



JOHANNES GUTENBERG
UNIVERSITÄT MAINZ

Versuche zur Totalsynthese von Strychnin

Totalsynthese phenolischer Naturstoffe aus Orchideengewächsen

**Dissertation zur Erlangung des Grades
„Doktor der Naturwissenschaften“**

im Promotionsfach Chemie
am Fachbereich Chemie, Pharmazie, Geographie und Geowissenschaften
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

von
Leander Geske
geboren in Bielefeld

Mainz, 2023

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum von Oktober 2018 bis Oktober 2022 in der Arbeitsgruppe von Herrn Prof. Dr. Till Opatz im Department Chemie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz angefertigt.

D77

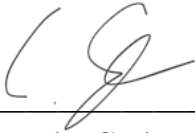
Datum der mündlichen Prüfung: 30. Mai 2023
Dekanin: Prof. Dr. Tanja Schirmeister
1. Berichterstatter: Prof. Dr. Till Opatz
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Heiner Detert

Für meine Familie

Erklärung

Mainz, April 2023

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig angefertigt habe und dabei nur die genannten Quellen sowie Hilfsmittel verwendet wurden. Ich versichere, dass wörtlich oder sinngemäß übernommenes Gedankengut eindeutig als solches kenntlich gemacht wurde.



Leander Geske

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	ix
Abstract	x
Beiträge anderer Personen	xi
Publikationen	xii
Abkürzungsverzeichnis	xiii
1 Einleitung	1
1.1 Organische Chemie und Naturstoffe	1
1.2 Strychnin	3
1.2.1 Toxizität	5
1.2.2 Biosynthese	7
1.2.3 Strukturaufklärung	10
1.2.4 Totalsynthesen von Strychnin	12
1.3 Orchideengewächse	23
1.3.1 Sekundärmetaboliten und ihre medizinische Bedeutung	24
1.3.2 Dihydrostilbene	26
1.3.3 Biosynthese von Stilbenen und Dihydrostilbenen	31
1.3.4 Totalsynthese von Dihydrostilbenen	35
2 Motivation und Zielsetzung	41
3 Ergebnisse und Diskussion	47
3.1 Versuche zur Totalsynthese von Strychnin ((-)- 8)	47
3.1.1 Synthese von Indolkomponenten der Struktur 211	47
3.1.2 Synthese von Aldehydkomponenten der Struktur 212	69
3.1.3 Synthese des ABCE-Tetrazyklus (-)- 213b über eine ringaufbauende Kaskadenreaktion	77
3.1.4 Synthese des D-Ringes	88
3.1.5 Debenzylierung und Dealkoxycarbonylierung von Ring C	94
3.2 Totalsynthese von phenolischen Naturstoffen aus Orchideengewächsen . . .	105
3.2.1 Vorarbeiten aus der Masterarbeit	106
3.2.2 Totalsynthese von Bletistrin G (135)	108
3.2.3 Totalsynthese von Isoarundinin I (115), Bleochrin F (148), Blesta- nol K (149) und Pleionol (150)	115

3.2.4	Betrachtung der Totalsynthesen unter nachhaltigen Gesichtspunkten	130
3.2.5	Zytotoxizität gegen Leukämiezellen	133
4	Zusammenfassung	137
5	Experimenteller Teil	147
5.1	Allgemeine Arbeitsmethoden und Messgeräte	147
5.2	Versuchsvorschriften	156
5.2.1	Versuchsvorschriften zu Kapitel 3.1.1	156
5.2.2	Versuchsvorschriften zu Kapitel 3.1.2	170
5.2.3	Versuchsvorschriften zu Kapitel 3.1.3	188
5.2.4	Versuchsvorschriften zu Kapitel 3.1.4	193
5.2.5	Versuchsvorschriften zu Kapitel 3.1.5	200
5.2.6	Versuchsvorschriften zu Kapitel 3.2.2	204
5.2.7	Versuchsvorschriften zu Kapitel 3.2.3	221
6	Literaturverzeichnis	272
7	Anhang	299
7.1	NMR-Spektren	299
7.2	Chromatogramme zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses	422
7.3	Kristallstrukturanalyse	429
7.4	Lebenslauf	431
7.5	Danksagung	433

Zusammenfassung

Die vorliegende Dissertationsarbeit befasst sich mit der Totalsynthese des Alkaloids Strychnin ((-)-**8**) sowie der Totalsynthese der phenolischen Naturstoffe Bletistrin G (**135**), Isoarundinin I (**115**), Bleochrin F (**148**), Blestanol K (**149**) und Pleionol (**150**), welche bislang hauptsächlich aus Orchideengewächsen isoliert wurden.

Der erste Teil der Arbeit beschäftigt sich mit dem Versuch zur asymmetrischen Totalsynthese von Strychnin ((-)-**8**). In diesem Zusammenhang wurde eine Schlüsselreaktion nach dem Vorbild von Kuehne et al. entwickelt, die unter Einsatz einer Tryptophan- sowie präfunktionalisierten Aldehydkomponente ((-)-**211b** und **212c**) in einem Schritt und mit vollständiger Diastereoselektivität das für die *Strychnos*-Alkaloide, synthetisch gesehen, kritische ABCE-Ringsystem aufbaut. Während für die benötigte Tryptophankomponente (-)-**211b** eine frühe photoredoxkatalysierte 2-Indolyl-Cyanomethylierung im Mittelpunkt stand, war für die Synthese der $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -ungesättigten Aldehydkomponente **212c** eine zentrale Heck-Reaktion mit Acrolein von Bedeutung. Der ABCE-Tetrazyklus (-)-**213b** ging mit einer ausgezeichneten Enantiomerenreinheit (ee > 99%) aus dem Schlüsselschritt hervor und ermöglichte die Konstruktion des D-Ringes in wenigen Reaktionsschritten. Da im Rahmen dieser Arbeit kein geeignetes Protokoll für die Decarboxylierung des tertiären α -Carboxylamins **292** gefunden wurde, konnte die Totalsynthese von Strychnin ((-)-**8**) nicht erfolgreich abgeschlossen werden.

Der zweite Teil dieser Dissertationsarbeit beschäftigt sich mit den ersten Totalsynthesen der phenolischen Naturstoffe Bletistrin G (**135**), Isoarundinin I (**115**), Bleochrin F (**148**), Blestanol K (**149**) und Pleionol (**150**). Um diese bislang kaum erforschten Naturstoffe für intensive biologische Untersuchungen bereitzustellen, wurde im Rahmen der Promotionsarbeit erstmals ein totalsynthetischer Zugang zu den Naturstoffen **135**, **115** und **148–150** erarbeitet und dabei, entsprechend dem Konzept der *Xylochemie*, nur Synthesebausteine mit nachhaltiger Ursprungsquelle verwendet. Biologische Untersuchungen zeigten, dass Bletistrin G (**135**), Isoarundinin I (**115**), Bleochrin F (**148**), Blestanol K (**149**) und Pleionol (**150**) moderate bis sehr gute zytotoxische Aktivitäten gegen (multiresistente) Leukämiezellen aufweisen (tumorselektiv). Diese könnten zukünftig daher durchaus als potentielle Leitstrukturen bei der Entwicklung neuartiger Zytostatika in der Krebsforschung eingesetzt werden.

Abstract

The present thesis mainly focuses on the total synthesis of the alkaloid strychnine ((-)-**8**) and the total synthesis of the phenolic natural products bletistrin G (**135**), isoarundinin I (**115**), bleochrin F (**148**), blestanol K (**149**) and pleionol (**150**), which have been isolated primarily from plants belonging to the *Orchidaceae*-family.

The first part of this work describes the attempt to synthesize strychnine ((-)-**8**) in an asymmetric fashion. In this regard, a key reaction based on the model of Kuehne's total synthesis of strychnine ((-)-**8**) was developed, which is capable of constructing the synthetic critically seen ABCE ringsystem of the *strychnos* alkaloids. This transformation proceeded with full diastereoselectivity by employing a tryptophane component and a pre-functionalized aldehyde component ((-)-**211b** and **212c**). For the synthesis of the tryptophane component an early-step 2-indolyl-cyanomethylation was the main object of investigation, whereas a core Heck reaction and a Chan alkyne reduction were of vital importance for the construction of the aldehyde building block. From the key reaction, the ABCE-tetracycle (-)-**213b** was obtained in high optical purity (ee > 99%) and allowed for the construction of the D-ring of strychnine ((-)-**8**) in few steps. Since no suitable protocol for the decarboxylation of the tertiary α -carboxylamine **292** could be developed, it was not possible to complete the total synthesis of strychnine ((-)-**8**) in the present work.

The second part of this work focuses on the first total syntheses of the orchidaceous phenolic natural products bletistrin G (**135**), isoarundinin I (**115**), bleochrin F (**148**), blestanol K (**149**) and pleionol (**150**). To make these scarcely investigated natural products available for intensive biological analyses, the first total synthetic access to the natural products **135**, **115** and **148–150** has been developed and, according to the principle of *xylochemistry*, only building blocks with sustainable origin have been used. Biological analyses showed that bletistrin G (**135**), isoarundinin I (**115**), bleochrin F (**148**), blestanol K (**149**) and pleionol (**150**) showed moderate to strong cytotoxic activity against (multi-drug resistant) leukemia cells and could therefore be utilized as useful lead structures in the future development of chemotherapeutic agents.

Beiträge anderer Personen

The table contains approximately 20 rows and several columns. All text within the table is obscured by solid black rectangular bars of varying widths and heights, making the content completely illegible.

Publikationen

Teile dieser Dissertation wurden bereits durch die folgenden Publikationen veröffentlicht:

- L. Geske, U. Kauh, M. E. M. Saeed, A. Schüffler, E. Thines, T. Efferth, T. Opatz, Xylochemical Synthesis and Biological Evaluation of Shancigusin C and Bletistrin G, *Molecules* **2021**, *26*, 3224.
- L. Geske, J. Baier, J. C. Boulos, T. Efferth, T. Opatz, Xylochemical Synthesis and Biological Evaluation of the Orchidaceous Natural Products Isoarundinin I, Bleochrin F, Blestanol K, and Pleionol, *J. Nat. Prod.* **2023**, *86*, 131–137.

Weitere Veröffentlichungen aus der Zeit im Arbeitskreis Opatz:

- L. Geske, E. Sato, T. Opatz, Anodic Oxidation as an Enabling Tool for the Synthesis of Natural Products, *Synthesis*, **2020**, *52*, 2781–2794.
- J. C. Orejarena Pacheco, S. Pusch, L. Geske, T. Opatz, One-Pot Oxidative C–H Activation/Aza-Prins-Type Reaction of Tertiary Alkynylamines: A Counter Ion-Induced Iminium Ion–Alkyne Cyclization, *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 2760–2771.
- N. Vierengel, L. Geske, E. Sato, T. Opatz, Synthesis of Morphinans through Anodic Aryl–Aryl Coupling, *Chem. Rec.* **2021**, *21*, 1–11.
- K. Seipp, L. Geske, T. Opatz, Marine Pyrrole Alkaloids, *Mar. Drugs*, **2021**, *19*, 514.

Abkürzungsverzeichnis

Das nachfolgende Verzeichnis enthält eine alphabetische Liste aller Abkürzungen, die in dieser Arbeit verwendet wurden, wobei griechische Buchstaben in das deutsche Alphabet integriert wurden. Die Basisgrößen- und einheiten sowie zugehörige Einheitenvorsatzzeichen (Milli, Mikro, Nano, etc.) des internationalen Einheitensystems (SI-Einheiten) sind nicht aufgeführt. Daraus abgeleitete Größen und Einheiten, die für die vorliegende Dissertationsarbeit von Relevanz sind, wurden in das Verzeichnis integriert.

Wenn nicht anderweitig angegeben, werden die Symbole *, †, ‡, § und ¶ in dieser Dissertationsarbeit der Konvention entsprechend ausschließlich als hochgestellte Fußnotensymbole verwendet.

Ac	Acetyl
ACC	Acetyl-CoA-Carboxylase
Acr	Acridin
AIDS	<i>acquired immune deficiency syndrome</i>
ang.	angenommen
APCI	<i>atmospheric pressure chemical ionization</i>
aq.	wässrig (<i>aqueous</i>)
Arg	Arginin
AT	Acetyltransferase
Äquiv.	Äquivalent
ATR	<i>attenuated total reflection</i>
Å	Ångström
[α]	spezifischer Drehwinkel
B	Base
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
bpy	2,2'-Bipyridin

brsm.	<i>based on recovered starting material</i>
Bu	Butyl
c	Konzentration (für die Polarimetrie in g/100 mL)
ca.	circa
^cHex	Cyclohexan
CoA	Coenzym A
COSY	<i>correlated spectroscopy</i>
COVID-19	<i>coronavirus disease</i> 2019
Cp	Cyclopentadienyl
C3H	Zimtsäure-3-Hydroxylase
C4H	Zimtsäure-4-Hydroxylase
d	Dublett
D	Natrium-D-Linie, $\lambda = 589 \text{ nm}$
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCB	1,4-Dicyanobenzol
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
DCE	Dichlorethan
DCM	Dichlormethan
dd	Dublett von Dublett
DDC	DOPA-Decarboxylase
ddd	Dublett von Dublett von Dublett
DDDS	4,4'-Dichlordiphenyldisulfid
dF(CF₃)ppy	2-(2,4-Difluorphenyl)-5-(trifluormethyl)pyridin
DHSS	Dihydrostilbensynthase
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid

DIC	<i>N,N'</i> -Diisopropylcarbodiimid
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin
DMA	<i>N,N</i> -Dimethylacetamid
DMAE	<i>N,N</i> -Dimethylethanolamin
DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin
DME	Ethylenglycoldimethylether
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
dmppy	2-(4-Methylphenyl)-4-methylpyridin
DMSO	Dimethylsulfoxid
dtbbpy	4,4'-Di- <i>tert</i> -butyl-2,2'-bipyridin
dtbpy	4-(<i>tert</i> -Butyl)-2-[4-(<i>tert</i> -butyl)phenyl]pyridin
δ	chemische Verschiebung
Δ	Hitzeeinwirkung (in Kombination mit Zahlen bzw. Buchstaben: Doppelbindungsposition bzw. -konfiguration)
\varnothing	Durchmesser
ee	<i>enantiomeric excess</i>
er	<i>enantiomeric ratio</i>
EGME	Ethylenglycolmonomethylether
ESI-MS	Elektrospray-Ionisation
Et	Ethyl
$E_{1/2}$	Oxidations- bzw. Reduktionspotential eines Donor-Akzeptor-Paares
<i>E/Z</i>	entgegen/zusammen (lat. <i>trans/citra</i>)
<i>fac</i>	<i>facial</i>
g	gasförmig
ges.	gesättigt
GlyR	Glycinrezeptor
GO	Geissoschizin-Oxidase

GPS	Geranylphosphat-Synthase
HCDBR	<i>hydroxycinnamoyl-CoA double bond reductase</i>
Hex	Hexan
HIV	<i>human immunodeficiency virus</i>
HMBC	<i>heteronuclear multiple bond correlation</i>
HPLC	<i>high performance liquid chromatography</i>
HR-MS	<i>high resolution mass spectrometry</i>
HSQC	<i>heteronuclear single quantum coherence</i>
Hz	Hertz
<i>i</i>	iso
Int.	Intensität
IR	Infrarot
<i>J</i>	Kopplungskonstante
konz.	konzentriert
k. A.	keine Angabe
LED	<i>light-emitting diode</i>
Leu	Leucin
LHA	Lithium-Halogen-Austausch
LiHMDS	Lithiumhexamethyldisilazid
λ	Wellenlänge
λ_{em}	Emissionswellenlänge
<i>m</i>	<i>meta</i>
m	Multiplett
M	Molarität
Me	Methyl
MEG	Monoethylenglykol

Mes	Mesitylen
mol%	Molprozent, 1 mol% = 0.01 Äquiv.
MOM	Methoxymethyl
MS	Massenspektrometrie (in Kombination mit Å: Molekularsieb)
Ms	Mesyl
m/z	Masse/Ladungs-Verhältnis
μW	Mikrowellenstrahlung
n	normal (primär)
NHPI	<i>N</i> -Hydroxyphthalimid
NMP	<i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidon
NMR	<i>nuclear magnetic resonance</i>
NO	Norfluorocurarin-Oxidase
NOESY	<i>nuclear Overhauser enhancement spectroscopy</i>
NS1/2	Norfluorocurarin-Synthase 1 und 2
n. d.	nicht detektiert
$\tilde{\nu}$	Wellenzahl
<i>o</i>	<i>ortho</i>
ORTEP	<i>Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot</i>
<i>P</i>	Leistung (<i>power</i>)
<i>p</i>	<i>para</i>
PAL	Phenylalanin-Ammoniak-Lyase
PBC	Pyridiniumbromochromat
PDB	<i>protein data bank identification code</i>
PDC	Pyruvatdehydrogenase-Komplex
Pd/C	Palladium auf Aktivkohle
PFP	Pentafluorphenyl

P_{ges}	Gesamtleistung
Ph	Phenyl
Phe	Phenylalanin
Phen	Phenanthren
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl
PP	Pyrophosphat
ppm	<i>parts per million</i>
PPTS	Pyridinium <i>p</i> -toluolsulfonat
ppy	2-Phenylpyridin
Pr	Propyl
q	Quartett
quant.	quantitativ
quint	Quintett
R	Rest (Organylgruppe)
Re	rechts (lat.: <i>rectus</i>)
R_f	<i>ratio of fronts</i>
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
SβG	Strictosidin- β -Glukosidase
SCE	<i>saturated calomel electrode</i>
sept	Septett
Ser	Serin
SG	Schutzgruppe
Si	links (lat.: <i>sinister</i>)
SLS	Secologanin-Synthase
Smb.	Schmelzbereich

<i>Snv</i>	<i>Strychnos nux-vomica</i>
SS	Strictosidin-Synthase
STS	Stilbensynthase
<i>t</i>	Zeit
t	Triplet
TAL	Tyrosin-Ammoniak-Lyase
TBA	Tribromessigsäure
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
TBS	<i>tert</i> -Butyl(dimethyl)silyl
TDM	<i>tert</i> -Dodecylmercaptan
Tf	Triflat
TFA	Trifluoressigsäure
TFT	Trifluortoluol
THF	Tetrahydrofuran
TIPS	Triisopropylsilyl
<i>t_R</i>	Retentionszeit
Ts	Tosyl
TsOH	Toluolsulfonsäure
Tyr	Tyrosin
<i>t</i>-Bu	<i>tert</i> -Butyl
τ	Lebenszeit angeregter Zustände
UV	Ultraviolettstrahlung (UV-B: $\lambda = 280\text{--}350\text{ nm}$)
V	Volt
VIS	sichtbar (visible)
W	Watt

Abkürzungsverzeichnis

WS	Wieland-Gumlich-Aldehyd-Synthase
wt.	Massenanteil
4CL	4-Cumarat-CoA-Ligase

1 Einleitung

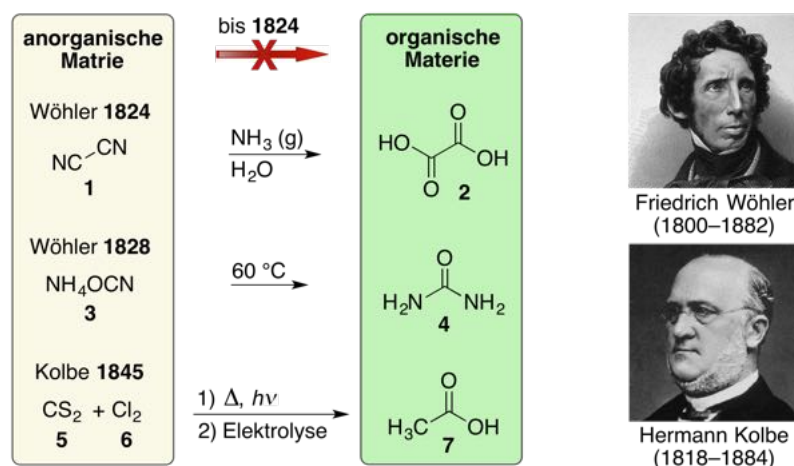
“The structure known, but not yet accessible by synthesis, is to the chemist what the unclimbed mountain, the uncharted sea, the untilled field, the unreached planet, are to other men. The achievement of the objective in itself cannot but thrill all chemists, who even before they know the details of the journey can apprehend from their own experience the joys and elations, the disappointments and false hopes, the obstacles overcome, the frustrations subdued, which they experienced who traversed a road to the goal.”

Das vorhergehende Zitat entstammt der seltenen Niederschrift *Pointers and Pathways in Research* aus dem Jahr 1963 und wurde von Robert Burns Woodward, einem der bedeutendsten Naturstoffsynthetiker des 20. Jahrhunderts, geäußert.¹ Seine Vorstellung, komplexe Naturstoffe zukünftig zielgerichtet und stereoselektiv synthetisieren zu können, machte Woodward nicht nur zu einem Pionier der totalsynthetischen Chemie, sondern auch zu einem Mitbegründer der nobelpreisträchtigen Woodward-Hofmann-Regeln.^{2,3}

Im Rahmen dieser Arbeit kommt der organischen Totalsynthese von Naturstoffen eine besondere Bedeutung zu. Dieses Kapitel wird sich daher zunächst mit dem Naturstoff Strychnin (**8**) im Allgemeinen sowie mit bereits publizierten –und nur für diese Arbeit relevanten– Synthesen von Strychnin (**8**) befassen. Da sich diese Dissertationsarbeit auf die Totalsynthese des natürlich vorkommenden (–)-Enantiomers fokussiert, wird der Stereodeskriptor (–) in diesem Kapitel aus Übersichtsgründen vernachlässigt. Er wird nur dort verwendet, wo die Chiralität von Strychnin (**8**) von Relevanz ist (wie zum Beispiel bei enantioselektiven Totalsynthesen). Im Anschluss werden auch phenolische Naturstoffe aus Orchideengewächsen (*Orchidaceae*) detailliert eingeleitet.

1.1 Organische Chemie und Naturstoffe

Der Begriff Naturstoff ging ursprünglich aus der organischen Chemie hervor und bezeichnete früher die Gesamtheit aller Verbindungen, die von Tieren und Pflanzen zum Überleben benötigt werden. Anfang des 19. Jahrhunderts glaubte man nach einer Theorie von Berzelius, dass zur Erzeugung organischer Verbindungen eine transzendente Lebenskraft notwendig sei, diese jedoch nur von „lebender“ Materie genutzt werden könne (Theorie des Vitalismus).^{4,5} Durch Wöhlers Synthesen von Oxalsäure (**2**) und Harnstoff (**4**) aus Dicyan (**1**) bzw. Ammoniumcyanat (**3**)^{6,7} sowie Kolbes Synthese von Essigsäure (**7**) aus Kohlenstoffdisulfid (**5**) und Chlorgas (**6**) in 1845⁸ konnte jedoch zweifelsfrei bewiesen werden, dass organische Verbindungen und Naturstoffe auch aus „lebloser“, anorganischer Materie synthetisiert werden konnten (Schema 1). Diese Erkenntnisse führten zu einem Umdenken in der chemischen Gesellschaft und ließen die Theorie des Vitalismus zusehends bedeutungsloser



Schema 1: Herstellung der organischen Verbindungen Oxalsäure (2), Harnstoff (4) und Essigsäure (7) aus „lebloser“ Materie durch die Chemiker Wöhler (oben) und Kolbe (unten) im 19. Jahrhundert.^{6,7} Portraits mit Genehmigung reproduziert aus⁹ (© 1931, Wiley-VCH) und¹⁰ (© 1884, Wiley-VCH).

werden.¹¹ Gepaart mit dem technologischen Fortschritt auf den Gebieten der Strukturaufklärung und der Totalsynthese organischer Verbindungen, ging aus dem immens großen Fachgebiet der organischen Chemie schließlich der kleinere Bereich der Naturstoffchemie hervor, welcher sich vorrangig mit der Biosynthese und Synthese von Naturstoffen sowie deren Isolierung und Analytik beschäftigt.¹² Aus diesem Teilgebiet heraus bezeichnet der Begriff Naturstoff (oder Biomolekül) in der Chemie heute eine Reinsubstanz, die von Organismen (Tiere, Pflanzen und Mikroorganismen) produziert wird, um biologische Lebensfunktionen zu erfüllen. Primäre Naturstoffe (z.B. Biopolymere und Fette) sind für die Lebenserhaltung, das Wachstum und die Vermehrung essenziell, während sekundäre Naturstoffe (z. B. Terpene, Alkaloide, Polyphenole) unter anderem für die Verteidigung gegen fremde Organismen und für die Anpassung an widrige Umstände verantwortlich sind.¹²

Naturstoffe haben in der Geschichte der Menschheit schon sehr früh eine bedeutende Rolle in der medizinischen Versorgung gespielt, wobei sie zur Wundversorgung und als Heilmittel gegen Schmerzen, Vergiftungen und Entzündungen eingesetzt wurden. Diese Praktiken lassen sich durch moderne Datierungstechniken bis in das Mittelpaläolithikum zurückverfolgen. Durch Grabbeigaben, die zahlreichen Heilkräutern und Heilpflanzen zugeordnet werden konnten, lässt sich vorhandenes Wissen über Heilpflanzen und deren medizinische Anwendung an Menschen bereits zur Zeit der Neandertaler nachweisen.^{13,14} Die Weitergabe des Heilkundewissens und die Evolution der Menschheit führte schließlich zur Verfassung höchst umfangreicher Niederschriften, die vor allem durch Ärzte und Gelehrte aus dem antiken Griechenland angefertigt wurden.^{15–17} So war schließlich schon im Mittelalter die narkotische Wirkung von Opium aus Schlafmohn (*Papaver somniferum*),¹⁸ der Einsatz von Eibisch (*Althaea officinalis*) gegen Migräne¹⁹ sowie die Behandlung von Wunden und

Knochenbrüchen mit Bienenkraut (*Symphytum officinale*) bekannt (Abbildung 1).²⁰ Heute sind Naturstoffe vor allem bei der Entwicklung neuartiger Medikamente für den Einsatz in der Onkologie, Neurologie und Psychiatrie von Bedeutung, wo sie als medizinisch relevante Vorbildstrukturen für die Erforschung noch potenterer Wirkstoffe dienen.²¹

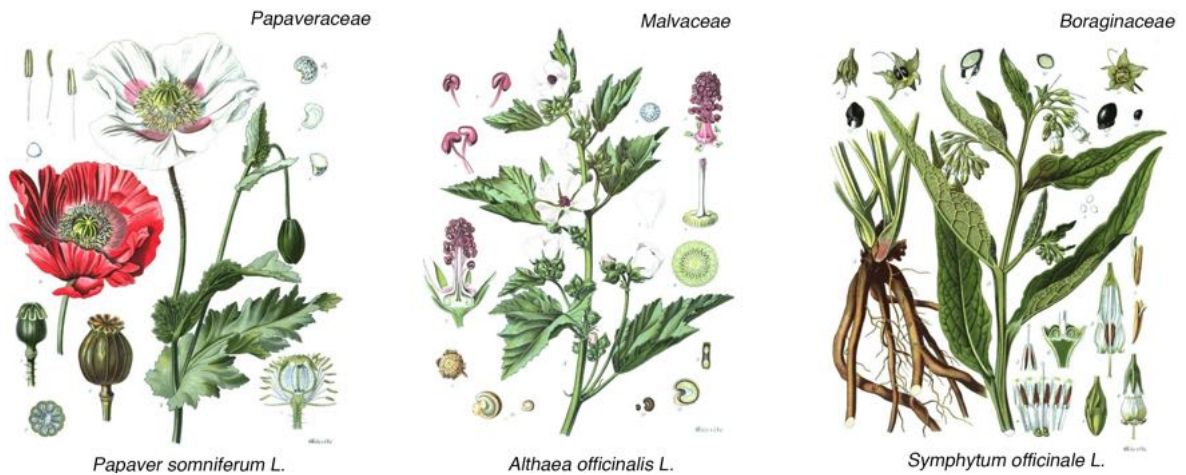


Abbildung 1: Illustrationen von (v. l. n. r.) Schlafmohn (*Papaver somniferum*), Eibisch (*Althaea officinalis*) und Bienenkraut (*Symphytum officinale*). Reproduziert aus²² und bearbeitet (lizenziiert unter CC0 1.0, universell gemeinfrei).

1.2 Strychnin

Strychnin (**8**) ist ein hochgiftiger Naturstoff aus der Gruppe der *Strychnos*-Alkaloide mit der Summenformel $C_{21}H_{22}N_2O_2$. Es besitzt ein hochkondensiertes Ringsystem (Ringe A–G, Abbildung 2), dessen Molekülstruktur außerdem eine Ether-, Amid-, und tertiäre Amingruppe sowie eine Alken- und Indolin-Einheit enthält. Strychnin (**8**) ist ein hochchirales Molekül mit sechs Stereozentren und veranlasste einen seiner frühen Untersucher, Sir Robert Robinson, aufgrund seiner strukturellen Komplexität zu folgender Aussage:²³

“For its molecular size it is the most complex substance known.”

Für die Molekülstruktur von Strychnin (**8**) haben sich im Laufe der Zeit die zwei Darstellungsweisen I und II durchgesetzt (Abbildung 2, links). Während die letztgenannte (II) vor

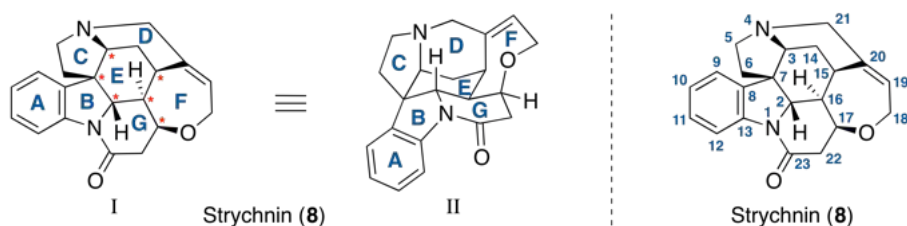
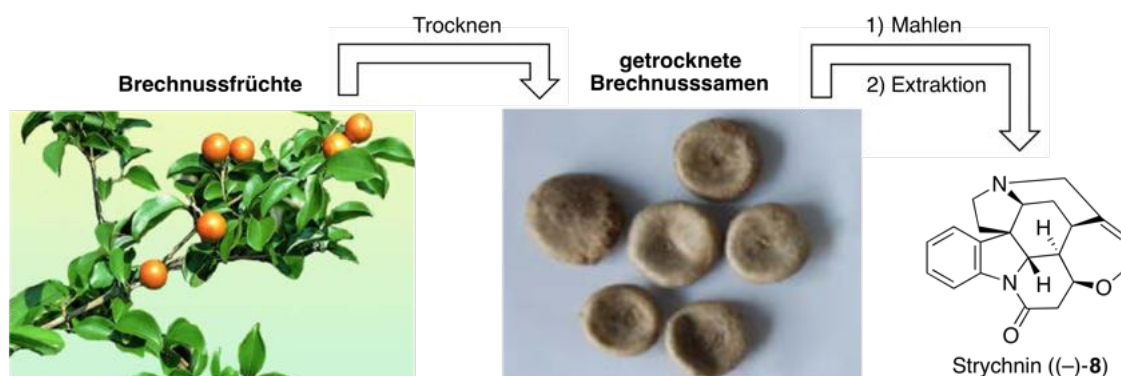


Abbildung 2: Verschiedene Darstellungsweisen (I und II) von Strychnin (**8**, links) sowie dessen biogenetische Nummerierung (rechts).

allein die räumliche Käfigstruktur von Strychnin (**8**) verdeutlicht, demonstriert die erste Darstellungsweise (I) übersichtlich die anellierte Ringstruktur sowie die Position der sechs Stereozentren. In dieser Dissertationsarbeit wird für die Darstellung von chemischen Transformationen stets die übersichtliche Darstellungsweise I verwendet und nur bei Problemstellungen bezüglich der räumlichen Molekülstruktur auf die zweite Variante (II) zurückgegriffen. Die Nummerierung und Ring-Kennzeichnung von Strychnin (**8**) erfolgt in dieser Dissertationsarbeit ausschließlich nach dem von Le Men und Taylor vorgeschlagenem Nummerierungssystem, welches den Zusammenhang zwischen Struktur und Biosynthese von Indolalkaloiden berücksichtigt (Abbildung 2, rechts).²⁴

Strychnin (**8**) kommt in der Natur vor allem in den Samen der Gewöhnlichen Brechnuss (*Strychnos nux-vomica*, auch Strychninbaum genannt)²⁵ und der Ignatius-Brechnuss (*Strychnos ignatii*) vor.²⁶ In geringeren Mengen kann es aber auch in zahlreichen anderen Vertretern der *Strychnos*-Gattung gefunden werden.²⁷ Die Gewöhnliche Brechnuss ist ein immergrüner Laubbaum aus der Familie der Brechnussgewächse (*Loganiaceae*) und ist hauptsächlich in Indien und Südostasien beheimatet. Nach der Blütezeit trägt er zunächst grüne, bei Reife bis zu 6 cm große, orangegelbe rundliche Früchte, die die strychninhaltigen Brechnussamen enthalten.²⁸ Die toxische und medizinische Wirkung der Gewöhnlichen Brechnuss (*Strychnos nux-vomica*) ist im Wesentlichen auf das Vorhandensein von Strychnin (**8**) zurückzuführen und war schon im antiken Indien bekannt,^{29,30} wenngleich Strychnin (**8**) als bioaktiver Naturstoff erst im 19. Jahrhundert durch die Apotheker Caventou und Pelletier in der Ignatius-Brechnuss (*Strychnos ignatii*) entdeckt wurde.^{31–33}

Die großtechnische Produktion von Strychnin (**8**) findet heute hauptsächlich in Indien statt (18.000 kg/Jahr von 1965–1971),³⁴ wobei der Naturstoff **8** aus den getrockneten und gemahlene Samen von Pflanzen der *Loganiaceae*-Familie extrahiert wird (Schema 2). Ausbeute, Reinheit und die Notwendigkeit weiterer Reinigungsschritte hängen dabei stark vom verwendeten Ausgangsmaterial, dem Extraktionsmittel und dem beabsichtigten Anwendungszweck des (Roh)-Produktes ab.^{34,35}



Schema 2: Schematische Darstellung der großtechnischen Herstellung von Strychnin (**8**). Fotografien mit Genehmigung reproduziert aus³⁶ (© 2018, *World Scientific Publishing*).

1.2.1 Toxizität

Die Toxizität von Strychnin (**8**) wurde in Form von Pfeilgiften in der Bogenjagd vermutlich schon in der Mittelsteinzeit von der indigenen Bevölkerung Indiens, Afrikas und Südamerikas ausgenutzt, wobei diese Praxis dort auch heute noch Anwendung findet.³⁷ Trotz seiner Giftigkeit fand Strychnin (**8**) in der Europäischen Union bis vor Kurzem jedoch immernoch Anwendung in der Zubereitung pflanzlicher Heilmittel-Mischungen und wurde darüber hinaus ganz allgemein auch als Breitbandpestizid vermarktet.^{38–40} Die weltweite Abgabe von Strychnin (**8**) an die Bevölkerung erfolgte aus diesem Grund unkontrolliert, was zahlreiche unbeabsichtigte Vergiftungsunfälle zur Folge hatte, sodass Strychnin (**8**) ab 1968 in der EU nur noch als Rattengift verwendet werden durfte. Seit 2006 ist der Verkauf von Strychnin (**8**) EU-weit verboten und dessen Benutzung nur noch für Forschungszwecke und kontrollierte medizinische Anwendungen erlaubt.⁴⁰ In den USA war die Strychnin-Vergiftung in den 1930er Jahren eine der häufigsten tödlichen Gifteinnahmen bei Kindern, weshalb im Jahr 1962 die Entfernung von Strychnin (**8**) aus Lebensmitteln und Medikamenten und 1989 ein Verbot als *Indoor*-Pestizid angeordnet wurde.^{39,41} Die häufigsten Strychnin-Vergiftungen werden heutzutage aus dem asiatischen Raum gemeldet, wo strychninhaltige Pflanzen immernoch in der traditionellen Medizin eingesetzt werden.^{42–46}

Strychnin (**8**) ist ein starkes Neurotoxin, das oral, durch Inhalation, oder parenteral durch eine Injektion in den Körper gelangen kann. Dort wird es je nach Verabreichungsweg über den Magen-Darm-Trakt, Schleimhäute oder über subkutane und intramuskuläre Injektionsstellen absorbiert.⁴⁷ Der Wirkstoff wird anschließend durch Erythrozyten und das Blutplasma weitertransportiert und, aufgrund seiner Eigenschaft nur schwach an Plasmaproteine zu binden, schnell wieder aus dem Blutkreislauf freigesetzt, wo es im Gewebe seine neurotoxische Wirkung entfaltet.³⁵ Der im Folgenden beschriebene Wirkmechanismus ist gut erforscht und beginnt mit der nicht-kovalenten Bindung von Strychnin (**8**) an die Glycinrezeptoren (neuronale, ligandengesteuerte Ionenkanäle zur Regulierung der Zellerregbarkeit) in Rückenmark und Gehirn. Glycinrezeptoren sind homopentamere Proteine, die aus fünf GlyR α 3-Untereinheiten aufgebaut sind und durch ihre einzigartige Struktur eine hochaffine Bindungsstelle für Strychnin (**8**) bereitstellen. Einer der wichtigsten Faktoren ist in diesem Zusammenhang die Stabilisierung der (unter physiologischen Bedingungen protonierten) tertiären Amin-Gruppe von Strychnin (**8**) durch Ausbildung einer Wasserstoffbrückenbindung mit der *Backbone*-Carbonyl-Gruppe von Phe159 (Abbildung 3). Des Weiteren erfährt das Sauerstoff-Atom der Lactam-Einheit durch die elektropositive Umgebung der Arg65-Einheit eine Stabilisierung, wobei die restliche, hydrophobe Ringstruktur durch weitere Phe-Bausteine aus dem *Backbone* fixiert wird. Für eine tiefergehende Betrachtung der Wechselwirkung von Strychnin (**8**) mit dem Glycinrezeptor sei an dieser Stelle auf die Publikation von Huang et al. und Referenzen darin hingewiesen.⁴⁸

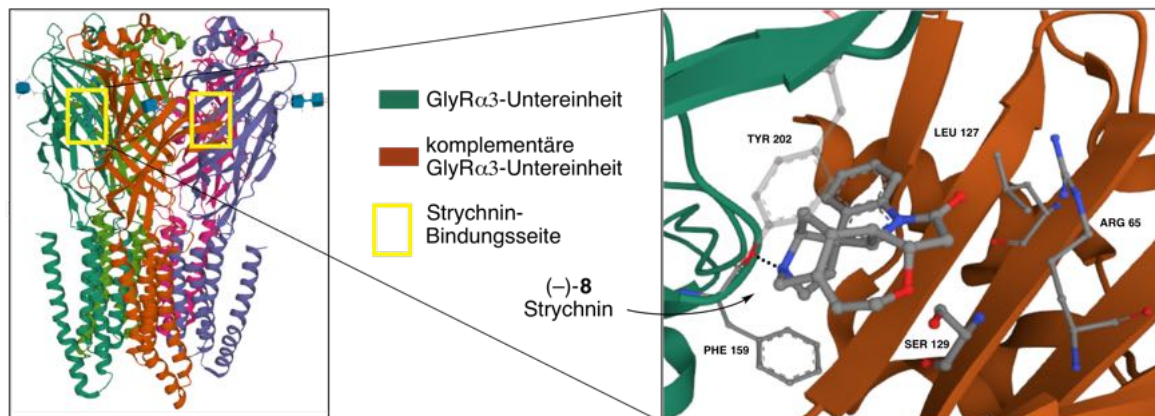


Abbildung 3: Kristallstruktur des Proteinkomplexes GlyR mit fünf gebundenen Strychnin-Molekülen (links) und räumliche Darstellung der Bindungsstelle von Strychnin (**8**) zwischen zwei GlyR α 3-Untereinheiten (rechts).⁴⁸ Aus Gründen der Übersichtlichkeit sind links nur zwei der fünf Bindungsseiten markiert. Die 3D-Visualisierung erfolgte mit dem internen *Protein Feature Viewer* (PDB: 5CFB).

Um eine Muskelkontraktion auszuführen, muss in den motorischen Nervenfasern im Rückenmark ein Impuls ausgelöst werden. Dies geschieht nur dann, wenn exzitatorische Neurotransmitter an die Glycinrezeptoren binden und infolgedessen ein Aktionspotential auslösen. Bei Anwesenheit des inhibitorischen Neurotransmitters Glycin (Agonist) wird der Glycinrezeptor gehemmt, wodurch Chloridionen durch den offenen Ionenkanal in das Neuron gelangen und eine Hyperpolarisation erzeugen. Dies hat zur Folge, dass sich das Membranpotential weiter von der Aktionsschwelle entfernt und somit eine größere Menge an exzitatorischen Neurotransmittern benötigt wird, um ein Aktionspotential und somit eine Muskelkontraktion auszulösen.

Die kompetitive Bindung von Strychnin (**8**, Antagonist) an die Glycinrezeptoren führt dazu, dass der Agonist nicht mehr an den Ionenkanal binden kann. Dies hat zur Folge, dass der Ionenkanal geschlossen bleibt und die hemmende Wirkung des Agonisten auf das postsynaptische Neuron vollständig unterbunden wird. Durch die abklingende Hyperpolarisation im Neuron nähert sich das Membranpotential daraufhin immer weiter der Aktionsschwelle an. Schon kleinste Mengen an exzitatorischen Neurotransmittern reichen dann aus, um ein Aktionspotential auszulösen. Infolgedessen kommt es zur dauerhaften Übererregung der motorischen Nervenfasern, was in spastischen Muskelkontraktionen resultiert, die in den meisten Fällen zum Tod durch Ersticken, Herzstillstand oder multiplem Organversagen führen.^{48–54}

Vergiftungssymptome treten abhängig von der Art der Exposition normalerweise zwischen 5 und 60 Minuten auf, wobei die minimale orale tödliche Dosis von Strychnin (**8**) beim erwachsenen Menschen, abhängig von Geschlecht, Alter und körperlicher Verfassung, bei etwa 30–120 mg liegt.^{35,55–57} Für eine Strychnin-Vergiftung gibt es kein spezifisches Gegenmittel. Gegenwärtige Behandlungsmethoden sehen jedoch vor, den Patienten in einem dunklen,

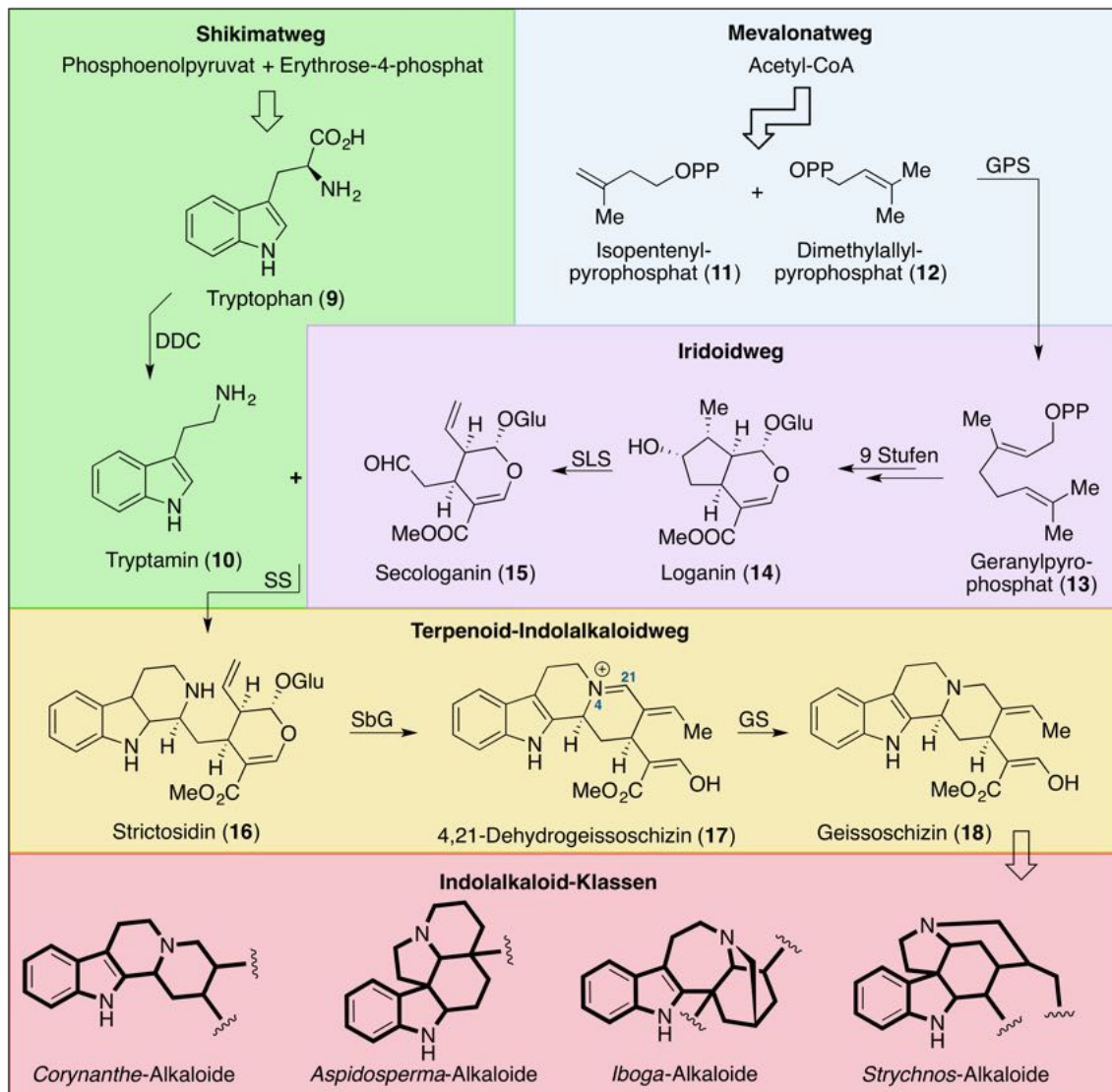
stillen Raum unterzubringen und präventiv mit Sauerstoff zu stabilisieren bzw. künstlich zu beatmen. Spastische Muskelkontraktionen werden in der Regel mit Benzodiazepinen wie Diazepam oder Midazolam behandelt.^{36,58,59}

1.2.2 Biosynthese

Die Biosynthese von Strychnin (**8**) und zahlreichen weiteren *Strychnos*-Alkaloiden hat ihren Ursprung in zwei bedeutenden Stoffwechselwegen, dem Shikimatweg^{60–63} und dem Mevalonatweg.^{64,65} Der Mevalonatweg ermöglicht Eukaryoten ausgehend von Acetyl-CoA die Biosynthese von verschiedenen Isoprenoiden und ist somit für den Aufbau von zahlreichen Sekundärmetaboliten von enormer Bedeutung. Aus dessen Endprodukten Isopentenylpyrophosphat (**11**) und Dimethylallylpyrophosphat (**12**) wird durch das Enzym Geranylpyrophosphat-Synthase (GPS) der biologische Grundbaustein Geranylpyrophosphat (**13**) hergestellt (Schema 3).⁶⁶ Dieses wird im sich anschließenden Iridoidweg über mehrere biochemische Zwischenschritte zu Loganin (**14**)⁶⁷ umgesetzt, woraus durch das Cytochrom P450-Enzym Secologanin-Synthase (SLS) Secologanin (**15**) hervorgeht.^{68,69} Secologanin (**15**) ist als biologischer Schlüsselbaustein nicht nur für die Biosynthese von Indolalkaloiden von Bedeutung, sondern wird auch für die Biosynthese weiterer Alkaloide, wie zum Beispiel den *Cinchona*- und *Ipecacuanha*-Alkaloiden benötigt.⁷⁰

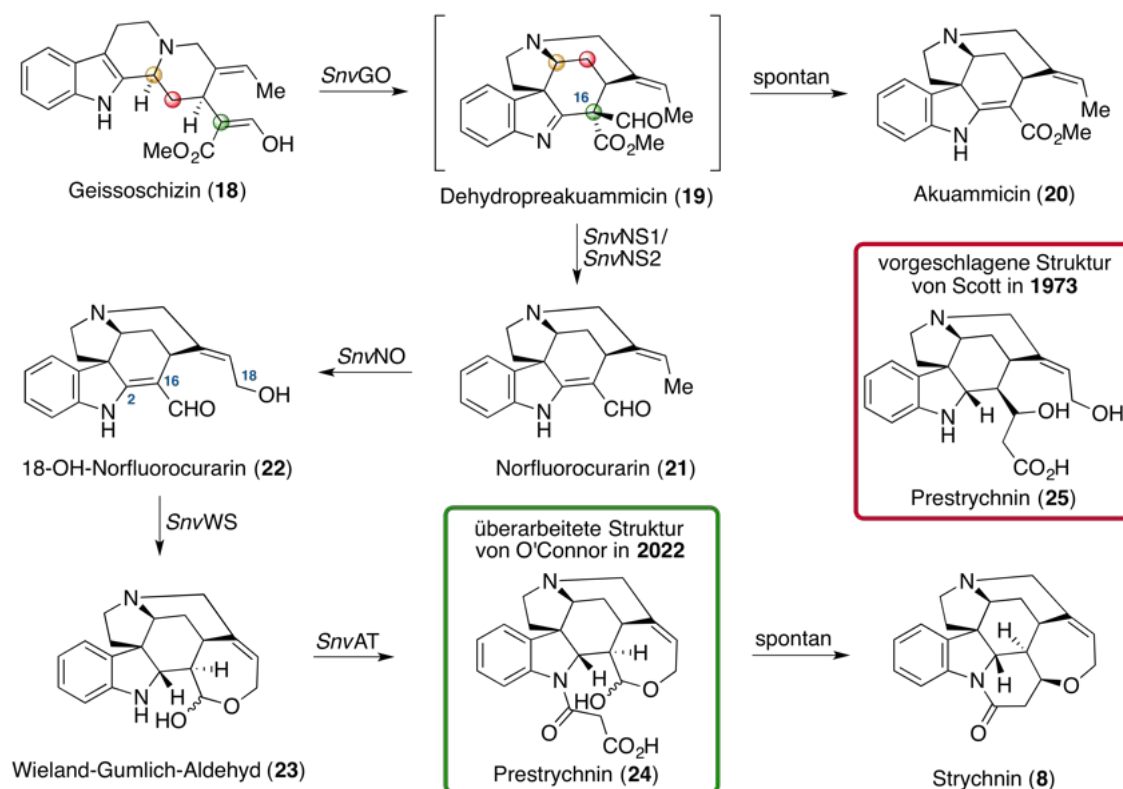
Der Shikimatweg ist ein zentraler Stoffwechselprozess, der Pflanzen und Mikroorganismen unter anderem die Biosynthese der proteinogenen aromatischen Aminosäure Tryptophan (**9**) ermöglicht.^{61,71} Dieses kann im Anschluss über das Enzym DOPA-Decarboxylase (DDC) in Tryptamin (**10**) umgewandelt werden,⁷² dessen chemische Struktur das für die *Strychnos*-Alkaloide zentrale, tertiäre Stickstoffatom liefert. Durch das spezifische anabole Enzym Strictosidin-Synthase (SS) wird Tryptamin (**10**) in einer Pictet-Spengler-Reaktion⁷³ mit Secologanin (**15**) verknüpft und somit beide Ausgangsstoffwechselwege miteinander verbunden.^{74–78} Das bei dieser Kondensation entstehende Strictosidin (**16**) wird als Grundbaustein des Terpenoid-Indolalkaloid-Stoffwechselweges vermutet, der die Biosynthese einer Vielzahl an Monoterpen-Indolalkaloiden in höheren Pflanzen gewährleistet. In dieser Naturstoffklasse sind mittlerweile mehr als 3000 verschiedene Biomoleküle bekannt.⁷⁹

Im weiteren Verlauf wird Strictosidin (**16**) über das Enzym Strictosidin- β -Glukosidase (S β G) deglykosyliert und nach spontaner Umlagerung ein hochreaktiver Aldehyd erhalten, der in einer intramolekularen Kondensationsreaktion zum Iminiumintermediat 4,21-Dehydrogeissoschizin (**17**) reagiert.⁸⁰ Die Biochemiker Scott, Battersby und Hall zeigten schon um das Jahr 1970, dass aus 4,21-Dehydrogeissoschizin (**17**) Geissoschizin (**18**) entstehen muss, welches als biosynthetischer Präkursor für eine Vielzahl an weiteren Naturstoffen aus den Klassen der *Corynanthe*-, *Strychnos*-, *Aspidosperma*- und *Iboga*-Alkaloide dient (Sche-



Schema 3: Biosyntheseweg des Schlüsselbausteins Geissoschizine (**18**) durch Kombination von Shikimatweg und Mevalonatweg mit: DDC, DOPA-Decarboxylase; GPS, Geranylpyrophosphat-Synthase; SLS, Secologanin-Synthase; SS, Strictosidin-Synthase; SβG, Strictosidin-β-Glukosidase und GS, Geissoschizine-Synthase.

ma 3).^{81,82} Durch die Ergebnisse radioaktiver Markierungen äußerten Heimberger et al. drei Jahre später außerdem die Vermutung, dass Geissoschizine (**18**) über Dehydropreakuammicin (**19**), Norfluorocurarin (**21**) und den Wieland-Gumlich-Aldehyd (**23**) zu Prestrychnin (**24**) und abschließend zu Strychnin (**8**) umgesetzt werden könnte (Schema 4).⁸³ Das von den Forschungsgruppen um O'Connor, Courdavault und De Luca unabhängig voneinander entdeckte Enzym Geissoschizine-Synthase (GS), welches die Reduktion der Iminium-Doppelbindung von 4,21-Dehydrogeissoschizine (**17**) zu Geissoschizine (**18**) katalysiert, bestätigten diese Annahme fast 50 Jahre später.^{84,85} Interessanterweise galten die beteiligten Enzyme und Mechanismen der Bildung von Strychnin (**8**) aus Geissoschizine (**18**) bis vor kurzem noch als unbekannt, beziehungsweise als nicht bestätigt.⁸⁶



Schema 4: Biosynthese von Strychnin (8) ausgehend von Geissoschizin (18) mit: *Snv*, *Strychnos nuxvomica*; GO, Geissoschizin-Oxidase; NS, Norfluorocurarin-Synthase; NO, Norfluorocurarin-Oxidase und AT, Acetyltransferase.⁸⁷

Im Jahr 2022 publizierte die Arbeitsgruppe um O'Connor am Max-Planck Institut für chemische Ökologie in Jena die Entdeckung einiger neuer Enzyme, die den vorhergesagten Biosyntheseweg größtenteils bestätigen. Durch neue Erkenntnisse wurde aber auch zur Überarbeitung der Molekülstruktur von Prestrychnin (25 \rightsquigarrow 24) aufgerufen (Schema 4).⁸⁷ Geissoschizin (18) wird durch das Enzym Geissoschizin-Oxidase (*SnvGO*) zunächst in Dehydropreakuammicin (19) überführt, welches jedoch spontan in den deformylierten und somit für die Biosynthese von Strychnin (8) ungeeigneten Naturstoff Akuammicin (20) übergeht. Bei dieser eindrucksvollen Transformation kommt es zu einer oxidativen Umlagerung des anellierten Ringsystems von Geissoschizin (18), wobei für einen detaillierteren, mechanistischen Einblick auf die Literatur verwiesen sei.⁸⁶ O'Connor et al. fanden heraus, dass bei Anwesenheit der α/β -Hydrolasen Norfluorocurarin-Synthase 1 und 2 (*SnvNS1* und *SnvNS2*) die Hydrolyse und nachfolgende Decarboxylierung der Estergruppe an der 16-Position (19 \rightarrow 21) schneller stattfindet als die spontane Deformylierung (19 \rightarrow 20). Infolgedessen wird hauptsächlich Norfluorocurarin (21) synthetisiert, welches durch das Cytochrom P450-Enzym Norfluorocurarin-Oxidase (*SnvNO*) zu 18-OH-Norfluorocurarin (22) umgesetzt wird.⁸⁷ Die selektive Reduktion der C2-C16-Doppelbindung erfolgt durch das Enzym Wieland-Gumlich-Aldehyd-Synthase (*SnvWS*) und gibt dem Molekül die für den spon-

tanen Ringschluss benötigte konformationelle Ausrichtung. Das Enzym Acetyltransferase (*SnvAT*) überträgt einen Malonyl-Rest auf das Stickstoffatom des so entstandenen Wieland-Gumlich-Aldehyds (**23**), sodass *N*-Malonyl-Wieland-Gumlich-Aldehyd (**24**) entsteht.⁸⁷

Die Forscher um O'Connor fanden heraus, dass die chemischen Eigenschaften von *N*-Malonyl-Wieland-Gumlich-Aldehyd (**24**) und Prestrychnin (**25**) aus der im Jahr 1973 veröffentlichten Publikation von Scott⁸³ bei unterschiedlichen Strukturen identisch sind.⁸⁷ Diese Unstimmigkeit wurde durch die chemische Derivatisierung von *N*-Malonyl-Wieland-Gumlich-Aldehyd (**24**) und Vergleich der erhaltenen analytischen Daten mit synthetischen Standards weiter untersucht. Hierbei konnte die chemische Struktur für Prestrychnin (**24**) eindeutig dem *N*-Malonyl-Wieland-Gumlich-Aldehyd (**24**) zugeordnet werden, was eine Revision der angenommenen Struktur für Prestrychnin (**25** \rightsquigarrow **24**) von 1973 zur Folge hat.⁸⁷ Im letzten Schritt reagiert Prestrychnin (**24**) unter Decarboxylierung und Ausbildung einer ungesättigten Amid-Funktionalität sowie anschließender oxa-Michael-Addition⁸⁸ zu Strychnin (**8**).

Interessanterweise scheint die Reaktion von Prestrychnin (**24**) zu Strychnin (**8**) nicht-enzymatisch abzulaufen, da die Autoren kein Enzym finden konnten, welches diese Transformation katalysiert.⁸⁷ Jedoch wurde beobachtet, dass sich methanolische Prestrychnin-Extrakte bei Raumtemperatur nach 28 Tagen fast vollständig zu Strychnin (**8**) umgesetzt hatten. Diese Ergebnisse deuten auf einen spontanen Prozess hin, der im Einklang mit den Befunden von Scott aus dem Jahr 1973 steht,⁸³ wenngleich die Beteiligung eines Enzyms mit geringer Katalysegeschwindigkeit noch nicht gänzlich ausgeschlossen werden kann.⁸⁷

1.2.3 Strukturaufklärung

Als die organische Chemie Mitte des 19. Jahrhundert immer mehr an wirtschaftlicher und industrieller Bedeutung gewann und in Zuge dessen die Entwicklung von analytischen Methoden zur Strukturaufklärung von Naturstoffen stark vorangetrieben wurde,⁸⁹ schlug Sir Robert Robinson im Jahr 1946 erstmals die korrekte Struktur von Strychnin (**8**) vor (Schema 4).⁹⁰ Etwa eineinhalb Jahre später veröffentlichte Robert B. Woodward ebenfalls die korrekte Struktur von Strychnin (**8**),⁹¹ wobei bis heute umstritten ist, wem der beiden Chemiker die Anerkennung für die endgültige Aufklärung der Struktur von Strychnin (**8**) gebührt. Eine Einschätzung lässt sich jedoch durch die genaue Betrachtung des chronologischen Publikationsverlaufs und den darin getroffenen Behauptungen treffen.

Robinson war durch unzählige Publikationen über strukturelle Untersuchungen an Strychnin (**8**) sowie anderen Alkaloiden –und auch als Nobelpreisträger des Jahres 1947– zu seiner Zeit zweifellos eine der bekanntesten Persönlichkeiten auf dem Gebiet der organischen Strukturaufklärung.⁹² Aber auch andere namhafte Chemiker wie Huisgen, Prelog oder Woodward widmeten sich der Strukturaufklärung von Strychnin (**8**).^{93–97}

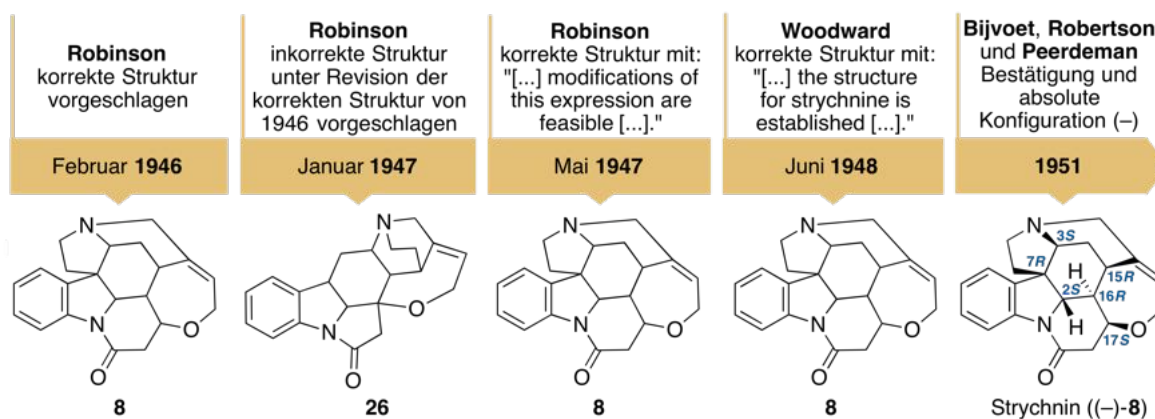


Abbildung 4: Zeitlicher Ablauf der finalen Strukturaufklärung von Strychnin (8) im 20. Jahrhundert

Problematisch war in diesem Kontext, dass Robinson seine am 14. Januar 1946 korrekt vorgeschlagene Struktur für Strychnin (8)⁹⁰ im Februar 1947 aufgrund von biosynthetischen Überlegungen zu Gunsten einer anderen (falschen) Struktur wieder verwarf.⁹⁸ Im Juli 1947 änderte Robinson seine Meinung erneut und kehrte zu seinem richtigen Strukturvorschlag für Strychnin (8) aus dem Vorjahr zurück, wobei er seine Entscheidung nicht endgültig traf und durch die folgenden Worte weitere Veränderungen an der Struktur offen ließ:⁹⁹

„Several slight modifications of this expression are feasible, and these have special advantages and disadvantages which must be discussed at a later date, especially since it is probable that crucial experimental tests can be devised.“

Etwa zwei Monate später, am 1. September 1947, veröffentlichte Woodward bezugnehmend auf Robinsons Publikation⁹⁹ die gleiche Struktur und bestätigte diese im Januar 1948 nochmals in einer umfangreicheren Publikation durch das folgende Zitat endgültig:⁹¹

„We conclude that the structure (I) for strychnine is established.“

Eine erst vor kurzem veröffentlichte Arbeit von Seeman kommt zu dem Schluss, dass beide Chemiker maßgeblich an der Strukturaufklärung von Strychnin (8) beteiligt waren, wenngleich keine abschließende Zitierempfehlung gegeben wird.¹⁰⁰ Eine Umfrage dieser Problematik, an der über 250 Universitätslehrkräfte von Naturwissenschaften teilnahmen, kommt mit einer Mehrheit von beinahe 60% zu dem Ergebnis, dass beide Chemiker als Entdecker der korrekten Struktur von Strychnin anerkannt werden sollten.¹⁰⁰

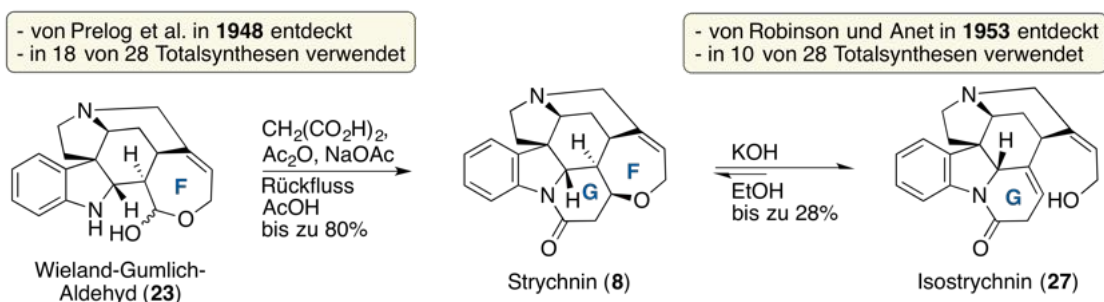
Mit Hilfe von Kristallstrukturanalysen konnten Bijvoet,¹⁰¹ Robertson^{102,103} und Peerdeman¹⁰⁴ zwischen 1951 und 1956 die vorgeschlagene Struktur bestätigen und zudem die absolute Konfiguration (2*S*, 3*S*, 7*R*, 15*R*, 16*R*, 17*R*) von Strychnin ((-)-8) bestimmen. Von der Entdeckung des Strychnins (8) durch die Apotheker Caventou und Pelletier^{31–33} im Jahr 1818 bis hin zur vollständigen Aufklärung der Molekülstruktur Mitte des 20. Jahrhunderts vergingen somit etwa 130 Jahre. Die erste Totalsynthese von Strychnin (8) ließ seinerzeit im *“Golden Age of Natural Product Synthesis”*^{105,106} jedoch nicht lange auf sich warten.

1.2.4 Totalsynthesen von Strychnin

Die erste Totalsynthese von Strychnin (**8**) wurde im Jahr 1954 von der Arbeitsgruppe um Woodward nur 6 Jahre nach dessen Strukturaufklärung durchgeführt und in Form eines drei Seiten umfassenden Dokuments veröffentlicht.¹⁰⁷ Etwa sechs Jahre später erschien von der gleichen Forschungsgruppe ein deutlich umfangreicheres Werk über dieselbe Syntheseroute, wobei in über 40 Seiten detaillierte Informationen über Nebenprodukte und synthetische Problemstellungen sowie experimentelle Daten zur Verfügung gestellt werden.¹⁰⁸ Diese bahnbrechenden totalsynthetischen Arbeiten sind nicht nur vor dem Hintergrund, dass zu jener Zeit kaum leistungsfähige organische Transformationen zur Verfügung standen, ein Meisterwerk. Auch die Tatsache, dass weitere 40 Jahre vergingen bis die zweite Totalsynthese von Strychnin (**8**) durch Magnus et al. publiziert wurde,^{109,110} demonstriert eindrucksvoll den Wert von Woodwards Pionierarbeiten.

Aufgrund seiner komplexen Struktur und der historischen Bedeutung, Chemikern weltweit Anreize zur Weiterentwicklung organischer Synthesemethoden gegeben zu haben, ist Strychnin (**8**) auch heute noch ein beliebtes, totalsynthetisch herausforderndes Zielmolekül. Hierbei soll meist die Anwendbarkeit moderner organischer Reaktionen in der Totalsynthese komplexer Naturstoffe demonstriert werden, was sich auch in den 28 (teils formalen) Totalsynthesen widerspiegelt, die bis heute veröffentlicht wurden (Tabellen 1 und 2).^{107–137} Hierbei sei erwähnt, dass die Forschungsgruppen um Magnus,^{109,110} Overman,^{112,115} Kuehne^{113,116} und Vollhardt^{119,121} ihre Totalsynthesen teilweise leicht variierten und zu Gunsten von Enantioselektivität oder verbesserten Ausbeuten mehrfach publizierten.

Interessanterweise haben alle veröffentlichten (formalen) Strychnin-Synthesen seit 1954 eine Gemeinsamkeit: Alle Totalsynthesen beruhen entweder auf der Herstellung des Wieland-Gumlich-Aldehyds (**23**), oder auf der Synthese von Isostrychnin (**27**), wobei aus beiden Präkursoren in jeweils einer Stufe Strychnin (**8**) erhalten werden kann (Schema 5). Wie schon von Prelog et al. im Jahr 1948 beschrieben, equilibriert Isostrychnin (**27**) unter basischen Bedingungen und Schließen des F-Ringes in einer Ausbeute von 20% zu Strychnin (**8**).¹³⁸ Das



Schema 5: Über eines der beiden Vorläufermoleküle **23** oder **27** verlief bisher jede der 29 publizierten Strychnin-Synthesen.

Tabelle 1: Totalsynthesen von Strychnin (**8**) sortiert nach dem Jahr der Veröffentlichung.*

Eintrag	Autor	Jahr	Stufen	Stereochemie	Synthese via	Ausbeute
1	Woodward ^{107, 108}	1954	29	(-) [†]	27	<0.01%
2	Magnus ¹⁰⁹	1992	28	(±)	23	0.03%
3	Stork ¹¹¹	1992	14	(±)	23	nicht bekannt
4	Magnus ¹¹⁰	1993	28	(-) [†]	23	0.03%
5	Overman ¹¹²	1993	24	(-)	23	2.4%
6	Kuehne ¹¹³	1993	19	(±)	27	0.4%
7 [‡]	Rawal ¹¹⁴	1994	12 (+1)	(±)	27	35% (10%)
8	Overman ¹¹⁵	1995	24 24	(-) (+)	23	3% k. A.
9	Kuehne ¹¹⁶	1998	21	(-)	23	3%
10	Bonjoch/Bosch ^{117, 118}	1999	15	(-)	23	0.2%
11 [‡]	Vollhardt ¹¹⁹	2000	13 (+1)	(±)	27	1% (0.2%)
12 [‡]	Martin ¹²⁰	2001	12 (+4)	(±)	23	2.8% (1%)
13 [‡]	Vollhardt ¹²¹	2001	13 (+1)	(±)	27	2.8% (0.6%)
14	Mori ^{122, 123}	2002	22	(-)	27	0.07%

*Die Anzahl der Stufen und die Gesamtausbeute bezieht sich auf die längste lineare Sequenz. Im Falle einer formalen Totalsynthese ist die Anzahl der restlichen Stufen zu Strychnin (**8**) sowie die resultierende Gesamtausbeute zusätzlich in Klammern angegeben. [†]Enantiomertrennung durch Kristallisation oder chromatographische Trennung von Diastereomeren. [‡]Formale Totalsynthese.

Gleichgewicht dieser Transformation chemisch zu Gunsten der Bildung von Strychnin (**8**) zu verschieben konnte bis heute nicht erreicht werden, sodass die von Kuehne et al. im Jahr 1993 erzielte Ausbeute von 28% die bislang höchste ist, welche in der Literatur für diese Transformation zu finden ist.¹¹³

Der Wieland-Gumlich-Aldehyd (**23**), durch Gumlich, Kaziro und Wieland in 1932 als Abbauprodukt von Strychnin (**8**) entdeckt,^{139, 140} wurde von Robinson und Anet im Jahr 1953 erstmals zu Strychnin (**8**) zurücktransformiert, wobei nach Kondensation mit Malonsäure und anschließender Decarboxylierung Ausbeuten von bis zu 80% erreicht werden konnten (Schema 5).¹⁴¹ Der Aldehyd **23** ist in Bezug auf die Ausbeute somit der deutlich effizientere Präkursor für die Totalsynthese von Strychnin (**8**), was sich auch anhand seiner häufigeren Verwendung in den bislang publizierten Totalsynthesen zeigt (18 zu 10, Tabellen 1 und 2).

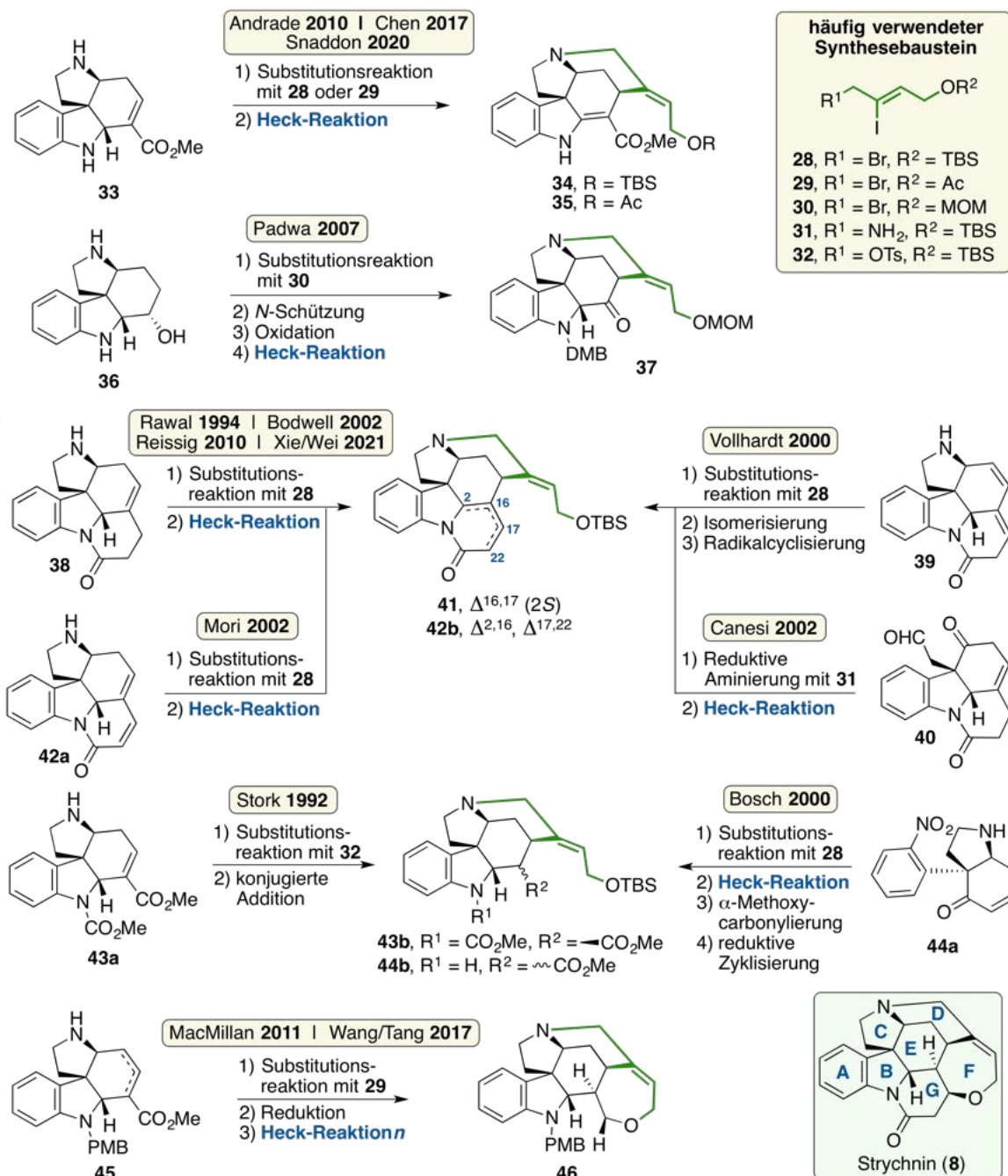
Tabelle 2: Totalsynthesen von Strychnin (**8**) sortiert nach dem Jahr der Veröffentlichung (Fortsetzung).*

Eintrag	Autor	Jahr	Stufen	Stereochemie	Synthese via	Ausbeute
15 [†]	Bodwell ¹²⁴	2002	8 (+4)	(±)	27	16% (3%)
16	Shibasaki ¹²⁵	2002	31	(-)	23	0.3%
17	Fukuyama ¹²⁶	2004	25	(-)	23	1%
18	Padwa ¹²⁷	2007	17	(±)	23	2%
19	Andrade ¹²⁸	2010	13	(±)	23	5%
20 [†]	Reissig ¹²⁹	2010	8 (+2)	(±)	27	15% (4%)
21 [†]	Vanderwal ¹³⁰	2011	5 (+1)	(±)	23	4% (3%)
22	MacMillan ¹³¹	2011	12	(-)	23	7%
23 [†]	Canesi ¹³²	2015	10 (+1)	(±)	27	1.6% (0.4%)
24 [†]	Wang/Tang ¹³³	2017	12 (+4)	(±)	23	4.6% (1.1%)
25	Chen ¹³⁴	2017	10	(-)	23	3.5%
26	Qin ¹³⁵	2018	17	(+)	23	0.1%
27	Snaddon ¹³⁶	2020	9	(-)	23	4.3%
28 [†]	Xie/Wei ¹³⁷	2021	9 (+1)	(+)	27	16% (4.5%)

*Die Anzahl der Stufen und die Gesamtausbeute bezieht sich auf die längste lineare Sequenz. Im Falle einer formalen Totalsynthese ist die Anzahl der restlichen Stufen zu Strychnin (**8**) sowie die resultierende Gesamtausbeute zusätzlich in Klammern angegeben. [†]Formale Totalsynthese.

Isostrychnin (**27**) kann in der Syntheseplanung jedoch eine brauchbare Alternative darstellen, sobald durch die Ersparnis mehrerer Stufen der Ausbeutevorteil über den Wieland-Gumlich-Aldehyd (**23**) ausgeglichen werden kann. Dies zeigt sich insbesondere in der bis heute effizientesten Totalsynthese, die 1994 von Rawal et al. publiziert wurde und Strychnin ((±)-**8**) in einer Gesamtausbeute von 10% lieferte (Tabelle 1, Eintrag 7).¹¹⁴

Die erste enantioselektive Synthese von Strychnin ((-)-**8**) und seines unnatürlichen (+)-Enantiomers erfolgte durch Overman, wobei Gesamtausbeuten von bis zu 3% erreicht wurden (Tabelle 1, Einträge 5 und 8).^{112,115} Die effizienteste, enantioselektive Totalsynthese erfolgte im Jahr 2011 durch MacMillan, der Strychnin ((-)-**8**) in 12 Stufen durch eine organokatalytische Kaskadenreaktion in einer Ausbeute von 7% isolieren konnte (Tabelle 2, Eintrag 22).¹³¹ Mit 9 Stufen konnte Snaddon im Jahr 2020 die kürzeste enantioselektive Synthese von Strychnin ((-)-**8**) durchführen, verblieb mit einer Ausbeute von 4.3%



Schema 6: Verwendung der Vinyljodid-Bausteine **28–32** zur Synthese des D-Ringes von Strychnin (**8**). Stereodeskriptoren wurden aus Gründen der Übersicht vernachlässigt.

jedoch unter der von MacMillan (Tabelle 2, Eintrag 27).¹³⁶ Die bis heute kürzeste Totalsynthese von Strychnin ((±)-**8**) gelang Vanderwal im Jahr 2011, wobei durch eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion^{142–144} und anschließende Brook-Umlagerung¹⁴⁵ Strychnin ((±)-**8**) in einer Ausbeute von 3% über 6 Stufen erhalten wurde (Tabelle 2, Eintrag 21).¹³⁰ An dieser Stelle sei angemerkt, dass in der Literatur unterschiedliche Angaben bezüglich Stufenanzahl und Gesamtausbeute der jeweiligen Strychnin-Synthesen zu finden sind. Dies liegt vor al-

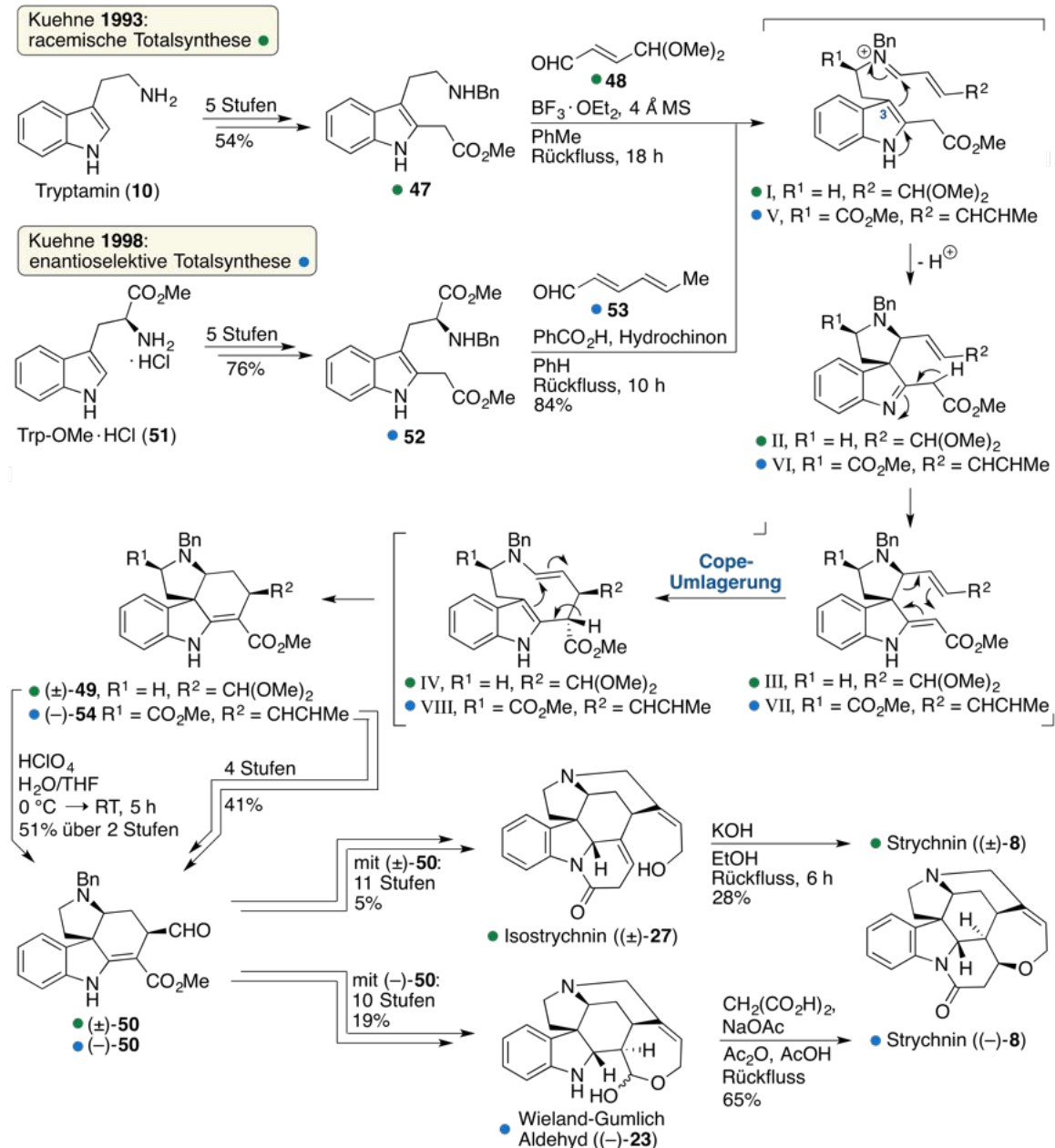
lem daran, dass unterschiedliche Ausgangsmoleküle zur Bestimmung der Stufenanzahl in Betracht gezogen wurden sowie keine einheitliche Zählweise bei nicht isolierten oder nur unzureichend charakterisierten Zwischenstufen existiert. In den Tabellen 1 und 2 beziehen sich alle Stufenangaben auf die längste lineare Sequenz ausgehend von kommerziell erhältlichen Chemikalien, wobei alle charakterisierten Zwischenprodukten mitgezählt wurden. Die Gesamtausbeuten wurden bei formalen Totalsynthesen über die in der jeweiligen Publikation referenzierte Methode zur Vervollständigung der Strychnin-Synthese extrapoliert.

Trotz der teilweise sehr unterschiedlichen Herangehensweisen zur Synthese von Strychnin (**8**) ist auffällig, dass in vielen Fällen die Konstruktion des D- und F-Ringes über eine Sequenz bestehend aus nukleophiler Substitution mit nachfolgender intramolekularer Heck-Reaktion,¹⁴⁶ Radikalcyclisierung, oder aber Additionsreaktion eines Vinylhalogenids (**28–32**) erfolgt (Schema 6).^{111, 114, 117–119, 121–124, 127, 129, 131–133, 137} Das in diesem Zusammenhang am häufigsten synthetisierte Zwischenprodukt ist der TBS-blockierte Hexazyklus **41**, welcher in den Strychnin-Synthesen nach Rawal,¹¹⁴ Vollhardt,^{119, 121} Bodwell,¹²⁴ Canesi,¹³² Reissig¹²⁹ und Xie/Wei¹³⁷ ausgehend von den Präkursoren **38**, **39** und **40** hergestellt wurde. Es ist ersichtlich, dass diese Synthesestrategie nur dann angewendet werden kann, wenn die Konstruktion des entsprechenden ABCE-Tetrazyklus bereits vorher vorgenommen wurde. Aus diesem Grund wird häufig nach einer eleganten Schlüsselreaktion oder Schlüsselsequenz gesucht, die den Aufbau des ABCE-Ringsystems in wenigen Stufen gewährleistet. In den meisten Fällen gelingt dies durch intramolekulare Reaktionsfolgen von reaktiven, meist acyclischen Vorstufen, wodurch vernetzte Molekülstrukturen mit einem hohen Grad an struktureller Komplexität entstehen.

Alle Totalsynthesen von Strychnin (**8**) detailliert zu behandeln würde den Rahmen dieser Arbeit sprengen, sodass an dieser Stelle auf die zahlreichen Übersichtsartikel verwiesen sei, die einen guten Überblick über die unterschiedlichen Synthesestrategien geben.^{147–151} In diesem Kapitel werden nur ausgewählte Totalsynthesen vorgestellt, die für die nachfolgenden Untersuchungen von bedeutender Relevanz sind.

Totalsynthesen von Kuehne

Eine racemische Synthese von Strychnin ((±)-**8**) gelang der Forschungsgruppe um Kuehne im Jahr 1993, wobei eine Syntheseroute ausgehend von Tryptamin (**10**) entwickelt wurde (Schema 7).¹¹³ Aus vorangegangenen Arbeiten derselben Forschungsgruppe zur chemischen Konstruktion des ABCE-Ringsystems von *Aspidosperma*- und *Strychnos*-Alkaloiden,¹⁵² konnte dieses über eine Mannich-[3,3]-sigmatrope Reaktionskaskade in einem Schritt diastereoselektiv aufgebaut werden.¹¹³ Als Reaktionspartner dienten dabei das aus Tryptamin (**10**) in fünf Stufen hergestellte Indolderivat **47** und 4,4-Dimethoxy-2-butenal (**48**).



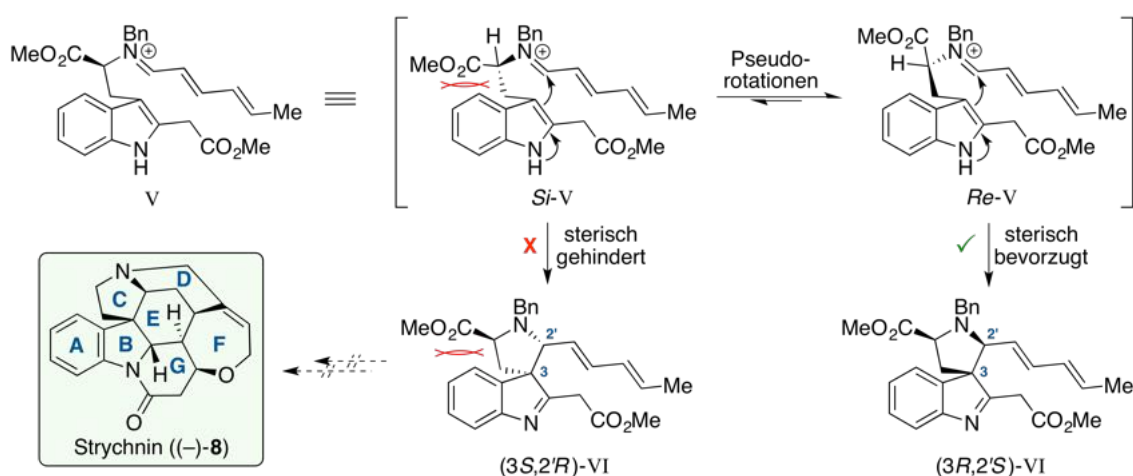
Schema 7: Racemische und asymmetrische Totalsynthesen von Strychnin (8) durch die Forschungsgruppe um Kuehne über eine Mannich-[3,3]-sigmatrope Reaktionskaskade mit: ●, racemischer Syntheseweg und ●, enantioselektiver Syntheseweg.^{113, 116}

Mechanistisch gesehen addiert der nucleophile Stickstoff von Verbindung 47 im ersten Schritt an die Carbonyl-Gruppe von Aldehyd 48, wodurch das intermediäre Iminiumion I entsteht. Im Anschluss greift die nukleophile 3-Position der Indoleinheit im Sinne einer Mannich-Reaktion das Kohlenstoffatom des Iminiumions I an. Die so entstandene reaktive Zwischenstufe II bildet nach Deprotonierung ein reaktives Enamin III, welches durch eine [3,3]-sigmatrope Umlagerung (hier Cope-Umlagerung¹⁵³) zum reaktiven Intermediat IV weiterreagiert. Eine intramolekulare Zyklisierung führt nach Imin-Enamin-Tautomerie

(hier nicht gezeigt) schließlich zur Entstehung des Schlüsselmoleküls (\pm)-**49** mit korrekter Stereochemie. Nach weiteren Reaktionsschritten wurde der Tetrazyklus (\pm)-**49** über Verbindung (\pm)-**50** in racemisches Isostrychnin ((\pm)-**27**) überführt, welches in bekannter Weise zu Strychnin ((\pm)-**8**) umgesetzt wurde.¹¹³

Wenige Jahre später veröffentlichte die gleiche Forschungsgruppe eine sehr ähnliche, aber enantioselektive Variante dieser totalsynthetischen Arbeit, wobei das chirale Molekül Tryptophanmethylester-Hydrochlorid ((+)-**51**) als Ausgangsverbindung verwendet wurde (Schema 7).¹¹⁶ Dieses konnte in analoger Vorgehensweise zur Indolkomponente **52** umgesetzt werden. Mit der strukturell modifizierten Aldehydkomponente **53** wurde die zentrale Reaktionskaskade in diesem Fall über die reaktiven Zwischenstufen V, VI, VII, und VIII somit nicht nur diastereoselektiv, sondern, durch Edukt-kontrollierte asymmetrische Induktion, auch enantioselektiv durchgeführt. Der erhaltene Tetrazyklus ($-$)-**54** wurde anschließend in das enantiomerenreine Analogon ($-$)-**50** überführt, welches in racemischer Form schon in der vorangegangenen Totalsynthese aus dem Jahr 1993 synthetisiert wurde. Verbindung ($-$)-**50** wurde im weiteren Verlauf zum Wieland-Gumlich-Aldehyd ($-$)-**23** umgesetzt, aus welchem in bekannter Weise Strychnin (($-$)-**8**) erhalten wurde. Insgesamt wurden für die enantioselektive Variante zwei Reaktionsstufen mehr benötigt, der Naturstoff Strychnin (($-$)-**8**) jedoch in einer höheren Gesamtausbeute von 3% über 21 Stufen erhalten (Gesamtausbeute an ((\pm)-**8**): 0.4% über 19 Stufen).

Interessant ist an der enantioselektiven Syntheseroute, dass der Tetrazyklus ($-$)-**54** mit einer ausgezeichneten Enantiomerenreinheit ($ee > 99\%$) aus der Schlüsselreaktion (**52** + **53** \rightarrow ($-$)-**54**) hervorgeht. Es wird angenommen, dass die intramolekulare Mannich-Reaktion des Iminiumions V über das *Re*-Konformer (*Re*-V), erfolgt, da in dieser Konformation die sterische Spannung zwischen Methylester und Indolkern minimiert ist (Sche-

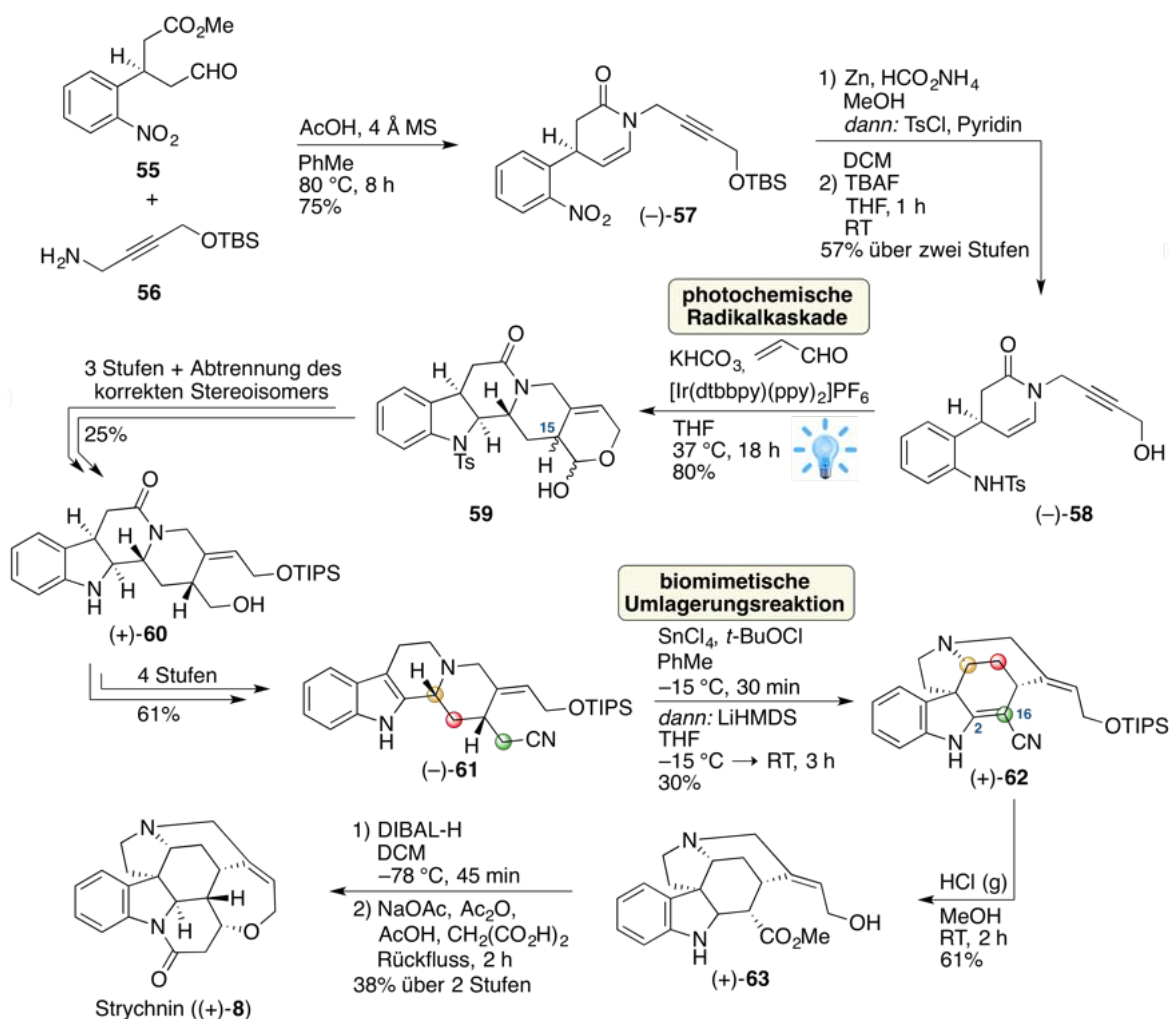



Schema 8: Veranschaulichung der Edukt-kontrollierten, asymmetrischen Induktion zur enantioselektiven Synthese von Strychnin (($-$)-**8**) durch Kuehne et al.¹¹⁶

ma 8). Ein intramolekularer Ringschluss über das *Si*-Konformer (*Si*-V) würde eine ungünstige Platzierung der beiden Strukturelemente auf der gleichen (oberen) Seite des entstehenden Pyrrolidin-Ringes bedeuten. Die Totalsynthese von Strychnin ((-)-**8**) ist nur über das reaktive Intermediat (3*R*, 2'*S*)-VI möglich. Eine tiefgehende Analyse der räumlichen Ausrichtung der beteiligten Intermediate erfolgt in Kapitel 3.1.3 (vgl. Schema 40).

Totalsynthese von Qin

Eine enantioselektive Synthese des nur synthetisch herstellbaren (+)-Strychnins ((+)-**8**) wurde von der Arbeitsgruppe um Qin im Jahr 2018 veröffentlicht (Schema 9).¹³⁵ Als Schlüsselreaktion fungiert hier eine photoinduzierte Radikalkaskade und im weiteren Verlauf eine bioinspirierte oxidative Umlagerung, welche von Martin et al. bereits 2001 zur biomimetischen Totalsynthese von Strychnin ((±)-**8**) entwickelt wurde.¹²⁰ Die Synthese beginnt



Schema 9: Totalsynthese von Strychnin ((+)-**8**) nach Qin über eine photoinduzierte Radikalkaskade und eine biomimetische, oxidative Umlagerung mit: , blaue LED.¹³⁵

mit dem bekannten (aber nicht kommerziell erhältlichen), chiralen Aldehyd **55**, der in einer Kondensationsreaktion mit Propargylamin **56** zunächst zum Enamid (–)-**57** umgesetzt wurde. Durch Reduktion mit Zink, Tosylierung und Deblockierung konnte im Anschluss der Alkohol (–)-**58** erhalten werden, der unter Zusatz von Acrolein und Bestrahlung mit blauem Licht in einer Iridium-katalysierten Radikalkaskade zur pentazyklischen Verbindung **59** umgesetzt wurde. Hierbei sei erwähnt, dass die photochemische Transformation an einem der relevanten, chiralen Zentren (15-Position) nicht stereoselektiv verlief und nach weiteren Transformationen daher zunächst die Abtrennung des richtigen Diastereomers (+)-**60** erfolgte. Der so erhaltene, enantiomerenreine Alkohol (+)-**60** wurde anschließend in das Nitril (–)-**61** überführt, welches unter den Reaktionsbedingungen von Martin¹²⁰ in einer biometrischen, oxidativen Umlagerungsreaktion das Schlüsselmolekül (+)-**62** in einer Ausbeute von 30% lieferte. Nach Reduktion der C2-C16-Doppelbindung konnte mit Chlorwasserstoff in einem Schritt sowohl die Silylschutzgruppe entfernt, sowie die Nitril-Gruppe zum Methyl-ester umgesetzt werden, wobei das für Strychnin-Synthesen bekannte Intermediat (+)-**63** in einer Ausbeute von 60% erhalten wurde. Dieses konnte in bekannter Art und Weise über den Wieland-Gumlich-Aldehyd (+)-**23** zu Strychnin ((+)-**8**) transformiert werden.¹³⁵

Weitere Aufbaumethoden für das ABCE-Ringsystem

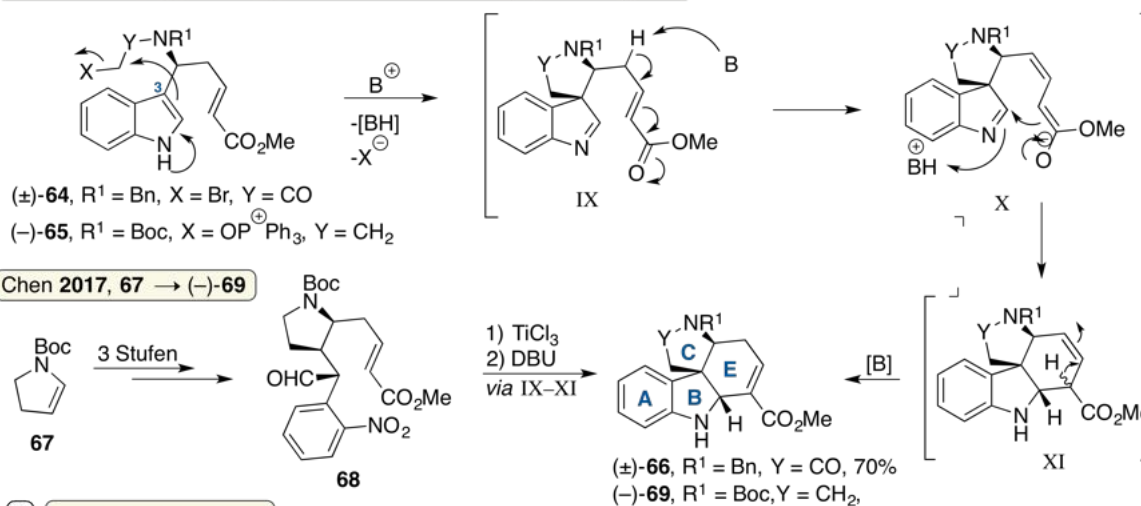
Neben den oben gezeigten Synthesestrategien gibt es eine Vielzahl an weiteren Möglichkeiten, das ABCE-Ringsystem von Strychnin (**8**) elegant aufzubauen. Zu den am häufigsten angewendeten Strategien gehören Reaktionskaskaden, die sich aus einer Kombination von Additions-, Substitutions-, Eliminierungs- oder Kondensationsreaktionen mit einer intramolekularen Aza-Baylis-Hillman-Reaktion^{154,155} zusammensetzen (Schema 10A). Daneben hat sich in vielen Fällen auch die Diels-Alder-Reaktion,^{142–144} entweder als Bestandteil mehrstufiger Reaktionskaskaden, oder aber als alleinstehende Transformation bewährt (Schema 10B).

In 2010 gelang die Totalsynthese von Strychnin ((±)-**8**) nach Andrade et al. durch eine zentrale Substitutions/Aza-Baylis-Hillman-Reaktionssequenz, die den Aufbau des ABCE-Tetrazyklus (±)-**66** stereoselektiv in einem Schritt ermöglichte.¹²⁸ Hierbei wurde das Tryptophanderivat (±)-**64** verwendet, welches über einen nukleophilen Angriff der Indol-3-Position im Sinne einer intramolekularen Substitutionsreaktion zunächst in das reaktive Spiroindolein IX überging. Eine nachgelagerte, intramolekulare Aza-Baylis-Hillman-Reaktion führte zur Bildung des Intermediats X und nach Protonenumlagerung (XI) zur Entstehung von Tetrazyklus (±)-**66**. Zehn Jahre später wurde eine analoge Reaktionssequenz von Snaddon verwendet, der den für die Synthese von Strychnin ((–)-**8**) vorteilhafteren, enantiomerenreinen Tryptophanbaustein (–)-**65** mit veränderter Schutz- und Abgangsgruppe benutzte.¹³⁶ Eine Reaktionsfolge über die zu IX–XI analogen Intermediate erlaubte in diesem Fall so-

mit die enantioselektive Konstruktion der tetrazyklischen Verbindung (–)-69. Erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang außerdem noch die Totalsynthese von Strychnin ((–)-8) durch die Forschungsgruppe um Chen aus dem Jahr 2017. Hierbei wurde das geschützte

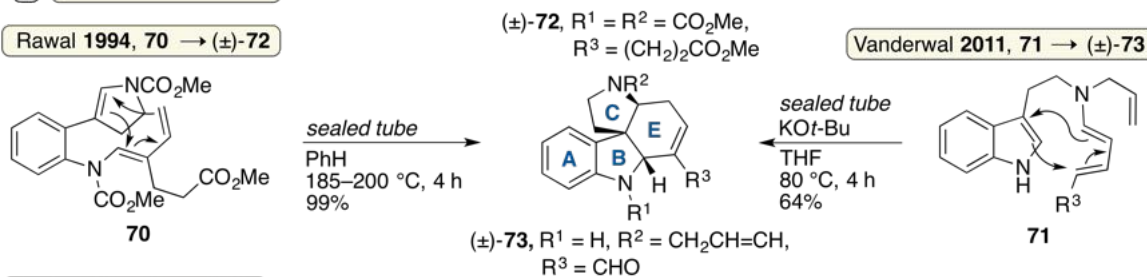
A) Aza-Baylis-Hillman-Reaktion

Andrade 2010, (±)-64 → (±)-66 | Snaddon 2020, (–)-65 → (–)-69

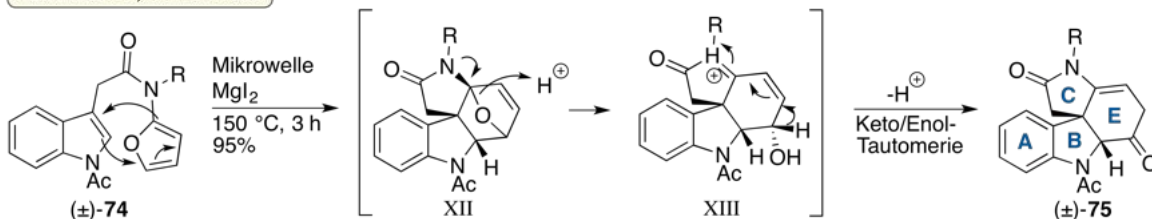


B) Diels-Alder-Reaktion

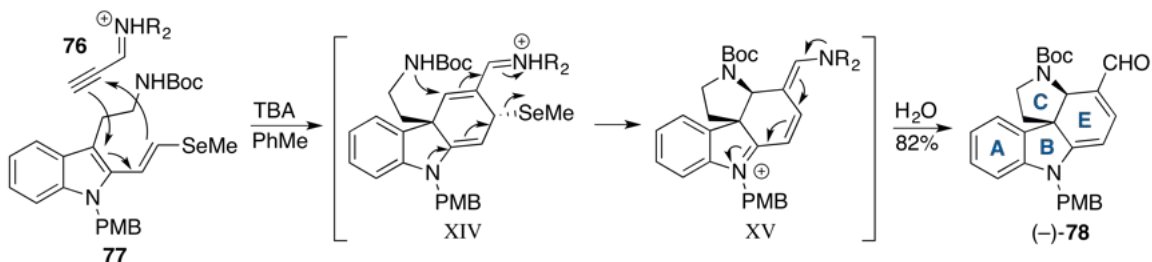
Rawal 1994, 70 → (±)-72



Padwa 2007, R = *o*-MeBn



MacMillan 2011, R = asymmetrisches Imidazolinon



Schema 10: Häufig verwendete Methoden zur Konstruktion des tetrazyklischen ABCE-Ringsystems. A) Reaktionskaskaden unter Verwendung der Aza-Baylis-Hillman-Reaktion.^{154, 155} B) Reaktionskaskaden unter Verwendung der Diels-Alder-Reaktion.^{142–144}

2,3-Dihydropyrrol **67** zunächst in den Präkursor **68** überführt und aus diesem (nach Titan-induzierter Indolisierung) in einer intramolekularen Aza-Baylis-Hillman-Reaktion^{154, 155} ebenfalls Verbindung (–)-**69** generiert. Streng genommen handelt es sich hierbei jedoch nicht um eine Reaktionskaskade, da der Aufbau der Ringe A–C bereits vorher erfolgte.¹³⁴

Die Diels-Alder-Reaktion^{142–144} wurde in der bisher effizientesten Strychnin-Synthese nach Rawal et al. zur Konstruktion des ABCE-Tetrazyklus (±)-**72** verwendet, der mit korrekter Stereochemie ausgehend von Diencarbamat **70** in einer Stufe erhalten wurde.¹¹⁴ In der bis heute kürzesten Totalsynthese von Strychnin ((±)-**8**) nach Vanderwal et al., wurde die [4 + 2]-Cycloaddition mit Verbindung **71** durchgeführt und so in einem Schritt der ABCE-Tetrazyklus (±)-**73** erhalten.¹³⁰ Auch in der racemischen Strychnin-Synthese nach Padwa et al. bestand der Schlüsselschritt darin, den ABCE-Tetrazyklus (±)-**75** mit Hilfe einer zentralen Diels-Alder Reaktion^{142–144} aufzubauen. Hierbei wurde das indolyl-substituierte Amidofuran (±)-**74** verwendet, welches nach intramolekularer [4 + 2]-Cycloaddition zunächst die reaktive Zwischenstufe XII lieferte. Die nachgelagerte, säurekatalysierte Ringöffnung zum N-Acyliminiumion XIII, Enolisierung und abschließende Tautomerisierung in die Keto-Form führte dann zur Entstehung der tetrazyklischen Verbindung (±)-**75**.¹²⁷

Eine moderne Variante zur enantioselektiven Konstruktion des ABCE-Gerüsts wurde 2011 von der Arbeitsgruppe um MacMillan veröffentlicht, der eine Diels-Alder/β-Eliminierungs/Additions-Reaktionskaskade entwickelte.¹³¹ In dieser Multikomponentenreaktion entstand aus einem chiralen, naphthyl-substituierten Imidazolidinon-Katalysator und einem Propinal-Baustein *in situ* zunächst das Iminiumion **76**, welches mit der Organoselen-Verbindung **77** eine [4 + 2]-Cycloaddition vollzog. Durch konjugierte, intramolekulare Addition und nachfolgender β-Methylselenid-Eliminierung konnte XIV schließlich in die reaktive Zwischenstufe XV überführt werden, welche nach Hydrolyse den gewünschten enantiomerenreinen ABCE-Tetrazyklus (–)-**78** lieferte (Schema 10 B).

Trotz Woodwards wegweisender Totalsynthese von Strychnin (**8**) im Jahr 1954¹⁰⁷ und den 27 nachfolgenden Totalsynthesen, ist Strychnin (**8**) auch heute noch ein beliebtes Zielmolekül, das aufgrund seiner Komplexität immer wieder für Totalsynthesen auserkoren wird. In den moderneren Synthesen steht dabei einzig die Anwendbarkeit und Praktikabilität von aktuellen organisch-präparativen Trends in der Totalsynthese von Naturstoffen im Vordergrund. Gerade Photoredox-, Übergangsmetall- und kooperative Katalysestrategien ziehen gegenwärtig große Aufmerksamkeit auf sich und sind vielversprechende Synthesewerkzeuge,^{156–166} die in den letzten zehn publizierten Totalsynthesen von Strychnin (**8**) für eine Verringerung der Stufenanzahl von anfänglich über 20 auf meist unter 13 Stufen verantwortlich sind (Tabelle 2, Einträge 19–28). Vor diesem Hintergrund werden vermutlich auch in Zukunft noch neuartige Totalsynthesen von Strychnin (**8**) veröffentlicht, bei denen die Eignung neuer Synthesestrategien mit noch leistungsstärkeren Transformationen erprobt wird.

1.3 Orchideengewächse

Die Orchideengewächse (*Orchidaceae*) sind mit schätzungsweise mehr als 25.000 Spezies die vielfältigste und größte Familie der Blütenpflanzen (*Angiospermae*).^{167–169} Sie haben mit ihren diversen epiphytischen und terrestrischen Wachstumsformen erfolgreich fast alle Lebensräume der Erde besiedelt und werden heute zu den ökologisch und evolutionsgeschichtlich bedeutendsten Pflanzen gezählt.¹⁷⁰ Die Funde von mehr als 4000 Jahre alten sumerischen Tontafeln, auf denen die Zubereitung von pflanzlichen Heilmitteln unter Verwendung von Orchideen beschrieben ist, legen nahe, dass Orchideengewächse seit Jahrtausenden in der traditionellen Medizin im asiatischen Raum eingesetzt werden.^{171,172} Auch heute noch werden Orchideengewächse als Bestandteil pflanzlicher Zubereitungen in der traditionellen chinesischen Medizin und der traditionellen indischen Heilkunst (Ayurveda) verwendet.¹⁷³

Neben der medizinischen Anwendung sind Orchideengewächse der Bevölkerung heute aber vor allem als Zierpflanzen bekannt (allen voran die Gattung *Phalaenopsis*), die durch ihre verblüffend komplexen, kräftig gefärbten Blüten zu einem Multimilliarden-Geschäft geworden sind (Abbildung 5).^{168,174} Die einzige wirtschaftlich wichtige Orchideenspezies, die nicht als dekorative Zierpflanze angebaut wird, ist die Vanillepflanze (*Vanilla planifolia*), die zur Gattung *Vanilla* gehört und deren getrocknete Früchte, die Vanilleschoten, weltweit als Gewürz begehrt sind.^{175,176}

Trotz der zahllosen Orchideenarten, die durch den Menschen weltweit kultiviert werden, sind die meisten in der Natur vorkommenden Wildarten durch die Ernte für medizinische Zwecke, Rodung tropischer Regenwälder und durch die voranschreitende Verbuschung von Magerrasen vom Aussterben bedroht. Aus diesem Grund stehen heimische Orchideengewächse mit ethnomedizinischer Bedeutung weltweit immer häufiger unter Schutz, um sowohl ihre Erhaltung als auch wissenschaftliche Untersuchungen zu ermöglichen^{177,178} – denn längst sind nicht alle medizinisch relevanten Inhaltsstoffe der Orchideengewächse erforscht oder überhaupt entdeckt.¹⁷⁹



Abbildung 5: Fotografien von Pflanzen aus der *Orchidaceae*-Familie (v. l. n. r.): *Phalaenopsis* und *Vanilla planifolia* (wirtschaftlich relevant) sowie *Bletilla striata* und *Pleione yunnanensis* (medizinisch relevant). Fotografien mit Genehmigung reproduziert aus^{180–182} (© 2018, 2020, Springer Nature und © 2017, Elsevier) sowie¹⁸³ (© 2021, Wolters Kluwer Health).

1.3.1 Sekundärmetaboliten und ihre medizinische Bedeutung

Wie oben bereits angedeutet, werden Orchideengewächse auch heute noch in vielen Teilen der Welt als medizinische Komponenten verwendet, wobei nur sehr selten pharmakologische und toxikologische Untersuchungen der enthaltenen Sekundärmetaboliten am menschlichen Körper unternommen wurden.¹⁶⁸ Die medizinische Wirkung der Orchideengewächse wird durch die von der Pflanze produzierten sekundären Metaboliten verursacht. Diese sind organische, meist niedermolekulare Verbindungen, die nicht für fundamentale Lebensprozesse benötigt werden. Sekundäre Metaboliten werden unter speziellen, stress-induzierenden Umständen produziert, wobei die Abwehr von Krankheitserregern (Pilze, Bakterien, Viren) oder Insekten, aber auch der Schutz vor Hitze, Kälte, UV-Strahlung und Trockenheit gewährleistet wird. Allgemein ermöglichen diese Naturstoffe der Pflanze somit die Anpassung an vielfältig widrige Umstände.^{184, 185} Aufgrund der weltweiten Gefährdung dieser medizinisch sehr wertvollen Ressource für die Entdeckung neuartiger, pharmazeutisch interessanter Substanzen, hat sich die Forschung hinsichtlich Extraktion, Isolation und biologischer Untersuchung von Orchideen-basierten Naturstoffen in den letzten Jahrzehnten mit einer zunehmenden Anzahl an Publikationen stark intensiviert.^{179, 186–189}

Aus Orchideengewächsen wurden bislang verschiedene Klassen an Sekundärmetaboliten isoliert und viele davon spielen eine wichtige Rolle im pharmazeutischen Bereich. Zu den wichtigsten Vertretern zählen dabei beispielsweise die Stoffklassen der Phenanthrene, Alkaloide, Stilbene und Dihydrostilbene.

Phenanthrene

Ein intensiv erforschter Vertreter der Phenanthrene ist Denbinobin (**79**), das von der Forschungsgruppe um Talapatra im Jahr 1982 erstmals aus der Spezies *Dendrobium nobile*,¹⁹⁰ später aber auch aus anderen Orchideen-Gattungen isoliert wurde.^{191–194} Eine Studie aus 2008 belegt, dass Denbinobin (**79**) die HIV-1 Replikation inhibiert und somit eine therapeutische Rolle bei der Behandlung von AIDS einnehmen könnte.¹⁹⁵ Außerdem wurde gezeigt, dass Denbinobin (**79**) entzündungshemmende Eigenschaften besitzt^{196, 197} und eine starke zytotoxische Wirkung auf unterschiedliche Krebsarten hat.^{198–204} Neben Denbinobin (**79**) wurden mehr als 400 (Stand 2020)²⁰⁵ weitere sekundäre Metaboliten der Phenanthren-Klasse isoliert, die mit einer immensen Vielfalt an möglichen Substituenten und Substitutionsmustern in Form von Mono-, Bi-, und Triphenanthren-artigen Strukturen vorkommen (Abbildung 6A). Viele von ihnen besitzen durch zytotoxische, phytotoxische, antimikrobielle, antiproliferative, spasmolytische, entzündungshemmende, antiallergische sowie blutverdünnende Eigenschaften medizinische oder ökologische Relevanz.^{205–208}

Alkaloide

Unter den aus Orchideengewächsen isolierten Alkaloiden (Abbildung 6B) sind vor allem die Pyrrolizidin- und *Dendrobium*-Alkaloide von großer Bedeutung. Einer der bekannteren Sekundärmetaboliten aus dieser Stoffklasse ist Dendrobin (**82**), welches erstmals im Jahr 1932 von den japanischen Forschern Suzuki, Keimatsu und Ito aus einer Mischung von unterschiedlichen Orchideenspezies der *Dendrobium*-Gattung isoliert wurde.^{209–211} Dendrobin (**82**) besitzt antipyretische, neuroprotektive sowie blutdrucksenkende Eigenschaften^{212–214} und könnte neueren Studien nach auch in der Behandlung von Atherosklerose²¹⁵ und Lungenkrebs eingesetzt werden.^{216,217} Im Jahr 2017 beschrieben Liu und Yang außerdem die antivirale Aktivität von Dendrobin (**82**) gegen mehrere Influenzaviren. Ne-

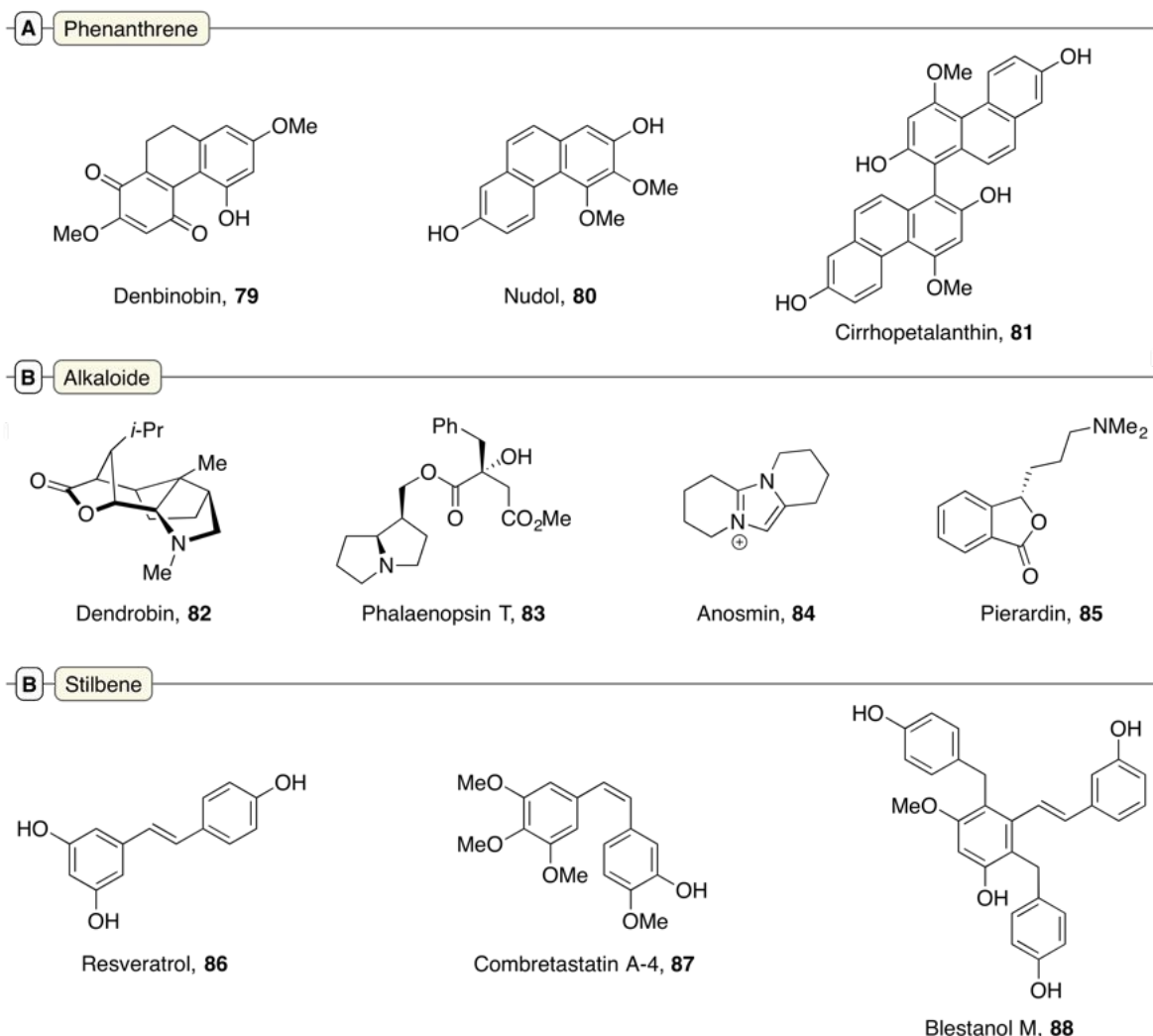


Abbildung 6: Molekülstrukturen von sekundären Pflanzenstoffen aus Orchideengewächsen – A) Phenanthrene: Denbinobin (**79**), Nudol (**80**) und Cirrhopetalanthin (**81**). B) Alkaloide: Dendrobin (**82**), Phalaenopsin T (**83**), Anosmin (**84**) und Pierardin (**85**). C) Stilbene: Resveratrol (**86**), Combretastatin A-4 (**87**) und Blestanol M (**88**).

ben dem Influenza-A-Virus H3N2 (Hongkong-Grippe 1968), wird auch die Vermehrung des Influenza-A-Virus H1N1, das für den Ausbruch der tödlichen spanischen Grippe im Jahr 1918 verantwortlich war, von Dendrobin (**82**) gehemmt.²¹⁸ Aufgrund dieser Eigenschaften werden Metaboliten aus Orchideengewächsen ganz aktuell auch als vielversprechende Leitstrukturen eingesetzt, die für den zukünftigen Einsatz in der Behandlung von COVID-19, der verheerendsten Pandemie des 21. Jahrhunderts, eine Rolle spielen könnten.^{219,220}

Stilbene

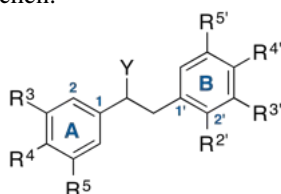
Naturstoffe der Stilben-Stoffklasse sind neben den Dihydrostilbenen die vorherrschenden sekundären Metaboliten der *Orchidaceae*-Familie und kommen in unzähligen Gattungen und Spezies vor (Schema 6C). Der wohl berühmtesten Vertreter unter den Stilbenen ist Resveratrol (**86**), welches von Takaoka im Jahr 1939 erstmals aus der Schwarzblütenspezies *Veratrum glandiformum* isoliert wurde,²²¹ bevor es anschließend auch in Orchideengewächsen nachgewiesen werden konnte.^{222,223} Durch dessen Entdeckung im Rotwein²²⁴ und den damit verbundenen Untersuchungen bezüglich fettreduzierender und antidiabetischer Effekte,^{225–232} erlangte Resveratrol (**86**) Ende des 20. Jahrhunderts große Bedeutung in der chemischen Gesellschaft. Die positive Wirkung von Resveratrol (**86**) auf den Behandlungserfolg bei Krebs, Alzheimer, Schlaganfällen und Nierenerkrankungen wurde in zahlreichen klinischen Studien untersucht und ist auch heute noch Bestandteil andauernder Studien.^{233–239}

1.3.2 Dihydrostilbene

Der Dihydrostilben-Stoffklasse kommt in dieser Arbeit eine besondere Bedeutung zu und wird im Folgenden daher detaillierter behandelt. Dihydrostilbene (in der Literatur oft auch als Bibenzyle bezeichnet) leiten sich von den Stilbenen ab und weisen ein 1,2-Diphenylethan-Gerüst auf. Bei Naturstoffen der Stilben- und Dihydrostilben-Klasse fällt auf, dass der Benzolring A überwiegend an der 3- und 5-Position substituiert ist, während der B-Ring überwiegend an der 3'-Position Substituenten trägt. Diese strukturellen Eigenschaften lassen sich auf die Biosynthese der Naturstoffe zurückführen und werden in Kapitel 1.3.3 näher beschrieben. Als Substituenten treten vor allem Hydroxy-, Methoxy- und vielfältig substituierte Benzyloxy-Gruppen auf, in der Literatur lassen sich aber auch Vertreter mit Glykosyl-, Methyl-, Methylendioxy- und Prenyl-Einheiten finden.^{151,240} Die Dihydrostilbene gehören aus diesem Grund zur übergeordneten Gruppe der Polyphenole und werden in dieser Arbeit zur besseren Übersicht in die drei folgenden Unterklassen eingeteilt:

- Einfache Dihydrostilbene (Tabelle 3)
- 4-Hydroxybenzylsubstituierte Dihydrostilbene (siehe Abbildung 7)
- Sonstige Dihydrostilbene (siehe Abbildung 8)

Tabelle 3: Einige Molekülstrukturen einfacher Dihydrostilbene (**89–111**), die aus verschiedenen Gattungen der Pflanzenfamilie *Orchidaceae* isoliert wurden.^{241–261} Zur besseren Übersicht wurde die Nummerierung der Reste R³–R⁵ sowie R^{2'}–R^{5'} der Nummerierung des zugehörigen aromatischen Systems angeglichen.



Naturstoff*	R ³	R ⁴	R ⁵	R ^{2'}	R ^{3'}	R ^{4'}	R ^{5'}	Y
Bulbophyllin (89) ²⁴¹	OH	H	H	OH	OMe	O–CH ₂ –O	H	H
Dihydroresveratrol (90) ²⁴²	OH	H	OH	H	H	OH	H	H
Tristin (91) ²⁴²	OMe	OH	H	H	OH	H	OH	H
Cumulatin (92) ²⁴²	OMe	OMe	OH	H	OMe	OMe	OH	H
Erianin (93) ²⁴³	OMe	OMe	OMe	H	OH	OMe	H	H
Moscatin (94) ²⁴⁴	OMe	OH	OMe	H	OMe	OH	H	H
Crepidatin (95) ²⁴⁵	OMe	OMe	OMe	H	OMe	OH	H	H
Cirrhoptalidin (96) ²⁴⁶	OMe	O–CH ₂ –O	OH	OMe	H	H	H	H
Isoamoenylin (97) ²⁴⁷	OMe	OMe	OMe	H	OH	H	H	H
Dihydropterostilben (98) ²⁴⁸	OMe	H	OMe	H	H	OH	H	H
Batatasin III (99) ²⁴⁹	OMe	H	OH	H	OH	H	H	H
Batatasin III-3- <i>O</i> -Glykosid (100) ²⁵⁰	OGlu	H	OMe	H	OH	H	H	H
Gavilein (101) ²⁵¹	OMe	H	OH	Prenyl	OH	H	H	H
Cannabistilbene I (102) ²⁵²	OMe	H	OH	H	Prenyl	OH	H	H
Gigantol (103) ²⁵³	OMe	H	OH	H	OMe	OH	H	H
3- <i>O</i> -Methylgigantol (104) ²⁵⁴	OMe	H	OH	H	OMe	OMe	H	H
Shancigusin F (105) ²⁵⁵	OGlu	H	OMe	H	H	H	H	H
Nobilin A (106) ²⁵⁶	OMe	OH	OH	H	OMe	H	H	OMe [†]
Nobilin D (107) ²⁵⁷	OMe	OH	OMe	H	OMe	OH	H	OH [†]
Dendrosinen A (108) ²⁵⁸	OMe	OMe	OH	H	OH	H	H	OH [‡]
Aloifol I (109) ²⁵⁹	OMe	OH	OMe	H	OH	H	H	H
Densiflorol A (110) ²⁶⁰	OMe	H	OH	H	O–CH ₂ –O	H	H	H
Bauhinol C (111) ²⁶¹	OMe	Me	OH	H	H	H	H	H

*Quellenangaben beziehen sich auf die erstbeschriebene Isolation aus einem Orchideengewächs. †Absolute Konfiguration nicht bestimmt. ‡Es handelt sich um das (*S*)-Enantiomer.

Einfache Dihydrostilbene

Neben den in Tabelle 3 gezeigten Naturstoffen **89–111** kommen weitere Vertreter in unzähligen Orchideengattungen, darunter *Pholidota*, *Habenaria*, *Dendrobium*, *Eria*, *Bletilla* sowie *Pleione* vor^{262–271} und weisen ein breites Spektrum an pharmazeutisch interessanten Eigenschaften wie antikanzerogene, zytotoxische, phytotoxische, antimikrobielle, antioxidative und neuroprotektive Aktivitäten auf.^{248, 251, 257, 258, 265, 272–284} Zu Beginn der Untersuchungen von Orchideengewächsen hinsichtlich ihrer biologisch aktiven Inhaltsstoffe in den 80er und 90er Jahren, wurden hauptsächlich einfache Dihydrostilbene isoliert und charakterisiert. Wegweisende Arbeiten lieferte in diesem Zusammenhang die indische Forschungsgruppe um Majumder, die sich auf sekundäre Metaboliten indischer *Orchidaceae*-Gattungen spezialisiert hatten und eine Vielzahl an Biomolekülen der Dihydrostilben-Stoffklasse isolierte (Tabelle 3).^{241–247, 285–287} Darunter befindet sich auch der Naturstoff Erianin (**93**), der eine antikanzerogene Wirkung bei Leukämie,²⁸⁸ hepatozellulärem Karzinom,²⁸⁹ Darmkrebs,²⁹⁰ Gebärmutterhalskrebs,²⁹¹ Brustkrebs,²⁹² Lungenkrebs²⁹³ und osteogenem Sarkom²⁹⁴ aufweist. Obwohl *in-vivo*-Studien auf eine geringe Wasserlöslichkeit und Bioverfügbarkeit hinweisen²⁹⁵ und somit die klinische Anwendung von Erianin (**93**) limitiert ist, zeigen erste Lösungsansätze mit Erianin-beladenen, dendritischen mesoporösen Nanopartikeln eine erhöhte Absorption des Wirkstoffes.²⁹⁶

Aufgrund seiner äußerst vielfältigen antikanzerogenen Wirkung (Hemmung der Krebsentstehung über verschiedene Signalpfade) wird Erianin (**93**) auch heute noch in zahlreichen *in-vivo*-Studien als eine sehr vielversprechende Substanz für die zukünftige, klinische Behandlung von Krebs angesehen.^{293, 297}

4-Hydroxybenzyl-substituierte Dihydrostilbene

Neben den einfachen Dihydrostilbenen ist im Laufe der Zeit eine weitere große Gruppe an Dihydrostilbenen entstanden, die die sich durch das Vorhandensein von mindestens einem 4-Hydroxybenzyl-Substituenten am zentralen 1,2-Diphenylethan-Gerüst auszeichnet (Naturstoffe **112–147**).³⁰⁷ Für den 4-Hydroxybenzyl-Substituenten ist der A-Ring hierbei der bevorzugte Ort der Substitution, wobei hauptsächlich die 2-, 4- und 6- Position betroffen ist (siehe Kapitel 1.3.3, Biosynthese). Die Vielfalt an Naturstoffen, die sich hieraus aus einem, zwei oder drei 4-Hydroxybenzyl-Substituenten an Ring A ergibt, wird aus Abbildung 7 ersichtlich. Der B-Ring stellt für den 4-Hydroxybenzyl-Substituenten nur eine untergeordnete Rolle dar und ist nur selten mit einer 4-Hydroxybenzyl-Einheit ausgestattet (Naturstoffe **137–141**). Im Jahr 2019 konnten außerdem die ersten chiralen Vertreter dieser Naturstoffe isoliert werden (Naturstoffe **142–147**), wobei eine zusätzliche Hydroxylgruppe an einem der Kohlenstoffatome in der Ethan-Brücke angebracht ist.^{298, 299}

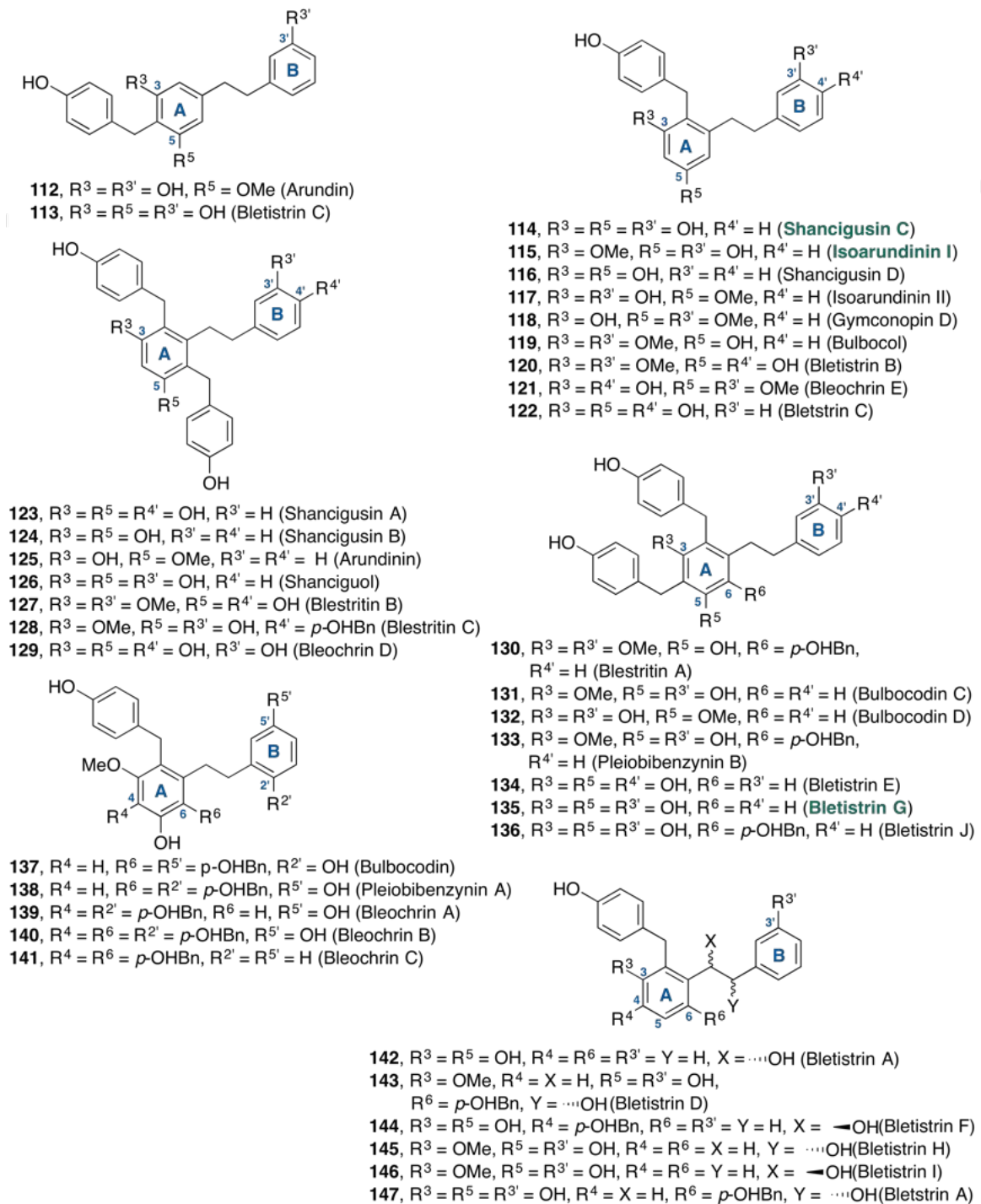


Abbildung 7: Einige Molekülstrukturen 4-Hydroxybenzylsubstituierter Dihydrostilbene (**112–147**), die aus Pflanzen der *Orchidaceae*-Familie isoliert wurden.^{267, 268, 285, 287, 298–306}

Dihydrostilbene dieser Unterklasse sind im Vergleich zu den einfachen Dihydrostilbenen noch nicht so intensiv erforscht, was sich auch anhand der sehr wenigen publizierten *in-vivo*- bzw. *in-vitro*-Studien zeigt. Die bereits durchgeführten Studien zeigen jedoch, dass sich gerade unter den 4-Hydroxybenzyl-substituierten Dihydrostilbenen teils potente Strukturen

wiederfinden, die antikanzerogene, antioxidative, entzündungshemmende oder antibakterielle Eigenschaften aufweisen.^{284,298,303,308–310} Die Forschungsgruppe um Hu konnte durch Struktur-Wirkungs-Beziehungen herausfinden, dass eine Methoxy-Gruppe an der 3'-Position und eine Hydroxylgruppe an an der 4'-Position des B-Ringes sowie ein 4-Hydroxybenzyl-Substituent an der 2- bzw. 6-Position des A-Ringes für eine deutliche Steigerung der Wirksamkeit verantwortlich sind. Die Veränderung weiterer Substituenten hatte dagegen kaum einen Einfluss auf die Aktivität.³⁰³

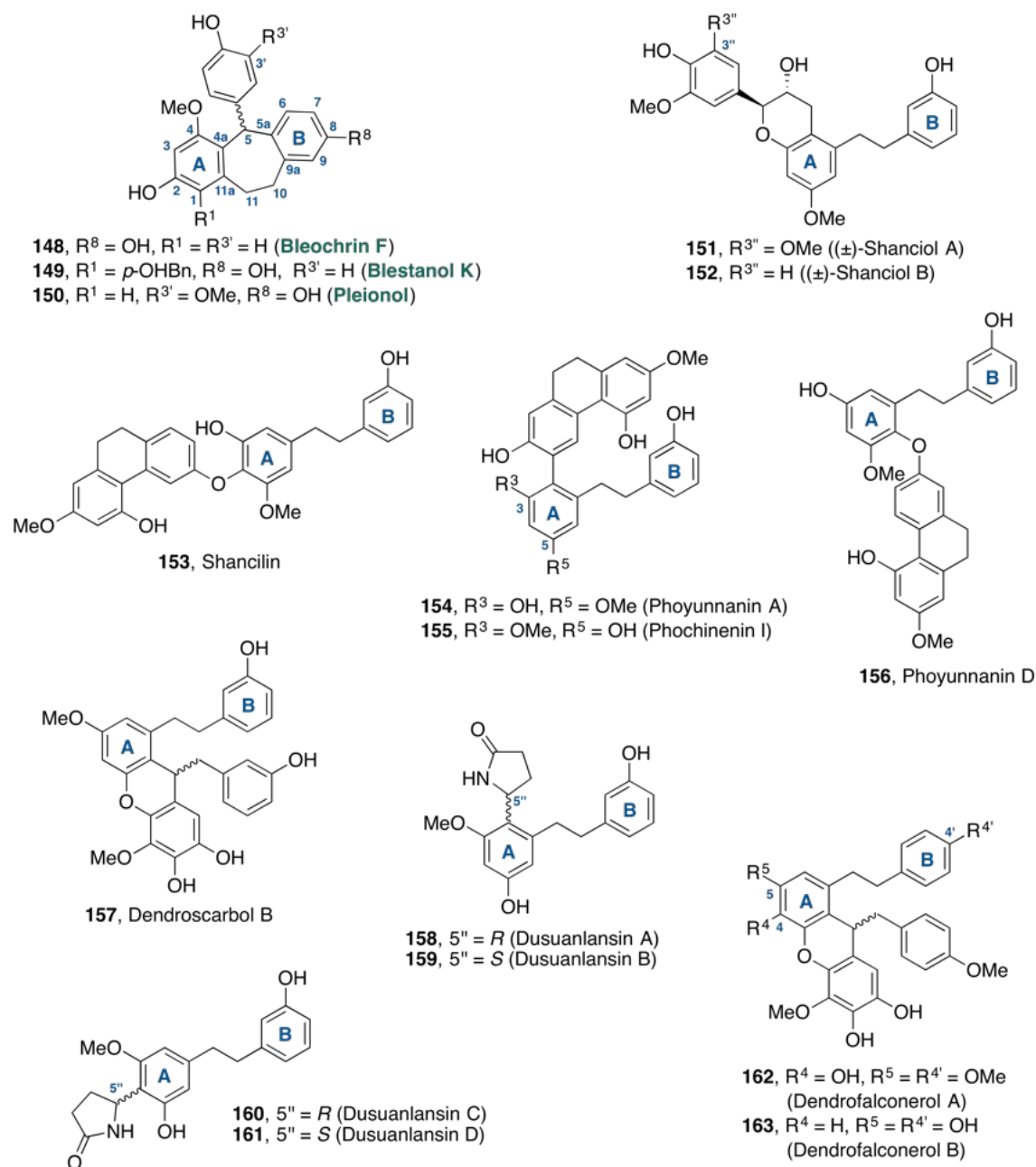


Abbildung 8: Einige Molekülstrukturen vielfältiger Dihydrostilbene (**148–163**), die aus Gattungen der Pflanzenfamilie *Orchidaceae* isoliert wurden.^{261,301–303,311–318}

Den in Abbildung 7 grün markierten Naturstoffen Shancigusin C (**114**), Isoarundinin I (**115**) und Bletistrin G (**135**) kommt in dieser Arbeit eine gesonderte Rolle zu. Sie werden in Kapitel 3.2 genauer beschrieben

Sonstige Dihydrostilbene

Zu den sonstigen Dihydrostilbenen gehören vor allem Hybrid-Strukturen, die den zentralen 1,2-Diphenylethan-Kern besitzen und mit Phenanthren-, stickstoffhaltigen oder Flavonoid-ähnlichen Bausteinen substituiert sind (Naturstoffe **148–163**, Abbildung 8). Aus diesen Strukturen geht hervor, dass Orchideengewächse in der Lage sind, unterschiedliche Stoffklassen strukturell miteinander zu verknüpfen und dadurch einen biosynthetischen Zugang zu einer immensen Vielfalt an sekundären Metaboliten besitzen. Wenngleich der Forschungsstand mit dem der 4-Hydroxybenzyl-substituierten Dihydrostilbene vergleichbar ist, finden sich unter diesen Naturstoffen zahlreiche biologisch aktive Substanzen. So konnten für viele Vertreter bereits antidiabetische, antioxidative und antikanzerogene Eigenschaften nachgewiesen werden.^{303, 312, 315, 317–320}

Den in Abbildung 8 grün markierten Naturstoffen Bleochrin F (**148**), Blestanol K (**149**) und Pleionol (**150**) kommt in dieser Arbeit eine gesonderte Rolle zu. Sie werden in Kapitel 3.2 genauer beschrieben.

1.3.3 Biosynthese von Stilbenen und Dihydrostilbenen

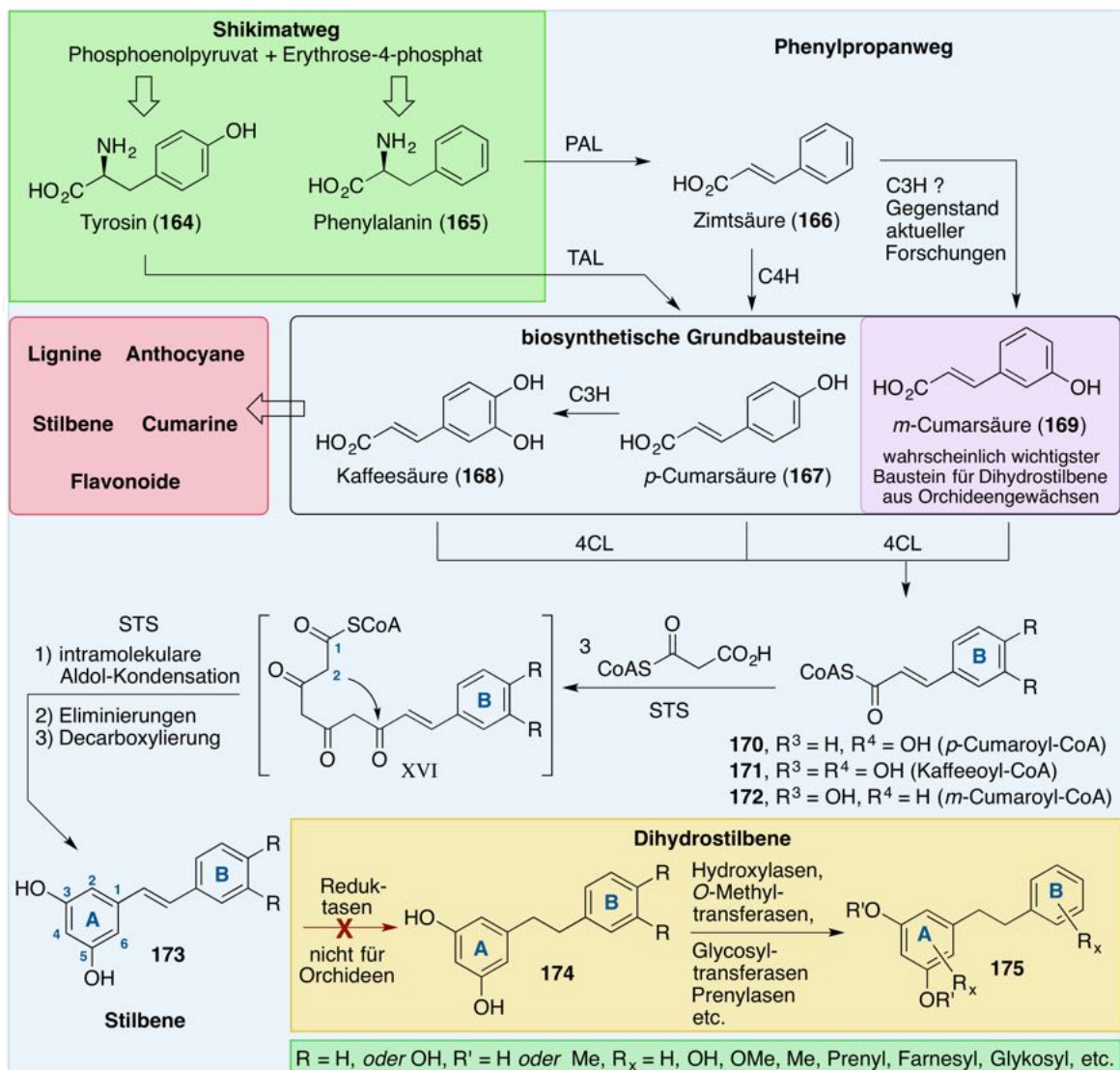
Die Biosynthese von Dihydrostilbenen läuft in den dazu befähigten Organismen aus der Pflanzenwelt sehr ähnlich ab und wird hier im Allgemeinen beschrieben. Gerade bei Pflanzen aus der *Orchidaceae*-Familie gibt es jedoch Unterschiede im Detail, auf die an der entsprechenden Stelle hingewiesen wird.

Die Biosynthese von Dihydrostilbenen geht auf die Kreuzung des primären Shikimatwegs^{60–63} mit dem Phenylpropanstoffwechselweg^{321, 322} zurück. Die über den Shikimatweg zugängliche proteinogene aromatische Aminosäure Phenylalanin (**165**) wird durch das Schlüsselenzym Phenylalanin-Ammoniak-Lyase (PAL) unter Freisetzung von Ammoniak in Zimtsäure (**166**) umgewandelt³²³ und somit der Phenylpropanstoffwechselweg in Gang gesetzt (Schema 11). Durch die Oxidoreduktase Zimtsäure-4-Hydroxylase (C4H) entsteht aus Zimtsäure (**166**) zunächst *p*-Cumarsäure (**167**) und durch das Enzym Zimtsäure-4-Hydroxylase (C3H) wird Kaffeesäure (**168**) produziert.

Ein alternativer bioynthetischer Weg zu *p*-Cumaroyl-CoA (**168**) geht von der proteinogenen Aminosäure Tyrosin (**164**) aus. In diesem Fall ist die *para*-ständige, aromatische Hydroxylgruppe bereits Teil der Aminosäure **164**, sodass durch das Enzym Tyrosin-Ammoniak-Lyase (TAL) direkt *p*-Cumarsäure (**167**) entsteht.^{223, 324} Stand aktueller Forschungen ist

hingegen die Entstehung von *m*-Cumarsäure (**169**). Es wird vermutet, dass diese entweder über ein C3H-Enzym direkt aus Zimtsäure (**166**) synthetisiert werden kann, oder aber, unter Beteiligung anderer Enzyme, aus Kaffeesäure (**168**) und verwandter Vertreter gewonnen wird.^{325–329} Die Verbindungen **167–169** gehören zu den wichtigsten pflanzlichen Biomolekülen und sind der Startpunkt für die Biosynthese zahlreicher Naturstoffklassen aus dem Pflanzenreich, unter anderem der Flavonoide, Cumarine, Anthocyane und Lignine.^{330–334}

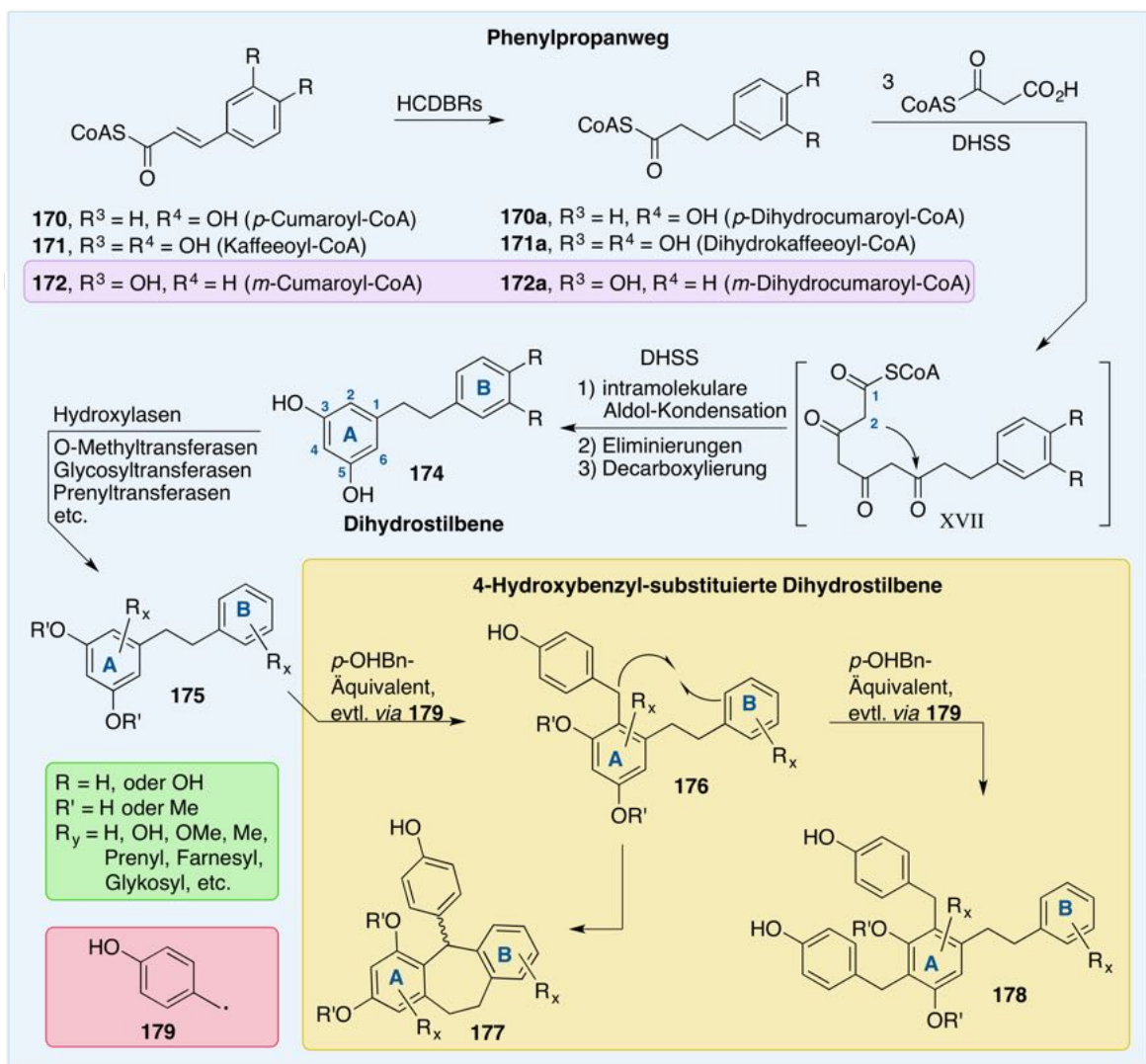
Das Enzym 4-Cumarat-CoA-Ligase (4CL) überführt die Verbindungen **167–169** anschließend in ihre entsprechenden Aktivester **170–172**.³²⁴ Im weiteren Verlauf wird durch ein Enzym der Stilbensynthese-Klasse (STS) eine Kettenverlängerung mit drei Malonyl-CoA-



Schema 11: Biosynthese von Stilbenen mit: PAL, Phenylalanin-Ammoniak-Lyase; TAL, Tyrosin-Ammoniak-Lyase; C4H, Zimtsäure-4-Hydroxylase; C3H, Zimtsäure-3-Hydroxylase; 4CL, 4-Cumarat-CoA-Ligase und STS, Stilbensynthese. Ausgehend von den Stilbenen der Struktur **173** erfolgt die Biosynthese der Dihydrostilbene (**174**) vermutlich nur in einer untergeordneten Rolle.

Einheiten vorgenommen und somit eine reaktive Polyketid-Zwischenstufe (XVII) generiert, die im Sinne einer intramolekularen Aldolkondensation zyklisiert. Aromatisierung durch wiederholte Eliminierungsreaktionen sowie Decarboxylierung an der 2-Position führen dann zur Bildung des Stilben-Grundgerüsts (**173**, Schema 11).

Hierbei wird ersichtlich, dass die intramolekulare Kondensation der Polyketid-Zwischenstufe XVII nur die Ausbildung der häufig bei Stilbenen und Dihydrostilbenen vorkommenden 3,5-Dihydroxybenzyl-Einheit zur Folge haben kann. Im Umkehrschluss ist verständlich, dass sich der 4-Hydroxybenzyl-Substituent bei den 4-Hydroxybenzyl-substituierten Dihydrostilbenen (siehe Abbildung 7) fast immer an der 2-, 4- und/oder 6-Position befindet. Die Idee, dass für die Biosynthese unzähliger pflanzlicher, phenolischer Naturstoffe eine Polyketid-Zwischenstufe als Vorläufer dienen könnte, wurde von Collie bereits im Jahr 1907 geäu-



Schema 12: Vermutete Biosynthese von 4-Hydroxybenzyl-substituierten Dihydrostilbenen und weiterer Metaboliten mit: HCDBR, *hydroxycinnamoyl-CoA double bond reductase* und DHSS, Dihydrostilbensynthase.

Bert.³³⁵ Erst im Jahr 1953 griffen Birch und Donovan diese Annahmen wieder auf und statuierten, dass der A-Ring und sein Substitutionsmuster aus einer Polyketid-Zwischenstufe XVI hervorgehen könnte, während der B-Ring seinen Ursprung in einer aromatischen Aminosäure aus dem Shikimatweg hat.³³⁶ Unabhängige Untersuchungen bestätigten diese Aussagen später über zahlreiche Pflanzenfamilien hinweg, sodass die Biosynthese der einfachen Stilbene (**173**) als bewiesen gilt.^{337–339} Es wird vermutet, dass aus den so erhaltenen Stilbenen durch weitere Reduktase-Enzyme die entsprechenden Dihydrostilbene (**174**) hervorgehen,³⁴⁰ die vom Organismus durch eine Vielzahl an Enzymen weiter verstoffwechselt werden können (**174** → **175**).

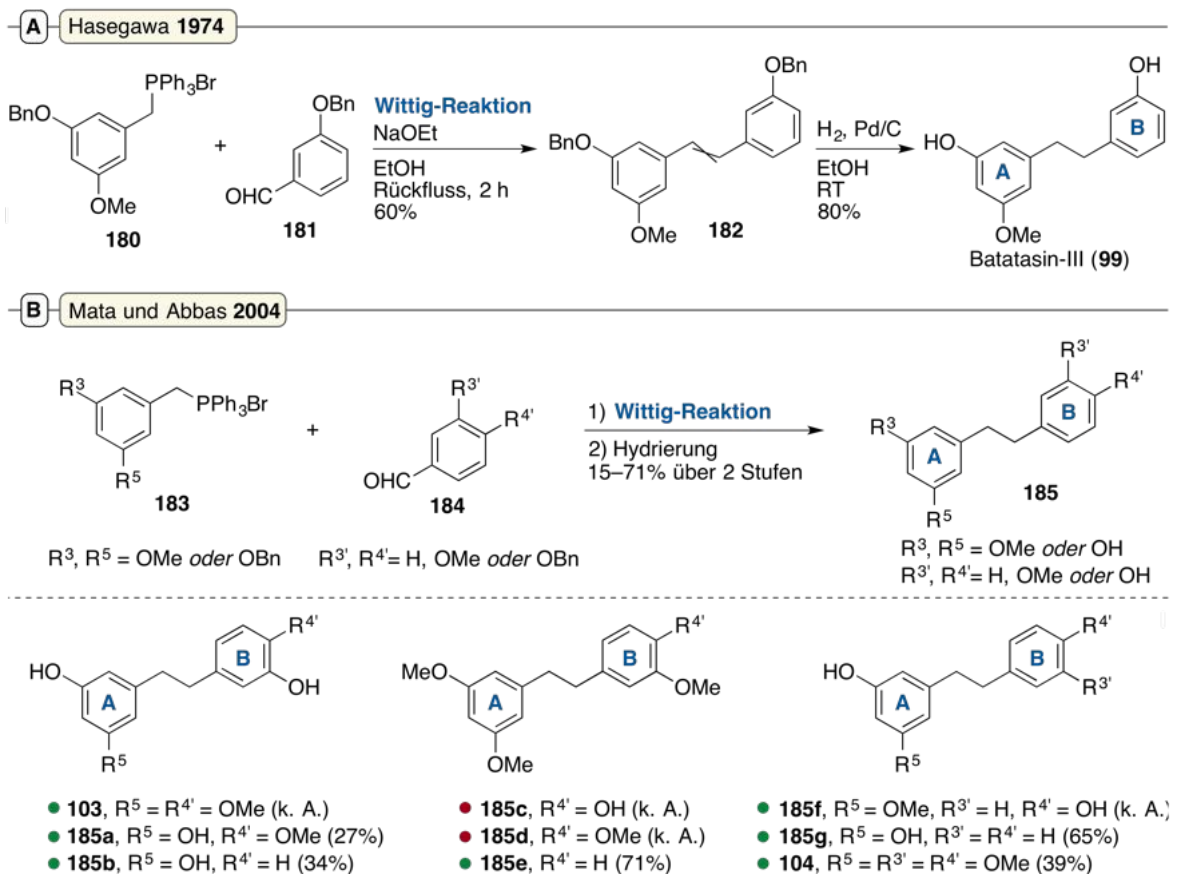
In Orchideengewächsen wurde dieser biosynthetische Schritt durch die Charakterisierung von Dihydrostilbensynthasen jedoch als sehr unwahrscheinlich eingestuft (Schema 11, unten).^{341,342} Die Untersuchung eines Enzyms der Dihydrostilbensynthase-Klasse (DHSS) aus der Orchideen-Gattung *Bletilla striata* ergab, dass die Dihydrozimtsäurederivate *p*-Dihydrocumaroyl-CoA (**170a**), Dihydrokaffeeoyl-CoA (**171a**) und *m*-Dihydrocumaroyl-CoA (**172a**) um ein Vielfaches schneller umgesetzt werden als ihre oxidierten Analoga **170–172**. Erwähnenswert ist, dass hierbei *m*-Dihydrocumaroyl-CoA (**172a**) das bevorzugte Substrat für das isolierte Enzym war und deutlich schneller umgesetzt wurde als die Substrate **170a** und **171a**.³⁴¹ Dies erklärt auch, warum die meisten der in diesem Kapitel gezeigten Dihydrostilbene (siehe Tabelle 3 sowie Abbildungen 7 und 8) eine Hydroxyl- oder Methoxygruppe an der *meta*-Position (3'-Position) des B-Ringes aufweisen. Wird die Vielfalt an unterschiedlichen Orchideen-Gattungen in Betracht gezogen, aus der diese Naturstoffen isoliert wurden, so lässt sich eine Bevorzugung des Substrats **172a** durch Dihydrostilbensynthase-Enzyme über die gesamte *Orchidaceae*-Familie vermuten. Aus diesem Grund wird angenommen, dass der Hauptsyntheseweg von Dihydrostilbenen in Orchideengewächsen über die Dihydrovorstufen **170a–172a** (bevorzugt über **172a**) verläuft (Schema 12).³⁴¹

Die Biosynthese der Substrate **170a–172a** erfolgt über HCDB-Reduktasen (*hydroxycinnamoyl-CoA double bond*) aus den entsprechenden, ungesättigten Vorstufen **170–172**. Über den zuvor bereits beschriebenen Mechanismus (siehe Schema 11) wird mit drei Malonyl-CoA-Einheiten aus einer Polyketid-Zwischenstufe (XVII) direkt das 1,2-Diphenylethan-Gerüst der Dihydrostilbene aufgebaut (**174**).^{343,344} Anschließend kommen weitere Enzyme wie Hydroxylasen, *O*-Methyltransferasen, Prenylasen und Glycosyltransferasen zum Einsatz, welche die aromatischen Kerne oder bereits vorhandene funktionelle Gruppen weiter verstoffwechseln (**174** → **175**).^{327,345,346} Wie die Biosynthese der 4-Hydroxybenzyl-substituierten Vertreter (**176–178**) im Detail funktioniert, ist Stand aktueller Forschungen. Es wird jedoch vermutet, dass die Einführung von 4-Hydroxybenzyl-Substituenten und der Aufbau von zyklisierten Vertretern über radikalische Reaktionen (z.B. *via* **179**) abläuft.^{310,317}

1.3.4 Totalsynthese von Dihydrostilbenen

Durch die Entdeckung der Dihydrostilbene in Pflanzen stand Chemikern und Biologen im 19. Jahrhundert eine neue Klasse an biologisch aktiven Substanzen zur Verfügung, die bisher kaum erforscht war und zahlreiche Forschungsgruppen zur Isolierung, Charakterisierung und biologischen Untersuchung dieser Naturstoffe animierte. Obwohl seit dieser Zeit hunderte, strukturell vielseitige Dihydrostilbene aus unterschiedlichsten Pflanzenfamilien isoliert wurden, steht der tiefergehenden Untersuchung und der möglichen Verwendung dieser Naturstoffe am Arzneimittelmarkt hauptsächlich deren geringe Verfügbarkeit im Weg.

Aus Pflanzen werden Naturstoffe häufig nur in geringsten Mengen isoliert (< 2 mg). Dies liegt daran, dass Pflanzen eine sehr große Vielfalt an sekundären Metaboliten produzieren und somit die Konzentration der einzelnen Biomoleküle sehr gering ist.³⁵¹ Entsprechende Pflanzen im großen Maßstab zu sammeln lohnt sich aufgrund unwegsamer Habitate und geringer Bestandsdichten aus Kostengründen nicht. Auch aus ökologischer Sicht wäre dieses Vorgehen nicht sinnvoll, da die interessierenden Spezies durch Übererntung schnell vom Aussterben bedroht wären.^{352,353} Der Mensch ist mittlerweile zwar in der Lage, zahlreiche



Schema 13: Synthese von Dihydrostilbenen unter Verwendung der Wittig-Reaktion.^{347,348} A) Synthese von Batatasin-III (**91**) nach Hasegawa et al.³⁴⁹ B) Synthese der Dihydrostilbene (**96**, **97** und **185a–g**) durch Mata und Abbas et al. mit : ● Naturstoff und ● synthetische Verbindung.³⁵⁰

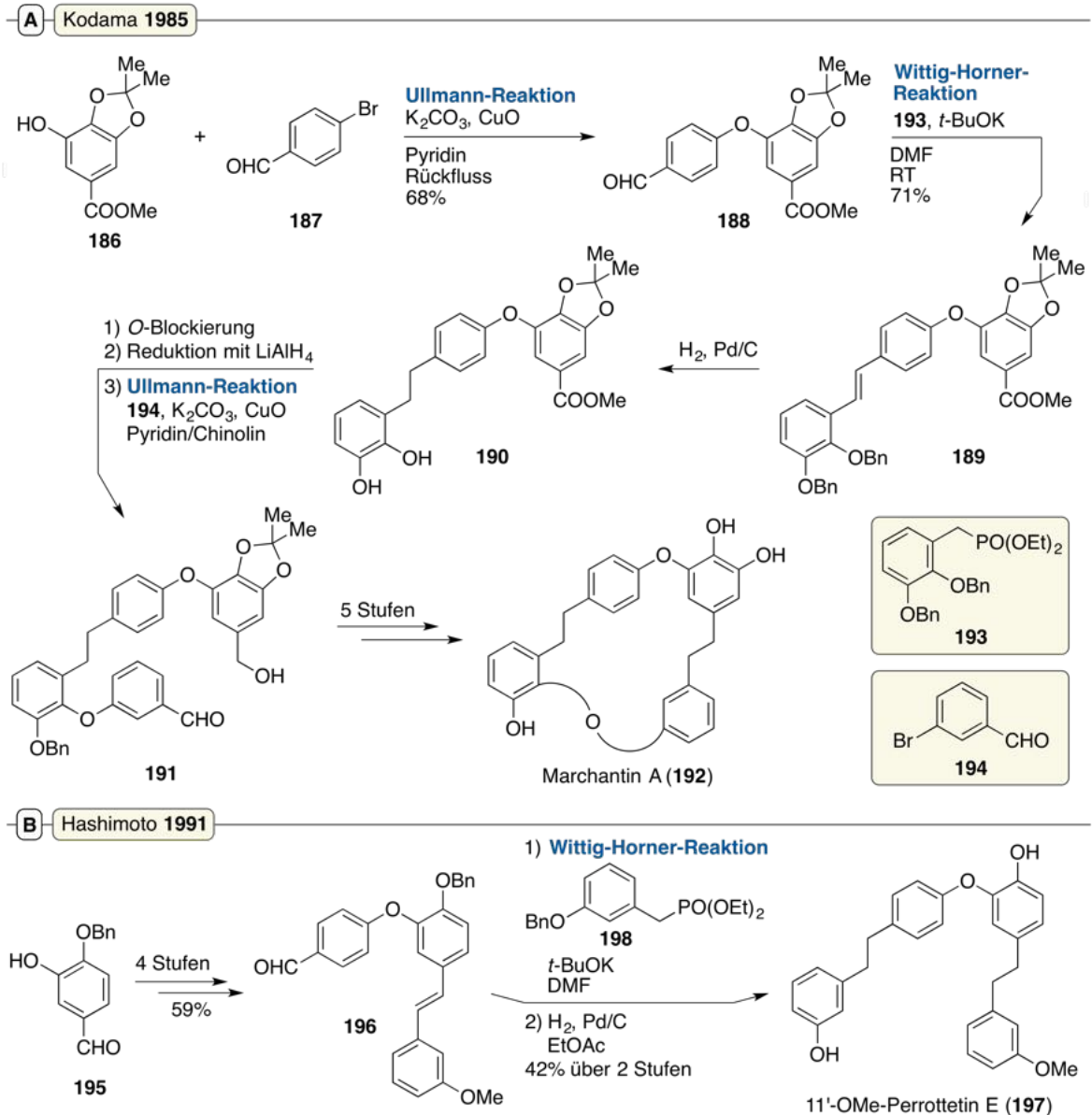
medizinisch relevante Organismen aus dem Pflanzenreich zu kultivieren, jedoch stehen diese Entwicklungen gemessen an der immensen Vielfalt an unterschiedlichen Pflanzen, die allesamt einzigartige Gemische aus Biomolekülen produzieren, erst am Anfang.^{354,355} Aufgrund des enormen Fortschritts in der organischen Chemie ist die chemische Totalsynthese gegenwärtig daher die einzige Möglichkeit, eine ausreichende Menge der interessierenden Naturstoffe zur Verfügung zu stellen.^{356–358}

Eine sehr frühe Totalsynthese von Batatasin-III (**91**) wurde im Jahr 1974 von Hasegawa et al. veröffentlicht (Schema 13A).³⁴⁹ Ausgehend von Triphenylphosphoniumsalz **180** konnte mit dem blockierten Benzaldehyd **181** in einer Wittig-Reaktion^{347,348} das *cis/trans*-Stilben **182** erhalten werden. Unter Verwendung von Wasserstoff wurde anschließend die Stilben-Doppelbindung hydriert und gleichzeitig die hydrogenolytische Deblockierung der phenolischen Hydroxylgruppen erreicht. Batatasin-III (**91**) wurde so in einer Ausbeute von 50% über zwei Stufen synthetisiert, wenngleich keine weiteren Informationen über die Synthese der Ausgangsverbindung **180** gegeben sind.³⁴⁹

Auf die gleiche Art und Weise konnten die Forschungsguppen um Mata und Abbas im Jahr 2004 eine Reihe an natürlich vorkommenden Dihydrostilbenen (**103**, **104**, **185a**, **185b** und **185e–g**) sowie synthetische Analoga (**185c** und **185d**) herstellen, wobei orthogonal blockierte Triphenylphosphoniumsalze sowie Benzaldehyde der Strukturen **183** und **184** zum Einsatz kamen (Schema 13B).³⁵⁰ Die Reaktionssequenz bestehend aus Wittig-Reaktion^{347,348} und Hydrierung ist auch heute noch etabliert und unter anderem für die Herstellung von synthetischen Derivaten von Bedeutung, da anhand von Struktur-/Wirkungsbeziehungen Informationen über die Potenz bestimmter Substitutionsmuster gewonnen werden können.^{308,350,359–365}

Große Bekanntheit erfährt in diesem Kontext auch die verwandte Wittig-Horner-Reaktion (auch als Horner-Reaktion bekannt).^{366,367} Eine der ersten Totalsynthesen eines polyphenolischen *Bis*-Dihydrostilbens, Marchantin A (**192**), gelang der japanischen Forschergruppe um Kodama im Jahr 1985 (Schema 14A).³⁶⁸ Ausgehend von Aldehyd **188**, das in einer Ullmann-Diarylethersynthese³⁶⁹ aus Acetonid **186** und *p*-Brombenzaldehyd (**187**) hergestellt wurde, konnte über eine Wittig-Horner-Reaktion^{366,367} mit Phosphonat **193** das Stilben **189** synthetisiert werden. Durch Hydrierung der Stilben-Doppelbindung wurde anschließend das phenolische Dihydrostilben **190** erhalten. Eine weitere Reaktionssequenz bestehend aus selektiver Benzylschützung, Reduktion mit LiAlH₄ und Ullmann-Diarylethersynthese³⁶⁹ mit *m*-Brombenzaldehyd (**194**), lieferte das tetrazyklische Zwischenprodukt **191**. Nach fünf weiteren Stufen, darunter eine Michaelis-Arbuzov-Reaktion³⁷⁰ und eine intramolekulare Wittig-Horner-Reaktion,^{366,367} wurde schließlich der Naturstoff Marchantin A (**192**) erhalten.³⁶⁸

Eine sehr ähnliche Synthesestrategie verwendeten Hashimoto et al. in der Totalsynthese von 11'-OMe-Perrottetin E (**197**, Schema 14B).³⁷¹ In vier Stufen konnte hierbei ausgehend von Benzaldehyd **195** der Diarylether **196** in einer Ausbeute von 59% synthetisiert werden.



Schema 14: Synthese von Dihydrostilbenen unter Verwendung der Wittig-Horner-Reaktion.^{366,367} A) Frühe Totalsynthese von Marchantin A (**192**) nach Kodama et al. Reaktionsbedingungen und Ausbeuten sind aufgrund fehlender experimenteller Daten nur zum Teil angegeben.³⁶⁸ B) Synthese von 11'-OMe-Perrottetin E (**197**) nach Hashimoto et al.³⁷¹

Im weiteren Verlauf wurde eine Wittig-Horner-Reaktion^{366,367} eingesetzt und im Nachgang gleichzeitig die Stilben-Doppelbindungen sowie die verbleibende Benzyl-Schutzgruppe reduziert. Der Naturstoff 11'-OMe-Perrottetin E (**197**) konnte so in einer Gesamtausbeute von 25% über sechs Stufen erhalten werden.³⁷¹ Die Olefinierungsreaktionen nach Wittig^{347,348} und Horner^{366,367} wurden zur Synthese von Dihydrostilbenen darüber hinaus in zahlreichen weiteren Publikationen eingesetzt.^{308,372–376}

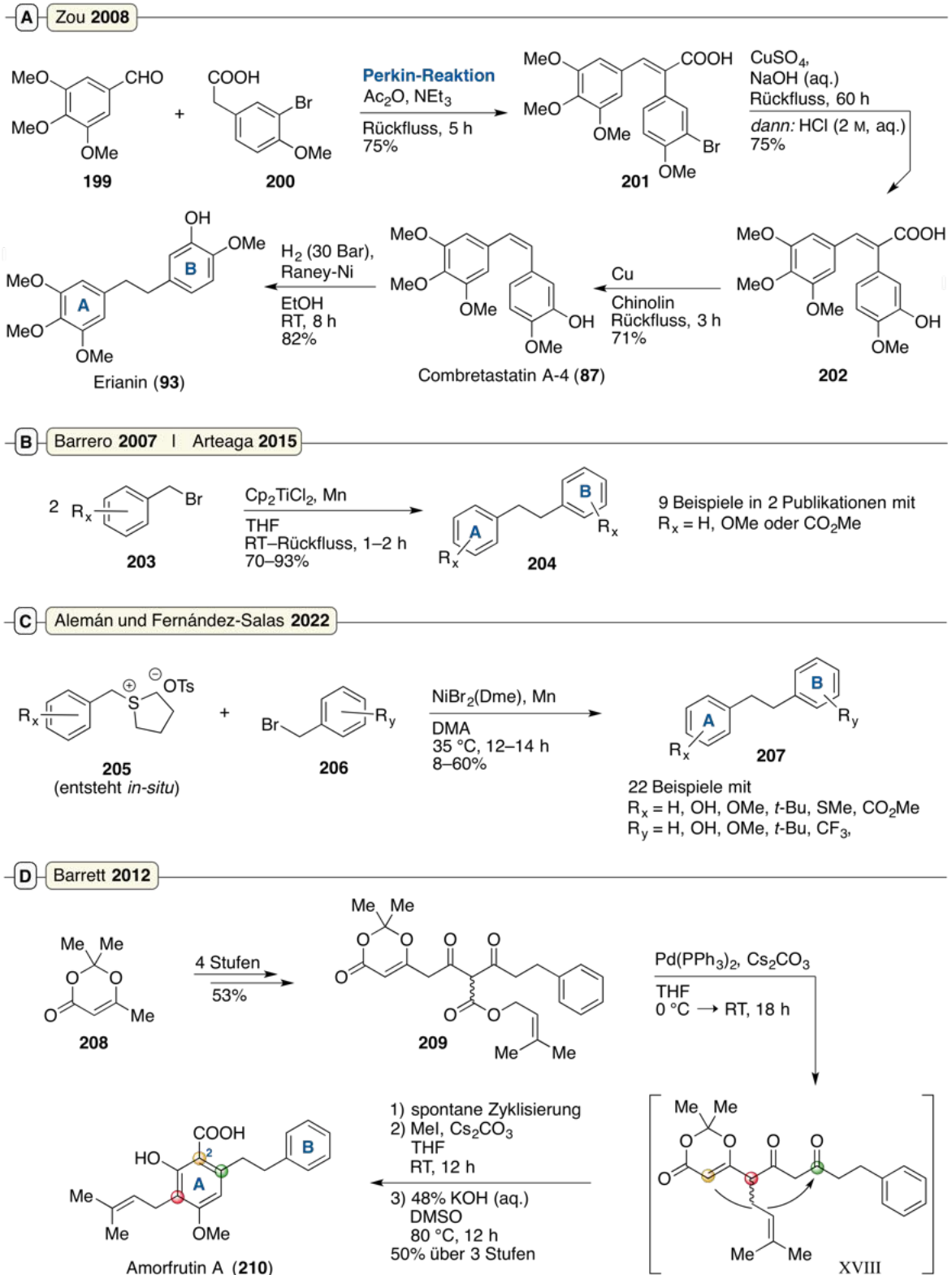
Eine weitere Möglichkeit zur synthetischen Herstellung von Dihydrostilbenen liefert die Reaktionssequenz bestehend aus Perkin-Reaktion,^{377,378} Decarboxylierung und Hydrierung.

Unter Anwendung dieser Methodik konnte die Forschungsgruppe um Zou im Jahr 2008 den bereits weiter oben erwähnten Naturstoff Erianin (**93**) synthetisieren (Schema 15A).³⁷⁹ Dabei wurde die Phenyllessigsäure **199** im Sinne einer Perkin-Reaktion^{377,378} mit dem Aldehyd **200** zunächst zur Zimtsäure **201** umgesetzt. Anschließende Hydroxylierung zu Verbindung **202**, Decarboxylierung (**202** → **87**) sowie Hydrierung der Stilben-Doppelbindung mit Wasserstoff lieferte den Naturstoff Erianin (**93**), der in einer Gesamtausbeute von 33% über vier Stufen erhalten wurde.³⁷⁹ Synthetisch interessant ist bei dieser Strategie, dass die Ausgangsmaterialien (substituierte Phenyllessigsäuren und Aldehyde) direkt eingesetzt werden können und im Vergleich zu den Olefinierungsreaktionen nach Wittig und Horner nicht vorher in reaktive Phosphorverbindungen überführt werden müssen. Nachteilig wirkt sich jedoch der zusätzliche Decarboxylierungsschritt aus, der bei hohen Temperaturen stattfindet und somit Nebenreaktionen fördert und das Substratspektrum limitiert. Obwohl einige Veröffentlichungen zur Synthese von Stilbenen und Dihydrostilbenen unter Anwendung der Perkin-Reaktion existieren,^{380–383} hat sich die Synthese von Dihydrostilbenen in der chemischen Gesellschaft über die Wittig- und Wittig-Horner-Präkursoren durchgesetzt.

Darüber hinaus gibt es einige weitere Strategien zum Aufbau des 1,2-Diphenylethan-Gerüsts, die trotz guter Ausbeuten und einfacher Anwendung jedoch nur eine untergeordnete Rolle spielen. In 1990 entwickelten Yanlong et al. eine Titanocendichlorid-vermittelte Dehalogenierung von organischen Halogeniden, wobei Benzylhalogenide in einer reduktiven Homokupplung zu den entsprechenden Dihydrostilbenen umgesetzt wurden.³⁸⁴ Diese Strategie wurde später von den Forschungsgruppen um Barrero und Arteaga verwendet, um aus Benzylbromiden der Struktur **205** in kurzen Reaktionszeiten und in sehr guten Ausbeuten symmetrisch substituierte Naturstoffe der Dihydrostilben-Klasse herzustellen (**203** → **204**, Schema 15B).^{385,386} Weitere metallkatalysierte Reaktionen, bei denen Schwermetallkatalysatoren zur Kupplung von Styrenen mit substituierten Aromaten verwendet werden, weisen vergleichsweise längere Reaktionszeiten auf und laufen in schlechteren Ausbeuten ab.^{387,388}

Eine erst kürzlich veröffentlichtes Protokoll beschreibt die Kreuzkupplung von substituierten Benzylsulfoniumsalzen (**205**) und Benzylbromiden (**206**), wobei neben natürlich vorkommenden Dihydrostilbenen auch synthetische Analoga (**207**) hergestellt wurden (Schema 15C). Die Reaktionen kann zwar im Eintopfverfahren durchgeführt werden, die Ausbeuten sind bei einer Katalysatorbeladung mit 15 mol% jedoch vergleichsweise niedrig.³⁸⁹

Als letztes sei noch auf einen interessanten Ansatz von Barrett et al. hingewiesen, die im Jahr 2012 die biomimetische Synthese von Amorfrutin A (**210**) über eine Polyketid-Zwischenstufe beschrieben (Schema 15D).³⁹⁰ Ausgehend von Acetal **208** wurde in 4 Stufen und in einer Ausbeute von 53% das prenylierte Polyketid (**209**) hergestellt. Im nächsten Schritt kommt es unter Metallkatalyse zu einer decarboxylativen Prenyl-Wanderung, wodurch das Intermediat XVIII gebildet wird. Die anschließende, biomimetische Zyklisierung läuft spontan ab



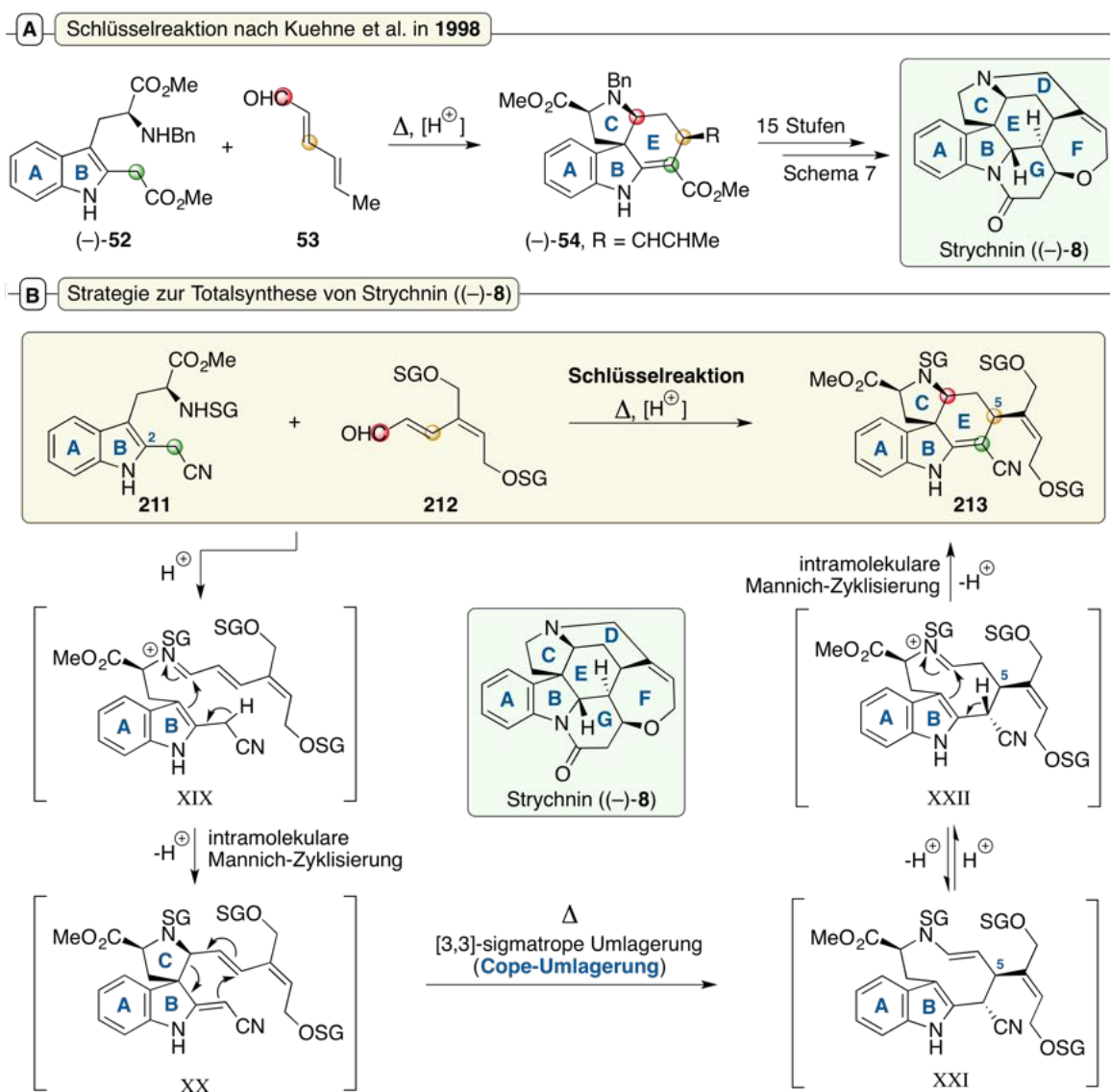
Schema 15: Weitere Strategien zur Synthese von Dihydrostilbenen. A) Anwendung der Perkin-Reaktion^{377,378} in der Totalsynthese von Erianin (93).³⁷⁹ B) Synthese von Dihydrostilbenen der Struktur 204 über die Titanocendichlorid-katalysierte Homokupplung von Benzylhalogeniden.^{385,386} C) Herstellung natürlicher Dihydrostilbene und synthetischer Analoga durch Kreuzkupplung von Benzylsulfoniumsalzen (205) mit Benzylbromiden (206).³⁸⁹ D) Biomimetische Totalynthese von Amorfrutin A (210) nach Barrett et al.³⁹⁰

und nach Methylierung und Verseifung wurde der Naturstoff Amorfrutin A (**210**) in einer Ausbeute von 27% über sieben Stufen erhalten.³⁹⁰ Das Substitutionsmuster des B-Ringes scheint den Wünschen entsprechend veränderlich zu sein, da in der Synthese von Verbindung **209** ein separater, beliebig substituierter aromatischer Baustein verwendet werden könnte. In dieser Reaktionsfolge entsteht durch die ungesättigte Dioxanon-Einheit in **209** eine Carboxyl-Gruppe an der 2-Position des A-Ringes, die im Nachgang zur Synthese der meisten einfachen Dihydrostilbene entfernt werden müsste. Ob die Zyklisierung zum A-Ring mit anderen Substituenten oder unter Austausch der Dioxanon-Einheit ebenso effizient funktionieren würde, ist totalsynthetisch nicht untersucht worden. Trotzdem bietet dieser biomimetische Ansatz Raum für Optimierungsmöglichkeiten und umso erstaunlicher ist es, dass bis heute keine weiteren Studien mit Bezug zur Synthese von Dihydrostilbenen durchgeführt wurden. Nur die Forschungsgruppe um Barrett selbst veröffentlichte kürzlich zwei weitere Publikationen, in denen die Synthesen der strukturell ähnlichen Vertreter Amorfrutin B–D unter Anwendung der gleichen Strategie beschrieben sind.^{391,392}

Die in diesem Unterkapitel beschriebenen Möglichkeiten zur Synthese von Dihydrostilbenen beziehen sich ausschließlich auf die einfach substituierten Vertreter oder *Bis*-Dihydrostilbene. Totalsynthesen von komplizierter substituierten Dihydrostilbenen, wie zum Beispiel den 4-Hydroxybenzyl-substituierten Analoga oder von intramolekular zyklisierten Vertretern wurden bisher nicht vorgenommen. Im Rahmen der vorliegenden Dissertationsarbeit wird erstmals ein totalsynthetischen Zugang zu dieser Naturstoffklasse erarbeitet (siehe Kapitel 3.1.5).

2 Motivation und Zielsetzung

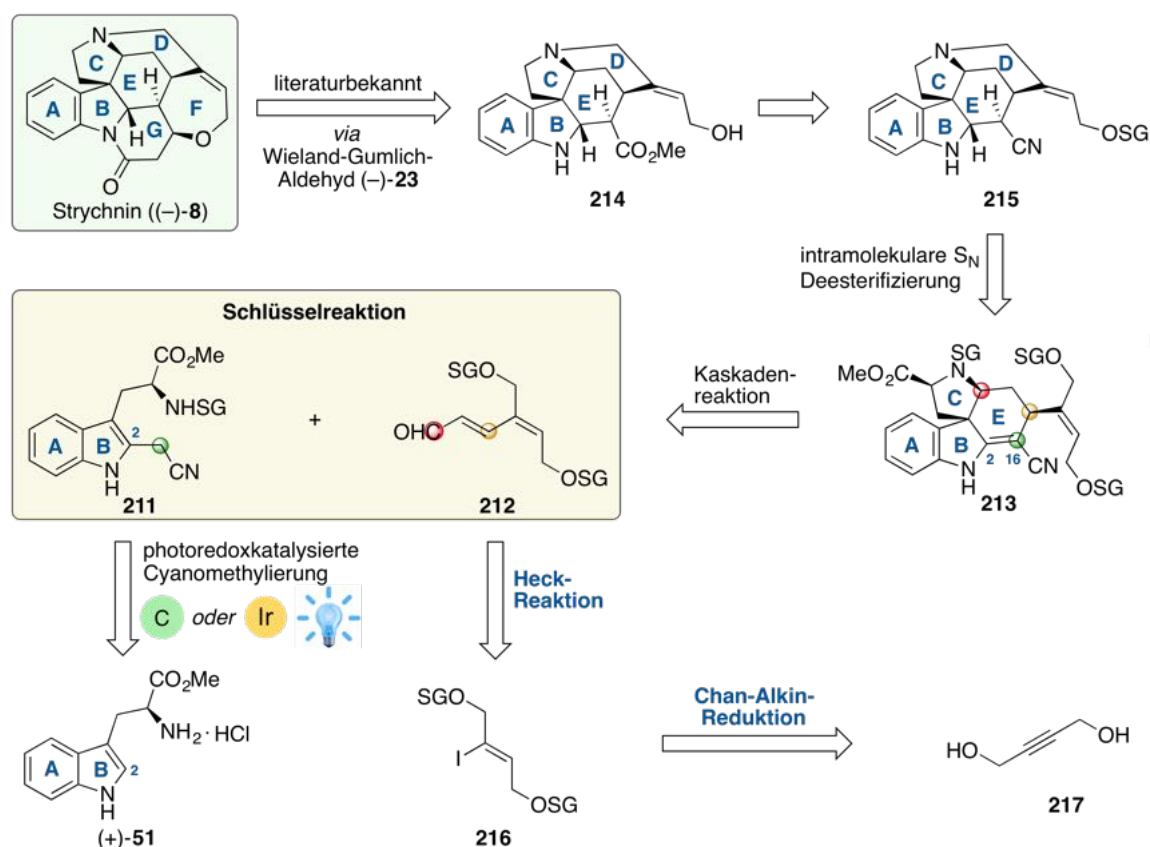
Aufgrund seiner strukturellen Komplexität war die chemische Totalsynthese des Naturstoffes Strychnin ((-)-**8**) im 20. Jahrhundert ein langjähriges Ziel der organisch-chemischen Gesellschaft, welches durch die bahnbrechenden Arbeiten von Woodward et al. im Jahr 1954 schließlich erreicht wurde.¹⁰⁷ Die einzigartige, hochanellierte Ringstruktur macht Strychnin ((-)-**8**) aber auch heute noch zu einem beliebten und totalsynthetisch anspruchsvollen Zielmolekül, wobei häufig die Effektivität und Anwendbarkeit neuartiger organischer Reaktionen für die Totalsynthese komplexer Naturstoffe demonstriert werden soll.




Schema 16: A) Vorbildreaktion von Kuehne et al. aus dem Jahr 1998.¹¹⁶ B) Die Kombination der Eduktkomponenten **211** und **212** könnte die asymmetrische Synthese des präfunktionalisierten ABCE-Tetrazyklus **213** ermöglichen und somit eine effiziente Totalsynthese von Strychnin ((-)-**8**) erlauben. Hierbei sind: SG, Schutzgruppe und Δ , Hitzeeinwirkung.

Inspiziert von den Ergebnissen, die Kuehne et al. in ihrer asymmetrischen Totalsynthese von Strychnin ((-)-**8**) veröffentlichten (Schema 16A),¹¹⁶ sollte eine Schlüsselreaktion zum Aufbau des tetrazyklischen ABCE-Ringsystems entwickelt werden, aus der das Zielmolekül **213** bereits mit allen für die Synthese des D- und F-Ringes benötigten Strukturelementen hervorgeht. Entsprechend Schema 16B sollte hierbei eine 2-cyanomethylierte Tryptophankomponente **211** mit einem präfunktionalisierten Aldehydbaustein der Struktur **212** zur Reaktion gebracht werden und so im Sinne einer einstufigen Transformation die Synthese der tetrazyklischen Schlüsselverbindung **213** erfolgen.

Das hierbei durch Kondensation aus den Verbindungen **211** und **212** initial gebildete Iminium XIX könnte aufgrund seines festgelegten Chiralitätszentrums eine diastereoselektive intramolekulare Mannich-Reaktion³⁹³ (siehe Kapitel 3.1.3, Schema 40) gewährleisten, die zunächst die Entstehung des reaktiven Intermediats XX zur Folge hätte. Die Stereochemie der späteren 5-Position wäre durch eine nachgelagerte, stereospezifisch ablaufende Cope-Umlagerung¹⁵³ gegeben, wobei das entstehende Intermediat XXI nach säurekatalysierter



Schema 17: Retrosynthetische Betrachtung von Strychnin ((-)-**8**) ausgehend von 2-Butin-1,4-diol (**217**) und L-Tryptophanmethylester-Hydrochlorid ((+)-**51**). Für die Aldehydkomponente **212** sollte eine Blockierung mit den zueinander orthogonalen PMB- und TBDPS-Schutzgruppen erprobt werden. Für die Indolkomponente **211** wurde eine Blockierung mit der Boc- oder Bn-Schutzgruppe in Betracht gezogen. Hierbei sind: SG, Schutzgruppe; **c**, Organokatalysator; **Ir**, Iridiumkatalysator und , blaue LED.

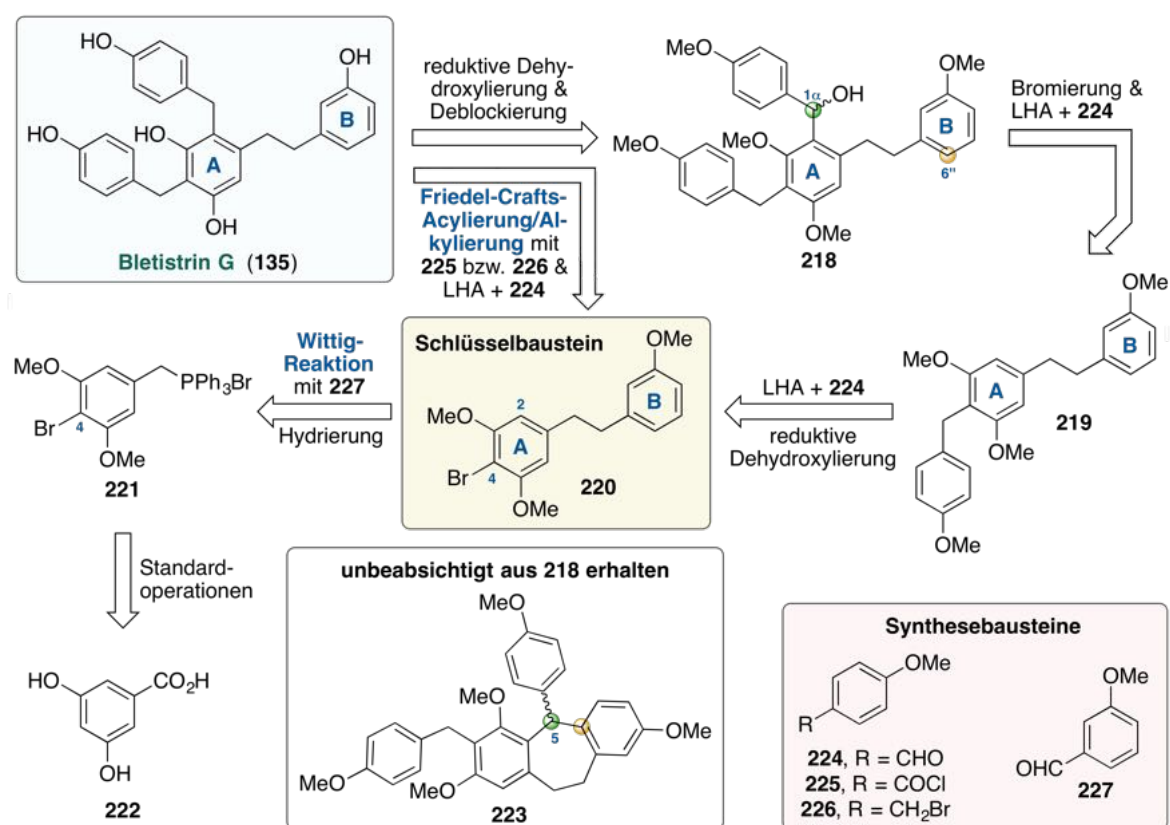
Iminium/Enaminium-Tautomerie und erneuter intramolekularer Mannich-Reaktion³⁹³ (*via* XXII) die Konstruktion des gewünschten ABCE-Tetrazyklus **213** ermöglichen könnte. Das primäre Ziel dieser Arbeit war daher die asymmetrische Totalsynthese von Strychnin ((-)-**8**) über die Schlüsselverbindung **213**, wobei der in Schema 17 gezeigte retrosynthetische Weg konzipiert wurde.

Strychnin ((-)-**8**) ließe sich ausgehend von Verbindung **215** synthetisieren, welche über eine Pinner-Reaktion^{394–396} in den literaturbekannten Vorläufer (-)-**214** überführt werden könnte. Dieser liefert den Naturstoff (-)-**8** in zwei Stufen (*via* Wieland-Gumlich-Aldehyd (-)-**23**). Der Synthesebaustein **215** ließe sich durch eine intramolekulare nukleophile Substitution, Entfernung des Methylesters sowie Reduktion der C2-C16-Doppelbindung somit direkt auf die Schlüsselverbindung **213** zurückführen, welche über die zuvor beschriebene Kaskadenreaktion ausgehend von den Eduktkomponenten **211** und **212** synthetisiert werden sollte. Die Tryptophankomponente **211** könnte hierbei über eine photoredoxkatalysierte 2-Indolyl-Funktionalisierung ausgehend von kommerziell erhältlichem L-Tryptophanmethylester-Hydrochlorid ((+)-**51**) hergestellt werden. Der präfunktionalisierte Aldehyd **212** ließe sich durch eine Heck-Reaktion¹⁴⁶ von Acrolein mit Vinyljodid **216** synthetisieren, wobei dieses unter Anwendung der Chan-Alkin-Reduktion³⁹⁷ eine Synthese ausgehend von kommerziell erhältlichem 2-Butin-1,4-diol (**217**) ermöglichen würde.

In einem zweiten Projekt sollte die Totalsynthese von Naturstoffen aus der bisher kaum erforschten Stoffklasse der 4-Hydroxybenzyl-substituierten Dihydrostilbene untersucht werden. Diese werden hauptsächlich aus Pflanzen der *Orchidaceae*-Familie isoliert und weisen teils potente biologische Aktivitäten gegen eine Reihe von Bakterien und Krebszelllinien auf (siehe Kapitel 1.3.2)^{267,268,287,298–310} In diesem Zusammenhang war die erste Totalsynthese des Naturstoffes Bletistrin G (**135**) geplant, welcher in Kooperation mit der Arbeitsgruppe Efferth (Mainz) hinsichtlich seiner Eignung als potentiell wirksames Zytostatikum in der Krebsforschung untersucht werden sollte.

Die Totalsynthese von Bletistrin G (**135**) sollte außerdem unter Einhaltung des von Opatz und Arduengo entwickelten Prinzips der *Xylochemie* erfolgen, wonach eingesetzte Ausgangsverbindungen eine natürliche und somit nachhaltige Ursprungsquelle aufweisen müssen (siehe Kapitel 3.2.4).^{398–400} Unter dieser Betrachtungsweise ließe sich Bletistrin G (**135**) in zwei Stufen aus Diarylmethanol **218** synthetisieren, welches durch eine regioselektive Bromierung von Verbindung **219** sowie nachfolgendem Lithium-Halogen-Austausch und Quenchen der intermediären Aryllithium-Spezies mit Anisaldehyd (**224**) synthetisiert werden könnte (Schema 18). Molekül **219** könnte sich in analoger Vorgehensweise über eine Lithium-Halogen-Austauschreaktion des zentralen 4-Brom-Dihydrostilbens **220** unter Einsatz von Anisaldehyd (**224**) und anschließender reduktiver Dehydroxylierung herstellen lassen. Alternativ könnte die 2-Position des Schlüsselbausteins **220** durch eine Friedel-Crafts-Reaktion⁴⁰¹

mit *p*-Anisoylchlorid (**225**) oder *p*-Methoxybenzylbromid (**226**) substituiert werden, was nach Lithium-Halogen-Austausch und Quenchen der intermediären Aryllithium-Spezies mit Anisaldehyd (**224**) und weiteren Operationen einen synthetischen Zugang zu Bletistrin G (**135**) ermöglichen würde. Das 1,2-Diphenylethan-Gerüst von Verbindung **220** sollte über eine zentrale Wittig-Reaktion^{347,348} unter Einsatz von Triphenylphosphoniumsalz **221** und 3-Methoxybenzaldehyd (**225**) aufgebaut werden, wobei Verbindung **221** über mehrere Standardoperationen ausgehend von der kostengünstigen Chemikalie 3,5-Dihydroxybenzoesäure (**222**) erhalten werden könnte. Die Totalsynthese von Bletistrin G (**135**) würde somit (je nach Syntheseweg) ausgehend von den Synthesebausteinen **222** und **224–227** erfolgen, die alle einem nachhaltigen Ursprung entstammen. Für eine *xylochemische* Rekonstruktion der final verwendeten Ausgangsverbindungen sei auf Kapitel 3.2.4, Schema 84 verwiesen.

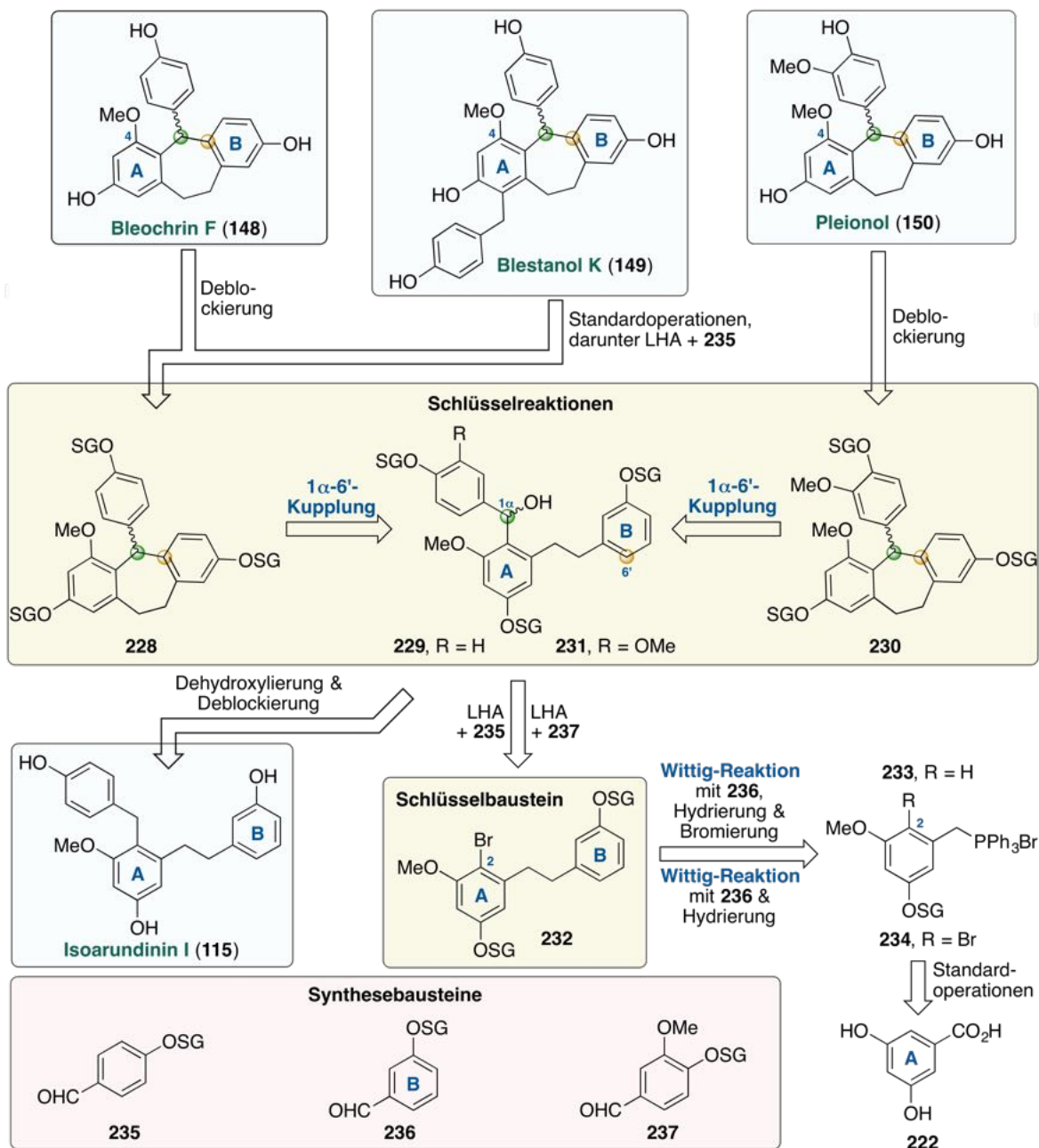


Schema 18: Retrosynthetische Analyse von Bletistrin G (**135**) ausgehend von den Verbindungen **222** und **224–227** mit: LHA, Lithium-Halogen-Austausch.⁴⁰¹

Während der Arbeiten zu dieser Syntheseroute wurde unbeabsichtigt eine Lewis-Säure-katalysierte Nebenreaktion des Diarylmethanols **218** entdeckt, die zu einer selektiven Verknüpfung der Kohlenstoffatome C-1 α und C-6'' führte und somit Zugang zu einem 5-substituierten Dibenzosuberan-Gerüst ermöglichte (Schema 18, Verbindung **223**).

Da dieses Strukturelement auch in einigen, aus Orchideengewächsen isolierten Naturstoffen vorkommt, sollte zudem die Eignung dieser intramolekularen 1 α -6''-Kupplung als Schlüs-

selschritt in den ersten Totalsynthesen von Bleochrin F (**148**), Blestanol K (**149**) und Pleionol (**150**) überprüft werden (Schema 19). Die Naturstoffe **148–150** ließen sich demnach auf die beiden Diarylmethanole **229** bzw. **231** zurückführen, deren intramolekulare 1α - $6'$ -Kupplung in einem Schritt den Aufbau der entsprechend substituierten Dibenzosuberane **228** und **230** ermöglichen würde (Schema 19). Aus diesen könnten durch Deblockierung direkt die Naturstoffe Bleochrin F (**148**) und Pleionol (**150**) gewonnen werden, wobei für ei-



Schema 19: Retrosynthetische Analyse von Bleochrin F (**148**), Blestanol K (**149**), Pleionol (**150**) und Isoarundinin I (**115**) ausgehend von den *xylochemischen* Synthesebausteinen **222** und **233–235** mit: LHA, Lithium-Halogen-Austausch und SG, Schutzgruppe (TIPS, TBDPS oder *i*-Pr).

ne erfolgreiche Totalsynthese von Blestanol K (**150**) weitere Standardoperationen (darunter ein Lithium-Halogen-Austausch und Quenchen der intermediären Aryllithium-Spezies mit Synthesebaustein **235**) notwendig wären.

Aus Diarylmethanol **229** ließe sich durch eine Sequenz bestehend aus reduktiver Dehydroxylierung und vollständiger Deblockierung unter geringem Aufwand außerdem die erste Totalsynthese von Isoarundinin I (**115**), einem weiteren Naturstoff aus der *Orchidaceae*-Familie, bewerkstelligen. Die beiden Diarylmethanole (**229** und **231**) sollten durch eine Lithium-Halogen-Austauschreaktion des bromierten Schlüsselbausteins **232** und Quenchen der intermediären Aryllithium-Spezies mit Synthesebaustein **235** oder **237** hergestellt werden. Analog zur Totalsynthese von Bletistrin G (**135**) könnte das 1,2-Diphenylethan-Gerüst von Verbindung **232** über eine zentrale Wittig-Reaktion^{347,348} aufgebaut werden, bei der die Phosphoniumsalze **233** und **234** mit Synthesebaustein **236** umgesetzt werden sollten. Hierbei stellte sich die Frage, wann die Einführung des Brom-Substituenten an der 2-Position des A-Ringes am sinnvollsten ist.

Einerseits war fraglich, ob der Brom-Substituent im Falle einer Einführung vor der Wittig-Reaktion^{347,348} (*via* **234**) der anschließenden Hydrierung zum Dihydrostilben **232** standhält. Andererseits müsste der Brom-Substituent nach der Wittig-Reaktion^{347,348} (*via* **233**) regioselektiv an der 2-Position des A-Ringes eingeführt werden. Das erstgenannte Problem könnte durch eingehende Optimierung metallkatalysierter Hydrierreaktionen oder durch die Verwendung Metall-freier Hydriervarianten (zum Beispiel Reduktion mit Diimin) bewältigt werden. Die zweite Fragestellung könnte durch die Wahl geeigneter, sterisch anspruchsvoller *O*-Schutzgruppen gelöst werden, die eine regioselektive Bromierung der 2-Position begünstigen sollten und sich zudem in Anwesenheit der arylischen Methoxy-Gruppen abspalten lassen müssten (wie zum Beispiel TIPS- oder TBDPS-Schutzgruppen).

Die Wittig-Salze **233** und **234** sollten in der angedachten Syntheseroute über Standardoperationen ausgehend von 3,5-Dihydroxybenzoesäure (**222**) hergestellt werden. Die Totalsynthese der Naturstoffe **115** und **148–150** würde somit ausgehend von den Synthesebausteinen **222** und **235–237** erfolgen, die alle einem nachhaltigen Ursprung entstammen. Für eine *xylochemische* Rekonstruktion der final verwendeten Ausgangsverbindungen sei auf Kapitel 3.2.4, Schema 84 verwiesen. Anschließend sollten die Naturstoffe Isoarundinin I (**115**), Bleochrin F (**148**), Blestanol K (**149**) und Pleionol (**150**) in Kooperation mit der Arbeitsgruppe Efferth (Mainz) hinsichtlich ihrer Eignung als potentiell wirksame Zytostatika in der Krebsforschung untersucht werden.

3 Ergebnisse und Diskussion

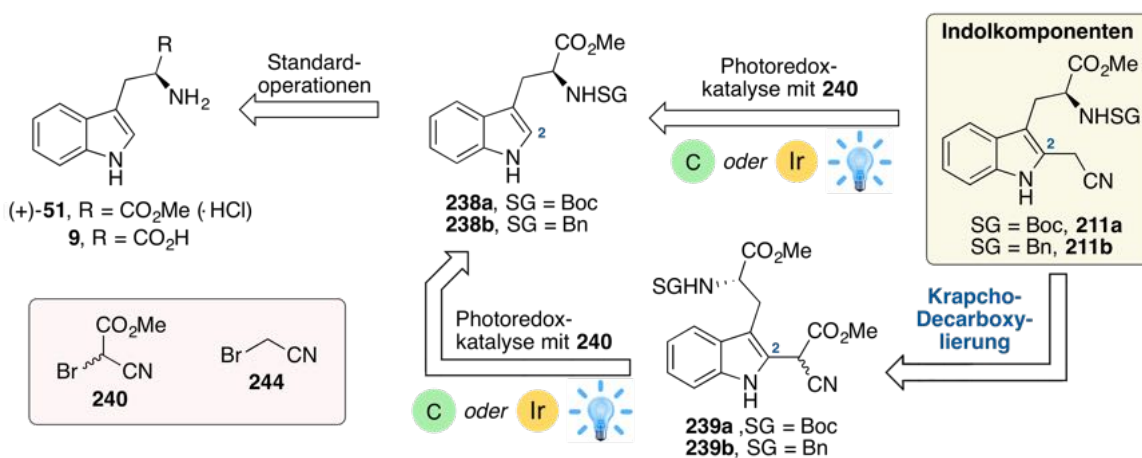
In der vorliegenden Dissertationsarbeit werden die allgemeinen Ergebnisse in zwei Kapiteln gegliedert. Dazu gehören die angestellten Untersuchungen zur Totalsynthese von Strychnin ((-)-**8**, Kapitel 3.1) und die ersten Totalsynthesen der phenolischen Naturstoffe Bletistrin G (**135**), Isoarundinin I (**115**), Bleochrin F (**148**), Blestanol K (**149**) und Pleionol (**150**) aus der Familie der Orchideengewächse (Kapitel 3.2).


3.1 Versuche zur Totalsynthese von Strychnin ((-)-**8**)

In diesem Kapitel werden die Arbeiten zur asymmetrischen Totalsynthese von Strychnin ((-)-**8**) über eine ABCE-ringaufbauende Kaskadenreaktion präsentiert. Die Ergebnisse dieses Kapitels werden zunächst durch die Synthesen der für diese Schlüsselreaktion benötigten Indolkomponente **211** (Kapitel 3.1.1) und Aldehydkomponente **212** (Kapitel 3.1.2) eingeleitet. Im Anschluss werden die Untersuchungen zur zentralen Schlüsselreaktion vorgestellt (Kapitel 3.1.3) und danach die Konstruktion des D-Ringes beschrieben (Kapitel 3.1.4). Zum Schluss wird die Problematik der Debenzylierung und Demethoxycarbonylierung des C-Ringes erörtert, die letztlich dazu führte, dass die Totalsynthese von Strychnin ((-)-**8**) nicht mehr im vorgegebenen Zeitrahmen vervollständigt werden konnte (Kapitel 3.1.5).

3.1.1 Synthese von Indolkomponenten der Struktur **211**

Die Herstellung der 2-cyanomethylierten Indolkomponenten **211a** und **211b** sollte aus kommerziell erhältlichem L-Tryptophanmethylester-Hydrochlorid ((+)-**51**) oder aus der freien Aminosäure L-Tryptophan (**9**) erfolgen (Schema 20). Diese können über literaturbekannte

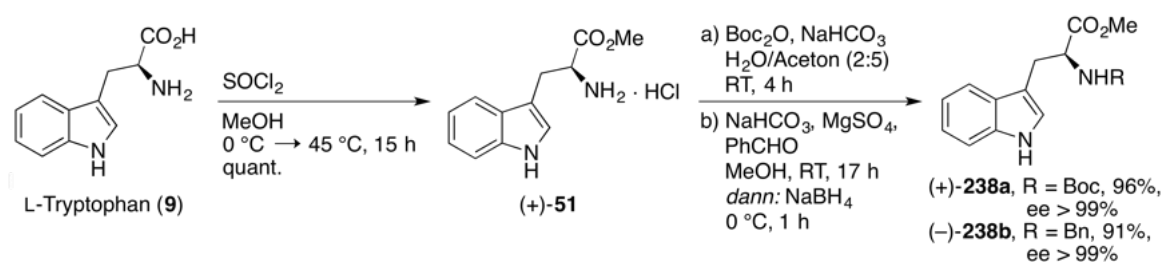


Schema 20: Retrosynthetische Analyse der 2-cyanomethylierten Indolkomponenten **211a** und **211b** ausgehend von Verbindung ((+)-**51**) oder **9** mit: SG, Schutzgruppe (Boc oder Bn); **C**, Organokatalysator; **Ir**, Iridiumkatalysator und , blaue LED.

Standardoperationen^{116,402,403} in die blockierten Vertreter **238a** und **238b** überführt werden, die anschließend über eine Organo- oder Iridium-katalysierte, photochemische 2-Indolyl-Funktionalisierung in die entsprechenden Zielverbindungen **211a** und **211b** umgesetzt werden sollten. Für die letztgenannte Transformation wäre sowohl eine direkte Cyanomethylierung mit Bromacetonitril (**244**), als auch eine Folge aus photoredoxkatalysierter Kupplung mit 2-Brom-2-cyanoessigsäuremethylester (**240**) und anschließender Krapcho-Decarboxylierung⁴⁰⁴ (via **239a** oder **239b**) denkbar.

Gemäß gängiger Vorschriften^{405–407} wurde L-Tryptophan (**9**) mit Thionylchlorid und Methanol in den Ester ((+)-**51**) überführt und dieser im Anschluss einer Schutzgruppenoperation unterzogen (Schema 21). Hierbei wurden die Boc- und Benzyl-Schutzgruppe ausgewählt, da sich diese später sowohl in ihrer Stabilität als auch in ihrem Einfluss auf die Reaktivität des benachbarten Stickstoff-Atoms unterscheiden würden (Carbamat-Stickstoff in **211a** gegenüber sekundärem Amin in **211b**).

Die Einführung der Boc-Schutzgruppe erfolgte auf die gängige Art und Weise unter Einsatz von Di-*tert*-butyldicarbonat.^{402,403} Die Benzyl-Schutzgruppe wurde über eine reduktive Aminierung von Verbindung (+)-**51** mit Benzaldehyd eingeführt, wobei das Produkt (–)-**238b** in sehr guten Ausbeuten von 91% erhalten wurde (Schema 21). Beide Transformationen generierten die Verbindungen (+)-**238a** und (–)-**238b** mit unverändert hohem Enantiomerenüberschuss (ee > 99%). Es sei jedoch erwähnt, dass bei der reduktiven Aminierung von Verbindung (+)-**51** unter Einsatz von Triethylamin ein signifikanter Verlust der Enantiomerenreinheit beobachtet wurde ((–)-**238b**, ee = 72%, siehe Kapitel 7.2, Abb. 19–21). Dies wurde auf eine baseninduzierte Epimerisierung des Stereozentrums zurückgeführt.





Schema 21: Synthese der blockierten Tryptophanverbindungen (+)-**238a** und (–)-**238b**.

Da die photochemische Indol-C-2-Funktionalisierung mit sekundären Alkylradikalen bereits durchgeführt wurde⁴⁰⁸ und der Arbeitskreis Opatz bereits die regioselektive 2-Phosphonoacetylierung von Indolbausteinen beschrieben hat,^{409,410} sollte zunächst geprüft werden, ob sich die zwei synthetisierten Moleküle (+)-**238a** und (–)-**238b** an der 2-Position mit 2-Brom-2-cyanoessigsäuremethylester (**240**) zu den gewünschten Zwischenstufen **239a** und **239b** umsetzen lassen könnten. Für dieses Vorhaben musste 2-Brom-2-cyanoessigsäuremethylester (**240**) zunächst hergestellt werden.

Untersuchungen zur Synthese von 2-Brom-2-cyanoessigsäuremethylester (**240**)

Das Substrat **240** ist kommerziell nicht erhältlich und sollte entsprechend der wenigen verfügbaren Literaturquellen ausgehend von Cyanoessigsäuremethylester (**241**) unter Einsatz verschiedener Bromierungsreagenzien hergestellt werden.^{411–413} Aus Tabelle 4 kann entnommen werden, dass die Selektivität dieser Transformationen zu Gunsten der Monobromie-

Tabelle 4: Auswahl einiger Versuche zur Optimierung der Monobromierung von Essigsäureester **241** mit: , gelbes LED-Flutlicht ($P = 51$ W, $\lambda_{em} \approx 593$ nm); , blaues LED-Flutlicht ($P = 100$ W, $\lambda_{em} \approx 463$ nm) und μ W, Mikrowellenstrahlung. Experimente wurden in Zusammenarbeit mit Herrn [redacted] durchgeführt.*



Eintrag	Bromierungsreagenz	Lichtquelle	Lösungsmittel	t / h	Verhältnis 241/240/242 [†]
1	Br ₂	–	CCl ₄	1	32/61/7
2	Br ₂	gelbe LED	CCl ₄	1	34/61/5
3	Br ₂	blaue LED	CCl ₄	1	11/65/24
4	Br ₂	gelbe LED	DCM	1	41/56/3
5	Br ₂	gelbe LED	^c Hex	1	37/49/13
6	Br ₂	gelbe LED	ACN	1	‡
7	Br ₂	gelbe LED	CHCl ₃	1	‡
8 [§]	NBS	–	DCM	0.5	kein Umsatz
9	NBS	gelbe LED	DCM	24	kein Umsatz
10	NBS	gelbe LED	CCl ₄	5	kein Umsatz
11	NBS	gelbe LED	CCl ₄	16	kein Umsatz
12 [§]	NBS	μ W	DCM	0.5	‡
13 [¶]	NBS	–	CCl ₄	5	‡
14	NBS	Rayonet-UV/B	Et ₂ O	24	‡
15	PBC	–	DCM	1	66/33/1

Allgemeine Arbeitsvorschrift: Unter Argonatmosphäre wurde **241** (132 μ L, 1.50 mmol, 1.00 Äquiv.) im entsprechenden Lösungsmittel (3 mL) vorgelegt. Die Lösung wurde mit der festgelegten Quelle bestrahlt und das Bromierungsreagenz (1.65 mmol, 1.10 Äquiv.) zugegeben. Nach der angegebenen Reaktionszeit wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand zur NMR-Analyse in CDCl₃ gelöst. * Ansätze mit mehr als 1.1 Äquivalenten an Bromierungsreagenz gingen mit einer vergleichsweise erhöhten Entstehung der doppelt bromierten Spezies **242** einher und sind daher nicht aufgeführt. † Bestimmt über ¹H-NMR-Spektroskopie der Reaktionslösungen (siehe Abbildung 9). ‡ Komplexe Produktmischung. § Additiv: *p*-TsOH. ¶ Reaktion unter Rückfluss durchgeführt, Additiv: NH₄OH.

ung gegenüber der zweifachen Bromierung von Verbindung **241** größtenteils nicht gegeben war. Bei Verwendung von Brom in Tetrachlormethan konnte zwar ein großer Anteil der gewünschten Verbindung **240** detektiert werden, jedoch wurde bei nicht vollständigem Umsatz auch stets die gleichzeitige Entstehung der doppelt bromierten Spezies **242** beobachtet (Eintrag 1). Die Bestrahlung mit einem gelben LED-Flutlicht ($P = 51 \text{ W}$, $\lambda_{\text{em}} \approx 593 \text{ nm}$) hatte keinen nennenswerten Einfluss auf den Verlauf der Reaktion (Eintrag 2). Bei Bestrahlung mit einem blauen LED-Flutlicht ($P = 100 \text{ W}$, $\lambda_{\text{em}} \approx 463 \text{ nm}$) konnte der Umsatz zwar deutlich erhöht werden, es wurde jedoch ein verhältnismäßig größerer Anteil der zweifach bromierten Spezies **242** erhalten (Eintrag 3). Aus diesem Grund wurden mit der gelben Lichtquelle einige Lösungsmittel erprobt, unter deren Verwendung jedoch eine nicht zweckmäßige Produktverteilung, oder aber komplexe Produktmischungen erhalten wurden (Einträge 4–7).

Bei Verwendung von *N*-Bromsuccinimid in Dichlormethan oder Tetrachlormethan erfolgte sowohl nach 30 Minuten, als auch nach 5–24 Stunden und unter Bestrahlung kein Umsatz der Ausgangsverbindung **241** (Einträge 8–11). Unter Mikrowellen-, UV/B-Bestrahlung oder beim Erhitzen unter Rückfluss wurden hingegen erneut komplexe Produktmischungen erhalten (Einträge 12–14). Mit Pyridiniumbromochromat (PBC) konnte nach einer Vorschrift von Sarrafi⁴¹⁴ unter geringem Umsatz eine sehr hohe Selektivität bezüglich der Monobromierung zum gewünschten Produkt **240** erreicht werden (Eintrag 15 und Abbildung 9). Da sich die destillative und chromatographische Trennung der monobromierten Spezies **240** von der Ausgangsverbindung **241** und von der doppelt bromierten Spezies **242** aber als äußerst schwierig erwies, konnte das gewünschte Produkt **240** selbst aus diesem vielversprechenden Ansatz nicht isoliert werden. Die photochemische Indol-Funktionalisierung nach Schema 20 (**238** → **239**) mit einem Gemisch der Verbindungen **240–242** zu untersuchen, wur-

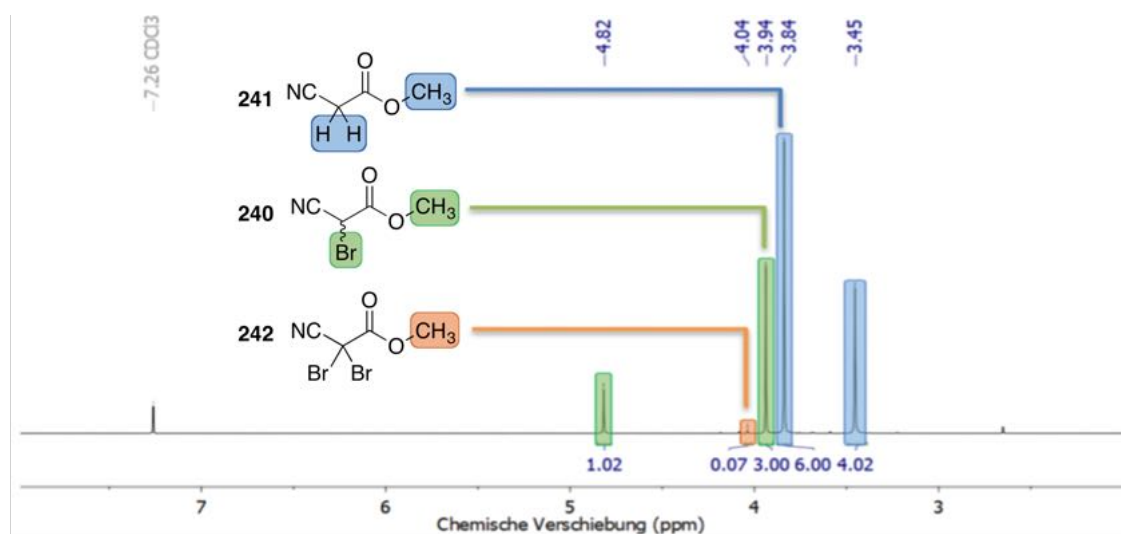
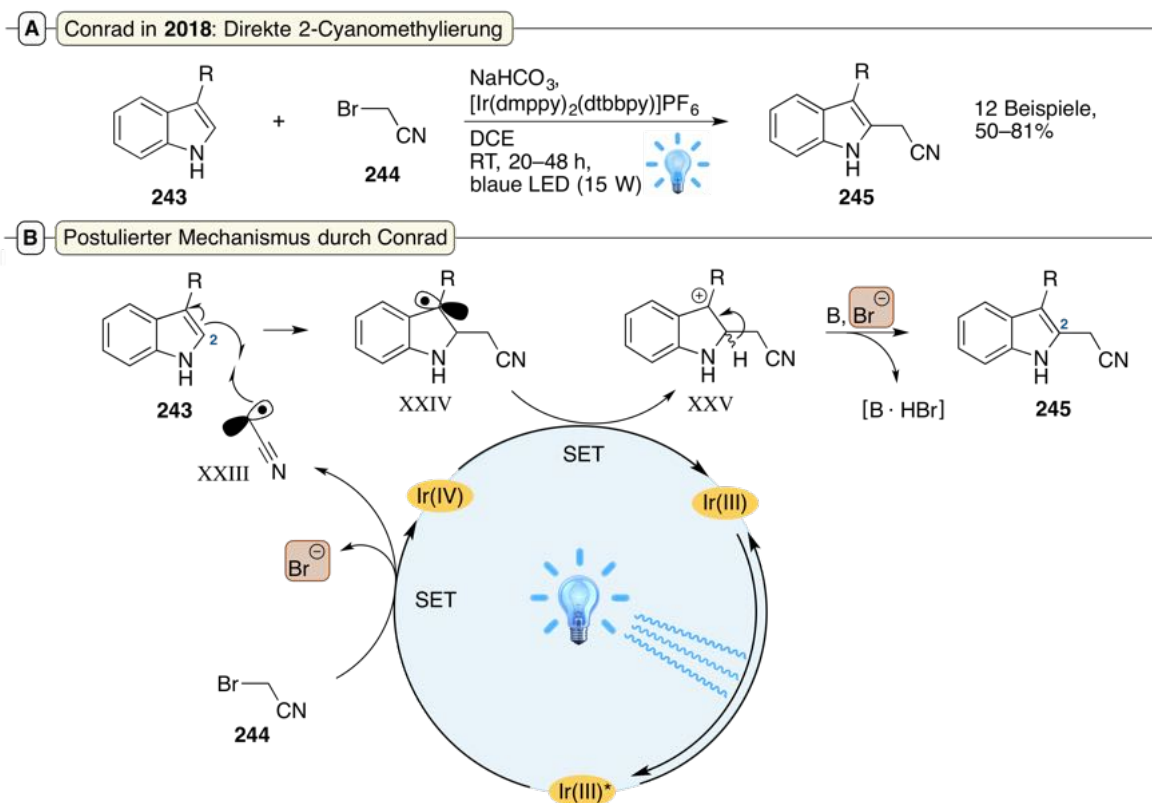



Abbildung 9: Beispielhafte Analyse eines ¹H-NMR-Spektrums (300 MHz) zur Feststellung der Produktverteilung anhand der Reaktion von Verbindung **241** mit PBC (Tabelle 4, Eintrag 15). Die Zuordnung der Signale erfolgte mit Hilfe des zugehörigen HSQC- und HMBC-Spektrums.

de aufgrund der unkalkulierbaren Entstehung unerwünschter Nebenprodukte letztlich als nicht zielführend angesehen. Aus diesem Grund wurde mit einer Untersuchung der alternativen Syntheseroute begonnen, welche die direkte 2-Cyanomethylierung der Indolbausteine (+)-**238a** und (-)-**238b** vorsah (siehe Schema 20, **238** → **211**).

