

SYNTHESE VON ALKALOIDEN UND SESQUITERPENCHINONEN

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. rer. nat.)
der Bayreuther Graduiertenschule für Mathematik und Naturwissenschaften
(BayNAT)

vorgelegt von

MATTHIAS GÖHL

geboren in Kulmbach

Bayreuth 2015

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von April 2011 bis Juni 2015 in Bayreuth am Lehrstuhl für Organische Chemie I/2 unter Betreuung von Herrn Prof. Dr. Karlheinz Seifert angefertigt.

Vollständiger Abdruck der von der Bayreuther Graduiertenschule für Mathematik und Naturwissenschaften (BayNAT) der Universität Bayreuth genehmigten Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.).

Dissertation eingereicht am:	26.08.2015
Zulassung durch das Leitungsgremium:	21.09.2015
Wissenschaftliches Kolloquium:	17.12.2015

Amtierender Direktor:	Prof. Dr. Stephan Kümmel
-----------------------	--------------------------

Prüfungsausschuss:

Prof. Dr. Karlheinz Seifert	(Erstgutachter)
Prof. Dr. Rainer Schobert	(Zweitgutachter)
Prof. Dr. Birgit Weber	(Vorsitz)
Prof. Dr. Konrad Dettner	

Meiner Familie und Renate

*"Jede Strategie funktioniert nur solange gut,
bis man auf den Feind stößt."*

MOLTKE

*„Perfektion ist nicht dann erreicht,
wenn man nichts mehr hinzufügen,
sondern wenn man nichts mehr weglassen kann.“*

ANTOINE DE SAINT-EXUPÉRY

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Ac	Acetyl
acac	Acetylacetonat
AIBN	Azo-bis-(isobutyronitril)
AK	Arbeitskreis
Ar	Aryl
Äq	Äquivalente
9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan
Bed.	Bedingungen
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
BOM	Benzyloxymethyl
brsm	<i>based on recovered starting material</i>
Bu	Butyl
Bz	Benzoyl
CAN	Cer(IV)-ammoniumnitrat
Cbz	Benzyloxycarbonyl
CEPT	Cholesterinester-Transferprotein
CID	<i>Collision-induced dissociation</i>
Cp	Cyclopentadienyl
COSY	<i>Correlation Spectroscopy</i>
COX	Cyclooxygenase
CSA	Camphersulfonsäure
Cy	Cyclohexyl
d	Dublett
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschicht-Chromatographie
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
DCE	1,2-Dichlorethan
DCVC	<i>Dry Column Vacuum Chromatography</i>
<i>de</i>	<i>diastereomeric excess</i> ; Diastereomerenüberschuss
DHP	3,4-Dihydro-2 <i>H</i> -pyran
DIAB	Diacetoxyiodbenzol
DIBAL	Diisobutylaluminiumhydrid

DIPEA	Diisopropylethylamin
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMF-DMA	<i>N,N</i> -Dimethylformamidimidmethylacetal
DMP	Dess-Martin-Periodinan
DMPU	Dimethylpropylenharnstoff
DMSO	Dimethylsulfoxid
DOI	<i>Digital Object Identifier</i>
dppe	1,2-Bis(diphenylphosphino)ethan
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen
dppp	1,3-Bis(diphenylphosphino)propan
Ed.	Editor
<i>ee</i>	<i>enantiomeric excess</i> ; Enantiomerenüberschuss
EI	<i>Electron Impact</i>
ESI	Elektrospray-Ionisation
Et	Ethyl
FGA	<i>Functional Group Addition</i>
FGI	<i>Functional Group Interconversion</i>
GC	Gaschromatographie
Glu	D-Glucose
Glyme	Ethylenglycoldimethylether; 1,2-Dimethoxyethan
HCT	<i>Human Colorectal Carcinoma</i>
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HMPT	Hexamethylphosphorsäuretriamid
HPLC	<i>High Performance Liquid Chromatography</i>
HR-MS	<i>High Resolution Mass Spectrometry</i>
5-HT	5-Hydroxytryptamin; Serotonin
HWE	HORNER-WADSWORTH-EMMONS
<i>i</i> -Pr	<i>iso</i> -Propyl
IBX	2-Iodoxybenzoesäure
IC ₅₀	<i>inhibitory concentration</i> ; mittlere inhibierende Konzentration
ID	Innendurchmesser
IHE	<i>incubated hen's egg</i>

Im	Imidazol
IPr	1,3-Bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazolium
kat.	katalytisch
K_i	Dissoziationskonstante
LAH	Lithiumaluminiumhydrid
LD	lethale Dosis
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>
Lit.	Literatur
M	Metall
MAO	Monoaminoxidase
MDG	metalldirigierende Gruppe
Me	Methyl
MEM	(2-Methoxyethoxy)methyl
Ms	Mesyl; Methansulfonyl
MPLC	<i>Middle Pressure Liquid Chromatography</i>
MS	Massenspektrometrie bzw. Molekularsieb
MS ²	Tandem-Massenspektrometrie
MSTFA	<i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -(trimethylsilyl)-trifluoracetamid
MTBE	Methyl- <i>tert</i> -butylether
MOM	Methoxymethyl
n/a	<i>not available/applicable</i> ; nicht verfügbar/anwendbar
NHC	<i>N</i> -heterocyclisches Carben
NHS	<i>N</i> -Hydroxysuccinimid
NMP	<i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidon
NMR	<i>Nuclear Magnetic Resonance</i>
nNOS	neuronale NO-Synthase
NOE	<i>Nuclear Overhauser Effect</i>
NOESY	<i>Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy</i>
NP	Nebenprodukt(e)
PCC	Pyridiniumchlorochromat
PEA	1-Phenylethan-1-amin
PEPPSI	<i>pyridine-enhanced precatalyst preparation stabilization and initiation</i>
PG	<i>Protecting Group</i>
Ph	Phenyl

PIFA	Phenylod(III)bis(trifluoracetat)
PMDETA	<i>N,N,N',N',N''</i> -Pentamethyldiethylenetriamin
Pos.	Position
ppm	<i>parts per million</i>
PPTS	Pyridinium- <i>para</i> -toluolsulfonat
<i>p</i> -Tos	<i>para</i> -Toluolsulfonyl
Py	Pyridin
QSAR	<i>Quantitative Structure Activity Relationship</i>
Red-Al	Natrium-bis-(2-methoxyethoxy)-aluminiumhydrid
R _f	Retentionsfaktor
RF	Rückfluss
Rkt.	Reaktion
RNase	Ribonuklease
RP	<i>Reverse Phase</i> ; Umkehrphase
RT	Raumtemperatur
Salcomin	<i>N,N'</i> -Bis(salicyliden)ethylendiaminatocobalt(II)
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -Butyl
TBAF	Tetrabutylammoniumflourid
TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
TCDI	Thiocarbonyldiimidazol
TEMPO	(2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-yl)-oxyl
TFA	<i>Trifluoroacetic acid</i>
2-Th	2-Thienyl
THF	Tetrahydrofuran
THP	2-Tetrahydropyranyl
TIC	<i>Total ion current</i>
TIPS	Triisopropylsilyl
TMAO	3,3',4,4'-Tetramethoxy-L-ornithursäure
TMS	Trimethylsilyl
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethylethylenediamin
t _R	Retentionszeit

INHALTSVERZEICHNIS

1	Einleitung	1
1.1	Alkaloide	1
1.2	Sesquiterpenchinone und –hydrochinone	5
1.2.1	Biologische Aktivität	5
1.2.2	Stand der Forschung	7
2	Vorstellung der einzelnen Teilprojekte	13
2.1	Darstellung von Alkaloiden aus <i>Stenus</i> -Käfern	13
2.2	Darstellung von Indolalkaloiden aus <i>Heteractis aurora</i>	24
2.3	Veratrumsäure-Metabolismus	31
2.4	Darstellung von (+)-Albicanol, (+)-Drimansäure und (+)-Deoxyspongiachinon ...	35
2.5	Darstellung von 3-Oxotauranin und 3 β -Hy-droxytauranin	48
2.5.1	Untersuchungen mit MEM-Schutzgruppe	50
2.5.2	Darstellung der Tauranine mit abgewandelter Schutzgruppenstrategie	58
3	Zusammenfassung	77
4	Summary	85
5	Literaturverzeichnis	93
6	Darstellung des Eigenanteils	103
7	Publikationen und Manuskripte	105
8	Danksagung	153
	(Eidesstattliche) Versicherungen und Erklärungen	155



1 EINLEITUNG

1.1 ALKALOIDE

Naturstoffe mit biologischer Aktivität sind als Leitstrukturen für die Pharmaforschung von höchstem Interesse, um Abkömmlinge mit höherer Selektivität und damit einem verträglicheren Nebenwirkungsprofil darzustellen oder z. B. durch QSAR den Pharmakophor zu ermitteln. In diesem Zusammenhang stellen vor allem Alkaloide aufgrund ihrer starken Wirkung auf den tierischen und menschlichen Organismus eine besonders interessante Substanzklasse dar.

Der Alkaloidbegriff wurde bereits 1819 vom Hallenser Apotheker MEISSNER für alkalisch reagierende Pflanzenstoffe eingeführt.¹ Als erstes Alkaloid wurde 1817 das starke Analgetikum (-)-Morphin, das als stark suchterregend gilt, von SERTÜNER in Reinform isoliert und charakterisiert.² Sowohl die strukturelle Vielfalt als auch die mannigfaltige Komplexität innerhalb der Gruppe der Alkaloide ist verblüffend (Abbildung 1).

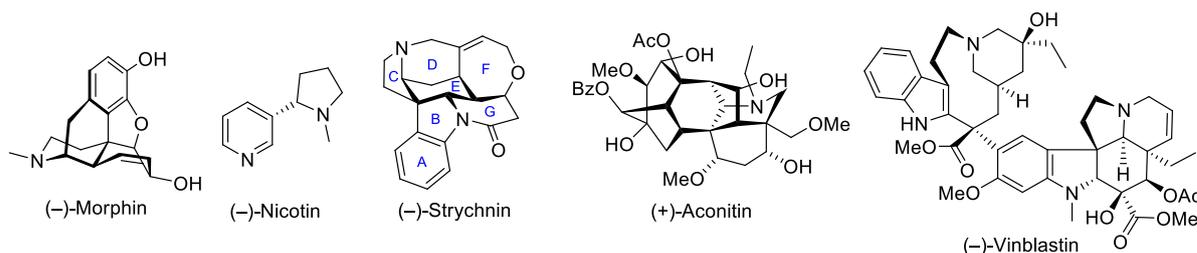


Abbildung 1. Einige ausgewählte Alkaloide, die strukturelle Diversität zeigen.

Eines der vermutlich einfachsten und wohl auch bekanntesten Alkaloide stellt das aus der Tabakpflanze (*Nicotiana tabacum*) isolierte und agonistisch auf die nicotinischen Acetylcholinrezeptoren wirkende (-)-Nicotin dar.³ Wesentlich höhere Komplexität besitzt das aus den Samen der gewöhnlichen Brechnuss (*Strychnos nux-vomica*) gewonnene stark giftige Alkaloid (-)-Strychnin,⁴ das durch seine kompetitive Wirkung am Cholinrezeptor den Cl⁻-Kanal beeinflusst⁵ und somit schnell zu tödlicher neuronaler Übererregung führt. Durch seine hohe Komplexität vergingen ca. 130 Jahre von der ersten Isolierung⁶ bis zu seiner Strukturklärung durch ROBINSON⁷ und WOODWARD⁸ im Jahre 1946 und 1947 mit ca. 400 vorhergegangenen Publikationen.⁴ Die erste Totalsynthese von (-)-Strychnin durch WOODWARD⁹ stellt einen bedeutenden Meilenstein in der stereoselektiven organischen Synthese dar. Aufgrund seiner sechs Stereozentren, von denen eines quartär ist und des schwer zugänglichen, stark gespannten CDE-Tricyclus bei relativ niedrigem Molekular-

gewicht, ist (-)-Strychnin nach wie vor schwer darstellbar¹⁰ und stellt somit für den organischen Synthetiker, ähnlich wie auch (-)-Morphin,¹¹ eine Schlüsselverbindung dar.

Das unter anderem im blauen Eisenhut (*Aconitum napellus*) vorkommende (+)-Aconitin ist noch etwas komplexer gebaut und eines der stärksten bekannten Pflanzengifte (LD_{Lo} (Mensch) = 28 $\mu\text{g}/\text{kg}$), das durch Beeinflussung der Na^+ -Kanäle rasch zu einer tödlichen Lähmung führt. Das Spindelgift (-)-Vinblastin wurde in der rosafarbenen Catharanthe (*Catharanthus roseus*) gefunden und spielt mittlerweile in der chemotherapeutischen Behandlung von Krebspatienten eine wichtige Rolle.¹²

Wie bereits an der Strukturvielfalt und Komplexität der kurz vorgestellten Alkaloide zu vermuten ist, wurde die Alkaloiddefinition öfters revidiert. So wurde der Alkaloidbegriff auf durch Mikroorganismen, Pilze oder Tiere erzeugte basische Sekundärmetaboliten ausgeweitet. Bis *dato* konnte leider keine generelle Alkaloiddefinition gefunden werden. Daher gibt es je nach Betrachtungsweise verschiedene weitere Einschränkungen:¹³

- Das Stickstoffatom muss in einem Heterocyclus gebunden sein.
- Die Biosynthese muss aus einer Aminosäure hervorgehen.
- Das Alkaloid muss eine gewisse Basizität aufweisen.

Da das starke Halluzinogen Mescaline aus dem Peyote-Kaktus (*Lophophora williamsii*) keinen *aza*-Heterocyclus besitzt (Abbildung 2), ist es im obigen Sinne kein echtes Alkaloid. Vertreter dieser Substanzklasse werden oft als Protoalkaloide bezeichnet. Es gibt einige basische Sekundärmetaboliten, die nicht aus Aminosäuren aufgebaut werden und oft als Pseudoalkaloide bezeichnet werden. So wird z. B. (+)-Coniin, das Gift des gefleckten Schierlings (*Conium maculatum*), über den Polyketidweg¹⁴ und das oben gezeigte (+)-Aconitin über den terpenoiden Methylerythritolphosphatweg biosynthetisiert.

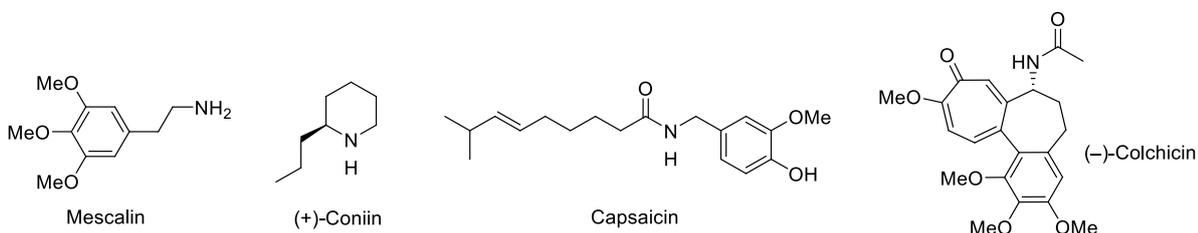


Abbildung 2. Das Protoalkaloid Mescaline neben dem Pseudoalkaloid (+)-Coniine und den beiden nicht basischen, aber oft als Alkaloide bezeichneten Verbindungen Capsaicin und (-)-Colchicine.

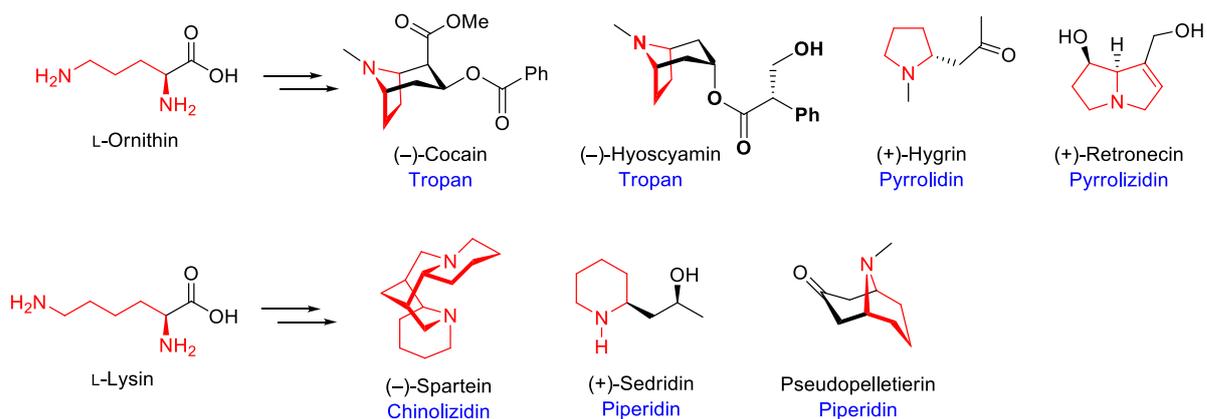
Oftmals werden aber die Einschränkungen nicht so eng genommen, so dass auch oben erwähnte Stoffe oder der nicht basische Scharfstoff Capsaicin¹⁵ der Chilli-Schoten (*Capsicum annuum*) und der Mitose-Hemmer (-)-Colchicin¹⁶ aus der Herbstzeitlosen (*Colchicum autumnale*) als Alkaloide bezeichnet werden. Somit werden heute alle stickstoffhaltigen

Sekundärmetabolite bis auf basische Antibiotika oder Aminosucker zu den Alkaloiden gezählt.

Zur Einteilung der Alkaloide gibt es verschiedene Möglichkeiten, wie z. B. nach

- dem Stammheterocyclus: Pyrrolidin-, Piperidin-, Pyridin-, Tropan-, (Iso-)chinolin-Alkaloide.
- dem Produzenten: Mutterkorn-, Mohn-, Nachtschatten-, Curare-, Vinca-, Rauwolfia-, Cinchona-Alkaloide.
- der biogenetischen Aminosäure: Lysin, Ornithin, Histidin, Phenylalanin, Tyrosin, Tryptophan.

Am sinnvollsten erscheint dabei die Einteilung nach der Biogenese, da nur wenige Aminosäuren bzw. deren biogene Amine als Vorläuferverbindungen dienen. Dies hat außerdem den Vorteil, dass sich diese Klassifikation oft mit der Einteilung nach dem Stammheterocyclus deckt, weil aus bestimmten biogenen Aminen oft nur bestimmte Heterocyclen aufgebaut werden. Dabei gibt es allerdings einige interessante Ausnahmen (*vide infra*).

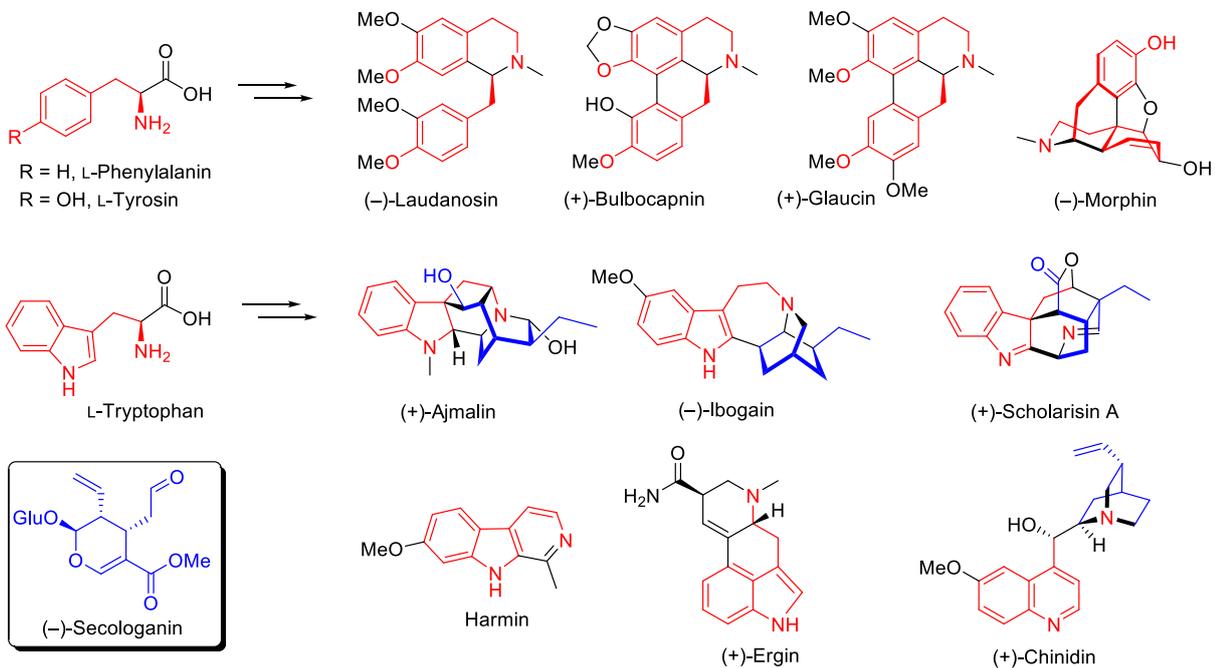


Schema 1. Representative Auswahl von aus L-Ornithin und L-Lysin aufgebauten Alkaloiden. Rot: Eingebaute Putrescin- bzw. Cadaverin-Fragmente. Blau: Stammhetrocyclus.

Die nicht proteinogene Aminosäure L-Ornithin stellt nach Decarboxylierung zu Putrescin (1,4-Diaminobutan) den biogenetischen Vorläufer für viele Alkaloide dar, die einen 5-gliedrigen Azacyclus besitzen (Schema 1). Analog dazu kann L-Lysin zu Cadaverin (1,5-Diaminopentan) decarboxyliert werden, welches zum Aufbau vieler Alkaloide mit 6-gliedrigem Azacyclus dient.

Aus zwei Molekülen L-Phenylalanin bzw. dessen oxidierten Derivaten L-Tyrosin oder 3,4-Dihydroxy-L-phenylalanin entstehen Benzylisochinoline (Schema 2). Das einfache durch PICTET-SPENGLER-Reaktion entstehende (-)-Laudanosin kann dabei, je nach Position der oxidativen Biarylkupplung, z. B. zu (+)-Bulbocapnin oder (+)-Glaucin umgesetzt werden.

Ebenfalls durch eine derartige Kupplung und weitere Transformationen wird das wesentlich komplexere (–)-Morphin gebildet.



Schema 2. Repräsentative Auswahl von aus L-Phenylalanin bzw. L-Tyrosin und L-Tryptophan aufgebauten Alkaloiden. Rot: Eingebaute *para*-Hydroxyphenylethylamin- bzw. Tryptamin-Fragmente. Blau: (–)-Secologanin bzw. dessen eingebaute Teile in den Monoterpen-Indolalkaloiden.

Die von L-Tryptophan abgeleiteten Indolalkaloide stellen die größte Untergruppe der Alkaloide dar (Schema 2). Sie werden in zwei Gruppen eingeteilt:¹³

- in die Monoterpen-Indolalkaloide, bei denen der C₉- oder C₁₀-Anteil aus dem Seco-iridoid (–)-Secologanin stammt, wie z. B. (+)-Ajmalin, (–)-Ibogain, (+)-Scholarisin A (Schema 2) oder (–)-Strychnin (Abbildung 1).
- in Indolalkaloide, dessen Teil, der nicht aus Tryptamin stammt, aus einer anderen Quelle kommt. Dabei werden meist Bausteine aus dem Polyketid- oder Mevalonatweg eingebaut, wie z. B. Harmin und (+)-Ergin (Schema 2).

Die Cinchona-Alkaloide, zu denen z. B. (+)-Chinidin zählt (Schema 2), bilden eine Ausnahme, da sie anders als ihre Struktur es vermuten lässt, aus L-Tryptophan und (–)-Secologanin aufgebaut werden, aber Chinolinstruktur aufweisen.

1.2 SESQUITERPENCHINONE UND –HYDROCHINONE

1.2.1 Biologische Aktivität

Marine Schwämme sind sessile Tiere, die sich durch aktive Filtration ernähren. Sie gehören zu den ältesten vielzelligen Lebensformen. Da Schwämme keine aktiven Verteidigungsmechanismen besitzen, ist es nicht weiter verwunderlich, dass sie im Laufe ihrer 600 Millionen Jahre alten stammesgeschichtlichen Entwicklung ein breites Arsenal von stark biologisch wirksamen Verteidigungssubstanzen zum Schutz vor Fraßfeinden entwickelt haben. Oft werden diese Verbindungen nicht von den Schwämmen selbst, sondern von mit ihnen in Symbiose lebenden Bakterien dargestellt.¹⁷

Besonders interessant sind in diesem Zusammenhang Sesquiterpenchinone und –hydrochinone, weil viele Verbindungen dieser Substanzklasse interessante biologische Aktivitäten besitzen.^{17,18} So konnten bei vielen Vertretern dieser Klasse antivirale,¹⁹ cytotoxische,²⁰ antimikrobielle²¹ Aktivitäten und inhibierende Wirkung auf die Tubulin-Polymerisation²² gefunden werden. Sie bestehen aus einem terpenoiden *trans*-Dekalinsystem und einem oftmals hochoxidierten aromatischen oder chinoiden Baustein und gehören daher zur Klasse der Meroterpene.

Das bereits 1974 aus dem marinen Schwamm *Dysidea avara* isolierte (+)-Avarol und seine oxidierte Form das (+)-Avaron zeigen eine Inhibierung der reversen Transkriptase des HIV-Virus²³ und unterdrücken somit dessen Replikation. (+)-Avarol besitzt außerdem noch zytostatische und antileukämische Aktivität (Abbildung 3).²⁴ (–)-Ilimachinon wurde 1989 aus dem

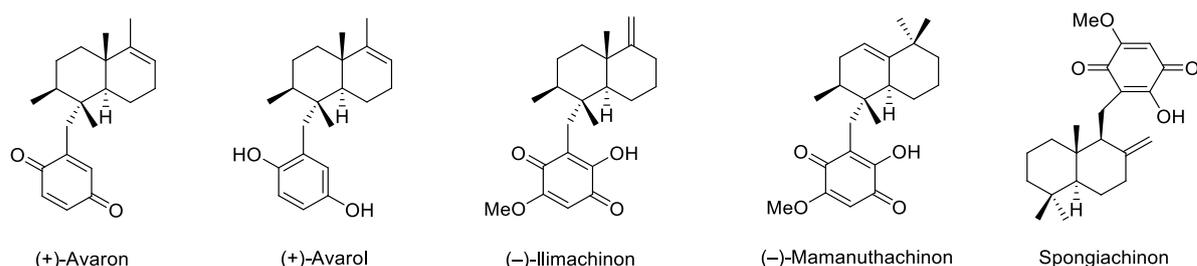


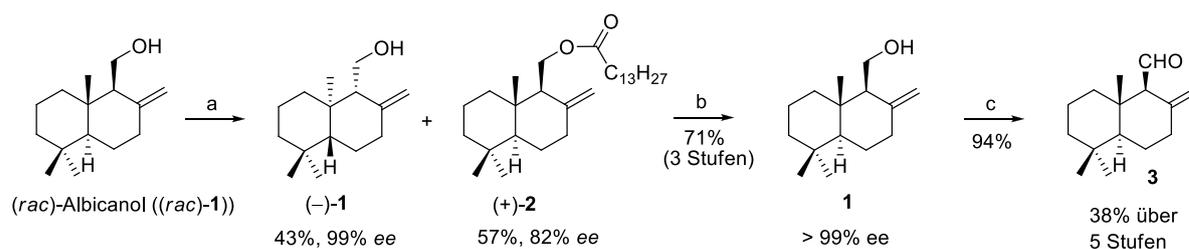
Abbildung 3. Die Meroterpene (+)-Avaron, (+)-Avarol, (–)-Ilimachinon, (–)-Mamanuthachinon und Spongiachinon.

Schwamm *Smenospongia* sp. isoliert²⁵ und weist ein sehr breites Spektrum an biologischen Wirkungen auf. So hemmt es zum Beispiel die RNase-H-Funktion der HIV-I reversen Transkriptase,²⁶ inhibiert die Tubulinpolymerisation²⁷ und ist dazu befähigt, den Proteintransport am GOLGI-Apparat zu unterbrechen.²⁸ Aus dem Schwamm *Fasciospongia* sp. wurde im Jahre 1991 (–)-Mamanuthachinon als Hauptsekundärmetabolit isoliert, der ca. 4% der Trockenmasse ausmacht (Abbildung 3). Es wirkt cytotoxisch auf die menschliche

HCT-116 Dickdarmzelllinie.²⁹ Spongiachinon wurde aus den marinen Schwämmen *Spongia* sp.³⁰ und *Stelospongia conulata*³¹ isoliert und besitzt die interessante Eigenschaft, dass sein Drehwert nicht messbar^{30,32} ist. Es zeigt sowohl cytostatische als auch cytotoxische Wirkung gegen eine breite Anzahl von Zelllinien.³³

1.2.2 Stand der Forschung

Um die in dieser Arbeit vorgestellten Ergebnisse besser einordnen zu können, soll im Folgenden die Darstellung von (+)-Albicanol (**1**) durch enzymatische Racematspaltung und die daraus resultierende Tauraninsynthese von ISHII, FUJII und AKITA aus dem Jahre 2009 kurz vorgestellt werden.³⁴ Das dafür benötigte (*rac*)-Albicanol ((*rac*)-**1**) ist nicht kommerziell verfügbar und kann z. B. aus Dihydro- β -ionon über vier Stufen in 67,8% Gesamtausbeute³⁵ erhalten werden.

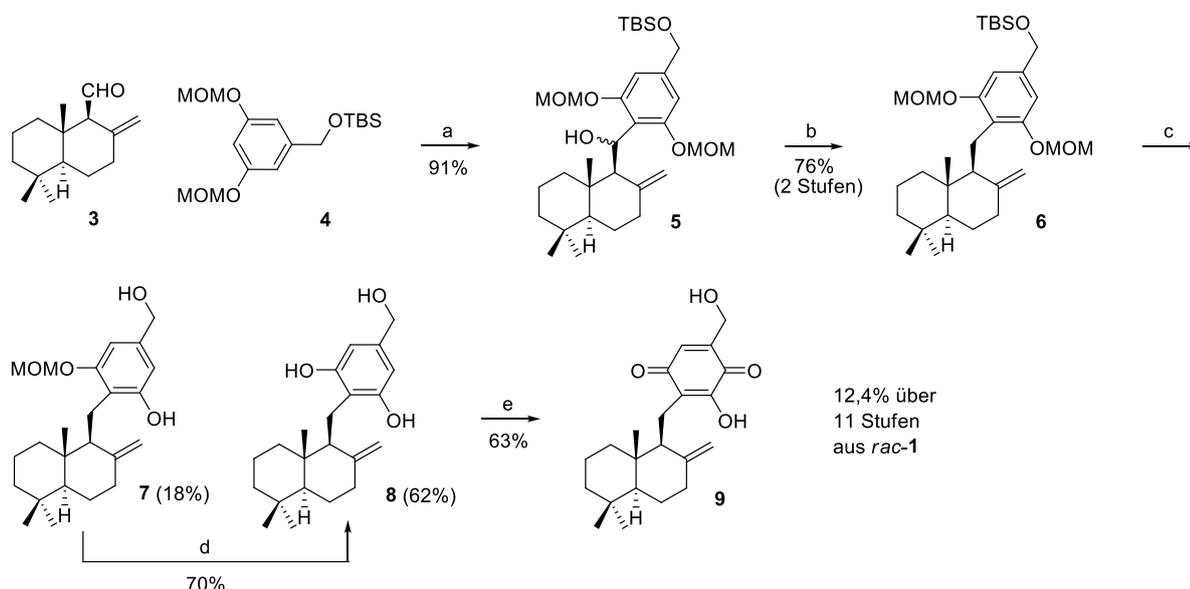


Schema 3. Darstellung von (-)-Albicanol (**3**) aus (*rac*)-Albicanol ((*rac*)-**1**). Reagenzien und Bedingungen: a) Vinylmyristat, Lipase QL, *i*-Pr₂O, 30 °C, 15 h, 57% an (+)-**2**, 82% ee; b) i) (+)-**2**, K₂CO₃, MeOH/H₂O 20:1, RT, 10 h, 98%, 82% ee, ii) Vinylmyristat, Lipase QL, *i*-Pr₂O, 30 °C, 15 h, 74% an (+)-**2**, iii) K₂CO₃, MeOH/H₂O 20:1, RT, 10 h, 98%, 99% ee.

Zur enzymatischen Racematspaltung wird Vinylmyristat mit (*rac*)-Albicanol ((*rac*)-**1**) unter Einwirkung von Lipase QL umgesetzt (Schema 3). Neben 43% des unerwünschten (-)-Albicanols ((-)-**1**) mit sehr hoher Enantiomerenreinheit (*ee* = 99%) entstehen dabei 57% des gewünschten (+)-Albicanylmyristats ((+)-**2**), welches allerdings aufgrund von Überreaktion nur einen unbefriedigenden *ee*-Wert von 82% aufweist. Daher wurde der enantiomerenangereicherte Ester (+)-**2** einer Methanolyse zu Albicanol unterworfen und anschließend einer erneuten Racematspaltung ausgesetzt. Eine darauf folgende Methanolyse lieferte das gewünschte (+)-Albicanol (**1**) in hervorragender optischer Reinheit (*ee* > 99%).³⁶ Dieses wurde anschließend mit DMP zum (-)-Albicanol (**3**) oxidiert.³⁴

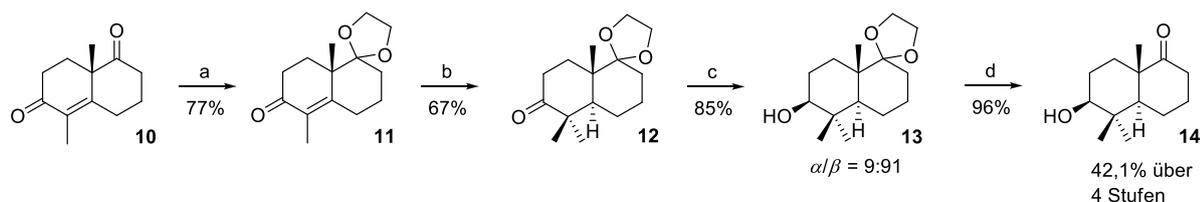
Lithierung des Arens **4** und Addition an den Aldehyd **3** lieferte nach BARTON-MCCOMBIE-Desoxygenierung das gewünschte Albicanylaren **6** (Schema 4). Anschließend Bemühungen den phenolischen MOM-Ether neben dem benzylicen TBS-Ether mit CSA in EtOH zu entfernen, schlugen fehl. Es wurde beobachtet, dass die unerwünschte Desilylierung vor der Spaltung der Acetal-Schutzgruppe stattfindet. Außerdem ist die CSA-Konzentration und die Reaktionszeit sehr entscheidend, da bei zu aciden Bedingungen eine unerwünschte Cyclisierung zu einem Tetracyclus stattfindet. Ein vernünftiger Kompromiss zwischen Reaktionsgeschwindigkeit und Ausbeute wurde bei CSA-Konzentrationen um die 100 mM erreicht. So konnte das komplett geschützte Resorcin **8** neben 18% der mono-MOM-ge-

geschützten Verbindung **7** über 3 d in einer Ausbeute von 62% erhalten werden. Die ebenso isolierte Verbindung **7** wurde über weitere 3 d in die vollständig entschützte Verbindung **8** überführt, um diese nach 6 d Reaktionszeit in einer Gesamtausbeute von 75% zu gewinnen. Anschließend wurde der 3,5-Dihydroxybenzylalkohol **8** mit FREMY-Salz in moderater Ausbeute zu (-)-Tauranin (**9**) oxidiert.³⁴



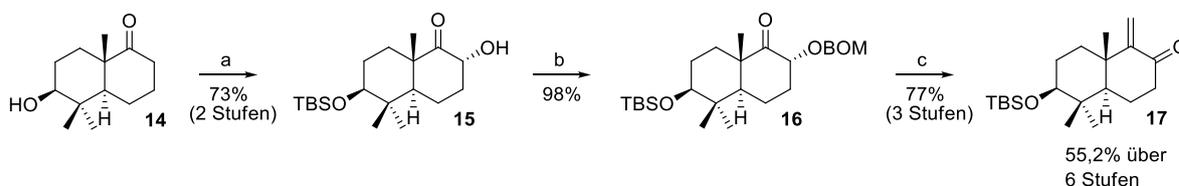
Schema 4. Synthese von (-)-Tauranin (**9**) nach ISHII, FUJII und AKITA. Reagenzien und Bedingungen: a) **4**, *n*-BuLi, THF, RT, 1 h, dann **3**, THF, RT, 3 h, 91%; b) i) NaHMDS, THF, -78 °C, 0,5 h, dann CS₂, 1 h, dann MeI, -65 °C, 1 h, 93%, ii) Bu₃SnH, AIBN (50 mol%), C₆H₆, 5 h, 82%; c) CSA (115 mM in EtOH), RT, 3 d, 18% an **7**, 62% an **8**; d) CSA (93 mM in EtOH), RT, 3 d, 70% => Σ(**8**) = 74,6%; e) (KSO₃)₂NO, Phosphatpuffer (pH = 7,2), 0 °C => RT, 6,5 h, 63%.

Die Synthese der Kampanol A³⁷-Modelverbindung **20** (Schema 7) vom AK KATOH soll ebenfalls kurz vorgestellt werden.³⁸ Zunächst wurde das Methylderivat **10** des WIELAND-MIESCHER-Ketons chemoselektiv zum Dioxolan **11** geschützt (Schema 5). Aus diesem wurde anschließend durch Reduktion unter BIRCH-Bedingungen regioselektiv das entsprechende Enoalt erzeugt und mit MeI zur Verbindung **12** umgesetzt. Reduktion mit NaBH₄ lieferte den sekundären Alkohol **13** mit einer Diastereoselektivität von $\alpha/\beta = 9:91$. Anschließend Entfernung des Dioxolans lieferte das Keton **14**.³⁸



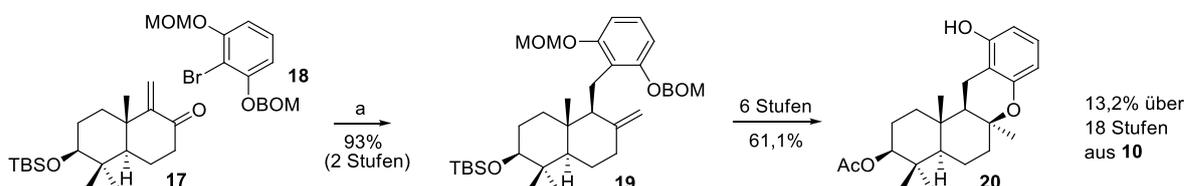
Schema 5. Darstellung des Hydroxydecalins **14**. Reagenzien und Bedingungen: a) D-CSA, 2-Ethyl-2-methyl-1,3-dioxolan, Ethylenglykol, 40 °C, 36 h, 77%; b) i) Li, NH₃, THF, -33 °C, 2 h, ii) MeI, -33 °C, 1 h, 67%; c) NaBH₄, EtOH, -40 °C => -10 °C, 1,5 h, $\alpha/\beta = 9:91$, 85% an **13**; d) PPTS, EtOH/H₂O 9:1, RT, 1,5 h, 96%.

Nach TBS-Schützen und α -Hydroxylierung wurde das Acyloin **15** erhalten (Schema 6). Dieses wurde BOM geschützt, um Verbindung **16** zu erhalten. Die *exo*-Methylengruppe in Position 9 wurde im Zuge einer WITTIG-Reaktion eingeführt. Reduktive Entfernung der BOM-Schutzgruppe unter BIRCH-Bedingungen und anschließende DMP-Oxidation des resultierenden Allylkohols lieferte das gewünschte Enon **17**. Somit konnte der Synthesebaustein **17** über insgesamt zehn Stufen in einer Ausbeute von 23,2% aus **10** erhalten werden.



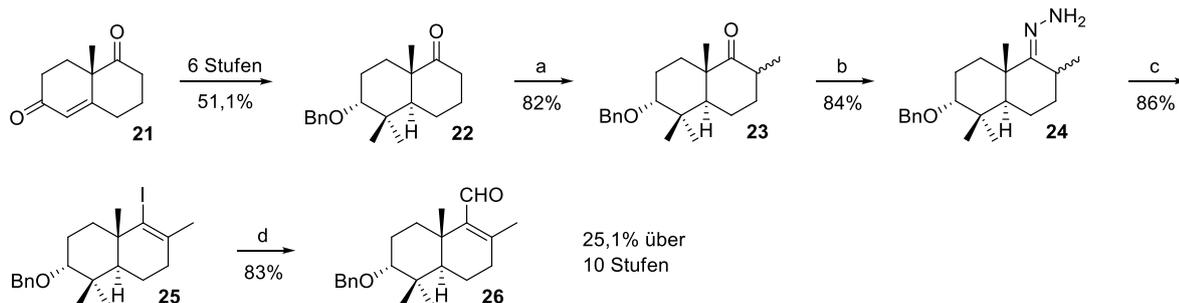
Schema 6. Darstellung des Enons **17**. Reagenzien und Bedingungen: a) i) TBSOTf, 2,6-Lutidin, CH_2Cl_2 , RT, 99%, ii) $\text{NaN}(\text{TMS})_2$, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, dann 2-Phenylsulfonyl-3-phenyloxaziridin, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 74%; b) BOMCl, DIPEA, CH_2Cl_2 , RT, 98%; c) i) $\text{Ph}_3\text{PMe}^+\text{Br}^-$, *t*-BuOK, C_6H_6 , RF, 91%, ii) Li, NH_3 , THF, $-33\text{ }^\circ\text{C}$, 80%, iii) DMP, CH_2Cl_2 , RT, 98%.

Nun wurde das Arylbromid **18** in die Grignard-Verbindung überführt und mittels einer MICHAEL-Addition mit dem Enon **17** gekuppelt (Schema 7). Durch WITTIG-Reaktion wurde das Albicansystem von Verbindung **19** gebildet. In weiteren sechs Stufen wurde schließlich der gewünschte Tetracyclus **20** erhalten.³⁸



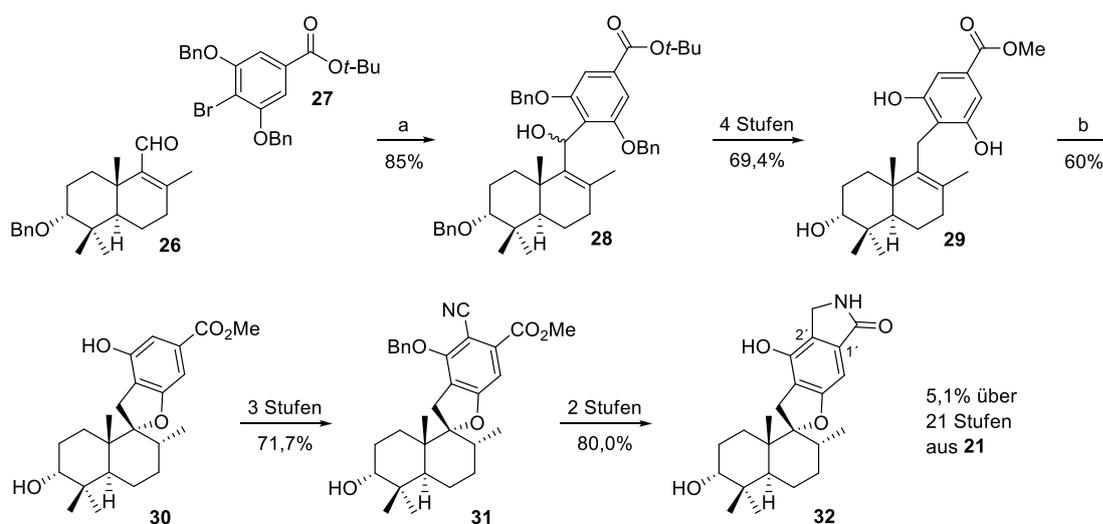
Schema 7. Darstellung des Tetracyclus **20**. Reagenzien und Bedingungen: a) i) **18**, Mg, 1,2-Dibromethan, Et_2O , RF, dann **17**, $0\text{ }^\circ\text{C} \Rightarrow \text{RT}$, 95%, ii) $\text{Ph}_3\text{PMe}^+\text{Br}^-$, *t*-BuOK, C_6H_6 , RF, 97%.

Als Beispiel für eine entsprechende Umfunktionalisierung am WIELAND-MIESCHER-Keton (**21**) kann die Synthese des Spirodihydrobenzofuranlactams **32** durch KENDE *et al.* dienen (Schema 9).³⁹ Dazu wurde das Keton **21** nach einer literaturbekannten Sequenz⁴⁰ über sechs Stufen in 51,1% Ausbeute in die Verbindung **22** überführt (Schema 8). Diese wurde über den entsprechenden Silylenolether Fluorid-promoviert zum α -Methylketon **23** methyliert. Hydrazonbildung zu **24** und anschließende BARTON-Hydrazon-Iodierung lieferte das Vinyljodid **25**. Nach Lithierung und Abfangen des Lithiumorganyls mit DMF konnte das gewünschte 3α -Benzyloxydrim-8,9-enal (**26**) über insgesamt zehn Stufen in einer Gesamtausbeute von 25,1% dargestellt werden.



Schema 8. Darstellung des Drim-8,9-enals **26** aus dem WIELAND-MIESCHER-Keton **21** nach KENDE *et al.* Reagenzien: a) i) LDA, TMSCl, ii) MeI, BTAF, 82%; b) N_2H_4 , EtOH, 84%; c) i) I_2 , DBU, ii) DBU, C_6H_6 , 86%; d) *t*-BuLi, -78°C , DMF, 83%.

Das Arylbromid **27** wurde lithiiert und mit dem Aldehyd **26** zum Benzylalkohol **28** umgesetzt (Schema 9). Desoxygenierung, Umesterung und Entschützung führte zum Resorcin **29**, das mit Amberlyst 15 zur Spiroverbindung **30** cyclisiert wurde. Nach Bromierung, Benzylschützung und ROSENMUND-VON-BRAUN-Cyanidierung wurde das Benzonitril **31** erhalten. Nach Reduktion des Benzonitrils zum Benzylamin und Lactamisierung wurde das gewünschte Spirodihydrobenzofuranlactam **32** gebildet.



Schema 9. Darstellung von Spirodihydrobenzofuranlactam **32**. Reagenzien und Bedingungen: a) *n*-BuLi, THF, 85%; b) Amberlyst 15, CH_2Cl_2 , 60%.

Bei Verbindung **32** handelt es sich um die publizierte Struktur von Stachybotrylactam, einem Naturstoff der aus dem Schimmelpilz *Stachybotrys* sp. isoliert⁴¹ wurde und sowohl als Endothelin-Antagonist als auch HIV-1 Proteaseinhibitor^{41a} wirksam ist. Durch die Synthese von KENDE *et al.* konnte der Strukturvorschlag **32** falsifiziert werden und durch Darstellung des entsprechenden Regioisomers gezeigt werden, dass bei Stachybotrylactam die Substituenten 1' und 2' vertauscht sind.

Betrachtet man bei den letzten beiden vorgestellten Synthesen die Darstellung der Dekalinbausteine **17** und **26**, so fällt auf, dass sie umständlich sind und viel Schutzgruppenchemie involviert ist. Daher soll in dieser Arbeit ein bioinspirierter Zugang verwendet werden, der einige Stufen und Schutzgruppenmanipulationen einspart. Dieser beruht auf einer Epoxidcyclisierungskaskade und zeigt sich vor allem bei 3-oxo-funktionalisierten Driman- bzw. Albicansystemen als sehr vorteilhaft.



2 VORSTELLUNG DER EINZELNEN TEILPROJEKTE

2.1 DARSTELLUNG VON ALKALOIDEN AUS *STENUS*-KÄFERN

Die Gattung *Stenus* ist eine der artenreichsten Gattungen im Tierreich. Einige *Stenus*-Käfer halten sich bevorzugt an langsam fließenden Gewässern oder Teichen auf. Sehr interessant ist vor allem ihr Verhalten bei der Beutejagd und der Flucht vor Fraßfeinden auf der Wasseroberfläche.⁴² Bei der Jagd nach kleinen Springschwänzen gelangen sie manchmal auf die Wasseroberfläche, auf die sie oberflächenaktive Substanzen aus ihren Wehrdrüsen abgeben. Bedingt durch den dadurch entstehenden Spreitungsdruck werden sie mit beachtlichen Geschwindigkeiten von 40–75 cm/s über die Wasseroberfläche befördert und können dabei durch Verwendung ihres Abdomens als Steuerruder ihre Bewegungsrichtung aktiv beeinflussen. Diese Form der Fortbewegung wird als Spreitungsschwimmen bezeichnet und hat zudem den Vorteil, dass Fraßfeinde, die versuchen sie zu verfolgen, durch die verringerte Oberflächenspannung hinter dem Käfer im Wasser versinken. Dieses raffinierte Fluchtverhalten ist bis *dato* nur bei Vertretern der Gattung *Stenus* beobachtet worden.

Das Sekret ihrer Pygidialdrüsen besteht neben den Terpenen wie Isopiperitenol, 1,8-Cineol und α -Pinen und der terpenoiden Substanz 6-Methyl-5-hepten-2-on hauptsächlich aus Piperidin- und Pyridinalkaloiden, wie z. B. Stenusin, 1',3-Dihydrostenusin, Cicindeloin und 3-(2-Methyl-1-butenyl)-pyridin (Abbildung 4). Zunächst wurde aufgrund des campherartigen Geruches des Sekretes hauptsächlich 1,8-Cineol für das Spreitungsschwimmen verantwortlich gemacht. Nähere Untersuchungen von SCHILDKNECHT zeigten jedoch, dass Stenusin, das etwa

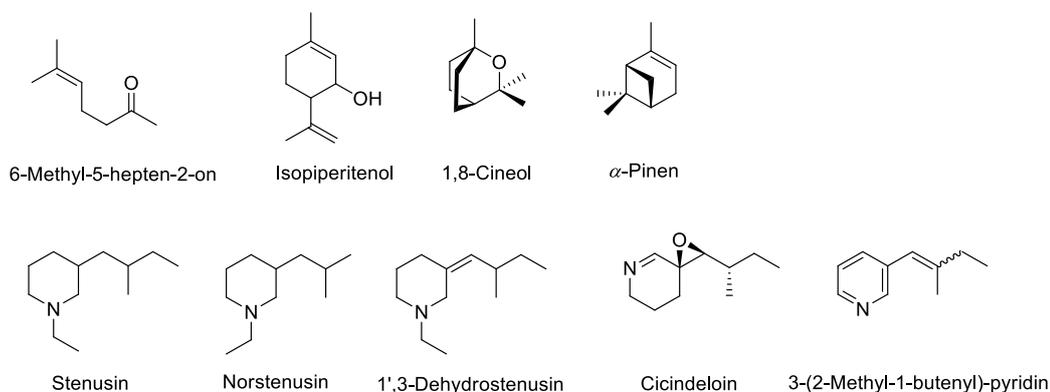
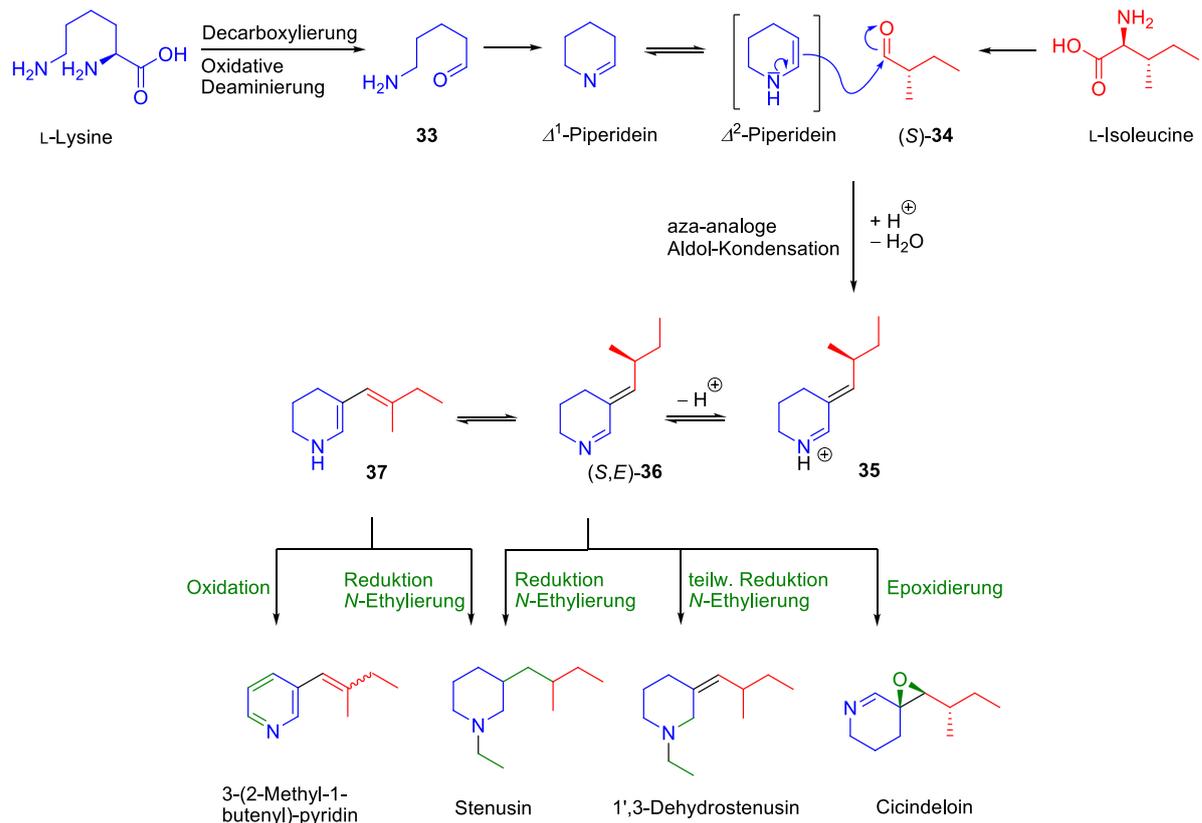


Abbildung 4. Aus den Wehrdrüsen von *Stenus*-Käfern isolierte Verbindungen.

80% des Pygidialdrüsensekretes von *S. comma* ausmacht, hauptsächlich für dessen Spreitungsschwimmen verantwortlich ist.⁴³ In jüngerer Zeit wurden die Pygidialdrüsenverbindungen von

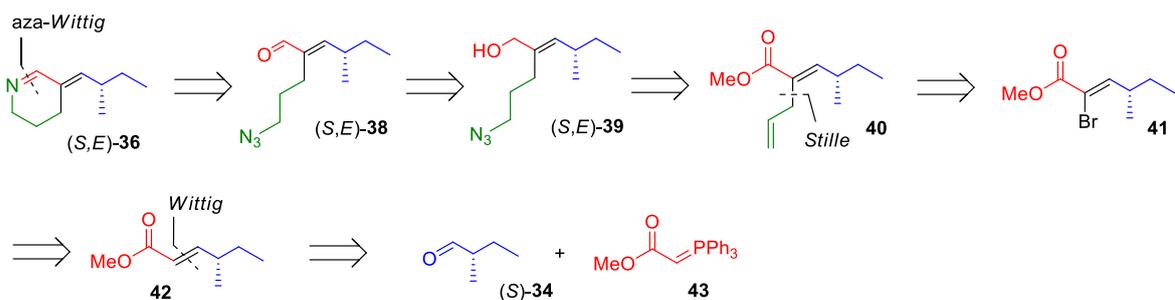
Stenus-Käfern und ihre biologischen Wirkungen von den AK DETTNER und SEIFERT eingehend untersucht. Dabei stellte sich interessanterweise heraus, dass vermutlich jede Spezies der Gattung *Stenus* einen für sich charakteristischen Fingerabdruck der Zusammensetzung der vier möglichen Stereoisomeren ((2'S,3S)/(2'S,3R)/(2'R,3R)/(2'R,3S)) von Stenusin besitzt.⁴⁴ 1',3-Dehydrostenusin und 1',3-Dehydronorstenusin wurden in den Wehrdrüsen der in Norditalien häufig vorkommenden Art *S. scaber* gefunden.⁴⁵ Stenusin und (Z)-3-(2-Methyl-1-butenyl)-pyridin wurden als die Hauptalkaloide in den Wehrdrüsen von *S. similis* identifiziert.⁴⁶ Das neuartige über ein Oxiran spiro-verknüpfte Δ^1 -Piperideinalkaloid Cicindeloin stellt zusammen mit (E)-3-(2-Methyl-1-butenyl)-pyridin die Hauptkomponente der Wehrdrüsensekrete von *S. solutus* und *S. cicindeloides* dar.⁴⁷ Allgemein lässt sich feststellen, dass die Alkaloide Cicindeloin und 3-(2-Methyl-1-butenyl)-pyridin hauptsächlich in den phylogenetisch höher entwickelten Spezies vorkommen.⁴⁸

Durch Fütterungsexperimente mit deuterierten Aminosäuren und anschließenden GC-MS-Untersuchungen konnte die Biosynthese der *Stenus*-Alkaloide aufgeklärt werden. Die Biosynthese von Stenusin wurde an *S. bimaculatus*,⁴⁹ die von (Z)-3-(2-Methyl-1-butenyl)-pyridin an *S. similis*⁴⁶ und die von Cicindeloin an *S. solutus*⁵⁰ untersucht. Dabei stellte sich heraus, dass für alle drei Alkaloide die gleichen biosynthetischen Intermediate durchlaufen werden. Zuerst wird durch Decarboxylierung und oxidative Desaminierung von L-Lysin 5-Aminopentanal (**33**) gebildet, welches zu Δ^1 -Piperidein kondensiert (Schema 10). Decarboxylierung und oxidative Desaminierung von L-Isoleucin führt zu (S)-2-Methylbutanal ((S)-**34**). Dieses wird mit dem tautomeren Δ^2 -Piperidein im Zuge einer aza-analogen-Aldolkondensation zum 3-methylensubstituierten Δ^1 -Piperidein **35** umgesetzt.⁴⁹ Das cyclische Imin **36** steht mit dem Enamin **37** im tautomeren Gleichgewicht,⁴⁶ wodurch die stereochemische Integrität der Seitenkette verloren gehen kann. Aus dem Δ^2 -Piperidein **37** wird durch Dehydrierung 3-(2-Methyl-1-butenyl)-pyridin hergestellt.⁴⁶ Acetat-vermittelte N-Ethylierung und vollständige oder partielle Reduktion liefert Stenusin,⁴⁹ respektive 1',3-Dehydrostenusin. Die Epoxidierung der *exo*-Doppelbindung des Δ^1 -Piperideins (S,E)-**36** führt zu Cicindeloin.⁵⁰ Das intermediär auftretende 5-(2-Methylbutyliden)-2,3,4,5-tetrahydropyridin (**36**) kann in den Konfigurationen (S,E)-**36**, (R,E)-**36**, (S,Z)-**36** und (R,Z)-**36** vorliegen. Daher sollte (S,E)-**36** und (R,S,Z)-**36** dargestellt werden, um deren GC-MS-Daten und die Retention auf einer chiralen GC-Phase mit denen der Naturstoffe **36** aus den Arten *S. similis*, *S. tarsalis* und *S. cicindeloides* zu vergleichen. Um in (R,S,Z)-**36** das (R)- vom (S)-Enantiomer unterscheiden zu können, soll ein Überschuss an (S)-Enantiomer eingebaut werden.



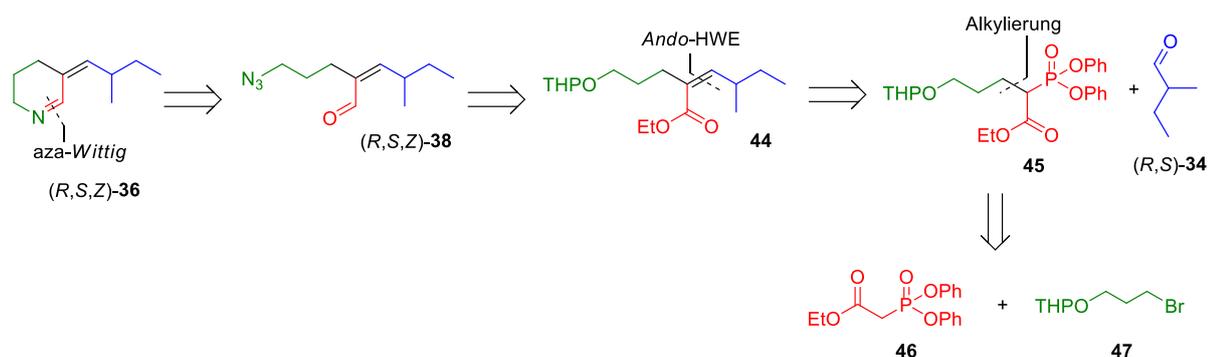
Schema 10. Biosynthese der Hauptalkaloide aus den Wehrdrüsen von *Stenus*-Käfern.

Der einzige Unterschied zwischen **(S,E)-36** und dem bereits von T. MÜLLER und M. GÖHL im AK SEIFERT synthetisierten Cicindeloin⁴⁷ besteht in der Epoxidierung der Doppelbindung (*vide supra*). Daher wurde die bereits ausgearbeitete Synthese von Cicindeloin⁴⁷ leicht abgewandelt. Retrosynthetisch kann **(S,E)-36** in einer retro-aza-WITTIG-Cyclisierung zum δ -Azidoaldehyd **(S,E)-38** geöffnet werden, welcher sich vom Allylalkohol **(S,E)-39** ableitet (Schema 11). Dieser kann durch Umwandlung von funktionellen Gruppen auf das α -allylierte Acrylat **40** zurückgeführt werden. Entfernung des Allylrestes im Zuge einer Retro-STILLE-Kupplung liefert das (*Z*)-konfigurierte α -Bromacrylat **41**. Nach Debromierung kann das resultierende (*E*)-Acrylat **42** in einer retro-WITTIG-Reaktion in den (*S*)-Aldehyd **(S)-34** und das Carbomethoxylylid **43** zerlegt werden.



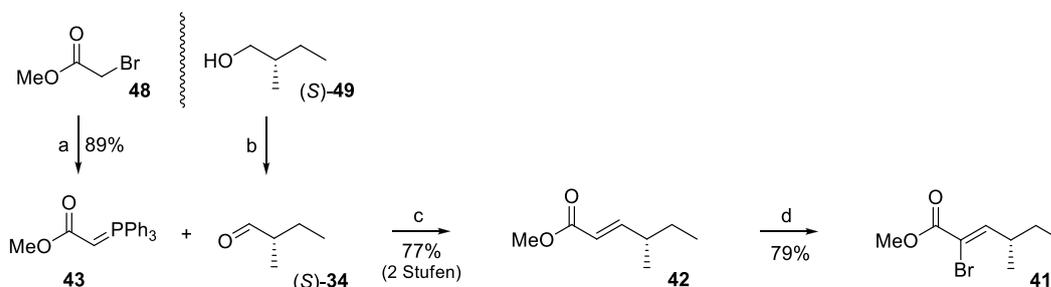
Schema 11. Retrosynthese des Δ^1 -Piperideins **(S,E)-36**.

Betrachtet man die (*Z*)-konfigurierte Verbindung (*R,S,Z*)-**36**, so lässt sich diese retrosynthetisch zum (*Z*)-Azidoaldehyd (*R,S,Z*)-**38** öffnen (Schema 12). Dieser kann auf das (*Z*)-konfigurierte Acrylat **44** zurückgeführt werden, welches sich mit guter (*Z*)-Selektivität aus 2-Methylbutanal (*R,S*)-**34** und dem alkylierten ANDO-Ester **45** darstellen lassen sollte. Letzterer dürfte sich problemlos durch Umsetzung des ANDO-Esters **46** mit dem Alkylbromid **47** gewinnen lassen.



Schema 12. Retrosynthese des Δ^1 -Piperideins (*R,S,Z*)-**36**.

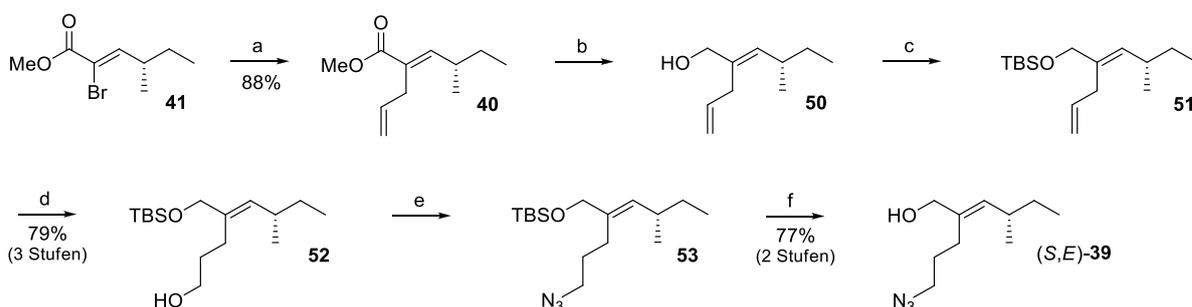
Zur Darstellung der (*E*)-konfigurierten Verbindung (*S,E*)-**36** wurde Methylbromacetat (**48**) durch Substitution mit PPh_3 ins entsprechende Phosphoniumsalz überführt, das anschließend mit Natronlauge nach einer leicht abgewandelten Literaturvorschrift⁵¹ ins Carbomethoxylylid **43** überführt wurde (Schema 13). Nach einigen Versuchen stellte sich heraus, dass sich die TEMPO katalysierte Oxidation des kommerziell erhältlichen (*S*)-2-Methylbutanols ((*S*)-**49**) zum Aldehyd (*S*)-**34**⁵² als am vorteilhaftesten erwies. Aufgrund der hohen Flüchtigkeit von (*S*)-2-Methylbutanal ((*S*)-**34**) wurde dieses nicht isoliert, sondern der CH_2Cl_2 -Extrakt, der den Aldehyd (*S*)-**34** enthält, direkt mit dem Carbomethoxylylid **43** versetzt. Auf diese Weise konnte nach einer Reaktionszeit von 16 h bei RT das gewünschte (*E*)-konfigurierte Methylacrylat **42** über zwei Stufen mit einer Ausbeute von 77% bezogen auf den Alkohol (*S*)-**49** gewonnen werden.



Schema 13. Darstellung des (*Z*)-Bromacrylats **41**. Reagenzien und Bedingungen: a) i) PPh_3 , PhMe, RT, 24 h, ii) NaOH, H_2O , 0 °C, 20 min, 89%; b) NaOCl, TEMPO (2,6 mol%), NaHCO_3 , KBr, CH_2Cl_2 , H_2O , 0 °C, 40 min; c) CH_2Cl_2 , RT, 48 h, 77% bezogen auf (*S*)-**49**; d) i) Br_2 , CH_2Cl_2 , 0 °C, 16 h, ii) Et_3N , CH_2Cl_2 , RT, 16 h, 79%.

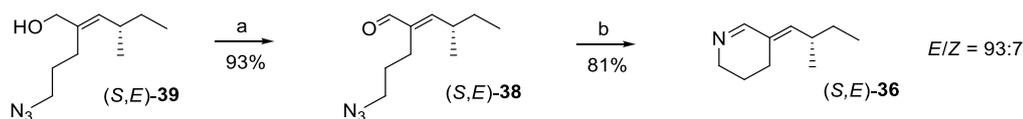
Addition von Brom an die Doppelbindung des Methylacrylats **42** und anschließende stereoselektive Eliminierung mit Et₃N lieferte das (*Z*)-konfigurierte α -Bromacrylat **41**⁵³ in guter Ausbeute.

Dieses wurde nun im Zuge einer STILLE-Reaktion⁵⁴ unter Pd(PPh₃)₄-Katalyse mit Allyltributylstannan in hervorragender Ausbeute zum α -allylierten Methylacrylat **40** umgesetzt (Schema 14).⁵³ Reduktion mit DIBAL lieferte den Allylalkohol **50**,⁵⁵ der nicht weiter aufgereinigt und direkt in den TBS-Ether **51** überführt⁵⁶ wurde. Dessen endständige Doppelbindung wurde selektiv mit 9-BBN hydroboriert.⁵⁷ Anschließende oxidative Aufarbeitung mit H₂O₂ und Natronlauge⁵⁷ lieferte den gewünschten primären Alkohol **52** über drei Stufen in einer Ausbeute von 79% bezogen auf das α -allylierte Methylacrylat **40**. Mesylierung mit MsCl und Et₃N in CH₂Cl₂ und anschließende Umsetzung des erhaltenen Mesylats mit NaN₃ und katalytischen Mengen NaBr in DMSO lieferte im Zuge einer FINKELSTEIN-Reaktion das gewünschte Azid **53**.⁵⁸ Dieses wurde mittels HF_{aq} in MeCN/DMF 1:1 desilyliert,⁵⁹ um den gewünschten Allylalkohol (*S,E*)-**39** in einer Ausbeute von 77% bezogen auf die Verbindung **52** zu erhalten.



Schema 14. Darstellung des (*E*)-Azidoalkohols (*S,E*)-**39**. Reagenzien und Bedingungen: a) Allyltributylstannan, Pd(PPh₃)₄ (2,5 mol%), DMF/C₆H₆ 1:1, 85 °C, 16 h, 88%; b) DIBAL, CH₂Cl₂, -78 °C => RT, 16 h; c) TBSCl, Im, DMAP (5 mol%), CH₂Cl₂, RT, 3 h; d) i) 9-BBN, THF, 0 °C => RT, 16 h, ii) H₂O₂, NaOH, H₂O, 0 °C, 3 h, 79% über 3 Stufen; e) i) MsCl, Et₃N, DMAP (2 mol%), CH₂Cl₂, 0 °C, 1 h, ii) NaN₃, NaBr (1,5 mol%), DMSO, 60 °C, 2 h; f) 40%ige HF_{aq}, MeCN/DMF 1:1, RT, 2,5 h, 77% über 2 Stufen.

Schonende Oxidation des Allylalkohols (*S,E*)-**39** mit DMP⁶⁰ ergab das (*E*)-konfigurierte Acrolein (*S,E*)-**38** in einer Ausbeute von 93% (Schema 15). Dieses muss direkt weiter verar-

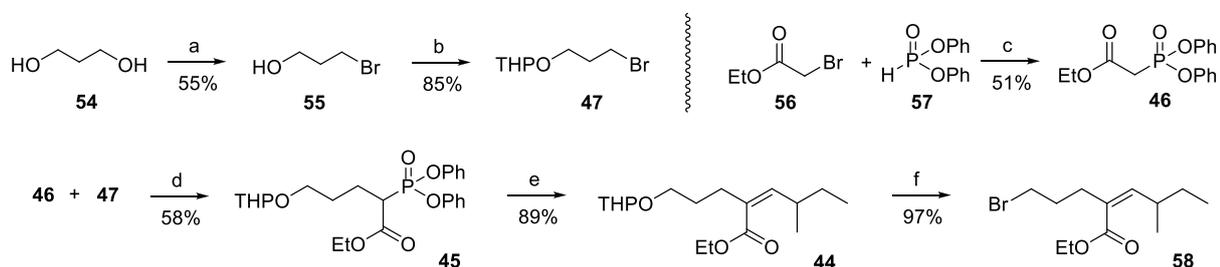


Schema 15. Darstellung von (*S,E*)-**36**. Reagenzien und Bedingungen: a) DMP, CH₂Cl₂, RT, 45 min, 93%; b) PPh₃, THF, RT, 4 h, 81%.

beitet werden, da es sich bereits über Nacht vollständig zersetzt. Umsetzung des Azidoacroleins (*S,E*)-**38** mit PPh₃ in THF im Zuge einer STAUDINGER-aza-WITTIG-

Cyclisierung⁶¹ lieferte den gewünschten Naturstoff (*S,E*)-**36** in einem (*E/Z*)-Verhältnis von 93:7.

Zur Darstellung der (*Z*)-konfigurierten Verbindung (*R,S,Z*)-**36** wurde das benötigte Alkylbromid **47** aus Propan-1,3-diol (**54**) hergestellt. Dieses wurde mit 48%iger HBr in Benzol unter Wasserabscheidung am Rückfluss erhitzt,⁶² um nach Destillation die relativ flüchtige monobromierte Verbindung **55** in einer Ausbeute von 55% zu erhalten (Schema 16). Anschließende Umsetzung mit DHP unter Katalyse von *p*-TosOH⁶³ lieferte das THP-geschützte Alkylbromid **47**. Zur Darstellung des ANDO-Esters **46** wurde Diphenylphosphit (**57**) mit NaH deprotoniert und das entstehende Anion nach OLPP und BRÜCKNER⁶⁴ mit Ethylbromacetat (**56**) alkyliert. Das so erhaltene Diphenylphosphonoacetat **46** wurde erneut deprotoniert

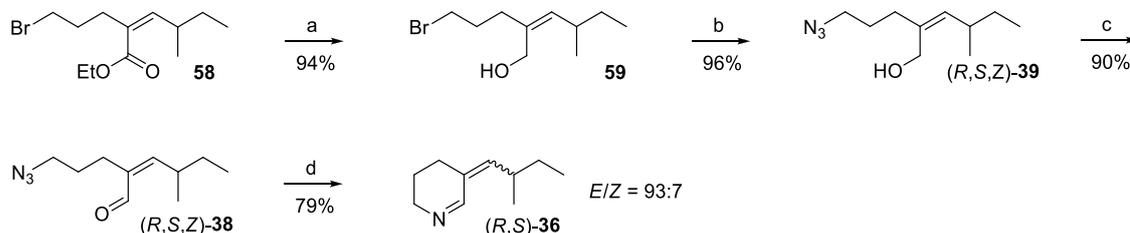


Schema 16. Darstellung des (*Z*)-konfigurierten Acrylats **58**. Reagenzien und Bedingungen: a) HBr (48%), C₆H₆, DEAN-STARK, RF, 22 h, 55%; b) DHP, *p*-TosOH, CH₂Cl₂, RT, 24 h, 85%; c) NaH, **57**, THF, 0 °C, 2 h, dann **56**, 3 h, 0 °C => RT, 16 h, 51%; d) NaH, **46**, DMF, RT, 20 min, dann **47**, RT, 72 h, 58%; e) NaH, **45**, THF, RT, 30 min => -78 °C, dann 2-Methylbutanal [(*S*)-**34**/(*rac*)-**34** 2:1], 5 h, 89%; f) PPh₃, Br₂, CH₂Cl₂, RT, 30 min, dann **44**, RT, 16 h, 97%.

und mit dem THP geschützten Alkylbromid **47** alkyliert, um den substituierten ANDO-Ester **45** zu erhalten.⁶⁵ Dieser wurde mit NaH in THF umgesetzt und anschließend mit einer 2:1 Mischung aus (*S*)-2-Methylbutanal ((*S*)-**34**) und (*rac*)-2-Methylbutanal ((*rac*)-**34**) zur Reaktion gebracht.⁶⁶ Auf diese Weise wurde das (*Z*)-substituierte Acrylat **44** mit einer guten (*Z*)-Selektivität von *E/Z* = 6:94 erhalten. Im Zuge einer MUKAIYAMA-Redoxkondensation mit Br₂ und PPh₃ in CH₂Cl₂ wurde die OTHP-Gruppe direkt durch Bromid substituiert⁶⁷ und dadurch das Alkylbromid **58** annähernd quantitativ gebildet.

Anschließende Reduktion des Acrylats **58** mit DIBAL lieferte den Allylalkohol **59** mit einer Ausbeute von 94% (Schema 17). Das Azid (*R,S,Z*)-**39** konnte durch nukleophile Substitution am Alkylbromid **59** mit NaN₃ in DMSO⁵⁸ annähernd quantitativ erhalten werden. An diesem Punkt wurde nochmals die (*Z*)-Konfiguration der Doppelbindung des stabilen Allylalkohols (*R,S,Z*)-**39** mittels 1D-Differenz-NOE-Spektroskopie abgesichert. Einstrahlung auf die Resonanzfrequenz des olefinischen Protons H-3 führte zu NOE-Effekten an den Protonen H-1' und 4-Me (Abbildung 5). Schonende Oxidation des Allylalkohols (*R,S,Z*)-**39** mit DMP⁶⁰ lieferte das (*Z*)-substituierte Acrolein (*R,S,Z*)-**38**. Die STAUDINGER-aza-WITTIG-Reaktion⁶¹ wurde analog zur Darstellung des *E*-Isomers (*S,E*)-**36** mit PPh₃ in THF bei RT durchgeführt.

Dabei entstand das Piperidein (*R,S*)-**36** zwar in einer guten Ausbeute von 79%, allerdings wurde eine Isomerenmischung mit *E/Z* = 93:7 erhalten.



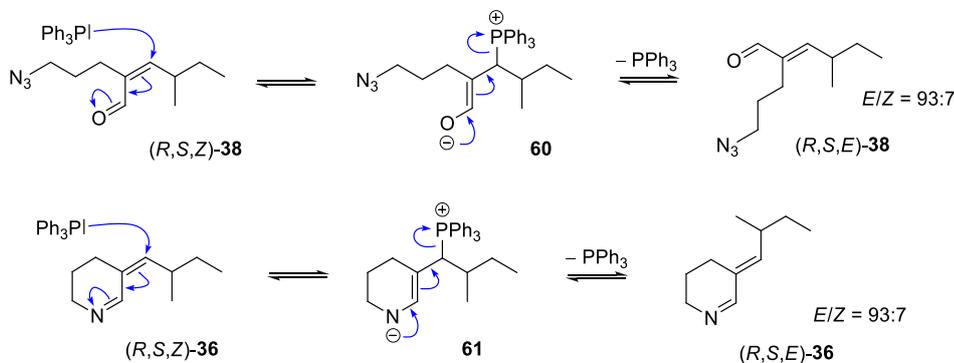
Schema 17. Versuchte Darstellung von (*R,S,Z*)-**36**. Reagenzien und Bedingungen: a) DIBAL, CH₂Cl₂, -78 °C, 16 h, 94%; b) NaN₃, DMSO, RT, 16 h, 96%; c) DMP, CH₂Cl₂, RT, 45 min, 90%; d) PPh₃, THF, RT, 1,5 h, 79%.

Die Konfiguration der exocyclischen Doppelbindung von (*R,S,E*)-**36** wurde mittels 2D-NOE-Korrelationen nachgewiesen. Die NOE's des Methinprotons H-1' mit dem Azomethinproton H-6 und der Methylgruppe 2'-CH₃ sprechen klar für eine (*E*)-Konfiguration der Doppelbindung (Abbildung 5).



Abbildung 5. 1D-NOE Korrelationen von (*R,S,Z*)-**39** und 2D-NOE Korrelationen von (*R,S,E*)-**36**.

Die Isomerisierung kann durch eine MICHAEL-artige Addition des weichen Nucleophils PPh₃ an die Doppelbindung des Aldehydes (*R,S,Z*)-**38** erklärt werden (Schema 18). Im daraus resultierenden Intermediat **60** ist eine freie Drehbarkeit um die Achse der ursprünglichen Doppelbindung gewährleistet. Dabei kann das System isomerisieren und nach Eliminierung von PPh₃ die Doppelbindung der Verbindung (*R,S,E*)-**38** wiederherstellen.



Schema 18. Oben: Möglicher Mechanismus der Isomerisierung des (*Z*)-Acroleins (*R,S,Z*)-**38** durch PPh₃. Unten: Alternative Isomerisierung am Endprodukt (*R,S,Z*)-**36** durch PPh₃.

Da bei der Cyclisierung des (*E*)-Isomers (*S,E*)-**38** exakt das gleiche (*E/Z*)-Verhältnis gefunden wurde, stellt sich wahrscheinlich unter den verwendeten Bedingungen das thermodynamische Gleichgewicht mit einem (*E/Z*)-Verhältnis von 93:7 ein.

Ebenso wäre es möglich, dass die Cyclisierungsreaktion schneller als die (*E/Z*)-Isomerisierung am Aldehyd (*R,S,Z*)-**38** stattfindet und die Isomerisierung nachträglich am 3-methylen-substituierten Piperidein (*R,S,Z*)-**36** in analoger Weise stattfindet (Schema 18). Dies ist aber weniger wahrscheinlich, da in diesem Falle vermutlich ein ausgewogeneres (*E/Z*)-Verhältnis zu erwarten wäre und zudem das Intermediat **61** durch die geringere Elektronegativität von Stickstoff im Vergleich zu Sauerstoff weniger Stabilisierung als **60** erfährt.

Diese fast vollständige Isomerisierung bei der versuchten Darstellung des (*Z*)-Isomers (*R,S,Z*)-**36** war aufgrund des marginalen Verlustes der stereochemischen Integrität im Falle des (*E*)-Isomers (*S,E*)-**36** nicht vorhersehbar. Durch phosphanfreie Reduktion des Azids (*R,S,Z*)-**38** zum Amin,⁶⁸ z. B. durch Hydrierung mit LINDLAR-Katalysator,⁶⁹ Zn in AcOH,⁷⁰ Bu₃SnH⁷¹ oder SnCl₂⁷² sollte sich die oben beschriebene Isomerisierung der Doppelbindung verhindern lassen und der intermediär entstehende δ -Aminoaldehyd spontan zum Piperidein (*R,S,Z*)-**36** kondensieren. Falls dabei das Acrolein (*R,S,Z*)-**38** zum entsprechenden Allylalkohol reduziert wird, wäre es ratsam, zuerst das Amin darzustellen und anschließend den Alkohol chemoselektiv zum Aldehyd zu oxidieren. Da die auf obige Weise dargestellte Mischung die Isomeren (*S,Z*)-**36**, (*S,E*)-**36** und (*R,E*)-**36** enthält (Abbildung 6) und damit der GC-Vergleich mit dem biosynthetischen Intermediat **36** möglich ist, wurden diese Synthesemöglichkeiten nicht weiter untersucht.

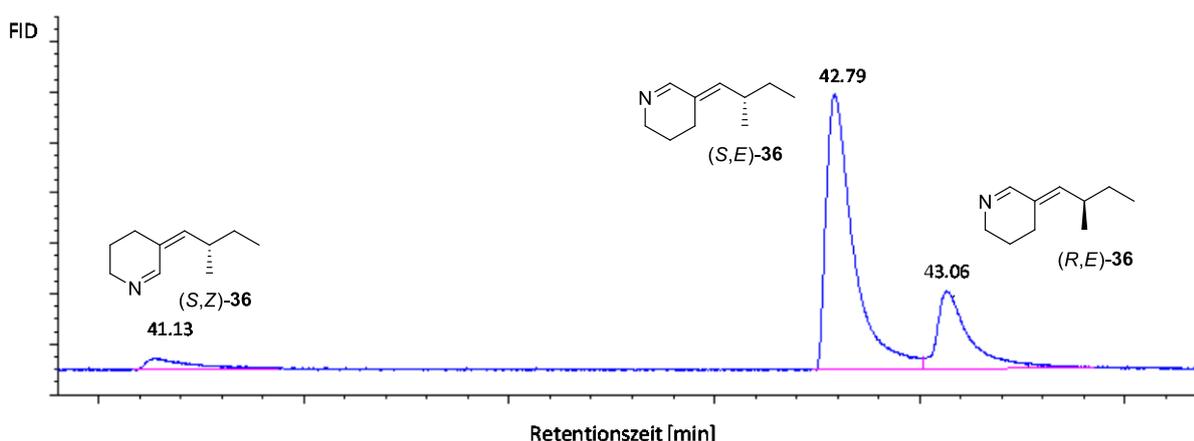


Abbildung 6. GC von (*R,S,E*)-5-(2-Methylbutyliden)-2,3,4,5-tetrahydropyridin ((*R,S,E*)-**36**) an der chiralen BGB-176SE-Phase. Säule 30 m, ID 0,25 mm, Filmdicke 0,25 μ m, Trägergas H₂. Heizprogramm: 60 °C Heizrate 3 °C/min bis 210 °C, 210 °C isokratisch 20 min.

Wie oben bereits erwähnt, wurde der Naturstoff **36** in den Wehrdrüsen von *S. similis*, *S. tarsalis* und *S. cicindeloides* durch GC-MS nachgewiesen. Im Folgenden sollte nun

untersucht werden, in welcher Konfiguration der biosynthetische Precursor **36** in den einzelnen *Stenus*-Spezies vorkommt.

Die GC-Analyse des Wehrdrüsenextraktes von *S. similis* zeigte an der chiralen BGB-176SE-Phase vier Peaks mit den Retentionszeiten $t_R = 58,64, 59,33, 62,53, 62,67$ min (Abbildung 7). Diese werden durch (2'*S*,3*S*)-Stenusin, (2'*R*,3*S*)-Stenusin, (*S,E*)-5-(2-Methylbutyliden)-2,3,4,5-tetrahydropyridin ((*S,E*)-**36**) und (*Z*)-3-(2-Methyl-1-butenyl)-pyridin verursacht. Da der Peak mit der Retentionszeit von $t_R = 62,53$ min bei Coinjektion von synthetischem (*S,E*)-**36** einen Zuwachs erfuhr und das (*R,E*)-**36** Isomer später eluiert, ist damit eindeutig nachgewiesen, dass es sich beim Naturstoff aus *S. similis* um (*S,E*)-**36** handelt.

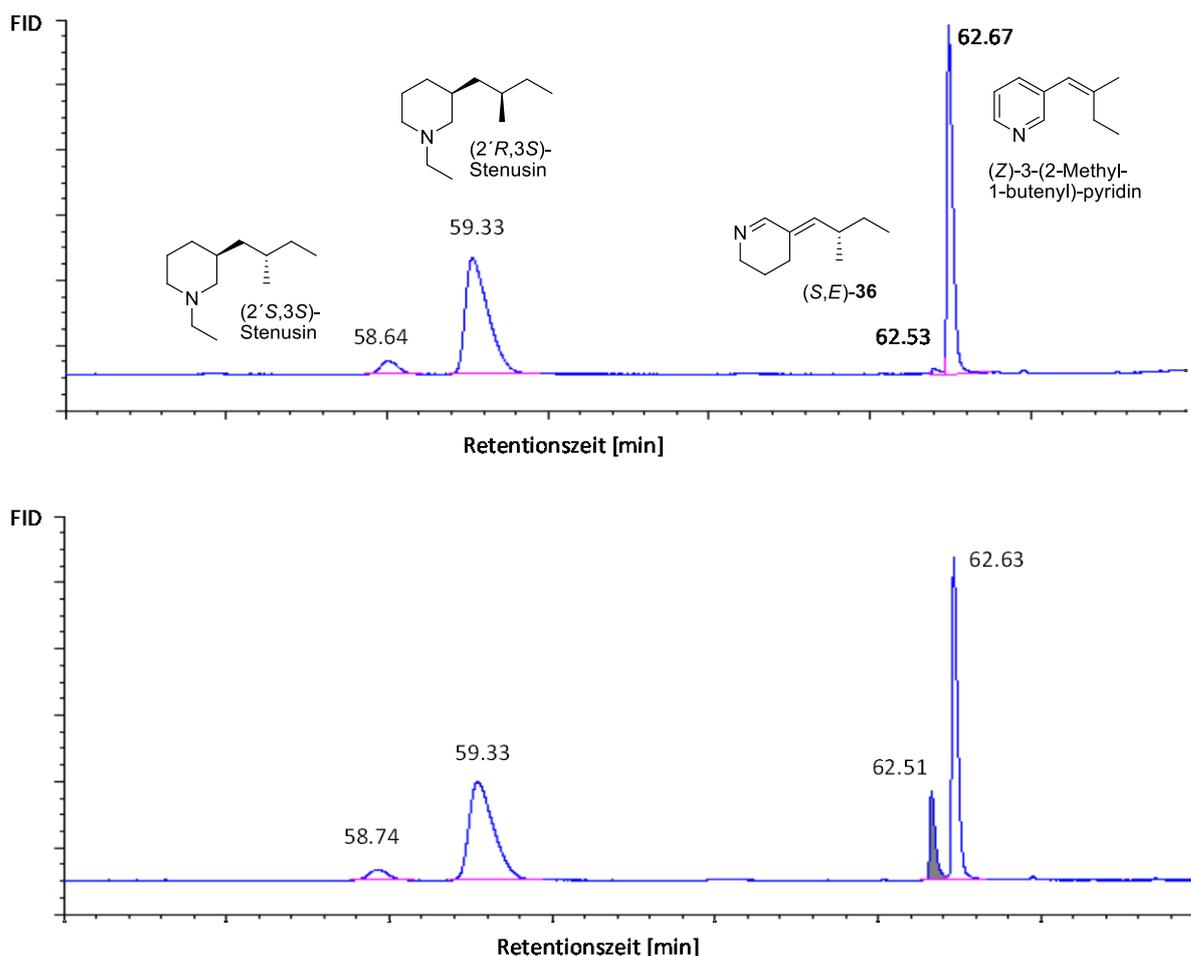


Abbildung 7. Oben: GC des Wehrdrüsenextraktes von *S. similis* an der chiralen BGB-176SE Phase. Unten: Coinjektion des Wehrdrüsenextraktes mit synthetischem (*S,E*)-**36**. Säuleneigenschaften und Trägergas entsprechen denen von Abbildung 6. Heizprogramm: 60 °C isokratisch 20 min, 60 °C Heizrate 1 °C/min bis 100 °C, 100 °C Heizrate 20 °C/min bis 210 °C, 210 °C isokratisch 20 min.

