

**Arbeiten zur
Stereoselektiven Synthese von
Myrtucommulonen**

Dissertation

zur Erlangung des Grades des
Doktors der Naturwissenschaften
der Naturwissenschaftlich-Technischen Fakultät
der Universität des Saarlandes

vorgelegt von

Tobias Helmut Albert Jung

Saarbrücken
2020

Diese Arbeit entstand in der Zeit von Mai 2016 bis März 2020, in der Fachrichtung 8.1 Chemie der Universität des Saarlandes unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Johann Jauch (Organische Chemie II).

| | |
|----------------------|--|
| Tag des Kolloquiums: | 09.07.2020 |
| Dekan: | Prof. Dr. Guido Kickelbick |
| Berichterstatter: | Prof. Dr. Johann Jauch Prof. Dr. Andreas Speicher |
| Vorsitz: | Prof. Dr. Gregor Jung |
| Akad. Mitarbeiter: | Dr. Martin Frotscher |

Danksagung

Zuerst möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Johann Jauch für die Möglichkeit, meine Promotion in der Arbeitsgruppe durchzuführen bedanken. Danke auch für die Bereitstellung dieses sehr interessanten und herausfordernden Themas sowie eine gute und lehrreiche Betreuung über die gesamte Dauer der Entstehung dieser Arbeit. Mein weiterer Dank gilt Prof. Dr. Andreas Speicher für die Zeit als wissenschaftlicher Begleiter.

Ein großes Dankeschön geht an die aktuellen Mitarbeiter des AK Jauchs: Julian Lenhof und Sebastian Frey für viele konstruktive Diskussionen rund um meine und ihre Forschung und natürlich darüber hinaus. Danke auch David Hartmann, mit dem ich die gesamte Zeit am Lehrstuhl meinen Arbeitsplatz geteilt habe und für die vielen geliehenen Glasgeräte sowie die Synthese einiger meiner Ausgangsverbindungen. Bedanken möchte ich mich bei Danjano Trenz für eine tolle Zusammenarbeit in der Organisation und Durchführung des OCG. Bei Julien König möchte ich mich vor allem fürs Korrekturlesen bedanken.

Der gesamten Arbeitsgruppe von Prof. Speicher: Lisa Marx, Sarah Bauspieß, Tobias Sauter, Jeremy Arweiler und Yannik Kiefer möchte ich danke für eine tolle Zusammenarbeit und für eine gute und produktive Stimmung auf dem 4. Stock sagen.

Bei den ehemaligen Kollegen vom 4. Stock, Stefanie Schmitt, Eva Feidt und Laura Stief möchte ich mich wie bei den aktuellen Mitarbeitern auch für das gemeinsame Mittagessen in der Küche und abwechslungsreiche Gespräche bedanken.

Bedanken möchte ich mich auch bei Joseph Zapp für die zuverlässige Messung einiger NMR-Spektren und Volker Huch für die Analyse meiner Röntgenstrukturen, bei Dr. Klaus Hollemeyer für die Messung hochaufgelöster Massen, die sehr hilfreich bei der Strukturaufklärung waren.

Ein herzliches Dankeschön möchte ich an meine Freunde richten, die mich die gesamte Zeit meines Studiums und meiner Promotion begleitet haben und mit denen ich in dieser Zeit auch abseits des Labors eine großartige Zeit hatte. In beliebiger Reihenfolge danke an Alexander "Sanda" und Nadine Neufang, Lars Fries, Alexander Weiß, Philip Günder und Philipp Wilhelm.

Zum Schluss bedanke ich mich ganz herzlich bei meiner gesamten Familie, meinen Eltern Carmen und Markus und meinem Bruder Julian für die großartige Unterstützung und Hilfsbereitschaft in allen Lebenslagen.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Zusammenfassung..... | iv |
| Abkürzungsverzeichnis | v |
| 1. Einleitung..... | 1 |
| 1.1 Myrte..... | 1 |
| 1.2 Inhaltsstoffe der Myrte | 2 |
| 1.3 Geschichte der Myrtucommulone | 3 |
| 1.4 Weitere Verbindungen in Zusammenhang mit Myrtucommulonen | 5 |
| 1.5 Pharmakologische Eigenschaften der Myrtucommulone | 6 |
| 1.6 Totalsynthese der Myrtucommulone und pharmakologisch aktiver Strukturanaloga..... | 9 |
| 1.7 Synthese der Myrtucommulone mittels Eintopfmethode..... | 13 |
| 1.8 Totalsynthese der Rhodomyrtone..... | 14 |
| 1.9 Synthese von immobilisierten Myrtucommulonen zum Traget-Fishing | 16 |
| 1.10 Asymmetrische Synthese der Myrtucommulone..... | 18 |
| 1.10.1 Asymmetrie von Myrtucommulon A..... | 18 |
| 1.10.2 Bestimmung der Absolutkonfiguration der Myrtucommulone A und B..... | 19 |
| 1.10.3 Asymmetrische Friedel-Crafts-Alkylierungen und Michael-Additionen | 21 |
| 1.10.4 Asymmetrische Synthese von Myrtucommulon A | 23 |
| 1.10.4.1 Diverse Methoden | 23 |
| 1.10.4.2 Enantioselektive Metallkatalysierte Synthese..... | 24 |
| 1.10.4.3 Organokatalysierte diastereoselektive Synthese..... | 26 |
| 1.10.4.4 Enantioselektive Synthese von Myrtucommulon B..... | 29 |
| 2. Zielsetzung dieser Arbeit | 31 |
| 3. Ergebnisse und Diskussion | 32 |
| 3.1 Digeschützte Phloroglucine | 32 |
| 3.2 Stereoselektive Synthese durch asymmetrische Hydrierung | 34 |
| 3.3 Enantioselektive Cuprat-Addition..... | 41 |
| 3.4 Arbeiten zur Totalsynthese von Myrtucommulon E..... | 45 |
| 3.5 Stereoselektive Synthese mit Thioharnstoff-Katalysatoren..... | 56 |
| 3.6 Synthese eines Aminomyrtucommulons | 63 |
| 4. Zusammenfassung und Ausblick..... | 68 |
| 5. Experimenteller Teil..... | 71 |

| | |
|---|----|
| 5.1. Allgemeine Angaben | 71 |
| 5.2. Allgemeine Arbeitsvorschriften | 73 |
| 5.3 Arbeitsvorschriften..... | 75 |
| 5.3.1 Synthese von 6,6,8,8-Tetramethyl-2,8-dihydro-5H-chromen-5,7(6H)-dion (106)..... | 75 |
| 5.3.2 Synthese von 2-Hydroxy-6,6,8,8-tetramethyl-2,3,4,8-tetrahydro-5H- chromen-5,7(6H)-dion (107) | 75 |
| 5.3.3 Synthese von 5-Brommyrtucommulon B (109) | 75 |
| 5.3.4 Synthese von 3-Phenylselenylpropionaldehyd (116) | 76 |
| 5.3.5 Synthese von 2-Phenylselenylisobutyraldehyd (115) | 76 |
| 5.3.6 Synthese von 2,4-bis(tert-butyldimethylsilyl)isobutyrylphloroglucin (96) ... | 77 |
| 5.3.7 Synthese von 2,4-bis(methoxyethoxymethyl)phloroglucin (98)..... | 77 |
| 5.3.8 Synthese von 2,4-bis(methoxymethyl)isobutyrylphloroglucin (99) | 78 |
| 5.3.9 Synthese von Bis(methoxymethyl)norsemyrtucommulon A (100)..... | 78 |
| 5.3.10 Synthese von Isobutyrylresorcin (125)..... | 79 |
| 5.3.11 Synthese von Desoxynorsemyrtucommulon A (131) | 80 |
| 5.3.12 Synthese von Desoxymyrtucommulon B (132) | 82 |
| 5.3.13 Synthese von 4-Hydroxybutyrophenon (135)..... | 83 |
| 5.3.14 Synthese von Bisdesoxynorsemyrtucommulon A (136) | 84 |
| 5.3.15 Synthese des Dimedon-Desoxymyrtucommulon B (133) | 84 |
| 5.3.16 Synthese von 4,4-Dimethylcyclohexan-1,3-diondesoxymyrtucommulon B (133)..... | 85 |
| 5.3.17 Synthese von 3,5-Dibromisobutyrylphloroglucin (110)..... | 86 |
| 5.3.18 Synthese von 3,5-Dibrom-2,4,6-trimethoxyisobutyrophenon (114)..... | 87 |
| 5.3.19 Synthese von 2,4,6-trimethoxybrombenzol (118) | 87 |
| 5.3.20 Synthese von 5-Brom-Norsemyrtucommulon A (108)..... | 89 |
| 5.3.21 Synthese des 1 <i>H</i> -2,4,6-Trimethoxynorsemyrtucommulon A (120)..... | 89 |
| 5.3.22 Synthese von (1-Ethyl-2-Methyl)propylsyncarpinsäure (121) | 90 |
| 5.3.23 Synthese von 5-Bromresorcin (140) | 91 |
| 5.3.24 Synthese des 5-Bromnorsemyrtucommulon A Derivats (141) | 91 |
| 5.3.25 Synthese des 5-Brommyrtucommulon B Derivats (138) | 92 |
| 5.3.26 Synthese des 5-Brommyrtucommulon B-Isobuttersäurephenolesters (142) | 94 |
| 5.3.27 Synthese von 1-(6-Bromhexanoyl)phloroglucin (151)..... | 94 |
| 5.3.28 Synthese von Decanoylmyrtucommulon Derivats (159a) | 95 |

| | |
|--|-----|
| 5.3.29 Synthese von Octanoylmyrtucommulon Derivats (159b) | 96 |
| 5.3.30 Synthese von Valeroylmyrtucommulon Derivats (159c)..... | 98 |
| 5.3.31 Synthese von Butanoylmyrtucommulon Derivats (159d)..... | 99 |
| 5.3.32 Synthese von 6-Azidomyrtucommulon F (150) | 100 |
| 5.3.33 Synthese des Triphenylphosphazan-Myrtucommulon F (154) | 102 |
| 5.3.34 Synthese des 9-amino-(9-deoxy)- <i>epi</i> -Cinchonidin-Thioharnstoff- Katalysators (144) | 103 |
| 5.3.35 Synthese des (<i>1R,2R</i>)-Diaminocyclohexan-Thioharnstoffkatalysator (145) | 104 |
| 5.3.36 Synthese des 1-Amino-2-indanol-Thioharnstoffkatalysators (148)..... | 104 |
| 5.3.37 Synthese von Norsemyrtucommulon (10) | 105 |
| 5.3.38 Synthese von Myrtucommulon A (7) | 106 |
| 6. Literaturverzeichnis | 107 |
| 7. Anhang | 113 |

Zusammenfassung

Myrtucommulone, die erstmals 1974 aus den Extrakten von *Myrtus communis* isoliert wurden, gehören zu einer interessanten Klasse von pharmakologisch aktiven Naturstoffen. Sie weisen eine Vielzahl von potentiellen Anwendungsgebieten in der Behandlung von Schmerzen, Entzündungen und als mögliches Krebsmedikament auf. Die stereoselektive Synthese der Myrtucommulone bleibt eine große Herausforderung, weil die Edukte neben einer sehr hohen Reaktivität auch einen enormen sterischen Anspruch besitzen. In dieser Arbeit wurden neue alternative Syntheserouten für eine asymmetrische Myrtucommulonsynthese untersucht, indem die Ausgangsmaterialien strukturell modifiziert wurden. Zusätzlich wurde versucht, eine eigene Synthesestrategie für die Totalsynthese von Myrtucommulon E zu entwickeln. Hierzu wurde versucht, die Zyklisierung zu gewinkelten Produkten innerhalb der Zyklodehydratisierung zu forcieren. Schließlich wurde eine mögliche Syntheseroute eines Amin-haltigen Myrtucommulons gezeigt, die als Ausgangspunkt für biologische Studien als Antibiotikum gegen Gram-negative Bakterien fungieren könnte.

Abstract

Myrtucommulones, which were isolated from extracts of *Myrtus communis* in 1974, belong to an interesting class of pharmacologically active natural compounds. They provide a wide range of potential treatments against pain, inflammation and cancer. Their stereoselective synthesis is still challenging because the starting materials are highly reactive and sterically hindered at the same time. In this work, we investigated alternative routes towards asymmetric synthesis of myrtucommulone A by modification of the starting materials. In addition, we tried to create an own synthetic strategy for the total synthesis of myrtucommulone E by enforcement of the formation of angular cyclic products during cyclodehydration. At least, a possible synthetic route towards an amine-containing myrtucommulone derivate for biological evaluations as an agent against gram-negative bacteria strains is shown.

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-----------|--|
| AAV | Allgemeine Arbeitsvorschrift |
| Ac | Acetat |
| AIBN | Azobis(isobutyronitril) |
| Äq | Äquivalente |
| BINOL | 1,1'-Bi-2-naphthol |
| Boc | <i>tert</i> -Butyloxycarbonyl |
| brs | Breites Singulett |
| c | Konzentration |
| CD | Circulardichroismus |
| CSA | Camphersulfonsäure |
| d | Tage |
| DBPO | Dibenzoylperoxid |
| DCC | Dicyclohexylcarbodiimid |
| DCM | Dichlormethan |
| <i>de</i> | Diastereomerenüberschuss |
| DEAD | Diethylazadicarboxylat |
| DMAP | 4-Dimethylaminopyridin |
| DMF | Dimethylformamid |
| EDDA | Ethylendiamindiacetat |
| EDCI | 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)- carbodiimid |
| <i>ee</i> | Enantiomerenüberschuss |
| Et | Ethyl |
| h | Stunde(n) |
| HMBC | Heteronuclear Multiple Bond Correlation |
| HOBT | 1-Hydroxybenzotriazol |
| HPLC | High Pressure Liquid Chromatography |
| Hz | Hertz |
| iBu | <i>iso</i> -Butyl |
| IBX | <i>ortho</i> -Iodbenzoesäure |
| ImH | Imidazol |
| iPr | <i>iso</i> -Propyl |
| Kat | Katalysator |
| LO | Lipoxygenase |
| M | Multipllett |
| MA | Mandelsäure |
| Me | Methyl |
| MEM | Methoxyethoxymethyl |
| MHz | Megahertz |
| min | Minute(n) |
| mL | Milliliter |
| MOM | Methoxymethyl |
| mPGES-1 | microsomale Prostaglandin-E ₂ Synthase 1 |
| MS | Massenspektrometrie |
| NBS | N-Bromsuccinimid |
| NMR | Nuclear Magnetic Resonance |
| PE | Petrolether (40-60) |
| Ph | Phenyl |

| | |
|------------|--|
| pTsOH | <i>para</i> -Toluolsulfonsäure |
| q | Quartett |
| quint | Quintett |
| <i>rac</i> | razemisch(es) |
| rt | Raumtemperatur |
| s | Singulett |
| sept | Septett |
| sext | Sextett |
| t | Triplett |
| TADDOL | $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetraaryl-1,3-dioxolan-4,5-dimethanol |
| TBDMS | <i>tert</i> -Butyldimethylsilyl |
| TES | Triethylsilyl |
| TFA | Trifluoressigsäure |
| THR-2 | Thyrotropinrezeptor-2 |
| THF | Tetrahydrofuran |
| HRMS | Ultra High Resolution Mass Spectrometry |

1. Einleitung

1.1 Myrte

Myrte (*Myrtus communis* L.) ist ein immergrüner Strauch, der anhand seiner vollen und weitverzweigten Äste erkennbar ist. Diese tragen lanzettenförmige Blätter, welche 3-5 cm lang werden und weiße bis rosige Blüten. Je nach Art trägt die Myrte meist dunkle oder helle Beeren (Abb. 1). Sie ist im Mittelmeerraum, speziell in Südeuropa, Nordafrika und teilweise in Westasien und in der Ägäis heimisch. Verbreitet ist die Myrte darüber hinaus auch in Südamerika, im nordwestlichen Himalaya bis nach Australien. In Italien wächst die Myrte überwiegend an der Küste sowie auf den Mittelmeerinseln und ist eine der am meisten verbreiteten Pflanzen. In Portugal findet man die Myrte in Zentral-Portugal und im Süden des Landes. In Tunesien ist nur eine einzige Myrtenart in den Küstenregionen und in den nördlichen Wäldern anzutreffen.^[1] Die Myrte gehört zur Familie der Myrtaceae, welche aus etwa 145 Gattungen und über 5500 Arten besteht.^[2] Innerhalb der Familie der Myrtaceae lässt sich die Myrte in die Unterfamilie der Myrtoideae einordnen und gehört damit der gleichen Unterfamilie wie *Rhodomyrtus*, *Eukalyptus*, *Kunzea* und *Corymbia* an.^[3,4]



Abb. 1: Myrtenstrauch (links) und Zweige mit weißen Blüten und hellen Beeren (rechts).

Die Myrte wurde bereits in der Antike als Heilpflanze benutzt und ihre Blüten, Blätter und Beeren waren Bestandteil der traditionellen Volksmedizin bei der Bekämpfung vieler Krankheiten, beispielsweise Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes, der Atemwege, Hautkrankheiten oder bei Entzündungen.^[1,5] Die Beeren wurden als Arznei gegen Infektionskrankheiten eingesetzt und die Blätter wurden als Antiseptikum und Entzündungshemmer oder gegen Candidiose verwendet.^[6] Der Wasserextrakt der Blätter und Zweige war in Libyen lange als traditionelle Medizin gegen Diabetes mellitus bekannt.^[7] Neben dem medizinischen Nutzen der Pflanze sind auch kosmetische Erzeugnisse und Genussmittel bekannt,^[1] wobei die Verwendung als Zutat für Lebensmittel aufgrund des bitteren Geschmacks nur auf wenige, ländliche Regionen Italiens begrenzt ist.^[6] Auf Sardinien werden die Blätter und Beeren beispielsweise benutzt, um die Liköre *Mirto Rosso* und *Mirto Bianco* herzustellen.^[8]

1.2 Inhaltsstoffe der Myrte

Aufgrund der vielfältigen Anwendungsmöglichkeiten stieg auch das Interesse an den Inhaltsstoffen der Myrte. Das ätherische Öl der Myrte konnte durch Wasserdampfdestillation frisch gepflückter Blätter gewonnen werden. Hauptbestandteile des Öls sind 1,8-Cineol (**1**), α -Pinen (**2**), Myrtenol (**3a**) bzw. Myrtenylacetat (**3b**), Linalool (**4**), Limonen (**5**) und α -Terpineol (**6**) (Abb. 2). Weitere Bestandteile sind verschiedene Mono- und Sesquiterpene.

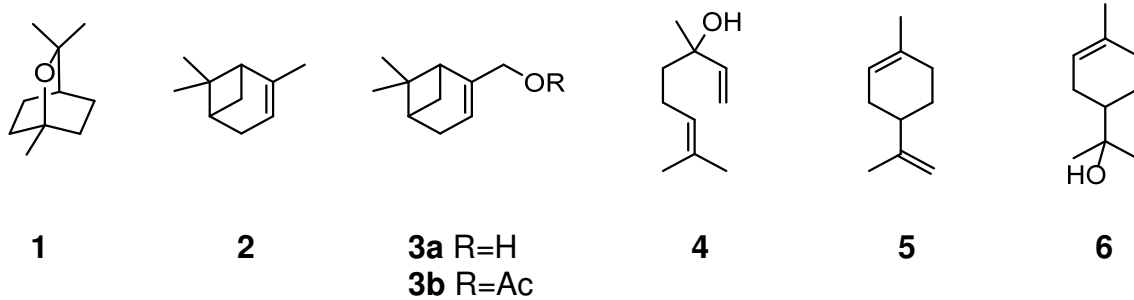


Abb. 2: Strukturen einiger Hauptbestandteile des Myrtenöls.

Der Gehalt der einzelnen Terpenanteile variiert stark je nach Herkunftsland der Pflanze und des daraus gewonnenen Myrtenöls (Tab. 1).^[9]

Tab. 1: Vergleich einiger Hauptbestandteile des Myrtenöls extrahiert aus Blättern von *Myrtus communis* L. aus Nord-Zypern und der Türkei.

| Bestandteil | Gehalt (%) Nord-Zypern | Gehalt (%) Türkei |
|----------------------------------|---------------------------|----------------------|
| 1,8-Cineol (1) | 50.1 | 18.2 |
| Limonen (5) | 4.3 | 3.4 |
| Linalool (4) | 12.7 | 16.3 |
| Myrtenylacetat (3b) | Keine Angabe | 14.5 |
| Myrtenol (3a) | Keine Angabe | 2.0 |
| α -Terpineol (6) | 7.6 | 6.5 |
| Geranylacetat | Keine Angabe | 5.5 |
| Nerylacetat | 3.9 | 1.1 |

Akin und Mitarbeiter fanden in Zypern zwar kein α -Pinen (**2**), dafür erheblich größere Mengen 1,8-Cineol (**1**) und Nerylacetat,^[10] als Özek und Mitarbeiter in den Blättern türkischer Myrte.^[11] Annähernd gleich waren die gefundenen Mengen an α -Terpineol (**6**). Bradesi konnte zeigen, dass auf Korsika extrahiertes Myrtenöl überwiegend α -Pinen (**2**) (47.9–59.5%) und 1,8-Cineol (**1**) (19.8–28.1%) enthielt, was sich wiederum stark von den andern beiden Standorten unterscheidet (Tab. 1).^[11]

1.3 Geschichte der Myrtucommulone

Da die verschiedenen Myrtenöle in etwa ähnlich stark wirksam waren, konnten die antibakteriellen Eigenschaften nicht auf die in Tab. 1 aufgelisteten Verbindungen zurückgeführt werden. Aufgrund des großen Interesses, welche Verbindung entscheidend für die pharmakologischen Eigenschaften der Myrte verantwortlich ist, isolierten *Kashman* und Mitarbeiter im Jahre 1974 aus dem Chloroform-Extrakt der Blätter der Myrte (*Myrtus communis*) zwei Verbindungen (Abb. 3) und klärten deren Struktur auf, die sie Myrtucommulon A (**7**) und Myrtucommulon B (**8**) nannten. Myrtucommulon A (**7**) untersuchten sie daraufhin auf antibakterielle Eigenschaften und fanden heraus, dass Myrtucommulon A (**7**) annähernd ähnliche Wirksamkeit gegen Gram-positive Bakterien, unter anderem *Bacillus subtilis*, aufwies wie die Antibiotika Penicillin und Streptomycin. Sie fanden ebenfalls heraus, dass Myrtucommulon B (**8**) und das zyklisierte Myrtucommulon A (pentazyklisches Myrtucommulon A (**11**)) deutlich geringere antibakterielle Eigenschaften hatten und folgerten somit, dass die phenolischen OH-Gruppen von entscheidender Bedeutung für die biologische Aktivität sind.^[4,12]

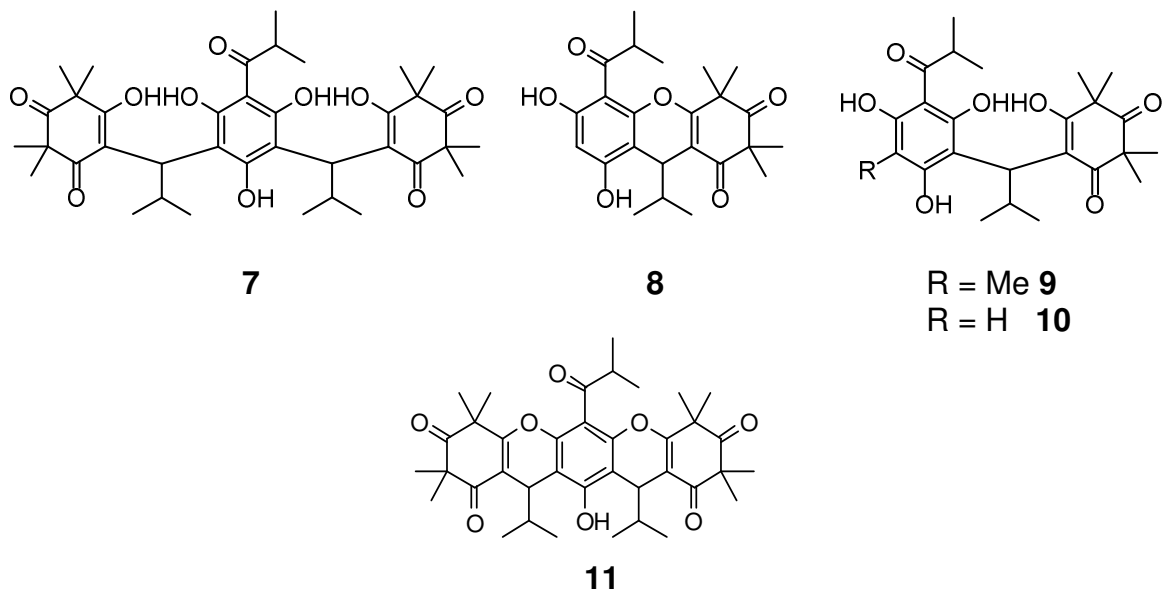


Abb. 3: Strukturen der Myrtucommulone A (**7**) und B (**8**), pentazyklisches Myrtucommulon A (**11**) und Semimyrtucommulon (**9**) und Norsemimyrtucommulon (**10**).

Appendino und Mitarbeiter isolierten 2002 aus dem Aceton-Extrakt der Myrteblätter neben den bereits bekannten Myrtucommulonen **7** und **8** eine neue Verbindung, die starke Ähnlichkeit zu Myrtucommulon B (**8**) aufwies. Aufgrund ähnlich komplexer NMR-Spektren wie Myrtucommulon A (**7**), bedingt durch Rotamere und Keto-Enol-Tautomerie, nannten sie die neu gefundene Verbindung daraufhin Semimyrtucommulon (**9**) (Abb. 3).^[13] Da neben dem Semimyrtucommulon (**9**) vier Jahre zuvor eine ähnliche Struktur bekannt wurde, die sich vom Semimyrtucommulon lediglich durch eine fehlende Methylgruppe am Phloroglucinkern unterscheidet, wurde diese Verbindung zur besseren Unterscheidung in Norsemimyrtucommulon (**10**) umbenannt.^[14] 2006 wurden von *Shaheen* aus dem Methanol-Extrakt der Myrte drei neue Acylphloroglucine gefunden, welche Myrtucommulon C (**12**), D (**15**) und E (**17**) genannt wurden (Abb. 3).^[15] *Quinn* und Mitarbeiter isolierten 2008 die vier weiteren Myrtucommulone F (**13**) und H (**14**) sowie die Myrtucommulone G (**16**) und I

(18) aus *Corymbia scabrida*,^[16] welche sich strukturell von Myrtucommulon F (13) ableiten lassen (Abb. 4).

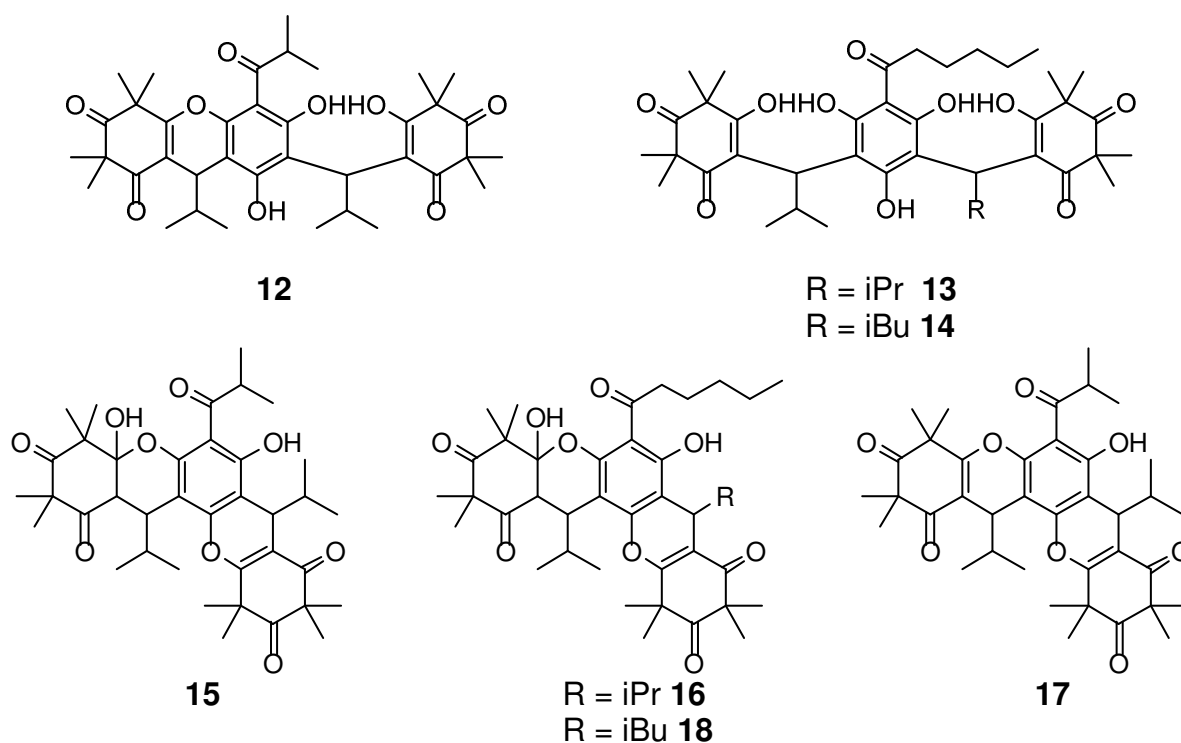


Abb. 4: Strukturen der Myrtucommulone C (12), D (15), E (17), F (13), G (16), H (14) und I (18).

Im Jahr 2012 fand *Cottiglia* auf der Suche nach neuen zytotoxischen und antibakteriellen Wirkstoffen drei Verbindungen aus dem Dichlormethan-Extrakt der Myrte, die er Myrtucommulon J (19), K (20) und L (21) nannte.^[17] Strukturell weichen diese jedoch erheblich von den zuvor gefundenen Myrtucommulonen ab. Das Myrtucommulon J (19) besitzt von allen gefundenen Verbindungen noch die größte Ähnlichkeit mit den zuvor bekannten Myrtucommulonen. Die Myrtucommulone K (20) und L (21) stellen komplexe Derivate der Syncarpinsäure (33) dar. Vier Jahre später isolierten *Wang* und Mitarbeiter aus den Blättern der Myrte weitere strukturell verwandte Verbindungen und konnten anhand einer Kristallstruktur die von *Cottiglia* postulierte Struktur von Myrtucommulon K (20) revidieren (Abb. 5).^[18]

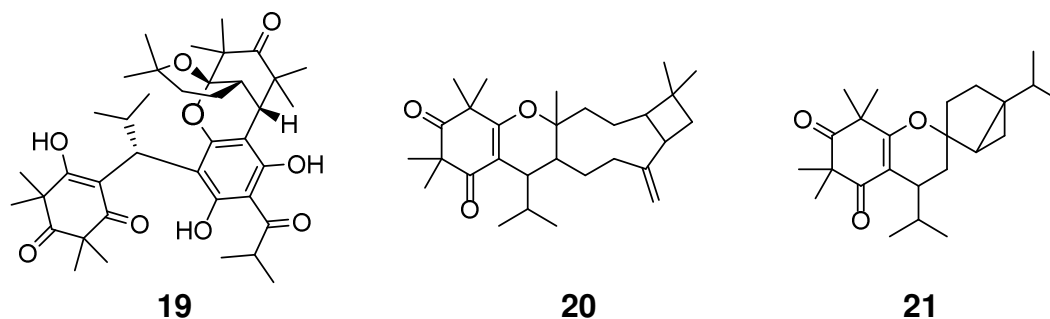


Abb. 5: Strukturen der Myrtucommulone J (19), K (20) und L (21).

Die anderen gefundenen Strukturen blieben von *Wang* unbenannt und wurden im Rahmen der synthetischen Arbeiten von *Xie* nachträglich als Myrtucommulon, O (22) und P (24) (Abb. 6) bezeichnet.^[19] Die von *Xie* als Myrtucommulon N bezeichnete

Verbindung stellt lediglich ein Diastereomer von Myrtucommulon K (**20**) dar. 2013 fanden *Shaheen* und Mitarbeiter unter anderem das Myrtucommulon M (**23**), welches ein durch eine Methylenbrücke verbundenes Dimer von **8** ist (Abb. 6).^[20]

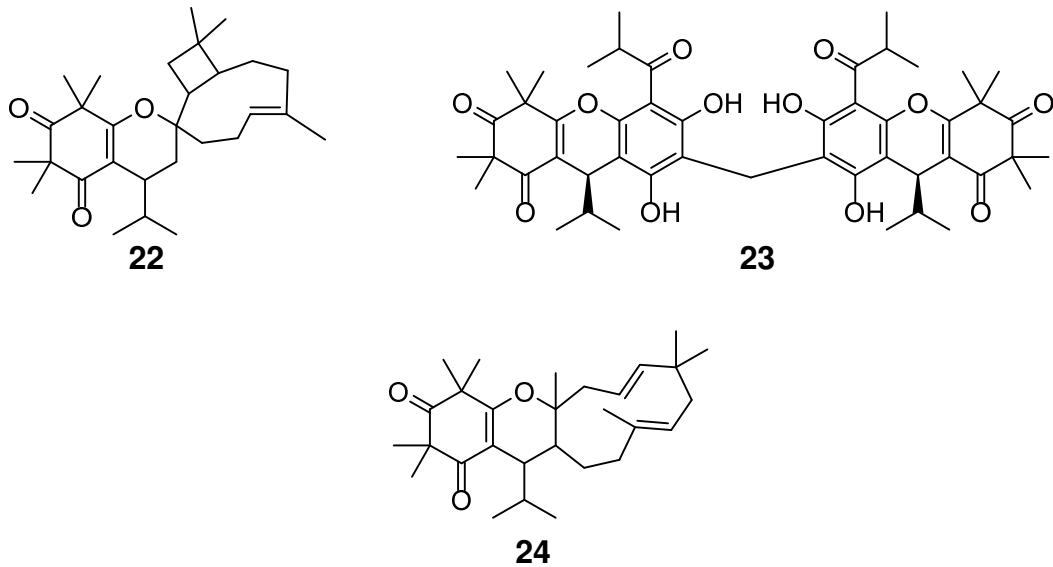


Abb. 6: Strukturen der Myrtucommulone M (**23**), O (**22**) und P (**24**).

1.4 Weitere Verbindungen in Zusammenhang mit Myrtucommulonen

Neben den Myrtucommulonen existieren noch weitere Verbindungen, die zwar aus anderen Pflanzen isoliert und deswegen anders benannt wurden, jedoch große strukturelle Ähnlichkeiten zu den Myrtucommulonen aufweisen.

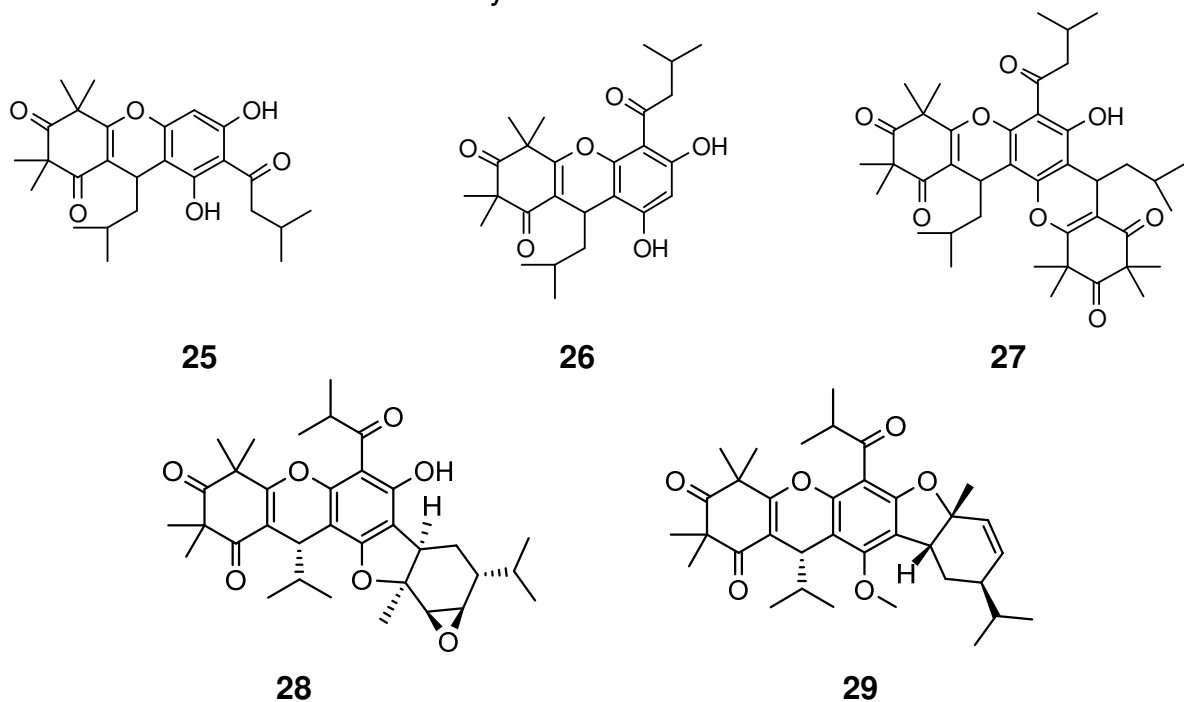


Abb. 7: Strukturen von Rhodomyrton (**25**), Rhodomyrtoson B (**26**) und C (**27**) und der Callistrilone A (**28**) und B (**29**).

Einige ausgewählte Beispiele sind die aus asiatischer *Rhodomyrtus tomentosa* isolierten Verbindungen Rhodomyrton (**25**), Rhodomyrtoson B (**26**) und C (**27**) (Abb. 7)^[21] und die von Wang 2016 aus *Callistemon rigidus* isolierten Callistrilone A (**28**) und B (**29**).^[22]

Die Rhodomyrtosone B (**26**) und C (**27**) weisen sehr große Ähnlichkeiten zu den Myrtucommulonen B (**8**) und E (**17**) auf. Sie unterscheiden sich lediglich durch die *iso*-Butyl- statt der *iso*-Propylgruppe sowohl im Acylrest, als auch an der Verknüpfung zwischen dem Phloroglucinkern und der Syncarpinsäure. Die Callistrilone A (**28**) und B (**29**) lassen sich als Phloroglucin-Monoterpen-Verbindungen beschreiben^[22] und haben eine große Übereinstimmung mit der Struktur von Myrtucommulon B (**8**).

Eine weitere Kategorie stellen Verbindungen dar, die zwar ebenfalls aus *Myrtus communis* isoliert wurden, aber aufgrund abweichender Strukturmerkmale abgewandelte Namen tragen, z.B. das Myrtucommuacetalon (**30**)^[20] oder das Gallomyrtucommulon B (**31**) (Abb. 8).^[23] Qiu und Tan widerlegten im Rahmen der Totalsynthese von Myrtucommuacetalon (**30**) die von Cottiglia postulierte Struktur von Myrtucommulon J (**19**).^[24] In Abb. 5 und Abb. 8 ist nur die Struktur **19** nach Qiu und Tan gezeigt.

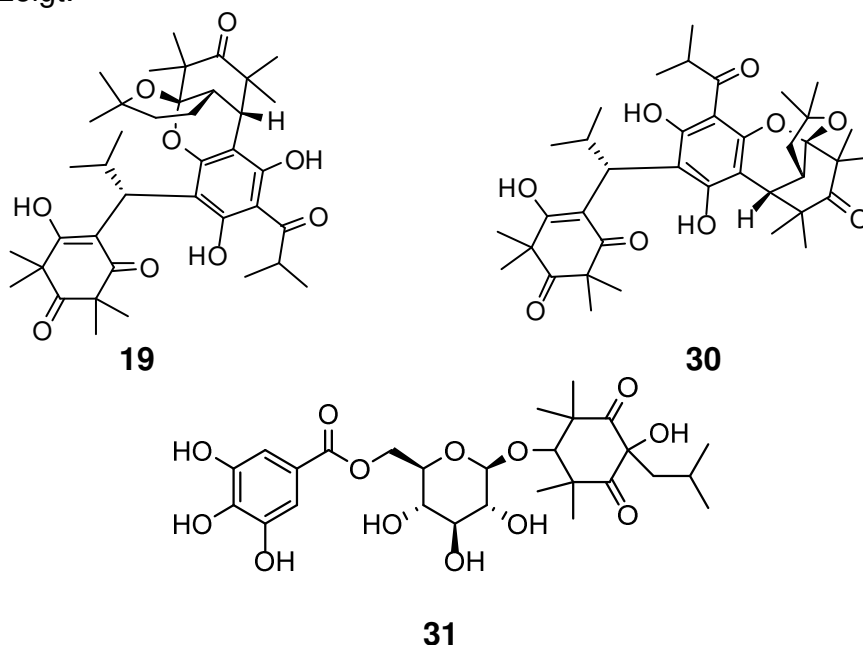


Abb. 8: Strukturen von Myrtucommulon J (**19**), Myrtucommuacetalon (**30**) und Gallomyrtucommulon B (**31**).

1.5 Pharmakologische Eigenschaften der Myrtucommulone

Antibakterielle Eigenschaften

Wie bereits im vorigen Abschnitt erwähnt, wurde die Entdeckung der Myrtucommulone maßgeblich durch die antibakterielle Wirkung der Extrakte der Myrte vorangetrieben. Myrtucommulon A (**7**) wurde als wirksame Verbindung gegen gram-positive Bakterien identifiziert.^[4,12] 2002 fand Appendino, dass Myrtucommulon A (**7**) auch gegen multiresistente *Staphylococcus aureus* Stämme wirksam ist. Das in diesem Zusammenhang gefundene Semimyrtucommulon (**9**) ist ebenfalls aktiv, jedoch 60-mal geringer als Myrtucommulon A (**7**).^[13] Die Myrtucommulone D (**15**) und

E (17) zeigten antibakterielle Aktivitäten gegen *Bacillus subtilis*, *Shigella flexneri* und *Salmonella typhi* auf. Gegenüber *Staphylococcus aureus* war Myrtucommulon D (15) aktiv und gegen *Escherichia coli* sowie *Pseudomonas aeruginosa* zeigte Myrtucommulon E (17) biologische Aktivität.^[15] Auch Myrtucommulon J (19) und Gallomyrtucommulon B (31) waren gegen *Staphylococcus aureus* wirksam.^[23,25]

Entzündungshemmende Eigenschaften

Darüber hinaus wurde die Myrte auch bei Entzündungen als Heilpflanze verwendet. Entzündungen sind komplexe, pathophysiologische Prozesse, die durch etliche Proteine gesteuert und beeinflusst werden. Als Schlüsselenzyme können hier unter anderem die 5-Lipoxygenase (5-LO) und die Cyclooxygenasen bezeichnet werden. Sie sind zentral an der Biosynthese von Leukotrienen und Prostaglandinen beteiligt.^[26] Sie werden für die Begleiterscheinungen von Entzündungen, wie etwa Schmerzen und Fieber verantwortlich gemacht. Daher ist die Hemmung dieser Enzyme ein geeigneter Ansatz in der Therapie von Entzündungen. 2005 zeigten *Werz* und *Appendino* erstmals, dass Myrtucommulon A (7) und in abgeschwächter Form auch das Semimyrtucommulon (9) direkt die 5-Lipoxygenase und die Cyclooxygenase inhibieren.^[26] Die Inhibition der Cyclooxygenase hat jedoch den Nachteil, dass alle anderen Produkte des zugehörigen Biosyntheseweges ebenfalls nicht synthetisiert werden. Einige davon besitzen wichtige physiologische Funktionen, wie z.B. die Prostaglandine I₂ und D₂.^[27] *Werz* und Mitarbeiter konnten 2009 die Inhibition der Prostaglandin-E₂-Synthase-1 durch Myrtucommulon A (7) in Konzentrationen nachweisen, die keine Inhibition der Cyclooxygenasen 1 und 2 hervorrufen.^[27] Dies bringt einen großen Vorteil bei der Behandlung mit sich, da die positiven physiologischen Funktionen anderer Prostaglandine erhalten bleiben. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass Myrtucommulon A (7) auch *in vivo* entzündungshemmend wirkt und für neue Therapieansätze in der Behandlung von akuten Entzündungen in Frage kommt.^[28] Myrtucommulon B (8) wurde neben anderen Inhaltsstoffen von *Callistemon citrinus* als Inhibitor der löslichen Epoxidhydrolasen identifiziert. Diese überführen die Epoxyeicotriensäuren, welche entzündungshemmend wirken, in die entsprechenden 1,2-Diole.^[29]

Antioxidative Eigenschaften

Medizinische Heilpflanzen wie die Myrte sind seit je her auch eine Quelle für natürliche Antioxidantien.^[1] *Rosa* und Mitarbeiter konnten Myrtucommulon A (7) und Semimyrtucommulon (9) als potente Antioxidantien für Linolsäure identifizieren, wobei das Semimyrtucommulon (9) wesentlich aktiver war.^[30] Später zeigten sie auch, dass beide Verbindungen sowohl den oxidativen Abbau von Cholesterol als auch die Lipidoxidation stark unterdrücken. Allerdings zeigte hier Myrtucommulon A (7) eine bessere Inhibition.^[31] Myrtucommuacetalon (30) inhibiert die Produktion der reaktiven Sauerstoffspezies NO·, welche in Verbindung mit der Pathogenese zahlreicher Erkrankungen, beispielsweise einem septischen Schock, gebracht wird.^[20]

Anwendung bei Hyperglykämie

Bereits 1984 berichtete *Khan*, dass nach Verabreichung von Myrtenextrakt kein Streptozotocin-induzierter Anstieg des Blutzuckerspiegels bei Mäusen mehr beobachtet werden konnte.^[7] Ein Ansatz bei der Behandlung von Typ-2-Diabetes ist

die Hemmung der α -Glucosidase, welche die Freisetzung von Glucose aus Disacchariden bewirkt und somit den Blutzuckerspiegel erhöhen kann. *Önal* und Mitarbeiter fanden 2005 heraus, dass der wässrige Extrakt der Myrte eine inhibierende Wirkung auf die α -Glucosidase hat.^[32] Basierend auf diesen Ergebnissen untersuchte *Shaheen* die Myrtucommulone auf eine mögliche Hemmung der α -Glucosidase und zeigte, dass die Myrtucommulone B (**8**), C (**12**), D (**15**) und E (**17**) deutlich potentere Inhibitoren darstellen, als es beispielsweise Deoxynojirimycin und Acarbose sind.^[15]

Zytotoxische Wirkung

Eine der bemerkenswertesten Anwendungsmöglichkeiten der Myrtucommulone stellt deren Fähigkeit dar, Apoptose bei Tumorzellen auslösen zu können. Die Apoptose ist ein zentraler Mechanismus bei der Zellproliferation. Generell lassen sich dabei zwei Mechanismen unterscheiden. Zum einen den extrinsischen Pfad über sogenannte Fas-Rezeptoren und der intrinsische Pfad, der im Wesentlichen durch die Mitochondrien beeinflusst wird. Eine Deregulierung der Apoptose findet sich bei nahezu allen Tumorarten wieder.^[33] 2008 stellte *Werz* zunächst fest, dass Myrtucommulon A (**7**) eine intrinsische Apoptose bei Tumorzellen auslöst, ohne diese bei gesunden Zellen herbeizurufen,^[33] beispielsweise bei Leukämiezellen.^[34] Zudem unterstrich er das Potential von Myrtucommulon A (**7**) bei der Therapie von chronischer myeloischer Leukämie, da Myrtucommulon A (**7**) einerseits die Expression von anti-apoptotischen Proteinen unterdrückt und zudem bei chronischer, niedriger Dosierung zur Zellseneszenz führt.^[35] *Izgi* zeigte kurze Zeit später, dass Myrtucommulon A (**7**) neben dem bekannten intrinsischen Mechanismus auch in der Lage ist, die Apoptose über den extrinsischen Mechanismus auszulösen.^[36] Myrtucommulon J (**19**) erwies sich bei MT4-Zellen noch wirksamer als Myrtucommulon A (**7**).^[25] *Izgi* fand zudem heraus, dass die Kombinationen von Myrtucommulon A (**7**) mit Epirubicin oder auch Cisplatin *in vitro* stärker zytotoxisch wirkten als jede der Verbindungen für sich alleine.^[37] Aufgrund dieser Erkenntnisse war die Identifikation des molekularen Targets der Myrtucommulone, das an der Apoptose beteiligt ist, von großem Interesse. Durch Target-Fishing mit an EAH Sepharose 4BTM-immobilisierten Myrtucommulonen (**32**) (Abb. 9) konnte das mitochondriale Chaperonin HSP60 als Targetprotein identifiziert werden.^[38]

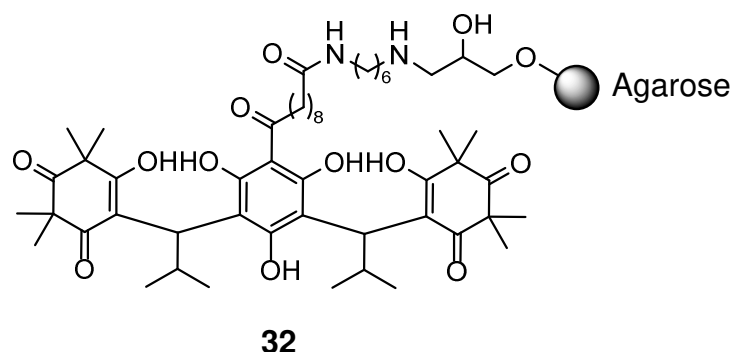


Abb. 9: Struktur des immobilisierten Myrtucommulon (**32**) zum Target-Fishing.

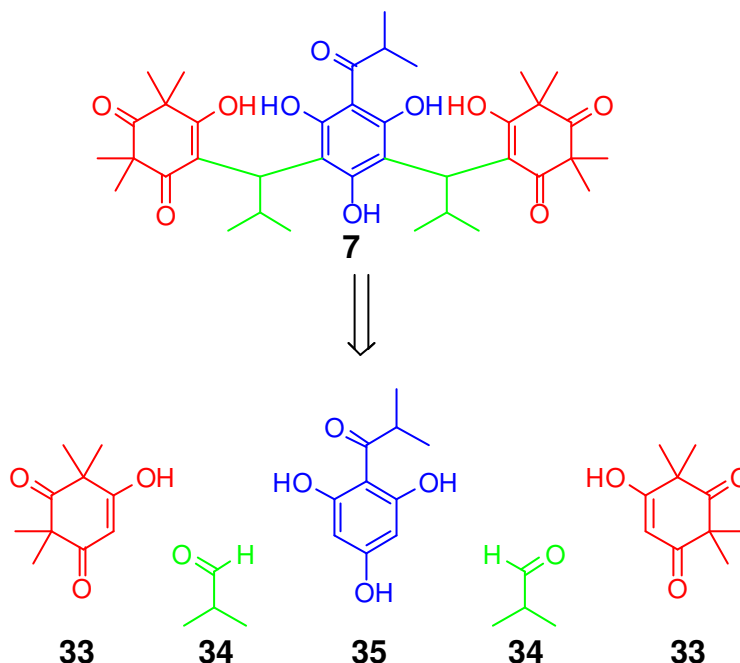
Die Synthese von Verbindung **32** wird in Zusammenhang mit einem weiteren Myrtucommulon-Derivat zum Target-Fishing in Abschnitt 1.9 beschrieben.

Weitere pharmakologische Eigenschaften

Die Myrtucommulone sind laut *Quinn* auch als Analgetika denkbar, da die Myrtucommulone A (**7**) und D (**15**) sowie F (**13**), G (**16**), H (**14**) und I (**18**) gute Bindungsaffinitäten an den Thyrotropinrezeptor-2 (THR-2) zeigen. Dieser gilt als potientes Target für die Schmerztherapie.^[16] Myrtucommulon C (**12**) kann in Formulierungen mit anderen Wirkstoffen, wie Thymochinon und Lapachol als Kosmetikum zur topologischen Anwendung, beispielsweise auf der Haut verwendet werden.^[39]

1.6 Totalsynthese der Myrtucommulone und pharmakologisch aktiver Strukturanaloga

Aufgrund der zahlreichen pharmakologischen Eigenschaften der Myrtucommulone wurde das Interesse an einer Totalsynthese geweckt, um einen synthetischen Zugang zu diesen Verbindungen zu erhalten. Im Jahr 2010 schließlich wurde die erste Totalsynthese der Myrtucommulone A (**7**), B (**8**), C (**12**) und F (**13**) sowie einiger Strukturanaloga basierend auf einer einfachen retrosynthetischen Überlegung vorgestellt.^[40-42] In einer Friedel-Crafts-Alkylierung an einem Acylphloroglucin als Kernbaustein können beliebige 1,3-Diketone mit variablen Aldehyden gekuppelt werden. Im Fall von Myrtucommulon A (**7**) sind diese Bausteine Isobutyrylphloroglucin (**35**), Syncarpinsäure (**33**) und Isobutyraldehyd (**34**) (Schema 1).

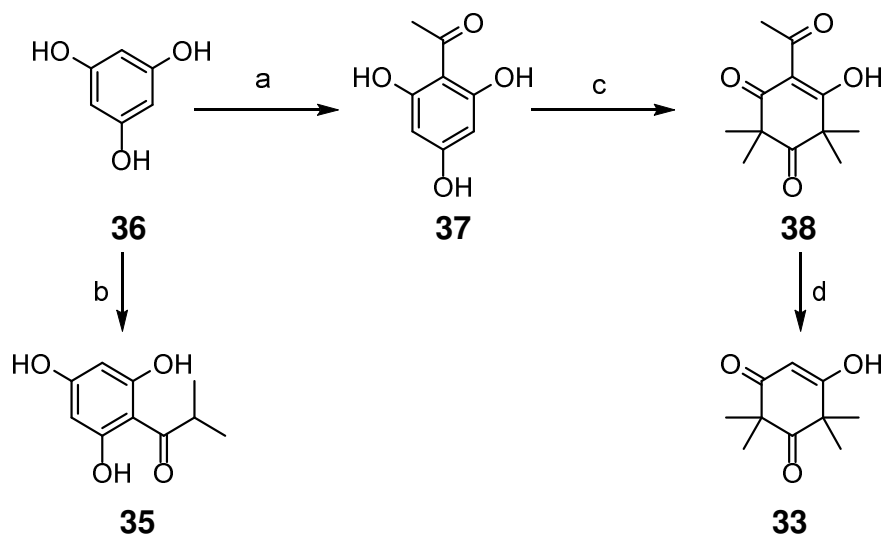


Schema 1: Retrosynthetische Zerlegung von Myrtucommulon A (**7**).

Eine Einschränkung der Synthese besteht darin, dass unter sauren Bedingungen eine Zyklodehydratisierung erfolgt und so die entsprechenden pentazyklischen Derivate als Hauptprodukt gebildet werden. Daher sind für die Synthese der offenen Myrtucommulone basische Reaktionsbedingungen zu bevorzugen.^[40,41]

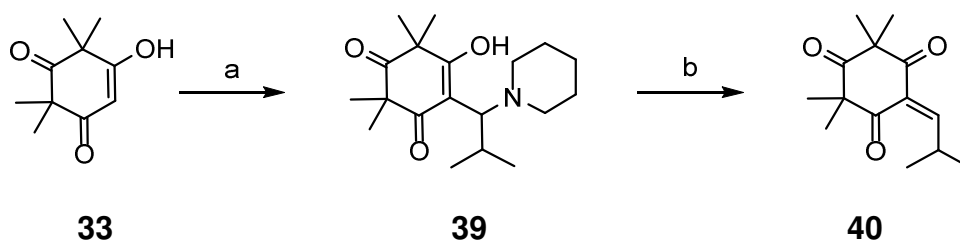
Syncarpinsäure (**33**) kann in wenigen Schritten ausgehend von Phloroglucin (**36**) synthetisiert werden. Zunächst erfolgt eine Acylierung zu Monoacetylphloroglucin (**37**), die analog auch für Isobutyrylphloroglucin (**35**) durchführbar ist. Die

anschließende erschöpfende Methylierung von **37** zu **38** und saure Abspaltung der Acetylgruppe liefert Syncarpinsäure (**33**) (Schema 2).



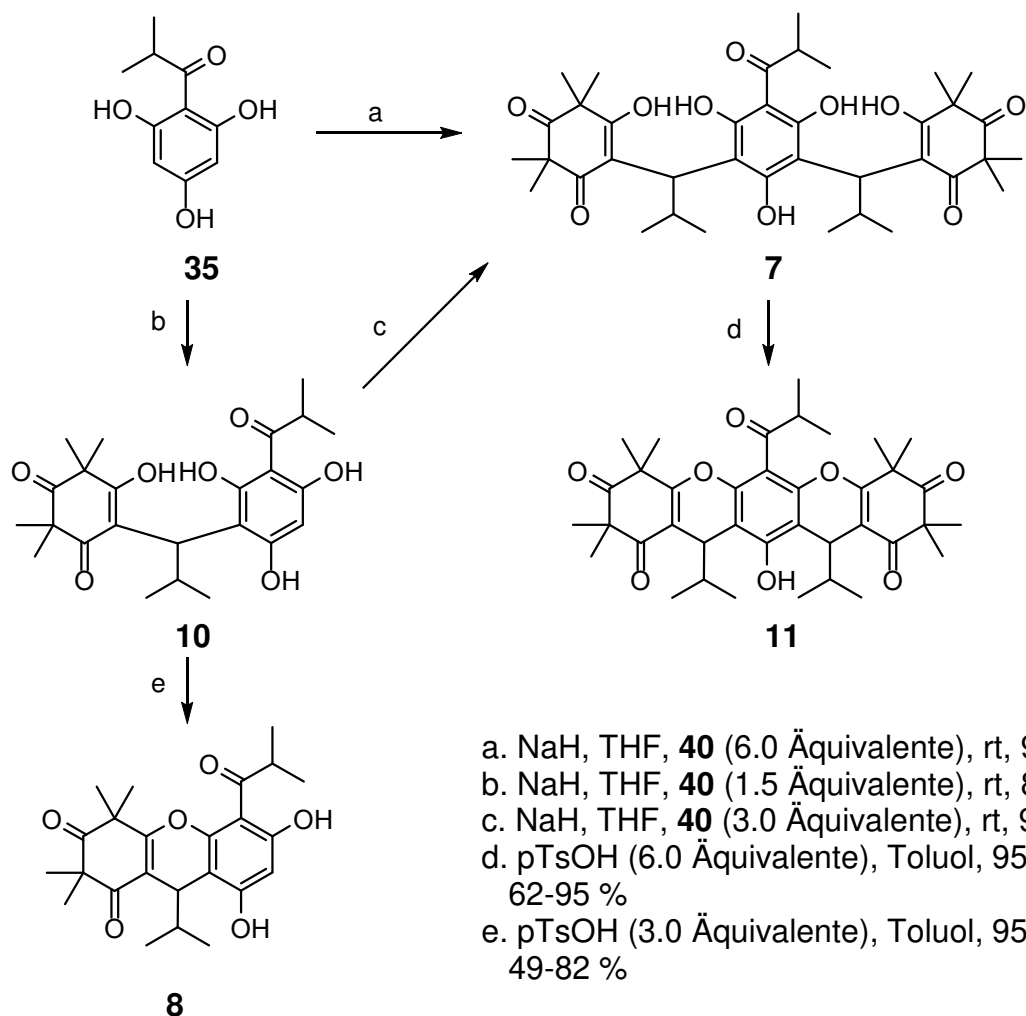
Schema 2: Synthese von **35** und **33**. a. Acetylchlorid, AlCl_3 , Nitromethan, Dichlormethan, $50\text{ }^\circ\text{C}$, 80 %; b. Isobuttersäurechlorid, AlCl_3 , Nitromethan, Dichlormethan, $50\text{ }^\circ\text{C}$, 80 %; c. NaH, Tetrahydrofuran, MeI, $50\text{ }^\circ\text{C}$, 80 %; d. 2 M HCl, $140\text{ }^\circ\text{C}$, 85 %.

Für die Synthese von Myrtucommulon A (**7**) muss die Syncarpinsäure (**33**) zunächst mit Piperidin und Isobutyraldehyd (**34**) in einer Mannich-Reaktion zum β -Aminoketon **39** überführt. Die anschließende Eliminierung mit wässriger Salzsäure ergibt den Michaelakzeptor Isobutylidensyncarpinsäure (**40**) (Schema 3). Dieser ist nicht lagerungsfähig, da er einerseits leicht isomerisiert und andererseits in der Lage ist, Sauerstoff zu addieren und ein Endoperoxid zu bilden.^[43]



Schema 3: Synthese von Isobutylidensyncarpinsäure (**40**); a. Piperidin, CH_2Cl_2 , **34**; b. 1 M HCl.

In einer basenkatalysierten Friedel-Crafts-Alkylierung kann Isobutyrylphloroglucin (**35**) mit dem α,β -ungesättigten 1,3-Diketon **40** gekuppelt werden. Durch Variation der Äquivalente an **40** kann entweder Myrtucommulon A (**7**) oder Norsemimyrtucommulon (**10**) erhalten werden. Die Zyklodehydratisierung von **10** ergibt Myrtucommulon B (**8**) und analog dazu wird aus Myrtucommulon A (**7**) das pentazyklische Myrtucommulon **11** erhalten. Es ist auch möglich, Myrtucommulon A (**7**) ausgehend von Norsemimyrtucommulon (**10**) zu synthetisieren (Schema 4). Myrtucommulon C (**12**) kann auf die gleiche Weise ausgehend von Myrtucommulon B (**8**) synthetisiert werden.



Schema 4: Überblick der racemischen Synthesen der Myrtucommulone **7** und **8** sowie Norsesimimyrtocommulon (**10**) und pentazyklisches Myrtucommulon A (**11**).

Wie bereits erwähnt, sind beliebige Strukturmodifikationen möglich, da die Aldehyd- und 1,3-Diketone praktisch frei wählbar sind. *H. Müller* nutzte dies, um neben den Myrtucommulonen auch einige Strukturanaloga zu synthetisieren, die bessere entzündungshemmende und apoptotische Eigenschaften aufwiesen.^[44] Als Bausteine für die Struktur-Wirk-Beziehung wurden die Phloroglucine, Aldehyd und 1,3-Diketone in Abb. 10 verwendet.

Um die entzündungshemmenden Eigenschaften zu quantifizieren, wurde das Enzym mPGES-1 als Target verwendet. Die Rolle der Prostaglandin-Synthasen wurde in Abschnitt 1.5 beschrieben. Abb. 10 zeigt die aktivsten Verbindungen, Tab. 2 die zugehörigen IC₅₀-Werte. Die Derivate basierend auf Hexanoylphloroglucin (**42**) sind aktiver als die auf Basis von Isobutyrylphloroglucin (**35**). Als 1,3-Diketone erwies sich 1,3-Indandion (**47**) in Kombination mit Isobutyraldehyd (**34**) als besonders aktivitätssteigernd. Daraus konnte eine Aktivitätssteigerung um das Neunfache gegenüber natürlichem Myrtucommulon A (**7**) erzielt werden.

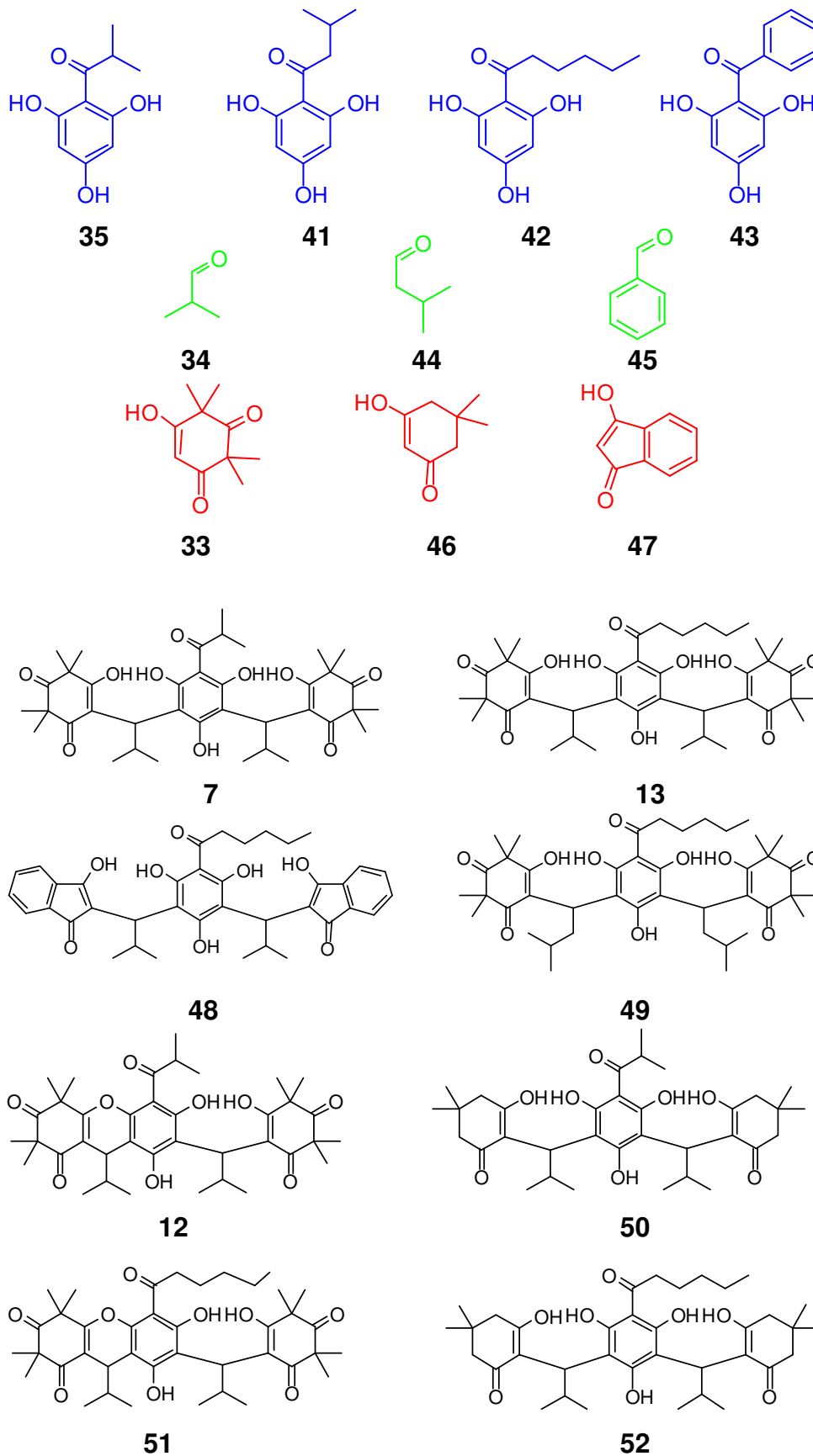


Abb. 10: Ausgangsmaterialien für die Struktur-Wirk-Beziehung, der aktiven Myrtucommulon-Derivate zur Apoptoseinduktion sowie der Myrtucommulon-Derivate gegen mPGES-1 und 5-LO.