Die direkte Cyanomethylierung von Indolen an der 2-Position wurde erstmals im Jahr 2016 von der chinesischen Forschungsgruppe um Liu beschrieben.⁴¹⁶ Hierbei wird unter Verwendung von Kupfersalzen und Dicumylperoxid bei hohen Temperaturen eine radikalische, dehydrierende Kreuzkupplung von Heterozyklen mit Acetonitril erreicht. Die Reaktion zeichnet sich durch ein breites Substratspektrum und moderate bis gute Ausbeuten aus (30–70%), erfordert jedoch die vorherige Blockierung des Indol-Stickstoffatoms.⁴¹⁶ Zwei Jahre später (Juni 2018) und nur kurze Zeit vor dem Beginn der eigenen Promotionsarbeit im Arbeitskreis Opatz (Oktober 2018), demonstrierten Conrad et al. die photoredoxkatalysierte 2-Cyanomethylierung von Indolen unter Einsatz von Bromacetonitril (**244**, Schema 22A).⁴¹⁵ Durch vergleichsweise milde Reaktionsbedingungen, gute bis sehr gute Ausbeuten und der Möglichkeit, ungeschützte Indolverbindungen einzusetzen, wurde diese Reaktion als Vorbildreaktion für die nachfolgenden Untersuchungen ausgewählt.



Schema 22: A) Photoredoxkatalysierte 2-Cyanomethylierung von Indolen der Struktur **243** unter Einsatz von Bromacetonitril (**244**) nach Conrad et al. B) Vorgeschlagerener Reaktionsmechanismus über oxidatives Quenchen des Photokatalysators ($\text{Ir(III)}^* \rightarrow \text{Ir(IV)}$) mit: SET, Einelektro- nenttransfer (*single electron transfer*); B, Base; Ir, Iridiumspezies und , blaue LED.⁴¹⁵

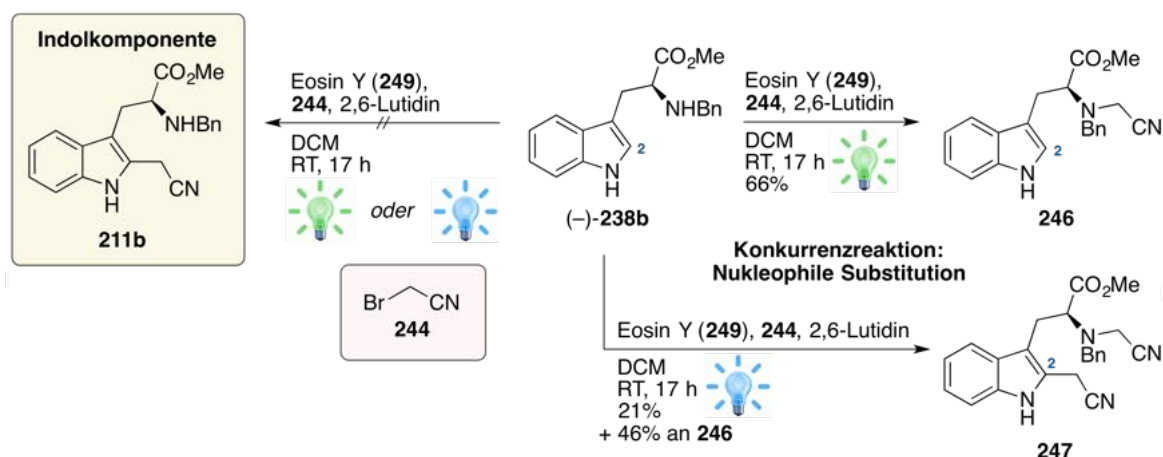
Der postulierte Reaktionsmechanismus ist in Schema 22B dargestellt. Durch die Bestrahlung mit blauem Licht kommt es zunächst zur Absorption eines Photons durch den eingesetzten Iridium(III)-Katalysator. Der angeregte Katalysator (Ir(III)*) kann dann ein Elektron auf Bromacetonitril (**244**) übertragen (SET, Einelektronentransfer, *Single Electron Transfer*), wodurch reduktiv das hochreaktive, primäre Acetonitrilradikal XXIII entsteht. Hierbei wird Bromid freigesetzt und der Photokatalysator geht in seine oxidierte Form (Ir(IV)) über. Die zentrale C–C-Bindungsknüpfung erfolgt anschließend durch einen elektrophilen Angriff des elektronenarmen Radikals XXIII auf die elektronenreiche 2-Position der Indolkomponente **243**. Durch einen SET-Prozess des so entstehenden 3-Indolyl-Radikals XXIV auf die oxidierte Iridium(IV)-Spezies wird das entsprechende Benzylkation XXV gebildet und gleichzeitig die Regeneration des Iridium(III)-Katalysators. Der Katalysezyklus kann von hier aus erneut durchlaufen werden, während die cyanomethylierte Zielverbindung **245** durch Deprotonierung und Rearomatisierung des Benzylkations XXV entsteht. Es wird angenommen, dass die eingesetzte Base sowohl die Rearomatisierung von XXV begünstigt als auch den intermediär freigesetzten Bromwasserstoff neutralisiert.



Da die Forschungsgruppe um Opatz bereits im Jahr 2018 die photoredoxkatalysierte 2-Phosphonoacetylierung von Indolen mit dem kostengünstigen Organokatalysator Eosin Y (**249**, Abbildung 10) demonstrierte⁴¹⁰ und dieser ein ausreichendes Reduktionspotential ($E_{1/2}(\mathbf{249}^{\bullet+}/\mathbf{249}^*) = -1.15 \text{ V, MeOH, SCE}$)¹⁵⁹ für die Reduktion von Bromacetonitril ($E_{1/2}(\mathbf{244}/\mathbf{244}^{\bullet-}) = -0.79 \text{ V, DMF, SCE}$)⁴¹⁷ aufweist, sollte diese Vorgehensweise bei der direkten Cyanomethylierung der Indolbausteine (+)-**238a** und (-)-**238b** mit Bromacetonitril (**244**) erprobt werden.

Cyanomethylierung der Benzyl-geschützten Verbindung (-)-**238b**

Die zwei ersten Reaktionen, die diesbezüglich durchgeführt wurden, sind in Schema 23 dargestellt und zeigten schon zu Beginn, dass die hohe Nukleophilie des Stickstoffatoms von Verbindung (-)-**238b** (+I-Effekt der Benzyl-Schutzgruppe)^{418,419} eine konkurrierende Substitutionsreaktion mit dem primären Alkylbromid **244** zur Folge hat.

Bei der Bestrahlung von Verbindung (-)-**238b** mit grünem Licht konnte nach 17 Stunden kein Umsatz zum gewünschten Produkt **211b** festgestellt werden. Stattdessen wurde das tertiäre Amin **246** (Substitutionsprodukt) in einer Ausbeute von 66% isoliert. Die Verwendung von blauem Licht unter ansonsten identischen Bedingungen lieferte das gleiche Produkt **246** in einer Ausbeute von 46%, wobei die gewünschte Indolkomponente **211b** ebenfalls nicht detektiert wurde. Bei dieser Reaktion konnte jedoch die zusätzlich an der 2-Position cyanomethylierte Verbindung **247** in einer Ausbeute von 21% isoliert werden, sodass einer chemoselektiven 2-Funktionalisierung von Verbindung (-)-**238** mit blauem Licht an die-




Schema 23: Erste Untersuchungen zur direkten Cyanomethylierung von Verbindung (-)-**238b** mit: , grüner LED-Streifen ($P_{\text{ges}} = 13.2 \text{ W}$) und , blaues Breitband-LED-Spotlicht ($P = 34 \text{ W}$, $\lambda_{\text{em}} \approx 380\text{--}500 \text{ nm}$).

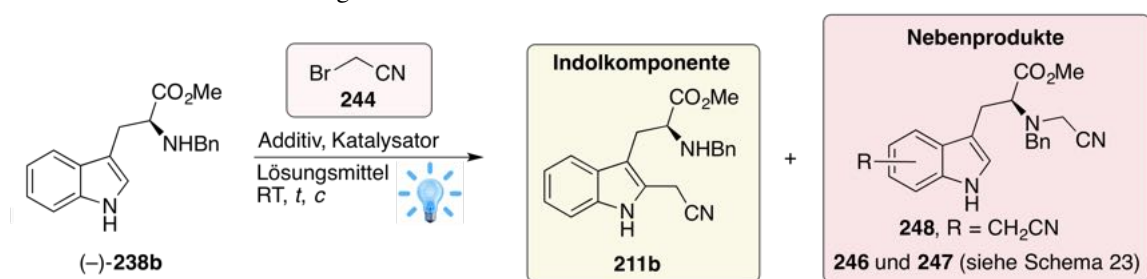
ser Stelle eine gewisse Erfolgsaussicht eingeräumt wurde. Das komplette Ausbleiben von 2-cyanomethylierten Produkten unter Bestrahlung mit grünem Licht könnte sich, neben der vermutlich schneller ablaufenden Substitutionsreaktion mit Bromacetonitril (**244**), auch auf die photophysikalischen Eigenschaften des Katalysators Eosin Y (**249**) zurückführen lassen, dessen Absorptionsspektrum eine Hauptabsorptionsbande bei 513–539 nm (grüner Bereich) aufweist.^{420,421} Eine Schulter bei etwa 490 nm (blauer Bereich) wurde dem Auftreten eines EosinY-Dimers zugeschrieben,⁴²² welches bei der vorliegenden Reaktion die aktive Spezies sein könnte und damit durch grünes Licht nicht mehr anregbar wäre. Im Umkehrschluss könnte dieser Effekt die Entstehung von Verbindung **247** unter Verwendung von blauem Licht erklären.

Tiefergehende, physikalische Hintergründe der Photoredoxchemie von Eosin Y (**249**), aber auch im Allgemeinen, sind an dieser Stelle nicht aufgeführt, da dies über den Rahmen der vorliegenden Dissertationsarbeit hinausgehen würde. Hierzu sei auf einige ausführliche Übersichtsartikel verwiesen.^{158–163}

Aus den oben genannten Gründen wurde für die folgenden Untersuchungen lediglich blaues Licht verwendet und versucht, die Bildung der für den Schlüsselschritt benötigten Indolkomponente **211b** durch Veränderung der Reaktionsparameter zu begünstigen (Tabelle 5). Eine Möglichkeit die Nukleophilie des Stickstoffatoms von (-)-**238b** abzuschwächen bestand darin, das sekundäre Amin zu protonieren. Aus diesem Grund wurde der Reaktionslösung anstatt der Base, Essigsäure zugesetzt und dabei das erste Mal die Entstehung der Zielverbindung **211b** beobachtet (Eintrag 2). Zwar konnte die Entstehung der unerwünschten Substitutionsprodukte **246** und **247** in beiden Fällen effektiv beschränkt werden, aufgrund von mangelhaftem Umsatz wurde diese Reaktionsführung für eine weitere Optimierung aber als nicht zielführend angesehen. Wurde die Reaktion in Abwesenheit eines Additivs durchge-

3 Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 5: Ausgewählte Optimierungsansätze der photoredoxkatalysierten 2-Cyanomethylierung von Verbindung (–)-**238b** im Halbmikromaßstab mit: , blaues Breitband-LED-Spotlicht ($P = 34 \text{ W}$, $\lambda_{\text{em}} \approx 380\text{--}500 \text{ nm}$). Umsätze und Produktverhältnisse wurden näherungsweise mit Hilfe von HPLC-MS-Untersuchungen ermittelt. Dazu wurden die Peakflächen der Verbindungen **211b** sowie **246–248** im jeweiligen UV-Chromatogramm ($\lambda = 254 \text{ nm}$) integriert, in ein Verhältnis gesetzt und auf 100 normiert.*



Eintrag	Photo-katalysator	Lösungs-mittel	c / $\mu\text{mol/L}$	Additiv	t / h	Verhältnis 211b/246/247/248
1 [†]	249 , 2.5 mol%	DCM	70	–	68	73/27/0/0
2 [†]	249 , 2.5 mol%	DCM	70	AcOH	68	78/22/0/0
3 [†]	249 , 2.5 mol%	DCM	350	NaHCO ₃	24	68/31/1/0 [‡]
4	249 , 10 mol%	DMF	85	–	3	43/5/40/12
5	249 , 2.5 mol%	DMF	85	254	72	73/2/20/5
6	251 , 2.5 mol%	DCM	170	–	20	89/4/7/0
7	251 , 4.0 mol%	DCM	170	–	3	48/2/38/13
8	251 , 2.0 mol%	DMF	170	–	24	72/4/15/9
9	251 , 2.0 mol%	DCM	85	254	24	66/5/20/10
10	251 , 2.0 mol%	DMF	85	254	96	98/2/0/0

Allgemeine Arbeitsvorschrift: Unter Argonatmosphäre wurde (–)-**238b** (52.4 mg, 0.17 mmol, 1.00 Äquiv.), der angegebene Katalysator (2.5–10 mol%) und das Additiv (0.34 mmol, 2.00 Äquiv.) im entsprechenden Lösungsmittel ($c = 70\text{--}350 \mu\text{mol/L}$) vorgelegt. Bromoacetonitril (**244**, 23.7 μL , 0.34 mmol, 2.00 Äquiv.) wurde zugegeben und die Reaktionslösung bei Raumtemperatur für die angegebene Zeit bestrahlt. Es wurde mit einer NaHCO₃-Lösung (ges. aq.) gequench und die Reaktionslösung mit EtOAc extrahiert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels HPLC-MS analysiert. *Der Umsatz von Verbindung (–)-**238b** lag in allen Fällen (Ausnahme Eintrag 3) zwischen 23 und 54%. [†]Doppelte Ansatzgröße. [‡]Umsatz von (–)-**238b**: 70%.

führt, konnten ähnliche Ergebnisse erhalten werden (Eintrag 1), wobei die alleinige Abwesenheit der Base schon auszureichen schien um effektiv die Bildung unerwünschter Substitutionsprodukte zu verhindern. Aufgrund der vermutlich ineffizient ablaufenden Rearomatisierung sowie der Anreicherung von Bromwasserstoff in der Reaktionsmischung (siehe Schema 22B) konnte in beiden Fällen (Einträge 1 und 2) jedoch nur ein mangelhafter Umsatz erreicht werden.

Mit der in Dichlormethan unlöslichen Base Natriumhydrogencarbonat und einer deutlich konzentrierteren Reaktionslösung wurde entsprechend ein guter Umsatz der Ausgangsverbindung (-)-**238b** von 70% nach vergleichsweise kurzer Reaktionszeit beobachtet (Eintrag 3). In diesem Fall dominierte jedoch wieder die Entstehung des unerwünschten Nebenproduktes **246**, zudem konnten bei dieser Reaktion auch erstmals Nebenprodukte des Strukturtyps **248** detektiert werden. Die Verwendung von Eosin Y (**249**) in *N,N*-Dimethylformamid schien die Entstehung der Nebenprodukte **246–248** schon nach kürzester Zeit zu begünstigen (Eintrag 4). Weitere Versuche, unter anderem mit variablen Äquivalenten der eingesetzten Komponenten sowie Arbeiten bei unterschiedlichen Konzentrationen (hier nicht gezeigt), brachten keine nennenswerten Verbesserungen, sodass als nächstes eine Synthesestrategie nach Stephenson et al. erprobt wurde.⁴⁰⁸

Hierbei wird das geringe Oxidationspotential des tertiären Redoxmediators 4-Methoxy-*N,N*-diphenylanilin **254** ($E_{1/2}(\mathbf{254}/\mathbf{254}^{\bullet+}) = +0.74 \text{ V, SCE}$)⁴²³ ausgenutzt und so ein reduktiver Katalysezyklus ermöglicht, der bereits in der direkten 2-Funktionalisierung verschiedener Heteroaromaten mit Brommalonsäurediethylester beschrieben wurde.⁴⁰⁸ Unter Verwendung des reduktiven Quenchers **254** und Eosin Y (**249**), welches mit einem Oxidationspotential von $E_{1/2}(\mathbf{249}^{\bullet-}/\mathbf{249}^*) = +0.83 \text{ V (MeOH, SCE)}$ ¹⁵⁹ sowie einem Reduktionspotential von $E_{1/2}(\mathbf{249}/\mathbf{249}^{\bullet-}) = -1.08 \text{ V (MeOH, SCE)}$ ¹⁵⁹ für diese Methodik noch geeignet sein könnte, wurde die Entstehung der gewünschten Zielverbindung **211b** verhältnismäßig gesteigert (Eintrag 5). Da die Verwendung von Eosin Y (**249**) jedoch auch in diesem Fall nur einen

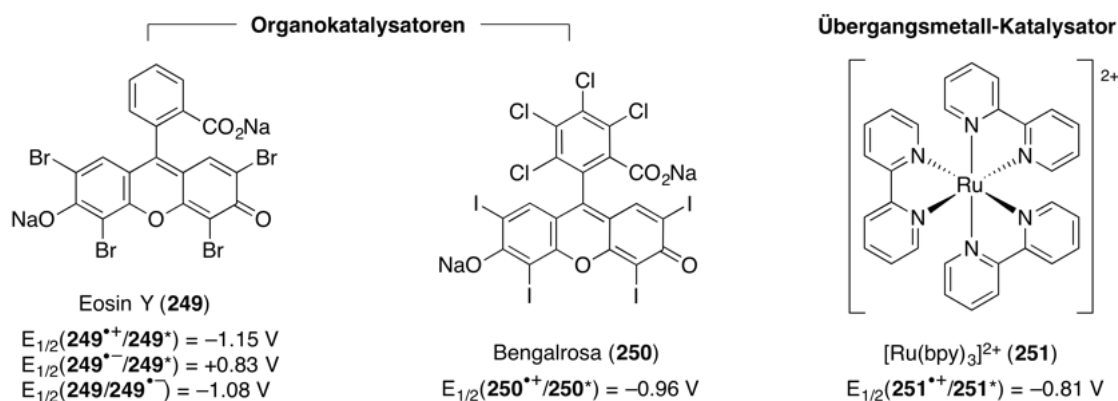
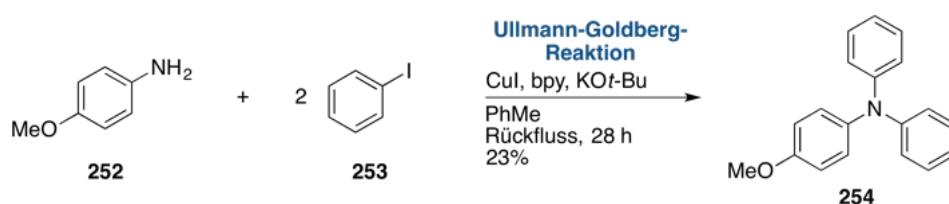


Abbildung 10: Strukturen der verwendeten Photokatalysatoren Eosin Y (**249**), Bengalrosa (**250**) und [Ru(bpy)₃]²⁺ (**251**) mit den relevanten Reduktionspotentialen.^{159, 160}

mäßigen Umsatz von 54% der Eduktkomponente (–)-**238b** mit sich brachte und weiterhin die Entstehung der Nebenprodukte **246–248** beobachtet wurde, sollte die Verwendung von Übergangsmetallkomplexen untersucht werden, da diese aufgrund ihrer elektronischen Eigenschaften meistens effizientere photochemische Elektronentransferprozesse ermöglichen. Die Wahl fiel hierbei auf Tris-(2,2'-bipyridyl)-ruthenium(II)-chlorid (**251**, Abbildung 10), dessen Reduktionspotentials ($E_{1/2}(\mathbf{251}^{\bullet+}/\mathbf{251}^*) = -0.81 \text{ V}$, ACN, SCE)¹⁶⁰ gerade noch für die Reduktion von Bromacetonitril ($E_{1/2}(\mathbf{244}/\mathbf{244}^{\bullet-}) = -0.79 \text{ V}$, DMF, SCE)⁴¹⁷ geeignet wäre. Dieser erwies sich ohne Zugabe eines Additivs aber ebenfalls als nicht vorteilhaft, da kaum Umsatz zur gewünschten Zielverbindung **211b** beobachtet werden konnte oder die Entstehung der Nebenprodukte **246–248** gefördert wurde (Tabelle 5, Einträge 6–9). Unter den Bedingungen von Stephenson et al. (Reaktion in *N,N*-Dimethylformamid und Zusatz von **254**)⁴⁰⁸ konnte zwar die selektive Entstehung der gewünschten Zielverbindung **211b** beobachtet werden (Tabelle 5, Eintrag 10), ein zufriedenstellender Umsatz der Eduktkomponente (–)-**238b** wurde jedoch auch hier nicht erreicht.

Der für die oben beschriebenen Experimente benötigte reduktive Quencher **254** konnte durch eine Ullmann-Goldberg-Reaktion^{424,425} von *p*-Anisidin (**252**) mit Iodbenzol (**253**) synthetisiert werden und wurde in einer geringen Ausbeute von 23% erhalten (Schema 24).



Schema 24: Synthese des reduktiven Quenchers (4-Methoxyphenyl)-diphenylamin (**254**).

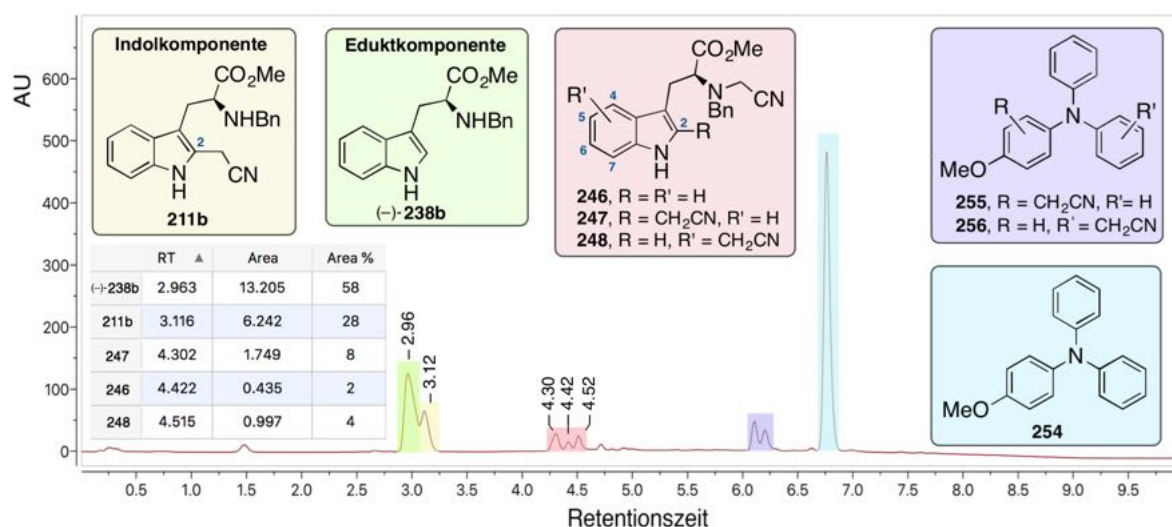


Abbildung 11: Analyse eines Chromatogramms ($\lambda = 254 \text{ nm}$) der aufgearbeiteten Reaktionslösung von Tabelle 5, Eintrag 9. Die Peakflächen ergeben einen Umsatz an (–)-**238b** von ca. 42%.

An dieser Stelle muss erwähnt werden, dass die Reaktionsverläufe (Tabelle 5, Einträge 1–10) auf diese Weise rein qualitativ und nur näherungsweise analysiert wurden. Eine quantitative Aussage konnte aufgrund nicht bekannter molarer Extinktionskoeffizienten der Verbindungen **211b**, (-)-**238b** und **246–248** nicht getroffen werden. Eine qualitative Analyse war zu diesem Zeitpunkt jedoch ausreichend, um eine allgemeine Beurteilung der geplanten Transformation hinsichtlich ihrer Zweckhaftigkeit vornehmen zu können.

Die erhaltenen Ergebnisse zeigen, dass eine direkte, chemoselektive 2-Cyanomethylierung der benzylierten Ausgangsverbindung (-)-**238b** mit Bromacetonitril **244** und unter den Bedingungen aus Tabelle 5 im Rahmen dieser Arbeit nicht realisiert werden konnte. Die Hauptursache für den schlechten Verlauf dieser Transformation wurde in der hohen Reaktivität von Bromacetonitril (**244**) und des primären Acetonitril-Radikals XXII vermutet und konnte durch massenspektrometrische Untersuchungen bekräftigt werden (Abbildung 11):

1. Bromacetonitril (**244**) reagierte mit der Ausgangsverbindung (-)-**238b** in der bereits erwähnten Substitutionsreaktion zum Nebenprodukt **246**.
2. Das primäre Acetonitril-Radikal XXII reagierte neben der 2-Position auch mit dem Benzolkern (Positionen 4–7) der Eduktkomponente (-)-**238b**, wodurch (in Kombination mit Punkt 1) das Nebenprodukt **247** und weitere Nebenprodukte der Struktur **248** entstanden. Darüber hinaus wurde die einfache Cyanomethylierung des reduktiven Quenchers **254** zu den tertiären Aminen der Struktur **255** und **256** beobachtet.
3. Die detektierten Nebenprodukte **246–248**, **255** sowie **256** und die schon durch Conrad beschriebene Cyanomethylierung von *fac*-Ir(ppy)₃⁴¹⁵ legten nahe, dass das primäre Acetonitril-Radikal XXII in gleicher Weise mit Eosin Y (**249**) und [Ru(bpy)₃]Cl₂ (**251**) reagierte und so zum Verlust der Katalysatorfunktion beigetragen haben könnte. Entsprechend der Literatur zur Cyanomethylierung von Phenolen bei Raumtemperatur,^{426–428} könnte Eosin Y (**249**) außerdem über seine nukleophile Phenolat-Gruppe mit Bromacetonitril (**244**) zersetzt worden sein.

Zusammenfassend ließ sich somit schlussfolgern, dass Bromacetonitril (**244**) bei der angestrebten Reaktion durch zahlreiche Prozesse verbraucht wurde und gleichzeitig vermutlich die Zersetzung der eingesetzten Photokatalysatoren beschleunigte. Für die nachfolgenden Untersuchungen sollten daher die folgenden Punkte umgesetzt werden:

1. Einsatz einer Base: Dadurch sollte der Umsatz beschleunigt und somit die Reaktionszeit verkürzt werden (Tabelle 5, Eintrag 3). Die gewünschte 2-Cyanomethylierung könnte so vollständig erfolgen, bevor der eingesetzte Photokatalysator einen kritischen Zersetzungsgrad erreicht.
2. Verwendung der Boc-geschützten Verbindung (+)-**238a**: Hierbei sollte die Nucleophilie des Stickstoffatoms durch Ausbildung einer Carbamat-Bindung abgesenkt werden, um mögliche Substitutionsreaktionen zu verhindern.

Cyanomethylierung der Boc-geschützten Verbindung (+)-238a

Die initialen Optimierungsstudien zur photochemischen 2-Cyanomethylierung von Verbindung (+)-238a sind in Tabelle 6 dargestellt und zeigen deutlich, dass unter Verwendung der Boc-Schutzgruppe die Entstehung von unerwünschten Nebenprodukten effizient verhindert werden konnte. In Analogie zum vorherigen Vorgehen wurde daher zunächst der Einsatz von Organokatalysatoren erprobt.

Unter Bestrahlung mit blauem Licht konnte in einer ersten Reaktion die selektive Entstehung der cyanomethylierten Zielverbindung **211a** beobachtet werden (Tabelle 6, Eintrag 1), wengleich der Umsatz nur bei 26% lag. Eine weitere Überlegung war, den Organokatalysator Bengalrosa (**250**) zu verwenden, da dieser hochsubstituierte und somit abgeschirmte aromatische Kerne besitzt (vgl. Eosin Y (**249**) und Bengalrosa (**250**), Abbildung 10). Es wurde dabei vermutet, dass ein elektrophiler Angriff des intermediären Acetonitril-Radikals XXIII demnach langsamer stattfinden könnte, wobei ein etwaiger Zersetzungsprozess über einen nukleophilen Angriff der Phenolat-Gruppe auf Bromacetonitril (**244**) weiterhin nicht ausgeschlossen wurde.^{426–428} Elektronisch gesehen ist das Reduktionspotential von Bengalrosa (**250**) hoch genug ($E_{1/2}(\mathbf{250}^{\bullet+}/\mathbf{250}^*) = -0.96$ V, MeOH, Ag/AgCl),¹⁵⁹ um die Reduktion von Bromacetonitril ($E_{1/2}(\mathbf{244}/\mathbf{244}^{\bullet-}) = -0.79$ V, DMF, SCE)⁴¹⁷ zu gewährleisten. Unter den gleichen Bedingungen oder bei Benutzung von Dimethylsulfoxid als Lösungsmittel konnten mit Bengalrosa (**250**) als Photokatalysator jedoch nur Spuren der gewünschten Zielverbindung **211a** detektiert werden (Einträge 2 und 3). Im weiteren Verlauf wurde daher mit Eosin Y (**249**) weitergearbeitet.


Die Erhöhung der Katalysatorbeladung auf 5.0 mol% resultierte in einem vergleichbar geringen Umsatz an **211a** (Eintrag 4), wobei die charakteristische Färbung der Reaktionslösung nach 24 Stunden Reaktionszeit verschwunden war. Durch die Boc-Schutzgruppe und der damit verbundenen Abschwächung der *N*-Nukleophilie wurde im Anschluss eine Erhöhung der zugesetzten Äquivalente an Bromacetonitril (**244**) und der Base untersucht, da nun keine nukleophilen Konkurrenzreaktionen mehr zu erwarten waren. Dies brachte im Falle einer gleichzeitigen Erhöhung eine leichte Steigerung des Umsatzes auf 33% mit sich (Eintrag 5).

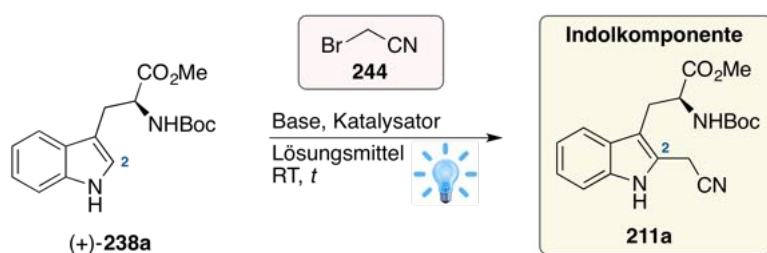
Die Lösungsmittel Dimethylsulfoxid und Acetonitril erwiesen sich in Kombination mit Eosin Y (**249**) als inkompatibel, da nur Spuren der Zielverbindung **211a** beobachtet werden konnten. Auch konzentriertere Reaktionslösungen hatten auf dieses Ergebnis keinen Einfluss (Einträge 7–9). Weitere Optimierungsstudien unter Einsatz von Eosin Y (**249**, hier nicht gezeigt) führten zu schlechteren oder ähnlichen Ergebnissen, sodass ein Umsatz von 33% (Tabelle 6, Eintrag 6) der höchste war, der in diesem Zusammenhang erreicht werden konnte.

Die Ergebnisse zeigten zu diesem Zeitpunkt, dass eine chemoselektive 2-Funktionalisierung der Ausgangsverbindung (+)-238a zwar theoretisch möglich war, die eingesetzten Organo-

3.1 Versuche zur Totalsynthese von Strychnin ((-)-**8**)

katalysatoren erwiesen sich aufgrund ihrer photophysikalischen Eigenschaften für die angestrebte Transformation im Nachhinein jedoch als ungeeignet. Es wurde angenommen, dass die für Organokatalysatoren typischen kurzen Lebenszeiten angeregter Zustände ($\tau < 45$ ns) dazu führen, dass bei dieser Reaktion kein genügend schneller, photochemischer Elektro-

Tabelle 6: Ausgewählte Optimierungsstudien zur photoredoxkatalysierten 2-Cyanomethylierung von Verbindung (+)-**238a** im Halbmikromaßstab mit: , blaues Breitband-LED-Spotlicht ($P = 34$ W, $\lambda_{em} \approx 380\text{--}500$ nm). Umsätze wurden näherungsweise mit Hilfe von HPLC-MS-Analysen ermittelt. Dazu wurden die Peakflächen der Verbindungen (+)-**238a** und **211a** im jeweiligen UV-Chromatogramm ($\lambda = 254$ nm) integriert und in ein Verhältnis gesetzt.



Eintrag	Katalysator	Lösungsmittel	c / mol/L	Base	t / h	Umsatz / %
1	249 , 2.5 mol%	DCM	~0.06	2,6-Lutidin	96	26
2	250 , 2.5 mol%	DCM	~0.06	2,6-Lutidin	24	Spuren
3	250 , 2.5 mol%	DMSO	~0.06	2,6-Lutidin	24	Spuren
4	249 , 5.0 mol%	DCM	~0.06	2,6-Lutidin	24	20
5*	249 , 5.0 mol%	DCE	~0.06	2,6-Lutidin	24	23
6*	249 , 5.0 mol%	DCM	~0.06	2,6-Lutidin [†]	48	33
7 [‡]	249 , 5.0 mol%	DMSO	0.17	NaHCO ₃	24	Spuren
8	249 , 2.5 mol%	ACN	2.00	NaHCO ₃	18	Spuren
9 [§]	249 , 2.5 mol%	DMSO	2.00	NaHCO ₃	18	Spuren

Allgemeine Arbeitsvorschrift: Unter Argonatmosphäre wurde (+)-**238a** (54.1 mg, 0.17 mmol, 1.00 Äquiv.), der angegebene Katalysator (2.5–5.0 mol%) sowie die spezifizierte Base (0.34 mmol, 2.00 Äquiv.) im entsprechenden Lösungsmittel ($c = 0.06\text{--}2.00$ mol/L) vorgelegt. Bromoacetonitril (**244**, 40.8 mg, 0.34 mmol, 2.00 Äquiv.) wurde zugegeben und die Reaktionslösung bei Raumtemperatur für die angegebene Zeit bestrahlt. Es wurde mit einer NaHCO₃-Lösung (ges. aq.) gequenchet und die Reaktionslösung mit EtOAc extrahiert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels HPLC-MS analysiert. ***244**: 4.00 Äquiv. [†]Base: 4.00 Äquiv. [‡]**244**: 1.50 Äquiv. [§]Doppelte Ansatzgröße.

nentransfer auf Bromacetonitril (**244**) induziert werden kann. Gleichzeitig tragen Bromacetonitril (**244**) und die wenigen erzeugten Acetonitril-Radikale zur Zersetzung der Organokatalysatoren **249** und **250** bei, wodurch die Ausgangsverbindung (+)-**238a** schon nach kurzer Zeit nicht mehr zur Zielverbindung **211a** umgesetzt werden kann. Für die angestrebte Reaktion sollte nach dem Vorbild von Conrad et al.⁴¹⁵ daher der Iridium-basierte Photokatalysator **257** getestet werden, der einen langlebigen angeregten Zustand von $\tau = 2300 \text{ ns}$ ⁴²⁹ sowie ein ausreichendes Reduktionspotential ($E_{1/2}(\mathbf{257}^{\bullet+}/\mathbf{257}^*) = -0.89 \text{ V}$, ACN, SCE)⁴³⁰ aufweist (Abbildung 12). Außerdem wurde vermutet, dass die elektronenziehenden Substituenten der Phenylpyridin- und Bipyridin-Liganden einen elektrophilen Angriff des primären Acetonitril-Radikals erschweren könnten.

Die Verwendung des fluorierten Photokatalysators **257** und Dimethylsulfoxid als Lösungsmittel sowie Natriumhydrogencarbonat als Base führte in einem ersten Versuch zu einer selektiven 2-Cyanomethylierung von Ausgangsverbindung (+)-**238a**, wobei ein Umsatz von 53% erreicht wurde (Tabelle 7, Eintrag 1). Erfreulicherweise konnte dieser durch die Erhöhung der Reaktionskonzentration auf eine 2 M Lösung (bezogen auf Verbindung (+)-**238a**) auf über 70% gesteigert werden (Eintrag 2). Die Reaktionslösung verlor hierbei nach etwa acht Stunden Reaktionszeit einen Teil ihrer charakteristischen Fluoreszenz, was auf die Katalysatorzersetzung von **257** zurückzuführen war (der genaue Zeitpunkt der kritischen Katalysatorzersetzung konnte aufgrund einer Reaktion über Nacht nicht bestimmt werden). Eine massenspektrometrische Untersuchung dieser Reaktionslösung bestätigte, dass die Cyanomethylierung durch das primäre, elektronenarme Acetonitril-Radikal XXIII sogar in mehrfacher Form an den elektronenarmen Liganden von Photokatalysator **257** stattfand (Abbildung 13A). Der Umsatz der Eduktkomponente war zu diesem Zeitpunkt somit immernoch von der Katalysatorzersetzung abhängig.

Da die Katalysatorzersetzung über elektronische Effekte demnach nicht zufriedenstellend verlangsamt werden konnte, wurde anschließend der Einsatz von Photokatalysatoren mit ste-

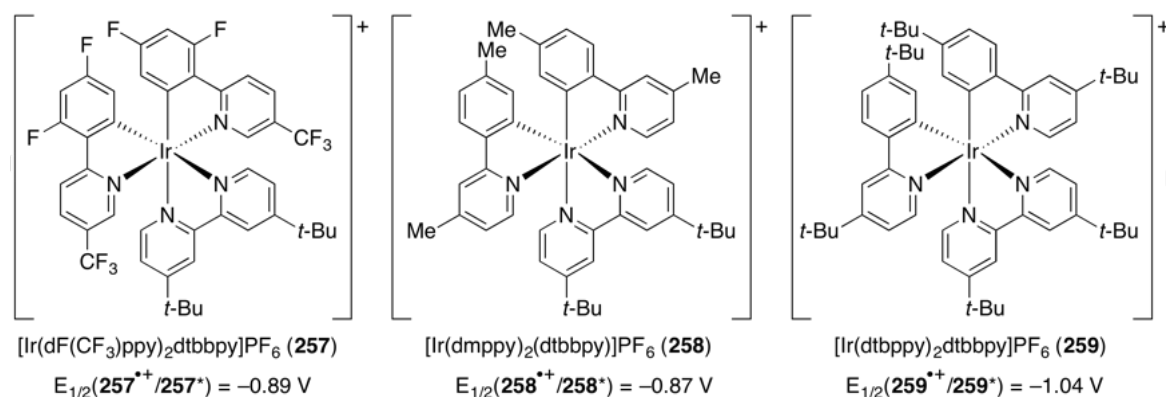

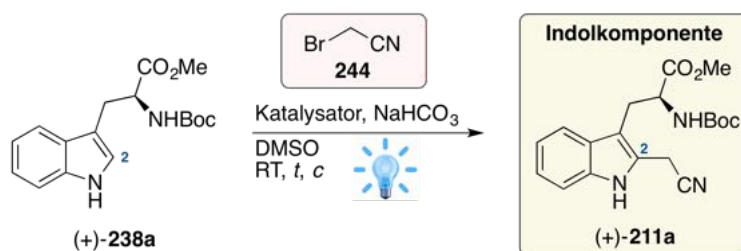


Abbildung 12: Molekülstrukturen der verwendeten, Iridium-basierten Photokatalysatoren **257–259** unter Angabe relevanter Reduktionspotentiale.

risch anspruchsvollen Liganden untersucht. Es wurde dabei angenommen, dass eine Cyanomethylierung der Bipyridin- und Phenylpyridin-Liganden durch sterische Hinderung effektiv erschwert werden könnte. Unter Verwendung des kommerziell erhältlichen Photokatalysators **258** ($E_{1/2}(\mathbf{258}^{\bullet+}/\mathbf{258}^*) = -0.87$ V, ACN, SCE),⁴³¹ der mit Methyl- und *tert*-Butylsubstituierten Liganden ausgestattet ist, konnte der Umsatz nochmals gesteigert werden und erstmals die Zielverbindung (+)-**211a** in einer Ausbeute von 78% isoliert werden (Eintrag 3). Auffällig war hierbei, dass die Reaktionslösung im Vergleich zur Verwendung von Katalysator **257** länger fluoreszierte (30 Stunden) und die Katalysatorzersetzung dementsprechend langsamer ablief. Die sterische Abschirmung des reaktiven Acetonitril-Radikals von den aromatischen Kernen der Liganden schien daher ein effizienterer Ansatz zu sein, als einen Angriff auf den Katalysator durch elektronenarme Substituenten zu verhindern.

Tabelle 7: Optimierungsstudien zur photoredoxkatalysierten 2-Cyanomethylierung von (+)-**238a** mit den Iridium-basierten Photokatalysatoren **257–259** im Halbmikromaßstab mit: , blaues Breitband-LED-Spotlicht ($P = 34$ W, $\lambda_{em} \approx 380\text{--}500$ nm).



Eintrag	Katalysator	244 (Äquiv.)	c / (mol/L)	t / h	Ausbeute / % [*]
1	257 (2 mol%)	2.00	0.17	24	53 [†]
2	257 (2 mol%)	2.00	2.00	24	71 [†]
3	258 (2 mol%)	2.00	2.00	48	78
4 [‡]	257 (2 mol %)	1.50	2.00	18	19
5	259 (2 mol%)	2.00	2.00	24	83

Allgemeine Arbeitsvorschrift: Unter Argonatmosphäre wurde (+)-**238a** (111 mg, 0.35 mmol, 1.00 Äquiv.), der angegebene Katalysator (2.0 mol%) und NaHCO₃ (0.70 mmol, 58.8 mg, 2.00 Äquiv.) in DMSO ($c = 0.17\text{--}2.00$ mol/L) vorgelegt. Bromoacetonitril (**244**, 48.8 μ L, 0.70 mmol, 2.00 Äquiv.) wurde zugegeben und die Reaktionslösung bei Raumtemperatur für die angegebene Zeit bestrahlt. Es wurde mit einer NaHCO₃-Lösung (ges. aq.) gequench und die Reaktionslösung mit EtOAc extrahiert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels HPLC-MS analysiert oder säulenchromatographisch gereinigt. ^{*}Ausbeute nach chromatographischer Reinigung. [†]Umsatz. Dieser wurde näherungsweise mit Hilfe von HPLC-MS-Analysen ermittelt. Dazu wurden die Peakflächen der Verbindungen (+)-**238a** und (+)-**211a** im jeweiligen UV-Chromatogramm ($\lambda = 254$ nm) integriert und in ein Verhältnis gesetzt. [‡]Reaktionstemperatur: 40–45 °C und **244**: 1.50 Äquiv.

3 Ergebnisse und Diskussion

Massenspektrometrische Untersuchungen zeigten jedoch auch in diesem Fall, dass der Iridium-Komplex **258** nach 48 Stunden vollständig und in mehrfacher Form durch das primäre Acetonitril-Radikal zersetzt wurde (Abbildung 13B). Erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang, dass es bei einer Reaktion mit 1.5 Äquivalenten an Bromacetonitril (**244**) unbeabsichtigt zum Ausfall der Ventilator-Kühlung kam und die Reaktionstemperatur durch die Abwärme der Bestrahlungsquelle infolgedessen auf etwa 40–45 °C anstieg. In diesem Fall wurde die Zielverbindung (+)-**211a** aufgrund der Entstehung zahlreicher Nebenprodukte nur in einer Ausbeute von 19% isoliert (Eintrag 4). Dieses zufällige Ergebnis deutete darauf hin, dass für ein Gelingen der angestrebten Transformation eine effiziente Kühlung der Reaktionsmischung gewährleistet sein musste, da bereits ein geringe Temperaturerhöhung einen signifikanten Einfluss auf die Entstehung weiterer Nebenprodukte hatte.

Um den sterischen Anspruch des Photokatalysators noch weiter zu erhöhen sollte im Anschluss der Einsatz des mit sechs *tert*-Butylgruppen ausgestatteten Katalysators **259** ($E_{1/2}(\mathbf{259}^{\bullet+}/\mathbf{259}^*) = -1.04 \text{ V}$, ACN, SCE)⁴³² erprobt werden. Auf diese Weise konnte ein fast vollständiger Umsatz von (+)-**238a** erreicht werden und die 2-cyanomethylierte Verbindung (+)-**211a** in einer Ausbeute von 83 % isoliert werden (Tabelle 7, Eintrag 5).

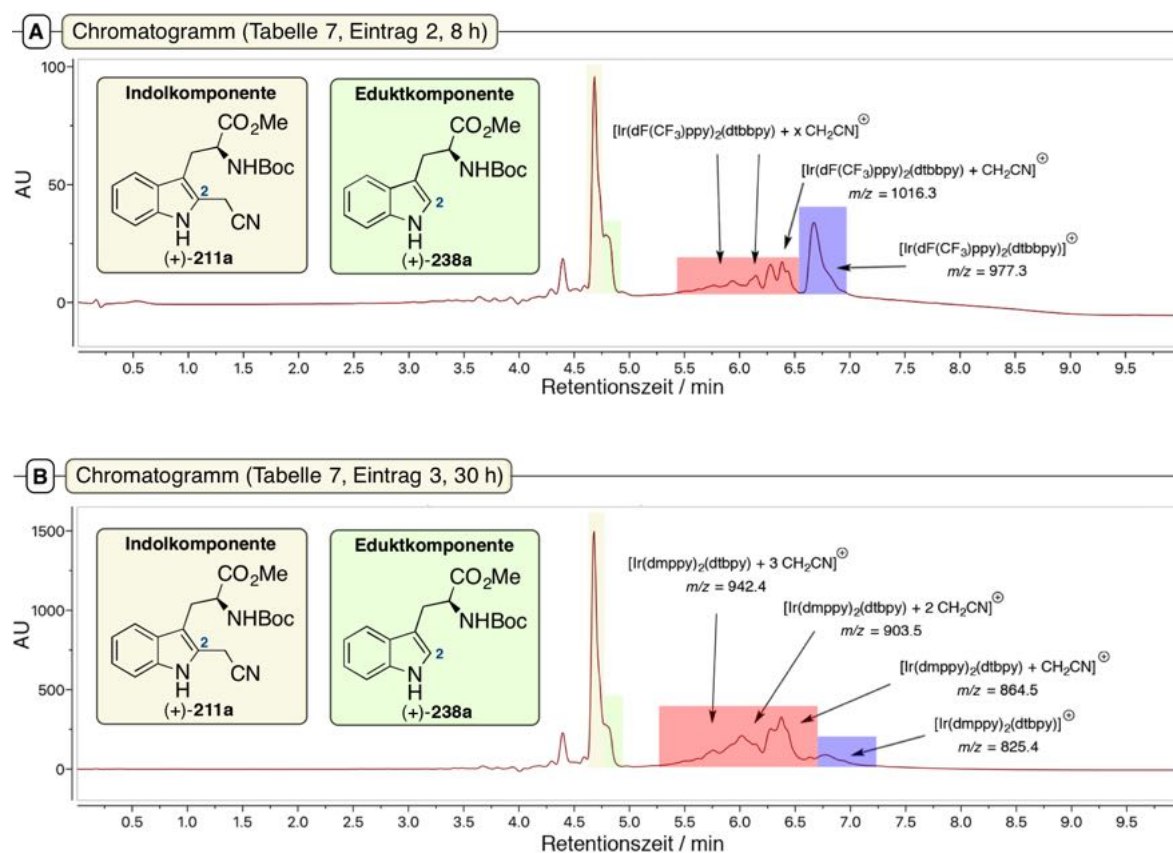
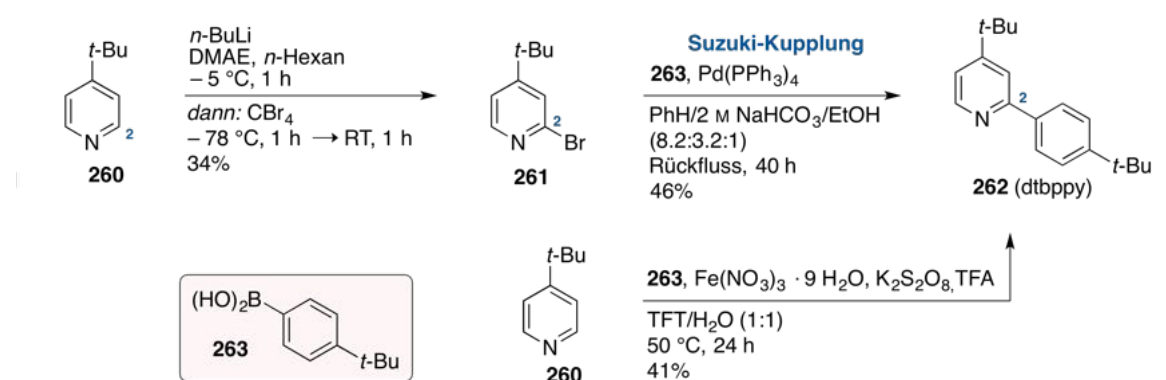


Abbildung 13: Beispielhafte Analyse zweier Chromatogramme ($\lambda = 254 \text{ nm}$) der aufgearbeiteten Reaktionslösungen von A) Tabelle 7, Eintrag 2 nach 8 Stunden Reaktionszeit und B) Tabelle 7, Eintrag 3 nach 30 Stunden Reaktionszeit.

Zusammenfassend zeigen die erhaltenen Ergebnisse, dass die Iridium-basierten Photokatalysatoren **257–259** bei der 2-Cyanomethylierung der Boc-geschützten Ausgangsverbindung (+)-**238a** mit Bromacetonitril (**244**) im Vergleich zu den Organokatalysatoren **249–251** eine deutlich effizientere Transformation erlaubten (vgl. Tabellen 6 und 7). Obwohl auch die verwendeten Iridium-Katalysatoren **257–259** mit der Zeit zersetzt wurden (Abbildung 13), erlaubte die Kombination von vorteilhaften photophysikalischen Eigenschaften mit sterisch anspruchsvollen Liganden einen schnellen und effizienten photochemischen Elektronentransfer auf Bromacetonitril (**244**). Dadurch konnte der Umsatz von (+)-**238a** zur Zielverbindung (+)-**211a** meist vor einer kritischen Katalysatorzersetzung erreicht werden.

Die photochemische 2-Cyanomethylierung von Verbindung (+)-**238a** sollte entsprechend der geplanten Retrosynthese (siehe Kapitel 2, Schema 17) an einem frühen Punkt der Syntheroute zu Strychnin ((-)-**8**) zum Einsatz kommen. Aus diesem Grund sollte im Anschluss geprüft werden, ob sich die optimierten Reaktionsbedingungen (siehe Tabelle 7, Eintrag 5) auf einen Maßstab im Gramm- bis Multigramm-Bereich übertragen lassen könnten, um so eine ausreichende Menge der Indolkomponente (+)-**211a** zur Verfügung zu stellen. Dies hatte auch zur Folge, dass größere Mengen des Photokatalysators $[\text{Ir}(\text{dtbppy})_2(\text{dtbppy})]\text{PF}_6$ (**259**) benötigt wurden, sodass dieser und der zugehörige Phenylpyridinligand **262** (dtbppy) aus Kostengründen selbst hergestellt werden mussten.

Die Synthese des Liganden **262** erfolgte dabei zunächst klassisch über die Bromierung von 4-*tert*-Butylpyridin (**260**), wobei nach einer Vorschrift von Breinbauer und Peters gearbeitet wurde (Schema 25).⁴³³ Das in einer geringen Ausbeute von 34% erhaltene 2-Brom-4-*tert*-Butylpyridin (**261**) konnte anschließend in einer Suzuki-Kupplung^{434,435} mit kommerziell erhältlicher 4-*tert*-Butylphenylboronsäure (**263**) zum entsprechenden Liganden **262** umgesetzt werden. Da dieser aber nur in einer geringen Ausbeute von 16% über zwei Stufen erhalten werden konnte, wurde anschließend eine Vorschrift von Maiti et al. erprobt, die über eine Eisen-katalysierte Reaktion ausgehend von Pyridinen direkt die 2-substituierten

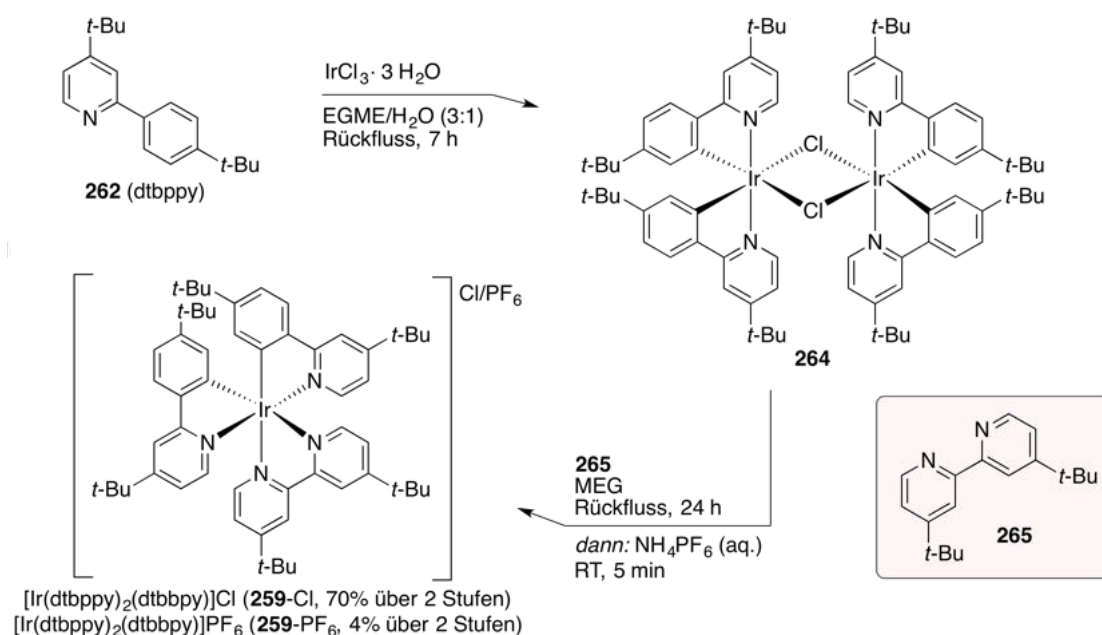


Schema 25: Synthese des Phenylpyridinliganden (*tert*-Butyl)-2-[4-(*tert*-butyl)phenyl]pyridin (**262**, dtbppy) ausgehend von 4-*tert*-Butylpyridin (**260**).

Heteroaromaten liefert.⁴³⁶ Unter Einsatz der gleichen Phenylboronsäure **263** konnte der Phenylpyridin-Ligand **262** (dtbppy) in diesem Fall in einer Ausbeute von 36% direkt aus 4-*tert*-Butylpyridin (**260**) gewonnen werden (Schema 25).

Angelehnt an eine Vorschrift von Bernhard et al. wurde aus Iridium(III)chlorid und Phenylpyridin **262** (dtbppy) anschließend die Chloro-verbrückte Iridiumverbindung **264** synthetisiert und diese unter Zusatz von kommerziell erhältlichem 4,4'-Di-*tert*-butyl-2,2'-bipyridin (**265**, dtbbpy) in den gewünschten Photokatalysator **259** überführt (Schema 26).⁴³⁷ Bei der Aufarbeitung dieser Transformation fiel ein Großteil des Photokatalysators unbeabsichtigt als Chlorid-Salz (**259-Cl**) aus, welches im Gramm-Maßstab und in einer Ausbeute von 83% isoliert werden konnte. Der Zusatz von Ammoniumhexafluorophosphat lieferte weitere 4% des entsprechenden Hexafluorophosphats (**259-PF₆**). Da das Chlorid-Salz **259-Cl** eine ausreichende Löslichkeit in gängigen Lösungsmitteln zeigte und die photophysikalischen denen von **259-PF₆** ähnlich sind,⁴³⁷ wurde darauf verzichtet, **259-Cl** in **259-PF₆** zu überführen. Damit waren die Voraussetzungen für eine sorgfältige Optimierung der 2-Cyanomethylierung von Ausgangsverbindung (+)-**238a** im Makromaßstab geschaffen.

Da unter den in Tabelle 7, Eintrag 5 beschriebenen Reaktionsbedingungen die größte Ausbeute der cyanomethylierten Zielverbindung (+)-**211a** erreicht wurde, sollten diese in einem ersten Versuch auf eine ca. 14-fache Ansatzgröße (**238a**, 1.51 g, 4.74 mmol) übertragen werden. Da hierbei größere Gefäße sowie eine größere Menge an Lösungsmittel benötigt wurde und dieser Umstand direkt die Eindringtiefe der Strahlung in die Reaktionslösung beeinflusst, wurde die Anzahl der Lichtquellen auf Zwei erhöht.



Schema 26: Herstellung des Photokatalysators $[\text{Ir}(\text{dtbppy})_2(\text{dtbbpy})]\text{PF}_6$ (**259**) als Chlorid- und Hexafluorophosphat-Salz (**259-Cl** und **259-PF₆**).

Leider führte die photochemische Umsetzung in diesem Maßstab nur zu einer geringen Ausbeute von 17% an Verbindung (+)-**211a** (Tabelle 8, Eintrag 1). Grund hierfür war, dass die Reaktionsmischung nach etwa sieben Stunden erstarrte und somit kein Licht mehr in die Reaktionsmischung eindringen konnte. Folgende Vermutungen wurden diesbezüglich angestellt:


1. Die Anwesenheit von Natriumhydrogencarbonat führt, dem Reaktionsmechanismus folgend (Schema 22B), vermutlich zur Entstehung von Natriumbromid, dessen Löslichkeit in Dimethylsulfoxid (5.12 g / 100 g Dimethylsulfoxid)⁴³⁸ in diesem Maßstab problematisch gewesen sein könnte.
2. Die Löslichkeit des Produktes (+)-**211a** in Dimethylsulfoxid könnte schlechter sein als die der Ausgangsverbindung (+)-**238a**.

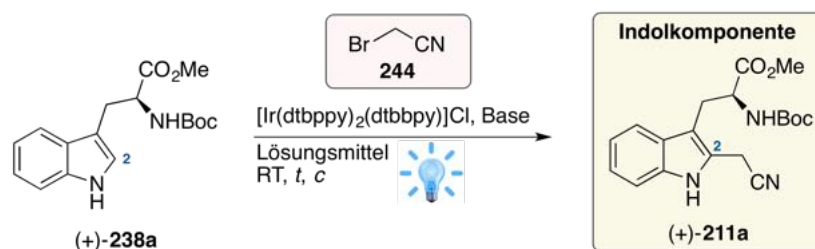
Aus diesem Grund wurde die Optimierung zunächst im präparativen Maßstab weitergeführt und, um die generelle Löslichkeit zu verbessern, die Konzentration der Lösung auf 0.5 mol/L verringert. Durch diese Modifikation konnte eine leicht erhöhte Ausbeute von 34% erreicht werden (Eintrag 2). Die Verwendung von Dimethylsulfoxid als Lösungsmittel erwies sich in diesem Zusammenhang jedoch weiterhin als problematisch, da das Erstarren der Reaktionslösung zwar etwas später, aber immernoch zu einem Zeitpunkt einsetzte, an welchem noch nicht einmal die Hälfte der Eduktkomponente (+)-**238a** umgesetzt wurde (Eintrag 2).

Beim Arbeiten im größeren Maßstab wurde außerdem eine weitere Komplikation in Zusammenhang mit der eingesetzten Base Natriumhydrogencarbonat offengelegt. Da dieses laut Mechanismus die freigesetzten Protonen (formal HBr) neutralisiert, entsteht Kohlenstoffdioxid. Die Reaktionsführung sah zu diesem Zeitpunkt jedoch vor in verschlossenen Gefäßen zu arbeiten, sodass sich der aufbauende Druck erst beim Arbeiten in größeren Maßstäben bemerkbar machte. Mit Natriumdihydrogenphosphat als alternativem Additiv wurden jedoch vergleichbare Ausbeuten erhalten (Eintrag 3). In diesem Fall wurden leistungsstärkere LED-Spotlichter ($P = 50 \text{ W}$) verwendet, die einestufenweise Einstellung der Strahlungsintensität zwischen 25 und 100% erlaubten. Aufgrund ähnlicher Ergebnisse wurden für die weiteren Untersuchungen ausschließlich diese Lampen verwendet. Es sei erwähnt, dass an dieser Stelle nochmals der Einsatz von 2,6-Lutidin als organische, lösliche Base überprüft wurde (hier nicht gezeigt). In diesem Fall erstarrte die Lösung zwar nicht (was die erste Vermutung bekräftigt), die Ausbeuten konnten durch einen schlechten Umsatz jedoch auch nicht verbessert werden.

Mit Dichlorethan und Methanol wurde schließlich ein System gefunden, in welchem die geplante Reaktion sowohl im präparativen Maßstab, als auch im Multigramm-Maßstab ohne eine Erstarrung der Reaktionslösung durchgeführt werden konnte (Einträge 4–11). In einer zu Eintrag 3 analogen Reaktion konnte die Ausbeute in diesem System auf 46% gesteigert werden (Eintrag 4). Erstaunlicherweise wurde durch das Einstellen der Strahlungsintensität

3 Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 8: Optimierungsstudien zur photoredoxkatalysierten 2-Cyanomethylierung von (+)-**238a** im Makromaßstab mit: , blaues Breitband-LED-Spotlicht ($P = 34$ W, $\lambda_{\text{em}} \approx 380\text{--}500$ nm) oder blaues LED-Spotlicht ($P = 50$ W, $\lambda_{\text{em}} \approx 456$ nm) und Int., Intensität.



Eintrag	Lichtquelle: Leistung, Anzahl, Int.	Lösungsmittel	c / mol/L	Base	t / h	Ausbeute / %*
Makromaßstab: (+)- 238a (1.51 g, 4.74 mmol)						
1 [†]	$P = 24$ W, 2	DMSO	2.0	NaHCO ₃	18	19
↓						
Präparativer Maßstab: 238a (318 mg, 1.00 mmol)						
2 [†]	$P = 24$ W, 2	DMSO	0.5	NaHCO ₃	22	34
3 [†]	$P = 50$ W, 2, 25%	DMSO	0.5	Na ₂ HPO ₄	18	31
4	$P = 50$ W, 2, 25%	DCE/MeOH (1:1)	0.5	Na ₂ HPO ₄	19	46
5	$P = 50$ W, 2, 100%	DCE/MeOH (1:1)	0.5	Na ₂ HPO ₄	24	–
6	$P = 50$ W, 2, 25%	DCE/MeOH (1:1)	0.5	NaHCO ₃	19	58
↓						
Makromaßstab: (+)- 238a (3.18 g, 10.0 mmol)						
7	$P = 50$ W, 2, 25%	DCE/MeOH (1:1)	0.5	NaHCO ₃	22	46
8 [‡]	$P = 50$ W, 2, 25%	DCE/MeOH (1:1)	0.5	NaHCO ₃	24	37
9	$P = 50$ W, 4, 25%	DCE/MeOH (1:1)	0.5	NaHCO ₃	50	52 [§]
10	$P = 50$ W, 4, 50%	DCE/MeOH (1:1)	0.5	NaHCO ₃	20	33
↓						
Makromaßstab: (+)- 238a (51.8 g, 163 mmol)						
11 [‡]	$P = 50$ W, 4, 25%	DCE/MeOH (1:1)	0.5	NaHCO ₃	72	56 [¶]

Allgemeine Arbeitsvorschrift: Unter Argonatmosphäre wurde (+)-**238a** (1.00–163 mmol, 1.00 Äquiv.), [Ir(dtbbpy)₂(dtbbpy)]Cl (**259-Cl**, 2.0 mol%) und die angegebene Base (2.00 Äquiv.) im entsprechenden Lösungsmittel ($c = 0.5\text{--}2.0$ mol/L) vorgelegt. Bromoacetonitril (**244**, 2.00 Äquiv.) wurde zugegeben und die Reaktionslösung bei Raumtemperatur unter den spezifizierten Bedingungen bestrahlt. Es wurde mit einer NaHCO₃-Lösung (ges. aq.) gequenchet und die Reaktionslösung mit EtOAc extrahiert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. * Ausbeute nach chromatographischer Reinigung. [†] Verwendung von **259-PF₆**. [‡] Photoreaktion unter Druckausgleich durchgeführt. [§] Durchschnittliche Ausbeute nach einer Serie von vier identischen Experimenten. [¶] 72% brsm.

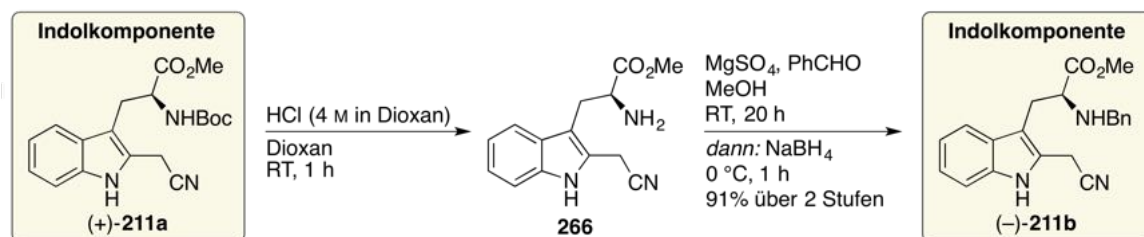
auf 100% eine komplexe Mischung zahlreicher Produkte detektiert (Eintrag 5), sodass die Strahlungsintensität für die nachfolgenden Experimente wieder auf 25% reduziert wurde. Der erneute Einsatz von Natriumhydrogencarbonat führte zu einer weiteren Erhöhung der Ausbeute auf 58% (Eintrag 6), wobei wieder unter Druck gearbeitet wurde.

Die gleichen Reaktionsbedingungen wurden an dieser Stelle auf eine Ansatzgröße im Makro-Maßstab ((+)-**238a**, 3.19 g, 10.0 mmol) übertragen, wobei die 2-cyanomethylierte Verbindung (+)-**211a** in einer Ausbeute von 46% erhalten wurde (Eintrag 7). Der aufgebaute CO₂-Druck innerhalb des Reaktionsgefäßes führte dazu, dass noch Minuten nach dem Druckausgleich gelöstes CO₂ aus der Reaktionsmischung entwich. Es wurde in diesem Zusammenhang vermutet, dass der immense CO₂-Druck zu einer Einstellung eines Reaktionsgleichgewichtes führen könnte, bei der die Bildung der Zielverbindung (+)-**211a** durch Deprotonierung und Rearomatisierung (und somit weiterer CO₂-Entstehung) nicht mehr effizient genug ist. Es wurde deshalb ein identisches Experiment unter Druckausgleich (Argon-Ballon) durchgeführt, wobei das Reaktionsgleichgewicht nach dem Prinzip von Le Chatelier⁴³⁹ in Richtung der Produkte (CO₂ und somit (+)-**211a**) verschoben werden sollte. In diesem Fall wurde jedoch nur eine Ausbeute von 37% erreicht (Eintrag 8). Warum die Ausbeute dabei um fast 10% abnahm, konnte im Rahmen der Promotionsarbeit nicht ermittelt werden.

Durch die Erhöhung der Anzahl an Lichtquellen auf Vier konnte bei einer Strahlungsintensität von 25% eine Ausbeute von 52% erreicht werden (Eintrag 9). Bei einer Strahlungsintensität von 50% konnte erneut nur eine verminderte Ausbeute von 33% erreicht werden (Eintrag 10), was auf die Entstehung zahlreicher Nebenprodukte zurückzuführen war.

Unter den Reaktionsbedingungen von Eintrag 9 wurde abschließend ein Experiment im Multigramm-Maßstab (51.8 g, 163 mmol) durchgeführt, wobei dieses aus sicherheitstechnischen Gründen nicht unter Druck, sondern in einem Reaktionsgefäß mit aufgesetztem Ballon durchgeführt wurde. In diesem Fall konnte die gewünschte Zielverbindung (+)-**211a** im Multigramm-Maßstab (32.6 g) und in einer Ausbeute von 56% isoliert werden (Eintrag 11). Da die Indolkomponente (-)-**211b** aufgrund von Nebenreaktionen nicht direkt aus (-)-**238b** erhalten werden konnte (siehe Tabelle 5), sollte diese über zwei Schutzgruppenoperationen aus der cyanomethylierten Verbindung (+)-**211a** hergestellt werden (Schema 27). Die Abspaltung der Boc-Schutzgruppe erfolgte hierbei unter sauren Bedingungen und führte nach basischer Aufarbeitung zur Entstehung des freienamins **266**. Die Benzylschutzgruppe wurde anschließend über eine reduktive Aminierung mit Benzaldehyd eingeführt und lieferte die gewünschte Zielverbindung (-)-**211b** mit hoher Enantiomerenreinheit (ee > 99%) und in einer Ausbeute von 91% über zwei Stufen.

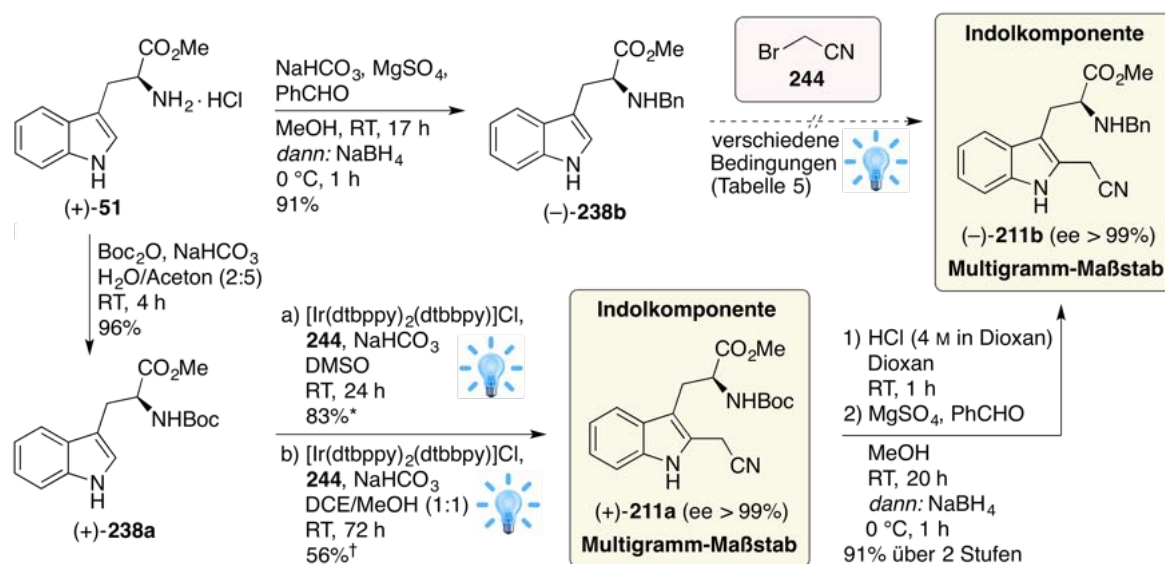
Zusammenfassend wurden in diesem Kapitel die Synthesen der für den geplanten Schlüsselschritt benötigten Indolkomponenten (+)-**211a** und (-)-**211b** ausgehend von Tryptophanmethylester-Hydrochlorid ((+)-**51**) beschrieben. Über Standardreaktionen wurde Verbin-





Schema 27: Synthese der Benzyl-blockierten Indolkomponente (–)-**211b** ausgehend von (+)-**211a**.

ding (+)-**51** zunächst in die blockierten Verbindungen (+)-**238a** sowie (–)-**238b** überführt und diese anschließend einer photoredoxkatalysierten 2-Indolyl-Cyanomethylierung mit Bromacetonitril (**244**) unterzogen (Schema 28). Die Benzyl-blockierte Indolkomponente (–)-**211b** konnte jedoch nicht direkt aus Verbindung (–)-**238** erhalten werden, da über den Benzyl-Stickstoff stets nukleophile Konkurrenzreaktionen auftraten (siehe Tabelle 5). Mit der Boc-blockierten Verbindung (+)-**238a** verlief die photochemische Cyanomethylierung hingegen erfolgreich und lieferte die Indolkomponente (+)-**211a** in Gesamtausbeuten von 80% (Halbmikromaßstab) bzw. 54% (Multigramm-Maßstab) über zwei Stufen. Unter Anwendung von zwei Schutzgruppenoperationen ließ sich diese schließlich auch in die Benzyl-blockierte Indolkomponente (–)-**211b** überführen, wobei eine Gesamtausbeute von 73% (Halbmikromaßstab) bzw. 49% (Multigramm-Maßstab) über vier Stufen erreicht wurde.

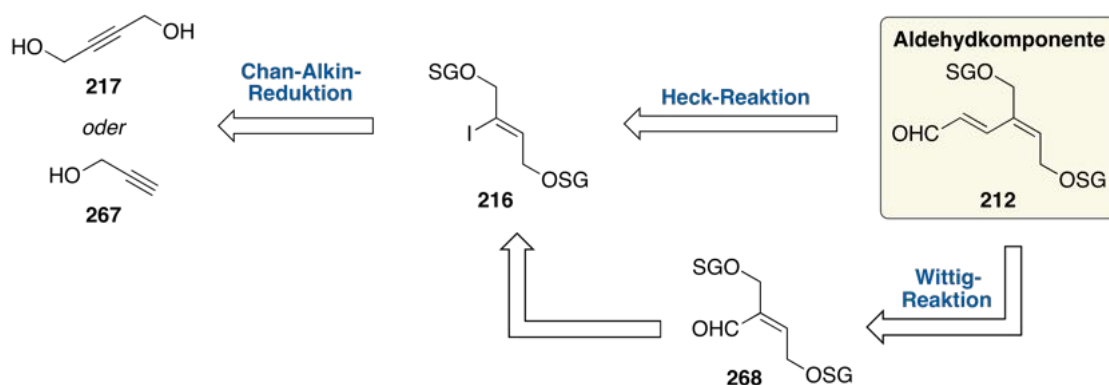
Die angewendete Reaktionssequenz hatte dabei keinen Einfluss auf die Enantiomerenreinheit des mit der Ausgangsverbindung (+)-**51** eingeführten Stereozentrums und lieferte die Indolkomponenten (+)-**211a** und (–)-**211b** als enantiomerenreine Verbindungen ($ee > 99\%$).



Schema 28: Synthese der Indolkomponenten (+)-**211a** und (–)-**211b** ausgehend von Verbindung (+)-**51**. *Ausbeute im Halbmikromaßstab mit: , blaues Breitband-LED-Spotlicht ($P = 34$ W, $\lambda_{em} \approx 380\text{--}500$ nm). †Ausbeute im Multigramm-Maßstab mit: , blaues LED-Spotlicht ($P = 50$ W, $\lambda_{em} \approx 456$ nm).

3.1.2 Synthese von Aldehydkomponenten der Struktur **212**

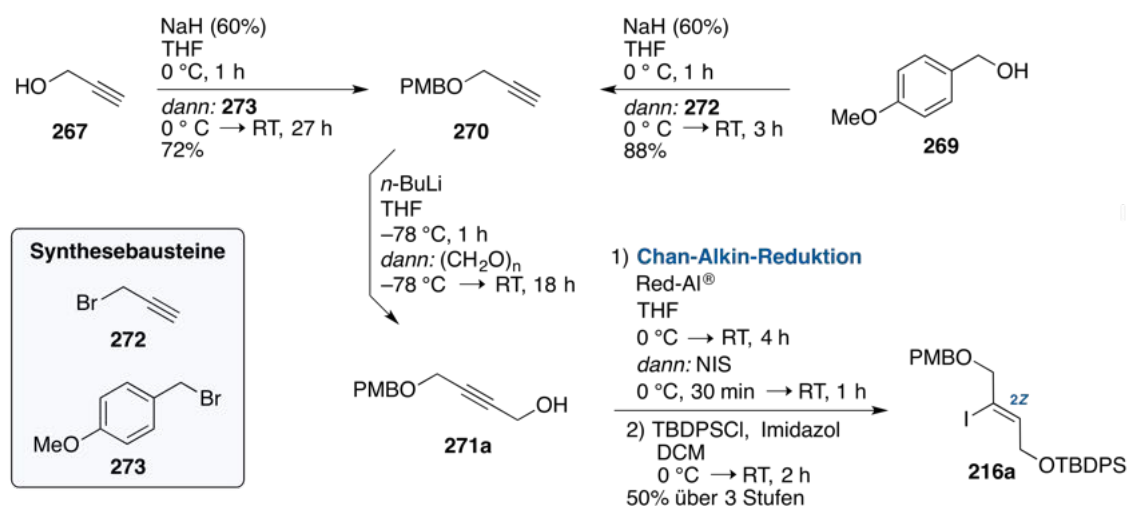
Dieses Kapitel beschäftigt sich mit der Synthese der $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -ungesättigten Aldehydkomponente **212**, die über eine Heck-Reaktion¹⁴⁶ mit Acrolein (**277**) aus dem zweifach blockierten Vinyljodid **216**, oder aber über eine Wittig-Reaktion^{347,348} aus Verbindung **268** hergestellt werden sollte (Schema 29). Das Vinyljodid **216** ließe sich dabei durch eine Chan-Alkin-Reduktion³⁹⁷ ausgehend von den kommerziell erhältlichen Chemikalien Propargylalkohol (**267**) oder 2-Butin-1,4-diol (**217**) herstellen.



Schema 29: Retrosynthetische Analyse der $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -ungesättigten Indolkomponente **212**.

Da die zwei Schutzgruppen der Aldehydkomponente **212** im späteren Verlauf chemoselektiv entfernt werden sollten, musste auf eine ausreichend unterschiedliche Reaktivität geachtet werden. Für diesen Zweck wurde daher zunächst die TBDPS-Schutzgruppe ausgewählt, die sich durch eine hohe Toleranz gegenüber verschiedenen Reaktionsbedingungen auszeichnet und mit einer Fluoridquelle selektiv entfernt werden kann.⁴⁴⁰ Bei der zweiten Schutzgruppe fiel die Wahl auf die PMB-Schutzgruppe, die sich später sowohl unter stark sauren Bedingungen, als auch oxidativ entfernen lassen würde. Die Position der zwei Schutzgruppen im Molekül spielte dabei zunächst nur eine untergeordnete Rolle, da sie chemisch gesehen nicht an den Bindungsknüpfungen im späteren Schlüsselschritt beteiligt sind und ihr Einfluss auf diesen auch unter anderen Gesichtspunkten nur schwer eingeschätzt werden konnte. Das erste Ziel war daher, die Aldehydkomponente **212** zu synthetisieren, um die theoretische Realisierbarkeit der geplanten Schlüsselreaktion zu untersuchen.

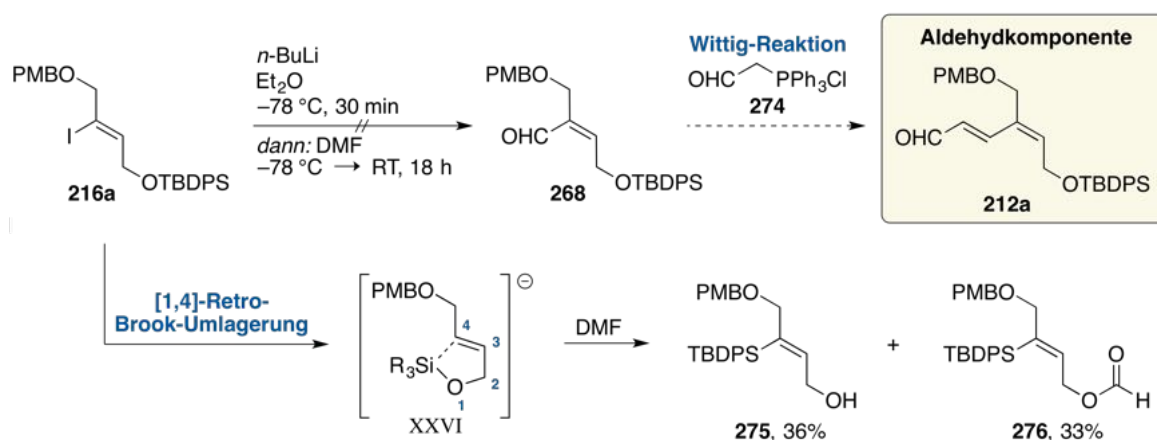
Zu Beginn der Promotionsarbeit erschien es daher am sinnvollsten, das PMB-geschützte Alkin **270** ausgehend von Propargylalkohol **267** oder alternativ aus Anisalkohol (**269**) zu synthetisieren (Schema 30). Ausgehend von Verbindung **267** konnte der PMB-Ether **270** durch Reaktion mit *p*-Methoxybenzylbromid (**273**) in einer Ausbeute von 72% erhalten werden. Die alternative Route über eine Reaktion von Anisalkohol (**269**) mit Propargylbromid (**272**) lieferte Verbindung **270** in einer Ausbeute von 88%. Nach Hydroxyalkylierung mit Paraformaldehyd konnte Verbindung **271a** erhalten werden, die unter Anwendung einer Chan-



Schema 30: Synthese des 2Z-Vinyljodids **216a** über eine Chan-Alkin-Reduktion³⁹⁷ ausgehend von Propargylalkohol (**267**) oder Anisalkohol (**269**). Der Einsatz des Red-Al[®]-Komplexes gewährleistete hierbei die stereospezifische Entstehung der 2Z-Doppelbindung.

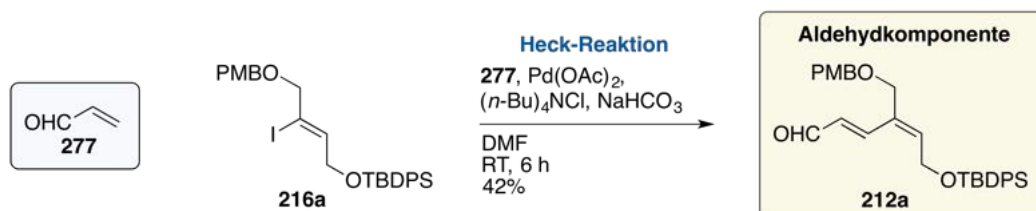
Alkin-Reduktion³⁹⁷ und TBDPS-Blockierung in das zentrale *cis*-Vinyljodid **216a** überführt wurde. Dieses konnte somit in einer Ausbeute von 50% über drei Stufen ausgehend von Verbindung **270** erhalten werden. Im Anschluss wurde zunächst versucht, die Aldehydkomponente **212a** über die geplante Wittig-Route zu synthetisieren (Schema 31).

Um Aldehyd **268** zu erhalten, sollte die Formyl-Gruppe hierbei über einen Lithium-Halogen-Austausch und Quenchen der intermediären Vinylolithium-Spezies mit *N,N*-Dimethylformamid eingeführt werden. Die Zielverbindung **268** konnte unter diesen Bedingungen jedoch nicht hergestellt werden, da die Ausgangsverbindung **216a** über das reaktive Intermediat XXVI im Sinne einer [1,4]-Retro-Brook-Umlagerung^{145,441} stets in das Produkt **275** und seinen formylierten Vertreter **276** überging (Schema 31). Aus diesem Grund konnte die geplante Wittig-Reaktion^{347,348} mit Phosphoniumsalz **274** nicht mehr untersucht werden.



Schema 31: Versuch zur Synthese der Aldehydkomponente **212a** über eine Wittig-Reaktion^{347,348} von Verbindung **268** mit Phosphoniumsalz **274**.

Stattdessen wurde versucht, Vinyljodid **216a** in einer Heck-Reaktion¹⁴⁶ und unter Verwendung des Katalysatorsystems von Jeffery⁴⁴² direkt in die Aldehydkomponente **212a** zu überführen. Die Zielverbindung **212a** konnte hierbei in einer moderaten Ausbeute von 42% isoliert werden (Schema 32), wobei das Auftreten eines nicht näher analysierten Konfigurationsisomers gleicher Molekülmasse die Ausbeute limitierte.

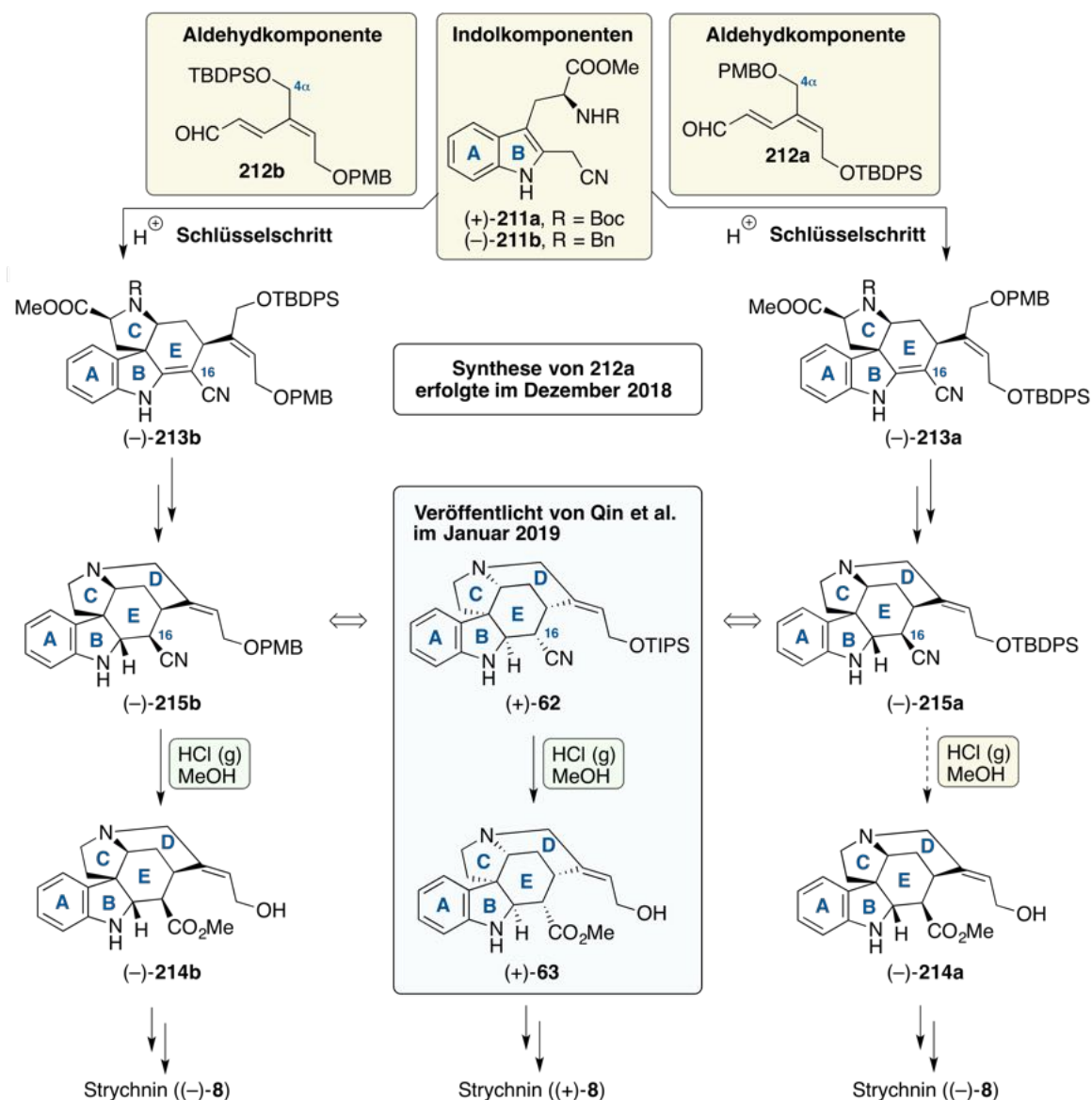


Schema 32: Herstellung von **212a** über eine Heck-Reaktion¹⁴⁶ von Vinyljodid **216a** mit Acrolein (**277**).

Die Synthese der Indolkomponente **212a** wurde im Dezember 2018 abgeschlossen, wobei die Relevanz der zeitlichen Einordnung im Folgenden erläutert wird. Die Forschungsgruppe um Qin veröffentlichte im Januar 2019 eine biomimetische Totalsynthese von Strychnin ((+)-**8**), die über das spiegelbildliche Enantiomer (+)-**63** des literaturbekannten Strychnin-Vorläufers (-)-**63** erfolgte (siehe Kapitel 1.2.4, Schema 9).¹³⁵ Interessant war hierbei jedoch, dass dessen direkte Vorläuferverbindung (+)-**62** ebenfalls eine Nitrilgruppe an der 16-Position aufwies und sich (+)-**62** neben der entgegengesetzten Chiralität nur in der *O*-Schutzgruppe zu der in dieser Promotionsarbeit geplanten Vorläuferverbindung (-)-**215** unterschied (Schema 33). Qin et al. zeigten weiterhin, dass das Nitril (+)-**62** unter Verwendung von Methanol und Chlorwasserstoff in einem Schritt zum *O*-deblockierten Ester (+)-**63** umgesetzt werden konnte.¹³⁵ Diese Methodik stellte somit auch für die eigene Promotionsarbeit eine vielversprechende Möglichkeit dar, (-)-**215** direkt in (-)-**214** zu überführen und sollte daher mit berücksichtigt werden.

Das zeitlich kurz vor dieser Publikation synthetisierte Hexadienal **212a** (Schema 30) war für diese Transformation eher unzuweckmäßig, da die unter sauren Bedingungen spaltbare PMB-Schutzgruppe an dessen 4 α -Hydroxygruppe angebracht war. Nach einer hypothetisch erfolgreichen Schlüsselreaktion und Aufbau des D-Ringes würde in diesem Fall die säurestabile TBDPS-Schutzgruppe^{440,443} im Molekül verbleiben, deren Abspaltung unter sauren Bedingungen im Vergleich zur PMB-Schutzgruppe als problematischer eingeschätzt wurde (Schema 33, rechte Seite). Um die neue Schutzgruppenstrategie anwenden zu können, sollte demnach die TBDPS-Schutzgruppe an der 4 α -Hydroxylgruppe angebracht werden.

Die zweite Schutzgruppe musste stabil gegenüber den sauren Bedingungen und hohen Temperaturen des Schlüsselschritts sein, sollte sich mit Chlorwasserstoff in Methanol aber effizient abspalten lassen (Schema 33, linke Seite). Die Verwendung von gängigen, säurelabilen Schutzgruppen wie TES-, TBS-, MOM- oder THP-Schutzgruppen wurden aus diesem Grund

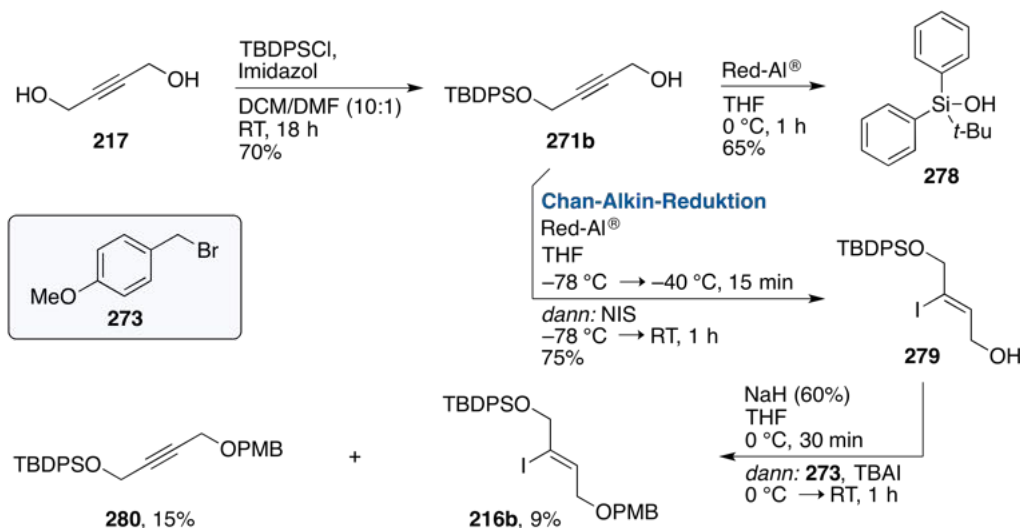


Schema 33: Einfluss der Schutzgruppen-Position innerhalb der Aldehyd-Komponenten **212a** und **212b** auf den weiteren Verlauf der geplanten Totalsynthese von Strychnin ((-)-8).

als nicht sinnvoll erachtet und stattdessen an der Verwendung der PMB-Schutzgruppe festgehalten. Diese zeichnet sich durch eine ausreichende Stabilität aus und konnte in der Vergangenheit bereits unter Einsatz von Chlorwasserstoff oder alkoholischen Chlorwasserstoff-Lösungen abgespalten werden.^{444,445}

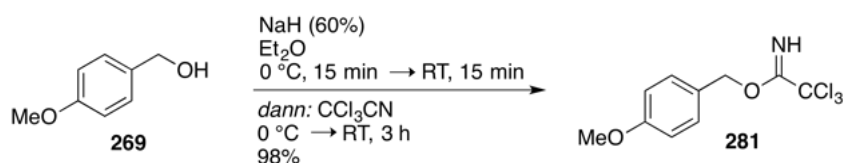
Die Synthese der Aldehydkomponente **212b** sollte wie zuvor über eine Wittig- oder Heck-Route, dieses Mal aber ausgehend von der kostengünstigen Chemikalie 2-Butin-1,4-diol (**217**) erfolgen. Die Monoblockierung des Diols **217** mit *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid gelang hierbei unter Verwendung überschüssiger Mengen an **217**, wobei Verbindung **271b** in einer Ausbeute von 70% isoliert werden konnte (Schema 34). Analog zum vorherigen Vorgehen (siehe Schema 30) wurde anschließend versucht, über eine Chan-Alkin-Reduktion³⁹⁷

selektiv das *cis*-Vinylidiodid **216b** zu erhalten. In diesem Fall konnte unter gleichen Bedingungen jedoch schon vor dem Quenchen mit *N*-Iodsuccinimid eine Deblockierung der Ausgangsverbindung **271b** beobachtet werden (**271b** → **278**). Erst durch eine sorgfältige Optimierung der Reaktionstemperatur im Hydrometallierungsschritt konnte der *cis*-Allylalkohol **279** in einer guten Ausbeute von 75% erhalten werden (Schema 34).



Schema 34: Synthese des monogeschützten Vinylidiodids **216b** ausgehend von 2-Butin-1,4-diol (**217**).

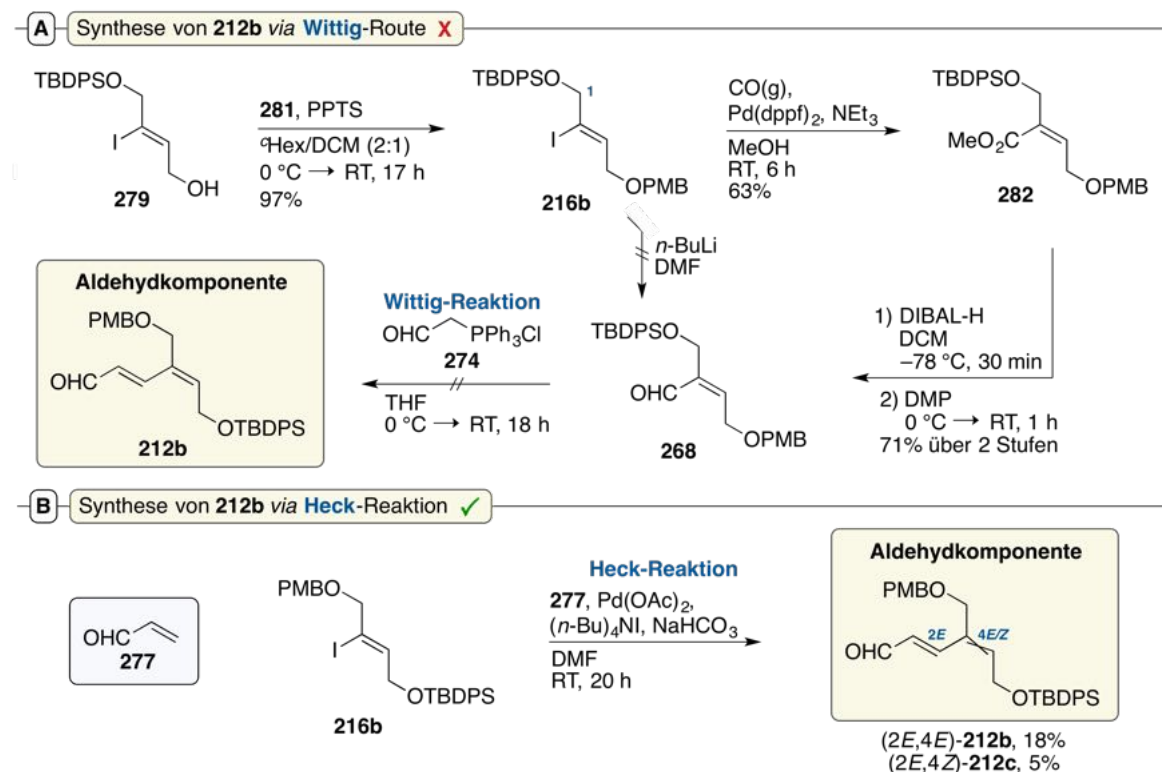
Die nachfolgende Blockierung mit *p*-Methoxybenzylbromid (**273**) lieferte das gewünschte Vinylidiodid **216b** jedoch nur in einer geringen Ausbeute von 9%, während das zweifach blockierte Alkin **280** in einer Ausbeute von 15% isoliert werden konnte. Die Entstehung von Nebenprodukt **280** ließ vermuten, dass durch den Einsatz der starken Base Natriumhydrid vorrangig die konzertierte Eliminierungsreaktion (E2) des Vinylidiodids **271b** stattfand. Trotz einiger Versuche, weniger starke Basen (Kaliumcarbonat, Caesiumcarbonat und Triethylamin) unter variierenden Bedingungen einzusetzen, konnte keine effiziente Methode zur Synthese des zweifach blockierten Vinylidiodids **216b** gefunden werden. Aus diesem Grund wurde als nächstes versucht, die PMB-Schutzgruppe über das entsprechende Trichloracetimidat **281** und somit unter sauren Bedingungen einzuführen. Das dafür benötigte *p*-Methoxybenzyltrichloracetimidat (**281**) konnte über eine modifizierte Pinner-Reaktion^{394–396} aus Anisalkohol (**269**) und Trichloracetimidat in einer sehr hohen Ausbeute von 91% erhalten werden (Schema 35).



Schema 35: Synthese von *p*-Methoxybenzyltrichloracetimidat (**281**) ausgehend von Anisalkohol (**269**).

Die anschließende Blockierung der Hydroxylgruppe von Allylalkohol **279** mit *p*-Methoxybenzyltrichloracetimidat (**281**) erfolgte in einer hochselektiven Reaktion, sodass das gewünschte Vinylidiod **216b** in einer ausgezeichneten Ausbeute von 97% isoliert werden konnte (Schema 36A). Da sich die Heck-Reaktion¹⁴⁶ mit Acrolein (**277**) bei der Synthese des isomeren Aldehyds **212a** aufgrund der Entstehung eines Konfigurationsisomers mit einer mäßigen Ausbeute von 42% bereits als problematisch erwiesen hatte (siehe Schema 31), wurde erneut geprüft, ob die Formylierung von Vinylidiod **216b** und eine anschließende Wittig-Reaktion^{347,348} mit Phosphoniumchlorid **274** in diesem Fall eine effizientere Synthese der Aldehydkomponente **212b** ermöglichen könnte.

Die gängige Variante, bei tiefen Temperaturen einen Lithium-Halogen-Austausch durchzuführen und die intermediäre Vinylolithium-Spezies mit *N,N*-Dimethylformamid zu quenchen erwies sich für das eingesetzte Substrat **279** jedoch als nicht geeignet. Zwar wurde in diesem Fall keine Retro-Brook-Umlagerung^{145,441} beobachtet (über einen intermediären Vierring hier vermutlich nicht günstig, vgl. Schema 31), es kam jedoch stets zur Deblockierung der 1-Hydroxylgruppe. Der Umweg über eine Palladium-katalysierte Carbonylierung des Vinylidiods **216b** mit nachfolgender Reduktion sowie Reoxidation des entstandenen Methylesters **282** lieferte schließlich den gewünschten Aldehyd **268**, wobei eine Ausbeute von 45% über drei Stufen erreicht wurde (Schema 36A).



Schema 36: A) Versuch zur Synthese der Aldehydkomponente **212b** über eine Wittig-Reaktion.^{347,348}
B) Synthese von **212b** über eine Heck-Reaktion¹⁴⁶ mit Acrolein (**277**).

Die abschließende Wittig-Reaktion^{347,348} mit Phosphoniumchlorid **274** resultierte in einer komplexen Produktmischung, aus welcher die gewünschte Aldehydkomponente **212b** nicht isoliert werden konnte. Selbst bei einem Erfolg dieser Reaktion wäre ein Umweg über mehrere Stufen sowie der Einsatz von gasförmigem Kohlenstoffmonoxid notwendig gewesen, sodass die Anwendung dieser Reaktionssequenz vor allem in Hinblick auf die Übertragung in einen größeren Maßstab sorgfältig hätte abgewogen werden müssen.

Aus diesem Grund sollte erneut auf eine Heck-Reaktion¹⁴⁶ mit Acrolein (**277**) zurückgegriffen werden. In einem ersten Experiment wurde die gewünschte Aldehydkomponente **212b** hierbei in einer geringen Ausbeute von 18% erhalten (Schema 36B). Hauptgrund für die geringe Ausbeute war ein mangelhafter Umsatz der Ausgangsverbindung **216a**. Wie schon zuvor beobachtet, wurde die Produktbildung außerdem stets von der Entstehung eines Konfigurationsisomers der Struktur **212c** begleitet, welches in diesem Fall aus der Reaktionsmischung isoliert und charakterisiert werden konnte (Ausbeute: 5%). Es stellte sich heraus, dass es sich hierbei um den an der 4-Position isomerisierten Vertreter (*2E,4Z*)-**212c** handelte, der nur in Form einer Minderkomponente entstand.

Der Optimierung dieser Reaktion wurde daher eine gute Erfolgsaussicht eingeräumt. Eine Zusammenfassung der Optimierungsstudien ist in Tabelle 9 gegeben. Als Erstes wurde zum Katalysatorsystem von Jeffery⁴⁴² zurückgekehrt, wobei Tetrabutylammoniumchlorid anstatt des entsprechenden Iodid-Salzes verwendet wurde. Dies machte sich in einer deutlichen Steigerung der Ausbeute von ursprünglich 18% (siehe Schema 36B, zur Übersicht als Eintrag 1 in Tabelle 9 aufgenommen) auf 45% bemerkbar (Eintrag 2).

Während die Erhöhung der Katalysatorbeladung auf 0.10 Äquivalente eine deutlich geringere Ausbeute zur Folge hatte (Eintrag 3), konnte durch die Anwesenheit von überschüssigem Acrolein (**277**) eine Ausbeute von bis zu 61% erreicht werden (Einträge 4 und 5). Bei Verwendung der stärkeren Base Kaliumcarbonat, wurde mit Hilfe von HPLC-MS-Untersuchungen eine annähernde 1:1-Mischung der beiden Isomere (*2E,4E*)-**212b** und (*2E,4Z*)-**212c** detektiert (über die Peakflächen des UV-Chromatogramms ermittelt), wonach ein baseninduzierter Mechanismus für die auftretende Konfigurationsisomerie als Wahrscheinlich eingestuft wurde (Eintrag 6). Aus diesem Grund wurde in den folgenden Experimenten wieder Natriumhydrogencarbonat eingesetzt.

Da für den Schlüsselschritt auch die Aldehydkomponente **212b** im Multigramm-Maßstab benötigt wurde und mit den Reaktionsbedingungen von Tabelle 9, Eintrag 5 ein zufriedenstellendes Ergebnis erzielt wurde, sollten diese auf eine Ansatzgröße im Makromaßstab (**216b**, 5.06 g, 8.84 mmol) übertragen werden. In diesem Fall konnte eine leicht erhöhte Ausbeute von 65% erreicht werden (Eintrag 7). Die Verringerung der Katalysatorbeladung um 20 Prozentpunkte war in diesem Maßstab sowohl aus kostentechnischen Gründen, als auch unter dem Gesichtspunkt einer leicht gestiegenen Ausbeute auf 68% sinnvoll (Eintrag 8).

3 Ergebnisse und Diskussion

Unter den Bedingungen von Eintrag 8 wurde anschließend ein Experiment im Multigramm-Maßstab (**216b**, 28.8 g, 50.3 mmol) durchgeführt. In diesem Fall konnte die gewünschte Zielverbindung **212b** im Multigramm-Maßstab (16.1 g) und in einer Ausbeute von 64% isoliert werden (Eintrag 9). Die Entstehung des Nebenproduktes **212c** konnte in allen Fällen

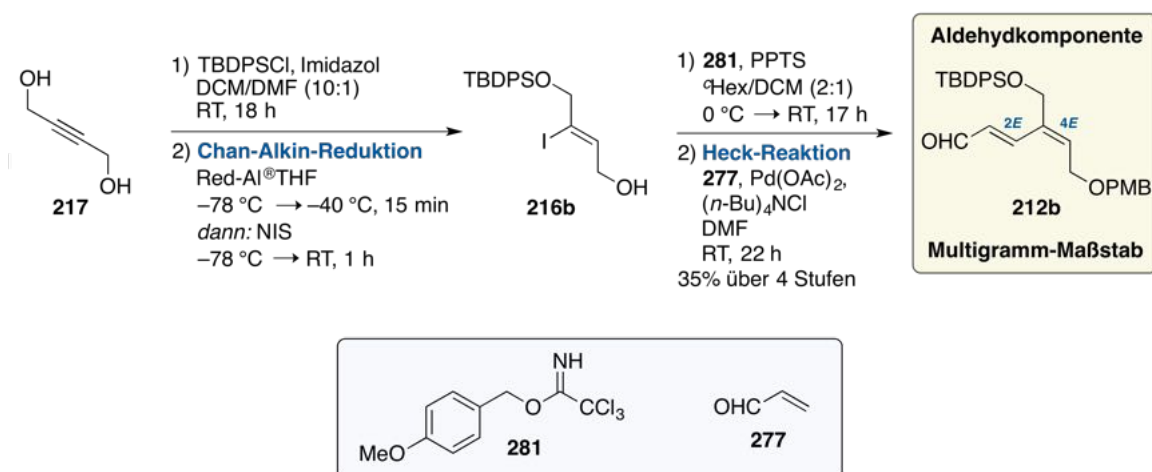
Tabelle 9: Optimierungsstudien zur Heck-Reaktion¹⁴⁶ von Vinyljodid (**216b**) mit Acrolein (**277**) unter Verwendung des Katalysatorsystems von Jeffery.⁴⁴²

Eintrag	Acrolein (277 , Äquiv.)	Pd(OAc) ₂ (Äquiv.)	Additiv	t / h	Ausbeute / % [*]
Präparativer Maßstab: 216b (1.03 g, 1.80 mmol)					
1	2.0	0.04	(<i>n</i> -Bu) ₄ NI	20	18
2	2.0	0.04	(<i>n</i> -Bu) ₄ NCl	18	45
3	3.0	0.10	(<i>n</i> -Bu) ₄ NCl	21	20
4	3.0	0.05	(<i>n</i> -Bu) ₄ NCl	22	47
5	10.0	0.05	(<i>n</i> -Bu) ₄ NCl	20	61
6 [†]	10.0	0.05	(<i>n</i> -Bu) ₄ NCl	17	36 [‡]
↓					
Makromaßstab: 216b (5.06 g, 8.84 mmol)					
7	10.0	0.05	(<i>n</i> -Bu) ₄ NCl	20	65
8	10.0	0.04	(<i>n</i> -Bu) ₄ NCl	20	68
↓					
Makromaßstab: 216b (28.8 g, 50.3 mmol)					
9	10.0	0.04	(<i>n</i> -Bu) ₄ NCl	22	64 [§]

Allgemeine Arbeitsvorschrift: Unter Argonatmosphäre wurde zu einer Lösung von **216b** (1.80–50.3 mmol, 1.00 Äquiv.), NaHCO₃ (2.00 Äquiv.) und dem angegebenen Additiv (1.00 Äquiv.) in DMF (*c* = 0.18 mol/L) vorgelegt. Es wurde Acrolein (**277**, 2.00–10.0 Äquiv.) und Pd(OAc)₂ (0.04–0.10 Äquiv.) zugegeben und die Reaktionsmischung für die angegebene Zeit bei Raumtemperatur gerührt. Nach Verdünnen mit Et₂O wurde mit H₂O gewaschen, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. ^{*}Ausbeute nach chromatographischer Reinigung. [†]Base: K₂CO₃. [‡]Näherungsweise mit Hilfe von HPLC-MS-Analysen ermittelt. Dazu wurden die Peakflächen der Verbindungen (2*E*,4*E*)-**212b** und (2*E*,4*Z*)-**212b** im UV-Chromatogramm (λ = 254 nm) integriert und in ein Verhältnis gesetzt. [§]Isoliertes Nebenprodukt: (2*E*,4*Z*)-**212c** (4%).

nicht gänzlich verhindert werden, jedoch war eine Abtrennung von der Zielverbindung **212b** durch säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel möglich.

Zusammenfassend wurde in diesem Kapitel die Synthese der für den geplanten Schlüsselschritt benötigten Aldehydkomponente **212b** beschrieben. Diese konnte ausgehend von 2-Butin-1,4-diol (**217**) in einer Gesamtausbeute von 35% über vier Stufen synthetisiert werden. Hierbei war vor allem die Chan-Alkin-Reduktion³⁹⁷ für die stereospezifische Entstehung der 4*E*-Doppelbindung in Vinyljodid **216b** von Bedeutung. Nach säurekatalysierter PMB-Blockierung mit Trichloracetimidat **273** konnte über eine optimierte Heck-Reaktion¹⁴⁶ von **216b** mit Acrolein (**277**) die selektive Konstruktion der 2*E*-Doppelbindung des Aldehyds **212b** erfolgen. Die Aldehydkomponente **212b** wurde unter Anwendung dieser Reaktionssequenz in einer Gesamtausbeute von 35% über vier Stufen erhalten (Schema 37).



Schema 37: Zusammenfassung der Synthese von Aldehyd **212b** im Multigramm-Maßstab unter Verwendung einer Chan-Alkin-Reduktion³⁹⁷ und einer Heck-Reaktion¹⁴⁶ ausgehend von 2-Butin-1,4-diol (**217**).

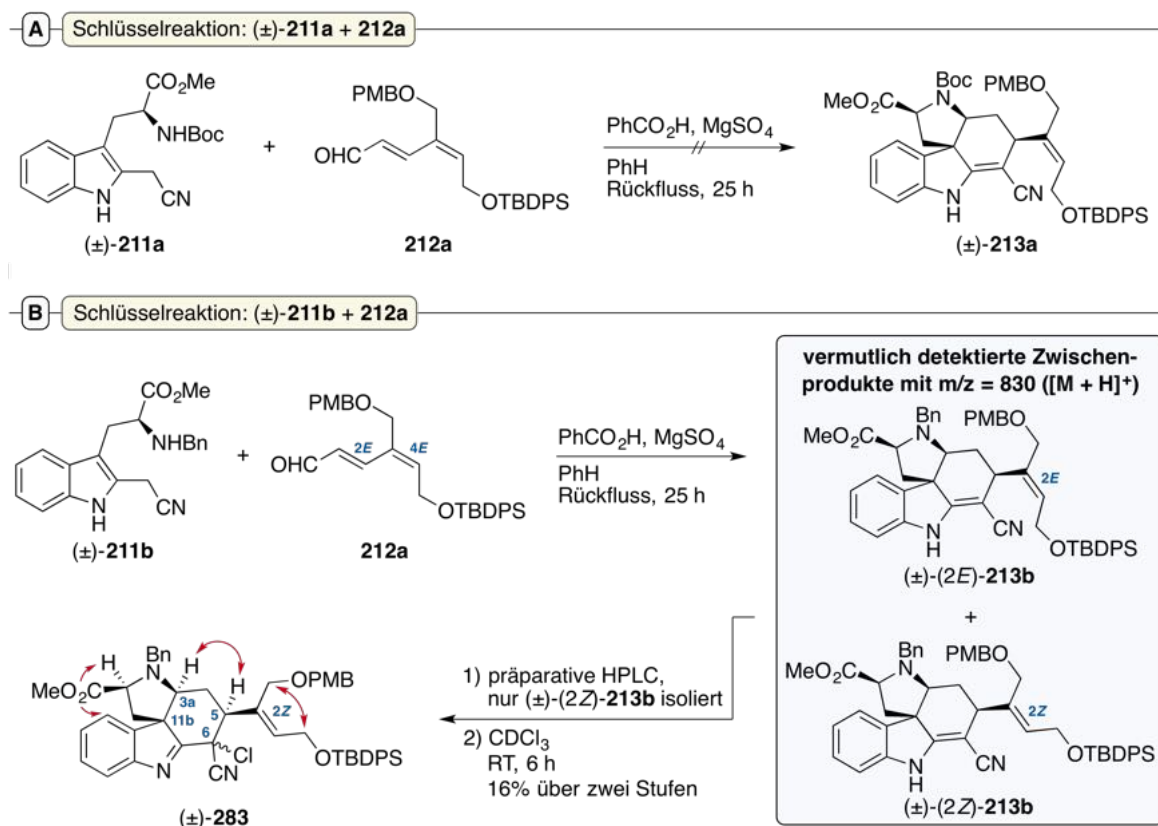
3.1.3 Synthese des ABCE-Tetrazyklus (-)-**213b** über eine ringaufbauende Kaskadenreaktion

Dieses Unterkapitel befasst sich mit den Untersuchungen zur kaskadenartigen Schlüsselreaktion, in der die zuvor synthetisierten Verbindungen (+)-**211a** und (-)-**211b** (siehe Kapitel 3.1.1, Schema 28) mit der Aldehydkomponente **212b** (siehe Kapitel 3.1.2, Schema 37) umgesetzt werden sollten. Dabei werden die grundlegende Problematik der Stereoisomerie, mechanistische Überlegungen sowie Reaktionsoptimierungen vorgestellt. Um neben der Stereoselektivität auch die Enantioselektivität der Reaktion verfolgen zu können, sollte die Schlüsselreaktion und nachfolgende Reaktionen in kleineren Maßstäben auch mit den racemischen Verbindungen (±)-**211a** und (±)-**211b** durchgeführt. Dies ist an den entsprechenden Stellen kenntlich gemacht.

Grundlegende Problematik der Stereoisomerie

Um möglichst wenig der zuvor hergestellten Aldehydkomponente **212b** zu verlieren, wurde entschieden in einer vorhergehenden Testreaktion zunächst die noch zur Verfügung stehende Aldehydkomponente **212a** einzusetzen, die aufgrund ihrer Schutzgruppenanordnung keine weitere Rolle in der Syntheseplanung mehr spielen sollte (siehe Schema 33). Ziel war hierbei, erste Erkenntnisse bezüglich der Realisierbarkeit dieser Transformation zu gewinnen. Die Reaktionen der Indolkomponenten (\pm)-**211a** und (\pm)-**211b** mit der Aldehydkomponente **212a** wurden entsprechend den Vorarbeiten von Kuehne^{113,116} (siehe Kapitel 1.2.4, Schema 7) in Benzol durchgeführt, wobei Benzoesäure als Katalysator eingesetzt wurde.

Mit der Boc-blockierten Indolkomponente (\pm)-**211a** konnte nach 25 Stunden Reaktionszeit kein Umsatz der beiden Edukte und somit keine Entstehung der Zielverbindung (\pm)-**213a** beobachtet werden, was auf eine zu geringe *N*-Nukleophilie von Verbindung (\pm)-**211a** gegenüber einem Angriff auf die Aldehydkomponente **212a** zurückzuführen war (Schema 38A). Unter Einsatz des Benzyl-blockierten Vertreters (\pm)-**211b**, konnte nach 25 Stunden mit Hilfe von HPLC-MS-Untersuchungen bei vollständigem Umsatz an (\pm)-**211b** eine komplexe Mischung aus zahlreichen Reaktionsprodukten detektiert werden,



Schema 38: A) Versuch zur Synthese der Boc-geschützten Schlüsselverbindungen (\pm)-**213a** und (\pm)-**213b** über die geplante Schlüsselreaktion. B) Synthese ausgehend von der Benzyl-blockierten Indolkomponente **211a** mit: NOESY-Kontakte.

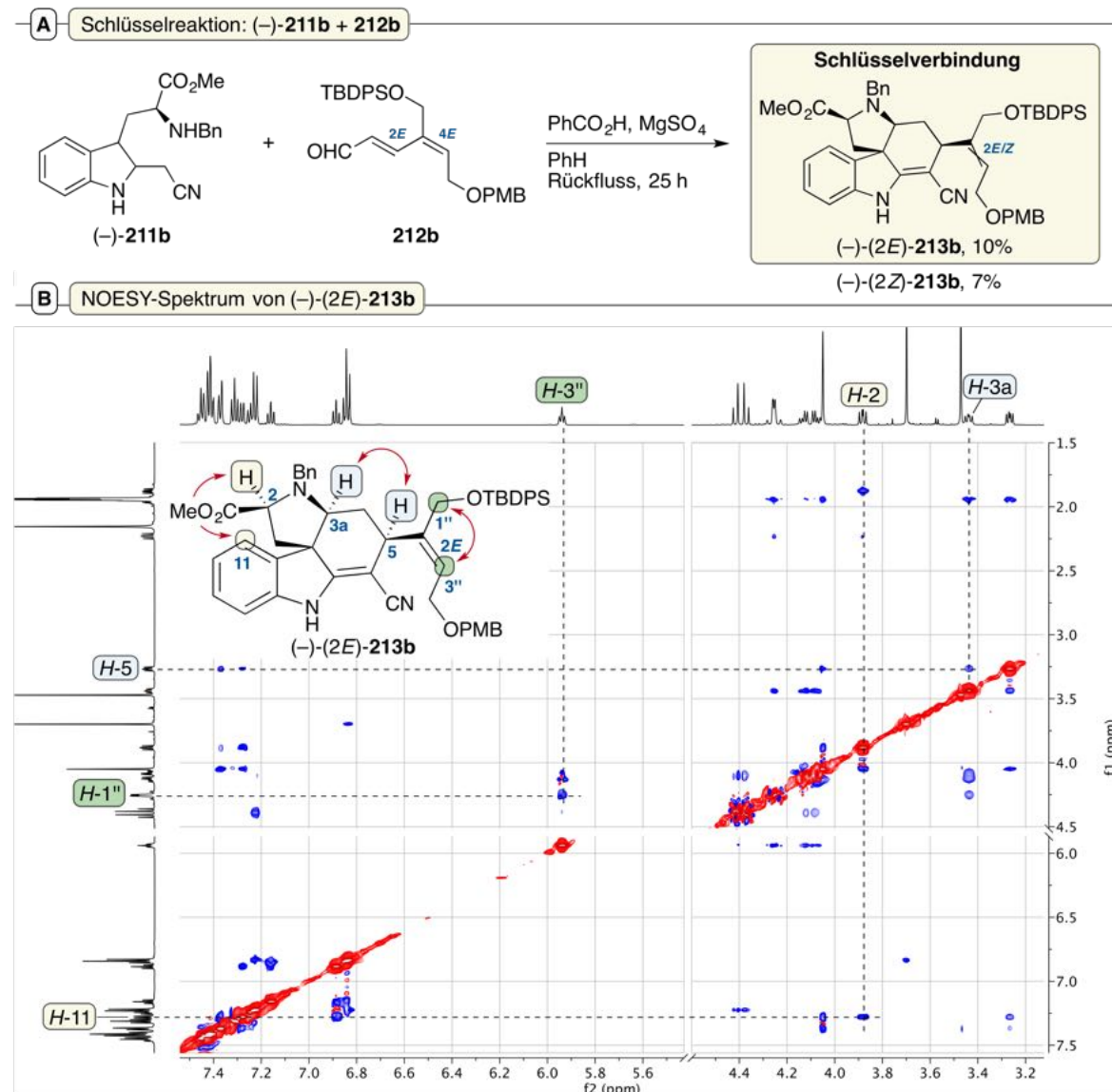
unter denen sich jedoch auch zwei Produkte (vermutlich (\pm)-(2*E*)-**213b** und (\pm)-(2*Z*)-**213b**) mit dem gewünschten Masse/Ladungs-Verhältnis befanden. Nach Reinigung mittels präparativer HPLC und NMR-spektroskopischen Untersuchungen in deuteriertem Chloroform konnte jedoch nur die chlorierte Spezies (\pm)-**283** nachgewiesen werden (Schema 38B). Da die bei der Reaktion entstandenen Produkte weder bei der Aufarbeitung, noch zu einem anderen Zeitpunkt sonstigen chlorierten Spezies ausgesetzt waren, wurde eine Reaktion mit deuteriertem Chloroform als wahrscheinlich angesehen.

Interessant war an der chlorierten Spezies (\pm)-**283**, dass die Doppelbindung an der 2-Position eine *Z*-Konfiguration aufwies, obwohl diese vor der Reaktion als *E*-konfigurierte Doppelbindung in der eingesetzten Aldehydkomponente **212b** vorlag. Es wurde daher vermutet, dass das beobachtete Stereoisomer (\pm)-(2*E*)-**213b**, welches nicht isoliert werden konnte, die gewünschte *E*-Konfiguration an der 2-Position aufgewiesen und somit strukturell der gewünschten Zielverbindung (\pm)-(2*E*)-**213b** entsprochen haben könnte (Schema 38B). Positiv zu bewerten war in diesem Fall, dass die relative Stereochemie bezüglich der neu gebildeten stereogenen Zentren an den Positionen 3a, 5 und 11b des Tetrazyklus (\pm)-**283** gegeben war (über NOESY-Kontakte ermittelt), wenngleich die räumliche Ausrichtung des Chlor-Substituenten nicht eindeutig bestimmt werden konnte.

Diese Ergebnisse zeigten einerseits, dass die Schlüsselreaktion unter Isomerisierung der 2-Doppelbindung ablief und auch generell keine Chemoselektivität gegenüber der gewünschten Transformation erreicht wurde (Entstehung zahlreicher Nebenprodukte). Auch der Zusatz von geringen Mengen des Antioxidants Hydrochinon (zur Vermeidung einer eventuell auftretenden Polymerisation der Aldehydkomponente **212a**),⁴⁴⁶ Reaktionsführung unter Schutzgas, oder die Verwendung von anorganischen Lewis-Säuren wie Bortrifluorid-diethylätherat brachte keine Verbesserung.

Bei Verzicht auf das hygroskopische Magnesiumsulfat wurde in einer Reaktion mit der enantiomerenreinen Indolkomponente (-)-**211b** zwar nur ein mangelhafter Umsatz beobachtet, aufgrund der Entstehung weniger Nebenprodukte konnte hierbei jedoch erstmals die gewünschte Schlüsselverbindung (-)-(2*E*)-**213b** isoliert werden, wenngleich die Ausbeute mit 10% gering ausfiel (Schema 39A). Ein Nebenprodukt gleicher Molekülmasse stellte sich als das entsprechende *Z*-Isomer (-)-(2*Z*)-**213b** heraus (Ausbeute: 7%) und bestätigte somit die zuvor gemachte Annahme, dass die zwei detektierten Hauptprodukte in dieser Reaktion den beiden Doppelbindungsisomeren von (-)-**213b** zugeordnet werden können. Die relative Stereochemie der beiden Isomere (-)-(2*E*)-**213b** und (-)-(2*Z*)-**213b** wurde mit Hilfe von NOESY-Spektren bestätigt (Schema 39B). Weiterhin konnte der Reaktion mittels chiraler HPLC eine ausgezeichnete Enantioselektivität zugeschrieben werden, wobei die gewünschte Schlüsselverbindung (-)-(2*E*)-**213b** mit einer hohen Enantiomerenreinheit (ee > 99%) erhalten wurde.

3 Ergebnisse und Diskussion

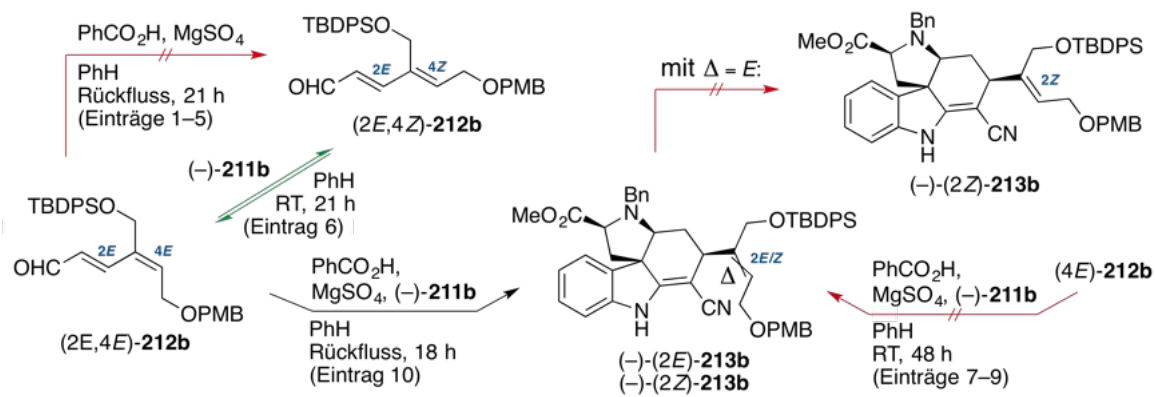


Schema 39: A) Synthese der Schlüsselverbindung (-)-(2E)-**213b** ausgehend von (-)-**211b**. B) Beispielhafte Bestimmung der relativen Stereochemie über das NOESY-Spektrum von Verbindung (-)-(2E)-**213b** mit: NOESY-Kontakte. Analoge Kontakte wurden bei Verbindung (-)-(2Z)-**213b** beobachtet (ausgenommen H-1''-H-3''-Kopplung, grün).

Durch diese vielversprechenden Ergebnisse war die Realisierbarkeit der geplanten Schlüsselreaktion zweifelsfrei gegeben, eine Optimierung bezüglich Ausbeute und Chemoselektivität musste jedoch zwingend vorgenommen werden.

Um die beobachtete *E/Z*-Isomerisierung besser verstehen zu können, sollte vorher eine Reihe an Experimenten durchgeführt werden, die Auskunft darüber geben, wann und unter welchen Bedingungen diese auftritt (Tabelle 10). Zunächst wurde hierbei überprüft, ob die $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -ungesättigte Aldehydkomponente **212b** unter den vorherrschenden Bedingungen (hohe Temperatur, Lichteinfluss und Zusatz von Benzoesäure sowie Magnesiumsulfat) schon vor der eigentlichen Reaktion mit der Indolkomponente (-)-**211b** isomerisiert.

Tabelle 10: Studien zur beobachteten *E/Z*-Isomerisierung im Schlüsselschritt. Die Entstehung der Verbindungen (*2E,4E*)-**212b**, (*2E,4Z*)-**212b**, (-)-(*2E*)-**213b** sowie (-)-(*2Z*)-**213b** wurde mit Hilfe von analytischen HPLC-MS-Messungen verfolgt und dabei die bekannte Retentionszeit zur Verifizierung genutzt.*



Eintrag	Licht [†]	PhCO ₂ H	MgSO ₄	<i>T</i>	(-)- 211b	Entstehung (<i>2E,4Z</i>)- 212b	Entstehung (-)-(<i>2Z</i>)- 213b
1	X	X	X	RT	X	X	–
2	✓	X	X	RT	X	X	–
3	✓	✓	X	RT	X	X	–
4	✓	✓	✓	RT	X	X	–
5	✓	✓	✓	Rückfluss	X	X	–
6	X	X	X	RT	✓	✓	X
7	✓	X	X	RT	✓	✓	X
8	✓	✓	X	RT	✓	✓	X
9	✓	✓	✓	RT	✓	✓	X
10	✓	✓	✓	Rückfluss	✓	X	✓

Allgemeine Arbeitsvorschrift: Unter Argonatmosphäre wurde **212b** (10.0 mg, 0.02 mmol, 1.00 Äquiv.) in PhH (3.0 mL) vorgelegt und, wenn angegeben, PhCO₂H (2.4 mg, 0.02 mmol, 1.00 Äquiv.), MgSO₄ (4.8 mg, 0.04 mmol, 2.00 Äquiv.) und/oder (-)-**211b** (7.0 mg, 0.02 mmol, 1.00 Äquiv.) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde anschließend für 18–48 Stunden unter den spezifizierten Bedingungen gerührt, das Lösungsmittel im Stickstoffstrom entfernt und der Rückstand mit Hilfe von HPLC-MS-Untersuchungen analysiert. *Methode: Stationäre Phase: ACE3 C₁₈-PPF, Eluent: MeCN/H₂O (80:20, isokratisch). Detailliertere Angaben können dem Experimentellen Teil entnommen werden (siehe Kapitel 5.1). [†]Reaktionen unter Ausschluss von Licht wurden mit Aluminiumfolie abgedeckt.

Tabelle 10 zeigt, dass die synthetisierte Aldehydkomponente (2*E*,4*E*)-**212b** sowohl unter Einfluss von Umgebungslicht, Zusatz von Benzoesäure sowie MgSO₄, als auch unter Rückfluss-Bedingungen stabil gegenüber einer Isomerisierung zur entsprechenden Verbindung (2*E*,4*Z*)-**212b** war (Einträge 1–5). Interessant war jedoch, dass durch die alleinige Anwesenheit der Indolkomponente (–)-**211b** und unter Ausschluss der zuvor genannten Einflüsse nach 21 Stunden ein großer Teil von (2*E*,4*E*)-**212b** in das Isomer (2*E*,4*Z*)-**212b** übergegangen war (Eintrag 6 und Abbildung 14).

Der Einfluss von Licht sowie die sukzessive Zugabe von Benzoesäure und MgSO₄ lieferten ähnliche Ergebnisse, wobei jedoch noch nicht die Entstehung eines ABCE-Tetrazyklus der Struktur (–)-**213** beobachtet werden konnte (Einträge 7–9). Erst unter Rückfluss-Bedingungen wurde ein Umsatz zu den beiden isomeren Schlüsselverbindungen (–)-(2*E*)-**213b** und (–)-(2*Z*)-**213b** beobachtet (Eintrag 10). Dieses Ergebnis bestätigte auch, dass die geplante Reaktionskaskade nur unter Erhöhung der Reaktionstemperatur erfolgen kann. Um eine Isomerisierung der Schlüsselverbindung (–)-(2*E*)-**213b** zu (–)-(2*Z*)-**213b** auszuschließen wurde am Ende eine analytische Menge an (–)-(2*E*)-**213b** unter den gleichen Bedingungen behandelt, wobei in keinem Fall eine Isomerisierung zu der Verbindung (–)-(2*Z*)-**213b** beobachtet werden konnte. Dies zeigt deutlich, dass die Stereochemie der 2-Doppelbindung vor der Zyklisierung zu den ABCE-Tetrazyklen (–)-(2*E*/2*Z*)-**213b** festgelegt wird und diese nach erfolgter Reaktion nicht mehr ineinander übergehen.

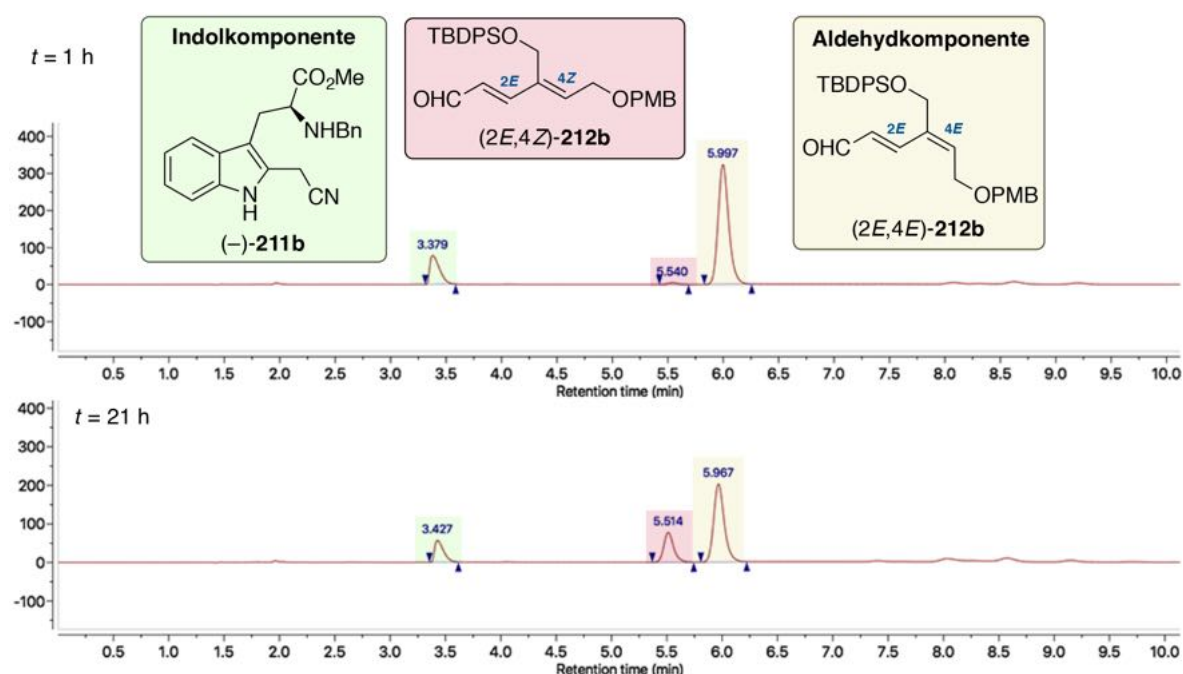
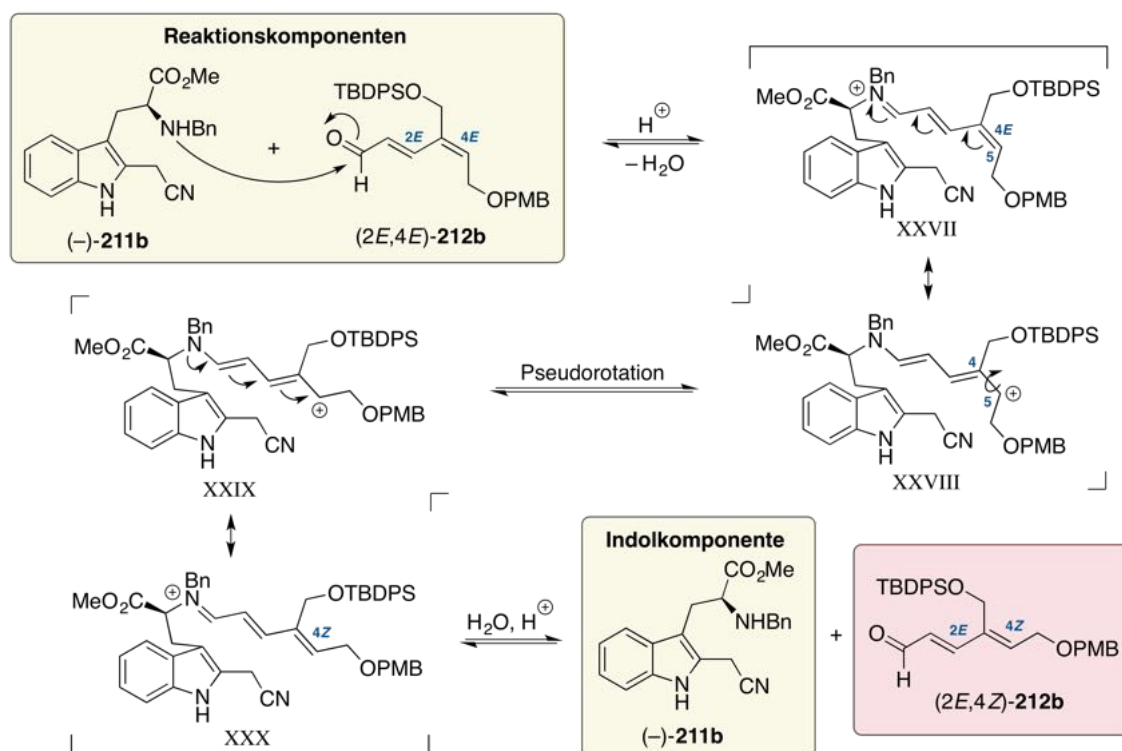


Abbildung 14: Beispielhafte Analyse von Chromatogrammen ($\lambda = 270$ nm) der Reaktionslösung aus Tabelle 10, Eintrag 6 (Reaktion von (–)-**211b** und (2*E*,4*E*)-**212b** bei Raumtemperatur und ohne weitere Zusätze) nach einer Stunde (oben) und nach 21 Stunden (unten). Stationäre Phase: ACE3 C₁₈-PPF, Eluent: MeCN/H₂O (80:20, isokratisch).

Durch diese Experimente wurde deutlich, dass die beobachtete *E/Z*-Isomerisierung im Schlüsselschritt alleine auf die initiale Iminiumion-Bildung und das konjugierte System der Aldehydkomponente **212b** zurückzuführen war. Im Folgenden wird daher eine detaillierte Betrachtung des Reaktionsmechanismus vorgenommen.

Mechanistische Überlegungen

Der nukleophile Angriff des benzyliischen Stickstoffatoms von Verbindung (-)-**211b** auf das Kohlenstoffatom der Carbonyl-Gruppe von Aldehyd (2*E*,4*E*)-**212b** führt unter Säurekatalyse gemäß dem klassischen Reaktionsweg zur Entstehung des intermediären Iminiums XXVII (Schema 40).⁴⁴⁷ Das Gleichgewicht dieser Reaktion kann durch Zusatz von wasserentziehenden Additiven auf die Seite des Iminiums XXVII geschoben werden, wodurch ein vollständiger Umsatz der Eduktkomponenten (-)-**211b** und **212b** gewährleistet werden kann. Durch das konjugierte Doppelbindungssystem von XXVII und die einhergehende Delokalisierung der Elektronen lässt sich die Resonanzstruktur XXVIII aufstellen, in welcher die positive Ladung nicht mehr in Form eines Iminiums, sondern als sekundäres Carbeniumion an der 5-Position vorliegt. Das Ergebnis einer nun möglichen Pseudorotation der C4–C5-Einfachbindung lässt sich durch die Grenzstruktur XXIX beschreiben, sodass nach erneuter Elektronenbewegung das Iminiumion XXX mit 4*Z*-Geometrie entsteht. Das

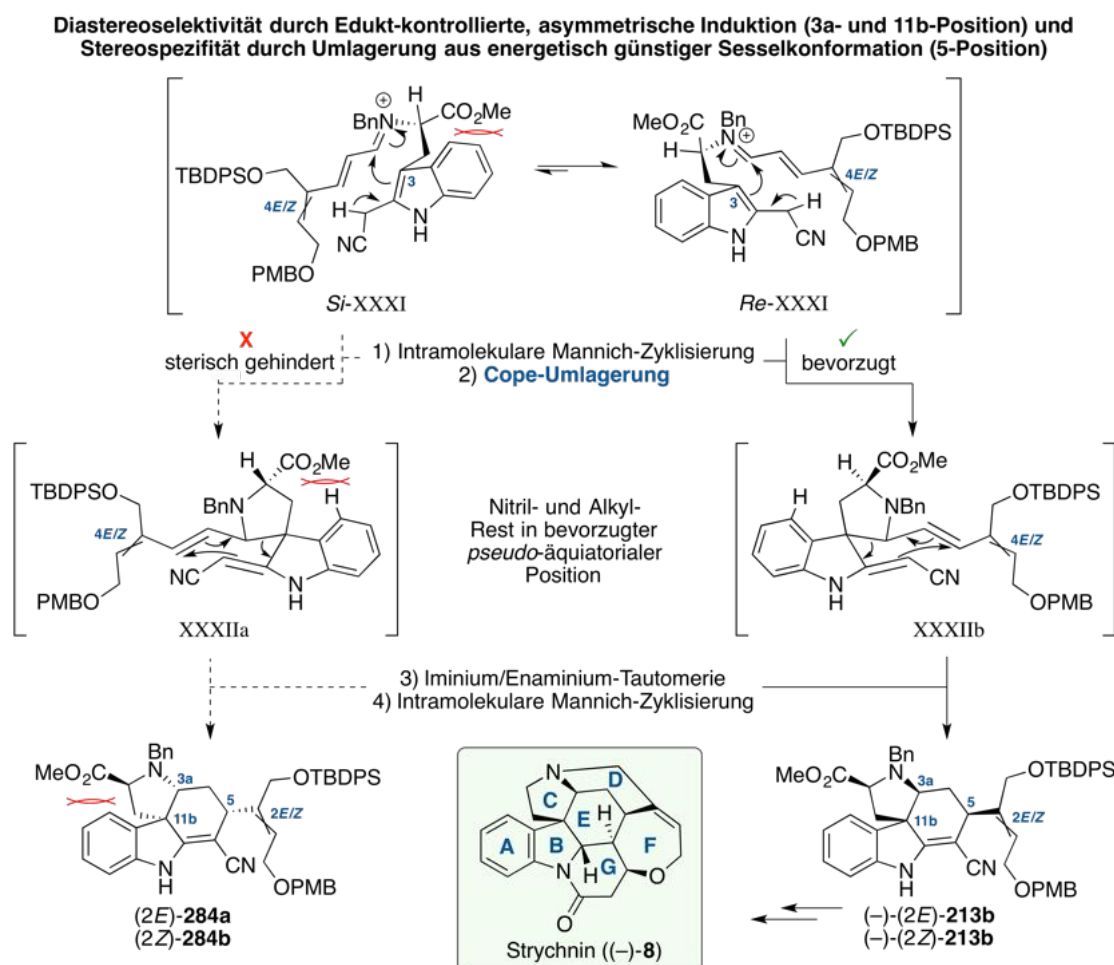


Schema 40: Mechanistische Betrachtung des Schlüsselschritts: *E/Z*-Isomerie des initial gebildeten Iminiums XXXVII.

Aufstellen von weiteren möglichen Grenzstrukturen wurde in diesem Fall vernachlässigt, da diese in keinem Zusammenhang mit den Beobachtungen oder aufgeklärten Verbindungen dieser Arbeit stehen.

Dieses Phänomen erklärt das Ergebnis aus Tabelle 10, Eintrag 6 (ohne hygroskopischen sowie sauren Zusatz), wonach das Iminiumion XXX mit 4*Z*-Geometrie durch Hydrolyse die Indolkomponente (–)-**211b** zurückbildete und die Entstehung des nunmehr isomerisierten Aldehyds (2*E*,4*Z*)-**212b** verursachte (Schema 40). Interessant ist in diesem Zusammenhang auch, dass der Isomerisierungsprozess ohne den Zusatz einer Säure stattfand und die Stabilisierung des Iminiumions durch das konjugierte Doppelbindungssystem scheinbar ausreichte um dessen effiziente Bildung zu gewährleisten.

Im Sinne einer intramolekularen Mannich-Reaktion³⁹³ können anschließend beide Iminiumionen der Grenzstrukturen XXVII und XXX (als XXXI zusammengefasst) in die reaktiven Zwischenstufen XXXIIa und XXXIIb übergehen (Schema 41). Der nukleophile Angriff von der Indol-3-Position auf den Iminium-Kohlenstoff findet dabei jedoch bevor-



Schema 41: Mechanistische Betrachtung des Schlüsselschritts. Der Aufbau der zuvor isolierten ABCE-Tetrazyklen (–)-(2*E*/2*Z*)-**213b** erfolgt über das sterisch günstige *Re*-Konformer XXXIIb.

zugt über das *Re*-Konformer *Re*-XXXI statt. Ein Angriff über das *Si*-Konformer *Si*-XXXI wäre mit einer destabilisierenden sterischen Interaktion zwischen der Estergruppe und dem Indolkern verbunden. Vor diesem Hintergrund ist ersichtlich, dass der Aufbau der Stereozentren an den Positionen 3a und 11b diastereoselektiv verläuft und in diesem Moment die Doppelbindungsgeometrie der späteren 2-Position festgelegt wird.

Die anschließende Cope-Umlagerung¹⁵³ erfolgt aus einer Sesselkonformation, in welcher die Nitril- und Alkyl-Reste von XXXIIa und XXXIIb die sterisch bevorzugten, *pseudo*-äquatorialen Positionen einnehmen. Aus dieser Anordnung heraus ergibt sich nach säurekatalysierter Iminium/Enaminium-Tautomerie und erneuter intramolekularer Mannich-Reaktion³⁹³ (siehe Kapitel 2, Schema 16) die Stereospezifität für die 5-Position. Aus Schema 40 wird ersichtlich, dass nur das *E*-Isomer (-)-(2*E*)-**213b** für eine Synthese von Strychnin ((-)-**8**) von Bedeutung ist. Die Entstehung der hypothetischen ABCE-Tetrazyklen (2*E*/2*Z*)-**284** konnte zu keiner Zeit beobachtet werden.

Zusammenfassend ließ sich daher folgern, dass der geplante Schlüsselschritt zwar diastereoselektiv bezogen auf die Geometrie der 3a- und 11b-Position und stereospezifisch bezogen auf die Geometrie der 5-Position verläuft, die *E/Z*-Isomerie des intermediären Iminiumions XXVII aufgrund dessen konjugierter Struktur aber von Natur aus nur schwierig zu bewältigen sein würde. Versuche, die beobachtete Isomerisierung durch Optimierungstudien zu kontrollieren, sind im Folgenden beschrieben.

Optimierungsstudien

Wie bereits erwähnt, findet die Isomerisierung der Aldehydkomponente **212b** in Anwesenheit der Indolkomponente (-)-**211b** bereits bei Raumtemperatur statt (siehe Tabelle 10, Eintrag 6 und Abbildung 14). Da die Schlüsselreaktion zu diesem Zeitpunkt bis zu 25 Stunden unter Rückfluss gerührt werden musste, um einen vollen Umsatz von (-)-**211b** zu erreichen (siehe Schema 39), wurde vermutet, dass die Aldehydkomponente **212b** in dieser Zeit (und unter den vorherrschenden Bedingungen) anfällig gegenüber unerwünschten Nebenreaktionen gewesen sein könnte. Aus diesem Grund sollte die Möglichkeit einer langsamen Zugabe der Verbindung **212b** in die Reaktionslösung untersucht werden. Weiterhin sollte durch den Einsatz eines Wasserabscheiders überprüft werden, ob Magnesiumsulfat für diese Reaktion ein geeignetes wasserentziehendes Additiv darstellte (Tabelle 11).

Zunächst wurde eine Reaktion entsprechend den Standardbedingungen mit Benzoesäure und Magnesiumsulfat in Benzol durchgeführt (Eintrag 1), wobei die Schlüsselverbindung (-)-(2*E*)-**213b** in einer Ausbeute von 17% erhalten wurde. In einem identischen Experiment mit zusätzlich installiertem Wasserabscheider konnte die Ausbeute nur geringfügig auf 19% gesteigert werden. Der isolierte Anteil des unerwünschten (*Z*)-Isomers (-)-(2*Z*)-**213b** erhöh-

3 Ergebnisse und Diskussion

te sich jedoch auch (Eintrag 2). Problematisch war dabei vor allem, dass die chromatographische Trennung der Isomere $(-)-(2E)\text{-213b}$ sowie $(-)-(2Z)\text{-213b}$ bei ansteigendem Anteil des Nebenproduktes $(-)-(2Z)\text{-213b}$ aufgrund ihrer sehr ähnlichen Polarität immer schwieriger wurde. Meistens konnte eine vollständige Trennung daher nur durch zwei oder mehr aufeinanderfolgende chromatographische Reinigungsschritte erreicht werden. Da sich trotz dem Zusatz von Magnesiumsulfat eine kleine Menge an Wasser über den Wasserabscheider abtrennen ließ, wurde an dessen Verwendung festgehalten.

Tabelle 11: Optimierungsstudien zur Schlüsselreaktion unter Einsatz der Reaktionskomponenten $(-)\text{-211b}$ und **212b**.

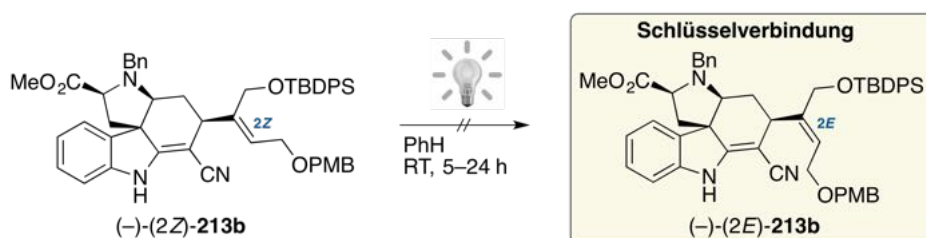
Eintrag	Wasser- abscheider	Tropfenweise Zugabe von X	t / h	Ausbeute* $(-)-(2E)\text{-213b}$ / %	Ausbeute* $(-)-(2Z)\text{-213b}$ / %
Mikromaßstab: $(-)\text{-211b}$ (83 mg, 0.24 mmol)					
1	✗	✗	22	17	8
2	✓	✗	17	19	12
↓					
Präparativer Maßstab: $(\pm)\text{-211b}$ (0.74 g, 2.13 mmol)					
3	✓	✓	19	37	6
↓					
Makromaßstab: $(-)\text{-211b}$ (9.94 g, 28.6 mmol)					
4 [†]	✓	✓	14	49	14


Allgemeine Arbeitsvorschrift: Unter Argonatmosphäre wurde $(-)\text{-211b}$ (0.24–28.6 mmol, 1.00 Äquiv.), PhCO_2H (1.00 Äquiv.) und MgSO_4 (2.00 Äquiv.) in trockenem PhH ($c = 0.12$ mol/L) vorgelegt. Es wurde bei den spezifizierten Bedingungen unter Rückfluss gerührt und **212b** (1.10–1.20 Äquiv.) in einer Portion oder tropfenweise als Lösung in PhH hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde unter Rückfluss für die angegebene Zeit gerührt und mit einer NaHCO_3 -Lösung (ges. aq.) gequenchet. Die Reaktionslösung wurde mit Et_2O oder EtOAc extrahiert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. *Ausbeute nach chromatographischer Reinigung. [†]Konzentration: $c = 0.57$ mol/L (bezogen auf $(-)\text{-211b}$).

Die tropfenweise Zugabe der Aldehydkomponente **212b** in die refluxierende Reaktionslösung erfolgte im präparativen Maßstab über eine automatisierte Spritzenpumpe und resultierte in einer höheren Ausbeute der Schlüsselverbindung (\pm)-(2*E*)-**213b** von 37% (Eintrag 3), wobei in diesem Fall die racemische Indolkomponente (\pm)-**211b** eingesetzt wurde. Neben der verminderten Entstehung des unerwünschten Isomers (-)-(2*Z*)-**213b** (6%) wurden bei dieser Reaktionsführung auch generell weniger Nebenprodukte detektiert. Bei Reaktionen in höhersiedenden Lösungsmitteln wie Toluol oder Xylol wurde die Entstehung eines weiteren Isomers beobachtet, welches sich erst nach der 1-*O*-Deblockierung chromatographisch von der Schlüsselverbindung (-)-(2*E*)-**213b** abtrennen ließ (siehe Kapitel 3.1.4, Schema 45). Auch durch Variieren der eingesetzten Äquivalente an (-)-**211b**, **212b** und Benzoesäure konnte keine Verbesserung erreicht werden, sodass der einzig nennenswerte Beitrag zur Ausbeutensteigerung die langsame Zugabe der Aldehydkomponente **212b** zur siedenden Reaktionslösung war.

Im Anschluss wurden diese Bedingungen daher für eine Reaktion im Makromaßstab verwendet, bei der das gewünschte Produkt (-)-(2*E*)-**213b** nach zweifacher chromatographischer Aufreinigung im Multigramm-Maßstab (11.5 g, 13.9 mmol) und in einer mäßigen Ausbeute von 49% erhalten werden konnte (Eintrag 4).

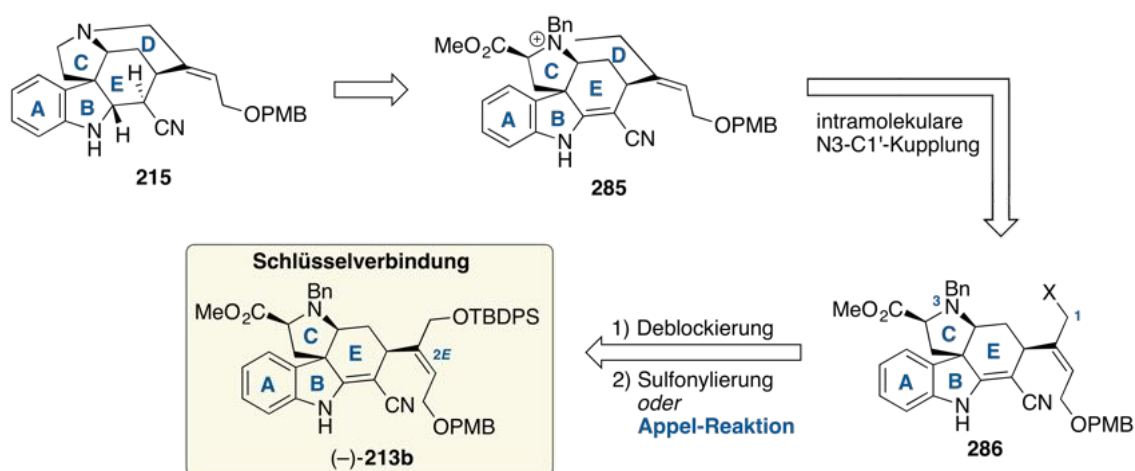
Es wurde noch versucht, das gewünschte Schlüsselmolekül (-)-(2*E*)-**213b** durch Bestrahlung aus dem unerwünschten Isomer (-)-(2*Z*)-**213b** zu gewinnen. Der Einsatz verschiedener Bestrahlungsquellen hatte jedoch keinen Umsatz oder die komplette Zersetzung von (-)-(2*E*)-**213b** zur Folge (Schema 42). Der Erfolg einer Photoisomerisierung war durch das Vorliegen einer stabilen, isolierten Doppelbindung aber schon im Vorhinein fraglich gewesen, da die Literatur ausschließlich die energetisch leichter zu erreichende Photoisomerisierung von α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen, Vinylhalogeniden oder konjugierten Doppelbindungen beschreibt.^{448–451} Das bei den Optimierungsstudien isolierte Isomer (-)-(2*Z*)-**213b** konnten im weiteren Verlauf aber noch als nützliches Testsubstrat für den nachfolgenden Aufbau von Ring D verwendet werden.



Schema 42: Versuche zur Isomerisierung der exozyklischen Doppelbindung in (-)-(2*Z*)-**213b** mit: , UV/Vis-Energiesparlampe ($P = 25$ W, $\lambda_{em} \approx 290\text{--}390$ nm) oder Energiesparlampe ($P = 150$ W).

3.1.4 Synthese des D-Ringes

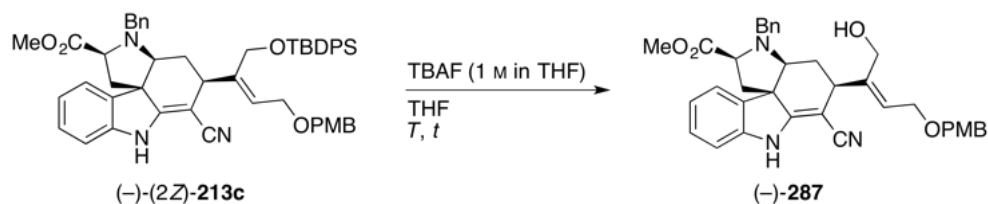
Für die Synthese des D-Ringes war geplant, die TBDPS-Schutzgruppe der Schlüsselverbindung (–)-**213b** zu entfernen und den entstehenden Alkohol in eine gute Abgangsgruppe zu überführen. Dies würde einen intramolekularen Angriff der tertiären Amin-Gruppe in Verbindung **286** auf das Kohlenstoffatom an der 1'-Position und somit die Konstruktion des gewünschten Ammoniumions **285** ermöglichen. Als nukleofuge Abgangsgruppen sollten hierbei die klassischen Sulfonat- oder Halogenabgangsgruppen getestet werden, wobei letztere über eine Appel-Reaktion⁴⁵² eingeführt werden könnten. In diesem Zusammenhang sollte auch überprüft werden, ob die nach Ringschluss *in-situ* erzeugten Halogenid-Ionen eine Debenzylierung des quartären Ammoniumions **285** bewirken und sich somit eine direkte Synthese des Pentazyklus **215** realisieren lassen könnte (Schema 43).



Schema 43: Retrosynthetische Analyse zum Aufbau des D-Ringes von Pentazyklus **285** mit: X = OMs, OTs oder Br.

Wie weiter oben bereits erwähnt, wurde die aufgrund ihrer Doppelbindungsgeometrie für eine Strychnin-Synthese ungeeignete Verbindung (–)-(Z)-**213b** als Testsubstrat für den anstehenden Ringschluss verwendet. Die TBDPS-Deblockierung wurde zu Beginn als eine eher anspruchslose Transformation eingestuft. Nach ersten Ansätzen stellte sich jedoch heraus, dass eine Optimierung erforderlich war (Tabelle 12).

Die Deblockierung der TBDPS-Schutzgruppe wurde zunächst nach einer Methode von Moritz et al.⁴⁵³ mit 5.0–10.0 Äquivalenten an Tetrabutylammoniumfluorid durchgeführt und hatte sowohl bei Raumtemperatur, als auch unter milderen Bedingungen keine nennenswerte Entstehung des gewünschten Alkohols (–)-**287** zur Folge (Einträge 1–3). Zwar konnte jeweils nach wenigen Stunden ein Umsatz zum Alkohol (–)-**287** beobachtet werden. Jedoch wurde nach vollständigem Umsatz (16–24 Stunden Reaktionszeit) eine komplexe Produktmischung erhalten, in welcher sich das Produkt nur noch als Minderkomponente wiederfand. Durch ei-

Tabelle 12: Optimierung der TBDPS-Deblockierung mit dem Testsubstrat (-)-(2Z)-**213b**.

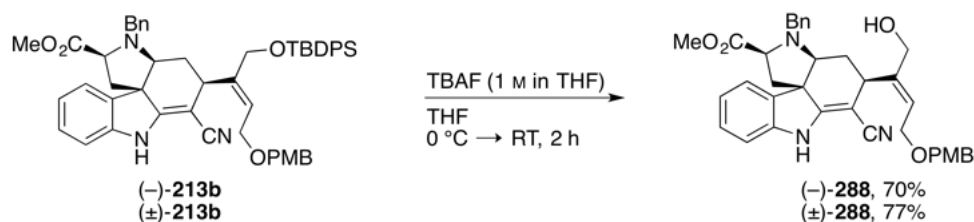
Eintrag	TBAF (Äquiv.)	<i>T</i>	<i>t</i> / h	Ausbeute* (-)- 287 / (%)
1	10.0	RT	20	†
2	10.0	0 °C → RT	16	†
3	5.0	RT	24	†
4	3.0	RT	20	21
5‡	3.0	0 °C → RT	8	71

Allgemeine Arbeitsvorschrift: (-)-(2Z)-**213b** (20–180 μmol , 1.0 Äquiv.) wurde in THF (1.0–4.5 mL) vorgelegt und TBAF (1.0 M in THF, 3.0–10.0 Äquiv.) bei der angegebenen Temperatur zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für die angegebene Zeit bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit einer NH_4Cl -Lösung (ges. aq.) oder H_2O gequench und die Reaktionslösung mit Et_2O extrahiert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. *Reaktionen der Einträge 1–5 wurden in verschiedenen Ansatzgrößen durchgeführt ((-)-(2Z)-**213c**, 20–180 μmol). *Ausbeute nach chromatographischer Reinigung. †Komplexe Produktmischung. ‡Ansatzgröße: 139 μmol an (-)-(2Z)-**213c**.

ne Verringerung der zugesetzten Äquivalente an Tetrabutylammoniumfluorid auf 3.0 Äquivalente konnte der gewünschte Alkohol (-)-**287** erstmals in einer geringen Ausbeute von 21% isoliert werden (Eintrag 4).

Den größten Einfluss auf die Ausbeute hatte im Folgenden die Senkung der Reaktionstemperatur auf 0 °C. In diesem Fall konnte schon nach 8 Stunden ein vollständiger Umsatz des Eduktes (-)-(2Z)-**213b** beobachtet werden, wobei der Alkohol (-)-**287** in einer Ausbeute von 71% isoliert wurde (Eintrag 5). Warum diese Bedingungen unter Verwendung von 10.0 Äquivalenten an Tetrabutylammoniumfluorid (vgl. Eintrag 2 und 5) zu einer komplexen Produktmischung führte, konnte dabei nicht ermittelt werden.

Die Reaktionsbedingungen von Eintrag 5 wurden anschließend bei der Deblockierung von Schlüsselverbindung (-)-(2E)-**213b** (ab hier nur noch als (-)-**213b** bezeichnet) eingesetzt. Auf diese Weise konnte der gewünschte Alkohol (-)-**288** im Multigramm-Maßstab (3.81 g, 6.44 mmol) und in einer Ausbeute von 70% erhalten werden. Die racemische Verbindung (\pm)-**288** wurde in einem kleineren Maßstab und unter ansonsten identischen Bedingungen in einer Ausbeute von 77% ausgehend von (\pm)-**213b** erhalten (Schema 44).



Schema 44: Deblockierung der Schlüsselverbindungen (–)-**213b** und (±)-**213b** unter den optimierten Bedingungen von Tabelle 12 Eintrag 5.

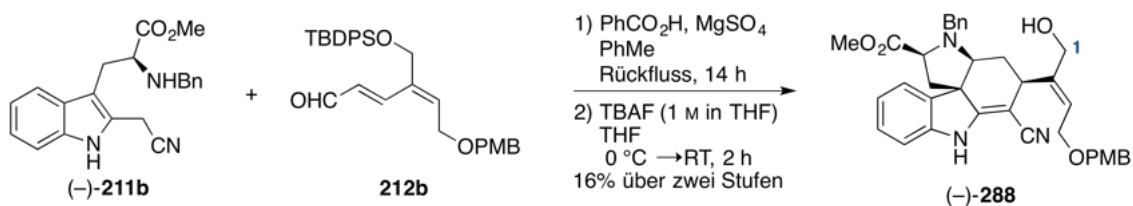
An dieser Stelle sei noch die Deblockierung eines aus der Schlüsselreaktion hervorgegangenen Diastereomergemisches erwähnt, das weiter oben bereits kurz angedeutet wurde (Kapitel 3.1.3, *Optimierungsstudien*). Die erhöhte Reaktionstemperatur unter Verwendung von Toluol führte bei der Schlüsselreaktion zur Bildung eines dritten Diastereomers, welches aufgrund seiner Polarität chromatographisch nicht von der Schlüsselverbindung (–)-**213b** getrennt werden konnte. Es wurde daher entschieden, das Diastereomergemisch simultan zu deblockieren, was nach erfolgter Reaktion zur Entstehung von zwei unterschiedlich polaren Alkoholen führte. Nach chromatographischer Trennung wurde dabei neben der Zielverbindung (–)-**288** auch das rechtsdrehende Diastereomer (+)-**289** erhalten (Schema 45A).

Da das Diastereomer (+)-**289** keinen weiteren synthetischen Nutzen für die Totalsynthese von Strychnin ((–)-**8**) hat, wurde auf tiefere Untersuchungen verzichtet, sodass keine Aussage darüber getroffen werden konnte, ob das Diastereomer (+)-**289** als enantiomerenreine Verbindung entstand (wenngleich der positive Drehwert auf einen Enantiomerenüberschuss hindeutete). Über NOESY-Kontakte konnte die relative Stereochemie der Verbindung (+)-**289** zwar aufgeklärt werden (Schema 45B), es konnte aber nicht eindeutig ermittelt werden, welche der zwei gezeigten enantiomeren Strukturen (A bzw. B) dem isolierten Stereoisomer (+)-**289** zugeordnet werden sollte. Es lag jedoch die Vermutung nahe, dass es sich hierbei um die Molekülstruktur A handeln könnte, da eine Epimerisierung des festgelegten Stereozentrums der Indolkomponente (–)-**211b** unter diesen Bedingungen als nicht wahrscheinlich eingeschätzt wurde.

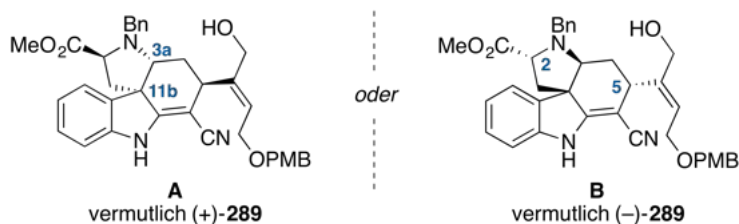
Beide Molekülstrukturen von (+)-**289** (A und B) zeigen, dass es sich bis auf die deblockierte Hydroxylgruppe um isomere Varianten der Schlüsselverbindung (–)-**213b** handelt, bei denen die Estergruppen in Richtung des Indolkerns zeigen (sterisch ungünstiger Reaktionspfad, siehe Schema 41). Ob die erhöhte Reaktionstemperatur unter Verwendung von Toluol anstatt Benzol der Grund für das Auftreten von (+)-**289** gewesen ist, konnte abschließend nicht geklärt werden. Da die anderen Reaktionsparameter nicht verändert wurden, liegt ein Zusammenhang mit Toluol jedoch nahe. Im Rahmen der Promotionsarbeit konnten zu dieser Fragestellung aus zeitlichen Gründen keine weiteren Untersuchungen angestellt werden. Ausgehend von Alkohol (–)-**288** wurde daher mit dem Aufbau des D-Ringes fortgefahren.

3.1 Versuche zur Totalsynthese von Strychnin ((-)-**8**)

A Schlüsselreaktion in Toluol



isoliertes Nebenprodukt: (+)-**289** (8% über zwei Stufen)

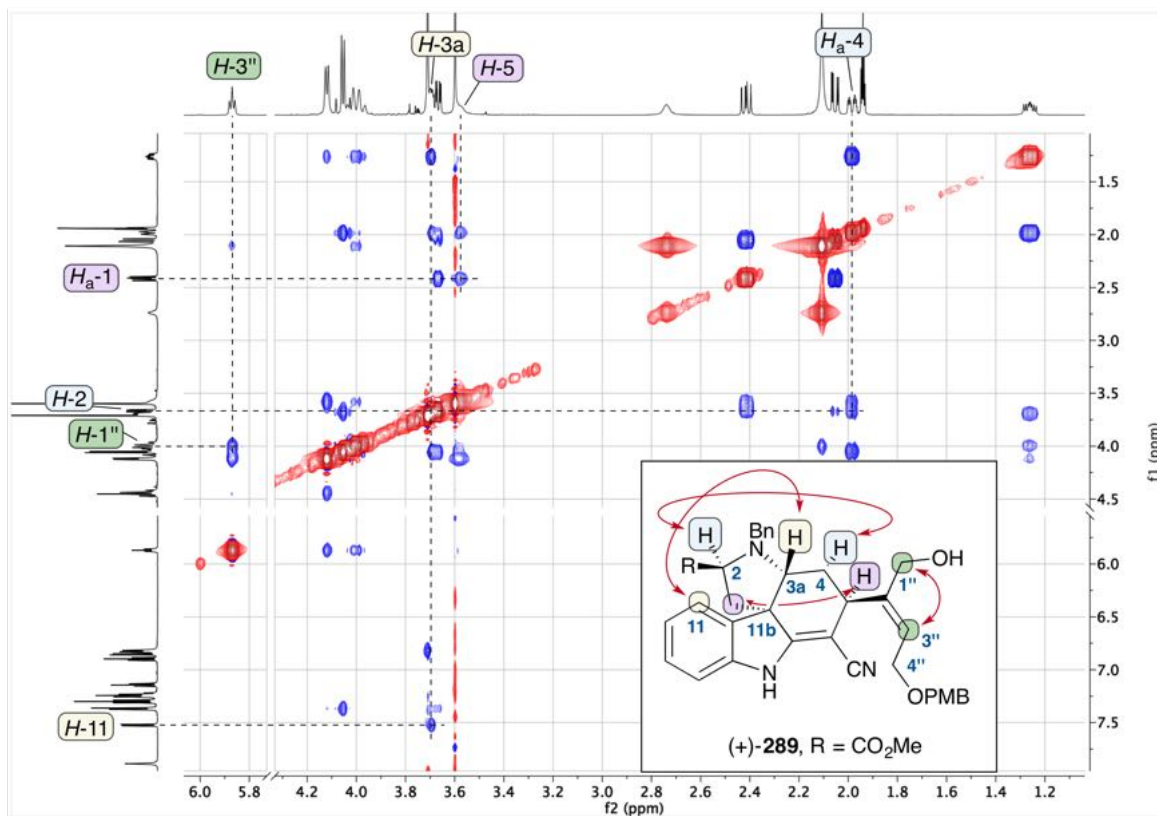


optische
Aktivität

(-)-**288**: $[\alpha]_D^{20} = -153.7$

(+)-**289**: $[\alpha]_D^{20} = +85.7$

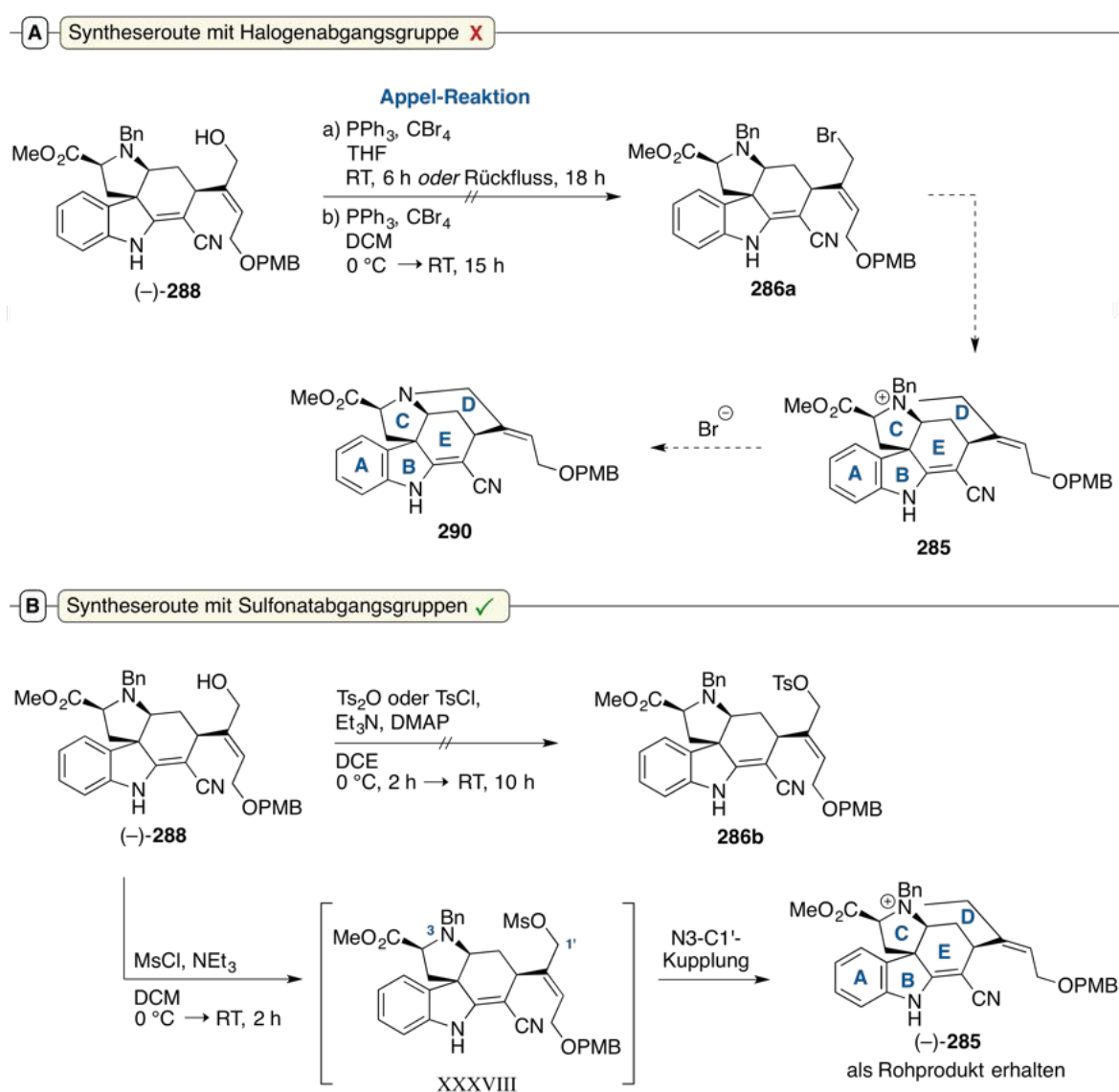
B NOESY-Spektrum von (+)-**289**



Schema 45: A) Entstehung eines rechtsdrehenden Diastereomers (+)-**289**, wenn die Schlüsselreaktion in Toluol durchgeführt wurde. Die Isolation erfolgte erst nach Deblockierung der 1-Hydroxylgruppe. Es lag die Vermutung nahe, dass die isolierte Struktur der Struktur A entsprach. B) Auswertung des NOESY-Spektrums von (+)-**289** zur Bestätigung der relativen Stereochemie mit: , NOESY-Kontakte.

3 Ergebnisse und Diskussion

Zunächst wurde versucht, die freie Hydroxylgruppe von Verbindung (–)-**288** über eine Appel-Reaktion⁴⁵² in das entsprechende Alkylhalogenid **286a** zu überführen. Es wurde dabei angenommen, dass ein Ringschluss *in-situ* den Pentazyklus **285** liefert und die freigesetzten Bromid-Ionen eine nachfolgende Debenzylierung zur Verbindung **290** bewirken könnten (Schema 46A). Über HPLC-MS-Experimente konnte dieser Reaktionspfad zumindest theoretisch bestätigt werden, da die Entstehung der Zwischenprodukte **286a** und **285** sowie die Bildung des Produktes **290** massenspektrometrisch beobachtet werden konnten. Unter Einsatz verschiedener Varianten der Appel-Reaktion⁴⁵² konnten diese jedoch nur in Spuren nachgewiesen werden. Im Anschluss sollte daher die Einführung von Sulfonat-Abgangsgruppen erprobt werden (Schema 46B).

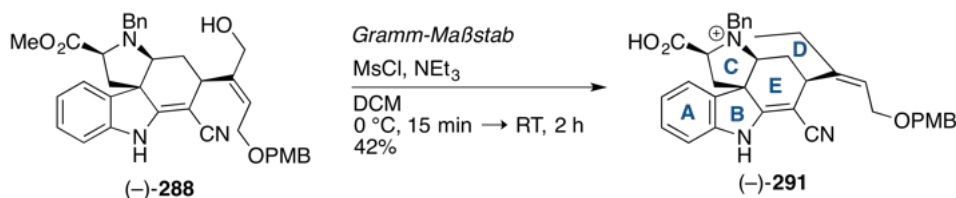


Schema 46: A) Versuch zur Synthese der Pentazyklen **285** oder **290** über eine Appel-Reaktion.⁴⁵²
B) Synthese des Pentazyklus (–)-**285** durch Herstellung des intermediären Methansulfon-
säureesters XXXVIII und nachfolgender, intramolekularer N3-C1'-Zyklisierung.

Die Einführung der Tosylgruppe mit p-Toluolsulfonsäureanhydrid war problematisch, da nur ein geringfügiger Umsatz des Alkohols (-)-**288** zur tosylierten Verbindung **286b** beobachtet werden konnte. Auch unter Verwendung des reaktiveren Tosylchlorids konnte kein zufriedenstellender Umsatz an (-)-**288** erreicht werden, sodass auf weitere Versuche zur Synthese des Toluolsulfonsäureesters **286b** verzichtet wurde. Da die entsprechende Mesylierung mit Mesylchlorid wahrscheinlich über ein Sulfen-Intermediat verläuft^{454,455} und dieses somit über einen völlig anderen Reaktionsmechanismus mit dem Alkohol (-)-**288** reagieren würde, sollte als nächstes die Einführung dieser Abgangsgruppe getestet werden.

In Anwesenheit von Triethylamin und Methansulfonylchlorid konnte das pentazyklische, quartäre Ammoniumsalz (-)-**285** nach 2 Stunden als Hauptprodukt neben weiteren, nicht näher identifizierten Nebenprodukten erhalten werden. Das Ammoniumsalz (-)-**285** konnte säulenchromatographisch jedoch nicht aufgereinigt werden, da es stets zur Hydrolyse des Methylresters kam (auch unter Zusatz von AcOH zum Laufmittel). Es wurde für nachfolgende Reaktionen daher stets ohne weitere Aufreinigung als Rohprodukt eingesetzt.

Bei einer identisch durchgeführten Reaktion im Gramm-Maßstab kam es jedoch schon bei der Aufarbeitung mit halbgesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung zur Hydrolyse von Verbindung (-)-**285**. Mit einem Laufmittelsystem bestehend aus Dichlormethan, Methanol und Triethylamin konnte die entsprechende Säure (-)-**291** nach chromatographischer Reinigung in einer Ausbeute von 42% isoliert werden (Schema 47).



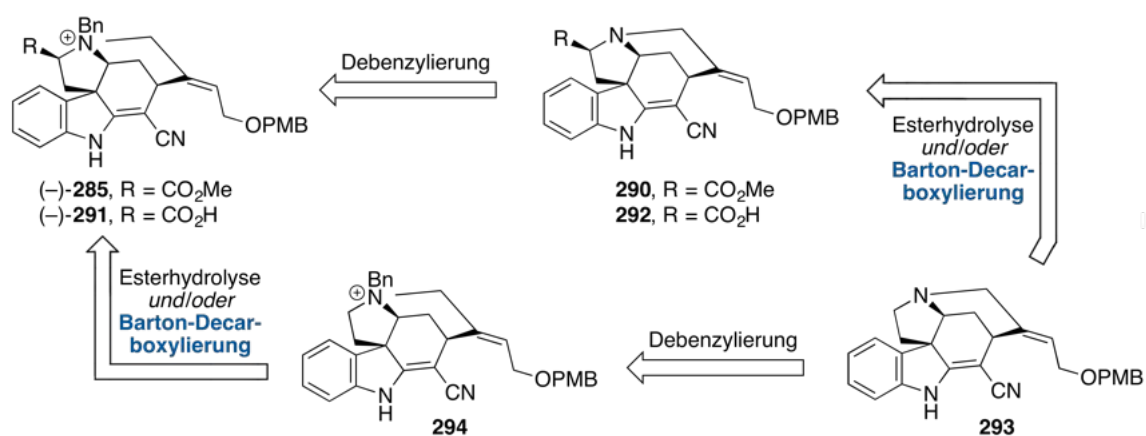
Schema 47: Im Gramm-Maßstab kam es bei der Aufarbeitung zur Hydrolyse des Methylresters (-)-**285**. Die entsprechende Säure (-)-**291** konnte säulenchromatographisch gereinigt werden.

Dieses Ergebnis war unerwartet, da mit einer identischen Aufbereitungsprozedur zuvor keine Entstehung der Säure (-)-**291** beobachtet worden war. Da die Estergruppe im weiteren Verlauf der Totalsynthese von Strychnin ((-)-**8**) ohnehin hydrolysiert werden sollte, wurde das Ergebnis zu diesem Zeitpunkt jedoch als nicht nachteilig angesehen.

Bevor die Konstruktion des F- und G-Ringes begonnen werden konnte, sollte zunächst die Pyrrolidin-Einheit von Strychnin ((-)-**8**) fertiggestellt werden, wobei eine Debenzylierung des quartären Stickstoffatoms und eine Demethoxycarbonylierung des C-Ringes erfolgen musste. Beide Reaktionen wurden dabei sowohl unter Einsatz der Säure (-)-**291** als auch unter Verwendung des als Rohprodukt erhaltenen Methylresters (-)-**285** erprobt.

3.1.5 Debenzylierung und Dealkoxycarbonylierung von Ring C

Eine Synthese der pentazyklischen Verbindung **293** ließe sich durch eine Debenzylierungs/Demethoxycarbonylierungs-Sequenz ausgehend von den Ammoniumsalzen (–)-**285** oder (–)-**291** erfolgen, wobei die Reihenfolge dieser Sequenz auch in umgekehrter Durchführung denkbar wäre (Schema 48). Die Debenzylierung der quartären Ammoniumsalze (–)-**285**, (–)-**291** und **294** könnte sich dabei unter hydrogenolytischen Bedingungen erreichen lassen, während die Demethoxycarbonylierung der Verbindungen (–)-**291** und **292** unter Einsatz klassischer Reaktionen, wie zum Beispiel der Barton-Decarboxylierung,^{456,457} oder photokatalytisch gelingen könnte.



Schema 48: Retrosynthetische Analyse des Pentazyklus **293** ausgehend von den quartären Ammoniumsalzen (–)-**285** und (–)-**291**.

Da die Handhabung quartärer Ammoniumsalze bezüglich chromatographischer Aufreinigung und Löslichkeit als problematisch angesehen wurde, sollte in einer ersten Reaktionsreihe die *N*-Debenzylierung der pentazyklischen Verbindungen (–)-**285** und (–)-**291** getestet werden (Tabelle 13).

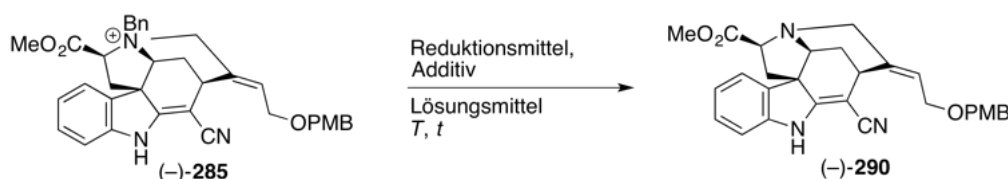
Der klassische hydrogenolytische Ansatz mit Wasserstoff und Palladium auf Aktivkohle war in Methanol und bei Wasserstoffdrücken von 1–10 bar nicht für die gewünschte Transformation geeignet. In allen Fällen konnten nur Spuren der Zielverbindung (–)-**290** detektiert werden, wobei kaum Umsatz der Eduktkomponente (–)-**285** zu verzeichnen war (Einträge 1–3). Außerdem konnte bei ansteigendem Wasserstoffdruck stets die Entstehung von Nebenprodukten beobachtet werden, bei welchem die endozyklische Doppelbindung (teilweise auch die exozyklische) reduziert wurde (Einträge 2 und 3).

Die Verwendung von Ammoniumformiat, welches *in-situ* als Wasserstoffquelle dienen kann,^{458,459} lieferte ebenfalls nur Spuren der gewünschten Verbindung (–)-**290** (Eintrag 4). Interessant war jedoch, dass sich der Methylester (–)-**285** unter Rückflussbedingungen und unter ansonsten identischen Bedingungen glatt in die entsprechende Säure (–)-**291** umset-

zen ließ (Eintrag 5). Dies wurde darauf zurückgeführt, dass beim Erwärmen von Ammoniumformiat auch geringe Mengen an Ammoniak und Wasser freigesetzt werden,⁴⁶⁰ die in Kombination wahrscheinlich zur Hydrolyse der Estergruppe führten.

Mit Natriumamalgam konnte unter milden Bedingungen zwar schon nach einer Stunde ein vollständiger Umsatz der Eduktkomponente (-)-**285** beobachtet werden. Hierbei entstanden jedoch vorwiegend die reduzierten Nebenprodukte, die schon zuvor beobachtet wurden (Eintrag 6).

Tabelle 13: Versuche zur Debenzylierung des Methylresters (-)-**285**.*



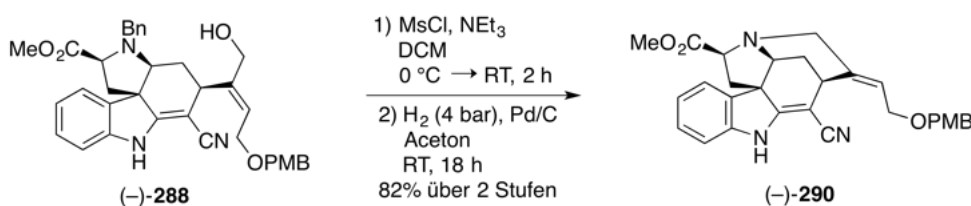
Eintrag	Reduktionsmittel, Additiv	Lösungsmittel	<i>T</i>	<i>t</i> / h	Ausbeute / % [†]
1	H ₂ (1 bar), Pd/C	MeOH	RT	12	Spuren
2	H ₂ (4 bar), Pd/C	MeOH	RT	11	Spuren
3	H ₂ (10 bar), Pd/C	MeOH	RT	18	Spuren
4	NH ₄ CO ₂ H, Pd/C	MeOH	RT	48	Spuren
5	NH ₄ CO ₂ H, Pd/C	MeOH	Rückfluss	24	Spuren [‡]
6	Na/Hg, Na ₂ HPO ₄	MeOH	0 ° C	1	–
7	PhSH, NaOH	H ₂ O	Rückfluss	18	Spuren
8	<i>n</i> -PrSH, LiH	DMSO	0 ° C	22	34
9 [§]	H ₂ (1 bar), Pd/C	Aceton	RT	48	Spuren
10 [§]	H ₂ (4 bar), Pd/C	Aceton	RT	14	78

Allgemeine Arbeitsvorschrift für Reaktionen unter Verwendung von Wasserstoff: Der Ester (-)-**285** wurde im entsprechenden Lösungsmittel vorgelegt und Pd/C hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur und unter Wasserstoffatmosphäre (1–10 bar, Ballon oder Autoklav) für die angegebene Zeit gerührt. Die Reaktionslösung wurde über Kieselgel filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. *Reaktionen wurden in verschiedenen Ansatzgrößen durchgeführt ((-)-**285**, 16.9–585 μmol). [†]Ausbeute nach chromatographischer Reinigung. [‡]Verbindung (-)-**291** wurde in einer Ausbeute von 84% isoliert. [§] Racemisches (±)-**285** eingesetzt.

Eine Methode von Kametani et al. erlaubt die *N*-Debenzylierung von quartären Ammoniumsalzen mit Thiophenol in wässrig-alkalischer Lösung.⁴⁶¹ Unter Anwendung dieses Protokolls fand jedoch keine chemoselektive Reaktion statt und die Zielverbindung (–)-**290** konnte nur in Spuren nachgewiesen werden (Eintrag 7). Mit Hilfe von HPLC-MS-Analysen konnte eine konkurrierende *N*-Deallylierung und erneut eine Esterhydrolyse zu Verbindung (–)-**291** festgestellt werden.

Nach einer Methode von Kutney et al., welche die chemoselektive *N*-Debenzylierung in Anwesenheit von *N*-Allyl-Gruppierungen erlaubt,⁴⁶² konnte das tertiäre Amin in einer geringen Ausbeute von 34% aus einer ansonsten komplexen Produktmischung isoliert werden (Eintrag 8). Zusammenfassend erwies sich die quartäre Ammoniumverbindung (–)-**285** unter den bis zu diesem Zeitpunkt getesteten Bedingungen als äußerst stabil gegenüber einer *N*-Debenzylierung und ließ sich nicht chemoselektiv umsetzen (Einträge 1–8).

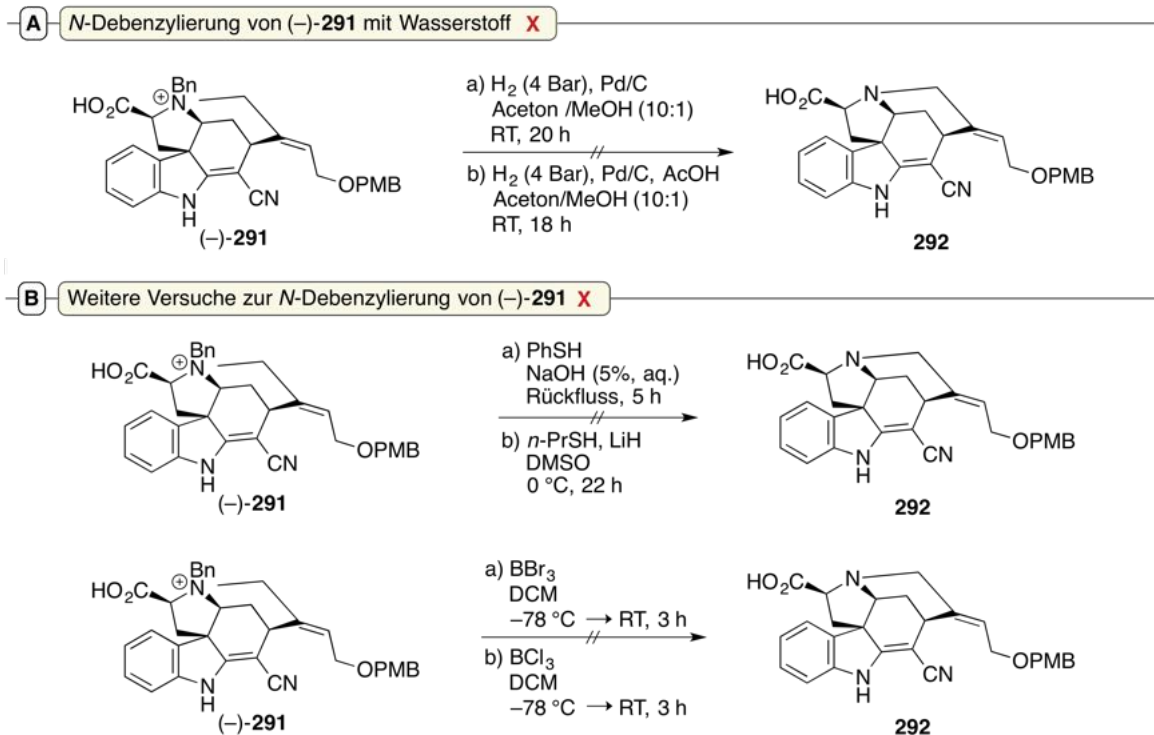
Es wurde vermutet, dass bei den Hydrierversuchen mit Wasserstoff (Einträge 1–3) eine starke Stabilisierung des quartären Alkylammoniumions (–)-**285** durch das eingesetzte Lösungsmittel (Methanol, protisch-polar) stattgefunden haben könnte. Aus diesem Grund wurde erneut mit Wasserstoff und Palladium auf Aktivkohle gearbeitet, hierbei jedoch das aprotisch polare Lösungsmittel Aceton verwendet. In diesem Fall konnten unter Verwendung des racemischen Methylesters (±)-**285** bei einem Wasserstoffdruck von 1 bar erneut nur Spuren der Zielverbindung (±)-**290** detektiert werden (Eintrag 9). Bei einem Wasserstoffdruck von 4 bar ließ sich das tertiäre Amin (±)-**290** jedoch in einer Ausbeute von 78% isolieren, wobei die Ausbeute hier durch die Entstehung weiterer reduzierter Nebenprodukte limitiert wurde (Eintrag 10). In einer zweistufigen Sequenz konnte nach diesem Protokoll ausgehend von Alkohol (–)-**288** die Zielverbindung (–)-**290** in einer Ausbeute von 82% synthetisiert werden (Schema 49).



Schema 49: Aufbau des D-Ringes von Strychnin ((–)-**8**) mit anschließender *N*-Debenzylierung.

Die zum Methylester (–)-**285** gehörige Säure (–)-**291** konnte unter den gleichen Bedingungen (siehe Tabelle 13, Eintrag 10) nicht debenzyliert werden, da die Löslichkeit von (–)-**285** in Aceton nicht gegeben war. In einem System aus Aceton/Methanol (10:1) und unter ansonsten identischen Bedingungen konnten nur Spuren der gewünschten *N*-debenzylierten Säure **292** detektiert werden (Schema 50A). Auch die zuvor getesteten Methoden nach Kametani et al.⁴⁶¹ und Kutney et al.⁴⁶² brachten hier keinen Erfolg (Schema 50B). Anschließend

3.1 Versuche zur Totalsynthese von Strychnin ((-)-**8**)



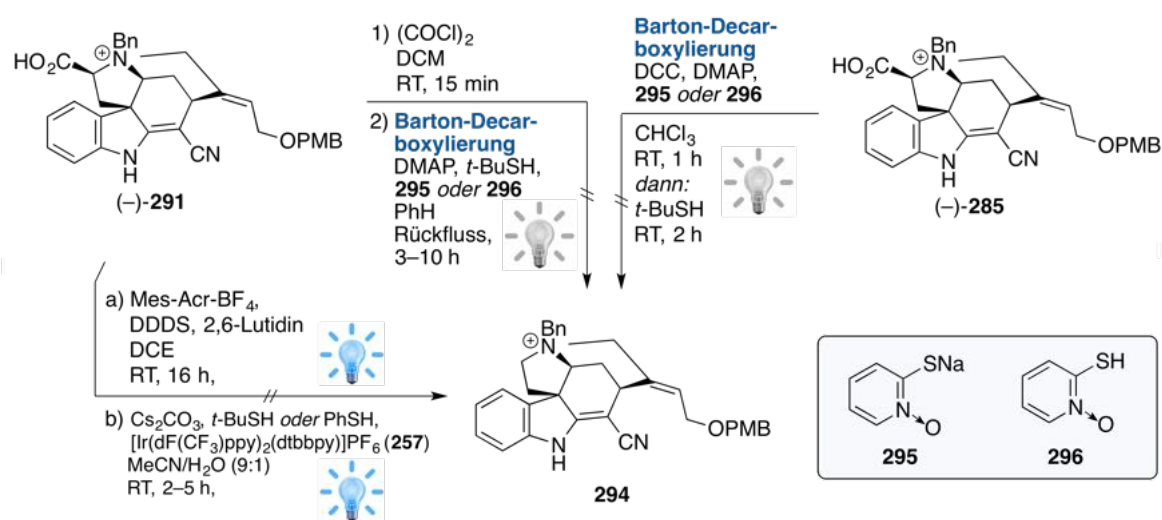
Schema 50: Versuche zur *N*-Debenzylierung der Säure (-)-**291** unter A) Verwendung der Reaktionsbedingungen von Tabelle 13, Eintrag 10 und B) Anwendung weiterer Methoden, die in der Literatur bereits zur *N*-Debenzylierung eingesetzt wurden.^{461–464}

sollte eine Methode von Jarret, die unter Einsatz von Bortribromid eine quartäre *N*-PMB-Entschützung ermöglichte,^{463,464} hinsichtlich ihrer Eignung für die *N*-Debenzylierung von Verbindung (-)-**291** getestet werden. Neben der Entstehung von *O*-PMB-deblockierten Nebenprodukten konnte hierbei aber keine *N*-Debenzylierung beobachtet werden. Das weniger reaktive Bortrichlorid zeigte einen ähnlichen Reaktionsverlauf.

Über die Ursache für die verringerte Reaktivität der Carbonsäure (-)-**291** gegenüber der *N*-Debenzylierung (vgl. Tabelle 13, Eintrag 10 und Schema 50, A) konnte zu diesem Zeitpunkt nur gemutmaßt werden. Einerseits könnte der geringfügige Zusatz von Methanol erneut eine Stabilisierung des quartären Stickstoffatoms bewirkt haben. Andererseits könnte die Carbonsäure (-)-**291** als neutrale, zwitterionsche Struktur vorgelegen haben. Aufgrund der Ladungsattraktion (und damit einhergehenden Stabilität) wäre eine *N*-Debenzylierung somit erschwert, da diese die ionische Wechselwirkung aufheben würde.

In einem letzten Experiment wurde daher die Hydrierung mit Wasserstoff unter Zusatz von Essigsäure erprobt, wodurch Verbindung (-)-**291** in seiner protonierten Form in die Reaktion eingehen sollte (Schema 50, A). Da auch bei dieser Reaktion nur Spuren der gewünschten Verbindung **292** detektiert werden konnten und hauptsächlich Nebenprodukte mit reduzierten Doppelbindungen dominierten, sollte anschließend versucht werden, die Carbonsäure (-)-**291** erst zu decarboxylieren und dann zu debenzylisieren (Schema 51).

Unter Anwendung verschiedener Varianten der Barton-Decarboxylierung^{456,457} konnten nur komplexe Reaktionsmischungen erhalten werden, welche weder die Ausgangsverbindung (–)-**291**, noch die gewünschte Zielverbindung **294** enthielten. Gemäß den ähnlichen Decarboxylierungs-Protokollen der Forschungsgruppen um Nicewicz⁴⁶⁵ und Wallentin,⁴⁶⁶ wurde weiterhin versucht, eine photoredox-katalysierte Decarboxylierung von (–)-**291** zu erreichen. Beide Reaktionen liefen jedoch nur unter unvollständigem Umsatz ab und lieferten Produktmischungen, in welchen das gewünschte Produkt **294** massenspektrometrisch nicht detektiert werden konnte. Unter Verwendung des fluorinierten Iridium-Katalysators **257** und verschiedenen Mercaptanen als Wasserstoff-Quelle konnte das decarboxylierte Produkt **294** nur als Minderkomponente in einer komplexen Produktmischung detektiert werden.

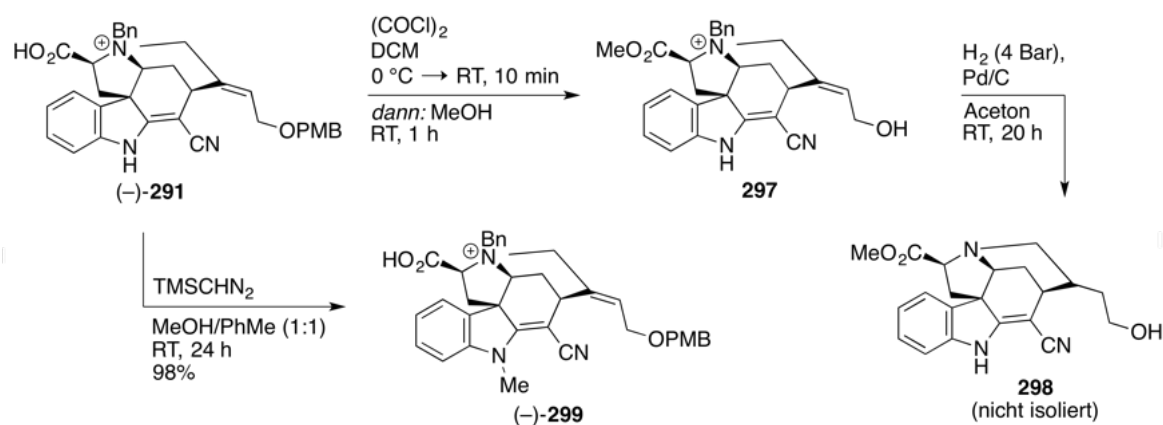


Schema 51: Versuche zur Decarboxylierung der Carbonsäure (–)-**291** über die Barton-Decarboxylierung^{456,457} oder über photochemisch katalysierte Reaktionen mit: , Energiesparlampe ($P = 150 \text{ W}$); , blaues LED-Spotlicht ($P = 50 \text{ W}$, $\lambda_{\text{em}} \approx 456 \text{ nm}$, Int.: 25–100%).

Da sowohl eine *N*-Debenzylierung, als auch eine Decarboxylierung des α -Carboxyl-Ammoniumsalzes (–)-**291** unter Einsatz verschiedener Methoden nicht gelang (siehe Schemata 50 und 51), sollte dieses zurück in den Methylester (–)-**285** überführt werden (Schema 52). Anschließend ließe sich dieser unter den Reaktionsbedingungen von Tabelle 13, Eintrag 10 selektiv in die debenzilylierte Verbindung (–)-**290** umsetzen.

Unter Verwendung von Oxalylchlorid und Methanol wurde die Carbonsäure (–)-**291** über ihr Carbonsäurechlorid in den Methylester (–)-**297** überführt, wenngleich die vollständige Abspaltung der PMB-Schutzgruppe beobachtet wurde. Eine vorläufige Testhydrierung des entstandenen Alkohols **297** mit Wasserstoff bestätigten die zuvor gemachten Überlegungen: Nach 20 Stunden konnte das quartäre Ammoniumsalz **297** vollständig debenzilyliert werden. Bei dieser Testreaktion wurde aber auch die vollständige Reduktion der exozyklischen Doppelbindung beobachtet, sodass der Ethylalkohol **298** als Hauptprodukt detektiert wur-

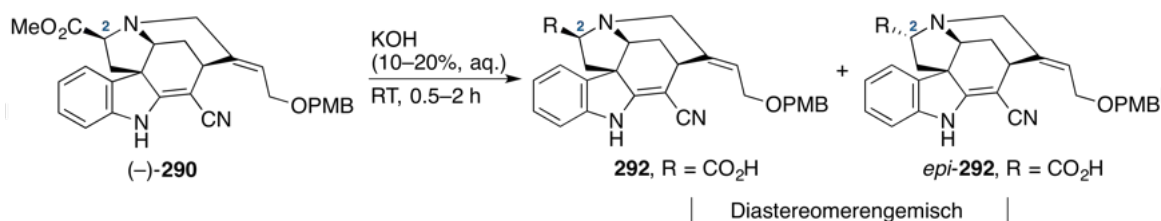
de. Dieses Reaktionsverhalten wurde bei der PMB-geschützten Variante (-)-**285** (siehe Tabelle 13, Eintrag 10) nicht beobachtet und könnte auf koordinative Effekte der allylischen Hydroxylgruppe in **297** mit der Palladium-Spezies zurückgeführt werden (Schema 52). Eine chemoselektive Methode zur Methylierung von Carbonsäuren stellt die Umsetzung mit einem Überschuss an Trimethylsilyldiazomethan dar.^{467,468} In diesem Fall konnte jedoch nur die *N*-methylierte Verbindung **299** in einer Ausbeute von 98% erhalten werden (Schema 52).



Schema 52: Rückgewinnung des Methylesters (-)-**285** durch Methylierung der Carbonsäure (-)-**291**.

Zusammenfassend legen diese Ergebnisse nahe, dass eine direkte Decarboxylierung oder *N*-Debenzylierung des quartären, α -Carboxyl-Ammoniumsalzes (-)-**291** unter Einsatz verschiedener Methoden nicht gelang und die Rückgewinnung des Methylesters (-)-**285** problematisch war. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass der Methylester (-)-**285** entsprechend den Bedingungen aus Tabelle 13, Eintrag 10 in das tertiäre Amin (-)-**290** überführt werden konnte.

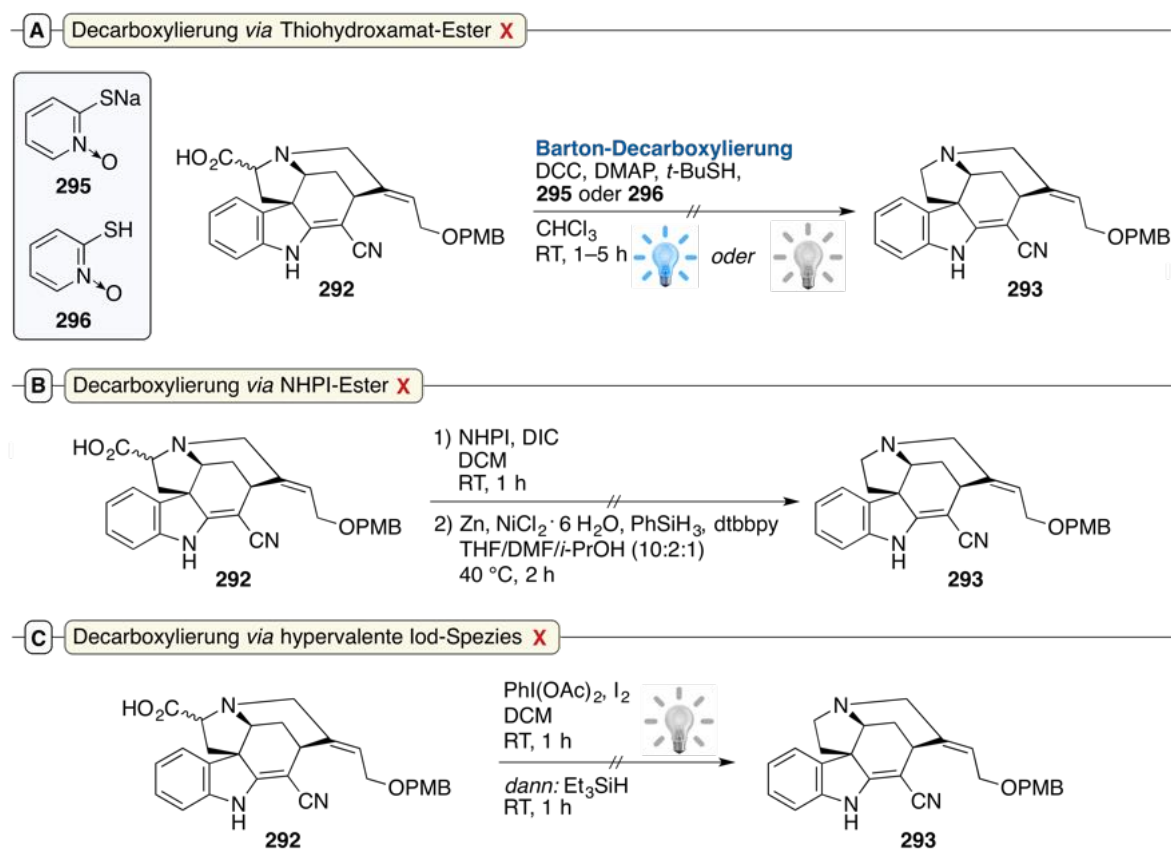
Entsprechend der retrosynthetischen Analyse von Schema 48 musste Verbindung (-)-**290** im nächsten Schritt einer alkalischen Esterhydrolyse unterzogen werden und anschließend eine Decarboxylierung der entstehenden Carbonsäure **292** erfolgen. Die Esterhydrolyse gelang dabei ohne Probleme mit Kaliumhydroxid (10–20% in H_2O), wobei eine baseninduzierte Epimerisierung der 2-Position beobachtet wurde (Schema 53). Diese wurde aufgrund der sich anschließenden Decarboxylierung aber ohnehin als irrelevant eingestuft und das



Schema 53: Alkalische Esterhydrolyse von Verbindung (-)-**285** unter Einsatz von wässriger Kaliumhydroxid-Lösung.

erhaltene Diastereomergemisch (bestehend aus **292** und *epi*-**292**, im Folgenden als **292** bezeichnet) ohne weitere Aufreinigung in den nachfolgenden Reaktionen eingesetzt.

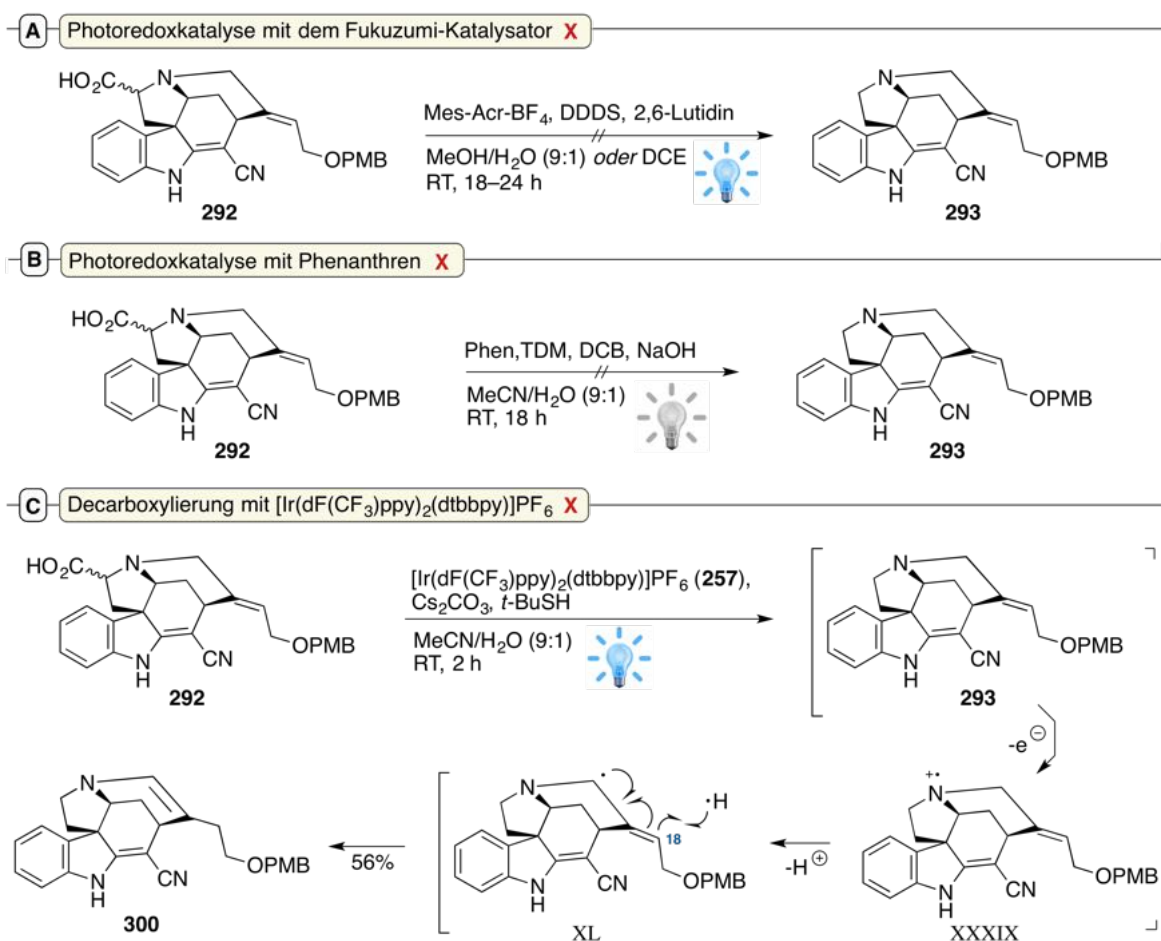
Unter Anwendung verschiedener Methoden erwies sich die Decarboxylierung des Diastereomergemisches **292** jedoch als äußerst problematisch. Die klassische Variante nach Barton^{456,457} hatte in mehreren Experimenten bei unterschiedlicher Reaktionsführung schon nach kurzer Zeit die Entstehung einer komplexen Produktmischung zur Folge, welche die Zielverbindung **293** nicht enthielt (Schema 54A). Auch die Synthese eines redoxaktiven NHPI-Esters, der im Anschluss gemäß einer Methode von Baran et al.⁴⁶⁹ in einer Nickel-katalysierten Hydrodecarboxylierung mit Phenylsilan und elementarem Zink umgesetzt wurde, brachte keinen Erfolg. Der intermediäre NHPI-Ester (mit Hilfe von HPLC-MS beobachtet) wurde zwar vollständig umgesetzt, das gewünschte tertiäre Amin **293** konnte jedoch nur in Spuren nachgewiesen werden (Schema 54B). Der Forschungsgruppe um Jiang gelang im Jahr 2017 die Decarboxylierung eines strukturell zur Eduktkomponente **292** ähnlichen α -Carboxyl-Pyrrolidin-Kerns, bei der die hypervalente Iod-Spezies Diacetoxyiodbenzol eingesetzt wurde.⁴⁷⁰ Gemäß dieser Vorschrift wurde jedoch erneut nur eine komplexe Produktmischung erhalten, die das gewünschte Produkt **293** nicht enthielt (Schema 54C).





Schema 54: Versuche zur Decarboxylierung der als Diastereomergemisch vorliegenden Verbindung **292** mit: , blaues LED-Spotlicht ($P = 50$ W, $\lambda_{em} \approx 456$ nm, Int.: 25–100%) und , Energiesparlampe ($P = 150$ W).

3.1 Versuche zur Totalsynthese von Strychnin ((-)-**8**)

Als nächstes sollte der Einsatz von modernen, photoredox-katalysierten Reaktionen erprobt werden. Das Oxidationspotential von aliphatischen Carboxylaten liegt in einem Bereich von etwa $E_{1/2}(\text{RCO}_2^-/\text{RCO}_2^\bullet) = 1.2 \text{ V}$ (ACN, SCE),^{471,472} was eine photochemische Oxidation durch eine Vielzahl an Photokatalysatoren ermöglicht. Gemäß den Vorschriften nach Griffin et al.⁴⁶⁵ und Cassani et al.⁴⁶⁶ wurde daher versucht, eine photoredox-katalysierte Decarboxylierung mit Hilfe des Fukuzumi-Katalysators⁴⁷³ 9-Mesityl-10-methylacridinium-Tetrafluoroborat zu erreichen (Schema 55A). Zwar wurde in beiden Fällen ein kompletter Umsatz von Verbindung **292** beobachtet, das gewünschte decarboxylierte Produkt **293** konnte jedoch nur in Spuren einer ansonsten komplexen Produktmischung detektiert werden. Diese Ergebnisse legen nahe, dass der Fukuzumi-Katalysator mit seiner starken Oxidationskraft ($E_{1/2}(\text{FK}^*/\text{FK}^{\bullet-}) = 2.06 \text{ V}$, ACN, SCE)⁴⁷⁴ nicht für die chemoselektive Decarboxylierung der Eduktkomponente **292** geeignet war und wahrscheinlich auch die kompetitive Oxidation der tertiären Amin-Gruppe sowie des elektronenreichen, aromatischen Kerns der PMB-Schutzgruppe erfolgte.



Schema 55: Versuche zur photoredoxkatalysierten Decarboxylierung der als Diastereomerenmischung vorliegenden Verbindungen **292** mit: , blaues LED-Spotlicht ($P = 50 \text{ W}$, $\lambda_{\text{em}} \approx 456 \text{ nm}$, Int.: 25%) und , UV/Vis-Energiesparlampe ($P = 25 \text{ W}$, $\lambda_{\text{em}} \approx 290\text{--}390 \text{ nm}$).

Aus diesem Grund wurde gemäß einem Verfahren von Yoshimi und Hatanaka et al.⁴⁷⁵ gearbeitet und der Organokatalysator Phenanthren eingesetzt ($E_{1/2}(\mathbf{Phen}^{\bullet+}/\mathbf{Phen}) = 1.50$ V, ACN, SCE),⁴⁷⁶ dessen Oxidationskraft aber noch für die Oxidation eines aliphatischen Carboxylats geeignet war (Schema 55B). Ein wichtiger Unterschied ist hierbei, dass die Oxidation der deprotonierten Säure durch das Radikalkation von Phenanthren vermittelt wird, welches durch Zusatz des Redoxmediators *p*-Dicyanobenzol generiert wird.⁴⁷⁵ Ein Quench-Prozess über den angeregten Phenanthren-Katalysator wäre aufgrund des niedrigeren Oxidationspotentials ($E_{1/2}(\mathbf{Phen}^*/\mathbf{Phen}^{\bullet-}) < 1.13$ V, ber.)⁴⁷⁷ wahrscheinlich nicht effizient genug. Unter Anwendung dieser Methode konnte nach 18 Stunden jedoch nur eine komplexe Produktmischung erhalten werden (Schema 55B).

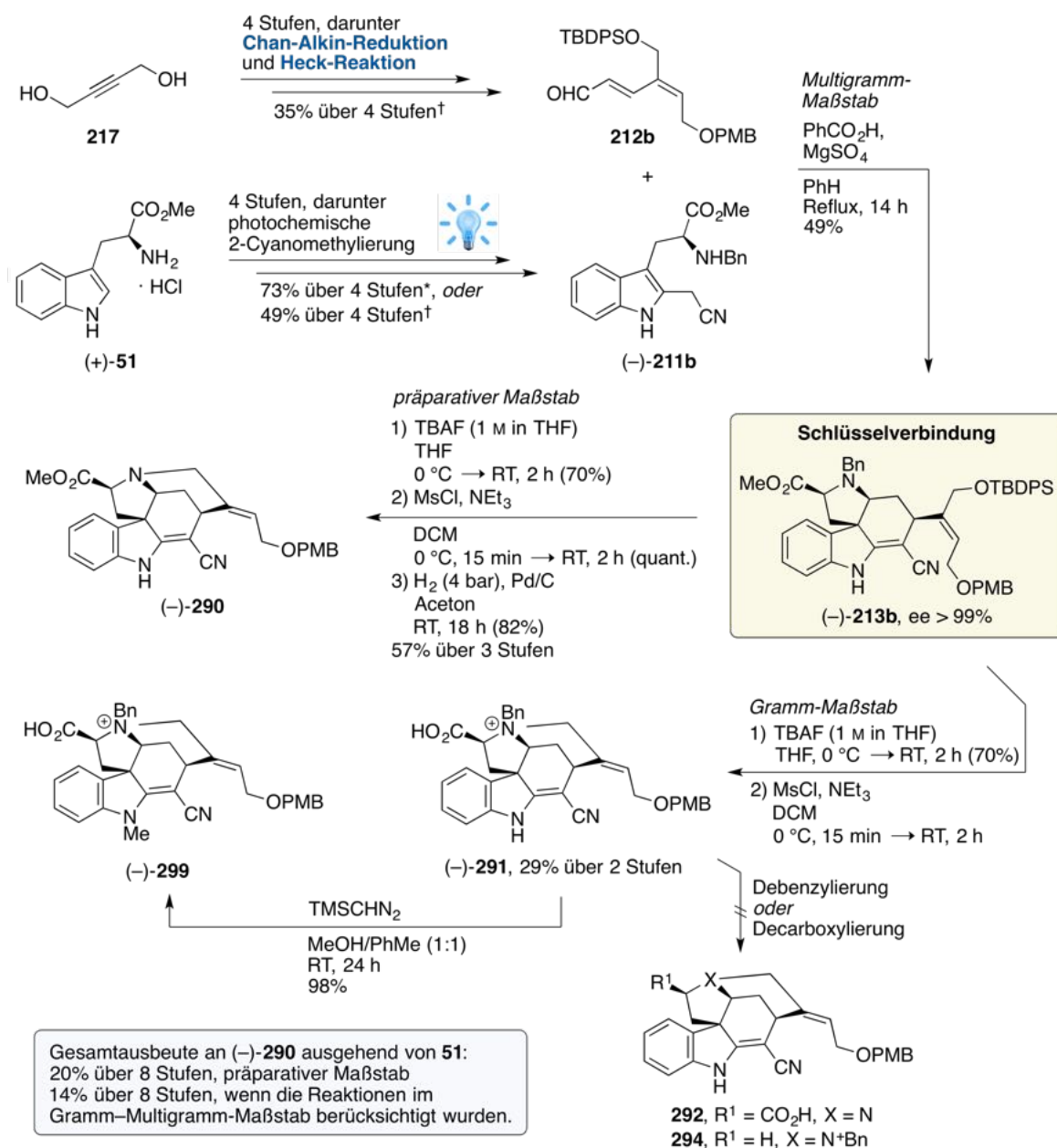
Um Nebenreaktionen zu vermeiden, wurde im Folgenden ein Photokatalysator gesucht, dessen Redoxpotential für eine Decarboxylierung von **292** gerade noch ausreichen würde, ohne dabei weitere funktionelle Gruppen im Molekül zu oxidieren. Diesen Anforderungen entsprach der Photokatalysator $[\text{Ir}(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})]\text{PF}_6$ ($E_{1/2}(\mathbf{257}^*/\mathbf{257}^{\bullet-}) = 1.21$ V, ACN, SCE),^{160,429} sodass dieser in einer Reaktion mit der Base Caesiumcarbonat und dem Wasserstoffdonor *tert*-Butylmercaptan eingesetzt wurde. Hierbei konnte mit Hilfe von HPLC-MS-Analysen erstmals eine erfolgreiche Decarboxylierung beobachtet werden, wobei ein vollständiger Umsatz der Säure **292** schon nach zwei Stunden erreicht wurde.

Nach NMR-spektroskopischen Untersuchungen wurde jedoch festgestellt, dass sich die Doppelbindung (im Edukt **292** zuvor exozyklischer Natur) nach der Reaktion innerhalb des D-Ringes befand (Schema 55C). Dieses Ergebnis kann durch die Oxidation der tertiären Amin-Gruppe zum reaktiven Aminiumion XXXIX erklärt werden,⁴⁷⁸ welches nach Protonenabstraktion der intermediär entstandenen Zielverbindung **293** in das sekundäre, resonanzstabilisierte Allylradikal XL überging. Durch die Resonanzstabilisierung war das ungepaarte Elektron demnach ebenfalls an der exozyklischen 18-Position zu erwarten, was nach Rekombination mit einem Wasserstoffradikal (aus *tert*-Butylmercaptan) die Entstehung von Verbindung (–)-**300** bewirkte. Aufgrund des geringeren Oxidationspotentials von tertiären Aminen ($E_{1/2}(\mathbf{TA}/\mathbf{TA}^{\bullet+}) \approx 0.7\text{--}1.1$ V, ACN, SCE),⁴⁷¹ war diese Problematik von Natur aus jedoch schwer zu lösen. Eine erneute Blockierung des tertiärenamins würde eine nachfolgende photochemische Oxidation zwar verhindern, da diese Reaktion mit einer Benzyl-Schutzgruppe zuvor aber bereits erfolglos blieb (siehe Schema 51, (–)-**291** → **294**), wurde diese Strategie nicht mehr erprobt.

Zusammenfassend zeigen diese Ergebnisse, dass die Decarboxylierung zur gewünschten Verbindung **293** mit keinem der in Schema 54 und 55 gezeigten Experimente gelang. Neben der Fertigstellung anderer Projekte konnte die Totalsynthese von Strychnin ((–)-**8**) im zeitlichen Rahmen dieser Promotionsarbeit daher nicht mehr vervollständigt werden. Die Untersuchungen zeigen jedoch, dass erfolgreich eine ringaufbauende Schlüsselreaktion durchge-

3.1 Versuche zur Totalsynthese von Strychnin ((-)-8)

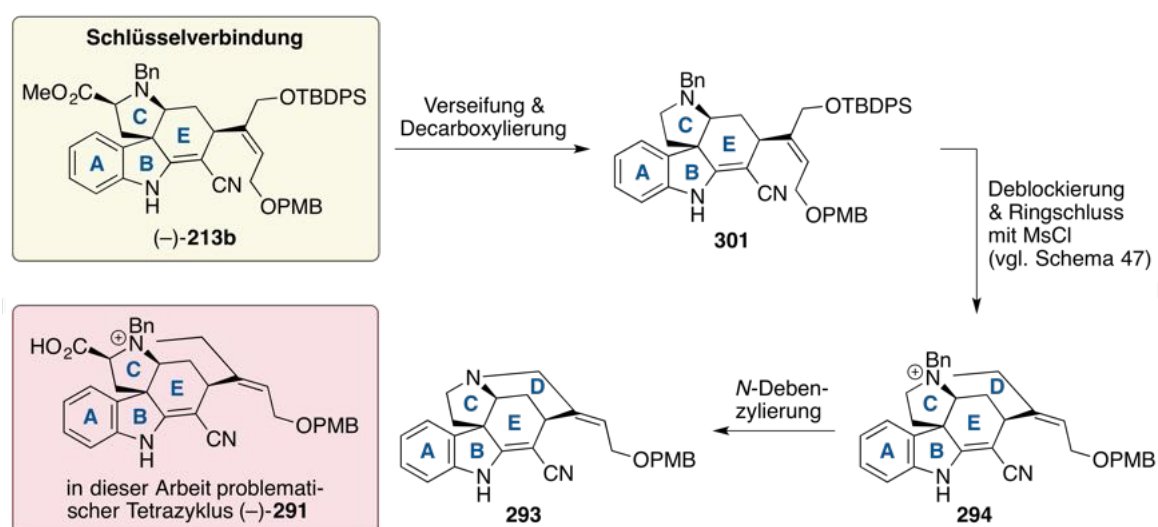
führt werden konnte, die eine stereoselektive Konstruktion des ABCE-Tetrazyklus (-)-**213b** im Multigramm-Maßstab ermöglichte (Schema 56). Die hierfür benötigten Synthesebausteine (-)-**211b** und **212b** konnten dabei in jeweils 4 Stufen ausgehend von den kostengünstigen Chemikalien Tryptophanmethylester-Hydrochlorid ((+)-**51**, 248 €/kg, *BLDpharm*, Stand 2023) bzw. 2-Butin-1,4-diol (**217**, 128 €/kg, *Sigma-Aldrich*, Stand 2023) hergestellt werden. Von zentraler Bedeutung waren in diesen Fällen eine photochemische 2-Cyanomethylierung, eine Heck-Reaktion¹⁴⁶ und eine Chan-Alkin-Reduktion. Weitere Syntheseschritte führten



Schema 56: Totalsynthese der pentazyklischen Verbindungen (-)-**285** und (-)-**290** ausgehend von Tryptophanmethylester-Hydrochlorid ((+)-**51**) und 2-Butin-1,4-diol (**217**) mit: blaues LED-Spotlicht ($P = 50\text{ W}$, $\lambda_{em} \approx 456\text{ nm}$, Int.: 25%). * Ausbeute im präparativen Maßstab. † Ausbeute im Multigramm-Maßstab.

letztlich zum erfolgreichen Aufbau des Pentazyklus (–)-**290**, der sich aus allen synthetisch-kritischen Ringsystemen A–D zusammensetzt.

Da die Konstruktion der zwei übrigen Ringsysteme F und G bei der im Rahmen dieser Promotionsarbeit geplanten Syntheseroute literaturbekannt sind (siehe Kapitel 2, Schema 17), fehlen für den erfolgreichen Abschluss dieses Projektes nur noch wenige Transformationen, um die (formale) Totalsynthese von Strychnin ((–)-**8**) zu vollenden. Die cyanomethylierte Indolkomponente (–)-**211b** liegt im Gramm-Maßstab vor und könnte für eine neue Synthesestrategie von Nutzen sein, in welcher die Decarboxylierung bereits vor der Synthese des D-Ringes erfolgt. In diesem Fall könnte die Entstehung des problematischen α -Carboxyl-Ammoniumsalzes (–)-**291** umgangen werden (Schema 57).



Schema 57: Alternative Syntheseroute, bei welcher die Entstehung des problematischen Synthesebausteins(–)-**291** durch eine frühe Decarboxylierung effektiv umgangen werden könnte.

Die *N*-methylierte Verbindung (–)-**299** (siehe Schema 56) liegt ebenfalls im Gramm-Maßstab vor und müsste vor der Debenzylierung zunächst in den entsprechenden Methyl ester überführt werden (zum Beispiel mit Diazomethan). Alternativ ließen sich an dieser Verbindung auch noch weitere Untersuchungen bezüglich einer möglichen Decarboxylierung vornehmen. Beide Möglichkeiten konnten im Rahmen dieser Promotionsarbeit aus zeitlichen Gründen nicht mehr getestet werden. Die Arbeiten zur Totalsynthese von Strychnin ((–)-**8**) werden im Arbeitskreis Opatz von Herrn Rainer Wiechert (M. Sc.) weitergeführt.

3.2 Totalsynthese von phenolischen Naturstoffen aus Orchideengewächsen

In diesem Kapitel werden die Arbeiten zur Totalsynthese der Naturstoffe Bletistrin G (**135**), Isoarundinin I (**115**), Bleochrin F ((±)-**148**), Blestanol K ((±)-**149**) und Pleionol ((±)-**150**) vorgestellt. Dabei werden zunächst die Vorarbeiten aus der eigenen Masterarbeit (Totalsynthese von Shancigusin C (**114**), Arbeitskreis Opatz, Mainz, März–August 2018)⁴⁷⁹ präsentiert (Kapitel 3.2.1) und im weiteren Verlauf die Totalsynthese von Bletistrin G (**135**) beschrieben (Kapitel 3.2.2). Die im Zuge der Totalsynthese von Bletistrin G (**135**) erhaltenen Ergebnisse führten letztlich zu einer Erweiterung des Projektes, in welchem der totalsynthetische Zugang zu den Naturstoffen **115**, (±)-**148**, (±)-**149** und (±)-**150** untersucht werden sollte (Kapitel 3.2.3).