GC-Analyse des Wehrdrüsenextraktes von *S. tarsalis* lieferte fünf Peaks mit $t_R = 57,75, 60,06, 60,62, 63,51, 63,96$ min, welche durch (2'*R*,3*R*)-Stenusin, (2'*S*,3*S*)-Stenusin, (2'*R*,3*S*)-Stenusin, (*Z*)-3-(2-Methyl-1-butenyl)-pyridin und **36** verursacht werden (Abbildung 8). Coinjektion mit dem synthetischen Alkaloid (*S,E*)-**36** führte zu einem neuen Peak bei $t_R =$

63,36 min. Da der Peak bei $t_R = 63,95$ min per MS als **36** identifiziert wurde und (*R,E*)-**36** später als (*S,E*)-**36** eluiert, muss der Peak durch die Verbindung (*R,E*)-**36** verursacht werden.

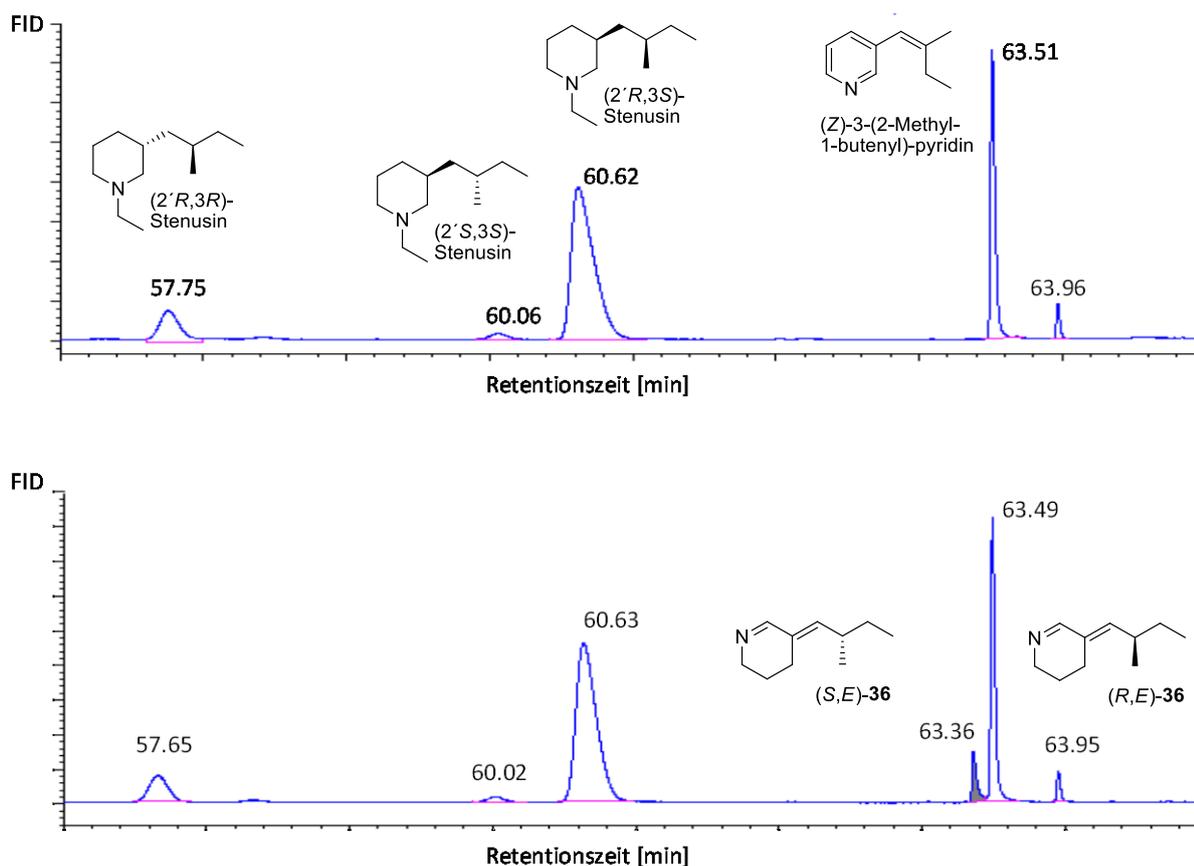


Abbildung 8. Oben: GC des Wehrdrüsenextrakts von *S. tarsalis* an der chiralen BGB-176SE Phase. Unten: Coinjektion des Wehrdrüsenextraktes mit synthetischem (*S,E*)-**36**. Alle Chromatographiebedingungen sind identisch mit denen aus Abbildung 7.

Der Wehrdrüsenextrakt von *S. cicindeloides* enthält Cicindeloin als Hauptalkaloid. Da hier die Konzentration des biosynthetischen Precursors **36** sehr gering ist, wurde in diesem Fall auf GC-MS-Analyse zurückgegriffen (Abbildung 9). Der Totalionenstrom des analysierten Extraktes zeigte auf einer achiralen BPX-5 Phase fünf Peaks mit den Retentionszeiten $t_R = 50,15, 51,78, 53,43, 56,21, 69,15$ min, denen Stenusin, (Z)-3-(2-Methyl-1-butenyl)-pyridin, (*S,E*)-**36**, (*E*)-3-(2-Methyl-1-butenyl)-pyridin und Cicindeloin zugrunde liegen. Das synthetische Alkaloid (*S,E*)-**36** und der Naturstoff weisen dieselbe Retentionszeit von $t_R = 53,43$ min und eine sehr gute Übereinstimmung in den Massenspektren auf.

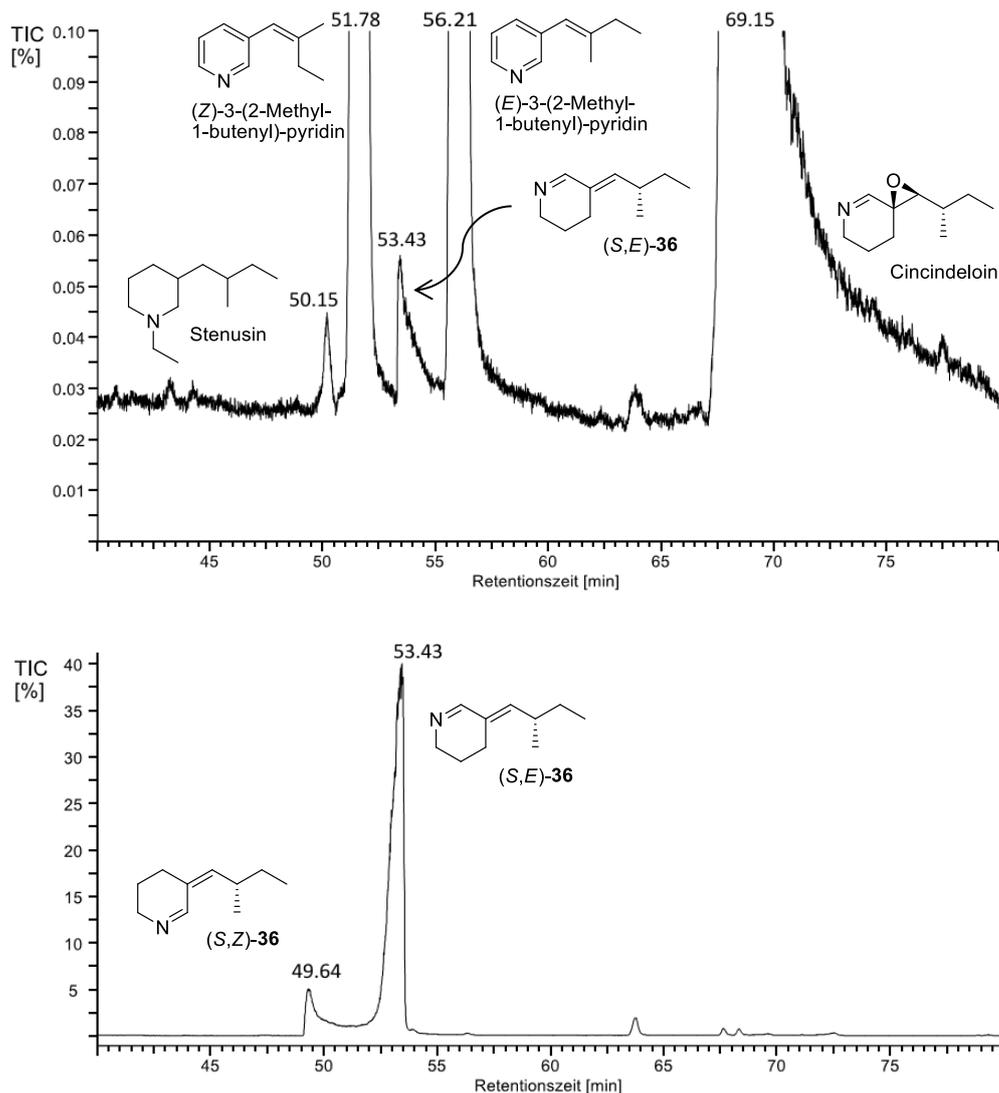


Abbildung 9. Oben: TIC des Wehrdrüsenextrakts aus *S. cicindeloides* an der achiralen BPX-5 Phase. Unten: TIC der synthetischen Verbindung (S,E)-36. Säule: 25 m, ID 0,22 mm, Filmdicke 0,25 μ m, Trägergas He, Gasfluss 1 mL/min. Heizprogramm: 50 °C isokratisch 1 min, Heizrate 1 °C/min bis 70 °C, 70 °C isokratisch 30 min, Heizrate 1 °C/min bis 90 °C, 90 °C isokratisch 10 min, Heizrate 20 °C/min bis 280 °C, 280 °C isokratisch 5 min.

Zwar trennen die beiden Enantiomere (*R,E*)-36 und (*S,E*)-36 auf der achiralen BPX-5 Phase nicht auf, aber aufgrund der bekannten (*S*)-Konfiguration in der Seitenkette von Cincindeloin muss es sich bei dem biosynthetischen Vorläufer um das Alkaloid (*S,E*)-36 handeln.

2.2 DARSTELLUNG VON INDOLALKALOIDEN AUS *HETERACTIS AURORA*

Die beiden Indolalkaloide **62** und **63** wurden von K. SHAKER im AK SEIFERT aus der Glasperlen-Anemone *Heteractis aurora* isoliert (Abbildung 10). Im Rahmen dieser Arbeit sollten diese bis *dato* nicht literaturbekannten Verbindungen synthetisiert werden, um durch Vergleich der optischen Rotationen von den dargestellten Alkaloiden mit denen der Naturstoffe **62** und **63** deren Absolutkonfigurationen aufzuklären.

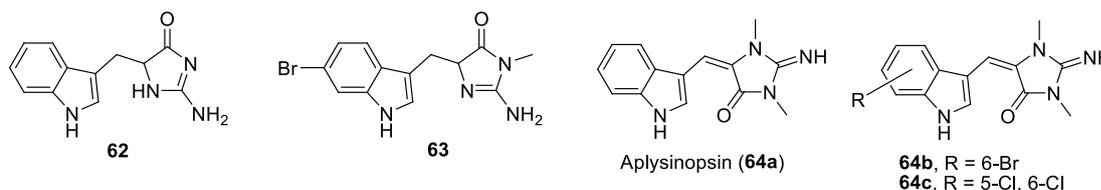


Abbildung 10. Die beiden aus *H. aurora* isolierten *dihydro*-Aplysinopsinabkömmlinge **62** und **63**, Aplysinopsin (**64a**) und die beiden Aplysinopsinderivate **64b** und **64c**.

Die beiden isolierten Alkaloide **62** und **63** gehören zur Gruppe der Aplysinopsine. Die als Namenspatte stehende Verbindung Aplysinopsin (**64a**) wurde erstmals 1977 aus Schwämmen der Gattung *Thorecta* (später *Aplysinopsis*) isoliert (Abbildung 10)⁷³ und seitdem wurde Aplysinopsin (**64a**) in vielen anderen Schwämmen, Korallen und Seeanemonen gefunden. Mittlerweile sind ca. 30 verschiedene natürliche Aplysinopsinderivate bekannt.⁷⁴ Da sehr viele der ca. 1600 bekannten bromierten Naturstoffe marinen Ursprungs sind, ist es nicht weiter verwunderlich, dass auch zahlreiche am Indolring bromierte Analoga existieren. Aplysinopsin (**62a**) selbst besitzt antimikrobielle⁷⁵ und moderate cytotoxische⁷⁶ Wirkung. Es wurde eine inhibierende Wirkung auf die Entwicklung von Seeigeleiern⁷⁷ nachgewiesen und außerdem wird es für die Anemonen-Anemonenfisch-Symbiose⁷⁸ mitverantwortlich gemacht. Da wesentlich potentere Antikrebsmittel existieren, besteht das pharmakologische Hauptpotenzial wohl in der Neuromodulation der Aplysinopsine und somit z. B. in der Behandlung depressiver Erkrankungen.⁷⁴ Da Aplysinopsin (**64a**) an sich schon einen relativ potenten, aber unselektiven MAO-Inhibitor (MAO-A: $IC_{50} = 5,82 \mu M$; MAO-B: $IC_{50} = 30,5 \mu M$) darstellt,⁷⁹ wurden in einer Studie 50 Aplysinopsinderivate getestet und das bereits vorher als Naturstoff⁸⁰ bekannte 6-Bromaplysinopsin (**64b**) als selektiver MAO-A Hemmer (MAO-A: $IC_{50} = 5,6 nM$; MAO-B: $IC_{50} = 447 nM$) mit ähnlicher Potenz wie die Referenzverbindung Clorgylin (MAO-A: $IC_{50} = 6,7 nM$) identifiziert.⁷⁹ Außerdem wirkt 6-Bromaplysinopsin (**64b**) agonistisch aber unselektiv am 5-HT₂-Rezeptor (5-HT_{2A}: $K_i = 2,0 \mu M$; 5-HT_{2C}: $K_i = 0,33 \mu M$) und besitzt ähnliche Affinität wie der endogene Ligand Serotonin.^{80b} Bei Untersuchung von

5-HT₂-Agonisten ist es zweckmäßig, diese nach den verschiedenen Subtypen 5-HT_{2A} bis 5-HT_{2C} zu unterscheiden. Dabei werden Unregelmäßigkeiten am Rezeptor 5-HT_{2A} zumeist mit depressiven Verstimmungen verbunden,⁸¹ wogegen 5-HT_{2C}-Rezeptoren oft mit Hungergefühl in Verbindung gebracht werden⁸² und somit potentielle Antiadiposita darstellen, wie z. B. Lorcaserin (Abbildung 11). Daher wurde eine Testung von 20 verschiedenen Aplysinopsinderivaten zur Erhöhung der Selektivität und Affinität durchgeführt, wobei sich das synthetische 5,6-Dichloraplysinopsin als sehr selektiver 5-HT_{2C}-Ligand ($K_i = 46 \mu\text{M}$) erwies (Abbildung 10).⁸³

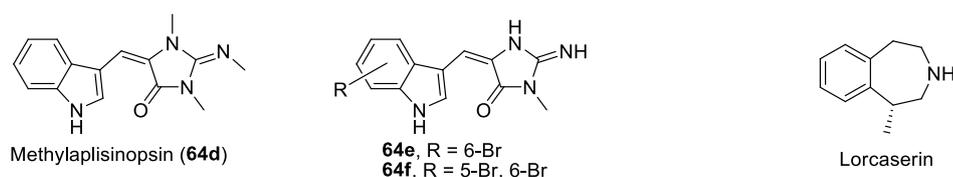
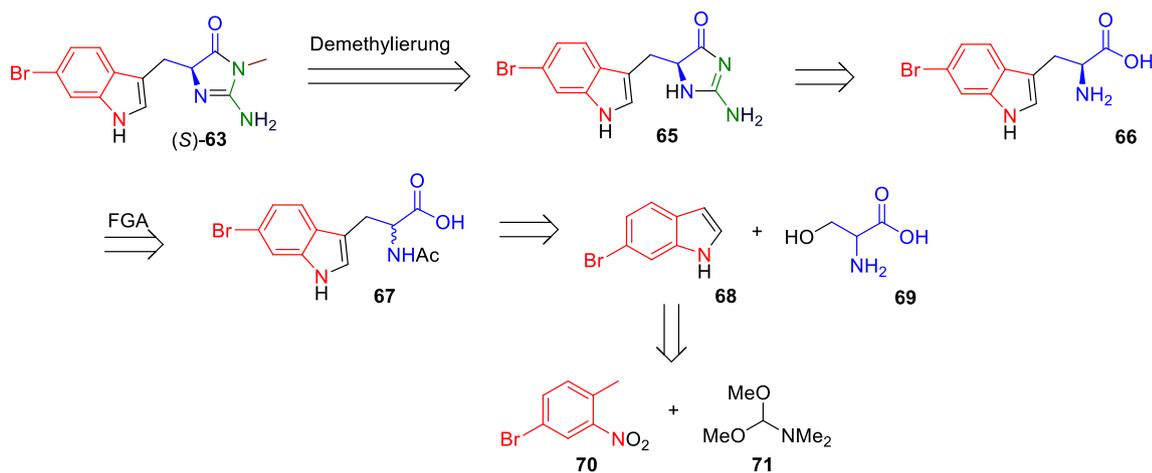


Abbildung 11. Die Aplysinopsinderivate **64d–64f** und der als Antiadiposikum zugelassene 5-HT_{2C}-Agonist Lorcaserin.

Methylaplysinopsin (**64d**) (Abbildung 11) wurde aus dem Schwamm *Aplysinopsis reticulata* isoliert und stellt ebenfalls einen MAO-Hemmer dar, der besonders stark bei Serotonin als Substrat wirkt und dieses von seinen Rezeptoren verdrängt.⁸⁴ Da es auch in Säugetieren antidepressive Effekte zeigt, stellt es ein potentielles Antidepressivum dar.⁸⁴ Das unter anderem aus den Schwämmen *Dercitus* sp.⁸⁵ und *Smenospongia aurea*^{80b} isolierte 6-Brom-*N*²-demethylaplysinopsin (**64e**) bindet sehr selektiv an den 5-HT_{2C}-Rezeptor^{80b} und zeigt ebenso wie der dibromierte Naturstoff **64f** eine selektive Hemmung der neuronalen NO-Synthase (nNOS).

Wie oben dargelegt ist der Aplysinopsin-Pharmakophor eine sehr interessante Leitstruktur für die Arzneimittelforschung und im Besonderen bei der Untersuchung des serotonergen Systems hilfreich. Leider wurden aufgrund der Hepatotoxizität von Aplysinopsin (**64a**) einige Forschungsprojekte diesbezüglich eingestellt.⁸⁶

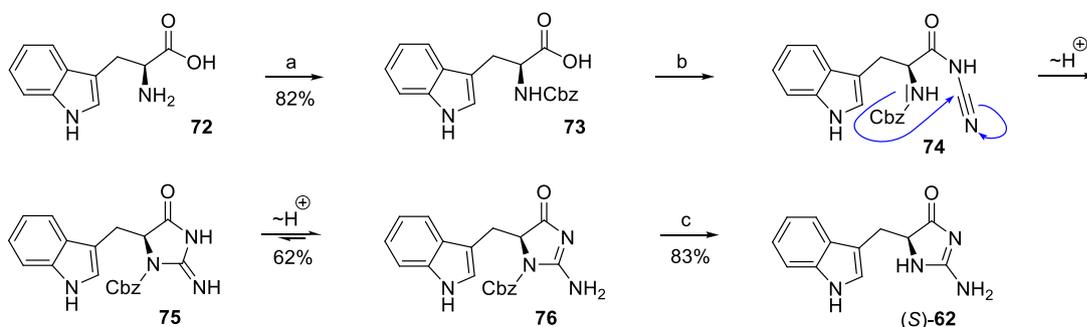
Betrachtet man das Indolalkaloid (*S*)-**63** retrosynthetisch, so kann dieses zu **65** demethyliert werden (Schema 19). Letzteres lässt sich auf 6-Brom-L-tryptophan (**66**) zurückführen, das aus dem racemischen *N*-Acetyl-DL-tryptophan **67** durch kinetische Racematspaltung gewonnen werden soll. Das Tryptophanderivat **67** kann in 6-Bromindol (**68**) und Serin (**69**) gespalten werden. Letzteres wird im Zuge einer LEIMGRUBER–BATCHO-Indolsynthese⁸⁷ in 4-Brom-2-nitrotoluol (**70**) und DMF·DMA (**71**) zerlegt.



Schema 19. Retrosynthese des Indolalkaloids (S)-63.

Die Darstellung der Verbindung (S)-62 wurde bereits in der Dissertation von T. MÜLLER beschrieben⁸⁸ und wird hier nochmals exemplarisch erläutert.

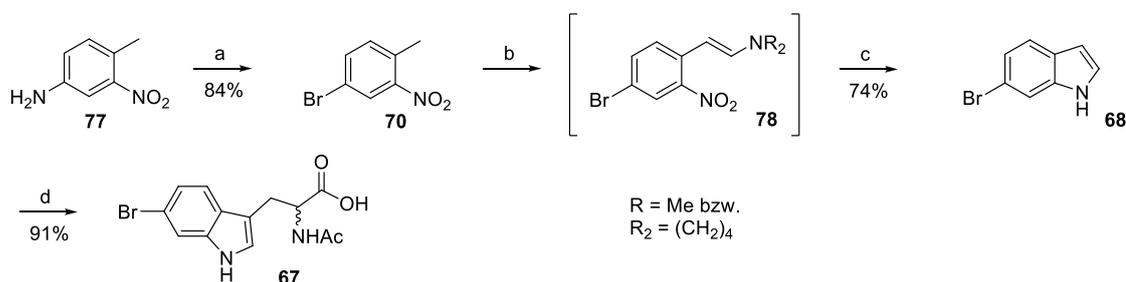
Da alle Aminosäuren bei der notwendigen Aktivierung der Säurefunktion zur Selbstkondensation neigen, muss die Aminofunktion mit einer deaktivierenden Schutzgruppe versehen werden. Für das Alkaloid (S)-62 bot sich die Cbz-Schutzgruppe an, da diese unter hydrogenolytischen Bedingungen einfach zu entfernen ist. Somit wurde L-Tryptophan (72) durch Umsetzung mit CbzCl in einem Carbonatpuffer in *N*-Cbz-L-Tryptophan (73) überführt⁸⁹ (Schema 20). Anschließende Aktivierung der Carbonsäurefunktionalität mit DCC und Umsetzung mit *N*-Hydroxysuccinimid (NHS) lieferte den entsprechenden NHS-Aktivester, der direkt mit Natriumcyanamid⁹⁰ über Nacht zur Reaktion gebracht wurde.⁹¹ Dabei konnte das Cbz-geschützte tautomere Iminohydantoin 76 nach spontaner Cyclisierung von 74 in einer Ausbeute von 62% isoliert werden. Hydrogenolytische Abspaltung der Cbz-Schutzgruppe lieferte die gewünschte Verbindung (S)-62 nach RP18-MPLC mit MeOH/H₂O (1% NH₄OH) in einer Ausbeute von 83%.



Schema 20. Darstellung des Alkaloids (S)-62. Reagenzien und Bedingungen: a) CbzCl, CO₃²⁻-Puffer (pH = 8,5), RT, 16 h, 82%; b) i) DCC, NHS, THF, 0 °C, 3 h, ii) NaHNCN, H₂O, RT, 16 h, 62%; c) Pd/C, H₂ (1 atm), MeOH, RT, 1 h, 83%.

Das von T. MÜLLER so aufgereinigte Alkaloid (*S*)-**62** besaß einen Drehwert von $[\alpha]_D^{23} = -6,1$ (MeOH). Weil die Cbz-geschützte Verbindung eine optische Rotation von $[\alpha]_D^{23} = +45,6$ (MeOH) aufweist und damit Zweifel am tatsächlichen Drehwert bestanden, wurde die Synthese im Zuge dieser Arbeit wiederholt und nach hydrogenolytischer Abspaltung der Cbz-Gruppe das sehr saubere Rohprodukt direkt vermessen, welches eine optische Rotation von $[\alpha]_D^{23} = -60,0$ (MeOH) besaß. Dies legt die Vermutung nahe, dass die Verbindung durch die leicht basischen Bedingungen bei der Chromatographie teilweise racemisiert ist. Da der Naturstoff (+)-**62** ebenfalls nur eine optische Rotation von $[\alpha]_D^{23} = +3,2$ (MeOH) besitzt, ist dieser vermutlich bei seiner Isolierung größtenteils racemisiert. Dennoch sollte er aufgrund der gemessenen Drehwerte (*R*)-Konfiguration besitzen.

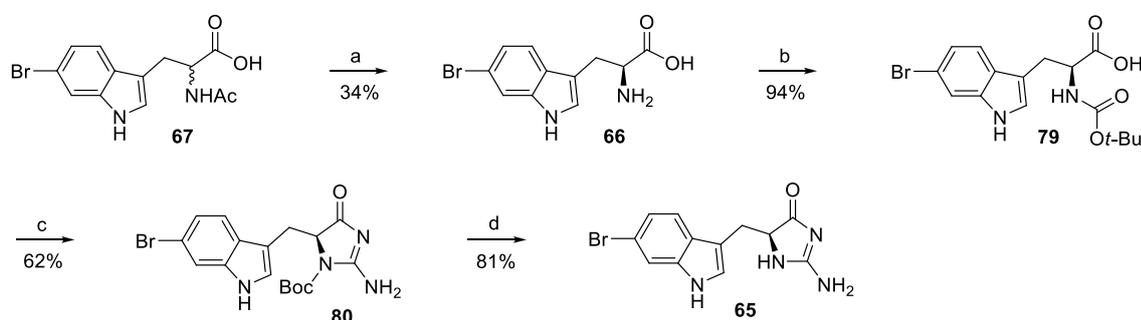
Obwohl 4-Brom-2-nitrotoluol (**70**) auch kommerziell erhältlich ist, wurde aufgrund seines hohen Preises von 4-Amino-2-nitrotoluol (**77**) ausgegangen und dieses einer SANDMEYER-Reaktion unterworfen. Diazotierung mit NaNO_2 und HBr lieferte das entsprechende Diazoniumsalz, welches durch Reaktion mit CuBr das gewünschte 4-Brom-2-nitrotoluol (**70**) in einer Ausbeute von 84% lieferte (Schema 21).⁹² Dieses wurde im Zuge einer LEIMGRUBER-BATCHO-Indolsynthese mit DMF-DMA und Pyrrolidin ins β -Aminostyrol **78** überführt. Dieses wurde direkt mit Zink in Essigsäure umgesetzt. Dabei wird das Nitrobenzolderivat **78** zum entsprechenden Anilin reduziert, worauf spontane intramolekulare Kondensation zum gewünschten 6-Bromindol (**68**) eintritt.⁹³ Auf diese Weise konnte 6-Bromindol (**68**) mit einer Ausbeute von 74% aus **70** dargestellt werden. Das so gewonnene 6-Bromindol (**68**) wurde durch Reaktion mit L-Serin in Anwesenheit von Ac_2O mit 91% Ausbeute zum *N*-Acetyl-6-brom-DL-tryptophan (**67**) kondensiert.⁸⁹



Schema 21. Darstellung von *N*-Acetyl-6-brom-DL-tryptophan (**67**). Reagenzien und Bedingungen: a) NaNO_2 , HBr (16%ig in H_2O), $0\text{ }^\circ\text{C}$, 15 min, dann CuBr , H_2O , RT \Rightarrow $70\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h, 84%; b) DMF-DMA, Pyrrolidin, DMF, $110\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h; c) Zn , AcOH (80% in H_2O), $75\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h, $85\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h, 74% über 2 Stufen; d) L-Serin, Ac_2O , AcOH , $73\text{ }^\circ\text{C}$, 2 h, 91%.

Letzteres wurde einer kinetischen Racematspaltung mit Acylase unterworfen, um zum enantiomerenangereicherten 6-Brom-L-tryptophan (**66**) zu gelangen (Schema 22).^{89,94} Bei der anschließenden Wahl einer geeigneten Schutzgruppe galt es zu bedenken, dass solche, die

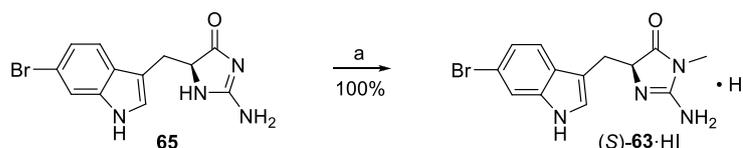
standardmäßig hydrogenolytisch entfernt werden wie zum Beispiel Cbz und ähnliche, weniger geeignet sind, da bei deren Entfernung das Indol debromiert werden könnte. Daher wurde auf die unter sauren Bedingungen normalerweise relativ mild entfernbare Boc-Schutzgruppe zurückgegriffen. Umsetzung der freien L-Aminosäure **66** mit Boc₂O in einer Natronlauge/Dioxan-Mischung lieferte das Carbamat **79**.⁹⁵ Dieses wurde im Zuge einer Eintopfreaktion mit DCC und NHS in den entsprechenden NHS-Aktivester überführt, welcher direkt in wässrige NaNHCN-Lösung⁹⁰ eingetragen und über Nacht zur Reaktion gebracht wurde. Der so erhaltene Boc-geschützte Heterocyclus **80** sollte nun zur Verbindung **65** entschützt werden. Dabei wurde weder mit dem Standard-Protokoll TFA in CH₂Cl₂⁹⁶ noch mit HCl in EtOAc⁹⁷ nach mehrtägigem Rühren ein nennenswerter Umsatz beobachtet.



Schema 22. Darstellung des Imidazolinons **65**. Reagenzien und Bedingungen: a) AMANO-Acylase, Boratpuffer m. Co²⁺ (0,125 mM), pH = 8,5, 40 °C, 5 d, 34%; b) Boc₂O (1,15 Äq), KOH (1,05 Äq), Dioxan/H₂O 3:2, RT, 16 h, 94%; c) DCC (1,03 Äq), NHS (1,03 Äq), THF, 0 °C, 2 h, dann NaNHCN (3 Äq), H₂O, RT, 16 h, 62 %; d) SnCl₄ (11 Äq), MeCN, 0 °C, 45 min, 81%.

Dies ist wahrscheinlich darin begründet, dass Verbindung **80** vier basische Stickstoffatome enthält, die bevorzugt vor dem zur Abspaltung der Schutzgruppe notwendigen Carbamat-Sauerstoff protoniert werden. Dadurch entsteht eine hohe positive Ladungsdichte in der Umgebung der Carbamatfunktion, so dass, bedingt durch die elektrostatische Abstoßung, der p*K*_{s,HA} des Carbamat-Sauerstoffs enorm sinkt und dieser somit nicht in einem für die Abspaltung ausreichenden Maß protoniert wird. Aufbauend auf diesen Überlegungen wurde auf weitere Versuche einer protischen Entschützung verzichtet und verschiedene LEWIS-Säuren untersucht. Während TMSI in MeCN⁹⁸ und ZnBr₂ in CH₂Cl₂ nicht das gewünschte Ergebnis lieferte, bildete sich laut DC-Untersuchungen mit 10 Äq SnCl₄ in MeCN⁹⁹ nach wenigen Minuten annähernd quantitativ eine Verbindung, deren NMR-Daten nach Abbrechen der Reaktion mit MeOH und Aufarbeitung, mit Ausnahme eines überschüssigen Methoxy-signals sehr gut mit den zu erwarteten für Verbindung **65** übereinstimmten. Daher ist anzunehmen, dass sich bei der Entschützung ein relativ stabiler Methoxy-Sn-Chelat-Komplex gebildet hat. Durch Aufarbeitung mit 10%iger Kalilauge konnte dies allerdings umgangen werden und das gewünschte Produkt **65** in einer Ausbeute von 81% isoliert werden.

Um die Methylierung von **65** zu untersuchen, wurde vorerst noch die vorhandene Verbindung (*S*)-**62** (Schema 20) eingesetzt, die in EtOH gelöst, mit MeI versetzt und gemäß Literaturprotokoll am Rückfluss erhitzt wurde.¹⁰⁰ Dabei wurde festgestellt, dass die Umsetzung nach KENYON und ROWLEY extrem langsam verläuft. Dies könnte unter anderem auf die hohe Flüchtigkeit von MeI zurückzuführen sein, die in kleinem Maßstab Probleme bereiten könnte. Auch mehrtägiges Erhitzen im Bombenrohr bei 90 °C in einer EtOH/MeI 9:1-Mischung lieferte laut DC-Analyse nur eine Umsetzung von ca. 75%. Da Alkohole aufgrund ihrer protischen Natur schlechte S_N2 Lösungsmittel darstellen, wurden nun die relativ leicht flüchtigen dipolar-aprotischen Lösungsmittel MeNO₂, MeCN, Dioxan und THF als Reaktionsmedien in Betracht gezogen. Aufgrund der schlechten Löslichkeit von (*S*)-**62** in diesen Medien wurden diese mit etwas Ethanol versetzt. Nach Testung von zahlreichen Systemen und Übertragung der Bedingungen auf die bromierte Verbindung **65** stellte sich heraus, dass die Reaktion in einer Mischung aus MeCN, EtOH und MeI im Verhältnis 15:5:1 nach einer Reaktionszeit von 24 h bei RT sauber die gewünschte Verbindung *S*-**63**·HI ohne Dimethylierung liefert (Schema 23).



Schema 23. Methylierung von **65** zum Hydroiodid (*S*)-**63**·HI. Reagenzien und Bedingungen: a) MeI/MeCN/EtOH 15:5:1, RT, 24 h, 100%.

Obwohl das Edukt **65** eine optische Rotation von $[\alpha]_D^{23} = -82.0$ (MeOH) besaß, wies das Hydroiodid (*S*)-**63**·HI lediglich einen Drehwert von $[\alpha]_D^{23} = -2.0$ (MeOH) auf. Dies lässt vermuten, dass das Produkt (*S*)-**63**·HI unter den verwendeten Reaktionsbedingungen größtenteils racemisiert ist (Abbildung 12).

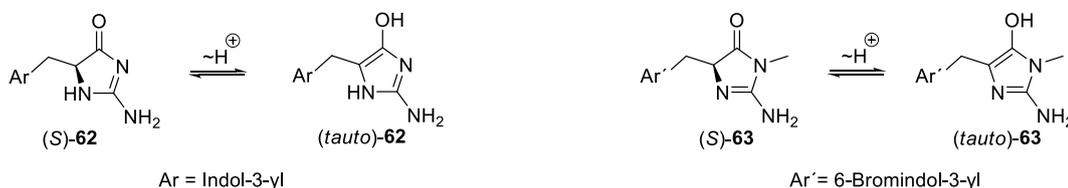


Abbildung 12. Möglicher Grund für die rasche Racemisierung der Alkaloide (*S*)-**62** und (*S*)-**63** über die beiden 3-Hydroxyimidazolderivate (*tauto*)-**62** und (*tauto*)-**63**.

Bei der Zugabe von NH₄OH oder basischem Ionentauscher geht die optische Aktivität gänzlich verloren. Da der isolierte Naturstoff (+)-**63** einen Drehwert von $[\alpha]_D^{23} = +4.4$ (MeOH) besitzt, sollte er (*R*)-Konfiguration aufweisen. Der extreme Hang zur Racemisierung der

beiden Naturstoffe **62** und **63** liegt vermutlich an der Existenz der beiden 4-Hydroxyimidazol-Tautomere (*tauto*)-**62** und (*tauto*)-**63** (Abbildung 12).

2.3 VERATRUMSÄURE-METABOLISMUS

Es ist offenkundig, dass der Metabolismus von Xenobiotika enorm wichtig für deren toxikologische Bewertung ist. Um die Stoffwechselwege von diesen Substanzen zu untersuchen, werden oft Tierversuche verwendet. Ethische Aspekte setzen voraus, dass solche Untersuchungen nicht durchgeführt werden sollten, solange nicht jegliche anderweitig verfügbare Information, z. B. aus *in silico/in vitro* Studien, über den Metabolismus des Stoffes vorliegen.¹⁰¹ Eine Standardmethode ist der Zelltest an Hepatozyten aus der Ratten- oder Menschenleber.^{101b} Allerdings sind die Stoffwechselvorgänge in isolierten Zellen aufgrund fehlender physiologischer Komplexität oft nicht mit denen in einem komplexen Organismus vergleichbar.¹⁰² Ein Kompromiss zu Tierversuchen mit Säugetieren sind in vielen Fällen Untersuchungen an Eiern, Embryos oder Larven von nicht säugenden Vertebraten wie zum Beispiel Krallenfrosch (*Xenopus*), Zebrafisch oder Huhn.¹⁰³ Dabei ist es Voraussetzung, dass die Untersuchungen in frühen Entwicklungsstadien durchgeführt werden, da dort kein Schmerz verspürt wird.¹⁰⁴ Diese Verbesserung stimmt mit dem 3R-Konzept von RUSSEL und BURCH überein.¹⁰⁵ Das IHE-Modell wurde von KIEP in diesem Sinne etabliert. Dabei wird das Xenobiotikum in den Dottersack eines sechs Tage alten befruchteten Hühnereies inokuliert. Anschließend wird nach fünf Tagen (Tag 11) die Allantoisflüssigkeit (Allantois = embryonale Harnblase) entnommen und auf Metaboliten untersucht.¹⁰⁶ Da das Genom von nichtsäugenden Wirbeltieren dem von Säugetieren sehr ähnelt und Eier eine Vielzahl von physiologischen Funktionen besitzen, eignet sich dieses Modell meist hervorragend, um den Metabolismus von Xenobiotika zu untersuchen. Trotz der großen evolutionären Lücke zwischen Hühner und Säugetieren zeigt Tabelle 1 die grundlegende Brauchbarkeit der Methode.

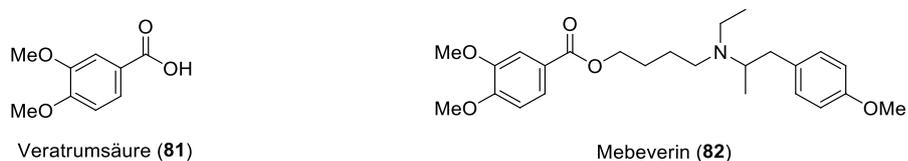


Abbildung 13. Strukturen von Veratrum säure (81) und Mebeverin (82).

Das Stoffwechselverhalten von Veratrum säure, die in Form von Estern in einigen Arzneimitteln (z. B. Mebeverin (82, Spasmolytikum zur Behandlung von Bauchkrämpfen), Vesnarinon (positiv inotropes Medikament zur Behandlung von Herzinsuffizienz)) vorkommt, sollte erstmals mit dem IHE-Modell untersucht werden (Abbildung 13).

Tabelle 1. Mit dem IHE-Modell untersuchte metabolische Reaktionen.

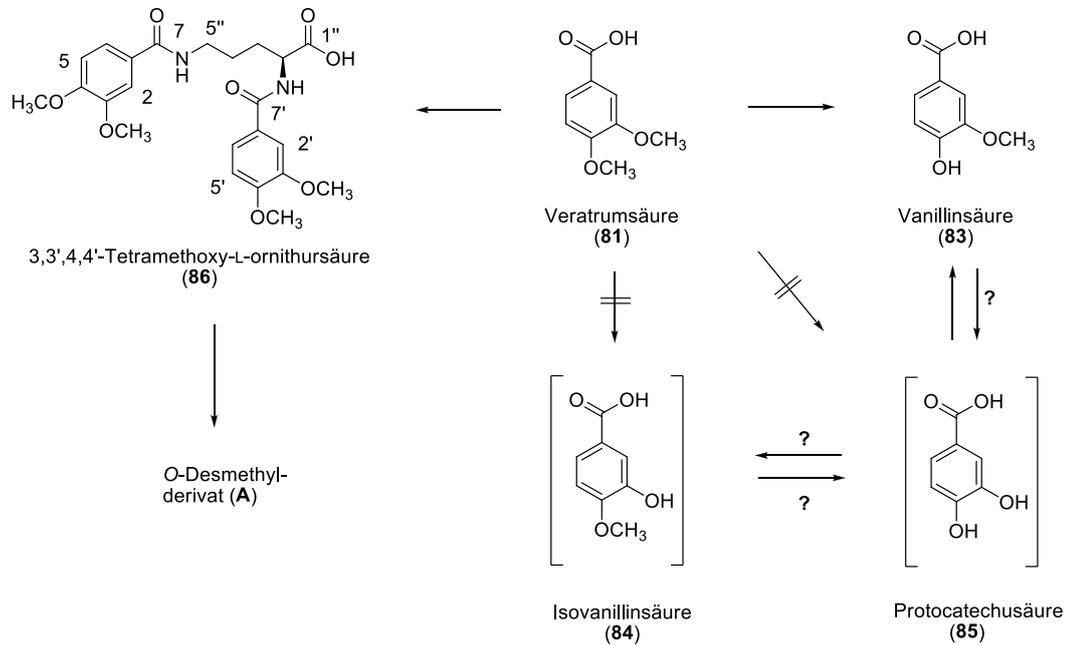
Metabolische Reaktion	Testsubstanz: inokuliert in Dottersack oder Eiklar	Metaboliten: identifiziert in der Allantoisflüssigkeit	Lit.
Phase I			
Aromatische Hydroxylierung	Salicylsäure	2,3- und 2,5-Dihydroxybenzoesäure	106a
	Methamphetamin	4-Hydroxymethamphetamin	107
	Gentisinsäure	2,3,5-Trihydroxybenzoesäure	108
Aliphatische Hydroxylierung	Phenazon	3-Hydroxymethylphenazon	109
	SFZ-47 (Prodrug mit einer <i>p</i> -Methylphenyleinheit)	SFZ-47-OH (Benzylalkoholderivat)	110
Epoxidierung	Carbamazepin	Carbamazepin-10,11-epoxid	109
O-Dealkylierung	7-Ethoxycoumarin	7-Hydroxycoumarin	111
	Dextromethorphan	Dextrorphan	109
	Phenacetin	Paracetamol	112
N-Dealkylierung	Dextromethorphan	3-Methoxymorphinan	109
	Diazepam	<i>N</i> -Desmethyldiazepam	112
	Metamizol	4-Aminophenazon	113
N-Oxidation	Dimethylamphetamin	Dimethylamphetamin- <i>N</i> -oxid	109
	Nicotin	Nicotin- <i>N'</i> -oxid	114
S-Oxidation	Pyriithiobac	Pyriithiobacsulfoxid	114
Oxidative Deaminierung	Metamizol	4-Hydroxyphenazon	113
Alkoholoxidation	Metronidazol	Essigsäurederivat von Metronidazol	115
Oxidative Ringöffnung	Metamizol	Oxalsäuremonohydrazid	116
Esterhydrolyse	Ethyl-4-hydroxybenzoat	4-Hydroxybenzoesäure	106b
Phase II			
O-Glucuronidierung	Salicylsäure	Ester-/Etherglucuronid	106a
O-Sulfatierung	4-Nitrophenol	4-Nitrophenylsulfat	117
N-Acetylierung	Amphetamin	<i>N</i> -Acetylamphetamin	109
O-Methylierung	Gentisinsäure	2-Hydroxy-5-methoxybenzoesäure	108
Aminosäurekonjugation	Ethyl-4-hydroxybenzoat	4,4'-Dihydroxy-L-ornithursäure	106b

Für die Untersuchungen wurden 2 mg der jeweiligen Testsubstanz pro Hühnerei appliziert, was die Viabilität nicht beeinflusst. Um die Extraktion und die anschließenden Analysen zu vereinfachen, wurde die Allantoisflüssigkeit von zehn Eiern sauer hydrolysiert. Die Rohextrakte wurden anschließend mit MSTFA silyliert und die Identität der Metaboliten durch GC-Coinjektion mit authentischen Referenzsubstanzen sowie GC-MS-Messungen untersucht.

Dabei konnte bei Inokulation von Veratrumsäure (**81**) die *para*-demethylierte Vanillinsäure (**83**) gefunden werden (Schema 24). Allerdings konnte keine Iovanillinsäure (**84**) oder Protocatechusäure (**85**) detektiert werden. Ebenso wurden die potentiellen Veratrumsäure-Metaboliten Vanillin-, Iovanillinsäure (**83**, **84**) und Protocatechusäure (**85**) in den Dottersack der Eier appliziert. Dabei konnten bei Inokulation von Vanillin- und Iovanillinsäure (**83**, **84**) lediglich die beiden Stammverbindungen nachgewiesen werden.

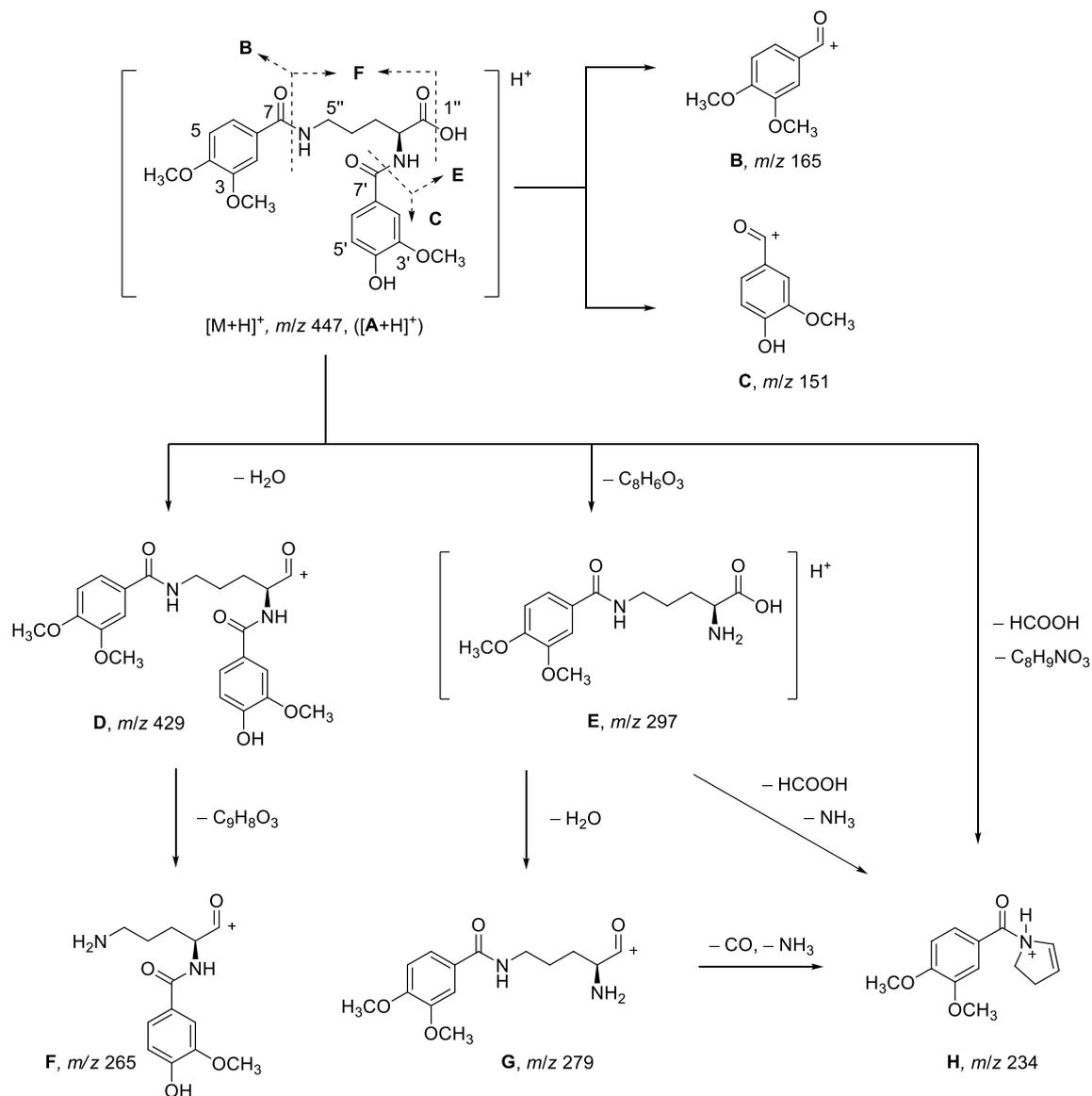
Somit konnten keine Anzeichen auf eine Demethylierung der beiden Guajacolsäuren **83** und **84** zu Protocatechusäure (**85**) gefunden werden. Nach Inokulation von Protocatechusäure (**85**) konnte eine regioselektive Methylierung in Position 3 zu Vanillinsäure (**83**) nachge-

wiesen werden. Anzeichen auf eine Methylierung in Position 4 zu Isovanillinsäure (**84**) konnten nicht gefunden werden.



Schema 24. Biotransformationen von Veratrumic acid (**81**) im befruchteten Hühnerei.

Durch HPLC-Analyse des Allantois-Extraktes nach Veratrumic acid-Inokulation konnten Spuren zweier weiterer Verbindungen ($t_R = 10,07, 11,28$ min) aufgefunden werden. Dabei wurde durch HPLC-Coinjektion eines authentischen Standards die Vermutung nahegelegt, dass es sich bei der später eluierenden Verbindung um 3,3',4,4'-Tetramethoxy-L-ornithuric acid (**86**, TMAO) handelt (Schema 24). Außerdem lieferte eine HRMS-Messung im negativen Ionisierungsmodus die Masse von $m/z = 459,1774$, die sehr gut mit der des zu erwarteten Molekülions $[M-H]^-$ $m/z = 459,1773$ (berechnet für $C_{23}H_{27}N_2O_8^-$) übereinstimmt. Die polarere Verbindung besitzt eine Masse, die um $14,0156$ u geringer ist als die für TMAO (**86**) gemessene. Das legt die Vermutung nahe, dass es sich dabei um ein *O*-demethyl-TMAO-Derivat handelt (berechnet für $C_{22}H_{25}N_2O_8^-$, $[M-H]^-$, $m/z = 445,1616$, gemessen $m/z = 445,1618$ für $[M-H]^-$). Die Identität beider Aminosäure-Konjugate wurde zudem nochmals mittels LC-MS² abgesichert. Dabei lieferte das bei $t_R = 11,28$ min eluierende TMAO (**86**) des natürlichen Extraktes das gleiche Zerfallsmuster wie eine authentische Referenz. Die CID-MS Messung des zweiten Aminosäure-Konjugates **A** mit $t_R = 10,07$ min bestätigte durch das Ion mit $m/z = 447$ ($[M+H]^+$) die bereits vermutete Hydroxy-trimethoxy-L-ornithuric acid-Struktur. Die Fragmentationen mit $m/z = 165$ (**B**) und $m/z = 151$ (**C**) zeigen jeweils das Vorhandensein einer Veratroyl- und einer Vanilloyl/Isovanilloyl-Einheit (Schema 25).



Schema 25. MS²-Fragmentierung des Desmethylderivats **A**.

Das Auftreten der Ionen mit $m/z = 297$ (**E**) und $m/z = 265$ (**F**), die jeweils durch Verlust eines Vanilloyl/Isovanilloyl- bzw. Veratroylfragmentes entstehen, bestätigt die postulierte Struktur. Zudem zeigen die Spektren der beiden L-Ornithursäurederivate **86** und **A** das entscheidende Ion mit $m/z = 234$ (**H**), das einen Veratroylrest besitzen muss. Daraus ist zu folgern, dass sich der Vanilloyl/Isovanilloylrest von **A** an Position C-2'' befinden muss.

2.4 DARSTELLUNG VON (+)-ALBICANOL, (+)-DRIMANSÄURE UND (+)-DEOXYSPONGIACHINON

Im Jahre 1996 isolierten S. URBAN und R. J. CAPON neben dem Sesquiterpenhydrochinon (+)-Deoxyspongiachinol (**87**) die Sesquiterpenchinone (+)-Deoxyspongiachinon (**88**) und (+)-(E)-Chlordeoxyspongiachinon (**89**) aus einem Schwamm der Spezies *Euryspongia* sp., der 50 km entfernt von Ceduna in der Großen Australischen Bucht gefunden wurde (Abbildung 14).¹¹⁸

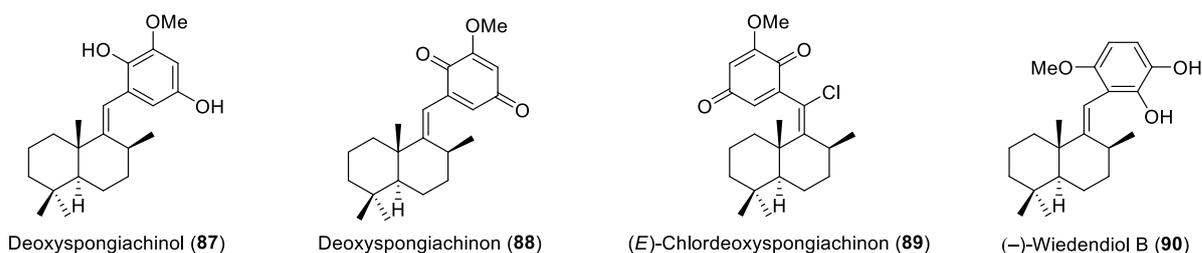
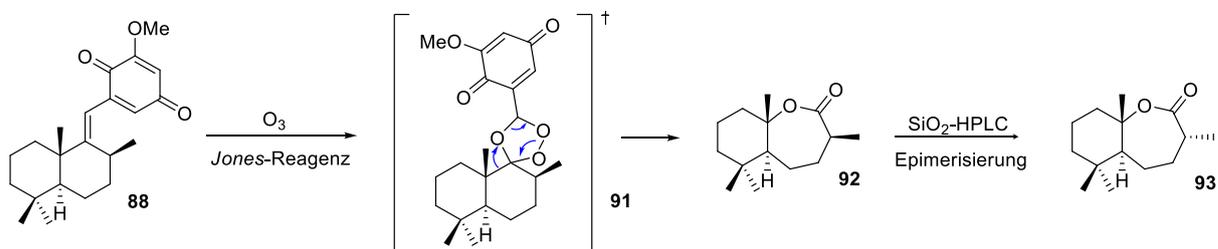


Abbildung 14. Aus *Euryspongia* sp. isolierte Sesquiterpenchinone und -hydrochinone **87–89** und das aus *Xestospongia wiedemayeri* isolierte (-)-Wiedendiol B (**90**).

Es wurde versucht, die absolute Konfiguration von (+)-Deoxyspongiachinon (**88**) durch Ozonolyse der 9,11-Doppelbindung in Anwesenheit von JONES-Reagenz aufzuklären (Schema 26). Das dabei intermediär entstandene Sekundärozonoid **91** lagerte BAEYER-VILLIGER-artig um und es entstand statt des erwarteten Ketons das nicht literaturbekannte ϵ -Caprolacton **92**. Bemühungen das Lacton **92** durch Normalphasen-HPLC aufzureinigen, lieferten, bedingt durch vollständige Epimerisierung am Silicagel, das Epimer **93**.¹¹⁸

Da sich (+)-Deoxyspongiachinol (**87**) durch Ag_2O zu (+)-Deoxyspongiachinon (**88**) oxidieren ließ, besitzen beide offenkundig die gleiche Absolutkonfiguration, die durch erstmalige asymmetrische Totalsynthese aufgeklärt werden soll.



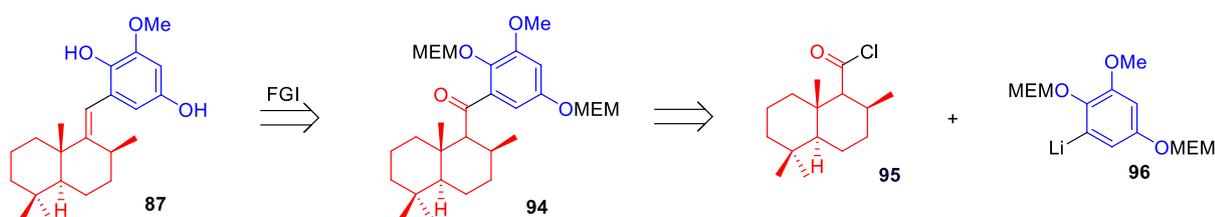
Schema 26. Untersuchung der ozonolytischen Spaltung von (+)-Deoxyspongiachinon (**88**).

URBAN und CAPON gingen davon aus, dass es sich bei dem Chinon **88** um ein Artefakt durch Luftoxidation des Hydrochinons **87** handeln könnte. Weil viele weitere Sesquiterpenchinone bekannt sind, bei denen es sich um Naturstoffe handelt und die Oxidation

selbst in reiner Sauerstoffatmosphäre relativ langsam¹¹⁸ verläuft, ist dies als eher unwahrscheinlich zu betrachten.

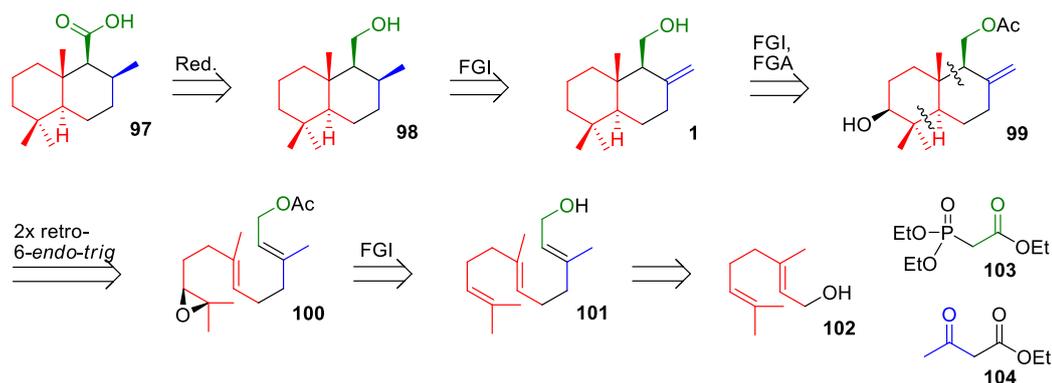
Sowohl (+)-Deoxyspongiachinol (**87**) und (+)-Deoxyspongiachinon (**88**) als auch (+)-(*E*)-Chlordeoxyspongiachinon (**89**) besitzen wachstumsinhibierende Wirkung auf das grampositive Bakterium *Micrococcus luteus*.¹¹⁸ (–)-Wiedendiol B (**90**) wurde aus dem marinen Schwamm *Xestospongia wiedemayeri* isoliert und besitzt inhibierende Wirkung auf das Cholesterinester-Transferprotein (CEPT) ($IC_{50} = 5,2 \mu M$).¹¹⁹ CEPT ist ein Transportprotein, das für die Umesterung von Neutralfetten wie z. B. Triglyceriden oder Cholesterinestern verantwortlich ist. Unter anderem katalysiert es die Umwandlung von *high-density* Lipoproteinen (HDL) zu *low-density* Lipoproteinen (LDL). Da ein niedriges HDL/LDL-Verhältnis direkt mit der Entstehung von koronaren Herzkrankheiten in Verbindung gebracht wird, sind CEPT-Inhibitoren sehr aussichtsreiche Medikamente zur Prophylaxe von derartigen Erkrankungen wie z. B. Arteriosklerose. Weiterhin wirkt es auf die murine Fibroblasten-Zelllinie L-929 und die myeloische Leukämiezelllinie K-562 antiproliferativ und zeigt cytotoxische Wirkung gegen die humane Zervixkarzinom-Zelllinie HeLa. Des Weiteren besitzt es antiinflammatorische Eigenschaften durch Hemmung der 3α -Hydroxysteroiddehydrogenase, einem Enzym, das im Entzündungsprozess durch die NADPH/ H^+ -abhängige Reduktion von 5β -Dihydrocortison eine entscheidende Rolle spielt. Für eine starke antiinflammatorische Aktivität von **90** spricht ebenfalls seine zehnmal stärkere COX2-Inhibierung im Vergleich zum Antirheumatikum Indometacin.³³ Da (+)-Deoxyspongiachinol (**87**) eine sehr ähnliche Struktur wie (–)-Wiedendiol B (**90**) besitzt, können interessante biologische Aktivitäten erwartet werden.

Da die absoluten Konfigurationen von (+)-Deoxyspongiachinol (**87**) und (+)-Deoxyspongiachinon (**88**) nicht bekannt sind, werden die in Abbildung 14 gezeigten Relativkonfigurationen verwendet. Betrachtet man (+)-Deoxyspongiachinol (**87**) retrosynthetisch, so lässt es sich in das zweifach geschützte Drimanophenon **94** überführen. Dieses lässt sich weiter in das zugrunde liegende Drimanoylchlorid (**95**) und das lithiierte Hydrochinon **96** zerlegen (Schema 27).



Schema 27. Retrosynthese von (+)-Deoxyspongiachinol (**87**).

Drimanoylchlorid (**95**) lässt sich in (+)-Drimansäure (**97**) überführen, die sich zu (+)-Drimanol (**98**) reduzieren lässt (Schema 28). Dieses wird durch Dehydrierung auf (+)-Albicanol (**1**) zurückgeführt, das durch Hinzufügen von funktionellen Gruppen eine Überführung in 3 β -Hydroxyalbicanylacetat (**99**) erlaubt. Durch eine doppelte retro-6-*endo-trig*-Cyclisierung erhält man (*S*)-10,11-Epoxyfarnesylacetat (**100**), welches sich auf all-*trans*-Farnesol (**101**) zurückführen lässt. Letzteres lässt sich durch (*E*)-selektive Terpenverlängerung aus dem wohlfeilen Geraniol (**102**) gewinnen.



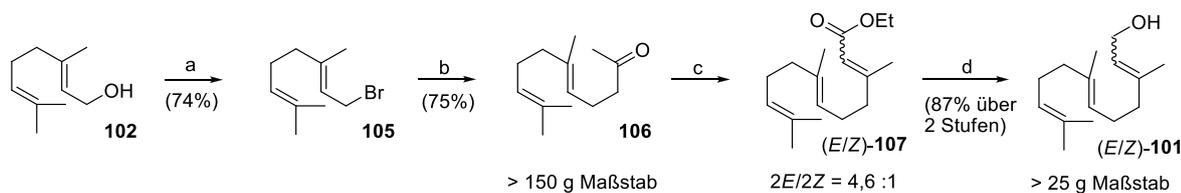
Schema 28. Retrosynthese von (+)-Drimansäure (**97**) zu Geraniol (**102**), Triethylphosphonoacetat (**103**) und Ethylacetoacetat (**104**).

Die Retrosynthese der natürlich vorkommenden (+)-Drimansäure (**97**) wurde dabei bewusst so angelegt, dass die beiden Naturstoffe (+)-Drimanol (**98**) und (+)-Albicanol (**1**) als Zwischenstufen durchlaufen werden. Alle drei Sesquiterpene sind wertvolle Ausgangsmaterialien in der Synthese von Meroterpenen.¹²⁰ Damit werden neben den beiden Endprodukten Deoxyspongiachinol und -chinon (**87**, **88**) durch diese Synthesesequenz weitere drei nicht käufliche Naturstoffe erhalten.

All-*trans*-Farnesol (**101**) ist zwar kommerziell erhältlich, allerdings zu Preisen, bei denen eine Nutzung als Ausgangsstoff für eine mehrstufige Totalsynthese nicht tragbar ist. Deshalb sollte ein Zugang gefunden werden, der die kostengünstige Darstellung von **101** im größeren Maßstab ermöglicht. Somit schiedenen Zugänge, die teure, in größeren Mengen schlecht handhabbare Reagenzien oder eine chromatographische Aufreinigung der Zwischenprodukte verwenden, von vornherein aus. Das hier dargestellte Verfahren wurde bereits in meiner Masterarbeit beschrieben¹²¹ und wird an dieser Stelle lediglich der Vollständigkeit halber angegeben.

Zur Herstellung von all-*trans*-Farnesol (**101**) wurde Geraniol (**102**) mit PBr₃ in Geranyl-bromid (**105**) überführt¹²² und dieses in einer klassischen Acetessigestersynthese¹²³ mit Ketonspaltung¹²⁴ zu Geranylaceton (**106**) umgesetzt (Schema 29). Anschließende HWE-Reaktion¹²⁵ mit NaH und Triethylphosphonoacetat in THF lieferte (2*E*,2*Z*)-Ethylfarnesol (**101**).

soat ((*E/Z*)-**107**)) in einen (*E/Z*)-Verhältnis von 4,6:1.¹²⁶ Der α,β -ungesättigte Ester (*E/Z*)-**107** wurde anschließend mit Red-Al zu (*2E,2Z*)-Farnesol ((*E/Z*)-**101**)) reduziert.¹²⁷



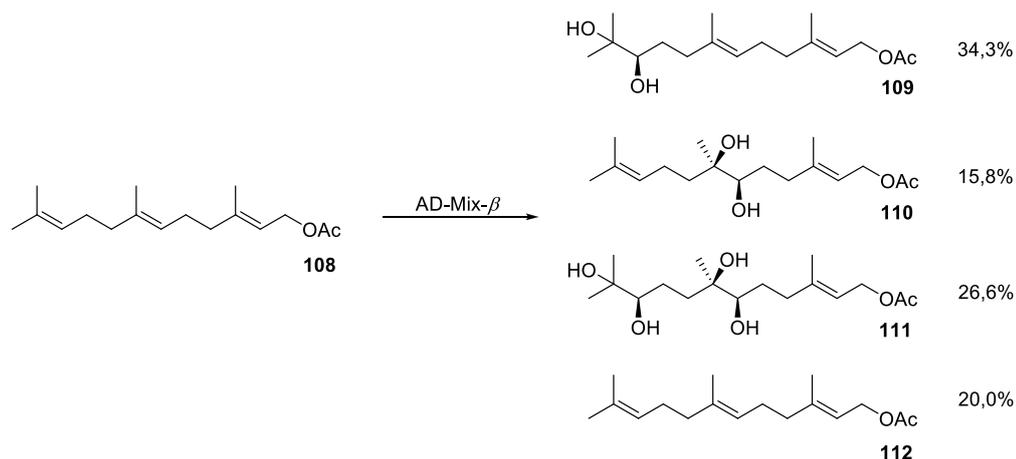
Schema 29. Darstellung von (*2E,2Z*)-Farnesol ((*E/Z*)-**101**) aus Geraniol (**102**). Reagenzien und Bedingungen: a) PBr_3 , Hexan, 0 °C, 20 min, 74%; b) i) $\text{AcCH}_2\text{COOMe}$, K_2CO_3 , Me_2CO , RT, 16 h, ii) 5 M KOH, MeOH, RF, 30 min, iii) konz. HCl, 75%; c) NaH, $(\text{EtO})_2\text{POCH}_2\text{COOEt}$, THF, 0 °C, 1 h, dann **106**, 0 °C, 1 h => RF, 3 h; d) Red-Al, THF, 0 °C, 6 h, 87% über 2 Stufen.

Die Synthese konnte im großen Maßstab durchgeführt werden, da lediglich zwei Destillationen zur Aufreinigung notwendig waren und die einzige Chromatographie mittels DCVC¹²⁸ der Trennung der über fünf Stufen in einer Gesamtausbeute von 48,3 % erhaltenen Mischung der Farnesolisomeren ((*E/Z*)-**101**) diene. Allerdings sollte im größeren Maßstab noch eine säulenchromatographische Trennung der erhaltenen Mischfraktionen vorgenommen werden, da sich die R_f -Werte lediglich um ca. 0,05 (25% EtOAc/Hexan) unterscheiden.

Die Darstellung von racemischer (*rac*)-Drimansäure ((*rac*)-**97**)) wurde bereits in meiner Masterarbeit untersucht. Durch die dort entwickelte Methode lässt sich (*rac*)-Drimansäure ((*rac*)-**97**)) über sieben Stufen in einer Gesamtausbeute von 13,9% aus all-*trans*-Farnesol (**101**) herstellen.¹²¹

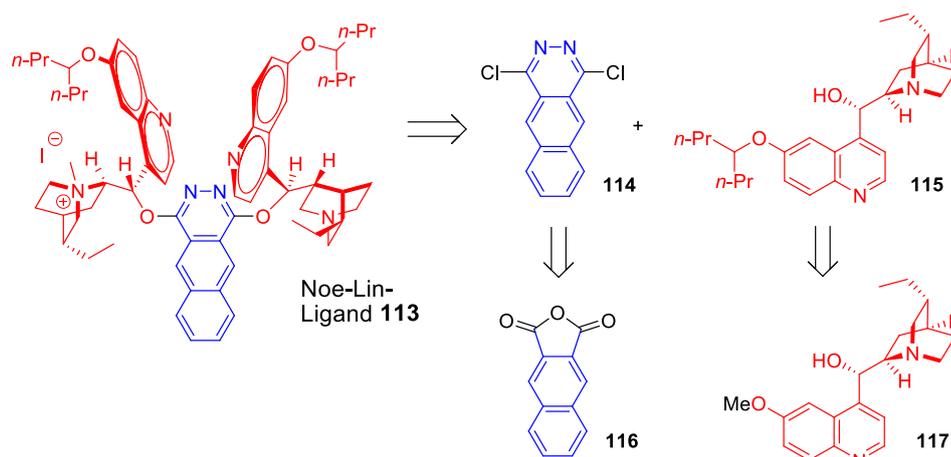
Für die stereoselektive Darstellung von (+)-Deoxyspongiachinol (**87**) nach obiger Methode sollte enantiomerenangereichertes (*S*)-Epoxyfarnesylacetat (**100**) durch asymmetrische Dihydroxylierung von all-*trans*-Farnesylacetat (**108**) nach SHARPLESS¹²⁹ synthetisiert werden. Da sich die kopfständige und die mittlere Doppelbindung des Polyens **108** sowohl elektronisch als auch sterisch sehr ähnlich sind, treten bei der Reaktion enorme Regioselektivitätsprobleme auf. Bei der Dihydroxylierung mit dem kommerziell erhältlichen AD-Mix- β wurden von VIDARI *et al.* 34,3% des gewünschten endständigen (*R*)-Glycols **109**, 15,8% des (*6R,7S*)-Glycols **110** und 26,6% des (*6R,7S,10R,11*)-Tetrols **111** neben 20,0% an zurückgewonnenem all-*trans*-Farnesylacetat (**108**) isoliert (Schema 30).¹³⁰

NOE, LIN und COREY adressierten dieses Problem durch ein rational geleitetes Design des Chinidin-basierten Liganden **113** (Schema 31). Dabei wurde angenommen, dass durch Verwendung der 4-Heptylsubstituenten im NOE-LIN-Ligand **113** lediglich der Kopfteil des Terpens in die U-förmige Tasche gelangen kann und die Monomethylierung eines der tertiären *N*-Brückenkopfatom dafür sorgt, dass nur jeweils eine aktive Osmiumspezies koor-



Schema 30. Von VIDARI *et al.* erhaltene Ausbeuten bei der asymmetrischen Dihydroxylierung von all-*trans*-Farnesylacetat (**108**) mit dem kommerziell erhältlichen AD-Mix- β .

diniert wird, was einen weiteren Selektivitätszuwachs zur Folge haben soll. Weiterhin sollte der Ersatz des Phthalazin-Linkers durch das entsprechende Benzo[g]phthalazin-Motiv eine definiere Bindung des Substrats durch größere π,π -Wechselwirkungen zur Folge haben.¹³¹

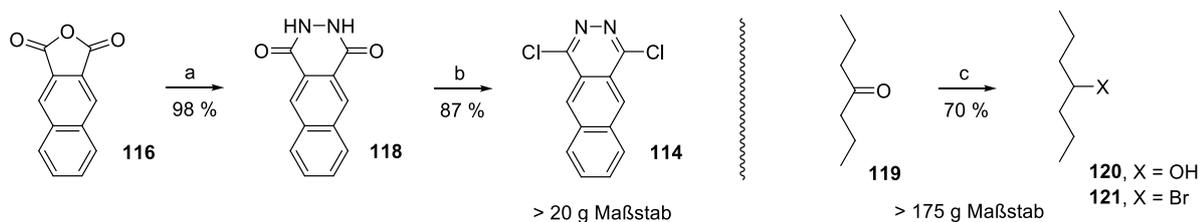


Schema 31. Retrosynthese des NOE-LIN-Liganden **113** zur regioselektiven, asymmetrischen Dihydroxylierung von Oligoisoprenen nach SHARPLESS.

Die asymmetrische Dihydroxylierung von all-*trans*-Farnesylacetat (**108**) unter Verwendung von 1 mol% des Liganden **113** liefert 64% des gewünschten 10,11-Glycols **109** mit einem *ee*-Wert von 96% neben 0,5% des Regioisomers **110** und 20% des unumgesetzten Edukts **108**.¹³¹ Durch Verwendung dieses Liganden kann die Ausbeute des gewünschten (*R*)-Glycols **109** auf ein präparativ sinnvolles Maß gesteigert werden.

Zur Darstellung des aromatischen Linkers **114** wurde das Säureanhydrid **116** mit Hydrazin in AcOH annähernd quantitativ in Verbindung **118** überführt (Schema 32).¹³² Diese wurde nach GANDOLFI *et al.* zu 1,4-Dichlorbenzo[g]phthalazin (**114**) umgesetzt,¹³² was allerdings zu einem stark verunreinigten Produkt führte. Veränderung der Aufarbeitungsbedingungen und anschließende Umkristallisation aus CHCl_3 lieferte das gewünschte Produkt **114** mit 87%

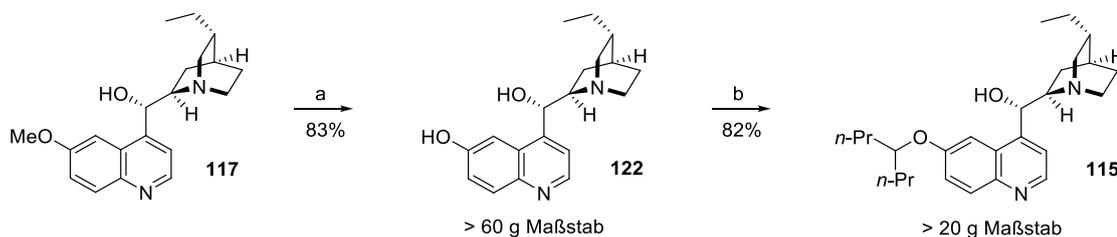
Ausbeute in hervorragender Reinheit. Das zur Alkylierung benötigte 4-Bromheptan (**121**) wurde aus 4-Heptanon (**119**) durch Reduktion und anschließender Bromierung gewonnen. Dazu wurde zunächst das Keton **119** mit LAH zum 4-Heptanol (**120**) reduziert und das so erhaltene Rohprodukt direkt weiter umgesetzt (Schema 32). Die Bromierungen mit PBr₃ und HBr waren leider nicht zielführend, da bedingt durch Eliminierung und erneuter Addition zwischen 5 und 10% 3-Bromheptan entstanden, das destillativ nicht abtrennbar war. Um dies zu verhindern, wurde die Bromierung mittels einer MUKAIYAMA-Redoxkondensation¹³³ im Mol-Maßstab durchgeführt. Das Ph₃P=O wurde durch Kristallisation aus Hexan/MTBE/CHCl₃ entfernt und das so erhaltene Rohprodukt anschließend destilliert. Auf diese Weise konnte das gewünschte Bromid **121** mit einer, in Anbetracht der relativ hohen Flüchtigkeit der Verbindung, sehr guten Ausbeute von 70% über zwei Stufen in mehr als ausreichenden Mengen gewonnen werden.



Schema 32. Darstellung des Benzo[*g*]phthalazin-Linkers **114** und 4-Bromheptan (**121**). Reagenzien und Bedingungen: a) N₂H₄·H₂O, AcOH, 100 °C, 3 h, 98%; b) POCl₃, Py, 100 °C, 3 h, 87%; c) i) LAH, THF, RT, 3 h, ii) Br₂, PPh₃, CH₂Cl₂, 0 °C, 20 min, dann **120**, Im, CH₂Cl₂, RT, 15 min, 70%.

Das zur Darstellung des Chinidinbausteins **115** benötigte Dihydrochinidin (**117**) (Schema 33) wurde mittels ammoniakalischer Extraktion von Dihydrochinidinhydrochlorid mit CHCl₃ in quantitativer Ausbeute erhalten. Die Demethylierung zu Dihydrocupreidin (**122**) nach LI *et al.*¹³⁴ bereitete anfänglich Probleme bei Ansatzvergrößerung, da durch den großen Überschuss an technischem NaSEt (90%ig) ein relativ stark verunreinigtes Rohprodukt anfiel, das aufgrund des amphoteren Charakters der Verbindung **122** bei chromatographischer Reinigung starkes Tailing zeigte. Abhilfe lieferte die Adaptierung und leichte Abänderung eines Protokolls im Technikumsmaßstab¹³⁵ und Verwendung von aus Na und EtSH selbst dargestelltem NaSEt von hervorragender Reinheit. Auf diese Weise konnte durch mehrmalige Fällung des in Glyme gelösten Rohprodukts durch langsames Eintragen von Hexan/MTBE das gewünschte Produkt **122** im 250 mmol-Maßstab ohne Chromatographie in hoher Reinheit gewonnen werden. Die dabei entstandenen verunreinigten Reste wurden durch Kristallisation aus MeCN/Glyme gereinigt. Bei der 4-Heptylierung von Dihydrocupreidin (**122**) erreichten COREY und Mitarbeiter lediglich eine Ausbeute von 54%.¹³¹ Durch genaues Studium der

Reaktion mittels GC-Analyse, Veränderung der Reaktionsbedingungen und Zugabe von 10 mol% TBAI konnte die Ausbeute der Alkylierung auf beachtliche 82% gesteigert werden.

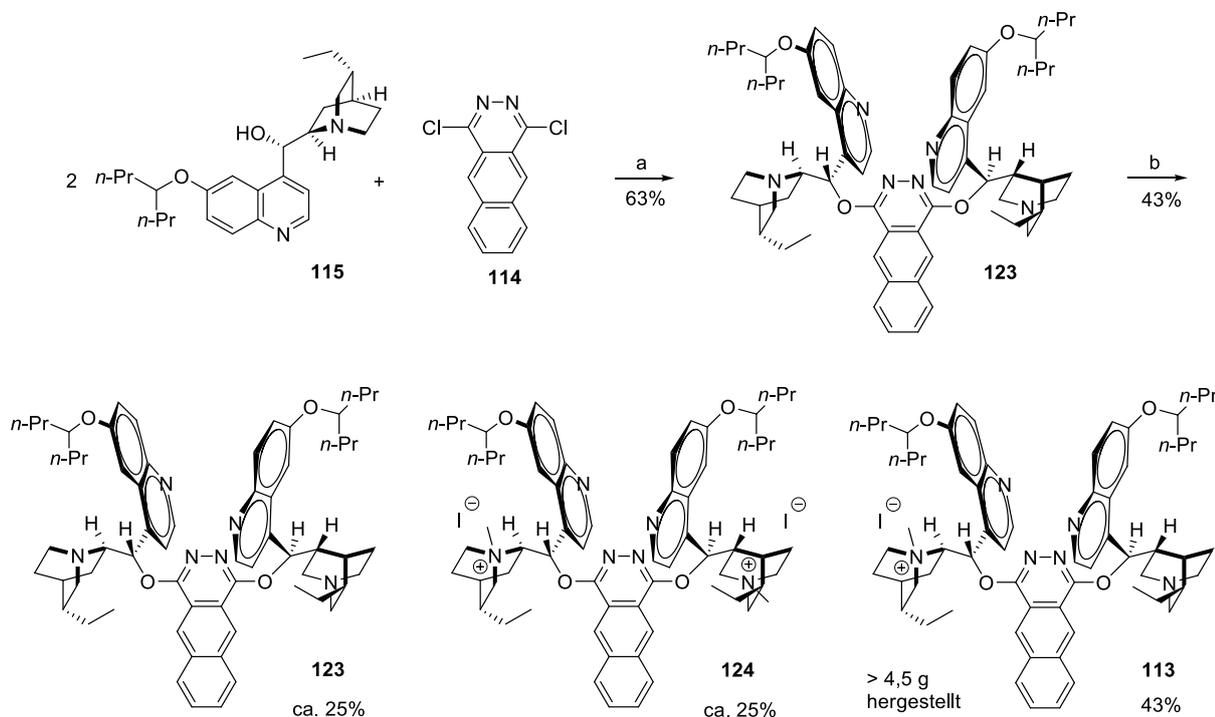


Schema 33. Darstellung von O6'-(4-Heptyl)-dihydrocupreidin (**115**) aus Dihydrochinidin (**117**). Reagenzien und Bedingungen: a) NaSEt (4 Äq), DMF, 100 °C, 10 h, 83%; b) **121** (2,5 Äq), Cs₂CO₃ (2,5 Äq), TBAI (10 mol%), Molekularsieb 3 Å, DMF, 100 °C, 24 h, dann **121** (1 Äq), Cs₂CO₃ (1 Äq), 16 h, dann **121** (1 Äq), Cs₂CO₃ (1 Äq), 16 h, 82%.

Zwei Äquivalente des so erhaltenen O6'-(4-Heptyl)-dihydrocupreidins (**115**) wurden nun im Zuge einer S_NAr-Reaktion mit KOH als Base unter azeotroper Wasserabscheidung an den Benzo[g]phthalazinlinker **114** zur Verbindung **123** gekuppelt (Schema 34).¹³¹ COREY und Mitarbeiter reinigten das Rohprodukt, das im verwendeten Laufmittelsystem eine Verunreinigung mit sehr ähnlichem R_f-Wert enthält, im kleinen Maßstab durch präparative DC.¹³¹ Nach Testung verschiedener Laufmittel-Systeme mittels RP-18 DC konnte das erhaltene Rohprodukt mühelos im Gramm-Maßstab an der RP-18 Phase unter Verwendung von MeOH/H₂O (9:1, 1 % NH₄OH) mit THF-Gradient und einer Ausbeute von 63% aufgereinigt werden. Anschließend wurde mit MeI in einer EtOH/MeCN-Mischung monomethyliert.¹³¹ Durch die C₂-Symmetrie des Edukts **123** ergab sich dabei in etwa die zu erwartende statistische Verteilung und das Produkt **113** konnte mit einer Ausbeute von 43% isoliert werden. Insgesamt wurden dadurch 4,52 g des Liganden **113** dargestellt. Diese Stoffmenge von 3,82 mmol reicht unter Standardbedingungen (1 mol% Ligand **113**) zur Dihydroxylierung von 382 mmol Olefin.

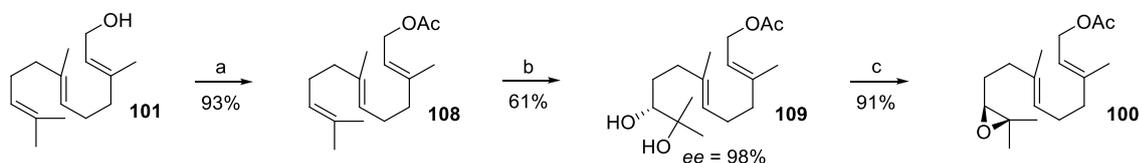
Da nun der NOE-LIN-Ligand **113** breit verfügbar war, sollte all-*trans*-Farnesylacetat (**108**) damit asymmetrisch nach SHARPLESS dihydroxyliert werden. Dazu wurde zunächst all-*trans*-Farnesol (**101**) mit Ac₂O und Pyridin unter DMAP-Katalyse in all-*trans*-Farnesylacetat (**108**) überführt (Schema 35)¹³⁶ und dieses anschließend nach den Bedingungen von NOE, LIN und COREY dihydroxyliert.¹³¹ Bei der Reaktion wurden ähnliche Ausbeuten (61%) wie von COREY und Mitarbeitern (64%), jedoch ein höherer *ee*-Wert von 98% anstatt 96% erreicht.¹³¹ Der *ee*-Wert wurde mittels Vergleich der ¹H-NMR Spektren der beiden MOSHER-Ester¹³⁷ von (*rac*)-Drimanol ((*rac*)-**98**) und (+)-Drimanol (**98**) ermittelt. Das so erhaltene Glykol **109** sollte nach FOURNERON *et al.* in einer Eintopfreaktion mit TosCl und einem Überschuss an NaH in Benzol direkt in das (*S*)-Epoxid **100** überführt werden.¹³⁸ Allerdings bildeten sich laut

DC nur geringe Mengen des gewünschten Produktes. Daher wurde versucht, die Eintopfreaktion unter sonst unveränderten Bedingungen durch Zusatz von Pyridin, oder auch DMAP in den Lösungsmitteln THF, Benzol und PhMe durchzuführen.



Schema 34. Darstellung des NOE-LIN-Liganden **113**. Reagenzien und Bedingungen: a) KOH, PhMe, DEAN-STARK, RF, 6 h, 63%; b) MeI (1,1 Äq), MeCN/EtOH 3:1, RT, 24 h, 43%.

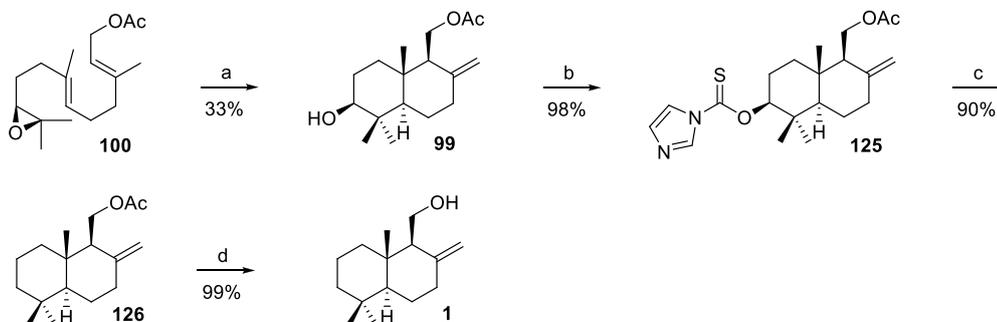
Die Umsetzung des Glykols **109** mit 2,5 Äq DBU und 1,1 Äq TosCl in DMF direkt zum Oxiran **100** war ebenfalls erfolglos. Um keine weitere Zeit zu verlieren und die Untersuchungen fortsetzen zu können, wurde das dreistufige Standardprotokoll, das eine Nachschützung beinhaltet, vorgezogen (Schema 35).¹³⁹ Damit konnte das gewünschte (*S*)-Oxiran **100** ausgehend vom (*R*)-Glykol **109** in einer Ausbeute von 91% erhalten werden.