Ein Austausch der Isopropylgruppe zwischen Phloroglucinkern und 1,3-Diketoneinheit bewirkte zwar einen Aktivitätsverlust um ein Drittel. Dennoch war die Verbindung potenter als Myrtucommulon A (**7**).

Für die Apoptoseinduktion waren strukturell völlig unterschiedliche Verbindungen aktiver als im Falle der Entzündungshemmung. Vor allem die trizyklischen Derivate Myrtucommulon C (**12**) und das aus Hexanoylphloroglucin (**42**) synthetisierte Analogon **51** zeigten die geringsten EC₅₀-Werte (Tab. 2). Wie bei der mPGES-Inhibition auch führte der Austausch der Isobutyrylgruppe gegen eine Hexanoylgruppe zu einer drastischen Aktivitätssteigerung.

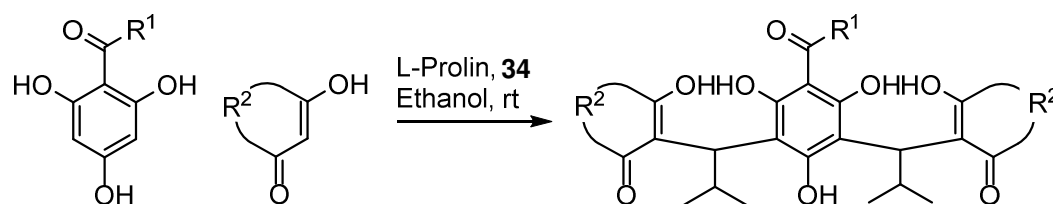
Tab. 2: Übersicht über die gefundenen Aktivitäten der besten Verbindungen.

| Verbindung | mPGES-Hemmung IC ₅₀ [μM] | 5-LO-Hemmung IC ₅₀ [μM] | Apoptoseinduktion EC ₅₀ [μM] |
|------------|--|---------------------------------------|--|
| 7 | 0.70 | 3.20 | 8.10 |
| 8 | 5.58 | 5.48 | 7.69 |
| 12 | 0.60 | 7.50 | 3.06 |
| 13 | 0.60 | 3.10 | 3.00 |
| 48 | 0.08 | 1.46 | >30 |
| 49 | 0.24 | 0.46 | 23.52 |
| 50 | 1.11 | n.b. ^{a)} | 4.88 |
| 51 | n.b. | n.b. | 2.46 |
| 52 | 0.57 | 9.20 | 3.29 |

a) nicht bestimmt

1.7 Synthese der Myrtucommulone mittels Eintopfmethod

Obwohl die Synthese der Myrtucommulone sehr effizient ist, besteht sie jedoch aus zwei Arbeitsschritten, da der Michael-Akzeptor erst aus Syncarpinsäure (**33**) und Isobutyraldehyd (**34**) hergestellt werden muss.^[40,41] Da eine Reaktion von Syncarpinsäure (**33**) und Isobutyraldehyd (**34**) innerhalb einer Tandem-Mannich-Michael-Reaktionen möglich ist, konnte basierend darauf eine Eintopfreaktion entwickelt werden.^[14,45] Ein wichtiger Schlüssel bei der Optimierung war die Durchführung der Reaktion in Methanol. Die Isomerisierung von **40** unter den protischen Bedingungen lief zwar vollständig ab, aber extrem langsam, was lange Reaktionszeiten möglich machte. Als Katalysator der Reaktion diente L-Prolin (**53**) in stöchiometrischen Mengen. Andere Aminosäuren führten zu drastisch niedrigeren Ausbeuten. Geringere Mengen an Katalysator ergaben vergleichbare Ausbeuten auf Kosten längerer Reaktionszeiten. Die besten Ergebnisse sind in Tab. 3 zusammengefasst. Die besten Resultate wurden mit Dimedon (**46**) als 1,3-Diekton-Komponente und Hexanoylphloroglucin (**42**) erzielt. Es ist zu erwähnen, dass trotz des Einsatzes eines chiralen und enantiomerenreinen Katalysators die Myrtucommulone und deren Derivate nur mit sehr geringen Stereoselektivitäten erhalten wurden. Die Ergebnisse waren dennoch eine wichtige Grundlage für die Entwicklung der stereoselektiven, organokatalysierten Synthese der Myrtucommulone, die später in Abschnitt 1.10 erwähnt wird.

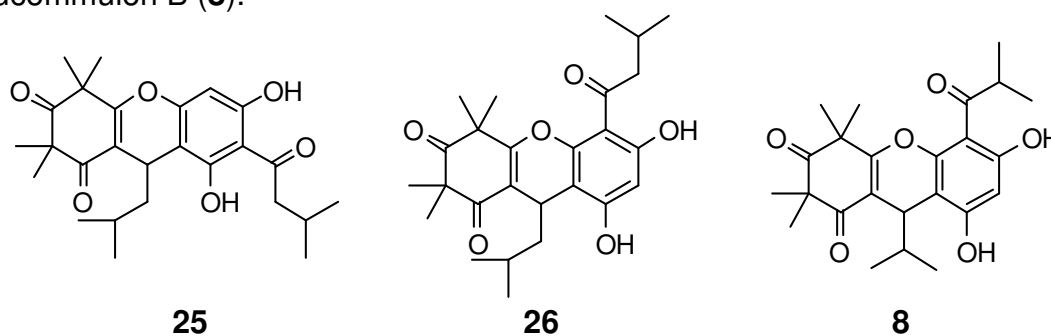
Tab. 3: Übersicht der besten Resultate für die Eintopfreaktion.

| Eintrag | R ¹ | 1,3-Diketon | Produkt | Zeit [h] | Ausbeute [%] |
|---------|----------------|-------------|-----------|----------|--------------|
| 1 | iso-Propyl | 33 | 7 | 24 | 67 |
| 2 | iso-Propyl | 46 | 50 | 24 | 95 |
| 3 | n-Pentyl | 33 | 13 | 48 | 60 |
| 4 | n-Pentyl | 46 | 52 | 16 | 79 |

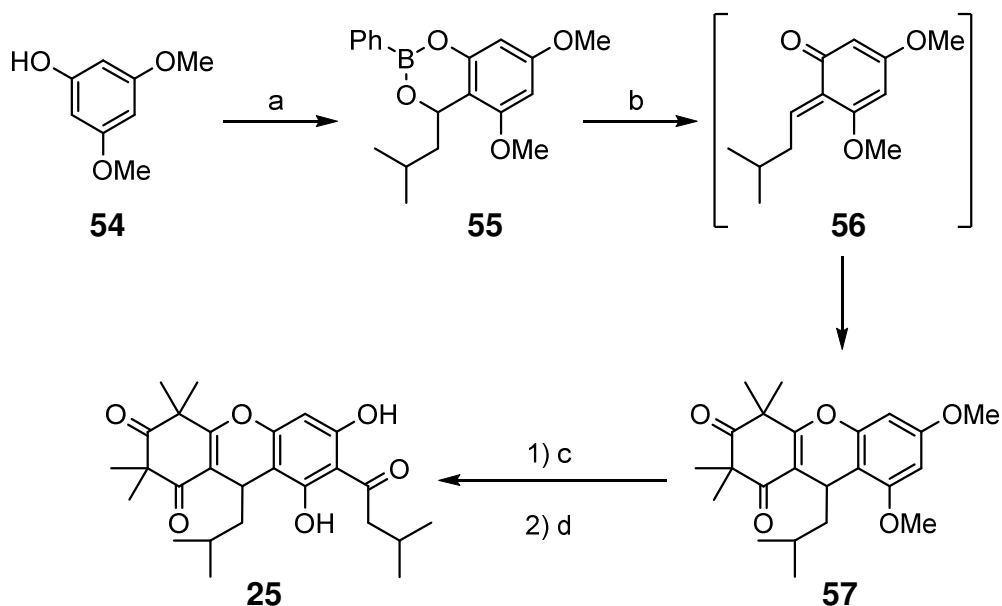
generelle Reaktionsbedingungen: 1.0 Äquivalente L-Prolin (**53**), Ethanol, rt,

1.8 Totalsynthese der Rhodomyrtone

Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit von Rhodomyrton (**25**) bzw. Rhodomyrtoson B (**26**) zu den Myrtucommulonen, wird auch deren Totalsynthese erläutert. Die Verbindungen sind in Abb. 11 dargestellt. Die erste Totalsynthese wurde von *Maier* und Mitarbeitern 2013 durchgeführt und erfolgte analog zu der Synthese von Myrtucommulon B (**8**).^[46]

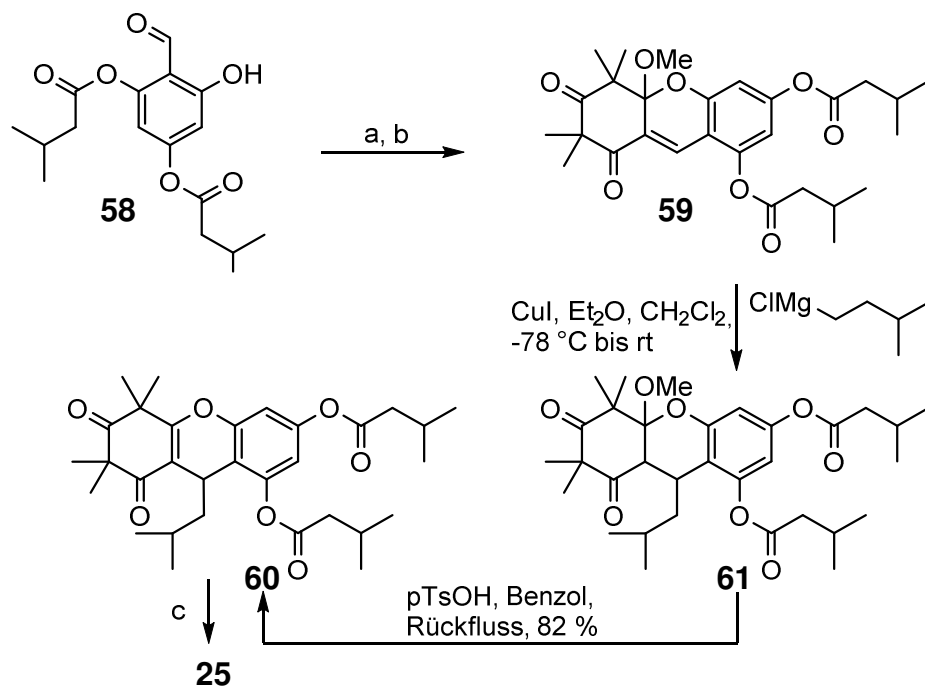
**Abb. 11:** Strukturen von Rhodomyrton (**25**), Rhodomyrtoson B (**26**) und Myrtucommulon B (**8**).

Eine sehr interessante Alternative zu den bisherigen Synthesestrategien war die Synthese über ein *ortho*-Chinonmethid^[47] als reaktivem Intermediat. *Maier* und Mitarbeitern gelang die Synthese von Rhodomyrton (**25**) ausgehend vom Dimethoxyphenol **54**. Daraus wurde der zyklische Boronsäureester **55** synthetisiert (Schema 5). Es ist wichtig zu erwähnen, dass der Boronsäureester **55** die einzige Alternative zum Generieren eines Chinonmethids darstellte, da das entsprechende Diol instabil ist.^[48,49] Der Ester **55** wurde mit *para*-Toluolsulfonsäure in das Intermediat **56** überführt und mit Syncarpinsäure zur Rhodomyrtonvorstufe **57** gekuppelt. Die anschließende Entschützung mit Bortribromid und Acylierung^[46] lieferte Rhodomyrton B (**25**).^[49]



Schema 5: Synthese von Rhodomyrton (**25**) via *ortho*-Chinonmethid-Strategie; a. PhBCl_2 , DCC, DMAP, Isovaleraldehyd, 75%; b. pTsOH , Benzol, Rückfluss, **33**; c. BBr_3 , CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ\text{C}$ bis rt, 70 %; d. TiCl_4 , iso-Valerylchlorid, CH_2Cl_2 , rt, 40 %.

Sowohl die Friedel-Crafts-Strategie als auch die Chinonmethidstrategie sehen vor, dass die Alkylgruppe zwischen Phloroglucin und Syncarpinsäure bereits im Alkylden, bzw. Chinonmethid vorhanden sind. Die Alkylgruppe im letzten Syntheseschritt einzubauen wäre interessant, da die Synthese weiterer Derivate stark vereinfacht werden könnte. Außerdem wäre es eine Möglichkeit, das resultierende Stereozentrum über diesen Weg selektiv aufzubauen.

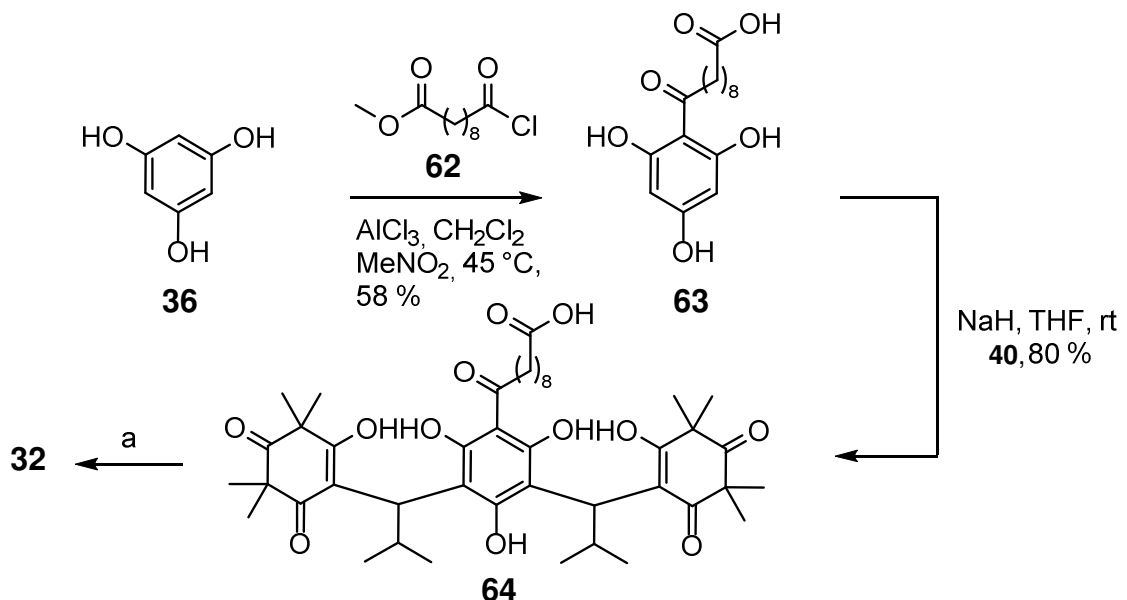


Schema 6: Synthese von Rhodomyrton (**25**) via Knoevenagel/Michael-Strategie; a. **33**, Piperidin, Ethanol, 74 %, b. HClO_4 , Methanol, $0\text{ }^\circ\text{C}$ bis rt, 72 %; c. TiCl_4 , CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$ bis rt, 34 %.

Dies ist in einer Kupfer-katalysierten Michael-Addition an das α,β -ungesättigte Keton **59** racemisch durchgeführt worden. Der Michael-Akzeptor konnte durch eine Knoevenagel-Kondensation von Syncarpinsäure (**33**) und dem Diester **58** synthetisiert werden. Dabei entstand zunächst ein Halbacetal, welches mit Perchlorsäure in Methanol ins Acetal **59** überführt wurde. Die anschließende 1,4-Addition des Grignadareagens in Gegenwart von Kupfer(I)iodid ergab ein Produktgemisch von **61** und **60**. Das unerwünschte Halbacetal **61** konnte durch Umsetzung mit *para*-Toluolsulfonsäure in die Rhodomyrtonvorstufe **60** überführt werden. Die Fries-Umlagerung von **60** mit Titantetrachlorid ergab Rhodomyrton (**25**) sowie verschiedene, deacylierte Monoester (Schema 6).^[49]

1.9 Synthese von immobilisierten Myrtucommulonen zum Target-Fishing

Die Isolierung und Totalsynthese von Naturstoffen ist stark durch die Suche nach neuen Wirkstoffen motiviert. Oft ist aber nach Isolation des Wirkstoffs sein genaues Target unbekannt. Ein effizientes Mittel, um einerseits diese Targets zu finden und andererseits neue biologische Aktivitäten herauszufinden ist das Target-Fishing. Das erste funktionalisierte Myrtucommulon dieser Art stellt das bereits gezeigte EAH Sepharose 4BTM-immobilisierte Myrtucommulon **32** (Abb. 9). Die Acylierung von Phloroglucin (**36**) mit dem Sebacylchlorid **62** lieferte aufgrund der sauren Bedingungen bei der Aufarbeitung direkt das Sebacylphloroglucin **63**, welches durch Friedel-Crafts-Alkylierung mit **40** zum Sebacyl-Myrtucommulon A (**64**) umgesetzt wurde. Die Kupplung mit der Sepharose ergab das Myrtucommulon **32** zum Target-Fishing (Schema 7).

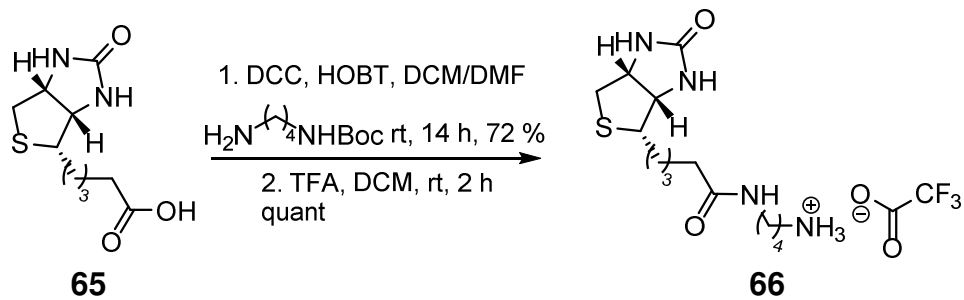


Schema 7: Synthese des Sepharose-Myrtucommulon A (**32**). a. EAH Sepharose 4BTM, EDCI, Dioxan/Wasser, rt, 96 h.

Die Target-Fishing Experimente ergaben, wie bereits unter 1.4 erwähnt, dass das mitochondriale HSP60 das Targetprotein für die zytotoxische Aktivität von Myrtucommulon A (**7**) ist.^[38,44]

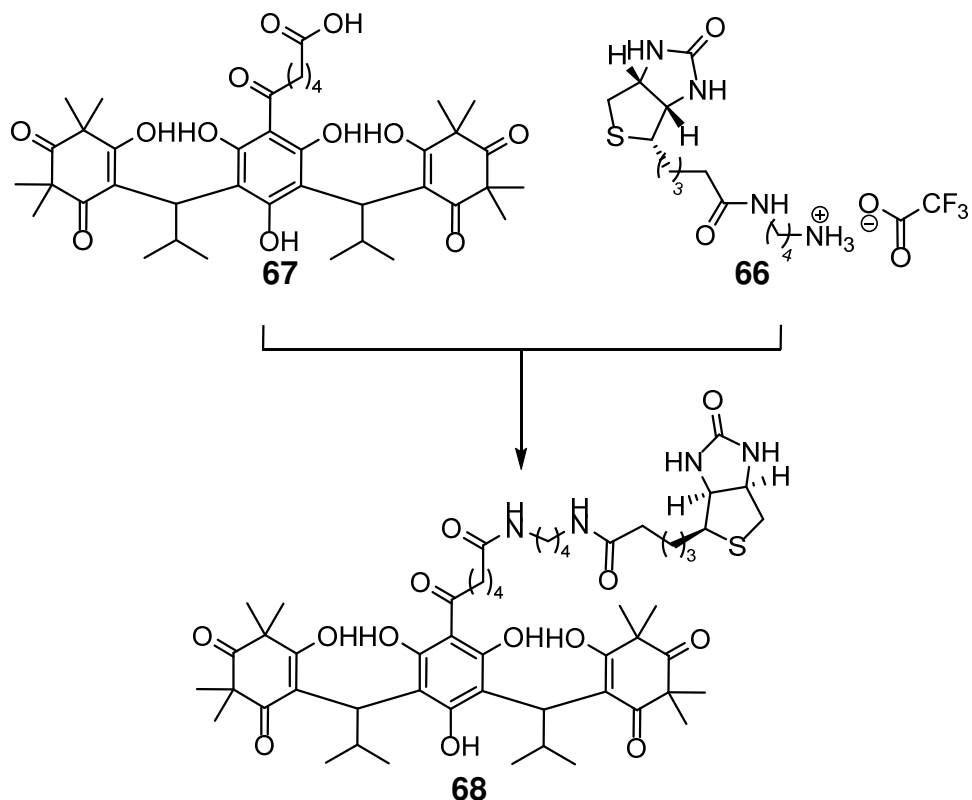
Außerdem wurde ein Biotin-verknüpftes Myrtucommulon A (**68**) synthetisiert. Hierzu wurde zunächst versucht, das Biotin (**65**) über einen Alkyllinker an den

Phloroglucinkern zu kuppeln, was jedoch nicht gelang. Um dieses Problem zu lösen, wurde ein Linker auf Peptidbasis verwendet. Dazu wurde das Amino-Biotin (**66**) synthetisiert (Schema 8).



Schema 8: Synthese der Biotin-Linker Vorstufe (**66**).

Analog zur Synthese des Sebacylmyrtucommulon A (**64**) wurde das Adipinmyrtucommulon A (**67**) aufgebaut, welches mit dem Biotinbaustein **66** zum fertigen Biotin-Myrtucommulon A (**68**) verknüpft wurde (Schema 9).^[14]



Schema 9: Synthese des Biotin-Myrtucommulon A (**68**).

Die Ergebnisse der beschriebenen Target-Fishing Experimente liegen noch nicht vor, weshalb in dieser Arbeit nicht davon berichtet werden kann.

1.10 Asymmetrische Synthese der Myrtucommulone

1.10.1 Asymmetrie von Myrtucommulon A

Myrtucommulon A (**7**) ist ein konstitutionell symmetrisches Molekül und besitzt zwei stereogene Zentren. Daher hat Myrtucommulon A (**7**) drei Stereoisomere. Diese sind zum einen die *meso*-Form und zum anderen das Racemat, welches aus den beiden Enantiomere (*R,R*)-**7** und (*S,S*)-**7** besteht. Das Racemat ist das Diastereomerenpaar zu *meso*-**7** und besitzt anstelle der Spiegelebene C_2 -Symmetrie (Abb. 12). Alle drei Stereoisomere von Myrtucommulon A (**7**) kommen natürlich vor und liegen in den Extrakten der Myrte als Mischung vor.^[50]

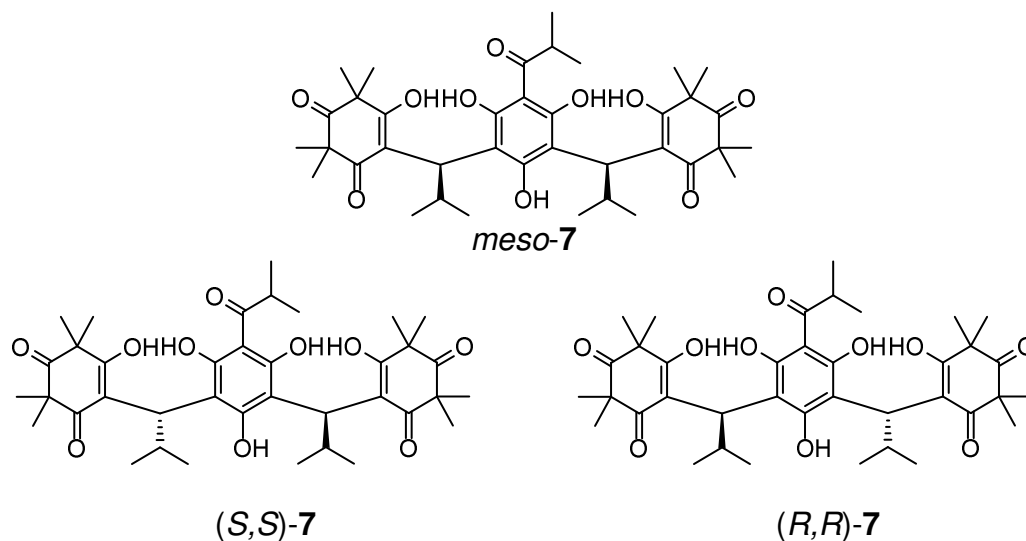
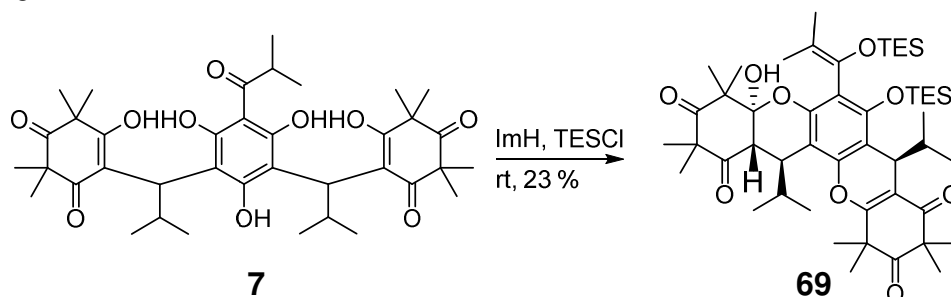


Abb. 12: Strukturen der *meso*-Form und der beiden Enantiomere von **7**.

Neben den Untersuchungen der synthetischen Methoden zur stereoselektiven Synthese (siehe Abschnitt 1.10.3) stand auch die Aufklärung der Absolutkonfiguration im Fokus. Aufgrund der Komplexität der Strukturen bedingt durch Tautomerie und durch Rotamere, stabilisiert durch Wasserstoffbrückenbindungen,^[40,41] stellte dies eine Herausforderung dar. 2008 berichtete *Quinn*, dass aus *Corymbia scabrida* isoliertes Myrtucommulon A (**7**) die Konfiguration R^* hat und eine spezifische optische Rotation von $[\alpha]_D^{17.6} = +42.1$ ($c = 0.066$, MeOH) aufweist. *Quinn* argumentiert daraufhin, dass die gefundenen Myrtucommulone in der *meso*-Form vorliegen müssten, was im Widerspruch mit der relativen Konfiguration (*R,R*) bzw. (*S,S*) und der beobachteten optischen Aktivität steht. Im gleichen Artikel wurde für das neu gefundene Myrtucommulon D (**15**) eine optische Rotation von $[\alpha]_D^{17.6} = +13.9$ ($c = 0.13$, MeOH) gefunden.^[16] *Shaheen* fand eine spezifische optische Rotation von $[\alpha]_D^{30} = +375.0$ ($c = 0.80$, $CHCl_3$) für Myrtucommulon D (**15**) isoliert aus *Myrtus communis*.^[15] In ihren Erläuterungen widersprechen sich beide Autoren gegenseitig, sodass hier keine klare Aussage bezüglich der Absolutkonfiguration möglich ist. Durch Silylierung von **7** gelang es *Appendino*, erstmals die Relativkonfiguration der beiden Isopropylgruppen zu bestimmen, da sich das zyklische Derivat **69** leichter NMR-spektroskopisch charakterisieren lässt (Schema 10). Allerdings muss bezweifelt werden, dass die gefundene Relativkonfiguration von **69** die Verhältnisse im natürlichen Myrtucommulon A (**7**) repräsentativ widerspiegelt. Schließlich wurde das Derivat **69** in lediglich 23 % Ausbeute erhalten.

Nichtsdestotrotz sollte die Zyklisierung eine geeignete Methode sein, um die stereochemische Zusammensetzung der sowohl natürlichen, als auch der synthetisierten Myrtucommulone aufgrund der vereinfachten Analytik zu bestimmen.



Schema 10: Synthese des disilylierten Myrtucommulons **69**.

1.10.2 Bestimmung der Absolutkonfiguration der Myrtucommulone A und B

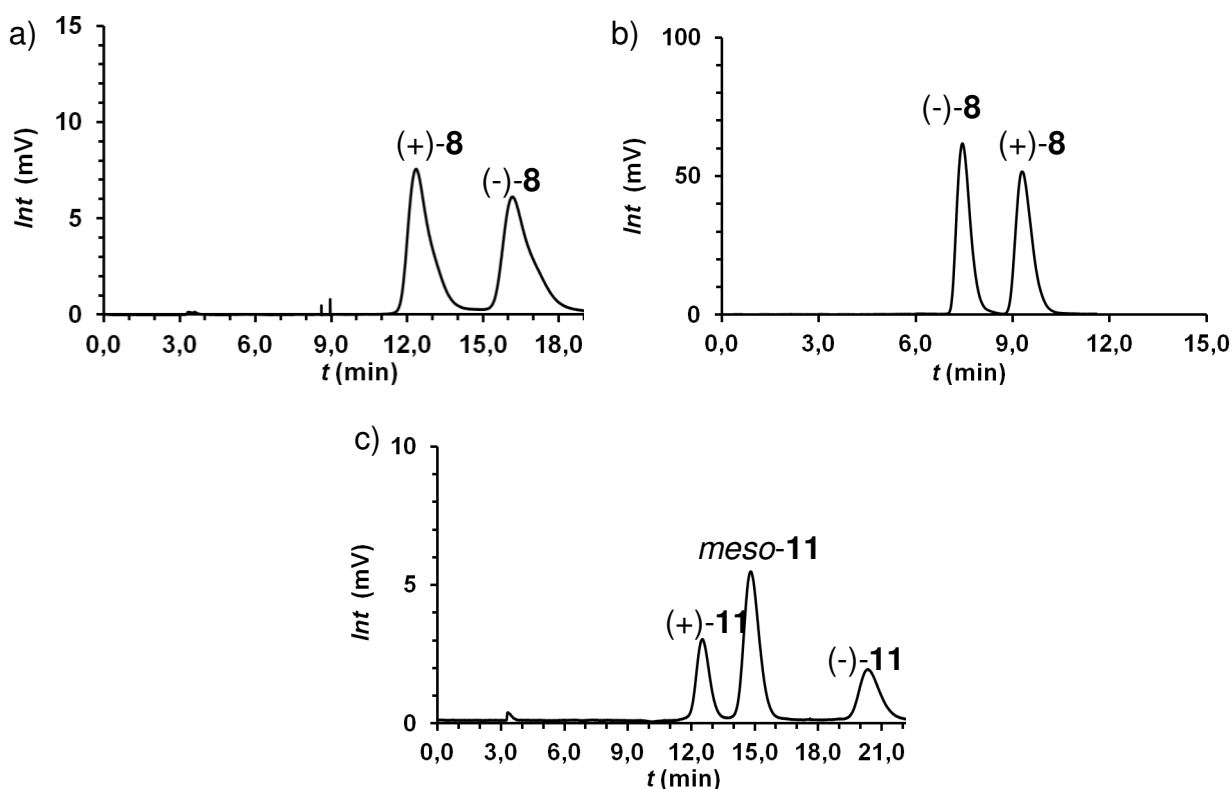
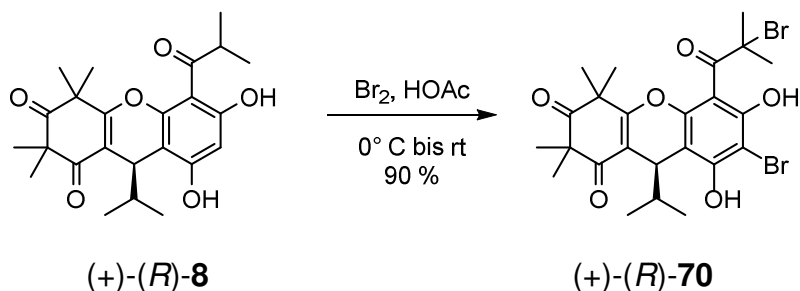


Abb. 13: Chromatographische Trennung der Stereoisomere von a) **8** auf Reprisil-100-Chiral-NR, iPrOH/nHexan 5/95 v/v, 1.0 mL/min, 24 °C; b) **8** auf CHIRALCEL-ODH, iPrOH/nHexan 20/80 v/v, 0.5 mL/min, 15 °C, c) **11** auf Reprisil-100-Chiral-NR, iPrOH/nHexan 5/95 v/v, 1.0 mL/min, 24 °C.^[14,51]

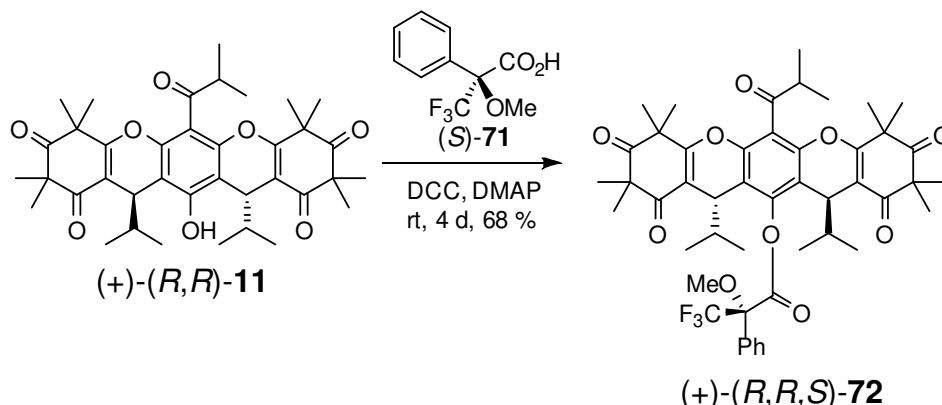
M. Hans gelang die Entwicklung chromatographischer Trennmethode für die Myrtucommulone. Die Chromatogramme und Trennbedingungen sind in Abb. 13 gezeigt. Durch präparative HPLC war es daher möglich, die Stereoisomere einzeln zu isolieren und mit Hilfe ihrer Kristallstrukturen die absolute Konfiguration zu bestimmen.^[50,51] Im Fall des Myrtucommulons B (**8**) war dies durch Bromierung am

Phloroglucinkern und in der Isobutyryl-Seitenkette möglich (Schema 11). Das synthetisierte (+)-Dibrom-Myrtucommulon B (**70**) konnte aus Dichlormethan kristallisiert werden. Für das (+)-Enantiomer wurde (*R*) als Konfiguration ermittelt. Folglich ist das (-)-Enantiomer (*S*) konfiguriert.^[14]



Schema 11: Bromierung von (+)-**8** zum Dibrom-Myrtucommulon B (**70**).

Für das pentazyklische Myrtucommulon A (**11**) musste eine andere Strategie gefunden werden. Durch Veresterung der verbliebenen phenolischen OH-Gruppe mit (*S*)-Mosher'säure ((*S*)-**71**) wurde der (*S*)-Mosher-Ester **72** erhalten (Schema 12). Gezeigt wird hier nur die Reaktion von (+)-(*R,R*)-**11** zu (+)-(*R,R,S*)-**72**, da von dieser Verbindung eine Kristallstruktur erhalten wurde.^[14]



Schema 12: Veresterung von (+)-(*R,R*)-**11** zu (+)-(*R,R,S*)-**72**.

Zusätzlich zu den Kristallstrukturen wurden die getrennten Stereoisomere mittels CD-Spektroskopie charakterisiert.^[50] Abschließend wurde in zeitabhängigen Zyklisierungsexperimenten gezeigt, dass die Stereozentren der Myrtucommulone nicht anfällig für Razemisierung sind und daher konfiguratativ stabil sind.^[50]

Trotzdem ist es bei allen Methoden notwendig, die Myrtucommulone in ihre zyklischen Analoga zu überführen. Aus diesem Grund entwickelte *M. Hans* chromatographische Trennmethode, die die Enantiomerenanalytik auch bei den offenen Myrtucommulonen erlaubt (Abb. 14).^[51] Die Trennung der Stereoisomere von Myrtucommulon A (**7**) gelang mit einer Mischung aus Acetonitril und einem wässrigen Puffer (30 mM NH₄OAc, pH = 9 DEA) im Verhältnis 40/60 v/v auf einer Reprosil-100-Chiral-NR. Es konnten sowohl die Enantiomere als auch die *meso*-Form simultan mit dieser Methode voneinander getrennt werden.

Die Trennung von Norsemimyrtucommulon (**10**) gelang ebenfalls auf einer Reprosil-100-Chiral-NR mit Ethanol und wässrigem Puffer (150 mM NH₄OAc, pH = 4 HOAc) im Verhältnis 48/52 v/v. Diese Trennung der Enantiomere war nur durch eine Elutionszeit von über 60 Minuten möglich.

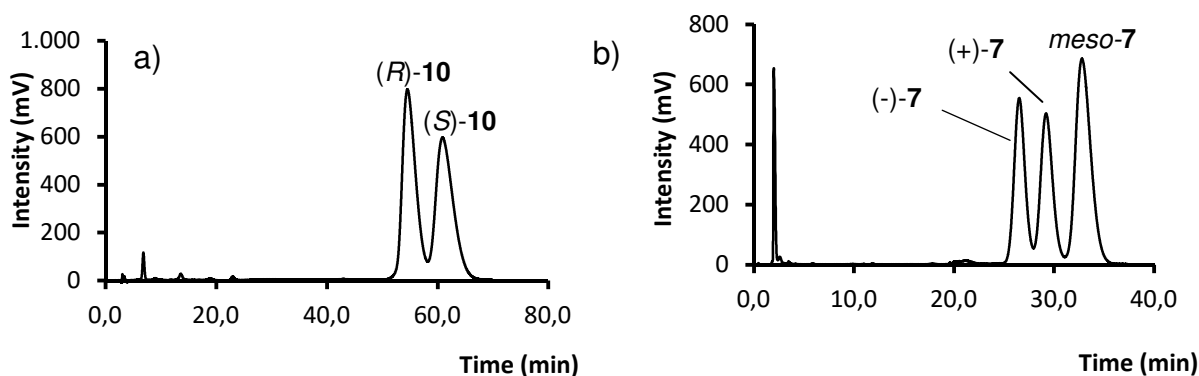


Abb. 14: Chromatographische Trennung der Stereoisomere von a) **10** auf Reprisil-100-Chiral-NR, EtOH/Puffer (150 mM NH_4OAc , pH = 4 HOAc) 48/52 v/v, 1.0 mL/min, 24 °C; b) **7** auf Reprisil-100-Chiral-NR, MeCN/Puffer (30 mM NH_4OAc , pH = 9 DEA) 40/60 v/v 1.0 mL/min, 24 °C.

1.10.3 Asymmetrische Friedel-Crafts-Alkylierungen und Michael-Additionen

Mit der Aufklärung der Absolutkonfiguration in Händen war eine große Hürde für die stereoselektive Synthese der Myrtucommulone überwunden. Je nach Betrachtung handelt es sich um eine Friedel-Crafts-Alkylierung an Acylphloroglucin mit dem Alkyliden als Elektrophil oder um eine Michael-Addition an das α,β -ungesättigte 1,3-Diketon mit Phloroglucin (**36**) als Nucleophil. Für diese Reaktionen ist die Auswahl an asymmetrischen Varianten vielfältig. Allerdings sind nicht alle davon für die asymmetrische Synthese der Myrtucommulone geeignet.

Für katalytische, asymmetrische Friedel-Crafts-Alkylierungen mit α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen als Elektrophil wurden in den vergangenen Jahren viele chirale Metallkomplexe untersucht.^[52] Kupfer-Komplexe mit chiralen Liganden, beispielsweise Bisoxazoline, sind effiziente Katalysatoren. Bei der Friedel-Crafts-Alkylierung an Indolen wurden Enantioselektivitäten von 85 bis 99 % bei β,γ -ungesättigten α -Ketoestern,^[52] Alkylidenmalonaten^[53] oder α,β -ungesättigten α -Hydroxyketonen^[54] erzielt. Neben Kupfer erwiesen sich auch Scandiumkomplexe^[55] und Zirkonkomplexe^[56] mit Binaphthol-Liganden sowie Iridiumkomplexe^[57] als geeignete Katalysatoren mit guten Enantioselektivitäten (Abb. 15).

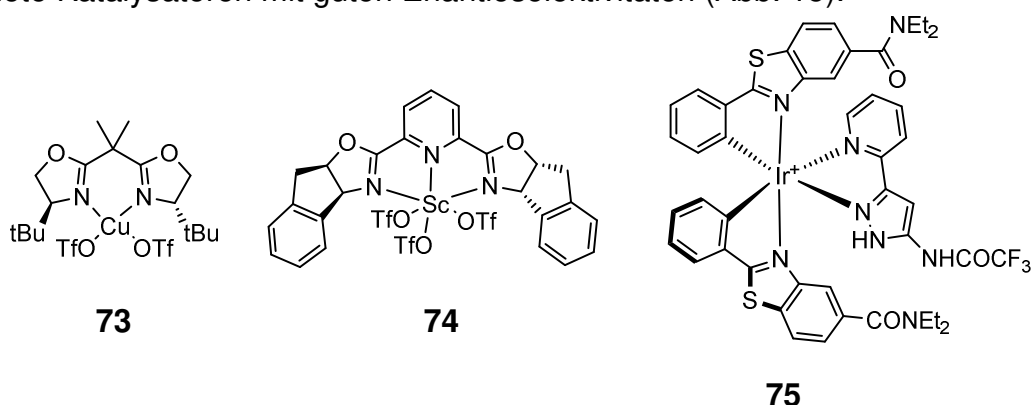


Abb. 15: Chirale Metallkomplexe für die enantioselektive Friedel-Crafts-Alkylierung.

Allerdings erlauben diese Katalysatoren nur ein begrenztes Substratspektrum und gute Ergebnisse werden überwiegend an elektronenreichen Heteroaromaten wie Indol oder auch Pyrrol erhalten. Konkret für die Myrtucommulone bedeutet dies, dass

diese Katalysatoren aufgrund der strukturellen Komplexität und der Säurelabilität nicht in Frage kommen.

Für katalytische enantioselective Michael-Additionen eignen sich vor allem Organokatalysatoren auf Basis chiraler sekundärer Amine. Als Substrate werden häufig α,β -ungesättigte Aldehyde verwendet, da sich diese leicht mit den chiralen sekundären Aminen in Gegenwart von katalytischen Mengen Säure in chirale Iminiumionen überführen lassen, über die dann die Enantioselectivität gesteuert wird. Zwei bekannte Beispiele sind Imidazolidinone **76** und **78**, wie sie von *MacMillan*^[58] entwickelt wurden und Prolinole wie der *Jørgensen*-Katalysator **77**^[59] (Abb. 16).

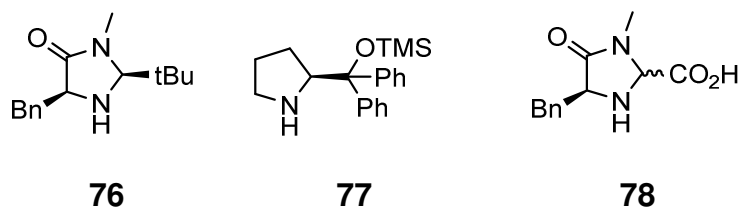


Abb. 16: Strukturen chiraler sekundärer Amine.

Für die enantioselective Synthese der Myrtucommulone sind diese Organokatalysatoren jedoch ungeeignet, da die Bildung eines Iminiumions ausgehend von einem sterisch gehindertem Keton, wie es die Syncarpinsäure (**33**) ist, erschwert ist. Zwei Beispiele, die dies unterstreichen finden sich zum einen bei der Michael-Addition von Nitroalkanen an sterisch anspruchsvollen α,β -ungesättigte Ketone^[60] und zum anderen als Zwischenstufe bei der Aktivierung sterisch gehinderter α,β -ungesättigter Ketone für eine Diels-Alder-Reaktion.^[61]

Als Alternative für die sekundären chiralen Amine ergeben sich sterisch weniger anspruchsvolle, primäre chirale Amine. Einige Beispiele, die sich als Organokatalysatoren für die enantioselective Michael-Addition bewährt haben, sind Amine, die sich von den Cinchona-Alkaloiden (**79**, **80**)^[62,63] ableiten lassen. oder auch das SAMP-Hydrazin (**81**) (Abb. 17).

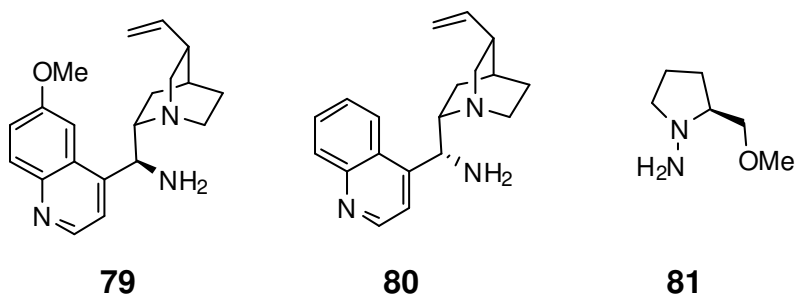


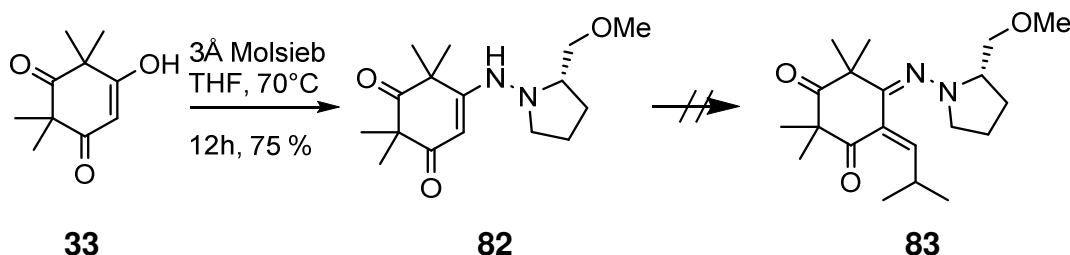
Abb. 17: Strukturen der Cinchona-abgeleiteten Amine **79** und **80** und des SAMP-Hydrazin (**81**).

Natürlich existieren noch einige weitere Katalysatoren, sowohl chirale Metallkomplexe als auch Organokatalysatoren mit anderen Funktionalitäten oder anderen Aktivierungsmechanismen. Diese Methoden kommen im folgenden Abschnitt zur Sprache und werden dort näher erläutert.

1.10.4 Asymmetrische Synthese von Myrtucommulon A

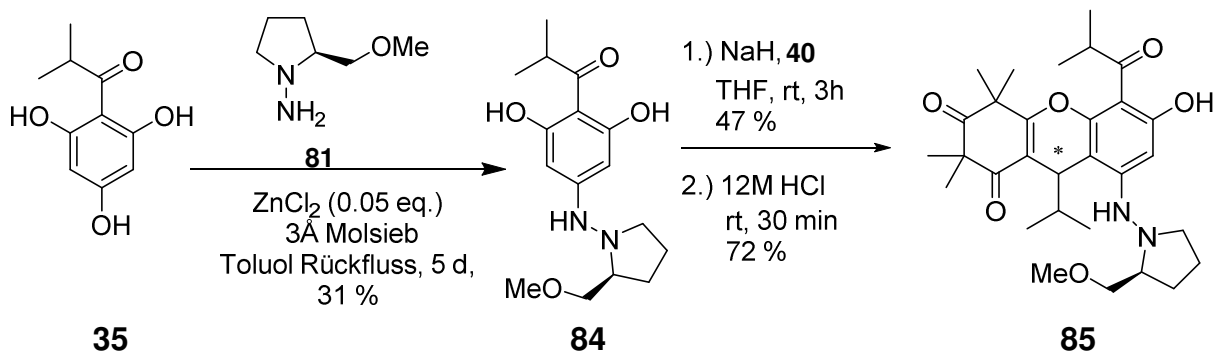
1.10.4.1 Diverse Methoden

M. Charpentier versuchte in seiner Arbeit die Michael-Addition durch Kupplung des SAMP-Hydrazins (**81**) (Abb. 17) mit der Syncarpinsäure (**33**) asymmetrisch durchzuführen. Die Synthese des auxiliar-gekuppften Michael-Akzeptors **83** schlug jedoch fehl. Zudem war es nicht möglich, den Isobutyraldehyd (**34**) an das Syncarpinsäurederivat **82** zu koppeln (Schema 13).^[14]



Schema 13: Versuch zur Synthese eines SAMP-Michael-Akzeptors.^[14]

Die andere Option war es, das Auxiliar an das Isobutyrylphloroglucin (**35**) zu koppeln und damit eine enantioselektive Synthese zu entwickeln. Es gelang, das *para*-SAMP-Hydrazin-Myrtucommulon **85** mit 13% *de* zu synthetisieren (Schema 14).^[14]

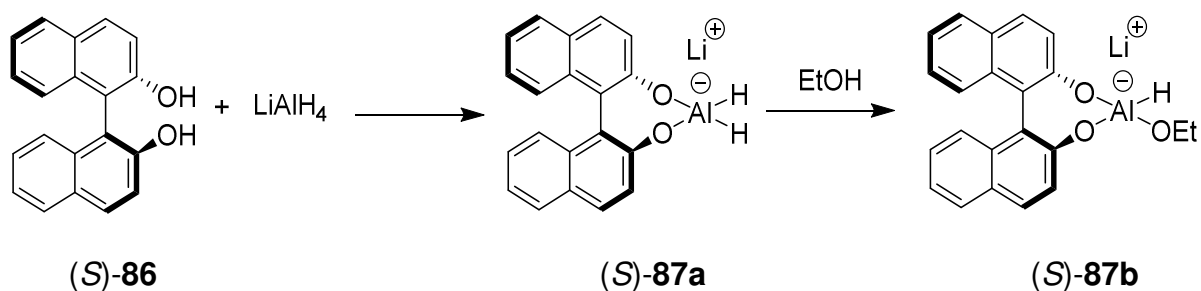


Schema 14: Arbeiten zur stereoselektiven Synthese von Norsesmimyrtucommulon (**10**) mittels Enders-Auxiliar.^[14]

Die Michael-Addition verlief in 47 % Ausbeute. Zusätzlich erwies sich die Abspaltung des Auxiliars am Myrtucommulon **85** als schwierig, weshalb diese Methode nicht weiter untersucht wurde. Aufgrund der starken sterischen Hinderung der Substrate wurden synthetische Peptide für die asymmetrische Synthese in Betracht gezogen. Sie zeigen ein großes Spektrum an Reaktionen, beispielsweise Aldolreaktionen und Michael-Additionen, sowie Julia Colonna Epoxidierungen an sterisch anspruchsvollen α,β -ungesättigten Ketonen.^[64] Exemplarisch wurde Poly-L-Leucin zusammen mit Natriumhydrid als Katalysator verwendet. Zwar wurde das Norsesmimyrtucommulon (**10**) in guten Ausbeuten zwischen 69 und 82 % erhalten aber kein Enantiomerenüberschuss generiert, sodass auch die synthetischen Peptide für die asymmetrische Synthese der Myrtucommulone uninteressant sind.^[14]

1.10.4.2 Enantioselektive Metallkatalysierte Synthese

Da bisher Natriumhydrid als Base die besten Resultate erzielte, rückten verstärkt basische Katalysatoren in den Fokus. *Noyori* entwickelte durch Reaktion von Lithiumaluminiumhydrid und 1,1'-Bi-2-naphthol (BINOL) (**86**) das (*S*)-BINALH (**87b**) (Schema 15), ein chirales Aluminiumhydrid, zur asymmetrischen Reduktion von Ynonen zu Propargylalkoholen.^[65]



Schema 15: Synthese von (*S*)-BINALH (**87b**).

Pedro zeigte die Anwendung von Komplexen von **86** mit Titan und Zirkonium als Zentralatom für die katalytische, asymmetrische Friedel-Crafts-Alkylierung.^[66] *Shibasaki* untersuchte die Heterobimetallkomplexe der Struktur $M^1M^2(\text{BINOL})_2$ auf katalytische Aktivität in einer asymmetrischen Michael-Addition von Malonaten an Cyclohexanon beziehungsweise Cyclopentenon. M^1 repräsentiert die Alkalimetalle Lithium, Natrium und Kalium und M^2 die Metalle Bor, Aluminium, Gallium und Indium. Die Kombination aus Lithium und Aluminium erwies sich dabei als beste und günstigste Wahl für die höchste Enantioselektivität.^[67,68] Die Synthese dieser Katalysatoren erfolgt analog **87a** mit zwei Äquivalenten **86** (Schema 15).

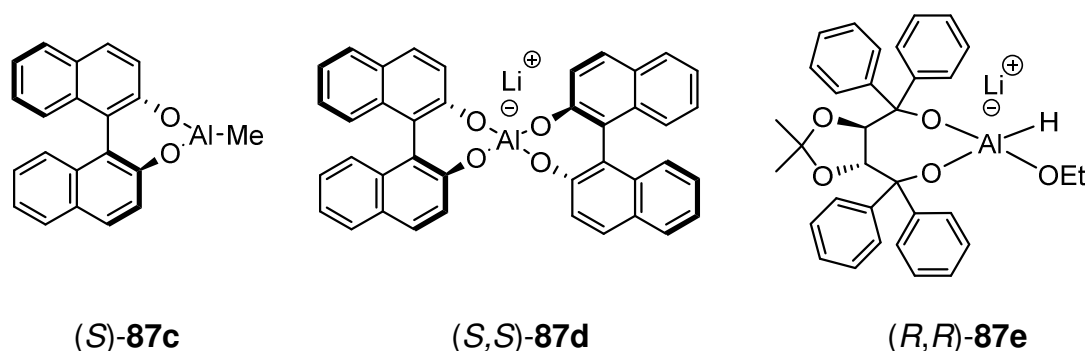
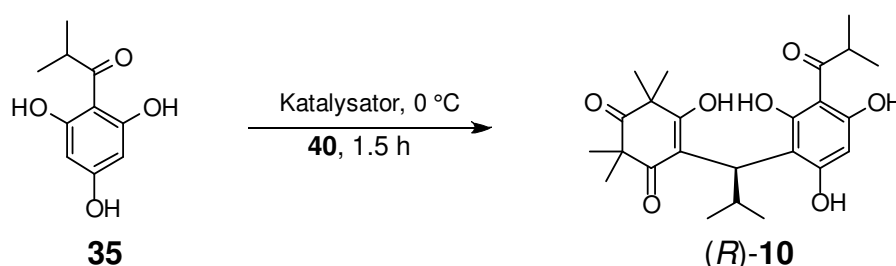


Abb. 18: Strukturen von (*S*)-BINOL-AlMe (**87c**), (*S,S*)-LiAl(BINOL)₂ (**87d**) und LiAlH(OEt)(TADDOL) (**87e**).

Diese Arbeiten stellten die Grundlage für die erste enantioselektive Synthese von Norsemimyrtucommulon (**10**) und Myrtucommulon A (**7**) dar (Tab. 4). Die Untersuchungen der Katalysatoren **87a** und **87b** (Schema 15) sowie der Katalysatoren **87c** bis **87e** (Abb. 18) ergab zunächst, dass **87a** unabhängig von der eingesetzten Menge nur geringe Stereoselektivität zeigte. vergleichbare Resultate wurden mit dem Katalysator **87b** erzielt. Sogar bei sechsfachem Überschuss wurden lediglich moderate Enantiomerenüberschüsse bis zu maximal 34 % gefunden. Der LiAl(BINOL)₂-Katalysator **87d** basierend auf den Arbeiten von *Shibasaki*^[67-69] lieferte schließlich die besten Resultate. Es mussten jedoch drei Äquivalente des Katalysators eingesetzt werden. Dies entspricht den drei Hydroxygruppen am

Phloroglucinkern. Der Grund dafür ist eine schnelle, racemisch ablaufende Hintergrundreaktion, die den Enantiomerenüberschuss des gebildeten Produkts erniedrigt. Eine Einschränkung gibt es außerdem bei der Wahl des Lösungsmittels. Die zugesetzten Mengen an Tetrahydrofuran (Tab. 4, Eintrag 8) sind notwendig, damit alle Reaktanden vollständig in Lösung vorliegen, da sonst Einbußen bei der Enantioselektivität der Reaktion auftraten. Zudem führte die Verwendung von frisch geöffneten Lithiumaluminiumhydridlösungen in Tetrahydrofuran zu besseren Resultaten gegenüber einer älteren Lösung. Das beste Ergebnis der enantioselektiven Synthese von **10** in 82 % Ausbeute und 72 % *ee* wurde mit frischer Lithiumaluminiumhydridlösung, einer Mischung aus Dichlormethan und Tetrahydrofuran im Verhältnis 10:1 als Lösungsmittel bei 0 °C und dreifachem Überschuss an Katalysator erhalten.^[14,70]

Tab. 4: Überblick über die enantioselektive metallkatalysierte Synthese von **10**.



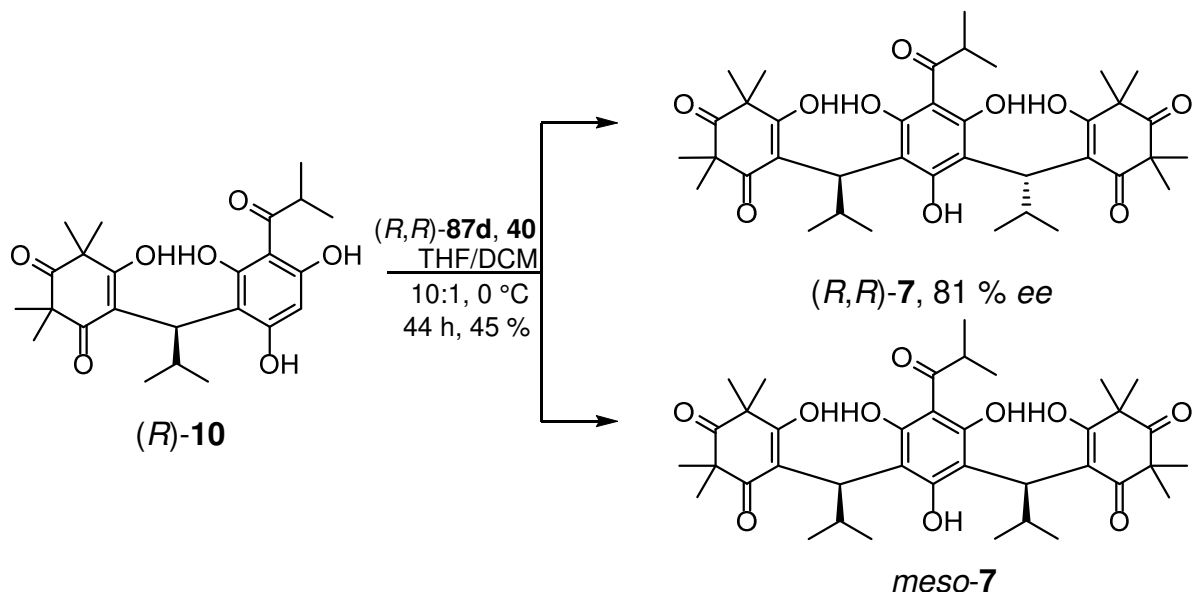
| Eintrag | Katalysator | Äquivalente | Lösungsmittel | Ausbeute (%) | <i>ee</i> ^{a)} (%) |
|---------|----------------------------|-------------|-------------------|--------------|-----------------------------|
| 1 | (<i>S</i>)- 87a | 1.0 | THF | 77 | 15 |
| 2 | (<i>S</i>)- 87a | 2.0 | THF | 58 | 16 |
| 3 | (<i>S</i>)- 87b | 2.0 | THF | 70 | 11 |
| 4 | (<i>S</i>)- 87b | 6.0 | THF | 64 | 34 |
| 6 | (<i>S</i>)- 87c | 3.0 | THF | 60 | 2 |
| 7 | (<i>S,S</i>)- 87d | 3.0 | THF | 65 | 62 |
| 8 | (<i>R,R</i>)- 87d | 3.2 | DCM/THF (10:1) | 81 | -72 ^{b)} |
| 9 | (<i>R,R</i>)- 87e | 3.0 | THF | 72 | 0 |

a) bestimmt nach Zyklisierung zu **8**: Reprosil-100-Chiral-NR, iPrOH/nHexan 5/95 v/v, 1.0 mL/min, 24 °C; b) anderes Enantiomer erhalten.

Es ist bemerkenswert, dass eine Erniedrigung der Temperatur keinen Einfluss auf die erhaltenen *ee*-Werte hatte. Auch weitere Modifikationen am BINOL-Gerüst, um die elektronischen und sterischen Eigenschaften^[66] zu beeinflussen führten zu keiner Steigerung der *ee*-Werte. Die Wahl anderer Metalle wie beispielsweise Lanthan^[71–75] oder anderer Liganden am Beispiel von **87e** brachten ebenfalls keine besseren Resultate.^[14,45]

Die zweite Michael-Addition mit enantiomerenangereicherten **10** und den optimierten Bedingungen der Metallkatalysierten Reaktion ermöglichte die enantioselektive Synthese von Myrtucommulon A (**7**) bis zu 81 % *ee* bei einer Ausbeute von 45 %.

Die Synthese musste allerdings schrittweise erfolgen, da es sich bei (*R*)-Norsemyrtucommulon (*R*)-**10** und (*S,S*)-**87d** um einen *missmatched* Fall handelt. Der *matched*-Fall liegt also vor, wenn **10** mit (*S,S*)-**87d** synthetisiert wird und die zweite Michael-Addition zu **7** mit (*R,R*)-**87d** durchgeführt wird (Schema 16).^[45,70]



Schema 16: Enantioselektive Synthese von Myrtucommulon A (**7**).

Neben dem notwendigen Wechsel des Katalysators in der Synthese von **7** ist ein weiterer Nachteil dieser Vorgehensweise, dass sowohl das Racemat als auch die *meso*-Form im Verhältnis von 1:1 auftreten. Daraus folgt, dass die metallkatalysierte Synthese nur gute Enantioselektivitäten, nicht aber gute Diastereoselektivitäten liefert.

1.10.4.3 Organokatalysierte diastereoselektive Synthese

Eine weitere Möglichkeit der asymmetrischen Induktion stellt die Organokatalyse dar. Einige denkbare Katalysortypen wurden bereits in Abschnitt 1.10.3 und die Ergebnisse der chiralen Auxiliare in Abschnitt 1.10.4.1 erwähnt. Bei der Entwicklung der Eintopfreaktion (Abschnitt 1.7) stellte sich bereits heraus, dass natürliche Aminosäuren bezüglich erzielter Ausbeuten effiziente Katalysatoren darstellen, allerdings kaum asymmetrische Induktion aufweisen. Prolin (**53**) lieferte noch die beste Diastereoselektivität für Myrtucommulon A (**7**) mit einem Diastereomerenüberschuss von 12 % bei einer Ausbeute von 72 % (Tab. 5, Eintrag 1).

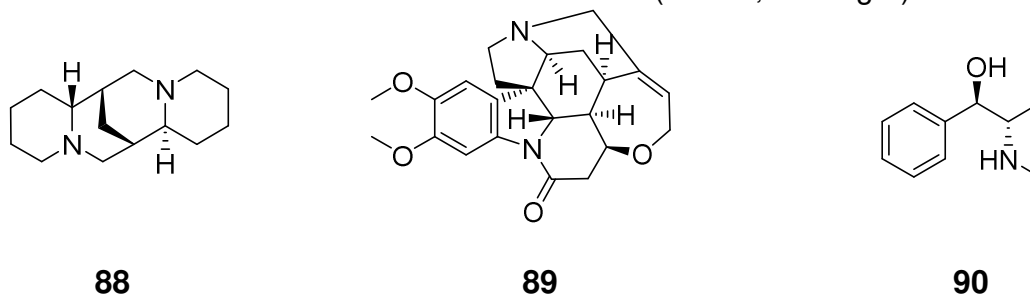


Abb. 19: Strukturen von Spartein (**88**), Brucin (**89**) und (-)-Ephedrin (**90**).

Der Einsatz von anderen, natürlich vorkommenden chiralen Aminen wie Brucin (**89**) oder Ephedrin (**90**) (Abb. 19) ergab keine Verbesserung der Diastereoselektivitäten (Tab. 5, Einträge 2 und 3). Mit Spartein (**88**) wurde Norsemimyrtucommulon (**10**) nahezu racemisch in exzellenter Ausbeute von 98 % erhalten.^[14,45]

Daraus resultierte, dass die Basizität der Katalysatoren für gute Stereoselektivitäten nicht ausreichend ist. Stattdessen deuteten die Ergebnisse der Aminosäuren an, dass die Bifunktionalität, in diesem Fall basisches Amin und Carbonsäure von entscheidender Bedeutung ist.

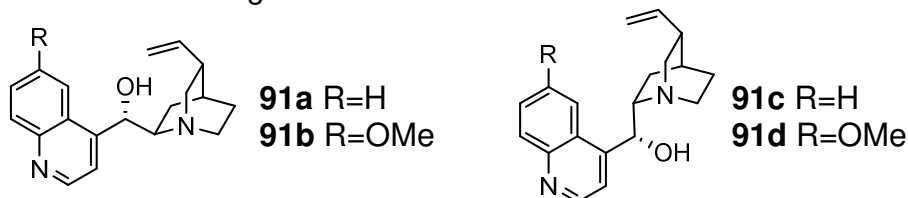


Abb. 20: Strukturen der wichtigsten Cinchona-Alkaloide: Cinchonin (**91a**), Chinidin (**91b**), Cinchonidin (**91c**) und Chinin (**91d**).

