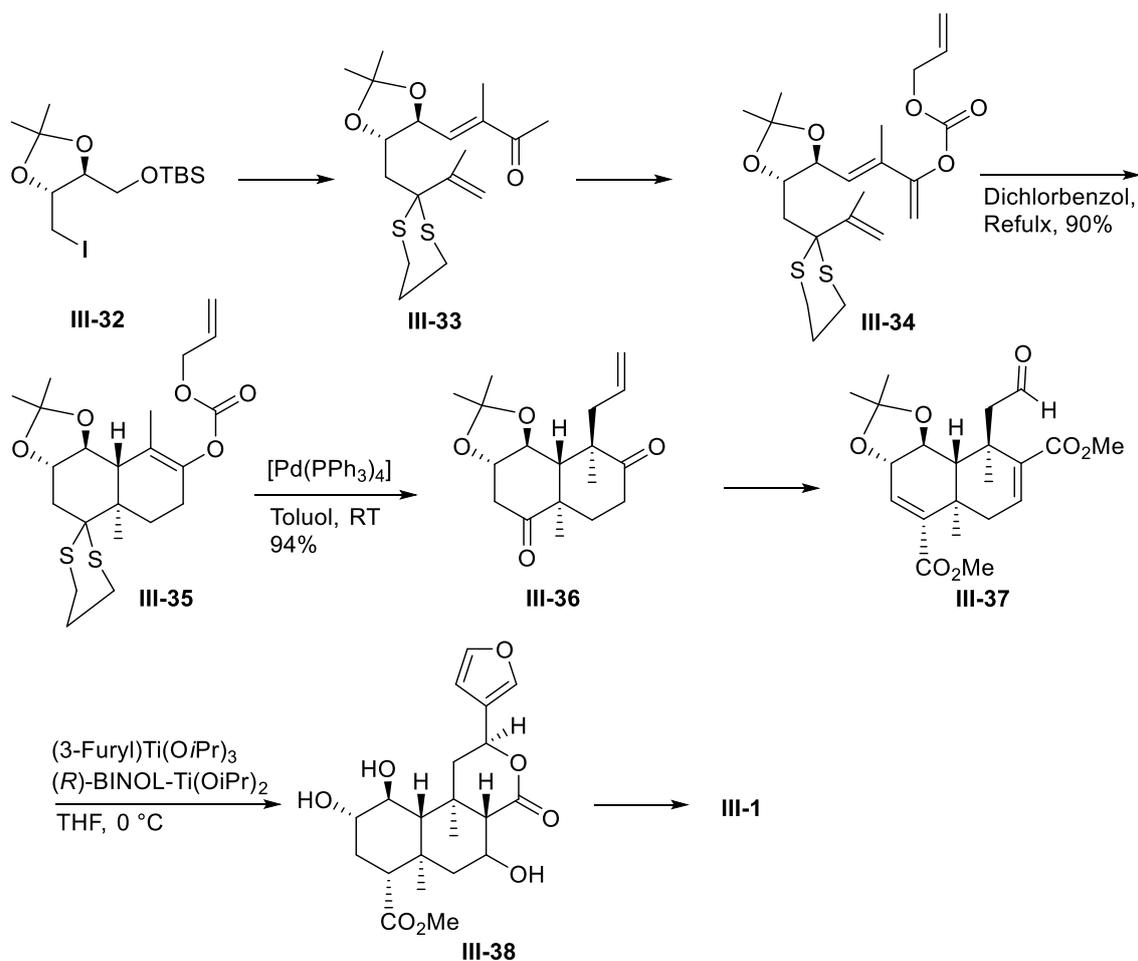
Scheme 36: Totalsynthese 2. Generation von H. Hagiwara *et al.*^[116]

Auch für diese Synthese wurde das Wieland-Miescher-Keton-Derivat **III-25** als Ausgangsverbindung verwendet. Die Addition des Furans erfolgte jedoch am Weinrebamid **III-30**. Das Bis-triflat **III-31** wird in einer Pd-katalysierten Kupplung mit CO und MeOH in den entsprechenden Diester überführt. Die C-C-Doppelbindungen werden anschließend mit SmI₂ selektiv reduziert.

Insgesamt war es ihnen dadurch möglich, eine um sieben Stufen gekürzte Synthese zu entwickeln. Die Gesamtausbeute liegt in diesem Fall bei 2.8%. Somit ist es ihnen gelungen, auf diese Weise eine deutlich effizientere Totalsynthese zu entwickeln.

1.4.4 Totalsynthese nach C. J. Forsyth *et al.*^[117]

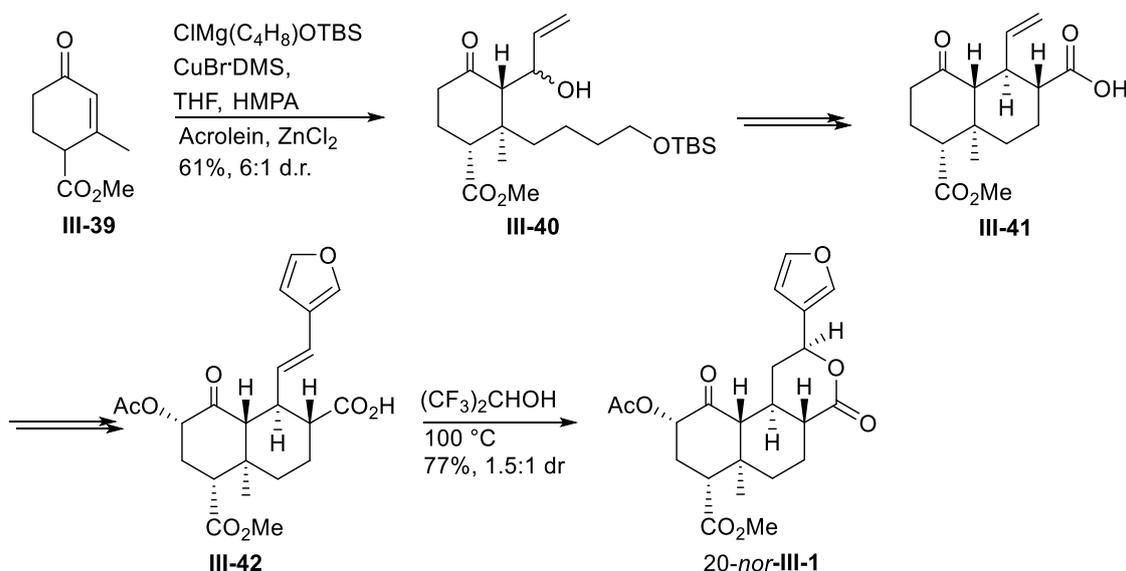
Die vierte im Jahr 2016 veröffentlichte Totalsynthese von C. J. Forsyth *et al.* ist in **Schema 37** dargestellt. Im Folgenden sollen die drei Schüsselschritte beschrieben werden. Die Synthese beginnt mit einer Konversion von Iodid **III-32** zu Dithian **III-33**. Das *trans*-Decalin-Gerüst **III-35** wird über eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion, ausgehend von Dithian **III-34**, erhalten. Das C-9 quartäre Zentrum am Diketon **III-36** erfolgt durch eine Tsuji-Allylierung am Allylcarbonat **III-35** mit $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ in Toluol bei RT. Durch eine Metall-Addition an Aldehyd **III-37** erhält man Lacton **III-38**, welches in zwei weiteren Schritten zum Salvinorin A überführt werden kann. Insgesamt gelang es ihnen, den Naturstoff in einer 17-stufigen Synthese herzustellen.



Schema 37: Wichtigste Schritte der Synthese von Salvinorin A (**III-1**) nach Forsyth *et al.* aus dem Jahr 2016.^[117]

1.4.5 Totalsynthese von 20-nor-Salvinorin A nach R. A. Shenvi *et al.*^[118]

Der Arbeitsgruppe um R. A. Shenvi gelang es das 20-nor-Salvinorin A in 10 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 7% zu synthetisieren. Als Startmaterial für diese Synthese wurde der Hagemann`s-Ester **III-39** verwendet. Mittels einer Mukaiyama-Aldol-Addition konnte aus diesem unter Zugabe von Zinkchlorid und fünf Äquivalenten Acrolein der Allylalkohol **III-40** hergestellt werden. Das Decalin-Grundgerüst **III-41** konnte durch eine intramolekulare Michael-Addition dargestellt werden. Durch eine intramolekulare Lactonisierung von Carbonsäure **III-39** an die elektronenreiche Doppelbindung konnte das 20-nor-Salvinorin A erhalten werden. Offenbar kommt es im Naturstoff aufgrund sterischer Wechselwirkungen der Methylgruppe 20 und dem 12-H zu einer Epimerisierung am C8 was mit einer reduzierten Aktivität einher geht. Das 20-nor-Salvinorin A scheint hingegen stabiler zu sein, da sich das Gleichgewicht hier auf 70:30 20-nor-**III-1**: 8-*epi*-20-nor-**III-1** einstellt.^[118]

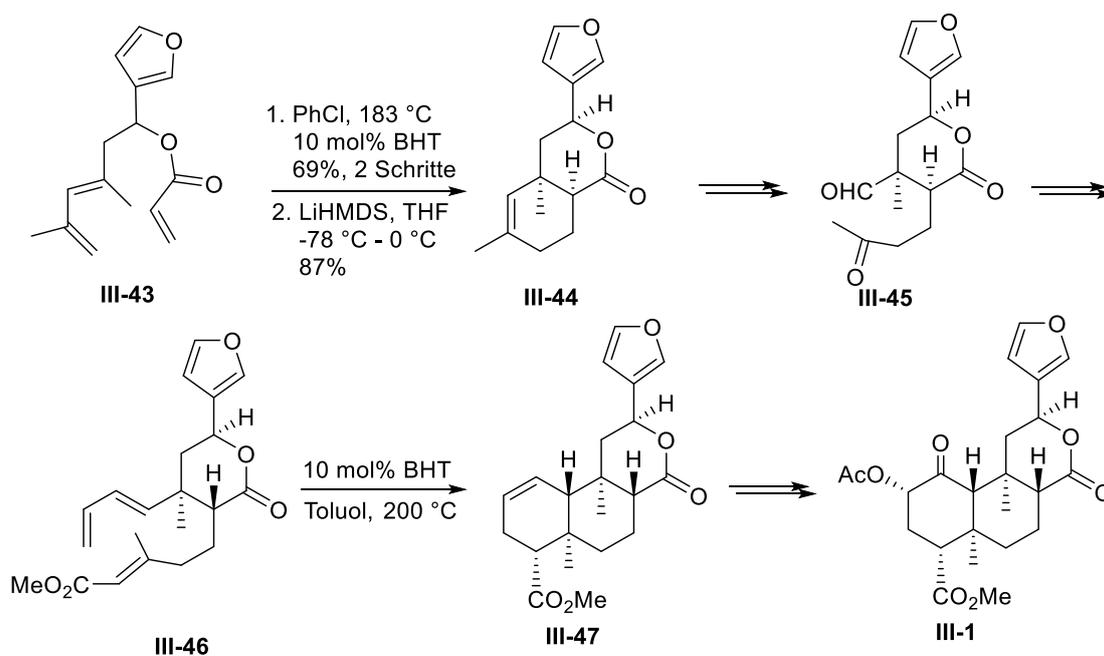


Schema 38: Synthese von 20-nor- **III-1** nach R.- A. Shenvi *et al.*^[118]

In einer kürzlich erschienenen Veröffentlichung dieser Gruppe wird beschrieben, dass die Wirkung dieses Derivats ziemlich ähnlich der des natürlichen **III-1** ist. Sie beschrieben außerdem weitere Strukturwirkbeziehungen von C-2-, C-4- und Furan-Derivaten des Naturstoffs. Durch Ersetzen des Acetats in C-2-Position durch Bromacetat oder Alkoxymethylether konnte einer Verbesserung der Affinität sowie der Aktivität erreicht werden. Für die Substitution des Methylesters an der C-4-Position konnte kein Derivat mit höherer Affinität und Aktivität gefunden werden.^[119]

1.4.6 Totalsynthese nach P. Metz *et al.*^[120]

Im Mai dieses Jahres veröffentlichte P. Metz *et al.* die fünfte Totalsynthese von Salvinorin A. Ausgehend von 3-Furaldehyd gelang es in 18 Stufen über zwei sehr diastereoselektive, intramolekulare Diels-Alder Reaktionen (IMDA) als Schlüsselschritte, den Naturstoff Salvinorin A (**III-1**) zu synthetisieren. In **Schema 39** ist die Synthesestrategie nach P. Metz *et al.* dargestellt. Ausgehend von 3-Furaldehyd stellten sie über eine Liebeskind-Kupplung Trien **III-43** dar, welches anschließend durch eine IMDA zu Cycloaddukt **III-44** überführt wird. Durch eine chemoselektive Carbonyl-Olefinierung und Epimerisierung der α -Protons am Lactonring des Aldehyds **III-45** kann Trien **III-46** synthetisiert werden. Das Cyclohexen **III-47** wird durch eine IMDA aus dem Trien **III-46** erhalten und stellt hier die entscheidende Vorstufe dar, welche durch Oxidation in den Naturstoff Salvinorin A umgewandelt werden kann.



Schema 39: Synthesestrategie von Salvinorin A nach P. Metz *et al.*^[120]

1.5 Synthese von tetrasubstituierten Alkenen

Da in diesem Projekt eine Dekalin-Vorstufe zum Salvinorin A über eine intramolekulare Michael-Addition an ein dreifach-substituiertes Acrylat untersucht werden sollen seien hier einige Methoden zur Synthese tetrasubstituierter Alkene vorgestellt.

Die diastereoselektive Synthese von tetrasubstituierten Alkenen ist ein aktuelles und interessantes Thema in der organischen Synthese. Es sind einige Stoffe, wie z.B. Stemonamid

(III-49) oder Tamoxifen (III-48) (Abb. 28) bekannt, in denen tetrasubstituierte Alkene Bestandteil der Struktur sind. Außerdem stellen tetrasubstituierte Olefine potentielle Vorstufen für die Synthese asymmetrischer Stereozentren dar.^[121] Es ist allerdings auch bekannt, dass die Synthese von tetrasubstituierten Alkenen eine größere Herausforderung darstellt. Ein weiteres Problem ist die Diastereoselektivität dieser Reaktionen so zu kontrollieren, dass man lediglich das gewünschte Isomer erhält. Aufgrund der höheren thermodynamischen Stabilität der *E*-Isomere sind diese häufiger in Naturstoffen aufzufinden und einfacher herzustellen als die *Z*-Isomere.

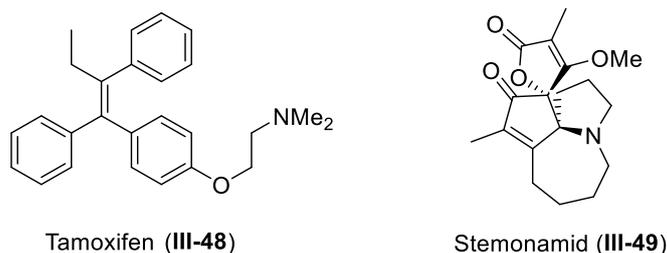
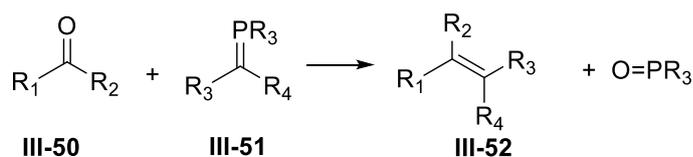


Abbildung 28: Tamoxifen (III-48) und Stemonamid (III-49) als Beispiele für Naturstoffe mit tetrasubstituierten Olefin-Strukturen.

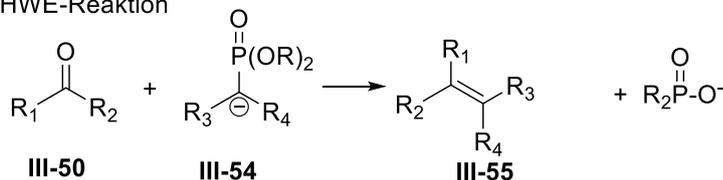
1.5.1 Stereoselektive Olefinierung von Ketonen

Die diastereoselektive Olefinierung von Ketonen ist eine der wichtigsten Methoden, um tetrasubstituierte Alkene herzustellen. Die Wittig- oder Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion sind in dieser Hinsicht sehr bekannte und weit verbreitete Möglichkeiten, die Olefinierung zum gewünschten *Z*- bzw. *E*-Isomer zu lenken, auch wenn mit Ketonen aufgrund der geringeren Reaktivität manchmal kein Ergebnis erhalten werden kann.^[122] Auch die Julia- und Peterson-Olefinierung sind Methoden, die hier zu nennen sind.^[123] Die Diastereoselektivität wird stark von den elektronischen Effekten der Substituenten beeinflusst.^[124] So wird bei Substituenten mit elektronenziehenden Effekten eher eine *E*-Selektivität beobachtet, wohingegen bei elektronenschiebenden Substituenten, wie es im *p*-Nitroacetophenon der Fall ist, die *Z*-Olefine gebildet werden.^[123]

Wittig-Reaktion

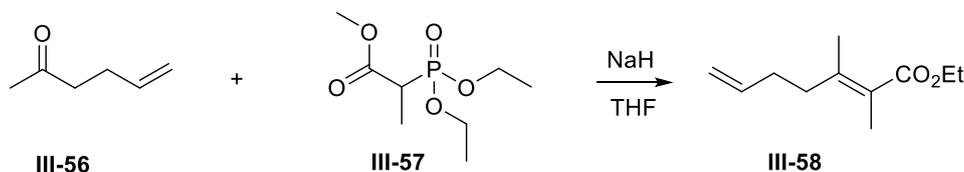


HWE-Reaktion

R¹ = R² = Alkyl, ArylR¹ > R²R³ = Alkyl, ArylR⁴ = EWG (CO₂R,
COR, CN, etc.)

Schema 40: Wittig-Reaktion führt in der Regel zu *Z*-Isomer und HWE-Reaktion zu *E*-Isomer R₁ und R₄ sollen beispielhaft die entscheidenden Reste darstellen.

Ein erst kürzlich veröffentlichtes Beispiel für ein erfolgreich synthetisiertes, tetrasubstituiertes Alken wurde von K. Mori beschrieben (**Schema 41**). Darin wird die Synthese des tetrasubstituierten Alkens **III-58**, ausgehend von 5-Hexen-2-on (**III-56**) durch Zugabe von NaH in THF mit einer Ausbeute von 95% und einem Isomerenverhältnis von *E/Z* von 1:1 beschrieben.^[125]



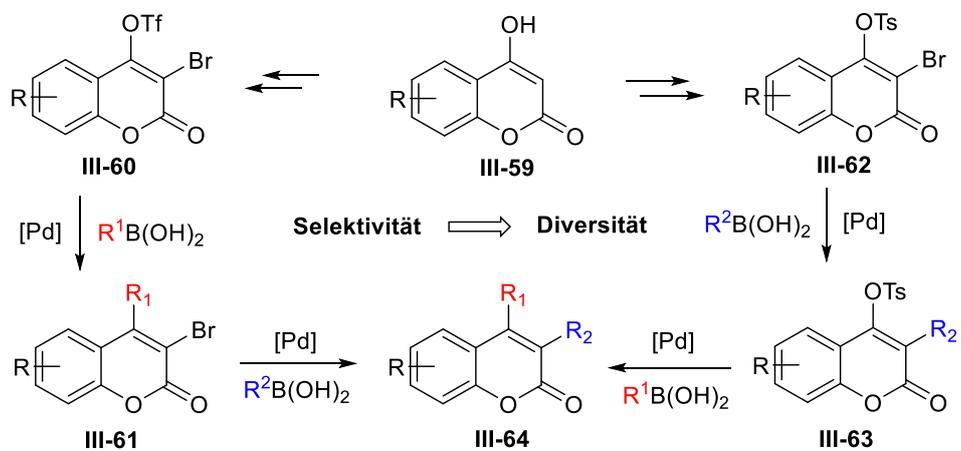
Schema 41: Synthese des tetrasubstituierten Alkens **III-58** nach K. Mori.^[125]

1.5.2 Kreuzkupplungen

Eine weitere Möglichkeit tetrasubstituierte Alkene zu synthetisieren, stellen die Kreuzkupplungen dar. Hierzu zählen unter anderem die Suzuki- und die Negishi-Kupplung.

J. Wu *et al.* veröffentlichten im Jahr 2007 eine Möglichkeit, Suzuki-Kupplungen selektiv an Triflaten oder Tosylaten, welche an Bromalkenen gebunden sind, durchzuführen. Es gelang ihnen, tetrasubstituierte Alkene, wie **III-64**, mittels palladiumkatalysierter Suzuki-Kupplungen herzustellen. Eine Übersicht der Ergebnisse ist in **Schema 42** dargestellt. Sie beschreiben zwei unterschiedliche Möglichkeiten, um mittels Suzuki-Kupplung neue Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen zu knüpfen. Auf der linken Seite in **Schema 42** ist die Synthese über ein Triflat beschrieben. Da das Triflat reaktiver als das Bromid ist, wird dieses zuerst substituiert, wobei anschließend die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung an C2 durch eine erneute Suzuki-Kupplung geknüpft werden kann. Durch einen Wechsel der Hydroxylschutzgruppe zum Tosylat kann die

Reihenfolge der zu kuppelnden C-Atome umgedreht werden, wodurch unterschiedlich substituierte Derivate zugänglich werden.^[126]



Schema 42: Beschreibung der Suzuki-Kupplung nach J. Wu *et al.*^[126]

2 Aufgabenstellung

Salvinorin A ist ein schon lange Zeit bekannter und hochwirksamer Naturstoff, welcher aus dem Azteken-Salbei isoliert werden kann. Wie sich herausstellte, ist das Salvinorin A die psychoaktive Substanz in dieser Pflanze. Auch bezüglich der analgetischen Eigenschaften zeigte das Salvinorin A positive Effekte. Da diese Wirkung aber nach maximal 10 Minuten rasant zum Ausgangspunkt zurückgeht, wird ein schneller Metabolismus von Salvinorin A vermutet.^[104,105] Es ist z.B. bekannt, dass eine chemische Modifikation an C-2 zu einer erhöhten Stabilität gegenüber Verstoffwechslung führt.^[93]

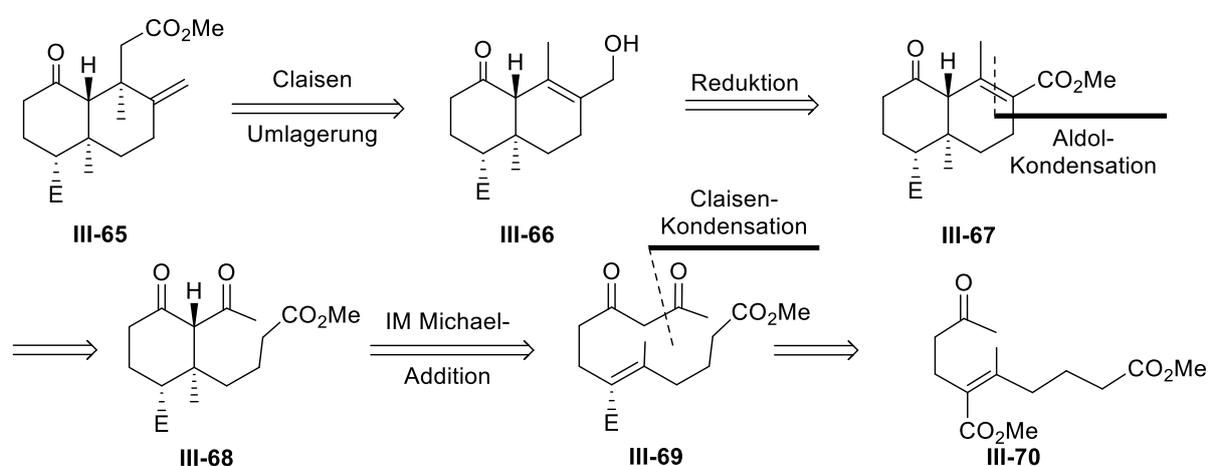
Naturstoffderivate sind ausschließlich über synthetische Wege zugänglich. Eine Totalsynthese stellt somit eine interessante Möglichkeit dar, um zum einen den Naturstoff in größeren Mengen, sowie weitere Strukturanaloga des Salvinorin A mit Modifikation an, beispielsweise C-2 zu erhalten. Erhaltene Derivate könnten nach Stabilität und biologischer Aktivität evaluiert werden, wodurch über Struktur-Aktivität-Beziehungen gegebenenfalls Leitmotive für neuartige Wirkstoffe erarbeitet werden können.

Ziel dieser Arbeit ist es, eine Synthesestrategie für das vollfunktionalisierte Decalin-Grundgerüst des Salvinorin A zu entwickeln, um an dessen Derivate zu gelangen. In **Schema 43** ist die retrosynthetische Analyse dieses Vorhabens dargestellt.

3 Ergebnisse und Diskussion

3.1 Retrosynthese der Kernstruktur III-65

In der Retrosynthese, dargestellt in **Schema 43**, soll die Kernstruktur **III-65**, die in der Hagewara-Route eine zentrale Zwischenstufe darstellt, von Salvinorin A durch eine Claisen-Umlagerung ausgehend von Alkohol **III-66** erhalten werden, welcher durch Reduktion des Esters **III-67** zugänglich wäre. Der Ringschluss zum Bicyclo[4.4.0]decan-Kern **III-67** könnte durch eine intramolekulare Aldol-Reaktion an Ester **III-68** erfolgen. Der erste Ringschluss zum Cyclohexanon-Derivat soll über eine intramolekulare Michael-Addition realisiert werden. Für die Synthese des hierfür nötigen 1,3-Diketons **III-69** wäre eine Claisen-Kondensation denkbar.

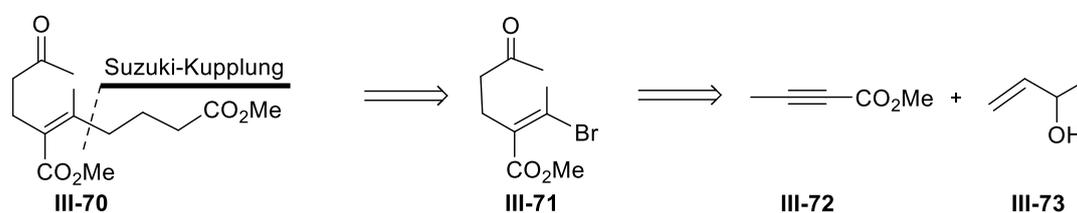


Schema 43: Retrosynthetische Betrachtung der Kernstruktur von Salvinorin A (**III-1**) nach Maier *et al.*

3.2 Synthese des vierfachsubstituierten Acrylats III-70

3.2.1 Synthesestrategie I über Palladium-katalysierte Kupplungsreaktion

3.2.1.1 Retrosynthetische Betrachtung

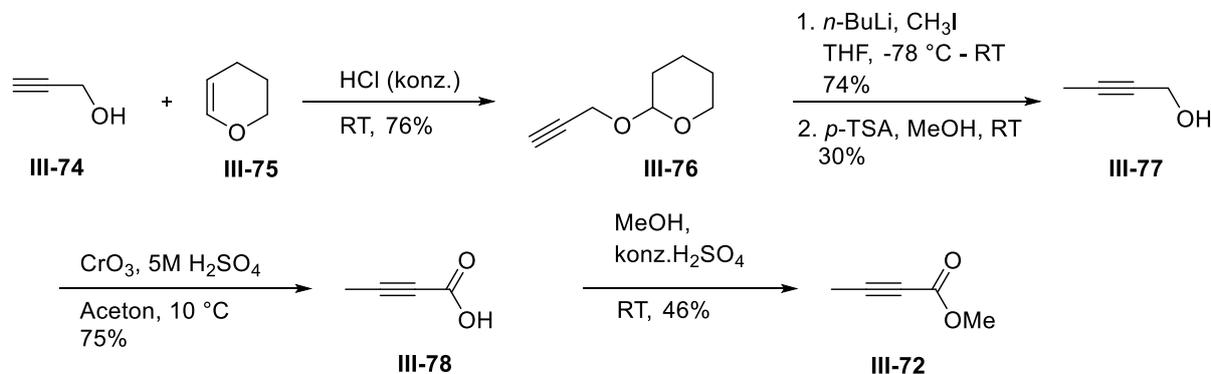


Schema 44: Retrosynthese des tetrasubstituierten Acrylats **III-70**.

In einer Veröffentlichung von H. Chen *et al.* aus dem Jahr 2012 wurde eine palladium-katalysierte Bromalkylierung von Alkinestern beschrieben.^[127] Da die Beispiele in der Veröffentlichung recht ähnlich zu dem für diese Synthese benötigten Acrylat **III-70** sind, wurde zunächst versucht, dieses unter den angegebenen Bedingungen herzustellen. Als Edukte für die

Synthese wurden der kommerziell erhältliche Allylkohol **III-73** und der Alkinester **III-72** eingesetzt. Da der Alkinester **III-72** mit einem Preis von 148 Euro pro 5 g recht teuer ist, wurde dieser aus ökonomischen Gründen selber synthetisiert.^[128]

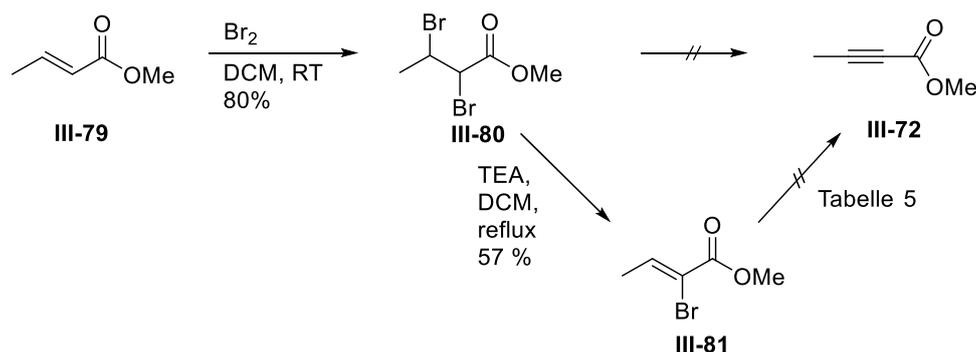
3.2.1.2 Synthese des Methyltetrolats (**III-72**)



Schema 45: Synthese von Methyltetrolat (**III-72**).

In **Schema 45** ist die Synthese des Alkinesters **III-72**, ausgehend von Propargylalkohol (**III-74**), dargestellt. Nach der Vorschrift von M. Hiersemann *et al.* wurde dafür zunächst der Propargylalkohol (**III-74**) mit Dihydropyran (**III-75**) geschützt. Anschließend kann mit *n*-BuLi an der Alkinfunktion deprotoniert werden, um durch eine S_N2-Reaktion mit Methyljodid die Kohlenstoffkette um ein Atom zu verlängern. Nach dem Aufreinigen des Rohprodukts mittels Flash-Säulenchromatographie konnte das Alkin in einer Ausbeute von 74% isoliert werden.^[129] Als nächster Schritt folgte die Entschützung der Alkoholfunktion zu Verbindung **III-77** mit *p*-Toluolsulfonsäure. Da aber der resultierende Alkohol recht flüchtig ist, wurden bei der Reinigung des Rohprodukts durch fraktionierte Destillation große Ausbeuteverluste verzeichnet. Trotz Kühlen der Vorlage konnten lediglich Ausbeuten von 30% erzielt werden.^[129] Die anschließende, inverse Jones-Oxidation mit CrO₃ lieferte dann die Carbonsäure **III-78**.^[130] Durch Veresterung mit Schwefelsäure in Methanol konnte der Alkinester **III-72** erhalten werden.^[131] Somit wurde das Methyltetrolat (**III-72**) über fünf Schritte mit einer Gesamtausbeute von 6% synthetisiert. Da diese Synthese sehr aufwendig ist und die Ausbeute auf Grund der hohen Verluste bei der Entschützung des Alkohols **III-77** nicht besonders hoch ist, wurde nach einem weiteren Zugang zu dieser Verbindung gesucht.

Ein zu Beginn vielversprechender Zugang stellte die Bromierung von Crotonsäuremethylester (**III-79**) mit anschließender, doppelter Dihydrobromierung dar (**Schema 46**). Die Bromierung zu **III-60** wurde zunächst nach der Vorschrift von R. G. Tyas *et al.* durchgeführt.



Schema 46: Versuche der Synthese von Methyltetrolat (**III-72**) ausgehend von Crotonsäuremethylester (**III-79**). Dafür wurde Crotonsäuremethylester (**III-79**) in Dichlormethan gelöst, mit Brom versetzt und über Nacht bis zum Entfärben gerührt.^[132] Die Dehydrobromierung mit Triethylamin in einem Schritt zum Alkin wurde von H.-U. Reissig *et al.* beschrieben.^[133] In unserem Fall konnte aber unter diesen Bedingungen auch nach längeren Reaktionszeiten (bis zu 3 Tage) und Erhöhung der Temperatur auf 40 °C nicht das gewünschte Produkt **III-72** erhalten werden. Stattdessen bildete sich ausschließlich das einfach dehydrobromierte Produkt **III-81** in einer Ausbeute von 57%. Mit dem auf diese Weise erhaltenen Methyl-2-Bromcrotonat (**III-81**) wurden nun einige Reaktionsbedingungen für die zweite Dehydrobromierung getestet, welche in **Tabelle 5** zusammengefasst sind.

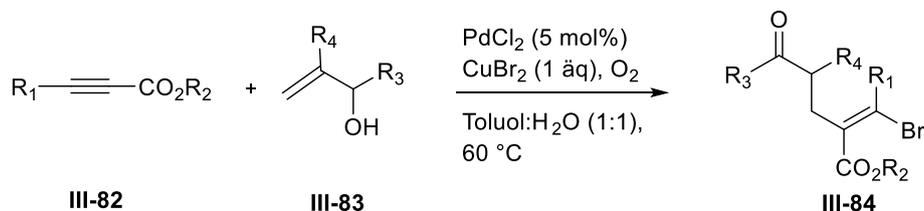
Tabelle 5: Reaktionsbedingungen zur Dehydrobromierung von **III-81**.

	Bedingungen	Ergebnis
a	III-81 , TBAF, DMF, 70 °C, 22 h ^[134]	Kein Umsatz
b	III-81 , NaH (2.5 äq), DMF, RT, 16 h ^[135]	Kein Umsatz
c	III-81 , NaH (2.5 äq), DMSO, RT, 16 h	Kein Umsatz
d	III-81 , NaH (2.5 äq), DMSO, 80 °C, 32 h	Kein Umsatz
e	III-81 , LDA, THF, RT, 16 h	Kein Umsatz

Bei der nach W. Yu *et al.* beschriebenen Eliminierung von Bromalkenen mit TBAF in DMF konnte in unserem Fall kein Umsatz festgestellt werden. Möglicherweise erschwert der fehlende Aromat in Nachbarschaft zum Alken, wie es in deren Veröffentlichung der Fall ist, die Reaktion.^[134] Auch die Eliminierung mit Natriumhydrid in DMF bzw. DMSO bei unterschiedlichen Temperaturen führte zu keinem Umsatz.^[135] Auch bei der abschließend durchgeführten Reaktion mit LDA in THF konnte keine Eliminierung beobachtet werden. Da es auf diese Weise nicht möglich war, den Alkinester **III-72** zu synthetisieren, wurde doch auf den zuvor beschriebenen Weg zurückgegriffen.

3.2.1.3 Palladium-katalysierte Bromalkylierung von Alkinestern

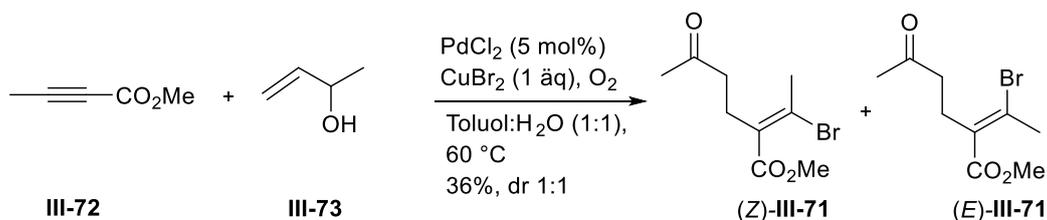
Nun konnten mit dem Methyltetrolat (**III-72**) erste Testreaktionen zur Untersuchung der Synthese des vierfachsubstituierten Acrylates **III-70** unternommen werden. In **Schema 47** ist die Reaktionsgleichung der von H. Chen *et al.* untersuchten, palladium-katalysierten Bromalkylierung von Alkinestern dargestellt.^[127]



Schema 47: Palladiumkatalysierte Bromalkylierung von Alkinestern nach H. Chen *et al.*^[127]

Als Katalysator verwenden H. Chen *et al.* Palladium(II)-chlorid. Dieses wird mit Kupfer(II)-bromid in einem Gemisch aus Wasser und Toluol gelöst und mit Methyltetrolat (**III-82**) und Allylalkohol **III-83** versetzt. Durch kontinuierliches Zuleiten von Sauerstoff mithilfe einer Kanüle und dem Erhitzen des Reaktionsgemisches auf 60 °C über Nacht wurden dann δ -Bromo- γ,δ -ungesättigte Carbonyle erhalten. Sie beschreiben für 20 unterschiedliche Beispiele Z-selektive Ausbeuten von 43-88%. Da die Beispiele sehr ähnlich zu dem in dieser Arbeit benötigten Bromalken **III-71** sind, schien diese eine sehr vielversprechende Möglichkeit für dessen Synthese zu sein.

Nach Umsatz des Methyltetrolats (**III-72**) mit dem kommerziell erworbenen Alkohol **III-73** konnte aber in unserem Fall lediglich eine Gesamtausbeute von 36% erzielt werden, wobei die *E*- und *Z*-Isomere mit einem Verhältnis von 1:1 erhalten wurden (**Schema 48**). Auch durch Verlängerung der Reaktionszeit auf bis zu 36 Stunden konnte die Ausbeute nicht gesteigert werden. Es war jedoch möglich, die *E*- und *Z*-Isomere säulenchromatographisch (PE/EA = 10:1) voneinander zu trennen.



Schema 48: Synthese des tetrasubstituierten Bromacrylates **III-71**.

In **Abb. 29** sind zum Vergleich die ¹H-NMR-Spektren der beiden Isomere dargestellt. In dem oberen, zum *Z*-Isomer gehörigen Spektrum sind die beiden Methylengruppen mit einer

Verschiebung von 2.57 ppm ineinander verschoben. Das untere Spektrum zeigt das *E*-Isomer, hier sind die Methylengruppen in zwei Signale aufgespalten. Dies lässt sich vermutlich auf den Einfluss des Brom-Atoms zurückführen.

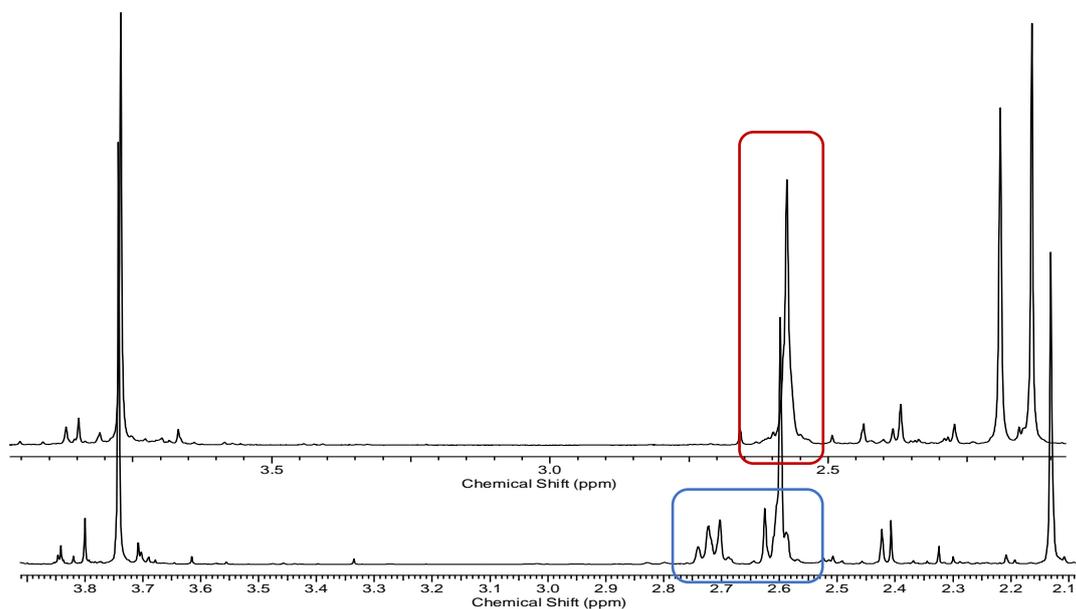


Abbildung 29: ^1H -NMR-Spektren des *Z*- (oben) und *E*-Isomers (unten).

Die Stereochemie wurde durch Aufnahmen von NOESY-Spektren der beiden Diastereomeren verifiziert. Dem NOESY-Spektrum von *Z*-III-71 in Abb. 29 ist zu entnehmen, dass eine Korrelation zwischen den Methylengruppen und beiden Methylgruppen besteht.