Schema 35. Darstellung des (*S*)-Oxirans **100**. Reagenzien und Bedingungen: a) Ac₂O, Py, DMAP, CH₂Cl₂, RT, 1 h, 93%; b) K₃[Fe(CN)₆] (3 Äq), K₂CO₃ (3 Äq), MeSO₂NH₂ (1 Äq), **113** (1 mol%), K₂OsO₄·2H₂O (0,5 mol%), *t*-BuOH/H₂O 1:1, 0 °C, 19 h, 61%, 98% ee; c) i) MesCl, Py, CH₂Cl₂, 0 °C, 3 h, ii) K₂CO₃, MeOH, RT, 6 h, iii) Ac₂O, Py, DMAP, CH₂Cl₂, RT, 2 h, 91%.

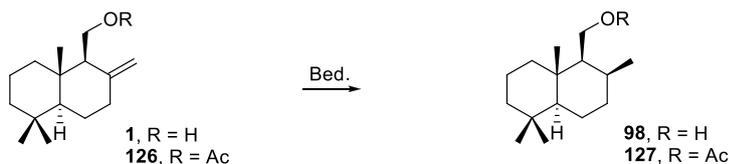
Die literaturbekannte radikalische Ti(III)-katalysierte Domino-Cyclisierung¹⁴⁰ des (*S*)-Oxirans **100** lieferte diastereoselektiv (+)-3 β -Hydroxyalbicanylacetat (**99**). Dabei wurde eine Ausbeute von 33% erreicht, die in der Größenordnung von den in der Literatur beschriebenen 40% liegt (Schema 36). Die nun anstehende BARTON-MCCOMBIE-Desoxygenierung¹⁴¹

bereitete zunächst Probleme. Nach einigen Optimierungsversuchen ließ sich allerdings das Thiocarbamat **125** annähernd quantitativ herstellen. Durch Variation der Reaktionsbedingungen konnte die Ausbeute der anschließenden radikalischen Defunktionalisierung von 32% auf hervorragende 90% gesteigert werden. Das so erhaltene (+)-Albicanylacetat (**126**) konnte durch Methanolyse in (+)-Albicanol (**1**) überführt werden.



Schema 36. Darstellung von (+)-Albicanol (**1**). Reagenzien und Bedingungen: a) Cp_2TiCl_2 (20 mol%), Mn-Staub (8 Äq), THF, RT, 20 min, dann 2,4,6-Collidin (7 Äq), TMSCl (4 Äq), THF, dann **100**, RT, 16 h, 33%; b) TCDI (2,7 Äq), DMAP (1,1 Äq), PhMe, 80 °C, 21 h, 98%; c) Bu_3SnH (3,0 Äq), AIBN (20 mol%), PhMe, 125 °C, 30 min, 90%; d) K_2CO_3 (2,5 Äq), MeOH, RT, 16 h, 99%.

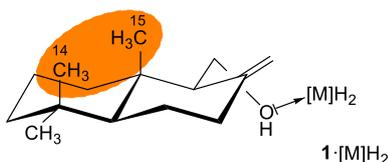
Die Hydrierung der *exo*-Doppelbindung von (+)-Albicanol (**1**) mit Pd/C in MeOH unter H_2 -Atmosphäre lieferte (+)-Drimanol (**98**) in annähernd quantitativer Ausbeute mit einem *de*-Wert von 73% (Tabelle 2, Eintrag 1). Obwohl sich das ungewollte, etwas unpolare C-8 Epimer chromatographisch abtrennen lässt, sollte die Selektivität gesteigert werden, um die Ausbeute an (+)-Drimanol (**98**) zu erhöhen und die chromatographische Aufreinigung zu erleichtern. Der Einsatz von PEARLMANS-Katalysator in Benzol bei der Hydrierung führte seltsamer Weise zu Zersetzung mit vielen Nebenprodukten (Eintrag 2). Dagegen konnte mit ADAMS-Katalysator¹⁴² in MeOH eine leichte Steigerung des *de*-Wertes auf 79% erreicht werden (Eintrag 3). Eine deutliche Verbesserung auf einen *de*-Wert von 90% konnte durch Einsatz von WILKINSON-Katalysator¹⁴³ in Benzol/MeOH 2:1 realisiert werden (Eintrag 4). Die Hydrierung von (+)-Albicanylacetat (**126**) unter sonst unveränderten Bedingungen lieferte lediglich einen *de*-Wert von 72% (Eintrag 5). Dies legt nahe, dass für eine gute Diastereoselektivität eine rigide Koordination des Zentralmetalls des Katalysators an die OH-Gruppe notwendig ist. Dabei wird der sterisch anspruchsvolle Katalysator durch die beiden Methylgruppen in Pos. 14 und 15 von (+)-Albicanol (**1**) auf die α -Seite gedrückt (Abbildung 15), wodurch die bei der Hydrierung neu entstehende Methylgruppe in Position 8 β -Konfiguration besitzt.

Tabelle 2. Diastereoselektivitäten der Hydrierung von (+)-Albicanol (**1**) und (+)-Albicanylacetat (**126**).

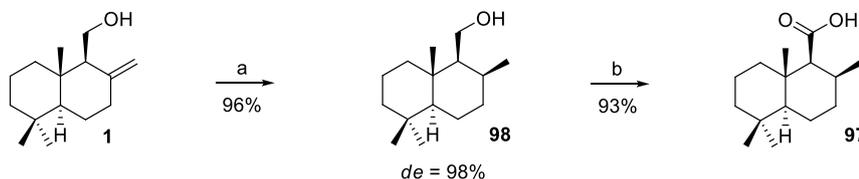
Nr.	Substrat	Katalysator	Solvens	<i>de</i> ^[a]	Ausbeute ^[b]
1	(+)-Albicanol (1)	Pd/C	MeOH	73%	98%
2	(+)-Albicanol (1)	Pd(OH) ₂ /C	C ₆ H ₆	n/a ^[c]	n/a ^[c]
3	(+)-Albicanol (1)	PtO ₂	MeOH	79%	98%
4	(+)-Albicanol (1)	(PPh ₃) ₃ RhCl	C ₆ H ₆ /MeOH 2:1	90%	97%
5	(+)-Albicanylacetat (126)	(PPh ₃) ₃ RhCl	C ₆ H ₆ /MeOH 2:1	72%	98%
6	(+)-Albicanol (1)	(PPh ₃) ₃ RuCl ₂ ^[d]	C ₆ H ₆	98%	97%

^[a] *de*-Werte wurden durch GC-Analyse bestimmt. ^[b] Die Ausbeute bezieht sich auf die Summe der beiden Epimere. ^[c] Es wurde eine komplexe Substanzmischung erhalten. ^[d] Hydrierung wurde bei 100 bar H₂-Druck durchgeführt.

Durch Verwendung des oxophileren (PPh₃)₃RuCl₂, dem kein konkurrierendes MeOH zur Erhöhung der Löslichkeit zugesetzt werden muss, konnte durch Hydrierung von (+)-Albicanol (**1**) unter 100 bar H₂ in Benzol (+)-Drimanol (**98**) mit einer hervorragenden Selektivität (*de* = 98%) und annähernd quantitativer Ausbeute erhalten werden (Eintrag 6).

**Abbildung 15.** Mögliche Ursache für die hohe Diastereoselektivität bei der homogenen Hydrierung von (+)-Albicanol (**1**).

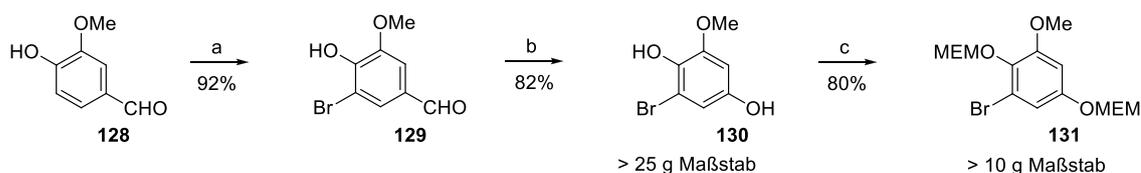
Das so erhaltene (+)-Drimanol (**98**) wurde nun mit Hilfe von katalytischen Menge PCC und Periodsäure¹⁴⁴ in einer exzellenten Ausbeute von 93% direkt zur (+)-Drimansäure (**97**) oxidiert (Schema 37).



Schema 37. Darstellung (+)-Drimansäure (**97**). Reagenzien und Bedingungen: a) (PPh₃)₃RuCl₂ (2,5 mol%), H₂ (100 bar), C₆H₆, RT, 16 h, 96%, 98% *de*; b) i) H₅IO₆, MeCN, RT, 5 min, ii) PCC (20 mol%), 0 °C, 15 min, dann RT, 1 h, 93%.

Die nicht so umweltschonende klassische JONES-Oxidation¹⁴⁵ ist mit vergleichbaren Ausbeuten von 90% ebenso anwendbar. Somit konnte der zur Kupplung benötigte Sesquiterpenbaustein **97** durch die verwendete bioinspirierte Herangehensweise über neun Stufen in einer Gesamtausbeute von 13,3%, bezogen auf all-*trans*-Farnesol (**101**) synthetisiert werden.

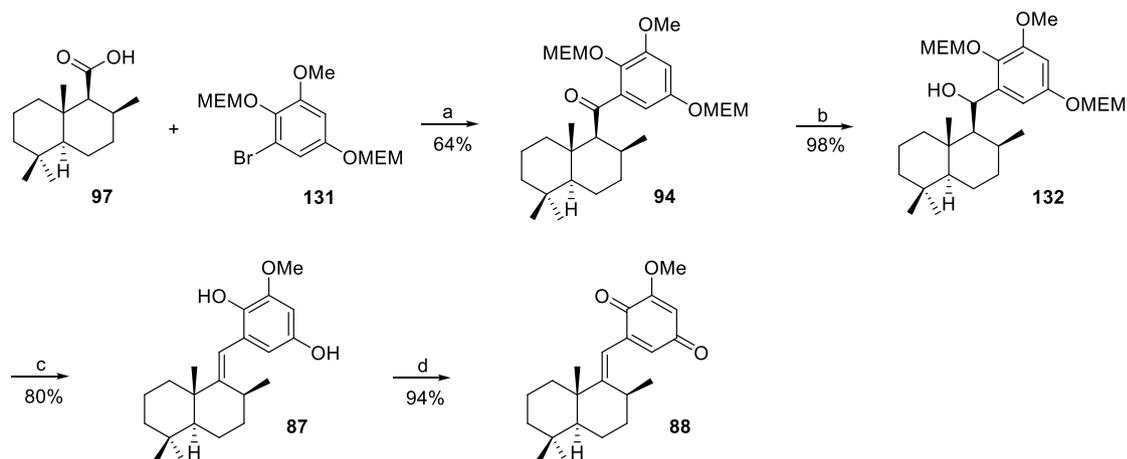
Zur Darstellung des Arylbausteins **131** wurde Vanillin (**128**) regioselektiv bromiert¹⁴⁶ und das erhaltene Bromaren **129** in einer DAKIN-Oxidation¹⁴⁷ zum Hydrochinon **130** umgewandelt (Schema 38). Diese Reaktion bereitete nach dem Protokoll von DORN, WARREN und BULLOC¹⁴⁶ zunächst Probleme, welche durch strikte Kontrolle der Reaktionsbedingungen umgangen werden konnten, so dass das Hydrochinon **130** nach sukzessiver Umkristallisation aus Wasser und PhMe in einer guten Ausbeute von 82% im großen Maßstab erhalten werden konnte. Bei der zweifachen MEM-Schätzung¹⁴⁸ hat sich nach einigen Versuchen herauskristallisiert, dass eine Kombination aus MEMCl mit NaH als Base am besten geeignet ist. Setzte man das Hydrochinon direkt mit einem leichten Überschuss der zur vollständigen Schätzung benötigten Reagenzmengen um, so ließen sich lediglich 58% der gewünschten Verbindung **131** isolieren. Überführt man das Hydrochinon **130** allerdings zweimal hintereinander in das entsprechende Natriumphenolat und setzt dieses jeweils vollständig mit MEMCl um,¹⁴⁹ kann das doppelt geschützte Produkt **131** mit einer Ausbeute von 80% dargestellt werden. Somit konnte das geschützte Hydrochinon **131** ausgehend von Vanillin (**128**) über drei Stufen mit einer Gesamtausbeute von 60,4% erhalten werden.



Schema 38. Darstellung des geschützten Hydrochinons **131**. Reagenzien und Bedingungen: a) Br₂, AcOH, RT, 1 h, 92%; b) 1 M KOH, 3%ige H₂O₂, RT, 1 h, dann HCl, 82%; c) NaH, THF, 0 °C, 15 min dann MEMCl, 0 °C, 2 h, dann NaH, 0 °C, 15 min dann MEMCl, 0 °C, 2 h, 80%.

Anschließend wurde (+)-Drimansäure (**97**) mit Oxalylchlorid quantitativ in Drimanoylchlorid (**95**) überführt,¹⁵⁰ der Arylbaustein **131** mit *n*-BuLi in THF bei -78 °C lithiiert und beide miteinander zum (-)-Drimanophenon **94** umgesetzt (Schema 39). Nach einigen Optimierungsversuchen konnte die Ausbeute von ursprünglichen 34% durch Verwendung von *n*-Buli in Et₂O bei -78 °C¹⁵¹ auf akzeptable 64% gesteigert werden. Das so erhaltene (-)-Drimanophenon **94** wurde mit LiEt₃BH in Et₂O¹⁵⁰ annähernd quantitativ zum Benzylalkohol **132** reduziert. Dabei entstand selektiv ein Diastereomer, dessen Konfiguration allerdings nicht von Interesse war, da dieses Stereozentrum im nächsten Schritt entfernt wird. Die benzyliche OH-Gruppe von **132** sollte durch Dehydratisierung mit SO₃·Py zum entsprechenden Styrol eliminiert werden.¹⁵⁰ Hier wurde allerdings beobachtet, dass eine der beiden MEM-Schutzgruppen zum größten Teil entfernt wurde. Da zahlreiche andere Dehydratisierungsbedingungen nicht zielführend waren,¹²¹ wurde versucht, die bei der Dehydratisierung entstehende Produktmischung ohne weitere Aufreinigung vollständig zu entschüt-

zen. Nach einem breiten Screening von verschiedenen BRÖNSTED- und LEWIS-Säuren in diversen Solvenzien, stellte sich wasserfreie HCl in EtOH als System der Wahl heraus.¹²¹ Auf diese Weise konnte (+)-Deoxyspongiachinol (**87**) ausgehend vom (–)-Drimanophenon (**94**) über drei Stufen in einer hervorragenden Ausbeute von 78% erhalten werden. (+)-Deoxyspongiachinol (**87**) konnte mit CAN in MeCN/H₂O 2:1 in annähernd quantitativer Ausbeute zu (+)-Deoxyspongiachinon (**88**) oxidiert werden.



Schema 39. Darstellung von (+)-Deoxyspongiachinol (**87**) und (+)-Deoxyspongiachinon (**88**). Reagenzien und Bedingungen: a) i) **97**, (COCl)₂ (10 Äq), DMF, CH₂Cl₂, 45 min, 100% an **95**, ii) **131**, *n*-BuLi, Et₂O, –78 °C, 15 min, dann **95** in Et₂O, –78 °C => RT, 1,5 h, 64%; b) LiEt₃BH, Et₂O, 0 °C, 2 h, 98%; c) i) SO₃·Py, C₆H₆, RF, 2,5 h, ii) 2 M HCl in Et₂O, EtOH, RT, 2,5 h, 80%; d) CAN (1.2 M in H₂O), MeCN, RT, 15 min, 94%.

Die beiden synthetisierten Verbindungen **87** und **88** wurden ausgiebig charakterisiert. Dabei zeigte sich, dass sowohl die gemessenen ¹H- also auch die ¹³C-NMR-Spektren im Rahmen der Messgenauigkeit ($\Delta\delta(^1\text{H}) = \pm 0.01$ ppm, $\Delta\delta(^{13}\text{C}) = \pm 0.1$ ppm) sehr gut mit den von URBAN und CAPON veröffentlichten NMR-Daten der Naturstoffe übereinstimmen. Allerdings wurde in der Publikation die Zuordnung von zwei aromatischen ¹³C-Resonanzen vertauscht. Eine sorgfältig revidierte Zuordnung ist der angefügten Publikation zu entnehmen. Die gemessenen IR- und UV-Spektren zeigen sehr gute Übereinstimmung mit den publizierten Daten.

In der Arbeit von URBAN und CAPON wurde Deoxyspongiachinol (**87**) als gelbliches Öl beschrieben, das einen spezifischen Drehwert von $[\alpha]_D = +67$ (CHCl₃) besitzt.¹¹⁸ Die synthetisierte Verbindung **87** ist allerdings ein weißer Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 90,5 °C und einer optischen Rotation von $[\alpha]_D^{23} = +70,2$ (CHCl₃). Da es sich aber aufgrund der NMR-Daten zweifelsfrei um dieselbe Verbindung handelt, ist davon auszugehen, dass die synthetisierte Verbindung **87** eine höhere Reinheit als der von URBAN und CAPON isolierte Naturstoff besitzt, was die unterschiedliche Morphologie erklärt. Auch der für Deoxyspongiachinon (**88**) gemessene Drehwert von $[\alpha]_D^{23} = +189,9$ (CHCl₃) ist höher als der vom

Naturstoff $[\alpha]_{\text{D}} = +164$ (CHCl_3).¹¹⁸ Trotz der höheren optischen Drehungen der synthetisierten Verbindungen **87** und **88** im Vergleich zu denen der Naturstoffe ist gezeigt, dass beide Naturstoffe (5*S*,8*S*,10*S*)-Konfiguration besitzen.

2.5 DARSTELLUNG VON 3-OXOTAURANIN UND 3 β -HYDROXYTAURANIN

WIJERATNE *et al.* isolierten im Jahre 2008 einige Tauraninderivate aus dem Pilz *Phyllosticta spinarum*, der endophytisch den morgenländischen Lebensbaum *Platyclusus orientalis* besiedelt. Die Strukturen der unbekanntenen Substanzen wurden mittels ein- und zweidimensionaler NMR-Experimente in Verbindung mit HR-MS zu 3-Oxotauranin (**134**), 3 α -Hydroxytauranin (**135**) und 14-Hydroxytauranin (**137**) ermittelt (Abbildung 16).¹⁵² Auch Tauranin (**133**) wurde aus *Phyllosticta spinarum* isoliert, das zuvor bereits aus dem Schimmelpilz *Oospora aurantia* erhalten wurde¹⁵³ und apoptotische Aktivität gegen einige humane Krebszelllinien zeigt.¹⁵² Die α -Konfiguration der 3-Hydroxygruppe von **135** ist aufgrund der angegebenen ¹H-NMR-Daten stark zu bezweifeln. Die Kopplungskonstanten des Multipletts des Methinprotons in Position 3 ($\delta = 3,29$ ppm (dd, 11,3, 4,3 Hz)) weisen eindeutig auf eine 1,3-diaxiale Kopplung des Protons hin, die nur bei der β -Konfiguration gegeben ist (Abbildung 16). Daher sollte im Rahmen des Projektes diese These durch die erstmalige asymmetrische Totalsynthese von 3 β -Hydroxytauranin (**136**) bewiesen und dabei ein Zugang entwickelt werden, der durch Oxidation einer späten Zwischenstufe die Darstellung von 3-Oxotauranin (**134**) ermöglicht. Die NMR-Daten und die Drehwerte der synthetisierten Verbindungen **134** und **136** sollten mit denen der Naturstoffe verglichen werden, um deren korrekte Strukturen und Absolutkonfigurationen zu bestätigen oder zu revidieren.

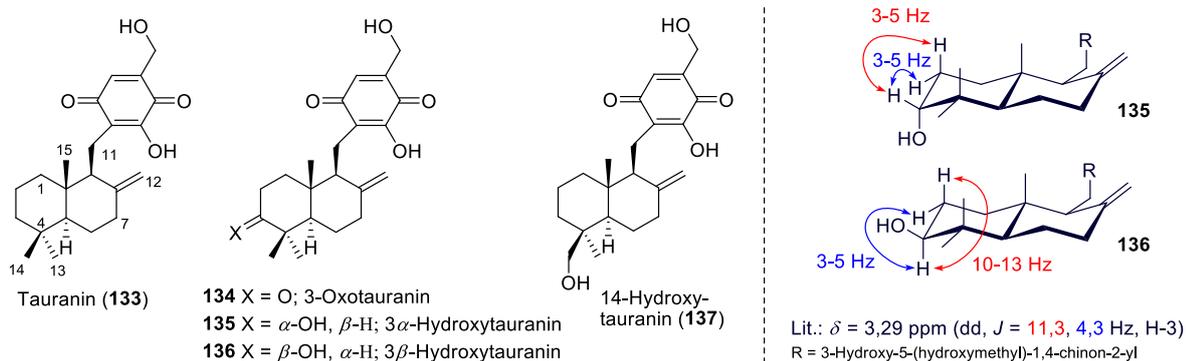
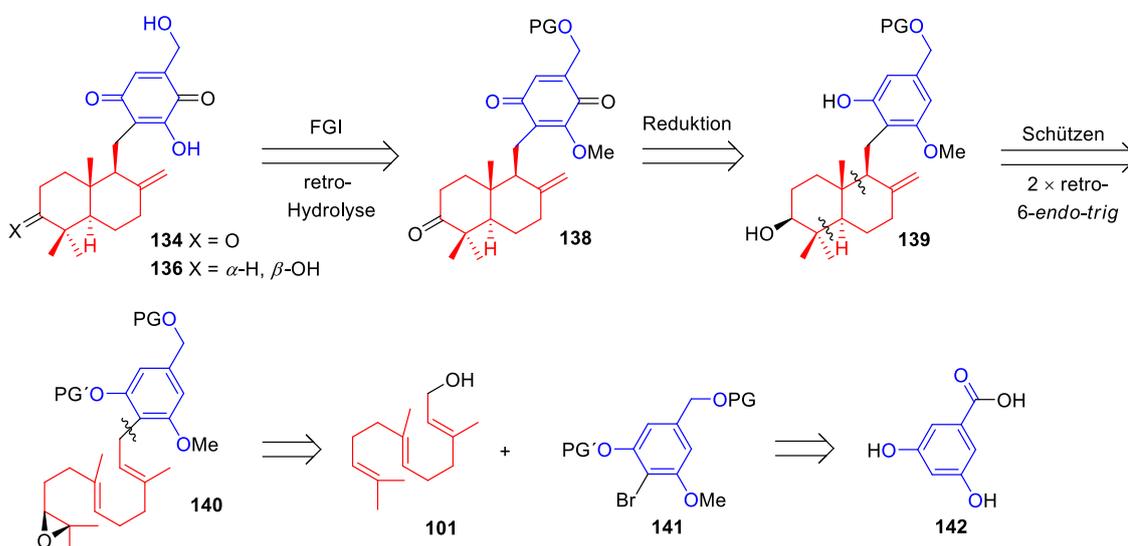


Abbildung 16. Rechts: Die laut AK GUNATILAKA aus *Phyllosticta spinarum* isolierten Tauraninderivate **133–135** und **137** neben 3 β -Hydroxytauranin (**136**). Links: Erwartete Kopplungskonstanten von 3 α -Hydroxytauranin (**135**) und 3 β -Hydroxytauranin (**136**) und die vom AK GUNATILAKA für **135** publizierten ¹H-NMR-Daten (unten).

Betrachtet man andere Synthesen von Sesquiterpenchinonen oder –arylen, so kuppeln diese fast ausschließlich einen nukleophilen metallierten Arylbaustein mit einem elektrophilen Dekalinderivat.¹²⁰ Dadurch muss der Sesquiterpentel oft geschützt oder nachträglich

umständlich umfunktionalisiert werden. Außerdem sind die optisch reinen Terpenbausteine, vor allem die 3-oxo-funktionalisierten, synthetisch oft umständlich zugänglich (siehe Seite 7 ff.). Um dies zu umgehen, wurde eine bioinspirierte Retrosynthesestrategie in Betracht gezogen.

Analysiert man die Tauranine **134** und **136**, so gelangt man durch FGI und retro-Hydrolyse zum 2-Methoxychinon **138**, dessen chinoider Teil durch Reduktion in das monomethylierte Resorcin **139** überführt werden kann (Schema 40). Dieses lässt sich nach Hinzufügen der zu PG orthogonalen Schutzgruppe PG' und anschließender doppelter retro-6-*endo-trig*-Cyclisierung auf das (*S*)-Oxiran **140** zurückführen. Verbindung **140** lässt sich weiter in all-*trans*-Farnesol (**101**) und das Bromaren **141** zerlegen. Das orthogonal geschützte Aren **141** sollte sich dabei aus der breit verfügbaren 3,5-Dihydroxybenzoesäure (**142**) gewinnen lassen.

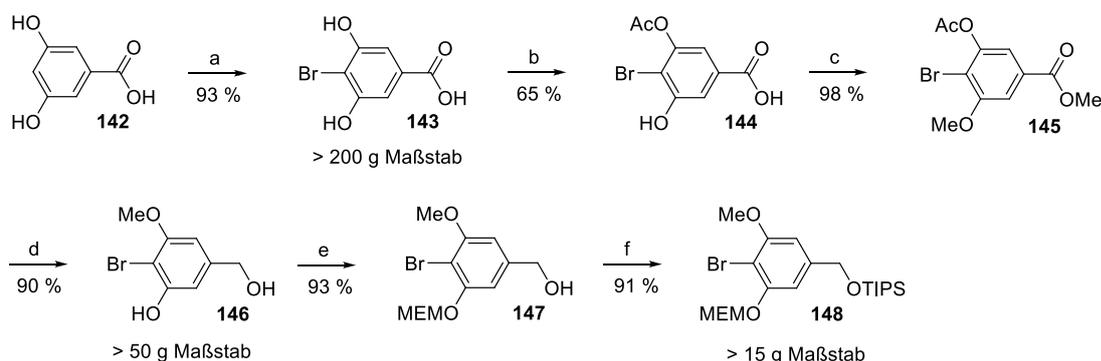


Schema 40. Retrosynthese von 3-Oxotauranin (**134**) und 3 β -Hydroxytauranin (**136**).

Die Schutzgruppe PG' sollte orthogonal zu PG entfernbare sein, um später die selektive Oxidation der sekundären OH-Gruppe in Position 3 neben der noch geschützten allylischen Alkoholfunktion zu ermöglichen. Beide sollten gute Basen- und Nukleophilbeständigkeit aufweisen, um eine Metallierung des Arylbromids **141** zu gewährleisten. Deshalb bieten sich vor allem acetalische und silylische Schutzgruppen an. Es ist bekannt, dass sich an ähnlich substituierten Arenen phenolische, *ortho*-ständige MOM-Schutzgruppen neben einer benzyllischen TIPS-Schutzgruppe selektiv entfernen lassen.¹⁵⁴ Da MEM, bei sonst identischen Eigenschaften durch seine chelatisierenden Eigenschaften mehr Entschützungsmöglichkeiten durch verschiedenste LEWIS-Säuren bietet,¹⁵⁵ wurde die Kombination PG = TIPS und PG' = MEM verwendet.

2.5.1 Untersuchungen mit MEM-Schutzgruppe

Nach einigen Voruntersuchungen erwies sich die in Schema 41 gezeigte Darstellung des Arylbausteins **148** als am zweckmäßigsten. Dazu wurde zunächst 3,5-Dihydroxybenzoesäure (**142**) mit Br₂ in siedender halbkonzentrierter Salzsäure regioselektiv bromiert¹⁵⁶ und das erhaltene Bromaren **143** anschließend mit Ac₂O in Gegenwart von Natronlauge in das Monoacetat **144** überführt.¹⁵⁷ Dabei entstanden ca. 5–10% des entsprechenden Diacetates, welches sich aufgrund seiner unpolaren Natur durch Umkristallisation aus Wasser gemäß Literaturvorschrift¹⁵⁷ nicht vollständig entfernen lässt. Nach Testung einiger Lösungsmittelsysteme erwies sich die fraktionierte Kristallisation aus PhMe/Glyme als gut geeignet, um das Produkt **144** in hoher Reinheit mit einer Ausbeute von 65% zu erhalten. Nun wurde das so aufgereinigte Monoacetat **144** mit Me₂SO₄ und K₂CO₃ in Me₂CO zur Verbindung **145** dimethyliert.¹⁵⁸ Anschließend wurde der Methylester mit LAH in THF zum Benzylalkohol reduziert und gleichzeitig die Acetatschutzgruppe reaktiv entfernt. Nach Umkristallisation des in einer Ausbeute von 90% aus CHCl₃ erhaltenen Benzylalkohols **146** sollte an der phenolischen OH-Gruppe selektiv eine MEM-Schutzgruppe eingeführt werden.

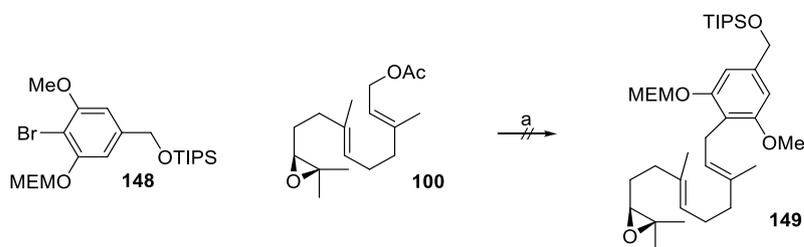


Schema 41. Darstellung des MEM geschützten Arenbausteins **148**. Reagenzien und Bedingungen: a) Br₂, 6 M HCl, RF, 3 h, 93%; b) Ac₂O (1 Äq), NaOH (3 Äq), H₂O, 0 °C, 45 min, dann 10% H₂SO₄, 65%; c) Me₂SO₄ (2,2 Äq), K₂CO₃ (2,2 Äq), Me₂CO, RT, 4 h, 98%; d) LAH (3,5 Äq), THF, 0 °C, 3 h, 90%; e) *t*-BuOK (1,03 Äq), MEMCl (1,15 Äq), DMF, RT, 3 h, 93%; f) TIPSCl, Im, DMAP, CH₂Cl₂, RT, 3 h, 91%.

Eines der Standardprotokolle zur MEM-Schätzung verwendet 1,1 Äq an NaH in abs. THF, um das entsprechende Phenolat zu erzeugen und dieses im Anschluss mit MEMCl zu alkylieren.¹⁴⁸ Dabei fielen Na-Salze aus und auch bei längeren Wartezeiten vor der MEMCl-Zugabe bildete sich immer eine Mischung von Edukt **146**, gewünschtem Produkt **147**, dem unerwünschten Regioisomer und der doppelt alkylierten Verbindung. Ebenso lieferte die Umsetzung mit DIPEA und MEMCl in CH₂Cl₂¹⁴⁸ eine unbefriedigende Selektivität. Die Testung verschiedener Basen und Solvenzien führte zu dem Ergebnis, dass sich mit *t*-BuOK als Base in DMF bei einer Äquilierungszeit von 15 min eine hervorragende Regioselektivität von 97:3 erreichen lässt. Das falsche Regioisomer und das Edukt **146** besitzen beide eine freie

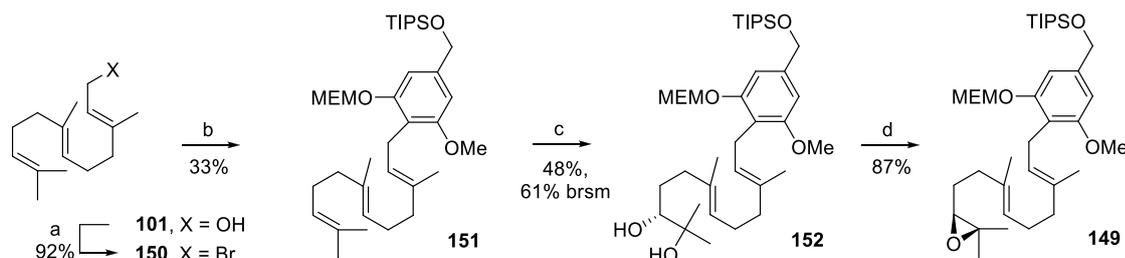
phenolische OH-Gruppe und lassen sich deshalb zusammen mit überschüssigem MEMCl durch Waschen des Rohextraktes mit Kalilauge entfernen, so dass keine Chromatographie nötig ist. Bei der Silylschätzung¹⁵⁹ des Benzylalkohols **147** mit TIPSCl, Imidazol und DMAP in CH₂Cl₂¹⁶⁰ stellte sich durch eine Kombination aus präparativer DC und GC heraus, dass das Hydrolyseprodukt TIPSOH, das aus dem leichten Überschuss an TIPSCl entsteht, den gleichen R_f-Wert wie die Verbindung **148** besitzt und somit auf der Normalphase chromatographisch nicht abzutrennen ist. Daher wurde diese wesentlich flüchtigere Verunreinigung im größeren Maßstab durch mehrmaliges Abdestillieren am Rotationsverdampfer bei 120 °C unter vermindertem Druck vollständig entfernt.

Das Bromaren **148** sollte in die entsprechende GRIGNARD-Verbindung überführt werden und in einer Cuprat-katalysierten S_N2-Reaktion mit dem bereits vorhandenem Epoxid **100** zur Verbindung **149** prenyliert werden.^{140i-k} Dabei konnte allerdings außer der zu erwartenden Debromierung von **148** durch die Bildung des GRIGNARD-Reagenzes und etwas Zersetzung des Oxirans **100** keine nennenswerte Reaktion beobachtet werden (Schema 42). Da es in der Literatur keine Beispiele für bis-*ortho*-oxo-substituierte Arylgrignardverbindungen gibt, die in gewünschter Weise reagieren, liegt es nahe, dass die chelatartige Koordination durch die beiden LEWIS-basischen Sauerstoffatome der MEM-Gruppe zu einer derartigen Reaktionsminderung führt, die keine nennenswerte Prenylierung mehr erlaubt.



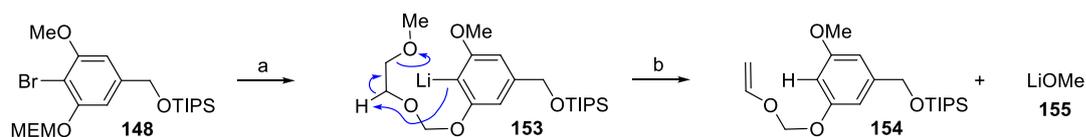
Schema 42. Versuchte Darstellung des (*S*)-Oxirans **149**. Reagenzien und Bedingungen: a) **148** (3 Äq), Mg (3,05 Äq), THF, RT => RF, 1 h, dann Li₂CuCl₄ (5 mol%), dann **100** (1 Äq), RT, 16 h.

Aus diesem Grunde wurde für die Darstellung des (*S*)-Oxirans **149** eine alternative Route über ein wesentlich reaktiveres Lithiumaryl und all-*trans*-Farnesylbromid (**150**) eingeschlagen (Schema 43). Somit muss anschließend noch dihydroxyliert und dann das (*R*)-Glykol **152** zum (*S*)-Epoxid **149** cyclisiert werden. Das für die Kupplung benötigte Farnesylbromid **150** wurde durch Mesylierung und anschließenden FINKELSTEIN-Austausch in THF via der Eintopf-Methode von JIN, ROBERTS und COATES aus all-*trans*-Farnesol **101** hergestellt¹⁶¹ und zum lithiierten Aromaten gegeben, der bei -78 °C mit *n*-BuLi in THF erhalten wurde. Aufgrund von Eliminierungsreaktionen am Farnesylbromid (**150**) und der MEM-Schutzgruppe (Schema 44) betrug die Ausbeute nur enttäuschende 33%.



Schema 43. Darstellung des (*S*)-Oxirans **149**. Reagenzien und Bedingungen: a) MsCl, Et₃N, THF, -45 °C, 1 h, dann LiBr (3,5 M in THF), 0 °C, 1 h, 92%; b) **148** *n*-BuLi, THF, -78 °C, 1 h, dann **150**, 1 h, -78 °C => RT, 14 h, 33%; c) K₃[Fe(CN)₆] (3 Äq), K₂CO₃ (3 Äq), MeSO₂NH₂ (1 Äq), **113** (1 mol%), K₂O₅O₄·2H₂O (0,5 mol%), *t*-BuOH/H₂O 1:1, 0 °C, 20 h, 48%, 61% brsm; d) i) MsCl, Py, CH₂Cl₂, 0 °C => RT, 16 h, ii) K₂CO₃, MeOH, RT, 4 h, 87%.

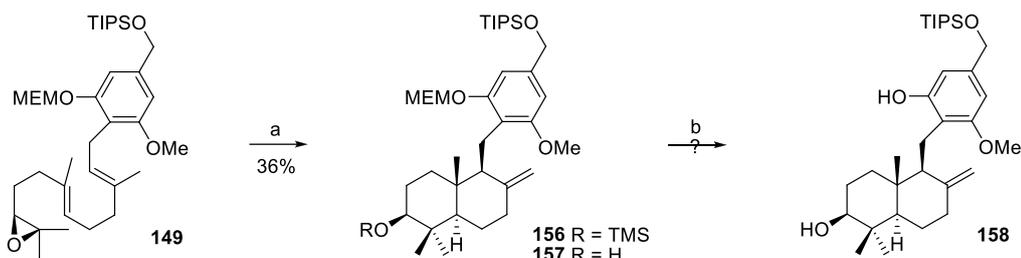
Abhilfe könnte hier eventuell die Zugabe eines Cosolvens mit wesentlich besseren Donoreigenschaften, wie z. B. TMEDA, PMDETA, HMPT oder DMPU schaffen. Da die Ausgangsmaterialien aufgrund des skalierbar ausgelegten Syntheseweges breit verfügbar sind und zunächst die prinzipielle Realisierbarkeit des weiteren Synthesepfades geprüft werden sollte, wurde an dieser Stelle keine weitere Optimierung durchgeführt.



Schema 44. Möglicher Mechanismus der Eliminierung an der MEMO-Schutzgruppe. a) Lithiumhalogen austausch mit *n*-BuLi; b) Eliminierung von LiOMe.

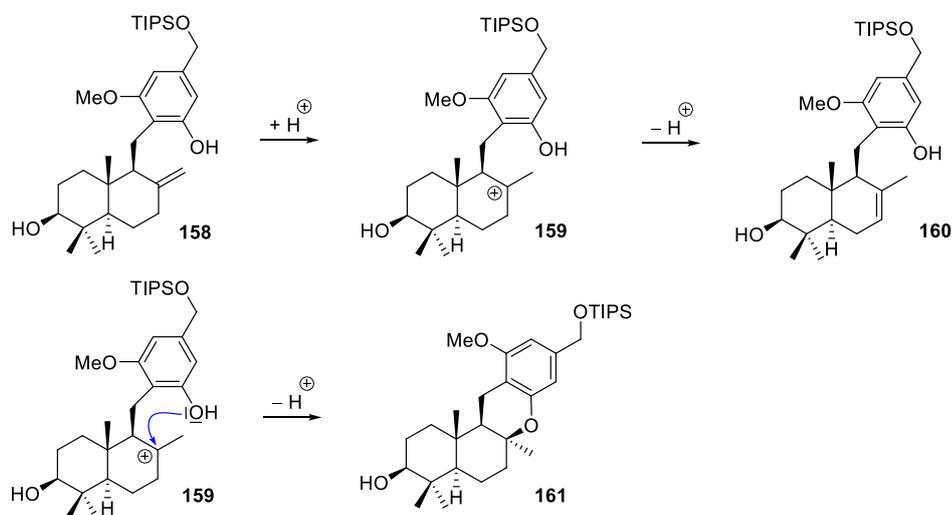
Die anschließende Dihydroxylierung wurde einmalig im 4 mmol-Maßstab nach Standard-NOE-LIN-Protokoll durchgeführt,^{131,162} wobei eine zunächst befriedigende Ausbeute von 48% (61% brsm) erreicht wurde (Schema 43). Nun wurde die sekundäre Alkoholfunktion des (*R*)-Glykols **152** in CH₂Cl₂/Pyridin mesyliert und in einer Eintopfreaktion nach Hinzufügen von MeOH basisch mit K₂CO₃ in 87% Ausbeute zum gewünschten (*S*)-Epoxid **149** invertiert.¹⁶²

Dieses wurde nach dem Standardprotokoll von GANSÄUER *et al.* zum 3 β -Trimethylsilyloxyalbicanylaren **156** und anderen silylierten Nebenprodukten umgesetzt (Schema 45).¹⁴⁰ Die in der Literatur vorgesehene Desilylierung mit TBAF¹⁴⁰ wurde zunächst an einer kleinen Menge des Rohprodukts versucht. Dabei trat wie zu erwarten auch partielle TIPS-Entschützung auf. Weil von der basischen Cyclisierung mit methanolischer K₂CO₃-Suspension zum Oxiran **149** bereits bekannt war, dass die Schutzgruppen am Aromaten unter diesen Bedingungen inert sind, wurde versucht, die sekundäre TMS-Gruppe auf diese Weise selektiv zu entfernen.¹⁶³ Die Umsetzung verlief sauber und lieferte nach 24 h das gewünschte 3 β -Hydroxyalbicanylaren **157** in 36% Ausbeute.



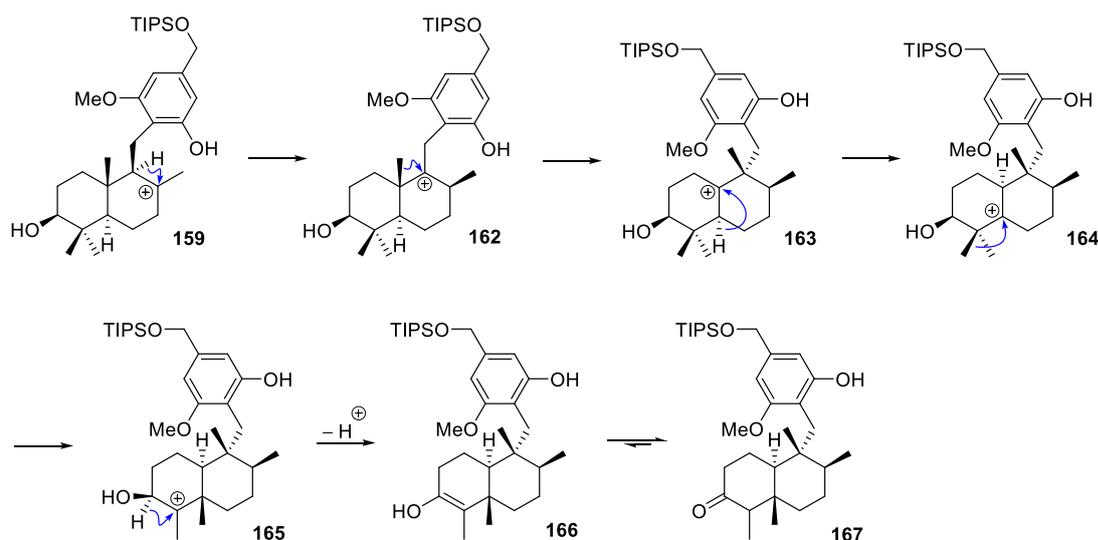
Schema 45. Darstellung des Albicanylarens **157** und versuchte Entschützung zum mono-Resorcinether **158**. Reagenzien und Bedingungen: a) i) Cp_2TiCl_2 (20 mol%), Mn-Staub (8 Äq), THF, RT, 20 min, dann 2,4,6-Collidin (7 Äq), TMSCl (4 Äq), THF, dann **149**, RT, 16 h, ii) K_2CO_3 , MeOH, RT, 24 h, 36%; b) Entschützungsbedingungen, siehe Text und Tabelle 3.

Die geplante selektive MEM-Entschützung mit 2% TFA in CH_2Cl_2 ¹⁵⁴ führte rasch zu vollständiger Zersetzung (Tabelle 3, Eintrag 1). Dies ist auf den säurelabilen Terpenteil zurückzuführen. Die *exo*-Doppelbindung von **158** wird leicht zum stabilisierten tertiären Carbeniumion **159** protoniert, das in vielfältiger Weise abreagieren kann (Schema 46). Die reaktive Spezies kann ein Proton aus Position 7 eliminieren, um das thermodynamisch stabilere Drim-7,8-en-System von Verbindung **160** zu bilden oder die bereits entschützte phenolische OH-Gruppe nukleophil an C-8 von **159** addieren und somit zum Tetracyclus **161** abreagieren (Schema 46).



Schema 46. Mögliche Nebenreaktionen bei der sauren Entschützung von **157**.

Das Driman-8-yl-Carbeniumion **159** kann ebenso eine ganze Kaskade von stereospezifischen WAGNER-MEERWEIN-Umlagerungen eingehen,¹⁴⁰¹ um andere tertiäre Carbeniumionen auszubilden und schließlich das umgelagerte Produkt **166** zu bilden (Schema 47). Verbindung **166** steht in diesem speziellen Fall mit dem Keton **167** im tautomeren Gleichgewicht. Somit könnte die gesamte Umlagerung als eine Art WAGNER-MEERWEIN-Pinakol-Umlagerungskaskade bezeichnet werden.



Schema 47. Weitere Reaktionsmöglichkeiten des Driman-8-yl-Kations **159**.

Natürlich ist es ebenfalls möglich, dass die carbokationischen Zwischenstufen durch Eliminierung eines Protons tetrasubstituierte Olefine bilden, die thermodynamisch begünstigter sind als die ursprüngliche *exo*-Doppelbindung von **157** bzw. **158**. Ein intramolekularer nukleophiler Angriff des phenolischen Sauerstoffs analog Schema 46 an einige der Carbeniumintermediate unter Ausbildung von Tetracyclen ist ebenfalls denkbar. Somit ergibt sich unter zu sauren Bedingungen eine schwer charakterisierbare und praktisch nicht separierbare Substanzmischung mit teilweise über 30 Substanzen. Daher sind für die weiteren Entschützungsversuche nur die durch DC-Untersuchungen gewonnenen Trends in Tabelle 3 angegeben.

Entschützungen mit *p*-TosOH·H₂O (Tabelle 3, Einträge 2, 3), CSA (Eintrag 4), PPTS (Eintrag 5), Amberlyst 15 (Eintrag 6) und Oxalsäure (Eintrag 7) in EtOH am Aren **148** und dem Meroterpen **157** zeigten, dass nur die ersten beiden Säuren eine vernünftige Reaktionsgeschwindigkeit besitzen. Alle Umsetzungen verliefen selektiv, leider wurde jedoch in allen Fällen ungewollt die TIPS-Schutzgruppe entfernt. Daraus ist zu schließen, dass unter BRÖNSTED-sauerer Bedingungen in Anwesenheit eines Sauerstoffnukleophils selektiv die Silylschutzgruppe angegriffen wird (Einträge 2–7). Die Entschützung des Arens **148** mit dem Schichtsilikat Montmorillonit in Benzol¹⁶⁴ lieferte eine vernünftige Selektivität für die MEM-Schutzgruppe (Einträge 8, 9). Allerdings sind die Reaktionsgeschwindigkeiten viel zu langsam für eine vernünftige präparative Anwendung. Dies ist vermutlich darin begründet, dass diese Methode durch den Chelateffekt selektiv für Catechole ist¹⁶⁴ und das Resorcinsubstitutionsmuster von **148** zu langsam reagiert. Versuche am Aren **148** mit CBr₄ in siedendem *i*-PrOH¹⁶⁵ zeigten, dass sich damit die MEM-Schutzgruppe selektiv entfernen lässt (Eintrag 10). Bei der Übertragung auf das Meroterpen **157** trat ein hoher Grad der schwer

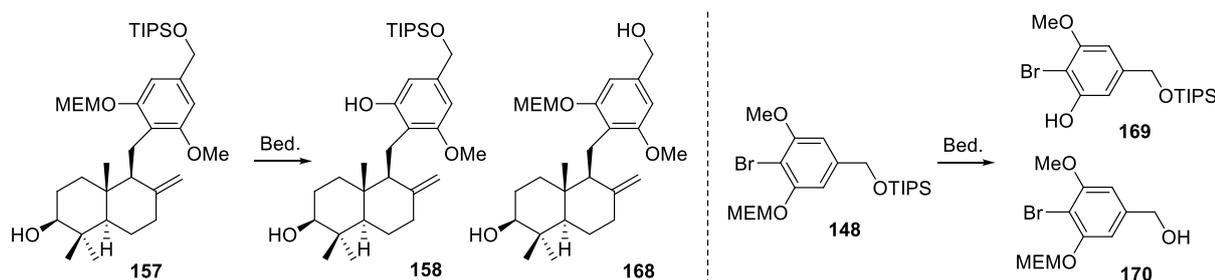
abzutrennenden Isomerisierungsprodukte (Schema 46 und Schema 47) auf (Eintrag 12). Die Umsetzung des Aromaten **148** mit $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ in MeCN ¹⁶⁶ verläuft sehr langsam und liefert den TIPS-entschützten Benzylalkohol **170** neben dem MEM-entschützten Phenol **169** in einem Verhältnis von etwa 2:1 (Eintrag 13). Unter gleichen Bedingungen reagiert $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ schneller, führt aber zu einigen Nebenprodukten (Eintrag 14). Die Testung weiterer LEWIS-Säuren wie TMSBr ¹⁶⁷ (Eintrag 15), Cy_2BBR ¹⁶⁸ (Eintrag 16), SnCl_4 (Eintrag 17) und BiCl_3 ¹⁶⁹ (Eintrag 18) in aprotischen Solvenzien war ebenfalls nicht sehr erfolgreich, wobei BiCl_3 (Eintrag 18) das beste Ergebnis lieferte. Inspiriert durch das „*hard acid-soft nucleophil*“-Konzept¹⁷⁰ wurde das Aren **148** mit $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ ¹⁷¹ in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtSH}$ 9:1 und $\text{CH}_2\text{Cl}_2/t\text{-BuSH}$ 1:2 umgesetzt¹⁷² (Einträge 19, 20). Dabei stellte sich heraus, dass die Umsetzung eine hohe Selektivität zur Entschützung der acetalischen MEM-Schutzgruppe hat. Allerdings entsteht dabei auch eine nicht zu vernachlässigbare Menge an Nebenprodukten. Die Reaktion verlief in der $\text{CH}_2\text{Cl}_2/t\text{-BuSH}$ -Mischung etwas sauberer, was vermutlich durch den höheren Thiolgehalt begründet ist. Weil sich *t*-BuSH jedoch unter den LEWIS-sauren Bedingungen relativ schnell zersetzt, wurde für weitere Untersuchungen auf $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtSH}$ -Mischungen mit höherem Thiolgehalt zurückgegriffen.

Bei der Entschützung mit harter LEWIS-Säure und weichem Nukleophil wird durch Koordination der LEWIS-Säure an den Sauerstoff die etherische/acetalische Bindung stark geschwächt („*pull*-Effekt“) und diese anschließend durch das weiche Thiolenkophile („*push*-Effekt“) gebrochen. Somit handelt es sich dabei vermutlich um einen Grenzfall zwischen $\text{S}_{\text{N}}1$ und $\text{S}_{\text{N}}2$ Reaktion.¹⁷⁰ Die hohe Selektivität für die MEM-Schutzgruppe gegenüber der TIPS-Schutzgruppe lässt sich durch die wesentlich höhere Thiophilie von Kohlenstoff im Vergleich zu Silicium erklären.

Zur Vermeidung von Nebenprodukten wurde anschließend die wesentlich schwächere LEWIS-Säure $\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ¹⁷³ in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtSH}$ ¹⁷⁴ eingesetzt (Eintrag 21). Die Reaktion läuft sehr sauber ab, ist aber für eine präparative Nutzung viel zu langsam. Da sich von den vorher untersuchten LEWIS-Säuren BiCl_3 am effizientesten erwies (*vide supra*), lag es nahe, die Entschützung des Arens **148** mit BiCl_3 in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtSH}$ zu untersuchen. Die Reaktion lief sehr selektiv und sauber ab (Eintrag 22). Allerdings zeigte sich bei Übertragung der Bedingungen auf das 3 β -Hydroxyalbicanylaren **157**, dass eine sehr schnelle LEWIS-säurebedingte Isomerisierung des Terpenteils stattfindet (Eintrag 23) und somit das gewünschte Produkt **158** nicht isoliert werden konnte. Es ist bekannt, dass sich mit Catecholborbromid¹⁷⁵ MOM-¹⁷⁶ und MEM-Schutzgruppen¹⁷⁷ selektiv in Anwesenheit von TBS-Schutzgruppen entfernen lassen. Bei der Reaktion von Catecholborbromid mit 3 β -Hydroxyalbicanylaren **157** in CH_2Cl_2 bei

-78 °C zeichnete sich ab, dass auch hier eine sehr schnelle Isomerisierung stattfindet (Eintrag 24). Daher ist zu vermuten, dass LEWIS-Säuren, die stark genug für eine hinreichende Reaktionsgeschwindigkeit bei der Entschützung sind, zwangsläufig den Terpenteil der Verbindung **157** isomerisieren. Da diese Isomerisierung unter moderat BRØNSTED-sauren Bedingungen nicht aufgetreten ist (Eintrag 3), wurde nun die Entschützung unter protischen Bedingungen im CH₂Cl₂/EtSH untersucht. Ebenso wie bei Eintrag 1 zeigte sich mit TFA bei der Entschützung des 3 β -Hydroxyalbicanylarens **157** in diesem Lösungsmittelsystem eine schnelle und vollständige Zersetzung (Eintrag 25).

Tabelle 3. DC-Untersuchungen zur selektiven Entfernung der MEM-Schutzgruppe.



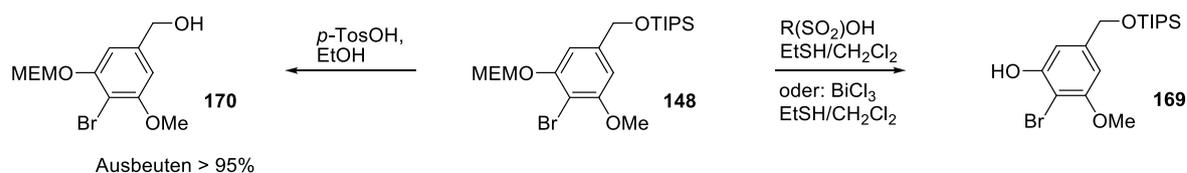
Nr.	Reagenz	Solvens, Temp. ^[a]	Edukt	168	170	158	169	NP ^[b]	Kommentar
1	TFA	CH ₂ Cl ₂	157	n/a		(+)		+++	Zersetzung
2	<i>p</i> -TosOH·H ₂ O	EtOH	148		+++		n/a	n/a	
3	<i>p</i> -TosOH·H ₂ O	EtOH	157	+++		n/a		n/a	
4	CSA	EtOH	148		+++		n/a	n/a	
5	PPTS	EtOH	148		++		n/a	n/a	sehr langsam
6	Amberlyst 15	EtOH	148		+		n/a	n/a	enorm langsam
7	Oxalsäure	EtOH	148		(+)		n/a	n/a	
8	Montmorill. KSF	Benzol	148		n/a		+	(+)	enorm langsam
9	Montmorill. K10	Benzol	148		n/a		++	(+)	sehr langsam
10	CBr ₄	<i>i</i> -PrOH, RF	148		(+)		+++	(+)	> 95% NMR
11	CBr ₄	<i>t</i> -BuOH, RF	148		n/a		(+)	n/a	keine Reaktion
12	CBr ₄	<i>i</i> -PrOH, RF	157	n/a		++		+++	
13	CeCl ₃ ·7H ₂ O	MeCN	148		++		+	(+)	sehr langsam
14	Yb(OTf) ₃	MeCN	148		++		+	+	
15	TMSBr	CH ₂ Cl ₂	148		+		(+)	++	
16	Cy ₂ BBr	CH ₂ Cl ₂ , -78 °C	148		(+)		+	++	
17	SnCl ₄	CH ₂ Cl ₂	148		n/a		(+)	+++	
18	BiCl ₃	MeCN, RF	148		(+)		+++	+	
19	Sc(OTf) ₃	CH ₂ Cl ₂ /EtSH 9:1	148		(+)		++	+	
20	Sc(OTf) ₃	CH ₂ Cl ₂ / <i>t</i> -BuOH 1:2	148		(+)		+++	+	
21	MgBr ₂ ·Et ₂ O	CH ₂ Cl ₂ /EtSH 2:1	148		n/a		+++	(+)	enorm langsam
22	BiCl ₃	CH ₂ Cl ₂ /EtSH 1:1	148		n/a		+++	n/a	> 97% NMR
23	BiCl ₃	CH ₂ Cl ₂ /EtSH 1:1	157	n/a		(+)		+++	
24	Catecholborbromid	CH ₂ Cl ₂ , -78 °C	157	n/a		(+)		+++	
25	TFA	CH ₂ Cl ₂ /EtSH 1:1	157	n/a		(+)		+++	Zersetzung
26	CSA	CH ₂ Cl ₂ /EtSH 1:1	148		n/a		+++	(+)	
27	CSA	CH ₂ Cl ₂ /EtSH 1:1	157	n/a		n/a		n/a	siehe Text

^[a] soweit nicht anders angegeben wurden alle Untersuchungen bei RT durchgeführt. ^[b] Nebenprodukte bzw. Zersetzung.

Von der Verwendung von *p*-TosOH·H₂O wurde bewusst abgesehen, da das enthaltene Kristallwasser als Sauerstoffnukleophil die Regioselektivität ungünstig beeinflussen könnte (*vide supra*). Die Entschützung des Arens **148** mit CSA in CH₂Cl₂/EtSH 1:1 lieferte eine

hervorragende Chemoselektivität bei der Entfernung der MEM-Schutzgruppe (Eintrag 26). Allerdings verläuft die Reaktion aufgrund der beschränkten Löslichkeit von CSA in diesem Solvenssystem (ca. 10 mg/mL) sehr langsam (ca. 3 d). Bei Anwendung der gleichen Bedingungen auf das Meroterpen **157** verlangsamte sich die Reaktionsgeschwindigkeit nochmals merklich. Nach einer Reaktionszeit von 48 h sah der Reaktionsverlauf laut DC-Kontrolle sehr vielversprechend aus (selektiver Umsatz zu ca. 30%). Nach Weiterreaktion über Nacht wurde am nächsten Morgen festgestellt, dass sich das Reaktionsvolumen verringert hat und CSA aus der Reaktionsmischung ausgefallen war. Dies ist vermutlich dadurch zu erklären, dass ein Großteil des CH₂Cl₂ über die Gasphase in das verwendete Septum diffundiert ist. Leider führte dieses Missgeschick zu fast vollständiger Zersetzung. Allerdings sollte es nach Optimierung der Reaktionsbedingungen durchaus möglich sein, das Meroterpen **157** selektiv in gewünschter Weise mit hoher Ausbeute zu **158** zu entschützen. Zum Beispiel könnte die CSA durch die mit dem Reaktionsmedium mischbare MsOH, die eine ähnliche Acidität besitzt, ersetzt werden. Da der Vorrat am Meroterpen **157** an dieser Stelle zur Neige ging, wurden diesbezüglich keine weiteren Untersuchungen angestellt.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass ein mildes, bis *dato* unbekanntes Protokoll zur selektiven Entschützung von phenolischen MEM-Schutzgruppen neben benzylicischen TIPS-Ethern erarbeitet wurde. Somit lässt sich die MEM-Schutzgruppe unter Verwendung von CSA oder BiCl₃ in einem CH₂Cl₂/EtSH-System selektiv neben dem benzylicischen TIPS-Ether entfernen (Schema 48).



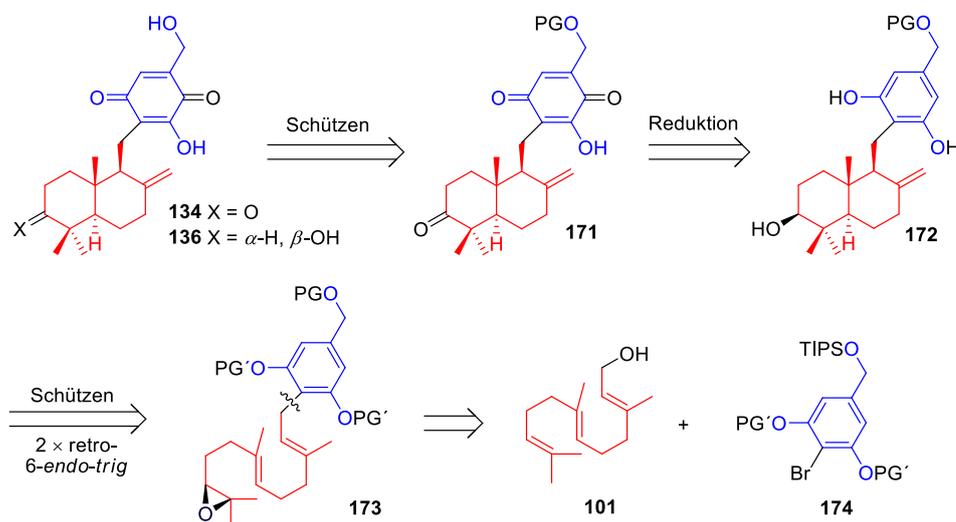
Schema 48. Erarbeitete Methoden zur selektiven TIPS oder MEM-Entschützung am Aren **148**.

Wenn das zu entschützende Substrat, wie in diesem Falle das Meroterpen **157** enorm empfindlich gegenüber LEWIS-sauren Bedingungen ist, kann auf BRØNSTED-Säuren ausgewichen werden. Hier wurde ein bis *dato* nicht literaturbekannter Sachverhalt untersucht. Es wurde herausgefunden, dass durch Wahl von alkoholischen oder thiolischen Lösungsmitteln die Selektivität zwischen Silyl- oder Acetalspaltung in einem erheblichen Maße gesteuert werden kann. Aufgrund der höheren LEWIS-Basizität von Alkyl- im Vergleich zu Phenylethern sollte dieses neue und schonende Verfahren auch auf Alkyl-MEM-Ether übertragbar sein. Somit können vermutlich durch geschickte Wahl des Solvenssystems sehr diffizile Chemoselektivitätsprobleme gelöst werden. Interessant wäre es auch, das vielver-

sprechende System von MsOH in CH₂Cl₂/EtSH zu untersuchen (*vide supra*). Insgesamt ist also ein bedeutender Beitrag zur selektiven Entschützung von relativ stabilen acetalischen Schutzgruppen wie MEM oder MOM neben den beständigeren silylischen Schutzgruppen wie z. B. TBS, TIPS und TBDPS gefunden worden. Bei der Literaturrecherche zur selektiven Entschützung zeigte sich oft, dass die relativ säureempfindlicheren Schutzgruppen TBS und TIPS außen vor gelassen werden und nur MEM bzw. MOM in Anwesenheit der wesentlich säurestabileren TBDPS-Ether entschützt werden.^{166,167} Die erzielten Resultate sind sicher interessant für die Fachgemeinschaft und damit definitiv publikationswürdig, allerdings fehlte die Zeit, um entsprechende Testverbindungen darzustellen und diese näher zu untersuchen.

2.5.2 Darstellung der Tauranine mit abgewandelter Schutzgruppenstrategie

Da, wie oben bereits erwähnt, der Vorrat an 3 β -Hydroxyalbicanylaren **157** aufgebraucht war, wurde eine andere Schutzgruppenstrategie in Erwägung gezogen. Betrachtet man den Chinonteil von 3-Oxotauranin (**134**) und 3 β -Hydroxytauranin (**136**) nochmals retrosynthetisch, so kann dieser direkt zum Resorcinderivat **172** reduziert werden, da es aufgrund seiner Symmetrie in der Vorwärtsrichtung gleichgültig ist, welche der beiden phenolischen OH-Gruppen von **172** zum Chinon **171** oxidiert wird (Schema 49).

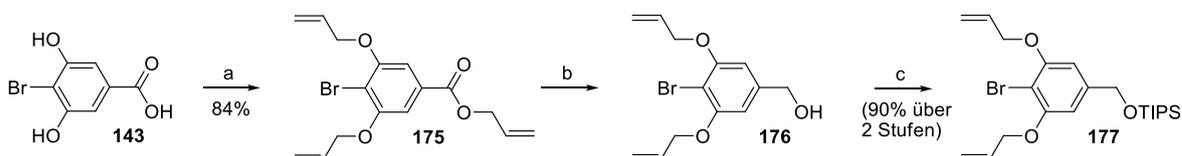


Schema 49. Überarbeitete Retrosynthese von 3-Oxotauranin (**134**) und 3 β -Hydroxytauranin (**136**).

Dies würde in der Vorwärtssynthese einige Stufen einsparen, da nicht zwischen beiden OH-Gruppen diskriminiert werden muss und zudem die Hydrolyse vom 2-Methoxychinon **138** zum 2-Hydroxychinon entfällt (Schema 40). Bei der Wahl der Schutzgruppen wurde die benzyliche PG = TIPS beibehalten und bei den beiden phenolischen PG' auf Allylether ge-

setzt, da sich diese in der Regel relativ schonend und orthogonal zu TIPS-Ethern entfernen lassen.¹⁷⁸

Zur Darstellung des erforderlichen Arens **177** wurde 4-Brom-3,5-dihydroxybenzoesäure (**143**) mit Allylbromid und K₂CO₃ in DMF perallyliert¹⁷⁹ (Schema 50). Anschließende LAH-Reduktion von **175** in THF lieferte den bisallylierten Benzylalkohol **176** in quantitativer Ausbeute. Dabei ist darauf zu achten, dass man die Reaktion leicht sauer aufarbeitet, da durch die Zugabe von SEIGNETTE-Salz aufgrund der basischen Hydrolyseprodukte ein nicht unerheblicher Teil der beiden verbleibenden Allylschutzgruppen isomerisiert wird. Daher erhalten PELISH *et al.* bei ihrer Aufarbeitung mit SEIGNETTE-Salz lediglich eine Ausbeute von 47%.¹⁷⁹ Umsetzung des nicht weiter aufgereinigten Benzylalkohols **176** mit TIPSCI und Imidazol in DMF¹⁸⁰ lieferte den Benzylsilylether **177** in 90% Ausbeute bezogen auf **175** nach chromatographischer Aufreinigung.

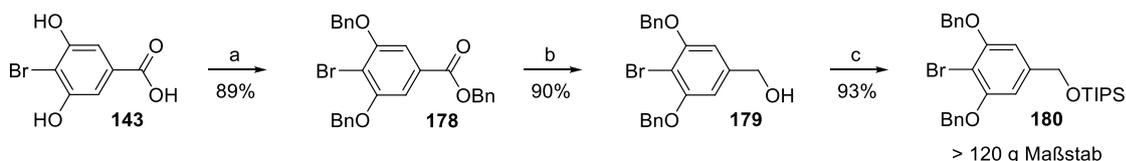


Schema 50. Darstellung des diallylgeschützten Resorcins **177**. Reagenzien und Bedingungen: a) Allylbromid, K₂CO₃, DMF, 4 h, 84%; b) LAH, THF, 0 °C, 30 min; c) TIPSCI, Im, DMAP, CH₂Cl₂, RT, 5 h, 90% bezogen auf **175**.

Die Lithiierung von **177** mit *n*-BuLi in THF lieferte eine breite Palette von Nebenprodukten. Dies ist darauf zurückzuführen, dass allylische Positionen auch sehr leicht lithiiert werden und die erzeugten Allyllithium-Spezies sehr bereitwillig umlagern.¹⁸¹ So findet man in der Literatur nur wenige Beispiele, bei denen ein Arylbromid in *ortho*-Position zu einer Allyloxyfunktion in moderaten Ausbeuten lithiiert wurde.¹⁸²

Daher und aufgrund der relativ hohen Basenlabilität der Allylschutzgruppe wurde nun die Wahl einer anderen phenolischen Schutzgruppe PG' in Erwägung gezogen. Lithiierungen neben Benzylschutzgruppen können sich zwar auch schwierig gestalten, sind aber wesentlich häufiger in der Literatur anzutreffen. Benzylether sollten unter den angewendeten Reaktionsbedingungen sehr stabil sein und sich unter BIRCH-Bedingungen oder einer anderen *dissolving metal reduction* selektiv unter Beibehaltung der exocyclischen Doppelbindung schonend entfernen lassen.¹⁸³ Die relativ leichte Bildung von Benzylradikalen könnte bei der Ti(III)-katalysierten radikalischen Cyclisierung zu Problemen führen. Dennoch wurde von nun an auf die Benzylschutzgruppe gesetzt.

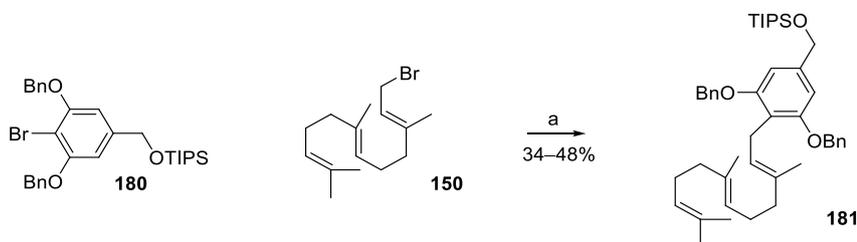
Analog zur Allylierung wurde 4-Brom-3,5-dihydroxybenzoesäure (**143**) mit Benzylbromid und K₂CO₃ in DMF zur perbenzylierten Verbindung **178** umgesetzt (Schema 51).¹⁷⁹ Diese ließ sich problemlos mit LAH in THF zum gewünschten Benzylalkohol **179** reduzieren.



Schema 51. Darstellung des Arylbromids **180**. Reagenzien und Bedingungen: a) BnBr, K₂CO₃, DMF, RT, 2 h, 89%; b) LAH, THF, 0 °C, 1 h, 90%; c) TIPSCl, Im, DMF, RT, 16 h, 93%.

Reaktion mit TIPSCl und Imidazol in DMF¹⁸⁰ lieferte das vollständig geschützte Aren **180**. Alle Umsetzungen verlaufen praktisch quantitativ und die in Schema 51 angegebenen Ausbeuten beziehen sich alle auf die nach jeweils einer Kristallisation erhaltenen Mengen. Somit ist der Baustein **180** im großen Maßstab zugänglich, da keine Chromatographie notwendig ist.

Wie zu erwarten, zeigten sich auch hier bei der Lithiierung von **180** Probleme. Sowohl die Lithiierung mit *n*-BuLi in THF bei -78 °C als auch die mit *t*-BuLi in Et₂O/Pentan 2:1 bei -78 °C verliefen unselektiv. Bei weiteren Untersuchungen zeigte sich, dass die Selektivität umso höher ist, je unpolarer bzw. weniger LEWIS-basisch das Lösungsmittelsystem ist. Eine zufriedenstellende Selektivität von etwa 90% konnte in Benzol/Et₂O 2:1 bei RT erreicht werden.¹⁸⁴ Gibt man zu dem auf diese Weise lithiierten Bromaren **180** Farnesylbromid **150**, so erhält man das gewünschte prenylierte Aren **181** in einer Ausbeute von 34–48% neben durch Eliminierungsreaktionen gebildeten Farnesenisomeren (Schema 52).



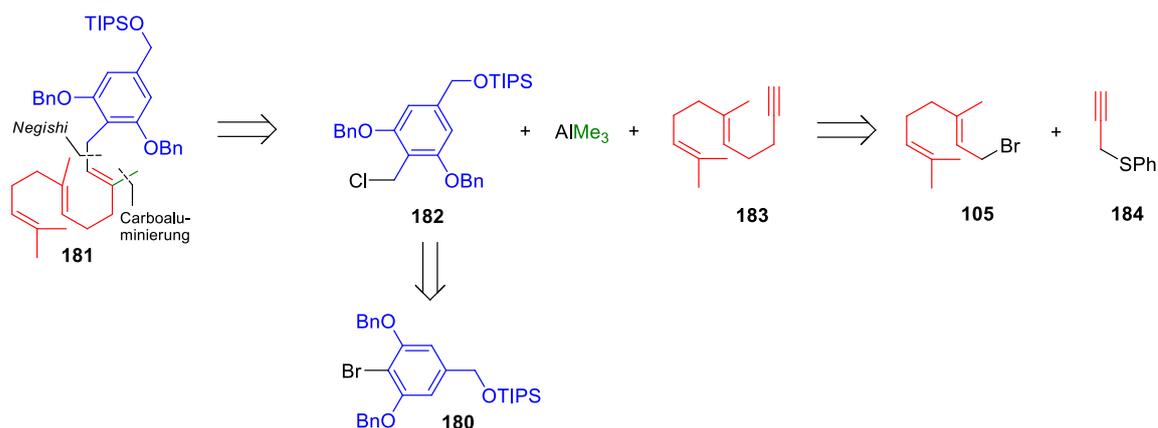
Schema 52. Darstellung des Farnesylarens **181**. Reagenzien und Bedingungen: a) **180**, *n*-BuLi, C₆H₆/Et₂O 2:1, RT, 5 min, dann -78 °C, **150** => RT, 16 h, 34–48%.

Zahlreiche Versuche die Ausbeute der Kupplung durch Einsatz von Monoarylkupferverbindungen und Cupraten¹⁸⁵ zu erhöhen, schlugen fehl bzw. führten durch teilweise S_N2'-Angriffe zu schwer separierbaren Mischungen. Interessant ist allerdings, dass die Umsetzung von Farnesylbromid (**150**) mit einem 2-Thienyl-, „higher-order“-cyanocuprat, dargestellt aus LIPSHUTZ „cuprate in a bottle“¹⁸⁶ und der lithiierten Spezies des Arylbromids **180**, ein Gemisch aus dem gewünschten Produkt **181** und 2-Farnesylthiophen in einem Verhältnis von 2:1 lieferte. Da bei einem Phenylrest eine Selektivität von etwa 20:1 zu erwarten ist, liegt es nahe, dass hier die bis-*ortho*-oxy-Substitution am Aren **180** durch einen Chelateffekt eine effiziente Übertragung des gewünschten Arylrestes verhindert.

Die Ausbeute der direkten Umsetzung des lithiierten Arens mit Farnesylbromid (**150**) von etwa 45% wäre im Grunde hinnehmbar. Allerdings ging an dieser Stelle der Vorrat an selbst hergestelltem all-*trans*-Farnesol (**101**) aus. Daher wurde die Synthesestrategie an dieser Stelle erneut überdacht.

Die NEGISHI-Kupplung eines carboaluminierten Alkins mit Benzylchlorid wurde erstmalig von NEGISHI unter Katalyse von Pd(PPh₃)₄ in moderater Ausbeute bewerkstelligt.¹⁸⁷ Im Zuge seiner geplanten Coenzym Q₁₀-Synthese entdeckte LIPSHUTZ, dass Pd(PPh₃)₄ vor allem für sehr elektronenreiche Benzylchloride sehr schlechte Ergebnisse liefert. Abhilfe schaffte der *in situ* dargestellte Nickelkatalysator Ni(PPh₃)₄, mit dem alle untersuchten, teilweise sehr elektronenreichen Benzylchloride (wie z. B. 2,3,4,5-Tetramethoxy-6-methylbenzylchlorid) in hervorragenden Ausbeuten gekuppelt werden konnten.^{188a-d} Daraufhin wurden von LIPSHUTZ *et al.* breitere Untersuchungen zu dieser Kupplungsmethode angestellt und es stellte sich heraus, dass sich damit alle getesteten Benzylchloride, sowohl elektronenarme als auch enorm elektronenreiche, in sehr guten bis hervorragenden Ausbeuten kuppeln ließen.^{188a-d} Durch weitere Untersuchungen und Modifikationen bekräftigte und erweiterte er die Effizienz und Selektivität seiner Methode. Dies stellte er durch die elegante Synthese von Coenzym Q₁₀ und anderer interessanter terpenoider Naturstoffe unter Beweis.¹⁸⁸

Damit liegt die in Schema 53 gezeigte Retrosynthese nahe und es wird daher das Benzylchlorid **182** sowie das Alkin **183** benötigt. Verbindung **183** kann auf Geranylbromid **105** und Phenylpropargylthioether **184** zurückgeführt werden.

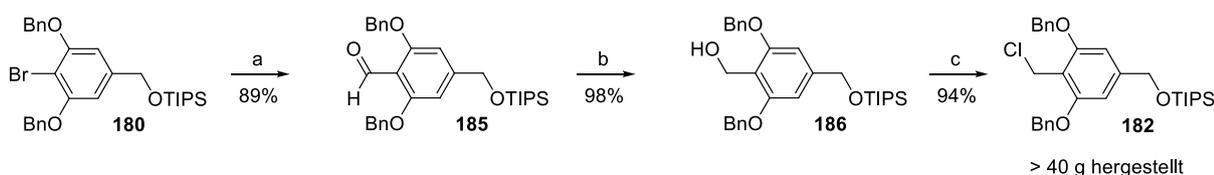


Schema 53. Retrosynthese des prenylierten Arens **181** via Carboaluminierung-NEGISHI-Kupplungssequenz.

Diese Herangehensweise liefert zudem den Vorteil, dass aus dem Alkin **183** beim Versagen einer direkten Kupplung auch all-*trans*-Farnesol (**101**) in hervorragender (*E/Z*)-Selektivität hergestellt werden kann.¹⁸⁹

Das benötigte Benzylchlorid **182** konnte in drei Stufen aus dem bereits vorhandenen Arylbromid **180** hergestellt werden. Dabei wurde die Lithiierung des Arylbromids **180** durch Ver-

ringerung des Et₂O-Anteils und den Ersatz eines Großteils des Benzols durch Pentan im Rahmen einer befriedigenden Löslichkeit noch weiter optimiert. Somit konnte der Benzaldehyd **185** durch Lithieren von **180** in Pentan/Et₂O/Benzol 50:20:7 mit *n*-BuLi bei 0 °C und elektrophiles Abfangen des Lithiumorganyls mit DMF¹⁹⁰ nach fraktionierter Kristallisation in einer Ausbeute von beachtlichen 89% erhalten werden (Schema 54). Anschließende Reduktion des Benzaldehyds **185** mit NaBH₄ lieferte den Benzylalkohol **186**¹⁹¹ nach Kristallisation aus Hexan in praktisch quantitativer Ausbeute. Da sich das Benzylchlorid **182** schon unter DC-Bedingungen innerhalb von sehr kurzer Zeit zersetzt, ist ein Verfahren zu verwenden, das keiner chromatographischen Aufreinigung bedarf. Somit scheidet die APPEL-Reaktion¹⁹² und andere auf PPh₃ basierende Redoxkondensationen von vornherein aus. Es wurde zunächst die relativ neue Methode von DE LUCA, GIACOMELLI und PORCHUEDDU verwendet, die DMF mit Cyanurchlorid zu einem VILSMEIER-HAACK-Reagenz aktiviert.¹⁹³



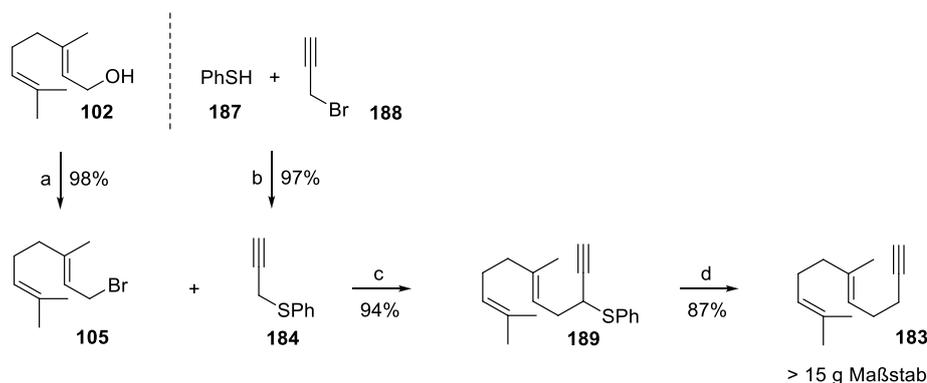
Schema 54. Darstellung des Benzylchlorids **182**. Reagenzien und Bedingungen: a) *n*-BuLi, Pentan/Et₂O/C₆H₆ 50:20:7, 0 °C, 15 min, dann DMF, RT, 30 min, 89%; b) NaBH₄, THF/MeOH 5:1, 0 °C, 10 min, 98%; c) TMSCl, CHCl₃, 0 °C, 1 h, 94%.

Die Umsetzung von Benzylalkohol **186** mit DMF und Cyanurchlorid verläuft im kleineren Maßstab (< 15 mmol) sauber und in einer annähernd quantitativen Ausbeute von 98%. Bei größeren Ansätzen muss bei der Aktivierung des DMF stark gekühlt werden, weil es sonst zu exothermer Zersetzung des aktiven Reagenzes kommt. Außerdem gestaltet sich die Reinigung durch wässrige Aufarbeitung bei großen Ansätzen schwierig. Daher wurde auf die sehr elegante und saubere Chlorierung mit TMSCl ausgewichen,¹⁹⁴ die das Benzylchlorid **182** in quantitativer Ausbeute und hoher Reinheit lieferte. Um die Haltbarkeit zu erhöhen, sollte das hochviskose Reaktionsprodukt kristallisiert werden. Das in einer Ausbeute von 94% kristallisierte lichtempfindliche Benzylchlorid **182** sollte in einer Braunglasflasche gelagert werden. Somit wurde ein Verfahren entwickelt, mit dem ausgehend von der billigen 3,5-Dihydroxybenzoesäure (**142**) über sieben Stufen in einer Gesamtausbeute von 56,8% das gewünschte Benzylchlorid **182** dargestellt werden kann. Die Synthese ist praktisch beliebig skalierbar, da keine Chromatographie zur Aufreinigung nötig ist und nur preiswerte Reagenzien zum Einsatz kommen.

Zur Propargylierung von Prenylhaliden wird meist die Elongation mit lithiiertem 1-(Trimethylsilyl)-propin und anschließende Desilylierung herangezogen.^{188d} Allerdings entstehen bei dieser Herangehensweise einige schwer abtrennbare Nebenprodukte.^{188f} Weiterhin breit angewendete Methoden bedienen sich der elektrophilen Substitution eines aus Allen¹⁹⁵ oder Propin^{188f} dargestelltem dilithiierten Derivats an einem Prenylhalid. Diese Methoden besitzen den Vorteil, dass das gewünschte propargylierte Terpen ohne nachträgliche Entschützung direkt zugänglich ist. Nachteilig bei diesen Verfahren ist die Verfügbarkeit und oftmals problematische Handhabung der gasförmigen Edukte. Daher sollte das Alkin **183** angelehnt an eine Methode von NEGISHI *et al.* hergestellt werden.¹⁹⁶ Für das erforderliche Geranyl-bromid (**105**) wurde ein neuer Zugang entwickelt, weil die Bromierung mit PBr₃¹²² nicht ganz sauber verläuft und die Verunreinigungen bei der apolaren Natur aller Intermediate und des späteren Alkins **183** wahrscheinlich nicht mehr abzutrennen sind. Dazu wurde Geraniol (**102**) mit Br₂, PPh₃ und Imidazol in einer klassischen MUKAIYAMA-Redoxkondensation in CH₂Cl₂ umgesetzt (Schema 55).¹³³ Weil Geranyl-bromid (**105**) für eine chromatographische Aufreinigung zu instabil ist und man bei einer Destillation durch die große Menge an Ph₃P=O und thermischer Zersetzung zu viel verlieren würde, wurde nach einer alternativen Aufarbeitungsmethode gesucht. Dazu wurde die Reaktionslösung mit Hexan versetzt, am Rotationsverdampfer das CH₂Cl₂ langsam entfernt und die Suspension nach und nach mit mehr Hexan versetzt. Dadurch fällt Ph₃P=O, Imidazoliumbromid und Bromtriphenylphosphoniumbromid ohne Produkt einzuschließen sukzessive aus. Nach Filtration konnte auf diese Weise hoch reines Geranyl-bromid (**105**) im 200 mmol Maßstab in einer Ausbeute von 98% erhalten werden. Umsetzung von Propargylbromid (**188**) mit Thiophenol (**187**), NaOH und Bu₄NOH als Phasentransferkatalysator in Benzol/H₂O¹⁹⁷ lieferte den benötigten Phenylpropargylthioether (**184**) in 97% Ausbeute.

Der oben dargestellte Propargylthioether **184** wurde nun mit 2 Äq *n*-BuLi·TMEDA-Komplex in THF in das entsprechende dilithiierte Derivat überführt und anschließend selektiv an der Propargylposition mit Geranyl-bromid (**105**) in hervorragender Ausbeute und Reinheit prenyliert.¹⁹⁶ Die anschließende notwendige Entschwefelung wurde von NEGISHI *et al.* durch Reduktion des durch *n*-BuLi erzeugten Lithiumacetylidderivats von **189** in wasserfreiem, flüssigem Ammoniak mit Lithium bewerkstelligt. Die Deprotonierung ist notwendig, um eine Reduktion der Alkinfunktion von **189** zum Olefin zu verhindern. Dazu muss unter absoluter Wasserfreiheit gearbeitet werden, was im AK NEGISHI durch Trocknen des kondensierten Ammoniaks über eine Säule mit Molsieb bei -78 °C gewährleistet wurde. Weil diese Proze-

dur operativ enorm aufwendig ist und minimale Wasserspuren zu einer schnellen Alkinreduktion führen, wurde nach einer praktikableren Alternative gesucht.

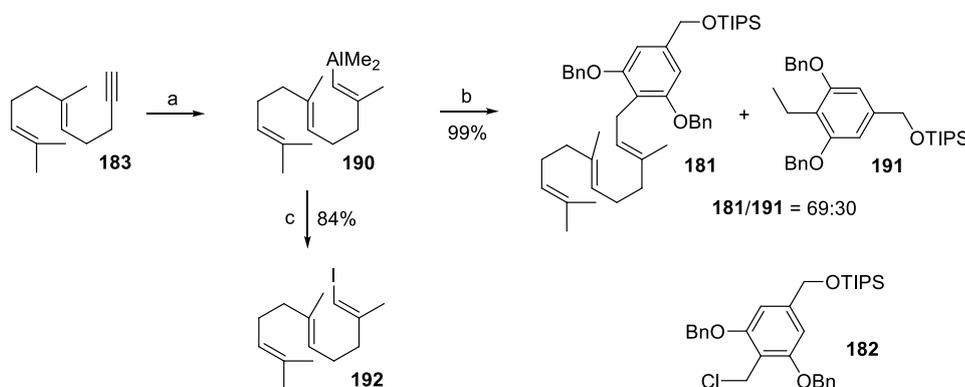


Schema 55. Darstellung des Alkins **183**. Reagenzien und Bedingungen: a) Br_2 , PPh_3 , CH_2Cl_2 , RT, 5 min, dann **102**, Im , CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C} \Rightarrow \text{RT}$, 1 h, 98%; b) PhSH (**187**), NaOH , Bu_4NOH , $\text{H}_2\text{O}/\text{C}_6\text{H}_6$, RT, 10 min, dann **188**, 2.5 h, 97%; c) **184** (1,00 Äq), TMEDA (2,03 Äq), $n\text{-BuLi}$ (2,01 Äq über 30 min), THF , $-50\text{ }^\circ\text{C}$, 45 min, dann **105** (1,00 Äq über 45 min), THF , $-50\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h, 94%; d) Li -Staub (16 Äq), Naphthalin (8 mol%), THF , dann **189** (1 Äq über 30 min), THF , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h, 87%.