Die Cinchona-Alkaloide (Abb. 20) weisen eine solche Bifunktionalität, hier basisches tertiäres Amin und Lewis-basische Hydroxylgruppe auf. Dieses Zusammenspiel ist von entscheidender Bedeutung für eine gute Enantioselektivität bei der asymmetrischen Friedel-Crafts-Alkylierung.^[76]

Die Alkaloide erwiesen sich auch als potente Organokatalysatoren für die konjugierte Addition von Malonaten und β -Ketoestern an Nitroolefine.^[77] Durch einfache Strukturmodifikationen wie Alkylierung am tertiären Amin lassen sich Phasentransfer-Katalysatoren herstellen, was die Anwendungsgebiete der Cinchona-Alkaloide nochmal erweitert. Die Phasentransferkatalysatoren konnten beispielsweise bei Aldol- und Diels-Alder-Reaktionen erfolgreich eingesetzt werden.^[78] Auch als Katalysatoren für die Michael-Addition an einfachen α,β -ungesättigten Ketonen bzw. Estern^[79] aber auch bei Additionen an Alkylidenmalonaten und Nitroolefinen^[80] zeigten diese großes Potential.

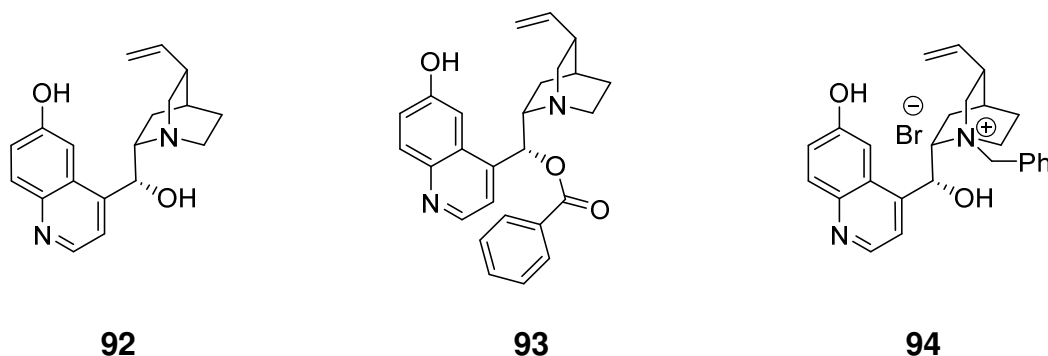
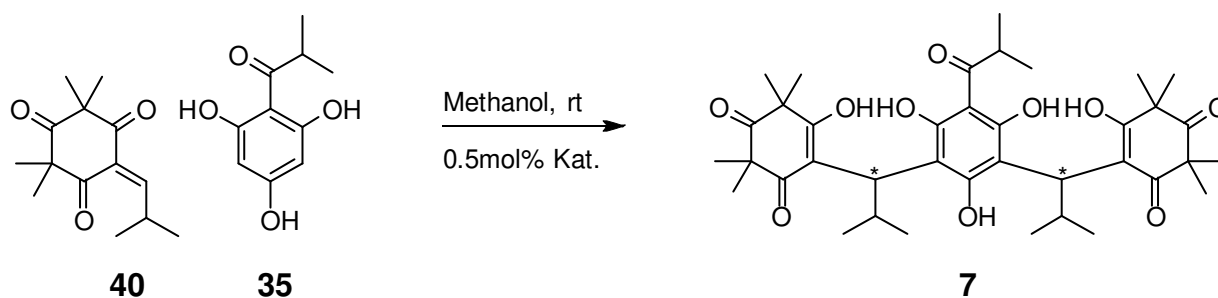


Abb. 21: Strukturen weiterer von Cinchona-Alkaloiden abgeleiteter Katalysatoren.

Die Synthese von Myrtucommulon A (**7**) mit den Cinchona-Alkaloiden lieferte die besten Resultate (Tab. 5, Einträge 4 und 5). Die optimale Katalysatorladung betrug 50 mol% mit Methanol als Lösungsmittel. Sowohl eine Erhöhung der Katalysatormenge, als auch eine Änderung des Lösungsmittels führten zu Einbußen bei der Selektivität. Erstaunlich ist, dass die Pseudo-Enantiomere **91a** und **91c** keine inversen Selektivitäten zeigten, sondern einen gravierenden Unterschied beim Diastereomerenüberschuss zur Folge hatten. Das Cinchonidin (**91c**) erwies sich als bester Katalysator.

Tab. 5: Überblick über die Ergebnisse der Organokatalyse.

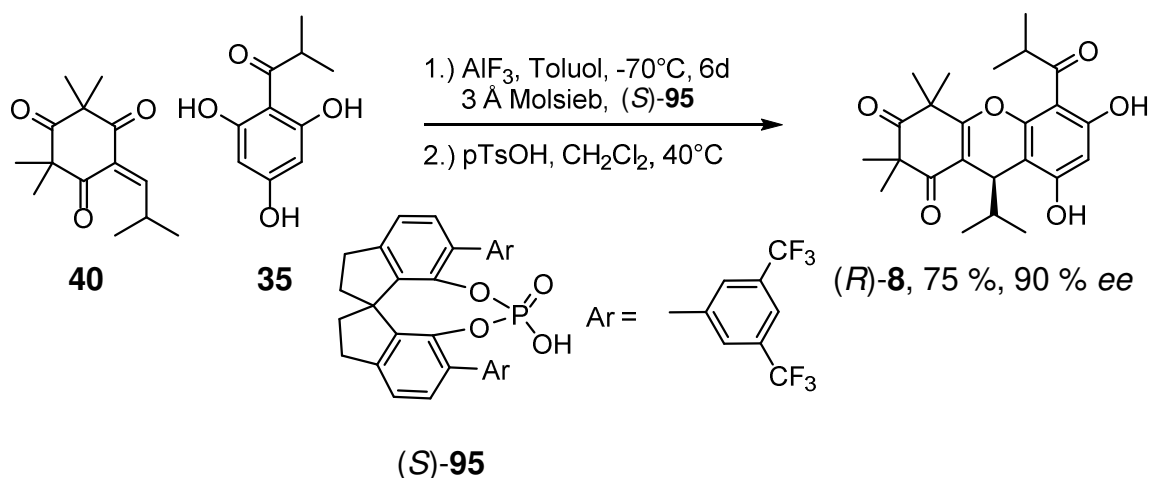
| Eintrag | Katalysator | Reaktionszeit (h) | Ausbeute (%) | <i>ee</i> ^{a)} (%) | <i>de</i> ^{a)} (%) |
|-----------------|-------------|-------------------|--------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 1 | 53 | 72 | 72 | 1 | 12 |
| 2 | 89 | 144 | 49 | 0 | 13 |
| 3 | 90 | 96 | 80 | 0 | 2 |
| 4 | 91a | 72 | 77 | 13 | 36 |
| 5 | 91c | 96 | 46 | 28 | 82 |
| 6 | 92 | 72 | 67 | 14 | 44 |
| 7 | 93 | 72 | 60 | 23 | 39 |
| 8 ^{b)} | 94 | 67 | 93 | 28 | 11 |

a) Reprisil-100-Chiral-NR, MeCN/Puffer (30 mM NH₄OAc, pH = 9 DEA) 35/65 v/v 1.0 mL/min, 24 °C b) Toluol/1 M KOH in Wasser (1:2 v/v).

Es konnte **7** mit 46 % Ausbeute bei einem *de* von 82 % erhalten werden. Modifikationen am Katalysator wie die Entfernung der Methylgruppe zum Phenolderivat **92** (Abb. 21) oder Benzylisierung der Hydroxygruppe an C9 zum Benzoyl-Cinchonidinerster^[81] **93** (Abb. 21) führten zu einem Selektivitätsverlust (Tab. 5, Einträge 6 und 7). Die Enantiomerenüberschüsse sind bei allen untersuchten Alkaloiden und Derivaten vergleichbar niedrig mit maximal 28 % im Fall von Cinchonidin (**91c**). Der Phasentransferkatalysator **94** (Abb. 21) erwies sich mit einer Ausbeute von 93 % als effizientester Katalysator bezüglich der Ausbeute, zeigte aber deutlich weniger Stereoselektivität als die anderen Cinchona-Alkaloide (Tab. 5, Eintrag 8).^[14,45] Hieraus ergab sich die nächste Einschränkung. Die Organokatalyse ist für die Diastereoselektivität die beste Methode, hat aber nur geringen Einfluss auf die Enantioselektivität.

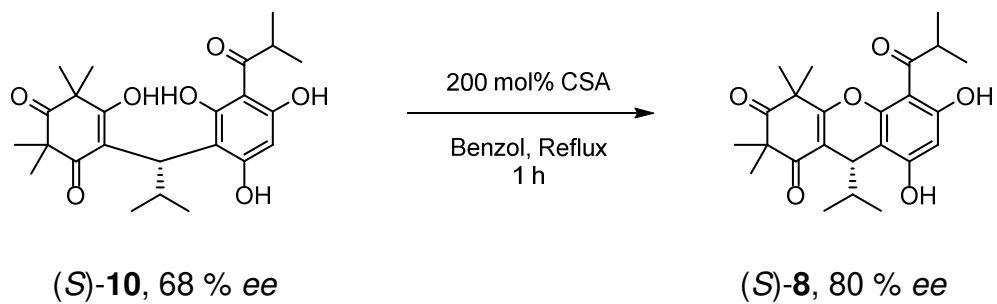
1.10.4.4 Enantioselektive Synthese von Myrtucommulon B

Im Jahr 2018, parallel zur Anfertigung dieser Arbeit, gelangen *Wang, Ye* und *Li* die stereoselektive Synthese von Myrtucommuacetalon (**30**). Als Zwischenstufe für alle Verbindungen diente Myrtucommulon B (**8**) und die enantioselektive Synthese von **8** wurde durch eine organokatalysierte, asymmetrische Friedel-Crafts-Alkylierung mit chiralen Phosphorsäuren realisiert (Schema 17).^[82] Im Gegensatz zu der Katalyse mit dem $\text{LiAl}(\text{BINOL})_2$ (**87d**) Komplexen konnte durch Modifizierung des BINOL-Rückgrades eine starke Verbesserung des *ee* erzielt werden. Es zeigte sich, dass durch Anbringen eines 3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl-Substituenten an Position 3, respektive 3', das Enantiomerenverhältnis auf bis zu 95:5 gesteigert werden konnte. Die Reaktion verlief mit katalytischen Mengen an Phosphorsäure (*S*)-**95** (10 mol%) und stöchiometrischen Mengen an Aluminiumfluorid (1.0 Äquivalente) in Toluol bei Temperaturen von $-70\text{ }^\circ\text{C}$. Die anschließende Zyklisierung in Dichlormethan bei $40\text{ }^\circ\text{C}$ ergab Myrtucommulon B (**8**) in 75 % Ausbeute mit 90 % *ee*. Die Erhöhung der Temperatur auf $40\text{ }^\circ\text{C}$ und die Zugabe von *para*-Toluolsulfonsäure waren wohl notwendig, da ein Produktgemisch von Norsemyrtucommulon (**10**) und Myrtucommulon B (**8**) erhalten wurde. Die Autoren berichten, dass die Reaktion eine Vielzahl von Acylphoroglucinen und Alkylidensyncarpinsäurederivaten toleriert, es jedoch im Falle von Isovaleroyl- und Cyclobutylsubstituenten zu einer zweiten Michael-Addition kommt, ohne auf diese näher einzugehen. Die Verwendung von stöchiometrischen Mengen an Lewisäure erhöhte die Ausbeute dramatisch von 28 % auf 75 %. Eine leichte Steigerung des Enantiomerenüberschusses konnte in allen Fällen nach einer Umkristallisation erhalten werden.



Schema 17: Enantioselektive Synthese von Myrtucommulon B (**8**).

Im Zuge meiner Masterarbeit konnte gezeigt werden, dass es durch den Einsatz von chiralen Brønstedtsäuren potentiell möglich ist, ein Enantiomer von Norsemyrtucommulon (**10**) bei der Zyklisierung zu bevorzugen (Schema 18). Die Umsätze der Zyklisierung waren jedoch so gering, dass eine Razematspaltung für die asymmetrische Synthese der Myrtucommulone auf Basis dieser Reaktion nicht in Frage kam.^[83]



Schema 18: Zyklisierung von (*S*)-**10** mit natürlicher Camphersulfonsäure.

Dies ist aber ein Indiz, dass die chiralen Phosphorsäuren als chirale Brønstedsäuren für gute Enantioselektivitäten einsetzbar sind.

2. Zielsetzung dieser Arbeit

Basierend auf den im vorangegangenen Kapitel beschriebenen Arbeiten sollte nach Methoden gesucht werden, die in erster Linie die Stereoselektivitäten im Vergleich zu den bisherigen Resultaten verbessern. Dabei lag der Fokus vor Allem darauf, die bisherigen Einschränkungen, die entweder bei der metallkatalysierten (niedrige Diastereoselektivitäten) oder bei der organokatalysierten Synthese der Myrtucommulone (niedrige Enantioselektivitäten) auftraten, zu überwinden.

Für die metallkatalysierte Reaktion bedeutet dies auch, dass neben der geringen Diastereoselektivität auch nach Möglichkeiten gesucht werden soll, die eine echte katalytische Verwendung des Metalls in niedermolarem Bereich erlauben.

Für die organokatalysierte Synthese ist es zunächst erforderlich, weitere Klassen an Katalysatoren zu finden und zu untersuchen, die in den vorangegangenen Arbeiten noch nicht zum Einsatz gekommen sind. Je nach den erhaltenen Resultaten kann es erforderlich sein, die bereits gefundenen, optimalen Bedingungen nochmals zu hinterfragen und eventuell an die untersuchte Katalysatoreigenschaften anzupassen.

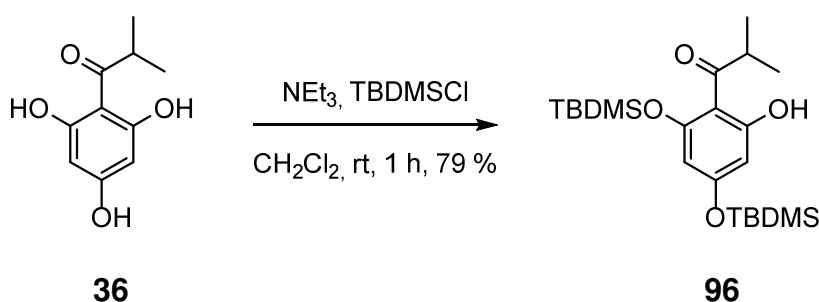
Zusätzlich zu der stereoselektiven Synthese von Myrtucommulon A (**7**) soll eine eigene Synthesestrategie für die angular zyklisierten Myrtucommulone am Beispiel von Myrtucommulon E (**17**) untersucht werden. Diese soll zunächst racemisch durchgeführt werden, da noch unklar ist, welche der potentiellen asymmetrischen Reaktionen sich für diese Synthesestrategie eignen.

Abschließend sollen noch einige Myrtucommulone für weitere Struktur-Aktivitäts-Studien synthetisiert werden. Im Vordergrund stehen dabei die antibiotischen Eigenschaften der Myrtucommulone. Da bisher noch keine Modifikationen in der Acylseitenkette untersucht wurden, sollen gezielt Myrtucommulone mit veränderten Acylresten synthetisiert werden.

3. Ergebnisse und Diskussion

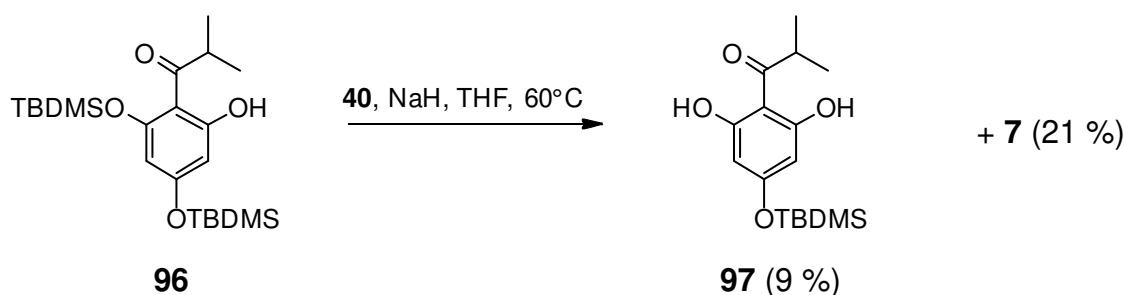
3.1 Digeschützte Phloroglucine

Zu Beginn dieser Arbeit war ein Ansatz, die metallkatalysierte Synthese der Myrtucommulone zu modifizieren. Der Einsatz von Schutzgruppen sollte die notwendige Menge des chiralen Katalysators reduzieren.^[14,45,70] Durch die geschickte Kombination orthogonaler Schutzgruppen ergäbe sich eine mögliche Syntheseroute für die gezielte Synthese gewinkelter Myrtucommulone am Beispiel von Myrtucommulon E (**17**). Einige Untersuchungen von *H. Müller* für die Syntheseversuche von Rhodomyrton (**25**) und Rhodomyrton C (**27**) konnten jedoch zeigen, dass dieser Ansatz aufgrund der elektronischen Eigenschaften der synthetisierten Verbindungen nicht geeignet ist.^[44]



Schema 19: Synthese des Bis(*tert*-Butyldimethylsilyl)-isobutyrylphloroglucin **96**.

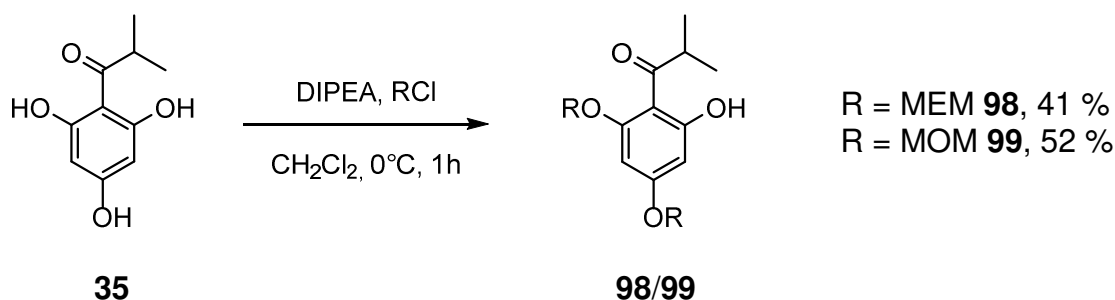
Zunächst wurde das zweifach silylierte Phloroglucinderivat **96** nach bekanntem Protokoll hergestellt (Schema 19).^[84] Die Silylschutzgruppe wurde gewählt, da deren Abspaltung unter milden und pH-neutralen Bedingungen möglich sein sollte. Die Variante in Dichlormethan bietet den Vorteil, dass ausschließlich das zweifach silylierte Derivat in guten Ausbeuten erhalten wird wohingegen die Silylierung in Dimethylformamid^[85] in unseren Experimenten stets eine chromatographisch nicht trennbare Mischung von zwei- und dreifach silylierten Produkten ergab.



Schema 20: Gefundene Produkte bei der Friedel-Crafts-Alkylierung von **96** mit Natriumhydrid.

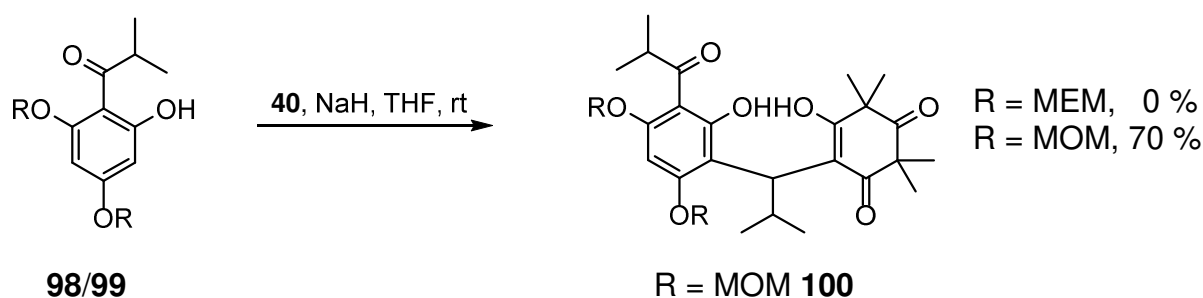
Die anschließende Reaktion von **96** mit **40** in Gegenwart von Natriumhydrid in Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur^[40,41,44] ergab keinen Umsatz. Die sukzessive Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 60 °C (Schema 20) führte schließlich zu einer erkennbaren Reaktion. Nach zwei Tagen bei dieser Temperatur konnte durch Reaktionsverfolgung mittels Dünnschichtchromatographie nur geringer Umsatz detektiert werden. Es wurden das Zersetzungsprodukt **97** in 9 % und Myrtucommulon A (**7**) in 21 % Ausbeute isoliert. Myrtucommulon A (**7**) muss aus freiem

Isobutyrylphloroglucin (**35**) entstanden sein. Anscheinend wurden im Zuge der Reaktion die Silylgruppen abgespalten, weshalb die Silylschutzgruppe für diese Reaktionsbedingungen nicht geeignet zu sein scheint. Die Instabilität der Silylschutzgruppe an Acylphloroglucinen unter basischen Reaktionsbedingungen in Kombination mit erhöhter Temperatur wurde auch von *Feng* beobachtet.^[86] Daher wurde auf Schutzgruppen zurückgegriffen, die für die basischen Reaktionsbedingungen besser geeignet sind. Die Wahl fiel auf Acetalschutzgruppen, da sie einen guten Kompromiss zwischen der Stabilität unter basischen Bedingungen als auch einfacher Abspaltung im Säuren darstellen.^[87]



Schema 21: Synthese der zweifach Acetal-geschützter Isobutyrylphloroglucine **98** bzw. **99**.

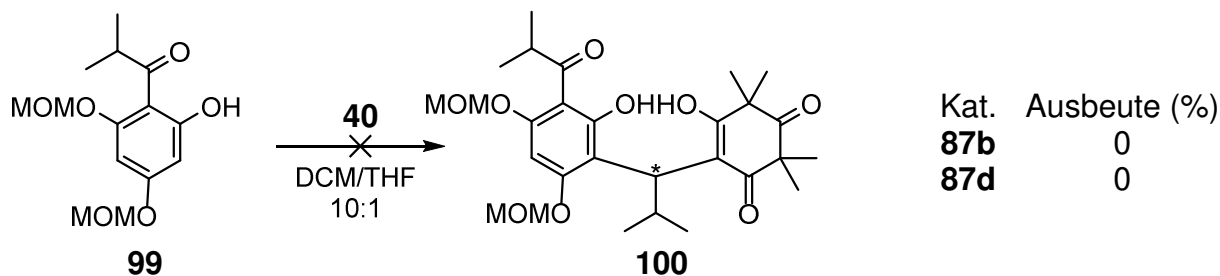
Die Umsetzung einer *ortho*- und einer *para*-ständigen Hydroxygruppe mit Methoxymethyl- bzw. Methoxyethoxymethylchlorid und Diisopropylethylamin in Dichlormethan bei 0 °C^[86] lieferte die Produkte **98** in 41 % bzw. **99** in leicht besseren Ausbeuten von 52 % (Schema 21). Zunächst wurde erneut die racemische Synthese mit Natriumhydrid als Base verwendet, um die generelle Realisierbarkeit zu überprüfen. Begonnen wurde mit dem Methoxyethoxymethylderivat **98**, da die Einführung der Schutzgruppe das deutlich weniger giftige Methoxyethoxymethylchlorid benötigt. Wie schon bei der *tert*-Butyldimethylsilylschutzgruppe beobachtet, konnte kein entsprechendes, geschütztes Norseemimyrtucommulonderivat gefunden werden. Lediglich das Methoxymethyl-Derivat **100** konnte in guten Ausbeuten von 70 % erhalten werden (Schema 22). Eine weitere Optimierung wurde aufgrund des respektablen Ergebnisses nicht durchgeführt.



Schema 22: Racemische Synthese des Norseemimyrtucommulonderivats **100**.

Darauf aufbauend wurde die enantioselective Metallkatalysierte Reaktion mit dem etablierten Katalysator LiAl(BINOL)₂ (**87d**) und dem Phloroglucin **99** durchgeführt. Die Umsetzung erfolgte unter den optimalen Bedingungen (siehe Abschnitt (1.10.4.2)).^[14,45,70] Allerdings wurde keine Reaktion beobachtet. Auch die Erhöhung der Temperatur führte nicht zu einer erkennbaren Reaktion. Möglicherweise ist der Komplex mit zwei BINOL-Einheiten in Kombination mit den beiden Schutzgruppen sterisch zu anspruchsvoll, um eine Reaktion am Phloroglucinkern zu ermöglichen.

Daher wurde der LiAl(BINOL)(OEt)-Komplex (**87b**) unter den gleichen Bedingungen eingesetzt. Der sterische Anspruch sollte aufgrund nur eines gebundenen BINOLs verringert sein und das verbleibende Hydrid am Aluminium ist basischer als das Phenolat im Fall von **87d**. Diese beiden Faktoren sollten daher eine Reaktion begünstigen (Schema 23).



Schema 23: Versuche der enantioselektiven Synthese des Norsemyrtucommulonderivats **100**.

Auch bei der Verwendung von **87b** wurde keine Reaktion beobachtet. Zusammen mit den Ergebnissen der anderen Ausgangsverbindungen **96** und **98** folgt daher, dass die Verwendung von Schutzgruppen eine zu starke Abschirmung des aromatischen Reaktionszentrums bewirkt und einen externen Chiralitätstransfer vollständig unterdrückt. Auf den Einsatz von Methylgruppen als Schutzgruppen für die phenolischen OH-Gruppen wurde verzichtet, da die Abspaltung einerseits recht drastische Bedingungen benötigt und trotz der Verwendung von Bortribromid in sehr großem Überschuss zu einem Produktgemisch verschiedener Mono- und Dimethylether führte.^[44]

3.2 Stereoselektive Synthese durch asymmetrische Hydrierung

Neben dem sterischen Anspruch hat die metallkatalysierte Synthese den Nachteil, dass die Konfiguration des Katalysator für die Synthese von Myrtucommulon A (**7**) ausgehend von Norsemyrtucommulon (**10**) getauscht werden muss. Um dieses Problem zu umgehen, wäre es eine Möglichkeit, die Stereoinformation erst dann einzuführen, wenn der Phloroglucinkern und die Synarpinsäureeinheiten schon miteinander verknüpft sind. Damit dies möglich wäre, müsste diese Verbindung prochiral sein, z.B. wenn die Alkylbrücke zwischen beiden Bausteinen ungesättigt ist. Die Asymmetrische Hydrierung ist eine vielversprechende Methode zur Synthese von enantiomerenreinen oder -angereicherten Verbindungen. Tetrasubstituierte Doppelbindungen stellen allerdings aufgrund ihrer sterischen Hinderung die am Wenigsten reaktiven Olefine für eine katalytische Hydrierung dar.^[88] Während die Entwicklungen in der asymmetrischen Hydrierung von di- und trisubstituierten Doppelbindungen rasant vorangetrieben wurden, wurde in den vergangenen Jahren verhältnismäßig wenig an der asymmetrischen Hydrierung von tetrasubstituierten Doppelbindungen geforscht.^[89] Eine der ersten Arbeiten auf diesem Gebiet wurde von *Achiwa* im Jahre 1978 vorgestellt,^[90] in der threo-2-Amino-3-Methylbernsteinsäure durch Hydrierung von (*Z*)-2-Acetamido-3-methylfumarsäure mit Rhodium-(I)-cyclo-octatetraen(pyrrolidinphosphin)-Komplexen zugänglich gemacht wurde. Die ersten unfunctionalisierten Doppelbindungen wurden in Gegenwart von Zirkonocen-Komplexen asymmetrisch hydriert. Hierbei wurden verschiedenen Indane mit kationischen (Ethylen-bistetrahydroindenyl)-zirkoniumhydrid-Komplexen und Wasserstoff mit *ee*-Werten bis 99 % bei einem *cis/trans*-Verhältnis von 98:2 sehr

selektiv hydriert. Rhodium basierte Katalysatoren kommen für diese Art von Doppelbindungen nicht in Frage, da diese koordinierende Heteroatome an der Doppelbindung benötigen.^[88]

Pfaltz und Mitarbeiter hoben 2007 die Einsatzmöglichkeiten von Indium-(I)-tetrakis(pentafluorophenyl)borat mit phox-Liganden bei der asymmetrischen Hydrierung von tetrasubstituierten Olefinen hervor.^[91] Zusätzlich zeigten sie bei der Hydrierung von 2*E*-6*E*-Farnesol, dass neben Rhodium auch Ruthenium für Doppelbindungen ohne koordinierende Heteroatome ungeeignet ist.^[92] Unter Verwendung von Iridium-Komplexen mit Oxazolin-Triarylphosphin-Liganden gelang es *Zhou*, α,β -ungesättigte Carbonsäuren mit geminaler Dimethylgruppe in β -Stellung und einem Arylrest in α -Position in Gegenwart von einem Äquivalent Triethylamin enantioselektiv zu hydrieren. *Ortho*-substituierte Arylreste benötigten hierbei höhere Temperaturen.^[93] Um diese Methode anwenden zu können war es erforderlich, die entsprechenden ungesättigten Myrtucommulonderivate (Abb. 22) zu synthetisieren.

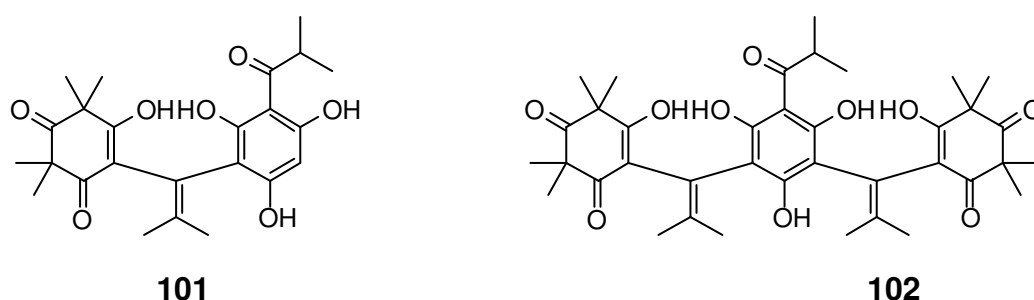
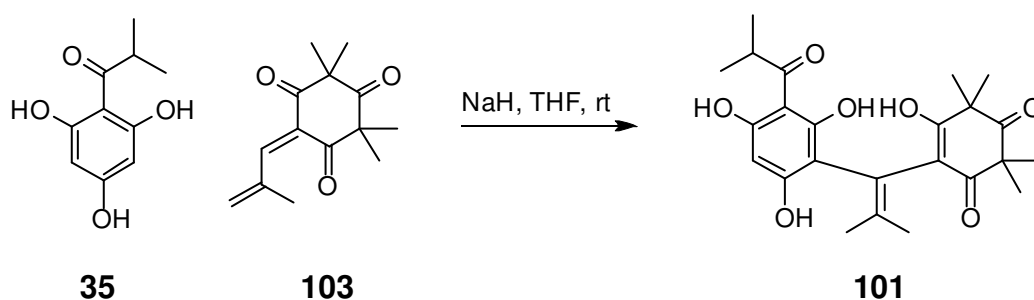


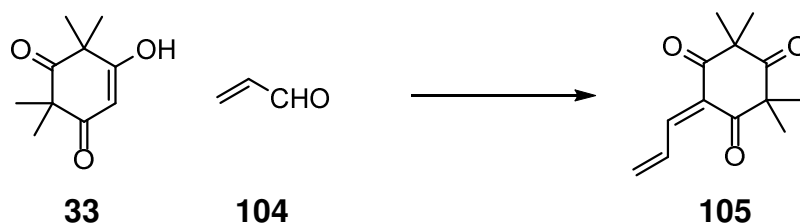
Abb. 22: Strukturen der ungesättigten Derivate von Norsemimyrtucommulon (**101**) und Myrtucommulon A (**102**).

Als offensichtlichste Strategie für die Synthese der ungesättigten Myrtucommulone **101** und **102** könnte, in Analogie der bisherigen Synthese von **10** bzw. **7**, ein doppelt ungesättigtes Alkylden als Michael-Akzeptor zum Einsatz kommen (Schema 24).



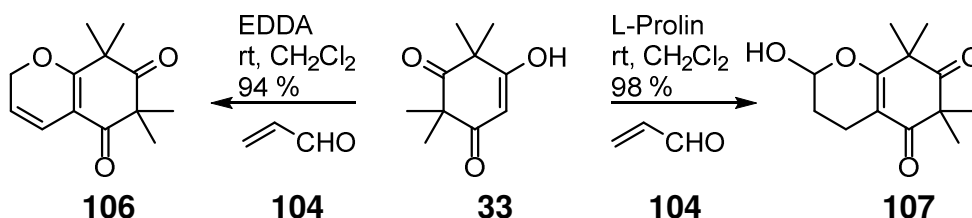
Schema 24: Mögliche Synthese des ungesättigten Derivats **101**.

Um das doppelt ungesättigte Alkylden **103** zu synthetisieren, müsste also einfach der entsprechende α,β -ungesättigte Aldehyd verwendet werden. Als Modellaldehyd wurde zunächst Acrolein (**104**) eingesetzt. Die regioselektive Addition im Falle des Nucleophils **33** an **104** sollte aufgrund der starken Tendenz von 1,3-Dicarbonylverbindungen zum 1,2-Angriff bei der Addition an α,β -ungesättigte Aldehyde^[94] das Produkt **105** ergeben (Schema 25).



Schema 25: geplante Synthese von **105** als Modellreaktion.

Allerdings schloss sich an die erfolgte 1,2-Addition eine elektrozyklische Ringschlussreaktion an, sodass nicht doppelt ungesättigte 1,3-Dione, sondern Chromene bzw. 2H-Pyrane als Produkte erhalten wurden. Dieses Reaktionsverhalten wurde sowohl bei der Umsetzung von Syncarpinsäure (**33**) und Acrolein (**104**) unter den Standardbedingungen für die Herstellung von Isobutylidensyncarpinsäure (**40**), als auch bei der Verwendung von Ethylendiamin-Diacetat^[95] (Schema 26) als Katalysator zur Synthese doppelt ungesättigter 1,3-Dicarbonyle beobachtet.^[96,97] Es wurde das 2H-Pyranderivat der Syncarpinsäure **106** in 94 % Ausbeute erhalten.



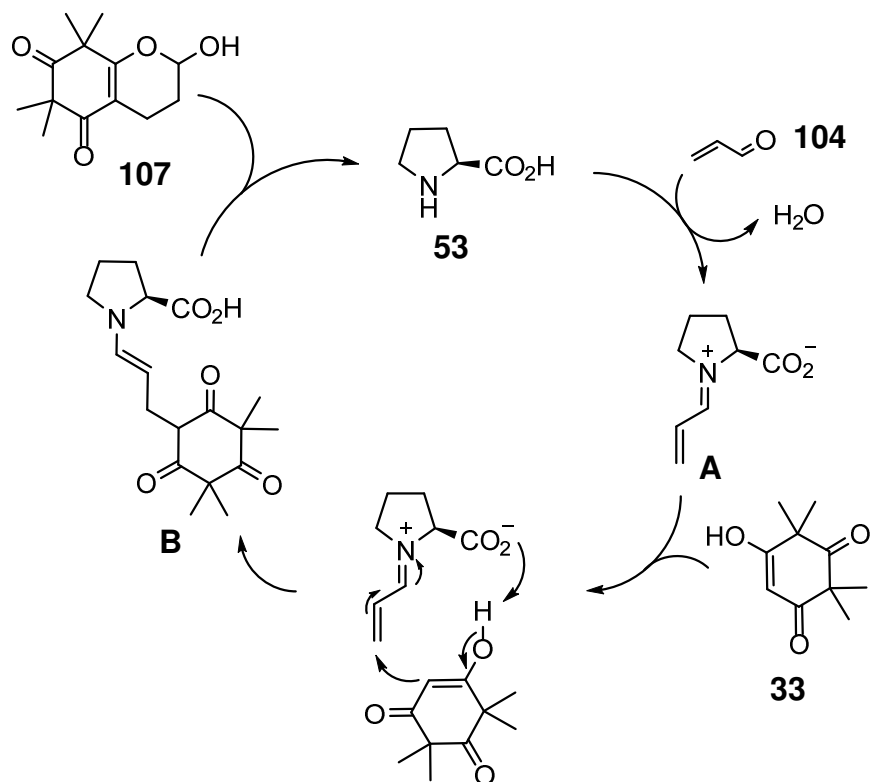
Schema 26: Syntheseversuch des doppelt-ungesättigten Michael-Akzeptors **105**.

Goswami zeigte 2009 die Knoevenagel-Kondensation einfacher zyklischer 1,3-Diketone an α,β -ungesättigte Aldehyde mit Prolin (**53**) als Katalysator. Dabei wurden ausschließlich konjugierte Dienone in guten Ausbeuten ohne nachfolgende Michael-Additionen oder Ringschlussreaktionen erhalten.^[98]

In unseren Experimenten wurde jedoch nicht das Dienon **105** erhalten, sondern das zyklische Halbacetal **107** (Schema 26). Diese Art von Reaktionskaskade ist zwar ungewöhnlich für solche Substrate,^[94] aber einige Arbeiten von *Rueping* zeigten, dass in Gegenwart von sekundären Aminen als Katalysator solche 2-Hydroxydihydropyrane synthetisch zugänglich waren. Das sekundäre Amin mit dem α,β -ungesättigten Aldehyd bildet zunächst ein Iminium-Ion (Intermediat **A**) aus. Dadurch wird der 1,2-Angriff aufgrund des gestiegenen sterischen Anspruchs unterdrückt.

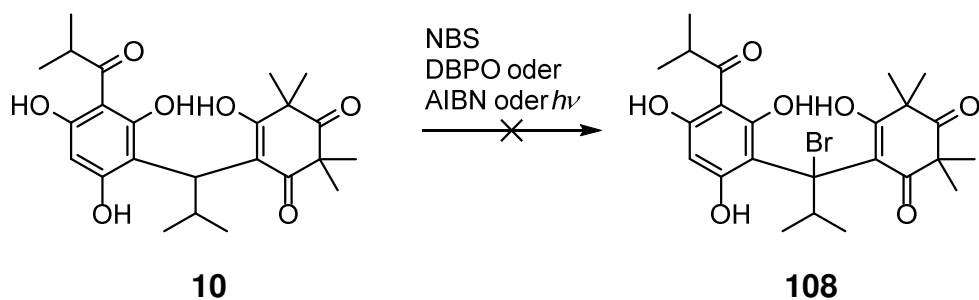
Nach erfolgter 1,4-Addition (Intermediat **B**) mit anschließender Hydrolyse des gebildeten Enamins erfolgt die Zyklisierung zum Halbacetal **107** (Schema 27).^[99–101]

Bereits im Jahr 1984 konnte *Coates* bei der Umsetzung von Dimedon (**46**) und eines Acroleindiethylacetals ohne Katalysator in Dichlorethan ein zyklisches Acetal finden, welches über den gleichen Reaktionspfad entstanden sein muss.^[102] Da also die Einführung der benötigten Doppelbindung durch die bekannte Michael-Addition nicht möglich war, wäre die Alternative diese nach der Knüpfung zu generieren.



Schema 27: Mechanismus der Prolin-katalysierten Reaktion von Acrolein (**104**) und Syncarpinsäure (**33**) zum entsprechenden halbacetalischen Dihydropyran **107**.

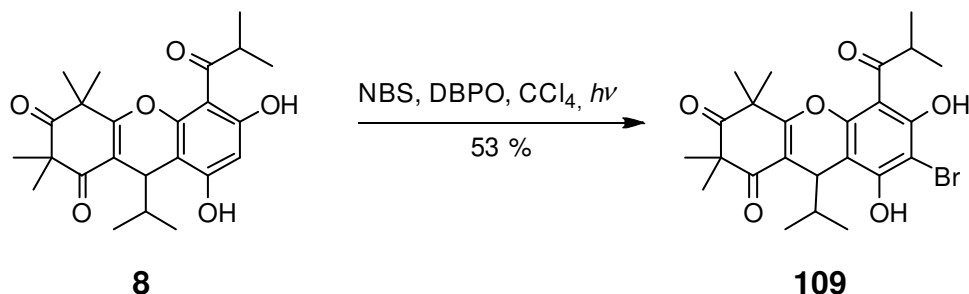
Dazu wäre es denkbar, die Benzylposition in Norsemimyrtucommulon (**10**) oder beide Benzylpositionen im Myrtucommulon A (**7**) zu oxidieren. Die Oxidation zu einem Benzylalkohol mit *ortho*-Iodoxybenzoesäure (IBX) und anschließender Wassereliminierung stellte keine Alternative dar, da diese Methode nur funktioniert, wenn mindestens eine *ortho*-Position unsubstituiert ist.^[103] Die radikalische Bromierung der Benzylposition mit N-Bromsuccinimid wäre eine Variante, obwohl die meisten Substrate eine eher niedrige Polarität aufweisen. Dennoch gibt es Arbeiten, die die Bromierung nach Wohl-Ziegler in Gegenwart freier Phenolgruppen durchführten.^[104,105] Allerdings zeigte sich auch, dass die Bromierung strukturell ähnlicher Verbindungen nicht immer zuverlässig funktioniert.^[105]



Schema 28 Versuche zur Bromierung von Norsemimyrtucommulon (**10**).

Die Bromierung von Norsemimyrtucommulon (**10**) gelang in unseren Experimenten nicht (Schema 28). Ein Grund dafür ist die sehr schlechte Löslichkeit des Edukts in Tetrachlormethan. Als Alternative zu Tetrachlormethan wurde die Reaktion in Benzol versucht. Trotz schlechter Löslichkeit konnte Benzol als Lösungsmittel für die Zyklisierung von Norsemimyrtucommulon (**10**) zu Myrtucommulon B (**8**) erfolgreich

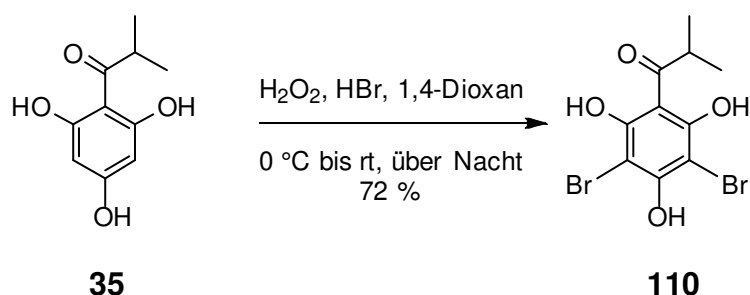
eingesetzt werden. Die Bromierung von **10** in Benzol zeigte ebenfalls keinen Umsatz. Zum Vergleich, und um die Polarität des Edukts als Ursache hervorzuheben, wurde daher das apolarere Myrtucommulon B (**8**) unter den gleichen Bedingungen bromiert. Dabei wurde das kernbromierte Produkt **109** in 53 % Ausbeute erhalten. Somit zeigte sich ein Zusammenhang zwischen der Polarität und dem Umsatz. Allerdings erfolgte die Bromierung ausschließlich am Kern und nicht in Benzyldition (Schema 29).



Schema 29: Bromierung von Myrtucommulon B (**8**).

Dies könnte darauf zurückgeführt werden, dass die phenolischen OH-Gruppen in Zusammenspiel mit dem Arylketon eine phenyloge Carbonsäure darstellen. Somit liegt im Prinzip trotz des apolaren Lösungsmittels eine Bromierung mit N-Bromsuccinimid in Gegenwart einer Carbonsäure vor. Daher erfolgte die Bromierung von **8** ausschließlich am Kern und nicht in der Seitenkette.

Da also die Kernbromierung bevorzugt abläuft, sollte es möglich sein eine übergangsmetallkatalysierte Kupplung zwischen dem bromierten Phloroglucinkern und der Alkyldensyncarpinsäure durchzuführen. Zunächst wurde versucht Isobutyrylphloroglucin (**35**) mit elementarem Brom in Eisessig bei 0 °C zu bromieren.^[106] Allerdings lieferte dies eine schwer zu trennende Mischung aus kernbromierten und in α -Position zur Ketogruppe bromierten Produkten. Bei Verwendung von N-Bromsuccinimid statt elementarem Brom blieb zwar die Halogenierung der Seitenkette aus, aber eine chromatographisch nicht zu trennende Mischung aus Edukt und monobromiertem Produkt wurde erhalten. Die Selektivitätsprobleme konnten schließlich durch Verwendung wässriger Bromwasserstoffsäure und Wasserstoffperoxid^[107] (Schema 30) beseitigt werden und es wurde Dibromisobutyrylphloroglucin (**110**) in 72 % Ausbeute erhalten. Es trat kein komplex zu trennendes Produkt-Eduktgemisch auf, was die Reinigung mittels chromatographischer Methoden überflüssig machte.



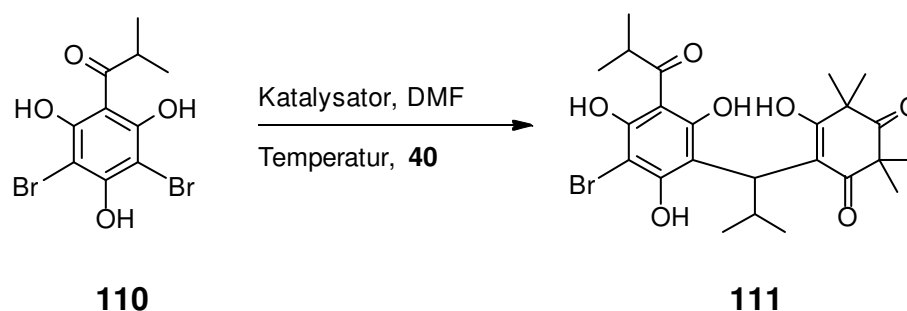
Schema 30: Bromierung von Isobutyrylphloroglucin (**35**).

Mit der Ausgangsverbindung **110** wurde anschließend die Knüpfung mit Isobutyridensyncarpinsäure (**40**) unter Palladiumkatalyse durchgeführt. Die Arylierung von β -substituierten α,β -ungesättigten Enonen kann generell zwei

verschiedene Reaktionspfade eingehen. Nach der 1,4-Addition kann das Palladium zum einen durch β -Hydridelimierung abgespalten und so das erwartete Heckprodukt gebildet werden. Zum anderen kann das Palladium protolytisch abgespalten werden und so das Produkt einer formalen 1,4-Addition liefern.^[108]

Zunächst konnte unter typischen Bedingungen für eine Heck-Kupplung^[109] das 1,4-Produkt **111** in geringer Ausbeute erhalten werden (Tab. 6, Eintrag 1). Allerdings fanden sich noch weitere nicht charakterisierbare Fraktionen, was auf eine starke Zersetzung hindeutete. Die Erniedrigung der Reaktionstemperatur führte zum gleichen Ergebnis. Erst die Verwendung von Natriumhydrogencarbonat statt Triethylamin als Base führte zu einer leichten Erhöhung der Ausbeute auf 34 % (Tab. 6, Eintrag 2). Dennoch stellte sich die Frage, ob die Reaktion unter diesen Bedingungen überhaupt Palladium-katalysiert ablief, oder ob nicht doch eine basische Hintergrundreaktion stattfand. Ohne Palladium wurde unter gleichen Reaktionsbedingungen mit Natriumhydrogencarbonat ebenfalls das 1,4-Produkt **111** in annähernd gleicher Ausbeute erhalten. Dies zeigte deutlich, dass die Produktbildung nur durch eine Sequenz aus Dehalogenierung und Deprotonierung einer der phenolischen OH-Gruppen mit anschließender Michael-Addition an **40** zu erklären ist (Tab. 6, Eintrag 3). Um noch zu überprüfen, ob überhaupt eine oxidative Addition des Palladiums erfolgte, wurde die Reaktion in wässrigem Dimethylformamid und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium durchgeführt. Bei Verwendung von 16 mol% Palladium konnten 32 % des mono-dehalogenierten Isobutyrylphloroglucins isoliert werden (Tab. 6, Eintrag 4).

Tab. 6: Überblick der durchgeführten Versuche unter Heck-Bedingungen.



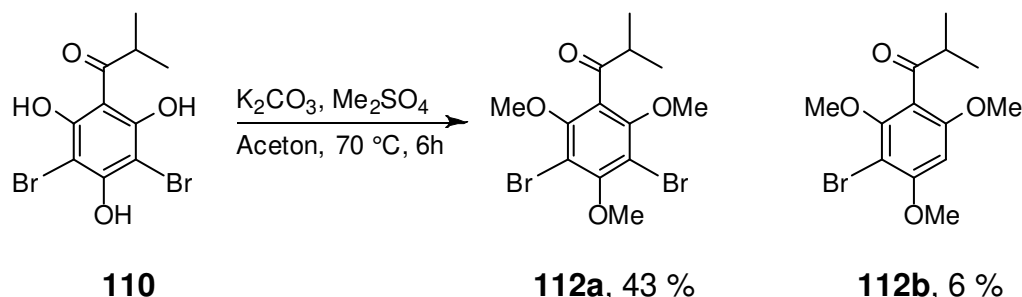
| Eintrag | Katalysator | Temperatur | Zeit | Ausbeute (%) |
|---------|---|------------|--------|------------------|
| 1 | Pd(OAc) ₂ (13mol%), NEt ₃ , PPh ₃ | 100 °C | 45 min | 18 |
| 2 | Pd(OAc) ₂ (15mol%), NaHCO ₃ , PPh ₃ | rt | Nacht | 34 |
| 3 | NaHCO ₃ | rt | Nacht | 31 |
| 4 | Pd(PPh ₃) ₄ (16mol%), H ₂ O | 50 °C | Nacht | 32 ^{a)} |

a) Es wurden 32 % des monodehalogenierten Eduktes gefunden.

Da die oxidative Addition erfolgte, wurden die phenolische OH-Gruppen als Methylether geschützt. Obwohl deren Abspaltung problematisch ist, wurde damit überprüft, ob sich die Hintergrundreaktion sowie Zersetzungsreaktionen dadurch unterdrücken lassen.

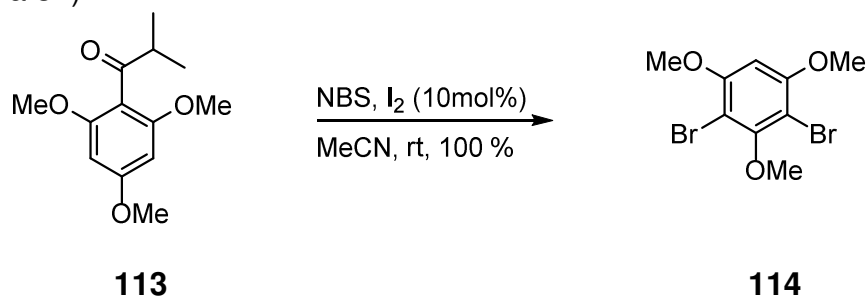
Die Reaktion von **110** mit Kaliumcarbonat und Dimethylsulfat in Aceton bei 70 °C^[110] ergab das Trimethoxyanalogon **112a** in moderaten Ausbeuten von 43 % und 6 % des

dehalogenierten Trimethoxyanalogon **112b** (Schema 31). Dies belegte eine gewisse Sensibilität des Bromids **110** gegenüber Basen, was auch ein Grund für die basische Hintergrundreaktion in Tab. 6 sein kann. Vergleichbare Dehalogenierungen an Phloroglucinen mit Natriumhydroxid und Natriumsulfit wurden von *Kiehlmann* und *Lauener* bereits 1988 beschrieben.^[111]



Schema 31: Methoxyschützung des Dibromisobutyrylphloroglucins (**110**).

Die Alternative dazu wäre zuerst die Methylierung von **35** gefolgt von der Bromierung. Um die bekannten Regioselektivitätsprobleme bei der Bromierung von **35** zu umgehen und weil die Methode in Schema 30 freie OH-Gruppen benötigt,^[107] wurde Trimethoxyisobutyrylphloroglucin (**113**) mit N-Bromsuccinimid und katalytischen Mengen Iod in Acetonitril unter Lichtausschluss umgesetzt.^[112] Die Bromierung funktionierte zwar quantitativ, allerdings wurde zudem eine Deacylierung beobachtet. Auch andere Varianten mit N-Bromsuccinimid und Schwefelsäure^[113] sowie N-Bromsuccinimid mit Ammoniumacetat^[114] führten zum deacylierten Produkt **114** (Schema 32).

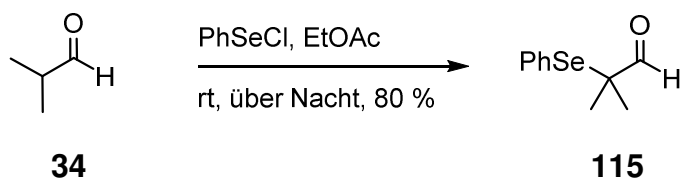


Schema 32: Bromierung von Trimethoxyisobutyrylphloroglucin **113**.

Die Reaktion mit Palladiumacetat und Triethylamin (Tab. 6, Eintrag 1) wurde nun mit dem geschützten Derivat **112a** wiederholt, wobei erneut Zersetzungsreaktionen beobachtet wurden. Es konnten vereinzelt dehalogenierte Produktfragmente NMR-spektroskopisch nachgewiesen werden, bei denen zusätzlich zur Dehalogenierung eine oder mehrere der Methylgruppen abgespalten wurde.

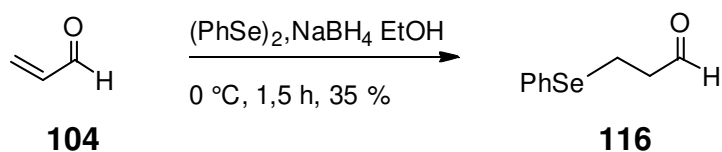
Aus diesem Grund wurde letztlich diese Strategie zur Synthese der ungesättigten Myrtucommulone verworfen und nach einer weiteren Alternative gesucht.

Organische Selenverbindungen können durch Oxidationsmittel wie Wasserstoffperoxid,^[115] *meta*-Chlorperbenzoesäure,^[116] oder Natriumperodat^[117] unter Abspaltung der Phenylselenylgruppe in die entsprechenden Alkene überführt werden.



Schema 33: Synthese von 2-Phenylselenylisobutyraldehyd (**115**).

Eine Variante wäre das Selenid in der *iso*-Propylgruppe α -ständig zur Verbrückung der Phloroglucin- und Syncarpinsäureeinheiten einzusetzen und so direkt durch Eliminierung die ungesättigten Verbindungen **101** und **102** zu erhalten. Dies ist durch die Verwendung des Aldehyds **115**^[118] realisierbar (Schema 33).



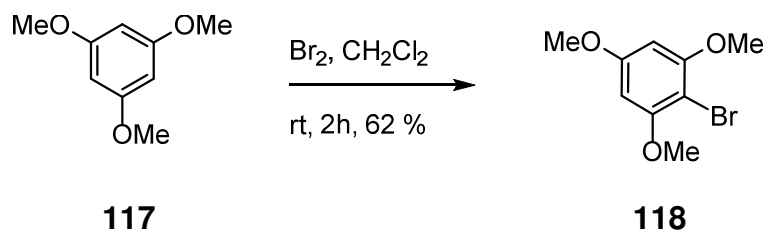
Schema 34: Synthese von 3-Phenylselenylpropionaldehyd (**116**).

Die andere Möglichkeit besteht darin, die Phenylselenylgruppe β -ständig einzusetzen. Diese würde zwar eine zusätzliche Isomerisierung der resultierenden Doppelbindung erforderlich machen, umgeht aber eventuelle Probleme bei der Kupplung von Phloroglucin und Alkyliden aufgrund sterischer Hinderung. Als Modellverbindung wurde der Aldehyd **116**^[115] (Schema 34) verwendet.

Allerdings konnte keiner der synthetisierten Aldehyde **115** oder **116** zu den Selenderivaten der Myrtucommulone nach den bekannten Methoden eingebaut werden. **115** konnte nicht mit Syncarpinsäure (**33**) zum Alkyliden geknüpft werden. Auch in der Eintopfmethode (siehe 1.7) wurde kein Umsatz beobachtet. Aldehyd **116** zeigte zwar Umsatz mit Syncarpinsäure (**33**), aber die Bedingungen der Michael-Addition führte zu keinem identifizierbaren Produkt. Aufgrund der vorliegenden Resultate wurde die Strategie, ungesättigte Myrtucommulone für eine katalytische Hydrierung zu synthetisieren, verworfen.

3.3 Enantioselektive Cuprat-Addition

Nach dem Einsatz von Trimethoxyisobutyrylphloroglucin (**113**) im vorangegangenen Abschnitt 3.1 und dem bevorzugten Ablauf der 1,4-Addition kam die Idee auf, die Addition des Phloroglucinkerns an das Alkyliden **40** in Gegenwart von Kupfer stereoselektiv durchzuführen. Wie bereits beim Palladium würde eine Kupferkatalysierte Reaktion im Bereich unter 20 mol% Katalysator den Einsatz einer Methoxygruppe trotz deren Problematik bei der Abspaltung durchaus rechtfertigen. Die enantioselektive kupferkatalysierte 1,4-Addition von Grignardreagenzien wurde erstmals von *Lippard* mit exzellenten Regioselektivitäten aber schwachen Enantioselektivitäten beschrieben.^[119,120] Die nicht-katalysierte Reaktion von *n*-Butylmagnesiumchlorid mit Cyclohexenon wies Regioselektivitäten von 2:1 (1,2-/1,4-Addition) auf.^[120] Nach einigen Weiterentwicklungen zeigte *Feringa* 2004^[121] die Kupfer-katalysierte 1,4-Addition von Alkylgrignard-Reagenzien an Cyclohexenon in Diethylether mit Enantioselektivitäten bis 96 % und Regioselektivitäten von bis zu 95 % (1,4-/1,2-Addition).^[121,122]



Schema 35: Synthese von 2,4,6-Trimethoxybrombenzol (**118**).

Zunächst wurde das monobromierte Trimethoxybenzol **118** durch Bromierung mit elementarem Brom in Dichlormethan in guten Ausbeuten von 62 % synthetisiert (Schema 35).^[123] Die Acylgruppe am Phloroglucin kann aufgrund der Reaktivität der gebildeten Magnesiumverbindung **119** erst nach erfolgter Kupplung mit dem Alkylden erfolgen. Da die 1,4-Additionen in Diethylether die besten Resultate erzielten, wurde versucht das Grignardreagenz zunächst in Diethylether herzustellen. Allerdings gelang die Herstellung des Grignard-Reagenz nur in Tetrahydrofuran (Schema 36). Dafür kristallisierte das nicht umgesetzte Brombenzol **118** aus Diethylether aus (Abb. 23).

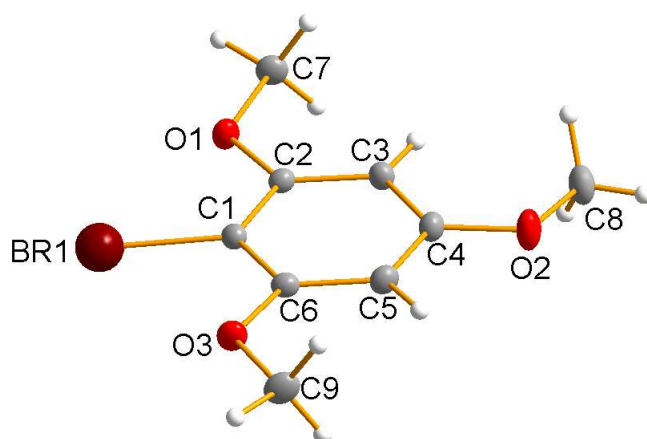
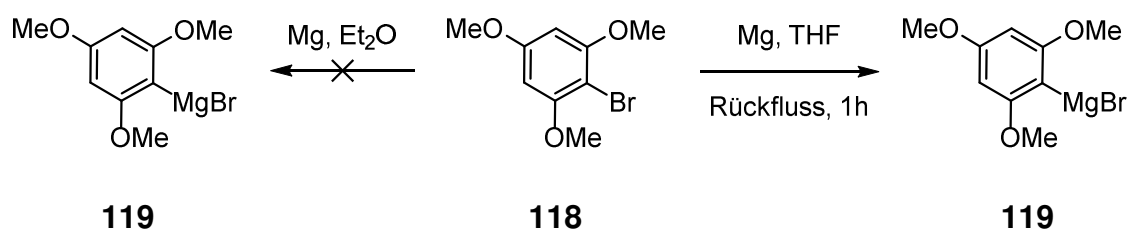


Abb. 23: Röntgenkristallstruktur von 2,4,6-Trimethoxybrombenzol (**118**).

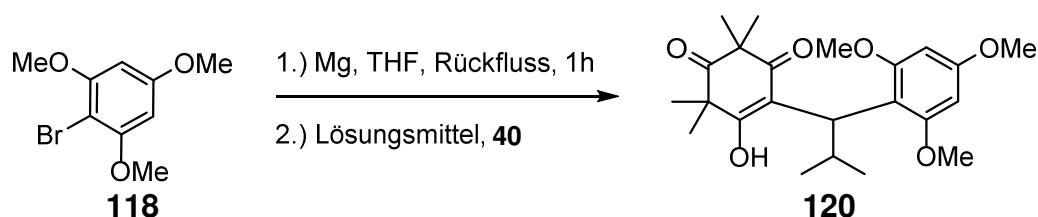
Die nachfolgende Umsetzung der Arylgrignardverbindung **119** mit Isobutylidensyncarpinsäure (**40**) in Tetrahydrofuran lieferte das 1,4-Addukt **120** in 64 % Ausbeute. Als Nebenprodukt wurde das Zerewitinowprodukt in 25 % Ausbeute erhalten (Tab. 7, Eintrag 1). Da sich die Mischung von Tetrahydrofuran und Dichlormethan bei der enantioselektiven Synthese bewährt hat,^[14,45,70] wurde diese Variante ebenfalls angewandt.



Schema 36: Untersuchungen zur Herstellung des Grignard-Reagenz (**119**).

Dabei wurde eine vergleichbare Ausbeute von 64 % erreicht (Tab. 7, Eintrag 2). Die 1,4-Addition in Toluol/Tetrahydrofuran (10:1) bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ergab ähnliche Produktverhältnisse wie die Reaktion in reinem Tetrahydrofuran (Tab. 7, Eintrag 3). Dies erschien zunächst erstaunlich, aber die 1,4-Addition von Grignard-Reagenzien an Endione ist schon lange bekannt.^[124] Kohler beschrieb bereits 1905, dass α,β -ungesättigte Phenylketone von Alkylmagnesiumverbindungen in 4-Position angegriffen werden. Demgegenüber reagierten α,β -ungesättigte Methylketone analog gesättigter Ketone zum tertiären Alkohol.^[125] Dies belegt, dass sterisch anspruchsvollere Ketone die 1,4-Addition gegenüber dem 1,2-Angriff bevorzugen. Auch die konjugierte Addition von Arylmagnesiumbromiden an Alkylidenmalonaten, die auf die Arbeiten von Newman zurückgehen, unterstreichen dies.^[126,127]

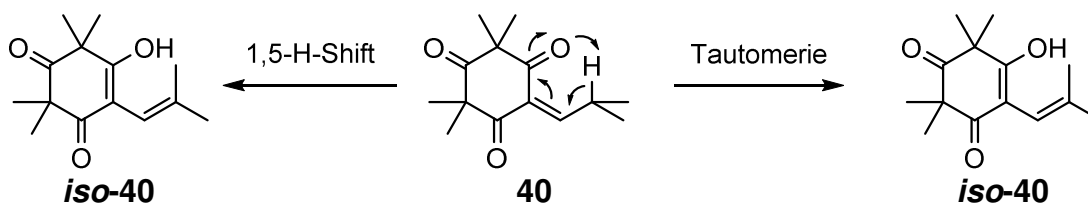
Tab. 7: 1,4-Addition des Grignardreagenz **118** an Isobutylydensyncarpinsäure (**40**).



| Eintrag | Lösungsmittel, Temperatur | Zeit (h) | Ausbeute (%) (1,4/Zerewitinow) |
|---------|--|-------------------|-----------------------------------|
| 1 | THF, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ | 2 h ^{a)} | 60/25 |
| 2 | DCM/THF (10:1), $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ | 2 h ^{a)} | 64/n.b. ^{b)} |
| 3 | Toluol/THF (10:1), $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ | 2,5 h | 68/26 |

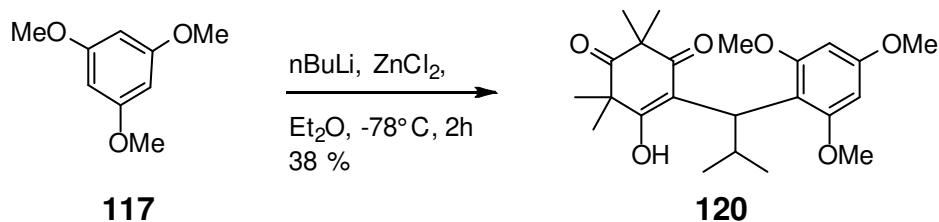
a) Zeit bei der angegebenen Temperatur. Auftauen auf Raumtemperatur führte zu keiner Steigerung des Umsatzes; b) nicht bestimmt.

Ein analoges Reaktionsverhalten zeigte auch die 1,4-Addition von Grignardverbindungen an Meldrums Säure.^[128] In Tab. 7 ist auffällig, dass unabhängig der Reaktionsbedingungen, das Verhältnis der Produkte (1,4-Addukt und H-Produkt) bzw. die Ausbeute an 1,4-Produkt stets identisch war. Eine Erklärung dafür ist die Tendenz zur Isomerisierung der Isobutylydensyncarpinsäure (**40**).^[43] Das daraus gebildete Dienol wird dann durch das basische Grignard Reagenz deprotoniert. Die Geschwindigkeit der Isomerisierung zeigte sich sowohl temperatur-, als auch lösungsmittelunabhängig. Dies könnte auf einen intramolekularen Mechanismus bei der Isomerisierung hindeuten (Schema 37).