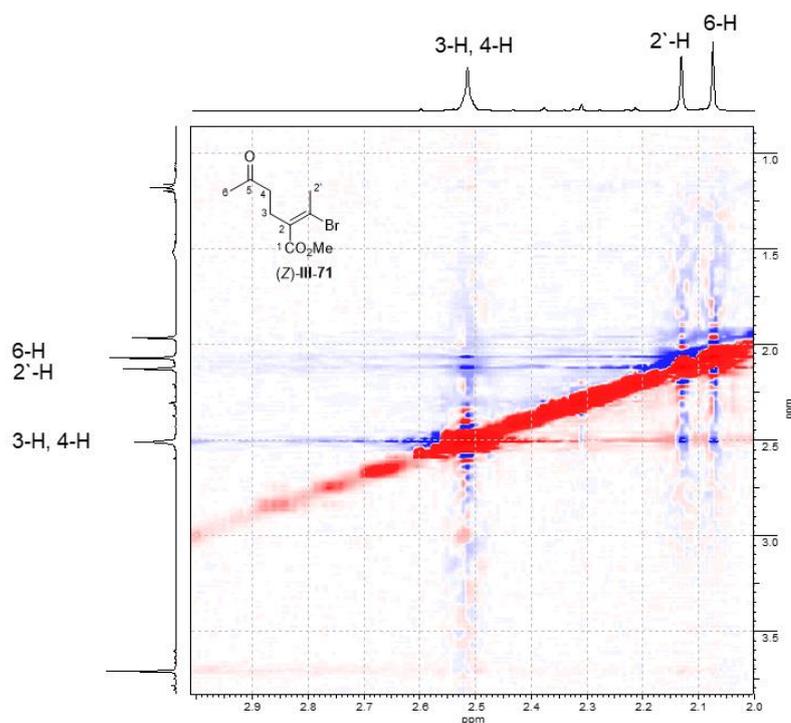
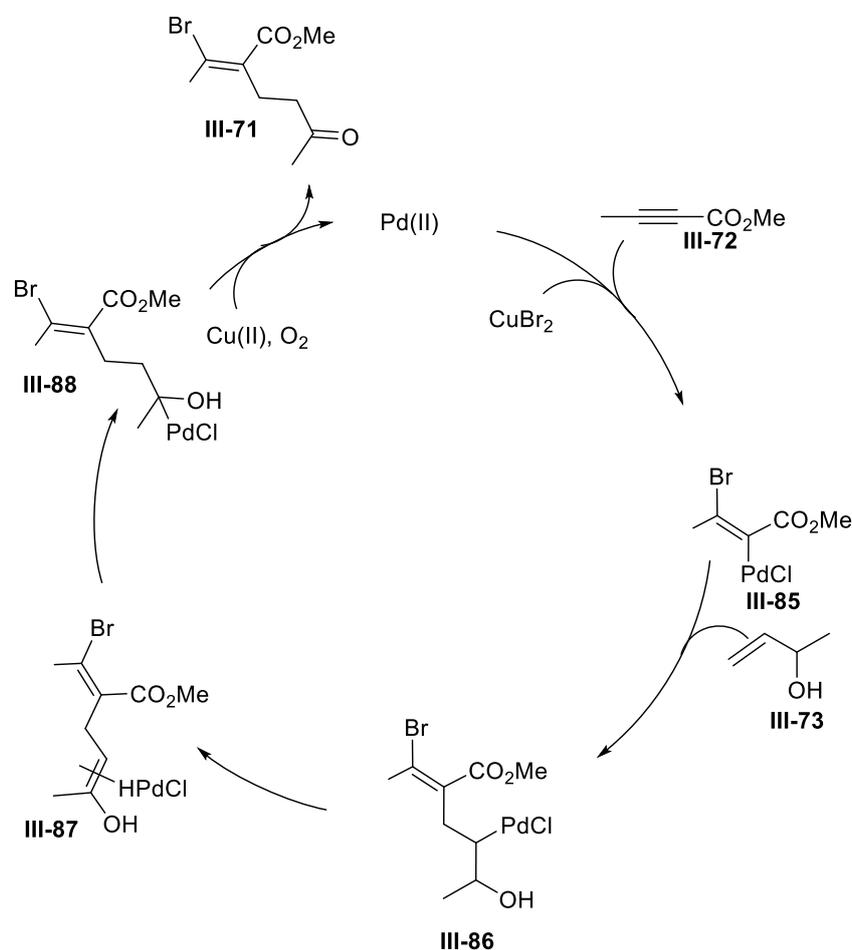


Abbildung 30: Ausschnitt aus dem NOESY-NMR-Spektrum des *Z*-Isomers.

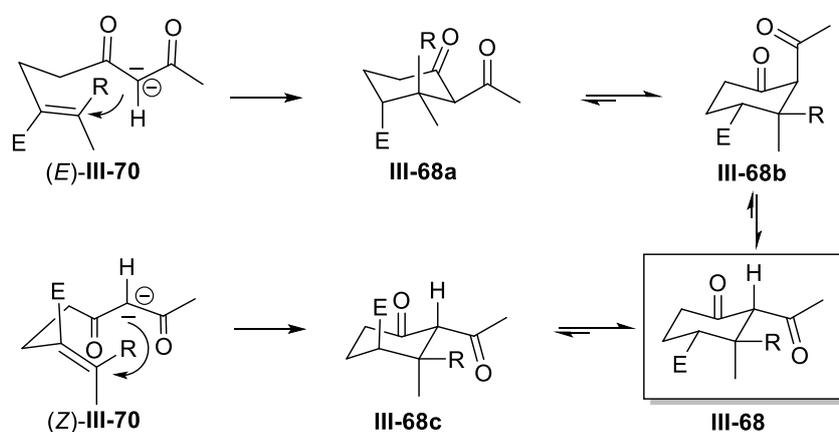
Da die dafür notwendige, geometrische Anordnung nur im Falle des *Z*-Isomeres möglich ist, wird davon ausgegangen, dass es sich bei dieser Verbindung um das *Z*-Isomer handelt. Im anderen NOESY-Spektrum ist diese Korrelation nicht erkennbar.

In **Schema 49** ist der von H. Jiang *et al.* vorgeschlagene Mechanismus^[127] an dem vorliegenden Beispiel angewandt worden. Im ersten Schritt wird aus dem Alkinester **III-72** *trans*-selektiv das (*E*)-Vinylpalladiumintermediat **III-85** gebildet. Anschließend folgt eine Mizoroki-Heck-Reaktion. Hierbei inseriert der Allylalkohol **III-73** in die Palladium-Kohlenstoff-Bindung. Nach einer β -H-Eliminierung wird das Intermediat **III-86** gebildet, aus welchem nach Reinsertion der Palladium-Hydrid-Spezies und abschließender reduktiven Eliminierung das Acrylat **III-88** gebildet wird. Der letzte Schritt läuft ähnlich einer Wacker-Oxidation ab, wobei die Palladium (II)-Spezies durch Sauerstoff und Kupferbromid regeneriert wird.



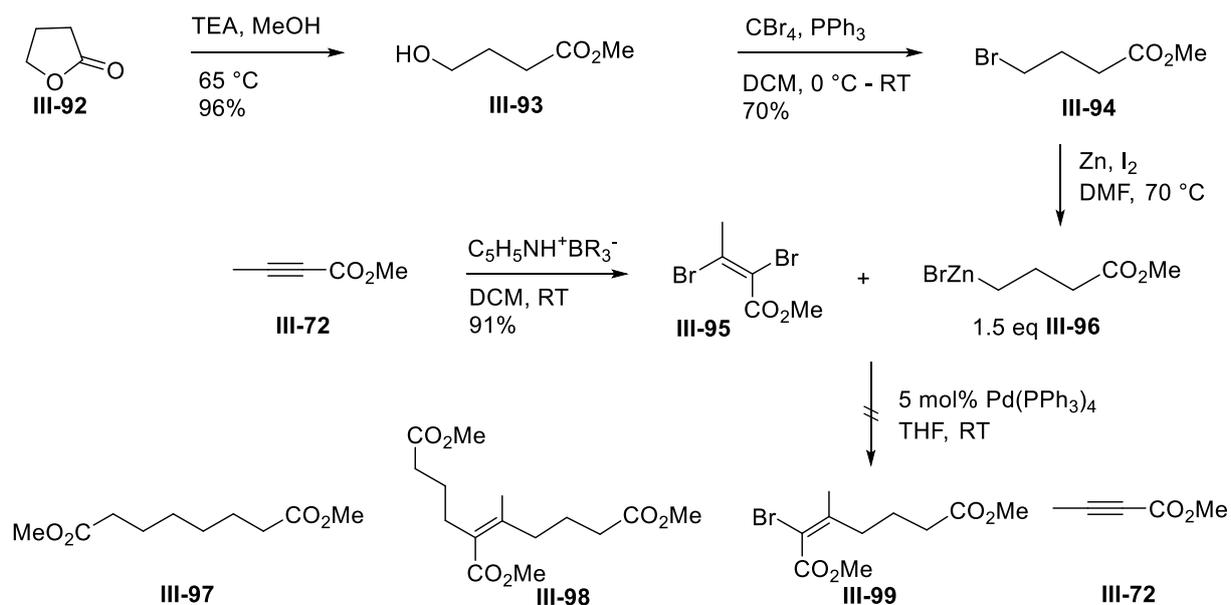
Schema 49: Von H. Jiang *et al.* vorgeschlagener Reaktionsmechanismus der palladiumkatalysierten Bromalkylierung von Alkinestern, am Beispiel unseres Moleküls.

Aufgrund des Entstehens der *E*- und *Z*-Isomere bei der Bromalkylierung wurden nochmals Überlegungen angestellt, ob es einen Unterschied macht, wenn das *E*- anstatt des *Z*-Isomers in der späteren intramolekularen Michael-Addition eingesetzt wird. In **Schema 50** sind die beiden Isomere *E*-**III-70** (oben) und *Z*-**III-70** (unten) mit den jeweiligen Sesselförmigen Zwischenstufen dargestellt. Durch intramolekulare Michael Addition an Isomer *E*-**III-70** würde zunächst **III-68a** erhalten werden, welches durch Änderung der Konformation zu **III-68b** und durch Epimerisierung schließlich zu **III-68** reagieren könnte. Das *Z*-**III-70** Isomer würde nach intramolekularer Michael Addition zunächst Verbindung **III-68c** bilden, welche dann zu **III-68** epimerisieren kann. Mit dieser Annahme wäre es prinzipiell egal ob das *Z*- oder das *E*-Isomer in der intramolekularen Michael-Addition eingesetzt werden würde, da beide Isomere zu **III-68** führen würden.



Schema 50: Sesselförmige Zwischenstufen der intramolekularen Michael-Addition an *E*-**III-70** und *Z*-**III-70** zu Cyclohexanon **III-68**.

Nach der Synthese des tetrasubstituierten Bromacrylats **III-70** soll nun die Suzuki-Kupplung nach der Vorschrift von J. R. Falck *et al.* erfolgen. Zunächst wird das hierzu benötigte Boran **III-90** aus 3-Butensäure (**III-89**) durch Veresterung mit Methyljodid und anschließendem Umsatz mit Pinakolboran und Wilkinson-Katalysator hergestellt (**Schema 50**). Die anschließende Suzuki-Kupplung wurde mit 10 mol% Pd(dppf)Cl₂, 2.4 äq Silberoxid und 2.4 äq Kaliumcarbonat in THF bei 80 °C durchgeführt.^[136] Nach 16 Stunden konnte jedoch nicht das gewünschte **III-70** isoliert werden.

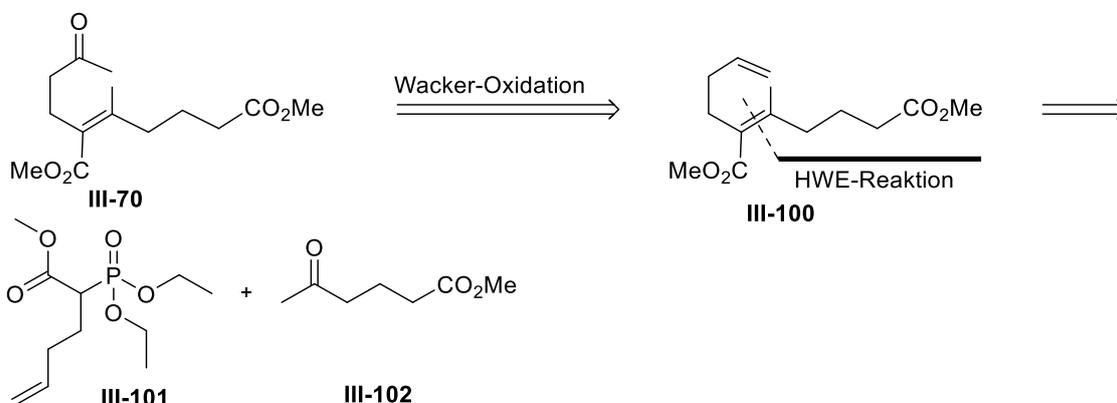


Schema 52: Palladium-Katalysierte Kreuzkupplung von Dibromalken **III-95** und Zinkhalogenorganyl **III-96**, mit den bei dieser Reaktion möglichen Nebenprodukten.

Um das Zinkhalogenorganyl **III-96** herzustellen, wurde zunächst γ -Butyrolacton (**III-92**) mittels Triethylamin in Methanol geöffnet.^[138] Durch eine Appel-Reaktion wird anschließend Bromid **III-94** erhalten. Damit kann nun unter Argon das Zinkhalogenorganyl **III-96** durch Einsatz von 1.5 äq Zink und 2.5 äq Iod hergestellt werden, welches ohne Isolation direkt weiter in der Kupplungsreaktion eingesetzt wird.^[139] Die für die Kupplungsreaktion benötigte Dibromalken-Verbindung **III-95** wird aus Methyltetrolat **III-72** und Pyridiniumbromid-perbromid in sehr guten Ausbeuten synthetisiert. Die anschließend Kreuzkupplung wurde mit 5 mol% $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ in THF durchgeführt.^[137] Es konnte aber in unserem Fall nicht das gewünschte Kupplungsprodukt erhalten werden, jedoch konnte ein Großteil der Edukte zurückgewonnen werden. Auf dem Dünnschichtchromatogramm wurden mehrere Komponenten beobachtet, von denen nach Aufnahmen der Analytik aber keine einem dieser Nebenprodukte oder des Produkts zugeordnet werden konnte. Da das Zinkhalogenorganyl **III-96** nur schwer analysiert bzw. isoliert werden kann und die zugegebene Menge bei geringen Ansatzgrößen nur sehr schwer exakt abmessbar ist, könnte hier eine mögliche Fehlerquelle liegen.

3.2.2 Synthesestrategie II über HWE-Reaktion

3.2.2.1 Retrosynthetische Betrachtung

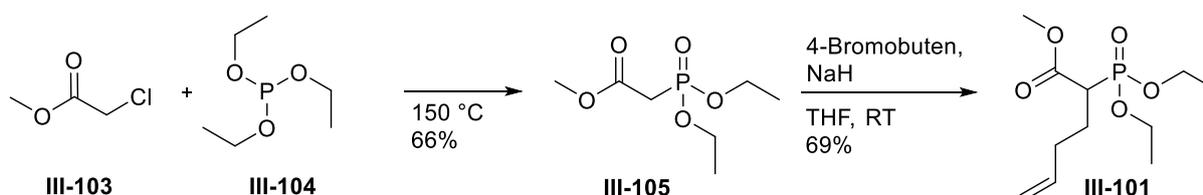


Schema 53: Retrosynthese des tetrasubstituierten Acrylats **III-70** über eine Horner-Wadworths-Emmons-Reaktion.

In **Schema 53** ist eine weitere Retrosynthese des Fragments **III-70** dargestellt, welches in dieser über eine HWE-Reaktion hergestellt werden soll. Der Umsatz des HWE-Reagenzes **III-101** mit Methyl-5-oxohexanoat (**III-102**) soll dabei direkt zum tetrasubstituierten Acrylat **III-100** führen, welches durch Wacker-Oxidation zum Keton **III-70** oxidiert werden könnte.

3.2.2.2 HWE-Reaktion

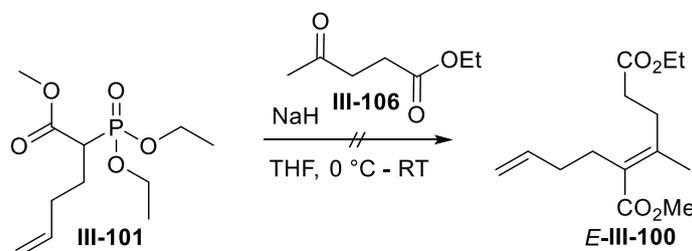
Als erstes wurde hierzu das HWE-Reagenz **III-101** nach der Vorschrift von S. Englard *et al.* aus dem Jahre 1990 synthetisiert.^[140] Mittels der Michaelis-Arbuzov-Reaktion, welche zur Synthese von Phosphonsäureestern dient, konnte **III-105** in moderaten Ausbeuten von 66% erhalten werden. Danach folgte eine Alkylierung des Horner-Wadsworth-Emmons-Reagenzes mit 4-Brom-1-buten, wodurch **III-101** in einer Ausbeute von 69% synthetisiert werden konnte (**Schema 54**).



Schema 54: Synthese des HWE-Reagenzes **III-101**.

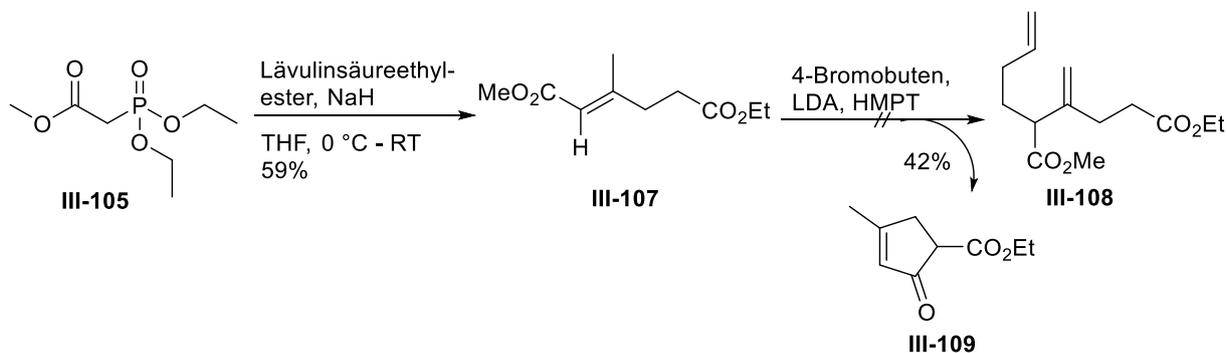
Nach der erfolgreichen Synthese des HWE-Reagenzes **III-101** konnten nun Testreaktionen zur Herstellung des Acrylats **III-100** durchgeführt werden. Aus ökonomischen Gründen wurde dazu zunächst Lävulinsäureethylester (**III-106**) anstatt Methyl-5-oxohexanoat (**III-102**)

verwendet. Die Reaktion wurde nach der Vorschrift von K. Mori durchgeführt.^[125] Das verwendete NaH wurde zunächst unter Schutzgasatmosphäre dreimal mit Pentan gewaschen und anschließend in abs. THF suspendiert. Bei Zugabe des HWE-Reagens wird dieses unter heftiger Gasentwicklung deprotoniert. Dann erfolgte die Zugabe von Lävulinsäureethylester (**III-106**) und das Reaktionsgemisch wurde drei Tage bei RT gerührt.



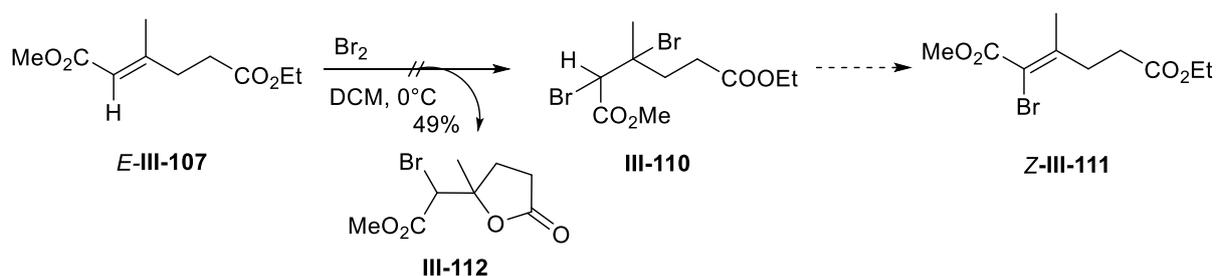
Schema 55: HWE-Reaktion zum tetrasubstituierten Acrylat **III-100**.

Nach Aufarbeiten der Reaktion konnten allerdings ausschließlich die Edukte isoliert werden. Im Unterschied zu K. Mori, welcher im HWE-Reagenz anstatt des längeren Alkyl-Rests eine Methylgruppe verwendet, ist der sterische Anspruch des HWE-Reagenzes in unserem Fall höher. Aufgrund dessen ist eine Reaktion mit dem Lävulinsäureethylester (**III-106**) möglicherweise ungünstig. Eine andere Erklärung für dieses Ergebnis wäre der elektronische Einfluss des Esters, welcher möglicherweise durch die elektronenziehende Estergruppe das Anion stärker stabilisiert. Um dies zu prüfen wurde das HWE-Reagenz **III-105** mit dem Lävulinsäureethylester (**III-106**) unter denselben Reaktionsbedingungen umgesetzt. Somit ist es gelungen, dass dreifach substituierte Acrylat **III-107** zu erhalten. Nach H. Marschall-Weyerstahl *et al.* ist es möglich, aus solchen Acrylaten über eine Alkylierung zum terminalen Olefin **III-108** zu gelangen.^[141] Dieses kann dann durch Isomerisierung mit Natriummethylat selektiv zurück zum internen Olefin reagieren. Aufgrund der Zugabe von LDA kam es aber in diesem Fall zu einer Dieckmann-Kondensation, wodurch sich das Enon **III-109** mit einer Ausbeute von 42% gebildet hat.



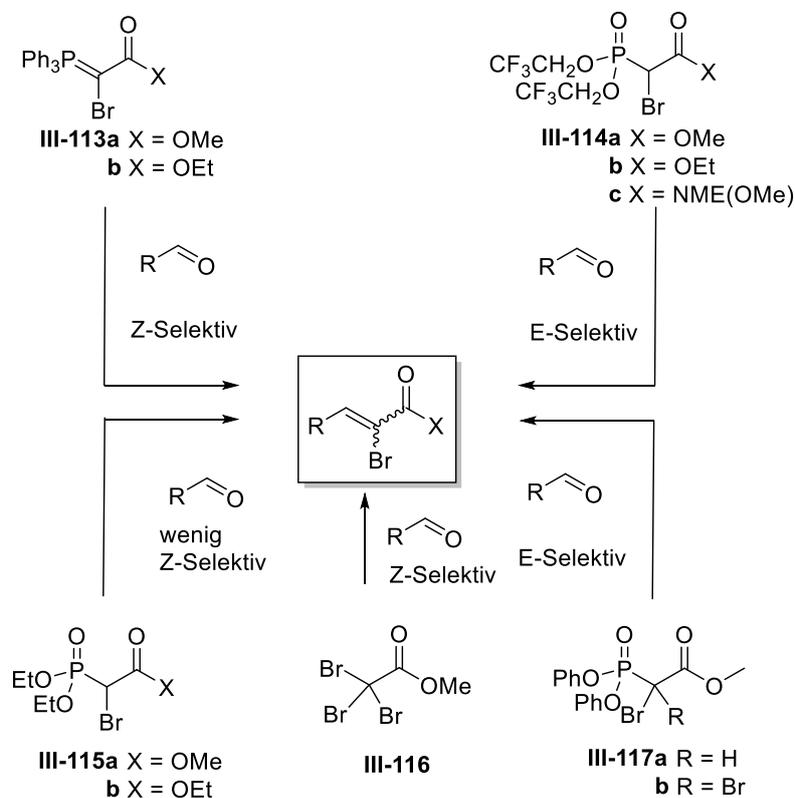
Schema 56: Synthese des trisubstituierten Acrylats **III-107** und weitere Umsetzung mit LDA und 4-Brombuten.

Infolge dieser Umstände war eine weitere Überlegung, die Doppelbindung des Alkens **III-107** zuerst zum Dibromdiester **III-110** zu bromieren, um anschließend eine Eliminierung zum Vinylbromid **III-111** durchführen zu können. Hierzu wurde eine Vorschrift von L. Duhamel *et al.* gewählt, welcher ähnliche Alkene bromierte.^[142] Das Reaktionsschema ist in **Schema 57** abgebildet. Beim Versuch, das Dibromalkan **III-110** zu erhalten, bildete sich aber stattdessen das Lacton **III-112**. Dies lässt sich mit großer Wahrscheinlichkeit durch einen Angriff des Carboxylats am Bromonium-Ion erklären. Daher konnte die anschließende Eliminierung zur Verbindung **III-111** nicht untersucht werden.



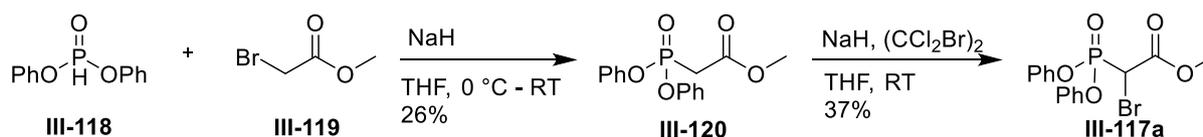
Schema 57: Versuch zur Bromierung des trisubstituierten Acrylats **III-107**.

In einer Veröffentlichung aus dem Jahr 2004 beschrieben R. Brückner *et al.* die *E*- und *Z*-Selektivität von unterschiedlichen HWE-Reagenzien. In **Schema 58** ist eine Zusammenfassung der möglichen HWE- und Wittig-Reagenzien der dazugehörigen Selektivitäten dargestellt.^[143]



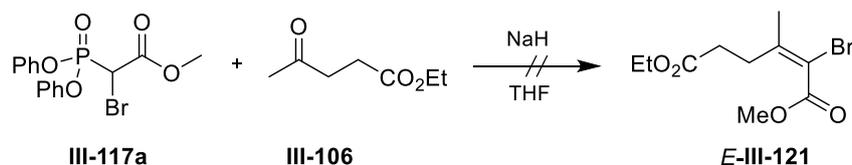
Schema 58: Übersicht über die verschiedenen Wittig- bzw. HWE-Reaktionen nach R. Brückner *et al.*^[143]

Die Ergebnisse von R. Brückner *et al.* sind in **Schema 58** rechts unten beschrieben. Es gelang ihnen, durch bromierte Ando-Phosphonate *E*-selektiv Bromalkene herzustellen. Allerdings ging es in dieser Veröffentlichung ausschließlich um dreifachsubstituierte Alkene. Nichtsdestotrotz wurde auch diese Methode getestet. In **Schema 59** ist die von uns durchgeführte Synthese des Ando-Reagenzes nach der verbesserten Vorschrift von R. Brückner *et al.* abgebildet.



Schema 59: Synthese des Ando-Reagenzes **III-117a** nach R. Brückner *et al.*

In unserem Fall wurde ausschließlich Verbindung **III-117a** erhalten. Die beschriebene Dibrom-Komponente **III-117b** konnte nicht beobachtet werden.

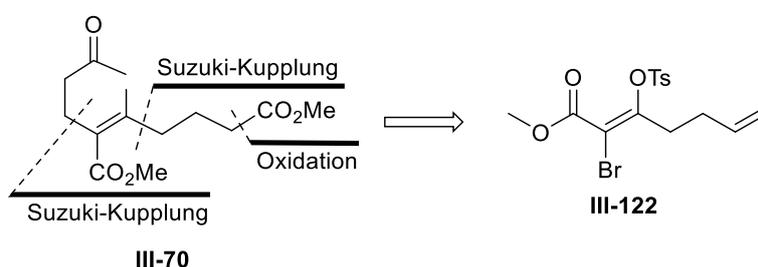


Schema 60: HWE-Reaktion mit Ando-Reagenz.

Durch Umsatz des Ando-Reagenzes mit dem Lävulinsäureethylester (**III-106**) konnte jedoch das Bromalken **III-121** nicht isoliert werden. Da von R. Brückner *et al.* ein Umsatz des HWE-Reagenzes mit Aldehyden untersucht wurde, könnte eine Begründung hierfür die geringere Reaktivität von Ketonen sein. Es gelang trotz der vielen unterschiedlichen Überlegungen und Umwege nicht mittels der HWE-Reaktion eine geeignete Synthese für das tetrasubstituierte Acrylat **III-70** zu finden, weshalb eine dritte Synthesestrategie herangezogen werden musste.

3.2.3 Synthesestrategie III über Suzuki-Kupplung

3.2.3.1 Retrosynthetische Betrachtung

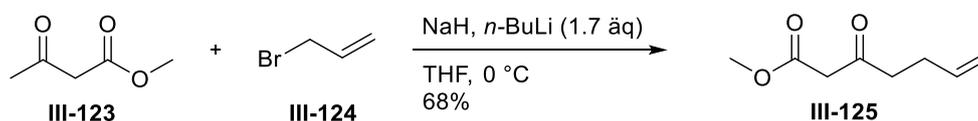


Schema 61: Retrosynthetische Analyse des tetrasubstituierten Acrylats **III-70**.

Eine weitere denkbare Synthesestrategie beinhaltet die Darstellung des tetrasubstituierten Acrylats **III-70** durch das Durchführen zweier Suzuki-Kupplungen (**Schema 61**) an Tosylat (**III-122**). Die Ester-Funktion, die in der vorherigen Synthese zum Lacton **III-112** führte, könnte zum Schluss über eine Wacker-Oxidation mit anschließender Oxidation der Ketofunktion z.B. durch Bayer-Villiger-Oxidation etabliert werden.

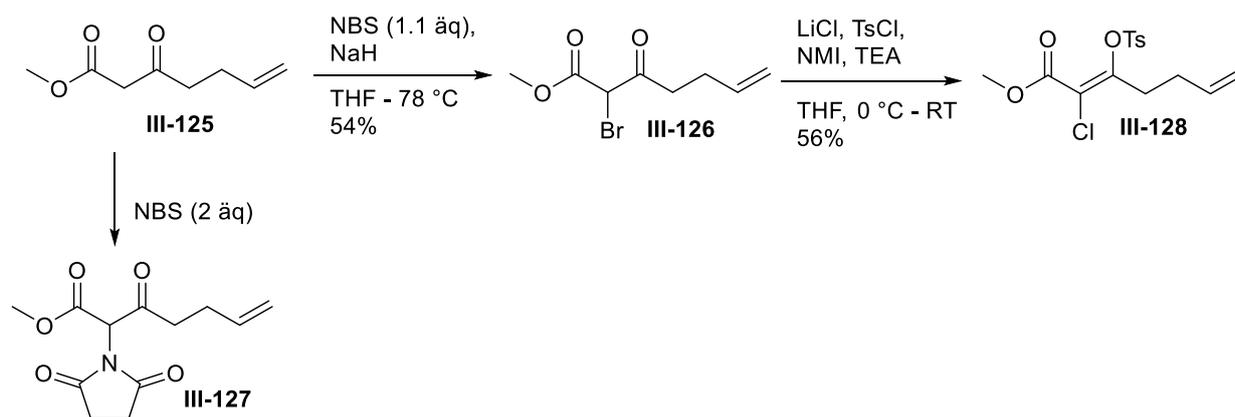
3.2.3.2 Synthese von Tosylat **III-128**

In **Schema 62** ist die Synthese des für diese Synthesestrategie benötigten β -Ketoesters **III-125** dargestellt. Dieses wurde durch Alkylierung des Acetessigesters **III-123** nach der Vorschrift von M. D. Keränen *et al.* in einer Ausbeute von 68% hergestellt.^[144]



Schema 62: Synthese des β -Ketoesters **III-125** aus dem Acetessigesters **III-123**.

Im darauf folgenden Schritt wird mit NBS in α -Position nach der Vorschrift von J. Hempel *et al.* bromiert (**Schema 63**).^[145] Bei der ersten Durchführung dieser Reaktion konnte aber nicht das gewünschte Bromid **III-126**, sondern ausschließlich die Verbindung **III-127** isoliert werden. Eine mögliche Erklärung für diese Beobachtung ist folgende: Im ersten Schritt greift das gebildete Carbanion am NBS an, wodurch sich die gewünschte α -Halogenverbindung bildet. Diese eignet sich sehr gut für einen nucleophilen Angriff. Somit kann es zu einem Angriff des nucleophilen Succinimid-Anions an der α -Halogenverbindung und zum Austritt des Bromids als Abgangsgruppe kommen. Nach erneutem Durchführen war es dann tatsächlich möglich, das Bromid **III-126** in einer Ausbeute von 54% zu erhalten. Verändert wurden ausschließlich die zugegebenen Äquivalent an NBS von 2 auf 1.1.



Schema 63: Reaktion des β -Ketoesters **III-125** zu Tosylat **III-128**.

In **Abb. 30** ist ein Ausschnitt der olefinischen Protonen des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums der zwei entstandenen Verbindungen **III-127** (oben) und **III-126** (unten) dargestellt. Die Verschiebung des verbleibenden α -Proton an **III-127** liegt bei 5.26 ppm, die des Bromids **III-126** bei 4.79 ppm. Dieser Unterschied in der Verschiebung lässt sich vermutlich durch die unterschiedlichen elektronischen Effekte der beiden Substituenten begründen.

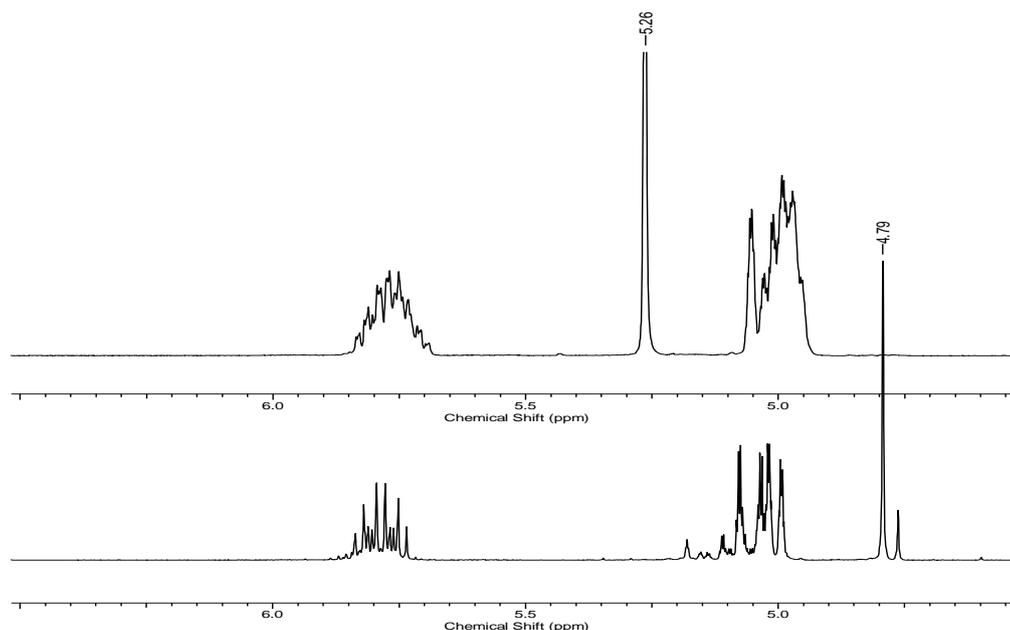
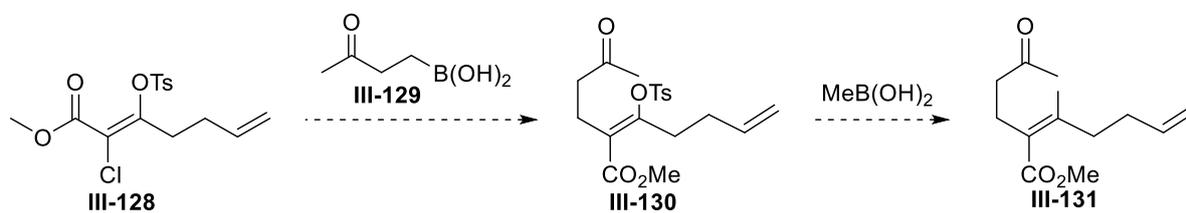


Abbildung 31: Ausschnitt des olefinischen Bereichs aus den beiden $^1\text{H-NMR}$ -Spektrn von **III-127** (oben) und **III-126** (unten).

Anschließend wurde das Tosylat **III-128** nach einer Vorschrift von T. Shinada *et al.* in Ausbeuten von 56% synthetisiert.^[146] Allerdings stellte sich bei der Analyse durch Massenspektrometrie heraus, dass das Bromid durch ein Chlorid-Atom ersetzt worden ist, was aber für die anschließende Suzuki-Kupplung keinen Unterschied machen sollte. Diese könnte nach der Vorschrift von J. Wu *et al.* durchgeführt werden. Wie in Abschnitt 1.5.2 beschrieben wurde, müsste dazu zuerst die Kupplung am Chlorid **III-128** unternommen werden. Als

Kupplungsreagenz wäre Boronsäure **III-129**, welche aus Methylvinylketon nach der Vorschrift von J. R. Falck *et al.* hergestellt werden könnte, möglich. Als Zweites könnte auch eine Kupplung mit der kommerziell erwerblichen Methylboronsäure am Tosylat **III-130** denkbar sein.

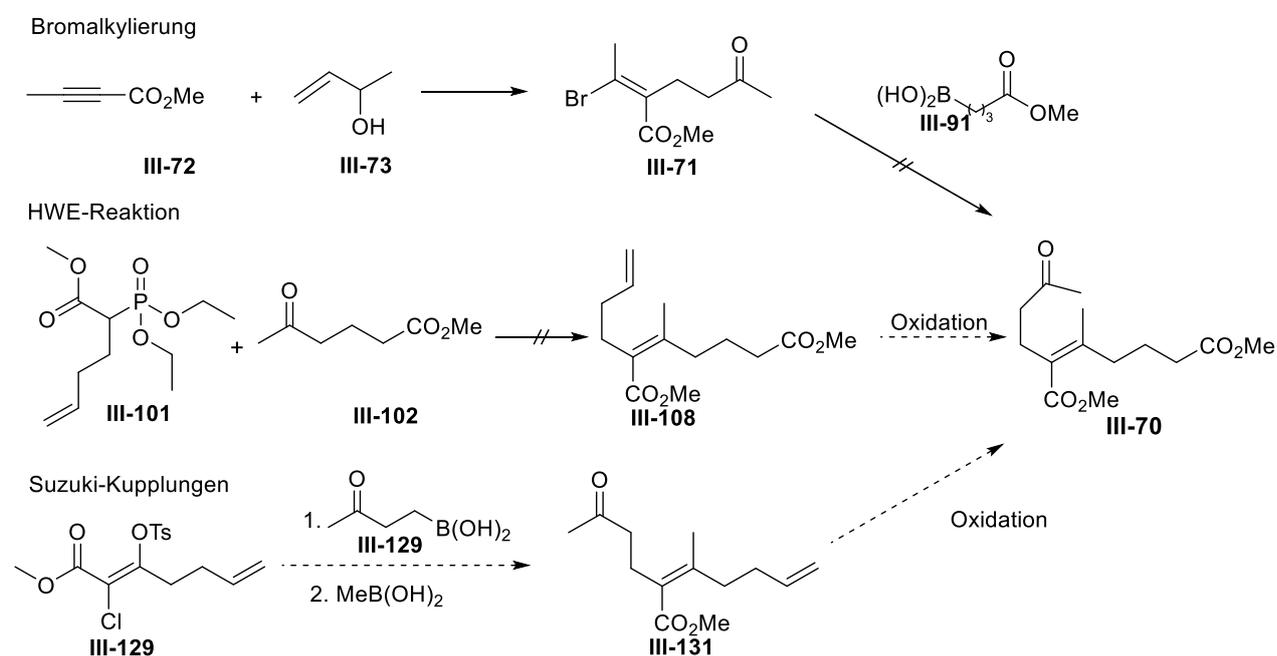


Schema 64: Vorschlag zur Durchführung der Suzuki-Kupplung am Tosylat **III-128**.

4 Zusammenfassung und Ausblick

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Im Rahmen dieser Arbeit wurden drei unterschiedliche Versuche unternommen, das tetrasubstituierte Acrylat **III-70** zu synthetisieren. Die erste Synthesestrategie erfolgte über eine Bromalkylierung von Methyltetrolat **III-72** und Alkohol **III-73**. Als nächstes wurde eine Synthese mittels HWE-Reaktion untersucht und zuletzt wurden Versuche zum Aufbau des Acrylats **III-70** über Suzuki-Kupplungen unternommen. In **Schema 65** ist eine Übersicht über diese Synthesestrategien dargestellt.

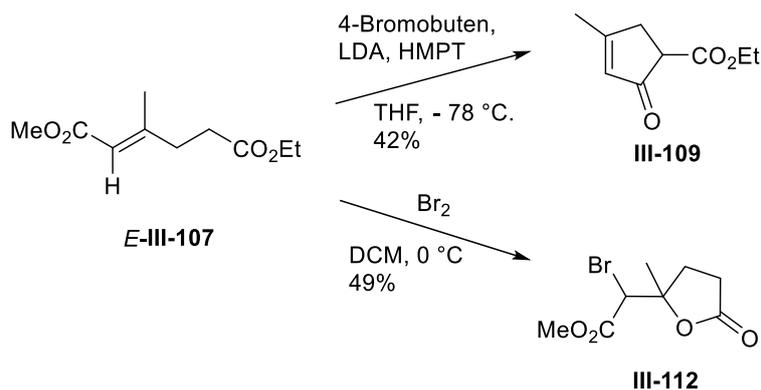


Schema 65: Übersicht der drei in dieser Arbeit untersuchten Synthesestrategien zu **III-70**.

In der ersten Synthesestrategie sollte **III-70** über eine palladiumkatalysierte Bromalkylierung von Alkinestern mit anschließender Suzuki-Kupplung erhalten werden. Das Bromalken **III-71** konnte nach der Vorschrift von Chen *et al.* erfolgreich synthetisiert werden.^[127] Die Ausbeute lag dabei in unserem Fall aber lediglich bei 36% mit einem Isomerenverhältnis von *E* zu *Z* von 1:1. Von Chen *et al.* wird die Bildung des anderen Isomers nicht beschrieben, weshalb die Frage, ob auch hier das andere Isomer als Nebenprodukt entsteht oder nicht ungeklärt bleibt. Es war auch nach mehrmaliger Durchführung und Variation der Reaktionsbedingungen nicht möglich, die Ausbeute zu verbessern. Das Entstehen der beiden Isomere spielt vermutlich keine Rolle, da sowohl das *Z*- als auch das *E*-Isomer nach der intramolekularen Michael Addition das gleiche Ergebnis liefern würden. Die Boronsäure **III-91** konnte in guter Ausbeute hergestellt werden. Darauffolgend durchgeführte Suzuki-Testreaktionen führten aber schlussendlich nicht

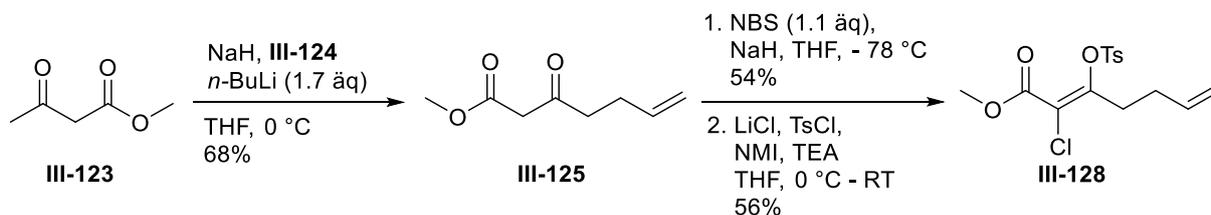
zum tetrasubstituierten Acrylat **III-70**. Da in unserem Fall die Ausbeute der palladiumkatalysierte Bromalkylierung sehr gering sowie das Edukt relativ teuer und schwierig zu synthetisieren ist, wurde diese Synthesestrategie verworfen.