Reduktion mit 3,5 Äquivalenten Lithiumnaphthalid lieferte selektiv das entschwefelte Alkin **183**.¹⁹⁸ Allerdings war der große Überschuss an Naphthalin wegen sehr ähnlicher Polarität, ähnlicher Siedepunkte und guter Löslichkeit in lipophilen Solvenzien nur sehr schwer zu entfernen. Wurde die Reduktion mit katalytischen Mengen an Naphthalin (8 mol%) und einem großen Überschuss an Lithiumstaub (16 Äq) durchgeführt,¹⁹⁹ ließ sich die geringe Menge Naphthalin leicht destillativ entfernen und das gewünschte Alkin **183** in 87% Ausbeute im 100 mmol Maßstab herstellen. Somit wurde der erste saubere Zugang zu propargylierten Oligoisoprenen gefunden, die sehr wichtige Edukte für Carboaluminierungsreaktionen darstellen. Bei dieser Methode wird weder kryogenes wasserfreies Ammoniak noch gasförmiges Allen oder Propin verwendet.

Das so dargestellte Alkin **183** wurde nun mit AlMe_3 unter Katalyse von 25 mol% Cp_2ZrCl_2 in DCE carboaluminiert.¹⁸⁷ Dabei wurde festgestellt, dass die Reaktion in trockenem DCE sehr langsam verläuft. Daher wurde auf die WIPF-Modifikation zurückgegriffen, die geringe Mengen H_2O zusetzt, um *in situ* katalytisch wirkendes MAO zu erzeugen.²⁰⁰ Außerdem kann dadurch die Reaktion bei niedrigeren Temperaturen durchgeführt werden, was in diesem Fall die α/β -Selektivität von 94:6 bei RT auf 97:3 bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ erhöht hat. Anschließend wurde das erzeugte Alan **190** analog zur NEGISHI-Prozedur¹⁸⁷ isoliert und mit dem Benzylchlorid **182** unter Katalyse von 5 mol% Ni(0) -Katalysator, der aus $\text{Ni(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ durch Reduktion mit 2 Äq $n\text{-BuLi}$ erzeugt wurde, in THF umgesetzt.¹⁸⁸ Bei der Reduktion von $\text{Ni(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ mit $n\text{-BuLi}$ entsteht aus der gräulichen Suspension eine tiefbraunrote Lösung der Ni(0) -Spezies. Nach Zugabe des Benzylchlorids **182** schlägt die Farbe nach tiefblau um, was auf eine

erfolgreiche oxidative Addition schließen lässt. Durch anschließende Umsetzung mit dem Alan **190** entstanden neben dem gewünschten Farnesylaren **181** große Mengen des Ethylbenzolderivats **191** (Schema 56), was auf eine Methylübertragung vom Dimethylvinylalan **190** auf das Benzylchlorid **182** zurückzuführen ist. Bisher wurde in der Literatur keine derartige Methylierung eines Benzylchlorids durch ein Dimethylvinylalan unter diesen Bedingungen beschrieben und die Ausbeute der prenylierten Arene derartiger Reaktionen beträgt in der Regel um die 90%.¹⁸⁸ Ebenso sind keine derartigen Kupplungsreaktionen an bis-*ortho*-oxy-substituierten Benzylchloriden literaturbekannt. Bedauerlicherweise besitzt das Ethylbenzol **191** dieselbe Polarität wie das gewünschte Farnesylaren **181** und lässt sich somit nicht chromatographisch abtrennen. Daher war es unumgänglich, die Entstehung des Nebenproduktes **191** komplett zu vermeiden.



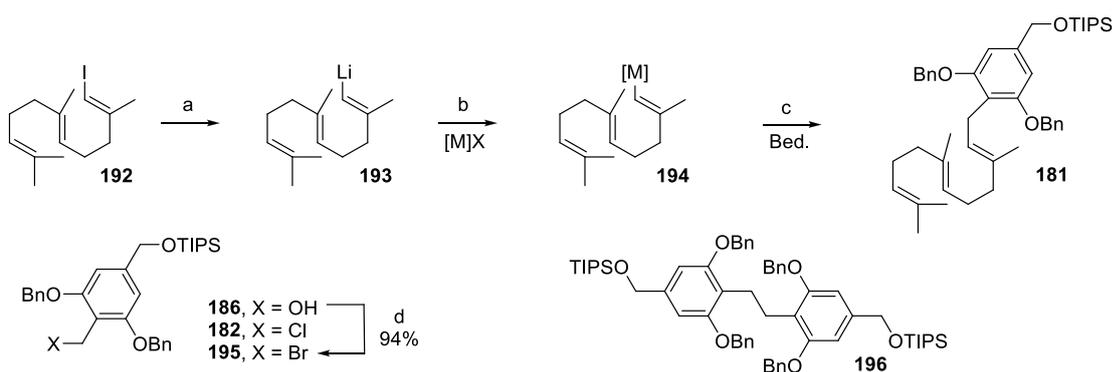
Schema 56. Carboaluminierung und anschließende NEGISHI-Kupplung des Alkins **183**. Reagenzien und Bedingungen: a) AlMe_3 , Cp_2ZrCl_2 (25 mol%), H_2O (1 mol%), DCE, -20°C , 3 h; b) $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (5 mol%), *n*-BuLi (10 mol%), THF, RT, 5 min, dann **182** (1,0 Äq), 5 min, dann **190** (1,3 Äq), 4 h, 99% für **181** + **191** bezogen auf **182**; c) I_2 , THF, $-41^\circ\text{C} \Rightarrow \text{RT}$, 30 min, 84%.

Deshalb wurde das Alan **190** durch elektrophiles Abfangen mit I_2 in das Vinyliodid **192** überführt (Schema 56).²⁰¹ Dieses Vorgehen hat den zusätzlichen Vorteil, dass dadurch das reaktive und daher begrenzt lagerfähige Alan **190** mit seiner Konfiguration konserviert wird. Das Vinyliodid **192** sollte sich nun problemlos lithieren und entweder direkt oder nach Transmetallierung mit dem Benzylchlorid **182** kuppeln lassen. Die durchgeführten Lithierungen wurden wie bei allen anderen Metallierungsreaktionen durch Protio- und Deuterio-Quench mit MeOH respektive MeOD und Vergleich beider ^1H -NMR-Spektren analysiert. Nach einigen GC- und NMR-Versuchen erwies sich der Lithiumhalogenaustausch mit 2,02 Äq *t*-BuLi bei -78°C in THF²⁰² am vorteilhaftesten.

Der Erfolg der untersuchten Kupplungen wurde mit Hilfe der ^1H -NMR Spektroskopie beurteilt. Das Signal der beiden Benzylprotonen von **181** ist deutlich von den aromatischen Methinsignalen getrennt und damit gut integrierbar. Da dies beim WURTZ-gekuppelten Nebenprodukt **196** aufgrund von Signalüberlagerungen nicht möglich ist, sind in Tabelle 4 für

196 lediglich Trends angegeben. Die direkte unkatalysierte Reaktion der in obiger Weise dargestellten Vinylolithiumverbindung **193** mit dem Benzylchlorid **182** lieferte das gewünschte prenylierte Aren **181** in einer NMR-Ausbeute von 34% (Eintrag 1). Erstaunlicherweise ergab die Umsetzung der Lithiumverbindung **193** mit dem analog zu **182** durch Umsetzung des Benzylalkohols **186** mit TMSBr quantitativ hergestellten Benzylbromid **195** lediglich eine Ausbeute von 5% (Eintrag 2).

Tabelle 4. Untersuchungen zur Kupplung der metallierten Olefine **193** bzw. **194** mit den Benzylhaliden **182** und **195**.



Reagenzien und Bedingungen: a) *t*-BuLi (2,02 Äq), THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 1 h; b) M[X] (1,05 Äq), THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C} \Rightarrow \text{RT}$, 1 h; c) **182** oder **195**, Kupplungsbedingungen, siehe Tabelle; d) TMSBr, CHCl_3 , $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 15 min, 94%.

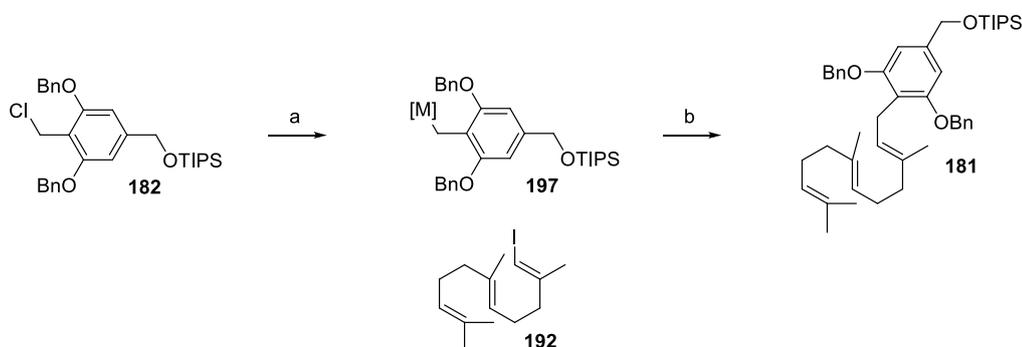
Nr.	M[X]	Katalysator	mol%	Edukt	181	196
1 ^[a]	n/a	n/a	n/a	182	34%	+
2 ^[a]	n/a	n/a	n/a	195	5%	+++
3 ^[b]	ZnCl ₂	Ni(acac) ₂ , 2 PPh ₃ , 2 DIBAL	5	182	9%	+++
4 ^[a]	MgBr ₂ ·Et ₂ O	n/a	n/a	182	0%	+++
5 ^[b]	MgBr ₂ ·Et ₂ O	Ni(dppe)Cl ₂	5	182	0%	+++
6 ^[b]	MgBr ₂ ·Et ₂ O	Ni(dppp)Cl ₂	5	182	0%	+++
7 ^[a]	2-ThCuCN·Li	n/a	n/a	182	40%	+
8 ^[a]	2-ThCuCN·Li	n/a	n/a	195	36%	++

Reaktion bei: ^[a] $-78\text{ }^{\circ}\text{C} \Rightarrow \text{RT}$; ^[b] RT.

Das Entstehen großer Mengen des Homokupplungsproduktes **196** weist auf einen Lithium-halogen austausch der Vinylolithiumverbindung **193** mit dem Benzylbromid **195** hin. Die gebildete Benzylolithiumverbindung substituiert nun ein weiteres Benzylbromid **195**, um die WURTZ-gekuppelte Verbindung **196** auszubilden. Ein derartiger Metall-Halogen-Austausch ist normalerweise aufgrund ähnlicher pK_S -Werte von Toluolderivaten und Olefinen nicht begünstigt und zudem kinetisch gehemmt. In dem hier untersuchten Fall wirken die beiden bis-*ortho*-oxy-Substituenten vermutlich als MDG und stabilisieren die gebildete Benzylolithiumverbindung durch den Chelateffekt zusätzlich. Die Transmetallierung mit ZnCl₂ zu einer Vinylzinkspezies und anschließende NEGISHI-Kupplung mit dem Benzylchlorid **182** unter Verwendung von 5 mol% Ni(0)-Katalysator lieferte erstaunlicherweise nur 9% des gewünschten Farnesylarens **181** neben großen Mengen des Homokupplungsproduktes **196** (Eintrag 3). Eine Transmetallierung mit MgBr₂·Et₂O zur entsprechenden Vinyl-GRIGNARD-

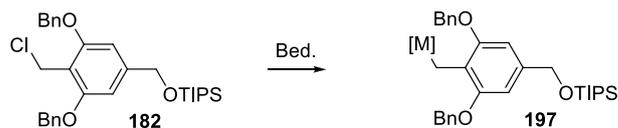
Verbindung²⁰³ eröffnete neue Möglichkeiten zur Kupplung. Direkte Umsetzung der durch vorherige Transmetallierung dargestellten GRIGNARD-Spezies mit dem Benzylchlorid **182** lieferte nur das Homokupplungsprodukt **196** (Eintrag 4). Die entsprechenden KUMADA-Kupplungen²⁰⁴ der Vinyl-GRIGNARD-Verbindung mit dem Benzylchlorid **182** unter Katalyse von Ni(dppe)Cl₂²⁰⁴ (Eintrag 5) und Ni(dppp)Cl₂²⁰⁵ (Eintrag 6) in THF ergaben ebenfalls ausschließlich das Homokupplungsprodukt **196**. Die Überführung des Lithiumorganyls **193** in ein 2-Thienyl-, „higher-order“-cyanocuprat mit LIPSHUTZ „cuprate in a bottle“¹⁸⁶ und anschließende Umsetzung mit dem Benzylchlorid **182** führte zum prenylierten Aren **181** in einer NMR-Ausbeute von 40% (Eintrag 7). Durch Verwendung des Benzylbromids **195** ließ sich lediglich eine Ausbeute von 36% erzielen (Eintrag 8).

Ebenso wurde versucht das Benzylchlorid **182** zu metallieren, um dieses anschließend in einer Kreuzkupplung mit dem Vinyljodid **192** zum Farnesylaren **181** umzusetzen (Schema 57, Tabelle 5). Bemühungen die entsprechende Benzylolithiumverbindung herzustellen, schlugen fehl und es entstand bedingt durch die enorm hohe Empfänglichkeit des Benzylchlorids **182** für nukleophile Substitutionen in erster Linie das WURTZ-Kupplungsprodukt **196** (Tabelle 5, Einträge 1 und 2). Die Bildung vom GRIGNARD-Reagenz aus **182** mit (BrCH₂)₂ vorbehandelten Mg-Spänen²⁰⁶ in THF (Eintrag 3) und Et₂O (Eintrag 4) war ebenso wenig zielführend.



Schema 57. Alternativer Zugang zum prenylierten Aren **181** über: a) Metallierung des Benzylchlorids **182** und b) Kreuzkupplung mit dem Vinyljodid **192**.

Durch Umsetzung des Benzylchlorids **182** mit (BrCH₂)₂ und TMSCl angeätztem Zn-Staub in Gegenwart von stöchiometrischen Mengen LiCl²⁰⁷ konnte laut ¹H-NMR-Untersuchungen die gewünschte Benzylzinkspezies mit einer Ausbeute von etwa 95% erhalten werden (Eintrag 5). Dabei stellte sich allerdings heraus, dass das aus **182** entstehende Toluolderivat eine sehr ähnliche Polarität wie das gewünschte Farnesylaren **181** besitzt. Da man bei NEGISHI-Kupplungen meist einen leichten Überschuss an Zinkorganyl einsetzt und das Toluolderivat nach Aufarbeitung chromatographisch enorm schwer abzutrennen wäre, wurde von weiteren Versuchen abgesehen.

Tabelle 5. Untersuchungen zur Metallierung des Benzylchlorids **182**.

Nr. ^[a]	Reagenz (Äq)	Vorbehandlung	Solvens	182	197	NP ^[b]	Kommentar
1	<i>n</i> -Buli (1,05) ^[c]	n/a	THF	n/a	(+)	+++	hauptsächlich 196
2	<i>t</i> -BuLi (2,05) ^[c]	n/a	THF	n/a	n/a	+++	Zersetzung
3	Mg	(BrCH ₂) ₂	THF	+++	n/a	n/a	Keine Rkt.
4	Mg	(BrCH ₂) ₂	Et ₂ O	+++	n/a	n/a	Keine Rkt.
5	Zn-Staub/LiCl	(BrCH ₂) ₂ , TMSCl	THF	n/a	+++	n/a	NMR > 95%

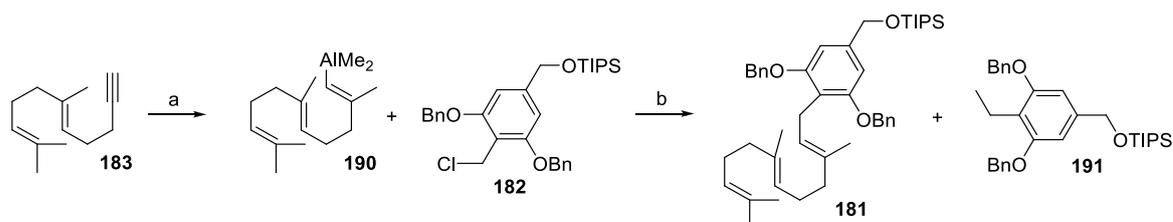
^[a] alle Reaktionen wurden, soweit nicht anders vermerkt, bei RT durchgeführt. ^[b] Nebenprodukte oder Zersetzung. ^[c] Reaktion bei -78 °C.

Da diese Untersuchungen nicht zielführend waren, wurde auf die Kupplung des Alans **190** mit dem Benzylchlorid **182** zurückgegriffen und ein breites Spektrum an Katalysatoren und Reaktionsbedingungen getestet, um die bereits beschriebene Methylübertragung des Alans **190** und damit Bildung des nicht abtrennbaren Ethylbenzolderivates **191** zu unterdrücken (Tabelle 6, Eintrag 2). Dabei wurde festgestellt, dass die nach Chromatographie erhaltenen Ausbeuten an **181** sehr gut mit den NMR-spektroskopisch bestimmten Anteilen an **181** übereinstimmen (*vide supra*). Daher wurden Versuche im 1 mmol Maßstab durchgeführt und die Ausbeuten mit Hilfe der ¹H-NMR Spektroskopie bestimmt. Bei unbefriedigenden Ergebnissen wurde das gewünschte prenylierte Aren **181** nicht isoliert.

Wie bereits von LIPSHUTZ untersucht,^{188a,b} lieferte die Reaktion unter Verwendung von 5 mol% Pd(PPh₃)₄ sehr schlechte Ergebnisse (Eintrag 1). Durch ¹H-NMR ließen sich lediglich 2% des gewünschten Produkts identifizieren. Umsetzung des nach Carboaluminierung erhaltenen Vinylalans **190** mit dem Benzylchlorid **182** in Anwesenheit des Ni(0)-Katalysators, der durch *in situ* Reduktion von Ni(dppp)Cl₂ durch 2 Äq *n*-BuLi erhalten wurde, lieferte eine bescheidene Ausbeute von 11% neben 10% des nicht separierbaren Ethylbenzols **191** (Eintrag 3). Um der Methylübertragung entgegenzuwirken, wurde eine Transmetallierung auf ein Vinylzinkhalogenid²⁰⁸ in Erwägung gezogen. So konnte das Farnesylaren **181** durch Transmetallierung von **190** mit ZnCl₂ und anschließender Kupplung unter LIPSHUTZ-Standardbedingungen mit 5 mol% Ni(0)-Katalysator, dargestellt durch *in situ* Reduktion von Ni(PPh₃)₂Cl₂ mit 2 Äq *n*-BuLi, in THF bei RT in einer Ausbeute von 66% erhalten werden (Eintrag 5). Dabei wurde das unerwünschte Ethylbenzolderivat **191** nicht gebildet, so dass Produkt **181** problemlos nach Chromatographie in hoher Reinheit isoliert wurde. Bei weiteren Versuchen wurde die Ni(0)-Spezies aus Ni(acac)₂, 2 Äq PPh₃ und 2 Äq DIBAL erzeugt. Dies hat den Vorteil, dass der Phosphanligand variiert werden kann und die verwendete Nickelquelle nicht so hygroskopisch ist. Verwendung dieses Systems lieferte 67% Ausbeute (Eintrag 6), die vergleichbar ist mit der, die mit dem Ni(PPh₃)₂Cl₂/*n*-BuLi-System von

LIPSHUTZ erreicht wurde (Eintrag 5). Bei der Verwendung von InCl_3 zur Transmetallierung auf eine Trivinylindiumverbindung²⁰⁹ sank die Ausbeute merklich ab (Eintrag 7). Das Phosphan $\text{P}(o\text{-Tol})_3$ besitzt einen größeren TOLMANS-Kegelwinkel als PPh_3 ,²¹⁰ wodurch die reduktive Eliminierung begünstigt werden sollte. Allerdings lieferte die Kupplung mit $\text{P}(o\text{-Tol})_3$ als Ligand unter sonst vergleichbaren Bedingungen lediglich eine Ausbeute von 18% (Eintrag 9).

Tabelle 6. Untersuchungen zur NEGISHI-Kupplung des Alans **190** mit dem Benzylchlorid **182**.



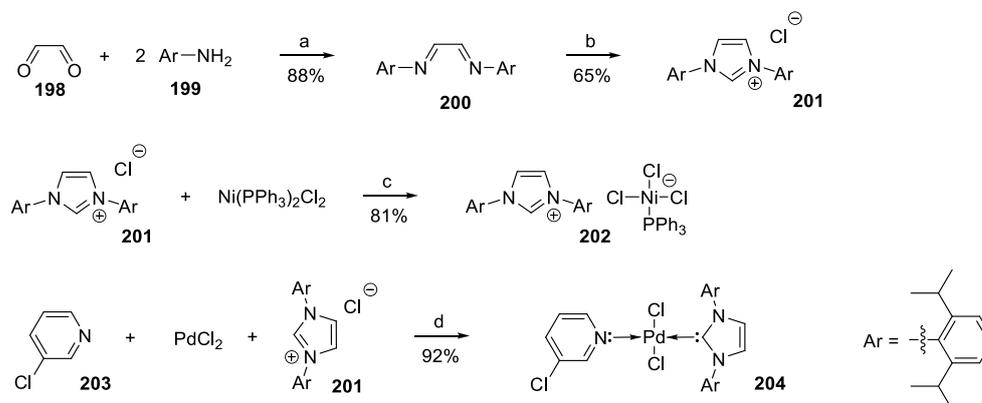
Reagenzien und Bedingungen: a) AlMe_3 , H_2O (1 mol%), DCE, -21°C , 3 h; b) siehe Einträge in Tabelle.

Nr. ^[a]	[M]X (Äq) ^[b]	Katalysator	mol% ^[c]	181 ^[d]	191 ^[d]
1	n/a	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	5	2%	n/a
2	n/a	$\text{Ni}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, 2 BuLi	5	69%	30%
3	n/a	$\text{Ni}(\text{dppp})\text{Cl}_2$, 2 BuLi	5	11%	10%
4	ZnCl_2 (0,45)	$\text{Ni}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, 2 BuLi	5	55%	8%
5	ZnCl_2 (1,05)	$\text{Ni}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, 2 BuLi	5	66%	n/a
6	ZnCl_2 (1,05)	$\text{Ni}(\text{acac})_2$, 2 PPh_3 , 2 DIBAL	5	67%	n/a
7	InCl_3 (0,34)	$\text{Ni}(\text{acac})_2$, 2 PPh_3 , 2 DIBAL	5	49%	n/a
8	ZnCl_2 (1,05)	$\text{Ni}(\text{acac})_2$, 2 PPh_3 , 2 DIBAL	2	55%	n/a
9	ZnCl_2 (1,05)	$\text{Ni}(\text{acac})_2$, 2 $\text{P}(o\text{-Tol})_3$, 2 DIBAL	2	18%	n/a
10	ZnCl_2 (1,05)	$\text{Ni}(\text{II})\text{-NHC } \mathbf{202}$	3	32%	n/a
11	ZnCl_2 (1,05)	$\text{Ni}(\text{acac})_2$, 2 $\text{IPr}\cdot\text{HCl}$, 4 DIBAL	3	28%	n/a
12	ZnCl_2 (1,05)	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, 2 BuLi	5	8%	n/a
13	ZnCl_2 (1,05)	$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, 2 DIBAL	3	19%	n/a
14	InCl_3 (0,34)	$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, 2 DIBAL	3	3%	n/a
15	ZnCl_2 (1,05), LiBr (2,0)	PEPPSI-IPr 204 in THF/NMP 2:1	3	14%	4%
16	ZnCl_2 (1,05)	$\text{Ni}(\text{acac})_2$, 2 PPh_3 , 2 DIBAL	25	72%	n/a
17	ZnCl_2 (1,05)	$\text{Ni}(\text{acac})_2$, 2 PPh_3 , 2 DIBAL	40	40%	n/a
18	ZnCl_2 (1,05)	$\text{Ni}(\text{acac})_2$, 2 PPh_3 , 2 DIBAL in THF/NMP 2:1	40	54%	n/a
19	ZnCl_2 (1,05)	$\text{Ni}(\text{acac})_2$, 2 PPh_3 , 2 DIBAL in THF/NMP 2:1 bei -45°C	15	83%	n/a

^[a] alle Reaktionen wurden mit 1,4 mmol Alan **190** und 1,0 mmol Benzylchlorid **182** in THF bei RT (soweit nicht anders vermerkt) durchgeführt. ^[b] Metallsalz, das nach der Carbolalumierung zugesetzt wurde. ^[c] Menge des Katalysators bezogen auf das Benzylchlorid **182**. ^[d] Ausbeuten wurden mit Hilfe der $^1\text{H-NMR}$ Spektroskopie bestimmt.

Sowohl im Bereich der NEGISHI-Kupplung als auch bei vielen anderen Kreuzkupplungen erwiesen sich in letzter Zeit NHC-Liganden als sehr wirkungsvoll.²¹¹ Deshalb wurde das vielversprechende $\text{IPr}\cdot\text{HCl}$ nach BANTREILS und NOLANS Protokoll dargestellt.²¹² Dazu wurde Glyoxal (**198**) mit 2 Äq 2,6-Diisopropylanilin (**199**) unter Katalyse von Ameisensäure zum 1,4-Diazabutadien **200** kondensiert (Schema 58). Anschließende Cyclisierung mit Paraformaldehyd und wasserfreier HCl in Dioxan lieferte das gewünschte Imidazoliumsalz **201**. Daraus wurde der luftstabile, ursprünglich für KUMADA-Kupplungen entwickelte, $\text{Ni}(\text{II})\text{-NHC}$

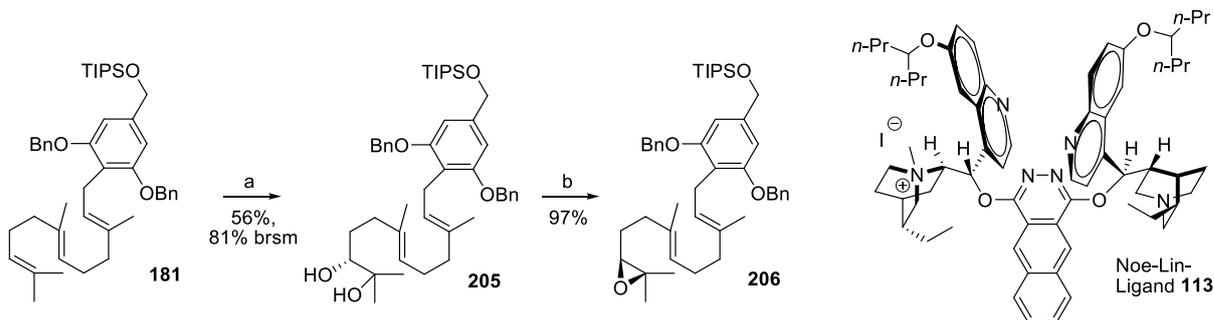
Präkatalysator **202** analog Literaturvorschrift²¹³ durch Reaktion von IPr·HCl (**201**) mit Ni(PPh₃)₂Cl₂ hergestellt (Schema 58).



Schema 58. Darstellung von IPr·HCl (**201**) und den davon abgeleiteten Ni(II)- und Pd(II)-Präkatalysatoren **202** und **204**. Reagenzien und Bedingungen: a) MeOH, HCOOH (kat.), RT, 16 h, 88%; b) (CH₂O)_n, HCl (1,6 M in Dioxan), EtOAc, 60 °C, 1 h => RT, 16 h, 65%; c) THF, 30 °C, 2 h, 81%; d) K₂CO₃ (5 Äq), 3-Chlorpyridin, 80 °C, 16 h, 92%.

Leider wurde mit dem Präkatalysator Ni(II)-NHC **202** lediglich eine enttäuschende Ausbeute von 32% erzielt (Eintrag 10). Ebenso lieferte die Kupplung mit einem *in situ* dargestellten Ni(0)-Katalysator aus Ni(acac)₂, IPr·HCl und DIBAL lediglich 28% Ausbeute (Eintrag 11). Weil bei Zinkorganen in der klassischen NEGISHI-Kupplung in der Regel bessere Ausbeuten durch Pd-Katalyse erreicht werden, wurden nochmals diverse Pd-katalysierte Systeme getestet. Das vielversprechende PEPPSI-IPr **204** wurde nach dem Protokoll²¹⁴ von ORGAN aus dem bereits vorhandenen IPr·HCl (**201**), PdCl₂ und K₂CO₃ in 3-Chlorpyridin (**203**) dargestellt (Schema 58). Bei den Pd-vermittelten Kupplungsversuchen (Einträge 12–15) kristallisierte sich heraus, dass die Ausbeuten durch die Transmetallierung mittels ZnCl₂ etwas erhöht wurden, aber kein akzeptables Ergebnis erzielt werden konnte. Auch hier lieferte die Transmetallierung auf Indium wesentlich schlechtere Resultate (Eintrag 14). Daher wurde auf die bis jetzt vielversprechendste Kupplung mit dem von LIPSHUTZ etablierten Ni(0)-Katalysator zurückgegriffen und die Katalysatormenge variiert (Einträge 2, 8, 16, 17). Dabei stellte sich heraus, dass die Erhöhung der Katalysatormenge bis zu einem gewissen Maß einen positiven Einfluss auf die Ausbeute hat (Einträge 16, 17). Ebenso wurde festgestellt, dass die Umsetzung durch Erhöhung der Polarität bzw. der LEWIS-Donoreigenschaften des Lösungsmittels wesentlich sauberer verläuft (Eintrag 18 vs. Eintrag 17). Durch diese Voruntersuchungen konnte das gewünschte prenylierte Aren **181** durch Verwendung von 15 mol% des erwähnten Ni(0)-Katalysators in THF/NMP 2:1 bei -45 °C^{188e} in einer Ausbeute von 83% erhalten werden (Eintrag 19).

Um das bekannte Regioselektivitätsproblem¹³⁰ bei der Dihydroxylierung des Farnesylarens **181** zu minimieren, sollte **181** unter Verwendung des NOE-LIN-Liganden **113**¹³¹ umgesetzt werden. Allerdings ist die Löslichkeit durch die hohe Lipophilie von **181** in der *t*-BuOH-Phase enorm begrenzt. Da sich das Produkt jedoch gut löst, führt dies zwangsläufig zu Überoxidation an den verbleibenden Doppelbindungen von **205** (Schema 59). Nach einer Reaktionszeit von 2 d bei 0 °C unter Standardbedingungen^{131,162} wurde das gewünschte Produkt **205** neben einer großen Menge Überoxidationsprodukten in lediglich 26% Ausbeute isoliert. Nach zahlreichen Optimierungsversuchen konnte das gewünschte Glykol **205** durch Verwendung von THF als Cosolvens, 6 Äq K₃[Fe(CN)₆], 6 Äq K₂CO₃, 1,5 Äq Methansulfonamid, 1,5 mol% NOE-LIN-Ligand **113**, 0,75 mol% K₂OsO₄·2H₂O und 33 mol% Tetra-butylammoniumacetat²¹⁵ als Phasentransferkatalysator in einer Ausbeute von 56% (81% brsm) mit einem *ee*-Wert von 90% isoliert werden (Schema 59). Der *ee*-Wert wurde NMR-spektroskopisch durch Derivatisierung mit 2-Formylphenylboronsäure und sowohl (*S*)-PEA als auch (*R*)-PEA bestimmt.²¹⁶ Dabei entstehen jeweils beide Diastereomere, sodass das aufgrund der Regioselektivitätsproblematik¹³⁰ schwer zugängliche Racemat (*rac*)-**205** nicht benötigt wird.



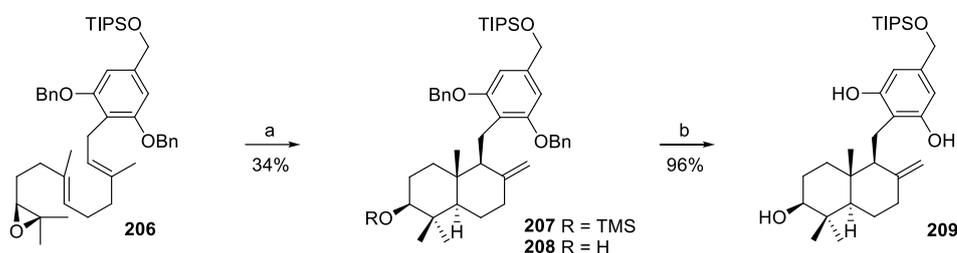
Schema 59. Darstellung des (*S*)-Oxirans **206**. Reagenzien und Bedingungen: a) K₃[Fe(CN)₆] (6 Äq), K₂CO₃ (6 Äq), MeSO₂NH₂ (1,5 Äq), [Bu₄N]OAc (33 mol%), **113** (1,5 mol%), K₂OsO₄·2H₂O (0,75 mol%), *t*-BuOH/THF/H₂O 4:1:5, 0 °C, 17 h, 56%, 81% brsm; b) i) MsCl, Py, CH₂Cl₂, RT, 16 h, ii) K₂CO₃, MeOH, RT, 4 h, 97%.

Das Glykol **205** wurde an der sekundären OH-Gruppe mit MesCl und Pyridin in CH₂Cl₂ mesyliert, mit MeOH verdünnt und basisch mit K₂CO₃ im Zuge einer Eintopfreaktion mit 97% Ausbeute zum (*S*)-Epoxid **206** cyclisiert.¹⁶²

Dieses wurde nun der literaturbekannten Ti(III)-katalysierten doppelten 6-*endo-trig*-Cyclisierungskaskade unterworfen¹⁴⁰ und lieferte das entsprechende 3 β -Trimethylsilyloxyalbicanylaren **207** (Schema 60). Dabei wurden keine negativen Effekten durch die beiden Benzylschutzgruppen beobachtet. Mit diesen Schutzgruppen ist die Verbindung **207** zu lipophil, um mit K₂CO₃ in MeOH analog der MEM-geschützten Verbindung **156** selektiv den sekundären TMS-Ether zu desilylieren (Schema 60). Verwendung von THF als Cosolvens führte hier allerdings zu partieller TIPS-Entschützung. Bei Verwendung von MeOH/CH₂Cl₂

2:1 verlief die Reaktion mit hervorragender Selektivität und das 3 β -Hydroxyalbicanylaren **208** konnte bezogen auf das Oxiran **206** in einer Ausbeute von 34% erhalten werden. Die Ausbeute liegt im Vergleich mit den Literaturwerten im erwarteten Bereich und ist aufgrund der in diesem Schritt aufgebauten Komplexität akzeptabel. Die Benzylschutzgruppen konnten problemlos durch Einsatz von 7,8 Äq Lithiumnaphthalid in THF bei $-21\text{ }^{\circ}\text{C}$ entfernt werden,²¹⁷ um das Resorcin **209** in einer Ausbeute von 96% zu liefern.

Die anschließende Oxidation des Resorcins **209** zum Hydroxychinon **210** mit 25 mol% Salcomin in DMF unter O₂-Atmosphäre²¹⁸ verlief bei Untersuchungen im kleinen Maßstab (< 20 μmol) zufriedenstellend (Tabelle 7, Eintrag 1). Die Umsetzung im größeren Maßstab (ca. 500 μmol) geht sehr schleppend voran und scheint nach einiger Zeit zu stagnieren.



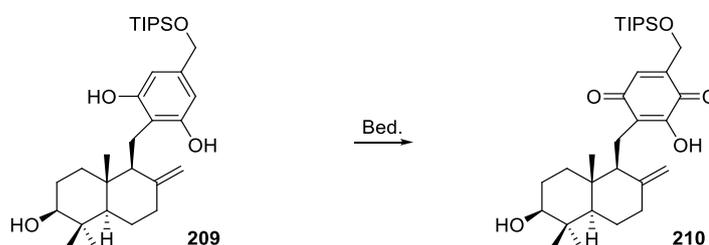
Schema 60. Darstellung des Resorcins **209**. Reagenzien und Bedingungen: a) i) Cp₂TiCl₂ (20 mol%), Mn-Staub (8 Äq), THF, RT, 20 min, dann 2,4,6-Collidin (7 Äq), TMSCl (4 Äq), THF, dann **206**, RT, 16 h, ii) K₂CO₃, MeOH/CH₂Cl₂ 2:1, RT, 24 h, 34%; b) Li (7,8 Äq), Naphthalin (7,8 Äq), THF, RT, 4 h, dann **208** in THF, $-21\text{ }^{\circ}\text{C}$, 5 min, 96%.

Selbst mehrmaliges Hinzufügen von weiterem Salcomin führte nicht zum gewünschten Ergebnis. Somit wurde das 2-Hydroxychinon **210** nach einer Reaktionszeit von 38 h und einer Gesamtkatalysatorbelastung von 1,75 Äq in einer Ausbeute von 34% gewonnen (Eintrag 2). Dabei konnte das Edukt **209** aufgrund von Nebenprodukten mit ähnlicher Polarität aus der oxidativen Zersetzung des 2-Hydroxychinons **210** nur in unbefriedigender Reinheit reisoliert werden.

Es ist bekannt, dass Salcomin durch Koordination von Pyridin²¹⁹ aus der quadratisch planaren Koordination in eine verzerrt quadratisch pyramidale Koordination gedrängt wird, die notwendig ist, um den meist geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der O₂-Koordination zu gewährleisten. Bei einem Guajacolderivat wurde eine zufriedenstellende Reaktion durch Hinzufügen von Et₃N festgestellt.²¹⁹ Dadurch wird das Phenol teilweise zum Ammoniumphenolat deprotoniert und ist damit durch seine höhere π -Elektronendichte leichter zu oxidieren. Die Umsetzung des Resorcins **209** mit 0,20 Äq Salcomin und 1 Äq Pyridin in DMF unter O₂-Atmosphäre führte praktisch zu keiner merklichen Beschleunigung der Reaktionsgeschwindigkeit (Eintrag 3). Bei dem entsprechenden Versuch mit 1 Äq Et₃N wurde merkliche Zersetzung beobachtet (Eintrag 4).

Da auch Versuche in MeCN (Eintrag 5) und MeOH/CH₂Cl₂ 2:1 (Eintrag 6) nicht die gewünschten Ergebnisse lieferten, wurden mittels DC-Untersuchungen alternative Oxidationsmethoden untersucht. Die Umsetzung des Resorcins **209** mit 1,25 Äq IBX in DMF bei RT²²⁰ lieferte wenig Produkt **210** neben einigen Überoxidationsprodukten und Edukt **209** (Eintrag 7). Der Zusatz von 2,50 Äq IBX führte sehr rasch zur totalen oxidativen Zerstörung des bereits gebildeten Chinons **210** (Eintrag 8). Versuche der Oxidation von **209** mit 5,0 Äq CAN in MeCN/H₂O 2:1 bei 0 °C²²¹ lieferten ebenfalls kein vernünftiges Ergebnis (Eintrag 9) und führten hauptsächlich zu Überoxidation. Ein ähnliches Resultat ergab die Umsetzung des Resorcins **209** mit 5,0 Äq H₅IO₆ und 0,05 Äq PCC in MeCN bei 0 °C (Eintrag 10).^{144,222}

Tabelle 7. Untersuchungen zur selektiven Oxidation des Resorcins **209** zum 2-Hydroxychinon **210**.

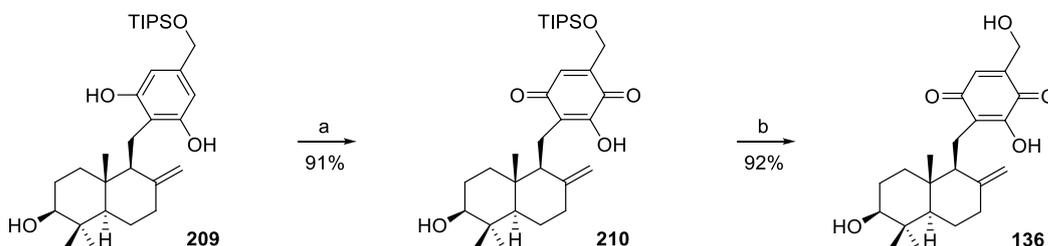


Nr.	Reagenz ^[a]	Äq	Solvens	209 ^[b]	210 ^[b]	NP ^[b]	Kommentar
1	Salcomin, 1 atm O ₂	0,25	DMF	n/a	+++	(+)	< 50 μ mol
2	Salcomin, 1 atm O ₂	1,75	DMF	++	+	(+)	enorm langsam
3	Salcomin, 1 atm O ₂	0,20	DMF + 1 Äq Py	++	+	(+)	enorm langsam
4	Salcomin, 1 atm O ₂	0,20	DMF + 1 Äq Et ₃ N	+	+	++	teilw. Zersetzung
5	Salcomin, 1 atm O ₂	0,25	MeCN	++	+	(+)	enorm langsam
6	Salcomin, 1 atm O ₂	0,25	MeOH/CH ₂ Cl ₂ 2:1	++	+	(+)	enorm langsam
7	IBX	1,25	DMF	+	+	++	
8	IBX	2,50	DMF	n/a	+	+++	
9	CAN	5,0	MeCN/H ₂ O 2:1	n/a	n/a	+++	
10	H ₅ IO ₆ /PCC	5,0/0,05	MeCN	n/a	+	+++	
11	DIAB ^[d]	2,01	MeCN/H ₂ O 2:1	n/a	++	+	
12	PIFA ^[d]	2,01	MeCN/H ₂ O 2:1	n/a	++	+	
13	PIFA ^[d]	2,01	DMF/H ₂ O 4:1	n/a	+++	n/a	

^[a] alle Umsetzungen wurden, soweit nicht anders vermerkt, bei RT durchgeführt. ^[b] DC-Abschätzung; NP = Nebenprodukte bzw. Zersetzung. ^[c] Reaktion bei 0 °C. ^[d] langsame Zugabe der Reagenzien zu **209** bei 0 °C.

Vielversprechender gestaltete sich die Oxidation mit DIAB²²³ und PIFA²²⁴ in MeCN/H₂O 2:1. Langsames Zutropfen der Lösungen der beiden hypervalenten Iodverbindungen DIAB (Eintrag 11) und PIFA (Eintrag 12) in MeCN/H₂O 2:1 zu einer Lösung des Resorcins **209** im gleichen Lösungsmittel bei 0 °C lieferte laut DC das gewünschte Chinon **210** neben zwei Verbindungen mit einer Polarität zwischen Produkt und Edukt in einer geschätzten Ausbeute von etwa 60% und somit das bis dahin beste Ergebnis. Bei längerer Reaktionszeit (> 1 h) oder bei Zugabe von mehr als 2,0 Äq trat rasche Zersetzung durch Überoxidation auf. Dieser Effekt ist bei DIAB stärker ausgeprägt als beim fluorierten PIFA-Derivat, das außerdem eine etwas höhere Selektivität laut DC-Untersuchungen zu besitzen scheint. Durch Wechsel auf das Lösungsmittelsystem DMF/H₂O 4:1 konnte die Selektivität enorm gesteigert werden und

somit die Bildung der oben erwähnten Nebenprodukte komplett unterdrückt werden. Nach diesen Voruntersuchungen konnte nun das Resorcin **209** in einer Ausbeute von 91% mit PIFA in DMF/H₂O 4:1 zum gewünschten Chinon **210** oxidiert werden (Eintrag 13, Schema 61).



Schema 61. Darstellung von 3 β -Hydroxytauranin (**136**). Reagenzien und Bedingungen: a) PIFA (2,01 Äq über 30 min), DMF/H₂O 4:1, 0 °C, 91%; b) TBAF, THF, RT, 30 min, 92%.

Wie oben bereits erwähnt, ist das erhaltene Chinon **210** sehr oxidationsempfindlich. Daher wurde ein Großteil der Manipulationen an den chinoiden Strukturen unter Inertgasatmosphäre durchgeführt. Zur längeren Lagerung hat sich das Einfrieren in einer Benzol-Matrix im Gefrierschrank bewährt. Besonders stark wirken sich die entstehenden Oxidationsprodukte auf die optische Rotation der Verbindungen aus. So verringert eine Oxidation von ca. 5% (DC-Abschätzung) den Drehwert um ca. 1/3, weshalb die Drehwerte der Chinone jeweils direkt nach chromatographischer Aufreinigung bestimmt wurden.

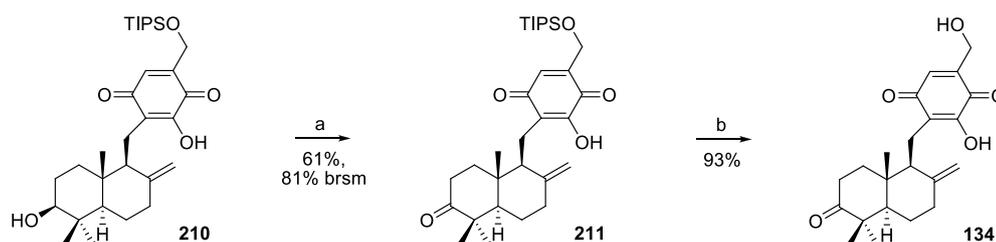
Die anschließende Entfernung der TIPS-Schutzgruppe mit TBAF²²⁵ in THF lieferte 3 β -Hydroxytauranin (**136**) in einer hervorragenden Ausbeute von 92% (Schema 61).

Zur Darstellung von 3-Oxotauranin (**134**) musste die sterisch gehinderte 3-Hydroxygruppe in Neopentylposition von **210** neben dem enorm oxidationsempfindlichen 2-Hydroxychinonteil selektiv oxidiert werden. Derzeit ist keine vergleichbare Transformation literaturbekannt. Daher wurde das 3 β -Hydroxyalbicanylchinon **210** schonend mit 1,05 Äq DMP in CH₂Cl₂^{60a} bei 0 °C in relativ hoher Verdünnung (23 mM) umgesetzt (Schema 62).

Die dabei beobachtete hohe Selektivität für die gewünschte Oxidation an der 3-Hydroxyfunktion neben dem 2-Hydroxychinonteil liegt vermutlich an ihrer wesentlich höheren Nukleophilie gegenüber der chinoiden Hydroxygruppe, deren Elektronen durch das chinoid System als vinyloge Carbonsäure stark delokalisiert sind. Damit ist die 3-Hydroxyfunktion eher in der Lage einen Acetatrest am Iod nukleophil zu substituieren und damit das zur Weiterreaktion benötigte Diacetoxyalkoxyperiodinan auszubilden.

Lässt man die Reaktion zu lange laufen, entstehen gegen Ende der Reaktion Überoxidationsprodukte, was auf die geringe Konzentration des Edukts **210** im Vergleich zum Produkt **211** zurückzuführen ist. Daher wurde die Reaktion nach einer Reaktionszeit von 1 h durch Ausfällen der überschüssigen hypervalenten Iodverbindungen mit Hexan und

anschließende Abtrennung mittels DCVC¹²⁸ abgebrochen. Auf diese Weise konnte das gewünschte Keton **211** in einer Ausbeute von 61%, respektive 81% bezogen auf den zurückgewonnenen Alkohol **210**, erhalten werden. Von einer reduktiven Zerstörung der hypervalenten Iodverbindungen wurde abgesehen, da diese eventuell auch den Chinonteil von **211** reduzieren könnte. Ebenso kommt die oftmals angewendete basische Aufarbeitung mit K₂CO₃ nicht in Frage, da hierdurch die relativ acide Verbindung **211** als tief violett Anion in die H₂O-Phase übergeht. Anschließende Desilylierung mit TBAF in THF ergab 3-Oxotauranin (**134**) in einer Ausbeute von 93% (Schema 62).



Schema 62. Darstellung von 3-Oxotauranin (**134**). Reagenzien und Bedingungen: a) DMP, CH₂Cl₂, 0 °C, 1 h, 61%, 81% brsm; b) TBAF, THF, RT, 30 min, 93%.

Für beide Verbindungen **134** und **136** stimmen die NMR-Daten mit denen von WIJERATNE *et al.* publizierten¹⁵² sehr gut überein. Daher handelt es sich, wie bereits angenommen, bei dem isolierten Naturstoff 3 α -Hydroxytauranin (**135**) zweifelsfrei um 3 β -Hydroxytauranin (**136**). Da einige der publizierten NMR-Zuordnungen der beiden Verbindungen **134** und **136** inkorrekt sind, befindet sich eine revidierte Zuordnung im Supplement der beigefügten Publikation. Aufgrund der vertauschten Zuordnung der beiden Methylgruppen in Position 13 und 14 und der damit verbundenen falschen Schlussfolgerungen aus den NOE-Korrelationen wurde auf 3 α -Hydroxytauranin (**135**) geschlossen. Dieses Epimer ist jedoch, wie oben bereits erwähnt, unvereinbar mit der Multiplizität des Methinprotons in Position 3 ($\delta = 3,29$ ppm, dd, $J = 4,3, 11,3$ Hz). Der für 3 β -Hydroxytauranin (**136**) ermittelte Drehwert von $[\alpha]_D^{23} = -149$ (CHCl₃) ist vom Betrag her höher und besitzt das entgegengesetzte Vorzeichen im Vergleich zu dem von WIJERATNE *et al.* für den Naturstoff berichteten Wert von $[\alpha]_D^{25} = +139,5$ (CHCl₃). Für 3-Oxotauranin (**134**) wird ebenfalls ein höherer Drehwert von $[\alpha]_D^{23} = -160$ (CHCl₃) gemessen verglichen mit dem für den Naturstoff publizierten Wert von $[\alpha]_D^{25} = -130,2$ (CHCl₃). Da alle anderen Tauraninderivate in der Publikation von WIJERATNE *et al.*¹⁵² wie auch das noch TIPS-geschützte Chinon **211**, aus dem sowohl 3-Oxotauranin (**134**) als auch 3 β -Hydroxytauranin (**136**) dargestellt wurden, negative Drehwerte besitzen, kann das positive Vorzeichen des berichteten Drehwertes von 3 β -Hydroxytauranin (**136**) nicht korrekt

sein und die Verbindung besitzt die mit den anderen Tauraninen übereinstimmende Absolutkonfiguration 3*S*,5*R*,9*S*,10*R*. Die von den Beträgen her niedrigeren Drehwerte der Naturstoffe **136** und **134** im Vergleich zu den synthetisierten Verbindungen können durch minimale Luftoxidation der natürlichen Proben erklärt werden.

Da die Struktur von 14-Hydroxytauranin (**137**) durch Verschwinden des ¹³C-Signals der 14-Methylgruppe von Tauranin bei $\delta = 33,6$ ppm interpretiert wird¹⁵² und die Zuordnung der beiden ¹³C-Verschiebungen für die Methylgruppen 13 und 14 nachweislich falsch ist, muss es sich bei Verbindung **137** um 13-Hydroxytauranin handeln.

3 ZUSAMMENFASSUNG

Die Piperidin- und Pyridinalkaloide Stenusin, 1',3-Dehydrostenusin, Cicindeloin und 3-(2-Methyl-1-butenyl)-pyridin sind wichtige antimikrobielle und auf Prädatoren abschreckend wirkende Verbindungen, die in den Wehrdrüsen von Kurzflüglern der Gattung *Stenus* vorkommen (Abbildung 17). Stenusin und 3-(2-Methyl-1-butenyl)-pyridin sind im Wesentlichen verantwortlich für die Fähigkeit von *Stenus*-Käfern zum Spreitungsschwimmen auf der Wasseroberfläche. All diese Alkaloide besitzen das Δ^1 -Piperidein **36** als gemeinsamen biosynthetischen Vorläufer. Um per chiraler GC-Analyse zu zeigen, welches der vier möglichen Stereoisomeren in verschiedenen *Stenus*-Arten auftritt, sollte (*S,E*)-**36** und mit (*S*)-Enantiomer angereichertes (*R,S,Z*)-**36** stereoselektiv dargestellt werden. Zur Darstellung von (*S,E*)-**36** wurde die von T. MÜLLER und M. GÖHL entwickelte Cicindeloinsynthese leicht abgewandelt.

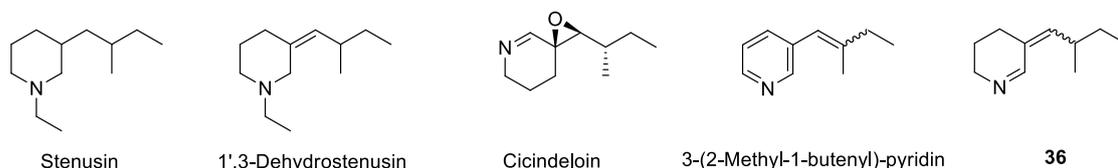
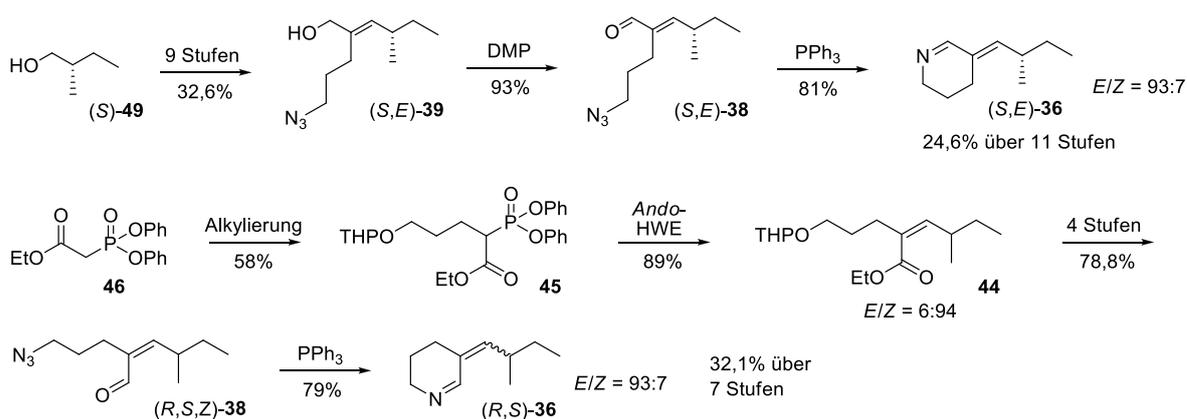


Abbildung 17. Alkaloide aus den Wehrdrüsen von *Stenus*-Käfern.

Nach Darstellung des Allylkohols (*S,E*)-**39** aus (*S*)-2-Methylbutanol ((*S*)-**49**) über neun Stufen in einer Gesamtausbeute von 32,6% wurde dieser mit DMP zum Acrolein (*S,E*)-**38** oxidiert und anschließend mit PPh₃ im Zuge einer aza-WITTIG-Reaktion zu (*S,E*)-**36** in einem (*E/Z*)-Verhältnis von 93:7 cyclisiert (Schema 63).

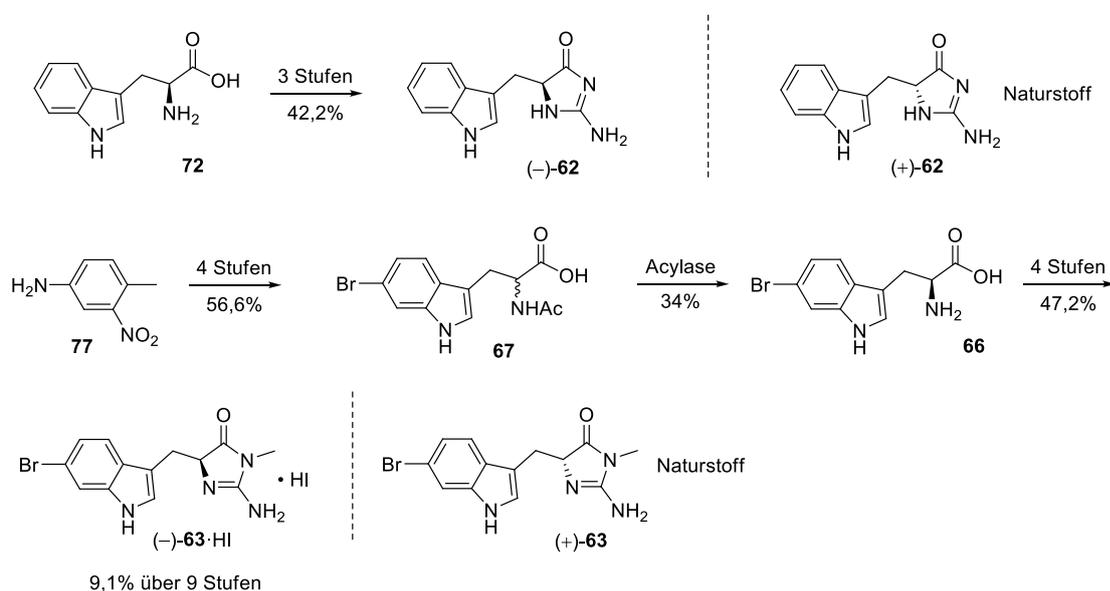


Schema 63. Darstellung von (*S,E*)-**36** und versuchte Darstellung von (*R,S,Z*)-**36**.

Zur Synthese von (*R,S,Z*)-**36** wurde der ANDO-Ester **46** mit dem entsprechenden Alkylbromid zu **45** alkyliert und anschließend im Rahmen der ANDO-Modifikation der HWE-Reaktion in das Acrylat **44** mit einer (*E/Z*)-Selektivität von 6:94 überführt. Dieser wurde in vier weiteren Stufen mit einer Ausbeute von 78,8% zum Acrolein (*R,S,Z*)-**38** umgesetzt.

Überraschenderweise trat bei der STAUDINGER-aza-WITTIG-Cyclisierung ein unerwartet hohes Maß an Isomerisierung auf, so dass (*R,S*)-**36** mit demselben (*E/Z*)-Verhältnis wie (*S,E*)-**36** gewonnen wurde. Da bei der Cyclisierung von (*S,E*)-**38** und (*R,S,Z*)-**38** jeweils 7% von (*Z*)-**36** gebildet wurden, standen die Stereoisomeren (*S,Z*)-**36**, (*S,E*)-**36** und (*R,E*)-**36** für GC-Untersuchungen zur Verfügung. Durch Coinjektion an der chiralen GC-Phase konnte in Verbindung mit GC-MS gezeigt werden, dass die Wehrdrüsenextrakte von *S. similis* und *S. cicindeloides* (*S,E*)-**36** und von *S. tarsalis* (*R,E*)-**36** enthalten.

Ein weiteres Teilprojekt stellte die stereoselektive Darstellung der beiden Indolalkaloide **62** und **63** dar (Schema 64), um deren absolute Konfiguration aufzuklären. Beide wurden im AK SEIFERT aus der Seeanemone *Heteractis aurora* isoliert und gehören zur Gruppe der Aplysinopsine, welche durch ihre Eigenschaften als MAO-Hemmer, 5-HT₂-Agonisten oder nNOS-Hemmer von großem pharmakologischen Interesse sind. Bereits in der Dissertation von T. MÜLLER wurde (*S*)-**62** mit einer optischen Rotation von $[\alpha]_D^{23} = -6,1$ (MeOH) in drei Stufen aus L-Tryptophan dargestellt (Schema 64). Da eine höhere optische Aktivität zu erwarten war, wurde die Synthese im Zuge dieser Arbeit in leicht abgewandelter Form wiederholt und ein Drehwert von $[\alpha]_D^{23} = -60,0$ (MeOH) ermittelt.

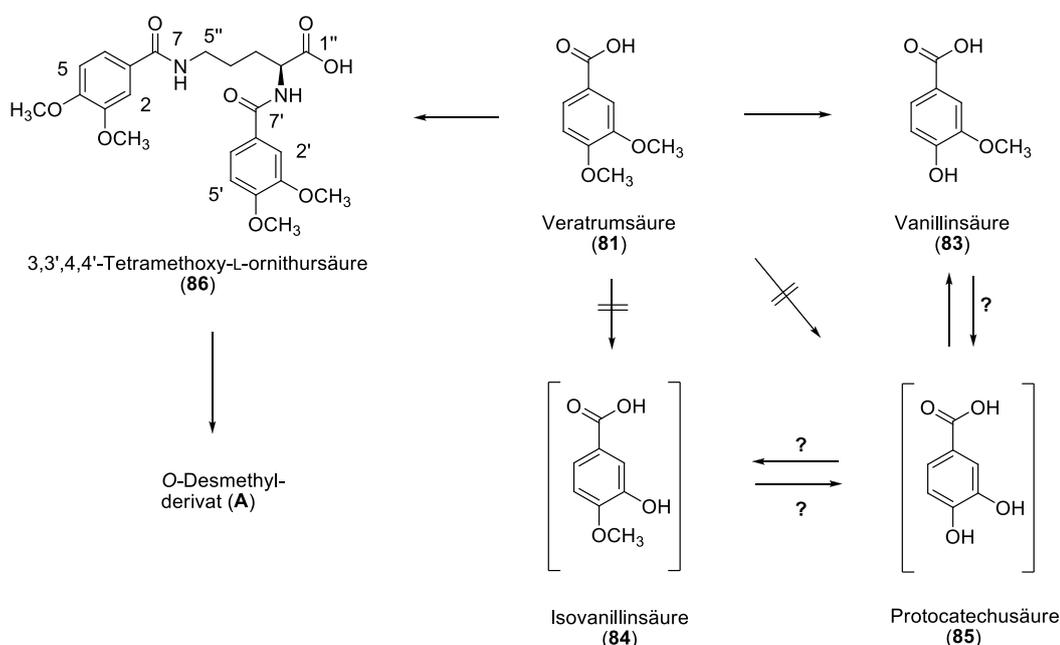


Schema 64. Darstellung der beiden Indolalkaloide **62** und **63**·HI.

Zur Darstellung des bromierten Alkaloids (*S*)-**63** wurde das racemische *N*-Acetyl-6-brom-DL-tryptophan (**67**) über eine LEIMGRUBER-BATCHO-Indolsynthese und anschließende Kondensation mit L-Serin hergestellt. Enzymatische Racematspaltung mit Acylase lieferte 6-Brom-L-tryptophan (**66**), das in vier weiteren Stufen in einer Ausbeute von 47,2% in das Hydroiodid (-)-**63**·HI überführt werden konnte. Beim basischen Freisetzen des Alkaloids **63**

trat vollständige Racemisierung auf. Obwohl bei der Darstellung der beiden Alkaloide **62** und **63** starke Racemisierung auftrat, konnte bei beiden eine im Gegensatz zu den Naturstoffen negative optische Restrotation gemessen werden. Somit sollten die Naturstoffe (+)-**62** und (+)-**63** (*R*)-Konfiguration besitzen.

Metabolismusstudien von Veratrumsäure (**81**) wurden am befruchteten Hühnerei ausgeführt. Dazu wurde das Xenobiotikum **81** in den Dottersack eines sechs Tage alten befruchteten Hühnereies inokuliert und nach weiteren fünf Tagen die Metaboliten in der Allantoisflüssigkeit untersucht. Nach Inokulation von Veratrumsäure (**81**) wurde durch GC- und GC-MS-Analyse festgestellt, dass **81** *para*-selektiv zu Vanillinsäure (**83**) demethyliert wird (Schema 65). Nach Inokulation von Protocatechusäure (**85**) konnte eine regioselektive Methylierung in Position 3 zu Vanillinsäure (**83**) nachgewiesen werden. Bei Inokulation von Vanillin- und Iovanillinsäure (**83**, **84**) konnten lediglich die Stammverbindungen detektiert werden.

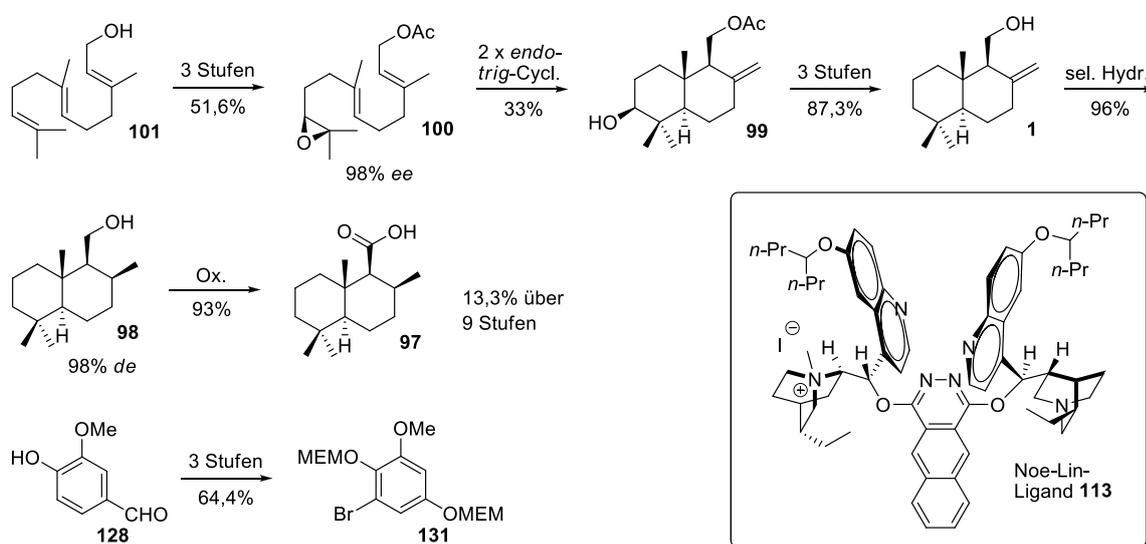


Schema 65. Biotransformation von Veratrumsäure (**81**) im befruchteten Hühnerei.

Durch HPLC und LC-HRMS Analyse wurden außerdem das Aminosäurekonjugat 3,3',4,4'-Tetramethoxy-L-ornithursäure (**86**) und dessen *O*-Desmethylderivat (**A**) gefunden. Durch MS²-Untersuchungen konnte zudem nachgewiesen werden, dass sich die Guajacoleinheit von **A** an der C-2''-Position befindet.

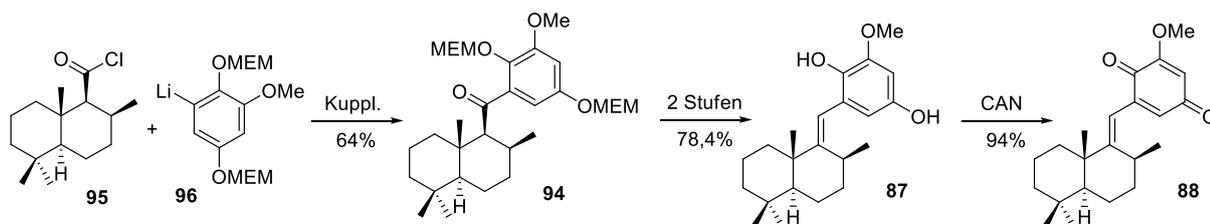
Das Hauptaugenmerk der Arbeit lag auf der stereoselektiven Totalsynthese verschiedener Sesquiterpenchinone und -hydrochinone. Bei der Darstellung von (+)-Deoxyspongiachinol (**87**) und (+)-Deoxyspongiachinon (**88**) wurde die Synthese (Schema 66) bewusst so gestaltet, dass drei weitere terpenoide Naturstoffe durchlaufen werden, die begehrte Aus-

gangsstoffe für die Synthese ähnlicher Meroterpene sind. Aus all-*trans*-Farnesol (**101**) wurde nach Acetylierung, regioselektiver Dihydroxylierung unter Verwendung von selbst hergestelltem NOE-LIN-Liganden **113** und anschließender Cyclisierung das (*S*)-Oxiran **100** mit einem *ee*-Wert von 98% in befriedigender Ausbeute erhalten. Dieses wurde mittels einer durch Ti(III)-katalysierten Cyclisierungskaskade in 3 β -Hydroxyalbicanylacetat (**99**) überführt. Nach BARTON-MCCOMBIE-Desoxygenierung und Methanolyse der Acetat-Schutzgruppe wurde (+)-Albicanol (**1**) in hervorragender Ausbeute erhalten. Anschließend wurde eine hochdiastereoselektive Hydrierung (*de* = 98%) mit (PPh₃)₃RuCl₂ zu (+)-Drimanol (**98**) erarbeitet, das anschließend in 93% Ausbeute direkt zur (+)-Drimansäure (**97**) oxidiert werden konnte.



Schema 66. Darstellung von (+)-Albicanol (**1**), (+)-Drimanol (**98**), (+)-Drimansäure (**97**) und Arylbaustein **131**.

Der benötigte Arylbaustein **131** wurde aus Vanillin (**128**) durch Bromierung, DAKIN-Oxidation und anschließender doppelter MEM-Schützung über drei Stufen in sehr guter Ausbeute dargestellt (Schema 66). (+)-Drimansäure (**97**) wurde quantitativ ins Säurechlorid **95** überführt und mit dem lithiierten Aren **96** umgesetzt, um zum (–)-Drimanophenon **94** zu gelangen (Schema 67).



Schema 67. Darstellung von (+)-Deoxyspongiachinol (**87**) und (+)-Deoxyspongiachinon (**88**).

Nach zahlreichen Untersuchungen ist es gelungen, **94** über zwei Stufen mit sehr guter Ausbeute in (+)-Deoxyspongiachinol (**87**) zu überführen. Anschließende CAN-Oxidation

lieferte (+)-Deoxyspongiachinon (**88**) als weiteren Naturstoff. Somit konnte (+)-Deoxyspongiachinon (**88**) mit einer Ausbeute von 47,2% aus (+)-Drimansäure (**97**) über fünf Stufen erhalten werden. Weiterhin wurde durch die erstmalige Totalsynthese von (+)-Deoxyspongiachinon (**87**) und (+)-Deoxyspongiachinon (**88**) die bis *dato* unbekannte Absolutkonfiguration beider Verbindungen zu 5*S*,8*S*,10*S* bestimmt.

Der AK GUNATILAKA gab an, Tauranin (**133**), 3-Oxotauranin (**134**), 3 α -Hydroxytauranin (**135**) und 14-Hydroxytauranin (**137**) aus dem Pilz *Phyllosticta spinarum* isoliert zu haben (Abbildung 18). Die ¹H-NMR-Daten von **135** zeigten aufgrund der Kopplungskonstanten von H-3, dass es sich um das 3 β -Epimer **136** handeln muss. Im Rahmen dieser Arbeit sollte ein stereoselektiver Zugang zu 3 β -Hydroxytauranin (**136**) gefunden werden, der die Oxidation der 3 β -Hydroxygruppe in einer späten Zwischenstufe zur Darstellung von 3-Oxotauranin (**134**) gewährleistet. Die NMR-Daten und die Drehwerte der synthetisierten Verbindungen **134** und **136** sollten mit denen der Naturstoffe verglichen werden, um deren korrekte Strukturen und Absolutkonfigurationen zu bestätigen oder zu revidieren.

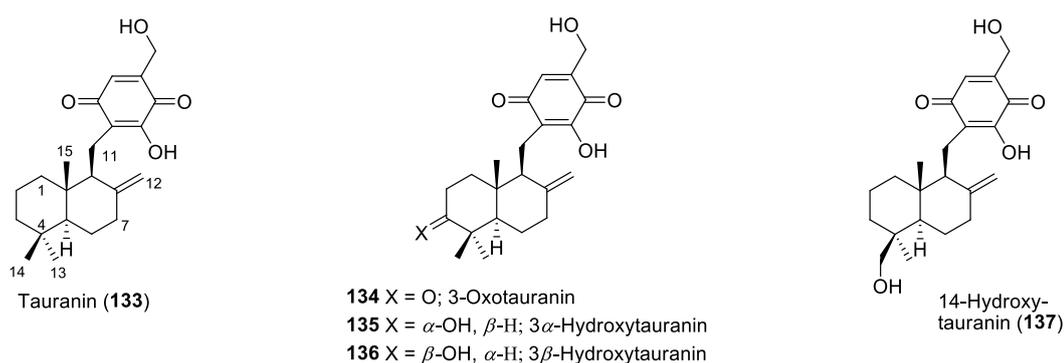
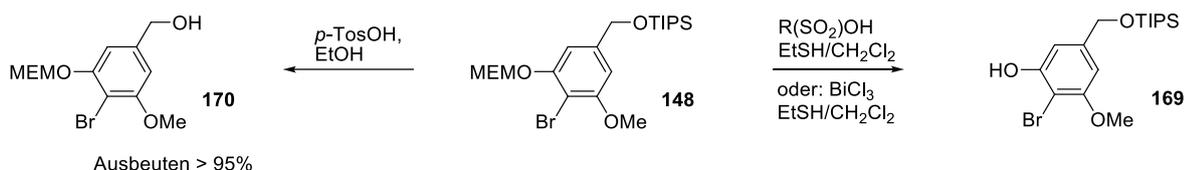


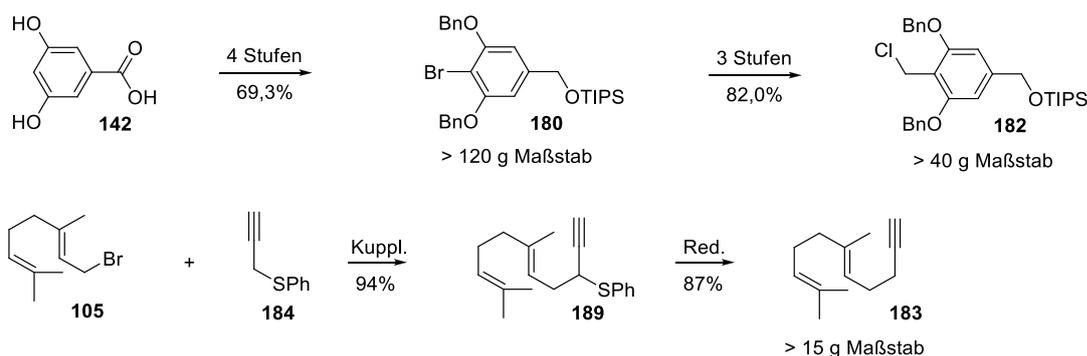
Abbildung 18. Die aus *Phyllosticta spinarum* isolierten Tauranine **133–135** und **137** neben 3 β -Hydroxytauranin (**136**).

Von den untersuchten Synthesen wird nur die für Sesquiterpenchinone **134** und **136** erfolgreiche vorgestellt. Allerdings ist an dieser Stelle erwähnenswert, dass im Zuge der Arbeiten interessante Beiträge zur Entschützung von acetalischen neben silylischen Schutzgruppen am Beispiel von Verbindung **148** geleistet wurden (Schema 68). Es wurde herausgefunden, dass mit BRØNSTED-Säuren in Anwesenheit von Sauerstoffnucleophilen selektiv die benzyliche TIPS-Schutzgruppe entfernt wird. Verwendet man im Gegensatz dazu Thiolnucleophile, wird die Selektivität komplett invertiert. Somit kann man mit Thiolnucleophilen sowohl unter BRØNSTED-sauren Bedingungen wie auch mit der für diesen Zweck neuen LEWIS-Säure BiCl₃ phenolische MEM-Gruppen neben der benzylichen TIPS-Schutzgruppe in hohen Ausbeuten entfernen. Dieses Verfahren sollte sich auch auf MEM-Alkylether übertragen lassen.



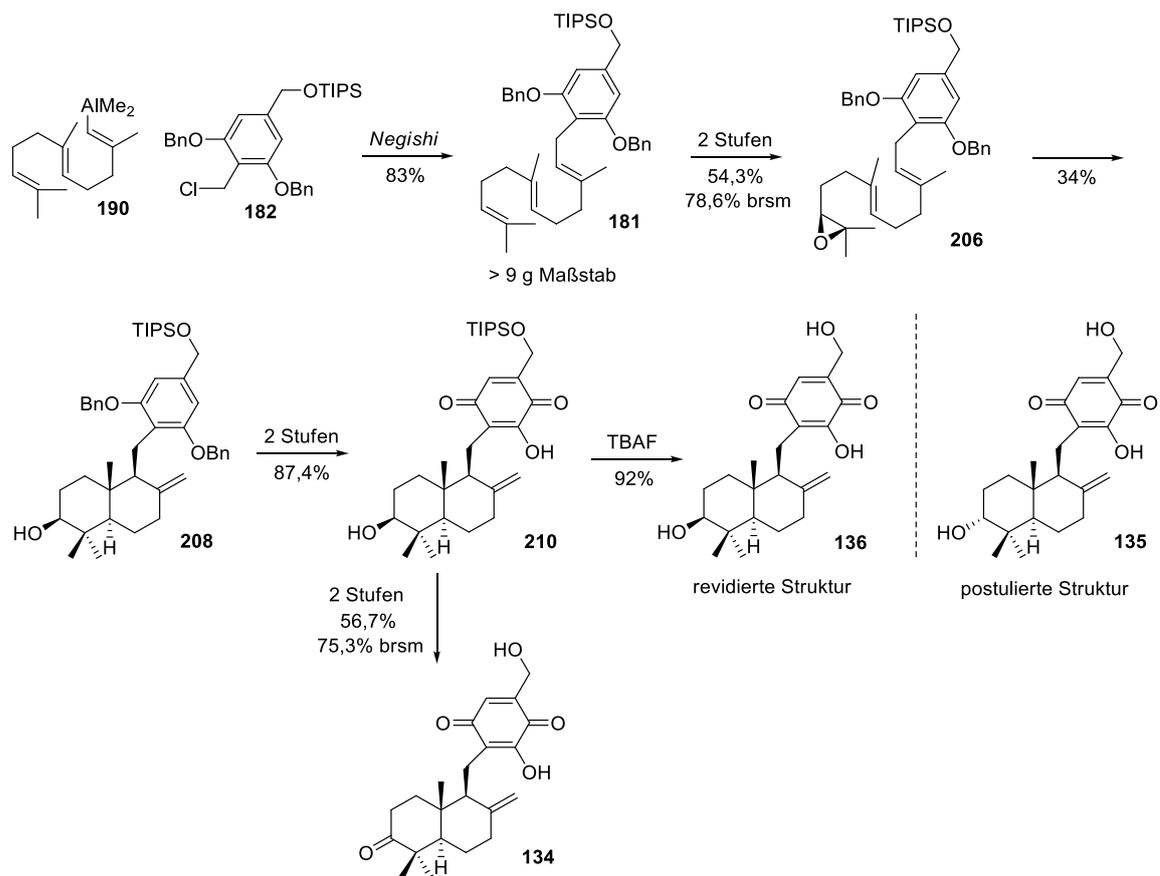
Schema 68. Erarbeitete Methoden zur selektiven TIPS- oder MEM-Entschützung am Aren **148**.

Der Schlüsselschritt bei der Synthese von 3-Oxotauranin (**134**) und 3 β -Hydroxytauranin (**136**) war eine NEGISHI-Kupplung zwischen einem Benzylchlorid und einem Vinylalan. Für die Synthese des benötigten Arylbausteins **182** wurde 3,5-Dihydroxybenzoesäure **142** über vier Stufen in einer hervorragenden Gesamtausbeute von 69,3% in das Arylbromid **180** überführt (Schema 69). Anschließende Lithiierung, Umsetzung mit DMF, Reduktion mit NaBH₄ und Chlorierung mit TMSCl lieferte das gewünschte Benzylchlorid **182**. Da alle Verbindungen durch Kristallisation gereinigt wurden und keine Chromatographie notwendig ist, kann die Synthese praktisch beliebig skaliert werden. Bei der Darstellung des benötigten Alkins **183** wurde ein neues praktikables Verfahren zur reduktiven Entschweflung des Phenylsulfids **189** im 100 mmol Maßstab entwickelt.



Schema 69. Darstellung des Benzylchlorids **182** und des Alkins **183**.

Das so dargestellte Alkin **183** wurde zum Alan **190** carboaluminiiert und konnte nach vielen Optimierungsversuchen im Zuge einer NEGISHI-Kupplung mit dem Benzylchlorid **182** in sehr guter Ausbeute zum Farnesylaren **181** umgesetzt werden (Schema 70). Nach Darstellung des Epoxids **206** wurde dieses diastereoselektiv Ti(III)-katalysiert zum 3 β -Hydroxyalbinylaren **208** cyclisiert. Selektive Benzylentschützung, Oxidation des Resorcins zum 2-Hydroxychinon und anschließende Desilylierung lieferte 3 β -Hydroxytauranin (**136**). Somit konnte 3 β -Hydroxytauranin (**136**) über sieben Stufen in einer Gesamtausbeute von 12,3% (17,8% brsm) ausgehend von dem Alkin **183** synthetisiert und die Struktur des Naturstoffes revidiert werden. Der für das Syntheseprodukt **136** gemessene Drehwert ist negativ und damit besitzt 3 β -Hydroxytauranin die mit den anderen Tauraninen übereinstimmende Absolutkonfiguration 3*S*,5*R*,9*S*,10*R*.



Schema 70. Darstellung von 3 β -Hydroxytauranin (**136**) und 3-Oxotauranin (**134**).

Selektive DMP-Oxidation der sekundären 3 β -Hydroxygruppe von **210** neben der enorm oxidationsempfindlichen 2-Hydroxychinon-Einheit lieferte nach Desilylierung den Naturstoff 3-Oxotauranin (**134**).



4 SUMMARY

The piperidine and pyridine alkaloids stenusine, 1,3-dehydrostenusine, cicindelone and 3-(2-methyl-1-butenyl)-pyridine are important antimicrobial and defense compounds in the pygidial glands of *Stenus* beetles (Figure 1). Stenusine and 3-(2-methyl-1-butenyl)-pyridine are mainly responsible for their unique skimming behaviour. The Δ^1 -piperidine **36** is a common biosynthetic precursor of all these alkaloids. (*S,E*)-**36** and with the (*S*)-enantiomer enriched (*R,S,Z*)-**36** should be stereoselectively synthesized to determine with GC on a chiral phase the occurrence of the four possible stereoisomers in several *Stenus* species. The cicindelone synthesis developed by T. MÜLLER and M. GÖHL was slightly modified for the preparation of (*S,E*)-**36**.

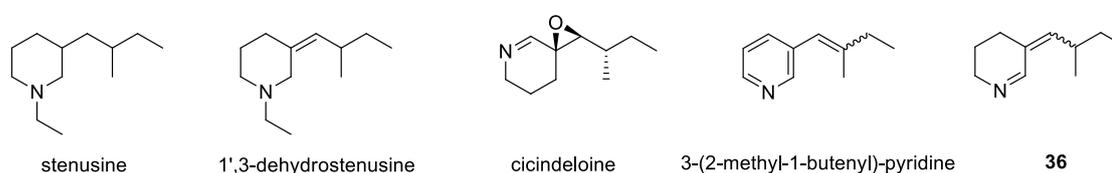
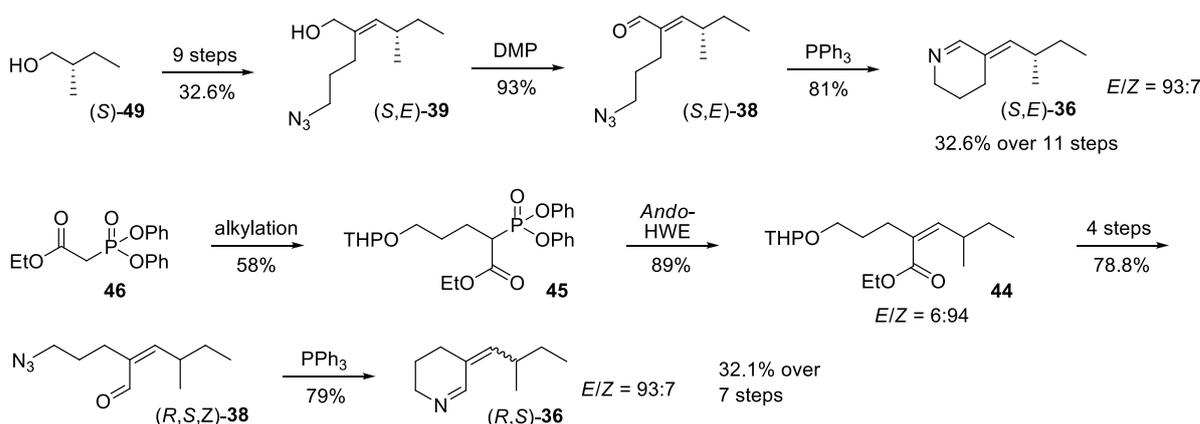


Figure 1. Alkaloids from the pygidial glands of *Stenus* beetle.

The allylic alcohol (*S,E*)-**39** was prepared from (*S*)-2-methylbutanol ((*S*)-**49**) over nine steps in an overall yield of 32.6% (Scheme 1). DMP-oxidation furnished the corresponding α,β -unsaturated aldehyde (*S,E*)-**38**, which was subjected to a PPh_3 -promoted STAUDINGER-aza-WITTIG cyclization to yield (*S,E*)-**36** with an (*E/Z*)-ratio of 93:7.

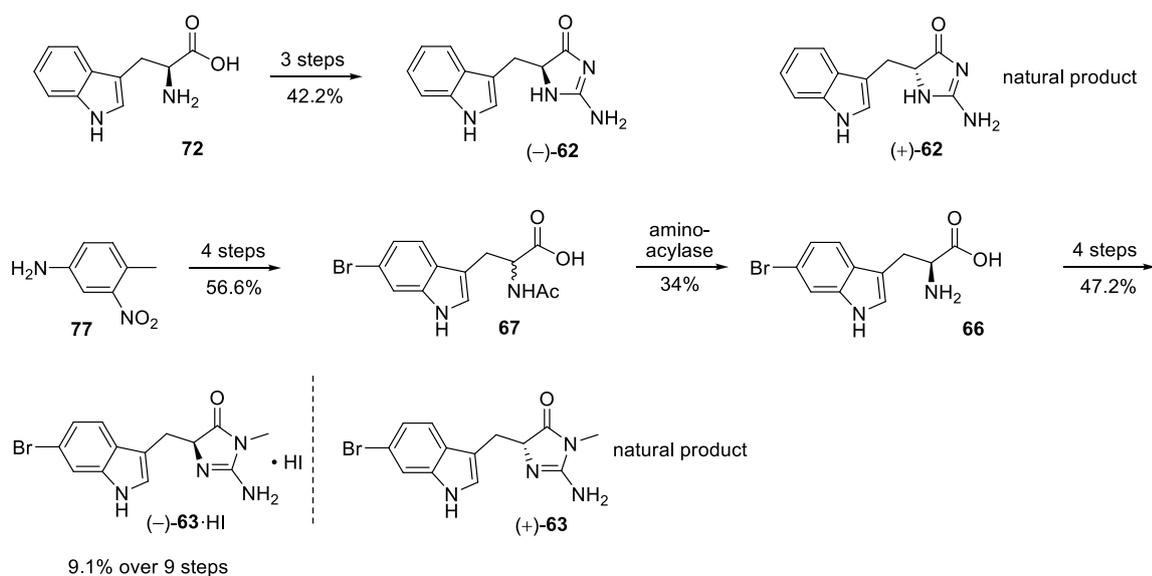


Scheme 1. Synthesis of (*S,E*)-**36** and investigations for the preparation of (*R,S,Z*)-**36**.

For the synthesis of (*R,S,Z*)-**36** the ANDO-ester **46** was alkylated with the corresponding alkyl bromide and converted to the acrylate (*R,S,Z*)-**44** with the ANDO-modification of the HWE-reaction in an (*E/Z*)-ratio of 6:94 (Scheme 1). The azide (*R,S,Z*)-**38** was prepared in four further steps with 78.8% yield. The STAUDINGER-aza-WITTIG cyclization of (*R,S,Z*)-**38** led to an unexpected high degree of double bond isomerization and resulted in the same (*E/Z*)-

ratio 93:7 as the cyclization of (*S,E*)-**38**. Since 7% of (*Z*)-**36** was formed by both cyclizations all four isomers were available for GC-measurements. Coinjection at a chiral GC-phase in combination with GC-MS showed that the pygidial glands extracts of *S. similis* and *S. cicindeloides* contain (*S,E*)-**36**. (*R,E*)-**36** was detected in the pygidial glands of *S. tarsalis*.