Schema 37: Mögliche Mechanismen zur Isomerisierung von **40**.

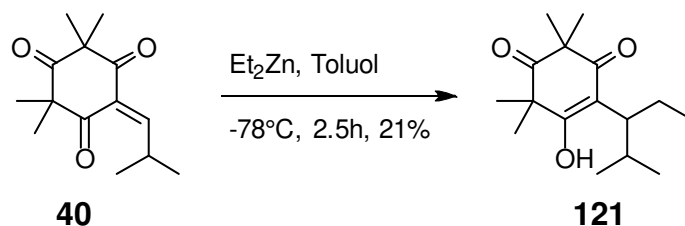
Aufgrund der hohen Reaktivität und Basizität der Grignardverbindung, wäre die Alternative das entsprechende Zinkorganyl einzusetzen. Dies sollte aufgrund der geringeren Reaktivität eine Kupferkatalyse realisierbar machen. Ein weiterer Vorteil wäre, dass nicht zwingend von dem Arylhalogenid ausgegangen werden muss.



Schema 38: Addition von Trimethoxybenzol durch *ortho*-Lithiierung und Transmetallierung auf Zink.

Eine *ortho*-Lithiierung^[129] von **117** mit anschließender Transmetallierung auf Zink^[130] sollte das entsprechende Zinkorganyl ergeben.

Es wurden 38 % des 1,4-Adduktes **120** (Schema 38) sowie 48 % des Startmaterials isoliert. Ob die Reaktion nur unvollständig lief oder die Metallorganische Verbindung durch die isomerisierte Isobutylydensyncarpinsäure (**40**) protoniert wurde, wurde in diesem Zusammenhang nicht aufgeklärt. Unklar war auch, ob die gebildeten 38 % an **120** durch das Lithium- oder durch das Zinkorganyl entstanden ist. Wenn das Zinkorganyl die 1,4-Addition eingeht, ergibt sich die Frage, ob dies durch das gebildete Lithiumchlorid als Lewisäure zusätzlich gefördert wird. Um also jeglichen Einfluss von Lithium auszuschließen, mussten lithiumfreie Reaktionsbedingungen gefunden werden. Das käuflich erwerbliche Diethylzink war dafür ein geeignetes Reagenz und daher eine geeignete Modellreaktion zu Untersuchung der Addition.

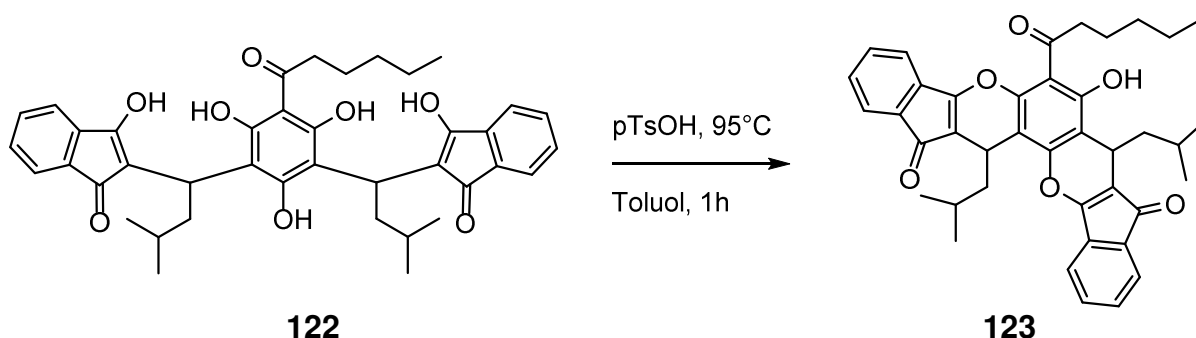


Schema 39: Addition von Diethylzink an Isobutylydensyncarpinsäure (**40**).

Die Reaktion von Diethylzink und **40** in Toluol gelang mit 21 % Ausbeute an **121** bei tiefen Temperaturen von -78°C (Schema 39). Zwar handelte es sich um eine eher geringe Ausbeute, diese war aber der schwierigen chromatographischen Trennung geschuldet. Die Analyse der Roh-NMR-Daten nach der wässrigen Aufarbeitung ergab, dass das 1,4-Addukt **121** 60 % der Rohmischung ausmachte. Den Rest bildeten die isomerisierte Isobutylydensyncarpinsäure (*iso-40*) und entstandenes Endoperoxid. Das bedeutet, dass auch bei Zinkorganylen eine schnelle Hintergrundreaktion ablief. Das kann nur damit erklärt werden, dass es sich bei dem α,β -ungesättigten Diketon **40** um ein zu reaktives Elektrophil handelt, um Kupferkatalysierte Cuprat Additionen zu ermöglichen. Zusätzlich müsste noch die fehlende Isobutyrylgruppe nach der erfolgten Michael-Addition eingeführt werden. In Kombination mit der zuvor erwähnten, schwierigen Abspaltung der Methoxygruppen, ist auch diese Methode zur Synthese der Myrtucommulone eindeutig ungeeignet.

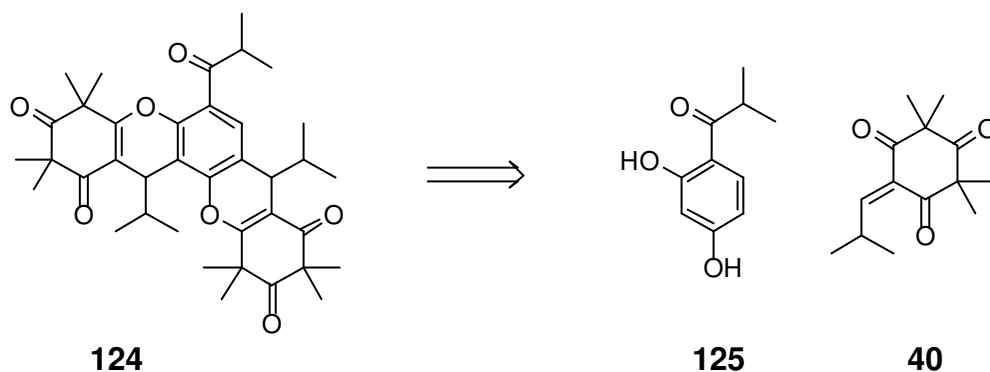
3.4 Arbeiten zur Totalsynthese von Myrtucommulon E

Wie bereits in Abschnitt 3.1 erwähnt ist der Einsatz von Schutzgruppen zur Totalsynthese der gewinkelten Myrtucommulone unbrauchbar. Die Zyklisierung von Myrtucommulon A (**7**) mit *para*-Toluolsulfonsäure lieferte das linear zyklisierte Myrtucommulon **11**, wohingegen das angular zyklisierte Analogon nur in Spuren gefunden werden konnte.^[14] Demgegenüber ergab die Zyklisierung des Isovalerylindandion-Myrtucommulon F (**122**) ausschließlich das angular zyklisierte Myrtucommulon **123** (Schema 40).^[14]



Schema 40: Zyklisierung des Indandion-Myrtucommulon F (**122**).

Um die angulare Zyklisierung auch bei den natürlichen Myrtucommulonen zu forcieren, wurde Resorcin (**126**) als Ausgangsverbindung gewählt. Die Anordnung der beiden phenolischen OH-Gruppen im Resorcin (**126**) sollte nach zweifacher Friedel-Crafts-Alkylierung ausschließlich eine angulare Zyklisierung zum Zielmolekül **124** erlauben.

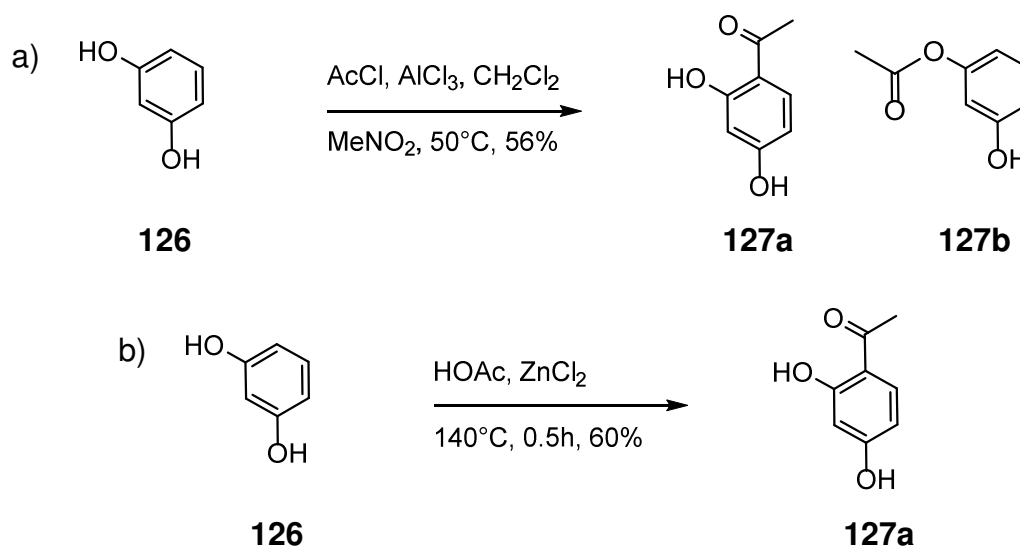


Schema 41: geplante Synthese des Desoxy-Myrtucommulon E (**124**).

Schema 41 zeigt die Retrosynthese von **124** ausgehend von Isobutyrylresorcin **125** und Isobutyridensyncarpinsäure **40**.

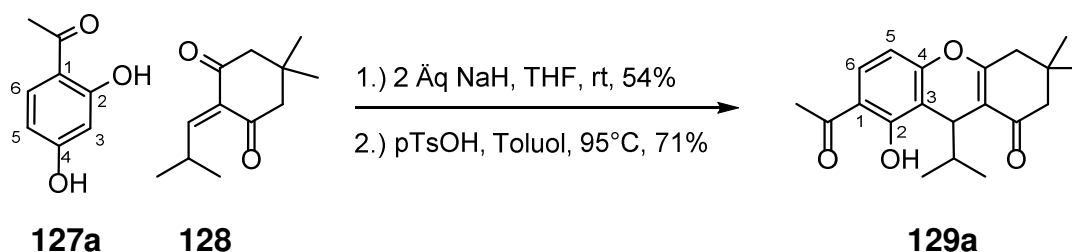
In der Bachelor-Arbeit von *E. Kosche*^[131] wurden dafür zunächst einige Modellverbindungen untersucht. Ausgehend von Resorcin (**126**) wurde in Analogie zu Isobutyrylphloroglucin (**35**) die Monoacetylierung durchgeführt. Dabei zeigte sich, dass die etablierte Acylierung mit dem entsprechenden Säurechlorid in Dichlormethan und Nitromethan in Gegenwart von Aluminiumchlorid eine untrennbare Mischung von monoacetyliertem Resorcin **127a** und des Resorcinesters **127b** ergab. Außerdem wurden noch 15 % des Diesters isoliert, weshalb für die Resorcine eine alternative Methode (Schema 42a) notwendig wurde.

Die Acylierung in Essigsäure mit Zinkchlorid^[131] bei hoher Temperatur (Schema 42b) lieferte schließlich das Acetylresorcin **127a** in Ausbeute von 60 % als einziges Regioisomer ohne weitere Nebenprodukte.



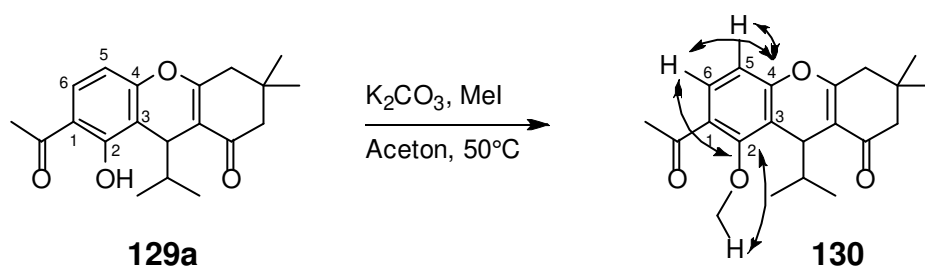
Schema 42: Synthese von **127a** durch a) Acylierung mit Säurechlorid und durch b) Acylierung in Essigsäure und Zinkchlorid.

Die anschließende Michael-Addition von **127a** an Isobutyridendimedon **128** unter basischen Bedingungen gelang in 54 % und die anschließende Zyklisierung mit *para*-Toluolsulfonsäure ergab das vereinfachte Myrtucommulon B-Analogon **129** in 71 % Ausbeute (Schema 43).



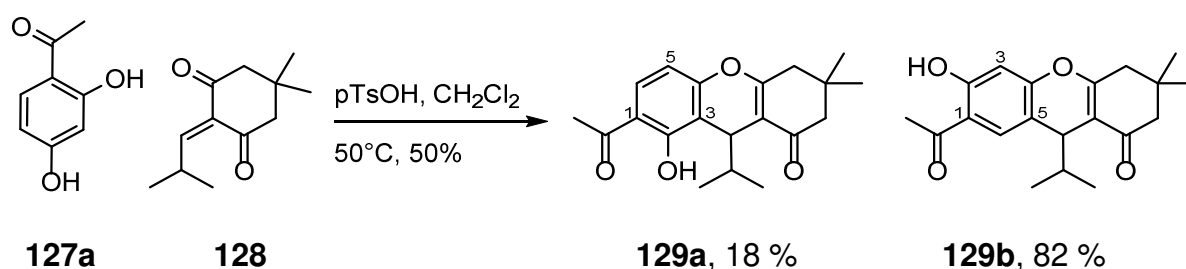
Schema 43: Zweistufige Synthese des zyklischen Myrtucommulon B Analogon **129a**.

Die Friedel-Crafts-Alkylierung verlief hoch regioselektiv in *ortho*-Position zu beiden OH-Gruppen (3-Position) ab. Dies ist auf die Verwendung von zwei Äquivalenten Natriumhydrid zurückzuführen, da der Angriff denkbar wäre. Erstaunlicherweise war das Produkt der Zyklisierung ausschließlich **129a**, in dem die *para*-ständige OH-Gruppe mit einer der Ketogruppen reagiert hat. Das andere, mögliche Regioisomer, bei dem die Zyklisierung *ortho* zur Acylgruppe ablief, wurde nicht gefunden. Die Wasserstoffbrücke, die sich zwischen der Ketogruppe im Acylrest und der phenolischen OH-Gruppe an C2 ausbilden kann, führt zu einer Stabilisierung des Produkts **129a**.^[131] Im Vergleich zu den Phloroglucinen zeigen Resorcinderivate also ein abweichendes Reaktionsverhalten. Die Struktur wurde durch HMBC Experimente an dem *O*-methylierten Derivat **130** aufgeklärt. Anhand der Korrelation der eingeführten Methylgruppe und dem zugehörigen aromatischen Kohlenstoff (C2), der wiederum mit dem Proton an C6 einen Crosspeak aufweist, wurde die Struktur bestätigt (Schema 44).^[131]



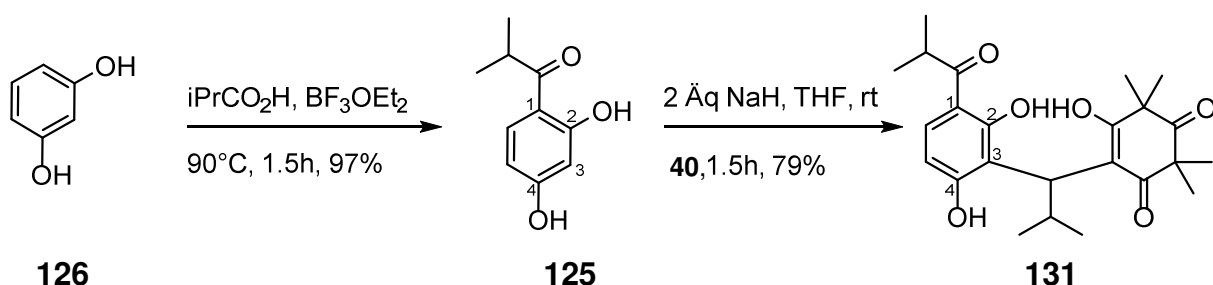
Schema 44: Methylierung von **129a** zu **130** mit zugehörigen Crosspeaks zur Strukturaufklärung.

Bei der säurekatalysierten Friedel-Crafts-Alkylierung von **127a** und **128** mit *para*-Toluolsulfonsäure in Dichlormethan bei 50 °C Ölbadtemperatur wurden dagegen zwei Isomere im Verhältnis 4.5:1 (C5 zu C3) gefunden (Schema 45). Die sauerkatalysierte Friedel-Crafts-Alkylierung ergab die inverse Regioselectivität. Die Reaktion im Basischen ergab ausschließlich das Alkylierungsprodukt an C3. Möglicherweise ist eine sterische Hinderung zwischen der Hydroxygruppe an C2 und der Isopropylgruppe des Michael-Akzeptors hierfür verantwortlich,^[132] die bei der basischen Friedel-Crafts-Alkylierung nicht auftritt.



Schema 45: Säurekatalysierte Michael-Addition zum zyklischen Myrtucommulon B Analogon **129a** bzw. **129b**.

Die Zyklisierung erfolgte aufgrund der intramolekularen Wasserstoffbrücke ebenso regioselectiv in *para*-Position zur Acetylgruppe.^[131] Auf Grundlage der zuvor gezeigten Modellreaktion wurde zunächst das Produkt der basischen Michael-Addition **131** synthetisiert, welches im Folgenden als Desoxy-Norsemimyrtucommulon bezeichnet wird. Alle weiteren Resorcin-basierten Myrtucommulonderivate werden nach der gleichen Systematik benannt.



Schema 46: Synthese des Desoxy-Norsemimyrtucommulon Analogon **131**.

Ausgehend von Resorcin (**126**) wurde Isobutyrylresorcin (**125**) mit *iso*-Buttersäure und Bortrifluorid-Diethyletherat in exzellenter Ausbeute von 97 % als einziges Regioisomer erhalten.^[133] Die basenkatalysierte Knüpfung^[40,41,44] verlief hoch regioselectiv in 79 % Ausbeute (Schema 46). Die Regioselectivität der Reaktion

konnte anhand einer Kristallstruktur bestätigt werden (Abb. 24). Weitere Optimierungen zur Steigerung der Ausbeute an **131** wurden nicht durchgeführt.

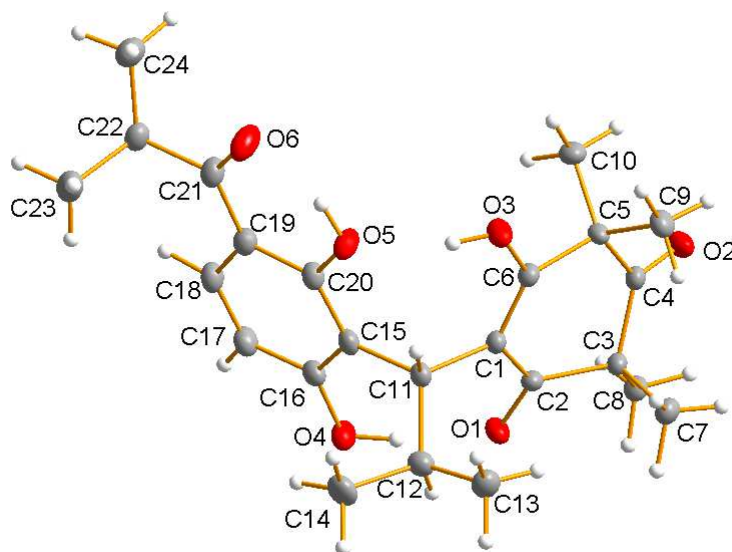
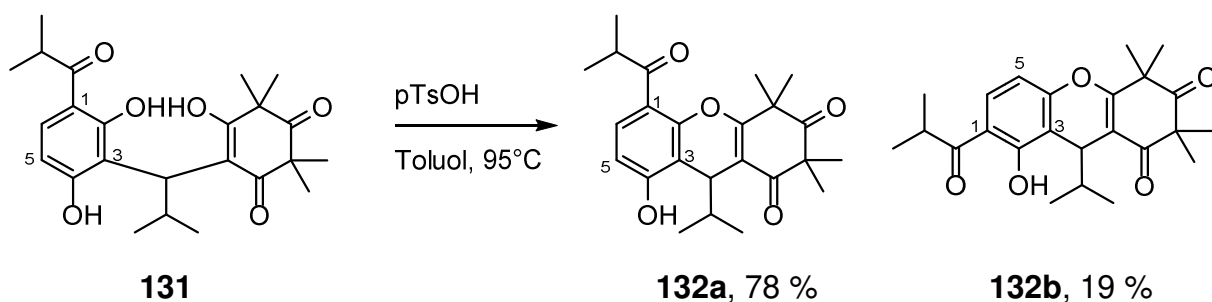


Abb. 24: Röntgenkristallstruktur von Desoxy-Norsemyrtucommulon **131**.

Für die Zyklisierung von **131** mit *para*-Toluolsulfonsäure wurden Gesamtausbeuten von 78 bis maximal 97 % erzielt (Schema 47). Die erhaltenen Regioisomere **132a** und **132b** konnten durch Flashchromatographie getrennt und daher einzeln NMR-spektroskopisch charakterisiert werden. Um die Struktur der Zyklisierungsisomere eindeutig bestimmen zu können, wurden konzentrationsabhängige $^1\text{H-NMR}$ -Spektren aufgenommen und die chemischen Verschiebungen der phenolischen OH-Gruppen in Abhängigkeit der Konzentration bestimmt. Im Falle einer intramolekularen Wasserstoffbrücke ist die chemische Verschiebung konzentrationsunabhängig. Dies würde für *ortho*-OH-Gruppe gelten. Bei einer intermolekularen Wasserstoffbrücke ist die chemische Verschiebung von der Konzentration der Probe abhängig.

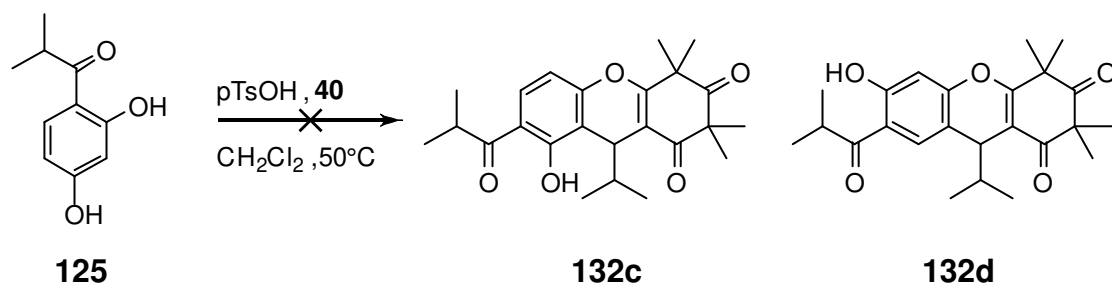


Schema 47: Zyklisierung von **131** zum Desoxy-Myrtucommulon B (**132a**) und *iso*-Desoxy-Myrtucommulon B (**132b**).

Konkret wurde in einem $^1\text{H-NMR}$ Spektrum von **132a** bei einer Konzentration von 5 mg/mL eine chemische Verschiebung von 6.18 ppm und bei einer Konzentration von 30 mg/mL eine chemische Verschiebung von 7.52 ppm für das phenolische Proton beobachtet (siehe Anhang, Abb. 36). Für das Isomer **132b** wurde eine chemische Verschiebung von 13.26 ppm unabhängig von der Konzentration für das phenolische Proton detektiert (siehe Anhang, Abb. 37).

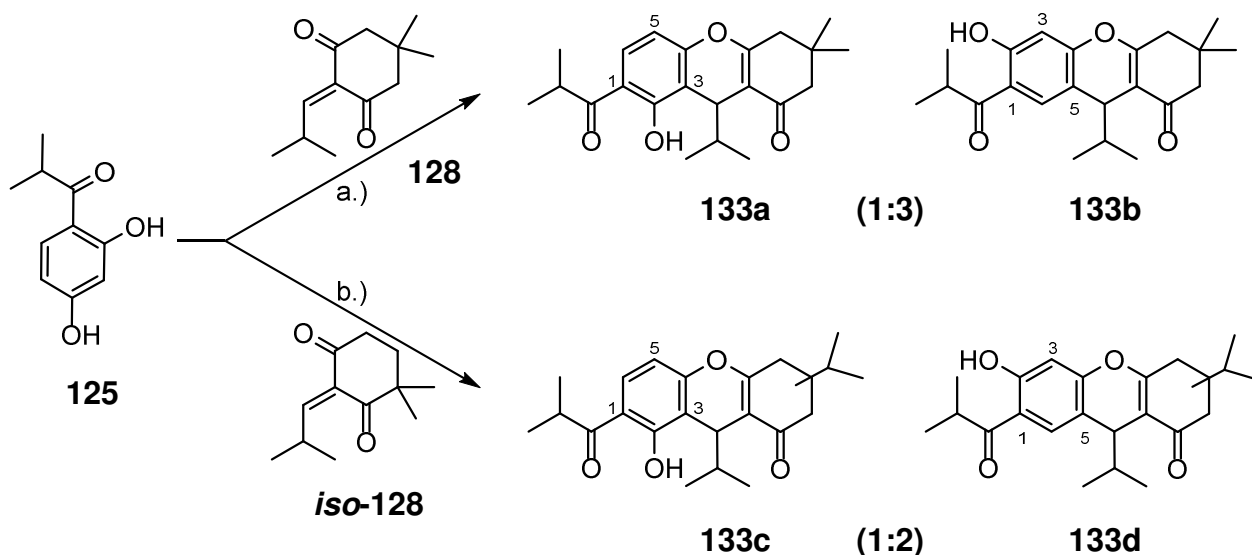
Im Vergleich zu Norsemyrtucommulon (**10**), bei dem Myrtucommulon B (**8**) ausschließlich anfällt, konnte für **131** das angulare Zyklisierungsprodukt **132b** in

Ausbeuten bis zu 19 % isoliert werden. Im Vergleich zur Modellreaktion (Schema 43) ist dies aber eine stark verschlechterte Regioselektivität.



Schema 48: Versuch der säurekatalysierten Synthese der angular zyklischen Derivate **132c** und **132d**.

Bei der säurekatalysierten Reaktion von Isobutyrylresorcin (**125**) und Isobutyridensyncarpinsäure (**40**) mit *para*-Toluolsulfonsäure bei 50 °C in Dichlormethan^[131] wurde keine Reaktion beobachtet (Schema 48). Die Verwendung anderer Säuren wie Camphersulfonsäure oder katalytische Mengen an konzentrierter Schwefelsäure führten zum gleichen Ergebnis. Die Verwendung von Toluol und Rühren bei 95 °C Ölbadtemperatur brachte ebenfalls keine Verbesserung des Umsatzes. Dies ist erstaunlich, da basierend auf der vorangegangenen Synthese (Schema 47) zumindest die Isomere **132a** oder **132b** zu erwarten gewesen wären. Es wurde lediglich eine undefinierbar verunreinigte Fraktion eines mono-gekuppelten aber nicht zyklisierten Produktes in 21 % isoliert. Die zusätzlichen, α -ständigen geminalen Dimethylgruppen im Isobutyrylresorcin (**125**) und im Michael-Akzeptor **40** scheinen die Kupplung negativ zu beeinflussen. Um die Theorie weiter zu untersuchen, wurde Isobutyrylresorcin (**125**) mit Isobutyridendimedon (**128**) und *para*-Toluolsulfonsäure zur Reaktion gebracht.



Schema 49: Säurekatalysierte Synthese der zyklischen Desoxy-Dimedonmyrtucommulon B (**133a-d**). generelle Reaktionsbedingungen: pTsOH, Dichlormethan, 50 °C: a.) 2 d, 63 %; b.) 2 h, 68 %.

Im Unterschied zu Alkylden **40** wurde mit dem Isobutyridendimedon (**128**) eine Reaktion beobachtet, die mit dem Ergebnis in Schema 45 übereinstimmt.

Die Reaktionsverfolgung mittels Dünnschichtchromatographie zeigte einen schnellen Umsatz. Jedoch konnte noch ein Zwischenprodukt identifiziert werden, welches erst nach zwei Tagen nicht mehr detektiert wurde. Es wurden 63 % einer Mischung von zwei Isomeren erhalten, deren Verhältnis im $^1\text{H-NMR}$ aufgrund der charakteristischen Signale für die Arylprotonen und die beiden *ortho*-OH-Gruppen abgelesen werden konnte (Schema 49, Reaktion a). Das Verhältnis der Regioisomere ist mit 3:1 zugunsten der Struktur **133b** weniger selektiv im Vergleich zum Acetylresorcin (**127a**) (Schema 45). Die Zyklisierung verlief aber ebenso selektiv nur mit der *para*-OH-Gruppe. Bei Verwendung des Alkylidens *iso*-**128** lief die Reaktion ebenfalls schnell, jedoch wurde das Zwischenprodukt wie im Fall von **128** nicht beobachtet, weshalb bereits nach zwei Stunden aufgearbeitet wurde. Es wurde eine geringfügig bessere Ausbeute von 68 % erzielt. Dabei wurde eine Mischung der Regioisomere **133c** und **133d** bezüglich der Friedel-Crafts-Alkylierung erhalten (Schema 49, Reaktion b). Aus dem $^1\text{H-NMR}$ war erkennbar, dass die Zyklisierung erneut selektiv an der *para*-Position abgelaufen ist und das Verhältnis zwischen C5- zu C3- geknüpftem Friedel-Crafts-Produkt 2:1 zugunsten der Verbindung **133d** beträgt. Die *iso*-Propylgruppe im Isobutyrylresorcin (**125**) steuert durch die gestiegene sterische Hinderung den Angriff des Michael-Akzeptors eher in 3-Position. Aufgrund der komplexeren Aufspaltungen der CH_2 -Gruppen im Alkylidenbaustein war zunächst nicht klar, ob das Keton mit oder ohne α -ständige geminale Dimethylgruppe ab der Zyklisierung beteiligt war.

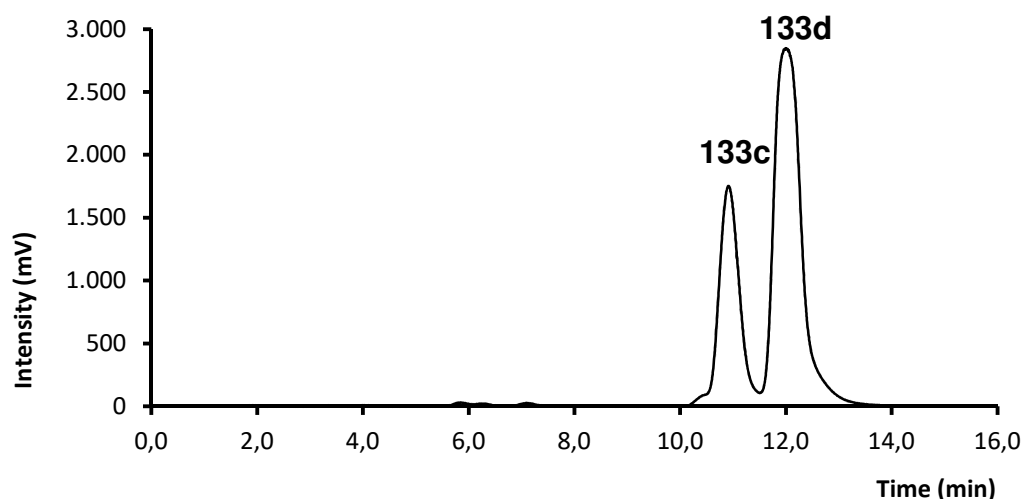


Abb. 25: Chromatographische Trennung der isomeren Verbindungen **133c** und **133d** auf einer MN C-18, MeOH/Wasser 90:10 (v/v), 1.0 mL/min, 1.0 mg/mL, $T = 24\text{ }^\circ\text{C}$.

Durch Trennung mittels HPLC auf einer MN C-18 Säule mit Methanol/Wasser als Laufmittel (Abb. 25) konnten die Isomere **133c** und **133d** voneinander getrennt und eindeutig charakterisiert werden. Hierbei zeigte sich, dass die geminale Dimethylgruppe in beiden Isomeren stets mit der α,β -ungesättigten Ketogruppe einen HMBC Crosspeak aufweist (Abb. 26). Daraus folgt, dass nur die Carbonylgruppe mit α - CH_2 -Gruppe an der Zyklisierung beteiligt war.

Die geminale Dimethylgruppe hat folglich einen starken Einfluss auf die Reaktivität der benachbarten Carbonylgruppe. Eine mögliche Erklärung für dieses Reaktionsverhalten könnten die Orbitalwechselwirkungen zwischen dem π -Elektronensystem und den Methylgruppen in α -Position sein.

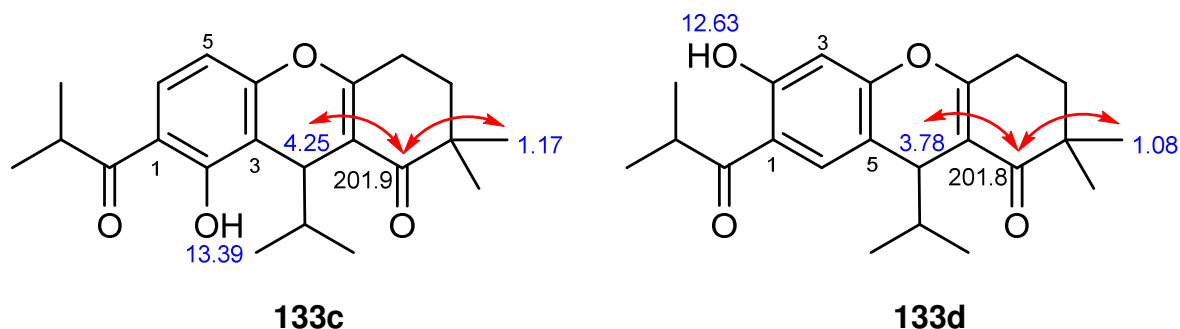
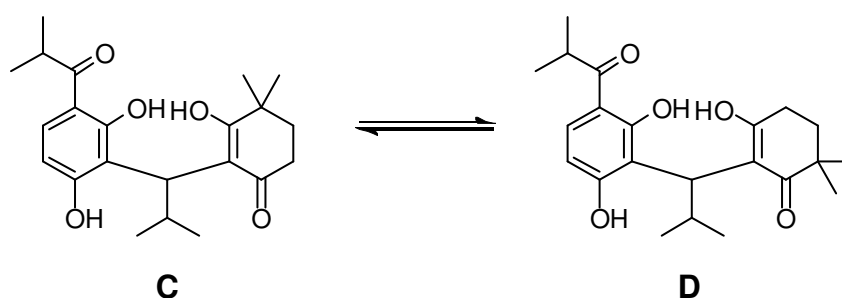


Abb. 26: Schlüsselkorrelationen im HMBC zur Strukturaufklärung der Isomere **133c** und **133d**.

Aufgrund der Form und räumlichen Orientierung der antibindenden Orbitale der Doppelbindungen ist davon auszugehen, dass die phenolische OH-Gruppe am enolischen Kohlenstoff angreift. Der Angriff des Nucleophils an dem π^* -Orbital der C-C-Bindung sollte räumlich günstiger sein als beim π^* -Orbital der C-O-Bindung. Daraus ergeben sich zwei reaktive Konformationsisomere **C** und **D**, die über Tautomerie und Drehung um eine Einfachbindung miteinander im Gleichgewicht stehen. (Schema 50).



Schema 50: Gleichgewicht der reaktiven Isomere **C** und **D**.

Die geminale Dimethylgruppe befindet sich in beiden Isomeren in direkter Nachbarschaft zu einer Doppelbindung. Die Stabilität der Konformationsisomere kann daher folgendermaßen abgeschätzt werden. Für das α,β -ungesättigte Carbonyl folgt, dass die σ -Orbitale der geminalen Dimethylgruppen attraktive Wechselwirkungen mit dem antibindenden Orbital der C-O-Doppelbindung aber auch ungünstige Wechselwirkung mit dem besetzten π -Orbital zeigen (Abb. 27).

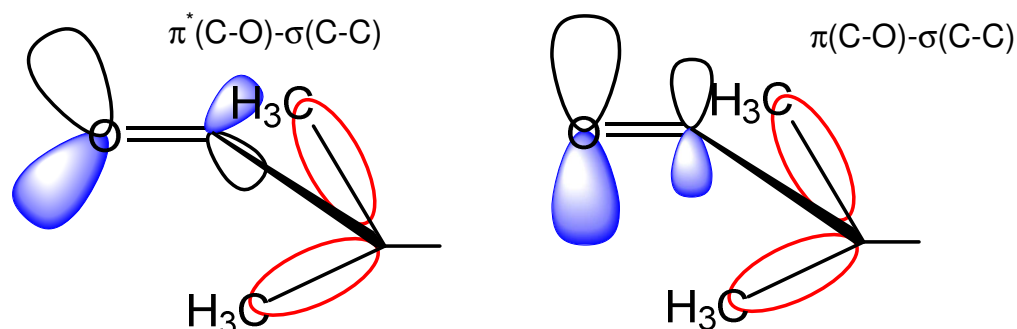


Abb. 27: Betrachtung der Orbitalwechselwirkung für das ungesättigte Carbonyl. Links günstige Wechselwirkung zwischen σ und π^* -Orbital; rechts ungünstige Wechselwirkung zwischen σ und π -Orbital.

Dieser Effekt ist bei den Methylgruppen aufgrund der Elektronendichte höher als bei α -ständigen Protonen. Bei Betrachtung der enolischen C-C-Doppelbindung fällt auf, dass die ungünstige Überlappung der σ -Orbitale der C-Methylbindungen und dem π -Orbital der C-C-Doppelbindung entfällt. Die attraktive Wechselwirkung bleibt erhalten (Abb. 28).

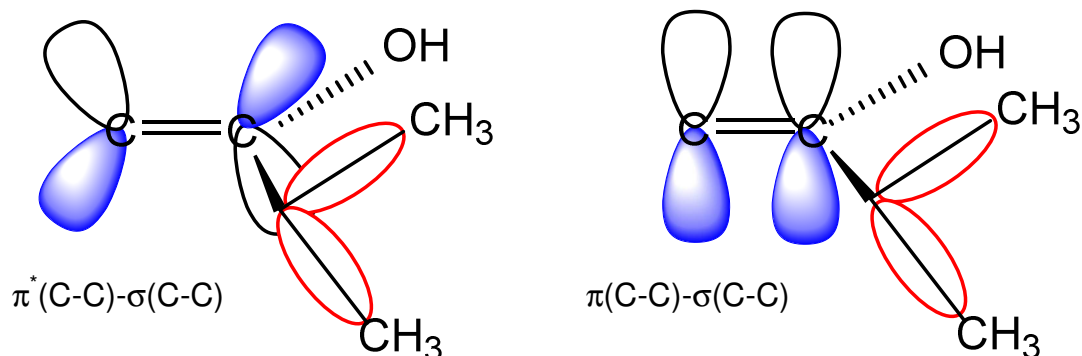


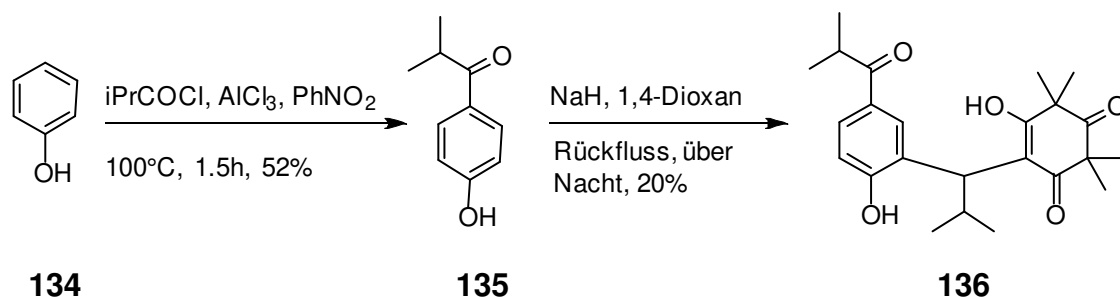
Abb. 28: Betrachtung der Orbitalwechselwirkung für die enolische Doppelbindung. Links günstige Wechselwirkung zwischen σ und π^* -Orbital; rechts geringere ungünstige Wechselwirkung zwischen σ und π -Orbital.

Aus dieser Überlegung folgt, dass das Tautomer **C** in Schema 50 das stabilere der beiden ist. Die Produktbildung belegt eindeutig, dass die Reaktion über das Tautomer **D** abläuft. Die geminale Dimethylgruppe übt damit eine sterische Hinderung auf den Angriff der phenolischen OH-Gruppe aus. Es ist noch zu erwähnen, dass es sich hier um eine chemische Reaktion handelt, bei der zwei miteinander im Gleichgewicht stehende Konformere zwei unterschiedliche Produkte liefern können. Die Produkte **133a** und **133b** befinden sich nicht in einem tautomeren oder konformativen Gleichgewicht. Zusätzlich ist das Verhältnis der Produkte unabhängig von der Population der beiden Isomere **C** und **D**. Dies folgt der Definition des sogenannten Curtin-Hammett-Prinzips.^[134] Die Reaktion des Isomers **D** führt zu einem energetisch niedrigeren Übergangszustand als das Isomer **C**. Somit hat die Lage des Gleichgewichts der Isomere keinen Einfluss auf das Produktverhältnis.

Aus den säurekatalysierten Reaktionen geht hervor, dass die Zyklisierung in allen Fällen selektiv an der *para*-OH-Gruppe ablief. Damit ist das *para*-zyklisierte Produkt aufgrund der intramolekularen Wasserstoffbrücke das stabilere. Auch das Auftreten des Zyklisierungsprodukts **132b** belegt diesen Zusammenhang. Mit der zusätzlichen geminalen Dimethylgruppe bei Isobutyrylresorcin (**125**) gegenüber dem Acetylresorcin (**127a**) verschlechterte sich die Selektivität der Friedel-Crafts-Alkylierung an C5 von 1:4,5 auf 1:3. Durch das asymmetrische Alkyliden *iso*-**128** wurde die Selektivität weiter in Richtung der 3-Position (1:2) verschoben. Generell wirkt sich jede weitere α -ständige, geminale Dimethylgruppe negativ auf die Bildung des Produkts an C5 aus. Die Verwendung von Isobutylidensyncarpinsäure (**40**) in der sauren Friedel-Crafts-Alkylierung war für die Resorcin-Analoga nicht möglich. Die Friedel-Crafts-Alkylierung von **125** mit **40** gelingt nur in 3-Position, welche unter sauren Bedingungen nicht bevorzugt wird. Durch die höhere Elektronendichte in 3-Position nach der Deprotonierung mit Natriumhydrid wird dieser Effekt noch verstärkt. Damit wurde die sterische Hinderung aufgrund der hohen Reaktivität überwunden. Für die Zyklisierung der so synthetisierten Verbindungen waren allerdings höhere Temperaturen notwendig, da diese zyklischen Regioisomere weniger bevorzugt sind. Es ist denkbar, dass bei der Zyklisierung von **131** die OH-Gruppe in 2-Position bevorzugt reagiert, weil eine günstigere Konformation ähnlich der Kristallstruktur in

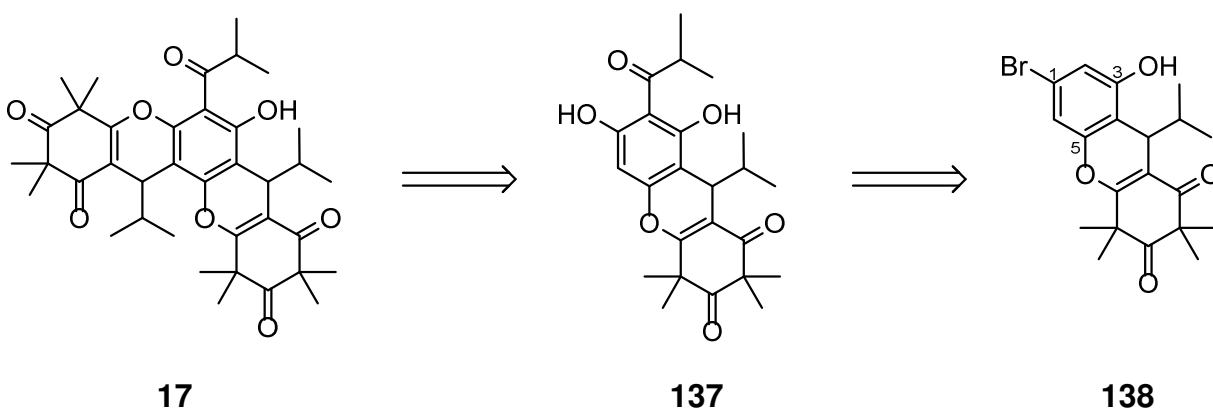
Abb. 24 vorliegt. In allen Reaktionen, egal ob durch *para*-Toluolsulfonsäure oder Natriumhydrid wurden ausschließlich Produkte aus einmaliger Friedel-Crafts-Alkylierung gefunden. Das Produkt der sauerkatalysierten Reaktion, welches regioselektiv an C5 geknüpft wurde, zeigte keine Reaktion unter basischen Bedingungen. Genauso verhielt sich das unter basischen Bedingungen an C3 geknüpfte Produkt unter sauren Bedingungen.

Falls die Zahl der OH-Gruppe im Isobutyrylaromaten für den ein- oder zweimaligen Ablauf der Friedel-Crafts-Alkylierung verantwortlich ist, sollte *para*-Hydroxyisobutyrophenon (**135**) deutlich langsamer und/oder mit geringeren Ausbeuten reagieren als Isobutyrylphloroglucin (**35**) oder Isobutyrylresorcin (**125**). Daher wurde *para*-Hydroxyisobutyrophenon (**135**) ausgehend von Phenol (**134**) und *iso*-Buttersäurechlorid in Nitrobenzol^[135] synthetisiert und anschließend mit Isobutyridensyncarpinsäure (**40**) umgesetzt. Die Kupplung von **134** und **40** in Gegenwart von Natriumhydrid in Tetrahydrofuran ergab nicht reproduzierbare Ausbeuten von maximal 18 %. In einigen Fällen konnte sogar überhaupt kein Umsatz beobachtet werden. Die Verwendung von 1,4-Dioxan erlaubte höhere Temperaturen, was aber keine Steigerung der Ausbeute an Michael-Addukt **136** zur Folge hatte (Schema 51).



Schema 51: Synthese des phenolbasierten Norsemimyrtucommulons **136**.

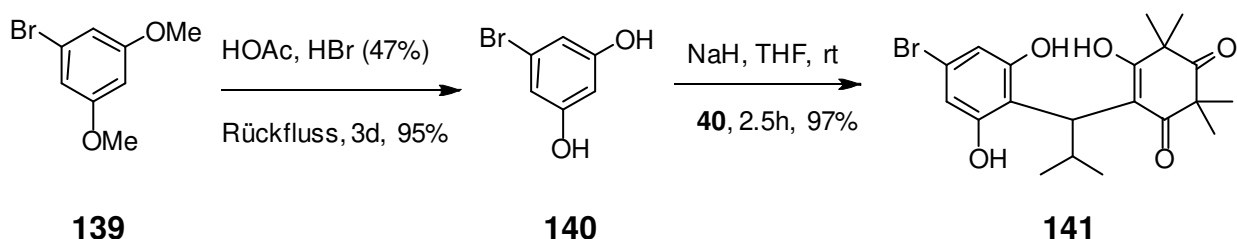
Die Zahl der phenolischen OH-Gruppen ist also entscheidend für die Reaktivität des Isobutyrylkerns und ein weiterer Grund, warum die Säure-katalysierte Kupplung zwischen Isobutyrylphloroglucin (**35**) und Isobutyridensyncarpinsäure (**40**) möglich war,^[44] die Kupplung von Isobutyrylresorcin (**125**) und Isobutyridensyncarpinsäure (**40**) jedoch nicht. Um den aktivierenden Effekt der fehlenden OH-Gruppe auszugleichen, wäre es wie bei der Totalsynthese von Rhodomyrton (**25**)^[46,49] denkbar, die Acylgruppe später in das *iso*-Myrtucommulon B (**137**) einzuführen.



Schema 52: Neue retrosynthetische Überlegung von Myrtucommulon E (**17**).

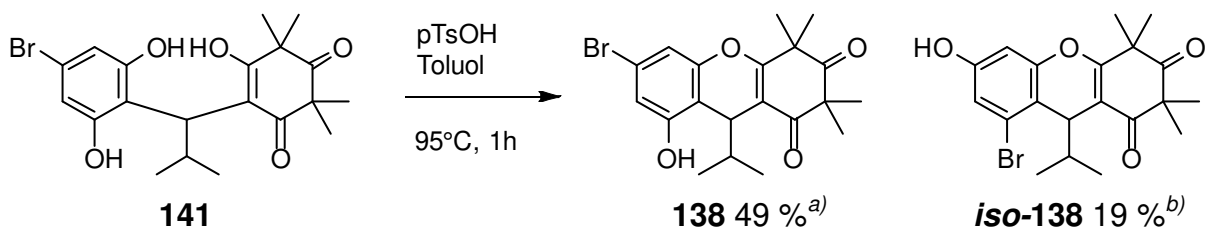
Die Wahl eines Substituenten, der sich später leicht gegen eine Hydroxylgruppe austauschen lässt, würde ausschließlich eine angulare Zyklisierung erlauben. Eine Verbindung, die diese Voraussetzungen erfüllt, ist das Halogenid **138** (Schema 52). Zunächst sollte die erste Michael-Addition wie bei den Resorcinen regioselektiv zwischen beiden OH-Gruppen bzw. *para* zum Bromsubstituenten ablaufen. Danach erfolgt die Zyklisierung zum Produkt **138**. Die Acylgruppe wird unter Fries-Umlagerung eingeführt, sodass sich diese in Position 2 (siehe Schema 52, Verbindung **138**) befindet. Anschließend kann das Brom durch eine Hydroxygruppe ausgetauscht werden, wodurch wieder zwei OH-Gruppen vorhanden sind, die eine zweite Friedel-Crafts-Alkylierung ermöglichen sollten.

Das geeignete Ausgangsmaterial für diese Strategie war das 3,5-Dihydroxybrombenzol (**140**). Dieses konnte aus dem käuflich erhältlichen 3,5-Dimethoxybrombenzol (**139**) durch Demethylierung mit wässriger Bromwasserstoffsäure in Eisessig in exzellenten Ausbeuten von 95 % synthetisiert werden.^[136] Durch anschließende Friedel-Crafts-Alkylierung mit Natriumhydrid^[40,41,44] wurde das Norsemyrtucommulon-Analogon **141** in 97 % Ausbeute erhalten (Schema 53). Wie bei den anderen Resorcinderivaten zuvor, wurde auch hier kein zweifaches Alkylierungsprodukt gefunden.



Schema 53: Synthese des Norsemyrtucommulon Analogon **141**.

Bevor die Acylgruppe eingeführt werden konnte, wurde **141** mit *para*-Toluolsulfonsäure zyklisiert. Hierbei wurde neben dem Produkt **138**, dessen Identität anhand einer Kristallstruktur (Abb. 29) bestätigt werden konnte, auch das andere Isomer *iso-138* gefunden (Schema 54). Die Auswertung der NMR-Spektren der Verbindung **141** gab keinen Anhaltspunkt für das Vorliegen zweier Regioisomere. Für die Arylprotonen wurde ein einziges Duplett mit einer Kopplungskonstante von 9.8 Hz bei 6.41 ppm gefunden. Auch im ¹³C-NMR-Spektrum fanden sich keine Hinweise auf eine Mischung von zwei Verbindungen.



Schema 54: Zyklisierung von **141**. a) Isolierte Ausbeute. b) Ausbeute der Mischfraktion bestehend aus einer 2:1-Mischung (**138/iso-138**).

Die fehlende Acylgruppe machte sich bei der Friedel-Crafts-Alkylierung deutlich bemerkbar. Die Positionen zwischen beiden OH-Gruppen und zwischen einer OH-Gruppe und dem Bromsubstituenten, unterscheiden sich in ihrer Elektronendichte

nicht stark genug. Daher verlief die Reaktion von **140** zu **141** mit geringer Regioselektivität. Dennoch konnte das Isomer **138** in einer Ausbeute von 47 % über zwei Stufen erhalten werden.

Als Nächstes wurde die Acylierung von **138** untersucht. Hierbei wurde zunächst versucht, mit *iso*-Buttersäurechlorid und Aluminiumchlorid in Dichlormethan^[14,44] die Position neben der freien OH-Gruppe zu acylieren. Unter diesen Bedingungen wurde nur ein geringer Umsatz beobachtet. Die Analyse des ¹H-NMR ergab, dass eine *O*-Acylierung erfolgt sein muss, da beide Arylprotonen gefunden wurden.

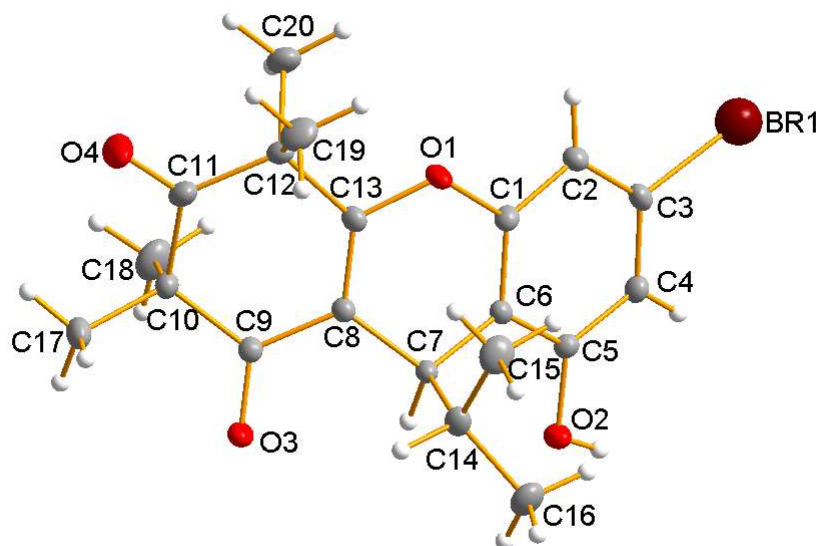
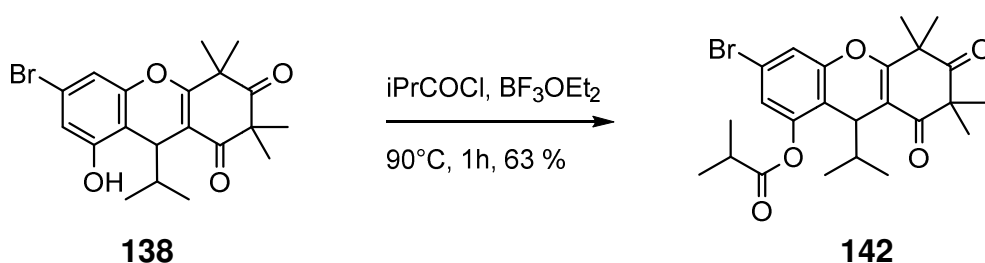


Abb. 29: Röntgenkristallstruktur von **138**.

Die Acylierung mit *iso*-Buttersäure und Zinkchlorid^[131,137] schlug ebenfalls fehl. Daher wurde statt Zinkchlorid Bortrifluorid als Lewis-Säure benutzt.^[133] Auch hier wurde zunächst keine Reaktion beobachtet. Erst die Verwendung von *iso*-Buttersäurechlorid und Bortrifluorid (Schema 55) führte zu einer deutlich erkennbaren Reaktion. Es wurde nur das *O*-acylierte Produkt **142** in 63 % Ausbeute erhalten. Es ist wichtig zu erwähnen, dass die Erhöhung der Menge an Acylierungsmittel oder eine verlängerte Reaktionszeit keine besseren Ausbeuten lieferten. Stattdessen führte dies zu einer langsamen, aber stetigen Zersetzungsreaktion. Wurde das isolierte Produkt **142** in Gegenwart von Lewisäure erhitzt, konnte das ursprüngliche Edukt **138** mittels Dünnschichtchromatographie nachgewiesen werden.



Schema 55: Acylierung von **138**.

Die Umsetzung von **138** mit Titanatetrachlorid und *iso*-Buttersäurechlorid in Dichlormethan^[46,49] ergab trotz eines Überschusses an Titanatetrachlorid kein Umsatz. Als Grund dafür kommt eine geringe Elektronendichte in Frage, wie sie bei den anderen Resorcinderivaten auch gefunden wurde. Bei den Syntheseversuchen von

Rhodomyrton (**25**) durch *H. Müller*^[44] wurde ein ähnliches Reaktionsverhalten beobachtet. Aus diesem Grund ist die Resorcin-basierte Synthese von Myrtucommulon E (**17**) aufgrund sterischer Hinderung, aber auch wegen fehlender Reaktivität in der Friedel-Crafts-Alkylierung oder der Fries-Umlagerung, nicht möglich.

3.5 Stereoselektive Synthese mit Thioharnstoff-Katalysatoren

Da die bisherigen Ansätze die bisher besten Resultate nicht erreichen konnten, rückte schließlich die Organokatalyse wieder in den Fokus. Die Organokatalysatoren für Michael-Additionen können, je nach Mechanismus der Katalyse, in drei Klassen eingeteilt werden. Die erste Klasse aktiviert entweder das Nucleophil oder das Elektrophil, oft durch Wasserstoffbrückenbindung. Eine Aktivierung von nur einem der beiden Reaktanden ist wegen der schwachen Wechselwirkung der Wasserstoffbrücken und der schnellen Hintergrundreaktion kein geeigneter Ansatz. Die zweite Klasse aktiviert gezielt die Carbonylgruppe durch Bildung von Imminiumionen oder Enaminen. Die zweite Klasse dieser Katalysatoren, also Aktivierung der Carbonylgruppe des Michael-Akzeptors, ist aufgrund der bereits sehr hohen Reaktivität und dem ohnehin schon starken sterischem Anspruch keine Option. Die dritte und letzte Klasse aktiviert beide Reaktanden simultan durch Wasserstoffbrücken oder kovalente und Wasserstoffbrückenbindungen.^[138] Zu dieser zählen beispielsweise die bifunktionalen *Cinchona*-Alkaloide, die bisher die besten Diastereoselektivitäten erzielten.^[14,45,70] Ein weiterer Vertreter der dritten Klasse stellen die bifunktionalen Thioharnstoffkatalysatoren dar. Abb. 30 zeigt einen solchen Katalysator, der den *Cinchona*-Alkaloiden strukturell ähnelt.

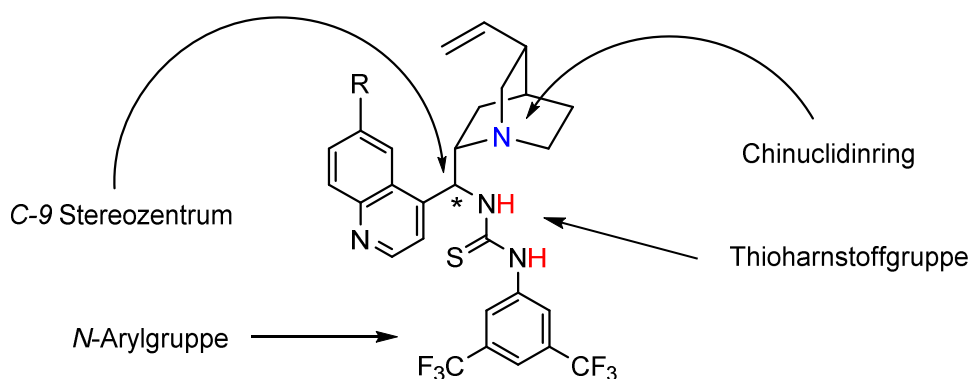
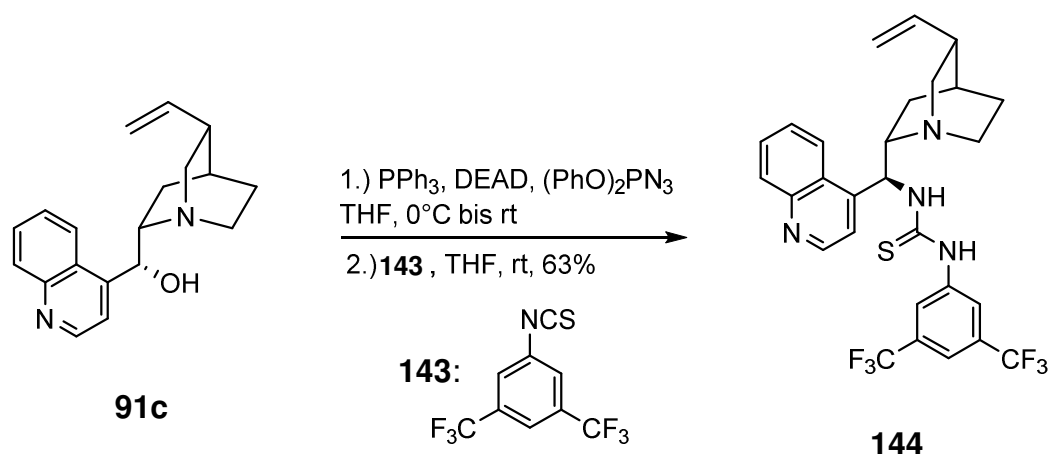


Abb. 30: Struktur eines *Cinchona*-basierten Thioharnstoffkatalysators.

Die Stereoinformation beruht auf dem stereogenen Zentrum an C9. Die Konfiguration dieses Stereozentrums ist durch das Alkaloid, welches für die Synthese des Katalysators verwendet wurde, vorgegeben.^[139] Die *N*-Arylgruppe ist sterisch relativ ungehindert und erlaubt deshalb eine selektive Substratanbindung. Die *meta*-ständigen Trifluormethylgruppen dienen als nicht Lewis-basische, elektronenziehende Gruppen. Generell kann der Arylrest aber an die Anforderungen des Substrates angepasst werden. Der Chinuclidinring aktiviert das Nucleophil und steht in unmittelbarer Nähe zur Thioharnstoffgruppe, die als Wasserstoffbrückendonator zwei coplanare Protonen aufweist und eine Vielzahl von Lewis-basischen Funktionalitäten binden kann.^[140] Solche bifunktionalen *Cinchona*-Organokatalysatoren wurden zum Beispiel bei der konjugierten Addition von Nitromethan an Chalcone erfolgreich eingesetzt.^[141] *Cannon* zeigte die

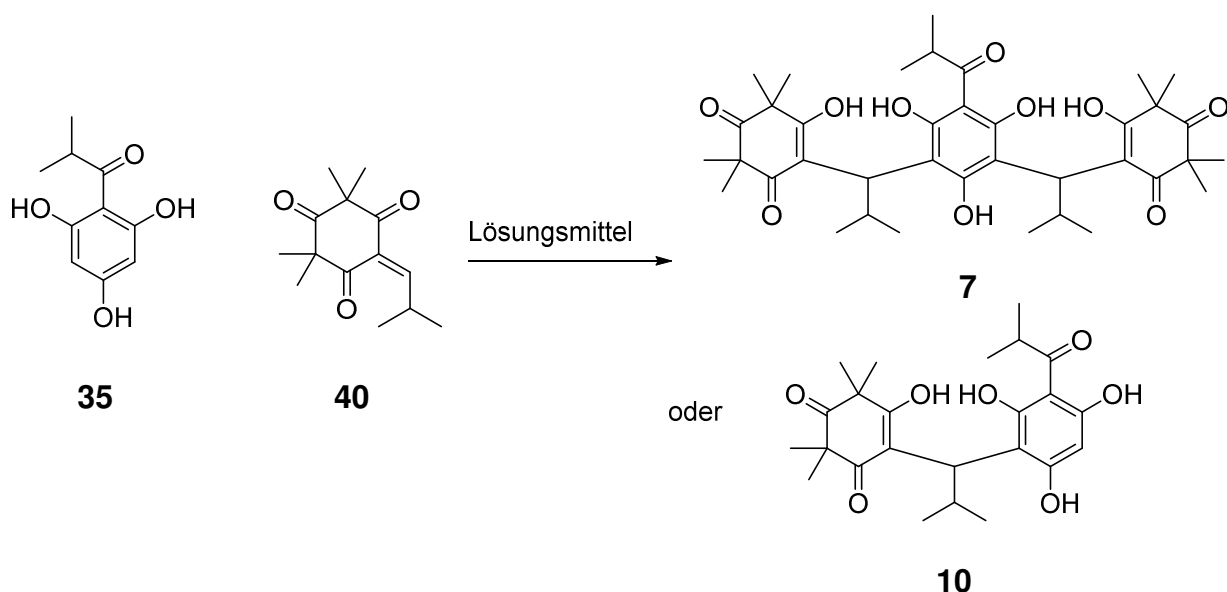
Leistungsfähigkeit der *Cinchona*-Thioharnstoffkatalysatoren bei der Addition von Dimethylmalonat an Nitroolefine in Ausbeuten von 80 bis 95 % und *ee*-Werten zwischen 86 und 99 %. Dabei waren insbesondere die *9-epi*-Derivate besonders selektiv.^[142] Eine ebenfalls interessante Anwendung ist die asymmetrische, vinyloge Addition von α,β -ungesättigten γ -Butyrolactam an Enone in hohen Ausbeuten sowie guten Diastereoselektivitäten und sehr guten Enantioselektivitäten.^[143] Basierend auf diesen Arbeiten wurde von Cinchonidin (**91c**) ausgehend der *9-epi*-Thioharnstoffkatalysator **144** in 63 % Ausbeute über zwei Stufen synthetisiert (Schema 56).^[139] **91c** wurde ausgewählt, da dieser der beste Organokatalysator in der diastereoselektiven Synthese von Myrtucommulon A (**7**) war. Außerdem führte eine Inversion des Stereozentrums an *C9* bei der Umsetzung des Alkohols zum Amin zu höheren Selektivitäten.^[142]



Schema 56: Synthese des *9-epi*-Thioharnstoffkatalysators **144** auf Basis von Cinchonidin **91c**.