Eine weitere Möglichkeit zur Synthese von Alkenen bietet die Horner-Wadworth-Emmons-Reaktion. Hier konnte das HWE-Reagenz in guten Ausbeuten nach der Vorschrift von S. England *et al.* synthetisiert werden.^[140] Die darauffolgende Umsetzung mit dem Lävulinsäureethylester (**III-106**) stellte sich dann aber als nicht erfolgreich heraus. Vermutet wird, dass aufgrund der sterischen Hinderung keine Reaktion möglich ist. Um diese Vermutung zu bestätigen, wurde der Lävulinsäureethylester (**III-106**) mit dem Phosphonat **III-105** umgesetzt. Hier fand jetzt die gewünschte HWE-Reaktion zum trisubstituierten Acrylat **III-107** statt. Somit scheint bestätigt zu sein, dass wohl die sterische Hinderung die zuvor unternommene HWE-Reaktion verhindert. Nach Synthese des Acrylats **III-107** wurde versucht, dieses zur tetrasubstituierten Zielverbindung zu überführen (**Schema 66**). Hierzu wurde zunächst der Versuch unternommen, 4-Brombuten an das Alken zu addieren, wodurch das terminale Alken **III-108** erhalten werden soll, welches anschließend wieder zum thermisch stabileren, internen Alken isomerisiert werden könnte.^[147] In unserem Fall kam es aber schon im ersten Schritt zu einer Dieckmann-Kondensation, wodurch der β -Ketoester **III-109** entstand. Der Versuch, das trisubstituierte Acrylat **III-107** zunächst zu bromieren und anschließend in β -Position eine Dehydrobromierung durchzuführen, um dann in α -Position eine Suzuki-Kupplung durchzuführen, scheiterte am vermutlichen Angriff der Estergruppe am intermediären Bromoniumion, wodurch sich ein α -Bromlacton **III-112** gebildet hat. Als nächstes wurde die von R. Brückner *et al.* beschriebene Reaktion von Carbonylen mit Ando-Reagenzien untersucht. Nach Umsatz des Ando-Reagenz (**117a**) mit Lävulinsäureethylester (**III-106**) konnte jedoch keine Reaktion beobachtet werden. Da somit auch diese Synthesestrategie nicht zielführend zu sein schien, wurde die dritte Synthesestrategie angegangen.



Schema 66: Ergebnisse des Versuchs Acrylat **III-107** in Verbindung **III-70** umzuwandeln.

In der nun letzten Synthesestrategie dieser Arbeit wurde untersucht, ob die Synthese des tetrasubstituierten Acrylats **III-70** durch zwei aufeinanderfolgende Suzuki-Kupplungen, ausgehend vom β -Ketoester **III-125**, zu bewerkstelligen ist. Dazu konnte aus dem β -Ketoester **III-125**, welches aus Acetessigester **III-123** synthetisiert wurde, zunächst das Bromid und anschließend das Tosylat **III-128** hergestellt werden.

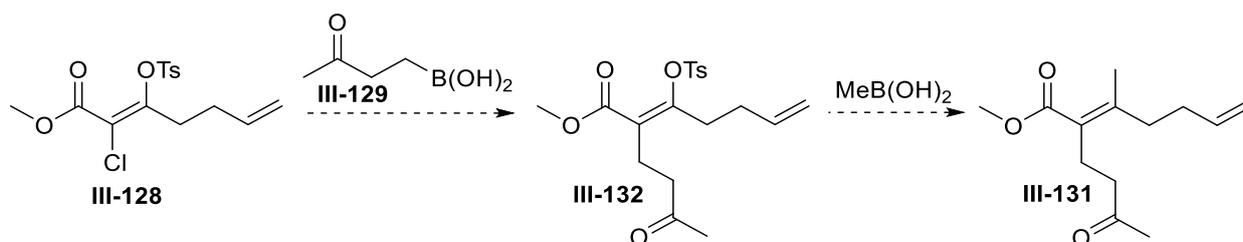


Schema 67: Synthese des Tosylats **III-128** über β -Keto-Ester **III-125**.

Nach genauerer Analyse konnte vermutlich aufgrund eines Halogen-Halogen-Austausches nicht das Bromid **III-122**, sondern das Chlorid **III-128** erhalten werden. Die darauffolgende Suzuki-Kupplung wurde in dieser Arbeit nicht untersucht. Es konnte jedoch eine einfache und kurze Synthese des Tosylats **III-128** entwickelt werden, die relativ günstig unbedenklich ist.

4.2 Ausblick

Das Tosylat **III-128** stellt eine vielversprechende Ausgangsverbindung für die darauffolgenden Suzuki-Kupplungen dar. Nach J. Wu *et al.* würde dazu zunächst an der Stelle des Chlorids gekuppelt werden. Als Kupplungsreagenz wäre die Boronsäure **III-129** denkbar. In der darauffolgenden Kupplung könnte dann die Tosylatfunktion durch Einsatz der Methboronsäure substituiert werden (**Abb. 68**).



Schema 68: Denkbare Suzuki-Kupplungen am Tosylat **III-128**.

Vermutlich wäre es aufgrund der in 3.2.2.2 beschriebenen Gründe egal welches der beiden Isomere (*E/Z*) erhalten bzw. welches später in der IM eingesetzt wird, was es aber zu überprüfen und zu beweisen gilt.

Kapitel IV: Experimenteller Teil

1.1 Arbeitstechniken

1.1.1 Chemikalien und Lösungsmittel

Die für diese Arbeit verwendeten Feinchemikalien wurden bei *abcr*, *Alfa Aesar*, *AppliChem*, *Acros Organics*, *Carbolution Chemicals*, *Merck*, *Roth*, *Sigma Aldrich* und *TCI Europe* erworben und wenn nicht anderes angegeben ohne weitere Aufreinigung verwendet. Die eingesetzten Lösungsmittel wurden zuvor destilliert. Der Siedebereich des verwendeten Petrolethers lag zwischen 40 °C und 60 °C, der destillierte Diethylether wurde über KOH-Plätzchen gelagert. Das Absolutieren der Lösungsmittel erfolgte nach gängigen Methoden. Dabei wurde THF und Diethylether über Natrium und Benzophenon destilliert. Zum Trocknen von N,N-Dimethylformamid, Dichlormethan, DCE, Triethylamin und Pyridin wurden diese nach Trocknen über CaH₂ destilliert. Methanol und Ethanol wurden mittels Mg-Spänen absolutiert. Es wurde geglühtes und Celite der Firma *AppliChem* verwendet.

1.1.2 Arbeitstechniken

Alle luft- oder feuchtigkeitsempfindlichen Reaktionen wurden unter Stickstoff- oder Argonatmosphäre in absoluten Lösungsmitteln durchgeführt. Die verwendeten Glasgeräte wurden vor Gebrauch über Nacht im Trockenschrank bei 75 °C gelagert. Die Reaktionsapparatur wurde, dreimalig, mittels einer Ölvakuumpumpe evakuiert (10⁻¹ mbar) und anschließend mit Schutzgas geflutet. Lösungsmittel und flüssige Substanzen wurde meist mittels einer Spritze oder im Falle größerer Mengen durch einen Teflonschlauch über Gummisepten zugegeben. Hochviskose Öle und Feststoffe wurden eingewogen und anschließend, wie oben beschrieben, inertisiert.

1.2 Spektroskopie und Analytik

1.2.1 Dünnschichtchromatographie

Zur Reaktionskontrolle, Reinheitsprüfung und präparative Dünnschichtchromatographie wurden DC-Fertigfolien POLYGRAM SIL G/UV254 verwendet. Zur Detektion wurden die Platten mittels UV-Licht bei 254 nm beleuchtet und mithilfe von Tauchreagenzien und anschließendem Erhitzen mit einem Heißluftföhn angefärbt.

Cer-Ammoniummolybdat-Lösung:

2.5 g $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24}$ und 1.0 g $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$ in 100 ml 10%-ige Schwefelsäure gelöst.

Kaliumpermanganat-Lösung:

4.0 g KMnO_4 und 20 g Na_2CO_3 in 400 ml Wasser gelöst.

1.2.2 Flash-Säulenchromatographie

Für die Flash-Säulenchromatographie wurde die Vorschrift von Still *et al.* verwendet.^[148] Das hierzu verwendete Kieselgel 60 M, 0.04–0.063 mm wurde von der Firma Macherey & Nagel GmbH & Co. KG bezogen. Die jeweiligen Laufmittelgemische sowie die R_f -Werte sind bei den Reaktionen angegeben. Der für das säulenchromatographische Aufreinigen angelegte Druck lag bei 0.5 bar. Für sehr kleine Mengen (< 15 mg) wurde eine Pasteur-Pipette als Säule verwendet und mittels eines etwas größeren Pipetten-Hütchens der Druck erzeugt.

1.2.3 Massenspektrometrie

Die hochauflösenden Massenspektren wurden von der Abteilung für Massenspektrometrie am Institut für organische Chemie der Eberhard Karls Universität gemessen und ausgewertet. Die Messungen erfolgten durch Elektronenspray-Ionisation (ESI) an einem APEX II FT-ICR-HRMS- oder einem maXis 4G TOF HRMS-Gerät der Firma Bruker Daltonics. Angegeben sind sowohl die berechnete als auch die gemessene Masse.

1.2.4 Kernresonanzspektroskopie (NMR)

Die Spektren wurden mittels folgender Geräte gemessen:

- Bruker Avance (III Hb) 400 Spektrometer mit einer Anregungsfrequenz von 400 MHz für ^1H Kerne, 101 MHz für ^{13}C -Kerne und 162 MHz für ^{31}P -Kerne.

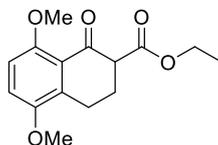
- Bruker Avance III HDX 600 Spektrometer mit einer Anregungsfrequenz von 600 MHz für ^1H -Kerne und 150 MHz für ^{13}C -Kerne.
- Bruker Avance III HDX 700 Spektrometer mit einer Anregungsfrequenz von 700 MHz für ^1H -Kerne und 176 MHz für ^{13}C -Kerne.

Die ^{13}C -Spektren wurden ^1H -breitbandenkoppelt aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen sind in ppm (parts per million) und die Kopplungskonstanten in Hz (Hertz) angegeben. Als interner Standard wurden im Falle der ^1H -Spektren das Restprotonen Signal der undeuterten Lösungsmittel und für die ^{13}C -Spektren das deuterierte Lösungsmittel verwendet. Die Messungen erfolgten in CDCl_3 ($\delta_{\text{H}} = 7.25$ ppm, $\delta_{\text{C}} = 77.0$ ppm) und Aceton ($\delta_{\text{H}} = 2.04$ ppm, $\delta_{\text{C}} = 29.8$ ppm). Die Spinmultiplizitäten sind mit folgenden Abkürzungen angegeben: s (Singulett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quartett), m (Multipllett), dd (Dublett von Dublett), dt (Dublett von Triplet), br (breites Signal). Die genaue Zuordnung der Signale erfolgte durch die Auswertung von 2D-NMR-Spektren. Hierzu wurden für ^1H -Signale H,H-COSY-Spektren und für die Zuordnung der ^{13}C -Signale HSQC- und HMBC-Spektren verwendet. Für die Zuordnung der räumlichen Anordnung der Protonen im Molekül wurden NOESY-Spektren verwendet. Zum Auswerten der Spektren wurde das Programm ACD/Labs der Firma Advanced Chemistry Development verwendet.

1.3 Arbeitsvorschriften

1.3.1 Synthesen der Verbindungen aus Kapitel II

Ethyl 5,8-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-carbonsäureester (**II-51**)^[55]



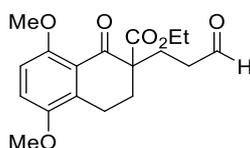
Eine Lösung aus 5,8-Dimethoxytetralon (**II-25**) (13.8 g, 66.9 mmol, 1 äq) in THF (335 mL) wird, unter Schutzgasatmosphäre, tropfenweise in eine Suspension aus NaH (3.30 g, 83.6 mmol, 1.25 äq, 60% in Mineralöl) und frisch destilliertem Diethylcarbonat (80.9 g, 83.0 mL, 0.685 mol) in THF (220 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wird 2 h lang auf 70 °C erhitzt. Dabei färbt sich die Lösung von gelb zu dunkelrot. Die Reaktion wird durch Zugabe von NH₄Cl (450 mL) gequenched und anschließend mit Et₂O (3 × 140 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird aus Et₂O und Petrolether (10:1; ca. 20 mL) umkristallisiert. Als Produkt erhält man β-Ketoester **II-51** (16.7 g, 90%) als leicht gelbes Pulver.

$R_f = 0.48$ (Petrolether/EtOAc, 1:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, 6-H), 6.82 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, 7-H), 4.23 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 3.58 (dd, *J* = 10.9, 4.8 Hz, 1H, 2-H), 3.10 (dt, *J* = 18.2, 5.3 Hz, 1H, 4-H), 2.83-2.74 (m, 1H, 4-H), 2.47-2.28 (m, 2H, 3-H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 192.7 (C-2), 170.4 (CO₂Et), 154.3 (C-8), 150.1 (C-5), 134.1 (C-4a), 122.2 (C-8a), 115.7 (C-6), 110.2 (C-7), 61.0 (OCH₂CH₃), 56.4 (C-2), 55.9, 55.7 (OCH₃), 25.1 (C-3), 22.0 (C-4), 14.2 (OCH₂CH₃).

Ethyl 5,8-dimethoxy-1-oxo-2-(3-oxopropyl)-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-carboxylat (**II-53**)



Unter Schutzgasatmosphäre werden Acrolein (5.2 g, 6.2 mL, 93 mmol, 1.5 äq) und NEt₃ (0.88 g, 1.2 mL, 8.7 mmol, 0.14 äq) zu einer Lösung von β-Ketoester **II-51** (16.7 g, 60.0 mmol, 1 äq)

in DMF (120 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wird 2 h bei RT gerührt. Anschließend wird die Reaktion durch Zugabe von HCl (1N, 140 mL) gequenched und mit Et₂O (3 × 120 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Als Produkt wird Aldehyd **II-53** (17.0 g, 81%) als leicht gelbes Öl erhalten. Das Produkt kann ohne weitere Reinigung weiterverwendet werden.

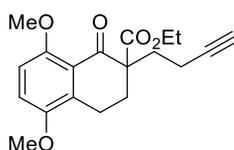
$R_f = 0.26$ (PE/EtOAc, 1:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.79 (t, *J* = 1.1 Hz, 1H, CHO), 6.96 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, 6-H), 6.70 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, 7-H), 4.06-4.16 (m, 2H, OCH₂CH₃), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 2.87-2.97 (m, 2H, 4-H), 2.71-2.76 (m, 1H, 2'-H), 2.51-2.61 (m, 2H, 3-H, 2'-H), 2.23-2.31 (m, 1H, 1'-H), 2.09-2.15 (m, 1H, 1'-H), 1.96-2.04 (m, 1H, 3-H), 1.12 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 201.4 (CHO), 194.7 (C-1), 171.6 (CO₂Et), 153.9 (C-8), 150.1 (C-5), 132.9 (C-4a), 122.9 (C-8a), 114.9 (C-6), 110.2 (C-7), 61.1 (OCH₂CH₃), 57.1 (C-2), 56.4, 55.7 (OCH₃), 39.7 (C-2'), 30.3 (C-3), 26.1 (C-1'), 20.5 (C-4), 13.9 (OCH₂CH₃);

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + Na + MeOH]⁺ berechnet für C₁₉H₂₆O₇Na 389.15707; gefunden 389.15717.

Ethyl 2-(but-3-yn-1-yl)-5,8-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-carboxylat (**II-50**).^[50]



Wasserfreies K₂CO₃ (7.10 g, 51.4 mmol, 2 äq) wird bei 0 °C unter Schutzgasatmosphäre zu einer Lösung aus Aldehyd **II-53** (8.60 g, 25.7 mmol, 1 äq) in EtOH (150 mL) gegeben. Zu dieser Lösung wird tropfenweise Diazophosphonat **II-52** (7.36 g, 33.4 mmol, 1.3 äq) gelöst in EtOH (100 mL) zugegeben. Dann wird die Reaktionsmischung langsam über 20 h auf RT erwärmt. Anschließend wird gesättigte NaHCO₃-Lösung (300 mL) zugeben und mit EtOAc (2 × 180 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 2:1) aufgereinigt um das Alkin **II-50** (4.82 g, 58%) als blassgelbe Kristalle zu erhalten.

$R_f = 0.55$ (PE/EtOAc, 1:1);

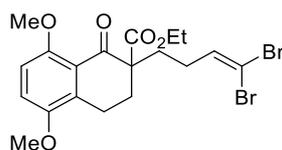
Schmp: 78.1 °C (EtOAc);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.95$ (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, 6-H), 6.79 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, 7-H), 4.07-4.17 (m, 2H, OCH_2CH_3), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 2.89-2.93 (m, 2H, 4-H), 2.54-2.60 (m, 1H, 3-H), 2.36-2.46 (m, 1H, 2'-H), 2.23-2.34 (m, 2H, 1'-H, 2'-H), 2.00-2.08 (m, 2H, 3-H, 1'-H), 1.95 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H, 3-H), 1.12 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, OCH_2CH_3);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 194.5$ (C-1), 171.3 (CO_2Et), 153.9 (C-8), 150.0 (C-5), 132.9 (C-4a), 122.9 (C-8a), 114.8 (C-6), 110.1 (C-7), 84.0 (C-3'), 68.4 (C-4'), 61.1 (OCH_2CH_3), 57.5 (C-2), 56.4, 55.7 (OCH_3), 32.8 (C-1'), 29.6 (C-3), 20.4 (C-4), 14.4 (C-2'), 13.9 (OCH_2CH_3);

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{Na}$ 353.13594; gefunden 353.13618.

Ethyl 2-(4,4-dibromobut-3-en-1-yl)-5,8-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylat (II-54)



Unter Schutzgas wird bei 0 °C zu einer Lösung aus CBr_4 (993 mg, 3 mmol, 2 äq) und PPh_3 (1572 mg, 6 mmol, 4 äq) in DCM (12 mL) eine Lösung von Aldehyd **II-53** (500 mg, 1.5 mmol, 1 äq) in DCM (6 mL) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 1.5 h bei 0 °C gerührt. Zu der mittlerweile hellbraun gewordenen Lösung wird Hexan (35 mL) zugegeben. Der dabei entstehende Feststoff wird über Celite abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie (PE:EA 2:1). Das Dibromalken **II-54** (661.5 mg, 90%) wird anschließend als leicht gelbliches Öl erhalten.

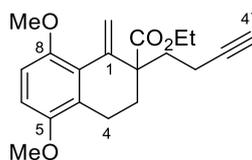
$R_f = 0.49$ (PE/EtOAc, 1:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.93$ (d, $J = 9.05$ Hz, 1H, Ar-H), 6.78 (d, $J = 9.05$ Hz, 1H, Ar-H), 6.41 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H, 3'-H), 4.08-4.14 (m, 2H, OCH_2CH_3), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 2.88-2.92 (m, 2H, CH_2), 2.53-2.52 (m, 1H, CH_2), 2.05-2.26 (m, 4H, CH_2), 1.81-1.89 (m, 1H, CH_2), 1.12 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 194.7$ (C-1), 171.5 (CO_2Et), 154.0 (C-8), 150.2 (C-5), 137.9 (C-3'), 133.0 (C-4a), 123.0 (C-8a), 114.9 (C-6), 110.2 (C-7), 61.2 (OCH_2CH_3), 57.6 (C-2), 56.5, 55.8 (OCH_3), 31.5 (C-1'), 29.5 (C-3), 28.7 (C-2'), 20.5 (C-4), 14.0 (OCH_2CH_3);

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M + Na]^+$ berechnet für $C_{19}H_{22}O_5Br_2Na$ 510.97262; gefunden 510.97274.

Ethyl 2-(but-3-in-1-yl)-5,8-dimethoxy-1-methylen-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-carboxylat (II-55).



a) Wittig Reaktion: Zu einer Suspension aus Methyltriphenylphosphoniumiodid (365 mg, 0.903 mmol, 3 äq) in THF (3 mL) wird langsam bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ $n\text{-BuLi}$ (0.13 mL, 0.33 mmol, 2.5 M in Hexan, 1.01 äq) zugetropft. Dabei färbt sich die Reaktionslösung dunkelgelb. Anschließend wird weitere 30 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Dann wird Keton **II-50** (100 mg, 0.303 mmol, 1 äq), gelöst in THF (1 mL) tropfenweise zugegeben und die Mischung über Nacht bei RT gerührt. Zum Quenchen der Reaktion wird gesättigte NH_4Cl -Lösung (20 mL) verwendet, anschließend wird mit EtOAc ($3 \times 10\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 4:1) aufgereinigt, um das Olefin **II-55** (15 mg, 15%) als farbloses Öl zu erhalten.

b) Takai-Lombardo Reaktion: In einem unter Vakuum ausgeheizten Schlenkkolben (30 min, heat gun $300\text{ }^{\circ}\text{C}$) wird das Zinkpulver (86 mg, 1.3 mmol, 4.3 äq) vorgelegt. Dann wird trockenes THF (10 mL) und DCM (5 mL) zugegeben. Die Suspension wird auf $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt, dann wird TiCl_4 (0.3 mL, 0.3 mmol, 1M in THF, 1 äq) tropfenweise zugegeben. Anschließend wird die Reaktionslösung drei Tage unter Stickstoffatmosphäre auf $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ gehalten, dabei färbt sich die Reaktionsmischung von grün zu braun. Nach Verdünnen der Lösung mit abs. DCM (4 mL) wird das Keton **II-50** (100 mg, 0.303 mmol), gelöst in abs. DCM (2 mL), zugetropft. Nach Entfernen des Kältebades wird weiter 1.5 h bei RT gerührt. Danach wird die Reaktion mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung (15 mL) gequenched, die organische Phase separiert und die wässrige Phase erneut mit PE ($3 \times 10\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 5:1) aufgereinigt um das Olefin **II-55** (20 mg, 20%) als farbloses Öl zu erhalten.

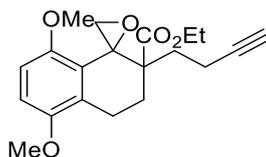
$R_f = 0.56$ (PE/EtOAc, 4:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 6.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H, 6-H), 6.67 (d, J = 8.8 Hz, 1H, 7-H), 5.91 (s, 1H, 1- CH_2), 5.35 (s, 1H, 1- CH_2), 4.06-4.18 (m, 2H, OCH_2CH_3), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 2.69-2.90 (m, 2H, 4-H), 2.35-2.42 (m, 1H, 3-H), 2.17-2.32 (m, 3H, 1'-H, 2'-H), 1.96-2.00 (m, 1H, 1'-H), 1.71-1.78 (m, 1H, 3-H), 1.94 (t, J = 2.3 Hz, 1H, 4'-H), 1.14 (t, J = 7.3 Hz, 3H, OCH_2CH_3);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 174.6 (CO_2Et), 151.5 (C-1), 150.8 (C-8), 141.2 (C-5), 127.2, 126.0 (C-4a, C-8a), 114.7 (C-7), 110.0 (C-6), 108.7 (1- CH_2), 84.3 (C-3'), 68.2 (C-4'), 60.6 (OCH_2CH_3), 56.3, 55.7 (OCH_3), 51.5 (C-2), 35.0 (C-1'), 30.1 (C-3), 20.7 (C-4), 14.4 (C-2'), 14.0 (OCH_2CH_3);

HRMS (ESI-TOF): m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{Na}$ 351.15668; gefunden 351.15678.

Ethyl 2-(but-3-in-1-yl)-5,8-dimethoxy-3,4-dihydro-2H-spiro[naphthalen-1,2'-oxiran]-2-carboxylat (II-49).



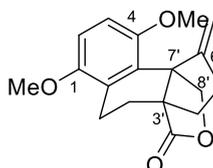
Eine Lösung aus $n\text{-BuLi}$ (2.5 M in Hexan, 2.61 mL, 6.54 mmol, 1.2 äq) wird, bei -78°C unter Argon-Atmosphäre, tropfenweise zu einer Lösung aus Dibrommethan (1.42 g, 8.17 mmol, 1.5 äq) und Alkin **II-50** (1.80 g, 5.45 mmol, 1 äq) in frisch destilliertem, trockenem THF (70 mL) gegeben. Anschließend wird das Reaktionsgemisch noch 10 min bei -78°C gerührt. Nach entfernen der Kühlung wird dann noch 1 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand über Celite gefiltert. Die Aufreinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 2:1), um das Epoxid **II-49** (810 mg, 43%) als leicht gelbliches Öl zu erhalten. Auch nach der Säulenchromatographie konnte das Produkt nicht vollständig rein erhalten werden.

R_f = 0.60 (PE/EtOAc, 1:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 6.70 (d, J = 8.9 Hz, 1H, ArH), 6.63 (d, J = 9.0 Hz, 1H, ArH), 3.93-4.02 (m, 2H, OCH_2CH_3), 3.74 (s, 3H, OCH_3), 3.70 (s, 3H, OCH_3), 3.26 (d, J = 4.3 Hz, 1H, CH_2 Epoxid), 2.96-3.04 (m, 1H), 2.66-2.74 (m, 1H), 2.36-2.42 (m, 1H), 2.21-2.30 (m, 1H), 2.08-2.15 (m, 1H), 1.99-2.05 (m, 1H), 1.92 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 1.87-1.97 (m, 1H), 1.70-1.78 (m, 1H), 1.04 (t, J = 7.1 Hz, 3H, OCH_2CH_3);

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M + Na]^+$ berechnet für $C_{20}H_{24}O_5Na$ 367.15159; gefunden 367.15137.

Rel-(3a*R*,9b*S*)-6,9-Dimethoxy-1-methylen-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3a,9b-(methanooxy-methano)cyclopenta[*a*]naphthalen-12-on (II-48)



Zink (584 mg, 8.94 mmol, 9.0 äq) und Cp_2TiCl_2 (742 mg, 2.98 mmol, 3.0 äq) werden in einem ausgeheizten Schlenkrohr in trockenem, frisch destilliertem THF (100 mL) suspendiert und 1 h bei RT gerührt. Dabei färbt sich die Lösung von dunkelrot zu grün. In der Zwischenzeit wird Epoxid **II-49** (342 mg, 0.993 mmol, 1 äq) in trockenem THF (50 mL) unter Argon-Atmosphäre gelöst und auf 0 °C gekühlt. Dann wird die Cp_2TiCl_2 /Zink-Lösung dazu getropft und die Reaktionsmischung wird für 72 h gerührt. Anschließend wird HCl (1N, 45 mL) zugegeben und 2 h bei RT gerührt. Nach beendeter Reaktion wird mit EtOAc (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 6:1) aufgereinigt um das Produkt **II-48** (240 mg, 69%) als blassgelbe Kristalle zu erhalten.

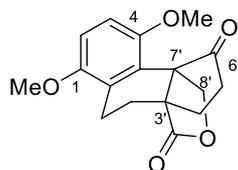
R_f = 0.40 (PE/EtOAc, 4:1);

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 6.70 (s, 2H, 5-H, 6-H), 5.12 (t, J = 1.8 Hz, 1H, 6'- CH_2), 4.97 (t, J = 1.9 Hz, 1H, 6'- CH_2), 4.90 (d, J = 10.0 Hz, 1H, 8'-H), 4.43 (d, J = 10.0 Hz, 1H, 8'-H), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 3.75 (s, 3H, OCH_3), 2.99 (dt, J = 17.5, 4.9 Hz, 1H, 1'-H), 2.55-2.46 (m, 1H, 1'-H), 2.35-2.17 (m, 2H, 5'-H), 2.13-2.05 (m, 1H, 4'-H), 2.01 (dt, J = 13.3, 4.4 Hz, 1H, 2'-H), 1.92-1.85 (m, 1H, 4'-H), 1.67-1.60 (m, 1H, 2'-H);

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 182.2 (C-9'), 152.8 (C-6'), 151.9 (C-4), 150.9 (C-1), 127.2, 127.0 (C-2, C-3), 108.7, 108.6 (C-5, C-6), 108.6 (6- CH_2), 75.3 (C-8'), 55.8 (OCH_3), 55.2 (OCH_3), 53.7, 53.3 (C-3', C-7'), 32.9 (C-5'), 32.2 (C-4'), 26.9 (C-2'), 18.8 (C-1');

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M + Na]^+$ berechnet für $C_{18}H_{20}O_4Na$ 323.12538; gefunden 323.12537.

Rel-(3a*S*,9b*R*)-6,9-Dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3a,9b-(methanooxymethano) cyclopenta [a]naphthalen-1,12-dion (II-47)



$K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$ (5.9 mg, 0.016 mmol, 5.5 mol%) wird in einer Portion zu einer Mischung von Olefin **II-48** (96 mg, 0.32 mmol, 1 äq) und $NaIO_4$ (273.8 mg, 1.28 mmol, 4 äq) in THF (5.5 mL) und Wasser (5.5 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wird 2 Tage bei RT gerührt und anschließend mit NaOH (1*N*, 30 mL) verdünnt. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (4×20 mL) extrahiert, dann werden die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 2:1) aufgereinigt um das Keton **II-47** (60 mg, 63%) als farblosen Feststoff zu erhalten.

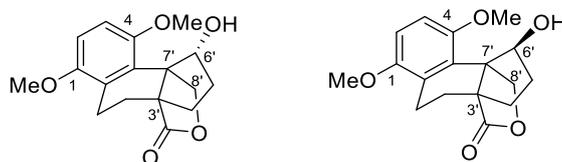
$R_f = 0.35$ (PE/EtOAc, 2:1);

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 6.74$ (s, 2H, 5-H, 6-H), 5.09 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H, 8'-H), 4.38 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H, 8'-H), 3.78 (s, 6H, OCH_3), 3.02 (dt, $J = 17.7, 4.5$ Hz, 1H, 1'-H), 2.54-2.63 (m, 1H, 1'-H), 2.28-2.42 (m, 3H, 4'-H, 5'-H), 2.09-2.15 (m, 2H, 2'-H, 4'-H), 1.75-1.82 (m, 1H, 2'-H);

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 210.3$ (C-6'), 180.6 (C-9'), 152.8, 150.9 (C-1, C-4), 126.5 (C-2), 121.4 (C-3), 109.8, 109.6 (C-5, C-6), 72.8 (C-8'), 56.6 (C-7'), 56.2 (OCH_3), 55.8 (OCH_3), 49.7 (C-3') 36.0 (C-5'), 26.0 (C-2'), 25.9 (C-4'), 18.7 (C-1');

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M + Na]^+$ berechnet für $C_{17}H_{18}O_5Na$ 325.10464; gefunden 325.10460.

Rel-(1*R*,3a*S*,9b*R*)-1-Hydroxy-6,9-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3a,9b-(methanooxy methano) cyclopenta[a]naphthalen-12-on *syn* (II-9) und rel-(1*S*,3a*S*,9b*R*)-1-hydroxy-6,9-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3a,9b(methanooxymethano)cyclopenta[a] naphthalen-12-on *anti*-(II-9)



Zu einer Lösung aus Keton **II-47** (45 mg, 0.15 mmol, 1 äq) in Methanol (7 mL) wird, bei 0 °C, $CeCl_3 \cdot 7H_2O$ (55.5 mg, 0.149 mmol, 1 äq) und $NaBH_4$ (8.5 mg, 0.22 mmol, 1.5 äq) gegeben.

Nach zweistündigem Rühren wird zur Reaktionsmischung EtOAc (9 mL) gegeben. Anschließend wird mit gesättigter NaCl-Lösung (6 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die entstandenen Diastereomere könnten mittels Säulenchromatographie (DCM/EtOAc, 12:1) getrennt werden. Als Produkt werden dann die beiden Diastereomere *syn*-**II-9** (19 mg 43%) und *anti*-**II-9** (19 mg 43%) als farbloser Feststoff erhalten.

syn-(**II-9**):

$R_f = 0.29$ (DCM/EtOAc, 12:1);

Smp.: 205.3 °C (CDCl₃);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 6.73$ (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, ArH), 6.68 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, ArH), 5.19 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H, 8'-H), 4.14 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H, 6'-H), 4.08 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H, 8'-H), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 3.04 (dt, $J = 17.4, 4.0$ Hz, 1H, 1'-H), 2.83 (s, 1H, OH), 2.42 (ddd, $J = 17.2, 12.6, 4.4$ Hz, 1H, 1'-H), 2.18-2.25 (m, 1H, 4'-H), 2.11 (dt, $J = 13.6, 3.9$ Hz, 1H, 2'-H), 1.82-1.94 (m, 2H, 4'-H, 5'-H), 1.66 (dd, $J = 13.2, 4.8$ Hz, 1H, 2'-H), 1.52-1.58 (m, 1H, 5'-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 182.2$ (C-9'), 151.3, 151.2 (C-1, C-4), 129.4 (C-2), 126.2 (C-3), 108.7, 108.2 (C-5, C-6), 81.8 (C-6'), 71.0 (C-8'), 55.9, 55.8 (OCH₃), 53.6 (C-7'), 52.7 (C-3'), 32.4 (C-5'), 30.1 (C-4'), 26.7 (C-2'), 18.5 (C-1').

anti-(**II-9**):

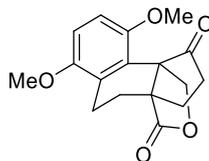
$R_f = 0.36$ (DCM/EtOAc, 12:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 6.74$ (s, 2H, 5-H, 6-H), 4.66 (t, $J = 3.1$ Hz, 1H, 6'-H), 4.38 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H, 8'-H), 4.29 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H, 8'-H), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 2.65-2.69 (m, 2H, 1'-H), 2.16-2.20 (m, 2H, 4'-H), 1.94-2.00 (m, 2H, 2'-H), 1.87-1.92 (m, 2H, 5'-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 182.0$ (C-9'), 151.2, 150.7 (C-1, C-4), 129.4 (C-2), 125.7 (C-3), 109.3, 108.3 (C-5, C-6), 80.6 (C-6'), 76.9 (C-8'), 56.6 (C-7'), 55.9, 55.6 (OCH₃), 52.7 (C-3'), 34.6 (C-4'), 31.6 (C-5'), 28.2 (C-2'), 19.4 (C-1');

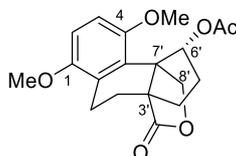
HRMS (ESI-TOF) m/z : [M + Na]⁺ berechnet für C₁₇H₂₀O₅Na 327.12029; gefunden 327.12070.

Rel-(3a*S*,9b*R*)-6,9-Dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3a,9b-(methanooxymethano) cyclopenta [a]naphthalen-1,12-dion (II-47)



Eine Suspension aus DMP (25 mg, 0.059 mmol, 1.3 äq) in DCM (2.1 mL) wird auf 0 °C gekühlt. Alkohol *anti*-II-9 (15 mg, 0.049 mmol, 1 äq) wird in DCM (0.9 mL) gelöst und langsam zugegeben. Die Reaktionslösung wird dann 2 h bei RT gerührt, anschließend mit NaOH-Lösung (1N, 4.5 mL) versetzt und mit Diethylether (2 × 4.5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Ohne weitere Aufreinigung wird als Produkt das Keton II-47 (13 mg, 86%) als leicht brauner Feststoff erhalten.

Rel-(1*R*,3a*S*,9b*R*)-6,9-Dimethoxy-12-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3a,9b-(methanooxymethano) cyclopenta[a]naphthalen-1-yl acetat (II-61)^[29]



Essigsäureanhydrid (19.1 mg, 0.187 mmol, 3 äq), Pyridin (14.8 mg, 15.1 mL, 0.187 mmol, 3 äq) und DMAP (1.3 mg, 0.011 mmol, 0.17 äq) werden, bei 0 °C, langsam zu einer Lösung aus Alkohol *syn*-II-9 (19 mg, 0.060 mmol, 1 äq) in DCM (0.8 mL) gegeben. Dann wird die Reaktionsmischung über Nacht bei RT gerührt. Am darauffolgenden Tag wird mit DCM (1.5 mL) verdünnt, mit HCl (1N, 0.5 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (1.5 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 1:1) aufgereinigt um das Acetat II-61 (21 mg, 98%) als farblosen Feststoff zu erhalten.

R_f = 0.61 (PE/EtOAc, 1:1);

Smp.: 191.5 °C (EtOAc);

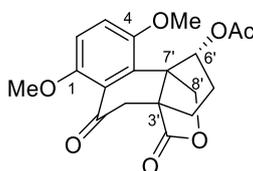
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.71 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, 6-H), 6.67 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, 5-H), 5.42 (s, 1H, 6'-H), 4.90 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, 8'-H), 4.09 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H, 8'-H), 3.78 (s, 3H,

OCH₃), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 3.08 (ddd, $J = 17.0, 4.4, 2.4$ Hz, 1H, 1'-H), 2.30-2.48 (m, 2H, 1'-H, 5'-H), 2.16-2.21 (m, 1H, 2'-H), 2.11 (s, 3H, C(=O)CH₃), 1.94-2.02 (m, 1H, 5'-H), 1.60-1.76 (m, 3H, 4'-H, 2'-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 182.5$ (C-9'), 170.2 (C(=O)CH₃), 151.4, 150.7 (C-1, C-4), 127.2, 125.7 (C-2, C-3), 109.0, 108.4 (C-5, C-6), 82.2 (C-6'), 72.2 (C-8'), 55.8, 55.4 (OCH₃), 54.9, 51.6 (C-3', C7'), 32.3 (C-4'), 31.3 (C-5'), 27.4 (C-2'), 21.4 (C(=O)CH₃), 18.3 (C-1');

HRMS (ESI-TOF) m/z : [M + Na]⁺ berechnet für C₁₉H₂₂O₆Na 369.13086; gefunden 369.13098.

Rel-(1*R*,3*aR*,9*bR*)-6,9-Dimethoxy-5,12-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3*a*,9*b*-(methanooxy methano)cyclopenta[*a*]naphthalen-1-yl acetat (II-62**)^[29]**



N-Hydroxyphthalimide (24.7 mg, 0.152 mmol, 2.5 äq) und AIBN (5.0 mg, 0.03 mmol, 0.5 äq) werden bei RT zu einer Lösung aus Acetat **II-61** (21 mg, 0.061 mmol, 1 äq) in Acetonitril (1.8 mL) gegeben. Mittels einer Stahlnadel wird kontinuierlich Sauerstoff durch die Lösung geleitet. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei 85 °C gerührt. Nach Abkühlen der Lösung wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 1:1) aufgereinigt um das Keton **II-62** (9.2 mg, 42%) als farblosen Feststoff zu erhalten.

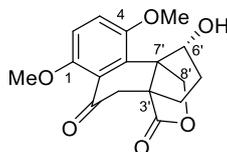
$R_f = 0.22$ (PE/EtOAc, 1:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.08$ (d, $J = 9.3$ Hz, 1H, 5-H), 6.93 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H, 6-H), 5.48 (br, 1H, 6'-H), 4.99 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H, 8'-H), 4.29 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H, 8'-H), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 2.87 and 2.79 (AB System, $J = 12.8$ Hz, 2H, 2'-H), 2.44-2.53 (m, 1H, 4'-H), 2.12 (s, 3H, C(=O)CH₃), 1.92-1.99 (m, 1H, 4'-H), 1.63-1.74 (m, 2H, 5'-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 194.1$ (C-1'), 179.4 (C-9'), 170.0 (C(=O)CH₃), 152.3 (C-3), 150.3 (C-2), 130.2 (C-1), 122.9 (C-4), 117.0 (C-5), 112.5 (C-6), 81.6 (C-6'), 71.1 (C-8'), 56.6, 56.0 (OCH₃), 55.2 (C-3') 52.8 (C-7'), 44.3 (C-2'), 31.8 (C-4'), 31.5 (C-5'), 21.3 (C(=O)CH₃);

HRMS (ESI-TOF) m/z : [M + Na]⁺ berechnet für C₁₉H₂₀O₇Na 383.11012; gefunden 383.11028.

**Rel-(1*R*,3*aR*,9*bR*)-1-Hydroxy-6,9-dimethoxy-2,3-dihydro-1*H*-3*a*,9*b*-
(methanooxymethano) cyclopenta[*a*]naphthalen-5,12(4*H*)-dion (II-63)^[29]**



Zu einer Lösung von Acetat **II-62** (8.5 mg, 0.024 mmol, 1 äq) in Methanol (1.3 mL) wird unter Rühren HCl (3*N*, 1.3 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wird über Nacht auf 85 °C erhitzt, dann abgekühlt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird in Wasser (4 mL) gelöst und mit DCM (3 × 3 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 1:1) aufgereinigt um den Alkohol **II-63** (5 mg, 66%) als farblosen Feststoff zu erhalten.

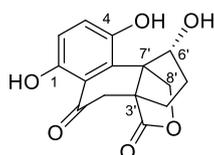
R_f = 0.12 (PE/EtOAc, 1:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.09 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, 5-H), 6.88 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, 6-H), 5.30 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, 8'-H), 4.27 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H, 6'-H), 4.26 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, 8'-H), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 2.79 and 2.86 (AB System, *J* = 13.1 Hz, 1H, 2'-H), 2.35-2.38 (m, 1H, 4'-H), 1.90-1.94 (m, 1H, 5'-H), 1.75-1.79 (m, 1H, 4'-H), 1.51-1.56 (m, 1H, 5'-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 194.8 (C-1'), 179.6 (C-9'), 152.5 (C-1), 150.1 (C-4), 134.0 (C-3), 122.3 (C-2), 117.0 (C-5), 111.4 (C-6), 81.6 (C-6'), 70.1 (C-8'), 56.5, 56.4 (OCH₃), 53.4 (C-7'oderC-3'), 53.4 (C-7'oderC-3'), 44.1 (C-2'), 32.2 (C-5'), 31.4 (C-4');

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + Na]⁺ berechnet für C₁₇H₁₈O₆Na 341.09956; gefunden 341.09977.

Lingzhiol (±II-1)^[29]



Zu einer Lösung von AlCl₃ (4.2 mg, 0.031 mmol, 2 äq) in abs. DCM (1.25 mL) wird, bei 0 °C, *t*-BuSH (0.6 mL, 0.471 g, 5.22 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wird 15 min bei 0 °C gerührt dann wird tropfenweise **II-63** (5.0 mg, 0.016 mmol, 1 äq) gelöst in trockenem DCM (1 mL) zugegeben. Anschließend wird über Nacht unter Reflux erhitzt. Die Reaktion wird mit

gesättigter NaH_2PO_4 -Lösung (1.1 mL) gequenched. Dann wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige mit EtOAc (3×1.5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 1:1) aufgereinigt um den Naturstoff **II-1** (2.3 mg, 50%) als leicht gelben Feststoff zu erhalten.