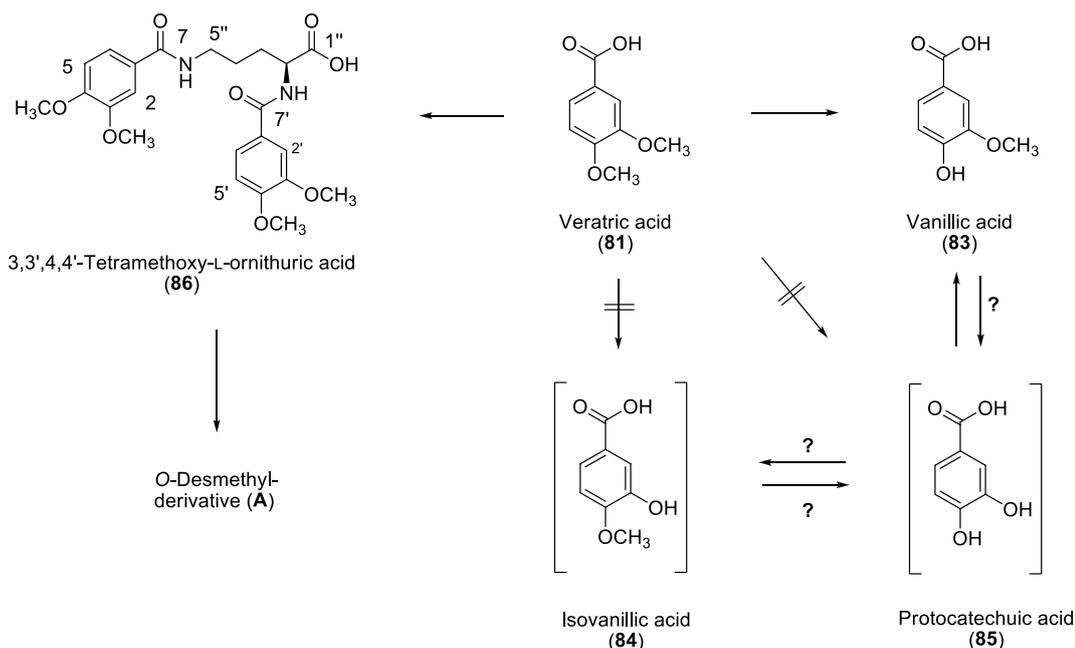
Another subproject was the stereoselective synthesis of the indole alkaloids **62** and **63** to determine their absolute configurations (Scheme 2). Both compounds have been isolated in the SEIFERT group from the sea anemone *Heteractis aurora* and belong to the group of aplysinopsines showing interesting pharmaceutical activities like MAO-inhibition, 5-HT_{2C}-agonism or nNOS-inhibition. The preparation of (*S*)-**62** with an optical rotation of $[\alpha]_D^{23} = -6.1$ (MeOH) was already described in the Ph. D. thesis of T. MÜLLER (Scheme 2). As the reported value seems too low a slightly modified procedure was used for the synthesis of (*S*)-**62** in this thesis and resulted in an optical rotation of $[\alpha]_D^{23} = -60.0$ (MeOH).



Scheme 2. Preparation of the indole alkaloids **62** and **63**·HI.

For the preparation of the brominated alkaloid (*S*)-**63** racemic *N*-acetyl-6-bromo-DL-tryptophan (**67**) was obtained by a LEIMGRUBER-BATCHO-indole synthesis and subsequent condensation with L-serine. Aminoacylase mediated enzymatic resolution of the racemate **67** resulted in 6-bromo-L-tryptophan (**66**) which was converted to the hydroiodide (-)-**63**·HI in four further steps with 47.2% yield. Basic liberation of the free alkaloid **63** resulted in complete racemization. Although racemization was a serious issue in the synthesis of the alkaloids **62** and **63**, residual negative optical rotations could be measured for both synthetic compounds in contrast to the positive rotations of the natural products. So both natural compounds (+)-**62** and (+)-**63** should possess (*R*)-configuration.

The metabolic pathway of veratric acid (**81**) was investigated in the fertilized hen's egg. This model is characterized by inoculating the xenobiotic **81** into the yolk sac of a fertilized egg on day 6 and identification of metabolites in the excretion medium (allantoic fluid) of the embryonic kidneys on day 11. Inoculation of veratric acid (**81**) led to selective *para*-demethylation to furnish vanillic acid (**83**) (Scheme 3). After inoculation of protocatechuic acid (**85**) an *ortho*-selective methylation yielded vanillic acid (**83**). With inoculation of vanillic and isovanillic acid (**83**, **84**) only the parent compounds could be detected.

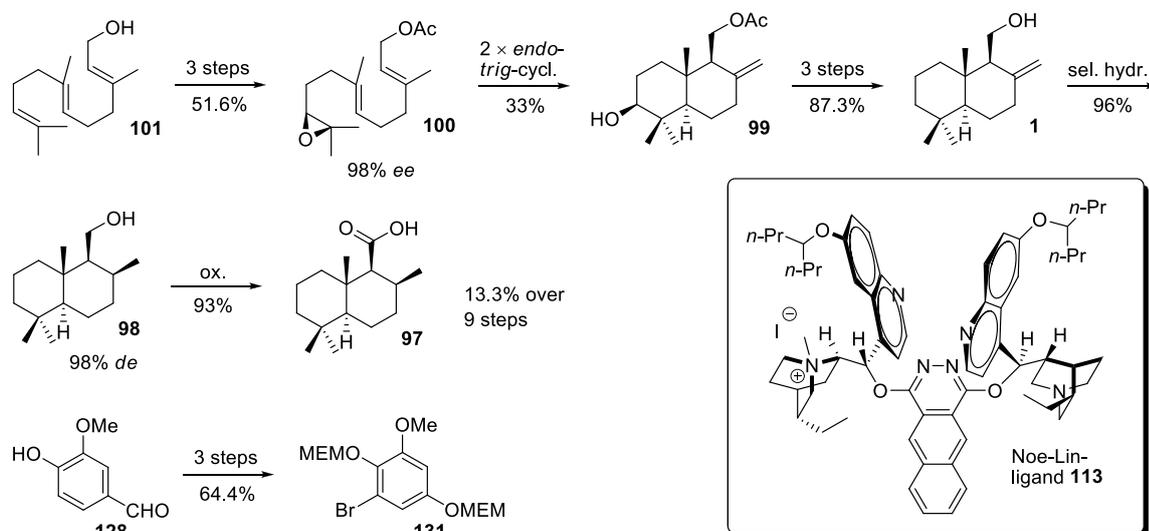


Scheme 3. Biotransformation of veratric acid (**81**) in the fertilized hen's egg.

The amino acid conjugate 3,3',4,4'-tetramethoxy-L-ornithuric acid (**86**) and its *O*-desmethyl-derivative (**A**) was found via HPLC and LC-HRMS analysis. MS² investigations revealed that the guaiacol moiety is located at position C-2'' (Scheme 3).

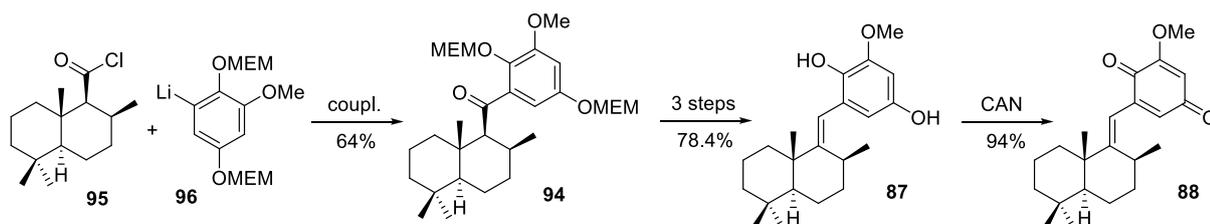
The main focus of this thesis is the enantio- and diastereoselective synthesis of various sesquiterpene quinones and –hydroquinones. The synthesis of (+)-deoxyspongiaquinol (**87**) and (+)-deoxyspongiaquinone (**88**) was intentionally designed to entrain three further natural terpenes (Scheme 4), which are precious building blocks for the synthesis of other interesting meroterpenes. Starting with all-*trans*-farnesol (**101**) acetylation, regioselective dihydroxylation with self-prepared NOE-LIN-ligand **113** and subsequent cyclization led to (*S*)-oxirane **100** in sufficient yield with an *ee*-value of 98% (Scheme 4). This compound was subjected to a Ti(III)-promoted bioinspired cyclization cascade to yield 3 β -hydroxyalbicanylacetate (**99**). BARTON-MCCOMBIE deoxygenation followed by methanolic cleavage of the acetate moiety furnished (+)-albicanol (**1**) in excellent yield. Subsequently, a highly diastereoselective (*de* = 98%) hydrogenation protocol utilizing (PPh₃)₃RuCl₂ to yield (+)-drimanol (**98**) was

developed. This primary alcohol was directly oxidized to (+)-drimanic acid (**97**) with 93% yield.



Scheme 4. Preparation of (+)-albicanol (**1**), (+)-drimanol (**98**), (+)-drimanic acid (**97**) and the arene **131**.

The necessary aryl building block **131** was prepared from vanillin (**128**) via regioselective bromination, DAKIN-oxidation and MEM-protection over three steps with very good yield. (+)-Drimanic acid (**97**) was quantitatively converted to the corresponding acid chloride **95** and reaction with the aryllithium compound **96**, derived from aryl bromide **131**, resulted in (-)-drimanophenone **94** (Scheme 5). After numerous efforts the phenone **94** could be transformed to (+)-deoxyspongiaquinol (**87**) in three steps with excellent yield. CAN-oxidation of **87** provided (+)-deoxyspongiaquinone (**88**) as a further natural product.



Scheme 5. Preparation of (+)-deoxyspongiaquinol (**87**) and (+)-deoxyspongiaquinone (**88**).

Hence, (+)-deoxyspongiaquinone (**88**) could be synthesized over five steps in an overall yield of 47.2% starting from drimanic acid (**97**). In this way the absolute configuration of both natural products **87** and **88** could be established as 5*S*,8*S*,10*S*.

The group of GUNATILAKA claimed to have isolated tauranin (**133**), 3-oxotauranin (**134**), 3 α -hydroxytauranin (**135**), and 14-hydroxytauranin (**137**) from *Phyllostigta spinarum*, a fungal strain endophytic in *Platyclusus orientalis* of the Sonoran Desert (Figure 2). However, the ¹H NMR spectrum of **135** showed coupling constants of H-3, which are in agreement with the structure of 3 β -hydroxytauranin (**136**). A straightforward stereoselective approach to 3 β -

hydroxytauranin (**136**), allowing a late stage oxidation to 3-oxotauranin (**134**), should be developed. The NMR data and optical rotations of compounds **134** and **136** should be compared with those of the natural products to confirm or revise their actual structures and absolute configurations.

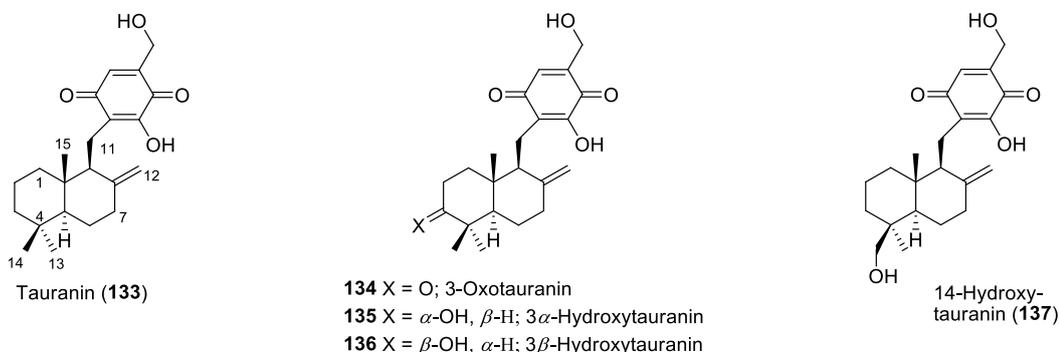
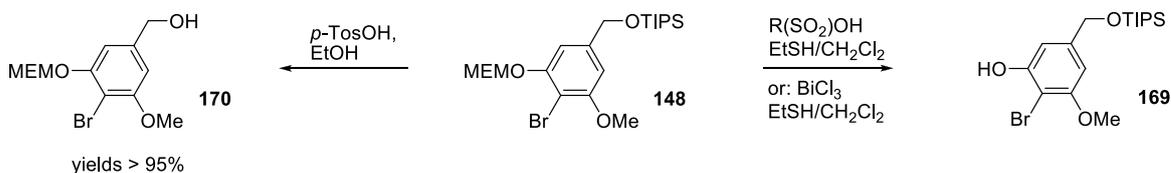


Figure 2. The tauranins **133–135** and **137** isolated from *Phyllostigta spinarum* besides 3 β -hydroxytauranin (**136**).

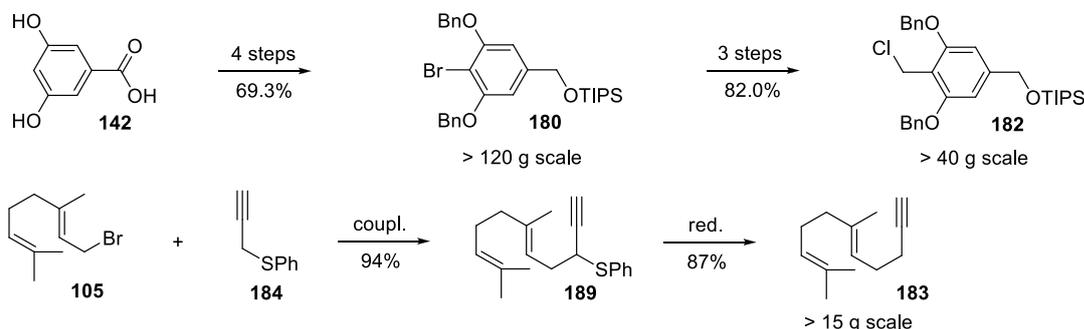
From the investigated approaches only the successful synthesis of the sesquiterpene quinones **134** and **136** is reported. Nevertheless, it is worthy to expose interesting results in the selective cleavage of acetalic besides silyl protecting groups. The benzylic TIPS group of **148** was selectively removed in a protic environment containing an oxygen nucleophile like EtOH to furnish **170** (Scheme 6). The use of thiol nucleophiles like EtSH completely inverts the selectivity and yielded **169**. Consequently, it is possible to remove the acetalic MEM protection group in the presence of a benzylic TIPS ether using BRØNSTED-acidic conditions in the presence of a thiol nucleophile. The LEWIS-acid BiCl₃, a new reagent for this purpose, in EtSH/CH₂Cl₂ can also be used to remove the MEM group with almost quantitative yields. This procedure should also be applicable for alkyl MEM ethers.



Scheme 6. Selective removal of either TIPS or MEM protecting group of arene **148**.

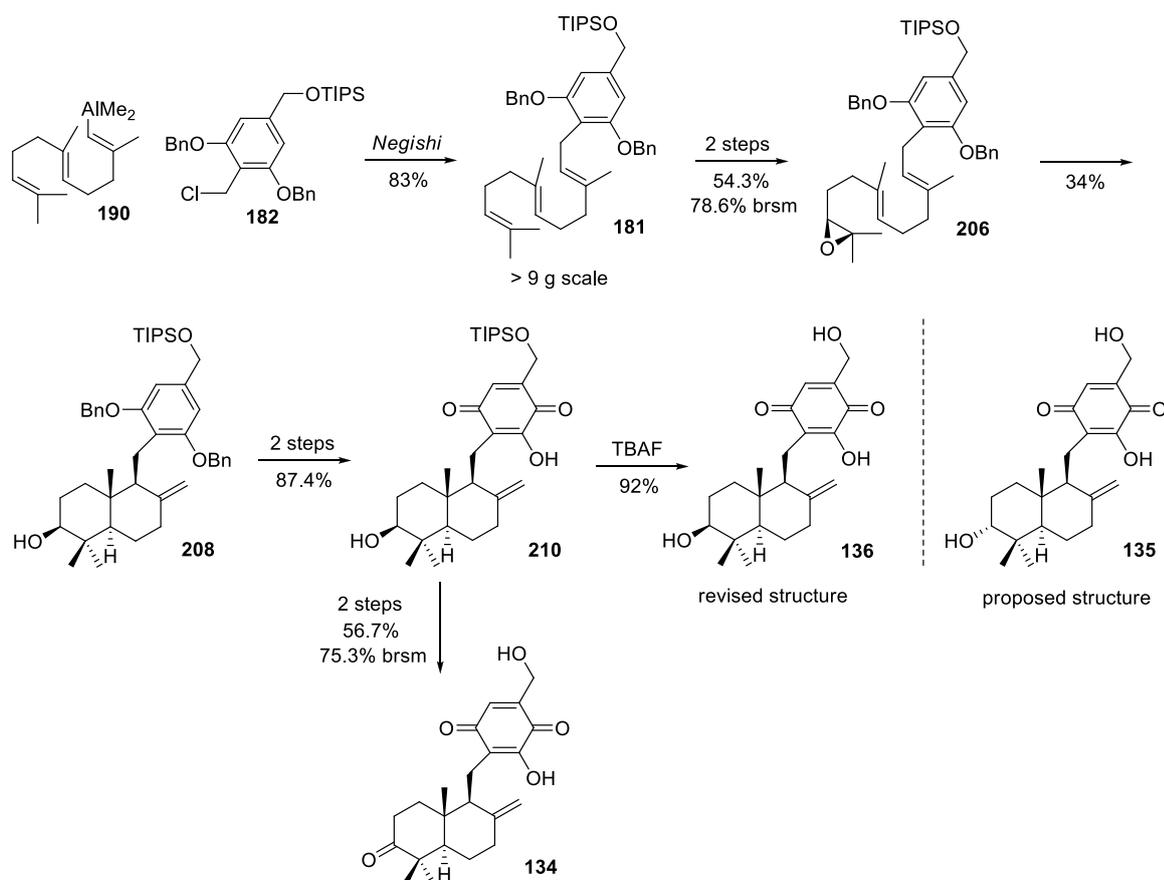
The key step for the synthesis of the tauranines **134** and **136** is a NEGISHI coupling of a vinylalane with a benzyl chloride. For the synthesis of the benzyl chloride **182** cheap 3,5-dihydroxybenzoic acid (**142**) was converted to the desired aryl bromide **180** in four steps and 69.3% overall yield (Scheme 7). Subsequent lithiation, electrophilic scavenging with DMF, reduction by NaBH₄ and chlorination with TMSCl yielded the desired benzyl chloride **182** in 82.0% over three steps. As the whole synthesis of the arene **182** relies on crystallization and all reagents are cheap, it is highly scalable and multi-gram quantities can easily be produced.

Moreover a new, convenient protocol for the reductive desulfurization of **189** with lithium dust and a catalytic amount of naphthalene on a 100 mmol scale has been established.



Scheme 7. Preparation of the benzyl chloride **182** and the the alkyne **183**.

The obtained alkyne **183** was carboaluminated and after many optimization experiments the resulting alane **190** could be coupled with the benzyl chloride **182** in a NEGISHI fashion to furnish the farnesylarene **181** with high yield (Scheme 8). This compound was converted to the (*S*)-oxirane **206**, which was subjected to a diastereoselective Ti(III)-mediated cyclization cascade yielding the 3 β -hydroxyalbicanylarene **208**.



Scheme 8. Preparation of 3 β -hydroxytauranin (**136**) and 3-oxotauranin (**134**).

Selective debenzylation, oxidation of the resulting resorcine to 2-hydroxyquinone **210**, and subsequent desilylation gave 3 β -hydroxytauranin (**136**). Consequently, 3 β -hydroxytauranin

(**136**) was prepared from the alkyne **183** and the proposed structure of the natural product could be revised. The sign of the optical rotation of the synthesized compound **136** is negative and in this way, the absolute configuration of 3 β -hydroxytauranin is 3*S*,5*R*,9*S*,10*R*, which is in agreement with that of the other tauranins. Selective DMP-oxidation of the secondary 3 β -hydroxy group of **210** besides the oxidation labile 2-hydroxyquinone moiety followed by desilylation provided 3-oxotauranin (**134**).



5 LITERATURVERZEICHNIS

- 1 W. Meissner, *J. Chem. Phys.* **1819**, *25*, 379–381.
- 2 a) R. J. Huxtable, S. K. W. Schwarz, *Mol. Interv.* **2001**, 189–191; b) F. W. A. Sertürner, *Ann. Phys.* **1817**, *55*, 56–89.
- 3 S. Streller, K. Roth, *Chem. Unserer Zeit* **2013**, *47*, 248–268.
- 4 K. Roth, *Chem. Unserer Zeit* **2011**, *45*, 202–218.
- 5 a) M. H. Aprison in: *Glycine Neurotransmission*, O. P. Otterson, J. Mathisen (Ed.), Wiley VCH, New York **1990**, p. 1–23; b) M. Cascio, *J. Biol. Chem.* **2004**, *279*, 19383–19386; c) H. Betz, B. Laube, *J. Neurochem.* **2006**, *97*, 1600–1610; d) J. W. Lynch, *Neuropharmacology* **2009**, *56*, 303–309.
- 6 a) P. J. Pelletier, J. B. Caventou, *Ann. Chim. Phys.* **1818**, *8*, 323; b) P. J. Pelletier, J. B. Caventou, *Ann. Chim. Phys.* **1819**, *10*, 142.
- 7 a) L. H. Briggs, H. T. Openshaw, R. Robinson, *J. Chem. Soc.* **1946**, 903–908; b) L. H. Briggs, H. T. Openshaw, R. Robinson, *J. Chem. Soc.* **1946**, 910–912; c) R. Robinson, *Experientia* **1946**, *2*, 28–29; d) H. T. Openshaw, R. Robinson, *Nature* **1946**, *157*, 438–44.
- 8 a) R. B. Woodward, W. J. Brehm, A. L. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 2250; b) R. B. Woodward, W. J. Brehm, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 2107–2115.
- 9 a) R. B. Woodward, M. P. Cava, W. D. Ollis, A. Hunger, H. U. Daeniker, K. Schenker, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 4749–4751; b) R. B. Woodward, M. P. Cava, W. D. Ollis, A. Hunger, H. U. Daeniker, K. Schenker, *Tetrahedron* **1963**, *19*, 247–288.
- 10 Übersichtsartikel: a) U. Beifuss, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1204–1209; b) J. Bonjoch, D. Solé, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3455–3482; c) J. S. Cannon, L. E. Overman, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 4362–4386.
- 11 a) J. Zezula, T. Hudlicky, *Synlett* **2005**, 388–405; b) N. Chida, *Top. Curr. Chem.* **2011**, *299*, 1–28.
- 12 a) D. Starling, *J. Cell Sci.* **1976**, *20*, 79–89; b) P. G. Goppi, C. Broglia, F. Merli, M. Dell'Olivo, C. Stelitano, E. Iannitto, M. Federico, R. Bertè; D. Luisi, S. Molica, C. Cavalli, L. Dezza, E. Ascari, *Cancer* **2003**, *98*, 2393–2401.
- 13 M. Hesse, *Alkaloide - Fluch oder Segen der Natur?*, VHCA, Zürich, Wiley-VCH, Weinheim **2000**.
- 14 a) E. Leete, J. O. Olson, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 5472–5477. b) E. Leete, J. C. Lechleiter, R. A. Carver, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 3779–3782.
- 15 P. Drosky, H.-U. Siehl, K.-P. Zeller, J. Sieler, S. Berger, D. Sicker, *Chem. Unserer Zeit* **2015**, *49*, 114–122.
- 16 J. Appun, H.-U. Siehl, K.-P. Zeller, K. Steinke, S. Berger, D. Sicker, *Chem. Unserer Zeit* **2014**, *48*, 36–44.
- 17 E. G. Müller, H. C. Schröder, *Biol. Unserer Zeit* **1997**, *27*, 389–398.
- 18 a) I. S. Marcos, A. Conde, R. F. Moro, P. Basabe, D. Diez, J. G. Urones, *Mini-Rev. Org. Chem.* **2010**, *7*, 230–254; b) M. Gordaliza, *Mar. Drugs* **2010**, *8*, 2849–2870.
- 19 a) A. E. Wright, S. A. Rueth, S. Cross, *J. Nat. Prod.* **1991**, *54*, 1108–1111; b) M. T. Hamann, P. J. Scheuer, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5671–5672.
- 20 S. Hirsch, A. Rudi, Y. Kashman, Y. Loya, *J. Nat. Prod.* **1991**, *54*, 92–97.
- 21 B. W. Sullivan, D. J. Faulkner, G. K. Matsumoto, H. Cun-heng, J. Clardy, *J. Org. Chem.* **1988**, *51*, 4568–4573.
- 22 M. L. Kondracki, D. Davoust, M. Guyot, *J. Chem. Res.* **1989**, 74–75.

- 23 P. Proksch, *Dtsch. Apoth. Ztg.* **1994**, *134* (51/52), 19–20, 23–27, 30–34.
- 24 a) L. Minale, R. Riccio, G. Sodano, *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 3401–3404; b) S. de Rosa, L. Minale, R. Riccio, G. Sodano, *J. Chem Soc. Perkin Trans. I* **1976**, 1408–1414.
- 25 a) R. T. Luibrand, T. R. Erdman, J. J. Vollmer, P. J. Scheuer, J. Finer, J. Clardy, *Tetrahedron* **1979**, *35*, 609–612; b) M.-L. Kondracki, M. Guyot, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 1995–2004.
- 26 S. Loya, R. Tal, Y. Kashman, A. Hizi, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **1990**, *34*, 2009–2012.
- 27 M.-L. Bourjuet-Kondracki, A. Longeon, R. Morel, M. Guyot, *Int. J. Immunopharmac.* **1991**, *13*, 393–399.
- 28 H. S. Radeke, C. A. Digitis, S. D. Brunner, H. L. Snapper, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2823–2831.
- 29 J. C. Swersey, C. R. Barrows, C. M. Ireland, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6687–6690.
- 30 R. J. Capon, D. R. Groves, S. Urban, R. G. Watson, *Aust. J. Chem.* **1993**, *46*, 1245–1253.
- 31 R. Kazlauskas, P. T. Murphy, R. G. Warren, R. J. Wells, J. F. Blount, *Aust. J. Chem.* **1978**, *31*, 2685–2697.
- 32 A. Bernet, J. Schröder, K. Seifert, *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 2009–2020
- 33 T. Laube, A. Bernet, H.-M. Dahse, I. D. Jacobsen, K. Seifert, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 1422–1427.
- 34 S. Ishii, M. Fujii, H. Akita, *Chem. Pharm. Bull.* **2009**, *57*, 1103–1106.
- 35 J. Schröder, C. Magg, K. Seifert, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5469–5473.
- 36 M. Fujii, S. Ishii, R. Saito, H. Akita, *J. Mol. Cat. B: Enzymatic* **2009**, *59*, 254–260.
- 37 S. B. Singh, D. L. Zink, M. Williams, J. D. Polishook, M. Sanchez, K. C. Silverman, R. B. Lingham, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 2071–2076.
- 38 K. Iwasaki, M. Nakatani, M. Inoue, T. Katoh, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7937–7940.
- 39 A. S. Kende, W.-P. Deng, M. Zhong, X.-C. Guo, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1785–1788.
- 40 a) A. B. Smith III, R. Mewshaw, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3685–3689; b) D. N. Kirk, V. Petrow, *J. Chem. Soc.* **1962**, 1091–1096; c) T. Shimizu, S. Hiranuma, S. Hayashibe, H. Yoshioka, *Synlett* **1991**, 833–835; d) K. Yusui, K. Kawada, K. Kagawa, K. Tokura, K. Kitadokoro, Y. Ikenishi, *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, *41*, 1698–1707.
- 41 a) B. E. Roggo, F. Petersen, M. Sills, J. L. Roesel, T. Moerker, H. H. Peter, *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 13–19; b) B. E. Roggo, P. Hug, S. Moss, A. Stämpfli, H.-P. Kriemler, H. H. Peter, *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 374–379.
- 42 G. Billard, C. Bruyant, *C. R. Acad. Sci. Soc. Biol.* **1905**, *59*, 102–103.
- 43 H. Schildknecht, *Angew. Chem.* **1976**, *88*, 235–272.
- 44 I. Lusebrink, D. Burkhardt, T. Gedig, K. Dettner, A. Mosandl, K. Seifert, *Naturwissenschaften* **2007**, *94*, 143–147.
- 45 A. Schierling, Doktorarbeit, Universität Bayreuth **2013**.
- 46 A. Schierling, M. Schott, K. Dettner, K. Seifert, *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 2231–2234.
- 47 T. Müller, M. Göhl, I. Lusebrink, K. Dettner, K. Seifert, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2323–2330.
- 48 a) I. Lusebrink, Doktorarbeit, Universität Bayreuth **2007**; b) I. Lusebrink, K. Dettner, A. Schierling, T. Müller, C. Daolio, B. Schneider, J. Schmidt, K. Seifert, *Z. Naturforsch.* **2009**, *64c*, 271–278.
- 49 I. Lusebrink, K. Dettner, K. Seifert, *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 743–745.
- 50 A. Schierling, K. Dettner, J. Schmidt, K. Seifert, *Naturwissenschaften* **2012**, *99*, 665–669.
- 51 G. J. Gordon, Doktorarbeit, Universität Bayreuth **2004**.
- 52 P. L. Anelli, F. Montanri, S. Quici, *Org. Synth.* **1990**, *69*, 212–219.
- 53 B. M. Trost, G. D. Probst, A. Schoop, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9228–9236.

- 54 J. K. Stille, B. L. Groh, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 813–817.
- 55 S. Gemma, E. Gabellieri, S. Coccone, F. Martí, O. Tagliatalata-Scafati, E. Novellino, G. Campiani, S. Butini, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2333–2340.
- 56 a) E. J. Corey, A. Venkateswarlu, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190–6191; b) P. Bury, G. Hareau, P. Kocienski, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 8793–8808.
- 57 M. Tokumasu, H. Ando, Y. Hiraga, S. Kojima, K. Ohkata, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 489–496.
- 58 S. G. Alvarez, M. T. Alvarez, *Synthesis* **1997**, 413–414.
- 59 R. F. Newton, D. P. Reynolds, M. A. Finch, D. R. Kelly, S. M. Roberts, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3981–3982.
- 60 a) D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155–4156; b) S. M. Ceccarelli, U. Piarulli, C. Gennari, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8531–8542.
- 61 a) P. H. Lambert, M. Vaultier, R. Carrié, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 1224–1225; b) D. R. Williams, D. L. Brown, J. W. Benbow, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1923–1925; c) F. Palacios, C. Alonso, D. Aparicio, G. Rubiales, J. de los Santos, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 523–575.
- 62 S. Kang, W. Kim, B. Moon, *Synthesis* **1985**, 1161–1162.
- 63 C. Bürgi, G. Liu, P. Rüedi, *Helv. Chim. Acta.* **1993**, *76*, 1901–1915.
- 64 T. Olpp, R. Brückner, *Synthesis* **2004**, 2135–2152.
- 65 R. Yefidoff, A. Albeck, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8093–8102.
- 66 a) K. Ando, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1934–1939; b) K. Ando, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8406–8408.
- 67 P. E. Sonnet, *Synth. Comm.* **1976**, *6*, 21–26.
- 68 a) E. F. V. Scriven, K. Turnbull, *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 297–368; b) D. Amantini, F. Fringuelli, F. Pizza, L. Vaccaro, *Org. Prep. Proc. Int.* **2002**, *34*, 109–147; c) S. Bräse, C. Gil, K. Knepper, V. Zimmermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5188–5240.
- 69 a) E. J. Corey, K. C. Nicolaou, R. D. Balanson, Y. Machida, *Synthesis* **1975**, 590–591; b) G. Kunesch, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5211–5214; c) P. S. Baran, A. L. Zografos, D. P. O'Malley, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3726–3727.
- 70 a) D. N. Kirk, M. A. Wilson, *J. Chem. Soc. C* **1971**, 414–424; b) E. Meinjohanns, M. Meldal, A. Schleyer, H. Paulsen, K. Bock, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 985–993; c) A. Miermont, H. Barnhill, E. Strable, X. Lu, K. A. Wall, Q. Wang, M. G. Finn, X. Huang, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 4939–4947.
- 71 a) H. H. Wasserman, R. K. Brunner, J. D. Buynak, C. G. Carter, T. Oku, R. P. Robinson, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 519–521; b) L. Ötvös, J. Béres, G. Sági, I. Tömösközi, L. Gruber, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6381–6384.
- 72 a) S. N. Maiti, M. P. Singh, R. G. Micetich, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1423–1424; b) D. A. Evans, J. A. Ellman, K. M. DeVries, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8912–8914.
- 73 R. Kazlauskas, P. T. Murphy, R. J. Quinn, R. J. Wells, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 61–64.
- 74 D. Bialonska, J. K. Zjawiony, *Mar. Drugs* **2009**, *7*, 166–183.
- 75 N. L. Segraves, P. Crews, *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 1484–1488.
- 76 a) K. H. Hollenbeak, F. J. Schmitz, *Lloydia* **1977**, *40*, 479–481; b) K. Kondo, J. Nishi, M. Ishibashi, J. Kobayashi, *J. Nat. Prod.* **1994**, *57*, 1008–1011.
- 77 N. Fusetani, M. Asano, S. Matsunaga, K. Hashimoto, *Comp. Biochem. Physiol.* **1986**, *85B*, 845–846.

- 78 M. Murata, K. Miyagawa-Kohshima, K. Nakanishi, Y. Naya, *Science* **1986**, *234*, 585–587.
- 79 K. Lewellyna, D. Bialonskaa, N. D. Chaurasiyac, B. L. Tekwanic, J. K. Zjawiony, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 4926–4929.
- 80 a) A. A. Tymiak, K. L. Rinehart Jr., G. J. Bakus, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 1039–1047; b) J.-F. Hu, J. A. Schetz, M. Kelly, J.-N. Peng, K. K. H. Ang, H. Flotow, C. Y. Leong, S. B. Ng, A. D. Buss, S. P. Wilkins, M. T. Hamann, *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 476–480; c) A. J. Kochanowska, K. V. Rao, S. Childress, A. El-Alfy, R. R. Matsumoto, M. Kelly, G. S. Stewart, K. J. Sufka, M. T. Hamann, *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 186–189.
- 81 J. E. Leysen, *Curr. Drug Targets-CNS Neurol. Disord.* **2004**, *3*, 11–26.
- 82 S. Rosenzweig-Lipson, J. Zhang, H. Mazandarani, B. L. Harrison, A. Sabb, J. Sabalski, G. Stack, G. Welmaker, J. E. Barrett, J. Dunlop, *Brain Res.* **2006**, *1073–1074*, 240–251.
- 83 D. F. Cummings, D. C. Canseco, P. Sheth, J. E. Johnson, J. A. Schetz, *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 4783–4792.
- 84 a) K. M. Taylor, J. A. Baird-Lambert, P. A. Davis, I. Spence, *Fed. Proc.* **1981**, *40*, 15–20; b) J. Baird-Lambert, P. A. Davis, K. M. Taylor, *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* **1982**, *9*, 203–212; c) K. M. Wells, P. T. Murphy, US Patent 4195179, **1980**.
- 85 P. Djura, D. J. Faulkner, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 735–737.
- 86 a) J. T. Baker, R. J. Wells, in: *Natural Products as Medical Agents*, J. L. Beal, E. Reinhard (Ed.), *Hippokrates Verlag*, Stuttgart **1982**, p. 281–318; b) J. T. Baker, in: *Natural Products and Drug Development*, P. Krogsgaard-Larsen, S. Christensen, H. Kofod (Ed.), *Munksgaard International Publishers Ltd.*, Copenhagen **1984**, p. 145–163.
- 87 G. W. Gribble, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 1045–1075.
- 88 T. Müller, Doktorarbeit, Universität Bayreuth **2011**.
- 89 Y. Konda-Yamada, C. Okada, K. Yoshida, Y. Umeda, S. Arima, N. Sato, T. Kai, H. Takayanagi, Y. Harigaya, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7851–7861.
- 90 S. Weiss, H. Krommer, *Angew. Chem.* **1974**, *86*, 590.
- 91 a) C.-H. Kwon, M. T. Iqbal, J. N. D. Wurpel, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 1845–1849; b) Z.-Y. Sun, C.-H. Kwon, J. N. D. Wurpel, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 2841–2845.
- 92 K. L. Rinehart Jr., J. Kobayashi, G. C. Harbour, J. Gilmore, M. Mascal, T. G. Holt, L. S. Shield, F. Lafargue, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3378–3387.
- 93 M. P. Moyer, J. F. Shiurba, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5106–5110.
- 94 G. Blaser, J. M. Sanderson, A. S. Batsanov, J. A. K. Howard, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2795–2798.
- 95 K.-X. Xu, Y.-B. He, H.-J. Qin, G.-Y. Qing, S.-Y. Liu, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3042–3048.
- 96 D. M. Shendage, R. Fröhlich, G. Haufe, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3675–3678.
- 97 G. L. Stahl, R. Walter, C. W. Smith, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2285–2286.
- 98 R. S. Lott, V. S. Chauhan, C. H. Stammer, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1979**, 495–496.
- 99 a) R. Frank, M. Schutkowski, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 2509–2510; b) H. Miel, S. Rault, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7865–7866.
- 100 G. L. Kenyon, G. L. Rowley, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 5552–5560.
- 101 a) S. Coecke, H. Ahr, B. J. Blaauboer *et al.*, *Altern. Lab. Anim.* **2006**, *34*, 49–84. b) P. Fasinu, P. J. Bouic, B. Rosenkranz, *Curr. Drug Metab.* **2012**, *13*, 215–224.

- 102 M. D. Tingle, N. A. Helsby, *Environ. Toxicol. Pharmacol.* **2006**, *21*, 184–190.
- 103 a) G. N. Wheeler, A. W. Brändli, *Dev. Dyn.* **2009**, *238*, 1287–1308; b) R. Seabra, N. Bhogal, *In Vivo* **2010**, *24*, 457–462; c) M. W. Hung, Z. J. Zhang, S. Li, B. Lei, S. Yuan, G. Z. Cui, H. P. Man, K. Chan, S. M. Lee, *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* **2012**, doi:10.1155/2012/605303.
- 104 A. Knight, *ALTEX* **2008** *25*, 213–231.
- 105 W. M. S. Russel, R. L. Burch, *The principles of humane experimental technique*, Methuen, London **1959**.
- 106 a) L. Kiep, H. Bekemeier, *Pharmazie* **1986**, *41*, 868–872; b) L. Kiep, *ALTEX* **2005**, *22*, 135–141.
- 107 M. Neugebauer, *Pharmazie* **1995**, *50*, 201–206.
- 108 L. Kiep, J. Burkhardt, K. Seifert, *Arzneimittelforschung* **2008**, *58*, 469–474.
- 109 M. Neugebauer, Habilitationsschrift, Universität Bonn **1997**.
- 110 Q.-G. Dong, J.-K. Gu, D.-F. Zhong, J. P. Fawcett, H. Zhou, *Acta Pharmacol. Sin.* **2003**, *24*, 576–580.
- 111 B. Clement, C. Mladek, *Pharmazie* **1995**, *50*, 207–210.
- 112 U. Wehking-Bröker, Doktorarbeit, Universität Osnabrück **2000**.
- 113 L. Kiep, S. Maderner, K. Seifert, *Pharmazie* **2002**, *57*, 829–833.
- 114 T. Carro, Doktorarbeit, University of Delaware **2007**.
- 115 R. K. Devarakonda, N. Narasaiah, J. Vidyasagar. *Metabolism of metronidazole in early stages of chick embryo. A novel model for human metabolism*. World Conference on Magic Bullets. Celebrating Paul Ehrlich's 150th Birthday, Nürnberg **2004** Germany. <http://ehrlich2004.org>.
- 116 J. C. Wessel, M. Matyja, M. Neugebauer, H. Kiefer, T. Daldrup, F. A. Tarbah, H. Weber, *Eur. J. Pharm. Sci.* **2006**, *28*, 15–25.
- 117 B. Clement, C. Mladek, *Pharmazie* **1996**, *51*, 882–885.
- 118 S. Urban, R. J. Capon, *Aust. J. Chem.* **1996**, *49*, 611–615.
- 119 a) S. J. Coval, M. A. Conover, R. Mierzwa, A. King, M. S. Puar, D. W. Phife, J.-K. Pai, R. E. Burrier, H.-S. Ahn, G. C. Boykow, M. Patel, S. A. Pomponi, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 605–610; b) S. Chackalamannil, Y. Xia, Y. Wang, H. Tsai, M. Czarniecki, S. Wang, A. Clemmons, H.-S. Ahn, G. C. Boykow, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 2005–2010.
- 120 M. Gordaliza, *Mar. Drugs* **2012**, *10*, 358–402.
- 121 M. Göhl, Masterarbeit, Universität Bayreuth **2011**.
- 122 R. M. Coates, D. A. Ley, P. L. Cavender, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4915–4922.
- 123 C. Tsangarakis, C. Raptis, E. Arkondis, M. Stratakis, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1587–1600.
- 124 T. Kato, M. Suzuki, T. Kobayashi, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1126–1130.
- 125 a) W. S. Wadsworth, W. D. Emmons, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1733–1738; b) B. E. Maryanoff, A. B. Reitz, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863–927.
- 126 J. Donath, W. Boland, *Phytochem.* **1995**, *39*, 785–790.
- 127 a) J. Seyden-Penne, *Reductions by the Alumino- and Borohydrides in Organic Synthesis*, 2nd Edition, Wiley-VCH, New York, **1997**; b) J. Málek, M. Černý, *Synthesis* **1972**, 217–234.
- 128 D. S. Pedersen, C. Rosenbohm, *Synthesis* **2001**, 2431–2434.
- 129 a) H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483–2547; b) A. B. Zaitsev, H. Adolfsson, *Synthesis* **2006**, 1725–1756.
- 130 G. Vidari, A. Dapiaggi, G. Zanoni, L. Garlaschelli, *Tetrahedron* **1993**, *34*, 6485–6488.

- 131 E. J. Corey, M. C. Noe, S. Lin, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8741–8744.
- 132 C. A. Gandolfi, G. Beggiolin, E. Menta, M. Palumbo, C. Sissi, S. Spinelli, F. Johnson, *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 526–536.
- 133 P. J. Garegg, R. Johansson, C. Ortega, B. Samuelsson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, 681–683.
- 134 H. Li, Y. Wang, L. Tang, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9906–9907.
- 135 F. Xu, E. Corley, M. Zacuto, D. A. Conlon, B. Pipik, G. Humphrey, J. Murry, D. Tschaen, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1343–1353.
- 136 J. A. Marshall, R. K. Hann, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6753–6757.
- 137 J. A. Dale, D. L. Dull, H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2543–2549.
- 138 J. D. Fourneron, A. Archelas, R. Furstoss, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4686–4689.
- 139 K. Surendra, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13928–13929.
- 140 a) J. Justicia, A. Rosales, E. Buñuel, J. L. Oller-Lopez, M. Valdivia, A. Haidour, J. E. Oltra, A. F. Barrero, D. J. Cárdenas, J. M. Cuerva, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1778–1788; b) A. F. Barrero, M. M. Herrador, J. F. Quílez del Moral, P. Arteaga, J. F. Arteaga, M. Piedra, E. M. Sánchez, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2301–2304; c) J. Justicia, J. E. Oltra, A. F. Barrero, A. Guadano, A. González-Coloma, J. M. Cuerva, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 712–718; d) V. Domingo, L. Silva, H. R. Diéguez, J. F. Arteaga, J. F. Quílez del Moral, A. F. Barrero, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6151–6156; e) M. D'Acunto, C. Della Monica, I. Izzo, L. De Petrocellis, V. di Marzo, A. Spinella, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 9785–9789; f) A. F. Barrero, J. F. Quílez del Moral, E. M. Sánchez, J. F. Arteaga, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1627–1641; g) J. Justicia, L. Á. de Cienfuegos, A. G. Campaña, D. Miguel, V. Jaoby, A. Gansäuer, J. M. Cuerva, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 3525–3537; h) T. Jiménez, S. P. Morcillo, A. Martín-Lasanta, D. Collado-Sanz, D. J. Cárdenas, A. Gansäuer, J. Justicia, J. M. Cuerva, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 12825–12833; i) A. Gansäuer, J. Justicia, A. Rosales, D. Worgull, B. Rinker, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4115–4127; j) A. Gansäuer, J. Justicia, A. Rosales, B. Rinker, *Synlett* **2005**, 1954–1956; k) A. Gansäuer, A. Rosales, J. Justicia, *Synlett* **2006**, 927–929; l) A. Rosales, J. Munoz-Bascon, E. Roldan-Molina, N. Rivas-Bascon, N. M. Padial, R. Rodríguez-Maecker, I. Rodríguez-García, J. E. Oltra, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 1866–1870.
- 141 a) D. H. R. Barton, J. A. Ferreira, J. C. Jaszberenyi, in: *Preparative Carbohydrate Chemistry*, S. Hanessian (Ed.), *Marcel Dekker*, New York **1997**, p. 15–172; b) D. Crich, L. Quintero, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1413–1432.
- 142 R. Adams, R. L. Shriner, *J. Am. Chem. Soc.* **1923**, *45*, 2171–2179.
- 143 J. A. Osborn, F. H. Jardine, J. F. Young, G. Wilkinson, *Inorg. Phys. Theor.* **1966**, 1711–1733.
- 144 M. Hunsen, *Synthesis* **2005**, 2487–2490.
- 145 K. Bowden, I. M. Heilbron, E. R. H. Jones, B. C. L. Weedon, *J. Chem. Soc.* **1946**, 39–45.
- 146 H. W. Dorn, W. H. Warren, J. L. Bulloc, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 144–147.
- 147 H. D. Dakin, *Am. Chem. J.* **1909**, *42*, 477–498.
- 148 E. J. Corey, J.-L. Gras, P. Ulrich, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 809–812.
- 149 A. Bernet, Doktorarbeit, Universität Bayreuth **2006**.
- 150 A. Bernet, K. Seifert, *Helv. Chim. Acta* **2006**, *89*, 784–796.
- 151 D. L. Boger, I. C. Jacobson, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2115–2122.

- 152 E. M. K. Wijeratne, P. A. Paranagama, M. T. Marron, M. K. Gunatilaka, A. E. Arnold, A. A. L. Gunatilaka, *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 218–222.
- 153 K. Kawashima, K. Nakanishi, H. Nishikawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1964**, *12*, 796–803.
- 154 M. Tamiya, K. Ohmori, M. Kitamura, H. Kato, T. Arai, M. Oorui, K. Suzuki, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 9791–9823.
- 155 P. G. M. Wuts, T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th Edition, John Wiley & Sons, Hoboken **2007**, p. 49–52.
- 156 F.-J. Mais, H. Fiege, K.-F. Lehmert, Deutsches Patent DE 4423356 A1, Bayer AG, Leverkusen **1996**.
- 157 a) G. Wagner, *Arch. Pharm.* **1959**, *292*, 282–292; b) N. Hoffmann, J.-P. Pete, *Synthesis* **2001**, 1236–1242.
- 158 V. Srivastava *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 518–525.
- 159 C. Rüger, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1009–1064.
- 160 D. A. Evans, J. A. Gauchet-Prunet, E. M. Carreira, A. B. Charette, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 741–750.
- 161 Y. Jin, F. G. Roberts, R. M. Coates, *Org. Synth.* **2007**, *84*, 43–57.
- 162 H. Lin, S. S. Pochapsky, I. J. Krauss, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1222–1225.
- 163 D. T. Hurst, A. G. McInnes, *Can. J. Chem.* **1965**, *43*, 2004–2011.
- 164 J. P. Deville, V. Behar, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4097–4098.
- 165 A. S.-Y. Lee, Y.-J. Hu, S.-F. Chu, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2121–2126.
- 166 G. Sabitha, R. S. Babu, M. Rajkumar, R. Srividya, J. S. Yadav, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1149–1151.
- 167 a) S. Hanessian, D. Delorme, Y. Dufresne, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2515–2518; b) T. Hosoya, E. Takashiro, T. Matsumoto, K. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1004–1015.
- 168 a) Y. Quindon, H. E. Morton, C. Yoakim, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3969–3972; b) A. J. Pfizenmayer, J. M. Ramanjulu, M. D. Vera, X. Ding, D. Xiao, C. Wei-Chuan, M. M. Joullié, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 313–334.
- 169 S. V. Reddy, R. J. Rao, U. S. Kumar, J. M. Rao, *Chem. Lett.* **2003**, *32*, 1038–1039.
- 170 C. J. Salomon, E. G. Mata, O. A. Mascaretti, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 3691–3734.
- 171 T. Oriyama, T. Watahiki, Y. Kobayashi, H. Hirano, T. Suzuki, *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 2305–2311.
- 172 a) J.-H. Sohn, N. Waizumi, H. M. Zhong, V. H. Rawal, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7290–7291; b) J. H. Han, Y. E. Kwon, J.-H. Sohn, D. H. Ryu, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1673–1677.
- 173 S. Kim, Y. H. Park, I. S. Kee, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3099–3100.
- 174 a) S. Kim, I. S. Kee, Y. H. Park, J. H. Park, *Synlett* **1991**, 183–184; b) L. N. Mander, R. J. Thomson, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1654–1670.
- 175 W. Gerrard, M. F. Lappert, B. A. Mountfield, *J. Chem. Soc.* **1959**, 1529–1535.
- 176 L. A. Paquette, Z. Gao, Z. Ni, G. F. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2543–2552.
- 177 R. K. Boeckman Jr., J. C. Potenza, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1411–1414.
- 178 P. G. M. Wuts, T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th Edition, John Wiley & Sons, Hoboken **2007**, p. 87–96.
- 179 H. E. Pelish, N. J. Westwood, Y. Feng, T. Kirchhausen, M. D. Shair, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6740–6741.
- 180 R. F. Cunico, L. Bedell, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4797–4798.

- 181 a) K. Tomooka in: *The Chemistry of Organolithium Compounds*, Volume 2: *The Chemistry of Organolithium Compounds*, Z. Rappoport, I. Marek (Ed.), John Wiley & Sons, Chichester **2004**, p. 749–828; b) W. F. Bailey, E. R. Punzalan, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5435–5436; c) J. Barluenga, F. J. Fañanás, R. Sanz, C. Marcos, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 5397–5407.
- 182 J. Morgan, J. T. Pinhey, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 1673–1676.
- 183 P. G. M. Wuts, T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th Edition, John Wiley & Sons, Hoboken **2007**, p. 106–109.
- 184 S. I. Odejinmi, D. F. Wiemer, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3871–3874.
- 185 N. Krause (Ed.), *Modern Organocopper Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim **2002**.
- 186 B. H. Lipshutz, M. Koerner, D. A. Parker, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 945–948.
- 187 E. Negishi, H. Matsushita, N. Okukado, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2715–2718.
- 188 a) B. H. Lipshutz, G. Bulow, R. F. Lowe, K. L. Stevens, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5512–5513; b) B. H. Lipshutz, G. Bulow, R. F. Lowe, K. L. Stevens, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7265–7276; c) B. H. Lipshutz, G. Bulow, F. Fernandez-Lazaro, S.-K. Kim, R. Lowe, P. Mollard, K. L. Stevens, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11664–11673; d) B. H. Lipshutz, P. Mollard, S. S. Pfeiffer, W. Chrisman, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14282–14283; e) B. H. Lipshutz, B. Amorelli, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1396–1397; f) B. H. Lipshutz, A. Lower, V. Berl, K. Schein, F. Wetterich, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4095–4097.
- 189 a) N. Okukado, E. Negishi, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 2357–2360; b) E. Negishi, S.-Y. Liou, C. Xu, S. Huo, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 261–264.
- 190 A. Bernet, K. Seifert, *Helv. Chim. Acta* **2006**, *89*, 784–796.
- 191 J. Clayden, M. N. Kenworthy, M. Helliwell, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 831–834.
- 192 R. Appel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, *14*, 801–811.
- 193 L. De Luca, G. Giacomelli, A. Porcheddu, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 553–555.
- 194 a) G. Blame, G. Fournet, J. Gore, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1907–1908; b) M. E. Jung, G. L. Hatfield, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *46*, 4483–4486.
- 195 J. Hooz, J. Cabezas, S. Musmanni, J. Calzada, *Org. Syn.* **1990**, *69*, 120.
- 196 E. Negishi, C. L. Rand, K. P. Jadhav, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 5041–5044.
- 197 A. A. Lindén, L. Krüger, J.-E. Bäckvall, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5890–5896.
- 198 a) C. G. Screttas, M. Micha-Screttas, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1064–1071; b) T. Cohen, M. Bhupathy, *Acc. Chem. Res.* **1989**, *22*, 152–161.
- 199 E. Alonso, D. J. Ramón, M. Yus, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14355–14368.
- 200 P. Wipf, S. Lim, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 1068–1071.
- 201 a) E. Negishi, D. E. Van Horn, A. O. King, N. Okukado, *Synthesis* **1979**, 501–502; b) V. Domingo, L. Lorenzo, J. F. Quilez del Moral, A. F. Barrero, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 559–562.
- 202 a) E. J. Corey, D. J. Beames, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7210–7211; b) D. Seebach, H. Neumann, *Chem. Ber.* **1974**, *107*, 847–853.
- 203 J. R. Scheerer, J. F. Lawrence, G. C. Wang, D. A. Evans, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8968–8969.
- 204 K. Tamao, K. Sumitani, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374–4376.
- 205 M. Kumada, K. Tamao, K. Sumitani, *Org. Syn.* **1978**, *58*, 127; *Org. Syn.* **1988**, *Coll. Vol. 6*, 407.

- 206 a) D. E. Pearson, D. Cowan, J. D. Beckler, *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 504–509; b) Y.-H. Lai, *Synthesis* **1981**, 585–604.
- 207 a) A. Metzger, M. A. Schade, P. Knochel, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1107–1110; b) A. Metzger, M. A. Schade, G. Manolikakes, P. Knochel, *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 1678–1691.
- 208 E. Negishi, N. Okukado, A. O. King, D. E. van Horn, B. I. Spiegel, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2254–2256.
- 209 (a) M. Qian, Z. Huang, E. Negishi, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1531–1534; (b) M. A. Pena, J. P. Sestelo, L. A. Sarandeses, *Synthesis* **2005**, 485–492.
- 210 C. A. Tolman, *Chem. Rev.* **1977**, *77*, 313–348.
- 211 a) E. A. B. Kantchev, C. J. O'Brien, M. G. Organ, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2768–2813; b) G. C. Fortman, S. P. Nolan, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5151–5169.
- 212 X. Bantreil, S. P. Nolan, *Nature Protocols* **2011**, *6*, 69–77.
- 213 Y.-C. Xu, J. Zhang, H.-M. Sun, Q. Shen, Y. Zhang, *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 8437–8445.
- 214 C. J. O'Brien, E. A. B. Kantchev, C. Valente, N. Hadei, G. A. Chass, A. Lough, A. C. Hopkinson, M. G. Organ, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4743–4748.
- 215 J. S. M. Wai, I. Marko, J. S. Svendsen, M. G. Finn, E. N. Jacobsen, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1123–1125.
- 216 A. M. Kelly, Y. Pérez-Fuertes, J. S. Fossey, S. L. Yeste, S. D. Bull, T. D. James, *Nature Protocols* **2008**, *3*, 215–219.
- 217 H.-J. Liu, J. Yip, K.-S. Shia, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2253–2256.
- 218 a) E. R. Dockal, Q. B. Cass, T. J. Brocksom, U. Brocksom, A. G. Corrêa, *Synth. Commun.* **1985**, *15*, 1033–1036; b) J. Pfeifer, H. Gerlach, *Liebigs Ann.* **1995**, 131–137; c) M. P. Uliana, Y. W. Vieira, M. C. Donatoni, A. G. Corrêa, U. Brocksom, T. J. Brocksom, *J. Braz. Chem. Soc.* **2008**, *19*, 1484–1489.
- 219 D. Cedeno, J. J. Bozell, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 2380–2383.
- 220 D. Magdziak, A. A. Rodriguez, R. D. Van De Water, T. R. R. Pettus, *Org. Lett.* **2004**, *4*, 285–288.
- 221 H. L. Holland, J. Qi, T. S. Manoharan, *Can. J. Chem.* **1995**, *73*, 1399–1405.
- 222 S. Yamazaki, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3355–3357.
- 223 C. B. Saitz, J. A. Valderrama, R. Tapia, F. Forina, M. C. Parades, *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 955–960.
- 224 R. Barret, M. Daudon, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4871–4872.
- 225 C. Rücker, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1009–1064.



6 DARSTELLUNG DES EIGENANTEILS

Da die Publikation und die Manuskripte dieser Arbeit von mehreren Autoren erstellt wurden, sollen hier die Eigenbeiträge dargelegt werden.

Detection of a New Piperidine Alkaloid in the Pygidial Glands of Some *Stenus* Beetles

Isabel Wittmann, Andreas Schierling, Konrad Dettner, Matthias Göhl, Jürgen Schmidt, and Karlheinz Seifert

Chem. Biodiv. **2015**, *12*, 1422–1434.

Isabel Wittmann synthetisierte einen Großteil der Verbindungen und führte die GC-Untersuchungen aus. Einige Verbindungen wurden von mir dargestellt. Andreas Schierling detektierte das Piperidinealkaloid in den Wehrdrüsen der *Stenus* Käfer mit Hilfe von GC-MS und Jürgen Schmidt hat die HR-Massenspektren gemessen. Das Manuskript wurde von mir verfasst.

Indole Alkaloids from the Sea Anemone *Heteractis aurora* and Homarine from *Octopus cyanea*

Kamel H. Shaker, Matthias Göhl, Tobias Müller, and Karlheinz Seifert

Chem. Biodiv. **2015**, *12*, 1746–1755.

Kamel Shaker isolierte die beiden Indolalkaloide und klärte ihre Strukturen auf. Tobias Müller stellte das einfachere Indolalkaloid erstmalig im Zuge seiner Dissertation her. Diese Synthese wurde von mir in leicht abgewandelter Form wiederholt und dabei der starke Hang zur Racemisierung gefunden. Das bromierte Alkaloid wurde von mir dargestellt. Der Synthesepfad wurde von Tobias Müller und mir entworfen. Das Manuskript haben Tobias Müller und ich geschrieben.

Studies on the Biotransformation of Veratric Acid, a Human Metabolite of Mebeverine, by Using the Incubated Hen's Egg

L. Kiep, M. Göhl, J. Schmidt, and K. Seifert

Drug Res. **2015**, *65*, 500–504.

Lutz Kiep beschäftigte sich mit den Versuchen an den befruchteten Hühnereiern. Sämtliche NMR-, GC- und HPLC-Messungen und somit ein Großteil der analytischen Untersuchungen wurde von mir ausgeführt. Jürgen Schmidt hat die HR-Massenspektren aufgenommen.

Synthesis of the Sesquiterpenes Albicanol, Drimanol, and Drimanic Acid, and the Marine Sesquiterpene Hydroquinone Deoxyspongiaquinol

Matthias Göhl and Karlheinz Seifert

Eur. J. Org. Chem. **2014**, 6975–6982.

Sowohl die Planung als auch die Realisierung der Synthesen erfolgten durch mich. Das Manuskript habe ich geschrieben.

Total Synthesis of 3-Oxo- and 3 β -Hydroxytauranin via Negishi Coupling of a Bis-(*ortho*-oxy)-Functionalized Benzyl Chloride

Matthias Göhl and Karlheinz Seifert

Eur. J. Org. Chem. **2015**, 6249–6258.

Die Synthesen habe ich geplant und ausgeführt. Das Manuskript wurde von mir verfasst.

7 PUBLIKATIONEN UND MANUSKRIPTE

1422

CHEMISTRY & BIODIVERSITY – Vol. 12 (2015)

Detection of a New Piperidine Alkaloid in the Pygidial Glands of Some *Stenus* Beetles

by Isabel Wittmann^a), Andreas Schierling^b), Konrad Dettner^b), Matthias Göhl^a), Jürgen Schmidt^c), and Karlheinz Seifert^{*a})

^a) Lehrstuhl für Organische Chemie, NW II, Universität Bayreuth, DE-95440 Bayreuth (phone: +49-921-553098; fax: +49-921-555358; e-mail: karlheinz.seifert@uni-bayreuth.de)

^b) Lehrstuhl für Tierökologie II, Universität Bayreuth, DE-95440 Bayreuth

^c) Leibniz Institut für Pflanzenbiochemie, Weinberg 3, DE-06120 Halle/Saale

Rove beetles of the genus *Stenus* produce and store bioactive alkaloids like stenusine (**3**), 3-(2-methylbut-1-enyl)pyridine (**4**), and cicindeloine (**5**) in their pygidial glands to protect themselves from predation and microorganismic infestation.

The biosynthesis of stenusine (**3**), 3-(2-methylbut-1-enyl)pyridine (**4**), and cicindeloine (**5**) was previously investigated in *Stenus bimaculatus*, *Stenus similis*, and *Stenus solutus*, respectively. The piperidine alkaloid cicindeloine (**5**) occurs also as a major compound in the pygidial gland secretion of *Stenus cicindeloides*. The three metabolites follow the same biosynthetic pathway, where the *N*-heterocyclic ring is derived from L-lysine and the side chain from L-isoleucine. The different alkaloids are finally obtained by few modifications of shared precursor molecules, such as 2,3,4,5-tetrahydro-5-(2-methylbutylidene)-pyridine (**1**). This piperidine alkaloid was synthesized and detected by GC/MS and GC at a chiral phase in the pygidial glands of *Stenus similis*, *Stenus tarsalis*, and *Stenus cicindeloides*.

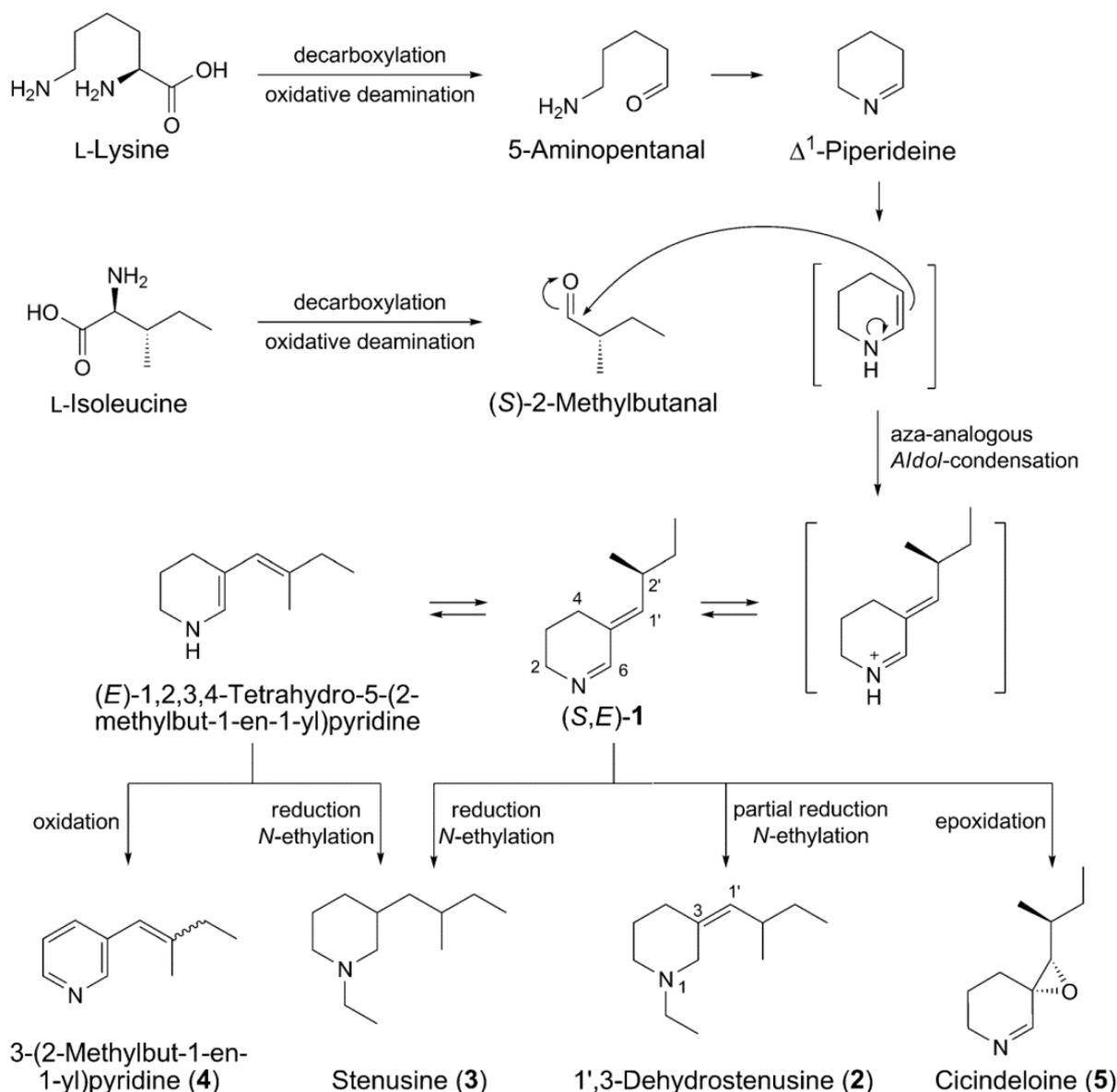
Introduction. – *Stenus* beetles, which belong to the genus *Stenus* LATREILLE, one of the most species-rich genera in the animal kingdom [1], have attracted attention due to their artful mechanism for escaping on the surface of water [2]. In situations of danger, *Stenus* beetles can carry out a jet-propelled escape by secreting a surface-active fluid, suitable for propulsion and defensive purposes, from their pygidial glands. The release of this surfactant results in a surface tension gradient and the small animal is therefore propelled forward [3]. If the fluid is constantly released, *Stenus* beetles can travel distances of up to 15 m with velocities of 40–75 cm/s by this method, also called skimming [4–7]. The responsible compound for this phenomenon is stenusine (**3**) [3] occurring widespread in phylogenetically primitive representatives of Steninae.

1',3-Dehydrostenusine (**2**) and 1',3-dehydronorstenusine were detected in the pygidial glands of *S. scaber* FAUVEL occurring in Northern Italy [8]. The structures of both alkaloids were determined solely from their EI-MS. Stenusine (**3**) and (*Z*)-3-(2-methylbut-1-enyl)pyridine ((*Z*)-**4**) are the main alkaloids in the pygidial glands of *S. similis* HERBST [9]. (*E*)-3-(2-Methylbut-1-enyl)pyridine ((*E*)-**4**) and cicindeloine (**5**) are the two main components of the defense secretion of *S. solutus* ERICHSON and *S. cicindeloides* SCHALLER [10], respectively. The alkaloids 3-(2-methylbut-1-enyl)pyridine (**4**) and cicindeloine (**5**) are mainly present in phylogenetically advanced *Stenus* species [11–14].

The biosynthesis of stenusine (**3**) in *S. bimaculatus* GYLLENHAL [15], (*Z*)-3-(2-methylbut-1-enyl)pyridine ((*Z*)-**4**) in *S. similis* HERBST [9], and cicindelone (**5**) in *S. solutus* ERICHSON [16] has previously been investigated. In all three alkaloids, the *N*-heterocyclic ring structure is derived from L-lysine and the side chain from L-isoleucine (Scheme 1). The EtN group of stenusine (**3**) is derived from acetate [15]. 1',3-Dehydrostenusine (**2**) should be biosynthesized in the same way as stenusine, except the reduction of the C(1')=C(5) bond of the precursor molecule. The compounds **2**–**5** are biosynthesized *via* an identical pathway up to two precursor molecules with the postulated structures (*S,E*)-2,3,4,5-tetrahydro-5-(2-methylbutylidene)pyridine ((*S,E*)-**1**) and (*E*)-1,2,3,4-tetrahydro-5-(2-methylbut-1-enyl)pyridine of which the four alkaloids are finally formed by few modifications.

The precursor compound 2,3,4,5-tetrahydro-5-(2-methylbutylidene)pyridine within the biosynthesis of 1',3-dehydrostenusine (**2**), stenusine (**3**), 3-(2-methylbut-1-enyl)-

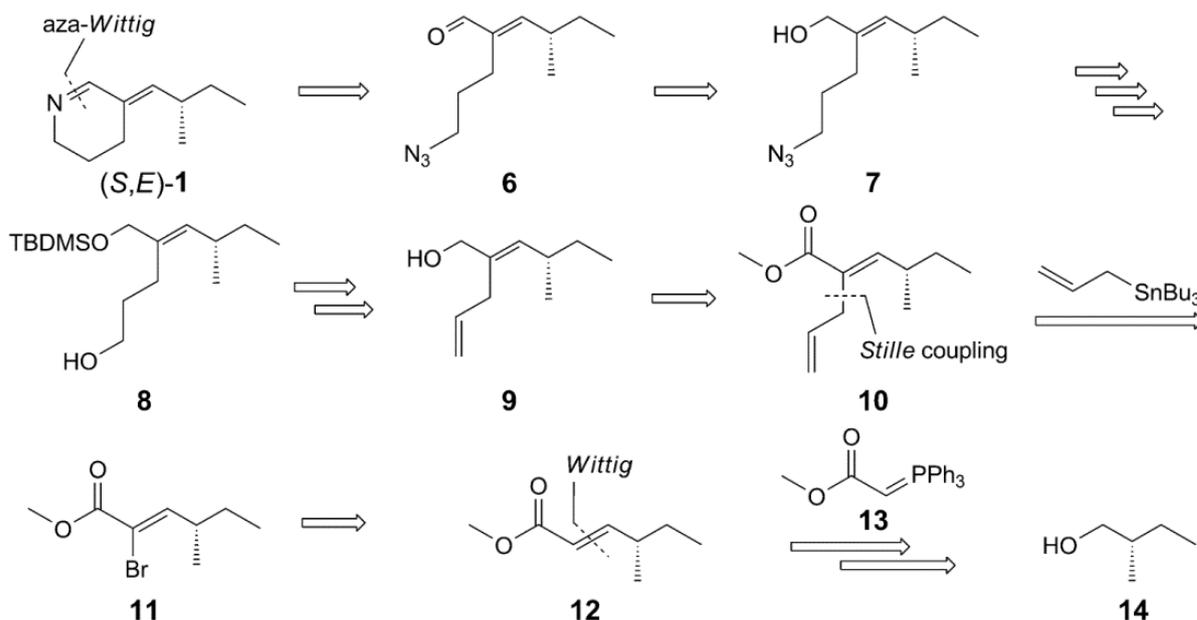
Scheme 1. Biosynthesis of the Main Alkaloids from the Pygidial Glands of *Steninae*



pyridine (**4**), and cicindelone (**5**) could be (*S,E*)-**1**, (*R,E*)-**1**, (*S,Z*)-**1**, and (*R,Z*)-**1**. Therefore, (*S,E*)-**1** and (*RS,Z*)-**1** should be synthesized in order to compare their GC/MS and chiral GC data with the natural products.

Results and Discussion. – *Chemistry.* The retrosynthesis of (*S,E*)-2,3,4,5-tetrahydro-5-(2-methylbutylidene)pyridine ((*S,E*)-**1**) is summarized in *Scheme 2*. The azomethine moiety of (*S,E*)-**1** could be introduced by the well-established intramolecular *Staudinger-aza-Wittig* reaction [17][18], starting from the (*E*)-allylic aldehyde **6** containing a terminal azide group, which could be available from the (*E*)-allylic alcohol **7**. Compound **7** could be obtained from the α,β -unsaturated ester **10** after functional group interconversion. The ester **10** could be synthesized by a *Stille* coupling of the (*Z*)-vinyl bromide **11** with allyltributyltin. *Trans*-bromination and *syn*-dehydrobromination of the α,β -unsaturated ester **12** should give the (*Z*)-vinyl bromide **11**. Disconnection of the C(α)=C(β) bond in **12** leads to a *Wittig* reaction of the phosphonium ylide **13** with (*S*)-2-methylbutanal, which could be obtained by oxidation of the commercially available (*S*)-2-methylbutanol (**14**).

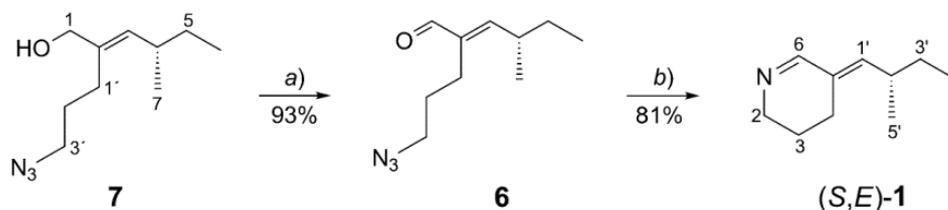
Scheme 2. Retrosynthesis of (*S,E*)-Tetrahydropyridine (*S,E*)-**1**



The preparation of the allylic alcohol **7** was described before in the frame of a total synthesis of cicindelone [10]. Compound **7** was oxidized with *Dess–Martin* periodinane to the allylic aldehyde **6** (93%), which completely decomposed within eight hours (*Scheme 3*). A final *Staudinger-aza-Wittig* reaction of the freshly prepared **6** yielded (*S,E*)-2,3,4,5-tetrahydro-5-(2-methylbutylidene)pyridine ((*S,E*)-**1**, 81%). The above cyclization of **6** with triphenylphosphane proceeded with a slight isomerization of the C=C bond to (*S,Z*)-**1** (7%).

The retrosynthesis of (*RS,Z*)-**1** is shown in *Scheme 4*. The ring closure should be carried out by the intramolecular *Staudinger-aza-Wittig* reaction of the (*Z*)-allylic aldehyde with a terminal azide **15**. The (*Z*)-allylic aldehyde **15** should be obtained from

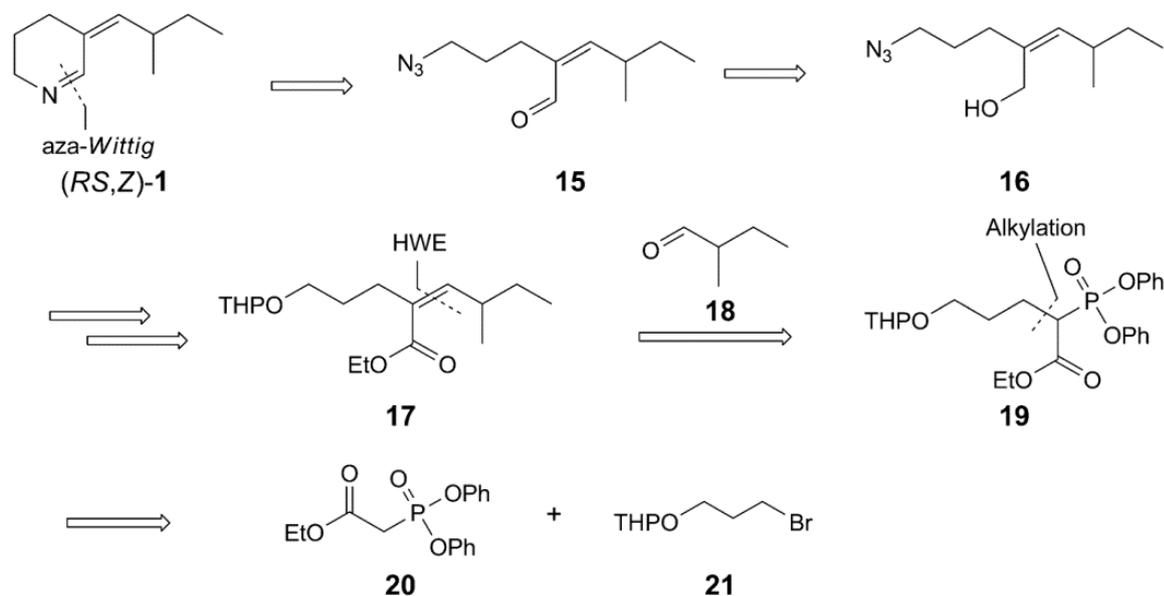
Scheme 3. Synthesis of (S,E)-2,3,4,5-Tetrahydro-5-(2-methylbutylidene)pyridine ((S,E)-1)



a) Dess–Martin periodinane, CH_2Cl_2 , r.t., 45 min; 93%. b) Ph_3P , THF, r.t., 4 h; 81%.

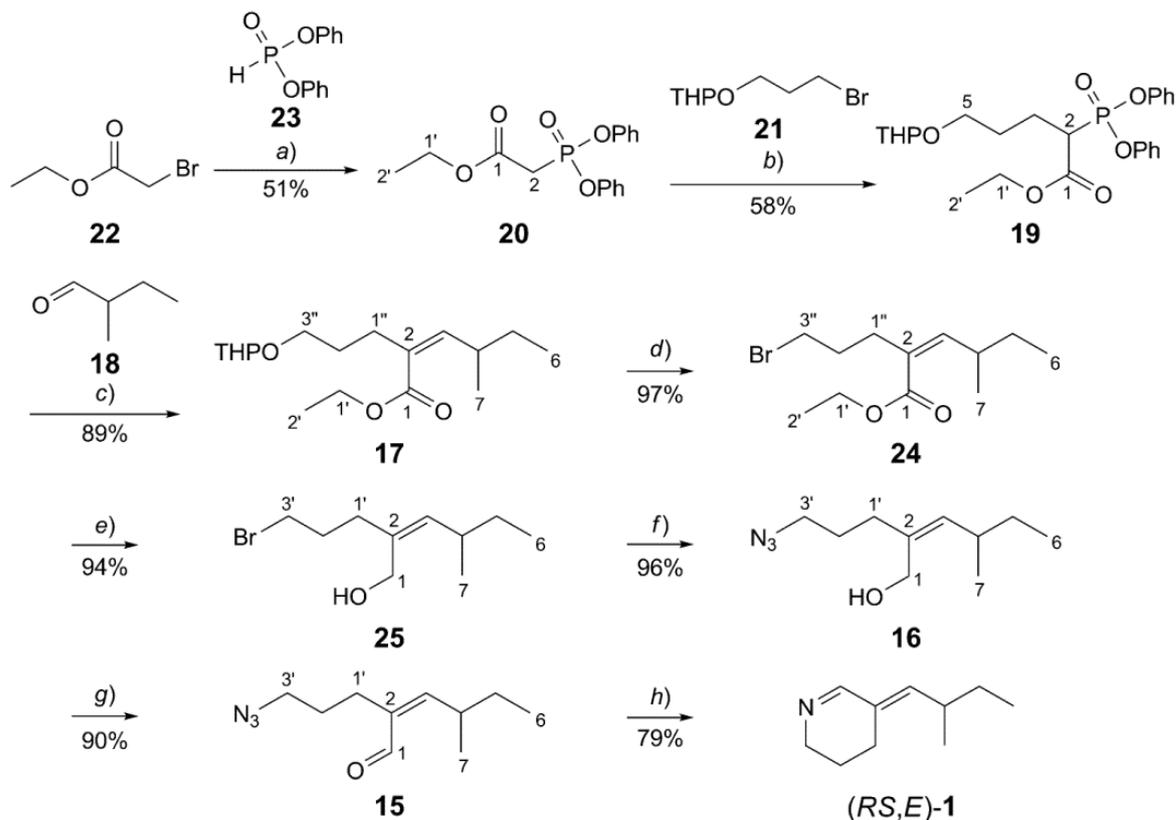
the (Z)-allylic alcohol **16** by oxidation. Compound **16** should be available after functional group interconversion from the α,β -unsaturated ester **17**. The key step of this synthesis is the HWE reaction (HWE = Horner–Wadsworth–Emmons) of the alkylated Horner–Emmons reagent **19** [19] with 2-methylbutanal (**18**) to obtain the α,β -unsaturated ester **17** with a high (Z)-selectivity [20]. The ester **19** should be synthesized from the Horner–Emmons reagent **20** and the bromide **21**.

Scheme 4. Retrosynthesis of (RS,Z)-tetrahydropyridine (RS,Z)-1



The forward synthesis started with diphenyl phosphonate (**23**), which was deprotonated with NaH and reacted with ethyl 2-bromoacetate (**22**) to give the phosphonoester **20** (Scheme 5) [21]. The THP-protected (THP = tetrahydropyranyl) C₃-building block **21** was prepared by monobromination [22] of 1,3-propanediol and subsequent protection [23] using known procedures. The phosphonoester **20** was deprotonated with NaH, and its enolate was alkylated with the THP-protected bromide **21** [24]. To prevent the formation of side products at higher temperatures, the mixture was stirred for 72 h at r.t. The alkylated phosphonoester **19** reacted with 2-methylbutanal (50% ee; **18**) in the course of a HWE reaction to the (Z)-olefin **17** [25]. The (Z)/(E)-ratio of **17** was determined by ¹H-NMR as 94:6. Less than one equivalent of NaH was employed for the deprotonation of **19** to prevent the possible

Scheme 5. Synthesis of (RS,E)-2,3,4,5-Tetrahydro-5-(2-methylbutylidene)pyridine ((RS,E)-1)



a) 1. NaH, anh. THF, 0°; 2. **23**, 0°, 1 h; 3. 0°, 1 h; 4. **22**, 0°, 3 h; 51%. b) 1. NaH, anh. DMF, r.t., **20**, 20 min; 2. **21**, r.t., 72 h; 58%. c) 1) NaH, anh. THF, r.t., **19**, r.t., 30 min; 2) -78°, **18** ((S)-**18**/(RS)-**18** 2:1), 5 h; 89%. d) 1) Ph_3P , Br_2 , CH_2Cl_2 , r.t., 30 min; 2) **17**, CH_2Cl_2 , overnight; 97%. e) DIBAL-H, CH_2Cl_2 , -78°, overnight; 94%. f) NaN_3 , anh. DMSO, r.t., overnight; 96%. g) Dess-Martin periodinane, CH_2Cl_2 , r.t., 45 min; 90%. h) Ph_3P , THF, r.t., 1.5 h; 79%.

racemization of (S)-2-methylbutanal. The THPO group in **17** was directly converted with $\text{Ph}_3\text{P}/\text{Br}_2$ [26] into the bromide **24**, which gave, after reduction of the ester moiety with DIBAL-H (DIBAL-H = diisobutylaluminium hydride) [27], the allylic alcohol **25**.

Nucleophilic substitution of the bromine in **25** with NaN_3 in DMSO (DMSO = dimethylsulfoxide) at r.t. yielded the terminal azide **16**. The (Z)-configuration of the C=C bond of the stable allylic alcohol **16** was confirmed by 1D-NOE-difference spectroscopy. Irradiation at the resonance frequency of the olefinic H-atom H-C(3) resulted in NOEs with the CH_2 (1') and the Me(7) group (Fig. 1). The (Z)-allylic alcohol **16** was oxidized with Dess-Martin periodinane [28] to the (Z)-allylic aldehyde **15**, which was judged pure enough for the next reaction. The intramolecular Staudinger-aza-Wittig cyclization [29] of the (Z)-azido aldehyde **15** with Ph_3P yielded (RS,E)-1 with an (E)/(Z)-ratio 93:7. The (E)-configuration of the exocyclic C=C bond of **1** was determined by 2D-NOE correlations between the azomethine H-atom H-C(6) and the vinyl H-atom H-C(1'), as well as between H-C(1') and the Me(5') group (Fig. 1).

During the reaction of the (Z)-allylic aldehyde **15** to the piperidine (RS,E)-1 in the presence of Ph_3P , the aldehyde is probably isomerized (Scheme 6). The α,β -unsaturated aldehyde **15** could react with Ph_3P in a Michael reaction to the enolate, which releases

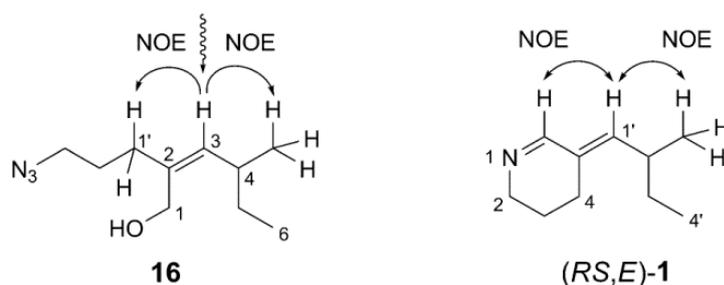
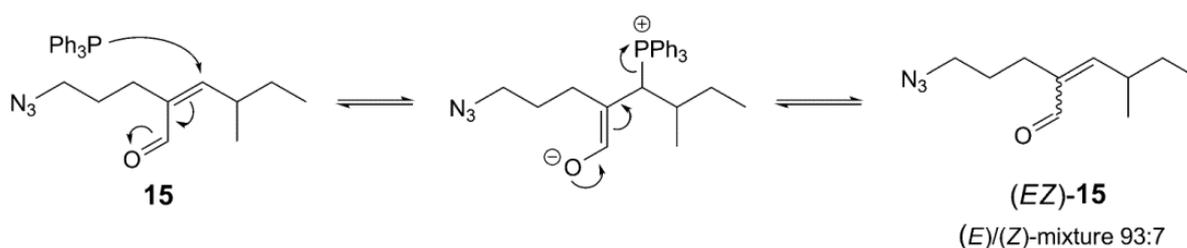


Fig. 1. 1D-NOE Correlations of **16** and 2D-NOE correlations of *(RS,E)*-**1**

Scheme 6. Possible Isomerization of the *(Z)*-Allylic Aldehyde **15** with Triphenylphosphane



in an equilibrium reaction Ph_3P and *(E,Z)*-**15** with an *(E)/(Z)*-ratio 93:7. The isomerization occurs probably during the aldehyde level, because the isomerization of the *(Z)*- to the *(E)*-aldehyde seems to proceed faster than the cyclization.

Since formation of the enimine **1** also leads to a *Michael* system, the isomerization could also occur later due to the excess of five equivalents of Ph_3P . The first reaction control after 1.5 h showed for piperidine **1** (Scheme 5) already an *(E)/(Z)*-ratio of 93:7. Since the cyclization of the *(E)*-allylic aldehyde **6** with Ph_3P occurs only with an isomerization of 7%, it was assumed that this is also the case for the *(Z)*-allylic aldehyde **15**. The nearly complete isomerization of *(Z)*-**15** to *(E)*-**15** was unexpected. This thermodynamic equilibration led to an *(E)/(Z)*-ratio of 93:7. Since in the HWE reaction *(S)*-2-methylbutanal was employed with an ee-ratio of 50%, the final

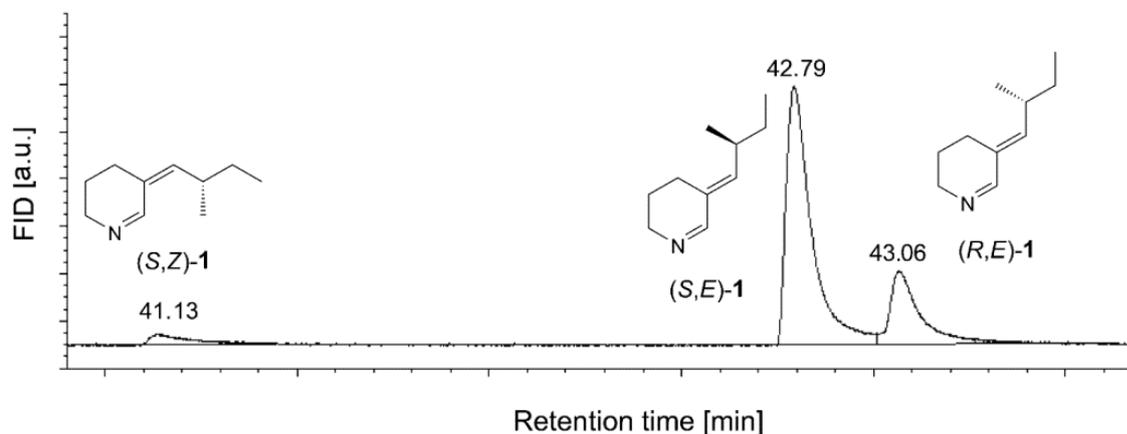
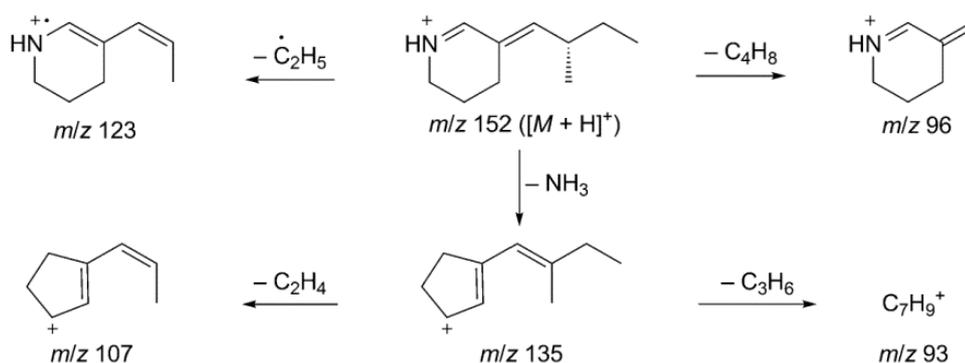


Fig. 2. GC of 2,3,4,5-Tetrahydro-5-(2-methylbutylidene)pyridine (**1**) at the chiral BGB-176SE phase. Column: 30 m, i.d. 0.25 mm, film 0.25 μm . Carrier gas H_2 . Oven conditions: 60° to 210° heating rate 3°/min, 210° isothermal 20 min.

piperidine contains both enantiomers (*S,E*)-**1** and (*R,E*)-**1** in a ratio of 3:1, which could be separated on the chiral *BGB-176SE* phase (Fig. 2).