Zunächst wurde ein möglicher Einfluss des Lösungsmittels bei der Anwendung von Katalysator **144** untersucht (Tab. 8). Als Grundlage dienten die bereits optimierten Bedingungen der Organokatalysierten Synthese der Myrtucommulone, bei der keine Abhängigkeit der Stereoselektivität von der Temperatur gefunden wurde.^[14,45]

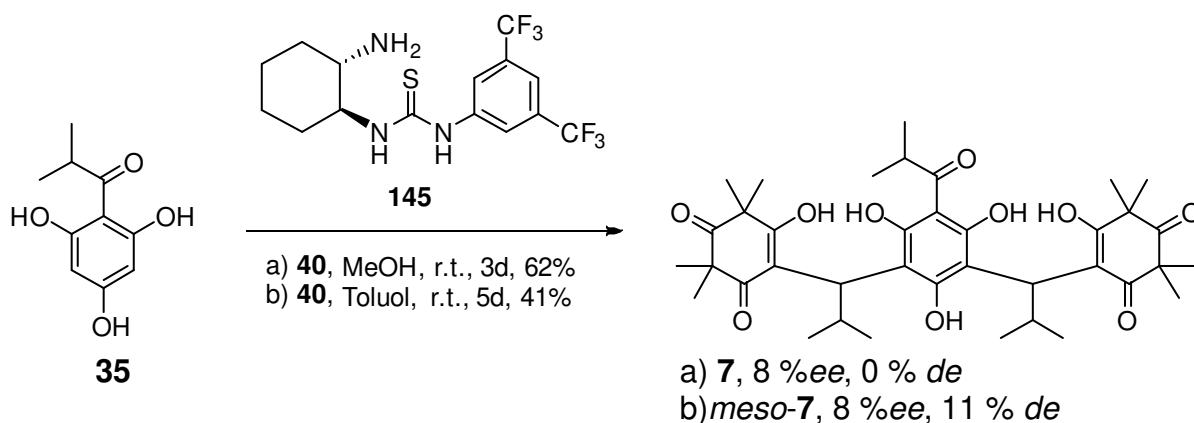
Die Katalysatorladung betrug 50 mol% und durch Variation der eingesetzten Menge an **40** kann die Produktselektivität zwischen einfacher und zweifacher Friedel-Crafts-Alkylierung gesteuert werden. Mit Methanol als Lösungsmittel wurden die besten Resultate erzielt (Tab. 8, Einträge 1 und 2), wobei interessanterweise bei einer höheren Ausbeute geringere Selektivitäten gefunden wurden. Die Synthese von **10** unter diesen Bedingungen erfolgte racemisch (Tab. 8, Eintrag 5). Daher kann davon ausgegangen werden, dass der Thioharnstoffkatalysator erst bei der zweiten Friedel-Crafts-Alkylierung die Stereoselektivität beeinflusst. Bei der Verwendung von aprotischen Lösungsmitteln wie Dichlormethan oder Toluol konnten zwar deutlich schnellere Reaktionen und höhere Ausbeuten beobachtet werden, allerdings wurden dafür niedrigere *de*-Werte für Myrtucommulon A (**7**) gefunden. Die Enantiomerenüberschüsse waren im Vergleich zu Methanol nahezu identisch (Tab. 8, Einträge 3 und 4). Mit den apolaren Lösungsmitteln erfolgte die Synthese von **10** in allen Fällen racemisch bzw. nahezu racemisch bei guten bis sehr guten Ausbeuten von 79 % bis zu 93 % (Tab. 8, Einträge 6 bis 8).

Tab. 8: Überblick über die Reaktionen mit Katalysator **144** (50 mol%).

| Eintrag | Lösungsmittel | Äquivalente 40 | Zeit ^{a)} | Produkt (Ausbeute) | ee (%) | de (%) ^{c)} |
|---------|-------------------|--------------------------|--------------------|-----------------------|--------|----------------------|
| 1 | MeOH | 4.4 | 3 d | 7 (55 %) | 12 | 46 |
| 2 | MeOH | 4.4 | 2 d | 7 (77 %) | 6 | 14 |
| 3 | DCM | 4.4 | 1 d | 7 (88 %) | 17 | 3 |
| 4 | Toluol | 4.4 | 1 d | 7 (89 %) | 11 | 3 |
| 5 | MeOH | 1.5 | 1 d | 10 (67 %) | 0 | - |
| 6 | DCM | 1.5 | 1.5 h | 10 (79 %) | 6 | - |
| 7 | DCM ^{b)} | 1.5 | 2 h | 10 (90 %) | 0 | - |
| 8 | Toluol | 1.5 | 1 h | 10 (93 %) | 0 | - |

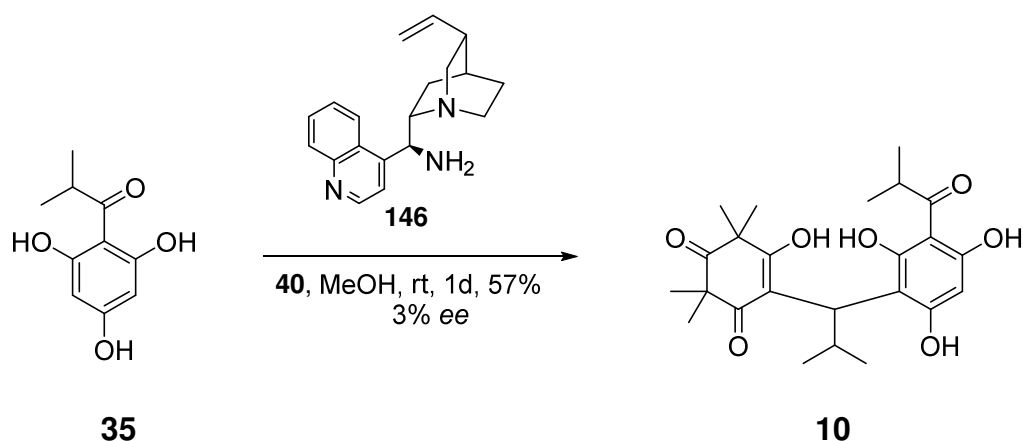
a) Reaktion bei Raumtemperatur, b) Reaktion bei 0 °C, c) *meso*-Form bevorzugt. Trennbedingungen für Enantiomeren- und Diastereomerenanalytik siehe Abb. 14.

Daraus ergeben sich für diesen Katalysatortyp die gleichen Einschränkungen wie bei den *Cinchona*-Alkaloiden. Die polaren, protischen Bedingungen sind notwendig für eine respektable Diastereoselektivität auf Kosten von Enantioselektivität und Ausbeute. Eine schrittweise Synthese von Myrtocommulon A (**7**) ausgehend von **10** erscheint daher auch nicht sinnvoll, wie es im Fall des Katalysators **87d** der Fall war. Ein positiver Einfluss auf die Selektivitäten durch Erniedrigung der Temperatur konnte auch mit dem Katalysator **144** nicht festgestellt werden. Dennoch spiegelt dies nur einen Vertreter der Thioharnstoffkatalysatoren wieder. Um die Wirkung der bifunktionalen Thioharnstoffkatalysatoren weiter zu untersuchen, wurde unter den optimalen Bedingungen^[14,45] der Diaminocyclohexan-basierte Katalysator **145**^[144] untersucht. Es wurde für Myrtocommulon A (**7**) eine Ausbeute von 68 % bei sehr geringer Enantioselektivität ohne Diastereoselektivität erzielt (Schema 57 Reaktion a). Die Verwendung von Toluol führte zu einer drastischen Erniedrigung der Reaktionsgeschwindigkeit und einer niedrigeren Ausbeute von 41 % mit einem geringem ee von 8 % und einem de von 11 % (Schema 57 Reaktion b). Dies ist ein gravierender Unterschied zu dem *Cinchona*-basierten Katalysator **144**, der in aprotischen Lösungsmitteln höhere Enantioselektivitäten aber geringere Diastereoselektivitäten als Katalysator **145** zeigte.



Schema 57: Synthese von Myrtucommulon A (**7**) mit als Katalysator **145**.

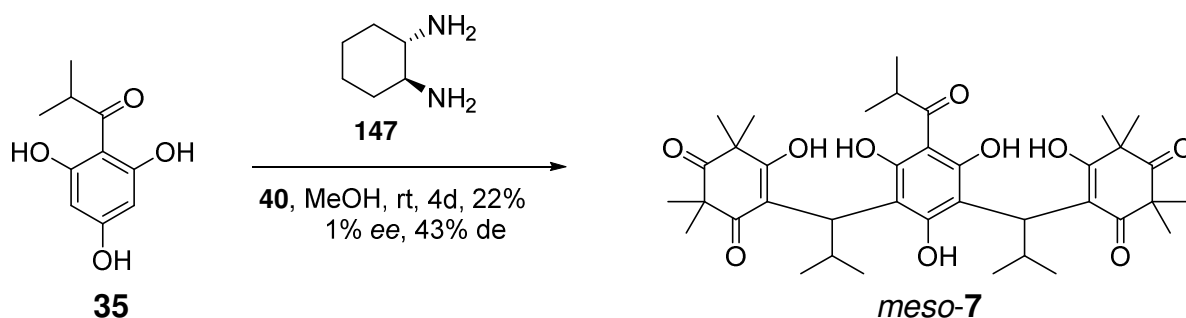
Hier zeigt sich der Einfluss des Grundgerüsts der Thioharnstoffkatalysatoren. Durch die Verwendung einer geringfügig weniger basischen, primären Aminogruppe ändert sich das Reaktionsverhalten spürbar. Im Gegensatz dazu verhielt sich der Katalysator **145** bei der Synthese von **10** identisch. Daher kam die Idee auf, die zugrundeliegenden Amine ohne die Thioharnstoffgruppe zu untersuchen. Zwar ist bereits bekannt, dass Amine generell keine guten Katalysatoren für die stereoselektive Synthese von Myrtucommulon A (**7**) darstellen.^[14,45] Dennoch wurden einige Reaktionen mit den Aminvorstufen durchgeführt. Als erstes wurde Isobutyrylphloroglucin mit dem epimerisierten 9-Aminoderivat des Cinchonidins **146** unter den gleichen Bedingungen (Tab. 8, Eintrag 1) umgesetzt. Zunächst wurde Zersetzung beobachtet und weder das Produkt **7** noch das Produkt **10** waren nachweisbar. Erstaunlicherweise war es erst durch die Erniedrigung der Äquivalente an **40** (Tab. 8, Eintrag 5) möglich, Norsemimyrtucommulon (**10**) in moderater Ausbeute von 57 % als Racemat zu isolieren (Schema 58). Es wurde zudem Myrtucommulon A (**7**) mit 16 % Ausbeute und einem *ee* von 11 % sowie 11 % *de* als Nebenprodukt gebildet. Große Menge an Michael-Akzeptor **40** in Verbindung mit dem primären Amin des Aminocinchonidins **146** schienen sich negativ zu beeinflussen.



Schema 58: Synthese von **10** mit dem chiralen primären Amin **146**.

Erstaunlicherweise konnte bei der gleichen Vorgehensweise (Tab. 8, Eintrag 1) mit (*R,R*)-Diaminocyclohexan **147** (Schema 59) Myrtucommulon A (**7**) in geringer Ausbeute von 22 % isoliert werden. Mit einem *de* von 43 %, aber racemisch, wurde

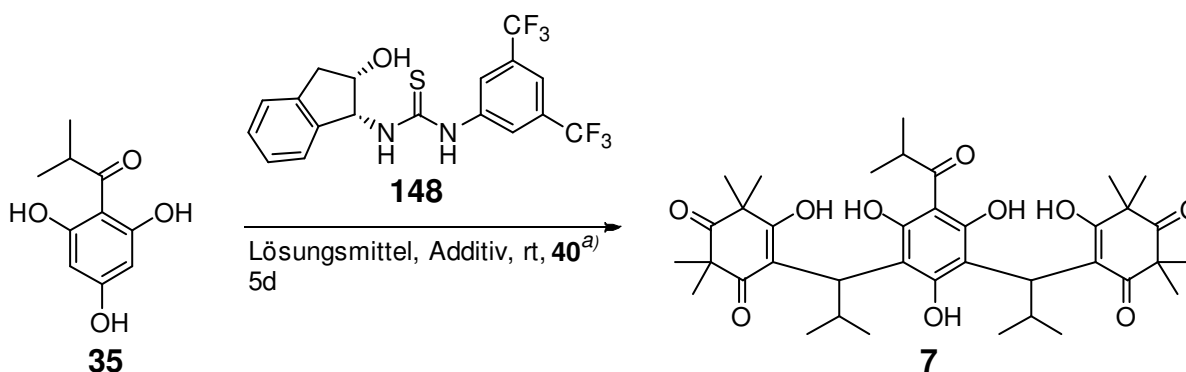
ein respektables Ergebnis erzielt. Dies kann jedoch dem geringen Umsatz geschuldet sein. **147** weist zwei primäre Aminogruppen auf, was widersprüchlich zu dem Ergebnis mit dem Alkaloidderivat **146** erscheint.



Schema 59 Synthese von **7** mit dem chiralen primären Amin **147**.

Durch Zugabe externer Brønstedsäuren wie zum Beispiel Benzoesäure, womit formal ein chirales Ammoniumsalz generiert wird, wurde keine Verbesserung der gefundenen Resultate erzielt. Dies ist ein Beleg dafür, dass die Bifunktionalität und das Zusammenspiel von Thioharnstoffgruppe und Aminfunktion im Grundgerüst dieser Katalysatoren entscheidend ist. Die Wahl des chiralen Restes und der darin enthaltenen Lewis-Base ist von genauso großer Bedeutung.

Tab. 9: Übersicht über die Reaktionen mit Katalysator **148** (50 mol%).



| Eintrag | Solvent | Additiv | Produkt (%) | ee (%) | de (%) ^{f)} |
|---------|---------|----------------------|----------------|--------------------|----------------------|
| 1 | MeOH | - | 7 (34) | 4 | 3 |
| | | | 10 (59) | n.b. ^{e)} | - |
| 2 | DCM | - | 7 (65) | 6 | 9 |
| | | | 10 (35) | n.b. | - |
| 3 | DCM | D/L MA ^{b)} | 7 (72) | 3 | 15 |
| | | | 10 (28) | n.b. | - |
| 4 | DCM | PhHOAc ^{c)} | 7 (69) | 4 | 13 |
| 5 | DCM | TFA ^{d)} | 7 (48) | 5 | 13 |

a) 4.4 Äquivalente, b) D/L-Mandelsäure 0.5 Äquivalente, c) Phenyllessigsäure 0.5 Äquivalente, d) Trifluoressigsäure 0.5 Äquivalente, e) nicht bestimmt, f) Racemat bevorzugt. Trennbedingungen für Enantiomeren- und Diastereomerenanalytik siehe Abb. 14.

Daher wurde nach einer Katalysatorvorstufe gesucht, die weniger Lewis-basisch ist und sich leicht in einen Thioharnstoffkatalysator überführen lässt. Zur besseren Vergleichbarkeit sollte diese Verbindung ebenfalls ein zyklisches Grundgerüst aufweisen. Die Wahl fiel auf das kostengünstige (1*R*,2*S*)-1-Amino-2-indanol, welches leicht in den entsprechenden Thioharnstoff **148** überführt werden konnte.^[145] Zahlreiche Untersuchungen dieses Katalysatortyps mit dem Aminoindanolgrundgerüst zeigten dessen Potential, insbesondere bei asymmetrischen Friedel-Crafts-Alkylierungen und Michael-Additionen.^[146]

Unter den typischen Bedingungen in Methanol und 50 mol% Katalysator (**148**) wurde deutlich weniger Myrtucommulon A (**7**) im Vergleich zum Thioharnstoffkatalysator **144** gebildet. Das Hauptprodukt nach einer Reaktionszeit von fünf Tagen war Norsemimyrtucommulon (**10**) mit 59 % Ausbeute (Tab. 9, Eintrag 1). Für **7** wurde praktisch keine Stereoselektivität gefunden, weshalb auf eine Bestimmung des Enantiomerenüberschusses von **10** verzichtet wurde. Durch Verwendung von Dichlormethan konnte die Ausbeute an Myrtucommulon A (**7**) mit 65 % fast verdoppelt werden. Zudem wurden geringfügig bessere, jedoch insgesamt sehr niedrige Selektivitäten von 6 % *ee* und 9 % *de* erzielt werden (Tab. 9, Eintrag 2). Damit zeigte der Katalysator **148** ähnliches Reaktionsverhalten wie das *Cinchona*-Derivat **144**. Dieser Befund widersprach zunächst den Ergebnissen mit dem primären Amin **145**. Bei genauerer Betrachtung der Diastereoselektivität konnte jedoch ein entscheidender Unterschied festgestellt werden. Es war erstmals möglich, durch Organokatalyse die Bildung der *meso*-Form leicht zu unterdrücken. Die stärkere Bevorzugung des sonst nicht begünstigten Racemats könnte zudem eine mögliche Erklärung der niedrigeren Ausbeuten sein. *Herrera* fand bei der Kombination von Aminoindanol-basierten Thioharnstoffen und Brønstedtsäuren einen kooperativen Effekt bei der enantioselektiven Friedel-Crafts-Alkylierung von Indol mit Nitrostyrol als Elektrophil. Dabei wurden bei der Verwendung von racemischer und enantiomerenreiner Mandelsäure keine Unterschiede festgestellt.^[147]

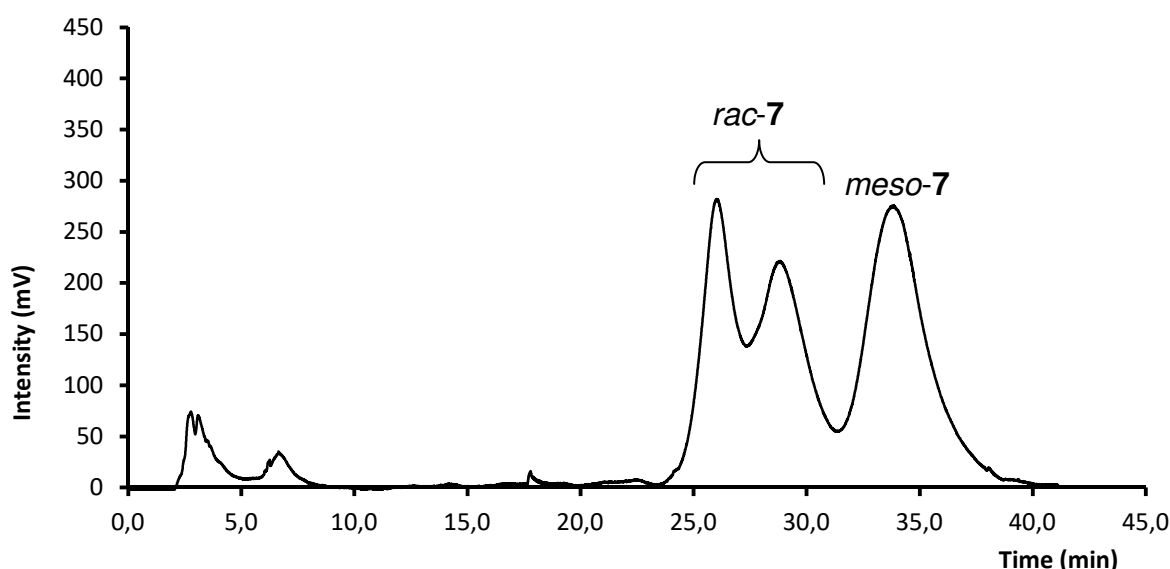


Abb. 31: Chromatographische Trennung der Stereoisomere von **7** auf Reprisil-100-Chiral-NR, MeCN/Puffer (30 mM NH₄OAc, pH = 9 DEA) 40/60 v/v 1.0 mL/min, 24 °C.

Durch Zugabe von racemischer Mandelsäure in äquimolaren Mengen zum Katalysator **148** konnte die Ausbeute an Myrtucommulon A (**7**) von 65 % auf 72 % leicht gesteigert werden (Tab. 9, Eintrag 3). Positiv wirkte sich die Mandelsäure auch

auf die Diastereoselektivität aus. Mit einem *de* von 15 % stellt dies das bislang beste Ergebnis für Katalysator **148** (Tab. 9, Eintrag 3) und auch das insgesamt interessanteste für die Thioharnstoffkatalysatoren dar. Das zugehörige Chromatogramm zeigt Abb. 31.

Zwar wurden in der zugrunde liegenden Arbeit keine spürbaren Unterschiede bei der Verwendung anderer Säuren festgestellt,^[147] dennoch wurde ein möglicher Einfluss der Hydroxygruppe der Mandelsäure untersucht, in dem Phenyllessigsäure als Additiv verwendet wurde (Tab. 9, Eintrag 4). Dies bewirkte praktisch keine Veränderung im Bezug auf die Stereoselektivität. Mit 4 % *ee* und 15 % *de* sind die gleichen Werte wie für die D/L-Mandelsäure erhalten worden. Auch die Ausbeute war mit 69 % annähernd gleich. Durch die Zugabe von Trifluoressigsäure sollte untersucht werden, ob durch Erhöhung der Azidität eine verbesserte Selektivität erhalten werden kann (Tab. 9, Eintrag 5). Mit 5 % *ee* und 13 % *de* sind jedoch völlig analoge Enantiomeren- und Diastereomerenüberschüsse erhalten worden. Die Azidität des Additivs spielte für die Stereoselektivität keine Rolle. Die Trifluoressigsäure erzielte mit einer Ausbeute von 48 % an Myrtucommulon A (**7**) sogar schlechtere Ergebnisse gegenüber der Phenyllessigsäure und der Mandelsäure.

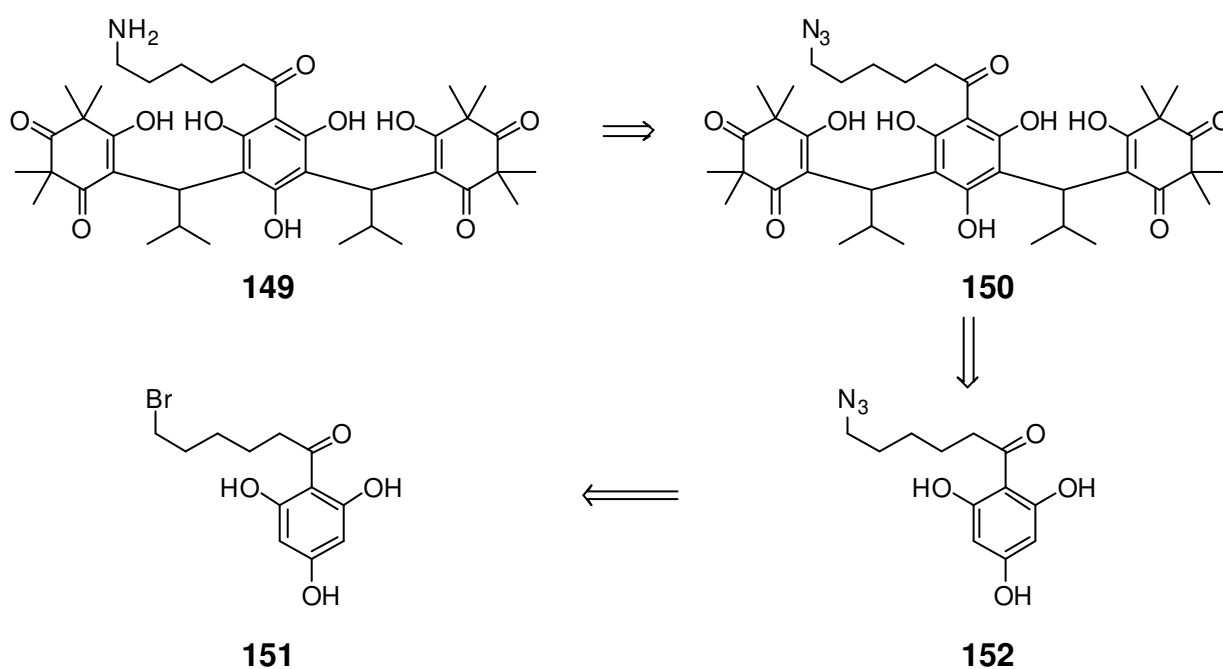
Für die Organokatalyse mit Thioharnstoffkatalysatoren bedeuten die gefundenen Resultate, dass sich der *Cinchona*-Thioharnstoff **144** ähnlich den *Cinchona*-Alkloiden verhielt. Die nähere räumliche Anordnung der Thioharnstoffgruppe und des Lewis-basischen Zentrums bei den Katalysatoren **145** und **148** führte zunächst zu einer Verschlechterung der Diastereoselektivität bei der Bildung der *meso*-Form. Durch den Austausch der primären Aminogruppe gegen einen sekundären Alkohol, wie beim finalen Thioharnstoffkatalysator **148** erfolgt, konnte die Bildung der *meso*-Form weiter zurückgedrängt werden, sodass das Razemat leicht bevorzugt gebildet wurde. Als entscheidender Faktor für die Bildung des Razemats konnte daher das Zusammenspiel einer weniger Lewis-basischen Hydroxygruppe und der direkt in α -Position dazu befindlichen Thioharnstoffgruppe identifiziert werden. Trotz des interessanten Ergebnisses sind die niedrigen Diastereoselektivitäten von maximal 15 % und die fehlende Enantioselektivität der Grund, weshalb keine weiteren Thioharnstoffkatalysatoren im Rahmen dieser Arbeit untersucht wurden.

3.6 Synthese eines Aminomyrtucommulons

Wie bereits in Kapitel 1.4 beschrieben, zeigen die Myrtucommulone interessante antibiotische Eigenschaften. Die steigende Zahl an Resistenzen gegenüber Antibiotika in Kombination mit der geringen Auswahl an potentiellen neuen Wirkstoffen, speziell gegenüber Gram-negativen Bakterien, stellen eine große Herausforderung dar. Gram-negative Bakterien weisen eine weitere, äußere Zellwand auf, die Gram-positive Bakterien nicht besitzen. Die Permeation von großen lipophilen Wirkstoffen in das Zellinnere wird dadurch zusätzlich erschwert. Zudem verfügen solche Bakterien über ein effizientes Efflux-System, das dafür sorgt, dass kleine polare Wirkstoffe und andere toxische Substanzen schnell wieder ausgeschieden werden können. Sie sind somit in der Lage, die Wirkstoffkonzentration im Inneren der Zelle durch Regulierung dieses Aufnahme- und Ausscheidungsmechanismus stets niedrig zu halten.^[148]

Anhand dieser Anforderungen konnte die Arbeitsgruppe von *Hergenrother* zeigen, welche strukturellen Eigenschaften für eine antibiotische Wirksamkeit von Bedeutung sind. Dabei hoben sie drei Strukturmerkmale hervor, die für die Penetration ins Innere der Zelle entscheidend sind. Das erste Merkmal ist eine protonierbare, primäre Aminogruppe. Dadurch ist ein Eindringen in die Zelle über die sogenannten Porine möglich, die eine Lücke für polare Verbindungen in der äußeren Zellmembran darstellen. Zweitens ist eine kleine Zahl von frei rotierbaren Bindungen, also eine geringe Flexibilität notwendig. Drittens sollte das Molekül eine gewisse räumliche Ausdehnung und Größe aufweisen. Das bedeutet konkret, dass dieses nicht zu flach und auch nicht zu groß sein darf,^[149] jedoch groß genug, um nicht über das zuvor erwähnte Efflux-System direkt wieder ausgeschieden zu werden.

Angepasst auf die Myrtucommulone bedeutete dies, dass eine primäre Aminogruppe eingebaut werden müsste. Konkret sollte dies im Acylteil realisiert werden. In einem deutschen Patent wurde die Kupplung von linearen Aminosäuren an Resorcine in Gegenwart von Polyphosphorsäure beschrieben.^[150]

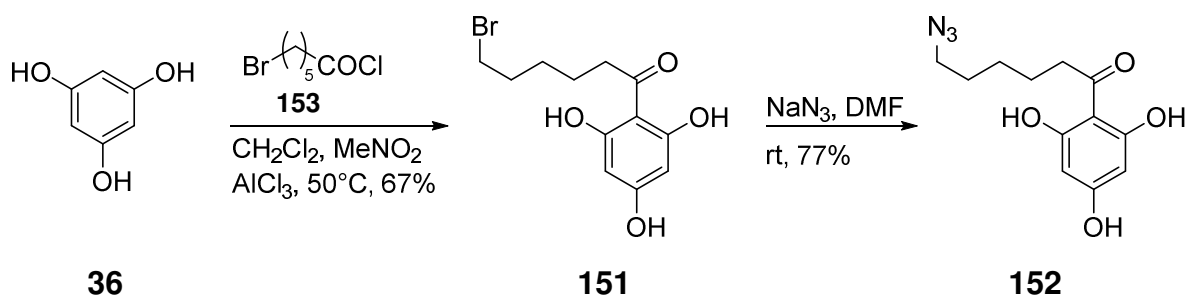


Schema 60: Retrosynthetische Betrachtung von 6-Aminomyrtucommulon F (149).

Darin wurde darauf hingewiesen, dass zwischen C-Terminus und der Aminogruppe mindestens fünf Kohlenstoffatome liegen müssen.

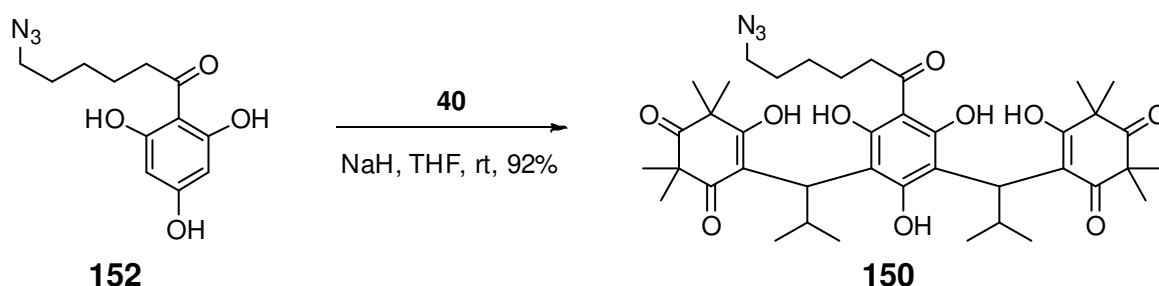
Als natürlicher Vertreter der Myrtucommulone passt diese Anforderung auf Myrtucommulon F (**13**), woraus sich das Zielmolekül 6-Aminomyrtucommulon F (**149**) ergibt (Schema 60). Die Umsetzung von Phloroglucin (**36**) mit linearen Aminosäuren ergab ein schwer zu verarbeitendes Rohprodukt, das aufgrund der geringen Löslichkeit in vielen Lösungsmitteln schwer zu charakterisieren war. Alternativ war aber die Kupplung eines bromhaltigen Säurechlorids möglich,^[14] was eine spätere Umwandlung zum Amin möglich machen sollte. Die Friedel-Crafts-Alkylierung mit der bereits vorhandenen Aminogruppe kommt aufgrund einer eventuellen Hetero-Michael-Addition an den Michael-Akzeptor **40** nicht in Frage.

Da eine Substitution des Broms nach erfolgter Friedel-Crafts-Alkylierung zum Zielmolekül mit Ammoniak oder Ammoniumhydroxid höchst wahrscheinlich eine Umsetzung am Phloroglucinkern zu einem Anilinderivat verursacht,^[14,151] sollte eine andere Route zu einem primären Amin gewählt werden. Eine potentielle Vorstufe stellt 6-Azidomyrtucommulon F (**150**) dar. Dieses sollte ausgehend von 6-Bromhexanoylphloroglucin (**151**) über das entsprechende Azid **152** synthetisch zugänglich sein.



Schema 61: Synthese des 6-Azidohexanoylphloroglucins (**152**).

Gemäß der Retrosynthese (Schema 60) wurde ausgehend von Phloroglucin (**36**) und dem käuflich erhältlichen, bromhaltigen Säurechlorid **153** das bromierte Hexanoylphloroglucin **151** in 67 % Ausbeute synthetisiert. Die anschließende Substitution des Halogenids mit Natriumazid in Dimethylformamid^[152] lieferte das Azid **152** in guten Ausbeuten von 77 % (Schema 61).



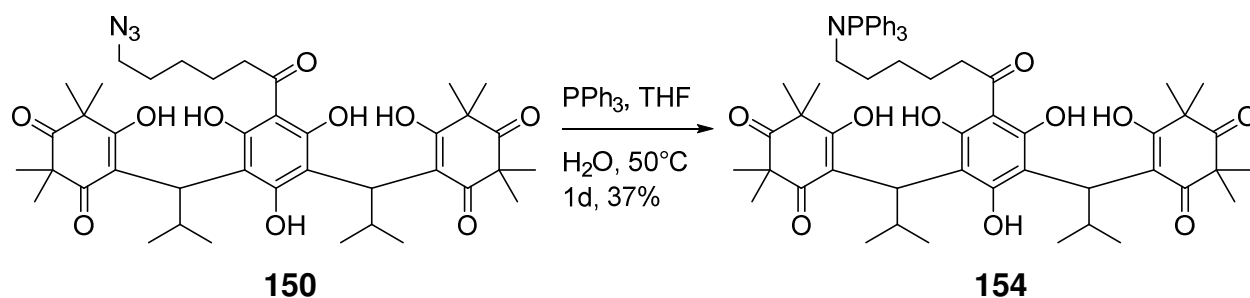
Schema 62: Synthese des 6-Azidomyrtucommulon F (**150**).

Die anschließende Friedel-Crafts-Alkylierung^[40,41,44] lieferte das Azid-haltige Myrtucommulon F **150** in exzellenter Ausbeute von 92 % (Schema 62).

Anschließend musste nur noch die Azidgruppe reduziert werden. Die Reduktion mit komplexen Hydriden ist aufgrund der zahlreichen reduktionsempfindlichen Gruppen keine Alternative. Die katalytische Hydrierung mit Palladium auf Kohle^[152] war somit

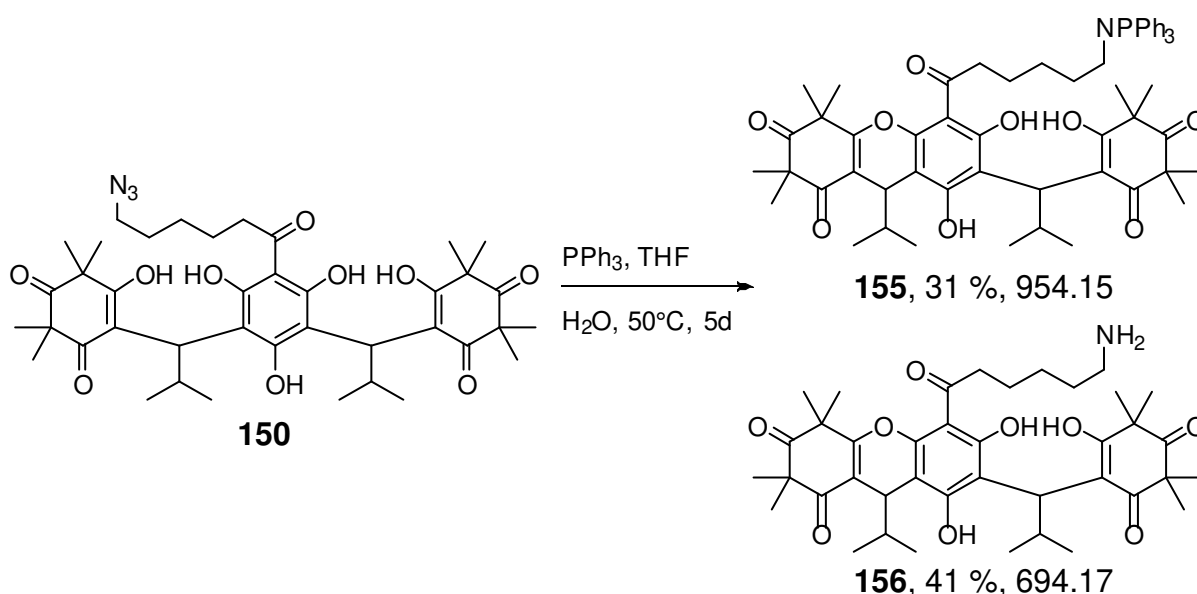
die erste Wahl. Unter den beschriebenen Bedingungen konnte kein Produkt gefunden werden. Als Alternative wurde die Reduktion mit elementarem Zink und Ammoniumchlorid^[153] durchgeführt, die ebenfalls keinen Umsatz zeigte.

Daher wurde auf die Staudinger-Reaktion zurückgegriffen. Sie ist eine milde und sehr effiziente Methode zur Herstellung von Aminen aus Aziden, die auch bei komplexeren Verbindungen wie beispielsweise dem Thioharnstoffkatalysator **144**^[139] eingesetzt wurde.



Schema 63: Reduktion des Azids **150** mit Triphenylphosphin und Wasser.

Das Azid **150** wurde unter den gleichen Bedingungen^[139] mit Triphenylphosphin umgesetzt. Die Reaktion zeigte vollständigen Umsatz und es konnte ein Produkt isoliert werden (Schema 63). Die Analyse der ¹H-NMR-Daten ergab, dass die Signale für Triphenylphosphin und dem eigentlichen Zielmolekül **149** im Verhältnis 1:1 vorlagen. Um sicher zu gehen, dass es sich um keine Verunreinigung mit dem Phosphin handelte, wurde das isolierte Produkt mittels LCMS untersucht. Das Chromatogramm enthielt nur ein Peak, was zunächst gegen eine Verunreinigung sprach und die zugehörige Masse betrug $[M+H]^+ = 972.27$ (siehe Anhang, Abb. 38). Aus diesen Daten wurde auf die Struktur **154** geschlossen. Dies war erstaunlich, da es sich um ein Phosphazan handelt und die P-N-Doppelbindung eigentlich extrem Hydrolyse-empfindlich sein sollte. Auch die Zugabe von wässriger Salzsäure lieferte kein Hydrolyseprodukt. Bei Zusatz von *para*-Toluolsulfonsäure oder bei höheren Temperaturen von 80 °C wurden starke Zersetzungsreaktionen beobachtet.



Schema 64: gefunden Massen $[M+H]^+$ und Strukturvorschläge nach verlängerter Reaktionszeit. Die Produkte wurden ausschließlich massenspektrometrisch charakterisiert.

Offenbar ist der Angriff des Wassers am Phosphor aufgrund der drei Phenylsubstituenten und dem großen Myrtucommulonrest am Stickstoff sterisch gehindert. Eine Verlängerung der Reaktionszeit von einem auf fünf Tage mit anschließender Untersuchung der Reaktionsmischung mittels LCMS lieferte ein erstaunliches Ergebnis. Es konnte aber eine Verbindung mit der Masse $[M+H]^+ = 954.15$ (siehe Anhang Abb. 39) gefunden werden. Die Hydrolyse der P-N-Bindung blieb aus. Stattdessen erfolgte eine Zyklisierung zum Myrtucommulon C artigen Phosphazan **155**. Weiterhin konnte eine Verbindung mit der Masse $[M+H]^+ = 694.17$ (siehe Anhang Abb. 40) gefunden werden, was dem Aminohexanoyl-Myrtucommulon C Derivat **156** entspricht (Schema 64). Diese Fraktion war jedoch verunreinigt, sodass zusätzlich eine Verbindung der Masse $[M+H]^+ = 676.19$ (siehe Anhang Abb. 40) enthalten war. Dies entspricht dem Produkt einer erneuten Wasserabspaltung zu einem pentazyklischen Derivat. Außerdem wurde ein neues Nebenprodukt mit der Masse $[M+H]^+ = 458.03$ gefunden. Dies entspricht der Struktur **157**, welche durch Abspaltung eines Syncarpinsäurerests und dem zugehörigen Isopropylrest entstanden sein musste (Abb. 32). Das bedeutet, dass eine Hydrolyse der P-N-Doppelbindung nur nach einer vorangegangenen Kondensation möglich war. Anscheinend tolerieren sich drei phenolische OH-Gruppen und das primäre Amin in der Seitenkette nicht. Die Verwendung von Trimethylphosphin ist eine sterisch weniger anspruchsvolle Alternative zum Triphenylphosphin und konnte selbst an komplexeren Molekülen erfolgreich angewendet werden.^[154] Dadurch könnte auch beim nicht zyklisierten Molekül die Hydrolyse der P-N-Doppelbindung realisiert werden.

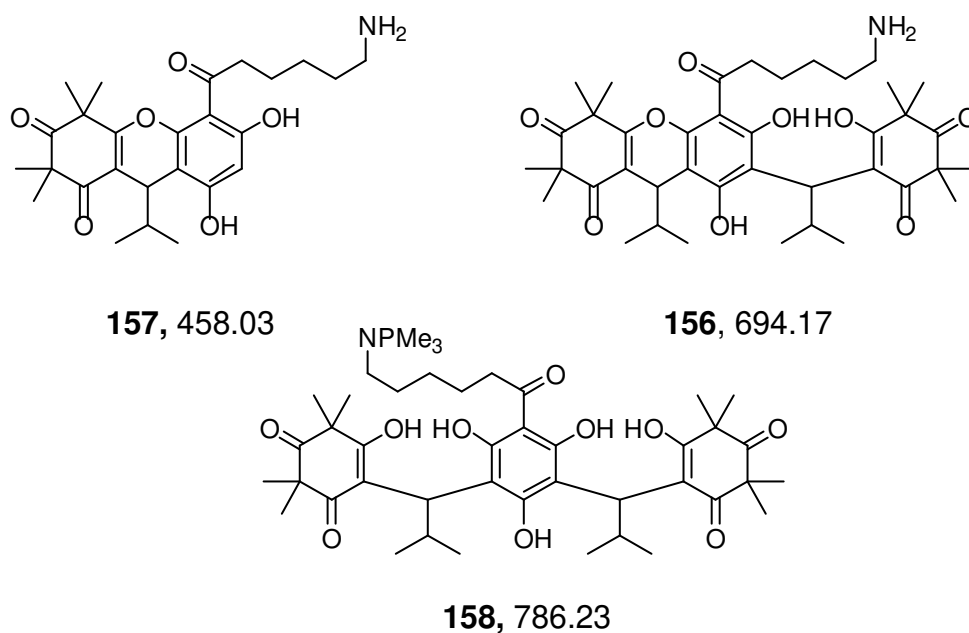


Abb. 32: gefundene Massen $[M+H]^+$ und Strukturvorschläge bei der Umsetzung des Azids **150** mit Trimethylphosphin. Die Produkte wurden ausschließlich massenspektrometrisch charakterisiert.

Die Analyse der Reaktionsmischung, welche bei Raumtemperatur durchgeführt wurde, ergab ein komplexes Gemisch aus den bereits bekannten Aminen **156** und **157** sowie dem Phosphazan **158** (siehe Anhang, Abb. 41 bzw. Abb. 42). Die gefundenen Strukturen ließen den Schluss zu, dass die Zyklisierung nicht nur durch die höheren Temperaturen und längere Reaktionszeit bedingt ist. Die Verwendung des reaktiveren Trimethylphosphin führte bereits bei Raumtemperatur zu

Nebenprodukten, während beim weniger reaktiven Triphenylphosphin diese erst bei höheren Temperaturen auftraten.

Die Verwendung von Trialkoxyphosphinen stellt keine Alternative dar. Bei Umsetzungen von einfachen und sterisch ungehinderten Aziden wurden die entsprechenden Phosphoramidate isoliert, die gegenüber einer Hydrolyse unempfindlich sind.^[155,156] Daher war eine Synthese eines primären Amino-Myrtucommulon F Derivats nicht möglich. Dennoch konnte gezeigt werden, dass eine primäre Aminogruppe in der Seitenkette des Acylrestes prinzipiell eingeführt werden kann, solange sich weniger als drei phenolische OH-Gruppen im Molekül befinden.

Zusätzlich zu dem primären Aminderivat wurden einige weitere Myrtucommulon F-Analoga synthetisiert, bei denen die Kettenlänge der Acylgruppe variiert wurde. Zhao und Mitarbeiter berichteten von einer Steigerung der Aktivität von Rhodomyrtoson B-Derivaten gegen MRSA Stämme durch Verwendung linearer Acylgruppen.^[157] Um herauszufinden, ob diese Struktur-Aktivitäts-Beziehung auch bei den Myrtucommulonen beobachtet werden kann, wurden daher folgende Derivate hergestellt (Abb. 33).

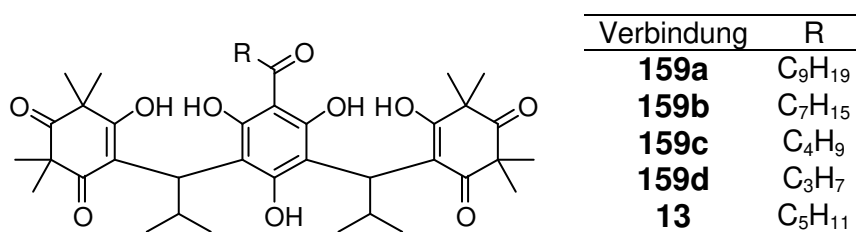


Abb. 33: Myrtucommulon F Derivate für eine mögliche Struktur-Aktivitäts-Beziehung.

Die Resultate der Tests liegen noch nicht vor, weshalb zu diesem Zeitpunkt nicht darüber berichtet werden kann.

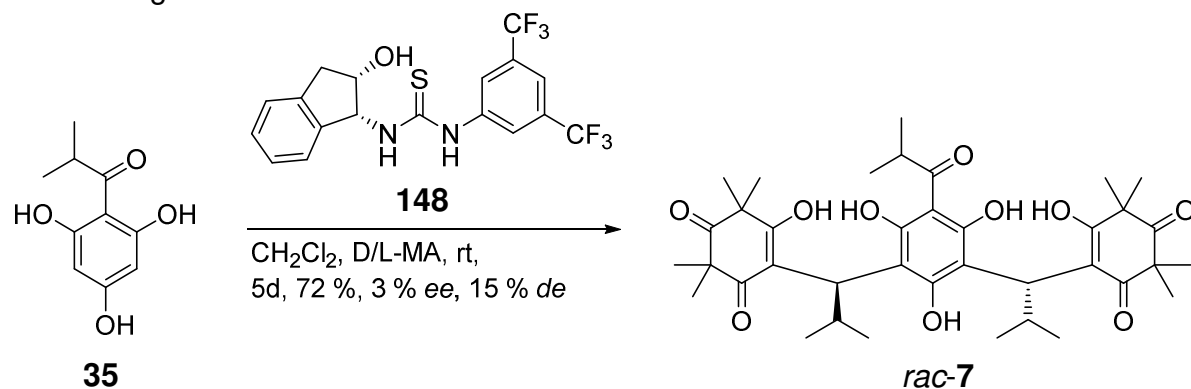
4. Zusammenfassung und Ausblick

In dieser Arbeit wurden die möglichen Strategien, die die Synthese der ungesättigten Myrtucommulone ermöglichen untersucht. Zusammenfassend ist zu sagen, dass es weder möglich ist, die zusätzlich notwendige Doppelbindung durch das Alykliden einzubringen, noch die Doppelbindung nach erfolgter Friedel-Crafts-Alkylierung durch oxidative Methoden zu generieren. Daher war es nicht möglich, die Konfiguration von Myrtucommulon A (**7**) durch eine enantioselektive katalytische Hydrierung einzustellen.

Generell wurde in diesem Zusammenhang auch festgestellt, dass eine Metallkatalyse unabhängig der gewählten Reaktionsbedingungen aufgrund starker Hintergrundreaktionen nicht realisierbar ist. In Kombination mit dem sterischen Anspruch der Substrate ist daher keine stereoselektive Reaktion möglich.

Im Zuge der Palladiumkatalysierten Reaktionen wurde gefunden, dass der 1,4-Angriff der einzig günstige Reaktionspfad war. Allerdings ist das eingesetzte Arylbromid gegenüber Basen instabil, sodass auch hier eine Hintergrundreaktion auftrat. Zwar wurde daher keine Heck-artige Reaktion ermöglicht. Aber die Tatsache, dass die oxidative Addition mit anschließender Protolyse in niedrigen Ausbeuten erfolgt, ist ein Hinweis, dass die 1,4-Addition ohne Zusatz von Basen möglich sein sollte. *Amorese* hat in seinen Arbeiten darauf verwiesen, dass es bei niedrigen Ausbeuten der Palladium-katalysierten 1,4-Addition infolge der protolytischen Abspaltung des Palladiums durch Zusatz von tertiären Ammoniumformiaten zu einer Reduktion des abgespaltenen Palladium(II) kommt und so dieses wieder für einen weiteren Katalysezyklus zur Verfügung steht.^[158] Daher wäre es eventuell möglich, diese Methode zu benutzen, um durch chirale Liganden diese Reaktion stereoselektiv ablaufen zu lassen. Eine Einschränkung ist jedoch, dass die intermediär gebildeten tertiären Amine das Ablaufen der beobachteten Hintergrundreaktion ermöglicht. Somit wäre der Chiralitätstransfer über den Palladiumkomplex ausgehebelt. Die Verwendung von quartären Ammoniumformiaten wäre dafür eine denkbare Alternative. Als Protonenquelle würde das eingesetzte Phloroglucin selbst oder das gebildete Myrtucommulon dienen. Dies würde die schnelle Hintergrundreaktion aber nicht ausschalten und Einbußen bei der Stereoselektivität wären zu erwarten.

Als Konsequenz wurde mit den Thioharnstoffkatalysatoren eine bisher nicht verwendete Katalysatorklasse für die stereoselektive Synthese der Myrtucommulone untersucht. Dabei wurde zunächst keine Verbesserung der Diastereoselektivität für die Bildung der meso-Form erzielt.



Schema 65: Stereoselektive Synthese von Myrtucommulon A (**7**) mit dem Katalysator **148** und D/L-Mandelsäure.

Mit dem Aminoindanol-Thioharnstoff konnte erstmals eine leichte Bevorzugung des Racemats bei der Synthese von Myrtucommulon A (**7**) erzielt werden (Schema 65). Der *trans*-konfigurierte Aminoindanol-Thioharnstoff wäre ebenfalls denkbar. Wie schon bei den *Cinchona*-Alkaloiden beobachtet, muss die unterschiedliche, relative Konfiguration im Katalysator nicht zwingend die inverse Selektivität liefern. Stattdessen kann die beobachtete Selektivität erhöht oder erniedrigt werden. Die Zugabe von Brønstedtsäuren führte unabhängig von deren Stärke zu keiner großen Steigerung der Stereoselektivität. Neben der Verwendung von Brønstedtsäuren als Additiv wären auch Lewis-Säuren denkbar. Zum Beispiel nutzte *Izaga* die Aminoindanol-Thioharnstoffe als Liganden für Komplexierung von Gold(I)-triflat (Abb. 34).^[159]

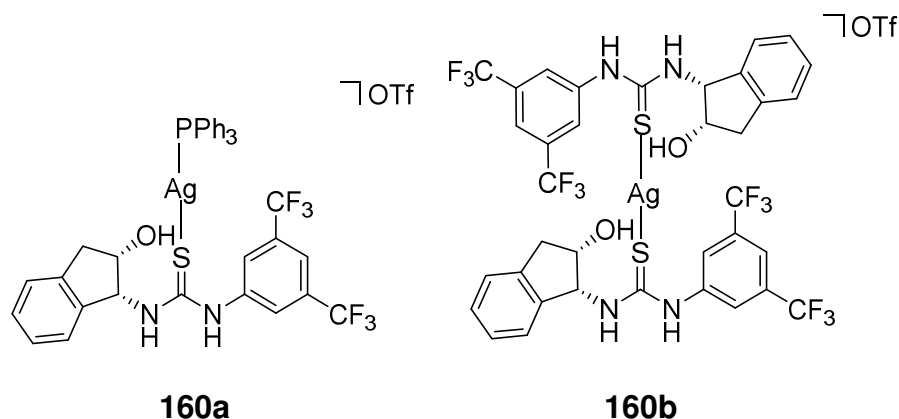


Abb. 34: Gold(I)-Komplexe mit Aminoindanol-Thioharnstoff als Ligand.

Die besten Ergebnisse mit bei der enantioselektiven Reaktion von Indol an Nitrostyrol wurden mit dem Katalysator **160b** bei einer Katalysatorladung von 5 mol% erzielt. Neben dem Aminoindanolkern wären auch andere Bausteine möglich. Es existieren noch weitere Thioharnstoffkatalysatoren, die auf einem 1,2-Aminoalkohol basieren. Beispielhaft hierfür ist in Abb. 35 der Thioharnstoffkatalysator **163** auf Aminoborneol-Basis gezeigt, der aber nur moderate Enantioselektivitäten bis 60 % ee bei der 1,4-Addition von Dimethylmalonat an Nitrostyrol erzielen konnte.^[160]

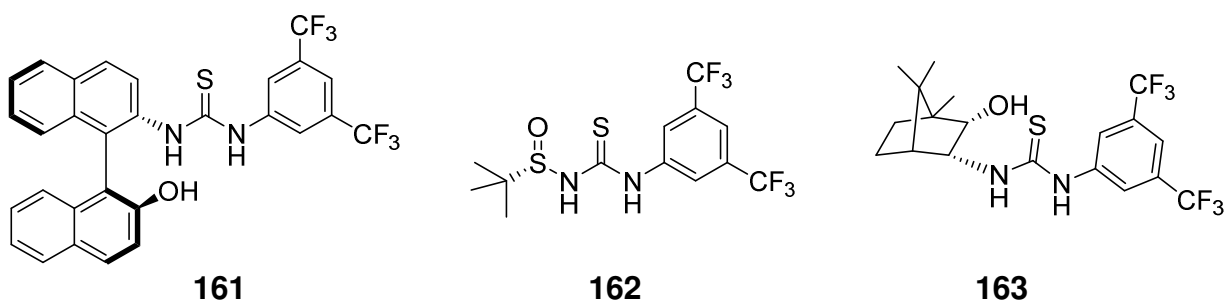


Abb. 35: Weitere denkbare Thioharnstoffkatalysatoren.

Daneben wäre es auch denkbar, andere stereogene Zentren als das asymmetrische C-Atom für einen Chiralitätstransfer zu nutzen. Zwei Beispiele hierfür wären der BINOL-Katalysator **161**, der eine axiale Chiralität aufweist und der Katalysator **162**, der ein chirales Sulfoxid enthält.^[145]

Die Synthesestrategie von Myrtucommulon E (**17**) ausgehend von Resorcin (**126**) erwies sich als nicht geeignet, da aufgrund der geringeren Reaktivität gegenüber dem Phloroglucin (**36**) keine zweifache Friedel-Crafts-Alkylierung möglich ist. Eine

alternative Route über das bromierte Resorcin **140** brachte ebenfalls keine Verbesserung der gefundenen Resultate.

Schließlich wurde im Rahmen der Syntheseveruche von 6-Aminomyrtucommulon F (**149**) als potentieller Wirkstoff gegen Gram-negative Bakterien beobachtet, das eine primäre Aminogruppe in der Seitenkette des Acylrestes nur von zyklischen Myrtucommulonen toleriert wird. Für diese wurde eine geeignete Syntheseroute entwickelt, die jedoch im Bezug auf die Ausbeute und Isolierung der Produkte weiter optimiert werden muss.

5. Experimenteller Teil

5.1. Allgemeine Angaben

^1H und ^{13}C NMR-Spektren wurden an einem AV II BRUKER FT-NMR Spektrometer (400 MHz und 101 MHz) und an einem AV III BRUKER FT-NMR Spektrometer (500 MHz und 125 MHz; die Messungen erfolgten durch Joseph Zapp) aufgenommen. Die Spektren wurden mit der Software *MestRec* 4.9.9.6 der Firma MESTRELAB RESEARCH S.L. ausgewertet. Alle Chemischen Verschiebungen (δ) sind in der Einheit Parts per Million (ppm) angegeben. Als interner Standard dienen Chloroform-d (CDCl_3 , ^1H : $\delta = 7.26$ ppm, ^{13}C : $\delta = 77.0$ ppm), Aceton-d6 ($\text{CO}(\text{CD}_3)_2$, ^1H : $\delta = 2.05$ ppm, ^{13}C : $\delta = 29.83$ ppm). Die Kopplungskonstanten sind alle in Hertz (Hz) angegeben und die Multiplizitäten der Signale mit den folgenden Abkürzungen wiedergegeben: Singulett (s), breites Singulett (brs), Duplett (d), Triplett (t), Quartett (quart), Quintett (quint), Sextett (sext), Septett (sept), Multipllett (m).

High Pressure Liquid Chromatography (HPLC) Analysen wurden

- für analytische Umkehrphasenchromatographie an einer SYKAM Anlage bestehend aus einer S3100 Pumpe, einem S8111 Niederdruckgradientmischer, einem S3210 UV/Vis Detektor und einem Rheodyne 7725i Injektionsventil durchgeführt. Die Auswertung der Chromatogramme erfolgte mit dem Programm Chromstar 6.3 von SCPA GmbH.
- für analytische Normalphasenchromatographie an einem BECKMANN System Gold Anlage bestehend aus einem 127 NM Solvent Module, einem 166 NM Detektor und einem Rheodyne 7125 Injektionsventil durchgeführt. Die Auswertung der Chromatogramme erfolgte mit der Software Clarity Lite 2.6.4.402 der Firma DATA APEX.
- für präparative Umkehrphasenchromatographie an einer SYKAM Anlage bestehend aus einer S1122 Pumpe, einem S3210 UV/Vis-Detektor und einem Rheodyne 5330 Injektionsventil. Die Auswertung der Chromatogramme erfolgte mit dem Programm Chromstar 6.3 von SCPA GmbH.

Als chirale Chromatographiesäulen dienten für die Normalphasenchromatographie eine CHIRALCEL OD-H (250 x 4.6 mm, DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES) und eine Reprosil 100 Chiral NR (250 x 4.6 mm, DR. MAISCH GmbH) für die Umkehrphasenchromatographie. Die Detektion wurde bei 210 nm, 254 nm bzw. 292 nm durchgeführt.

Alle **Lösungsmittel und Chemikalien** wurden vom zentralen Chemikalienlager (ZChL) der Universität des Saarlandes bezogen bzw. stammen von gesonderten Herstellern (SIGMA ALDRICH, ACROS ORGANICS oder ABCR GmbH) und wurden sofern nicht explizit angegeben ohne weitere Aufreinigung verwendet. Die verwendeten **absoluten Lösungsmittel** wurden nach gängigen Verfahren (Dichlormethan über Calciumhydrid, Tetrahydrofuran, Diethylether und Toluol über Natrium mit Benzophenon als Indikator) unter Stickstoffatmosphäre absolutiert. Benzol wurde in einem ausgeheizten Schlenk Kolben über 4 Å Molsieb unter Stickstoff gelagert.

Die Reaktionsverfolgung erfolgte mittels **Dünnschichtchromatographie (DC)** auf Normalphasen-Kieselgelplatten Si60 F254 der Firma MERCK. Zur Detektion wurden

eine UV-Lampe mit der Wellenlänge 254 nm oder folgende Tauchreagenzien (Molybdophosphorsäure, Eckert's Reagenz: Anisaldehyd, Essigsäure, Schwefelsäure, Methanol 0.5:10:5:85 v:v:v) verwendet.

Säulenchromatographische Trennungen wurden mit Silicagel 60 (40-63 μm) der Firma MERCK durchgeführt. Als Lösungsmittel dienten Petroleumbenzin (PE), Aceton (A) und Diethylether (Et_2O), die vor ihrer Verwendung destilliert wurden.

Optische Rotationen bei enantiomerenreinen oder -angereicherten Substanzen wurden an einem 241 MC Polarimeter von PERKIN-ELMER mit einer Natriumdampf-Lampe (Na-D-Linie: $\lambda = 589.3 \text{ nm}$) gemessen. Die verwendeten Küvetten besitzen einer Länge von 0.1 bzw. 1.0 dm. Die Konzentrationen (c) der Proben sind in g/100 mL angegeben.

Schmelzpunkte wurden in einem Kapillar-Schmelzpunktmessgerät BÜCHI 150 gemessen und sind nicht korrigiert.

Liquid Chromatography Low Resolution Mass Spectrometry (LCMS) wurden an einer LCMS-Anlage der Firma SHIMADZU bestehend aus einem Auto-Injektor SIL-6B, gekoppelt mit einem SCL-6B System Controller, einer LC-Anlage LC-AT10 und einem Dioden Array Detektor SPD M10A. Die Massen wurden an einem LC/MS-2020 Massenspektrometer aufgezeichnet. Die Auswertung wurde mit der Software Labsolutions 5.65 der Firma SHIMADZU vorgenommen. Als Chromatographiesäule wurde eine Chromolith Performance 100-4.6 der Firma MERCK verwendet.

High resolution Mass Spectrometry wurden an der Servicestelle Massenspektrometrie am Lehrstuhl für Physikalische Chemie und Didaktik der Chemie von Herrn Dr. Klaus Hollemeyer an einem BRUKER Solarix 7 Tesla MALDI/ESI/APPI FTICR imaging MS gemessen.

5.2. Allgemeine Arbeitsvorschriften

AAV 1 Synthese von Acylphloroglucinen

In einer ausgeheizten Glasapparatur werden Phloroglucin (1.0 Äquivalente) und Aluminiumchlorid (2.0 Äquivalente) in absolutem Dichlormethan (1 mL/mmol Phloroglucin) suspendiert. Zu dieser Suspension wird Nitromethan (0.3 mL/mmol Phloroglucin) unter Stickstoffatmosphäre zugetropft und auf 50 °C erhitzt. Das Acylchlorid (1.0 Äquivalente) wird in absolutem Dichlormethan gelöst (0.4 mL/mmol Acylchlorid) und tropfenweise zu der erhitzten Lösung zugegeben. Nach Ende der Reaktion (DC-Kontrolle) wird die Reaktionsmischung zu einer Eis/HCl-Mischung (1 M) gegeben und die flüchtigen Bestandteile bei 50°C und 15 mbar Druck entfernt. Die wässrige Phase wird mit Ethylacetat extrahiert und die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration und Entfernen des Lösungsmittels am Vakuum wird das so erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch über Silicagel gereinigt. Im Falle des Acetylphloroglucin genügt eine Reinigung durch Umkristallisation aus Wasser.

AAV 2 Synthese von Syncarpinsäure (33)

In einem ausgeheizten Rundkolben wird Natriumhydrid (5.0 Äquivalente) zweimal mit absolutem Tetrahydrofuran (je 50 mL) gewaschen. Anschließend wird eine Lösung aus Acetylphloroglucin (siehe **AAV 1**, 0.5 mL/mmol Acetylphloroglucin, 1.0 Äquivalente) zu dieser

Suspension unter Schutzgas zugegeben und für eine Stunde bei Raumtemperatur nachgerührt. Danach wird Methyljodid (10.0 Äquivalente) zugetropft und die erhaltene Reaktionsmischung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Es wird 1 M HCl, gesättigt mit NH₄Cl, zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird dreimal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und das Rohprodukt direkt auf Silicagel aufgetragen. Es wird mit Petrolether (500 mL) gewaschen und anschließend mit PE/Et₂O (9/1, v/v) eluiert. Die resultierende Acetylsyncarpinsäure wird in 2 M HCl suspendiert und bei 140 °C Ölbadtemperatur unter Rühren über Nacht erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung bei 4 °C über Nacht gelagert und filtriert. Die gelben Kristalle als Rückstand werden am Vakuum getrocknet.

AAV 3 Synthese von Isobutylidensyncarpinsäure (4040)

Syncarpinsäure (1.0 Äquivalente) wird in einem ausgeheizten Kolben in absolutem Dichlormethan suspendiert und nacheinander Piperidin (2.0 Äquivalente) und Isobutyraldehyd (1.5 Äquivalente) zugegeben. Es wird für 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und 1 M HCl, gesättigt mit NH₄Cl, zugegeben. Nach kräftigem Rühren für 15 Minuten bei Raumtemperatur werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase einmal mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird auf eine ca. 5 cm dicke Schicht Kieselgel aufgegeben und mit ca. 100 mL PE/A (2/1, v/v) eluiert. Nach Abdestillieren der flüchtigen Bestandteile wird Isobutylidensyncarpinsäure als gelbe Flüssigkeit (92-98 %) erhalten, die ohne weitere Aufreinigung in die nächste Reaktion eingesetzt werden kann.

AAV 4 Racemische Synthese von Myrtucommulonen und Analoga

Zu einer Suspension von Natriumhydrid (10 mg/mL) in absolutem Tetrahydrofuran, welches zuvor zwei Mal mit der gleichen Menge Tetrahydrofuran gewaschen wird, wird bei Raumtemperatur eine Lösung des Acylphloroglucins (0.2 M) zugetropft und für eine Stunde bei Raumtemperatur nachgerührt. Nach dieser Zeit wird eine Lösung von frisch hergestellter Isobutyridensyncarpinsäure in absolutem Tetrahydrofuran (1.4-1.6 Äquivalente im Falle des Norsemimyrtucommulons bzw. 6.0 Äquivalente, 1.2 M) zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur nachgerührt. Es wird 1 N HCl gesättigt mit Ammoniumchlorid zugegeben und die Mischung dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Filtrat am Vakuum bis zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch mit PE/Aceton (2:1, v/v) gereinigt.

AAV 5 Säurekatalysierte Synthese zyklischer Myrtucommulone

Zu einer Lösung des Isobutyrylphenols (1.0 Äquivalente) und frisch hergestelltem Michael-Akzeptor (1.4-1.5 Äquivalente) in absolutem Dichlormethan (0.1 mmol/mL) wird *para*-Toluolsulfonsäure (2.0 Äquivalente) zugegeben und bei 50 °C gerührt bis zum vollständigen Umsatz (Dünnschichtchromatographie).