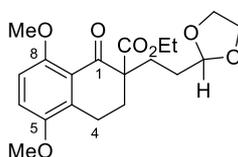
$R_f = 0.2$ (PE/EtOAc, 1:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.6$ (s, 1H, 1-OH), 7.27 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, 5-H), 6.82 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, 6-H), 5.26 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H, 8'-H), 4.94 (s, 1H, 6'-OH), 4.67 (t, $J = 4.1$ Hz, 1H, 6'-H), 4.49 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H, 8'-H), 3.14 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, 2'-H), 2.83 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, 2'-H), 2.47-2.51 (m, 1H, 4'-H oder 5'-H), 1.72-1.84 (m, 3H, 4'-H, 5'-H);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 202.4$ (C-1'), 180.1 (C-9'), 156.3 (C-3), 148.0 (C-2), 129.0 (C-1), 127.6 (C-5), 117.9 (C-6), 116.5 (C-4), 80.6 (C-6'), 71.0 (C-8'), 56.2 (C-7'), 52.5 (C-3'), 42.3 (C-2'), 33.8 (C-4' oder C-5'), 33.3 (C-4' oder C-5');

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} - \text{H}]^-$ berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{O}_6$ 289.07176; gefunden 289.07203.

Ethyl 2-(2-(1,3-dioxolan-2-yl)ethyl)-5,8-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-carboxylat (**II-56**)



Es wird eine Lösung aus TMSOTf (3.7 mg, 0.017 mmol, 0.01 äq) in abs. DCM (2 mL) hergestellt und auf -78 °C gekühlt. Dann wird Bis-TMS-glykol (421 mg, 2 mmol, 1.2 äq) und Aldehyd **II-53** (500 mg, 1.7 mmol, 1 äq) in DCM (2,5 mL) dazugetropft. Die Reaktionsmischung wird 5 h bei -78 °C gerührt und anschließend mit Pyridin (30 μL , 0.34 mmol, 0.25 äq) versetzt. Nach Erwärmen der Lösung auf RT wird diese mit NaHCO_3 -Lösung versetzt, die Phasen getrennt und die organische Phase mit DCM (2 x 40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Acetal **II-56** (578 mg, 90%) wird als leicht gelbliches Öl erhalten.

$R_f = 0.18$ (PE/EA, 1:1);

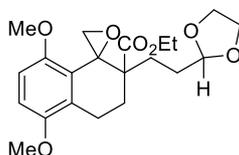
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.91$ (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, 7-H oder 6-H), 6.76 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, 7-H oder 6-H), 4.89 (t, $J = 4.6$ Hz, 1H, 3'-H), 4.04-4.15 (m, 2H, OCH_2CH_3), 3.92 - 3.95 (m, 2H, CH_2 -Acetal), 3.80-3.84 (m, 2H, CH_2 -Acetal), 3.82 (s, OCH_3), 3.78 (s, OCH_3), 2.87 -

2.90 (m, 2H, 4-H), 2.54 (dt, $J = 14.1, 5.1$ Hz, 1H, 3-H), 2.06-2.14 (m, 1H, 3-H, 1'-H, 2'-H), 1.94-2.02 (m, 1H, 3-H, 1'-H, 2'-H), 1.75-1.92 (m, 2H, 3-H, 1'-H, 2'-H), 1.63-1.72 (m, 1H, 3-H, 1'-H, 2'-H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 194.9$ (C-1), 171.7 (CO_2Et), 154.0, 150.2 (C-5, C-8), 133.2, 123.2 (C-4a, C-8a), 114.8, 110.3 (C-6, C-7), 104.4 (C-3'), 64.9 ($\text{CH}_2\text{-Acetal}$), 61.0 (OCH_2CH_3), 57.6 (C-2), 56.6, 55.8 (OCH_3), 29.4 (C-3), 29.1 (C-1'), 27.8 (C-2'), 20.5 (C-4), 14.0 (OCH_2CH_3);

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} - \text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_7$ 401.15707; gefunden 401.15716.

Ethyl 2-(2-(1,3-dioxolan-2-yl)ethyl)-5,8-dimethoxy-3,4-dihydro-2H-spiro[naphthalen-1,2'-oxirane]-2-carboxylat (II-57)

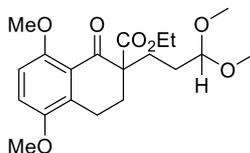


Eine Lösung aus $n\text{-BuLi}$ (2.5M in Hexan, 230 μL , 0.58 mmol, 1.2 äq) wird, bei -78 °C unter Argon-Atmosphäre, tropfenweise zu einer Lösung aus Dibrommethan (55 μL , 0.80 mmol, 1.5 äq) und Acetal **II-56** (200 mg, 0.52 mmol, 1 äq) in frisch destilliertem, trockenem THF (8 mL) gegeben. Anschließend wird das Reaktionsgemisch noch 10 min bei -78 °C gerührt. Nach Entfernen der Kühlung wird dann noch 1 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand über Celite gefiltert. Die Aufreinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 2:1), um das Produkt **II-57** (80 mg, 38%) als leicht gelbliches Öl zu erhalten. Auch nach der Säulenchromatographie konnte das Produkt nicht vollständig rein erhalten werden.

$R_f = 0.25$ (PE/EA, 1:1);

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.70$ (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, 7-H oder 6-H), 6.62 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, 7-H oder 6-H), 4.81-4.85 (m, 1H, 3'-H), 4.15-4.23 (m, 2H, OCH_2CH_3), 3.91-3.98 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-Acetal}$), 3.73-3.75 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-Acetal}$), 3.74 (s, OCH_3), 3.70 (s, OCH_3), 3.30 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Epoxid}$), 2.95 - 3.05 (m, 1H), 2.65-2.93 (m, 2H), 2.35-2.45 (m, 1H), 1.82-1.96 (m, 2H), 1.62-1.75 (m, 2H), 1.03 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3);

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_7$ 415.17272; gefunden 415.17290.

Ethyl 2-(3,3-dimethoxypropyl)-5,8-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-carboxylat (II-59)


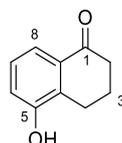
Zu einer Lösung aus Aldehyd **II-53** (250 mg, 0.75 mmol, 1äq) in Methanol (0.2 mL) wird *p*-TsOH (0.2 mg, 0.001 mmol) in einer Portion zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wird die Reaktion mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gequenched, mit Ethylacetat extrahiert und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Acetal **II-59** (280 mg, 98%) ohne weitere Reinigung als rötliches Öl erhalten.

$R_f = 0.29$ (PE/EA, 1:1);

¹H NMR (400 MHz, (CDCl₃): $\delta = 6.91$ (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, 7-H oder 6-H), 6.76 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, 7-H oder 6-H), 4.37 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H, 3'-H), 4.04 - 4.15 (m, 2H, OCH₂CH₃), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 3.30 (s, 6H, OCH₃-Acetal), 2.86 - 2.90 (m, 2H, 4-H), 2.50 - 2.56 (dt, $J = 5.0, 13.8$ Hz, 1H, 3-H), 1.95 - 2.02 (m, 2H, 3-H, 1'-H), 1.71 - 1.84 (m, 2H, 1'-H, 2'-H), 1.57 - 1.65 (m, 1H, 2'-H), 1.09 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, OCH₂CH₃);

¹³C NMR (100 MHz, (CDCl₃): $\delta = 195.0$ (C-1), 171.8 (CO₂Et), 153.9 (C-5), 150.2 (C-8), 133.2 , 123.2 (C-8a, C-4a), 115.0 , 110.2 (C-6, C-7), 104.5 (C-3'), 61.0 (OCH₂CH₃), 57.6 (C-2), 56.5 (OCH₃), 55.8 (OCH₃), 52.8 (OCH₃, Acetal), 52.4 (OCH₃, Acetal), 29.6 (C-3), 28.7 (C-1'), 27.7 (C-2'), 20.5 (C-4), 14.0 (OCH₂CH₃);

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + Na]⁺ berechnet für C₂₀H₂₈O₇ 403.17272; gefunden 403.17233.

5-Hydroxy-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-on (II-65)^[78]


Eine Suspension aus Natriumhydroxid (6.3 g, 0.158 mol) und Pd/C (10%, 3.9 g, 4 mol%) in Wasser (40 mL) wird zu einer Lösung von 1,5-Naphthalenediol (**II-64**) (9.0 g, 0.156 mmol) in Isopropanol (150 mL) gegeben. In einem Autoklav wird dieses Gemisch unter 11 bar Wasserstoff-Druck für 24 h auf 80 °C erhitzt. Dann wird über Celite filtriert und mit Isopropanol nachgespült. Das Filtrat wird mit Aktivkohle 1 h auf 50 °C erhitzt und anschließend erneut über Celite filtriert. Das Filtrat wird unter reduziertem Druck aufkonzentriert und

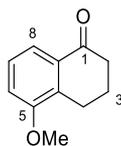
anschließend in Wasser gelöst. Dann wird das Filtrat mittels Salzsäure auf pH 2 gebracht, dabei fällt ein Feststoff auf. Dieser wird abfiltriert und nochmals mit Wasser nachgewaschen. Abschließend wird im Hochvakuum bei 50 °C getrocknet um das Produkt **II-65** (13.5 g, 53%) als grün-braunen Feststoff zu erhalten.

$R_f = 0.72$ (PE/EtOAc, 1:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): $\delta = 8.69$ (s, 1H, OH), 7.46 (dd, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 1H, 8-H), 7.14 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, 7-H), 7.07 (dd, $J = 7.9, 1.2$ Hz, 6-H), 2.90 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H, 4-H), 2.56 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, 2-H), 2.09 (tt, $J = 6.4, 6.2$ Hz, 2H, 3-H);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): $\delta = 198.1$ (C-1), 155.6 (C-5), 134.9 (C-8a), 132.4 (C-4a), 127.4 (C-7), 119.9 (C-6), 118.6 (C-8) 39.4 (C-2) 23.6 (C-4) 23.4 (C-3).

5-Methoxy-Tetralon (**II-66**)^[79]

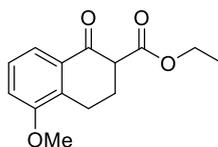


Zu einer Lösung aus Hydroxytetralon **II-65** (8.74 g, 53.9 mmol, 1 äq) in Aceton (120 mL) wird K_2CO_3 (18.7 g, 135 mmol, 2.5 äq) und MeI (6.7 mL, 15.3 g, 108 mmol, 2 äq) zugegeben. Nach einer Stunde erhitzen unter Reflux wird nochmals MeI (3.4 mL, 7.75 g, 53.9 mmol) und K_2CO_3 (7.4 g, 53.9 mmol) zugegeben, dann wird 20 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von gesättigter NaCl-Lösung (150 mL) wird mit Diethylether (4×50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (2×75 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 5:1) aufgereinigt um das Tetralon **II-66** (5.3 g, 56%) als grünen amorphen Feststoff zu erhalten.

$R_f = 0.9$ (PE/EtOAc, 1:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): $\delta = 7.53$ (dd, $J = 7.8, 1.0$ Hz, 1H, 8-H), 7.29 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, 7-H), 7.17 (dd, $J = 8.1, 0.9$ Hz, 1H, 6-H), 3.89 (s, 3H, OCH_3), 2.87 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H, 4-H), 2.56 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, 2-H), 2.08 (tt, $J = 6.7, 6.2$ Hz, 2H, 3-H);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): $\delta = 197.9$ (C-1), 158.0 (C-5), 134.6 (C-8a), 134.2 (C-4a), 127.7 (C-7), 119.1 (C-8), 115.3 (C-6), 56.2 (OCH_3), 39.3 (C-2), 23.5 (C-4) 23.4 (C-3).

Ethyl 5-methoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-carboxylat (II-67)

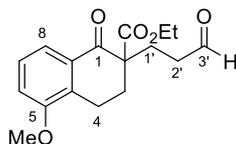
Eine Lösung aus 5-Methoxytetralon **II-66** (8.3 g, 47.1 mmol, 1 äq) in THF (235 mL) wird, unter Schutzgasatmosphäre, tropfenweise in eine Suspension aus NaH (2.35 g, 58.8 mmol, 1.25 äq, 60% in Mineralöl) und frisch destilliertem Diethylcarbonat (80.9 g, 83 mL, 0.685 mol) in THF (150 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wird 2 h auf 70 °C erhitzt. Dabei färbt sich die Lösung von gelb zu dunkelrot. Die Reaktion wird durch Zugabe von NH₄Cl (300 mL) gequenched und anschließend mit Et₂O (3 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird aus Et₂O und Petrolether (10:1; ca. 20 mL) umkristallisiert. Als Produkt erhält man β -Ketoester **II-67** (11.3 g, 97%) als leicht gelbes Pulver.

$R_f = 0.33$ (PE/EtOAc, 4:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 12.49$ (s, 0.5H, OH, enol), 7.66 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, 8-H), 7.45 (d, $J = 7.8$ Hz, 0.5H, 8'-H), 7.33-7.20 (m, 1.5H, 7-H/7'-H), 7.04 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, 6-H), 6.93 (d, $J = 8.1$ Hz, 0.5H, H-6'), 4.32-4.20 (m, 3H, OCH₂CH₃), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 3.85 (s, 1.5H, OCH₃'), 3.58 (dd, $J = 10.7, 4.7$ Hz, 1H, 2-H), 3.09 (dt, $J = 5.1, 18.0$ Hz, 1H, 4-H), 2.85-2.73 (m, 3H, 4-H/4'-H), 2.57-2.31 (m, 4H, 3-H/3'-H), 1.36 (t, $J = 7.2$ Hz, 1.5H, OCH₂CH₃), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, OCH₂CH₃);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 193.6$ (C-1), 172.8 (C-11'), 170.3 (C-11), 164.9 (C-1'), 156.6 (C-5), 155.8 (C-5'), 132.7 (C-4a), 132.7 (C-8a), 131.1 (C-8a'), 127.6 (C-4a'), 127.0 (C-7), 126.8 (C-7'), 119.1 (C-8), 116.7 (C-8'), 114.5 (C-6), 112.6 (C-6'), 96.9 (C-2'), 61.1 (OCH₂CH₃), 60.5 (OCH₂CH₃), 55.6 (OCH₃), 55.6 (OCH₃'), 54.1 (C-2), 25.5 (C-3), 21.2 (C-4), 19.9 (C-3'), 19.9 (C-4'), 14.3 (OCH₂CH₃), 14.1 (OCH₂CH₃).

Ethyl 5-methoxy-1-oxo-2-(3-oxopropyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-carboxylat (II-68)



Unter Schutzgasatmosphäre werden Acrolein (4.03 g, 4.8 mL, 71.9 mmol, 1.5 äq) und NEt_3 (0.68 g, 0.94 mL, 6.7 mmol, 0.14 äq) zu einer Lösung aus β -Ketoester **II-67** (11.9 g, 48 mmol, 1 äq) in DMF (90 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wird 2 h bei RT gerührt. Anschließend wird die Reaktion durch Zugabe von HCl (1N, 110 mL) gequenched und mit Et_2O (3×100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Als Produkt wird Aldehyd **II-68** (13.5 g, 91%) als leicht gelbliches Öl erhalten, welches ohne weitere Reinigung weiterverwendet werden kann.

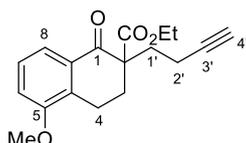
$R_f = 0.36$ (PE/EtOAc, 2:1).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.79$ (t, $J = 1.2$ Hz, 1H, CHO), 7.64 (dd, $J = 7.8, 0.9$ Hz, 1H, 8-H), 7.29 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, 7-H), 7.02 (dd, $J = 8.1, 0.7$ Hz, 1H, 6-H), 4.14 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 2.97 (dt, 1H, $J = 18.4, 5.3$, 4-H), 2.80-2.88 (m, 1H, 4-H), 2.69-2.77 (m, 1H, 2'-H), 2.55-2.63 (m, 2H, 3-H, 2'-H), 2.25-2.32 (m, 1H, 1'-H), 2.15-2.22 (m, 1H, 1'-H), 2.03-2.10 (m, 1H, 3-H), 1.16 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 201.1$ (C-CHO), 195.5 (C-1), 171.4 (CO_2Et), 156.5 (C-5), 132.8 (C-8a), 131.6 (C-4a), 127.0 (C-7), 119.2 (C-8), 114.1 (C-6), 61.2 (OCH_2CH_3), 55.9 (C-2), 55.5 (OCH_3), 39.5 (C-2'), 30.6 (C-3), 25.8 (C-1'), 19.6 (C-4), 13.8 (OCH_2CH_3);

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{Na}$ 327.12029; gefunden 327.12014.

Ethyl 2-(but-3-yn-1-yl)-5-methoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-carboxylat (II-69)^[50]



Wasserfreies K_2CO_3 (7.17 g, 51.9 mmol, 2 äq) wird bei 0 °C unter Schutzgasatmosphäre zu einer Lösung aus Aldehyd **II-68** (7.9 g, 26.0 mmol, 1 äq) in EtOH (150 mL) gegeben. Zu dieser Lösung wird tropfenweise Diazophosphonat **II-52** (7.43 g, 33.7 mmol, 1.3 äq) gelöst in EtOH (100 mL) zugegeben. Dann wird die Reaktionsmischung langsam über 20 h auf RT erwärmt.

Anschließend wird gesättigte NaHCO₃-Lösung (300 mL) zugeben und mit EtOAc (2 × 180 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 2:1) aufgereinigt um das Alkin **II-69** (5.2 g, 67%) als blassgelben Feststoff zu erhalten.

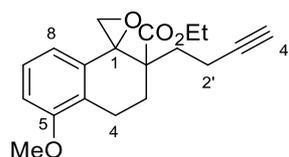
$R_f = 0.56$ (PE/EtOAc, 2:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.63$ (dd, $J = 8.0, 1.0$ Hz, 1H, 8-H), 7.27 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H, 7-H), 7.00 (dd, $J = 8.1, 0.9$ Hz, 1H, 6-H), 4.13 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, OCH₂CH₃), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 2.96 (dt, $J = 18.5, 5.4$, 1H, 4-H), 2.80-2.88 (m, 1H, 4-H), 2.58 (dt, $J = 14.0, 5.3$, 1H, 3-H), 2.36-2.44 (m, 1H, 2'-H), 2.18-2.34 (m, 2H, 1'-H, 2'-H), 2.05-2.15 (m, 2H, 3-H, 1'-H), 1.94 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H, 4'-H), 1.15 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, OCH₂CH₃);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 195.4$ (C-1), 171.3 (CO₂Et), 156.6 (C-5), 133.0 (C-8a), 131.8 (C-4a), 127.1 (C-7), 119.5 (C-8), 114.2 (C-6), 83.9 (C-3'), 68.7 (C-4'), 61.4 (OCH₂CH₃), 56.6 (C-2), 55.6 (OCH₃), 32.8 (C-1'), 30.1 (C-3), 19.8 (C-4), 14.5 (C-2'), 14.0 (OCH₂CH₃);

HRMS (ESI-TOF) m/z : [M + Na]⁺ berechnet für C₁₈H₂₀O₄Na 323.12538; gefunden 323.12557.

Ethyl 2-(but-3-yn-1-yl)-5-methoxy-3,4-dihydro-2H-spiro[naphthalen-1,2'-oxiran]-2-carboxylat (**II-70**)



Eine Lösung aus *n*-BuLi (2.40 mL, 6.00 mmol, 1.2 äq, 2.5M in Hexan,) wird, bei –78 °C unter Argon-Atmosphäre, tropfenweise zu einer Lösung aus Dibrommethan (1.30 g, 7.5 mmol, 1.5 äq) und Alkin **II-69** (1.5 g, 5.0 mmol, 1 äq) in frisch destilliertem, trockenem THF (65 mL) gegeben. Anschließend wird das Reaktionsgemisch 10 min bei –78 °C gerührt. Nach Entfernen der Kühlung wird dann noch 1 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand über Celite gefiltert. Die Aufreinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 5:1), um das Epoxid **II-70** (757 mg, 48%) als leicht gelbliches Öl zu erhalten.

$R_f = 0.61$ (PE/EtOAc, 2:1);

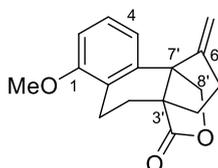
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.17$ (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, 7-H), 6.75-6.77 (m, 2H, 6-H, 8-H), 4.19 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, OCH₂CH₃), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 2.96 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H, CH₂ Epoxid),

2.92-2.95 (m, 1H, 4-H), 2.81 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H, CH₂ Epoxid), 2.62-2.67 (m, 1H, 4-H), 2.37-2.42 (m, 1H, 2'-H), 2.24-2.33 (m, 2H, 14-H, 3-H), 2.14-2.20 (m, 2H, 2'-H, 3-H), 1.96 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H, 4'-H), 1.84-1.88 (m, 1H, 1'-H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, OCH₂CH₃);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 173.1$ (CO₂Et), 156.5 (C-5), 135.8 (C-8a), 127.1 (C-7), 126.6 (C-4a), 115.7, 108.7 (C-6, C-8), 83.7 (C-3'), 68.6 (C-4'), 61.1 (OCH₂CH₃), 59.8 (C-2), 56.6 (CH₂ Epoxid), 55.3 (OCH₃), 47.9 (C-1), 29.1 (C-1'), 26.3 (C-3), 19.7 (C-4), 14.4 (C-2'), 14.2 (OCH₂CH₃);

HRMS (ESI-TOF) m/z : [M + Na]⁺ berechnet für C₁₉H₂₂O₄Na 337.14103; gefunden 337.14112.

Rel-(3a*R*,9b*S*)-6-Methoxy-1-methylen-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3a,9b-(methanooxy-methano)cyclopenta[*a*]naphthalen-12-on (II-71)



Zink (577 mg, 8.82 mmol, 9.0 äq) und Cp₂TiCl₂ (730 mg, 2.94 mmol, 3.0 äq) werden in einem ausgeheizten Schlenkrohr in trockenem, frisch destillierten THF (85 mL) suspendiert und 1 h bei RT gerührt. Dabei färbt sich die Lösung von dunkelrot zu grün. In der Zwischenzeit wird Epoxid **II-70** (310 mg, 0.98 mmol, 1 äq) in trockenem THF (40 mL) unter Argon-Atmosphäre gelöst und auf 0 °C gekühlt. Dann wird die Cp₂TiCl₂/Zink-Lösung dazu getropft und die Reaktionsmischung wird für 72 h gerührt. Anschließend wird HCl (1N, 45 mL) zugegeben und 2 h bei RT gerührt. Nach beendeter Reaktion wird mit EtOAc (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 7:1) aufgereinigt um das Produkt **II-71** (198 mg, 75%) als blassgelbe Kristalle zu erhalten. Als Nebenprodukt entsteht außerdem noch Olefin **II-72** (50 mg, 17%).

Polyzyklus II-71

R_f = 0.50 (PE/EtOAc, 2:1);

Schmp.: 81.2 °C (EtOAc);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.18$ (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, 5-H), 6.89 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, 4-H), 6.74 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, 6-H), 5.24 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H, 6'-CH₂), 5.10 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H, 6'-CH₂), 4.62 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H, 8'-H), 4.25 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H, 8'-H), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 2.92 (dt, $J =$

17.5, 4.9, 1H, 1'-H), 2.57-2.65 (m, 1H, 1'-H), 2.34-2.48 (m, 2H, 5'-H), 2.17-2.24 (m, 1H, 4'-H), 1.92-2.02 (m, 2H, 2'-H, 4'-H), 1.81-1.88 (m, 1H, 2'-H);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 181.8 (C-9'), 156.7 (C-1), 154.4 (C-6'), 137.0 (C-3), 127.0 (C-5), 124.6 (C-2), 119.3 (C-4), 108.7 (6'- CH_2), 108.3 (C-6), 75.2 (C-8'), 55.4 (OCH_3), 55.0 (C-7'), 53.1 (C-3'), 31.6 (C-5'), 30.5 (C-4'), 25.6 (C-2'), 18.6 (C-1');

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{Na}$ 293.11482; gefunden 293.11489.

Olefin II-72

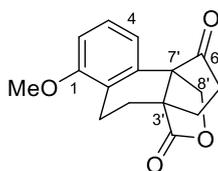
R_f = 0.61 (PE/EtOAc, 2:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.18 (d, J = 8.1 Hz, 1H, 6-H), 7.13 (t, J = 7.9 Hz, 1H, 7-H), 6.74 (d, J = 7.7 Hz, 1H, 8-H), 5.60 (s, 1H, 1- CH_2), 5.04 (s, 1H, 1- CH_2), 4.10-4.18 (m, 2H, OCH_2CH_3), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 2.87 (dt, J = 18.1, 6.4 Hz, 1H, 4-H), 2.65-2.73 (m, 1H, 4-H), 2.27-2.38 (m, 2H, 3-H, 2'-H), 2.15-2.25 (m, 2H, 2'-H, 1'-H), 1.96-2.00 (m, 1H, 1'-H), 1.94 (t, J = 2.4 Hz, 1H, 4'-H), 1.86 (dt, J = 13.7, 6.2 Hz, 1H, 3-H), 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 3H, OCH_2CH_3);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 174.5 (CO_2Et), 156.8 (C-5), 145.5, 135.5 (C-4a, C-8a), 126.5 (C-7), 124.6 (C-1), 117.6 (C-6), 110.0 (1- CH_2), 108.7 (C-8), 84.1 (C-3'), 68.4 (C-4'), 60.7 (OCH_2CH_3), 55.3 (OCH_3), 50.5 (C-2), 34.1 (C-1'), 29.0 (C-3), 20.0 (C-4), 14.5 (C-2'), 14.1 (OCH_2CH_3).

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{Na}$ 351.15668; gefunden 351.15678.

Rel-(3a*S*,9b*R*)-6-Methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3a,9b-(methanooxymethano)cyclopenta[*a*] naphthalen-1,12-dion (II-84)



$\text{K}_2\text{OsO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (15.4 mg, 0.042 mmol, 5.5 mol%) wird in einer Portion zu einer Mischung von Olefin **II-71** (96 mg, 0.32 mmol, 1 äq) und NaIO_4 (649 mg, 3.03 mmol, 4 äq) in THF (13 mL) und Wasser (13 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wird 2 Tage bei RT gerührt und anschließend mit NaOH (1N, 75 mL) verdünnt. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (4 \times 50 mL) extrahiert, dann werden die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 3:1) aufgereinigt, um das Keton **II-84** (110 mg, 53%) farblosen Feststoff zu erhalten.

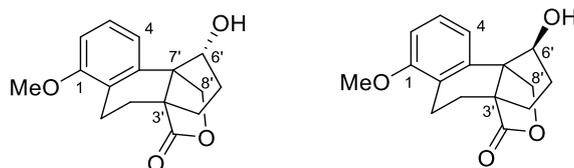
$R_f = 0.43$ (PE/EtOAc, 2:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.20$ (t, $J = 8.1$ Hz, 1H, 5-H), 7.09 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, 4-H), 6.80 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, 6-H), 4.82 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H, 8'-H), 4.09 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, 8'-H), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 3.05 (ddd, $J = 18.0, 5.4, 3.1$ Hz, 1H, 1'-H), 2.59-2.68 (m, 1H, 1'-H), 2.15-2.50 (m, 4H, 4'-H, 5'-H), 1.63-1.91 (m, 2H, 2'-H);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 216.0$ (C-6'), 180.4 (C-9'), 156.9 (C-1), 130.5 (C-3), 127.7 (C-5), 123.9 (C-2), 119.3 (C-4), 109.1 (C-6), 73.5 (C-8'), 57.2 (C-7'), 55.5 (OCH_3), 49.8 (C-3'), 36.0 (C-5'), 25.1 (C-4'), 24.4 (C-2'), 18.3 (C-1');

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{Na}$ 295.09408; gefunden 295.09413.

Rel-(1*R*,3*aS*,9*bR*)-1-hydroxy-6-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3*a*,9*b*-(methanooxymethano) cyclopenta[*a*]naphthalen-12-on *syn*-(II-73**) und Rel-(1*S*,3*aS*,9*bR*)-1-hydroxy-6-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3*a*,9*b*-(methanooxymethano) cyclopenta[*a*]naphthalen-12-on *anti*-(**II-73**).**



Zu einer Lösung aus Keton **II-84** (90 mg, 0.331 mmol, 1 äq) in Methanol (15 mL) wird, bei 0 °C, $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (123 mg, 0.331 mmol, 1 äq) und NaBH_4 (18.8 mg, 0.496 mmol, 1.5 äq) gegeben. Nach zweistündigem Rühren bei RT wird zur Reaktionsmischung EtOAc (20 mL) gegeben. Anschließend wird mit gesättigter NaCl -Lösung (15 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die entstandenen Diastereomere können mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 2:1) getrennt werden. Als Produkt werden dann die beiden Diastereomere *syn*-**II-73** (18 mg 20%) und *anti*-**II-73** (40 mg 44%) als farbloser Feststoff erhalten.

syn-(**II-73**):

$R_f = 0.19$ (PE/EtOAc, 2:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.20$ (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, 5-H), 6.83 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, 4-H), 8.74 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, 6-H), 4.99 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, 8'-H), 4.23-4.20 (m, 1H, 6'-H), 4.09 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H, 8'-H), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 2.88 (dt, $J = 17.1, 4.9$ Hz, 1H, 1'-H), 2.50-2.58 (m, 1H, 1'-H), 2.28-2.34 (m, 1H, 4'-H), 1.96-2.01 (m, 1H, 2'-H), 1.79-1.90 (m, 3H, 2'-H, 4'-H, 5'-H), 1.60-1.69 (m, 1H, 5'-H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 182.7$ (C-9'), 156.6 (C-1), 140.4 (C-3), 127.6 (C-5), 124.8 (C-2), 118.4 (C-4), 108.2 (C-6), 82.0 (C-6'), 71.8 (C-8'), 55.5 (OCH_3), 54.4 (C-7'), 51.7 (C-3'), 33.1 (C-5'), 31.3 (C-4'), 28.1 (C-2'), 18.5 (C-1').

anti-(**II-73**):

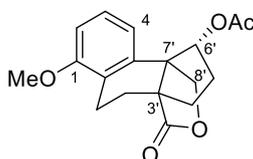
$R_f = 0.21$ (PE/EtOAc, 2:1);

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.26$ (t, $J = 8.1$ Hz, 1H, 5-H), 6.78 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H, ArH), 6.76 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H, ArH), 4.41 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H, 6'-H), 4.20 (s, 2H, 8'-H), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 2.84 (dt, $J = 17.1, 5.8$ Hz, 1H, 1'-H), 2.39-2.47 (m, 1H, 1'-H), 2.21-2.29 (m, 3H, 2'-H, 4'-H), 1.90-1.95 (m, 2H, 5'-H), 1.72-1.79 (m, 1H, 2'-H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 182.1$ (C-9'), 157.2 (C-1), 137.7 (C-3), 128.2 (C-5), 127.9 (C-2), 118.3 (C-4), 108.7 (C-6), 80.4 (C-6'), 77.1 (C-8'), 57.5 (C-7'), 55.5 (OCH_3), 52.2 (C-3'), 36.4 (C-4'), 31.1 (C-5'), 29.9 (C-2'), 19.6 (C-1');

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{Na}$ 297.10973; gefunden 297.10981.

Rel-(1*R*,3*aS*,9*bR*)-6-Methoxy-12-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3*a*,9*b*-(methanooxymethano)cyclopenta[*a*]naphthalen-1-yl acetat (II-74**)^[29]**



Essigsäureanhydrid (20.1 mg, 18.6 μL , 0.197 mmol, 3 äq), Pyridin (20.1 mg, 18.6 μL , 0.197 mmol, 3 äq) und DMAP (1.3 mg, 0.011 mmol, 0.17 äq) werden, bei 0 °C, langsam zu einer Lösung aus Alkohol *syn*-**II-73** (18 mg, 0.066 mmol, 1 äq) in DCM (0.9 mL) gegeben. Dann wird die Reaktionsmischung über Nacht bei RT gerührt. Am darauffolgenden Tag wird mit DCM (1.5 mL) verdünnt, mit HCl (1N, 0.5 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (1.5 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 2:1) aufgereinigt, um das Acetat **II-74** (19 mg, 92%) als farblosen Feststoff zu erhalten.

$R_f = 0.35$ (PE/EtOAc, 2:1);

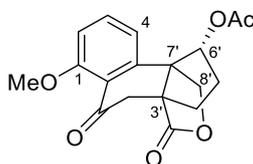
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.2$ (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, 5-H), 6.78 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, 4-H), 6.7 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, 6-H), 5.33 (t, $J = 4.3$ Hz, 1H, 6'-H), 4.71 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H, 8'-H), 4.07 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H, 8'-H), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 2.96 (dt, $J = 17.4, 4.3$ Hz, 1H, 1'-H), 2.49-2.57

(m, 1H, 1'-H), 2.34-2.42 (m, 1H, 4'-H), 2.13 (s, 3H, C(=O)CH₃), 2.07 (dt, $J = 13.5, 4.3$ Hz, 1H, 2'-H), 1.92-1.99 (m, 1H, 4'-H), 1.08-1.83 (m, 3H, 2'-H, 5'-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 182.2$ (C-9'), 170.7 (C(=O)CH₃), 156.6 (C-1), 137.8 (C-2 oder C-3), 127.8 (C-5), 124.8 (C-2 oder C-3), 118.7 (C-4), 108.5 (C-6), 83.7 (C-6'), 72.0 (C-8'), 55.4 (OCH₃), 55.3, 51.2 (C-3', C-7'), 31.3 (C-4'), 30.9 (C-5'), 27.3 (C-2'), 21.2 (C(=O)CH₃), 18.2 (C-1');

HRMS (ESI-TOF) m/z : [M + Na]⁺ berechnet für C₁₈H₂₀O₅Na 339.12029; gefunden 339.12070.

Rel-(1R,3aR,9bR)-6-Methoxy-5,12-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3a,9b-(methanooxymethano) cyclopenta[a]naphthalen-1-yl acetat (II-75)^[29]



N-Hydroxyphthalimid (24.5 mg, 0.150 mmol, 2.5 äq) und AIBN (5.0 mg, 0.030 mmol, 0.5 äq) werden bei RT zu einer Lösung aus Acetat **II-74** (19 mg, 0.060 mmol, 1 äq) in Acetonitril (1.8 mL) gegeben. Mittels einer Stahlnadel wird kontinuierlich Sauerstoff durch die Lösung geleitet. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei 85 °C gerührt. Nach Abkühlen der Lösung wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 1:1) aufgereinigt um das Keton **II-75** (9 mg, 45%) als farblosen Feststoff zu erhalten.

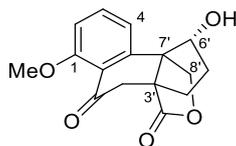
$R_f = 0.23$ (Hexan/EtOAc, 1:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.55$ (t, $J = 8.3$ Hz, 1H, 5-H), 6.94 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, 6-H), 6.85 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, 4-H), 5.41 (t, $J = 4.1$ Hz, 1H, 6'-H), 4.81 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H, 8'-H), 4.28 (d, $J = 10.0$ Hz, 8'-H), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 2.88 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H, 2'-H), 2.82 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H, 2'-H), 2.54 (dt, $J = 14.0, 8.2$ Hz, 1H, 4'-H), 2.16 (s, 3H, C(=O)CH₃), 2.00-1.94 (m, 1H, 4'-H) 1.78-1.87 (m, 1H, 5'-H), 1.69-1.76 (m, 1H, 5'-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 193.5$ (C-1'), 179.3 (C-9'), 170.6 (C(=O)CH₃), 158.8 (C-1), 143.6 (C-3), 135.8 (C-5), 121.4 (C-2), 118.8 (C-4), 111.5 (C-6), 83.7 (C-6'), 70.7 (C-8'), 56.2 (OCH₃), 55.6 (C-7'), 52.4 (C-3'), 43.7 (C-2'), 31.8 (C-4') 30.6 (C-5'), 21.2 (C(=O)CH₃);

HRMS (ESI-TOF) m/z : [M + Na]⁺ berechnet für C₁₈H₁₈O₆Na 353.09956; gefunden 353.09980.

Rel-(1*R*,3*aR*,9*bR*)-1-Hydroxy-6-methoxy-2,3-dihydro-1*H*-3*a*,9*b*-(methanooxymethano)cyclopenta[*a*]naphthalen-5,12(4*H*)-dion (II-76)^[29]



Zu einer Lösung von Acetat **II-75** (9 mg, 0.027 mmol, 1 äq) in Methanol (1.5 mL) wird unter Rühren HCl (3*N*, 1.5 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wird über Nacht auf 85 °C erhitzt, dann abgekühlt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird in Wasser (4 mL) gelöst und mit DCM (3 × 3 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 1:1) aufgereinigt um den Alkohol **II-76** (5 mg, 64%) als farblosen Feststoff zu erhalten.

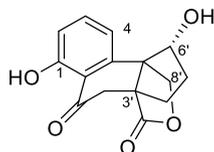
$R_f = 0.08$ (PE/EtOAc, 2:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.52 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H, 5-H), 6.90 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, 6-H), 6.80 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, 4-H), 5.13 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, 8'-H), 4.29 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, 8'-H), 4.20 (br, 1H, 6'-H), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 2.87 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H, 2'-H), 2.80 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H, 2'-H), 2.39-2.45 (m, 1H, 4'-H), 2.09 (s, 1H, OH), 1.79-1.93 (m, 2H, 4'-H, 5'-H), 1.58-1.65 (m, 1H, 5'-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 194.5 (C-1'), 180.0 (C-9'), 158.4 (C-1), 146.3 (C-3), 135.5 (C-5), 121.2 (C-2), 118.3 (C-4), 110.8 (C-6), 82.4 (C-6'), 70.4 (C-8'), 56.1 (OCH₃), 54.0 (C-7'), 51.9 (C-3'), 44.3 (C-2'), 32.7 (C-5'), 32.1 (C-4');

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + Na]⁺ berechnet für C₁₆H₁₆O₅Na 311.08899; gefunden 311.08900.

4-Desoxylingzhiol (±)-(II-77)^[29]



Zu einer Lösung von AlCl₃ (2.8 mg, 0.0208 mmol, 2 äq) in abs. DCM (1.25 mL) wird, bei 0 °C, *t*-BuSH (0.39 mL, 0.312 g, 3.46 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wird 15 min bei 0 °C gerührt, dann wird tropfenweise **II-76** (3.0 mg, 0.0104 mmol, 1 äq) gelöst in abs. DCM (1 mL) zugegeben, anschließend wird über Nacht unter Reflux erhitzt. Die Reaktion wird mit gesättigter NaH₂PO₄-Lösung (0.8 mL) gequenched. Dann wird die organische Phase abgetrennt

und die wässrige mit EtOAc (3×1.5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 1:1) aufgereinigt um das Lingzhiol-Analoga (\pm)-(II-77) (1.8 mg, 63%) als leicht gelblichen Feststoff zu erhalten.

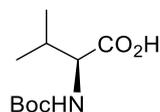
$R_f = 0.25$ (PE/EtOAc, 1:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 12.00$ (s, 1H, 1-OH), 7.52 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, 5-H), 6.91 (dd, $J = 8.3, 0.9$ Hz, 1H, ArH), 6.82 (dd, $J = 7.7$ Hz, 0.9 Hz, 1H, ArH), 5.06 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, 8'-H), 4.39 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H, 6'-H), 4.30 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, 8'-H), 2.94 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H, 2'-H), 2.90 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H, 2'-H), 2.50-2.54 (m, 1H, 4'-H), 1.95-2.00 (m, 1H, 5'-H), 1.77-1.82 (m, 1H, 4'-H), 1.66-1.72 (m, 1H, 5'-H);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 200.0$ (C-1'), 179.5 (C-9'), 162.1 (C-1), 144.3 (C-3), 138.1 (C-5), 117.2, 117.1 (C-4, C-6), 114.9 (C-2), 82.0 (C-6'), 70.7 (C-8'), 54.5, 51.2 (C-3', C-7'), 41.0 (C-2'), 33.3 (C-5'), 32.5 (C-4');

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_5\text{Na}$ 297.07334; gefunden 297.07332.

(S)-N-tert-Butylcarbonylvalin (II-79)^[149]

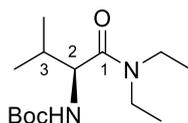


Zu einer Lösung aus L-Valin (II-78) (2.0 g, 17.1 mmol, 1 äq) in *tert*-Butanol (30 mL) und Wasser (25 mL) tropft man Natronlauge (1N, 17 mL) zu. Dann wird die Lösung in einem Eisbad auf 0 °C gekühlt und es wird Di-*tert*-butyldicarbonat (5,6 g, 25,7 mmol, 1,5 äq) und NaHCO_3 (1.44 g, 17.1 mmol, 1 äq) zugegeben. Nach Entfernen des Eisbades wird über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird dann auf das halbe Volumen eingeeengt und EtOAc (70 mL) wird zugeben. Mit wässriger KHSO_4 -Lösung (1N) wird der pH-Wert auf 2.5-3 eingestellt. Nach Trennung der Phasen extrahiert man mit EtOAc (2×35 mL) und wäscht die vereinigten organischen Phasen einmal mit Wasser (30 mL). Anschließend trocknet man über MgSO_4 und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Das Produkt II-79 (3.7 g, 17.0 mmol, 99%) wird als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.81$ (PE/EtOAc, 1:1);

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 5.00 (d, J = 8.7 Hz, 1H, NH), 4.23-4.30 (m, 1H, HNCH), 2.14-2.28 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.46 (s, 9H, Boc), 1.01 (d, J = 6.8 Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.95 (d, J = 6.8 Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$);

(S)-N-*tert*-Butyloxycarbonylvalindiethylamin (II-80)^[149]



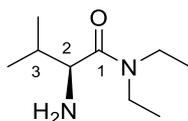
Die geschützte Aminosäure **II-79** (11.7 g, 53.8 mmol, 1 äq) wird in DCM (60 mL) gelöst und im Eisbad auf 0 °C gekühlt. Nach Zugabe von DCC (16.6 g, 80.7 mmol, 1,5 äq) fällt ein farbloser Feststoff aus. Diethylamin (5.53 g, 75.6 mmol, 7.85 mL) wird in DCM (15 mL) gelöst und zur Reaktionsmischung zugetropft. Nach Entfernen des Eisbades wird 18 h gerührt, über Celite filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 3:1→1:1) mit Gradient aufgereinigt um das Amin **II-80** (9.84 mg, 64%) als farbloses Öl zu erhalten.