MS, GC, and GC/MS Measurements. The piperidine **1** could be detected by GC/MS in the pygidial glands of *S. similis*, *S. tarsalis*, and *S. cicindeloides*. The mass spectrum of the synthetic alkaloid **1** showed a very good agreement with the mass spectrum of the metabolite **1**, which was obtained from the *Stenus* beetles. The CID (collision-induced dissociation) MS of the $[M+H]^+$ ion of (*S,E*)-**1** provided a product ion spectrum which is in agreement with its chemical structure (Scheme 7).

Scheme 7. Proposed CID Fragmentation Pattern of the $[M+H]^+$ Ion of (*S,E*)-**1**



The pygidial glands extract from *S. similis* was investigated with GC on the chiral *BGB-176SE* phase. The GC showed four peaks with t_R 58.64, 59.33, 62.53, and 62.67 min, which represent (*2'S,3S*)-stenusine ((*2'S,3S*)-**3**), (*2'R,3S*)-stenusine ((*2'R,3S*)-**3**), (*S,E*)-2,3,4,5-tetrahydro-5-(2-methylbutylidene)pyridine ((*S,E*)-**1**), and (*Z*)-3-(2-methylbut-1-enyl)pyridine ((*Z*)-**4**) (Fig. 3, top). The peak with t_R 62.53 min increased after coinjection of the pygidial gland extract and the synthetic alkaloid (*S,E*)-**1** (Fig. 3, bottom). In this way, the presence of the metabolite (*S,E*)-**1** in the pygidial glands of *S. similis* was proved. The enantiomer (*R,E*)-**1** would be expected to elute later (Fig. 2).

The GC on the chiral column of the pygidial glands extract from *S. tarsalis* showed five peaks with t_R 57.75 min (*2'R,3R*)-stenusine ((*2'R,3R*)-**3**), 60.06 min (*2'S,3S*)-stenusine ((*2'S,3S*)-**3**), 60.62 min (*2'R,3S*)-stenusine ((*2'R,3S*)-**3**), 63.51 min (*Z*)-3-(2-methylbut-1-enyl)pyridine ((*Z*)-**4**), and 63.96 min (Fig. 4, top). The coinjection of the *S. tarsalis* pygidial glands extract and synthetic alkaloid (*S,E*)-**1** led to a new peak with t_R 63.36 min. The compound with t_R 63.95 min must be (*R,E*)-**1** (Fig. 4, bottom) because (*R,E*)-**1** elutes later than (*S,E*)-**1** (Fig. 2).

The pygidial gland extract of *S. cicindeloides* contains cicindeloin (**5**) as main component. Due to the small concentration of the metabolite **1** in this extract, the comparison of the retention times in the total ion current (TIC) of GC/MS was preferred. In the TIC of the pygidial glands extract from *S. cicindeloides* at the achiral *BPX-5* phase could be detected five peaks with t_R 50.15 min stenusine (**3**), 51.78 min (*Z*)-3-(2-methylbut-1-enyl)pyridine ((*Z*)-**4**), 53.43 min (*S,E*)-**1**, 56.21 min (*E*)-3-(2-methylbut-1-enyl)pyridine ((*E*)-**4**), and 69.15 min cicindeloin (**5**) (Fig. 5, top). The synthetic alkaloid (*S,E*)-**1** showed the same retention time t_R 53.43 min (Fig. 5, bottom) as the natural alkaloid in the pygidial glands extract from *S. cicindeloides*. At the achiral

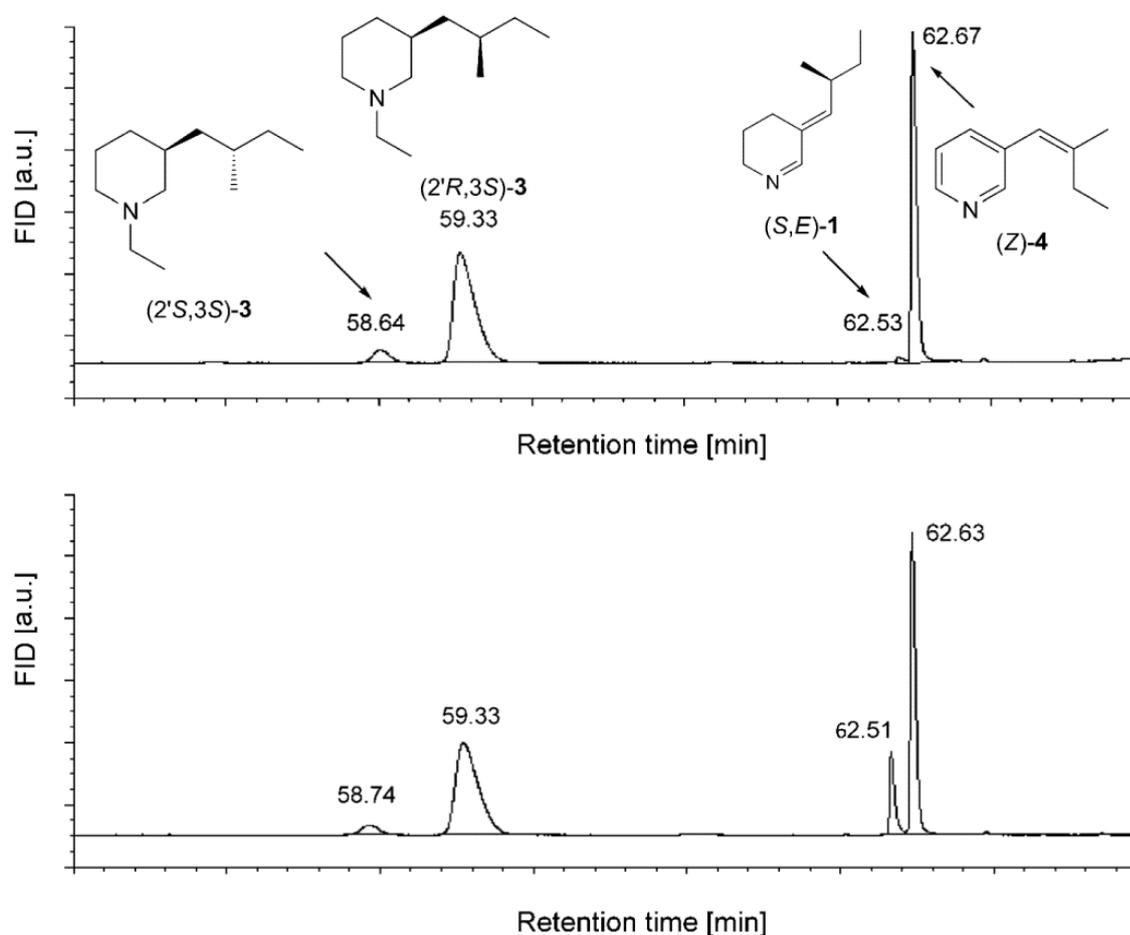


Fig. 3. GC of the pygidial gland extract from *S. similis* at the chiral BGB-176SE phase (top), coinjection of the pygidial gland extract with the synthetic compound (*S,E*)-1 (bottom). Column data and carrier gas are identical to those specified in Fig. 2. Oven conditions: 60° isothermal 20 min, heating rate 1°/min to 100°, heating rate 20°/min to 210°, 210° isothermal 20 min.

GC phase *BPX-5*, both enantiomers of (*E*)-1 have identical t_R -values. The precursor in the biosynthesis of cicindeloin (**5**) obviously must be (*S,E*)-1 and not the enantiomer thereof (*Scheme 1*).

Support of this research by a scholarship of the Dr. Hans M. Fischer Foundation for M. G. is gratefully acknowledged.

Experimental Part

General. All reactions were performed in oven-dried glassware. THF was distilled from sodium diphenyl ketyl, DMF from CaH₂, and CH₂Cl₂ from P₂O₅. DMSO was dried with molecular sieve 4 Å for 24 h. Solvents for chromatography were purchased technical grade and distilled prior to use. All starting compounds were purchased from commercial sources and used as received. Reactions were monitored by TLC or GC. TLC: *Macherey–Nagel* precoated *Alugram® SIL G/UV₂₅₄* plates; detection by 5% molybdophosphoric acid in EtOH or cerium molybdate soln. with subsequent heating. GC: *Thermo Scientific Trace GC Ultra*; *TR-5MS* column. GC (chiral column): *Hewlett-Packard 58890 Series II*; *BGB-176SE* column. GC/MS: *Finnigan MAT GCQ Ion Trap System*; *BPX-5* column. Flash chromatography (FC): silica gel *Si 60* (40–63 μm; *Merck*). Optical rotation: *Jasco P-1020* polarimeter. NMR:

1430

CHEMISTRY & BIODIVERSITY – Vol. 12 (2015)

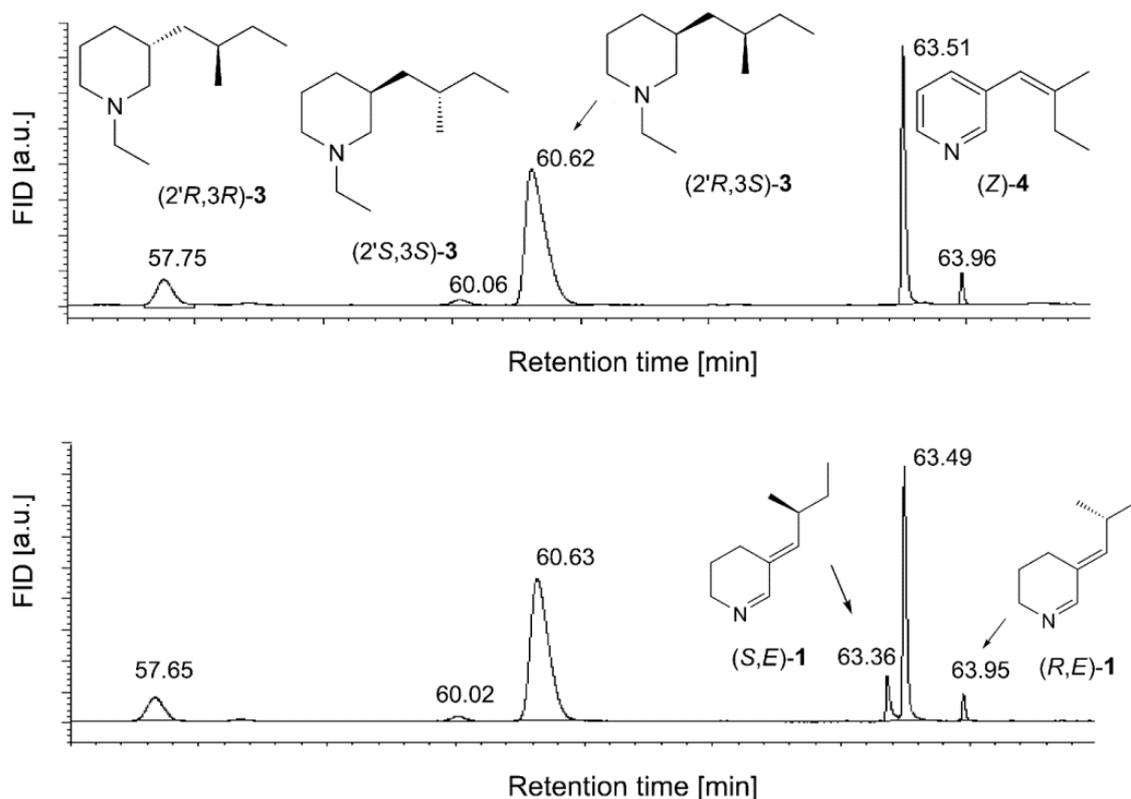


Fig. 4. GC of the pygidial gland extract from *S. tarsalis* at the chiral BGB-176SE phase (top), coinjection of the pygidial gland extract with the synthetic compound (*S,E*)-**1** (bottom). Column data, carrier gas, and oven conditions are identical to those specified in Fig. 3.

Bruker–Avance DRX 300; in CDCl_3 ; δ in ppm rel. to CDCl_3 (^1H : 7.26, ^{13}C : 77.0) as internal standard, J in Hz. MS: Finnigan MAT 95, 70 eV; in m/z (rel. %). HR-ESI-MS (pos.) and CID (collision-induced dissociation) MS of (*S,E*)-**1**: Orbitrap Elite (ThermoFisher Scientific) equipped with an HESI electrospray ion source (spray voltage 4.5 kV, capillary temp. 275°, source heater temp. 40°); sheath gas: N_2 . The sample solns. were introduced continuously via a 500 μl Hamilton syringe pump with a flow rate of 5 μlmin^{-1} . The data were acquired with a FT-MS resolution of 30.000 by averaging 25 scans and evaluated by the Xcalibur software 2.7 SP1.

(2*E*,4*S*)-2-(3-Azidopropyl)-4-methylhex-2-enal (**6**). To a soln. of allylic alcohol **7** (35 mg, 0.177 mmol) in CH_2Cl_2 (2.5 ml) was added Dess–Martin periodinane reagent (83 mg, 0.195 mmol) and stirred for 45 min. After addition of hexanes (5 ml), the mixture was filtered through a SiO_2 column (hexanes/MTBE 49:1) to yield **6** (32 mg, 0.164 mmol, 93%). $^1\text{H-NMR}$: 9.35 (*s*, H–C(1)); 6.25 (*d*, $J=10.4$, H–C(3)); 3.25 (*t*, $J=6.7$, $\text{CH}_2(3')$); 2.60 (*m_c*, H–C(4)); 2.30 (*m_c*, $\text{CH}_2(1')$); 1.63 (*m_c*, $\text{CH}_2(2')$); 1.47 (*m_c*, $\text{H}_a\text{–C}(5)$); 1.38 (*m_c*, $\text{H}_b\text{–C}(5)$); 1.05 (*d*, $J=6.6$, Me(7)); 0.87 (*dd*, $J=7.4$, Me(6)). $^{13}\text{C-NMR}$: 195.2 (C(1)); 161.5 (C(3)); 141.0 (C(2)); 51.1 (C(3')); 35.2 (C(4)); 29.5 (C(5)), 28.0 (C(2')), 21.5 (C(1')), 19.9 (C(7)); 11.9 (C(6)).

(5*E*)-2,3,4,5-Tetrahydro-5-[(2*S*)-2-methylbutylidene]pyridine ((*S,E*)-**1**). To a soln. of **6** (32 mg, 0.164 mmol) in THF (2 ml) was added Ph_3P (215 mg, 0.82 mmol). The mixture was stirred for 4 h at r.t., the solvent was evaporated, and the residue was partitioned between MTBE (methyl-*tert*-butylether)/HCl 2% 1:1. The aq. phase was extracted with MTBE (2 \times 30 ml). After addition of aq. K_2CO_3 until the soln. was basic, the aq. phase was extracted with MTBE (2 \times 30 ml). Both org. extracts were combined, dried (Na_2SO_4), and the solvent was removed *in vacuo* to give (*S,E*)-**1** (20 mg, 0.133 mmol, 81%). $[\alpha]_D^{25} = -1.4$ ($c=1.0$, CHCl_3). $^1\text{H-NMR}$: 7.79 (*s*, H–C(6)); 5.51 (*d*, $J=9.9$, H–C(1')); 3.58 (*m_c*, $\text{CH}_2(2)$); 2.34 (*m_c*, $\text{CH}_2(4)$, H–C(2')); 1.66 (*m_c*, $\text{CH}_2(3)$); 1.47–1.33 (*m*, $\text{H}_a\text{–C}(3')$); 1.33–1.17 (*m*, $\text{H}_b\text{–C}(3')$); 0.98 (*d*, $J=6.7$, Me(5')); 0.84 (*dd*, $J=7.4$, Me(4')). $^{13}\text{C-NMR}$: 163.7 (C(6)); 145.3 (C(1')); 130.1 (C(5)); 49.7 (C(2));

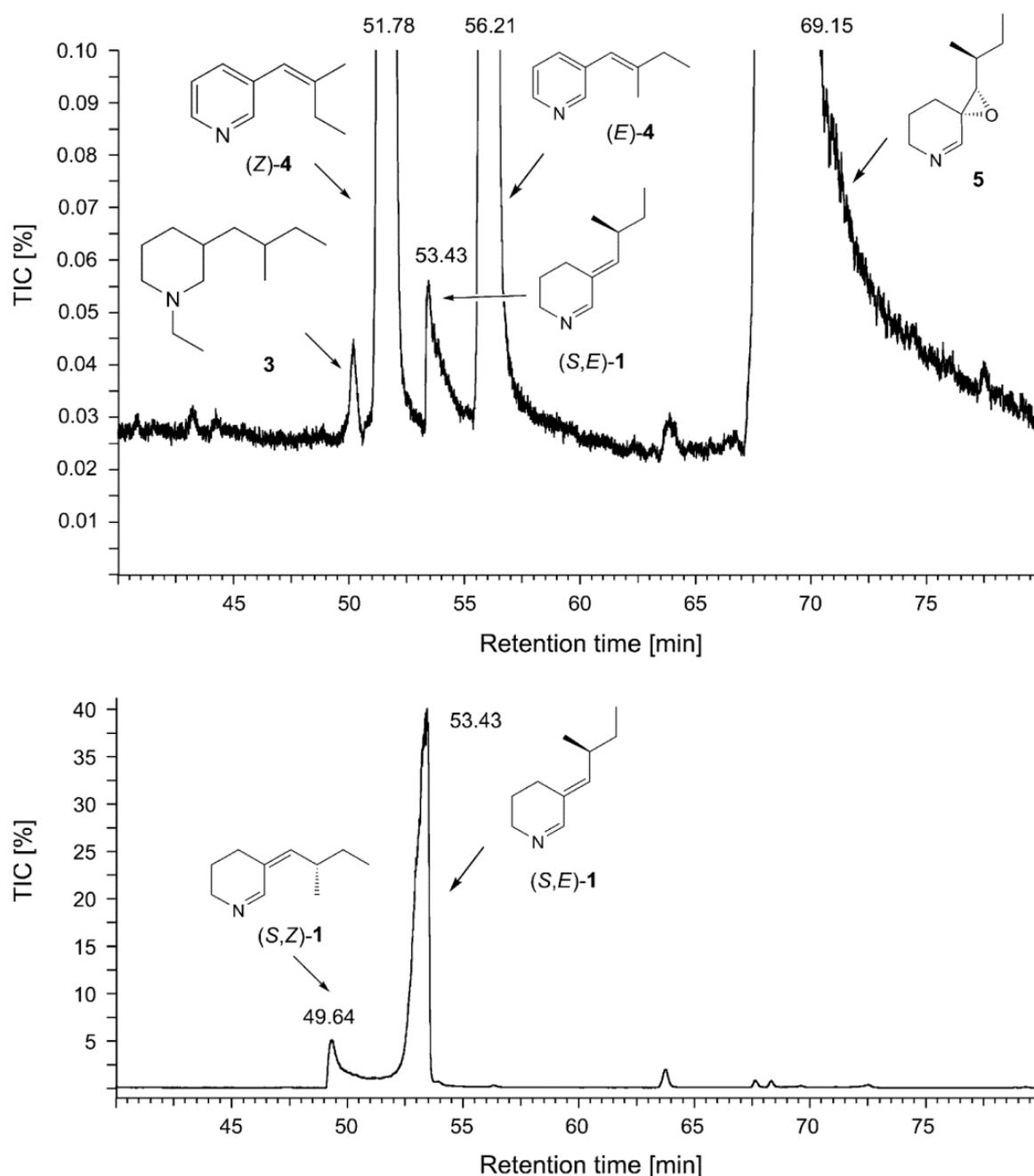


Fig. 5. TIC of the pygidial glands extract from *S. cicindeloides* at the achiral BPX-5 phase (top), TIC of the synthetic compound **1** (bottom). Column: 25 m, i.d. 0.22 mm, film 0.25 μm . Carrier gas He, gas flow 1 ml/min. Oven conditions: 50° isothermal 1 min, heating rate 1°/min to 70°, 70° isothermal 30 min, heating rate 1°/min to 90°, 90° isothermal 10 min, heating rate 20°/min to 280°, 280° isothermal 5 min.

33.7 (C(2')); 29.8 (C(3')); 23.1 (C(4)); 21.6 (C(3)); 19.9 (C(5')); 11.8 (C(4')). EI-MS: 151 (68, M^+) 136 (33), 122 (100), 108 (8), 95 (68), 81 (25), 67 (31), 55 (18), 53 (11). HR-ESI-MS: 152.1428 ($[M+H]^+$, $C_{10}H_{18}N^+$; calc. 152.1434). MS² of m/z 152: 135.1165 (26, $[M+H-NH_3]^+$, $C_{10}H_{15}^+$; calc. 135.1168), 123.1039 (23, $[M+H-C_2H_5]^+$, $C_8H_{13}N^+$; calc. 123.1043), 107.0852 (20, $[M+H-NH_3-C_2H_4]^+$, $C_8H_{11}^+$; calc. 107.0856), 96.0804 (100, $[M+H-C_4H_8]^+$, $C_6H_{10}N^+$; calc. 96.0808), 93.0696 (12, $[M+H-NH_3-C_3H_6]^+$, $C_7H_9^+$; calc. 93.0699).

Ethyl (Diphenoxyphosphoryl)acetate (20). NaH (2.50 g, 104.21 mmol) in anh. THF (80 ml) was provided and cooled to 0°. Diphenyl phosphonate (**23**, 20.06 ml, 104.21 mmol) was added dropwise for

1 h, and the mixture was stirred for further 1 h at 0°. Ethyl 2-bromoacetate (**22**, 11.53 ml, 104.21 mmol) was added slowly by using a syringe pump for 3 h. The mixture was allowed to reach r.t. and stirred overnight. Sat. NH₄Cl-soln. (40 ml) and H₂O (80 ml) were added, the phases separated, and the aq. layer was extracted with MTBE (3 × 100 ml). The combined org. extracts were passed through a plug of SiO₂/MgSO₄, and the solvent was removed under reduced pressure, leaving the crude product, which was purified by FC (hexanes/AcOEt 3:1) to yield **20** (16.9 g, 52.9 mmol, 51%). ¹H-NMR: 7.32–7.26 (*m*, H–C(3''), H–C(5'')); 7.22–7.13 (*m*, H–C(2''), H–C(6''), H–C(4'')); 4.20 (*q*, *J* = 7.1, CH₂(1'')); 3.25 (*d*, *J*(2,P) = 21.6, CH₂(2'')); 1.24 (*t*, *J* = 7.1, Me(2'')). ¹³C-NMR: 164.5 (*d*, *J*(1,P) = 6.7, C(1'')); 149.8 (*d*, *J*(1'',P) = 8.5, C(1'')); 129.6 (C(3''), (C(5''))); 125.3 (C(4'')); 120.4 (*d*, *J*(2'',P) = 4.5, (C(2''), (C(6''))); 61.8 (C(1'')); 33.9 (*d*, *J*(2,P) = 137.0, (C(2''))); 13.8 (C(2'')). ³¹P-NMR (121.5 MHz): 12.73. EI-MS: 320 (65, *M*⁺) 309 (23), 275 (41), 227 (51), 199 (100), 181 (34), 153 (34), 107 (12), 77 (85), 51 (30).

Ethyl 2-(Diphenoxyphosphoryl)-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)pentanoate (19). To NaH (60% in mineral oil, 255 mg, 6.40 mmol) in anh. DMF (15 ml) was added dropwise at r.t. ethyl 2-(diphenoxyphosphoryl)acetate (**20**, 1.40 ml, 5.33 mmol). After 20 min, 2-(3-bromopropoxy)tetrahydro-2H-pyran (**21**, 2.38 g, 10.67 mmol) was added, and the mixture was allowed to stir for 72 h at r.t. The solvent was evaporated under reduced pressure. To the residue was given AcOEt (300 ml), the org. phase was treated with sat. NaCl soln. (5 × 100 ml). The AcOEt phase was passed through a plug of SiO₂/MgSO₄, and the solvent was removed under reduced pressure, leaving the crude product, which was purified by FC (hexane/AcOEt 3:1) to yield **19** (1.44 g, 3.11 mmol, 58%). ¹H-NMR (CD₂Cl₂): 7.37–7.34 (*m*, H–C(3''), H–C(5'')); 7.25–7.22 (*m*, H–C(2''), H–C(6''), H–C(4'')); 4.59 (*m*, H–C(2'')); 4.26 (*q*, *J* = 7.1, CH₂(1'')); 3.83–3.77 (*m*, H_a–C(5), H_a–C(6'')), 3.50–3.42 (*m*, H_b–C(5), H_b–C(6''), H–C(2'')); 2.26 (*m_c*, CH₂(3'')); 1.82–1.51 (*m*, CH₂(4), CH₂(3''), CH₂(4''), CH₂(5'')); 1.28 (*t*, *J* = 7.1, Me(2'')). ¹³C-NMR (CD₂Cl₂): 168.6 (*d*, *J*(1,P) = 4.9, C(1'')); 150.8 (*d*, *J*(1'',P) = 7.9, C(1'')); 130.3 (C(3''), C(5'')); 125.8 (C(4'')); 121.1 (*d*, *J*(2'',P) = 4.2, C(2''), C(6'')); 99.1 (C(2'')); 66.9 (C(5)); 62.3 (C(6''), C(1'')); 46.2 (*d*, *J*(2,P) = 132.8, C(2'')); 31.2 (C(3'')); 28.6 (C(4)); 26.1 (C(5'')); 24.8 (C(3)); 20.1 (C(4'')); 14.3 (C(2'')). ³¹P-NMR (121.5 MHz): 16.31. HR-ESI-MS: 485.1701 ([*M* + Na]⁺, C₂₄H₃₁NaO₇P⁺; calc. 485.1700).

Ethyl (2Z,4RS)-4-Methyl-2-[3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl]hex-2-enoate (17). To NaH (60% in mineral oil, 205 mg, 5.12 mmol) in abs. THF (20 ml) was added dropwise phosphonoester **19** (2.10 g, 4.54 mmol). After stirring for 30 min at r.t., the mixture was cooled to –78°, 2-methylbutanal (**18**, 0.91 ml, 8.11 mmol) was added, the mixture was cooled for further 5 h, and then warmed up to r.t. AcOEt (200 ml) and sat. NH₄Cl-soln. (100 ml) were added, the phases separated, and the aq. layer was extracted with AcOEt (3 × 100 ml). The combined org. extracts were passed through a plug of SiO₂/MgSO₄, and the solvent was removed under reduced pressure, leaving the crude product, which was purified by FC (hexanes/AcOEt 24:1) to yield **17** (1.20 g, 4.02 mmol, 89%). ¹H-NMR: 5.43 (*dt*, *J* = 10.1, *J* = 1.0, H–C(3)), 4.40 (*m*, H–C(2'')); 4.03 (*q*, *J* = 7.1, CH₂(1'')); 3.70 (*m_c*, H_a–C(6'')); 3.58 (*dt*, *J* = 9.7, *J* = 6.6, H_a–C(3'')); 3.35 (*m_c*, H_b–C(6'')); 3.22 (*dt*, *J* = 9.7, *J* = 6.6, H_b–C(3'')); 2.76 (*m_c*, H–C(4)); 2.18 (*m_c*, CH₂(1'')); 1.56 (*m*, CH₂(2'')); 1.68–1.37 (CH₂(3''), CH₂(4''), CH₂(5'')); 1.25–1.01 (*m*, CH₂(5)); 1.13 (*t*, *J* = 7.1, Me(2'')); 0.81 (*d*, *J* = 6.7, Me(7)); 0.69 (*t*, *J* = 7.4, Me(6)). ¹³C-NMR: 167.8 (C(1)); 146.8 (C(3)); 130.2 (C(2)), 98.4 (C(2'')); 66.2 (C(3'')), 61.8 (C(6'')), 59.6 (C(1'')); 34.7 (C(4)); 31.0 (C(1'')); 30.4 (C(3'')); 29.8 (C(5)), 28.8 (C(2'')); 25.2 (C(5'')); 20.0 (C(7)); 19.5 (C(4'')); 13.9 (C(2'')); 11.5 (C(6)). EI-MS: 214 (31, [*M* – DHP]⁺, 197 (55), 181 (7), 169 (65), 153 (53), 125 (31), 123 (55), 95 (51), 85 (100), 67 (53), 55 (70). HR-ESI-MS: 321.2038 ([*M* + Na]⁺, C₁₇H₃₀NaO₄⁺; calc. 321.2036).

Ethyl (2Z,4RS)-2-(3-Bromopropyl)-4-methylhex-2-enoate (24). To a soln. of Ph₃P (717 mg, 2.73 mmol) in CH₂Cl₂ (10 ml) at r.t. was added Br₂ (0.14 ml, 2.73 mmol). After 30 min, compound **17** (602 mg, 2.02 mmol) in CH₂Cl₂ (2 ml) was added dropwise to the nearly colorless mixture, and stirring was continued overnight. The mixture was partitioned between MTBE/H₂O 1:1 (10 ml), the phases separated, and the aq. layer was extracted with MTBE (3 × 5 ml). The combined org. extracts were passed through a plug of SiO₂/MgSO₄, Ph₃PO was filtered off by a frit with SiO₂ (10 cm), and the SiO₂ plug was washed with CH₂Cl₂. The solvent was removed under reduced pressure, giving the product **24** (542 mg, 1.96 mmol, 97%). Colorless oil. ¹H-NMR: 5.63 (*dt*, *J* = 10.1, *J* = 0.9, H–C(3)); 4.15 (*q*, *J* = 7.1, CH₂(1'')); 3.36 (*t*, *J* = 6.6, CH₂(3'')); 2.87 (*m_c*, H–C(4)); 2.35 (*m*, CH₂(1'')); 1.93 (*m*, CH₂(2'')); 1.37–1.13 (*m*, CH₂(5)); 1.25 (*t*, *J* = 7.1, Me(2'')); 0.94 (*d*, *J* = 6.7, Me(7)); 0.82 (*t*, *J* = 7.4, Me(6)). ¹³C-NMR: 167.8 (C(1)); 148.7 (C(3)); 129.0 (C(2)); 60.1 (C(1'')); 35.1 (C(4)); 33.0 (C(1'')), 32.5 (C(3'')); 31.7 (C(2'')); 30.0

(C(5)); 20.2 (C(7)); 14.2 (C(2')); 11.8 (C(6)). EI-MS: 278 (6, M^+ , ^{81}Br) 276 (6, M^+ , ^{79}Br), 232 (15), 221 (9), 219 (9), 203 (8), 169 (100), 151 (14), 141 (11), 123 (62), 101 (12), 95 (41), 81 (23), 67 (30), 55 (29). HR-ESI-MS: 301.0603 ($[M+\text{Na}]^+$, $\text{C}_{12}\text{H}_{21}^{81}\text{BrNaO}_2^+$; calc. 301.0597), 299.0622 ($[M+\text{Na}]^+$, $\text{C}_{12}\text{H}_{21}^{79}\text{BrNaO}_2^+$; calc. 299.0617).

(2*Z*,4*RS*)-2-(3-Bromopropyl)-4-methylhex-2-en-1-ol (**25**). To a soln. of **24** (542 mg, 1.96 mmol) in CH_2Cl_2 (3 ml) at -78° was added dropwise DIBAL-H (1.2 M soln. in PhMe, 4.00 ml, 4.80 mmol). The mixture was stirred overnight. After warming to r.t., H_2O (8 ml) was carefully added, and the mixture was partitioned between CH_2Cl_2 /half sat. *Seignette* salt soln. 1:1 (10 ml), the phases separated, and the aq. layer was extracted with CH_2Cl_2 (3×5 ml). The combined org. extracts were passed through a plug of $\text{SiO}_2/\text{MgSO}_4$, and the solvent was evaporated *in vacuo* to yield **25** (433 mg, 1.84 mmol, 94%). $^1\text{H-NMR}$: 5.08 (*d*, $J=9.9$, H-C(3)); 4.13 (*d*, $J=11.9$, H_a -C(1)); 4.07 (*d*, $J=11.9$, H_b -C(1)); 3.38 (*t*, $J=6.7$, H-C(3')); 2.31 (m_c , H-C(4)); 2.24 (m_c , $\text{CH}_2(1')$); 1.98 (m_c , $\text{CH}_2(2')$); 1.73 (*br.*, OH); 1.32 (m_c , H_a -C(5)); 1.17 (m_c , H_b -C(5)); 0.91 (*d*, $J=6.6$, Me(7)); 0.79 (*dd*, $J=7.4$, Me(6)). $^{13}\text{C-NMR}$: 136.4 (C(3)); 135.2 (C(2)); 60.4 (C(1)); 33.8 (C(4)); 33.4 (C(3')); 33.1 (C(1')); 31.3 (C(2')); 30.3 (C(5)); 21.4 (C(7)); 11.9 (C(6)). EI-MS: 236 (1, M^+ , ^{81}Br), 234 (1, M^+ , ^{79}Br), 218 (3), 216 (3), 205 (23), 203 (23), 179 (20), 177 (20), 151 (41), 149 (41), 137 (25), 121 (19), 95 (59), 81 (50), 73 (100), 69 (50), 55 (68). HR-ESI-MS: 257.0514 ($[M+\text{Na}]^+$, $\text{C}_{10}\text{H}_{19}^{79}\text{BrNaO}^+$; calc. 257.0512).

(2*Z*,4*RS*)-2-(3-Azidopropyl)-4-methylhex-2-en-1-ol (**16**). To a soln. of **25** (373 mg, 1.59 mmol) in abs. DMSO (5 ml) was added at r.t. NaN_3 (124 mg, 1.90 mmol). The mixture was stirred overnight, partitioned between MTBE/ H_2O 1:1 (10 ml), the phases separated, and the aq. layer was extracted with MTBE (3×6 ml). The combined org. extracts were washed with H_2O , passed through a plug of $\text{SiO}_2/\text{MgSO}_4$, and evaporated *in vacuo*. The product was dissolved in hexanes/MTBE 3:1 (10 ml) and filtered through a frit to give, after evaporation of the solvent, compound **16** (300 mg, 1.52 mmol, 96%). $^1\text{H-NMR}$: 5.04 (*d*, $J=9.9$, H-C(3)); 4.12 (*d*, $J=11.9$, H_a -C(1)); 4.06 (*d*, $J=11.9$, H_b -C(1)); 3.24 (*t*, $J=6.9$, $\text{CH}_2(3')$); 2.30 (m_c , H-C(4)); 2.18 (m_c , $\text{CH}_2(1')$); 1.73 (m_c , $\text{CH}_2(2')$); 1.29 (m_c , H_a -C(5)); 1.16 (m_c , H_b -C(5)); 0.90 (*d*, $J=6.7$, Me(7)); 0.78 (*dd*, $J=7.4$, Me(6)). $^{13}\text{C-NMR}$: 136.0 (C(3)); 135.5 (C(2)); 60.1 (C(1)); 50.8 (C(3')); 33.7 (C(4)); 30.2 (C(5)); 28.0 (C(2')); 27.6 (C(1')); 21.2 (C(7)); 11.9 (C(6)). HR-ESI-MS: 220.1421 ($[M+\text{Na}]^+$, $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{NaO}^+$; calc. 220.1420).

(2*Z*,4*RS*)-2-(3-Azidopropyl)-4-methylhex-2-enal (**15**). To a soln. of **16** (80 mg, 0.41 mmol) in CH_2Cl_2 (2 ml) was added *Dess-Martin* periodinane (190 mg, 0.45 mmol), and the mixture was stirred for 45 min. The mixture was diluted with hexanes (5 ml) and passed through a small plug of SiO_2 , which was washed with hexanes/MTBE 98:2. After evaporation of the solvent, compound **15** (73 mg, 0.37 mmol, 90%) was obtained. $^1\text{H-NMR}$: 10.05 (*s*, H-C(1)); 6.22 (*dt*, $J=10.9$, $J=1.0$, H-C(3)); 3.22 (*t*, $J=6.8$, $\text{CH}_2(3')$); 3.06 (m_c , H-C(4)); 2.21 (m_c , $\text{CH}_2(1')$); 1.65 (*m*, $\text{CH}_2(2')$); 1.46 (m_c , H_a -C(5)); 1.29 (m_c , H_b -C(5)); 1.04 (*d*, $J=6.6$, Me(7)); 0.84 (*dd*, $J=7.4$, Me(6)). $^{13}\text{C-NMR}$: 190.9 (C(1)); 156.4 (C(3)); 137.9 (C(2)); 50.8 (C(3')); 32.7 (C(4)); 30.0 (C(5)); 28.0 (C(2')); 27.6 (C(1')); 21.1 (C(7)); 11.9 (C(6)).

(5*E*)-2,3,4,5-Tetrahydro-5-[(2*RS*)-2-methylbutylidene]pyridine ((*RS,E*)-**1**). To a soln. of **15** (60 mg, 0.31 mmol) in THF (4 ml) was added Ph_3P (406 mg, 1.55 mmol). The mixture was stirred for 1.5 h at r.t., the solvent was evaporated, and the residue was partitioned between MTBE/HCl 2% 1:1. The aq. phase was extracted with MTBE (2×50 ml). After addition of aq. K_2CO_3 until the soln. was basic, the aq. phase was extracted with MTBE (2×50 ml). These both org. extracts were combined, dried (Na_2SO_4), and the solvent was removed *in vacuo* to give (*RS,E*)-**1** (37 mg, 0.245 mmol, 79%).

REFERENCES

- [1] V. Puthz, *Linzer biol. Beitr.* **2008**, *40*, 137.
- [2] G. Billard, C. Bruyant, *C. R. Acad. Sci. Soc. Biol.* **1905**, *59*, 102.
- [3] H. Schildknecht, D. Krauss, J. Connert, H. Essenbreis, N. Orfanides, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1975**, *14*, 427.
- [4] H. Müller, *Prax. Naturwiss. Biol.* **1976**, *25*, 132.
- [5] K. E. Linsenmair, R. Jander, *Naturwissenschaften* **1963**, *50*, 231.
- [6] K. E. Linsenmair, *Kosmos* **1963**, *59*, 331.

- [7] C. Lang, K. Seifert, K. Dettner, *Naturwissenschaften* **2012**, *99*, 937.
- [8] A. Schierling, Ph.D. Thesis, University of Bayreuth, 2013.
- [9] A. Schierling, M. Schott, K. Dettner, K. Seifert, *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 2231.
- [10] T. Müller, M. Göhl, I. Lusebrink, K. Dettner, K. Seifert, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2323.
- [11] I. Lusebrink, Ph. D. Thesis, University of Bayreuth, 2007.
- [12] V. Puthz, *Rev. Suisse Zool.* **2006**, *113*, 617.
- [13] V. Puthz, *Entomol. Bl.* **2010**, *106*, 265.
- [14] I. Lusebrink, K. Dettner, A. Schierling, T. Müller, C. Daolio, B. Schneider, J. Schmidt, K. Seifert, *Z. Naturforsch., C* **2009**, *64*, 271.
- [15] I. Lusebrink, K. Dettner, K. Seifert, *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 743.
- [16] A. Schierling, K. Dettner, J. Schmidt, K. Seifert, *Naturwissenschaften* **2012**, *99*, 665.
- [17] P. H. Lambert, M. Vaultier, R. Carrié, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 1224.
- [18] D. R. Williams, D. L. Brown, J. W. Benbow, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1923.
- [19] K. Ando, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4105.
- [20] F. P. Touchard, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1790.
- [21] T. Olpp, R. Brückner, *Synthesis* **2004**, 2135.
- [22] S.-K. Kang, W.-S. Kim, B.-H. Moon, *Synthesis* **1985**, 1161.
- [23] C. Bürgi, G. Liu, P. Rüedi, *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 1901.
- [24] R. Yefidoff, A. Albeck, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8093.
- [25] K. Ando, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1934.
- [26] P. E. Sonnet, *Synth. Comm.* **1976**, *6*, 21.
- [27] S. Brandau, D. Hoppe, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 12244.
- [28] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155.
- [29] F. Palacios, C. Alonso, D. Aparicio, G. Rubiales, J. M. De Los Santos, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 523.

Received October 21, 2014

Indole Alkaloids from the Sea Anemone *Heteractis aurora* and Homarine from *Octopus cyanea*

by **Kamel H. Shaker^{a)}**, **Matthias Göhl^{b)}**, **Tobias Müller^{b)}**, and **Karlheinz Seifert^{*b)}**

^{a)} Chemistry Department, College of Science, King Khalid University, Abha, Saudia Arabia

^{b)} Department of Organic Chemistry, NW II, University of Bayreuth, DE-95440 Bayreuth
(phone: +49-921-553098; fax: +49-921-555358; e-mail: karlheinz.seifert@uni-bayreuth.de)

The two new indole alkaloids 2-amino-1,5-dihydro-5-(1*H*-indol-3-ylmethyl)-4*H*-imidazol-4-one (**1**), 2-amino-5-[(6-bromo-1*H*-indol-3-yl)methyl]-3,5-dihydro-3-methyl-4*H*-imidazol-4-one (**2**), and auramine (**3**) have been isolated from the sea anemone *Heteractis aurora*. Both indole alkaloids were synthesized for the confirmation of the structures. Homarine (**4**), along with uracil (**5**), hypoxanthine (**6**), and inosine (**7**) have been obtained from *Octopus cyanea*.

Introduction. – Sea anemones are ocean dwelling, solitary members of the phylum Cnidaria and the class Anthozoa invertebrates. The phylum Cnidaria includes anemones, corals, jellyfish, and hydras. Sea anemones have a basic radial symmetry with tentacles surrounding a central mouth opening. The tentacles are used to catch food and transfer it to their mouth. At the tentacles and other parts of the sea anemone are stinging capsules (nematocysts) containing small threads that are forcefully ejected along with the venom when stimulated mechanically or chemically. Sea anemones use nematocysts for capturing prey, as well as for defence purposes against predators [1] and in interspecies aggression [2]. The venom of sea anemones contains a variety of active compounds like toxins affecting voltage-gated Na⁺ and K⁺ channels, acid-sensing ion channels, pore-forming toxins (actinoporins), and protease inhibitors. The use of toxins affecting voltage-gated ion channels seems logical since these targets are an important component of the action potential in the signal transduction process of vertebrates and invertebrates. Actinoporins are highly toxic to fish and crustaceans which may be the natural prey of sea anemones [1].

The octopuses are cephalopods of the order Octopoda which are characterized by their eight arms usually bearing suction cups. Octopuses are highly intelligent animals whose behaviour is easily modified by experience. They live in many diverse regions of the ocean, especially in holes in rocky areas from the intertidal area to at least 45 m. *Octopus cyanea* occurs in the Indo-Pacific [3]. Octopuses use different toxins for prey acquisition, as well as in defence. Cephalotoxins from posterior salivary glands of *Octopus vulgaris* have a strong paralysing effect on crabs [4]. Tetrodotoxin appears to be actively applied by the blue-ringed octopus *Hapalochlaena* spp. for acquisition of prey. Tetrodotoxin, the major neurotoxin involved in envenoming, is secreted by the two posterior salivary glands and inoculated during the bite. However, it was detected predominantly in the arms representing about 45% of the body mass by weight,

followed by the abdomen, where the posterior salivary glands are located, and the cephalothorax [5].

In this article, the structure determination of the new natural indole alkaloids **1** and **2**, together with auramine (**3**) from the sea anemone *Heteractis aurora* is described. The structures of both indole alkaloids **1** and **2** were confirmed by synthesis. Homarine (**4**), uracil (**5**), hypoxanthine (**6**), and inosine (**7**) were isolated from *Octopus cyanea*.

Results and Discussion. – *Isolation and Structure Determination of Compounds 1–4.* The fresh yellow sea anemones of *Heteractis aurora* and a frozen octopus of *Octopus cyanea* were cut, homogenized, and exhaustively extracted with EtOH. Both EtOH extracts were concentrated to dryness. The extract of *Heteractis aurora* was submitted to CC with SiO₂ to afford three main fractions. The second fraction was chromatographed over a further SiO₂ column followed by PTLC (prep. thin layer chromatography) to yield the compounds **1–3** (Fig.).

The EtOH extract of *Octopus cyanea* was successively partitioned between H₂O and hexanes, AcOEt, and BuOH. The BuOH extract was separated over a SiO₂ column followed by PTLC to give homarine (**4**), uracil (**5**), inosine (**6**), and hypoxanthine (**7**) (Fig.).

Compound **1** was found to possess the molecular formula C₁₂H₁₂N₄O by HR-ESI-MS at *m/z* 229.1083 ([*M* + H]⁺). The ¹H- and ¹³C-NMR data for **1** (Table 1) showed the signals of five aromatic H-atoms (δ (H) 6.96, 7.05, 7.14, 7.32, 7.53), five quaternary C-atoms (δ (C) 110.1, 127.4, 136.0, 171.9, 188.9), one CH group (δ (C) 60.8), and one CH₂ group (δ (C) 27.4). Comparison of the ¹H- and ¹³C-NMR data of **1** with those reported for methyl 2-(1*H*-indol-3-yl)-2-oxoacetate [6] and 2-amino-5-(3-aminopropyl)-1,5-dihydro-4*H*-imidazol-4-one [7] let us propose a 3-substituted indole and a 5-substituted 2-amino-1,5-dihydro-4*H*-imidazol-4-one as subunits for **1**. The HMCBs H–C(5′)/C(2′) and H–C(5′)/C(4′) confirm the ¹³C assignments of the imidazolinone ring. The HMBC

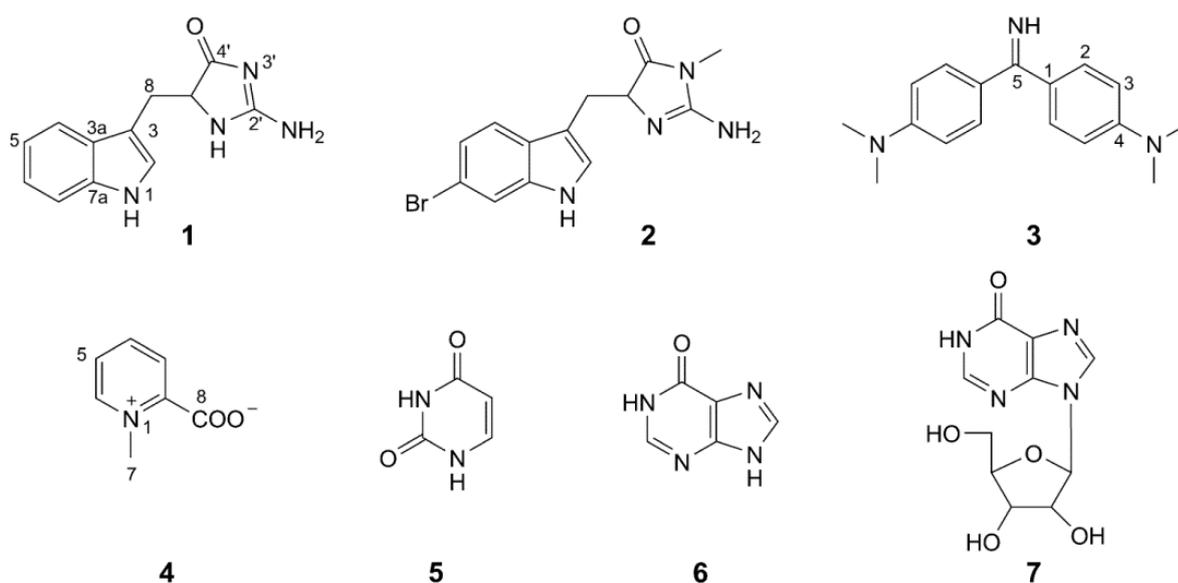


Figure. Structures of compounds **1–7**

Table 1. ^1H - and ^{13}C -NMR Data of Compounds **1** and **9**. δ in ppm, J in Hz. Arbitrary numbering, see Scheme 1.

Position	1 ^{a)}		9 ^{a)}	
	$\delta(\text{H})$	$\delta(\text{C})$	$\delta(\text{H})$	$\delta(\text{C})$
2	7.14 (<i>d</i> , $J=2.3$)	123.3	6.75 (<i>d</i> , $J=2.4$)	123.8
3		110.1		106.9
3a		127.4		127.6
4	7.53 (<i>d</i> , $J=8.0$)	118.5	7.27 (<i>d</i> , $J=8.0$)	118.4
5	6.96 (<i>ddd</i> , $J=8.0, 8.0, 1.1$)	118.3	6.83 (<i>ddd</i> , $J=8.0, 8.0, 1.1$)	118.1
6	7.05 (<i>ddd</i> , $J=8.0, 8.0, 1.1$)	120.8	7.00 (<i>ddd</i> , $J=8.0, 8.0, 1.1$)	120.7
7	7.32 (<i>d</i> , $J=8.0$)	111.2	7.20 (<i>d</i> , $J=8.0$)	111.2
7a		136.0		135.7
8	2.78 (<i>dd</i> , $J=15.0, 7.2$), 3.11 (<i>dd</i> , $J=15.0, 4.0$)	27.4	3.23 (<i>dd</i> , $J=14.8, 2.3$), 3.38 (<i>dd</i> , $J=14.8, 5.5$)	24.8
2'		171.9		167.5
4'		188.9		184.3
5'	3.98–4.03 (<i>m</i>)	60.8	4.46–4.49 (<i>m</i>)	62.2
1''				135.1
2'',6''			7.53–7.56 (<i>m</i>)	128.6
3'',5''			7.42–7.46 (<i>m</i>)	128.6
7''			5.32 (<i>d</i> , $J=12.1$), 5.43 (<i>d</i> , $J=12.1$)	68.1
8''				150.8

^{a)} Measured in (D_6)DMSO

interactions H–C(5')/C(8), H–C(5')/C(3), CH₂(8) ($\delta(\text{H})$ 3.11, 2.78)/C(3a), CH₂(8)/C(2), CH₂(8)/C(3), and CH₂(8)/C(4') revealed the connection between the indole moiety in position 3 and the imidazolinone ring in position 5' through the CH₂(8) group. Therefore, compound **1** was identified as 2-amino-1,5-dihydro-5-(1*H*-indol-3-ylmethyl)-4*H*-imidazol-4-one.

Compound **2** showed two ions at m/z 320 and 322 with relative intensities 100:98 in the EI-MS suggesting the presence of one Br-atom. The molecular formula was established as C₁₃H₁₃⁷⁹BrN₄O by HR-ESI-MS (m/z 321.0347 ($[M+H]^+$)). The most remarkable differences in the ^{13}C -NMR data of the indole part of **2** in comparison with **1** were the upfield shift for the signals of C(6) ($\Delta\delta = -7.1$), the downfield shifts for the signals of C(5) ($\Delta\delta = +3.0$), and C(7) ($\Delta\delta = +2.7$) due to the presence of Br-atom at C(6) (Table 2). The ^1H - and ^{13}C -NMR data of the 6-bromoindole moiety of **2** showed a good agreement with those reported for methyl 2-(6-bromo-1*H*-indol-3-yl)-2-oxoacetate [6]. The ^{13}C -NMR shifts in (D_6)DMSO of the signals C(2') ($\delta(\text{C})$ 157.6) and Me–N(3') ($\delta(\text{C})$ 25.7) of the imidazolinone ring of **2** were in good accordance with those reported for the imidazolidinone ring of 6-bromo-2'-de-*N*-methylaplysinopsin C(3') ($\delta(\text{C})$ 157.7) and Me–N(4') ($\delta(\text{C})$ 25.6) [8]. The HMBCs Me–N(3')/C(2'), Me–N(3')/C(4'), and H–C(5')/C(4'), H–C(5')/C(2') confirm the position of the Me group at 3'-position and the ^{13}C assignment of the imidazolinone ring. The connection between the indole and imidazolinone moieties through the CH₂(8) of **2** was evident from the HMBCs of CH₂(8) ($\delta(\text{H})$ 3.08, 3.22)/C(4'), CH₂(8)/C(2), CH₂(8)/C(3),

Table 2. ¹H- and ¹³C-NMR Data of Compounds **2** and **11–14**. δ in ppm, J in Hz. Arbitrary numbering, see Scheme 2.

Position	2 ^a		11 ^b		12 ^c		13 ^a		14 ^a	
	δ (H)	δ (C)								
2	7.16 (<i>d</i> , $J=2.1$)	125.3	6.78 (br. <i>s</i>)	126.6	7.08 (br. <i>s</i>)	125.3	6.91 (<i>d</i> , $J=2.3$)	124.9	7.15 (<i>d</i> , $J=2.0$)	124.6
3		108.2		107.1		111.5		107.7		110.5
3a		126.3		126.1		127.9		126.7		126.6
4	7.51 (<i>d</i> , $J=8.5$)	120.4	7.01 (<i>d</i> , $J=8.5$)	120.1	7.46 (<i>d</i> , $J=8.5$)	120.8	7.38 (<i>d</i> , $J=8.5$)	120.2	7.49 (<i>d</i> , $J=8.4$)	120.5
5	7.09 (<i>dd</i> , $J=8.5, 1.8$)	121.3	6.75 (<i>dd</i> , $J=8.5, 1.8$)	123.0	7.09 (<i>dd</i> , $J=8.5, 1.8$)	122.8	7.05 (<i>dd</i> , $J=8.5, 1.8$)	121.3	7.07 (<i>dd</i> , $J=8.4, 1.8$)	121.1
6		113.7		113.0		115.7		113.7		113.6
7	7.52 (<i>d</i> , $J=1.8$)	113.9	7.15 (<i>d</i> , $J=1.8$)	115.2	7.47 (<i>d</i> , $J=1.8$)	115.1	7.48 (<i>d</i> , $J=1.8$)	114.0	7.49 (<i>d</i> , $J=1.8$)	113.8
7a		136.8		137.7		138.7		136.7		136.9
8	3.08 (<i>dd</i> , $J=14.4, 6.7$), 3.22 (<i>dd</i> , $J=14.4, 3.4$)	26.3	2.90 (<i>dd</i> , $J=16.0, 7.4$), 2.97 (<i>dd</i> , $J=16.0, 5.3$)	26.2	3.10 (<i>dd</i> , $J=14.6, 8.0$), 3.28 (<i>dd</i> , $J=14.6, 5.1$)	28.6	3.20 (<i>dd</i> , $J=14.8, 2.5$), 3.38 (<i>dd</i> , $J=14.8, 5.8$)	25.0	2.79 (<i>dd</i> , $J=14.8, 7.5$), 3.08 (<i>dd</i> , $J=14.8, 4.1$)	27.2
2'		157.6		172.2		175.7		167.9		172.1
10 or 4'		174.7		172.2		175.7		184.5		189.1
9 or 5'	4.48–4.52 (<i>m</i>)	59.9	3.86–3.90 (<i>m</i>)	53.7	4.39–4.43 (<i>m</i>)	55.8	4.38–4.39 (<i>m</i>)	62.3	3.96–3.99 (<i>m</i>)	60.9
Me–N(3')	2.85 (<i>s</i>)	25.7								
1' or 1''						157.7				150.0
2' or 2''						80.6				83.9
Me ₃ –C(2'')					1.37 (<i>s</i>)	28.6	1.54 (<i>s</i>)			27.7

^a) Measured in (D₆)DMSO. ^b) Measured in D₂O, CF₃COOD, MeOH as internal ¹³C standard (δ (C) 49.5). ^c) Measured in CD₃OD.

CH₂(8)/C(3a), and H–C(5′)/C(3). Compound **2** was identified as 2-amino-5-[(6-bromo-1*H*-indol-3-yl)methyl]-3,5-dihydro-3-methyl-4*H*-imidazol-4-one, an aplysinopsin-type alkaloid.

Aplysinopsin has been isolated before from the sponge *Aplysinopsis* sp. [9]. Aplysinopsin-type indole alkaloids have previously been obtained from the sponge *Dercitus* sp. [10], the scleractinian coral *Dendrophyllia* sp. [8], and the marine sponge *Hyrtios erecta* [11]. These alkaloids showed a selective inhibitory activity against the neuronal isozyme of nitric oxide synthase (nNOS). Nitric oxide (NO) is an important second messenger and regulates many physiological processes, e.g. inflammation, regulation of blood pressure, platelet adhesion, and neurotransmission. An excessive production of NO causes different disease states such as post-ischemic stroke damage, schizophrenia, development of colitis, tissue damage, and pathological inflammation. Therefore, a rational control of NO production is assumed to be an efficient approach to treat these diseases [11].

The molecular formula C₁₇H₂₁N₃ of compound **3** was determined by HR-EI-MS at *m/z* 267.1736 (*M*⁺). The ¹³C-NMR data of **3** were in good agreement with those reported for auramine [12], which is a yellow dye used in the manufacture of paints, textiles, and rubber products. Auramine, together with rhodamine, is used as fluorescent dye in the fluorescence microscopy to visualize acid-fast bacteria, like those of *Mycobacteria*. Compound **3** shows bacteriostatic activity against *Streptococcus pyogenes* and *Staphylococcus aureus* [13].

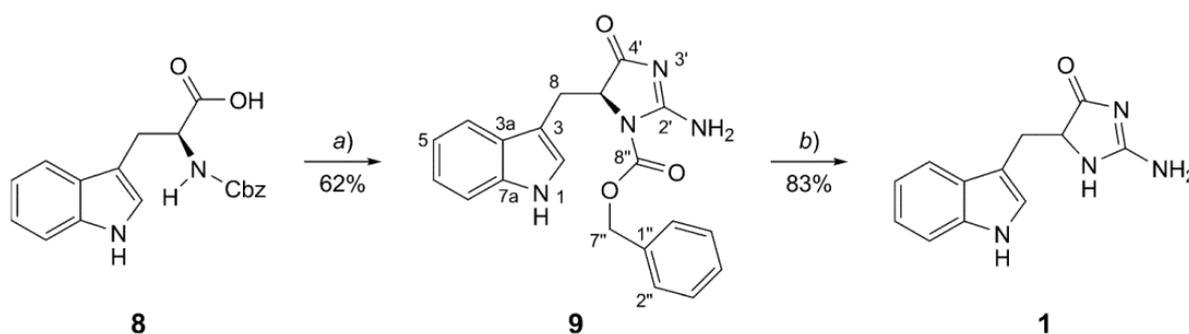
The HR-ESI-MS (*m/z* 138.0549 ([*M*+H]⁺)) of compound **4** led to a molecular formula of C₇H₇NO₂. Comparison of the ¹³C-NMR data of **4** with those of homarine [14] showed full accord. Homarine is a fairly ubiquitous metabolite in marine invertebrates [15] and has been detected before in the mantle, arms, and liver of *Octopus ochellatus* [16] and urine of *Octopus vulgaris* [17]. It has been isolated also from a lot of other organisms like the echiura *Urechis unicintus* [18], the ascidian *Eusynstyela latericius* [19], and corals [14][15]. Homarine (**4**) has been suggested to serve as an active constituent of the innate immune system in the octocoral *Leptogorgia virgulata*. It may act synergistically with cofactors in this coral to mount a response to microbial invasion and disease [14]. Homarine from *Leptogorgia virgulata* inhibited significantly the growth of the fouling benthic marine diatom *Navicula salinicola* at naturally occurring concentrations [20]. The antarctic soft coral *Gersemia antarctica* produces homarine, which is released into the surrounding water column as predator deterrent compound and antibacterial metabolite [15]. Perhaps homarine of *Octopus cyanea* protects its body against bacterial infection.

MS, ¹H- and ¹³C-NMR data of compounds **5–7** were identical with those of authentic samples of uracil, hypoxanthine, and inosine. Hypoxanthine has also been found before as homarine in the urine of *Octopus vulgaris* [17].

Synthesis of the Alkaloids 1 and 2. The preparation of both compounds **1** and **2** and the comparison of their spectroscopic data with those of the natural products should confirm the structures. A further aim of the synthesis should be the determination of the absolute configuration of the two chiral compounds by comparison of the optical rotations with authentic references.

Compound **1** was prepared through a simple two-step sequence based on a literature-known procedure [21] (*Scheme 1*). Cbz-protected (Cbz=(benzyloxy)car-

bonyl) L-tryptophan (**8**) was treated with NHS (*N*-hydroxysuccinimide) and DCC (*N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide) to form an activated NHS-ester which was then introduced in an aq. sodium cyanamide solution, furnishing the protected imidazolone **9** (Scheme 1). Deprotection of **9** under hydrogenolytic conditions was carried out two times independently and gave the desired compound **1** which was NMR spectroscopically identical with the natural product **1**. The $[\alpha]_{\text{D}}^{23}$ values of the both synthetic samples were determined as -60.0 (MeOH) and -6.1 (MeOH), respectively, which indicates a partial racemization at the stereogenic center C(5') with (*S*) configuration of **1**. As the optical rotation of the natural compound **1** is $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +3.2$ (MeOH), its configuration must be (*R*). The synthesis of compound (*R*)-**1** has been described before in an U.S. patent [22].

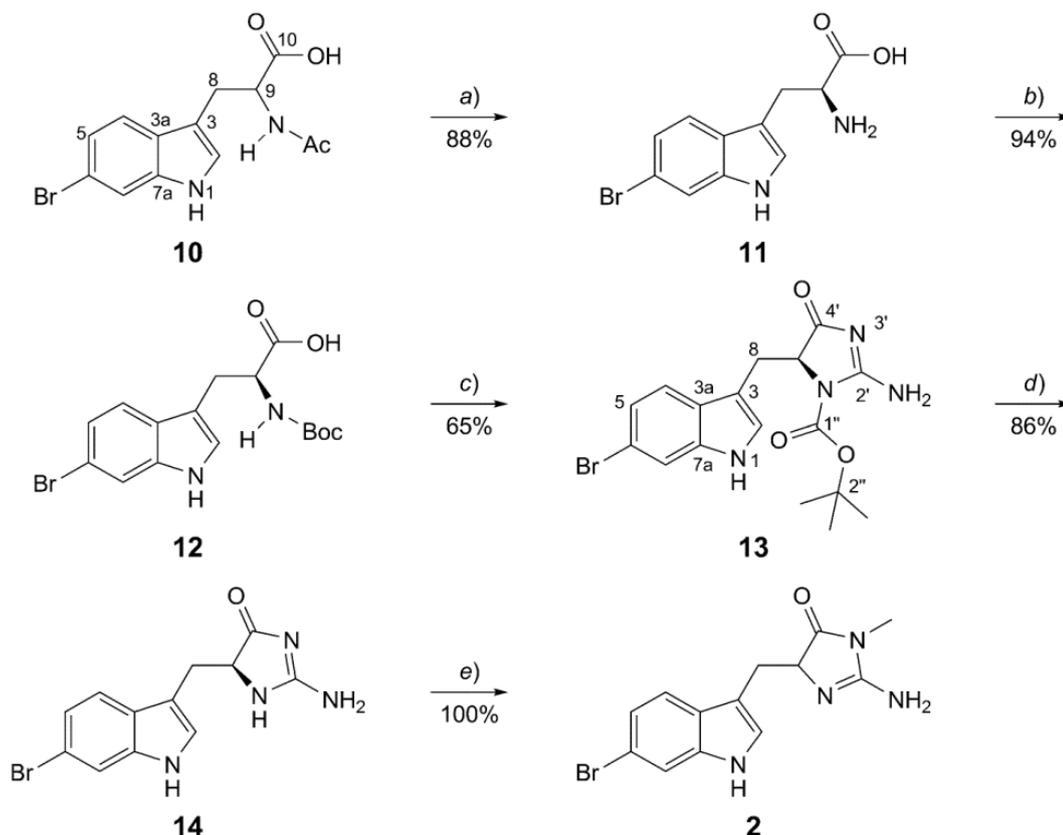
Scheme 1. Synthesis of Compound **1**

a) 1. THF, DCC, NHS, 0°, 3 h. 2. NaHNCN, H₂O, r.t., 16 h; 62%. b) MeOH, Pd/C, H₂, r.t., 1 h; 83%.

The synthesis of alkaloid **2** started with a racemic mixture of *N*-acetyl-6-bromotryptophan (**10**) which was treated with the enzyme L-aminoacylase in a literature-known procedure [23][24] (Scheme 2). *N*-Acetyl-6-bromo-D-tryptophan and 6-bromo-L-tryptophan (**11**) were obtained, and the amino group of **11** was protected with Boc₂CO (Boc = *t*-Butyloxycarbonyl) to give **12**. Compound **12** reacted in the same way as **9** with NHS and DCC to an activated NHS-ester which formed with sodium cyanamide the Boc-protected imidazolinone **13**. Compound **13** was deprotected to **14** with SnCl₄ in MeCN. The imidazolinone **14** was methylated with MeI in MeCN/EtOH 1:1, and the desired product **2** was obtained. The NMR spectra of the natural and the synthetic alkaloid **2** were identical. The comparison of the optical rotations of the natural $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +4.4$ (MeOH) and the synthetic alkaloid $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -2$ (MeOH) with (*S*) configuration showed in the same way as for compound **1** a partial racemization. The configuration of the natural alkaloid **2** should be (*R*).

We thank Dr. Michael Müller and Dr. Holm Frauendorf, Institut für Organische und Biomolekulare Chemie, Georg-August-Universität Göttingen, and Dr. Jürgen Schmidt, Leibniz Institut für Pflanzenbiochemie, Halle for ESI spectra measurements. Support of this research by a scholarship of the Dr. Hans M. Fischer Stiftung for M. G. is gratefully acknowledged.

Scheme 2. Synthesis of Compound 2



a) Borate buffer, $\text{CoCl}_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$, pH=8.5, L-aminoacylase, 38° , 48 h; 88%. b) 1,4-Dioxane, H_2O , KOH, Boc_2O , r.t., 16 h, 94%. c) 1. THF, DCC, NHS, 0° , 2 h. 2. NaHNCN , H_2O , r.t., 16 h; 65%. d) MeCN, SnCl_4 , 0° , under Ar, 45 min; 86%. e) MeCN, EtOH, MeI, r.t., 24 h; 100%.

Experimental Part

General. All reactions were performed in oven-dried glassware. THF was distilled from sodium diphenyl ketyl. Solvents for chromatography were purchased technical grade and distilled prior to use. All starting compounds were purchased from commercial sources and used as received. TLC: silica gel 60 F_{254} pre-coated plates (Merck); detection with 10% molybdophosphoric acid in EtOH. Column chromatography (CC): silica gel 60 M (SiO_2 , 40–63 μm ; Macherey-Nagel). PTLC: silica gel 60 PF_{254} pre-coated plates (Merck). Optical rotations: Jasco P-1020 polarimeter. NMR: Bruker-Avance 300; δ in ppm, J in Hz; (D_6)DMSO or CD_3OD as solvent and internal standard ((D_6)DMSO: $\delta(\text{H})$ 2.50, $\delta(\text{C})$ 39.5. CD_3OD : $\delta(\text{H})$ 3.31, $\delta(\text{C})$ 49.0). HR-EI-MS and HR-ESI-MS: Bruker APEX IV and Thermofisher Scientific Orbitrap Elite; in m/z . EI-MS: Finnigan MAT-8500; in m/z .

Animal Material. The yellow sea anemones of *Heteractis aurora* and the octopus of *Octopus cyanea* were collected in December 2006, near Bali, Indonesia, at a depth of 3–15 meter, and were identified by F. Pfeifer, Bayreuth.

Extraction and Isolation. The fresh sea anemones of *Heteractis aurora* (300 g) were sliced, homogenized with EtOH, and exhaustively ($4 \times$) extracted with EtOH. The solvent was removed under reduced pressure to yield the residue (14 g) which was submitted to CC (SiO_2 ; hexanes, hexanes/AcOEt gradient, CHCl_3 , $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ gradient) to afford three fractions (Fr. I–III). Fr. II (2.0 g) was separated by CC (SiO_2 ; CHCl_3 , $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ gradient 18:1, 18:3) followed by PTLC ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 18:3) to give compounds 1 (20 mg), 2 (22 mg), and 3 (30 mg).

The octopus of *Octopus cyanea* (320 g) were frozen, sliced, homogenized with EtOH, and directly extracted ($4 \times$) with EtOH. The extract was evaporated to dryness and the residue (10 g) was

successively partitioned between hexanes/H₂O, AcOEt/H₂O, and BuOH/H₂O. The BuOH extract (0.8 g) was subjected to CC (SiO₂; CHCl₃, CHCl₃/MeOH gradient) to yield two fractions (*Frs. A and B*). *Fr. A* (60 mg) gave, after purification with PTLC (CHCl₃/MeOH/H₂O 21:3.5:0.5), the compounds **5** (3 mg), **6** (2 mg), and **7** (15 mg), and *Fr. B* (28 mg) gave compound **4** (15 mg).

2-Amino-1,5-dihydro-5-(1H-indol-3-ylmethyl)-4H-imidazol-4-one (1). $[\alpha]_D^{23} = +3.2$ ($c = 1.00$, MeOH). IR (ATR): 3200 (broad), 1693, 1629, 1571, 1482, 1456, 1308, 1265, 1227, 1093, 1009, 741, 718. ¹H- and ¹³C-NMR: *Table 1*. EI-MS: 228 (3, M^+), 130 (100), 98 (14). HR-ESI-MS: 229.1083 ($[M+H]^+$, C₁₂H₁₃N₄O⁺; calc. 229.1084).

2-Amino-5-[(6-bromo-1H-indol-3-yl)methyl]-3,5-dihydro-3-methyl-4H-imidazol-4-one (2). $[\alpha]_D^{23} = +4.4$ ($c = 1.00$, MeOH). ¹H- and ¹³C-NMR: *Table 2*. EI-MS: 322 (12.7, M^+), 320 (13.0, M^+), 208 (100). HR-ESI-MS: 321.0347 ($[M+H]^+$, C₁₃H₁₄⁷⁹BrN₄O⁺; calc. 321.0346).

Auramine (= 4,4'-Carbonimidoylbis[N,N-dimethylbenzenamine]; 3) ¹³C-NMR ((D₆)DMSO): 175.6 (C(5)); 154.7 (C(1)); 134.1 (C(3)); 116.7 (C(4)); 111.6 (C(2)); 39.8 ($Me_2N-C(1)$). HR-EI-MS: 267.1736 (M^+ , C₁₇H₂₁N₃⁺; calc. 267.1736).

Homarine (= 1-Methylpyridinium-2-carboxylate; 4). ¹³C-NMR (CD₃OD): 165.3 (C(8)); 155.6 (C(2)); 147.1 (C(4)); 146.6 (C(6)); 127.7 (C(3)); 127.7 (C(5)); 47.6 (C(7)). HR-ESI-MS: 138.0549 ($[M+H]^+$, C₇H₈NO₂⁺; calc. 138.0549).

Synthesis of Benzyl (5S)-2-Amino-4,5-dihydro-5-(1H-indol-3-ylmethyl)-4-oxo-1H-imidazole-1-carboxylate (9). To a soln. of *N*-Cbz protected L-tryptophan **8** (2.000 g, 5.92 mmol) in THF (60 ml) was added DCC (1.236 g, 6.00 mmol) and NHS (691 mg, 6.00 mmol). The soln. was stirred for 3 h at 0° and filtered by suction filtration. The filtrate was added to a soln. of NaHNCN (1.135 g, 17.74 mmol) in H₂O (60 ml) and stirred for 16 h at r.t. THF was removed under reduced pressure and the soln. was adjusted to pH 12 with diluted NaOH and washed with CH₂Cl₂ (2 × 50 ml). The aq. layer was acidified to pH 2.2 with dil. HCl and extracted with AcOEt (2 × 80 ml). The combined org. extracts were dried (MgSO₄), and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by CC (SiO₂; CHCl₃/MeOH 90:10) to afford pure **9** (1.329 g, 3.67 mmol, 62%). Amorphous solid. R_f (SiO₂, CHCl₃/MeOH 9:1) 0.4. $[\alpha]_D^{23} = +45.6$ ($c = 1.00$, MeOH). IR (ATR): 3394, 1710, 1633, 1456, 1392, 1340, 1294, 1228, 1124, 1024, 745, 699. ¹H- and ¹³C-NMR: *Table 1*. HR-ESI-MS: 385.1267 ($[M+Na]^+$, C₂₀H₁₈N₄NaO₃⁺; calc. 385.1271), 361.1299 ($[M-H]^-$, C₂₀H₁₇N₄O₃⁻; calc. 361.1306).

2-Amino-1,5-dihydro-5-(1H-indol-3-ylmethyl)-4H-imidazol-4-one (1). A mixture of **9** (1.000 g, 2.76 mmol) and Pd/C 10% (300 mg, 10 mol-%) in MeOH (55 ml) was hydrogenated at r.t. under atmospheric pressure until TLC showed complete consumption of the starting material (1 h). The catalyst was removed by suction filtration and the filtrate evaporated to dryness. The resultant viscous oil was purified by prep. MPLC (*MN Nucleodur C-18, 100-12*; MeCN/H₂O (1% ammonia) gradient 10% to 30%, 45 min). Pure alkaloid **1** (0.523 g, 2.29 mmol, 83%) was obtained after *lyophilization* as a white fluffy powder. R_f (*RP-18*, H₂O/MeCN 3:1, 1% ammonia) 0.3. $[\alpha]_D^{23} = -6.1$ ($c = 1.00$, MeOH). ¹H- and ¹³C-NMR: *Table 1*. HR-ESI-MS: 229.1085 ($[M+H]^+$, C₁₂H₁₃N₄O⁺; calc. 229.1084), 251.0903 ($[M+Na]^+$, C₁₂H₁₂N₄NaO⁺; calc. 251.0903), 227.0936 ($[M-H]^-$, C₁₂H₁₁N₄O⁻; calc. 227.0938).

6-Bromo-L-tryptophan (= (2S)-2-Amino-3-(6-bromo-1H-indol-3-yl)propanoic Acid; 11). *N*-Acetyl-6-bromo-D,L-tryptophan (**10**, 3.50 g, 10.8 mmol) was dissolved in borate buffer (850 ml) containing CoCl₂·6 H₂O (29.73 mg, 0.125 mmol), and the pH was adjusted with borax soln. to pH=8.5. L-Aminoacylase (4.15 g, *Amano Enzyme Inc.*, Nagoya, Japan) was added, and the slurry was stirred for 48 h at 38°. The mixture was brought to pH=5 by addition of 10% HCl and extracted with AcOEt (3 × 500 ml). After drying with MgSO₄ and evaporation of the volatiles, crude *N*-acetyl-6-bromo-D-tryptophan was obtained. The residual aq. phase was passed through a column filled with *Dowex 50* × 2–200 resin (70 × 35 mm) and eluted with MeOH to get rid of surplus enzyme. The desired amino acid **11** was obtained by eluting the column with MeOH/NH₄OH 9:1 (750 ml). After removal of the volatiles, the residue was passed through a plug of SiO₂ (70 × 40 mm) by eluting with MeOH/NH₄OH 9:1. The eluent containing the desired product was concentrated to dryness. The obtained crude product was purified by MPLC (*MN Nucleodur 100-50-RP 18 ec*, AcOH/H₂O 1 → 100% MeOH) to give **11** (1.34 g, 4.73 mmol, 88%). The yield is based on the maximum of theoretical recovery from the resolution of a racemic mixture (5.40 mmol). $[\alpha]_D^{23} = -18$, $c = 1.0$, MeOH). ¹H- and ¹³C-NMR: *Table 2*.

(2S)-3-(6-Bromo-1H-indol-3-yl)-2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]propanoic Acid (**12**). To a suspension of 6-bromo-L-tryptophan (**11**, 500 mg, 1.77 mmol) in 1,4-dioxane (5 ml) and H₂O (5 ml), 1M KOH (1.85 ml, 1.85 mmol) was added. After dissolving of the starting material, Boc₂O (443 mg, 2.03 mmol) was added in one portion, and the mixture was stirred for 16 h at r.t. The soln. was adjusted to pH=4 by slow addition of 1M HCl, diluted with H₂O (50 ml), and extracted with AcOEt (3 × 50 ml). After drying (MgSO₄) and removal of all volatiles, the title compound **12** (634 mg, 1.65 mmol, 94%) was obtained which can be used without further purification. ¹H- and ¹³C-NMR: Table 2. HR-ESI-MS: 405.0419 ([M + Na]⁺, C₁₆H₁₉⁷⁹BrN₂NaO₄⁺; calc. 405.0420).

tert-Butyl (5S)-2-Amino-5-[(6-bromo-1H-indol-3-yl)methyl]4,5-dihydro-4-oxo-1H-imidazole-1-carboxylate (**13**). A soln. of **12** (290 mg, 757 μmol) in THF (7.5 ml) was cooled to 0° and DCC (161 mg, 780 μmol) and NHS (89.7 mg, 780 μmol) were added. After stirring for 2 h at 0°, the soln. was allowed to warm to r.t. and filtrated into a soln. of NaHNCN (145 mg, 2.27 mmol) in H₂O (7.5 ml). The mixture was stirred at r.t. for 16 h. THF was removed under reduced pressure, the mixture was basified to pH=12 with 2M KOH, and H₂O (50 ml) was added. After washing with CH₂Cl₂ (2 × 25 ml), the aq. phase was adjusted to pH=2.2 with 2M HCl and extracted with AcOEt (3 × 50 ml). The combined org. extracts were dried (MgSO₄) and all volatiles were removed *in vacuo*. Purification of the crude product by CC (SiO₂; CHCl₃/MeOH 9 : 1) furnished the title compound **13** (199 mg; 490 μmol, 65%). [α]_D²³ = +50.1 (c = 1.18, MeOH). ¹H- and ¹³C-NMR: Table 2. HR-ESI-MS: 407.0711 ([M + H]⁺, C₁₇H₂₀⁷⁹BrN₄O₃⁺; calc. 407.0713).

(5S)-2-Amino-5-[(6-bromo-1H-indol-3-yl)methyl]-1,5-dihydro-4H-imidazol-4-one (**14**). A soln. of **13** (60.9 mg, 150 μmol) in MeCN (5 ml) was chilled in an ice bath and SnCl₄ (189 μl, 1.62 mmol) was added under an inert gas atmosphere. Stirring was continued for 45 min at 0°, and the mixture was partitioned between AcOEt (100 ml) and 1M KOH (100 ml). After separation of both phases, the aq. layer was extracted with AcOEt (3 × 100 ml), and the combined org. phases were dried (MgSO₄). All volatiles were removed, and the crude product was purified by MPLC (MN Nucleodur C-18, 100–12; MeCN/H₂O (1% ammonia) gradient 10% to 35%, 45 min) to obtain the pure compound **14** (39.6 mg, 129 μmol, 86%). [α]_D²³ = –82.0 (c = 1.13, MeOH). ¹H- and ¹³C-NMR: Table 2. HR-ESI-MS: 307.0192 ([M + H]⁺, C₁₂H₁₂⁷⁹BrN₄O⁺; calc. 307.0189).

2-Amino-5-[(6-bromo-1H-indol-3-yl)methyl]-3,5-dihydro-3-methyl-4H-imidazol-4-one (**2**). To a soln. of **14** (41.2 mg, 134 μmol) in MeCN (30 ml) and EtOH (10 ml), MeI (2.00 ml, 32.1 mmol) was added, and the mixture was stirred at r.t. for 24 h. Evaporation of all volatiles yielded compound **2** as hydroiodide (60.2 mg, 134 μmol, 100%). [α]_D²³ = –2 (c = 0.10, MeOH). ¹H- and ¹³C-NMR: Table 2. HR-ESI-MS: 321.0348 ([M + H]⁺, C₁₃H₁₄⁷⁹BrN₄O⁺; calc. 321.0346).

REFERENCES

- [1] F. Bosmans, J. Tytgat, *Toxicol.* **2007**, *49*, 550.
- [2] D. J. Ayre, *Mar. Biol.* **1982**, *68*, 199.
- [3] J. L. Yarnall, *Anim. Behav.* **1969**, *17*, 747.
- [4] L. Cariello, L. Zanetti, *Comp. Biochem. Physiol., Part C: Comp. Pharmacol.* **1977**, *57*, 169.
- [5] M. Yotsu-Yamashita, D. Mebs, W. Flachsenberger, *Toxicol.* **2007**, *49*, 410.
- [6] B. Bao, P. Zhang, Y. Lee, J. Hong, C.-O. Lee, J. H. Jung, *Mar. Drugs* **2007**, *5*, 31.
- [7] A. Olofson, K. Yakushijin, D. A. Horne, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5787.
- [8] G. Guella, I. Mancini, H. Zibrowius, F. Pietra, *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 1444.
- [9] R. Kazlauskas, P. T. Murphy, R. J. Quinn, R. J. Wells, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 61.
- [10] P. Djura, D. J. Faulkner, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 735.
- [11] S. Aoki, Y. Ye, K. Higuchi, A. Takashima, Y. Tanaka, I. Kitagawa, M. Kobayashi, *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, *49*, 1372.
- [12] Integr. Spectr. Datab. Syst. Org. Comp. (Nat. Inst. Adv. Indust. Sci. Techn., Japan).
- [13] E. Fischer, C. Garces, A. Lopez, *J. Bacteriol.* **1946**, *51*, 1.
- [14] J. L. Shapo, P. D. Moeller, S. B. Galloway, *Comp. Biochem. Physiol., Part B: Biochem. Mol. Biol.* **2007**, *148*, 65.

- [15] M. Slattery, M. T. Hamann, J. B. McClintock, T. L. Perry, M. P. Puglisi, W. Y. Yoshida, *Mar. Ecol.: Prog. Ser.* **1997**, *161*, 133.
- [16] K. Fukushima, C. Ajinomoto, *Nippon Suisan Gakkaishi* **1962**, *28*, 909.
- [17] E. A. Lapan, *Comp. Biochem. Physiol., Part A: Mol. Integr. Physiol.* **1975**, *52*, 651.
- [18] B. Moon, H.-S. Chai, S.-K. Chang, Y. Park, I. Kim, *J. Korean Chem. Soc.* **1999**, *43*, 354.
- [19] D. M. Tapiolas, B. F. Bowden, E. Abou-Mansour, R. H. Willis, J. R. Doyle, A. N. Muirhead, C. Liptrot, L. E. Llewellyn, C. W. W. Wolf, A. D. Wright, C. A. Motti, *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 1115.
- [20] N. M. Targett, S. S. Bishop, O. J. McConnell, J. A. Yoder, *J. Chem. Ecol.* **1983**, *9*, 817.
- [21] C. H. Kwon, M. T. Iqbal, J. N. D. Wurlpel, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 1845.
- [22] Z. Zhu, B. McKittrick, Z.-Y. Sun, Y. Ye, J. H. Voigt, C. O. Strickland, E. M. Smith, A. Stamford, W. J. Greenlee, R. D. Mazzola, J. P. Caldwell, J. N. Cumming, L. Wang, Y. Wu, U. Iserloh, X. Liu, T. Guo, T. X. E. Le, K. W. Saionz, S. D. Babu, D. Suresh, R. Hunter, M. L. Morris, H. Gu, G. Qian, D. Tadesse, H. Y. Dawit, G. Li, J. Pan, J. A. Misiaszek, G. Lai, J. Duo, C. Qu, Y. Shao, to Schering Corporation, U.S.A., Pharmacopeia Drug Discovery, Inc., U.S. Pat. 20080200445.
- [23] Y. Konda-Yamada, C. Okada, K. Yoshida, Y. Umeda, S. Arima, N. Sato, T. Kai, H. Takayanagi, Y. Harigaya, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7851.
- [24] G. Blaser, J. M. Sanderson, A. S. Batsanov, J. A. K. Howard, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2795.

Received November 5, 2014

Studies on the Biotransformation of Veratric Acid, a Human Metabolite of Mebeverine, by Using the Incubated Hen's Egg

Authors L. Kiep¹, M. Göhl², J. Schmidt³, K. Seifert²

Affiliations

¹ Private Laboratory, Brunow, Germany

² Department of Organic Chemistry, Faculty of Biology, Chemistry and Earth Sciences, University of Bayreuth, Germany

³ Leibniz Institute of Plant Biochemistry, Halle, Germany

Key words

- complementary method to animal testing
- 3,4-dimethoxyphenyl moiety
- guaiacol acids
- O-demethylation
- O-methylation
- amino acid conjugation

received 14.07.2014

accepted 08.09.2014

Bibliography

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1390457>
 Published online:
 October 13, 2014
 Drug Res 2015;
 65: 500–504
 © Georg Thieme Verlag KG
 Stuttgart · New York
 ISSN 2194-9379

Correspondence

K. Seifert
 Department of Organic
 Chemistry
 Faculty of Biology
 Chemistry and Earth Sciences
 University of Bayreuth
 Universitätsstraße 30
 D-95447 Bayreuth
 Germany
 Tel.: +49/921/553 098
 Fax: +49/921/555 358
 karlheinz.seifert@uni-bayreuth.
 de

Abstract

Metabolism studies with selected test substances have shown that a model on the basis of the incubated hen's egg is suitable as a supplement to animal experimentation. Because of its 3,4-dimethoxyphenyl structure veratric acid (3,4-dimethoxybenzoic acid), a known human metabolite of mebeverine, was chosen as model substance for the present investigations and the parent compound as well as 4-hydroxy-3-methoxybenzoic acid were identified as main metabolites. The absence of 3-hydroxy-4-methoxybenzoic acid lets conclude that the O-demethylation takes place exclusively at the *p*-methoxyl function. In addition, 3,3',4,4'-tetramethoxy-L-ornithuric acid (2,5-bis-(3,4-dimethoxybenzoylamino)pentanoic acid) and its O-desmethyl

derivative could be characterized as further metabolites. So far an amino acid conjugate has not been described after veratric acid administration in a vertebrate. There were no indications for the appearance of 3,4-dihydroxybenzoic acid in the veratric acid metabolism. This was confirmed by corresponding studies having the isomeric guaiacol acids as precursor. Furthermore, it could be proved that *in ovo* the O-methylation of 3,4-dihydroxybenzoic acid occurs regioselective at the *m*-hydroxyl group. The results which broaden the knowledge on the metabolic fate of veratric acid are discussed in comparison with those in mammals. The metabolites were identified by GC-MS, ESI-HRMS and LC/ESI-MS/MS. The structure of the synthesized reference substance was confirmed by MS, ¹H and ¹³C NMR spectral data.