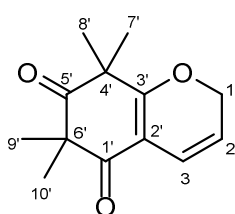
AAV 6 Organokatalysierte Stereoselektive Synthese von Myrtucommulonen

In einem ausgeheizten Rundkolben werden Isobutyrylphloroglucin (1.0 Äquivalente), Isobutyridensyncarpinsäure (1.5 Äquivalente im Fall des Norsemimyrtucommulons bzw. 4.4 Äquivalente im Fall des Myrtucommulons) und der Organokatalysator (0.25 mmol) in 3.5 mL absolutem Lösungsmittel bis zum Ende der Reaktion (1,5 Stunden bis 3 Tage) bei Raumtemperatur gerührt. Zum Beenden der Reaktion wird gesättigte Ammoniumchloridlösung zugegeben und die Mischung zweimal mit Diethylether und einmal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch mit PE/Aceton (2:1 v/v) gereinigt. Im Fall des Norsemimyrtucommulons wird das Rohprodukt mit PE/Aceton (2:1 v/v zu 1:1 v/v) säulenchromatographisch gereinigt.

5.3 Arbeitsvorschriften

5.3.1 Synthese von 6,6,8,8-Tetramethyl-2,8-dihydro-5H-chromen-5,7(6H)-dion (106)

Zu einer Suspension von Syncarpinsäure (**33**) (180.7 mg, 0.99 mmol) und Ethylendiamin-Diacetat (36.4 mg, 0.20 mmol) in 5 mL Dichlormethan wird bei Raumtemperatur Acrolein (0.1 mL, 1.49 mmol) bei Raumtemperatur zugegeben und anschließend für dreißig Minuten bei dieser Temperatur nachgerührt. Die Reaktionsmischung wird über SiO₂ mit PE/Aceton 2:1 (v/v) als Eluent schnellfiltriert und das Lösungsmittel anschließend im Vakuum entfernt. Es werden 203.9 mg (0.93 mmol, 94 %) 6,6,8,8-Tetramethyl-2,8-dihydro-5H-chromen-5,7(6H)-dion (**106**) als gelbliches Öl erhalten.

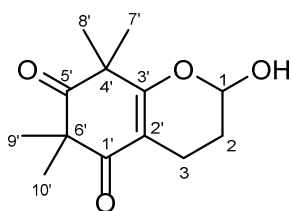


¹H-NMR (400 MHz, Aceton-d₆): δ = 6.54 (d, J = 9.90 Hz, 1H, H3), 5.46 (dtr, J = 9.90 Hz, J = 3.30 Hz, 1H, H2), 4.90-4.89 (m, 2H, H1), 1.32 (s, 12H, H7', H8', H9', H10'), ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, Aceton-d₆): δ = 213.3 (C5'), 195.1 (C1'), 173.4 (C3'), 118.8 (C3), 114.7 (C2), 108.5 (C2'), 67.7 (C1), 55.2 (C6'), 47.5 (C4'), 24.9, 24.3 (C7', C8', C9', C10') ppm.

5.3.2 Synthese von 2-Hydroxy-6,6,8,8-tetramethyl-2,3,4,8-tetrahydro-5H-chromen-5,7(6H)-dion (107)

Zu einer Suspension von Syncarpinsäure (**33**) (297.2, 1.63 mmol) und L-Prolin (**53**) (17.4 mg, 0.015 mmol) in 4.8 mL Dichlormethan wird Acrolein (**104**) (0.1 mL, 1.49 mmol) zugegeben und für dreißig Minuten bei Raumtemperatur nachgerührt. Es wird über SiO₂ mit PE/Aceton 2:1 (v/v) als Laufmittel schnellfiltriert und das Lösungsmittel anschließend im Vakuum entfernt. Es werden 351.0 mg (1.47 mmol, 98 %) als **107** gelbliches Öl erhalten.



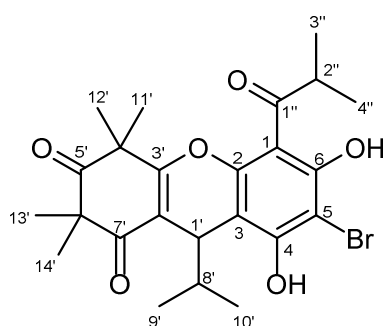
¹H-NMR (400 MHz, Aceton-d₆): δ = 5.62-5.59 (m, 1H, H1), 4.18 (d, J = 5.38 Hz, 1H, OH), 2.44-2.41 (m, 2H, H3), 1.99-1.84 (m, 2H, H2), 1.38 (s, 3H; H7'), 1.37 (s, 3H, H8'), 1.32 (6H, H9', H10') ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, Aceton-d₆): δ = 213.4 (C5'), 198.2 (C1'), 169.2 (C3'), 108.2 (C2'), 93.9 (C1), 55.1 (C6'), 47.5 (C4'), 26.4 (C2), 25.0, 24.9, 24.6, 24.4 (C7', C8', C9', C10'), 14.6 (C3) ppm.

5.3.3 Synthese von 5-Brommyrtucommulon B (109)

Eine Suspension bestehend aus Myrtucommulon B (**8**) (50.8 mg, 122.6 μ mol), N-Bromsuccinimid (22.1 mg, 124.2 μ mol) und Azobis(isobutyronitril) (12.5 mg, 76.1 μ mol) in Tetrachlorkohlenstoff wird unter Rühren mit einer Wolframlampe für 2.5 Stunden bestrahlt. Es wird auf Raumtemperatur abkühlen gelassen und das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung

(SiO₂, PE/Aceton 9:1 (v/v), R_f = 0.13) werden 32.0 mg (64.8 μmol, 53 %) 5-Brommyrtucommulon B (**109**) als farbloses Öl erhalten.

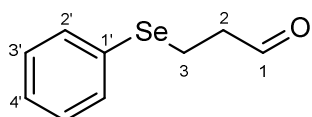


¹H-NMR (400 MHz, Aceton-d₆): δ = 12.10 (brs, 1H, OH), 4.33 (d, J = 2.26 Hz, 1H, H1'), 4.00 (sept, J = 6.53 Hz, 1H, H2''), 2.30 (septd, J = 6.78 Hz, J = 2.26 Hz, 1H; H8'), 1.54 (s, 3H, H11'), 1.41 (s, 3H, H12'), 1.33 (s, 3H, H13'), 1.32 (s, 3H, H14'), 1.17, 1.15 (2d, J = 6.53 Hz, 9H, H3'', H4'', H9'), 0.65 (d, J = 6.53 Hz, 3H, H10') ppm.

HRMS: berechnet für C₂₄H₂₉BrO₆ [M+H]⁺: 493.12203, gefunden: 493.12193.

5.3.4 Synthese von 3-Phenylselenylpropionaldehyd (**116**)

Zu einer Suspension von Diphenyldiselenid (3.15 g, 10.0 mmol) in 70 mL Ethanol wird bei -5 °C portionsweise Natriumborhydrid (683.5 mg, 18.1 mmol) zugegeben. Zu der entstandenen blass-gelben Lösung wird bei -10 °C eine Lösung von Acrolein (1.2 mL, 18.0 mmol) in 10 mL Ethanol langsam zugetropft. Es wird für 1.5 Stunden nachgerührt und anschließend 60 mL 1 N HCl zugegen und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Filtrat am Vakuum eingedunstet. Das Rohprodukt wird mittels Flashchromatographie (SiO₂, PE auf PE/Et₂O 5:1 v/v, R_f = 0.20) gereinigt. Es werden 1.34 g (6.29 mmol, 35 %) 3-Phenylselenylpropionaldehyd (**116**) als blass gelbes viskoses Öl erhalten. Die chemische Verschiebungen entsprechen denen in der Literatur.^[115]

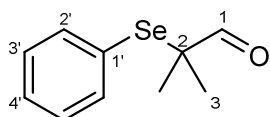


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.73 (s, 1H, H1), 7.52-7.49 (m, 2H, H3'), 7.29-7.26 (m, 3H, H2', H4'), 3.10 (t, J = 7.21 Hz, 2H, H3), 2.87 (t, J = 7.21 Hz, 2H, H2) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 100.6 (C1), 133.24 (C2'), 129.2 (C3'), 129.0 (C1'), 127.4 (C4'), 44.2 (C3), 19.9 (C2) ppm.

5.3.5 Synthese von 2-Phenylselenylisobutyraldehyd (**115**)

Zu einer Mischung von Phenylselenenylchlorid (2.60 g, 13.6 mmol) in 10 mL Ethylacetat werden bei Raumtemperatur Isobutyraldehyd (**34**) (2.60 mL, 28.5 mmol) zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur nachgerührt. Die Reaktionsmischung wird am Vakuum eingedunstet und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO₂, PE/Et₂O 10:1 v/v, R_f = 0.30) gereinigt. Es werden 2.48 g (10.9 mmol, 80 %) 2-Phenylselenylisobutyraldehyd (**115**) als blass gelbes Öl erhalten. Die chemischen Verschiebungen entsprechen denen in der Literatur.^[118]

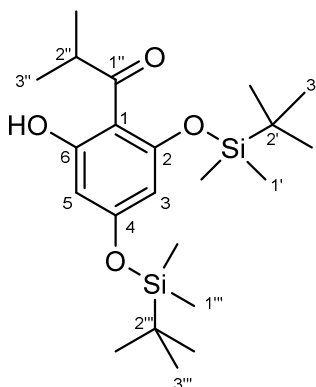


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.26 (s, 1H, H1), 7.50-7.48 (m, 2H, H2'), 7.40-7.37 (m, 1H, H4'), 7.30 (d, J = 7.70 Hz, 2H, H3'), 1.44 (s, 6H, H4) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 193.5$ (C1), 137.7 (C3'), 129.5 (4'), 129.1 (C2'), 126.1 (C1'), 53.4 (C2), 21.4 (C3) ppm.

5.3.6 Synthese von 2,4-bis(tert-butyldimethylsilyl)isobutyrylphloroglucin (96)

In einem 100 mL Dreihalskolben mit Tropftrichter werden zu einer Suspension von Isobutyrylphloroglucin (**35**) in 8.5 mL absolutem Dichlormethan unter Rühren Triethylamin (2.3 mL, 16.6 mmol) zugegeben. Zu der resultierenden klaren Lösung werden *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (1.67 g, 11.0 mmol) in 11 mL absolutem Dichlormethan bei Raumtemperatur langsam zugetropft und nach beendeter Zugabe für 1.5 Stunden bei dieser Temperatur weiter rühren lassen. Es werden 40 mL Wasser zugegeben und die Mischung dreimal mit jeweils 50 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und nach Abtrennen des Trockenmittels wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (SiO_2 , PE/Aceton 20:1 v/v, $R_f = 0.65$) gereinigt. Es werden 1.68 g (3.96 mmol, 79 %) 2,4-bis(*tert*-butyldimethylsilyl)-phloroglucin (**96**) als leicht gelbe Flüssigkeit erhalten.



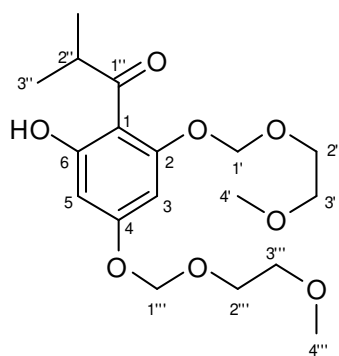
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.39$ (s, 1H, OH), 6.04 (s, 1H, H5), 5.84 (s, 1H, H3), 3.92 (1H, sept, $J = 6.97$ Hz, 1H, H2''), 1.14 (d, $J = 6.85$ Hz, 6H, H3''), 0.99 (s, 9H, H3'), 0.96 (s, 9H, H3'''), 0.32 (s, 6H, H1'), 0.23 (s, 6H, H1''') ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 210.8$ (C1''), 166.5 (C6), 161.8 (C4), 158.8 (C2), 107.8 (C1), 103.0 (C3), 102.0 (C5), 38.6 (C2''), 26.1 (C3'), 25.5 (C3'''), 19.3 (C3''), 19.0 (C2'), 18.2 (C2'''), -3.75 (C1'), -4.34 (C1''') ppm.

HRMS: berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{Si}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 425.25379, gefunden: 425.25294.

5.3.7 Synthese von 2,4-bis(methoxyethoxymethyl)phloroglucin (98)

Zu einer 0 °C kalten Suspension von Isobutyrylphloroglucin (**36**) (191.7 mg, 0.98 mmol) und Diisopropylethylamin (0.50 mL, 2.94 mmol), in 4 mL absolutem Dichlormethan wird Methoxyethoxymethylchlorid (0.33 mL, 2.89 mmol) langsam zugetropft, wobei eine gelbe Lösung entsteht. Nach einer Stunde Rühren bei 0 °C wird die Reaktionsmischung mit Dichlormethan und Wasser verdünnt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase noch zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und nach Abtrennen des Trockenmittels am Vakuum bis zur Trockne eingengt. Das Rohprodukt wird mittels Flashchromatographie (SiO_2 , PE/Aceton 9:1 v/v, $R_f = 0.24$) gereinigt. Es werden 149.7 mg (0.40 mmol, 41 %) 2,4-bis(methoxyethoxymethyl)-isobutyrylphloroglucin (**98**) als klare Flüssigkeit erhalten.

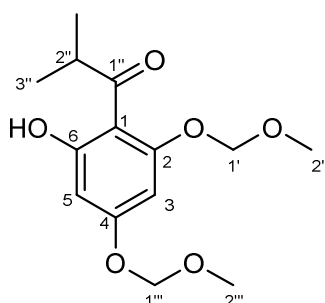


$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 13.69 (s, 1H, OH), 6.30 (s, 2H, H3, H5), 5.33 (s, 2H, H1'), 5.26 (s, 2H, H1'''), 3.85-3.83 (m, 2H, H2'), 3.83-3.78 (m, 2H, H2'''), 3.78 (sept, J = 6.85 Hz, 1H, H2''), 3.60-3.54 (m, 4H, H3', H3'''), 3.39 (s, 3H, H4'), 3.38 (s, 3H, H4'''), 1.17 (d, J = 6.73 Hz, 6H, H3'') ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 210.4 (C1''), 167.1 (C6), 163.0 (C2), 159.9 (C4), 97.5 (C5), 94.6 (C3), 93.8 (C1'), 93.0 (C1'''), 71.5 (C3', C3'''), 68.5 (C2'), 68.2 (C2'''), 59.1 (C4') 59.0 (C4'''), 39.7 (C2''), 19.2 (C3'') ppm.

5.3.8 Synthese von 2,4-bis(methoxymethyl)isobutyrylphloroglucin (99)

Zu einer 0 °C kalten Suspension von Isobutyrylphloroglucin (**35**) (601.5 mg, 3.07 mmol) und Diisopropylethylamin (1.5 mL, 8.94 mmol) in 6.0 mL absolutem Dichlormethan wird Methoxymethylchlorid (0.70 mL, 9.21 mmol) langsam zugetropft und für eine Stunde unter Eisbadkühlung weitergerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Wasser und Dichlormethan verdünnt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Filtrat am Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (SiO_2 , PE/Aceton 9:1 v/v, R_f = 0.26) gereinigt. Es werden 668.3 mg (2.35 mmol, 76 %) 2,4-bis(methoxymethyl)isobutyrylphloroglucin (**99**) als farbloses Öl erhalten.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 13.71 (s, 1H, OH), 6.28 (s, 1H, H5), 6.27 (s, 1H, H3), 5.25 (s, 2H, H1'), 5.17 (s, 2H, H1'''), 3.78 (sept, J = 6.60 Hz, 1H, H2''), 3.52 (s, 3H, H2''), 3.47 (s, 3H, H2'''), 1.18 (d, J = 6.73 Hz, 6H, H3'') ppm.

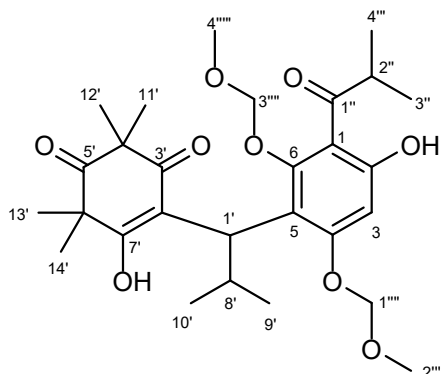
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 210.4 (C1''), 167.1 (C6), 163.0 (C2), 160.0 (C4), 94.8 (C1'), 94.0 (C1'''), 56.8 (C2'), 56.4 (C2'''), 39.7 (C2''), 19.2 (C3'') ppm.

HRMS: berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_6$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 285.13326, gefunden: 285.33970.

5.3.9 Synthese von Bis(methoxymethyl)norsemyrtucommulon A (100)

Gemäß **AAV 4** werden Natriumhydrid (60 % in Weißöl, 23.9 mg, 0.59 mmol) zweimal mit je 2 mL absolutem Tetrahydrofuran gewaschen und in 1 mL absolutem Tetrahydrofuran suspendiert. Zu dieser Suspension wird Bis(methoxymethyl)isobutyrylphloroglucin (**99**) (159.5 mg, 0.56 mmol) in 1 mL bei Raumtemperatur zugetropft und für eine Stunde nachgerührt. Bei Raumtemperatur wird frisch hergestellte Isobutylidensyncarpinsäure (**40**) (190.6 mg, 0.81 mmol) in 1.5 mL absolutem Tetrahydrofuran zugetropft und für zwei Stunden nachgerührt. Es wird 1 N HCl gesättigt mit Ammoniumchlorid zugegeben und die Mischung dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Trockenmittel anschließend abfiltriert. Das

Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand mittels Flashchromatographie (SiO₂, PE/Aceton 9:1 v/v, R_f = 0.12) gereinigt. Es werden 205.3 mg (0.39 mmol, 70 %) Bis(methoxymethyl)norsemyrtucommulon A (**109**) als gelber Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 94-96 °C erhalten.

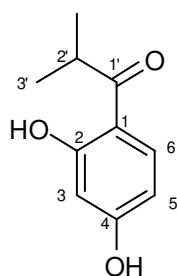


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 10.08 (s, 1H, OH), 6.50 (s, 1H, H₃), 5.27-5.17 (m, 4H, H_{1''}, H_{3''}), 4.68 (d, J = 10.27 Hz, H_{1'}), 3.81-3.77 (m, 1H, H_{2''}), 3.53 (s, 3H, H_{2'''}), 3.48 (s, 3H, H_{4'''}), 2.93-2.81 (m, 1H, H_{8'}), 1.42 (s, 6H, H_{11'}, H_{12'}), 1.34-1.32 (m, 6H, H_{13'}, H_{14'}), 1.21 (d, J = 8.33 Hz, 6H, H_{3''}, H_{4''}), 0.88 (d, J = 3.21 Hz, 3H, H_{9'}), 0.80 (d, J = 2.91 Hz, 3H, H_{10'}) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 213.6 (C_{5'}), 211.7 (C_{1''}), 198.1 (C_{3'}), 172.3 (C_{7'}), 162.7 (C₂, C₆), 158.9 (C₄), 113.7 (C₁, C_{2'}), 112.2 (C₁), 95.0 (C_{1'''}), 94.2 (C_{3'''}), 93.0 (C₃), 57.0 (C_{2'''}), 55.6 (C_{4'''}), 39.9 (C_{2''}), 37.7 (C_{1'}), 26.9 (C_{8'}), 26.1, 24.0, 23.9, 23.7 (C_{11'}, C_{12'}, C_{13'}, C_{14'}), 22.0 (C_{10'}), 21.5 (C_{9'}), 19.1 (C_{3''}, C_{4''}) ppm.

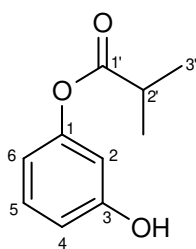
5.3.10 Synthese von Isobutyrylresorcin (125)

Gemäß **AAV 1** werden Resorcin (**126**) (3.82 g, 34.7 mmol), Aluminiumchlorid (9.6 g, 72.0 mmol) in 35 mL Dichlormethan suspendiert und bei Raumtemperatur Nitromethan (10.0 mL, 186.7 mmol) zugetropft und anschließend die erhaltene Lösung auf 50 °C erwärmt. Bei dieser Temperatur wird Isobuttersäurechlorid (3.60 mL, 34.3 mmol) in 13 mL absolutem Dichlormethan zugetropft und für dreißig Minuten bei dieser Temperatur weiter gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf Eis/1 n HCl gesättigt mit Ammoniumchlorid gegossen und anschließend bei 50 °C am Vakuum eingeeengt. Der wässrige Rückstand wird dreimal mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigte organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Abfiltrieren des Trockenmittels wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand mittels Flashchromatographie gereinigt. Es werden 4.78 (26.5 mmol, 76 %) einer chromatographisch nicht trennbaren Mischung zweier Isobutyrylresorcin-Isomere (**125a** und **125b**) erhalten.



¹H-NMR (400 MHz, Aceton-d₆): δ = 13.0 (s, 1H, C₆-OH), 9.51 (brs, 1H, C₄-OH), 7.84 (d, J = 8.93 Hz, H₂), 6.45 (dd, J = 8.93 Hz, J = 2.32 Hz, 1H, H₃), 6.33 (d, J = 2.32 Hz, 1H, H₅), 3.63 (sept, J = 6.73 Hz, 1H, H_{2'}), 1.17 (d, J = 6.85 Hz, 6H, H_{3'}) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, Aceton-d₆): δ = 210.9 (C_{1'}), 168.0 (C₂), 166.6 (C₄), 134.4 (C₆), 113.5 (C₁), 109.8 (C₃), 104.8 (C₅), 36.0 (C_{2'}), 20.7 (C_{3'}) ppm.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.19$ (t, $J = 8.19$ Hz, 0.12H, H5) 6.73-6.70 (m, 0.13, H2), 6.59-6.55 (m, 0.25H, H4, H6), 2.78 (sept, $J = 6.73$ Hz, H2'), 1.25 (d, 6.73 Hz, 1.03H, H3') ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 176.5$ (C1'), 131.5 (C2), 114.4 (C4, C6), 110.9 (C5), 36.6 (C2'), 20.1 (C3') ppm.

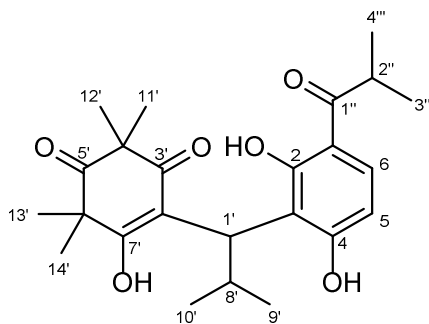
Die Signale für C1 und C3 waren nicht auffindbar.

HRMS: berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 181.085921, gefunden: 181.08578.

Resorcin (**126**) (1.00 g, 9.08 mmol) wird zusammen mit Isobuttersäure (0.93 mL, 10.0 mmol) in 6.0 mL 48%iger Bortrifluorid-Diethyletherat Lösung für 1.5 Stunden bei 90 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die rote Lösung zu 40 mL 40%iger Natriumacetatlösung zugetropft und über Nacht stehen gelassen. Die Mischung wird dreimal mit Diethylether extrahiert und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Filtrat bis zur Trockne eingengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (SiO_2 , PE/Aceton 3:1 v/v, $R_f = 0.23$) gereinigt. Es werden 1.54 g (8.57 mmol, 94 %) Isobutyrylresorcin (**125a**) als einziges Isomer erhalten. Die chemischen Verschiebungen entsprechen den bereits aufgelisteten und denen in der Literatur.^[133]

5.3.11 Synthese von Desoxynorsemimyrtucommulon A (**131**)

Gemäß **AAV 4** wird Natriumhydrid (60 % in Weißöl, 107.7 mg, 2.69 mmol) zweimal mit je 5 mL absolutem Tetrahydrofuran gewaschen und in 5 mL absolutem Tetrahydrofuran suspendiert. Zu dieser Suspension werden Isobutyrylresorcin (**35**) (234.3 mg, 1.35 mmol) in 2 mL Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur zugetropft und für eine Stunde nachgerührt. Bei Raumtemperatur wird frisch hergestellte Isobutylidensyncarpinsäure (453.7 mg, 1.92 mmol) in 2 mL absolutem Tetrahydrofuran zugetropft und für 1.5 h nachgerührt. Es wird 1 N HCl gesättigt mit Ammoniumchlorid zugegeben und die Mischung dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Trockenmittel anschließend abfiltriert. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand mittels Flashchromatographie (SiO_2 , PE/Aceton 10:1 v/v, $R_f = 0.30$) gereinigt und 444.1 mg (1.07 mmol, 79 %) Desoxynorsemimyrtucommulon A (**131**) als weißer Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 124 °C erhalten.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Aceton- d_6): $\delta = 15.75$ (brs, 0.24H), 15.38 (brs, 0.58H), 11.44 (brs, 0.54H), 10.87 (0.36H), 10.46 (brs, 0.42H), 10.15 (brs, 0.46H), 7.88 (d, $J = 6.52$ Hz, 1H, H6), 6.52 (m, 1H, H5), 3.97 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H, H1'), 3.71 (sept, $J = 6.73$ Hz, 1H, H2''), 3.07 (brs, 1H, H8'), 1.39-1.34 (m, 12H, H11', H12', H13', H14'), 1.22 (d, $J = 6.73$ Hz, 6H, H3''), 0.93 (d, $J = 5.50$ Hz, 3H, H9'), 0.76 (d, $J = 4.65$ Hz, 3H, H10'') ppm.

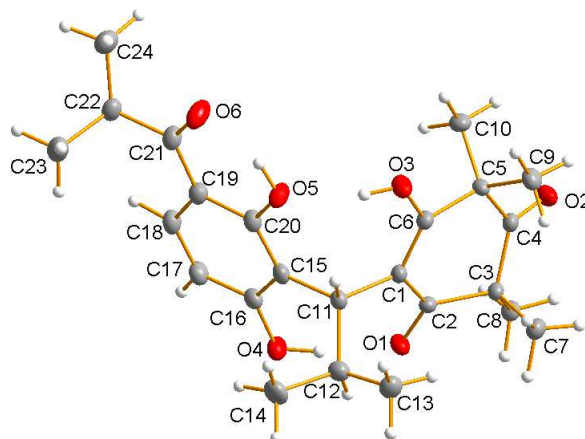
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, Aceton- d_6): $\delta = 213.1$ (C5'), 212.7 (C1''), 165.6 ($\text{C}_{\text{Ar-OH}}$), 164.0 ($\text{C}_{\text{Ar-OH}}$), 132.8 (C6), 117.5 (C3), 115.5 (C2'), 113.0 (C5), 112.7 (C1), 61.2 (C4'), 56.4

(C6'), 40.9 (C1'), 36.0 (C2'''), 27.5 (C8'), 27.3, 23.4, 23. 2, 23.1 (C11', C12', C13', C14'), 23.1 (C9', C10'), 20.8 (C3'''), 20.7 (C4''') ppm.

Die Signale für C3' und C7' waren nicht auffindbar.

HRMS: berechnet für C₁₀H₁₂O₃ [M+H]⁺: 417.227165, gefunden: 417.22554.

Tab. 10: Röntgenkristallstruktur von Desoxynorsemimyrtucommulon (**131**).

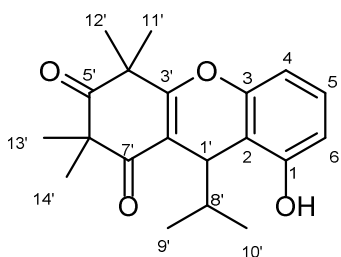


| | | |
|---------------------------------|--|-----------------|
| Identification code | sh4207 | |
| Empirical formula | C ₂₄ H ₃₂ O ₆ | |
| Formula weight | 416.49 | |
| Temperature | 132(2) K | |
| Wavelength | 0.71073 Å | |
| Crystal system | Monoclinic | |
| Space group | P2 ₁ /n | |
| Unit cell dimensions | a = 12.5670(10) Å | a = 90°. |
| | b = 7.8866(7) Å | b = 92.692(2)°. |
| | c = 43.285(4) Å | g = 90°. |
| Volume | 4285.3(6) Å ³ | |
| Z | 8 | |
| Density (calculated) | 1.291 Mg/m ³ | |
| Absorption coefficient | 0.092 mm ⁻¹ | |
| F(000) | 1792 | |
| Crystal size | 0.184 x 0.132 x 0.078 mm ³ | |
| Theta range for data collection | 1.668 to 30.711°. | |
| Index ranges | -18<=h<=17, -9<=k<=11, -62<=l<=62 | |
| Reflections collected | 57245 | |
| Independent reflections | 13263 [R(int) = 0.0678] | |
| Completeness to theta = 25.242° | 100.0 % | |
| Absorption correction | Semi-empirical from equivalents | |

| | |
|--------------------------------------|--|
| Max. and min. transmission | 0.7461 and 0.6233 |
| Refinement method | Full-matrix least-squares on F^2 |
| Data / restraints / parameters | 13263 / 36 / 778 |
| Goodness-of-fit on F^2 | 1.058 |
| Final R indices [$I > 2\sigma(I)$] | $R_1 = 0.0698$, $wR_2 = 0.1534$ |
| R indices (all data) | $R_1 = 0.1008$, $wR_2 = 0.1650$ |
| Extinction coefficient | n/a |
| Largest diff. peak and hole | 0.487 and $-0.367 \text{ e.}\text{\AA}^{-3}$ |

5.3.12 Synthese von Desoxymyrtucommulon B (132)

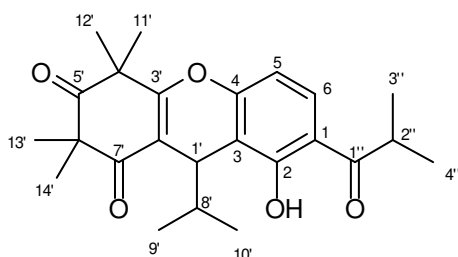
Zu einer Lösung von Desoxynorsemyrtucommulon A (**131**) (115.5 mg, 0.28 mmol) in 11 mL Toluol wird *para*-Toluolsulfonsäure (164.5 mg, 0.87 mmol) zugegeben und vier Tage bei 95 °C unter Rühren erhitzt. Die Reaktionsmischung wird am Vakuum eingengt und anschließend säulenchromatographisch (SiO_2 , PE/Aceton 2:1 v/v, $R_f = 0.12$) gereinigt. Es werden 31.5 mg (96.0 μmol , 34 %) des deacylierten Desoxymyrtucommulon B erhalten.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.08$ (t, $J = 8.19$ Hz, 1H, H5), 6.70 (d, $J = 8.31$ Hz, 1H, H6), 6.68 (d, $J = 8.51$ Hz, 1H, H4), 6.43 (brs, 1H, OH), 4.47 (d, $J = 3.67$ Hz, 1H, H1'), 1.99 (septd, $J = 6.73$ Hz, $J = 3.42$ Hz, 1H, H8'), 1.60 (s, 3H, H11'), 1.45 (s, 3H, H12'), 1.45 (s, 3H, H13'), 1.37 (s, 3H, H14'), 0.81 (d, $J = 6.97$ Hz, 3H, H9'), 0.78 (d, $J = 6.97$ Hz, 3H, H10') ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 212.8$ (C5'), 198.7 (C7'), 169.6 (C3'), 154.0 (C1), 152.9 (C3), 127.5 (C5), 112.2 (C2), 112.0 (C4), 111.0 (C2'), 107.9 (C6), 55.9 (C4'), 47.5 (C6'), 34.9 (C8'), 32.4 (C1'), 25.3 (C11'), 25.0 (C12'), 24.5 (C13'), 24.4 (C14'), 19.2 (C10'), 18.7 (C9') ppm.

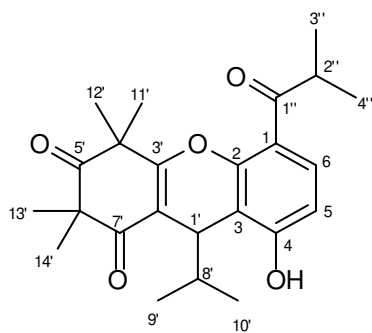
Zu einer Lösung von Desoxynorsemyrtucommulon A (**131**) (329.2 mg, 0.79 mmol) in 8.0 mL Toluol wird *para*-Toluolsulfonsäure (457.0 mg, 2.40 mmol) zugegeben und eine Stunde bei 95 °C unter Rühren erhitzt. Die Reaktionsmischung wird am Vakuum eingengt und anschließend säulenchromatographisch (SiO_2 , PE/Aceton 4:1 v/v, $R_f = 0.58$, $R_f = 0.35$) gereinigt. Es werden 61.6 mg (0.15 mmol, 19 %) orthogonales zyklisches Desoxymyrtucommulon B (**132b**) als farbloses Öl und 246.1 mg (0.62 mmol, 78 %) linear zyklisiertes Desoxymyrtucommulon B (**132a**) als weißer Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 150-151 °C erhalten.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.26$ (s, 1H, OH), 7.70 (d, $J = 8.91$ Hz, 1H, H6), 6.63 (d, $J = 8.91$ Hz, 1H, H5), 4.45 (d, $J = 3.42$ Hz, 1H, H1'), 3.56 (sept, $J = 6.81$ Hz, 1H, H2''), 2.04 (septd, $J = 6.88$ Hz, $J = 3.47$ Hz, 1H, H8'), 1.60 s, 3H, H11'), 1.43 (s, 6H, H12', H13'), 1.35 (s, 3H, H14'), 1.26 (d, $J = 6.82$ Hz, 3H, H3''), 1.23 (d, $J = 6.89$ Hz, 3H, H4''), 0.79 (d, $J = 7.58$ Hz, 3H, H9'), 0.77 (d, $J = 7.34$ Hz, 3H, H10') ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 212.3$ (C5'), 209.6 (C1''), 197.5 (C7'), 167.7 (C3'), 162.5 (C2), 156.9 (C4), 129.1 (C6), 115.0 (C1), 113.9 (C3), 111.3 (C2'), 106.9 (C5), 56.2 (C6'), 47.3 (C4'), 34.9 (C2''), 34.4 (C8'), 32.0 (C1'), 25.2 (C11'), 25.11 (C12'), 24.5 (C13'), 23.8 (C14'), 19.6 (C3'', C4''), 19.1 (C9'), 18.5 (C10') ppm.

HRMS: berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 399.21665, gefunden: 399.21738.



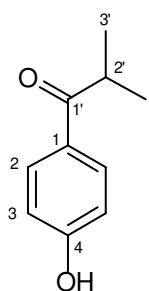
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.13$ (s, 1H, OH), 7.40 (d, $J = 8.49$ Hz, 1H, H6), 6.74 (d, $J = 8.48$ Hz, 1H, H5), 4.43 (d, $J = 3.64$ Hz, 1H, H1'), 3.44 (sept, $J = 6.86$ Hz, 1H, H2''), 1.93-1.89 (m, 1H, H8'), 1.55 (s, 3H, H11'), 1.39 (s, 3H, H13'), 1.35 (s, 3H, H12'), 1.31 (s, 3H, H14'), 1.22 (d, $J = 6.70$ Hz, 3H, H3''), 1.17 (d, $J = 7.01$ Hz, 3H, H4''), 0.74 (d, $J = 7.03$ Hz, 3H, H9'), 0.72 (d, $J = 7.09$ Hz, 3H, H10') ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 212.2$ (5'), 205.3 (C1''), 199.1 (C7'), 169.2 (C3'), 157.9 (C2), 151.4 (C4), 129.1 (C6), 119.3 (C1), 112.6 (C3), 111.7 (C5), 111.3 (C2'), 56.0 (C6'), 47.6 (C4'), 39.4 (C2''), 34.8 (C8'), 32.1 (C1'), 25.1 (C11'), 25.0 (C13'), 24.8 (C12'), 18.6 (C14'), 19.5 (C3''), 19.2 (C9'), 18.6 (C10'), 18.2 (C4'') ppm.

HRMS: berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 399.21665, gefunden: 399.21509.

5.3.13 Synthese von 4-Hydroxybutyrophenon (135)

Zu einer Suspension von Phenol (**134**) und Aluminiumchlorid in Nitrobenzol wird bei Raumtemperatur Isobuttersäurechlorid tropfenweise zugegeben und anschließend langsam auf 50 °C erwärmt und für weitere 45 Minuten bei dieser Temperatur weitergerührt. Die Reaktionsmischung wird zu einer Eis/HCl-Mischung gegeben und anschließen dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Trockenmittel abfiltriert. Das Filtrat wird nach Entfernen des Lösungsmittels säulenchromatographisch (SiO_2 , PE/Aceton 9:1 v/v, $R_f = 0.09$) gereinigt. Es werden 480.9 mg (2.93 mmol, 52 %) 4-Hydroxyisobutyrophenon (**135**) als gelbes Öl erhalten. Die chemischen Verschiebungen entsprechen denen in der Literatur.^[135]



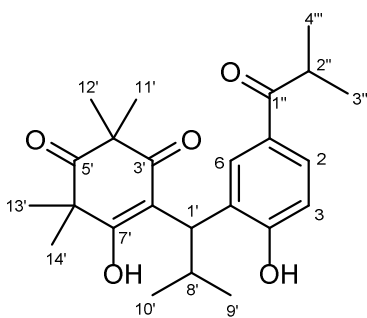
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Aceton- d_6): δ = 9.13 (brs, 1H, OH), 7.91 (d, J = 8.80 Hz, 2H, H2), 6.94 (d, J = 8.80 Hz, 2H, H3), 3.58 (sept, J = 6.72 Hz, 1H, H2'), 1.13 (d, J = 6.85 Hz, 6H, H3') ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, Aceton- d_6): δ = 201.6 (C1'), 161.6 (C4), 130.6 (C2), 128.3 (C1), 115.2 (C3), 34.3 (C2'), 18.8 (C3') ppm.

HRMS: berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 187.07295, gefunden: 187.07252.

5.3.14 Synthese von Bisdesoxynorsemyrtucommulon A (136)

Gemäß **AAV 4** wird Natriumhydrid (60 % in Weißöl, 19.9 mg, 497.5 μmol) zweimal mit je 2 mL 1,4-Dioxan gewaschen und in 1 mL 1,4-Dioxan suspendiert. Zu dieser Suspension wird 4-Hydroxyisobutyrophenol (**135**) (69.2 mg, 421.4 μmol) in 1 mL 1,4-Dioxan bei Raumtemperatur zugetropft und für eine Stunde nachgerührt. Bei Raumtemperatur wird frisch hergestellte Isobutyridensyncarpinsäure (**40**) (304.8 mg, 1.29 mmol) in 1 mL 1,4-Dioxan zugetropft und über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Es werden 1 N HCl gesättigt mit Ammoniumchlorid zugegeben und die Mischung dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Trockenmittel anschließend abfiltriert. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand mittels Flashchromatographie (SiO_2 , PE/Aceton 2:1 auf PE/Aceton 1:1 v/v, R_f = 0.20) gereinigt und 34.4 mg (84.9 μmol , 20 %) Bisdesoxynorsemyrtucommulon A (**136**) als gelber Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 119 °C erhalten.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Aceton- d_6): δ = 8.24 (d, J = 1.71 Hz, 1H, H6), 7.70 (dd, J = 8.44 Hz, J = 1.71 Hz, 1H, H2), 6.90 (d, J = 8.44 Hz, 1H, H3), 6.63 (brs, 1H, OH), 3.95 (d, J = 11.13 Hz, 1H, H2''), 3.55 (sept, J = 6.66 Hz, 1H, H2''), 3.18 (dsept, J = 11.25 Hz, J = 6.48 Hz, 1H, H8'), 1.33 (s, 6H, H11', H12'), 1.29 (s, 6H, H13', H14'), 1.11 (2d, J = 6.08 Hz, 6H, H3'', H4''), 0.94 (d, J = 2.86 Hz, 3H, H9'), 0.81 (d, J = 2.94 Hz, 3H, H10') ppm.

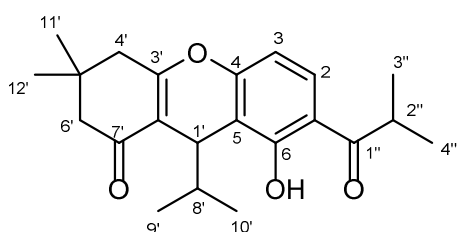
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, Aceton- d_6): δ = 213.6 (C5'), 202.8 (C1''), 188.0 (C3'), 160.4 (C4), 132.5 (C6), 130.8 (C5), 128.8 (C1), 128.6 (C2), 116.8 (C3), 114.5 (C2'), 52.6 (C4', C6'), 45.5 (C1'), 35.3 (C2''), 27.9 (C8'), 25.2 (13', C14'), 25.1 (C11', C12'), 22.7 (C10'), 21.8 (C9'), 19.8 (C3''), 19.7 (C4'') ppm

HRMS: berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 401,232251, gefunden: 401,23046.

5.3.15 Synthese des Dimedon-Desoxymyrtucommulon B (133)

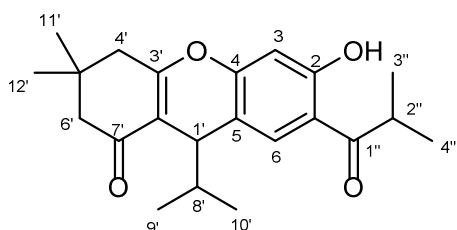
Gemäß **AAV 5** wird frisch hergestelltes Isobutyridendimedon (**128**) (138.3 mg, 712.0 μmol) in 2.5 mL Dichlormethan zu einer Lösung von Isobutyrylresorcin (**125**) (89.5 mg, 496.0 μmol) in 2.5 mL Dichlormethan zugegeben und anschließend *para*-Toluolsulfonsäure (203.8 mg, 1.07 mmol) zugegeben und für zwei Tage bei 50 °C

gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Wasser versetzt, die Phasen getrennt und die organische Phase weitere zweimal mit Wasser gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Trockenmittel im Anschluss abfiltriert. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand mittels Flashchromatographie (SiO₂, PE/Aceton 10:1 v/v, R_f = 0.17) gereinigt. Es werden 112.4 mg (315.0 μmol, 63 %) Dimedon-Desoxymyrtucommulon B (**133**) als weißer Feststoff mit einem Schmelzbereich von 132-141 °C erhalten. NMR-Auswertung ergab ein Isomerenverhältnis von 3:1.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 13.18 (s, 0.33H, OH), 7.62 (d, J = 9.17 Hz, 1H, H₂), 6.53 (d, J = 8.07 Hz, 1H, H₃), 4.25 (d, J = 4.04 Hz, 1H, H_{1'}), 3.50 (sept, J = 6.85 Hz, 1H, H_{2''}), 1.97 (septd, J = 6.85 Hz, J = 3.55 Hz, 1H, H_{8'}), 2.51-2.39 (m, 2H, H_{4'}), 2.33 (m, 1H, H_{4'}), 2.24 (m, 1H, H_{4'}), 1.22 (d, J = 6.73 Hz, 3H, H_{3''}), 1.19 (d, J = 6.73 Hz, 3H, H_{3''}), 1.18 (d, J = 7.09 Hz, 3H, H_{4''}), 1.14 (s, 3H, H_{11'}), 1.08 (s, 3H, H_{12'}), 0.76 (d, J = 6.97 Hz, 3H, H_{9'}), 0.70 (d, J = 6.85 Hz, 3H, H_{10'}) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 209.38 (C_{1''}), 196.97 (C_{7'}), 165.8 (C_{3'}), 162.5 (C₂), 156.8 (C₄), 128.7 (C₆), 114.5 (C₁), 114.4 (C₃), 112.9 (C_{2'}), 107.1 (C₅), 50.8 (C_{5'}), 41.2 (C_{4'}), 34.7 (C_{2''}), 34.4 (C_{8'}), 31.6 (C_{1'}), 29.6 (C_{12'}), 27.0 (C_{11'}), 19.4 (C_{9'}), 19.3 (C_{3''}), 19.1 (C_{4''}), 18.6 (C_{10'}) ppm.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 12.58 (s, 1H, OH), 7.51 (s, 1H, H₆), 6.56 (s, 1H, H₃), 3.70 (d, J = 2.93 Hz, 1H, H_{1'}), 3.49 (sept, J = 6.73 Hz, 1H, H_{2''}), 1.86 (septd, J = 3.30 Hz, J = 7.09 Hz, 1H, H_{8'}), 2.46 (brs, 2H, H_{4'}), 2.30-2.27 (m, 2H, H_{6'}), 1.22 (d, J = 6.73 Hz, 3H, H_{3''}), 1.19 (d, J = 6.73 Hz, 3H, H_{4''}), 1.11 (s, 3H, H_{11'}), 1.09 (s, 3H, H_{12'}), 0.88 (d, J = 6.60 Hz, 3H, H_{9'}), 0.56 (d, J = 7.09 Hz, 3H, H_{10'}) ppm.

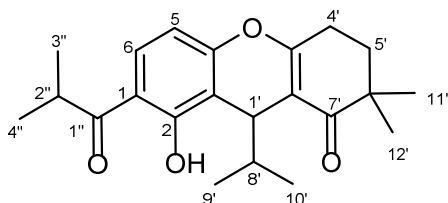
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 209.3 (C_{1''}), 196.9 (C_{7'}), 165.5 (C_{3'}), 163.1 (C₂), 156.7 (C₄), 131.3 (C₆), 115.2 (C₁), 114.4 (C₃), 113.7 (C_{2'}), 104.8 (C₃), 50.8 (C_{6'}), 41.1 (C_{4'}), 35.0 (C_{2''}), 34.1 (C_{8'}), 31.8 (C_{1'}), 29.6 (C_{12'}), 27.0 (C_{11'}), 19.9 (C_{9'}), 19.3 (C_{3''}), 19.1 (C_{4''}), 17.1 (C_{10'}) ppm.

HRMS: berechnet für C₂₂H₂₈O₄ [M+H]⁺: 357.206036, gefunden: 357.20505.

5.3.16 Synthese von 4,4-Dimethylcyclohexan-1,3-diondesoxymyrtucommulon B (**133**)

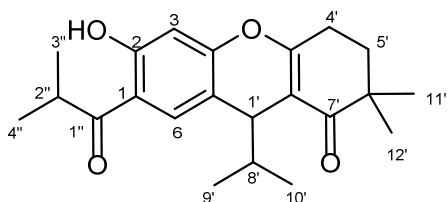
Gemäß **AAV 5** wird frisch hergestelltes 2-Isobutyliden-4,4-dimethylcyclohexan-1,3-dion (145.2 mg, 712.0 μmol) in 2.5 mL Dichlormethan zu einer Lösung von Isobutyrylresorcin (**125**) (94.8 mg, 526.0 μmol) in 2.5 mL Dichlormethan zugegeben und anschließend *para*-Toluolsulfonsäure (207.6 mg, 1.09 mmol) zugegen und für zwei Tage bei 50 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Wasser versetzt, die Phasen getrennt und die organische Phase weitere zweimal mit Wasser gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und

das Trockenmittel im Anschluss abfiltriert. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand mittels Flashchromatographie (SiO₂, PE/Aceton 10:1 v/v, R_f = 0.17) gereinigt. Es werden 128.4 mg (360.2 μmol, 68 %) 4,4-Dimethylcyclohexan-1,3-diondesoxymyrtucommulon B (**133**) als farbloses Öl erhalten. Die NMR-Auswertung ergab ein Isomerenverhältnis von 2:1.



¹H-NMR (500 MHz, Aceton-d₆): δ = 13.39 (s, 1H, OH), 7.94 (d, J = 9.42 Hz, 1H, H₂), 6.69 (d, J = 9.73 Hz, 1H, H₃), 4.25 (d, J = 3.45 Hz, 1H, H_{1'}), 3.73 (sept, J = 7.22 Hz, 1H, H_{2''}), 1.95-1.88 (m 1H, H_{8'}), 1.22 (d, J = 6.91 Hz, 3H, H_{3''}), 1.21 (d, J = 6.91 Hz, 3H, H_{4''}), 1.17 (s, 3H, H_{11'}), 1.06 (s, 3H, H_{12'}), 0.76 (d, J = 6.91 Hz, 3H, H_{10'}), 0.71 (d, J = 7.54 Hz, 3H, H_{9'}) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, Aceton-d₆): δ = 211.2 (C_{1''}), 202.0 (C_{7'}), 166.6 (C_{3'}), 163.2 (C₂), 157.9 (C₄), 130.6 (C₂), 115.5 (C₁), 114.9 (C₃), 112.4 (C_{3'}), 41.3 (C₆), 35.5 (C_{2''}), 35.3 (C_{8'}), 34.7 (C_{4'}), 32.1 (C_{1'}), 25.8 (C_{11'}), 25.0 (C_{5'}), 24.3 (C_{12'}), 20.2 (C_{10'}), 19.9 (C_{3''}), 19.5 (C_{4''}), 18.8 (C_{9'}) ppm.



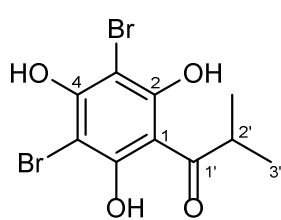
¹H-NMR (500 MHz, Aceton-d₆): δ = 12.63 (s, 1H, OH), 7.89 (s, 1H, H₆), 6.59 (s, 1H, H₃), 3.78 (d, J = 2.83 Hz, 1H, H_{1'}), 3.78 (sept, J = 6.91 Hz, 1H, H_{2''}), 2.78-2.73 (m, 1H, H_{4'A}), 2.71-2.64 (m, 1H, H_{4'B}), 2.04-1.96 (m, 1H, H_{5'A}), 1.94-1.89 (m, 1H, H_{5'B}), 1.80 (septd, J = 6.91 Hz, J = 3.77 Hz, 1H, H_{8'}), 1.25 (d, J = 6.91 Hz, 1H, H_{3''}), 1.20 (d, J = 6.91 Hz, 1H, H_{4''}), 1.08 (s, 3H, H_{11'}), 1.05 (s, 3H, H_{12'}), 0.88 (d, J = 6.91, 3H, H_{10'}), 0.59 (d, J = 7.22 Hz, 3H, H_{9'}) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, Aceton-d₆): δ = 211.0 (C_{1''}), 201.9 (C_{7'}), 166.0 (C_{3'}), 164.1 (C₂), 157.8 (C₄), 133.2 (C₆), 116.1 (C₁), 115.8 (C₅), 113.5 (C_{2'}), 105.0 (C₃), 41.1 (C_{6'}), 37.6 (C_{1'}), 35.7 (C_{2''}), 35.5 (C_{8'}), 34.7 (C_{4'}), 25.4 (C_{11'}), 25.0 (C_{5'}), 24.3 (C_{12'}), 20.0 (C_{10'}), 19.9 (C_{4''}), 19.5 (C_{3''}), 17.8 (C_{9'}) ppm.

HRMS: berechnet für C₂₂H₂₈O₄ [M+H]⁺: 357.206036, gefunden: 357.20523.

5.3.17 Synthese von 3,5-Dibromisobutyrylphloroglucin (**110**)

Zu einer eisgekühlten Lösung von Bromwasserstoff (48%, 1.6 mL, 14.2 mmol), in 16 mL 1,4-Dioxan wird Wasserstoffperoxid (1.0 mL, 11.4 mmol) zugetropft und für fünf Minuten bei 0 °C nachgerührt. Zu der entstandenen, orangefarbenen Lösung wird Isobutyrylphloroglucin (**35**) (0.45 g, 4.85 mmol) als Feststoff zugegeben und für 30 Minuten bei 0 °C weiter gerührt. Das Eisbad wird entfernt und im Anschluss über Nacht bei Raumtemperatur nachgerührt. Es werden 50 mL Wasser zugeben und der resultierende Feststoff abfiltriert, mehrmals mit Wasser gewaschen und anschließend im Vakuum getrocknet. Es werden 1.25 g (3.53 mmol, 72 %) 3,5-Dibromisobutyrylphloroglucin (**110**) als gelber Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 112 °C erhalten.



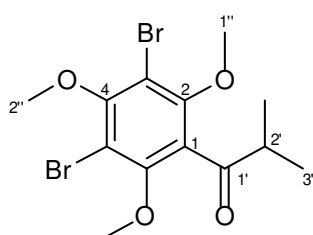
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Aceton- d_6): $\delta = 11.74$ (s, 2H, *o*-OH), 9.37 (s, 1H, *p*-OH), 4.01 (sept, $J = 6.73$ Hz, 1H, H2'), 1.18 (d, $J = 6.85$ Hz, 6H, H3') ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, Aceton- d_6): $\delta = 211.4$ (C1'), 159.7 (C2), 157.5 (C4), 105.4 (C1), 91.2 (C3), 40.1 (C2'), 19.5 (C3') ppm.

HRMS: berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{Br}_2\text{O}_4$ $[\text{M-H}]^-$: 350.88773, gefunden: 350.88731.

5.3.18 Synthese von 3,5-Dibrom-2,4,6-trimethoxyisobutyrophenon (114)

Zu einer Lösung von 3,5-Dibromisobutyrylphloroglucin (**110**) (358.4 mg, 1.00 mmol) und Dimethylsulfat (0.29 mL, 3.06 mmol), in 1.8 mL Aceton wird Kaliumcarbonat (660.0 mg, 5.14 mmol) zugegeben und bei Raumtemperatur über Nacht nachgerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Wasser verdünnt und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und danach das Trockenmittel abfiltriert. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO_2 , PE/Aceton 9:1 v/v, $R_f = 0.55$) gereinigt. Es werden 211.5 mg (0.53 mmol, 53 %) **114** als gelbes Öl erhalten.



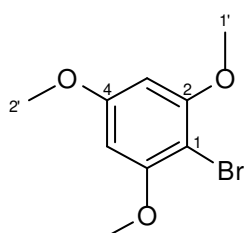
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.91$ (s, 3H, H2''), 3.81 (s, 6H, H1''), 2.99 (sept, $J = 6.85$ Hz), 1.16 (d, $J = 6.85$ Hz) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 207.0$ (C1'), 156.3 (C4), 154.0 (C2), 129.0 (C1), 109.6 (C3), 42.3 (C2''), 17.7 (C3'') ppm.

HRMS: berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{Br}_2\text{O}_4$ $[\text{M+H}]^+$: 394.94881, gefunden: 394.95021.

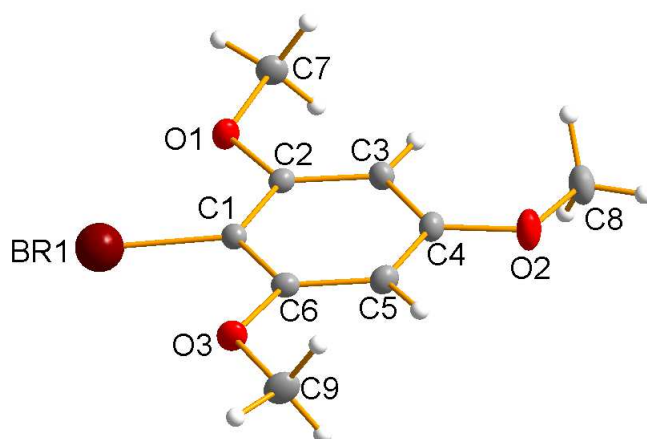
5.3.19 Synthese von 2,4,6-trimethoxybrombenzol (118)

Zu einer Lösung von Trimethoxybenzol (**117**) (4.33 g, 25.7 mmol) in 50 mL Dichlormethan wird eine Lösung von Brom (3.7 g, 23.1 mmol) in 50 mL Dichlormethan bei Raumtemperatur innerhalb von zwei Stunden zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird gesättigte Natriumthiosulfatlösung zugegeben, die Phasen getrennt und die organische Phase mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nachdem das Trockenmittel abfiltriert wird, wird das Lösungsmittel am Vakuum entfernt und der Rückstand aus Petrolether 40/60 umkristallisiert. Es werden 3.57 g (14.4 mmol, 62 %) 2,4,6-Trimethoxybrombenzol (**118**) als gelber Feststoff mit einem Schmelzpunkt von $97^\circ\text{C}^{[111]}$ erhalten.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.17$ (s, 2H, H3), 3.88 (s, 6H, H1'), 3.82 (s, 3H, H2') ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 160.4$ (C4), 157.4 (C2), 92.0 (C1), 91.6 (C3), 56.4 (C1'), 55.5 (C2') ppm.

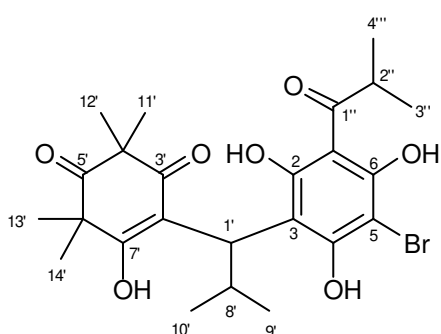
Tab. 11: Röntgenkristallstruktur von 2,4,6-Trimethoxybrombenzol (**118**).

| | | |
|-----------------------------------|--|-------------------|
| Identification code | sh4209 | |
| Empirical formula | C ₉ H ₁₁ Br O ₃ | |
| Formula weight | 247.09 | |
| Temperature | 132(2) K | |
| Wavelength | 0.71073 Å | |
| Crystal system | Monoclinic | |
| Space group | P ₂ ₁ /n | |
| Unit cell dimensions | a = 7.0779(3) Å | a = 90°. |
| | b = 13.3500(6) Å | b = 94.9691(13)°. |
| | c = 10.2623(5) Å | g = 90°. |
| Volume | 966.04(8) Å ³ | |
| Z | 4 | |
| Density (calculated) | 1.699 Mg/m ³ | |
| Absorption coefficient | 4.227 mm ⁻¹ | |
| F(000) | 496 | |
| Crystal size | 0.262 x 0.213 x 0.140 mm ³ | |
| Theta range for data collection | 2.509 to 43.346°. | |
| Index ranges | -13 ≤ h ≤ 13, -21 ≤ k ≤ 25, -17 ≤ l ≤ 19 | |
| Reflections collected | 27659 | |
| Independent reflections | 7276 [R(int) = 0.0279] | |
| Completeness to theta = 25.242° | 100.0 % | |
| Absorption correction | Semi-empirical from equivalents | |
| Max. and min. transmission | 0.7485 and 0.6031 | |
| Refinement method | Full-matrix least-squares on F ² | |
| Data / restraints / parameters | 7276 / 0 / 162 | |
| Goodness-of-fit on F ² | 1.026 | |

| | |
|--------------------------------------|------------------------------------|
| Final R indices [$I > 2\sigma(I)$] | R1 = 0.0286, wR2 = 0.0589 |
| R indices (all data) | R1 = 0.0510, wR2 = 0.0640 |
| Extinction coefficient | n/a |
| Largest diff. peak and hole | 0.741 and -0.538 e.Å ⁻³ |

5.3.20 Synthese von 5-Brom-Norsemimyrtucommulon A (108)

3,5-Dibromisobutyrylphloroglucin (**110**) (175.6 mg, 496.0 μmol), Triphenylphosphin (42.7 mg, 162.8 μmol), Natriumhydrogencarbonat (330.4 mg, 3.93 mmol) und frisch hergestellte Isobutylidensyncarpinsäure (**40**) (238.5 mg, 1.01 mmol) wird in 1 mL absolutem und entgasten Dimethylformamid vorgelegt und Palladium(II)acetat (16.4 mg, 73.0 μmol) zugegeben. Die Suspension wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und 1 N HCl gesättigt mit Ammoniumchlorid zugegeben. Die Mischung wird dreimal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Filtrat bis zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO₂, PE/Aceton 1:1 v/v, R_f = 0.62) gereinigt.



¹H-NMR (400 MHz, Aceton-d₆): δ = 14.88 (brs, 0.37H, OH), 14.61 (s, 0.72H, OH), 14.57 (s, 0.25H, OH), 13.67 (s, 0.32H, OH), 13.15 (s, 0.42H, OH), 4.28-4.13 (m, 1H, H^{2''}), 3.87 (d, J = 11.00 Hz, 1H, H^{1'}), 3.34-3.20 (m, 1H, H^{8'}), 1.30 (2s, 3H, H^{11'}), 1.28 (s, 3H, H^{12'}), 1.20 (m, 6H, H^{13'}, H^{14'}), 1.15 (d, J = 6.60 Hz, 3H, H^{3''}), 1.10 (d, J = 6.60 Hz, 3H, H^{4''}), 0.83 (d, J = 6.36 Hz, 3H, H^{9'}), 0.70 (d, J = 6.48 Hz, 3H, H^{10'}) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, Aceton-d₆): δ = 211.3 (C^{1''}), 210.9 (C^{5'}), 194.2 (C^{3'}), 163.0 (C^{7'}), 162.1, 162.0, 161.9, 161.4 (C_{sp²}-OH), 113.5, 113.2, 111.2, 112.1 (C_{sp²}), 52.3, 52.2 (C^{4'}, C^{6'}), 26.2, 25.8, 25.6, 25.4 (C^{11'}, C^{12'}, C^{13'}, C^{14'}), 22.7 (C^{9'}), 22.6 (C^{10'}), 20.3 (C^{3''}), 19.3 (C^{4''}) ppm.

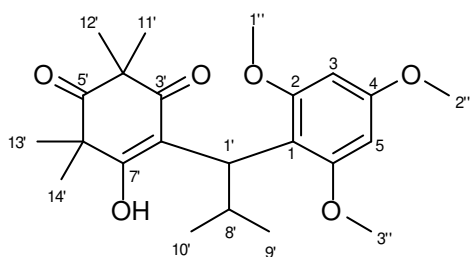
HRMS: berechnet für C₁₃H₁₆Br₂O₄ [M+H]⁺: 511.13259, gefunden: 513.12902.

5.3.21 Synthese des 1H-2,4,6-Trimethoxynorsemimyrtucommulon A (120)

Durch Grignard: Zu einer Lösung von 2,4,6-Trimethoxybrombenzol (**118**) (272.8 mg, 1.00 mmol) in 4 mL absolutem Tetrahydrofuran werden Magnesiumspäne (41.5 mg, 1.70 mmol) zugegen und für eine Stunde zum Rückfluss erhitzt. Die so erhaltene Grignardlösung wird zu einer Lösung von frisch hergestellter Isobutylidensyncarpinsäure (**40**) (259.9 mg, 1.10 mmol) in 40 mL absolutem Toluol bei -78 °C zugetroppt und für 2.5 Stunden bei dieser Temperatur nachgerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von gesättigter Ammoniumchloridlösung beendet. Die Mischung wird dreimal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Filtrat vollständig vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird mittels

Flashchromatographie (SiO₂, PE/Aceton 9:1 v/v, R_f = 0.24) gereinigt. Es werden 304.1 mg (0.75 mmol, 68 %) 1*H*-2,4,6-Trimethoxynorsemyrtucommulon A (**120**) als weißer Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 128 °C erhalten.

Durch *ortho*-Metallierung: Zu einer Lösung von 1,3,5-Trimethoxybenzol (**120**) (173.1 mg, 1.03 mmol) in 4 mL absolutem Diethylether wird *n*-Butyllithium (2.5 M 0.41 mL, 1.03 mmol) bei -78 °C zugetropft und für vier Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Danach wird erneut auf -78 °C gekühlt und eine Lösung von Zinkchlorid (76.4 mg, 0.56 mmol) in 2.5 mL absolutem Diethylether zugegeben und für 30 Minuten bei dieser Temperatur rühren lassen. Eine Lösung von frisch hergestellter Isobutylidensyncarpinsäure (**40**) (243.4 mg, 1.03 mmol) in 1 mL absolutem Diethylether bei -78 °C zugetropft und für 2 Stunden bei dieser Temperatur nachgerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 1 N HCl beendet. Die Mischung wird dreimal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Filtrat vollständig vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO₂, PE/Aceton 9:1 v/v, R_f = 0.24) gereinigt. Es werden 149.2 mg (0.49 mmol, 38 %) 1*H*-2,4,6-Trimethoxynorsemyrtucommulon A (**120**) als weißer Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 128 °C erhalten.



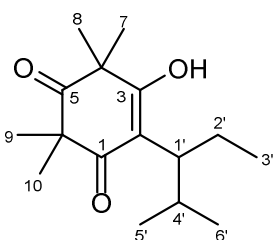
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.93 (s, 1H, OH), 6.14 (s, 2H, H3, H5), 4.52 (d, J = 12.10 Hz, 1H, H1'), 3.79 (s, 9H, H1'', H2'', H3''), 2.66 (dsept, J = 12.35 Hz, J = 6.24 Hz, 1H, H8'), 1.36 (s, 3H, H13'), 1.31 (s, 3H, H11'), 1.28 (s, 3H, H14'), 1.18 (s, 3H, H12'), 0.88 (d, J = 6.60 Hz, 3H, H9'), 0.79 (d, J = 6.36 Hz, 3H, H10') ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 213.4 (C5'), 197.7 (C3'), 170.4 (C7'), 159.6 (C2, C4, C6), 114.3 (C2'), 110.8 (C1), 91.7 (C3, C5), 55.6, 55.2 (C1'', C2'', C3''), 55.3 (C4'), 48.4 (C6'), 38.1 (1'), 27.7 (C8'), 26.9 (C12'), 26.3 (C13'), 23.6 (C14'), 21.7 (C11'), 21.8 (C10'), 21.7 (C9') ppm.

MS berechnet für [M+H]⁺: 405.2, gefunden: 406.8.

5.3.22 Synthese von (1-Ethyl-2-Methyl)propylsyncarpinsäure (**121**)

Zu einer Lösung von frisch hergestellter Isobutylidensyncarpinsäure (**40**) (122.9 mg, 0.52 mmol) in 7.5 mL absolutem Toluol wird bei -78 °C Diethylzink-Lösung (1 M in Hexan, 1.0 mL, 1.00 mmol) zugetropft und für 2.5 h bei dieser Temperatur nachgerührt. Die Reaktion wird durch vorsichtige Zugabe von Wasser beendet und anschließend 1 N HCl zugegeben. Die Mischung wird dreimal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Filtrat vollständig vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO₂, PE/Aceton 9:1 v/v, R_f = 0.24) gereinigt. Es werden 58.4 mg (0.12 mmol, 21 %) (1-Ethyl-2-Methyl)propylsyncarpinsäure (**121**) als weißer Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 114-115 °C erhalten.