R_f = 0.36 (PE/EtOAc, 3:1);

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 5.25 (d, J = 8.7 Hz, 1H, NH), 4.35-4.41 (m, 1H, 2-H), 3.57-3.67 (m, 1H, NCH_2), 3.42-3.53 (m, 1H, NCH_2), 3.32-3.41 (m, 1H, NCH_2), 3.12-3.23 (m, 1H, NCH_2), 1.90-1.99 (m, 1H, 3-H), 1.44 (s, 9H, Boc), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.13 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH_2CH_3), 0.95 (d, J = 6.7 Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.93 (d, J = 6.8 Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 171.4 (C-1), 155.7 (Boc-C=O), 79.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 54.9 (C-2), 41.9 (NCH_2), 40.1 (NCH_2), 32.0 (C-3), 28.3 (Boc- CH_3), 19.5 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 17.4 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 14.5 (CH_2CH_3), 12.9 (CH_2CH_3).

(S)-Valindiethylamid (II-81)^[149]



Das Säureamid **II-80** (3.7 g, 13.6 mmol) wird unter Schutzgasatmosphäre in DCM (20 mL) gelöst, dann wird Trifluoressigsäure (10 mL) zugegeben und die Reaktionsmischung 70 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand mit NaHCO_3 -

Lösung neutralisiert. Es wird mit DCM (5×50 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Amid **II-81** (1.97 g, 84%) wird ohne weitere Aufreinigung als farbloses Öl erhalten.

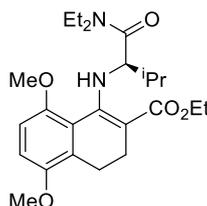
$R_f = 0.21$ (DCM/MeOH, 9:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.56\text{--}3.68$ (m, 1H, NCH_2), 3.52 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H, 2-H), 3.38–3.48 (m, 1H, NCH_2), 3.14–3.31 (m, 2H, NCH_2), 2.67 (br s, 2H, NH_2), 1.88–1.98 (m, 1H, 3-H), 1.22 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.14 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.01 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.98 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 56.3$ (2-C), 41.7 (NCH_2), 40.4 (NCH_2), 32.1 (3-C), 20.0 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 17.2 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 14.7 (CH_2CH_3), 13.0 (CH_2CH_3).

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M-H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$ 173.16484; gefunden 173.16499.

(S)-N-(2-(3-Methyldiethylbutyramido))-1-amino-5,8-dimethoxy-3,4-dihydronaphthalin-2-carbonsäure ethylester (II-82)



Unter Stickstoff-Atmosphäre wird das chirale Auxiliar **II-81** (131 mg, 0.76 mmol, äq) und β -Ketoester **II-51** (254 mg, 0.91 mmol, äq) in Toluol (1 mL) gelöst. Zu dieser schwach gelben Lösung wird Molsieb (400 mg, 4 Å) und ein Tropfen konzentrierter HCl gegeben. Man erhitzt für 22 h auf 60 °C, wobei sich die Lösung nach zwei Stunden über rot nach braun färbt. Anschließend wird abfiltriert und der Rückstand mit etwas DCM gewaschen. Dann wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, zurück bleibt ein braunes Öl. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 1:1) aufgereinigt um das Enamin **II-82** (56 mg, 17%) als leicht gelben, kristallinen Feststoff zu erhalten.

$R_f = 0.38$ (PE/EA, 1:1);

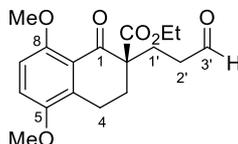
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.94$ (br. s, 1H, NH), 6.85 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, 6-H), 6.75 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, 7-H), 4.19–4.28 (m, 2H, OCH_2), 4.14 (dd, $J = 10.4, 5.1$ Hz, 1H, HNCH), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 3.69 (br. s, 3H, OCH_3), 3.54–3.63 (m, 1H, NCH_2), 3.40–3.49 (m, 1H, NCH_2), 3.25–3.33 (m, 1H, NCH_2), 3.15–3.23 (m, 1H, NCH_2), 3.09 (dt, $J = 18.0, 5.2$ Hz, 1H, 4-H), 2.71–

2.82 (m, 1H, 4-H), 2.26-2.47 (m, 2H, 3-H), 1.90-1.96 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 1.32 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1.11-1.30 (m, 6H, NCH₂CH₃), 0.98-1.11 (m, 6H, CH(CH₃)₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 192.7$ (C=OAmid), 171.4 (C-Ester), 150.7, 150.6 (C-5, C-8), 133.0 (C-1), 121.8, 115.8 (C-9, C-10), 112.7, 110.3 (C-7, C-6), 98.1 (C-2), 61.1 (CH-NH), 59.3 (CH₂-Ester), 56.0, 55.7 (OCH₃), 42.2, 40.7 (CH₂-Amin), 33.9 (CH-*ipr*), 22.8, 22.5 (C-3, C-4), 19.4, 17.0 (CH₃-*ipr*), 14.3 (CH₃-Ester), 13.0, 12.8 (CH₃-Amin);

ESI m/z : [M + Na]⁺ berechnet für C₂₄H₃₈N₂O₅Na 457.3; gefunden 457.2.

(R)-5,8-Dimethoxy-1-oxo-2-(3-oxopropyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-carbonsäure ethylester (II-53)



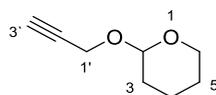
Eine Lösung aus Enaminoester **II-82** (74 mg, 0.17 mmol, 1 äq) und Kupfer(II)-acetatmonohydrat (1.7 mg, 0.0085 mmol, 0.02 äq) in Aceton (0.6 mL) wird 1 h bei RT gerührt. Anschließend gibt man Acrolein (0.02 mL, 0.34 mmol, 2 äq) zu und rührt für 17 h bei RT. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingeeengt und der grüne, ölige Rückstand wird im Eisbad mit HCl (3 mL, 1 N) gewaschen, wobei ein oranger Feststoff ausfällt. Nach zweistündigem Rühren wird mit Methyl-*tert*-butylether (3 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Aldehyd **II-53** (42.5 mg, 75%, 87% ee) ohne weitere Reinigung als gelbliches Öl erhalten.

$R_f = 0.41$ (PE/EA, 1:1);

Die NMR-Daten waren identisch mit denen bereits aufgenommenen.

1.3.2 Synthesen der Verbindungen aus Kapitel III

2-(2-Propinyloxy)-tetrahydropyran (**III-76**)^[129]



Zu einer Lösung aus Propargylalkohol (**III-74**) (25.2 mL, 441 mmol, 1 äq) in DCM (430 mL) werden PPTS (0.54 g, 22 mmol, 0.05 äq) und Dihydropyran (**III-75**) (39.2 mL, 470 mmol, 1.1 äq) hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei RT gerührt und anschließend mit K_2CO_3 (2.96 g, 22 mmol, 0.05 äq) versetzt. Nach weiteren 30 min Rühren bei RT wird abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Als Produkt wird ohne weiteres Aufreinigen das Alkin **III-76** (52.6 g, 44%) als farbloses Öl erhalten.

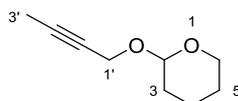
$R_f = 0.79$ (PE/EA, 20:1);

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 4.73$ (s, 1H, 2-H), 4.19 (d, $J = 15.8$, 1H, 1'-H), 4.13 (d, $J = 15.7$, 1H, 1'-H), 3.74 (t, $J = 10.7$ Hz, 1H, 6-H), 3.43-3.46 (m, 1H, 6-H), 2.35 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H, 3'-H), 1.45-1.75 (m, 6H, 3-H, 4-H, 5-H);

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 96.5$ (C-2), 73.8 (C-2', C-3'), 61.7 (C-6), 53.7 (C-1'), 30.0 (C-3), 25.2 (C-4), 18.9 (C-5).

Die Analytik stimmt mit den Literaturangaben überein.

2-(2-Butinyloxy)-tetrahydropyran (**III-133**)^[129]



Alkin **III-76** (26.31 g, 377 mmol, 1.0 äq) wird in THF (380 mL) gelöst und auf ca. -78 °C gekühlt. Die Lösung wird 10 min gerührt, dann wird *n*-Butyllithium (87 mL, 197 mmol, 2.5M in Hexan, 1.1 äq) mittels Tropftrichter langsam hinzugegeben. Nach weiteren 10 min Rühren wird die Reaktionsmischung auf 0 °C erwärmt. Methyljodid (13 mL, 208 mmol, 1.1 äq) wird unter Rühren tropfenweise zugeben, dabei färbt sich das Reaktionsgemisch braun. Über Nacht wird das Gemisch auf Raumtemperatur erwärmt. Anschließend wird die Reaktion mit ges. NH_4Cl (88 mL) gequench und mit Dichlormethan (3×45 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Anschließend wird das Rohprodukt auf Kieselgel aufgezogen

und säulenchromatographisch gereinigt (PE/Et₂O, 20:1). Als Produkt wird Alkin **III-132** (38.75 g, 74%) als leicht gelbliches Öl erhalten.

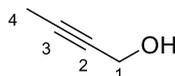
$R_f = 0.68$ (PE/EA, 1:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.75$ (t, $J = 3.3$ Hz, 1H, 2-H), 4.22 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H, 1'-H), 4.11 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H, 1'-H), 3.76-3.82 (m, 1H, 6-H), 3.46-3.49 (m, 1H, 6-H), 1.80 (t, $J = 2.1$ Hz, 3H, 4'-H), 1.46-1.75 (m, 6H, 3-H, 4-H, 5-H);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 96.7$ (C-2), 82.0 (C-3'), 74.9 (C-2'), 61.8 (C-6), 54.7 (C-1'), 30.2 (C-3), 25.4 (C-4), 19.1 (C-5), 3.5 (C-4').

Die Analytik stimmt mit den Literaturangaben überein.

2-Butin-1-ol (**III-77**)^[129]



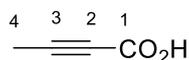
Alkin **III-132** (38.8 g, 253 mmol, 1.0 äq) wird in Methanol (200 mL) gelöst, dann wird *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat (4.5 g, 26 mmol, 0.1 äq) zugegeben. Anschließend wird das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Nach Zugabe von Kaliumcarbonat (3.5 g, 25 mmol, 0.1 äq) wird die Suspension 30 min gerührt. Nach anschließender Filtration wird das Filtrat am Rotationsverdampfer eingengt und mittels fraktionierter Destillation im Vakuum destilliert (80 mbar, Sdp. 83 °C). Als Produkt erhält man Butinol **III-77** (10.1 g, 26%) als ölige Flüssigkeit.

$R_f = 0.4$ (PE/EA; 1:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.17$ (q, $J = 4.07$ Hz, 2H, 1-H), 1.71 (s, 3H, 4-H).

Die Analytik stimmt mit den Literaturangaben überein.

But-2-insäure (**III-78**)^[130]



Chromoxid (5.4 g, 54 mmol, 0.4 äq) wird, in auf 0 °C gekühlter 5M Schwefelsäure (445 mL), unter Rühren gelöst. Dabei darf die Temperatur nicht auf über 10 °C steigen. Zu der orangeroten Lösung wird eine Mischung aus 2-Butin-1-ol (**III-77**) (10.1 g, 142 mmol, 1.0 äq) und Aceton (200 mL), über eine Stunde, zugetropft. Das Reaktionsgemisch verfärbt sich dabei von braun

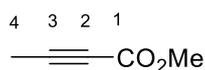
über olivgrün zu moosgrün. Nach beendeter Zugabe wird noch 1 h bei unter 10 °C gerührt. Dann wird das Lösungsmittel der mittlerweile braun gewordenen Mischung im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit Wasser (310 mL) hydrolysiert und die wässrige Phase mit Diethylether (4 × 410 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit ges. NaCl-Lösung (410 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird in Ethylacetat suspendiert und über Kieselgel filtriert. Als Produkt wird die Carbonsäure **III-78** (7.53 g, 75%) als braunes Öl erhalten.

$R_f = 0.65$ (PE/EA; 20:1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.02$ (s, 3H, H-4).

Die Analytik stimmt mit den Literaturangaben überein.

Methylbut-2-inoat (**III-72**) ^[131]



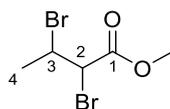
Eine Lösung von 2-Butinsäure (**III-78**) (7.5 g, 89 mmol, 1.0 äq) in abs. Methanol (4 mL, 89 mmol, 1.0 äq) wird im Eisbad auf 0 °C gekühlt. Anschließend wird konzentrierte Schwefelsäure (2.0 g) zugetropft und 50 h bei RT gerührt. Dann wird das Gemisch auf Eiswasser gegossen und nochmals 30 min bei RT gerührt. Im Scheidetrichter wird Diethylether hinzugegeben bis sich die Phasen getrennt haben. Die wässrige Phase wird fünfmal mit Diethylether (5 × 4 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaHCO₃-Lösung (4 × 5 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Trocknungsmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck bei 100 mbar entfernt. Anschließend wird das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt (PE/EA, 40:1). Als Produkt wird der Ester **III-72** (3.46 g, 46%) als hellgelbes Öl erhalten.

$R_f = 0.72$ (PE/EA, 40:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.67$ (s, 3H, OCH₃), 2.01 (s, 3H, 4-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 88.1$ (C-1), 65.9 (C-3), 51.6 (OCH₃), 33.1 (C-2), 3.9 (C-4).

Die Analytik stimmt mit den Literaturangaben überein.

Methyl 2,3-dibrombutanoat (III-80)^[132]

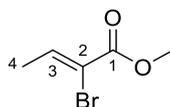
Zu einer Lösung aus Crotonsäuremethylester (**III-79**) (8.08 g, 80 mmol, 1.0 äq) in DCM (100 mL) wird über eine Stunde Brom (13.12 g, 80 mmol, 1 äq), gelöst in DCM (100 mL) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht gerührt, wobei es sich entfärbt. Anschließend wird im Vakuum das Lösungsmittel entfernt und das Dibromalkan **III-80** (16.89 g, 80%) ohne weitere Aufreinigung als leicht gelbliches Öl erhalten.

$R_f = 0.67$ (PE/EA, 3:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.39\text{--}4.46$ (m, 1H, H-3), 4.34 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, H-2), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 1.87–1.89 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, 4-H);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 144.8$ (C-1), 53.2 (OCH_3), 49.2 (C-2), 45.6 (C-3), 23.8 (C-4).

Die Analytik stimmt mit den Literaturangaben überein.

Methyl (Z)-2-brombut-2-enoat (III-81)^[133]

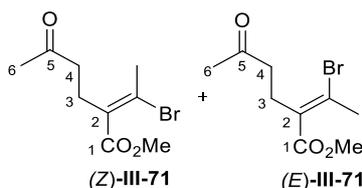
Zu einer Lösung aus Bromid **III-80** (1.0 g, 3.9 mmol, 1 äq) in DCM (14 mL) wird Triethylamin (0.8 mL, 5.9 mmol, 1.5 äq) getropft. Dann wird 7 h unter Reflux erhitzt und über Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird dann am Rotationsverdampfer eingeeengt und direkt säulenchromatographisch (PE/EA, 5:1) gereinigt. Das Bromalken **III-81** (400 mg, 57%) wird als leicht gelbliches Öl erhalten.

$R_f = 0.71$ (PE/EA, 3:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.37$ (q, $J = 6.9$ Hz, 1H, 3-H), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 1.94 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, 4-H);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 162.5$ (C-1), 150.4 (C-3), 115.6 (C-2), 53.4 (OCH_3), 16.3 (C-4).

Die Analytik stimmt mit den Literaturangaben überein.

Methyl (Z/E)-2-(1-bromoethylidene)-5-oxohexanoat (III-71)^[127]

Palladium(II)chlorid (64 mg, 5mol%) und Kupferbromid (520 mg, 3.6 mmol, 1 äq) werden in Toluol (5 mL) und Wasser (5 mL) suspendiert. Dann werden Alkin **III-72** (352 mL, 3.6 mmol, 1 äq) und Allylalkohol **III-73** (260 mL, 3.6 mmol, 1 äq) nacheinander zugetropft. Durch die Reaktion wird kontinuierlich Sauerstoff geleitet. Über Nacht wird auf 60 °C erhitzt, anschließend wird mit ges. NH₄Cl-Lösung gequenched und mit Diethylether (4 × 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 3:1) aufgereinigt um das Bromalken **III-71** (332 mg, 36%, *E:Z*, 1:1) als leicht gelbliches Öl zu erhalten.

Z-Isomer

R_f = 0.33 (PE/EtOAc, 2:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.77 (s, 3H, OCH₃), 2.57 (s, 4H, 3-H, 4-H), 2.19 (s, 3H, CH₃), 2.13 (s, 3H, COCH₃);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 206.9 (C-5), 168.1 (C-1), 132.9 (C-2), 129.3 (C-1'), 52.0 (OCH₃), 41.6 (C-4), 30.0 (C-6), 24.8 (CH₃), 22.9 (C-3);

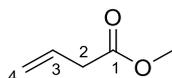
E-Isomer

R_f = 0.21 (PE/EtOAc, 2:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.74 (s, 3H, OCH₃), 2.70-2.74 (m, 2H, 3-H), 2.56-2.62 (m, 2H, 4-H), 2.60 (s, 3H, CH₃), 2.13 (s, 3H, COCH₃);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 207.4 (C-5), 166.7 (C-1), 136.5 (C-2), 131.3 (C-1'), 52.1 (OCH₃), 41.4 (C-4), 29.7 (C-6), 29.1 (CH₃), 28.1 (C-3);

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + Na]⁺ berechnet für C₉H₁₃O₃Na 270.99403; gefunden 270.99380.

Methylbut-3-enoat (III-90)^[136]

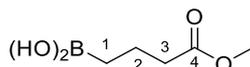
Unter Schutzgas wird zu K_2CO_3 (2.2 g, 15 mmol, 1.1 äq) in Aceton (25 mL) Vinylessigsäure (**III-89**) (2.0 mL, 23 mmol, 1äq) zugegeben und das Gemisch unter Rühren auf 0 °C gekühlt. Anschließend wird Methyljodid hinzugegeben und 30 min bei 0 °C gerührt. Dann wird 1 h auf 60 °C erhitzt und mit dest. Wasser versetzt. Nach Trennen der beiden Phasen wird die wässrige Phase noch mit Ethylacetat (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Ester **III-90** (0.87 g, 58%) wird ohne weitere Aufreinigung als leicht gelbliches Öl erhalten.

$R_f = 0.60$ (PE/EtOAc, 2:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.85\text{-}5.95$ (m, 1H, 3-H), $5.13\text{-}5.16$ (m, 2H, 4-H), 3.67 (s, OCH_3), 3.08 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H, 2-H);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 171.9$ (C-1), 130.2 (C-3), 118.5 (C-4), 51.8 (OCH_3), 38.9 (C-2).

Die Analytik stimmt mit den Literaturangaben überein.

(3-Methoxy-3-oxopropyl)boronsäure (III-91)^[136]

Zu einer Lösung aus Wilkinson-Kat. (4.6 mg, 1 mol%) in DCM (0.8 mL) wird, bei RT, unter Schutzgasatmosphäre und Rühren nacheinander Ester **III-90** (50 mg, 0.5 mmol, 1 äq) und Pinakolboran (77 mL, 0.6 mmol, 1.2 äq) zugegeben. Die Reaktion wird für 17 h bei RT gerührt. Anschließend wird mit Diethylether verdünnt und ges. NaCl-Lösung dazugegeben. Die wässrige Phase wird mit Diethylether (2 × 6 mL) extrahiert, über NaSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Boronsäure **III-91** (50 mg, 69%) wird als farbloses Öl erhalten.

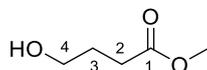
$R_f = 0.61$ ((PE/EA, 3:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.30$ (br, 1H, OH), 3.63 (s, 3H, OCH_3), 2.30 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, 3-H), 2.13 (br, 1H, OH), 1.72 (quin, $J = 7.7$ Hz, 2H, 2-H), 0.79 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H, 1-H);

$^{13}\text{C NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 174.1$ (C-3), 51.3 (OCH_2), 36.3 (C-2), 19.6 (C-1).

Die Analytik stimmt mit den Literaturangaben überein.

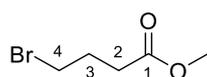
Methyl 4-hydroxybutanoat (**III-93**)^[138]



In einem Rundkolben werden γ -Butyrolacton (**III-92**) (10 mL, 131 mmol, 1 äq) mit TEA (48.5 mL, 656 mmol, 5 äq) und MeOH (66 mL) versetzt und für 15 h unter Reflux erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird der Hydroxyester **III-93** (14.9 g, 96%) als farbloses Öl erhalten.

Die Analytik stimmt mit den Literaturangaben überein.

Methyl 4-bromobutanoat (**III-94**)^[150]

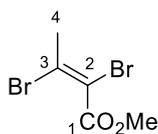


Unter Schutzgas werden Methyl 4-hydroxybutanoat (**III-93**) (14.9 g, 126 mmol, 1 äq) und CBr_4 (46.0 g, 139 mmol, 1.1 äq) in DCM (25 mL) gelöst und auf Eis gestellt. Dann wird PPh_3 (36.5 g, 139 mmol, 1.1 äq) in einem separaten Kolben in DCM (45 mL) gelöst und zum Reaktionsgemisch zugetropft. Anschließend wird 1 h bei RT gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wird das Lösungsmittel im Vakuum (300 mbar) entfernt. Der Rückstand wird in eisgekühltes Hexan (150 mL) getropft, wobei ein weißer Feststoff ausfällt. Der Niederschlag wird abfiltriert und das Filtrat mit Petrolether gewaschen. Dabei fällt wieder ein Niederschlag aus, der abfiltriert wird. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt mittels Flashchromatographie (PE/EA, 10:1) aufgereinigt. Das Bromid **III-94** (15.9 g, 70%) wird als leicht gelbliches Öl erhalten.

$R_f = 0.36$ (PE/EA, 10:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.67$ (s, 3H, OCH_3), 3.45 (t, $J = 6.4, 12.8$ Hz, 2H, 4-H), 2.49 (t, $J = 7.1, 14.3$ Hz, 2H, 2-H), 2.16 (quint, $J = 6.7$ Hz, 2H, 3-H);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 173.0$ (C-1), 51.7 (OCH_3), 32.7 (C-4), 32.2 (C-2), 27.7 (C-3).

Methyl (*E*)-2,3-dibromo-2-butenolat (III-95)^[137]

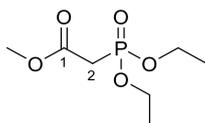
Methyltetrolat (**III-72**) (0.2 mL, 2.0 mmol, 1 äq) und Pyridinium-Bromid Perbromide (800 mg, 2.5 mmol, 1.25 äq) werden unter Schutzgas in DCM (6 mL) gelöst und fünf Tage bei RT gerührt. Anschließend wird der entstandene Feststoff abfiltriert und das Filtrat mit 10%-Na₂S₂O₃-Lösung (8 mL) versetzt. Nach Zugabe von ges. NaHCO₃-Lösung (8 mL) werden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit DCM (3 × 4 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Dibromalken **III-945** (466 mg, 91%) wird ohne weitere Aufreinigung als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.58$ (PE/EtOAc, 5:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.84$ (s, 3H, OCH₃), 2.50 (s, 3H, CH₃);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 164.0$ (C-1), 122.5 (C-3), 107.3 (C-2), 53.2 (OCH₃).

Die Analytik stimmt mit den Literaturangaben überein.

Methyl 2-diethylphosphonoacetat (III-105)^[151]

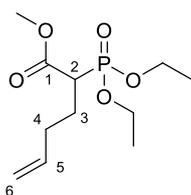
Zu Chloressigsäuremethylester (**III-103**) (30.3 mL, 40.0 g, 370 mmol, 1.2 äq) wird Triethylphosphit (**III-104**) (57.0 mL, 55.0 g, 330 mmol, 1 äq) gegeben. Dann wird 2 h unter Rückfluss erhitzt. Das Rohprodukt wird mittels fraktionierender Destillation im Vakuum aufgereinigt (Sdp.: 110 °C, 80 mbar). Das Phosphonat **III-105** (46.71 g, 66%) wird als farblose Flüssigkeit erhalten.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.08$ -4.017 (m, 4H, OCH₂CH₃), 3.69 (s, 3H, OCH₃), 2.95 (s, 1H, CH₂), 2.89 (s, 1H, CH₂), 1.27-1.32 (m, 6H, OCH₂CH₃);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 166.2$ (d, ²J_{PC} = 6.6 Hz, C-1), 62.6 (OCH₂CH₃), 52.5 (OCH₃), 34.1 (d, ¹J_{PC} = 135.0 Hz, C-2), 16.3 (OCH₂CH₃);

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 19.50.

Die Analytik stimmt mit den Literaturangaben überein.

Methyl 2-diethylphosphono-hex-5-enoat (III-101) ^[140]

Unter N₂-Atmosphäre wird Natriumhydrid (60 % in Mineralöl, 3.72 g, 39.0 mmol, 1.7 äq) zweimal mit Pentan (je 15 mL) gewaschen und in abs. THF (20 mL) suspendiert. Zu dieser Suspension wird dann tropfenweise Methyl-2-diethylphosphonoacetat (**III-105**) (9.90 mL, 11.5 g, 54.7 mmol, 1 äq) zugegeben und 20 min bei RT gerührt. Dabei findet eine starke Gasentwicklung statt. Anschließend wird 4-Brom-1-buten (10.0 mL, 13.3 g, 98.5 mmol, 1.8 äq) langsam zugetropft und der Reaktionsansatz 4 h unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wird auf RT abgekühlt, mit NH₄Cl-Lösung (1M, 20 mL) gequenched und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es wird Diethylether (70 mL) und Wasser (70 mL) zugegeben. Die wässrige Phase wird mit Natriumchlorid gesättigt und erneut mit Diethylether (40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Ando-Reagenz **III-101** (10.1 g, 69%) wird als gelbes Öl erhalten.

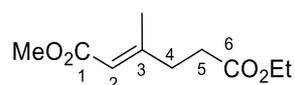
R_f = 0.19 (PE/EA, 3:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.63-5.77 (m, 1H, 5-H), 4.92-5.00 (m, 2H, 6-H), 4.05-4.19 (m, 4H, OCH₂CH₃), 3.69 (s, 3H, OCH₃), 2.89-2.98 (m, 1H, 2-H), 1.84-2.16 (m, 4H, 3-H, 4-H), 1.28 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H, OCH₂CH₃);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 169.5 (C-1), 136.5 (C-5), 116.1 (C-6), 62.6, 62.5 (OCH₂CH₃), 52.3 (OCH₃), 45.3, 40.0 (d, ²J_{PC} = 132.8 Hz, C-2), 32.6 (C-4), 26.0 (C-3), 16.3 (OCH₂CH₃);

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 22.60;

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + Na]⁺ berechnet für C₁₁H₂₁O₅PNa 287.10188; gefunden 287.10221.

6-Ethyl 1-methyl (E)-3-methylhex-2-endioat (III-107)^[125]

Unter N₂-Atmosphäre wird Natriumhydrid (60 % in Mineralöl, 0.38 g, 9.52 mmol) zweimal mit Pentan (jeweils 5 mL) gewaschen und mit abs. THF (7 mL) versetzt. Anschließend wird zur eisgekühlten Suspension in abs. THF (2 mL) gelöstes Methyl-diethylphosphonoacetat (**III-105**) (1.72 mL, 2.00 g, 9.52 mmol, 1 äq) tropfenweise zugegeben. Dann wird Lävulinsäureethylester (**III-106**) (1.35 mL, 1.37 g, 9.52 mmol, 1 äq) in abs. THF (1 mL) gelöst und zum Reaktionsgemisch zutropft. Es entsteht eine orangefarbene Suspension, die über Nacht bei RT gerührt wird. Nach Zugabe von Eiswasser (10 mL) wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die wässrige Phase wird dann mit Diethylether (20 mL) extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser (5 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (5 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (PE/EA, 3:1) gereinigt. Als Produkt **III-107** (1.14 g, 59%, *E/Z*= 1:3.5) wird eine farblose Flüssigkeit erhalten.

(E)- III-105

R_f = 0.6 (PE/EA, 3:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.66 (s, 1H, 2-H), 4.12 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 3.67 (s, 3H, OCH₃), 2.50-2.46 (s, 4H, 4-H, 5-H), 2.16 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H, CH₃), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃);

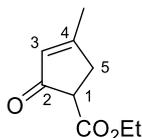
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 172.4 (C-6), 167.0 (C-1), 157.8 (C-3), 115.7 (C-2), 60.6 (OCH₂CH₃), 50.9 (OCH₃), 35.5 (C-4), 32.1 (C-5), 18.7 (CH₃), 14.2 (OCH₂CH₃);

(Z)- III-105

R_f = 0.6 (PE/EA, 3:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.69 (s, 1H, 2-H), 4.17 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 2.88-2.99 (m, 4H, 4-H, 5-H), 1.89 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H, CH₃), 1.33 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, OCH₂CH₃);

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + Na]⁺ berechnet für C₁₀H₁₆O₄Na 223.09408; gefunden 223.09421.

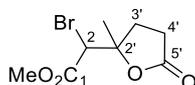
Ethyl 4-methyl-2-oxocyclopent-3-en-1-carboxylat (III-109)^[147]

Unter N₂-Atmosphäre wird Lithiumdiisopropylamid (0.75 mL, 1 M in THF/Pentan, 1.3 äq) auf –78 °C gekühlt, mit HMPT (0.14 mL, 0.77 mmol, 1.4 äq) versetzt und 30 min gerührt. Anschließend wird Diester **III-107** (0.11 g, 0.55 mmol, 1 äq) in abs. THF (0.7 mL) gelöst und zum Reaktionsgemisch tropfenweise zugegeben. Nach 2.5 stündigem Rühren bei –70 °C wird 4-Bromo-1-buten (85 µL, 0.82 mmol, 1.5 äq) zugetropft. Dann wird 1 h bei –30 °C gerührt und über Nacht bei RT. Zum Quenchen der Reaktionsmischung wird verdünnte Salzsäure (3 mL, 5 %ig) zugegeben und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Dann wird mit Diethylether (5 mL) extrahiert, die organische Phase mit gesättigter NaCl-Lösung (2 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird mittels Säulenchromatographie (PE/EA, 4:1) aufgereinigt. Das Cyclopentenon **III-109** (45 mg, 42%) wird ein leicht gelbliches Öl erhalten.

$R_f = 0.57$ (PE/EA, 3:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.87$ (s, 1H, 3-H), 4.20-4.09 (m, 2H, OCH₂CH₃), 3.04-3.09 (m, 1H, 1-H), 2.68-2.75 (m, 2H, 5-H), 2.14 (s, 3H, CH₃), 1.22 (t, $J = 7.12$ Hz, 3H, OCH₂CH₃);

HRMS (ESI-TOF) m/z : [M + Na]⁺ berechnet für C₉H₁₂O₃Na 223.09408; gefunden 223.09404.

Methyl -2-bromo-2-(2-methyl-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)acetat (III-112)

Diester **III-107** (0.2 g, 0.99 mmol, 1 äq) wird in abs. DCM (1 mL) gelöst und im Eisbad auf 0 °C gekühlt. Brom (0.05 mL, 0.16 g, 0.99 mmol, 1 äq) wird ebenfalls in abs. DCM (2.5 mL) gelöst und über 1.5 h langsam zur Reaktionslösung zugetropft. Nach Entfernen des Eisbads wird die Reaktionslösung über Nacht bei RT gerührt. Da sich die Lösung über Nacht nicht vollständig entfärbte, wurde das nicht umgesetzte Brom in der Reaktionslösung mit Natriumthiosulfat gequencht. Dann wird mit Diethylether (10 mL) extrahiert, die organische Phase über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die

Reinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (PE/EA, 2:1). Das Produkt, Lacton **III-112** (0.12 g, 49%, de 3:1 A/B), wird als leicht gelbliches Öl erhalten.

Isomer A

$R_f = 0.70$ (PE/EA, 4:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.46$ (s, 1H, 2-H), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 2.58-2.80 (m, 4H, 4'-H, 3'-H), 1.60 (s, 3H, CH_3);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 175.4$ (C-5'), 167.8 (C-1), 84.4 (C-2'), 53.2 (OCH_3), 51.4 (C-2), 30.6 (C-3'), 28.9 (C-4'), 24.4 (CH_3);

Isomer B

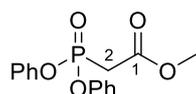
$R_f = 0.70$ (PE/EA, 4:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.38$ (s, 1H, 2-H), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 2.11-2.17 (m, 4H, 4'-H, 3'-H), 1.62 (s, 3H, CH_3);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 175.6$ (C-5'), 167.9 (C-1), 84.7 (C-2'), 53.1 (OCH_3), 49.1 (C-2), 29.5 (C-3'), 28.8 (C-4'), 26.0 (CH_3);

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{BrO}_4\text{Na}$ 272.97329; gefunden 272.97335.

Methyl 2-diphenylphosphonoacetat (**III-120**)^[143]



Unter N_2 -Atmosphäre wird Natriumhydrid (60 % in Mineralöl, 0.30 g, 12.8 mmol, 1äq) in abs. THF (10 mL) suspendiert und im Eisbad auf 0 °C gekühlt. Dann wird über 30 min Diphenylphosphit (**III-118**) (2.5 mL, 12.8 mmol, 1 äq) zur Suspension zugetropft. Im Anschluss wird Brommethylacetat (**III-119**) (1.20 mL, 12.8 mmol, 1 äq) ebenfalls über 30 min zugetropft. Das Eisbad wird entfernt und der Ansatz über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird dann mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung (2 mL) gequenched und mit Wasser (4 mL) verdünnt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase mit MTBE (3 × 7 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Cyclohexan/EA, 4:1) gereinigt und das Produkt, Phosphonacetat **III-120** (1.00 g, 26 %), wird anschließend als gelbliches Öl erhalten.

$R_f = 0.1$ (PE/EA, 2:1);

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.31\text{-}7.35$ (m, 4H, Ar- H_{ortho}), $7.17\text{-}7.23$ (m, 6H, Ar- H_{meta} , Ar- H_{para}), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 3.28 (d, $^2J_{\text{PH}} = 21.6$ Hz, 2H, 2-H);

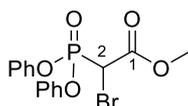
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 165.2$ (d, $^2J_{\text{PC}} = 6.6$ Hz, C-1), 149.9 (d, $^2J_{\text{PC}} = 8.8$ Hz, Ar-C), 129.8 (4 x C_{meta}), 125.6 (2 x C_{para}), 120.7 (4 x C_{ortho}), 52.9 (OCH_3), 33.8 (d, $^1J_{\text{PC}} = 137.9$ Hz, CH_2);

^{31}P NMR (161.99 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 12.50.

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_5\text{PNa}$ 329.05493; gefunden 329.05501.

Die Analytik stimmt mit den Literaturangaben überein.

Methyl 2-bromodiphenylphosphonoacetat (**III-117a**) ^[143]



Unter N_2 -Atmosphäre wird Methyl 2-diphenylphosphonoacetat (**III-120**) (0.5 mL, 1.63 mmol, 1 äq) in THF (3.5 mL) gelöst. Dann wird über 5 min portionsweise NaH (40 mg, 1.63 mmol, 1 äq) zugegeben. Nach 20 min. Rühren und ist keine Gasentwicklung mehr zu beobachten. 1,2-Dibromtetrachlorethan (640 mg, 1.96 mmol, 1.2 äq) wird in einer Portion zugegeben und 2.5 min gerührt. Im Anschluss wird Wasser (3.5 mL) hinzugegeben, mit MTBE (4 x 10 mL) extrahiert, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (PE/EA, 3:1) gereinigt. Das Produkt **III-117a** (230 mg, 37%) wird als farblose Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0.5$ (PE/EA, 2:1);

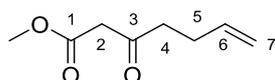
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.30\text{-}7.26$ (m, 4H, Ar- H_{ortho}), $7.21\text{-}7.12$ (m, 6H, Ar- H_{meta} , Ar- H_{para}), 4.59 (d, 1H, $^2J_{\text{PH}} = 13.8$ Hz, CHBr), 3.74 (s, 3H, OCH_3);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 164.6$ (CO_2CH_3), 150.1 (dd, $^2J_{\text{PC}} = 8.8$ Hz, Ar-C), 129.9 (d, $^2J_{\text{PC}} = 8.0$ Hz, 4 x C_{meta}), 125.8 (d, $^2J_{\text{PC}} = 8.8$ Hz, 2 x C_{para}), 120.5 (d, $^3J_{\text{PC}} = 4.4$ Hz, 4 x C_{ortho}), 54.1 (CO_2CH_3), 34.5 (d, $^1J_{\text{PC}} = 150.4$ Hz, CH_2);

^{31}P NMR (161.99 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 4.70;

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_5\text{PBrNa}$ 406.96544; gefunden 406.96553.

Die Analytik stimmt mit den Literaturangaben überein.

Methyl 3-oxo-6-heptenoat (III-125)^[144]

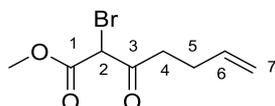
Zu einer Suspension aus NaH (4.0 g, 100 mmol, 1.7 äq) in THF (180 mL) wird bei 0 °C Methyl-3-oxo-butyrate (**III-123**) (6.5 mL, 60 mmol, 1 äq) mittels Spritze zugegeben. Nach 30-minütigem Rühren bei 0 °C wird *n*-BuLi (23.5 mL, 100 mmol, 2.5M in Hexan, 1.7 äq) über 10 min zugetropft. Die Reaktionsmischung färbt sich dabei von grau zu tief gelb. Nach weiterem 10-minütigem Rühren wird Allylbromid (**III-124**) (5.7 mL, 66 mmol, 1.1 äq) zugetropft. Dabei färbt sich die Lösung zitronengelb und es bildet sich ein Niederschlag. Nach 30 min wird die Reaktion mit NH₄Cl (250 mL) gequenched und die wässrige Phase mit Diethylether (3 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Anschließend wird das Rohprodukt fraktioniert destilliert. Den β-Ketoester **III-125** (6.4 g, 69%) erhält man als farbloses Öl.

$R_f = 0.3$ (PE/EA, 8:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.69-5.79 (m, 1H, 6-H), 4.92-5.01 (m, 2H, 7-H), 3.67 (s, 3H, OCH₃), 3.40 (s, 2H, 2-H), 2.59 (t, *J* = 7.33 Hz, 2H, 4-H), 2.25-2.31 (m, 2H, 5-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 201.7 (C-3), 167.4 (C-1), 136.4 (C-6), 115.4 (C-7), 52.2 (OCH₃), 48.9 (C-2), 41.9 (C-4), 27.2 (C-5).

Die Analytik stimmt mit den Literaturangaben überein.

Methyl 2-bromo-3-oxohept-6-enoat (III-126)^[145]

Unter Schutzgas wird NaH (85.5 mg, 3.5 mmol, 1.1 äq) zweimal mit Pentan gewaschen, dann wird es in THF (45 mL) suspendiert. Das Gemisch wird auf -78 °C abgekühlt und anschließend der β-Ketoester **III-125** (500 mg, 3.2 mmol, 1 äq) zugegeben. Nach Beendigung der Wasserstoffentwicklung wird NBS (626.5 mg, 3.5 mmol, 1.1 äq), gelöst in THF (20 mL) langsam zugetropft. Die Reaktion wird anschließend für 3 Stunden bei -78 °C gerührt. Dann wird mit Diethylether verdünnt und mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

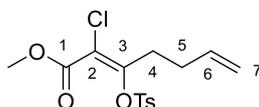
Anschließend wird mittels Säulenchromatographie (PE/EA, 5:1) aufgereinigt. Als Produkt erhält man Bromid **III-126** (405 mg, 54%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.3$ (PE/EA, 5:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.74\text{--}5.85$ (m, 1H, 6-H), 5.00–5.07 (m, 2H, 7-H), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 2.84 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, 4-H), 2.34–2.40 (m, 2H, 5-H);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 197.8$ (C-3), 165.6 (C-1), 115.9 (C-7), 55.1 (C-2), 53.8 (OCH_3), 38.3 (C-4), 27.7 (C-5).

Methyl 2-chlor-3-(tosyloxy)hept-6-enoat (**III-128**)



Unter Schutzgas wird zu einer Lösung aus Bromid **III-126** (88.7 mg, 0.38 mmol, 1 äq) in abs. DCM (1.5 mL) bei 0 °C nacheinander LiCl (81 mL, 1.90 mmol, 5 äq), TsCl (109 mg, 0.57 mmol, 1.5 äq), *N*-Methylimidazol (45 μL , 0.57 mmol, 1.5 äq) und TEA (79 μL , 0.57 mmol, 1.5 äq) zu gegeben. Die Lösung färbt sich dabei von farblos zu milchig orange. Die Reaktionsmischung wird drei Tage bei RT gerührt. Dann wird mit 1M HCl gequenchend, mit Ethylacetat extrahiert und mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Na_2SO_4 und Filtration wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (PE/EA, 4:1) gereinigt. Als Produkt erhält man Tosylat **III-128** (82.3 mg, 56 %) als leicht gelbliches Öl.