Introduction

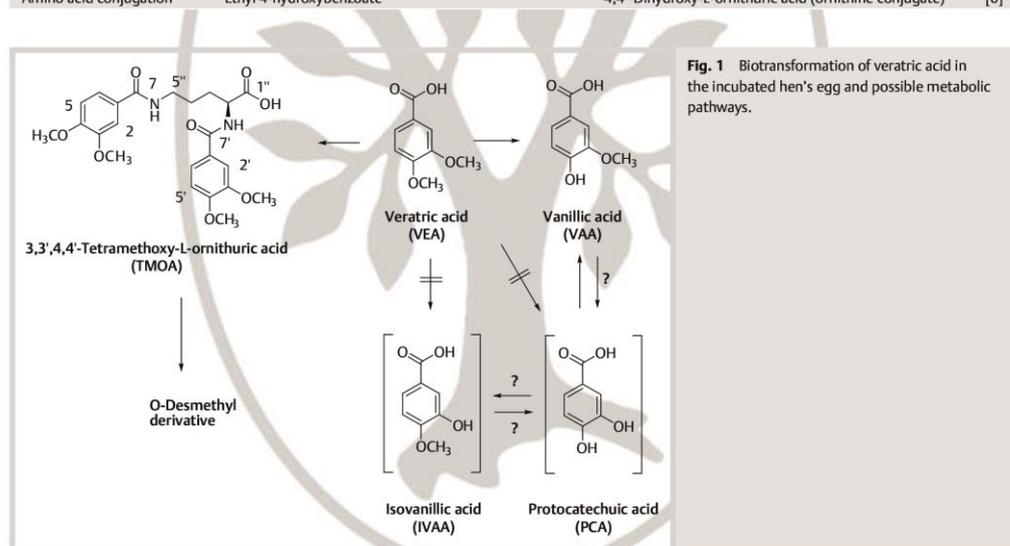
The most suitable models for xenobiotic metabolism studies (XMS) are primary hepatocytes isolated from the rat or human liver. As human hepatocytes overcome species differences they are the means of the choice [1]. Xenobiotic metabolism is usually complex and involves sequential, parallel and competing pathways. Moreover, processes of absorption, distribution and excretion are further essential characteristics in the biokinetic context. For investigating the biokinetic behaviour of a xenobiotic, experimental animals are the most physiological relevant test system. Therefore, a combination of *in vivo* animal and *in vitro* human studies is necessary for the foreseeable future [2]. Before use of these models, numerous questions can be answered by simple and low-cost tests. As the genomes of non-mammalian vertebrates (e.g., *Xenopus*, zebrafish, chicken) and mammals are highly similar, the early developmental stages of

these organisms exhibit a large number of physiological properties which are useful for biokinetic investigations [3]. An important advantage of the organism-based assays is the fact that the substances are tested in the context of an intact organism [4].

Using the incubated hen's egg (IHE) a non-mammalian vertebrate model for XMS has been developed. This model is characterized by inoculating the xenobiotic into a nutritional compartment (yolk sac) of the fertilized egg on day 6 and by identification of metabolites in the excretion medium (allantoic fluid, AF) of the embryonic kidneys on day 11 [5,6]. An administration of the xenobiotic into the albumen of the IHE is also possible [7]. Despite the evolutionary distance between chickens and mammals the fundamental suitability of this model for XMS could be demonstrated with a line of drugs and other xenobiotics as test substances (○ Table 1). Because of its 3,4-dimethoxyphenyl structure veratric acid (VEA, 3,4-dimethoxybenzoic acid,

Table 1 Metabolism of some drugs and other xenobiotics in the incubated hen's egg.

Metabolic reaction	Test substance: inoculated into the yolk or albumen	Metabolites: identified in the allantoic fluid	Ref.
Phase I			
Aromatic hydroxylation	Salicylic acid	2,3-/2,5-Dihydroxybenzoic acid	[5]
	Methamphetamine	4-Hydroxymethamphetamine	[7]
	Gentisic acid	2,3,5-Trihydroxybenzoic acid	[23]
Aliphatic hydroxylation	Antipyrine	3-Hydroxymethylantipyrine	[24]
	SFZ-47 (prodrug with a methylphenyl moiety)	SFZ-47-OH (benzyl alcohol derivative)	[25]
Epoxidation	Carbamazepine	Carbamazepine 10,11-epoxide	[24]
O-Dealkylation	7-Ethoxycoumarin	7-Hydroxycoumarin	[26]
	Phenacetin	Paracetamol	[27]
N-Dealkylation	Dextromethorphan	3-Methoxymorphinan	[24]
	Diazepam	N-Desmethyldiazepam	[27]
N-Oxidation	Dimethylamphetamine	Dimethylamphetamine N-oxide	[24]
	Nicotine	Nicotine N'-oxide	[29]
S-Oxidation	Pyriithiobac	Pyriithiobac sulfoxide	[29]
Oxidative deamination	Metamizol	4-Hydroxyantipyrine	[28]
Alcohol oxidation	Metronidazole	Acetic acid derivative of metronidazole	[30]
Oxidative ring rupture	Metamizol	Oxalic acid monohydrazide	[31]
Ester hydrolysis	Ethyl 4-hydroxybenzoate	4-Hydroxybenzoic acid	[6]
Phase II			
O-Glucuronidation	Salicylic acid	Acyl-/phenyl- glucuronide	[5]
O-Sulfation	4-Nitrophenol	4-Nitrophenyl sulfate	[32]
N-Acetylation	Amphetamine	N-Acetylamphetamine	[24]
O-Methylation (EC 2.2.1.15)	Gentisic acid	2-Hydroxy-5-methoxybenzoic acid	[23]
Amino acid conjugation	Ethyl 4-hydroxybenzoate	4,4'-Dihydroxy-L-ornithuric acid (ornithine conjugate)	[6]

**Fig. 1** Biotransformation of veratric acid in the incubated hen's egg and possible metabolic pathways.

CAS 93-07-2) was chosen as model substance for the present investigations. Known is the human metabolic fate of **VEA** [8, 9] after administration of the musculotropic antispasmodic drug mebeverine ((*R,S*)-4-[*N*2-(*p*-methoxyphenyl)-1-methylethyl]-*N*-ethylamino]butyl 3,4-dimethoxybenzoate, CAS 3625-06-7). **VEA** can be metabolized to vanillic acid (**VAA**, 4-hydroxy-3-methoxybenzoic acid) and isovanillic acid (**IVAA**, 3-hydroxy-4-methoxybenzoic acid) by *O*-demethylation of one of the 2 methoxyl groups (⊕ **Fig. 1**). In the human mebeverine metabolism **VEA** *O*-demethylation takes place preferentially at the *m*-position [8]. In contrast to this, **VEA** metabolism studies at the

model of the perfused rat liver have shown a preference for the *p*-position [10]. Further *O*-demethylation of the guaiacol derivatives leads to the formation of protocatechuic acid (**PCA**, 3,4-dihydroxybenzoic acid) which could be detected, however, only in very small amounts [8]. Different are the results from *in vitro* studies at guinea pig liver slices whereupon **VAA** as well as **IVAA** are mainly *O*-demethylated to **PCA** [11]. All mentioned metabolites are excreted mostly in human urine as conjugates with glucuronide and sulfate [8,9]. However, there are not any references in the literature to the appearance of a **VEA** amino acid conjugate (veratroylglycine, 3,4-dimethoxybenzoyl-*N*-glycine) in mam-

mals after administration of **VEA** or mebeverine, respectively. Benzoic acids with methoxy or ethoxy substituents in the *p*- or *m*-positions of the benzene ring show a high degree of glycine conjugation in mammals [12]. As *m/p* dimethoxylated benzoic acid, therefore, **VEA** should be able to conjugate amino acids.

Of special interest within the framework of the present investigations to the metabolic fate of **VEA** in the IHE in comparison to mammals were: (i) selectivity of *O*-demethylation, (ii) presence of **PCA** as metabolite and selectivity of **PCA** *O*-methylation and (iii) formation of an amino acid conjugate (2,5-bis-(3,4-dimethoxybenzoylamino)pentanoic acid, 3,3',4,4'-tetramethoxy-*L*-ornithuric acid, **TMOA**). In addition to the **VEA** metabolism studies, corresponding investigations have been carried out with the potential **VEA** metabolites (**VAA**, **IVAA**, **PCA**) regarding the appearance or absence, respectively, of possible metabolic pathways.

Results

For the **VEA** metabolism studies and corresponding assays with the potential **VEA** metabolites, **VAA**, **IVAA** and **PCA**, respectively, a dose of 2 mg/egg was chosen in each case. This dose did not affect the viability of the embryos. To simplify the extraction and analysis of metabolites, the biological samples were acid hydrolyzed. A differentiation between free and conjugated metabolites as well as a characterization of the conjugates has not been carried out in the present investigations. After **VEA** inoculation into the IHE the parent compound and **VAA** were identified in the AF as main metabolites. In addition, 2 further metabolites in small amounts were detected. The first compound could be identified as **TMOA** and the second as *O*-desmethyl **TMOA**. So far these **VEA** amino acid conjugates have not been described in the literature. There were no indications for the presence of **IVAA** and **PCA**, respectively, as **VEA** metabolites. After inoculation of the potential **VEA** metabolites, **VAA** and **IVAA**, respectively, into the IHE only the parent compound could be detected in each case in the AF. Indications for the presence of **PCA** were not found. A possible formation of amino acid conjugates of the guaicol acids was not examined. With **PCA** as test substance it could be shown that in the IHE the *O*-methylation takes place exclusively at the C-3 hydroxyl group and **IVAA** does not occur as metabolite. The biotransformation of **VEA** in the IHE and possible metabolic pathways are presented in **Fig. 1**.

The benzoic acid metabolites from the AF were identified by GC (gas chromatography) and GC-MS (mass spectrometry) analysis of the trimethylsilyl derivatives. Comparison of the retention times and mass spectra obtained from the AF extract and authentic reference substances confirmed the structures of the biological formed metabolites (see Supporting Information). Because of the special physico-chemical properties of the ornithuric acid metabolites, water-solubility and low volatility, the identification of **TMOA** and its *O*-desmethyl derivative has been realized by LC (liquid chromatography)-MS analysis. The ESI-HRMS (electrospray ionization-high resolution mass spectrometry) in the negative mode suggested that the **TMOA** extracted from the biological material has an elemental formula of $C_{23}H_{28}N_2O_8$ (calculated for $C_{23}H_{27}N_2O_8^-$, $[M-H]^-$, m/z 459.1773) which is agreeing with the measured value of 459.1774 for $[M-H]^-$. A mass change of -14.0156 amu (atomic mass unit) compared with the spectrum of **TMOA** in the ESI-HRMS of *O*-desmethyl **TMOA** with the elemental formula of $C_{22}H_{26}N_2O_8$

(calculated for $C_{22}H_{25}N_2O_8^-$, $[M-H]^-$, m/z 445.1616, measured 445.1618 for $[M-H]^-$), shows formally an *O*-demethylation. This is supported by MS² (tandem mass spectrometry) experiments displaying an $[M-H-CO_2]^-$ ion for both **TMOA** (m/z 415.1870, calculated for $C_{22}H_{27}N_2O_6^-$ 415.1875) and *O*-desmethyl **TMOA** (m/z 401.1711, calculated for $C_{21}H_{25}N_2O_6^-$ 401.1718). Further structural information about the ornithuric acid metabolites could be gained by using LC/ESI-MS/MS. The analysis of the biologically formed **TMOA** (retention time 11.28 min) by CID (collision-induced dissociation) MS of the $[M+H]^+$ ion at m/z 461 provided a product ion spectrum identical to that of the authentic standard and consistent with its chemical structure. The CID mass spectrum of the second amino acid conjugate (retention time 10.07 min), $[M+H]^+$ ion at m/z 447, confirmed the structure of a hydroxy-trimethoxy-*L*-ornithuric acid (**Fig. 2**). The fragment ions at m/z 165 (**a**) and 151 (**b**) indicate the presence of a veratroyl and a vanilloyl/isovanilloyl moiety, respectively. Structure determining is the formation of the key ions at m/z 297 (**c**) and m/z 265 (**d**) formed by loss of a vanilloyl/isovanilloyl unit and a veratroyl moiety from the protonated molecular ion. Furthermore, in the spectra of both ornithuric acid metabolites appears a key ion at m/z 234 (**e**). This ion has to contain the veratroyl moiety and represents besides ion **d** an additional hint to the position of the vanilloyl/isovanilloyl moiety at the C-2' nitrogen (**Fig. 2**). However, at the present time it is not possible to determine the exact position of the hydroxyl group, presumably it is the C-4'.

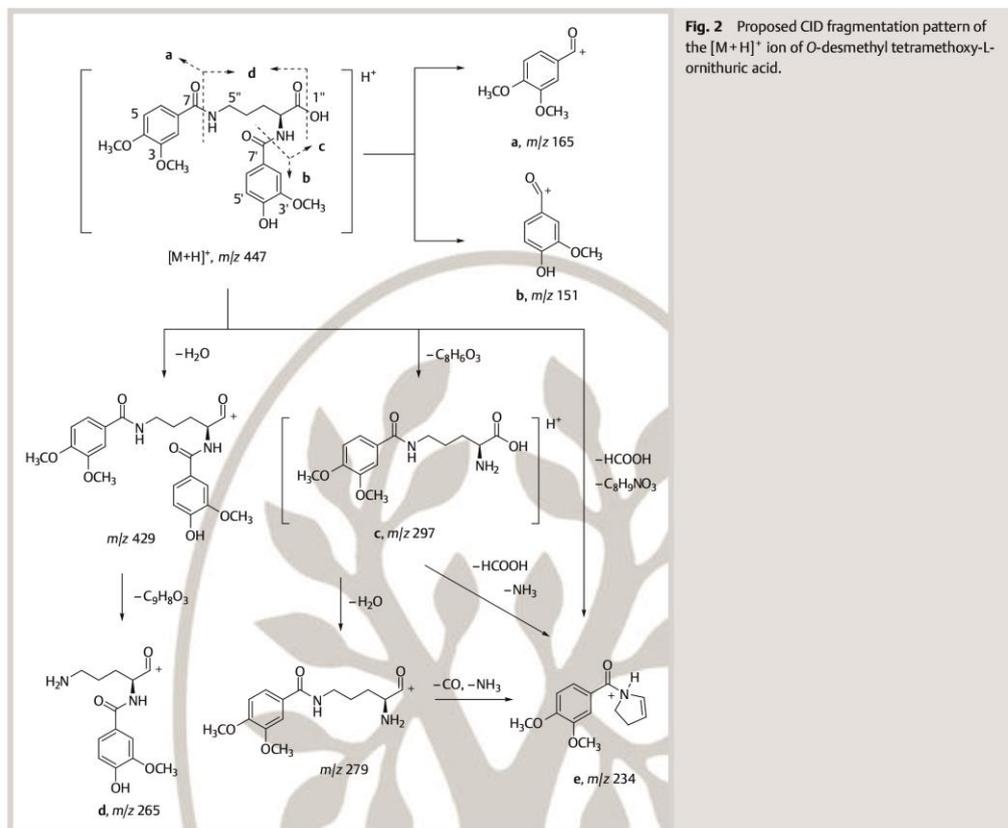
Discussion

O-demethylation

The absence of **IVAA** in the *in ovo* **VEA** metabolism lets conclude that the *O*-demethylation takes place exclusively at the *p*-methoxy function. Such regioselectivity for the *p*-position in the *O*-demethylation of the 3,4-dimethoxyphenyl moiety is known from *in vivo* studies among other things in the case of 3,4-dimethoxyamphetamine at dogs and monkeys [13] and of 3,4-dimethoxycinnamic acid at rats [14]. The absence of **PCA**, after inoculation of **VEA** into the IHE, was verified by corresponding studies with the isomeric **PCA** methyl ethers as substrates. This confirms the hypothesis, according to which the appearance of **PCA** as **VEA** metabolite can only be expected if the dihydroxybenzoic acid is formed even after administration of the precursor **VAA** or **IVAA**, respectively. *In vivo* metabolism studies with **VAA** at rats [15, 16] and **IVAA** at humans [17] have shown that **PCA** is not detectable. Therefore, the occurrence of **PCA** in the metabolism of **VEA**, **VAA** or **IVAA**, respectively, should be interpreted with appropriate caution.

O-methylation

Small amounts of **VAA** in the urine of rats, after application of **IVAA** [15], suggest that **PCA** has to be formed as 'transit metabolite' which is subsequently *O*-remethylated to the respective isomeric hydroxymethoxybenzoic acid. Such interconversion from **IVAA** to **VAA** could not be observed in the present investigations, however, the formation of **PCA** as intermediate metabolite after inoculation of **VAA** or **IVAA**, respectively, cannot be ruled out. In this context there is a 'futile biotransformation' to be discussed, in which the intermediate metabolite (**PCA**) is not detectable and the shared reactions (*O*-demethylation and *O*-remethylation) are



metabolically 'silent' [18]. **PCA** is a good substrate of the catechol *O*-methyltransferase (COMT, EC 2.1.1.6) and its *mono O*-methylation occurs in rats mainly at the C-3 hydroxyl group [16, 19]. Regioselectivity for the *m*-position in the **PCA** *O*-methylation could also be demonstrated in the present studies.

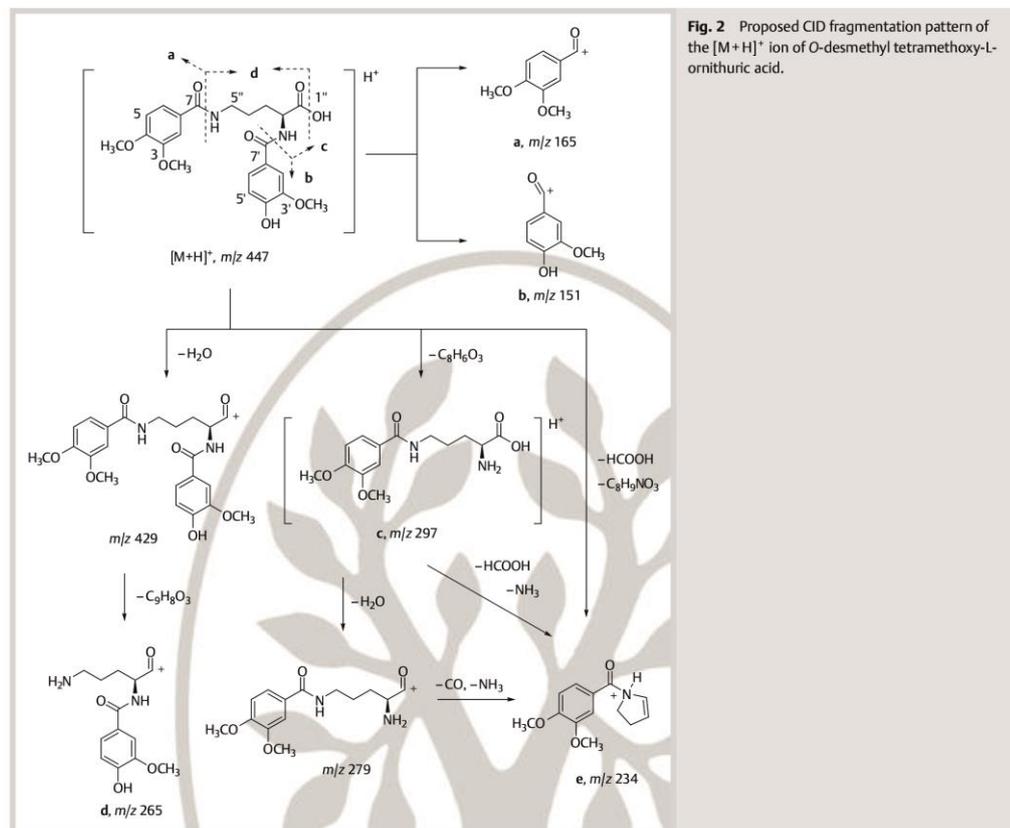
Amino acid conjugation

So far the formation of a **VEA** amino acid conjugate (veratroylglycine) has been described only in the *in vivo* metabolism of rats after administration of methyleugenol or methylisoeugenol, respectively [14]. With the identification of **TMOA** in the AF of the chick embryo, after **VEA** inoculation into the IHE, the appearance of a **VEA** amino acid conjugate could be demonstrated in another vertebrate. However, species differences exist in the kind of the amino acid involved in the conjugation reactions. Whereas in most mammals glycine is the favoured conjugation partner of aromatic acids, the chicken uses mainly ornithine [20]. Because of the polymethoxy substitution, **TMOA** is relatively lipophilic and can therefore undergo a partial *O*-demethylation to the identified *O*-desmethyl derivative after reabsorption from the AF. In humans the conjugation of **VEA**, after administration of mebeverine, seems not to occur with an amino acid, but in a competing phase II reaction with glucuronic acid [8, 9]. Due to the structural prerequisites, methoxyl substitu-

ents in the *m*- and *p*-positions of the benzoic acid derivative [12], it cannot be excluded that in mammals the formation of a **VEA** amino acid conjugate (veratroylglycine) is in principle possible.

Advantages and limitations of the model

The model of the IHE considers the complete biokinetic processes (absorption, distribution, metabolism, excretion) and includes both phase I and phase II metabolic reactions (see **Table 1**). The involved enzymes are expressed at physiological levels and only the bioavailable part of the xenobiotic is metabolized. As in any other model not only advantages but also limitations have to be discussed, e.g., (i) species differences in the conjugation with endogenous amino acids and in the expression of xenobiotic metabolizing enzymes, (ii) insufficient number of quantitative evaluations and (iii) lack of validation studies. Considering the restrictions the non-mammalian vertebrate model, which is in line with the 3R concept [21] and the *vision and strategy of 'Toxicity testing in the 21st Century'* [22], can contribute to a reduction of animal experiments.



metabolically 'silent' [18]. **PCA** is a good substrate of the catechol *O*-methyltransferase (COMT, EC 2.1.1.6) and its *mono O*-methylation occurs in rats mainly at the C-3 hydroxyl group [16,19]. Regioselectivity for the *m*-position in the **PCA** *O*-methylation could also be demonstrated in the present studies.

Amino acid conjugation

So far the formation of a **VEA** amino acid conjugate (veratroylglycine) has been described only in the *in vivo* metabolism of rats after administration of methyleugenol or methylisoeugenol, respectively [14]. With the identification of **TMOA** in the AF of the chick embryo, after **VEA** inoculation into the IHE, the appearance of a **VEA** amino acid conjugate could be demonstrated in another vertebrate. However, species differences exist in the kind of the amino acid involved in the conjugation reactions. Whereas in most mammals glycine is the favoured conjugation partner of aromatic acids, the chicken uses mainly ornithine [20]. Because of the polymethoxy substitution, **TMOA** is relatively lipophilic and can therefore undergo a partial *O*-demethylation to the identified *O*-desmethyl derivative after reabsorption from the AF. In humans the conjugation of **VEA**, after administration of mebeverine, seems not to occur with an amino acid, but in a competing phase II reaction with glucuronic acid [8,9]. Due to the structural prerequisites, methoxyl substitu-

ents in the *m*- and *p*-positions of the benzoic acid derivative [12], it cannot be excluded that in mammals the formation of a **VEA** amino acid conjugate (veratroylglycine) is in principle possible.

Advantages and limitations of the model

The model of the IHE considers the complete biokinetic processes (absorption, distribution, metabolism, excretion) and includes both phase I and phase II metabolic reactions (© Table 1). The involved enzymes are expressed at physiological levels and only the bioavailable part of the xenobiotic is metabolized. As in any other model not only advantages but also limitations have to be discussed, e.g., (i) species differences in the conjugation with endogenous amino acids and in the expression of xenobiotic metabolizing enzymes, (ii) insufficient number of quantitative evaluations and (iii) lack of validation studies. Considering the restrictions the non-mammalian vertebrate model, which is in line with the 3R concept [21] and the *vision and strategy of 'Toxicity testing in the 21st Century'* [22], can contribute to a reduction of animal experiments.

Synthesis of the Sesquiterpenes Albicanol, Drimanol, and Drimanic Acid, and the Marine Sesquiterpene Hydroquinone Deoxyspongiaquinol

Matthias Göhl^[a] and Karlheinz Seifert^{*[a]}

Keywords: Total synthesis / Natural products / Terpenoids / Epoxides / Cyclization / Radical reactions

A Ti^{III}-mediated radical cyclization cascade has been used for the synthesis of the sesquiterpenes (+)-albicanol, (+)-drimanol, and (+)-drimanic acid. Starting from *all-trans*-farnesol, (+)-albicanol could be prepared in seven steps in an overall yield of 14.9%. Furthermore, a highly diastereoselective hydrogenation of (+)-albicanol to give (+)-drimanol has

been developed. We used the synthesized (+)-drimanic acid to achieve the first synthesis of the marine sesquiterpene hydroquinone deoxyspongiaquinol and the quinone deoxyspongiaquinone. Thus, this synthetic strategy gave access to five natural products.

Introduction

The sesquiterpenoid compounds (+)-albicanol (**1**), and (+)-drimanic acid (**2**) are valuable building blocks in the synthesis of various meroterpenes, especially marine sesquiterpene hydroquinones and quinones (Figure 1). The enantioselective synthesis of the above-mentioned natural building blocks is challenging, and the Ti^{III}-mediated radical cyclization cascade of Justicia et al.^[1a] has been used for the synthesis of (+)-3 β -hydroxyalbicanyl acetate.^[1b–e] This compound has been transformed into interesting natural products of the albicane and drimane family.

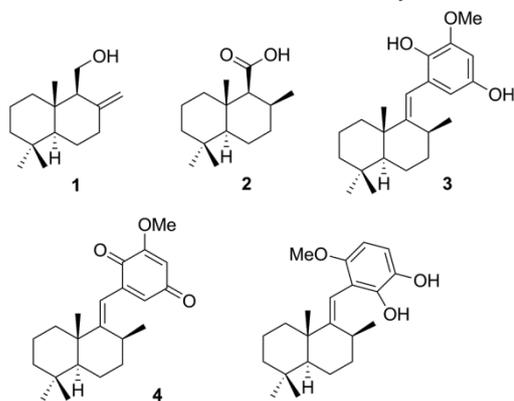


Figure 1. Structures of (+)-albicanol (**1**), (+)-drimanic acid (**2**), deoxyspongiaquinol (**3**), deoxyspongiaquinone (**4**), and wiedendiol B.

Various methods to obtain enantioenriched (+)-albicanol (**1**) are known that involve enzyme-based kinetic resolu-

tion^[2a] or separation of diastereomers. To the best of our knowledge, only two asymmetric syntheses of **1** are known in the literature. The older approach by Ihara et al.^[2b] gave (+)-albicanol (**1**) in 17 steps and 3.3% overall yield starting from the already enantioenriched Wieland–Miescher ketone. Another protocol starting from β -ionone was published by Henderson et al.,^[2c] and used an auxiliary-based asymmetric Diels–Alder cycloaddition. In this approach, a chromatographic step was used to separate the albicanol diastereomeric mixture, and **1** could be obtained in 10 steps and 8.5% overall yield. Deoxyspongiaquinol (**3**), deoxyspongiaquinone (**4**; Figure 1), (*E*)-chlorodeoxyspongiaquinol, and (*E*)-chlorodeoxyspongiaquinone have been isolated from *Euryspongia* sp., a southern Australian marine sponge.^[3] The absolute configurations of these four compounds could not be determined. The structure of sesquiterpene hydroquinone **3** is very similar to that of the pharmacologically active wiedendiol B. Therefore, interesting biological activities should be expected for deoxyspongiaquinol (**3**) and deoxyspongiaquinone (**4**). Wiedendiol B was isolated from the marine sponge *Xestospongia wiedemayeri*,^[4a] and it inhibits the cholesteryl ester transfer protein (CETP).^[4b] This is a plasma-neutral glycoprotein that mediates the net transfer of cholesteryl ester from high-density lipoprotein (HDL) into low-density lipoprotein (LDL). Since low levels of HDL and high levels of LDL are directly correlated with increased coronary artery diseases, CETP may play a role in the pathogenesis of atherosclerosis. The inhibition of CETP by compounds like wiedendiol B may be used to reduce the risks of coronary artery disease. Wiedendiol B shows a selective COX2 inhibition with an IC₅₀ value between 0.7 and 7 μ M, which is ten times more active than the reference compound indomethacine.^[5]

The retrosynthesis of deoxyspongiaquinol (**3**) leads to drimanophenone **5**, which should be derived from (+)-drimanic acid (**2**) and protected aryl bromide **7** (Scheme 1).

[a] Lehrstuhl für Organische Chemie, NW II, Universität Bayreuth.

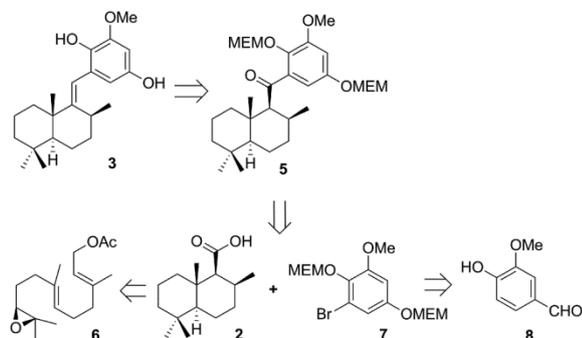
Universitätsstraße 30, 95447 Bayreuth, Germany
E-mail: karlheinz.seifert@uni-bayreuth.de

Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/ejoc.201402873>.

FULL PAPER

M. Göhl, K. Seifert

(+)-Drimanic acid (**2**) should be accessible from (–)-(*S*)-10,11-epoxyfarnesyl acetate (**6**). Compound **7** could be prepared starting from vanillin (**8**).

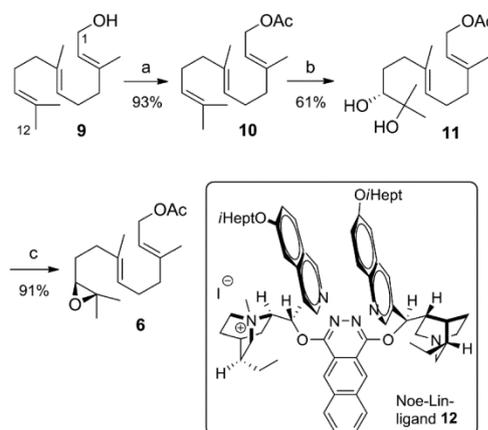


Scheme 1. Retrosynthesis of deoxyspongiaquinol (**3**).

Results and Discussion

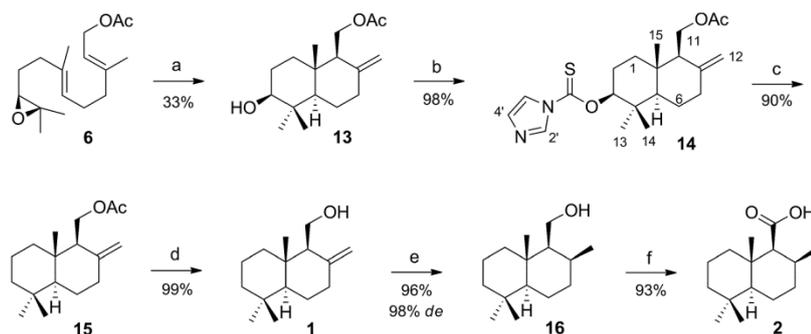
Acetylation of *all-trans*-farnesol (**9**) with Ac₂O and pyridine catalysed by DMAP [4-(dimethylamino)pyridine] gave *all-trans*-farnesyl acetate (**10**)^[6] (Scheme 2). The asymmetric Sharpless dihydroxylation^[7a] of *all-trans*-farnesyl acetate (**10**)^[7b] with Noe–Lin–ligand **12**^[7c] gave (*R*)-glycol **11** in 61% yield with an *ee* of 98%, as determined by ¹H NMR spectroscopic analysis of the Mosher ester derived from (+)-drimanol (**16**). Mesylation of the secondary alcohol of **11**, basic one-pot cyclization with K₂CO₃ in MeOH to give the epoxide, and subsequent acetylation gave compound **6** in a yield of 91%.^[7d]

(–)-(10*S*,2*E*,6*E*)-10,11-Epoxyfarnesyl acetate (**6**) was subjected to a known bioinspired Ti^{III}-mediated cyclization cascade^[8a–8c] to obtain (+)-3β-hydroxyalbicanyl acetate (**13**)^[1a–1e] (Scheme 3). Reaction of **13** with TCDI (thiocarbonyl diimidazole) and DMAP gave thiocarbamate **14**. Our first attempts to get rid of the thiocarbamate moiety using standard Barton–McCombie conditions^[9a–9c] were disappointing, and gave yields around 40%. Optimization of the



Scheme 2. Preparation of (–)-(10*S*,2*E*,6*E*)-10,11-epoxyfarnesyl acetate (**6**). Reagents and conditions: (a) Ac₂O, pyridine, DMAP [4-(dimethylamino)pyridine], CH₂Cl₂, room temp., 1 h, 93%; (b) K₃[Fe(CN)₆] (3 equiv.), K₂CO₃ (3 equiv.), MeSO₂NH₂ (1 equiv.), **12** (1 mol-%), K₂OsO₄·2H₂O (0.5 mol-%), *t*BuOH/H₂O, 1:1, 0 °C, 19 h, 61%, 98% *ee*; (c) (1) MeSO₂Cl, pyridine, CH₂Cl₂, 0 °C, room temp., 12 h, then K₂CO₃, MeOH, room temp., 6 h, (2) Ac₂O, pyridine, DMAP, CH₂Cl₂, room temp., 2 h, 91%.

reaction conditions (e.g., temperature, concentration, stoichiometry) resulted in the formation of the desired (+)-albicanyl acetate (**15**) in very good yields. K₂CO₃-promoted methanolysis of the acetate moiety of **15** led to (+)-albicanol (**1**). In this way, (+)-albicanol (**1**) could be synthesized in seven steps starting from commercially available *all-trans*-farnesol (**9**) in an overall yield of 14.9%. Several investigations suggest that a homogeneous hydrogenation catalyst (Wilkinson's catalyst) with strongly oxophilic properties would lead to good diastereoselectivity in the conversion of (+)-albicanol (**1**) into (+)-drimanol (**16**).^[10] Hydrogenation of (+)-albicanyl acetate (**15**) with Wilkinson's catalyst led to poor *de* values (72%), whereas hydrogenation of (+)-albicanol (**1**) with (PPh₃)₃RuCl₂ in an alcohol-free solvent gave a high selectivity (98% *de*) (Table 1). These facts



Scheme 3. Synthesis of (+)-albicanol (**1**), (+)-drimanol (**16**), and (+)-drimanic acid (**2**). Reagents and conditions: (a) Cp₂TiCl₂, Mn-dust, THF (tetrahydrofuran), room temp., 15–20 min, then 2,4,6-collidine, TMSCl (trimethylsilyl chloride), THF, **6**, room temp., 16 h, 33%; (b) TCDI (thiocarbonyl diimidazole), DMAP [4-(dimethylamino)pyridine], toluene, 80 °C, 21 h, 98%; (c) Bu₃SnH, AIBN (2,2'-azobisisobutyronitrile), toluene, 125 °C, 30 min, 90%; (d) K₂CO₃, MeOH, room temp., 16 h, 99%; (e) (PPh₃)₃RuCl₂, H₂ 100 bar, benzene, room temp., 16 h, 96%, 98% *de*; (f) (1) H₅IO₆, MeCN, room temp., 5 min, (2) PCC (pyridinium chlorochromate, 20 mol-%), 0 °C, 15 min, then room temp., 1 h, 93%.

led us to believe that coordination of **1** through its equatorially positioned CH₂OH group to the metal centre of the catalyst occurs to position the catalyst on the *a* face, and that this coordination is essential for a good diastereoselectivity. The β face of **1** is sterically hindered due to the axially orientated methyl groups CH₃-14 and CH₃-15. As a result of these investigations, we were able to obtain (+)-drimanol (**16**) with a *de* value of 98% in almost quantitative yield. PCC (pyridinium chlorochromate) catalysed oxidation^[11] of **16** gave (+)-drimanic acid (**2**) after a single recrystallization from hexanes in 93% yield.

For the preparation of the aryl building block **7**, vanillin (**8**) was brominated with Br₂ to give 5-bromovanillin (**17**)^[12] (Scheme 4). Dakin oxidation of **17** led to hydroquinone **18** in 82% yield after two recrystallizations from water and

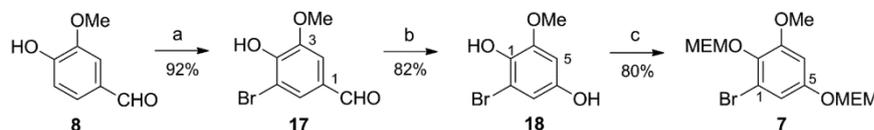
toluene.^[12] Protection of both of the hydroxy groups of **18** with MEMCl (methoxyethoxymethyl chloride)^[5] in the presence of NaH gave **7** in 80% yield. It is noteworthy that this protection had to be conducted in the consecutive manner as described in the Experimental section. Attempts to carry out this reaction in a single step led to significantly lower yields.

With the two desired compounds **2** and **7** in hand, we converted (+)-drimanic acid (**2**) into the corresponding acid chloride (i.e., **19**) by treatment with oxalyl chloride, and simultaneously lithiated aryl bromide **7** with *n*BuLi in Et₂O at -78 °C^[13a] (Scheme 5). The reaction of these two compounds in Et₂O at low temperature gave drimanophenone **5** in 64% yield. Reduction with LiEt₃BH in THF^[13a] gave benzylic alcohol **20** as a single epimer. Attempts to dehydrate compound **20** to give the corresponding styrol by treatment with SO₃·pyridine^[13a] led to a partial deprotection of the 2'-MEM moiety. After some investigation, we decided to dehydrate and deprotect compound **20** in a consecutive manner. We found that the deprotection was best carried out with a strong anhydrous Brønsted acid in EtOH. In this way, dehydration with SO₃·pyridine and subsequent complete deprotection of the crude product with anhydrous HCl in EtOH gave deoxyspongiaquinol (**3**) in 80% yield over two steps. To prevent oxidation, the reaction was carried out under inert gas. Hydroquinone **3** was oxidized with CAN [cerium(IV) ammonium nitrate]^[13b] to give deoxyspongiaquinone (**4**) in 94% yield.

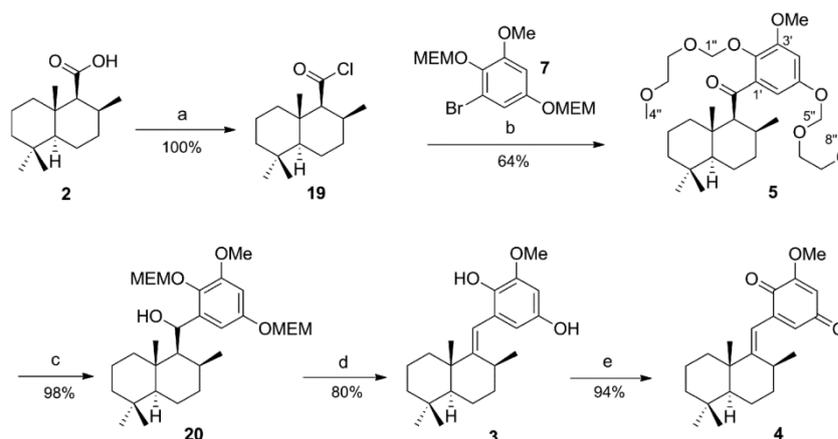
Table 1. Diastereoselectivities of the hydrogenation of (+)-albicanol (**1**) and (+)-albicanyl acetate (**15**).

Substrate	Catalyst	Solvent	<i>de</i> [%] ^[a]	Yield [%] ^[b]
1	Pd/C	MeOH	73	98
1	Pd(OH) ₂ /C	C ₆ H ₆	— ^[c]	— ^[c]
1	PtO ₂	MeOH	79	98
1	(PPh ₃) ₃ RhCl	C ₆ H ₆ /MeOH, 2:1	90	97
15	(PPh ₃) ₃ RhCl	C ₆ H ₆ /MeOH, 2:1	72	98
1	(PPh ₃) ₃ RuCl ₂ ^[d]	C ₆ H ₆	98	97

[a] *de* values were estimated by GC analysis. [b] Yield for the sum of both epimers. [c] A complex mixture was obtained. [d] Hydrogenation was carried out at 100 bar H₂.



Scheme 4. Preparation of protected aryl bromide **7**. Reagents and conditions: (a) Br₂, AcOH, room temp., 1 h, 92%; (b) H₂O₂ (3%), KOH (1 M), room temp., 1 h, 82%; (c) THF, 0 °C, NaH, 15 min, then MEMCl, 2 h, room temp., then NaH, 15 min, then MEMCl, 2 h, 80%.



Scheme 5. Synthesis of deoxyspongiaquinol (**3**) and deoxyspongiaquinone (**4**). Reagents and conditions: (a) (COCl)₂, DMF (dimethylformamide), CH₂Cl₂, 50 min, 100%; (b) **7**, *n*BuLi, Et₂O, -78 °C, 15 min, then **19** in Et₂O, -78 °C → room temp., 1.5 h, 64%; (c) LiEt₃BH, Et₂O, 0 °C, 2 h, 98%; (d) (1) SO₃·pyridine, benzene, reflux, 2.5 h, (2) HCl (2 M in Et₂O), EtOH, room temp., 2.5 h, 80%; (e) CAN [cerium(IV) ammonium nitrate] (1.2 M in H₂O), MeCN, room temp., 15 min, 94%.

A comparison of the spectroscopic data (NMR, MS, IR) and the optical rotations of **3** and **4** with natural deoxyspongiaquinol and deoxyspongiaquinone showed good agreement. In this way, the absolute configuration of the both natural compounds could be established as 5*S*,8*S*,10*S*. The assignments of the ¹³C NMR signals of C-13–C-15, C-2', C-3' and C-3, C-8, C-10–C-15, C-4' and of the ¹H NMR signals of 13-H and 15-H of the natural deoxyspongiaquinol and deoxyspongiaquinone^[3] were not in agreement with those of **3** and **4**. The NMR spectroscopic data of **3** and **4** were assigned by ¹H, ¹H-COSY (correlation spectroscopy), HSQC (heteronuclear single quantum coherence), and HMBC (heteronuclear multiple bond correlation) experiments.

Conclusions

A short, efficient, and stereoselective synthesis of the most common compounds of the albicanol and drimanol family, i.e., (+)-albicanol (**1**), (+)-drimanol (**16**), and (+)-drimanic acid (**2**), using the known titanocene-catalysed epoxyfarnesyl acetate cyclization cascade^[1a–1e] (Scheme 3) is described. Furthermore a highly diastereoselective hydrogenation of (+)-albicanol (**1**) to give (+)-drimanol (**16**) exploiting the oxophilicity of (PPh₃)₃RuCl₂ was developed. (+)-Drimanic acid (**2**) was used for the first synthesis of the marine sesquiterpene hydroquinone deoxyspongiaquinol (**3**) and the quinone deoxyspongiaquinone (**4**). For the coupling reaction, aromatic bromide **7** was lithiated and treated with drimanoyl chloride (**19**; Scheme 5). Furthermore, the absolute configuration of natural deoxyspongiaquinol and deoxyspongiaquinone was determined as 5*S*,8*S*,10*S* by comparison of their optical rotations with those of **3** and **4**.

Experimental Section

General Remarks: All reactions were carried out in oven-dried glassware under an argon atmosphere using standard Schlenk techniques. THF and Et₂O were distilled from sodium/potassium alloy or sodium diphenyl ketyl. Toluene was distilled from LiAlH₄, and CH₂Cl₂ from P₂O₅. Solvents for chromatography were purchased technical grade, and were distilled before use. Thin-layer chromatography (TLC) was carried out on precoated Alugram[®] SIL G/UV₂₅₄ plates from Macherey–Nagel. TLC spots were visualized by dipping the plate into molybdophosphoric acid (5% in ethanol) or cerium molybdate solution with subsequent heating. MPLC separations were conducted using a Büchi Sepacore[®] system with SepacoreControl software and a C-620 control unit. Mass spectra were recorded using a Finnigan MAT 95 (EI, 70 eV) mass spectrometer or a Bruker APEX IV (HRMS, ESI) Fourier transform ion cyclotron resonance mass spectrometer. IR spectra were recorded with a Perkin–Elmer FTIR spectrophotometer equipped with an ATR (attenuated total reflectance) sampling unit. NMR spectroscopic data were recorded under the conditions indicated, with Bruker Avance 300 and Bruker Avance-III-HD 500 spectrometers. Solvent signals were used as internal standard (¹H: δ = 7.26 ppm and ¹³C: δ = 77.0 ppm for CDCl₃; ¹H: δ = 2.50 ppm and ¹³C: δ = 39.5 ppm for [D₆]DMSO). All starting compounds were purchased from commercial suppliers, and were used as received. Reactions were monitored by TLC or gas chromatography using a TR-5MS column.

all-trans-Farnesyl Acetate (10): *all-trans*-Farnesol (**9**; 10.12 g, 45.5 mmol) was dissolved in CH₂Cl₂ (250 mL) and pyridine (14.7 mL, 182 mmol) under an inert gas atmosphere at room temp., and then Ac₂O (12.9 mL, 136.5 mmol) and DMAP (278 mg, 2.28 mmol) were added. The mixture was stirred for 1 h, then saturated NH₄Cl solution (300 mL) was added, and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (2 × 100 mL). The organic layers were combined, and the solvent was removed under reduced pressure. Toluene (2 × 75 mL) was added to the residue, and this mixture was then evaporated to dryness. The residue was dissolved in CH₂Cl₂ (150 mL), the resulting solution was passed through a plug of silica/MgSO₄, and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography [silica gel; hexanes/methyl *tert*-butyl ether (MTBE), 9:1] to give **10** (11.19 g, 42.3 mmol, 93%) as a colourless oil. *R*_f = 0.46 (hexanes/EtOAc, 9:1). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 5.33 (tq, *J* = 7.1, 1.3 Hz, 1 H, 2-H), 5.08 (m, 1 H, 6-H), 5.07 (m, 1 H, 10-H), 4.57 (d, *J* = 7.1 Hz, 2 H, 1-H), 2.07 (m, 2 H, 5-H), 2.05 (m, 2 H, 4-H), 2.03 (s, 3 H, COCH₃), 2.00 (m, 2 H, 9-H), 1.97 (m, 2 H, 8-H), 1.69 (m, 3 H, 3-CH₃), 1.67 (m, 3 H, 12-H), 1.58 (m, 6 H, 7-CH₃, 11-CH₃) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 171.0 (COCH₃), 142.1 (C-3), 135.4 (C-7), 131.2 (C-11), 124.3 (C-10), 123.6 (C-6), 118.3 (C-2), 61.3 (C-1), 39.6 (C-8), 39.5 (C-4), 26.7 (C-9), 26.1 (C-5), 25.6 (C-12), 20.9 (COCH₃), 17.6 (11-CH₃), 16.3 (3-CH₃), 15.9 (7-CH₃) ppm. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 264 (2) [M]⁺, 204 (5), 189 (7), 161 (10), 136 (22), 123 (11), 121 (15), 107 (20), 93 (40), 81 (36), 69 (100), 55 (13).

(10*R*,2*E*,6*E*)-10,11-Dihydroxyfarnesyl Acetate (11): A mixture of K₂CO₃ (6.85 g, 49.6 mmol), K₃[Fe(CN)₆] (16.3 g, 49.5 mmol), MeSO₂NH₂ (1.57 g, 16.5 mmol), Neo-Lin-ligand (**12**; 159 mg, 165 μmol, 1.0 mol-%), and K₂OsO₄·H₂O (30.4 mg, 82.6 μmol, 0.5 mol-%) was dissolved at room temp. in a mixture of H₂O/*t*BuOH (1:1; 165 mL). The mixture was stirred vigorously for 20 min at 0 °C, then *all-trans*-farnesyl acetate (**10**; 4.37 g, 16.5 mmol) was added to the suspension. The mixture was stirred for 19 h at 0 °C. Saturated Na₂SO₃ solution (80 mL) and saturated Na₂S₂O₄ solution (80 mL) were then added. The mixture was stirred for 1 h at room temp., then it was partitioned between EtOAc (250 mL) and H₂O (50 mL), and the aqueous layer was extracted with EtOAc (2 × 30 mL). The combined organic extracts were treated with KOH solution (1 M, 100 mL) and saturated NaCl solution (100 mL), and dried with MgSO₄, and the solvents were evaporated. The residue was purified by flash chromatography (silica gel; hexanes/Me₂CO, 4:1 → 3:1) to give **11** (3.01 g, 10.1 mmol, 61%, 98% *ee*) as a colourless oil. *R*_f = 0.24 (hexanes/Me₂CO, 3:1). [α]_D²³ = +19.1 (*c* = 2.07, MeOH) {ref.^[7c] [α]_D²³ = +20 (*c* = 0.72, MeOH)}. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 5.28 (tq, *J* = 7.0, 1.3 Hz, 1 H, 2-H), 5.10 (tq, *J* = 6.8, 1.2 Hz, 1 H, 6-H), 4.53 (d, *J* = 7.0 Hz, 2 H, 1-H), 3.27 (dd, *J* = 10.4, 2.0 Hz, 1 H, 10-H), 2.19 (m, 1 H, 8-H_A), 2.04 (m, 2 H, 5-H), 2.00 (m, 2 H, 4-H), 2.00 (s, 3 H, COCH₃), 1.98 (m, 1 H, 8-H_B), 1.64 (m, 3 H, 3-CH₃), 1.58 (m, 3 H, 7-CH₃), 1.52 (m, 1 H, 9-H_A), 1.34 (m, 1 H, 9-H_B), 1.14 (s, 3 H, 12-H), 1.10 (s, 3 H, 11-CH₃) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 171.2 (COCH₃), 141.9 (C-3), 135.2 (C-7), 124.1 (C-6), 118.3 (C-2), 77.9 (C-10), 72.9 (C-11), 61.9 (C-1), 39.3 (C-4), 36.6 (C-8), 29.6 (C-9), 26.2 (C-12), 25.9 (C-5), 23.1 (11-CH₃), 20.9 (COCH₃), 16.3 (3-CH₃), 15.8 (7-CH₃) ppm. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 294 (10) [M]⁺, 227 (8), 171 (20), 159 (40), 145 (95), 117 (100), 101 (44), 75 (71), 59 (23).

(-)-(10*S*,2*E*,6*E*)-10,11-Epoxyfarnesyl Acetate (6): Compound **11** (4.05 g, 13.6 mmol) was dissolved in CH₂Cl₂ (40 mL) and pyridine (16.4 mL, 203 mmol) under an inert gas atmosphere. The solution was cooled in an ice bath, and MeSO₂Cl (1.68 mL, 21.7 mmol) was

added. The mixture was stirred for 3 h at 0 °C, then MeOH (180 mL) and finely powdered K₂CO₃ (7.50 g, 54.2 mmol) were added. The reaction mixture was stirred for 6 h at room temp., and then most of the volatiles were removed under reduced pressure. The residue was partitioned between MTBE (250 mL) and H₂O (100 mL), and the aqueous layer was extracted with MTBE (2 × 50 mL). The combined organic extracts were dried with MgSO₄, and the solvents were evaporated to dryness.

The residue was dissolved in CH₂Cl₂ (12 mL) and pyridine (2.41 mL, 29.8 mmol) under an inert gas atmosphere at 0 °C, and Ac₂O (2.56 mL, 27.2 mmol), and DMAP (82.8 mg, 678 μmol, 5 mol-%) were added. The mixture was stirred for 2 h at room temp., then it was partitioned between CH₂Cl₂ (250 mL) and H₂O (100 mL). The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (2 × 50 mL). The combined organic extracts were dried with MgSO₄, and the solvents were evaporated. The crude product was purified by column chromatography (silica gel; hexanes/EtOAc, 9:1) to give **6** (3.45 g, 12.32 mmol, 91%) as a colourless oil. *R*_f = 0.40 (hexanes/EtOAc, 5:1). [α]_D²⁵ = -5.0 (*c* = 0.77, MeOH) {ref.^[11b] [α]_D²⁵ = -2.8 (*c* = 1.0, CHCl₃)}. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 5.27 (tq, *J* = 7.1, 1.3 Hz, 1 H, 2-H), 5.07 (tq, *J* = 6.9, 1.3 Hz, 1 H, 6-H), 4.50 (d, *J* = 7.1 Hz, 2 H, 1-H), 2.62 (t, *J* = 6.2 Hz, 1 H, 10-H), 2.06 (m, 2 H, 5-H), 2.05 (m, 2 H, 8-H), 2.00 (m, 2 H, 4-H), 1.97 (s, 3 H, COCH₃), 1.63 (m, 3 H, 3-CH₃), 1.55 (m, 5 H, 9-H, 7-CH₃), 1.22 (s, 3 H, 12-H), 1.18 (s, 3 H, 11-CH₃) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 170.8 (COCH₃), 141.7 (C-3), 134.4 (C-7), 124.1 (C-6), 118.3 (C-2), 63.9 (C-10), 61.1 (C-1), 58.0 (C-11), 39.2 (C-4), 36.1 (C-8), 26.0 (C-5), 24.7 (C-12), 20.8 (COCH₃), 18.6 (11-CH₃), 16.2 (3-CH₃), 15.8 (7-CH₃) ppm. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 280 (1) [M]⁺, 220 (7), 202 (7), 187 (9), 177 (6), 159 (16), 153 (15), 134 (47), 119 (39), 107 (28), 93 (55), 81 (85), 71 (100), 55 (22).

(+)-3β-Hydroxyalbicanyl Acetate (13): A mixture of Mn dust (7.52 g, 137 mmol) and Cp₂TiCl₂ (852 mg, 3.42 mmol) was suspended in THF (260 mL) under an inert gas atmosphere at room temp. After 15–20 min, the colour of the reaction mixture had changed from reddish to grey-greenish. A solution of trimethylsilyl chloride (9.77 mL, 77.0 mmol) in THF (10 mL) and a solution of 2,4,6-collidine (15.9 mL, 120 mmol) in THF (5 mL) were added at the same time. After 5 min, compound **6** (4.80 g, 17.1 mmol) was added, and the mixture was stirred for 19 h. The excess Mn was dissolved by the addition of HCl (2 M, 20 mL). H₂O (200 mL) was added, and the reaction mixture was extracted with MTBE (1 × 300 mL, 3 × 100 mL). The combined organic extracts were passed through a plug of silica/MgSO₄, which was eluted with MTBE (100 mL), and the solvents were evaporated.

The resulting highly viscous, brownish oil was dissolved in MeCN (20 mL), and HF (40% in H₂O; 0.90 mL, 19.8 mmol) was added. After 1 h, KHCO₃ (3.0 g) and then H₂O (5 mL) were slowly added. The mixture was partitioned between CH₂Cl₂ (100 mL) and H₂O (100 mL), and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 25 mL). The solvent was removed, and the crude product was purified by flash chromatography (silica gel; hexanes/MTBE, 1:1) followed by MPLC (MN-Nucleodur[®] 100–12; hexanes/MTBE gradient 10–90%; flow rate 40 mL/min; column 460 × 26 mm) to give **13** (1.59 g, 5.65 mmol, 33%) as a colourless oil that quickly crystallized. *R*_f = 0.15 (hexanes/MTBE, 1:1), m.p. 91 °C (hexanes). [α]_D²³ = +26.1 (*c* = 1.22, CHCl₃) {ref.^[11b] [α]_D²⁵ = +8.0 (*c* = 1.0, CHCl₃)}. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 4.85 (d, *J* = 1.5 Hz, 1 H, 12-H_A), 4.52 (d, *J* = 1.5 Hz, 1 H, 12-H_B), 4.30 (dd, *J* = 11.3, 3.9 Hz, 1 H, 11-H_A), 4.16 (dd, *J* = 11.3, 8.9 Hz, 1 H, 11-H_B), 3.25 (dd, *J* = 11.4, 4.3 Hz, 1 H, 3-H), 2.40 (ddd, *J* = 13.2, 4.2, 2.4 Hz, 1 H, 7-H_{eq}), 2.01 (m, 1 H, 7-H_{ax}), 2.00 (m, 1 H, 9-H), 2.00

(s, 3 H, COCH₃), 1.74 (m, 1 H, 1-H_{eq}), 1.73 (m, 1 H, 6-H_{eq}), 1.68 (m, 1 H, 2-H_{ax}), 1.57 (m, 1 H, 2-H_{eq}), 1.38 (m, 1 H, 6-H_{ax}), 1.36 (m, 1 H, 1-H_{ax}), 1.10 (dd, *J* = 12.5, 2.7 Hz, 1 H, 5-H), 0.98 (s, 3 H, 13-H), 0.76 (s, 3 H, 14-H), 0.74 (s, 3 H, 15-H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 171.3 (COCH₃), 146.1 (C-8), 107.5 (C-12), 78.5 (C-3), 61.4 (C-11), 54.4 (C-9), 54.2 (C-5), 39.1 (C-4), 38.6 (C-10), 37.4 (C-7), 36.9 (C-1), 28.3 (C-13), 27.6 (C-2), 23.6 (C-6), 21.4 (COCH₃), 15.4 (C-14), 15.0 (C-15) ppm. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 280 (1) [M]⁺, 220 (16), 202 (39), 187 (35), 159 (33), 152 (20), 135 (100), 119 (24), 107 (37), 93 (39), 81 (21), 79 (22).

(+)-3β-(1*H*-Imidazole-1-carbonothioxy)albicanyl Acetate (14): Compound **13** (127 mg, 0.45 mmol) and toluene (10 mL) were mixed in a tube equipped with a stirrer bar under an inert gas atmosphere. TCDI (218 mg, 1.22 mmol) and DMAP (61 mg, 0.50 mmol) were added. The tube was tightly sealed, and the mixture was stirred for 21 h at 80 °C. The reaction mixture was partitioned between CH₂Cl₂ (10 mL) and H₂O (10 mL), and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (2 × 5 mL). The combined organic extracts were passed through a plug of silica/MgSO₄, and the solvents were evaporated. The residue was purified by column chromatography (silica gel; hexanes/EtOAc, 1:1) to give **14** (173 mg, 443 μmol, 98%) as a colourless crystalline solid. *R*_f = 0.36 (hexanes/EtOAc, 1:1), m.p. 112 °C (hexanes). [α]_D²⁵ = +63.6 (*c* = 1.0, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 8.29 (s, 1 H, 2'-H), 7.58 (d, *J* = 1.5 Hz, 1 H, 5'-H), 7.00 (d, *J* = 1.5 Hz, 1 H, 4'-H), 5.24 (dd, *J* = 11.9, 4.2 Hz, 1 H, 3-H), 4.87 (d, *J* = 1.5 Hz, 1 H, 12-H_A), 4.54 (d, *J* = 1.5 Hz, 1 H, 12-H_B), 4.29 (dd, *J* = 11.5, 4.3 Hz, 1 H, 11-H_A), 4.17 (dd, *J* = 11.5, 8.5 Hz, 1 H, 11-H_B), 2.42 (ddd, *J* = 13.1, 4.0, 2.3 Hz, 1 H, 7-H_{eq}), 2.06 (m, 1 H, 9-H), 2.04 (m, 3 H, 2-H, 7-H_{ax}), 2.00 (s, 3 H, COCH₃), 1.83 (ddd, *J* = 13.0, 3.5 Hz, 1 H, 1-H_{eq}), 1.74 (m, 1 H, 6-H_{eq}), 1.51 (m, 1 H, 1-H_{ax}), 1.39 (m, 1 H, 6-H_{ax}), 1.29 (dd, *J* = 12.4, 2.3 Hz, 1 H, 5-H), 0.98 (s, 3 H, 14-H), 0.94 (s, 3 H, 13-H), 0.80 (s, 3 H, 15-H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 183.8 (C=S), 171.0 (COCH₃), 145.4 (C-8), 136.5 (C-2'), 130.6 (C-4'), 117.7 (C-5'), 108.0 (C-12), 90.7 (C-3), 61.1 (C-11), 54.2 (C-5), 54.1 (C-9), 38.7 (C-4), 38.4 (C-10), 37.0 (C-7), 36.2 (C-1), 28.2 (C-13), 23.0 (C-6), 22.7 (C-2), 20.1 (COCH₃), 17.3 (C-14), 15.0 (C-15) ppm. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 390 (1) [M]⁺, 330 (5), 219 (30), 203 (100), 187 (15), 161 (25), 159 (58), 147 (79), 133 (39), 119 (41), 105 (38), 81 (24), 69 (68), 43 (17), 41 (43). HRMS (ESI): calcd. for C₂₁H₃₁O₃N₂S [M + H]⁺ 391.2055; found 391.2039.

(+)-Albicanyl Acetate (15): Thiocarbamate **14** (1.00 g, 2.56 mmol), Bu₃SnH (2.03 mL, 7.68 mmol), and AIBN (84.1 mg, 512 μmol) were dissolved in toluene (375 mL) in a sealed pressure tube. The reaction mixture was immersed in an oil bath at 160 °C and stirred vigorously. After 10 min, the oil-bath temperature was dropped to 125 °C and the mixture was stirred for a further 20 min. The mixture was cooled to room temp. using a water bath, then all the volatiles were evaporated. The crude product was purified by column chromatography (silica gel; hexanes/MTBE, 9:1) to give **15** (611 mg, 2.31 mmol, 90%) as a colourless oil. *R*_f = 0.38 (hexanes/MTBE, 9:1). [α]_D²³ = +29.9 (*c* = 2.03, CHCl₃) {ref.^[14] [α]_D²⁰ = +24 (*c* = 0.5, CHCl₃)}. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 4.85 (d, *J* = 1.5 Hz, 1 H, 12-H_A), 4.51 (d, *J* = 1.5 Hz, 1 H, 12-H_B), 4.33 (dd, *J* = 11.3, 3.9 Hz, 1 H, 11-H_A), 4.18 (dd, *J* = 11.3, 9.1 Hz, 1 H, 11-H_B), 2.40 (ddd, *J* = 13.1, 4.2, 2.3 Hz, 1 H, 7-H_{eq}), 2.04 (m, 2 H, 7-H_{ax}, 9-H), 2.01 (s, 3 H, COCH₃), 1.73 (m, 1 H, 6-H_{eq}), 1.72 (m, 1 H, 1-H_{eq}), 1.52 (m, 2 H, 2-H), 1.40 (m, 1 H, 3-H_{eq}), 1.34 (m, 1 H, 6-H_{ax}), 1.23 (m, 1 H, 1-H_{ax}), 1.20 (m, 1 H, 3-H_{ax}), 1.12 (dd, *J* = 12.6, 2.7 Hz, 1 H, 5-H), 0.87 (s, 3 H, 13-H), 0.81 (s, 3 H, 14-H), 0.75 (s, 3 H, 15-H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 171.4 (COCH₃), 146.8 (C-8), 107.1 (C-12), 61.6 (C-11), 55.1 (C-5), 54.7 (C-9), 41.9 (C-3), 39.0 (C-1, C-10), 37.6 (C-7), 33.6 (C-

FULL PAPER

M. Göhl, K. Seifert

13), 33.5 (C-4), 23.9 (C-6), 21.1 (C-14), 19.2 (COCH₃), 18.7 (C-2), 15.1 (C-15) ppm. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 264 (1) [M]⁺, 204 (33), 189 (28), 175 (7), 161 (14), 148 (13), 137 (90), 133 (28), 123 (45), 107 (45), 95 (64), 93 (64), 81 (80), 69 (79), 55 (54), 43 (100), 41 (70).

(+)-Albicanol (1): Albicanyl acetate (**15**; 600 mg, 2.27 mmol) was dissolved in MeOH (25 mL), and finely powdered K₂CO₃ (784 mg, 5.67 mmol) was added. The mixture was stirred at room temp. for 16 h, then it was partitioned between MTBE (100 mL) and H₂O (50 mL), and the aqueous layer was extracted with MTBE (2 × 25 mL). The combined organic extracts were passed through a plug of silica/MgSO₄, and the solvents were evaporated. Compound **1** (501 mg, 2.25 mmol, 99%) was obtained as a colourless oil that crystallized on standing for a longer time. *R*_f = 0.30 (hexanes/EtOAc, 3:1), m.p. 69 °C (hexanes). (ref.^[14] m.p. 68–69 °C). [α]_D²³ = +8.8 (*c* = 1.0, CHCl₃) {ref.^[14] [α]_D = +13 (*c* = 0.6, CHCl₃)}. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 4.93 (d, *J* = 1.5 Hz, 1 H, 12-H_A), 4.63 (d, *J* = 1.5 Hz, 1 H, 12-H_B), 3.83 (dd, *J* = 11.0, 3.9 Hz, 1 H, 11-H_A), 3.75 (dd, *J* = 11.0, 9.5 Hz, 1 H, 11-H_B), 2.41 (ddd, *J* = 13.0, 4.3, 2.4 Hz, 1 H, 7-H_{eq}), 2.02 (m, 1 H, 7-H_{ax}), 1.96 (m, 1 H, 9-H), 1.74 (m, 1 H, 6-H_{eq}), 1.66 (m, 1 H, 1-H_{eq}), 1.57 (m, 1 H, 2-H_{ax}), 1.49 (m, 1 H, 2-H_{eq}), 1.40 (m, 1 H, 3-H_{eq}), 1.33 (m, 1 H, 6-H_{ax}), 1.21 (m, 1 H, 1-H_{ax}), 1.19 (m, 1 H, 3-H_{ax}), 1.12 (dd, *J* = 12.5, 2.7 Hz, 1 H, 5-H), 0.87 (s, 3 H, 13-H), 0.79 (s, 3 H, 14-H), 0.71 (s, 3 H, 15-H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 147.8 (C-8), 106.3 (C-12), 59.2 (C-9), 58.7 (C-11), 55.1 (C-5), 42.0 (C-3), 39.0 (C-1), 38.9 (C-10), 37.8 (C-7), 33.6 (C-13), 33.4 (C-4), 24.1 (C-6), 21.7 (C-14), 19.2 (C-2), 15.2 (C-15) ppm. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 222 (19) [M]⁺, 207 (17), 204 (15), 189 (19), 177 (15), 166 (11), 147 (7), 137 (100), 123 (44), 109 (37), 107 (34), 95 (60), 81 (64), 69 (55), 55 (44).

(+)-Drimanol (16): (PPh₃)₃RuCl₂ (21.5 mg, 22.5 μmol) was added to a solution of albicanol (**1**; 200 mg, 899 μmol) in benzene (15 mL). The mixture was hydrogenated at 100 bar hydrogen pressure in an autoclave for 16 h. The mixture was passed through a plug of silica, and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (silica gel; hexanes/MTBE, 5:1) to give **16** (193 mg, 860 μmol, 96%) as a colourless crystalline solid, m.p. 105 °C (hexanes) [ref.^[14] m.p. 100 °C (hexanes)]. [α]_D²³ = +16.1 (*c* = 1.0, CHCl₃) {ref.^[14] [α]_D = +15 (*c* = 0.5, CHCl₃)}. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 3.84 (dd, *J* = 10.7, 4.5 Hz, 1 H, 11-H_A), 3.57 (dd, *J* = 10.7, 9.6 Hz, 1 H, 11-H_B), 2.14 (m, 1 H, 8-H), 1.68 (m, 1 H, 7-H_{eq}), 1.66 (m, 1 H, 1-H_{eq}), 1.60 (m, 1 H, 7-H_{ax}), 1.57 (m, 1 H, 2-H_{ax}), 1.46 (m, 1 H, 6-H_{eq}), 1.38 (m, 1 H, 2-H_{eq}), 1.36 (m, 2 H, 3-H_{eq}, 6-H_{ax}), 1.34 (m, 1 H, 9-H), 1.15 (m, 1 H, 3-H_{ax}), 1.00 (m, 1 H, 1-H_{ax}), 0.95 (d, *J* = 7.6 Hz, 3 H, 12-H), 0.85 (dd, *J* = 11.6, 2.7 Hz, 1 H, 5-H), 0.85 (s, 6 H, 13-H, 15-H), 0.80 (s, 3 H, 14-H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 60.9 (C-11), 56.5 (C-5), 55.7 (C-9), 41.9 (C-3), 39.9 (C-1), 37.5 (C-10), 34.4 (C-7), 33.5 (C-13), 33.2 (C-4), 28.5 (C-8), 21.6 (C-14), 18.4 (C-2), 17.5 (C-6), 17.0 (C-15), 15.6 (C-12) ppm. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 224 (33) [M]⁺, 209 (47), 191 (14), 137 (15), 135 (12), 123 (100), 109 (41), 95 (45), 81 (47), 69 (46), 55 (36).

(+)-Drimanic Acid (2): (+)-Drimanol (**16**; 803 mg, 3.38 mmol) was added to a solution of H₂IO₆ (1.77 g, 7.77 mmol) in MeCN (50 mL) at room temp. After 5 min, the suspension was cooled to 0 °C, and PCC (146 mg, 676 μmol) was added in one portion. After 15 min, the cooling bath was removed. The reaction mixture was stirred at room temp. for approximately 1 h until TLC (hexanes/MTBE, 3:1) showed full conversion of the starting material. The orange suspension was partitioned between MTBE (200 mL) and

half-saturated brine (150 mL), and the aqueous layer was extracted with MTBE (2 × 50 mL). The combined organic phases were washed with NaHSO₃ solution, and passed through a plug of silica/MgSO₄, and the solvents were evaporated. The resulting almost colourless amorphous solid was crystallized from boiling hexanes to give **2** (750 mg, 3.15 mmol, 93%). *R*_f = 0.40 (hexanes/AcOH, 9:1), m.p. 132 °C (hexanes) [ref.^[15] m.p. 135–136 °C (aqueous EtOH)]. [α]_D²³ = +13.6 (*c* = 1.0, CHCl₃) {ref.^[15] [α]_D = +14 (*c* = 1.70, CHCl₃)}. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 11.68 (br. s, COOH), 2.33 (m, 1 H, 8-H), 2.28 (d, *J* = 4.6 Hz, 1 H, 9-H), 1.84 (m, 1 H, 1-H_{eq}), 1.67 (m, 2 H, 7-H), 1.64 (m, 1 H, 2-H_{ax}), 1.49 (m, 2 H, 6-H), 1.40 (m, 1 H, 3-H_{eq}), 1.38 (m, 1 H, 2-H_{eq}), 1.21 (s, 3 H, 15-H), 1.17 (m, 1 H, 3-H_{ax}), 1.10 (d, *J* = 7.3 Hz, 3 H, 12-H), 0.99 (m, 1 H, 1-H_{ax}), 0.86 (s, 3 H, 13-H), 0.84 (s, 3 H, 14-H), 0.81 (dd, *J* = 10.6, 3.5 Hz, 1 H, 5-H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 180.6 (C-11), 59.4 (C-9), 55.9 (C-5), 42.1 (C-3), 39.5 (C-1), 37.2 (C-10), 34.0 (C-7), 33.4 (C-13), 33.2 (C-4), 31.5 (C-8), 21.6 (C-14), 18.1 (C-2), 17.3 (C-6), 17.2 (C-12), 16.1 (C-15) ppm. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 238 (18) [M]⁺, 223 (82), 205 (6), 182 (25), 177 (15), 137 (12), 123 (100), 109 (39), 95 (34), 87 (30), 82 (31), 81 (30), 69 (42), 55 (27).

5-Bromovanillin (17): Vanillin (**8**; 34.17 g, 224.6 mmol) was dissolved in AcOH (70 mL), and Br₂ (39.12 g, 244.8 mmol) was added dropwise over 30 min. After a further 30 min the excess Br₂ was destroyed by the addition of saturated Na₂SO₃ solution, and the pale yellowish solid was obtained by filtration. The filter cake was washed with H₂O (2 × 100 mL), and crystallized from EtOH to give **17** (47.69 g, 206.4 mmol, 92%) as colourless flaky crystals. *R*_f = 0.23 (hexanes/EtOAc, 2:1), m.p. 163 °C (EtOH) [ref.^[12] m.p. 163–164 °C]. ¹H NMR (300 MHz, [D₆]DMSO, 25 °C): δ = 10.70 (br. s, 1 H, OH), 9.75 (s, 1 H, CHO), 7.69 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H, 6-H), 7.40 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H, 2-H), 3.90 (s, 3 H, OCH₃) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, [D₆]DMSO, 25 °C): δ = 190.3 (CHO), 149.8 (C-4), 148.6 (C-3), 128.9 (C-1), 128.7 (C-6), 109.6 (C-2), 109.2 (C-5), 56.3 (OCH₃) ppm. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 232 (95) [M^{(81)Br}]⁺, 230 (100) [M^{(79)Br}]⁺, 217 (5), 215 (5), 203 (7), 201 (8), 189 (13), 187 (14), 161 (8), 159 (9), 135 (7), 107 (8), 94 (8), 79 (17), 51 (21).

2-Bromo-6-methoxybenzene-1,4-diol (18): H₂O₂ solution (3% aq.; 214 mL, 195 mmol) was added to a solution of **17** (36.0 g, 156 mmol) in KOH (1 M aq.; 197 mL, 197 mmol). The reaction mixture was stirred with an overhead stirrer for 1 h, then MTBE (250 mL) was added, and the pH value was adjusted to 1 by the addition of concentrated HCl. The two layers were separated, the aqueous layer was extracted with MTBE (3 × 100 mL), and the combined organic extracts were successively washed with saturated Na₂S₂O₃ solution (100 mL) and saturated NaCl solution (2 × 100 mL). The solvent was removed under reduced pressure. The brownish red solid was crystallized from H₂O and then from toluene. After drying at 10⁻³ mbar, compound **18** (28.1 g, 128 mmol, 82%) was obtained as colourless needles. *R*_f = 0.23 (hexanes/EtOAc, 2:1), m.p. 141 °C (toluene) [ref.^[12] m.p. 141 °C]. ¹H NMR (300 MHz, [D₆]DMSO, 25 °C): δ = 9.14 (s, 1 H, 4-OH), 8.53 (s, 1 H, 1-OH), 6.47 (d, *J* = 2.6 Hz, 1 H, 3-H), 6.41 (d, *J* = 2.6 Hz, 1 H, 5-H), 3.75 (s, 3 H, OCH₃) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, [D₆]DMSO, 25 °C): δ = 150.7 (C-4), 149.2 (C-6), 136.4 (C-1), 109.7 (C-3), 109.5 (C-2), 100.1 (C-5), 55.9 (OCH₃) ppm. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 220 (98) [M^{(81)Br}]⁺, 218 (100) [M^{(79)Br}]⁺, 205 (56), 203 (60), 177 (39), 175 (40), 95 (8), 69 (15), 53 (19).

1-Bromo-3-methoxy-2,5-bis[(2'-methoxyethoxy)methoxy]benzene (7): Hydroquinone **18** (5.00 g, 22.8 mmol) was dissolved in absolute THF (45 mL) under an inert gas atmosphere, and NaH (60% in mineral oil; 1.01 g, 25.3 mmol) was added at 0 °C. After 15 min,

MEMCl (2.91 mL, 25.1 mmol) was slowly added dropwise. After about 2 h, the greenish colour disappeared, and NaH (60% in mineral oil; 1.01 g, 25.3 mmol) was added. After 15 min, MEMCl (3.34 mL, 28.78 mmol) was added dropwise. The reaction was quenched after 2 h by the addition of saturated NH₄Cl solution (100 mL), and the mixture was extracted with EtOAc (3 × 70 mL). The combined organic extracts were successively washed with NaHCO₃ solution (2 × 50 mL), H₂O (2 × 50 mL), and saturated NaCl solution (2 × 50 mL), and passed through a plug of silica/MgSO₄, and the solvents were evaporated. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel; hexanes/Me₂CO, 18:7) to give **7** (7.20 g, 18.2 mmol, 80%) as a colourless viscous oil. *R*_f = 0.26 (hexanes/Me₂CO, 18:7). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 6.81 (d, *J* = 2.7 Hz, 1 H, 6-H), 6.54 (d, *J* = 2.7 Hz, 1 H, 4-H), 5.14 (s, 2 H, 5'-H), 5.11 (s, 2 H, 1'-H), 3.98 (m, 2 H, 2'-H), 3.75 (m, 2 H, 6'-H), 3.74 (s, 3 H, OCH₃), 3.54 (m, 2 H, 3'-H), 3.51 (m, 2 H, 7'-H), 3.33 (s, 6 H, 4'-H, 8'-H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 154.1 (C-5), 153.6 (C-3), 138.0 (C-2), 117.5 (C-1), 111.6 (C-6), 101.3 (C-4), 100.3 (C-1'), 93.7 (C-5'), 71.6 (C-3'), 71.4 (C-7'), 69.0 (C-2'), 67.5 (C-6'), 58.8 (C-4', C-8'), 55.8 (OCH₃) ppm. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 396 (1) [M(⁸¹Br)]⁺, 394 (1) [M(⁷⁹Br)]⁺, 308 (1), 306 (1), 220 (2), 218 (3), 89 (78), 59 (100). HRMS (ESI): calcd. for C₁₅H₂₃O₇BrNa [M + Na]⁺ 417.0525; found 417.0509.

Drimanoyl Chloride (19): (+)-Drimanic acid (**2**; 866 mg, 3.63 mmol) was dissolved in absolute CH₂Cl₂ (45 mL) under an inert gas atmosphere, and oxalyl chloride (3.12 mL, 36.3 mmol) and DMF (2 μL, 26 μmol) were added. After 20 min, the evolution of gas ended, and the reaction mixture was stirred for a further 30 min. The volatile compounds were removed at 40 °C and 7 mbar to give **19** (933 mg, 3.63 mmol, 100%) pale yellowish waxy solid. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 2.79 (d, *J* = 4.7 Hz, 1 H, 9-H), 2.67 (m, 1 H, 8-H), 1.86 (m, 1 H, 1-H_{eq}), 1.72 (m, 2 H, 7-H), 1.62 (m, 1 H, 2-H_{ax}), 1.51 (m, 1 H, 6-H_{eq}), 1.41 (m, 2 H, 6-H_{ax}, 2-H_{eq}), 1.39 (m, 1 H, 3-H_{eq}), 1.19 (s, 3 H, 15-H), 1.16 (m, 1 H, 3-H_{ax}), 1.10 (d, *J* = 7.4 Hz, 3 H, 12-H), 1.05 (m, 1 H, 1-H_{ax}), 0.90 (s, 3 H, 13-H), 0.82 (s, 3 H, 14-H), 0.78 (dd, *J* = 10.6, 3.5 Hz, 1 H, 5-H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 173.4 (C-11), 73.0 (C-9), 55.3 (C-5), 41.8 (C-3), 39.4 (C-1), 39.2 (C-10), 33.4 (C-7, C-13), 33.1 (C-4), 30.8 (C-8), 21.5 (C-14), 17.9 (C-2), 17.1 (C-6), 16.9 (C-12), 16.3 (C-15) ppm.

(-)-11-{3'-Methoxy-2',5'-bis[(2''-methoxyethoxy)methoxy]phenyl}driman-11-one (5): Compound **7** (2.15 g, 5.44 mmol) was dissolved in Et₂O (17 mL) in a Schlenk flask equipped with an SmCo magnetic stirrer bar under an inert gas atmosphere, and the solution was cooled to -78 °C. *n*BuLi (2.1 M in hexanes; 2.54 mL, 5.27 mmol) was added over 5 min with vigorous stirring. The resulting highly viscous white suspension was stirred vigorously for a further 10 min. Then, a freshly prepared solution of drimanoyl chloride **19** (933 mg, 3.63 mmol) in absolute Et₂O (13 mL) was added, and the flask was rinsed with absolute Et₂O (2 × 3 mL). After 5 min, the cooling bath was removed, and the reaction mixture was stirred at room temp. for 1.5 h. The mixture was then partitioned between MTBE (100 mL) and half-saturated NH₄Cl solution (50 mL). The aqueous layer was extracted with MTBE (2 × 50 mL). The combined organic extracts were passed through a plug of silica/MgSO₄, and the solvents were evaporated. The pale yellowish crude product was purified by flash chromatography (hexanes/Me₂CO, 3:1) to give **5** (1.24 g, 2.33 mmol, 64%) as a colourless viscous oil. *R*_f = 0.32 (hexanes/Me₂CO, 3:1). [α]_D²⁵ = -17.3 (*c* = 1.7, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 6.64 (d, *J* = 2.8 Hz, 1 H, 4'-H), 6.50 (d, *J* = 2.8 Hz, 1 H, 6'-H), 5.18 (d, *J* = 7.0 Hz, 1 H, 5''-H_A), 5.15 (d, *J* = 7.0 Hz, 1 H, 5''-

H_B), 5.09 (d, *J* = 5.4 Hz, 1 H, 1''-H_A), 5.04 (d, *J* = 5.4 Hz, 1 H, 1''-H_B), 3.81 (m, 2 H, 2''-H), 3.76 (m, 2 H, 6''-H), 3.76 (s, 3 H, 3'-OCH₃), 3.51 (m, 2 H, 7''-H), 3.49 (m, 2 H, 3''-H), 3.32 (s, 3 H, 8''-H), 3.31 (s, 3 H, 4''-H), 3.05 (d, *J* = 4.2 Hz, 1 H, 9-H), 2.12 (m, 1 H, 8-H), 1.94 (m, 1 H, 1-H_{eq}), 1.62 (m, 1 H, 2-H_{ax}), 1.56 (m, 2 H, 7-H), 1.43 (m, 2 H, 6-H), 1.33 (m, 1 H, 3-H_{eq}), 1.31 (m, 1 H, 2-H_{eq}), 1.23 (s, 3 H, 15-H), 1.12 (m, 1 H, 3-H_{ax}), 0.96 (m, 1 H, 1-H_{ax}), 0.94 (d, *J* = 7.5 Hz, 3 H, 12-H), 0.81 (dd, *J* = 10.3, 2.3 Hz, 1 H, 5-H), 0.79 (s, 6 H, 13-H, 14-H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 206.2 (C-11), 153.8 (C-5'), 153.0 (C-3'), 137.9 (C-1'), 136.9 (C-2'), 106.5 (C-6'), 103.0 (C-4'), 98.6 (C-1''), 93.8 (C-5''), 71.5 (C-3'), 71.4 (C-7'), 69.2 (C-2''), 67.5 (C-6'), 64.8 (C-9), 58.8 (C-4', C-8'), 55.7 (3'-OCH₃), 56.0 (C-5), 42.0 (C-3), 39.0 (C-1), 38.1 (C-10), 34.1 (C-7), 33.4 (C-13), 33.1 (C-4), 30.4 (C-8), 21.5 (C-14), 18.0 (C-2), 17.3 (C-6), 17.1 (C-12), 16.5 (C-15) ppm. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 536 (20) [M]⁺, 460 (6), 447 (22), 372 (11), 316 (15), 255 (31), 240 (14), 193 (24), 137 (15), 123 (21), 89 (100), 59 (100). HRMS (ESI): calcd. for C₃₀H₄₈O₈Na [M + Na]⁺ 559.3247; found 559.3230.

11-{3'-Methoxy-2',5'-bis[(2''-methoxyethoxy)methoxy]phenyl}driman-11-ol (20): LiEt₃BH (1 M in THF; 5.70 mL, 5.70 mmol) was added to a solution of (-)-drimanophenone **5** (608 mg, 1.14 mmol) in absolute Et₂O (100 mL) at 0 °C under an inert gas atmosphere. After 2 h, half-saturated NH₄Cl solution (50 mL) was added, and the aqueous layer was extracted with MTBE (3 × 20 mL). The combined organic extracts were passed through a plug of silica/MgSO₄, and the solvents were evaporated. The residue was purified by column chromatography (hexanes/Me₂CO, 3:1) to give benzylic alcohol **20** (602 mg, 1.12 mmol, 98%) as a colourless oil. *R*_f = 0.28 (hexanes/Me₂CO, 3:1). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 6.64 (d, *J* = 2.8 Hz, 1 H, 6'-H), 6.52 (d, *J* = 2.8 Hz, 1 H, 4'-H), 5.23 (d, *J* = 6.8 Hz, 1 H, 5''-H_A), 5.18 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H, 11-H), 5.18 (d, *J* = 6.8 Hz, 1 H, 5''-H_B), 5.13 (s, 2 H, 1''-H), 4.01 (m, 1 H, 2''-H_A), 3.79 (m, 2 H, 6''-H), 3.78 (s, 3 H, 3'-OCH₃), 3.77 (m, 1 H, 2''-H_B), 3.55 (m, 4 H, 7''-H, 3''-H), 3.37 (s, 3 H, 8''-H^[a]), 3.33 (s, 3 H, 4''-H^[a]), 1.73 (dd, *J* = 9.6 Hz, 3.8 Hz, 1 H, 9-H), 1.58 (m, 1 H, 2-H_{ax}), 1.50 (m, 1 H, H-8), 1.43 (m, 1 H, 6-H_{eq}), 1.40 (m, 2 H, 7-H), 1.37 (m, 1 H, 2-H_{eq}), 1.34 (m, 1 H, 3-H_{eq}), 1.33 (m, 1 H, 6-H_{ax}), 1.28 (m, 1 H, 1-H_{eq}), 1.21 (m, 2 H, 1-H_{ax}, 3-H_{ax}), 1.10 (s, 3 H, 15-H), 0.94 (dd, *J* = 10.3 Hz, 2.3 Hz, 1 H, 5-H), 0.84 (s, 3 H, 13-H), 0.82 (s, 3 H, 14-H), 0.71 (d, *J* = 7.3 Hz, 3 H, 12-H) ppm. [a] assignments may be reversed. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 154.1 (C-5'), 152.1 (C-3'), 139.6 (C-1'), 138.2 (C-2'), 107.1 (C-6'), 100.4 (C-4'), 98.0 (C-1''), 93.8 (C-5''), 71.7 (C-3''^[b]), 71.6 (C-7''^[b]), 69.7 (C-11), 69.3 (C-2''), 67.5 (C-6'), 59.0 (C-4''^[c]), 58.9 (C-8''^[c]), 57.2 (C-9), 56.8 (C-5), 55.7 (3'-OCH₃), 42.1 (C-3), 41.5 (C-1), 40.0 (C-10), 35.2 (C-7), 33.9 (C-13), 33.5 (C-4), 30.7 (C-8), 21.7 (C-14), 18.6 (C-2), 17.4 (C-6), 17.2 (C-15), 16.3 (C-12) ppm. [b, c] assignments may be reversed. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 538 (5) [M]⁺, 435 (95), 355 (7), 294 (28), 269 (57), 205 (26), 191 (16), 89 (100), 59 (100). HRMS (ESI): calcd. for C₃₀H₅₀O₈Na [M + Na]⁺ 561.3403; found 561.3398.

Deoxyspongiaquinol (3): Benzylic alcohol **20** (306 mg, 568 μmol) was dissolved in benzene (20 mL) under an inert gas atmosphere, and SO₃·pyridine (118 mg, 741 μmol) was added. The reaction mixture was heated under reflux for 2.5 h. Then it was cooled to room temp., and filtered through a plug of silica, which was rinsed with EtOAc (250 mL). The solvent was evaporated.