¹H-NMR (400 MHz, Aceton-d₆): δ = 8.72 (s, 1H, OH), 2.49-2.46 (m, 1H, H^{1'}), 2.19-2.10 (m, 1H, H^{4'}), 1.82-1.62 (m, 2H, H^{2'}), 1.37 (s, 12H, H⁷, H⁸, H⁹, H¹⁰), 0.96 (d, J = 6.24 Hz, 3H, H^{3'}), 0.75 (d, J = 6.85 Hz, 3H, H^{5'}), 0.74 (d, J = 6.97 Hz, 3H, H^{6'}) ppm.

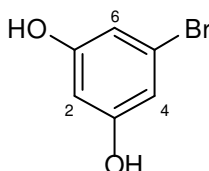
¹³C-NMR (101 MHz, Aceton-d₆): δ = 213.3 (C⁵), 114.3 (C²), 45.8 (C⁴, C⁶), 30.7 (C^{1'}), 25.2 (C^{4'}), 25.0, 23.5, 22.1 22.0, 13.0 (C⁷, C⁸, C⁹, C¹⁰, C^{3'}, C^{5'}, C^{6'}) ppm.

Die Signale für C¹ und C³ waren nicht auffindbar.

HRMS: berechnet für C₁₆H₂₇O₃ [M+H]⁺: 267.19547, gefunden: 267.19538.

5.3.23 Synthese von 5-Bromresorcin (140)

Zu einer refluxierenden Lösung von 5-Brom-1,3-Dimethoxybenzol (**139**) (4.34 g, 20.0 mmol) in 25 mL Eisessig wird 26 mL wässrige Bromwasserstoffsäure (48 %) zugetropft und nach beendeter Zugabe für drei Tage unter Rückfluss gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur abkühlen lassen und mit 100 mL Wasser versetzt. Es wird zweimal mit Diethylether und einmal mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abfiltrieren des Trockenmittels wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO₂, PE/Aceton 9:1 v/v, R_f = 0.49) gereinigt. Es werden 3.58 (18.9 mmol, 95 %) 5-Bromresorcin (**140**) als gelber, lichtempfindlicher Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 97 °C erhalten. Die chemischen Verschiebungen entsprechen denen in der Literatur.^[136]

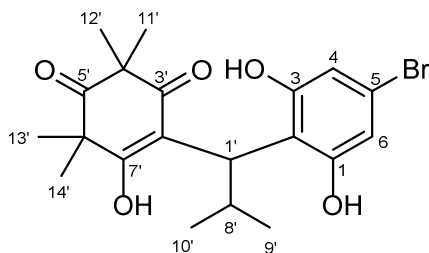


¹H-NMR (400 MHz, Aceton-d₆): δ = 8.61 (brs, 2H, OH), 6.53 (d, J = 2.20 Hz, 2H, H², H⁴), 6.34 (t, J = 2.08 Hz, 1H, H⁶) ppm.

5.3.24 Synthese des 5-Bromnorsemyrtucommulon A Derivats (141)

Gemäß **AAV 4** wird Natriumhydrid (60 % in Weißöl, 80.2 mg, 2.00 mmol) zweimal mit je 3 mL absolutem Tetrahydrofuran gewaschen und in 3 mL absolutem Tetrahydrofuran suspendiert. Zu dieser Suspension wird 5-Bromresorcin (**140**) (191.7 mg, 1.01 mmol) in 2 mL Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur zugetropft und für eine Stunde nachgerührt. Bei Raumtemperatur wird frisch hergestellte Isobutyridensyncarpinsäure (**40**) (333.2 mg, 1.41 mmol) in 2.5 mL absolutem Tetrahydrofuran zugetropft und für 2.5 h nachgerührt. Es wird 1 N HCl gesättigt mit Ammoniumchlorid zugegeben und die Mischung zweimal mit Diethylether und einmal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Trockenmittel anschließend abfiltriert. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand mittels Flashchromatographie (SiO₂, PE/Aceton 2:1 auf PE/Aceton 1:1 v/v, R_f = 0.18) gereinigt. Es werden 444.1 mg (1.07 mmol, 79 %) des 5-Bromnorsemyrtucommulon A Derivats (**141**) als gelber, lichtempfindlicher Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 214 °C (Zersetzung)

erhalten. Die Zuordnung der Signale erfolgt beispielhaft für das dargestellte Derivat, da eine genaue Zuordnung der Signale erst nach der Zyklierung möglich ist.



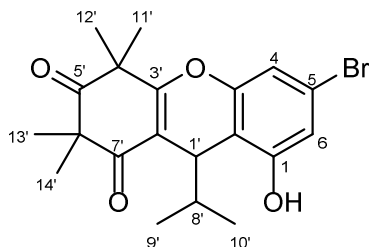
¹H-NMR (400 MHz, Aceton-d₆): δ = 9.40 (brs, 2H, OH), 6.41 (d, J = 9.41 Hz, 2H, H₄, H₆), 3.91 (d, J = 10.88 Hz, 1H, H_{1'}), 3.29-3.20 (m, 1H, H_{8'}), 1.27 (brs, 12H, H_{1''}, H_{12'}, H_{13'}, H_{14'}), 0.85 (d, J = 6.36 Hz, H_{9'}), 0.72 (d, J = 6.36 Hz, H_{10'}) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, Aceton-d₆): δ = 216.2 (C_{5'}), 192.1 (C_{7'}), 159.2 (C₁, C_{3'}, C₃), 119.7 (C_{2'}), 119.4 (C₂), 112.8 (C₅), 112.7, 111.7 (C₄, C₆), 57.5 (C_{4'}), 52.5 (C_{6'}), 42.3 (C_{1'}), 26.3 (C_{8'}), 26.0, 25.5 (C_{11'}, C_{12'}, C_{13'}, C_{14'}), 22.6 (C_{10'}), 22.5 (C_{9'}) ppm.

HRMS: berechnet für C₂₀H₂₆BrO₅ [M+H]⁺: 425.09581, gefunden: 425.09571.

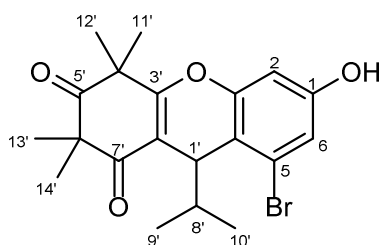
5.3.25 Synthese des 5-Brommyrtucommulon B Derivats (138)

Zu einer Lösung von **141** (698.0 mg, 1.64 mmol) in 16 mL Toluol wird *para*-Toluolsulfonsäure (1.03 g, 5.41 mmol) zugegeben und für 95 °C eine Stunde gerührt. Das Lösungsmittel wird am Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO₂, PE/Aceton 9:1 v/v, R_f = 0.17) gereinigt. Es werden 324.9 (0.80 mmol, 49 %) des 5-Brommyrtucommulon B Derivats (**138**) als weißer Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 225-226 °C und 126.6 mg (0.31 mmol, 19 %) als Mischfraktion beider Isomere mit einem Verhältnis von 2:1 (**138**/*iso*-**138**) erhalten.



¹H-NMR (400 MHz, Aceton-d₆): δ = 9.29 (brs, 1H, OH), 6.94 (s, 2H, H₄, H₆), 4.32 (d, J = 3.55 Hz, 1H, H_{1'}), 1.97 (septd, J = 6.97 Hz, J = 3.79 Hz, 1H, H_{8'}), 1.58 (s, 3H, 11'), 1.45 (s, 3H, H_{12'}), 1.37 (s, 3H, H_{13'}), 1.31 (s, 3H, H_{14'}), 0.78 (2d, J = 6.60 Hz, 6H, H₉, H_{10'}) ppm.

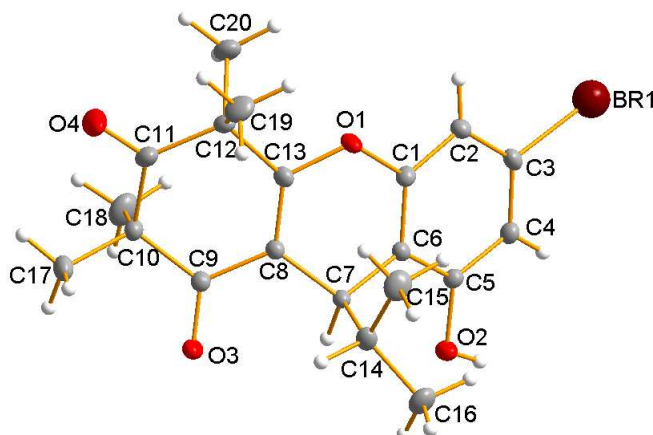
¹³C-NMR (101 MHz, Aceton-d₆): δ = 212.4 (C_{5'}), 197.7 (C_{7'}), 169.1 (C_{3'}), 156.8 (C₁), 154.6 (C₃), 120.2 (C₅), 115.3 (C₆), 111.3 (C₂, C₄), 56.5 (C_{6'}), 48.0 (C_{4'}), 35.2 (C_{8'}), 33.1 (C_{1'}), 25.5 (C_{11'}), 25.4 (C_{13'}), 24.7 (C_{12'}), 24.2 (C_{14'}), 19.8, 19.0 (C₉, C_{10'}) ppm.



¹H-NMR (400 MHz, Aceton-d₆): δ = 8.99 (brs, 1H, OH), 7.02 (d, J = 2.45 Hz, 1H, H₆), 6.73 (d, J = 2.32 Hz, 1H, H₂), 4.28 (d, J = 3.55 Hz, 1H, H_{1'}), 2.09-1.99 (m, 1H, H_{8'}), 1.59 (s, 3H, H_{11'}), 1.45 (s, 3H, H_{12'}), 1.39 (s, 3H, H_{13'}), 1.31 (s, 3H, H_{14'}), 0.85 (d, J = 7.21 Hz, 3H, H_{9'}), 0.69 (d, J = 6.97 Hz, 3H, H_{10'}) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, Aceton-d₆): δ = 213.4 (C_{5'}), 197.8 (C_{7'}), 169.4 (C_{3'}), 158.2 (C₁), 154.0 (C₃), 123.7 (C₅), 117.6 (C₄), 117.5 (C₂), 111.0 (C_{2'}), 103.7 (C₆), 56.5 (C_{6'}), 48.0 (C_{4'}), 37.9 (C_{1'}), 36.9 (C_{8'}), 26.1 (C_{13'}), 25.5 (C_{11'}), 24.7 (C_{12'}), 23.9 (C_{14'}), 21.0, (C_{9'}), 17.2 (C_{10'}) ppm.

HRMS: berechnet für C₂₀H₂₃BrO₄ [M+H]⁺: 407.08525, gefunden: 407.08511.

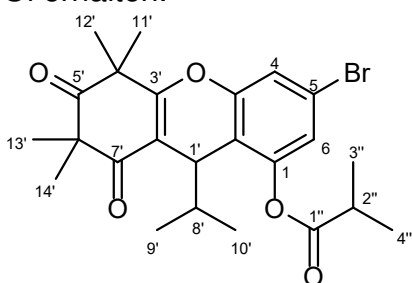
Tab. 12: Röntgenkristallstruktur von des 5-Brommyrtucommulon B Derivats (**138**).

| | | |
|-----------------------------------|---|--------------------|
| Identification code | sh4211 | |
| Empirical formula | C ₂₀ H ₂₃ Br O ₄ | |
| Formula weight | 407.29 | |
| Temperature | 134(2) K | |
| Wavelength | 0.71073 Å | |
| Crystal system | Monoclinic | |
| Space group | P2 ₁ /c | |
| Unit cell dimensions | a = 13.1971(6) Å | a = 90°. |
| | b = 13.1915(5) Å | b = 115.2868(13)°. |
| | c = 11.8965(5) Å | g = 90°. |
| Volume | 1872.61(14) Å ³ | |
| Z | 4 | |
| Density (calculated) | 1.445 Mg/m ³ | |
| Absorption coefficient | 2.216 mm ⁻¹ | |
| F(000) | 840 | |
| Crystal size | 0.247 x 0.200 x 0.084 mm ³ | |
| Theta range for data collection | 1.707 to 31.532°. | |
| Index ranges | -19 ≤ h ≤ 17, -19 ≤ k ≤ 15, -11 ≤ l ≤ 17 | |
| Reflections collected | 16746 | |
| Independent reflections | 6244 [R(int) = 0.0382] | |
| Completeness to theta = 25.242° | 100.0 % | |
| Absorption correction | Semi-empirical from equivalents | |
| Max. and min. transmission | 0.7462 and 0.6872 | |
| Refinement method | Full-matrix least-squares on F ² | |
| Data / restraints / parameters | 6244 / 0 / 318 | |
| Goodness-of-fit on F ² | 1.029 | |
| Final R indices [I > 2σ(I)] | R1 = 0.0372, wR2 = 0.0754 | |

| | |
|-----------------------------|------------------------------------|
| R indices (all data) | R1 = 0.0637, wR2 = 0.0830 |
| Extinction coefficient | n/a |
| Largest diff. peak and hole | 0.490 and -0.516 e.Å ⁻³ |

5.3.26 Synthese des 5-Brommyrtucommulon B-Isobuttersäurephenolesters (142)

Eine Lösung bestehend aus **138** (99.8 mg, 245.0 μmol), Aluminiumchlorid (65.0 mg, 487.5 μmol) und Isobuttersäurechlorid (30 μL, 286.3 μmol) in 0.25 mL Nitrobenzol wird für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird säulenchromatographisch (SiO₂, PE/Aceton 9:1 v/v, R_f = 0.44) gereinigt und das noch enthaltene Nitrobenzol am Vakuum entfernt. Es werden 81.2 mg, (170.1 μmol, 69 %) des 5-Brommyrtucommulon B-Isobuttersäurephenolesters (**142**) als farbloses Öl erhalten.



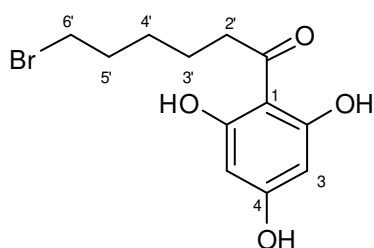
¹H-NMR (400 MHz, Aceton-d₆): δ = 7.37, 7.29 (d, J = 1.83 Hz, 1H, H₆, H₄), 4.13 (d, J = 3.55 Hz, 1H, H_{1'}), 2.95 (sept, J = 6.97 Hz, 1H, H_{2''}), 1.89 (septd, J = 6.91 Hz, J = 3.67 Hz, 1H, H_{8'}), 1.60 (s, 3H, H_{11'}), 1.48 (s, 3H, H_{12'}), 1.38 (s, 3H, H_{13'}), 1.37 (d, J = 5.87 Hz, 3H, H_{3''}), 1.35 (d, J = 6.97 Hz, 3H, H_{4''}), 1.31 (s, 3H, H_{14'}), 0.78 (d, J = 7.09 Hz, 3H, H_{9'}), 0.76 (d, J = 6.73 Hz, 3H, H_{10'}) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, Aceton-d₆): δ = 212.1 (C_{5'}), 197.6 (C_{7'}), 175.2 (C_{1''}), 169.2 (C_{3'}), 154.2 (C₁), 150.0 (C₃), 123.3 (C₆), 119.9 (C₅), 118.6 (C₂), 117.4 (C₄), 111.8 (C_{2'}), 56.5 (C_{6'}), 48.1 (C_{4'}), 36.0 (C_{8'}), 34.9 (C_{2''}), 33.9 (C_{1'}), 25.7 (C_{14'}), 25.5 (C_{11'}), 24.5 (C_{12'}), 24.0 (C_{13'}), 19.9, (C_{10'}), 19.2 (C_{3''}), 19.1 (C_{4''}), 18.4 (C_{9'}) ppm.

HRMS: berechnet für C₂₄H₂₉BrO₅ [M+H]⁺: 477.12711, gefunden: 477.12730.

5.3.27 Synthese von 1-(6-Bromhexanoyl)phloroglucin (151)

Gemäß **AAV 1** werden Phloroglucin (**36**) (1.03 g, 8.17 mmol) und Aluminiumchlorid (2.2 g, 16.5 mmol) in 8 mL absolutem Dichlormethan suspendiert und bei Raumtemperatur Nitromethan (2.4 mL, 44.8 mmol) zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird die entstandene gelbe Lösung auf 50 °C erwärmt und bei dieser Temperatur 6-Bromhexanoylchlorid (1.2 mL, 8.03 mmol) in 3 mL absolutem Dichlormethan langsam zugetropft und anschließend für dreißig Minuten nachgerührt. Danach wird die Reaktionsmischung zu einer Eis/HCl-Mischung (1 M) gegeben und für eine Stunde bei 50 °C die flüchtigen Bestandteile entfernt. Die wässrige Phase wird dreimal mit Ethylacetat extrahiert und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration und Entfernen des Lösungsmittels am Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO₂, PE/Aceton 3:1 v/v, R_f = 0.13) gereinigt. Es werden 1.62 g (5.35 mmol, 67 %) 1-(6-Bromhexanoyl)phloroglucin (**151**) als weißer Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 132 °C erhalten.



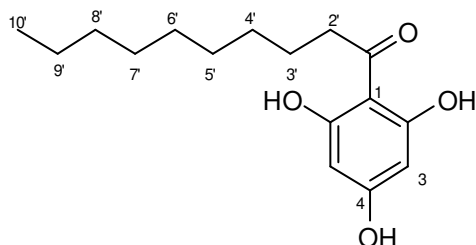
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Aceton- d_6): δ = 11.70 (brs, 2H, *o*-OH), 9.26 (brs, 1H, *p*-OH), 5.93 (s, 2H, H3), 3.51 (t, J = 6.85 Hz, 2H, H6'), 3.09 (t, J = 7.21 Hz, 2H, H2'), 1.90 (quint, J = 6.85 Hz, 2H, H5'), 1.71 (quint, J = 7.70 Hz, 2H, H3'), 1.52 (quint, J = 7.83 Hz, 2H, H4') ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, Aceton- d_6): δ = 206.1 (C1'), 165.4 (C2), 165.2 (C4), 95.8 (C3), 44.2 (C2'), 34.6 (C6'), 33.6 (C5'), 28.9 (C4'), 24.6 (C3') ppm.

HRMS: berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{BrO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 303.02265, gefunden: 303.02257.

5.3.28 Synthese von Decanoylmyrtucommulon Derivats (159a)

Gemäß **AAV 1** werden Phloroglucin (**36**) (1.23 g, 9.75 mmol) und Aluminiumchlorid (2.6 g, 19.6 mmol) in 10 mL absolutem Dichlormethan suspendiert und bei Raumtemperatur Nitromethan (2.9 mL, 54.1 mmol) zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird die entstandene gelbe Lösung auf 50 °C erwärmt und bei dieser Temperatur Decanoylchlorid (2.0 mL, 9.65 mmol) in 3.5 mL absolutem Dichlormethan langsam zugetropft und anschließend für dreißig Minuten nachgerührt. Danach wird die Reaktionsmischung zu einer Eis/HCl-Mischung (1 M) gegeben und für eine Stunde bei 50°C die flüchtigen Bestandteile entfernt. Die wässrige Phase wird dreimal mit Ethylacetat extrahiert und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration und Entfernen des Lösungsmittels am Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO_2 , PE/Aceton 3:1 v/v, R_f = 0.13) gereinigt. Es werden 1.72 g (5.35 mmol, 64 %) Decanoylphloroglucin als weißer Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 127 °C erhalten.



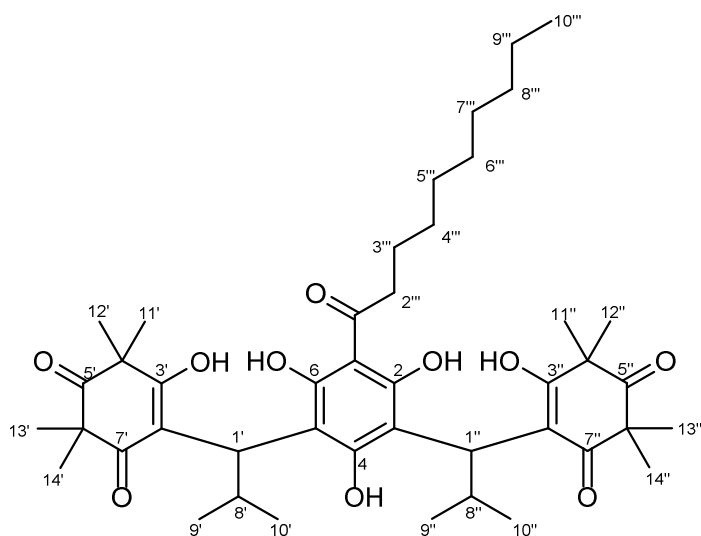
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Aceton- d_6): δ = 11.60 (brs, 2H, *o*-OH), 9.44 (brs, 1H, *p*-OH), 5.92 (s, 2H, H3), 3.06 (t, J = 7.34 Hz, 2H, H2'), 1.67 (quint, J = 7.34 Hz, 2H, H3'), 1.38-1.28 (m, 14H, H4', H5', H6', H7', H8', H9'), 0.87 (t, J = 6.85 Hz, 3H, H10') ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, Aceton- d_6): δ = 206.5 (C1'), 165.4 (C4), 165.1 (C2), 95.8 (C3), 44.4 (C2'), 32.6, 30.3 30.2, 30.2 28.9, 23.3(C4', C5', C6', C7', C8', C9'), 25.6 (3'), 14.3 (C10') ppm.

HRMS: berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 281.17474, gefunden: 281.17473.

Gemäß **AAV 4** werden Natriumhydrid (60 % in Weißöl, 46.5 mg, 1.16 mmol) zweimal mit je 4 mL absolutem Tetrahydrofuran gewaschen und in 4 mL absolutem Tetrahydrofuran suspendiert. Zu dieser Suspension wird Decanoylphloroglucin (141.6 mg, 0.50 mmol) in 3 mL Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur zugetropft und für eine Stunde nachgerührt. Bei Raumtemperatur wird frisch hergestellte Isobutylidensyncarpinsäure (718.3 mg, 3.04 mmol) in 3 mL absolutem Tetrahydrofuran zugetropft und über Nacht nachgerührt. Es wird 1 N HCl gesättigt mit Ammoniumchlorid zugegeben und die Mischung dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Trockenmittel anschließend abfiltriert. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und

der Rückstand mittels Flashchromatographie (SiO₂, PE/Aceton 2:1 v/v, R_f = 0.13) gereinigt und 256.6 mg (0.34 mmol, 67 %) Decanoylmyrtucommulon A (**159a**) als dunkel-gelber Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 131 °C erhalten.



¹H-NMR (400 MHz, Aceton-d₆):

δ = 15.83 (brs, 0.49H), 15.43 (brs, 0.41H), 12.98 (brs, 0.97H), 4.22 (d, J = 10.64 Hz, 2H, H1', H1''), 3.16-3.08 (m, 4H, H8', H8'', H2'''), 1.66-1.63 (m, 2H, H3'''), 1.37-1.09 (m, 36H, H11', H12', H13', H14', H11'', H12'', H13'', H14'', H4''', H5''', H6''', H7''', H8''', H9'''), 0.88-0.67 (m, 15H, H9', H10', H9'', H10'', H10''') ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, Aceton-d₆):

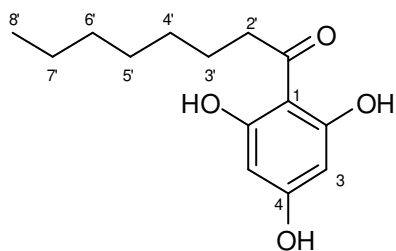
δ = 215.1, 215.0 (C5', C5''), 199.5, 199.0 (C7', C7''), 180.1, 180.0 (C3', C3''), 165.7, 165.0, 161.7, 161.4 (C_{Aryl}-OH), 114.9, 114.3, 114.0, 11.2, 111.1, 111.0, 105.3, 105.2 (C1, C3, C5, C2', C2''), 54.4, 54.3, 54.2, 54.1 (C4', C6', C4'', C6''), 44.7 (C2'''), 40.3 (C1', C1''), 32.6, 23.6, 19.5, (C11', C12', C13', C14', C11'', C12'', C13'', C14''), 30.4, 30.3, 30.2, 27.1, 27.0, 26.0, 25.9, 25.8, 25.7, 25.4 (C8', C9', C10', C8'', C9'', C10'', C2''', C3''', C4''', C5''', C6''', C7''', C8''', C9'''), 14.3 (C10''') ppm.

Eine exakte Zuordnung der Signale ist aufgrund der komplexen Zusammensetzung von Diastereomeren und Rotameren nur begrenzt möglich. Das Signal für C1''' war nicht auffindbar.

HRMS: berechnet für C₄₄H₆₅O₁₀ [M+H]⁺: 753.45722, gefunden: 753.45598

5.3.29 Synthese von Octanoylmyrtucommulon Derivats (159b)

Gemäß **AAV 1** werden Phloroglucin (**36**) (1.13 g, 8.96 mmol) und Aluminiumchlorid (2.45 g, 18.4 mmol) in 9 mL absolutem Dichlormethan suspendiert und bei Raumtemperatur Nitromethan (2.6 mL, 48.6 mmol) zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird die entstandene gelbe Lösung auf 50 °C erwärmt und bei dieser Temperatur Octanoylchlorid (1.5 mL, 8.69 mmol) in 3.2 mL absolutem Dichlormethan langsam zugetropft und anschließend für dreißig Minuten nachgerührt. Danach wird die Reaktionsmischung zu einer Eis/HCl-Mischung (1 M) gegeben und für eine Stunde bei 50 °C die flüchtigen Bestandteile entfernt. Die wässrige Phase wird dreimal mit Ethylacetat extrahiert und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration und Entfernen des Lösungsmittels am Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO₂, PE/Aceton 3:1 v/v, R_f = 0.13) gereinigt. Es werden 1.62 g (5.01 mmol, 57 %) Octanoylphloroglucin als blass-gelber Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 125 °C erhalten.

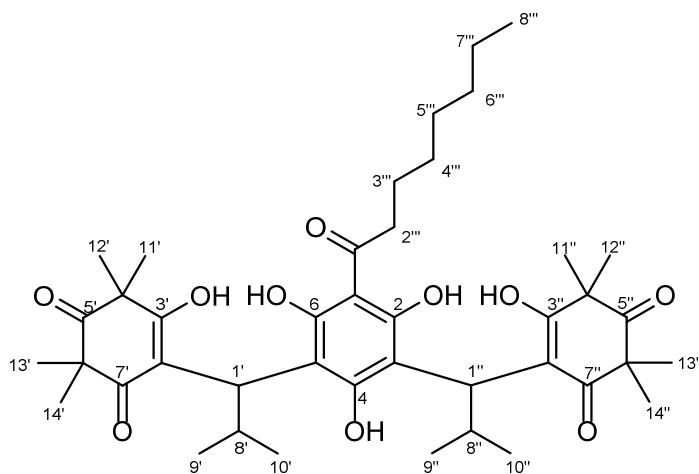


$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Aceton- d_6): δ = 11.72 (brs, 2H, *o*-OH), 9.22 (brs, 1H, *p*-OH), 5.92 (s, 2H, H3), 3.06 (2d, $J = 7.34$ Hz, $J = 7.58$ Hz, 2H, H2'), 1.66 (quint, $J = 7.34$ Hz, 2H, H3'), 1.38-1.28 (m, 8H, H4', H5', H6', H7'), 0.88 (t, $J = 6.97$ Hz, 3H, H8') ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, Aceton- d_6): δ = 206.5 (C1'), 165.4 (C4), 165.1 (C2), 95.8 (C3), 44.4 (C2'), 32.5, 30.0, 23.3 (C4', C5', C6', C7'), 25.6 (C3'), 14.3 (C8') ppm.

HRMS: berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 253.14344, gefunden: 253.14346.

Gemäß **AAV 4** werden Natriumhydrid (60 % in Weißöl, 24.9 mg, 0.62 mmol) zweimal mit je 2 mL absolutem Tetrahydrofuran gewaschen und in 2 mL absolutem Tetrahydrofuran suspendiert. Zu dieser Suspension wird Octanoylphloroglucin (75.1 mg, 0.30 mmol) in 1.5 mL Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur zugetropft und für eine Stunde nachgerührt. Bei Raumtemperatur wird frisch hergestellte Isobutylidensyncarpinsäure (439.5 mg, 1.86 mmol) in 1.5 mL absolutem Tetrahydrofuran zugetropft und über Nacht nachgerührt. Es wird 1 N HCl gesättigt mit Ammoniumchlorid zugegeben und die Mischung dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Trockenmittel anschließend abfiltriert. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand mittels Flashchromatographie (SiO_2 , PE/Aceton 2:1 v/v, $R_f = 0.13$) gereinigt und 200.3 mg (0.28 mmol, 93 %) Octanoylmyrtucommulon A (**159b**) als hell-gelber Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 147 °C erhalten.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Aceton- d_6): δ = 15.68 (brs, 0.55H), 15.28 (brs, 0.47H), 4.21 (d, $J = 11.13$ Hz, 2H, H1', H1''), 3.16-3.09 (m, 4H, H8', H8'', H2'''), 1.65 (brs, 2H, H3'''), 1.36-1.07 (m, 32H, H11', H12', H13', H14', H11'', H12'', H13'', H14'', H4''', H5''', H6''', H7'''), 0.88-0.60 (m, 15H, H9', H10', H9'', H10'', H8''') ppm.

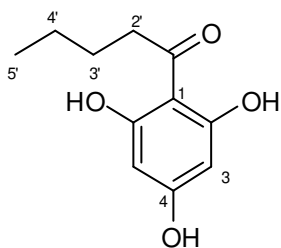
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, Aceton- d_6): δ = 215.1, 215.0 (C5', C5''), 199.4, 199.0 (C7', C7''), 180.8, 180.6 (C3', C3''), 166.7, 166.2, 166.0, 161.7, ($\text{C}_{\text{Aryl}}\text{OH}$), 114.9, 114.4, 111.2, 111.1, 105.8, 105.4 (C1, C3, C5, C2', C2''), 54.4, 54.3, 50.2 (C4', C6', C4'', C6''), 44.6 (C2'''), 40.3 (C1', C1''), 32.6, 23.6, 19.5, (C11', C12', C13', C14', C11'', C12'', C13'', C14''), 26.0, 25.8, 25.7, 25.6, 25.4, 25.2, 25.1, 25.0, 22.6, 22.5, 22.4, 22.2, 22.0 (C9', C10', C9'', C10'', C3''', C4''', C5''', C6''', C7'''), 27.2, 27.0 (C8', C8''), 32.5, 23.3, 19.3 (C11', C12', C13', C14', C11'', C12'', C13'', C14''), 14.3 (C10''') ppm.

Eine exakte Zuordnung der Signale ist aufgrund der komplexen Zusammensetzung von Diastereomeren und Rotameren nur begrenzt möglich. Das Signal für C1''' war nicht auffindbar.

HRMS: berechnet für $C_{42}H_{61}O_{10}$ $[M+H]^+$: 725.42592, gefunden: 725.42617.

5.3.30 Synthese von Valeroylmyrtucommulon Derivats (159c)

Gemäß **AAV 1** werden Phloroglucin (**36**) (1.24 g, 9.83 mmol) und Aluminiumchlorid (2.62 g, 19.6 mmol) in 9 mL absolutem Dichlormethan suspendiert und bei Raumtemperatur Nitromethan (2.9 mL, 54.1 mmol) zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde die entstandene gelbe Lösung auf 50 °C erwärmt und bei dieser Temperatur Valeroylchlorid (1.2 mL, 9.65 mmol) in 4 mL absolutem Dichlormethan langsam zugetropft und anschließend für dreißig Minuten nachgerührt. Danach wird die Reaktionsmischung zu einer Eis/HCl-Mischung (1 M) gegeben und für eine Stunde bei 50°C die flüchtigen Bestandteile entfernt. Die wässrige Phase wird dreimal mit Ethylacetat extrahiert und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration und Entfernen des Lösungsmittels am Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO_2 , PE/Aceton 3:1 v/v, $R_f = 0.13$) gereinigt. Es werden 1.18 g (5.64 mmol, 57 %) Valeroylphloroglucin als hell-gelber, unangenehm riechender Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 147 °C erhalten.



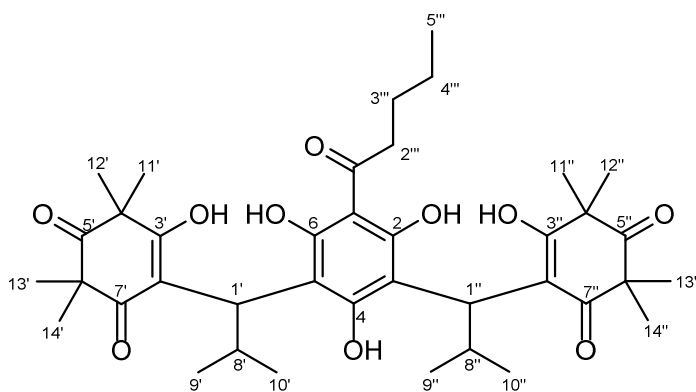
1H -NMR (400 MHz, Aceton- d_6): $\delta = 11.69$ (brs, 2H, *o*-OH), 9.26 (brs, 1H, *p*-OH), 5.92 (s, 2H, H3), 3.08 (2d, $J = 7.70$ Hz, $J = 7.58$ Hz, 2H, H2'), 1.66 (quint, $J = 7.46$ Hz, 2H, H4'), 1.38 (quint, $J = 7.46$ Hz, 2H, H3'), 0.92 (t, $J = 7.21$ Hz, 3H, H5') ppm.

^{13}C -NMR (101 MHz, Aceton- d_6): $\delta = 206.5$ (C1'), 165.4 (C2), 165.1 (C4), 95.8 (C3), 44.1 (C2'), 27.7 (C4'), 23.2 (C3'), 14.3

(C5') ppm.

HRMS: berechnet für $C_{11}H_{14}O_4$ $[M+H]^+$: 211.09649, gefunden: 211.09653.

Gemäß **AAV 4** werden Natriumhydrid (60 % in Weißöl, 21.9 mg, 0.55 mmol) zweimal mit je 2 mL absolutem Tetrahydrofuran gewaschen und in 2 mL absolutem Tetrahydrofuran suspendiert. Zu dieser Suspension wird Valeroylphloroglucin (53.1 mg, 0.25 mmol) in 1.5 mL Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur zugetropft und für eine Stunde nachgerührt. Bei Raumtemperatur wird frisch hergestellte Isobutylidensyncarpinsäure (360.4 mg, 1.53 mmol) in 1.5 mL absolutem Tetrahydrofuran zugetropft und über Nacht nachgerührt. Es wird 1 N HCl gesättigt mit Ammoniumchlorid zugegeben und die Mischung dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Trockenmittel anschließend abfiltriert. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand mittels Flashchromatographie (SiO_2 , PE/Aceton 2:1 v/v, $R_f = 0.13$) gereinigt und 153.7 mg (0.23 mmol, 89 %) Valeroylmyrtucommulon A (**159b**) als hell-gelber Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 153 °C erhalten.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Aceton- d_6):
 $\delta = 15.69$ (brs, 0.49H), 15.30 (brs, 0.50H), 13.00 (brs, 1.12H), 4.21 (d, $J = 1.93$ Hz, 2H, H1', H1''), 3.16-3.14 (m, 2H, H8', H8''), 3.11-3.05 (m, 2H, H2'''), 1.62 (quint, $J = 6.97$ Hz, 2H, H3'''), 1.41-1.17 (m, 26H, H11', H12', H13', H14', H11'', H12'', H13'', H14'', H4'''), 0.93 (t, $J = 7.21$ Hz, 3H, H5'''), 0.88-0.60 (m, 12H, H9', H10',

H9'', H10'') ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, Aceton- d_6): $\delta = 215.1, 215.0$ (C5', C5''), 206.3 (C1''')^{*)}, 199.4, 199.1 (C7', C7''), 180.8, 180.7 (C3', C3''), 166.2, 166.0, 161.8, (C_{Aryl}-OH), 114.9, 114.4, 111.3, 111.2, 111.1 (C3, C5, C2', C2''), 105.4 (C1), 54.5, 54.4, 50.2 (C4', C6', C4'', C6''), 44.3 (C2'''), 40.3 (C1', C1''), 28.2 (C3'''), 27.3, 27.0, (C9', C9''), 25.8, 25.7, 25.6, 25.4, 25.3, 25.1, 25.0 (C11', C12', C13', C14', C11'', C12'', C13'', C14''), 23.4 (C4'''), 22.6, 22.3 (C10', C10''), 14.4 (C5''') ppm.

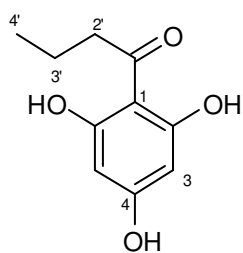
Eine exakte Zuordnung der Signale ist aufgrund der komplexen Zusammensetzung von Diastereomeren und Rotameren nur begrenzt möglich.

^{*)}Das Signal für C1''' wird von Aceton- d_6 überlagert, ist aber im HMBC nachweisbar.

HRMS: berechnet für C₃₉H₅₅O₁₀ [M+H]⁺: 683.37897, gefunden: 683.37967.

5.3.31 Synthese von Butanoylmyrtucommulon Derivats (159d)

Gemäß **AAV 1** werden Phloroglucin (**36**) (985.0 mg, 7.81 mmol) und Aluminiumchlorid (2.09 g, 15.6 mmol) in 8 mL absolutem Dichlormethan suspendiert und bei Raumtemperatur Nitromethan (2.3 mL, 42.9 mmol) zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde die entstandene gelbe Lösung auf 50 °C erwärmt und bei dieser Temperatur Buttersäurechlorid (0.80 mL, 9.65 mmol) in 3 mL absolutem Dichlormethan langsam zugetropft und anschließend für dreißig Minuten nachgerührt. Danach wird die Reaktionsmischung zu einer Eis/HCl-Mischung (1 M) gegeben und für eine Stunde bei 50°C die flüchtigen Bestandteile entfernt. Die wässrige Phase wird dreimal mit Ethylacetat extrahiert und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration und Entfernen des Lösungsmittels am Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO₂, PE/Aceton 3:1 v/v, R_f = 0.13) gereinigt. Es werden 840.4 mg (4.28 mmol, 55 %) Butanoylphloroglucin als hell-gelber Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 180 °C erhalten.

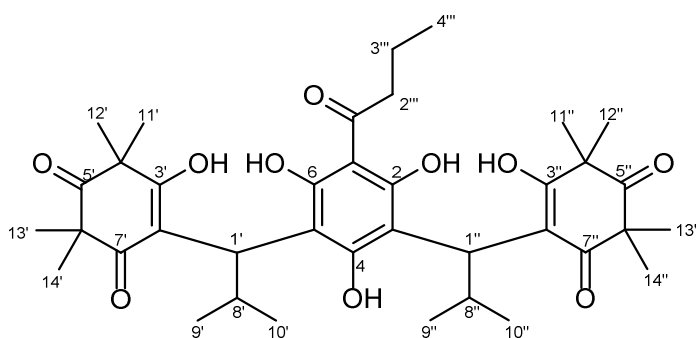


$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Aceton- d_6): $\delta = 11.71$ (brs, 2H, *o*-OH), 9.17 (brs, 1H, *p*-OH), 5.92 (s, 2H, H3), 3.04 (2d, $J = 7.34$ Hz, 2H, H2'), 1.69, 1.67 (2quint, $J = 7.34$ Hz, 2H, H3'), 0.95 (t, $J = 7.34$ Hz, 3H, H4')

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, Aceton- d_6): $\delta = 206.4$ (C1'), 165.4 (C2), 165.1 (C4), 95.8 (C3), 46.4 (C2'), 18.8 (C3'), 14.3 (C4') ppm.

HRMS: berechnet für C₁₁H₁₄O₄ [M+H]⁺: 197.08084, gefunden: 197.08092.

Gemäß **AAV 4** werden Natriumhydrid (60 % in Weißöl, 21.6 mg, 0.54 mmol) zweimal mit je 2 mL absolutem Tetrahydrofuran gewaschen und in 2 mL absolutem Tetrahydrofuran suspendiert. Zu dieser Suspension wird Butyrylphloroglucin (53.0 mg, 0.25 mmol) in 1.5 mL Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur zugetropft und für eine Stunde nachgerührt. Bei Raumtemperatur wird frisch hergestellte Isobutylidensyncarpinsäure (384.9 mg, 1.63 mmol) in 1.5 mL absolutem Tetrahydrofuran zugetropft und über Nacht nachgerührt. Es wird 1 N HCl gesättigt mit Ammoniumchlorid zugegeben und die Mischung dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Trockenmittel anschließend abfiltriert. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand mittels Flashchromatographie (SiO₂, PE/Aceton 2:1 v/v, R_f = 0.13) gereinigt und 180.6 mg (0.27 mmol, 99 %) Butyrylmyrtucommulon A (**159d**) als dunkel-gelber Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 125 °C erhalten.



¹H-NMR (400 MHz, Aceton-d₆):

δ = 15.37 (brs, 0.50H), 13.02 (brs, 1.11H), 4.21 (d, J = 10.76 Hz, 2H, H1', H1''), 3.16-3.14 (m, 2H, H8') H8''), 3.12-3.05 (m, 2H, H2''), 1.69-1.62 (m, 2H, H3'''), 1.38-1.18 (m, 12H, H11', H12', H13', H14', H11'', H12'', H13'', H14''), 0.96 (t, J = 6.97 Hz, 3H, H4'''), 0.90-0.67 (m, 12H, H9', H10', H9'',) ppm.

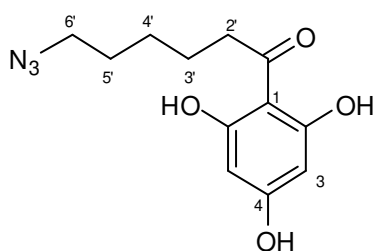
¹³C-NMR (101 MHz, Aceton-d₆): δ = 215.1, 215.0 (C5', C5''), 206.0 (C1'''), 199.5, 199.2 (C7', C7''), 180.7, 180.6 (C3', C3''), 166.6, 166.3, 161.8, (C_{Aryl}-OH), 114.9, 114.4, 111.2, 111.1 (C3, C5, C2', C2''), 105.6 (C1), 54.5, 54.3, 50.2 (C4', C6', C4'', C6''), 51.9 (C6'''), 46.6 (C2'''), 40.3 (C1', C1''), 19.1 (C3'''), 27.3, 27.2, 26.0 25.8, 25.7, 25.4, 25.11, 25.06 (C8', C8'', C11', C12', C13', C14', C11'', C12'', C13'', C14''), 22.6, 22.3, 22.0 (C9', C9'', C10', C10''), 19.1 (C3''') 14.4 (C4''') ppm.

Eine exakte Zuordnung der Signale ist aufgrund der komplexen Zusammensetzung von Diastereomeren und Rotameren nur begrenzt möglich.

HRMS: berechnet für C₃₈H₅₃O₁₀ [M+H]⁺: 669.36332, gefunden: 669.36374.

5.3.32 Synthese von 6-Azidomyrtucommulon F (**150**)

Zu einer Lösung von 1-(6-Bromhexanoyl)phloroglucin (**151**) (1.61 g, 5.33 mmol) in 80 mL Dimethylformamid wird Natriumazid (1.54 g, 23.7 mmol) als Feststoff zugegeben und für 4.5 h (Reaktionskontrolle mittels NMR) bei Raumtemperatur gerührt. Es werden 50 mL Wasser zugegeben und die Mischung dreimal mit jeweils 75 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel am Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (SiO₂, PE/Aceton 3:1 v/v, R_f = 0.13) gereinigt. Das noch enthaltene Dimethylformamid wird durch mehrmaliges Waschen mit Wasser entfernt und nach Trocknen werden 1.09 g (4.13 mmol, 77 %) 1-(6-Azidohexanoyl)phloroglucin (**152**) als beige-gelber Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 106 °C erhalten.



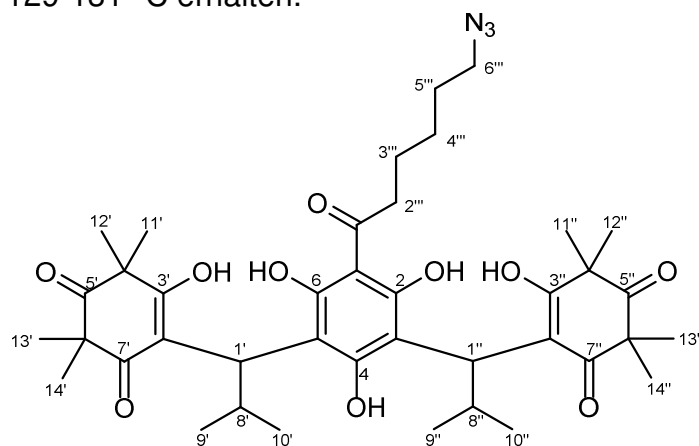
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Aceton-d₆): δ = 11.07 (brs, 2.50H, OH), 5.93 (s, 2H, H₃), 3.34 (t, J = 6.97 Hz, 2H, H_{6'}), 3.09 (2d, J = 7.21 Hz, 2H, H_{2'}), 1.71 (quint, J = 7.21 Hz, 2H, H_{3'}), 1.64 (quint, J = 6.97 Hz, 2H, H_{5'}), 1.49-1.43 (m, 2H, H_{4'}) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, Aceton-d₆): δ = 165.4 (C₄), 165.2 (C₂), 95.8 (C₃), 51.9 (C_{6'}), 44.2 (C_{2'}), 27.3 (C_{4'}), 25.0 (C_{3'}) ppm.

Die Signale für C_{1'} und C_{5'} sind vom Aceton-d₆ überlagert.

HRMS: berechnet für C₁₂H₁₅N₃O₄ [M+H]⁺: 266.11353, gefunden: 266.11344.

Gemäß **AAV 4** werden Natriumhydrid (60 % in Weißöl, 22.9 mg, 0.57 mmol) zweimal mit je 2 mL absolutem Tetrahydrofuran gewaschen und in 2 mL absolutem Tetrahydrofuran suspendiert. Zu dieser Suspension wird 6-Azidohexanoylphloroglucin (**152**) (66.2 mg, 0.25 mmol) in 1.5 mL Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur zugetropft und für eine Stunde nachgerührt. Bei Raumtemperatur wird frisch hergestellte Isobutylidensyncarpinsäure (**40**) (360.4 mg, 1.53 mmol) in 1.5 mL absolutem Tetrahydrofuran zugetropft und über Nacht nachgerührt. Es wird 1 N HCl gesättigt mit Ammoniumchlorid zugegeben und die Mischung dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Trockenmittel anschließend abfiltriert. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand mittels Flashchromatographie (SiO₂, PE/Aceton 2:1 v/v, R_f = 0.13) gereinigt und 170.7 mg (0.23 mmol, 92 %) 6-Azidomyrtucommulon F (**150**) als hell-gelber Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 129-131 °C erhalten.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Aceton-d₆): δ = 15.70 (brs, 0.62H), 15.31 (brs, 0.62H), 14.20 (brs, 0.41H), 13.00 (brs, 0.72H), 12.91 (brs, 0.72H), 4.40 (d, J = 2.45 Hz, 0.30H, H_{1'}, H_{1''}), 4.21 (d, J = 10.76 Hz, 1.70H, H_{1'}, H_{1''}), 3.37 (t, J = 6.60 Hz, 2H, H_{6'''}), 3.21-3.15 (m, 2H, H_{8'}, H_{8''}), 3.10 (t, J = 6.85 Hz, 2H, H_{2'''}), 1.70-1.61 (m, 4H, H_{3'''}, H_{5'''}), 1.47-1.44 (m, 2H, H_{4'''}), 1.37-1.21 (m, 24H, H_{11'}, H_{12'}, H_{13'}, H_{14'}, H_{11''}, H_{12''}, H_{13''}, H_{14''}), 0.88-0.67 (m, 12H, H_{9'}, H_{10'}, H_{9''}) ppm.

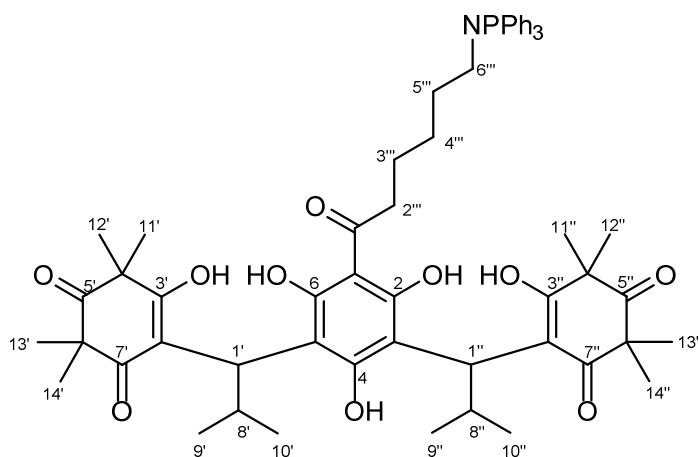
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, Aceton-d₆): δ = 215.1, 215.0 (C_{5'}, C_{5''}), 210.0 (C_{1'''}), 199.5, 199.2 (C_{7'}, C_{7''}), 180.7, 180.6 (C_{3'}, C_{3''}), 166.9, 166.4, 161.8, (C₂, C₄, C₆), 114.9, 114.4, 111.3, 111.2 (C₃, C₅, C_{2'}, C_{2''}), 105.5 (C₁), 55.4, 54.5, 54.3, 50.2 (C_{4'}, C_{6'}, C_{4''}, C_{6''}), 51.9 (C_{6'''}), 44.4 (C_{2'''}), 40.3 (C_{1'}, C_{1''}), 29.6 (C_{3'''}, C_{5'''}), 27.4 (C_{4'''}), 27.2 (C_{8'}, C_{8''}), 25.8, 25.7, 25.2, 25.16, 25.09, 25.0 (C_{11'}, C_{12'}, C_{13'}, C_{14'}, C_{11''}, C_{12''}, C_{13''}, C_{14''}), 22.6, 22.5, 22.4, 22.3, 22.0 (C_{9'}, C_{9''}, C_{10'}, C_{10''}), ppm.

Eine exakte Zuordnung der Signale ist aufgrund der komplexen Zusammensetzung von Diastereomeren und Rotameren nur begrenzt möglich.

HRMS: berechnet für C₄₀H₅₆N₃O₁₀ [M+H]⁺: 738.39602, gefunden: 738.39544.

5.3.33 Synthese des Triphenylphosphazan-Myrtucommulon F (154)

Eine Lösung von 1-(6-Azidohexanoyl)phloroglucin (**152**) (44.8 mg, 60.7 μmol) und Triphenylphosphin (20.4 mg, 77.8 μmol) in 0.4 mL Tetrahydrofuran wird bei 50 °C über Nacht gerührt. Es wird Wasser zugegeben und die Mischung dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Trockenmittel abfiltriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand säulenchromatographisch (SiO_2 , PE/A 2/1 v/v $R_f = 0.18$) gereinigt. Es werden 22.1 mg (22.7 μmol , 37 %) des Triphenylphosphazan-Myrtucommulon F (**154**) als gelbes Öl erhalten.



¹H-NMR (400 MHz, Aceton-d₆):

$\delta = 15.35$ (brs, 0.55H, OH), 15.00 (brs, 0.57H, OH), 13.85 (brs, 0.33H, OH), 12.91 (brs, 0.65H, OH), 12.80 (brs, 0.61H, OH), 7.98-7.91 (m, 9H, ArH), 7.81 (td, $J = 7.83$ Hz, $J = 3.42$ Hz, 6H, ArH), 4.27-4.21 (m, 2H, H1', H1''), 3.27-3.14 (m, 4H, H8', H8'', H6''), 2.98 (t, $J = 7.03$ Hz, 2H, H2'''), 1.67-1.47 (6H, H3''', H4''', H5'''), 1.35-1.20 (m, 24H, H11', H12', H13', H14'', H11'', H12'', H13'', H14''), 0.90-0.65 (m, 12.0H, H9', H10', H9'', H10'') ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, Aceton-d₆): $\delta = 215.3, 215.2$ (C5', C5''), 162.0, 155.7, 155.2 (C2, C4, C6), 136.2 (d, $J = 2.93$ Hz, $C_{Ar, para}$), 134.5 (d, $J = 11.7$ Hz, $C_{Ar, meta}$), 131.0 (d, $J = 13.0$ Hz, $C_{Ar, ortho}$), 122.0 (d, $J = 103.4$ Hz, C_{Ar}), 114.8, 114.4, 111.3 (C3, C5, C2', C2''), 54.6, 54.5, 54.4, 54.3 (C4', C6', C4'', C6''), 50.3 (C6'''), 44.0 (C1', C1''), 43.2 (C2'''), 31.6 (C3'''), 31.5 (C5'''), 27.2 (C8', C8''), 26.8 (C4'''), 26.1, 26.0, 25.6, 25.1, 24.9, 24.8, 24.7, 24.4 (C11', C12', C13', C14', C11'', C12'', C13'', C14''), 22.8, 22.7, 22.6, 22.5 (C9', C9'', C10', C10'') ppm.

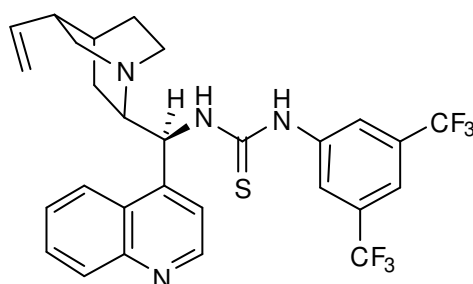
Die Signale für C1''', C3' und C3'' waren nicht auffindbar.

LCMS: gefunden 972.27 [M+H]⁺ (siehe Anhang Abb. 38)

5.3.34 Synthese des 9-amino-(9-deoxy)-*epi*-Cinchonidin-Thioharnstoff-Katalysators (144)

Zu einer 0 °C kalten Suspension von Cinchonidin (**91**) (1.47 g, 4.99 mmol) und Triphenylphosphin (1.60 g, 6.10 mmol) in 25 mL absolutem Tetrahydrofuran wird Diethylazadicarboxylat (0.95 mL, 6.06 mmol) zugegeben und die entstandene gelbe Lösung zu einer 0 °C kalten Lösung von Diphenylphosphorylazid (1.30 mL, 6.05 mmol) zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird auf Raumtemperatur aufgetaut und für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wird auf 50 °C erwärmt und weitere 16 h rühren lassen und anschließend weiteres Triphenylphosphin (1.71 g, 6.52 mmol) zugegeben und bei 50 °C über Nacht gerührt. Es wird auf Raumtemperatur abkühlen gelassen und 0.5 mL Wasser zugesetzt und für 24 h bei dieser Temperatur nachgerührt. Das Lösungsmittel wird am Vakuum entfernt und der Rückstand mit 50 mL einer Mischung von Dichlormethan und 3 M HCl (1:1 v/v) aufgenommen. Es wird vier Mal mit je 25 mL Dichlormethan gewaschen und die wässrige Phase mit Ammoniumhydroxid-Lösung auf einen alkalische pH-Wert eingestellt. Es wird vier Mal mit je 25 mL Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Das erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch (SiO₂, EtOAc/MeOH 9:1 v/v, dann CHCl₃/MeOH 4:1 v/v) gereinigt. Es werden 1.19 g (3.81 mmol) des 9-Amino-(9-deoxy)-*epi*-Cinchonidin erhalten, welches in 6 mL absolutem Tetrahydrofuran gelöst wird und eine Lösung von 3,5-Bis(trifluormethyl)phenylisothiocyanat (0.70 mL, 3.83 mmol) in 4 mL absolutem Tetrahydrofuran zugegeben und bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand mittels Flashchromatographie (SiO₂, EtOAc/MeOH 95:5 v/v) gereinigt. Es werden 1.73 g (3.17 mmol, 63 %) 9-amino-(9-deoxy)-*epi*-Cinchonidin-Thioharnstoff-Katalysator (**144**) als weißer Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 122-123 °C erhalten. Die Charakterisierung entsprach der in der Literatur.^[139]

$$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -100.2 \text{ (1.24, CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$$



1H), 0.93 (br s, 1H) ppm.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.80 (br s, 1H), 8.35 (br s, 1H), 8.14 (d, J = 8.50 Hz, 1H), 7.80 (s, 2H), 7.74 (dd, J = 8.0, J = 7.5 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 8.0 Hz, J = 7.5 Hz, 1H), 7.27 (br s, 1H), 5.78 (br s, 1H), 5.67 (m, 1H), 4.98 (m, 2H), 3.26 (m, 1H), 3.20 (brs, 1H), 3.17 (dd, J = 13.5 Hz, J = 10.5 Hz, 1H), 2.78 (m, 2H), 2.33 (brs, 1H), 1.70 (m, 2H), 1.63 (m, 1H), 1.33 (m,

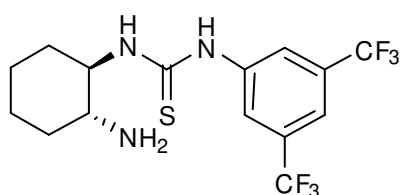
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 180.9, 149.9, 148.5, 145.9, 140.7, 139.9, 132.6 (quart, J = 33.6 Hz), 130.4, 129.5, 127.0, 123.6, 122.9 (quart, J = 273.0 Hz), 119.1, 118.9, 115.0, 61.5, 56.5, 54.9, 41.1, 39.2, 27.5, 27.1, 25.7 ppm.

HRMS: berechnet für C₂₈H₂₇F₆N₄S [M+H]⁺: 565.18551, gefunden: 565.18514.

5.3.35 Synthese des (1*R*,2*R*)-Diaminocyclohexan-Thioharnstoffkatalysator (145)

Zu einer 0 °C kalten Lösung von (1*R*,2*R*)-Diaminocyclohexan (**147**) (301.8 mg, 2.63 mmol) in 10 mL absolutem Tetrahydrofuran wird 3,5-Bis(trifluormethyl)-phenylisothiocyanat (0.25 mL, 1.37 mmol) zugetropft und bei dieser Temperatur für dreißig Minuten nachgerührt. Das Kältebad wird entfernt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 9:1 v/v) gereinigt. Es werden 397.1 mg (1.03 mmol, 75 %) (1*R*,2*R*)-Diaminocyclohexan-Thioharnstoffkatalysator (**145**) als weißer Feststoff erhalten. Die Charakterisierung entsprach der Literatur.^[161]

$$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +83.1 \text{ (1.72, CHCl}_3\text{)}$$



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.01 (s, 2H), 7.55 (s, 1H), 6.62 (brs, 1H), 3.37 (brs, 1H), 2.69-2.65 (m, 1H), 2.04 (brs, 2H, NH₂), 1.98-1.91 (m, 2H), 1.80-1.65 (m, 2H), 1.40-1.20 (m, 4H) ppm.

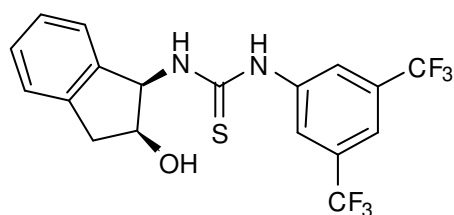
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 183.3, 142.0, 131.8 (quart, J = 33.9 Hz), 128.8, 125.2, 122.9, 121.5, 117.9, 117.7, 63.4, 56.8, 35.1, 32.3, 24.7

HRMS: berechnet für C₁₅H₁₈F₆N₃S [M+H]⁺: 386.11201, gefunden: 386.11095.

5.3.36 Synthese des 1-Amino-2-indanol-Thioharnstoffkatalysators (148)

Zu einer 0 °C kalten Suspension von (1*R*,2*S*)-1-Amino-2-indanol (974.8 mg, 6.53 mmol) in 9.5 mL absolutem Tetrahydrofuran wird 3,5-Bis(trifluormethyl)-phenylisothiocyanat (1.20 mL, 6.57 mmol) zugetropft und bei dieser Temperatur für dreißig Minuten nachgerührt. Das Kältebad wird entfernt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO₂, PE/Aceton 9:1 v/v, dann PE/Aceton 2:1 v/v) gereinigt. Es werden 2.75 g (6.54 mmol, 75 %) 1-Amino-2-indanol-Thioharnstoffkatalysator (**148**) als weißer Feststoff erhalten. Die Charakterisierung entsprach der Literatur.^[162]

$$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +12.8 \text{ (1.09, CHCl}_3\text{)}$$



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.59 (brs, 1H), 7.81 (brs, 2H), 7.65 (brs, 1H), 7.36-7.34 (m, 1H), 7.21 (m, 4H), 5.93 (brs, 1H), 4.76 (td, J = 5.01 Hz, J = 1.71 Hz, 1H), 3.22 (dd, J = 16.87 Hz, J = 5.26 Hz, 1H), 2.89 (d, J = 16.63 Hz, 1H), 2.54 (brs, 1H) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 180.7, 139.5, 138.7, 132.8 (quart, J = 35.2 Hz), 128.7, 127.4, 125.4, 124.6, 123.5, 121.4, 119.2, 73.8, 62.9, 39.8 ppm.

HRMS: berechnet für C₁₈H₁₅F₆N₂OS [M+H]⁺: 421.08038, gefunden: 421.08002.

5.3.37 Synthese von Norsemimyrtucommulon (10)

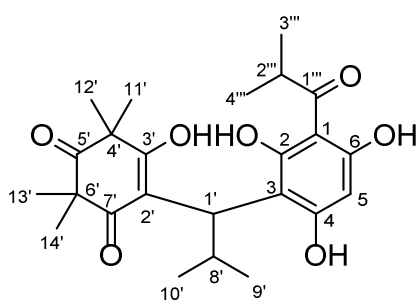
höchster ee-Wert:

Gemäß **AAV 6** werden Isobutyrylphloroglucin (105.0 mg, 0.53 mmol), frisch hergestellte Isobutyridensyncarpinsäure (192.7 mg, 0.82 mmol) und der 9-amino-(9-deoxy)-*epi*-Cinchonidin-Thioharnstoff-Katalysator (148.5 mg, 0.26 mmol) in 3.5 mL absolutem Dichlormethan für 1,5 h bei Raumtemperatur gerührt. Zum Es wird 1 N HCl gesättigt mit Ammoniumchloridlösung zugegeben und die Mischung zweimal mit Diethylether und einmal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (SiO₂, PE/A 2/1 (v/v) zu PE/A 1/1 (v/v), R_f = 0.15 (PE/A 1/1 (v/v))) gereinigt. Es werden 183.0 mg (0.42 mmol, 79 %, 6 %ee) Norsemimyrtucommulon A als gelber Feststoff erhalten.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -2.3 \text{ (MeOH, } c = 3.04)$$

höchste Ausbeute:

Gemäß **AAV 6** werden Isobutyrylphloroglucin (100.7 mg, 0.51 mmol), frisch hergestellte Isobutyridensyncarpinsäure (186.6 mg, 0.79 mmol) und der 9-amino-(9-deoxy)-*epi*-Cinchonidin-Thioharnstoff-Katalysator (29.6 mg, 0.05 mmol) in 3.5 mL absolutem Toluol für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Zum Es wird 1 N HCl gesättigt mit Ammoniumchloridlösung zugegeben und die Mischung zweimal mit Diethylether und einmal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (SiO₂, PE/A 2/1 (v/v) zu PE/A 1/1 (v/v), R_f = 0.15 (PE/A 1/1 (v/v))) gereinigt. Es werden 207.0 mg (0.48 mmol, 93 %) Norsemimyrtucommulon A als gelber Feststoff erhalten.



¹H-NMR (400 MHz,

Aceton-d₆): δ = 14.40 (brs, 0.31 H, OH), 13.67 (brs, 0.60 H, OH), 13.49 (brs, 0.15 H, OH), 13.07 (brs, 0.19H, OH), 5.67, 5.62 (2 s, 1H, H5), 4.27-4.11 (2 sept, J = 6.3 Hz, 1H, H2'''), 3.85, 3.82 (2 d, J = 11.0 Hz, 1H, H1'), 3.35-3.21 (2 dsept, J = 6.5 Hz, J = 13.0 Hz, 1H, H8'), 1.29-1.27 (m, 6H, H11', H12', H13', H14'), 1.24-1.20 (brs, 6H, H11', H12', H13', H14'), 1.15, 1.14 (2 d, J = 6.8 Hz, 3H, H3'''), 1.09, 1.08 (2 d,

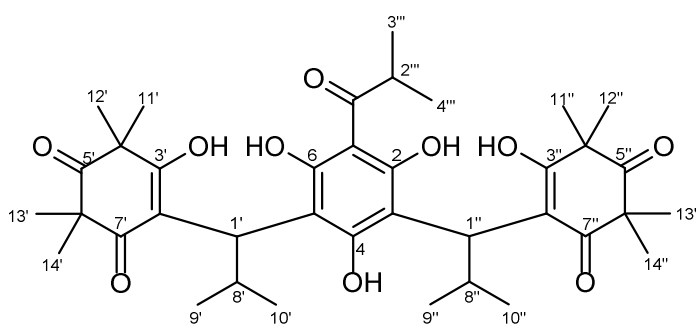
J = 6.8 Hz, 3H, H4'''), 0.83, 0.81 (2 d, J = 6.5 Hz, 3H, H9'), 0.71, 0.68 (2 d, J = 6.3 Hz, 3H, H10') ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, Aceton-d₆): δ = 218.7 (C5'), 212.1, 211.8 (C7'), 195.0, 192.5 (C1'''), 167.2 (C4), 166.5 (C6), 164.0, 163.4 (C3', C2), 114.0, 113.6 (C3), 113.3, 113.0 (C2'), 106.8, 106.2 (C1), 98.4, 97.4 (C5), 56.4, 53.5, 53.3, 53.2 (C4', C6'), 43.5, 43.3 (C1'), 40.2, 40.1 (C2'''), 27.5, 27.2 (C8'), 27.3, 27.28, 26.9, 26.72, 26.59 (C11', C12', C13', C14'), 23.83, 23.75, 23.71, 23.7, 23.64 (C4''', C3'''), 21.4, 21.1 (C9'), 20.6, 20.3 (C10') ppm.