$R_f = 0.2$ (PE/EA, 3:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.88\text{--}7.90$ (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, Ar-H), 7.35–7.37 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, Ar-H), 5.66–5.76 (m, 1H, 6-H), 4.96–5.02 (m, 2H, 7-H), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 3.06 (t, $J = 7.46$ Hz, 2H, 4-H), 2.46 (s, 3H, CH_3), 2.28–2.33 (m, 2H, 5-H);

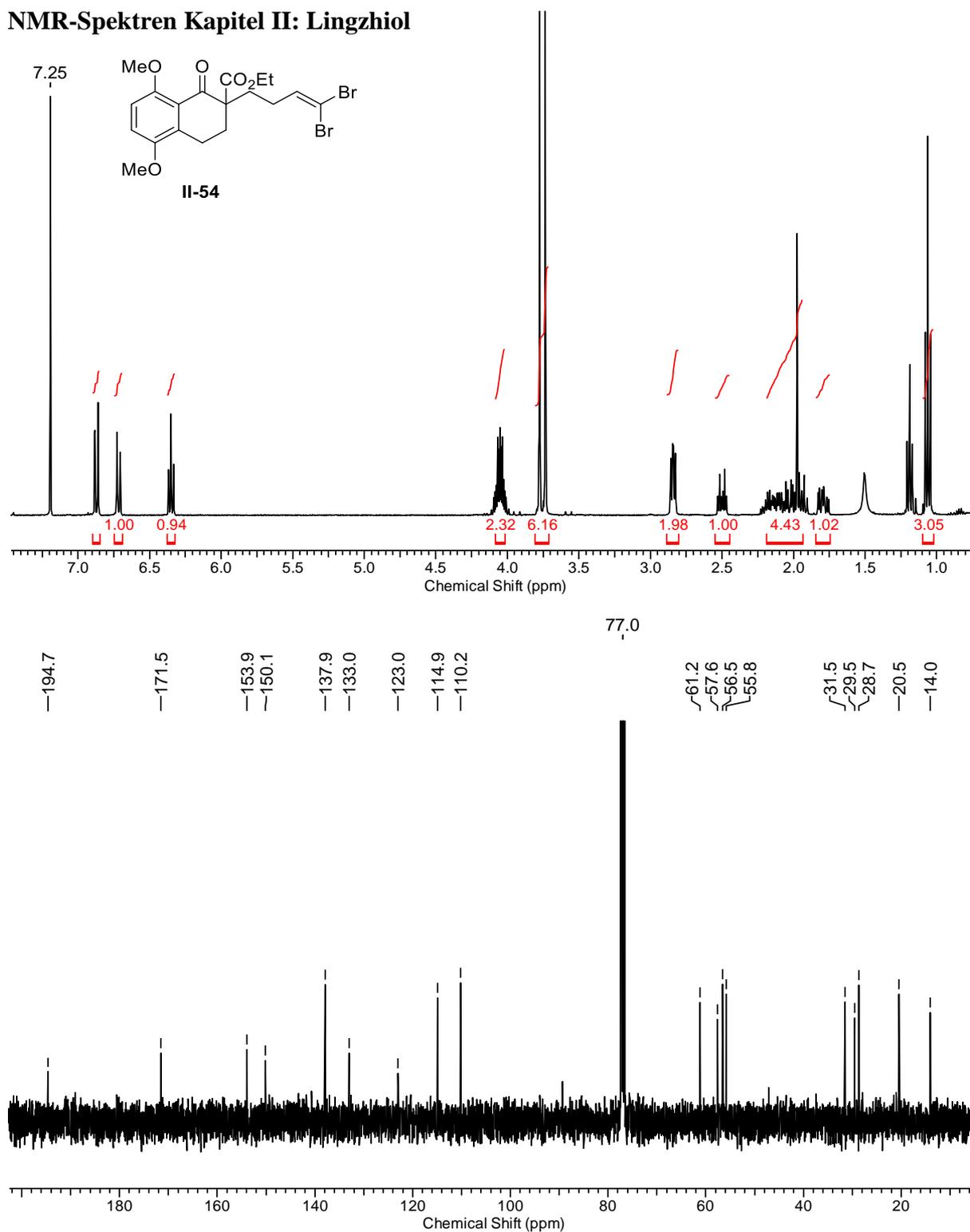
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 162.5$ (C-3), 158.4 (C-1), 145.6 (C-Ar), 135.7 (C-6), 133.3 (C-Ar), 129.6 (2C-Ar), 128.9 (2C-Ar), 115.8 (C-7), 52.9 (OCH_3), 32.1 (C-4), 30.6 (C-5), 21.4 (CH_3);

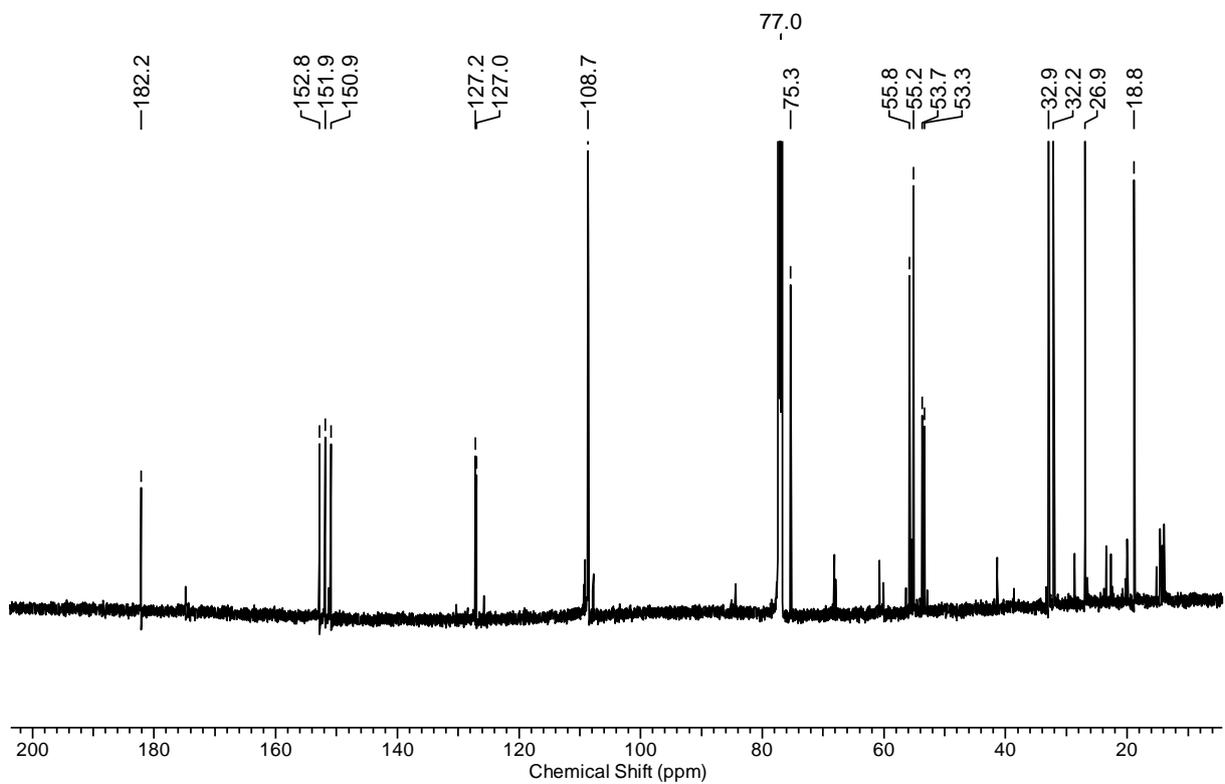
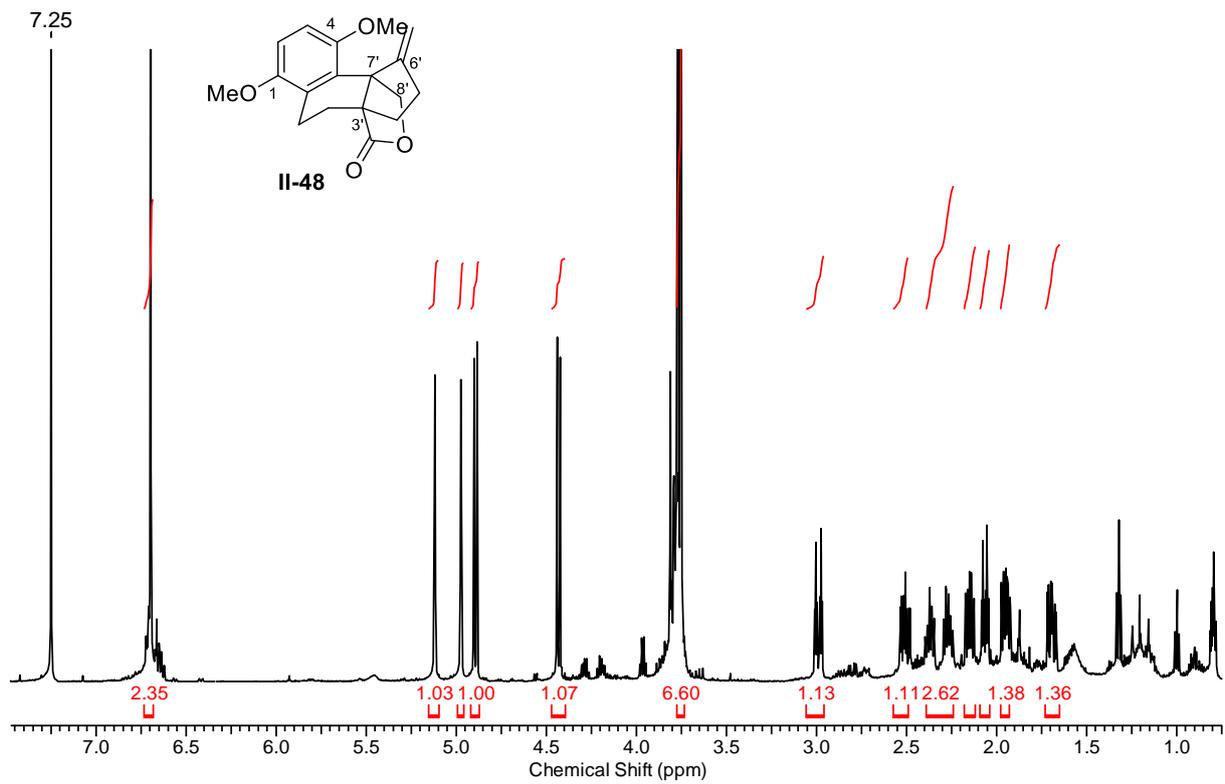
HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{O}_5\text{SClNa}$ 367.03774; gefunden 367.03753.

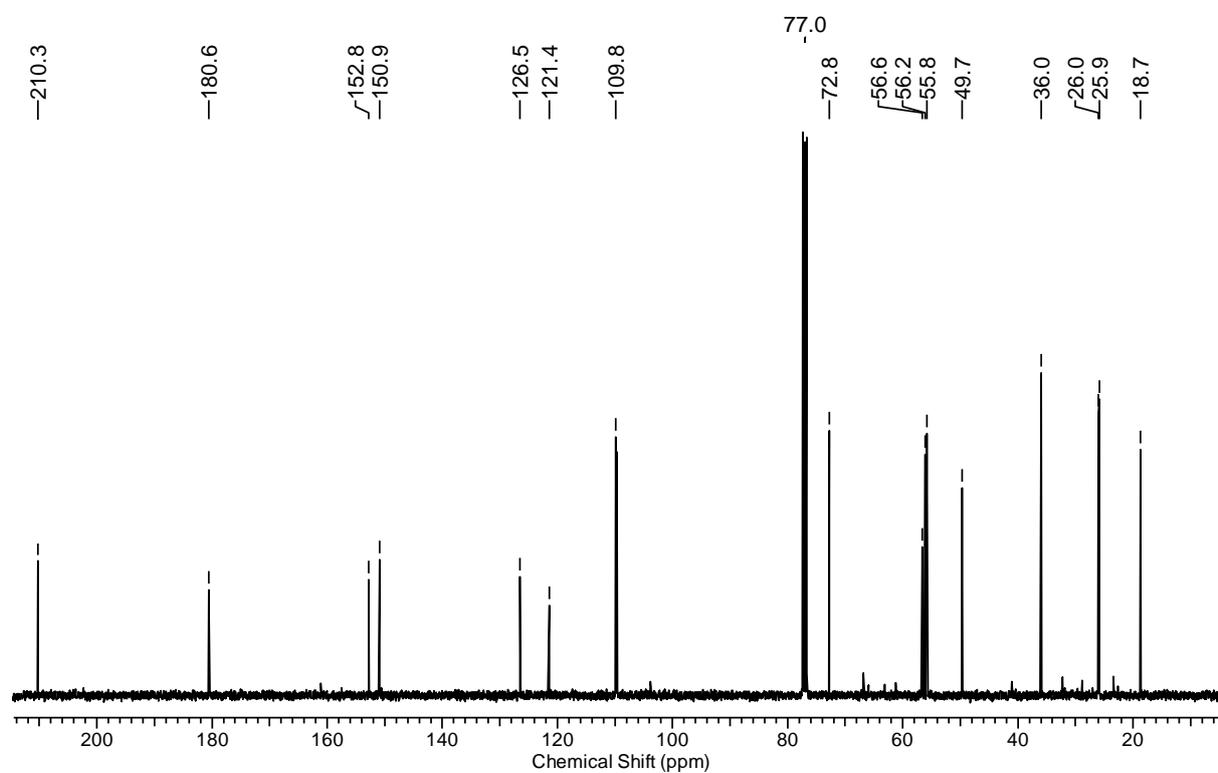
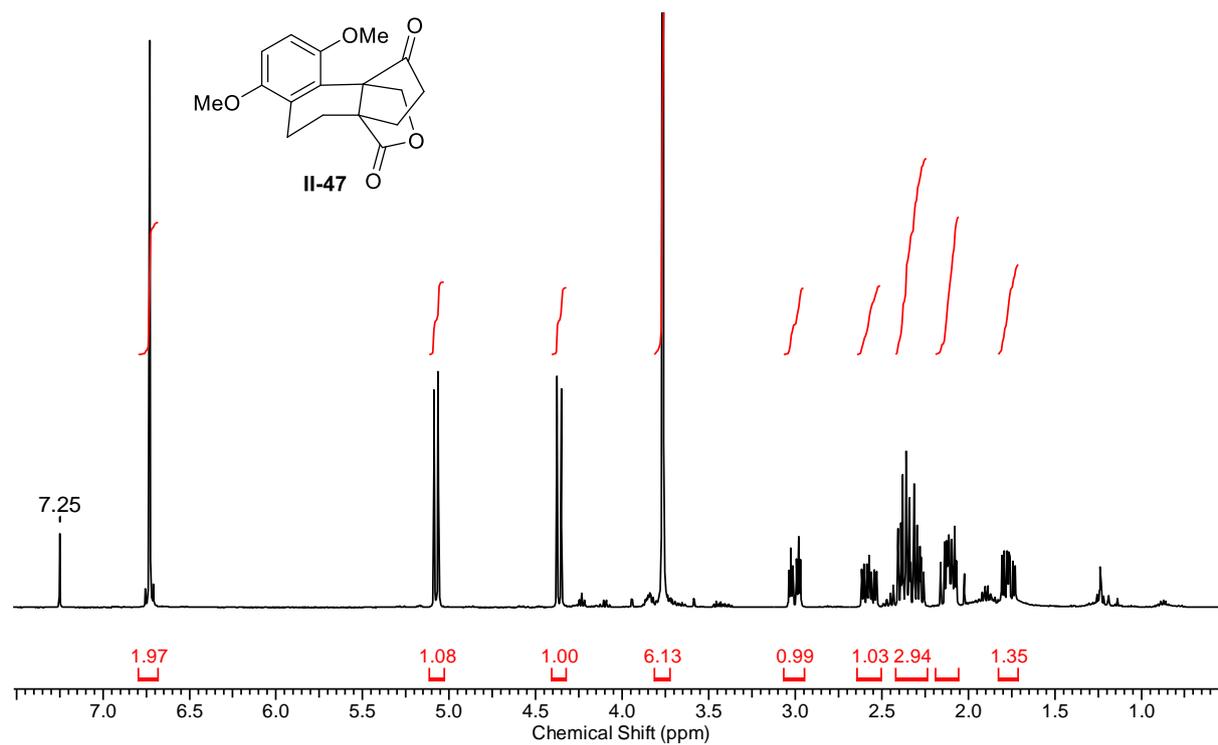
Spektrenanhang

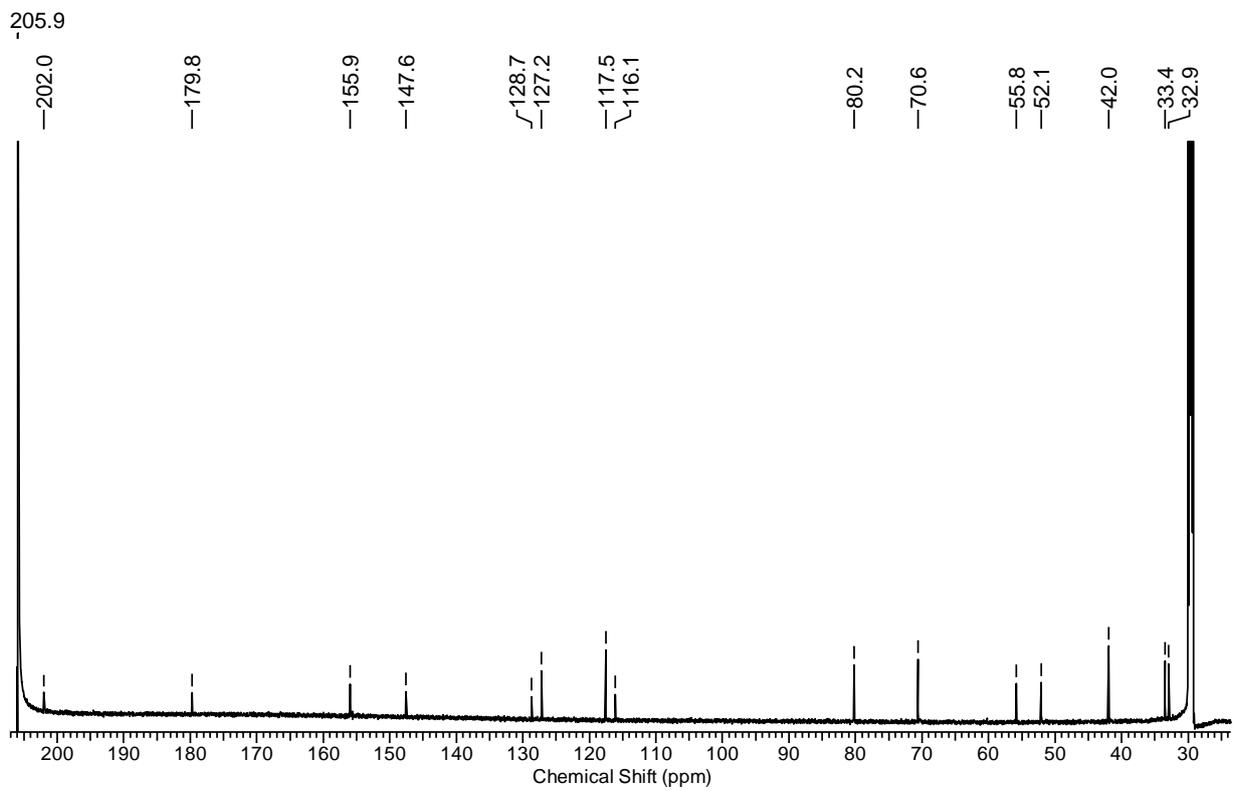
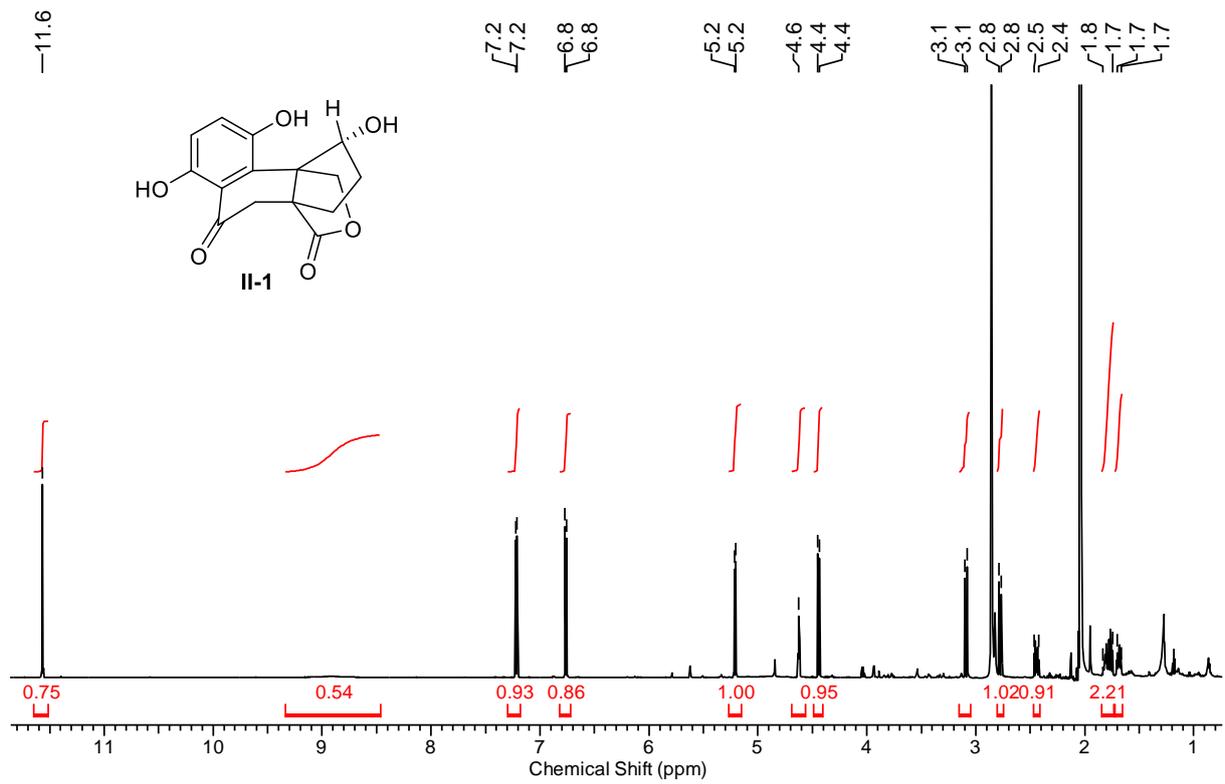
Im folgenden Teil sind ^1H - und ^{13}C -Spektren wichtiger Verbindungen dargestellt. Die NMR-Spektren der hier nicht gezeigten Verbindungen sind in der *Supporting Information* der entsprechenden Publikation abgebildet. Die NMR-Spektren der bereits literaturbekannten Verbindungen werden im folgenden Teil nicht erneut gezeigt.

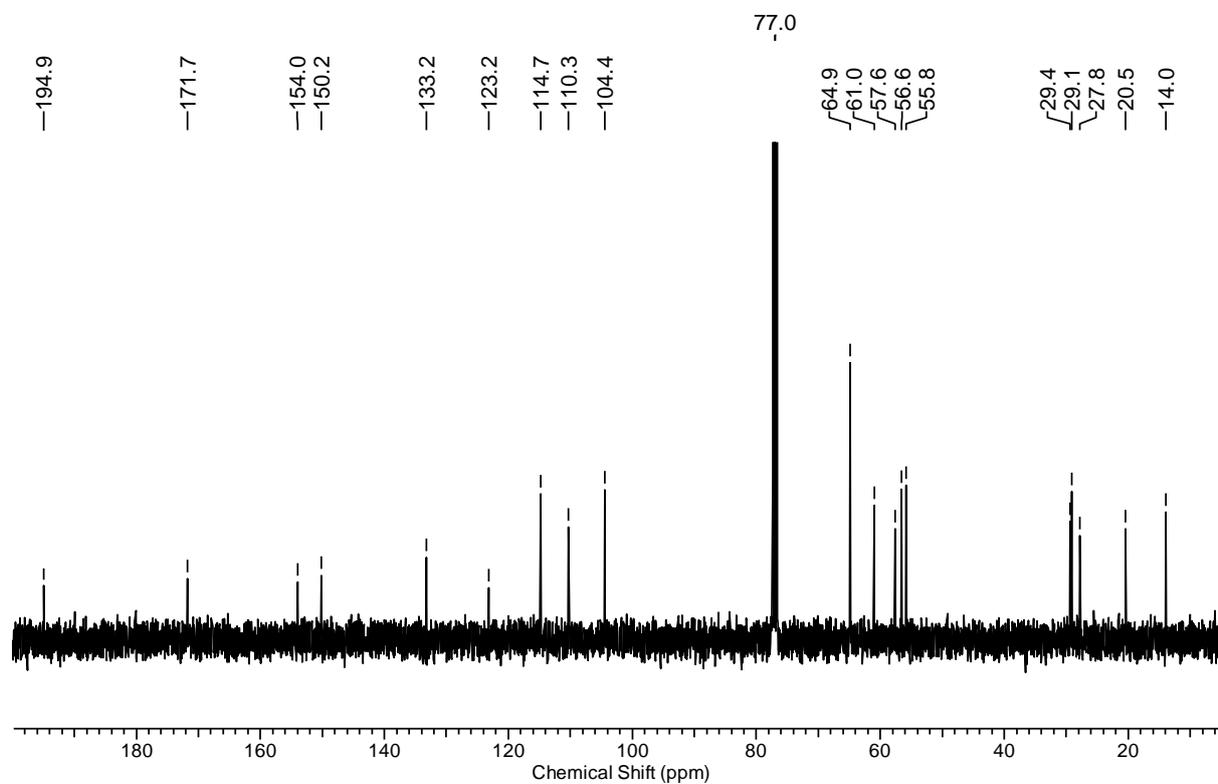
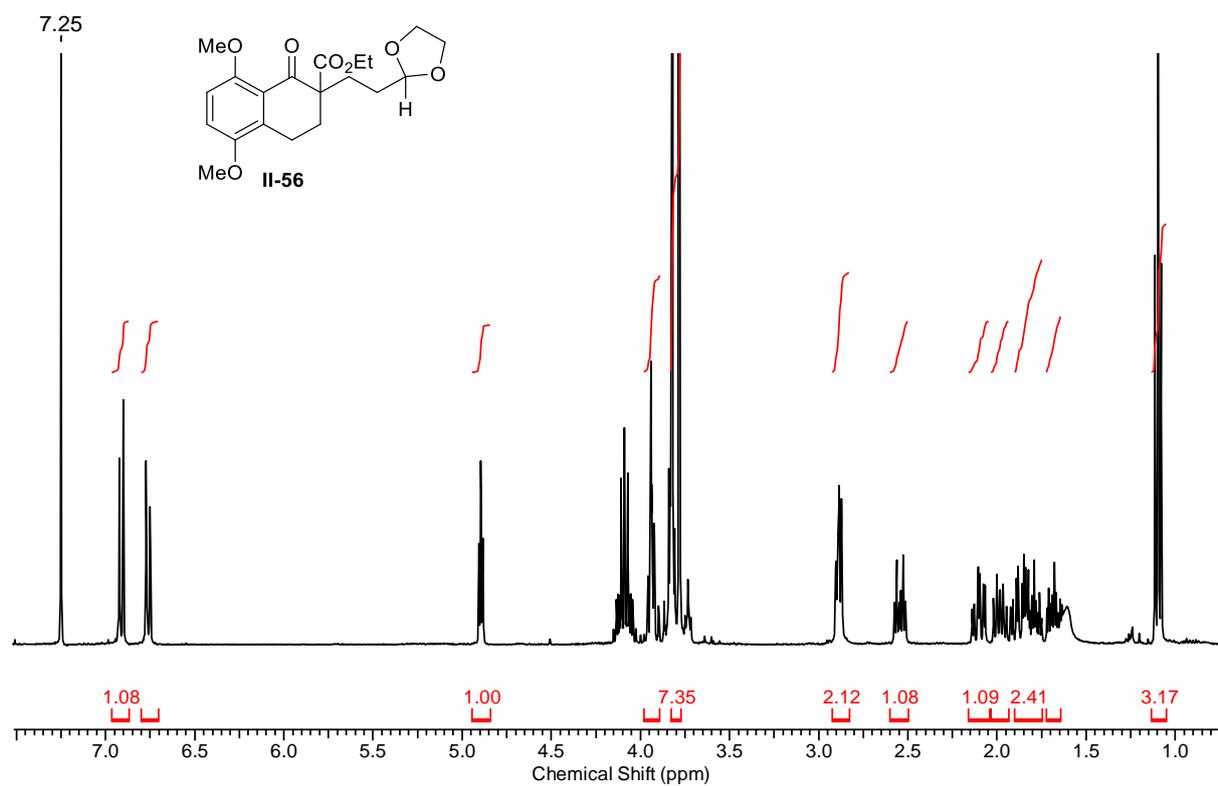
NMR-Spektren Kapitel II: Lingzhiol

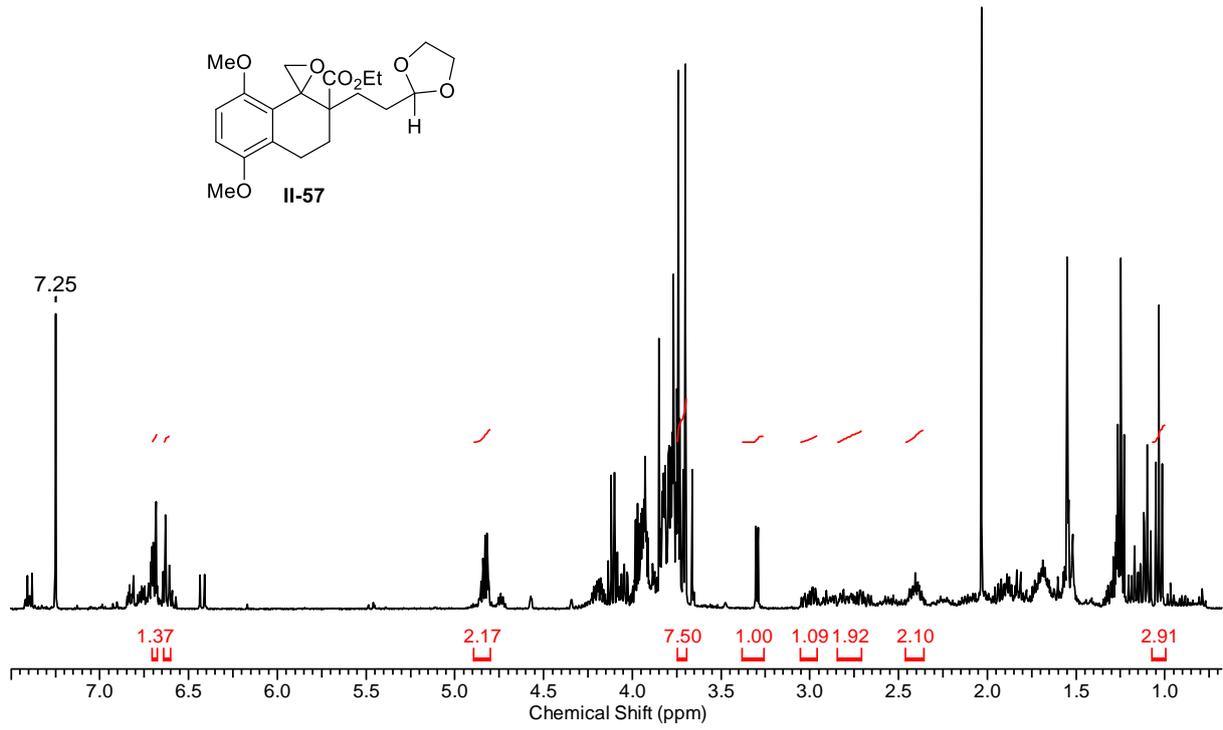


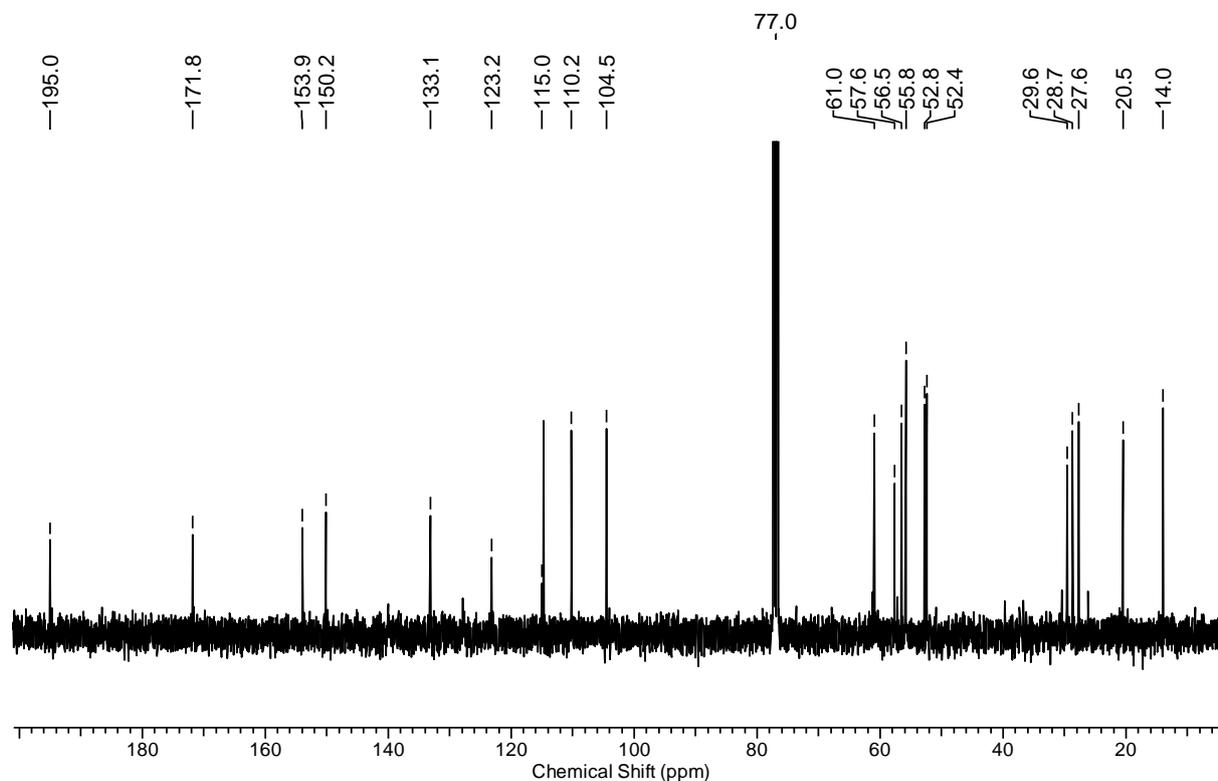
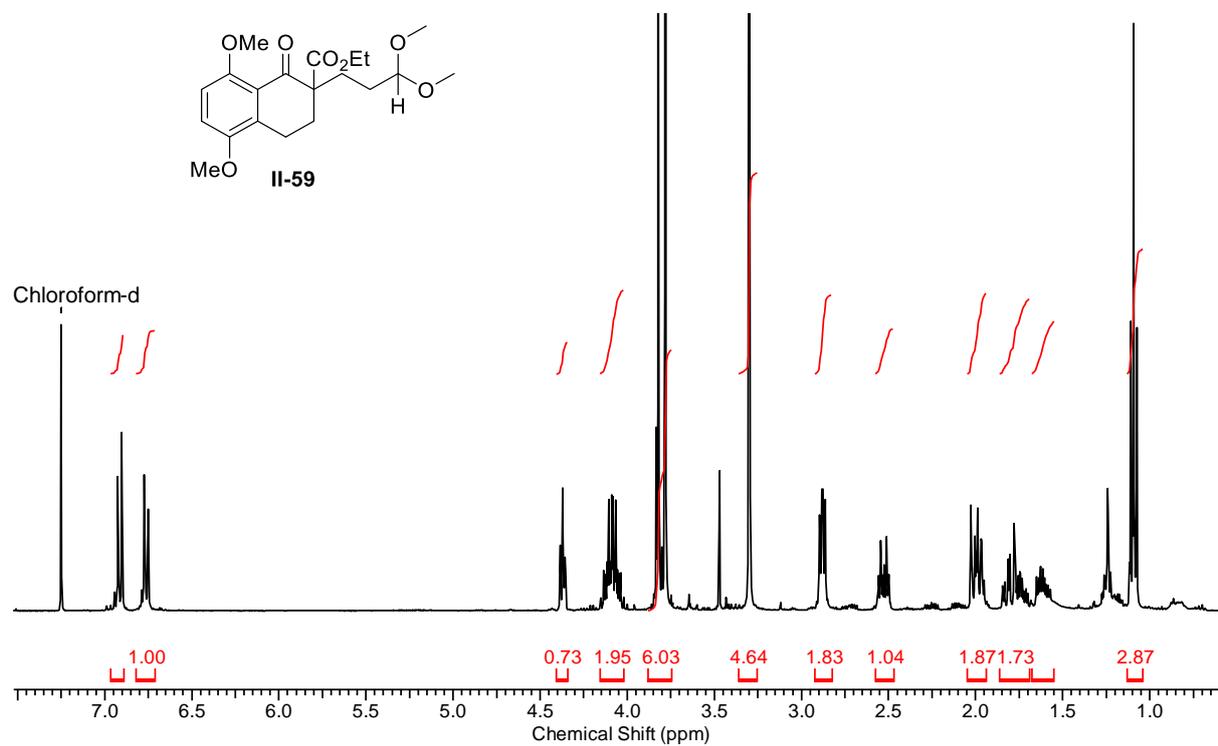


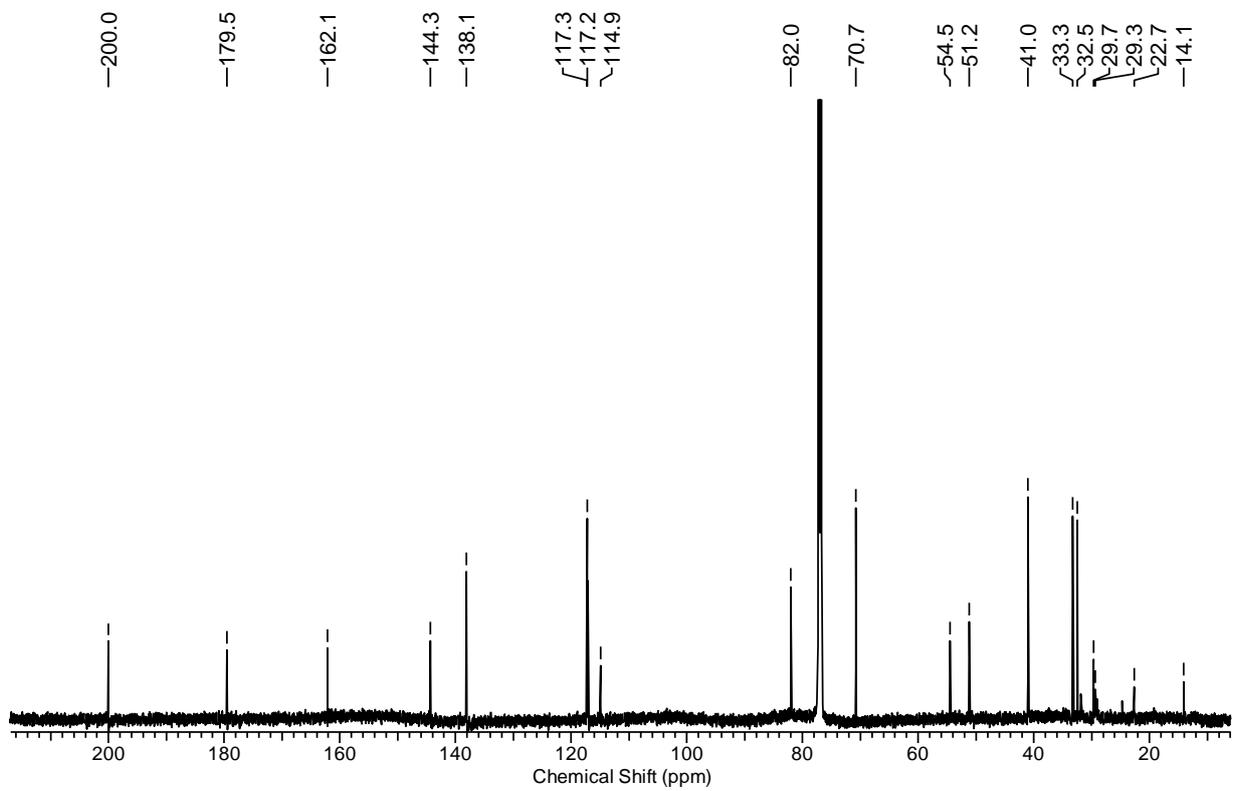
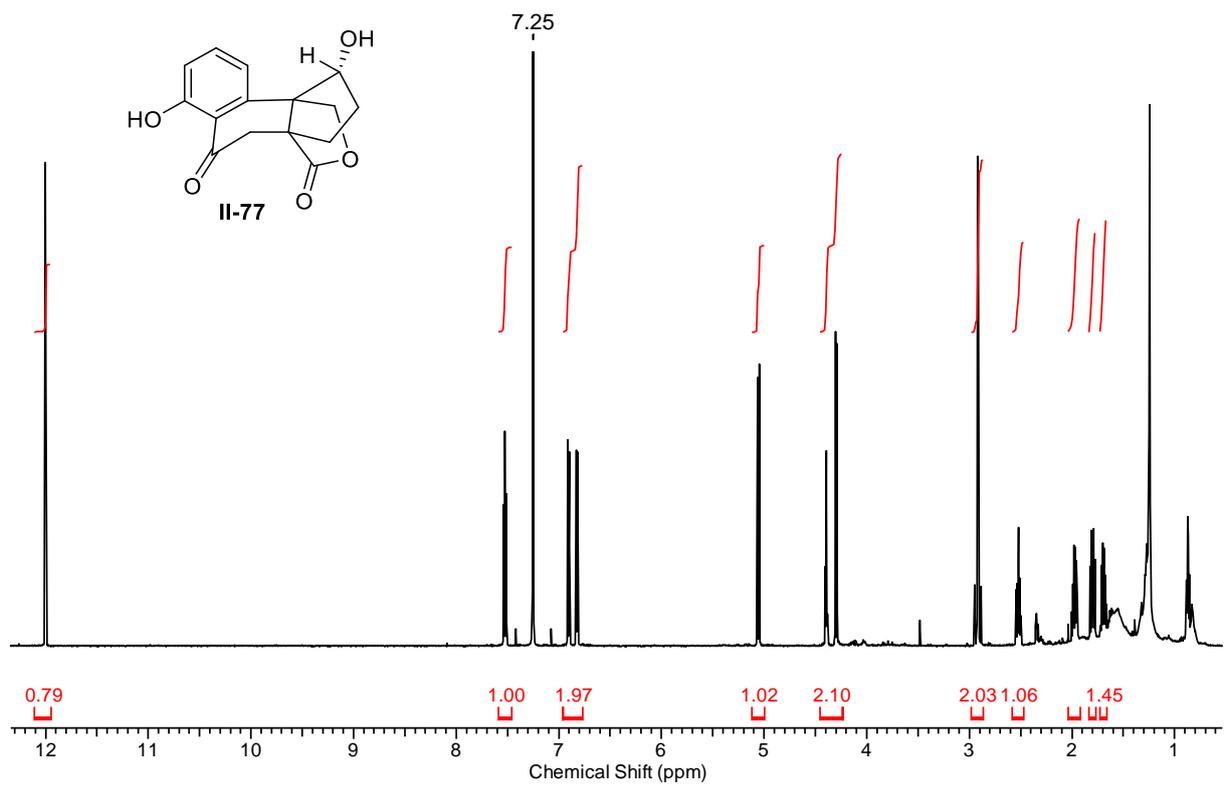