The elimination product (320 mg) was dissolved in absolute EtOH (20 mL) under an inert gas atmosphere and HCl (2 M in absolute Et₂O; 5 mL) was added. After 2.5 h, half-saturated NaHCO₃ solution (20 mL) was added, and the reaction mixture was partitioned

FULL PAPER

between CH_2Cl_2 (10 mL) and H_2O (10 mL). The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (2×5 mL). The combined organic extracts were passed through a plug of silica/ MgSO_4 , and the solvents were evaporated. The residue was purified by flash chromatography (silica gel; hexanes/ Me_2CO , 3:1) to give **3** (156 mg, 453 μmol , 80%) as a pale yellowish solid. $R_f = 0.24$ (hexanes/ Me_2CO , 3:1), m.p. 95 °C (hexanes). $[\alpha]_D^{25} = +70.2$ ($c = 1.3$, CHCl_3) {ref.^[3] $[\alpha]_D = +67$ ($c = 10.8$, CHCl_3)}. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C): $\delta = 6.34$ (d, $J = 2.7$ Hz, 1 H, 4'-H), 6.21 (d, $J = 2.7$ Hz, 1 H, 6'-H), 6.08 (s, 1 H, 11-H), 3.80 (s, 3 H, 3'- OCH_3), 2.94 (m, 1 H, 8-H), 1.80 (br. d, $J = 12.2$ Hz, 1 H, 1- H_{eq}), 1.68 (m, 1 H, 2- H_{ax}), 1.56 (m, 2 H, 6-H), 1.54 (m, 1 H, 2- H_{eq}), 1.52 (m, 1 H, 1- H_{ax}), 1.51 (m, 2 H, 7-H), 1.39 (m, 1 H, 3- H_{eq}), 1.19 (m, 1 H, 3- H_{ax}), 1.18 (s, 3 H, 15-H), 1.16 (d, $J = 7.5$ Hz, 3 H, 12-H), 1.02 (dd, $J = 11.0$, 2.7 Hz, 1 H, 5-H), 0.88 (s, 3 H, 14-H), 0.86 (s, 3 H, 13-H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , 25 °C): $\delta = 159.4$ (C-9), 148.1 (C-5'), 146.8 (C-3'), 136.7 (C-2'), 125.9 (C-1'), 113.5 (C-11), 107.6 (C-6'), 97.8 (C-4'), 55.9 (3'- OCH_3), 54.5 (C-5), 41.9 (C-3), 40.9 (C-10), 38.4 (C-1), 34.0 (C-7), 33.9 (C-4), 33.3 (C-13), 31.1 (C-8), 22.7 (C-12), 22.6 (C-15), 21.8 (C-14), 18.8 (C-2), 17.7 (C-6) ppm. IR: $\tilde{\nu} = 3349$ (m), 2923 (s), 2854 (m), 1623 (w), 1596 (m), 1465 (s), 1436 (s), 1374 (m), 1308 (m), 1262 (m), 1205 (s), 1188 (s), 1146 (s), 1082 (s), 1026 (m), 939 (m), 799 (s), 738 (s) cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 344 (94) $[\text{M}]^+$, 206 (77), 191 (100), 175 (20), 153 (43), 135 (14), 109 (19), 95 (21), 58 (30). HRMS (ESI): calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 345.2429; found 345.2413.

Deoxyspongiaquinone (4): CAN (1.2 M solution in H_2O ; 433 μL , 508 μmol) was slowly added to a solution of deoxyspongiaquinol (50.0 mg, 145 μmol) in MeCN (2 mL). The colourless solution immediately turned an intense yellow. After 15 min, the mixture was partitioned between MTBE (25 mL) and half-saturated brine (10 mL), and the aqueous layer was extracted with MTBE (2×10 mL). The combined organic phases were washed with brine, and passed through a plug of silica/ MgSO_4 , and the solvents were evaporated. The orange residue was purified by flash chromatography (silica gel; hexanes/ Me_2CO , 3:1) to give **4** (46.8 mg, 137 μmol , 94%) as a yellow-orange solid. $R_f = 0.46$ (hexanes/ Me_2CO , 3:1), m.p. 90–100 °C (hexanes, decomposition). $[\alpha]_D^{25} = +189.9$ ($c = 1.0$, CHCl_3) {ref.^[3] $[\alpha]_D = +164$ ($c = 7.48$, CHCl_3)}. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C): $\delta = 6.47$ (m, 1 H, 6'-H), 6.08 (s, 1 H, 11-H), 5.88 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H, 4'-H), 3.80 (s, 3 H, 3'- OCH_3), 2.94 (m, 1 H, 8-H), 1.74 (br. d, $J = 11.5$ Hz, 1 H, 1- H_{eq}), 1.61 (m, 1 H, 2- H_{ax}), 1.60 (m, 1 H, 7- H_{eq}), 1.57 (m, 2 H, 6-H), 1.53 (m, 1 H, 2- H_{eq}), 1.50 (m, 1 H, 1- H_{ax}), 1.49 (m, 1 H, 7- H_{ax}), 1.38 (m, 1 H, 3- H_{eq}), 1.25 (d, $J = 7.6$ Hz, 3 H, 12-H), 1.18 (m, 1 H, 3- H_{ax}), 1.14 (s, 3 H, 15-H), 1.00 (dd, $J = 11.5$, 2.7 Hz, 1 H, 5-H), 0.86 (s, 3 H, 14-H), 0.85 (s, 3 H, 13-H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , 25 °C): $\delta = 187.9$ (C-5'), 182.3 (C-2'), 166.3 (C-9), 158.6 (C-3'), 142.3 (C-1'), 131.4 (C-6'), 110.9 (C-11), 107.1 (C-4'), 56.2 (3'- OCH_3), 53.9 (C-5), 42.0 (C-10), 41.6 (C-3), 38.2 (C-1), 34.0 (C-4), 33.7 (C-7), 33.2 (C-13), 31.6 (C-8), 22.8 (C-12), 22.2 (C-15), 21.8 (C-14), 18.7 (C-2), 17.5 (C-6) ppm. IR: $\tilde{\nu} = 2924$ (s), 2856 (m), 1682 (m), 1642 (s), 1591 (m), 1498 (w), 1457 (m), 1314 (w), 1231 (s), 1060 (m), 904 (w) cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 342 (43) $[\text{M}]^+$, 327 (20), 260 (25), 245 (29), 231 (14), 218 (23), 205 (83), 191 (100), 175 (19), 153 (18), 133 (11), 119 (16), 109 (24), 95 (25), 69 (38), 55 (37). HRMS (ESI): calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 343.2273; found 343.2258.

Supporting Information (see footnote on the first page of this article): ^1H and ^{13}C NMR spectra for compounds **7**, **14**, **5**, and **20**; ^1H , ^{13}C , COSY, HSQC, and HMBC NMR spectra for compounds **3** and **4**; and ^1H NMR spectra for the Mosher esters of (\pm)-drimanol (*rac*-**16**) and (+)-drimanol (**16**).

Acknowledgments

Support of this research by two grants from the Dr. Hans M. Fischer Foundation is gratefully acknowledged.

- a) J. Justicia, A. Rosales, E. Bunuel, J. L. Oller-Lopez, M. Valdivia, A. Haidour, J. E. Oltra, A. F. Barrero, D. J. Cárdenas, J. M. Cuerva, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1778–1788; b) A. F. Barrero, M. M. Herrador, J. F. Quilez del Moral, P. Arteaga, J. F. Arteaga, M. Piedra, E. M. Sánchez, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2301–2304; c) J. Justicia, J. E. Oltra, A. F. Barrero, A. Guadano, A. González-Coloma, J. M. Cuerva, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 712–718; d) V. Domingo, L. Silva, H. R. Diéguez, J. F. Arteaga, J. F. Quilez del Moral, A. F. Barrero, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6151–6156; e) M. D'Acunto, C. Della Monica, I. Izzo, L. De Petrocellis, V. di Marzo, A. Spinella, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 9785–9789.
- a) S. Ishii, M. Fujii, H. Akita, *Chem. Pharm. Bull.* **2009**, *57*, 1103–1106; b) M. Ihara, M. Toyota, K. Fukumoto, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1986**, 2151–2161; c) J. R. Henderson, M. Parvez, B. A. Keay, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3178–3181.
- S. Urban, R. J. Capon, *Aust. J. Chem.* **1996**, *49*, 611–615.
- a) S. J. Coval, M. A. Conover, R. Mierzwa, A. King, M. S. Puar, D. W. Phife, J.-K. Pai, R. E. Burrier, H.-S. Ahn, G. C. Boykow, M. Patel, S. A. Pomponi, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 605–610; b) S. Chackalamannil, Y. Xia, Y. Wang, H. Tsai, M. Czarniecki, S. Wang, A. Clemmons, H.-S. Ahn, G. C. Boykow, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 2005–2010.
- T. Laube, A. Bernet, H.-M. Dahse, I. D. Jacobsen, K. Seifert, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 1422–1427.
- J. A. Marshall, R. K. Hann, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6753–6757.
- a) H. C. Kolb, M. S. van Nieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483–2547; b) G. Vidari, A. Dapiaggi, G. Zanoni, L. Garlaschelli, *Tetrahedron* **1993**, *34*, 6485–6488; c) E. J. Corey, M. C. Noe, S. Lin, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8741–8744; d) K. Surendra, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13928–13929.
- a) A. F. Barrero, J. F. Quilez del Moral, E. M. Sánchez, J. F. Arteaga, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1627–1641; b) J. Justicia, Á. de Cienfuegos, A. G. Campaña, D. Miguel, V. Jaoby, A. Gansäuer, J. M. Cuerva, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 3525–3537; c) T. Jiménez, S. P. Morcillo, A. Martín-Lasanta, D. Collado-Sanz, D. J. Cárdenas, A. Gansäuer, J. Justicia, J. M. Cuerva, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 12825–12833.
- a) N. Ribeiro, S. Streiff, D. Heissler, M. Elhabiri, A. M. Albrecht-Gary, M. Atsumi, M. Gotoh, L. Désaubry, Y. Nakatani, G. Ourissona, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3395–3407; b) A. Gansäuer, D. Worgul, J. Justicia, *Synthesis* **2006**, 2151–2154; c) A. Rosales, C. Lopez-Sánchez, M. Alvarez-Corral, M. Munoz-Dorado, I. Rodríguez-García, *Lett. Org. Chem.* **2007**, *4*, 553–555.
- A. Bernet, Ph. D. Thesis, University of Bayreuth, Germany, **2006**.
- M. Hunsen, *Synthesis* **2005**, 2487–2490.
- H. W. Dorn, W. H. Warren, J. L. Bullock, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 144–147.
- a) A. Bernet, K. Seifert, *Helv. Chim. Acta* **2006**, *89*, 784–796; b) T. Laube, J. Schröder, R. Stehle, K. Seifert, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4299–4309.
- J. Hellou, R. J. Andersen, J. E. Thompson, *Tetrahedron* **1982**, *38*, 1875–1879.
- H. H. Appel, C. J. W. Brooks, K. H. Overton, *J. Chem. Soc.* **1959**, 3322–3332.

Received: July 7, 2014

Published Online: September 18, 2014

Total Synthesis of 3-Oxo- and 3 β -Hydroxytauranin via Negishi Coupling of a Bis(*ortho*-oxy)-Functionalized Benzyl Chloride

Matthias Göhl^[a] and Karlheinz Seifert^{*[a]}

Keywords: Total synthesis / Natural products / Terpenoids / Epoxides / Cyclization / Radical reactions

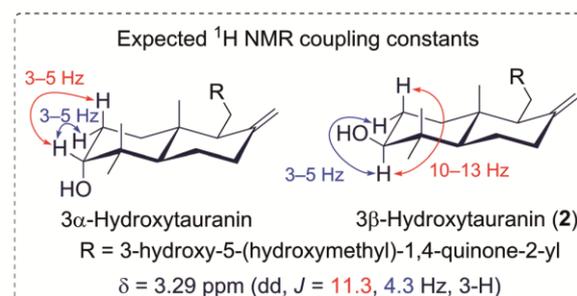
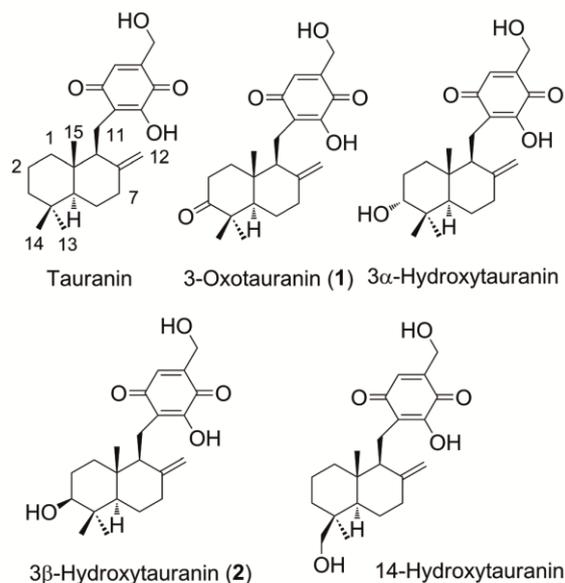
The first asymmetric synthesis of the sesquiterpene quinones 3-oxo- and 3 β -hydroxytauranin (**1**, **2**) was achieved and the originally proposed structure of 3 α -hydroxytauranin was revised. The protected benzyl chloride **5** was obtained in six steps starting from 4-bromo-3,5-dihydroxybenzoic acid (**8**) via a highly scalable approach. The troublesome Negishi coupling of the benzyl chloride **5** with alkenyldimethylalane

6 was optimized to furnish *all-trans*-farnesylarene **14** in very good yield. This prenylated arene was transformed in six additional steps to 3 β -hydroxytauranin (**2**). Finally, a new convenient access to propargylated terpenes without using dry cryogenic ammonia and gaseous allene or propyne is described.

Introduction

Sesquiterpene quinones and hydroquinones possess many of interesting pharmacological activities. Avarol and avarone inhibit the reverse transcriptase of the HIV-virus and in this way the replication of the AIDS virus is suppressed.^[1a] Ilimaquinone shows an inhibition of the RNase-H-function of the HIV-1 reverse transcriptase^[1b] and the tubulin-polymerization.^[1c] Bolinaquinone, 21-dehydrobolinaquinone, and dysidine possess inhibitory activity against hPTP1B, a potential drug target for treatment of type-II diabetes and obesity.^[1d] Yahazunol, cyclozaronone, spongi-aquinone and hyatellaquinone show good cytostatic/cytotoxic activity against the tumour cell lines HM02 (gastric adenocarcinoma), HepG2 (hepatocellular carcinoma), and MCF7 (breast carcinoma).^[1e] Wiedendiol B exhibits a strong and selective cyclooxygenase-2 (COX2) inhibition. COX2 inhibitors are drugs with antiphlogistic and anti-rheumatic activities.^[1f]

Gunatilaka's group claimed to have isolated the sesquiterpene quinones tauranin, 3-oxotauranin (**1**), 3 α -hydroxytauranin, and 14-hydroxytauranin (Figure 1) from *Phyllosticta spinarum*, a fungal strain endophytic in *Platyclusus orientalis* from the Sonoran Desert. Tauranin shows apoptotic activity toward several human solid tumor cell lines.^[1g] Analyzing the ¹H NMR spectroscopic data of 3 α -hydroxytauranin^[1g] it is obvious that the reported coupling constants of the proton in position 3 (δ = 3.29 ppm, dd, $J_{2ax,3ax}$ = 11.3 Hz, $J_{2eq,3ax}$ = 4.3 Hz) are in agreement with the 3 β -epimer of **2** (Figure 1). The 3-H signal of 3 β -



[a] Lehrstuhl für Organische Chemie, NW II, Universität Bayreuth, Universitätsstraße 30, 95447 Bayreuth
 E-mail: karlheinz.seifert@uni-bayreuth.de

Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/ejoc.201500815>.

Figure 1. Structures of tauranins and expected ¹H NMR coupling constants.

FULL PAPER

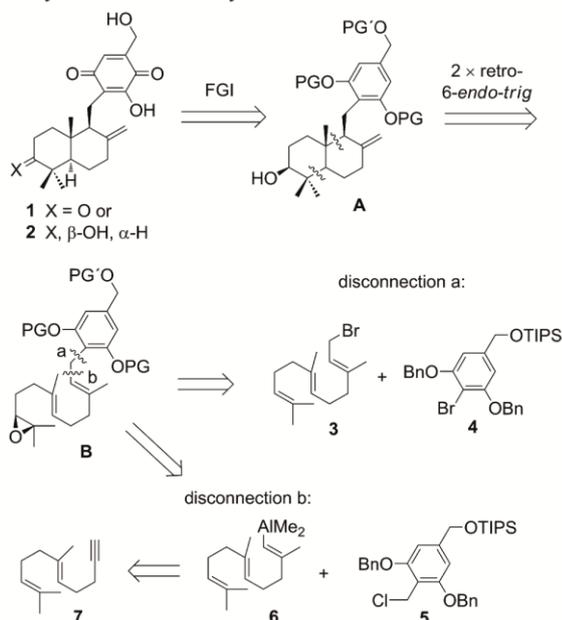
M. Göhl, K. Seifert

hydroxyalbicanyl acetate shows very similar coupling constants ($\delta = 3.25$ ppm, dd, $J_{2ax,3ax} = 11.4$ Hz, $J_{2eq,3ax} = 4.3$ Hz).^[1b] Our goal was to develop a straightforward synthesis of both 3-oxo- and 3 β -hydroxytauranin (**1**, **2**). The NMR spectroscopic data and optical rotations of compounds **1** and **2** should be compared with those of the natural products to confirm their correct structures and absolute configurations. Furthermore, 3-oxo- and 3 β -hydroxytauranin (**1**, **2**) should be tested for their pharmacological activities as cytostatic/cytotoxic, antiphlogistic, antirheumatic, and anti-inflammatory.

Almost all total syntheses of sesquiterpene quinones use the direct disconnection between an arene core and the bicyclic sesquiterpene moiety.^[2] This approach usually demand a protected terpenoid, whose asymmetric de novo synthesis is often cumbersome. Commonly functional group interconversions (FGI) or deprotections are necessary to manipulate the sesquiterpene core in the desired manner. This is especially difficult in the case of in position 3 functionalized terpenes.

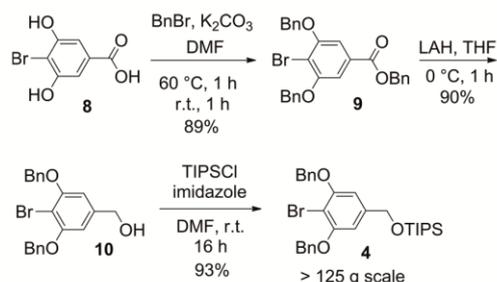
Results and Discussion

We employed a bioinspired and more convenient approach and retrosynthetically reduced the quinonic core to the orthogonally protected 3 β -hydroxyalbicanylresorcin **A** (Scheme 1). Double retrosynthetic ring opening between the positions 4,5 and 9,10 of **A** resulted in (*S*)-epoxide **B**. Our methodology offers two further disconnections as shown in Scheme 1. Disconnection a leads to farnesylbromide (**3**) and aryl bromide **4** and disconnection b to alkenyldimethylalane **6** and benzyl chloride **5**.

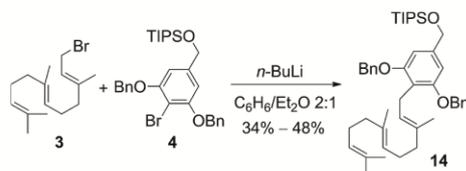
Scheme 1. Retrosynthesis of 3-oxo- and 3 β -hydroxytauranin (**1**, **2**).

Pursuing disconnection a we examined the lithiation of aryl bromide **4**. The required aryl bromide **4** was prepared

from 4-bromo-3,5-dihydroxybenzoic acid (**8**) by benzylation to yield the ester **9**^[3a–3c] (Scheme 2). Reduction of **9** with LiAlH₄ gave benzylic alcohol **10**^[3a] which was protected with TIPSCl to **4**.^[3c,3d] This procedure is highly scalable as no chromatography is needed and all intermediates can be purified by crystallization on a multigram scale. All conversions are almost quantitative and the overall yield of 74% over three steps is justified by waste of product due to crystallization.

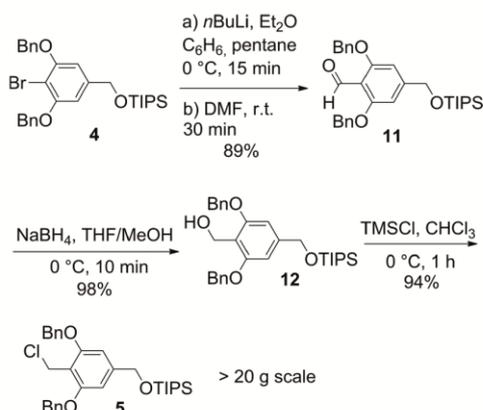
Scheme 2. Synthesis of the aryl bromide **4**.

Many attempts to lithiate the benzyl-protected arene **4** showed that *n*BuLi in a very apolar solvent mixture (benzene and Et₂O) is crucial for a clean conversion.^[3e] Subsequent coupling with farnesyl bromide (**3**) led mainly to elimination products besides the desired prenylated arene **14** in 34% to 48% yield (Scheme 3).

Scheme 3. Synthesis of the coupling product **14**.

For this reason disconnection b was chosen (Scheme 1). The Pd-catalyzed Negishi coupling of benzyl chlorides has been explored by Negishi.^[4a] Lipshutz studied and improved it by using a Ni⁰ catalyst and broadened the scope to highly electron rich benzyl chlorides, which could be coupled in excellent yields.^[4b–4g] For this approach the necessary benzyl chloride **5** could be obtained via an optimized lithium–halogen exchange of the aryl bromide **4** with *n*BuLi and subsequent reaction with DMF to provide the aldehyde **11** (Scheme 4).^[5a] The formyl group of **11** was reduced with NaBH₄ to the benzylic alcohol **12**^[5b] which was transformed with TMSCl to the benzyl chloride **5**.^[5c] The elaborated approach is also highly scalable since all products were purified by crystallization on a multigram scale.

The most frequently applied method to obtain propargylated prenyls is the elongation of the corresponding prenyl halide with lithiated 1-(trimethylsilyl)propyne and subsequent desilylation^[4e] or nucleophilic substitution of the latter halide with a dilithiated species derived from gaseous allene^[6a] or propyne.^[4g] The former reaction leads to by-products which are difficult to separate.^[4e] Concerning the

Scheme 4. Synthesis of the benzyl chloride **5**.

latter reaction, the handling and availability of gaseous allene or propyne is difficult, so we attempted to improve a protocol developed by Negishi, which exploits dilithiated phenyl propargyl thioether as a nucleophile.^[6b] This procedure uses a reductive desulfurization of the anion derived

from **13** (Scheme 5) with lithium in anhydrous ammonia.^[6b] Since the drying of cryogenic liquid ammonia is cumbersome and the water content is crucial for a clean conversion of the phenyl thioether **13** to the alkyne **7**, we looked for a more appropriate procedure. We found that the reductive desulfurization with catalytic amounts of naphthalene and lithium dust^[6c] resulted in a clean conversion and gave the desired alkyne **7** (Scheme 5) after 1 h at 0 °C with a 87% yield after distillation on a 100 mmol scale.

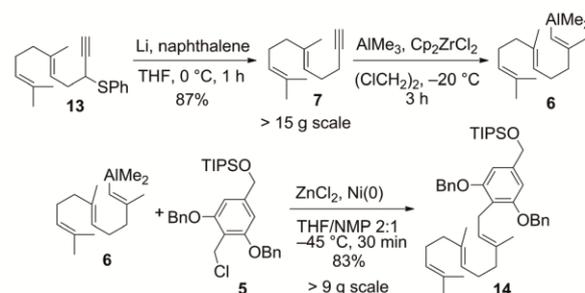
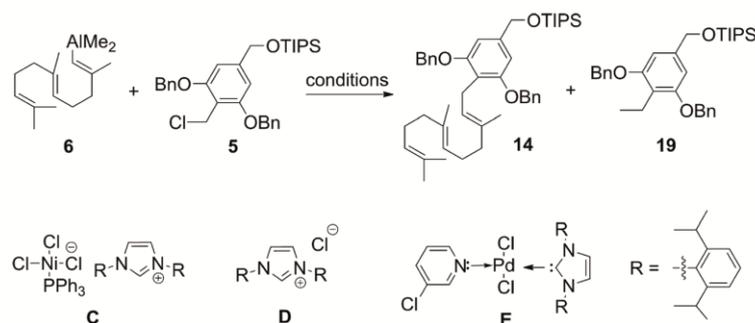
Scheme 5. Synthesis of the Negishi coupling product **14**.

Table 1. Screening of Negishi coupling conditions.



Entry ^[a]	MX ^[b]	Conditions, catalyst [mol-%] ^[c]	Conversion ^[d]
1	none	Pd(PPh ₃) ₄ (5)	2%
2	none	Ni(PPh ₃) ₂ Cl ₂ , 2 BuLi (5)	69% (30%)
3	none	Ni(dppp) ^[e] Cl ₂ , 2 BuLi (5)	11% (10%)
4	ZnCl ₂ ^[f]	Ni(PPh ₃) ₂ Cl ₂ , 2 BuLi (5)	55% (8%)
5	ZnCl ₂	Ni(PPh ₃) ₂ Cl ₂ , 2 BuLi (5)	66%
6	ZnCl ₂	Ni(acac) ₂ , 2 PPh ₃ , 2 DIBAL (5)	67%
7	InCl ₃	Ni(acac) ₂ , 2 PPh ₃ , 2 DIBAL (5)	49%
8	ZnCl ₂	Ni(acac) ₂ , 2 PPh ₃ , 2 DIBAL (2)	55%
9	ZnCl ₂	Ni(acac) ₂ , 2 P(<i>o</i> -tol) ₃ , 2 DIBAL (2)	18%
10	ZnCl ₂	C (3)	32%
11	ZnCl ₂	Ni(acac) ₂ , 2 IPr·HCl (D), 4 DIBAL (3)	28%
12	ZnCl ₂	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ , 2 BuLi (5)	8%
13	ZnCl ₂	Pd(dppf) ^[g] Cl ₂ , 2 DIBAL (3)	19%
14	InCl ₃	Pd(dppf)Cl ₂ , 2 DIBAL (3)	3%
15	ZnCl ₂ , LiBr ^[h]	PEPPSI-IPr (E) (3) in THF/NMP 2:1	14% (4%)
16	ZnCl ₂	Ni(acac) ₂ , 2 PPh ₃ , 2 DIBAL (25)	72%
17	ZnCl ₂	Ni(acac) ₂ , 2 PPh ₃ , 2 DIBAL (40)	40%
18	ZnCl ₂	Ni(acac) ₂ , 2 PPh ₃ , 2 DIBAL (40) in THF/NMP 2:1	54%
19	ZnCl ₂	Ni(acac) ₂ , 2 PPh ₃ , 2 DIBAL (15) in THF/NMP 2:1 at -45 °C	83%

[a] All reaction were performed with 1 mmol benzyl chloride **5** and 1.4 mmol carboaluminated alkyne **6** in 5 mL of THF at room temp. (unless otherwise stated). [b] Added metal salt (MX) based on amount of alane **6**. Unless stated otherwise 1.05 equiv. ZnCl₂ respectively 0.34 equiv. InCl₃ were used. [c] Amount of catalyst based on amount benzyl chloride **5** is given in parenthesis. [d] Determined by ¹H-NMR of the crude reaction mixture, yield of ethylbenzene **19** is given in parenthesis. [e] dppp = 1,3-bis(diphenylphosphanyl)propane. [f] 0.45 equiv. ZnCl₂ were used. [g] dppf = 1,1-bis(diphenylphosphanyl)ferrocene. [h] 2.0 equiv. LiBr was added.

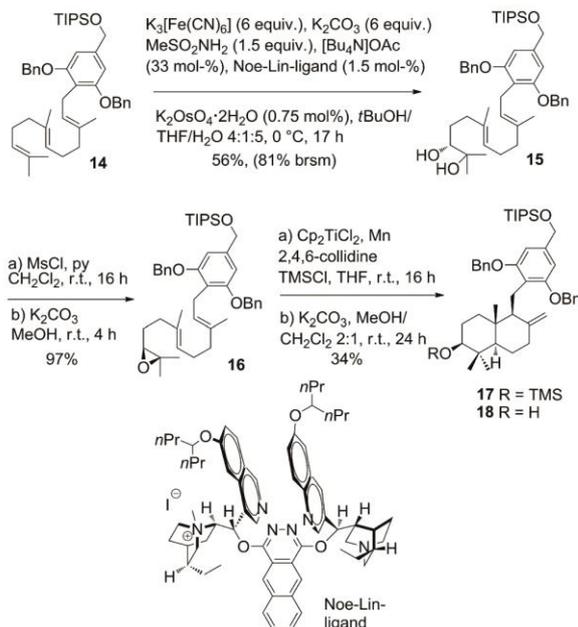
FULL PAPER

M. Göhl, K. Seifert

Thus we developed a new convenient method for the multigram preparation of propargylated terpenes without using time-consuming manipulations. Compound **7** reacted with $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2/\text{AlMe}_3$ to the alkenyldimethylalane **6**.^[4a]

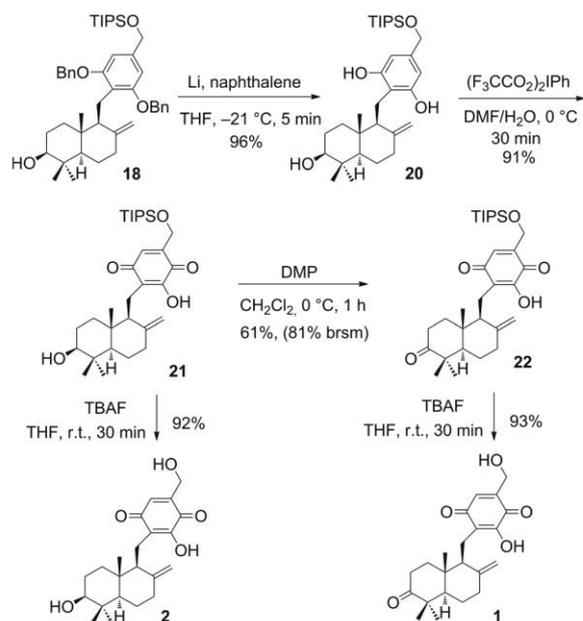
With the two building blocks **5** and **6** in our hands we performed the standard Negishi coupling protocol of Lipshutz^[4d] to obtain the prenylated arene **14** (Scheme 5). We observed that in our case a large amount of the corresponding ethylbenzene derivative **19** is produced via methyl transfer from the alkenyldimethylalane **6** to the benzyl chloride **5** (Table 1, entry 2). This is the first bis(*ortho*-oxy)-substituted benzyl chloride coupled in a Negishi fashion as well as the first described methyl transfer in such a case. Since the ethylbenzene **19** has the same polarity as the required prenylated arene **14** and is not separable by standard column chromatography, it was highly desirable to suppress its formation. Therefore we screened different catalyst systems and reaction conditions. As Lipshutz already stated $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ catalysis (entry 1) is less efficient.^[4b,4c] The use of Ni^0 catalyst obtained by treatment of $\text{Ni}(\text{dppp})\text{Cl}_2$ with BuLi led to the formation of the ethylbenzene derivative **19** together with the prenylated arene **14**, both of them with poor yields of 10% and 11% (entry 3). Changes introduced in the preparation of the Ni^0 catalyst either by addition of PPh_3 , tri(*o*-tolyl)phosphane $[\text{P}(\text{o-tol})_3]$ ^[7a] (entry 9) or and reducing agents such as DIBAL,^[4b-4d] transmetalation of the carboalumination product either by addition of ZnCl_2 ^[7b] or InCl_3 ,^[7c,7d] or the addition of precatalysts **C**,^[7e] **D**, **E**^[7f,7g] (entries 10, 11, 15) did not provide any better results in the first attempts, but suppressed the formation of the unwanted ethylbenzol **19**. However, larger amounts of Ni^0 catalyst derived from $\text{Ni}(\text{acac})_2$, PPh_3 and DIBAL, increased the yields to a certain extent (entries 16–17). Moreover, the change of solvent from THF to THF/NMP, 2:1 at $-45\text{ }^\circ\text{C}$ ^[4f] gave the desired product **14** with an acceptable yield of 83% (entry 19).

The asymmetric Sharpless dihydroxylation^[8a] of **14**^[8b] with Noe-Lin-ligand^[8c-8e] to **15** was difficult because of solubility problems and produced 26% of (*R*)-glycol **15** plus a huge amount of overoxidized byproducts after 2 d under standard conditions (Scheme 6). After numerous efforts, we found that making use of THF as less polar cosolvent, tetrabutylammonium acetate as a phase-transfer catalyst,^[8f] and the addition of K_2CO_3 (6 equiv.), $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ (6 equiv.) and methanesulfonamide (1.5 equiv.) furnished the desired (*R*)-glycol **15** with a 56% yield, which represented 81% yield based on the recovered starting material (brms) with an enantiomeric ratio of 95:5.^[8g] Mesylation of the secondary alcohol function of **15** and basic cyclization with K_2CO_3 in MeOH furnished the desired (*S*)-10,11-epoxyfarnesylarene **16** in a one pot reaction with 97% yield.^[8d] The resulting (10*S*,2*E*,6*E*)-10,11-epoxyfarnesylarene **16** was subjected to a known bioinspired Ti^{III} -mediated cyclization cascade^[9a-9j] to give 3 β -trimethylsilyloxyalbicanylarene **17**.^[9i,9j] Since the TIPS group was partially removed via the standard deprotection protocol with TBAF,^[9a-9j] we used a selective TMS deprotection method making use of K_2CO_3 in MeOH/DCM to afford **18** with 34% yield.



Scheme 6. Synthesis of 3 β -hydroxyalbicanylarene **18**; yields in parenthesis are based on the recovered starting material.

The debenzoylation of **18** under gentle conditions with lithium naphthalene at $-21\text{ }^\circ\text{C}$ yielded the desired resorcine **20**^[10] (Scheme 7) in an almost quantitative yield. Attempts to oxidize the resorcine moiety to the 2-hydroxyquinone motif with salcomine [*N,N'*-bis(salicylidene)ethylenediaminocobalt(II)] in DMF,^[11a,11b] MeCN or MeOH under



Scheme 7. Synthesis of 3-oxo- and 3 β -hydroxytauranin (**1**, **2**); yields in parenthesis are based on the recovered starting material.

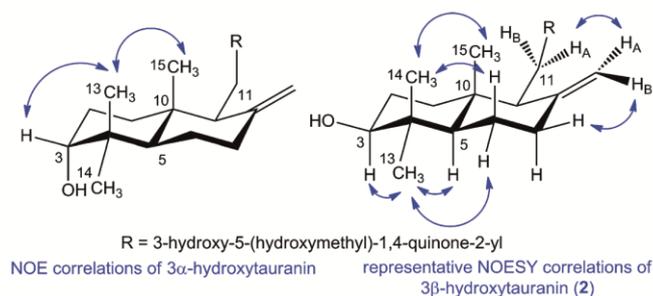


Figure 2. NOE correlations of 3 α -hydroxytauranin and NOESY correlations of 3 β -hydroxytauranin (**2**).

an O₂ atmosphere were disappointing and afforded **21** with 10–40% yields after 36 h in addition to several overoxidized byproducts. Several attempts to perform the oxidation with IBX (2-iodoxybenzoic acid) in DMF,^[11c] CAN in MeCN/H₂O,^[11d] PCC/H₅IO₆ in MeCN,^[11e,11f] were not satisfying and showed a tendency towards oxidative destruction of the already formed quinonic moiety. Oxidation with PIFA [(bis(trifluoroacetoxy)iodo)benzene] in MeCN/H₂O, 2:1 at 0 °C^[11g] was more promising, but led to several byproducts. Fortunately, changing the solvent system to DMF/H₂O furnished the desired quinone **21** with an excellent yield (91%).

Finally, TBAF promoted TIPS^[12a] deprotection led to the isolation of 3 β -hydroxytauranin (**2**) with 92% yield. No oxidation of an alcohol function besides the oxidation labile 2-hydroxyquinone moiety is reported in literature. The Dess–Martin-periodinane (DMP) oxidation^[12b] of the secondary alcohol moiety of **21** to ketone **22** was stopped after a reaction time of 1 h at 0 °C due to oxidative destruction of the quinonic motif. In this way, the TIPS protected ketone **22** could be obtained with 61% yield, which represented 81% yield brsm (based on the recovered starting material). Treatment of the isolated ketone **22** with TBAF in THF furnished 3-oxotauranin (**1**) with an excellent yield (93%).

NOE correlations of 3 α -hydroxytauranin were obtained in the Gunatilaka group by 1D NOE measurements.^[1g] Irradiation of the signal at δ = 0.98 ppm (CH₃-13) showed enhancements of the signals at δ = 0.76 ppm (CH₃-15) and 3.29 ppm (3-H_{eq}) indicating that the both methyl groups and 3-H are on the same side of the molecule. Since CH₃-15 is β -oriented, CH₃-13 and 3-H must also be β -oriented (Scheme 2). The chemical shifts for the signals of CH₃-15 and CH₃-14 are δ = 0.76 ppm and δ = 0.77 ppm. This means, the assumed NOE CH₃-15/CH₃-13 is actually the NOE CH₃-13/CH₃-14. The NOESY correlations CH₃-13/5-H and CH₃-13/6-H_{eq} of 3 β -hydroxytauranin (**2**) showed the α -orientation of CH₃-13. Due to the NOESY correlation CH₃-13/3-H_{ax} the hydroxy group of **2** is β -oriented (Figure 2).

Conclusions

We developed a bioinspired approach for the straightforward synthesis of 3-oxo- and 3 β -hydroxytauranin (**1**, **2**).

The NMR spectroscopic data of both compounds **1** and **2** matched those reported by Wijeratne et al.^[1g] The optical rotation of 3-oxotauranin (**1**) ($[\alpha]_D^{23}$ = –160, CHCl₃) showed reasonable agreement with the value reported in the literature ($[\alpha]_D^{23}$ = –130.2, CHCl₃). The absolute value for 3 β -hydroxytauranin (**2**) ($[\alpha]_D^{23}$ = –149, CHCl₃) is similar to that reported by Wijeratne et al.^[1g] ($[\alpha]_D^{23}$ = +139.5, CHCl₃) but of opposite sign. Since compounds **1** and **2** were derived from the same precursor **21**, the sign of the optical rotation of the natural product **2** must be wrong. In summary we showed that the natural product isolated from *Phyllosticta spinarum* has indeed a 3 β -configuration and is not 3 α -hydroxytauranin as proposed by Wijeratne et al.^[1g] According to our interpretation of NMR spectroscopic data for 3-oxotauranin (**1**) and 3 β -hydroxytauranin (**2**) the revised NMR assignments for both natural products can be found in the supplement. The incorrect assignment of both methyl groups 13 and 14 in compound **1** and 3 α -hydroxytauranin suggests also, that the postulated natural product has to be 13- and not 14-hydroxytauranin (Figure 1). Furthermore, a new convenient access to propargylated terpenes on a multigram scale without using dry cryogenic ammonia and gaseous allene or propyne has been demonstrated.

Experimental Section

General: All moisture or oxygen sensitive reactions were performed in oven-dried glassware under an argon atmosphere using standard Schlenk techniques. Unless otherwise stated silica gel (Macherey–Nagel, particle size 40–63 μ m) was used for column chromatography. The oxidation labile 2-hydroxyquinones were handled under an inert gas atmosphere and frozen in a benzene matrix at –21 °C for longer storage. Optical rotations of these compounds have to be measured direct after purification. Melting points were determined in open capillary tubes with a Büchi M-565 melting point apparatus. Mass spectra were measured on an Orbitrap Elite (Thermo Fisher Scientific) mass spectrometer (HRMS, ESI). NMR spectroscopic data were recorded under conditions as indicated with a Bruker Avance 300 and a Bruker Avance-III-HD 500 spectrometer. Solvent signals were used as internal standard (¹H = 7.26 ppm and ¹³C = 77.0 ppm for CDCl₃; ¹H = 2.05 ppm and ¹³C = 29.8 ppm for [D₆]acetone). Multiplicity m_c = centered multiplet.

Benzyl 3,5-Bis(benzyloxy)-4-bromobenzoate (9): A solution of **8** (69.90 g, 300.0 mmol) in DMF (250 mL) was prepared in a three-

neck flask equipped with a dropping funnel and a KPG stirrer under an inert gas atmosphere. Finely divided K_2CO_3 (165.8 g, 1.200 mol) was added in small portions. Then benzyl bromide (121.3 mL, 1.020 mol) was added under vigorous stirring in a manner to keep the reaction temperature at about 60 °C (0.5–1 h). After one further hour of stirring at room temperature a highly viscous suspension has formed due to crystallization of the product **9**. To induce further crystallization H_2O (300 mL) was added within 15 min whilst stirring and the resulting suspension was poured into H_2O (1 L). The white solid was collected by suction filtration and washed with H_2O (3×500 mL) and pentane (2×300 mL). After drying at 40 °C and 7 mbar the crude product was recrystallized from hexanes/MTBE/ $CHCl_3$ to yield the title compound **9** (134.9 g, 266.9 mmol, 89%). $R_f = 0.24$ (10% EtOAc/hexanes), m.p. 134.1 °C (hexanes/MTBE/ $CHCl_3$). 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 298 K): $\delta = 5.21$ (s, 4 H), 5.36 (s, 2 H), 7.33–7.37 (m, 4 H), 7.38–7.45 (m, 9 H), 7.49–7.53 (m, 4 H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$, 298 K): $\delta = 67.0, 70.9, 107.3, 108.3, 127.0, 128.0, 128.1, 128.3, 128.5, 128.6, 129.9, 135.7, 136.1, 156.1, 165.7$ ppm. ESI-HRMS: calcd. for $[C_{28}H_{23}O_4^{79}Br + H]^+$: $m/z = 503.0852$; found $m/z = 503.0853$.

[3,5-Bis(benzyloxy)-4-bromophenyl]methanol (10): A solution of **9** (121.8 g, 242.3 mmol) in THF (600 mL) was chilled in an ice bath and LAH (14.47 g, 381.3 mmol) was added in small portions. After stirring for 1 h Me_2CO (50 mL) was added and the reaction was stirred for further 15 min. Then MTBE (800 mL) was added and the reaction was quenched by addition of 5 M HCl (400 mL, 2.00 mol). After the precipitate has dissolved H_2O (400 mL) was added and the layers were separated. The aqueous phase was extracted one further time with MTBE (500 mL), the combined organic phases were washed with brine and dried with $MgSO_4$. After removal of the solvent the obtained crude product was purified by recrystallization from hexanes/MTBE/ $CHCl_3$ to furnish the desired benzyl alcohol **10** (87.14 g, 218.2 mmol, 90%). $R_f = 0.29$ (40% EtOAc/hexanes), m.p. 123.0 °C (hexanes/MTBE/ $CHCl_3$). 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 298 K): $\delta = 1.95$ (t, $J = 5.7$ Hz, 1 H), 4.56 (d, $J = 5.7$ Hz, 2 H), 5.14 (s, 4 H), 6.61 (s, 2 H), 7.33 (m_c, 2 H), 7.40 (m_c, 4 H), 7.49 (m_c, 4 H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$, 298 K): $\delta = 64.9, 70.7, 101.1, 104.6, 126.9, 127.8, 128.5, 136.4, 141.6, 156.2$ ppm. ESI-HRMS: calcd. for $[C_{21}H_{19}O_3^{79}Br + H]^+$: $m/z = 399.0590$; found $m/z = 399.0592$.

[3,5-Bis(benzyloxy)-4-bromobenzyloxy]triisopropylsilane (4): To a solution of benzyl alcohol **10** (99.82 g, 250.0 mmol) and imidazole (18.72 g, 275.0 mmol) in DMF (250 mL) TIPSCl (57.33 mL, 270.0 mmol) was added. After stirring for 16 h at room temperature the reaction mixture was partitioned between hexanes (750 mL) and H_2O (750 mL) and the aqueous phase was extracted with hexanes (500 mL). The combined organic phases were washed with brine (250 mL) and dried with $MgSO_4$. After evaporation of the solvent the crude product was crystallized from hexanes to furnish the title compound **4** (129.5 g, 233.1 mmol, 93%). $R_f = 0.42$ (5% MTBE/hexanes), m.p. 66.6 °C (hexanes). 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 298 K): $\delta = 1.13$ (d, $J = 6.6$ Hz, 18 H), 1.17–1.25 (m, 3 H), 4.80 (s, 2 H), 5.21 (s, 4 H), 6.72 (s, 2 H), 7.35 (m_c, 2 H), 7.43 (m_c, 4 H), 7.54 (m_c, 4 H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$, 298 K): $\delta = 11.9, 17.9, 64.5, 70.6, 100.2, 103.7, 126.7, 127.6, 128.4, 136.6, 142.4, 156.0$ ppm. ESI-HRMS: calcd. for $[C_{30}H_{39}O_3^{79}BrSi + H]^+$: $m/z = 555.1925$; found $m/z = 555.1912$.

2,6-Bis(benzyloxy)-4-[(triisopropylsilyloxy)methyl]benzaldehyde (11): Aryl bromide **4** (25.25 g, 45.44 mmol) was dissolved in Et_2O (100 mL), C_6H_6 (35 mL) and pentane (250 mL). $nBuLi$ (19.8 mL, 2.41 m in hexane, 47.7 mmol) was added dropwise within 10 min under an inert gas atmosphere at 0 °C. After stirring for 15 min

DMF (4.11 mL, 53.4 mmol) was added dropwise during 5 min. The reaction mixture was allowed to come to room temperature within 25 min and then half saturated NH_4Cl solution (250 mL) was added. After separation of phases the aqueous phase was extracted with MTBE (250 mL). The combined organic phases were washed with brine and dried with $MgSO_4$. After evaporation of all volatiles the crude product was filtered through a plug of silica ($h = 5$ cm) eluting with 15% MTBE/hexanes. Removal of solvent and fractional crystallization from hexanes yielded the desired benzaldehyde **11** (20.42 g, 40.46 mmol, 89%). $R_f = 0.27$ (15% MTBE/hexanes), m.p. 60.7 °C (hexanes). 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 298 K): $\delta = 1.08$ (d, $J = 6.7$ Hz, 18 H), 1.13–1.20 (m, 3 H), 4.80 (s, 2 H), 5.20 (s, 4 H), 6.69 (s, 2 H), 7.32 (m_c, 2 H), 7.40 (m_c, 4 H), 7.48 (m_c, 4 H), 10.65 (s, 1 H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$, 298 K): $\delta = 11.8, 17.9, 64.6, 70.3, 102.2, 113.6, 126.8, 127.8, 128.5, 136.3, 150.7, 161.2, 188.8$ ppm. ESI-HRMS: calcd. for $[C_{31}H_{40}O_4Si + H]^+$: $m/z = 505.2769$; found $m/z = 505.2763$.

{2,6-Bis(benzyloxy)-4-[(triisopropylsilyloxy)methyl]phenyl}methanol (12): To a solution of benzaldehyde **11** (35.38 g, 70.10 mmol) in THF/MeOH (60 mL, 5:1) $NaBH_4$ (2.686 g, 70.10 mmol) was added at 0 °C. After stirring for 10 min at 0 °C the reaction mixture was concentrated and partitioned between MTBE (500 mL) and half saturated NH_4Cl (300 mL). After separation of the phases the aqueous phase was extracted once more with MTBE (150 mL). The combined organic phases were washed with brine and dried with $MgSO_4$. After removal of solvent the crude product was crystallized from hexanes to furnish the title compound **12** (34.86 g, 68.79 mmol, 98%). $R_f = 0.36$ (20% EtOAc/hexanes), m.p. 51.2 °C (hexanes). 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 298 K): $\delta = 1.13$ (d, $J = 6.8$ Hz, 18 H), 1.17–1.25 (m, 3 H), 2.60 (br. s, 1 H), 4.84 (s, 2 H), 4.93 (s, 2 H), 5.15 (s, 4 H), 6.72 (s, 2 H), 7.36 (m_c, 2 H), 7.42 (m_c, 4 H), 7.47 (m_c, 4 H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$, 298 K): $\delta = 11.9, 18.0, 55.0, 64.8, 70.2, 102.4, 116.0, 127.1, 127.8, 128.5, 136.8, 143.3, 157.4$ ppm. ESI-HRMS: calcd. for $[C_{31}H_{42}O_4Si + Na]^+$: $m/z = 529.2745$; found $m/z = 529.2726$.

[3,5-Bis(benzyloxy)-4-(chloromethyl)benzyloxy]triisopropylsilane (5): Benzyl alcohol **12** (20.94 g, 41.32 mmol) was dissolved in $CHCl_3$ (30 mL) and chilled in an ice bath. $TMSCl$ (12.09 mL, 95.02 mmol) was added within 5 min under an inert gas atmosphere and the reaction mixture was stirred for 1 h. The turbid reaction mixture was partitioned between hexanes (500 mL) and half saturated $NaHCO_3$ (300 mL) solution. After separation of the phases the organic phase was washed with brine and dried with $MgSO_4$. Removal of all volatiles yielded the desired benzyl chloride **5** (21.70 g, 41.32 mmol, 100%) as a highly viscous oil or a white solid in quantitative yield. This crude product is pure enough and can be used directly for the next step. Due to its limited shelf life in the liquid state it is recommended to crystallize the title compound. Crystallization from pentane afforded benzyl chloride **5** as colorless crystals (20.36 g, 38.77 mmol, 94%), which were stored in a brown glass flask for half a year, without any notable decomposition. $R_f = 0.55$ (5% MTBE/hexanes, decomposition), m.p. 71.2 °C (pentane). 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 298 K): $\delta = 1.11$ (d, $J = 6.8$ Hz, 18 H), 1.15–1.24 (m, 3 H), 4.82 (s, 2 H), 4.93 (s, 2 H), 5.18 (s, 4 H), 6.68 (s, 2 H), 7.35 (m_c, 2 H), 7.43 (m_c, 4 H), 7.51 (m_c, 4 H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$, 298 K): $\delta = 11.9, 18.0, 36.1, 64.8, 70.1, 102.2, 113.1, 127.0, 127.8, 128.5, 136.9, 144.6, 157.5$ ppm. ESI-HRMS: calcd. for $[C_{31}H_{41}ClO_3Si - Cl]^+$: $m/z = 489.2819$; found $m/z = 489.2812$ CHN-Analysis: calcd. C 70.89%, H 7.87%; found C 70.97%, H 7.875.

(E)-6,10-Dimethylundeca-5,9-dien-1-yne (7): To a vigorous stirred mixture of lithium dust (11.10 g, 1.600 mol) and naphthalene

(1.025 g, 8.000 mmol) in THF (150 mL) propargyl phenyl thioether **13** (28.45 g, 100.0 mmol) in THF (25 mL) was added over 30 min at 0 °C under an inert gas atmosphere. After stirring for 1 h the starting material was consumed (TLC or GC judgment) and the reaction mixture was decanted into a vigorous stirred suspension of ice cold hexanes (600 mL) and half saturated NH₄Cl (350 mL). The surplus lithium dust was washed twice with MTBE (2 × 50 mL) and the supernatant liquid was added to the hexane suspension. After separation of the phases the organic phase was washed twice with 1 M KOH (2 × 250 mL) and then with brine (250 mL). The crude extract was dried with MgSO₄ and all volatiles were removed under reduced pressure. Distillation (78 °C at 10⁻³ mbar) of the residue yielded the desulfurized alkyne **7** (15.39 g, 87.29 mmol, 87%). *R_F* = 0.22 (hexanes). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ = 1.60 (m_c, 3 H), 1.62 (m_c, 3 H), 1.68 (m_c, 3 H), 1.94 (t, *J* = 2.5 Hz, 1 H), 1.97–2.02 (m, 2 H), 2.04–2.11 (m, 2 H), 2.17–2.26 (m, 4 H), 5.09 (m_c, 1 H), 5.18 (tq, *J* = 6.8, 1.2 Hz, 1 H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ = 16.0, 17.6, 18.9, 25.6, 26.5, 27.1, 39.6, 68.1, 84.4, 122.4, 124.1, 131.3, 136.6 ppm.

{3,5-Bis(benzyloxy)-4-[(2E,6E)-3,7,11-trimethyldodeca-2,6,10-trienyl]benzyloxy}triisopropylsilane (14): Cp₂ZrCl₂ (1.637 g, 5.600 mmol) was dissolved in 1,2-dichloroethane (20 mL) under an inert gas atmosphere and cooled to 0 °C. AlMe₃ (3.225 mL, 33.60 mmol) was added dropwise followed by addition of H₂O (4.2 μ L, 233 μ mol). After stirring at room temperature for 15 min the mixture was cooled to -20 °C and alkyne **7** (3.949 g, 22.40 mmol) was added. After 2–3 h the carboalumination is complete (TLC or GC-judgment) and all volatiles were removed in vacuo (10⁻³ mbar, 30 °C). To ensure that all AlMe₃ has been removed hexanes (15 mL) were added and the solvents evaporated. To isolate the obtained alane **6** pentane (15 mL) was added and the obtained suspension filtered under an inert gas atmosphere to remove the zirconium salts. After removal of solvent a freshly prepared ZnCl₂ solution (26.0 mL, 1.0 M in THF, 26.0 mmol) was added at 0 °C. Meanwhile Ni(acac)₂ (616.6 mg, 2.400 mmol) and PPh₃ (1.259 g, 4.80 mmol) was dissolved in THF (16 mL) and DI-BAL (4.00 mL, 1.2 M in PhMe, 4.80 mmol) was added dropwise at 0 °C under an inert gas atmosphere to obtain the active catalyst as a deep red-brown solution. A solution of benzyl chloride **5** (8.403 g, 16.00 mmol) in THF (10 mL) was added dropwise and the now deep green-blue solution was stirred for 5 min. The reaction mixture was cooled to -45 °C and NMP (28 mL) was added. The previously prepared solution containing the organometallic species **6** was added dropwise and the solution was warmed to room temperature within 30 min. After stirring for 15 min at room temperature the reaction was carefully aborted by addition of aqueous citric acid solution (200 mL, 30% m/v). After the precipitate has dissolved the mixture was partitioned between hexanes (500 mL) and H₂O (250 mL). The aqueous phase was extracted with hexanes (250 mL) and the combined organic extracts were washed with brine and dried with MgSO₄. After removal of solvents flash chromatography (silica gel, 15% to 40% C₆H₆/hexanes) yielded the desired title compound **14** (9.062 g, 13.31 mmol, 83%). *R_F* = 0.28 (25% C₆H₆/hexanes). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ = 1.29 (d, *J* = 6.6 Hz, 18 H), 1.31–1.39 (m, 3 H), 1.75–1.79 (m, 6 H), 1.85 (m_c, 3 H), 1.87 (m_c, 3 H), 2.11–2.31 (m, 8 H), 3.71 (d, *J* = 7.0 Hz, 2 H), 4.98 (s, 2 H), 5.25–5.34 (m, 6 H), 5.53 (tq, *J* = 7.0, 1.2 Hz, 1 H), 6.84 (s, 2 H), 7.46 (m_c, 2 H), 7.53 (m_c, 4 H), 7.61 (m_c, 4 H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ = 12.0, 15.9, 16.1, 17.6, 18.0, 22.5, 25.6, 26.7, 39.7, 39.8, 65.0, 70.0, 102.5, 117.3, 123.1, 124.4, 127.0, 127.5, 128.3, 130.9, 134.2, 134.5, 137.5, 140.6, 157.1 ppm. ESI-HRMS: calcd. for [C₄₅H₆₄O₃Si + H]⁺; *m/z* = 681.4697; found *m/z* = 681.4670.

(R,6E,10E)-12-{2,6-Bis(benzyloxy)-4-[(triisopropylsilyloxy)-methyl]phenyl}-2,6,10-trimethyldodeca-6,10-diene-2,3-diol (15): A mixture of finely divided K₂CO₃ (9.81 g, 71.0 mmol), finely ground K₃[Fe(CN)₆] (23.4 g, 71.1 mmol), methanesulfonamide (1.69 g, 17.8 mmol), tetrabutylammonium acetate (1.19 g, 3.95 mmol), Noe-Lin-ligand (210 mg, 178 μ mol) and K₂O₈·2H₂O (34.7 mg, 88.8 mmol) was chilled in an ice bath and H₂O (59 mL) and *t*BuOH (47.2 mL) was added. After stirring for 5 min the ligand has dissolved and a solution of farnesyl arene **14** (8.06 g, 11.8 mmol) in THF (11.8 mL) was added. After vigorous stirring at 0 °C for 17 h saturated solutions of Na₂SO₃ (150 mL) and Na₂S₂O₃ (150 mL) were added. The reaction mixture was warmed to room temperature and stirring was continued for further 45 min. The reaction mixture was extracted three times with ethyl acetate (500 mL, 2 × 150 mL) and the combined organic phases were washed with brine. Evaporation of all volatiles yielded a highly viscous crude product, which was put on a plug of silica (ϕ = 6 cm, *h* = 5 cm) and eluted with 40% Me₂CO/hexanes (500 mL) to obtain a fraction containing residual starting material, product, and overoxidized byproducts. Elution with (25% MeOH/NH₄OH [9:1]/CHCl₃) recovered Noe-Lin-ligand (197 mg, 167 μ mol, 93%). Flash chromatography of the product **15** containing fraction (silica gel, 7.5% Me₂CO/hexanes to 15% Me₂CO/hexanes) yielded the starting material **14** (2.50 g, 3.67 mmol) besides the desired glycol **15** (4.72 g, 6.60 mmol, 56%, 81% brsm). *R_F* = 0.28 (25% Me₂CO/hexanes). [α]_D²⁵ = +6.9 (*c* = 1.1, CHCl₃). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 298 K): δ = 1.09–1.24 (m, 27 H), 1.42 (m_c, 1 H), 1.51–1.67 (m, 7 H), 1.93–2.55 (m, 8 H), 3.34 (dd, *J* = 10.4, 2.0 Hz, 1 H), 3.50 (d, *J* = 7.0 Hz, 2 H), 4.81 (s, 2 H), 5.12 (s, 4 H), 5.20 (tq, *J* = 10.4, 2.0 Hz, 1 H), 5.32 (tq, *J* = 7.0, 1.3 Hz, 1 H), 6.67 (s, 2 H), 7.29–7.49 (m, 10 H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 298 K): δ = 12.0, 15.9, 16.0, 18.0, 22.4, 23.2, 26.6, 29.6, 36.7, 39.8, 65.0, 70.1, 72.9, 78.2, 102.6, 117.3, 123.1, 125.2, 127.1, 127.6, 128.3, 134.2, 134.6, 137.5, 140.6, 157.1 ppm. ESI-HRMS: calcd. for [C₄₅H₆₆O₅Si + Na]⁺; *m/z* = 737.4572; found *m/z* = 737.4541.

[3,5-Bis(benzyloxy)-4-[(2E,6E)-9-[(2S)-3,3-dimethyloxiran-2-yl]-3,7-dimethylnona-2,6-dienyl]benzyloxy]triisopropylsilane (16): To a solution of glycol **15** (5.45 g, 7.62 mmol) in CH₂Cl₂ (36.5 mL) and pyridine (14.6 mL) methanesulfonyl chloride (1.15 mL, 14.9 mmol) was added at 0 °C under an inert gas atmosphere. The reaction was warmed to room temperature and stirred for 16 h. After dilution with MeOH (170 mL) finely divided K₂CO₃ (4.74 g, 34.3 mmol) was added and the suspension was vigorously stirred at room temperature for 4 h. After the bulk of volatiles were removed the mixture was partitioned between MTBE (250 mL) and H₂O (200 mL). The aqueous phase was extracted with MTBE (150 mL) and the combined organic phases were dried with MgSO₄. After evaporation of the solvent the crude product was filtered through a plug of silica gel (*h* = 5 cm, ϕ = 4 cm) eluting with 12.5% MTBE/hexanes to obtain the title compound **16** (5.14 g, 7.37 mmol, 97%). *R_F* = 0.45 (12.5% MTBE/hexanes). [α]_D²⁵ = -2.1 (*c* = 0.35, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ = 1.11 (d, *J* = 6.8 Hz, 18 H), 1.15–1.22 (m, 3 H), 1.26 (s, 3 H), 1.31 (s, 3 H), 1.55–1.62 (m, 4 H), 1.64–1.69 (m, 4 H), 1.96–2.01 (m, 2 H), 2.03–2.17 (m, 4 H), 2.70 (t, *J* = 6.3 Hz, 1 H), 3.50 (d, *J* = 7.0 Hz, 2 H), 4.81 (s, 2 H), 5.12 (s, 4 H), 5.17 (tq, *J* = 7.0, 1.2 Hz, 1 H), 5.32 (tq, *J* = 7.0, 1.2 Hz, 1 H), 6.67 (s, 2 H), 7.33 (m_c, 2 H), 7.39 (m_c, 4 H), 7.46 (m_c, 4 H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ = 12.0, 15.9, 16.1, 18.0, 18.7, 22.4, 24.9, 26.7, 27.4, 36.2, 39.8, 58.2, 64.2, 65.0, 70.1, 102.6, 117.3, 123.1, 125.1, 127.1, 127.6, 128.4, 133.8, 134.2, 137.6, 140.7, 157.1 ppm. ESI-HRMS: calcd. for [C₄₅H₆₄O₄Si + Na]⁺; *m/z* = 719.4466; found *m/z* = 719.4445.

(2*S*,4*aR*,5*S*,8*aR*)-5-{2,6-Bis(benzyloxy)-4-[(triisopropylsilyloxy)methyl]benzyl}-1,1,4*a*-trimethyl-6-methylenedecahydronaphthalen-2-ol (18): A mixture of Mn-dust (3.141 g, 57.17 mmol) and Cp_2TiCl_2 (355.8 mg, 1.429 mmol) in carefully degassed THF (90 mL) was prepared under an inert gas atmosphere at room temperature. The resulting deep red suspension was stirred for about 20 min until the color faded to greyish green. TMSCl (3.62 mL, 28.6 mmol) and 2,4,6-collidine (6.62 mL, 50.0 mmol) were added simultaneously and the resulting greyish brown suspension was stirred for 5 min. A solution of epoxide **16** (4.981 g, 7.146 mmol) in degassed THF (5 mL) was prepared at room temperature and added to the reaction mixture. The flask was rinsed twice with THF (2×2 mL) to ensure complete transfer and the suspension was stirred for further 16 h. After chilling the reaction mixture in an ice bath 1 M HCl (125 mL, 125 mmol) was added slowly to dissolve the surplus Mn and the reaction mixture was partitioned between MTBE (500 mL) and H_2O (350 mL). After extraction with MTBE (3×250 mL) the combined organic extracts were washed with brine and dried with MgSO_4 . All volatiles were removed under reduced pressure and the obtained highly viscous oil was redissolved in MeOH/DCM (2:1, 30 mL) and finely divided K_2CO_3 (9.876 g, 71.46 mmol) was added. After vigorous stirring at room temperature for 24 h TLC analysis showed disappearance of the nonpolar TMS protected intermediate and the reaction mixture was partitioned between MTBE (300 mL) and H_2O (150 mL). The aqueous phase was extracted with MTBE (2×250 mL), the combined organic extracts were washed with brine and dried with MgSO_4 . After evaporation of all volatiles the crude product was purified by flash chromatography (Merck LiChroprep[®] Si 60 [15–25 μm], 12.5% to 20% MTBE/hexanes) to furnish the title compound **18** (1.712 g, 2.456 mmol, 34%). $R_f = 0.17$ (20% MTBE/hexanes). $[\alpha]_D^{25} = -21.3$ ($c = 1.4$, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 298 K): $\delta = 0.73$ (s, 3 H), 0.74 (s, 3 H), 0.88–0.97 (m, 2 H), 0.95 (s, 3 H), 1.11 (d, $J = 6.7$ Hz, 18 H), 1.14–1.23 (m, 3 H), 1.35 (dddd, $J = 12.9, 12.9, 12.9, 4.1$ Hz, 1 H), 1.40–1.50 (m, 2 H), 1.63–1.71 (m, 2 H), 1.89 (ddd, $J = 12.9, 12.9, 4.7$ Hz, 1 H), 2.29 (ddd, $J = 12.9, 3.9, 2.3$ Hz, 1 H), 2.62 (dd, $J = 9.8, 3.4$ Hz, 1 H), 2.69 (dd, $J = 13.8, 3.4$ Hz, 1 H), 2.92 (dd, $J = 10.5, 5.6$ Hz, 1 H), 2.97 (dd, $J = 13.8, 9.8$ Hz, 1 H), 4.69 (d, $J = 1.1$ Hz, 1 H), 4.81 (s, 2 H), 5.07 (s, 5 H), 6.66 (s, 2 H), 7.36 (m, 2 H), 7.41 (m, 4 H), 7.47 (m, 4 H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , 298 K): $\delta = 11.9, 14.1, 15.3, 18.0, 19.2, 24.0, 27.8, 28.2, 35.8, 38.4, 39.0, 39.7, 53.9, 54.4, 64.9, 70.3, 78.5, 102.4, 106.8, 117.2, 127.7, 128.4, 137.2, 140.4, 149.1, 157.5$ ppm. ESI-HRMS: calcd. for $[\text{C}_{45}\text{H}_{64}\text{O}_4\text{Si} + \text{H}]^+$; $m/z = 697.4647$; found $m/z = 697.4635$.

2-[(1*S*,4*aR*,6*S*,8*aR*)-6-Hydroxy-5,5,8*a*-trimethyl-2-methylenedecahydronaphthalen-1-yl]methyl-5-[(triisopropylsilyloxy)methyl]benzene-1,3-diol (20): To a solution of naphthalene (796 mg, 6.21 mmol) in THF (12 mL) lithium granules (43.1 mg, 6.21 mmol) were added and the mixture was sonicated for 5 min under an inert gas atmosphere at room temperature. The mixture was stirred with a SmCo-stir bar for about 3 h until all lithium disappeared and THF (13 mL) was added. After cooling to -21 °C a solution of the benzyl protected resorcinol **18** (555 mg, 796 μmol) in THF (10 mL) was added dropwise under vigorous stirring within 5 min and the reaction mixture was warmed to room temperature. The reaction mixture was partitioned between MTBE (250 mL) and half saturated NH_4Cl (200 mL) and the aqueous phase was extracted with MTBE (100 mL). The combined organic extracts were washed with brine, dried with MgSO_4 , and all volatiles were removed under reduced pressure. Column chromatography (silica gel, 25% Me_2CO /hexanes) provided the desired resorcinol **20** (396 mg, 766 μmol , 96%). $R_f = 0.27$ (25% Me_2CO /hexanes). $[\alpha]_D^{25} = -7.2$ ($c = 0.64$,

CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 298 K): $\delta = 0.80$ (s, 3 H), 0.81 (s, 3 H), 0.99 (s, 3 H), 1.07 (d, $J = 6.6$ Hz, 18 H), 1.11–1.19 (m, 4 H), 1.31 (td, $J = 13.5, 3.8$ Hz, 1 H), 1.41 (dddd, $J = 12.9, 12.9, 12.9, 4.2$ Hz, 1 H), 1.54–1.79 (m, 4 H), 2.00 (dd, $J = 12.9, 5.0$ Hz, 1 H), 2.04 (dt, $J = 13.5, 3.8$ Hz, 1 H), 2.27 (dd, $J = 7.4, 3.6$ Hz, 1 H), 2.40 (ddd, $J = 12.5, 4.2, 2.4$ Hz, 1 H), 2.64 (dd, $J = 14.9, 7.4$ Hz, 1 H), 2.88 (dd, $J = 14.9, 3.6$ Hz, 1 H), 3.28 (dd, $J = 11.7, 4.5$ Hz, 1 H), 4.66 (s, 2 H), 4.88 (m, 1 H), 5.10 (m, 1 H), 5.55 (br. s, 2 H), 6.32 (s, 2 H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , 298 K): $\delta = 11.9, 14.1, 15.3, 18.1, 18.8, 24.1, 27.6, 28.2, 36.2, 38.3, 39.1, 40.4, 54.6, 55.6, 64.3, 79.2, 105.1, 107.0, 114.0, 140.8, 150.6, 154.8$ ppm. ESI-HRMS: calcd. for $[\text{C}_{31}\text{H}_{52}\text{O}_4\text{Si} + \text{H}]^+$; $m/z = 517.3708$; found $m/z = 517.3708$.

3-Hydroxy-2-[(1*S*,4*aR*,6*S*,8*aR*)-6-hydroxy-5,5,8*a*-trimethyl-2-methylenedecahydronaphthalen-1-yl]methyl-5-[(triisopropylsilyloxy)methyl]cyclohexa-2,5-diene-1,4-dione (21): A solution of resorcinol **20** (254 mg, 491 μmol) in DMF (20 mL) and H_2O (5 mL) was chilled in an ice bath and a solution of bis(trifluoroacetoxy)iodobenzene (429 mg, 998 μmol) in DMF (8.5 mL) and H_2O (2.5 mL) was added dropwise during 30 min under an inert gas atmosphere. The reaction mixture was partitioned between hexanes/MTBE (3:1, 200 mL) and half saturated NH_4Cl (100 mL) and the aqueous phase was extracted with hexanes/MTBE (3:1, 100 mL). After the combined organic phases were washed with brine and dried with MgSO_4 the solvent was evaporated. The crude product was purified by column chromatography (silica gel, 3% $i\text{PrOH}/\text{CHCl}_3$) to obtain the quinone **21** (238 mg, 448 μmol , 91%). $R_f = 0.31$ (3% $i\text{PrOH}/\text{CHCl}_3$). $[\alpha]_D^{25} = -101$ ($c = 0.18$, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 298 K): $\delta = 0.77$ (s, 3 H), 0.78 (s, 3 H), 0.99 (s, 3 H), 1.06 (d, $J = 6.9$ Hz, 18 H), 1.11–1.19 (m, 4 H), 1.38 (dddd, $J = 12.9, 12.9, 12.9, 4.2$ Hz, 1 H), 1.44 (br. s, 1 H), 1.51–1.66 (m, 2 H), 1.68–1.78 (m, 2 H), 1.83 (m, 1 H), 1.92 (ddd, $J = 12.9, 12.9, 5.0$ Hz, 1 H), 2.31 (ddd, $J = 12.9, 4.0, 2.5$ Hz, 1 H), 2.35 (br. d, $J = 10.9$ Hz, 1 H), 2.50 (dd, $J = 13.9, 2.8$ Hz, 1 H), 2.67 (dd, $J = 13.9, 10.9$ Hz, 1 H), 3.31 (dd, $J = 11.2, 4.2$ Hz, 1 H), 4.61 (d, $J = 2.4$ Hz, 2 H), 4.69 (m, 1 H), 4.73 (m, 1 H), 6.73 (t, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 7.09 (s, 1 H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , 298 K): $\delta = 11.8, 14.0, 15.4, 17.9, 19.0, 23.9, 27.9, 28.2, 36.6, 38.0, 39.1, 39.8, 54.1, 54.5, 58.8, 78.7, 107.1, 121.5, 133.2, 143.9, 148.2, 151.0, 182.9, 187.9$ ppm. ESI-HRMS: calcd. for $[\text{C}_{31}\text{H}_{50}\text{O}_5\text{Si} + \text{H}]^+$; $m/z = 531.3500$; found $m/z = 531.3502$.

3 β -Hydroxytauranin (2): To a solution of quinone **21** (60.0 mg, 113 μmol) in THF (5 mL) TBAF (120 mg, 429 μmol) was added and the reaction mixture was stirred under an inert gas atmosphere at room temperature for 30 min. The reaction mixture was partitioned between MTBE (50 mL) and half saturated NH_4Cl (25 mL) and the aqueous phase was extracted with MTBE (25 mL). After the combined organic phases were washed with brine and dried with MgSO_4 the solvent was evaporated. The crude product was purified by column chromatography (silica gel, 6.5% MeOH/ CHCl_3) to obtain 3 β -hydroxytauranin (**2**; 38.8 mg, 104 μmol , 92%) as deep orange crystals. $R_f = 0.28$ (6.5% MeOH/ CHCl_3), m.p. 185–190 °C (CHCl_3 , decomposition). $[\alpha]_D^{25} = -149$ ($c = 0.11$, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 298 K): see supplement. $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , 298 K): see supplement. ESI-HRMS: calcd. for $[\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_5 + \text{H}]^+$; $m/z = 375.2166$; found $m/z = 375.2167$.

3-Hydroxy-5-[(triisopropylsilyloxy)methyl]-2-[(1*S*,4*aR*,8*aR*)-5,5,8*a*-trimethyl-2-methylene-6-oxodecahydronaphthalen-1-yl]methylcyclohexa-2,5-diene-1,4-dione (22): A solution of quinone **21** (74.4 mg, 140 μmol) in DCM (6 mL) was chilled in an ice bath under an inert gas atmosphere. Dess–Martin-periodinane (DMP, 62.4 mg, 147 μmol) was added and the reaction mixture was stirred

at 0 °C for 1 h. Then the mixture was diluted with hexanes (90 mL) and filtered through a pad of silica ($h = 4$ cm, $\phi = 3$ cm). The quinones stayed at the baseline and were separated via Dry Column Vacuum Chromatography (DCVC, silica gel, 5% to 15% Me₂CO/hexanes) yielding the desired ketone **22** (44.9 mg, 84.9 μ mol, 61%, 81% brsm) besides recovered starting material **21** (18.7 mg, 35.2 μ mol). $R_F = 0.34$ (15% Me₂CO/CHCl₃). $[a]_D^{25} = -97$ ($c = 0.13$, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): $\delta = 0.95$ (s, 3 H), 1.03 (s, 3 H), 1.06 (d, $J = 6.9$ Hz, 18 H), 1.10 (s, 3 H), 1.11–1.19 (m, 3 H), 1.49 (dddd, $J = 13.2, 13.2, 13.2, 4.2$ Hz, 1 H), 1.64–1.72 (m, 2 H), 1.94–2.01 (m, 2 H), 2.10 (ddd, $J = 13.2, 6.6, 3.9$ Hz, 1 H), 2.36 (ddd, $J = 12.7, 3.8, 2.5$ Hz, 1 H), 2.41–2.48 (m, 2 H), 2.50 (dd, $J = 13.9, 2.7$ Hz, 1 H), 2.65 (ddd, $J = 15.2, 12.4, 6.6$ Hz, 1 H), 2.75 (dd, $J = 13.9, 11.0$ Hz, 1 H), 4.62 (d, $J = 2.4$ Hz, 2 H), 4.76 (d, $J = 0.7$ Hz, 1 H), 4.81 (d, $J = 0.7$ Hz, 1 H), 6.75 (t, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 6.95 (s, 1 H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): $\delta = 11.8, 13.7, 17.9, 19.3, 21.7, 25.1, 26.0, 34.8, 37.2, 37.7, 39.7, 47.7, 53.4, 55.0, 58.8, 108.0, 121.0, 133.2, 144.0, 147.4, 151.0, 182.9, 187.8, 217.0$ ppm. ESI-HRMS: calcd. for [C₃₁H₄₈O₅Si + H]⁺: $m/z = 529.3344$; found $m/z = 529.3346$.

3-Oxotauranin (1): To a solution of quinone **22** (43.2 mg, 81.1 μ mol) in THF (5 mL) TBAF (80.0 mg, 286 μ mol) was added and the reaction mixture was stirred under an inert gas atmosphere at room temperature for 30 min. The reaction mixture was partitioned between MTBE (50 mL) and half saturated NH₄Cl (25 mL) and the aqueous phase was extracted with MTBE (25 mL). After the combined organic phases were washed with brine and dried with MgSO₄ the solvent was evaporated. The crude product was purified by column chromatography (silica gel, 5% MeOH/CHCl₃) to obtain 3-oxotauranin (**1**; 28.0 mg, 75.2 μ mol, 93%). $R_F = 0.22$ (5% MeOH/CHCl₃). $[a]_D^{25} = -160$ ($c = 0.13$, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): see supplement. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): see supplement. ESI-HRMS: calcd. for [C₂₂H₂₈O₅ + H]⁺: $m/z = 373.2010$; found $m/z = 373.2009$.

Supporting Information (see footnote on the first page of this article): Revised NMR-assignments of β -hydroxytauranin (**2**) and 3-oxotauranin (**1**), figures of ¹H and ¹³C NMR spectra of products, the determination of the enantiomeric purity of glycol **15**, and synthesis of O6'-(4-heptyl)dihydrocupreidine.

Acknowledgments

Support of this research by a scholarship of the Dr. Hans M. Fischer Foundation is gratefully acknowledged. The authors would like to thank Prof. Dr. J. Woodring from the University of Bayreuth for correcting the English of the manuscript.

- [1] a) P. Proksch, *Dtsch. Apoth. Ztg.* **1994**, *134* (51/52), 19–20, 23–27, 30–34; b) S. Loya, R. Tal, Y. Kashman, A. Hizi, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1990**, *34*, 2009–2012; c) M.-L. Bourjouet-Kondracki, A. Longeor, R. Morel, M. Guyot, *Int. Immunopharmac.* **1991**, *13*, 393–399; d) Y. Li, Y. Zhang, X. Shen, Y. W. Guo, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 390–392; e) T. Laube, W. Beil, K. Seifert, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1141–1148; f) T. Laube, A. Bernet, H.-M. Dahse, I. D. Jacobsen, K. Seifert, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 1422–1427; g) E. M. K. Wijeratne, P. A. Paranagama, M. T. Marron, M. K. Gunatilaka, A. E. Arnold, A. A. L. Gunatilaka, *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 218–222; h) M. Göhl, K. Seifert, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 6975–6982.
- [2] M. Gordaliza, *Mar. Drugs* **2012**, *10*, 358–402.
- [3] a) H. E. Pelish, N. J. Westwood, Y. Feng, T. Kirchhausen, M. D. Shair, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6740–6741; b) Z. Bo, A. Schäfer, P. Franke, A. D. Schlüter, *Org. Lett.* **2000**, 2,

- 1645–1648; c) K. C. Nicolaou, K. Koide, M. E. Bunnage, *Chem. Eur. J.* **1995**, *1*, 454–466; d) R. F. Cunico, L. Bedell, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4797–4798; e) S. I. Odejinmi, D. F. Wiemer, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3871–3874.
- [4] a) E. Negishi, H. Matsushita, N. Okukado, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2715–2718; b) B. H. Lipshutz, G. Bulow, R. F. Lowe, K. L. Stevens, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5512–5513; c) B. H. Lipshutz, G. Bulow, R. F. Lowe, K. L. Stevens, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7265–7276; d) B. H. Lipshutz, G. Bulow, F. Fernandez-Lazaro, S.-K. Kim, R. Lowe, P. Mollard, K. L. Stevens, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11664–11673; e) B. H. Lipshutz, P. Mollard, S. S. Pfeiffer, W. Chrisman, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14282–14283; f) B. H. Lipshutz, B. Amorelli, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1396–1397; g) B. H. Lipshutz, A. Lower, V. Berl, K. Schein, F. Wetterich, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4095–4097.
- [5] a) A. Bernet, K. Seifert, *Helv. Chim. Acta* **2006**, *89*, 784–796; b) J. Clayden, M. N. Kenworthy, M. Helliwell, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 831–834; c) G. Blame, G. Fournet, J. Gore, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1907–1908.
- [6] a) J. Hooz, J. Cabezas, S. Musmanni, J. Calzada, *Org. Synth.* **1990**, *69*, 120; *Org. Synth., Coll. Vol.* **1993**, *8*, 226; b) E. Negishi, C. L. Rand, K. P. Jadhav, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 5041–5044; c) E. Alonso, D. J. Ramón, M. Yus, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14355–14368.
- [7] a) C. A. Tolman, *Chem. Rev.* **1977**, *77*, 313–348; b) E. Negishi, N. Okukado, A. O. King, D. E. van Horn, B. I. Spiegel, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2254–2256; c) M. Qian, Z. Huang, E. Negishi, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1531–1534; d) M. A. Pena, J. P. Sestelo, L. A. Sarandeses, *Synthesis* **2005**, 485–492; e) Y.-C. Xu, J. Zhang, H.-M. Sun, Q. Shen, Y. Zhang, *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 8437–8445; f) C. J. O'Brien, E. A. B. Kantchev, C. Valente, N. Hadei, G. A. Chass, A. Lough, A. C. Hopkinson, M. G. Organ, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4743–4748; g) C. Valente, M. E. Belowich, N. Hadei, M. G. Organ, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4343–4354.
- [8] a) H. C. Kolb, M. S. van Nieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483–2547; b) G. Vidari, A. Dapiaggi, G. Zanoni, L. Garlaschelli, *Tetrahedron* **1993**, *34*, 6485–6488; c) E. J. Corey, M. C. Noe, S. Lin, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8741–8744; d) H. Lin, S. S. Pochapsky, I. J. Krauss, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1222–1225; e) an improved, higher yielding preparation of the precursor O6'-(4-heptyl)dihydrocupreidine can be found in the supplement; f) J. S. M. Wai, I. Marko, J. S. Svendsen, M. G. Finn, E. N. Jacobsen, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1123–1125; g) determined by ¹H-NMR using (2-formylphenyl)boronic acid and (*R*)- and (*S*)- α -methylbenzylamine according to A. M. Kelly, Y. Pérez-Fuertes, J. S. Fossey, S. L. Yeste, S. D. Bull, T. D. James, *Nat. Protoc.* **2008**, *3*, 215–219.
- [9] a) J. Justicia, A. Rosales, E. Buñuel, J. L. Oller-Lopez, M. Valdivia, A. Haïdour, J. E. Oltra, A. F. Barrero, D. J. Cárdenas, J. M. Cuerva, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1778–1788; b) A. F. Barrero, M. M. Herrador, J. F. Quilez del Moral, P. Arteaga, J. F. Arteaga, M. Piedra, E. M. Sánchez, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2301–2304; c) J. Justicia, J. E. Oltra, A. F. Barrero, A. Guadano, A. González-Coloma, J. M. Cuerva, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 712–718; d) V. Domingo, L. Silva, H. R. Diéguez, J. F. Arteaga, J. F. Quilez del Moral, A. F. Barrero, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6151–6156; e) M. D'Acunto, C. Della Monica, I. Izzo, L. De Petrocellis, V. di Marzo, A. Spinella, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 9785–9789; f) A. F. Barrero, J. F. Quilez del Moral, E. M. Sánchez, J. F. Arteaga, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1627–1641; g) J. Justicia, Á. de Cienfuegos, A. G. Campaña, D. Miguel, V. Jaoby, A. Gansäuer, J. M. Cuerva, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 3525–3537; h) T. Jiménez, S. P. Morcillo, A. Martín-Lasanta, D. Collado-Sanz, D. J. Cárdenas, A. Gansäuer, J. Justicia, J. M. Cuerva, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 12825–12833; i) A. Gansäuer, J. Justicia, A. Rosales, D. Worgull, B. Rinker, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4115–4127; j) A. Rosales, J. Munoz-Bascon, E. Roldan-Molina, N. Rivas-Bascon, N. M.

FULL PAPER

M. Göhl, K. Seifert

- Padial, R. Rodríguez-Maecker, I. Rodríguez-García, J. E. Oltra, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 1866–1870.
- [10] H.-J. Liu, J. Yip, K.-S. Shia, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2253–2256.
- [11] a) E. R. Dockal, Q. B. Cass, T. J. Brocksom, U. Brocksom, A. G. Corrêa, *Synth. Commun.* **1985**, *15*, 1033–1036; b) M. P. Uliana, Y. W. Vieira, M. C. Donatoni, A. G. Corrêa, U. Brocksom, T. J. Brocksom, *J. Braz. Chem. Soc.* **2008**, *19*, 1484–1489; c) D. Magdziak, A. A. Rodriguez, R. D. Van De Water, T. R. R. Pettus, *Org. Lett.* **2004**, *4*, 285–288; d) H. L. Holland, J. Qi, T. S. Manoharan, *Can. J. Chem.* **1995**, *73*, 1399–1405; e) M. Hunsen, *Synthesis* **2005**, 2487–2490; f) S. Yamazaki, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3355–3357; g) R. Barret, M. Daudon, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4871–4872.
- [12] a) C. Rücker, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1009–1064; b) D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155–4156.

Received: June 19, 2015

Published Online: August 14, 2015

8 DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt:

Prof. Dr. Karlheinz Seifert, der diese Arbeit wissenschaftlich betreute und mir sehr große Freiheit bei der Herangehensweise an die Themenstellungen ließ. Besonderen Dank möchte ich ihm für sein Interesse an meiner Arbeit, seine stete Diskussionsbereitschaft und die informativen fachlichen Gespräche aussprechen.

Prof. Dr. Rainer Schobert danke ich außerordentlich für einen Laborplatz und die Zurverfügungstellung von Verbrauchsmaterialien. Für dieses selbstlose und nicht selbstverständliche Entgegenkommen bin ich ihm sehr dankbar.

Danken möchte ich auch Silvia Kastner für die Hilfe bei Verwaltungsangelegenheiten, Dr. Claus Hölzel und Dr. Thomas Schmalz für die Behebung von Computerproblemen und die Unterstützung bei organisatorischen Fragestellungen. Werner Kern danke ich für seine Hilfe bei einigen technischen Problemen. Kerstin Hannemann und Dr. Ulrike Lacher danke ich für zahlreiche NMR- und MS-Messungen. Besonders möchte ich Dr. Lacher für ihr Verständnis und ihre Kooperationsbereitschaft bei den GC-MS- und HRMS-Messungen zum Veratrum-säure-Projekt danken.

Dem AK SEIFERT möchte ich Dank aussprechen für die stets warme und kollegiale Atmosphäre, so dass die Zusammenarbeit im Labor mit meinen Kolleginnen und Kollegen Dr. Tobias Müller, Marc-André Schneider, Johannes Kaldun, Dr. Lienhard Mack, Isabel Wittmann, Jessica Goller, Nadja Nagel und André Höfner Freude bereitete.

Meinen Kolleginnen und Kollegen Dr. Sebastian Knauer, Dr. Katharina Effenberger-Neidnicht, Dr. Katharina Mahal, Julienne Münzner, Dr. Bernhard Biersack, Dr. Cornelia Spörlein-Gütler, Karl Kempf, Dr. Anders Kroscky, Dr. Sebastian Loscher, David Linder, Julia Stöckel, René Schmidt und Robert Haase sei gedankt für die stets angenehme, kollegiale Zusammenarbeit und die gute Integration in den AK SCHOBERT.

Besonders ist in dieser Beziehung mein langjähriger Studiums- und Praktikumpartner Dr. Michael Ostermeier hervorzuheben, der mir in sehr beeindruckender Weise einen Teil seines

Arbeitsplatzes für meine Untersuchungen überlassen hat. Außerdem möchte ich mich besonders für das harmonische Miteinander und die interessanten und unterhaltsamen Diskussionen aller Art bedanken.

Allen meinen Praktikanten möchte ich Dank sagen. Aufgrund besonderer Beiträge seien hier vor allem René Schmidt, Markus Petermichl, Benjamin Christen und Jessica Goller erwähnt.

Außerdem wird der Firma Büchler, Braunschweig für die großzügige und kostenlose Bereitstellung diverser Cinchona-Alkaloide im größeren Maßstab (> 200 g) gedankt.

In besonderem Maße bedanke ich mich bei meiner Familie, die mich während meines gesamten Studiums unterstützte und mir zur Seite stand.

Ganz besonderer Dank ist meiner Freundin Renate Oehmke für ihr Verständnis und ihre liebevolle Unterstützung auszusprechen.

(EIDESSTATTLICHE) VERSICHERUNGEN UND ERKLÄRUNGEN

(§ 8 S. 2 Nr. 6 PromO)

Hiermit erkläre ich mich damit einverstanden, dass die elektronische Fassung meiner Dissertation unter Wahrung meiner Urheberrechte und des Datenschutzes einer gesonderten Überprüfung hinsichtlich der eigenständigen Anfertigung der Dissertation unterzogen werden kann.

(§ 8 S. 2 Nr. 8 PromO)

Hiermit erkläre ich eidesstattlich, dass ich die Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe.

(§ 8 S. 2 Nr. 9 PromO)

Ich habe die Dissertation nicht bereits zur Erlangung eines akademischen Grades anderweitig eingereicht und habe auch nicht bereits diese oder eine gleichartige Doktorprüfung endgültig nicht bestanden.

(§ 8 S. 2 Nr. 10 PromO)

Hiermit erkläre ich, dass ich keine Hilfe von gewerblichen Promotionsberatern bzw. -vermittlern in Anspruch genommen habe und auch künftig nicht nehmen werde.

.....
Ort, Datum, Unterschrift