Shancigusin C (**114**) wurde das erste mal im Jahr 2009 von der Forschungsgruppe um Guo aus der medizinischen Orchideengattung *Pleione* isoliert,²⁶⁸ während Bletistrin G (**135**) erstmals im Jahr 2017 von der Arbeitsgruppe Opatz aus der geschützten Orchideenspezies

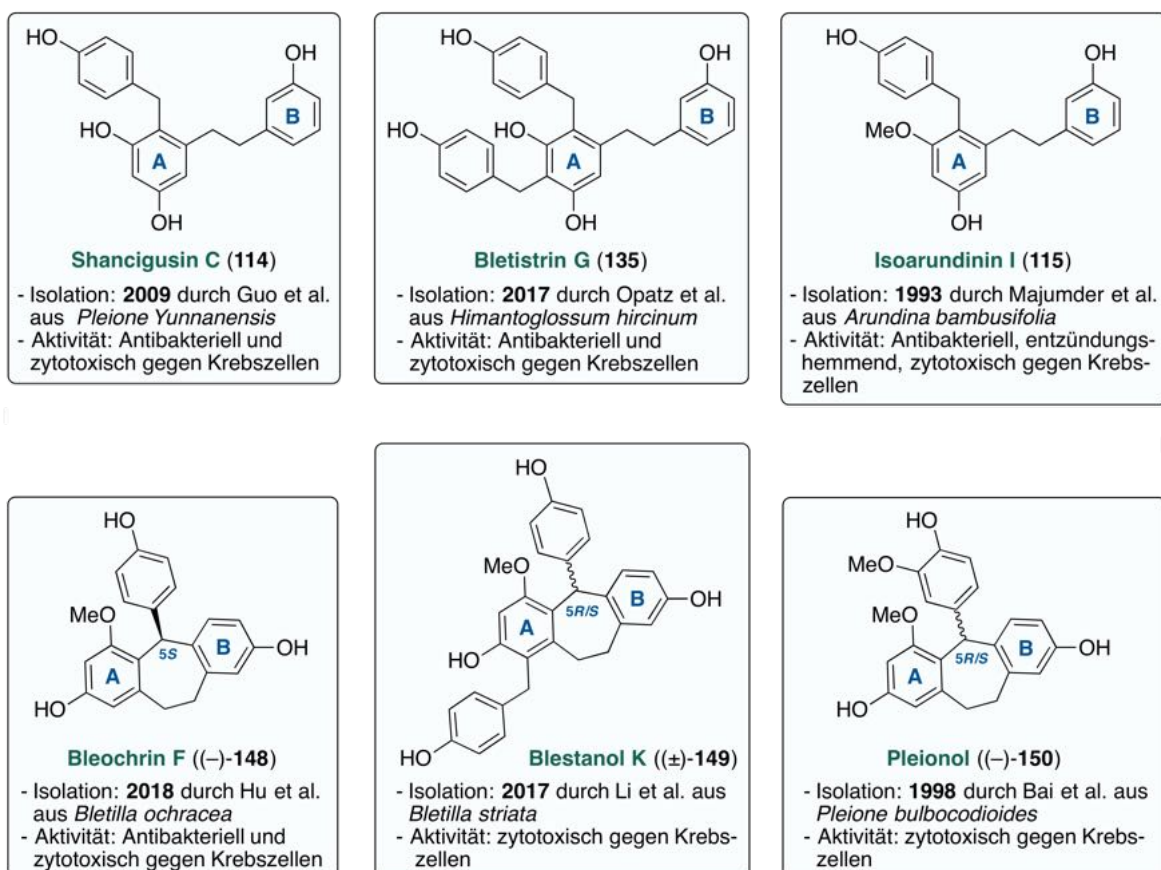


Abbildung 15: Strukturen der für diese Promotionsarbeit relevanten Naturstoffe Shancigusin C (**114**), Bletistrin G (**135**), Isoarundinin I (**115**), Bleochrin F (**148**), Blestanol K (**149**) und Pleionol (**150**). Jahresangaben beziehen sich auf die erstmalige Isolation. Biologische Aktivitäten inkludieren die Ergebnisse dieser Arbeit.

Himantoglossum hircinum isoliert wurde.³⁰⁶ Für beide Naturstoffen wurden in der Vergangenheit antibakterielle Eigenschaften gegen grampositive Bakterien bestätigt.²⁹⁸ Isoarundinin I (**115**) wurde bereits im Jahr 1993 von der Forschungsgruppe um Majumder aus dem Orchideengewächs *Arundina bambusifolia* isoliert²⁸⁷ und seitdem in einer Vielzahl an weiteren Spezies der *Orchidaceae*-Familie gefunden.^{309,480} Der Naturstoff **115** zeichnet sich durch eine Vielzahl an medizinisch relevanten Eigenschaften aus. Dazu gehören beispielsweise seine entzündungshemmenden Eigenschaften^{261,481,482} sowie seine antimittotische Aktivität gegen Brustkrebszellen (Abbildung 15).⁴⁸³

Bleochrin F ((-)-**148**) wurde erstmals im Jahr 2018 von der Forschungsgruppe um Hu aus der Orchideenpflanze *Bletilla ochracea* isoliert.³⁰³ Mit Hilfe von ECD-Spektroskopie wurde dem stereogenen Zentrum hierbei eine *S*-Konfiguration zugeordnet, wobei unter Angabe eines Drehwertes von $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -11.1$ ($c = 0.168$, MeOH) jedoch keine Aussage über die Enantiomerenreinheit des Naturstoffes (-)-**148** getroffen wurde. Bleochrin F ((-)-**148**) weist entzündungshemmende Eigenschaften sowie eine zytotoxische Aktivität gegen diverse menschliche Krebszelllinien auf.³⁰³ Blestanol K ((±)-**149**) wurde im Jahr 2017 erstmals von der Forschungsgruppe um Li aus der Orchideenspezies *Bletilla striata* isoliert und, im Gegensatz zu Bleochrin F ((-)-**148**), als racemische Verbindung isoliert. Nach präparativer, chiraler Chromatographie konnte bei den beiden Enantiomere (*5R*)-**149** und (*5S*)-**149** eine schwache zytotoxische Aktivität gegen diverse menschliche Krebszelllinien festgestellt werden.³¹⁷ Pleionol ((-)-**150**) wurde bereits im Jahr 1998 durch die Forschungsgruppe um Bai aus der medizinischen Orchidee *Pleione bulbocodioides* isoliert und bei dessen Charakterisierung ein negativer Drehwert von $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{k.A.}} = -5.6$ ($c = 0.1$, MeOH) gemessen.³⁰¹ Informationen über die Enantiomerenreinheit oder über die Konfiguration des Stereozentrums in 5-Position werden in dieser Veröffentlichung jedoch nicht gegeben. Weiterhin wurden bislang keine biologischen Untersuchungen mit diesem Naturstoff durchgeführt.

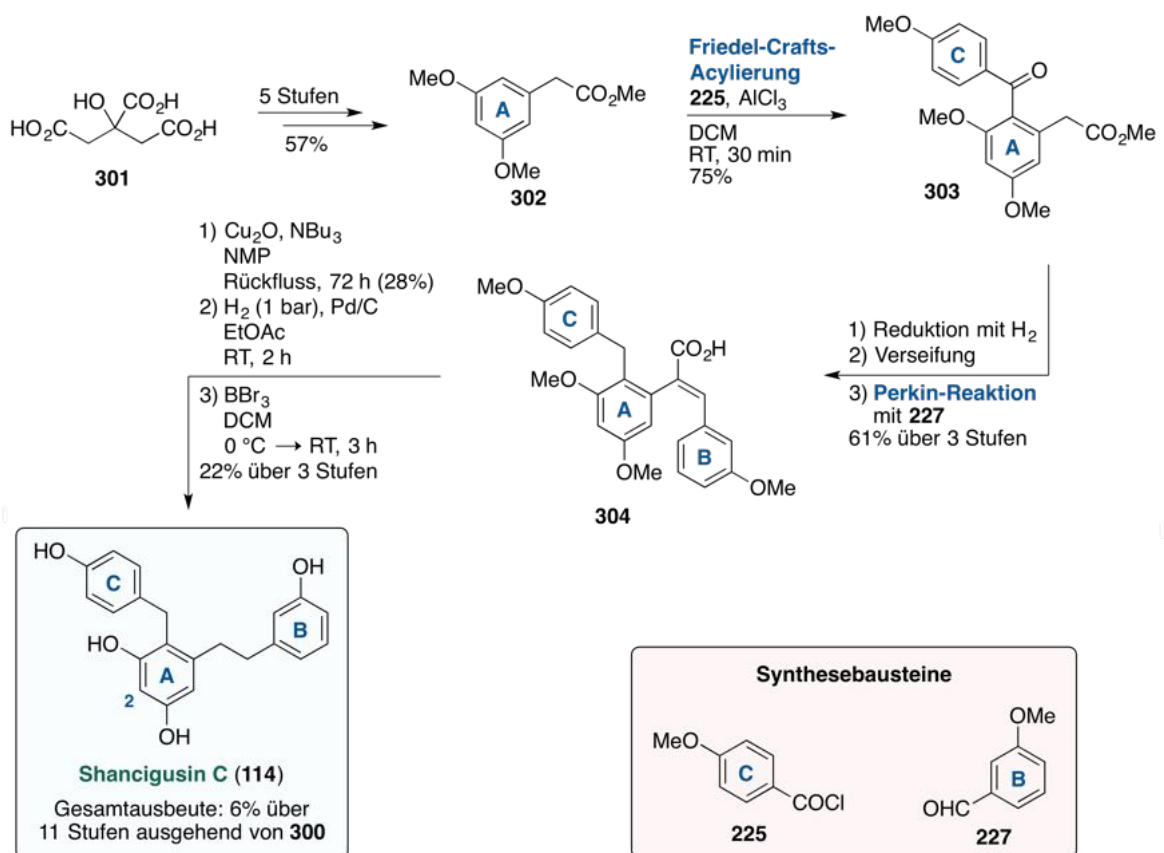
Für die oben erwähnten Naturstoffe (Abbildung 15) wurde bis heute kein totalsynthetischer Zugang beschrieben. Im Rahmen dieser Promotionsarbeit wurden daher die ersten Totalsynthesen der Naturstoffe **115**, **135** und **148–149** beschrieben (die Totalsynthese von **114** gelang im Zuge der eigenen Masterarbeit) und deren Zytotoxizität gegen Leukämiezellen untersucht (siehe Kapitel 3.2.5). Die Totalsynthesen der Naturstoffe **148–150** wurden nicht stereoselektiv durchgeführt, sodass der (±)-Stereodeskriptor bei diesen und allen auftretenden chiralen Zwischenstufen aus Gründen der Übersicht vernachlässigt wird.

3.2.1 Vorarbeiten aus der Masterarbeit

Im Rahmen der eigenen Masterarbeit konnte erstmals ein totalsynthetischer Zugang zu Shanicigin C (**114**) entwickelt werden, wobei dieses in einer elfstufigen Synthese ausgehend

von Zitronensäure (**301**) in einer Gesamtausbeute von 6% erhalten wurde (Schema 58).⁴⁷⁹ Erwähnenswert ist hierbei, dass 3,5-Dimethoxyphenylelessigsäuremethylester (**302**, Ring A) ausgehend von Zitronensäure (**301**) über ein bewährtes Protokoll gemäß Elzner et al.⁴⁸⁴ synthetisiert wurde und durch eine regioselektive Friedel-Crafts-Acylierung⁴⁰¹ unter Einsatz von *p*-Anisoylchlorid (**225**) zunächst eine Verknüpfung mit dem C-Ring erfolgte (**302** → **303**). Die Konstruktion des zentralen 1,2-Diphenylethan-Gerüsts gelang anschließend über eine Perkin-Reaktion,^{377,378} wobei 3-Methoxybenzaldehyd (**227**) als Aldehydkomponente eingesetzt wurde. Am Ende konnte die erhaltene Zimtsäure **304** nach Decarboxylierung, Hydrierung der Doppelbindung sowie finaler Deblockierung mit Bortribromid in den Naturstoff Shancigusin C (**114**) überführt werden.

Problematisch war bei dieser Reaktionssequenz die initiale Decarboxylierung von Verbindung **304**, da bis zum Erreichen eines vollständigen Umsatzes lange Reaktionszeiten von bis zu 72 Stunden bei hohen Temperaturen benötigt wurden. Unter den vorherrschenden Bedingungen führte dies gleichzeitig zur langsamen Zersetzung des Produktes, sodass eine Ausbeute von 28% in dieser Stufe der Hauptgrund für die geringe Gesamtausbeute an Shancigusin C (**114**, 6% über elf Stufen) war (Schema 58).⁴⁷⁹

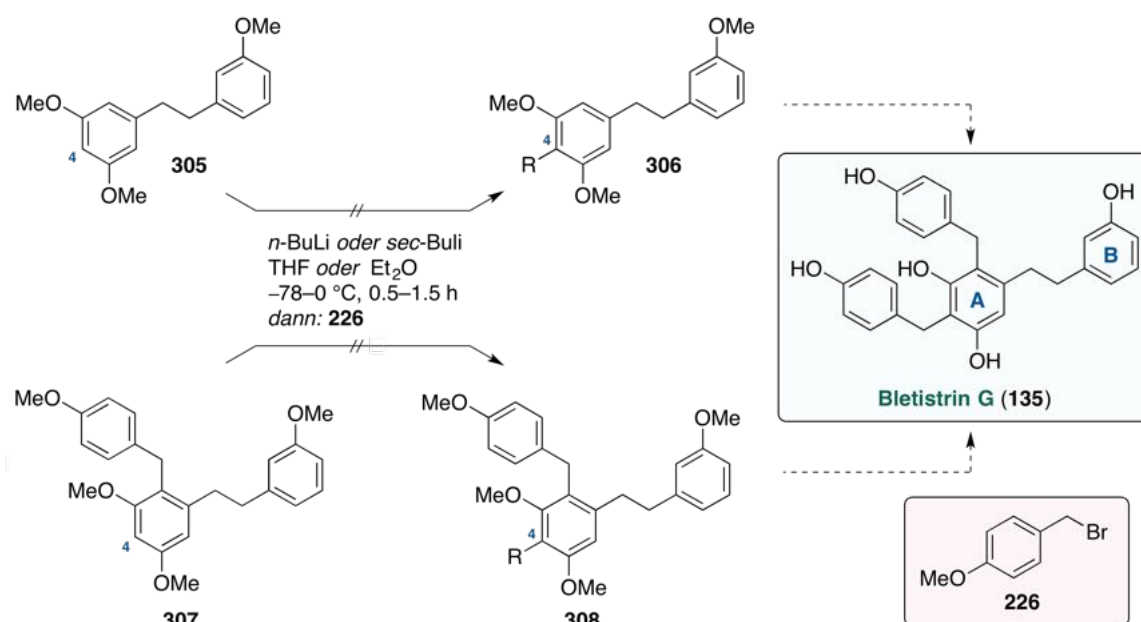


Schema 58: Im Zuge der Masterarbeit entwickelte Totalsynthese von Shancigusin C (**114**) ausgehend von Zitronensäure (**301**). Als Schlüsselschritt fungierte hier die Perkin-Reaktion, wobei die Phenylelessigsäure **302** mit 3-Methoxybenzaldehyd (**227**) umgesetzt wurde.⁴⁷⁹

Um die Ergebnisse der Masterarbeit für eine Publikation zu vervollständigen, sollte im Zuge der Promotionsarbeit die Totalsynthese des verwandten Naturstoffes Bletistrin G (**135**) erfolgen, dessen Struktur einen zusätzlichen 4-Hydroxybenzyl-Substituenten an der 2-Position aufweist. Da die Totalsynthese von Shancigusin C (**114**) vollständig vor dem Beginn der Promotionsarbeit abgeschlossen wurde, werden die zugehörigen experimentellen Daten in der vorliegenden Dissertationsarbeit nicht gezeigt. An dieser Stelle sei auf die entsprechende Publikation verwiesen.³⁰⁸

3.2.2 Totalsynthese von Bletistrin G (**135**)

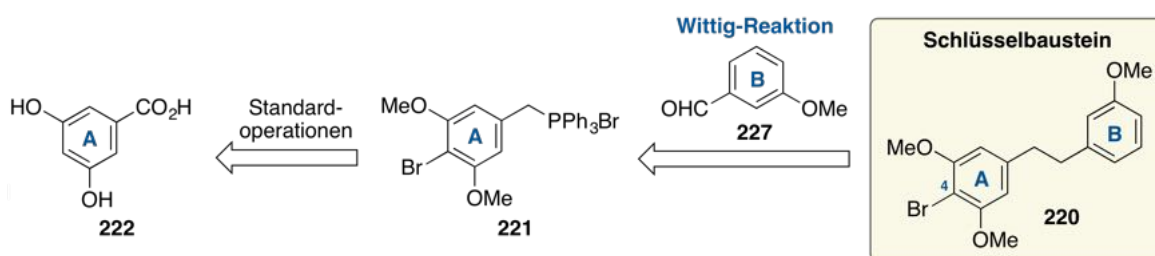
Die Untersuchungen aus der eigenen Masterarbeit haben gezeigt, dass die Decarboxylierung der trizyklischen Zimtsäure **304** problematisch war und die Ausbeute des decarboxylierten Produktes durch zahlreiche Zersetzungsprodukte stark limitiert wurde.⁴⁷⁹ Nachfolgende Arbeiten von Herrn Maximilian Rhaue (Masterarbeit, Arbeitskreis Opatz, Mainz, November–Mai 2018/19)⁴⁸⁵ zeigten weiterhin, dass eine Installation der 4-Methoxybenzyl-Gruppe an der 4-Position von Verbindung **305** oder **307** unter Erprobung verschiedener Bedingungen nicht über eine dirigierende *ortho*-Metallierung⁴⁸⁶ erreicht werden konnte (Schema 59).



Schema 59: Versuche zur Funktionalisierung der 4-Position von **305** und **307** über eine *ortho*-Metallierung⁴⁸⁶ durch Maximilian Rhaue mit: R = 4-Methoxybenzyl.⁴⁸⁵

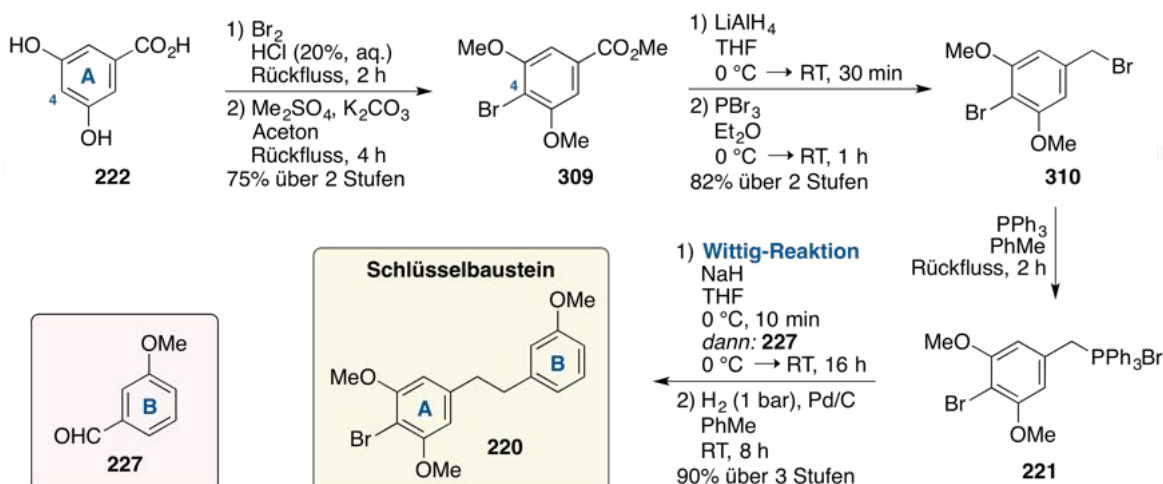
Aus diesem Grund wurde zu einem frühen Zeitpunkt der Promotionsarbeit beschlossen, die 4-Position durch einen Brom-Substituenten zugänglich zu machen, der im späteren Verlauf eine regioselektive Funktionalisierung des A-Ringes, beispielsweise über einen Lithium-Halogen-Austausch, ermöglichen würde. Entsprechend der retrosynthetischen Analyse von

Kapitel 2, Schema 18 sollte daher zunächst der bromierte Schlüsselbaustein **220** über eine Wittig-Reaktion von Phosphoniumsalz **221** mit 3-Methoxybenzaldehyd (**227**) und anschließender Reduktion der Stilben-Doppelbindung hergestellt werden. Verbindung **221** ließe sich, unter Beachtung des Prinzips der *Xylochemie*,^{398–400} aus 3,5-Dihydroxybenzoesäure (**220**) synthetisieren (Schema 60). Für eine xylochemische Rekonstruktion der Verbindungen **222** und **227** sei auf Kapitel 3.2.4, Schema 84 verwiesen.



Schema 60: Retrosynthetische Analyse des bromierten Schlüsselbausteins **220**.

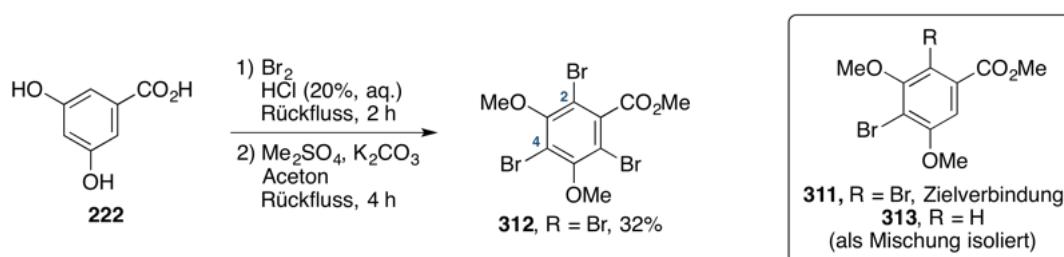
Es sei an dieser Stelle erwähnt, dass die eigene Masterarbeit (Arbeitskreis Opatz, Mainz, März–August 2018, Totalsynthese von Shancigusin C (**114**)) vor der Masterarbeit von Herrn Maximilian Rhaue (Arbeitskreis Opatz, Mainz, November–Mai 2018/19, Versuch zur Totalsynthese von Bletistrin G (**135**)) angefertigt wurde. Die eigene Promotionsarbeit begann zwar schon im Oktober 2018, die Arbeiten zu diesem Projekt wurden jedoch erst nach Abschluss der Masterarbeit von Herrn Maximilian Rhaue im Mai 2019 wieder aufgenommen. Ausgehend von 3,5-Dihydroxybenzoesäure (**222**) konnte über literaturbekannte Standardoperationen zunächst der bromierte Benzoesäuremethylester **309** in einer Ausbeute von 75% über zwei Stufen erhalten werden (Schema 61). Reduktion des Methylesters **309** mit Lithiumaluminiumhydrid und Reaktion des entstandenen Alkohols mit Phosphortribromid lie-



Schema 61: Synthese des bromierten Dihydrostilbens **220** über sieben Stufen ausgehend von 3,5-Dihydroxybenzoesäure (**222**).

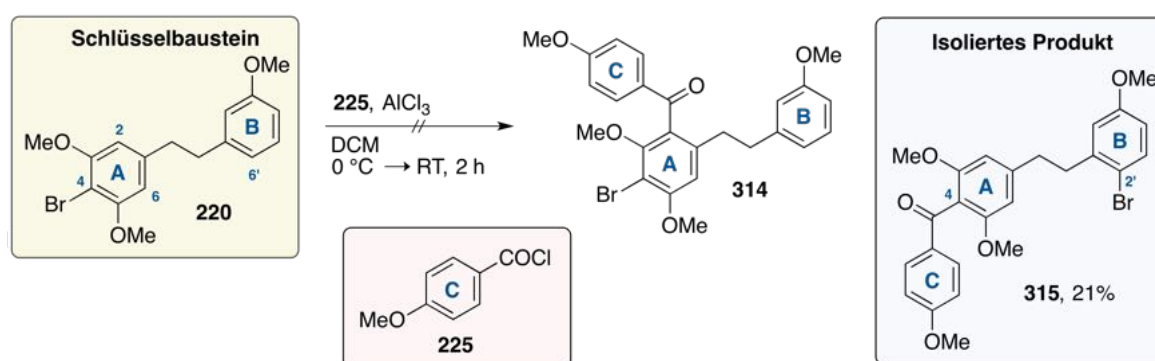
ferten anschließend das Alkylbromid **310**, welches in einer Ausbeute von 82% über zwei Stufen isoliert wurde. Die Umsetzung zum entsprechenden Phosphoniumsalz **221** gelang auf die gängige Art und Weise mit Triphenylphosphin in Toluol. Das Phosphoniumsalz **221** wurde daraufhin in einer Wittig-Reaktion^{347,348} mit Synthesebaustein **227** umgesetzt, wobei nach Reduktion der entstandenen Stilben-Doppelbindung mit Wasserstoff und unter Erhalt des Brom-Substituenten die gewünschte Zielverbindung **220** isoliert werden konnte. Der Schlüsselbaustein **220** konnte somit im Multigramm-Maßstab und in einer Ausbeute von 55% über sieben Stufen synthetisiert werden. Der entscheidende Faktor für ein Gelingen der Hydrierung war hierbei die Verwendung von Toluol als Lösungsmittel, da es unter Einsatz der polaren Lösungsmittel Methanol oder Ethylacetat stets zur Hydrodebromierung kam.

Eine mögliche Syntheseroute über die dibromierte Spezies **311**, die später eine schrittweise Funktionalisierung der 2- und 4-Position gemäß einem Verfahren nach Miao et al. ermöglicht hätte,⁴⁸⁷ wurde aufgrund der Mehrfachbromierung zu Verbindung **313** und den damit verbundenen Problemen bei der chromatographischen Aufreinigung an dieser Stelle nicht weiterverfolgt (Schema 62).



Schema 62: Versuch zur Synthese eines 2,4-dibromierten Dihydrostilbens über Verbindung **311**.

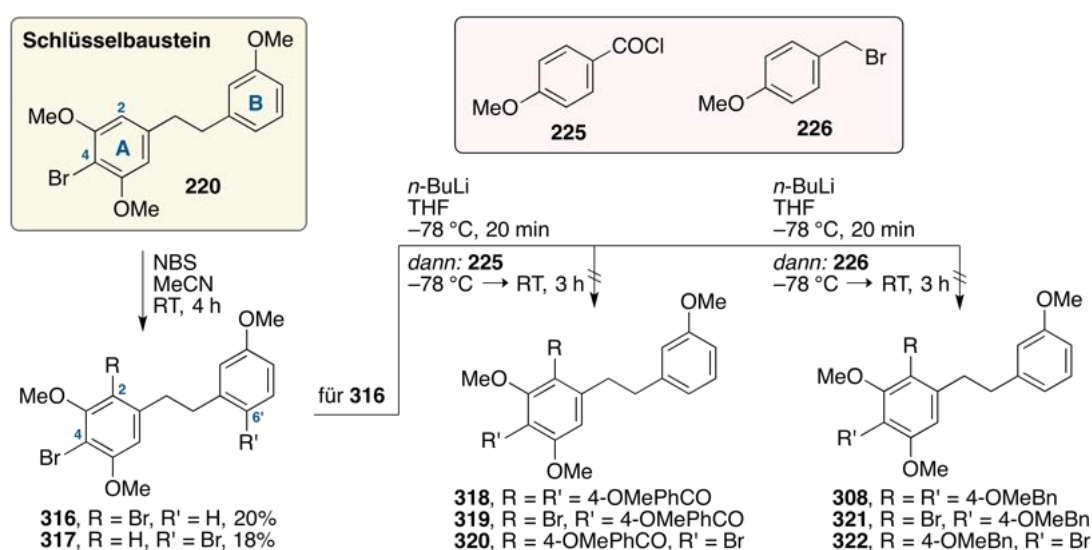
Anschließend wurde überprüft, ob eine Friedel-Crafts-Acylierung⁴⁰¹ mit Synthesebaustein **225** selektiv an der 2- bzw. 6-Position (beide Möglichkeiten führen aufgrund der Symmetrie des A-Ringes zum gleichen Produkt **314**) von Verbindung **220** vorgenommen werden konnte. Die Transformation ist in Schema 63 gezeigt und hatte die Entstehung einer



Schema 63: Versuch zur regioselektiven Acylierung des Schlüsselbausteins **220**.

komplexen Produktmischung zur Folge, wobei mit Hilfe von HPLC-MS-Untersuchungen auch ein Produkt mit korrekter Molekülmasse detektiert wurde. Dieses konnte zwar in einer geringen Ausbeute von 21% isoliert werden, die NMR-spektroskopische Analyse zeigte jedoch, dass es sich hierbei um das zur gewünschten Verbindung **314** regioisomere Diphenylketon **315** handelte. Interessant war dabei, dass 4-Anisoylchlorid (**225**) unter Austausch des Brom-Substituenten mit der 4-Position des Schlüsselbausteins **220** reagierte und sich das freigesetzte Bromatom nach der Reaktion an der elektronenreichen 2'-Position des B-Ringes wiederfand (Schema 63). Aufgrund der Detektion weiterer Molekülmassen, die auf acylierte und/oder debromierte Reaktionsprodukte hinwiesen, wurde dieses Vorgehen für die Totalsynthese von Bletistrin G (**135**) als nicht zielführend eingestuft.

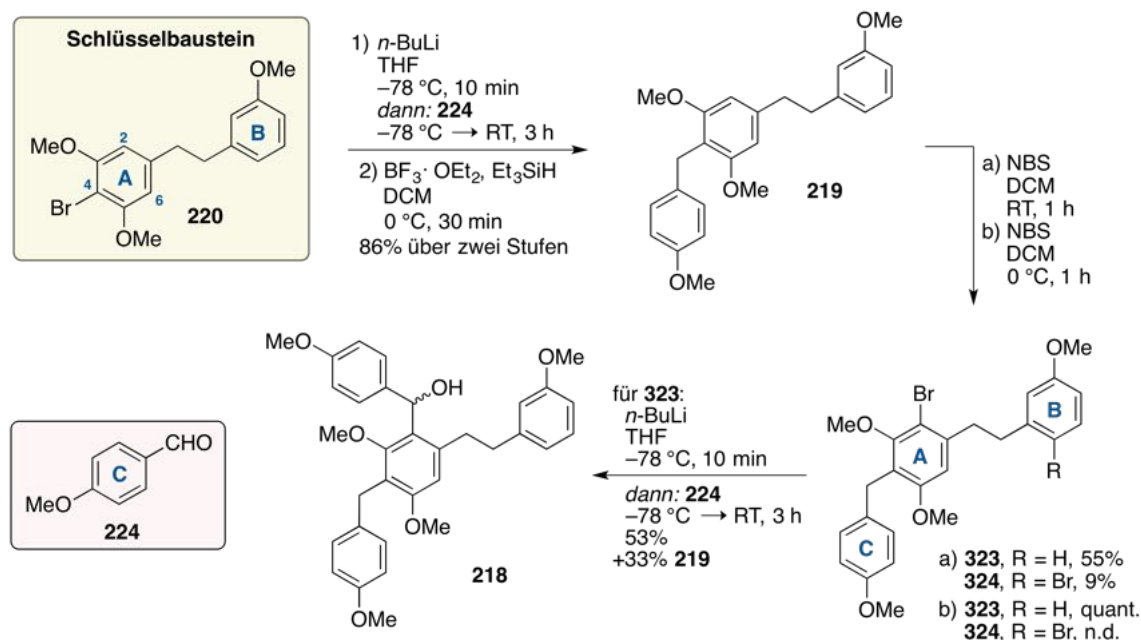
Der Versuch, mit Hilfe von *N*-Bromsuccinimid einen zusätzlichen Brom-Substituenten an der 2- bzw. 6-Position von Dihydrostilben **220** einzuführen und anschließend, nach einer Methode von Miao et al.,⁴⁸⁷ einen schrittweisen Lithium-Halogen-Austausch und Quenchen der intermediären Aryllithium-Spezies mit den Bausteinen **225** oder **226** vorzunehmen, gelang aus mehreren Gründen nicht. Die Entstehung der bromierten Verbindungen **316** und **317** deutete darauf hin, dass bei der Bromierungsreaktion keine ausreichende elektronische Differenzierung der beiden aromatischen Systeme A und B gegeben war. Die Zielverbindung **316** konnte aus diesem Grund nur in einer geringen Ausbeute von 18% erhalten werden (Schema 64). Außerdem zeigten die Metallierungsreaktionen von Verbindung **316** mit 4-Anisoylchlorid (**225**) oder 4-Methoxybenzylbromid (**226**), dass bei der Syntheseroute über einen dibromierten A-Ring keine Chemoselektivität erreicht werden konnte. Keines der für eine Totalsynthese von Bletistrin G (**135**) geeigneten Produkte (**308** und **318–322**) konnte aus den komplexen Produktmischungen isoliert werden.



Schema 64: Versuche zur schrittweisen oder gleichzeitigen Acylierung/Alkylierung des Schlüsselbausteins **220** unter Einsatz der Verbindungen **225** und **226**.

Die zuletzt beschriebenen Ergebnisse deuteten darauf hin, dass vor der Einführung weiterer Substituenten an der 2- bzw. 6-Position zuerst eine Funktionalisierung der bromierten 4-Position von Dihydrostilben **220** erfolgen musste. Dies wurde über eine Lithium-Halogen-Austauschreaktion erreicht, wobei das intermediäre Arylanion am effizientesten mit Anisaldehyd (**224**) gequenchet wurde (Schema 65). Bei Verwendung von 4-Anisoylchlorid (**225**) oder 4-Methoxybenzylbromid (**226**) konnten die entsprechenden Diphenylketone und Diphenylmethane unter ansonsten identischen Bedingungen nur als Minderkomponenten in komplexen Produktmischungen detektiert werden.

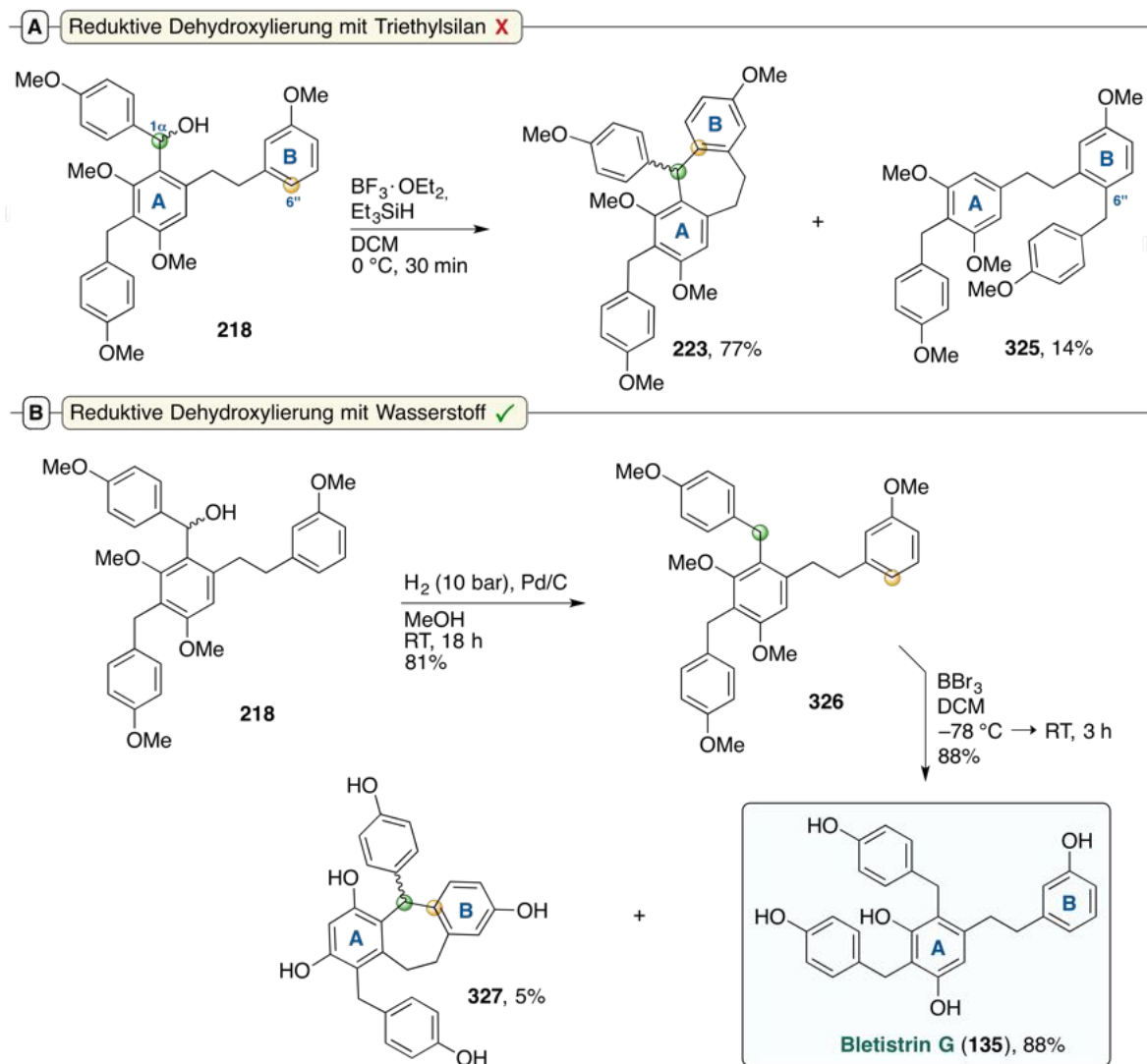
Die nachfolgende reduktive Dehydroxylierung mit Triethylsilan lieferte schließlich die gewünschte, 4-Methoxybenzyl-substituierte Verbindung **219**, wobei eine Ausbeute von 86% über zwei Stufen erreicht wurde (Schema 65). Die Symmetrie des A-Ringes von Diphenylmethan **219** konnte daraufhin für eine regioselektive Bromierung an der 2- bzw. 6-Position ausgenutzt werden, wobei das bromierte Produkt **323** unter Verwendung von *N*-Bromsuccinimid zunächst nur in moderaten Ausbeuten von 55% isoliert werden konnte. Grund hierfür war die Entstehung des Nebenproduktes **324**, das in einer Ausbeute von 9% isoliert werden konnte und durch eine Bromierung der 6'-Position aus der Reaktion hervorging. Unter milderen Bedingungen führte der elektronische Vorteil von Ring A (zwei Methoxygruppen mit +M-Effekt)⁴⁸⁸ gegenüber Ring B (eine Methoxygruppe mit +M-Effekt)⁴⁸⁸ jedoch zu einer vollständigen Regioselektivität, sodass die bromierte Komponente **323** nach



Schema 65: Aufbau des tetrazyklischen Diarylmethanols **218** ausgehend von Schlüsselbaustein **220**. Die 4-Methoxybenzyl-Substituenten wurden in diesem Fall über zwei Lithium-Halogen-Austauschreaktionen und Quenchen der intermediären Aryllithium-Spezies mit Anisaldehyd (**224**) eingeführt.

einer Stunde Reaktionszeit in quantitativer Ausbeute erhalten wurde. Eine weitere Lithium-Halogen-Austauschreaktion unter Einsatz von Anisaldehyd (**224**) lieferte schließlich den tetrazyklischen Diarylmethanol **218**, wobei eine Ausbeute von 53% erreicht wurde und Verbindung **219** teilweise zurückgewonnen werden konnte (Schema 65).

Für eine erfolgreiche Totalsynthese von Bletistrin G (**135**) musste somit nur noch eine reduktive Dehydroxylierung und die vollständige Demethylierung aller Methoxy-Gruppen erfolgen. Für die reduktive Dehydroxylierung von Diarylmethanol **218** wurde zunächst analog der vorherigen Transformation (**220** → **219**, Schema 65) verfahren und mit Triethylsilan sowie der Lewis-Säure Bortrifluoriddiethyletherat gearbeitet. In diesem Fall konnte die Entstehung der dehydroxylierten Zielverbindung **326** jedoch nicht beobachtet werden. Stattdessen wurde der anellierte Trizyklus **223** in einer Ausbeute von 77% erhalten und ein weiteres Nebenpro-



Schema 66: A) Erstmalige Beobachtung der Entstehung des Dibenzosuberan-Gerüsts, welches in Form von Verbindung **223** aus Diarylmethanol **218** hervorging. B) Vervollständigung der Totalsynthese von Bletistrin G (**135**).

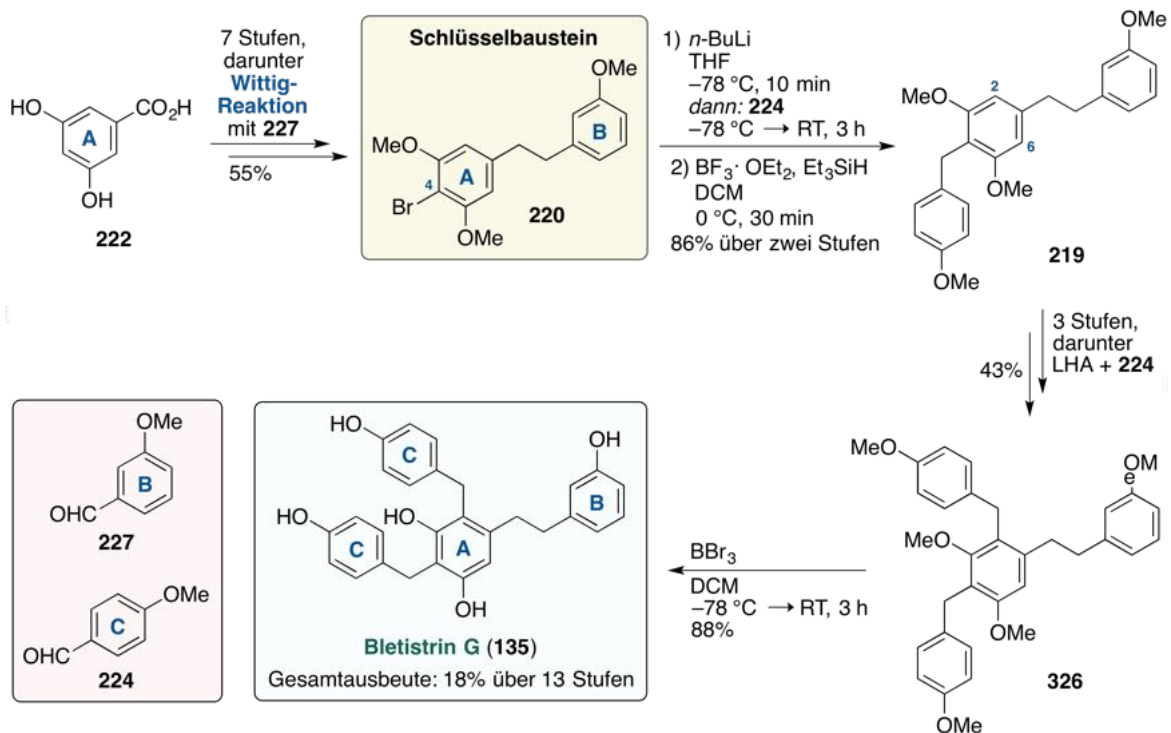
dukt isoliert (**325**, 14%), welches einen benzylierten B-Ring aufwies (Schema 66A). Interessant war hierbei, dass durch eine intramolekulare 1α -6''-Kupplung von Verbindung **218** in einem Schritt effizient und regioselektiv das entsprechend substituierte Dibenzosuberan-Gerüst aufgebaut werden konnte. Dieser Reaktionsverlauf war so im Vorhinein zwar nicht erwartet worden, konnte jedoch mit der Aktivierung der Hydroxylgruppe durch die Lewisäure Bortrifluorid erklärt werden. Ein intramolekularer Angriff der nukleophilen 6''-Position auf den 1α -Kohlenstoff war unter Eliminierung eines Lewis-Säure-Base-Addukts somit durchaus denkbar. An dieser Stelle sei erwähnt, dass die beobachtete intramolekulare Kupplung in dieser Dissertationsarbeit stets in Form der zugrundeliegenden Nomenklatur nach IUPAC bezeichnet wird und im Folgenden somit nicht immer zwangsläufig von einer 1α -6''-Kupplung berichtet wird.

Erfreulicherweise gelang die gewünschte Dehydroxylierung von **218** unter Einsatz von Wasserstoff und Palladium auf Aktivkohle. Die Zielverbindung **326** konnte dabei in einer Ausbeute von 81% erhalten werden (Schema 66B). Die finale Demethylierung aller Methoxy-Gruppen gelang unter Verwendung von Bortribromid, wobei der Naturstoff Bletistrin G (**135**) in einer Ausbeute von 88% isoliert werden konnte. Als Nebenprodukt konnte hierbei erneut ein Dibenzosuberan der Struktur **327** isoliert werden, welches wahrscheinlich über einen, für Diphenylmethane typischen, Hydrid-Transfer⁴⁸⁹ generiert wurde. Unter den vorherrschenden, Lewis-sauren Bedingungen (Bortribromid) könnte entweder das Lösungsmittel (Dichlormethan) oder aber das durch *O*-Demethylierung entstandene Brommethan als Hydrid-Akzeptor fungiert haben.

Im Rahmen der vorliegenden Dissertationsarbeit konnte somit die erste Totalsynthese von Bletistrin G (**135**) entwickelt werden, welches in 13 Stufen ausgehend von 3,5-Dihydroxybenzoesäure (**222**) in einer Gesamtausbeute von 18% (694 mg) erhalten wurde. Der Schlüssel zum Erfolg lag darin, zuerst die bromierte 4-Position des Schlüsselbausteins **220** zu funktionalisieren und anschließend die Molekülsymmetrie von Verbindung **219** für eine regioselektive Bromierung der 2- bzw. 6-Position auszunutzen (Schema 67). Die verwendeten Synthesebausteine **222**, **224** und **227** entsprachen bei der durchgeführten Totalsynthese den Anforderungen des Prinzips der *Xylochemie* und zeigen, dass Totalsynthesen von polyphenolischen Naturstoffen durch Auswahl einer geeigneten Synthesestrategie auch zukünftig auf nachhaltige Ausgangsmaterialien zurückgeführt werden könnten. Für eine *xylochemische* Rekonstruktion sei an dieser Stelle auf Kapitel 3.2.4, Schema 84 verwiesen. Die Totalsynthese von Bletistrin G (**135**) wurde zusammen mit der Totalsynthese von Shancigusin C (**114**) bereits in Form einer Publikation veröffentlicht.³⁰⁸

Das Dibenzosuberan-Gerüst, welches in Form von Verbindung **223** unbeabsichtigt, aber effizient aus dem Diarylmethanol **218** gewonnen werden konnte (Schema 66A), stellte sich im Nachhinein als ein Strukturmotiv weiterer Naturstoffe heraus, die zuvor bereits aus Orchide-

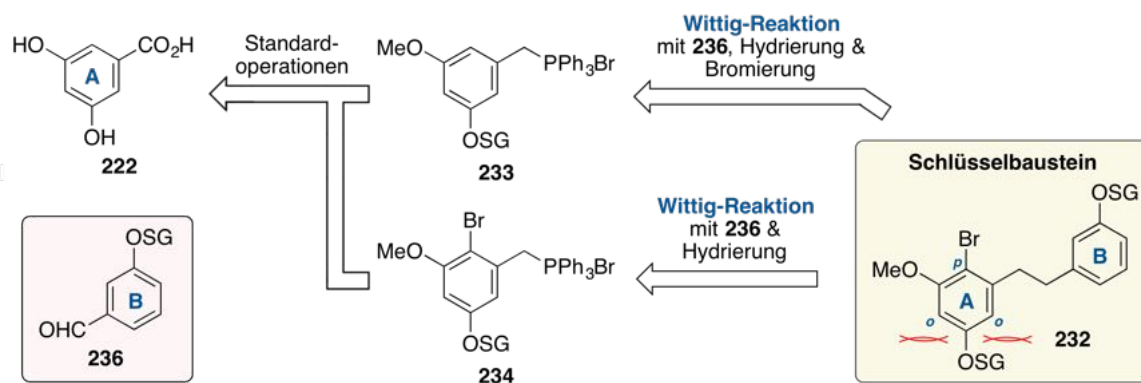
engewächsen isoliert werden konnten. Aus diesem Grund sollte das Projekt der Totalsynthese von Naturstoffen aus Orchideengewächsen erweitert werden und der synthetische Nutzen der beobachteten 1 α -6''-Kupplung durch deren Anwendung in der Totalsynthese von Bleochrin F (**148**), Blestanol K (**149**) sowie Pleionol (**150**) unter Beweis gestellt werden. Hierbei wurde ermittelt, dass auf der geplanten Syntheseroute unter wenig Zeitaufwand zusätzlich die Herstellung von Isoarundinin I (**115**) gelingen könnte.



Schema 67: Zusammenfassung der Totalsynthese von Bletistrin G (**135**) ausgehend von 3,5-Dihydroxybenzoesäure (**222**) mit: LHA, Lithium-Halogen-Austausch.

3.2.3 Totalsynthese von Isoarundinin I (**115**), Bleochrin F (**148**), Blestanol K (**149**) und Pleionol (**150**)

Im Unterschied zu den bereits weiter oben beschriebenen Naturstoffen Shancigusin C (**114**) und Bletistrin G (**135**) weisen die Strukturen der Naturstoffe **148–150** neben den aromatischen Hydroxylgruppen auch alle mindestens eine aromatische Methoxy-Gruppe auf. Ein zur Totalsynthese von Bletistrin G (**135**) analoges Vorgehen, alle Hydroxylgruppen als Methylether zu blockieren und am Ende eine regioselektive Demethylierung vorzunehmen, wurde in diesem Fall als wenig aussichtsreich eingestuft. Aus diesem Grund musste für die Totalsynthese der Naturstoffe **115** und **148–150** eine orthogonale Schutzgruppenstrategie entwickelt werden, bei der sich die aromatischen Hydroxylgruppen in Anwesenheit eines Methylethers freisetzen lassen würden.



Schema 68: Retrosynthetische Analyse der Schlüsselverbindung **232** mit: SG, Schutzgruppe (TIPS, TBDPS oder *i*-Pr).

Entsprechend der retrosynthetischen Analyse von Kapitel 2, Schema 19 sollte daher zunächst der bromierte Schlüsselbaustein **232** synthetisiert werden, auf welchen sich alle interessierenden Naturstoffe (**115** und **148–150**) zurückführen lassen würden. Das zentrale 1,2-Diphenylethan-Gerüst von Dihydrostilben **232** ließe sich dabei analog zum vorherigen Vorgehen über eine Wittig-Reaktion^{347,348} des bromierten Phosphoniumsalzes **234** mit dem geschützten Aldehyd **236** und anschließender Reduktion der Stilben-Doppelbindung herstellen. Alternativ könnte die Wittig-Reaktion^{347,348} auch mit Phosphoniumsalz **233** durchgeführt werden und der Brom-Substituent nach der Reduktion eingeführt werden. Die Phosphoniumsalze **233** und **234** würden somit erneut eine Totalsynthese ausgehend von 3,5-Dihydroxybenzoesäure (**222**) erlauben (Schema 68). Für eine *xylochemische* Rekonstruktion der final verwendeten Ausgangsmaterialien sei an dieser Stelle auf Kapitel 3.2.4, Schema 84 verwiesen.

Zu Beginn wurde eine Syntheseroute über das Phosphoniumsalz **233** am erfolgversprechendsten eingeschätzt. Um die auf diesem Weg erforderliche regioselektive Bromierung zu begünstigen, sollte die eingesetzte Schutzgruppe die folgenden Eigenschaften besitzen:

- Die Schutzgruppe sollte elektronendonierender Natur sein, um bei der späteren Bromierung eine ausreichende elektronische Differenzierung des A-Ringes gegenüber dem B-Ring zu gewährleisten.
- Die Schutzgruppe sollte sterisch anspruchsvoller Natur sein, um eine Bromierung an den beiden *ortho*-Positionen zu erschweren und die *para*-Position diesbezüglich zu begünstigen (Schema 68).
- Die Schutzgruppe sollte sich in Anwesenheit eines aromatischen Methylethers chemoselektiv entfernen lassen.

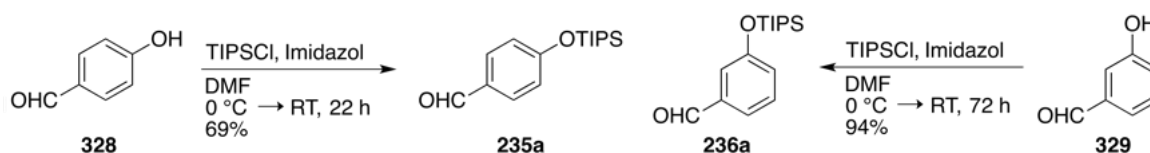
Schutzgruppen, die diese Anforderungen erfüllen sind zum Beispiel sterisch anspruchsvolle Silylether (TIPS -oder TBDPS-Schutzgruppe) oder Isopropylether, wobei eine chemoselektive Deblockierung entsprechend mit Fluoridquellen⁴⁴⁰ oder Lewis-Säuren⁴⁹⁰ möglich wäre.

Versuche zur Synthese des Schlüsselbausteins (232) via Phosphoniumsalz 233 unter Verwendung von Silyl-Schutzgruppen

Die in diesem Abschnitt gezeigten Experimente (bis Tabelle 14) wurden teilweise ausschließlich von [REDACTED]

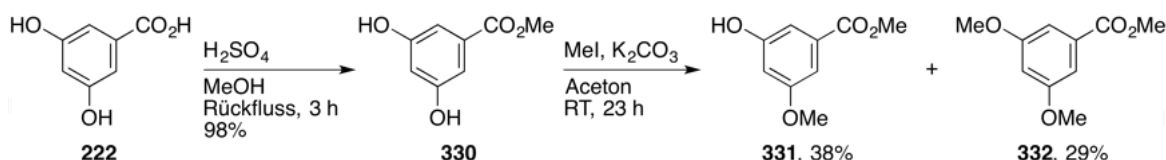
[REDACTED] Dies ist im experimentellen Teil dieser Dissertationsarbeit an den entsprechenden Stellen klar kenntlich gemacht (siehe Kapitel 5.2.7).

Zunächst wurde der Einsatz der sterisch anspruchsvollen TIPS-Schutzgruppe erprobt. Die benötigten TIPS-blockierten Synthesebausteine **235a** und **236a** wurden dabei unter klassischen Bedingungen mit Imidazol und Triisopropylsilylchlorid in Ausbeuten von 69–94% erhalten (Schema 69).



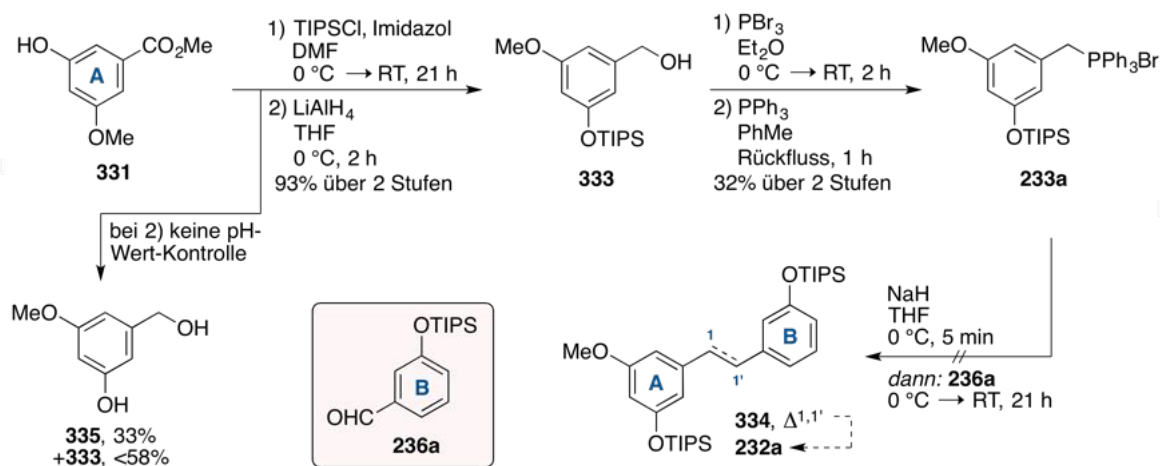
Schema 69: Synthese der TIPS-geschützten Bausteine **235a** und **236a** ausgehend von 4-Hydroxybenzaldehyd (**328**) und 3-Hydroxybenzaldehyd (**329**).

Im Anschluss sollte die Synthese des TIPS-geschützten Schlüsselbausteins **232a** erfolgen. Ausgehend von 3,5-Dihydroxybenzoesäure (**222**) wurde zunächst der Methylester **330** erhalten und dieser unter Verwendung von Methyljodid methyliert. Das gewünschte Phenol **331** konnte so in einer mäßigen Ausbeute von 38% erhalten werden, wobei die Entstehung der zweifach blockierten Spezies **332** die Ausbeute limitierte (Schema 70).



Schema 70: Synthese des monomethylierten Phenols **331** über zwei Stufen ausgehend von 3,5-Dihydroxybenzoesäure (**222**).

Die Blockierung der verbleibenden Hydroxylgruppe von Verbindung **331** mit Triisopropylsilylchlorid und nachfolgende Reduktion der Ester-Gruppe zum Alkohol **333** gelang in einer Ausbeute von 93% über zwei Stufen (Schema 71). Es sei an dieser Stelle erwähnt, dass der pH-Wert für eine effiziente Reduktionsreaktion bei der Aufarbeitung mit Wasser und Natriumkaliumtartrat durch Zusatz von Salzsäure (1 M, aq.) im neutralen Bereich gehalten werden musste. Erfolgte die Aufarbeitung ohne pH-Wert-Kontrolle (pH = 14), wurde die Deblockierung der TIPS-Schutzgruppe beobachtet, wobei das Nebenprodukt **335** in einer Ausbeute von 33% über zwei Stufen isoliert wurde. Das für die Reaktion mit Synthesebaustein **236a** benö-

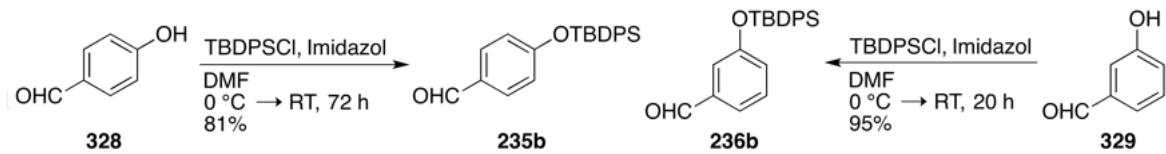


Schema 71: Versuch zur Synthese des unsymmetrisch substituierten Dihydrostilbens **232a** über eine Wittig-Reaktion.^{347, 348}

tigte Phosphoniumsalz **233a** konnte anschließend unter Verwendung von Phosphortribromid und Triphenylphosphin in einer mäßigen Ausbeute von 32% über 2 Stufen erhalten werden, wobei die Bromierung des Alkohols **333** den problematischen Reaktionsschritt darstellte. Da diese Transformation im Arbeitskreis Opatz mit TIPS-geschützten Phenolen ähnlicher Struktur zuvor bereits mit ausgezeichneten Ausbeuten durchgeführt werden konnte,⁴⁹¹ war dieses Ergebnis unerwartet. Es ist jedoch wahrscheinlich, dass es hier ohne Zusatz einer Base (in diesem Fall typischerweise Pyridin) zur Entstehung von Bromwasserstoff kam, welches aufgrund seiner stark sauren Eigenschaften zur Deblockierung der TIPS-Schutzgruppe geführt haben könnte.

Bei der nachfolgenden Wittig-Reaktion^{347, 348} mit Natriumhydrid konnte keine Entstehung des gewünschten *cis/trans*-Stilbens **334** beobachtet werden (Schema 71). Stattdessen wurde eine komplexe Produktmischung detektiert, die auf zahlreiche deblockierte Verbindungen hindeutete. Zwar wurde von der Forschungsgruppe um Fernandes eine Möglichkeit zur Deblockierung von Arylsilylethern mit Natriumhydrid unter speziellen Bedingungen beschrieben,⁴⁹² jedoch lassen sich in der Literatur ebenso erfolgreich durchgeführte Wittig-Reaktionen^{347, 348} mit Silylethern unter Einsatz von Natriumhydrid finden.^{493–495} Warum es in diesem Fall zur Deblockierung kam, konnte abschließend nicht geklärt werden.

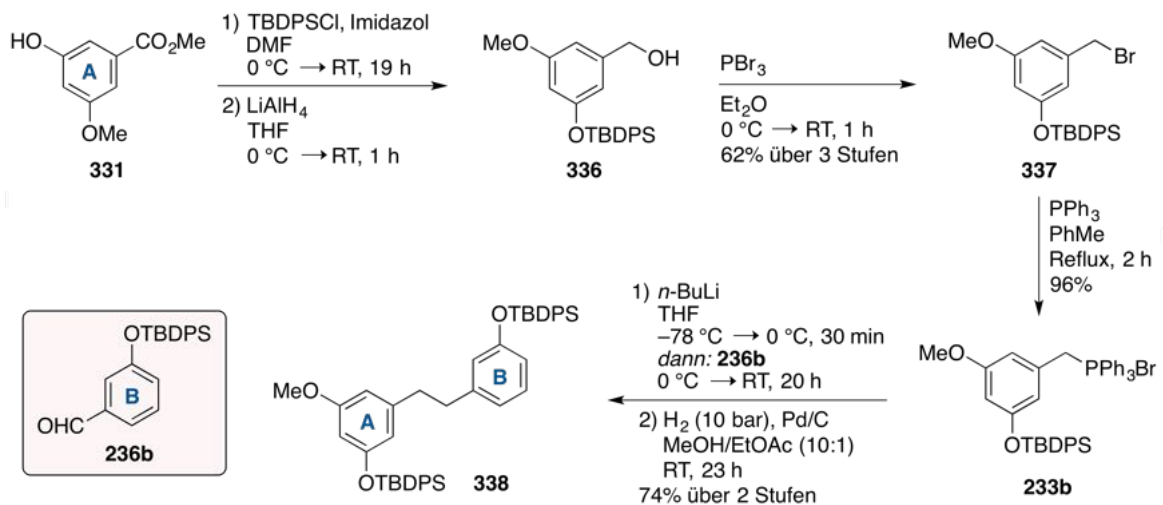
Da die TIPS-Schutzgruppe unter Bearbeitung dieser Syntheseroute ohnehin an mehreren Stellen keine ausreichende Stabilität aufzuweisen schien, wurde beschlossen, den Einsatz der stabileren TBDPS-Schutzgruppe zu erproben. Die für diese Syntheseroute notwendigen Synthesebausteine **235b** und **236b** wurden analog dem vorherigen Vorgehen unter klassischen Bedingungen mit Imidazol und *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid synthetisiert, wobei Ausbeuten von 81–95% erreicht wurden (Schema 72). In einer zum Schema 71 analogen Reaktionssequenz konnte das monomethylierte Phenol **331** über den Alkohol **336** in das ent-



Schema 72: Synthese der TBDPS-geschützten Bausteine **235b** und **236b** ausgehend von den Ausgangsverbindungen **328** und **329**.

sprechende Alkylbromid **337** umgesetzt werden, welches in einer guten Ausbeute von 62% über drei Stufen erhalten wurde (Schema 73). Nach Reaktion mit Triphenylphosphin wurde schließlich das für die Wittig-Reaktion^{347,348} benötigte Phosphoniumsalz **233b** in einer Ausbeute von 96% isoliert. Diese Reaktionssequenz zeigt, dass die TBDPS-Schutzgruppe unter Anwendung identischer Reaktionsbedingungen generell eine deutlich höhere Stabilität gegenüber einer Deblockierung aufwies, als dies bei der TIPS-Schutzgruppe der Fall war. Dies wird auch von den Gesamtausbeuten der entsprechenden Phosphoniumsalze widerspiegelt (**233a**: 30% über 4 Stufen, **233b**: 60% über 4 Stufen, vgl. Schema 71 und 73).

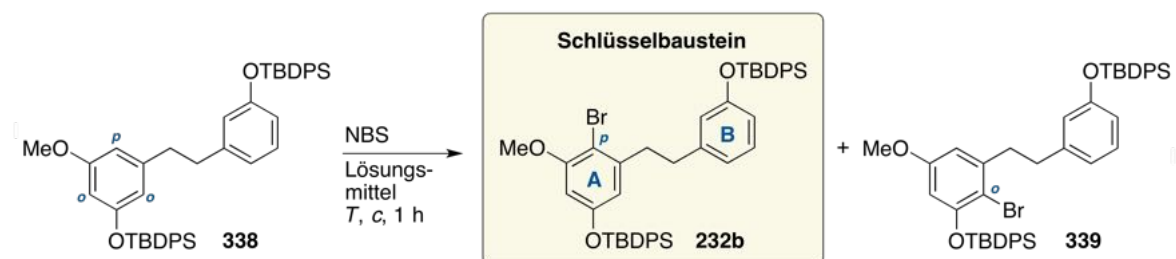
Die nachfolgende Wittig-Reaktion^{347,348} von **233b** mit Synthesebaustein **236b** sowie Reduktion der entstandenen Stilben-Doppelbindung mit Wasserstoff lieferte das gewünschte Dihydrostilben **338** in einer Ausbeute von 80% über zwei Stufen (Schema 73).



Schema 73: Synthese des TBDPS-geschützten Dihydrostilbens **338** ausgehend von Phenol **331**.

Da die Konstruktion des 1,2-Diphenylethan-Gerüsts unter Verwendung der TBDPS-Schutzgruppe erfolgreich war, sollte im Anschluss die regioselektive Bromierung zum Schlüsselbaustein **232b** untersucht werden.

Wie weiter oben bereits erwähnt, wurde vermutet, dass die sterisch anspruchsvolle TBDPS-Schutzgruppe eine Bromierung an deren *ortho*-Positionen verhindern könnte. Die Ergebnisse, die hierbei unter Einsatz von *N*-Bromsuccinimid erzielt wurden sind in Tabelle 14 gezeigt. Die Ergebnisse zeigen, dass unter Verwendung verschiedener Lösungsmittel und Re-

Tabelle 14: Optimierungsstudien zur regioselektiven Bromierung von Verbindung **338**.

Eintrag	Lösungs- mittel	<i>T</i>	<i>c</i> / mmol/L	Anteil 232b / %*	Anteil 339 / %*
1	DCM	−78 °C	14	45	55
2	DCM	−41 °C	14	45	55
3 [†]	DCM	0 °C	25	44	56
4	DCM	RT	25	45	55
5	ACN	−41 °C	14	32	68
6	ACN	0 °C	25	33	67
7	ACN	RT	25	35	65
8	CHCl ₃	0 °C	35	47	53

Allgemeine Arbeitsvorschrift: Unter Argonatmosphäre wurde zu einer Lösung von **338** (0.07–0.14 mmol, 1.00 Äquiv.) in dem entsprechenden Lösungsmittel (*c* = 14–35 mmol/L) und bei der angegebenen Temperatur in einer Portion NBS (1.00 Äquiv.) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde für eine Stunde gerührt, mit einer NaHCO₃ (ges. aq.) gequenchet und mit DCM extrahiert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels ¹H-NMR-Spektroskopie analysiert. *Ermittelt über ¹H-NMR-Spektroskopie. [†]Analytische Mengen der Verbindungen **232b** und **339** wurden hier mittels präparativer HPLC isoliert.

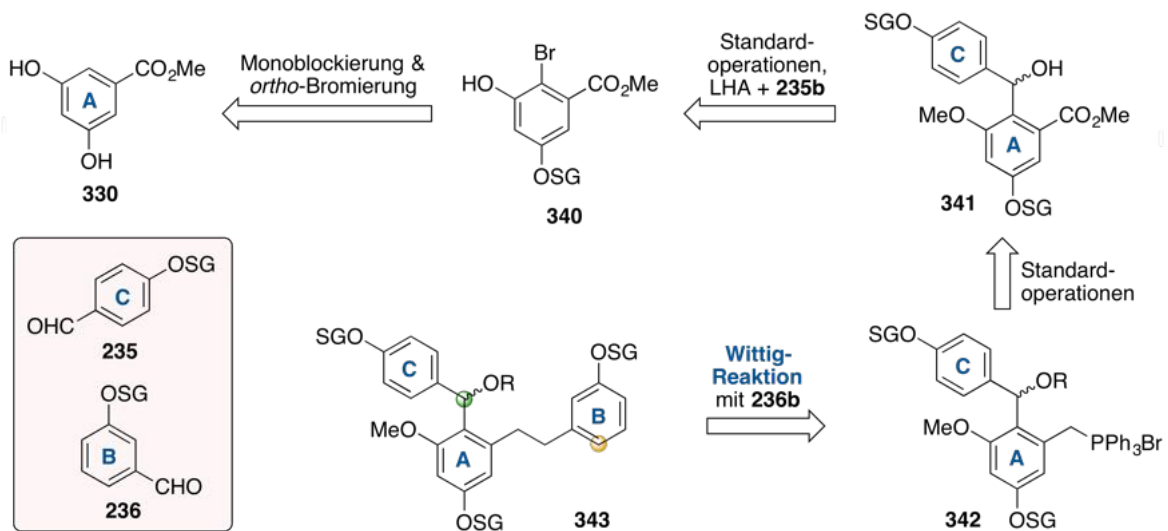
aktionsparameter keine regioselektive Bromierung des Dihydrostilbens **338** erreicht werden konnte (Einträge 1–8). In den chlorierten Lösungsmitteln konnte dabei stets eine annähernde 1:1-Mischung von Verbindung **232b** und dem unerwünschten Regioisomer **339** erhalten werden (Einträge 1–4 und 8). Der Einsatz von Acetonitril hatte sogar die bevorzugte Entstehung der zur Schutzgruppe *ortho*-bromierten Verbindung **339** zur Folge (Einträge 5–7).

Zusammenfassend legt Tabelle 14 nahe, dass die TBDPS-Schutzgruppe zwar eine ausreichende elektronische Differenzierung der aromatischen Systeme A und B bei der Bromierung mit *N*-Bromsuccinimid sicherstellte, diese jedoch keinen Einfluss auf die Regioselektivität der Bromierung bezüglich der möglichen Positionen am A-Ring hatte. Da die Schlüsselverbindung **232b** und das unerwünschte Regioisomer **339** zwecks Verifizierung der Molekülstruktur nur in analytischen Mengen isoliert wurde (Reaktionslösung von Eintrag 3), wurde eine weitere Umsetzung von Verbindung **232b** als nicht zielführend angesehen. Eine

mögliche Lösung des Problems lag jedoch darin, bei der Bromierungsreaktion die *ortho*-dirigierende Fähigkeit einer phenolischen Hydroxylgruppe⁴⁹⁶ an der 3-Position auszunutzen und vor der geplanten Wittig-Reaktion^{347,348} den A- und C-Ring zu verknüpfen.

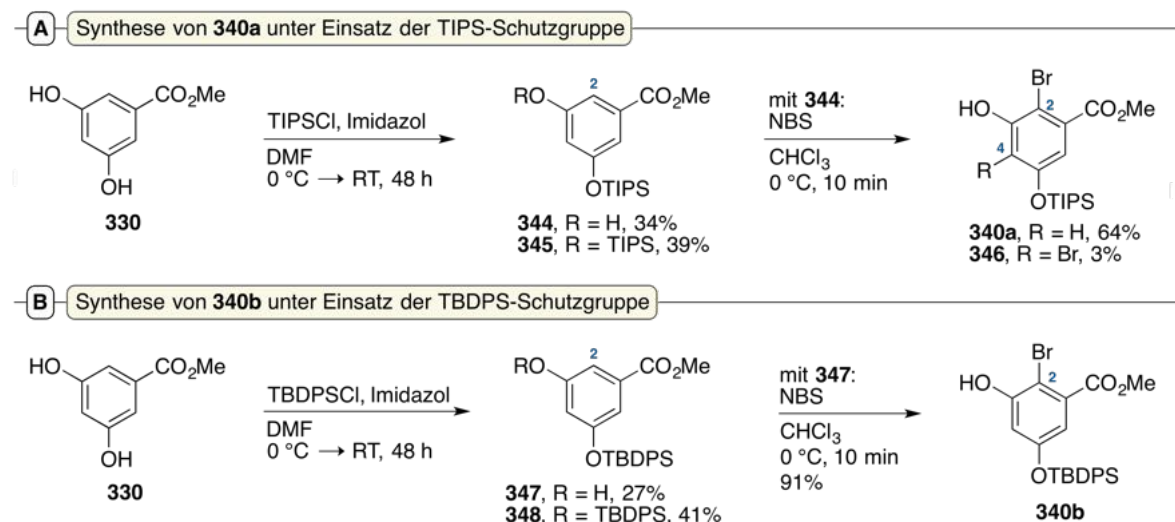
Veruche zur Synthese eines AC-Bausteins (342) unter Verwendung von Silyl-Schutzgruppen

Bei dieser Synthesestrategie war geplant, die intramolekular kupplungsfähige Verbindung **343** über eine Wittig-Reaktion^{347,348} von Synthesebaustein **236b** mit dem schon präfunktionalisierten Phosphoniumsalz **342** herzustellen, wobei sich letzteres durch mehrere Standardoperationen aus Diarylmethanol **341** synthetisieren ließe (Schema 74). Dieses könnte ausgehend von Phenol **340** gewonnen, wobei ein Lithium-Halogen-Austausch unter Einsatz von Synthesebaustein **235b** die Verknüpfung der Ringsysteme A und C erlauben würde. Das bromierte Phenol **340** sollte dabei über eine zweistufige Sequenz bestehend aus Monoblockierung und *ortho*-Bromierung ausgehend von dem bereits synthetisierten 3,5-Dihydroxybenzoesäuremethylester (**330**) hergestellt werden.



Schema 74: Retrosynthetische Überlegungen zur Synthese eines präfunktionalisierten Phosphoniumsalzes **342** mit: LHA, Lithium-Halogen-Austausch; SG, Schutzgruppe (TIPS oder TBDPS) und R = zu SG verschiedene Schutzgruppe.

Die Monoblockierung von Methylester **330** gelang wie erwartet nur unter gleichzeitig auftretender Zweifachblockierung. In diesem Fall wurde die TIPS-blockierte Verbindung **344** in einer geringen Ausbeute von 34% erhalten, während das zweifach blockierte Nebenprodukt **345** in einer Ausbeute von 39% isoliert wurde (Schema 75A). Die nachfolgende Bromierung mit *N*-Bromsuccinimid gelang anschließend nur mit einer mäßigen Regioselektivität. Aus der erhaltenen Produktmischung konnte neben dem gewünschten, 2-bromierten Produkt **340a** (Ausbeute: 64%) auch die 2,4-dibromierte Verbindung **346** isoliert werden (3%).

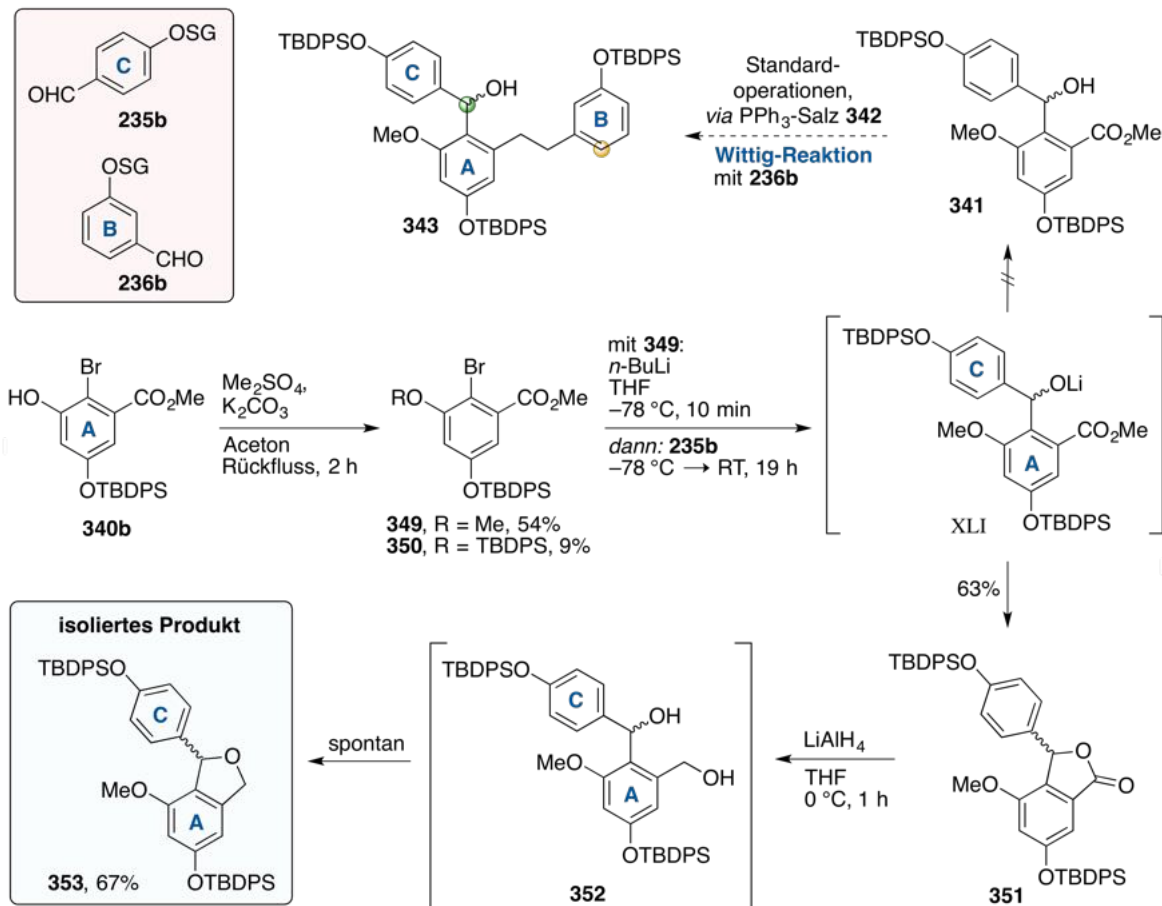


Schema 75: A) Synthese des 2-bromierten Phenols **340a** unter Einsatz der TIPS-Schutzgruppe. B) Synthese des 2-bromierten Phenols **340b** unter Einsatz der TBDPS-Schutzgruppe.

Eine identische Reaktionssequenz unter Einsatz der TBDPS-Schutzgruppe lieferte die TBDPS-blockierte Verbindung **347** in einer geringen Ausbeute von 27%, wobei das zweifach blockierte Nebenprodukt **348** in einer Ausbeute von 41% isoliert wurde (Schema 75B). Die nachfolgende Bromierung gelang in diesem Fall jedoch regioselektiv, sodass die Zielverbindung **340b** in einer Ausbeute von 91% isoliert werden konnte. Da die chromatographische Aufreinigung von **340b** in letzterem Fall deutlich leichter war, als die Produktmischung aus der Reaktionssequenz mit der TIPS-Schutzgruppe aufzutrennen, wurde mit dem 2-bromierten Phenol **340b** weitergearbeitet.

Die Methylierung der verbliebenen Hydroxylgruppe von **340b** mit Dimethylsulfat gelang in einer mäßigen Ausbeute von 54%, wobei die Entstehung des Nebenproduktes **350** die Ausbeute limitierte (Schema 76). Das Nebenprodukt **350** ist hierbei vermutlich durch eine baseninduzierte, intermolekulare Schutzgruppen-Wanderung entstanden. Bei der anschließenden Lithium-Halogen-Austauschreaktion von **349** und Quenchen der Aryllithium-Spezies mit Baustein **235b** konnte aufgrund einer intramolekularen Zyklisierung der intermediären Spezies XLI zunächst nicht die gewünschte Zielverbindung **341** erhalten werden. Stattdessen wurde das anellierte Lacton **351** in einer Ausbeute von 63% isoliert.

Durch eine nachfolgende Reduktion des Lactons **351** zum Diol **352** wäre die vorangegangene Zyklisierung in diesem Fall aber nicht nachteilig gewesen, da das Diol **352** eine weitere Umsetzung zum benötigten Phosphoniumsalz **342** und somit auch zum intramolekular kuppplungsfähigen Trizyklus **343** ermöglicht hätte. Die Forschungsgruppe um Cannone konnte unter Einsatz von Lithiumaluminiumhydrid das strukturell ähnliche 3-Phenylphthalid bereits in guten Ausbeuten in das entsprechende Diol überführen,⁴⁹⁷ sodass dieses Protokoll im Folgenden für die Reduktion des Lactons **351** verwendet wurde. Es konnte hierbei je-



Schema 76: Versuch zur Synthese der trizyklischen Verbindung **343** ausgehend von Phenol **340b**.

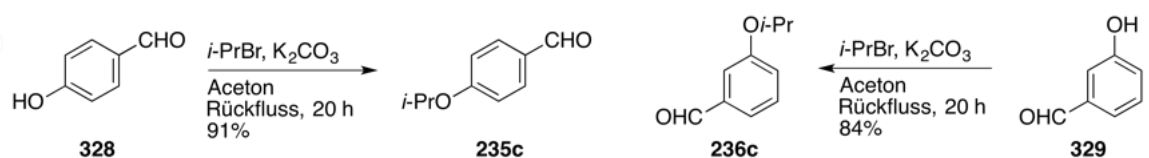
doch nur die Bildung des anellierten Tetrahydrofurans **353** beobachtet werden, das in einer Ausbeute von 67% erhalten wurde. Dieses Ergebnis könnte durch die intermediäre Bildung des gewünschten Diols **352** erklärt werden, welches unter den vorherrschenden Bedingungen nicht stabil war und nach spontaner Dehydratisierung in den zyklischen Ether **353** überging. Die gleiche Beobachtung wurde von der Forschungsgruppe um Woodward im Zuge der Strukturaufklärung von Terramycin gemacht, wengleich die Dehydratisierung dort nur unter Säurekatalyse ablief.⁴⁹⁸ Alternativ könnte das Produkt **353** durch eine Reduktion des zu Verbindung **352** gehörigen Lactols erfolgt sein. Eine weitere Umsetzung der erhaltenen Verbindung **353** zum Phosphoniumsalz **342** wurde aufgrund des damit verbundenen Aufwandes und dem Vorliegen einer ohnehin eher mäßige effizienten Syntheseroute (Gesamtausbeute an **353**: 5% über sechs Stufen ausgehend von 3,5-Dihydroxybenzoesäure (**222**)) nicht weiterverfolgt.

Zusammenfassend zeigen die Experimente unter Einsatz von Silyl-Schutzgruppen, dass diese bei einigen Transformationen eine nicht ausreichend hohe Stabilität aufwiesen. Die Untersuchungen haben jedoch gezeigt, dass eine regioselektive Bromierung von Ring A möglich ist, wenn eine dirigierende *ortho*-Hydroxylgruppe vorhanden ist (Schema 75B,

347 → **340b**).⁴⁹⁶ Aus diesem Grund sollte in analogen Experimenten die Eignung der unter vielen Bedingungen stabileren Isopropyl-Schutzgruppe getestet werden und die Herstellung der Schlüsselverbindung **232c**, entsprechend der retrosynthetischen Analyse von Schema 68, über das 2-bromierte Phosphoniumsalz **234** erfolgen.

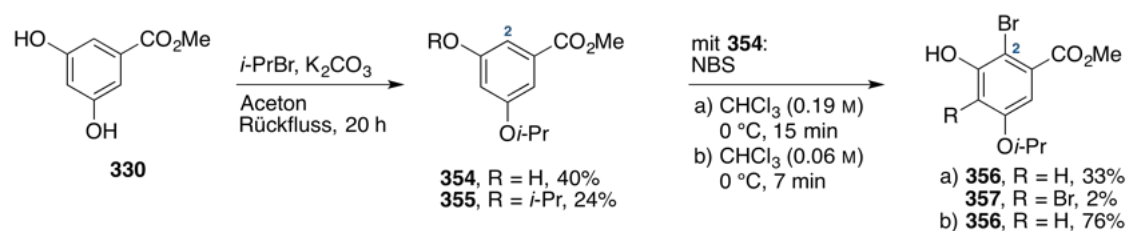
Synthese des Schlüsselbausteins (232) via Phosphoniumsalz 234 unter Verwendung der Isopropyl-Schutzgruppe

Die Experimente dieses Abschnitts wurden in Zusammenarbeit mit [REDACTED] be-
[REDACTED]arbeitet. Dies ist im experimentellen Teil dieser Dissertationsarbeit an den entsprechenden Stellen klar kenntlich gemacht (siehe Kapitel 5.2.7). Die benötigten Synthesebausteine **235c** und **236c** wurden unter Verwendung von Isopropylbromid ausgehend von den Hydroxybenzaldehyden **328** und **329** in Ausbeuten von 84–91% erhalten (Schema 77).



Schema 77: Synthese der isopropylierten Bausteine **235c** und **236c** ausgehend von 4-Hydroxybenzaldehyd (**328**) und 3-Hydroxybenzaldehyd (**329**).

Die Blockierung des Methylesters **330** gelang in einer mäßigen Ausbeute von 40%, wobei die Ausbeute erneut durch die Entstehung der zweifach blockierten Spezies **355** limitiert wurde. Die nachfolgende Bromierung von **354** gelang zunächst nur unselektiv, wobei das gewünschte 2-bromierte Produkt **356** in einer geringen Ausbeute von 33% erhalten wurde (Schema 78). Gemäß einer Vorschrift von Sharif und O'Doherty, welche die regioselektive Bromierung von ähnlichen Substraten beschreibt,⁴⁹⁶ ließ sich das Phenol **354** unter Verwendung von *N*-Bromsuccinimid in deutlich verdünnteren Reaktionslösungen schließlich regioselektiv umsetzen und in einer guten Ausbeute von 76% isolieren. Neben der Konzentration war hierbei auch die Reaktionszeit von elementarer Bedeutung. In Ansätzen, die länger als

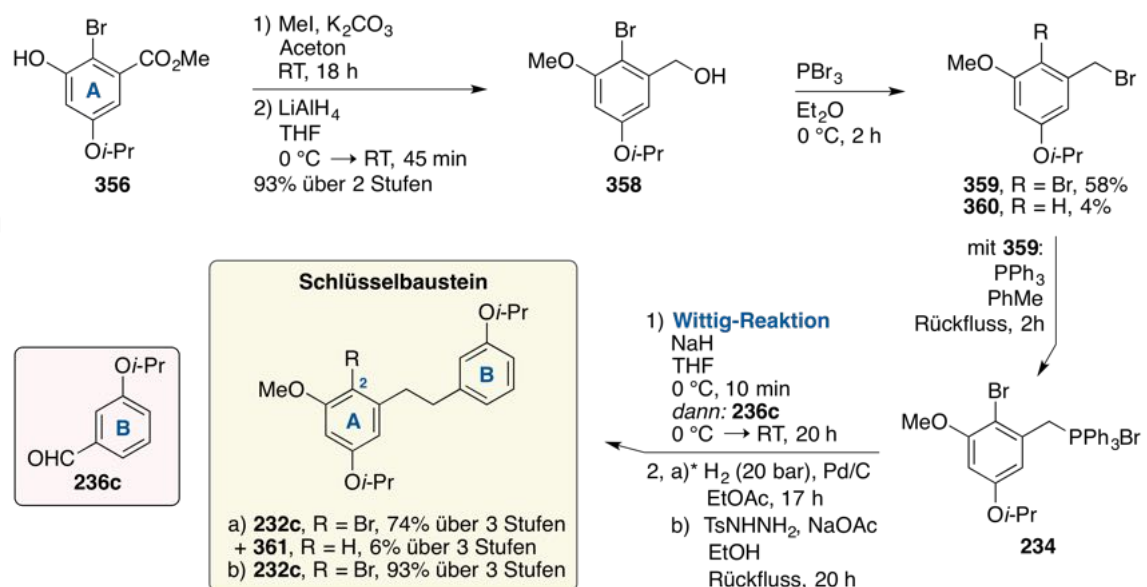


Schema 78: Synthese des 2-bromierten Phenols **356** unter Verwendung der Isopropyl-Schutzgruppe ausgehend von Verbindung **330**.

7 Minuten gerührt wurden, konnte stets ein größerer Anteil des 2,4-dibromierten Nebenproduktes **357** detektiert werden.

Die Methylierung der verbliebenen Hydroxylgruppe von Verbindung **356** mit Methyljodid sowie vorsichtige Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid lieferte den primären Alkohol **358** in einer Ausbeute von 93% über zwei Stufen (Schema 79). Durch die nachfolgende Bromierung mit Phosphortribromid konnte das entsprechende Halogenalkan **359** in einer mäßigen Ausbeute von 58% erhalten werden. Grund dafür war unter anderem die Entstehung des hydrodebromierten Nebenproduktes **360**, welches vermutlich durch eine Protodehalogenierung entstand und in einer Ausbeute von 4% isoliert wurde.

Anschließend wurde das Halogenalkan **359** in das entsprechende Phosphoniumsalz **234** überführt und dieses über eine Wittig-Reaktion^{347,348} mit 3-Isopropoxybenzaldehyd (**236c**) verknüpft. Die abschließende Reduktion des entstandenen *cis/trans*-Stilbens gelang sowohl mit Wasserstoff und Palladium auf Aktivkohle als auch mit intermediär gebildetem Diimin.⁴⁹⁹ Interessant war hierbei, dass unter den erstgenannten Bedingungen in Toluol auch bei einem Wasserstoffdruck von 10 bar kein Umsatz beobachtet werden konnte, obwohl diese Reaktion bei der Totalsynthese von Bletistrin G (**135**) mit einem ähnlichen Molekül bereits bei Atmosphärendruck erreicht wurde (siehe Schema 61, **221** → **220**). Möglicherweise könnten die sterisch anspruchsvolleren Isopropylgruppen und der Brom-Substituent an der 2-Position zu einer erschwerten Annäherung von Wasserstoff an die Stilben-Doppelbindung geführt haben. Erst bei einem Wasserstoffdruck von 20 bar und unter Verwendung von Ethylacetat als Lösungsmittel konnte der Schlüsselbaustein **232c** in einer Ausbeute von 74% über 3 Stufen isoliert werden (Schema 79).



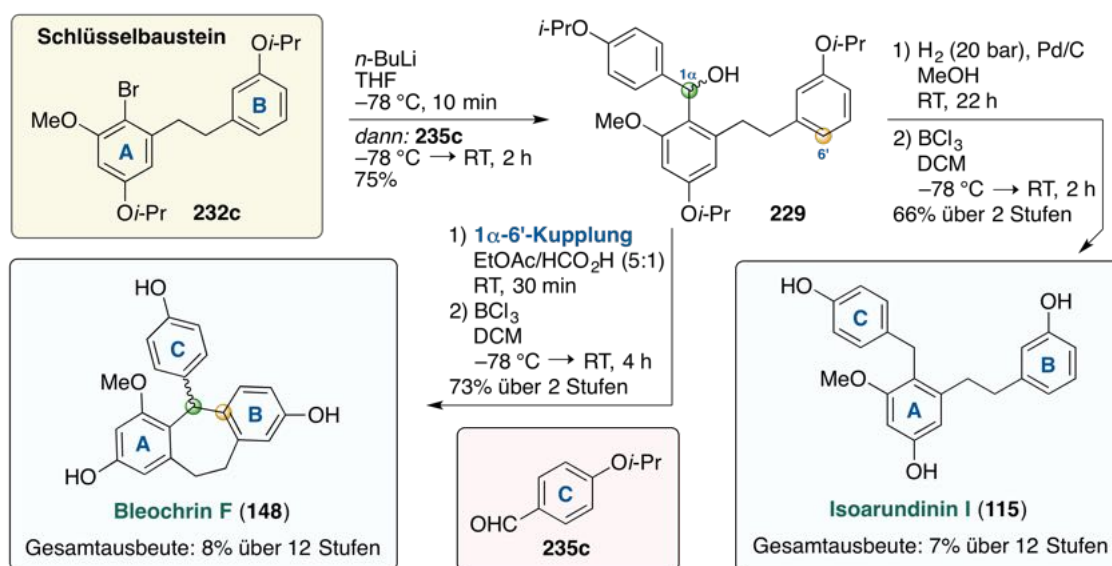
Schema 79: Synthese des 2-bromierten Dihydrostilbens **232c** über eine Wittig-Reaktion^{347,348} mit Verbindung **236c** ausgehend von Phenol **356**. *Kein Umsatz mit H₂ (10 bar) und Pd/C in Toluol.

Entsprechend vorheriger Beobachtungen hatte der Einsatz von Ethylacetat in Kombination mit dem hohen Wasserstoffdruck jedoch auch die Entstehung des hydrodebromierten Nebenproduktes **361** zur Folge, welches dabei in einer Ausbeute von 6% über 3 Stufen isoliert wurde. Deutlich effizienter war daher die Hydrierung der Stilben-Doppelbindung mit Diimin, welches intermediär aus *p*-Toluolsulfonylhydrazid und Natriumacetat erzeugt wurde. Unter diesen Bedingungen konnte der Schlüsselbaustein **232c** in einer ausgezeichneten Ausbeute von 93% über 3 Stufen erhalten werden (Schema 79).

Die Ergebnisse zeigen, dass mit der Isopropyl-Schutzgruppe eine effiziente Synthese des Schlüsselbausteins **232c** durchgeführt werden konnte. Dies war vor allem auf deren größere Stabilität im Vergleich zu den vorher eingesetzten Silyl-Schutzgruppen zurückzuführen, die bei mehreren Reaktionen Probleme bereiteten. Unter Anwendung dieser Synthesestrategie konnte die Synthese des Schlüsselbausteins **232c** in den Multigramm-Maßstab skaliert werden, wobei eine Gesamtausbeute von 15% über 9 Stufen ausgehend von 3,5-Dihydroxybenzoesäure (**222**) erreicht wurde. Im Anschluss wurde Verbindung **232c** für die Totalsynthese der Naturstoffe **115** und **148–150** eingesetzt.

Totalsynthese von Isoarundinin I (**115**) und Bleochrin F (**148**)

Entsprechend der retrosynthetischen Analyse von Kapitel 2, Schema 19 wurde der Schlüsselbaustein **232c** über einen Lithium-Halogen-Austausch und Quenchen der intermediären Aryllithium-Spezies mit Verbindung **235c** zunächst in das polyzyklische Diarylmethanol **229** überführt. Nach reduktiver Dehydroxylierung und selektiver Deblockierung der Isopropylschutzgruppen mit Bortrichlorid konnte so der Naturstoff Isoarundinin I (**115**) in einer Ausbeute von 66% über zwei Stufen isoliert werden (Schema 80).



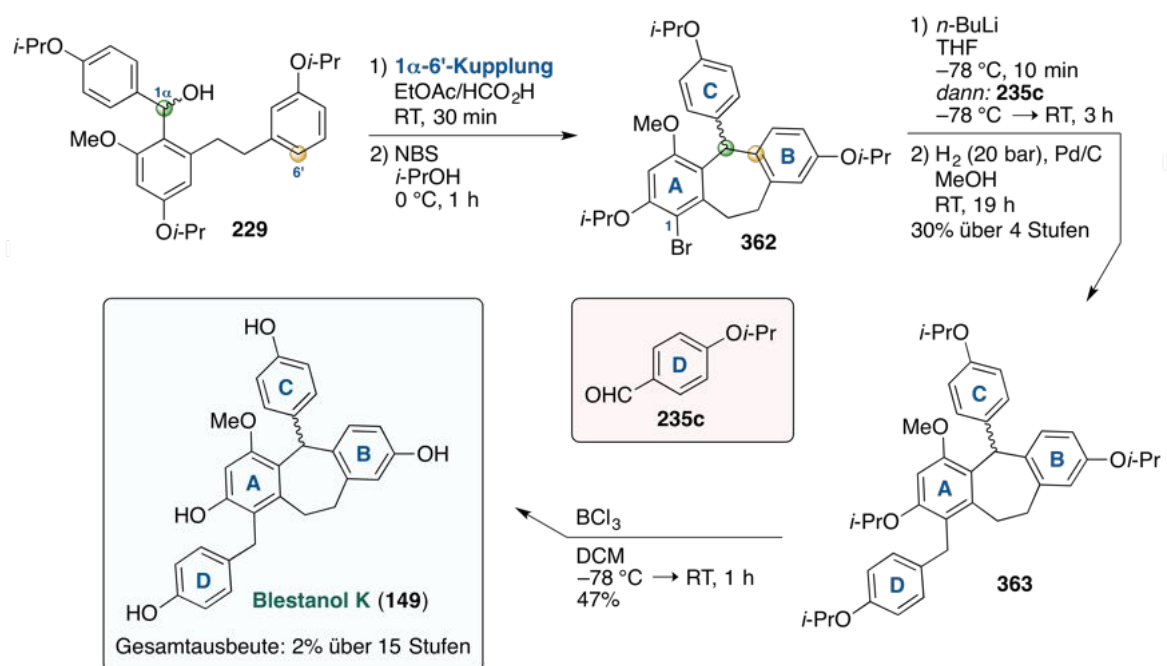
Schema 80: Totalsynthese von Isoarundinin I (**115**) und Bleochrin F (**148**) ausgehend von **232c**.

Für die Totalsynthese von Bleochrin F (**148**) sollte anschließend erstmals der synthetische Nutzen und die Reproduzierbarkeit der zuvor beobachteten 1α -6'-Kupplung (siehe Kapitel 3.2.2, Schema 66) durch deren Anwendung bei Diarylmethanol **229** unter Beweis gestellt werden. Da unter Einsatz von Bortrifluorid in Dichlormethan zuvor ein säurekatalysierter Mechanismus vermutet wurde, sollte in diesem Fall eine nachhaltigere Variante unter Einsatz von Ameisensäure und Ethylacetat erprobt werden. Erfreulicherweise ließ sich Diarylmethanol **229** unter diesen Bedingungen im Sinne einer 1α -6'-Kupplung effizient und chemoselektiv in das entsprechende Dibenzosuberan überführen. Nach selektiver Deisopropylierung mit Bortrichlorid konnte der Naturstoff Bleochrin F (**148**) in einer Ausbeute von 73% über zwei Stufen erhalten werden (Schema 80).

Im Rahmen der vorliegenden Dissertationsarbeit konnten somit die ersten Totalsynthesen der Naturstoffe Isoarundinin I (**115**) und Bleochrin F (**148**) entwickelt werden, die ausgehend von 3,5-Dihydroxybenzoesäure (**222**) in Gesamtausbeuten von 7% bzw. 8% über jeweils zwölf Stufen realisiert wurden.

Totalsynthese von Blestanol K (**149**)

Die Totalsynthese von Blestanol K (**149**) konnte ausgehend von dem zuvor hergestellten Diarylmethanol **229** vervollständigt werden. Nach intramolekularer 1α -6'-Kupplung wurde die 1-Position des entstandenen Dibenzosuberans durch eine regioselektive Bromierung mit *N*-Bromsuccinimid funktionalisiert und so der Trizyklus **362** erhalten (Schema 81). Erneuter



Schema 81: Totalsynthese von Blestanol K (**149**) ausgehend von Diarylmethanol **229**.

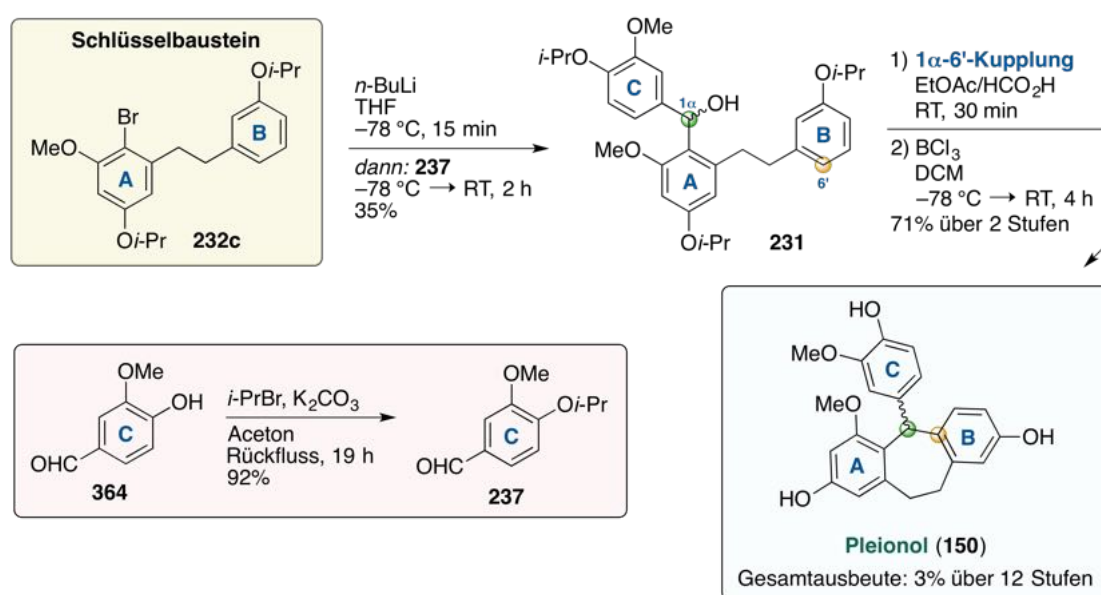
Lithium-Halogen-Austausch und Reaktion mit Synthesebaustein **235c** sowie reduktive Dehydroxylierung des entstandenen Diarylmethanols mit Wasserstoff lieferte das substituierte Dibenzosuberan **363** in einer Ausbeute von 30% über vier Stufen.

Die chemoselektive Deblockierung aller Isopropylether wurde erneut mit Bortrichlorid erreicht, wobei der Naturstoff Blestanol K (**149**) in einer Ausbeute von 47% erhalten werden konnte (Schema 81). Im Rahmen der vorliegenden Dissertationsarbeit konnte somit die erste Totalsynthese von Blestanol K (**149**) entwickelt werden, welches in 15 Stufen ausgehend von 3,5-Dihydroxybenzoesäure (**222**) in einer Gesamtausbeute von 2% erhalten wurde.

Totalsynthese von Pleionol (**150**)

Für die Totalsynthese von Pleionol (**150**) musste der Schlüsselbaustein **232c** mit dem Verbindung **237** verknüpft werden, die in einer Stufe durch Isopropylierung von Vanillin (**364**) erhalten werden konnte (Schema 82). Die Verknüpfung erfolgte hierbei wie zuvor über eine Lithium-Halogen-Austauschreaktion und Quenchen der intermediären Aryllithium-Spezies mit Verbindung **237**, wobei Diarylmethanol **231** in einer Ausbeute von 35% isoliert wurde.

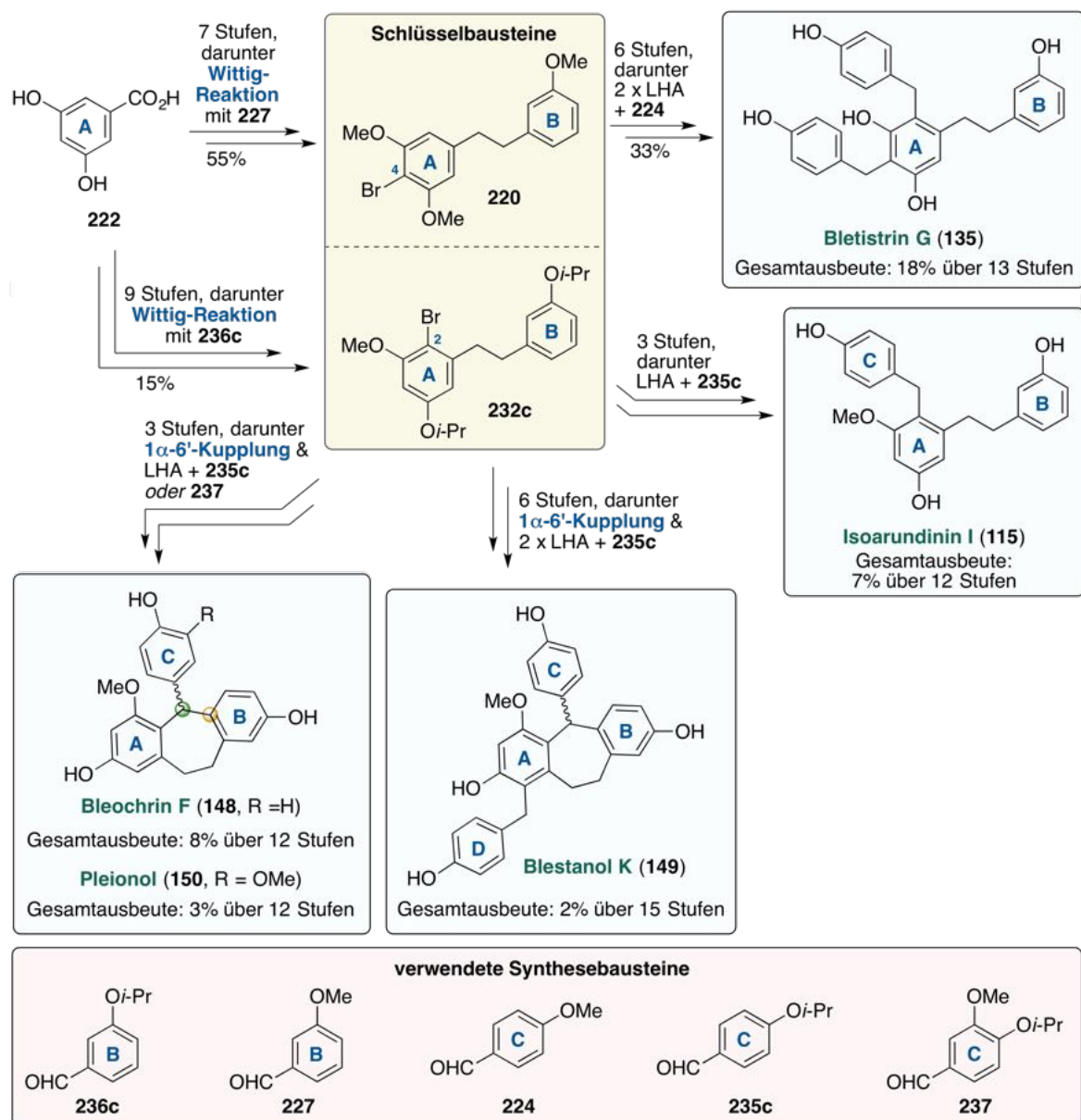
Die Effizienz der 1 α -6'-Kupplung konnte im Anschluss auch unter Anwendung bei diesem Substrat unter Beweis gestellt werden. Nach einer sauberen Reaktion ließ sich der so erhaltene Trizyklus chemoselektiv deblockieren und lieferte den Naturstoff Pleionol (**150**) in einer Ausbeute von 71% über zwei Stufen. Im Rahmen der vorliegenden Dissertationsarbeit konnte somit die erste Totalsynthese von Pleionol (**150**) entwickelt werden, welches in zwölf Stufen ausgehend von 3,5-Dihydroxybenzoesäure (**222**) in einer Gesamtausbeute von 3% erhalten wurde.



Schema 82: Totalsynthese von Pleionol (**150**) ausgehend von dem 2-bromierten Schlüsselbaustein **232c**.

Zusammenfassend konnte im Zuge der Promotionsarbeit erstmals der totalsynthetische Zugang zu den Naturstoffen Bletistrin G (**135**), Isoarundinin I (**115**), Bleochrin F (**148**), Blestanol K (**149**) und Pleionol (**150**) entwickelt werden (Schema 83).

Der Schlüssel zum Erfolg lag jeweils darin, den A-Ring an der entsprechenden Position mit einem Brom-Substituenten auszustatten, bevor die Verknüpfung mit dem B-Ring über eine Wittig-Reaktion^{347,348} vorgenommen wurde. Der Brom-Substituent ermöglichte im späteren Verlauf der Totalsynthesen die schrittweise Funktionalisierung des zentralen 1,2-Diphenylethan-Gerüsts mit den Synthesebausteinen **224**, **235c**, **236c** oder **237**. Für die Totalsynthese der trizyklischen Naturstoffe **148–150** wurde außerdem eine intramolekulare, regioselekti-



Schema 83: Zusammenfassung der Totalsynthesen der Naturstoffe **135**, **115** und **148–150** ausgehend von 3,5-Dihydroxybenzoesäure (**222**) mit: LHA, Lithium-Halogen-Austausch.

ve 1 α -6'-Kupplung entwickelt, welche effektiv mit den nachhaltigen Chemikalien Ameisensäure und Ethylacetat realisiert werden konnte. Dieses Vorgehen ermöglichte die Totalsynthese der Naturstoffe **135**, **115** sowie **148–150** in 12–15 Stufen, wobei Gesamtausbeuten von 2–18% erreicht wurden und ausreichende Mengen (28–694 mg) der Naturstoffe für eingehende biologische Untersuchungen bereitgestellt werden konnten. Vor diesem Hintergrund könnte die hier beschriebene Synthesestrategie auch zukünftig in der Totalsynthese von strukturell verwandten Naturstoffen Anwendung finden.

Die präsentierten Totalsynthesen basieren neben der Verwendung von 3,5-Dihydroxybenzoesäure (**222**) außerdem auf den fünf Synthesebausteinen 3-Methoxybenzaldehyd (**227**), Anisaldehyd (**224**), 4-Isopropoxybenzaldehyd (**235c**), 3-Isopropoxybenzaldehyd (**236c**) und 4-Isopropoxy-3-methoxybenzaldehyd (**237**), die allesamt dem Prinzip der *Xylochemie* entsprechen. Letzteres macht die vorgestellte Synthesestrategie neben ihrer Effizienz auch unter nachhaltigen Gesichtspunkten attraktiv, wenngleich für einige Reaktionen noch keine Optimierung bezüglich dem Einsatz *grüner* Lösungsmittel und Additive angestellt wurden.

Die synthetisierten Naturstoffe Bletistrin G (**135**), Isoarundinin I (**115**), Bleochrin F (**148**), Blestanol K (**149**) und Pleionol (**150**) wurden im Anschluss von der Arbeitsgruppe Efferth (Mainz) hinsichtlich ihrer zytotoxischen Aktivität gegen Leukämiezellen getestet (siehe Kapitel 3.2.5). Die vorliegende Dissertationsarbeit bildet den Ausgangspunkt für weitere Kooperationen der Arbeitsgruppen Opatz und Efferth, wobei die Totalsynthese bisher kaum erforschter Naturstoffe aus Orchideengewächsen und deren biologische Untersuchung im Mittelpunkt steht. Die Ergebnisse dieses totalsynthetischen Projektes wurden bereits in Form von zwei Publikationen veröffentlicht.^{308,376}

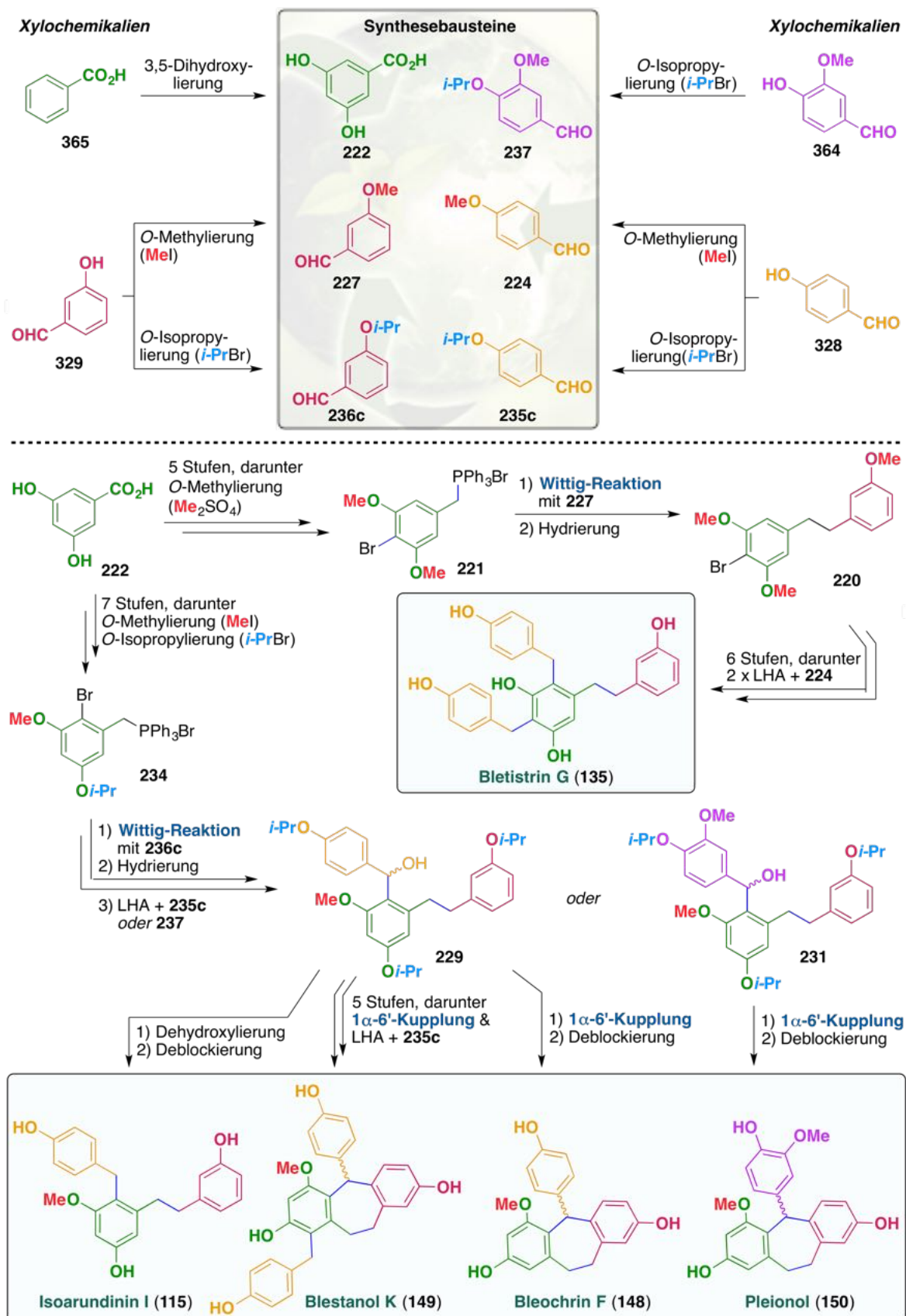
3.2.4 Betrachtung der Totalsynthesen unter nachhaltigen Gesichtspunkten

Die Prinzipien der *grünen* Chemie sind seit ihrer Formulierung in den 90er Jahren Bestandteil unzähliger Programme und Gesetzesinitiativen, die darauf abzielen, die chemische Industrie nachhaltiger und umweltfreundlicher zu gestalten.^{500–502} Aus diesem Grund stehen bei der Entwicklung neuartiger und effizienter Synthesestrategien immer häufiger auch ressourcenschonende Vorgehensweisen sowie der Einsatz von natürlich vorkommenden Chemikalien im Vordergrund. In diesem Zusammenhang haben die Arbeitsgruppen Arduengo und Opatz das Prinzip der *Xylochemie* (griechisch: *xylon* → „Holz“) entwickelt, welches den Einsatz von Verbindungen natürlichen Ursprungs vorsieht und somit den Verzicht von petrochemischen Kohlenstoffquellen zum Ziel hat.^{398–400} Es wird dabei zwischen primären und sekundären *Xylochemikalien* unterschieden, wobei erstere direkt aus Pflanzen oder Holz gewonnen werden können. Sekundäre *Xylochemikalien* sind Verbindungen, die unter Anwendung einer Transformation aus primären *Xylochemikalien* gewonnen werden können.

Eine *xylochemische* Betrachtung der Totalsynthesen von Bletistrin G (**135**), Isoarundinin I (**115**), Bleochrin F (**148**), Blestanol K (**149**) und Pleionol (**150**) ist in Schema 84 gezeigt. Neben 3,5-Dihydroxybenzoesäure (**222**), können die Synthesebausteine **227**, **224**, **235c**, **236c** und **237** entweder in einer Stufe aus den primären *Xylochemikalien* **328**, **329**, **364** oder **365** hergestellt werden, oder sind teilweise selbst natürlich vorkommende Verbindungen:

- 3,5-Dihydroxybenzoesäure (**222**) – kommt natürlich in den Pflanzenarten *Primula ver-bis*,⁵⁰³ *Rubus niveus*,⁵⁰⁴ *Conyza canadensis*⁵⁰⁵ sowie *Secamone afzelii*⁵⁰⁶ vor. Sie kann auch durch doppelte Hydroxylierung in einem Schritt (*via* intermediärem 3,5-Disulfobenzoesäure-Tribariumsalz) aus der primären *Xylochemikalie* Benzoesäure (**365**) gewonnen werden,⁵⁰⁷ welche in großen Mengen (bis zu 20%) aus Benzoeharz isoliert werden kann.^{508–510} Benzoesäure (**365**) kann außerdem durch katalytische Oxidation von Toluol hergestellt werden, welches direkt aus Lignin erhältlich ist.^{511,512}
- 3-Methoxybenzaldehyd (**227**) und 3-Isopropoxybenzaldehyd (**236c**) – können in einer Stufe durch *O*-Methylierung oder *O*-Isopropylierung der primären *Xylochemikalie* 3-Hydroxybenzaldehyd (**329**) erhalten werden, welche natürlich in den Pflanzenspezies *Marchantia polymorpha*,⁵¹³ *Chrysolaela verbascifolia*⁵¹⁴ sowie *Zizania aquatica*⁵¹⁵ vorkommt. 3-Hydroxybenzaldehyd (**329**) könnte alternativ durch Oxidation des terpenoiden Naturstoffes Thymol gewonnen werden,⁵¹⁶ welches in großen Mengen (bis zu 50%) in Thymianöl vorkommt.⁵¹⁷
- 4-Isopropoxy-3-methoxybenzaldehyd (**237**) – kann in einer Stufe durch *O*-Isopropylierung der primären *Xylochemikalie* Vanillin (**364**) erhalten werden. Vanillin (**364**) kommt natürlich in zahlreichen Pflanzenarten vor (hauptsächlich in der Vanillepflanze, *Vanilla planifolia*)^{176,518} und kann durch chemische Abbauprozesse in großen Mengen aus verschiedenen Ligninen erhalten werden.^{519–523}
- Anisaldehyd (**224**) und 4-Isopropoxybenzaldehyd (**235c**) – können in einer Stufe durch *O*-Methylierung oder *O*-Isopropylierung der primären *Xylochemikalie* 4-Hydroxybenzaldehyd (**328**) erhalten werden, welches als Naturstoff in unzähligen Pflanzengattungen vertreten ist^{524–526} und auch aus Lignin gewonnen werden kann.⁵²⁷ Anisaldehyd (**224**) kommt außerdem natürlich in zahlreichen Pflanzenarten vor (hauptsächlich in Sternanis, *Illicium verum*).^{518,528–530}

Die Alkylierungsreagenzien Methyljodid und Dimethylsulfat können aus der primären *Xylochemikalie* Methanol gewonnen werden,^{531–533} während Isopropylbromid mit Bromwasserstoffsäure aus der sekundären *Xylochemikalie* Isopropanol hergestellt werden kann.⁵³⁴ Methanol ist dabei beispielsweise über Trockendestillation direkt aus Lignin erhältlich (*Holzgeist*)^{535–539} und Isopropanol ist ein Fermentationsprodukt von Lignocellulose.⁵⁴⁰ Unter dieser Betrachtungsweise haben somit alle, in den synthetisierten Naturstoffen **115**, **135** und **148–150** enthaltenen Kohlenstoffatome, zumindest formal einen natürlichen Ursprung.



Schema 84: Xylochemische Betrachtung der durchgeführten Totalsynthesen von Bletistrin G (135), Isoarundinin I (115), Bleochrin F (148), Blestanol K (149) und Pleionol (150) mit: LHA, Lithium-Halogen-Austausch.

3.2.5 Zytotoxizität gegen Leukämiezellen

Wie weiter oben bereits erwähnt, wurden biologische Tests mit den synthetisierten Naturstoffen Isoarundinin I (**115**), Bletistrin G (**135**), Bleochrin F (**148**), Blestanol K (**149**) und Pleionol (**150**) durchgeführt. Der Naturstoff Shancigusin C (**114**, im Rahmen der eigenen Masterarbeit synthetisiert) wurde in diese Versuchsreihe mit aufgenommen. Die biologischen Untersuchungen wurden von Herrn Dr. Mohamed E. M. Saeed und Frau Joelle Boulos (M. Sc.) aus der Arbeitsgruppe Efferth (Mainz) durchgeführt und sind hier der Vollständigkeit halber mit aufgeführt.

Die biologischen Tests beinhalteten die Untersuchung der zytotoxischen Aktivität der Naturstoffe **114**, **115**, **135** und **148–150** gegen die folgenden menschlichen Krebszelllinien:

- CCRF/CEM-Zelllinie – Diese Krebszelllinie wurde im Jahr 1964 aus dem peripheren Blut eines vierjährigen Mädchens gewonnen, welches an akuter lymphatischer Leukämie erkrankt war.⁵⁴¹ Aufgrund der erfolgreichen Zell-Kultivierung hat sich die CCRF/CEM-Zelllinie weltweit etabliert und ist heute ein wichtiges Modellsystem, mit dem potentielle Medikamente und deren Wirkmechanismen gegen Krebszellen getestet werden.⁵⁴²
- CEM/ADR5000-Zelllinie: – Diese Krebszelllinie wurde im Labor durch wiederholte Exposition der CCRF/CEM-Zelllinie mit hohen Konzentrationen des Chemotherapeutikums Doxorubicin hergestellt. In der Folge entwickelten einige Zellen eine Resistenz gegen Doxorubicin und weitere Krebsmedikamente, darunter Actinomycin D, Vincristin und Teniposid.⁵⁴³ Die Resistenz äußert sich darin, dass bei diesen Zellen eine Überexpression des P-Glykoproteins (MDR1, *Multidrug-Resistance-Protein 1*) stattfindet, welches zelltoxische Stoffe aus der Zelle pumpt und somit die Wirksamkeit der eingesetzten Medikamente unterbindet.^{544–546} Die multiresistenten Krebszellen konnten anschließend erfolgreich kultiviert und so die multiresistente CEM/ADR5000-Zelllinie erschaffen werden. Diese Zelllinie wird heute vor allem in der Krebsforschung verwendet, um potentielle Medikamente und deren Wirkmechanismen gegen Krebszellen zu untersuchen, die eine Resistenz gegen Standard-Chemotherapeutika entwickelt haben.

Durch die biologischen Untersuchungen konnte festgestellt werden, dass alle synthetisierten Naturstoffe **115**, **135** und **148–150** sowie Shancigusin C (**114**) eine zytotoxische Aktivität gegen die CCRF/CEM-Zelllinie besitzen ($IC_{50} = 6.70\text{--}45.73 \mu\text{M}$, Tabelle 15, Einträge 1–6 und Abbildung 16). Blestanol K (**149**) war hierbei die potenteste Verbindung mit einem IC_{50} -Wert im unteren mykromolaren Bereich (Eintrag 5). Die zytotoxische Aktivität der Naturstoffe gegen die multiresistente CEM/ADR5000-Zelllinie war hingegen nur von moderater Ausprägung ($IC_{50} = 47.8\text{--}100 \mu\text{M}$, Einträge 1–5). Eine Ausnahme stellt hier-

bei Pleionol (**150**) dar, welches das Wachstum der multiresistenten CEM/ADR5000-Zellen ($IC_{50} = 17.2 \mu\text{M}$) im Vergleich zur CCRF/CEM-Zelllinie ($IC_{50} = 18.7 \mu\text{M}$) sogar etwas effektiver hemmen konnte (Eintrag 6).

Die Naturstoffe Isoarundinin I (**115**) Bleochrin F (**148**), Blestanol K (**149**) und Pleionol (**150**) wurden darüber hinaus auch auf ihre Zytotoxizität bezüglich gesunder PBMC (*Peripheral Blood Mononuclear Cells*) untersucht (Abbildung 17). Dies ist wichtig, da eine potentielle Endanwendung am Patienten generell immer nur dann erfolgen kann, wenn sich die Wirksamkeit von eingesetzten Medikamenten möglichst selektiv gegen erkrankte Zellen (Tumorzellen) richtet. Die heutzutage eingesetzten Standard-Chemotherapeutika weisen dabei zwar meist eine ausgezeichnete zytotoxische Aktivität gegen Krebszellen im unteren nanomolaren Bereich auf, wirken aber nicht vollständig selektiv, sodass auch gesunde Zellen des Körpers zerstört werden. Dies ist auch der Grund für die oft starken Nebenwirkungen, welche im Laufe einer Chemotherapie auftreten.⁵⁴⁸

Die biologischen Tests zeigten diesbezüglich, dass die Naturstoffe Isoarundinin I (**115**) Bleochrin F (**148**), Blestanol K (**149**) und Pleionol (**150**) selbst bei hohen Konzentrationen

Tabelle 15: Zytotoxische Aktivität der synthetisierten Naturstoffe **115**, **135** und **148–150** sowie Shancigusin C (**114**) in Form von IC_{50} -Werten.^{*308,376}

Eintrag	Naturstoff	Krebszelllinie	$IC_{50} / \mu\text{M}^{\dagger}$
1	Shancigusin C (114)	CCRF/CEM CEM/ADR5000	17.9 ± 0.6 87.2 ± 9.6
2	Isoarundinin I (115)	CCRF/CEM CEM/ADR5000	43.4 ± 5.8 60.4 ± 1.4
3	Bletistrin G (135)	CCRF/CEM CEM/ADR5000	21.6 ± 3.0 96.2 ± 2.1
4	Bleochrin F (148)	CCRF/CEM CEM/ADR5000	45.7 ± 1.0 >100
5	Blestanol K (149)	CCRF/CEM CEM/ADR5000	6.7 ± 1.1 47.8 ± 0.8
6	Pleionol (150)	CCRF/CEM CEM/ADR5000	18.7 ± 0.5 17.2 ± 0.1

*Experimentelle Details zur Behandlung der Krebszelllinien können den bereits veröffentlichten Publikationen entnommen werden.^{308,376} †Der IC_{50} -Wert wurde über den Resazurin-Viabilitäts-Assay bestimmt⁵⁴⁷ und gibt die Konzentration an, bei der 50 % der Krebszellen in ihrem Wachstum gehemmt wurden.

(100 μM) keinen Einfluss auf die Überlebensfähigkeit gesunder PBMC hatten (Abbildung 17) und somit in einer tumorselektiven Weise wirken. Zusammenfassend lässt sich somit schlussfolgern, dass die 4-Hydroxybenzyl-substituierten Dihydrostilbene **114**, **115** sowie **135** und die zyklisierten Vertreter **148–150** zukünftig durchaus als nützliche Leitstrukturen bei der Entwicklung neuartiger Zytostatika eingesetzt werden könnten.

Vor dem Hintergrund, dass die in dieser Promotionsarbeit untersuchte Naturstoffklasse bisher kaum erforscht wurde, könnten die erhaltenen Ergebnisse dazu beitragen, andere Forschungsgruppen zur Erforschung strukturell ähnlicher Vertreter zu animieren. So könnten zukünftig neuartige Zytostatika gefunden werden, welche gegebenenfalls Anwendungsmöglichkeiten bei Krankheiten besitzen, die bislang nur schwer zu behandeln waren.

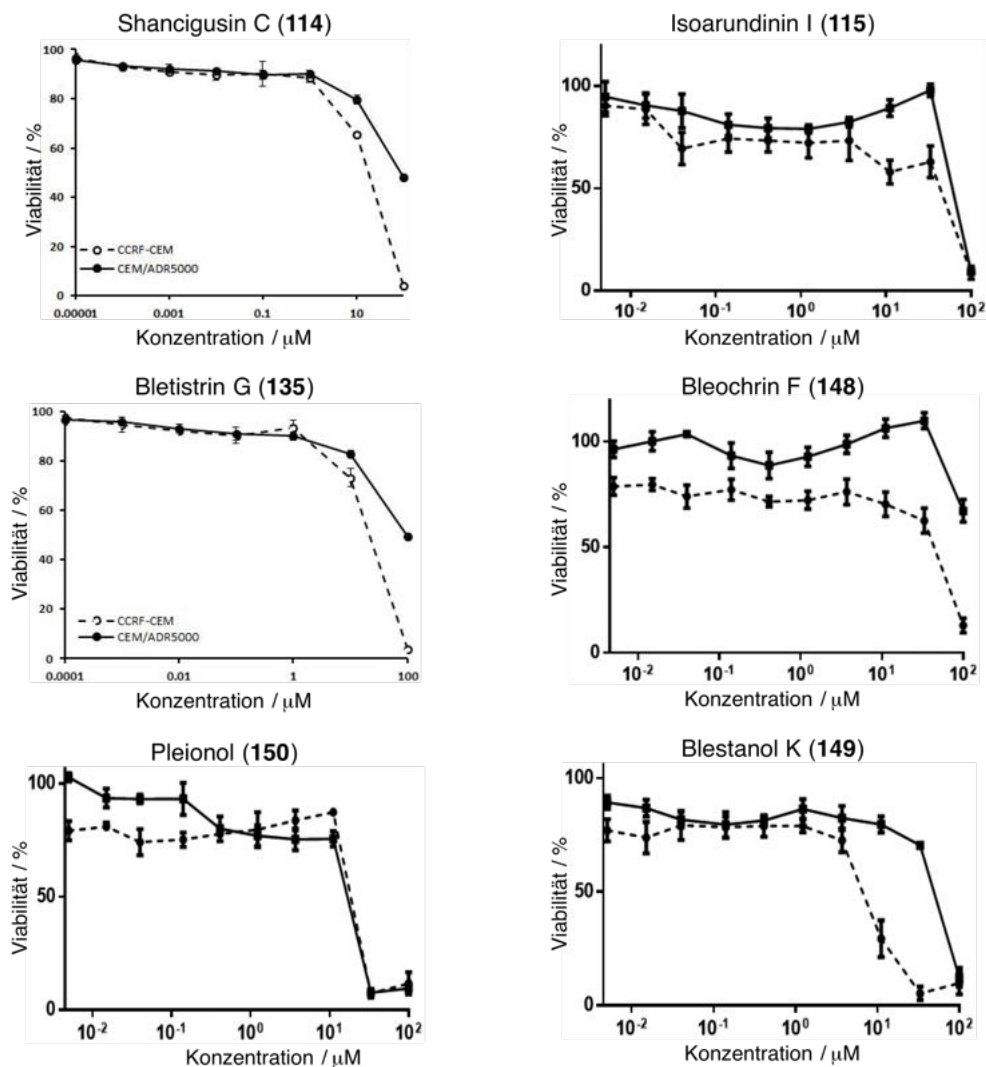


Abbildung 16: Zytotoxische Aktivität der synthetisierten Naturstoffe **115**, **135** und **148–150** sowie Shancigusin C (**114**) gegen die CCRF/CEM-Zelllinie und ihre multiresistente Sublinie CEM/ADR5000. Mit Genehmigung reproduziert aus³⁰⁸ (© 2021, *Multidisciplinary Digital Publishing Institute*) und³⁷⁶ (© 2023, *American Chemical Society*).

3 Ergebnisse und Diskussion

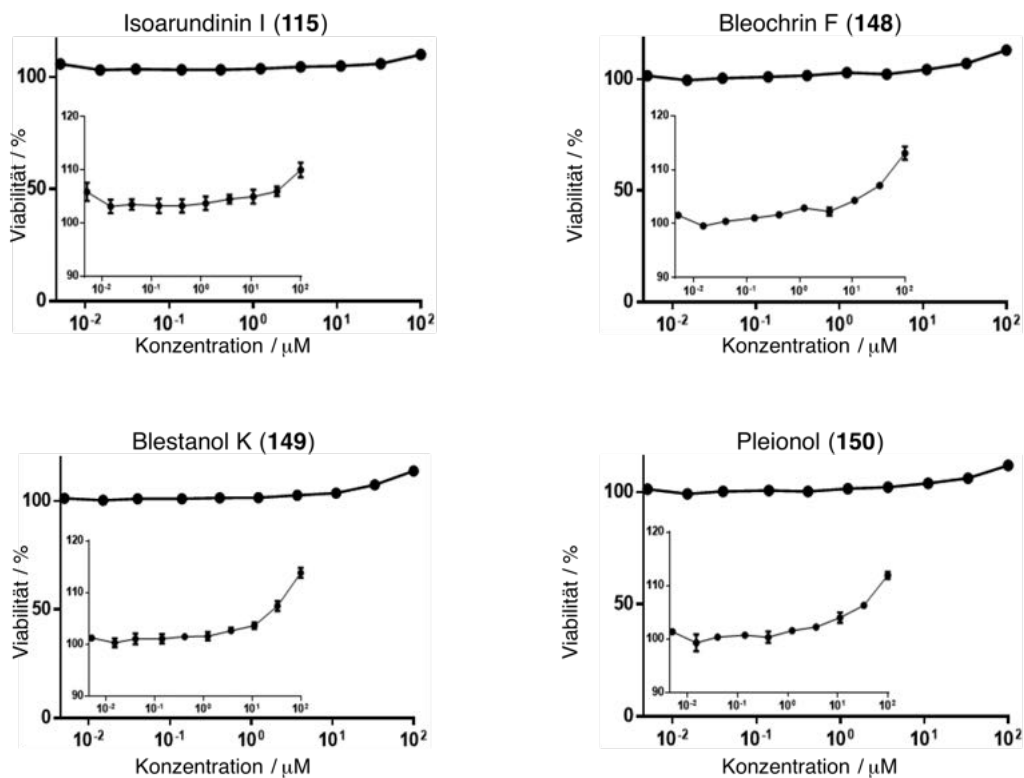
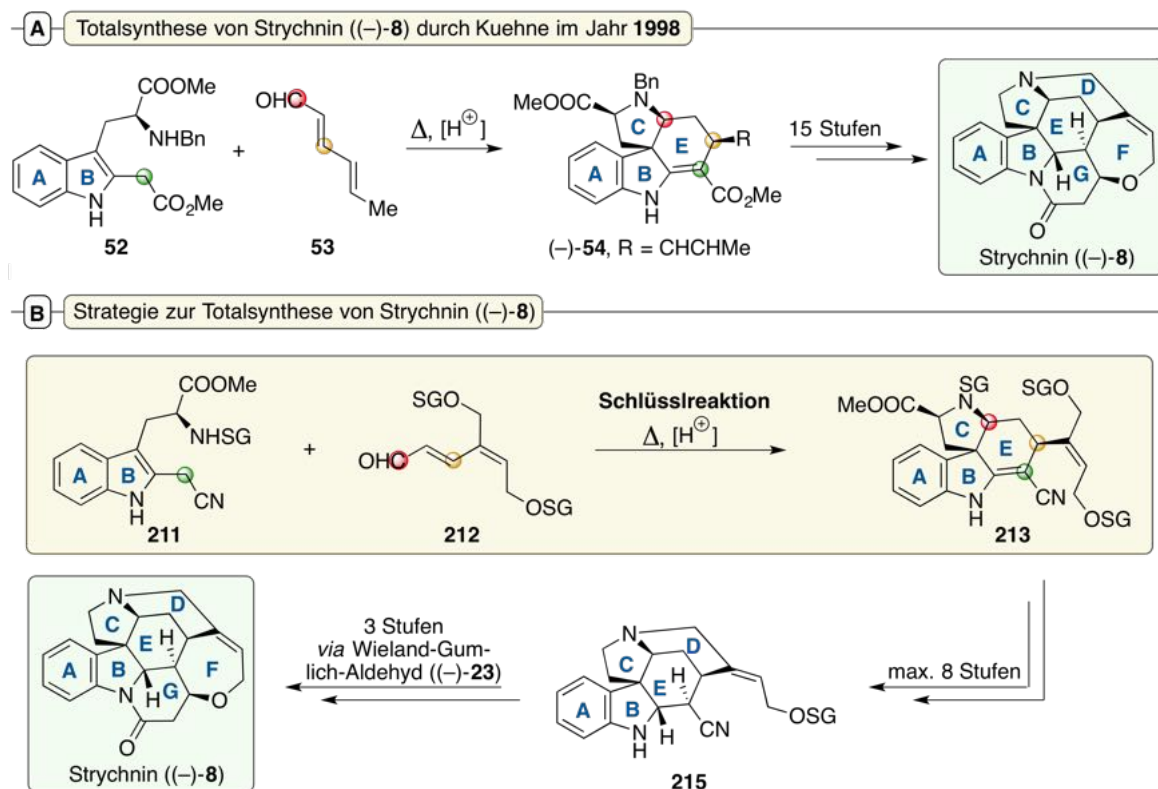


Abbildung 17: Zytotoxische Aktivität der synthetisierten Naturstoffe **115** und **148–150** gegen gesunde PBMC (*Peripheral Blood Mononuclear Cells*). Mit Genehmigung reproduziert aus³⁷⁶ (© 2023, American Chemical Society).

4 Zusammenfassung

Aufgrund seiner komplexen Molekülstruktur war die Strukturaufklärung und Totalsynthese des Naturstoffes Strychnin ((-)-**8**) im 19. und 20. Jahrhundert ein langjähriges Ziel der organisch-chemischen Gesellschaft, welches durch die erste Strychnin-Synthese von Woodward et al. im Jahr 1954 schließlich erreicht wurde.¹⁰⁷ Aufgrund seiner historischen Bedeutung ist Strychnin (**8**) aber auch gegenwärtig noch ein beliebtes und synthetisch herausforderndes Molekül, welches immer wieder als Ziel neuartiger Totalsynthesen ausgewählt wird. Hierbei soll heutzutage meistens die Anwendbarkeit moderner organischer Reaktionen in der Totalsynthese von komplexen Naturstoffen demonstriert werden.

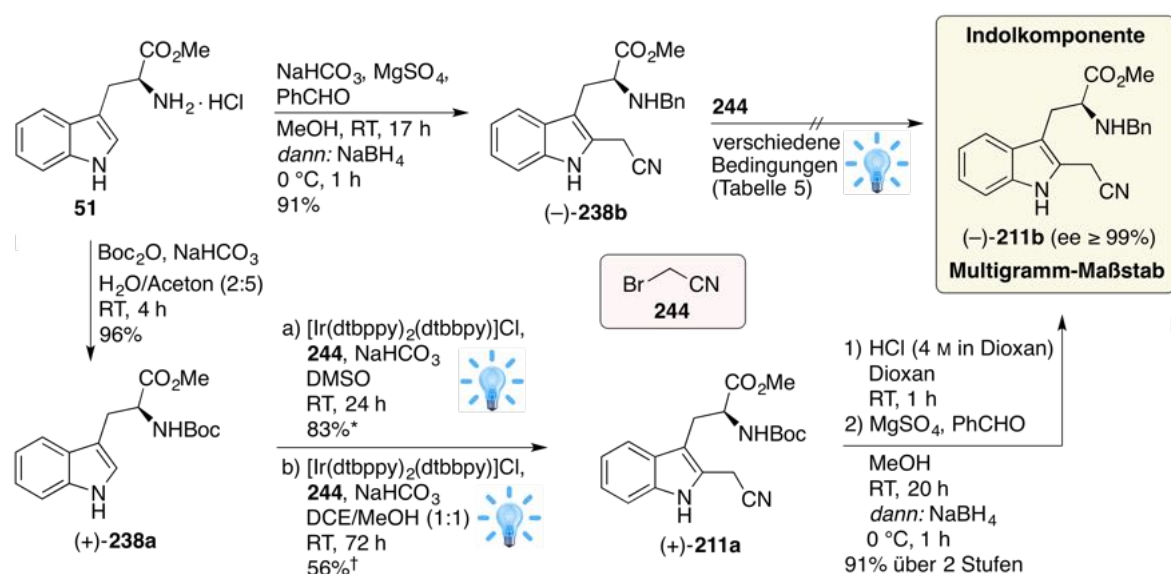
Das primäre Ziel dieser Arbeit war die Realisierung einer asymmetrischen Synthese von Strychnin ((-)-**8**) über einen kaskadenartigen Schlüsselschritt nach dem Vorbild von Kuehne et al.,¹¹⁶ der in einem Schritt den Aufbau des tetrazyklischen ABCE-Ringsystems der *Strychnos*-Alkaloide ermöglichen sollte (Schema 85). Der Vorteil bei einem Gelingen dieser Transformation läge darin, dass die strukturellen Voraussetzungen für den Ringschluss




Schema 85: Überblick der Aufgabenstellung dieser Promotionsarbeit mit: SG = Schutzgruppe. A) Von der Forschungsgruppe um Kuehne im Jahr 1998 entwickelter Schlüsselschritt zur Totalsynthese von Strychnin ((-)-**8**, Stufenanzahl: 21). B) Die Verwendung einer präfunktionalisierten Aldehydkomponente **212** sollte nach erfolgter Reaktion zur Schlüsselverbindung **213** eine schnelle Synthese des Pentazyklus **215** erlauben und somit einen totalsynthetischen Zugang zu Strychnin ((-)-**8**) ermöglichen.

des D- und F-Ringes in **213** bereits gegeben wären und somit eine effiziente Synthese von Strychnin ((-)-**8**) über maximal elf weitere Synthesestufen vorgenommen werden könnte. Da bei der Schlüsselreaktion eine 2-cyanomethylierte Indolkomponente **211** mit einer α , β , γ , δ -ungesättigten Aldehydkomponente **212** zur Reaktion gebracht wird und beide Bausteine reaktive funktionelle Gruppen tragen, musste für diese außerdem eine geeignete orthogonale Schutzgruppenstrategie entwickelt werden. Hierbei kamen nur Schutzgruppen in Frage, welche die sauren Bedingungen des Schlüsselschritts aushalten und sich später in Anwesenheit von weiteren Gruppen (Nitril, Ester, Olefin) chemoselektiv abspalten lassen.

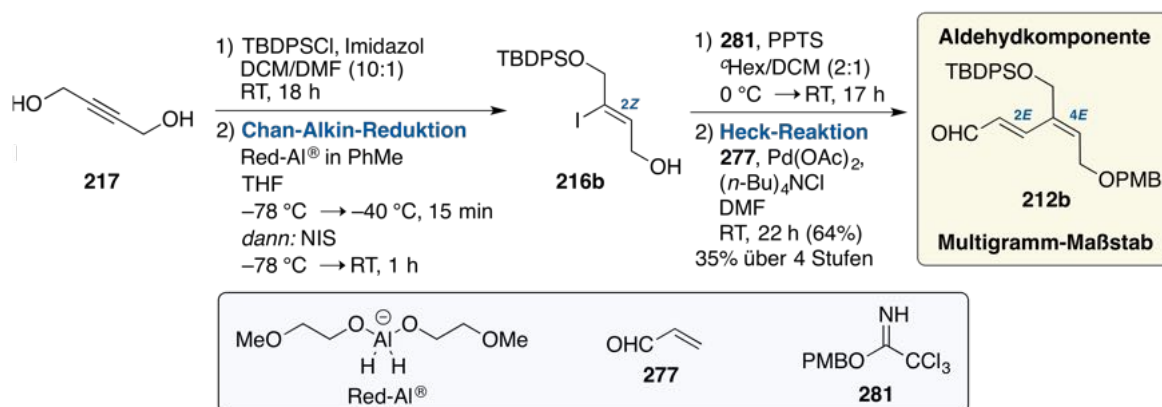
Die Synthese der Indolkomponente (-)-**211b** gelang über eine zentrale photoredoxkatalysierte 2-Indolyl-Cyanomethylierung von Verbindung (+)-**238a** mit Bromacetonitril (**244**), wobei die höchste Ausbeute mit dem sterisch anspruchsvollen Photokatalysator [Ir(dtbbpy)₂(dtbbpy)]PF₆ (**259**) erreicht wurde (83%, Halbmikromaßstab, Schema 86). Durch intensive Optimierungsstudien (siehe Kapitel 3.1.1, Tabellen 7 und 8) konnte diese photochemische Transformation in den Multigramm-Maßstab skaliert werden und dabei eine isolierte Ausbeute von 56% erreicht werden. Der Umweg über die Boc-blockierte Verbindung (+)-**211a** war für eine erfolgreiche 2-Cyanomethylierung des Indolkerns zwingend notwendig, da die erhöhte *N*-Nucleophilie unter Einsatz der Benzyl-Schutzgruppe stets nucleophile Konkurrenzreaktionen mit Bromacetonitril (**244**) zur Folge hatte (siehe Kapitel 3.1.1, Tabelle 5). Andererseits reichte die *N*-Nucleophilie von (+)-**211a** durch die elektro-



Schema 86: Synthese der Indolkomponente (-)-**211b** über eine photochemische 2-Indolyl-Cyanomethylierung ausgehend von Tryptophanmethylester-Hydrochlorid ((+)-**51**) mit: , blaues LED-Spotlicht ($P = 50$ W, $\lambda_{em} \approx 456$ nm, Int.: 25%). * Ausbeute unter Betrachtung der Syntheseroute im Halbmikromaßstab, Gesamtausbeute an (-)-**211b**: 73% über 4 Stufen. † Ausbeute unter Betrachtung der Syntheseroute im Multigramm-Maßstab, Gesamtausbeute an (-)-**211b**: 49% über vier Stufen.

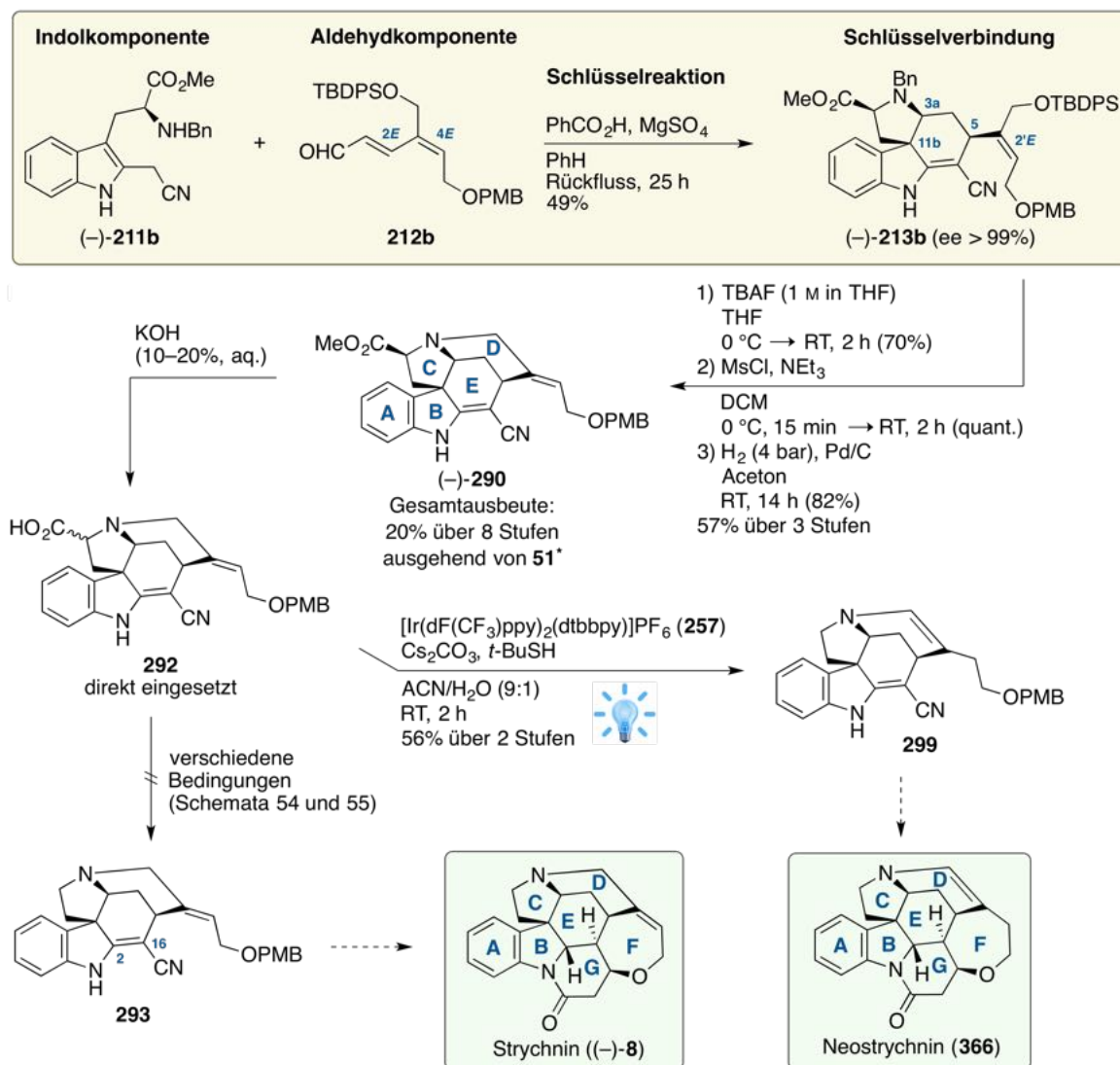
nenziehende Boc-Schutzgruppe für den späteren Schlüsselschritt nicht aus, sodass diese im Nachgang durch die Benzyl-Schutzgruppe ausgetauscht werden musste. Die Indolkomponente (–)-**211b** konnte auf diese Weise über vier Stufen in einer Gesamtausbeute von 73% (Halbmikromaßstab) bzw. 49% (Multigramm-Maßstab) und mit unverändert hoher Enantiomerenreinheit ($ee > 99\%$) erhalten werden (Schema 86).


Die Synthese der $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -ungesättigten Aldehydkomponente **212b** erfolgte durch Monoblockierung der kostengünstigen Chemikalie 2-Butin-1,4-diol (**217**) und anschließender Chan-Alkin-Reduktion,³⁹⁷ welche stereospezifisch das Vinylidiod **216b** mit *Z*-Geometrie lieferte (Schema 87). Die PMB-Schutzgruppe musste anschließend unter sauren Bedingungen eingeführt werden und eine finale Heck-Reaktion¹⁴⁶ mit Acrolein (**277**) lieferte schließlich die gewünschte Zielverbindung **212b**, deren Doppelbindungen die für den Schlüsselschritt benötigte *E*-Geometrie aufwiesen. Durch sorgfältige Optimierungsstudien (siehe Kapitel 3.1.2, Tabelle 9) konnte die Heck-Reaktion¹⁴⁶ in den Multigramm-Maßstab skaliert werden, wobei eine Ausbeute von 64% erreicht wurde. Die Aldehydkomponente ging aus dieser Reaktionssequenz in einer Gesamtausbeute von 35% über vier Stufen hervor (Schema 87).



Schema 87: Synthese der $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -ungesättigten Aldehydkomponente **212b** ausgehend von 2-Butin-1,4-diol (**217**). Die eingesetzte Chan-Alkin-Reduktion³⁹⁷ und Heck-Reaktion ermöglichten hierbei die stereoselektive Konstruktion der *2E*, *4E*-Geometrie in **212b**.

Die Schlüsselreaktion der synthetisierten Bausteine (–)-**211a** und **212b** verlief diastereoselektiv bezogen auf die Entstehung der Stereozentren an den Positionen 3a und 11b sowie 5 und lieferte die Schlüsselverbindung (–)-**213b** durch Edukt-kontrollierte, asymmetrische Induktion mit einer ausgezeichneten Enantiomerenreinheit ($ee > 99\%$, Schema 88). Die Ausbeute wurde hierbei hauptsächlich durch die Entstehung des unerwünschten *cis*-Isomers (*ZZ*)-**213b** limitiert, was durch Delokalisierung der π -Elektronen des intermediär auftretenden Hexadienyliden-Iminiumions verursacht wurde (siehe Kapitel 3.1.3, Schema 40). Nach Optimierung der Schlüsselreaktion konnte diese Gegebenheit zumindest teilweise umgangen werden und die Zielverbindung **213b** im Multigramm-Maßstab und in einer Ausbeute von 49% erhalten werden (Schema 88).

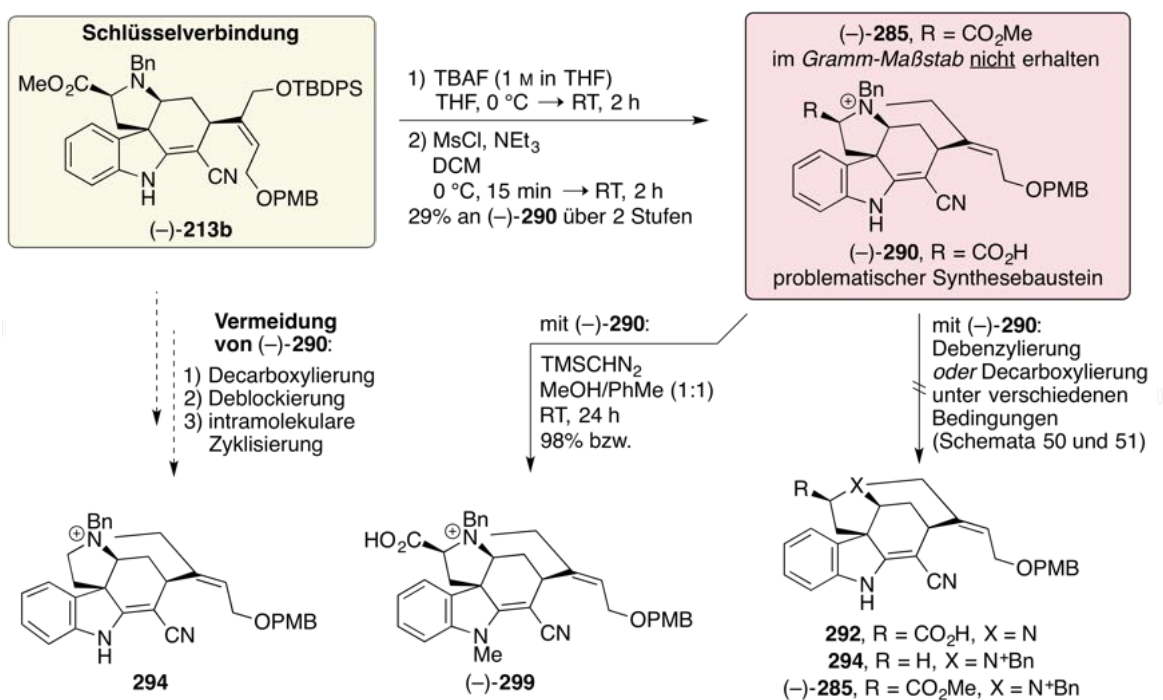


Schema 88: Versuch zur Totalsynthese von Strychnin ((-)-**8**) über die Schlüsselverbindung (-)-**213b** mit , blaues LED-Spotlicht ($P = 50 \text{ W}$, $\lambda_{\text{em}} \approx 456 \text{ nm}$, Int.: 25%). *Unter Betrachtung der Syntheseroute im Multigramm-Maßstab ergibt sich für Verbindung (-)-**290** eine Gesamtausbeute von 13% über 8 Stufen.

Eine dreistufige Reaktionssequenz bestehend aus TBDPS-Deblockierung, intramolekularer nukleophiler Substitution sowie hydrogenolytischer *N*-Debenzylierung lieferte den Pentazyklus (-)-**290** in einer Ausbeute von 57% über drei Stufen (Gesamtausbeute: 20% über 8 Stufen ausgehend von (+)-**51**, präparativer Maßstab). Die nachfolgende Verseifung mit Kaliumhydroxid erfolgte unter Epimerisierung des α -ständigen Protons, wobei das Diastereomerenmisch **292** im nächsten Schritt zum tertiären Amin **293** umgesetzt werden sollte. Alle Bemühungen, die Säure **292** mit klassischen Reaktionen (wie zum Beispiel der Barton-Decarboxylierung^{456,457}) oder modernen Protokollen (photochemisch, *via* Nickel-Katalyse oder über hypervalente Iod-Spezies)^{465,466,469,470,475} zu decarboxylieren, scheiterten jedoch (siehe Kapitel 3.1.4, Schema 54 und 55). Eine photoredoxkatalysierte Transformation er-

schien in diesem Zusammenhang zunächst zwar aussichtsreich, es stellte sich jedoch heraus, dass das decarboxylierte Produkt (–)-**299** eine nunmehr endozyklische Doppelbindung aufwies und somit nicht mehr für eine Synthese von Strychnin ((–)-**8**) geeignet war. Diese eindrucksvolle Reaktion verlief chemoselektiv und zeigt, dass photochemische Reaktionen durch sorgfältige Einstellung der Redoxpotentiale beteiligter Komponenten hochselektive Transformationen ermöglichen können. Die Reaktion könnte beispielsweise für eine Totalsynthese von Neostrychnin (**366**) von Nutzen sein, in welcher nach der vorgestellten Syntheseroute eine Decarboxylierung unter gleichzeitiger Wanderung der Doppelbindung in den D-Ring ermöglicht wird.

Durch eine bei der Aufarbeitung erfolgte Hydrolyse des Esters (–)-**285** konnte das α -Carboxyl-Ammoniumsalz (–)-**291** erhalten werden (Schema 89), welches sich weder unter den zuvor bewährten Bedingungen *N*-debenzylieren, noch decarboxylieren ließ. Es war demnach notwendig die *N*-Debenzylierung auf der Stufe des Esters (–)-**285** vorzunehmen. Die Rückgewinnung des Methylesters (–)-**285** aus der Säure (–)-**291** gelang jedoch unter verschiedenen Bedingungen nicht. Selbst mit dem hochselektiven Trimethylsilyldiazomethan konnte nur das *N*-methylierte Produkt (–)-**299** erhalten werden. Eine aussichtsreiche Alternative könnte die direkte Decarboxylierung der Schlüsselverbindung darstellen, wobei sich die Entstehung des stabilen α -Carboxyl-Ammoniumsalzes (–)-**291** von Anfang an vermeiden ließe. Dies konnte im Rahmen der Promotionsarbeit jedoch nicht mehr getestet werden.



Schema 89: Versuche zur Decarboxylierung und *N*-Debenzylierung des quartären α -Carboxyl-Ammoniumsalzes (–)-**291**. Die Rückgewinnung des Esters (–)-**285** blieb selbst mit hochselektiven Methylierungsreagenzien wie Trimethylsilyldiazomethan erfolglos.

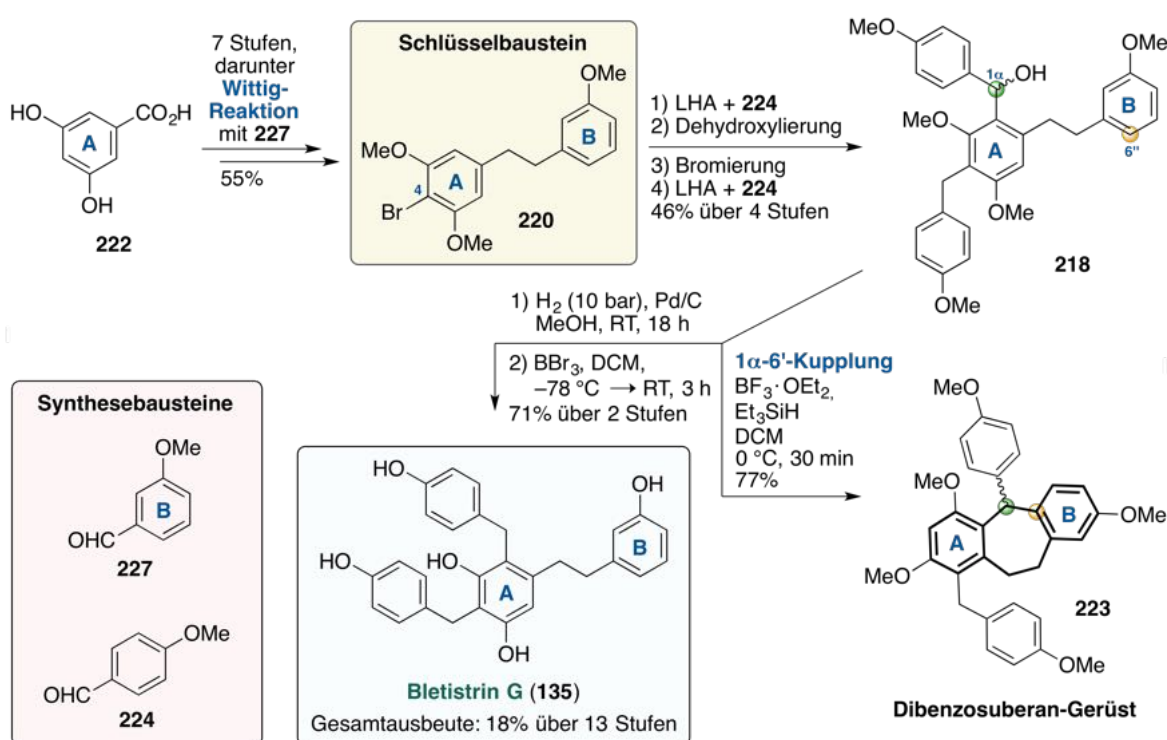
Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde somit gezeigt, dass unter Einsatz der Synthesebausteine (–)-**211b** und **212b** stereoselektiv der präfunktionalisierte ABCE-Tetrazyklus (–)-**213b** synthetisiert werden konnte und dieser in drei Stufen das tertiäre Amin (–)-**290** lieferte. Dieses wurde ausgehend von Tryptophanmethylester-Hydrochlorid (+)-**51** in einer Gesamtausbeute von 20% über 8 Stufen erhalten (Schema 88). Aufgrund des Misslingens der nachfolgend erforderlichen Decarboxylierung zur Verbindung **293** konnte die Totalsynthese von Strychnin ((–)-**8**) im zeitlichen Rahmen dieser Arbeit und aufgrund der Fertigstellung anderer Projekte jedoch nicht vervollständigt werden.

Da die Decarboxylierungsreaktion nach Barton^{456,457} hier stets unter Einsatz von Licht und Hitze, oder einer Kombination aus beidem initiiert wurde, könnte die Reaktion gegebenenfalls durch Zusatz eines Radikalinitiators wie Azobis(isobutyronitril) und unter dann milderen Bedingungen gelingen. Alternativ könnte versucht werden, die Reaktion auf einem elektrochemischen Weg nach Kolbe⁸ durchzuführen. Ein erst kürzlich publiziertes Decarboxylierungsprotokoll von aliphatischen Carbonsäuren unter Einsatz kooperativer Eisen-Thiol-Katalyse könnte ebenfalls mit dem Substrat **292** getestet werden.⁵⁴⁹ Nach einer hypothetisch erfolgreichen Decarboxylierung wäre eine Strychnin-Synthese ausgehend von Verbindung **293** nach Reduktion der C2-C16-Doppelbindung, Entschützung/Esterifizierung unter Einsatz von Chlorwasserstoff und zwei literaturbekannten Reaktionen über vier weitere Stufen und somit in einer Gesamtstufenanzahl von 14 denkbar (Verseifung von (–)-**292** miteinberechnet). Da sowohl die cyanomethylierte Indolkomponente (–)-**211b** als auch die *N*-methylierte Verbindung (–)-**299** im Gramm-Maßstab vorliegen und die schon genannten Alternativwege einen erfolgreichen Abschluss des Projekts ermöglichen könnten, werden die Arbeiten hierzu im Arbeitskreis Opatz von Herrn Rainer Wiechert (M. Sc.) fortgeführt.

Neben der eigentlichen Aufgabenstellung zur Totalsynthese von Strychnin ((–)-**8**), wurde ein Projekt aus der eigenen Masterarbeit beendet, welches die Totalsynthese des in Orchideengewächsen gefundenen Naturstoffes Bletistrin G (**135**) vorsah.⁴⁷⁹ Im Laufe der Promotionsarbeit wurde dieses Projekt um die Totalsynthese der Naturstoffe Isoarundinin I (**115**), Bleochrin F (**148**), Blestanol K (**149**) und Pleionol (**150**) erweitert. Diese Naturstoffe gehören zur bisher kaum erforschten Stoffklasse der 4-Hydroxybenzyl-substituierten Dihydrostilbene und sollten in Kooperation mit der Arbeitsgruppe Efferth (Mainz) hinsichtlich ihrer Eignung als potentiell wirksame Zytostatika in der Krebsforschung untersucht werden. Das Ziel war daher die erstmalige Synthese der Naturstoffe **115**, **135** und **148–150**.

Die Synthese des Polyphenols Bletistrin G (**135**) erfolgte ausgehend von 3,5-Dihydroxybenzoesäure (**222**), welche durch Anwendung mehrerer Standardoperationen, darunter eine Wittig-Reaktion^{347,348} mit Synthesebaustein **227**, zunächst in den 4-bromierten Schlüsselbaustein **220** überführt wurde (Schema 90). Die Synthese des Diarylmethanols **218** gelang über vier Stufen, wobei die zusätzlichen aromatischen Ringsysteme über zwei Lithium-

Halogen-Austauschreaktionen und anschließender Reaktion mit Synthesebaustein **224** eingeführt wurden. Bei der reduktiven Dehydroxylierung von Verbindung **218** wurde unter Einsatz von Bortrifluorid-diethyletherat und Triethylsilan ungewollt der anellierte Trizyklus **223** erhalten, wobei diese intramolekulare 1α -6'-Kupplung später als Vorbildreaktion für die Totalsynthese der Naturstoffe **148–150** verwendet wurde. Die reduktive Dehydroxylierung gelang mit Wasserstoff und Palladium auf Aktivkohle und die Methylether wurden im letzten Schritt mit Bortribromid gespalten. Im Rahmen der vorliegenden Dissertationsarbeit konnte somit die erste Totalsynthese von Bletistrin G (**135**) entwickelt werden, welches ausgehend von kommerziell erhältlicher 3,5-Dihydroxybenzoesäure (**222**) in einer Gesamtausbeute von 18% (694 mg) über 13 Stufen erhalten wurde (Schema 90).



Schema 90: Totalsynthese von Bletistrin G (**135**) in 13 Stufen ausgehend von 3,5-Dihydroxybenzoesäure (**222**) sowie unbeabsichtigt entdeckte 1α -6'-Kupplung zur Konstruktion des Dibenzosuberan-Gerüsts mit: LHA, Lithium-Halogen-Austausch.

Im Gegensatz zu Bletistrin G (**135**) weisen die Molekülstrukturen der Naturstoffe **114** und **148–150** jeweils mindestens einen Methylether auf, sodass für die übrigen phenolischen Hydroxylgruppen eine andere Schutzgruppe verwendet werden musste. Nach Erprobung verschiedener Silyl-Schutzgruppen erwies sich hierbei letztlich die Isopropyl-Schutzgruppe am geeignetsten. Ausgehend von 3,5-Dihydroxybenzoesäure (**222**) wurde über neun Reaktionsschritte, darunter eine Wittig-Reaktion^{347,348} mit Synthesebaustein **236c**, zunächst der 2-bromierte Schlüsselbaustein **232c** synthetisiert. Entscheidend für den Erfolg dieser Reaktionssequenz war die Einführung des Brom-Substituenten vor der Wittig-Reaktion,^{347,348} da

sich dieser später nicht mehr regioselektiv am A-Ring anbringen ließ (siehe Kapitel 3.2.3, Tabelle 14). Auf diese Weise wurde der Schlüsselbaustein **232c** im Multigramm-Maßstab und in einer Ausbeute von 15% über 9 Stufen erhalten.

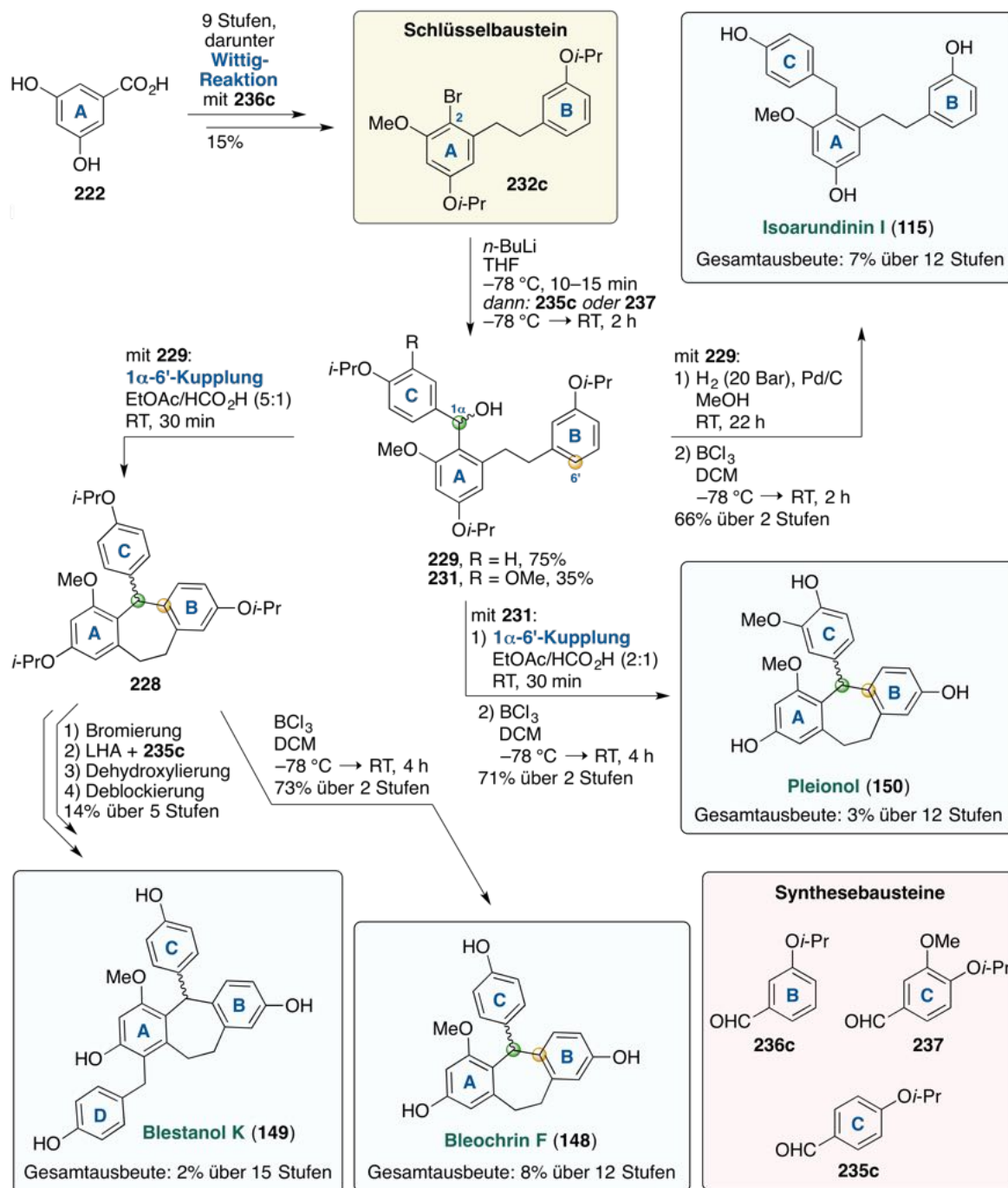
Ein Lithium-Halogen-Austausch mit Verbindung **232c** und Reaktion mit **235c** lieferte Diarylmethanol **229**, das durch reduktive Dehydroxylierung und Deblockierung der Isopropylether in den Naturstoff Isoarundinin I (**115**) überführt werden konnte. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit konnte somit die erste Totalsynthese von Isoarundinin I (**115**) entwickelt werden, welches ausgehend von 3,5-Dihydroxybenzoesäure (**222**) in einer Gesamtausbeute von 7% (428 mg) über zwölf Stufen erhalten wurde (Schema 91).

Mit Diarylmethanol **229** konnte außerdem die bei der Totalsynthese von Bletistrin G (**135**) beobachtete 1α -6'-Kupplung reproduziert werden, sodass nach Deblockierung des entstandenen Dibenzosuberans **228** der Naturstoff Bleochrin F (**148**) erhalten wurde. Ausgehend von Verbindung **228** konnte über eine vierstufige Reaktionssequenz, darunter ein Lithium-Halogen-Austausch und nachfolgende Reaktion mit Synthesebaustein **235c**, der Naturstoff Blestanol K (**149**) gewonnen werden. Im Rahmen der vorliegenden Dissertationsarbeit konnten somit die ersten Totalsynthesen von Bleochrin F (**148**) und Blestanol K (**149**) entwickelt werden, welche ausgehend von 3,5-Dihydroxybenzoesäure (**222**) in einer Gesamtausbeute von 8% (zwölf Stufen, 286 mg) bzw. 2% (15 Stufen, 28 mg) erhalten wurden.

Auf analoge Art und Weise konnte die Schlüsselverbindung **232c** nach Lithium-Halogen-Austausch und Quenchen der intermediären Aryllithium-Spezies mit Synthesebaustein **237** in Diarylmethanol **231** überführt werden. Nach intramolekularer 1α -6'-Kupplung und Deblockierung der Isopropylether wurde schließlich der Naturstoff Pleionol (**150**) gewonnen. Im Rahmen der vorliegenden Dissertationsarbeit konnte somit die erste Totalsynthese von Pleionol (**150**) entwickelt werden, welches ausgehend von 3,5-Dihydroxybenzoesäure (**222**) in einer Gesamtausbeute von 3% (284 mg) über zwölf Stufen erhalten wurde.

Im Rahmen dieser Promotionsarbeit konnte somit erstmals ein totalsynthetischer Zugang zu den Naturstoffen Isoarundinin I (**115**), Bletistrin G (**135**), Bleochrin F (**148**), Blestanol K (**149**) und Pleionol (**150**) erarbeitet werden. Der Schlüssel zum Erfolg war hierbei die Verwendung der bromierten Synthesebausteine **220** und **232c**, welche eine regioselektive Funktionalisierung des A-Ringes über Lithium-Halogen-Austauschreaktionen ermöglichten. Weiterhin konnte der synthetische Nutzen der beobachteten, intramolekularen 1α -6'-Kupplung durch deren effiziente Anwendung in der Totalsynthese der Naturstoffe **148–150** zweifelsfrei unter Beweis gestellt werden. Die Totalsynthese der Naturstoffe **115**, **135** und **148–150** erfolgte außerdem unter Einhaltung des Prinzips der *Xylochemie*, wonach alle eingesetzten Synthesebausteine **222**, **224**, **227**, **235c**, **236c** und **237** eine nachhaltige Ursprungsquelle haben (siehe Kapitel 3.2.4). Biologische Untersuchungen der Arbeitsgruppe Efferth (Mainz) zeigten abschließend, dass die synthetisierten Naturstoffe **115**, **135** und **148–150**

eine moderate bis sehr gute zytotoxische Aktivität gegen (multiresistente) Leukämiezellen aufweisen. Da sich diese Wirkung zudem selektiv gegen erkrankte Zellen richtete und die Überlebensfähigkeit gesunder Zellen nicht beeinflusst wurde (siehe Kapitel 3.2.5), könnten die synthetisierten Naturstoffe Isoarundinin I (**115**), Bletistrin G (**135**), Bleochrin F (**148**), Blestanol K (**149**) und Pleionol (**159**) zukünftig als Leitstrukturen bei der Entwicklung neuartiger Zytostatika in der Krebsforschung eingesetzt werden.



Schema 91: Totalsynthesen von Isoarundinin I (**115**), Bleochrin F (**148**), Blestanol K (**149**) und Pleionol (**150**) ausgehend von Verbindung **222** mit: LHA, Lithium-Halogen-Austausch.

5 Experimenteller Teil

5.1 Allgemeine Arbeitsmethoden und Messgeräte

Chemikalien und Lösungsmittel

Sofern nicht anders angegeben, wurden alle verwendeten Chemikalien und Lösungsmittel von kommerziellen Anbietern bezogen und ohne weitere Reinigung oder Trocknung eingesetzt. Acetonitril, Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Diethylether und Toluol wurden zur Absolutierung analog gängiger Methoden behandelt und anschließend unter Argonatmosphäre destilliert:

- Acetonitril und Dichlormethan: Calciumhydrid (Rückfluss, 2–3 h)
- Tetrahydrofuran: Kalium, Benzophenon (Rückfluss bis Blaufärbung)
- Diethylether, Benzol und Toluol: Natrium, Benzophenon (Rückfluss bis Blaufärbung)

Alternativ wurden Acetonitril, Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Diethylether und Toluol ab Oktober 2019 von einer Lösungsmitteltrocknungsanlage der Firma *MBraun* (Modell *SPS 5*) entnommen. Wasserfreies *N,N*-Dimethylformamid (99.8%, *AcroSeal*TM), Methanol (99.8%, *AcroSeal*TM), Ethanol (99.5%, *AcroSeal*TM), Dimethylsulfoxid (99.7%, *AcroSeal*TM) und 1,4-Dioxan (99.8%, *AcroSeal*TM) wurden kommerziell von der Firma *Acros Organics* bezogen und ohne weitere Behandlung eingesetzt. Wasserfreies 1,2-Dichlorethan (99.8%) wurde von der Firma *Sigma Aldrich* bezogen und ohne weitere Behandlung eingesetzt. Lösungsmittel für photochemische Reaktionen wurden direkt vor der Verwendung unter Durchleiten eines Argonstroms in einem Ultraschallbad entgast. Die Lösungsmittel Cyclohexan und Ethylacetat wurden in technischer Qualität bezogen und vor dem Einsatz in der Säulenchromatographie destillativ gereinigt. Zur Entfernung von Säure- und Wasserspuren wurde deuteriertes Chloroform für die NMR-Spektroskopie über basischem Aluminiumoxid sowie ausgeheiztem Molekularsieb (4 Å) gelagert.

Allgemeine Reaktionsführung

Bei Reaktionen unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss wurden nur absolutierte Lösungsmittel eingesetzt und nur Glasgeräte verwendet, die zuvor dreimal im Vakuum ausgeheizt wurden. Vor der Reaktion wurde in diesen durch wiederholtes Evakuieren und Futen mit Argon (3–5 Zyklen) eine Schutzgasatmosphäre hergestellt. Feste Chemikalien wurden in diesen Fällen bereits vor Herstellen der Schutzgasatmosphäre im Reaktionsgefäß vorgelegt. Sofern nicht anders hervorgehoben, wurden flüssige Reagenzien oder Lösungen fester Chemikalien über die gängige Spritzen-Septentechnik in das Reaktionsgefäß eingebracht. Für Reaktionen unter Rückflussbedingungen wurden beheizbare Ölbäder oder Aluminium-Heizblöcke ver-

wendet, die mit einem Kontaktthermometer bestückt wurden. Für Reaktionen bei niedrigen Temperaturen wurden die folgenden Kältemischungen verwendet:

- Eis + Wasser (0 °C)
- Eis + Wasser + Natriumchlorid (ca. –5 °C)
- Trockeneis + Acetonitril (ca. –40 °C)
- Trockeneis + Aceton (–78 °C)

Die Temperaturangabe in den Versuchsvorschriften bezieht sich dabei stets auf die Temperatur des jeweiligen Heizbades bzw. der jeweiligen Kältemischung. Organische Lösungsmittel wurden an einem Rotationsverdampfer unter Membranpumpenvakuum bei einer Wasserbadtemperatur von 40 °C entfernt.

Mikrowellen-assistierte Reaktionen

Mikrowellen-unterstützte Reaktionen wurden in einem Mikrowellenreaktor der Firma *Cem* (Modell *Discover*[®] *SP*) durchgeführt, wobei Mikrowellengefäße und zugehörige Teflonbeschichtete Silikonsepten derselben Firma verwendet wurden.

Photochemische Reaktionen

Photochemische Reaktionen wurden bei *Screening*-Ansätzen in 1.5 mL-Vials (N 9, Klarglas) der Firma *Macherey-Nagel* durchgeführt und diese mit Schraubkappen aus Polypropylen (N 9, mit integriertem Silikon-Septum) derselben Firma verschlossen. Präparative Ansätze wurden in Mikrowellen-Reaktionsgefäßen der Firma *Biotage*[®] (Größen: 2.0–5.0 mL und 10–20 mL, max. 30 bar) durchgeführt und diese unter Einsatz eines Crimpers mit Metallkappen (mit integriertem Septum) verschlossen. Alternativ wurden präparative Photoreaktionen in Schlenk-Rohren bzw. -Kolben aus *DURAN*[®]-Glas der Firma *Schott* durchgeführt und diese mit handelsüblichen Gummisepten verschlossen. Für photochemische Reaktionen im Gramm- und Multigramm-Maßstab wurden Glasrohre verschiedener Größen verwendet und diese mit handelsüblichen Gummisepten verschlossen. Bei allen Photoreaktionen wurde ein Ventilator über oder neben dem Reaktionsgefäß platziert, um die Temperatur der Reaktionslösung auf einem konstanten Wert zwischen 25–30 °C zu halten. Folgende Lichtquellen kamen im Zuge dieser Promotionsarbeit zum Einsatz:

- Gelbes LED-Flutlicht: Modell *Flood COB 50 Amber* ($P = 51 \text{ W}$, $\lambda_{\text{em}} \approx 560\text{--}610 \text{ nm}$) von *Deko-Light Elektronik Vertriebs GmbH*.
- Grüner LED-Streifen: Der LED-Streifen ($P = 4.8 \text{ W/m}$, $\lambda_{\text{em}} \approx 500\text{--}560 \text{ nm}$) wurde von *led-konzept.de* bezogen (Artikel-Nr.: 10290) und ein Aufbau realisiert, der im Rahmen der Promotionsarbeit von Herrn Dr. Marco Nebe konzipiert wurde.⁴⁰⁹ Hierbei

wurden 2.75 m des LED-Streifens ($P_{\text{ges}} = 13.2 \text{ W}$) auf der Innenseite eines Glaszylinders ($h = 10 \text{ cm}$, $\varnothing = 10 \text{ cm}$) befestigt und das Reaktionsgefäß in dessen Mitte platziert. Der LED-Streifen wurde stets mit voller Helligkeit betrieben.

- Blaues LED-Flutlicht: Modell *HPR40E-48K100BG* ($P = 100 \text{ W}$, $\lambda_{\text{em}} \approx 410\text{--}500 \text{ nm}$) von der Firma *Huey Jann Electronics Industry*. Diese Leuchtdiode wurde in ein Standgehäuse integriert.
- Blaues Breitband-LED-Spotlicht: Modell *A150W Deep Ocean Blue* ($P = 34 \text{ W}$, $\lambda_{\text{em}} \approx 380\text{--}500 \text{ nm}$) von der Firma *Kessil*.
- Blaues LED-Spotlicht: Modell *PR160L-456* ($P = 50 \text{ W}$, $\lambda_{\text{em}} \approx 430\text{--}490 \text{ nm}$) von der Firma *Kessil*. Die Strahlungsintensität kann bei dieser Leuchtdiode auf 25 %, 50 %, 75 % oder 100 % eingestellt werden. Dieser Parameter ist in den Versuchsvorschriften an den entsprechenden Stellen klar kenntlich gemacht.
- UV/Vis-Energiesparlampe: Modell *Reptile UVB200* ($P = 25 \text{ W}$, breites, diskontinuierliches Emissionsspektrum, unter anderem $\lambda_{\text{em}} \approx 290\text{--}390 \text{ nm}$) von der Firma *ExoTerra*.
- Energiesparlampe ($P = 150 \text{ W}$, 5400–5500 K) von der Firma *DynaSun*

Alle angegebenen Spezifikationen können den Datenblättern der jeweiligen Lampen entnommen werden.

Reaktionen, die unter intensiver Bestrahlung mit UV-B Licht durchgeführt werden mussten, wurden in einem *Rayonet*[®]-Photoreaktor der Firma *Southern New England Ultraviolet Company* (Modell *RPR 100*) mit 16 kreisförmig angeordneten Leuchtstoffröhren des Typs *Ushio G8T5E*, ($P = 7.2 \text{ W}$, $\lambda_{\text{em}} \approx 2800\text{--}360 \text{ nm}$) durchgeführt. Hierbei wurden nur Reaktionsgefäße aus Quarzglas verwendet. Ein eingebauter Magnetrührer gewährleistete die vollständige Durchmischung der Reaktionslösung, wobei die Reaktionstemperatur (ca. 30–35 °C) durch einen eingebauten Ventilator konstant gehalten wurde.

Aufbau photochemischer Reaktionen

Alle Photoreaktionen die im Zuge dieser Promotionsarbeit durchgeführt wurden erfolgten unter Einhaltung der sicherheitstechnischen Vorgaben. Photoreaktionen wurden entweder in einem speziell dafür vorgesehenen Abzug mit UV-Schutzfolie durchgeführt, oder in einem Abzug vorgenommen, dessen Scheibe von innen mit einer ca. 0.5 cm starken Kartonage ausgekleidet war. Für Reaktionen die mit UV-Licht oder blauem Licht bestrahlt wurden, kamen zusätzlich speziell dafür entwickelte Schutzbrillen zum Einsatz.

Die eingesetzten Flutlichter wurden meist in Abständen von 15–20 cm vor der Reaktionslösung positioniert, während LED-Spotlichter und Energiesparlampen in einem Abstand von ca. 5 cm vor dem Reaktionsgefäß platziert wurden (Abbildung 18).

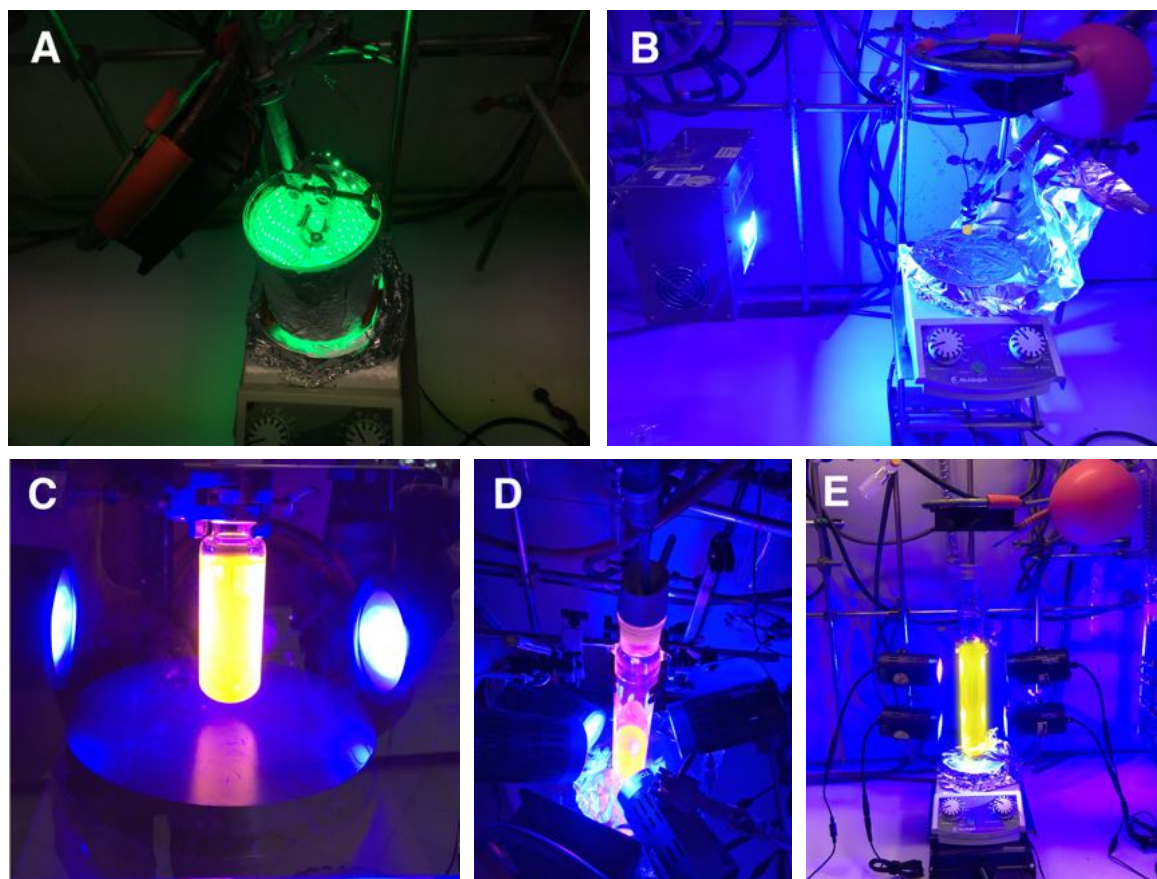


Abbildung 18: Beispielhafte Aufbauten für die Durchführung photochemischer Reaktionen. A) *Screening*-Ansatz in einem 1.5 mL Vial unter Belichtung mit einem grünen LED-Streifen. B) *Screening*-Ansatz in einem 1.5 mL Vial unter Belichtung mit einem blauen LED-Flutlicht und bei Druckausgleich. C) Klassischer Aufbau zur 2-Indolyl-Cyanomethylierung im präparativen Maßstab unter Verwendung eines 20 mL Mikrowellengefäßes von *Biotage*® ohne Druckausgleich. D und E) Aufbau zur 2-Indolyl-Cyanomethylierung im Gramm- und Multigramm-Maßstab unter Verwendung eines Glasrohres bei Druckausgleich. In diesen Fällen wurden vier Strahlungsquellen eingesetzt.

Chromatographie

Alle Reaktionen wurden mittels analytischer Dünnschichtchromatographie auf ihren Fortschritt geprüft, wobei die Substanzen auf Kieselgel-beschichtete Aluminiumplatten des Typs 60 F_{254} (Schichtdicke: 200 μm) von der Firma *Merck* oder auf Aluminiumplatten des Typs *Alox N/UV₂₅₄* von der Firma *Macherey-Nagel* aufgetragen wurden. Die Detektion erfolgte unter UV-Licht ($\lambda = 365 \text{ nm}$ und $\lambda = 254 \text{ nm}$) und mit Hilfe von Anfärbereagenzien. Hierzu wurden die Aluminiumplatten nach Eintauchen in eine der folgenden Anfärbereagenzien im Heißluftstrom oder bei Raumtemperatur (*Dragendorff*-Reagenz) entwickelt:

- Ninhydrin-Reagenz: Ninhydrin (0.6 g), Ethanol (200 mL), Essigsäure (konz., 4 mL)
- Vanillin-Lösung: Vanillin (1.0 g), Schwefelsäure (konz., 4 mL), Essigsäure (12 mL), Methanol (100 mL)

- Bromkresolgrün-Lösung: Bromkresolgrün (0.05 g), Natriumhydroxid-Lösung (2 N, 0.15 mL), Isopropanol (250 mL)
- Dinitrophenylhydrazin-Lösung: 2,4-Dinitrophenylhydrazin (1.0 g), Schwefelsäure (konz., 5 mL), Wasser (8 mL), Ethanol (25 mL)
- Kaliumpermanganat-Lösung: Kaliumpermanganat (3.0 g), Kaliumcarbonat (20.0 g), Natriumhydroxid-Lösung (5%, aq., 5 mL), Wasser (300 mL)
- *Dragendorff*-Reagenz: Bismutoxidnitrat (0.3 g), Weinsäure (14.0 g), Kaliumiodid (7.0 g), Wasser (60 mL)

Bei der Reinigung von Reaktionsprodukten wurde das Prinzip der Flashchromatographie angewendet (Stickstoffüberdruck: 0.1–0.5 bar), wobei Kieselgel mit einer Partikelgröße von 35–70 µm von der Firma *Acros Organics* als stationäre Phase eingesetzt wurde. Für schwierigere Trennprobleme wurde Kieselgel mit einer Partikelgröße von 25–40 µm von der Firma *Macherey-Nagel* als stationäre Phase eingesetzt. Dessen Verwendung ist an den entsprechenden Stellen klar kenntlich gemacht.

In Einzelfällen erfolgte die chromatographische Trennung automatisiert, wobei ein *Isolera™ One*-System mit integriertem Diodenarray-Detektor der Firma *Biotage®* zum Einsatz kam. In diesen Fällen kamen als stationäre Phasen entweder C₁₈-Kartuschen vom Typ *SNAP Ultra* von der Firma *Biotage®*, oder manuell befüllbare Kartuschen vom Typ *SNAP KP-Sil* in verschiedenen Größen zum Einsatz. Letztere wurden mit Kieselgel einer Partikelgröße von 35–70 µm von der Firma *Acros Organics* befüllt.

Die Zusammensetzungen der verwendeten Laufmittelgemische für die Dünnschicht-, Flash- und automatisierte Flashchromatographie sind ausschließlich in Volumenverhältnissen angegeben.

Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC)

Analytische HPLC: Analytische HPLC-Messungen erfolgten sowohl zur Reaktionskontrolle komplexer Reaktionsmischungen, als auch zur Methodenentwicklung für nachfolgende präparative HPLC-Trennungen. Hierbei kam ein *1260 Infinity II* HPLC-System mit binärer Pumpe, Hochleistungsentgaser, automatisiertem Flüssigprobengeber, thermostatisiertem Säulenofen, Diodenarray-Detektor und wahlweise nachgeschaltetem Fluoreszenz-Detektor der Firma *Agilent Technologies* zum Einsatz. Das System war außerdem mit einem Quadrupol-ESI-Massenspektrometer (Modell *G6125B*, *Agilent InfinityLab LC/MSD Series*) der Firma *Agilent Technologies* gekoppelt und erlaubte parallel eine massenspektrometrische Analyse.

Als mobile Phase wurde ein System aus Acetonitril (LC-MS grade, verschiedene Anbieter) und Wasser (LC-MS grade +0.1 % Ameisensäure, *Supelco™* von der Firma *Merck*)

eingesetzt. Zu vermessende Proben wurden in den gleichen Lösungsmitteln gelöst (Acetonitril/Wasser 1:1 oder reines Acetonitril) und vor der Analyse über einen Spritzenfilter filtriert. Als stationäre Phase wurde eine *ACE3 C₁₈-PPF*-Säule (150 mm × 4.6 mm, 3 µm) von der Firma *Advanced Chromatography Technologies*, eine *C₁₈-HTec*-Säule (150 mm × 4.6 mm, 5 µm) von der Firma *Macherey-Nagel*, oder eine *C₁₈-PPF*-Säule (150 mm × 4.6 mm, 5 µm) derselben Firma verwendet. Alle analytischen Trennungen wurden bei einer Säulentemperatur von 40 °C und mit Flussraten von 0.7 – 1.0 ml/min durchgeführt.

Präparative HPLC: Für präparative HPLC-Trennungen wurde ein *1290 Infinity II* HPLC-System mit binärer Pumpe, manuellem Präparativ-Injektor (Serie *1260 Infinity II*), Diodenarray-Detektor (Serie *1260 Infinity II*) und präparativem *OpenBed*-Fraktionssammler der Firma *Agilent Technologies* verwendet.

Als mobile Phase wurde ein System aus Acetonitril (HPLC grade, verschiedene Anbieter) und Wasser (+0.1 % Ameisensäure) eingesetzt. Das Wasser wurde zu diesem Zweck aus einer Reinstwasseranlage der Firma *Stakpure* (Modell *OmniaTap*) entnommen und manuell mit der entsprechenden Menge Ameisensäure (99.0 %, *Optima*TM von *Thermo Fisher Scientific*) versetzt. Zu vermessende Proben (bis zu 100 mg) wurden in den gleichen Lösungsmitteln gelöst (Acetonitril/Wasser 1:1 oder reines Acetonitril), über einen Spritzenfilter filtriert und in die Probenschleife (max. 5 mL) injiziert.

Als stationäre Phase kamen eine *ACE5 C₁₈-PPF*-Säule (150 mm × 30 mm, 5 µm) von der Firma *Advanced Chromatography Technologies*, eine *C₁₈-HTec*-Säule (150 mm × 32 mm, 5 µm) von der Firma *Macherey-Nagel* sowie eine *C₁₈-PPF*-Säule (150 mm × 32 mm, 5 µm) derselben Firma zum Einsatz. Alle präparativen Trennungen wurden bei einer Säulentemperatur von ca. 18 °C und mit einer Flussrate von 42.5 ml/min durchgeführt.

Chirale HPLC: Für HPLC-Analysen zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses chiraler Verbindungen kam ein *2695 Separation Modul* mit UV-Detektor (Modell *996 Photodiode Array Detector*) der Firma *Waters* zum Einsatz. Ab Januar 2021 erfolgten diese Analysen an einem *1260 Infinity II* HPLC-System mit binärer Pumpe, Hochleistungsentgaser, automatisiertem Flüssigprobengeber, thermostatisiertem Säulenofen und Diodenarray-Detektor der Firma *Agilent Technologies*.

Als mobile Phase wurde auf beiden Systemen ein Mischung aus *n*-Hexan (HPLC grade, verschiedene Anbieter) und Ethanol bzw. Isopropanol (jeweils HPLC grade, verschiedene Anbieter) eingesetzt. Zu vermessende Proben wurden in den gleichen Lösungsmitteln gelöst (*n*-Hexan/Alkohol 1:1) und vor der Analyse über einen Spritzenfilter filtriert.

Als stationäre Phase wurde eine *CHIRALPAK*[®] *IA-3*-Säule (250 mm × 4.6 mm, 3 µm), eine *CHIRALPAK*[®] *IB-3*-Säule (250 mm × 4.6 mm, 3 µm), oder eine *CHIRALPAK*[®] *IF-3*-Säule (250 mm × 4.6 mm, 3 µm) von der Firma *Daicel* verwendet. Alle chiralen Trennungen wurden bei einer Säulentemperatur von 40 °C und mit einer Flussrate von 1.0 ml/min durch-

geführt. Die Auswertung der Daten erfolgte unter Verwendung des *Waters*-Systems mit der firmeneigenen Software *Empower*. Unter Verwendung des *Agilent Technologies*-Systems erfolgte die Auswertung mit der Software *MestReNova* der Firma *Mestrelab Research*.

Massenspektrometrie

HPLC-ESI-MS: Massenspektrometrische Routine-Analysen erfolgten an einem Quadrupol-ESI-Massenspektrometer (Modell *G6125B*, *Agilent InfinityLab LC/MSD Series*) der Firma *Agilent Technologies*. Diesem war ein *1260 Infinity II* HPLC-System mit binärer Pumpe, Hochleistungsentgaser, automatisiertem Flüssigprobengeber, thermostatisiertem Säulenofen, Diodenarray- und ELS-Detektor sowie wahlweise ein Fluoreszenz-Detektor der Firma *Agilent Technologies* vorangeschaltet. Alternativ erfolgten diese Routine-Messungen an einem *LC/MSD XCT-Ion-Trap*-Massenspektrometer der Firma *Agilent Technologies*, welchem ein *1200-Series-HPLC*-System mit binärer Pumpe, Hochleistungsentgaser, automatisiertem Flüssigprobengeber, thermostatisiertem Säulenofen und Diodenarray-Detektor vorangeschaltet war.

Als mobile Phase wurde bei beiden Systemen eine Mischung aus Acetonitril (LC-MS grade, verschiedene Anbieter) und Wasser (LC-MS grade +0.1 % Ameisensäure, *Supelco*TM von der Firma *Merck*) eingesetzt. Zu vermessende Proben wurden in den gleichen Lösungsmitteln gelöst (Acetonitril/Wasser 1:1 oder reines Acetonitril) und vor der Analyse über einen Spritzenfilter filtriert.

Als stationäre Phase kam in beiden HPLC-Systemen eine *Ascentis Express C₁₈*-Säule (30 mm × 2.1 mm, 2.7 µm) der Firma *Supelco* zum Einsatz. Für Routine-Messungen wurden die folgenden Gradientenmethoden verwendet (Acetonitril/Wasser):

- *1260 Infinity II* HPLC-System: 10/90 (0.2 min) in 7.3 min auf 90/10 (2.5 min)
- *1200-Series-HPLC*-System: a) 10/90 (0.2 min) in 3.8 min auf 90/10 (2.0 min)
b) 10/90 in 10.0 min auf 90/10 (2.0 min)

Alle massenspektrometrischen Analysen wurden bei einer Säulentemperatur von 40 °C und mit Flussraten von 0.7 ml/min (*1260 Infinity II* HPLC-System) oder 1.0 mL/min (*1200-Series-HPLC*-System) durchgeführt. Die Signalintensitäten sind im Folgenden in Prozent angegeben und beziehen sich auf das Signal mit der stärksten Intensität.

HR-ESI/APCI/APPI-MS: Die hochaufgelösten Massenspektren wurden von der Abteilung für Massenspektrometrie an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz aufgenommen. Hierbei kam ein *Micromass Q-ToF-Ultima-3*-Massenspektrometer der Firma *Waters* mit *Lock-Spray*-Interface zum Einsatz. In diesem Fall beziehen sich die angegebenen Massen auf die hypothetischen Neutralteilchen [M+H], [M+Na] und [M+K], da die Kalibrierung des Geräts das entfernte Elektron bereits berücksichtigt.

Alternativ wurden die hochaufgelösten Massenspektren mit einem *G6545AQ-ToF*-Massenspektrometer der Firma *Agilent Technologies* aufgenommen. Der Probeneinlass erfolgte über ein *1260 Infinity II* HPLC-System mit quaternärer Pumpe, Flüssigprobengeber und thermostatisiertem Säulenofen derselben Firma. Die Massenkalisierung erfolgte am Tag der Messung mit Hilfe eines externen Standards. In diesem Fall beziehen sich die angegebenen Massen auf die entsprechenden Kationen $[M+H]^+$, $[M+Na]^+$ und $[M+K]^+$. Die Massengenauigkeit der Messergebnisse ist besser als 5 ppm.

NMR-Spektroskopie

Sämtliche Proben für die NMR-Spektroskopie wurden in deuterierten Lösungsmitteln aufgenommen und an einem der folgenden Spektrometer von der Firma Bruker vermessen:

- *Bruker Avance-III HD 300* (5 mm BBFO-Kopf mit z-Gradient und ATM sowie *B-ACS 60* Probenwechsler) für 300 MHz ^1H -NMR, 75 MHz ^{13}C -NMR, 121.5 MHz ^{31}P [^1H]-NMR sowie für ^1H - ^1H -COSY, ^1H - ^{13}C -HSQC und ^1H - ^{13}C -HMBC.
- *Bruker Avance-II 400* (5 mm BBFO-Kopf mit z-Gradient und ATM sowie *SampleX-Press 60* Probenwechsler) für 400 MHz ^1H -NMR, 101 MHz ^{13}C -NMR, 162 MHz ^{31}P -[^1H]-NMR sowie für ^1H - ^1H -COSY, ^1H - ^{13}C -HSQC und ^1H - ^{13}C -HMBC.
- *Bruker Avance-III HD 400* (5 mm BBFO-Kopf mit z-Gradient und ATM sowie *SampleXPress 60* Probenwechsler) für 400 MHz ^1H -NMR, 101 MHz ^{13}C -NMR, 162 MHz ^{31}P [^1H]-NMR sowie für ^1H - ^1H -COSY, ^1H - ^{13}C -HSQC und ^1H - ^{13}C -HMBC.
- *Bruker Avance III 600* (5 mm TCI-CryoProbe mit z-Gradient und ATM sowie *SampleXPress Lite 16* Probenwechsler) für 600 MHz ^1H -NMR und 151 MHz ^{13}C -NMR sowie für ^1H - ^1H -COSY, ^1H - ^1H -NOESY, ^1H - ^{13}C -HSQC und ^1H - ^{13}C -HMBC.

Die chemischen Verschiebungen (^1H - und ^{13}C -Signale) wurden auf die Signale der Lösungsmittel CDCl_3 : ^1H -NMR $\delta = 7.26$ ppm und ^{13}C -NMR $\delta = 77.16$ ppm, $\text{DMSO-}d_6$: ^1H -NMR $\delta = 2.50$ ppm und ^{13}C -NMR $\delta = 39.52$ ppm, CD_3CN : ^1H -NMR $\delta = 1.94$ ppm und ^{13}C -NMR $\delta = 1.32$ ppm, CD_3OD : ^1H -NMR $\delta = 3.31$ ppm sowie ^{13}C -NMR $\delta = 49.00$ ppm, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$. ^1H -NMR $\delta = 2.05$ ppm und ^{13}C -NMR $\delta = 29.84$ ppm) referenziert. Die Angabe erfolgt dabei in ppm und relativ zu Tetramethylsilan ($\delta = 0$ ppm).

Die Multiplizitäten der NMR-Signale sind mit den Abkürzungen s (Singulett), d (Dublett), t (Triplett), q (Quartett), sept (Septett) und m (Multipllett) sowie Kombinationen aus diesen beschrieben, wobei die Kopplungskonstanten (J) in Hertz (Hz) angegeben wird. Die Auswertung der NMR-Spektren erfolgte mit Hilfe der Software *MestReNova* von der Firma *Mestrelab Research*.

IR-Spektroskopie

Zu vermessende Proben wurden an einem IR-Spektrometer des Typs *Tensor 27* mit Diamant-ATR-Einheit der Firma *Bruker* gemessen. Die Auswertung erfolgte mit Hilfe der firmeneigenen Software *Opus 7.2*. Im Folgenden wurden dabei immer nur die acht intensitätsstärksten Banden, sowie charakteristische Banden angegeben.

Polarimetrie

Zur Bestimmung von Drehwerten chiraler, nicht-racemischer Verbindungen wurde ein Polarimeter des Typs *241* der Firma *PerkinElmer* verwendet. Zur Bestrahlung der Quarzküvette (Länge: 10 cm) wurde eine Natrium-Lampe ($\lambda = 589$ nm) eingesetzt. Der spezifische Drehwinkel $[\alpha]$ wird dabei gemäß der gängigen Konvention mit einer Konzentration in g/100 mL angegeben.

Schmelzbereichbestimmung

Schmelzbereiche wurden in offenen Glaskapillaren an einem Schmelzpunkt-Apparat des Modells *KSPIN* von der Firma *Krüss*, oder an einem *MP30* Schmelzpunktsystem der Firma *Mettler Toledo* bestimmt.

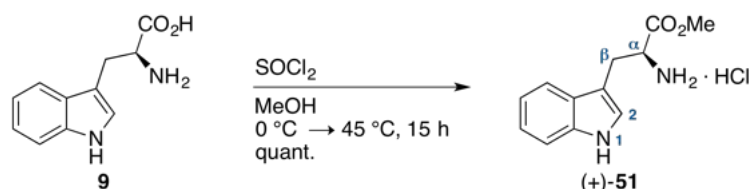
Kristallstrukturanalyse

Die Kristallstrukturanalysen wurden an einem Diffraktometer des Typs *IPDS 2T* der Firma *STOE* durchgeführt. Zur Auswertung wurden die Programme *SIR-2004* und *SHELXL-2018* verwendet, wobei die Visualisierung der Molekülstrukturen durch das Programm *Mercury* des *Cambridge Crystallographic Data Centre* erfolgte.

5.2 Versuchsvorschriften

5.2.1 Versuchsvorschriften zu Kapitel 3.1.1

L-Tryptophanmethylester Hydrochlorid ((+)-51)



Eine Lösung von L-Tryptophan (**9**, 5.15 g, 25.2 mmol, 1.00 Äquiv.) in MeOH (85 mL) wurde auf 0 °C gekühlt und tropfenweise SOCl₂ (2.75 mL, 37.8 mmol, 1.50 Äquiv.) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf 45 °C erwärmt, für 15 Stunden gerührt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Waschen des Rückstandes mit EtOAc (5 x 40 mL) wurde die Zielverbindung (+)-**51** als farbloser Feststoff (6.41 g, 25.2 mmol, quant.) erhalten.

Smb: 225.6–227.1 °C (MeOH), Lit.:⁵⁵⁰ 220–223 °C (MeOH).

DC: $R_f = 0.48$ (DCM/MeOH/NEt₃ 10:1:0.1).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3409, 3236, 2953, 1744, 1591, 1494, 1458, 1341, 1289, 1242, 1102\text{ cm}^{-1}$.

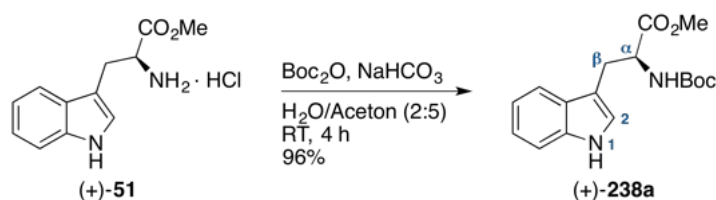
¹H-NMR, COSY (300 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 11.12$ (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, NH), 6.82 (s, 3H, NH₃⁺), 7.51 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz, *H*-4), 7.38 (dt, 1H, $J = 7.9$ Hz, 1.0 Hz, *H*-7), 7.25 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, *H*-2), 7.09 (ddd, 1H, $J = 7.9$ Hz, 7.0 Hz, 1.0 Hz, *H*-6), 7.01 (ddd, 1H, $J = 7.9$ Hz, 7.0 Hz, 1.0 Hz, *H*-5), 4.21 (t, 1H, $J = 6.0$ Hz, *H*-α), 3.65 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.39–3.22 (m, 2H, *H*₂-β) ppm.

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 169.8$ (CO₂CH₃), 136.2 (C_q-7a), 126.9 (C_q-3a), 125.0 (C-2), 121.2 (C-6), 118.6 (C-5), 118.0 (C-4), 111.6 (C-7), 106.3 (C_q-3), 52.7 (2C, CO₂CH₃, C-α), 26.1 (C-β) ppm.

ESI-MS: $m/z = 219.0$ (79%, [M+H]⁺), 202.1 (100%, [M-NH₂]⁺). Angaben beziehen sich auf die Molekülmasse der freien Base.

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +15.6$ ($c = 1.0$ in MeOH), Lit.:⁵⁵¹ $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +18$ ($c = 5.0$ in MeOH). Die Angabe bezieht sich auf den spezifischen Drehwinkel der freien Base.

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^{550,551} Diese Reaktion wurde auch von [REDACTED] durchgeführt.

***N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-*L*-tryptophanmethylester ((+)-238a)**

L-Tryptophanmethylester Hydrochlorid ((+)-**51**, 1.02 g, 4.00 mmol, 1.00 Äquiv.) wurde in einer NaHCO₃-Lösung (ges. aq., 20 mL) suspendiert, für 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und anschließend eine Lösung von Boc₂O (899 mg, 4.12 mmol, 1.03 Äquiv.) in Aceton (50 mL) hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde für 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen der organischen Lösungsmittelkomponente im Vakuum wurde der wässrige Rückstand mit EtOAc (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (°Hex/EtOAc 3:1) wurde die Zielverbindung (+)-**238a** als farbloser Feststoff (1.22 g, 3.83 mmol, 96%) erhalten.

Smb: 146.5–147.2 °C (CHCl₃), Lit.:⁴⁰³ 147–148 °C (CHCl₃).

DC: R_f = 0.34 (°Hex/EtOAc 2:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3352, 2975, 1737, 1689, 1513, 1456, 1360, 1161, 1052, 740 cm⁻¹.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.31 (s, 1H, 1-NH), 7.56 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, *H*-4), 7.34 (dt, 1H, *J* = 7.8 Hz, *J* = 1.1 Hz, *H*-7), 7.19 (ddd, 1H, *J* = 7.8 Hz, 7.0 Hz, 1.1 Hz, *H*-6), 7.12 (ddd, 1H, *J* = 7.8 Hz, 7.0 Hz, 1.1 Hz, *H*-5), 6.97 (s, 1H, *H*-2), 5.11 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz, NHCO), 4.71–4.61 (m, 1H, *H*- α), 3.68 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.29 (d, 2H, *J* = 5.5 Hz, *H*₂- β), 1.44 (s, 9H, C_q(CH₃)₃) ppm.

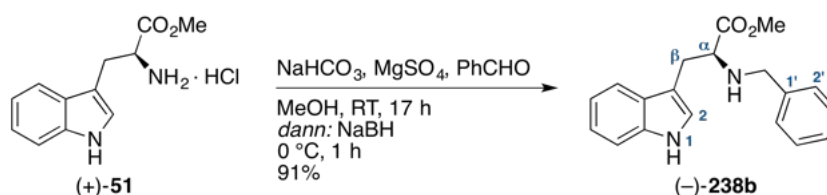
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ = 172.9 (CO₂CH₃), 155.4 (NHCO), 136.2 (C_q-7a), 127.7 (C_q-3a), 122.9 (C-2), 122.2 (C-6), 119.6 (C-5), 118.8 (C-4), 111.3 (C-7), 110.0 (C_q-3), 80.0 (C_q(CH₃)₃), 54.3 (C- α), 52.3 (CO₂CH₃), 28.4 (3C, C_q(CH₃)₃), 28.1 (C- β) ppm.

ESI-MS: *m/z* = 341.3 (100%, [M + Na]⁺).

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +35.9$ (*c* = 1.0 in CHCl₃), Lit.:⁵⁵² $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{k.A.}} = +44.6$ (*c* = 1.0 in CHCl₃).

Enantiomerenüberschuss (ee): er = 99.97/0.03 \Rightarrow ee > 99% (siehe Kapitel 7.3, Abbildungen 22 und 23).

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^{403,552} Diese Reaktion wurde auch von [REDACTED] durchgeführt.

N-Benzyl-L-tryptophanmethylester ((-)-238b)

Unter Argonatmosphäre wurde zu einer Lösung von L-Tryptophanmethylester Hydrochlorid ((+)-**51**, 1.02 g, 4.00 mmol, 1.00 Äquiv.) in MeOH (20 mL) nacheinander NaHCO₃ (403 mg, 4.80 mmol, 1.20 Äquiv.), MgSO₄ (963 mg, 8.00 mmol, 2.00 Äquiv.) und frisch destillierter Benzaldehyd (467 mg $\hat{=}$ 449 μ L, 4.40 mmol, 1.10 Äquiv.) gegeben. Die Suspension wurde für 17 h bei Raumtemperatur gerührt, auf 0 °C abgekühlt und portionsweise NaBH₄ (303 mg, 8.00 mmol, 2.00 Äquiv.) hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde für 1 h bei 0 °C gerührt, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mit einer NaHCO₃-Lösung (50% aq., 25 mL) und EtOAc (25 mL) aufgenommen und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3 x 20 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (^cHex/EtOAc 3:1) wurde die Zielverbindung (–)-**238b** als farbloser Feststoff (1.12 g, 3.63 mmol, 91%) erhalten.

Smb: 114.8–115.9 °C (CHCl₃), Lit.:¹¹⁶ 105 °C (EtOAc/*n*-Hexan).

DC: R_f = 0.43 (^cHex/EtOAc 1:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3412, 3060, 2945, 2848, 1732, 1456, 1435, 1204, 1175, 1010, 742 cm⁻¹.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.03 (s, 1H, 1-NH), 7.58 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz, *H*-4), 7.35 (dt, 1H, *J* = 7.9 Hz, 1.0 Hz, *H*-7), 7.30–7.22 (m, 5H, *H*-2'–*H*-6'), 7.19 (ddd, 1H, *J* = 7.9 Hz, 7.0 Hz, 1.2 Hz, *H*-6), 7.10 (ddd, 1H, *J* = 7.9 Hz, 7.0 Hz, 1.2 Hz, *H*-5), 7.04 (d, 1H, *J* = 2.3 Hz, *H*-2), 3.83 (d, 1H, *J* = 13.2 Hz, PhCH_a), 3.73–3.64 (m, 1H, *H*- α), 3.66 (d, 1H, *J* = 13.2 Hz, PhCH_b), 3.63 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.25–3.10 (m, 2H, *H*₂- β), 1.79 (s, 1H, α -NH) ppm.

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ = 175.5 (CO₂CH₃), 139.8 (C_q-1'), 136.3 (C_q-7a), 128.5 (2C, *C*-3', *C*-5'), 128.3 (2C, *C*-2', *C*-6'), 127.6 (C_q-3a), 127.1 (*C*-4'), 122.9 (*C*-2), 122.2 (*C*-6), 119.6 (*C*-5), 119.0 (*C*-4), 111.5 (C_q-3), 111.2 (*C*-7), 61.4 (*C*- α), 52.3 (PhCH₂), 51.9 (CO₂CH₃), 29.4 (*C*- β) ppm.

ESI-MS: *m/z* = 309.2 (100%, [M + H]⁺).

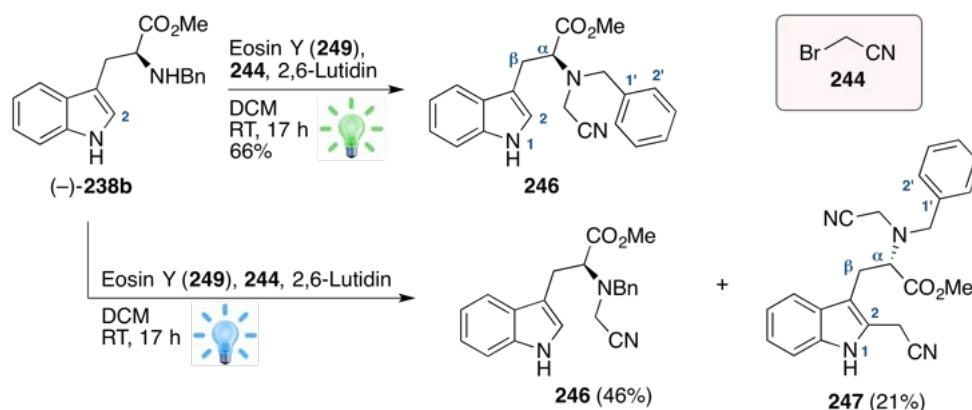
Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -6.5$ ($c = 1.0$ in MeOH), Lit.:¹¹⁶ $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -6.6$ ($c = 2.0$ in CHCl_3).

Enantiomerenüberschuss (ee): $er = 0.02/99.98 \Rightarrow ee > 99\%$ (siehe Kapitel 7.2, Abbildungen 19 und 21).

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^{116,402}

Wurde statt NaHCO_3 die Base NEt_3 verwendet, konnte ((+)-**51**, 1.02 g, 4.00 mmol) unter ansonsten identischen Bedingungen ebenfalls in die Zielverbindung (–)-**238b** (1.09 g, 3.53 mmol, 88%) überführt werden. Jedoch wurde hierbei eine Epimerisierung des α -Zentrums beobachtet, wobei für den Enantiomerenüberschuss des Produktes (–)-**238b** nur noch ein unzureichendes Ergebnis von 72% erreicht wurde (siehe Kapitel 7.2, Abbildungen 19–21).

N-Benzyl-*N*-(cyanomethyl)-*L*-tryptophanmethylester (**246**) und *N*-Benzyl-*N*,2-bis(cyanomethyl)-*L*-tryptophanmethylester (**247**)



Unter Argonatmosphäre wurden *N*-Benzyl-*L*-tryptophanmethylester ((–)-**238b**, 108 mg, 0.35 mmol, 1.00 Äquiv.) und Eosin Y (6.05 mg, 8.75 μmol , 0.025 Äquiv.) in einem Schlenk-Rohr vorgelegt. Nach Herstellen einer Argonatmosphäre wurde der Kolbeninhalt durch Zugabe von trockenem und entgastem DCM (6 mL) gelöst und 2,6-Lutidin (81.0 μL , 0.70 mmol, 2.00 Äquiv.) sowie Bromacetonitril (48.8 μL , 0.70 mmol, 2.00 Äquiv.) hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur für 17 Stunden mit einem grünen LED-Streifen ($P_{\text{ges}} = 13.2$ W, $\lambda_{\text{em}} \approx 500\text{--}560$ nm) *oder* einem blauen LED-Breitband-Spotlicht ($P = 34$ W, $\lambda_{\text{em}} \approx 380\text{--}500$ nm) bestrahlt. Nach beendeter Reaktion wurde der Kolbeninhalt über Kieselgel filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Unter Verwendung eines grünen LED-Streifens:

Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel ($^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 3:1) wurde die Verbindung **246** als hellgelbes Öl (79.1 mg, 228 μmol , 66%) erhalten.

DC: $R_f = 0.67$ ($^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 1:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3411, 3059, 2951, 2850, 1728, 1456, 1338, 1213, 1168, 1010, 910 \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl}_3\text{):$ $\delta = 8.13$ (s, 1H, NH), 7.50 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz, H-4), 7.37 (dt, 1H, $J = 7.9$ Hz, 0.9 Hz, H-7), 7.35–7.25 (m, 5H, H-2'–H-6'), 7.22 (ddd, 1H, $J = 7.9$ Hz, 7.0 Hz, 0.9 Hz, H-6), 7.13 (ddd, 1H, $J = 7.9$ Hz, 7.0 Hz, 0.9 Hz, H-5), 7.04 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, H-2), 4.11 (d, 1H, $J = 13.6$ Hz, PhCH_a), 3.87 (dd, 1H, $J = 8.6$ Hz, 6.3 Hz, H- α), 3.84 (d, 1H, $J = 13.6$ Hz, PhCH_b), 3.73 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.67 (s, 2H, CH₂CN), 3.40 (ddd, 1H, $J = 14.5$ Hz, 8.6 Hz, 0.8 Hz, H_a- β), 3.20 (ddd, 1H, $J = 14.5$ Hz, 6.3 Hz, 0.8 Hz, H_b- β) ppm.

$^{13}\text{C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl}_3\text{):$ $\delta = 172.0$ (CO₂CH₃), 136.9 (C_q-1'), 136.2 (C_q-7a), 129.0 (2C, C-2', C-6'), 128.7 (2C, C-3', C-5'), 127.9 (C-4'), 127.3 (C_q-3a), 123.0 (C-2), 122.2 (C-6), 119.6 (C-5), 118.5 (C-4), 116.0 (CH₂CN), 111.3 (C-7), 110.9 (C_q-3), 64.8 (C- α), 55.3 (PhCH₂), 51.7 (CO₂CH₃), 39.0 (CH₂CN), 26.2 (C- β) ppm.

ESI-MS: $m/z = 348.2$ (100%, [M + H]⁺), 370.2 (25%, [M + Na]⁺).

HR-ESI-MS: ber. für [C₂₁H₂₁N₃O₂ + H]⁺: $m/z = 348.1707$, gefunden: $m/z = 348.1706$.

Unter Verwendung eines blauen LED-Breitband-Spotlights:

Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (°Hex/EtOAc 3:1) wurde neben Verbindung **264** (55.6 mg, 160 μmol , 46%) das zweifach cyanomethylierte Produkt **247** als hellgelbes Öl (28.0 mg, 72.5 μmol , 21%) erhalten.

DC: $R_f = 0.59$ (°Hex/EtOAc 1:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3386, 3061, 2953, 2854, 2253, 1728, 1457, 1338, 1218, 1173, 1076 \text{ cm}^{-1}$.

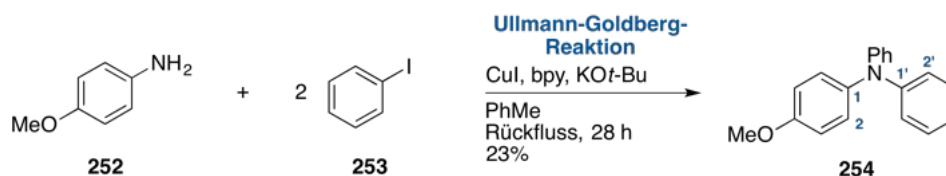
$^1\text{H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl}_3\text{):$ $\delta = 8.36$ (s, 1H, NH), 7.42–7.33 (m, 5H, H-2'–H-6'), 7.33 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz, H-7), 7.24–7.16 (m, 2H, H-4, H-6), 7.06 (t, 1H, $J = 7.7$ Hz, H-5), 4.07 (d, 1H, $J = 13.4$ Hz, PhCH_a), 3.92 (s, 2H, 2-CH₂CN), 3.87 (d, 1H, $J = 13.4$ Hz, PhCH_b), 3.75 (dd, 1H, $J = 10.7$ Hz, 4.0 Hz, H- α), 3.72 (s, 2H, NCH₂CN), 3.67 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.29 (dd, 1H, $J = 14.0$ Hz, 10.7 Hz, H_a- β), 3.01 (dd, 1H, $J = 14.0$ Hz, 4.0 Hz, H_b- β) ppm.

$^{13}\text{C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl}_3\text{):$ $\delta = 171.8$ (CO₂CH₃), 136.7 (C_q-1'), 135.9 (C_q-7a), 129.2 (2C, C-2', C-6'), 128.9 (2C, C-3', C-5'), 128.1 (C-4'), 127.7 (C_q-3a), 123.5 (C_q-2), 123.0 (C-6), 120.3 (C-5), 118.4 (C-4), 116.9 (2-CH₂CN), 115.8 (NCH₂CN), 111.3 (C-7), 109.1 (C_q-3), 63.2 (C- α), 55.9 (PhCH₂), 52.0 (CO₂CH₃), 39.2 (NCH₂CN), 25.4 (C- β), 15.6 (2-CH₂CN) ppm.

ESI-MS: $m/z = 387.3$ (100%, $[M + H]^+$), 409.2 (76%, $[M + Na]^+$).

HR-ESI-MS: ber. für $[C_{23}H_{22}N_4O_2 + Na]^+$: $m/z = 409.1635$, gefunden: $m/z = 409.1634$.

4-Methoxy-*N,N*-diphenylanilin (**254**)



Gemäß einer Synthesevorschrift von Kelkar.⁵⁵³

Zu einer Lösung von Iodbenzol (**253**, 7.06 g, 34.6 mmol, 2.10 Äquiv.) in PhMe (50 mL) wurde nacheinander *p*-Anisidin (**252**, 2.03 g, 16.5 mmol, 1.0 Äquiv.), *KOt*-Bu (5.55 g, 49.5 mmol, 3.0 Äquiv.), CuI (126 mg, 0.66 mmol, 0.04 Äquiv.) und bpy (103 mg, 0.66 mmol, 0.04 Äquiv.) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 28 Stunden unter Rückfluss gerührt, einer Vakuumfiltration unterzogen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel ($^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 400:1) und Umkristallisation aus EtOH wurde die Zielverbindung **254** als gelber Feststoff (1.03 g, 3.74 mmol, 23%) erhalten.

Smb: 106.8–107.6 °C (EtOH), Lit.:⁵⁵⁴ 108–109 °C (EtOH).

DC: $R_f = 0.61$ ($^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 10:1).

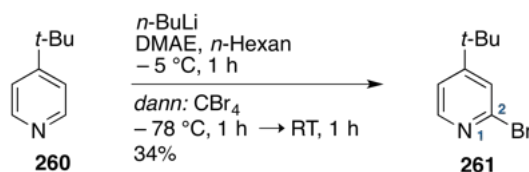
IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3036, 3003, 2950, 2834, 1586, 1506, 1491, 1270, 1241, 1036, 752 \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$, COSY (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.26\text{--}7.18$ (m, 4H, 2 x $H\text{-}3'$, 2 x $H\text{-}5'$), $7.12\text{--}7.07$ (m, 2H, $H\text{-}2$, $H\text{-}6$), $7.07\text{--}7.02$ (m, 4H, 2 x $H\text{-}2'$, 2 x $H\text{-}6'$), $6.99\text{--}6.92$ (m, 2H, 2 x $H\text{-}4'$), $6.89\text{--}6.82$ (m, 2H, $H\text{-}3$, $H\text{-}5$), 3.81 (s, 3H, OCH_3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 156.3$ ($C_{\text{q}}\text{-}4$), 148.3 (2C, 2 x $C_{\text{q}}\text{-}1'$), 140.9 ($C_{\text{q}}\text{-}1$), 129.2 (4C, 2 x $C\text{-}3'$, 2 x $C\text{-}5'$), 127.4 (2C, $C\text{-}2$, $C\text{-}6$), 123.0 (4C, 2 x $C\text{-}2'$, 2 x $C\text{-}6'$), 122.0 (2C, 2 x $C\text{-}4'$), 114.9 (2C, $C\text{-}3$, $C\text{-}5$), 55.6 (OCH_3) ppm.

ESI-MS: $m/z = 276.2$ (100%, $[M + H]^+$).

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^{554,555}

2-Brom-4-(*tert*-butyl)pyridin (261)

Gemäß einer Synthesevorschrift von Peters et al.⁴³³

Eine Mischung aus DMAE (14.8 mL, 148 mmol, 2.00 Äquiv.) und $n\text{-Hexan}$ (185 mL) wurde auf $-5\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und anschließend langsam $n\text{-BuLi}$ (2.5 M in $n\text{-Hexan}$, 118 mL, 295 mmol, 3.99 Äquiv.) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für weitere 15 min bei $-5\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt und mit 4-(*tert*-Butyl)pyridin (**260**, 10.8 mL, 74.0 mmol, 1.00 Äquiv.) versetzt. Der Kolbeninhalt wurde für 1 h bei $-5\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt, auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt und CBr_4 (61.4 g, 185 mmol, 2.50 Äquiv.) hinzugegeben. Die Reaktion wurde für 1 h bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ und anschließend für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde durch Zugabe von H_2O (400 mL) gequencht und mit Et_2O extrahiert (3 x 200 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer NaCl -Lösung (ges. aq., 200 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (${}^\circ\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 10:1) wurde die Zielverbindung **261** als braunes Öl (5.43 g, 25.4 mmol, 34%) erhalten.

DC: $R_f = 0.16$ (${}^\circ\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 10:1).

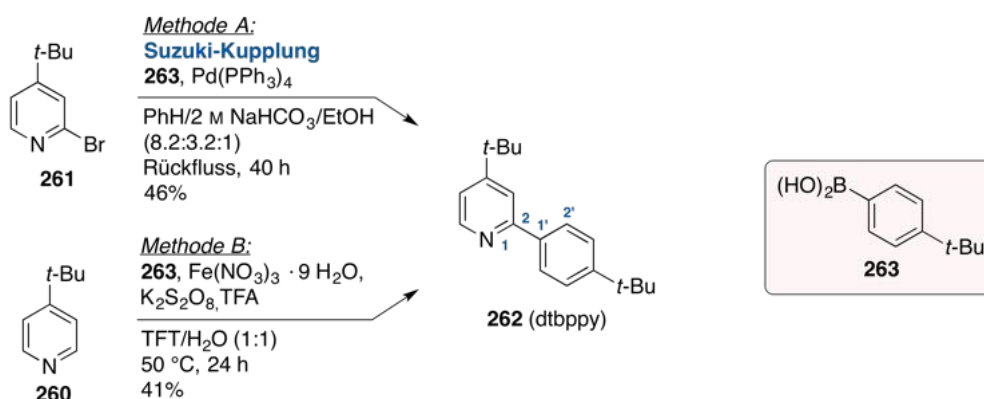
IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2966, 2933, 2871, 1586, 1531, 1458, 1379, 1086, 855, 756\text{ cm}^{-1}$.

${}^1\text{H-NMR}$, COSY (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.26$ (dd, 1H, $J = 5.3\text{ Hz}, 0.6\text{ Hz}$, $H\text{-}6$), 7.45 (dd, 1H, $J = 1.7\text{ Hz}, 0.6\text{ Hz}$, $H\text{-}3$), 7.24 (dd, 1H, $J = 5.3\text{ Hz}, 1.7\text{ Hz}$, $H\text{-}5$), 1.30 (s, 9H, $\text{C}_q(\text{CH}_3)_3$) ppm.

${}^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 163.5$ ($\text{C}_q\text{-}4$), 150.0 ($\text{C}\text{-}6$), 142.8 ($\text{C}_q\text{-}2$), 125.3 ($\text{C}\text{-}3$), 120.3 ($\text{C}\text{-}5$), 35.2 ($\text{C}_q(\text{CH}_3)_3$), 30.5 (3C, $\text{C}_q(\text{CH}_3)_3$) ppm.