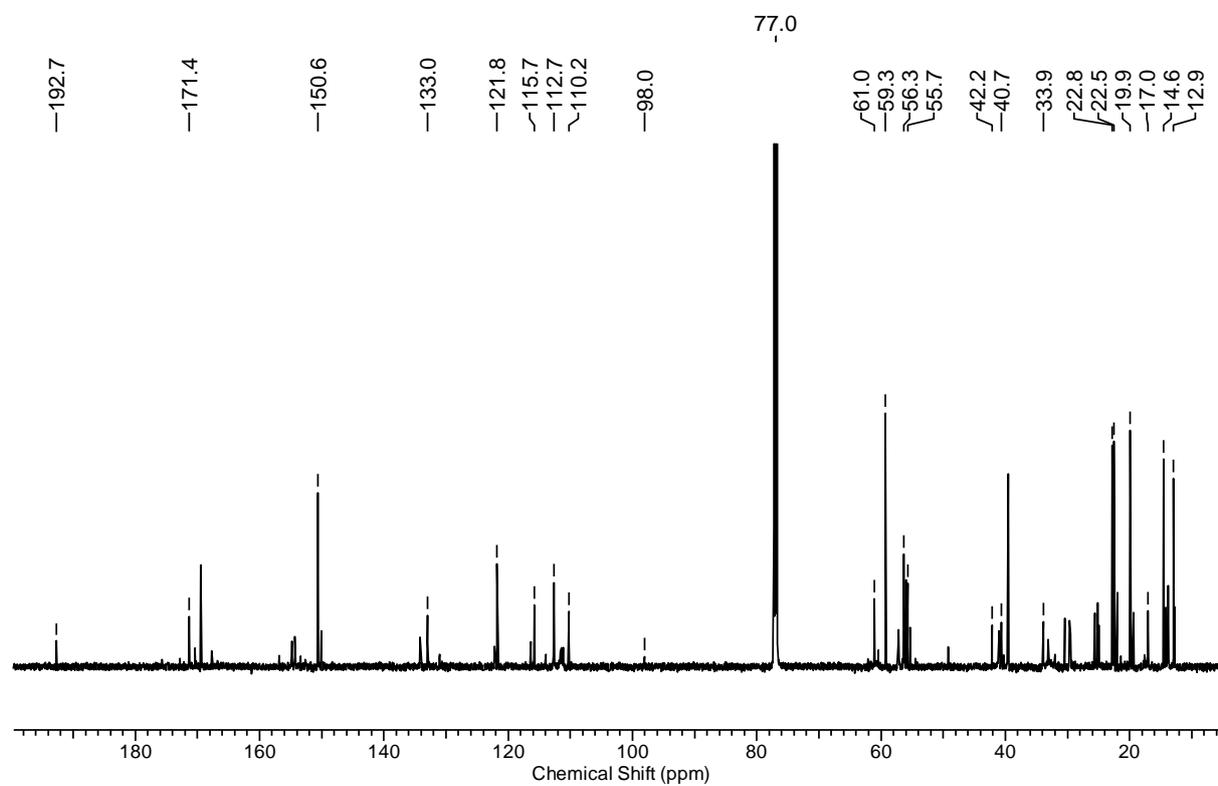
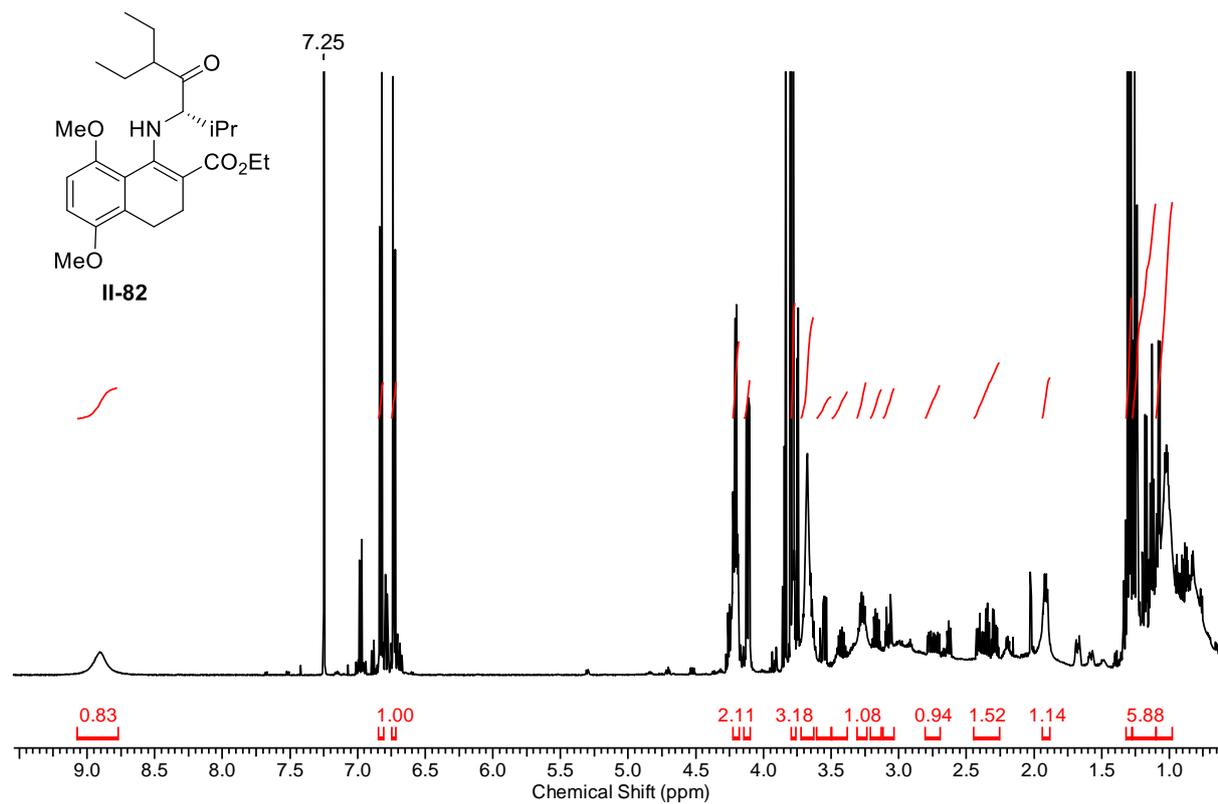




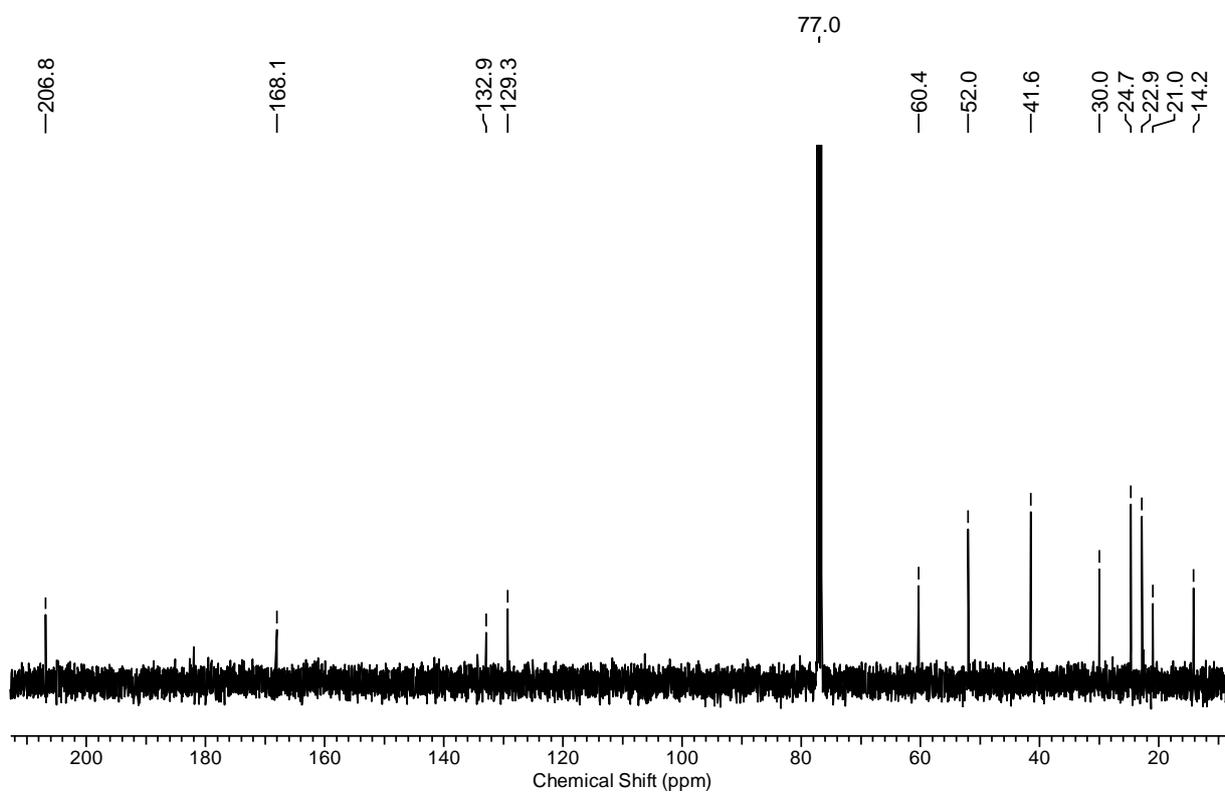
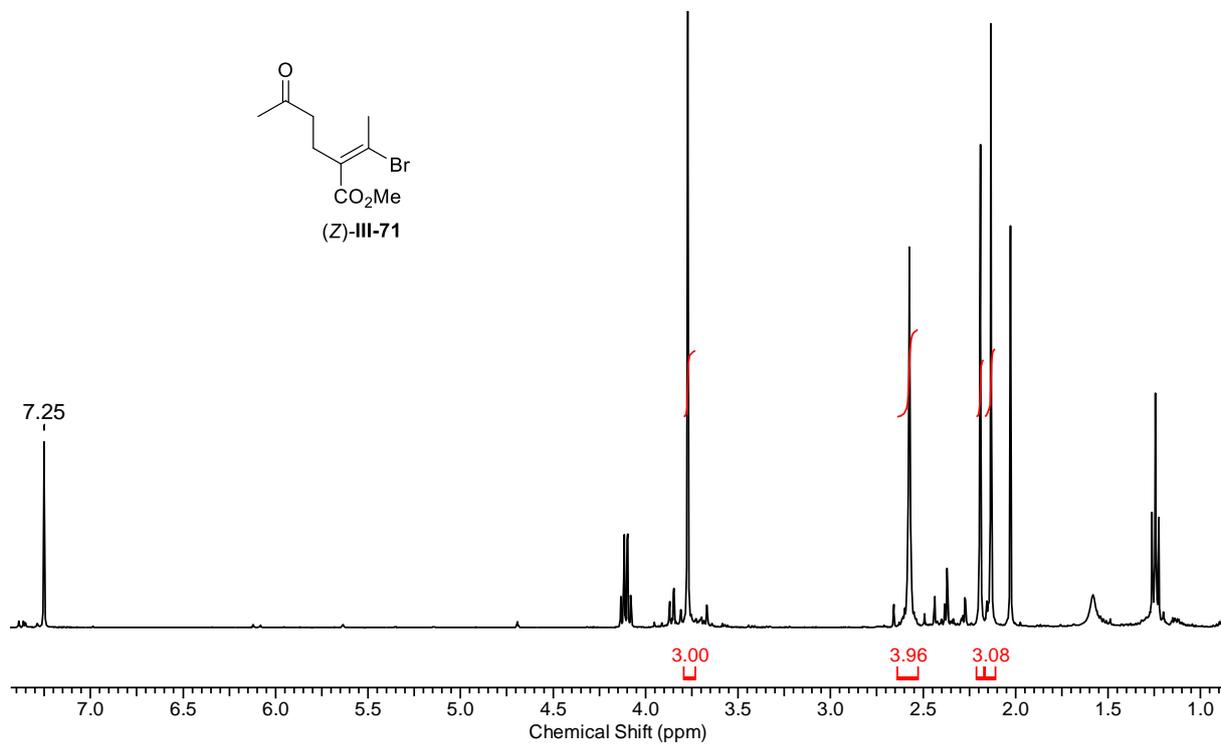


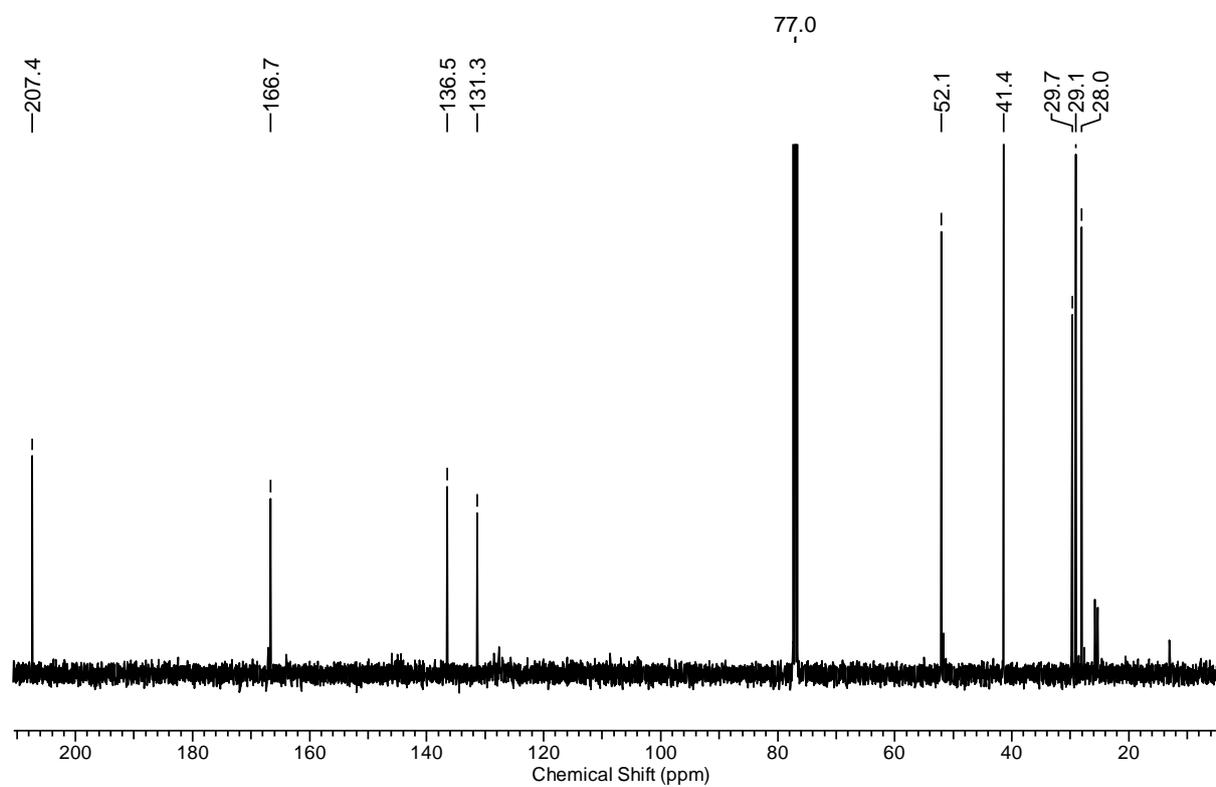
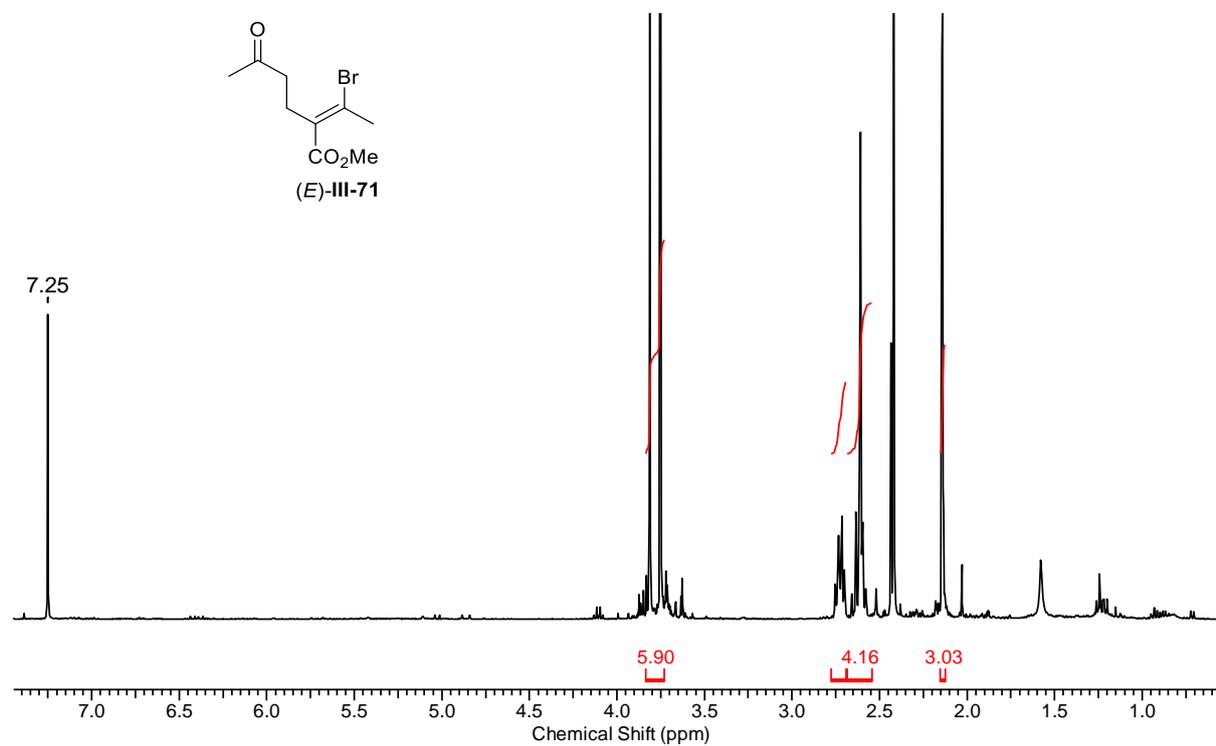


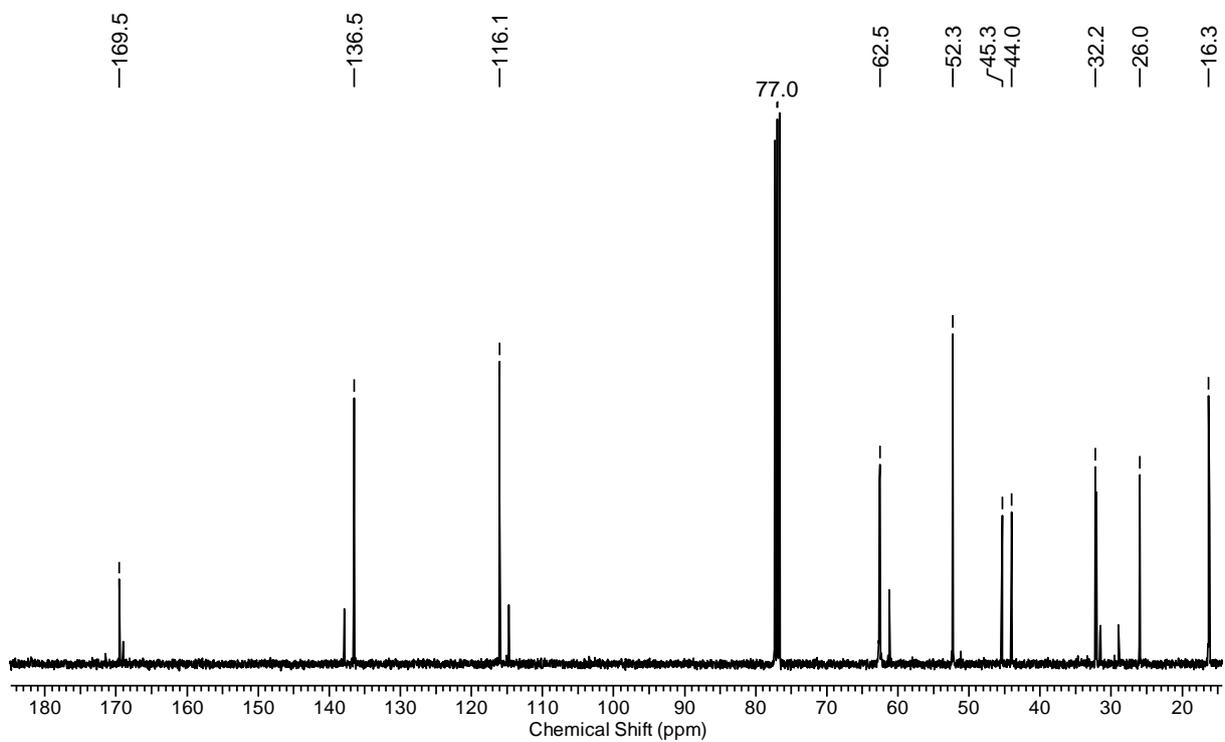
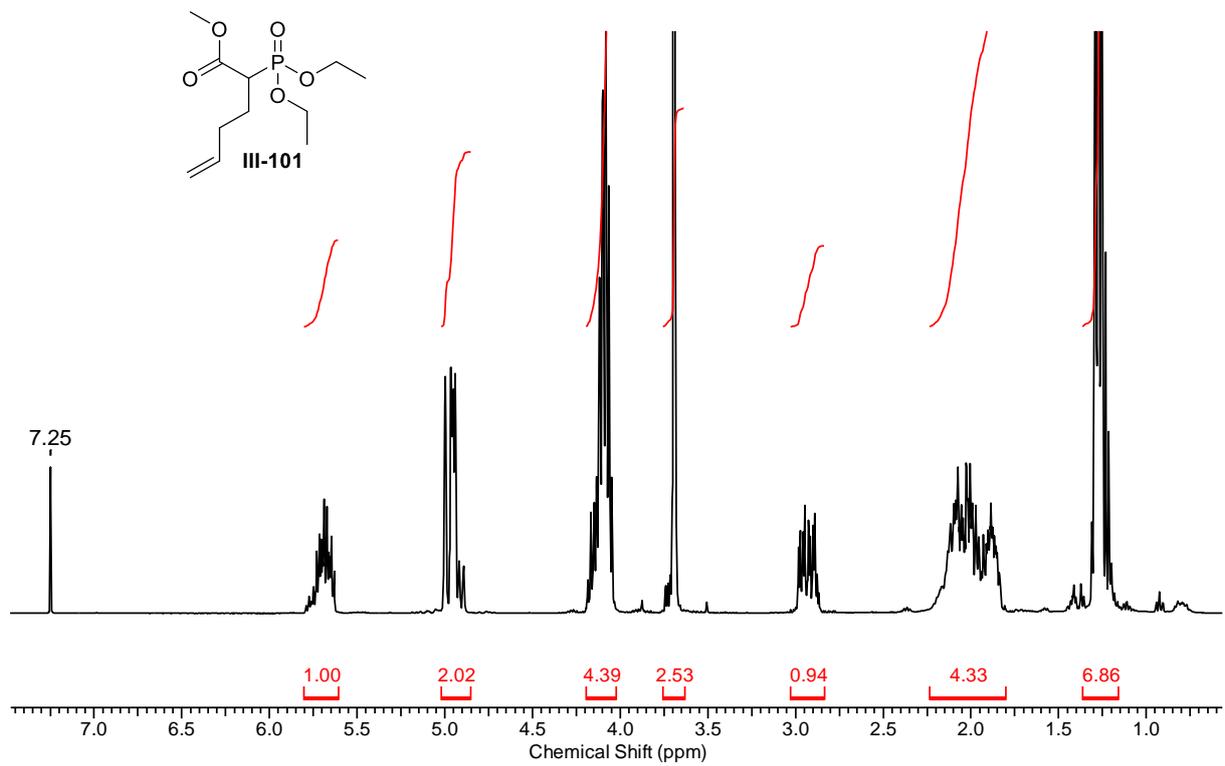


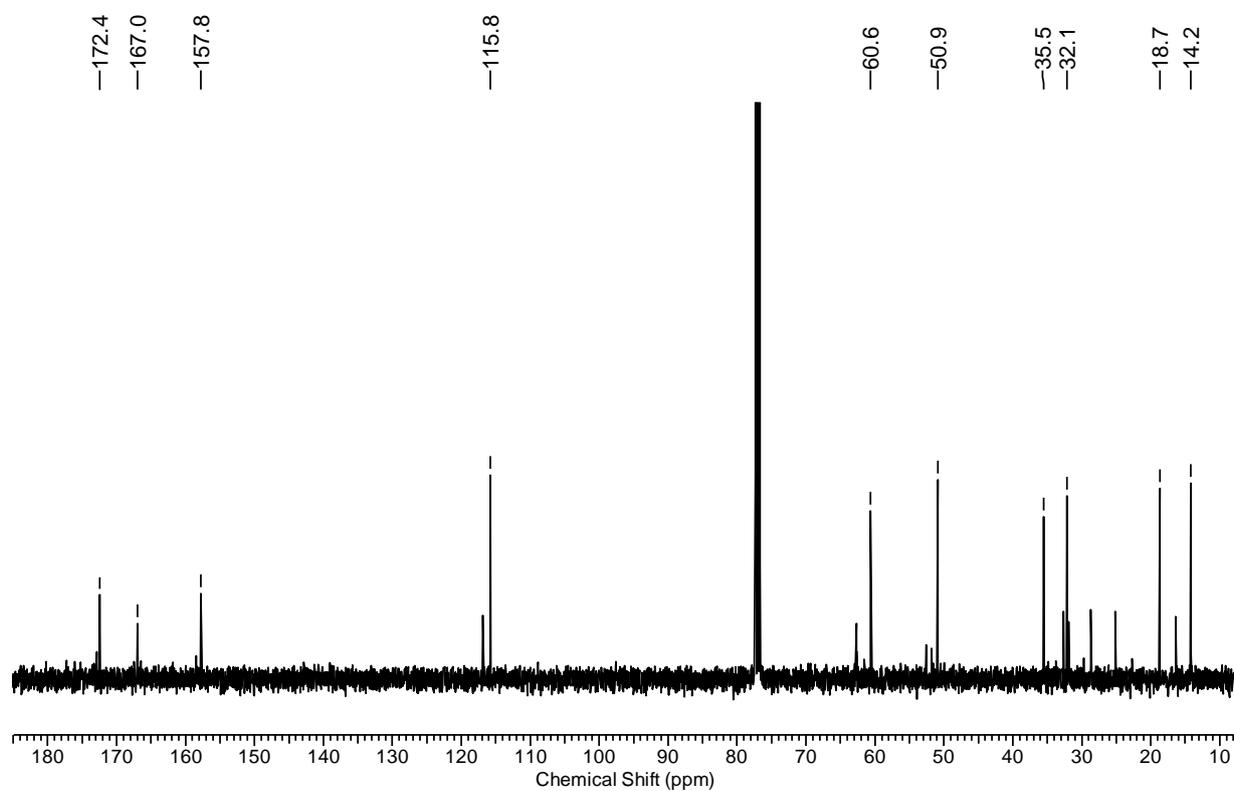
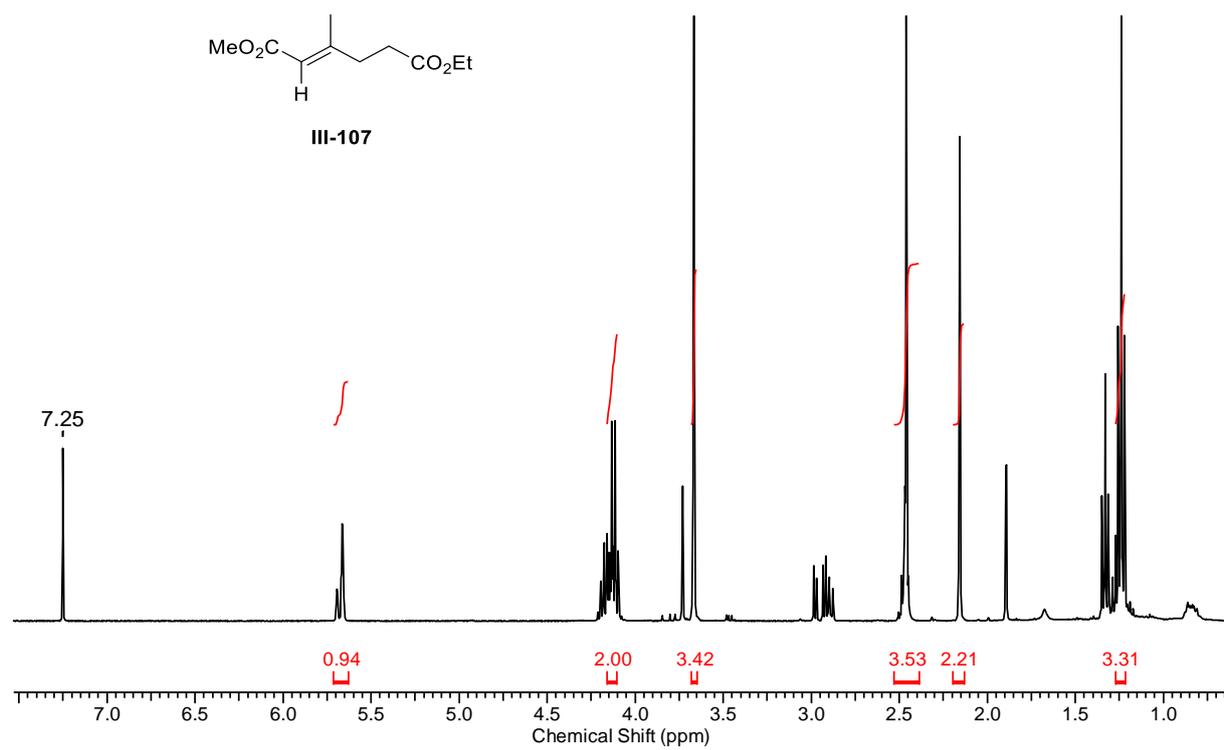


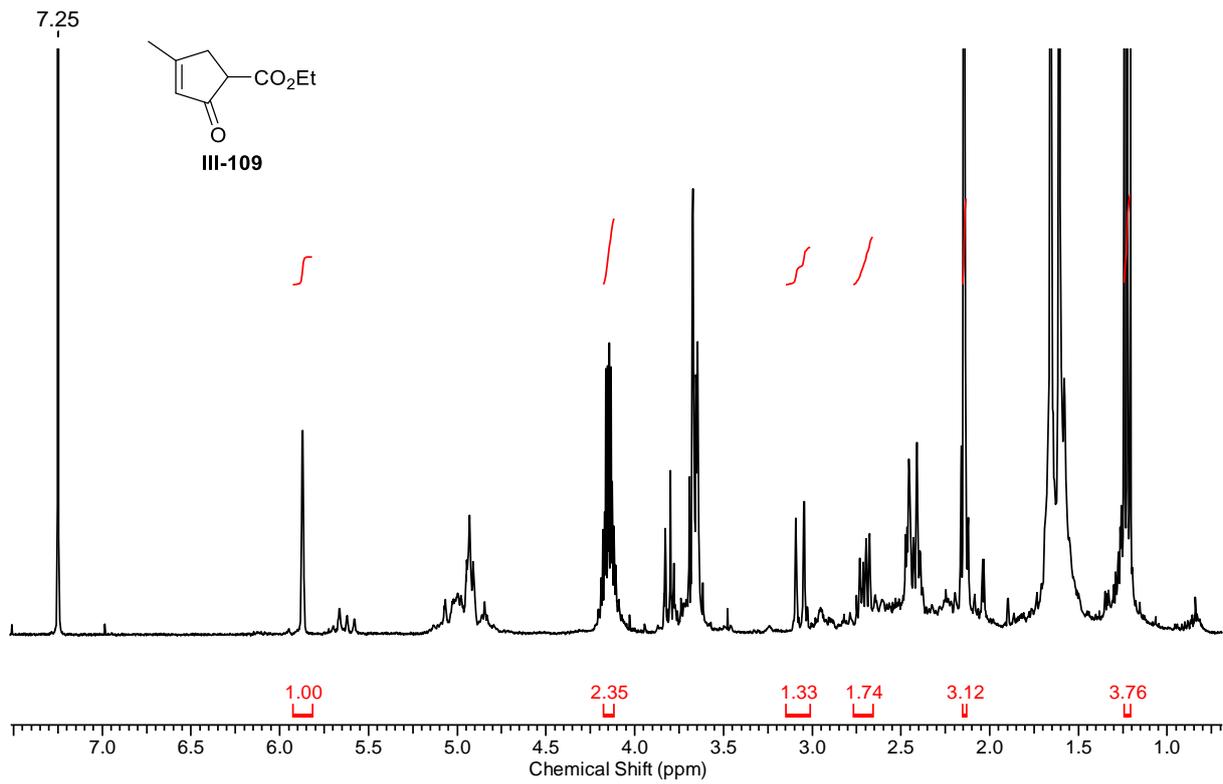
NMR-Spektren Kapitel III: Salvinorin A

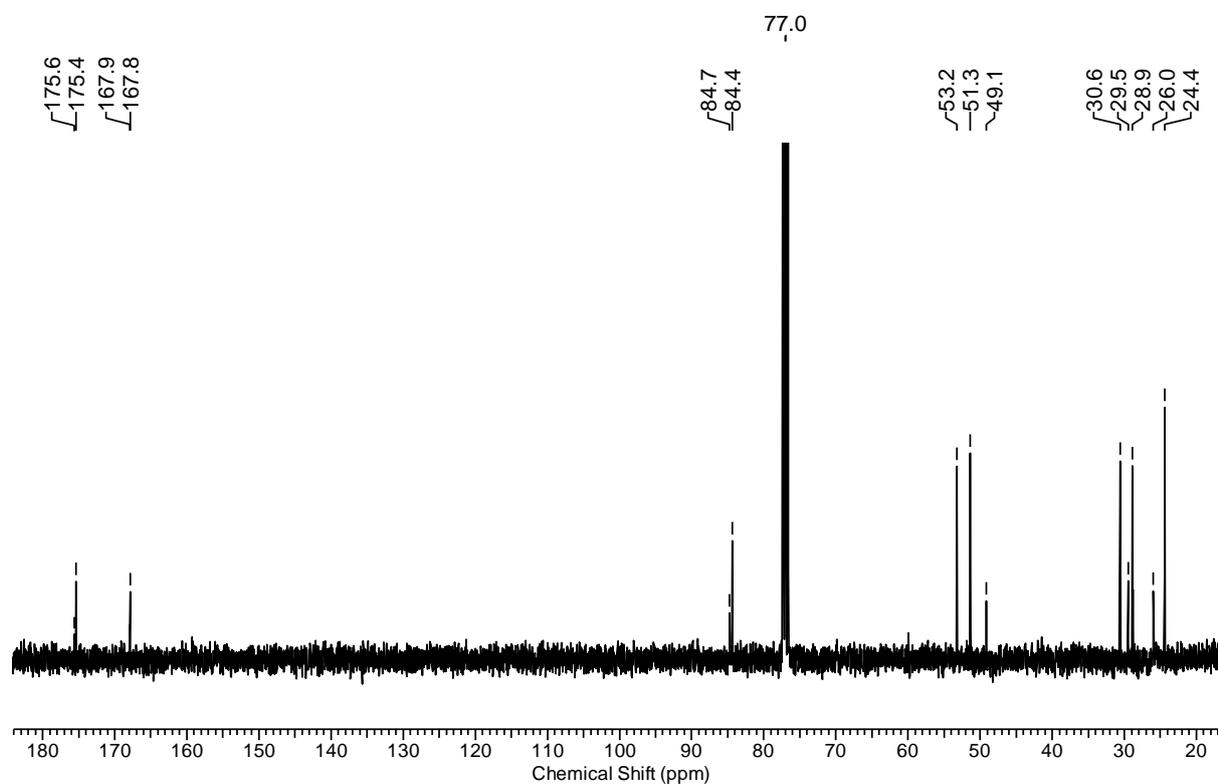
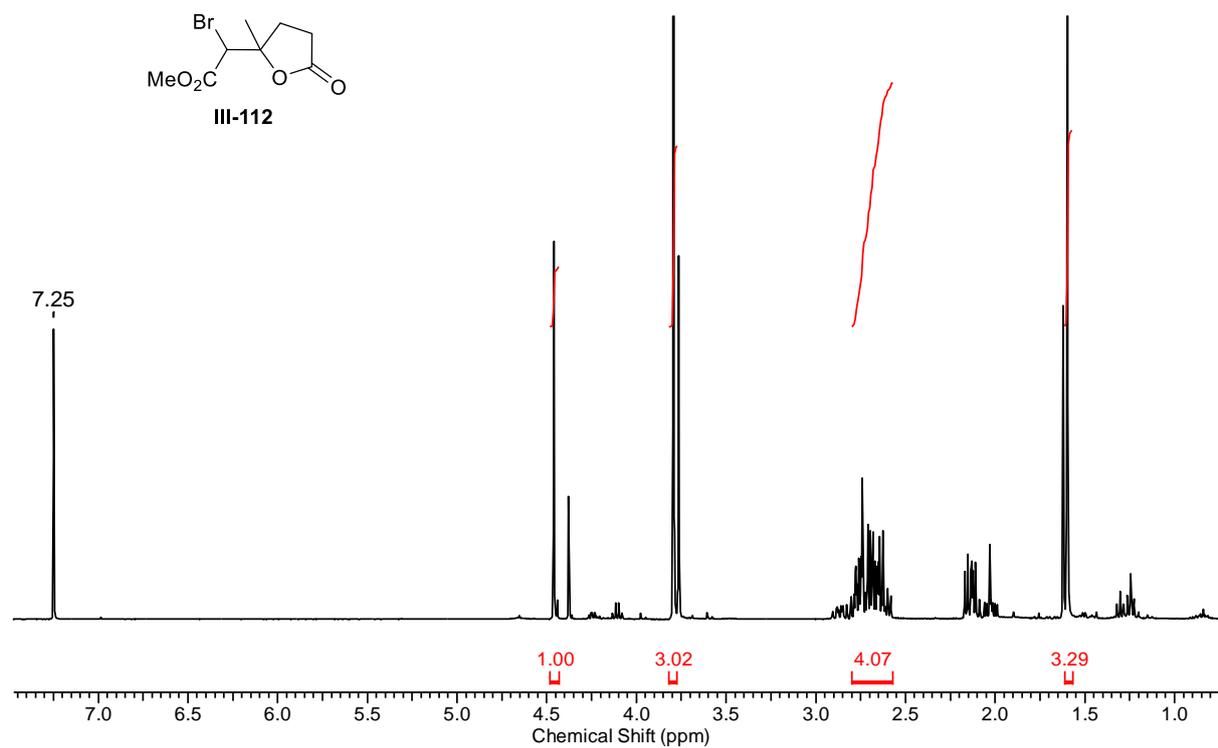


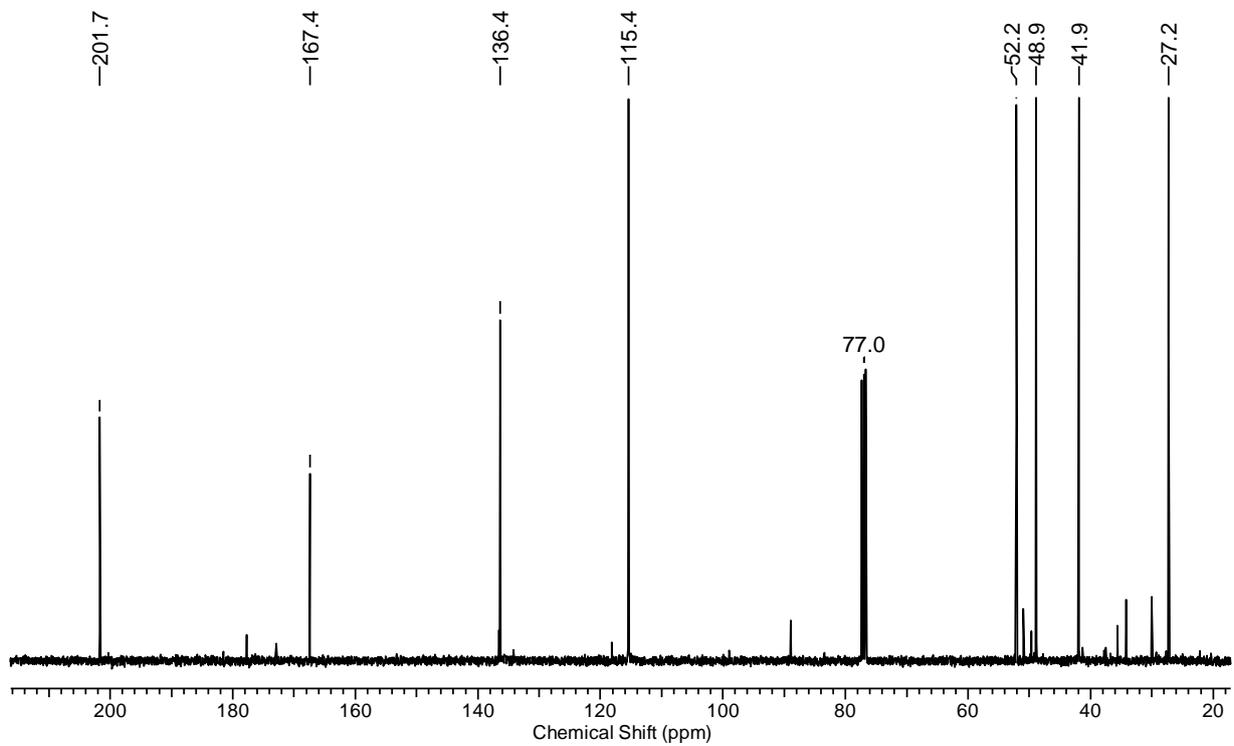
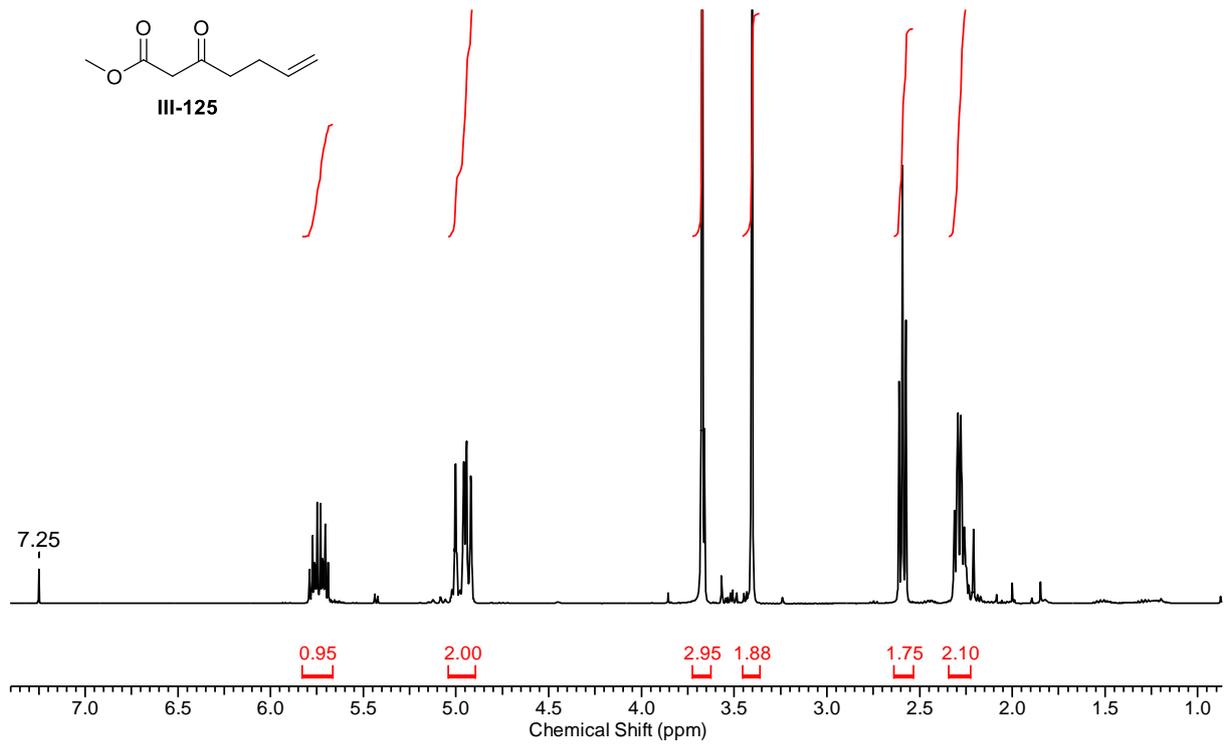