ESI-MS: $m/z = 216.0$ (100%, $[\text{M} + \text{H}]^+$).

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.⁴³³

4-*tert*-Butyl-2-(4-*tert*-butylphenyl)pyridin (**262**, dtbppy)Method A:

In Anlehnung an eine Synthesevorschrift von Lowry et al.⁴³⁷

Zu einer Lösung von 2-Brom-4-(*tert*-butyl)pyridin (**261**, 5.42 g, 25.3 mmol, 1.00 Äquiv.) und [4-(*tert*-Butyl)phenyl]boronsäure (**263**, 4.95 g, 27.8 mmol, 1.10 Äquiv.) in einem Lösungsmittelsystem bestehend aus PhH, NaHCO₃ (2 M, aq.) sowie EtOH (8.2:3.2:1, 14 mL) wurde Pd(PPh₃)₄ (292 mg, 253 μmol, 0.01 Äquiv.) gegeben und der Kolbeninhalt für 40 h unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung mit H₂O (40 mL) versetzt und mit DCM extrahiert (3 x 30 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H₂O (100 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (°Hex/EtOAc 30:1) wurde die Zielverbindung **262** (dtbppy) als gelbes Öl (3.11 g, 11.6 mmol, 46%) erhalten.

Method B:

In Anlehnung an eine Synthesevorschrift von Deb et al.⁴³⁶

Zu einer Lösung von Fe(NO₃)₃ · 9 H₂O (638 mg, 1.58 mmol, 0.20 Äquiv.) und K₂S₂O₈ (8.54 g, 31.6 mmol, 4.00 Äquiv.) in TFT/H₂O (1:1, 64 mL) wurde TFA (726 μL, 9.49 mmol, 1.20 Äquiv.) sowie 4-(*tert*-Butyl)pyridin (**260**, 1.07 g 7.91 mmol, 1.00 Äquiv.) gegeben und die Reaktionsmischung für 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde [4-(*tert*-Butyl)phenyl]boronsäure (**263**, 4.22 g, 23.7 mmol, 3.00 Äquiv.) zugegeben, das Reaktionsgefäß verschlossen und die Reaktionsmischung für 24 h bei 50 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung mit EtOAc (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer NaHCO₃-Lösung (ges. aq., 50 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (°Hex/EtOAc 30:1) wurde die Zielverbindung **262** (dtbppy) als gelbes Öl (883 mg, 3.30 mmol, 42%) erhalten.

DC: $R_f = 0.23$ (°Hex/EtOAc 20:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2963, 2904, 2868, 1599, 1545, 1518, 1388, 1269, 1202, 833, 756 \text{ cm}^{-1}$.

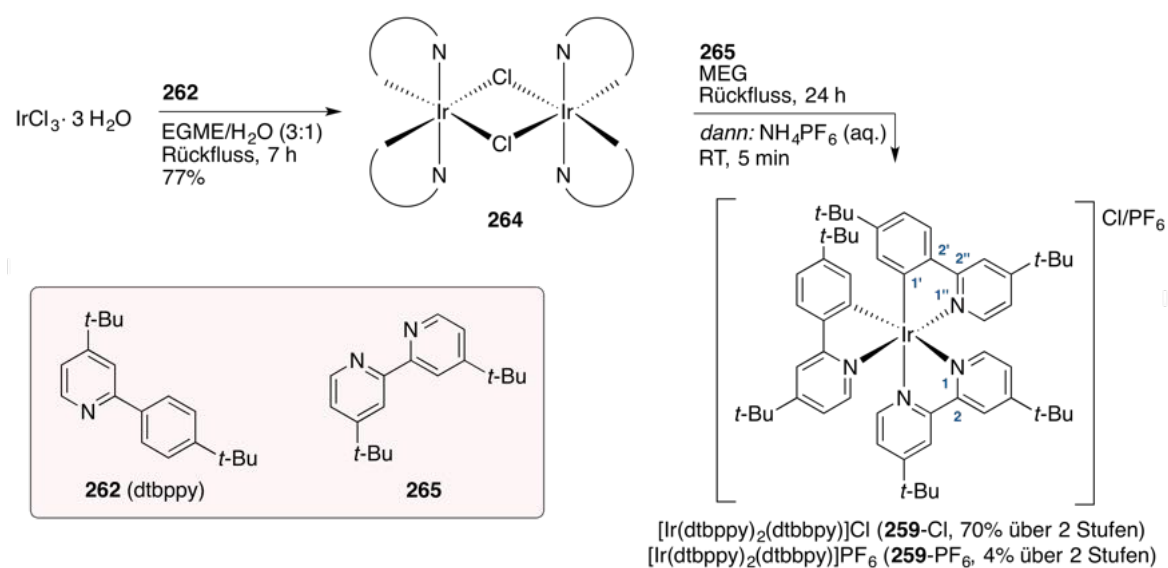
$^1\text{H-NMR}$, COSY (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.58$ (dd, 1H, $J = 5.3 \text{ Hz}, 0.8 \text{ Hz}$, $H-6$), 7.93–7.88 (m, 2H, $H-2'$, $H-6'$), 7.69 (dd, 1H, $J = 1.8 \text{ Hz}, 0.8 \text{ Hz}$, $H-3$), 7.52–7.48 (m, 2H, $H-3'$, $H-5'$), 7.21 (dd, 1H, $J = 5.3 \text{ Hz}, 1.8 \text{ Hz}$, $H-5$), 1.36 (s, 18H, 2 x $\text{C}_q(\text{CH}_3)_3$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 160.8$ (C_q-4), 157.6 (C_q-2), 152.0 (C_q-4'), 149.5 ($\text{C}-6$), 137.3 (C_q-1'), 126.9 (2C, $\text{C}-2'$, $\text{C}-6'$), 125.8 (2C, $\text{C}-3'$, $\text{C}-5'$), 119.2 ($\text{C}-5$), 117.8 ($\text{C}-3$), 35.0 (4- $\text{C}_q(\text{CH}_3)_3$), 34.8 (4'- $\text{C}_q(\text{CH}_3)_3$), 31.5 (3C, 4'- $\text{C}_q(\text{CH}_3)_3$), 30.8 (3C, 4- $\text{C}_q(\text{CH}_3)_3$) ppm.

ESI-MS: $m/z = 268.2$ (100%, $[\text{M} + \text{H}]^+$).

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^{436,437}

(4,4'-Di-*tert*-butyl-2,2'-bipyridin)-bis[5-*tert*-butyl-2-(4-*tert*-butyl-2-pyridinyl)phenyl]Iridium(III)-Chlorid



In Anlehnung an eine Synthesevorschrift von Lowry et al.⁴³⁷

Teil 1: Zu einer Lösung von 4-*tert*-Butyl-2-(4-*tert*-butylphenyl)pyridin (**262**, dtbppy, 2.61 g, 9.76 mmol, 2.25 Äquiv.) in EGME/ H_2O (3:1, 216 mL) wurde unter Argonatmosphäre $\text{IrCl}_3 \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$ (1.63 g, 4.34 mmol, 1.00 Äquiv.) gegeben und der Kolbeninhalt für 7 h unter Rückfluss gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde die Reaktionsmischung auf 0 °C abgekühlt und der gelbe Feststoff abgesaugt. Nach Waschen mit H_2O (3 x 100 mL) und Trocknen im Hochvakuum wurde das Chloro-verbrückte Dimer **264** als gelber Feststoff erhalten.

Teil 2: Unter Argonatmosphäre wurde der erhaltene Feststoff aus Teil 1 (**264**, 2.80 g, 1.84 mmol, 1.00 Äquiv.) in MEG (80 mL) gelöst und 4,4'-Di-*tert*-butyl-2,2'-dipyridin (**265**, dtbbpy, 1.09 g, 4.06 mmol, 2.21 Äquiv.) hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde für 24 h unter Rückfluss gerührt, auf Raumtemperatur abgekühlt und mit H₂O (450 mL) versetzt. Nach Zugabe von *n*-Hexan (450 mL) wurde der ausgefallene Feststoff abgesaugt und aus Aceton/H₂O (1:1) umkristallisiert. Auf diese Weise wurde die Zielverbindung ([Ir(dtbbpy)₂(dtbbpy)]Cl) als gelber Feststoff (**259-Cl**, 3.13 g, 3.04 mmol, 70% über zwei Stufen) erhalten. Aus der wässrigen Phase des Filtrats konnten Reste des Iridium-Katalysators durch Zusatz einer Lösung von NH₄PF₆ (2.38 g in 24 mL H₂O) als Hexafluorophosphat-Salz ausgefällt werden. Nach Absaugen und Umkristallisation aus Aceton/H₂O (1:1) wurde die Zielverbindung ([Ir(dtbbpy)₂(dtbbpy)]PF₆) als gelber Feststoff (**259-PF₆**, 181 mg, 0.16 mmol, 4% über zwei Stufen) erhalten.

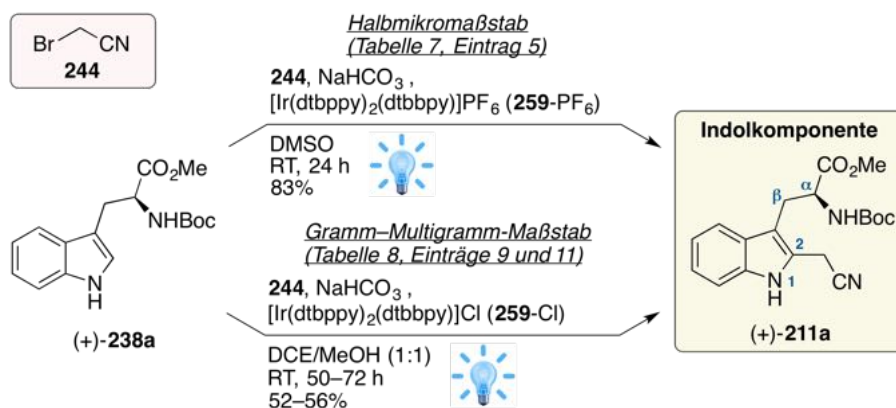
IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3048, 2966, 2905, 2870, 1615, 1586, 1476, 1411, 1257, 926 \text{ cm}^{-1}$.

¹H-NMR, COSY (600 MHz, (CD₃)₂CO): $\delta = 9.37$ (d, 2H, $J = 1.9 \text{ Hz}$, 2 x $H-3$), 8.14 (d, 2H, $J = 2.2 \text{ Hz}$, 2 x $H-3''$), 7.98 (d, 2H, $J = 5.9 \text{ Hz}$, 2 x $H-6$), 7.83 (d, 1H, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 2 x $H-3'$), 7.68 (d, 1H, $J = 6.3 \text{ Hz}$, 2 x $H-6''$), 7.66 (dd, 1H, $J = 5.9 \text{ Hz}$, 1.9 Hz, 2 x $H-5$), 7.20 (dd, 1H, $J = 6.3 \text{ Hz}$, 2.2 Hz, 2 x $H-5''$), 7.05 (dd, 1H, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 2.0 Hz, 2 x $H-4'$), 6.28 (d, 1H, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 2 x $H-6'$), 1.47 (s, 18H, 2 x 4-C_q(CH₃)₃), 1.39 (s, 18H, 2 x 4''-C_q(CH₃)₃), 1.07 (s, 18H, 2 x 5'-C_q(CH₃)₃) ppm.

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, (CD₃)₂CO): $\delta = 168.8$ (2C, 2 x C_q-2''), 164.9 (2C, 2 x C_q-4), 163.6 (2C, 2 x C_q-4''), 157.1 (2C, 2 x C_q-2), 153.6 (2C, 2 x C_q-5'), 152.2 (2C, 2 x C_q-1'), 150.9 (2C, 2 x C-6), 149.3 (2C, 2 x C-6''), 142.6 (2C, 2 x C_q-2'), 128.3 (2C, 2 x C-6'), 125.9 (2C, 2 x C-5), 125.3 (2C, 2 x C-3'), 124.1 (2C, 2 x C-3), 121.1 (2C, 2 x C-5''), 120.2 (2C, 2 x C-4'), 117.1 (2C, 2 x C-3''), 36.6 (2C, 2 x 4-C_q(CH₃)₃), 35.9 (2C, 2 x 4''-C_q(CH₃)₃), 35.0 (2C, 2 x 5'-C_q(CH₃)₃), 31.4 (6C, 2 x 5'-C_q(CH₃)₃), 30.6 (12C, 2 x 4-C_q(CH₃)₃, 2 x 4''-C_q(CH₃)₃) ppm.

ESI-MS: $m/z = 993.5$ (100%, [M]⁺).

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.⁴³⁷

***N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-2-(cyanomethyl)-*L*-tryptophanmethylester ((+)-211a)****Allgemeine Arbeitsvorschrift zur 2-Indolyl-Cyanomethylierung:**

Unter Argonatmosphäre wurde die Boc-blockierte Verbindung ((+)-238a, 1.00 Äquiv.), [Ir(dtbbpy)₂(dtbbpy)]PF₆/Cl (259-PF₆/Cl, 0.02 Äquiv.) und NaHCO₃ (2.00 Äquiv.) im entsprechenden Reaktionsgefäß vorgelegt. Nach Herstellen einer Argonatmosphäre wurde der Gefäßinhalt im entsprechenden Lösungsmittel suspendiert und Bromacetonitril (244, 2.00 Äquiv.) hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur für die angegebene Zeit mit einer blauen Strahlungsquelle belichtet. Nach beendeter Reaktion wurde mit einer NaHCO₃-Lösung (ges. aq.) gequenchet und die Reaktionsmischung mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel wurde die Zielverbindung (+)-211a als farbloser Feststoff erhalten.

Herstellung im Halbmikromaßstab:

Die nachfolgende Vorschrift bezieht sich auf Tabelle 7, Eintrag 5. Die Synthese wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift unter Verwendung der Boc-blockierten Verbindung ((+)-238a, 111 mg, 0.35 mmol, 1.00 Äquiv.), [Ir(dtbbpy)₂(dtbbpy)]PF₆ (259-PF₆, 7.97 mg, 7.00 μmol, 0.02 Äquiv.), NaHCO₃ (58.8 mg, 0.70 mmol, 2.00 Äquiv.) sowie Bromacetonitril (244, 48.8 μL, 0.70 mmol, 2.00 Äquiv.) und DMSO (175 μL) in einem 1.5 mL-Vial unter Bestrahlung mit einem blauen LED-Breitband-Spotlicht ($P = 34 \text{ W}$, $\lambda_{\text{em}} \approx 380\text{--}500 \text{ nm}$) durchgeführt. Nach 24 h Reaktionszeit wurde mit einer NaHCO₃-Lösung (ges. aq., 1 mL) gequenchet und die Reaktionsmischung mit EtOAc (3 x 1 mL) extrahiert. Nach Aufarbeitung und flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (°Hex/EtOAc 3:1 + 1% NEt₃) wurde die Zielverbindung (+)-211a als farbloser Feststoff (104 mg, 0.29 mmol, 83%) erhalten.

Herstellung im Gramm-Maßstab:

Die nachfolgende Vorschrift bezieht sich auf Tabelle 8, Eintrag 9. Die Synthese wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift unter Verwendung der Boc-blockierten Verbindung ((+)-238a, 3.18 g, 10.0 mmol, 1.00 Äquiv.), [Ir(dtbbpy)₂(dtbbpy)]PF₆ (259-Cl, 206 mg,

0.20 mmol, 0.02 Äquiv.), NaHCO₃ (1.68 g, 20.0 mmol, 2.00 Äquiv.) sowie Bromacetonitril (**244**, 1.39 mL, 20.0 mmol, 2.00 Äquiv.) und DCE/MeOH (1:1, 20 mL) in einem Mikrowellen-Reaktionsgefäß unter Bestrahlung mit vier blauen LED-Spotlichtern ($P = 50$ W, $\lambda_{\text{em}} \approx 430\text{--}490$ nm, 25% Int.) durchgeführt. Nach 50 h Reaktionszeit wurde mit einer NaHCO₃-Lösung (ges. aq., 75 mL) gequenchet und die Reaktionsmischung mit EtOAc (2 x 50 mL) extrahiert. Nach Aufarbeitung und flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (^cHex/EtOAc 3:1) wurde die Zielverbindung (+)-**211a** aus einer Serie von vier identischen Experimenten als farbloser Feststoff (7.44 g, 20.8 mmol, $\varnothing = 52\%$) erhalten.

Herstellung im Multigramm-Maßstab:

Die nachfolgende Vorschrift bezieht sich auf Tabelle 8, Eintrag 11. Die Synthese wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift unter Verwendung der Boc-blockierten Verbindung ((+)-**238a**, 51.8 g, 163 mmol, 1.00 Äquiv.), [Ir(dtbbpy)₂(dtbbpy)]Cl (**259-Cl**, 3.35 g, 3.26 mmol, 0.02 Äquiv.), NaHCO₃ (27.4 g, 326 mmol, 2.00 Äquiv.) sowie Bromacetonitril (**244**, 22.7 mL, 326 mmol, 2.00 Äquiv.), und DCE/MeOH (1:1, 326 mL) in einem Glasrohr unter Bestrahlung mit vier blauen LED-Spotlichtern (4 x 50 W, 25% Intensität) durchgeführt. Nach 72 h Reaktionszeit wurde mit einer NaHCO₃-Lösung (ges. aq., 500 mL) gequenchet und die Reaktionsmischung mit EtOAc (2 x 250 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer NaCl-Lösung (ges. aq., 200 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (^cHex/EtOAc 3:1) wurde die Zielverbindung (+)-**211a** als farbloser Feststoff (32.6 g, 91.2 mmol, 56%) erhalten.

In diesem Maßstab konnte aus einer Nachfraktion das zweifach cyanomethylierte Nebenprodukt **367** als farbloses Öl (239 mg, 0.60 mmol, < 1%) erhalten werden. Im Zuge der chromatographischen Reinigung konnte außerdem ein Teil der eingesetzten Ausgangsverbindung (+)-**238a** zurückgewonnen werden (11.8 g, 37.1 mmol, 23%). Unter Berücksichtigung der reisolierten Verbindung (+)-**238a** ergibt sich für die Zielverbindung (+)-**211a** eine Ausbeute von 72%.

Smb: 64.2–65.7 °C (CHCl₃).

DC: R_f = 0.44 (^cHex/EtOAc 2:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3356, 2978, 2933, 2255, 1694, 1503, 1458, 1367, 1247, 1164, 734$ cm⁻¹.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.26$ (s, 1H, 1-NH), 7.49 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, H-4), 7.34 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, H-7), 7.21 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz, H-6), 7.13 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz, H-5), 5.15 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz, NHCO), 4.66–4.56 (m, 1H, H- α), 3.91 (s, 2H, CH₂CN), 3.65 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.32–3.19 (m, 2H, H₂- β), 1.44 (s, 9H, C_q(CH₃)₃) ppm.

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 172.4$ (CO_2CH_3), 155.2 (NHCO), 135.8 (C_q -7a), 128.3 (C_q -3a), 123.8 (C_q -2), 123.2 (C-6), 120.5 (C-5), 119.0 (C-4), 116.5 (CH_2CN), 111.2 (C-7), 109.1 (C_q -3), 80.4 ($\text{C}_q(\text{CH}_3)_3$), 54.3 (C- α), 52.7 (CO_2CH_3), 28.4 (3C, $\text{C}_q(\text{CH}_3)_3$), 27.3 (C- β), 15.8 (CH_2CN) ppm.

ESI-MS: $m/z = 258.1$ (100%, $[\text{M} - \text{Boc} + 2\text{H}]^+$), 380.1 (90%, $[\text{M} + \text{Na}]^+$).

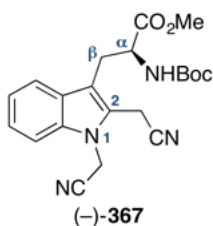
ESI-HRMS: ber. für $[\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4 + \text{Na}]^+$: $m/z = 380.1581$, gefunden: $m/z = 380.1584$.

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +40.3$ ($c = 0.2$ in MeOH).

Enantiomerenüberschuss (ee): $er = 99.63/0.37 \Rightarrow ee > 99\%$ (siehe Kapitel 7.2, Abbildungen 24 und 25).

Die Struktur der Indolkomponente (+)-**211a** wurde durch eine Kristallstrukturanalyse bestätigt (siehe Kapitel 7.3).

Isoliertes Nebenprodukt im Multigramm-Maßstab: *N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-1,2-bis(cyanomethyl)-L-tryptophanmethylester



DC: $R_f = 0.12$ ($^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 3:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3377, 2978, 2935, 2251, 1739, 1704, 1504, 1465, 1367, 1165, 733 \text{ cm}^{-1}$.

^1H -NMR, COSY (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.57$ (d, 1H, $J = 7.9 \text{ Hz}$, H-4), 7.39–7.32 (m, 2H, H-6, H-7), 7.23 (ddd, 1H, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 5.6 Hz, 1.4 Hz, H-5), 5.18 (d, 1H, $J = 7.5 \text{ Hz}$, NHCO), 5.12 (s, 2H, 1- CH_2CN), 4.65–4.56 (m, 1H, H- α), 4.05–2.03 (m, 2H, 2- CH_2CN), 3.65 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.32 (dd, 1H, $J = 14.2 \text{ Hz}$, 4.5 Hz, $H_{\text{a}}-\beta$), 3.26 (dd, 1H, $J = 14.2 \text{ Hz}$, 6.4 Hz, $H_{\text{b}}-\beta$), 1.46 (s, 9H, $\text{C}_q(\text{CH}_3)_3$) ppm.

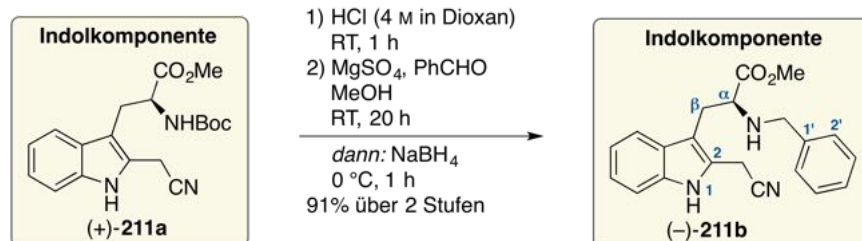
^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 172.1$ (CO_2CH_3), 155.3 (NHCO), 136.6 (C_q -7a), 128.0 (C_q -3a), 124.7 (C_q -2), 124.4 (C-6), 121.7 (C-5), 120.0 (C-4), 115.7 (2- CH_2CN), 114.0 (1- CH_2CN), 112.4 (C_q -3), 109.0 (C-7), 80.5 ($\text{C}_q(\text{CH}_3)_3$), 54.2 (C- α), 52.9 (CO_2CH_3), 31.9 (1- CH_2CN), 28.4 (3C, $\text{C}_q(\text{CH}_3)_3$), 27.6 (C- β), 14.1 (2- CH_2CN) ppm.

ESI-MS: $m/z = 297.1$ (100%, $[\text{M} - \text{Boc} + 2\text{H}]^+$), 419.2 (68%, $[\text{M} + \text{Na}]^+$).

ESI-HRMS: ber. für $[C_{21}H_{24}N_4O_4 + Na]^+$: $m/z = 419.1690$, gefunden: $m/z = 419.1687$.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -6.0$ ($c = 0.9$ in MeOH).

***N*-Benzyl-2-(cyanomethyl)-*L*-tryptophanmethylester ((-)-211b)**



Teil 1: Zur Boc-blockierten Indolkomponente ((+)-**211a**, 1.64 g, 4.59 mmol, 1.00 Äquiv) wurde mit HCl in Dioxan (4.0 M, 35 mL) versetzt und für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Das ausgefallene Hydrochlorid wurde abgesaugt, mit Dioxan (5 x 10 mL) gewaschen und mit einer NaHCO₃-Lösung (50% aq., 100 mL) aufgenommen. Die Reaktionsmischung wurde für 10 min bei Raumtemperatur gerührt und mit EtOAc (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer NaCl-Lösung (ges. aq., 40 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Teil 2: Unter Argonatmosphäre wurde das erhaltene Amin aus Teil 1 ($n_{\text{ang.}} = 4.59$ mmol, 1.00 Äquiv.) in trockenem MeOH (15 mL) gelöst und MgSO₄ (1.10 g, 9.18 mmol, 2.00 Äquiv.) sowie frisch destillierter Benzaldehyd (510 μ L, 5.05 mmol, 1.10 Äquiv.) hinzugefügt. Die Suspension wurde für 20 h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend auf 0 °C abgekühlt und portionsweise NaBH₄ (261 mg, 6.90 mmol, 1.50 Äquiv.) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 1 h bei 0 °C gerührt, vorsichtig mit einer NaHCO₃-Lösung (50% aq., 100 mL) gequenchet und mit EtOAc (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer NaCl-Lösung (ges. aq., 40 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (^cHex/EtOAc 2:1) wurde die Zielverbindung ((-)-**211b**) als gelbes Öl (1.46 g, 4.20 mmol, 92% über zwei Stufen) erhalten.

DC: $R_f = 0.16$ (^cHex/EtOAc 2:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3355, 3060, 2950, 2848, 2252, 1730, 1503, 1458, 1201, 1175, 745$ cm⁻¹.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.29$ (s, 1H, 1-NH), 7.47 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz, H-4), 7.33 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz, H-7), 7.30–7.23 (m, 5H, H-2'–H-6'), 7.20 (ddd, 1H, $J = 7.9$ Hz, 7.2 Hz, 1.2 Hz, H-6), 7.10 (ddd, 1H, $J = 7.9$ Hz, 7.1 Hz, 1.1 Hz, H-5), 4.02–3.90 (m, 2 H, CH₂CN), 3.81 (d, 1H, $J = 13.1$ Hz, PhCH_a), 3.65 (d, 1H, $J = 13.1$ Hz, PhCH_b),

3.63 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.59 (t, 1H, *J* = 6.4 Hz, α-CH), 3.15–3.04 (m, 2H, β-CH₂), 2.25 (s, 1H, α-CHNH) ppm.

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃): δ = 175.3 (CO₂CH₃), 139.4 (C_q-1'), 135.8 (C_q-7a), 128.6 (2C, C-3', C-5'), 128.3 (2C, C-2', C-6'), 128.1 (C_q-3a), 127.3 (C-4'), 123.7 (C_q-2), 123.0 (C-6), 120.3 (C-5), 118.8 (C-4), 116.8 (CH₂CN), 111.2 (C-7), 109.9 (C_q-3), 61.1 (α-CH), 52.5 (PhCH₂), 52.2 (CO₂CH₃), 28.6 (β-CH₂), 16.0 (CH₂CN) ppm.

ESI-MS: *m/z* = 348.1 (100%, [M + H]⁺).

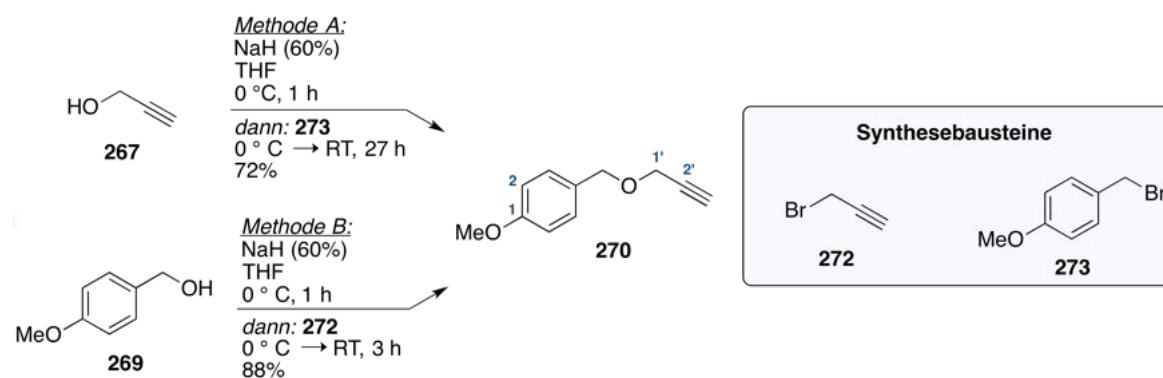
ESI-HRMS: ber. für [C₂₁H₂₁N₃O₂ + Na]⁺: *m/z* = 370.1526, gefunden: *m/z* = 370.1527.

Drehwert: [α]_D²¹ = -2.9 (*c* = 1.0 in MeOH).

Enantiomerenüberschuss (ee): er = 99.97/0.03 ⇒ ee > 99% (siehe Kapitel 7.2, Abbildungen 26 und 27).

5.2.2 Versuchsvorschriften zu Kapitel 3.1.2

1-Methoxy-4-[(prop-2-in-1-yloxy)methyl]benzol (270)



Methode A:

In Anlehnung an eine Synthesevorschrift von Sridhar et al.⁵⁵⁶

Unter Argonstmosphäre wurde zu einer kalten Suspension von Natriumhydrid (60%, 5.32 g, 133 mmol, 1.60 Äquiv.) in THF (50 mL) langsam Propargylalkohol (267, 5.78 mL, 100 mmol, 1.20 Äquiv.) gegeben und die Reaktionsmischung für 1 h bei 0 °C gerührt. Bei 0 °C wurde langsam eine Lösung von *p*-Methoxybenzylbromid (273, 16.7 g, 83.0 mmol, 1.00 Äquiv.) in THF (10 mL) getropft und der Kolbeninhalt für 27 h gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit einer kalten NH₄Cl-Lösung (0 °C, ges. aq., 10 mL) gequench und mit Et₂O (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer

Reinigung an Kieselgel ($^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 50:1) wurde die Zielverbindung **270** als farbloses Öl (10.52 g, 59.7 mmol, 72%) erhalten.

Method B:

In Anlehnung an eine Synthesevorschrift von Schiebl et al.⁵⁵⁷

Unter Argonstmosphäre wurde zu einer kalten Suspension von Natriumhydrid (60%, 2.90 g, 72.5 mmol, 5.00 Äquiv.) in Tetrahydrofuran (20 mL) bei 0 °C langsam *p*-Methoxybenzylalkohol (**269**, 2.00 g, 14.5 mmol, 1.00 Äquiv.) gegeben und die Reaktionsmischung für 1 h bei 0 °C gerührt. Es wurde Propargylbromid (**272**, 80 wt.% in PhMe, 3.23 mL, 29.0 mmol, 2.00 Äquiv.) zugegeben und die Reaktionslösung für 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde vorsichtig mit kaltem H₂O (0 °C, 10 mL) gequenchet und die Reaktionsmischung mit EtOAc (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer NaCl-Lösung (ges. aq., 20 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel ($^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 40:1) wurde die Zielverbindung **270** als farbloses Öl (2.24 g, 12.7 mmol, 88%) erhalten.

DC: $R_f = 0.22$ ($^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 40:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3288, 2938, 2838, 2115, 1612, 1512, 1246, 1174, 1075, 1033, 818 \text{ cm}^{-1}$.

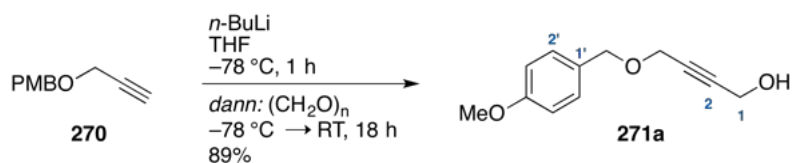
¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): 7.32–7.26 (m, 2H, *H*-3, *H*-5), 6.92–6.85 (m, 2H, *H*-2, *H*-6), 4.55 (s, 2H, PhCH₂), 4.14 (d, 2H, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 1'-CH₂), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 2.46 (t, 1H, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 3'-CH) ppm.

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 159.5$ (C_q-1), 129.9 (2C, C-3, C-5), 129.4 (C_q-4), 113.9 (2C, C-2, C-6), 79.9 (C_q-2'), 74.6 (3'-CH), 71.2 (PhCH₂), 56.8 (1'-CH₂), 55.4 (OCH₃) ppm.

ESI-MS: $m/z = 121.2$ (46%, [M – OCH₂C \equiv CH]⁺).

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^{556,557}

4-[(4-Methoxybenzyl)oxy]but-2-in-1-ol (**271a**)



Unter Argonatmosphäre wurde zu einer Lösung von 1-Methoxy-4-[(prop-2-in-1-yloxy)methyl]benzol (**270**, 2.22 g, 12.6 mmol, 1.00 Äquiv.) in Tetrahydrofuran (20 mL) bei –78 °C

tropfenweise *n*-BuLi (2.5 M in *n*-Hexan, 6.04 mL, 15.1 mmol, 1.20 Äquiv.) gegeben und der Kolbeninhalt für 1 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Anschließend wurde Paraformaldehyd (1.14 g, 38.0 mmol, 3.02 Äquiv.) zugegeben und die Reaktionslösung für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde mit H_2O (20 mL) gequenchet und die Reaktionsmischung mit Et_2O (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer NaCl-Lösung (ges. aq., 20 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel ($^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 3:1) wurde die Zielverbindung **271a** als gelbes Öl (2.32 g, 11.2 mmol, 89%) erhalten.

DC: $R_f = 0.16$ ($^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 3:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3404, 2936, 2860, 1612, 1513, 1351, 1303, 1248, 1176, 1122, 1030\text{ cm}^{-1}$.

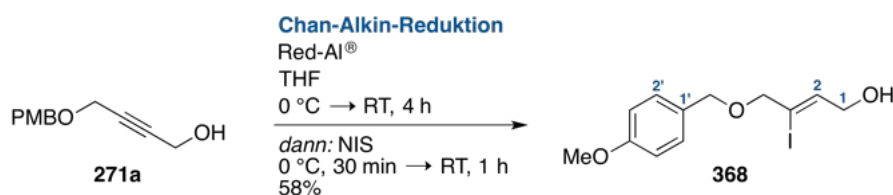
$^1\text{H-NMR}$, COSY (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.31\text{--}7.24$ (m, 2H, $H\text{-}2'$, $H\text{-}6'$), $6.92\text{--}6.85$ (m, 2H, $H\text{-}3'$, $H\text{-}5'$), 4.52 (s, 2H, PhCH_2), 4.32 (s, 2H, $H_2\text{-}1$), 4.17 (t, 2H, $J = 1.8\text{ Hz}$, $H_2\text{-}4$), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 1.88 (s, 1H, OH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 159.5$ ($\text{C}_q\text{-}4'$), 129.9 (2C, $\text{C-}2'$, $\text{C-}6'$), 129.4 ($\text{C}_q\text{-}1'$), 114.0 (2C, $\text{C-}3'$, $\text{C-}5'$), 84.8 ($\text{C}_q\text{-}3$), 81.9 ($\text{C}_q\text{-}2$), 71.5 (PhCH_2), 57.1 ($\text{C-}4$), 55.4 (OCH_3), 51.2 ($\text{C-}1$) ppm.

ESI-MS: $m/z = 229.2$ (19%, $[\text{M} + \text{Na}]^+$).

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.⁵⁵⁸

(2Z)-3-Iod-4-[(4-methoxybenzyl)oxy]but-2-en-1-ol (**368**)



In Anlehnung an eine Synthesevorschrift von Yun et al.⁵⁵⁹

Unter Argonatmosphäre wurde zu einer Lösung von 4-[(4-Methoxybenzyl)oxy]but-2-in-1-ol (**271a**, 1.73 g, 8.39 mmol, 1.00 Äquiv.) in Tetrahydrofuran (30 mL) bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ tropfenweise Red-Al[®] (60 wt.% in PhMe, 4.62 mL, 14.2 mmol, 1.70 Äquiv.) gegeben und der Kolbeninhalt für 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und eine Lösung von *N*-Iodsuccinimid (3.40g, 15.1 mmol, 1.80 Äquiv.) in THF (30 mL) zugegeben. Es wurde für 30 min bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 1 h wurde der Kolbeninhalt in eine $\text{Na}_2\text{SO}_3/\text{K-Na-Tartrat}$ -Lösung

(1:1, ges. aq., 200 mL) gegossen und mit Diethylether (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer NaCl-Lösung (ges. aq., 50 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel ($^{\circ}$ Hex/EtOAc 3:1) wurde die Zielverbindung **368** als gelbes Öl (1.63 g, 4.88 mmol, 58%) erhalten.

DC: $R_f = 0.25$ ($^{\circ}$ Hex/EtOAc 3:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3393, 2933, 2836, 1612, 1513, 1462, 1302, 1248, 1175, 1092, 1032 \text{ cm}^{-1}$.

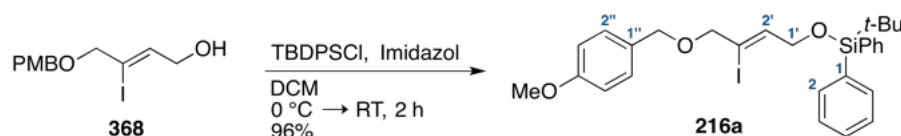
$^1\text{H-NMR}$, COSY (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.32\text{--}7.26$ (m, 2H, $H\text{-}2'$, $H\text{-}6'$), 6.92–6.86 (m, 2H, $H\text{-}3'$, $H\text{-}5'$), 6.26 (tt, 1H, $J = 5.7 \text{ Hz}$, $J = 1.3 \text{ Hz}$, $H\text{-}2$), 4.46 (s, 2H, PhCH_2), 4.28 (dt, 2H, $J = 5.7 \text{ Hz}$, $J = 1.3 \text{ Hz}$, $H_2\text{-}1$), 4.17–4.14 (m, 2H, $H_2\text{-}4$), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 1.68 (s, 1H, OH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 159.5$ ($C_{\text{q}}\text{-}4'$), 136.0 ($C\text{-}2$), 129.7 (3C, $C\text{-}2'$, $C\text{-}6'$, $C_{\text{q}}\text{-}1'$), 114.0 (2C, $C\text{-}3'$, $C\text{-}5'$), 104.9 ($C_{\text{q}}\text{-}3$), 77.3 ($C\text{-}4$), 71.6 (PhCH_2), 66.8 ($C\text{-}1$), 55.4 (OCH_3) ppm.

ESI-MS: $m/z = 357.1$ (100%, $[\text{M} + \text{Na}]^+$).

ESI-HRMS: ber. für $[\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{IO}_3 + \text{Na}]^+$: $m/z = 356.9958$, gefunden: $m/z = 356.9961$.

tert-Butyl-((2Z)-3-iod-4-[(4-methoxybenzyl)oxy]but-2-en-1-yl)oxydiphenylsilan (216a)



Zu einer kalten Lösung von (2Z)-3-Iod-4-[(4-methoxybenzyl)oxy]but-2-en-1-ol (**368**, 1.61 g, 4.82 mmol, 1.00 Äquiv.) und Imidazol (656 mg, 9.64 mmol, 2.00 Äquiv.) in DCM (0 °C, 20 mL) wurde langsam TBDPSCI (1.38 mL, 5.31 mmol, 1.10 Äquiv.) zugetropft und der Kolbeninhalt für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde mit einer NH_4Cl -Lösung (ges. aq., 30 mL) gequench, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit DCM (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H_2O (30 mL) und einer NaCl-Lösung (ges. aq., 30 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel ($^{\circ}$ Hex/EtOAc 3:1) wurde die Zielverbindung **216a** als farbloses Öl (2.65 g, 4.63 mmol, 96%) erhalten.

DC: $R_f = 0.53$ ($^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 10:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3070, 2931, 2856, 1613, 1513, 1428, 1248, 1110, 1038, 823, 740, 702 \text{ cm}^{-1}$.

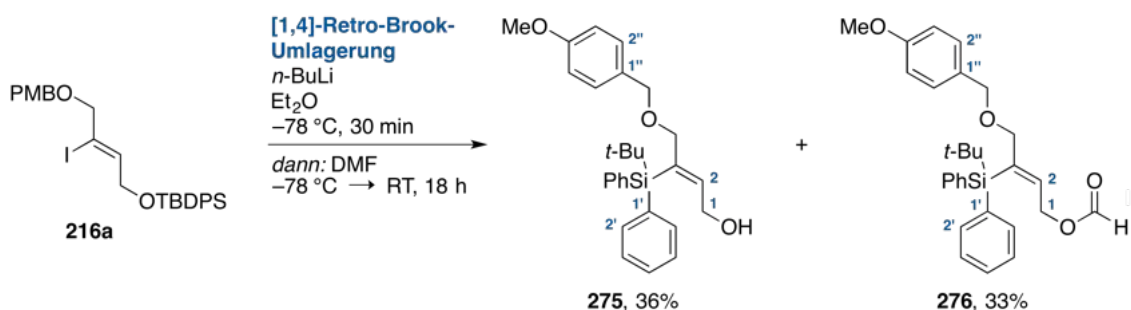
$^1\text{H-NMR}$, COSY (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.71\text{--}7.65$ (m, 4H, 2 x $H\text{-}2$, 2 x $H\text{-}6$), 7.47–7.35 (m, 6H, 2 x $H\text{-}3\text{--}H\text{-}5$), 7.31–7.25 (m, 2H, $H\text{-}2''$, $H\text{-}6''$), 6.92–6.86 (m, 2H, $H\text{-}3''$, $H\text{-}5''$), 6.27 (tt, 1H, $J = 5.1 \text{ Hz}$, $J = 1.3 \text{ Hz}$, $H\text{-}2'$), 4.40 (s, 2H, PhCH_2), 4.34 (dt, 2H, $J = 5.1 \text{ Hz}$, $J = 1.3 \text{ Hz}$, $H_{2\text{-}1'}$), 4.12–4.09 (m, 2H, $H_{2\text{-}4'}$), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 1.07 (s, 9H, $\text{C}_q(\text{CH}_3)_3$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 159.5$ ($\text{C}_q\text{-}4''$), 137.4 ($2'\text{-CH}$), 135.7 (4C, 2 x $\text{C}\text{-}2$, 2 x $\text{C}\text{-}6$), 133.5 (2C, 2 x $\text{C}_q\text{-}1$), 129.9 (2C, 2 x $\text{C}\text{-}4$), 129.8 (3C, $\text{C}_q\text{-}1''$, $\text{C}\text{-}2''$, $\text{C}\text{-}6''$), 127.9 (4C, 2 x $\text{C}\text{-}3$, 2 x $\text{C}\text{-}5$), 114.0 (2C, $\text{C}\text{-}3''$, $\text{C}\text{-}5''$), 102.5 ($\text{C}_q\text{-}3'$), 77.3 ($\text{C}\text{-}4'$), 71.3 (PhCH_2), 68.5 ($\text{C}\text{-}1'$), 55.4 (OCH_3), 26.9 (3C, $\text{C}_q(\text{CH}_3)_3$), 19.3 ($\text{C}_q(\text{CH}_3)_3$) ppm.

ESI-MS: $m/z = 595.3$ (53%, $[\text{M} + \text{Na}]^+$).

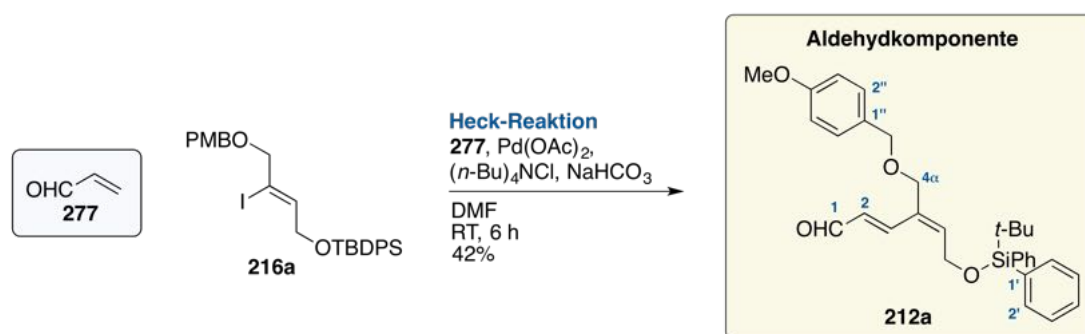
HR-ESI-MS: ber. für $[\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{IO}_3\text{Si} + \text{Na}]^+$: $m/z = 595.1129$, gefunden: $m/z = 595.1129$.

(2Z)-3-[*tert*-Butyl(diphenyl)silyl]-4-[(4-methoxybenzyl)oxy]but-2-en-1-ol (275) und (2Z)-3-[*tert*-Butyl(diphenyl)silyl]-4-[(4-methoxybenzyl)oxy]but-2-en-1-ylformiat (276)



Zu einer Lösung des geschützten Vinyljodids (**216a**, 2.50g, 4.37 mmol, 1.00 Äquiv.) in trockenem Et_2O (30 mL) wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ langsam $n\text{-BuLi}$ (2.0 M in $n\text{-Hexan}$, 2.84 mL, 5.68 mmol, 1.30 Äquiv.) gegeben und der Kolbeninhalt für 30 Minuten bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Anschließend wurde portionsweise Paraformaldehyd (0.66 g, 21.83 mmol, 5.00 Äquiv.) zugegeben und die Reaktionslösung für 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde mit einer NH_4Cl -Lösung (ges. aq., 20 mL) gequenchet, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Et_2O (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H_2O (30 mL) gewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel ($^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 6:1) wurden die Verbindungen **275** (701 mg, 1.57 mmol, 36%) und **276** (683 mg, 1.44 mmol, 33%) als farblose Öle erhalten.

Analytische Daten des Alkohols 275:**DC:** $R_f = 0.09$ ($^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 6:1).**IR (ATR):** $\tilde{\nu} = 3423, 3071, 2933, 2857, 1612, 1513, 1427, 1248, 1102, 1035, 819 \text{ cm}^{-1}$. **$^1\text{H-NMR}$, COSY (600 MHz, CDCl_3):** $\delta = 7.67\text{--}7.62$ (m, 4H, 2 x $H\text{-}2'$, 2 x $H\text{-}6'$), 7.42–7.37 (m, 2H, 2 x $H\text{-}4'$), 7.37–7.33 (m, 4H, 2 x $H\text{-}3'$, 2 x $H\text{-}5'$), 7.25–7.22 (m, 2H, $H\text{-}2''$, $H\text{-}6''$), 6.88–6.85 (m, 2H, $H\text{-}3''$, $H\text{-}5''$), 6.73 (tt, 1H, $J = 6.9 \text{ Hz}$, $J = 1.4 \text{ Hz}$, $H\text{-}2$), 4.44 (s, 2H, PhCH_2), 4.23 (s, 2H, $H_2\text{-}4$), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 3.74 (d, 2H, $J = 6.9 \text{ Hz}$, $H_2\text{-}1$), 1.11 (s, 9H, $\text{C}_q(\text{CH}_3)_3$) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl_3):** $\delta = 159.2$ ($\text{C}_q\text{-}4''$), 145.9 ($\text{C}\text{-}2$), 136.0 (4C, 2 x $\text{C}\text{-}2'$, 2 x $\text{C}\text{-}6'$), 135.4 (2C, 2 x $\text{C}_q\text{-}1'$), 135.3 ($\text{C}_q\text{-}3$), 130.5 ($\text{C}_q\text{-}1''$), 129.4 (2C, 2 x $\text{C}\text{-}4'$), 129.3 (2C, $\text{C}\text{-}2''$, $\text{C}\text{-}6''$), 128.0 (4C, 2 x $\text{C}\text{-}3'$, 2 x $\text{C}\text{-}5'$), 113.8 (2C, $\text{C}\text{-}3''$, $\text{C}\text{-}5''$), 75.6 ($\text{C}\text{-}4$), 72.2 (PhCH_2), 62.9 ($\text{C}\text{-}1$), 55.4 (OCH_3), 28.7 (3C, $\text{C}_q(\text{CH}_3)_3$), 19.1 ($\text{C}_q(\text{CH}_3)_3$) ppm.**ESI-MS:** $m/z = 469.3$ (100%, $[\text{M} + \text{Na}]^+$).**HR-ESI-MS:** ber. für $[\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{Si} + \text{Na}]^+$: $m/z = 469.2169$, gefunden: $m/z = 469.2175$.Analytische Daten des Formiats 276:**DC:** $R_f = 0.38$ ($^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 6:1).**IR (ATR):** $\tilde{\nu} = 3072, 2933, 2858, 1726, 1613, 1513, 11428, 1249, 1171, 1102, 820 \text{ cm}^{-1}$. **$^1\text{H-NMR}$, COSY (600 MHz, CDCl_3):** $\delta = 7.85$ (s, 1H, CHO), 7.63–7.60 (m, 4H, 2 x $H\text{-}2'$, 2 x $H\text{-}6'$), 7.42–7.38 (m, 2H, 2 x $H\text{-}4'$), 7.37–7.33 (m, 4H, 2 x $H\text{-}3'$, 2 x $H\text{-}5'$), 7.25–7.21 (m, 2H, $H\text{-}2''$, $H\text{-}6''$), 6.89–6.85 (m, 2H, $H\text{-}3''$, $H\text{-}5''$), 6.67 (tt, 1H, $J = 6.9 \text{ Hz}$, $J = 1.3 \text{ Hz}$, $H\text{-}2$), 4.43 (s, 2H, PhCH_2), 4.29 (d, 2H, $J = 6.9 \text{ Hz}$, $H_2\text{-}1$), 4.21 (s, 2H, $H_2\text{-}4$), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 1.14 (s, 9H, $\text{C}_q(\text{CH}_3)_3$) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl_3):** $\delta = 160.5$ (CHO), 159.1 ($\text{C}_q\text{-}4''$), 139.1 ($\text{C}\text{-}2$), 137.9 ($\text{C}_q\text{-}3$), 136.0 (4C, 2 x $\text{C}\text{-}2'$, 2 x $\text{C}\text{-}6'$), 134.3 (2C, 2 x $\text{C}_q\text{-}1'$), 130.3 ($\text{C}_q\text{-}1''$), 129.4 (2C, 2 x $\text{C}\text{-}4'$), 129.3 (2C, $\text{C}\text{-}2''$, $\text{C}\text{-}6''$), 127.9 (4C, 2 x $\text{C}\text{-}3'$, 2 x $\text{C}\text{-}5'$), 113.7 (2C, $\text{C}\text{-}3''$, $\text{C}\text{-}5''$), 75.0 ($\text{C}\text{-}4$), 72.1 (PhCH_2), 63.7 ($\text{C}\text{-}1$), 55.3 (OCH_3), 28.6 (3C, $\text{C}_q(\text{CH}_3)_3$), 19.0 ($\text{C}_q(\text{CH}_3)_3$) ppm.**ESI-MS:** $m/z = 497.3$ (100%, $[\text{M} + \text{Na}]^+$).**HR-ESI-MS:** ber. für $[\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{Si} + \text{Na}]^+$: $m/z = 497.2119$, gefunden: $m/z = 497.2117$.

(2E,4E)-6-[[*tert*-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]-4-[[4-methoxybenzyl]oxy]methyl]hexa-2,4-dienal (212a**)**

In Anlehnung an eine Synthesevorschrift von Jeffery.⁵⁶⁰

Zu einer Lösung des Vinyljodids (**216a**, 2.25 g, 3.93 mmol, 1.00 Äquiv.), Pd(OAc)₂ (44.1 mg, 197 μmol, 0.05 Äquiv.), NaHCO₃ (826 mg, 9.83 mmol, 2.50 Äquiv.) und (*n*-Bu)₄NCl (1.09 g, 3.93 mmol, 1.00 Äquiv.) in trockenem DMF (30 mL) wurde Acrolein (525 μL, 7.86 mmol, 2.00 Äquiv.) gegeben und der Kolbeninhalt für 6 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit H₂O (50 mL) gequenchet und mit Et₂O (2 x 40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer NaCl-Lösung (ges. aq., 50 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (^cHex/EtOAc 10:1) wurde die Zielverbindung **212a** als gelbes Öl (826 mg, 1.65 mmol, 42%) erhalten.

DC: $R_f = 0.32$ (^cHex/EtOAc 5:1).

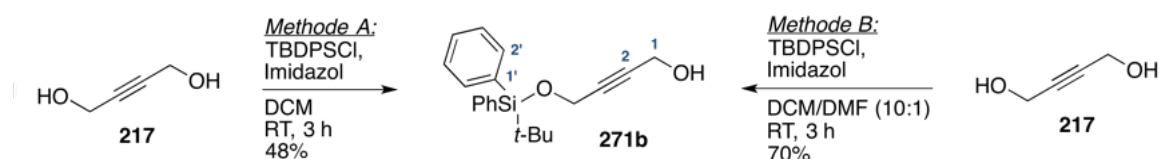
IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3071, 2932, 2857, 1683, 1514, 1428, 1249, 1174, 1110, 823, 704, 505 \text{ cm}^{-1}$.

¹H-NMR, COSY (600 MHz, CDCl₃): $\delta = 9.40$ (d, 1H, $J = 7.8$ Hz, CHO), 7.70–7.65 (m, 4H, 2 x $H-2'$, 2 x $H-6'$), 7.46–7.42 (m, 2H, 2 x $H-4'$), 7.42–7.37 (m, 4H, 2 x $H-3'$, 2 x $H-5'$), 7.26–7.23 (m, 2H, $H-2''$, $H-6''$), 7.19 (d, 1H, $J = 15.9$ Hz, $H-3$), 6.91–6.87 (m, 2H, $H-3''$, $H-5''$), 6.23 (dd, 1H, $J = 15.9$ Hz, 7.8 Hz, $H-2$), 6.22–6.20 (m, 1H, $H-5$), 4.50 (d, 2H, $J = 6.1$ Hz, H_2-6), 4.43 (s, 2H, PhCH₂), 4.11 (s, 2H, $H_2-4\alpha$), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 1.07 (s, 9H, C_q(CH₃)₃) ppm.

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl₃): $\delta = 194.5$ (CHO), 159.5 (C_q-4''), 146.2 (C-3), 140.3 (C-5), 135.7 (4C, 2 x C-2', 2 x C-6'), 133.1 (2C, 2 x C_q-1'), 132.5 (C_q-4), 130.1 (2C, 2 x C_q-4'), 130.0 (C-2), 129.8 (C_q-1''), 129.7 (2C, C-2'', C-6''), 128.0 (4C, 2 x C-3', 2 x C-5'), 114.0 (2C, C-3'', C-5''), 72.1 (PhCH₂), 70.7 (C-4 α), 60.5 (C-6), 55.4 (OCH₃), 26.9 (3C, C_q(CH₃)₃), 19.3 (C_q(CH₃)₃) ppm.

ESI-MS: $m/z = 523.3$ (100%, [M + Na]⁺).

HR-ESI-MS: ber. für [C₃₁H₃₆O₄Si + Na]⁺: $m/z = 523.2275$, gefunden: $m/z = 523.2269$.

4-[[*tert*-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]but-2-in-1-ol (**271b**)Methode A:

In Anlehnung an eine Synthesevorschrift von Trost und Livingston.⁵⁶¹

Zu einer Lösung von 2-Butin-1,4-diol (**217**, 2.58 g, 30.0 mmol, 2.00 Äquiv.) und Imidazol (3.27 g, 48.0 mmol, 3.20 Äquiv.) in DCM (60 mL) wurde langsam TBDPSCI (3.85 mL, 15.0 mmol, 1.00 Äquiv.) gegeben und der Kolbeninhalt für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit Wasser (50 mL) gequenchet und die Reaktionsmischung mit DCM (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (^cHex/EtOAc 10:1 → 2:1) wurde die Zielverbindung **271b** als farbloses Öl (2.35 g, 7.24 mmol, 48%) erhalten. Aus einer Nachfraktion konnte das zweifach blockierte Nebenprodukt **369** als farbloses Öl (1.77 g, 3.14 mmol, 42%) erhalten werden.

Methode B:

In Anlehnung an eine Synthesevorschrift von Shibuya et al.⁵⁶²

Unter Argonatmosphäre wurde 2-Butin-1,4-diol (**217**, 7.32 g, 85.0 mmol, 2.00 Äquiv.) und Imidazol (3.47 g, 51.0 mmol, 1.2 Äquiv.) in trockenem DCM/DMF (12:1, 300 mL) gelöst, in einer Portion TBDPSCI (10.9 mL, 42.5 mmol, 1.00 Äquiv.) zugegeben und der Kolbeninhalt für 3 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Et₂O (500 mL) versetzt und mit H₂O (400 mL) sowie einer NaCl-Lösung (ges. aq., 2 x 250 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (^cHex/EtOAc 10:1 → 2:1) wurde die Zielverbindung **271b** als farbloses Öl (9.63 g, 29.7 mmol, 70%) erhalten. Aus einer Nachfraktion konnte das zweifach blockierte Nebenprodukt **369** als farbloses Öl (3.36 g, 5.97 mmol, 28%) erhalten werden.

DC: $R_f = 0.22$ (^cHex/EtOAc 10:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3362, 3071, 2931, 2858, 1428, 1134, 1112, 1073, 1010, 702, 505 \text{ cm}^{-1}$.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.76\text{--}7.71$ (m, 4H, 2 x *H*-2', 2 x *H*-6'), 7.49–7.38 (m, 6H, 2 x *H*-3'–*H*-5'), 4.38 (t, 2H, *J* = 1.8 Hz, *H*₂-4), 4.21 (t, 2H, *J* = 1.8 Hz, *H*₂-1), 1.63 (s, 1H, OH), 1.09 (s, 9H, C(CH₃)₃) ppm.

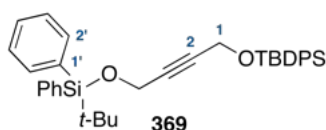
Diese Reaktion wurde von [REDACTED] in größeren Maßstäben nachgezogen.

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 135.8$ (4C, 2 x C-2', 2 x C-6'), 133.2 (2C, 2 x C_q -1'), 130.0 (2C, 2 x C-4'), 127.8 (4C, 2 x C-3', 2 x C-5'), 84.3 (C_q -2), 83.6 (C_q -3), 52.8 (C-4), 51.2 (C-1), 26.8 (3C, $\text{C}_q(\text{CH}_3)_3$), 19.3 ($\text{C}_q(\text{CH}_3)_3$) ppm.

ESI-MS: $m/z = 347.3$ (73%, $[\text{M} + \text{Na}]^+$).

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^{561,562}

Isoliertes Nebenprodukt: 1,4-Di{[*tert*-butyl(diphenyl)silyl]oxy}but-2-in (369)



DC: $R_f = 0.91$ ($^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 10:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3071, 2931, 2858, 1472, 1428, 1370, 1140, 1112, 1061, 823, 701, 613 \text{ cm}^{-1}$.

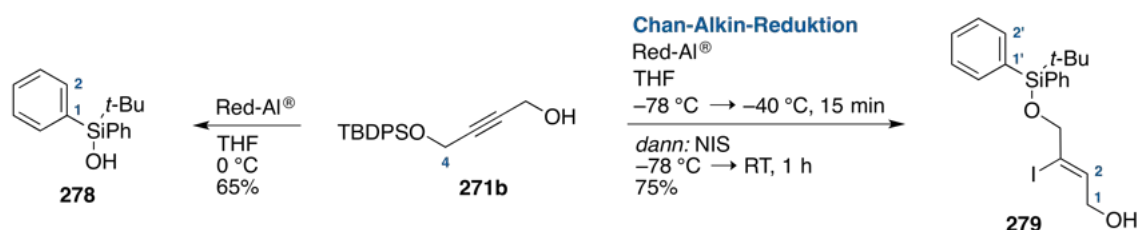
^1H -NMR, COSY (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.74\text{--}7.69$ (m, 8H, 4 x H-2', 4 x H-6'), 7.46–7.35 (m, 12 H, 4 x H-3'–H-5'), 4.33 (s, 4H, H_2 -1, H_2 -4), 1.09 (s, 18H, 2 x $\text{C}_q(\text{CH}_3)_3$) ppm.

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 135.8$ (8C, 4 x C-2', 4 x C-6'), 133.3 (4C, 4 x C_q -1'), 129.9 (4 C, 4 x C-4'), 127.8 (8C, 4 x C-3', 4 x C-5'), 83.5 (2C, C_q -3, C_q -2), 52.9 (2C, C-1, C-4), 26.9 (6C, 2 x $\text{C}_q(\text{CH}_3)_3$), 19.3 (2C, 2 x $\text{C}_q(\text{CH}_3)_3$) ppm.

ESI-MS: $m/z = 585.5$ (100%, $[\text{M} + \text{Na}]^+$).

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.⁵⁶³

(*ZZ*)-4-{{*tert*-Butyl(diphenyl)silyl]oxy}-3-iodbut-2-en-1-ol (279)



In Anlehnung an eine Synthesevorschrift von Overman et al.⁵⁶⁴

Unter Argonatmosphäre wurde zu einer Lösung von 4-{{*tert*-Butyl(diphenyl)silyl]oxy}but-2-in-1-ol (**271b**, 6.17 g, 19.0 mmol, 1.00 Äquiv.) in trockenem THF (100 mL) bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ tropfenweise Red-Al[®] (60 wt.% in PhMe, 10.5 mL, 32.4 mmol, 1.70 Äquiv.) gegeben und der Kolbeninhalt für 15 Minuten bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf

–78 °C gekühlt und eine Lösung von NIS (7.74 g, 34.4 mmol, 1.81 Äquiv.) in Tetrahydrofuran (15 mL) zugegeben. Es wurde für 30 min bei –78 °C gerührt und die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmt. Der Kolbeninhalt wurde in eine Na₂SO₃/K-Na-Tartrat-Lösung (1:1, ges. aq., 200 mL) gegossen und mit Diethylether (3 x 200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer NaCl-Lösung (ges. aq., 150 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (°Hex/EtOAc 3:1) wurde die Zielverbindung **279** als farbloser Feststoff (6.42 g, 14.2 mmol, 75%) erhalten.

DC: $R_f = 0.42$ (°Hex/EtOAc 3:1).

Smb: 49.5–50.6 °C (CHCl₃), Lit.:⁵⁶⁴ 49–50 °C (*n*-Hexan).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3336, 3071, 2931, 2857, 1472, 1428, 1113, 1050, 1008, 824, 701 \text{ cm}^{-1}$.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.71\text{--}7.65$ (m, 4H, 2 x *H*-2', 2 x *H*-6'), 7.49–7.36 (m, 6H, 2 x *H*-3'–*H*-5'), 6.32 (tt, 1H, $J = 5.6 \text{ Hz}, J = 1.5 \text{ Hz}, H\text{-}2$), 4.31–4.28 (m, 2H, *H*₂-4), 4.27 (dt, 2H, $J = 5.6 \text{ Hz}, J = 1.5 \text{ Hz}, H\text{-}1$), 1.10 (s, 9H, C_q(CH₃)₃) ppm.

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 135.7$ (4C, 2 x *C*-2', 2 x *C*-6'), 133.1 (2C, 2 x C_q-1'), 132.5 (*C*-2), 130.0 (2C, 2 x *C*-4'), 127.9 (4C, 2 x *C*-3', 2 x *C*-5'), 107.3 (C_q-3), 71.6 (*C*-4), 66.7 (*C*-1), 26.9 (3C, C_q(CH₃)₃), 19.4 (C_q(CH₃)₃) ppm.

ESI-MS: $m/z = 475.2$ (100%, [M + Na]⁺).

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.⁵⁶⁴

Anmerkung: Für den Erfolg dieser Transformation war eine sorgfältige Kontrolle der Reaktionstemperatur bei der Reaktion des Red-Al[®]-Komplexes mit der Eduktkomponente **271b** erforderlich. Wenn die Reaktionslösung nach Zugabe der Red-Al[®]-Lösung bei –78 °C gehalten wurde, verlief die Reaktion nicht unter vollständigem Umsatz. Andererseits kam es zur Deblockierung der 4-Hydroxylgruppe, wenn die Reaktionstemperatur auf über –40 °C anstieg. In einer analogen Reaktion mit Alkohol **271b** (2.35 g, 7.24 mmol, 1.00 Äquiv.), Red-Al[®] (60 wt.% in PhMe, 2.40 mL, 12.3 mmol, 1.70 Äquiv.) und NIS (2.93 g, 13.0 mmol, 1.80 Äquiv) in trockenem THF (25 mL) bei 0 °C konnte so nur *tert*-Butyl(diphenyl)silanol (**278**) isoliert werden. Dieses wurde nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (°Hex/EtOAc 9:1) als farbloser Feststoff (1.21 g, 4.72 mmol, 65%) erhalten.

Analytische Daten des Silanols 278:

DC: $R_f = 0.31$ (°Hex/EtOAc 9:1).

Smb: 62.5–63.1 °C (CHCl₃), Lit.:⁵⁶⁵ 62–64 °C (Petrolether).

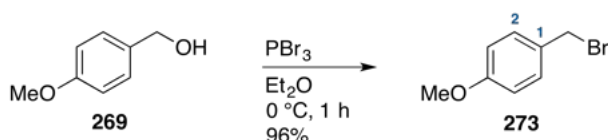
IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3416, 3071, 2931, 2857, 1472, 1428, 1362, 1113, 820, 739, 700, 608 \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$, COSY (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.76\text{--}7.70$ (m, 4H, 2 x $H-2$, 2 x $H-6$), $7.47\text{--}7.35$ (m, 6H, 2 x $H-3\text{--}H-5$), 2.18 (s, 1H, OH), 1.09 (s, 9H, $\text{C}_q(\text{CH}_3)_3$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 135.3$ (2C, 2 x C_q-1), 134.9 (4C, 2 x C-2 , 2 x C-6), 129.8 (2C, 2 x C-4), 127.9 (4C, 2 x C-3 , 2 x C-5), 26.7 (3C, $\text{C}_q(\text{CH}_3)_3$), 19.2 ($\text{C}_q(\text{CH}_3)_3$) ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^{565,566}

4-Methoxybenzylbromid (273)



In Anlehnung an eine Synthesevorschrift von Ghosh und Anderson.⁵⁶⁷

Zu einer Lösung von 4-Methoxybenzylalkohol (**269**, 5.75 mL, 46.3 mmol, 1.00 Äquiv.) in Et_2O (50 mL) wurde bei 0°C langsam PBr_3 (2.18 mL, 23.2 mmol, 0.50 Äquiv.) getropft und die Reaktionsmischung für 1 h bei 0°C gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde der Kolbeninhalt in eine kalte NaHCO_3 -Lösung (0°C , ges. aq., 100 mL) gegossen und die wässrige Phase abgetrennt. Die organische Phase wurde mit einer NaCl -Lösung (ges. aq., 30 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde die Zielverbindung **273** als farbloses Öl (8.98 g, 44.66 mmol, 96%) erhalten.

DC: $R_f = 0.69$ ($^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 3:1).

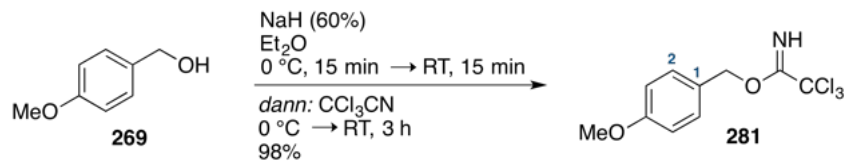
IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3003, 2958, 2836, 1608, 1511, 1248, 1228, 1174, 1031, 828, 592, 530 \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$, COSY (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.37\text{--}7.30$ (m, 2H, $H-2$, $H-6$), $6.91\text{--}6.84$ (m, 2H, $H-3$, $H-5$), 4.51 (s, 2H, CH_2), 3.81 (OCH_3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 159.8$ (C_q-4) 130.6 (2C, C-2 , C-6), 130.1 (C_q-1), 114.3 (2C, C-3 , C-5), 55.4 (OCH_3), 34.1 (CH_2) ppm.

ESI-MS: $m/z = 121.2$ (100%, $[\text{M} - \text{Br}]^+$).

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.⁵⁶⁸

4-Methoxybenzyl-2,2,2-trichloracetimidat (281)

In Anlehnung an eine Synthesevorschrift von André-Barrès et al.⁵⁶⁹

Zu einer Lösung von 4-Methoxybenzylalkohol (**269**, 7.44 mL, 59.9 mmol, 1.00 Äquiv.) in trockenem Et₂O (110 mL) wurde bei 0 °C langsam NaH (60%, 230 mg, 5.99 mmol, 0.10 Äquiv.) gegeben und die Reaktionsmischung für 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Der Kolbeninhalt wurde auf 0 °C abgekühlt, CCl₃CN (6.61 mL, 65.9 mmol, 1.10 Äquiv.) hinzugegeben und die Reaktionsmischung für 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (°Hex/EtOAc 10:1 + 1% NEt₃) wurde die Zielverbindung **281** als farbloses Öl (15.4 g, 54.5 mmol, 91%) erhalten.

Anmerkung: Da 4-Methoxybenzyl-2,2,2-trichloracetimidat (**281**) aus dieser Reaktion stets mit ausreichend hoher Reinheit gewonnen wurde, konnte dieses auch ohne chromatographische Reinigung in den nachfolgenden Reaktionen eingesetzt werden. Ein Ausbeutenverlust wurde dabei nicht beobachtet.

DC: $R_f = 0.50$ (°Hex/EtOAc 10:1 + 1% NEt₃, Kieselgel-beschichtete Aluminiumplatte wurde zuvor mit dem Laufmittel behandelt).

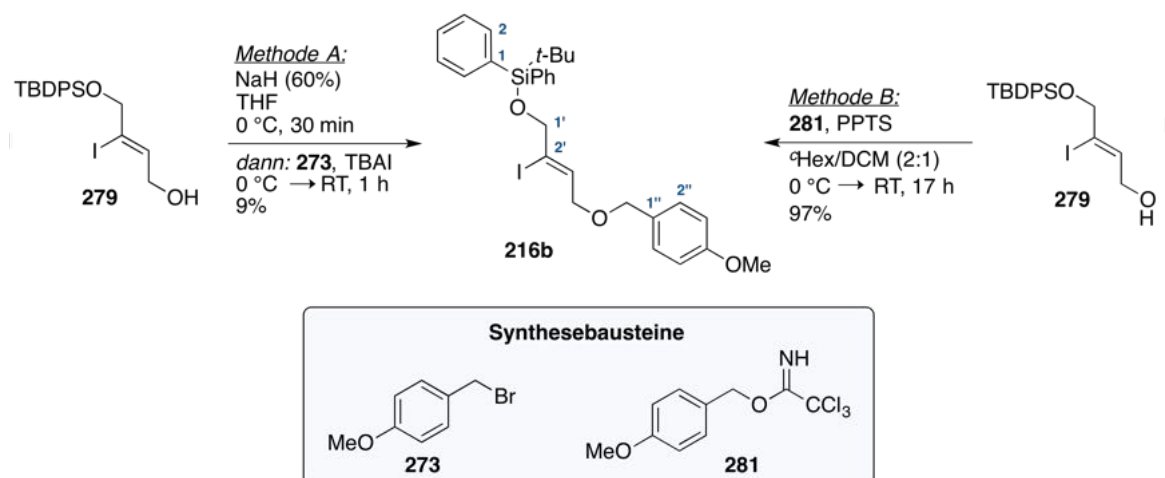
IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3339, 2956, 2837, 1663, 1614, 1514, 1302, 1249, 1076, 980, 796 \text{ cm}^{-1}$.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.36$ (s, 1H, NH), 7.40–7.34 (m, 2 H, H-2, H-6), 6.95–6.89 (m, 2 H, H-3, H-5), 5.28 (s, 2H, CH₂), 3.82 (s, 3H, OCH₃) ppm.

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 162.8$ (CNH), 159.8 (C_q-4) 129.9 (2C, C-2, C-6), 127.6 (C_q-1), 114.0 (2C, C-3, C-5), 91.6 (C_qCl₃), 70.8 (CH₂), 55.4 (OCH₃) ppm.

ESI-MS: Konnte aufgrund der Säurelabilität nicht ionisiert werden.

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.⁵⁶⁹

tert-Butyl({(Z)-2-iod-4-[(4-methoxybenzyl)oxy]but-2-en-1-yl}oxy)diphenylsilan (216b)Methode A:

Unter Argonatmosphäre wurde zu einer Lösung von (Z)-4-{{tert-Butyl(diphenyl)silyl}oxy}-3-iodbut-2-en-1-ol (**279**, 733 mg, 1.62 mmol, 1.00 Äquiv.) in THF (10 mL) bei 0 °C langsam NaH (60%, 71.2 mg, 1.78 mmol, 1.10 Äquiv.) gegeben und die Reaktionsmischung für 30 min bei 0 °C gerührt. Es wurde TBAI (12.0 mg, 32.4 µmol, 0.02 Äquiv.) und eine Lösung von p-Methoxybenzylbromid (**273**, 328 mg, 1.63 mmol, 1.01 Äquiv.) in THF (10 mL) zugegeben und die Reaktionslösung für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit H₂O (10 mL) gequench und die Reaktionsmischung mit EtOAc (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer NaCl-Lösung (ges. aq., 30 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (°Hex/EtOAc 50:1) wurde die Zielverbindung **216b** als farbloses Öl (84.8 mg, 148 µmol, 9%) erhalten. Aus einer Nachfraktion konnte das Nebenprodukt **280** als farbloses Öl (109 mg, 245 µmol, 15%) erhalten werden.

Methode B:

Zu einer Lösung von (Z)-4-{{tert-Butyl(diphenyl)silyl}oxy}-3-iodbut-2-en-1-ol (**279**, 3.00 g, 6.63 mmol, 1.00 Äquiv.) in DCM/°Hex (1:2, 39 mL) wurde bei 0 °C langsam 4-Methoxybenzyl-2,2,2-trichloracetimidat (**281**, 2.81 g, 9.95 mmol, 1.50 Äquiv.) getropft und anschließend PPTS (167 mg, 663 µmol, 0.10 Äquiv.) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und für 17 h gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde die Reaktionsmischung mit einer NaHCO₃-Lösung (ges. aq., 30 mL) gequench und mit DCM (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (°Hex/EtOAc 50:1) wurde die Zielverbindung **216b** als farbloses Öl (3.68 g, 6.43 mmol, 97%) erhalten.

DC: $R_f = 0.16$ ($^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 50:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3071, 2999, 2856, 1613, 1513, 1428, 1248, 1117, 1039, 823, 702 \text{ cm}^{-1}$.

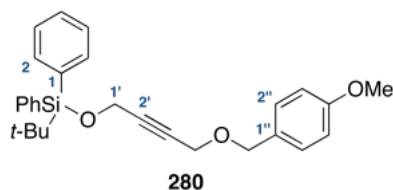
$^1\text{H-NMR}$, COSY (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.71\text{--}7.66$ (m, 4H, 2 x $H\text{-}2$, 2 x $H\text{-}6$), 7.48–7.37 (m, 6H, 2 x $H\text{-}3\text{--}H\text{-}5$), 7.32–7.27 (m, 2 H, $H\text{-}2''$, $H\text{-}6''$), 6.93–6.88 (m, 2 H, $H\text{-}3''$, $H\text{-}5''$), 6.35 (tt, 1H, $J = 5.7 \text{ Hz}$, 1.7 Hz, $H\text{-}3'$), 4.47 (s, 2H, PhCH_2), 4.31–4.28 (m, 2H, $H_2\text{-}1'$), 4.16 (dt, 2H, $J = 5.7 \text{ Hz}$, 1.7 Hz, $H_2\text{-}4'$), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 1.10 (s, 9H, $\text{C}_q(\text{CH}_3)_3$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 159.4$ ($\text{C}_q\text{-}4''$) 135.7 (4C, 2 x $\text{C}\text{-}2$, 2 x $\text{C}\text{-}6$), 133.1 (2C, 2 x $\text{C}_q\text{-}1$), 130.9 ($\text{C}\text{-}3'$), 130.2 ($\text{C}_q\text{-}1''$), 130.0 (2C, 2 x $\text{C}\text{-}4$), 129.7 (2C, $\text{C}\text{-}2''$, $\text{C}\text{-}6''$), 127.9 (4C, 2 x $\text{C}\text{-}3$, 2 x $\text{C}\text{-}5$), 114.0 (2C, $\text{C}\text{-}3''$, $\text{C}\text{-}5''$), 107.5 ($\text{C}_q\text{-}2'$), 73.5 ($\text{C}\text{-}4'$), 72.2 (PhCH_2), 71.7 ($\text{C}\text{-}1'$), 55.4 (OCH_3), 26.9 (3C, $\text{C}_q(\text{CH}_3)_3$), 19.5 ($\text{C}_q(\text{CH}_3)_3$) ppm.

ESI-MS: $m/z = 595.3$ (92%, $[\text{M} + \text{Na}]^+$).

HR-ESI-MS: ber. für $[\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{IO}_3\text{Si} + \text{Na}]^+$: $m/z = 595.1136$, gefunden: $m/z = 595.1132$.

Isoliertes Nebenprodukt bei Methode A: *tert*-Butyl({4-[(4-methoxybenzyl)oxy]but-2-in-1-yl}oxy)diphenylsilan (280)



DC: $R_f = 0.67$ ($^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 6:1).

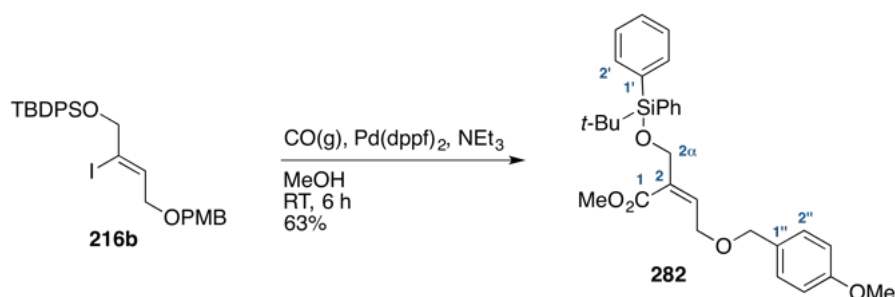
IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3071, 2999, 2858, 1613, 1513, 1428, 1249, 1117, 1066, 823, 703 \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$, COSY (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.75\text{--}7.70$ (m, 4H, 2 x $H\text{-}2$, 2 x $H\text{-}6$), 7.47–7.36 (m, 6H, 2 x $H\text{-}3\text{--}H\text{-}5$), 7.29–7.24 (m, 2 H, $H\text{-}2''$, $H\text{-}6''$), 6.91–6.85 (m, 2 H, $H\text{-}3''$, $H\text{-}5''$), 4.48 (s, 2H, PhCH_2), 4.40 (t, 2 H, $J = 1.8 \text{ Hz}$, $1'\text{-CH}_2$), 4.13 (t, 2 H, $J = 1.8 \text{ Hz}$, $4'\text{-CH}_2$), 3.81 (OCH_3), 1.08 (s, 9H, $\text{C}_q(\text{CH}_3)_3$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 159.5$ ($\text{C}_q\text{-}4''$) 135.8 (4C, 2 x $\text{C}\text{-}2$, 2 x $\text{C}\text{-}6$), 133.2 (2C, 2 x $\text{C}_q\text{-}1$), 129.9 (4C, 2 x $\text{C}\text{-}4$, $\text{C}\text{-}2''$, $\text{C}\text{-}6''$), 129.7 ($\text{C}_q\text{-}1''$), 127.9 (4C, 2 x $\text{C}\text{-}3$, 2 x $\text{C}\text{-}5$), 113.9 (2C, $\text{C}\text{-}3''$, $\text{C}\text{-}5''$), 85.0 ($\text{C}_q\text{-}2'$), 81.3 ($\text{C}_q\text{-}3'$), 71.7 (PhCH_2), 57.2 ($4'\text{-CH}_2$), 55.4 (OCH_3), 52.9 ($1'\text{-CH}_2$), 26.8 (3C, $\text{C}_q(\text{CH}_3)_3$), 19.3 ($\text{C}_q(\text{CH}_3)_3$) ppm.

ESI-MS: $m/z = 467.2$ (100%, $[\text{M} + \text{Na}]^+$).

HR-ESI-MS: ber. für $[\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Si} + \text{Na}]^+$: $m/z = 467.2013$, gefunden: $m/z = 467.2004$.

(2Z)-2-([*tert*-Butyl(diphenyl)silyl]oxy)methyl)-4-[(4-methoxybenzyl)oxy]but-2-ensäuremethylester (282)

In Anlehnung an eine Synthesevorschrift von Negishi et al.⁵⁷⁰

Durch eine Lösung des Vinyljodids (**216b**, 231 mg, 403 μmol , 1.00 Äquiv.), NEt_3 (167 μL , 1.21 mmol, 3.00 Äquiv.) und Pd(dppf)_2 (40.3 μmol , 29.5 mg, 0.10 Äquiv.) in MeOH (7 mL) wurde bei Raumtemperatur für 6 h Kohlenmonoxid geleitet. Es wurde Et_2O (30 mL) zugegeben und die Reaktionsmischung mit einer NaCl -Lösung (ges. aq., 20 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde und über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel ($^\circ\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 15:1) wurde die Zielverbindung **282** als farbloses Öl (127 mg, 252 μmol , 63%) erhalten.

DC: $R_f = 0.39$ ($^\circ\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 10:1).

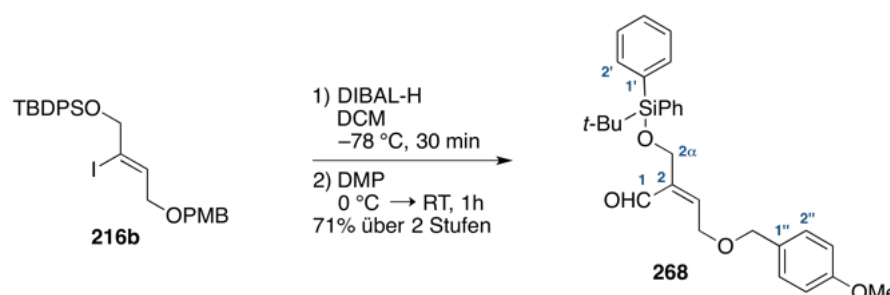
IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3071, 2999, 2857, 1720, 1613, 1513, 1248, 1111, 823, 703 \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$, COSY (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.69\text{--}7.65$ (m, 4H, 2 x $H\text{-}2'$, 2 x $H\text{-}6'$), 7.45–7.41 (m, 2H, 2 x $H\text{-}4'$), 7.40–7.37 (m, 4H, 2 x $H\text{-}3'$, 2 x $H\text{-}5'$), 7.31–7.27 (m, 2 H, $H\text{-}2''$, $H\text{-}6''$), 6.91–6.87 (m, 2 H, $H\text{-}3''$, $H\text{-}5''$), 6.66 (tt, 1H, $J = 4.9 \text{ Hz}$, 1.7 Hz, $H\text{-}3$), 4.56 (dt, 2H, $J = 4.9 \text{ Hz}$, 2.1 Hz, $H_2\text{-}4$), 4.49 (s, 2H, PhCH_2), 4.37–4.35 (m, 2H, $H_2\text{-}2\alpha$), 3.81 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.65 (s, 3H, $4''\text{-OCH}_3$), 1.07 (s, 9H, $\text{C}_q(\text{CH}_3)_3$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 166.3$ (CO_2CH_3), 159.3 ($\text{C}_q\text{-}4''$), 141.8 ($\text{C}\text{-}3$), 135.6 (4C, 2 x $\text{C}\text{-}2'$, 2 x $\text{C}\text{-}6'$), 133.3 (2C, 2 x $\text{C}_q\text{-}1'$), 130.3 ($\text{C}_q\text{-}1''$), 130.2 ($\text{C}_q\text{-}2$), 129.9 (2C, 2 x $\text{C}\text{-}4'$), 129.6 (2C, $\text{C}\text{-}2''$, $\text{C}\text{-}6''$), 127.9 (4C, 2 x $\text{C}\text{-}3'$, 2 x $\text{C}\text{-}5'$), 113.9 (2C, $\text{C}\text{-}3''$, $\text{C}\text{-}5''$), 72.4 (PhCH_2), 68.6 ($\text{C}\text{-}4$), 63.1 ($\text{C}\text{-}2\alpha$), 55.4 ($4''\text{-OCH}_3$), 51.5 (CO_2CH_3), 26.9 (3C, $\text{C}_q(\text{CH}_3)_3$), 19.4 ($\text{C}_q(\text{CH}_3)_3$) ppm.

ESI-MS: $m/z = 527.3$ (100%, $[\text{M} + \text{Na}]^+$).

HR-ESI-MS: ber. für $[\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{O}_5\text{Si} + \text{Na}]^+$: $m/z = 527.2224$, gefunden: $m/z = 527.2224$.

(2Z)-2-([*tert*-Butyl(diphenyl)silyl]oxy)methyl)-4-[(4-methoxybenzyl)oxy]but-2-enal (268)

Teil 1: Unter Argonatmosphäre wurde zu einer Lösung des Methylresters (**282**, 114 mg, 226 μmol , 1.00 Äquiv.) in trockenem DCM (5 mL) bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ langsam DIBAL (1.2 M in PhMe, 377 μL , 452 μmol , 2.00 Äquiv.) gegeben und der Kolbeninhalt für 30 min gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt und in eine kalte HCl-Lösung ($0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 10% aq., 10 mL) gegossen. Die organische Phase wurde nach 10 min abgetrennt, mit H_2O (5 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Teil 2: Unter Argonatmosphäre wurde der erhaltene Rückstand aus Teil 1 ($n_{\text{ang.}} = 226\text{ } \mu\text{mol}$, 1.00 Äquiv.) in trockenem DCM (5 mL) gelöst und bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ portionsweise DMP (115 mg, 271 μmol , 1.20 Äquiv.) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und für 1 h gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde der Kolbeninhalt mit einer $\text{NaHCO}_3/\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (1:1, ges. aq., 30 mL) gequench und mit Et_2O (30 mL) versetzt. Die wässrige Phase wurde abgetrennt und die organische Phase mit einer NaHCO_3 -Lösung (ges. aq., 20 mL) und einer NaCl-Lösung (ges. aq., 20 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel ($^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 15:1) wurde die Zielverbindung **268** als farbloses Öl (75.0 mg, 160 μmol , 71% über zwei Stufen) erhalten.

DC: $R_f = 0.20$ ($^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 15:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3071, 2999, 2858, 1679, 1613, 1513, 1428, 1249, 1112, 823, 703\text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$, COSY (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.04$ (s, 1H, CHO), 7.65–7.62 (m, 4H, 2 x $H-2'$, 2 x $H-6'$), 7.44–7.41 (m, 2H, 2 x $H-4'$), 7.39–7.35 (m, 4H, 2 x $H-3'$, 2 x $H-5'$), 7.30–7.27 (m, 2H, $H-2''$, $H-6''$), 6.92 (tt, 1H, $J = 6.3\text{ Hz}, 1.9\text{ Hz}$, $H-3$) 6.91–6.88 (m, 2H, $H-3''$, $H-5''$), 4.53 (dt, 2H, $J = 6.3\text{ Hz}, 1.7\text{ Hz}$, H_2-4), 4.52 (s, 2H, PhCH_2), 4.42–4.39 (m, 2H, $H_2-2\alpha$), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 1.08 (s, 9H, $\text{C}_q(\text{CH}_3)_3$) ppm.

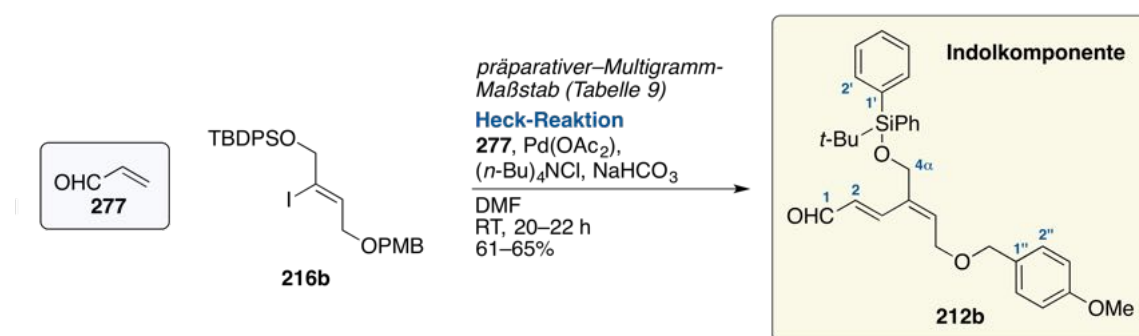
$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 190.9$ (CHO), 159.6 (C_q-4''), 142.4 ($\text{C}-3$), 139.7 (C_q-2), 135.6 (4C, 2 x $\text{C}-2'$, 2 x $\text{C}-6'$), 133.2 (2C, 2 x C_q-1'), 130.0 (2C,

2 x C-4'), 129.7 (2C, C-2'', C-6''), 129.6 (C_q-1''), 127.9 (4C, 2 x C-3', 2 x C-5'), 114.1 (2C, C-3'', C-5''), 72.7 (PhCH₂), 65.3 (C-4), 61.3 (C-2 α), 55.4 (OCH₃), 27.0 (3C, C_q(CH₃)₃), 19.4 (C_q(CH₃)₃) ppm.

ESI-MS: $m/z = 497.3$ (100%, [M + Na]⁺).

HR-ESI-MS: ber. für [C₂₉H₃₄O₄Si + Na]⁺: $m/z = 497.2119$, gefunden: $m/z = 497.2113$.

(2E,4E)-4-({*tert*-Butyl(diphenyl)silyl}oxy)methyl)-6-[(4-methoxybenzyl)oxy]hexa-2,4-dienal (212b**)**



Herstellung im präparativen Maßstab:

Die nachfolgende Vorschrift bezieht sich auf Tabelle 9, Eintrag 5. Unter Argonatmosphäre wurde zu einer Lösung des Vinyljodids (**216b**, 1.03 g, 1.80 mmol, 1.00 Äquiv.), NaHCO₃ (302 mg, 3.60 mmol, 2.00 Äquiv.) und (n-Bu)₄NCl (500 mg, 1.80 mmol, 1.00 Äquiv.) in trockenem DMF (15 mL) nacheinander Pd(OAc)₂ sowie Acrolein (**277**, 1.20 mL, 18.0 mmol, 10 Äquiv.) gegeben. Der Kolbeninhalt wurde für 20 h bei Raumtemperatur gerührt und mit Et₂O (60 mL) verdünnt. Die organische Phase wurde mit H₂O (3 x 50 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (c^oHex/EtOAc 8:1) wurde die Zielverbindung **212b** als farbloses Öl (551 mg, 1.10 mmol, 61%) erhalten.

Herstellung im Multigramm-Maßstab:

Die nachfolgende Vorschrift bezieht sich auf Tabelle 9, Eintrag 9. Unter Argonatmosphäre wurde zu einer Lösung des Vinyljodids (**216b**, 28.8 g, 50.3 mmol, 1.00 Äquiv.), NaHCO₃ (8.49 g, 101 mmol, 2.01 Äquiv.) und (n-Bu)₄NCl (13.98 g, 50.3 mmol, 1.00 Äquiv.) in trockenem DMF (280 mL) nacheinander Pd(OAc)₂ (451 mg, 2.01 mmol, 0.04 Äquiv.) sowie Acrolein (**277**, 33.6 mL, 503 mmol, 10 Äquiv.) gegeben. Der Kolbeninhalt wurde für 22 h bei Raumtemperatur gerührt, mit H₂O (1000 mL) versetzt und die Reaktionsmischung einer Vakuumfiltration unterzogen. Die wässrige Phase wurde mit Et₂O (3 x 400 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer NaCl-Lösung (300 mL) gewaschen, über

Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel ($^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 9:1) wurde die Zielverbindung **212b** als farbloses Öl (16.1 g, 32.2 mmol, 64%) erhalten. Aus einer Nachfraktion konnte die isomere Verbindung **212c** als farbloses Öl (902 mg, 1.80 mmol, 4%) erhalten werden.

DC: $R_f = 0.16$ ($^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 8:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3071, 3000, 2857, 1683, 1513, 1428, 1249, 1111, 822, 703 \text{ cm}^{-1}$.

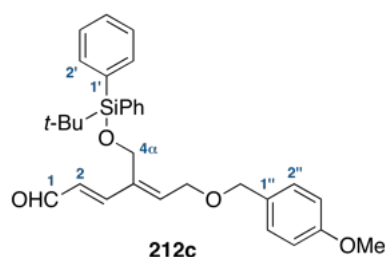
$^1\text{H-NMR}$, COSY (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.51$ (d, 1H, $J = 7.7$ Hz, CHO), 7.67–7.64 (m, 4H, 2 x $H-2'$, 2 x $H-6'$), 7.46–7.42 (m, 2H, 2 x $H-4'$), 7.39–7.37 (m, 4H, 2 x $H-3'$, 2 x $H-5'$), 7.36 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz, $H-3$), 7.29–7.27 (m, 2H, $H-2''$, $H-6''$), 6.92–6.89 (m, 2H, $H-3''$, $H-5''$), 6.34 (t, 1H, $J = 6.6$ Hz, $H-5$), 6.10 (dd, $J = 16.0$ Hz, 7.7 Hz, $H-2$), 4.49 (s, 2H, PhCH_2), 4.35 (s, 2H, $H_2-4\alpha$), 4.28 (dt, $J = 6.6$ Hz, 1.4 Hz, H_2-6), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 1.07 (s, 9H, $\text{C}_q(\text{CH}_3)_3$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 194.4$ (CHO), 159.5 (C_q-4''), 145.8 ($\text{C}-3$), 136.5 (C_q-4), 135.6 (4C, 2 x $\text{C}-2'$, 2 x $\text{C}-6'$), 134.7 ($\text{C}-5$), 133.1 (2C, 2 x C_q-1'), 130.1 (2C, 2 x $\text{C}-4'$), 129.8 (C_q-1''), 129.7 (2C, $\text{C}-2''$, $\text{C}-6''$), 129.3 ($\text{C}-2$), 128.0 (4C, 2 x $\text{C}-3'$, 2 x $\text{C}-5'$), 114.0 (2C, $\text{C}-3''$, $\text{C}-5''$), 72.4 (PhCH_2), 65.3 ($\text{C}-6$), 63.8 ($\text{C}-4\alpha$), 55.4 (OCH_3), 26.9 (3C, $\text{C}_q(\text{CH}_3)_3$), 19.4 ($\text{C}_q(\text{CH}_3)_3$) ppm.

ESI-MS: $m/z = 523.3$ (100%, $[\text{M} + \text{Na}]^+$).

HR-ESI-MS: ber. für $[\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{Si} + \text{Na}]^+$: $m/z = 523.2275$, gefunden: $m/z = 523.2268$.

Isoliertes Nebenprodukt im Multigramm-Maßstab: (2E,4Z)-4-({tert-Butyl(diphenyl)silyl}oxy)methyl)-6-[(4-methoxybenzyl)oxy]hexa-2,4-dienal (212c)



DC: $R_f = 0.13$ ($^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 8:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3072, 2999, 2857, 1680, 1611, 1513, 1248, 1111, 823, 704 \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$, COSY (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.56$ (d, 1H, $J = 7.8$ Hz, CHO), 7.65–7.61 (m, 4H, 2 x $H-2'$, 2 x $H-6'$), 7.47–7.42 (m, 2H, 2 x $H-4'$), 7.41–7.36 (m, 4H, 2 x $H-3'$, 2 x $H-5'$),

7.19–7.15 (m, 2H, H -2'', H -6''), 7.01 (d, 1H, J = 15.8 Hz, H -3), 6.87–6.83 (m, 2H, H -3'', H -5''), 6.33 (dd, 1H, J = 15.8 Hz, 7.8 Hz, H -2), 6.14 (t, J = 6.0 Hz, Hz, H -5), 4.32 (s, 2H, H ₂-4 α), 4.29 (s, 2H, PhCH₂), 3.92 (d, J = 6.0 Hz, H ₂-6), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 1.01 (s, 9H, C_q(CH₃)₃) ppm.

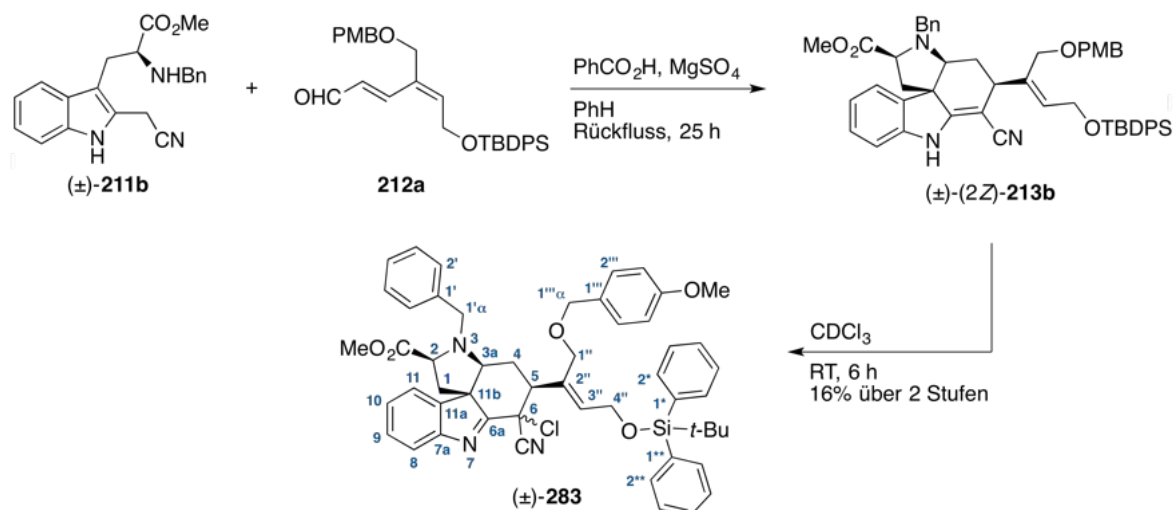
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl₃): δ = 194.5 (CHO), 159.5 (C_q-4''), 154.0 (C-3), 140.7 (C-5), 137.3 (C_q-4), 135.8 (4C, 2 x C-2', 2 x C-6'), 133.0 (2C, 2 x C_q-1'), 130.1 (2C, 2 x C-4'), 129.8 (C_q-1''), 129.6 (2C, C-2'', C-6''), 129.5 (C-2), 128.0 (4C, 2 x C-3', 2 x C-5'), 114.0 (2C, C-3'', C-5''), 72.6 (PhCH₂), 66.4 (C-6), 59.1 (H₂-4 α), 55.4 (OCH₃), 26.9 (3C, C_q(CH₃)₃), 19.3 (C_q(CH₃)₃) ppm.

ESI-MS: m/z = 523.2 (100%, [M + Na]⁺).

HR-ESI-MS: ber. für [C₃₁H₃₆O₄Si + Na]⁺: m/z = 523.2275, gefunden: m/z = 523.2260.

5.2.3 Versuchsvorschriften zu Kapitel 3.1.3

3-Benzyl-5-{(2Z)-4-[[*tert*-butyl(diphenyl)silyl]oxy]-1-[(4-methoxybenzyl)oxy]but-2-en-2-yl]-6-chlor-6-cyano-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1H-pyrrolo[2,3-*d*]carbazol-2-carbonsäuremethylester ((±)-283)



In Anlehnung an eine Synthesevorschrift von Kuehne et al.¹¹⁶

Unter Argonatmosphäre wurde die racemischen Indolkomponente ((±)-211b, 35.7 mg, 103 μ mol, 1.00 Äquiv.) sowie die $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -ungesättigte Aldehydkomponente (212a, 61.8 mg, 123 μ mol, 1.20 Äquiv.) in trockenem PhH (1 mL) gelöst und nacheinander PhCO₂H (12.6 mg, 103 μ mol, 1.00 Äquiv.) sowie MgSO₄ (24.8 mg, 206 μ mol, 2.00 Äquiv.) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 25 h unter Rückfluss gerührt, auf Raumtemperatur abgekühlt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mit EtOAc

(10 mL) aufgenommen und mit einer NaHCO₃-Lösung (50%, aq., 10 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (°Hex/EtOAc 8:1) und präparativer HPLC (ACE5 C₁₈-PFP-Säule, isokratisch MeCN/H₂O, 80:20, *t_R* = 16.0 min) wurde die Verbindung (±)-(2*E*)-**213b** als farbloser Schaum (13.7 mg, 16.5 μmol, 16%) erhalten.

Anmerkung: Der so erhaltene Tetrazyklus (±)-(2*E*)-**213b** (ESI-MS: *m/z* = 830.4 (100%, [M + H]⁺) wurde für die NMR-spektroskopische Analyse in CDCl₃ gelöst und dieses ca. 6 h später vermessen. Da die so erhaltenen NMR-Daten jedoch im Widerspruch zur Struktur von Verbindung (±)-(2*E*)-**213b** standen, wurde eine weitere HPLC-MS-Analyse mit der NMR-Probe durchgeführt. Hierbei wurde ein Masse/Ladungs-Verhältnis von *m/z* = 864.3 (100%, [M + H]⁺) beobachtet, welches, im Einklang mit den NMR-spektroskopischen Daten, auf die chlorierte Spezies (±)-**283** hindeutete. Die folgenden analytischen Daten beziehen sich auf das chlorierte Produkt (±)-**283**.

DC: *R_f* = 0.19 (°Hex/EtOAc 6:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3241, 3070, 2953, 2857, 1738, 1611, 1513, 1249, 1111, 752, 703 cm⁻¹.

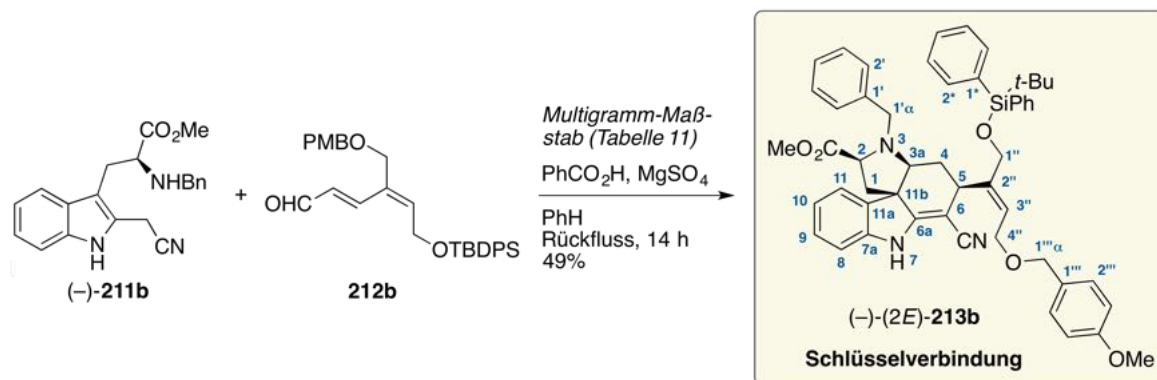
¹H-NMR, COSY (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.81 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, *H*-8), 7.71–7.68 (m, 4H, *H*-2^{*}, *H*-6^{*}, *H*-2^{**}, *H*-6^{**}), 7.47–7.44 (m, 1H, *H*-9), 7.44–7.42 (m, 2H, *H*-4^{*}, *H*-4^{**}), 7.42–7.39 (m, 4H, *H*-3^{*}, *H*-5^{*}, *H*-3^{**}, *H*-5^{**}), 7.39–7.37 (m, 1H, *H*-11), 7.36–7.33 (m, 3H, *H*-10, *H*-2', *H*-6'), 7.31–7.28 (m, 2H, *H*-3', *H*-5'), 7.25–7.23 (m, 1H, *H*-4'), 7.06–7.02 (m, 2H, *H*-2''', *H*-6'''), 6.74–6.70 (m, 2 H, *H*-3''', *H*-5'''), 6.11 (t, 1H, *J* = 5.8 Hz, *H*-3'''), 4.39–4.30 (m, 2H, *H*₂-4''), 4.28 (dd, 1H, *J* = 9.6 Hz, 7.5 Hz, *H*-2), 4.20 (d, 1H, *J* = 11.3 Hz, *H*_a-1''')α), 4.19–4.16 (m, 2 H, *H*₂-1'α), 4.15 (d, 1H, *J* = 11.3 Hz, *H*_b-1''')α), 3.97 (s, 2H, *H*₂-1''), 3.73 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.72 (s, 3H, 4'''-OCH₃), 3.35 (dd, 1H, *J* = 13.1 Hz, 9.6 Hz, *H*_a-1), 3.01 (ddd, 1H, *J* = 11.0 Hz, 5.4 Hz, 2.5 Hz, *H*-3a), 2.78 (dd, 1H, *J* = 11.0 Hz, 2.5 Hz, *H*-5), 2.57–2.48 (m, 1H, *H*_a-4), 2.23 (dd, 1H, *J* = 13.1 Hz, 7.5 Hz, *H*_b-1), 1.87 (ddd, 1H, *J* = 14.3 Hz, 7.5 Hz, 2.5 Hz, *H*_b-4), 1.07 (s, 9H, C_q(CH₃)₃) ppm.

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl₃): δ = 174.2 (CO₂CH₃), 173.3 (C_q-6a), 159.2 (C_q-4'''), 151.7 (C_q-7a), 144.8 (C_q-11a), 138.5 (C_q-1'), 136.7 (C-3''), 135.7 (4C, C-2^{*}, C-6^{*}, C-2^{**}, C-6^{**}), 133.7 & 133.6 (2C, C_q-1^{*}, C_q-1^{**}), 132.2 (C_q-2''), 130.0 (C_q-1'''), 129.9 & 129.8 (2C, C-4^{*}, C-4^{**}), 129.7 (2C, C-2''', C-6'''), 128.8 (3C, C-9, C-2', C-6'), 128.6 (2C, C-3', C-5'), 128.0 und 127.9 (4C, C-3^{*}, C-5^{*}, C-3^{**}, C-5^{**}), 127.8 (C-10), 127.7 (C-4'), 122.9 (C-8), 122.3 (C-11), 116.0 (C_qN), 113.8 (2C, C-3''', C-5'''), 72.2 (C-1''')α), 68.4 (C-3a), 67.6 (C-1''), 64.2 (C-2), 62.8 (C_q-11b), 61.9 (C_q-6), 60.8 (C-4''), 55.9 (C-1'α), 55.3 (4'''-OCH₃), 52.4 (CO₂CH₃), 48.1 (C-5), 39.1 (C-1), 31.7 (C-4), 26.9 (3C, C_q(CH₃)₃), 19.3 (C_q(CH₃)₃) ppm.

ESI-MS: $m/z = 864.3$ (100%, $[M + H]^+$).

HR-ESI-MS: ber. für $[C_{52}H_{54}ClN_3O_5Si + Na]^+$: $m/z = 886.3413$, gefunden: $m/z = 886.3409$.

(2*S*,3*aS*,5*R*,11*bR*)-3-Benzyl-5-{(2*E*)-1-[[*tert*-butyl(diphenyl)silyl]oxy]-4-[(4-methoxybenzyl)oxy]but-2-en-2-yl}-6-cyano-2,3,3*a*,4,5,7-hexahydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*d*]carbazol-2-carbonsäuremethylester ((-)-(2*E*)-213b)



Herstellung im Multigramm-Maßstab:

Die nachfolgende Vorschrift bezieht sich auf Tabelle 11, Eintrag 4. Unter Argonatmosphäre wurde die Indolkomponente ((-)-**211b**, 9.94 g, 28.6 mmol, 1.00 Äquiv.), PhCO_2H (3.49 g, 28.6 mmol, 1.00 Äquiv.) und MgSO_4 (6.88 g, 57.2 mmol, 2.00 Äquiv.) in trockenem PhH (200 mL) gelöst und am Wasserabscheider unter Rückfluss erhitzt. Zur refluxierenden Reaktionslösung wurde mit Hilfe einer Spritzenpumpe über einen Zeitraum von 4 h tropfenweise eine Lösung der Aldehydkomponente (**212b**, 15.8 g, 31.6 mmol, 1.10 Äquiv.) in trockenem PhH (50 mL) gegeben. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionslösung für weitere 14 h unter Rückfluss erhitzt und mit einer NaHCO_3 -Lösung (300 mL) gequenchet. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (2 x 200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H_2O (100 mL) und einer NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel ($^c\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 6:1) wurde ein Teil der reinen Zielverbindung ((-)-(2*E*)-**213b**) erhalten. Aus einer Nachfraktion konnte ein Teil des unerwünschten Isomers ((-)-(2*Z*)-**213b**) erhalten werden. Eine Mischfraktion der beiden Verbindungen ((-)-(2*E/Z*)-**213b**) konnte nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und erneuter flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel ($^c\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 6:1) in die reinen Komponenten ((-)-(2*E*)-**213b**) und ((-)-(2*Z*)-**213b**) aufgetrennt werden. Auf diese Weise wurde die Zielverbindung ((-)-(2*E*)-**213b**) als farbloser Feststoff in einer Gesamtausbeute von 49% (11.5 g, 13.9 mmol) erhalten. Das Isomer ((-)-(2*Z*)-**213b**) wurde als hellgelber Feststoff in einer Gesamtausbeute von 14% (3.21 g, 3.87 mmol) erhalten.

DC: $R_f = 0.40$ (°Hex/EtOAc 3:1).

Smb: 61.3–62.8 °C (°Hex/EtOAc 6:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3289, 2931, 2856, 2195, 1736, 1645, 1613, 1513, 1494, 1248, 1110 \text{ cm}^{-1}$.

¹H-NMR, COSY (600 MHz, CD₃CN): $\delta = 7.73$ (s, 1H, NH), 7.72–7.69 (m, 4H, 2 x $H-2^*$, 2 x $H-6^*$), 7.47–7.43 (m, 2H, 2 x $H-4^*$), 7.43–7.40 (m, 4H, 2 x $H-3^*$, 2 x $H-5^*$), 7.38–7.35 (m, 2H, $H-2'$, $H-6'$), 7.33–7.29 (m, 2H, $H-3'$, $H-5'$), 7.28 (d, 1H, $J = 7.5 \text{ Hz}$, $H-11$), 7.26–7.24 (m, 1H, $H-4'$), 7.23–7.20 (m, 2H, $H-2'''$, $H-6'''$), 7.16 (td, 1H, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 1.1 Hz, $H-9$), 6.88 (td, 1H, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1.1 Hz, $H-10$), 6.85 (d, 1H, $J = 7.7 \text{ Hz}$, $H-8$), 6.84–6.82 (m, 2H, $H-3'''$, $H-5'''$), 5.94 (tt, 1H, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 1.4 Hz, $H-3''$), 4.42 (d, 1H, $J = 11.5 \text{ Hz}$, H_a-1'''), 4.37 (d, 1H, $J = 11.5 \text{ Hz}$, H_b-1''), 4.27 (dd, 1H, $J = 14.2 \text{ Hz}$, 1.4 Hz, H_a-1''), 4.24 (dd, 1H, $J = 14.2 \text{ Hz}$, 1.4 Hz, H_b-1''), 4.13 (ddt, 1H, $J = 12.6 \text{ Hz}$, 6.6 Hz, 1.4 Hz, H_a-4''), 4.08 (ddt, 1H, $J = 12.6 \text{ Hz}$, 6.6 Hz, 1.4 Hz, H_b-4''), 4.05 (s, 2H, $H_2-1'\alpha$), 3.88 (dd, 1H, $J = 9.8 \text{ Hz}$, 7.2 Hz, $H-2$), 3.72 (s, 3H, $4'''$ -OCH₃), 3.47 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.44 (dd, 1H, $J = 10.3 \text{ Hz}$, 6.9 Hz, $H-5$), 3.26 (dd, 1H, $J = 9.6 \text{ Hz}$, 6.1 Hz, $H-3a$), 2.23 (dd, 1H, $J = 12.4 \text{ Hz}$, 9.8 Hz, H_a-1), 1.97–1.95 (m, 2H, H_2-4), 1.88 (dd, 1H, $J = 12.4 \text{ Hz}$, 7.2 Hz, H_b-1), 1.06 (s, 9H, C_q(CH₃)₃) ppm.

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CD₃CN): $\delta = 174.8$ (CO₂CH₃), 164.0 (C_q-6a), 160.1 (C_q-4'''), 144.6 (C_q-7a), 142.3 (C_q-2''), 140.2 (C_q-1'), 136.6 (C_q-11a), 136.4 (4C, 2 x C-2*, 2 x C-6*), 134.3 (2C, 2 x C_q-1*), 131.7 (C_q-1'''), 130.9 (2C, 2 x C-4*), 130.4 (2C, C-2''', C-6'''), 129.7 (2C, C-2', C-6'), 129.2 (3C, C-9, C-3', C-5'), 128.9 (4C, 2 x C-3*, 2 x C-5*), 128.1 (C-4'), 125.2 (C-3'''), 123.6 (C-11), 121.8 (C-10), 118.9 (C_qN), 114.6 (2C, C-3''', C-5'''), 110.5 (C-8), 79.1 (C_q-6), 72.3 (C-1'''), 65.8 (C-4''), 65.7 (C-1''), 63.5 (C-3a), 63.1 (C-2), 55.8 (4'''-OCH₃), 54.7 (C-1''), 54.3 (C_q-11b), 52.5 (CO₂CH₃), 46.1 (C-1), 37.2 (C-5), 33.2 (C-4), 27.2 (3C, C_q(CH₃)₃), 19.8 (C_q(CH₃)₃) ppm.

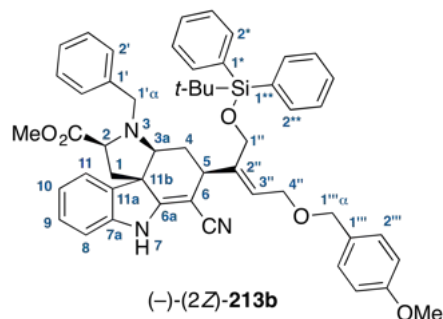
ESI-MS: $m/z = 830.4$ (100%, [M + H]⁺).

HR-ESI-MS: ber. für [C₅₂H₅₅N₃O₅Si + H]⁺: $m/z = 830.3984$, gefunden: $m/z = 830.3992$.

Drehwert: $[\alpha]_D^{21} = -129.0$ ($c = 0.1$ in MeOH).

Enantiomerenüberschuss (ee): $er = 99.59/0.41 \Rightarrow ee > 99\%$ (siehe Kapitel 7.2, Abbildungen 28 und 29).

Isoliertes Nebenprodukt: (2*S*,3*aS*,5*R*,11*bR*)-3-Benzyl-5-{(2*Z*)-1-[[*tert*-butyl(diphenyl)silyl]oxy]-4-[(4-methoxybenzyl)oxy]but-2-en-2-yl}-6-cyano-2,3,3*a*,4,5,7-hexahydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*d*]carbazol-2-carbonsäuremethylester ((-)-(2*Z*)-213b)



DC: $R_f = 0.23$ ($^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 3:1).

Smb: 70.1–73.4 $^{\circ}\text{C}$ ($^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 6:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3285, 2931, 2855, 2198, 1737, 1613, 1510, 1495, 1250, 1111, 823 \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$, COSY (600 MHz, CD_3CN): $\delta = 8.10$ (s, 1H, NH), 7.77–7.74 (m, 2H, $H-2^*$, $H-6^*$), 7.71–7.68 (m, 2H, $H-2^{**}$, $H-6^{**}$), 7.49–7.45 (m, 2H, $H-4^*$, $H-4^{**}$), 7.44–7.41 (m, 4H, $H-3^*$, $H-5^*$, $H-3^{**}$, $H-5^{**}$), 7.30–7.26 (m, 3H, $H-3'-H-5'$), 7.24–7.20 (m, 2H, $H-2'$, $H-6'$), 7.17–7.14 (m, 2H, $H-2'''$, $H-6'''$), 7.12 (td, 1H, $J = 7.7 \text{ Hz}, 1.2 \text{ Hz}$, $H-9$), 6.84 (d, 1H, $J = 7.7 \text{ Hz}$, $H-8$), 6.83–6.80 (m, 2H, $H-3'''$, $H-5'''$), 6.72 (td, 1H, $J = 7.7 \text{ Hz}, 1.2 \text{ Hz}$, $H-10$), 6.45 (d, 1H, $J = 7.7 \text{ Hz}$, $H-11$), 5.47 (ddd, 1H, $J = 6.9 \text{ Hz}, 5.2 \text{ Hz}, 1.5 \text{ Hz}$, $H-3''$), 4.50 (d, 1H, $J = 12.5 \text{ Hz}$, H_a-1''), 4.46 (d, 1H, $J = 12.5 \text{ Hz}$, H_b-1''), 4.28 (d, 1H, $J = 11.5 \text{ Hz}$, $H_a-1''' \alpha$), 4.23 (d, 1H, $J = 11.5 \text{ Hz}$, $H_b-1''' \alpha$), 3.86 (ddd, 1H, $J = 12.6 \text{ Hz}, 6.9 \text{ Hz}, 1.5 \text{ Hz}$, H_a-4''), 3.79 (d, 1H, $J = 13.5 \text{ Hz}$, $H_a-1' \alpha$), 3.75 (s, 3H, $4'''-\text{OCH}_3$), 3.74 (ddd, 1H, $J = 12.6 \text{ Hz}, 5.2 \text{ Hz}, 1.5 \text{ Hz}$, H_b-4''), 3.73 (d, 1H, $J = 13.5 \text{ Hz}$, $H_a-1' \alpha$), 3.65–3.62 (m, 1H, $H-5$), 3.57 (dd, 1H, $J = 11.5 \text{ Hz}, 5.6 \text{ Hz}$, $H-2$), 3.47 (dd, 1H, $J = 5.7 \text{ Hz}, 1.5 \text{ Hz}$, $H-3a$), 3.32 (s, 3H, CO_2CH_3), 2.35 (t, 1H, $J = 11.5 \text{ Hz}$, H_a-1), 2.30 (ddd, 1H, $J = 14.7 \text{ Hz}, 2.9 \text{ Hz}, 1.5 \text{ Hz}$, H_a-4), 1.58 (dd, 1H, $J = 11.5 \text{ Hz}, 5.6 \text{ Hz}$, H_b-1), 1.49 (dt, 1H, $J = 14.7 \text{ Hz}, 5.7 \text{ Hz}$, H_b-4), 1.05 (s, 9H, $\text{C}_q(\text{CH}_3)_3$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (151 MHz, CD_3CN): $\delta = 173.3$ (CO_2CH_3), 166.3 (C_q-6a), 160.1 (C_q-4'''), 143.9 (C_q-7a), 143.1 (C_q-2''), 137.9 (C_q-11a), 136.9 (C_q-1'), 136.6 (2C, $\text{C}-2^*$, $\text{C}-6^*$), 136.5 (2C, $\text{C}-2^{**}$, $\text{C}-6^{**}$), 134.5 (C_q-1^{**}), 134.4 (C_q-1^*), 131.6 (C_q-1'''), 131.2 (2C, $\text{C}-2'''$, $\text{C}-6'''$), 131.0 ($\text{C}-4^*$), 130.9 ($\text{C}-4^{**}$), 130.3 (2C, $\text{C}-2'$, $\text{C}-6'$), 129.2 (2C, $\text{C}-3'$, $\text{C}-5'$), 129.1 ($\text{C}-9$), 128.9 (2C, $\text{C}-3^*$, $\text{C}-5^*$), 128.8 (2C, $\text{C}-3^{**}$, $\text{C}-5^{**}$), 128.4 ($\text{C}-4'$), 125.9 ($\text{C}-3'''$), 122.6 ($\text{C}-11$), 121.6 ($\text{C}-10$), 120.2 (C_qN), 114.5 (2C, $\text{C}-3'''$, $\text{C}-5'''$), 110.4 ($\text{C}-8$), 77.1 (C_q-6), 72.6 ($\text{C}-1''' \alpha$), 67.0 ($\text{C}-4''$), 65.6 ($\text{C}-3a$), 63.5 ($\text{C}-2$), 61.6 ($\text{C}-1''$), 56.2 ($\text{C}-1' \alpha$),

55.8 (4'''-OCH₃), 54.4 (C_q-11b), 52.2 (CO₂CH₃), 46.8 (C-1), 41.0 (C-5), 31.3 (C-4), 27.3 (3C, C_q(CH₃)₃), 19.8 (C_q(CH₃)₃) ppm.

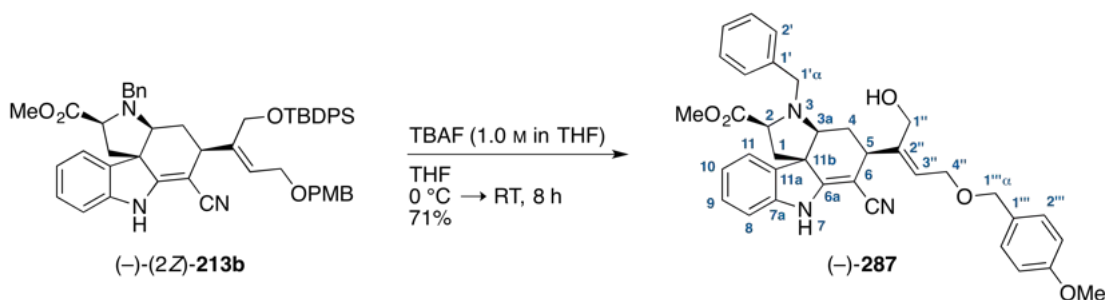
ESI-MS: $m/z = 830.4$ (100%, [M + H]⁺).

HR-ESI-MS: ber. für [C₅₂H₅₅N₃O₅Si + H]⁺: $m/z = 830.3984$, gefunden: $m/z = 830.3983$.

Drehwert: $[\alpha]_D^{21} = -73.3$ ($c = 0.1$ in MeOH).

5.2.4 Versuchsvorschriften zu Kapitel 3.1.4

(2*S*,3*aS*,5*R*,11*bR*)-3-Benzyl-6-cyano-5-{(2*Z*)-1-hydroxy-4-[(4-methoxybenzyl)oxy]but-2-en-2-yl}-2,3,3*a*,4,5,7-hexahydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*d*]carbazol-2-carbonsäuremethylester ((-)-287)



Die nachfolgende Vorschrift bezieht sich auf Tabelle 12, Eintrag 5. Zu einer Lösung des Tetrazyklus ((-)-(2*Z*)-**213b**, 115 mg, 139 μ mol, 1.00 Äquiv.) in THF (4.5 mL) wurde bei 0 °C eine kalte TBAF-Lösung (0 °C, 1.0 M in THF, 417 μ L, 417 μ mol, 3.00 Äquiv.) gegeben und der Kolbeninhalt für 8 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit H₂O (20 mL) gequenchet und die Reaktionsmischung mit Et₂O (2 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H₂O (10 mL) und einer NaCl-Lösung (ges. aq., 10 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (°Hex/EtOAc 3:2) wurde die Zielverbindung ((-)-**287** als farbloses Öl (58.0 mg, 98 μ mol, 71%) erhalten.

DC: $R_f = 0.27$ (°Hex/EtOAc 1:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3299, 3028, 2949, 2853, 2191, 1736, 1641, 1613, 1512, 1248, 1032\text{cm}^{-1}$.

¹H-NMR, COSY (600 MHz, CD₃CN): $\delta = 8.16$ (s, 1H, NH), 7.42–7.37 (m, 3H, *H*-3'–*H*-5'), 7.36–7.33 (m, 2H, *H*-2', *H*-6'), 7.27–7.23 (m, 2H, *H*-2''', *H*-6'''), 7.11 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz, *H*-9), 6.90–6.86 (m, 2H, *H*-3''', *H*-5'''), 6.84 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz, *H*-8), 6.67 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz, *H*-10), 6.20 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz, *H*-11), 5.58–5.54 (m, 1H, *H*-3''), 4.43 (d, 1H, $J = 11.4$ Hz, *H*_a-1'''), 4.38 (d, 1H, $J = 11.4$ Hz, *H*_b-1'''), 4.28–4.23 (m, 2H, *H*_a-1''),

H_a-4''), 4.04–3.99 (m, 2H, H_b-1'' , H_b-4''), 3.93 (s, 2H, $H_2-1'\alpha$), 3.81 (s, 1H, OH), 3.75 (s, 3H, $4'''-OCH_3$), 3.62 (dd, 1H, $J = 11.8$ Hz, 5.4 Hz, $H-2$), 3.59 (d, 1H, $J = 5.9$ Hz, $H-3a$), 3.45 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.38–3.34 (m, 1H, $H-5$), 2.43 (d, 1H, $J = 14.7$ Hz, H_a-4), 2.34 (t, 1H, $J = 11.8$ Hz, H_a-1), 1.61 (dd, 1H, $J = 11.8$ Hz, 5.4 Hz, H_b-1), 1.54 (dt, 1H, $J = 14.7$ Hz, 5.9 Hz, H_b-4) ppm.

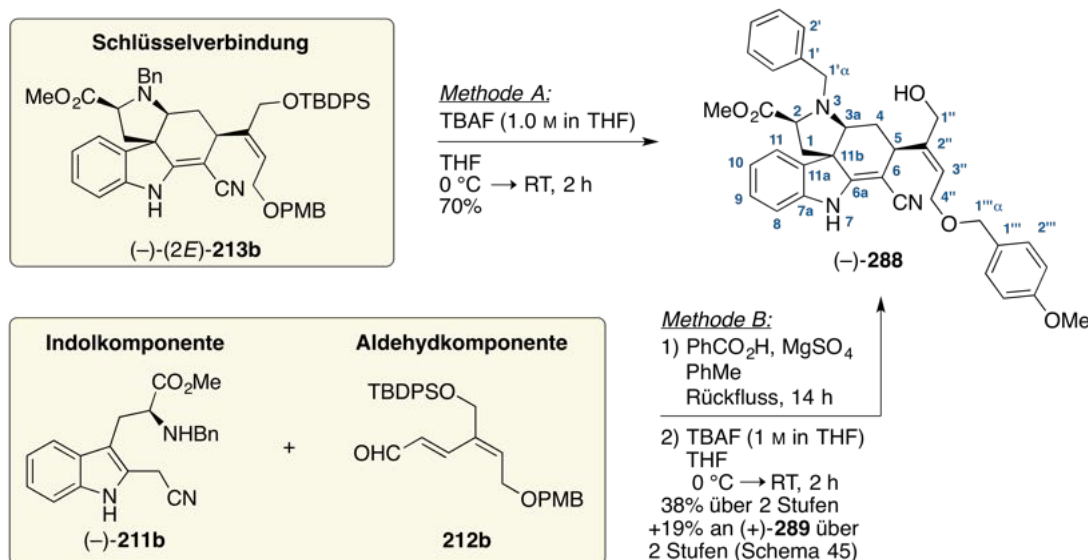
^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CD_3CN): $\delta = 173.3$ (CO_2CH_3), 166.3 (C_q-6a), 160.1 (C_q-4'''), 143.9 (C_q-2''), 143.7 (C_q-7a), 137.7 (C_q-11a), 135.6 (C_q-1'), 132.0 (2C, $C-2'$, $C-6'$), 131.7 (C_q-1'''), 130.4 (2C, $C-2'''$, $C-6'''$), 129.3 (2C, $C-3'$, $C-5'$), 129.2 ($C-9$), 128.7 ($C-4'$), 128.5 ($C-3''$), 122.3 ($C-11$), 121.5 ($C-10$), 120.0 (C_qN), 114.6 (2C, $C-3'''$, $C-5'''$), 110.4 ($C-8$), 76.7 (C_q-6), 72.6 ($C-1''\alpha$), 67.2 ($C-4''$), 65.0 ($C-3a$), 62.8 ($C-2$), 59.9 ($C-1''$), 55.8 ($4'''-OCH_3$), 55.7 ($C-1'\alpha$), 54.1 (C_q-11b), 52.5 (CO_2CH_3), 47.0 ($C-1$), 42.8 ($C-5$), 30.9 ($C-4$) ppm.

ESI-MS: $m/z = 592.2$ (100%, $[M + H]^+$).

HR-ESI-MS: ber. für $[C_{36}H_{37}N_3O_5 + H]^+$: $m/z = 592.2806$, gefunden: $m/z = 592.2811$.

Drehwert: $[\alpha]_D^{21} = -74.1$ ($c = 0.17$ in MeOH).

(2*S*,3*aS*,5*R*,11*bR*)-3-Benzyl-6-cyano-5-[(2*E*)-1-hydroxy-4-[(4-methoxybenzyl)oxy]but-2-en-2-yl]-2,3,3*a*,4,5,7-hexahydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*d*]carbazol-2-carbonsäuremethylester ((-)-288)



Methode A:

Zu einer Lösung des Tetrazyklus ((-)-(2*E*)-213b, 7.66 g, 9.24 mmol, 1.00 Äquiv.) in trockenem THF (150 mL) wurde bei 0 °C eine kalte TBAF-Lösung (0 °C, 1.0 M in THF,

27.7 mL, 27.7 mmol, 3.00 Äquiv.) gegeben und der Kolbeninhalt für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit H₂O (500 mL) gequench und die Reaktionsmischung mit Et₂O (4 x 150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H₂O (2 x 100 mL) und einer NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (°Hex/EtOAc 3:2) wurde die Zielverbindung (–)-**288** als farbloses Öl (3.81 g, 6.44 mmol, 70%) erhalten.

Anmerkung: Eine Reaktion mit der racemischen Ausgangsverbindung ((±)-(2E)-**213b**, 647 mg, 0.78 mmol, 1.00 Äquiv.) und kalter TBAF-Lösung (0 °C, 1.0 M in THF, 2.34 mL, 2.34 mmol, 3.00 Äquiv.) wurde in THF (25 mL) auf analoge Weise durchgeführt, wobei die racemische Zielverbindung (±)-**288** als farbloses Öl (355 mg, 0.60 mmol, 77%) erhalten wurde.

Methode B:

Teil 1: Die Indolkomponente ((–)-**211b**, 824 mg, 2.37 mmol, 1.00 Äquiv.), die Aldehydkomponente (**212b**, 1.43 g, 2.85 mmol, 1.20 Äquiv.) und PhCO₂H (290 mg, 2.37 mmol, 1.00 Äquiv.) wurden in Toluol (30 mL) gelöst und der Kolbeninhalt für 14 h unter Rückfluss erhitzt. Es wurde mit einer NaHCO₃-Lösung (ges. aq., 30 mL) gequench und die Reaktionsmischung mit EtOAc (2 x 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Bei der flashchromatographischen Reinigung an Kieselgel (°Hex/EtOAc 6:1) eluierte die Schlüsselverbindung (–)-(2E)-**213b** zusammen mit einem weiteren Diastereomer (Gesamtausbeute: 860 mg, 1.04 mmol, 44%). Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand ohne weitere Aufreinigung im nächsten Schritt eingesetzt.

Teil 2: Der erhaltene Rückstand aus Teil 1: (830 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äquiv.) wurde in THF (35 mL) gelöst und bei 0 °C eine TBAF-Lösung (1.0 M in THF, 3.00 mL, 3.00 mmol, 3.00 Äquiv.) zugegeben. Der Kolbeninhalt wurde für 3 h bei Raumtemperatur gerührt, mit H₂O (100 mL) gequench und die Reaktionsmischung mit Et₂O (2 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H₂O (40 mL) und einer NaCl-Lösung (40 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (°Hex/EtOAc 3:2) wurde die Zielverbindung (–)-**288** als farbloses Öl (223 mg, 377 µmol, 16% über zwei Stufen) erhalten. Aus einer Nachfraktion konnte das Diastereomer (+)-**289** als farbloses Öl (110 mg, 186 µmol, 8% über zwei Stufen) erhalten werden.

DC: R_f = 0.38 (°Hex/EtOAc 1:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3292, 3000, 2951, 2859, 2194, 1733, 1644, 1613, 1513, 1248, 1173, cm⁻¹.

$^1\text{H-NMR}$, COSY (600 MHz, CD_3CN): $\delta = 7.80$ (s, 1H, NH), 7.40–7.37 (m, 2H, $H\text{-}2'$, $H\text{-}6'$), 7.34–7.30 (m, 2H, $H\text{-}3'\text{-}H\text{-}5'$), 7.28–7.25 (m, 2H, $H\text{-}11$, $H\text{-}4'$), 7.24–7.20 (m, 2H, $H\text{-}2''$, $H\text{-}6''$), 7.17 (td, 1H, $J = 7.7$ Hz, 1.2 Hz, $H\text{-}9$), 6.89 (td, 1H, $J = 7.7$ Hz, 1.2 Hz, $H\text{-}10$), 6.89 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz, $H\text{-}8$), 6.85–6.81 (m, 2H, $H\text{-}3'''$, $H\text{-}5'''$), 5.79 (t, 1H, $J = 6.5$ Hz, $H\text{-}3''$), 4.40 (d, 1H, $J = 11.5$ Hz, $H_{\text{a}}\text{-}1'''\alpha$), 4.36 (d, 1H, $J = 11.4$ Hz, $H_{\text{b}}\text{-}1'''\alpha$), 4.13–4.02 (m, 6H, $H_{2\text{-}1'}\alpha$, $H_{2\text{-}1''}$, $H_{2\text{-}4''}$), 3.91 (dd, 1H, $J = 9.9$ Hz, 7.1 Hz, $H\text{-}2$), 3.69 (s, 3H, $4'''\text{-OCH}_3$), 3.54 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.46 (dd, 1H, $J = 10.6$ Hz, 6.3 Hz, $H\text{-}5$), 3.29 (dd, 1H, $J = 10.2$ Hz, 5.4 Hz, $H\text{-}3\text{a}$), 3.01 (t, 1H, $J = 5.0$ Hz, OH), 2.41 (dd, 1H, $J = 12.5$ Hz, 9.9 Hz, $H_{\text{a}}\text{-}1$), 2.06 (dt, 1H, $J = 14.2$ Hz, 10.6 Hz, $H_{\text{a}}\text{-}4$), 1.98–1.95 (m, 1H, $H_{\text{b}}\text{-}4$), 1.93–1.91 (m, 1H, $H_{\text{b}}\text{-}1$) ppm.

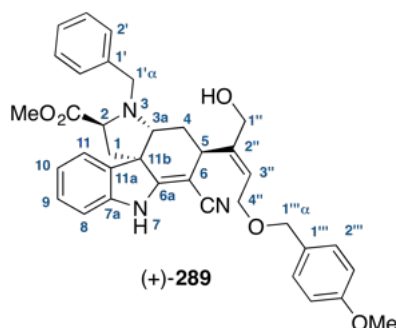
$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (151 MHz, CD_3CN): $\delta = 174.9$ (CO_2CH_3), 164.3 ($\text{C}_{\text{q}}\text{-}6\text{a}$), 160.1 ($\text{C}_{\text{q}}\text{-}4'''$), 144.6 ($\text{C}_{\text{q}}\text{-}7\text{a}$), 144.0 ($\text{C}_{\text{q}}\text{-}2''$), 140.1 ($\text{C}_{\text{q}}\text{-}1'$), 136.7 ($\text{C}_{\text{q}}\text{-}11\text{a}$), 131.7 ($\text{C}_{\text{q}}\text{-}1'''$), 130.4 (2C, $\text{C}\text{-}2''$, $\text{C}\text{-}6''$), 129.8 (2C, $\text{C}\text{-}2'$, $\text{C}\text{-}6'$), 129.3 (2C, $\text{C}\text{-}3'$, $\text{C}\text{-}5'$), 129.2 ($\text{C}\text{-}9$), 128.1 ($\text{C}\text{-}4'$), 124.8 ($\text{C}\text{-}3''$), 123.6 ($\text{C}\text{-}11$), 121.8 ($\text{C}\text{-}10$), 119.1 ($\text{C}_{\text{q}}\text{N}$), 114.5 (2C, $\text{C}\text{-}3'''$, $\text{C}\text{-}5'''$), 110.5 ($\text{C}\text{-}8$), 78.8 ($\text{C}_{\text{q}}\text{-}6$), 72.3 ($\text{C}\text{-}1'''\alpha$), 65.8 ($\text{C}\text{-}4''$), 63.9 ($\text{C}\text{-}1''$), 63.5 ($\text{C}\text{-}3\text{a}$), 63.0 ($\text{C}\text{-}2$), 55.7 ($4'''\text{-OCH}_3$), 54.7 ($\text{C}\text{-}1'\alpha$), 54.3 ($\text{C}_{\text{q}}\text{-}11\text{b}$), 52.5 (CO_2CH_3), 46.1 ($\text{C}\text{-}1$), 37.5 ($\text{C}\text{-}5$), 33.3 ($\text{C}\text{-}4$) ppm.

ESI-MS: $m/z = 592.2$ (100%, $[\text{M} + \text{H}]^+$).

HR-ESI-MS: ber. für $[\text{C}_{36}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_5 + \text{H}]^+$: $m/z = 592.2806$, gefunden: $m/z = 592.2805$.

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -153.7$ ($c = 1.0$ in MeOH).

Isoliertes Diastereomer bei Methode B: (2*S*,3*aR*,5*R*,11*bS*)-3-Benzyl-6-cyano-5-{(2*E*)-1-hydroxy-4-[(4-methoxybenzyl)oxy]but-2-en-2-yl}-2,3,3*a*,4,5,7-hexahydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*d*]carbazol-2-carbonsäuremethyl-ester ((+)-289)



DC: $R_f = 0.34$ ($^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 1:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3295, 3000, 2949, 2855, 2190, 1733, 1636, 1613, 1467, 1247, 1156$ cm^{-1} .

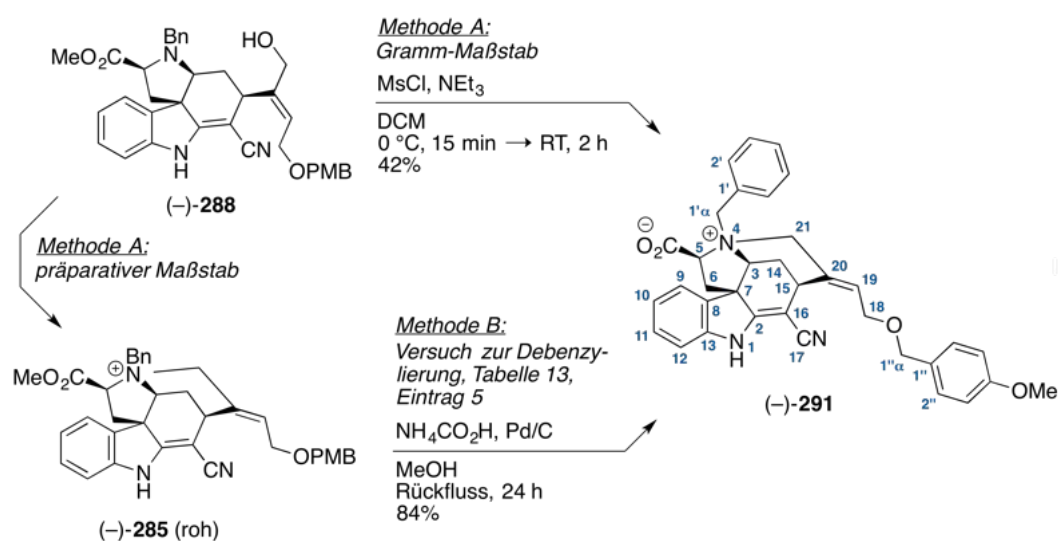
$^1\text{H-NMR}$, COSY (600 MHz, 323 K, CD_3CN): $\delta = 7.89$ (s, 1H, NH), 7.52 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz, $H-11$), 7.39–7.36 (m, 2H, $H-2'$, $H-6'$), 7.32–7.28 (m, 2H, $H-3'-H-5'$), 7.26–7.24 (m, 2H, $H-2''$, $H-6''$), 7.24–7.22 (m, 1H, $H-4'$), 7.14 (td, 1H, $J = 7.7$ Hz, 1.3 Hz, $H-9$), 6.90 (td, 1H, $J = 7.7$ Hz, 1.3 Hz, $H-10$), 6.85 (dt, 1H, $J = 7.7$ Hz, 1.0 Hz, $H-8$), 6.84–6.80 (m, 2H, $H-3'''$, $H-5'''$), 5.87 (tt, 1H, $J = 6.8$ Hz, 1.5 Hz, $H-3''$), 4.46 (d, 1H, $J = 11.6$ Hz, $H_{a-1''''}\alpha$), 4.43 (d, 1H, $J = 11.4$ Hz, $H_{b-1''''}\alpha$), 4.12 (d, 2H, $J = 6.8$ Hz, H_2-4''), 4.07 (d, 1H, $J = 13.8$ Hz, $H_{a-1'}\alpha$), 4.04 (d, 1H, $J = 13.8$ Hz, $H_{b-1'}\alpha$), 4.02 (d, 1H, $J = 14.6$ Hz, H_a-1''), 3.71 (s, 3H, $4'''-\text{OCH}_3$), 3.70–3.69 (m, 1H, $H-3a$), 3.67 (dd, 1H, $J = 9.4$ Hz, 3.0 Hz, $H-2$), 3.60 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.59–3.55 (m, 1H, $H-5$), 2.74 (s, 1H, OH), 2.41 (dd, 1H, $J = 13.4$ Hz, 9.4 Hz, H_a-1), 2.05 (dd, 1H, $J = 13.4$ Hz, 3.0 Hz, H_b-1), 1.98 (ddd, 1H, $J = 13.9$ Hz, 3.8 Hz, 2.4 Hz, H_a-4), 1.26 (ddd, 1H, $J = 13.9$ Hz, 10.8 Hz, 5.5 Hz, H_b-4) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (151 MHz, 323 K, CD_3CN): $\delta = 174.9$ (CO_2CH_3), 168.1 (C_q-6a), 160.4 (C_q-4'''), 144.8 (C_q-7a), 143.5 (C_q-2''), 140.7 (C_q-1'), 137.6 (C_q-11a), 132.0 (C_q-1''), 130.5 (2C, $C-2''$, $C-6''$), 129.7 (2C, $C-2'$, $C-6'$), 129.4 (2C, $C-3'$, $C-5'$), 129.1 ($C-9$), 128.1 ($C-4'$), 126.1 ($C-3''$), 124.5 ($C-11$), 121.9 ($C-10$), 119.0 (CN), 114.8 (2C, $C-3'''$, $C-5'''$), 110.4 ($C-8$), 79.4 (C_q-6), 72.6 ($C-1'''\alpha$), 66.6 ($C-4''$), 64.2 ($C-1''$), 63.9 ($C-3a$), 62.8 ($C-2$), 56.0 ($4'''-\text{OCH}_3$), 55.4 (C_q-11b), 52.7 ($C-1'\alpha$), 52.3 (CO_2CH_3), 47.9 ($C-1$), 33.4 ($C-5$), 30.7 ($C-4$) ppm.

ESI-MS: $m/z = 592.3$ (100%, $[\text{M} + \text{H}]^+$).

HR-ESI-MS: ber. für $[\text{C}_{36}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_5 + \text{H}]^+$: $m/z = 592.2806$, gefunden: $m/z = 592.2806$.

Drehwert: $[\alpha]_D^{21} = +85.7$ ($c = 0.3$ in MeOH).

(5 β ,19E)-4-Benzyl-18-[(4-methoxybenzyl)oxy]-17-nitrilo-2,16-didehydrocur-19-en-4-ium-5-carboxylat ((-)-291)Methode A im Gramm-Maßstab:

Unter Argonatmosphäre wurde zu einer Lösung des tetrazyklischen Alkohols ((-)-**288**, 3.81 g, 6.44 mol, 1.00 Äquiv.) in trockenem DCM (150 mL) bei 0 °C NEt₃ (8.93 mL, 64.4 mmol, 10.0 Äquiv.) sowie MsCl (2.49 mL, 32.2 mmol, 5.00 Äquiv.) gegeben und die Reaktionsmischung für 15 min bei 0 °C gerührt. Der Kolbeninhalt wurde auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 2 h gerührt. Anmerkung: Zu diesem Zeitpunkt wurde mit Hilfe von HPLC-MS-Untersuchungen ausschließlich die Entstehung des gewünschten Methylesters (-)-**285** beobachtet ($m/z = 574.3$, [M]⁺). Es wurde mit einer NaHCO₃-Lösung (50% aq., 300 mL) gequenchet und die wässrige Phase abgetrennt. Die organische Phase wurde mit H₂O (200 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Anmerkung: Zu diesem Zeitpunkt wurde mit Hilfe von HPLC-MS-Untersuchungen die fast vollständige Hydrolyse des Methylesters (-)-**285** zur Säure (-)-**291** beobachtet ($m/z = 560.3$, [M]⁺). Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (DCM/MeOH 10 : 1 + 1% NEt₃) wurde das hydrolysierte Produkt (-)-**291** als farbloses Öl (1.53 g, 2.73 mmol, 42%) erhalten.

Methode A im präparativen Maßstab:

Unter Verwendung von (-)-**288** (200 mg, 338 μ mol, 1.00 Äquiv), NEt₃ (469 μ L, 3.38 mmol, 10.0 Äquiv.) und MsCl (131 μ L, 1.69 mmol, 5.00 Äquiv.) analog der Methode im Gramm-Maßstab durchgeführt. Nach Aufarbeitung und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurden aus zwei Ansätzen ca. 430 mg des Rohproduktes (-)-**285** zur Verfügung gestellt.

Anmerkung: Interessanterweise eluierte das quartäre α -Carboxyl-Ammoniumsalz (-)-**291** in der Dünnschichtchromatographie (DCM/MeOH 10:1 + 1% NEt₃) deutlich schneller ($R_f = 0.42$) als der entsprechende Methylester (-)-**285** (roh, $R_f = 0.22$). Es wurde daher an-

genommen, dass (–)-**291** als zwitterionische Verbindung vorlag und diese entsprechend der Ladungsneutralisation eine geringere Affinität zu den SiOH-Gruppen des Kieselgels aufweisen könnte. Im Umkehrschluss könnte der niedrigere R_f -Wert. des positiv geladenen Ammoniumsalzes (–)-**285** durch dessen bessere Wechselwirkung mit den SiOH-Gruppen erklärt werden. Die berechnete Ausbeute an (–)-**291** bezieht sich hier auf die Molekülmasse des Zwitterions ((–)-**291**).

Methoden B:

Der rohe Methylester (–)-**285** (9.7 mg, 16.9 μmol , 1.00 Äquiv.), wurde in MeOH (1 mL) gelöst und Pd/C (5 wt.% Pd, 1.0 mg, 9.4 μmol , 0.56 Äquiv.) sowie $\text{NH}_4\text{CO}_2\text{H}$ (20 mg, 317 μmol , 19.0 Äquiv.) bei Raumtemperatur zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 14 h unter Rückfluss gerührt und nach beendeter Reaktion über Kieselgel filtriert (DCM/MeOH 10:1 + 1% NEt_3). Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das quartäre α -Carboxyl-Ammoniumsalz (–)-**291** als farbloses Öl (8.0 mg, 14.3 μmol , 84%) erhalten.

DC: $R_f = 0.42$ (DCM/MeOH 10:1 + 1% NEt_3).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3351, 3003, 2954, 2837, 2190, 1638, 1613, 1513, 1467, 1355, 1246 \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$, COSY (600 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 10.38$ (s, 1H, NH), 7.83 (d, 2H, $J = 7.4 \text{ Hz}$, $H_{-2'}$, $H_{-6'}$), 7.69–7.65 (m, 1H, $H_{-4'}$), 7.61 (t, 2H, $J = 7.4 \text{ Hz}$, $H_{-3'}$, $H_{-5'}$), 7.30–7.26 (m, 2H, $H_{-2''}$, $H_{-6''}$), 7.11 (td, 1H, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 1.2 Hz, H_{-11}), 6.92–6.89 (m, 2H, $H_{-3''}$, $H_{-5''}$), 6.82 (d, 1H, $J = 7.7 \text{ Hz}$, H_{-12}), 6.57 (td, 1H, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 0.9 Hz, H_{-10}), 5.80–5.78 (m, 1H, H_{-19}), 5.33 (d, 1H, $J = 12.6 \text{ Hz}$, $H_{\text{a}-1'\alpha}$), 5.12 (d, 1H, $J = 15.0 \text{ Hz}$, $H_{\text{a}-21}$), 4.62 (s, 1H, H_{-3}), 4.44 (s, 2H, $H_{2-1''\alpha}$), 4.21–4.13 (m, 3H, $H_{\text{b}-21}$, H_{2-18}), 4.12–4.08 (m, 2H, H_{-3} , H_{-5}), 4.03 (dd, 1H, $J = 14.1 \text{ Hz}$, 6.3 Hz, H_{-5}), 3.74 (s, 3H, $4''\text{-OCH}_3$), 3.64 (s, 1H, H_{-15}), 2.73 (dd, 1H, $J = 14.8 \text{ Hz}$, 2.7 Hz, $H_{\text{a}-14}$), 2.64 (t, 1H, $J = 14.1 \text{ Hz}$, $H_{\text{a}-6}$), 1.84 (dd, 1H, $J = 14.1 \text{ Hz}$, 6.3 Hz, $H_{\text{b}-6}$), 1.65 (d, 1H, $J = 14.8 \text{ Hz}$, $H_{\text{b}-14}$) ppm.

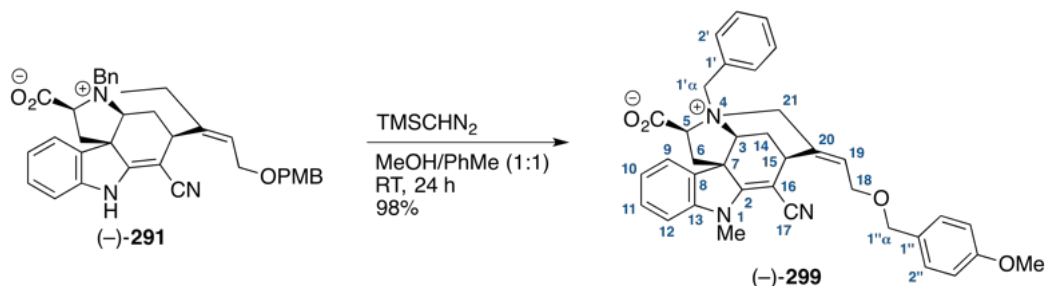
$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (151 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 165.2$ ($C_{\text{q}-2}$), 163.8 (CO_2CH_3), 158.8 ($C_{\text{q}-4''}$), 143.2 ($C_{\text{q}-13}$), 134.4 ($C_{\text{q}-8}$), 134.3 ($C_{\text{q}-20}$), 134.0 (2C, $C_{-2'}$, $C_{-6'}$), 130.7 ($C_{-4'}$), 130.4 (C_{-19}), 130.0 ($C_{\text{q}-1''}$), 129.6 (2C, $C_{-2''}$, $C_{-6''}$), 129.2 (2C, $C_{-3'}$, $C_{-5'}$), 129.0 (C_{-11}), 128.5 ($C_{\text{q}-1'}$), 120.5 (C_{-10}), 119.7 (C_{-9}), 119.0 ($C_{\text{q}N}$), 113.7 (2C, $C_{-3''}$, $C_{-5''}$), 110.2 (C_{-12}), 78.2 ($C_{\text{q}-16}$), 71.6 ($C_{-1''\alpha}$), 70.0 (C_{-5}), 67.4 (C_{-3}), 66.1 (C_{-18}), 64.7 ($C_{-1'\alpha}$), 59.6 (C_{-21}), 55.1 ($4''\text{-OCH}_3$), 51.7 ($C_{\text{q}-7}$), 46.7 (C_{-6}), 31.4 (C_{-15}), 27.3 (C_{-14}) ppm.

ESI-MS: $m/z = 560.3$ (100%, $[\text{M} + \text{H}]^+$).

HR-ESI-MS: ber. für $[\text{C}_{35}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4 + \text{H}]^+$: $m/z = 560.2544$, gefunden: $m/z = 560.2555$.

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -147.5$ ($c = 0.16$ in MeOH).

5.2.5 Versuchsvorschriften zu Kapitel 3.1.5

(5 β ,19E)-4-Benzyl-18-[(4-methoxybenzyl)oxy]-1-methyl-17-nitrilo-2,16-didehydrocur-19-en-4-ium-5-carboxylat ((-)-299)

Zu einer Lösung des des Ammoniumsalzes ((-)-**291**, 1.29 g, 2.30 mmol, 1.00 Äquiv.) in PhMe/MeOH (1:1, 10 mL) wurde TMSCHN₂ (2.0 M in Hexan, 21 mL, 42.2 mmol, 18.35 Äquiv.) gegeben und der Kolbeninhalt für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und die Verbindung ((-)-**299** als gelber Feststoff (1.29g, 2.25 mmol, 98%) erhalten. Für synthetische entstand diese hierbei in ausreichender Reinheit. Zur Analyse wurde eine analytische Menge mittels präparativer HPLC (isokratisch MeCN/H₂O, 40:60, $t_R = 7.6$ min, *C*₁₈-HTec-Säule) gereinigt.

DC: $R_f = 0.22$ (DCM/MeOH 10:1 + 1% NEt₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3404, 2939, 2845, 2186, 1632, 1598, 1513, 1353, 1247, 1080, 753$ cm⁻¹.

¹H-NMR, COSY (600 MHz, CD₃CN): $\delta = 7.85$ (d, 2H, $J = 7.5$ Hz, $H-2'$, $H-6'$), 7.66–7.62 (m, 1H, $H-4'$), 7.59–7.54 (m, 2H, $H-3'$, $H-5'$), 7.32–7.27 (m, 2H, $H-2''$, $H-6''$), 7.16 (td, 1H, $J = 7.8$ Hz, 1.1 Hz, $H-11$), 6.90–6.86 (m, 2H, $H-3''$, $H-5''$), 6.78 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz, $H-12$), 6.59 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz, $H-10$), 5.91 (t, 1H, $J = 6.3$ Hz, $H-19$), 5.60 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz, $H-9$), 5.52 (d, 1H, $J = 12.6$ Hz, $H_a-1'\alpha$), 5.02 (d, 1H, $J = 15.0$ Hz, H_a-21), 4.64–4.62 (m, 1H, $H-3$), 4.60 (d, 1H, $J = 12.6$ Hz, $H_b-1'\alpha$), 4.47 (s, 2H, $H_2-1''\alpha$), 4.27–4.24 (m, 2H, H_2-18), 4.22 (dd, $J = 14.2$ Hz, 6.3 Hz, $H-5$), 4.07 (d, 1H, $J = 15.0$ Hz, H_b-21), 3.76 (s, 3H, 4'-OCH₃), 3.62 (s, 1H, $H-15$), 3.43 (s, 3H, NCH₃), 2.79 (t, 1H, $J = 14.2$ Hz, H_a-6), 2.70 (ddd, 1H, $J = 15.3$ Hz, 4.2 Hz, 2.0 Hz, H_a-14), 1.91 (dd, 1H, $J = 14.2$ Hz, 6.3 Hz, H_b-6), 1.70 (d, 1H, $J = 15.3$ Hz, H_b-14) ppm.

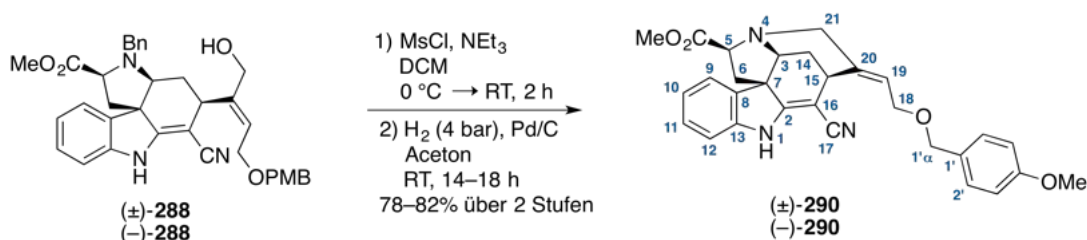
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CD₃CN): $\delta = 166.0$ (CO₂⁻), 164.7 (C_q-2), 160.2 (C_q-4''), 145.7 (C_q-13), 135.1 (2C, C-2', C-6'), 135.0 (C_q-8), 134.4 (C_q-20), 132.8 (C-19), 131.8 (C-4'), 131.3 (C_q-1''), 130.6 (2C, C-2', C-6'), 130.3 (2C, C-3', C-5'), 129.9 (C-11), 129.3 (C_q-1'), 122.1 (C-10), 121.0 (CN), 120.5 (C-9), 114.6 (2C, C-3'', C-5''), 109.1 (C-12), 79.2 (C_q-16), 72.9 (C-1'' α), 71.1 (C-5), 68.3 (C-3), 67.3 (C-18), 66.1 (C-1' α), 61.7 (C-21), 55.8 (4'-OCH₃), 53.1 (C_q-7), 47.7 (C-6), 34.7 (C-15), 31.3 (NCH₃), 28.1 (C-14) ppm.

ESI-MS: $m/z = 574.3$ (100%, $[M]^+$).

HR-ESI-MS: ber. für $[C_{36}H_{36}N_3O_4]^+$: $m/z = 574.2700$, gefunden: $m/z = 574.2707$.

Drehwert: $[\alpha]_D^{21} = -177.1$ ($c = 1.0$ in MeOH).

(5 β ,19E)-18-[(4-Methoxybenzyl)oxy]-17-nitrilo-2,16-didehydrocur-19-en-5-carbonsäuremethylester ((-)-290)



Teil 1: Unter Argonatmosphäre wurde zu einer Lösung des Alkohols ((±)-**288**, 346 mg, 585 μ mol, 1.00 Äquiv.) in trockenem DCM (25 mL) bei 0 °C NEt_3 (811 μ L, 585 μ mol, 10.0 Äquiv.) sowie $MsCl$ (226 μ L, 2.93 mmol, 5.00 Äquiv.) gegeben und der Kolbeninhalt für 15 min bei 0 °C gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und für 2 h gerührt. Es wurde mit einer $NaHCO_3$ -Lösung (50% aq., 25 mL) gequench und die wässrige Phase abgetrennt. Die organische Phase wurde mit H_2O (2 x 40 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde über eine kurze Säule mit Kieselgel (DCM/MEOH 10:1 + 1% NEt_3) filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Ammoniumsalz ((±)-**285**) wurde direkt im nächsten Schritt eingesetzt.

Teil 2: Der erhaltene Rückstand aus Teil 1 ($n_{ang.} = 585$ μ mol, 1.00 Äquiv.) wurde in Aceton (30 mL) gelöst und mit Pd/C (5 wt.% Pd , 10.1 mg, 94.6 μ mol, 0.16 Äquiv.) versetzt. Der Kolbeninhalt wurde für 14 h bei Raumtemperatur unter Wasserstoffatmosphäre (Autoklav, 4 bar) gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde über Kieselgel filtriert (EtOAc \rightarrow MeOH/EtOAc, 5:1) und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel ($^{\circ}Hex/EtOAc$ 4:1 \rightarrow EtOAc/MeOH, 2:1) wurde die Zielverbindung ((±)-**290**) als farbloses Öl (220 mg, 455 μ mol, 78% über zwei Stufen) erhalten.

Anmerkung: Eine zweistufige Reaktionssequenz mit der enantiomerenreinen Ausgangsverbindung ((-)-**288** (200 mg, 338 μ mol, 1.00 Äquiv.) wurde auf analoge Weise durchgeführt, wobei die Zielverbindung ((-)-**290**) als farbloses Öl (134 mg, 277 μ mol, 82% über zwei Stufen) erhalten wurde.

DC: $R_f = 0.16$ ($^{\circ}Hex/EtOAc$ 1:4).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3292, 2952, 2854, 2185, 1739, 1638, 1613, 1513, 1465, 1247, 752 \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$, COSY (600 MHz, CD_3CN): $\delta = 7.99$ (s, 1H, NH), 7.31 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz, H-9), 7.30–7.27 (m, 2H, H-2', H-6'), 7.16 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz, H-11), 6.92–6.89 (m, 2H, H-3', H-5'), 6.88–6.85 (m, 2H, H-10, H-12), 5.45 (t, 1H, $J = 6.6$ Hz, H-19), 4.45 (d, 1H, $J = 12.6$ Hz, $H_{\text{a}}-1'\alpha$), 4.43 (d, 1H, $J = 12.6$ Hz, $H_{\text{b}}-1'\alpha$), 4.14 (d, 2H, $J = 6.6$ Hz, H₂-18), 4.12–4.08 (m, 2H, H-3, H-5), 3.77 (s, 3H, 4'-OCH₃), 3.72 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.65 (d, 1H, $J = 15.9$ Hz, $H_{\text{a}}-21$), 3.45 (s, 1H, H-15), 3.01 (d, 1H, $J = 15.9$ Hz, $H_{\text{b}}-21$), 2.53 (t, 1H, $J = 12.6$ Hz, $H_{\text{a}}-6$), 2.39 (d, 1H, $J = 13.6$ Hz, $H_{\text{a}}-14$), 1.84 (dd, 1H, $J = 12.6$ Hz, 5.2 Hz, $H_{\text{b}}-6$), 1.41 (d, 1H, $J = 13.6$ Hz, $H_{\text{b}}-14$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (151 MHz, CD_3CN): $\delta = 170.9$ (CO₂CH₃), 169.6 ($C_{\text{q}}-2$), 160.2 ($C_{\text{q}}-4'$), 144.6 ($C_{\text{q}}-13$), 141.5 ($C_{\text{q}}-20$), 137.1 ($C_{\text{q}}-8$), 131.7 ($C_{\text{q}}-1'$), 130.6 (2C, C-2', C-6'), 129.1 (C-11), 124.9 (C-19), 122.1 (C-9), 121.9 (C-10), 120.1 ($C_{\text{q}}\text{N}$), 114.6 (2C, C-3', C-5'), 110.5 (C-12), 81.1 ($C_{\text{q}}-16$), 72.6 (C-1' α), 67.4 (C-5), 67.0 (C-18), 63.0 (C-3), 56.8 ($C_{\text{q}}-7$), 55.8 (4'-OCH₃), 52.7 (CO₂CH₃), 50.7 (C-21), 48.7 (C-6), 34.1 (C-15), 30.8 (C-14) ppm.

ESI-MS: $m/z = 484.2$ (100%, [M + H]⁺).

HR-ESI-MS: ber. für [C₂₉H₂₉N₃O₄ + H]⁺: $m/z = 484.2231$, gefunden: $m/z = 484.2228$.

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -75.7$ ($c = 0.01$ in MeOH).

Enantiomerenüberschuss (ee): $er = 99.53/0.47 \rightarrow ee > 99\%$ (siehe Kapitel 7.2, Abbildungen 30 und 31).

18-[(4-Methoxybenzyl)oxy]-2,16,20,21-tetrahydrocuran-17-nitril ((-)-300)



Teil 1: Zu einer Lösung des Tetrazyklus (-)-**290** (4.12 mg, 8.52 μmol , 1.00 Äquiv.) in MeOH (300 μL) wurde KOH (10% aq., 300 μL) gegeben und der Kolbeninhalt für 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde die Reaktionsmischung mit einer HCl-Lösung (2 M aq.) auf einen pH-Wert von 2 gebracht und mit EtOAc (3 x 2 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurde mit H₂O (2 x 4 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Teil 2: Unter Argonatmosphäre wurde der erhaltene Rückstand aus Teil 1 ($n_{\text{ang.}} = 8.52 \mu\text{mol}$, 1.00 Äquiv.), Cs_2CO_3 (4.17 mg, 12.8 μmol , 1.50 Äquiv.) sowie $[\text{Ir}(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})(\text{dtbbpy})]\text{PF}_6$ (0.17 μmol , 0.19 mg, 0.02 Äquiv.) in $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ (9:1, 250 μL) gelöst. Es wurde *t*-BuSH (9.26 μL , 85.2 μmol , 10.0 Äquiv.) zugespritzt und der Kolbeninhalt für 2 h bei Raumtemperatur und unter Bestrahlung mit einem blauen LED-Spotlicht ($P = 50 \text{ W}$, $\lambda_{\text{em}} \approx 430\text{--}490 \text{ nm}$, 25% Int.) gerührt. Es wurde mit H_2O gequench (10 mL) und die Reaktionsmischung mit EtOAc (2 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer NaCl-Lösung (ges. aq., 15 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach präparativer HPLC (isokratisch $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$, 45:55, $t_{\text{R}} = 10.0 \text{ min}$, $C_{18}\text{-HTec}$ -Säule) wurde die Verbindung (–)-**300** als farbloser Schaum (2.03 mg, 4.77 μmol , 56%) erhalten.

DC: Aufgrund der geringen Menge konnte keine aussagekräftige Visualisierung erfolgen.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3400, 2925, 2854, 2188, 1630, 1611, 1513, 1465, 1247, 1113, 1093 \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$, COSY (600 MHz, CD_3CN): $\delta = 9.78$ (s, 1H, NH), 7.41 (d, 1H, $J = 7.3 \text{ Hz}$, $H-9$), 7.26–7.22 (m, 2H, $H-2'$, $H-6'$), 7.12 (td, 1H, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1.1 Hz, $H-11$), 6.90–6.87 (m, 2H, $H-3'$, $H-5'$), 6.86–6.82 (m, 2H, $H-10$, $H-12$), 5.54 (s, 1H, $H-21$), 4.42–4.36 (m, 2H, $H_2-1'\alpha$), 4.03 (dd, 1H, $J = 4.9 \text{ Hz}$, 2.9 Hz, $H-3$), 3.73 (s, 3H, 4'- OCH_3), 3.58–3.48 (m, 2H, H_2-18), 3.10 (td, 1H, $J = 12.2 \text{ Hz}$, 4.6 Hz, H_a-5), 3.00 (dd, 1H, $J = 12.2 \text{ Hz}$, 6.6 Hz, H_b-5), 2.75 (dd, 1H, $J = 4.9 \text{ Hz}$, 2.7 Hz, $H-15$), 2.30–2.19 (m, 2H, H_2-20), 2.05 (td, 1H, $J = 12.2 \text{ Hz}$, 6.6 Hz, H_a-6), 1.91 (dt, 1H, $J = 12.7 \text{ Hz}$, 2.7 Hz, H_a-14), 1.53 (dd, 1H, $J = 12.2 \text{ Hz}$, 4.6 Hz, H_b-6), 1.33 (d, 1H, $J = 12.7 \text{ Hz}$, 2.9 Hz, H_b-14) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (151 MHz, CD_3CN): $\delta = 168.9$ (C_q-2), 158.6 (C_q-4'), 144.1 (C_q-13), 135.9 (C_q-8), 132.6 ($C-21$), 130.6 (C_q-1'), 129.2 (2C, $C-2'$, $C-6'$), 127.7 ($C-11$), 120.7 ($C-9$), 120.4 ($C-10$), 119.9 ($C_q\text{N}$), 118.0 (C_q-20), 113.6 (2C, $C-3'$, $C-5'$), 109.5 ($C-12$), 79.9 (C_q-16), 71.5 ($C-1'\alpha$), 68.4 ($C-18$), 58.5 ($C-3$), 57.8 (C_q-7), 55.1 (4'- OCH_3), 52.3 ($C-5$), 46.9 ($C-6$), 34.6 ($C-19$), 32.2 ($C-15$), 30.2 ($C-14$) ppm.

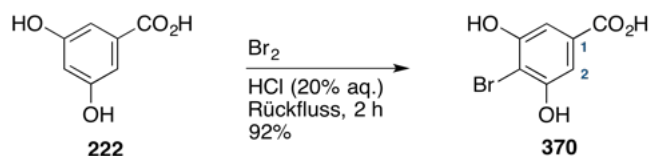
ESI-MS: $m/z = 426.2$ (100%, $[\text{M} + \text{H}]^+$).

HR-ESI-MS: ber. für $[\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2 + \text{H}]^+$: $m/z = 426.2176$, gefunden: $m/z = 426.2179$.

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -53.3$ ($c = 0.015$ in MeOH).

5.2.6 Versuchsvorschriften zu Kapitel 3.2.2

4-Brom-3,5-dihydroxybenzoesäure (370)



Gemäß einer Synthesevorschrift von Sauvage et al.⁵⁷¹

Zu einer Suspension von 3,5-Dihydroxybenzoesäure (**222**, 5.12 g, 33.2 mmol, 1.00 Äquiv.) in HCl (20% aq., 55 mL) wurde langsam Br₂ (1.69 mL, 33.2 mmol, 1.00 Äquiv.) gegeben und die Reaktionsmischung für 2 h unter Rückfluss gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde der Kolbeninhalt auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Et₂O (3 x 150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H₂O (2 x 100 mL) und einer NaCl-Lösung (ges. aq., 200 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Zielverbindung **370** wurde so als hellbrauner Feststoff (7.14 g, 30.6 mmol, 92%) erhalten.

DC: $R_f = 0.22$ (EtOAc).

Smb: 258.4–262.1 °C (Et₂O), Lit.:⁵⁷² 245–250 °C (Et₂O).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3573, 3480, 3070, 1692, 1592, 1513, 1437, 1270, 1188, 1052, 768 \text{ cm}^{-1}$.

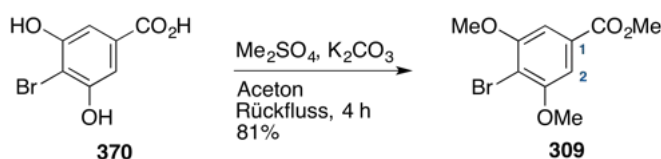
¹H-NMR, COSY (300 MHz, (CD₃)₂CO): $\delta = 9.12$ (s, 2H, 2 x OH), 7.20 (s, 2H, H-2, H-6) ppm.

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, (CD₃)₂CO): $\delta = 167.0$ (CO₂H), 156.2 (2C, C_q-3, C_q-5), 131.5 (C_q-1), 109.0 (2C, C-2, C-6), 104.4 (C_q-4) ppm.

ESI-MS: $m/z = 232.9$ (100%, [M – H][–]).

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^{571,572}

4-Brom-3,5-dimethoxybenzoesäuremethylester (309)



In Anlehnung an eine Synthesevorschrift von Lypson und Wilcox.⁵⁷³

Zu einer Suspension des bromierten Phenols **370** (6.99 g, 30.0 mmol, 1.00 Äquiv.) und K_2CO_3 (17.4 g, 125.9 mmol, 4.20 Äquiv.) in Aceton (180 mL) wurde langsam Me_2SO_4 (9.67 mL, 102.0 mmol, 3.40 Äquiv.) gegeben und der Kolbeninhalt für 4 h unter Rückfluss gerührt. Es wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, mit H_2O (250 mL) gequencht und die Reaktionsmischung mit Et_2O (2 x 150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer $NaCl$ -Lösung (ges. aq., 100 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Umkristallisation des Rückstands aus $MeOH$ wurde die Zielverbindung **309** als farbloser Feststoff (6.67 g, 24.2 mmol, 81%) erhalten.

DC: $R_f = 0.38$ ($^{\circ}Hex/EtOAc$ 4:1).

Smb: 120.1–120.3 $^{\circ}C$ ($MeOH$), Lit.:⁵⁷³ 121–122 $^{\circ}C$ ($MeOH$).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3002, 2956, 2839, 1717, 1587, 1459, 1407, 1332, 1242, 1119, 1003\text{ cm}^{-1}$.

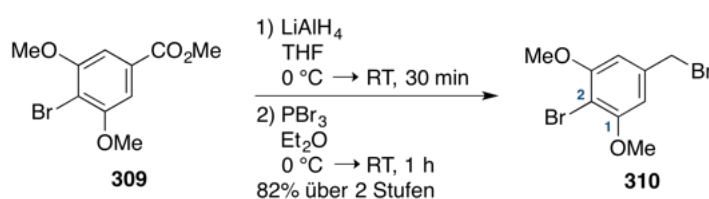
1H -NMR, COSY (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.24$ (s, 2H, $H-2, H-6$), 3.95 (s, 6H, 2 x OCH_3), 3.93 (s, 3H, CO_2CH_3) ppm.

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 166.6$ (CO_2CH_3), 157.1 (2C, C_q-3, C_q-5), 130.3 (C_q-1), 106.8 (C_q-4), 105.6 (2C, $C-2, C-6$), 56.8 (2C, 2 x OCH_3), 52.6 (CO_2CH_3) ppm.

ESI-MS: $m/z = 276.9$ (100%, $[M + H]^+$).

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.⁵⁷³

2-Brom-5-(brommethyl)-1,3-dimethoxybenzol (**310**)



Teil 1: Unter Argonatmosphäre wurde zu einer Suspension von $LiAlH_4$ (1.10 g, 29.0 mmol, 6.00 Äquiv.) in trockenem THF (20 mL) bei $0\text{ }^{\circ}C$ langsam eine Lösung von 4-Brom-3,5-dihydroxybenzoesäuremethylester (**309**, 1.33 g, 4.83 mmol, 1.00 Äquiv.) in trockenem THF (30 mL) gegeben und der Kolbeninhalt für 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit einer NH_4Cl -Lösung (ges. aq., 50 mL) gequencht und durch Zugabe einer HCl -Lösung (1.0 M in H_2O) ein pH-Wert von 6 eingestellt. Die Reaktionsmischung wurde mit $EtOAc$ (3 x 30 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Teil 2: Der erhaltene Rückstand aus Teil 1 ($n_{\text{ang.}} = 4.83$ mmol, 1.00 Äquiv.) wurde in trockenem Et₂O (20 mL) gelöst und bei 0 °C langsam PBr₃ (230 µL, 2.42 mmol, 0.50 Äquiv.) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 1 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit kalter NaHCO₃-Lösung (0 °C, ges. aq., 40 mL) gequenchet. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer NaHCO₃-Lösung (ges. aq., 30 mL) sowie einer NaCl-Lösung (ges. aq., 30 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde die Zielverbindung **310** als farbloses Öl (1.23 g, 3.95 mmol, 82%) erhalten.

DC: $R_f = 0.24$ (°Hex/EtOAc 30:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3006, 2940, 2839, 1588, 1459, 1414, 1330, 1242, 1130, 1047, 605$ cm⁻¹.

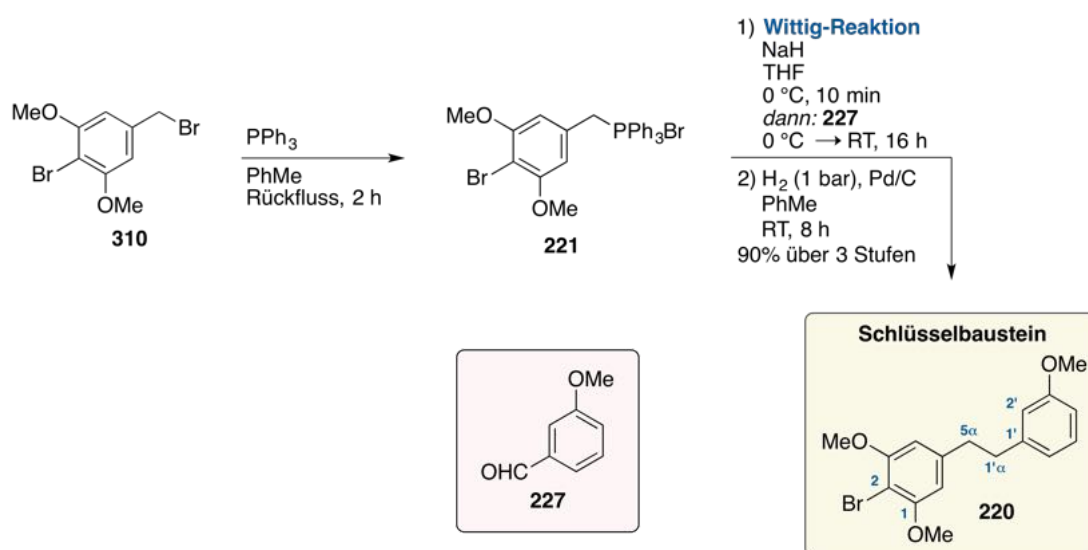
¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 6.60$ (s, 2H, *H*-4, *H*-6), 4.45 (s, 2H, CH₂), 3.91 (s, 6H, 2 x OCH₃). ppm.

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 157.3$ (2C, C_q-1, C_q-3), 138.4 (C_q-5), 105.5 (2C, C-4, C-6), 101.2 (C_q-2), 56.7 (2C, 2 x OCH₃), 33.5 (CH₂). ppm.

ESI-MS: $m/z = 310.9$ (100%, [M + H]⁺).

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.⁵⁷⁴

2-Brom-1,3-dimethoxy-5-[2-(3-methoxyphenyl)ethyl]benzol (**220**)



Teil 1: Unter Argonatmosphäre wurde zu einer Suspension von 2-Brom-5-(bromomethyl)-1,3-dimethoxybenzol (**310**, 4.06 g, 13.1 mmol, 1.00 Äquiv.) in trockenem PhMe (60 mL) in einer

Portion PPh₃ (4.46 g, 17.0 mmol, 1.30 Äquiv.) gegeben und der Kolbeninhalt für 2 h unter Rückfluss gerührt. Die erhaltene Suspension wurde für weitere 30 min bei 0 °C gerührt und einer Vakuumfiltration unterzogen. Der Feststoff wurde mit PhMe (5 x 20 mL) sowie Et₂O (5 x 20 mL) gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

Teil 2: Der erhaltene Feststoff aus Teil 1 (**221**, $n_{\text{ang.}} = 13.1$ mmol, 1.00 Äquiv.) wurde in trockenem THF (80 mL) suspendiert und bei 0 °C portionsweise NaH (60%, 580 mg, 14.5 mmol, 1.11 Äquiv.) zugegeben. Anschließend wurde 3-Methoxybenzaldehyd (**227**, 1.59 mL, 13.1 mmol, 1.00 Äquiv.) hinzugefügt und der Kolbeninhalt für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit H₂O (100 mL) gequench und die Reaktionsmischung mit EtOAc (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H₂O (50 mL) sowie einer NaCl-Lösung (ges. aq., 50 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Teil 3: Der erhaltene Rückstand aus Teil 2 ($n_{\text{ang.}} = 13.1$ mmol, 1.00 Äquiv.) wurde in trockenem PhMe (80 mL) gelöst und mit Pd/C (5 wt.% Pd, 350 mg, 3.29 μ mol, 0.25 Äquiv.) versetzt. Der Kolbeninhalt wurde für 8 h bei Raumtemperatur unter einer Wasserstoffatmosphäre (Ballon, 1 bar) gerührt. Es wurde über Kieselgel filtriert (PhMe → PhMe/MeOH 1:1) und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (°Hex/EtOAc 20:1) wurde die Zielverbindung **220** als farbloser Feststoff (4.13 g, 11.8 mmol, 90% über drei Stufen) erhalten.

DC: $R_f = 0.23$ (°Hex/EtOAc 20:1).

Smb: 63.6–64.3 °C (CHCl₃).

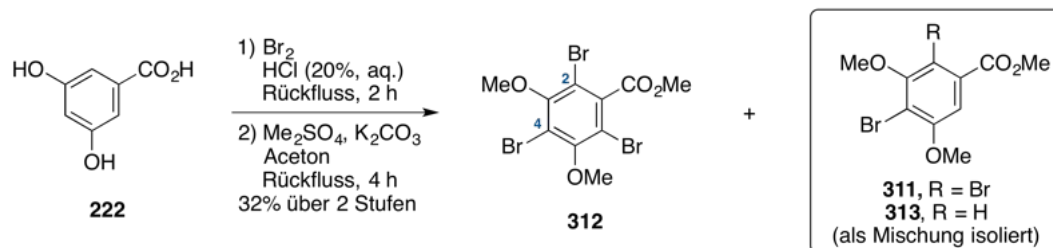
IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3001, 2938, 2837, 1585, 1476, 1456, 1414, 1240, 1121, 1047, 825, 697$ cm⁻¹.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.21$ (t, 1H, $J = 7.9$ Hz, $H-5'$), 6.79–6.74 (m, 2H, $H-4'$, $H-6'$), 6.73–6.71 (m, 1H, $H-2'$), 6.35 (s, 2H, $H-4$, $H-6$), 3.84 (s, 6H, 1-OCH₃, 3-OCH₃), 3.78 (s, 3H, 3'-OCH₃), 2.90 (s, 4H, $H_2-5\alpha$, $H_2-1'\alpha$) ppm.

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 159.8$ (C_q-3'), 156.9 (2C, C_q-1 , C_q-3), 143.0 (C_q-1'), 142.6 (C_q-5), 129.5 ($C-5'$), 121.1 ($C-6'$), 114.5 ($C-2'$), 111.4 ($C-4'$), 105.2 (2C, $C-4$, $C-6$), 98.2 (C_q-2), 56.5 (2C, 1-OCH₃, 3-OCH₃), 55.3 (3'-OCH₃), 38.3 ($C-5\alpha$), 37.8 ($C-1'\alpha$) ppm.

ESI-MS: $m/z = 351.0$ (100%, [M + H]⁺).

HR-ESI-MS: ber. für [C₁₇H₁₉Br⁷⁹O₃ + H]⁺: $m/z = 351.0590$, gefunden: $m/z = 351.0590$.

2,4,6-Tribrom-1,3-dimethoxybenzoesäuremethylester (**312**)

Teil 1: Eine Suspension von Dihydroxybenzoesäure **222** (5.12 g, 33.2 mmol, 1.00 Äquiv.) in HCl (20% aq., 55 mL) wurde langsam mit Br_2 (1.69 mL, 33.2 mmol, 1.00 Äquiv.) versetzt und die Reaktionsmischung für 2 h unter Rückfluss gerührt. In der Siedehitze wurde langsam weiteres Brom (1.69 mL, 33.2 mmol, 1.00 Äquiv.) zugegeben und der Kolbeninhalt für weitere 2 h unter Rückfluss gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Et_2O (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H_2O (2 x 40 mL) und einer NaCl -Lösung (ges. aq., 40 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Teil 2: Der erhaltene Rückstand aus Teil 1 ($n_{\text{ang.}} = 33.2$ mmol, 1.00 Äquiv.) wurde in Aceton (200 mL) gelöst und K_2CO_3 (19.3 g, 139.4 mmol, 4.20 Äquiv.) sowie Me_2SO_4 (10.7 mL, 112.9 mmol, 3.40 Äquiv.) zugegeben. Der Kolbeninhalt wurde für 4 h unter Rückfluss gerührt und anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt. Es wurde mit H_2O (300 mL) gequench und die Reaktionsmischung mit Et_2O (2 x 200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer NaCl -Lösung (ges. aq., 150 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (${}^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 15:1) wurde die dreifach bromierte Verbindung **312** als farbloser Feststoff (4.54 g, 10.5 mmol, 32%) erhalten. Aus einer Nachfraktion wurde eine Mischung der einfach bromierten Verbindung **313** sowie der Zielverbindung **311** (4.96 g, Verhältnis 2:1, über NMR-Spektroskopie ermittelt, 50%, \Rightarrow ca. 17% an **311**) erhalten, die jedoch nicht voneinander getrennt werden konnten.

DC: $R_f = 0.56$ (${}^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 10:1).

Smb: 103.1–103.5 $^{\circ}\text{C}$ CHCl_3 , Lit.:⁵⁷⁵ 103–104 $^{\circ}\text{C}$ (PE).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3006, 2938, 2852, 1742, 1549, 1448, 1370, 1334, 1227, 1086, 1022$ cm^{-1} .

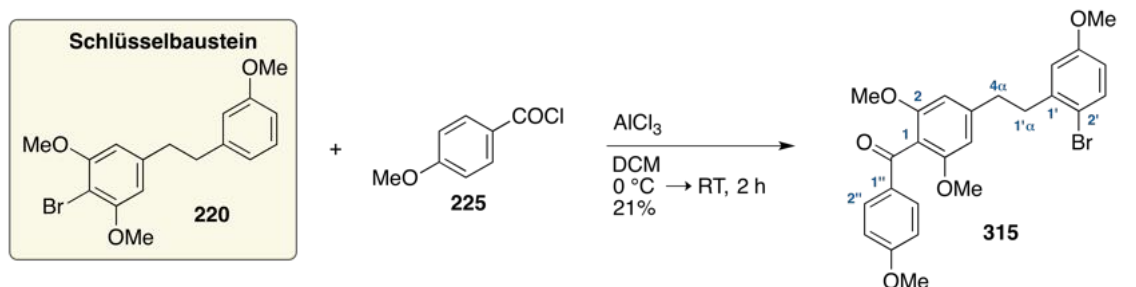
${}^1\text{H-NMR}$, COSY (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.98$ (s, 3H, CO_2CH_3), 7.20 (s, 6H, 1- OCH_3 , 3- OCH_3) ppm.

${}^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 166.0$ (CO_2CH_3), 155.2 (2C, C_q -1, C_q -3), 138.4 (C_q -5), 116.1 (C_q -2), 110.8 (2C, C_q -4, C_q -6), 60.9 (2C, 1- OCH_3 , 3- OCH_3), 53.4 (CO_2CH_3) ppm.

ESI-MS: $m/z = 434.9$ (100%, $[M + H]^+$).

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.⁵⁷⁵

{4-[2-(2-Brom-5-methoxyphenyl)ethyl]-2,6-dimethoxyphenyl}(4-methoxyphenyl)methanon (315)



Unter Argonatmosphäre wurde zu einer Lösung der bromierten Schlüsselverbindung **220** (732 mg, 2.08 mmol, 1.00 Äquiv.) und *p*-Anisoylchlorid (282 μ L, 2.08 mmol, 1.00 Äquiv.) in trockenem DCM (20 mL) portionsweise $AlCl_3$ (313 mg, 2.35 mmol, 1.13 Äquiv.) gegeben und der Kolbeninhalt für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit H_2O (50 mL) gequench und die Reaktionsmischung mit DCM (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (c Hex/EtOAc 5:1) wurde Verbindung **315** als farbloses Öl (214 mg, 441 μ mol, 21%) erhalten.

DC: $R_f = 0.4$ (c Hex/EtOAc 3:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3003, 2937, 2839, 1664, 1600, 1579, 1458, 1254, 1164, 1126, 1024\text{ cm}^{-1}$.

1H -NMR, COSY (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.85\text{--}7.79$ (m, 2H, $H\text{-}2''$, $H\text{-}6''$), 7.45 (d, 1H, $J = 8.7\text{ Hz}$, $H\text{-}3'$), 6.93–6.86 (m, 2H, $H\text{-}3''$, $H\text{-}5''$), 6.72 (d, 1H, $J = 3.1\text{ Hz}$, $H\text{-}6'$), 6.66 (dd, 1H, $J = 8.7\text{ Hz}$, 3.1 Hz, $H\text{-}4'$), 6.42 (s, 2H, $H\text{-}3$, $H\text{-}5$), 3.86 (s, 3H, $4''\text{-OCH}_3$), 3.76 (s, 3H, $5'\text{-OCH}_3$), 3.67 (s, 6H, 2-OCH_3 , 6-OCH_3), 3.07–2.99 (m, 2H, $H_2\text{-}1'\alpha$), 2.98–2.89 (m, 2H, $H_2\text{-}4\alpha$) ppm.

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 194.1$ (CO), 163.8 ($C_q\text{-}4''$), 159.1 ($C_q\text{-}5'$), 157.6 (2C, $C_q\text{-}2$, $C_q\text{-}6$), 144.6 ($C_q\text{-}4$), 141.6 ($C_q\text{-}1'$), 133.5 ($C\text{-}3'$), 132.0 (2C, $C\text{-}2''$, $C\text{-}6''$), 131.2 ($C_q\text{-}1''$), 116.5 ($C\text{-}6'$), 116.3 ($C_q\text{-}1$), 115.0 ($C_q\text{-}2'$), 113.7 ($C\text{-}4'$), 113.6 (2C, $C\text{-}3''$, $C\text{-}5''$), 104.5 (2C, $C\text{-}3$, $C\text{-}5$), 56.0 (2C, 2-OCH_3 , 6-OCH_3), 55.6 ($5'\text{-OCH}_3$), 55.5 ($4''\text{-OCH}_3$), 38.5 ($C\text{-}1'\alpha$), 37.0 ($C\text{-}4\alpha$) ppm.

ESI-MS: $m/z = 487.0$ (100%, $[M + H]^+$).

HR-ESI-MS: ber. für $[C_{25}H_{25}Br^{79}O_5 + Na]^+$: $m/z = 507.0778$, gefunden: $m/z = 507.0772$.

**2,4-Dibrom-1,3-dimethoxy-5-[2-(3-methoxyphenyl)ethyl]benzol (316) und
2-Brom-5-[2-(2-brom-5-methoxyphenyl)ethyl]-1,3-dimethoxybenzol (317)**



Unter Argonatmosphäre wurde zu einer Lösung der bromierten Schlüsselverbindung **220** (100 mg, 285 μmol , 1.00 Äquiv.) trockenem MeCN (2 mL) in einer Portion NBS (51 mg, 287 μmol , 1.01 Äquiv.) gegeben und der Kolbeninhalt für 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit einer NaHCO_3 -Lösung (3 mL) gequenchet und die Reaktionsmischung mit DCM (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel ($^c\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 15:1) wurde ein Substanzgemisch erhalten, welches die Zielverbindung **316** sowie das isomere Nebenprodukt **317** enthielt. Nach präparativer HPLC (isokratisch MeCN/ H_2O , 65:35, ACE5 C_{18} -PPF-Säule) wurde die Zielverbindung **316** als farbloses Öl ($t_R = 17.6$ min, 24.0 mg, 56 μmol , 20%) erhalten. Das isomere Nebenprodukt **317** konnte aus einer Vorfraktion als farbloses Öl ($t_R = 15.7$ min, 21.9 mg, 51 μmol , 18%) erhalten werden.

Analytische Daten der Zielverbindung **316**:

DC: $R_f = 0.49$ ($^c\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 10:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3001, 2936, 2855, 1583, 1453, 1431, 1383, 1215, 1104, 1045, 783 \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$, COSY (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.21$ (td, 1H, $J = 7.6 \text{ Hz}, 1.0 \text{ Hz}$, $H-5'$), 6.79 (ddd, 1H, $J = 7.6 \text{ Hz}, 1.6 \text{ Hz}, 0.9 \text{ Hz}$, $H-6'$), 6.77–6.72 (m, 2H, $H-2'$, $H-4'$), 6.46 (s, 1H, $H-6$), 3.89 (s, 3H, 3- OCH_3), 3.79 (s, 6H, 1- OCH_3 , 3'- OCH_3), 3.07–3.00 (m, 2H, $H_2-5\alpha$), 2.91–2.84 (m, 2H, $H_2-1'\alpha$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 159.8$ (C_q-3'), 155.9 (C_q-1), 155.2 (C_q-3), 142.8 (C_q-1'), 141.7 (C_q-5), 129.5 ($C-5'$), 121.1 ($C-6'$), 114.5 ($C-2'$), 111.5 ($C-4'$), 111.3 (C_q-4), 109.5 ($C-6$), 105.6 (C_q-2), 60.6 (3- OCH_3), 56.7 (3'- OCH_3), 55.3 (1- OCH_3), 38.9 ($C-5\alpha$), 36.1 ($C-1'\alpha$) ppm.

ESI-MS: $m/z = 453.0$ (100%, $[\text{M} + \text{Na}]^+$).

HR-APCI-MS: ber. für $[\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{Br}_2\text{O}_3 + \text{H}]^+$: $m/z = 430.9675$, gefunden: $m/z = 430.9675$.

Analytische Daten des Nebenproduktes 317:

DC: $R_f = 0.49$ ($^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 10:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3002, 2938, 2838, 1587, 1458, 1415, 1241, 1122, 1049, 823 \text{ cm}^{-1}$.

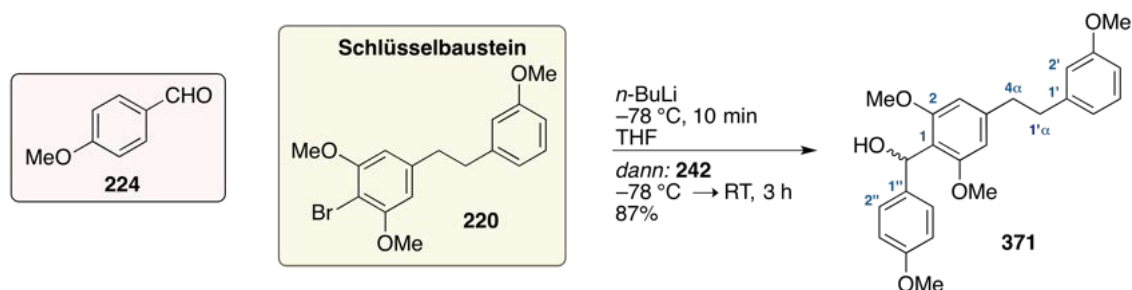
$^1\text{H-NMR}$, COSY (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.43$ (d, 1H, $J = 8.5 \text{ Hz}$, $H-5'$), 6.67 (d, 1H, $J = 2.9 \text{ Hz}$, $H-6'$), 6.65 (d, 1H, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2.9 Hz , $H-4'$), 6.39 (s, 2H, $H-4$, $H-6$), 3.86 (s, 6H, 1-OCH_3 , 3-OCH_3), 3.73 (s, 3H, $5'\text{-OCH}_3$), $3.02\text{--}2.95$ (m, 2H, $H_2\text{-}1'\alpha$), $2.90\text{--}2.84$ (m, 2H, $H_2\text{-}5\alpha$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 159.0$ ($C_q\text{-}5'$), 156.0 (2C, $C_q\text{-}1$, $C_q\text{-}3$), 142.2 ($C_q\text{-}5$), 141.5 ($C_q\text{-}1'$), 133.5 ($C\text{-}3'$), 116.4 ($C\text{-}6'$), 114.9 ($C_q\text{-}2'$), 113.6 ($C\text{-}4'$), 105.3 (2C, $C\text{-}4$, $C\text{-}6$), 98.4 ($C_q\text{-}2$), 56.5 (2C, 1-OCH_3 , 3-OCH_3), 55.6 ($5'\text{-OCH}_3$), 38.5 ($C\text{-}1'\alpha$), 36.6 ($C\text{-}5\alpha$) ppm.

ESI-MS: $m/z = 453.0$ (100%, $[\text{M} + \text{Na}]^+$).

HR-APCI-MS: ber. für $[\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{Br}_2\text{O}_3 + \text{H}]^+$: $m/z = 430.9675$, gefunden: $m/z = 430.9681$.

{2,6-Dimethoxy-4-[2-(3-methoxyphenyl)ethyl]phenyl}(4-methoxyphenyl)methanol (371)



Unter Argonatmosphäre wurde zu einer Lösung der bromierten Schlüsselverbindung **220** (3.59 g, 10.2 mmol, 1.00 Äquiv.) in trockenem THF (50 mL) bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ tropfenweise $n\text{-BuLi}$ (2.5 M in Hexan, 4.50 mL, 11.2 mmol, 1.10 Äquiv.) gegeben und der Kolbeninhalt für 10 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde tropfenweise 4-Methoxybenzaldehyd (**224**, 1.24 mL, 10.2 mmol, 1.00 Äquiv.) zugegeben und die Reaktionslösung für 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit einer NH_4Cl -Lösung (ges. aq., 50 mL) gequenchet und die Reaktionsmischung mit Et_2O (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel ($^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 5:1) wurde die Zielverbindung **371** als farbloses Öl (3.65g, 8.94 mmol, 87%) erhalten.

DC: $R_f = 0.20$ ($^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 5:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3542, 2938, 2836, 1608, 1584, 1457, 1245, 1222, 1115, 1036, 780 \text{ cm}^{-1}$.

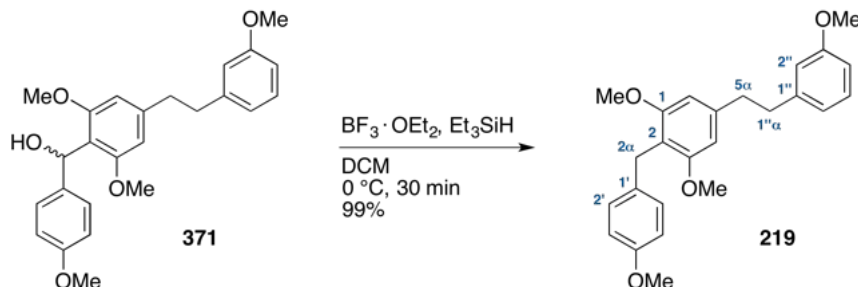
$^1\text{H-NMR}$, COSY (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.29\text{--}7.25$ (m, 2H, $H\text{-}2''$, $H\text{-}6''$), 7.22 (t, 1H, $J = 7.8 \text{ Hz}$, $H\text{-}5'$), 6.84–6.81 (m, 2H, $H\text{-}3''$, $H\text{-}5''$), 6.80 (dt, 1H, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1.3 Hz, $H\text{-}6'$), 6.76 (ddd, 1H, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 2.4 Hz, 1.3 Hz, $H\text{-}4'$), 6.73 (dd, 1H, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 1.3 Hz, $H\text{-}2'$), 6.39 (s, 2H, $H\text{-}3$, $H\text{-}5$), 6.23 (d, 1H, $J = 11.6 \text{ Hz}$, CHOH), 4.37 (d, 1H, $J = 11.6 \text{ Hz}$, CHOH), 3.79 (s, 3H, $4''\text{-OCH}_3$), 3.78 (s, 3H, $3'\text{-OCH}_3$), 3.75 (s, 6H, 2-OCH_3 , 6-OCH_3), 2.90 (s, 4H, $H_2\text{-}4\alpha$, $H_2\text{-}1'\alpha$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 159.7$ ($C_{\text{q}}\text{-}3'$), 158.3 ($C_{\text{q}}\text{-}4''$), 157.6 (2C, $C_{\text{q}}\text{-}2$, $C_{\text{q}}\text{-}6$), 143.2 ($C_{\text{q}}\text{-}1'$), 142.9 ($C_{\text{q}}\text{-}4$), 137.2 ($C_{\text{q}}\text{-}1''$), 129.4 ($C\text{-}5'$), 127.1 (2C, $C\text{-}2''$, $C\text{-}6''$), 121.0 ($C\text{-}6'$), 117.1 ($C_{\text{q}}\text{-}1$), 114.4 ($C\text{-}2'$), 113.4 (2C, $C\text{-}3''$, $C\text{-}5''$), 111.4 ($C\text{-}4'$), 104.9 (2C, $C\text{-}3$, $C\text{-}5$), 68.4 (CHOH), 55.9 (2C, 2-OCH_3 , 6-OCH_3), 55.3 ($3'\text{-OCH}_3$), 55.2 ($4''\text{-OCH}_3$), 38.5 ($C\text{-}4\alpha$), 38.0 ($C\text{-}1'\alpha$) ppm.

ESI-MS: $m/z = 391.2$ (100%, $[\text{M} - \text{OH}]^+$), 431.2 (42%, $[\text{M} + \text{Na}]^+$).

HR-ESI-MS: ber. für $[\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{O}_5 + \text{Na}]^+$: $m/z = 431.1829$, gefunden: $m/z = 431.1833$.

1,3-Dimethoxy-2-(4-methoxybenzyl)-5-[2-(3-methoxyphenyl)ethyl]benzol (219)



Unter Argonatmosphäre wurde zu einer Lösung des trizyklischen Diarylmethanols **371** (3.54 g, 8.67 mmol, 1.00 Äquiv.) in trockenem DCM (36 mL) bei 0 °C nacheinander Et_3SiH (2.77 mL, 17.34 mmol, 2.00 Äquiv.) sowie $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1.20 mL, 9.54 mmol, 1.10 Äquiv.) gegeben und der Kolbeninhalt für 30 min bei 0 °C gerührt. Es wurde mit H_2O (35 mL) gequench und die Reaktionsmischung mit DCM (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Filtration über Kieselgel ($^c\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 5:1) wurde die Zielverbindung **219** als farbloser Feststoff (3.37g, 8.59 mmol, 99%) erhalten.

DC: $R_f = 0.48$ ($^c\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 5:1).

Smb: 62.1–62.4 °C (CHCl_3).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2997, 2935, 2834, 1603, 1585, 1509, 1454, 1243, 1174, 1037, 696 \text{ cm}^{-1}$.

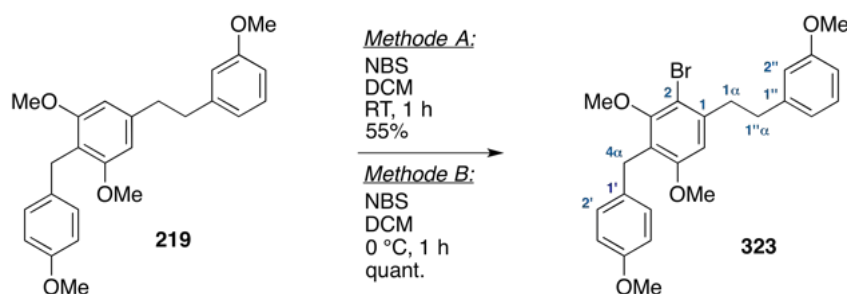
$^1\text{H-NMR}$, COSY (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.23$ (t, 1H, $J = 7.8$ Hz, $H-5''$), 7.22–7.18 (m, 2H, $H-2'$, $H-6'$), 6.83 (dt, 1H, $J = 7.8$ Hz, 1.2 Hz, $H-6''$), 6.80–6.78 (m, 2H, $H-3'$, $H-5'$), 6.77 (ddd, 1H, $J = 7.8$ Hz, 2.5 Hz, 1.2 Hz, $H-4''$), 6.74 (dd, 1H, $J = 2.5$ Hz, 1.2 Hz, $H-2''$), 6.39 (s, 2H, $H-4$, $H-6$), 3.93 (s, 2H, $H_2-2\alpha$), 3.79 (s, 6H, 1-OCH₃, 3-OCH₃), 3.78 (s, 3H, 3''-OCH₃), 3.77 (s, 3H, 4'-OCH₃), 2.94–2.87 (m, 4H, $H_2-5\alpha$, $H_2-1''\alpha$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 159.7$ (C_q-3''), 158.1 (2C, C_q-1 , C_q-3), 157.5 (C_q-4'), 143.6 (C_q-1''), 141.2 (C_q-5), 134.3 (C_q-1'), 129.5 (2C, $C-2'$, $C-6'$), 129.4 ($C-5''$), 121.0 ($C-6''$), 115.8 (C_q-2), 114.3 ($C-2''$), 113.5 (2C, $C-3'$, $C-5'$), 111.4 ($C-4''$), 104.2 (2C, $C-4$, $C-6$), 55.8 (2C, 1-OCH₃, 3-OCH₃), 55.3 (2C, 4'-OCH₃, 3''-OCH₃), 38.6 ($C-5\alpha$), 38.2 ($C-1''\alpha$), 27.7 ($C-2\alpha$) ppm.

ESI-MS: $m/z = 393.2$ (100%, $[\text{M} + \text{H}]^+$), 415.2 (30%, $[\text{M} + \text{Na}]^+$).

HR-ESI-MS: ber. für $[\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{O}_4 + \text{Na}]^+$: $m/z = 415.1880$, gefunden: $m/z = 415.1881$.

2-Brom-3,5-dimethoxy-4-(4-methoxybenzyl)-1-[2-(3-methoxyphenyl)ethyl]benzol (323)



Methode A:

Unter Argonatmosphäre wurde zu einer Lösung von Diphenylmethan **219** (49.8 mg, 127 μmol , 1.00 Äquiv.) in trockenem DCM (1 mL) bei Raumtemperatur in einer Portion NBS (22.6 mg, 127 μmol , 1.00 Äquiv.) gegeben und der Kolbeninhalt für 1 h bei 0 °C gerührt. Es wurde mit einer NaHCO_3 -Lösung (5 mL) gequench und die Reaktionsmischung mit DCM (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel ($^c\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 5:1) wurde ein Substanzgemisch erhalten, welches die Zielverbindung **323** sowie ein zweifach bromiertes Nebenprodukt **324** enthält. Nach präparativer HPLC (isokratisch $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$, 80:20, *ACE5* C_{18} -*PPF*-Säule) wurde die Zielverbindung **323** als farbloses Öl ($t_R = 8.2$ min, 33.0 mg, 70 μmol , 55%) erhalten. Das Nebenprodukt konnte aus einer Nachfraktion als farbloses Öl ($t_R = 12.7$ min, 6.6 mg, 12 μmol , 9%) erhalten werden.

Methode B:

Unter Argonatmosphäre wurde zu einer Lösung von Diphenylmethan **219** (2.09 g, 5.32 mol, 1.00 Äquiv.) in trockenem DCM (40 mL) bei 0 °C in einer Portion NBS (947 mg, 5.32 mol, 1.00 Äquiv.) gegeben und der Kolbeninhalt für 1 h bei 0 °C gerührt. Es wurde mit einer NaHCO₃-Lösung (50 mL) gequenchet und die Reaktionsmischung mit DCM (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Filtration über Kieselgel (°Hex/EtOAc 10:1) wurde die Zielverbindung **232** als farbloses Öl (2.50 g, 5.30 mmol, quant.) erhalten.

DC: $R_f = 0.44$ (°Hex/EtOAc 5:1).

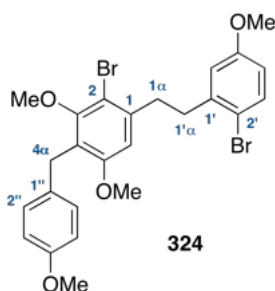
IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2998, 2936, 2834, 1594, 1585, 1510, 1459, 1246, 1155, 1098, 1041 \text{ cm}^{-1}$.

¹H-NMR, COSY (600 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.22$ (td, 1H, $J = 7.9 \text{ Hz}, 0.9 \text{ Hz}$, $H-5''$), 7.16–7.12 (m, 2H, $H-2'$, $H-6'$), 6.84 (dt, 1H, $J = 7.9 \text{ Hz}, 1.2 \text{ Hz}$, $H-6''$), 6.79–6.77 (m, 2H, $H-3'$, $H-5'$), 6.77–6.75 (m, 2H, $H-2''$, $H-4''$), 6.48 (s, 1H, $H-6$), 3.97 (s, 2H, $H_2-4\alpha$), 3.77 (s, 3H, $3''\text{-OCH}_3$), 3.76 (s, 3H, $4'\text{-OCH}_3$), 3.72 (s, 6H, $3\text{-OCH}_3, 5\text{-OCH}_3$), 3.05–3.00 (m, 2H, $H_2-1\alpha$), 2.91–2.86 (m, 2H, $H_2-1''\alpha$) ppm.

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl₃): $\delta = 159.7$ (C_q-3''), 157.7 (C_q-4'), 157.4 (C_q-5), 156.0 (C_q-3), 143.3 (C_q-1''), 140.5 (C_q-1), 133.3 (C_q-1'), 129.5 ($C-5''$), 129.4 (2C, $C-2'$, $C-6'$), 123.0 (C_q-4), 121.1 ($C-6''$), 114.4 ($C-2''$), 113.6 (2C, $C-3'$, $C-5'$), 111.5 ($C-4''$), 110.8 (C_q-2), 108.9 ($C-6$), 61.3 (3-OCH_3), 55.9 (5-OCH_3), 55.3 ($4'\text{-OCH}_3$), 55.2 ($3''\text{-OCH}_3$), 39.1 ($C-1\alpha$), 36.4 ($C-1''\alpha$), 29.2 ($C-4\alpha$) ppm.

ESI-MS: $m/z = 488.2$ (100%, $[M + \text{NH}_4]^+$), 471.2 (46%, $[M + \text{H}]^+$).

HR-ESI-MS: ber. für $[\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{Br}^{79}\text{O}_4 + \text{H}]^+$: $m/z = 471.1165$, gefunden: $m/z = 471.1169$.

Isoliertes Nebenprodukt bei Methode A: 2-Brom-1-[2-(2-brom-5-methoxyphenyl)ethyl]-3,5-dimethoxy-4-(4-methoxybenzyl)benzol (324)

DC: $R_f = 0.44$ (°Hex/EtOAc 5:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2998, 2935, 2834, 1593, 1510, 1462, 1244, 1108, 1041, 805 \text{ cm}^{-1}$.

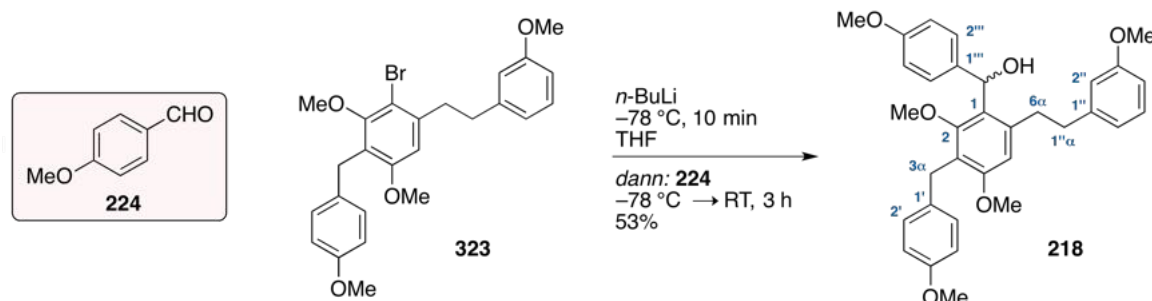
$^1\text{H-NMR}$, COSY (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.42$ (d, 1H, $J = 8.7 \text{ Hz}$, $H\text{-}3'$), 7.16–7.11 (m, 2H, $H\text{-}2''$, $H\text{-}6''$), 6.79–6.75 (m, 2H, $H\text{-}3''$, $H\text{-}5''$), 6.68 (d, 1H, $J = 3.0 \text{ Hz}$, $H\text{-}6'$), 6.64 (dd, 1H, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 3.0 Hz , $H\text{-}4'$), 6.46 (s, 1H, $H\text{-}6$), 3.96 (s, 2H, $H_2\text{-}4\alpha$), 3.76 (s, 3H, $4''\text{-OCH}_3$), 3.71 (s, 3H, 3-OCH_3), 3.70 (s, 3H, 5-OCH_3), 3.69 (s, 3H, $5''\text{-OCH}_3$), 3.06–3.01 (m, 2H, $H_2\text{-}1'\alpha$), 3.01–2.96 (m, 2H, $H_2\text{-}1\alpha$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 159.0$ ($C_q\text{-}5'$), 157.8 ($C_q\text{-}4''$), 157.5 ($C_q\text{-}5$), 156.0 ($C_q\text{-}3$), 141.7 ($C_q\text{-}1'$), 140.1 ($C_q\text{-}1$), 133.4 ($C_q\text{-}1''$), 133.3 ($C\text{-}3'$), 129.5 (2C, $C\text{-}2''$, $C\text{-}6''$), 123.2 ($C_q\text{-}4$), 116.3 ($C\text{-}6'$), 115.1 ($C_q\text{-}2'$), 113.7 ($C\text{-}4'$), 113.6 (2C, $C\text{-}3''$, $C\text{-}5''$), 111.0 ($C_q\text{-}2$), 109.1 ($C\text{-}6$), 61.2 (3-OCH_3), 56.0 (5-OCH_3), 55.5 ($5''\text{-OCH}_3$), 55.4 ($4''\text{-OCH}_3$), 37.1 ($C\text{-}1\alpha$), 36.7 ($C\text{-}1'\alpha$), 29.3 ($C\text{-}4\alpha$) ppm.

ESI-MS: $m/z = 568.1$ (100%, $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$), 571.1 (23%, $[\text{M} + \text{Na}]^+$).

HR-ESI-MS: ber. für $[\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{Br}_2\text{O}_4 + \text{H}]^+$: $m/z = 573.0070$, gefunden: $m/z = 573.0072$.

**{2,4-Dimethoxy-3-(4-methoxybenzyl)-6-[2-(3-methoxyphenyl)ethyl]phenyl}-
(4-methoxyphenyl)methanol (**218**)**



Unter Argonatmosphäre wurde zu einer Lösung des bromierten Dihydrostilbens **323** (2.41 g, 5.11 mmol, 1.00 Äquiv.) in trockenem THF (50 mL) bei -78°C tropfenweise $n\text{-BuLi}$ (2.5 M in Hexan, 2.25 mL, 5.62 mmol, 1.10 Äquiv.) gegeben und der Kolbeninhalt für 10 min bei -78°C gerührt. Bei -78°C wurde tropfenweise 4-Methoxybenzaldehyd (**224**, 703 μL , 5.79 mmol, 1.13 Äquiv.) zugegeben und die Reaktionslösung für 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit einer NH_4Cl -Lösung (ges. aq., 30 mL) gequencht und die Reaktionsmischung mit Et_2O (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel ($^c\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 10:1) wurde die Zielverbindung **218** als farbloses Öl (1.62 g, 3.06 mmol, 54%) erhalten. Im Zuge der chromatographischen Reinigung konnte hydrodebromierte Baustein **219** (718 mg, 1.83 mmol, 33%) zurückgewonnen werden.

DC: $R_f = 0.13$ (°Hex/EtOAc 10:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3492, 2997, 2938, 2834, 1600, 1583, 1509, 1463, 1246, 1172, 1037 \text{ cm}^{-1}$.

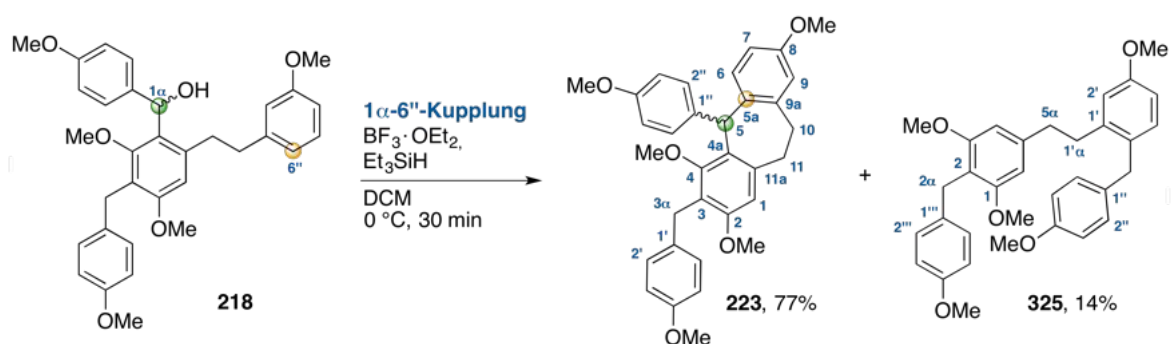
$^1\text{H-NMR}$, COSY (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.28\text{--}7.25$ (m, 2H, $H\text{-}2'''$, $H\text{-}6'''$), 7.18 (t, 1H, $J = 7.8 \text{ Hz}$, $H\text{-}5''$), 7.10–7.06 (m, 2H, $H\text{-}2'$, $H\text{-}6'$), 6.86–6.82 (m, 2H, $H\text{-}3'''$, $H\text{-}5'''$), 6.79–6.76 (m, 2H, $H\text{-}3'$, $H\text{-}5'$), 6.75–6.71 (m, 2H, $H\text{-}4''$, $H\text{-}6''$), 6.65 (dd, 1H, $J = 2.6 \text{ Hz}$, 1.4 Hz, $H\text{-}2''$), 6.52 (s, 1H, $H\text{-}5$), 6.09 (d, $J = 9.4 \text{ Hz}$, CHOH), 3.92 (s, 2H, $H_{2-3\alpha}$), 3.89 (d, 1H, $J = 9.4 \text{ Hz}$, CHOH), 3.78 (s, 3H, $4'''\text{-OCH}_3$), 3.76 (s, 3H, $4'\text{-OCH}_3$), 3.75 (s, 3H, $3''\text{-OCH}_3$), 3.74 (s, 3H, 4-OCH_3), 3.13 (s, 3H, 2-OCH_3), 3.02–2.96 (m, 1H, $H_{a-6\alpha}$), 2.92–2.86 (m, 1H, $H_{b-6\alpha}$), 2.86–2.82 (m, 2H, $H_{2-1''\alpha}$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 159.7$ ($C_{q-3''}$), 158.5 ($C_{q-4''}$), 158.2 (C_{q-2}), 158.1 (C_{q-4}), 157.6 (C_{q-4}'), 143.3 ($C_{q-1''}$), 139.7 (C_{q-6}), 137.8 ($C_{q-1''}$), 133.2 (C_{q-1}'), 129.5 ($C\text{-}5''$), 129.2 (2C, $C\text{-}2'$, $C\text{-}6'$), 127.7 (C_{q-1}), 127.0 (2C, $C\text{-}2'''$, $C\text{-}6'''$), 121.4 (C_{q-3}), 121.0 ($C\text{-}6''$), 114.2 ($C\text{-}2''$), 113.6 (2C, $C\text{-}3'$, $C\text{-}5'$), 113.5 (2C, $C\text{-}3'''$, $C\text{-}5'''$), 111.5 ($C\text{-}4''$), 108.5 ($C\text{-}5$), 70.1 (CHOH), 62.3 (2- OCH_3), 55.8 (4- OCH_3), 55.4 ($4'''\text{-OCH}_3$), 55.3 ($4'\text{-OCH}_3$), 55.2 ($3''\text{-OCH}_3$), 38.0 ($C\text{-}1''\alpha$), 35.8 ($C\text{-}6\alpha$), 28.7 ($C\text{-}3\alpha$) ppm.

ESI-MS: $m/z = 511.3$ (100%, $[\text{M} - \text{OH}]^+$), 551.3 (18%, $[\text{M} + \text{Na}]^+$).

HR-ESI-MS: ber. für $[\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{O}_6 + \text{Na}]^+$: $m/z = 551.2404$, gefunden: $m/z = 551.2409$.

2,4,8-Trimethoxy-3-(4-methoxybenzyl)-5-(4-methoxyphenyl)-10,11-dihydro-5H-dibenzo-[a,d][7]-annulen (223) und 1,3-Dimethoxy-5-{2-[5-methoxy-2-(4-methoxybenzyl)-phenyl]-ethyl}-2-(4-methoxybenzyl)benzol (325)



Unter Argonatmosphäre wurde zu einer Lösung von Diarylmethanol **218** (600 mg, 1.13 mmol, 1.00 Äquiv.) in trockenem DCM (10 mL) bei 0 °C nacheinander Et_3SiH (361 μL , 2.26 mmol, 2.00 Äquiv.) sowie $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (153 μL , 1.24 mmol, 1.10 Äquiv.) gegeben und der Kolbeninhalt für 1 h bei 0 °C gerührt. Es wurde mit einer NaHCO_3 -Lösung (ges. aq., 10 mL) gequenchet und mit DCM (3 x 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum

entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel ($^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 15:1) wurde das Dibenzosuberan **223** als farbloses Öl (448 mg, 0.88 mmol, 77%) erhalten. Aus einer Nachfraktion konnte das Nebenprodukt **325** als farbloses Öl (83 mg, 0.16 mmol, 14%) erhalten werden.

Analytische Daten des Dibenzosuberans **223**:

DC: $R_f = 0.39$ ($^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 10:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2997, 2935, 2906, 2834, 1604, 1582, 1508, 1462, 1244, 1176, 1036 \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$, COSY (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.24(\text{d}, 1\text{H}, J = 8.3 \text{ Hz}, H-6)$, $7.18\text{--}7.14$ (m, 2H, $H-2'$, $H-6'$), $6.81\text{--}6.76$ (m, 4H, $H-3'$, $H-5'$, $H-2''$, $H-6''$), $6.74\text{--}6.70$ (m, 3H, $H-7$, $H-3''$, $H-5''$), 6.69 (d, 1H, $J = 2.8 \text{ Hz}$, $H-9$), 6.50 (s, 1H, $H-1$), 5.71 (s, 1H, $H-5$), 4.00 (s, 2H, $H_2-3\alpha$), 3.79 (s, 3H, 8-OCH_3), 3.77 (s, 3H, 2-OCH_3), 3.76 (s, 3H, $4'\text{-OCH}_3$), 3.74 (s, 3H, $4''\text{-OCH}_3$), 3.58 (s, 3H, 4-OCH_3) $3.11\text{--}3.07$ (m, 1H, 10-H_a), $3.07\text{--}3.02$ (m, 1H, 11-H_a), $2.82\text{--}2.74$ (m, 1H, 10-H_b), $2.61\text{--}2.55$ (m, 1H, 11-H_b) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 158.5$ (C_q-8), 157.6 (C_q-4'), 157.4 (C_q-4''), 157.2 (C_q-4), 157.1 (C_q-2), 141.2 (C_q-9a), 140.4 (C_q-11a), 138.7 (C_q-1''), 134.0 (C_q-1'), 133.3 ($C-6$), 132.7 (C_q-5a), 129.4 (2C, $C-2'$, $C-6'$), 128.2 (2C, $C-2''$, $C-6''$), 128.0 (C_q-4a), 120.3 (C_q-3), 116.4 ($C-9$), 113.6 (2C, $C-3'$, $C-5'$), 113.4 (2C, $C-3''$, $C-5''$), 111.3 ($C-7$), 108.9 ($C-1$), 62.5 (4-OCH_3), 55.7 (2-OCH_3), 55.4 (2C, $4'\text{-OCH}_3$, $4''\text{-OCH}_3$), 55.3 (8-OCH_3), 46.1 ($C-5$), 32.9 ($C-10$), 32.4 ($C-11$), 29.0 ($C-3\alpha$) ppm.

ESI-MS: $m/z = 511.3$ (100%, $[\text{M} + \text{H}]^+$), 533.3 (80%, $[\text{M} + \text{Na}]^+$).

HR-ESI-MS: ber. für $[\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{O}_5 + \text{K}]^+$: $m/z = 549.2038$, gefunden: $m/z = 549.2039$.

Analytische Daten des Nebenproduktes **325**:

DC: $R_f = 0.33$ ($^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 10:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2998, 2935, 2834, 1607, 1587, 1509, 1420, 1175, 1118, 1038 \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$, COSY (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.19\text{--}7.15$ (m, 2H, $H-2'''$, $H-6'''$), 7.03 (d, 1H, $J = 8.2 \text{ Hz}$, $H-3'$), $7.02\text{--}6.99$ (m, 2H, $H-2''$, $H-6''$), $6.82\text{--}6.78$ (m, 2H, $H-3''$, $H-5''$), $6.77\text{--}6.74$ (m, 3H, $H-6'$, $H-3'''$, $H-5'''$), 6.72 (dd, 1H, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 2.7 Hz , $H-4'$), 6.24 (s, 2H, $H-4$, $H-6$), 3.89 (s, 2H, $H_2-2\alpha$), 3.86 (s, 2H, $H_2-2'\alpha$), 3.76 (s, 6H, $4''\text{-OCH}_3$, $4'''\text{-OCH}_3$), 3.75 (s, 6H, 1-OCH_3 , 3-OCH_3), 3.74 (s, 3H, $5'\text{-OCH}_3$), $2.83\text{--}2.79$ (m, 2H, $H_2-1'\alpha$), $2.70\text{--}2.59$ (m, 2H, $H_2-5\alpha$) ppm.

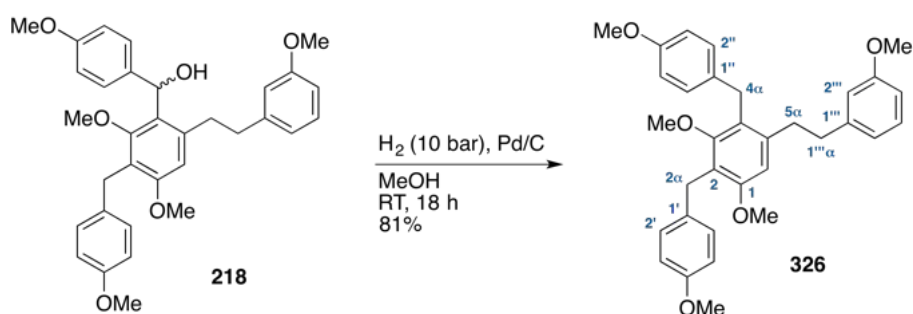
$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 158.3$ (C_q-5), 158.1 (2C, C_q-1 , C_q-3), 157.9 (C_q-4''), 157.5 (C_q-4'''), 141.6 (C_q-1'), 141.3 (C_q-5), 134.3 (C_q-1''), 133.5 (C_q-1'''),

131.5 ($C-3'$), 131.3 (C_q-2''), 129.6 (2C, $C-2''$, $C-6''$), 129.5 (2C, $C-2'''$, $C-6'''$), 115.8 (C_q-2), 115.3 ($C-6'$), 113.9 (2C, $C-3''$, $C-5''$), 113.5 (2C, $C-3'''$, $C-5'''$), 111.3 ($C-4'$), 104.2 (2C, $C-4$, $C-6$), 55.9 (2C, 1-OCH₃, 3-OCH₃), 55.4–55.3 (3C, 5'-OCH₃, 4''-OCH₃, 4'''-OCH₃), 38.1 ($C-5\alpha$), 37.5 ($C-2'\alpha$), 35.4 ($C-1'\alpha$), 27.7 ($C-2\alpha$) ppm.

ESI-MS: $m/z = 535.3$ (100%, $[M + Na]^+$).

HR-ESI-MS: ber. für $[C_{33}H_{36}O_6 + K]^+$: $m/z = 551.2194$, gefunden: $m/z = 551.2190$.

1,3-Dimethoxy-2,4-bis(4-methoxybenzyl)-5-[2-(3-methoxyphenyl)ethyl]benzol (**326**)



Unter Argonatmosphäre wurde zu einer Lösung von Diarylmethanol **218** (50.0 mg, 95.6 μ mol, 1.00 Äquiv.) in trockenem MeOH (1 mL) Pd/C (10 wt.% Pd, 10 mg, 94.0 μ mol, 0.98 Äquiv.) gegeben und der Kolbeninhalt für 18 h bei Raumtemperatur unter einer Wasserstoffatmosphäre (Autoklav, 10 bar) gerührt. Nach Filtration über Kieselgel (c Hex/EtOAc, 1:1) und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde die Zielverbindung **325** als farbloses Öl (39.8 mg, 77.6 μ mol, 81%) erhalten.

Anmerkung: Eine analog durchgeführte Reaktion lieferte unter Einsatz von Verbindung **218** (1.40 g, 2.65 mmol, 1.00 Äquiv.) und Pd/C (10 wt.% Pd, 140 mg, 1.32 mmol, 0.50 Äquiv.) in MeOH (30 mL) die Zielverbindung **325** im Gramm-Maßstab (1.05 g, 2.05 mmol, 77%).

DC: $R_f = 0.39$ (c Hex/EtOAc 10:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2997, 2936, 2834, 1601, 1583, 1509, 1463, 1242, 1112, 1037, 697 \text{ cm}^{-1}$.

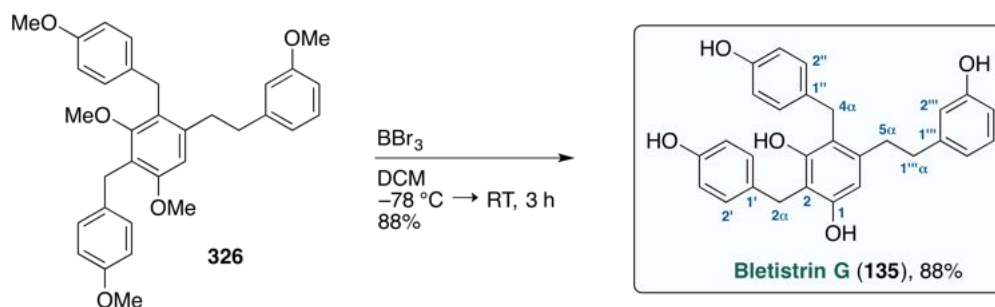
$^1\text{H-NMR}$, COSY (600 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.17$ (t, 1H, $J = 7.9 \text{ Hz}$, $H-5'''$), 7.16–7.14 (m, 2H, $H-2'$, $H-6'$), 7.02–6.98 (m, 2H, $H-2''$, $H-6''$), 6.81–6.78 (m, 2H, $H-3'$, $H-5'$) 6.78–6.76 (m, 2H, $H-3''$, $H-5''$), 6.72 (ddd, 1H, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 2.6 Hz, 1.1 Hz, $H-4'''$), 6.67 (dt, 1H, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 1.1 Hz, $H-6'''$), 6.55 (dd, 1H, $J = 2.6 \text{ Hz}$, 1.1 Hz, $H-2'''$), 6.54 (s, 1H, $H-6$), 3.99 (s, 2H, $H_2-2\alpha$), 3.97 (s, 2H, $H_2-4\alpha$), 3.77 (s, 3H, 4'-OCH₃), 3.76 (s, 3H, 4''-OCH₃), 3.75 (s, 3H, 1-OCH₃), 3.74 (s, 3H, 3'''-OCH₃), 3.49 (s, 3H, 3-OCH₃), 2.81–2.77 (m, 2H, $H_2-5\alpha$), 2.70–2.65 (m, 2H, $H_2-1'''\alpha$) ppm.

^{13}C -NMR , HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 159.7$ ($\text{C}_q\text{-3}''''$), 158.1 ($\text{C}_q\text{-3}$), 157.7 ($\text{C}_q\text{-4}''$), 157.6 ($\text{C}_q\text{-4}'$), 157.1 ($\text{C}_q\text{-1}$), 143.6 ($\text{C}_q\text{-1}''''$), 140.6 ($\text{C}_q\text{-5}$), 134.0 ($\text{C}_q\text{-1}'$), 133.8 ($\text{C}_q\text{-1}''$), 129.4 ($\text{C-5}''$), 129.3 (2C, $\text{C-2}'$, $\text{C-6}'$), 129.0 (2C, $\text{C-2}''$, $\text{C-6}''$), 124.3 ($\text{C}_q\text{-4}$), 120.9 ($\text{C}_q\text{-2}$), 120.8 ($\text{C-6}''$), 114.2 ($\text{C-2}''''$), 113.8 (2C, $\text{C-3}''$, $\text{C-5}''$), 113.6 (2C, $\text{C-3}'$, $\text{C-5}'$), 111.5 ($\text{C-4}''''$), 108.3 (C-6), 62.0 (3- OCH_3), 55.7 (1- OCH_3), 55.4 ($\text{4}''\text{-OCH}_3$), 55.3 ($\text{4}'\text{-OCH}_3$), 55.2 ($\text{3}''''\text{-OCH}_3$), 37.7 ($\text{C-1}''''\alpha$), 35.5 ($\text{C-5}\alpha$), 30.8 ($\text{C-4}\alpha$), 28.9 ($\text{C-2}\alpha$) ppm.

ESI-MS: $m/z = 530.3$ (100%, $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$), 535.3 (80%, $[\text{M} + \text{Na}]^+$).

HR-ESI-MS: ber. für $[\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{O}_5 + \text{K}]^+$: $m/z = 551.2194$, gefunden: $m/z = 551.2197$.

**2,4-Bis(4-hydroxybenzyl)-5-[2-(3-hydroxyphenyl)ethyl]benzol-1,3-diol,
Bletistrin G (135)**



Unter Argonatmosphäre wurde zu einer Lösung von Diphenylmethan **325** (920 mg, 1.79 mmol, 1.00 Äquiv.) in trockenem DCM (35 mL) bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ tropfenweise BBr_3 (1.0 M in DCM, 11.6 mL, 11.64 mmol, 6.50 Äquiv.) gegeben und der Kolbeninhalt für 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit kaltem H_2O ($0\text{ }^\circ\text{C}$, 30 mL) gequench und die Reaktionsmischung mit EtOAc (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Umkristallisation des Rückstands aus (EtOAc/PE 3:1) wurde Bletistrin G (**135**) als farbloser Feststoff (694 mg, 1.57 mmol, 88%) erhalten. Nach Einengen der Mutterlauge und präparativer HPLC (isokratisch MeCN/ H_2O , 40:60, $t_R = 11.2$ min, $\text{C}_{18}\text{-HTec}$ -Säule) konnte das Nebenprodukt **327** als farbloser Feststoff (38 mg, 0.09 mmol, 5%) erhalten werden.

DC: $R_f = 0.35$ ($^c\text{Hex/EtOAc 1:1} + 1\% \text{ AcOH}$).

Smb: $138.2\text{--}140.1\text{ }^\circ\text{C}$ (EtOAc/PE 3:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2997, 2936, 2834, 1601, 1583, 1509, 1242, 1112, 1037, 808, 697\text{ cm}^{-1}$.

^1H -NMR, COSY (600 MHz, CD_3OD): $\delta = 7.06$ (d, 2H, $J = 8.1$ Hz, $\text{H-2}'$, $\text{H-6}'$), 7.03 (t, 1H, $J = 7.9$ Hz, $\text{H-5}''''$), 6.91 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz, $\text{H-2}''$, $\text{H-6}''$), 6.64 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz, $\text{H-3}''$, $\text{H-5}''$), 6.63 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz, $\text{H-3}'$, $\text{H-5}'$), 6.57 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz, $\text{H-4}''''$), 6.55–6.52

(m, 2H, $H_{-2''}$, $H_{-6''}$), 6.31 (s, 1H, H_{-6}), 3.92 (s, 2H, $H_{2-2\alpha}$), 3.90 (s, 2H, $H_{2-4\alpha}$), 2.71–2.64 (m, 2H, $H_{2-5\alpha}$), 2.59–2.51 (m, 2H, $H_{2-1''\alpha}$) ppm.

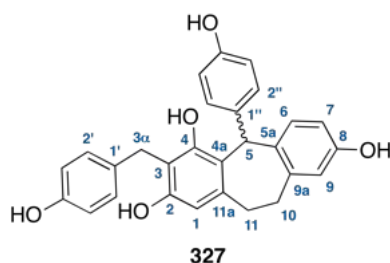
^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CD_3OD): $\delta = 158.3$ ($C_{\text{q}}-3''$), 156.1 ($C_{\text{q}}-4''$), 156.0 ($C_{\text{q}}-4'$), 155.3 ($C_{\text{q}}-1$), 155.0 ($C_{\text{q}}-3$), 145.1 ($C_{\text{q}}-1''$), 140.9 ($C_{\text{q}}-5$), 133.9 ($C_{\text{q}}-1''$), 133.8 ($C_{\text{q}}-1'$), 130.4 (2C, $C-2'$, $C-6'$), 130.2 ($C-5''$), 130.1 (2C, $C-2''$, $C-6''$), 120.7 ($C-6''$), 119.0 ($C_{\text{q}}-4$), 116.2 ($C-2''$), 115.9 (2C, $C-3''$, $C-5''$), 115.7 (2C, $C-3'$, $C-5'$), 114.9 ($C_{\text{q}}-2$), 113.7 ($C-4''$), 109.5 ($C-6$), 38.8 ($C-1''\alpha$), 36.7 ($C-5\alpha$), 31.3 ($C-4\alpha$), 29.1 ($C-2\alpha$) ppm.

ESI-MS: $m/z = 443.2$ (100%, $[\text{M} + \text{H}]^+$).

HR-ESI-MS: ber. für $[\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{O}_5 + \text{H}]^+$: $m/z = 443.1853$, gefunden: $m/z = 443.1851$.

Die analytischen Daten des synthetisch hergestellten Bletistrin G (**135**) stimmen mit denen des isolierten Naturstoffes **135** überein.^{298,306} Bevor das synthetische Bletistrin G (**135**) von der Arbeitsgruppe Efferth (Mainz) auf seine biologische Aktivität gegen Leukämiezellen (CCRF-CEM und CEM/ADR5000) getestet wurde, erfolgte eine erneute Aufreinigung mit Hilfe von präparativer HPLC (isokratisch MeCN/ H_2O , 40:60, C_{18} -HTec-Säule, $t_{\text{R}} = 6.8$ min).

Isoliertes Nebenprodukt: 3-(4-Hydroxybenzyl)-5-(4-hydroxyphenyl)-10,11-dihydro-5H-dibenzo-[a,d][7]annulen-2,4,8-triol



DC: $R_f = 0.43$ ($^{\text{c}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 1:1 + 1% AcOH).

Smb: Zersetzung ab 126 °C (EtOAc/PE 3:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3377, 3340, 2934, 1604, 1509, 1434, 1228, 1173, 1103, 1040 \text{ cm}^{-1}$.

^1H -NMR, COSY (600 MHz, CD_3OD): $\delta = 7.12$ – 7.04 (m, 3H, H_{-6} , $H_{-2'}$, $H_{-6'}$), 6.66–6.61 (m, 4H, $H_{-3'}$, $H_{-5'}$, $H_{-2''}$, $H_{-6''}$), 6.59–6.53 (m, 4H, H_{-7} , H_{-9} , $H_{-3''}$, $H_{-5''}$), 6.23 (s, 1H, H_{-1}), 5.73 (s, 1H, H_{-5}), 3.96 (d, 1H, $J = 15.1 \text{ Hz}$, $H_{\text{a}}-3\alpha$), 3.93 (d, 1H, $J = 15.1 \text{ Hz}$, $H_{\text{b}}-3\alpha$), 3.00–2.91 (m, 2H, $10-H_{\text{a}}$, $11-H_{\text{a}}$), 2.63–2.54 (m, 1H, $10-H_{\text{b}}$), 2.48–2.41 (m, 1H, $11-H_{\text{b}}$) ppm.

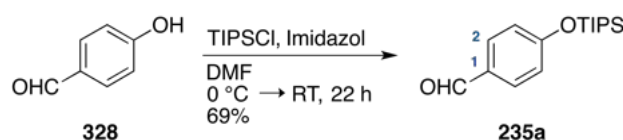
^{13}C -NMR , HSQC, HMBC (151 MHz, CD_3OD): $\delta = 156.9$ (C_q -8), 156.0 (C_q -4'), 155.7 (C_q -4''), 155.3 (C_q -2), 154.2 (C_q -4), 142.9 (C_q -9a), 140.9 (C_q -11a), 139.3 (C_q -5a), 134.3 (C -6), 133.7 (C_q -1'), 133.5 (C_q -1''), 130.3 (2C, C -2', C -6'), 129.1 (2C, C -2'', C -6''), 123.3 (C_q -4a), 117.9 (C -9), 115.7 (2C, C -3', C -5'), 115.4 (2C, C -3'', C -5''), 114.7 (C_q -3), 113.4 (C -7), 110.2 (C -1), 46.8 (C -5), 33.9 (C -10), 33.5 (C -11), 29.2 (C -3 α) ppm.

ESI-MS: $m/z = 441.2$ (100%, $[\text{M} + \text{H}]^+$).

HR-ESI-MS: ber. für $[\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{O}_5 + \text{H}]^+$: $m/z = 441.1697$, gefunden: $m/z = 441.1696$.

5.2.7 Versuchsvorschriften zu Kapitel 3.2.3

4-[[Tri(propan-2-yl)silyl]oxy]benzaldehyd (**235a**)



Unter Argonatmosphäre wurde zu einer Lösung von 4-Hydroxybenzaldehyd (**328**, 2.44 g, 20.0 mmol, 1.00 Äquiv.) und Imidazol (2.72 g, 40.0 mmol, 2.00 Äquiv.) in DMF (11 mL) bei 0 °C langsam Triisopropylsilylchlorid (4.45 mL, 21.0 mmol, 1.05 Äquiv.) gegeben und der Kolbeninhalt für 22 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit H_2O (40 mL) gequenchet und die Reaktionsmischung mit Diethylether (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H_2O (50 mL) und einer NaCl-Lösung (ges. aq., 50 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel ($^\circ\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 50:1) wurde die Zielverbindung **235a** als farbloses Öl (3.84 g, 13.8 mmol, 69%) erhalten.

DC: $R_f = 0.23$ ($^\circ\text{Hex}/\text{EtOAc}$).

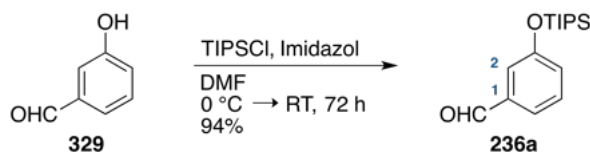
IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2946, 2868, 2731, 1700, 1597, 1508, 1277, 1211, 1155, 907, 703 \text{ cm}^{-1}$.

^1H -NMR, COSY (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.81$ (s, 1H, CHO), 7.80–7.76 (m, 2H, H -2, H -6), 7.00–6.96 (m, 2H, H -3, H -5), 1.35–1.24 (m, 3H, 3 x $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.11 (d, 18H, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 3 x $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ppm.

^{13}C -NMR , HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 191.0$ (CHO), 162.1 (C_q -4), 132.1 (2C, C -2, C -6), 130.3 (C_q -1), 120.5 (2C, C -3, C -5), 18.0 (6C, 3 x $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 12.8 (3C, 3 x $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ppm.

ESI-MS: $m/z = 279.1$ (100%, $[\text{M} + \text{H}]^+$).

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.⁵⁷⁶

3-[[Tri(propan-2-yl)silyl]oxy]benzaldehyd (**236a**)

Unter Argonatmosphäre wurde zu einer Lösung von 3-Hydroxybenzaldehyd (**329**, 5.00 g, 40.9 mmol, 1.00 Äquiv.) und Imidazol (5.57 g, 81.8 mmol, 2.00 Äquiv.) in DMF (22 mL) bei 0 °C langsam Triisopropylsilylchlorid (8.92 mL, 42.0 mmol, 1.03 Äquiv.) gegeben und der Kolbeninhalt für 72 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit H₂O (60 mL) gequenchet und die Reaktionsmischung mit Diethylether (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H₂O (50 mL) und einer NaCl-Lösung (ges. aq., 50 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (^cHex/EtOAc 20:1) wurde die Zielverbindung **236a** als farbloses Öl (10.7 g, 38.5 mmol, 94%) erhalten.

DC: $R_f = 0.45$ (^cHex/EtOAc).

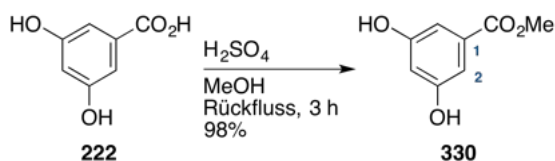
IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2945, 2893, 1703, 1597, 1583, 1483, 1463, 1387, 1278, 1258, 1167\text{ cm}^{-1}$.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 9.95$ (s, 1H, CHO), 7.45 (dt, 1H, $J = 7.8$ Hz, 1.3 Hz, H-6), 7.40 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz, H-5), 7.36 (dd, 1H, $J = 2.5$ Hz, 1.3 Hz, H-2), 7.15 (ddd, 1H, $J = 7.8$ Hz, 2.5 Hz, 1.3 Hz, H-4), 1.34–1.22 (m, 3H, 3 x CH(CH₃)₂), 1.10 (d, 18H, $J = 7.2$ Hz, 3 x CH(CH₃)₂). ppm.

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 192.3$ (CHO), 156.9 (C_q-3), 138.0 (C_q-1), 130.2 (C-5), 126.5 (C-4), 123.4 (C-6), 119.8 (C-2), 18.0 (6C, 3 x CH(CH₃)₂), 12.8 (3C, 3 x CH(CH₃)₂) ppm.

ESI-MS: $m/z = 279.1$ (100%, [M + H]⁺).

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.⁵⁷⁷

3,5-Dihydroxybenzoesäuremethylester (**330**)

Zu einer Lösung von 3,5-Dihydroxybenzoesäure (**222**, 40.0 g, 260 mmol, 1.00 Äquiv.) in MeOH (250 mL) wird bei Raumtemperatur H₂SO₄ (96%, 3.00 mL, 56 mmol, 0.22 Äquiv.)

gegeben und der Kolbeninhalt für 3 h unter Rückfluss gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand mit EtOAc (200 mL) aufgenommen. Es wurde mit einer kalten NaHCO₃-Lösung (0 °C, ges. aq., 120 mL) gewaschen und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3 x 50 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit H₂O (3 x 100 mL) und einer NaCl-Lösung (ges. aq., 100 mL) gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde die Zielverbindung **330** als farbloser Feststoff (42.8 g, 255 mmol, 98%) erhalten.

DC: $R_f = 0.48$ (°Hex/EtOAc 1:1).

Smb: 166.2–166.9 °C (CHCl₃), Lit.:⁵⁷⁸ 165.1–168.4 °C.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3369, 2955, 1698, 1602, 1439, 1349, 1301, 1257, 1160, 1108, 860 \text{ cm}^{-1}$.

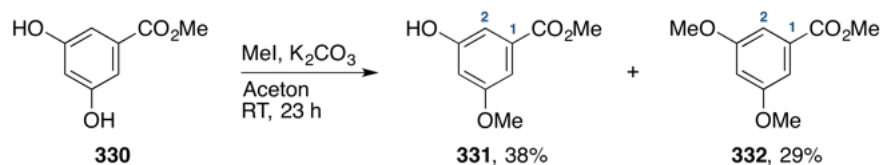
¹H-NMR, COSY (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 9.63$ (s, 2H, 2 x OH), 6.81 (d, 2H, $J = 2.3$ Hz, H-2, H-6), 6.44 (t, 1H, $J = 2.3$ Hz, H-4), 3.79 (s, 3H, CO₂CH₃) ppm.

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 166.3$ (CO₂CH₃), 158.6 (2C, C_q-3, C_q-5), 131.3 (C_q-1), 107.2 (2C, C-2, C-6), 107.1 (C-4), 52.0 (CO₂CH₃) ppm.

ESI-MS: $m/z = 167.1$ (100%, [M – H][–]).

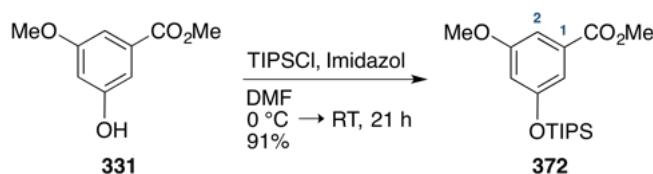
Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.⁵⁷⁸

3-Hydroxy-5-methoxybenzoesäuremethylester (**331**) und 3,5-Dimethoxybenzoesäuremethylester (**332**)



In Anlehnung an eine Synthesevorschrift von Yao et al.⁵⁷⁹

Zu einer Lösung von 3,5-Dihydroxybenzoesäuremethylester (**330**, 20.0 g, 119 mmol, 1.00 Äquiv.) in Aceton (200 mL) wurde K₂CO₃ (35.4 g, 256 mmol, 2.15 Äquiv.) gegeben und die Suspension für 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde MeI (7.41 mL, 119 mmol, 1.00 Äquiv.) zugegeben und der Kolbeninhalt für 23 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (°Hex/EtOAc/Aceton 6:1:0.8) wurde die Zielverbindung **331** als farbloser Feststoff (8.17 g, 44.8 mmol, 38%) erhalten. Aus

3-Methoxy-5-[[tri(propan-2-yl)silyl]oxy]benzoesäuremethylester (372)

Unter Argonatmosphäre wurde zu einer Lösung von 3-Hydroxy-5-methoxybenzoesäuremethylester (**331**, 4.11 g, 22.6 mmol, 1.00 Äquiv.) und Imidazol (3.00 g, 44.1 mmol, 1.95 Äquiv.) in DMF (18 mL) bei 0 °C langsam TIPSCl (5.09 mL, 24.0 mmol, 1.06 Äquiv.) gegeben und der Kolbeninhalt für 21 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit H₂O (70 mL) gequench und die Reaktionsmischung mit Diethylether (3 x 70 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H₂O (50 mL) und einer NaCl-Lösung (ges. aq., 50 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (°Hex/EtOAc 50:1) wurde die Zielverbindung **372** als farbloses Öl (7.11 g, 21.0 mmol, 91%) erhalten.

DC: $R_f = 0.18$ (°Hex/EtOAc/Aceton 50:1).

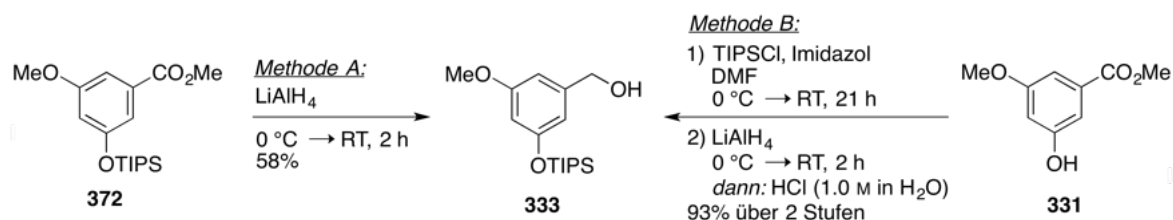
IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2947, 2868, 1727, 1594, 1458, 1437, 1341, 1244, 1196, 1163, 1058\text{ cm}^{-1}$.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.17\text{--}7.15$ (m, 2H, *H*-2, *H*-6), 6.63 (t, 1H, $J = 2.3$ Hz, *H*-4), 3.90 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.81 (s, 3H, 3-OCH₃), 1.33–1.20 (m, 3H, 3 x CH(CH₃)₂), 1.10 (d, 18H, $J = 7.2$ Hz, 3 x CH(CH₃)₂) ppm.

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 167.1$ (CO₂CH₃), 160.6 (*C*_q-3), 157.2 (*C*_q-5), 132.0 (*C*_q-1), 114.0 (*C*-6), 111.4 (*C*-4), 107.1 (*C*-2), 55.7 (3-OCH₃), 52.4 (CO₂CH₃), 18.0 (6C, 3 x CH(CH₃)₂), 12.8 (3C, 3 x CH(CH₃)₂) ppm.

ESI-MS: $m/z = 339.1$ (100%, [M + H]⁺).

HR-ESI-MS: ber. für [C₁₈H₃₀O₄Si + H]⁺: $m/z = 339.1986$, gefunden: $m/z = 339.1991$.

(3-methoxy-5-[[tri(propan-2-yl)silyl]oxy]phenyl)methanol (**333**)Method A:

Unter Argonatmosphäre wurde zu einer Lösung von Benzoessäuremethylester **372** (6.98 g, 20.6 mmol, 1.00 Äquiv.) in trockenem THF (150 mL) bei 0 °C portionsweise LiAlH₄ (1.59 g, 41.9 mmol, 2.03 Äquiv.) gegeben und der Kolbeninhalt für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde tropfenweise mit H₂O (10 mL) gequench und eine K-Na-Tartrat-Lösung (ges. aq., 300 mL) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und mit EtOAc (3 x 90 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach zweifacher flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (°Hex/EtOAc 3:1 und 5:1) wurde die Zielverbindung **333** als farbloses Öl (3.71 g, 11.9 mmol, 58%) erhalten. Aus einer Nachfraktion des ersten Reinigungsprozesses konnte das deblockierte Nebenprodukt **335** als farbloser Feststoff (1.15 g, 7.40 mmol, 36%) erhalten werden.

Method B:

Teil 1: Unter Argonatmosphäre wurde zu einer Lösung von Benzoessäuremethylester **372** (500 mg, 2.74 mmol, 1.00 Äquiv.) und Imidazol (370 mg, 5.44 mmol, 1.99 Äquiv.) in DMF (20 mL) bei 0 °C langsam TIPSCl (710 µL, 3.35 mmol, 1.22 Äquiv.) gegeben und der Kolbeninhalt für 21 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit H₂O (70 mL) gequench und die Reaktionsmischung mit Diethylether (3 x 70 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H₂O (50 mL) und einer NaCl-Lösung (ges. aq., 50 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Teil 2: Unter Argonatmosphäre wurde der erhaltene Rückstand aus Teil 1 ($n_{\text{ang.}} = 2.74$ mmol, 1.00 Äquiv.) in trockenem THF (24 mL) gelöst, bei 0 °C portionsweise LiAlH₄ (210 mg, 5.53 mmol, 2.02 Äquiv.) zugegeben und der Kolbeninhalt für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde tropfenweise mit HCl-Lösung (1.0 M in H₂O, 20 mL) gequench und eine K-Na-Tartrat-Lösung (ges. aq., 70 mL) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde mit EtOAc (3 x 70 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (°Hex/EtOAc 5:1) wurde die Zielverbindung **333** als farbloses Öl (792 mg, 2.55 mmol, 93% über zwei Stufen) erhalten.

DC: $R_f = 0.44$ (°Hex/EtOAc 5:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3339, 2944, 2867, 1595, 1460, 1335, 1195, 1160, 1006, 882, 793 \text{ cm}^{-1}$.

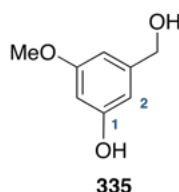
$^1\text{H-NMR}$, COSY (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.52$ (s, 1H, *H*-2), 6.49 (s, 1H, *H*-6), 6.36 (t, 1H, $J = 2.3 \text{ Hz}$, *H*-4), 4.60 (s, 2H, CH_2), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 1.30–1.21 (m, 3H, 3 x $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.10 (d, 18H, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 3 x $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 160.9$ (C_q -3), 157.4 (C_q -5), 143.3 (C_q -1), 111.0 (*C*-6), 105.4 (*C*-4), 104.8 (*C*-2), 65.5 (CH_2), 55.4 (OCH_3), 18.1 (6C, 3 x $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 12.8 (3C, 3 x $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ppm.

ESI-MS: $m/z = 311.2$ (100%, $[\text{M} + \text{H}]^+$), 333.2 (5%, $[\text{M} + \text{Na}]^+$).

HR-ESI-MS: ber. für $[\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{Si} + \text{H}]^+$: $m/z = 311.2037$, gefunden: $m/z = 311.2041$.

Isoliertes Nebenprodukt bei Methode A: 3-(Hydroxymethyl)-5-methoxyphenol (335)



DC: $R_f = 0.35$ ($^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 1:1).

Smb: 85.3–86.4 $^{\circ}\text{C}$ (CHCl_3), Lit.:⁵⁸² 85–86 $^{\circ}\text{C}$ (CHCl_3).

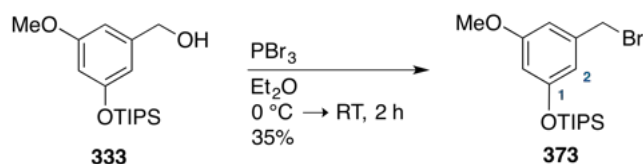
IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3335, 2964, 2842, 1601, 1505, 1461, 1335, 1195, 1157, 1061, 997 \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$, COSY (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 9.30$ (s, 1H, 3-OH), 6.34–6.31 (m, 2H, *H*-2, *H*-6), 6.17 (t, 1H, $J = 2.3 \text{ Hz}$, *H*-4), 5.08 (t, 1H, $J = 5.8 \text{ Hz}$, CH_2OH), 4.36 (d, 2H, $J = 5.8 \text{ Hz}$, CH_2OH), 3.67 (s, 3H, OCH_3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 160.3$ (C_q -5), 158.3 (C_q -3), 145.0 (C_q -1), 105.8 (*C*-2), 102.5 (*C*-6), 99.5 (*C*-4), 62.9 (CH_2), 54.8 (OCH_3) ppm.

ESI-MS: $m/z = 155.1$ (100%, $[\text{M} + \text{H}]^+$).

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^{582,583}

[3-(Brommethyl)-5-methoxyphenoxy][tri(propan-2-yl)silan (373)

Unter Argonatmosphäre wurde eine Lösung von Benzylalkohol **333** (741 mg, 2.39 mmol, 1.00 Äquiv.) in trockenem Et₂O (150 mL) bei 0 °C langsam mit PBr₃ (227 µL, 2.39 mmol, 1.00 Äquiv.) versetzt und der Kolbeninhalt für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit einer NaHCO₃-Lösung (50% aq., 50 mL) gequenchet und die Reaktionsmischung mit EtOAc (3 x 90 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer NaCl-Lösung (ges. aq., 50 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (°Hex/EtOAc 30:1) wurde die Zielverbindung **373** als farbloses Öl (313 mg, 0.84 mmol, 35%) erhalten werden.

DC: $R_f = 0.63$ (°Hex/EtOAc 30:1).

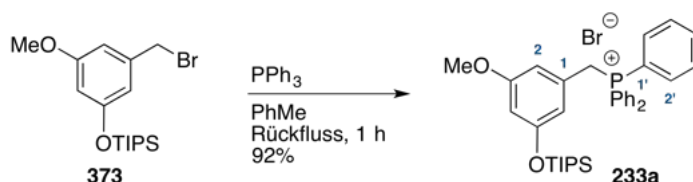
IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2945, 2867, 1594, 1461, 1435, 1340, 1197, 1164, 1060, 1017, 791 \text{ cm}^{-1}$.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 6.52$ (d, 2H, $J = 2.2 \text{ Hz}$, H-2, H-4), 6.37 (t, 1H, $J = 2.2 \text{ Hz}$, H-6), 4.39 (s, 2H, CH₂), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 1.31–1.19 (m, 3H, 3 x CH(CH₃)₂), 1.10 (d, 18H, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 3 x CH(CH₃)₂) ppm.

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 160.8$ (C_q-5), 157.4 (C_q-1), 139.6 (C_q-3), 113.4 (C-2), 107.3 (C-4), 106.3 (C-6), 55.5 (OCH₃), 33.8 (CH₂), 18.1 (6C, 3 x CH(CH₃)₂), 12.8 (3C, 3 x CH(CH₃)₂) ppm.

ESI-MS: $m/z = 375.1$ (100%, [M + H]⁺).

HR-ESI-MS: ber. für [C₁₇H₂₉BrO₂Si – Br]⁺: $m/z = 293.1932$, gefunden: $m/z = 293.1932$.

(3-Methoxy-5-[[tri(propan-2-yl)silyl]oxy]benzyl)(triphenyl)phosphonium-bromid (233a)

Zu einer Lösung des Alkylbromids **373** (1.71 g, 4.58 mmol, 1.00 Äquiv.) in trockenem PhMe (23 mL) wurde langsam PPh₃ (1.79 g 6.482 mmol, 1.49 Äquiv.) gegeben und der Kolbeninhalt für 1 h unter Rückfluss gerührt. Der entstandene Feststoff wurde durch Vakuumfiltration

abgetrennt und mit kaltem Et₂O (0 °C, 150 mL) und Pentan (100 mL) gewaschen. Nach Trocknen im Hochvakuum wurde die Zielverbindung **233a** als farbloser Feststoff (2.65 g, 4.17 mmol, 91%) erhalten.

DC: $R_f = 0.47$ (EtOAc/MeOH 1:1 + 1% AcOH).

Smb: 220.6–221.3 °C (PhMe).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2944, 2866, 1595, 1459, 1438, 1336, 1195, 1161, 1054, 1012, 689 \text{ cm}^{-1}$.

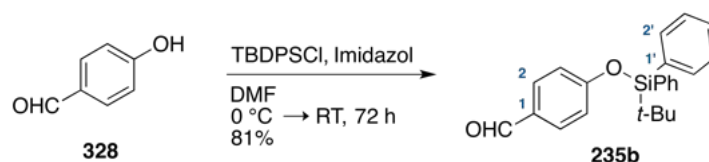
¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 7.94\text{--}7.89$ (m, 3H, 3 x *H*-4'), 7.77–7.72 (m, 6H, 3 x *H*-3', 3 x *H*-5'), 7.68–7.63 (m, 6H, 3 x *H*-2', 3 x *H*-6'), 6.33–6.30 (m, 1H, *H*-2), 6.20–6.17 (m, 1H, *H*-4), 6.11–6.09 (m, 1H, *H*-6) 5.06 (d, 2H, $J = 15.7 \text{ Hz}$, CH₂), 3.46 (s, 3H, OCH₃), 1.03–0.99 (m, 3H, 3 x CH(CH₃)₂), 0.94 (d, 18H, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 3 x CH(CH₃)₂) ppm.

³¹P-NMR (162 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 23.4$ (s, 1P, PPh₃) ppm.

ESI-MS: $m/z = 555.3$ (100%, [M – Br]⁺).

HR-ESI-MS: ber. für [C₃₅H₄₄O₂Si]⁺: $m/z = 555.2843$, gefunden: $m/z = 555.2841$.

4-[[*tert*-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]benzaldehyd (**235b**)



Unter Argonatmosphäre wurde zu einer Lösung von 4-Hydroxybenzaldehyd (**328**, 678 mg, 5.55 mmol, 1.00 Äquiv.) und Imidazol (756 mg, 11.11 mmol, 2.00 Äquiv.) in DMF (24 mL) bei 0 °C langsam *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid (1.56 mL, 6.00 mmol, 1.08 Äquiv.) gegeben und der Kolbeninhalt für 72 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit H₂O (30 mL) gequench und die Reaktionsmischung mit Diethylether (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H₂O (20 mL) und einer NaCl-Lösung (ges. aq., 20 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (^cHex/EtOAc 20:1) wurde die Zielverbindung **235b** als farbloser Feststoff (1.64 g, 4.55 mmol, 81%) erhalten.

DC: $R_f = 0.24$ (^cHex/EtOAc 20:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3072, 2932, 2859, 1699, 1598, 1507, 1428, 1272, 1114, 911, 701 \text{ cm}^{-1}$.

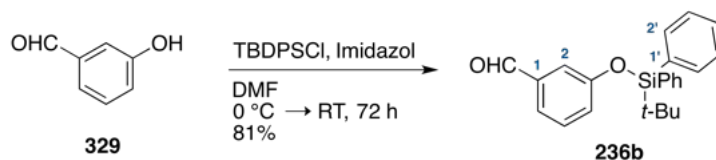
¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.81 (s, 1H, CHO), 7.72–7.68 (m, 4H, 2 x *H*-2', 2 x *H*-6'), 7.67–7.62 (m, 2H, *H*-2, *H*-6), 7.47–7.43 (m, 2H, 2 x *H*-4'), 7.41–7.36 (m, 4H, 2 x *H*-3', 2 x *H*-5'), 6.86–6.84 (m, 2H, *H*-3, *H*-5), 1.11 (s, 9H, 3 x C_q(CH₃)₃) ppm.

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃): δ = 191.1 (CHO), 161.3 (C_q-4), 135.5 (4C, 2 x C-2', 2 x C-6'), 132.0 (2C, 2 x C_q-1'), 131.9 (2C, C-2, C-6), 130.4 (2C, 2 x C-4'), 130.3 (C_q-1), 128.1 (4C, 2 x C-3', 2 x C-5'), 120.4 (2C, C-3, C-5), 26.5 (3C, C_q(CH₃)₃), 19.6 (C_q(CH₃)₃) ppm.

ESI-MS: m/z = 361.1 (100%, [M + H]⁺).

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.⁵⁸⁴

3-[[*tert*-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]benzaldehyd (**236b**)



Unter Argonatmosphäre wurde zu einer Lösung von 3-Hydroxybenzaldehyd (**329**, 5.00 g, 40.9 mmol, 1.00 Äquiv.) und Imidazol (5.57 g, 81.8 mmol, 2.00 Äquiv.) in DMF (24 mL) bei 0 °C langsam *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid (11.2 mL, 42.9 mmol, 1.05 Äquiv.) gegeben und der Kolbeninhalt für 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit H₂O (70 mL) gequench und die Reaktionsmischung mit Diethylether (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H₂O (50 mL) und einer NaCl-Lösung (ges. aq., 50 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (°Hex/EtOAc 5:1) wurde die Zielverbindung **236b** als farbloses Öl (14.0 g, 38.7 mmol, 95%) erhalten.

DC: R_f = 0.75 (°Hex/EtOAc 5:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3072, 2932, 2859, 1702, 1584, 1483, 1428, 1277, 1114, 833, 701 cm⁻¹.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.82 (s, 1H, CHO), 7.72–7.70 (m, 4H, 2 x *H*-2', 2 x *H*-6'), 7.47–7.42 (m, 2H, 2 x *H*-4'), 7.41–7.35 (m, 5H, *H*-6, 2 x *H*-3', 2 x *H*-5'), 7.29 (dd, 1H, J = 2.6 Hz, 1.5 Hz, *H*-2), 7.21 (t, 1H, J = 7.8 Hz, *H*-5), 6.95 (ddd, 1H, J = 7.8 Hz, 2.6 Hz, 1.5 Hz, *H*-4), 1.12 (s, 9H, C_q(CH₃)₃) ppm.

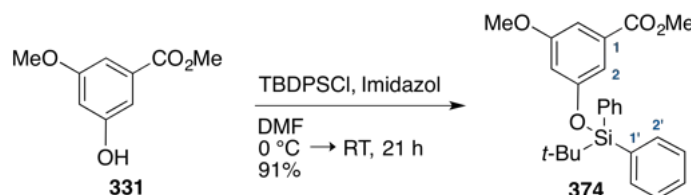
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃): δ = 192.1 (CHO), 156.2 (C_q-3), 137.7 (C_q-1), 135.5 (4C, 2 x C-2', 2 x C-6'), 132.2 (2C, 2 x C_q-1'), 130.1 (2C, 2 x C-4'), 129.8

(C-5), 127.9 (4C, 2 x C-3', 2 x C-5'), 125.9 (C-4), 122.8 (C-6), 120.3 (C-2), 26.5 (3C, C_q(CH₃)₃), 19.5 (C_q(CH₃)₃) ppm.

ESI-MS: $m/z = 361.1$ (79%, [M + H]⁺).

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.⁵⁸⁵

3-[[*tert*-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]-5-methoxybenzoesäuremethylester (**374**)



Unter Argonatmosphäre wurde zu einer Lösung von Phenol **331** (500 mg, 2.74 mmol, 1.00 Äquiv.) und Imidazol (370 mg, 5.44 mmol, 1.99 Äquiv.) in DMF (20 mL) bei 0 °C langsam TBDPSCI (728 µL, 2.80 mmol, 1.02 Äquiv.) gegeben und der Kolbeninhalt für 21 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit H₂O (70 mL) gequencht und die Reaktionsmischung mit Diethylether (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H₂O (50 mL) und einer NaCl-Lösung (ges. aq., 50 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (°Hex/EtOAc 50:1) wurde die Zielverbindung X als farbloser Feststoff (792 mg, 2.55 mmol, 93% über zwei Stufen) erhalten.

DC: $R_f = 0.15$ (°Hex/EtOAc 50:1).

Smb: 67.1–67.8 °C (CHCl₃).

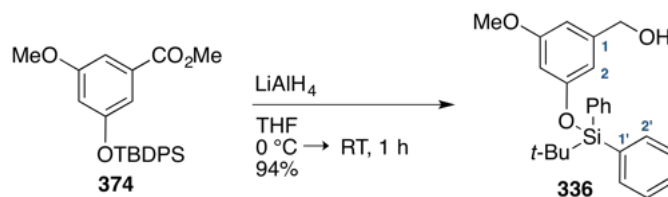
IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3072, 2954, 2859, 1724, 1593, 1429, 1339, 1246, 1196, 1161, 1020 \text{ cm}^{-1}$.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.71\text{--}7.69$ (m, 4H, 2 x H-2', 2 x H-6'), 7.46–7.41 (m, 2H, 2 x H-4'), 7.39–7.35 (m, 4H, 2 x H-3', 2 x H-5'), 7.13 (dd, 1H, $J = 2.4 \text{ Hz}, 1.4 \text{ Hz}$, H-2), 7.09 (dd, 1H, $J = 2.4 \text{ Hz}, 1.4 \text{ Hz}$, H-6), 6.39 (t, 1H, $J = 2.4 \text{ Hz}$, H-4), 3.83 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.58 (s, 3H, 5-OCH₃), 1.11 (s, 9H, C_q(CH₃)₃) ppm.

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 166.9$ (CO₂CH₃), 160.3 (C_q-5), 156.7 (C_q-3), 135.7 (4C, 2 x C-2', 2 x C-6'), 132.6 (2C, 2 x C_q-1'), 131.9 (C_q-1), 130.2 (2C, 2 x C-4'), 128.0 (4C, 2 x C-3', 2 x C-5'), 114.0 (C-2), 110.9 (C-4), 107.6 (C-6), 55.5 (5-OCH₃), 52.3 (CO₂CH₃), 26.7 (3C, C_q(CH₃)₃), 19.6 (C_q(CH₃)₃) ppm.

ESI-MS: $m/z = 421.1$ (100%, [M + H]⁺).

HR-ESI-MS: ber. für [C₂₅H₂₈O₄Si + H]⁺: $m/z = 421.8136$, gefunden: $m/z = 421.1830$.

(3-[[*tert*-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]-5-methoxyphenyl)methanol (336)

Unter Argonatmosphäre wurde zu einer Lösung von Methyl ester **374** (1.02 g, 2.43 mmol, 1.00 Äquiv.) in trockenem THF (35 mL) bei 0 °C portionsweise LiAlH₄ (184 mg, 4.85 mmol, 2.00 Äquiv.) gegeben und der Kolbeninhalt für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde portionsweise mit Glaubersalz (Na₂SO₄ · 10 H₂O, 1.50 g) gequenchet und die Reaktionsmischung für 35 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wurde einer Vakuumfiltration unterzogen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (^cHex/EtOAc 5:1) wurde die Zielverbindung **336** als farbloser Feststoff (898 mg, 2.20 mmol, 94%) erhalten.

DC: R_f = 0.24 (^cHex/EtOAc 5:1).

Smb: 53.1–53.4 °C (CHCl₃).

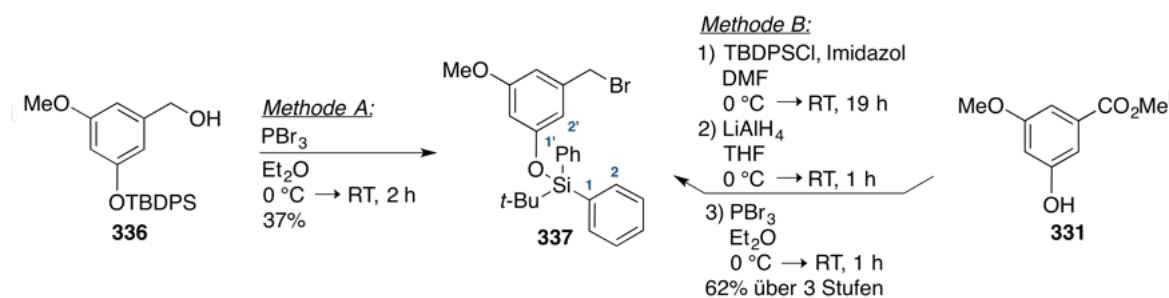
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3367, 3072, 2932, 2858, 1594, 1462, 1429, 1195, 1161, 1006, 1113 cm⁻¹.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.73–7.71 (m, 4H, 2 x *H*-2', 2 x *H*-6'), 7.45–7.40 (m, 2H, 2 x *H*-4'), 7.39–7.35 (m, 4H, 2 x *H*-3', 2 x *H*-5'), 6.46–6.45 (m, 1H, *H*-6), 6.39–6.38 (m, 1H, *H*-2), 6.20 (t, 1H, *J* = 2.4 Hz, *H*-4), 4.47 (s, 2H, CH₂), 3.56 (s, 3H, OCH₃), 1.12 (s, 9H, C_q(CH₃)₃) ppm.

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃): δ = 160.7 (C_q-5), 157.0 (C_q-3), 143.1 (C_q-1), 135.6 (4C, 2 x C-2', 2 x C-6'), 133.0 (2C, 2 x C_q-1'), 130.1 (2C, 2 x C-4'), 127.9 (4C, 2 x C-3', 2 x C-5'), 110.9 (C-2), 105.5 (C-6), 105.0 (C-4), 65.3 (CH₂), 55.3 (OCH₃), 26.7 (3C, C_q(CH₃)₃), 19.6 (C_q(CH₃)₃) ppm.

ESI-MS: *m/z* = 393.2 (100%, [M + H]⁺).

HR-ESI-MS: ber. für [C₂₄H₂₈O₃Si + H]⁺: *m/z* = 393.1880, gefunden: *m/z* = 393.1886.

[3-(Brommethyl)-5-methoxyphenoxy](tert-butyl)diphenylsilan (337)Methode A:

Unter Argonatmosphäre wurde eine Lösung von Benzylalkohol **336** (878 mg, 2.24 mmol, 1.00 Äquiv.) in trockenem Et_2O (20 mL) bei 0°C langsam mit PBr_3 (214 μL , 2.25 mmol, 1.00 Äquiv.) versetzt und der Kolbeninhalt für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit einer NaHCO_3 -Lösung (50%, aq., 70 mL) gequench und die Reaktionsmischung mit EtOAc (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel ($^\circ\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 5:1) wurde die Zielverbindung **337** als farbloses Öl (376 mg, 0.83 mmol, 37%) erhalten.

Methode B (Multigramm-Ansatz ohne Reinigung der Zwischenstufen):

Teil 1: Unter Argonatmosphäre wurde zu einer Lösung von 3-Hydroxy-5-methoxybenzoesäuremethylester (**331**, 5.02 g, 27.6 mmol, 1.00 Äquiv.) und Imidazol (3.76 g, 55.2 mmol, 2.00 Äquiv.) in DMF (50 mL) bei 0°C langsam TBDPSCI (7.78 mL, 29.9 mmol, 1.08 Äquiv.) gegeben und der Kolbeninhalt für 19 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit H_2O (70 mL) gequench und die Reaktionsmischung mit EtOAc (3 x 90 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H_2O (70 mL) und einer NaCl -Lösung (ges. aq., 70 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Teil 2: Der erhaltene Rückstand aus Teil 1 ($n_{\text{ang.}} = 27.6\text{ mmol}$, 1.00 Äquiv.) wurde unter Argonatmosphäre in trockenem THF (300 mL) gelöst und bei 0°C portionsweise LiAlH_4 (2.14 g, 56.4 mmol, 2.04 Äquiv.) zugegeben. Der Kolbeninhalt wurde für 1 h bei Raumtemperatur gerührt, portionsweise mit Glaubersalz ($\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{ H}_2\text{O}$, 16.00 g) gequench und die Reaktionsmischung für 35 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wurde einer Vakuumfiltration unterzogen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Teil 3: Der erhaltene Rückstand aus Teil 2 ($n_{\text{ang.}} = 27.6\text{ mmol}$, 1.00 Äquiv.) wurde unter Argonatmosphäre in trockenem Et_2O (150 mL) gelöst und bei 0°C langsam PBr_3 (1.31 mL, 13.8 mmol, 0.50 Äquiv.) gegeben und der Kolbeninhalt für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde in eine kalte NaHCO_3 -Lösung (0°C , 50%, aq., 100 mL) gegossen und die Reaktionsmischung mit Et_2O (3 x 90 mL) extrahiert. Die vereinigten or-

ganischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel ($^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 20:1) wurde die Zielverbindung **337** als farbloses Öl (7.77 g, 17.1 mmol, 62%) erhalten.

DC: $R_f = 0.72$ ($^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 20:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3072, 2958, 2858, 1593, 1463, 1428, 1197, 1164, 1113, 1059, 701 \text{ cm}^{-1}$.

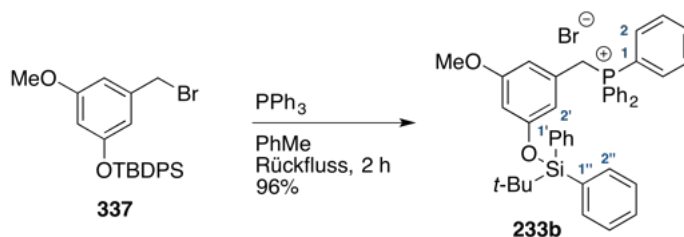
$^1\text{H-NMR}$, COSY (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.73\text{--}7.71$ (m, 4H, 2 x $H\text{-}2$, 2 x $H\text{-}6$), 7.45–7.42 (m, 2H, 2 x $H\text{-}4$), 7.40–7.37 (m, 4H, 2 x $H\text{-}3$, 2 x $H\text{-}5$), 6.47 (t, 1H, $J = 1.8 \text{ Hz}$, $H\text{-}4'$), 6.44 (t, 1H, $J = 1.8 \text{ Hz}$, $H\text{-}2'$), 6.20 (t, 1H, $J = 2.4 \text{ Hz}$, $H\text{-}6'$), 4.27 (s, 2H, CH_2), 3.56 (s, 3H, OCH_3), 1.12 (s, 9H, $\text{C}_q(\text{CH}_3)_3$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 160.5$ ($\text{C}_q\text{-}5'$), 156.8 ($\text{C}_q\text{-}1'$), 139.4 ($\text{C}_q\text{-}3'$), 135.6 (4C, 2 x $\text{C}\text{-}2$, 2 x $\text{C}\text{-}6$), 132.8 (2C, 2 x $\text{C}_q\text{-}1$), 130.1 (2C, 2 x $\text{C}\text{-}4$), 128.0 (4C, 2 x $\text{C}\text{-}3$, 2 x $\text{C}\text{-}5$), 113.2 ($\text{C}\text{-}2'$), 107.9 ($\text{C}\text{-}4'$), 105.9 ($\text{C}\text{-}6'$), 55.3 (OCH_3), 33.6 (CH_2), 26.7 (3C, $\text{C}_q(\text{CH}_3)_3$), 19.6 ($\text{C}_q(\text{CH}_3)_3$) ppm.

ESI-MS: $m/z = 455.1$ (100%, $[\text{M} + \text{H}]^+$).

HR-ESI-MS: ber. für $[\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{Br}^{\delta 1}\text{O}_2\text{Si} + \text{H}]^+$: $m/z = 457.1016$, gefunden: $m/z = 457.1005$.

(3-{{tert-Butyl(diphenyl)silyloxy}-5-methoxybenzyl}(triphenyl)phosphonium-bromid (**233b**))



Zu einer Lösung von Alkylbromid **337** (7.68 g, 16.9 mmol, 1.00 Äquiv.) in trockenem PhMe (150 mL) wurde portionsweise PPh_3 (6.66 g, 25.4 mmol, 1.50 Äquiv.) gegeben und der Kolbeninhalt für 2 h unter Rückfluss gerührt. Der entstandene Feststoff wurde durch Vakuumfiltration abgetrennt und mit kaltem Et_2O (0 $^{\circ}\text{C}$, 300 mL) und Pentan (150 mL) gewaschen. Nach Trocknen im Hochvakuum wurde die Zielverbindung **233b** als farbloser Feststoff (11.6 g, 16.2 mmol, 96%) erhalten.

DC: $R_f = 0.56$ (EtOAc/MeOH 1:1 + 1% AcOH).

Smb: 260.7–261.5 °C (PhMe).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3358, 3053, 2931, 2857, 1596, 1464, 1438, 1196, 1159, 1112, 691 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6): δ = 7.88–7.84 (m, 3H, 3 x $H-4$), 7.67–7.64 (m, 6H, 3 x $H-3$, 3 x $H-5$), 7.56–7.51 (m, 6H, 3 x $H-2$, 3 x $H-6$), 7.51–7.50 (m, 2H, 2 x $H-4''$), 7.49–7.47 (m, 6H, 3 x $H-2''$, 3 x $H-6''$), 7.44–7.41 (m, 4H, 2 x $H-3''$, 2 x $H-5''$), 6.19 (dd, 1H, J = 3.6 Hz, 1.8 Hz, $H-2'$), 6.08–6.06 (m, 1H, $H-4'$), 6.02 (dd, 1H, J = 3.6 Hz, 1.8 Hz, $H-6'$), 4.95 (d, 2H, J = 15.7 Hz, CH_2), 3.26 (s, 3H, OCH_3), 0.93 (s, 9H, $\text{C}_q(\text{CH}_3)_3$) ppm.

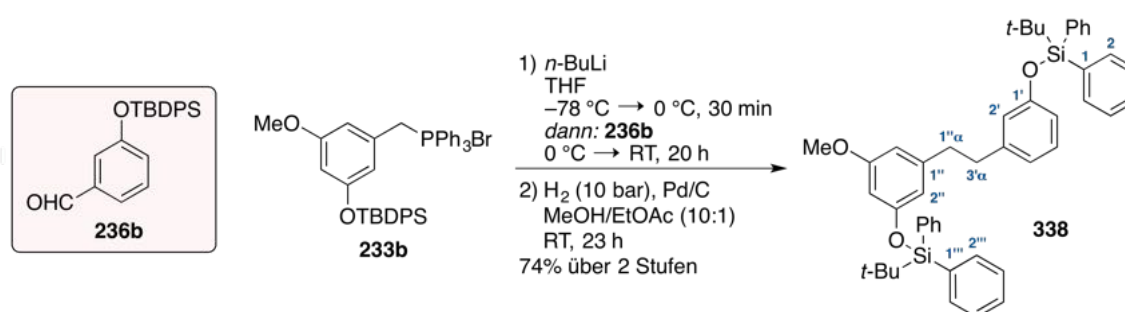
$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (151 MHz, DMSO- d_6): δ = 159.8 (d, J = 3.2 Hz, C_q-5'), 156.1 (d, J = 3.2 Hz, C_q-3'), 135.1 (d, 3C, J = 2.9 Hz, 3 x $\text{C}-4$), 135.0 (4C, 2 x $\text{C}-2''$, 2 x $\text{C}-6''$), 133.9 (d, 6C, J = 9.8 Hz, 2 x $\text{C}-2$, 2 x $\text{C}-6$), 131.5 (2C, 2 x C_q-1''), 130.4 (2C, 2 x $\text{C}-4''$), 130.1 (d, 6C, J = 12.5 Hz, 2 x $\text{C}-3$, 2 x $\text{C}-5$), 130.0 (C_q-1'), 128.1 (4C, 2 x $\text{C}-3''$, 2 x $\text{C}-5''$), 117.7 (d, 3C, J = 85.6 Hz, 3 x C_q-1), 114.6 (d, J = 5.4 Hz, $\text{C}-2'$), 109.9 (d, J = 5.4 Hz, $\text{C}-6'$), 105.9 (d, J = 3.6 Hz, $\text{C}-4'$), 54.9 (OCH_3), 27.9 (d, J = 46.9 Hz, CH_2), 26.2 (3C, $\text{C}_q(\text{CH}_3)_3$), 18.9 ($\text{C}_q(\text{CH}_3)_3$) ppm.

$^{31}\text{P-NMR}$ (162 MHz, DMSO- d_6): δ = 23.6 (s, 1P, CH_2PPh_3) ppm.

ESI-MS: m/z = 637.3 (100%, $[\text{M} - \text{Br}]^+$).

HR-ESI-MS: ber. für $[\text{C}_{42}\text{H}_{42}\text{O}_2\text{PSi}]^+$: m/z = 637.2686, gefunden: m/z = 637.2678.

***tert*-Butyl{3-[2-(3-{[*tert*-butyl(diphenyl)silyl]oxy}-5-methoxyphenyl)ethyl]phenoxy}-diphenylsilan (338)**



Teil 1: Unter Argonatmosphäre wurde zu einer Lösung von Phosphoniumsalz **233b** (423 mg, 0.59 mmol, 1.00 Äquiv.) in trockenem THF (24 mL) bei –78 °C tropfenweise *n*-BuLi (2.5 M in Hexan, 352 μL , 0.88 mmol, 1.49 Äquiv.) gegeben und der Kolbeninhalt für 30 min bei 0 °C gerührt. Bei 0 °C wurde eine Lösung von 3-{[*tert*-Butyl(diphenyl)silyl]oxy}-benzaldehyd (**236b**, 213 mg, 0.59 mmol, 1.00 Äquiv.) in trockenem THF (2 mL) zuge-
tropft und die Reaktionsmischung für 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit H₂O (20 mL) gequencht und die Reaktionsmischung mit EtOAc (3 x 20 mL) extrahiert. Die

vereinigten organischen Phasen wurden mit H₂O (50 mL) und einer NaCl-Lösung (ges. aq., 50 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Teil 2: Der erhaltene Rückstand aus Teil 1 ($n_{\text{ang.}} = 0.59$ mmol, 1.00 Äquiv.) wurde unter Argonatmosphäre in MeOH/EtOAc (36 mL, 10:1) gelöst und mit Pd/C (10 wt.% Pd, 42.4 mg, 0.40 mmol, 0.68 Äquiv.) versetzt. Der Kolbeninhalt wurde für 23 h bei Raumtemperatur unter einer Wasserstoffatmosphäre (Autoklav, 10 bar) gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde über Kieselgel filtriert (EtOAc) und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (^cHex/EtOAc 50:1) wurde die Zielverbindung **338** als farbloses Öl (316 mg, 0.44 mmol, 74% über zwei Stufen) erhalten. Aus einer Vorfraktion konnte das Nebenprodukt **375** als farbloses Öl (8 mg, 0.02 mmol, 3%) erhalten werden.

DC: $R_f = 0.64$ (^cHex/EtOAc 10:1).

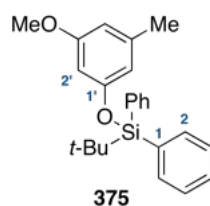
IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3071, 2931, 2858, 1590, 1461, 1279, 1195, 1159, 1113, 823, 700$ cm⁻¹.

¹H-NMR, COSY (600 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.73\text{--}7.70$ (m, 8H, 2 x *H*-2, 2 x *H*-6, 2 x *H*-2''', 2 x *H*-6'''), 7.43–7.38 (m, 4H, 2 x *H*-4, 2 x *H*-4'''), 7.37–7.33 (m, 8H, 2 x *H*-3, 2 x *H*-5, 2 x *H*-3''', 2 x *H*-5'''), 6.96 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz, *H*-5'), 6.58–6.55 (m, 2H, *H*-4', *H*-6'), 6.51 (t, 1H, $J = 2.1$ Hz, *H*-2'), 6.17–6.16 (m, 1H, *H*-6''), 6.16–6.15 (m, 1H, *H*-4''), 6.13 (t, 1H, $J = 1.8$ Hz, *H*-2''), 3.54 (s, 3H, 5''-OCH₃), 2.48–2.45 (m, 2H, *H*₂-3'α), 2.44–2.42 (m, 2H, *H*₂-1''α), 1.11 (s, 18H, 2 x C_q(CH₃)₃) ppm.

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl₃): $\delta = 160.3$ (C_q-5''), 156.6 (C_q-3''), 155.6 (C_q-1'), 143.9 (C_q-1''), 143.2 (C_q-3'), 135.7 (8C, 2 x *C*-2, 2 x *C*-6, 2 x *C*-2''', 2 x *C*-6'''), 133.2 (4C, 2 x C_q-1, 2 x C_q-1'''), 130.0 (4C, 2 x *C*-4, 2 x *C*-4'''), 129.0 (*C*-5'), 127.9 (8C, 2 x *C*-3, 2 x *C*-5, 2 x *C*-3''', 2 x *C*-5'''), 121.3 (*C*-4'), 119.9 (*C*-2'), 117.3 (*C*-6'), 112.5 (*C*-2''), 107.4 (*C*-6''), 103.2 (*C*-4''), 55.2 (5''-OCH₃), 37.8 (*C*-1''α), 37.5 (*C*-3'α), 26.7 (6C, 2 x C_q(CH₃)₃), 19.7 (2C, 2 x C_q(CH₃)₃) ppm.

ESI-MS: $m/z = 743.2$ (13%, [M + Na]⁺).

HR-ESI-MS: ber. für [C₄₇H₅₂O₃Si₂ + H]⁺: $m/z = 721.3528$, gefunden: $m/z = 721.3527$.

Isoliertes Nebenprodukt: *tert*-Butyl(3-methoxy-5-methylphenoxy)diphenylsilan (375)

DC: $R_f = 0.66$ ($^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 10:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3072, 2999, 2858, 1591, 1471, 1333, 1196, 1160, 1113, 1066, 701 \text{ cm}^{-1}$.

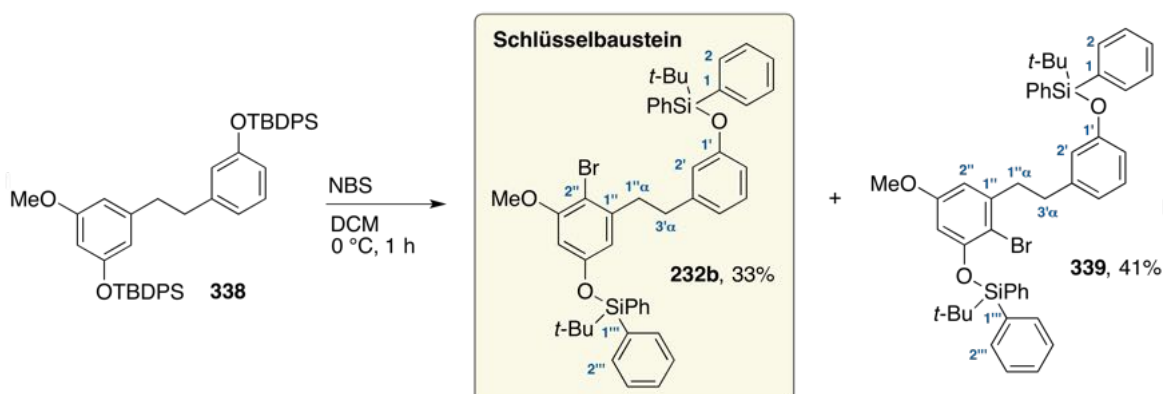
$^1\text{H-NMR}$, COSY (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.75\text{--}7.72$ (m, 4H, 2 x H -2, 2 x H -6), 7.45–7.41 (m, 2H, 2 x H -4), 7.40–7.35 (m, 4H, 2 x H -3, 2 x H -5), 6.27–6.26 (m, 1H, H -4'), 6.26–6.25 (m, 1H, H -6'), 6.10 (dd, 1H, $J = 4.2 \text{ Hz}, 2.3 \text{ Hz}$, H -2), 3.54 (s, 3H, 3'- OCH_3), 2.16 (s, 3H, 5- CH_3), 1.11 (s, 9H, $\text{C}_q(\text{CH}_3)_3$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 160.3$ ($\text{C}_q\text{-3}'$), 156.6 ($\text{C}_q\text{-1}'$), 139.9 ($\text{C}_q\text{-5}'$), 135.7 (4C, 2 x C -2, 2 x C -6), 133.2 (2C, 2 x $\text{C}_q\text{-1}$), 130.0 (2C, 2 x C -4), 127.9 (4C, 2 x C -3, 2 x C -5), 113.3 (C -6'), 108.1 (C -4'), 102.8 (C -2'), 55.1 (3- OCH_3), 26.7 (3C, $\text{C}_q(\text{CH}_3)_3$), 21.7 (5- CH_3), 19.6 ($\text{C}_q(\text{CH}_3)_3$) ppm.

ESI-MS: $m/z = 377.1$ (100%, $[\text{M} + \text{H}]^+$), 399.1 (11%, $[\text{M} + \text{Na}]^+$).

HR-ESI-MS: ber. für $[\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{Si} + \text{H}]^+$: $m/z = 377.1931$, gefunden: $m/z = 377.1934$.

{3-[2-(2-Brom-5-[[*tert*-butyl(diphenyl)silyl]oxy]-3-methoxyphenyl)ethyl]phenoxy}(*tert*-butyl)diphenylsilan (232b) und {3-[2-(2-Brom-3-[[*tert*-butyl(diphenyl)silyl]oxy]-5-methoxyphenyl)ethyl]phenoxy}(*tert*-butyl)diphenylsilan (339)



Diese Vorschrift bezieht sich auf Tabelle 14, Eintrag 3: Unter Argonatmosphäre wurde zu einer Lösung von Dihydrostilben **338** (103 mg, 143 μmol , 1.00 Äquiv.) in trockenem DCM (6 mL) bei $-78 \text{ }^{\circ}\text{C}$ in einer Portion NBS (26 mg, 146 μmol , 1.02 Äquiv.) gegeben und der

Kolbeninhalt für 1 h bei 0 °C gerührt. Es wurde mit einer NaHCO₃-Lösung (ges. aq., 20 mL) gequench und die Reaktionslösung mit DCM (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach präparativer HPLC (isokratisch MeCN/H₂O, 90:10, C₁₈-HTec-Säule) wurde die Zielverbindung **232b** als farbloses Öl ($t_R = 28.7$ min, 38.3 mg, 47.9 μmol, 33%) erhalten. Das Hauptprodukt **339** konnte aus einer Nachfraktion als farbloses Öl ($t_R = 31.7$ min, 48.3 mg, 60.4 μmol, 41%) erhalten werden.

Analytische Daten des Schlüsselbausteins **232b**:

DC: $R_f = 0.65$ (°Hex/EtOAc 20:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3071, 2957, 2858, 1580, 1428, 1330, 1277, 1195, 1112, 822, 699$ cm⁻¹.

¹H-NMR, COSY (600 MHz, CD₃CN): $\delta = 7.72\text{--}7.70$ (m, 4H, 2 x H-2, 2 x H-6), 7.69–7.67 (m, 4H, 2 x H-2'', 2 x H-6''), 7.45–7.43 (m, 2H, 2 x H-4''), 7.43–7.41 (m, 2H, 2 x H-4), 7.40–7.38 (m, 4H, 2 x H-3'', 2 x H-5''), 7.37–7.35 (m, 4H, 2 x H-3, 2 x H-5), 6.98 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz, H-5'), 6.62 (ddd, 1H, $J = 7.8$ Hz, 2.2 Hz, 1.1 Hz, H-6'), 6.59 (dt, 1H, $J = 7.8$ Hz, 1.1 Hz, H-4'), 6.48 (t, 1H, $J = 2.1$ Hz, H-2'), 6.29 (d, 1H, $J = 2.6$ Hz, H-4''), 6.14 (d, 1H, $J = 2.6$ Hz, H-6''), 3.54 (s, 3H, 3''-OCH₃), 2.49–2.46 (m, 2H, H₂-1''α), 2.33–2.30 (m, 2H, H₂-3'α), 1.09 (s, 9H, 5''-OSiPh₂C_q(CH₃)₃), 1.07 (s, 9H, 1'-OSiPh₂C_q(CH₃)₃) ppm.

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CD₃CN): $\delta = 157.4$ (C_q-5''), 156.5 (C_q-3''), 156.4 (C_q-1'), 143.7 (C_q-3'), 143.4 (C_q-1''), 136.5 (4C, 2 x C-2'', 2 x C-6''), 136.4 (4C, 2 x C-2, 2 x C-6), 133.7 (2C, 2 x C_q-1), 133.4 (2C, 2 x C_q-1''), 131.2 (2C, 2 x C-4''), 131.1 (2C, 2 x C-4), 130.1 (C-5'), 128.9 (4C, 2 x C-3'', 2 x C-5''), 128.8 (4C, 2 x C-3, 2 x C-5), 122.3 (C-4'), 120.6 (C-2'), 118.3 (C-6'), 114.5 (C-6''), 105.5 (C_q-2''), 103.5 (C-4''), 56.7 (3''-OCH₃), 38.8 (C-1''α), 36.4 (C-3'α), 26.9 (3C, 5''-OSiPh₂C_q(CH₃)₃), 26.8 (3C, 1'-OSiPh₂C_q(CH₃)₃), 20.0 (5''-OSiPh₂C_q(CH₃)₃), 19.9 (1'-OSiPh₂C_q(CH₃)₃) ppm.

ESI-MS: $m/z = 823.1$ (100%, [M + Na]⁺), 801.1 (53%, [M + H]⁺).

HR-ESI-MS: ber. für [C₄₇H₅₁Br⁸¹O₃Si₂ + Na]⁺: $m/z = 823.2432$, gefunden: $m/z = 823.2442$.

Analytische Daten des Nebenproduktes **339**:

DC: $R_f = 0.65$ (°Hex/EtOAc 20:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3071, 2932, 2858, 1582, 1346, 1278, 1199, 1166, 1113, 822, 699$ cm⁻¹.

¹H-NMR, COSY (600 MHz, CD₃CN): $\delta = 7.75\text{--}7.73$ (m, 4H, 2 x H-2'', 2 x H-6''), 7.73–7.71 (m, 4H, 2 x H-2, 2 x H-6), 7.50–7.46 (m, 2H, 2 x H-4''), 7.46–7.44 (m, 2H,

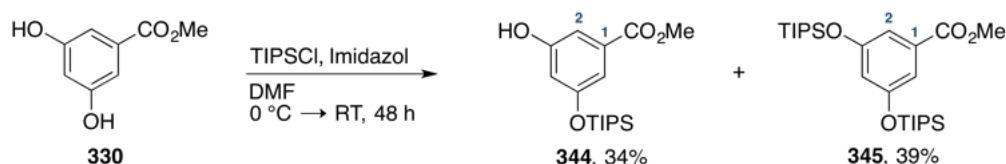
2 x *H*-4), 7.44–7.41 (m, 4H, 2 x *H*-3, 2 x *H*-5), 7.41–7.38 (m, 4H, 2 x *H*-3''', 2 x *H*-5'''), 7.00 (t, 1H, *J* = 7.8 Hz, *H*-5'), 6.72 (dt, 1H, *J* = 7.8 Hz, 1.0 Hz, *H*-4'), 6.71–6.69 (m, 1H, *H*-2'), 6.61 (ddd, 1H, *J* = 7.8 Hz, 2.7 Hz, 1.0 Hz, *H*-6'), 6.27 (d, 1H, *J* = 2.6 Hz, *H*-6''), 5.85 (d, 1H, *J* = 2.8 Hz, *H*-4''), 3.28 (s, 3H, 5''-OCH₃), 2.79–2.75 (m, 2H, *H*₂-1''α), 2.68–2.64 (m, 2H, *H*₂-3'α), 1.13 (s, 9H, 3''-OSiPh₂C_q(CH₃)₃), 1.07 (s, 9H, 1'-OSiPh₂C_q(CH₃)₃) ppm.

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CD₃CN): δ = 159.5 (C_q-5''), 156.5 (C_q-1'), 153.8 (C_q-3''), 144.0 (C_q-3'), 143.9 (C_q-1''), 136.5 (4C, 2 x C-2, 2 x C-6), 136.4 (4C, 2 x C-2''', 2 x C-6'''), 133.7 (2C, 2 x C_q-1), 133.0 (2C, 2 x C_q-1'''), 131.4 (2C, 2 x C-4'''), 131.1 (2C, 2 x C-4), 130.1 (C-5'), 129.0 (4C, 2 x C-3''', 2 x C-5'''), 128.9 (4C, 2 x C-3, 2 x C-5), 122.5 (C-4'), 120.8 (C-2'), 118.3 (C-6'), 109.4 (C-6''), 108.2 (C_q-2''), 104.9 (C-4''), 55.6 (5''-OCH₃), 39.4 (C-1''α), 36.4 (C-3'α), 26.9 (6C, 2 x C_q(CH₃)₃), 20.2 (3''-OSiPh₂C_q(CH₃)₃), 19.9 (1'-OSiPh₂C_q(CH₃)₃) ppm.

ESI-MS: *m/z* = 823.1 (100%, [M + Na]⁺).

HR-ESI-MS: ber. für [C₄₇H₅₁Br⁸¹O₃Si₂ + K]⁺: *m/z* = 839.2171, gefunden: *m/z* = 839.2174.

3-Hydroxy-5-[[tri(propan-2-yl)silyl]oxy]benzoesäuremethylester (**344**) und 3,5-Bis[[tri(propan-2-yl)silyl]oxy]benzoesäuremethylester (**345**)



Zu einer Lösung von 3,5-Dihydroxybenzoesäuremethylester (**330**, 1.00 g, 5.95 mmol, 1.00 Äquiv) in DMF (20 mL) wurde bei 0 °C langsam TIPSCl (1.30 mL, 6.12 mmol, 1.03 Äquiv.) gegeben und der Kolbeninhalt für 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit H₂O (50 mL) gequench und die Reaktionsmischung mit EtOAc (3 x 75 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer NaCl-Lösung (ges. aq., 50 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (cHex/EtOAc 6:1) wurde die Zielverbindung **344** als farbloses Öl (664 mg, 2.05 mmol, 34%) erhalten. Aus einer Vorfraktion konnte das zweifach blockierte Hauptprodukt **345** als farbloses Öl (1.12 g, 2.33 mmol, 39%) erhalten werden.

Analytische Daten der Zielverbindung **344**:

DC: R_f = 0.54 (°Hex/EtOAc 3:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3384, 2947, 2868, 1727, 1698, 1593, 1494, 1292, 1166, 1026, 809 \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$, COSY (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.16$ (dd, 1H, $J = 2.4 \text{ Hz}, 1.4 \text{ Hz}, H-2$), 7.12 (dd, 1H, $J = 2.4 \text{ Hz}, 1.4 \text{ Hz}, H-6$), 6.61 (t, 1H, $J = 2.4 \text{ Hz}, H-4$), 5.56 (s, 1H, OH), 3.90 (s, 3H, CO_2CH_3), $1.31\text{--}1.19$ (m, 3H, $3 \times \text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.09 (d, 18H, $J = 7.1 \text{ Hz}, 3 \times \text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 167.2$ (CO_2CH_3), 157.5 (C_q-5), 156.8 (C_q-3), 131.9 (C_q-1), 113.8 ($\text{C}-6$), 112.1 ($\text{C}-4$), 109.6 ($\text{C}-2$), 52.5 (CO_2CH_3), 18.0 ($6\text{C}, 3 \times \text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 12.7 ($3\text{C}, 3 \times \text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ppm.

ESI-MS: $m/z = 325.1$ (100%, $[\text{M} + \text{H}]^+$).

HR-ESI-MS: ber. für $[\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{Si} + \text{H}]^+$: $m/z = 325.1830$, gefunden: $m/z = 325.1834$.

Analytische Daten des Nebenproduktes 345:

DC: $R_f = 0.88$ ($^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 3:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2945, 2868, 1728, 1588, 1446, 1343, 1239, 1173, 1014, 882 \text{ cm}^{-1}$.

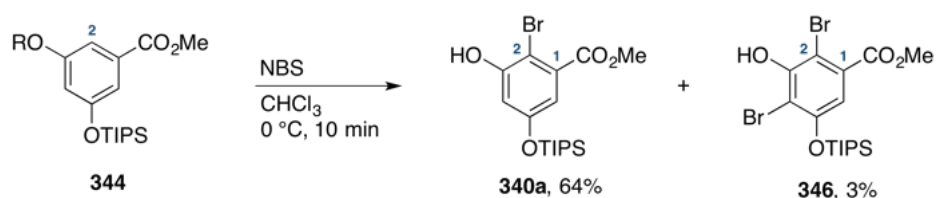
$^1\text{H-NMR}$, COSY (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.15$ (d, 2H, $J = 2.3 \text{ Hz}, H-2, H-6$), 6.61 (t, 1H, $J = 2.3 \text{ Hz}, H-4$), 3.88 (s, 3H, CO_2CH_3), $1.31\text{--}1.19$ (m, 6H, $6 \times \text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.10 (d, 36H, $J = 7.1 \text{ Hz}, 6 \times \text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 167.1$ (CO_2CH_3), 157.0 ($2\text{C}, \text{C}_q-3, \text{C}_q-5$), 131.8 (C_q-1), 116.5 ($\text{C}-4$), 114.3 ($2\text{C}, \text{C}-2, \text{C}-6$), 52.3 (CO_2CH_3), 18.0 ($12\text{C}, 6 \times \text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 12.7 ($6\text{C}, 6 \times \text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ppm.

ESI-MS: $m/z = 481.3$ (100%, $[\text{M} + \text{H}]^+$).

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.⁵⁸⁶

2-Brom-3-hydroxy-5-[[tri(propan-2-yl)silyl]oxy]benzoesäuremethylester (340a) und 2,4-Dibrom-3-hydroxy-5-[[tri(propan-2-yl)silyl]oxy]benzoesäuremethylester (346)



Zu einer Lösung von Phenol **344** (656 mg, 2.02 mmol, 1.00 Äquiv) in CHCl_3 (20 mL) wurde bei $0 \text{ }^{\circ}\text{C}$ in einer Portion NBS (378 mg, 2.12 mmol, 1.05 Äquiv.) gegeben und der Kolbeninhalt für 10 min bei $0 \text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Es wurde mit einer NaHCO_3 -Lösung (40 mL) gequenchet

und die Reaktionsmischung mit CHCl_3 (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer NaCl -Lösung (ges. aq., 40 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel ($^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 15:1) wurde die Zielverbindung **340a** als farbloses Öl (516 mg, 1.28 mmol, 64%) erhalten. Aus einer Vorfraktion konnte das zweifach bromierte Nebenprodukt **346** als farbloser Feststoff (25.6 mg, 53.1 μmol , 3%) erhalten werden.

Analytische Daten der Zielverbindung **340a**:

DC: $R_f = 0.48$ ($^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 4:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3432, 2946, 2868, 1736, 1596, 1465, 1352, 1229, 1152, 1017, 812 \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$, COSY (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.97$ (d, 1H, $J = 2.7 \text{ Hz}$, H-6), 6.72 (d, 1H, $J = 2.7 \text{ Hz}$, H-4), 5.96 (s, 1H, OH), 3.91 (s, 3H, CO_2CH_3), 1.33–1.17 (m, 3H, 3 x $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.09 (d, 18H, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 3 x $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 166.3$ (CO_2CH_3), 156.5 (C_q -5), 153.9 (C_q -3), 132.2 (C_q -1), 115.8 (C-6), 110.6 (C-4), 101.4 (C_q -2), 52.7 (CO_2CH_3), 18.0 (6C, 3 x $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 12.7 (3C, 3 x $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ppm.

ESI-MS: $m/z = 405.0$ (100%, $[\text{M} + \text{H}]^+$).

HR-ESI-MS: ber. für $[\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{Br}^{81}\text{O}_4\text{Si} + \text{H}]^+$: $m/z = 405.0914$, gefunden: $m/z = 405.0917$.

Analytische Daten des Nebenproduktes **346**:

DC: $R_f = 0.57$ ($^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 4:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3469, 2948, 2868, 1735, 1579, 1404, 1359, 1237, 1058, 882, 807 \text{ cm}^{-1}$.

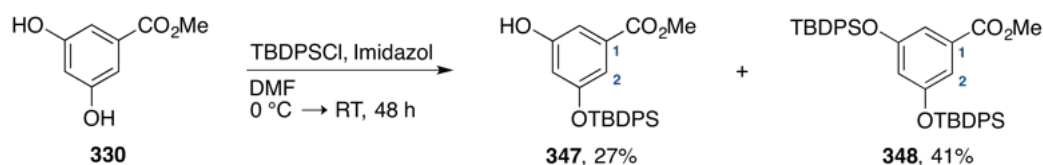
$^1\text{H-NMR}$, COSY (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.01$ (s, 1H, H-6), 6.31 (s, 1H, OH), 3.92 (s, 3H, CO_2CH_3), 1.38–1.28 (m, 3H, 3 x $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.13 (d, 18H, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 3 x $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 166.0$ (CO_2CH_3), 153.2 (C_q -5), 151.4 (C_q -3), 131.0 (C_q -1), 113.5 (C-6), 107.5 (C_q -4), 100.8 (C_q -2), 52.9 (CO_2CH_3), 18.1 (6C, 3 x $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 13.0 (3C, 3 x $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ppm.

ESI-MS: $m/z = 482.9$ (100%, $[\text{M} + \text{H}]^+$).

HR-ESI-MS: ber. für $[\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{Br}_2\text{O}_4\text{Si} + \text{H}]^+$: $m/z = 483.0019$, gefunden: $m/z = 483.0017$.

3-[[*tert*-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]-5-hydroxybenzoesäuremethylester (**347**) und 3,5-Bis[[*tert*-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]benzoesäuremethylester (**348**)



Zu einer Lösung von 3,5-Dihydroxybenzoesäuremethylester (**330**, 1.00 g, 5.95 mmol, 1.00 Äquiv) in DMF (20 mL) wurde bei 0 °C langsam TBDPSCl (1.54 mL, 6.11 mmol, 1.03 Äquiv.) gegeben und der Kolbeninhalt für 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit H₂O (50 mL) gequench und die Reaktionsmischung mit EtOAc (3 x 75 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer NaCl-Lösung (ges. aq., 50 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (°Hex/EtOAc 6:1) wurde die Zielverbindung **347** als farbloses Öl (645 mg, 1.59 mmol, 27%) erhalten. Aus einer Vorfraktion konnte das zweifach blockierte Hauptprodukt **348** als farbloses Öl (1.59 g, 2.47 mmol, 42%) erhalten werden.

Analytische Daten der Zielverbindung **347**:

DC: $R_f = 0.23$ (°Hex/EtOAc 6:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3389, 3073, 2955, 2859, 1724, 1699, 1594, 1450, 1257, 1167, 1026 \text{ cm}^{-1}$.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.72\text{--}7.68$ (m, 4H, 2 x *H*-2', 2 x *H*-6'), 7.46–7.41 (m, 2H, 2 x *H*-4'), 7.40–7.35 (m, 4H, 2 x *H*-3', 2 x *H*-5'), 7.10 (dd, 1H, $J = 2.3 \text{ Hz}, 1.4 \text{ Hz}$, *H*-2), 7.04 (dd, 1H, $J = 2.3 \text{ Hz}, 1.4 \text{ Hz}$, *H*-6), 6.36 (t, 1H, $J = 2.3 \text{ Hz}$, *H*-4), 4.86 (s, 1H, OH), 3.82 (s, 3H, CO₂CH₃), 1.10 (s, 9H, C_q(CH₃)₃) ppm.

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 166.8$ (CO₂CH₃), 156.9 (C_q-5), 156.3 (C_q-3), 135.6 (4C, 2 x *C*-2', 2 x *C*-6'), 132.5 (2C, 2 x C_q-1'), 132.1 (C_q-1), 130.2 (2C, 2 x *C*-4'), 128.0 (4C, 2 x *C*-3', 2 x *C*-5'), 114.0 (*C*-2), 111.8 (*C*-4), 109.6 (*C*-6), 52.3 (CO₂CH₃), 26.6 (3C, C_q(CH₃)₃), 19.6 (C_q(CH₃)₃) ppm.

ESI-MS: $m/z = 429.1$ (100%, [M + Na]⁺), 407.1 (35%, [M + H]⁺).

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.⁵⁸⁷

Analytische Daten des Nebenproduktes **348**:

DC: $R_f = 0.69$ (°Hex/EtOAc 6:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3072, 2932, 2859, 1726, 1589, 1428, 1340, 1170, 1114, 700 \text{ cm}^{-1}$.

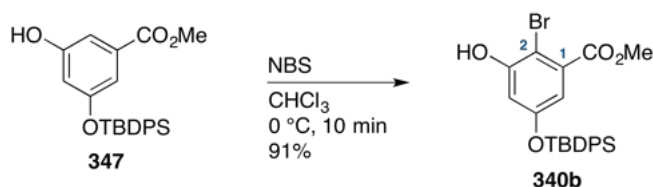
$^1\text{H-NMR}$, COSY (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.53\text{--}7.49$ (m, 8H, 4 x $H\text{-}2'$, 4 x $H\text{-}6'$), 7.40–7.34 (m, 4H, 4 x $H\text{-}4'$), 7.29–7.24 (m, 8H, 4 x $H\text{-}3'$, 4 x $H\text{-}5'$), 7.06 (d, 2H, $J = 2.3$ Hz, $H\text{-}2$, $H\text{-}6$), 6.29 (t, 1H, $J = 2.3$ Hz, $H\text{-}4$), 3.77 (s, 3H, CO_2CH_3), 1.00 (s, 18H, 2 x $\text{C}_q(\text{CH}_3)_3$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 166.8$ (CO_2CH_3), 156.3 (2C, $\text{C}_q\text{-}3$, $\text{C}_q\text{-}5$), 135.5 (8C, 4 x $\text{C}\text{-}2'$, 4 x $\text{C}\text{-}6'$), 132.5 (4C, 4 x $\text{C}_q\text{-}1'$), 131.7 ($\text{C}_q\text{-}1$), 130.0 (4C, 4 x $\text{C}\text{-}4'$), 127.8 (8C, 4 x $\text{C}\text{-}3'$, 4 x $\text{C}\text{-}5'$), 116.1 ($\text{C}\text{-}4$), 114.5 (2C, $\text{C}\text{-}2$, $\text{C}\text{-}6$), 52.1 (CO_2CH_3), 26.6 (6C, 2 x $\text{C}_q(\text{CH}_3)_3$), 19.6 (2C, 2 x $\text{C}_q(\text{CH}_3)_3$) ppm.

ESI-MS: $m/z = 667.2$ (100%, $[\text{M} + \text{Na}]^+$).

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.⁵⁸⁸

2-Brom-5-{{*tert*-butyl(diphenyl)silyl}oxy}-3-hydroxybenzoesäuremethylester (340b)



Zu einer Lösung von Phenol **347** (635 mg, 1.56 mmol, 1.00 Äquiv) in CHCl_3 (20 mL) wurde bei 0 °C in einer Portion NBS (292 mg, 1.64 mmol, 1.05 Äquiv.) gegeben und der Kolbeninhalt für 10 min bei 0 °C gerührt. Es wurde mit einer NaHCO_3 -Lösung (40 mL) gequenchet und die Reaktionsmischung mit CHCl_3 (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer NaCl -Lösung (ges. aq., 40 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (cHex/EtOAc 15:1) wurde die Zielverbindung **340b** als farbloses Öl (690 mg, 1.42 mmol, 91%) erhalten.

DC: $R_f = 0.54$ ($^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 4:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3430, 3072, 2954, 2859, 1735, 1596, 1427, 1233, 1153, 861, 701$ cm^{-1} .

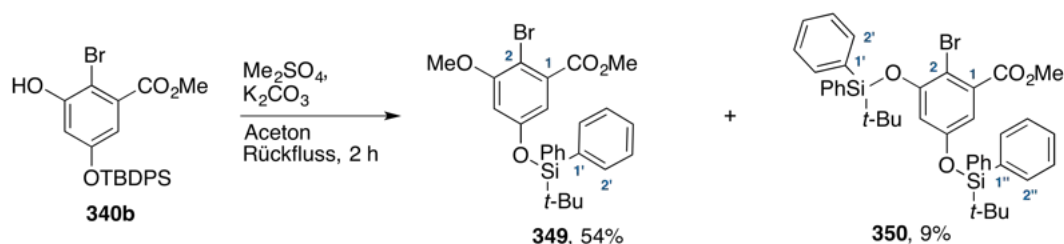
$^1\text{H-NMR}$, COSY (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.70\text{--}7.68$ (m, 4H, 2 x $H\text{-}2'$, 2 x $H\text{-}6'$), 7.47–7.43 (m, 2H, 2 x $H\text{-}4'$), 7.41–7.37 (m, 4H, 2 x $H\text{-}3'$, 2 x $H\text{-}5'$), 6.92 (d, 1H, $J = 2.9$ Hz, $H\text{-}6$), 6.52 (d, 1H, $J = 2.9$ Hz, $H\text{-}4$), 5.83 (s, 1H, OH), 3.83 (s, 3H, CO_2CH_3), 1.00 (s, 9H, $\text{C}_q(\text{CH}_3)_3$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 166.1$ (CO_2CH_3), 155.8 ($\text{C}_q\text{-}5$), 153.6 ($\text{C}_q\text{-}3$), 135.6 (4C, 2 x $\text{C}\text{-}2'$, 2 x $\text{C}\text{-}6'$), 132.0 (3C, $\text{C}_q\text{-}1$, 2 x $\text{C}_q\text{-}1'$), 130.3 (2C, 2 x $\text{C}\text{-}4'$), 128.1 (4C, 2 x $\text{C}\text{-}3'$, 2 x $\text{C}\text{-}5'$), 115.7 ($\text{C}\text{-}6$), 110.6 ($\text{C}\text{-}4$), 101.6 ($\text{C}_q\text{-}2$), 52.6 (CO_2CH_3), 26.5 (3C, $\text{C}_q(\text{CH}_3)_3$), 19.6 ($\text{C}_q(\text{CH}_3)_3$) ppm.

ESI-MS: $m/z = 487.0$ (100%, $[M + H]^+$).

HR-ESI-MS: ber. für $[C_{24}H_{25}Br^{81}O_4Si + H]^+$: $m/z = 487.0758$, gefunden: $m/z = 487.0757$.

**2-Brom-5-[[*tert*-butyl(diphenyl)silyl]oxy]-3-methoxybenzoesäuremethylester (349)
und 2-Brom-3,5-bis[[*tert*-butyl(diphenyl)silyl]oxy]benzoesäuremethylester (350)**



Zu einer Suspension des bromierten Phenols **340b** (648 mg, 1.33 mmol, 1.00 Äquiv) und K_2CO_3 (257 mg, 1.86 mmol, 1.40 Äquiv.) in Aceton (15 mL) wurde langsam Me_2SO_4 (39 μ L, 1.47 mmol, 1.11 Äquiv.) getropft und der Kolbeninhalt für 2 h unter Rückfluss gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur gekühlt, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (cHex/EtOAc 20:1) wurde die Zielverbindung **349** als farbloser Feststoff (361 mg, 0.72 mmol, 54%) erhalten. Aus einer Vorfraktion konnte das Nebenprodukt **350** als farbloses Öl (86.7 mg, 0.12 mmol, 9%) erhalten werden.

Analytische Daten der Zielverbindung **349**:

DC: $R_f = 0.26$ (cHex/EtOAc 20:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3072, 2953, 2859, 1737, 1579, 1430, 1341, 1212, 1016, 822, 702 \text{ cm}^{-1}$.

1H -NMR, COSY (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.72\text{--}7.68$ (m, 4H, 2 x $H-2'$, 2 x $H-6'$), 7.48–7.43 (m, 2H, 2 x $H-4'$), 7.41–7.37 (m, 4H, 2 x $H-3'$, 2 x $H-5'$), 6.82 (d, 1H, $J = 2.7 \text{ Hz}$, $H-6$), 6.23 (d, 1H, $J = 2.7 \text{ Hz}$, $H-4$), 3.85 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.42 (s, 3H, 3-O CH_3), 1.12 (s, 9H, $C_q(CH_3)_3$) ppm.

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 167.1$ (CO_2CH_3), 156.8 (C_q-3), 155.7 (C_q-5), 135.6 (4C, 2 x $C-2'$, 2 x $C-6'$), 134.7 (C_q-1), 132.3 (2C, 2 x C_q-1'), 130.4 (2C, 2 x $C-4'$), 128.1 (4C, 2 x $C-3'$, 2 x $C-5'$), 113.9 ($C-6$), 106.9 ($C-4$), 102.2 (C_q-2), 56.3 (3-O CH_3), 52.6 (CO_2CH_3), 26.6 (3C, $C_q(CH_3)_3$), 19.6 ($C_q(CH_3)_3$) ppm.

ESI-MS: $m/z = 501.0$ (100%, $[M + H]^+$), 523.0 (81%, $[M + Na]^+$).

HR-ESI-MS: ber. für $[C_{25}H_{27}Br^{81}O_4Si + K]^+$: $m/z = 537.0494$, gefunden: $m/z = 537.0501$.

Analytische Daten des Nebenproduktes 350:

DC: $R_f = 0.34$ ($^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 20:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3072, 2932, 2859, 1738, 1574, 1349, 1210, 1114, 1032, 670 \text{ cm}^{-1}$.

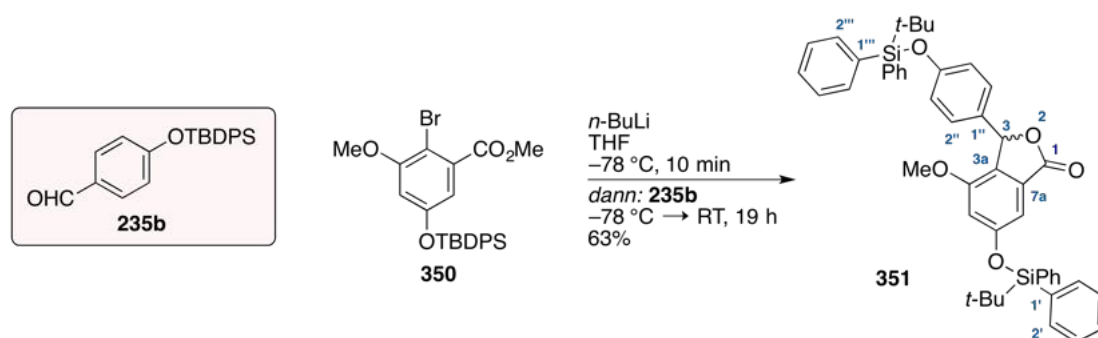
$^1\text{H-NMR}$, COSY (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.50\text{--}7.47$ (m, 4H, 2 x $H\text{-}2'$, 2 x $H\text{-}6'$), 7.40–7.37 (m, 2H, 2 x $H\text{-}4'$), 7.37–7.34 (m, 6H, 2 x $H\text{-}2''$, 2 x $H\text{-}4''$, 2 x $H\text{-}6''$), 7.27–7.23 (m, 4H, 2 x $H\text{-}3'$, 2 x $H\text{-}5'$), 7.22–7.18 (m, 4H, 2 x $H\text{-}3''$, 2 x $H\text{-}5''$), 6.76 (d, 1H, $J = 2.7 \text{ Hz}$, $H\text{-}6$), 6.10 (d, 1H, $J = 2.7 \text{ Hz}$, $H\text{-}4$), 3.90 (s, 3H, CO_2CH_3), 1.06 (s, 9H, $3'\text{-OSiPh}_2\text{C}_q(\text{CH}_3)_3$), 0.90 (s, 9H, $5'\text{-OSiPh}_2\text{C}_q(\text{CH}_3)_3$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 167.3$ (CO_2CH_3), 154.8 ($\text{C}_q\text{-}5$), 153.5 ($\text{C}_q\text{-}3$), 135.4 (4C, 2 x $\text{C}\text{-}2'$, 2 x $\text{C}\text{-}6'$), 135.2 (4C, 2 x $\text{C}\text{-}2''$, 2 x $\text{C}\text{-}6''$), 134.5 ($\text{C}_q\text{-}1$), 131.8 (2C, 2 x $\text{C}_q\text{-}1''$), 131.5 (2C, 2 x $\text{C}_q\text{-}1'$), 130.0 (2C, 2 x $\text{C}\text{-}4'$), 129.9 (2C, 2 x $\text{C}\text{-}4''$), 127.9 (4C, 2 x $\text{C}\text{-}3'$, 2 x $\text{C}\text{-}5'$), 127.8 (4C, 2 x $\text{C}\text{-}3''$, 2 x $\text{C}\text{-}5''$), 115.1 ($\text{C}\text{-}6$), 114.0 ($\text{C}\text{-}4$), 105.6 ($\text{C}_q\text{-}2$), 52.6 (CO_2CH_3), 26.5 (3C, $3'\text{-OSiPh}_2\text{C}_q(\text{CH}_3)_3$), 26.4 (3C, $5'\text{-OSiPh}_2\text{C}_q(\text{CH}_3)_3$), 19.8 ($3'\text{-OSiPh}_2\text{C}_q(\text{CH}_3)_3$), 19.4 ($5'\text{-OSiPh}_2\text{C}_q(\text{CH}_3)_3$) ppm.

ESI-MS: $m/z = 747.1$ (100%, $[\text{M} + \text{Na}]^+$), 723.1 (76%, $[\text{M} + \text{H}]^+$).

HR-ESI-MS: ber. für $[\text{C}_{40}\text{H}_{43}\text{Br}^{79}\text{O}_4\text{Si}_2 + \text{H}]^+$: $m/z = 723.1956$, gefunden: $m/z = 723.1960$.

6-{{tert-Butyl(diphenyl)silyl}oxy}-3-(4-{{tert-butyl(diphenyl)silyl}oxy}phenyl)-4-methoxy-2-benzofuran-1(3H)-on (351)



Unter Argonatmosphäre wurde zu einer Lösung von Methyl ester **350** (343 mg, 0.69 mmol, 1.00 Äquiv.) in trockenem THF (20 mL) bei $-78 \text{ }^{\circ}\text{C}$ tropfenweise $n\text{-BuLi}$ (2.5 M in Hexan, 0.33 mL, 0.83 mmol, 1.20 Äquiv.) gegeben und der Kolbeninhalt für 10 min bei $-78 \text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Bei $-78 \text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde tropfenweise eine Lösung von 4-{{tert-Butyl(diphenyl)silyl}oxy}-benzaldehyd (**235b**, 247 mg, 0.69 mmol, 1.00 Äquiv.) in trockenem THF (3 mL) zugegeben und die Reaktionslösung für 19 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit einer NH_4Cl -Lösung (ges. aq., 20 mL) gequenchet und die Reaktionsmischung mit EtOAc (3 x 30 mL)

extrahiert. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel ($^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 30:1) wurde Benzofuranon **351** als farbloser Feststoff (322 mg, 0.43 mmol, 62%) erhalten.

DC: $R_f = 0.42$ ($^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 10:1).

Smb: 71.1–72.4 $^{\circ}\text{C}$ (CHCl_3).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3072, 2958, 2858, 1770, 1607, 1510, 1344, 1112, 971, 701 \text{ cm}^{-1}$.

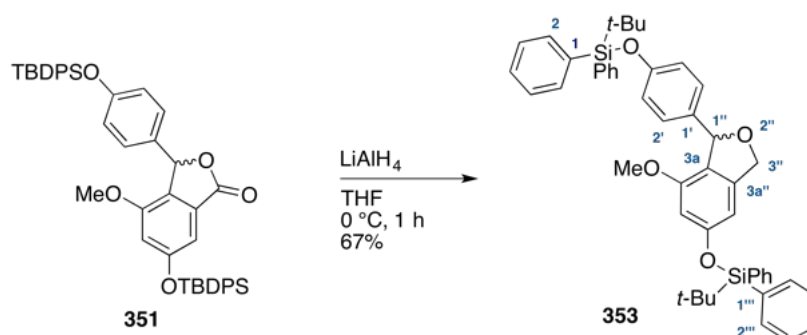
$^1\text{H-NMR}$, COSY (600 MHz, CD_3CN): $\delta = 7.74\text{--}7.72$ (m, 4H, 2 x $H\text{-}2'$, 2 x $H\text{-}6'$), 7.71–7.69 (m, 4H, 2 x $H\text{-}2''$, 2 x $H\text{-}6''$), 7.49–7.47 (m, 2H, 2 x $H\text{-}4'$), 7.46–7.44 (m, 2H, 2 x $H\text{-}4''$), 7.43–7.40 (m, 4H, 2 x $H\text{-}3'$, 2 x $H\text{-}5'$), 7.40–7.37 (m, 4H, 2 x $H\text{-}3''$, 2 x $H\text{-}5''$), 6.90–6.82 (m, 2H, $H\text{-}2''$, $H\text{-}6''$), 6.72–6.69 (m, 2H, $H\text{-}3''$, $H\text{-}5''$), 6.64 (d, 1H, $J = 1.9 \text{ Hz}$, $H\text{-}5$), 6.61 (d, 1H, $J = 1.9 \text{ Hz}$, $H\text{-}7$), 6.16 (s, 1H, $H\text{-}3$), 3.40 (s, 3H, OCH_3), 1.11 (s, 9H, $6'$ -OSiPh $_2$ C $_q$ (CH $_3$) $_3$), 1.06 (s, 9H, $4''$ -OSiPh $_2$ C $_q$ (CH $_3$) $_3$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (151 MHz, CD_3CN): $\delta = 170.6$ ($\text{C}_q\text{-}1$), 159.5 ($\text{C}_q\text{-}6$), 157.1 ($\text{C}_q\text{-}4''$), 156.0 ($\text{C}_q\text{-}4$), 136.4 (4C, 2 x $\text{C}\text{-}2'$, 2 x $\text{C}\text{-}6'$), 136.3 (4C, 2 x $\text{C}\text{-}2''$, 2 x $\text{C}\text{-}6''$), 133.3 (2C, 2 x $\text{C}_q\text{-}1'''$), 132.9 (2C, 2 x $\text{C}_q\text{-}1'$), 131.4 (2C, 2 x $\text{C}\text{-}4'$), 131.2 (3C, $\text{C}_q\text{-}3a$, 2 x $\text{C}\text{-}4''$), 130.0 ($\text{C}_q\text{-}1''$), 129.6 (2C, $\text{C}\text{-}2''$, $\text{C}\text{-}6''$), 129.0 (4C, 2 x $\text{C}\text{-}3'$, 2 x $\text{C}\text{-}5'$), 128.9 (4C, 2 x $\text{C}\text{-}3''$, 2 x $\text{C}\text{-}5''$), 128.8 ($\text{C}_q\text{-}7a$), 120.7 (2C, $\text{C}\text{-}3''$, $\text{C}\text{-}5''$), 110.3 ($\text{C}\text{-}5$), 107.1 ($\text{C}\text{-}7$), 81.8 ($\text{C}\text{-}3$), 56.4 (OCH_3) 26.8 (6C, 2 x $\text{C}_q(\text{CH}_3)_3$), 19.9 ($6'$ -OSiPh $_2$ C $_q$ (CH $_3$) $_3$), 19.8 ($4''$ -OSiPh $_2$ C $_q$ (CH $_3$) $_3$) ppm.

ESI-MS: $m/z = 749.2$ (100%, $[\text{M} + \text{H}]^+$).

HR-ESI-MS: ber. für $[\text{C}_{47}\text{H}_{48}\text{O}_5\text{Si}_2 + \text{H}]^+$: $m/z = 749.3113$, gefunden: $m/z = 749.3117$.

***tert*-butyl[4-(5-[[*tert*-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]-7-methoxy-1,3-dihydro-2-benzofuran-1-yl)phenoxy]diphenylsilan (353)**



Unter Argonatmosphäre wurde zu einer Lösung von Benzofuranon **351** (196 mg, 0.26 mmol, 1.00 Äquiv.) in trockenem THF (5 mL) bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ portionsweise LiAlH_4 (29.6 mg, 0.78 mmol,

3.00 Äquiv.) zugegeben und der Kolbeninhalt für 1 h bei 0 °C gerührt. Es wurde portionsweise mit Glaubersalz ($\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10 \text{H}_2\text{O}$, 200 mg) gequench und die Reaktionsmischung für 20 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wurde einer Vakuumfiltration unterzogen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (${}^\circ\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 5:1) wurde Benzofuran **353** als farbloser Feststoff (129 mg, 0.18 mmol, 69%) erhalten.

DC: $R_f = 0.23$ (${}^\circ\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 5:1).

Smb: 61.9–62.5 °C (CHCl_3).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3072, 2932, 2858, 1602, 1509, 1428, 1255, 1114, 823, 701 \text{ cm}^{-1}$.

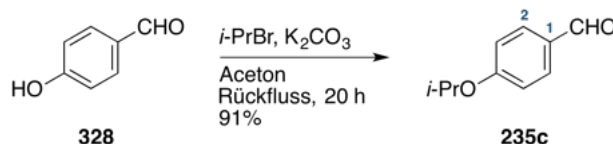
${}^1\text{H-NMR}$, COSY (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.73\text{--}7.68$ (m, 8H, 2 x $H\text{-}2$, 2 x $H\text{-}6$, 2 x $H\text{-}2''$, 2 x $H\text{-}6''$), 7.45–7.42 (m, 2H, 2 x $H\text{-}4$), 7.42–7.39 (m, 2H, 2 x $H\text{-}4''$), 7.39–7.36 (m, 4H, 2 x $H\text{-}3''$, 2 x $H\text{-}5''$), 7.36–7.33 (m, 4H, 2 x $H\text{-}3$, 2 x $H\text{-}5$), 6.96 (d, 2H, $J = 8.1 \text{ Hz}$, $H\text{-}2'$, $H\text{-}6'$), 6.69 (d, 2H, $J = 8.1 \text{ Hz}$, $H\text{-}3'$, $H\text{-}5'$), 6.24 (s, 1H, $H\text{-}4''$), 6.10 (s, 1H, $H\text{-}6''$), 6.00 (s, 1H, $H\text{-}1''$), 3.30 (s, 3H, OCH_3), 1.12 (s, 9H, $5''\text{-OSiPh}_2\text{C}_q(\text{CH}_3)_3$), 1.09 (s, 9H, $4'\text{-OSiPh}_2\text{C}_q(\text{CH}_3)_3$) ppm.

${}^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 157.4$ ($C_q\text{-}5''$), 155.1 ($C_q\text{-}4'$), 154.9 ($C_q\text{-}7''$), 141.8 ($C_q\text{-}3a''$), 135.7 (8C, 2 x $C\text{-}2$, 2 x $C\text{-}6$, 2 x $C\text{-}2''$, 2 x $C\text{-}6''$), 134.7 (2C, $C_q\text{-}1'$), 133.1 (2C, 2 x $C_q\text{-}1$), 132.9 (2C, 2 x $C_q\text{-}1''$), 130.1 (2C, 2 x $C\text{-}4$), 129.9 (2C, 2 x $C\text{-}4''$), 128.2 (2C, $C\text{-}2'$, $C\text{-}6'$), 127.9 (4C, 2 x $C\text{-}3''$, 2 x $C\text{-}5''$), 127.8 (4C, 2 x $C\text{-}3$, 2 x $C\text{-}5$), 122.1 ($C_q\text{-}7a''$), 119.3 (2C, $C\text{-}3'$, $C\text{-}5'$), 104.1 ($C\text{-}4''$), 102.5 ($C\text{-}6''$), 84.7 ($C\text{-}1''$), 73.2 (OCH_2), 55.2 (OCH_3), 26.7 (3C, $5''\text{-OSiPh}_2\text{C}_q(\text{CH}_3)_3$), 26.6 (3C, $4'\text{-OSiPh}_2\text{C}_q(\text{CH}_3)_3$), 19.7 ($5''\text{-OSiPh}_2\text{C}_q(\text{CH}_3)_3$), 19.6 ($4'\text{-OSiPh}_2\text{C}_q(\text{CH}_3)_3$) ppm.

ESI-MS: $m/z = 403.3$ (100%, $[\text{M} - \text{PhOTBDPS}]^+$), 735.3 (18%, $[\text{M} + \text{H}]^+$).

HR-ESI-MS: ber. für $[\text{C}_{47}\text{H}_{50}\text{O}_4\text{Si}_2 + \text{H}]^+$: $m/z = 735.3320$, gefunden: $m/z = 735.3310$.

4-Isopropoxybenzaldehyd (235c)



Zu einer Lösung von 4-Hydroxybenzaldehyd (**328**, 3.00 g, 24.6 mmol, 1.00 Äquiv.) in Aceton (50 mL) wurde bei Raumtemperatur K_2CO_3 (5.09 g, 36.9 mmol, 1.50 Äquiv.) und $i\text{-PrBr}$ (2.77 mL, 29.5 mmol, 1.20 Äquiv.) gegeben und der Kolbeninhalt für 20 h unter Rückfluss gerührt. Es wurde mit H_2O (200 mL) gequench und die Reaktionsmischung mit EtOAc

(3 x 75 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H₂O (50 mL) und einer NaCl-Lösung (ges. aq., 50 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Filtration über eine kurze Säule mit Kieselgel (°Hex/EtOAc 5:1) und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde die Zielverbindung als farbloses Öl (3.69 g, 22.5 mmol, 91%) erhalten.

DC: $R_f = 0.45$ (°Hex/EtOAc 20:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2980, 2937, 2735, 1692, 1601, 1575, 1507, 1260, 1179, 1104, 950 \text{ cm}^{-1}$.

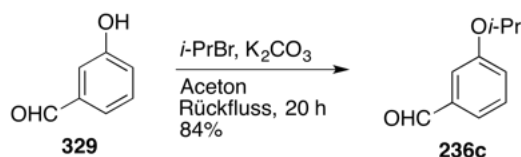
¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 9.86$ (s, 1H, CHO), 7.84–7.78 (m, 2H, H-2, H-6), 7.00–6.93 (m, 2H, H-3, H-5), 4.67 (sept, 1H, $J = 6.0 \text{ Hz}$, CH(CH₃)₂), 1.38 (d, 6H, $J = 6.0 \text{ Hz}$, CH(CH₃)₂) ppm.

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 190.9$ (CHO), 163.3 (C_q-4), 132.2 (2C, C-2, C-6), 129.7 (C_q-1), 115.7 (2C, C-3, C-5), 70.4 (CH(CH₃)₂), 22.0 (2C, CH(CH₃)₂) ppm.

ESI-MS: $m/z = 165.1$ (100%, [M + H]⁺).

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.⁵⁸⁹

3-Isopropoxybenzaldehyd (236c)



Zu einer Lösung von 3-Hydroxybenzaldehyd (**329**, 3.00 g, 24.6 mmol, 1.00 Äquiv.) in Aceton (30 mL) wurde bei Raumtemperatur K₂CO₃ (5.10 g, 36.9 mmol, 1.50 Äquiv.) und *i*-PrBr (2.54 mL, 27.1 mmol, 1.10 Äquiv.) gegeben und der Kolbeninhalt für 20 h unter Rückfluss gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde mit H₂O (100 mL) und die Reaktionsmischung mit EtOAc (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H₂O (100 mL) und einer NaCl-Lösung (ges. aq., 100 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Filtration über eine kurze Säule mit Kieselgel (°Hex/EtOAc 5:1) und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde die Zielverbindung **236c** als gelbes Öl (3.38 g, 20.6 mmol, 84%) erhalten.

DC: $R_f = 0.49$ (°Hex/EtOAc 15:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2979, 2935, 2814, 2727, 1699, 1595, 1483, 1260, 1114, 1002, 788 \text{ cm}^{-1}$.

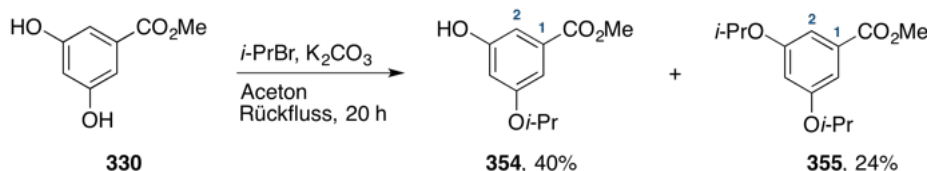
$^1\text{H-NMR}$, COSY (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.95$ (s, 1H, CHO), 7.45–7.38 (m, 2H, H-5, H-6), 7.37–7.35 (m, 1H, H-2), 7.17–7.11 (m, 1H, H-4), 4.62 (sept, 1H, $J = 6.1$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.35 (d, 6H, $J = 6.1$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 192.3$ (CHO), 158.6 (C_q -3), 137.9 (C_q -1), 130.2 (C-5), 123.2 (C-6), 123.1 (C-4), 114.3 (C-2), 70.3 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 22.0 (2C, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ppm.

ESI-MS: $m/z = 165.1$ (100%, $[\text{M} + \text{H}]^+$).

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.⁵⁹⁰

3-Hydroxy-5-isopropoxybenzoesäuremethylester (354) und 3,5-Diisopropoxybenzoesäuremethylester (355)



Zu einer Lösung des Benzoesäuremethylesters **222** (21.4 g, 127 mmol, 1.00 Äquiv.) in Aceton (110 mL) wurde bei Raumtemperatur K_2CO_3 (26.3 g, 191 mmol, 1.50 Äquiv.) gegeben und der Kolbeninhalt für 15 min unter Rückfluss gerührt. Unter Rückfluss wurde *i*-PrBr (11.9 mL, 127 mmol, 1.00 Äquiv.) tropfenweise zugegeben und die Reaktionslösung für weitere 20 h unter Rückfluss gerührt. Es wurde mit H_2O (300 mL) gequenchet und die Reaktionsmischung mit EtOAc (3 x 150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H_2O (200 mL) und einer NaCl-Lösung (ges. aq., 100 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel ($^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 3:1) wurde die Zielverbindung **354** als farbloser Feststoff (10.6 g, 50.4 mmol, 40%) erhalten. Aus einer Vorfraktion konnte die zweifach blockierte Verbindung **355** als farbloses Öl (7.58 g, 30.0 mmol, 24%) erhalten werden.

Anmerkung: Die Zielverbindung **354** konnte unter identischen Bedingungen im Multigramm-Maßstab (23.1 g, 110 mmol, 40%) ausgehend von Verbindung **222** (46.2 g, 275 mmol) synthetisiert werden. Größere Mengen an **354** stellte in diesem Zusammenhang [REDACTED] zur Verfügung

Analytische Daten des Nebenproduktes 354:

DC: $R_f = 0.33$ ($^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 3:1).

Smb: 88.9–89.3 $^{\circ}\text{C}$ (CHCl_3), Lit.: 81–82 $^{\circ}\text{C}$ (Hexan/EtOAc 3:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3389, 2979, 1722, 1698, 1595, 1448, 1255, 1157, 1113, 1028, 769 \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl}_3\text{):$ $\delta = 7.18$ (dd, 1H, $J = 2.3 \text{ Hz, } 1.3 \text{ Hz, } H-2$), 7.13 (dd, 1H, $J = 2.3 \text{ Hz, } 1.3 \text{ Hz, } H-6$), 6.62 (t, 1H, $J = 2.3 \text{ Hz, } H-4$), 6.46 (s, 1H, OH), 4.54 (sept, 1H, $J = 6.1 \text{ Hz, } \text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.89 (s, 3H, CO_2CH_3), 1.31 (d, 6H, $J = 6.1 \text{ Hz, } \text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

$^{13}\text{C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl}_3\text{):$ $\delta = 167.6$ (CO_2CH_3), 159.3 (C_q-5), 157.2 (C_q-3), 131.9 (C_q-1), 109.2 ($\text{C}-2$), 109.1 ($\text{C}-6$), 108.6 ($\text{C}-4$), 70.5 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) 52.6 (CO_2CH_3), 22.0 (2C, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ppm.

ESI-MS: $m/z = 211.1$ (100%, $[\text{M} + \text{H}]^+$).

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.⁵⁹¹

Analytische Daten des Nebenproduktes 355:

DC: $R_f = 0.67$ ($^{\circ}\text{Hex/EtOAc } 3:1$).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2978, 2952, 1723, 1592, 1447, 1298, 1234, 1183, 1114, 1015 \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl}_3\text{):$ $\delta = 7.14$ (d, 2H, $J = 2.3 \text{ Hz, } H-2, H-6$), 6.60 (t, 1H, $J = 2.3 \text{ Hz, } H-4$), 4.56 (sept, 2H, $J = 6.1 \text{ Hz, } 2 \times \text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.88 (s, 3H, CO_2CH_3), 1.33 (d, 12H, $J = 6.1 \text{ Hz, } 2 \times \text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl}_3\text{):$ $\delta = 167.1$ (CO_2CH_3), 159.1 (2C, $\text{C}_q-3, \text{C}_q-5$), 132.0 (C_q-1), 109.2 ($\text{C}-4$), 108.9 (2C, $\text{C}-2, \text{C}-6$), 70.3 (2C, $2 \times \text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 52.3 (CO_2CH_3), 22.1 (4C, $2 \times \text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ppm.

ESI-MS: $m/z = 253.1$ (100%, $[\text{M} + \text{H}]^+$).

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.⁵⁹²

2-Brom-3-hydroxy-5-isopropoxybenzoesäuremethylester (356)



Methode A:

Unter Argonatmosphäre wurde zu einer Lösung von Hydroxybenzol **354** (780 mg, 3.71 mmol, 1.00 Äquiv.) in trockenem CHCl_3 (20 mL) bei 0°C in einer Portion NBS (693 mg, 3.89 mmol, 1.05 Äquiv.) gegeben und der Kolbeninhalt für 15 min bei 0°C gerührt. Es wurde mit einer NaHCO_3 -Lösung (ges. aq., 20 mL) gequenchet, die organische

Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit CHCl_3 (3 x 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer NaCl-Lösung (ges. aq., 30 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel ($^\circ\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 20:1) wurde die Zielverbindung **356** als farbloses Öl (358 mg, 1.24 mmol, 33%) erhalten. Aus einer Vorfraktion konnte die zweifach bromierte Verbindung **357** als gelbes Öl (33.2 mg, 0.09 mmol, 2%) erhalten werden.

Method B:

Unter Argonatmosphäre wurde zu einer Lösung von Hydroxybenzol **354** (23.1 g, 110 mmol, 1.00 Äquiv.) in trockenem CHCl_3 (1.8 L) bei 0°C in einer Portion NBS (20.6 g, 116 mmol, 1.05 Äquiv.) gegeben und der Kolbeninhalt für 7 min bei 0°C gerührt. Es wurde mit einer NaHCO_3 -Lösung (ges. aq., 800 mL) gequench, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit CHCl_3 (2 x 300 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer NaCl-Lösung (ges. aq., 300 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel ($^\circ\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 20:1) wurde die Zielverbindung **356** als farbloses Öl (24.3 g, 84 mmol, 76%) erhalten.

Anmerkung: Für das Gelingen der regioselektiven Bromierung war in Übereinstimmung mit Arbeiten von O'Doherty et al.⁴⁹⁶ eine Verdünnung der Reaktionslösung (0.06 M) sowie eine Reduktion der Reaktionszeit (7 min) notwendig. Die Verwendung großer Mengen an CHCl_3 konnte in diesem Fall nicht verhindert werden, da andere Lösungsmittel (MeCN, MeOH und EtOH) die Entstehung der zweifach bromierten Spezies **357** begünstigte.

DC: $R_f = 0.31$ ($^\circ\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 3:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3433, 2979, 1730, 1584, 1463, 1436, 1235, 1152, 1112, 1018 \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$, COSY (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.98$ (d, 1H, $J = 2.9 \text{ Hz}$, H-6), 6.72 (d, 1H, $J = 2.9 \text{ Hz}$, H-4), 5.99 (s, 1H, OH), 4.52 (sept, 1H, $J = 6.1 \text{ Hz}$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.91 (s, 3H, CO_2CH_3), 1.32 (d, 6H, $J = 6.1 \text{ Hz}$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 166.3$ (CO_2CH_3), 158.1 (C_q-5), 154.1 (C_q-3), 132.4 (C_q-1), 111.9 (C-6), 106.4 (C-4), 100.5 (C_q-2), 70.8 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 52.7 (CO_2CH_3), 22.0 (2C, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ppm.

ESI-MS: $m/z = 288.9$ (100%, $[\text{M} + \text{H}]^+$).

HR-ESI-MS: ber. für $[\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{Br}^{79}\text{O}_4 + \text{H}]^+$: $m/z = 289.0070$, gefunden: $m/z = 289.0070$.

Isoliertes Nebenprodukt bei Methode A: 2,4-Dibrom-3-hydroxy-5-isopropoxybenzoesäuremethylester (357)

DC: $R_f = 0.35$ ($^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 5:1).

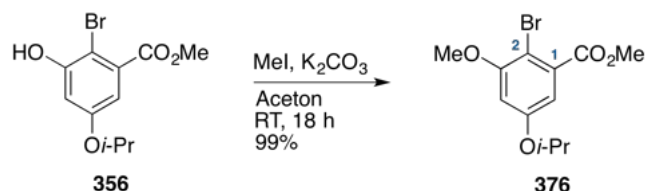
IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3459, 2979, 1730, 1578, 1467, 1406, 1245, 1058, 1109, 1009, 776 \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$, COSY (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.98$ (s, 1H, $H-6$), 6.33 (s, 1H, OH), 4.61 (sept, 1H, $J = 6.0 \text{ Hz}$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.93 (s, 3H, CO_2CH_3), 1.38 (d, 6H, $J = 6.0 \text{ Hz}$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 166.2$ (CO_2CH_3), 154.6 (C_q-5), 151.4 (C_q-3), 131.5 (C_q-1), 108.9 ($\text{C}-6$), 105.4 (C_q-4), 100.8 (C_q-2), 72.8 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 52.9 (CO_2CH_3), 22.1 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ppm.

ESI-MS: $m/z = 368.9$ (100%, $[\text{M} + \text{H}]^+$).

HR-ESI-MS: ber. für $[\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{Br}_2\text{O}_4 - \text{H}]^-$: $m/z = 366.9009$, gefunden: $m/z = 366.8999$.

2-Brom-5-Isopropoxy-3-methoxybenzoesäuremethylester (376)

Zu einer Lösung des bromierten Phenols **356** (9.49 g, 32.8 mmol, 1.00 Äquiv.) in Aceton (150 mL) wurde bei Raumtemperatur nacheinander K_2CO_3 (26.3 g, 191 mmol, 1.50 Äquiv.) sowie MeI (6.14 mL, 98.4 mmol, 1.00 Äquiv.) gegeben und der Kolbeninhalt für 18 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel ($^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 10:1) wurde die Zielverbindung **376** als farbloser Feststoff (9.89 g, 32.6 mmol, 99%) erhalten.

DC: $R_f = 0.27$ ($^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 10:1).

Smb: $43.4\text{--}43.6 \text{ }^{\circ}\text{C}$ (CHCl_3).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2978, 1735, 1587, 1436, 1344, 1327, 1250, 1207, 1160, 1112, 1013 \text{ cm}^{-1}$.

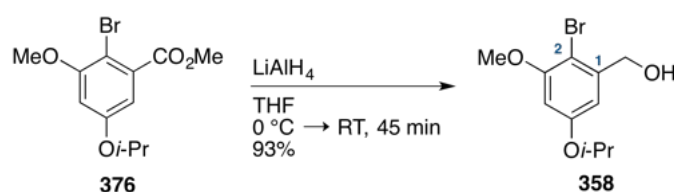
$^1\text{H-NMR}$, COSY (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.78$ (d, 1H, $J = 2.7$ Hz, $H-6$), 6.55 (d, 1H, $J = 2.7$ Hz, $H-4$), 4.54 (sept, 1H, $J = 6.1$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.90 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.85 (s, 3H, 3-OCH_3), 1.32 (d, 6H, $J = 6.1$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 167.4$ (CO_2CH_3), 158.0 ($\text{C}_{\text{q-5}}$), 157.4 ($\text{C}_{\text{q-3}}$), 134.9 ($\text{C}_{\text{q-1}}$), 108.1 (C-6), 104.1 (C-4), 101.7 ($\text{C}_{\text{q-2}}$), 70.7 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 56.6 (3-OCH_3), 52.6 (CO_2CH_3), 22.0 (2C, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ppm.

ESI-MS: $m/z = 303.0$ (100%, $[\text{M} + \text{H}]^+$).

HR-ESI-MS: ber. für $[\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{Br}^{79}\text{O}_4 + \text{H}]^+$: $m/z = 302.0226$, gefunden: $m/z = 303.0235$.

(2-Brom-5-Isopropoxy-3-methoxyphenyl)methanol (358)



Unter Argonatmosphäre wurde zu einer Lösung von Methyl ester **376** (9.82 g, 32.4 mmol, 1.00 Äquiv.) in trockenem THF (125 mL) bei 0 °C portionsweise LiAlH_4 (2.46 g, 64.8 mmol, 2.00 Äquiv.) gegeben und der Kolbeninhalt zunächst für 15 min bei 0 °C und anschließend für 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde bei 0 °C mit Glaubersalz ($\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10 \text{H}_2\text{O}$, 20 g) gequench und die Reaktionsmischung für 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Vakuumfiltration und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde die Zielverbindung **358** als farbloser Feststoff (8.26 g, 30.0 mmol, 93%) erhalten.

DC: $R_f = 0.34$ ($^\circ\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 5:1).

Smb: 59.9–60.7 °C (CHCl_3).

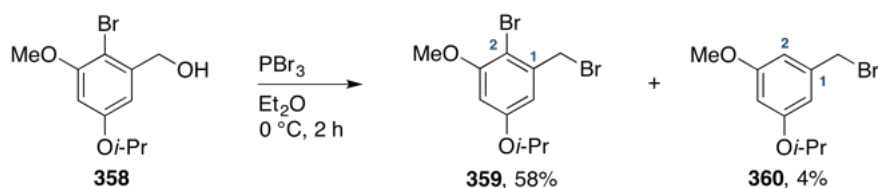
IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3376, 2976, 1587, 1442, 1420, 1250, 1193, 1160, 1114, 1015, 837 \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$, COSY (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.68$ (d, 1H, $J = 2.7$ Hz, $H-6$), 6.42 (d, 1H, $J = 2.7$ Hz, $H-4$), 4.71 (s, 2H, CH_2OH), 4.57 (sept, 1H, $J = 6.1$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 2.11 (s, 1H, CH_2OH), 1.33 (d, 6H, $J = 6.1$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 158.4$ ($\text{C}_{\text{q-5}}$), 156.7 ($\text{C}_{\text{q-3}}$), 141.8 ($\text{C}_{\text{q-1}}$), 106.8 (C-6), 102.0 ($\text{C}_{\text{q-2}}$), 100.8 (C-4), 70.4 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 65.4 (CH_2OH), 56.5 (OCH_3), 22.1 (2C, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ppm.

ESI-MS: $m/z = 275.0$ (100%, $[\text{M} + \text{H}]^+$).

HR-ESI-MS: ber. für $[\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{Br}^{79}\text{O}_3 + \text{H}]^+$: $m/z = 275.0277$, gefunden: $m/z = 275.0278$.

**2-Brom-1-(brommethyl)-5-isopropoxy-3-methoxybenzol (359) und
1-(Brommethyl)-3-isopropoxy-5-methoxybenzol (360)**


Unter Argonatmosphäre wurde zu einer Lösung des Benzylalkohols **358** (8.05 g, 29.3 mmol, 1.00 Äquiv.) in trockenem Et₂O (125 mL) bei 0 °C tropfenweise PBr₃ (2.78 mL, 29.3 mmol, 1.00 Äquiv.) gegeben und der Kolbeninhalt für 2 h bei 0 °C gerührt. Es wurde bei 0 °C mit einer NaHCO₃-Lösung (50% aq., 150 mL) gequenchet, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit NaHCO₃-Lösung (ges. aq., 100 mL) sowie einer NaCl-Lösung (ges. aq., 30 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (°Hex/EtOAc 60:1) wurde die Zielverbindung **359** als farbloser Schaum (5.74 g, 17.0 mmol, 58%) erhalten. Aus einer Nachfraktion konnte das hydrodebromierte Nebenprodukt **360** als farbloses Öl (0.34 g, 1.31 mmol, 4%) erhalten werden.

Analytische Daten der Zielverbindung **359**:

DC: $R_f = 0.48$ (°Hex/EtOAc 60:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2976, 2936, 1584, 1449, 1417, 1283, 1180, 1164, 1113, 1016, 834 \text{ cm}^{-1}$.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 6.61$ (d, 1H, $J = 2.7$ Hz, *H*-6), 6.42 (d, 1H, $J = 2.7$ Hz, *H*-4), 4.58 (s, 2H, CH₂), 4.54 (sept, 1H, $J = 6.1$ Hz, CH(CH₃)₂), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 1.34 (d, 6H, $J = 6.1$ Hz, CH(CH₃)₂) ppm.

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 158.1$ (C_q-5), 157.3 (C_q-3), 138.6 (C_q-1), 109.1 (C-6), 104.7 (C_q-2), 101.7 (C-4), 70.5 (CH(CH₃)₂), 56.5 (OCH₃), 34.1 (CH₂) 22.1 (2C, CH(CH₃)₂) ppm.

ESI-MS: $m/z = 338.9$ (100%, [M + H]⁺).

HR-ESI-MS: ber. für [C₁₁H₁₄Br₂O₂ + H]⁺: $m/z = 338.9413$, gefunden: $m/z = 338.9415$.

Analytische Daten des Nebenproduktes **360**:

DC: $R_f = 0.45$ (°Hex/EtOAc 60:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2977, 2935, 1596, 1467, 1435, 1351, 1295, 1214, 1181, 1061, 836 \text{ cm}^{-1}$.

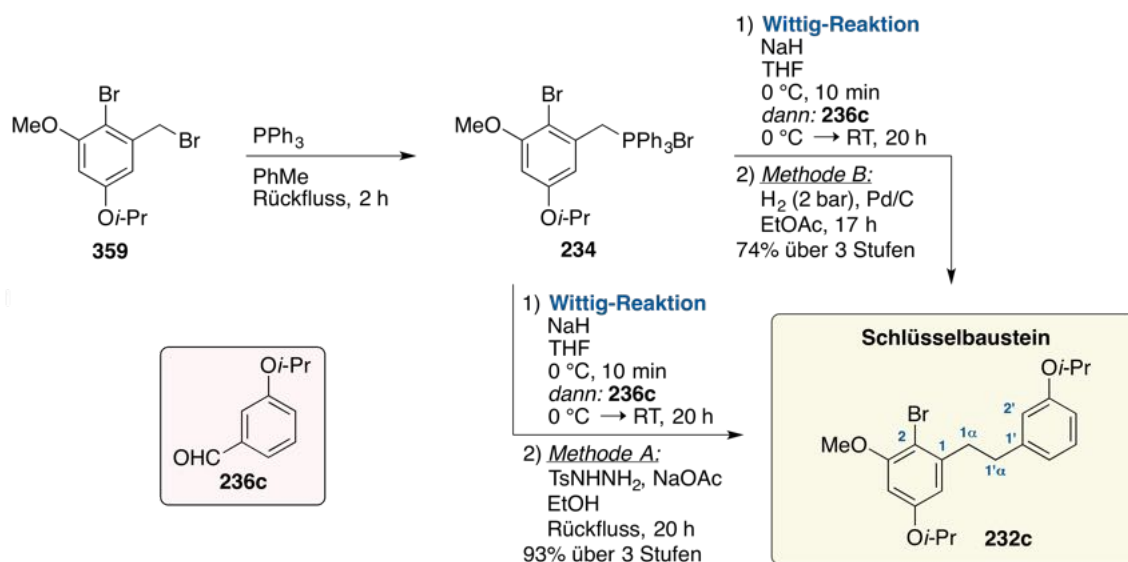
$^1\text{H-NMR}$, COSY (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.52$ (dd, 1H, $J = 2.3$ Hz, 1.5 Hz, $H-2$), 6.51 (dd, 1H, $J = 2.3$ Hz, 1.5 Hz, $H-6$), 6.37 (t, 1H, $J = 2.3$ Hz, $H-4$), 4.53 (sept, 1H, $J = 6.1$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 4.41 (s, 2H, CH_2), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 1.33 (d, 6H, $J = 6.1$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 161.1$ (C_q-5), 159.3 (C_q-3), 139.8 (C_q-1), 108.9 ($\text{C}-2$), 106.9 ($\text{C}-6$), 102.4 ($\text{C}-4$), 70.1 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 55.5 (OCH_3), 33.9 (CH_2) 22.2 (2C, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ppm.

ESI-MS: $m/z = 261.0$ (100%, $[\text{M} + \text{H}]^+$).

HR-ESI-MS: ber. für $[\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{Br}^{79}\text{O}_2 + \text{H}]^+$: $m/z = 261.0308$, gefunden: $m/z = 261.0304$.

2-Brom-5-isopropoxy-1-[2-(3-isopropoxyphenyl)ethyl]-3-methoxybenzol (232c)



Methode A:

Teil 1: Zu einer Lösung von Alkylbromid **359** (14.7 g, 43.5 mmol, 1.00 Äquiv.) in trockenem PhMe (350 mL) wurde PPh_3 (17.1 g, 65.3 mmol, 1.50 Äquiv.) gegeben und der Kolbeninhalt für 2 h unter Rückfluss gerührt. Der entstandene Feststoff wurde durch Vakuumfiltration abgetrennt und mit kaltem Et_2O (0 °C, 3 x 30 mL) und Pentan (3 x 30 mL) gewaschen.

Teil 2: Der erhaltene Rückstand aus Teil 1 (**234**, $n_{\text{ang.}} = 43.5$ mmol, 1.00 Äquiv.) wurde unter Argonatmosphäre in trockenem THF (350 mL) suspendiert und bei 0 °C portionsweise NaH (60%, 1.92 g, 47.9 mmol, 1.10 Äquiv.) zugegeben. Bei 0 °C wurde langsam eine Lösung von 3-Isopropoxybenzaldehyd (**236c**, 7.14 g, 43.5 mmol, 1.00 Äquiv.) in trockenem THF (8 mL) zugesetzt und der Kolbeninhalt für 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde bei 0 °C mit H_2O (400 mL) gequencht und die Reaktionsmischung mit EtOAc

(3 x 200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer NaCl-Lösung (ges. aq., 100 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Teil 3: Der erhaltene Rückstand aus Teil 2 ($n_{\text{ang.}} = 43.5$ mmol, 1.00 Äquiv.) wurde in EtOH (360 mL) gelöst und TsNHNH₂ (130 g, 698 mmol, 16.05 Äquiv.) sowie NaOAc (57.1 g, 696 mmol, 16.00 Äquiv.) zugegeben. Der Kolbeninhalt wurde für 24 h unter Rückfluss gerührt und bei Raumtemperatur mit EtOAc (500 ml) verdünnt. Die Reaktionsmischung wurde nacheinander mit H₂O (400 mL), einer NaHCO₃-Lösung (ges. aq., 400 mL) sowie einer NaCl-Lösung (ges. aq., 400 mL) gewaschen und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (°Hex/EtOAc 50:1) wurde die Zielverbindung **232c** als farbloses Öl (16.5 g, 40.5 mmol, 93% über drei Stufen) erhalten. Aus einer Nachfraktion konnte das hydrodebromierte Nebenprodukt **361** als farbloses Öl (59.0 mg, 0.18 mmol, <1%) erhalten werden.

Methode B:

Die ersten beiden Schritte dieser Reaktionssequenz wurden analog mit Alkylbromid **359** (1.04 g, 3.07 mmol, 1.00 Äquiv.) durchgeführt. Unter Verwendung von Pd/C (10 wt.% Pd, 24 mg, 0.68 mmol, 0.23 Äquiv.) in EtOAc (35 mL) war bei Raumtemperatur ein Wasserstoffdruck von mindestens 20 bar nötig, wobei nach 17 h ein größerer Anteil des hydrodebromierten Nebenproduktes **361** entstand. Bei Verwendung dieser Variante konnte die Zielverbindung **232c** nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (°Hex/EtOAc 50:1) in einer Ausbeute von 74% über drei Stufen (923 mg, 2.27 mmol) erhalten werden. Die vergleichsweise geringere Ausbeute über drei Reaktionsschritte wurde hierbei hauptsächlich durch die ähnliche Polarität der Zielverbindung **232c** und des hydrodebromierten Nebenproduktes **361** bei der Aufreinigung verursacht, da eine vollständige Isolation beider Verbindungen durch den Erhalt einer Mischfraktion nicht erreicht werden konnte. Der Versuch die Mischfraktion nochmals aufzureinigen wurde nicht unternommen. Aus einer Nachfraktion konnte das hydrodebromierte Nebenprodukt **361** als farbloses Öl (59.1 mg, 0.18 mmol, 6%) erhalten werden.

DC: $R_f = 0.42$ (°Hex/EtOAc 50:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2976, 2935, 1584, 1454, 1322, 1254, 1195, 1116, 1022, 829, 698$ cm⁻¹.

¹H-NMR, COSY (600 MHz, CD₃CN): $\delta = 7.16$ (t, 1H, $J = 7.8$ Hz, *H*-5'), 6.77 (dt, 1H, $J = 7.8$ Hz, 1.2 Hz, *H*-6'), 6.73–6.71 (m, 1H, *H*-2'), 6.70 (ddd, 1H, $J = 7.8$ Hz, 2.6 Hz, 1.2 Hz, *H*-4'), 6.39 (s, 2H, *H*-4, *H*-6), 4.54 (sept, 1H, $J = 6.0$ Hz, 3'-OCH(CH₃)₂), 4.51

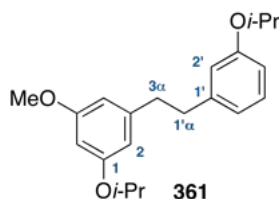
(sept, 1H, $J = 6.0$ Hz, 5-OCH(CH₃)₂), 3.81 (s, 3H, 3-OCH₃), 2.97 (dd, 2H, $J = 9.3$ Hz, 6.6 Hz, $H_{2-1\alpha}$), 2.83 (dd, 2H, $J = 9.3$ Hz, 6.6 Hz, $H_{2-1'\alpha}$), 1.26 (d, 6H, $J = 6.1$ Hz, 3'-OCH(CH₃)₂), 1.24 (d, 6H, $J = 6.1$ Hz, 5-OCH(CH₃)₂) ppm.

¹³C-NMR , HSQC, HMBC (151 MHz, CD₃CN): $\delta = 158.9$ (2C, C_{q-5}, C_{q-3'}), 157.8 (C_{q-3}), 144.2 (C_{q-1'}), 143.7 (C_{q-1}), 130.3 (C-5'), 121.5 (C-6'), 116.9 (C-2'), 114.1 (C-4'), 110.1 (C-6), 104.5 (C_{q-2}), 100.0 (C-4), 70.9 (5-OCH(CH₃)₂), 70.3 (3'-OCH(CH₃)₂), 56.9 (OCH₃), 39.1 (C-1 α), 36.5 (C-1' α), 22.3 (2C, 3'-OCH(CH₃)₂), 22.2 (2C, 5-OCH(CH₃)₂) ppm.

ESI-MS: $m/z = 407.1$ (100%, [M + H]⁺).

HR-ESI-MS: ber. für [C₂₁H₂₇Br⁷⁹O₃ + H]⁺: $m/z = 407.1216$, gefunden: $m/z = 407.1217$.

Isoliertes Nebenprodukt bei den Methoden A und B: 1-Isopropoxy-3-[2-(3-isopropoxyphenyl)ethyl]-5-methoxybenzol (361)



DC: $R_f = 0.35$ (°Hex/EtOAc 50:1).

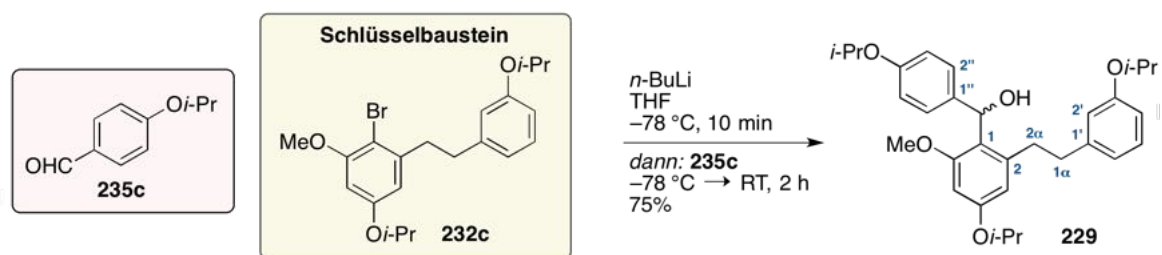
IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2977, 2935, 1595, 1466, 1384, 1256, 1197, 1117, 1064, 975, 833, 696$ cm⁻¹.

¹H-NMR, COSY (600 MHz, CD₃CN): $\delta = 7.15$ (t, 1H, $J = 7.8$ Hz, $H-5'$), 6.76 (dt, 1H, $J = 7.8$ Hz, 1.2 Hz, $H-6'$), 6.72–6.71 (m, 1H, $H-2'$), 6.69 (ddd, 1H, $J = 7.8$ Hz, 2.6 Hz, 1.2 Hz, $H-4'$), 6.36–6.34 (m, 1H, $H-4$), 6.34–6.32 (m, 1H, $H-2$), 6.24 (t, 1H, $J = 2.3$ Hz, $H-6$), 4.54 (sept, 1H, $J = 6.0$ Hz, 3'-OCH(CH₃)₂), 4.52 (sept, 1H, $J = 6.0$ Hz, 1-OCH(CH₃)₂), 3.71 (s, 3H, 5-OCH₃), 2.87–2.83 (m, 2H, $H_{2-3\alpha}$), 2.83–2.79 (m, 2H, $H_{2-1'\alpha}$), 1.25 (d, 6H, $J = 6.0$ Hz, 3'-OCH(CH₃)₂), 1.24 (d, 6H, $J = 6.0$ Hz, 1-OCH(CH₃)₂) ppm.

¹³C-NMR , HSQC, HMBC (151 MHz, CD₃CN): $\delta = 161.8$ (C_{q-5}), 159.9 (C_{q-1}), 158.8 (C_{q-3'}), 145.3 (C_{q-1}), 144.5 (C_{q-1'}), 130.2 (C-5'), 121.5 (C-6'), 116.9 (C-2'), 114.0 (C-4'), 109.2 (C-2), 107.3 (C-4), 100.2 (C-6), 70.4 (3'-OCH(CH₃)₂), 70.2 (1-OCH(CH₃)₂), 55.8 (OCH₃), 38.4 (C-3 α), 38.0 (C-1' α), 22.3–22.2 (4C, 1-OCH(CH₃)₂, 3'-OCH(CH₃)₂) ppm.

ESI-MS: $m/z = 329.2$ (100%, [M + H]⁺).

HR-ESI-MS: ber. für [C₂₁H₂₈O₃ + H]⁺: $m/z = 329.2111$, gefunden: $m/z = 329.2107$.

{4-Isopropoxy-2-[2-(3-isopropoxyphenyl)ethyl]-6-methoxyphenyl}(4-isopropoxyphenyl)methanol (229)

Unter Argonatmosphäre wurde zu einer Lösung der Schlüsselverbindung **232c** (916 mg, 2.25 mmol, 1.00 Äquiv.) in trockenem THF (40 mL) bei -78 °C tropfenweise *n*-BuLi (2.5 M in Hexan, 988 μL , 2.47 mmol, 1.10 Äquiv.) gegeben und der Kolbeninhalt für 10 min bei -78 °C gerührt. Bei -78 °C wurde langsam eine Lösung von 4-Isopropoxybenzaldehyd (**235c**, 369 mg, 2.25 mmol, 1.00 Äquiv.) in trockenem THF (10 mL) zugegeben und die Reaktionslösung für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde die Reaktionsmischung mit einer NH_4Cl -Lösung (ges. aq., 100 mL) gequenchet und mit EtOAc (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel ($^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 10:1) wurde die Zielverbindung **229** als gelbes Öl (826 mg, 1.68 mmol, 75%) erhalten.

Anmerkung: Unter identischen Bedingungen konnte [REDACTED] die Zielverbindung **229** im Gramm-Maßstab (3.44 g, 6.98 mmol, 66%) ausgehend von Verbindung **232c** (4.30 g, 10.6 mmol) synthetisieren.

DC: $R_f = 0.25$ ($^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 10:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3530, 2976, 2935, 1604, 1582, 1242, 1138, 1116, 1005, 956, 781\text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$, COSY (600 MHz, CD_3CN): $\delta = 7.16\text{--}7.15$ (m, 2H, $H\text{-}2''$, $H\text{-}6''$), 7.11 (t, 1H, $J = 7.9\text{ Hz}$, $H\text{-}5''$), 6.82–6.78 (m, 2H, $H\text{-}3''$, $H\text{-}5''$), 6.66 (ddd, 1H, $J = 7.9\text{ Hz}$, 2.4 Hz, 1.0 Hz, $H\text{-}4'$), 6.64 (dt, 1H, $J = 7.9\text{ Hz}$, 1.0 Hz, $H\text{-}6'$), 6.61–6.59 (m, 1H, $H\text{-}2'$), 6.39 (d, 1H, $J = 2.4\text{ Hz}$, $H\text{-}5$), 6.36 (d, 1H, $J = 2.4\text{ Hz}$, $H\text{-}3$), 6.15 (d, 1H, $J = 7.4\text{ Hz}$, CHOH), 4.59–4.49 (m, 3H, 4-OCH(CH₃)₂, 3'-OCH(CH₃)₂, 4''-OCH(CH₃)₂), 3.92 (d, 1H, $J = 7.4\text{ Hz}$, CHOH), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 2.88–2.77 (m, 2H, $H_{2\alpha}$), 2.70–2.63 (m, 1H, $H_{a-1'\alpha}$), 2.54–2.47 (m, 2H, $H_{b-1'\alpha}$), 1.28–1.22 (m, 18H, 4-OCH(CH₃)₂, 3'-OCH(CH₃)₂, 4''-OCH(CH₃)₂) ppm.

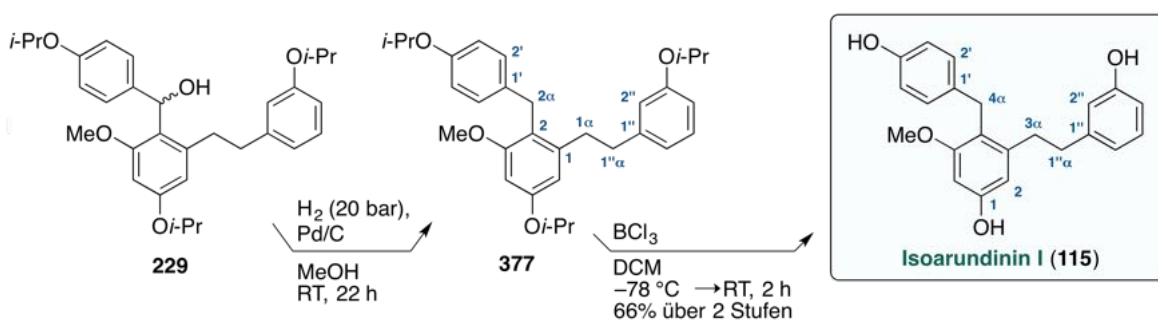
$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (151 MHz, CD_3CN): $\delta = 159.7$ ($C_{\text{q}}\text{-}6$), 158.9 ($C_{\text{q}}\text{-}4$), 158.8 ($C_{\text{q}}\text{-}3'$), 157.4 ($C_{\text{q}}\text{-}4''$), 144.7 ($C_{\text{q}}\text{-}1'$), 143.4 ($C_{\text{q}}\text{-}2$), 138.4 ($C_{\text{q}}\text{-}1''$), 130.2 ($C\text{-}5'$), 127.9 (2C, $C\text{-}2''$, $C\text{-}6''$), 123.3 ($C_{\text{q}}\text{-}1$), 121.5 ($C\text{-}6'$), 116.7 ($C\text{-}2'$), 116.1 (2C, $C\text{-}3''$, $C\text{-}5''$), 114.0

(C-4'), 110.1 (C-3), 99.2 (C-5), 70.5 (4-OCH(CH₃)₂), 70.4 (4''-OCH(CH₃)₂), 70.2 (3'-OCH(CH₃)₂), 69.1 (CHOH), 56.3 (OCH₃), 38.2 (C-1'α), 36.0 (C-2α), 22.3–22.2 (6C, 4-OCH(CH₃)₂, 3'-OCH(CH₃)₂, 4''-OCH(CH₃)₂) ppm.

ESI-MS: $m/z = 475.3$ (100%, [M – OH]⁺), 515.3 (62%, [M + Na]⁺).

HR-ESI-MS: ber. für [C₃₁H₄₀O₅ + Na]⁺: $m/z = 515.2768$, gefunden: $m/z = 515.2761$.

4-(4-Hydroxybenzyl)-3-[2-(3-hydroxyphenyl)ethyl]-5-methoxyphenol, (Isoarundinin I, 115)



Teil 1: Unter Argonatmosphäre wurde zu einer Lösung des trizyklischen Diphenylalkohols **229** (990 mg, 2.01 mmol, 1.00 Äquiv.) in MeOH (22 mL) Pd/C (10 wt.% Pd, 99 mg, 0.93 mmol, 0.46 Äquiv.) gegeben und der Kolbeninhalt für 22 h bei Raumtemperatur unter einer Wasserstoffatmosphäre (Autoklav, 20 bar) gerührt. Nach Filtration über Kieselgel (EtOAc) und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde die Zielverbindung **377** als farbloses Öl (928 mg, 1.95 mmol, 97%) erhalten, welches ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt eingesetzt wurde. Zur Analyse wurde eine analytische Menge der Zielverbindung **377** mit Hilfe von präparativer HPLC (isokratisch MeCN/H₂O, 85:15, ACE5 C₁₈-PFP-Säule, $t_R = 7.3$ min) aufgereinigt.

Analytische Daten von 5-Isopropoxy-2-(4-isopropoxybenzyl)-1-[2-(3-isopropoxyphenyl)ethyl]-3-methoxybenzol (**377**):

DC: $R_f = 0.6$ (°Hex/EtOAc 8:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2975, 2933, 1603, 1584, 1506, 1454, 1383, 1240, 1116, 1082, 957, 830\text{cm}^{-1}$.

¹H-NMR, COSY (600 MHz, CD₃CN): $\delta = 7.12$ (t, 1H, $J = 7.8$ Hz, H-5''), 6.99–6.96 (m, 2H, H-2', H-6'), 6.76–6.73 (m, 2H, H-3', H-5'), 6.69–6.65 (m, 2H, H-4'', H-6''), 6.59–6.58 (m, 1H, H-2''), 6.39 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz, H-4), 6.37 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz, H-6), 4.54 (sept, 1H, $J = 6.0$ Hz, 5-OCH(CH₃)₂), 4.51 (sept, 1H, $J = 6.0$ Hz, 3''-OCH(CH₃)₂), 4.49 (sept, 1H, $J = 6.0$ Hz, 4'-OCH(CH₃)₂), 3.87 (s, 2H, H₂-2α), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 2.79–2.75 (m, 2H,

$H_2-1\alpha$), 2.63–2.59 (m, 2H, $H_2-1''\alpha$), 1.26 (d, 6H, $J = 6.0$ Hz, 5-OCH(CH₃)₂), 1.25 (d, 6H, $J = 6.0$ Hz, 3''-OCH(CH₃)₂), 1.23 (d, 6H, $J = 6.0$ Hz, 4'-OCH(CH₃)₂) ppm.

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CD₃CN): $\delta = 159.7$ (C_{q-3}), 158.8 ($C_{q-3''}$), 158.2 (C_{q-5}), 156.8 ($C_{q-4'}$), 144.6 ($C_{q-1''}$), 143.2 (C_{q-1}), 134.7 ($C_{q-1'}$), 130.3 ($C-5''$), 129.9 (2C, $C-2'$, $C-6'$), 121.4 ($C-6''$), 120.4 (C_{q-2}), 116.7 ($C-2''$), 116.6 (2C, $C-3'$, $C-5'$), 114.1 ($C-4''$), 109.2 ($C-6$), 98.7 ($C-4$), 70.5 (4'-OCH(CH₃)₂), 70.4 (5-OCH(CH₃)₂), 70.2 (3''-OCH(CH₃)₂), 56.2 (OCH₃), 37.9 ($C-1''\alpha$), 35.9 ($C-1\alpha$), 30.2 ($C-2\alpha$), 22.4 (2C, 5-OCH(CH₃)₂), 22.3 (4C, 4'-OCH(CH₃)₂, 3'-OCH(CH₃)₂) ppm.

ESI-MS: $m/z = 341.2$ (100%, [M – PhOi-Pr]⁺), 477.3 (23%, [M + H]⁺).

HR-ESI-MS: ber. für [C₃₁H₄₀O₄ + H]⁺: $m/z = 477.2999$, gefunden: $m/z = 477.3004$.

Teil 2: Unter Argonatmosphäre wurde das erhaltene Rohprodukt aus Teil 1 (**377**, 858 mg, 1.80 mmol, 1.00 Äquiv.) in trockenem DCM (22 mL) gelöst und bei –78 °C tropfenweise BCl₃ (1.0 M in Heptan, 5.67 mL, 5.67 mmol, 3.15 Äquiv.) zugegeben. Der Kolbeninhalt wurde auf Raumtemperatur erwärmt und für weitere 2 h gerührt. Es wurde bei 0 °C mit einer NaHCO₃-Lösung (ges. aq., 100 mL) gequench, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (°Hex/EtOAc 2:1) wurde der Naturstoff Isoarundinin I (**115**) als farbloser Schaum (428 mg, 1.22 mmol, 66% über zwei Stufen) erhalten.

Analytische Daten von Isoarundinin I (**115**):

DC: $R_f = 0.45$ (°Hex/EtOAc 2:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3312, 3040, 2940, 2839, 1594, 1511, 1234, 1195, 1141, 836, 785$ cm⁻¹.

¹H-NMR, COSY (600 MHz, CD₃OD): $\delta = 7.03$ (t, 1H, $J = 7.9$ Hz, $H-5''$), 6.89–6.85 (m, 2H, $H-2'$, $H-6'$), 6.65–6.61 (m, 2H, $H-3'$, $H-5'$), 6.59–6.56 (m, 1H, $H-4''$), 6.55–6.54 (m, 1H, $H-2''$), 6.53–6.52 (m, 1H, $H-6''$) 6.33 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, $H-6$), 6.28 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, $H-2$), 3.84 (s, 2H, $H_2-4\alpha$), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 2.72–2.68 (m, 2H, $H_2-3\alpha$), 2.56–2.52 (m, 2H, $H_2-1''\alpha$) ppm.

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CD₃OD): $\delta = 160.1$ (C_{q-5}), 158.3 ($C_{q-3''}$), 157.5 (C_{q-1}), 156.0 ($C_{q-4'}$), 144.9 ($C_{q-1''}$), 143.7 (C_{q-3}), 134.2 ($C_{q-1'}$), 130.2 ($C-5''$), 130.0 (2C, $C-2'$, $C-6'$), 120.7 ($C-6''$), 119.8 (C_{q-4}), 116.2 ($C-2''$), 115.8 (2C, $C-3'$, $C-5'$), 113.7 ($C-4''$), 109.2 ($C-2$), 97.8 ($C-6$), 55.9 (OCH₃), 38.6 ($C-1''\alpha$), 36.5 ($C-3\alpha$), 30.5 ($C-4\alpha$) ppm.

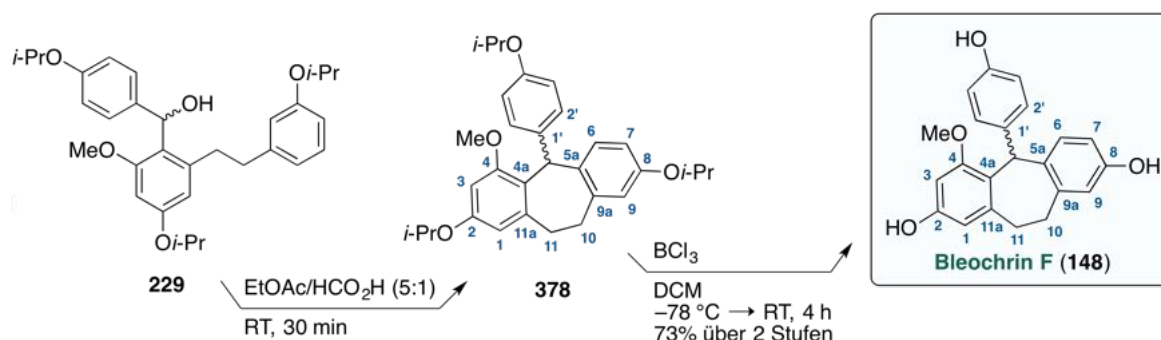
ESI-MS: $m/z = 351.2$ (100%, $[M + H]^+$).

HR-ESI-MS: ber. für $[C_{22}H_{22}O_4 + H]^+$: $m/z = 351.1591$, gefunden: $m/z = 351.1592$.

Die analytischen Daten des synthetisch hergestellten Isoarundinin I (**115**) stimmen mit denen des isolierten Naturstoffes **115** überein.³⁰⁰ Es wird jedoch eine Korrektur der dort angegebenen ^{13}C -Zuordnung empfohlen und in diesem Zusammenhang auf die eigene Publikation verwiesen.³⁷⁶

Bevor das synthetische Isoarundinin I (**115**) von der Arbeitsgruppe Efferth (Mainz) auf seine biologische Aktivität gegen Leukämiezellen (CCRF-CEM und CEM/ADR5000) getestet wurde, erfolgte eine erneute Aufreinigung mit Hilfe von präparativer HPLC (isokratisch MeCN/H₂O, 40:60, ACE5 C₁₈-PPF-Säule, $t_R = 8.6$ min).

5-(4-Hydroxyphenyl)-4-methoxy-10,11-dihydro-5H-dibenzo[*a,d*][7]annulen-2,8-diol, (Bleochrin F, 148)



Teil 1: Zu einer Lösung des Diarylmethanols **229** (2.45 g, 4.97 mmol, 1.00 Äquiv.) in EtOAc (100 mL) wurde bei 0 °C in einer Portion HCO₂H (99%, 20 mL) gegeben und der Kolbeninhalt für 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit einer NaHCO₃-Lösung (ges. aq., 700 mL) gequench, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 200 mL) extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde die Zielverbindung **378** als gelbes Öl (2.35 g, 4.95 mmol, quant.) erhalten, welches ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt eingesetzt wurde. Zur Analyse wurde eine analytische Menge der Zielverbindung **378** mit Hilfe von präparativer HPLC (isokratisch MeCN/H₂O, 75:25, ACE5 C₁₈-PPF-Säule, $t_R = 15.0$ min) aufgereinigt.

Analytische Daten von 2,8-Diisopropoxy-5-(4-isopropoxyphenyl)-4-methoxy-10,11-dihydro-5H-dibenzo[*a,d*][7]annulen (**378**):

DC: $R_f = 0.48$ (°Hex/EtOAc 10:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2975, 2933, 2837, 1681, 1604, 1371, 1241, 1137, 1089, 992, 956$ cm⁻¹.

¹H-NMR, COSY (600 MHz, CD₃CN): δ = 7.16 (d, 1H, J = 8.1 Hz, H -6), 6.73–6.69 (m, 5H, H -7, H -2', H -3', H -5', H -6'), 6.66 (d, 1H, J = 2.7 Hz, H -9), 6.41 (d, 1H, J = 2.4 Hz, H -3), 6.31 (d, 1H, J = 2.4 Hz, H -1), 5.80 (s, 1H, H -5), 4.58 (sept, 1H, J = 6.0 Hz, 2-OCH(CH₃)₂), 4.55 (sept, 1H, J = 6.0 Hz, 8-OCH(CH₃)₂), 4.47 (sept, 1H, J = 6.0 Hz, 4'-OCH(CH₃)₂), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.03–2.95 (m, 2H, H -10_a, H -11_a), 2.65–2.59 (m, 1H, H -10_b), 2.59–2.53 (m, 1H, H -11_b), 1.29–1.25 (m, 12H, 2-OCH(CH₃)₂, 8-OCH(CH₃)₂), 1.22 (d, 6H, J = 6.0 Hz, 4'-OCH(CH₃)₂).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CD₃CN): δ = 159.0 (C_q -4), 158.3 (C_q -2), 157.8 (C_q -8), 156.6 (C_q -4'), 143.2 (C_q -11a), 142.6 (C_q -9a), 139.2 (C_q -1'), 133.8 (C -6), 133.7 (C_q -5a), 128.9 (2C, C -2', C -6'), 123.2 (C_q -4a), 118.6 (C -9), 116.1 (2C, C -3', C -5'), 113.8 (C -7), 109.8 (C -1), 98.5 (C -3), 70.5 (4'-OCH(CH₃)₂), 70.4 (2-OCH(CH₃)₂), 70.3 (8-OCH(CH₃)₂), 56.6 (OCH₃), 45.1 (C -5), 33.2 (C -11), 33.0 (C -10), 22.3–22.2 (6C, 2-OCH(CH₃)₂, 8-OCH(CH₃)₂, 4'-OCH(CH₃)₂) ppm.

ESI-MS: m/z = 475.3 (100%, [M + H]⁺).

HR-ESI-MS: ber. für [C₃₁H₃₈O₄ + H]⁺: m/z = 475.2843, gefunden: m/z = 475.2839.

Teil 2: Unter Argonatmosphäre wurde das erhaltene Rohprodukt aus Teil 1 (**378**, 524 mg, 1.04 mmol, 1.00 Äquiv.) in trockenem DCM (50 mL) gelöst und bei –78 °C tropfenweise BCl₃ (1.0 M in Heptan, 3.32 mL, 3.32 mmol, 3.19 Äquiv.) zugegeben. Der Kolbeninhalt wurde auf Raumtemperatur erwärmt und für weitere 4 h gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde bei 0 °C mit einer NaHCO₃-Lösung (ges. aq., 100 mL) gequench, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 60 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (°Hex/EtOAc 1:1) wurde der Naturstoff Bleochrin F (**148**) als hellgelber Schaum (286 mg, 0.76 mmol, 73% über zwei Stufen) erhalten.

Analytische Daten von Bleochrin F (148):

DC: R_f = 0.41 (°Hex/EtOAc 1:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3377, 3340, 2934, 1604, 1509, 1434, 1228, 1173, 1103, 1040, 819 cm⁻¹.

¹H-NMR, COSY (600 MHz, CD₃CN): δ = 7.08 (d, 1H, J = 8.1 Hz, H -6), 6.65–6.63 (m, 2H, H -2', H -6'), 6.62–6.60 (m, 2H, H -3', H -5'), 6.59 (dd, 1H, J = 8.1 Hz, 2.7 Hz, H -7), 6.57 (d, 1H, J = 2.7 Hz, H -9), 6.36 (d, 1H, J = 2.4 Hz, H -3), 6.21 (d, 1H, J = 2.4 Hz, H -1), 5.73 (s, 1H, H -5), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 2.98–2.90 (m, 2H, H -10_a, H -11_a), 2.61–2.54 (m, 1H, H -10_b), 2.53–2.47 (m, 1H, H -11_b) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (151 MHz, CD_3CN): $\delta = 159.0$ (C_q-4), 157.2 (C_q-2), 156.6 (C_q-8), 155.5 (C_q-4'), 143.4 (C_q-11a), 142.6 (C_q-9a), 138.7 (C_q-1'), 133.9 ($\text{C}-6$), 133.2 (C_q-5a), 128.9 (2C, $\text{C}-2'$, $\text{C}-6'$), 122.6 (C_q-4a), 117.8 ($\text{C}-9$), 115.5 (2C, $\text{C}-3'$, $\text{C}-5'$), 113.4 ($\text{C}-7$), 109.7 ($\text{C}-1$), 97.6 ($\text{C}-3$), 56.5 (OCH_3), 45.1 ($\text{C}-5$), 33.0 ($\text{C}-11$), 32.9 ($\text{C}-10$) ppm.

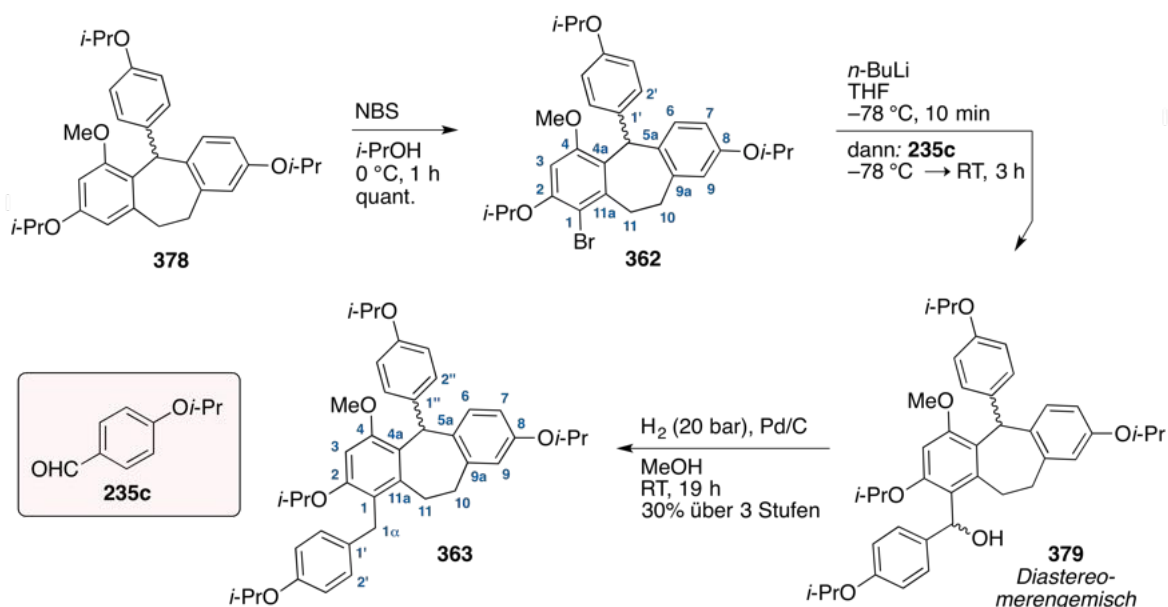
ESI-MS: $m/z = 349.1$ (100%, $[\text{M} + \text{H}]^+$).

HR-ESI-MS: ber. für $[\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{O}_4 + \text{H}]^+$: $m/z = 349.1434$, gefunden: $m/z = 349.1432$.

Diese Reaktionen wurden initial selbst durchgeführt und von [REDACTED] in größerem Maßstab wiederholt. Die analytischen Daten des synthetisch hergestellten Bleochrin F (**148**) stimmen mit denen des isolierten Naturstoffes (–)-**148** überein.³⁰³ Es wird jedoch eine Korrektur der dort angegebenen ^{13}C - und ^1H -Zuordnung empfohlen und in diesem Zusammenhang auf die eigene Publikation verwiesen.³⁷⁶

Bevor das synthetische Bleochrin F (**148**) von der Arbeitsgruppe Efferth (Mainz) auf seine biologische Aktivität gegen Leukämiezellen (CCRF-CEM und CEM/ADR5000) getestet wurde, erfolgte eine erneute Aufreinigung mit Hilfe von präparativer HPLC (isokratisch $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$, 40:60, ACE5 C_{18} -PPF-Säule, $t_R = 8.6$ min).

2,8-Diisopropoxy-1-(4-isopropoxybenzyl)-5-(4-isopropoxyphenyl)-4-methoxy-10,11-dihydro-5H-dibenzo[*a,d*][7]annulen (**363**)



Teil I: Zu einer Lösung von Benzosuberan **378** (1.32 g, 2.78 mmol, 1.00 Äquiv.) in *i*-PrOH (60 mL) wurde bei 0 °C in einer Portion NBS (520 mg, 2.92 mmol, 1.05 Äquiv.) gegeben und der Kolbeninhalt für 1 h bei 0 °C gerührt. Es wurde mit einer NaHCO_3 -Lösung

(ges. aq., 200 mL) gequench und die Reaktionsmischung mit EtOAc (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer NaCl-Lösung (30 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde die Zielverbindung **362** als gelbes Öl (1.54 g, 2.78 mmol, quant.) erhalten, welches ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt eingesetzt wurde. Zur Analyse wurde eine analytische Menge der Zielverbindung **362** mit Hilfe von präparativer HPLC (isokratisch MeCN/H₂O, 80:20, ACE5 C₁₈-PFP-Säule, $t_R = 15.1$ min) aufgereinigt.

Analytische Daten von 1-Brom-2,8-diisopropoxy-5-(4-isopropoxyphenyl)-4-methoxy-10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d][7]annulen (**362**):

DC: $R_f = 0.48$ (^cHex/EtOAc 15:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2976, 2933, 2840, 1607, 1585, 1504, 1241, 1201, 1116, 992, 954$ cm⁻¹.

¹H-NMR, COSY (600 MHz, CD₃CN): $\delta = 7.14$ (d, 1H, $J = 8.1$ Hz, *H*-6), 6.73–6.71 (m, 2H, *H*-2', *H*-6'), 6.71–6.69 (m, 2H, *H*-3', *H*-5'), 6.69–6.68 (m, 1H, *H*-7), 6.68–6.66 (m, 1H, *H*-9), 6.64 (s, 1H, *H*-3), 5.91 (s, 1H, *H*-5), 4.66 (sept, 1H, $J = 6.0$ Hz, 2-OCH(CH₃)₂), 4.53 (sept, 1H, $J = 6.0$ Hz, 8-OCH(CH₃)₂), 4.46 (sept, 1H, $J = 6.0$ Hz, 4'-OCH(CH₃)₂), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 3.04–2.91 (m, 3H, *H*-10_a, *H*-11), 2.67–2.61 (m, 1H, *H*-10_b), 1.35 (d, 3H, $J = 6.0$ Hz, 2-OCH(CH₃)_a), 1.31 (d, 3H, $J = 6.0$ Hz, 2-OCH(CH₃)_b), 1.26 (d, 6H, $J = 6.0$ Hz, 8-OCH(CH₃)₂), 1.21 (d, 6H, $J = 6.0$ Hz, 4'-OCH(CH₃)₂) ppm.

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CD₃CN): $\delta = 157.9$ (C_q-8), 157.8 (C_q-4), 156.8 (C_q-4'), 154.8 (C_q-2), 141.8 (C_q-11a), 141.7 (C_q-9a), 138.6 (C_q-1'), 134.0 (C-6), 132.8 (C_q-5a), 128.7 (2C, C-2', C-6'), 125.5 (C_q-4a), 118.5 (C-9), 116.3 (2C, C-3', C-5'), 114.0 (C-7), 108.5 (C_q-1), 99.1 (C-3), 73.0 (2-OCH(CH₃)₂), 70.5 (4'-OCH(CH₃)₂), 70.3 (8-OCH(CH₃)₂), 57.0 (OCH₃), 45.4 (C-5), 32.7 (C-11), 31.9 (C-10), 22.4 (2-OCH(CH₃)_a), 22.3 (3C, 2-OCH(CH₃)_b, 8-OCH(CH₃)₂), 22.2 (2C, 4'-OCH(CH₃)₂) ppm.

ESI-MS: $m/z = 553.2$ (100%, [M + H]⁺).

HR-ESI-MS: ber. für [C₃₁H₃₇Br⁸¹O₄ + H]⁺: $m/z = 555.1928$, gefunden: $m/z = 555.1925$.

Teil 2: Unter Argonatmosphäre wurde wurde das erhaltene Rohprodukt aus Teil 1 (**362**, 1.53 g, 2.76 mmol, 1.00 Äquiv.) in trockenem THF (150 mL) bei –78 °C tropfenweise *n*-BuLi (1.7 M in Pentan, 1.36 mL, 2.32 mmol, 1.19 Äquiv.) gegeben und der Kolbeninhalt für 10 min bei –78 °C gerührt. Bei –78 °C wurde langsam eine Lösung von 4-Isopropoxybenzaldehyd (**235c**, 463 mg, 2.82 mmol, 1.02 Äquiv.) in trockenem THF (5 mL) zugegeben und die Reaktionslösung für 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit einer NH₄Cl-Lösung (ges. aq., 250 mL) gequench und die Reaktionsmischung mit EtOAc (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das

Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel ($^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 15:1) wurde die Zielverbindung **379** als farbloses Öl (826 mg, 1.68 mmol, 75%) erhalten. Das Diastereomeregemisch **379** wurde ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

Teil 3: Unter Argonatmosphäre wurde das erhaltene Diastereomeregemisch aus Teil 2 (**379**, 525 mg, 0.82 mmol, 1.00 Äquiv.) in MeOH (30 mL) gelöst und mit Pd/C (10 wt.% Pd, 25 mg, 0.23 mmol, 0.28 Äquiv.) versetzt. Der Kolbeninhalt wurde für 19 h bei Raumtemperatur unter einer Wasserstoffatmosphäre (Autoklav, 20 bar) gerührt. Nach Filtration über eine kurze Säule mit Kieselgel ($^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 15:1) und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde die Zielverbindung **363** als farbloser Feststoff (512 mg, 0.82 mmol, 30% über drei Stufen) erhalten.

Analytische Daten der Zielverbindung 363:

DC: $R_f = 0.44$ ($^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 15:1).

Smb: 74.3–76.0 $^{\circ}\text{C}$ ($^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 15:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2975, 2932, 1720, 1607, 1591, 1504, 1306, 1240, 1117, 957, 809 \text{ cm}^{-1}$.

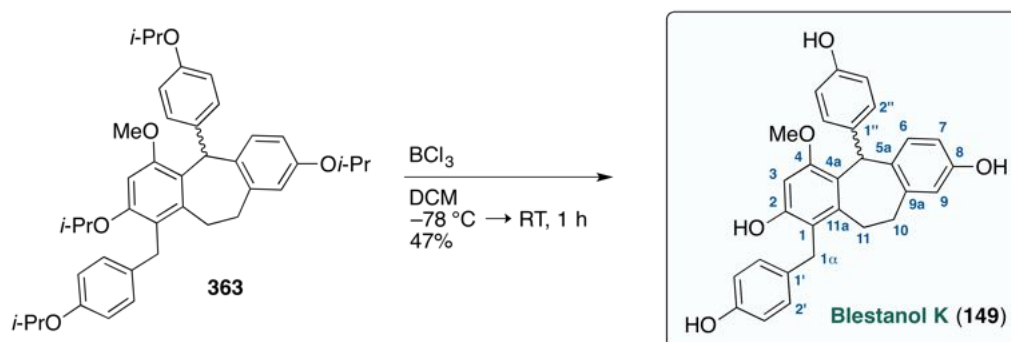
$^1\text{H-NMR}$, COSY (600 MHz, CD_3CN): $\delta = 7.11$ (d, 1H, $J = 8.3 \text{ Hz}$, $H-6$), 6.95–6.92 (m, 2H, $H-2'$, $H-6'$), 6.73–6.71 (m, 2H, $H-3'$, $H-5'$), 6.71–6.67 (m, 4H, $H-2''$, $H-3''$, $H-5''$, $H-6''$), 6.66 (dd, 1H, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 2.7 Hz, $H-7$), 6.62 (s, 1H, $H-3$), 6.53 (d, 1H, $J = 2.7 \text{ Hz}$, $H-9$), 5.88 (s, 1H, $H-5$), 4.66 (sept, 1H, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 2-OCH(CH₃)₂), 4.50 (sept, 1H, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 8-OCH(CH₃)₂), 4.48 (sept, 1H, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 4'-OCH(CH₃)₂), 4.46 (sept, 1H, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 4''-OCH(CH₃)₂), 3.94 (d, 1H, $J = 15.4 \text{ Hz}$, $H_{\text{a}}-1\alpha$), 3.85 (d, 1H, $J = 15.4 \text{ Hz}$, $H_{\text{b}}-1\alpha$), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 2.85 (ddd, 1H, $J = 16.7 \text{ Hz}$, 6.6 Hz, 3.7 Hz, $H-10_{\text{a}}$), 2.77 (ddd, 1H, $J = 15.2 \text{ Hz}$, 11.7 Hz, 3.7 Hz, $H-11_{\text{a}}$), 2.63 (ddd, 1H, $J = 15.2 \text{ Hz}$, 6.6 Hz, 3.7 Hz, $H-11_{\text{b}}$), 2.34 (ddd, 1H, $J = 16.7 \text{ Hz}$, 11.7 Hz, 3.7 Hz, $H-10_{\text{b}}$), 1.28 (d, 3H, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 2-OCH(CH₃)_a), 1.27 (d, 3H, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 2-OCH(CH₃)_b), 1.25–1.22 (m, 12H, 8-OCH(CH₃)₂, 4'-OCH(CH₃)₂), 1.21 (d, 6H, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 4''-OCH(CH₃)₂) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (151 MHz, CD_3CN): $\delta = 157.6$ ($C_{\text{q}}-8$), 156.9 ($C_{\text{q}}-4$), 156.7 ($C_{\text{q}}-4'$), 156.6 ($C_{\text{q}}-4''$), 156.3 ($C_{\text{q}}-2$), 142.1 ($C_{\text{q}}-11_{\text{a}}$), 141.9 ($C_{\text{q}}-9_{\text{a}}$), 139.5 ($C_{\text{q}}-1''$), 134.9 ($C_{\text{q}}-1'$), 134.4 ($C-6$), 132.5 ($C_{\text{q}}-5_{\text{a}}$), 130.0 (2C, $C-2'$, $C-6'$), 128.6 (2C, $C-2''$, $C-6''$), 124.7 ($C_{\text{q}}-4_{\text{a}}$), 122.3 ($C_{\text{q}}-1$), 118.6 ($C-9$), 116.5 (2C, $C-3'$, $C-5'$), 116.2 (2C, $C-3''$, $C-5''$), 114.0 ($C-7$), 97.1 ($C-3$), 71.3 (2-OCH(CH₃)₂), 70.5 (4'-OCH(CH₃)₂), 70.4 (4''-OCH(CH₃)₂), 70.3 (8-OCH(CH₃)₂), 56.8 (OCH₃), 45.1 ($C-5$), 32.6 ($C-10$), 30.6 ($C-1\alpha$), 27.7 ($C-11$), 22.6 (2-OCH(CH₃)_a), 22.4 (2-OCH(CH₃)_b), 22.3–22.2 (6C, 8-OCH(CH₃)₂, 4'-OCH(CH₃)₂, 4''-OCH(CH₃)₂) ppm.

ESI-MS: $m/z = 623.4$ (100%, $[M + H]^+$).

HR-ESI-MS: ber. für $[C_{41}H_{50}O_5 + H]^+$: $m/z = 623.3731$, gefunden: $m/z = 623.3731$.

1-(4-Hydroxybenzyl)-5-(4-hydroxyphenyl)-4-methoxy-10,11-dihydro-5H-dibenzo[*a,d*][7]-annulen-2,8-diol, Blestanol K (149)



Unter Argonatmosphäre wurde zu einer Lösung des substituierten Benzosuberans **363** (79.9 mg, 128 μmol , 1.00 Äquiv.) in trockenem DCM (5 mL) bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ tropfenweise BCl_3 (1.0 M in Heptan, 538 μL , 538 μmol , 4.20 Äquiv.) gegeben und der Kolbeninhalt für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ mit einer NaHCO_3 -Lösung (ges. aq., 10 mL) gequench, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (2 x 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (${}^\circ\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 2:1) wurde der Naturstoff Blestanol K (**149**) als farbloser Feststoff

(28 mg, 62 μmol , 48%) erhalten.

DC: $R_f = 0.10$ (${}^\circ\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 2:1).

Smb: $148.3\text{--}150.0\text{ }^\circ\text{C}$ (${}^\circ\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 2:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3352, 3018, 2936, 2840, 1954, 1509, 1445, 1232, 1172, 1099, 816\text{ cm}^{-1}$.

${}^1\text{H-NMR}$, COSY (600 MHz, CD_3OD): $\delta = 6.98$ (d, 1H, $J = 8.2\text{ Hz}$, $H-6$), 6.90–6.87 (m, 2H, $H-2'$, $H-6'$), 6.64–6.60 (m, 4H, $H-3'$, $H-5'$, $H-2''$, $H-6''$), 6.57–6.53 (m, 3H, $H-7$, $H-3''$, $H-5''$), 6.48 (s, 1H, $H-3$), 6.41 (d, 1H, $J = 2.6\text{ Hz}$, $H-9$), 5.80 (s, 1H, $H-5$), 3.98 (d, 1H, $J = 15.5\text{ Hz}$, $H_a-1\alpha$), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 3.78 (d, 1H, $J = 15.5\text{ Hz}$, $H_b-1\alpha$), 2.82–2.70 (m, 2H, $H-10_a$, $H-11_a$), 2.61–2.54 (m, 1H, $H-11_b$), 2.27–2.19 (m, 1H, $H-10_b$) ppm.

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CD_3OD): $\delta = 157.2$ (C_q -4), 156.8 (C_q -8), 155.9 (C_q -4'), 155.7 (C_q -2), 155.6 (C_q -4''), 142.9 (C_q -11a), 142.3 (C_q -9a), 139.5 (C_q -1''), 134.6 (C -6), 134.2 (C_q -1'), 132.4 (C_q -5a), 130.1 (2C, C -2', C -6'), 128.9 (2C, C -2'', C -6''), 124.6 (C_q -4a), 119.6 (C_q -1), 118.0 (C -9), 115.8 (2C, C -3', C -5'), 115.4 (2C, C -3'', C -5''), 113.5 (C -7), 97.6 (C -3), 56.4 (OCH_3), 45.4 (C -5), 33.1 (C -10), 30.8 (C -1 α), 27.8 (C -11) ppm.

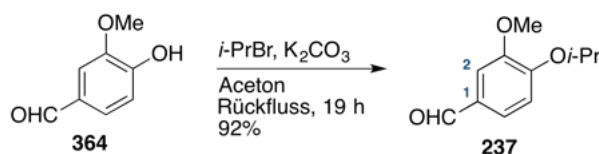
ESI-MS: $m/z = 455.1$ (100%, $[\text{M} + \text{H}]^+$).

HR-ESI-MS: ber. für $[\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{O}_5 + \text{H}]^+$: $m/z = 455.1853$, gefunden: $m/z = 455.1847$.

Reaktionen wurden initial selbst durchgeführt und teilweise von [REDACTED] in größerem Maßstab wiederholt. Die analytischen Daten des synthetisch hergestellten Blestanol K (**149**) stimmen mit denen des isolierten Naturstoffes **149** überein.³¹⁷

Bevor das synthetische Blestanol K (**149**) von der Arbeitsgruppe Efferth (Mainz) auf seine biologische Aktivität gegen Leukämiezellen (CCRF-CEM und CEM/ADR5000) getestet wurde, erfolgte eine erneute Aufreinigung mit Hilfe von präparativer HPLC (isokratisch $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$, 35:65, ACE5 C_{18} -PPF-Säule, $t_{\text{R}} = 11.2$ min).

4-Isopropoxy-3-methoxybenzaldehyd (**237**)



Zu einer Lösung von Vanillin (**364**, 10.0 g, 65.7 mmol, 1.00 Äquiv) in Aceton (150 mL) wurde bei Raumtemperatur K_2CO_3 (13.6 g, 98.6 mmol, 1.50 Äquiv.) und *i*-PrBr (9.2 mL, 98.6 mmol, 1.50 Äquiv.) gegeben und die Reaktionslösung für 19 h unter Rückfluss gerührt. Es wurde mit H_2O (500 mL) gequenchet und die Reaktionsmischung mit EtOAc (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H_2O (2 x 100 mL) sowie einer NaCl -Lösung (ges. aq., 100 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Filtration über eine kurze Säule mit Kieselgel ($^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 5:1) wurde die Zielverbindung **237** als gelbes Öl (11.8 g, 60.8 mmol, 93%) erhalten.

DC: $R_f = 0.33$ ($^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 5:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2978, 2938, 2833, 2751, 1683, 1583, 1267, 1134, 1108, 1032, 730$ cm^{-1} .

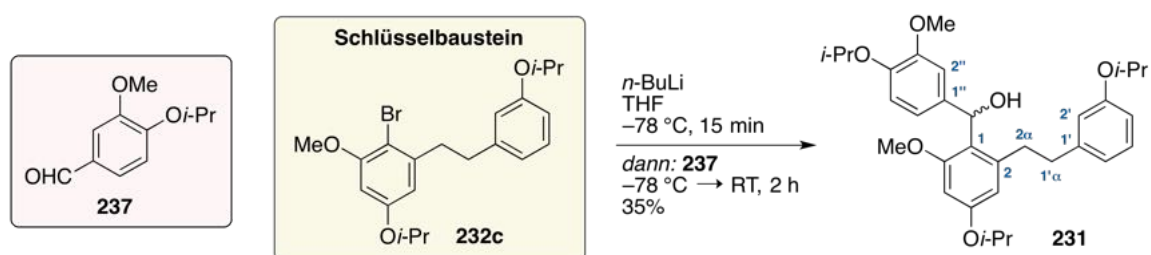
^1H -NMR, COSY (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.84$ (s, 1H, CHO), 7.42 (dd, 1H, $J = 8.0$ Hz, 1.9 Hz, H -6), 7.41 (d, 1H, $J = 1.9$ Hz, H -2), 6.97 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, H -5), 4.69 (sept, 1H, $J = 6.1$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.91 (s, 3H, OCH_3), 1.43 (d, 6H, $J = 6.0$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 191.0$ (CHO), 153.3 ($\text{C}_{\text{q-4}}$), 150.5 ($\text{C}_{\text{q-3}}$), 129.9 ($\text{C}_{\text{q-1}}$), 126.8 (C-6), 113.0 (C-5), 109.7 (C-2), 71.5 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 56.2 (OCH_3), 22.0 (2C, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ppm.

ESI-MS: $m/z = 195.1$ (100%, $[\text{M} + \text{H}]^+$).

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.⁵⁹³

{4-Isopropoxy-2-[2-(3-isopropoxyphenyl)ethyl]-6-methoxyphenyl}(4-isopropoxy-3-methoxyphenyl)methanol (**231**)



Unter Argonatmosphäre wurde zu einer Lösung der bromierten Schlüsselverbindung **232c** (2.19 g, 5.38 mmol, 1.00 Äquiv.) in trockenem THF (130 mL) bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ tropfenweise $n\text{-BuLi}$ (2.5 M in Hexan, 2.37 mL, 5.92 mmol, 1.10 Äquiv.) gegeben und der Kolbeninhalt für 15 min bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ wurde langsam eine Lösung von 4-Isopropoxy-3-methoxybenzaldehyd (**237**, 1.10 g, 5.65 mmol, 1.05 Äquiv.) in trockenem THF (10 mL) zugegeben und die Reaktionslösung für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit einer NH_4Cl -Lösung (ges. aq., 250 mL) gequenchet und die Reaktionsmischung mit EtOAc (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel ($^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 10:1) wurde die Zielverbindung **231** als farbloses Öl (0.98 g, 1.87 mmol, 35%) erhalten.

DC: $R_f = 0.10$ ($^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 10:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3523, 2975, 2934, 1603, 1584, 1260, 1136, 1115, 1004, 1035\text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$, COSY (600 MHz, CD_3CN): $\delta = 7.11$ (t, 1H, $J = 7.9\text{ Hz}$, $H\text{-5}'$), 7.02 (d, 1H, $J = 2.0\text{ Hz}$, $H\text{-2}''$), 6.80 (d, 1H, $J = 8.3\text{ Hz}$, $H\text{-5}''$), 6.66 (dd, 1H, $J = 7.9\text{ Hz}$, 2.4 Hz, $H\text{-4}'$), 6.64 (d, 1H, $J = 7.9\text{ Hz}$, $H\text{-6}'$), 6.63–6.61 (m, 1H, $H\text{-6}''$), 6.61–6.59 (m, 1H, $H\text{-2}'$), 6.39 (d, 1H, $J = 2.4\text{ Hz}$, $H\text{-5}$), 6.36 (d, 1H, $J = 2.4\text{ Hz}$, $H\text{-3}$), 6.16 (d, 1H, $J = 7.8\text{ Hz}$, CHO), 4.56 (sept, 1H, $J = 6.0\text{ Hz}$, 4-OCH(CH $_3$) $_2$), 4.52 (sept, 1H, $J = 6.0\text{ Hz}$, 3'-OCH(CH $_3$) $_2$), 4.46 (sept, 1H, $J = 6.0\text{ Hz}$, 4''-OCH(CH $_3$) $_2$), 3.95 (d, 1H, $J = 7.8\text{ Hz}$, CHO), 3.74 (s, 3H, 6-OCH $_3$), 3.72 (s, 3H, 3''-OCH $_3$), 2.90–2.78 (m, 2H, $H_2\text{-}2\alpha$), 2.70–2.64 (m, 1H, $H_{\alpha}\text{-}1'\alpha$),

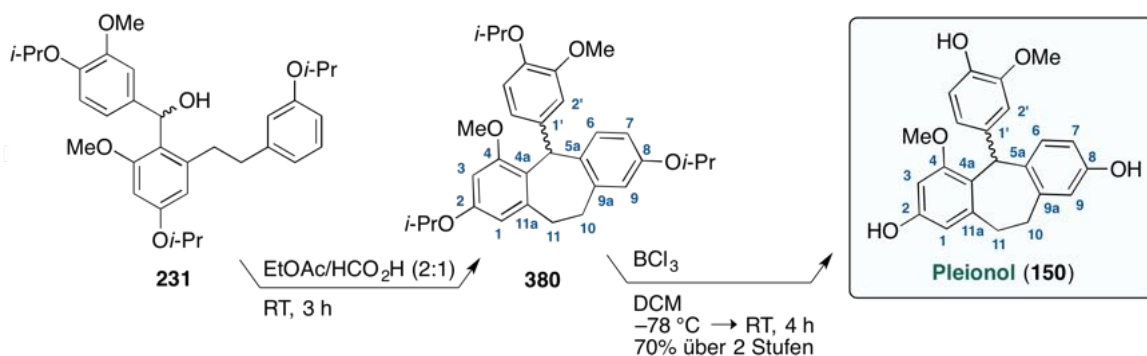
2.53–2.46 (m, 1H, $H_{b-1'\alpha}$), 1.28–1.26 (m, 6H, 4-OCH(CH₃)₂), 1.25 (d, 6H, $J = 6.0$ Hz, 3'-OCH(CH₃)₂), 1.24–1.22 (m, 6H, 4''-OCH(CH₃)₂) ppm.

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CD₃CN): $\delta = 159.7$ (C_{q-6}), 158.9 (C_{q-4}), 158.8 ($C_{q-3'}$), 151.0 ($C_{q-3''}$), 146.5 ($C_{q-4''}$), 144.7 ($C_{q-1'}$), 143.5 (C_{q-2}), 139.7 ($C_{q-1''}$), 130.2 ($C-5'$), 123.4 (C_{q-1}), 121.4 ($C-6'$), 118.8 ($C-6''$), 116.9 ($C-2'$), 116.5 ($C-5''$), 113.9 ($C-4'$), 111.3 ($C-2''$), 110.1 ($C-3$), 99.2 ($C-5$), 71.8 (4''-OCH(CH₃)₂), 70.4 (4-OCH(CH₃)₂), 70.2 (3'-OCH(CH₃)₂), 69.1 (CHOH), 56.4 (6-OCH₃), 56.2 (3''-OCH₃), 38.2 ($C-1'\alpha$), 36.0 ($C-2\alpha$), 22.3 (6C, 4-OCH(CH₃)₂, 3'-OCH(CH₃)₂, 4''-OCH(CH₃)₂) ppm.

ESI-MS: $m/z = 505.3$ (100%, $[M - OH]^+$), 545.3 (18%, $[M + Na]^+$).

HR-ESI-MS: ber. für $[C_{32}H_{42}O_6 + Na]^+$: $m/z = 545.2874$, gefunden: $m/z = 545.2882$.

5-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-4-methoxy-10,11-dihydro-5H-dibenzo[*a,d*][7]annulen-2,8-diol, Pleionol (150)



Teil 1: Zu einer Lösung von Diarylmethanol **231** (819 mg, 1.57 mmol, 1.00 Äquiv.) in EtOAc (30 mL) wurde bei $0^\circ C$ in einer Portion HCO_2H (99%, 15 mL) gegeben und der Kolbeninhalt für 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit einer $NaHCO_3$ -Lösung (ges. aq., 450 mL) gequench, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 150 mL) extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde die Zielverbindung **380** als farbloses Öl (769 mg, 1.52 mmol) erhalten, welches ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt eingesetzt wurde. Zur Analyse wurde eine analytische Menge der Zielverbindung **380** mit Hilfe von präparativer HPLC (isokratisch MeCN/H₂O, 75:25, ACE5 C_{18} -PFP-Säule, $t_R = 10.6$ min) aufgereinigt.

Analytische Daten von 2,8-Diisopropoxy-5-(4-isopropoxy-3-methoxyphenyl)-4-methoxy-10,11-dihydro-5H-dibenzo[*a,d*][7]annulen (**380**):

DC: $R_f = 0.30$ ($^cHex/EtOAc$ 10:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2974, 2933, 2834, 1604, 1501, 1262, 1136, 1116, 1089, 992, 828 \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR, COSY (600 MHz, CD}_3\text{CN):}$ $\delta = 7.16$ (d, 1H, $J = 8.1 \text{ Hz}$, $H-6$), 6.73 (d, 1H, $J = 8.3 \text{ Hz}$, $H-5'$), 6.69 (dd, 1H, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 2.7 Hz , $H-7$), 6.67 (d, 1H, $J = 2.7 \text{ Hz}$, $H-9$), $6.43\text{--}6.42$ (m, 1H, $H-2'$), 6.41 (d, 1H, $J = 2.4 \text{ Hz}$, $H-3$), 6.32 (d, 1H, $J = 2.4 \text{ Hz}$, $H-1$), 6.31 (ddd, 1H, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 2.4 Hz , 1.3 Hz , $H-6'$), 5.80 (s, 1H, $H-5$), 4.58 (sept, 1H, $J = 6.0 \text{ Hz}$, $2\text{-OCH(CH}_3)_2$), 4.55 (sept, 1H, $J = 6.0 \text{ Hz}$, $8\text{-OCH(CH}_3)_2$), 4.41 (sept, 1H, $J = 6.0 \text{ Hz}$, $4'\text{-OCH(CH}_3)_2$), 3.80 (s, 3H, 4-OCH_3), 3.53 (s, 3H, $3'\text{-OCH}_3$), $3.06\text{--}2.98$ (m, 2H, $H-10_a$, $H-11_a$), $2.65\text{--}2.60$ (m, 1H, $H-10_b$), $2.60\text{--}2.55$ (m, 1H, $H-11_b$), $1.29\text{--}1.27$ (m, 6H, $2\text{-OCH(CH}_3)_2$), $1.27\text{--}1.25$ (m, 6H, $8\text{-OCH(CH}_3)_2$), 1.21 (d, 6H, $J = 6.0 \text{ Hz}$, $4'\text{-OCH(CH}_3)_2$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CD}_3\text{CN):}$ $\delta = 159.0$ (C_q-4), 158.3 (C_q-2), 157.8 (C_q-8), 150.9 (C_q-3'), 145.9 (C_q-4'), 143.3 (C_q-11_a), 142.6 (C_q-9_a), 140.5 (C_q-1'), 133.8 ($C-6$), 133.6 (C_q-5_a), 123.1 (C_q-4_a), 120.2 ($C-6'$), 118.7 ($C-9$), 116.4 ($C-5'$), 113.8 ($C-7$), 112.7 ($C-2'$), 109.9 ($C-1$), 98.6 ($C-3$), 71.7 ($4'\text{-OCH(CH}_3)_2$), 70.4 ($2\text{-OCH(CH}_3)_2$), 70.3 ($8\text{-OCH(CH}_3)_2$), 56.7 (4-OCH_3), 56.1 ($3'\text{-OCH}_3$), 45.5 ($C-5$), 33.2 ($C-11$), 33.0 ($C-10$), 22.3 ($6C$, $2\text{-OCH(CH}_3)_2$, $8\text{-OCH(CH}_3)_2$, $4'\text{-OCH(CH}_3)_2$) ppm.

ESI-MS: $m/z = 505.3$ (100%, $[\text{M} + \text{H}]^+$).

HR-ESI-MS: ber. für $[\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{O}_5 + \text{H}]^+$: $m/z = 505.2949$, gefunden: $m/z = 505.2944$.

Teil 2: Unter Argonatmosphäre wurde das erhaltene Rohprodukt aus Teil 1 (**380**, 524 mg, 1.04 mmol, 1.00 Äquiv.) in trockenem DCM (50 mL) gelöst und bei $-78 \text{ }^\circ\text{C}$ tropfenweise BCl_3 (1.0 M in Heptan, 3.28 mL, 3.28 mmol, 3.15 Äquiv.) zugegeben. Der Kolbeninhalt wurde auf Raumtemperatur erwärmt und für weitere 4 h gerührt. Es wurde bei $0 \text{ }^\circ\text{C}$ mit einer NaHCO_3 -Lösung (ges. aq., 100 mL) gequench, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 60 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel ($^\circ\text{Hex/EtOAc}$ 1:1) wurde der Naturstoff Pleionol (**150**) als farbloser Schaum (284 mg, 0.75 mmol, 70% über zwei Stufen) erhalten.

Analytische Daten von Pleionol (**150**):

DC: $R_f = 0.54$ ($^\circ\text{Hex/EtOAc}$ 1:2).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3389, 3016, 2936, 2839, 1606, 1510, 1461, 1267, 1126, 1085, 977 \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR, COSY (600 MHz, CD}_3\text{OD):}$ $\delta = 7.04$ (d, 1H, $J = 8.2 \text{ Hz}$, $H-6$), 6.59 (dd, 1H, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 2.6 Hz , $H-7$), 6.57 (d, 1H, $J = 8.3 \text{ Hz}$, $H-5'$), 6.56 (d, 1H, $J = 2.6 \text{ Hz}$, $H-9$), $6.39\text{--}6.37$ (m, 1H, $H-2'$), 6.36 (d, 1H, $J = 2.4 \text{ Hz}$, $H-3$), 6.22 (ddd, 1H, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 2.0 Hz ,

1.3 Hz, *H*-6'), 6.20 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz, *H*-1), 5.74 (s, 1H, *H*-5), 3.79 (s, 3H, 4-OCH₃), 3.57 (s, 3H, 3'-OCH₃), 3.01–2.96 (m, 2H, *H*-10_a, *H*-11_a), 2.60–2.52 (m, 1H, *H*-10_b), 2.51–2.45 (m, 1H, *H*-11_b) ppm.

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CD₃OD): δ = 159.4 (*C*_q-4), 157.7 (*C*_q-2), 157.1 (*C*_q-8), 148.4 (*C*_q-3'), 144.9 (*C*_q-4'), 143.8 (*C*_q-11a), 142.9 (*C*_q-9a), 139.9 (*C*_q-1'), 134.1 (*C*-6), 133.4 (*C*_q-5a), 123.0 (*C*_q-4a), 120.8 (*C*-6'), 117.9 (*C*-9), 115.4 (*C*-5'), 113.5 (*C*-7), 112.0 (*C*-2'), 110.0 (*C*-1), 97.6 (*C*-3), 56.4 (4-OCH₃), 56.1 (3'-OCH₃), 45.9 (*C*-5), 33.6 (*C*-10, *C*-11) ppm.

ESI-MS: *m/z* = 379.1 (100%, [*M* + *H*]⁺).

HR-ESI-MS: ber. für [C₂₃H₂₂O₅ + *H*]⁺: *m/z* = 379.1540, gefunden: *m/z* = 379.1531.

Reaktionen wurden initial selbst durchgeführt und teilweise von [REDACTED] in größerem Maßstab wiederholt. Die analytischen Daten des synthetisch hergestellten Pleionol (**150**) stimmen mit denen des isolierten Naturstoffes **150** überein.³⁰¹ Es wird jedoch eine Korrektur der dort angegebenen ¹³C- und ¹H-Zuordnungen empfohlen und in diesem Zusammenhang auf die eigene Publikation verwiesen.³⁷⁶

Bevor das synthetische Pleionol (**150**) von der Arbeitsgruppe Efferth (Mainz) auf seine biologische Aktivität gegen Leukämiezellen (CCRF-CEM und CEM/ADR5000) getestet wurde, erfolgte eine erneute Aufreinigung mit Hilfe von präparativer HPLC (isokratisch MeCN/H₂O, 35:65, ACE5 C₁₈-PPF-Säule, *t*_R = 7.9 min).

6 Literaturverzeichnis

- [1] R. B. Woodward, *Art and Science in the Synthesis of Organic Compounds*, in: *Pointers and Pathways in Research: Six Lectures in the Field of Organic Chemistry*, CIBA India Ltd., Mumbai, **1963**.
- [2] R. B. Woodward, R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 395–397.
- [3] R. B. Woodward, R. Hoffmann, *Angew. Chem. Int Ed.* **1969**, 8, 781–853.
- [4] J. J. Berzelius, *Lehrbuch der Chemie (3. Band)*, Arnoldische Buchhandlung, Dresden, Leipzig, **1827**.
- [5] B. S. Jorgensen, *J. Chem. Educ.* **1965**, 42, 394–396.
- [6] F. Wöhler, *Ann. Phys.* **1825**, 79, 177–182.
- [7] F. Wöhler, *Ann. Phys.* **1828**, 88, 253–256.
- [8] H. Kolbe, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1845**, 54, 145–188.
- [9] H. Gillbe, *J. Soc. Chem. Ind.* **1931**, 50, 468–468.
- [10] E. von Meyer, *J. prakt. Chem.* **1884**, 30, 417–467.
- [11] T. O. Lipman, *J. Chem. Educ.* **1965**, 42, 396.
- [12] D. Barton, O. Meth-Cohn, *Comprehensive Natural Products Chemistry*, Elsevier, Amsterdam, **1999**.
- [13] R. S. Solecki, *Science* **1975**, 190, 880–881.
- [14] J. Lietava, *J. Ethnopharmacol.* **1992**, 35, 263–266.
- [15] G. P. Secundus, *Die Naturgeschichte des Cajus Plinius Secundus (1. Band)*, Gressner & Schramm, Leipzig, **1881**.
- [16] P. Dioscorides, T. A. Osbaldeston, R. P. Wood, *Dioscorides De Materia Medica: Being a Herbal with Many Other Medical Materials Written in Greek in the First Century of the Common Era*, Ibis, Johannesburg, **2000**.
- [17] J. Kollesch, *Antike Heilkunst: ausgewählte Texte aus den medizinischen Schriften der Griechen und Römer*, Reclam, Leipzig, **2009**.
- [18] D. I. Macht, *JAMA* **1915**, 64, 477–481.
- [19] H. Fischer, *Mittelalterliche Pflanzenkunde (2. Band)*, Georg Olms Verlag, Hildesheim, **1929**.
- [20] C. Staiger, *Pharm. J.* **2007**, 279, 732.
- [21] T. Rodrigues, D. Reker, P. Schneider, G. Schneider, *Nat. Chem.* **2016**, 8, 531–541.
- [22] F. E. Köhler, *Köhlers Medizinal-Pflanzen in naturgetreuen Abbildungen und kurz erläuterndem Texte*, Franz Eugen Köhler, Gera Untermhaus, **1887**.

-
- [23] R. Robinson, *Molecular Structure of Strychnine, Brucine and Vomisine*, in: *Progress in Organic Chemistry (1st ed.)*, Academic Press, New York, **1952**.
- [24] J. Le Men, W. Taylor, *Experientia* **1965**, *21*, 508–510.
- [25] P. Miao, D.-C. Cai, B.-R. Xiang, D.-K. An, Y. Ito, *J. Liq. Chromatogr. Relat.* **1998**, *21*, 163–170.
- [26] P. Quinton, *Br. Homeopath. J.* **1946**, *36*, 104–113.
- [27] G. Philippe, L. Angenot, M. Tits, M. Frederich, *Toxicon* **2004**, *44*, 405–416.
- [28] H. L. Arnold, *Poisonous Plants of Hawaii.*, Tuttle Publishing, North Clarendon, Vermont, **1968**.
- [29] L. Gao, L.-D. Du, X.-M. Qin, J.-H. Wang, G.-H. Du, *Natural Small Molecule Drugs from Plants*, Springer, Singapur, **2018**.
- [30] S. Prat, G. Hoizey, T. Lefrancq, P. Saint-Martin, *J. Forensic Sci.* **2015**, *60*, 816–817.
- [31] P. Pelletier, J. Caventou, *Ann. Chim. Phys.* **1818**, *8*, 323–324.
- [32] P. Pelletier, J. B. Caventaou, *Ann. Chim. Phys.* **1819**, *10*, 142–177.
- [33] Pelletier, Caventou, *Ann. Phys.* **1819**, *63*, 287–314.
- [34] B. Sreedevi, V. Kuchana, S. Shobharani, *Nat. Prod. Chem. Res.* **2021**, *9*, 392.
- [35] J. Patocka, R. C. Gupta, *Chapter 17 - Strychnine*, in: *Handbook of Toxicology of Chemical Warfare Agents (2nd ed.)*, Academic Press, Boston, **2015**.
- [36] R. Guo, T. Wang, G. Zhou, M. Xu, X. Yu, X. Zhang, F. Sui, C. Li, L. Tang, Z. Wang, *Am. J. Chinese Med.* **2018**, *46*, 1–23.
- [37] N. G. Bisset, *J. Ethnopharmacol.* **1989**, *25*, 1–41.
- [38] T. Y. K. Chan, *Hum. Exp. Toxicol.* **2002**, *21*, 467–468.
- [39] J. Otter, J. L. D’Orazio, *Strychnine Toxicity*, in: *StatPearls*, StatPearls Publishing, Treasure Island, **2017**.
- [40] A. Parker, J. B. Lee, J. Redman, L. Jolliffe, *Emerg. Med. J.* **2011**, *28*, 84–84.
- [41] B. A. Smith, *J. Emerg. Med.* **1990**, *8*, 321–325.
- [42] J. Katz, K. Prescott, A. D. Woolf, *Am. J. Emerg. Med.* **1996**, *14*, 475–477.
- [43] X. Jia, W. Li, J. Li, B. Cai, *Zhong Yao Cai* **2009**, *34*, 2396–2399.
- [44] S. Dasari, K. Naha, *Asian Pac. J. Trop. Biomed.* **2011**, *1*, S303–S304.
- [45] T. Singhapricha, A. C. Pomerleau, *J. Emerg. Med.* **2017**, *52*, 493–495.
- [46] H.-F. Tong, C. Y. Chan, S.-W. Ng, T. W.-L. Mak, *F1000Research* **2021**, *10*, 924.
- [47] R. G. Flood, *Pediatr. Emerg. Care* **1999**, *15*, 286–287.
- [48] X. Huang, H. Chen, K. Michelsen, S. Schneider, P. L. Shaffer, *Nature* **2015**, *526*, 277–280.
-

-
- [49] A. B. Young, S. H. Snyder, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1973**, *70*, 2832–2836.
- [50] J. Marvizon, J. Vazquez, M. G. Calvo, F. Mayor, A. R. Gómez, F. Valdivieso, J. Benavides, *Mol. Pharmacol.* **1986**, *30*, 590–597.
- [51] H. Betz, B. Laube, *J. Neurochem.* **2006**, *97*, 1600–1610.
- [52] S. Dutertre, C.-M. Becker, H. Betz, *J. Biol. Chem.* **2012**, *287*, 40216–40223.
- [53] J. Du, W. Lü, S. Wu, Y. Cheng, E. Gouaux, *Nature* **2015**, *526*, 224–229.
- [54] H. Yu, X.-C. Bai, W. Wang, *Neuron* **2021**, *109*, 2707–2716.
- [55] W. Palatnick, R. Meatherall, D. Sitar, M. Tenenbein, *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* **1997**, *35*, 617–620.
- [56] L. Ponraj, A. K. Mishra, M. Koshy, R. A. B. Carey, *J. Family Med. Prim. Care* **2017**, *6*, 663.
- [57] M. C. Behera, T. L. Mohanty, B. K. Paramanik, *J. Pharmacogn. Phytochem.* **2017**, *6*, 1207–1216.
- [58] K. Dittrich, M. J. Bayer, L. A. Wanke, *J. Emerg. Med.* **1984**, *1*, 327–330.
- [59] I. Makarovsky, G. Markel, A. Hoffman, O. Schein, T. Brosh-Nissimov, Z. Tashma, T. Dushnitsky, A. Eisenkraft, *Isr. Med. Assoc. J.* **2008**, *10*, 142–145.
- [60] K. M. Herrmann, L. M. Weaver, *Annu. Rev. Plant Biol.* **1999**, *50*, 473.
- [61] H. Maeda, N. Dudareva, *Annu. Rev. Plant Biol.* **2012**, *63*, 73–105.
- [62] E. Haslam, *The Shikimate Pathway: Biosynthesis of Natural Products Series*, Elsevier, Amsterdam, **2014**.
- [63] R. Mir, S. Jallu, T. Singh, *Crit. Rev. Microbiol.* **2015**, *41*, 172–189.
- [64] I. Buhaescu, H. Izzedine, *Clin. Biochem.* **2007**, *40*, 575–584.
- [65] H. M. Miziorko, *Arch. Biochem. Biophys.* **2011**, *505*, 131–143.
- [66] E. Breitmaier, *Terpene: Aromen, Düfte, Pharmaka, Pheromone*, Springer, Leipzig, **2013**.
- [67] S. Brechbühler-Bader, C. Coscia, P. Loew, C. Von Szczepanski, D. Arigoni, *Chem. Commun.* **1968**, 136–137.
- [68] S. Irmeler, G. Schröder, B. St-Pierre, N. P. Crouch, M. Hotze, J. Schmidt, D. Strack, U. Matern, J. Schröder, *Plant J.* **2000**, *24*, 797–804.
- [69] H. Yamamoto, N. Katano, A. Ooi, K. Inoue, *Phytochemistry* **2000**, *53*, 7–12.
- [70] L.-F. Tietze, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1983**, *22*, 828–841.
- [71] E. R. Radwanski, R. L. Last, *The Plant Cell* **1995**, *7*, 921.
- [72] L. De Masi, D. Castaldo, D. Pignone, L. Servillo, A. Facchiano, *Molecules* **2017**, *22*, 272.

-
- [73] A. Pictet, T. Spengler, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1911**, *44*, 2030–2036.
- [74] S. W. Pelletier, *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*, Springer, **1983**.
- [75] A. Basha, A. Rahman, *Biosynthesis of Indole Alkaloids (7th ed.)*, Oxford University Press, Oxford, **1983**.
- [76] J. J. Maresh, L.-A. Giddings, A. Friedrich, E. A. Loris, S. Panjikar, B. L. Trout, J. Stöckigt, B. Peters, S. E. O'Connor, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 710–723.
- [77] J. Stöckigt, A. P. Antonchick, F. Wu, H. Waldmann, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 8692–8719.
- [78] Y. Dou, L. Evanno, E. Poupon, G. Vincent, *Pictet-Spengler Reaction for the Chemical Synthesis of Strictosidine*, in: *Catharanthus roseus, Methods and Protocols*, Springer, Berlin, **2022**.
- [79] M. F. Roberts, D. Strack, M. Wink, *Biosynthesis of Alkaloids and Betalains*, Wiley, Chichester, **2010**.
- [80] M. Rueffer, C. Kan-Fan, H.-P. Husson, J. Stöckigt, M. H. Zenk, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 1016–1018.
- [81] A. I. Scott, *Acc. Chem. Res.* **1970**, *3*, 151–157.
- [82] A. Battersby, E. Hall, *J. Chem. Soc. D* **1969**, 793–794.
- [83] S. I. Heimberger, A. I. Scott, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 217–218.
- [84] E. C. Tatsis, I. Carqueijeiro, T. Dugé de Bernonville, J. Franke, T.-T. T. Dang, A. Oudin, A. Lanoue, F. Lafontaine, A. K. Stavrinides, M. Clastre, et al., *Nat. Commun.* **2017**, *8*, 1–10.
- [85] Y. Qu, A. M. Thamm, M. Czerwinski, S. Masada, K. H. Kim, G. Jones, P. Liang, V. De Luca, *Planta* **2018**, *247*, 625–634.
- [86] S. Zhao, G. Sirasani, R. B. Andrade, *Aspidosperma and Strychnos Alkaloids: Chemistry and Biology*, in: *The Alkaloids: Chemistry and Biology*, Elsevier, Amsterdam, **2021**.
- [87] B. Hong, D. Grzech, L. Caputi, P. Sonawane, C. E. R. López, M. O. Kamileen, N. J. Hernández Lozada, V. Grabe, S. E. O'Connor, *Nature* **2022**, 1–6.
- [88] C. F. Nising, S. Bräse, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1218–1228.
- [89] R. Forrester, *Organic Chemistry in the Nineteenth Century: Theory of Radicals to Valency*, Elsevier, Amsterdam, **2020**.
- [90] R. Robinson, *Experientia* **1946**, *2*, 28–29.
- [91] R. Woodward, W. J. Brehm, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 2107–2115.
- [92] J. I. Seeman, D. J. Tantillo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 10702–10721.
- [93] R. Huisgen, *Angew. Chem.* **1950**, *62*, 527–534.
-

-
- [94] R. Huisgen, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1948**, 559, 174–190.
- [95] R. Huisgen, H. Wieland, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1944**, 555, 9–25.
- [96] V. Prelog, S. Szpilfogel, *Experientia* **1945**, 1, 197–198.
- [97] R. B. Woodward, W. J. Brehm, A. L. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, 69, 2250–2250.
- [98] R. Robinson, *Nature* **1947**, 159, 263–263.
- [99] R. Chakravarti, R. Robinson, *Nature* **1947**, 160, 18–18.
- [100] J. I. Seeman, M. C. House, *ACS Cent. Sci.* **2022**, 8, 672–681.
- [101] C. Bokhoven, J. t. Schoone, J. Bijvoet, *Acta Crystallogr.* **1951**, 4, 275–280.
- [102] J. H. Robertson, C. A. Beevers, *Nature* **1950**, 165, 690–691.
- [103] J. Robertson, C. Beevers, *Acta Crystallogr.* **1951**, 4, 270–275.
- [104] A. Peerdeman, *Acta Crystallogr.* **1956**, 9, 824–824.
- [105] S. E. Denmark, *Isr. J. Chem.* **2018**, 58, 61–72.
- [106] K. Nicolaou, D. Vourloumis, N. Winssinger, P. S. Baran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 44–122.
- [107] R. Woodward, M. P. Cava, W. Ollis, A. Hunger, H. Daeniker, K. Schenker, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 4749–4751.
- [108] R. B. Woodward, M. P. Cava, W. Ollis, A. Hunger, H. Daeniker, K. Schenker, *Tetrahedron* **1963**, 19, 247–288.
- [109] P. Magnus, M. Giles, R. Bonnert, C. S. Kim, L. McQuire, A. Merritt, N. Vicker, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 4403–4405.
- [110] P. Magnus, M. Giles, R. Bonnert, G. Johnson, L. McQuire, M. Deluca, A. Merritt, C. S. Kim, N. Vicker, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 8116–8129.
- [111] G. Stork, Totalsynthese auf der *Ischia Porto Advanced School of Organic Chemistry*, Italien, September **1992** vorgestellt.
- [112] S. D. Knight, L. E. Overman, G. Pairaudeau, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 9293–9294.
- [113] M. E. Kuehne, F. Xu, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7490–7497.
- [114] V. H. Rawal, S. Iwasa, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 2685–2686.
- [115] S. D. Knight, L. E. Overman, G. Pairaudeau, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 5776–5788.
- [116] M. E. Kuehne, F. Xu, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 9427–9433.
- [117] D. Solé, J. Bonjoch, S. García-Rubio, E. Peidró, J. Bosch, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 395–397.
- [118] D. Solé, J. Bonjoch, S. García-Rubio, E. Peidró, J. Bosch, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 655–665.

-
- [119] M. J. Eichberg, R. L. Dorta, K. Lamottke, K. P. C. Vollhardt, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2479–2481.
- [120] M. Ito, C. W. Clark, M. Mortimore, J. B. Goh, S. F. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8003–8010.
- [121] M. J. Eichberg, R. L. Dorta, D. B. Grotjahn, K. Lamottke, M. Schmidt, K. P. C. Vollhardt, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9324–9337.
- [122] M. Nakanishi, M. Mori, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2014–2016.
- [123] M. Mori, M. Nakanishi, D. Kajishima, Y. Sato, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9801–9807.
- [124] G. J. Bodwell, J. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3261–3262.
- [125] T. Ohshima, Y. Xu, R. Takita, S. Shimizu, D. Zhong, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14546–14547.
- [126] Y. Kaburagi, H. Tokuyama, T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10246–10247.
- [127] H. Zhang, J. Boonsombat, A. Padwa, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 279–282.
- [128] G. Sirasani, T. Paul, W. Dougherty Jr, S. Kassel, R. B. Andrade, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3529–3532.
- [129] C. Beemelmans, H.-U. Reissig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8021–8025.
- [130] D. B. Martin, C. D. Vanderwal, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 649–651.
- [131] S. B. Jones, B. Simmons, A. Mastracchio, D. W. MacMillan, *Nature* **2011**, *475*, 183–188.
- [132] G. Jacquemot, G. Maertens, S. Canesi, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 7713–7715.
- [133] L.-W. Feng, H. Ren, H. Xiong, P. Wang, L. Wang, Y. Tang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 3055–3058.
- [134] G. S. Lee, G. Namkoong, J. Park, D. Y.-K. Chen, *Chem.–Eur. J.* **2017**, *23*, 16189–16193.
- [135] L. He, X. Wang, X. Wu, Z. Meng, X. Peng, X.-Y. Liu, Y. Qin, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 252–255.
- [136] L. S. Hutchings-Goetz, C. Yang, J. W. Fyfe, T. N. Snaddon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 17556–17564.
- [137] P. Wang, J. Chen, W. He, J. Song, H. Song, H. Wei, W. Xie, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 5476–5479.
- [138] V. Prelog, J. Battegay, W. Taylor, *Helv. Chim. Acta* **1948**, *31*, 2244–2246.
- [139] H. Wieland, W. Gumlich, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1932**, *494*, 191–200.
- [140] H. Wieland, K. Kaziro, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1933**, *506*, 60–76.
-

-
- [141] F. A. L. Anet, R. Robinson, *Chem. Ind.* **1953**, 245.
- [142] O. Diels, K. Alder, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1928**, 460, 98–122.
- [143] O. Diels, K. Alder, *Ber. Dtsch. Chem. Ges. (A and B Series)* **1929**, 62, 554–562.
- [144] O. Diels, K. Alder, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1929**, 470, 62–103.
- [145] A. Brook, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 1886–1889.
- [146] R. F. Heck, J. P. Nolley, *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 2320–2322.
- [147] U. Beifuss, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 1204–1209.
- [148] J. Bonjoch, D. Solé, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 3455–3482.
- [149] K. Roth, *Chem. Unserer Zeit* **2011**, 45, 202–218.
- [150] J. S. Cannon, L. E. Overman, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 4288–4311.
- [151] W. He, P. Wang, J. Chen, W. Xie, *Org. Biomol. Chem.* **2020**, 18, 1046–1056.
- [152] R. L. Parsons, J. D. Berk, M. E. Kuehne, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7482–7489.
- [153] A. C. Cope, E. M. Hardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, 62, 441–444.
- [154] P. Perlmutter, C. C. Teo, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 5951–5952.
- [155] Y.-L. Shi, M. Shi, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2007, 2905–2916.
- [156] M. H. Shaw, J. Twilton, D. W. MacMillan, *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 6898–6926.
- [157] S. P. Pitre, L. E. Overman, *Chem. Rev.* **2021**, 122, 1717–1751.
- [158] J. W. Tucker, C. R. Stephenson, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 1617–1622.
- [159] N. A. Romero, D. A. Nicewicz, *Chem. Rev.* **2016**, 116, 10075–10166.
- [160] C. K. Prier, D. A. Rankic, D. W. MacMillan, *Chem. Rev.* **2013**, 113, 5322–5363.
- [161] J. M. Narayanam, C. R. Stephenson, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 102–113.
- [162] F. Strieth-Kalthoff, M. J. James, M. Teders, L. Pitzer, F. Glorius, *Chem. Soc. Rev.* **2018**, 47, 7190–7202.
- [163] T. Bortolato, S. Cuadros, G. Simionato, L. DellAmico, *Chem. Commun.* **2022**, 58, 1263–1283.
- [164] D. M. D'Souza, T. J. Mueller, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1095–1108.
- [165] A. Y. Chan, I. B. Perry, N. B. Bissonnette, B. F. Buksh, G. A. Edwards, L. I. Frye, O. L. Garry, M. N. Lavagnino, B. X. Li, Y. Liang, et al., *Chem. Rev.* **2021**, 122, 1485–1542.
- [166] D.-F. Chen, L.-Z. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, 144, 2415–2437.
- [167] A. Singh, S. Duggal, *Ethnobot. leafl.* **2009**, 2009, 3.
- [168] M. M. Hossain, *Fitoterapia* **2011**, 82, 102–140.
- [169] Y.-Y. Hsiao, Z.-J. Pan, C.-C. Hsu, Y.-P. Yang, Y.-C. Hsu, Y.-C. Chuang, H.-H. Shih, W.-H. Chen, W.-C. Tsai, H.-H. Chen, *Plant Cell Physiol.* **2011**, 52, 1467–1486.

-
- [170] D. Behera, C. C. Rath, U. Mohapatra, *Floriculture ornamental biotech.* **2013**, *7*, 53–59.
- [171] J.-M. Kong, N.-K. Goh, L.-S. Chia, T.-F. Chia, *Acta Pharmacol. Sin.* **2003**, *24*, 7–21.
- [172] P. Bijaya, *Afr. J. Plant Sci.* **2013**, *7*, 448–467.
- [173] R. Pal, N. Meena, M. Dayamma, D. Singh, *Orchids Phytochemistry, Biology and Horticulture*, in: *Ethnobotany and Recent Advances in Indian Medicinal Orchids*, Springer, Berlin, **2022**.
- [174] M. M. Hossain, R. Kant, P. T. Van, B. Winarto, S. Zeng, J. A. Teixeira da Silva, *Crit. Rev. Plant Sci.* **2013**, *32*, 69–139.
- [175] M. J. Dignum, J. Kerler, R. Verpoorte, *Food Rev. Int.* **2001**, *17*, 119–120.
- [176] S. Menon, N. Nayeem, *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res* **2013**, *20*, 225–228.
- [177] H. Liu, Y.-B. Luo, J. Heinen, M. Bhat, Z.-J. Liu, *Biodivers. Conserv.* **2014**, *23*, 1215–1228.
- [178] J. Wraith, P. Norman, C. Pickering, *Ambio* **2020**, *49*, 1601–1611.
- [179] S. Sut, F. Maggi, S. Dall'Acqua, *Chem. Biodivers.* **2017**, *14*, e1700172.
- [180] C.-C. Hsu, H.-H. Chen, W.-H. Chen, *Phalaenopsis*, in: *Ornamental Crops, (Handbook of Plant Breeding 11)*, Springer, Cham, **2018**.
- [181] T. Hasing, H. Tang, M. Brym, F. Khazi, T. Huang, A. H. Chambers, *Nature Food* **2020**, *1*, 811–819.
- [182] X. He, X. Wang, J. Fang, Z. Zhao, L. Huang, H. Guo, X. Zheng, *J. Ethnopharmacol.* **2017**, *195*, 20–38.
- [183] H. Norimoto, C. Murayama, F. Zhao, H.-Y. Wei, *Chin. Med. Cult.* **2021**, *4*, 211–220.
- [184] R. Akula, G. A. Ravishankar, *Plant Signal. Behav.* **2011**, *6*, 1720–1731.
- [185] M. Thakur, S. Bhattacharya, P. K. Khosla, S. Puri, *J. Appl. Res. Med. Aromat. Plants* **2019**, *12*, 1–12.
- [186] C. J. Bulpitt, Y. Li, P. F. Bulpitt, J. Wang, *J. R. Soc. Med.* **2007**, *100*, 558–563.
- [187] R. M. P. Gutiérrez, *J. Med. Plants Res* **2010**, *4*, 592–638.
- [188] D. Ghai, A. Kaur, P. S. Kahlon, S. V. Pawar, J. K. Sembi, *Front. Plant Sci.* **2022**, *13*.
- [189] L. He, Q. Su, L. Bai, M. Li, J. Liu, X. Liu, C. Zhang, Z. Jiang, J. He, J. Shi, S. Huang, L. Guo, *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *204*, 112530.
- [190] B. Talapatra, P. Mukhopadhyay, P. Chaudhury, S. Talapatra, *Indian J. Chem., Sect. B* **1982**, *21*, 386–387.
- [191] Y. Tekuza, Y. Yoshida, T. Kikuchi, G.-J. Xu, *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, *41*, 1346–1349.
-

-
- [192] Y. H. Lee, J. D. Park, N. I. Beak, S. I. Kim, B. Z. Ahn, *Planta Med.* **1995**, *61*, 178–180.
- [193] H.-Y. Chen, M.-S. Shiao, Y.-L. Huang, C.-C. Shen, Y.-L. Lin, Y.-H. Kuo, C.-C. Chen, *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 1225–1227.
- [194] T.-H. Lin, S.-J. Chang, C.-C. Chen, J.-P. Wang, L.-T. Tsao, *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 1084–1086.
- [195] G. Sánchez-Duffhues, M. A. Calzado, A. G. de Vinuesa, F. J. Caballero, A. Ech-Chahad, G. Appendino, K. Krohn, B. L. Fiebich, E. Muñoz, *Biochem. Pharmacol.* **2008**, *76*, 1240–1250.
- [196] H.-E. Liu, A. S.-Y. Chang, C.-M. Teng, C.-C. Chen, A.-C. Tsai, C.-R. Yang, *Shock* **2011**, *35*, 191–197.
- [197] C.-R. Yang, K.-S. Shih, J.-P. Liou, Y.-W. Wu, I.-N. Hsieh, H.-Y. Lee, T.-C. Lin, J.-H. Wang, *J. Mol. Med.* **2014**, *92*, 1147–1158.
- [198] K.-C. Yang, Y.-H. Uen, F.-M. Suk, Y.-C. Liang, Y.-J. Wang, Y.-S. Ho, I.-H. Li, S.-Y. Lin, *World J. Gastroenterol.* **2005**, *11*, 3040.
- [199] Y.-C. Huang, J.-H. Guh, C.-M. Teng, *J. Biomed. Sci.* **2005**, *12*, 113–121.
- [200] C.-T. Kuo, M.-J. Hsu, B.-C. Chen, C.-C. Chen, C.-M. Teng, S.-L. Pan, C.-H. Lin, *Toxicol. Lett.* **2008**, *177*, 48–58.
- [201] T.-H. Chen, S.-L. Pan, J.-H. Guh, C.-C. Chen, Y.-T. Huang, H.-C. Pai, C.-M. Teng, *Naunyn. Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* **2008**, *378*, 447–457.
- [202] C.-T. Kuo, B.-C. Chen, C.-C. Yu, C.-M. Weng, M.-J. Hsu, C.-C. Chen, M.-C. Chen, C.-M. Teng, S.-L. Pan, M.-Y. Bien, et al., *J. Biomed. Sci.* **2009**, *16*, 1–15.
- [203] G. Sánchez-Duffhues, M. A. Calzado, A. G. De Vinuesa, G. Appendino, B. L. Fiebich, U. Loock, A. Lefarth-Risse, K. Krohn, E. Muñoz, *Biochem. Pharmacol.* **2009**, *77*, 1401–1409.
- [204] J. I. Song, Y. J. Kang, H.-Y. Yong, Y. C. Kim, A. Moon, *Oncol. Rep.* **2012**, *27*, 813–818.
- [205] A. Vasas **2020**.
- [206] A. Kovács, A. Vasas, J. Hohmann, *Phytochemistry* **2008**, *69*, 1084–1110.
- [207] B. Tóth, J. Hohmann, A. Vasas, *J. Nat. Prod.* **2017**, *81*, 661–678.
- [208] A. De Natale, A. Pollio, A. D. Marco, G. Luongo, G. D. Fabio, A. Zarrell, *Curr. Top. Med. Chem.* **2022**.
- [209] H. Suzuki, I. Keimatsu, M. Ito, *Yakugaku Zasshi* **1932**, *52*, 996–1009.
- [210] H. Suzuki, I. Keimatsu, K. Ito, *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1932**, *52*, 1049–3439.
- [211] H. Suzuki, I. Keimatsu, K. Ito, *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1934**, *54*, 802.
- [212] K. Chen, A. L. Chen, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1935**, *55*, 319–325.

-
- [213] Q. Wang, Q. Gong, Q. Wu, J. Shi, *Phytomedicine* **2010**, *17*, 108–115.
- [214] S. Wang, H. Wu, P. Geng, Y. Lin, Z. Liu, L. Zhang, J. Ma, Y. Zhou, X. Wang, C. Wen, *Biomed. Chromatogr.* **2016**, *30*, 1145–1149.
- [215] J. Meng, X. Song, G. Yan, H. Wang, H. Li, D. Lou, *Bioengineered* **2021**, *12*, 4452–4463.
- [216] T.-H. Song, X.-X. Chen, C. K.-F. Lee, S. C.-W. Sze, Y.-B. Feng, Z.-J. Yang, H.-Y. Chen, S.-T. Li, L.-Y. Zhang, G. Wei, et al., *Phytomedicine* **2019**, *53*, 18–27.
- [217] Y.-R. Kim, A.-R. Han, J.-B. Kim, C.-H. Jung, *Biomedicines* **2021**, *9*, 954.
- [218] R. Li, T. Liu, M. Liu, F. Chen, S. Liu, J. Yang, *J. Agric. Food. Chem.* **2017**, *65*, 3665–3674.
- [219] J. Jiaranaikulwanitch, W. Yooiin, N. Chutiwitoonchai, W. Thitikornpong, B. Sritularak, P. Rojsitthisak, O. Vajragupta, *Pharmaceuticals* **2022**, *15*, 620.
- [220] M. Rafli, T. Rohmiati, A. Kinasih, A. El Hakim, E. Semiarti, *Potential of Dendrobium spp. Secondary Metabolites as Medicinal Source for SARS-CoV-2*, in: *7th International Conference on Biological Science (ICBS 2021)*, Springer Nature, New York, **2022**.
- [221] M. Takaoka, *Nippon Kagaku Kaishi* **1939**, *60*, 1090–1100.
- [222] Y. Zhu, W.-H. Pan, C. F. Ku, H.-J. Zhang, S. W. Tsang, *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *143*, 1254–1260.
- [223] N. Dhiman, N. K. Sharma, P. Thapa, I. Sharma, M. Kumar Swarnkar, A. Chawla, R. Shankar, A. Bhattacharya, *Sci. Rep.* **2019**, *9*, 1–13.
- [224] E. Siemann, L. Creasy, *Am. J. Enol. Vitic.* **1992**, *43*, 49–52.
- [225] K. Szkudelska, T. Szkudelski, *Eur. J. Pharmacol.* **2010**, *635*, 1–8.
- [226] T. Szkudelski, K. Szkudelska, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **2011**, *1215*, 34–39.
- [227] S. Kim, Y. Jin, Y. Choi, T. Park, *Biochem. Pharmacol.* **2011**, *81*, 1343–1351.
- [228] J. K. Bhatt, S. Thomas, M. J. Nanjan, *Nutr. Res.* **2012**, *32*, 537–541.
- [229] L. Aguirre, A. Fernández-Quintela, N. Arias, M. P. Portillo, *Molecules* **2014**, *19*, 18632–18655.
- [230] B. I. García-Martínez, M. Ruiz-Ramos, J. Pedraza-Chaverri, E. Santiago-Osorio, V. M. Mendoza-Núñez, *Antioxidants* **2021**, *10*, 69.
- [231] G. M. Fraiz, A. R. da Conceição, D. L. de Souza Vilela, D. M. U. P. Rocha, J. Bressan, H. H. M. Hermsdorff, *Eur. J. Nutr.* **2021**, *60*, 2961–2977.
- [232] T. M. Barber, S. Kabisch, H. S. Randeva, A. F. Pfeiffer, M. O. Weickert, *Nutrients* **2022**, *14*, 2870.