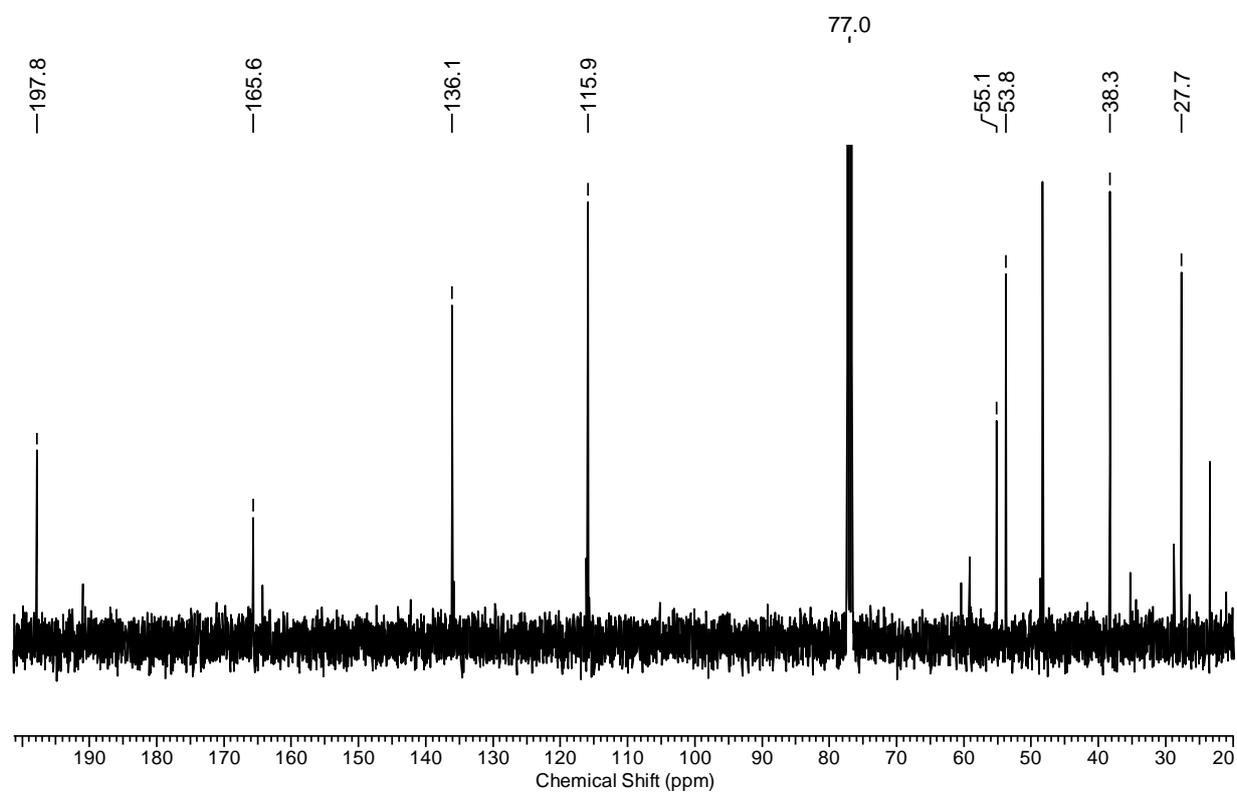
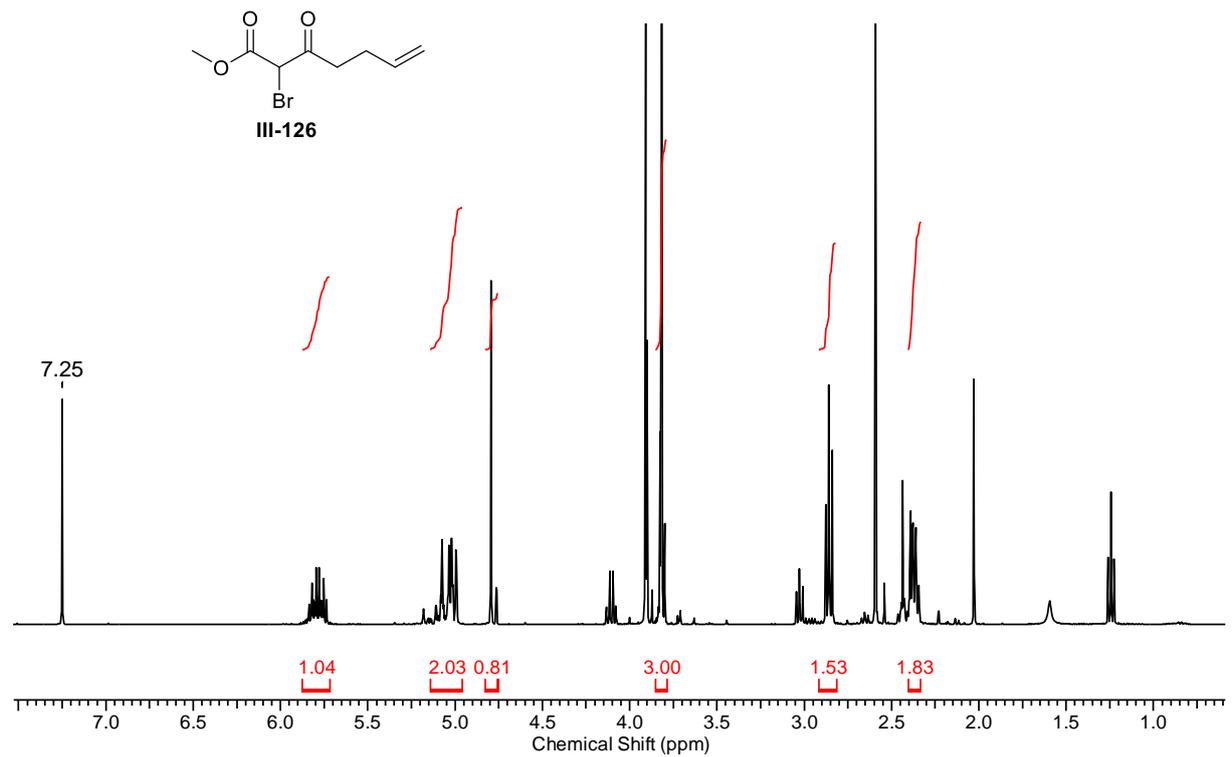


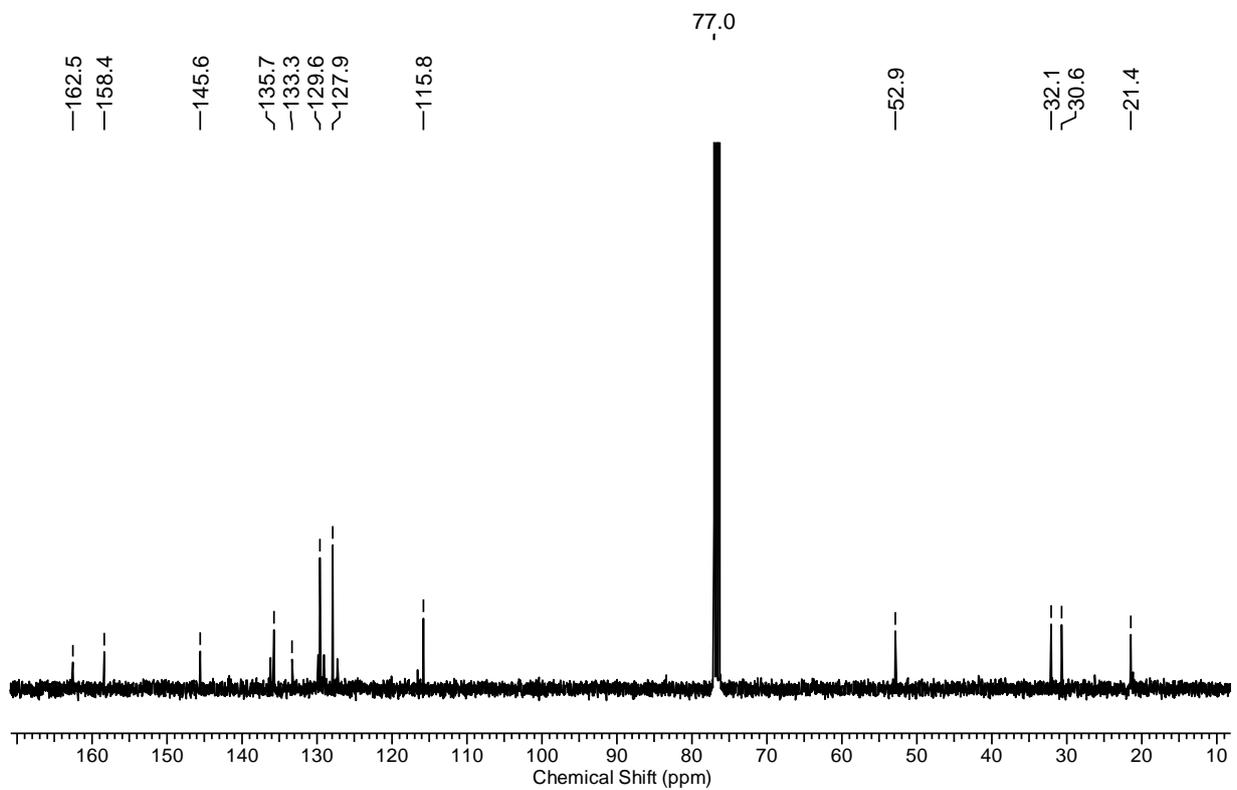
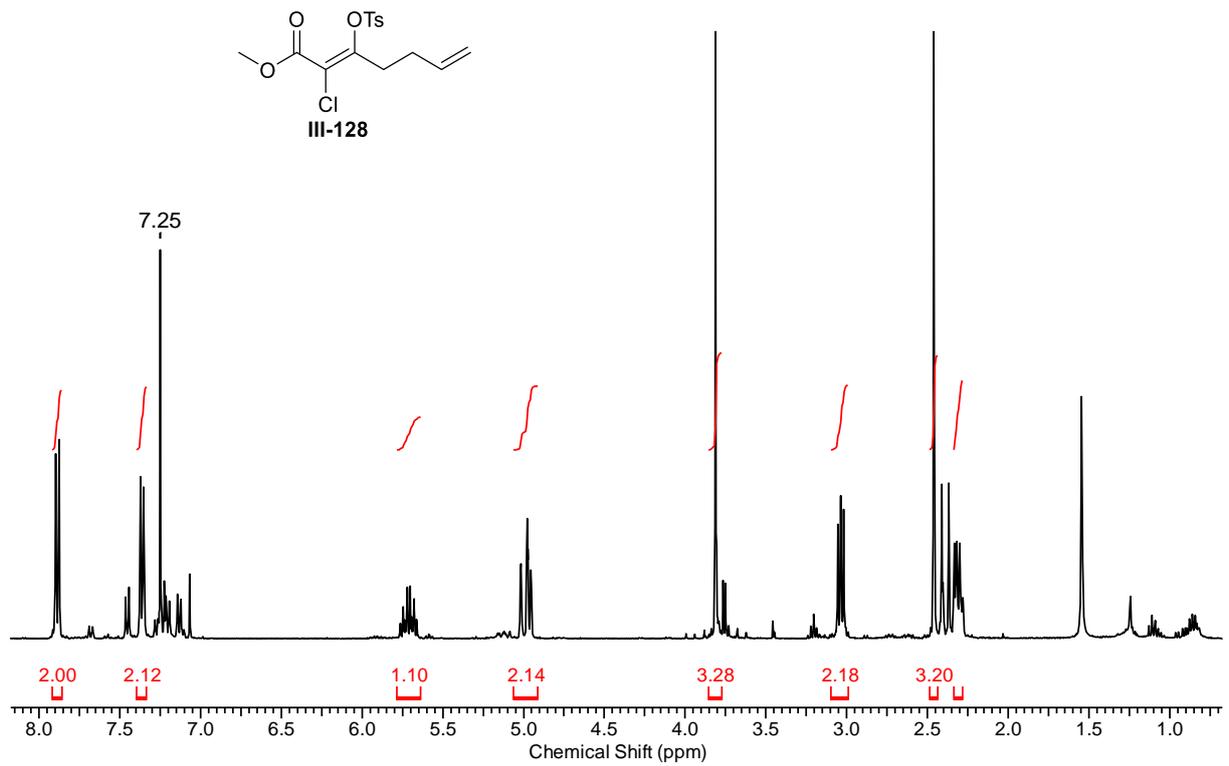


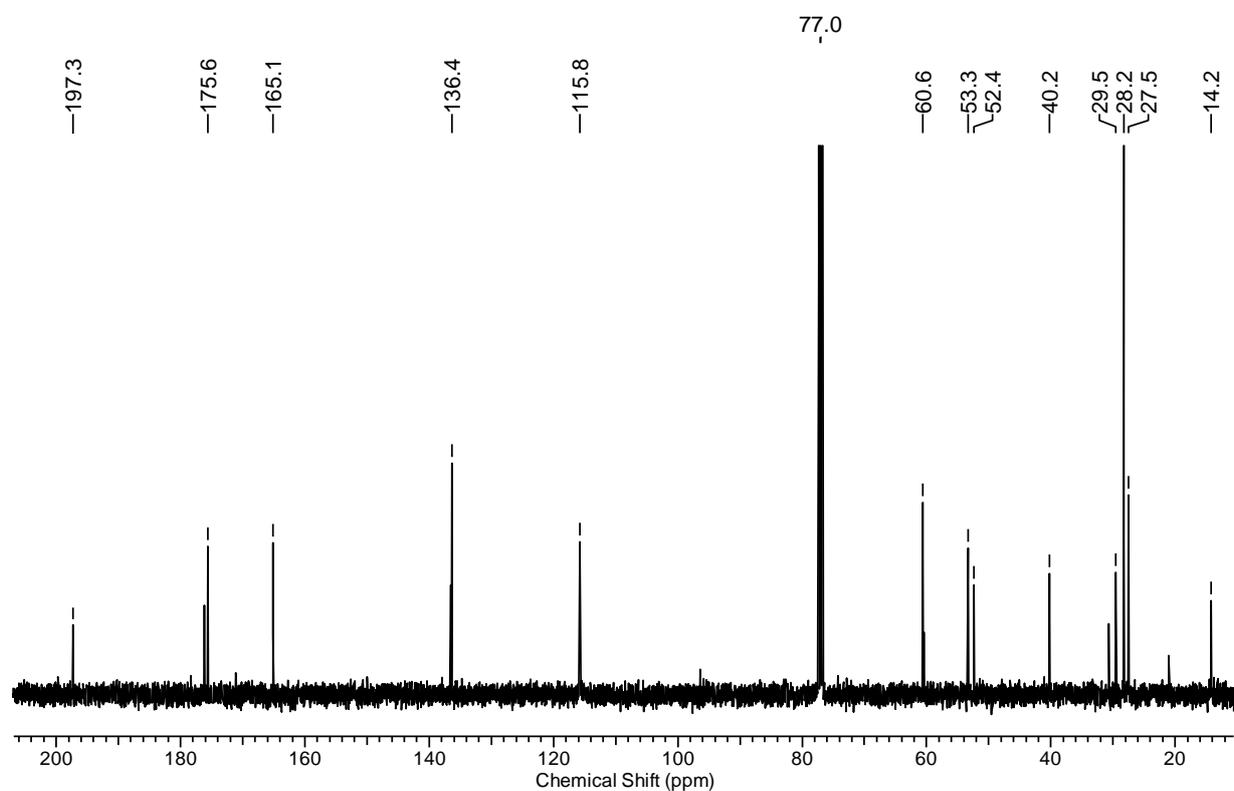
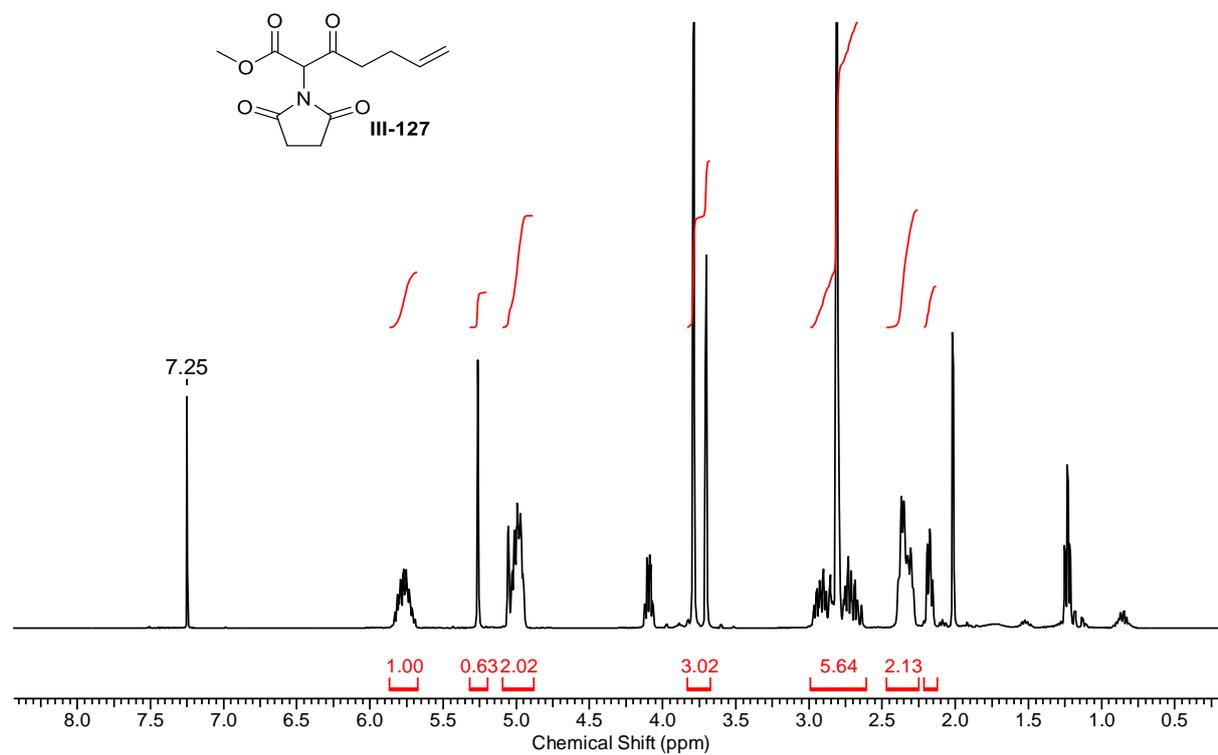












Literaturverzeichnis

- [1] Österreichische Apothekenkammer, "Morphin wurde 1804 erstmals aus dem Opium isoliert," aufgerufen unter <https://www.apotheker.or.at/Internet/OEAK/newspresse.nsf/webPages/139D3FFAFF935883C1256F2B004E9E2F> am 30.08.2018.
- [2] F. Wöhler, *Ann. Phys.* **1828**, 88, 253–256.
- [3] W. E. Gerabek, B. D. Haage, G. Keil, W. Wegner, *Enzyklopädie Medizingeschichte*, De Gruyter, Berlin/ New York, **2004**.
- [4] "Arzneimittel aus Frankfurt-Höchst: Eine lange Tradition," aufgerufen unter <http://www.sanofi.de/l/de/de/layout.jsp?scat=BE26BE79-F1F4-4577-B256-D6CEEAD37EB1> am 30.08.2018., **2018**.
- [5] A. Fleming, *Bull. World Health Organ.* **2001**, 79, 780–790.
- [6] G. Grabley, S. Kreysa, *Vorbild Natur: Stand Und Perspektiven Der Naturstoff-Forschung*, DECHEMA E.V., Frankfurt Am Main, **2007**.
- [7] D. J. Newman, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2016**, 79, 629–661.
- [8] E. Fattorusso, W. H. Gerwick, O. Taglialatela-Scafati, *Handbook of Marine Natural Products*, Springer, Dordrecht, **2012**.
- [9] Naturstoffsynthesen, aufgerufen unter <https://www.leibniz-hki.de/de/naturstoffsynthese.html> am 30.08.2018.
- [10] R. Pertwee, *Handbook of Cannabis*, OUP Oxford, **2014**.
- [11] A. Hofmann, "LSD – Mein Sorgenkind. Die Entdeckung Einer „Wunderdroge“ ", Deutscher Taschenbuch Verlag, München, **2008**.
- [12] "Nephropathie: Nierenschaden bei Diabetes," aufgerufen unter <https://www.diabetes-ratgeber.net/Nephropathie> am 30.08.2018.
- [13] J. Cheng, J. P. Grande, *Exp. Biol. Med.* **2002**, 227, 943–956.
- [14] H. Y. Lan, *Kidney Res. Clin. Pr.* **2012**, 31, 4–11.
- [15] N. A. Wahab, R. M. Mason, *Nephron Exp. Nephrol.* **2006**, 104, 129–134.
- [16] M. C. Iglesias-de la Cruz, F. N. Ziyadeh, M. Isono, M. Kouahou, D. C. Han, R. Kalluri, P. Mundel, S. Chen, *Kidney Int.* **2002**, 62, 901–913.
- [17] X. M. Meng, X. R. Huang, A. C. Chung, W. Qin, X. Shao, P. Igarashi, W. Ju, E. P. Bottinger, H. Y. Lan, *J. Am. Soc. Nephrol.* **2010**, 21, 1477–1487.
- [18] E. Tarasewicz, J. S. Jeruss, *Cell Cycle* **2012**, 11, 2443–2451.
- [19] "Reishi - Ganoderma lucidum," aufgerufen unter <https://www.heilenmitpilzen.de/reishi.html> am 30.08.2018.
- [20] Ganoderma lucidum, aufgerufen unter <http://mrca-science.org/index.php/de/reishi-ganoderma-lucidum> am 30.08.2018.
- [21] "Ganoderma lucidum, Mushroom used in Chinese medicine reduces weight gain: Research," aufgerufen unter <https://www.internationalinside.com/health/ganoderma->

- lucidum-mushroom-used-in-chinese-medicine-reduces-weight-gain-research/ am 30.08.2018.
- [22] “Reishi – Der Pilz des ewigen Lebens,” aufgerufen unter <https://www.zentrum-der-gesundheit.de/reishi-pilz-ia.html> am 30.08.2018.
- [23] J. L. Mau, H. C. Lin, C. C. Chen, *Food Res. Int.* **2001**, *34*, 521–6.
- [24] S. Wachtel-Galor, J. Yuen, J. A. Buswell, I. F. F. Benzie, *Ganoderma Lucidum, Herbal Medicine - Biomolecular Clinical Aspects*, CRC Press/Taylor & Francis, **2011**.
- [25] Y. M. Yan, J. Ai, L. L. Zhou, A. C. K. Chung, R. Li, J. Nie, P. Fang, X. L. Wang, J. Luo, Q. Hu, F. F. Hou, Y. X. Cheng, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5488–5491.
- [26] B. Ganem, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 3353–3383.
- [27] E. A. Lee, J. Y. Seo, Z. Jiang, M. R. Yu, M. K. Kwon, H. Ha, H. B. Lee, *Kidney Int.* **2005**, *67*, 1762–1771.
- [28] H. B. Lee, M. R. Yu, Y. Yang, Z. Jiang, *J. Am. Soc. Nephrol.* **2003**, *14*, 241–245.
- [29] K. Sharmah Gautam, V. B. Birman, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1499–1501.
- [30] Q. Luo, L. Tian, L. Di, Y.-M. Yan, X.-Y. Wei, X.-F. Wang, Y.-X. Cheng, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1565–1568.
- [31] “Rainfarn-Phazelie,” aufgerufen unter <https://www.biologie-seite.de/Biologie/Rainfarn-Phazelie> am 30.08.2018.
- [32] R. Long, J. Huang, W. Shao, S. Liu, Y. Lan, J. Gong, Z. Yang, *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 5707.
- [33] D. Chen, H.-M. Liu, M.-M. Li, Y.-M. Yan, W.-D. Xu, X.-N. Li, Y.-X. Cheng, H.-B. Qin, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 14594–14596.
- [34] C. Ogawa, K. Kizu, H. Shimizu, M. Takeuchi, S. Kobayashi, *Chem. – An Asian J.* **2006**, *1*, 121–124.
- [35] C. Bolm, M. Ewald, M. Felder, G. Schlingloff, *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 1169–1190.
- [36] X. Li, X. Liu, X. Jiao, H. Yang, Y. Yao, P. Xie, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1944–1946.
- [37] X. Li, B. Wu, X. Z. Zhao, Y. X. Jia, Y. Q. Tu, D. R. Li, *Synlett* **2003**, 0623–0626.
- [38] D. R. Li, W. J. Xia, Y. Q. Tu, F. M. Zhang, L. Shi, *Chem. Commun.* **2003**, 798–799.
- [39] R. Rengarasu, M. E. Maier, *Asian J. Org. Chem.* **2017**, *6*, 108–117.
- [40] J. Justicia, L. Álvarez de Cienfuegos, A. G. Campaña, D. Miguel, V. Jakoby, A. Gansäuer, J. M. Cuerva, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 3525–3537.
- [41] S. P. Morcillo, D. Miguel, A. G. Campaña, L. Álvarez de Cienfuegos, J. Justicia, J. M. Cuerva, *Org. Chem. Front.* **2014**, *1*, 15–33.
- [42] T. V. RajanBabu, W. A. Nugent, M. S. Beattie, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6408–6409.
- [43] D. Das, R. Kant, T. K. Chakraborty, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2618–2621.
- [44] Y. Haruo, T. Hasegawa, H. Tanaka, T. Takahashi, *Synlett* **2001**, *2001*, 1935–1937.

- [45] L. Shi, K. Meyer, M. F. Greaney, *Angew. Chemie* **2010**, *122*, 9436–9439.
- [46] L.-M. Mehl, Erste Schritte Zur Synthese von Lingzhiol, Masterarbeit, Universität Tübingen, **2015**.
- [47] “5,8-Dimethoxy-1-tetralone,” aufgerufen unter <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/569658?lang=de®ion=DE> am 30.08.2018.
- [48] R. D. Haworth, *J. Chem. Soc.* **1932**, 1125.
- [49] P. Wipf, J.-K. Jung, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6319–6337.
- [50] J. Pietruszka, A. Witt, *Synthesis* **2006**, 4266–4268.
- [51] A. M. Gilbert, R. Miller, W. D. Wulff, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 1607–1630.
- [52] E. J. Corey, P. L. Fuchs, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 3769–3772.
- [53] B. Sahu, R. Muruganatham, I. N. Namboothiri, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2477–2489.
- [54] L. Lombardo, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4293–4296.
- [55] S. Cren, P. Schär, P. Renaud, K. Schenk, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2942–2946.
- [56] T. J. Michnick, D. S. Matteson, *Synlett* **1991**, *3*, 631–632.
- [57] S. Huang, G. Du, C. S. Lee, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6534–6541.
- [58] J. R. Hwu, L. C. Leu, J. A. Robl, D. A. Anderson, J. M. Wetzel, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 188–191.
- [59] K. S. Kim, Y. H. Song, B. H. Lee, C. S. Hahn, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 404–407.
- [60] H.-M. Liu, C.-Y. Chang, Y.-C. Lai, M.-D. Yang, C.-Y. Chang, *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, *25*, 187–192.
- [61] M. Burger, Y. Ding, W. Han, M. Lindvall, G. A. Nishiguchi, A. Rico, A. Smith, H. Tanner, L. Wan, *Preparation of Cyclic Ether Compounds Useful as Kinase Inhibitors for Treatment of Cancer or Autoimmune Diseases*, **2012**, WO004217, 2012004217.
- [62] M. Sworin, K. C. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1815–1825.
- [63] D. B. Judd, J. D. S. Brown, J. E. Lloyd, A. B. M. Elroy, D. I. C. Scopes, P. J. Birch, A. G. Hayes, M. J. Sheehan, *J. Med. Chem.* **1992**, 48–56.
- [64] W. Yu, Y. Mei, Y. Kang, Z. Hua, Z. Jin, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3217–3219.
- [65] H. Kawashima, Y. Kaneko, M. Sakai, Y. Kobayashi, *Chem. - A Eur. J.* **2014**, *20*, 272–278.
- [66] S. Høg, P. Wellendorph, B. Nielsen, K. Frydenvang, I. F. Dahl, H. Bräuner-Osborne, L. Brehm, B. Frølund, R. P. Clausen, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 8088–8095.
- [67] M. Waki, J. Meienhofer, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2019–2020.
- [68] D. J. Parks, J. M. Blackwell, W. E. Piers, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3090–3098.
- [69] H. Torres-Gómez, K. Lehmkuhl, D. Schepmann, B. Wünsch, *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *70*, 78–87.
- [70] W. Ponndorf, *Angew. Chem.* **1926**, *39*, 138–143.

- [71] H. Meerwein, R. Schmidt, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1925**, 444.
- [72] A. Verley, *Bull Soc. Chim.* **1925**, 37, 37–542.
- [73] E. J. Campbell, H. Zhou, S. B. T. Nguyen, *Org. Lett.* **2001**, 3, 2391–2393.
- [74] A. L. Gemal, J. L. Luche, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 5454–5459.
- [75] J. Barbier, R. Jansen, H. Irschik, S. Benson, K. Gerth, B. Böhlendorf, G. Höfle, H. Reichenbach, J. Wegner, C. Zeilinger, A. Kirschning, R. Müller, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2012**, 51, 1256–1260.
- [76] S. Müller, Totalsynthese des antitumorale Naturstoffs Pladienolid B und des C7-Epimers, Dissertation, Universität Tübingen, **2013**.
- [77] D. Chen, H.-M. Liu, M.-M. Li, Y.-M. Yan, W.-D. Xu, X.-N. Li, Y.-X. Cheng, H.-B. Qin, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 14594–14596.
- [78] J.-B. Blanc, L. Chen, F. Firooznia, P. Gillespie, R. A. Goodnow, Y. He, T.-A. Lin, S.-S. So, H. Yun, Z. Zhang, S. F., *No Title*, **2010**, WO 2010018113 A2.
- [79] S. Horaguchi, M. Hara, T. Suzuki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, 55, 865–869.
- [80] J. Christoffers, A. Mann, *Chem. - A Eur. J.* **2001**, 7, 1014–1027.
- [81] L.-M. Mehl, M. E. Maier, *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 9844–9850.
- [82] N. Halland, P. S. Aburel, K. A. Jørgensen, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2003**, 42, 661–665.
- [83] S. Judel, Opioidrezeptor-Vermittelte Hemmung der Monoaminfreisetzung in der Meerschweinchenretina Und Im Nagerkortex, Universität Bonn, **2013**.
- [84] W. R. Martin, C. G. Eades, J. A. Thompson, R. E. Huppler, P. E. Gilbert, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1976**, 197, 517–32.
- [85] O. Schaumann, *Naturwissenschaften* **1954**, 41, 96–96.
- [86] I. G. Tikhonova, S. Costanzi, *Curr. Pharm. Des.* **2009**, 15, 4003–16.
- [87] C. J. Evans, D. E. Keith, H. Morrison, K. Magendzo, R. H. Edwards, *Science* **1992**, 258, 1952–5.
- [88] H. Kong, K. Raynor, H. Yano, J. Takeda, G. I. Bell, T. Reisine, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1994**, 91, 8042–6.
- [89] I. Kitchen, S. J. Slowe, H. W. Matthes, B. Kieffer, *Brain Res.* **1997**, 778, 73–88.
- [90] B. N. Dhawan, F. Cesselin, R. Raghbir, T. Reisine, P. B. Bradley, P. S. Portoghese, M. Hamon, *Pharmacol. Rev.* **1996**, 48, 567–92.
- [91] A. Karkhanis, K. M. Holleran, S. R. Jones, *Int. Rev. Neurobiol.* **2017**, 136, 53–88.
- [92] R. I. Anderson, H. C. Becker, *Alcohol. Clin. Exp. Res.* **2017**, 41, 1402–1418.
- [93] T. A. Vortherms, B. L. Roth, *Mol. Interv.* **2006**, 6, 257–265.
- [94] The botany of *Salvia divinorum*, aufgerufen unter <http://sagewisdom.org/amended.html> am 30.08.2018.
- [95] R.G. Wasson, *Bot. Mus. Lealf. Harv. Univ.* **1962**, 20, 77–84.
- [96] A. Ortega, J. F. Blount, P. S. Manchand, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1982**, 2505–

- 2508.
- [97] “Learn How to Grow Salvia,” aufgerufen unter <https://www.smokableherbs.com/how-to-grow-salvia/> am 30.08.2018.
- [98] Bundesministerium der Justiz, Gesetz über den Verkehr mit Betäubungsmitteln, **2013**.
- [99] X. Chen, A. Berim, F. E. Dayan, D. R. Gang, *J. Exp. Bot.* **2017**, *68*, 1109–1122.
- [100] D. J. Siebert, *J. Ethnopharmacol.* **1994**, *43*, 53–56.
- [101] D. Frohne, H. J. Pfänder, *Poisonous Plants: A Handbook for Doctors, Pharmacists, Toxicologists, Biologists and Veterinarians*, Wiley-Blackwell, **2005**.
- [102] B. L. Roth, K. Baner, R. Westkaemper, D. Siebert, K. C. Rice, S. Steinberg, P. Ernsberger, R. B. Rothman, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2002**, *99*, 11934–11939.
- [103] T. F. John, L. G. French, J. S. Erlichman, *Eur. J. Pharmacol.* **2006**, *545*, 129–133.
- [104] M. D. Schmidt, M. S. Schmidt, E. R. Butelman, W. W. Harding, K. Tidgewell, D. J. Murry, M. J. Kreek, T. E. Prisinzano, *Synapse* **2005**, *58*, 208–210.
- [105] C. R. McCurdy, K. J. Sufka, G. H. Smith, J. E. Warnick, M. J. Nieto, *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2006**, *83*, 109–113.
- [106] K. A. MacLean, M. W. Johnson, C. J. Reissig, T. E. Prisinzano, R. R. Griffiths, *Psychopharmacology (Berl.)* **2013**, *226*, 381–392.
- [107] L. Kutrzeba, F. E. Dayan, J. Howell, J. Feng, J.-L. Giner, J. K. Zjawiony, *Phytochemistry* **2007**, *68*, 1872–1881.
- [108] W. Eisenreich, A. Bacher, D. Arigoni, F. Rohdich, *Cell. Mol. Life Sci.* **2004**, *61*, 1401–1426.
- [109] J. W. Porter, S. L. Spurgeon, *Biosynthesis of Isoprenoid Compounds*, Wiley, ISBN 9780471048077, **1981**.
- [110] M. K. Schwarz, Terpene Biosynthesis in Ginkgo Biloba: A Surprising Story, ETH-Zürich, **1994**.
- [111] S. T. J. Broers, Regarding the Early Steps of the Biosynthesis of Isoprenoids in Escherichia Coli., ETH-Zürich, **1994**.
- [112] J. R. Scheerer, J. F. Lawrence, G. C. Wang, D. A. Evans, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8968–8969.
- [113] M. Nozawa, Y. Suka, T. Hoshi, T. Suzuki, H. Hagiwara, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1365–1368.
- [114] H. Hagiwara, H. Uda, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2308–2311.
- [115] M. Nozawa, T. Akita, T. Hoshi, T. Suzuki, H. Hagiwara, *Synlett* **2007**, *4*, 661–663.
- [116] H. Hagiwara, Y. Suka, T. Nojima, T. Hoshi, T. Suzuki, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4820–4825.
- [117] N. J. Line, A. C. Burns, S. C. Butler, J. Casbohm, C. J. Forsyth, *Eur. J. Chem.* **2016**, *22*, 17983–17986.
- [118] J. J. Roach, Y. Sasano, C. L. Schmid, S. Zaidi, V. Katritch, R. C. Stevens, L. M. Bohn, R. A. Shenvi, *ACS Cent. Sci.* **2017**, *3*, 1329–1336.

- [119] J. J. Roach, R. A. Shenvi, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, *28*, 1436–1445.
- [120] Y. Wang, P. Metz, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3418–3421.
- [121] M. Shindo, K. Matsumoto, *Stereoselective Synthesis of Tetrasubstituted Alkenes via Torquoselectivity-Controlled Olefination of Carbonyl Compounds with Ynolates*, Springer, Berlin, Heidelberg, ISBN 978-3-642-31823-8, **2012**.
- [122] A. B. Flynn, W. W. Ogilvie, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4698–4745.
- [123] I. Chataigner, Y. Gu, S. Hara, Y. Hu, X. Lei, K. Matsumoto, M. De Paolis, M. Shindo, W.-Y. Siau, S.-K. Tian, J. Zhao, Y. Wang, Y. Zhang, X. P. Zhang, Y. Zhang, *Stereoselective Alkene Synthesis*, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, **2012**.
- [124] M. Shindo, Y. Sato, K. Shishido, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5443–5445.
- [125] K. Mori, *Tetrahedron* **2016**, *72*, 6578–6588.
- [126] L. Zhang, T. Meng, R. Fan, J. Wu, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7279–7286.
- [127] Y. Wen, L. Huang, H. Jiang, H. Chen, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2029–2034.
- [128] “Methyl Tetrolate,” aufgerufen unter https://www.tcichemicals.com/eshop/de/de/catalog/list/search?searchWord=%0923326-27-4&client=default_frontend&output=xml_no_dtd&proxystylesheet=default_frontend&ort=date%3AD%3AL%3Ad1&oe=UTF-8&ie=UTF-8&ud=1&exclude_apps=1&site=de_de&mode=0 am 30.08.2018.
- [129] J. Rehbein, S. Leick, M. Hiersemann, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1531–1540.
- [130] B. C. Holland, N. W. Gilman, *Synth. Commun.* **1974**, *4*, 203–210.
- [131] J. L. Herrmann, M. H. Berger, R. H. Schlessinger, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1544–1549.
- [132] H. McNab, R. G. Tyas, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8760–8769.
- [133] I. Bohm, R. Schulz, H.-U. Reissig, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2013–2016.
- [134] Y. Liang, Y. P. Zhang, W. Yu, *Chinese Chem. Lett.* **2012**, *23*, 777–780.
- [135] H. Lütjens, S. Nowotny, P. Knochel, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2675–2678.
- [136] G. Zou, Y. K. Reddy, J. R. Falck, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7213–7215.
- [137] R. Rossi, F. Bellina, A. Carpita, F. Mazzarella, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 4095–4110.
- [138] S. M. Gromek, J. A. DeMayo, A. T. Maxwell, A. M. West, C. M. Pavlik, Z. Zhao, J. Li, A. J. Wiemer, A. Zweifach, M. J. Balunas, *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 5183–5196.
- [139] S. Son, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2756–2757.
- [140] R. C. Petter, S. Banerjee, S. England, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3088–3097.
- [141] H. P. Weyerstahl, B. Buchmann, Marschall-Weyerstahl, *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 507–523.
- [142] A. Y. Rulev, J. Maddaluno, G. Plé, J. Plaquevent, L. Duhamel, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 1397–1402.

-
- [143] T. Olpp, R. Brückner, *Synthesis* **2004**, 2135–2152.
- [144] M. D. Keranen, Sequential Hydroformylation/Aldol Reactions: Stereochemical Control towards the Synthesis of Labdane Diterpenoid Forskolin and Related Terpenoid Natural Products, Dissertation, Universität Dortmund, **2004**.
- [145] R. M. Keenan, J. Weinstock, J. A. Finkelstein, R. G. Franz, D. E. Gaitanopoulos, G. R. Girard, D. T. Hill, T. M. Morgan, J. M. Samanen, J. Hempel, D. S. Eggleston, N. Aiyar, E. Griffin, E. H. Ohlstein, E. J. Stack, E. F. Weidley, R. Edwards, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 3858–3872.
- [146] A. Manabe, Y. Ohfuné, T. Shinada, *Synlett* **2012**, *23*, 1213–1216.
- [147] M. J. Crimmin, P. J. O’Hanlon, N. H. Rogers, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1985**, 549.
- [148] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923–2925.
- [149] S. A. Mousa, W. F. Degrado, J. Christoffers, *J. Med. Chem.* **2000**, 2871–2874.
- [150] I. Franke, M. Binder, *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63*, 2508–2514.
- [151] E. D. Bergmann, I. Shahak, I. Gruenwald, *J. Chem. Soc.* **1967**, 2206–2207.