-
- [233] B. B. Aggarwal, A. Bhardwaj, R. S. Aggarwal, N. P. Seeram, S. Shishodia, Y. Takada, *Anticancer Res.* **2004**, *24*, 2783–2840.
- [234] J. M. Smoliga, J. A. Baur, H. A. Hausenblas, *Mol. Nutr. Food Res.* **2011**, *55*, 1129–1141.
- [235] K. R. Patel, E. Scott, V. A. Brown, A. J. Gescher, W. P. Steward, K. Brown, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **2011**, *1215*, 161–169.
- [236] A. Y. Berman, R. A. Motechin, M. Y. Wiesenfeld, M. K. Holz, *NPJ Precis. Oncol.* **2017**, *1*, 1–9.
- [237] A. P. Singh, R. Singh, S. S. Verma, V. Rai, C. H. Kaschula, P. Maiti, S. C. Gupta, *Med. Res. Rev.* **2019**, *39*, 1851–1891.
- [238] R. Gal, L. Deres, K. Toth, R. Halmosi, T. Habon, *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *22*, 10152.
- [239] S. Patra, B. Pradhan, R. Nayak, C. Behera, L. Rout, M. Jena, T. Efferth, S. K. Bhutia, *Chemotherapeutic Efficacy of Curcumin and Resveratrol Against Cancer: Chemoprevention, Chemoprotection, Drug Synergism and Clinical Pharmacokinetics*, in: *Seminars in cancer biology*, Elsevier, Amsterdam, **2021**.
- [240] X.-Q. Wu, W. Li, J.-X. Chen, J.-W. Zhai, H.-Y. Xu, L. Ni, S.-S. Wu, *Molecules* **2019**, *24*, 3195.
- [241] P. Majumder, M. Roychowdhury, S. Chakraborty, *Phytochemistry* **1997**, *44*, 167–172.
- [242] P. Majumder, S. Pal, *Phytochemistry* **1993**, *32*, 1561–1565.
- [243] P. Majumder, M. Joardar, *Indian J. Chem., Sect. B* **1984**, *23*, 1040–1042.
- [244] P. Majumder, R. Sen, *Phytochemistry* **1987**, *26*, 2121–2124.
- [245] P. Majumder, S. Chatterjee, *Phytochemistry* **1989**, *28*, 1986–1988.
- [246] P. Majumder, M. Basak, *Phytochemistry* **1991**, *30*, 321–324.
- [247] P. Majumder, S. Guha, S. Sen, *Phytochemistry* **1999**, *52*, 1365–1369.
- [248] L. Yang, S.-J. Liu, H.-R. Luo, J. Cui, J. Zhou, X.-J. Wang, J. Sheng, J.-M. Hu, *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2015**, *17*, 125–131.
- [249] K. Sachdev, D. K. Kulshreshtha, *Phytochemistry* **1986**, *25*, 499–502.
- [250] L. Bai, N. Masukawa, M. Yamaki, S. Takagi, *Phytochemistry* **1997**, *44*, 1565–1567.
- [251] S. Cretton, A. Oyarzún, D. Righi, L. Sahib, M. Kaiser, P. Christen, V. Fajardo, *Nat. Prod. Res.* **2018**, *32*, 695–701.
- [252] L. Tomassini, C. Frezza, A. Ventrone, M. Serafini, M. Nicoletti, M. Piovano, *Biochem. Syst. Ecol.* **2020**, *91*, 104073.
- [253] R. Juneja, S. Sharma, J. Tandon, *Phytochemistry* **1985**, *24*, 321–324.
- [254] Y. Tezuka, H. Hirano, T. Kikuchi, G.-J. Xu, *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 593–598.

-
- [255] H.-l. Dong, H.-q. Liang, C.-l. Wang, S.-x. Guo, J.-S. Yang, *Magn. Reson. Chem.* **2013**, *51*, 371–377.
- [256] X. Zhang, H. Gao, N.-L. Wang, X.-S. Yao, *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2006**, *8*, 113–118.
- [257] X. Zhang, J.-K. Xu, J. Wang, N.-L. Wang, H. Kurihara, S. Kitanaka, X.-S. Yao, *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 24–28.
- [258] X.-J. Chen, W.-L. Mei, C.-H. Cai, Z.-K. Guo, X.-Q. Song, H.-F. Dai, *Phytochem. Lett.* **2014**, *9*, 107–112.
- [259] R. Juneja, S. Sharma, J. Tandon, *Phytochemistry* **1987**, *26*, 1123–1125.
- [260] C. Fan, W. Wang, Y. Wang, G. Qin, W. Zhao, *Phytochemistry* **2001**, *57*, 1255–1258.
- [261] Y. Li, F. Zhang, Z.-H. Wu, K.-W. Zeng, C. Zhang, H.-W. Jin, M.-B. Zhao, Y. Jiang, J. Li, P.-F. Tu, *Fitoterapia* **2015**, *102*, 120–126.
- [262] D. C. Rueda, A. Schöffmann, M. De Mieri, M. Raith, E. A. Jähne, S. Hering, M. Hamburger, *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 1276–1284.
- [263] C. Kaur, et al., *Res. J. Pharm. Technol.* **2022**, *15*, 2307–2312.
- [264] L. Wang, C.-F. Zhang, Z.-T. Wang, M. Zhang, L.-S. Xu, *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2009**, *11*, 903–911.
- [265] Y. Hernández-Romero, L. Acevedo, M. de Los Ángeles Sánchez, W. T. Shier, H. K. Abbas, R. Mata, *J. Agric. Food. Chem.* **2005**, *53*, 6276–6280.
- [266] R. Zhan, Y. Zhang, L. Chen, Y. Chen, *Nat. Prod. Res.* **2016**, *30*, 1740–1745.
- [267] J.-Q. Feng, R.-J. Zhang, W.-M. Zhao, *Helv. Chim. Acta* **2008**, *91*, 520–525.
- [268] H.-L. Dong, C.-L. Wang, S.-X. Guo, J.-S. Yang, *Chem. Pharm. Bull.* **2009**, *57*, 513–515.
- [269] L. Cheng, Y. Fang, H. He, M. Zhang, M. Dong, C. Sun, S. Xiao, *Rec. Nat. Prod.* **2022**, *16*, 353–357.
- [270] Y. Liu, J.-Q. Zhang, R. Zhan, Y.-G. Chen, *Chem. Biodivers.* **2022**, *19*, e202200259.
- [271] A. K. R. Bandi, D.-U. Lee, *Chem. Biodivers.* **2011**, *8*, 1400–1409.
- [272] M. Miyazawa, H. Shimamura, S.-i. Nakamura, W. Sugiura, H. Kosaka, H. Kameoka, *J. Agric. Food. Chem.* **1999**, *47*, 2163–2167.
- [273] M. Miyazawa, H. Shimamura, S.-i. Nakamura, H. Kameoka, *J. Agric. Food. Chem.* **1997**, *45*, 2849–2853.
- [274] C.-K. Ho, C.-C. Chen, *Cancer Invest.* **2003**, *21*, 729–736.
- [275] C. Chaotham, V. Pongrakhananon, B. Sritularak, P. Chanvorachote, *Anticancer Res.* **2014**, *34*, 1931–1938.
- [276] S. Charoenrungruang, P. Chanvorachote, B. Sritularak, V. Pongrakhananon, *J. Nat. Prod.* **2014**, *77*, 1359–1366.

-
- [277] A. Hlosrichok, S. Sumkhemthong, B. Sritularak, P. Chanvorachote, C. Chaotham, *J. Nat. Med.* **2018**, *72*, 615–625.
- [278] K. Bhinija, P. S. Huehne, H. Prawat, S. Ruchirawat, B. Saimanee, S. Mongkolsuk, J. Satayavivad, *S. Afr. J. Bot.* **2021**, *141*, 367–372.
- [279] Y. Chen, J. Xu, H. Yu, C. Qing, Y. Zhang, L. Wang, Y. Liu, J. Wang, *Food Chem.* **2008**, *107*, 169–173.
- [280] J.-X. Song, P.-C. Shaw, C.-W. Sze, Y. Tong, X.-S. Yao, T.-B. Ng, Y.-B. Zhang, *Neurochem. Int.* **2010**, *57*, 676–689.
- [281] B. Wu, S. He, Y.-j. Pan, *Planta Med.* **2006**, *72*, 1244–1247.
- [282] P. Chen, Q. Wu, J. Feng, L. Yan, Y. Sun, S. Liu, Y. Xiang, M. Zhang, T. Pan, X. Chen, et al., *Signal Transduct. Target. Ther.* **2020**, *5*, 1–11.
- [283] J. Sun, J. Liu, Y. Liu, R. Chen, Y. Li, S. Cen, X. Chen, S. Guo, J. Dai, *Fitoterapia* **2021**, *152*, 104926.
- [284] S. Jiang, M.-Y. Wang, H.-W. Yuan, Q. Xie, Y. Liu, B.-S. Li, Y.-Q. Jian, C.-X. Liu, H.-Y. Lou, W.-D. Pan, et al., *World J. Tradit. Chin. Med.* **2020**, *6*, 393.
- [285] P. Majumder, S. Ghosal, *Phytochemistry* **1993**, *32*, 439–444.
- [286] P. Majumder, M. Roychowdhury, S. Chakraborty, *Phytochemistry* **1998**, *49*, 2375–2378.
- [287] P. Majumder, S. Ghosal (Nee Chatterjee), *Phytochemistry* **1993**, *35*, 205–208.
- [288] Y.-M. Li, H.-Y. Wang, G.-Q. Liu, *Acta Pharmacol. Sin.* **2001**, *22*, 1018–1022.
- [289] Y.-Q. Gong, Y. Fan, D.-Z. Wu, H. Yang, Z.-B. Hu, Z.-T. Wang, *Eur. J. Cancer* **2004**, *40*, 1554–1565.
- [290] C. Su, S. Liu, X. Ma, J. Liu, J. Liu, M. Lei, Y. Cao, *Cell Biol. Int.* **2021**, *45*, 2420–2428.
- [291] A. Yang, M. Y. Li, Z. H. Zhang, J. Y. Wang, Y. Xing, M. Ri, C. H. Jin, G. H. Xu, L. X. Piao, H. L. Jin, H. X. Zuo, J. Ma, X. Jin, *J. Ethnopharmacol.* **2021**, *273*, 113598.
- [292] J. Sun, X. Fu, Y. Wang, Y. Liu, Y. Zhang, T. Hao, X. Hu, *Am. J. Transl. Res.* **2016**, *8*, 3077.
- [293] H.-q. Zhang, X.-f. Xie, G.-m. Li, J.-r. Chen, M.-t. Li, X. Xu, Q.-y. Xiong, G.-r. Chen, Y.-p. Yin, F. Peng, et al., *Phytother. Res.* **2021**, *35*, 4511–4525.
- [294] H. Wang, T. Zhang, W. Sun, Z. Wang, D. Zuo, Z. Zhou, S. Li, J. Xu, F. Yin, Y. Hua, et al., *Cell Death Dis.* **2016**, *7*, e2247.
- [295] X. Yi, X. Lan, *Biomed. Chromatogr.* **2020**, *34*, e4826.
- [296] C. Mo, L. Lu, D. Liu, K. Wei, *J. Nanobiotechnology* **2020**, *18*, 1–14.
- [297] Q. Qiao, Y. Dua, L. Xie, *Pharm. Res. Mod. Chin. Res.* **2022**, 100059.

-
- [298] S. Jiang, K. Wan, H.-Y. Lou, P. Yi, N. Zhang, M. Zhou, Z.-Q. Song, W. Wang, M.-K. Wu, W.-D. Pan, *Phytochemistry* **2019**, *162*, 216–223.
- [299] S. Jiang, C.-F. Chen, X.-P. Ma, M.-Y. Wang, W. Wang, Y. Xia, N. Zhang, M.-K. Wu, W.-D. Pan, *Fitoterapia* **2019**, *138*, 104350.
- [300] H. Matsuda, T. Morikawa, H. Xie, M. Yoshikawa, *Planta Med.* **2004**, *70*, 847–855.
- [301] L. Bai, N. Masukawa, M. Yamaki, S. Takagi, *Phytochemistry* **1998**, *47*, 1637–1640.
- [302] L. Bai, M. Yamaki, S. Takagi, *Phytochemistry* **1996**, *42*, 853–856.
- [303] J.-Y. Li, L. Yang, B. Hou, F.-C. Ren, X.-B. Yang, Y.-F. Lv, M.-T. Kuang, J.-M. Hu, J. Zhou, *Fitoterapia* **2018**, *129*, 241–248.
- [304] L. Bai, N. Masukawa, M. Yamaki, S. Takagi, *Phytochemistry* **1998**, *48*, 327–331.
- [305] Y.-J. Shiao, W.-P. Chen, Y.-L. Lin, *J. Chin. Chem. Soc.* **2009**, *56*, 828–833.
- [306] U. Kauh, *Totalsynthese und Strukturaufklärung des (-)-Hymenoseitins und verwandter 3-Decalinoyltetransäuren: Strukturaufklärung biologisch aktiver Naturstoffe*, Dissertationsarbeit, Universität Mainz, **2018**.
- [307] A. Rahman, *Studies in Natural Product Chemistry*, Elsevier, Amsterdam, **2015**.
- [308] L. Geske, U. Kauh, M. E. Saeed, A. Schöffler, E. Thines, T. Efferth, T. Opatz, *Molecules* **2021**, *26*, 3224.
- [309] W. Li, J.-R. Fu, L.-J. Zheng, L. Ni, J.-Q. Liu, J.-W. Zhai, Z. Zhou, S.-S. Wu, *Nat. Prod. Res.* **2022**, 1–7.
- [310] M. Zhou, S. Jiang, C. Chen, J. Li, H. Lou, M. Wang, G. Liu, H. Liu, T. Liu, W. Pan, *Front. Chem.* **2022**, *10*.
- [311] B. Sritularak, K. Likhitwitayawuid, *Helv. Chim. Acta* **2009**, *92*, 740–744.
- [312] C. Sarakulwattana, W. Mekboonsonglarp, K. Likhitwitayawuid, P. Rojsitthisak, B. Sritularak, *Nat. Prod. Res.* **2020**, *34*, 1694–1701.
- [313] S. Yao, C.-P. Tang, Y. Ye, T. Kurtán, A. Kiss-Szikszai, S. Antus, G. Pescitelli, P. Salvadori, K. Krohn, *Tetrahedron: Asymm.* **2008**, *19*, 2007–2014.
- [314] X.-Y. Guo, J. Wang, N.-L. Wang, S. Kitanaka, H.-W. Liu, X.-S. Yao, *Chem. Pharm. Bull.* **2006**, *54*, 21–25.
- [315] X.-Y. Guo, J. Wang, N.-L. Wang, S. Kitanaka, X.-S. Yao, *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2007**, *9*, 165–174.
- [316] L. Bai, M. Yamaki, S. Takagi, *Phytochemistry* **1998**, *47*, 1125–1129.
- [317] M.-H. Sun, X.-J. Ma, S.-Y. Shao, S.-W. Han, J.-W. Jiang, J.-J. Zhang, S. Li, *Phytochemistry* **2021**, *182*, 112609.
- [318] P. Maitreesophon, H. E. E. Khine, J. Q. L. Nealiga, V. Kongkatitham, P. Panuthai, C. Chaotham, K. Likhitwitayawuid, B. Sritularak, *S. Afr. J. Bot.* **2022**, *146*, 187–195.

-
- [319] S. Warinhomhoun, C. Muangnoi, V. Buranasudja, W. Mekboonsonglarp, P. Rojsithisak, K. Likhitwitayawuid, B. Sritularak, *Antioxidants* **2021**, *10*, 252.
- [320] M. Sun, X. Ma, S. Shao, J. Jiang, J. Li, J. Tian, J. Zhang, L. Li, F. Ye, S. Li, *Org. Biomol. Chem.* **2022**.
- [321] R. A. Dixon, L. Achnine, P. Kota, C.-J. Liu, M. S. Reddy, L. Wang, *Mol. Plant. Pathol.* **2002**, *3*, 371–390.
- [322] T. Vogt, *Mol. Plant.* **2010**, *3*, 2–20.
- [323] E. L. Camm, G. N. Towers, *Phytochemistry* **1973**, *12*, 961–973.
- [324] P. Jeandet, B. Delaunois, A. Conreux, D. Donnez, V. Nuzzo, S. Cordelier, C. Clément, E. Courot, *Biofactors* **2010**, *36*, 331–341.
- [325] H.-C. Chen, Q. Li, C. M. Shuford, J. Liu, D. C. Muddiman, R. R. Sederoff, V. L. Chiang, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2011**, *108*, 21253–21258.
- [326] J. Barros, L. Escamilla-Trevino, L. Song, X. Rao, J. C. Serrani-Yarce, M. D. Palacios, N. Engle, F. K. Choudhury, T. J. Tschaplinski, B. J. Venables, et al., *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 1–11.
- [327] O. I. Adejobi, J. Guan, L. Yang, J.-M. Hu, A. Yu, S. Muraguri, A. Liu, *Plants* **2021**, *10*, 633.
- [328] K. F. Boddington, E. Soubeyrand, K. Van Gelder, J. A. Casaretto, C. Perrin, T. J. Forrester, C. Parry, M. S. Al-Abdul-Wahid, N. G. Jentsch, J. Magolan, G. G. Bozzo, M. S. Kimber, S. J. Rothstein, T. Akhtar, *Plant J.* **2022**, *109*, 693–707.
- [329] S. Ahmad, J. Gao, Y. Wei, C. Lu, G. Zhu, F. Yang, *Front. Plant Sci.* **2022**, 1934.
- [330] M. L. Falcone Ferreyra, S. P. Rius, P. Casati, *Front. Plant Sci.* **2012**, *3*, 222.
- [331] F. Bourgaud, A. Hehn, R. Larbat, S. Doerper, E. Gontier, S. Kellner, U. Matern, *Phytochem. Rev.* **2006**, *5*, 293–308.
- [332] T. A. Holton, E. C. Cornish, *Plant Cell* **1995**, *7*, 1071.
- [333] T. Teka, Z. Lele, G. Xiaoyan, Y. Li, H. Lifeng, Y. Xiaohui, *Phytochemistry* **2022**, 113128.
- [334] W. Boerjan, J. Ralph, M. Baucher, *Ann. Rev.* **2003**, *54*, 519–546.
- [335] J. N. Collie, *J. Chem. Soc. Trans.* **1907**, *91*, 1806–1813.
- [336] A. Birch, F. Donovan, *Aust. J. Chem.* **1953**, *6*, 360–368.
- [337] M. B. Austin, M. E. Bowman, J.-L. Ferrer, J. Schröder, J. P. Noel, *Chem. Biol* **2004**, *11*, 1179–1194.
- [338] A. Valletta, L. M. Iozia, F. Leonelli, *Plants* **2021**, *10*, 90.
- [339] J. Chong, A. Poutaraud, P. Huguency, *Plant science* **2009**, *177*, 143–155.

-
- [340] L. W. Crombie, W. M. L. Crombie, D. F. Firth, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 1263–1270.
- [341] T. Reinecke, H. Kindl, *Phytochemistry* **1993**, *35*, 63–66.
- [342] R. Preisigmüller, P. Gnau, H. Kindl, *Arch. Biochem. Biophys.* **1995**, *317*, 201–207.
- [343] K.-H. Fritze, H. Kindl, *Eur. J. Biochem.* **1983**, *133*, 545–550.
- [344] M. B. Austin, J. P. Noel, *Nat. Prod. Rep.* **2003**, *20*, 79–110.
- [345] K.-H. Fritze, H. Kindl, E. Schösser, *Z. Naturforsch. C* **1984**, *39*, 217–221.
- [346] R.-L. Xiong, J.-Z. Zhang, X.-Y. Liu, J.-Q. Deng, T.-T. Zhu, R. Ni, H. Tan, J.-Z. Sheng, H.-X. Lou, A.-X. Cheng, *Antioxidants* **2022**, *11*, 735.
- [347] G. Wittig, G. Geissler, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1953**, *580*, 44–57.
- [348] G. Wittig, U. Schöllkopf, *Chem. Ber.* **1954**, *87*, 1318–1330.
- [349] T. Hashimoto, K. Hasegawa, H. Yamaguchi, M. Saito, S. Ishimoto, *Phytochemistry* **1974**, *13*, 2849–2852.
- [350] Y. Hernández-Romero, J.-I. Rojas, R. Castillo, A. Rojas, R. Mata, *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 160–167.
- [351] M. J. Balunas, A. D. Kinghorn, *Life Sci.* **2005**, *78*, 431–441.
- [352] H. K. Badola, S. Aitken, *Biodiversity* **2003**, *4*, 3–13.
- [353] O. Aiyelaagbe, *J. Med. Plants Res.* **2009**, *3*, 324–328.
- [354] P. H. Canter, H. Thomas, E. Ernst, *Trends Biotechnol.* **2005**, *23*, 180–185.
- [355] S.-L. Chen, H. Yu, H.-M. Luo, Q. Wu, C.-F. Li, A. Steinmetz, *Chin. Med.* **2016**, *11*, 1–10.
- [356] W. R. Roush, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6654–6656.
- [357] L. Li, Z. Chen, X. Zhang, Y. Jia, *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 3752–3832.
- [358] P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 4751–4755.
- [359] L. Crombie, W. M. L. Crombie, S. V. Jamieson, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3607–3610.
- [360] L. Crombie, S. V. Jamieson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, 1467–1475.
- [361] M. Cushman, D. Nagarathnam, D. Gopal, A. K. Chakraborti, C. M. Lin, E. Hamel, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2579–2588.
- [362] R. Tajima, H. Oozeki, S. Muraoka, S. Tanaka, Y. Motegi, H. Nihei, Y. Yamada, N. Masuoka, K.-i. Nihei, *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 1374–1381.
- [363] T. N. Barrett, D. C. Braddock, A. Monta, M. R. Webb, A. J. White, *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 1980–1984.

-
- [364] A. Marset, D. Caprioglio, S. Torretta, G. Appendino, A. Minassi, *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 1540–1543.
- [365] L. W. Moodie, R. Trepos, G. Cervin, K. A. Brathen, B. Lindgard, R. Reiersen, P. Cahill, H. Pavia, C. Hellio, J. Svenson, *J. Nat. Prod.* **2017**, *80*, 2001–2011.
- [366] L. Horner, H. Hoffmann, H. G. Wippel, *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 61–63.
- [367] L. Horner, H. Hoffmann, H. G. Wippel, G. Klahre, *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 2499–2505.
- [368] M. Kodama, Y. Shiobara, K. Matsumura, H. Sumitomo, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 877–880.
- [369] F. Ullmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1904**, *37*, 853–854.
- [370] A. Michaelis, R. Kaehne, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, *31*, 1048–1055.
- [371] T. Hashimoto, H. Suzuki, M. Tori, Y. Asakawa, *Phytochemistry* **1991**, *30*, 1523–1530.
- [372] S. Venkateswarlu, M. S. Raju, G. V. Subbaraju, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2002**, *66*, 2236–2238.
- [373] W.-G. Zhang, J.-G. Lin, Z.-Y. Niu, R. Zhao, D.-L. Liu, N.-L. Wang, X.-S. Yao, *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2007**, *9*, 23–28.
- [374] W.-G. Zhang, R. Zhao, J. Ren, L.-X. Ren, J.-G. Lin, D.-L. Liu, Y.-L. Wu, X.-S. Yao, *Arch. Pharm* **2007**, *340*, 244–250.
- [375] H. Y. Jang, H. J. Park, K. Damodar, J.-K. Kim, J.-G. Jun, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 5438–5443.
- [376] L. Geske, J. Baier, J. C. Boulos, T. Efferth, T. Opatz, *J. Nat. Prod.* **2023**.
- [377] W. H. Perkin, *J. Chem. Soc.* **1868**, *21*, 53–63.
- [378] W. H. Perkin, *J. Chem. Soc.* **1877**, *31*, 388–427.
- [379] Y. Zou, C.-F. Xiao, R.-Q. Zhong, W. Wei, W.-M. Huang, S.-J. He, *J. Chem. Res.* **2008**, *2008*, 354–356.
- [380] G. R. Pettit, S. B. Singh, J. M. Schmidt, M. L. Nixen, E. Hamel, C. M. Lin, *J. Nat. Prod.* **1988**, *51*, 517–527.
- [381] S. Oka, R. Kuniba, N. Tsuboi, S. Tsuchida, K. Ushida, S. Tomoshige, K. Kuramochi, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2020**, *84*, 31–36.
- [382] C. M. Thompson, M. D. Orellana, S. E. Lloyd, W. Wu, *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 4866–4868.
- [383] G. Solladié, Y. Pasturel-Jacopé, J. Maignan, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3315–3321.
- [384] Q. Yanlong, L. Guisheng, Y.-Z. Huang, *J. Organomet. Chem.* **1990**, *381*, 29–34.
- [385] A. F. Barrero, M. M. Herrador, J. F. Quilez del Moral, P. Arteaga, M. Akssira, F. El Hanbali, J. F. Arteaga, H. R. Diéguez, E. M. Sánchez, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2251–2254.

-
- [386] M. A. Romero, J. A. González-Delgado, J. F. Arteaga, *Nat. Prod. Commun.* **2015**, *10*, 1257–1262.
- [387] F. Bracher, J. Krauss, A. Bornatsch, *Nat. Prod. Lett.* **2000**, *14*, 305–310.
- [388] K. Weimann, M. Braun, *Beilstein J. Org. Chem.* **2019**, *15*, 610–616.
- [389] R. del Río-Rodríguez, L. Blanco, A. Collado, J. A. Fernández-Salas, J. Alemán, *Chem. Eur. J.* **2022**, e202201644.
- [390] S. Laclef, K. Anderson, A. J. White, A. G. Barrett, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 225–227.
- [391] C. Patel, T. Mies, A. J. White, P. J. Parsons, A. G. Barrett, *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, *2021*, 1258–1265.
- [392] T. Mies, C. Patel, P. J. Parsons, A. G. Barrett, *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, *2021*, 2540–2548.
- [393] C. Mannich, W. Krösche, *Arch. Pharm.* **1912**, *250*, 647–667.
- [394] A. Pinner, F. Klein, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1877**, *10*, 1889–1897.
- [395] A. Pinner, F. Klein, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1878**, *11*, 1475–1487.
- [396] A. Pinner, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, *16*, 1643–1655.
- [397] K.-K. Chan, N. Cohen, J. P. De Noble, A. C. Specian, G. Saucy, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3497–3505.
- [398] D. Stubba, G. Lahm, M. Geffe, J. W. Runyon, A. J. Arduengo III, T. Opatz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 14187–14189.
- [399] J. Kühlbörn, A.-K. Danner, H. Frey, R. Iyer, A. J. Arduengo, T. Opatz, *Green Chem.* **2017**, *19*, 3780–3786.
- [400] J. Groß, C. A. Grundke, J. Rucker, A. J. Arduengo III, T. Opatz, *Chem. Commun.* **2021**.
- [401] C. Friedel, J. M. Crafts, *Comptes rendus* **1877**, 1392–1395.
- [402] F. Zamani, S. G. Pyne, C. J. Hyland, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 6819–6830.
- [403] A. J. Reay, T. J. Williams, I. J. Fairlamb, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 8298–8309.
- [404] A. P. Krapcho, G. A. Glynn, B. J. Grenon, *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 215–217.
- [405] O. K. Arjomandi, W. M. Hussein, P. Vella, Y. Yusof, H. E. Sidjabat, G. Schenk, R. P. McGeary, *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *114*, 318–327.
- [406] D. R. Appleton, R. C. Babcock, B. R. Copp, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 10181–10189.
- [407] M. Blom, S. Norrehed, C.-H. Andersson, H. Huang, M. E. Light, J. Bergquist, H. Grennberg, A. Gogoll, *Molecules* **2016**, *21*, 16.
- [408] L. Furst, B. S. Matsuura, J. M. Narayanam, J. W. Tucker, C. R. Stephenson, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3104–3107.

-
- [409] M. M. Nebe, *Synthese und Modifikation N-heterocyclischer Verbindungen: Synthese verbrückter Bicyclen mit Stickstoff-Brückenkopfatom; Modifikation von Indolen: Versuche zur Totalsynthese von Strychnin*, Dissertationsarbeit, Universität Mainz, **2018**.
- [410] M. M. Nebe, D. Loeper, F. Fürmeyer, T. Opatz, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 2018, 2471–2476.
- [411] Y. Yamada, H. Yasuda, *Synthesis* **1990**, 768–770.
- [412] A. S. Mayhoub, E. Kiselev, M. Cushman, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 4941–4943.
- [413] A. S. Mayhoub, L. Marler, T. P. Kondratyuk, E.-J. Park, J. M. Pezzuto, M. Cushman, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 20, 510–520.
- [414] Y. Sarrafi, M. Sadatshahabi, K. Alimohammadi, *Chin. Chem. Lett.* **2009**, 20, 393–396.
- [415] C. J. O'Brien, D. G. Droege, A. Y. Jiu, S. S. Gandhi, N. A. Paras, S. H. Olson, J. Conrad, *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 8926–8935.
- [416] Z.-Q. Liu, Z. Li, *Chem. Commun.* **2016**, 52, 14278–14281.
- [417] A. A. Isse, A. Gennaro, *J. Phys. Chem. A* **2004**, 108, 4180–4186.
- [418] W. R. Bowman, C. F. Bridge, P. Brookes, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 1–14.
- [419] C. Hansch, A. Leo, R. Taft, *Chem. Rev.* **1991**, 91, 165–195.
- [420] A. Alvarez-Martin, S. Trashin, M. Cuykx, A. Covaci, K. De Wael, K. Janssens, *Dyes Pigm.* **2017**, 145, 376–384.
- [421] K. Fidaly, C. Ceballos, A. Falguières, M. S.-I. Veitia, A. Guy, C. Ferroud, *Green Chem.* **2012**, 14, 1293–1297.
- [422] S. De, S. Das, A. Girigoswami, *Spectrochim. Acta, Part A* **2005**, 61, 1821–1833.
- [423] L. Wang, W. Huang, R. Li, D. Gehrig, P. W. Blom, K. Landfester, K. A. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 9783–9787.
- [424] F. Ullmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1903**, 36, 2382–2384.
- [425] I. Goldberg, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1906**, 39, 1691–1692.
- [426] Y.-K. Zhang, J. J. Plattner, Y. R. Freund, E. E. Easom, Y. Zhou, J. Gut, P. J. Rosenthal, D. Waterson, F.-J. Gamo, I. Angulo-Barturen, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 644–651.
- [427] G. Yu, D. Kuo, M. Shoham, R. Viswanathan, *ACS Comb. Sci.* **2014**, 16, 85–91.
- [428] N. S. Mani, A. E. Fitzgerald, *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 8889–8894.
- [429] M. S. Lowry, J. I. Goldsmith, J. D. Slinker, R. Rohl, R. A. Pascal, G. G. Malliaras, S. Bernhard, *Chem. Mater.* **2005**, 17, 5712–5719.
- [430] M. S. Lowry, J. I. Goldsmith, J. D. Slinker, R. A. J. Pascal, G. G. Malliaras, S. Bernhard, *Chem. Mater.* **2023**, 35, 1466–1466.

-
- [431] J. A. Terrett, M. D. Clift, D. W. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 6858–6861.
- [432] A. G. Amador, E. M. Sherbrook, T. P. Yoon, *Asian J. Org. Chem.* **2019**, *8*, 978–985.
- [433] M. Peters, R. Breinbauer, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6622–6625.
- [434] N. Miyaura, K. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3437–3440.
- [435] N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 866–867.
- [436] A. Deb, S. Manna, A. Maji, U. Dutta, D. Maiti, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 5251–5256.
- [437] M. S. Lowry, W. R. Hudson, R. A. Pascal, S. Bernhard, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14129–14135.
- [438] R. L. J. Yang, *Chem. J. Chin. Univ.* **1984**, *5*, 565–570.
- [439] H. L. Le Chatelier, *Comptes rendus* **1884**, *99*, 786–789.
- [440] P. G. Wuts, T. W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, **2006**.
- [441] X.-L. Jiang, W. F. Bailey, *Organometallics* **1995**, *14*, 5704–5707.
- [442] T. Jeffery, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1287–1289.
- [443] H. Kunz, H. Waldmann, *Protecting groups*, in: *Comprehensive Organic Synthesis (6th ed.)*, Elsevier, Amsterdam, **1991**.
- [444] K. Kuramochi, S. Nagata, H. Itaya, K.-i. Takao, S. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7371–7374.
- [445] N. Kotoku, F. Narumi, T. Kato, M. Yamaguchi, M. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7147–7150.
- [446] R. J. Cotter, M. Matzner, *Chapter III - Unsaturated Aldehyde Polymerizations (13th ed.)*, of *Organic Chemistry*, Academic Press, Cambridge, **1972**.
- [447] A. Erkkilä, I. Majander, P. M. Pihko, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5416–5470.
- [448] J. Saltiel, J. L. Charlton, *Rearrangements in Ground and Excited States: Organic Chemistry: A Series of Monographs, (3rd ed.)*, Vol. 3, Academic Press, Cambridge, **2013**.
- [449] H. Zhang, Q. Xu, L. Yu, S. Yu, *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *2020*, 1472–1477.
- [450] T. Nevesely, M. Wienhold, J. J. Molloy, R. Gilmour, *Chem. Rev.* **2021**, *122*, 2650–2694.
- [451] J. Xu, N. Liu, H. Lv, C. He, Z. Liu, X. Shen, F. Cheng, B. Fan, *Green Chem.* **2020**, *22*, 2739–2743.
- [452] R. Appel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, *14*, 801–811.
- [453] B. J. Moritz, D. J. Mack, L. Tong, R. J. Thomson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 2988–2991.

-
- [454] J. King, J. L. LAM, S. Skonieczny, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1743–1749.
- [455] W. Truce, R. Campbell, J. Norell, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 288–288.
- [456] D. H. Barton, D. Crich, W. B. Motherwell, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 939–941.
- [457] D. H. Barton, D. Crich, W. B. Motherwell, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3901–3924.
- [458] A. S. de Miranda, R. O. de Souza, L. S. Miranda, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 13620–13625.
- [459] Z. Paryzek, H. Koenig, B. Tabaczka, *Synthesis* **2003**, *2003*, 2023–2026.
- [460] Z. Dobrovolná, L. Červený, *Res. Chem. Intermed.* **2000**, *26*, 489–497.
- [461] T. Kametani, K. Kigasawa, M. Hiiragi, N. Wagatsuma, K. Wakisaka, *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 635–638.
- [462] J. P. Kutney, G. B. Fuller, R. Greenhouse, I. Itoh, *Synth. Commun.* **1974**, *4*, 183–187.
- [463] M. Jarret, V. Turpin, A. Tap, J.-F. Gallard, C. Kouklovsky, E. Poupon, G. Vincent, L. Evanno, *Angew. Chem.* **2019**, *131*, 9966–9970.
- [464] M. Jarret, A. Tap, V. Turpin, N. Denizot, C. Kouklovsky, E. Poupon, L. Evanno, G. Vincent, *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *2020*, 6340–6351.
- [465] J. D. Griffin, M. A. Zeller, D. A. Nicewicz, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 11340–11348.
- [466] C. Cassani, G. Bergonzini, C.-J. Wallentin, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4228–4231.
- [467] E. Kühnel, D. D. Laffan, G. C. Lloyd-Jones, T. Martínez del Campo, I. R. Shepperson, J. L. Slaughter, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7075–7078.
- [468] A. Presser, A. Hüfner, *Monatsh. für Chem.* **2004**, *135*, 1015–1022.
- [469] T. Qin, L. R. Malins, J. T. Edwards, R. R. Merchant, A. J. Novak, J. Z. Zhong, R. B. Mills, M. Yan, C. Yuan, M. D. Eastgate, P. S. Baran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 260–265.
- [470] N. Wang, S. Du, D. Li, X. Jiang, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3167–3170.
- [471] H. G. Roth, N. A. Romero, D. A. Nicewicz, *Synlett* **2016**, *27*, 714–723.
- [472] M. Galicia, F. González, *J. Electrochem. Soc.* **2002**, *149*, D46.
- [473] S. Fukuzumi, H. Kotani, K. Ohkubo, S. Ogo, N. V. Tkachenko, H. Lemmetyinen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1600–1601.
- [474] A. Joshi-Pangu, F. Lévesque, H. G. Roth, S. F. Oliver, L.-C. Campeau, D. Nicewicz, D. A. DiRocco, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7244–7249.
- [475] Y. Yoshimi, T. Itou, M. Hatanaka, *Chem. Commun.* **2007**, 5244–5246.
- [476] E. Pysh, N. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2124–2130.
-

-
- [477] B. Lipp, *Entwicklung photoredoxkatalysierter Reaktionen und deren Anwendung zur Synthese und Modifikation von Natur- und Wirkstoffen*, Dissertationsarbeit, Universität Mainz, **2019**.
- [478] J. W. Beatty, C. R. Stephenson, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1474–1484.
- [479] L. Geske, *Totalsynthese von Shancigusin C und verwandter Verbindungen*, Masterarbeit, Universität Mainz, **2018**.
- [480] Y.-Y. Kang, Y.-B. Tu, C. Zhu, X.-F. Meng, Y. Yan, C.-H. Wu, Y.-F. Li, *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2018**.
- [481] Y. Nishidono, T. Ishii, R. Okada, H. Norimoto, C. Murayama, D. He, T. Okuyama, M. Nishizawa, K. Tanaka, *J. Nat. Med.* **2020**, *74*, 219–228.
- [482] J.-J. Xu, Y.-P. Chen, W.-X. Dong, Q. Teng, L.-C. Lyu, Y.-P. Li, *Chem. Nat. Compd.* **2020**, *56*, 518–520.
- [483] H. Morita, K. Koyama, Y. Sugimoto, J. Kobayashi, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1051–1054.
- [484] S. Elzner, D. Schmidt, D. Schollmeyer, G. Erkel, T. Anke, H. Kleinert, U. Förstermann, H. Kunz, *ChemMedChem* **2008**, *3*, 924–939.
- [485] M. Rhaue, *Xylochemische Synthese eines Bulbocodin-Derivates*, Masterarbeit, Universität Mainz, **2019**.
- [486] H. W. Gschwend, H. R. Rodriguez, *Org. React.* **2004**, *26*, 1–360.
- [487] Q. Miao, Y. Li, J. Xu, A. Lin, G. Tanabe, O. Muraoka, X. Wu, W. Xie, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018*, 1443–1448.
- [488] C. K. Ingold, *Chem. Rev.* **1934**, *15*, 225–274.
- [489] N. Deno, H. J. Peterson, G. S. Saines, *Chem. Rev.* **1960**, *60*, 7–14.
- [490] M. Romdhane, B. Carrier, M. Barrelle, C. Beguin, *Holzforschung* **1986**, *40*, 259–261.
- [491] N. Otto, D. Ferenc, T. Opatz, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 1205–1217.
- [492] R. A. Fernandes, S. P. Gholap, S. V. Mulay, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 16438–16443.
- [493] J. C. Benningshof, M. IJsselstijn, S. R. Wallner, A. L. Koster, R. H. Blaauw, A. E. van Ginkel, J.-F. Brière, J. H. van Maarseveen, F. P. Rutjes, H. Hiemstra, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 1701–1713.
- [494] G. R. Pettit, M. D. Minardi, F. Hogan, P. M. Price, *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 399–403.
- [495] G. R. Pettit, H. J. Rosenberg, R. Dixon, J. C. Knight, E. Hamel, J.-C. Chapuis, R. K. Pettit, F. Hogan, B. Sumner, K. B. Ain, et al., *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 385–393.
- [496] E. U. Sharif, G. A. O'Doherty, *Heterocycles* **2014**, *88*, 1275–1285.
- [497] P. Canonne, J. Plamondon, M. Akssira, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 2903–2912.
-

-
- [498] F. Hochstein, C. Stephens, L. Conover, P. Regna, R. Pasternack, P. Gordon, F. Pilgrim, K. Brunings, R. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 5455–5475.
- [499] D. J. Pasto, R. T. Taylor, *Org. React.* **2004**, *40*, 91–155.
- [500] P. T. Anastas, M. M. Kirchhoff, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 686–694.
- [501] P. Anastas, N. Eghbali, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 301–312.
- [502] R. A. Sheldon, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1437–1451.
- [503] R. Ibrahim, G. Towers, *Arch. Biochem. Biophys.* **1960**, *87*, 125–128.
- [504] N. Sultana, M. Akhter, Z. Khatoon, *Nat. Prod. Res.* **2010**, *24*, 407–415.
- [505] N. Mukhtar, K. Iqbal, A. Malik, *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 1558–1560.
- [506] R. Nowak, S. Kawka, *Acta Soc. Bot. Pol.* **1998**, *67*, 243–245.
- [507] A. W. Weston, C. Suter, *Org. Synth.* **2003**, *21*, 27–27.
- [508] R. Burrell, *J. Chem. Educ.* **1937**, *14*, 520.
- [509] A. Del Olmo, J. Calzada, M. Nuñez, *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* **2017**, *57*, 3084–3103.
- [510] I. J. Joye in *Encyclopedia of Food Chemistry*, in: *Encyclopedia of Food Chemistry*, Academic Press, **2019**.
- [511] W. Lonchay, G. Bagnato, A. Sanna, *Bioresour. Technol.* **2022**, *361*, 127727.
- [512] J. Zakzeski, P. C. Bruijninx, A. L. Jongerius, B. M. Weckhuysen, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 3552–3599.
- [513] Y. Asakawa, M. Tori, T. Masuya, J.-P. Frahm, *Phytochemistry* **1990**, *29*, 1577–1584.
- [514] A. Bardón, S. Montanaro, C. A. Catalán, J. G. Diaz, W. Herz, *Phytochemistry* **1993**, *34*, 253–259.
- [515] A. M. Asamarai, P. B. Addis, R. J. Epley, T. P. Krick, *J. Agric. Food. Chem.* **1996**, *44*, 126–130.
- [516] A. Esmaeili, S. Kakavand, *IET Nanobiotechnol.* **2017**, *11*, 630–636.
- [517] G. A. Burdock, *Fenaroli's handbook of flavor ingredients*, CRC Press, Boca Raton, **2016**.
- [518] J. Duke, M. J. Bogenschutz, *Dr. Duke's Phytochemical and Ethnobotanical Databases*, Agricultural Research Service, Washington DC, **1994**.
- [519] E. B. da Silva, M. Zabkova, J. Araújo, C. Cateto, M. Barreiro, M. Belgacem, A. Rodrigues, *Chem. Eng. Res. Des.* **2009**, *87*, 1276–1292.
- [520] D. Schmitt, C. Regenbrecht, M. Hartmer, F. Stecker, S. R. Waldvogel, *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 473–480.
- [521] M. Fache, B. Boutevin, S. Caillol, *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2016**, *4*, 35–46.

-
- [522] M. Zirbes, L. L. Quadri, M. Breiner, A. Stenglein, A. Bomm, W. Schade, S. R. Waldvogel, *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2020**, *8*, 7300–7307.
- [523] Y. Wang, S. Sun, F. Li, X. Cao, R. Sun, *Ind. Crops Prod.* **2018**, *116*, 116–121.
- [524] H. Taguchi, I. Yosioka, K. Yamasaki, I. KIM, *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, *29*, 55–62.
- [525] J.-J. Chen, T.-H. Chou, C.-F. Peng, I.-S. Chen, S.-Z. Yang, *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 202–205.
- [526] J.-C. Liao, Q.-X. Zhu, H. Yang, Z.-J. Jia, *J. Chin. Chem. Soc.* **1999**, *46*, 185–190.
- [527] R. Creighton, H. Hibbert, *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 37–38.
- [528] L.-K. Sy, G. D. Brown, *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 987–992.
- [529] J.-Q. Cu, F. Perineau, G. Goepfert, *J. Essent. Oil Res.* **1990**, *2*, 91–92.
- [530] M. E. Lucchesi, F. Chemat, J. Smadja, *Flavour. Fragr. J.* **2004**, *19*, 134–138.
- [531] J. Guyot, L. Simon, *CR Hebd. Seances Acad. Sci* **1919**, *169*, 795–797.
- [532] S. M. Klein, C. Zhang, Y. L. Jiang, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2638–2641.
- [533] J. Dumas, E. Peligot, *Liebigs Ann.* **1835**, *15*, 1–60.
- [534] J. F. Norris, *Am. chem. J.* **1907**, *38*, 627.
- [535] T. R. Nunn, J. B. Howard, J. P. Longwell, W. A. Peters, *Ind. Eng. Chem. Process Des. Dev.* **1985**, *24*, 836–844.
- [536] T. R. Nunn, J. B. Howard, J. P. Longwell, W. A. Peters, *Ind. Eng. Chem. Process Des. Dev.* **1985**, *24*, 844–852.
- [537] K. Lundquist, L. Ericsson, *Acta Chem. Scand.* **1971**, *25*, 756–758.
- [538] H. M. Bunbury, *Die bei der trockenen Destillation des Holzes erhaltenen Handelsprodukte*, in: *Die bei der trockenen Destillation des Holzes erhaltenen Handelsprodukte*, Springer, Berlin, **1925**.
- [539] E. E. Harris, J. D’Ianni, H. Adkins, *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 1467–1470.
- [540] S. A. Survase, A. van Heiningen, T. Granström, *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* **2013**, *40*, 209–215.
- [541] G. E. Foley, H. Lazarus, S. Farber, B. G. Uzman, B. A. Boone, R. E. McCarthy, *Cancer* **1965**, *18*, 522–529.
- [542] K. Sak, H. Everaus, *Curr. Genomics* **2017**, *18*, 3–26.
- [543] A. Kimmig, V. Gekeler, M. Neumann, G. Frese, R. Handgretinger, G. Kardos, H. Diddens, D. Niethammer, *Cancer Res.* **1990**, *50*, 6793–6799.
- [544] K. Takara, T. Sakaeda, K. Okumura, *Curr. Pharm. Des.* **2006**, *12*, 273–286.
- [545] R. W. Robey, K. M. Pluchino, M. D. Hall, A. T. Fojo, S. E. Bates, M. M. Gottesman, *Nat. Rev. Cancer* **2018**, *18*, 452–464.

-
- [546] M. S. Pote, R. N. Gacche, *Drug Discov. Today* **2023**, 103537.
- [547] D. Lavogina, H. Lust, M.-J. Tahk, T. Laasfeld, H. Vellama, N. Nasirova, M. Vardja, K.-L. Eskla, A. Salumets, A. Rincken, et al., *Biosensors* **2022**, *12*, 196.
- [548] G. Ioele, M. Chieffallo, M. A. Occhiuzzi, M. De Luca, A. Garofalo, G. Ragno, F. Grande, *Molecules* **2022**, *27*, 5436.
- [549] M. Oestreich, H. F. Klare, A. J. Rahman, *Synfacts* **2023**, *19*, 0163.
- [550] S. S. Bhunia, A. Misra, I. A. Khan, S. Gaur, M. Jain, S. Singh, A. Saxena, T. Hohlfield, M. Dikshit, A. K. Saxena, *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 322–337.
- [551] I. Rivero, S. Heredia, A. Ochoa, *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 2169–2175.
- [552] F.-M. Meyer, S. Liras, A. Guzman-Perez, C. Perreault, J. Bian, K. James, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3870–3873.
- [553] A. A. Kelkar, N. M. Patil, R. V. Chaudhari, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7143–7146.
- [554] M. E. El-Khouly, D. K. Ju, K.-Y. Kay, F. D'Souza, S. Fukuzumi, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 6193–6202.
- [555] W. C. Jang, D. W. Hwang, J. H. Seo, H. M. Ko, *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 151018.
- [556] R. Sridhar, B. Srinivas, K. R. Rao, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10701–10708.
- [557] J. Schiebl, J. Schulmeister, A. Doppiu, E. Wörner, M. Rudolph, R. Karch, A. S. K. Hashmi, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 2493–2502.
- [558] A. Cervantes-Reyes, K. Farshadfar, M. Rudolph, F. Rominger, T. Schaub, A. Ariaifard, A. S. K. Hashmi, *Green Chem.* **2021**, *23*, 889–897.
- [559] S. Y. Yun, M. Kim, D. Lee, D. J. Wink, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 24–25.
- [560] T. Jeffery, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2667–2670.
- [561] B. M. Trost, R. C. Livingston, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11970–11978.
- [562] M. Koura, Y. Yamaguchi, S. Kurobuchi, H. Sumida, Y. Watanabe, T. Enomoto, T. Matsuda, A. Okuda, T. Koshizawa, Y. Matsumoto, et al., *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 3436–3446.
- [563] S. Rohrbach, R. S. Shah, T. Tuttle, J. A. Murphy, *Angew. Chem.* **2019**, *131*, 11576–11580.
- [564] L. E. Overman, M. D. Rosen, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6514–6525.
- [565] D. G. Mullen, G. Barany, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5240–5248.
- [566] R. M. Lemieux, P. N. Devine, M. F. Mechelke, A. Meyers, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3585–3591.
- [567] A. K. Ghosh, D. D. Anderson, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4730–4733.
- [568] S. Ni, M. A. E. A. A. El Remaily, J. Franzén, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 4197–4204.

-
- [569] V. Bernat, C. André-Barrès, M. Baltas, N. Saffon, H. Vial, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 9216–9224.
- [570] T. Sugihara, C. Coperet, Z. Owczarczyk, L. S. Harring, E.-i. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7923–7924.
- [571] F. Durola, D. Hanss, P. Roesel, J.-P. Sauvage, O. S. Wenger, *Chem. Eur. J.* **2007**, 127–135.
- [572] P. A. Hume, D. P. Furkert, M. A. Brimble, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4588–4591.
- [573] A. B. Lypson, C. S. Wilcox, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 898–909.
- [574] S. D. Holmbo, S. V. Pronin, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 5065–5068.
- [575] J. Cannon, T. Cresp, B. Metcalf, M. Sargent, G. Vinciguerra, J. Elix, *J. Chem. Soc. C* **1971**, 3495–3504.
- [576] J.-S. Lin, T.-T. Li, J.-R. Liu, G.-Y. Jiao, Q.-S. Gu, J.-T. Cheng, Y.-L. Guo, X. Hong, X.-Y. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *141*, 1074–1083.
- [577] J. D. White, K. Suttisintong, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 2757–2762.
- [578] J. Li, X. Wang, R.-P. Zhang, L. Chen, *Synthesis* **2022**, *54*, 1843–1849.
- [579] J. Zhang, J. Zhang, Y. Kang, J. Shi, C. Yao, *Synlett* **2016**, *27*, 1587–1591.
- [580] C. C. Nawrat, L. I. Palmer, A. J. Blake, C. J. Moody, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5587–5603.
- [581] C. Murata, T. Ogura, S. Narita, A. P. Kondo, N. Iwasaki, T. Saito, T. Usuki, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 1428–1433.
- [582] N. Tyukavkina, V. Lutskii, N. Borodina, V. Voronov, *Chem. Nat. Compd.* **1970**, *6*, 199–201.
- [583] F. Jia, D.-H. Li, S. He, L.-P. Yang, W. Jiang, *Angew. Chem.* **2022**, *134*, e202212305.
- [584] C. Wang, H. Hong, M. Chen, Z. Ding, Y. Rui, J. Qi, Z.-C. Li, Z. Liu, *Angew. Chem.* **2021**, *133*, 19903–19911.
- [585] T. Mäkelä, J. Matikainen, K. Wähälä, T. Hase, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1873–1882.
- [586] A. G. Barrett, M. Peña, J. A. Willardsen, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1082–1100.
- [587] K. J. Romero, M. H. Keylor, M. Griesser, X. Zhu, E. J. Strobel, D. A. Pratt, C. R. Stephenson, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 6499–6504.
- [588] M. C. Henry, A. Sutherland, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 2766–2770.
- [589] P. Yu, H. Lv, C. Li, J. Ren, S. Ma, S. Xu, X. Chen, S. Yu, *Synthesis* **2012**, *44*, 3757–3764.
- [590] H. Zhao, H. P. Caldora, O. Turner, J. J. Douglas, D. Leonori, *Angew. Chem.* **2022**, *134*, e202201870.
-

- [591] J. M. Bowler, K. L. Hervert, M. L. Kearley, B. G. Miller, *ACS Med. Chem. Lett.* **2013**, *4*, 580–584.
- [592] Y. Kanekar, K. Basha, S. Duche, R. Gupte, A. Kapat, *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *67*, 454–463.
- [593] J. Bourgeois, I. Dion, P. H. Cebrowski, F. Loiseau, A.-C. Bédard, A. M. Beauchemin, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 874–875.
- [594] A. Straathof, J. Jongejan, *Enzyme Microb. Technol.* **1997**, *21*, 559–571.

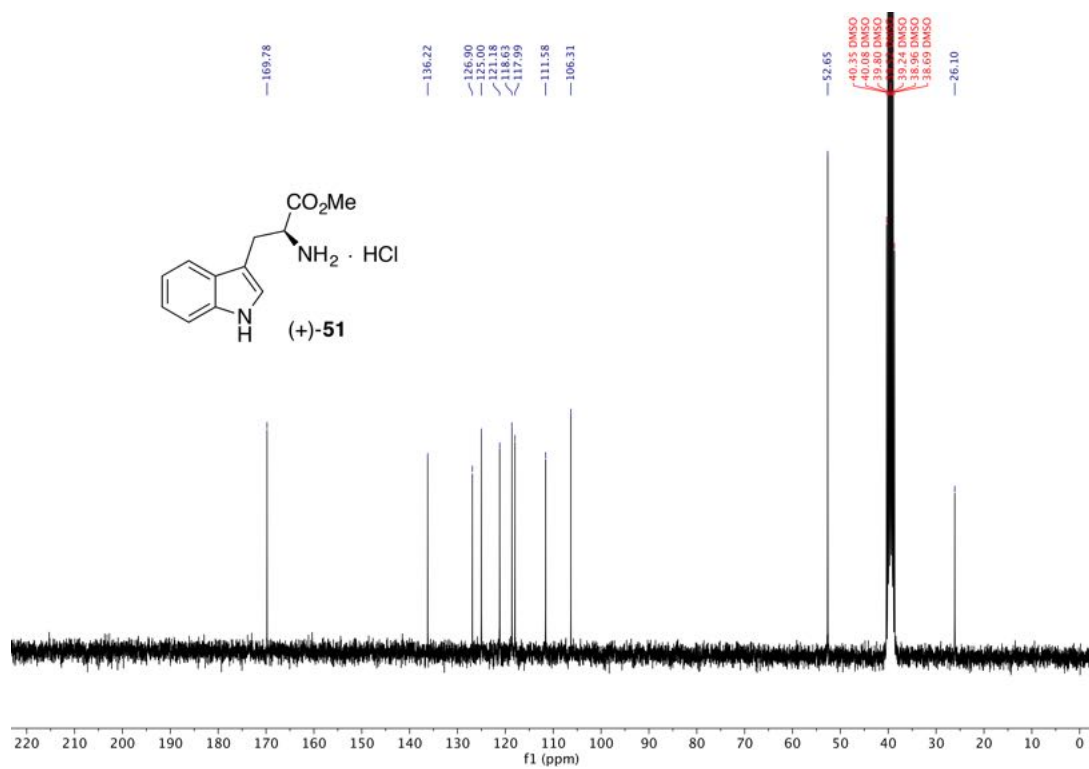
7 Anhang

Der nachfolgende Anhang enthält die NMR-Spektren der synthetisierten Verbindungen (Kapitel 7.1), die Chromatogramme für die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses (Kapitel 7.2), Daten zu angefertigten Kristallstrukturanalysen (Kapitel 7.3), die Danksagung (Kapitel 7.4) sowie den Lebenslauf (Kapitel 7.5).

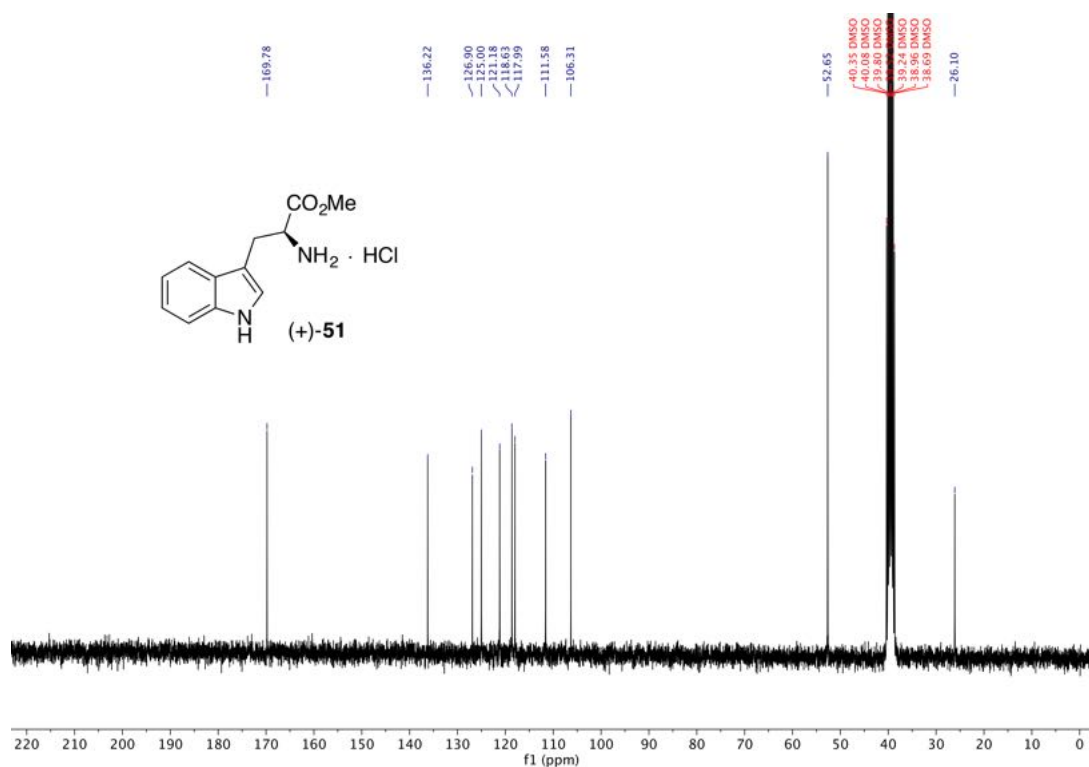
7.1 NMR-Spektren

Im Folgenden sind die ^1H - und ^{13}C -Spektren aller synthetisierten Verbindungen gezeigt. Bei Molekülen, deren räumliche Struktur oder strukturelle Motive durch eindeutige NOESY-Kontakte aufgeklärt wurde, sind zusätzlich die entsprechenden NOESY-Spektren abgebildet. Für die Schlüsselverbindung (–)-**213b** und den *N*-debenzylierten Pentazyklus (–)-**290** ist der gesamte 2D-NMR-Datensatz gezeigt.

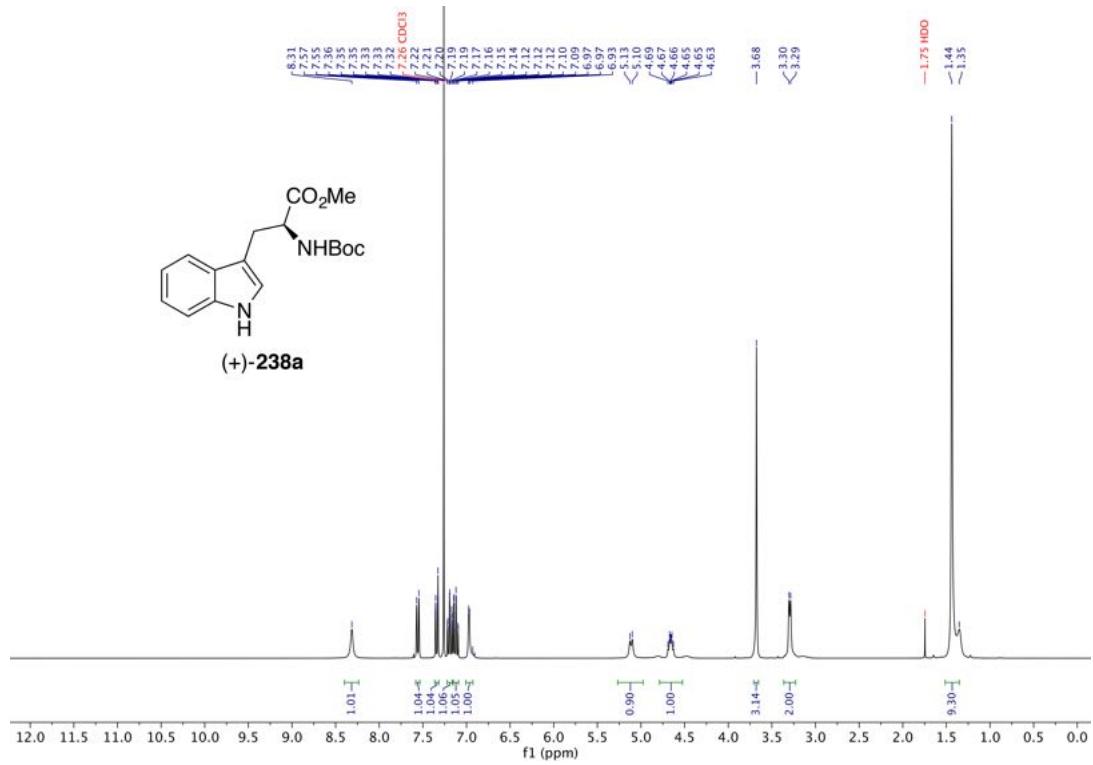
Aus Gründen der Übersichtlichkeit wird im Folgenden für jede Verbindung mit dem ^1H -Spektrum auf einer neuen Seite begonnen, bevor weitere Spektren derselben Verbindung folgen.



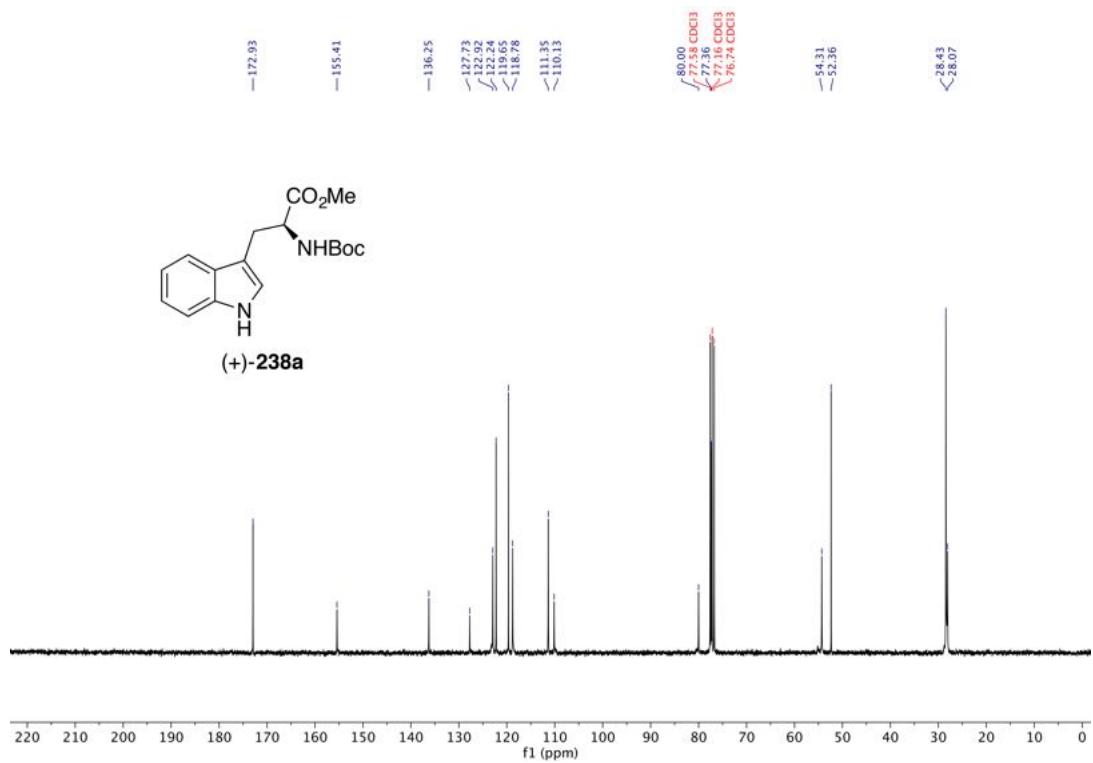
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) von L-Tryptophanmethyl ester Hydrochlorid ((+)-51).



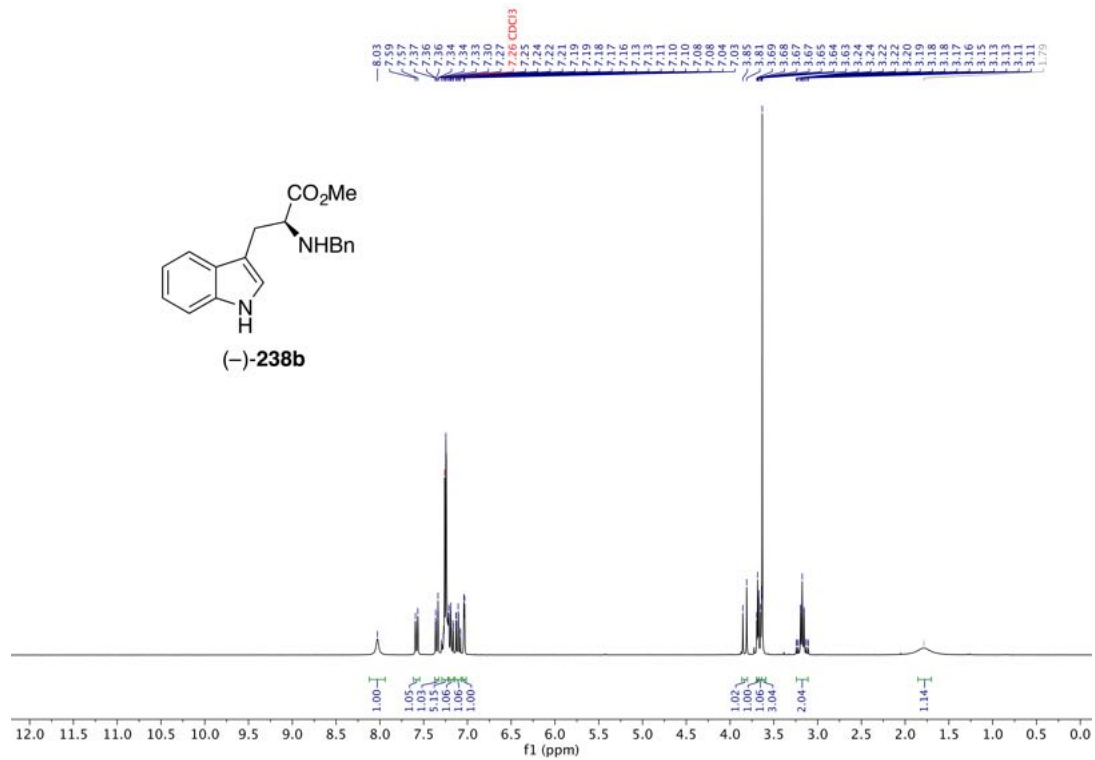
¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) von L-Tryptophanmethyl ester Hydrochlorid ((+)-51).



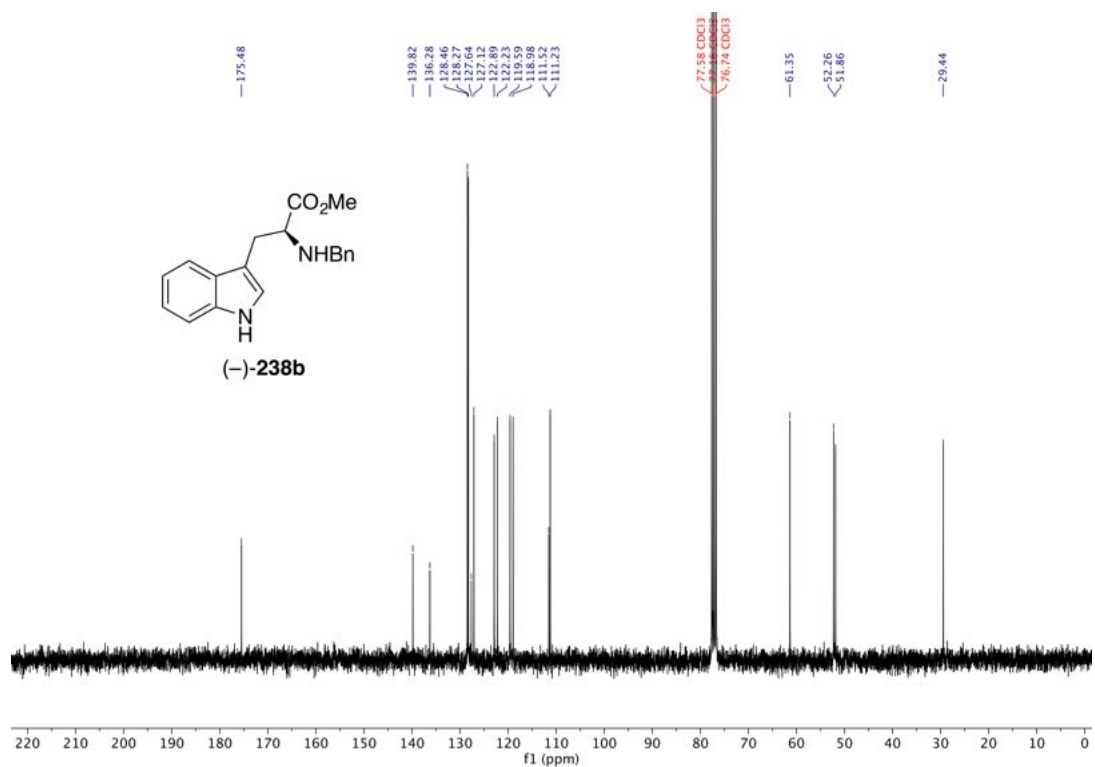
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von *N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-L-tryptophanmethylester ((+)-238a).



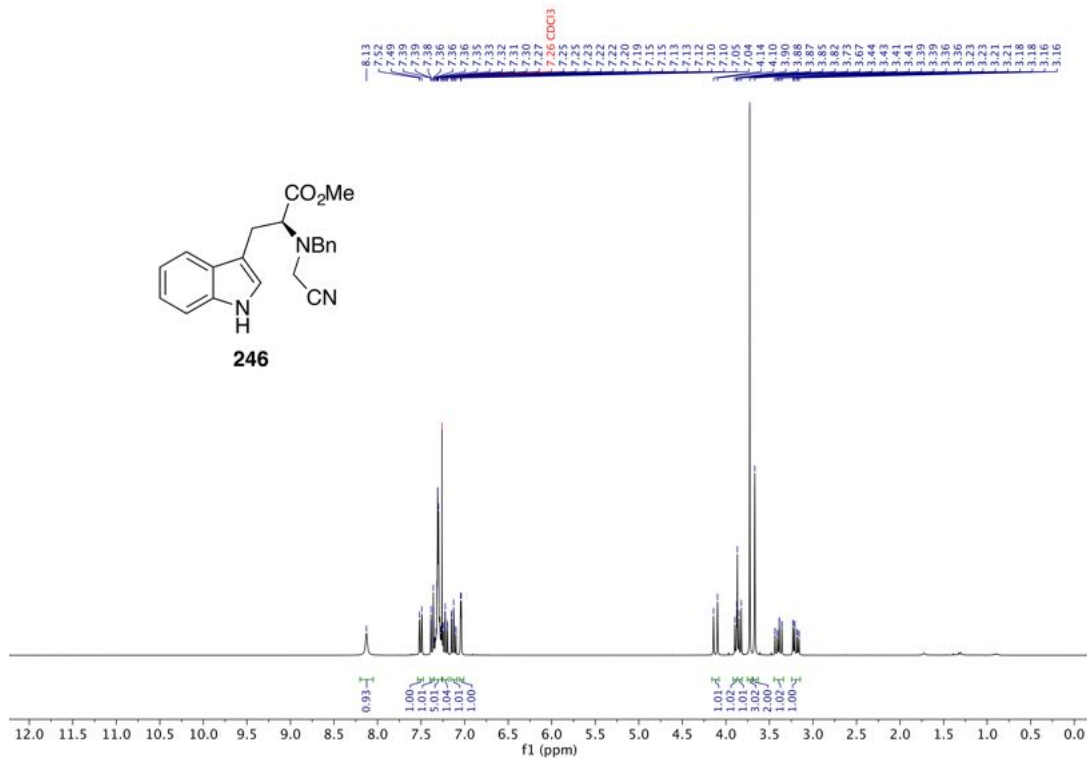
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von *N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-L-tryptophanmethylester ((+)-238a).



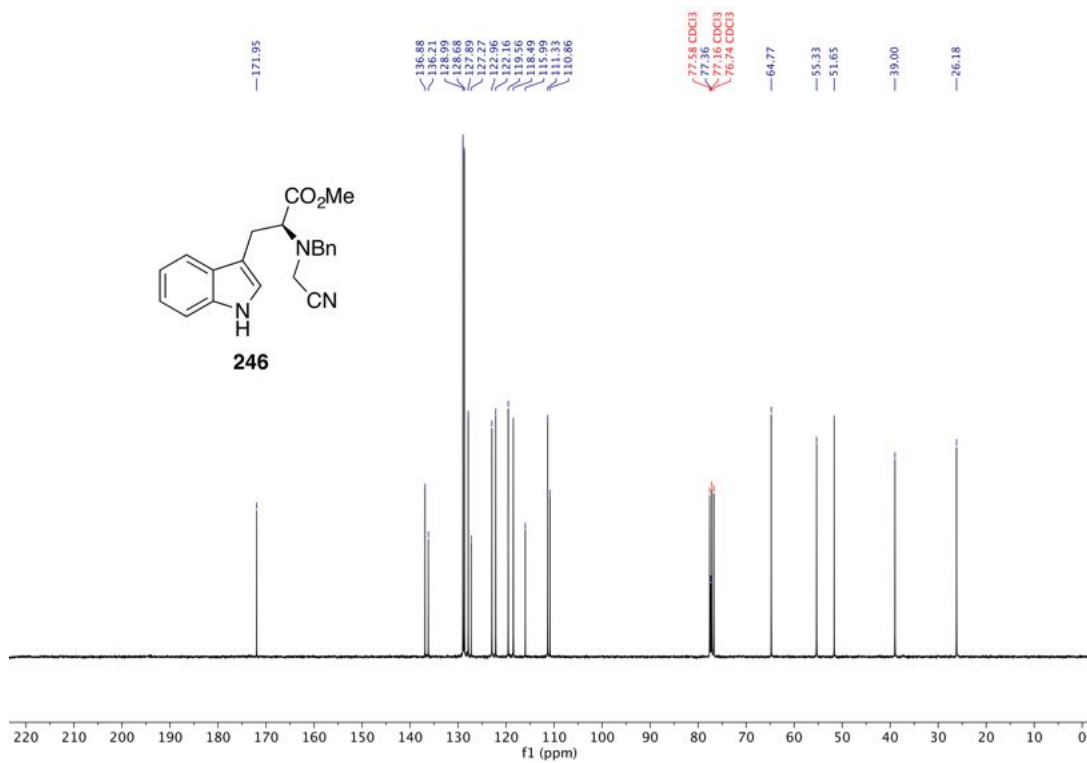
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von *N*-Benzyl-L-tryptophanmethylester ((-)-**238b**).



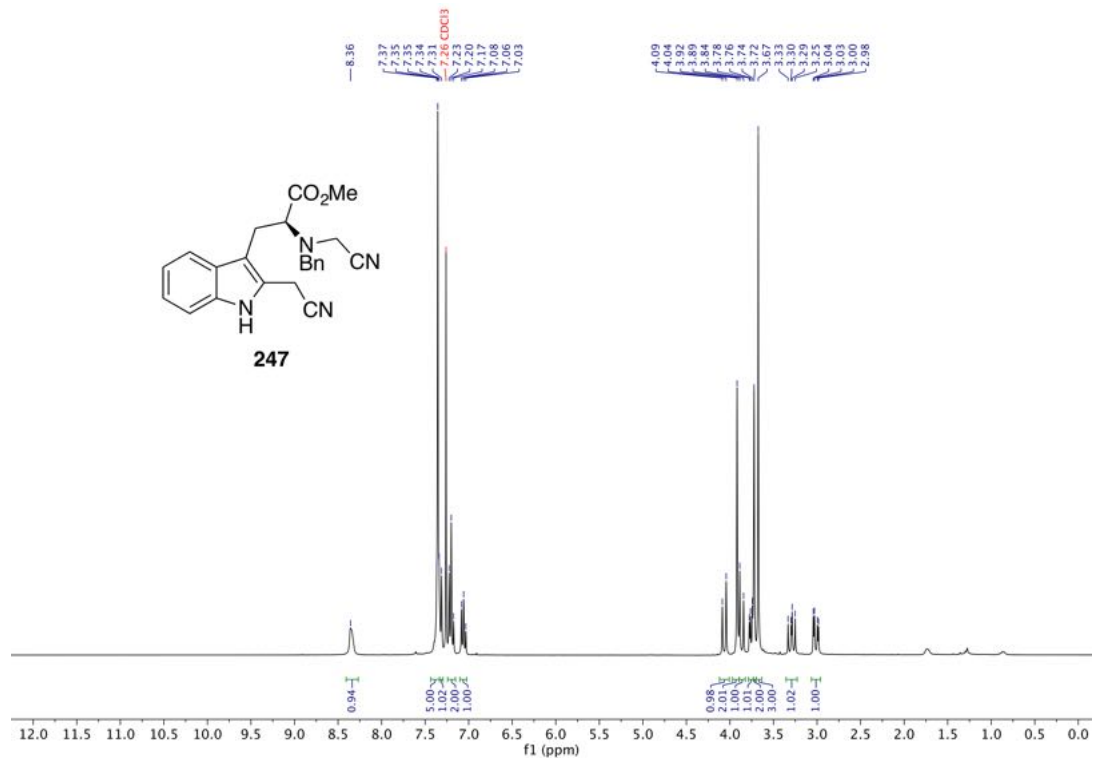
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von *N*-Benzyl-L-tryptophanmethylester ((-)-**238b**).



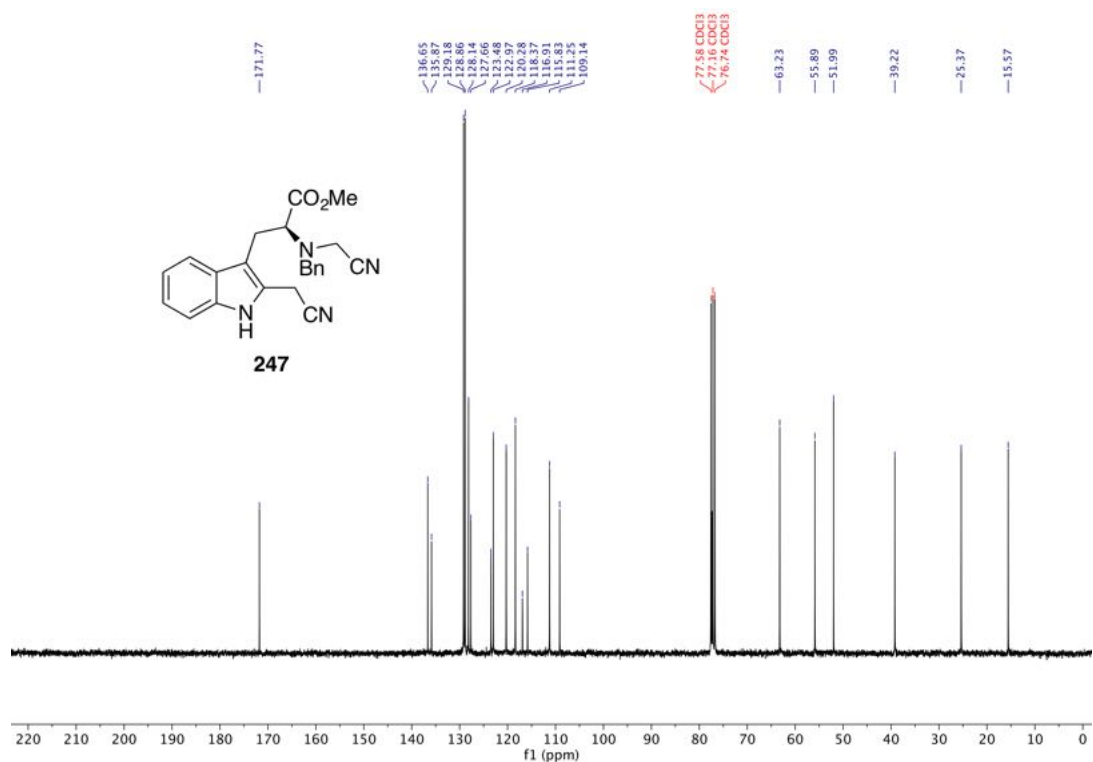
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von *N*-Benzyl-*N*-(cyanomethyl)-*L*-tryptophanmethylester (**246**).



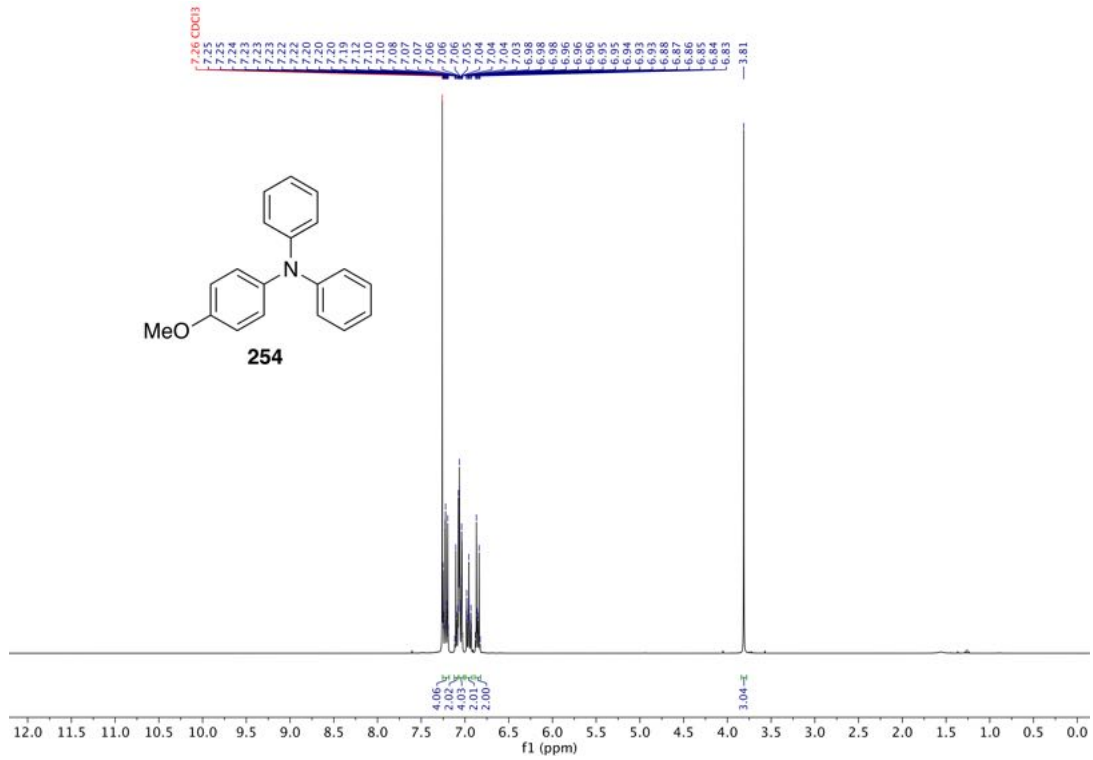
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von *N*-Benzyl-*N*-(cyanomethyl)-*L*-tryptophanmethylester (**246**).



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von *N*-Benzyl-*N*,2-bis(cyanomethyl)-*L*-tryptophanmethylester (**247**).



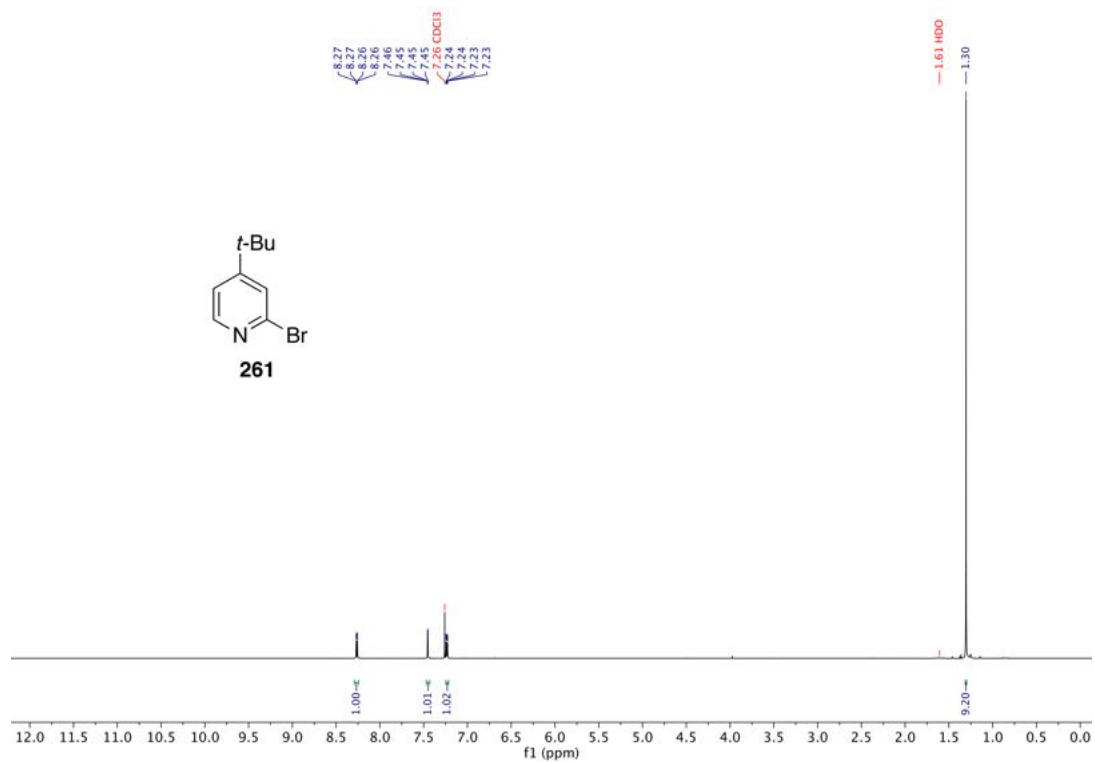
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von *N*-Benzyl-*N*,2-bis(cyanomethyl)-*L*-tryptophanmethylester (**247**).



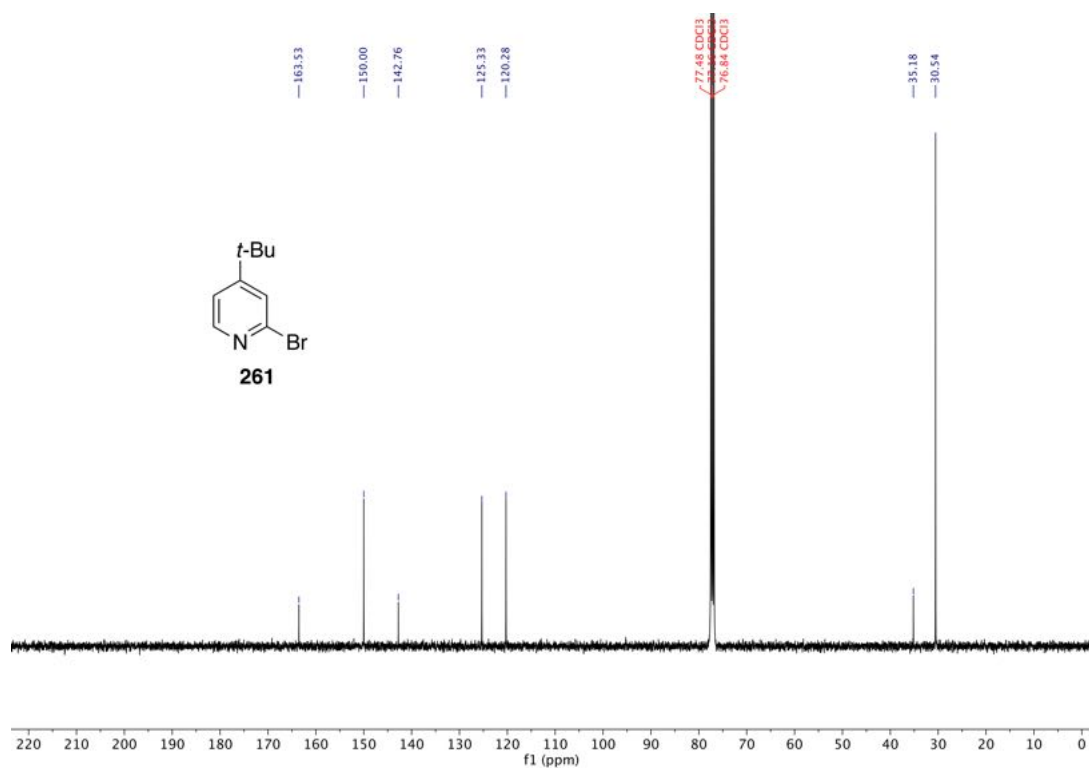
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von 4-Methoxy-*N,N*-diphenylanilin (**254**).



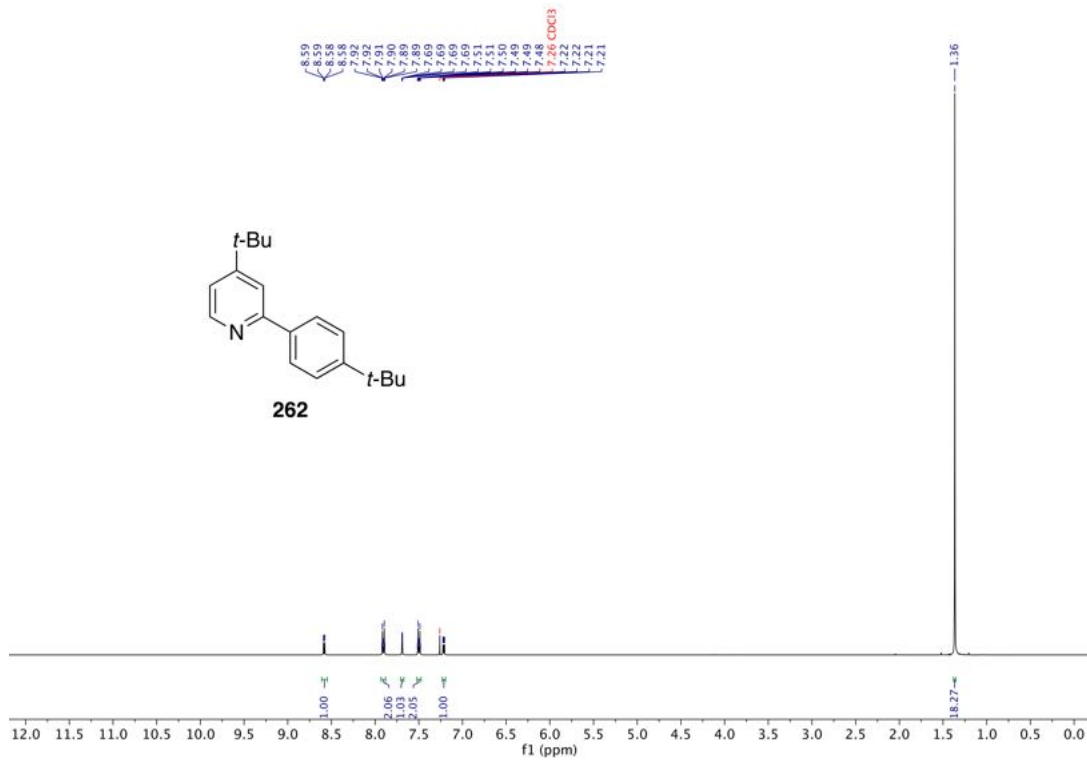
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von 4-Methoxy-*N,N*-diphenylanilin (**254**).



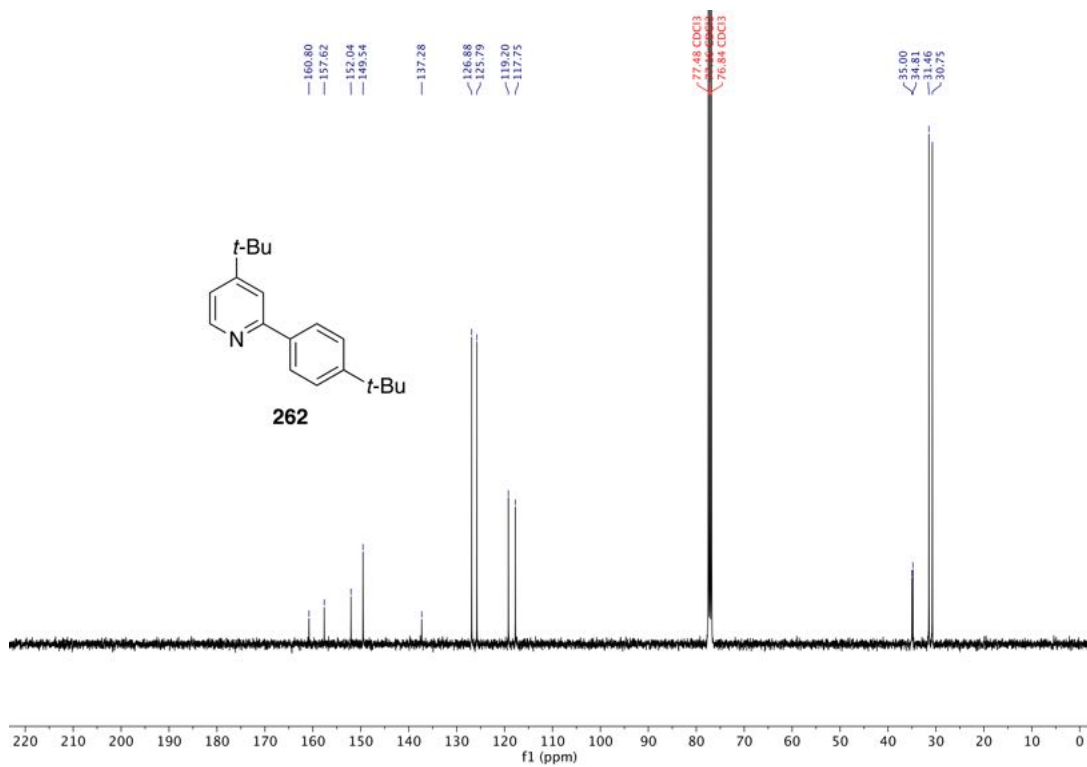
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) von 2-Brom-4-(*tert*-butyl)pyridin (**261**).



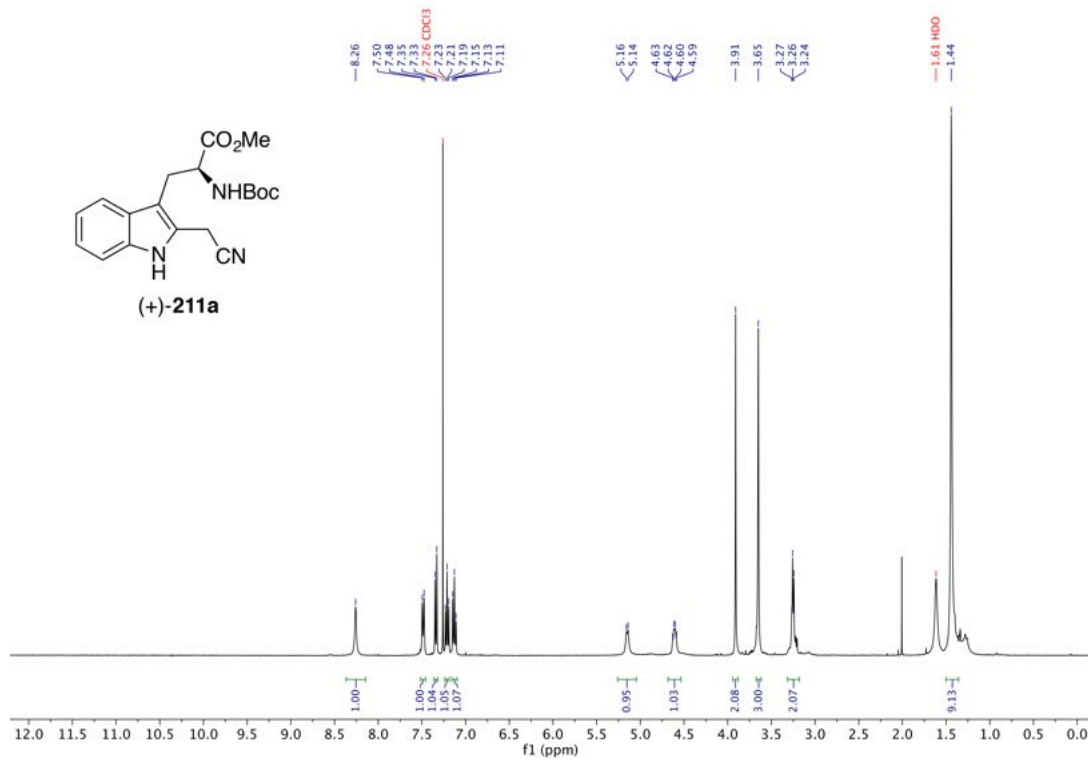
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) von 2-Brom-4-(*tert*-butyl)pyridin (**261**).



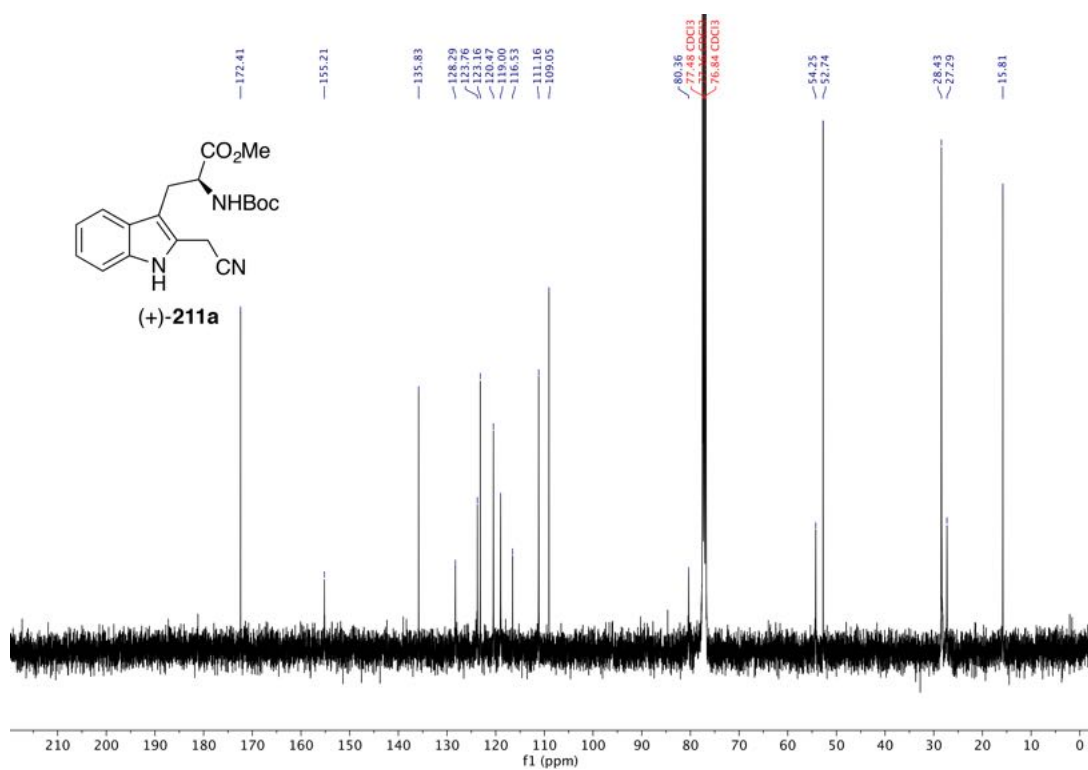
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) von 4-*tert*-Butyl-2-(4-*tert*-butylphenyl)pyridin (**262**, dtbppy).



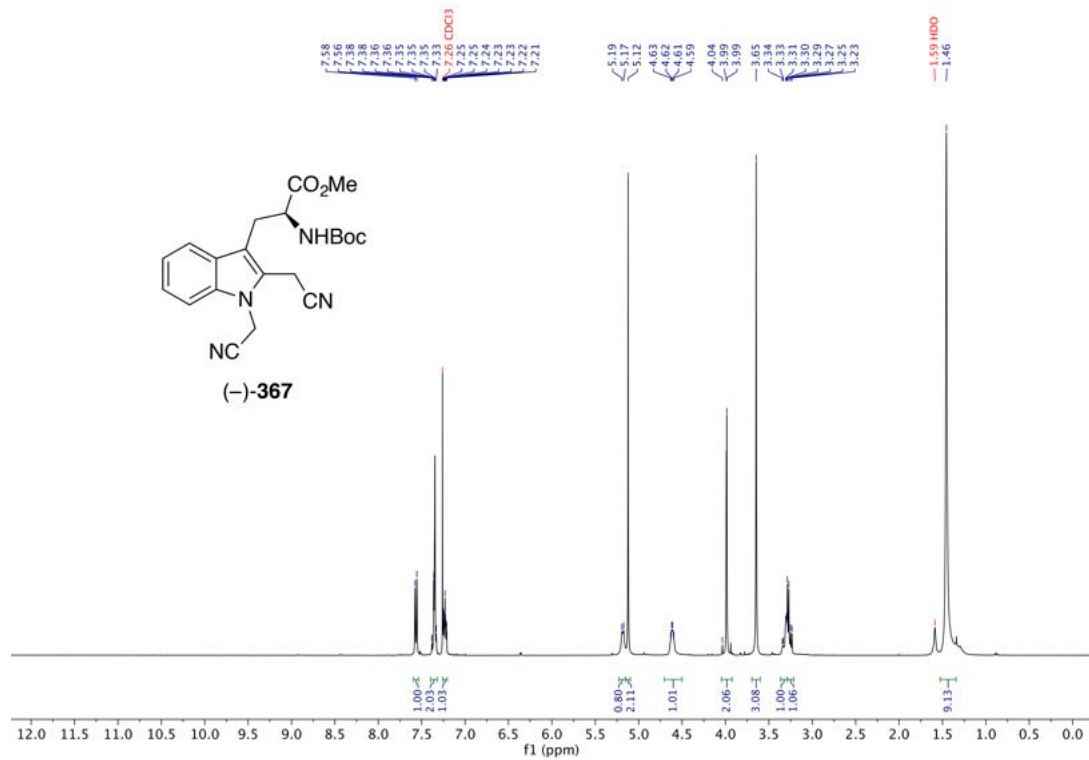
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) von 4-*tert*-Butyl-2-(4-*tert*-butylphenyl)pyridin (**262**, dtbppy).



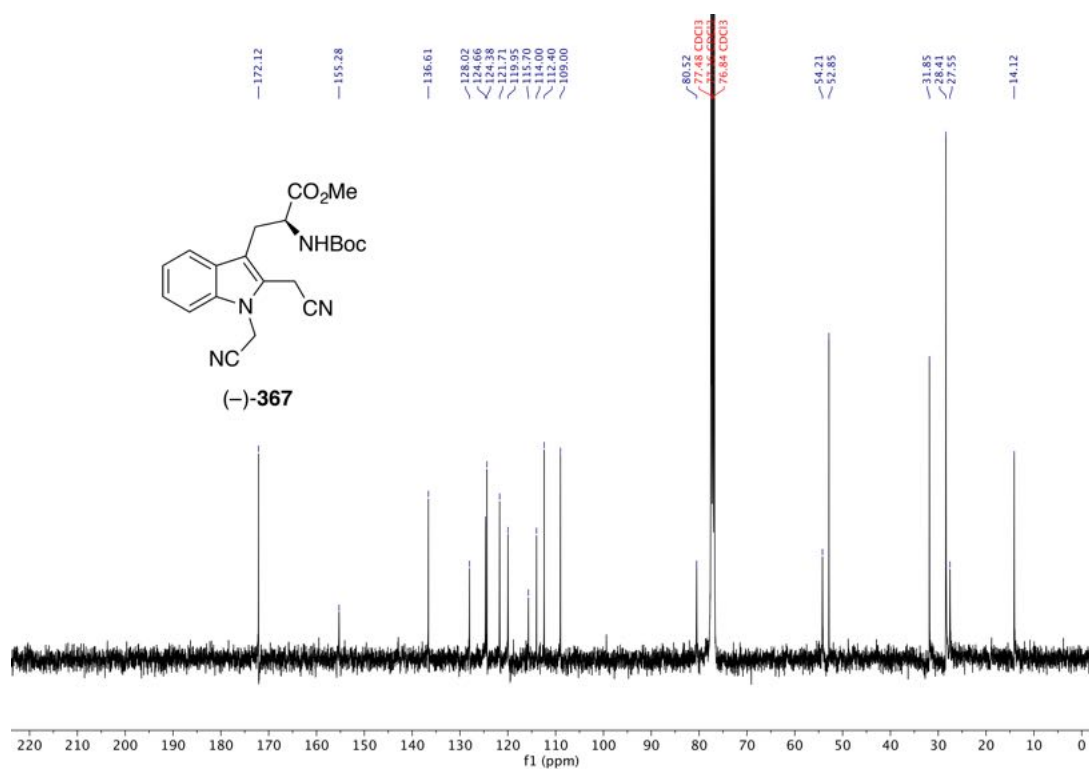
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) von *N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-2-(cyanomethyl)-L-tryptophanmethylester ((+)-**211a**).



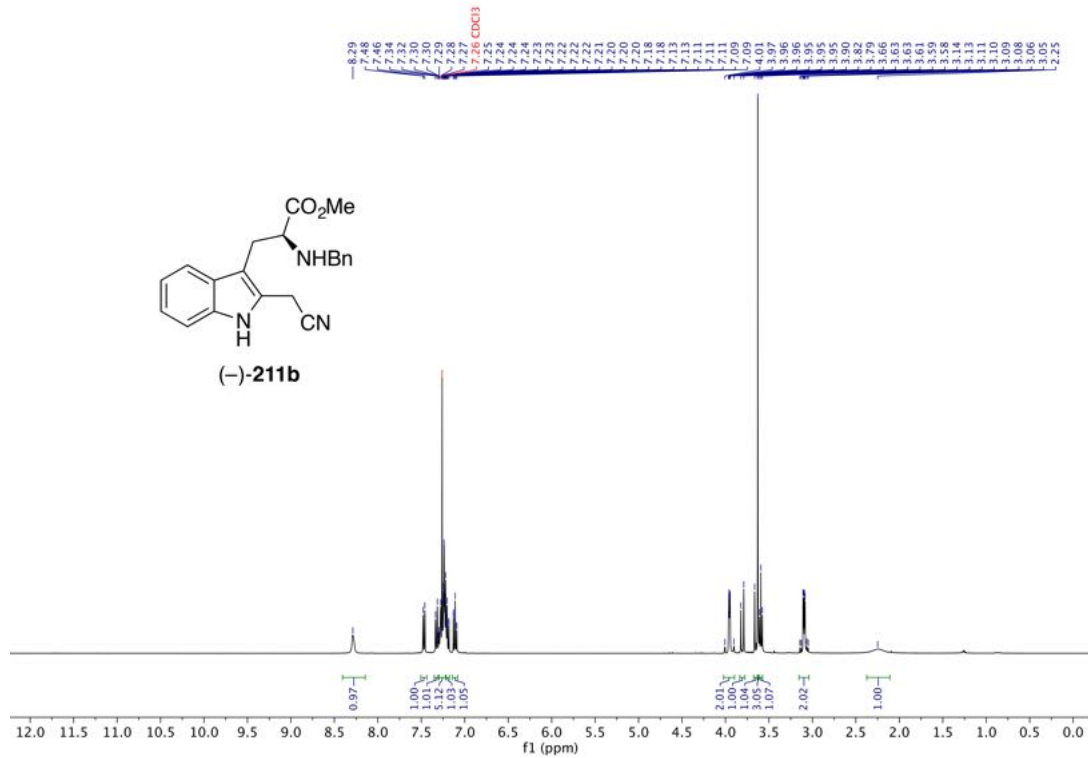
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) von *N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-2-(cyanomethyl)-L-tryptophanmethylester ((+)-**211a**).



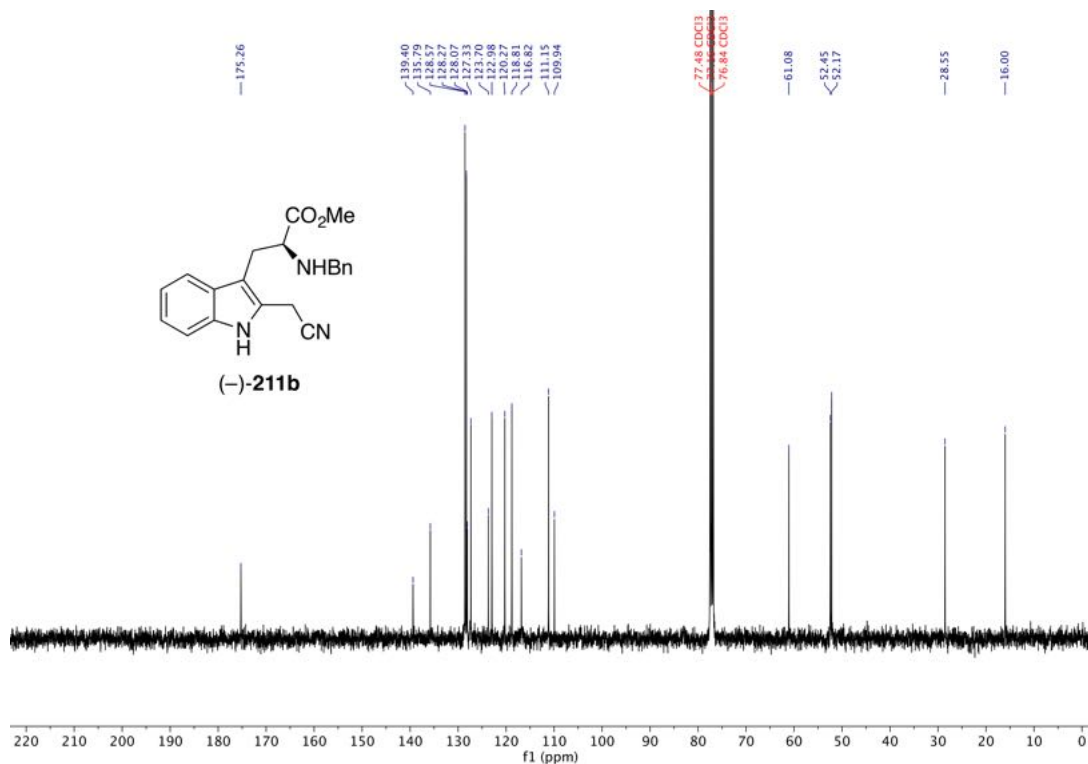
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) von *N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-1,2-bis(cyanomethyl)-L-tryptophanmethylester ((-)-**367**).



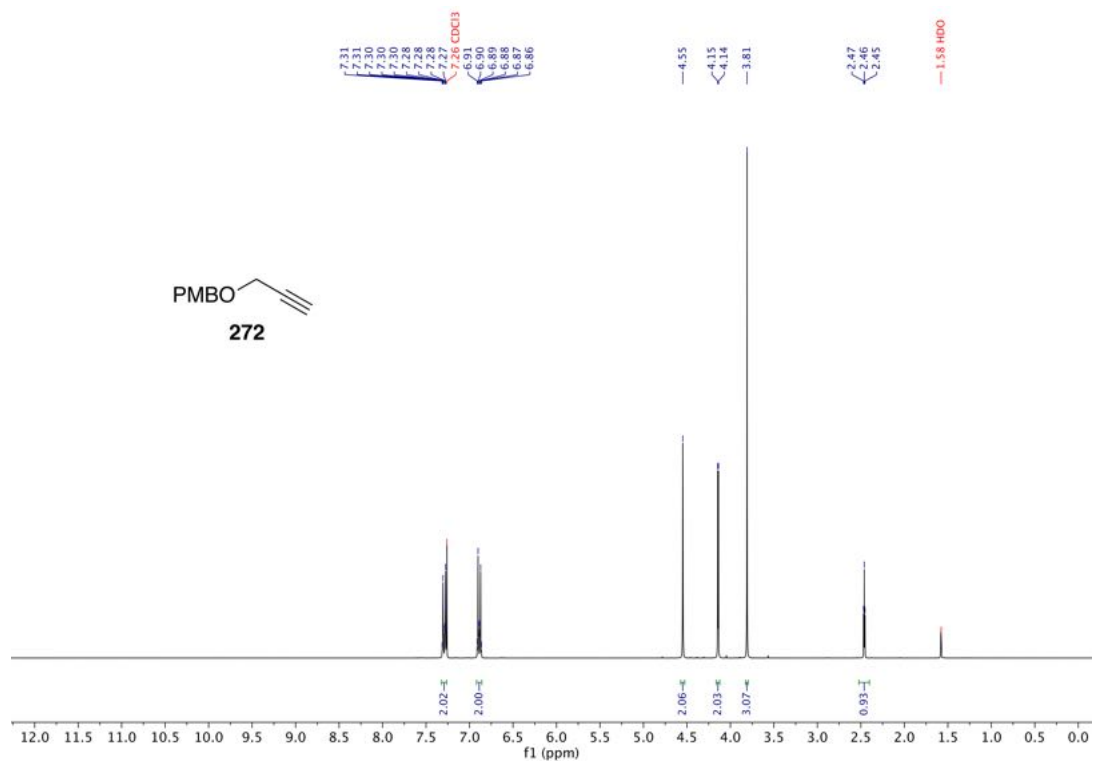
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) von *N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-1,2-bis(cyanomethyl)-L-tryptophanmethylester ((-)-**367**).



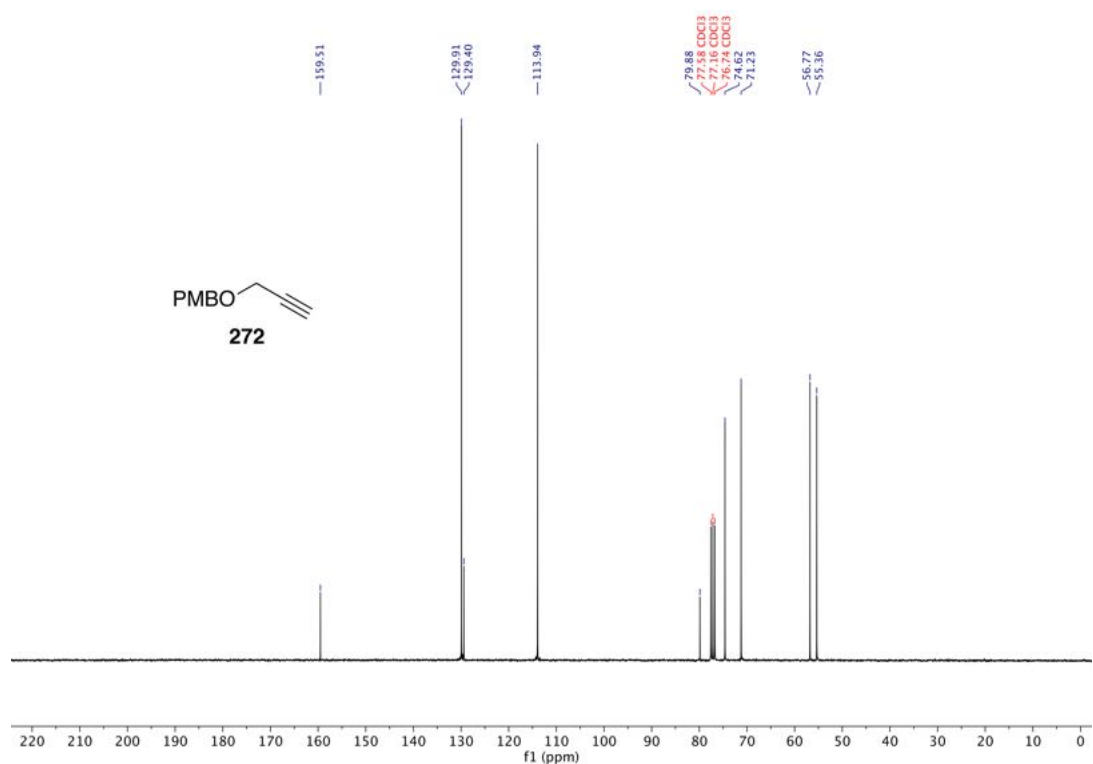
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) von *N*-Benzyl-2-(cyanomethyl)-L-tryptophanmethylester ((-)-**211b**).



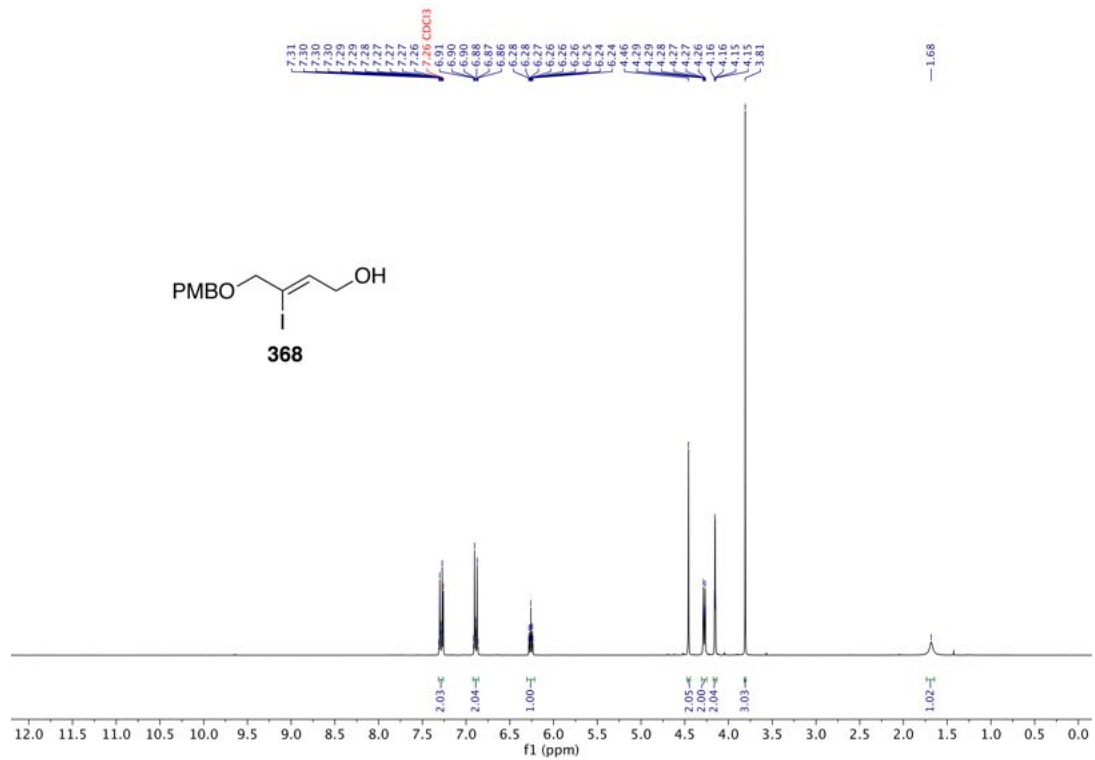
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) von *N*-Benzyl-2-(cyanomethyl)-L-tryptophanmethylester ((-)-**211b**).



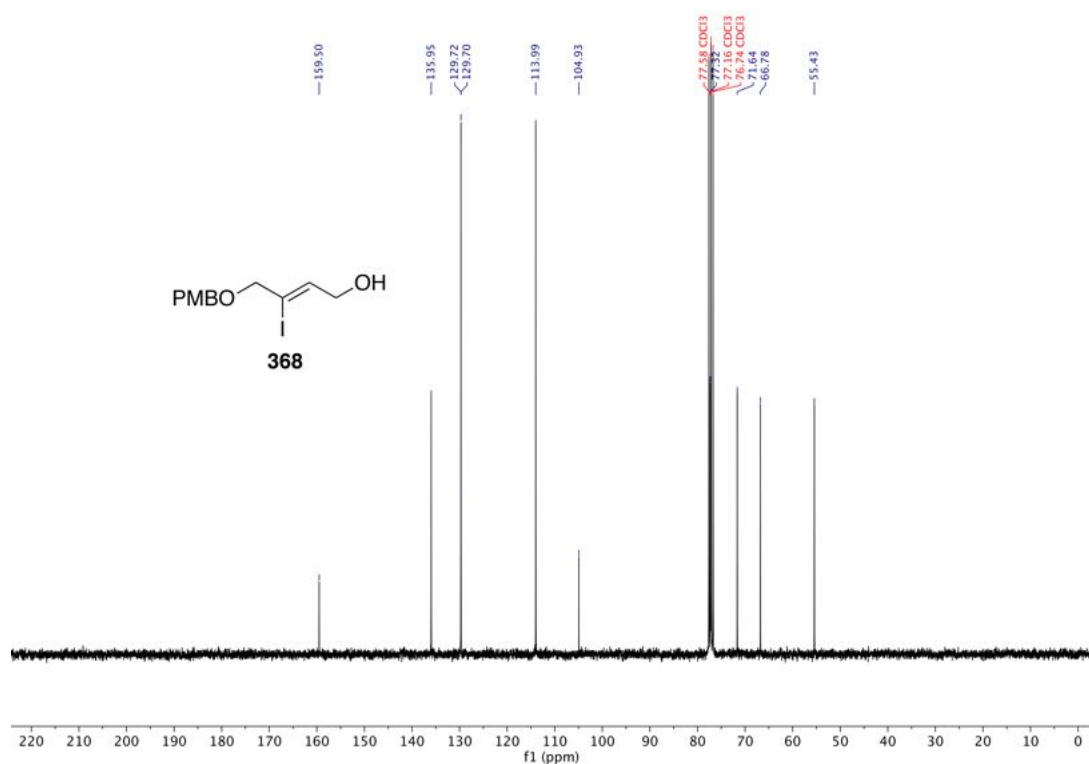
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von 1-Methoxy-4-[(prop-2-in-1-yloxy)methyl]benzol (270).



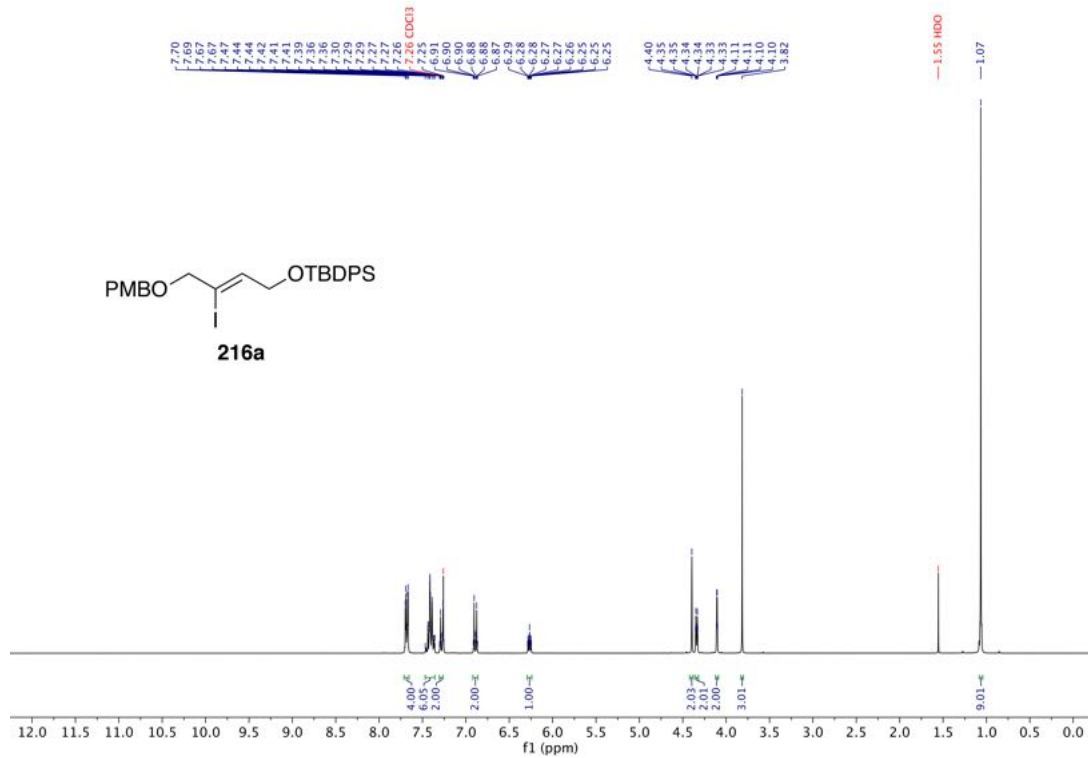
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von 1-Methoxy-4-[(prop-2-in-1-yloxy)methyl]benzol (270).



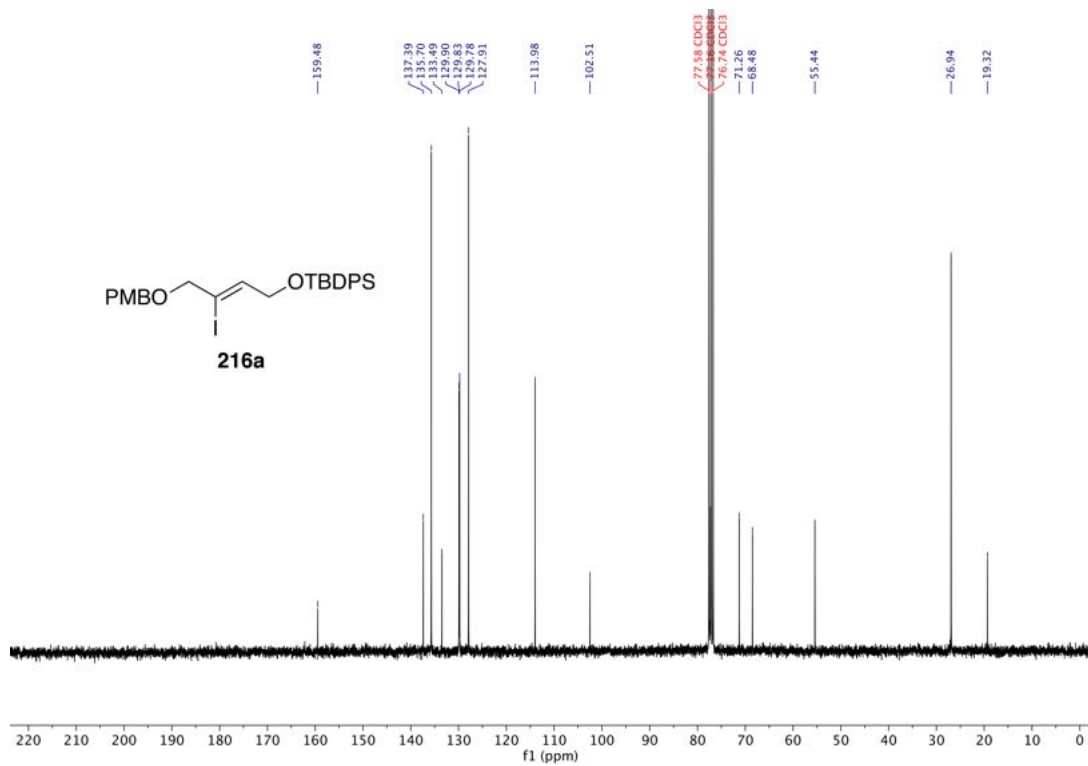
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von (Z)-3-Iod-4-[(4-methoxybenzyl)oxy]but-2-en-1-ol (**368**).



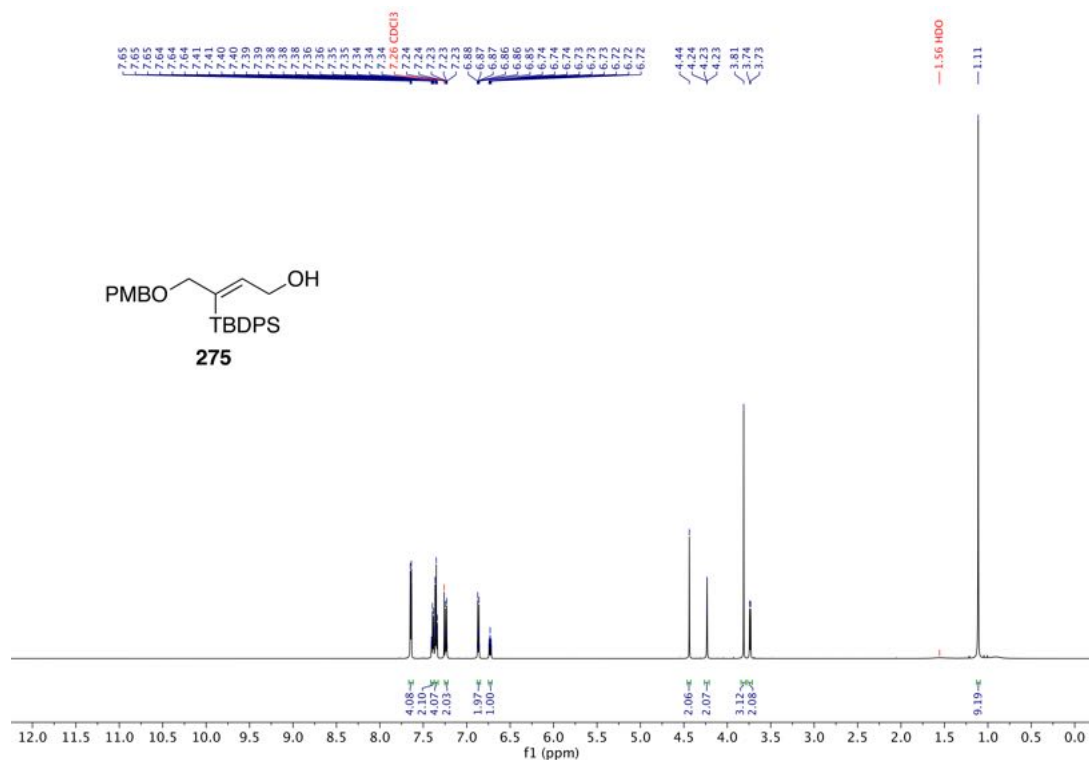
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von (Z)-3-Iod-4-[(4-methoxybenzyl)oxy]but-2-en-1-ol (**368**).



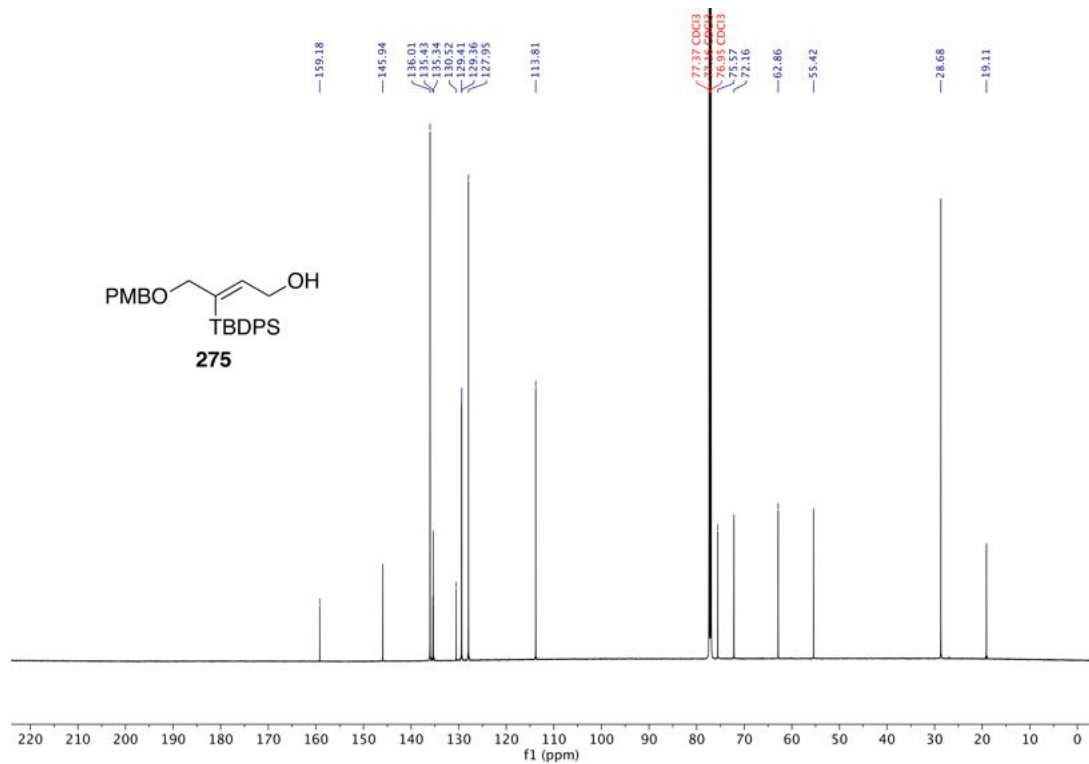
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von *tert*-Butyl-((*Z*)-3-iod-4-[(4-methoxybenzyl)oxy]but-2-en-1-yl)oxy-diphenylsilan (**216a**).



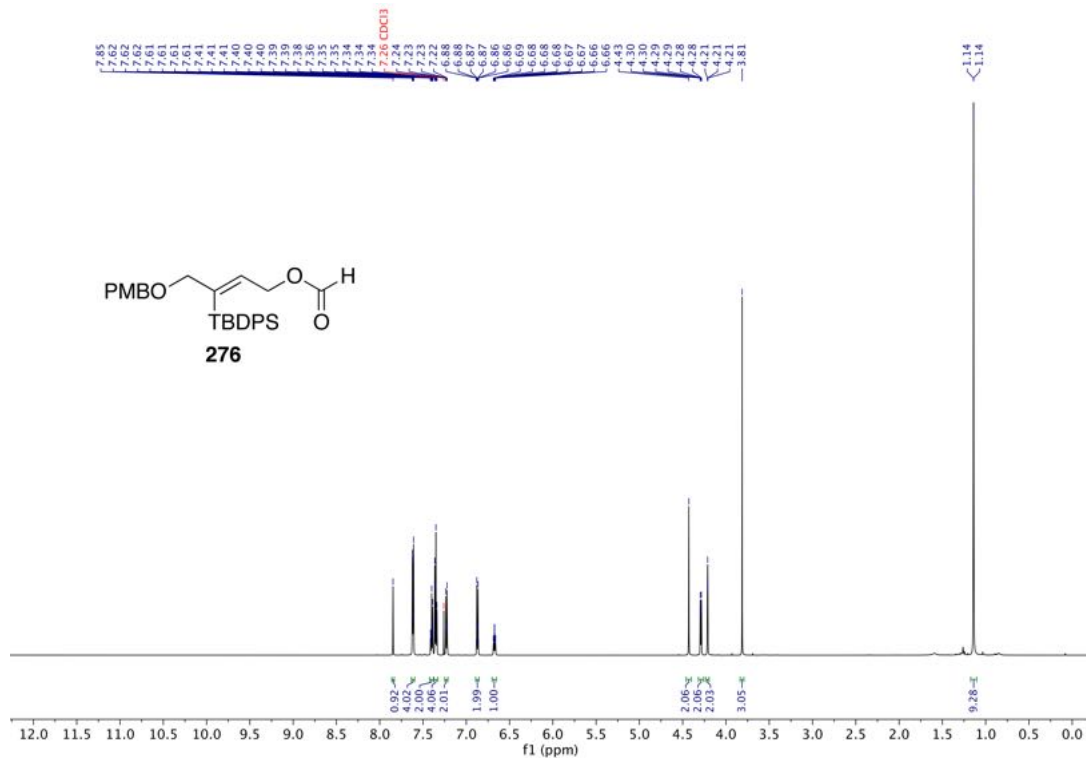
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von *tert*-Butyl-((*Z*)-3-iod-4-[(4-methoxybenzyl)oxy]but-2-en-1-yl)oxy-diphenylsilan (**216a**).



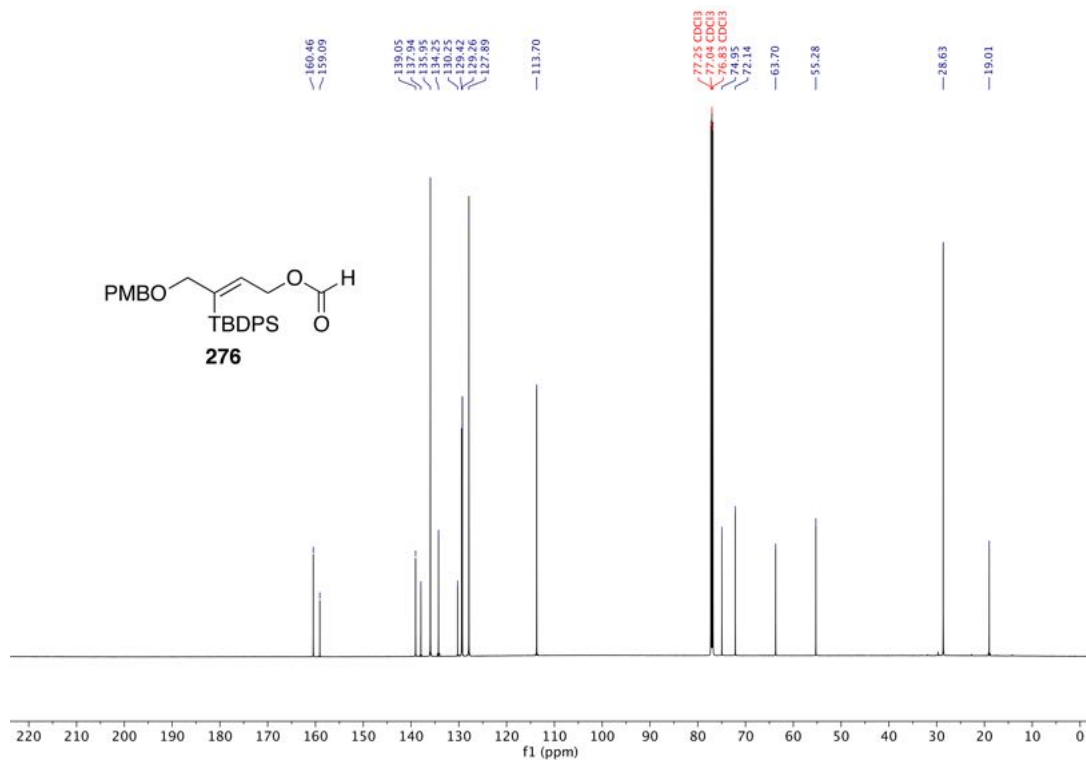
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) von (2Z)-3-[*tert*-Butyl(diphenyl)silyl]-4-[(4-methoxybenzyl)oxy]but-2-en-1-ol (**275**)



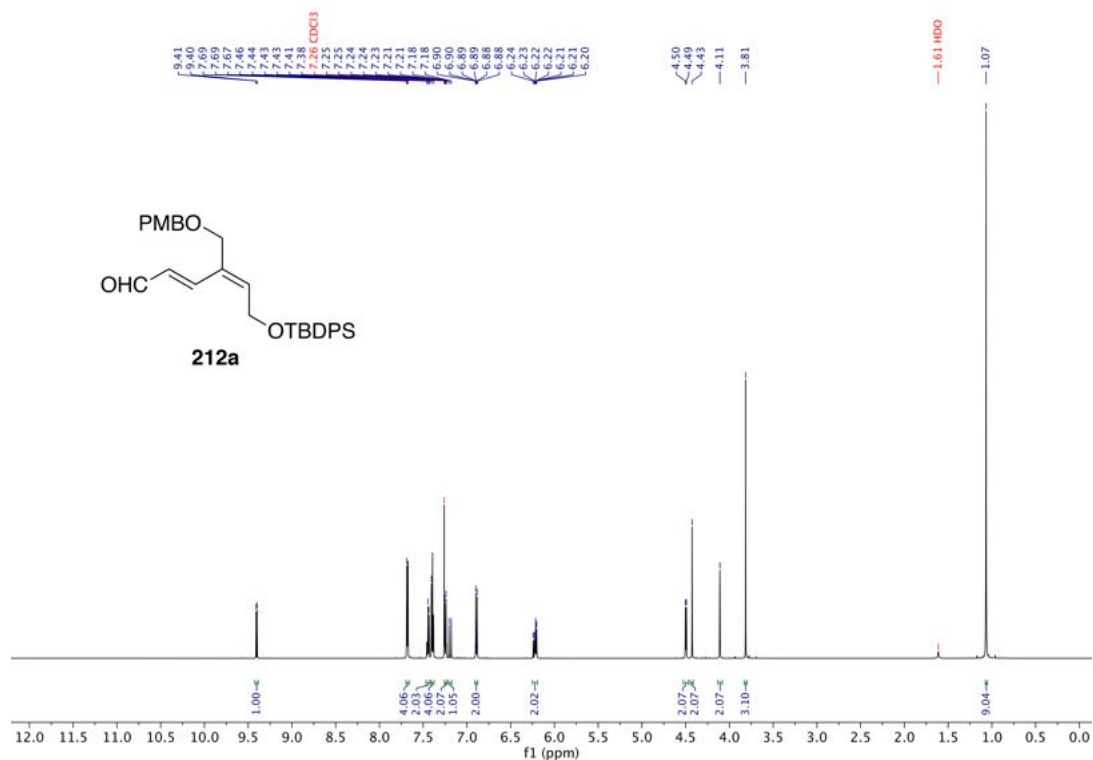
¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃) von (2Z)-3-[*tert*-Butyl(diphenyl)silyl]-4-[(4-methoxybenzyl)oxy]but-2-en-1-ol (**275**)



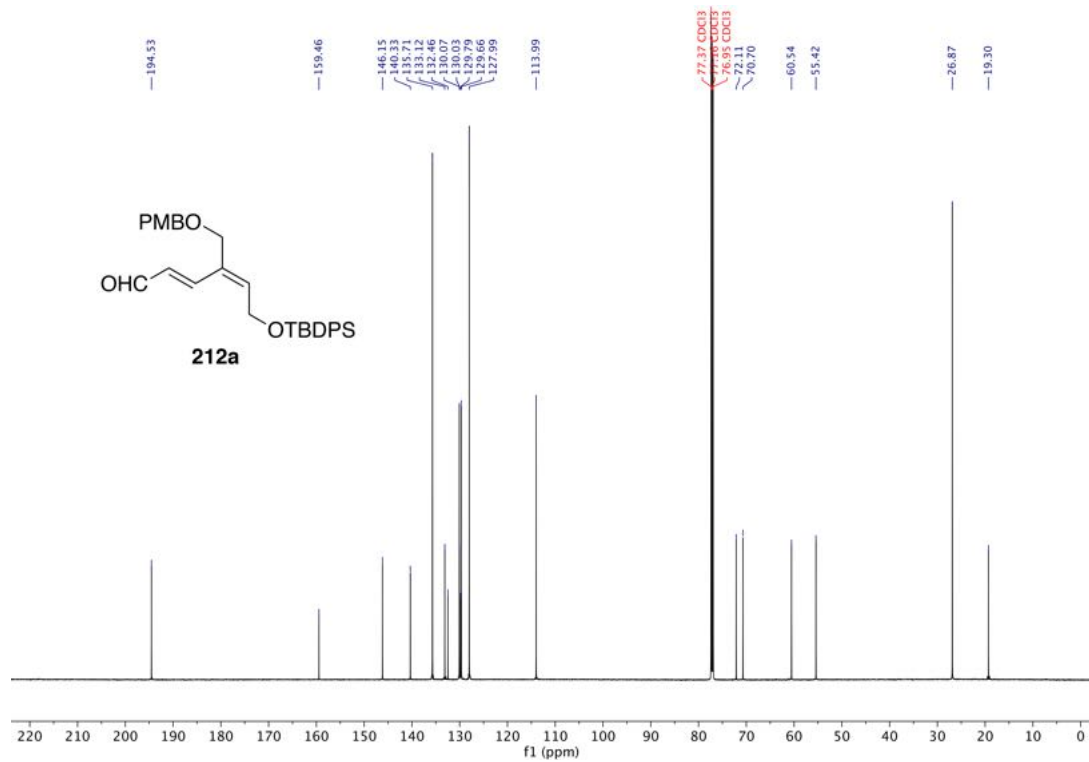
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) von (Z)-3-[*tert*-Butyl(diphenyl)silyl]-4-[(4-methoxybenzyl)oxy]but-2-en-1-ylformiat (**276**)



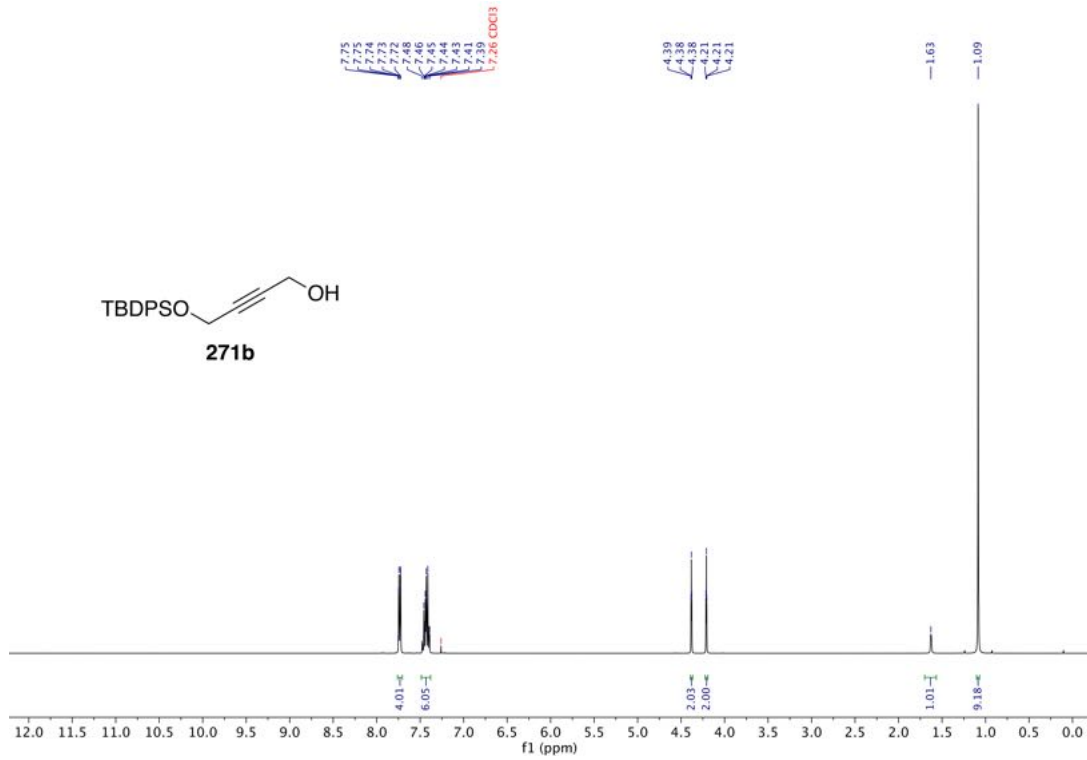
¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃) von (Z)-3-[*tert*-Butyl(diphenyl)silyl]-4-[(4-methoxybenzyl)oxy]but-2-en-1-ylformiat (**276**)



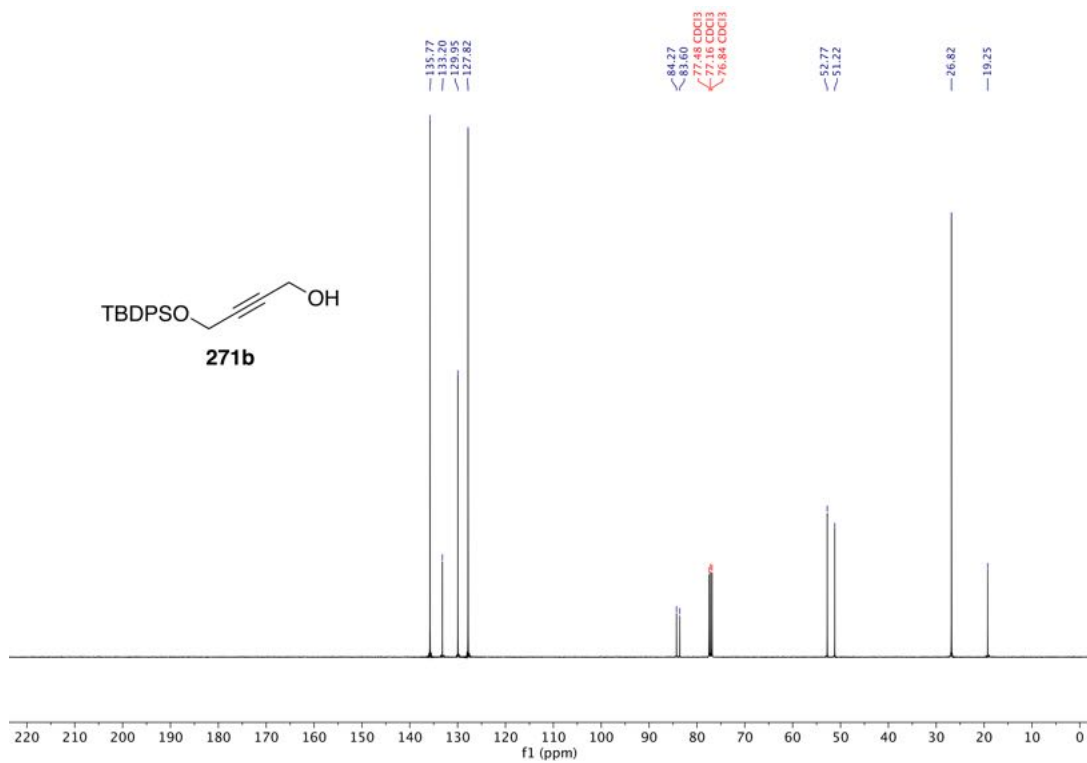
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) von (2E, 4E)-6-[[*tert*-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]-4-[[4-(4-methoxybenzyl)oxy]methyl]hexa-2,4-dienal (**212a**).



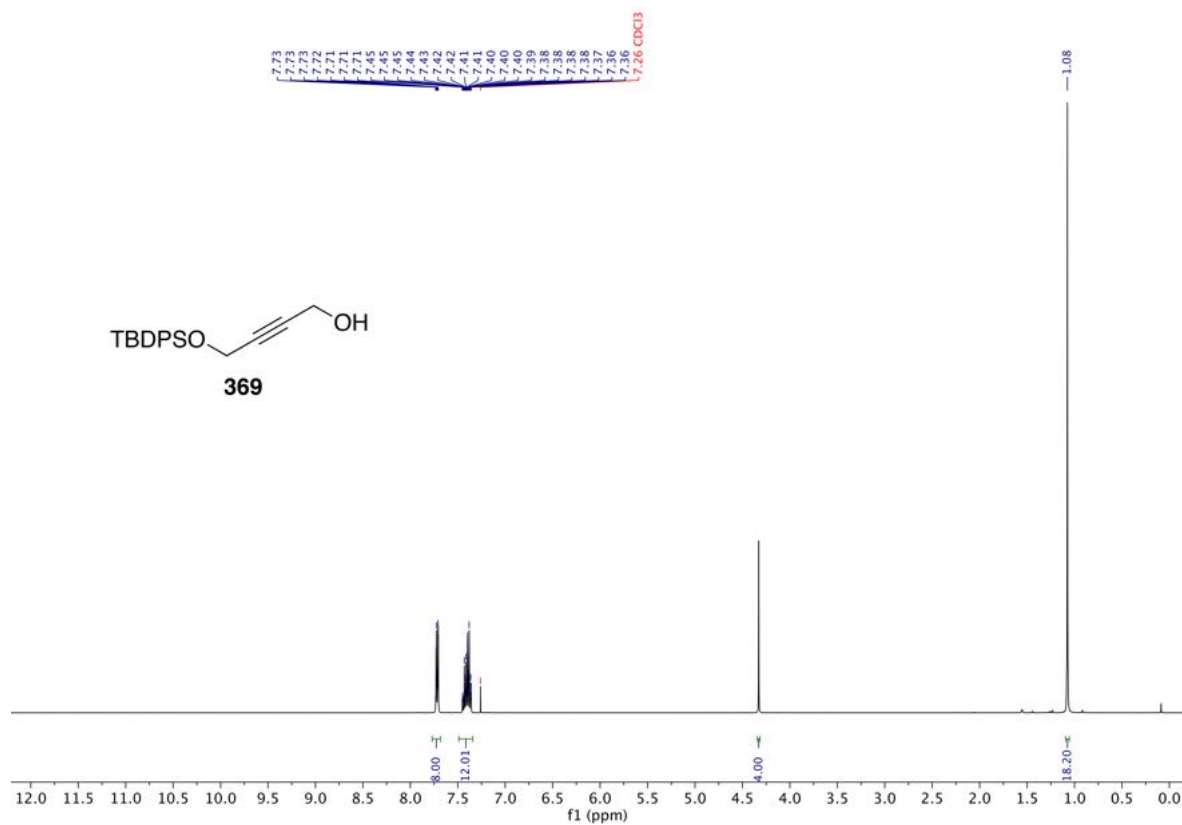
¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃) von (2E, 4E)-6-[[*tert*-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]-4-[[4-(4-methoxybenzyl)oxy]methyl]hexa-2,4-dienal (**212a**).



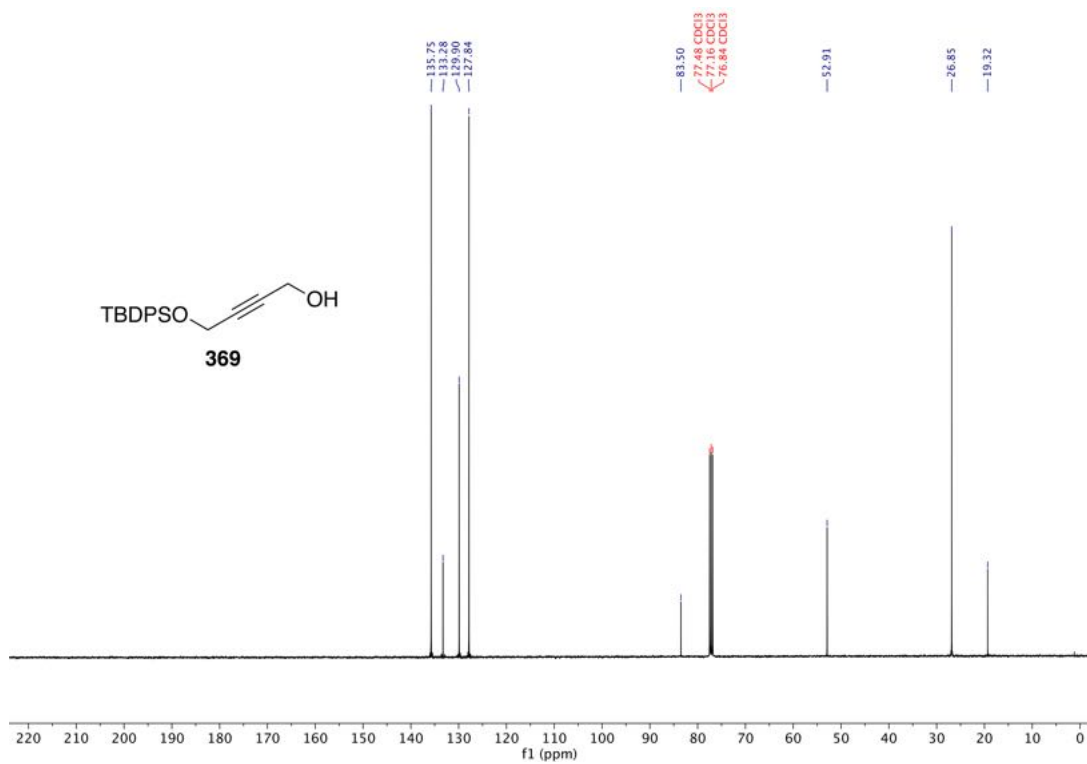
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) von 4-[[*tert*-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]but-2-in-1-ol (**271b**).



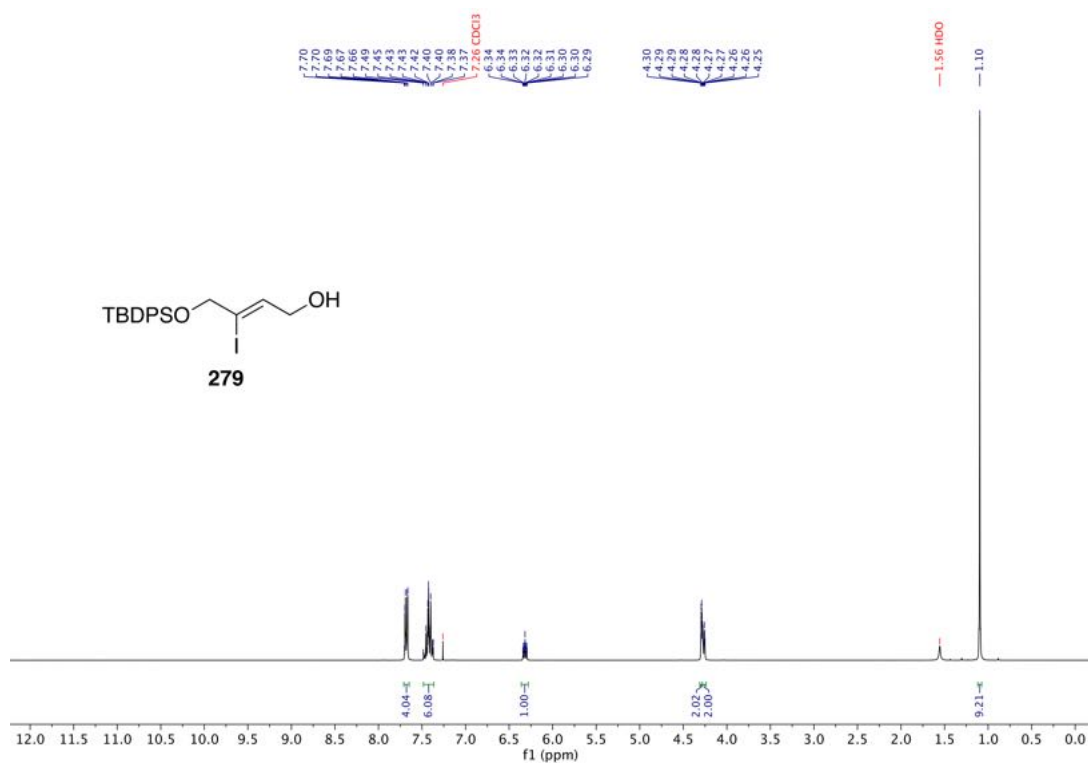
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) von 4-[[*tert*-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]but-2-in-1-ol (**271b**).



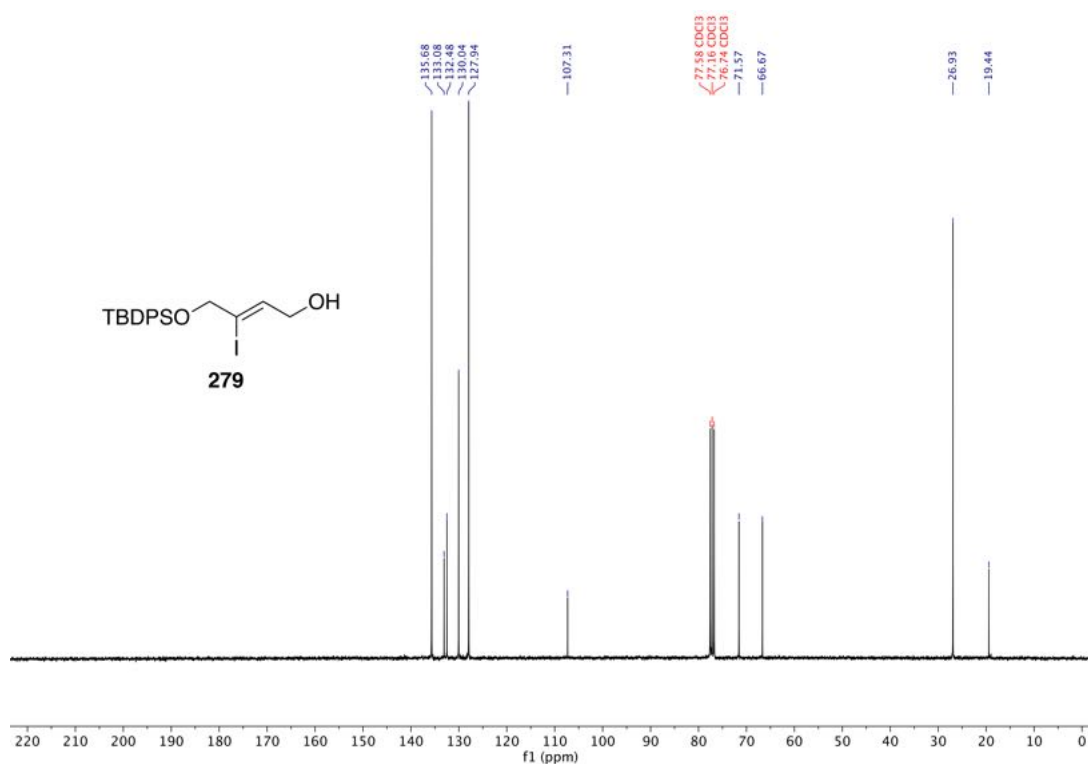
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) von 1,4-Di-*tert*-butyl(diphenyl)silyloxybut-2-in (**369**).



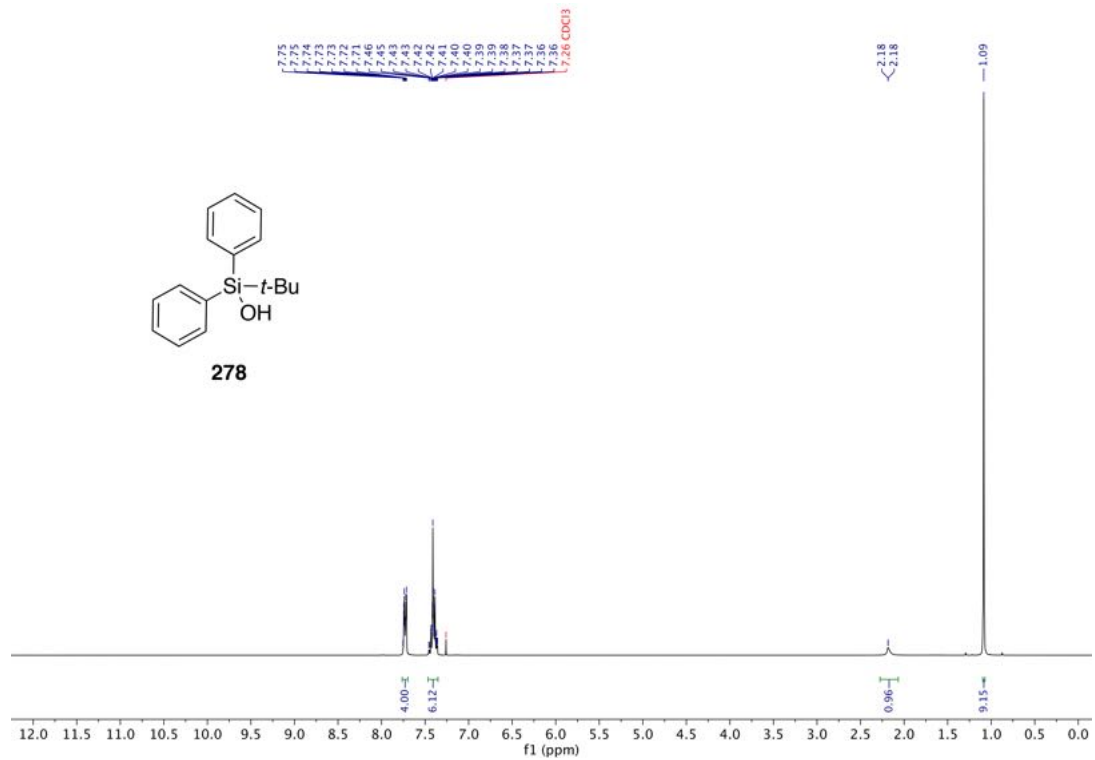
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) von 1,4-Di-*tert*-butyl(diphenyl)silyloxybut-2-in (**369**).



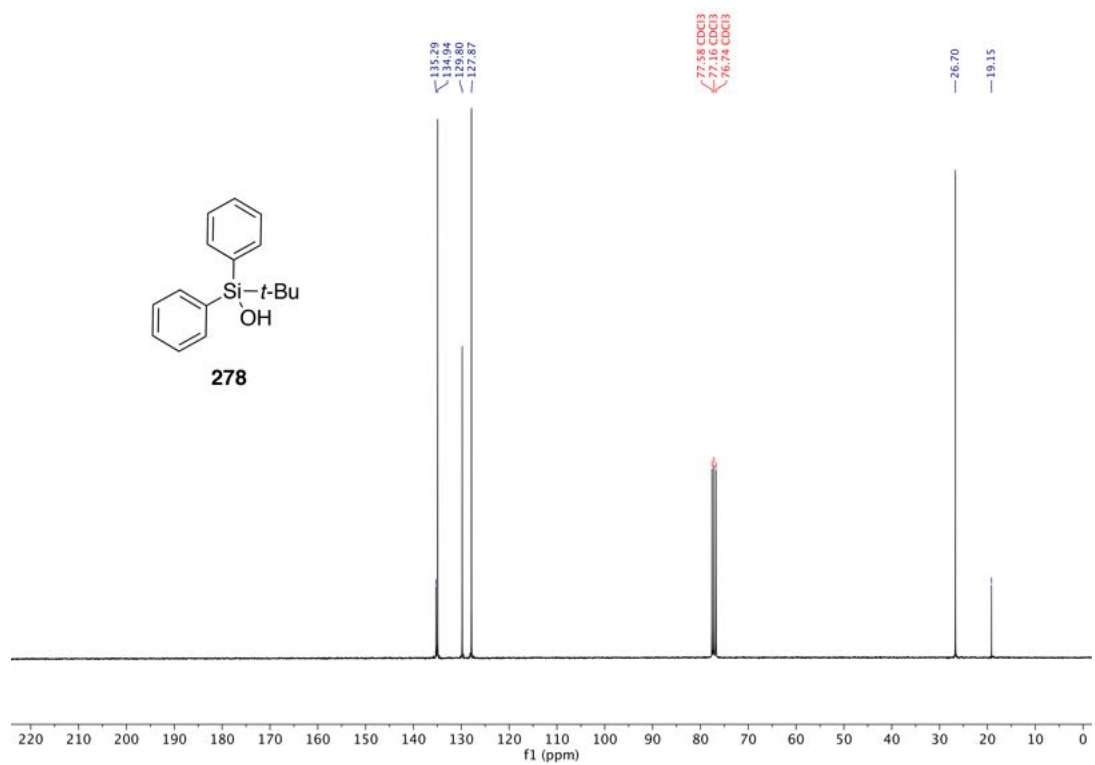
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) von (2Z)-4-[[*tert*-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]-3-iodbut-2-en-1-ol (**279**).



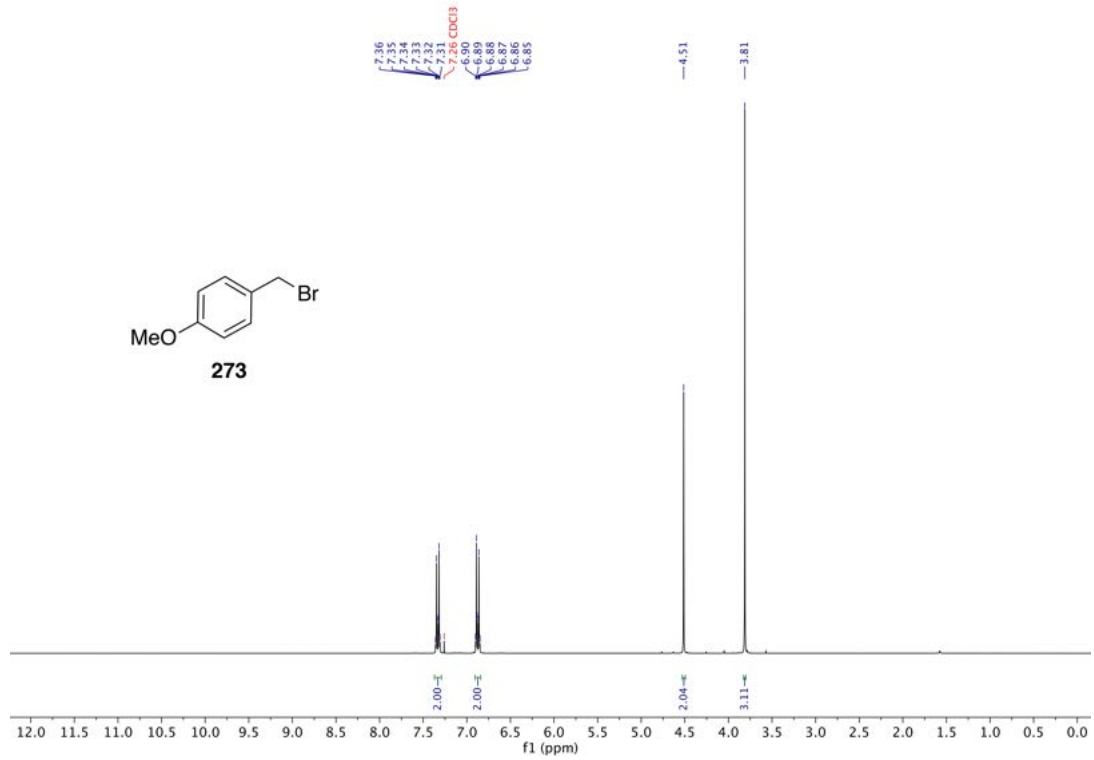
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) von (2Z)-4-[[*tert*-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]-3-iodbut-2-en-1-ol (**279**).



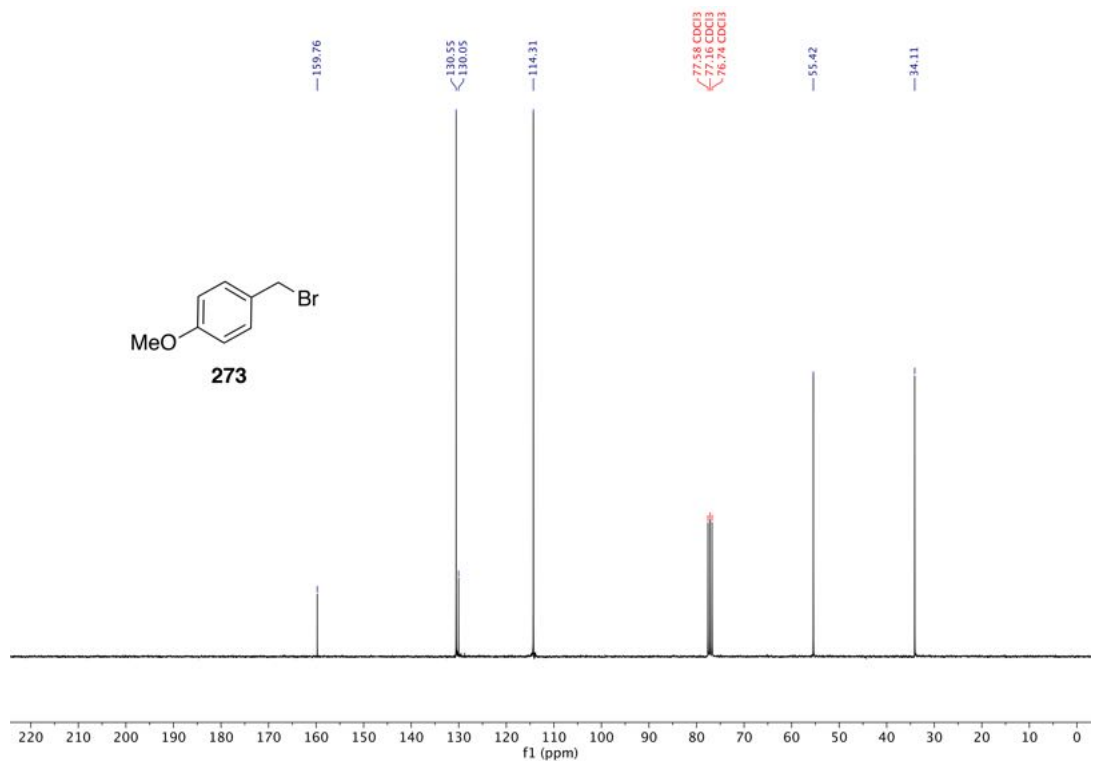
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) von *tert*-Butyl(diphenyl)silanol (**278**).



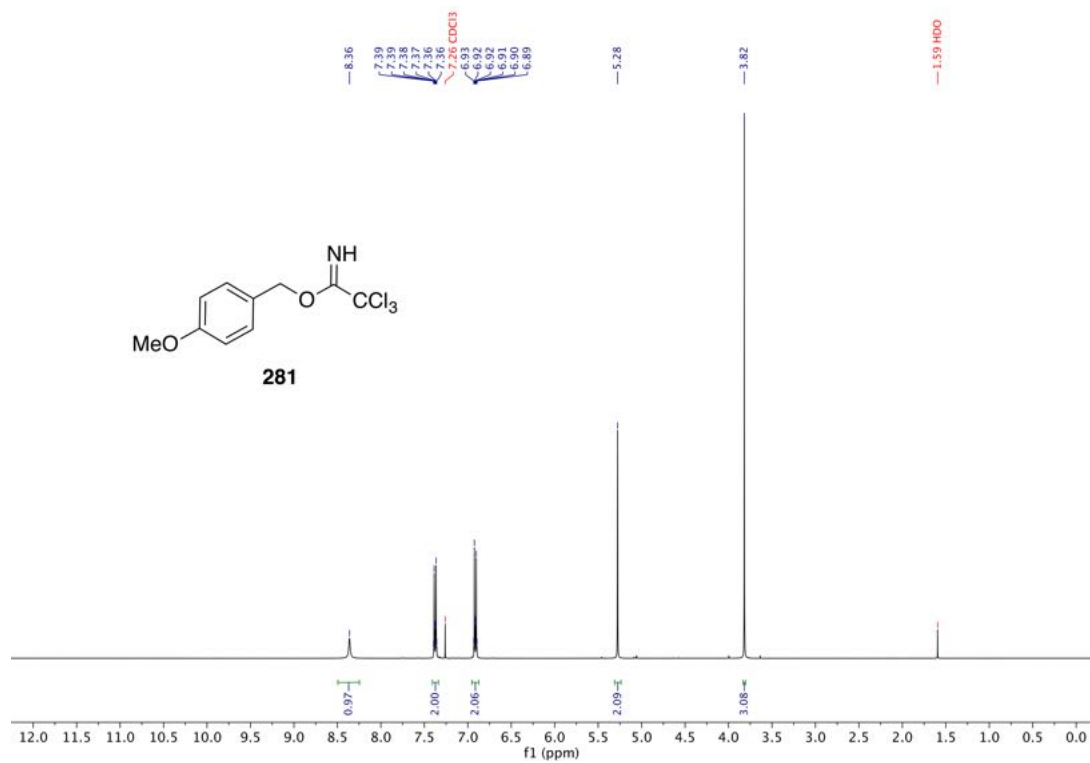
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) von *tert*-Butyl(diphenyl)silanol (**278**).



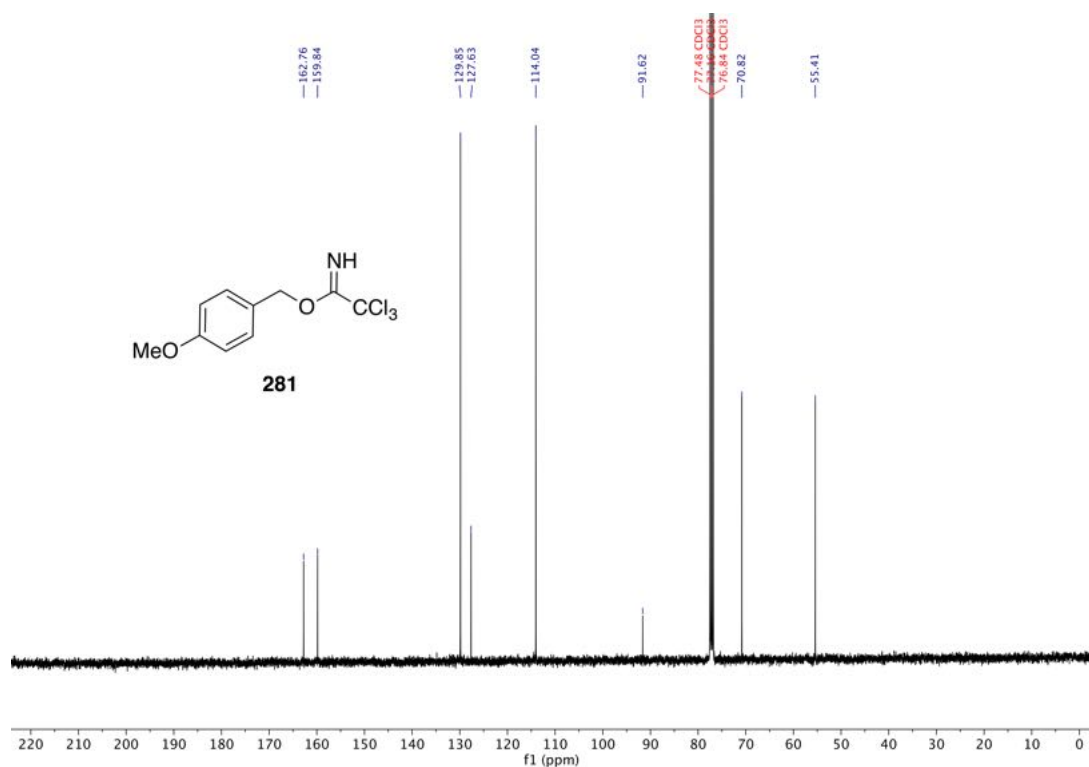
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von 4-Methoxybenzylbromid (**273**).



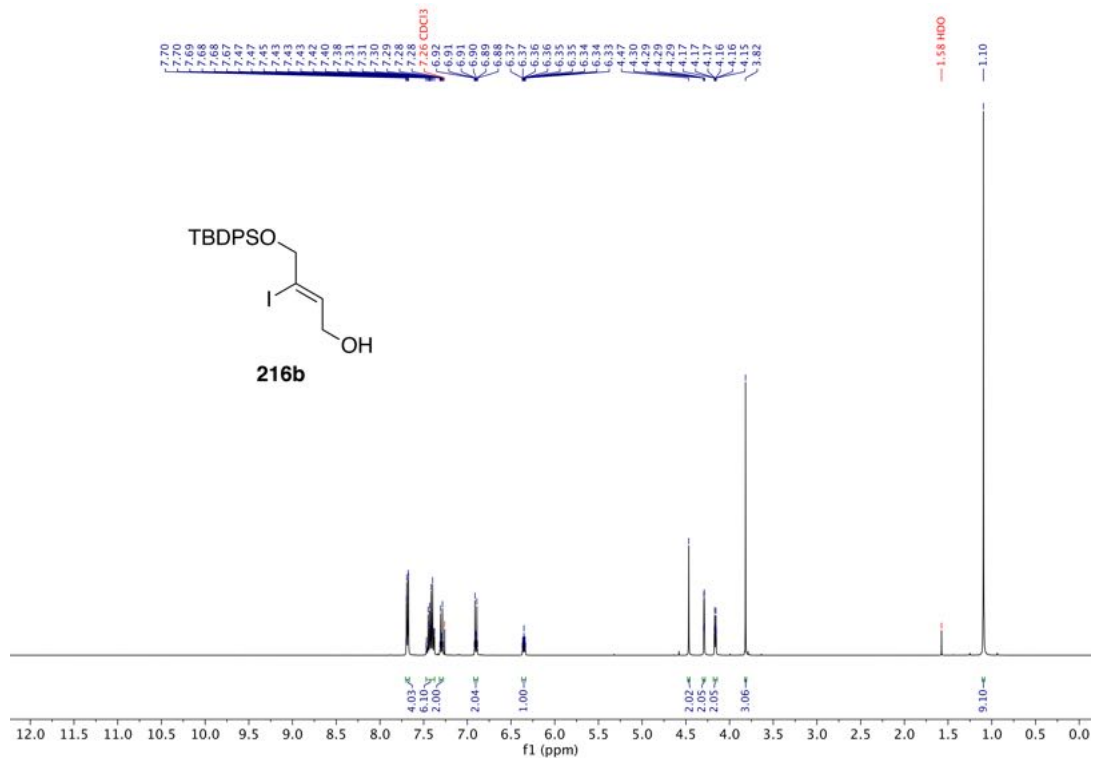
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von 4-Methoxybenzylbromid (**273**).



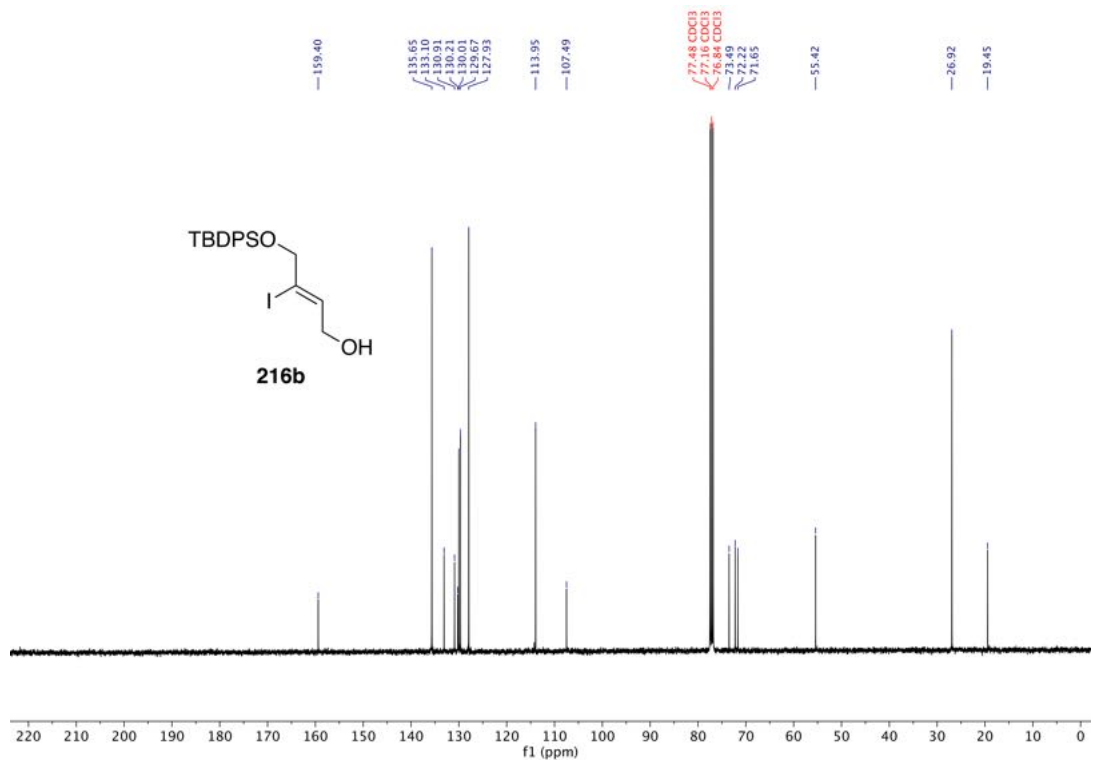
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) von 4-Methoxybenzyl-2,2,2-trichloracetimidat (**281**).



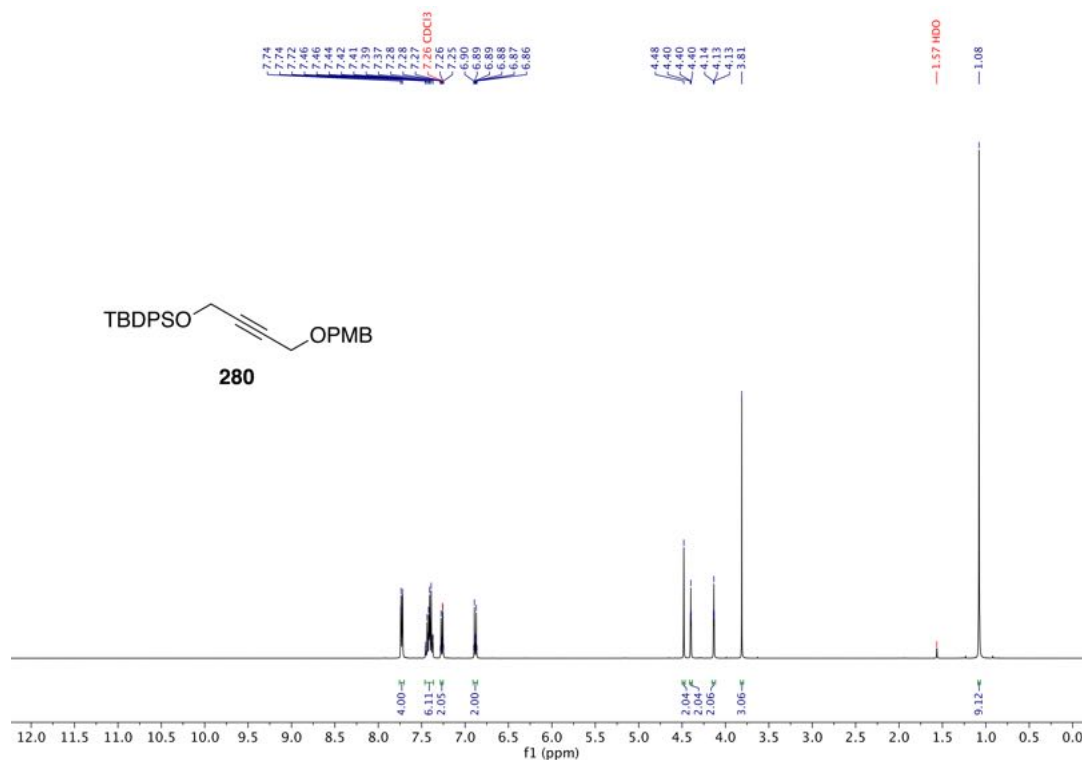
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) von 4-Methoxybenzyl-2,2,2-trichloracetimidat (**281**).



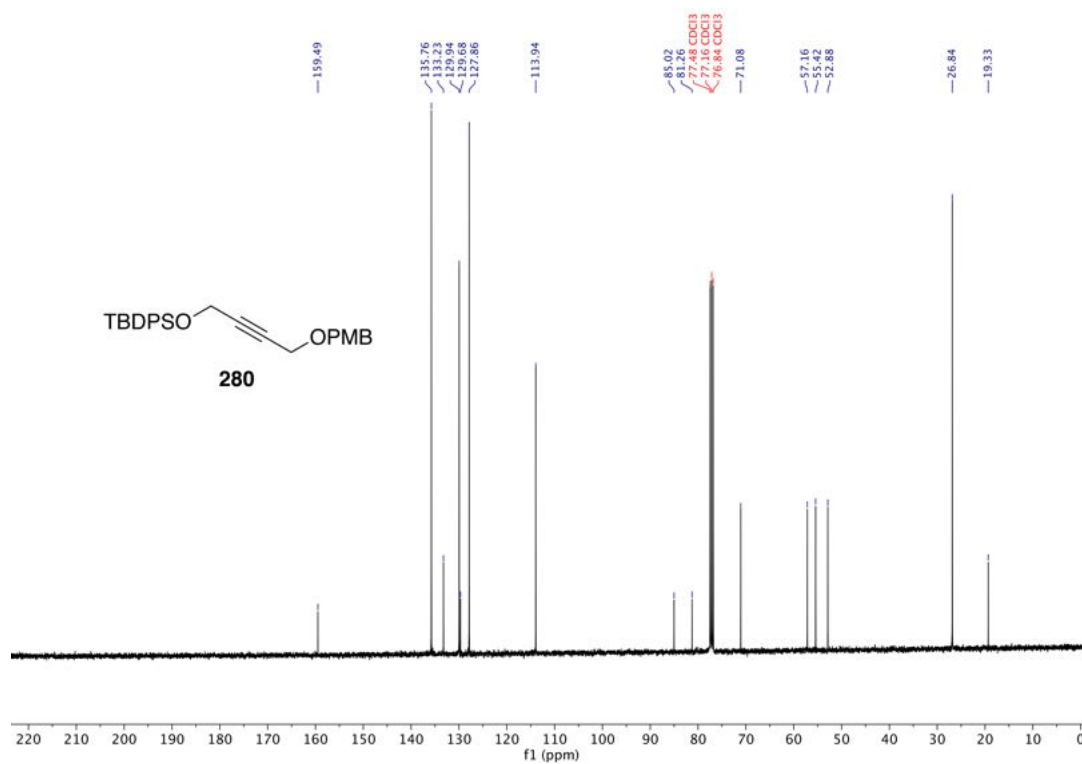
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) von *tert*-Butyl((*ZZ*)-2-iod-4-[(4-methoxybenzyl)oxy]but-2-en-1-yl)oxydiphenylsilan (**216b**).



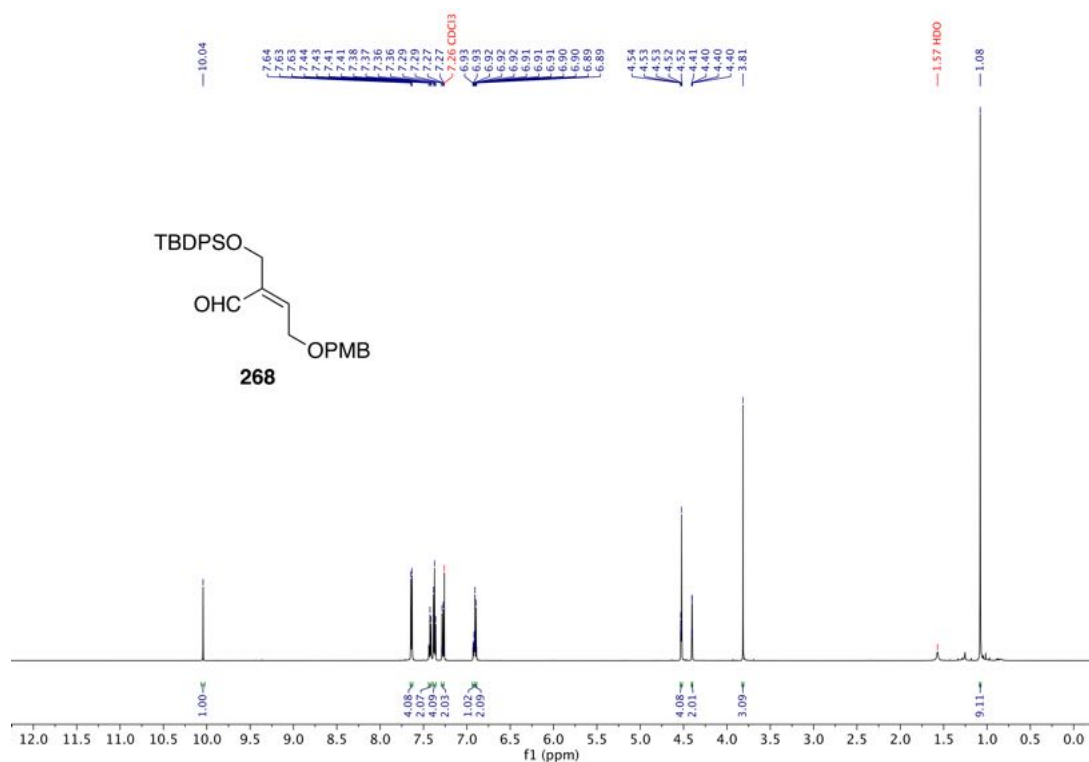
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) von *tert*-Butyl((*ZZ*)-2-iod-4-[(4-methoxybenzyl)oxy]but-2-en-1-yl)oxydiphenylsilan (**216b**).



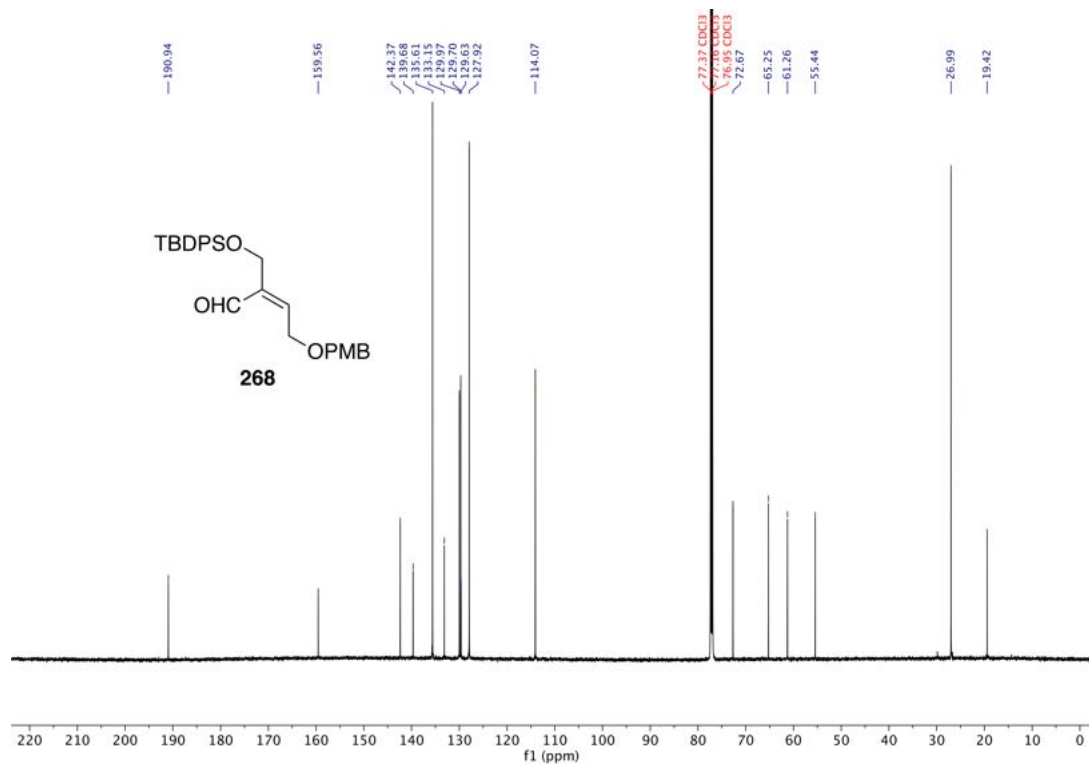
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) von *tert*-Butyl({4-[(4-methoxybenzyl)oxy]but-2-in-1-yl}oxy)diphenylsilan (**280**).



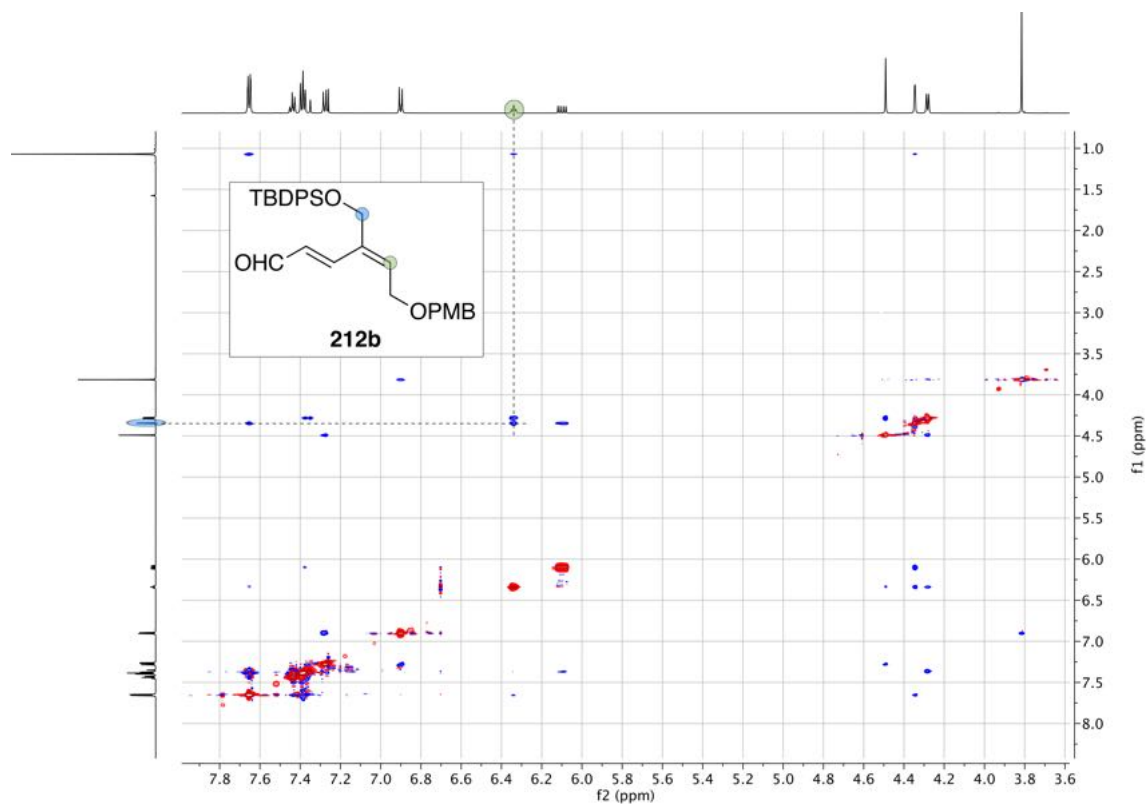
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) von *tert*-Butyl({4-[(4-methoxybenzyl)oxy]but-2-in-1-yl}oxy)diphenylsilan (**280**).



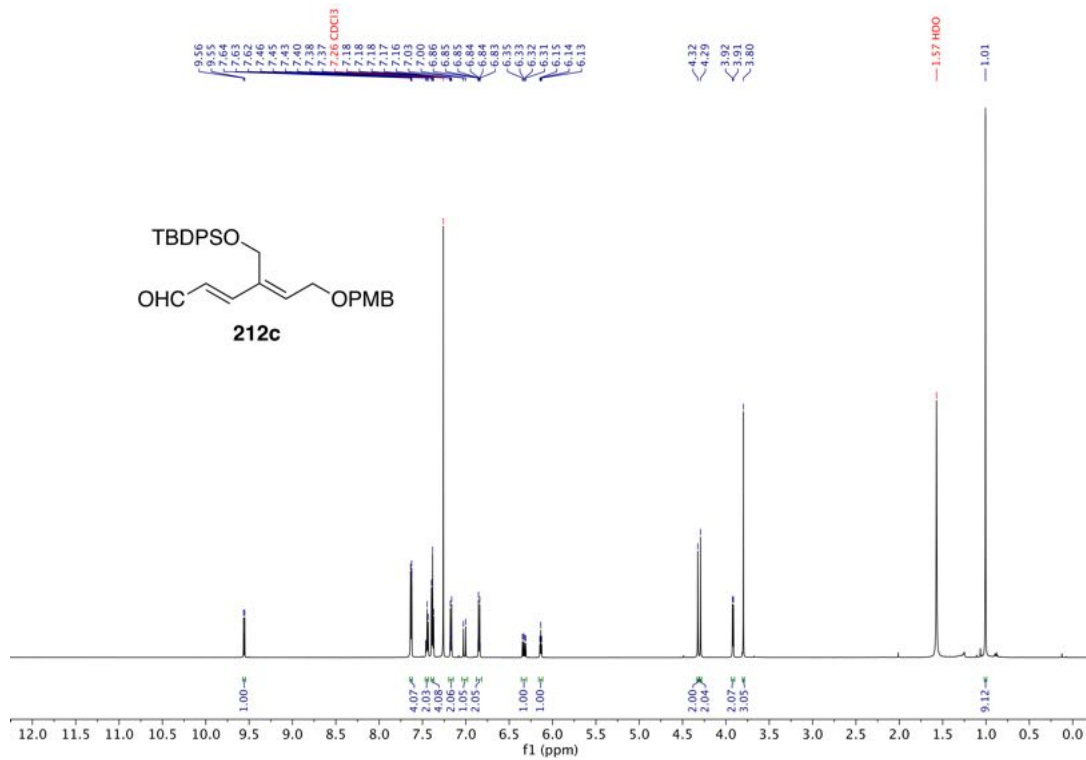
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) von (2Z)-2-({*tert*-Butyl(diphenyl)silyl}oxy)methyl)-4-[(4-methoxybenzyl)oxy]but-2-enal (**268**).



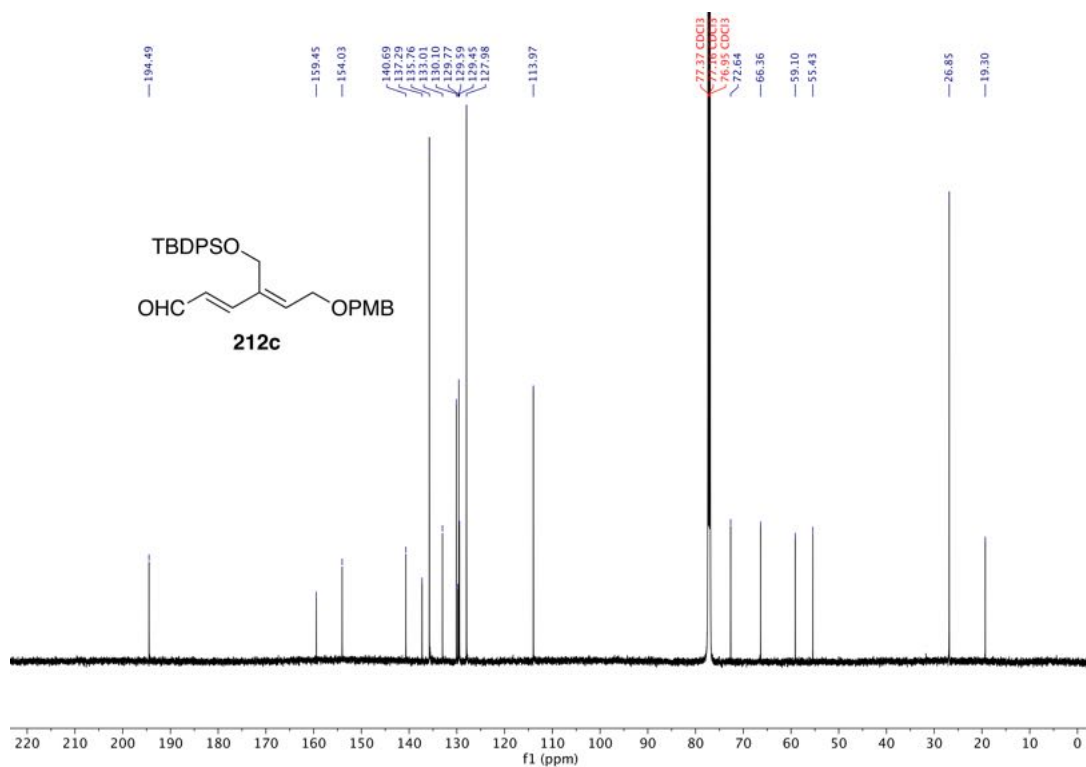
¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃) von (2Z)-2-({*tert*-Butyl(diphenyl)silyl}oxy)methyl)-4-[(4-methoxybenzyl)oxy]but-2-enal (**268**).



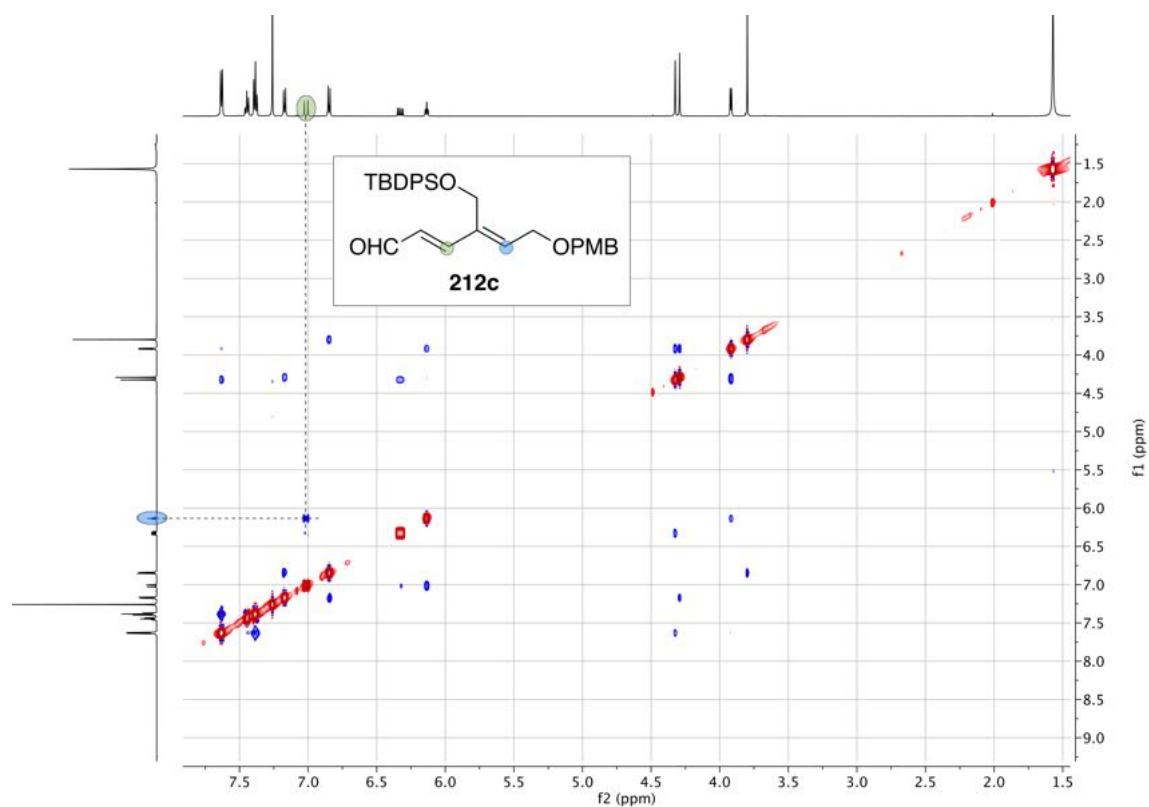
^1H - ^1H -NOESY (600 MHz, CDCl_3) von $(2E,4E)$ -4-({*tert*-Butyl(diphenyl)silyl}oxy)methyl)-6-[(4-methoxybenzyl)oxy]hexa-2,4-dienal (**212b**).



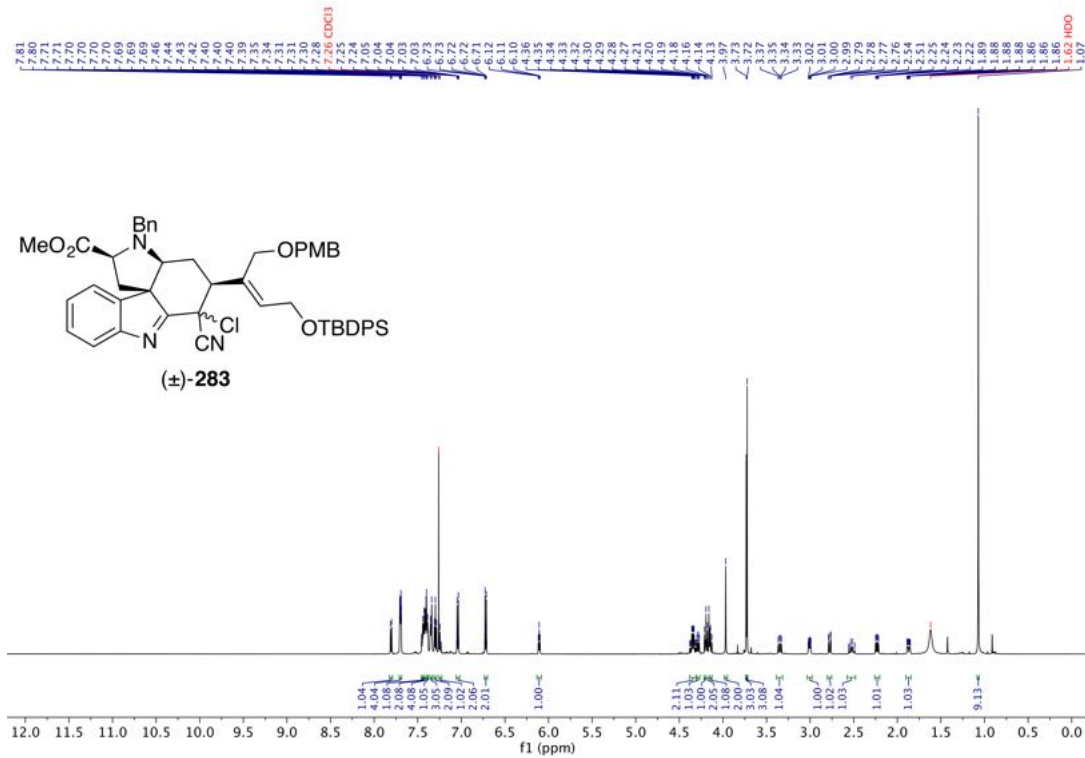
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) von (2*E*,4*Z*)-4-({*tert*-Butyl(diphenyl)silyl}oxy)methyl)-6-[(4-methoxybenzyl)oxy]hexa-2,4-dienal (**212c**).



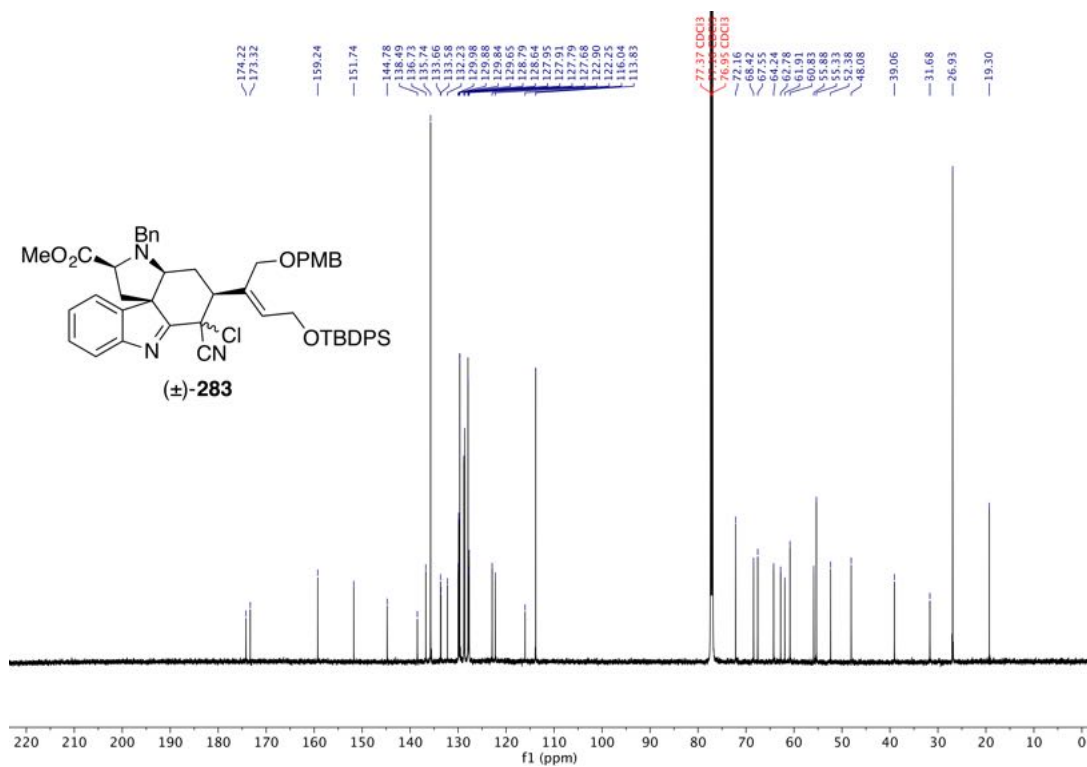
¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃) von (2*E*,4*Z*)-4-({*tert*-Butyl(diphenyl)silyl}oxy)methyl)-6-[(4-methoxybenzyl)oxy]hexa-2,4-dienal (**212c**).



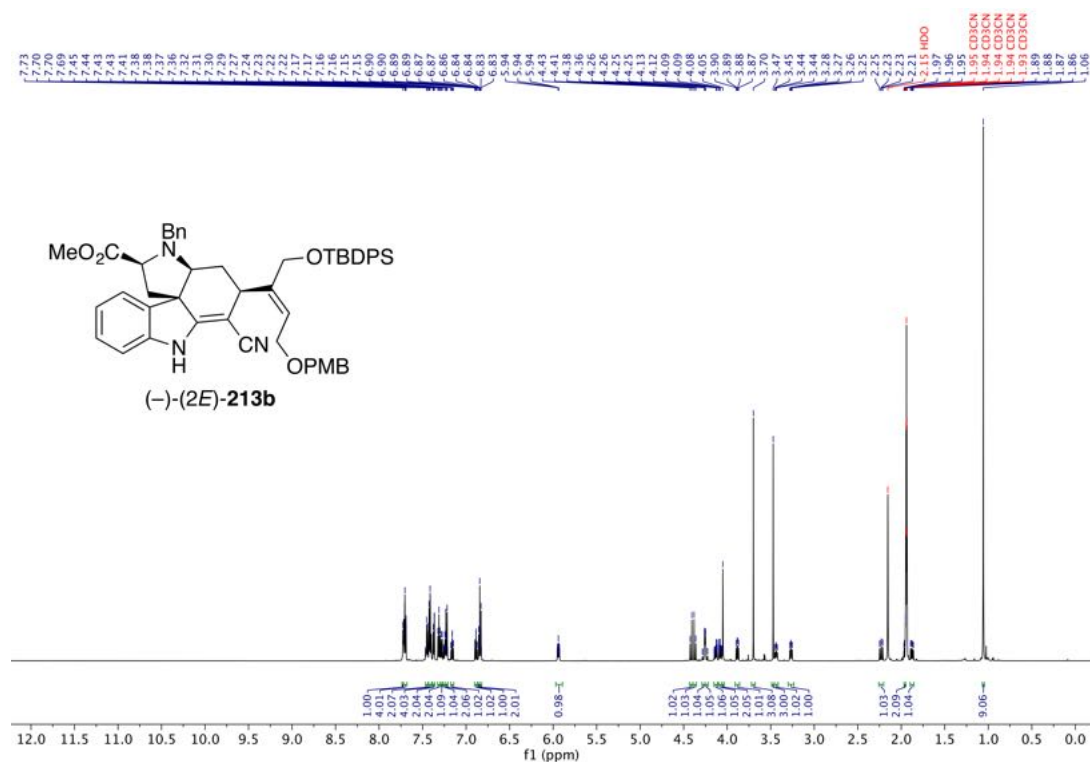
^1H - ^1H -NOESY (600 MHz, CDCl_3) von (2*E*,4*Z*)-4-({*tert*-Butyl(diphenyl)silyl}oxy)methyl)-6-[(4-methoxybenzyl)oxy]hexa-2,4-dienal (**212c**).



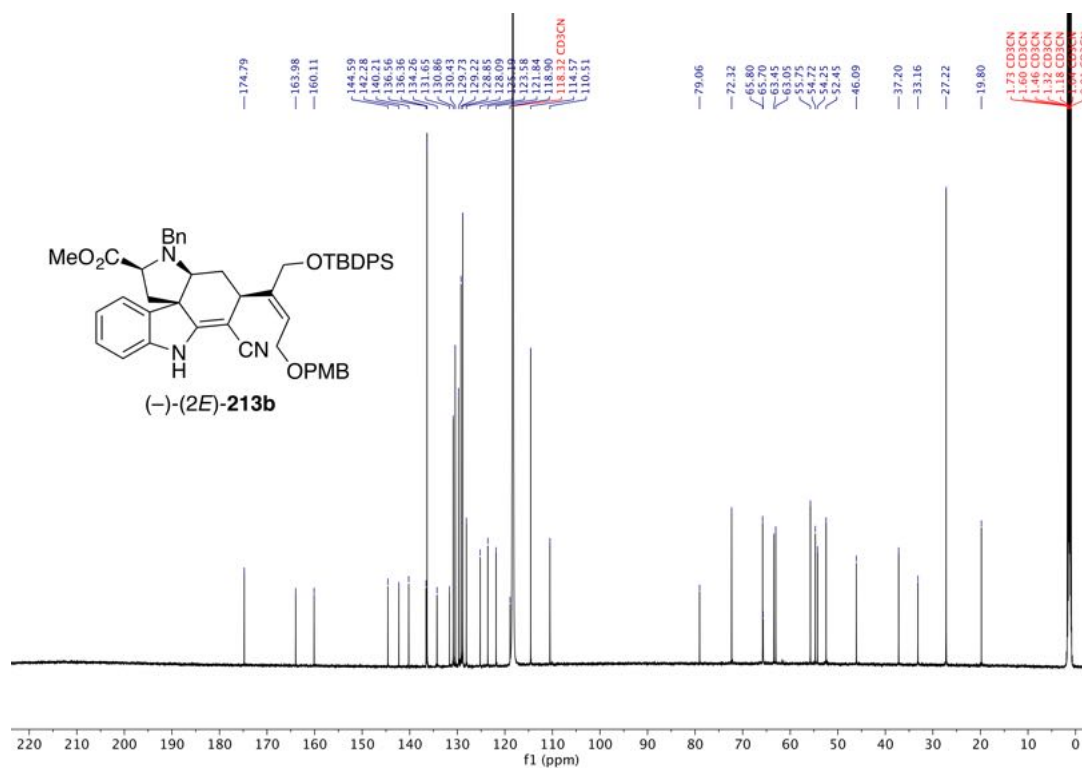
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) von 3-Benzyl-5-((Z)-4-[[*tert*-butyl(diphenyl)silyl]oxy]-1-[(4-methoxybenzyl)oxy]but-2-en-2-yl)-6-chloro-6-cyano-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*d*]carbazol-2-carbonsäuremethylester ((±)-**283**).



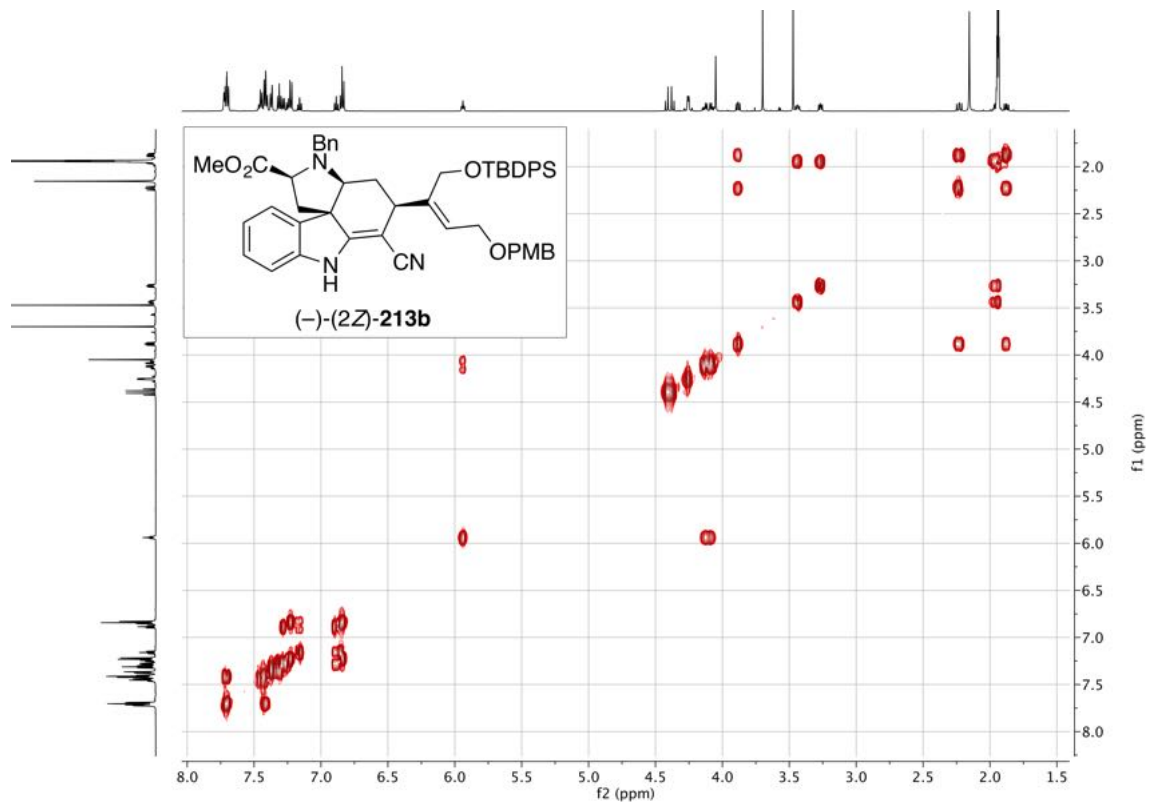
¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃) von 3-Benzyl-5-((Z)-4-[[*tert*-butyl(diphenyl)silyl]oxy]-1-[(4-methoxybenzyl)oxy]but-2-en-2-yl)-6-chloro-6-cyano-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*d*]carbazol-2-carbonsäuremethylester ((±)-**283**).



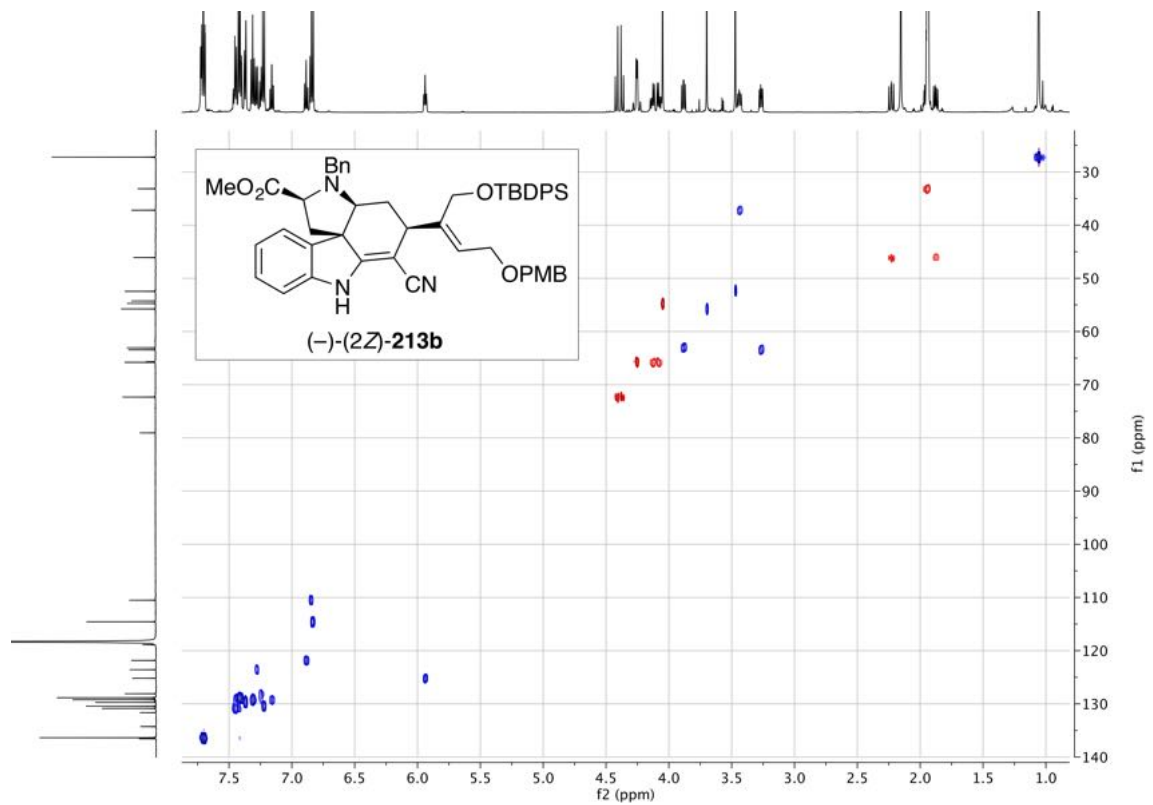
¹H-NMR (600 MHz, CD₃CN) von (2*S*,3*aS*,5*R*,11*bR*)-3-Benzyl-5-[(2*E*)-1-[[*tert*-butyl(diphenyl)silyl]oxy]-4-[(4-methoxybenzyl)oxy]but-2-en-2-yl]-6-cyano-2,3,3*a*,4,5,7-hexahydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*d*]carbazol-2-carbonsäuremethylester ((-)-(2*E*)-**213b**).



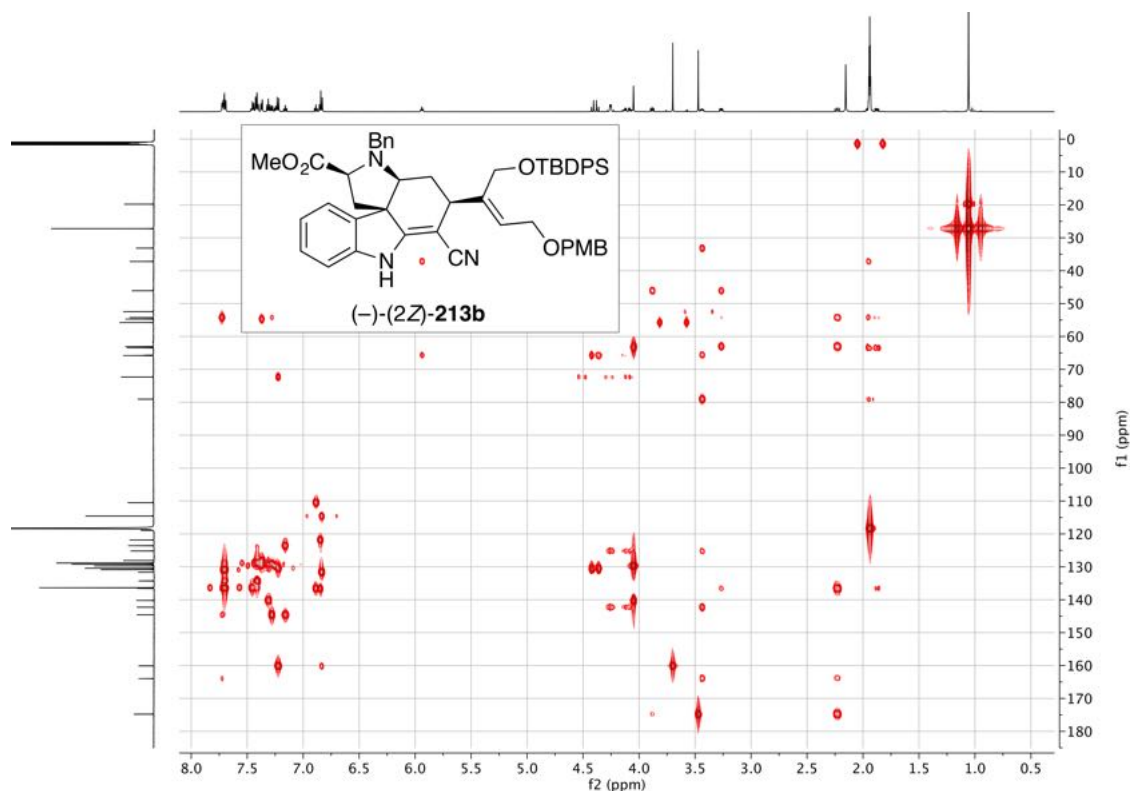
¹³C-NMR (151 MHz, CD₃CN) von (2*S*,3*aS*,5*R*,11*bR*)-3-Benzyl-5-[(2*E*)-1-[[*tert*-butyl(diphenyl)silyl]oxy]-4-[(4-methoxybenzyl)oxy]but-2-en-2-yl]-6-cyano-2,3,3*a*,4,5,7-hexahydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*d*]carbazol-2-carbonsäuremethylester ((-)-(2*E*)-**213b**).



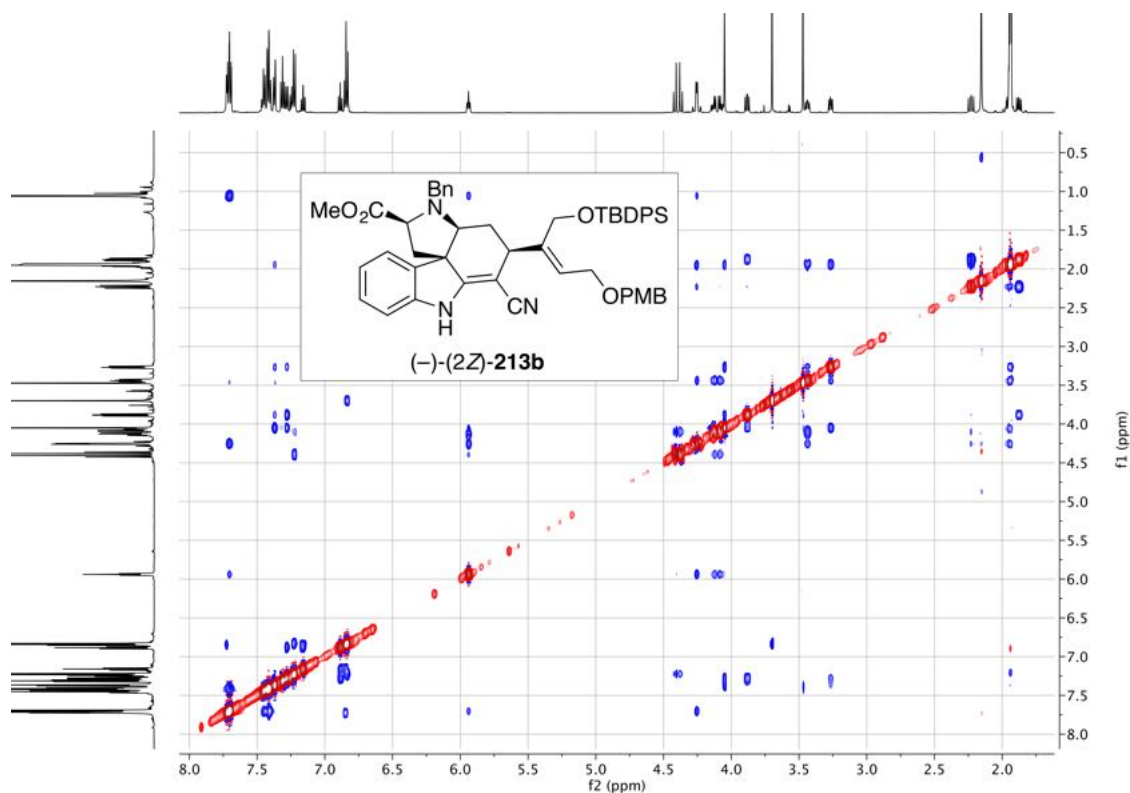
^1H - ^1H -COSY (600 MHz, CD_3CN) der Schlüsselverbindung **(-)-(2E)-213b**.



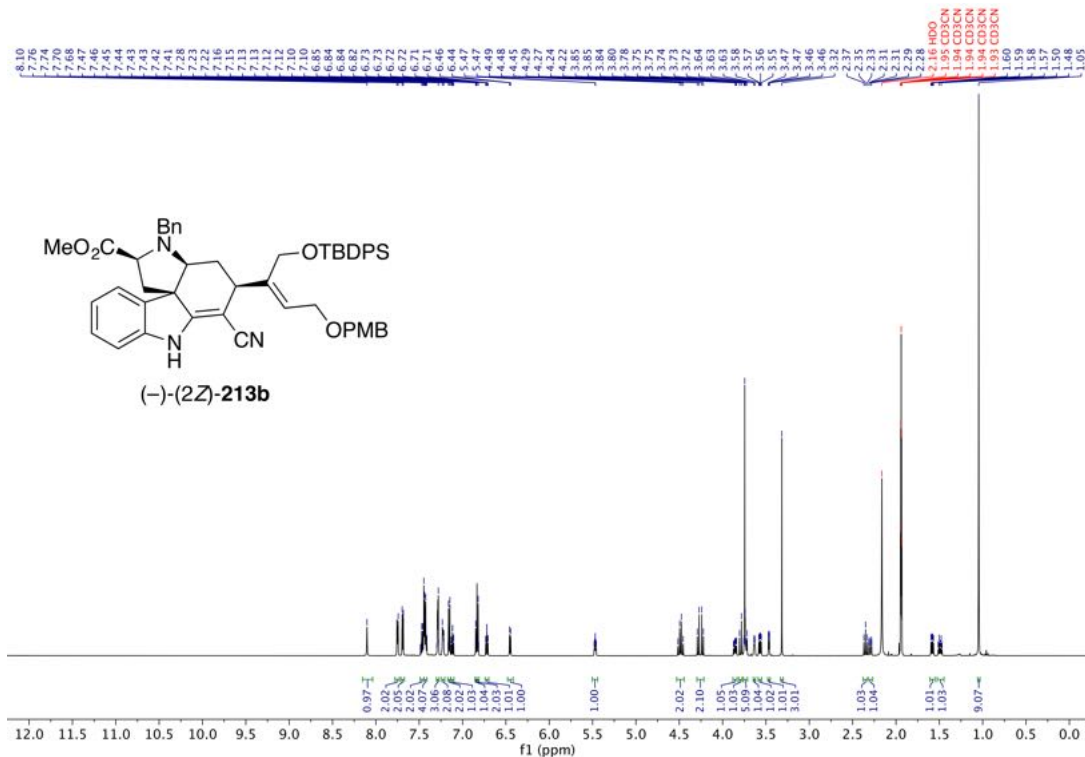
^1H - ^{13}C -HSQC-NMR (600 / 151 MHz, CD_3CN) der Schlüsselverbindung **(-)-(2E)-213b**.



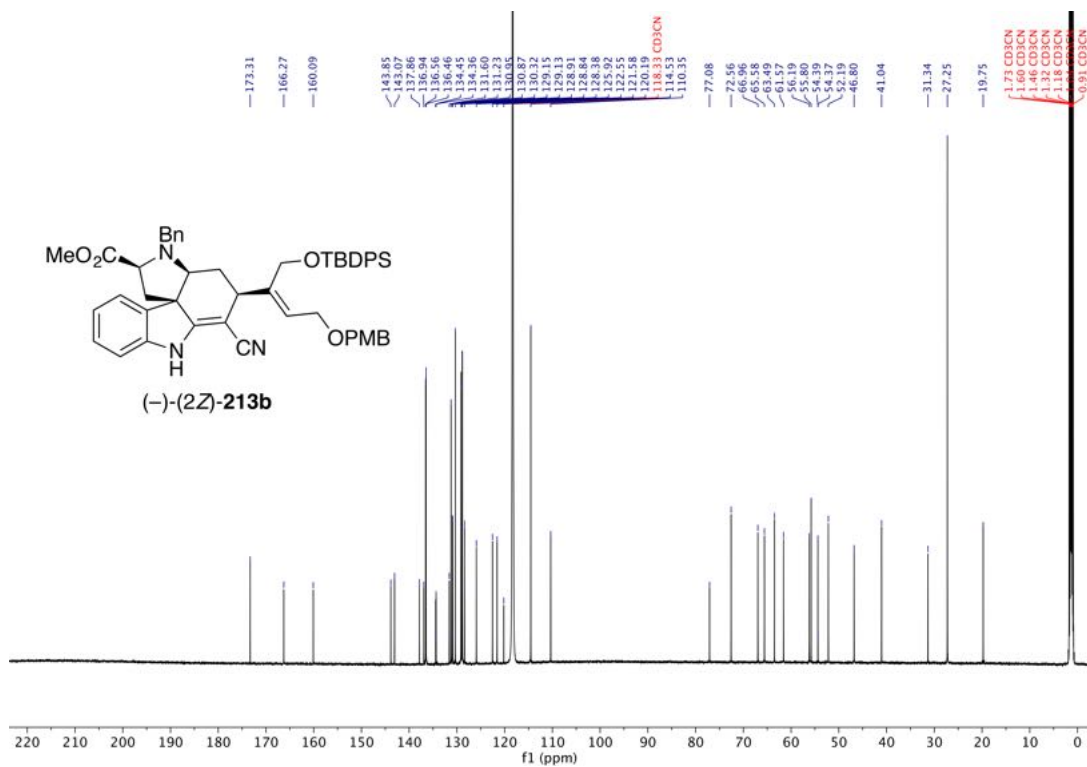
^1H - ^{13}C -HMBC (600 / 150 MHz, CD₃CN) der Schlüsselverbindung **(-)-(2E)-213b**.



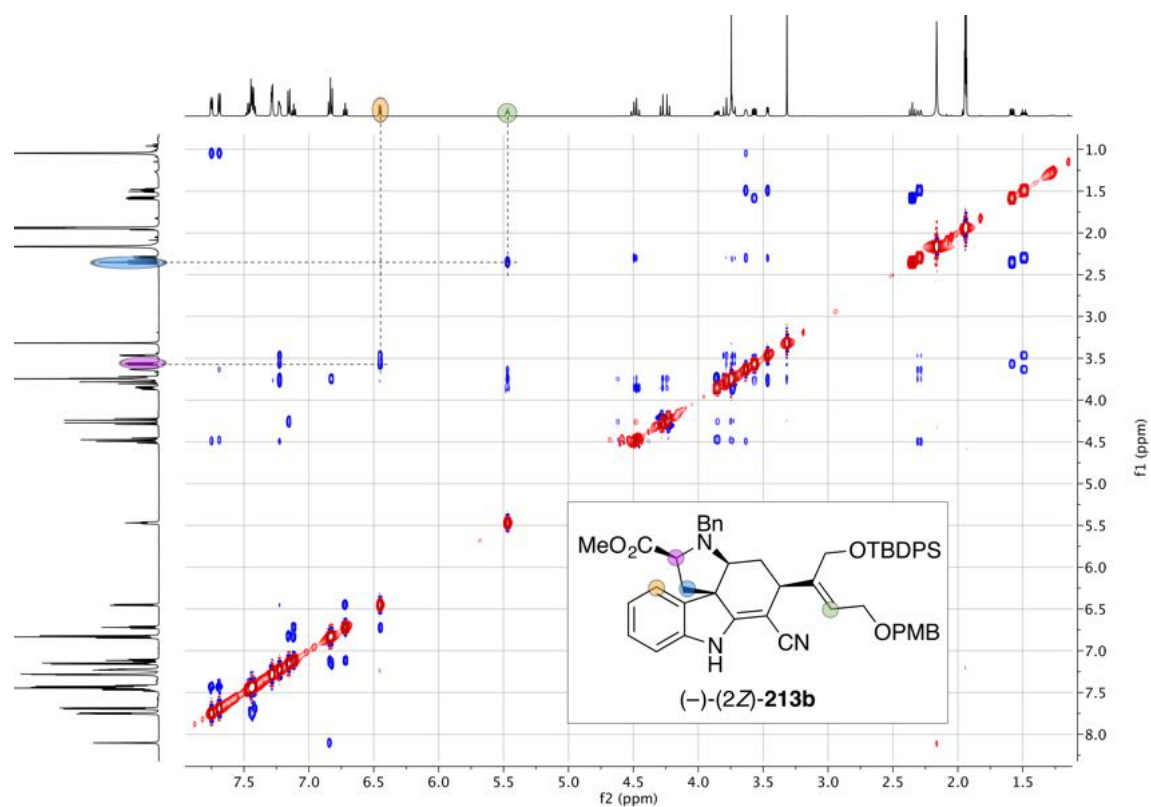
^1H - ^1H -NOESY (600 MHz, CD₃CN) der Schlüsselverbindung **(-)-(2E)-213b**. Auswertung siehe Kapitel 3.1.3, Schema 39.



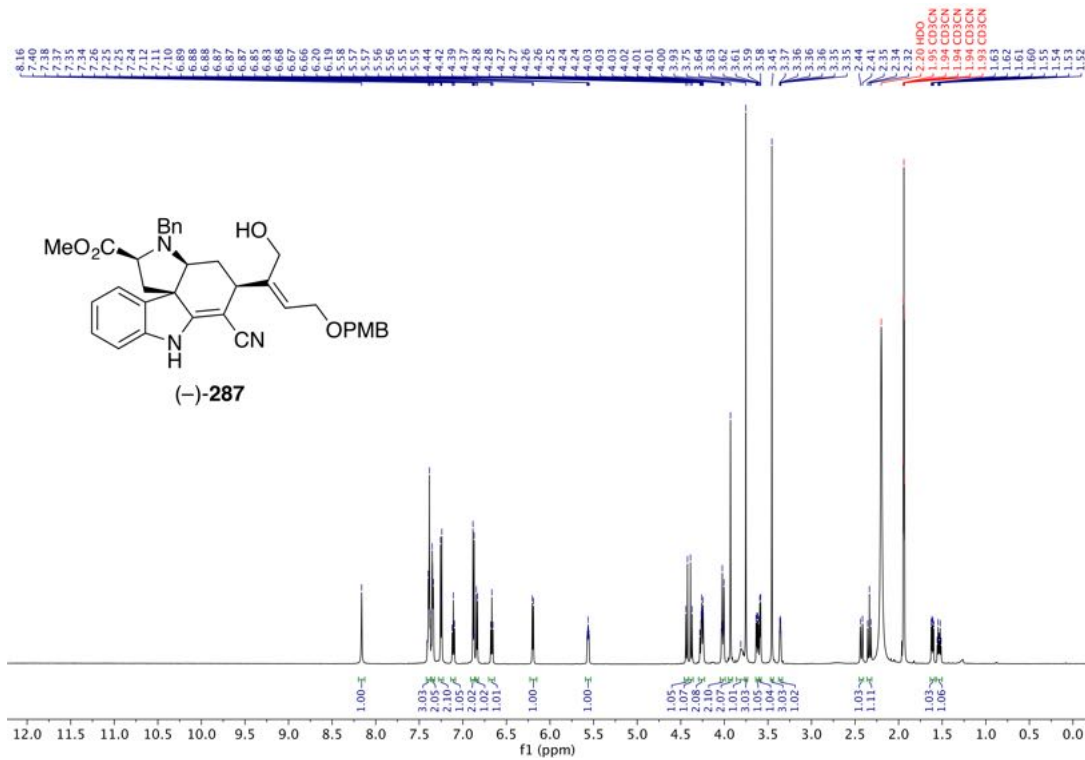
¹H-NMR (600 MHz, CD₃CN) von (2*S*,3*aS*,5*R*,11*bR*)-3-Benzyl-5-{(2*Z*)-1-[[*tert*-butyl(diphenyl)silyl]oxy]-4-[(4-methoxybenzyl)oxy]but-2-en-2-yl}-6-cyano-2,3,3*a*,4,5,7-hexahydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*d*]carbazol-2-carbonsäuremethylester ((-)-(2*Z*)-**213b**).



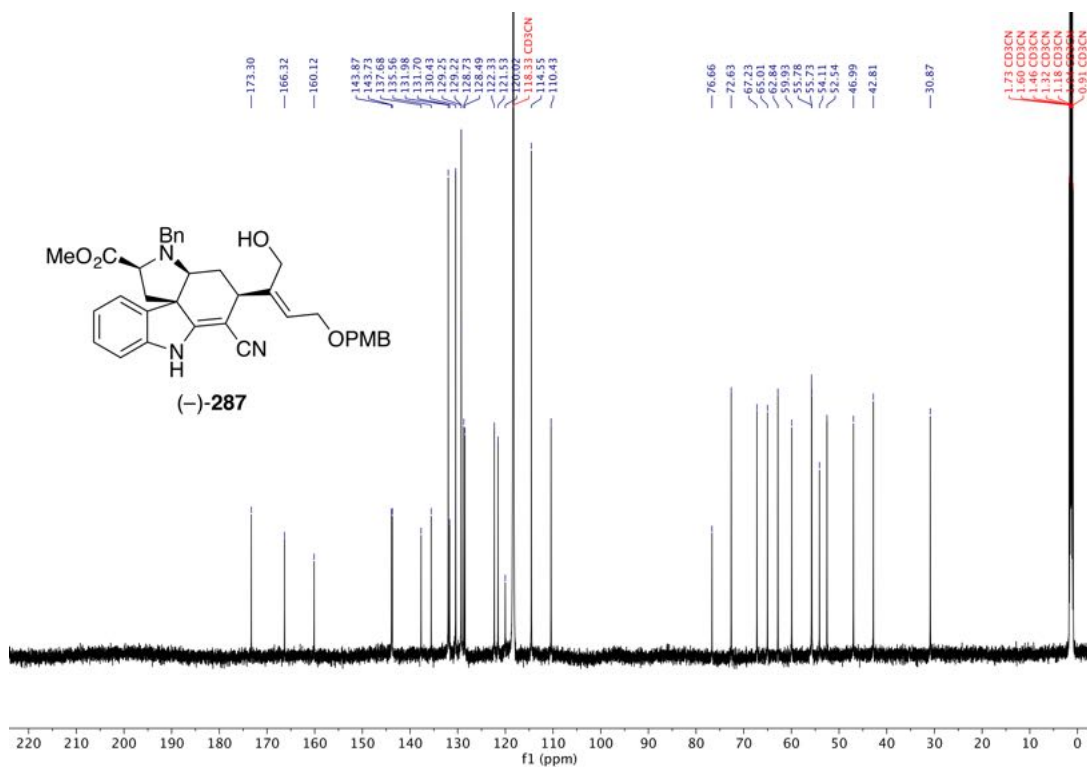
¹³C-NMR (151 MHz, CD₃CN) von (2*S*,3*aS*,5*R*,11*bR*)-3-Benzyl-5-{(2*Z*)-1-[[*tert*-butyl(diphenyl)silyl]oxy]-4-[(4-methoxybenzyl)oxy]but-2-en-2-yl}-6-cyano-2,3,3*a*,4,5,7-hexahydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*d*]carbazol-2-carbonsäuremethylester ((-)-(2*Z*)-**213b**).



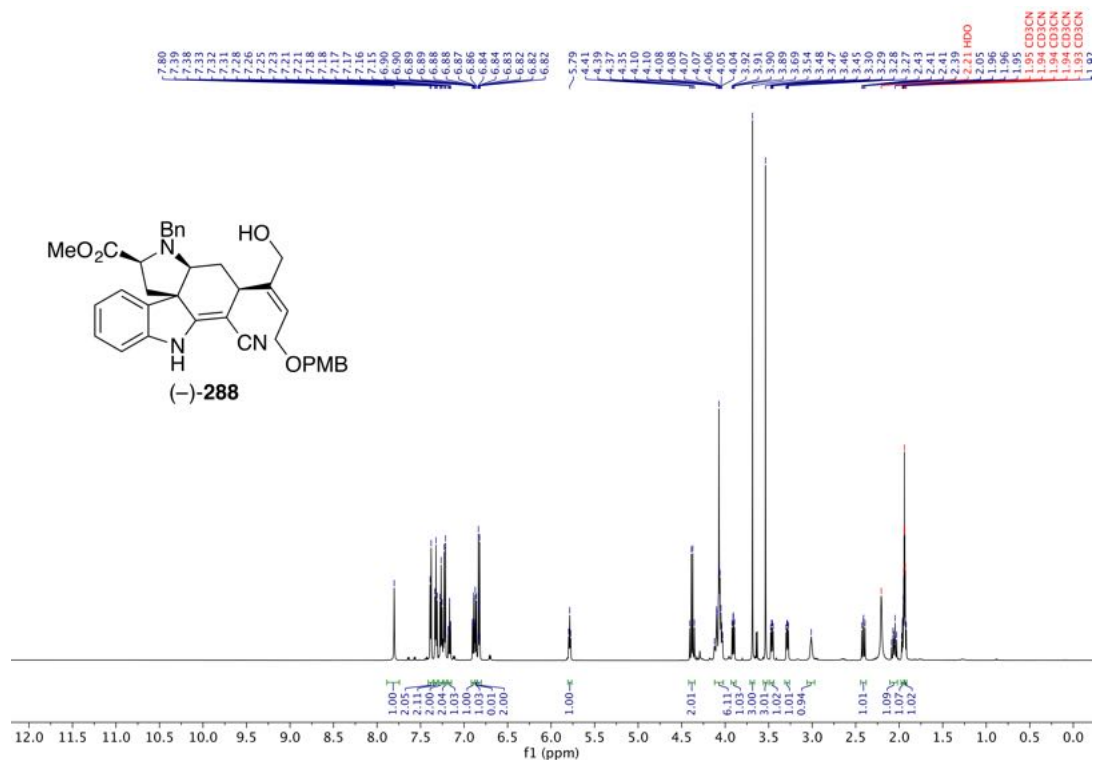
^1H - ^1H -NOESY (600 MHz, CD_3CN) von (2*S*,3*aS*,5*R*,11*bR*)-3-Benzyl-5- $\{(2Z)$ -1- $\{[tert$ -butyl(diphenyl)silyl]oxy $\}$ -4- $\{(4$ -methoxybenzyl)oxy $\}$ but-2-en-2-yl $\}$ -6-cyano-2,3,3*a*,4,5,7-hexahydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*d*]carbazol-2-carbonsäuremethylester ((-)-(2*Z*)-**213b**).



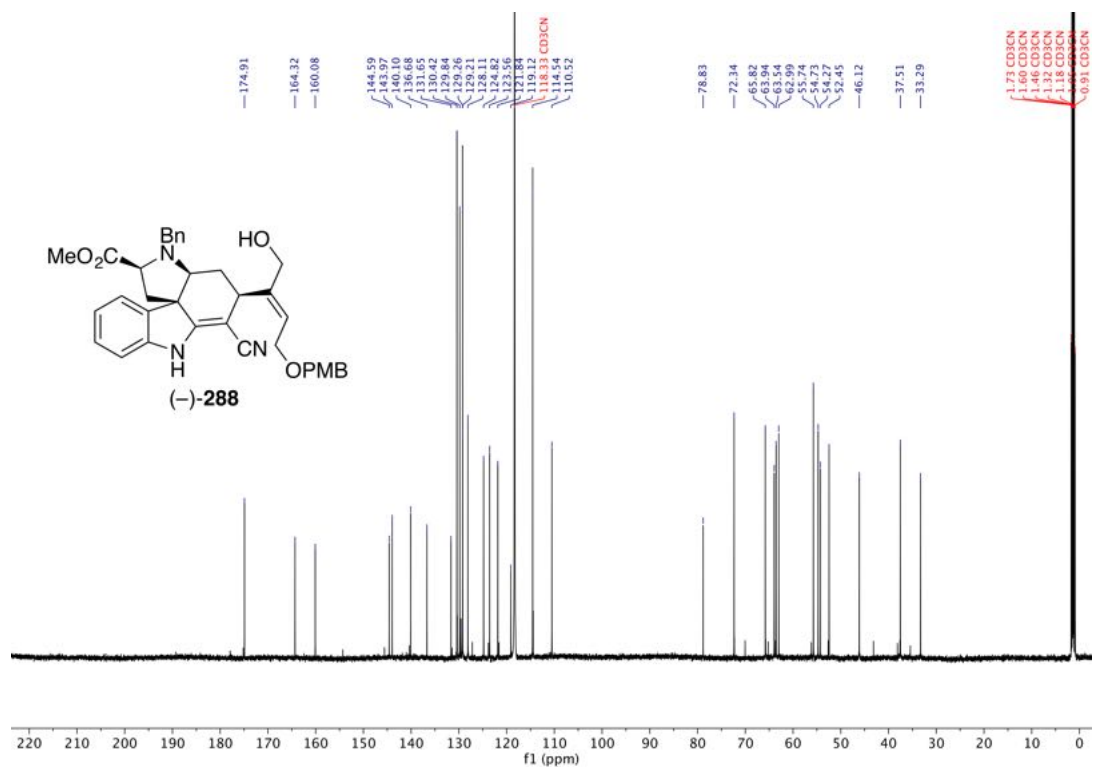
¹H-NMR (600 MHz, CD₃CN) von (2*S*,3*aS*,5*R*,11*bR*)-3-Benzyl-6-cyano-5-((*ZZ*)-1-hydroxy-4-[(4-methoxybenzyl)oxy]but-2-en-2-yl)-2,3,3*a*,4,5,7-hexahydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*d*]carbazol-2-carbonsäuremethylester ((-)-287).



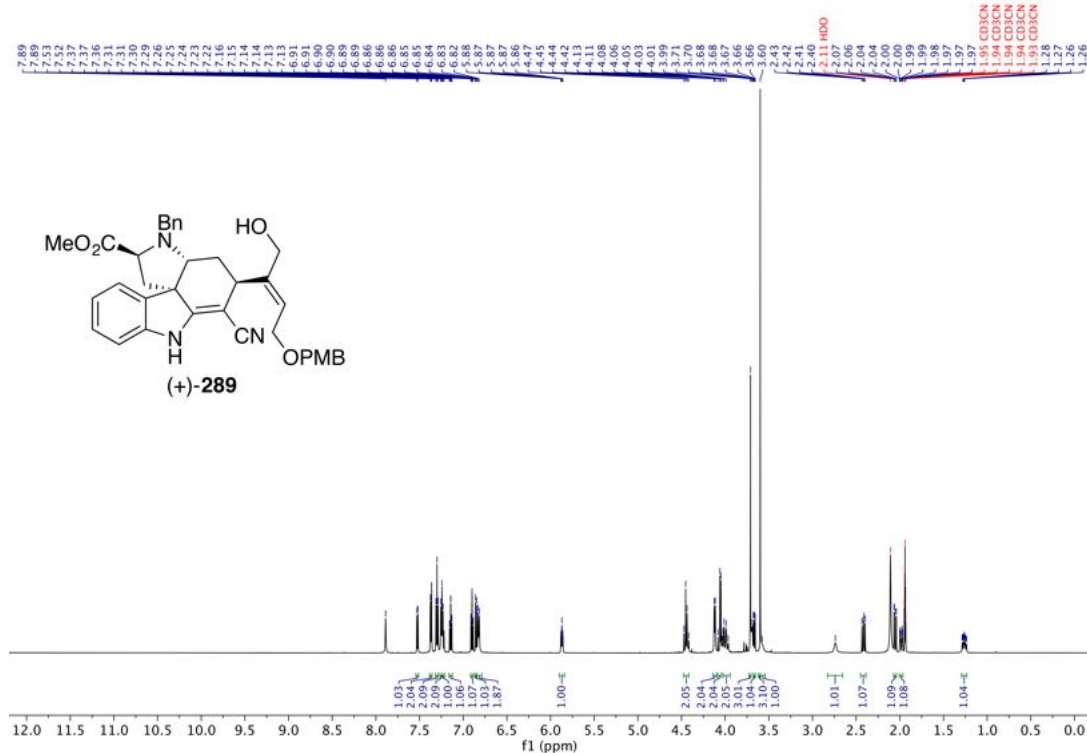
¹³C-NMR (151 MHz, CD₃CN) von (2*S*,3*aS*,5*R*,11*bR*)-3-Benzyl-6-cyano-5-((*ZZ*)-1-hydroxy-4-[(4-methoxybenzyl)oxy]but-2-en-2-yl)-2,3,3*a*,4,5,7-hexahydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*d*]carbazol-2-carbonsäuremethylester ((-)-287).



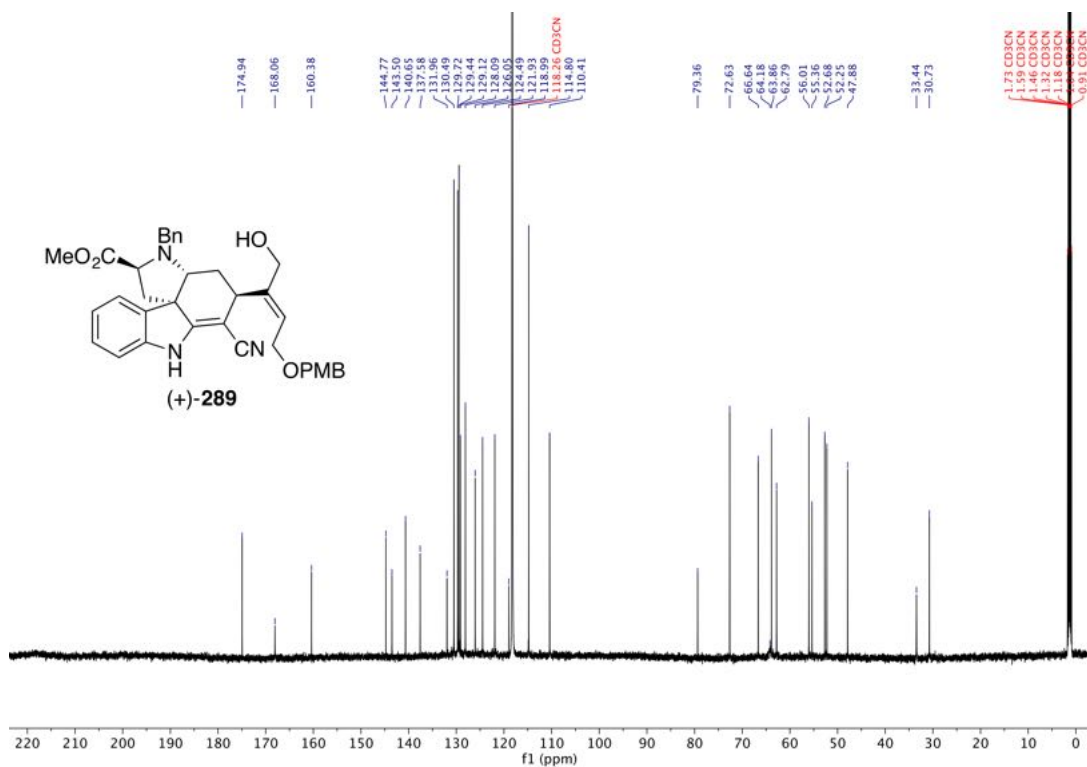
¹H-NMR (600 MHz, CD₃CN) von (2*S*,3*aS*,5*R*,11*bR*)-3-Benzyl-6-cyano-5-[(*E*)-1-hydroxy-4-[(4-methoxybenzyl)oxy]but-2-en-2-yl]-2,3,3*a*,4,5,7-hexahydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*d*]carbazol-2-carbonsäuremethylester ((-)-288).



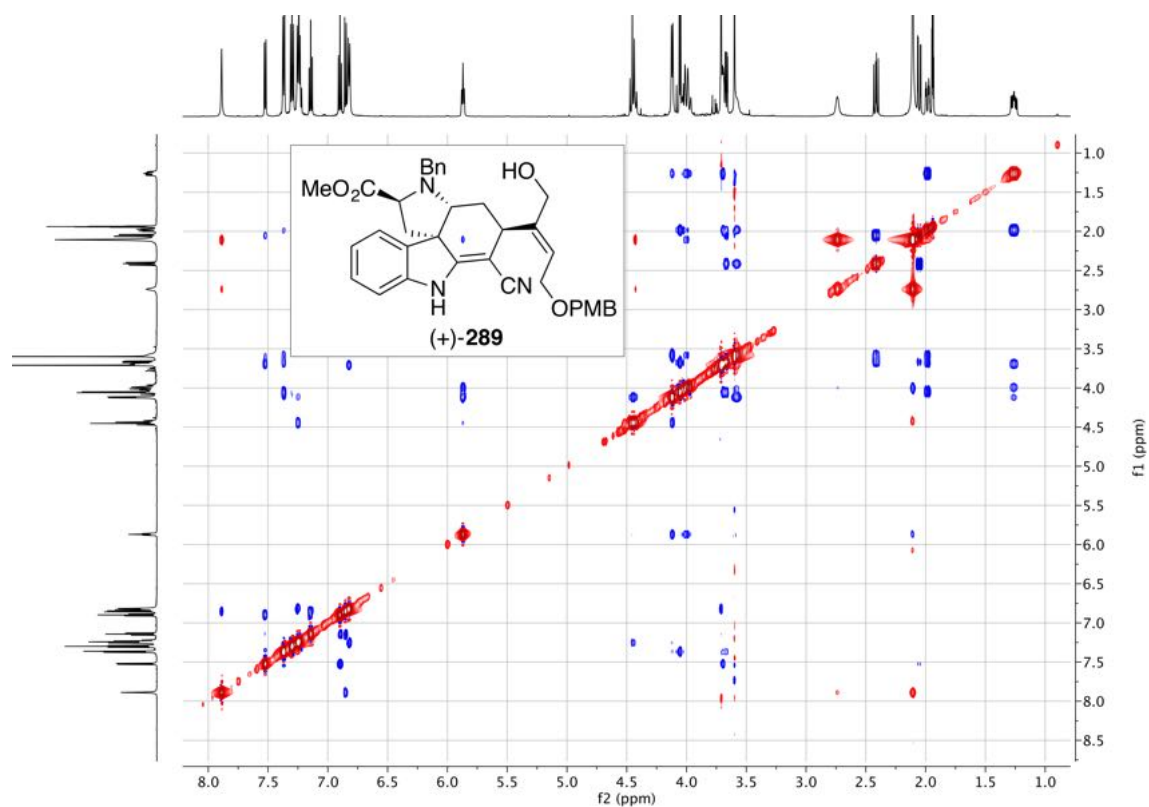
¹³C-NMR (151 MHz, CD₃CN) von (2*S*,3*aS*,5*R*,11*bR*)-3-Benzyl-6-cyano-5-[(*E*)-1-hydroxy-4-[(4-methoxybenzyl)oxy]but-2-en-2-yl]-2,3,3*a*,4,5,7-hexahydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*d*]carbazol-2-carbonsäuremethylester ((-)-288).



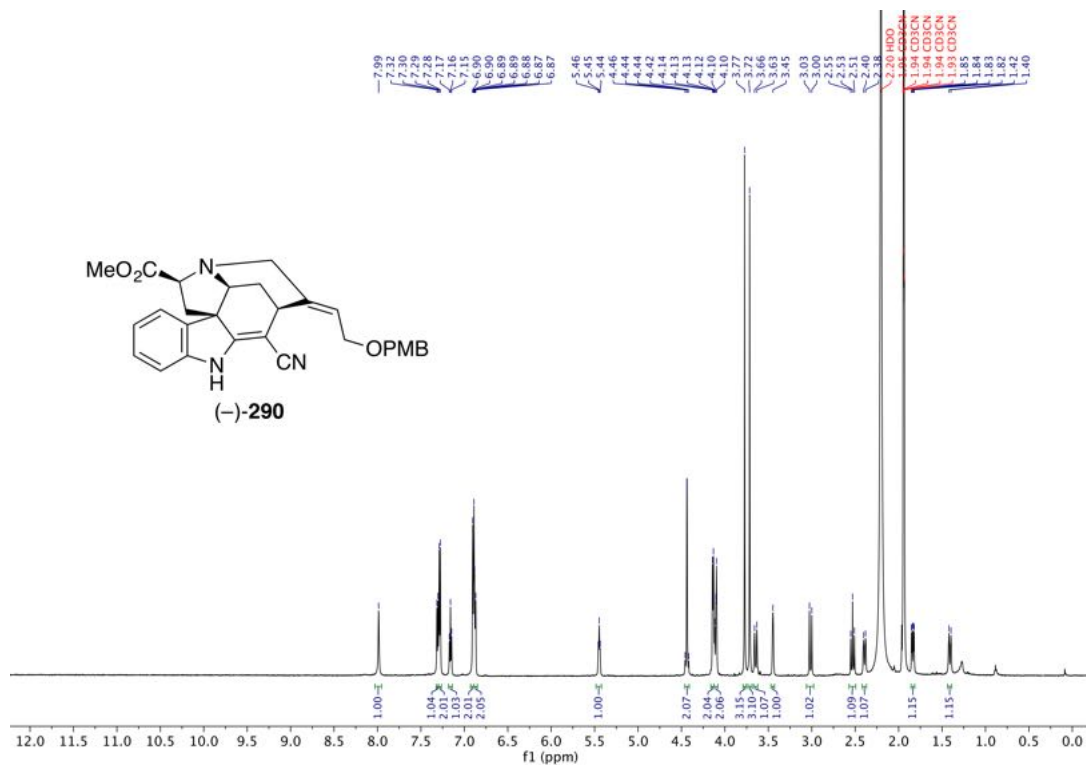
¹H-NMR (600 MHz, 323 K, CD₃CN) von (2*S*,3*aR*,5*R*,11*bS*)-3-Benzyl-6-cyano-5-[(2*E*)-1-hydroxy-4-[(4-methoxybenzyl)oxy]but-2-en-2-yl]-2,3,3*a*,4,5,7-hexahydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*d*]carbazol-2-carbonsäuremethylester ((+)-**289**).



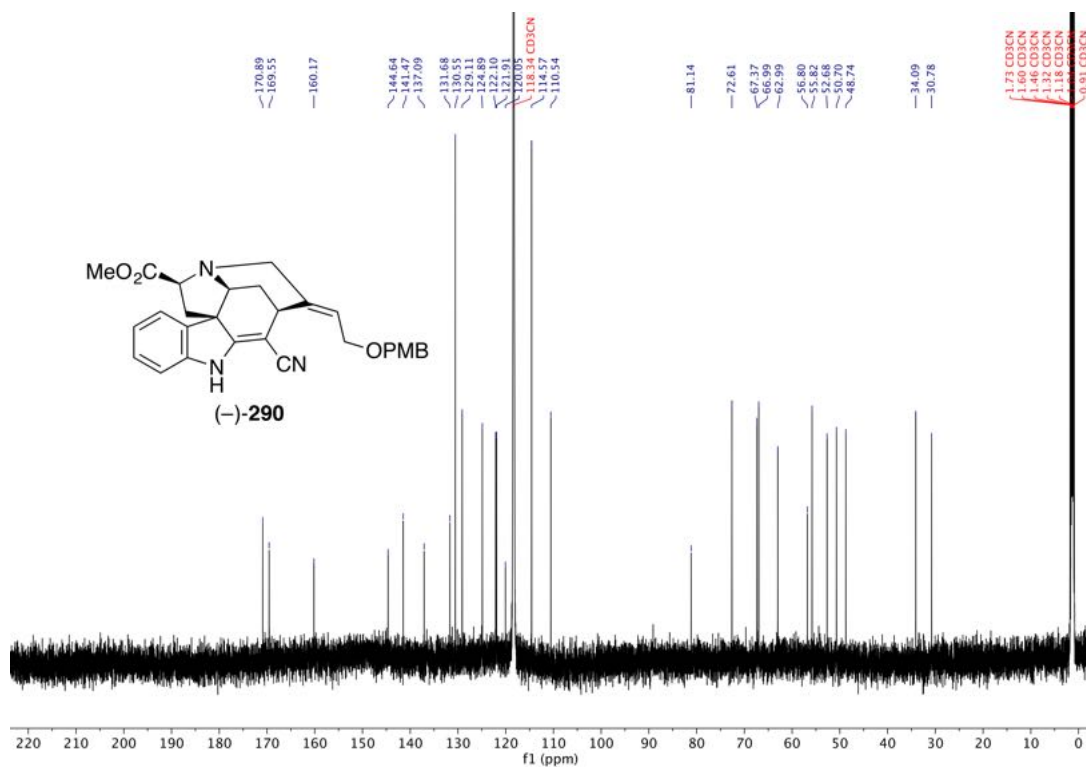
¹³C-NMR (151 MHz, 323 K, CD₃CN) von (2*S*,3*aR*,5*R*,11*bS*)-3-Benzyl-6-cyano-5-[(2*E*)-1-hydroxy-4-[(4-methoxybenzyl)oxy]but-2-en-2-yl]-2,3,3*a*,4,5,7-hexahydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*d*]carbazol-2-carbonsäuremethylester ((+)-**289**).



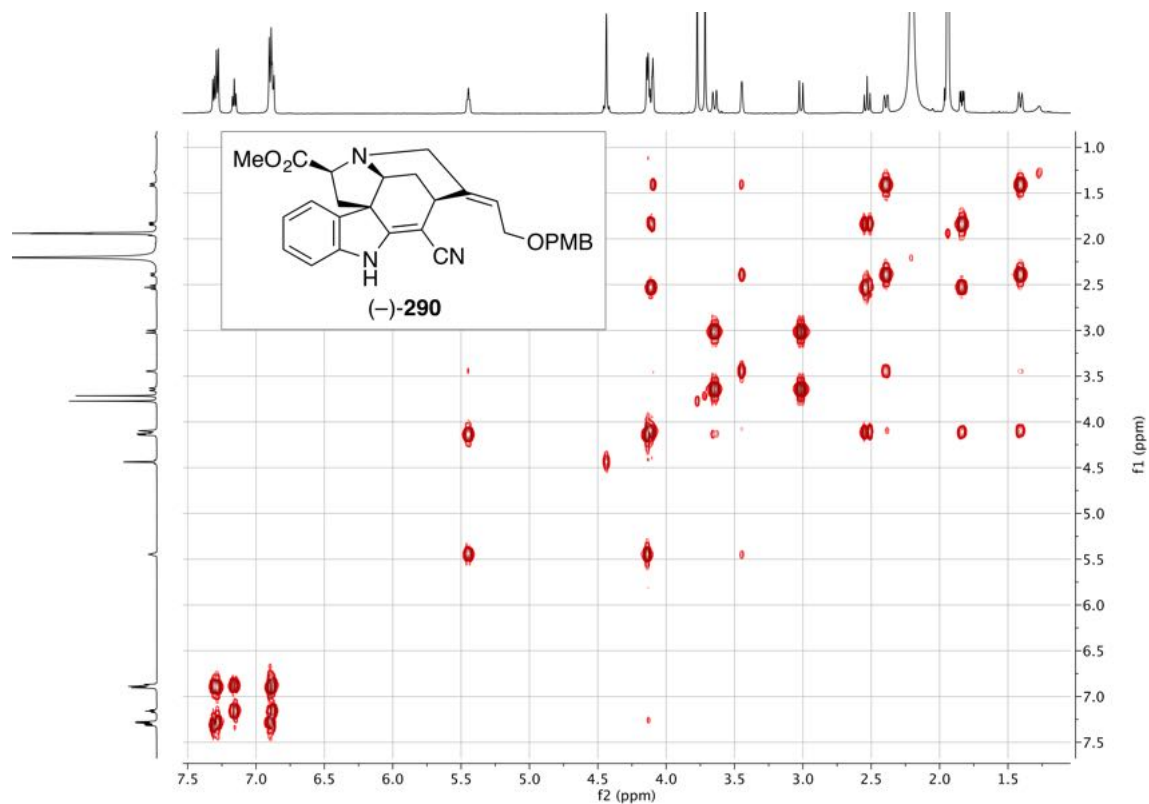
^1H - ^1H -NOESY (600 MHz, 323 K, CD_3CN) von $(2S,3aR,5R,11bS)$ -3-Benzyl-6-cyano-5- $\{(2E)$ -1-hydroxy-4-[(4-methoxybenzyl)oxy]but-2-en-2-yl}-2,3,3a,4,5,7-hexahydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*d*]carbazol-2-carbonsäuremethylester ((+)-**289**). Auswertung siehe Kapitel 3.1.4, Schema 45.



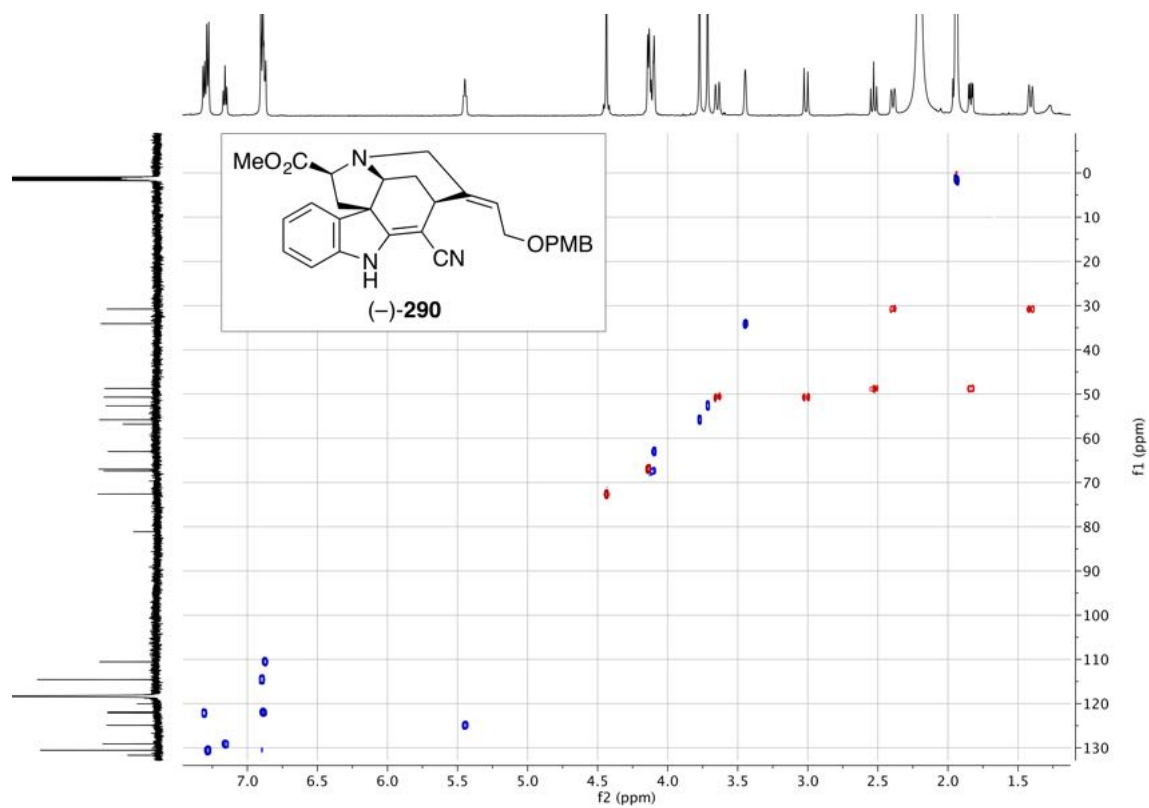
¹H-NMR (600 MHz, CD₃CN) von (5β,19E)-18-[(4-Methoxybenzyl)oxy]-17-nitrilo-2,16-didehydrocur-19-en-5-carbonsäuremethylester ((-)-290).



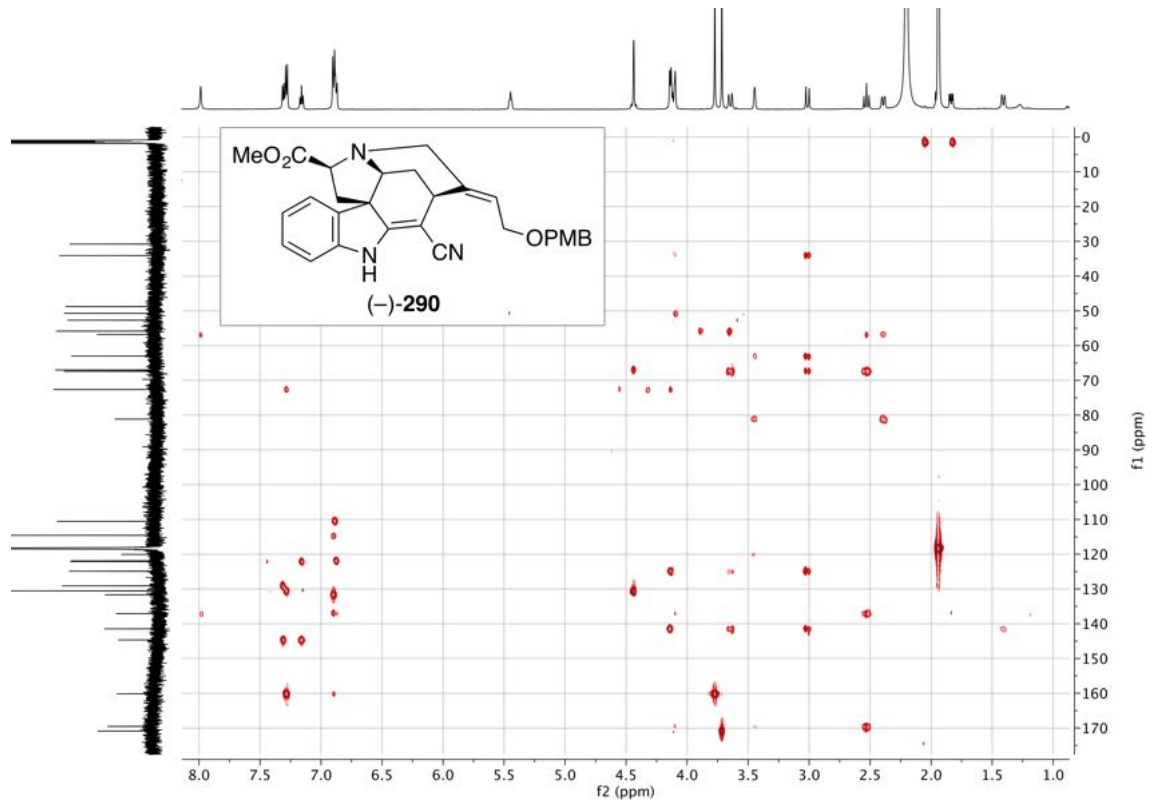
¹³C-NMR (151 MHz, CD₃CN) von (5β,19E)-18-[(4-Methoxybenzyl)oxy]-17-nitrilo-2,16-didehydrocur-19-en-5-carbonsäuremethylester ((-)-290).



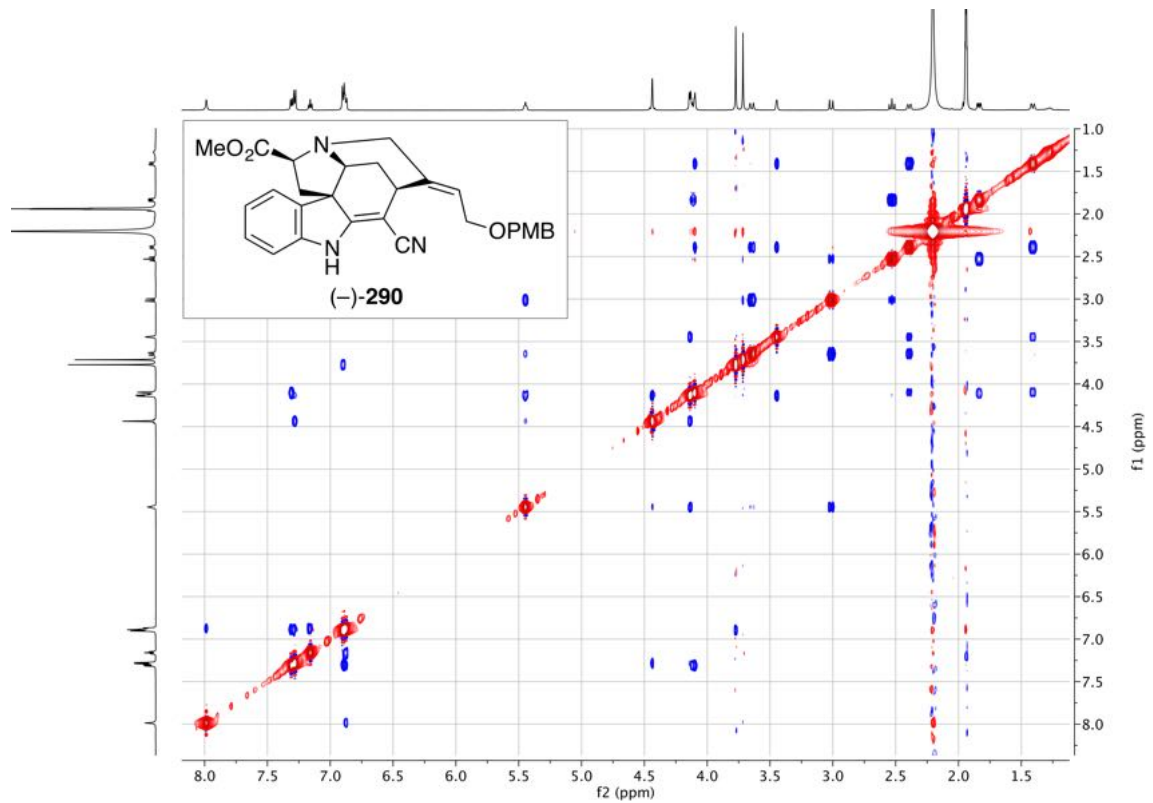
^1H - ^1H -COSY (600 MHz, CD_3CN) des *N*-debenzylierten Pentazyklus ((-)-**290**).



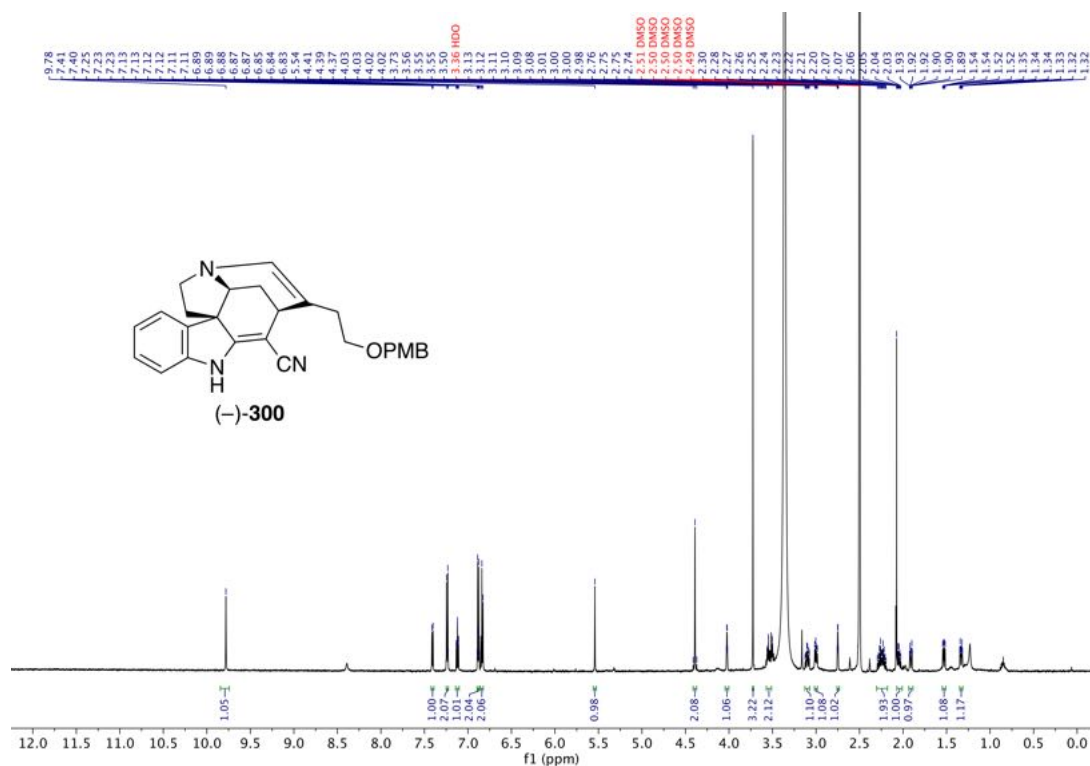
^1H - ^{13}C -HSQC-NMR (600 / 151 MHz, CD_3CN) des *N*-debenzylierten Pentazyklus ((-)-**290**).



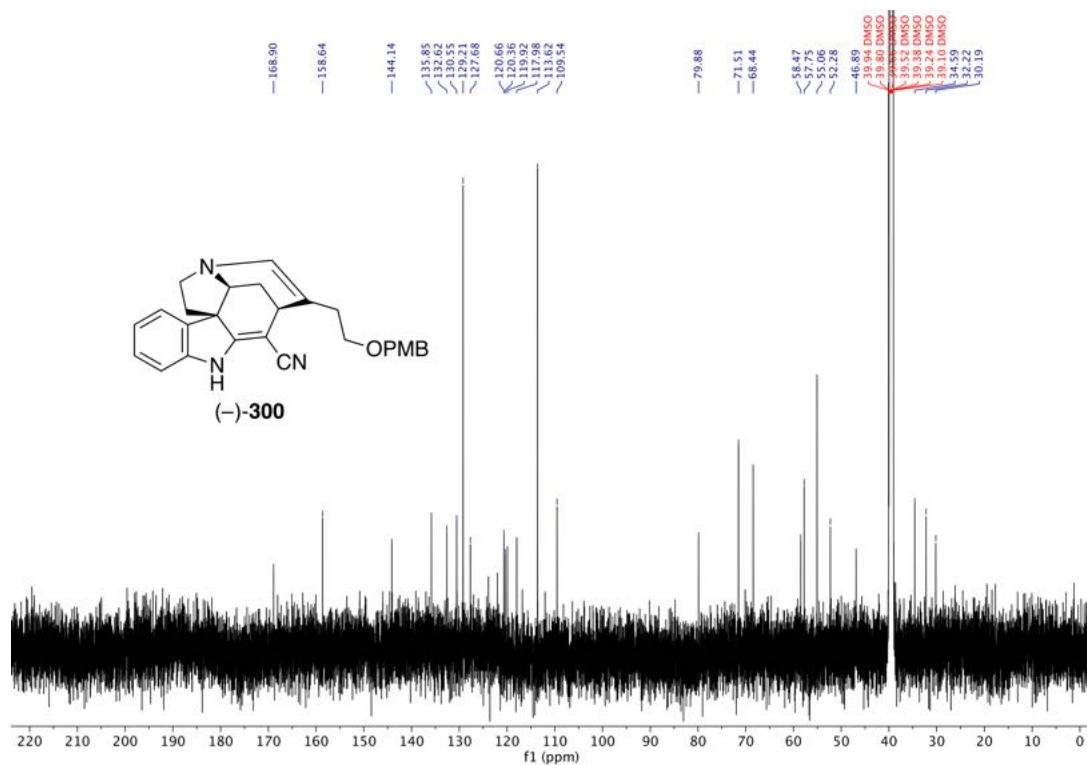
^1H - ^{13}C -HMBC (600 / 150 MHz, CD_3CN) des *N*-debenzylierten Pentazyklus ((-)-290).



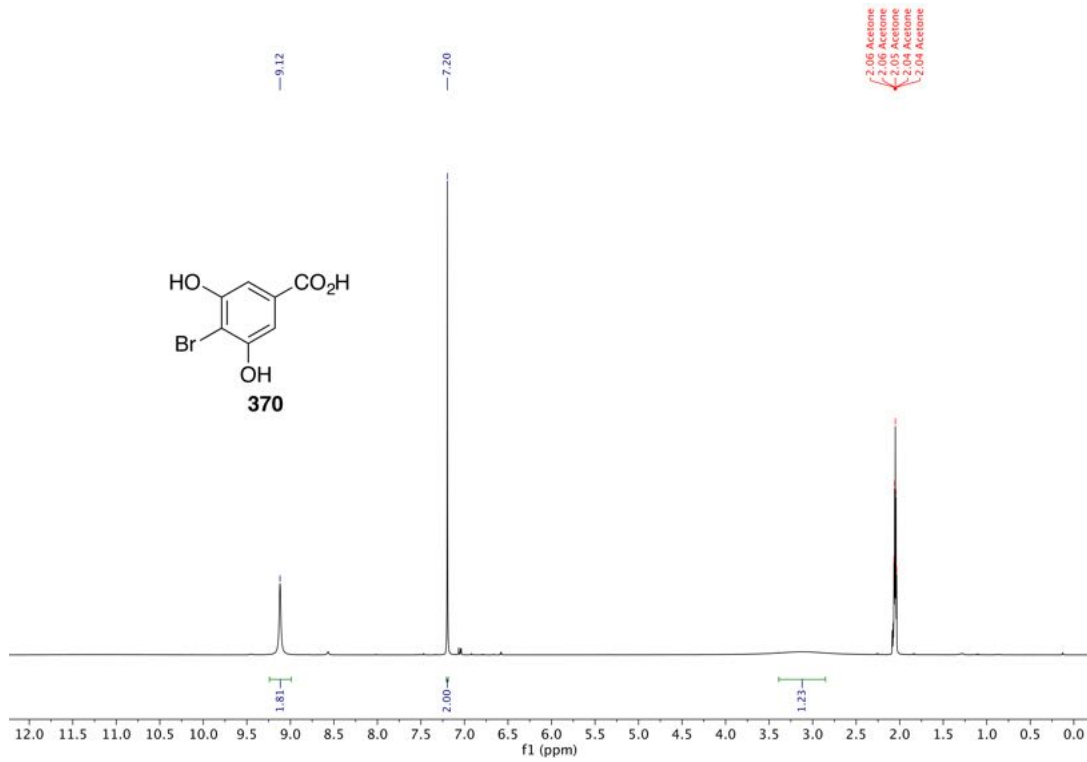
^1H - ^1H -NOESY (600 MHz, CD_3CN) des *N*-debenzylierten Pentazyklus ((-)-290).



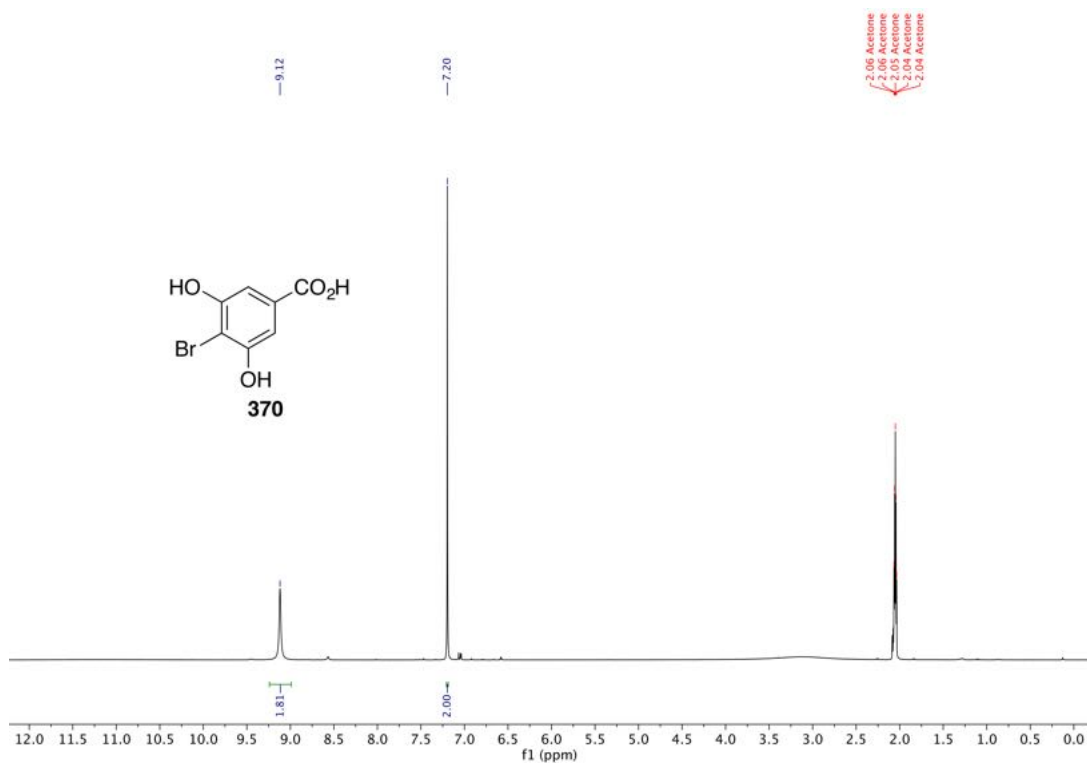
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CD_3CN) von 18-[(4-Methoxybenzyl)oxy]-2,16,20,21-tetrahydrocuran-17-nitril ((-)-**300**).



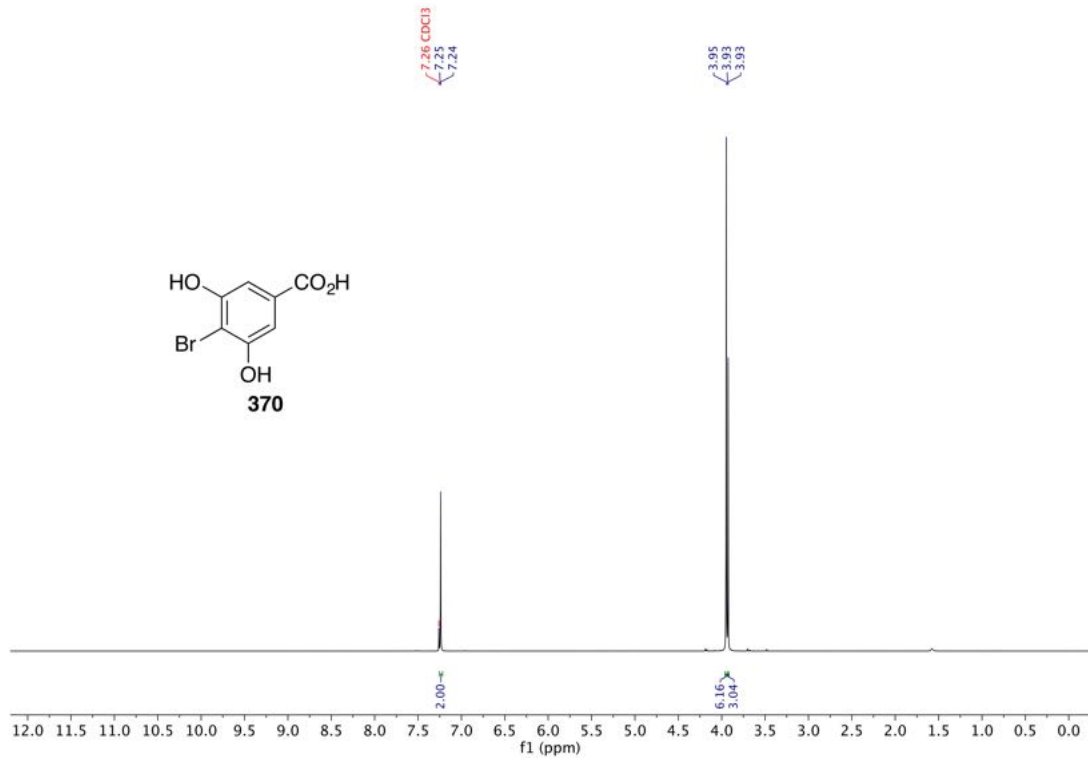
$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CD_3CN) von 18-[(4-Methoxybenzyl)oxy]-2,16,20,21-tetrahydrocuran-17-nitril ((-)-**300**).



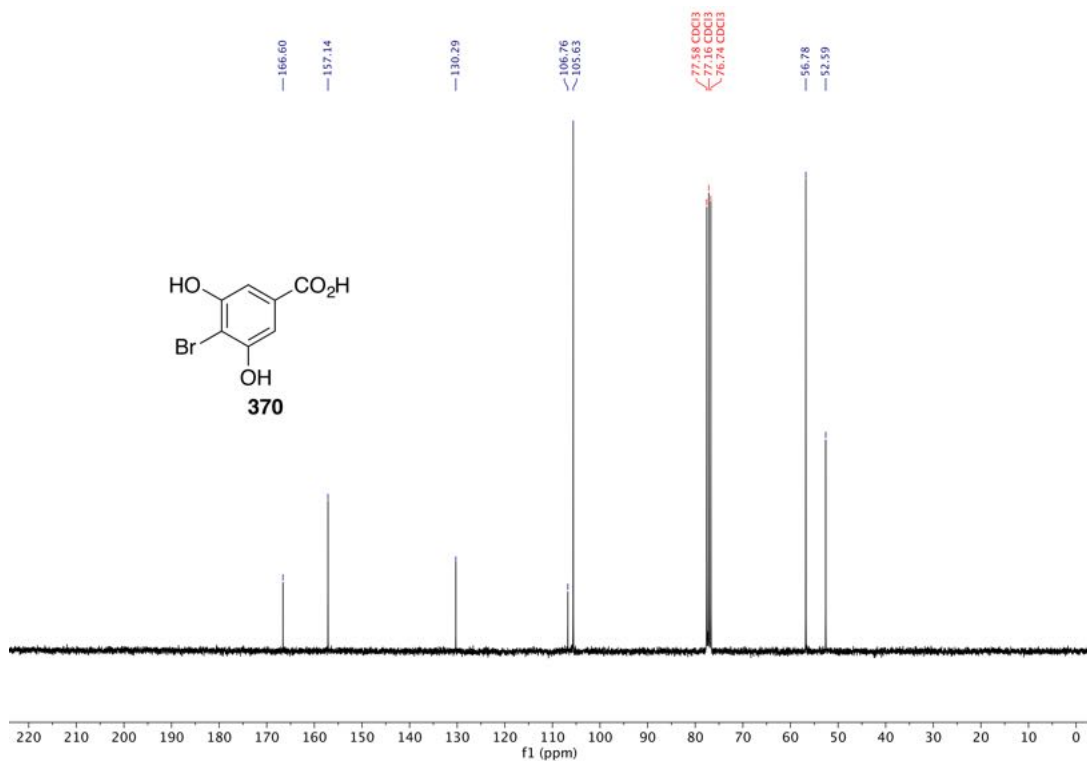
¹H-NMR (300 MHz, (CD₃)₂CO) von 4-Brom-3,5-dihydroxybenzoesäure (**370**).



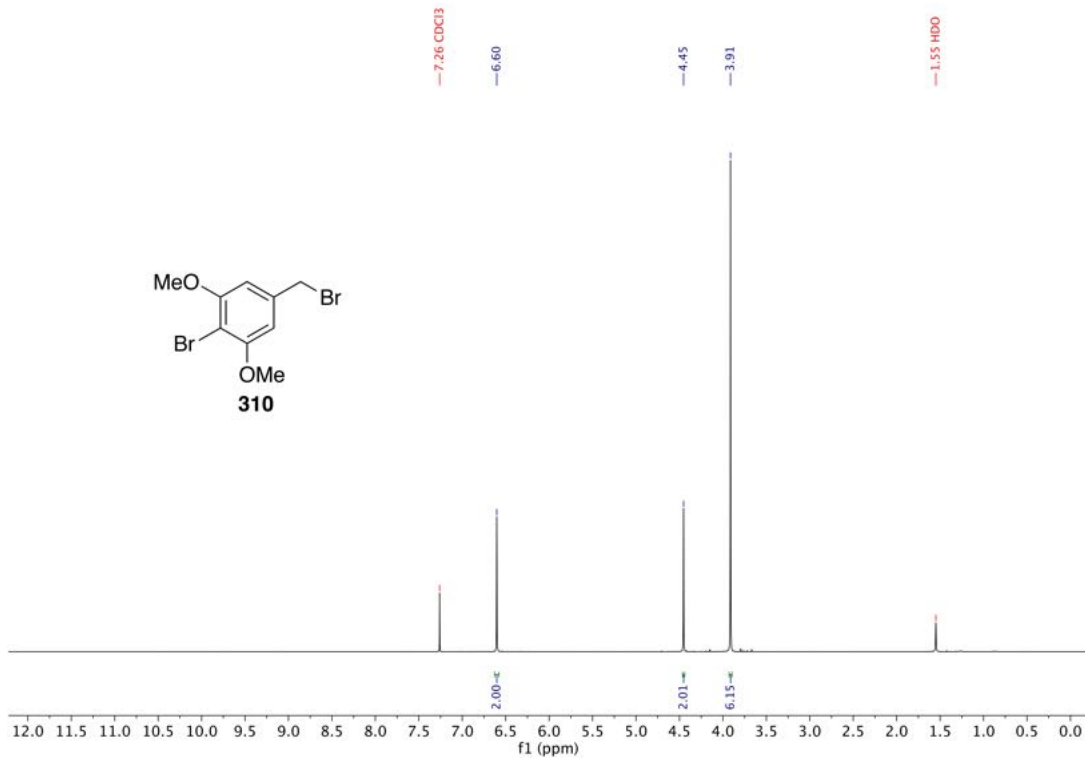
¹³C-NMR (75 MHz, (CD₃)₂CO) von 4-Brom-3,5-dihydroxybenzoesäure (**370**).



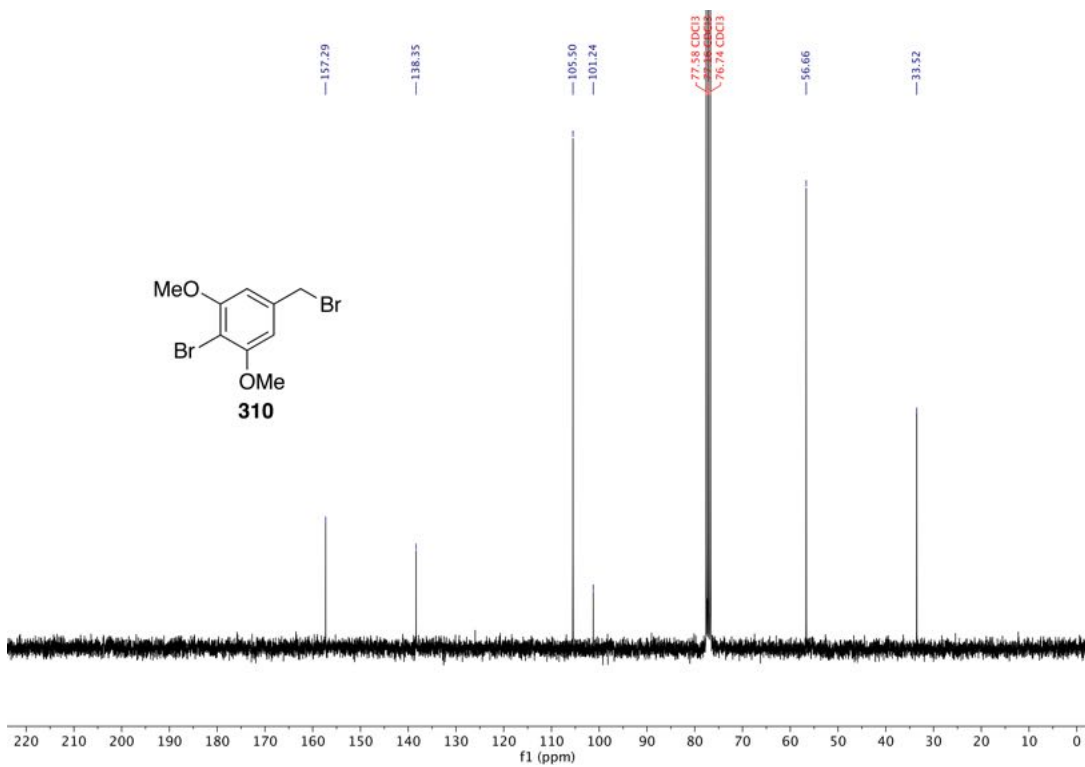
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von 4-Brom-3,5-dimethoxybenzoesäuremethylester (309).



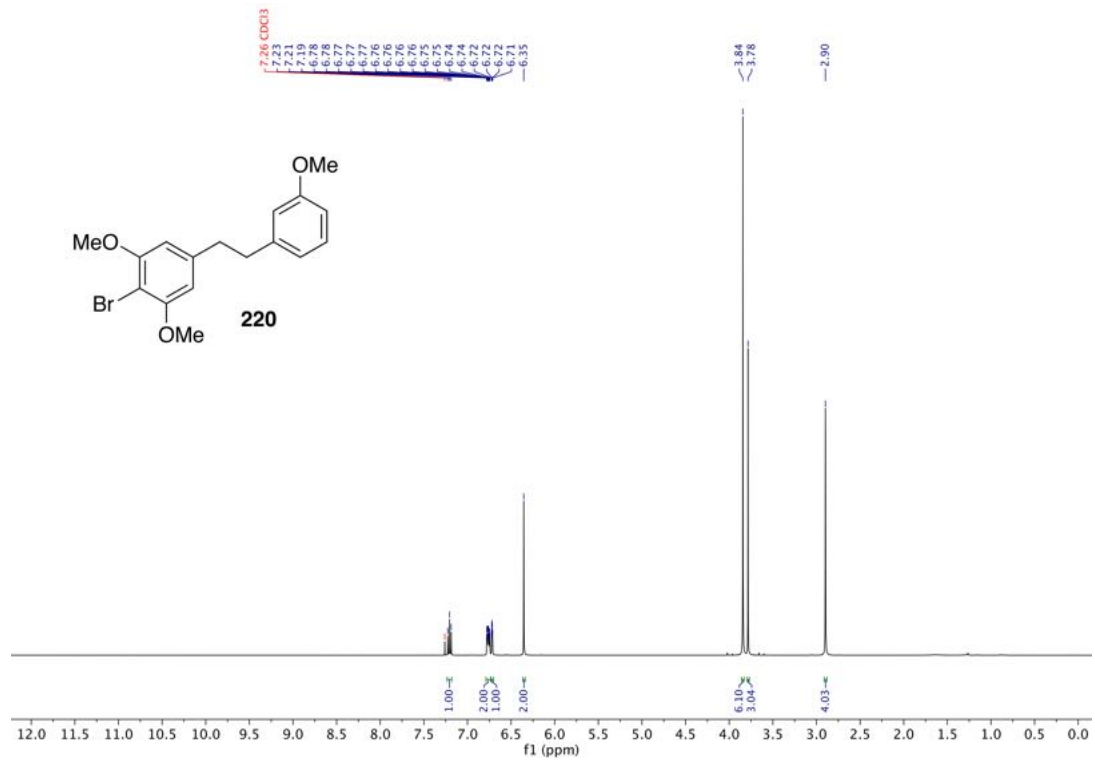
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von 4-Brom-3,5-dimethoxybenzoesäuremethylester (309).



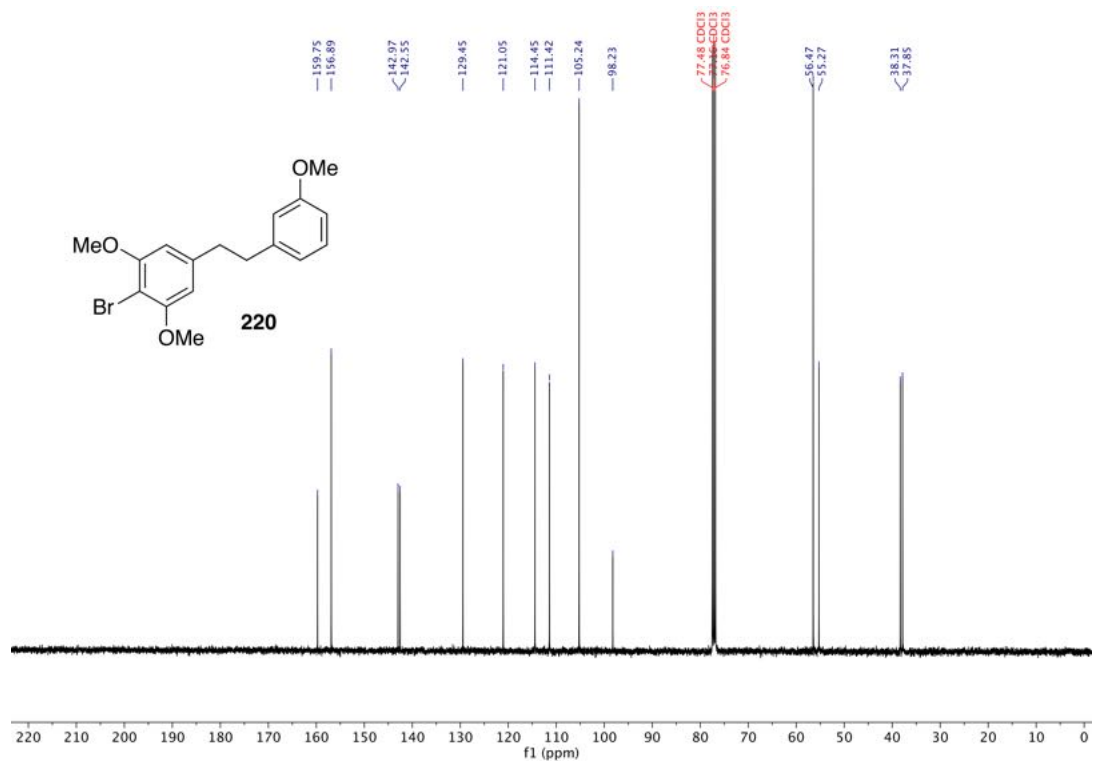
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) von 2-Brom-5-(brommethyl)-1,3-dimethoxybenzol (**310**).



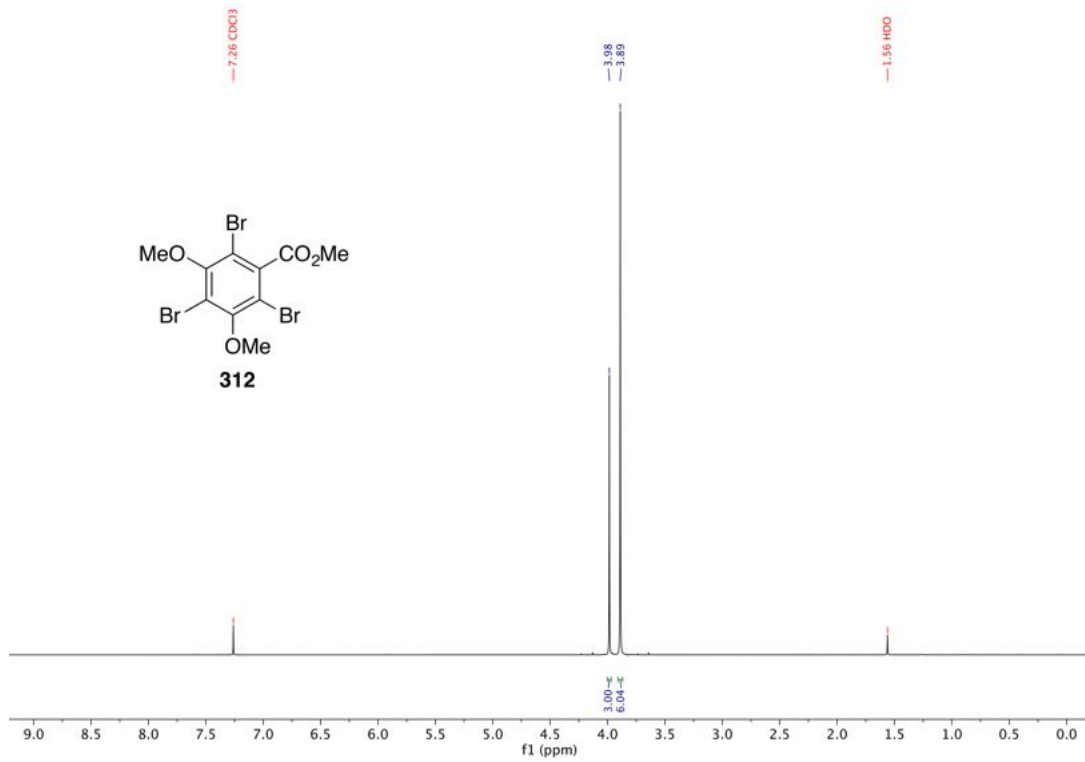
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) von 2-Brom-5-(brommethyl)-1,3-dimethoxybenzol (**310**).



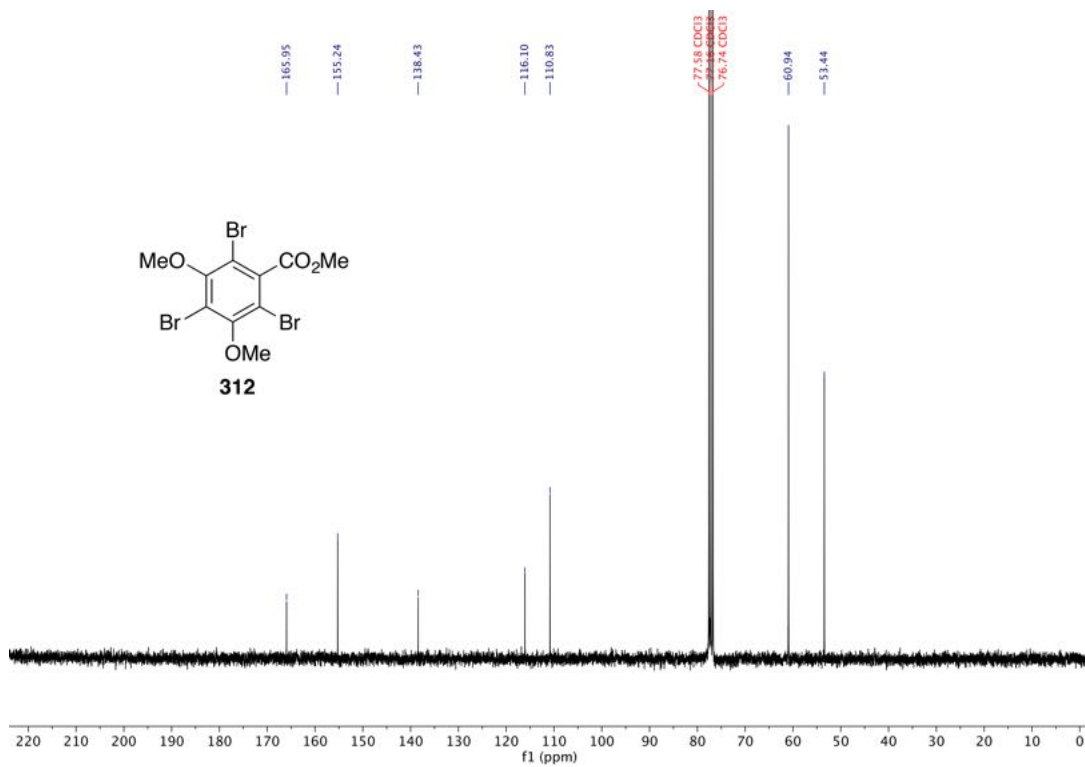
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) von 2-Brom-1,3-dimethoxy-5-[2-(3-methoxyphenyl)ethyl]benzol (**220**).



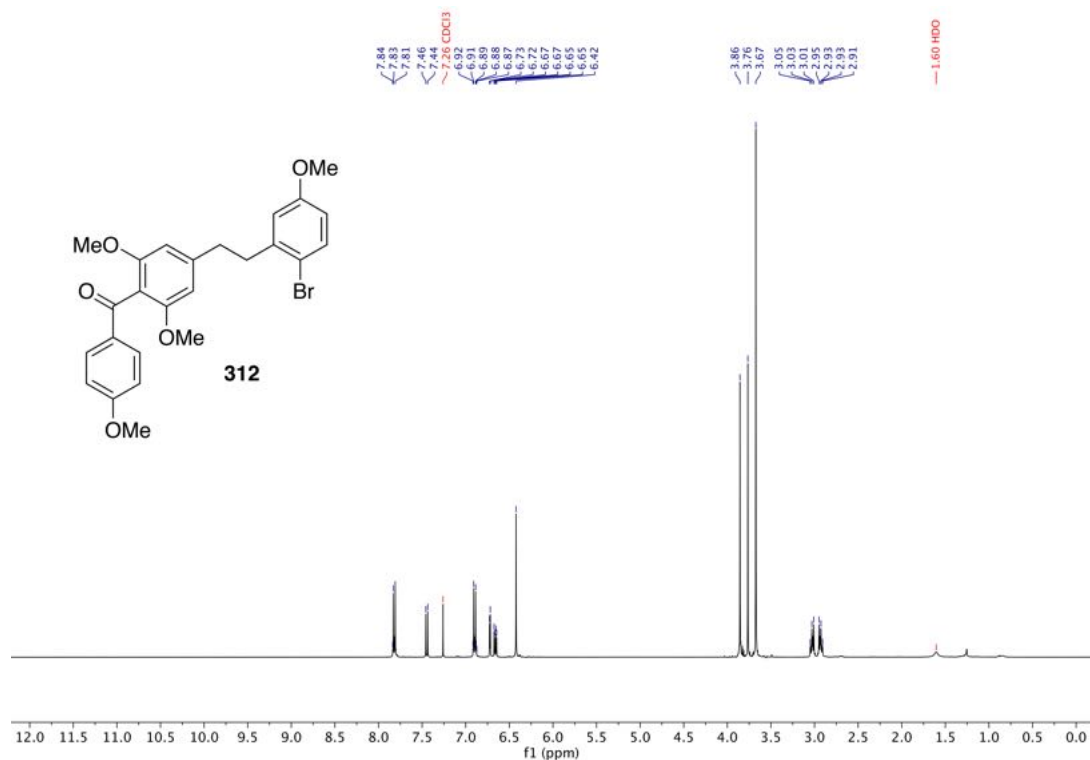
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) von 2-Brom-1,3-dimethoxy-5-[2-(3-methoxyphenyl)ethyl]benzol (**220**).



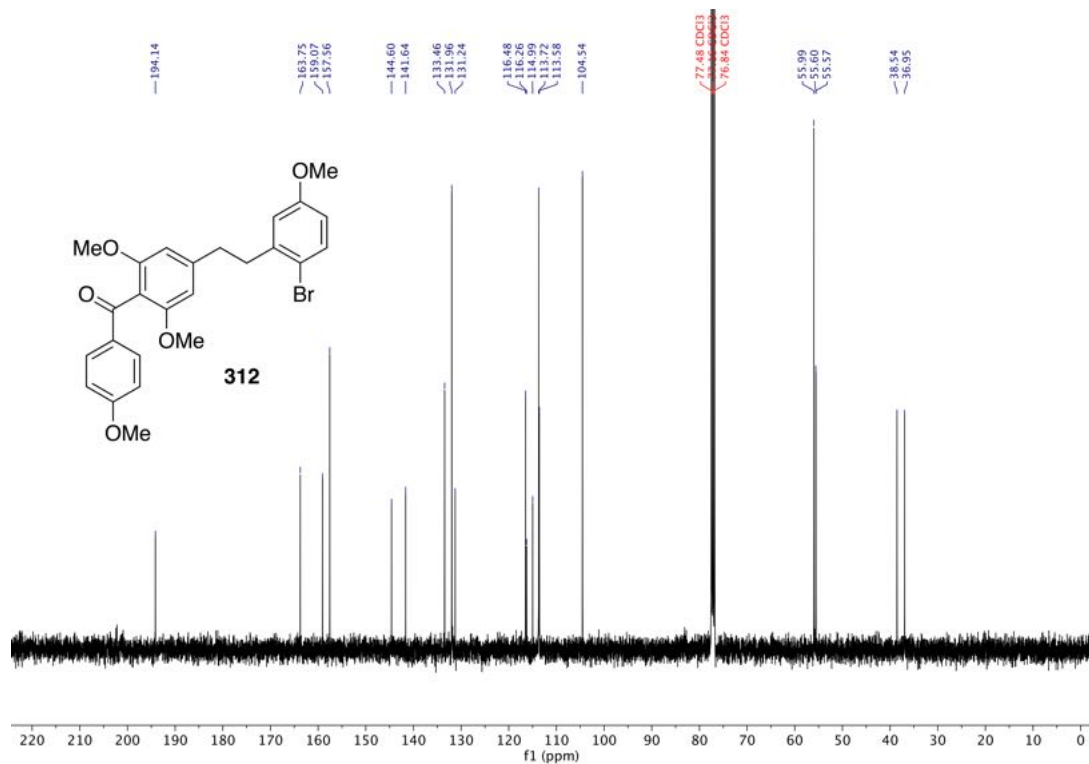
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) von 2,4,6-Tribrom-1,3-dimethoxybenzoesäuremethyl ester (**312**).



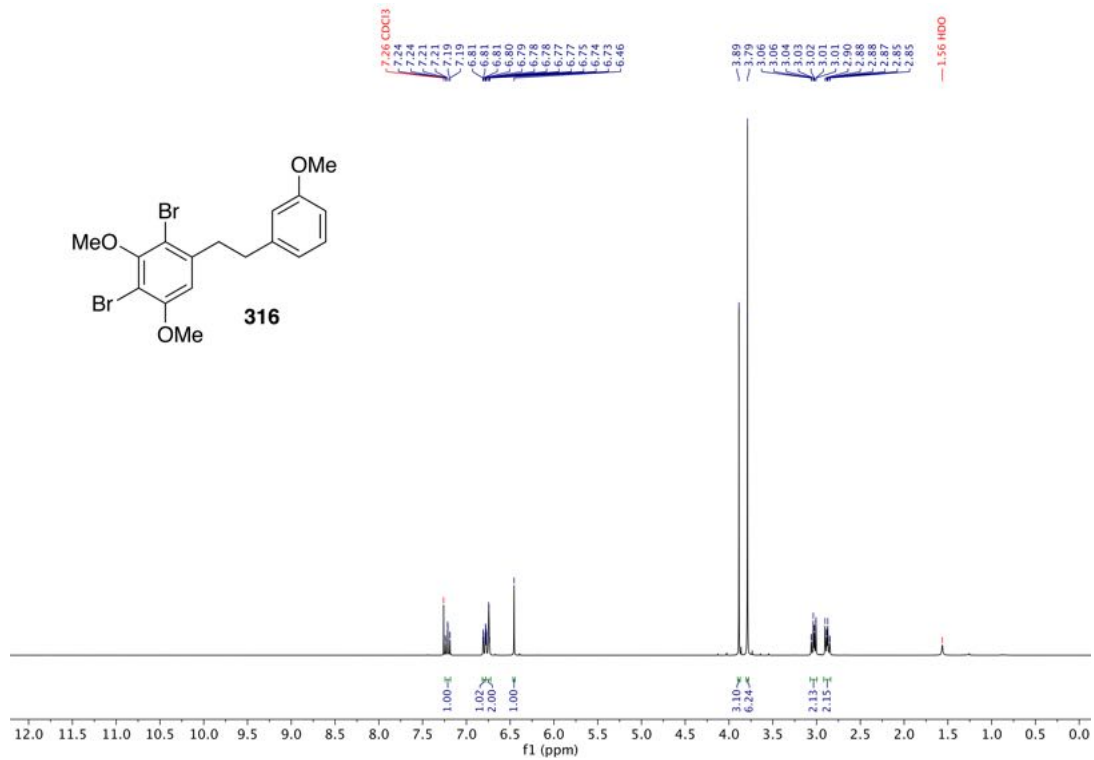
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) von 2,4,6-Tribrom-1,3-dimethoxybenzoesäuremethyl ester (**312**).



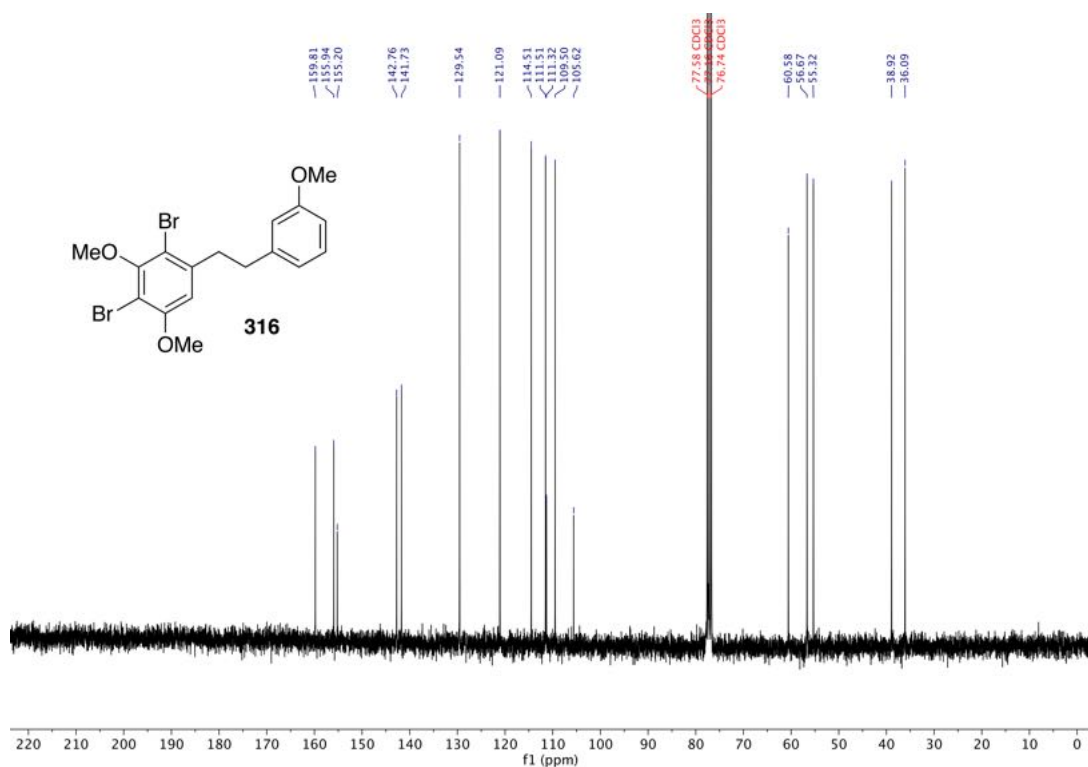
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) von {4-[2-(2-Brom-5-methoxyphenyl)ethyl]-2,6-dimethoxyphenyl}(4-methoxyphenyl)methanon (**312**).



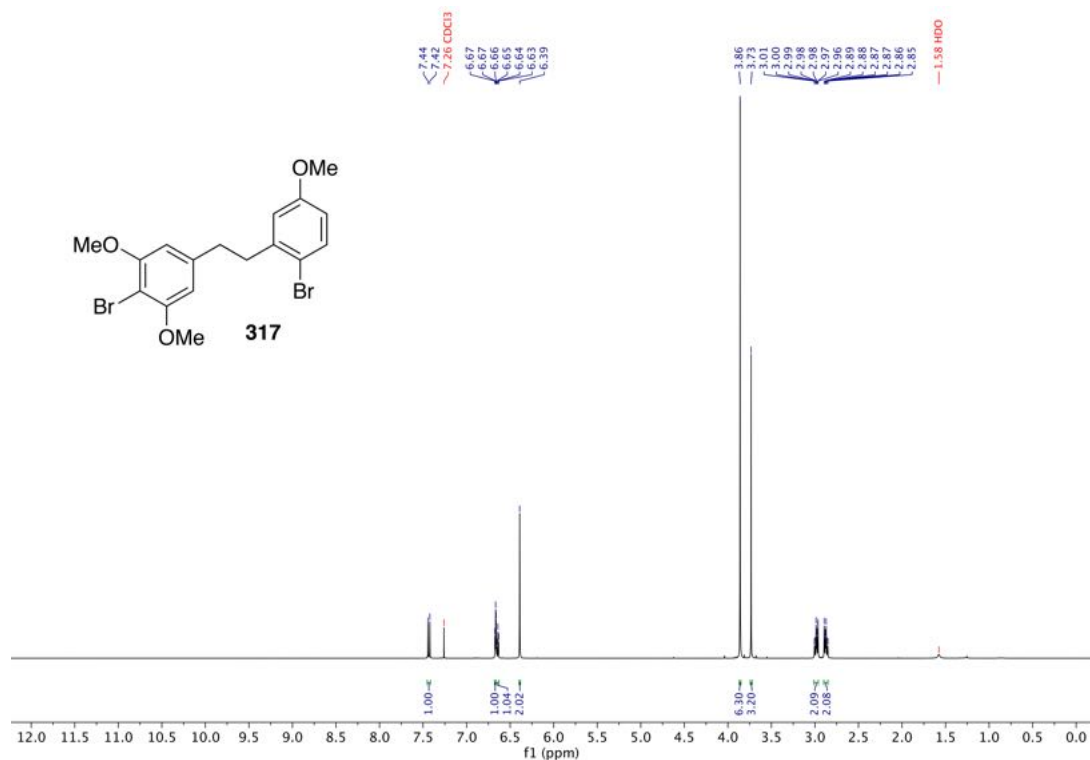
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) von {4-[2-(2-Brom-5-methoxyphenyl)ethyl]-2,6-dimethoxyphenyl}(4-methoxyphenyl)methanon (**312**).



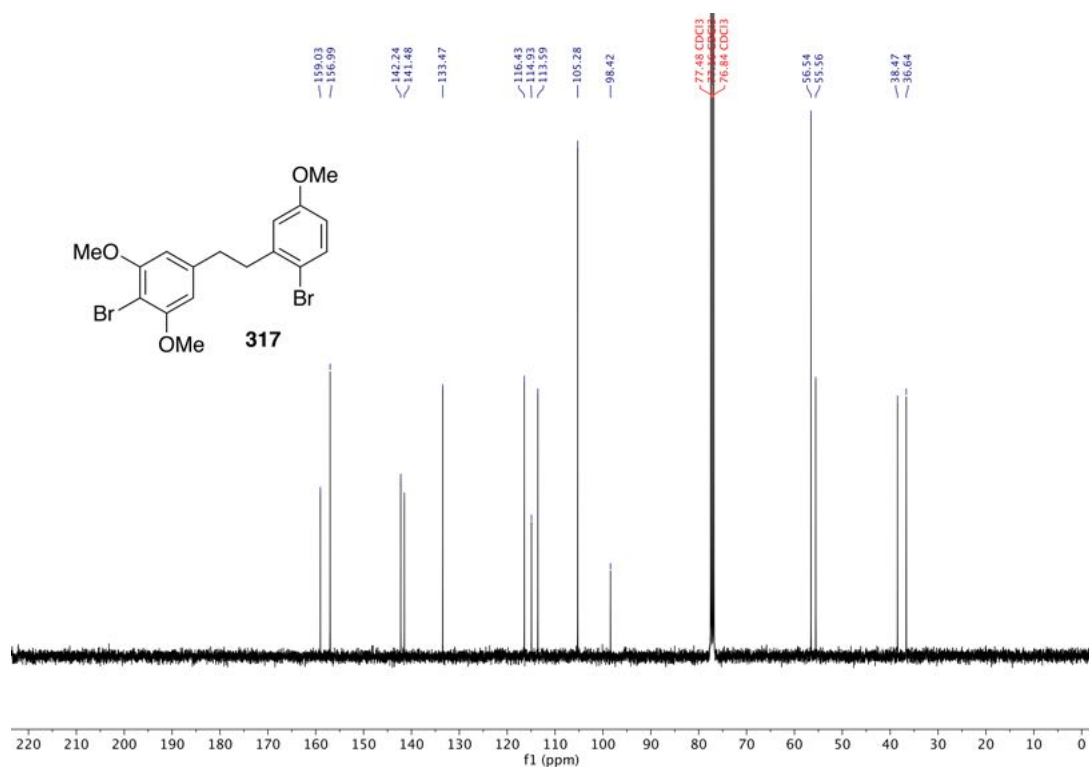
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von 2,4-Dibrom-1,3-dimethoxy-5-[2-(3-methoxyphenyl)ethyl]benzol (**316**).



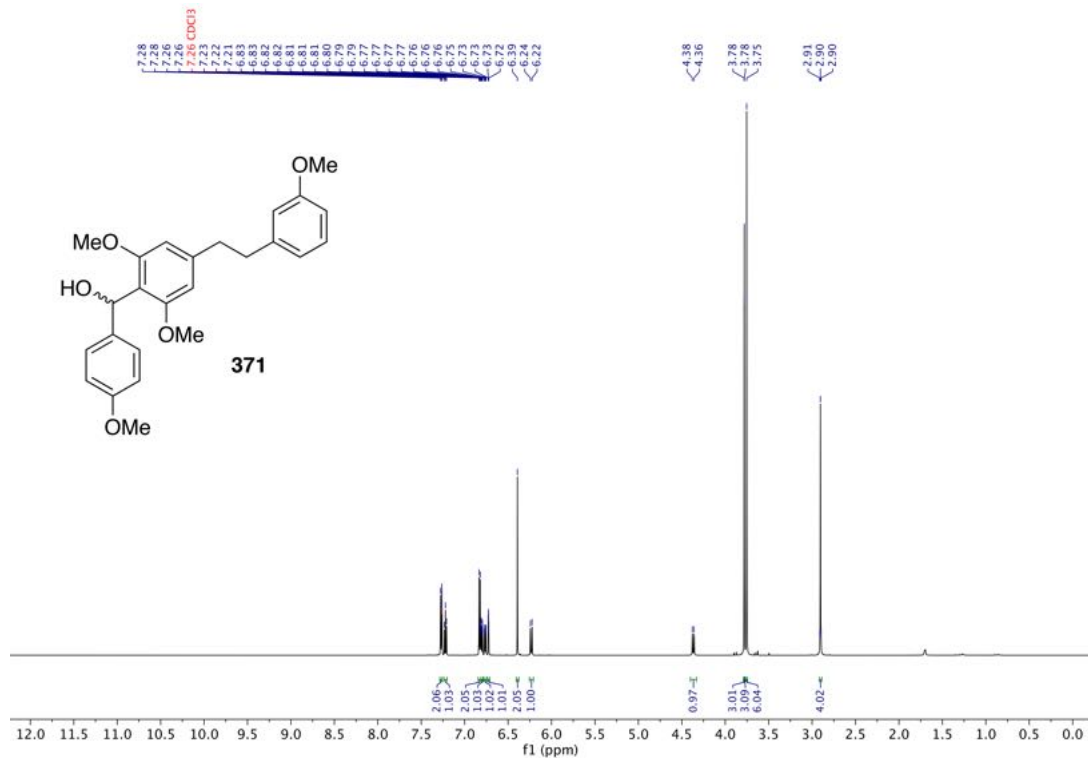
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von 2,4-Dibrom-1,3-dimethoxy-5-[2-(3-methoxyphenyl)ethyl]benzol (**316**).



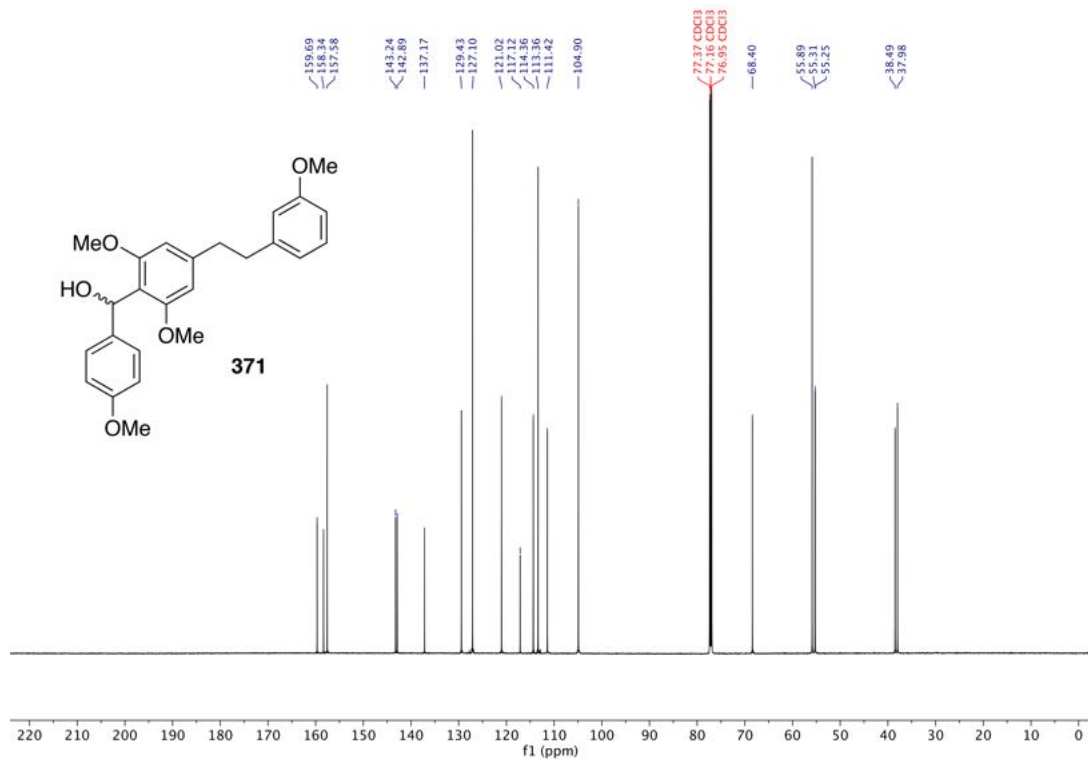
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von 2-Brom-5-[2-(2-brom-5-methoxyphenyl)ethyl]-1,3-dimethoxybenzol (317).



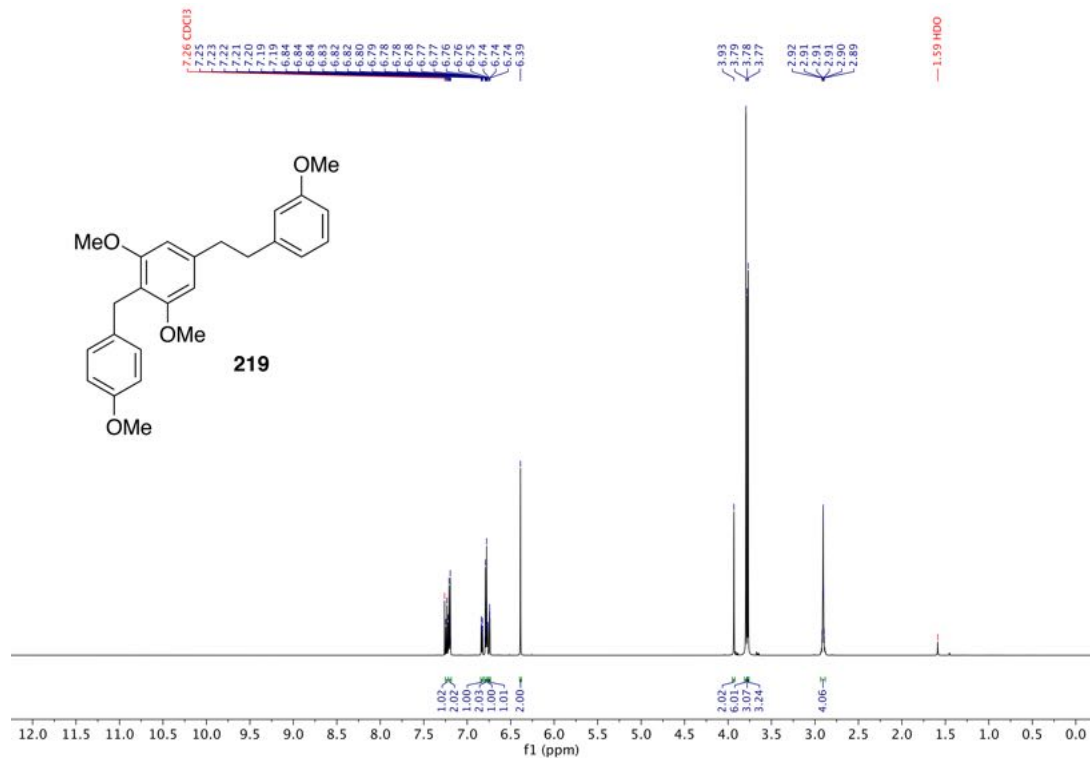
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von 2-Brom-5-[2-(2-brom-5-methoxyphenyl)ethyl]-1,3-dimethoxybenzol (317).



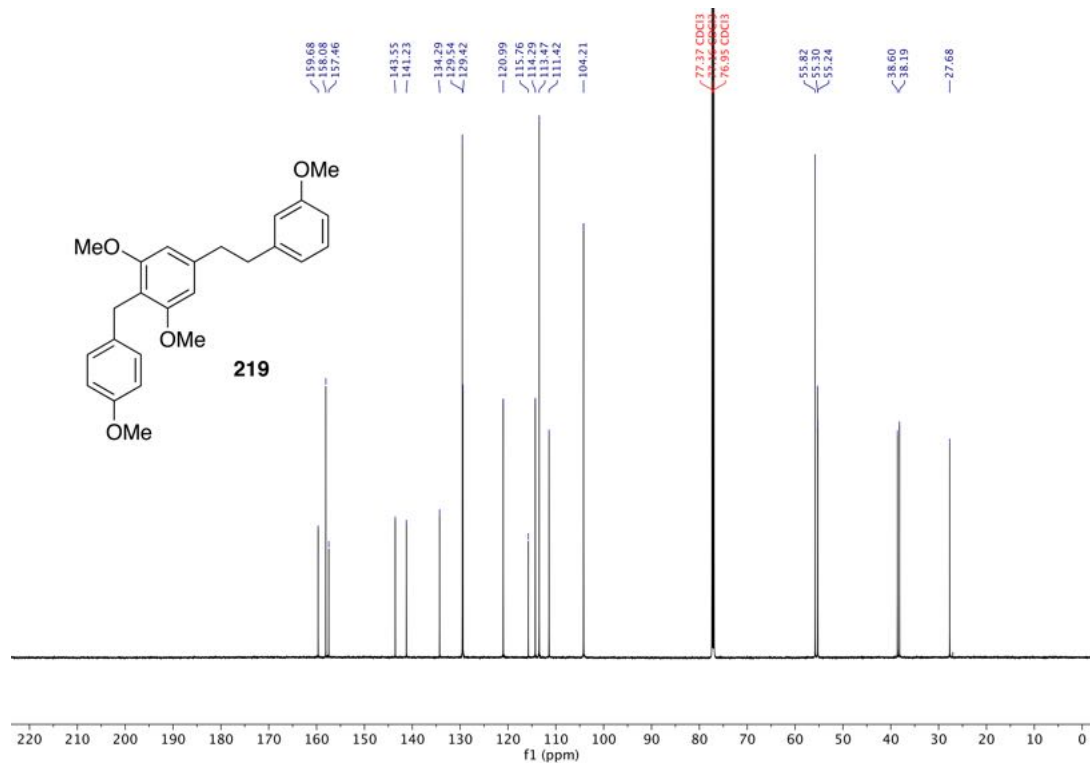
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) von {2,6-Dimethoxy-4-[2-(3-methoxyphenyl)ethyl]phenyl}(4-methoxyphenyl)-methanol (**371**).



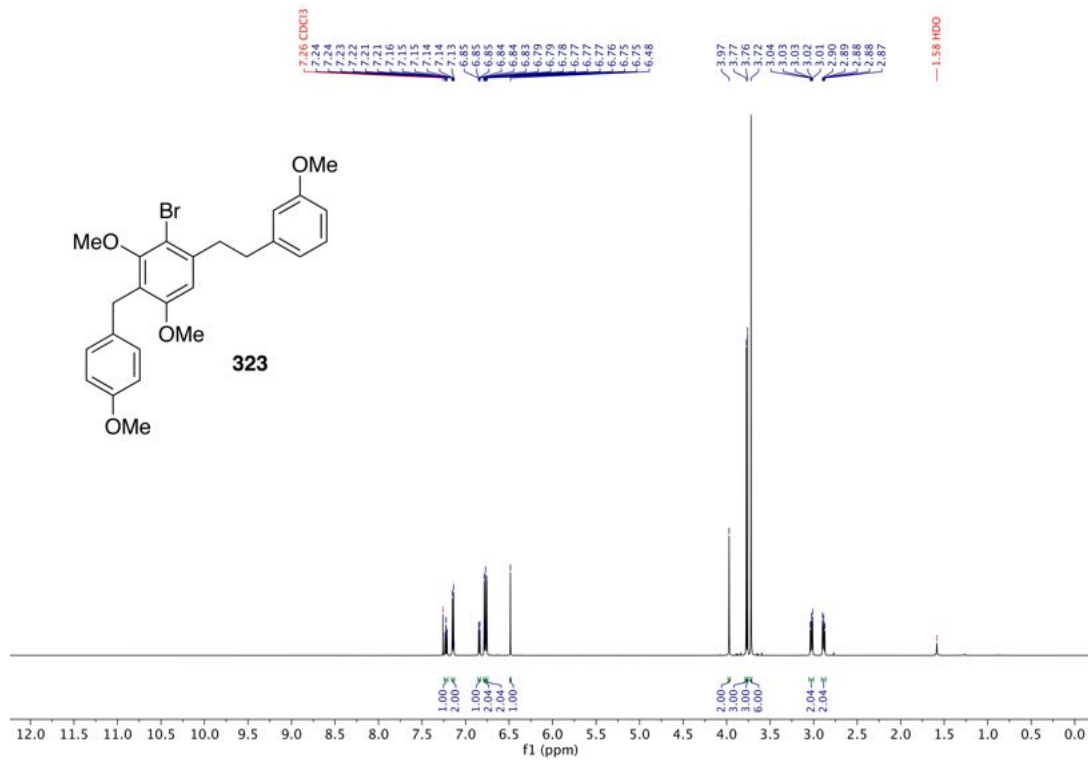
¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃) von {2,6-Dimethoxy-4-[2-(3-methoxyphenyl)ethyl]phenyl}(4-methoxyphenyl)-methanol (**371**).



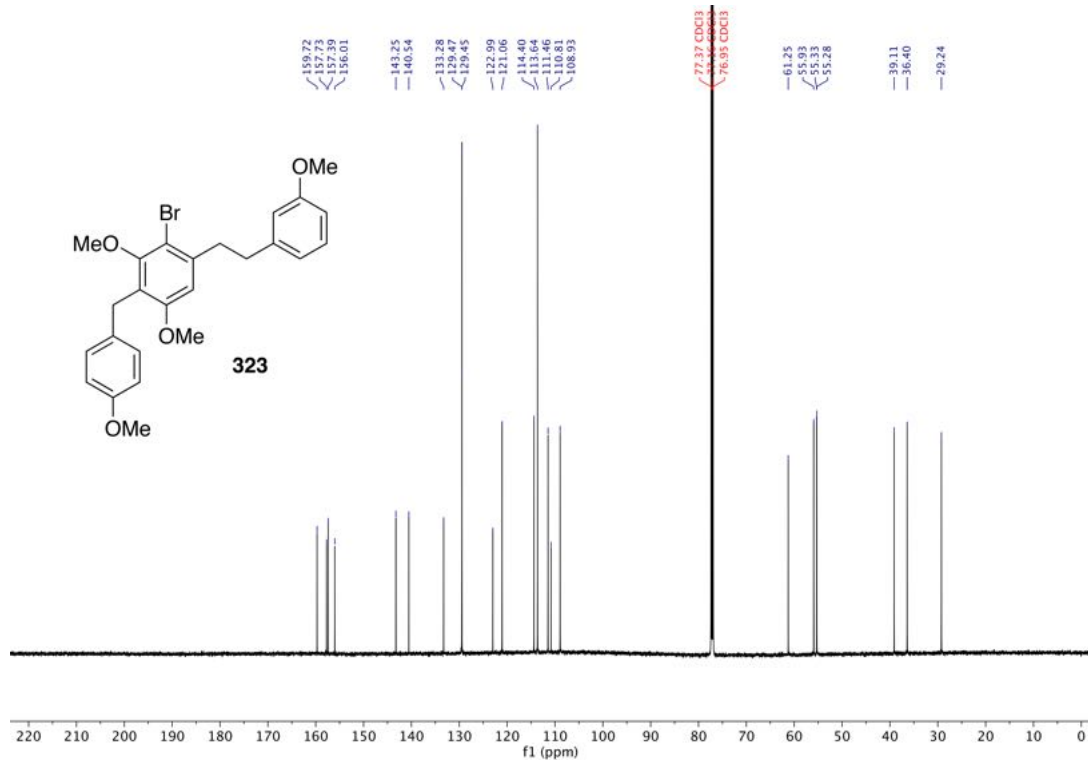
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) von 1,3-Dimethoxy-2-(4-methoxybenzyl)-5-[2-(3-methoxyphenyl)ethyl]benzol (219**).**



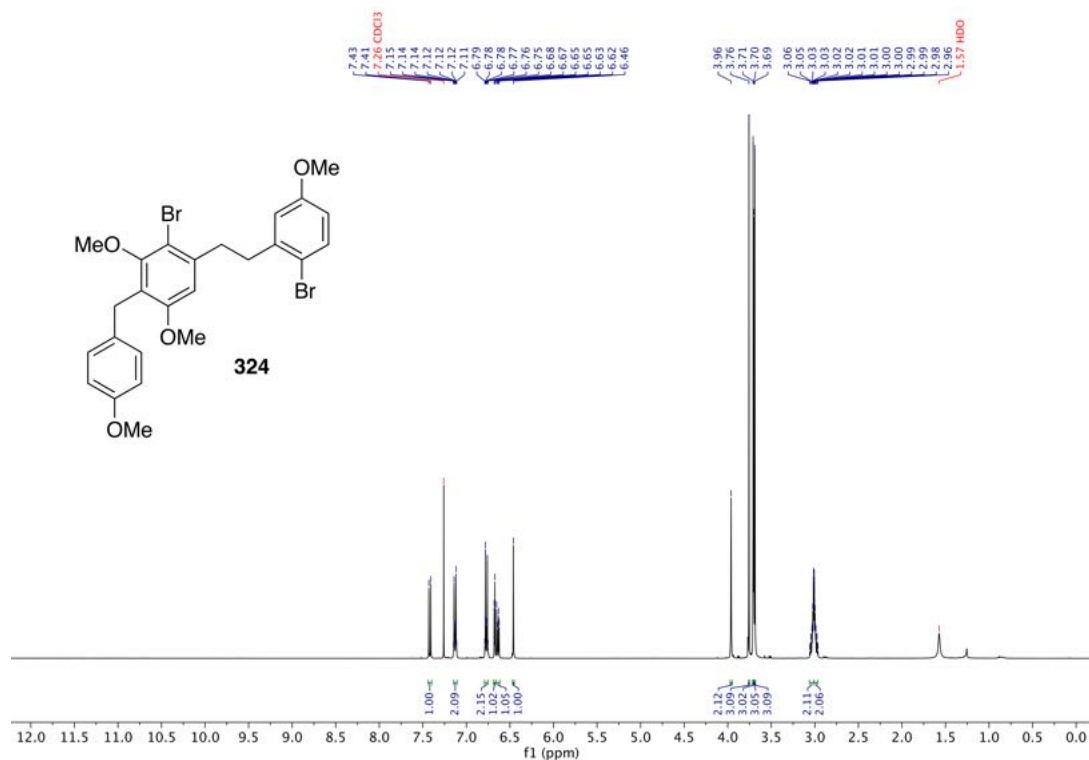
¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃) von 1,3-Dimethoxy-2-(4-methoxybenzyl)-5-[2-(3-methoxyphenyl)ethyl]benzol (219**).**



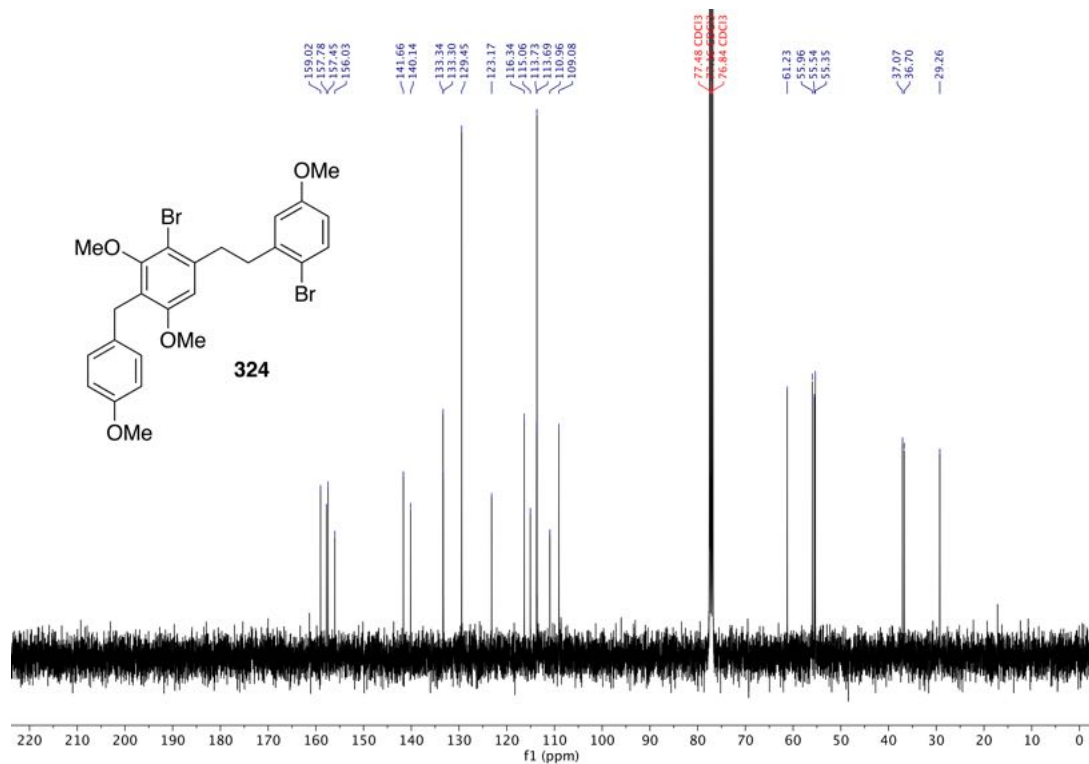
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) von 2-Brom-3,5-dimethoxy-4-(4-methoxybenzyl)-1-[2-(3-methoxyphenyl)ethyl]benzol (323).



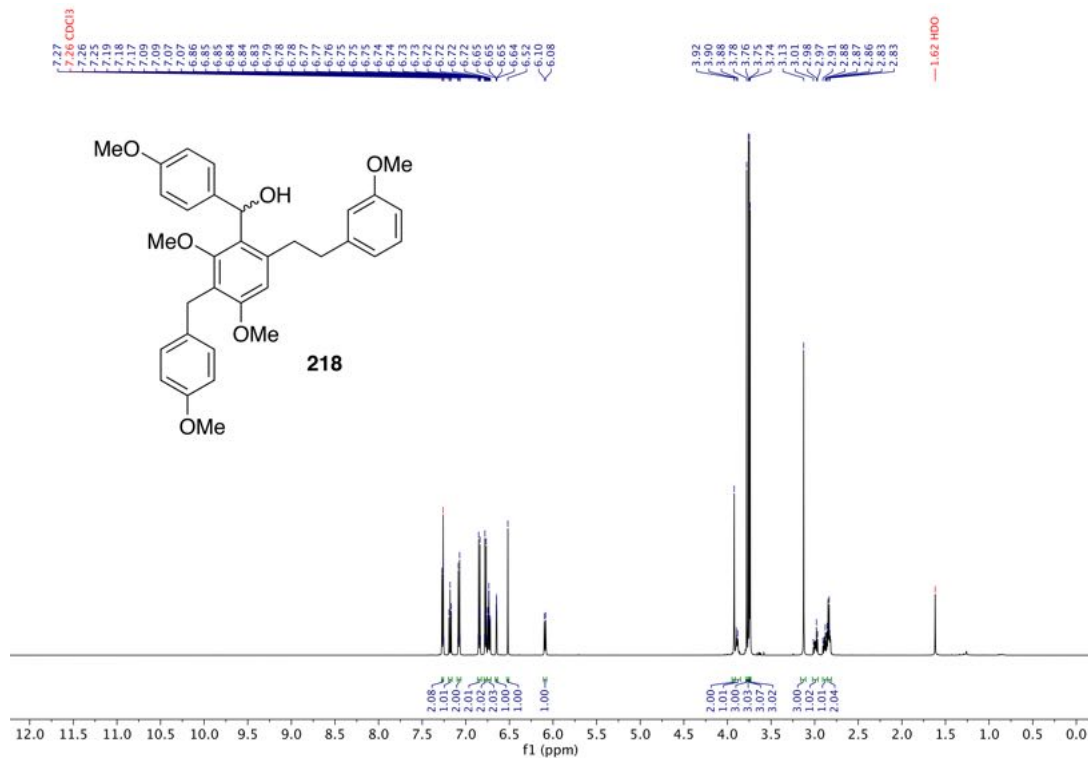
¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃) von 2-Brom-3,5-dimethoxy-4-(4-methoxybenzyl)-1-[2-(3-methoxyphenyl)ethyl]benzol (323).



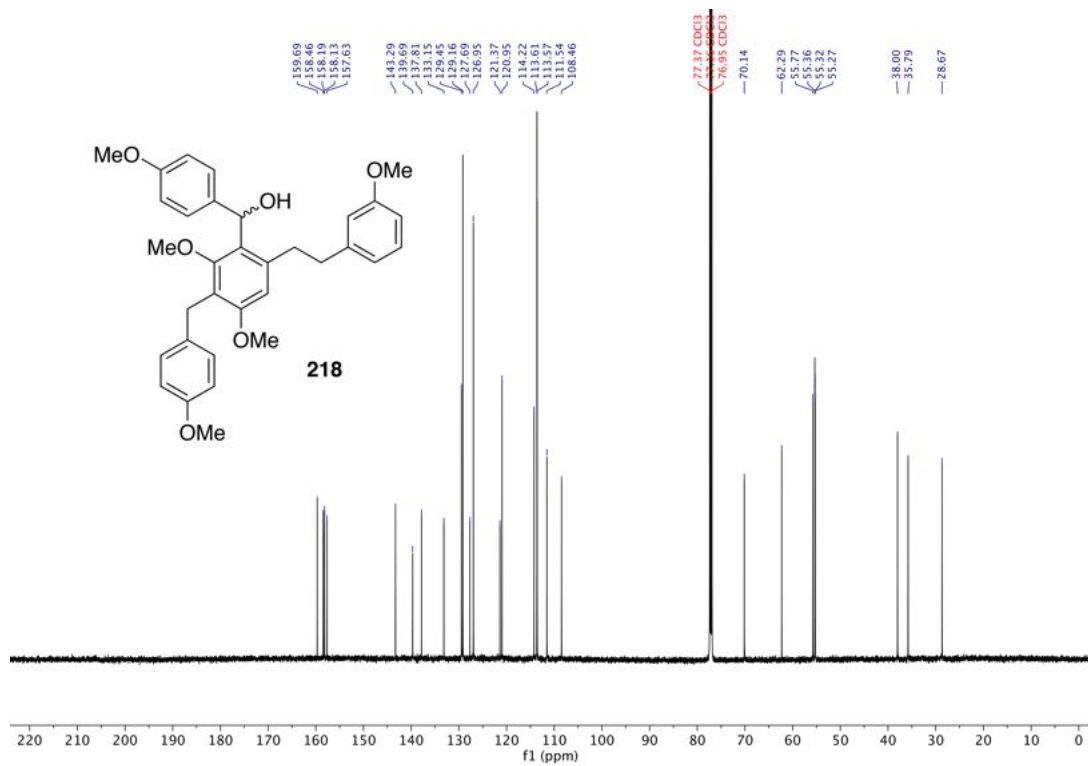
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) von 2-Brom-1-[2-(2-brom-5-methoxyphenyl)ethyl]-3,5-dimethoxy-4-(4-methoxybenzyl)benzol (**324**).



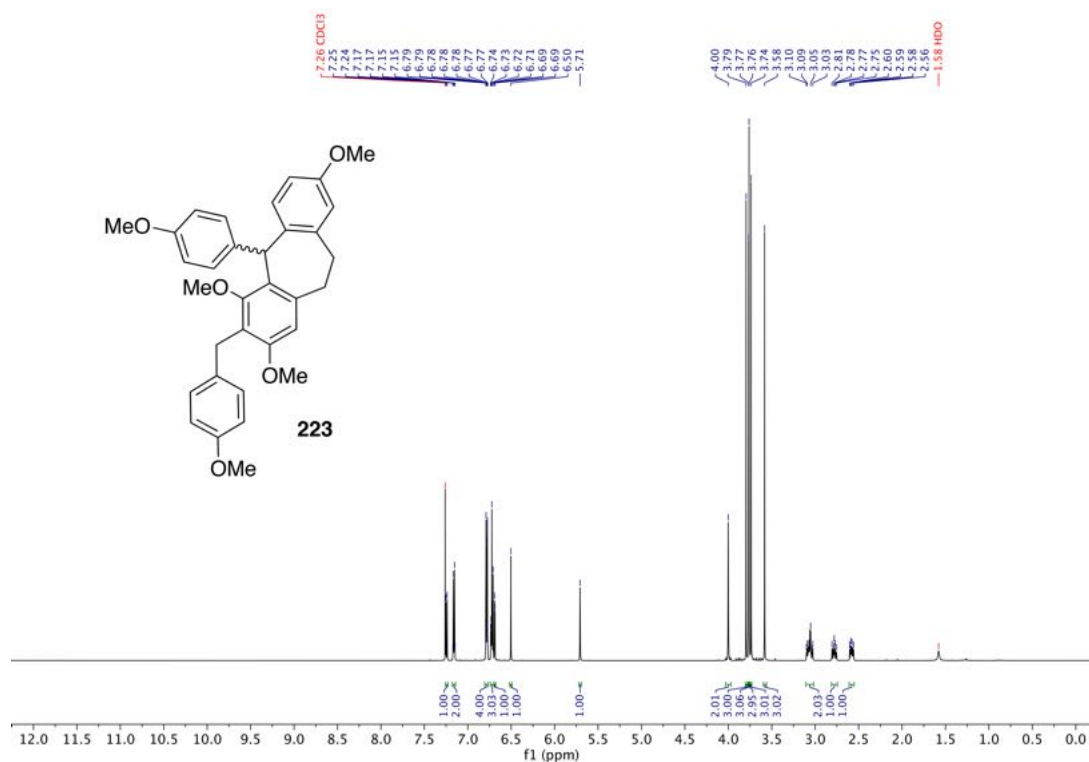
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) von 2-Brom-1-[2-(2-brom-5-methoxyphenyl)ethyl]-3,5-dimethoxy-4-(4-methoxybenzyl)benzol (**324**).



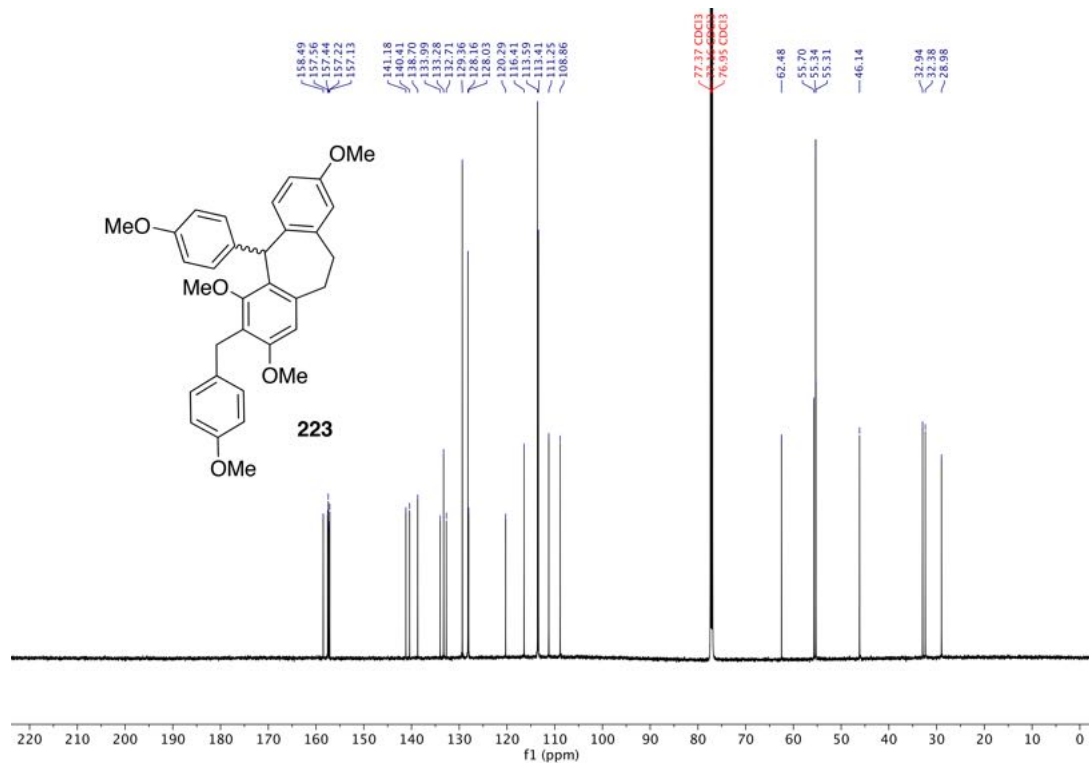
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) von {2,4-Dimethoxy-3-(4-methoxybenzyl)-6-[2-(3-methoxyphenyl)ethyl]phenyl}(4-methoxyphenyl)methanol (218**).**



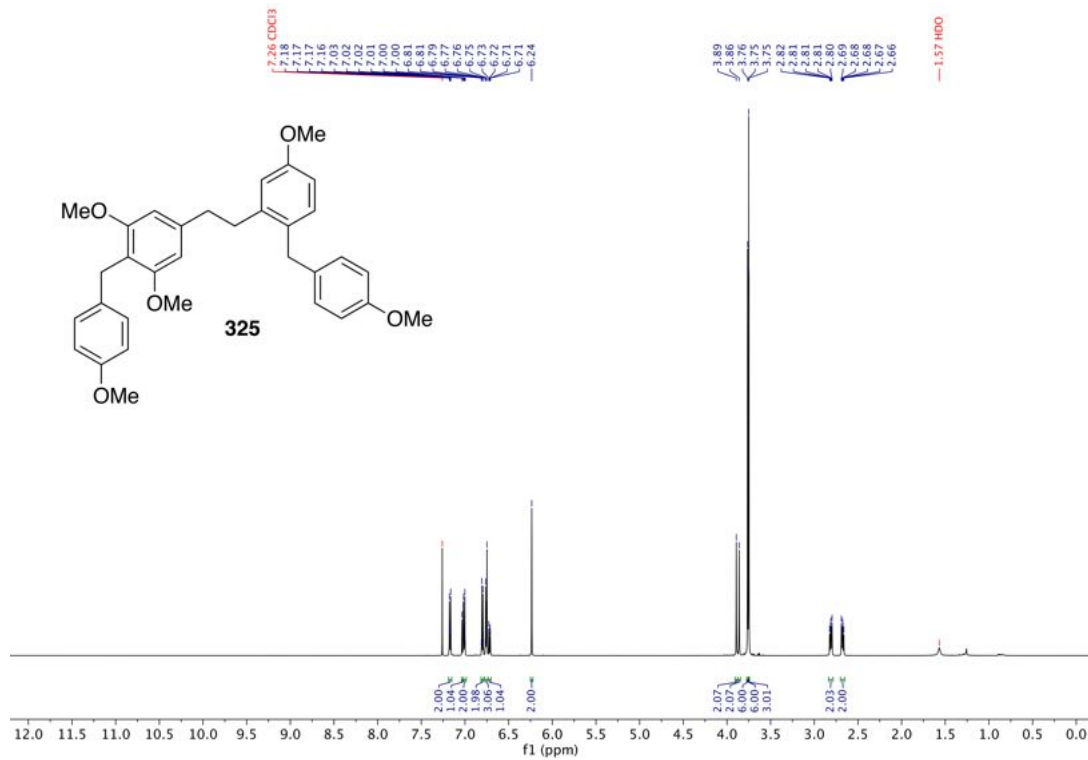
¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃) von {2,4-Dimethoxy-3-(4-methoxybenzyl)-6-[2-(3-methoxyphenyl)ethyl]phenyl}(4-methoxyphenyl)methanol (218**).**



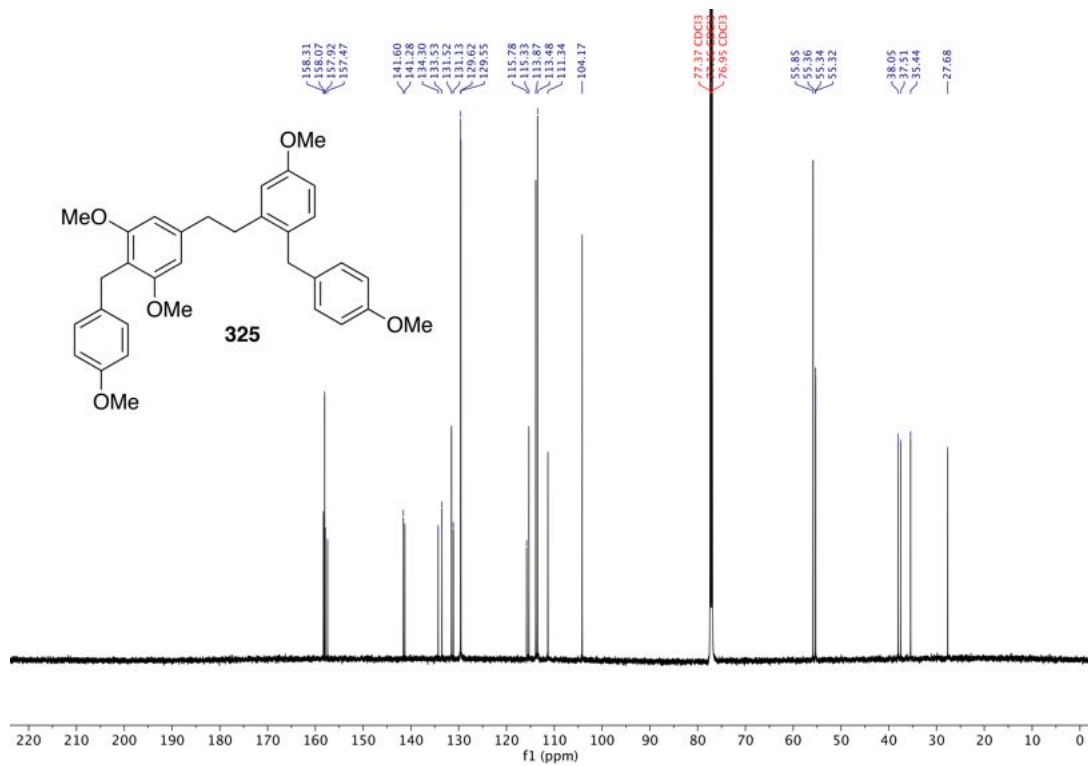
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) von 2,4,8-Trimethoxy-3-(4-methoxybenzyl)-5-(4-methoxyphenyl)-10,11-dihydro-5H-dibenzo-[a,d][7]-annulen (**223**).



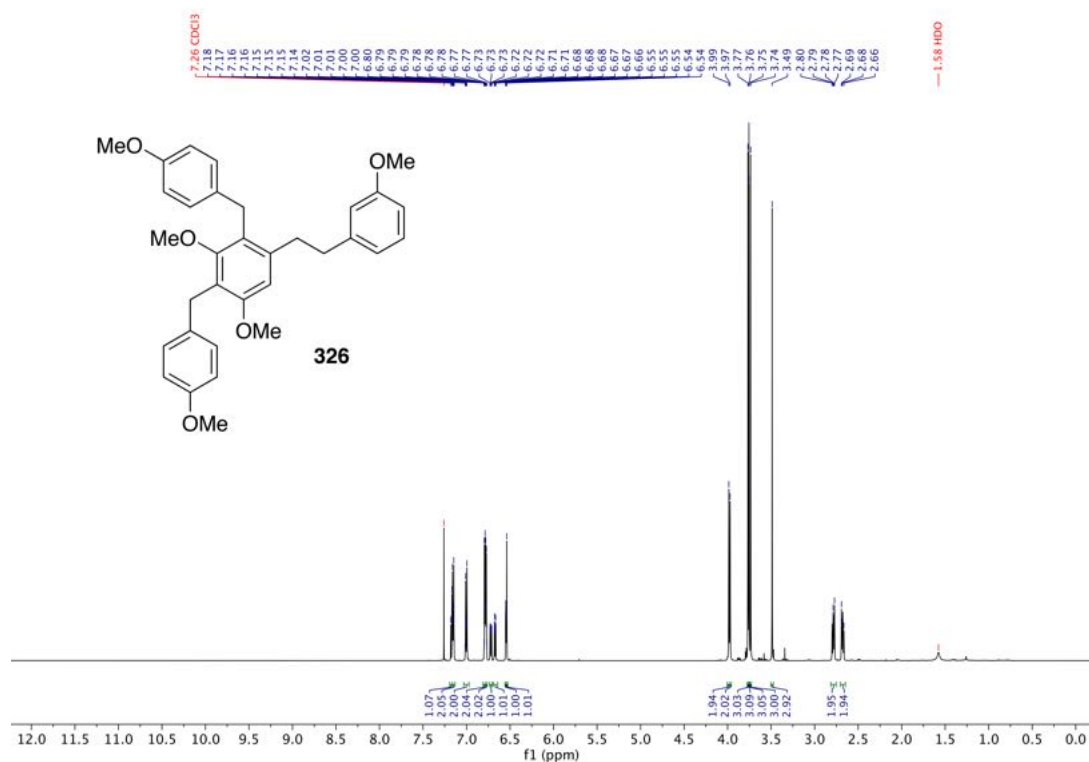
¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃) von 2,4,8-Trimethoxy-3-(4-methoxybenzyl)-5-(4-methoxyphenyl)-10,11-dihydro-5H-dibenzo-[a,d][7]-annulen (**223**).



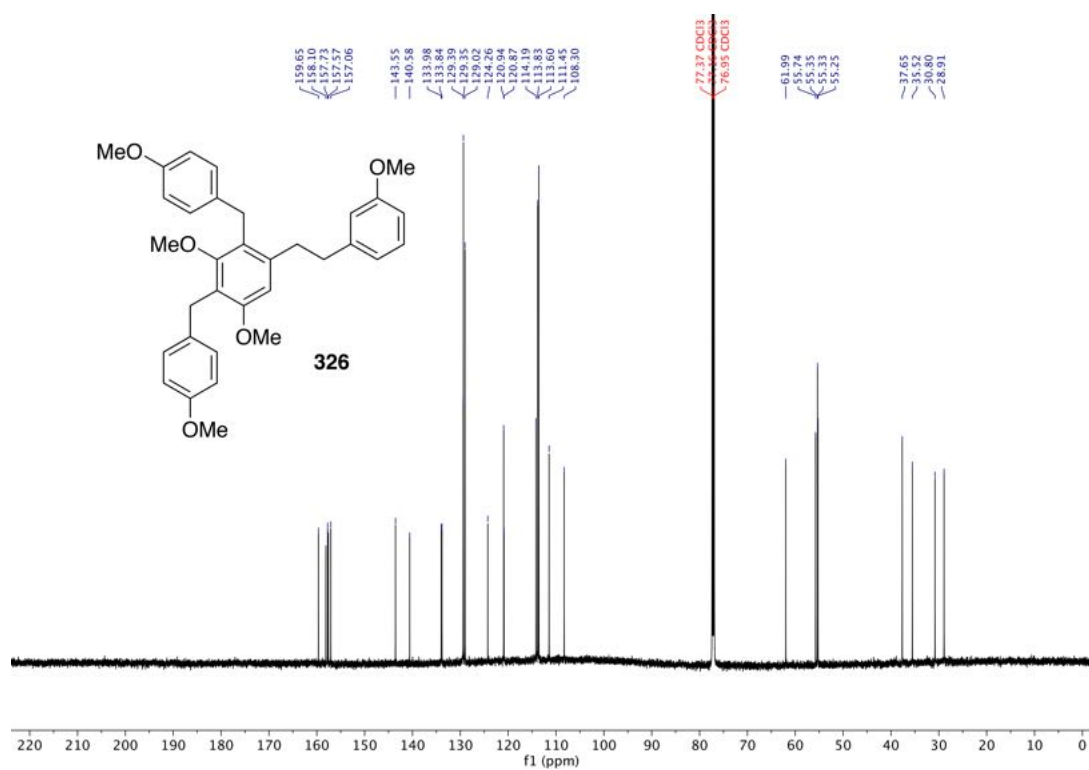
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) von 1,3-Dimethoxy-5-{2-[5-methoxy-2-(4-methoxybenzyl)phenyl]ethyl}-2-(4-methoxybenzyl)benzol (325).



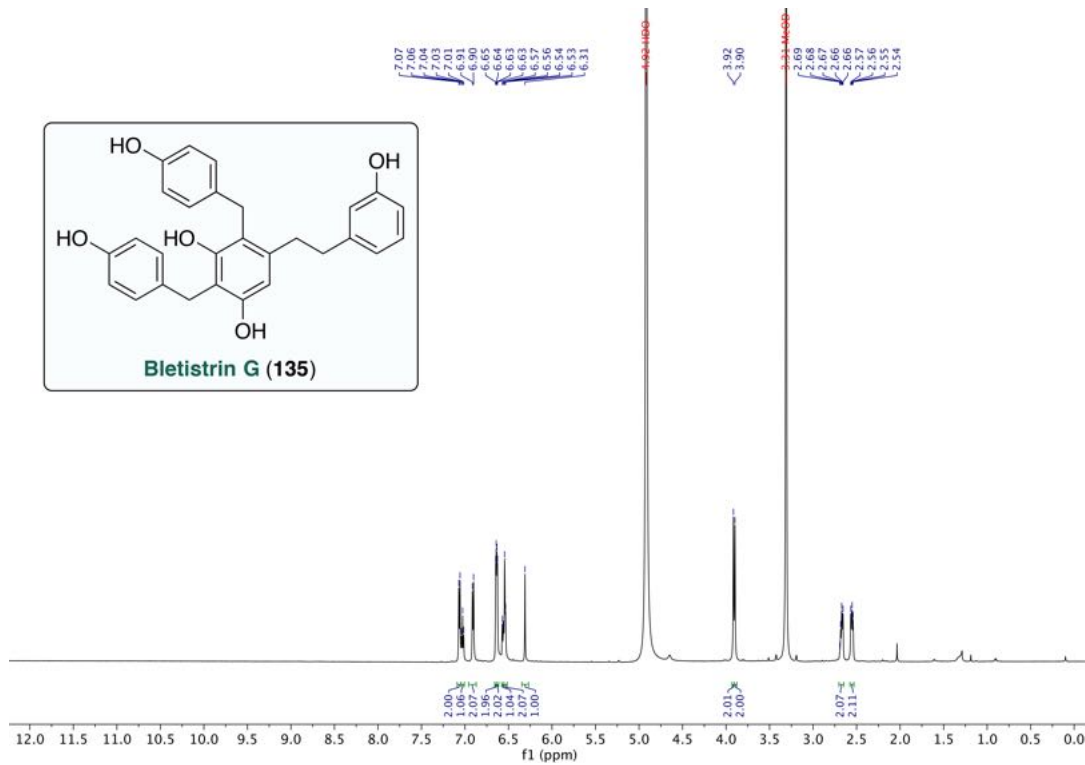
¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃) von 1,3-Dimethoxy-5-{2-[5-methoxy-2-(4-methoxybenzyl)phenyl]ethyl}-2-(4-methoxybenzyl)benzol (325).



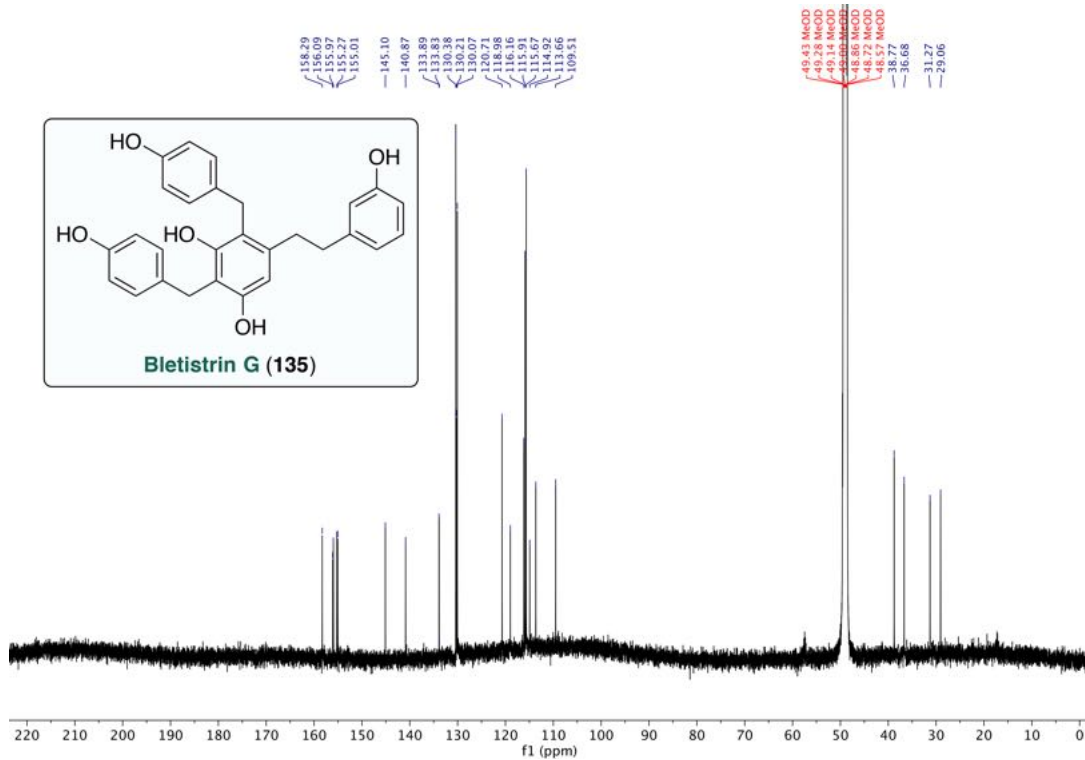
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) von 1,3-Dimethoxy-2,4-bis(4-methoxybenzyl)-5-[2-(3-methoxyphenyl)ethyl]-benzol (326).



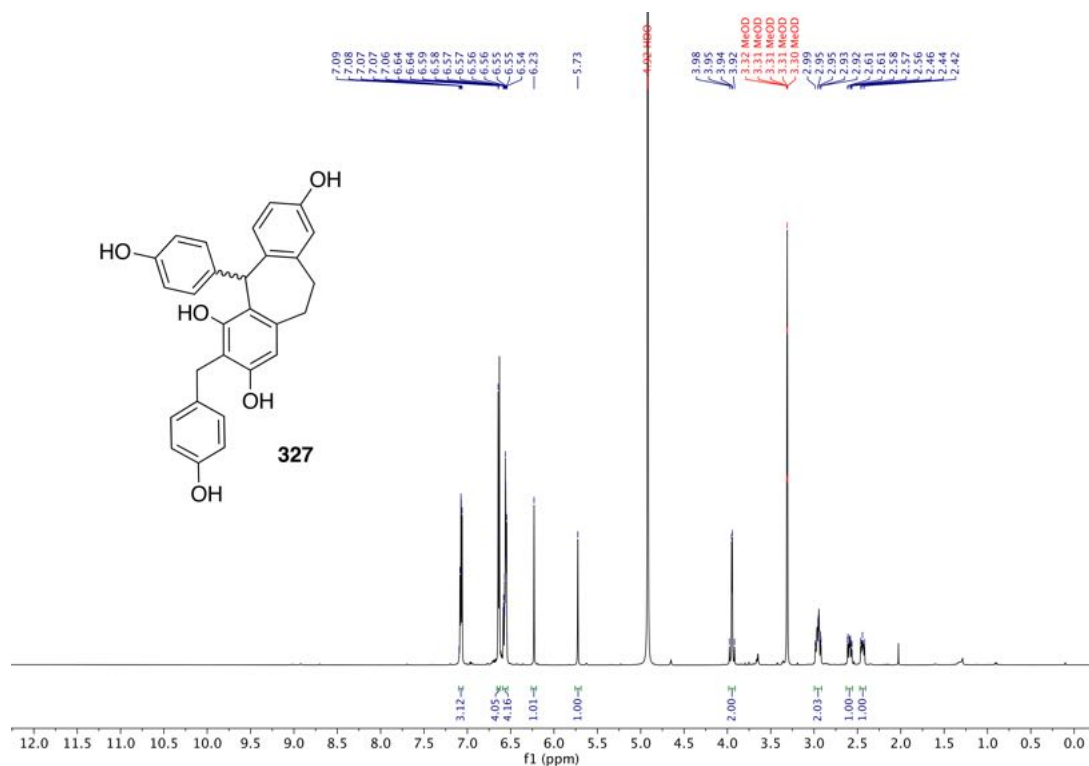
¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃) von 1,3-Dimethoxy-2,4-bis(4-methoxybenzyl)-5-[2-(3-methoxyphenyl)ethyl]-benzol (326).



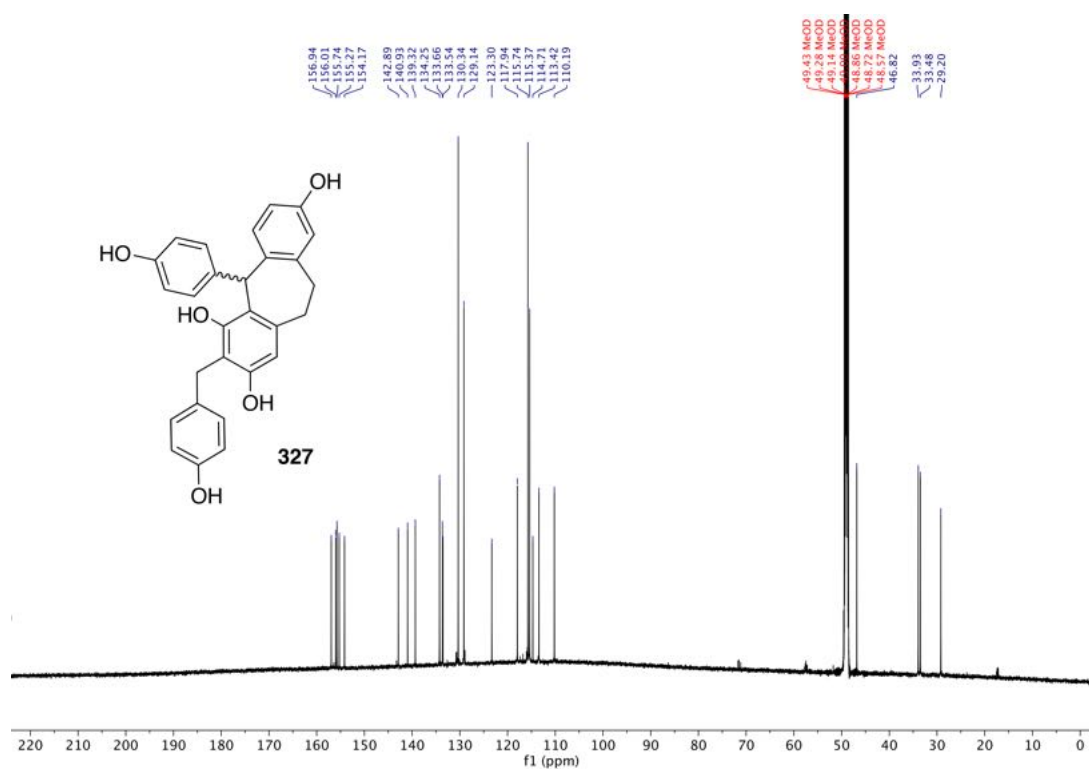
¹H-NMR (600 MHz, CD₃OD) von 2,4-Bis(4-hydroxybenzyl)-5-[2-(3-hydroxyphenyl)ethyl]benzol-1,3-diol, Bletistrin G (135).



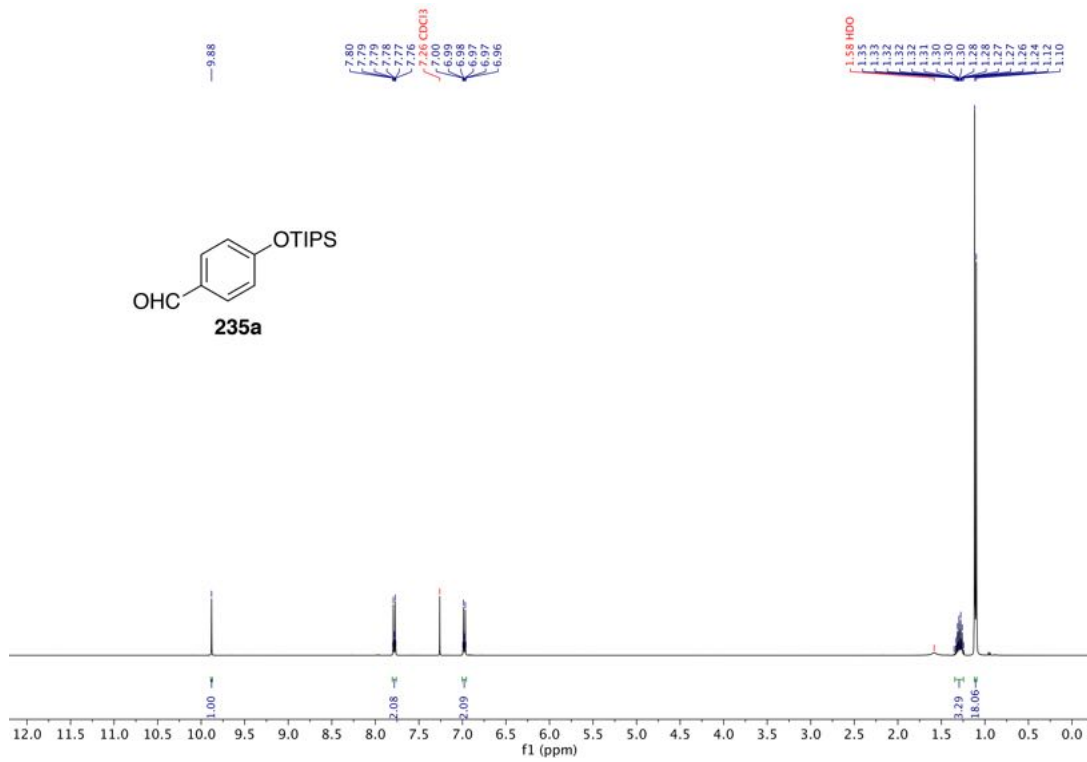
¹³C-NMR (151 MHz, CD₃OD) von 2,4-Bis(4-hydroxybenzyl)-5-[2-(3-hydroxyphenyl)ethyl]benzol-1,3-diol, Bletistrin G (135).



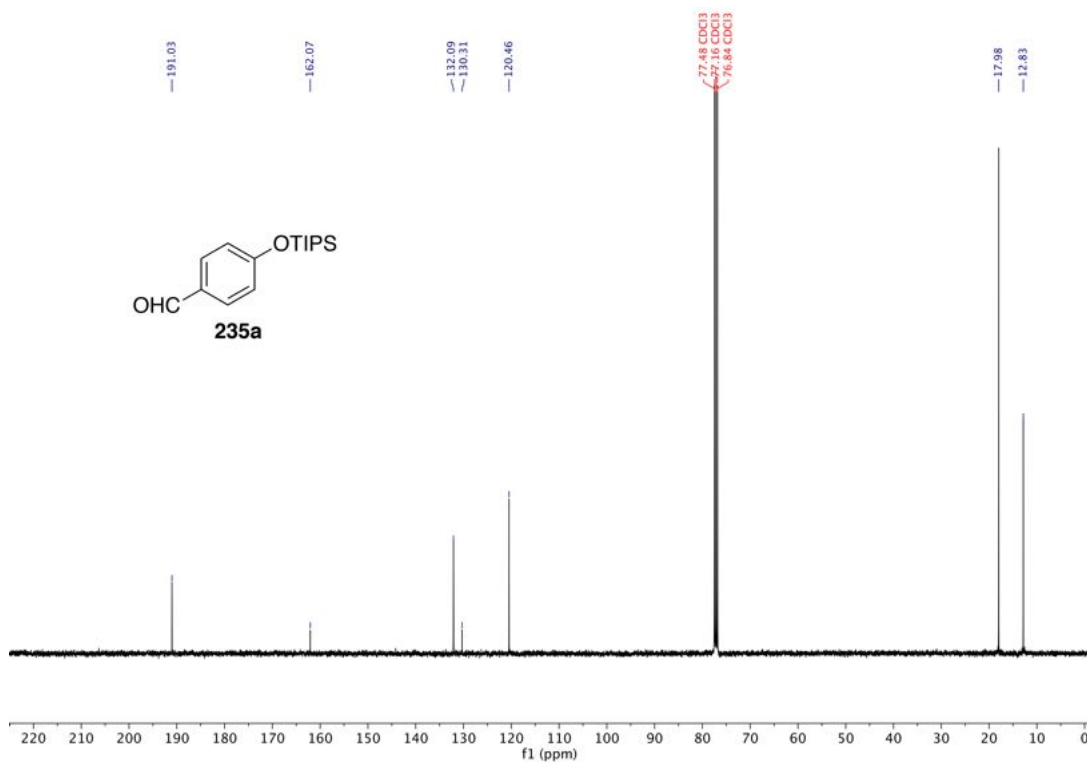
¹H-NMR (600 MHz, CD₃OD) von 3-(4-Hydroxybenzyl)-5-(4-hydroxyphenyl)-10,11-dihydro-5H-dibenzo[*a,d*][7]annulen-2,4,8-triol (**327**).



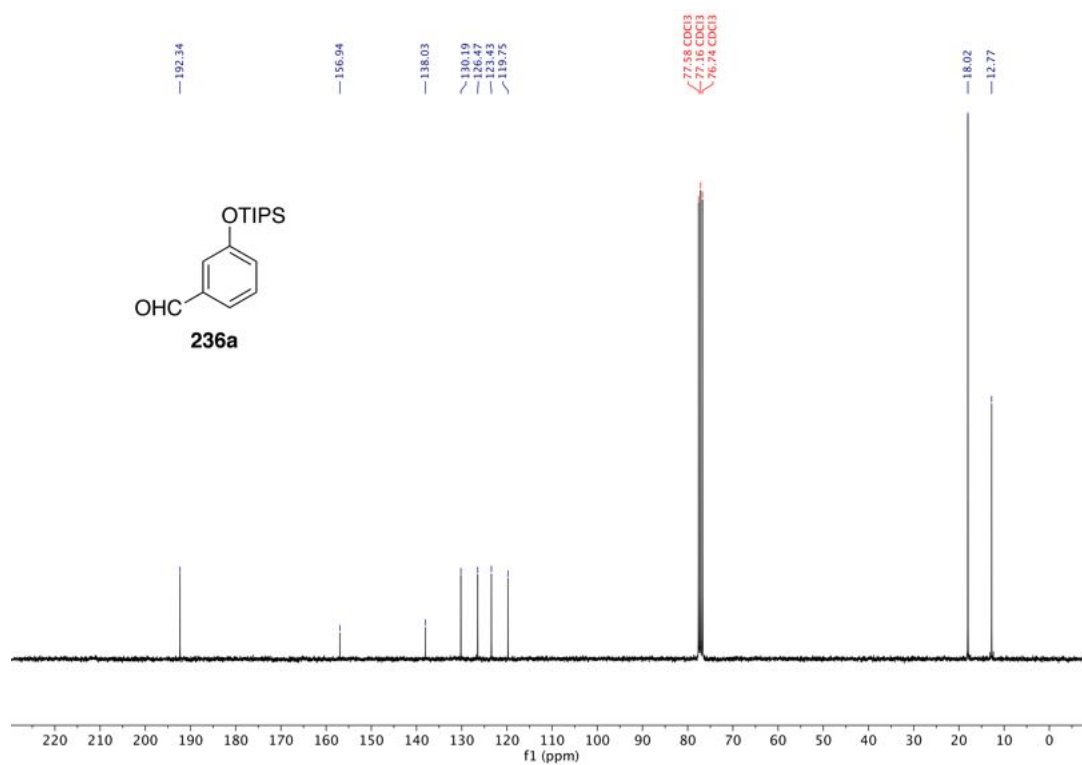
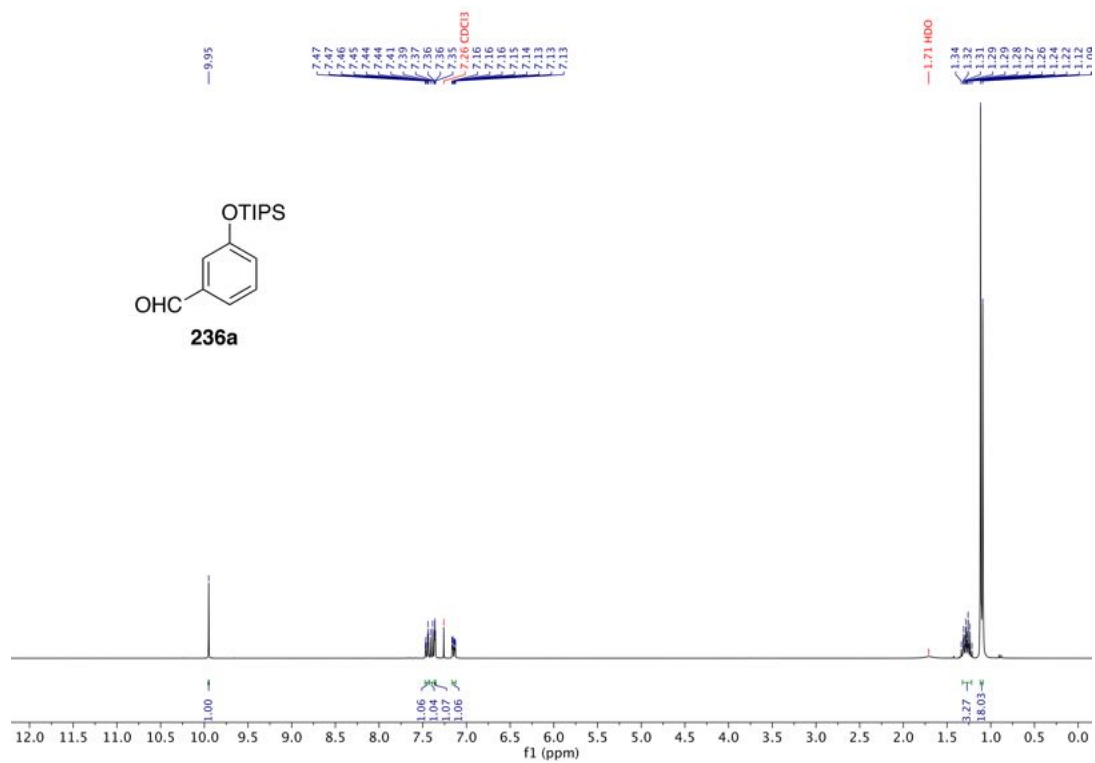
¹³C-NMR (151 MHz, CD₃OD) von 3-(4-Hydroxybenzyl)-5-(4-hydroxyphenyl)-10,11-dihydro-5H-dibenzo[*a,d*][7]annulen-2,4,8-triol (**327**).

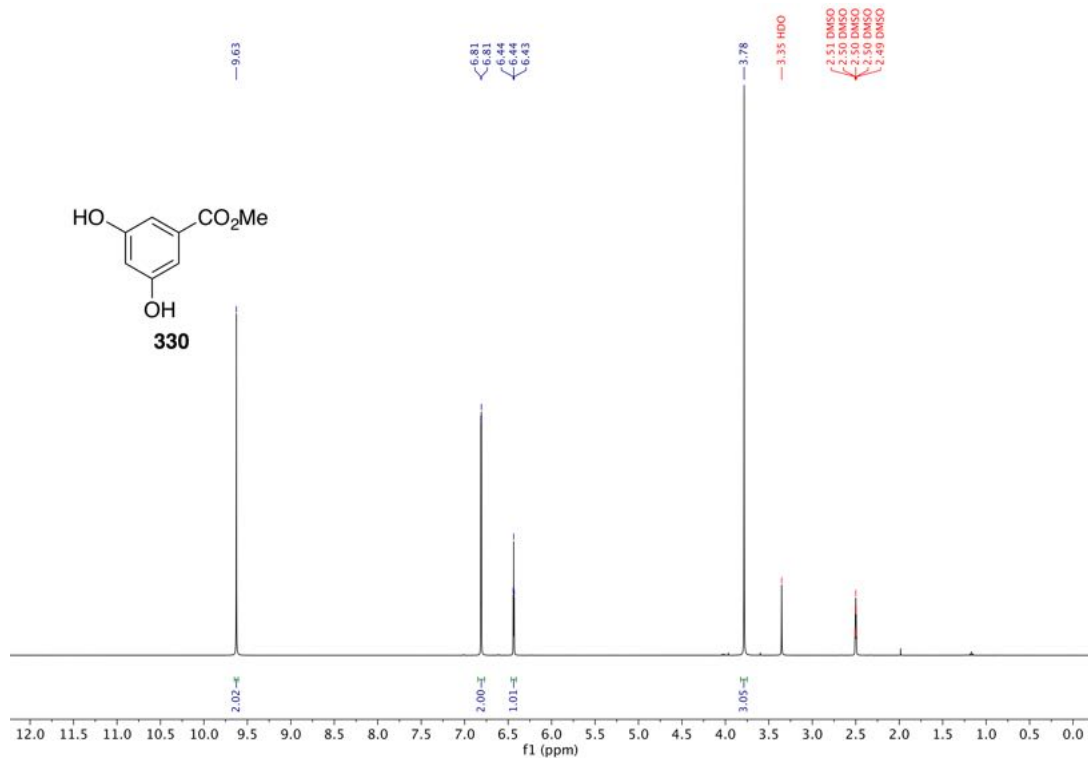


$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) von 4-[[Tri(propan-2-yl)silyl]oxy]benzaldehyd (**235a**).

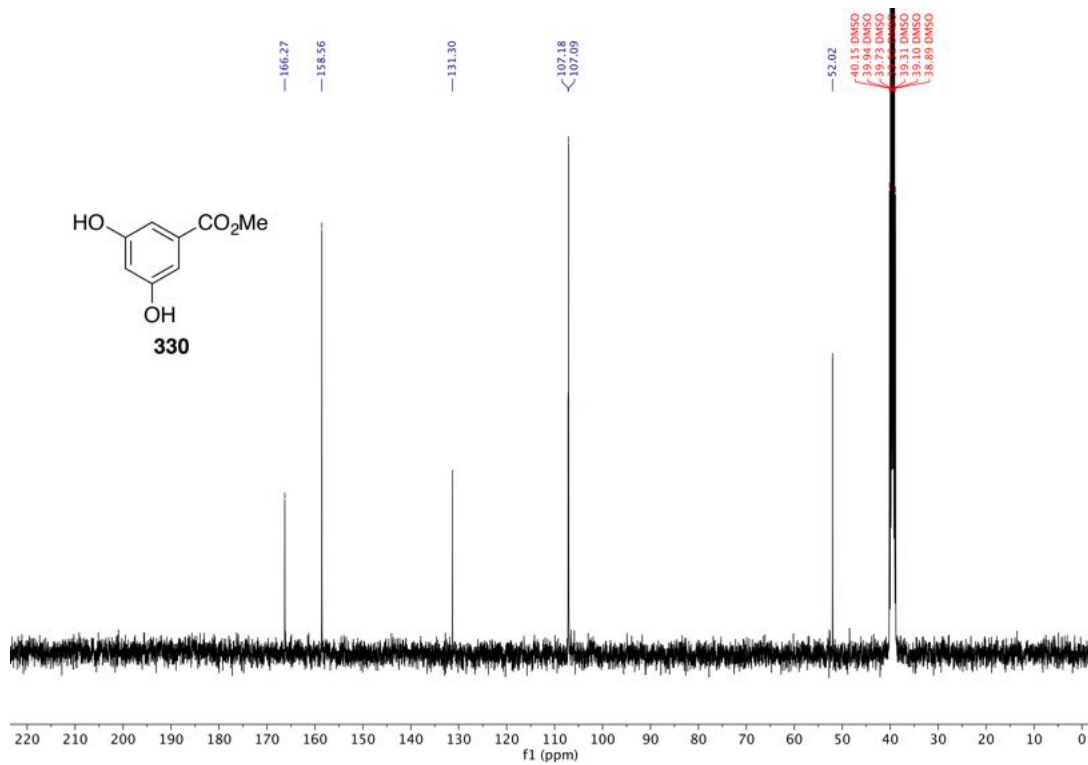


$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) von 4-[[Tri(propan-2-yl)silyl]oxy]benzaldehyd (**235a**).

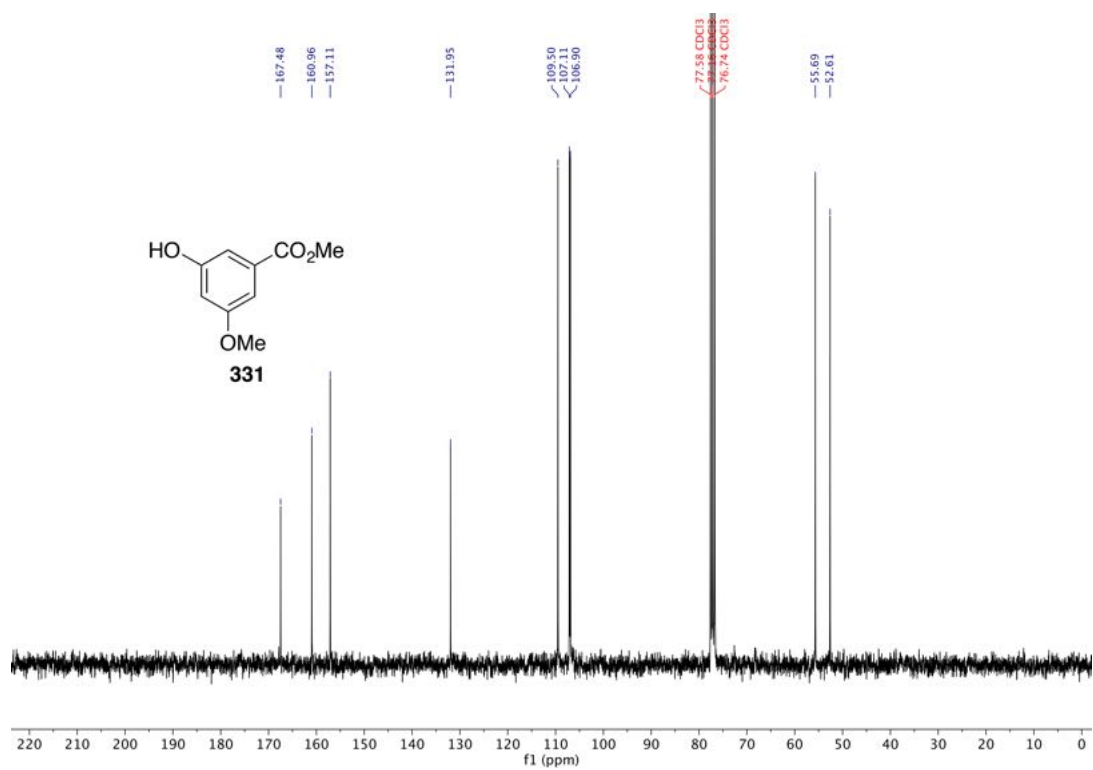
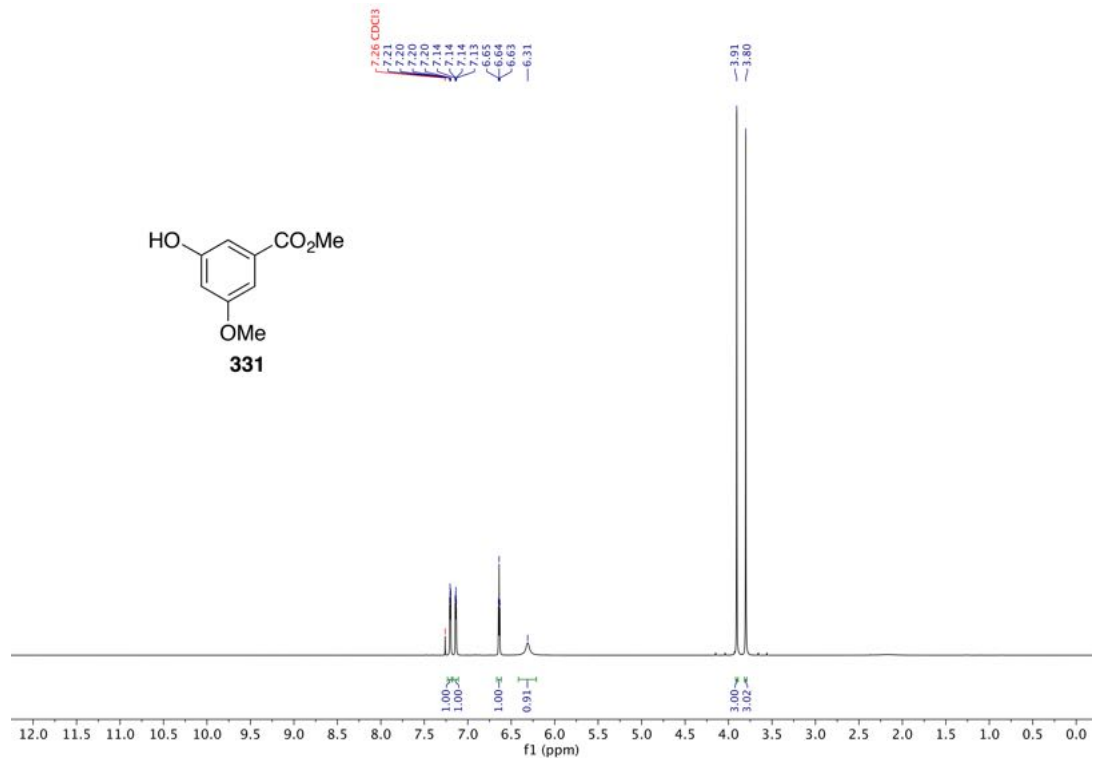


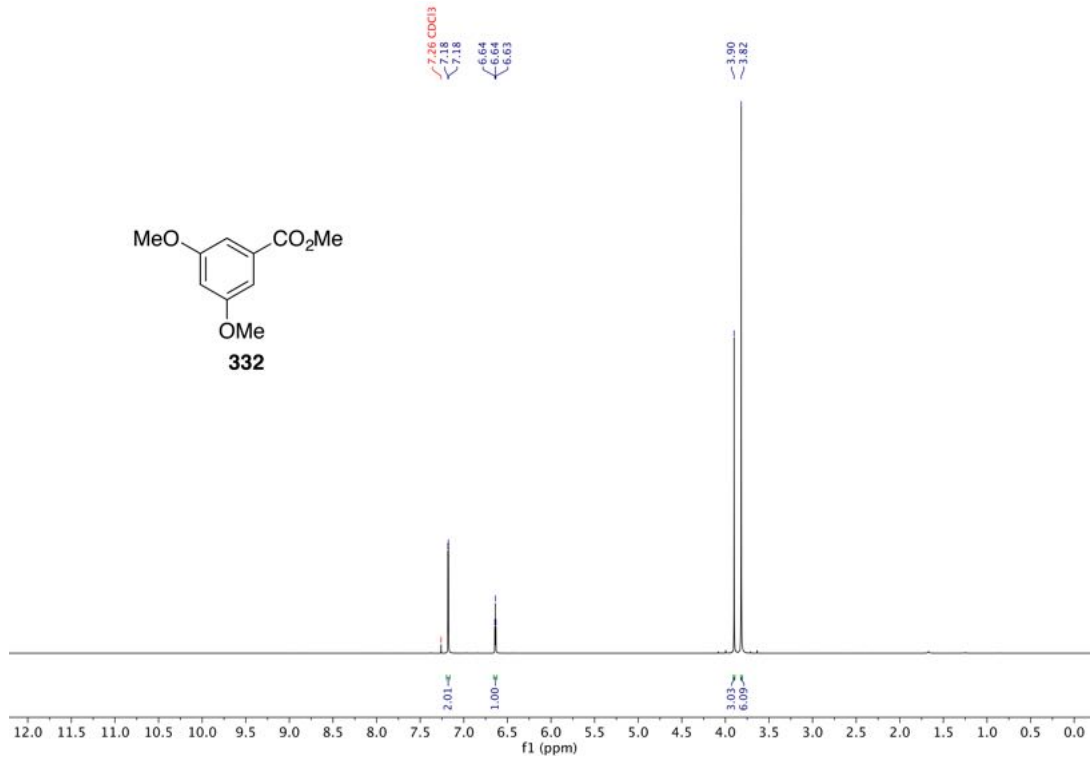


$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) von 3,5-Dihydroxybenzoesäuremethylester (**330**).

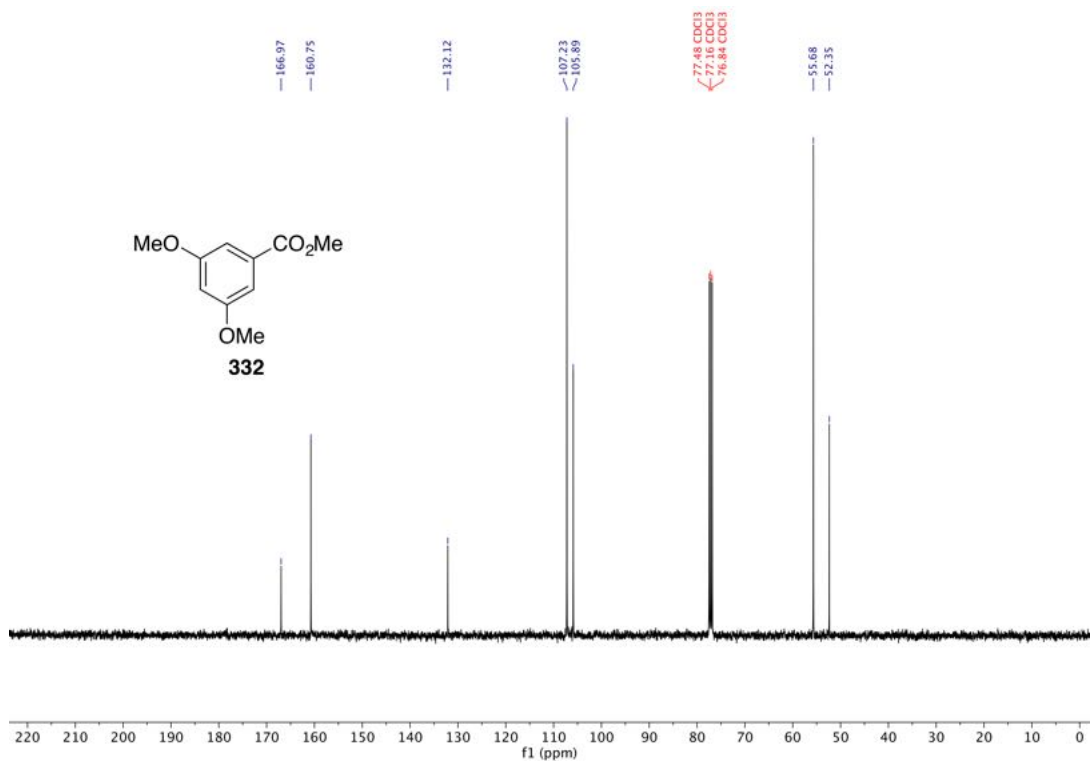


$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) von 3,5-Dihydroxybenzoesäuremethylester (**330**).

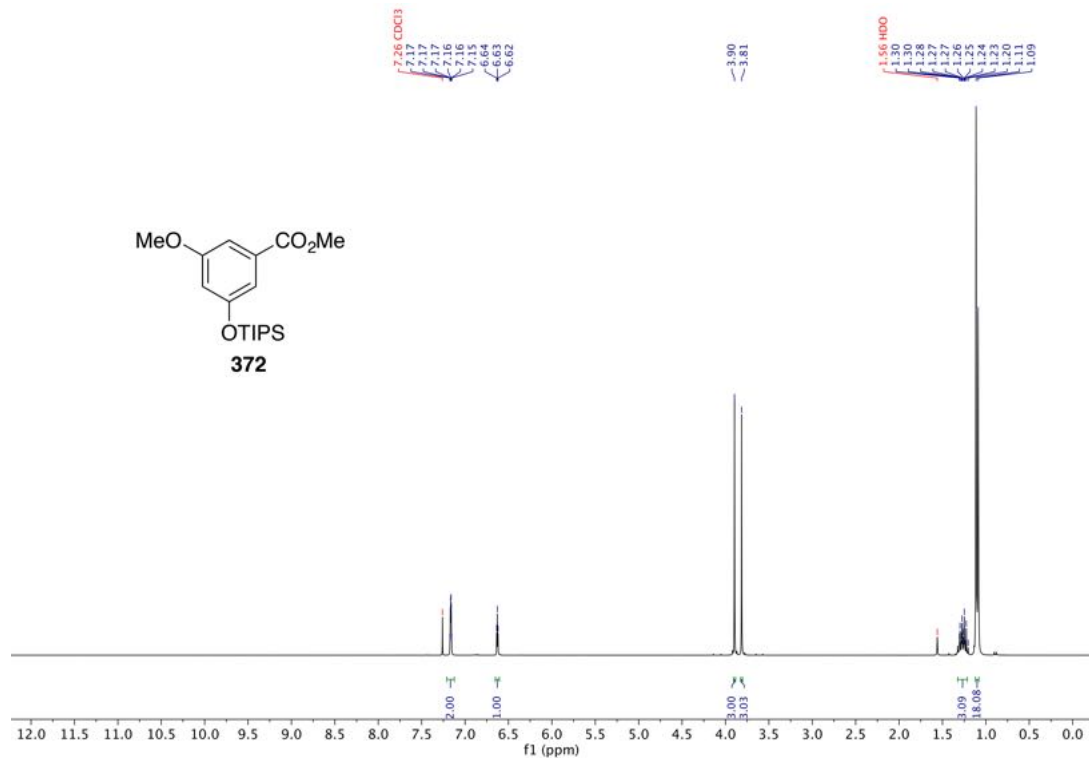




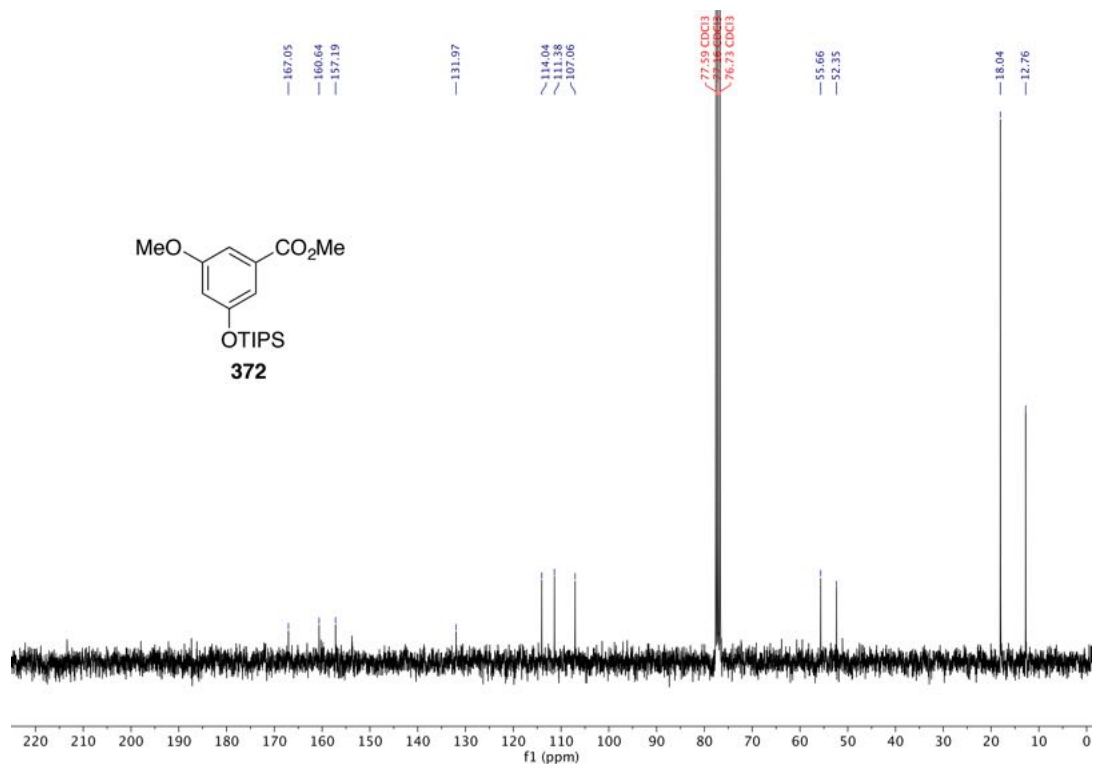
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) von 3,5-Dimethoxybenzoesäuremethylester (**332**).



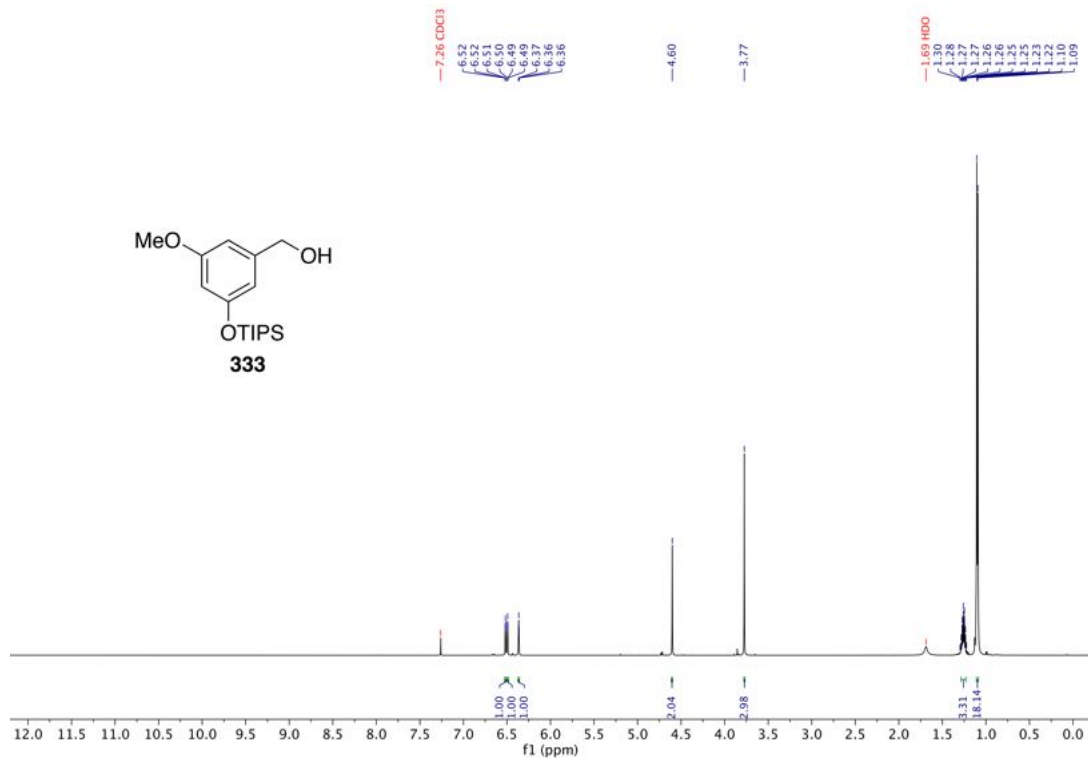
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) von 3,5-Dimethoxybenzoesäuremethylester (**332**).



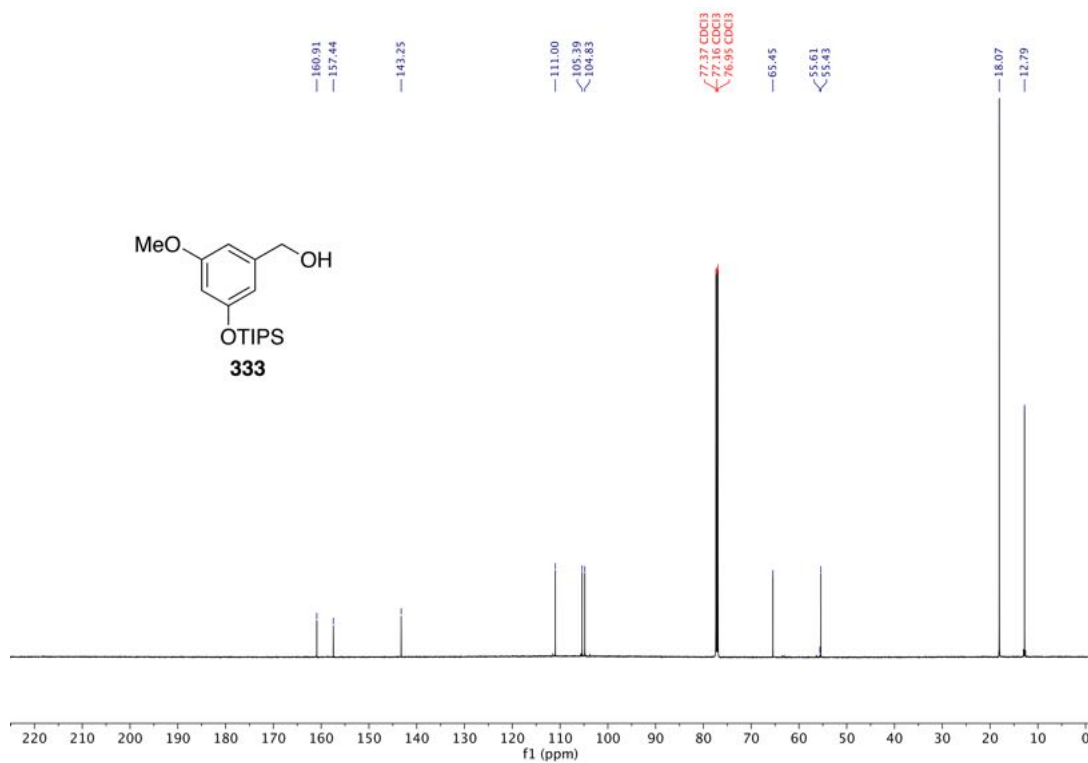
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) von 3-Methoxy-5-[[tri(propan-2-yl)silyloxy]oxy]benzoesäuremethylester (**372**).



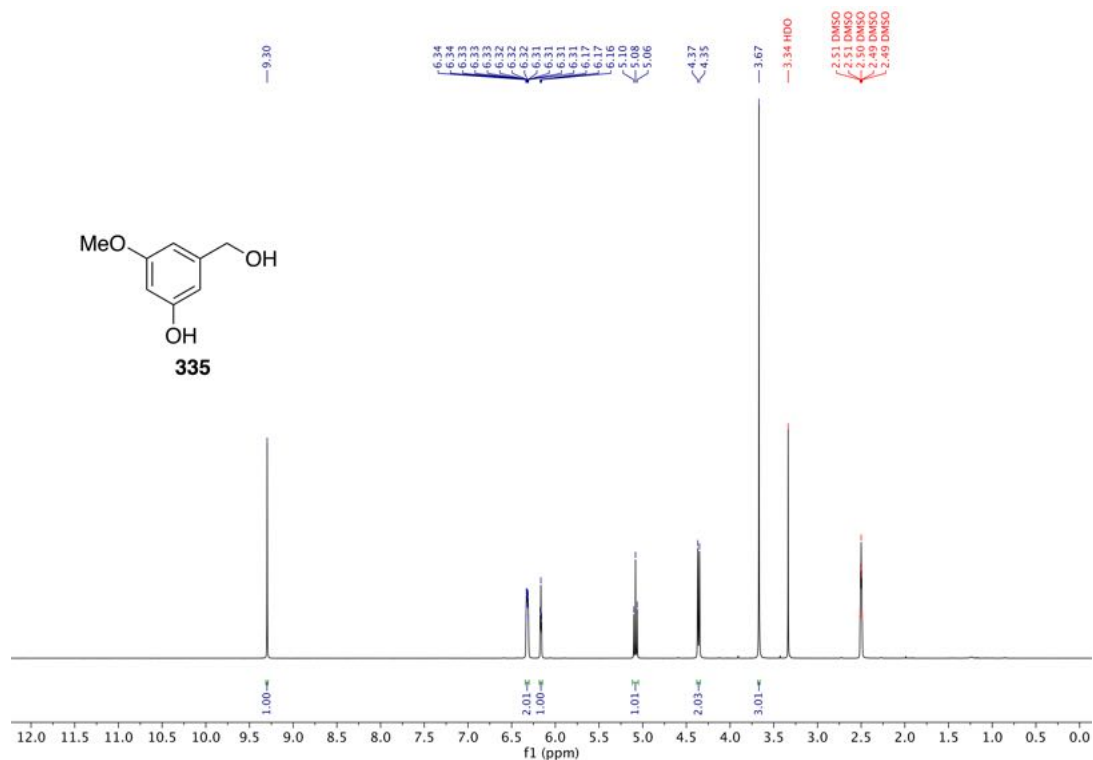
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) von 3-Methoxy-5-[[tri(propan-2-yl)silyloxy]oxy]benzoesäuremethylester (**372**).



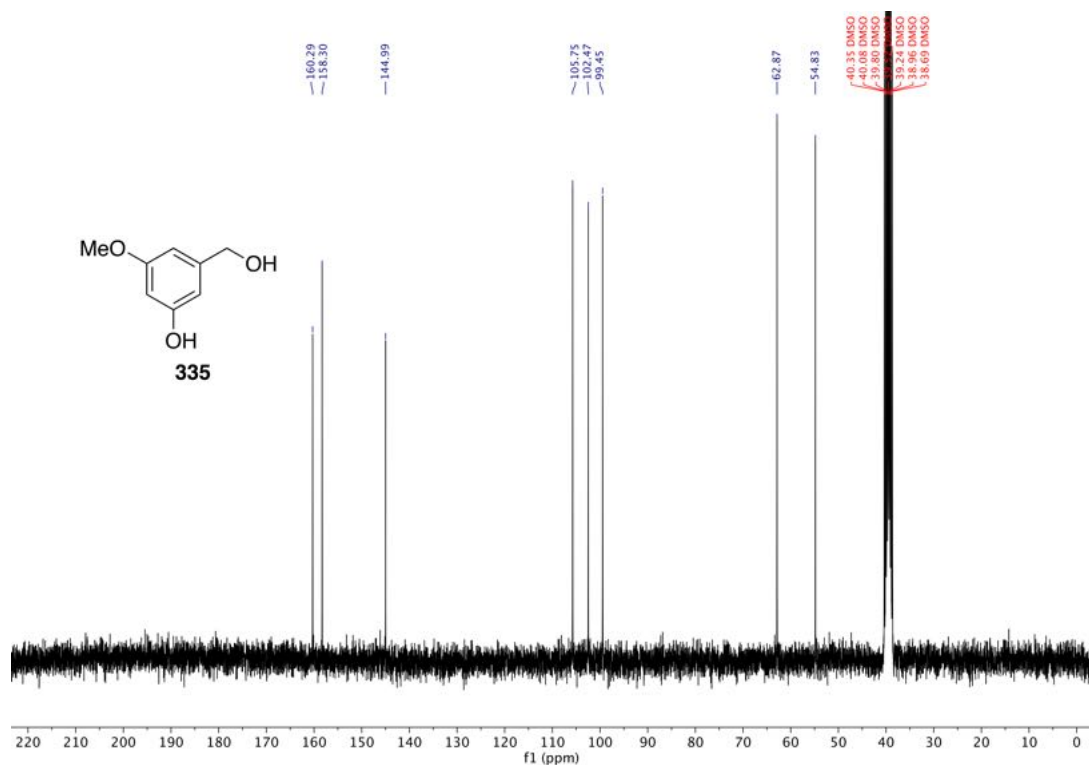
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) von (3-methoxy-5-[[tri(propan-2-yl)silyl]oxy]phenyl)methanol (**333**).



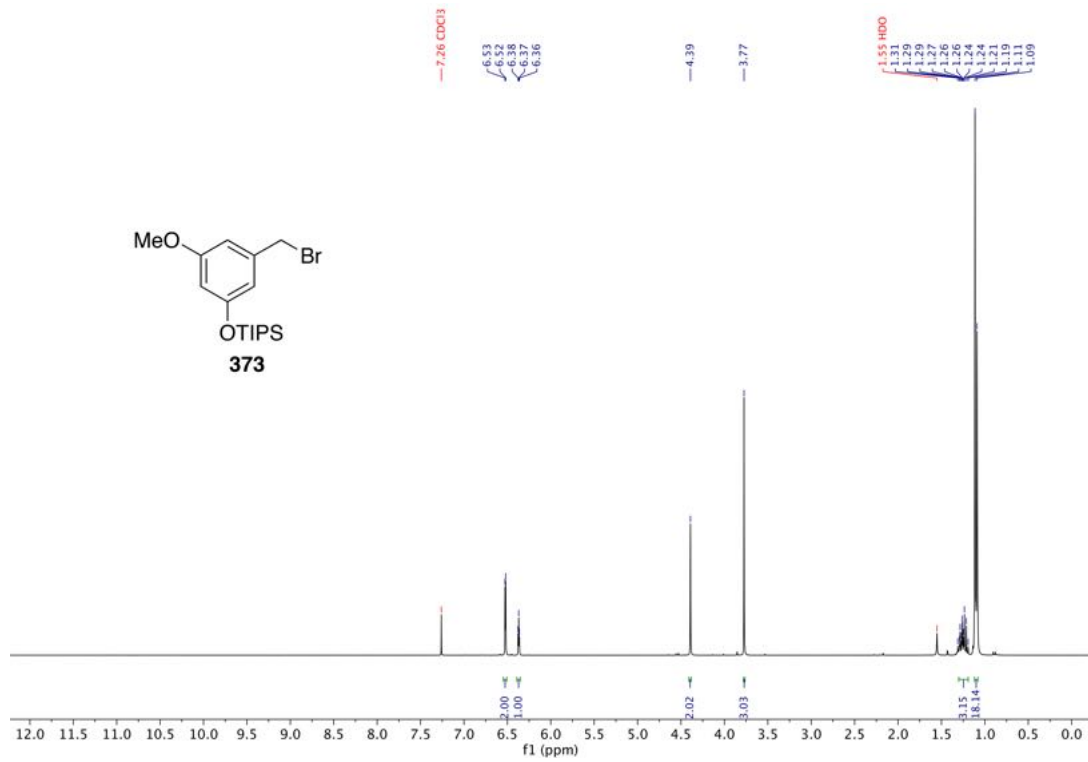
$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) von (3-methoxy-5-[[tri(propan-2-yl)silyl]oxy]phenyl)methanol (**333**).



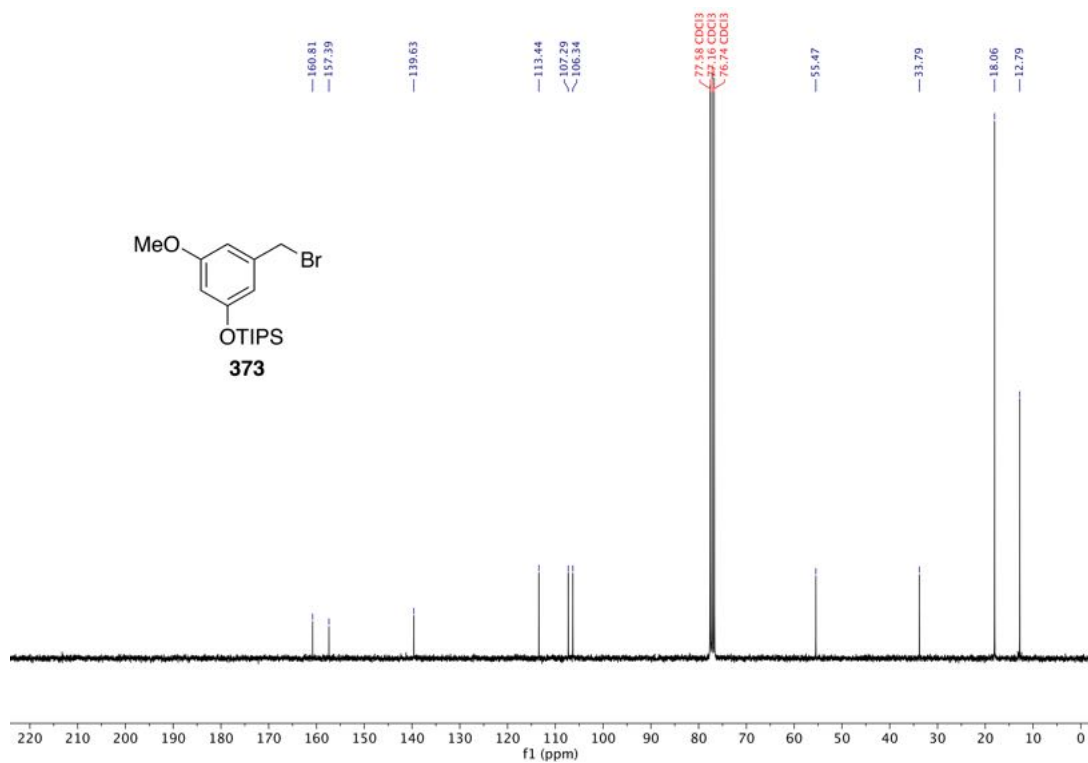
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) von 3-(Hydroxymethyl)-5-methoxyphenol (**335**).



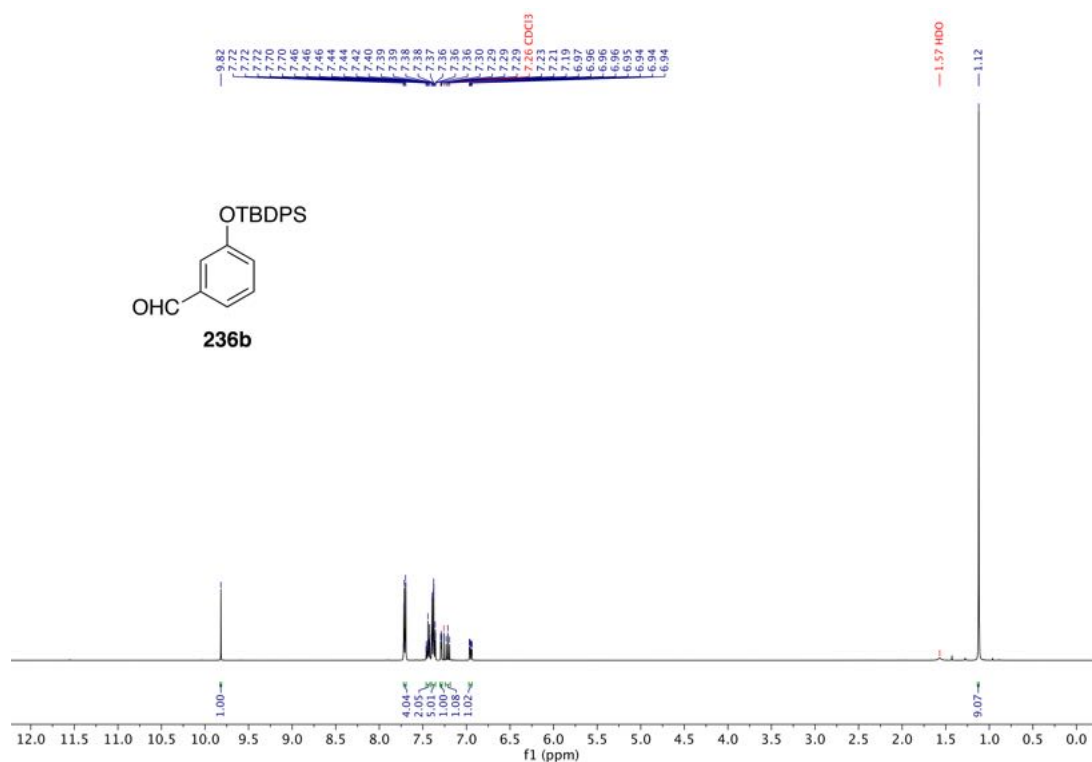
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) von 3-(Hydroxymethyl)-5-methoxyphenol (**335**).



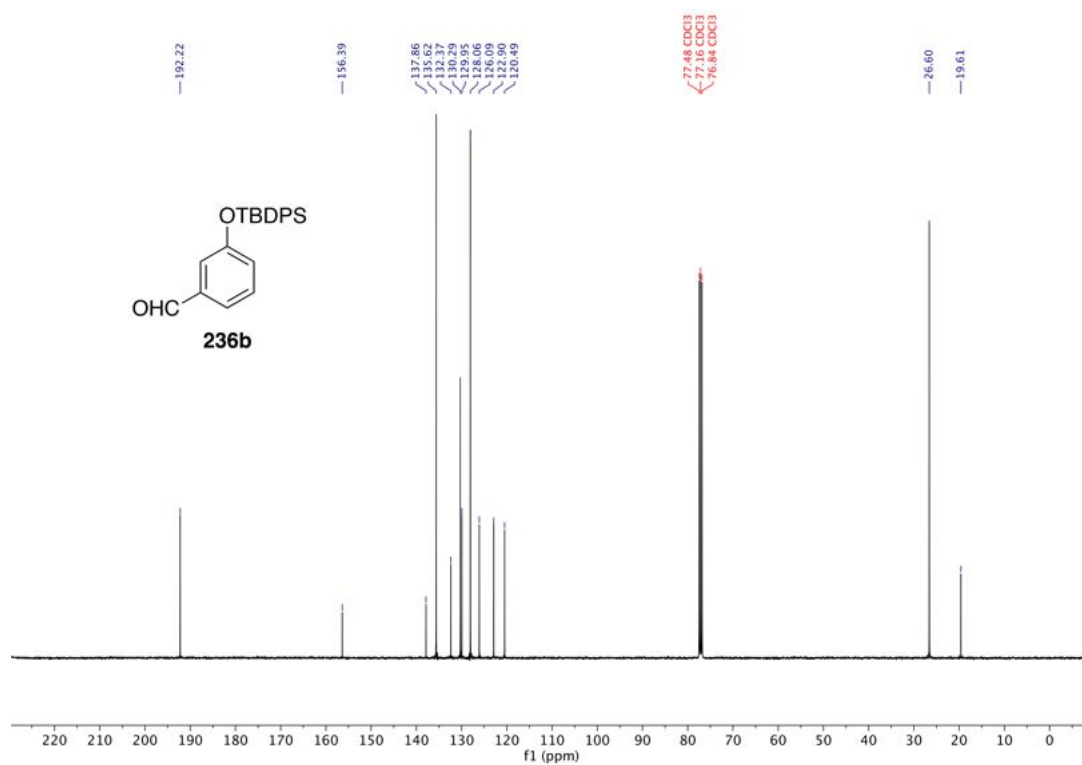
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von [3-(Bromomethyl)-5-methoxyphenoxy][tri(propan-2-yl)silan (**373**).



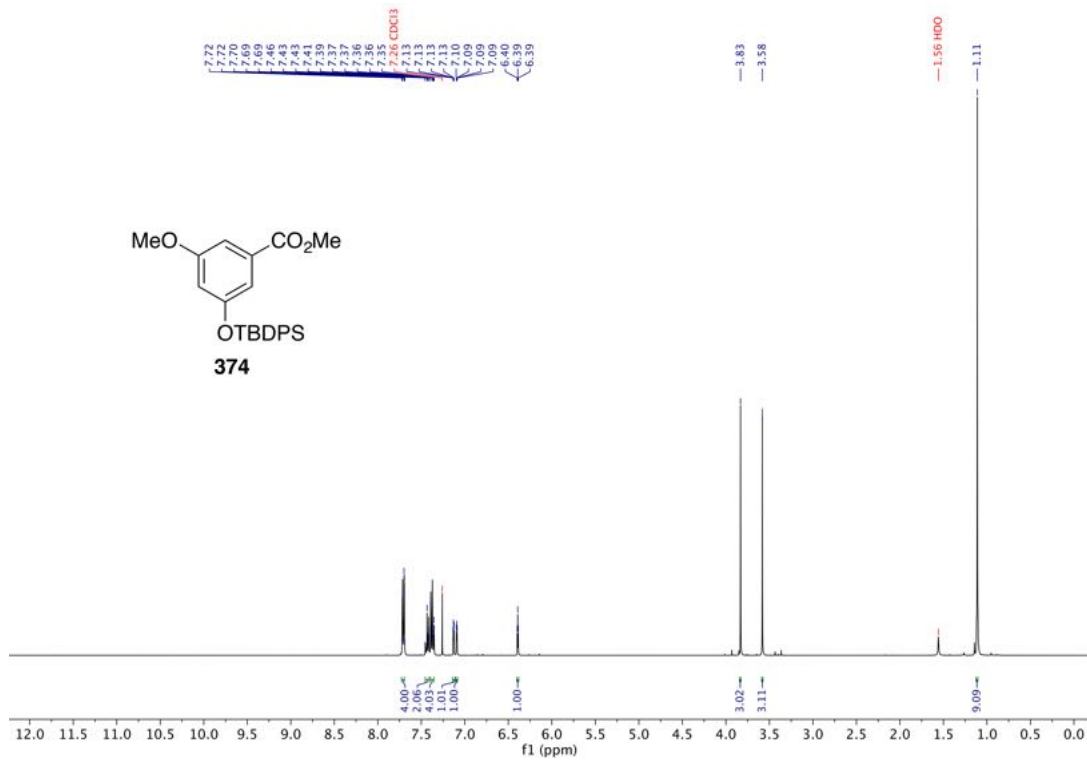
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von [3-(Bromomethyl)-5-methoxyphenoxy][tri(propan-2-yl)silan (**373**).



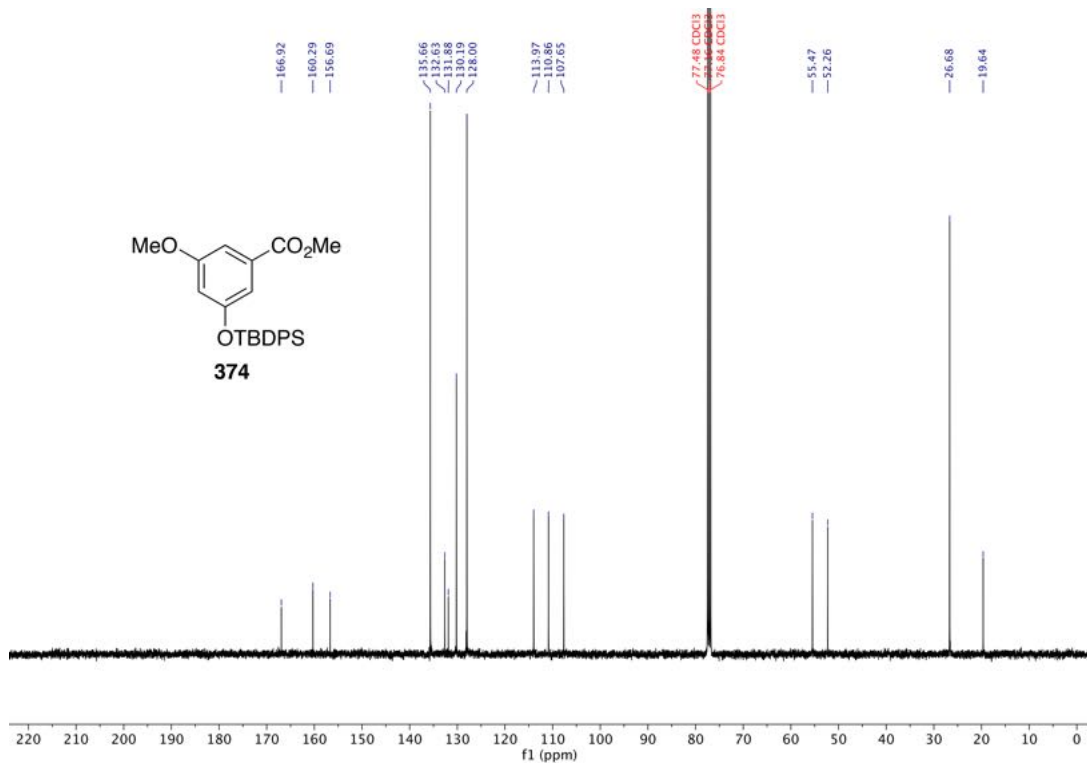
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) von 3-[[*tert*-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]]benzaldehyd (**236b**).



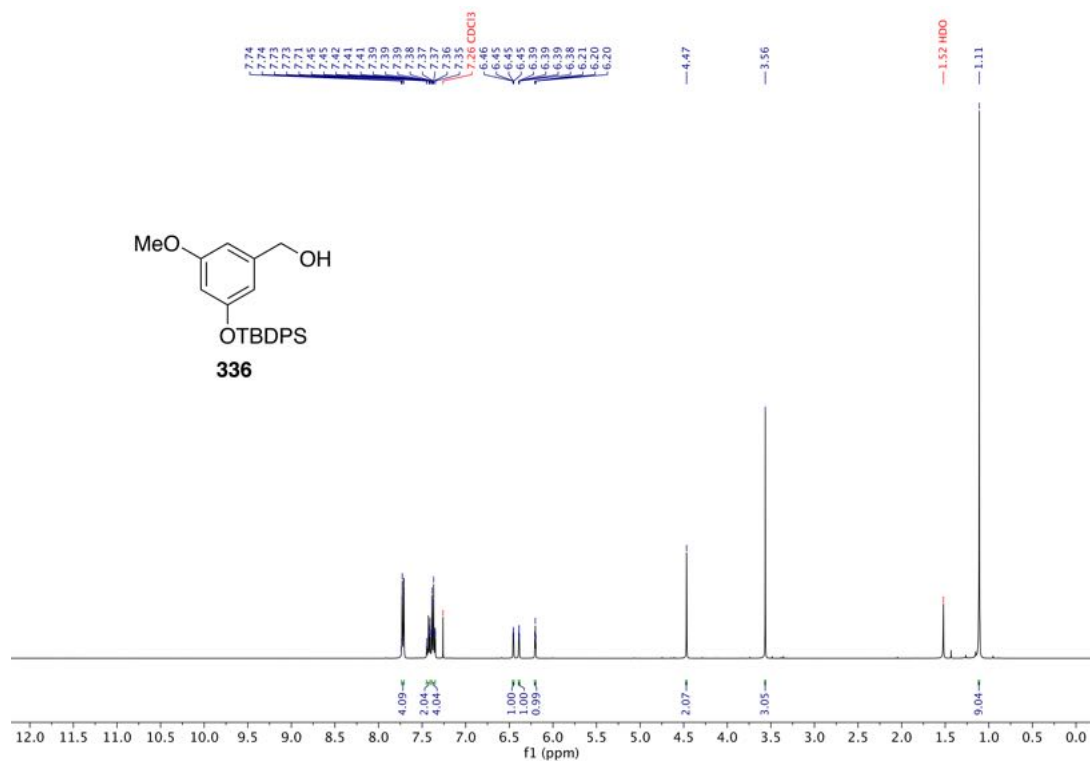
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) von 3-[[*tert*-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]]benzaldehyd (**236b**).



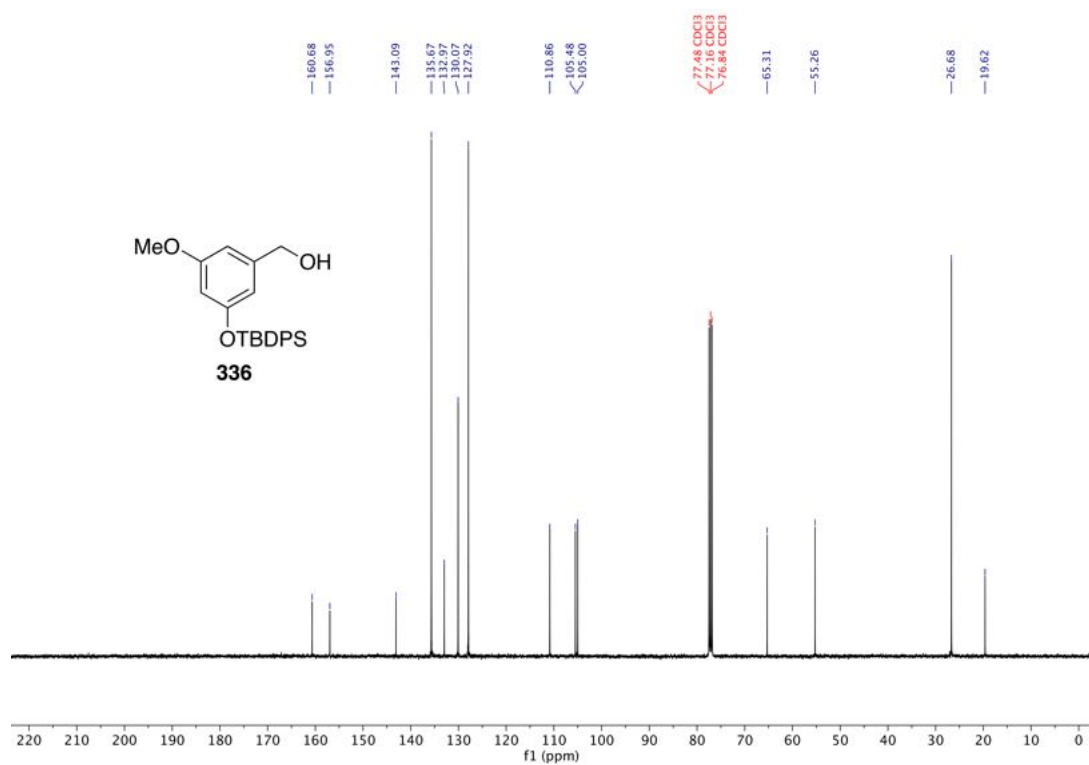
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) von 3-*{tert-Butyl(diphenyl)silyl}oxy*}-5-methoxybenzoesäuremethylester (374).



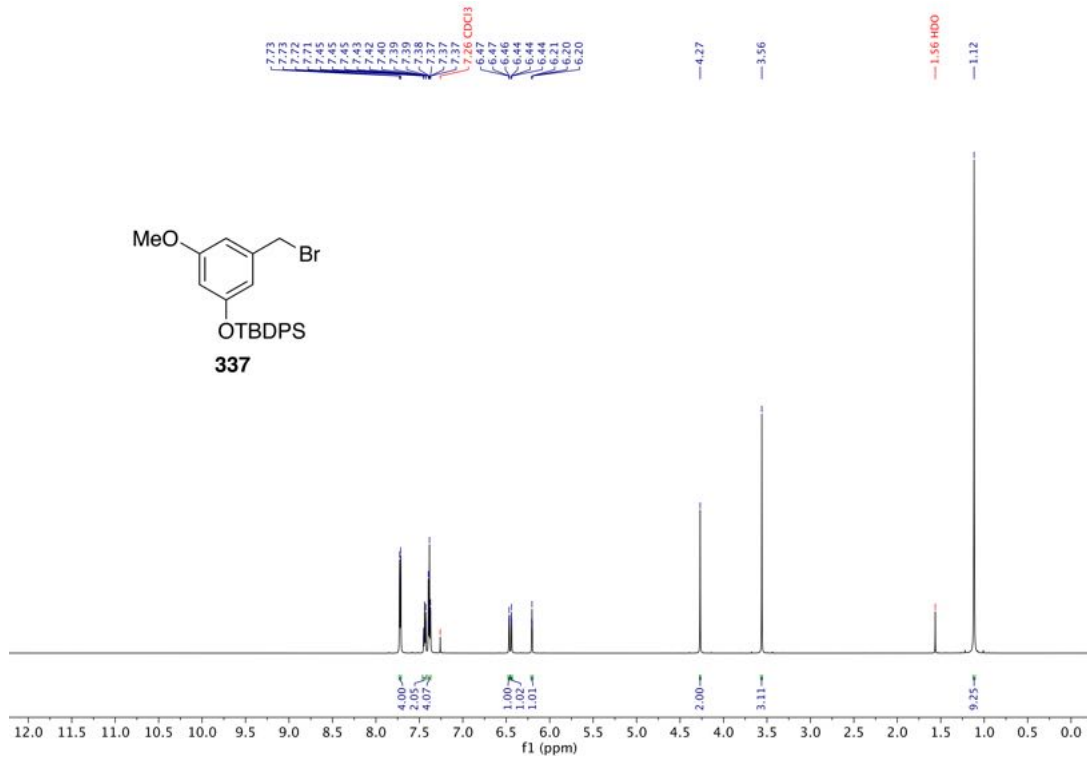
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) von 3-*{tert-Butyl(diphenyl)silyl}oxy*}-5-methoxybenzoesäuremethylester (374).



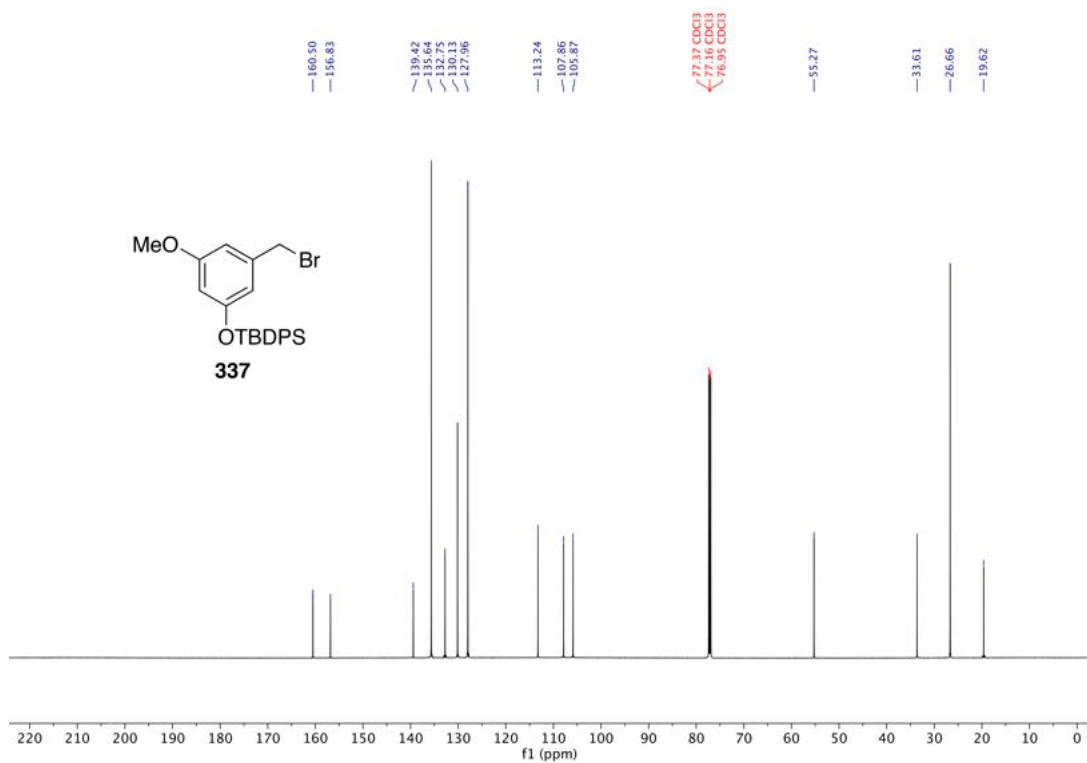
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) von (3-[[*tert*-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]-5-methoxyphenyl)methanol (**336**).



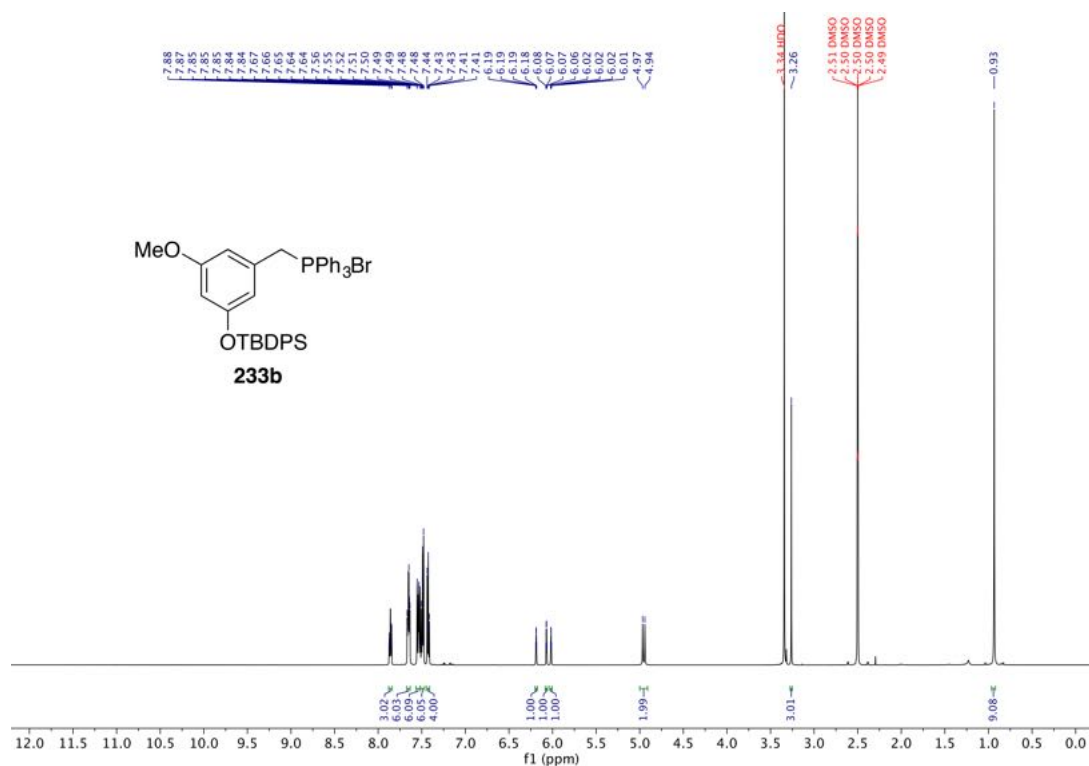
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) von (3-[[*tert*-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]-5-methoxyphenyl)methanol (**336**).



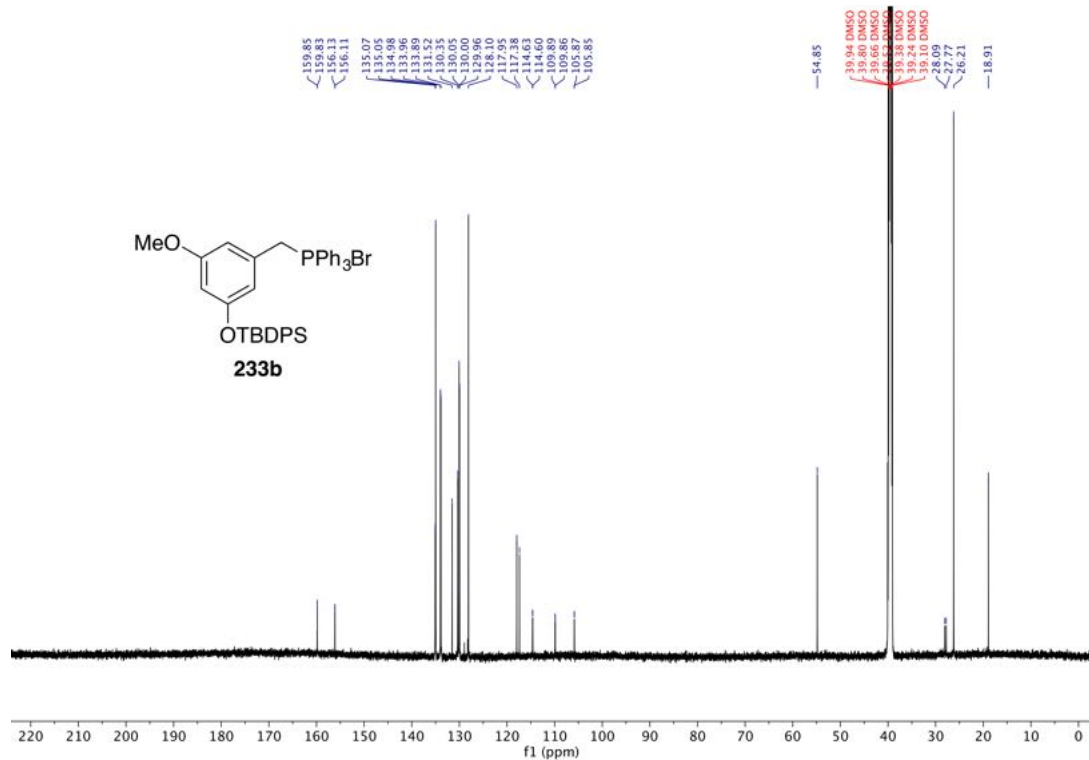
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) von [3-(Bromomethyl)-5-methoxyphenoxy](*tert*-butyl)diphenylsilan (**337**).



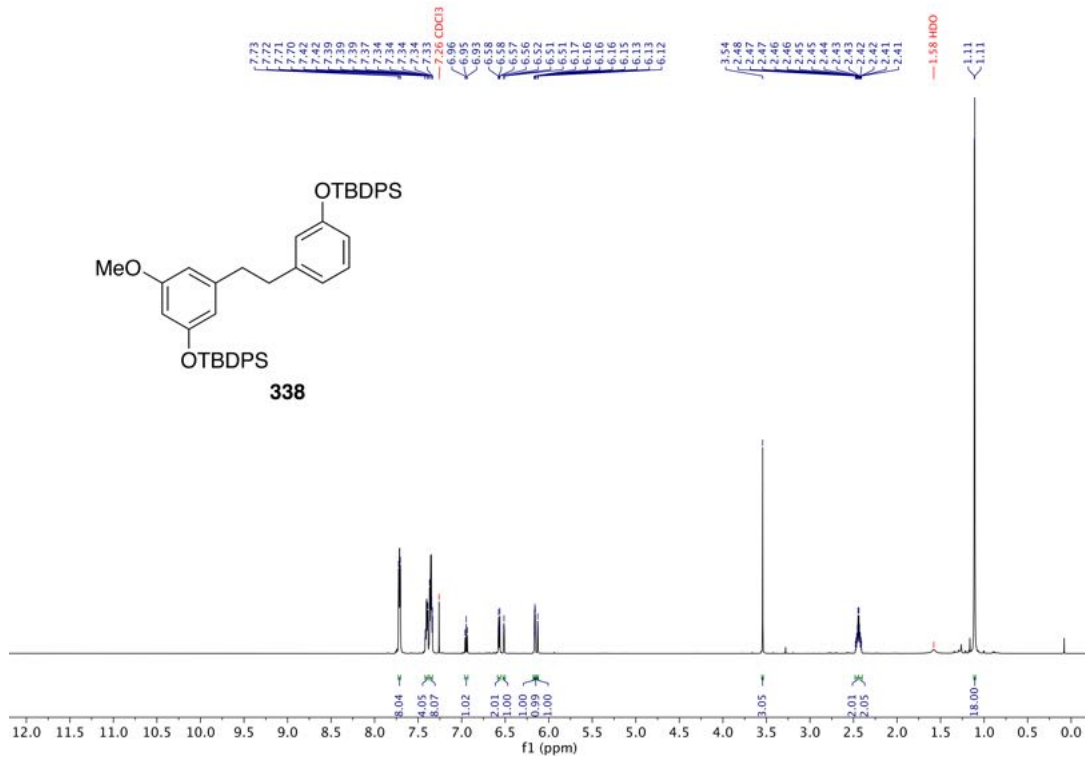
$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) von [3-(Bromomethyl)-5-methoxyphenoxy](*tert*-butyl)diphenylsilan (**337**).



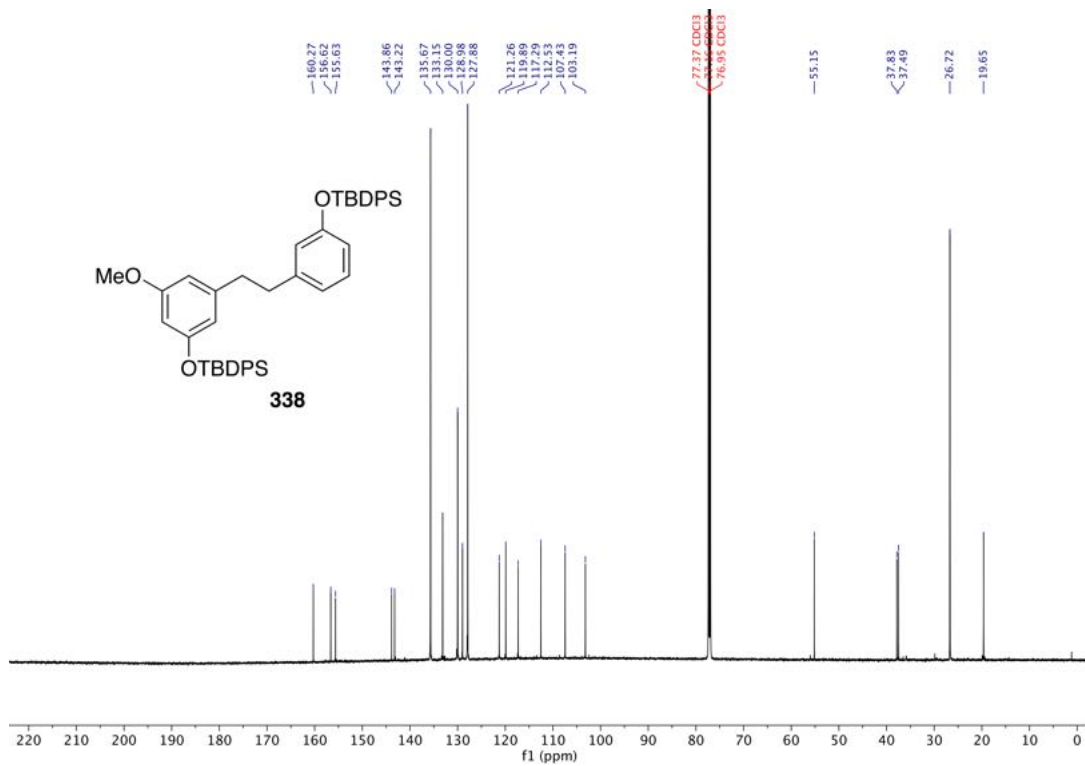
¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) von (3-[[*tert*-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]-5-methoxybenzyl)(triphenyl)phosphoniumbromid (**233b**).



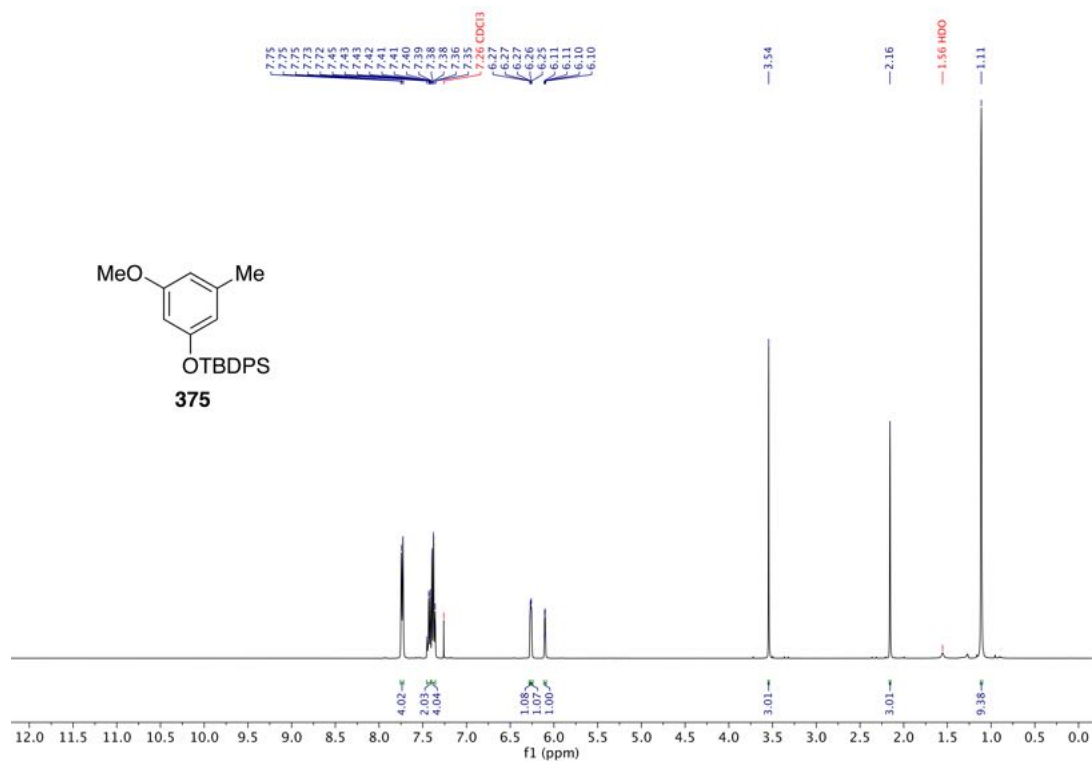
¹³C-NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) von (3-[[*tert*-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]-5-methoxybenzyl)(triphenyl)phosphoniumbromid (**233b**).



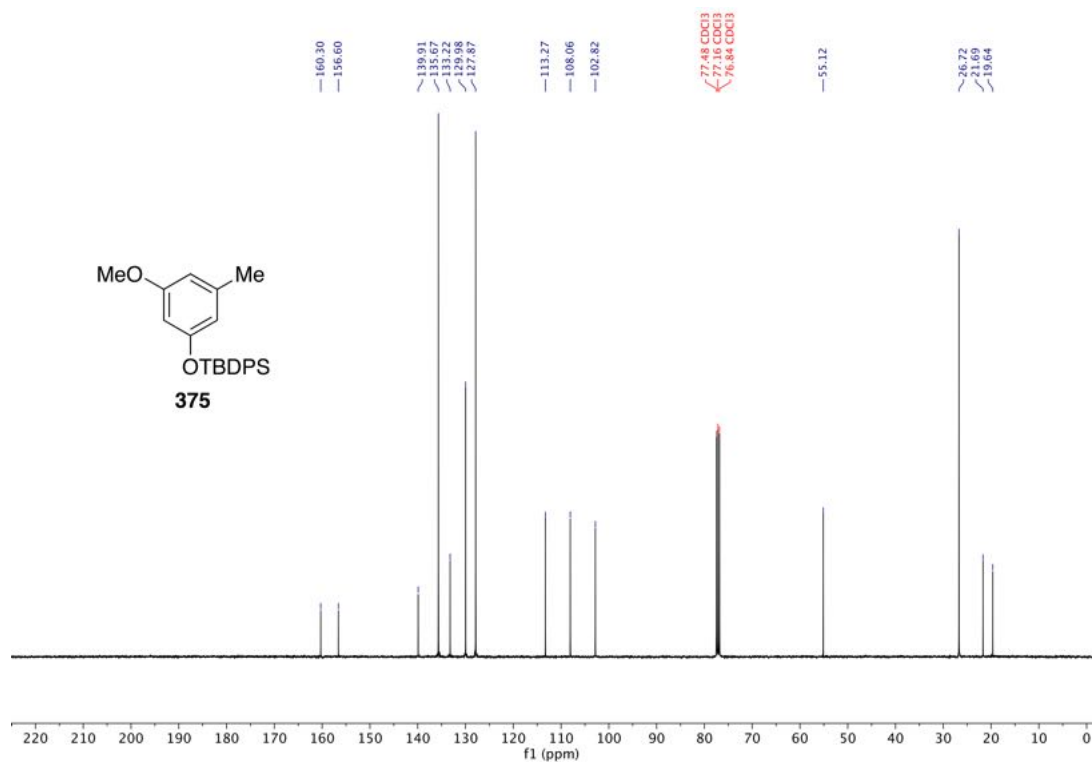
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) von *tert*-Butyl{3-[2-(3-{{*tert*-butyl(diphenyl)silyl}oxy)-5-methoxyphenyl]-ethyl]phenoxy}diphenylsilan (**338**).



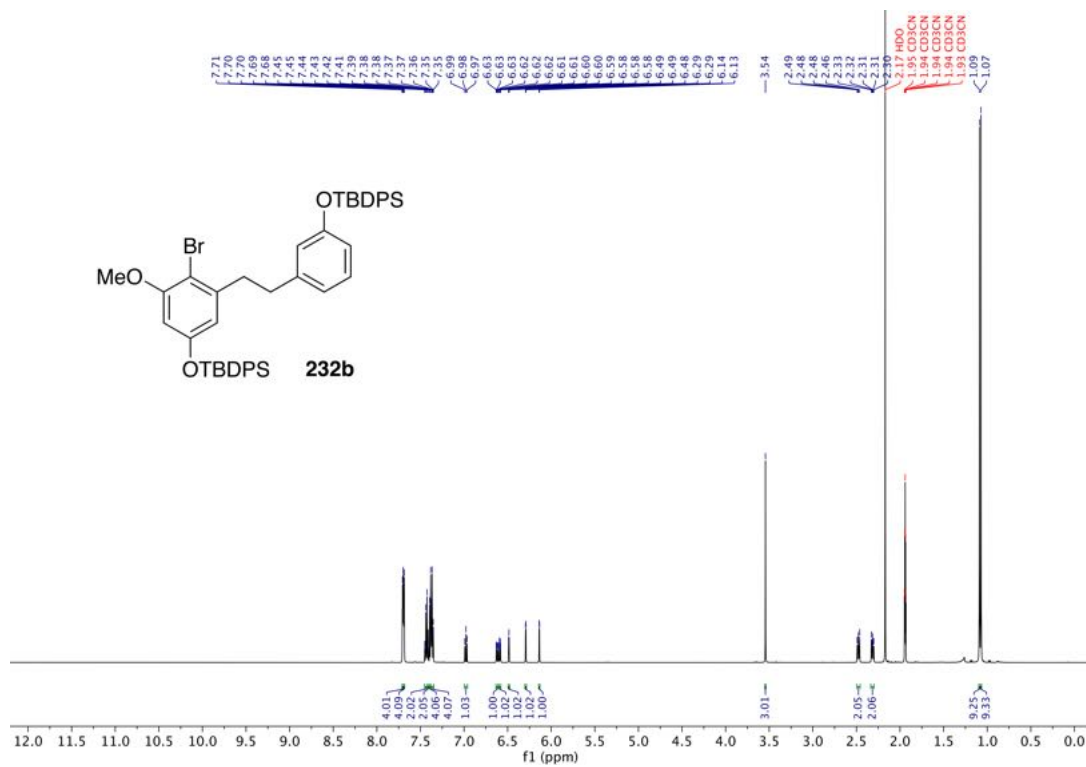
¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃) von *tert*-Butyl{3-[2-(3-{{*tert*-butyl(diphenyl)silyl}oxy)-5-methoxyphenyl]-ethyl]phenoxy}diphenylsilan (**338**).



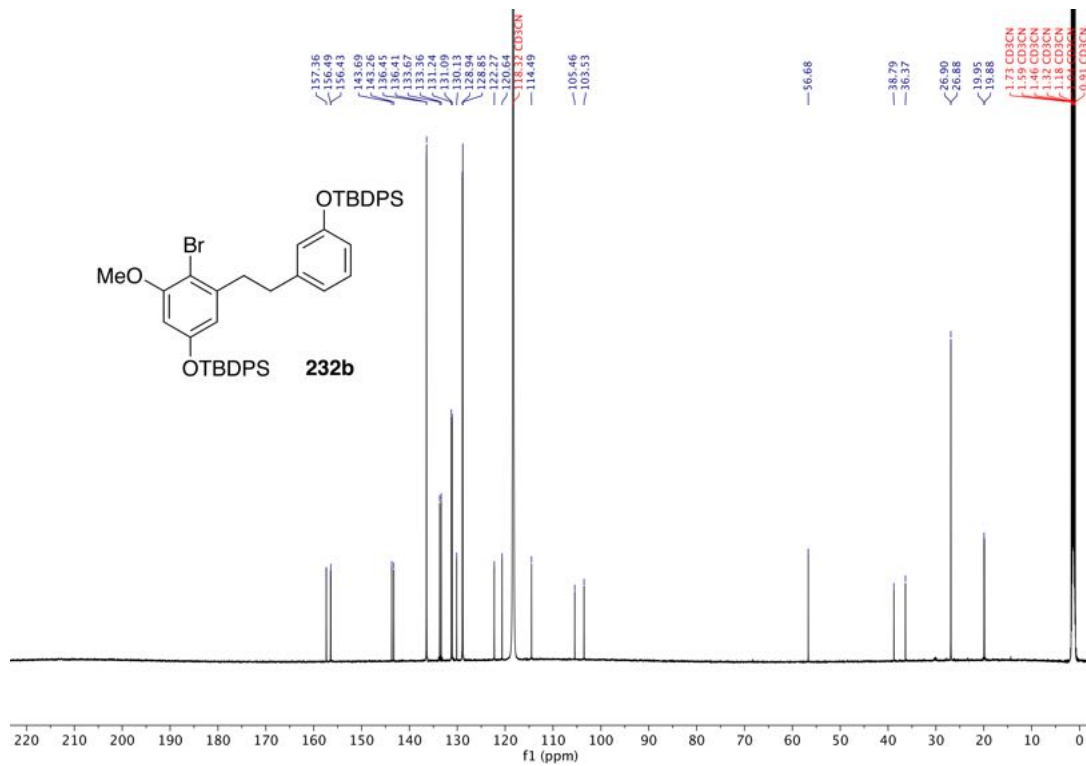
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) von *tert*-Butyl(3-methoxy-5-methylphenoxy)diphenylsilan (**375**).



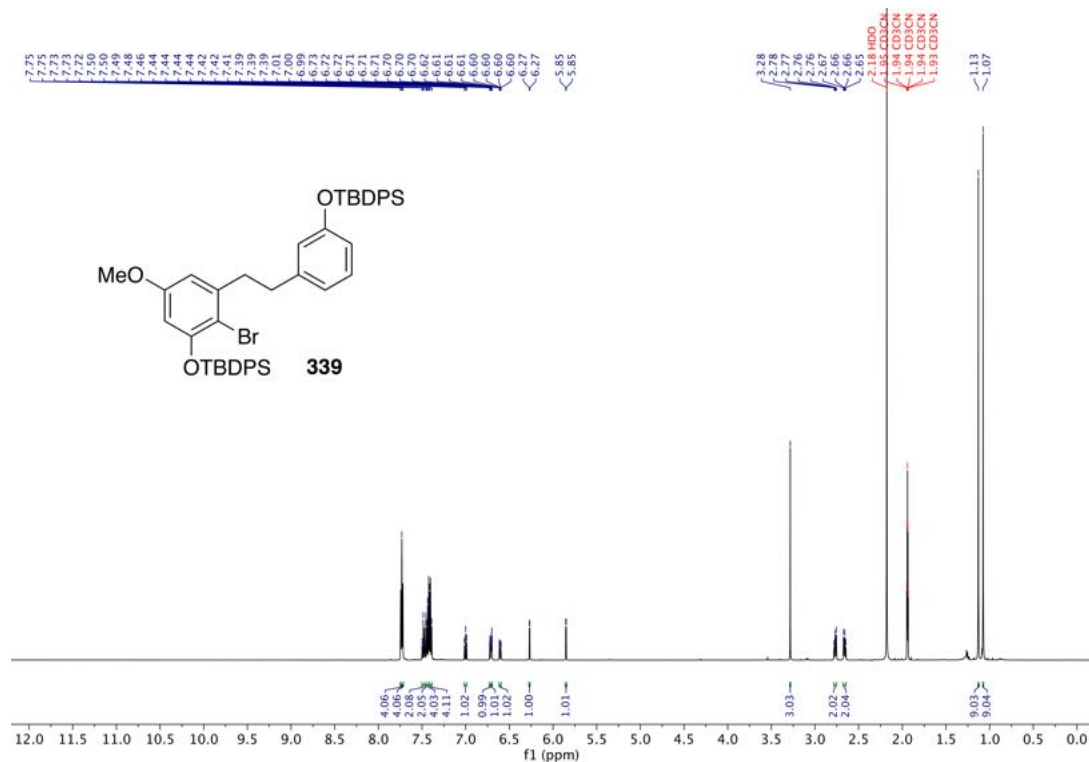
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) von *tert*-Butyl(3-methoxy-5-methylphenoxy)diphenylsilan (**375**).



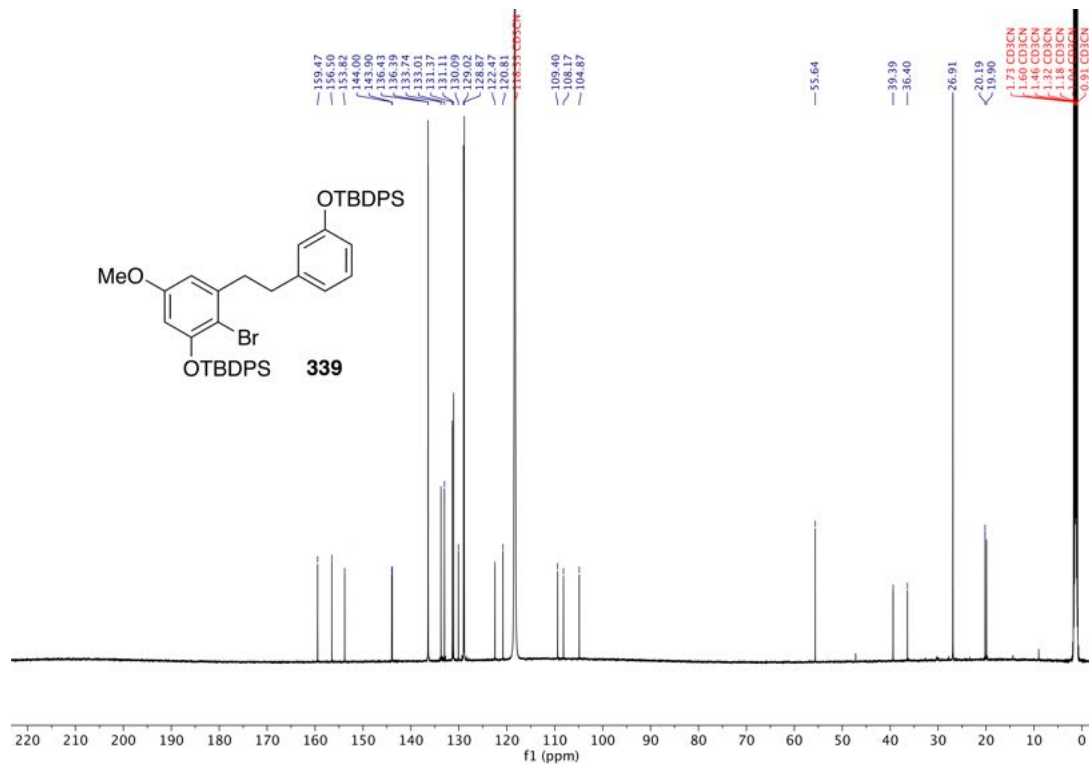
¹H-NMR (600 MHz, CD₃CN) von {3-[2-(2-Brom-5-{{*tert*-butyl(diphenyl)silyl}oxy)-3-methoxyphenyl)-ethyl]phenoxy}(*tert*-butyl)diphenylsilan (**232b**).



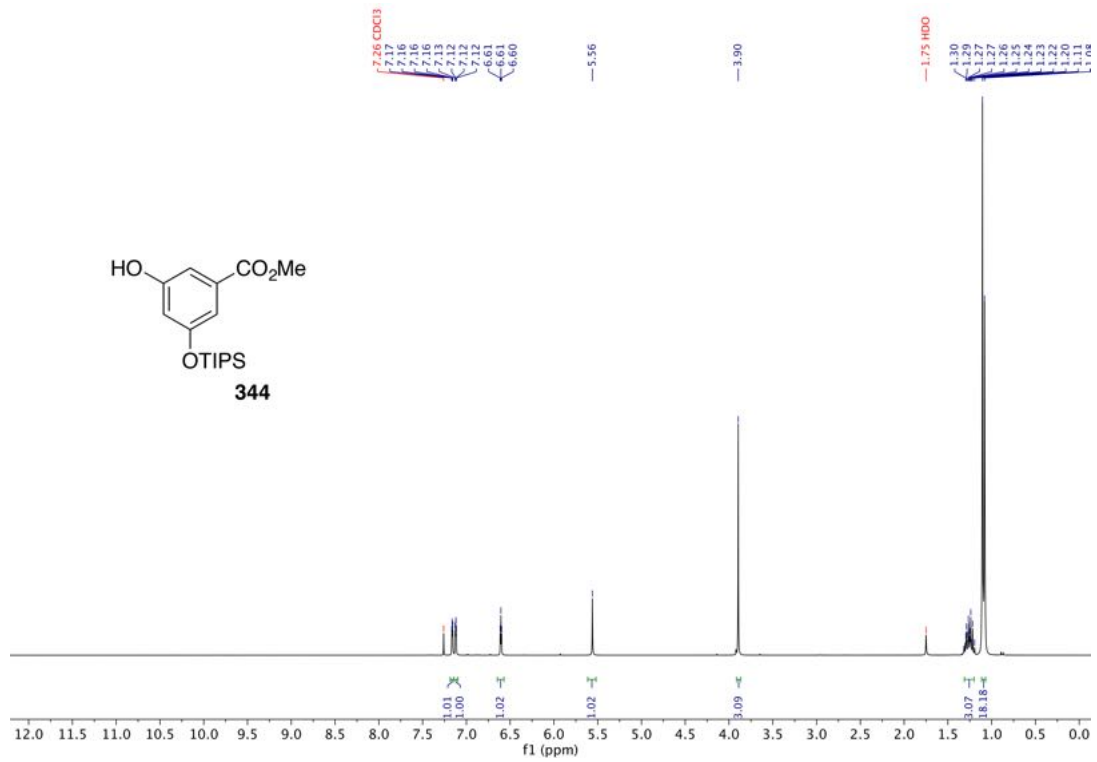
¹³C-NMR (151 MHz, CD₃CN) von {3-[2-(2-Brom-5-{{*tert*-butyl(diphenyl)silyl}oxy)-3-methoxyphenyl)-ethyl]phenoxy}(*tert*-butyl)diphenylsilan (**232b**).



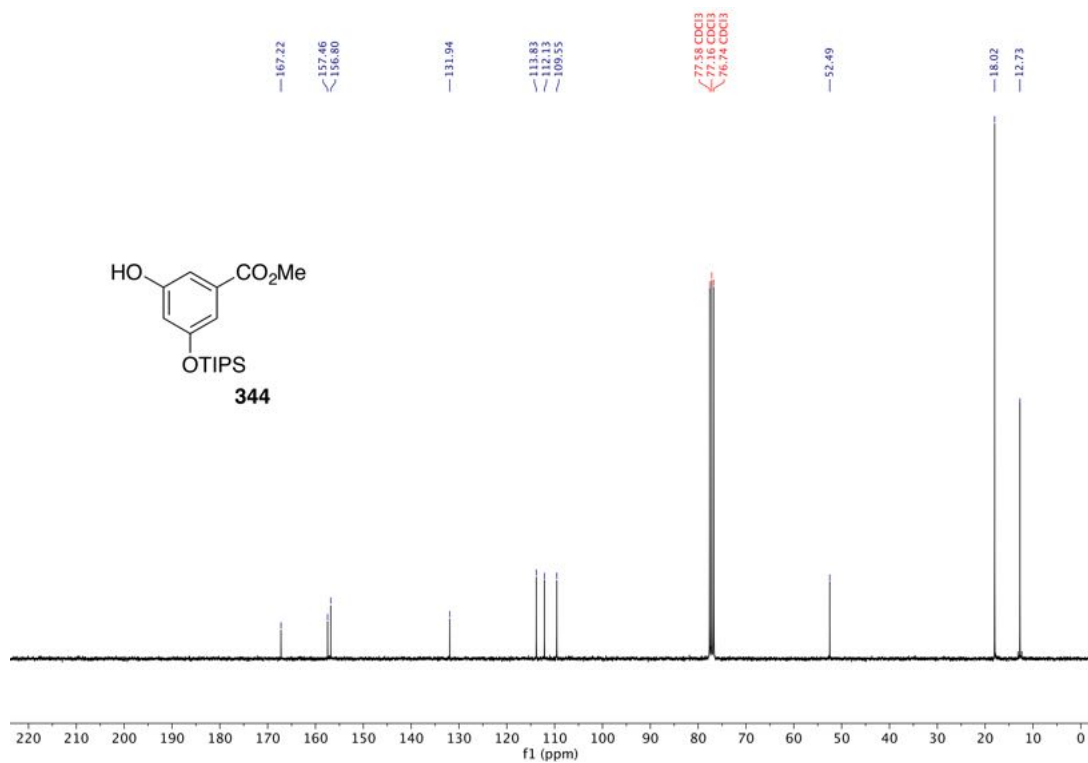
¹H-NMR (600 MHz, CD₃CN) von {3-[2-(2-Brom-3-[[*tert*-butyl(diphenyl)silyl]oxy)-5-methoxyphenyl]-ethyl]phenoxy}(*tert*-butyl)diphenylsilan (**339**).



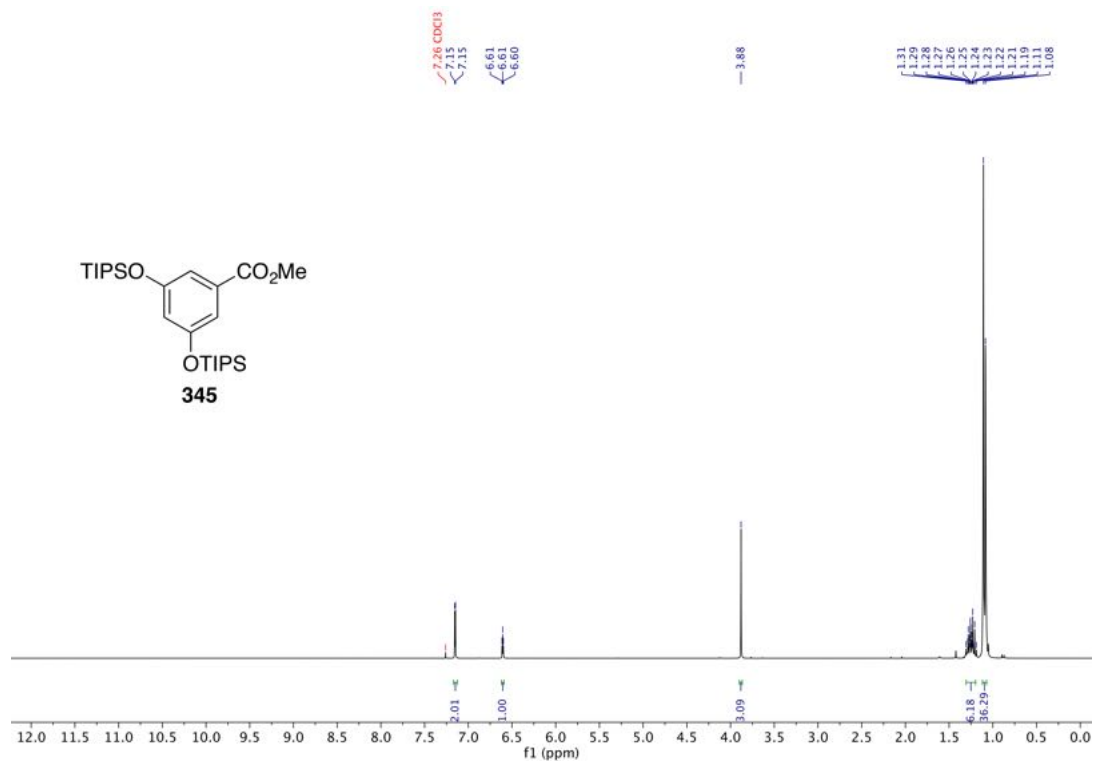
¹³C-NMR (151 MHz, CD₃CN) von {3-[2-(2-Brom-3-[[*tert*-butyl(diphenyl)silyl]oxy)-5-methoxyphenyl]-ethyl]phenoxy}(*tert*-butyl)diphenylsilan (**339**).



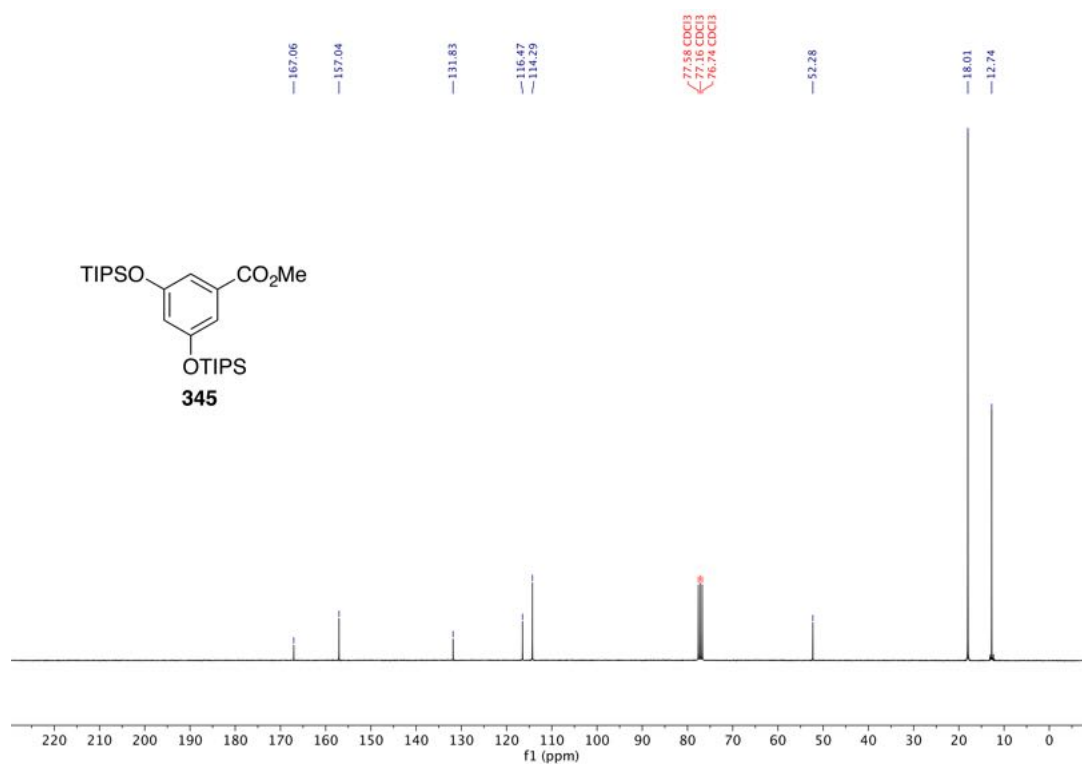
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) von 3-Hydroxy-5-{{tri(propan-2-yl)silyloxy}benzoesäuremethylester (**344**).



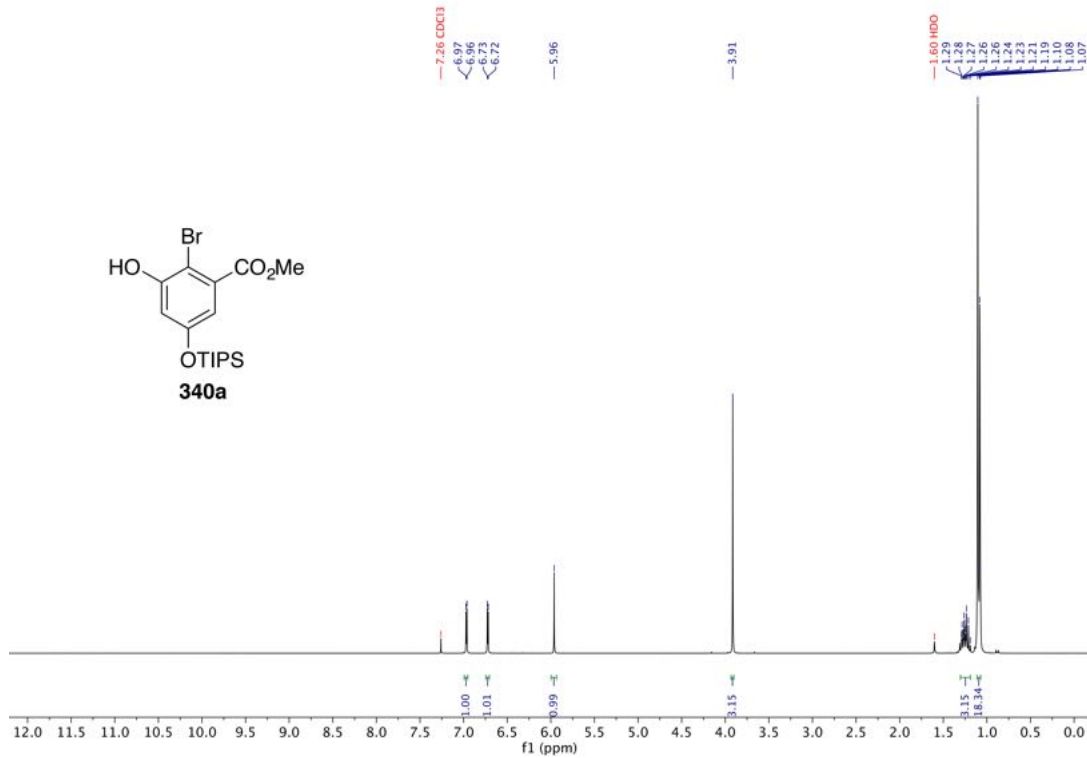
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) von 3-Hydroxy-5-{{tri(propan-2-yl)silyloxy}benzoesäuremethylester (**344**).



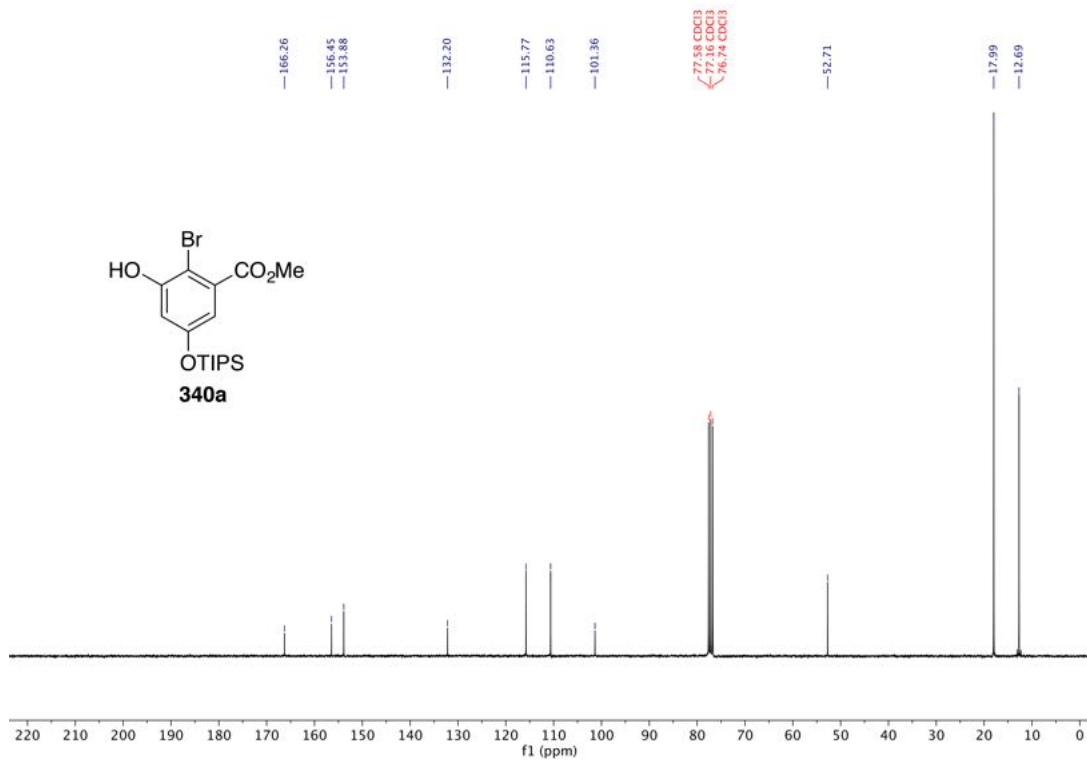
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von 3,5-Bis{[tri(propan-2-yl)silyl]oxy}benzoesäuremethylester (**345**)



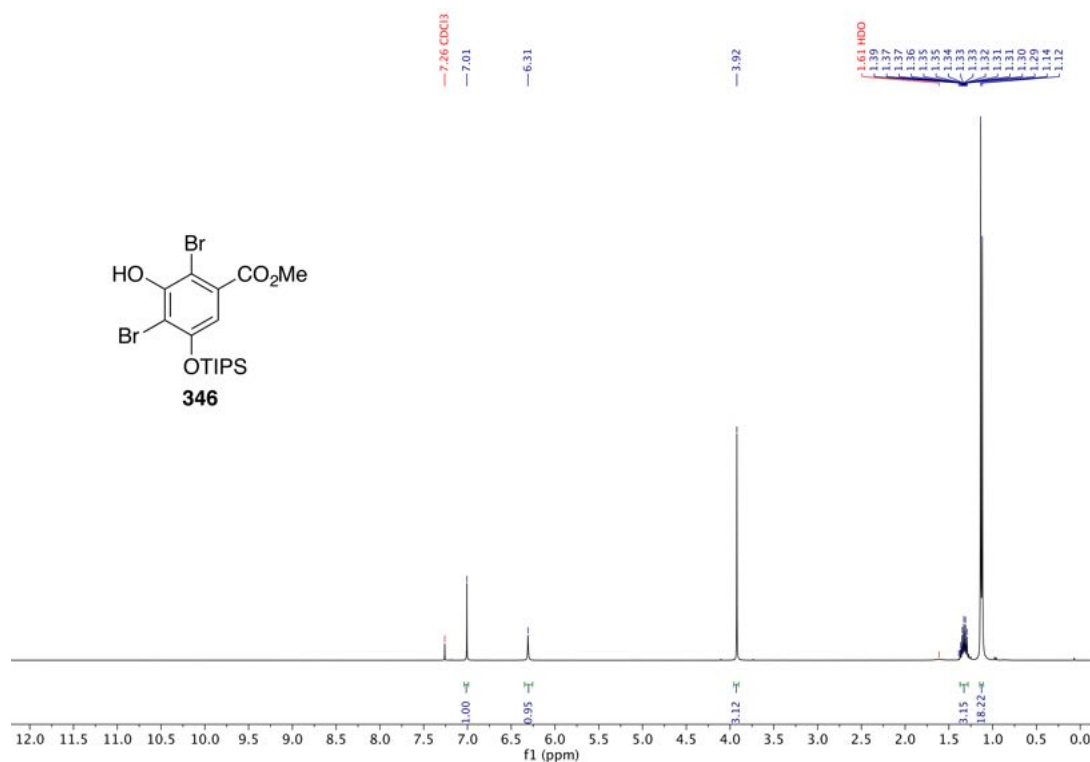
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von 3,5-Bis{[tri(propan-2-yl)silyl]oxy}benzoesäuremethylester (**345**)



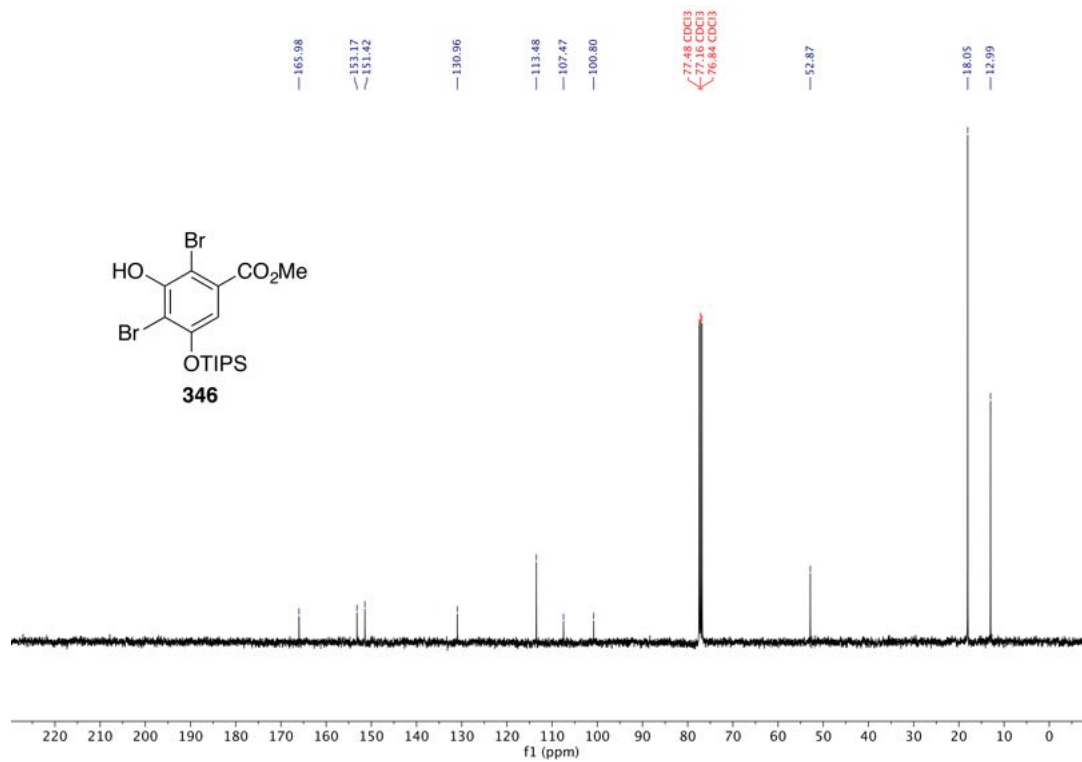
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von 2-Brom-3-hydroxy-5-[[tri(propan-2-yl)silyl]oxy]benzoesäuremethylester (**340a**).



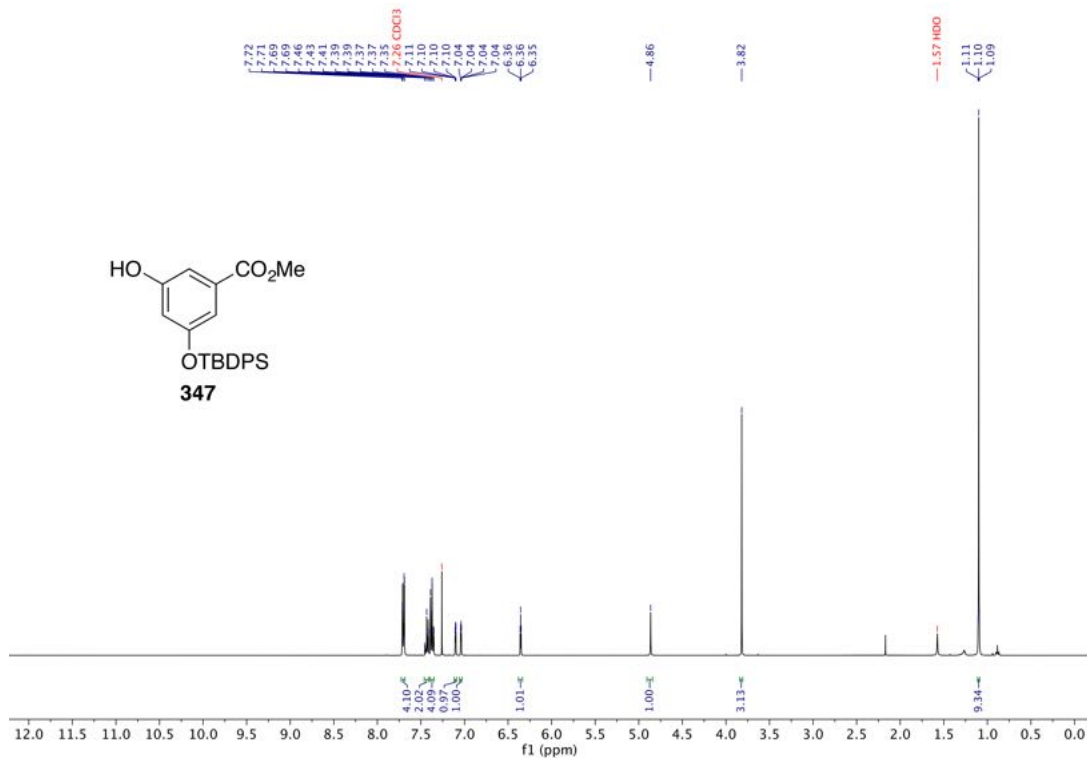
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von 2-Brom-3-hydroxy-5-[[tri(propan-2-yl)silyl]oxy]benzoesäuremethylester (**340a**).



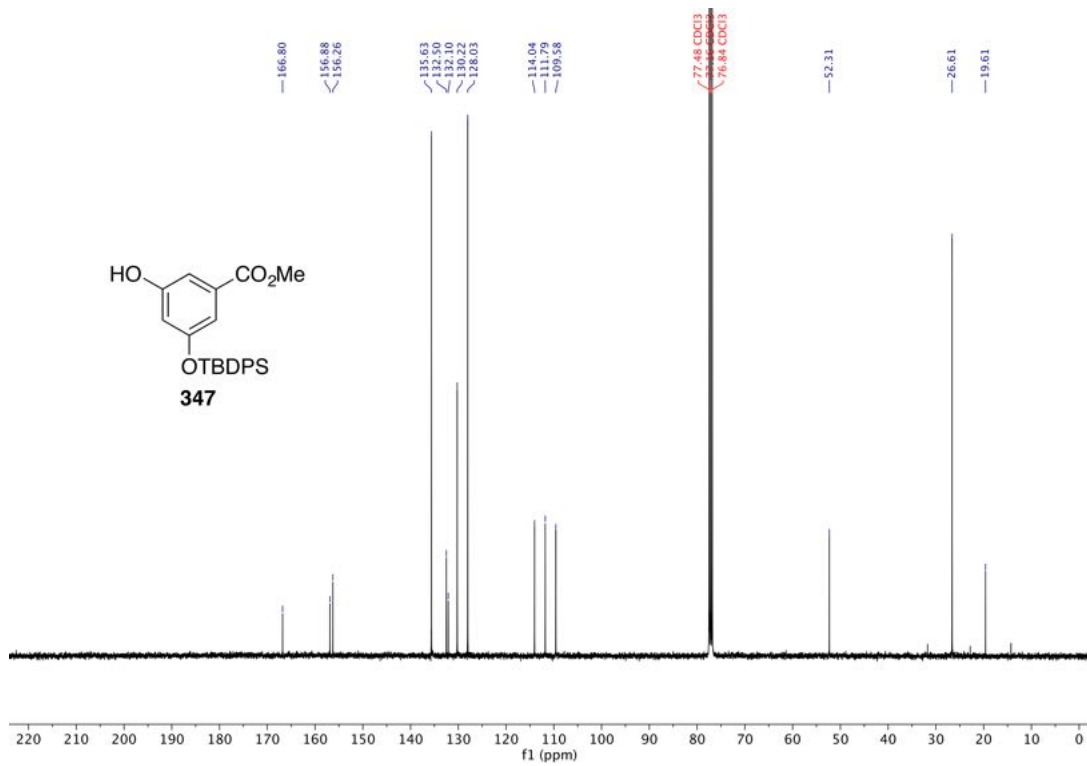
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) von 2,4-Dibrom-3-hydroxy-5-[[tri(propan-2-yl)silyl]oxy]benzoic acid methyl ester (**346**).



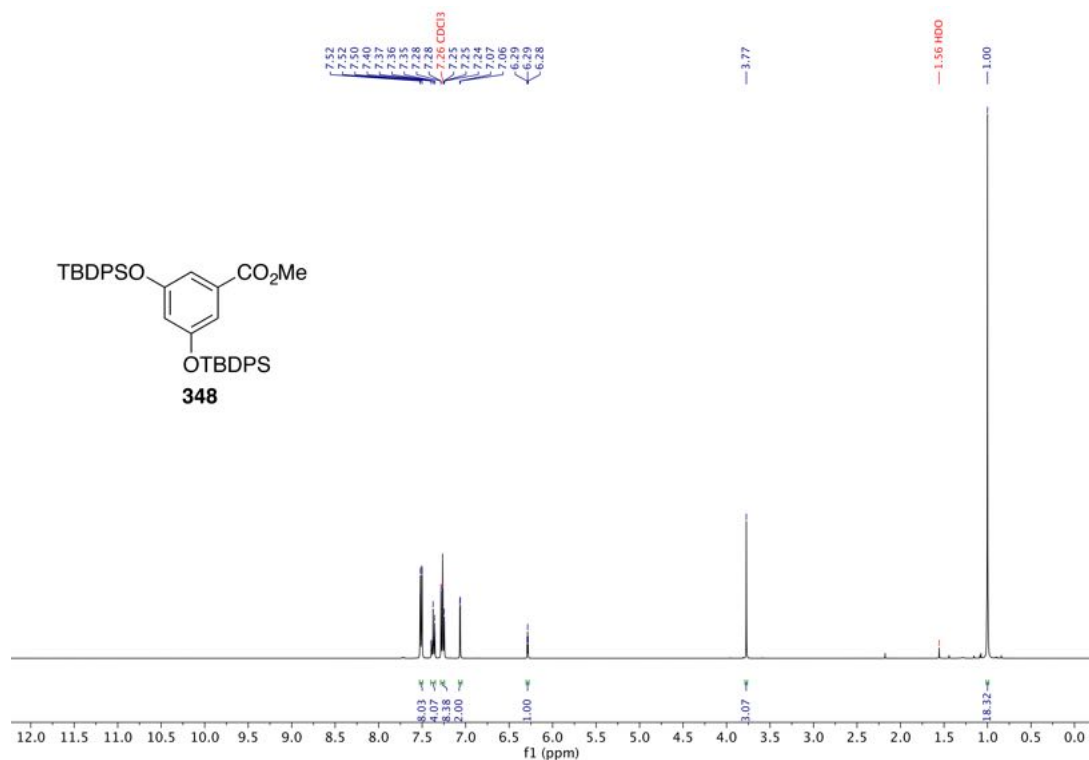
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) von 2,4-Dibrom-3-hydroxy-5-[[tri(propan-2-yl)silyl]oxy]benzoic acid methyl ester (**346**).



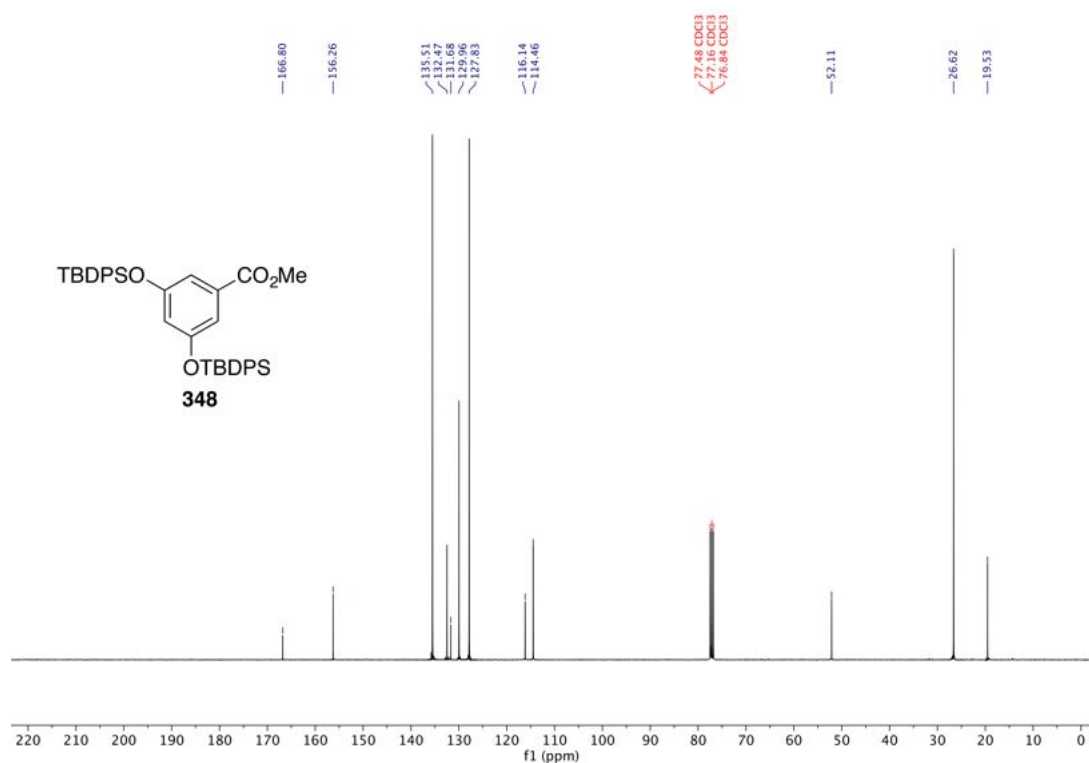
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) von 3-[[*tert*-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]-5-hydroxybenzoesäuremethylester (347).



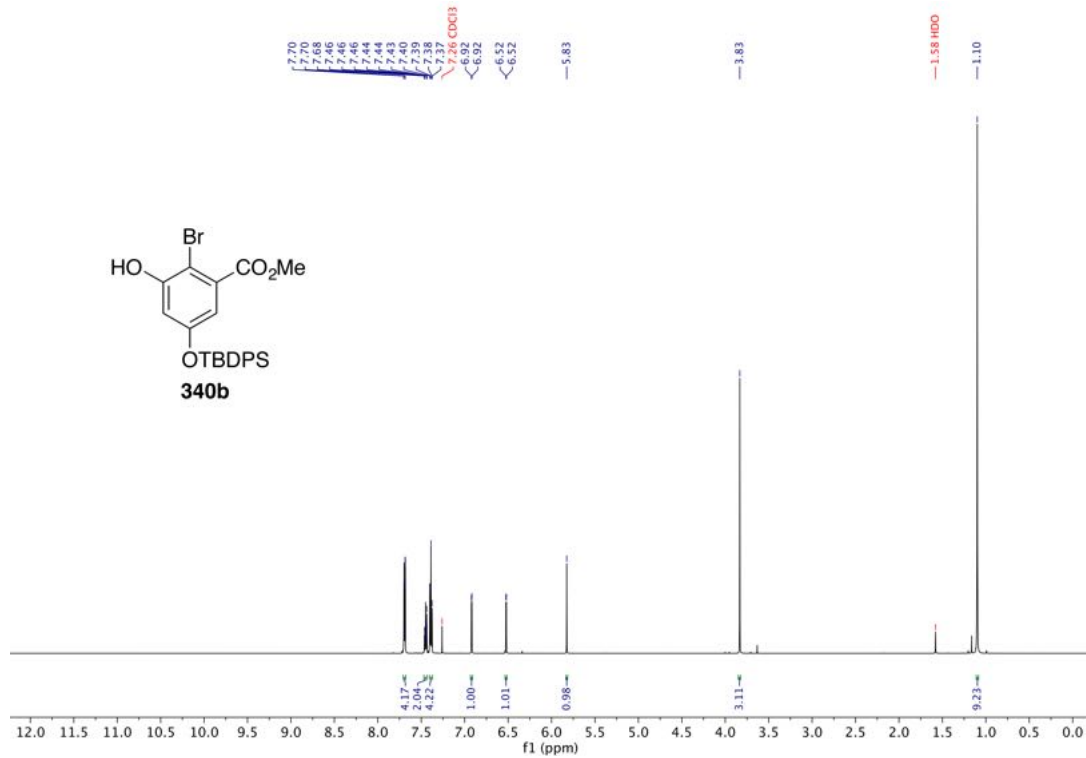
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) von 3-[[*tert*-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]-5-hydroxybenzoesäuremethylester (347).



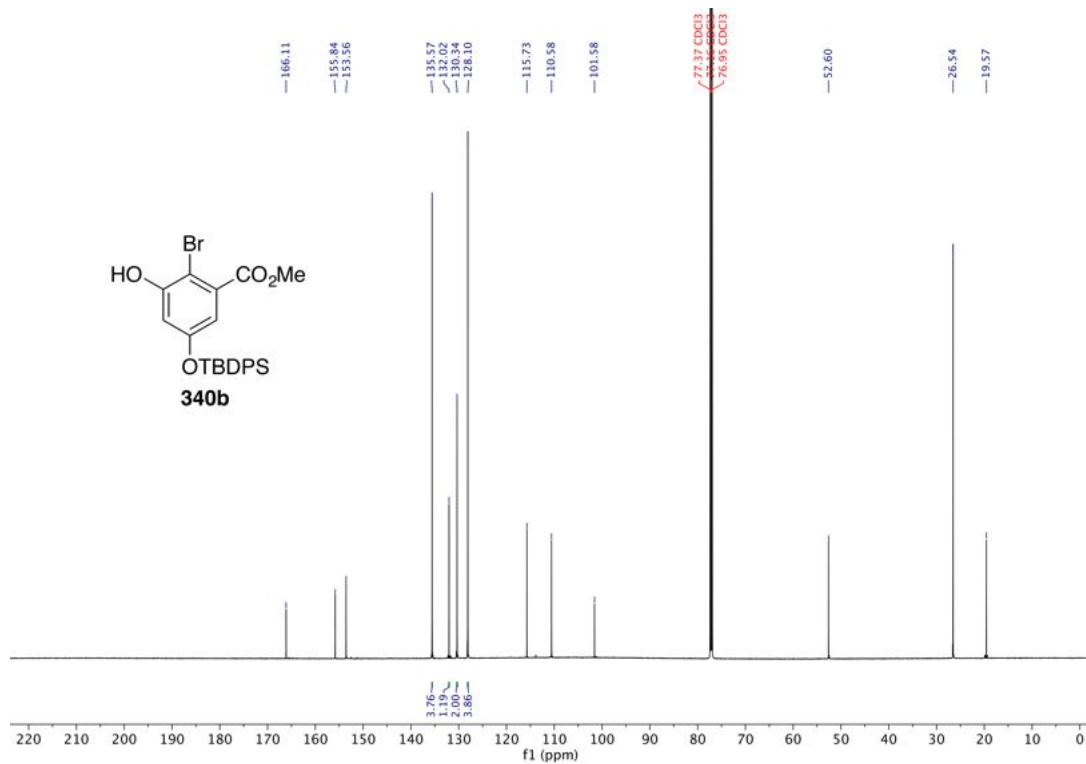
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) von 3,5-Bis{[*tert*-Butyl(diphenyl)silyl]oxy}benzoesäuremethylester (**348**).



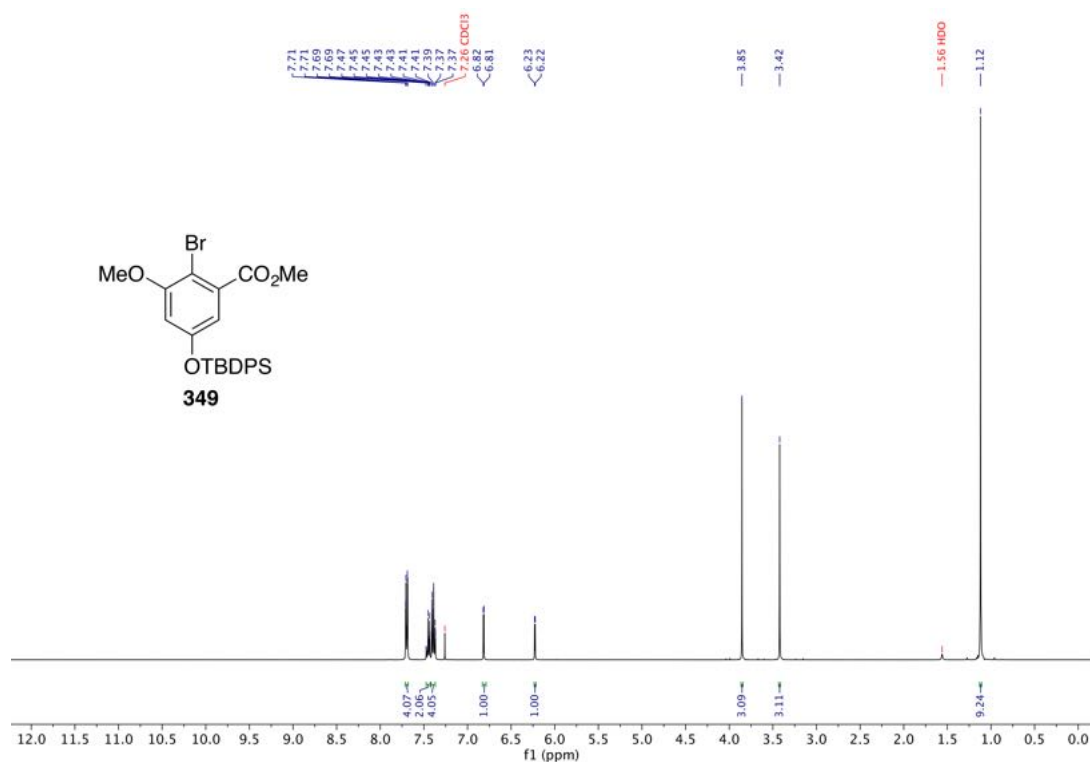
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) von 3,5-Bis{[*tert*-Butyl(diphenyl)silyl]oxy}benzoesäuremethylester (**348**).



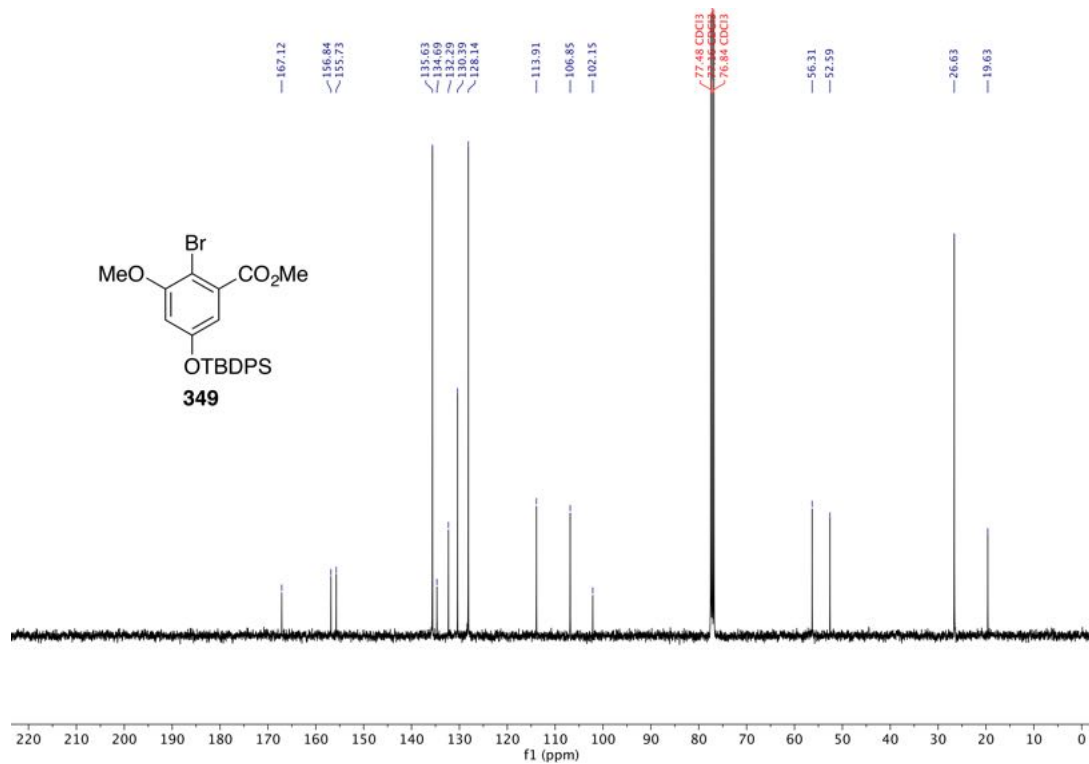
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) von 2-Brom-5-[[*tert*-butyl(diphenyl)silyl]oxy]-3-hydroxybenzoesäuremethyl-ester (**340b**).



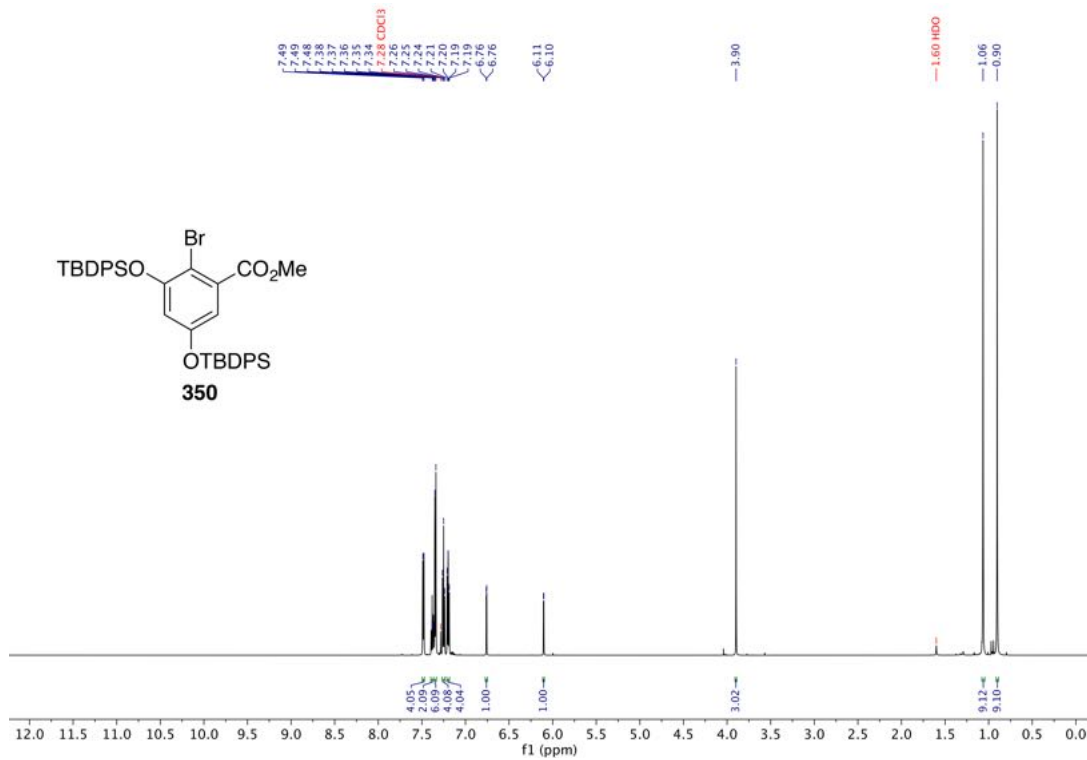
¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃) von 2-Brom-5-[[*tert*-butyl(diphenyl)silyl]oxy]-3-hydroxybenzoesäuremethyl-ester (**340b**).



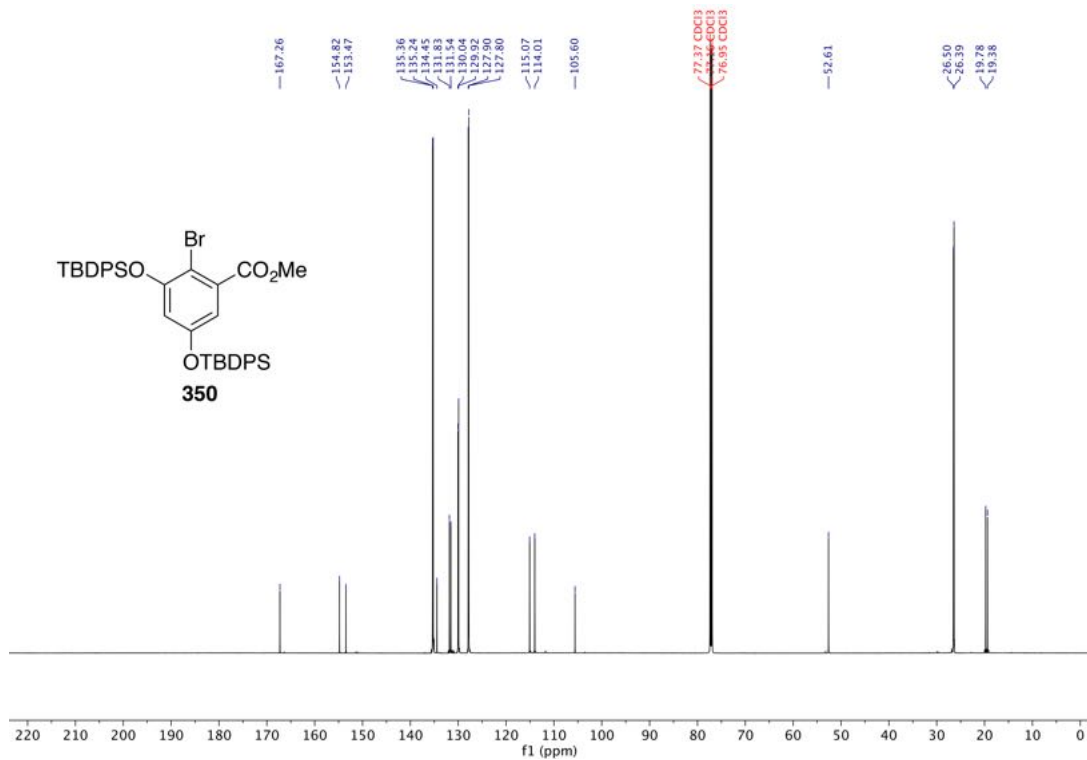
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) von 2-Brom-5-*tert*-butyl(diphenyl)silyloxy-3-methoxybenzoesäuremethyl-ester (**349**).



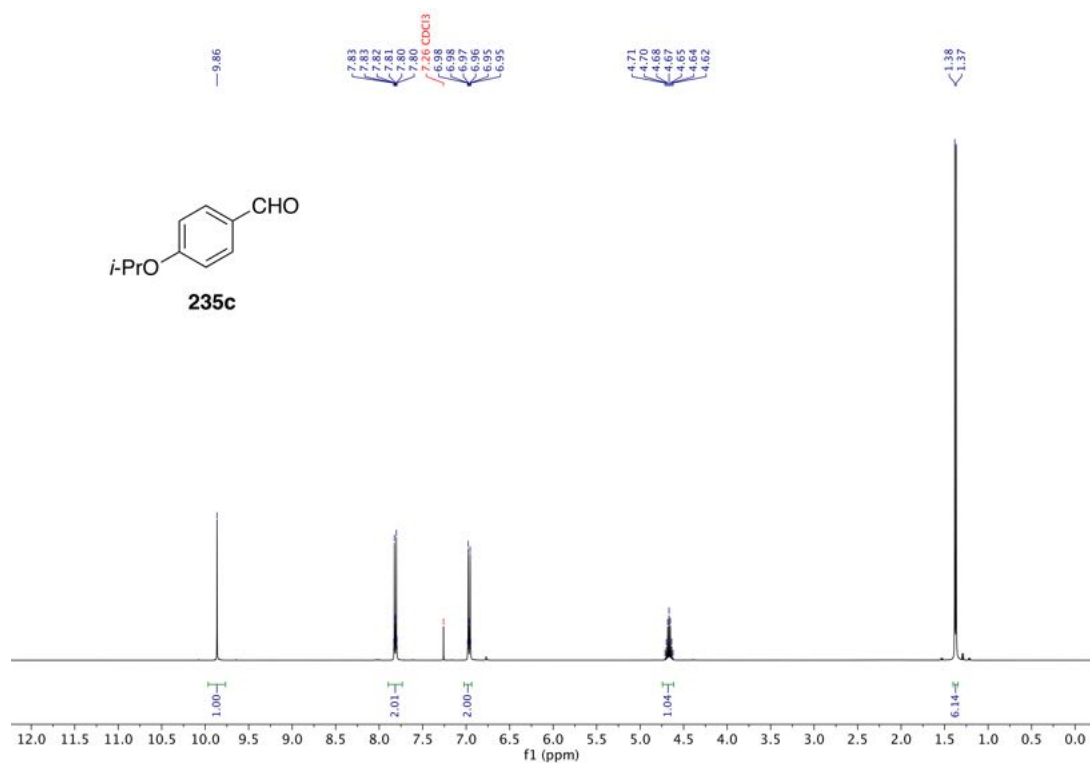
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) von 2-Brom-5-*tert*-butyl(diphenyl)silyloxy-3-methoxybenzoesäuremethyl-ester (**349**).



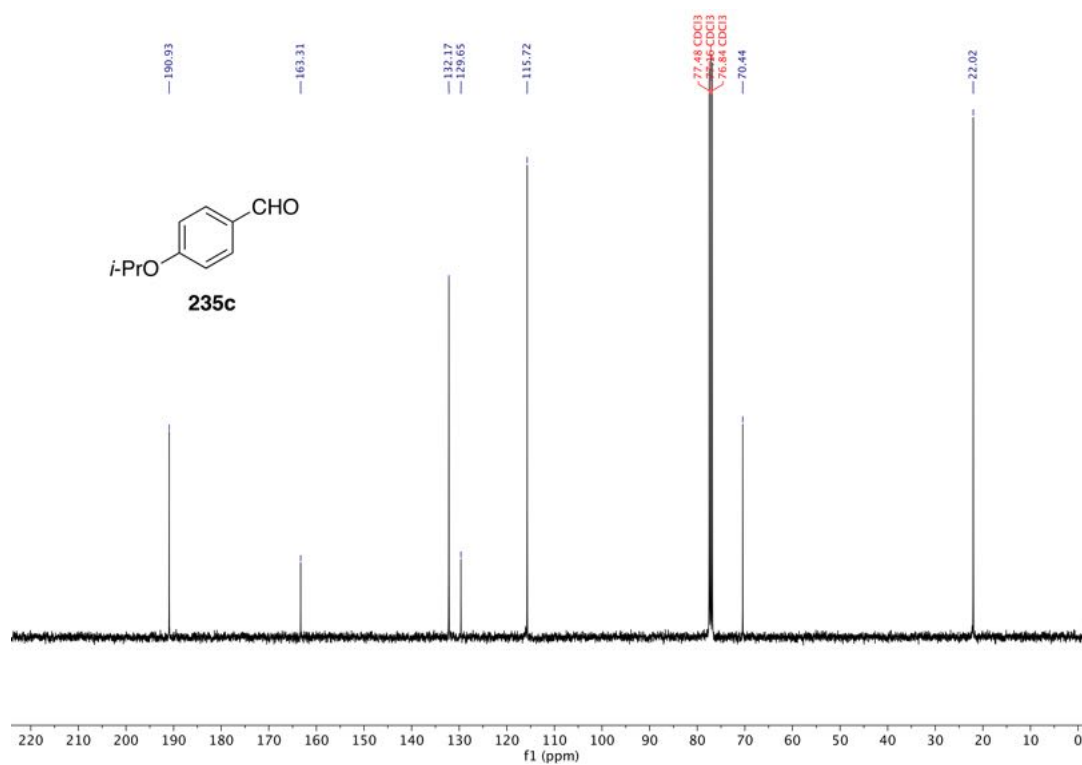
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) von 2-Brom-3,5-bis[[*tert*-butyl(diphenyl)silyl]oxy]benzoesäuremethylester (**350**).



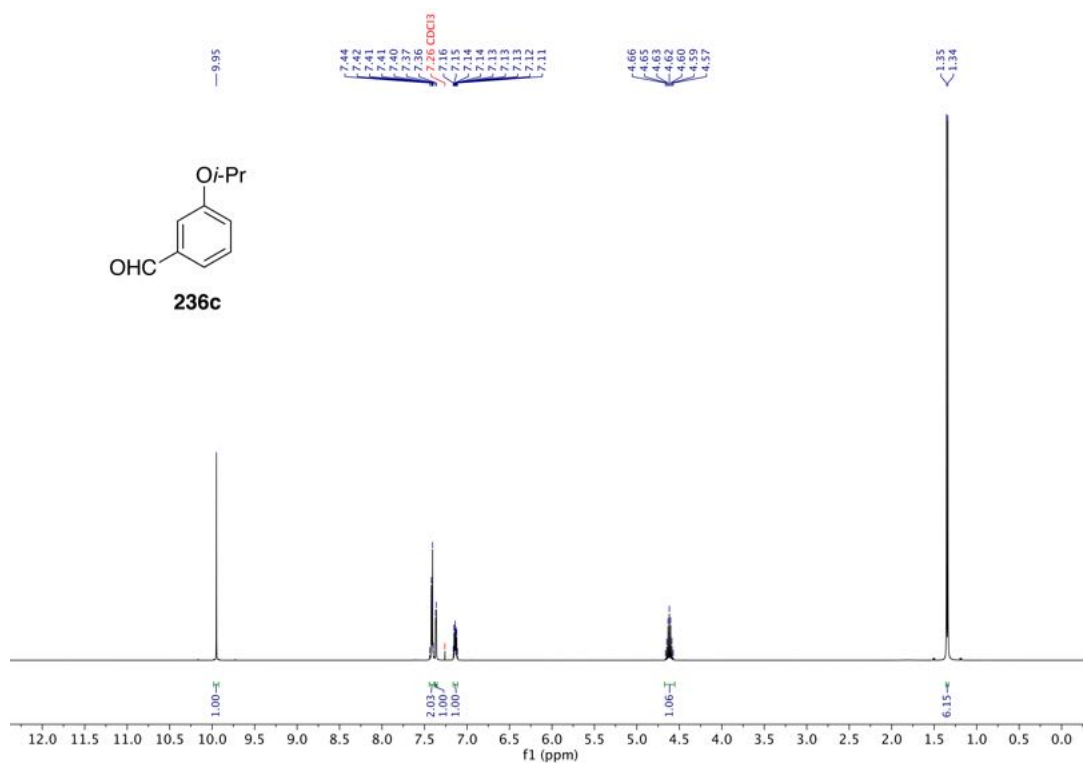
$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) von 2-Brom-3,5-bis[[*tert*-butyl(diphenyl)silyl]oxy]benzoesäuremethylester (**350**).



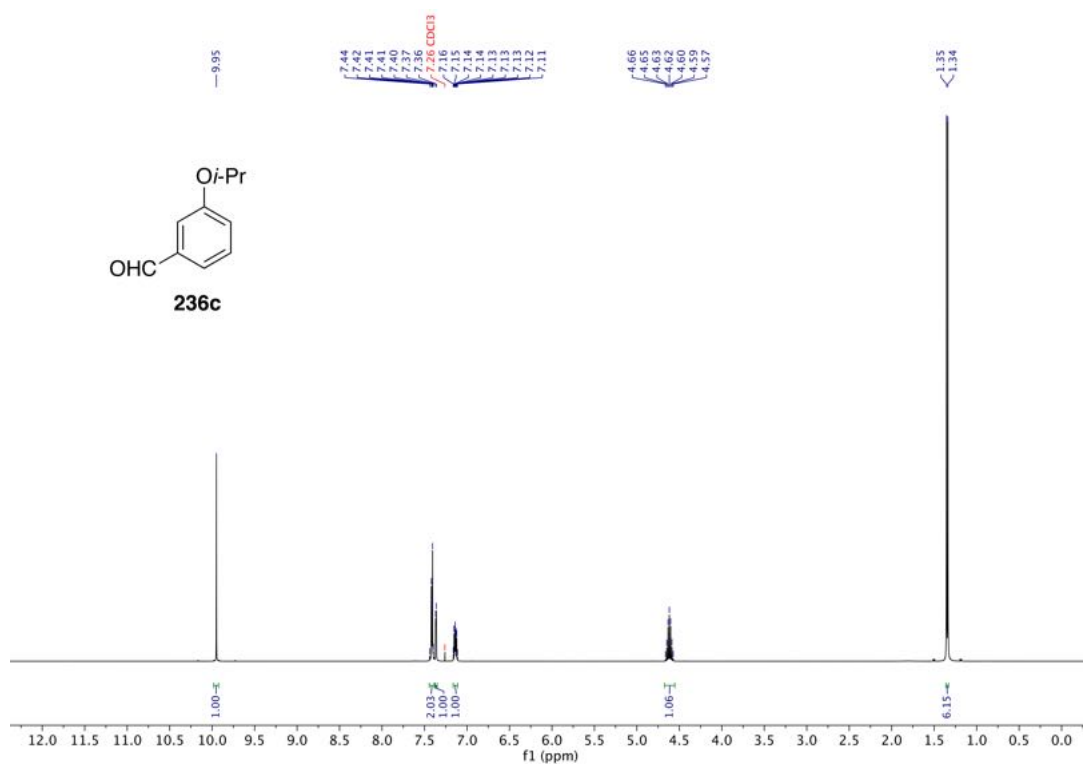
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) von 4-Isopropoxybenzaldehyd (**235c**).



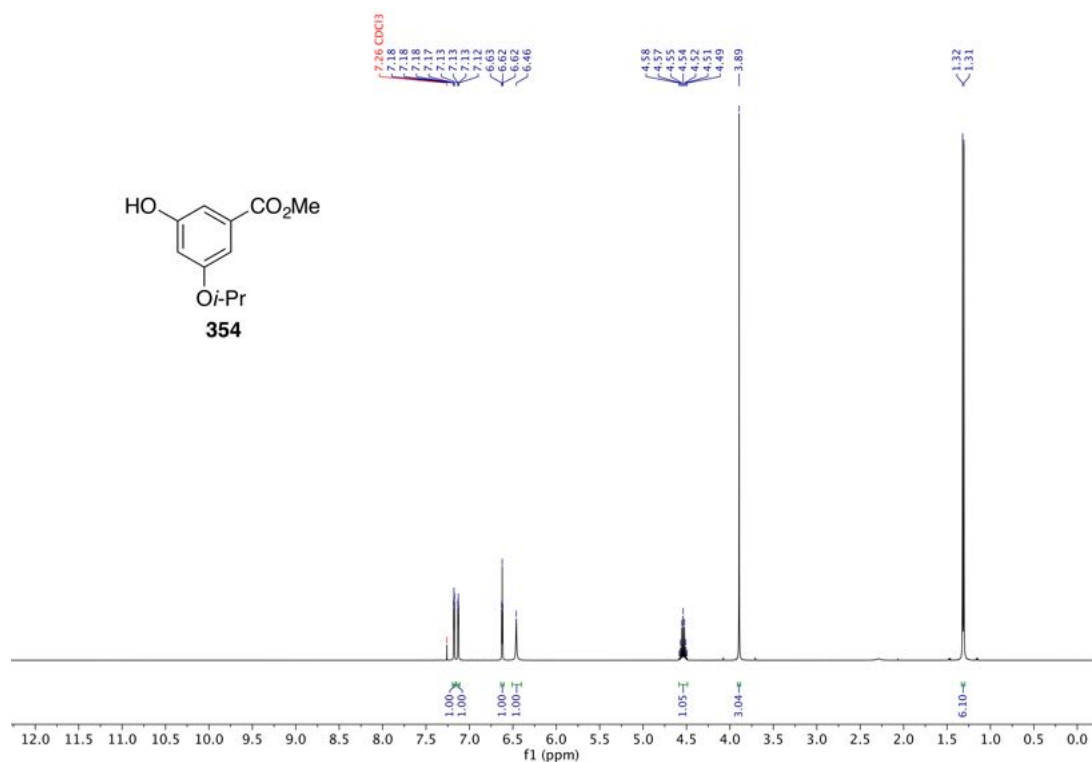
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) von 4-Isopropoxybenzaldehyd (**235c**).



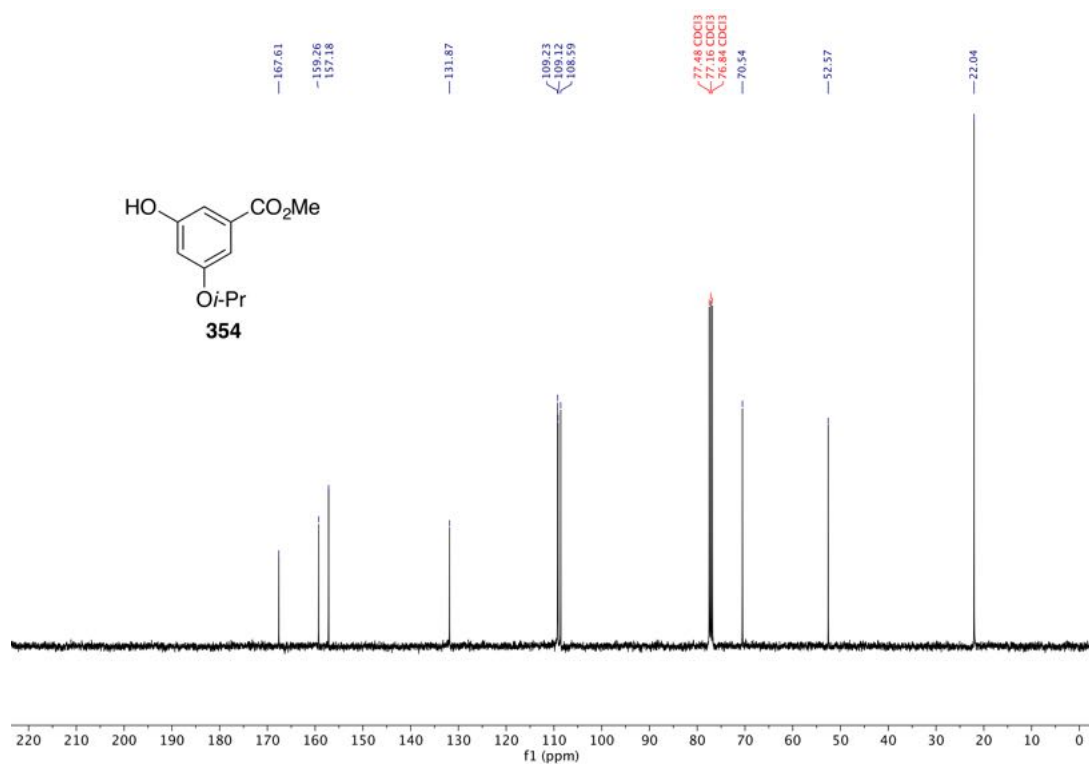
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) von 3-Isopropoxybenzaldehyd (**236c**).



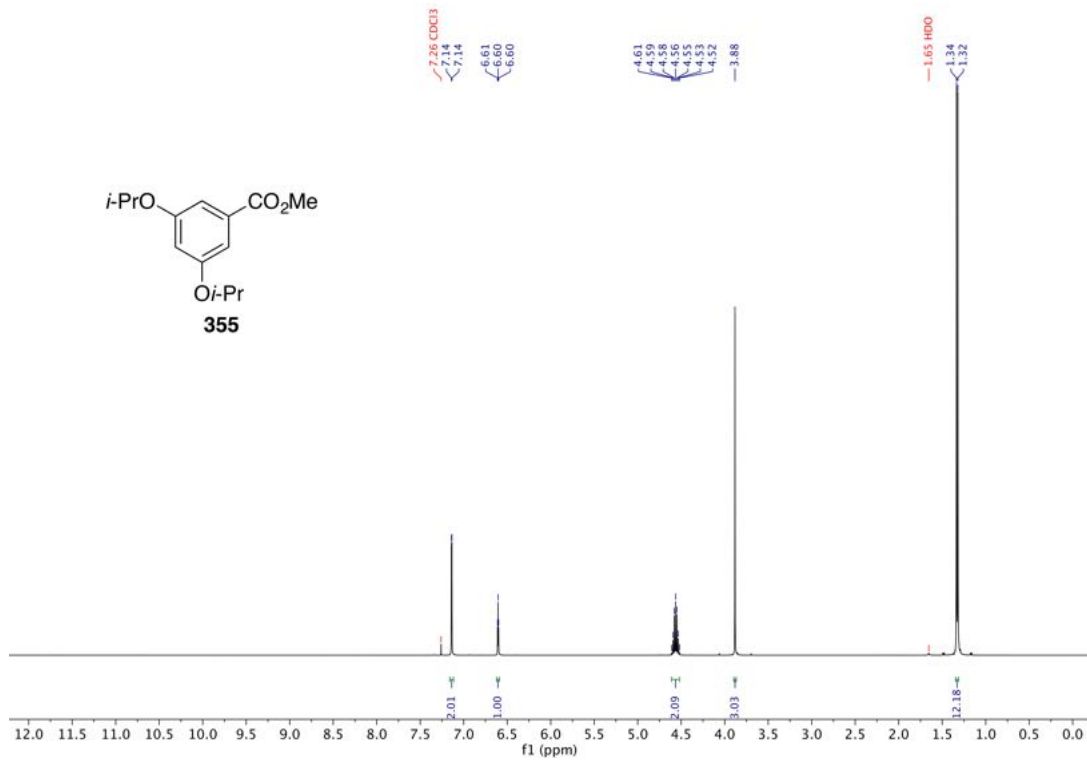
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) von 3-Isopropoxybenzaldehyd (**236c**).



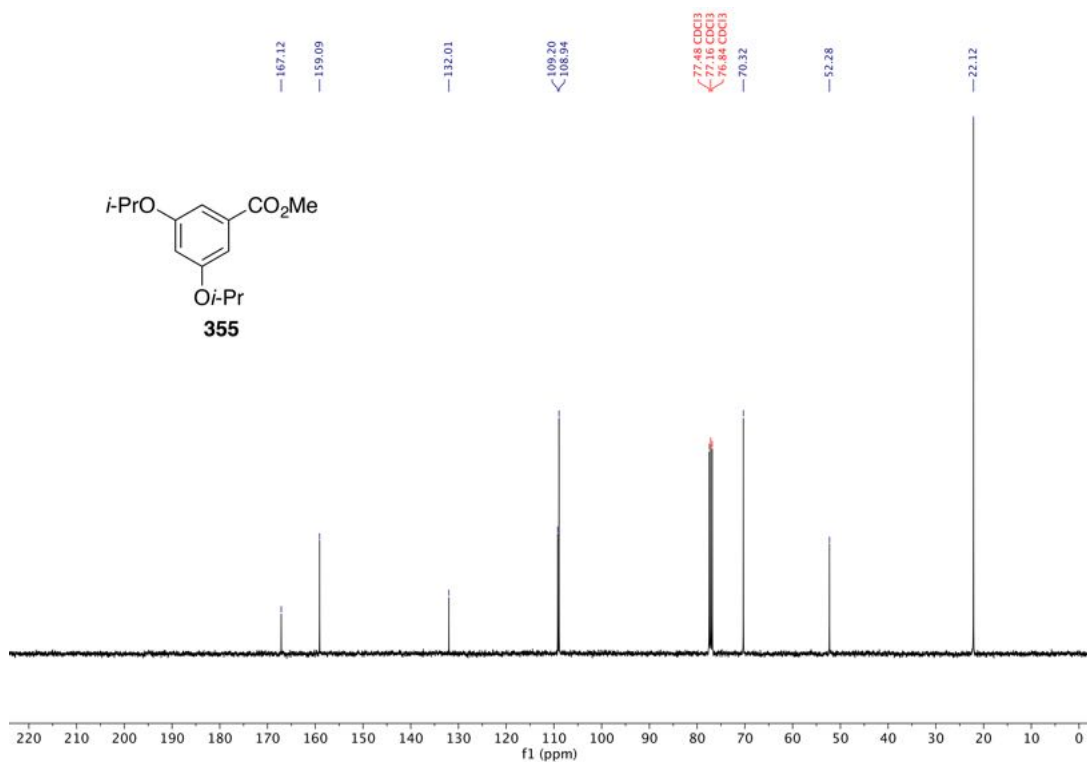
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) von 3-Hydroxy-5-isopropoxybenzoesäuremethylester (**354**).



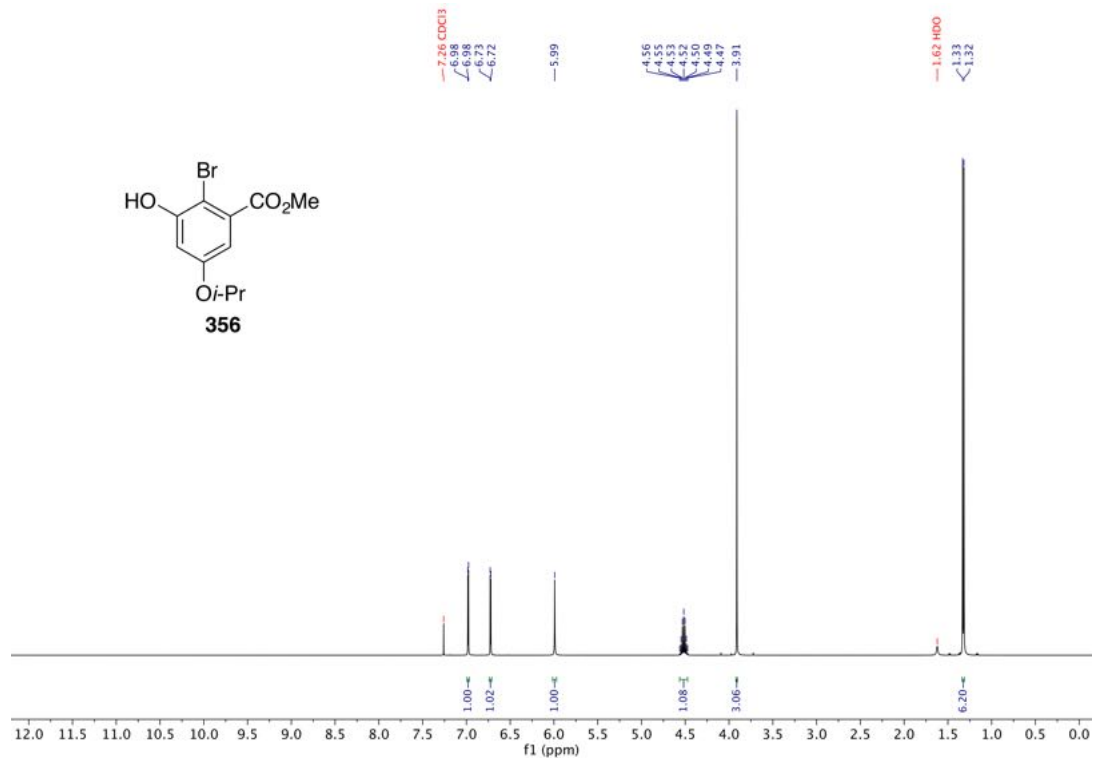
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) von 3-Hydroxy-5-isopropoxybenzoesäuremethylester (**354**).



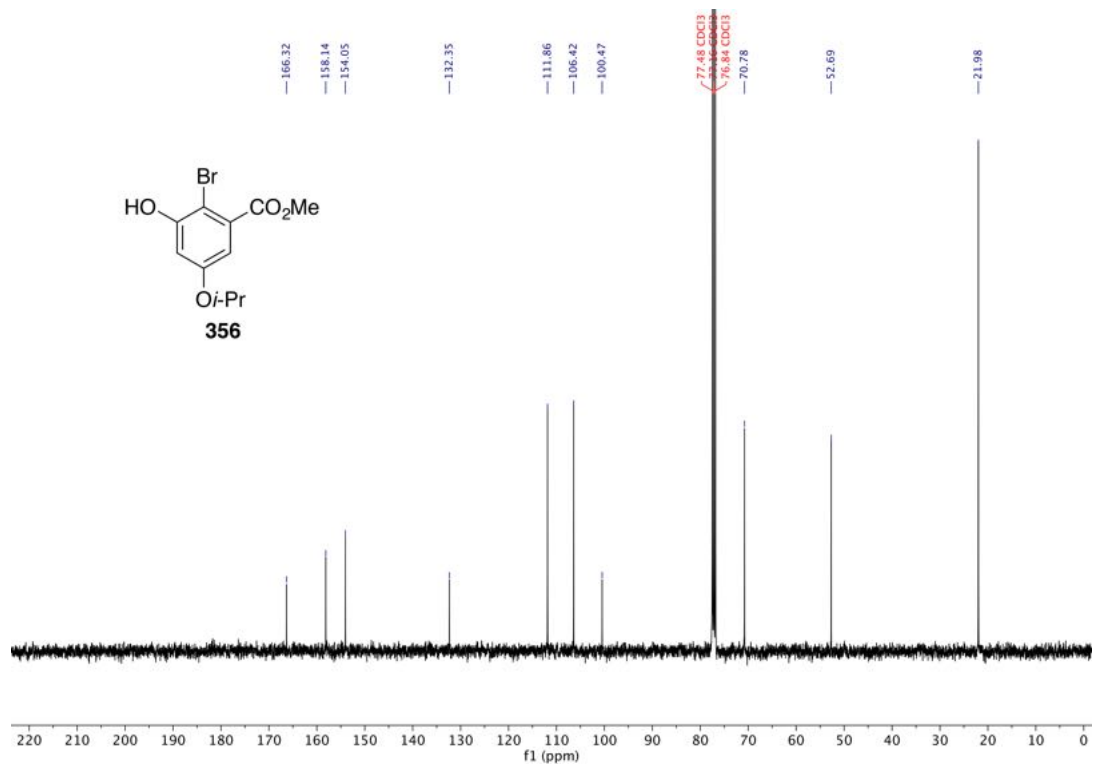
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) von 3,5-Diisopropoxybenzoesäuremethylester (**355**).



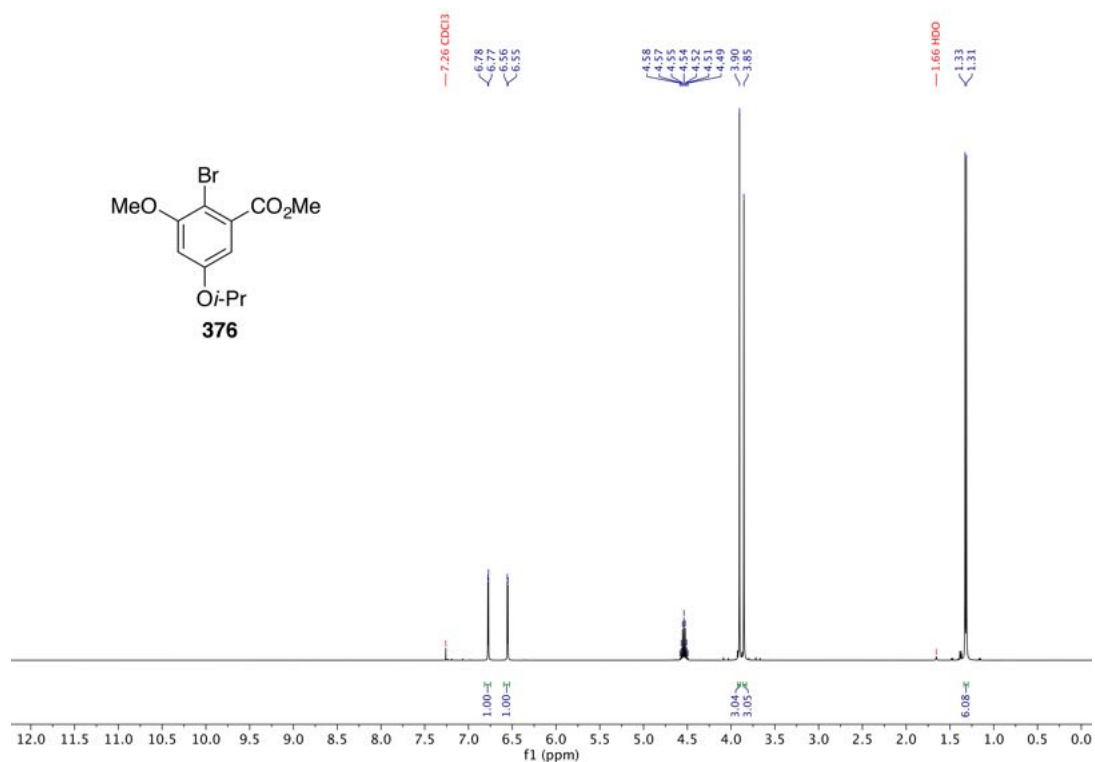
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) von 3,5-Diisopropoxybenzoesäuremethylester (**355**).



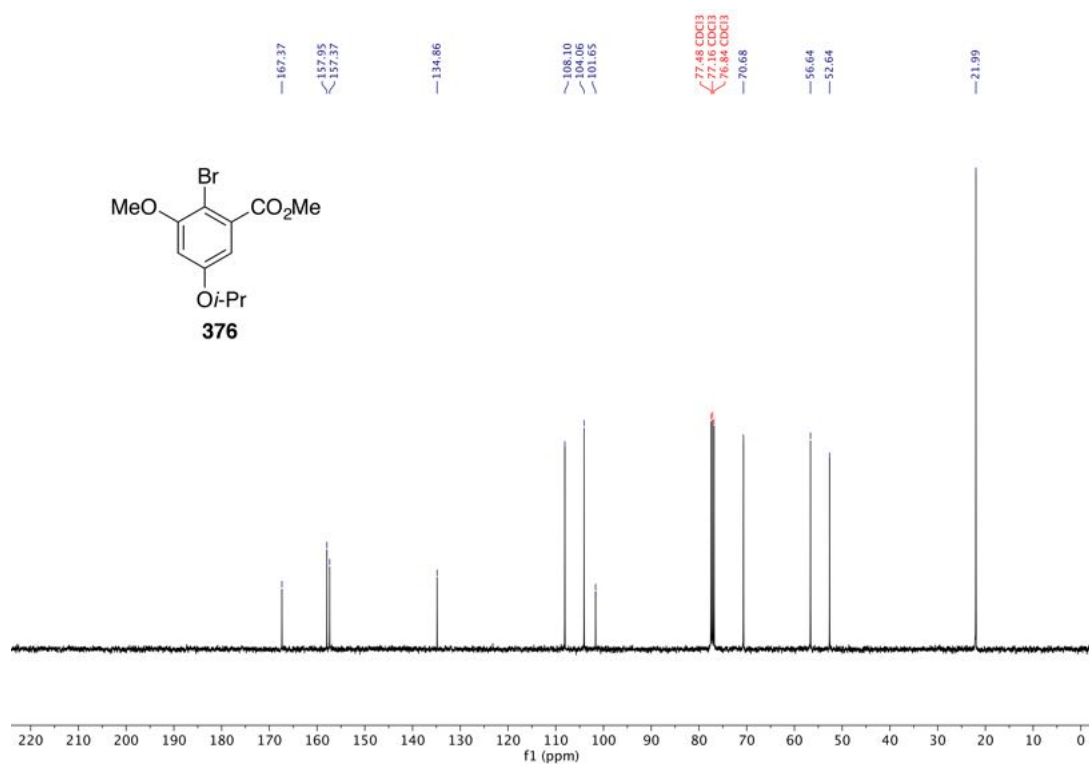
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) von 2-Brom-3-hydroxy-5-isopropoxybenzoesäuremethylester (**356**).



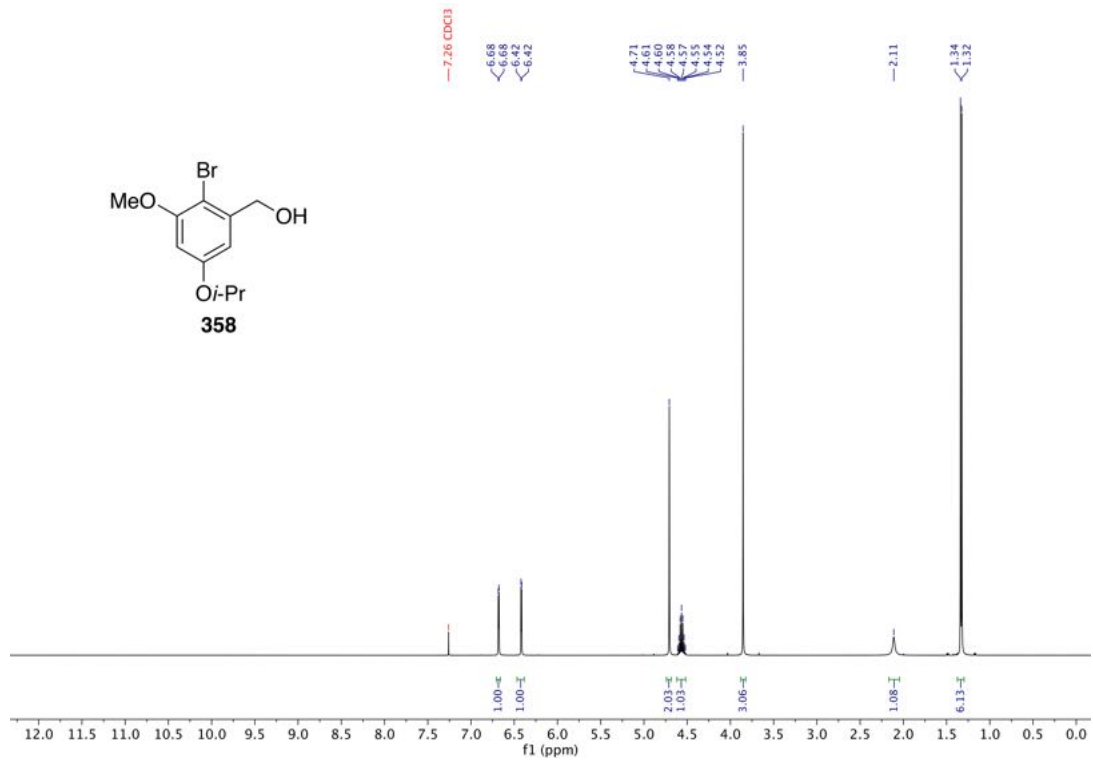
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) von 2-Brom-3-hydroxy-5-isopropoxybenzoesäuremethylester (**356**).



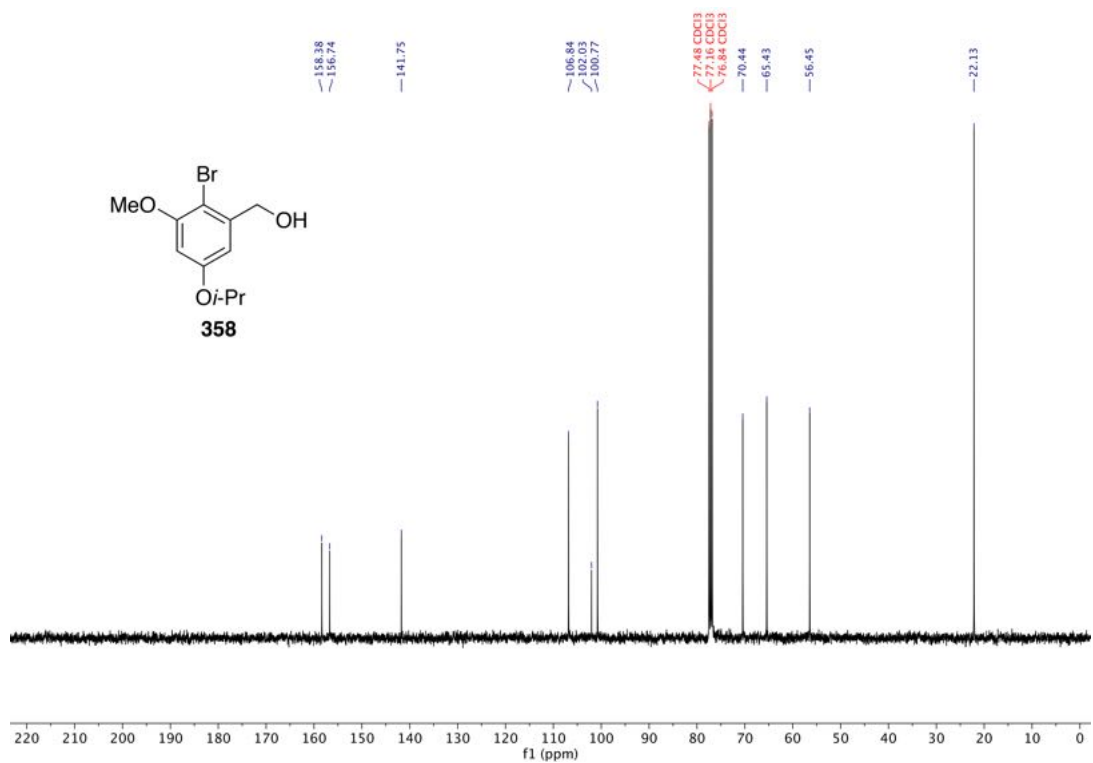
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) von 2-Brom-5-isopropoxy-3-methoxybenzoesäuremethylester (**376**).



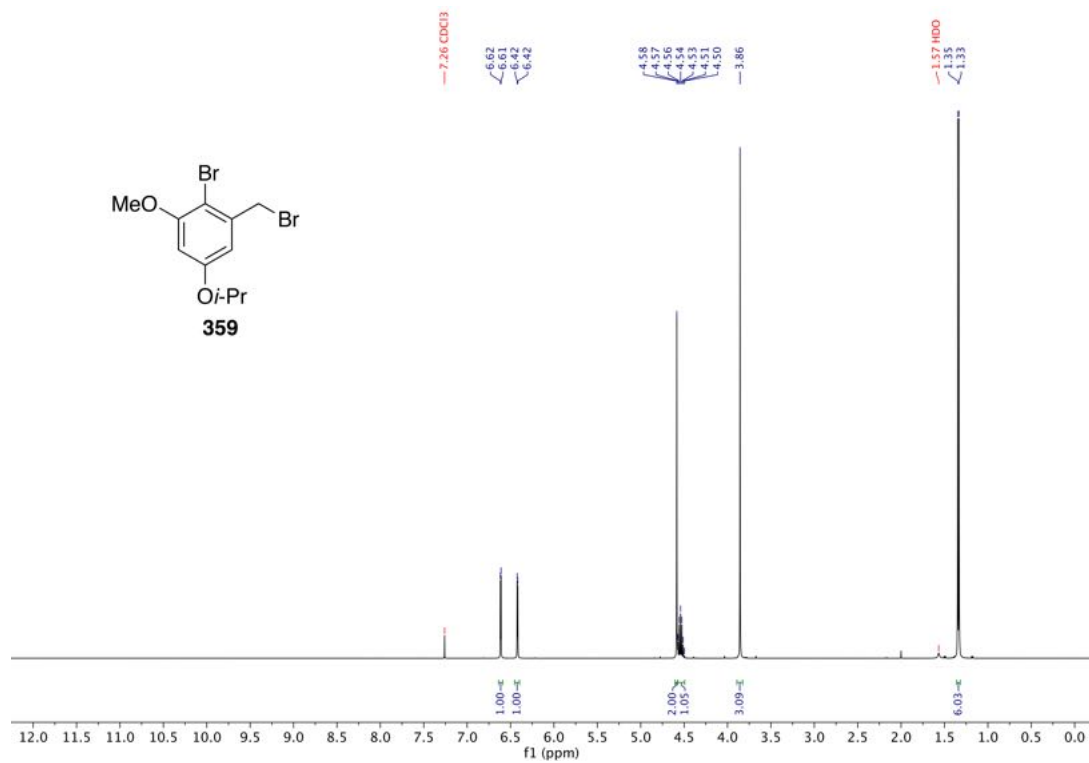
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) von 2-Brom-5-isopropoxy-3-methoxybenzoesäuremethylester (**376**).



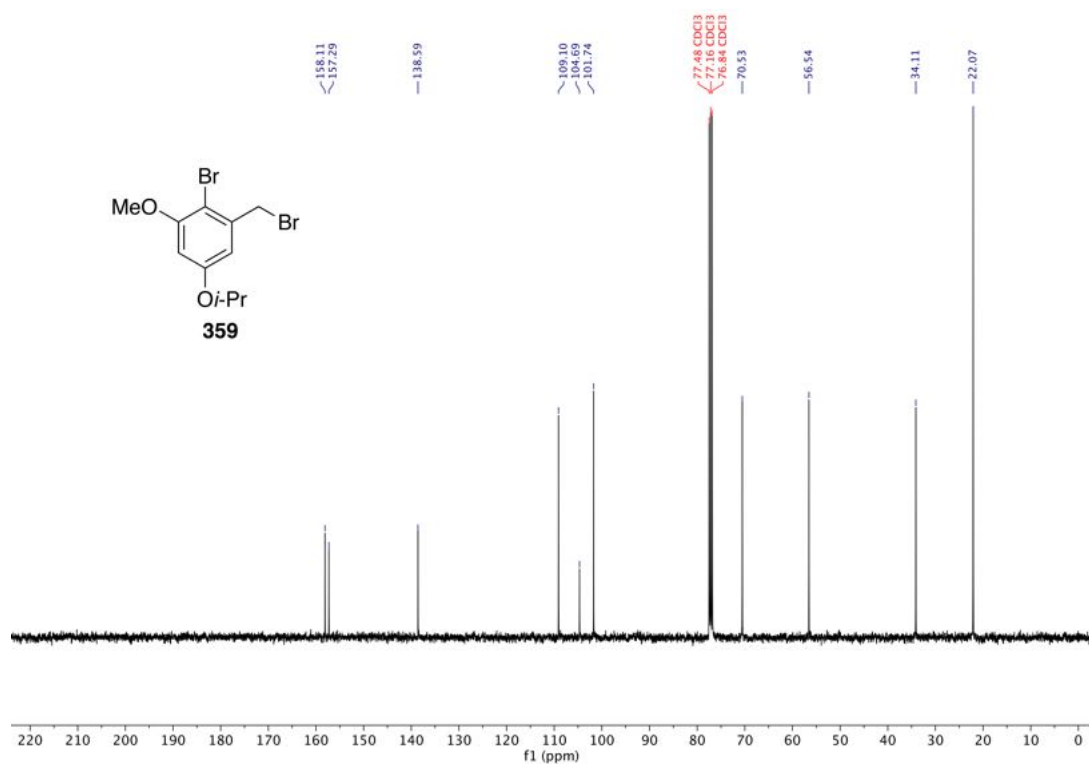
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) von (2-Brom-5-isopropoxy-3-methoxyphenyl)methanol (**358**).



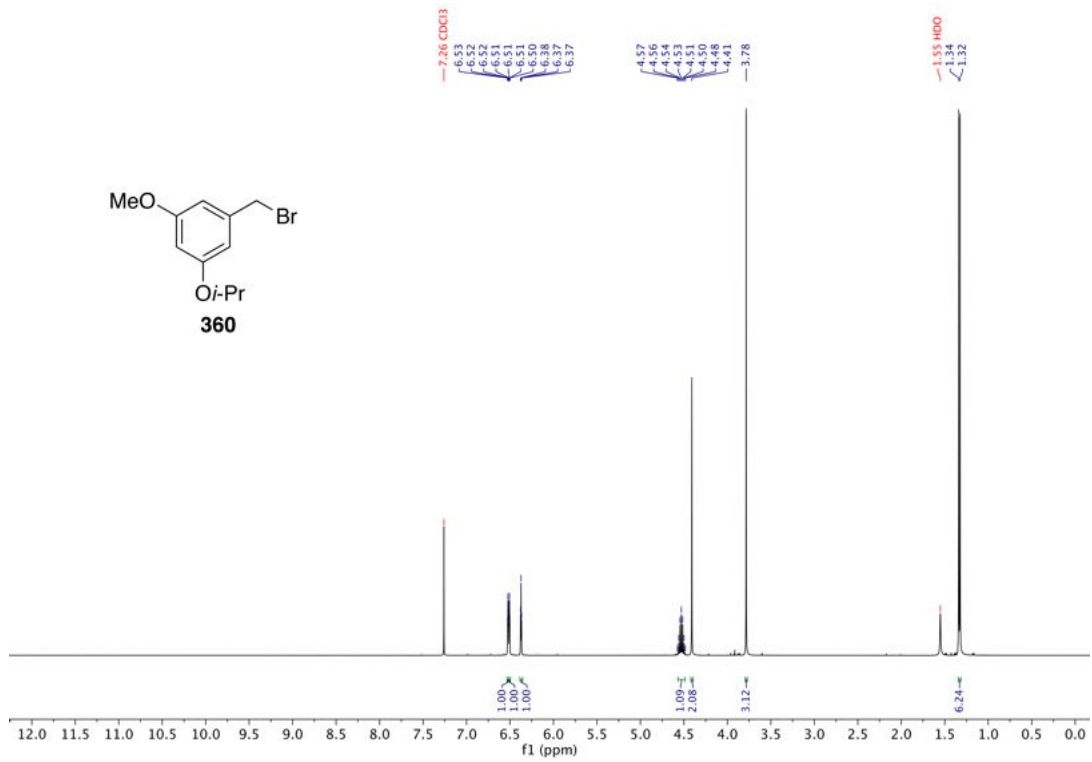
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) von (2-Brom-5-isopropoxy-3-methoxyphenyl)methanol (**358**).



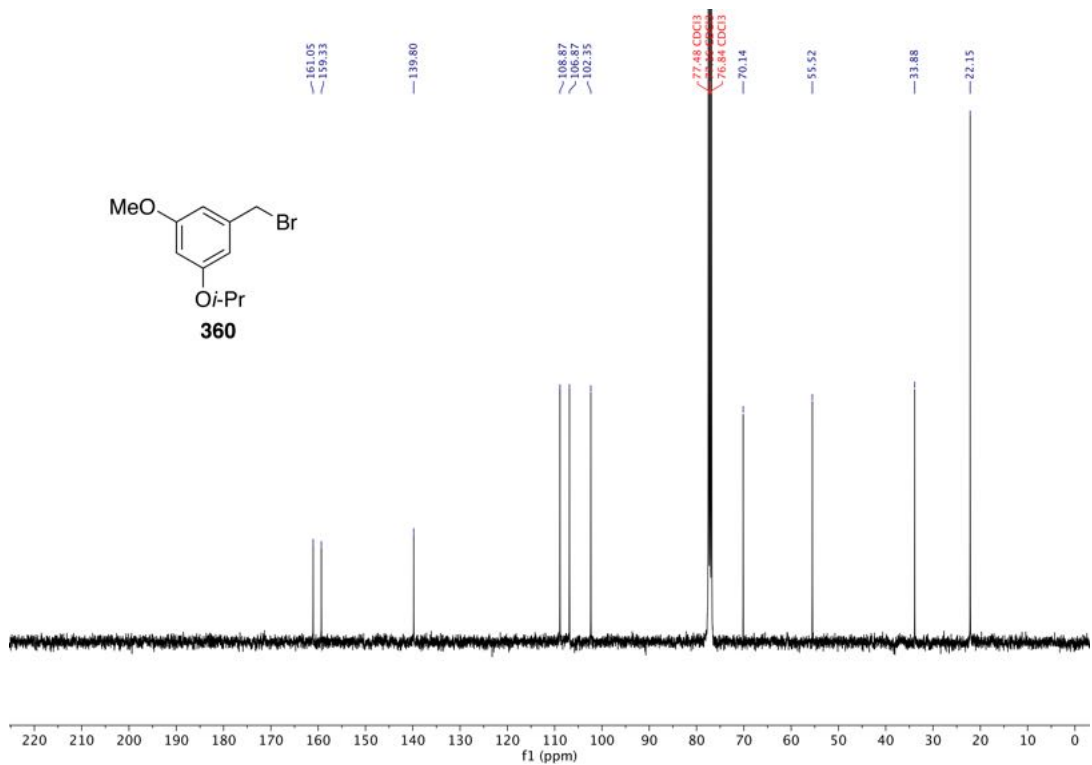
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) von 2-Brom-1-(brommethyl)-5-isopropoxy-3-methoxybenzol (**359**).



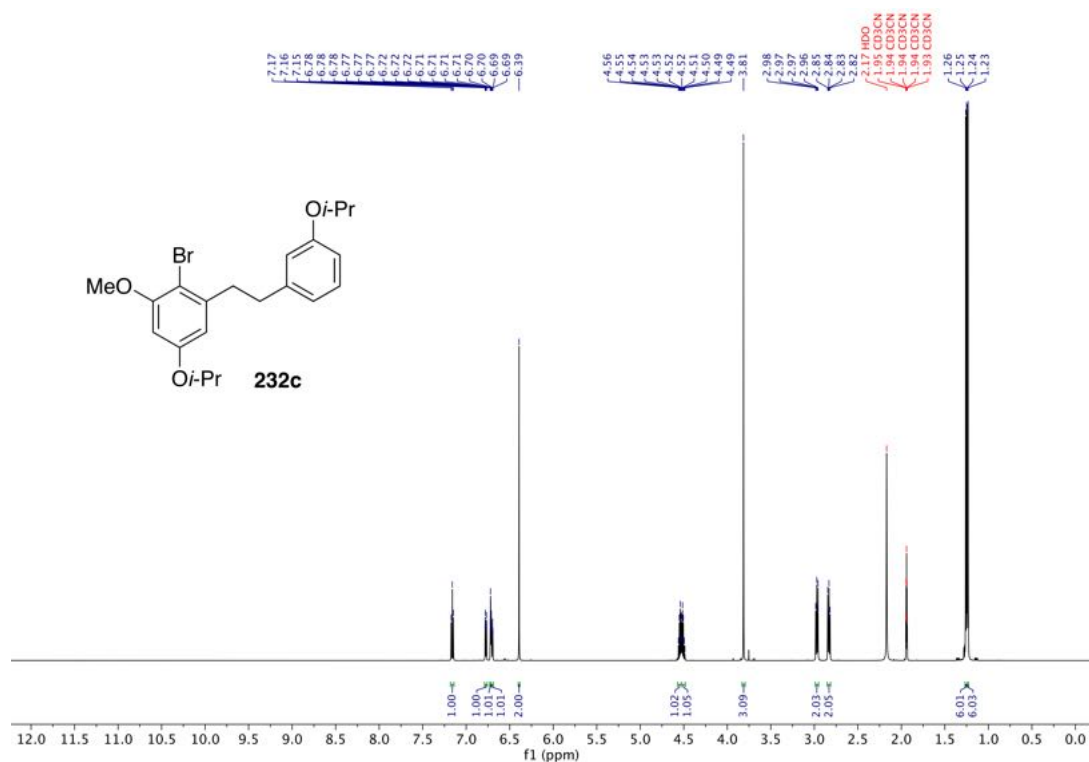
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) von 2-Brom-1-(brommethyl)-5-isopropoxy-3-methoxybenzol (**359**).



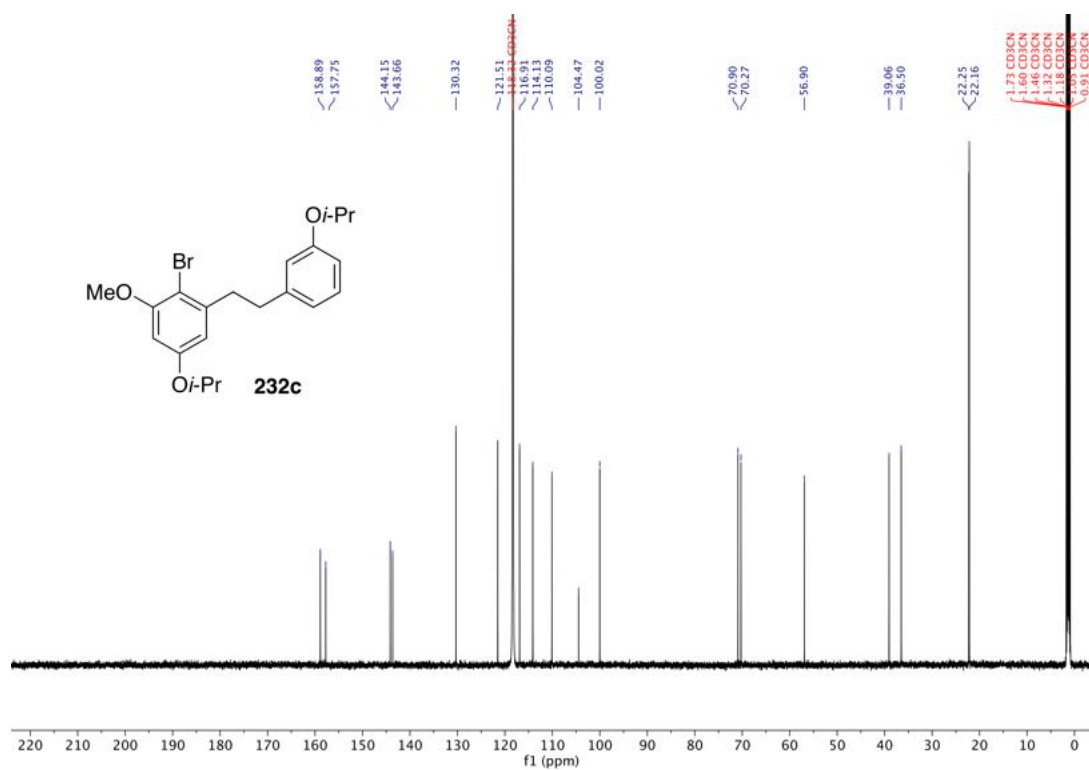
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) von 1-(Bromomethyl)-3-isopropoxy-5-methoxybenzol (360**).**



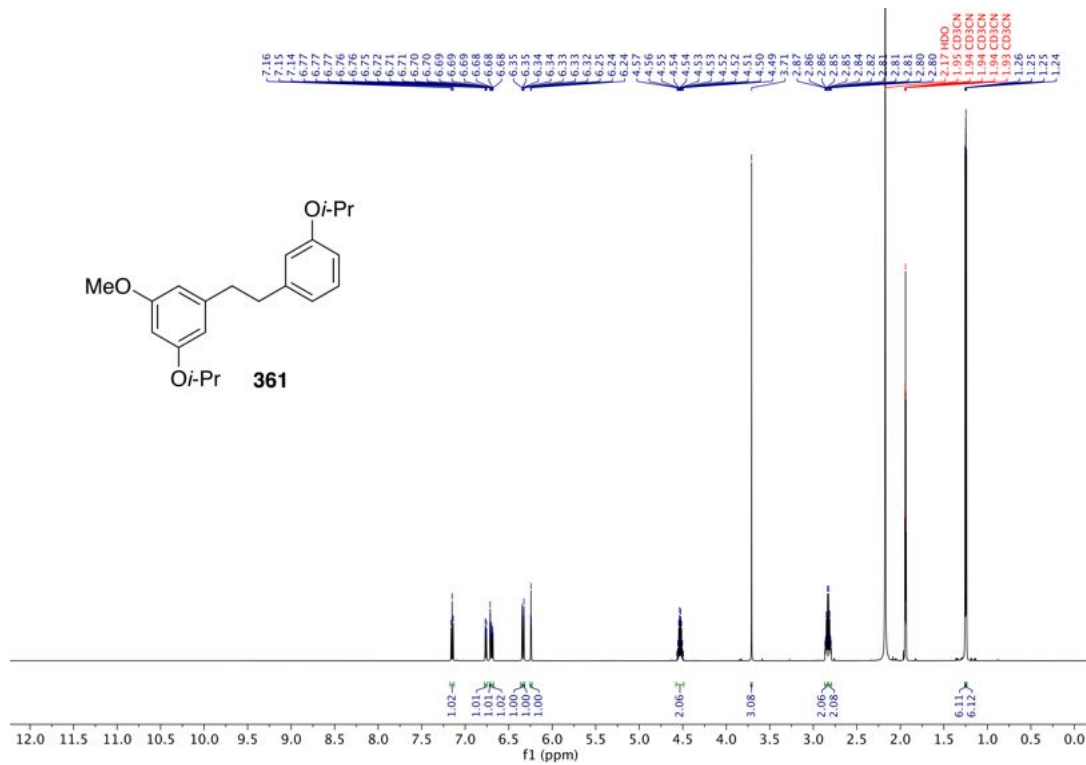
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) von 1-(Bromomethyl)-3-isopropoxy-5-methoxybenzol (360**).**



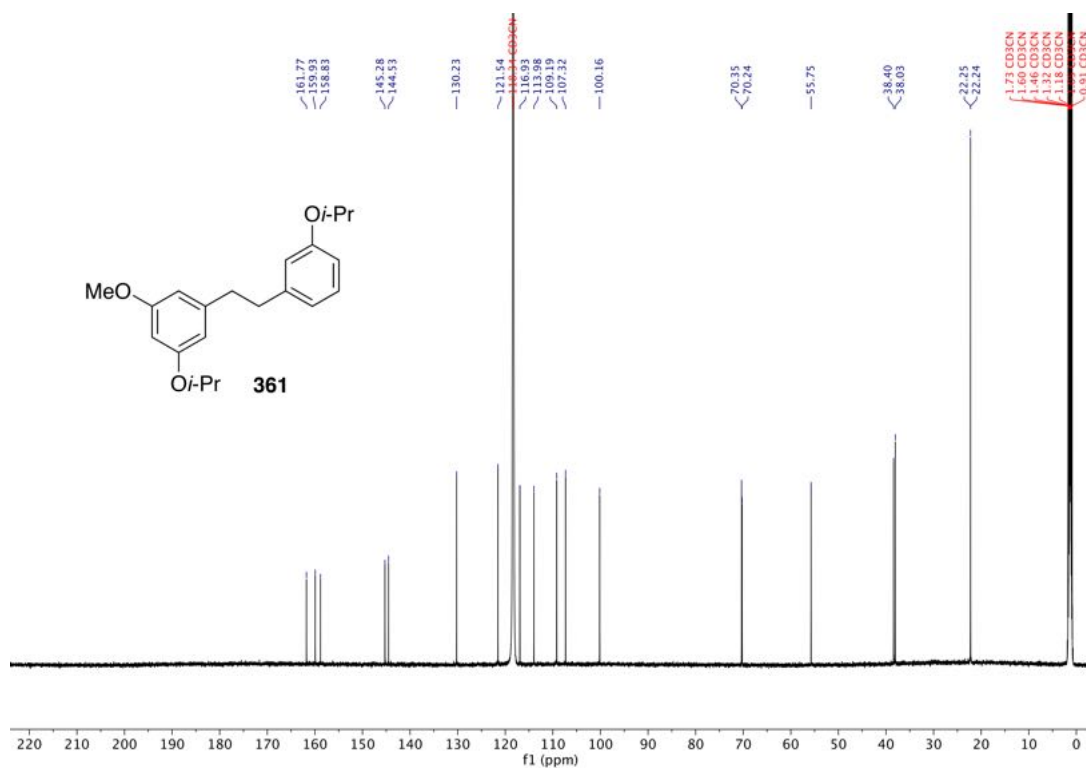
¹H-NMR (600 MHz, CD₃CN) von 2-Brom-5-isopropoxy-1-[2-(3-isopropoxyphenyl)ethyl]-3-methoxybenzol (232c).



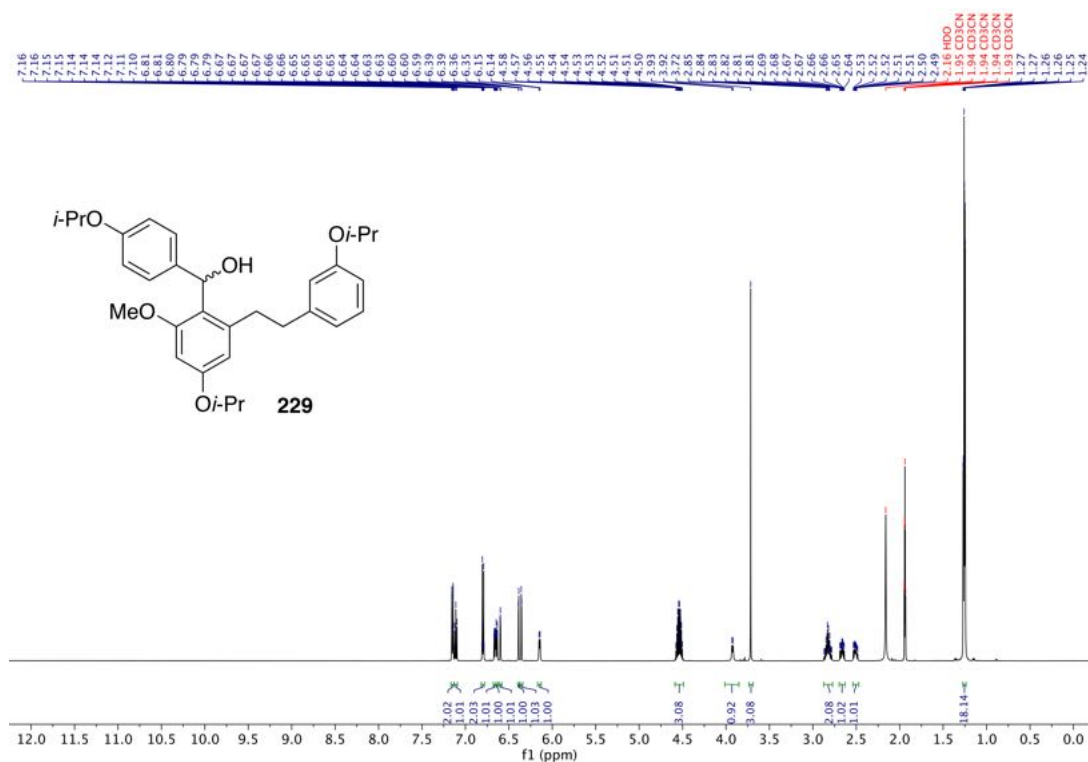
¹³C-NMR (151 MHz, CD₃CN) von 2-Brom-5-isopropoxy-1-[2-(3-isopropoxyphenyl)ethyl]-3-methoxybenzol (232c).



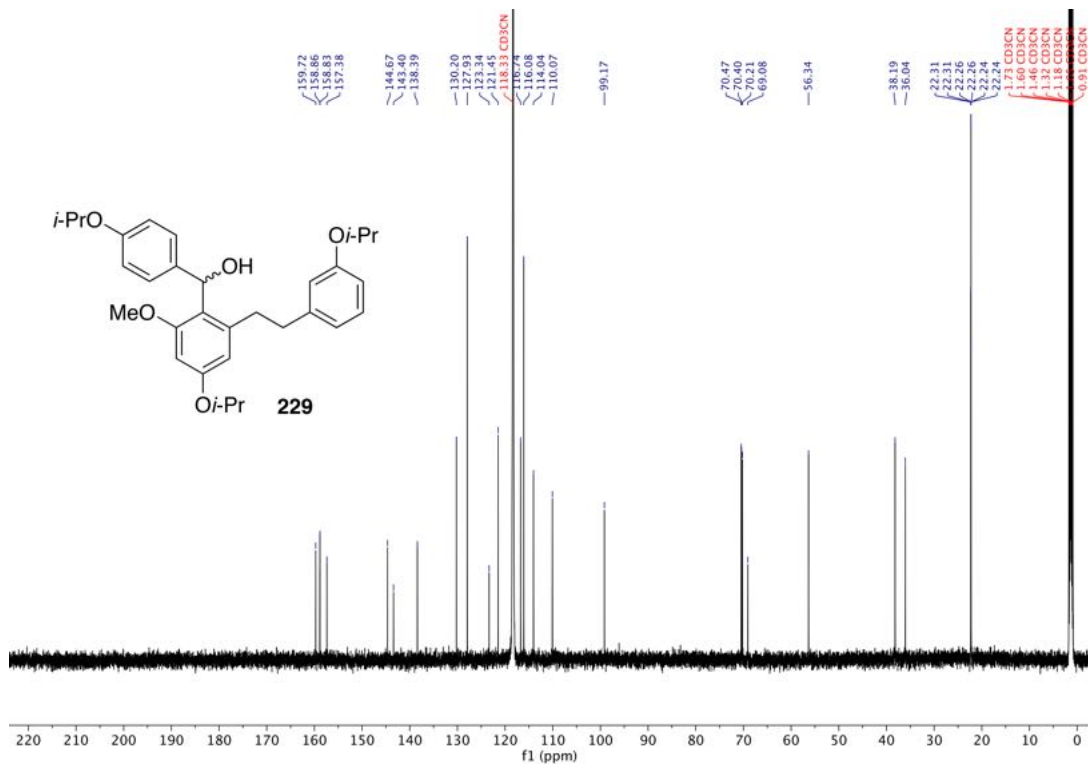
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CD_3CN) von 1-Isopropoxy-3-[2-(3-isopropoxyphenyl)ethyl]-5-methoxybenzol (**361**).



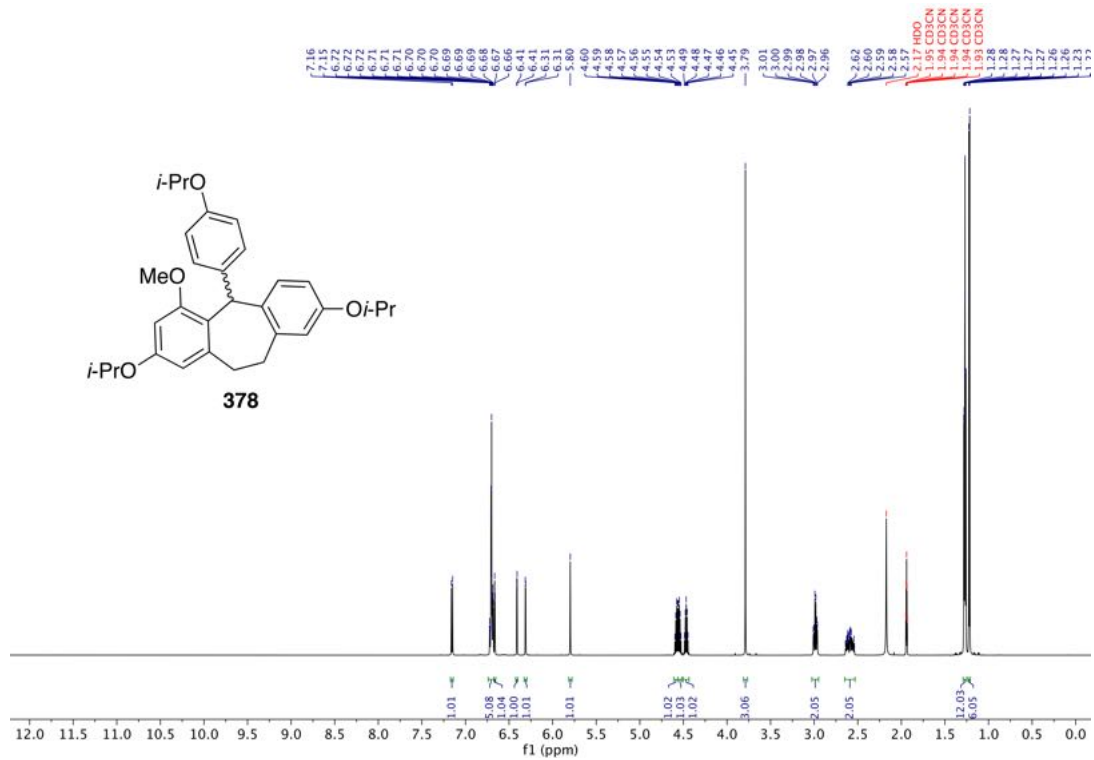
$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CD_3CN) von 1-Isopropoxy-3-[2-(3-isopropoxyphenyl)ethyl]-5-methoxybenzol (**361**).



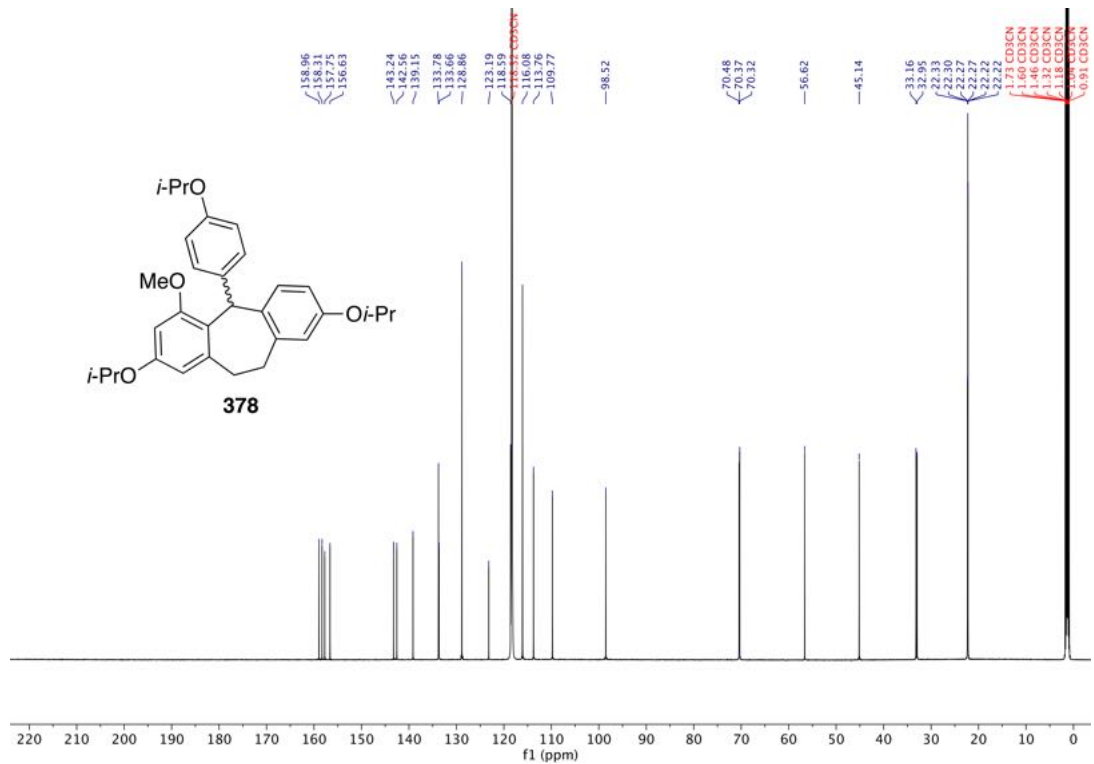
¹H-NMR (600 MHz, CD₃CN) von {4-Isopropoxy-2-[2-(3-isopropoxyphenyl)ethyl]-6-methoxyphenyl}(4-isopropoxyphenyl)methanol (**229**).



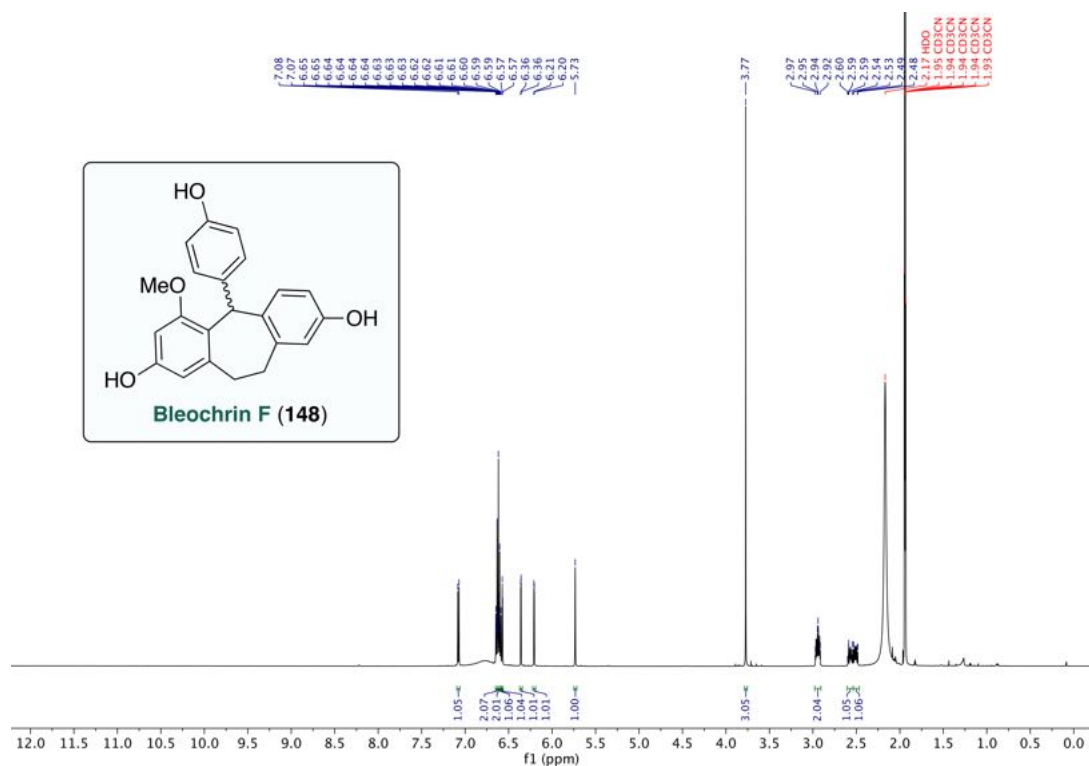
¹³C-NMR (151 MHz, CD₃CN) von {4-Isopropoxy-2-[2-(3-isopropoxyphenyl)ethyl]-6-methoxyphenyl}(4-isopropoxyphenyl)methanol (**229**).



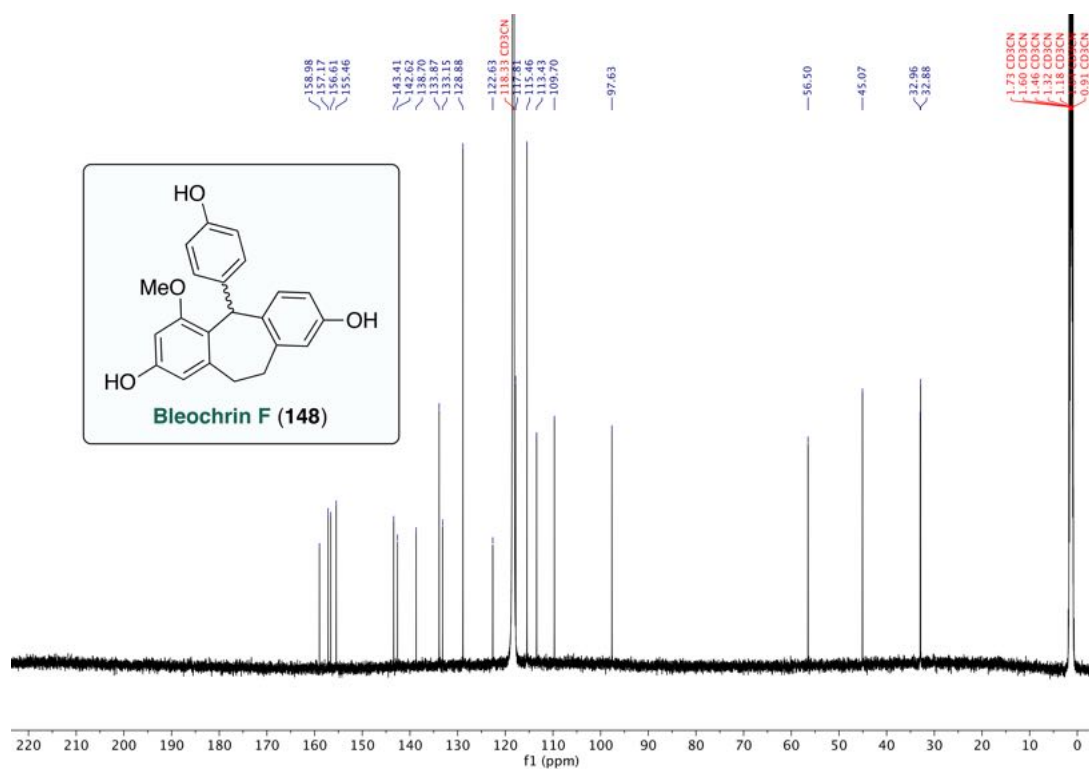
¹H-NMR (600 MHz, CD₃CN) von 2,8-Diisopropoxy-5-(4-isopropoxyphenyl)-4-methoxy-10,11-dihydro-5H-dibenzo[*a,d*][7]annulen (378).



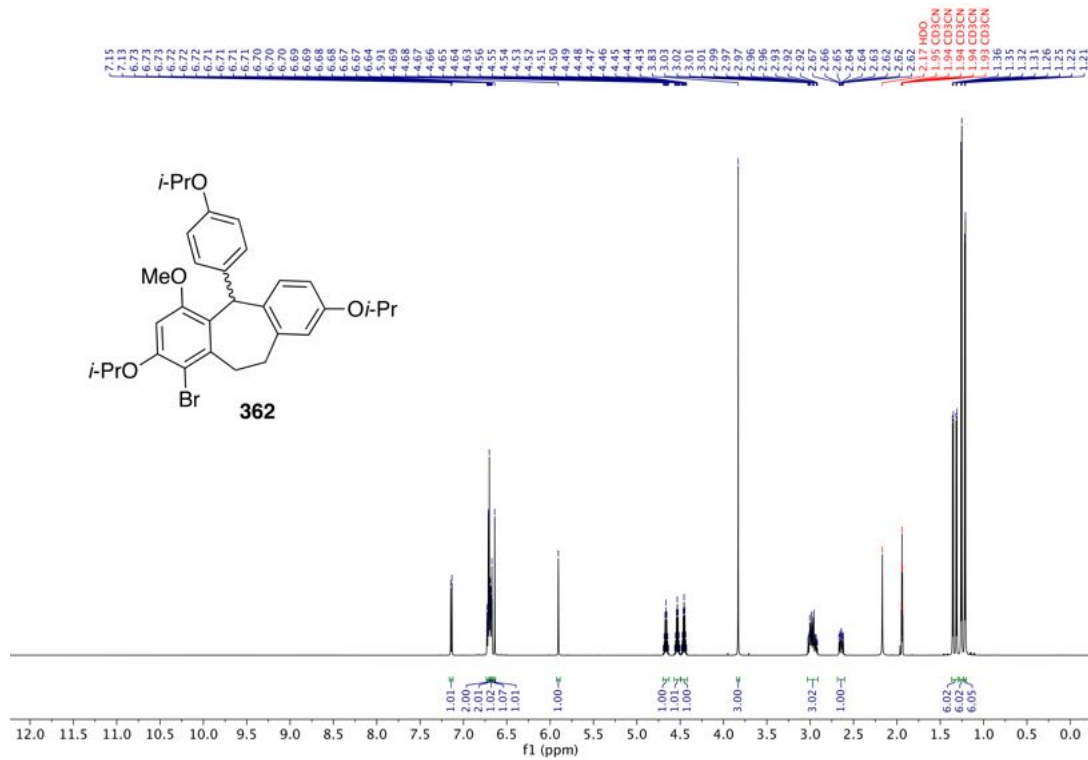
¹³C-NMR (151 MHz, CD₃CN) von 2,8-Diisopropoxy-5-(4-isopropoxyphenyl)-4-methoxy-10,11-dihydro-5H-dibenzo[*a,d*][7]annulen (378).



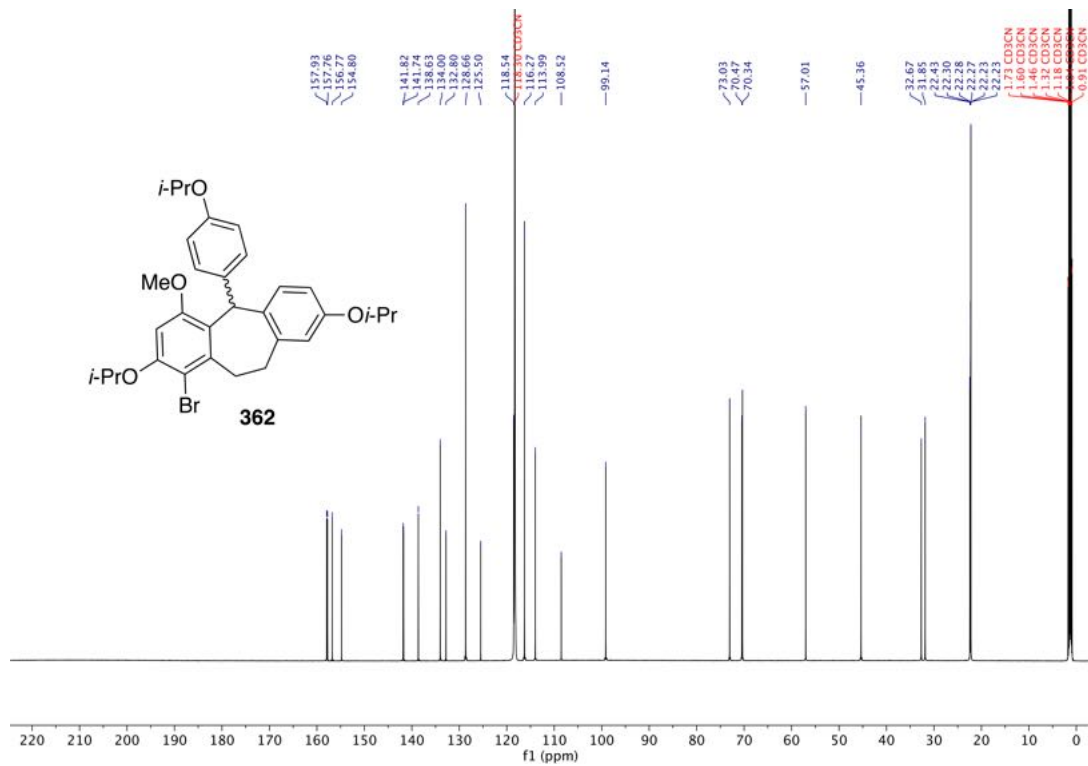
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CD_3CN) von 5-(4-Hydroxyphenyl)-4-methoxy- 10,11-dihydro-5*H*-dibenzo[*a,d*][7]annulen-2,8-diol, Bleochrin F (**148**).



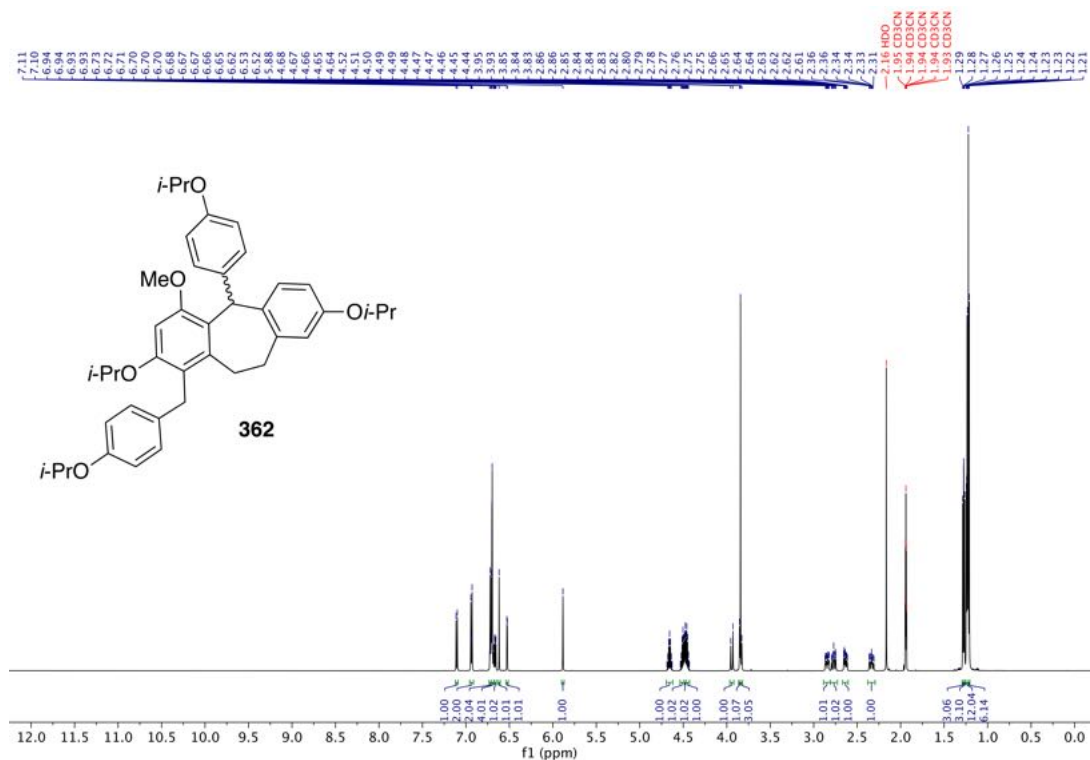
$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CD_3CN) von 5-(4-Hydroxyphenyl)-4-methoxy- 10,11-dihydro-5*H*-dibenzo[*a,d*][7]annulen-2,8-diol, Bleochrin F (**148**).



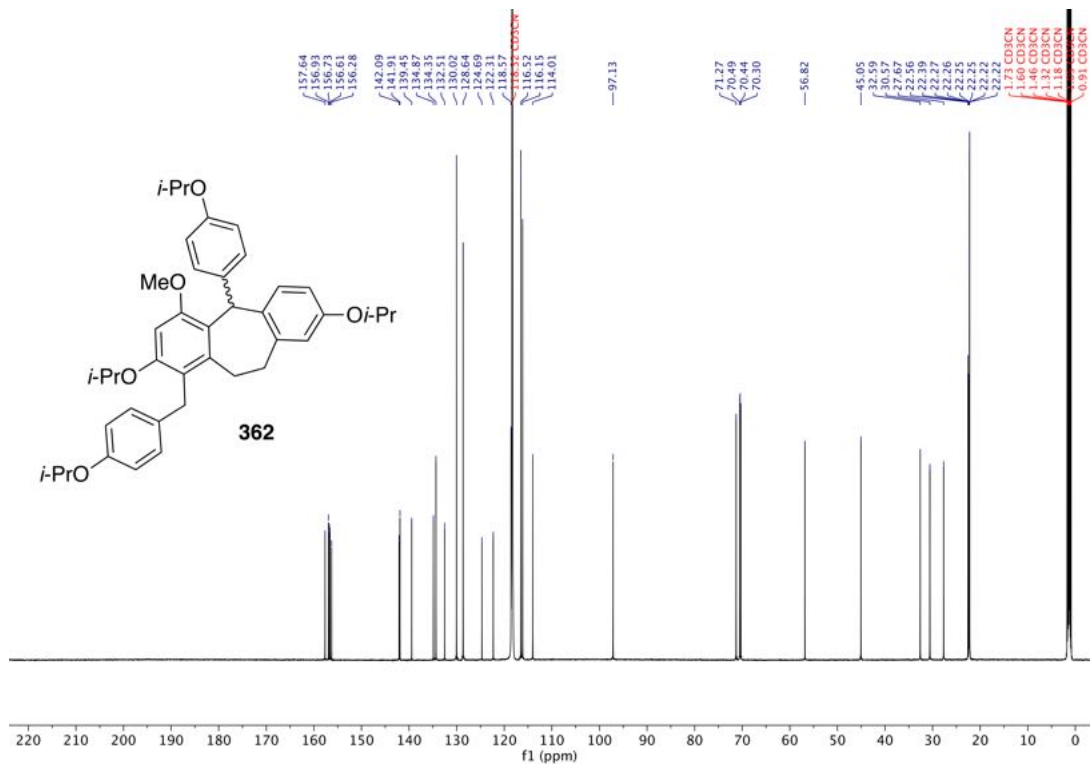
¹H-NMR (600 MHz, CD₃CN) von 1-Brom-2,8-diisopropoxy-5-(4-isopropoxyphenyl)-4-methoxy-10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d][7]annulen (362**).**



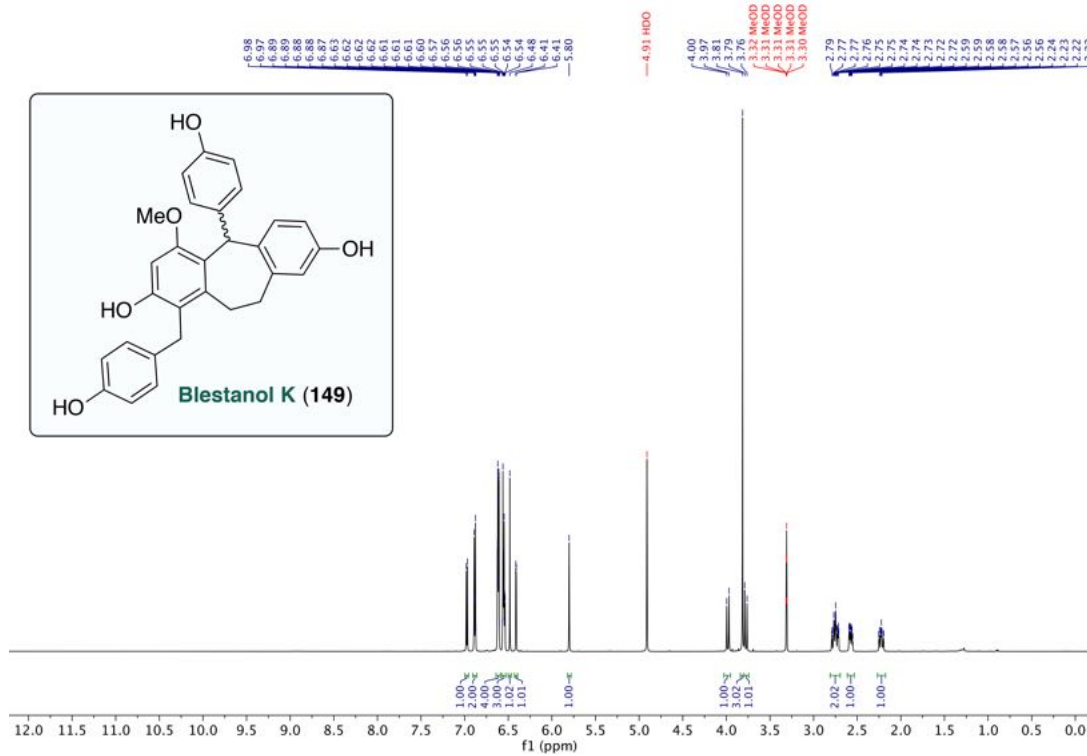
¹³C-NMR (151 MHz, CD₃CN) von 1-Brom-2,8-diisopropoxy-5-(4-isopropoxyphenyl)-4-methoxy-10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d][7]annulen (362**).**



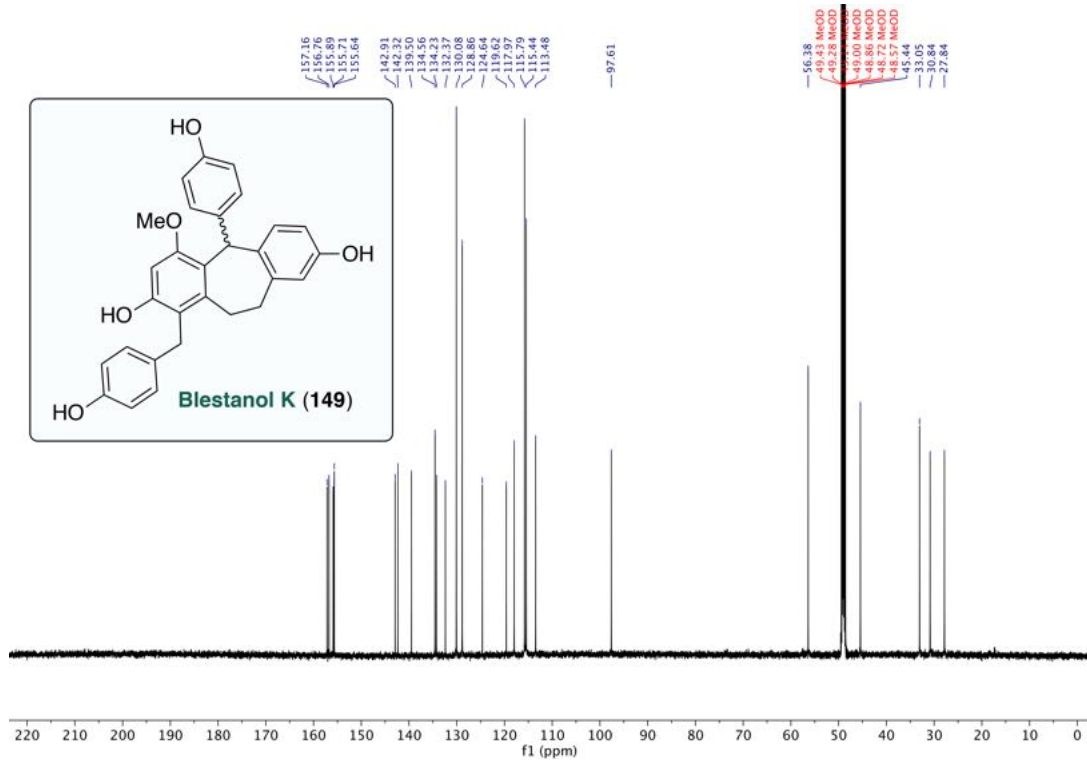
¹H-NMR (600 MHz, CD₃CN) von 2,8-Diisopropoxy-1-(4-isopropoxybenzyl)-5-(4-isopropoxyphenyl)-4-methoxy-10,11-dihydro-5H-dibenzo[*a,d*][7]annulen (**363**).



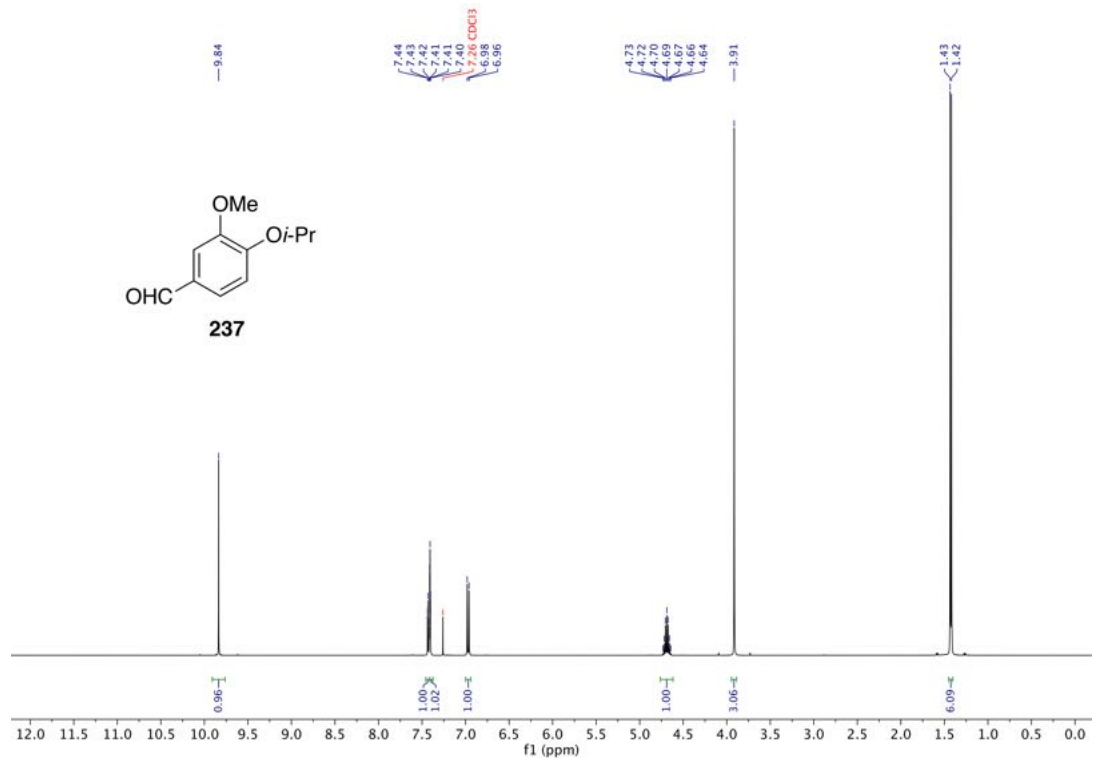
¹³C-NMR (151 MHz, CD₃CN) von 2,8-Diisopropoxy-1-(4-isopropoxybenzyl)-5-(4-isopropoxyphenyl)-4-methoxy-10,11-dihydro-5H-dibenzo[*a,d*][7]annulen (**363**).



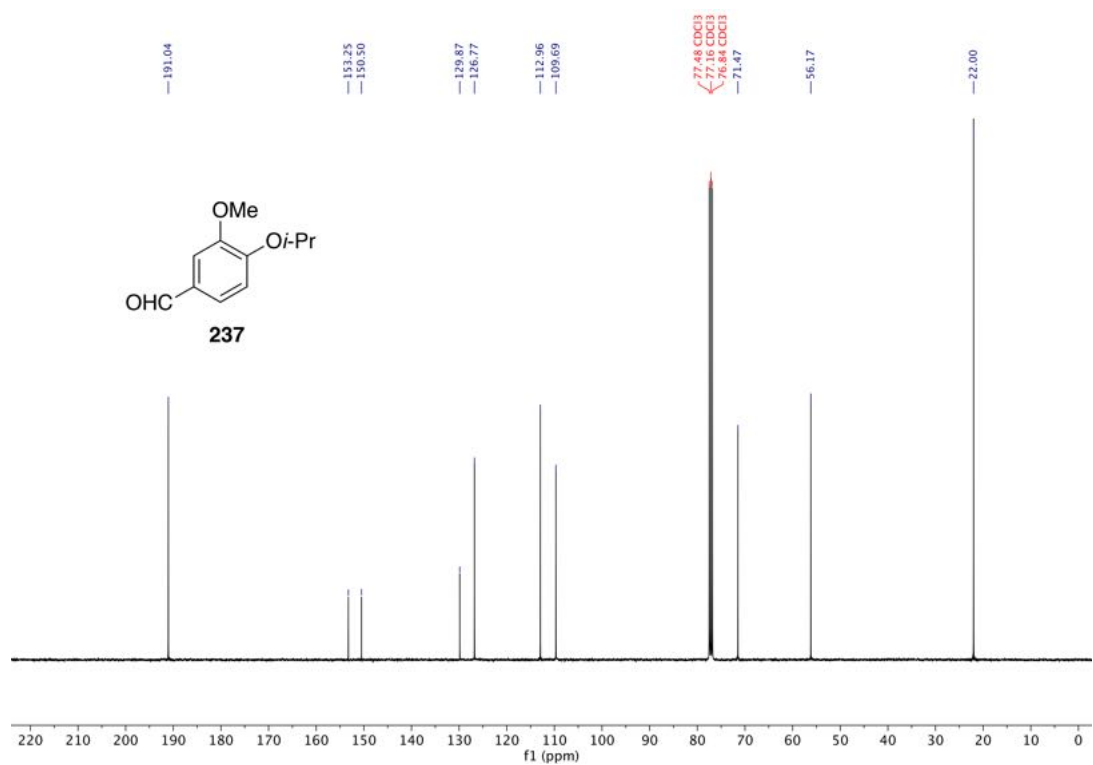
¹H-NMR (600 MHz, CD₃OD) von 1-(4-Hydroxybenzyl)-5-(4-hydroxyphenyl)-4-methoxy-10,11-dihydro-5H-dibenzo[*a,d*][7]-annulen-2,8-diol, Blestanol K (**149**).



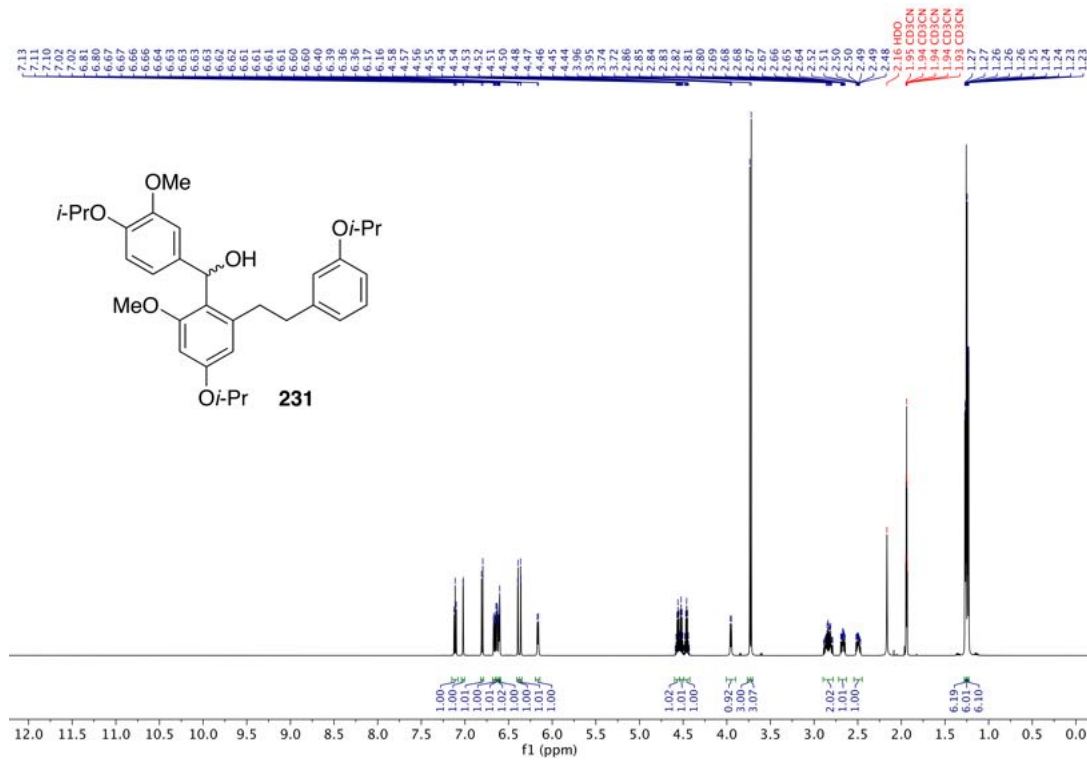
¹³C-NMR (151 MHz, CD₃OD) von 1-(4-Hydroxybenzyl)-5-(4-hydroxyphenyl)-4-methoxy-10,11-dihydro-5H-dibenzo[*a,d*][7]-annulen-2,8-diol, Blestanol K (**149**).



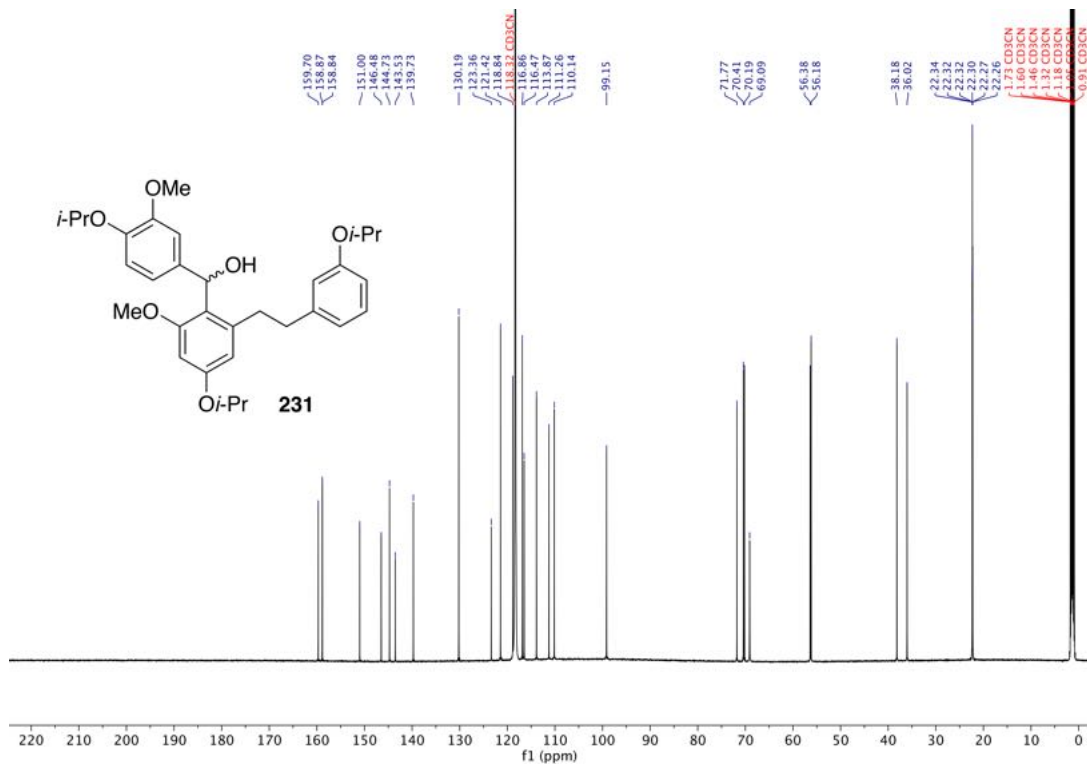
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) von 4-Isopropoxy-3-methoxybenzaldehyd (**237**).



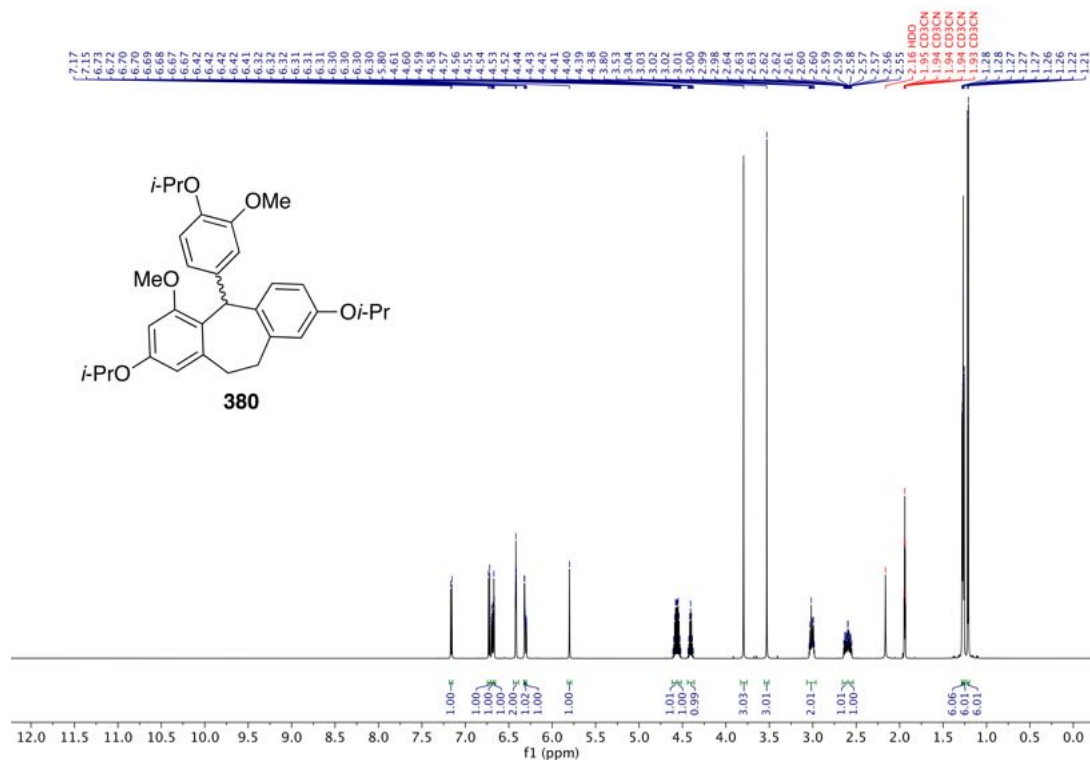
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) von 4-Isopropoxy-3-methoxybenzaldehyd (**237**).



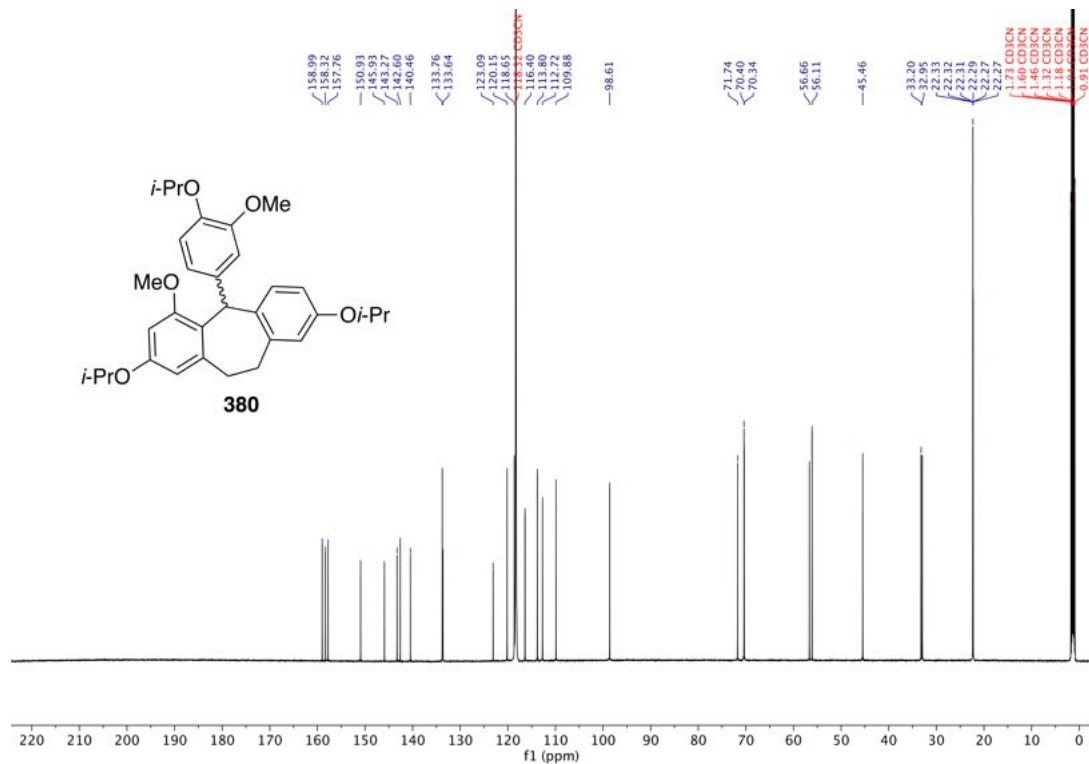
¹H-NMR (600 MHz, CD₃CN) von {4-Isopropoxy-2-[2-(3-isopropoxyphenyl)ethyl]-6-methoxyphenyl}(4-isopropoxy-3-methoxyphenyl)methanol (**231**).



¹³C-NMR (101 MHz, CD₃CN) von {4-Isopropoxy-2-[2-(3-isopropoxyphenyl)ethyl]-6-methoxyphenyl}(4-isopropoxy-3-methoxyphenyl)methanol (**231**).



¹H-NMR (600 MHz, CD₃CN) von 2,8-Diisopropoxy-5-(4-isopropoxy-3-methoxyphenyl)-4-methoxy-10,11-dihydro-5H-dibenzo[*a,d*][7]annulen (**380**).



¹³C-NMR (101 MHz, CD₃CN) von 2,8-Diisopropoxy-5-(4-isopropoxy-3-methoxyphenyl)-4-methoxy-10,11-dihydro-5H-dibenzo[*a,d*][7]annulen (**380**).

7.2 Chromatogramme zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses

Der Enantiomerenüberschuss (ee) wurde bei Enantiomergemischen durch die chromatographische Trennung der zwei interessierenden Enantiomere auf einer chiralen HPLC-Säule bestimmt. Hierbei wurden die Peakflächen der einzelnen Enantiomere im UV-Chromatogramm integriert und das erhaltene Enantiomerenverhältnis (er) durch folgende Formel in den Enantiomerenüberschuss (ee) umgerechnet:⁵⁹⁴

$$\text{er} = \frac{1 + \text{ee}}{1 - \text{ee}} \Leftrightarrow \text{ee} = \frac{\text{er} - 1}{\text{er} + 1}$$

Genauere Informationen zu den verwendeten Geräten und zur Probenvorbereitung können dem Experimentellen Teil (Kapitel 5.1) entnommen werden. Die ermittelten Werte für das Enantiomerenverhältnis (er) sowie für den berechneten Enantiomerenüberschuss (ee) sind Teil der jeweiligen Abbildungsunterschrift. Ein enantiomerenreines Molekül wird in dieser Dissertationsarbeit maximal mit ee > 99% angegeben (auch dann, wenn rechnerisch 100% das Ergebnis sind), da Tryptophan (**9**) kommerziell mit einem ee > 99% erworben wurde.

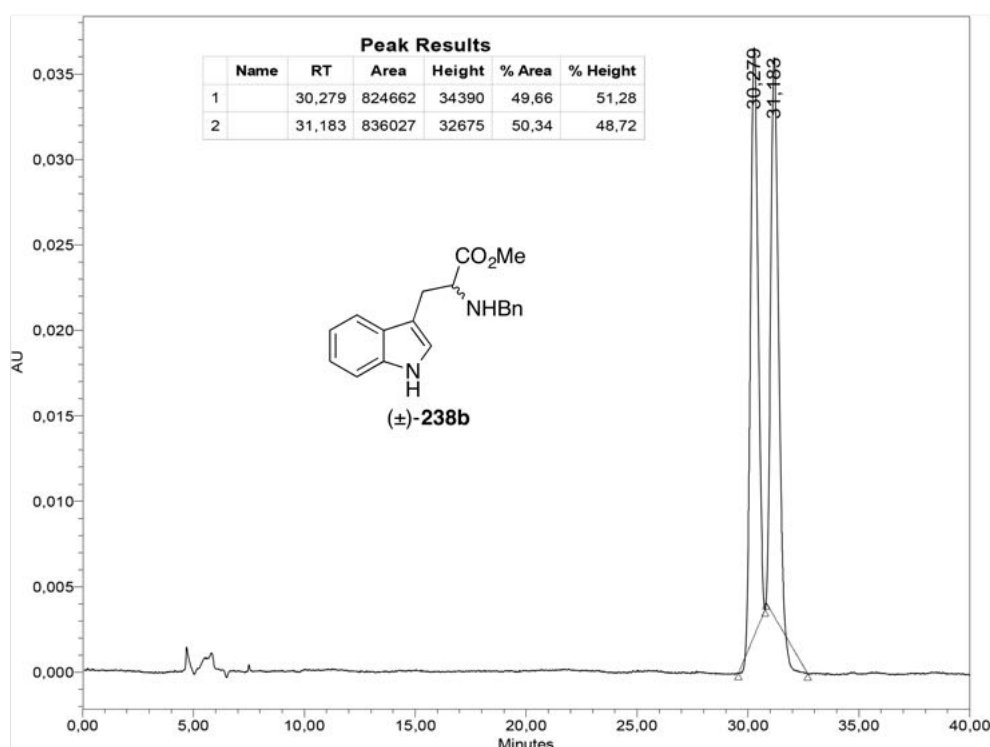


Abbildung 19: Chromatogramm von Verbindung (±)-**238b** bei $\lambda = 278$ nm. Gerät: Waters-HPLC-System, stationäre Phase: CHIRALPAK[®] IB-3, Eluent: *n*-Hex/EtOH (97:3). Fazit: er = 50.3/49.7 \Rightarrow ee = 0.

7.2 Chromatogramme zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses

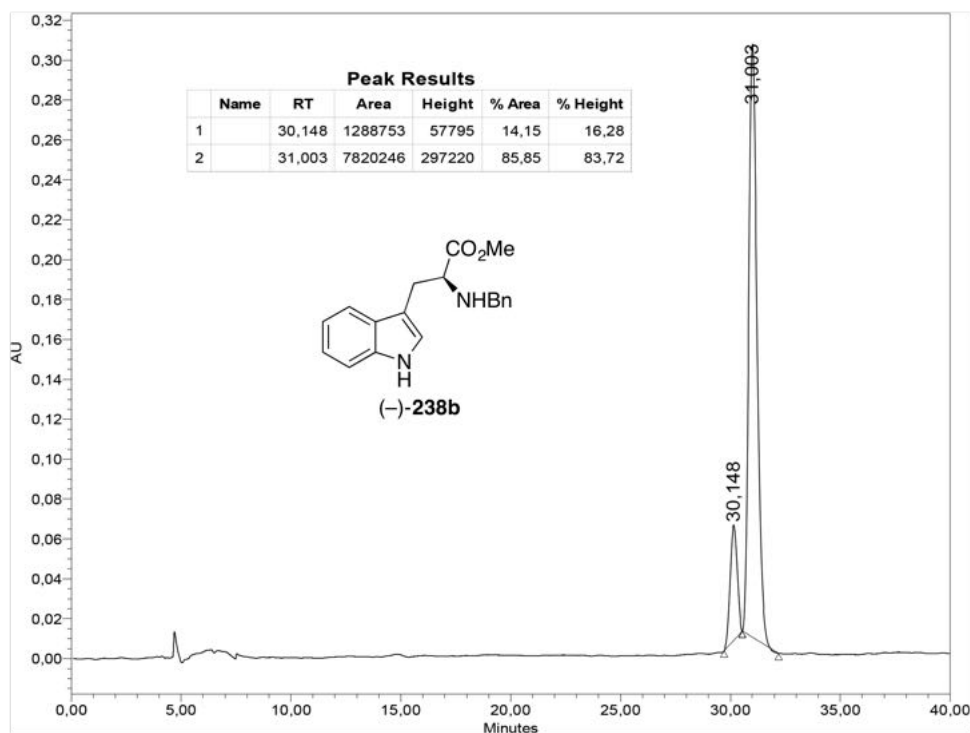


Abbildung 20: Chromatogramm von Verbindung **(-)-238b** bei $\lambda = 278$ nm nach reduktiver Aminierung von Verbindung **(+)-51** mit Triethylamin. Gerät: Waters-HPLC-System, stationäre Phase: CHIRALPAK[®] IB-3, Eluent: *n*-Hex/EtOH (97:3). Fazit: er = 85.9/14.2 \Rightarrow ee = 72%.

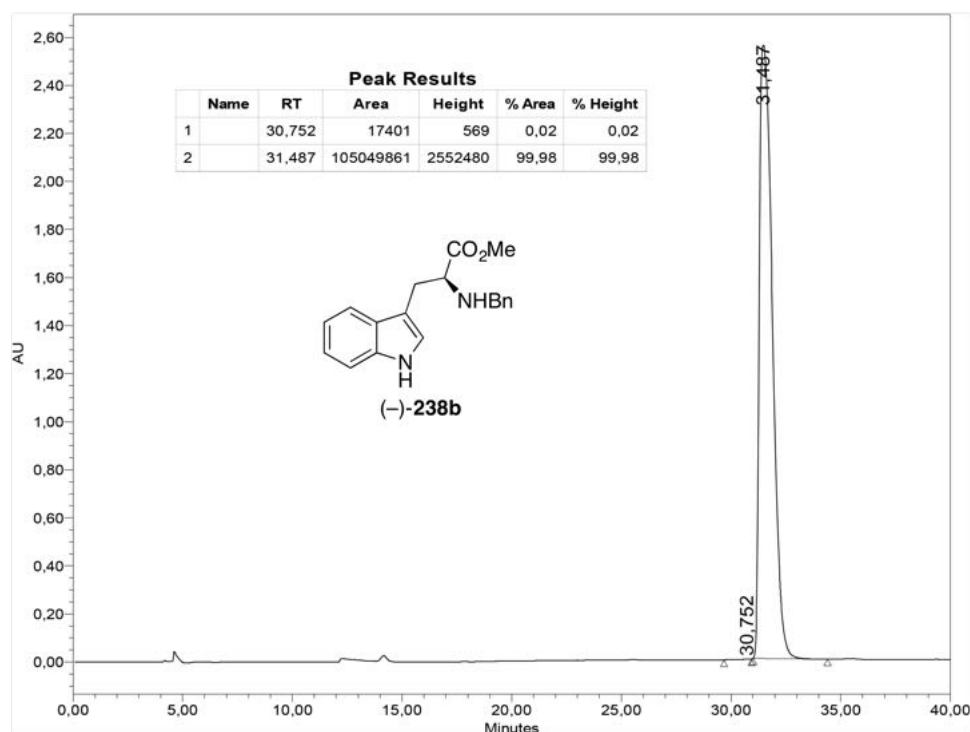


Abbildung 21: Chromatogramm von Verbindung **(-)-238b** bei $\lambda = 278$ nm nach reduktiver Aminierung von Verbindung **(+)-51** mit Natriumhydrogencarbonat. Gerät: Waters-HPLC-System, stationäre Phase: CHIRALPAK[®] IB-3, Eluent: *n*-Hex/EtOH (97:3). Fazit: er = 99.98/0.02 \Rightarrow ee > 99%.

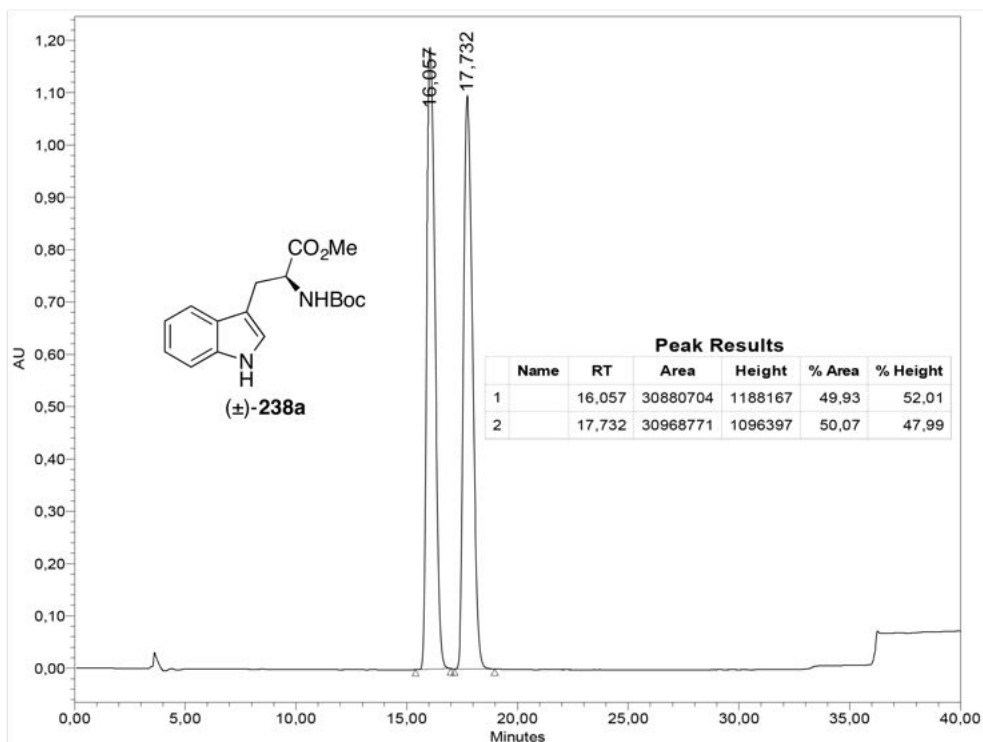


Abbildung 22: Chromatogramm von Verbindung (±)-238a bei $\lambda = 220$ nm. Gerät: Waters-HPLC-System, stationäre Phase: CHIRALPAK® IB-3, Eluent: *n*-Hex/EtOH (95:5). Fazit: $er = 49.9/50.1 \Rightarrow ee = 0$.

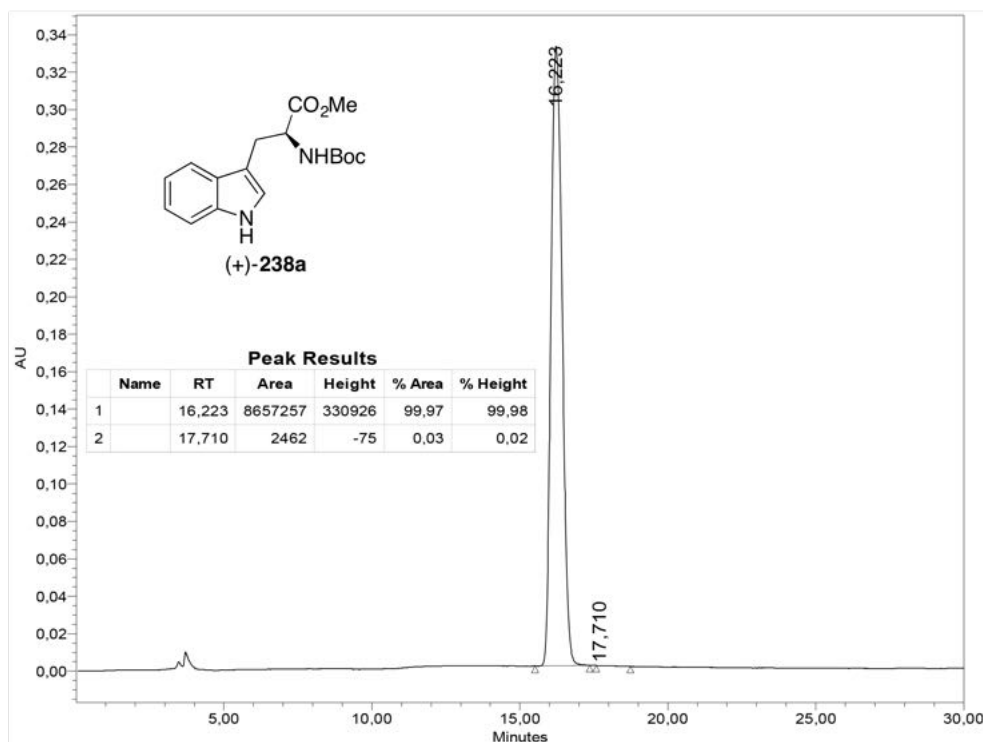


Abbildung 23: Chromatogramm von Verbindung (+)-238a bei $\lambda = 220$ nm. Gerät: Waters-HPLC-System, stationäre Phase: CHIRALPAK® IB-3, Eluent: *n*-Hex/EtOH (95:5). Fazit: $er = 99.97/0.03 \Rightarrow ee > 99\%$.

7.2 Chromatogramme zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses

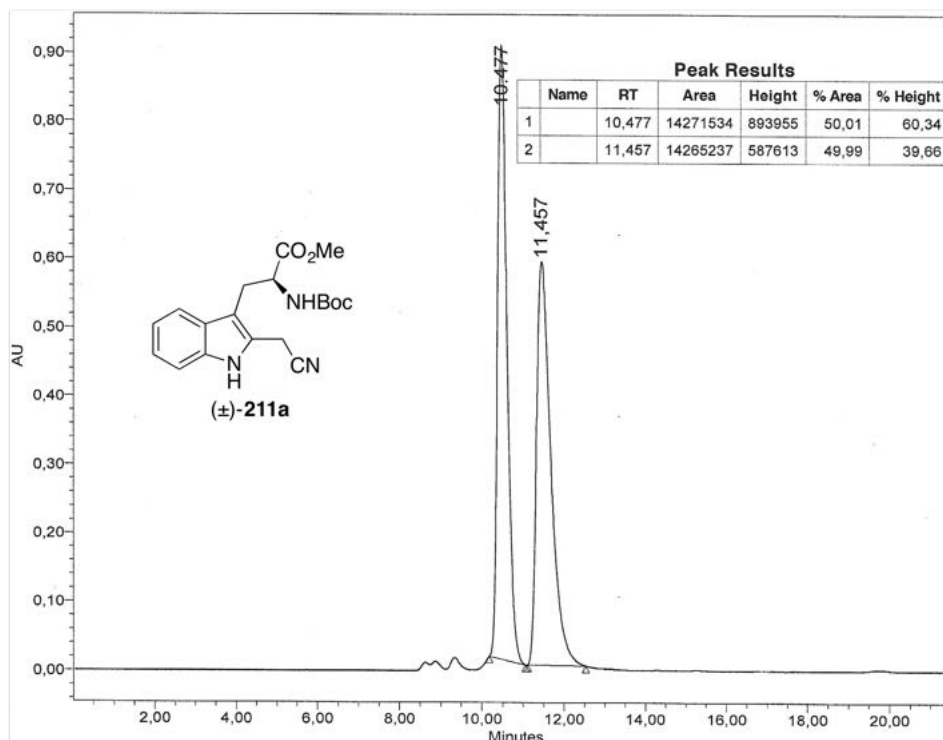


Abbildung 24: Chromatogramm von Verbindung (±)-**211a** bei $\lambda = 271$ nm. Gerät: Waters-HPLC-System, stationäre Phase: CHIRALPAK[®] IF-3, Eluent: *n*-Hex/EtOH (90:10). Fazit: $er = 50.0/50.0 \Rightarrow ee = 0$.

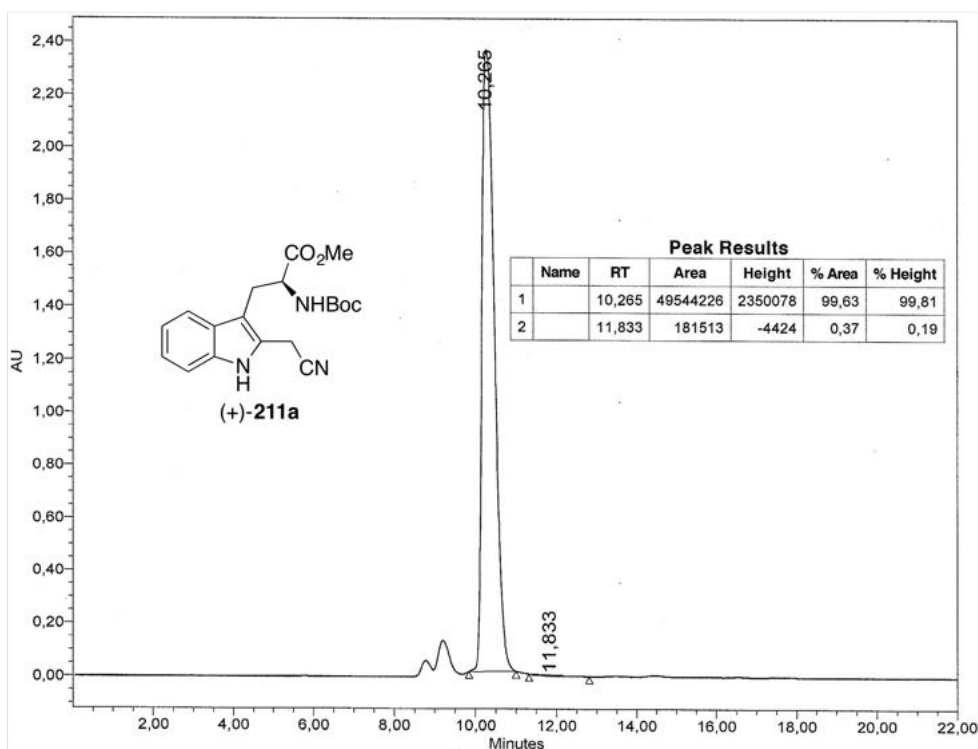


Abbildung 25: Chromatogramm von Verbindung (+)-**211a** bei $\lambda = 271$ nm. Gerät: Waters-HPLC-System, stationäre Phase: CHIRALPAK[®] IF-3, Eluent: *n*-Hex/EtOH (90:10). Fazit: $er = 99.6/0.4 \Rightarrow ee > 99\%$.

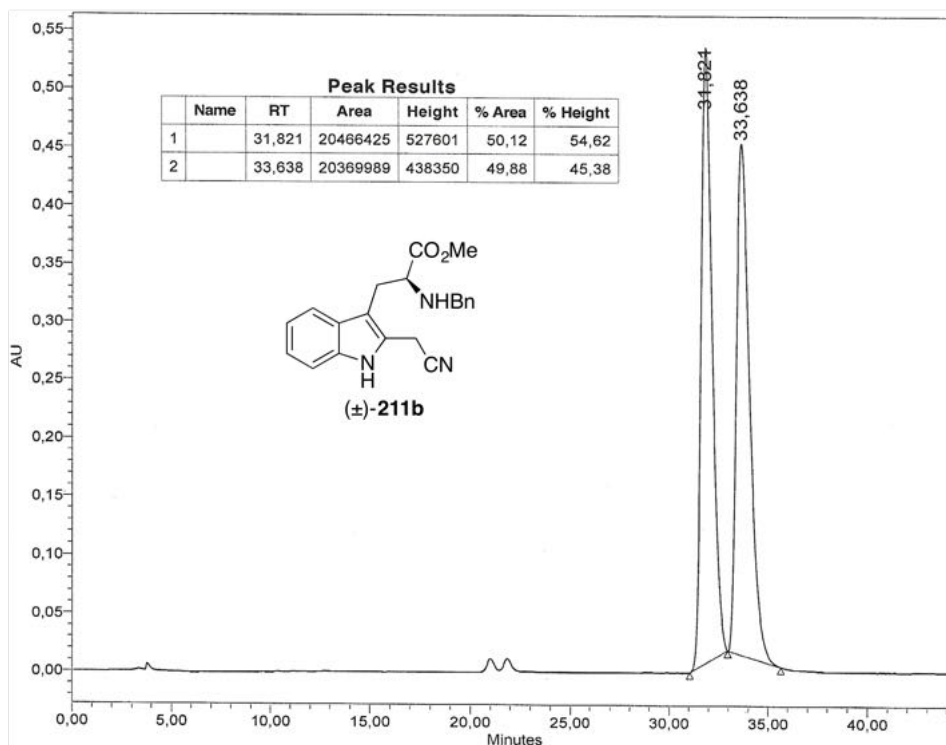


Abbildung 26: Chromatogramm von Verbindung (±)-**211b** bei $\lambda = 217$ nm. Gerät: Waters-HPLC-System, stationäre Phase: CHIRALPAK® IF-3, Eluent: *n*-Hex/EtOH (97:3). Fazit: $er = 50.12/49.88 \Rightarrow ee = 0$.

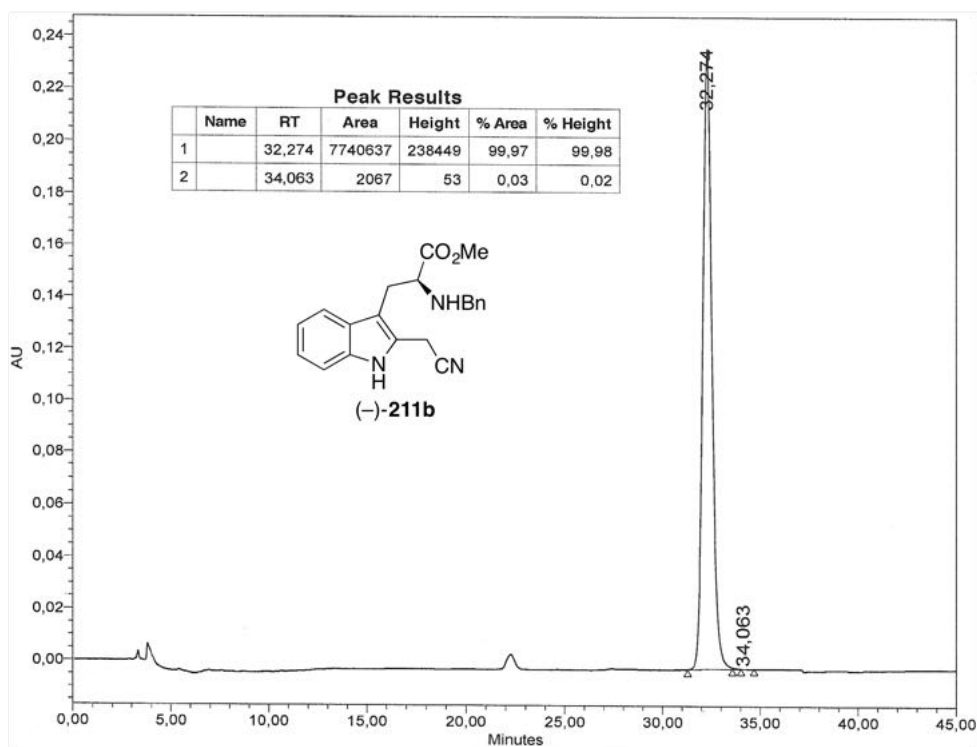


Abbildung 27: Chromatogramm von Verbindung (-)-**211b** bei $\lambda = 217$ nm. Gerät: Waters-HPLC-System, stationäre Phase: CHIRALPAK® IF-3, Eluent: *n*-Hex/EtOH (97:3). Fazit: $er = 99.97/0.03 \Rightarrow ee > 99\%$.

7.2 Chromatogramme zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses

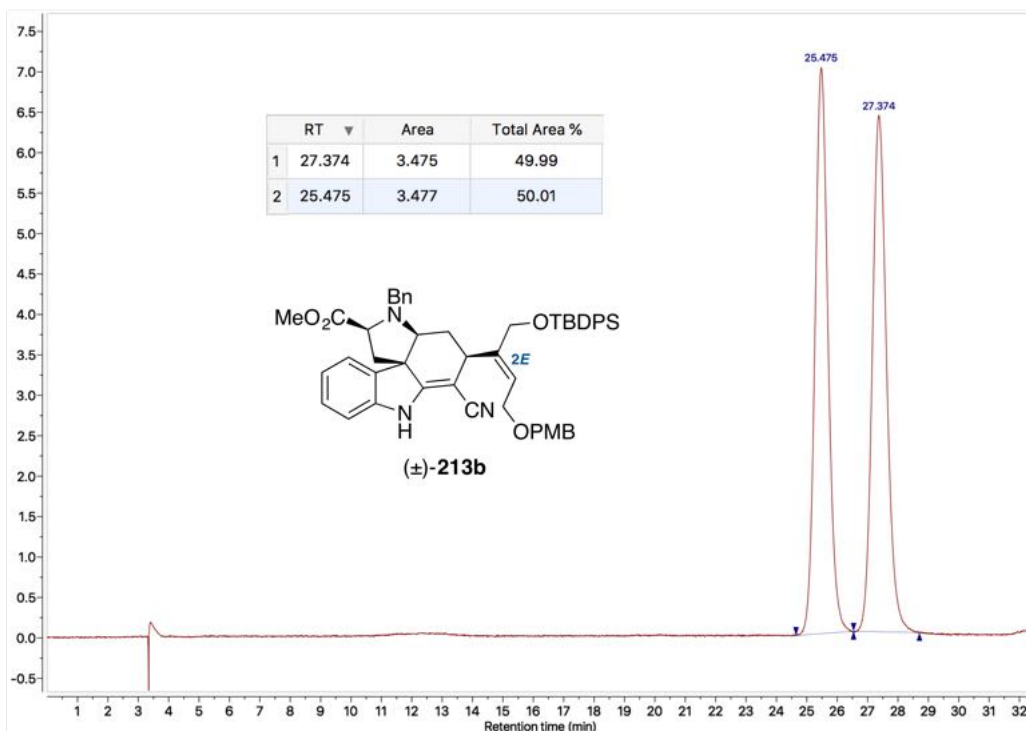


Abbildung 28: Chromatogramm von Verbindung (±)-**213b** bei $\lambda = 330$ nm. Gerät: *Agilent Technologies*-HPLC-System, stationäre Phase: *CHIRALPAK*[®] *IF-3*, Eluent: *n*-Hex/EtOH (97:3). Fazit: $er = 49.99/50.01 \Rightarrow ee = 0$.

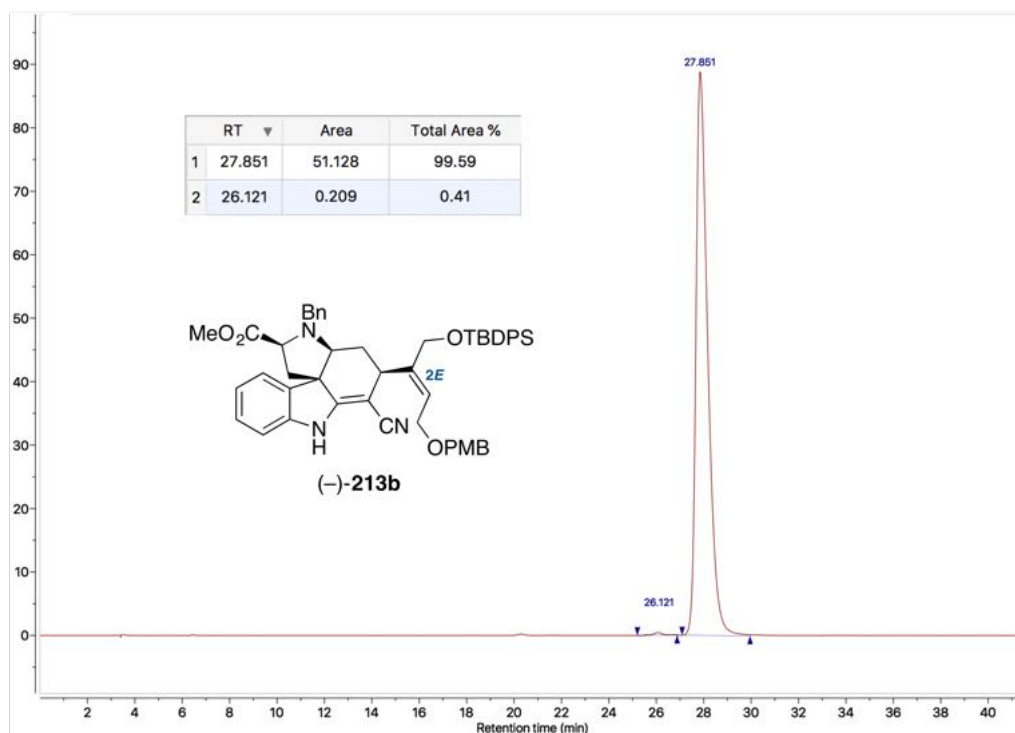


Abbildung 29: Chromatogramm von Verbindung (-)-**213b** bei $\lambda = 330$ nm. Gerät: *Agilent Technologies*-HPLC-System, stationäre Phase: *CHIRALPAK*[®] *IF-3*, Eluent: *n*-Hex/EtOH (97:3). Fazit: $er = 99.59/0.41 \Rightarrow ee > 99\%$.

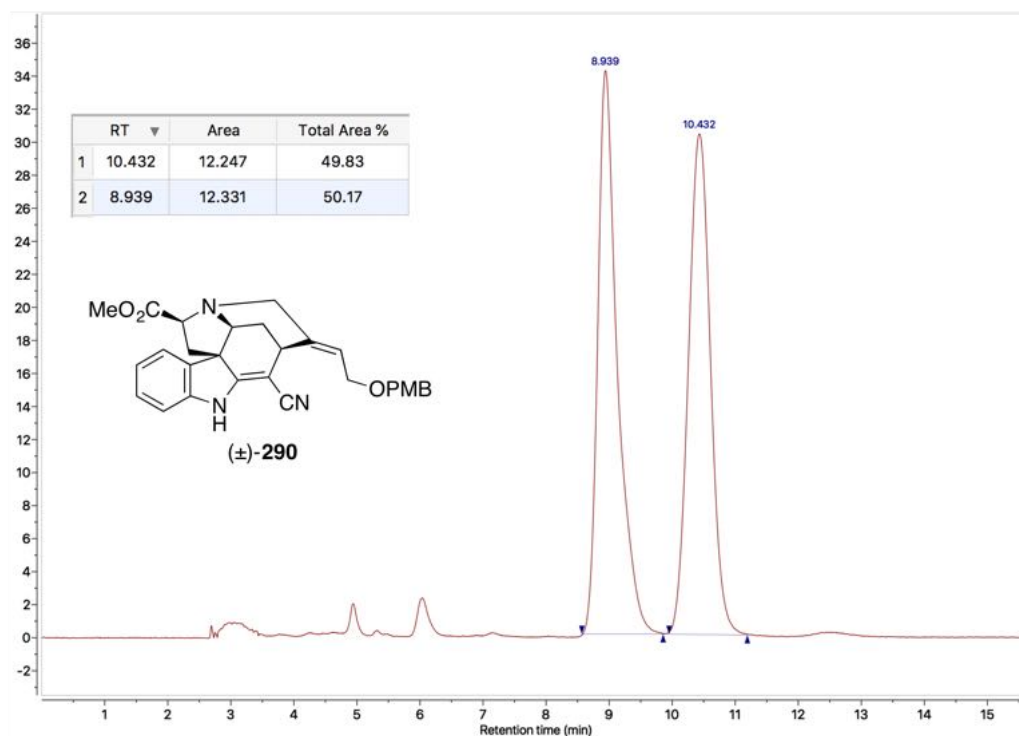


Abbildung 30: Chromatogramm von Verbindung (±)-290 bei $\lambda = 330$ nm. Gerät: Agilent Technologies-HPLC-System, stationäre Phase: CHIRALPAK[®] IA-3, Eluent: *n*-Hex/EtOH (70:30). Fazit: er = 49.83/50.17 \Rightarrow ee = 0.

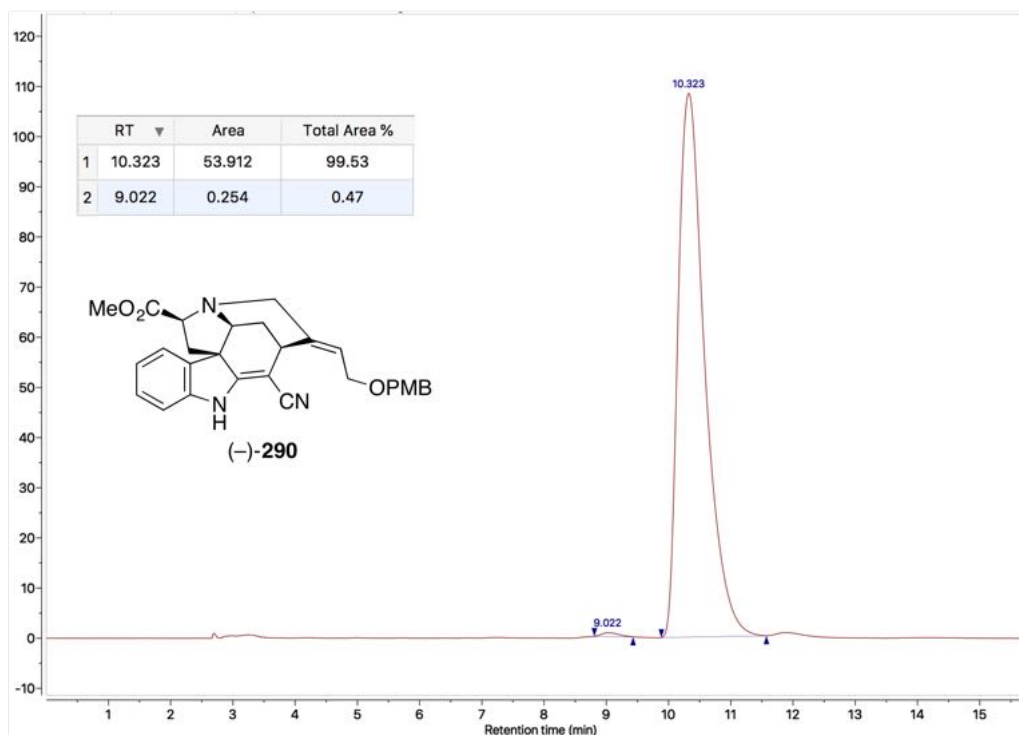


Abbildung 31: Chromatogramm von Verbindung (-)-290 bei $\lambda = 330$ nm. Gerät: Agilent Technologies-HPLC-System, stationäre Phase: CHIRALPAK[®] IA-3, Eluent: *n*-Hex/EtOH (70:30). Fazit: er = 99.53/0.47 \Rightarrow ee > 99%.

7.3 Kristallstrukturanalyse

Die Struktur der cyanomethylierten Indolkomponente (+)-**211a** (siehe Kapitel 3.1.1, Tabellen 7 und 8) konnte mit Hilfe einer Kristallstrukturanalyse bestätigt werden.

Zur Kristallisation wurde eine analytische Menge der Verbindung (+)-**211a** in Ethylacetat (150 μL , 1.5 mL-Vial) gelöst und dieses in einem mit Petrolether befülltem Schnappdeckelglaschen platziert. Letzteres wurde verschlossen, sodass der Petrolether langsam in die Substanzlösung diffundieren konnte. Nach etwa zwei Tagen hatten sich für die Kristallstrukturanalyse geeignete Kristalle gebildet.

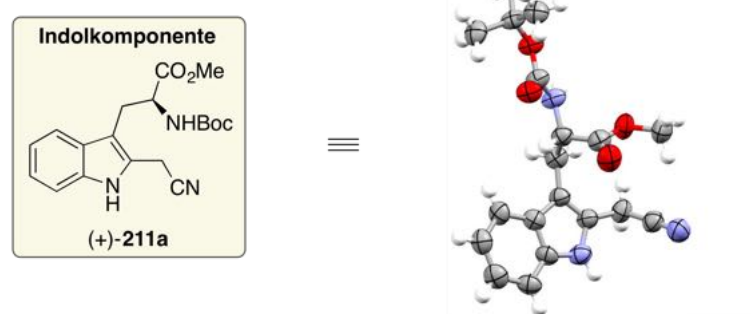


Abbildung 32: Kristallstrukturanalyse der Indolkomponente (+)-**211a**. Die Molekülstruktur wurde mit der Software *Mercury* visualisiert (ORTEP, 50% Wahrscheinlichkeit) mit: ●, Sauerstoff; ●, Stickstoff; ●, Kohlenstoff und ●, Wasserstoff.

Kristalldaten	
Summenformel	$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$
Formelgewicht	357.40 g/mol
Temperatur	120(2) K
Raumgruppe	C 2, (5)
Kristallsystem	monoklin
Absorption	$\mu = 0.091 \text{ mm}^{-1}$
Kristallgröße	0.010 x 0.020 x 0.58 mm^3 farblose Nadel
Gitterkonstanten (aus 13828 Reflexen mit $3.07^\circ < \Theta < 67.96^\circ$)	$a = 25.771(3)$ $b = 5.1629(4) \text{ \AA}$, $\beta = 99.898^\circ$ $c = 14.4494(16) \text{ \AA}$ $V = 1913.8(3) \text{ \AA}^3$ $Z = 4$
	$F(000) = 760$
Dichte	1.240 Mg/cm^3

Datensammlung	
Diffraktometer	STOE IPDS 2T
Wellenlänge, Strahlungsart	1.54178 Å, Cu-K α
Scanbreite	3.0726–7.929°
Scanbereich	$2^\circ \leq \Theta \leq 28^\circ$
Indexbereich	$-27 \leq h \leq 30$ $-5 \leq k \leq 5$ $-16 \leq l \leq 17$
gemessene Reflexe	10797
unabhängige Reflexe	3347 ($R_{\text{int}} = 0.2324$)
beobachtete Reflexe	2283 [$I > 2\sigma(I)$]
Datenkorrektur, Strukturlösung und -verfeinerung	
Verfeinerungsmethode	Full-matrix least-squares on F^2
Reflexe, Einschränkungen, Parameter	3347 / 1 / 238
Fitgüte für F^2	1.085
Abschließende R Werte [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.1460$, $wR_2 = 0.3403$
R Wert (alle Daten)	$R_1 = 0.1816$, $wR_2 = 0.4066$

7.4 Lebenslauf





7.5 Danksagung

[Redacted content]