5.3.38 Synthese von Myrtucommulon A (7)

Gemäß **AAV 6** werden Isobutyrylphloroglucin (101.1 mg, 0.51 mmol), frisch hergestellte Isobutyridensyncarpinsäure (541.1 mg, 2.29 mmol) und der 9-amino-(9-deoxy)-*epi*-Cinchonidin-Thioharnstoff-Katalysator (147.8 mg, 0.26 mmol) in 3.5 mL absolutem Methanol für drei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Zum Es gesättigte Ammoniumchloridlösung zugegeben und die Mischung zweimal mit Diethylether und einmal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (SiO_2 , PE/A 2/1 v/v $R_f = 0.13$) gereinigt. Es werden 190.2 mg (0.28 mmol, 55 %, 12 %*ee*, 46 %*de*) Myrtucommulon A als gelber Feststoff erhalten.

$[\alpha]_D^{25} = 0$ (MeOH, $c = 4.21$)



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Aceton- d_6):

$\delta = 15.93$ (brs, 0.20H, OH), 15.55 (brs, 0.67H, OH), 14.70 (brs, 0.12H, OH), 14.23 (brs, 0.30H, OH), 13.02 (brs, 0.651H, OH), 12.95 (brs, 0.32H, OH), 4.45-4.30 (m, 0.47H), 4.22 (d, $J = 11.25$ Hz, 1.15H, $\text{H}1'$, $\text{H}1''$), 4.17-4.09 (m, 1.05H, $\text{H}2'''$), 3.85-3.82 (m,

0.08H), 3.20-3.13 (m, 1.63H, $\text{H}8'$, $\text{H}8''$), 1.46-1.16 (m, 30.6H, $\text{H}3'''$ $\text{H}4'''$, $\text{H}11'$, $\text{H}12'$, $\text{H}13'$, $\text{H}14''$, $\text{H}11''$, $\text{H}12''$, $\text{H}13''$, $\text{H}14''$), 0.87-0.69 (m, 12.0H, $\text{H}9'$, $\text{H}10'$, $\text{H}9''$, $\text{H}10''$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, Aceton- d_6): $\delta = 215.1, 215.0$ ($\text{C}5'$, $\text{C}5''$), 210.4 ($\text{C}1'''$), 199.2 ($\text{C}7'$, $\text{C}7''$), 180.7, 180.6 ($\text{C}3'$, $\text{C}3''$), 166.2, 161.7, 157.6 ($\text{C}2$, $\text{C}4$, $\text{C}6$), 114.9, 114.4, 111.5, 111.4 ($\text{C}3$, $\text{C}5$, $\text{C}2'$, $\text{C}2''$), 105.1, 104.7 ($\text{C}1$), 54.5, 54.3, 50.2 ($\text{C}4'$, $\text{C}6'$, $\text{C}4''$, $\text{C}6''$), 40.4 ($\text{C}2'''$), 39.3 ($\text{C}1'$, $\text{C}1''$), 27.5, 27.3, 26.9, 26.8, 26.2, 26.0, 23.6 ($\text{C}8'$, $\text{C}11'$, $\text{C}12'$, $\text{C}13'$, $\text{C}14'$, $\text{C}8''$, $\text{C}11''$, $\text{C}12''$, $\text{C}13''$, $\text{C}14''$, $\text{C}3'''$, $\text{C}4'''$), 22.6, 22.3, 22.1, 20.1, 19.9, 19.7 ($\text{C}9'$, $\text{C}9''$, $\text{C}10'$, $\text{C}10''$) ppm.

6. Literaturverzeichnis

- [1] V. Aleksic, P. Knezevic, *Microbiol. Res.* **2014**, *169*, 240–254.
- [2] N. Snow, J. McFadden, T. M. Evans, A. M. Salywo, M. F. Wojciechowski, P. G. Wilson, *Syst. Bot.* **2011**, *36*, 390–404.
- [3] P. G. Wilson, M. M. O'Brien, P. A. Gadek, C. J. Quinn, *Am. J. Bot.* **2001**, *88*, 2013–2025.
- [4] A. Rotstein, A. Lifshitz, Y. Kashman, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1974**, *6*, 539–542.
- [5] G. Alipour, S. Dashti, H. Hosseinzadeh, *Phytother. Res.* **2014**, *28*, 1125–1136.
- [6] O. Gortzi, S. Lalas, I. Chinou, J. Tsaknis, *Eur. Food Res. Technol.* **2008**, *226*, 583–590.
- [7] M. H. Akhter, M. T. Khan, *J. Ethnopharmacol.* **1984**, *11*, 275–281.
- [8] C. Messaoud, A. Laabidi, M. Boussaid, *J. Food Sci.* **2012**, *77*, 941–947.
- [9] J. Graßmann, *Antioxidative Eigenschaften Etherischer Öle*, Herbert Utz Verlag, **2000**.
- [10] M. Akin, A. Aktumsek, A. Nostro, *African J. Biotechnol.* **2010**, *9*, 531–535.
- [11] T. Özek, K. H. C. Baser, *J. Essent Oil Res* **2000**, 541–544.
- [12] Y. Kashman, A. Rotstein, A. Lifshitz, *Tetrahedron* **1974**, *30*, 991–997.
- [13] G. Appendino, F. Bianchi, A. Minassi, O. Sterner, M. Ballero, S. Gibbons, *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 334–338.
- [14] M. Charpentier, *Dissertation* **2015**, Universität des Saarlandes.
- [15] F. Shaheen, M. Ahmad, S. Nahar Khan, S. Samreen Hussain, S. Anjum, B. Tashkhodjaev, K. Turgunov, M. N. Sultankhodzhaev, M. I. Choudhary, *European J. Org. Chem.* **2006**, *2006*, 2371–2377.
- [16] A. R. Carroll, J. Lamb, R. Moni, G. P. Guymer, P. I. Forster, R. J. Quinn, *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 1564–1568.
- [17] F. Cottiglia, L. Casu, M. Leonti, P. Caboni, C. Floris, B. Busonera, P. Farci, A. Ouhtit, G. Sanna, *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 225–229.
- [18] C. Liu, S. Ang, X. J. Huang, H. Y. Tian, Y. Y. Deng, D. M. Zhang, Y. Wang, W. C. Ye, L. Wang, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4004–4007.
- [19] L. Lv, Y. Li, Y. Zhang, Z. Xie, *Tetrahedron* **2017**, *73*, 3691–3695.
- [20] M. I. Choudhary, N. Khan, M. Ahmad, S. Yousuf, H.-K. Fun, S. Soomro, M. Asif, M. A. Mesaik, F. Shaheen, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1862–1865.
- [21] A. Hiranrat, W. Mahabusarakam, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 11193–11197.
- [22] J. Q. Cao, X. J. Huang, Y. T. Li, Y. Wang, L. Wang, R. W. Jiang, W. C. Ye, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 120–123.
- [23] G. Appendino, L. Maxia, P. Bettoni, M. Locatelli, C. Valdivia, M. Ballero, M. Stavri, S. Gibbons, O. Sterner, S. Chimiche, *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 251–254.
- [24] H. Liu, L. Huo, B. Yang, Y. Yuan, W. Zhang, Z. Xu, S. Qiu, H. Tan, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4786–4789.
- [25] F. Cottiglia, L. Casu, M. Leonti, P. Caboni, C. Floris, B. Busonera, P. Farci, A. Ouhtit, G. Sanna, *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 225–229.
- [26] C. Feisst, L. Franke, G. Appendino, O. Werz, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2005**, *315*, 389–396.
- [27] A. Koeberle, F. Pollastro, H. Northoff, O. Werz, *Br. J. Pharmacol.* **2009**, *156*, 952–961.
- [28] A. Rossi, R. Di Paola, E. Mazzon, T. Genovese, R. Caminiti, P. Bramanti, C. Pergola, A. Koeberle, O. Werz, L. Sautebin, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2009**, *329*, 76–86.

- [29] P. N. Khanh, H. V. Duc, T. T. Huong, N. T. Son, V. T. Ha, D. T. Van, B. H. Tai, J. E. Kim, A. R. Jo, Y. H. Kim, *Fitoterapia* **2016**, *109*, 39–44.
- [30] A. Rosa, M. Deiana, V. Casu, G. Corona, G. Appendino, F. Bianchi, M. Ballero, M. A. Dessì, *Free Radic. Res.* **2003**, *37*, 1013–1019.
- [31] A. Rosa, M. P. Melis, M. Deiana, A. Atzeri, G. Appendino, G. Corona, A. Incani, D. Loru, M. A. Dessì, *Chem. Phys. Lipids* **2008**, *155*, 16–23.
- [32] S. Önal, S. Timur, B. Okutucu, F. Zihnioğlu, *Prep. Biochem. Biotechnol.* **2005**, *35*, 29–36.
- [33] I. Tretiakova, D. Blaesius, L. Maxia, S. Wesselborg, K. Schulze-Osthoff, J. Cinatl, M. Michaelis, O. Werz, *Apoptosis* **2008**, *13*, 119–131.
- [34] K. Wiechmann, H. Müller, D. Fischer, J. Jauch, O. Werz, *Apoptosis* **2015**, *20*, 1508–1517.
- [35] C. Grandjenette, M. Schnekenburger, F. Morceau, F. Mack, K. Wiechmann, O. Werz, M. Dicato, M. Diederich, *Anticancer. Agents Med. Chem.* **2015**, *15*, 363–373.
- [36] K. Izgi, B. Iskender, J. Jauch, S. Sezen, M. Cakir, M. Charpentier, H. Canatan, C. Sakalar, *J Biochem Mol. Toxicol.* **2015**, *29*, 432–439.
- [37] K. Izgi, B. Iskender, C. Sakalar, A. Arslanhan, E. Yuksek, E. Hizar, H. Canatan, *Anticancer. Agents Med. Chem.* **2017**, *17*, 404–414.
- [38] K. Wiechmann, H. Müller, S. König, N. Wielsch, A. Svatoš, J. Jauch, O. Werz, *Cell Chem. Biol.* **2017**, *24*, 614–623.
- [39] M. Boice, F. Borchetta, A. Cunningham, J. Trent, P. Zhou, C. Yang, *US20180116928A1* **2018**.
- [40] H. Müller, M. Paul, D. Hartmann, V. Huch, D. Blaesius, A. Koeberle, O. Werz, J. Jauch, *Angew. Chemie* **2010**, *122*, 2089–2093.
- [41] H. Müller, M. Paul, D. Hartmann, V. Huch, D. Blaesius, A. Koeberle, O. Werz, J. Jauch, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2010**, *49*, 2045–2049.
- [42] J. Jauch, *WO2010/022953 A2* **2010**.
- [43] P. S. Kalsi, J. Singh, W. D. Crow, B. R. Chhabra, *Phytochemistry* **1987**, *26*, 3367–3369.
- [44] H. Müller, *Dissertation* **2012**, Universität des Saarlandes.
- [45] J. Jauch, M. Charpentier, *Tetrahedron* **2017**, *73*, 6614–6623.
- [46] M. Morkunas, L. Dube, F. Götz, M. E. Maier, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 8559–8563.
- [47] R. W. Van De Water, T. R. R. Pettus, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5367–5405.
- [48] J. D. Chambers, J. Crawford, H. W. R. Williams, C. Dufresne, J. Scheigetz, M. A. Bernstein, C. K. Lau, *Can. J. Chem.* **1992**, *70*, 1717–1732.
- [49] M. Morkunas, M. E. Maier, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 9662–9666.
- [50] M. Hans, M. Charpentier, V. Huch, J. Jauch, T. Bruhn, G. Bringmann, D. Quandt, *J. Nat. Prod.* **2015**, *78*, 2381–2389.
- [51] M. Hans, *Dissertation* **2016**.
- [52] T. B. Poulsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2903–2915.
- [53] W. Zhuang, T. Hansen, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2001**, 347–348.
- [54] C. Palomo, M. Oiarbide, B. G. Kardak, J. M. García, A. Linden, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4154–4155.
- [55] D. A. Evans, K. A. Scheidt, K. R. Fandrick, H. W. Lam, J. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10780–10781.
- [56] G. Blay, I. Fernández, J. R. Pedro, C. Vila, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2601–2604.
- [57] J. Liu, L. Gong, E. Meggers, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 4653–4656.
- [58] J. F. Austin, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1172–1173.

- [59] L. Hong, L. Wang, W. Sun, K. Wong, R. Wang, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6881–6884.
- [60] N. Halland, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8331–8338.
- [61] A. B. Northrup, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2458–2460.
- [62] J. W. Xie, L. Yue, W. Chen, W. Du, J. Zhu, J. G. Deng, Y. C. Chen, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 413–415.
- [63] W. Chen, W. Du, L. Yue, R. Li, Y. Wu, L. S. Ding, Y. C. Chen, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 816–821.
- [64] E. A. C. Davie, S. M. Mennen, Y. Xu, S. J. Miller, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5759–5812.
- [65] M. Nishizawa, M. Yamada, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 247–250.
- [66] G. Blay, I. Fernández, J. R. Pedro, C. Vila, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6731–6734.
- [67] T. Arai, Y. M. A. Yamada, N. Yamamoto, H. Sasai, M. Shibasaki, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1338–1342.
- [68] T. Arai, H. Sasai, K. Aoe, K. Okamura, T. Date, M. Shibasaki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 104–106.
- [69] Y. Xu, K. Ohori, T. Ohshima, M. Shibasaki, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2585–2588.
- [70] M. Charpentier, M. Hans, J. Jauch, *European J. Org. Chem.* **2013**, 4078–4084.
- [71] M. Shibasaki, H. Sasai, T. Arai, *Angew. Chemie Int. Ed.* **1997**, *36*, 1236–1256.
- [72] H. Sasai, T. Arai, M. Shibasa, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1571–1572.
- [73] H. Sasai, T. Suzuki, N. Itoh, M. Shibasaki, K. Tanaka, T. Date, K. Okamura, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10372–10373.
- [74] Y. S. Kim, S. Matsunaga, J. Das, **2000**, 6506–6507.
- [75] M. Shibasaki, H. Sasai, T. Arai, *Angew. Chemie Int. Ed.* **1997**, *36*, 1236–1256.
- [76] T. Marcelli, J. H. Van Maarseveen, H. Hiemstra, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2006**, *45*, 7496–7504.
- [77] H. Li, Y. Wang, L. Tang, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9906–9907.
- [78] W. Notz, F. Tanaka, C. F. Barbas, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 580–591.
- [79] E. Díez-Barra, A. De La Hoz, S. Merino, A. Rodríguez, P. Sánchez-Verdú, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1835–1844.
- [80] J. M. Betancort, K. Sakthivel, R. Thayumanavan, C. F. Barbas, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4441–4444.
- [81] X. Liu, H. Li, L. Deng, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 167–169.
- [82] W.-C. Ye, L. Wang, X.-F. You, Y. Wang, Y.-J. Hu, B.-L. Hou, X. Lu, L.-P. Zhong, L.-J. Hu, X.-Y. Yang, et al., *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 1488–1495.
- [83] T. H. A. Jung, *Masterarbeit* **2016**.
- [84] A. Minassi, A. Giana, A. Ech-Chahad, G. Appendino, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2267–2270.
- [85] J.-A. Mahling, K.-H. Jung, R. R. Schmidt, *Liebigs Ann.* **1995**, 461–466.
- [86] L. Feng, M. M. Maddox, M. Z. Alam, L. S. Tsutsumi, G. Narula, D. F. Bruhn, X. Wu, S. Sandhaus, R. B. Lee, C. J. Simmons, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 8398–8420.
- [87] R. S. Khupse, P. W. Erhardt, *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 1507–1509.
- [88] M. V. Troutman, D. H. Appella, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4916–4917.
- [89] S. Kraft, K. Ryan, R. B. Kargbo, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 11630–11641.
- [90] K. Achiwa, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *29*, 2583–2584.
- [91] M. G. Schrems, E. Neumann, A. Pfaltz, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2007**, *46*, 8274–8276.
- [92] M. G. Schrems, A. Wang, A. Pfaltz, *Chimia (Aarau)*. **2008**, *62*, 506–509.

- [93] S. Song, S. F. Zhu, Y. Li, Q. L. Zhou, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3722–3725.
- [94] Q. Yang, L. H. Zhou, W. X. Wu, W. Zhang, N. Wang, X. Q. Yu, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 78927–78932.
- [95] C. E. Braun, C. D. Cook, J. Charles, Merritt, J. E. Rousseau, *Org. Synth.* **1951**, *31*, 77.
- [96] M. J. Riveira, B. L. Tekwani, G. R. Labadie, M. P. Mischne, *Medchemcomm* **2012**, *3*, 1294–1298.
- [97] M. J. Riveira, M. P. Mischne, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 8244–8254.
- [98] P. Goswami, B. Das, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 897–900.
- [99] M. Rueping, E. Sugiono, E. Merino, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3046–3049.
- [100] M. Rueping, E. Sugiono, E. Merino, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6329–6332.
- [101] M. Rueping, E. Merino, E. Sugiono, *ChemCatChem* **2012**, *4*, 987–992.
- [102] R. M. Coates, S. J. Hobbs, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 140–152.
- [103] K. C. Nicolaou, T. Montagnon, P. S. Baran, Y. L. Zhong, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2245–2258.
- [104] Y. Tamura, M. Sasho, S. Akai, H. Kshimoto, J. Sekihachi, Y. Kita, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 195–198.
- [105] D. R. Brandt, K. M. Pannone, J. J. Romano, E. G. Casillas, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 9994–10002.
- [106] V. Cechinel-Filho, Z. R. Vaz, L. Zunino, J. B. Calixto, R. A. Yunes, *Eur. J. Med. Chem.* **1996**, *31*, 833–839.
- [107] V. H. Tillu, P. D. Shinde, A. V. Bedekar, R. D. Wakharkar, *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 1399–1403.
- [108] A. De Meijere, F. E. Meyer, *Angew. Chemie* **1994**, *106*, 2473–2506.
- [109] A. R. Devi, S. Rajaram, *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 591–597.
- [110] A. V. Babu, A. Rambabu, P. V Giriprasad, R. S. C. Rao, B. H. Babu, *J. Chem.* **2013**.
- [111] E. Kiehlmann, R. W. Lauener, *Can. J. Chem.* **1989**, *67*, 335–344.
- [112] P. K. Pramanick, Z. L. Hou, B. Yao, *Tetrahedron* **2017**, *73*, 7105–7114.
- [113] J. Wen, Y. Bao, Q. Niu, J. Liu, J. Yang, W. Wang, T. Jiang, Y. Fan, K. Li, J. Wang, et al., *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 4372–4376.
- [114] B. Das, K. Venkateswarlu, A. Majhi, V. Siddaiah, K. R. Reddy, *J. Mol. Catal. A Chem.* **2007**, *267*, 30–33.
- [115] S. Hanessian, P. J. Hodges, S. P. Sahoo, P. J. Roy, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2949–2952.
- [116] F. Seyed-Mahdavi, S. Teichmann, A. de Meijere, *Tetrahedron* **2000**, *27*, 6185–6188.
- [117] A. J. H. Klunder, A. A. Volkens, B. Zwanenburg, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2356–2363.
- [118] M. Renard, L. Hevesi, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5939–5954.
- [119] G. M. Villacorta, C. P. Rao, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3175–3182.
- [120] K. H. Ahn, R. Bryan Klassen, S. J. Lippard, *Organometallics* **1990**, *9*, 3178–3181.
- [121] B. L. Feringa, R. Badorrey, D. Pena, S. R. Harutyunyan, A. J. Minnaard, *PNAS* **2004**, *101*, 5834–5838.
- [122] F. López, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 179–188.
- [123] E. Kiehlmann, R. W. Lauener, *Can. J. Chem.* **1989**, *67*, 335–344.
- [124] E. P. Kohler, *Amer. chem. J* **1905**, *31*, 642–661.
- [125] E. P. Kohler, *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1905**, *38*, 1203–1208.

- [126] M. S. Newman, D. Lednicer, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 4765–4770.
- [127] M. S. Newman, H. R. Flanagan, *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 796–797.
- [128] M. L. Haslego, F. X. Smith, *Synth. Commun.* **1980**, *10*, 421–427.
- [129] D. J. Asby, M. G. Radigois, D. C. Wilson, F. Cuda, C. L. L. Chai, A. Chen, A. S. Bienemann, M. E. Light, D. C. Harrowven, A. Tavassoli, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 9322–9330.
- [130] J. M. Dennis, C. M. Calyore, J. S. Sjöholm, J. P. Lutz, J. J. Gair, J. B. Johnson, *Synlett* **2013**, *24*, 2567–2570.
- [131] E. Kosche, *Bachelorarbeit* **2018**.
- [132] S. R. Kale, S. S. Kahandal, A. S. Burange, M. B. Gawande, R. V. Jayaram, *Catal. Sci. Technol.* **2013**, *3*, 2050–2056.
- [133] N. Bartlett, L. Gross, F. Péron, D. J. Asby, M. D. Selby, A. Tavassoli, B. Linclau, *Chem. - A Eur. J.* **2014**, *14*, 3306–3310.
- [134] J. I. Seeman, *Chem. Rev.* **1983**, *83*, 83–134.
- [135] T. I. Briggs, G. G. S. Dutton, E. Merler, *Can. J. Chem.* **1955**, 851–854.
- [136] M. M. Naseer, A. Bauzá, A. Hazem, K. Jurkschat, A. Frontera, *CrystEngComm* **2018**, *20*, 3251–3257.
- [137] P. Liu, X. Xu, L. Chen, L. Ma, X. Shen, L. Hu, *Bioorganic Med. Chem.* **2014**, *22*, 1596–1607.
- [138] O. V Matsev, I. P. Beletskaya, S. G. Zlotin, *Russ. Chem. Rev.* **2011**, *80*, 1067–1113.
- [139] N. Yoneda, Y. Fukata, K. Asano, S. Matsubara, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2015**, *54*, 15497–15500.
- [140] E. M. O. Yeboah, S. O. Yeboah, G. S. Singh, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 1725–1762.
- [141] B. Vakulya, S. Varga, A. Csámpai, T. Soós, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1967–1969.
- [142] S. H. McCooey, S. J. Connon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6367–6370.
- [143] Y. Zhang, Y. L. Shao, H. Sen Xu, W. Wang, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1472–1474.
- [144] F. Yin, A. Garifullina, F. Tanaka, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 6089–6032.
- [145] N. Vallavoju, S. Selvakumar, S. Jockusch, M. T. Prabhakaran, M. P. Sibi, J. Sivaguru, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 2763–2768.
- [146] I. G. Sonsona, E. Marqués-López, R. P. Herrera, *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 505–523.
- [147] E. Marqués-López, A. Alcaine, T. Tejero, R. P. Herrera, *European J. Org. Chem.* **2011**, 3700–3705.
- [148] M. A. Scorciapino, S. Acosta-Gutierrez, D. Benkerrou, T. D'Agostino, G. Mallocci, S. Samanta, I. Bodrenko, M. Ceccarelli, *J. Phys. Condens. Matter* **2017**, *29*, 113001–113030.
- [149] M. F. Richter, B. S. Drown, A. P. Riley, A. Garcia, T. Shirai, R. L. Svec, P. J. Hergenrother, *Nature* **2017**, *545*, 299–304.
- [150] W. Koller, P. Schlack, F. H. A. F. (DE), *1146498* **1963**.
- [151] M.-H. Tsai, C.-Y. Wang, A. S. K. Raj, Liu, Rai-Shung, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 10866–10869.
- [152] Y. Kubohara, H. Kikuchi, K. Nakamura, Y. Matsuo, Y. Oshima, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2010**, *396*, 364–369.
- [153] W. Lin, X. Zhang, Z. He, Y. Jin, L. Gong, A. Mi, *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 3279–3284.
- [154] K. C. Nicolaou, X. S. Peng, Y. P. Sun, D. Polet, B. Zou, S. L. Chek, D. Y. K. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10587–10597.
- [155] S. D. Taylor, C. R. Lohani, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4412–4415.

-
- [156] R. Serwa, L. Wakening, G. Del Signore, M. Mühlberg, I. Claußnitzer, C. Weise, M. Gerrits, C. P. R. Hackenberger, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2009**, *48*, 8234–8239.
- [157] L. Zhao, H. Liu, L. Huo, M. Wang, B. Yang, W. Zhang, Z. Xu, H. Tan, S. X. Qiu, *Medchemcomm* **2018**, *9*, 1698–1707.
- [158] A. Amorese, A. Arcadi, E. Bernocchi, S. Cacchi, S. Cerrini, W. Fedeli, G. Ortar, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 813–828.
- [159] A. Izaga, R. P. Herrera, M. C. Gimeno, *ChemCatChem* **2017**, *9*, 1313–1321.
- [160] S. Ri, J. Svete, B. Stanovnik, *Chirality* **2012**, *419*, 412–419.
- [161] D. R. Li, A. He, J. R. Falck, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1756–1759.
- [162] N. Vallavoju, S. Selvakumar, S. Jockusch, M. T. Prabhakaran, M. P. Sibi, J. Sivaguru, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8064–8065.

7. Anhang

Tab. 13: Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **131** (sh4207). $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

| | x | y | z | U(eq) |
|-------|----------|----------|---------|-------|
| O(1) | 9873(1) | 4047(2) | 1642(1) | 24(1) |
| O(2) | 8777(1) | 7987(2) | 951(1) | 28(1) |
| O(3) | 10501(1) | 9795(2) | 1872(1) | 27(1) |
| O(4) | 9462(1) | 3278(2) | 2218(1) | 26(1) |
| O(5) | 10268(1) | 9044(2) | 2459(1) | 25(1) |
| O(6) | 9249(1) | 10464(2) | 2853(1) | 36(1) |
| C(1) | 10360(2) | 6827(2) | 1775(1) | 17(1) |
| C(2) | 10009(2) | 5522(2) | 1559(1) | 18(1) |
| C(3) | 9862(2) | 5930(2) | 1215(1) | 18(1) |
| C(4) | 9394(2) | 7693(2) | 1168(1) | 19(1) |
| C(5) | 9725(2) | 9116(2) | 1389(1) | 18(1) |
| C(6) | 10235(2) | 8478(2) | 1690(1) | 18(1) |
| C(7) | 10981(2) | 5932(3) | 1084(1) | 24(1) |
| C(8) | 9173(2) | 4615(3) | 1046(1) | 22(1) |
| C(9) | 10506(2) | 10268(3) | 1223(1) | 26(1) |
| C(10) | 8720(2) | 10128(3) | 1464(1) | 24(1) |
| C(11) | 10806(2) | 6340(2) | 2097(1) | 19(1) |
| C(12) | 11646(2) | 4905(3) | 2104(1) | 24(1) |
| C(13) | 12596(2) | 5463(3) | 1922(1) | 29(1) |
| C(14) | 12010(2) | 4483(3) | 2436(1) | 34(1) |
| C(15) | 9935(2) | 6184(2) | 2329(1) | 18(1) |
| C(16) | 9344(2) | 4724(2) | 2380(1) | 21(1) |
| C(17) | 8590(2) | 4668(3) | 2608(1) | 25(1) |
| C(18) | 8390(2) | 6072(3) | 2780(1) | 25(1) |
| C(19) | 8940(2) | 7603(3) | 2734(1) | 22(1) |
| C(20) | 9710(2) | 7607(2) | 2508(1) | 20(1) |
| C(21) | 8752(2) | 9149(3) | 2909(1) | 24(1) |
| C(22) | 7993(2) | 9181(3) | 3168(1) | 23(1) |
| C(23) | 8553(2) | 8380(4) | 3454(1) | 36(1) |
| C(24) | 7632(2) | 10976(3) | 3233(1) | 29(1) |
| O(7) | 2639(1) | -1490(2) | -26(1) | 25(1) |
| O(8) | 3874(1) | 410(2) | -966(1) | 32(1) |

| | | | | |
|--------|----------|----------|---------|-------|
| O(9) | 2953(2) | 4329(2) | -234(1) | 36(1) |
| O(10) | 2764(1) | 5298(2) | 350(1) | 28(1) |
| O(11) | 2454(1) | -605(2) | 571(1) | 23(1) |
| O(12) | 3246(1) | -1653(2) | 1074(1) | 28(1) |
| C(25) | 2649(2) | 1472(2) | -127(1) | 20(1) |
| C(26) | 3088(2) | 2826(3) | -304(1) | 24(1) |
| C(27) | 3822(2) | 2464(2) | -566(1) | 21(1) |
| C(28) | 3678(2) | 697(2) | -700(1) | 20(1) |
| C(29) | 3366(2) | -749(2) | -492(1) | 19(1) |
| C(30) | 2879(2) | -157(2) | -199(1) | 19(1) |
| C(31) | 3701(2) | 3783(3) | -822(1) | 27(1) |
| C(32) | 4962(2) | 2555(3) | -422(1) | 29(1) |
| C(33) | 2529(2) | -1847(3) | -668(1) | 23(1) |
| C(34) | 4370(2) | -1820(3) | -419(1) | 25(1) |
| C(35A) | 1937(3) | 1810(4) | 146(1) | 18(1) |
| C(36A) | 957(2) | 2972(3) | 67(1) | 21(1) |
| C(35B) | 1987(13) | 2368(19) | 103(3) | 19(2) |
| C(36B) | 888(9) | 1555(14) | 102(2) | 20(2) |
| C(37) | 230(2) | 2900(4) | 338(1) | 36(1) |
| C(38) | 346(2) | 2288(3) | -224(1) | 36(1) |
| C(39) | 2562(2) | 2292(2) | 443(1) | 20(1) |
| C(40) | 2901(2) | 3921(2) | 533(1) | 21(1) |
| C(41) | 3385(2) | 4229(3) | 825(1) | 23(1) |
| C(42) | 3578(2) | 2913(2) | 1025(1) | 21(1) |
| C(43) | 3297(2) | 1242(2) | 946(1) | 19(1) |
| C(44) | 2775(2) | 982(2) | 655(1) | 20(1) |
| C(45) | 3530(2) | -198(3) | 1151(1) | 22(1) |
| C(46) | 4078(2) | 62(3) | 1465(1) | 26(1) |
| C(47) | 4674(2) | -1520(3) | 1577(1) | 35(1) |
| C(48) | 3254(3) | 595(4) | 1693(1) | 40(1) |

Tab. 14: Bond lengths [Å] for **131** (sh4207).

| | | | |
|------------|----------|------------|----------|
| O(1)-C(2) | 1.231(2) | O(4)-H(24) | 0.93(3) |
| O(2)-C(4) | 1.212(2) | O(5)-C(20) | 1.354(2) |
| O(3)-C(6) | 1.337(2) | O(5)-H(25) | 0.8400 |
| O(3)-H(13) | 0.83(3) | O(6)-C(21) | 1.240(3) |
| O(4)-C(16) | 1.351(2) | C(1)-C(6) | 1.360(3) |

| | | | |
|-------------|----------|--------------|-----------|
| C(1)-C(2) | 1.446(2) | C(18)-C(19) | 1.410(3) |
| C(1)-C(11) | 1.528(2) | C(18)-H(23) | 1.00(3) |
| C(2)-C(3) | 1.526(2) | C(19)-C(20) | 1.410(3) |
| C(3)-C(8) | 1.517(3) | C(19)-C(21) | 1.459(3) |
| C(3)-C(4) | 1.519(3) | C(21)-C(22) | 1.507(3) |
| C(3)-C(7) | 1.541(3) | C(22)-C(24) | 1.517(3) |
| C(4)-C(5) | 1.519(3) | C(22)-C(23) | 1.532(3) |
| C(5)-C(6) | 1.510(2) | C(22)-H(26) | 0.96(3) |
| C(5)-C(10) | 1.541(3) | C(23)-H(27) | 1.01(3) |
| C(5)-C(9) | 1.541(3) | C(23)-H(28) | 0.98(3) |
| C(7)-H(1) | 0.98(2) | C(23)-H(29) | 0.96(3) |
| C(7)-H(2) | 1.05(3) | C(24)-H(30) | 0.97(3) |
| C(7)-H(3) | 0.94(3) | C(24)-H(31) | 0.99(2) |
| C(8)-H(4) | 1.00(2) | C(24)-H(32) | 0.94(3) |
| C(8)-H(5) | 0.99(3) | O(7)-C(30) | 1.334(2) |
| C(8)-H(6) | 0.98(2) | O(7)-H(45) | 0.90(3) |
| C(9)-H(7) | 1.02(3) | O(8)-C(28) | 1.207(2) |
| C(9)-H(8) | 0.95(2) | O(9)-C(26) | 1.237(2) |
| C(9)-H(9) | 1.01(3) | O(10)-C(40) | 1.350(2) |
| C(10)-H(10) | 0.99(2) | O(10)-H(56) | 0.90(4) |
| C(10)-H(11) | 1.00(3) | O(11)-C(44) | 1.359(2) |
| C(10)-H(12) | 0.97(2) | O(11)-H(57) | 0.8400 |
| C(11)-C(15) | 1.523(3) | O(12)-C(45) | 1.243(2) |
| C(11)-C(12) | 1.548(3) | C(25)-C(30) | 1.357(3) |
| C(11)-H(14) | 1.02(2) | C(25)-C(26) | 1.442(3) |
| C(12)-C(13) | 1.524(3) | C(25)-C(35B) | 1.502(16) |
| C(12)-C(14) | 1.527(3) | C(25)-C(35A) | 1.537(4) |
| C(12)-H(15) | 0.99(2) | C(26)-C(27) | 1.522(3) |
| C(13)-H(16) | 1.01(3) | C(27)-C(28) | 1.517(3) |
| C(13)-H(17) | 0.97(3) | C(27)-C(31) | 1.522(3) |
| C(13)-H(18) | 1.00(3) | C(27)-C(32) | 1.538(3) |
| C(14)-H(19) | 1.01(3) | C(28)-C(29) | 1.517(3) |
| C(14)-H(20) | 1.03(3) | C(29)-C(30) | 1.505(3) |
| C(14)-H(21) | 1.01(2) | C(29)-C(33) | 1.536(3) |
| C(15)-C(16) | 1.394(3) | C(29)-C(34) | 1.539(3) |
| C(15)-C(20) | 1.400(3) | C(31)-H(33) | 0.97(2) |
| C(16)-C(17) | 1.399(3) | C(31)-H(34) | 0.98(3) |
| C(17)-C(18) | 1.364(3) | C(31)-H(35) | 0.94(3) |
| C(17)-H(22) | 0.91(3) | C(32)-H(36) | 0.99(3) |

| | | | |
|---------------|-----------|--------------|----------|
| C(32)-H(37) | 0.98(3) | C(38)-H(51A) | 0.9800 |
| C(32)-H(38) | 1.01(3) | C(38)-H(52A) | 0.9800 |
| C(33)-H(39) | 0.98(3) | C(38)-H(53A) | 0.9800 |
| C(33)-H(40) | 1.04(3) | C(38)-H(51B) | 0.9800 |
| C(33)-H(41) | 1.01(2) | C(38)-H(52B) | 0.9800 |
| C(34)-H(42) | 0.99(3) | C(38)-H(53B) | 0.9800 |
| C(34)-H(43) | 0.96(3) | C(39)-C(44) | 1.398(3) |
| C(34)-H(44) | 0.99(2) | C(39)-C(40) | 1.402(3) |
| C(35A)-C(39) | 1.525(3) | C(40)-C(41) | 1.401(3) |
| C(35A)-C(36A) | 1.560(4) | C(41)-C(42) | 1.366(3) |
| C(35A)-H(46A) | 1.0000 | C(41)-H(54) | 0.94(2) |
| C(36A)-C(37) | 1.523(3) | C(42)-C(43) | 1.403(3) |
| C(36A)-C(38) | 1.541(3) | C(42)-H(55) | 0.95(2) |
| C(36A)-H(47A) | 1.0000 | C(43)-C(44) | 1.408(2) |
| C(35B)-C(36B) | 1.52(2) | C(43)-C(45) | 1.462(3) |
| C(35B)-C(39) | 1.612(15) | C(45)-C(46) | 1.509(3) |
| C(35B)-H(46B) | 1.0000 | C(46)-C(48) | 1.523(4) |
| C(36B)-C(38) | 1.642(10) | C(46)-C(47) | 1.522(3) |
| C(36B)-C(37) | 1.715(10) | C(46)-H(58) | 1.03(3) |
| C(36B)-H(47B) | 1.0000 | C(47)-H(59) | 1.05(3) |
| C(37)-H(48A) | 0.9800 | C(47)-H(60) | 0.95(3) |
| C(37)-H(49A) | 0.9800 | C(47)-H(61) | 1.04(3) |
| C(37)-H(50A) | 0.9800 | C(48)-H(62) | 0.96(3) |
| C(37)-H(48B) | 0.9800 | C(48)-H(63) | 0.95(3) |
| C(37)-H(49B) | 0.9800 | C(48)-H(64) | 0.99(3) |
| C(37)-H(50B) | 0.9800 | | |

Tab. 15: Bond angles [°] for **131** (sh4207).

| | | | |
|------------------|------------|----------------|------------|
| C(6)-O(3)-H(13) | 108.6(19) | C(8)-C(3)-C(2) | 111.42(16) |
| C(16)-O(4)-H(24) | 108.5(17) | C(4)-C(3)-C(2) | 110.56(14) |
| C(20)-O(5)-H(25) | 109.5 | C(8)-C(3)-C(7) | 109.49(16) |
| C(6)-C(1)-C(2) | 118.57(16) | C(4)-C(3)-C(7) | 107.77(16) |
| C(6)-C(1)-C(11) | 121.39(16) | C(2)-C(3)-C(7) | 106.78(16) |
| C(2)-C(1)-C(11) | 119.96(16) | O(2)-C(4)-C(3) | 120.52(16) |
| O(1)-C(2)-C(1) | 121.78(16) | O(2)-C(4)-C(5) | 119.49(17) |
| O(1)-C(2)-C(3) | 118.13(16) | C(3)-C(4)-C(5) | 119.96(15) |
| C(1)-C(2)-C(3) | 119.99(16) | C(6)-C(5)-C(4) | 112.88(15) |

| | | | |
|-------------------|------------|-------------------|------------|
| C(8)-C(3)-C(4) | 110.66(16) | C(6)-C(5)-C(10) | 108.06(15) |
| C(4)-C(5)-C(10) | 108.22(16) | C(14)-C(12)-C(11) | 110.46(17) |
| C(6)-C(5)-C(9) | 110.19(17) | C(13)-C(12)-H(15) | 107.5(15) |
| C(4)-C(5)-C(9) | 107.64(16) | C(14)-C(12)-H(15) | 109.1(14) |
| C(10)-C(5)-C(9) | 109.83(16) | C(11)-C(12)-H(15) | 110.4(14) |
| O(3)-C(6)-C(1) | 124.15(16) | C(12)-C(13)-H(16) | 112.0(16) |
| O(3)-C(6)-C(5) | 109.49(16) | C(12)-C(13)-H(17) | 113.2(17) |
| C(1)-C(6)-C(5) | 126.27(16) | H(16)-C(13)-H(17) | 109(2) |
| C(3)-C(7)-H(1) | 114.3(14) | C(12)-C(13)-H(18) | 108.2(15) |
| C(3)-C(7)-H(2) | 107.4(14) | H(16)-C(13)-H(18) | 108(2) |
| H(1)-C(7)-H(2) | 108.1(19) | H(17)-C(13)-H(18) | 106(2) |
| C(3)-C(7)-H(3) | 112.5(18) | C(12)-C(14)-H(19) | 110.5(14) |
| H(1)-C(7)-H(3) | 111(2) | C(12)-C(14)-H(20) | 113.5(18) |
| H(2)-C(7)-H(3) | 103(2) | H(19)-C(14)-H(20) | 106(2) |
| C(3)-C(8)-H(4) | 113.8(13) | C(12)-C(14)-H(21) | 106.0(13) |
| C(3)-C(8)-H(5) | 112.9(14) | H(19)-C(14)-H(21) | 112(2) |
| H(4)-C(8)-H(5) | 105(2) | H(20)-C(14)-H(21) | 109(2) |
| C(3)-C(8)-H(6) | 109.6(14) | C(16)-C(15)-C(20) | 116.78(18) |
| H(4)-C(8)-H(6) | 105.9(19) | C(16)-C(15)-C(11) | 125.23(17) |
| H(5)-C(8)-H(6) | 109.7(19) | C(20)-C(15)-C(11) | 117.99(17) |
| C(5)-C(9)-H(7) | 110.8(16) | O(4)-C(16)-C(15) | 122.83(18) |
| C(5)-C(9)-H(8) | 109.8(15) | O(4)-C(16)-C(17) | 115.65(18) |
| H(7)-C(9)-H(8) | 107(2) | C(15)-C(16)-C(17) | 121.52(18) |
| C(5)-C(9)-H(9) | 110.9(15) | C(18)-C(17)-C(16) | 120.4(2) |
| H(7)-C(9)-H(9) | 107(2) | C(18)-C(17)-H(22) | 120.7(16) |
| H(8)-C(9)-H(9) | 111(2) | C(16)-C(17)-H(22) | 118.9(16) |
| C(5)-C(10)-H(10) | 109.1(15) | C(17)-C(18)-C(19) | 121.0(2) |
| C(5)-C(10)-H(11) | 109.7(16) | C(17)-C(18)-H(23) | 122.8(15) |
| H(10)-C(10)-H(11) | 110(2) | C(19)-C(18)-H(23) | 116.1(15) |
| C(5)-C(10)-H(12) | 110.8(14) | C(18)-C(19)-C(20) | 117.15(18) |
| H(10)-C(10)-H(12) | 111(2) | C(18)-C(19)-C(21) | 123.46(19) |
| H(11)-C(10)-H(12) | 106(2) | C(20)-C(19)-C(21) | 119.39(18) |
| C(15)-C(11)-C(1) | 112.16(15) | O(5)-C(20)-C(15) | 117.71(17) |
| C(15)-C(11)-C(12) | 116.11(16) | O(5)-C(20)-C(19) | 119.20(18) |
| C(1)-C(11)-C(12) | 114.86(15) | C(15)-C(20)-C(19) | 123.09(18) |
| C(15)-C(11)-H(14) | 102.8(13) | O(6)-C(21)-C(19) | 120.24(19) |
| C(1)-C(11)-H(14) | 106.2(12) | O(6)-C(21)-C(22) | 118.20(19) |
| C(12)-C(11)-H(14) | 102.9(13) | C(19)-C(21)-C(22) | 121.50(18) |
| C(13)-C(12)-C(14) | 109.97(19) | C(21)-C(22)-C(24) | 111.03(18) |

| | | | |
|--------------------|------------|----------------------|------------|
| C(13)-C(12)-C(11) | 109.28(17) | C(21)-C(22)-C(23) | 108.26(18) |
| C(24)-C(22)-C(23) | 111.32(19) | C(30)-C(29)-C(34) | 111.02(15) |
| C(21)-C(22)-H(26) | 107.2(15) | C(28)-C(29)-C(34) | 107.56(17) |
| C(24)-C(22)-H(26) | 110.8(15) | C(33)-C(29)-C(34) | 109.15(16) |
| C(23)-C(22)-H(26) | 108.0(14) | O(7)-C(30)-C(25) | 124.02(17) |
| C(22)-C(23)-H(27) | 108.9(17) | O(7)-C(30)-C(29) | 109.83(16) |
| C(22)-C(23)-H(28) | 110.9(17) | C(25)-C(30)-C(29) | 126.02(17) |
| H(27)-C(23)-H(28) | 106(2) | C(27)-C(31)-H(33) | 110.4(13) |
| C(22)-C(23)-H(29) | 107.5(15) | C(27)-C(31)-H(34) | 111.9(15) |
| H(27)-C(23)-H(29) | 110(2) | H(33)-C(31)-H(34) | 107(2) |
| H(28)-C(23)-H(29) | 114(2) | C(27)-C(31)-H(35) | 111.0(17) |
| C(22)-C(24)-H(30) | 108.6(17) | H(33)-C(31)-H(35) | 110(2) |
| C(22)-C(24)-H(31) | 112.0(15) | H(34)-C(31)-H(35) | 106(2) |
| H(30)-C(24)-H(31) | 109(2) | C(27)-C(32)-H(36) | 108.4(15) |
| C(22)-C(24)-H(32) | 108.3(17) | C(27)-C(32)-H(37) | 110.1(15) |
| H(30)-C(24)-H(32) | 106(2) | H(36)-C(32)-H(37) | 106(2) |
| H(31)-C(24)-H(32) | 113(2) | C(27)-C(32)-H(38) | 111.1(15) |
| C(30)-O(7)-H(45) | 112.0(19) | H(36)-C(32)-H(38) | 109(2) |
| C(40)-O(10)-H(56) | 112(2) | H(37)-C(32)-H(38) | 112(2) |
| C(44)-O(11)-H(57) | 109.5 | C(29)-C(33)-H(39) | 110.6(14) |
| C(30)-C(25)-C(26) | 119.10(18) | C(29)-C(33)-H(40) | 111.6(13) |
| C(30)-C(25)-C(35B) | 136.9(6) | H(39)-C(33)-H(40) | 107(2) |
| C(26)-C(25)-C(35B) | 104.0(6) | C(29)-C(33)-H(41) | 107.5(14) |
| C(30)-C(25)-C(35A) | 118.75(19) | H(39)-C(33)-H(41) | 108.6(19) |
| C(26)-C(25)-C(35A) | 122.15(19) | H(40)-C(33)-H(41) | 111.1(19) |
| O(9)-C(26)-C(25) | 121.24(19) | C(29)-C(34)-H(42) | 109.8(15) |
| O(9)-C(26)-C(27) | 117.23(19) | C(29)-C(34)-H(43) | 113.8(15) |
| C(25)-C(26)-C(27) | 121.28(17) | H(42)-C(34)-H(43) | 105(2) |
| C(28)-C(27)-C(31) | 110.11(15) | C(29)-C(34)-H(44) | 109.2(13) |
| C(28)-C(27)-C(26) | 113.06(17) | H(42)-C(34)-H(44) | 112(2) |
| C(31)-C(27)-C(26) | 111.75(17) | H(43)-C(34)-H(44) | 108(2) |
| C(28)-C(27)-C(32) | 106.87(17) | C(39)-C(35A)-C(25) | 113.4(2) |
| C(31)-C(27)-C(32) | 108.88(18) | C(39)-C(35A)-C(36A) | 114.1(2) |
| C(26)-C(27)-C(32) | 105.89(16) | C(25)-C(35A)-C(36A) | 114.6(2) |
| O(8)-C(28)-C(27) | 120.64(18) | C(39)-C(35A)-H(46A) | 104.4 |
| O(8)-C(28)-C(29) | 119.69(17) | C(25)-C(35A)-H(46A) | 104.4 |
| C(27)-C(28)-C(29) | 119.51(15) | C(36A)-C(35A)-H(46A) | 104.4 |
| C(30)-C(29)-C(28) | 113.20(16) | C(37)-C(36A)-C(38) | 108.9(2) |
| C(30)-C(29)-C(33) | 107.21(16) | C(37)-C(36A)-C(35A) | 107.79(19) |

| | | | |
|----------------------|------------|---------------------|------------|
| C(28)-C(29)-C(33) | 108.62(15) | C(38)-C(36A)-C(35A) | 109.4(2) |
| C(37)-C(36A)-H(47A) | 110.3 | C(44)-C(39)-C(40) | 116.78(16) |
| C(38)-C(36A)-H(47A) | 110.3 | C(44)-C(39)-C(35A) | 116.38(19) |
| C(35A)-C(36A)-H(47A) | 110.3 | C(40)-C(39)-C(35A) | 126.77(19) |
| C(25)-C(35B)-C(36B) | 109.2(10) | C(44)-C(39)-C(35B) | 133.6(6) |
| C(25)-C(35B)-C(39) | 110.4(10) | C(40)-C(39)-C(35B) | 109.6(6) |
| C(36B)-C(35B)-C(39) | 110.8(10) | O(10)-C(40)-C(41) | 115.36(18) |
| C(25)-C(35B)-H(46B) | 108.8 | O(10)-C(40)-C(39) | 123.20(17) |
| C(36B)-C(35B)-H(46B) | 108.8 | C(41)-C(40)-C(39) | 121.42(17) |
| C(39)-C(35B)-H(46B) | 108.8 | C(42)-C(41)-C(40) | 119.87(18) |
| C(35B)-C(36B)-C(38) | 101.2(9) | C(42)-C(41)-H(54) | 123.0(14) |
| C(35B)-C(36B)-C(37) | 101.5(8) | C(40)-C(41)-H(54) | 117.1(14) |
| C(38)-C(36B)-C(37) | 95.9(6) | C(41)-C(42)-C(43) | 121.59(17) |
| C(35B)-C(36B)-H(47B) | 118.1 | C(41)-C(42)-H(55) | 117.4(14) |
| C(38)-C(36B)-H(47B) | 118.1 | C(43)-C(42)-H(55) | 121.0(14) |
| C(37)-C(36B)-H(47B) | 118.1 | C(42)-C(43)-C(44) | 117.18(17) |
| C(36A)-C(37)-H(48A) | 109.5 | C(42)-C(43)-C(45) | 122.68(17) |
| C(36A)-C(37)-H(49A) | 109.5 | C(44)-C(43)-C(45) | 120.13(17) |
| H(48A)-C(37)-H(49A) | 109.5 | O(11)-C(44)-C(39) | 117.39(16) |
| C(36A)-C(37)-H(50A) | 109.5 | O(11)-C(44)-C(43) | 119.55(17) |
| H(48A)-C(37)-H(50A) | 109.5 | C(39)-C(44)-C(43) | 123.06(17) |
| H(49A)-C(37)-H(50A) | 109.5 | O(12)-C(45)-C(43) | 120.42(17) |
| C(36B)-C(37)-H(48B) | 109.4 | O(12)-C(45)-C(46) | 118.76(18) |
| C(36B)-C(37)-H(49B) | 109.6 | C(43)-C(45)-C(46) | 120.77(17) |
| H(48B)-C(37)-H(49B) | 109.4 | C(45)-C(46)-C(48) | 108.98(19) |
| C(36B)-C(37)-H(50B) | 109.4 | C(45)-C(46)-C(47) | 111.82(19) |
| H(48B)-C(37)-H(50B) | 109.5 | C(48)-C(46)-C(47) | 111.11(19) |
| H(49B)-C(37)-H(50B) | 109.5 | C(45)-C(46)-H(58) | 110.6(13) |
| C(36A)-C(38)-H(51A) | 109.5 | C(48)-C(46)-H(58) | 108.7(14) |
| C(36A)-C(38)-H(52A) | 109.5 | C(47)-C(46)-H(58) | 105.5(14) |
| H(51A)-C(38)-H(52A) | 109.5 | C(46)-C(47)-H(59) | 110.5(16) |
| C(36A)-C(38)-H(53A) | 109.5 | C(46)-C(47)-H(60) | 113.7(16) |
| H(51A)-C(38)-H(53A) | 109.5 | H(59)-C(47)-H(60) | 105(2) |
| H(52A)-C(38)-H(53A) | 109.5 | C(46)-C(47)-H(61) | 111.6(16) |
| C(36B)-C(38)-H(51B) | 109.4 | H(59)-C(47)-H(61) | 110(2) |
| C(36B)-C(38)-H(52B) | 109.4 | H(60)-C(47)-H(61) | 106(2) |
| H(51B)-C(38)-H(52B) | 109.5 | C(46)-C(48)-H(62) | 112.3(17) |
| C(36B)-C(38)-H(53B) | 109.5 | C(46)-C(48)-H(63) | 110.1(18) |
| H(51B)-C(38)-H(53B) | 109.5 | H(62)-C(48)-H(63) | 109(2) |

| | | | |
|---------------------|--------|-------------------|-----------|
| H(52B)-C(38)-H(53B) | 109.5 | C(46)-C(48)-H(64) | 110.2(17) |
| H(62)-C(48)-H(64) | 109(2) | H(63)-C(48)-H(64) | 106(2) |

Tab. 16: Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **131** (sh4207). The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2 [h^2 a^* U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

| | U^{11} | U^{22} | U^{33} | U^{23} | U^{13} | U^{12} |
|-------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| O(1) | 36(1) | 15(1) | 19(1) | 2(1) | 0(1) | -1(1) |
| O(2) | 40(1) | 23(1) | 19(1) | 0(1) | -5(1) | 7(1) |
| O(3) | 45(1) | 16(1) | 18(1) | -3(1) | -2(1) | -2(1) |
| O(4) | 40(1) | 18(1) | 21(1) | -1(1) | 6(1) | -5(1) |
| O(5) | 33(1) | 21(1) | 23(1) | -6(1) | 10(1) | -9(1) |
| O(6) | 46(1) | 28(1) | 34(1) | -9(1) | 19(1) | -11(1) |
| C(1) | 20(1) | 17(1) | 13(1) | 0(1) | 2(1) | 1(1) |
| C(2) | 22(1) | 15(1) | 17(1) | 0(1) | 3(1) | 3(1) |
| C(3) | 24(1) | 16(1) | 13(1) | -1(1) | 3(1) | 1(1) |
| C(4) | 24(1) | 19(1) | 14(1) | 1(1) | 3(1) | 1(1) |
| C(5) | 28(1) | 13(1) | 15(1) | 1(1) | 1(1) | 3(1) |
| C(6) | 23(1) | 17(1) | 15(1) | -1(1) | 3(1) | 0(1) |
| C(7) | 28(1) | 24(1) | 22(1) | -1(1) | 7(1) | 2(1) |
| C(8) | 30(1) | 18(1) | 17(1) | -3(1) | 1(1) | 0(1) |
| C(9) | 36(1) | 20(1) | 22(1) | 3(1) | 4(1) | -1(1) |
| C(10) | 32(1) | 18(1) | 24(1) | -2(1) | 3(1) | 5(1) |
| C(11) | 23(1) | 19(1) | 14(1) | 1(1) | 0(1) | 0(1) |
| C(12) | 28(1) | 22(1) | 22(1) | 0(1) | -2(1) | 3(1) |
| C(13) | 27(1) | 34(1) | 28(1) | 2(1) | 4(1) | 6(1) |
| C(14) | 32(1) | 40(1) | 28(1) | 9(1) | -4(1) | 9(1) |
| C(15) | 21(1) | 21(1) | 14(1) | 2(1) | -2(1) | -2(1) |
| C(16) | 28(1) | 19(1) | 17(1) | 2(1) | -1(1) | -1(1) |
| C(17) | 31(1) | 22(1) | 21(1) | 4(1) | 4(1) | -4(1) |
| C(18) | 29(1) | 27(1) | 20(1) | 3(1) | 5(1) | -3(1) |
| C(19) | 24(1) | 23(1) | 18(1) | 0(1) | 2(1) | -1(1) |
| C(20) | 23(1) | 22(1) | 17(1) | 2(1) | 1(1) | -4(1) |
| C(21) | 28(1) | 26(1) | 19(1) | -2(1) | 3(1) | -4(1) |
| C(22) | 22(1) | 28(1) | 20(1) | -1(1) | 4(1) | 0(1) |
| C(23) | 40(1) | 45(2) | 23(1) | 3(1) | 5(1) | 13(1) |
| C(24) | 27(1) | 30(1) | 30(1) | -4(1) | 6(1) | 1(1) |
| O(7) | 39(1) | 21(1) | 16(1) | 0(1) | 8(1) | 0(1) |

| | | | | | | |
|--------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| O(8) | 55(1) | 24(1) | 19(1) | -2(1) | 14(1) | -2(1) |
| O(9) | 64(1) | 17(1) | 28(1) | -2(1) | 12(1) | 7(1) |
| O(10) | 43(1) | 20(1) | 21(1) | 2(1) | 1(1) | 4(1) |
| O(11) | 33(1) | 18(1) | 19(1) | -2(1) | 3(1) | -5(1) |
| O(12) | 39(1) | 19(1) | 25(1) | 0(1) | 3(1) | -3(1) |
| C(25) | 23(1) | 21(1) | 15(1) | -2(1) | 1(1) | 5(1) |
| C(26) | 34(1) | 19(1) | 18(1) | -2(1) | 1(1) | 7(1) |
| C(27) | 31(1) | 15(1) | 17(1) | -1(1) | 3(1) | 0(1) |
| C(28) | 26(1) | 18(1) | 17(1) | -1(1) | 2(1) | 4(1) |
| C(29) | 25(1) | 16(1) | 15(1) | -2(1) | 3(1) | 4(1) |
| C(30) | 23(1) | 19(1) | 14(1) | -2(1) | 1(1) | 2(1) |
| C(31) | 40(1) | 19(1) | 22(1) | 2(1) | 3(1) | 2(1) |
| C(32) | 33(1) | 28(1) | 27(1) | -2(1) | -1(1) | -1(1) |
| C(33) | 31(1) | 22(1) | 16(1) | -4(1) | 1(1) | 0(1) |
| C(34) | 28(1) | 24(1) | 22(1) | 1(1) | 4(1) | 7(1) |
| C(35A) | 25(1) | 16(1) | 13(1) | 1(1) | 2(1) | 5(1) |
| C(36A) | 27(1) | 18(1) | 17(1) | 0(1) | 2(1) | 6(1) |
| C(35B) | 28(3) | 16(3) | 14(3) | -6(3) | 2(3) | 2(3) |
| C(36B) | 26(3) | 17(3) | 16(3) | -6(2) | 3(2) | 2(3) |
| C(37) | 26(1) | 59(2) | 24(1) | -4(1) | 5(1) | 9(1) |
| C(38) | 34(1) | 51(2) | 22(1) | -6(1) | -5(1) | 9(1) |
| C(39) | 22(1) | 22(1) | 15(1) | -3(1) | 4(1) | 3(1) |
| C(40) | 26(1) | 18(1) | 19(1) | 1(1) | 5(1) | 4(1) |
| C(41) | 30(1) | 18(1) | 21(1) | -3(1) | 2(1) | -2(1) |
| C(42) | 24(1) | 20(1) | 18(1) | -4(1) | 2(1) | -2(1) |
| C(43) | 22(1) | 18(1) | 16(1) | -1(1) | 4(1) | -2(1) |
| C(44) | 22(1) | 19(1) | 18(1) | -4(1) | 6(1) | -1(1) |
| C(45) | 25(1) | 22(1) | 19(1) | 0(1) | 5(1) | -3(1) |
| C(46) | 31(1) | 26(1) | 21(1) | 4(1) | 0(1) | -5(1) |
| C(47) | 38(1) | 39(1) | 28(1) | 12(1) | 3(1) | 5(1) |
| C(48) | 58(2) | 40(1) | 21(1) | -2(1) | 3(1) | 9(1) |

Tab. 17: Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **131** (sh4207).

| | x | y | z | U(eq) |
|--------|-----------|-----------|---------|--------|
| H(25) | 10050 | 9821 | 2573 | 30 |
| H(1) | 11488(19) | 6700(30) | 1190(5) | 26(6) |
| H(2) | 11280(20) | 4690(30) | 1105(6) | 33(7) |
| H(3) | 10960(20) | 6120(40) | 868(7) | 47(8) |
| H(4) | 8450(20) | 4490(30) | 1129(5) | 25(6) |
| H(5) | 9480(20) | 3460(30) | 1058(5) | 32(7) |
| H(6) | 9054(19) | 4950(30) | 829(6) | 29(6) |
| H(7) | 11190(20) | 9640(40) | 1183(6) | 43(8) |
| H(8) | 10202(19) | 10600(30) | 1028(6) | 28(6) |
| H(9) | 10710(20) | 11290(30) | 1353(6) | 37(7) |
| H(10) | 8340(20) | 10470(30) | 1269(6) | 30(6) |
| H(11) | 8240(20) | 9410(40) | 1591(6) | 45(8) |
| H(12) | 8907(18) | 11120(30) | 1589(5) | 25(6) |
| H(13) | 10510(20) | 9480(30) | 2055(6) | 38(7) |
| H(14) | 11234(18) | 7360(30) | 2178(5) | 21(6) |
| H(15) | 11350(20) | 3880(30) | 2003(5) | 30(6) |
| H(16) | 12960(20) | 6490(40) | 2017(6) | 43(8) |
| H(17) | 12410(20) | 5680(40) | 1706(7) | 46(8) |
| H(18) | 13120(20) | 4510(30) | 1924(6) | 33(7) |
| H(19) | 12580(20) | 3580(30) | 2440(6) | 34(7) |
| H(20) | 11410(30) | 4010(40) | 2566(7) | 64(10) |
| H(21) | 12280(19) | 5580(30) | 2531(5) | 23(6) |
| H(22) | 8230(20) | 3680(30) | 2638(6) | 34(7) |
| H(23) | 7830(20) | 6100(30) | 2935(6) | 35(7) |
| H(24) | 9750(20) | 3550(40) | 2030(7) | 43(8) |
| H(26) | 7400(20) | 8480(30) | 3106(5) | 29(6) |
| H(27) | 8050(20) | 8400(40) | 3629(7) | 56(9) |
| H(28) | 8710(20) | 7180(40) | 3418(6) | 51(8) |
| H(29) | 9170(20) | 9050(30) | 3506(5) | 28(6) |
| H(30) | 7200(20) | 10960(40) | 3413(6) | 42(7) |
| H(31) | 7210(20) | 11470(30) | 3055(6) | 32(6) |
| H(32) | 8240(20) | 11630(30) | 3293(6) | 39(7) |
| H(57) | 2581 | -1276 | 719 | 28 |
| H(46A) | 1620 | 680 | 192 | 21 |
| H(47A) | 1195 | 4164 | 32 | 25 |

| | | | | |
|--------|----------|-----------|---------|--------|
| H(46B) | 1906 | 3582 | 40 | 23 |
| H(47B) | 843 | 309 | 142 | 24 |
| H(48A) | 63 | 1716 | 384 | 43 |
| H(49A) | -432 | 3515 | 285 | 43 |
| H(50A) | 589 | 3424 | 520 | 43 |
| H(48B) | -41 | 2259 | 512 | 43 |
| H(49B) | -368 | 3430 | 221 | 43 |
| H(50B) | 721 | 3781 | 417 | 43 |
| H(51A) | 117 | 1121 | -187 | 43 |
| H(52A) | 813 | 2309 | -399 | 43 |
| H(53A) | -280 | 3000 | -271 | 43 |
| H(51B) | 287 | 1370 | -377 | 43 |
| H(52B) | 793 | 3196 | -302 | 43 |
| H(53B) | -364 | 2737 | -188 | 43 |
| H(33) | 3836(19) | 4920(30) | -739(5) | 24(6) |
| H(34) | 4200(20) | 3590(30) | -985(6) | 34(7) |
| H(35) | 3010(20) | 3740(40) | -920(6) | 44(8) |
| H(36) | 5090(20) | 3720(30) | -343(6) | 33(7) |
| H(37) | 5480(20) | 2370(30) | -581(6) | 37(7) |
| H(38) | 5060(20) | 1730(30) | -244(6) | 35(7) |
| H(39) | 1880(20) | -1200(30) | -711(5) | 29(6) |
| H(40) | 2330(20) | -2910(30) | -540(5) | 32(6) |
| H(41) | 2830(20) | -2180(30) | -870(6) | 30(6) |
| H(42) | 4190(20) | -2810(30) | -290(6) | 34(7) |
| H(43) | 4910(20) | -1230(30) | -297(6) | 32(7) |
| H(44) | 4677(19) | -2180(30) | -615(5) | 27(6) |
| H(45) | 2530(20) | -1190(40) | 171(7) | 51(8) |
| H(54) | 3545(19) | 5360(30) | 876(5) | 27(6) |
| H(55) | 3905(18) | 3170(30) | 1222(5) | 21(6) |
| H(56) | 2700(30) | 5030(40) | 148(8) | 72(11) |
| H(58) | 4650(20) | 1000(30) | 1456(5) | 31(6) |
| H(59) | 5010(20) | -1330(40) | 1800(7) | 46(8) |
| H(60) | 4230(20) | -2490(40) | 1596(6) | 35(7) |
| H(61) | 5260(20) | -1870(40) | 1426(7) | 49(8) |
| H(62) | 2850(20) | 1570(40) | 1622(6) | 46(8) |
| H(63) | 2770(20) | -320(40) | 1726(6) | 45(8) |
| H(64) | 3610(20) | 850(40) | 1897(7) | 47(8) |

Tab. 18: Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for 118 (sh4209). $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

| | x | y | z | $U(\text{eq})$ |
|-------|---------|----------|---------|----------------|
| Br(1) | 1530(1) | 1495(1) | 2262(1) | 18(1) |
| O(1) | 4989(1) | 1491(1) | 844(1) | 17(1) |
| O(3) | 2026(1) | -239(1) | 4054(1) | 19(1) |
| O(2) | 7760(1) | -1561(1) | 2704(1) | 25(1) |
| C(1) | 3560(1) | 577(1) | 2429(1) | 14(1) |
| C(2) | 5063(1) | 685(1) | 1652(1) | 13(1) |
| C(3) | 6522(1) | -19(1) | 1721(1) | 15(1) |
| C(4) | 6448(1) | -815(1) | 2589(1) | 17(1) |
| C(5) | 4988(1) | -907(1) | 3409(1) | 17(1) |
| C(6) | 3532(1) | -213(1) | 3326(1) | 15(1) |
| C(7) | 6582(1) | 1667(1) | 111(1) | 19(1) |
| C(8) | 9193(2) | -1565(1) | 1807(1) | 24(1) |
| C(9) | 1929(2) | -1047(1) | 4964(1) | 22(1) |

Tab. 19: Bond lengths [\AA] for 118 (sh4209).

| | | | |
|------------|------------|------------|------------|
| Br(1)-C(1) | 1.8853(8) | C(4)-C(5) | 1.3937(12) |
| O(1)-C(2) | 1.3566(9) | C(5)-C(6) | 1.3838(12) |
| O(1)-C(7) | 1.4279(11) | C(5)-H(2) | 0.941(15) |
| O(3)-C(6) | 1.3540(9) | C(7)-H(3) | 1.010(16) |
| O(3)-C(9) | 1.4326(11) | C(7)-H(4) | 0.954(15) |
| O(2)-C(4) | 1.3589(11) | C(7)-H(5) | 0.954(15) |
| O(2)-C(8) | 1.4276(12) | C(8)-H(6) | 0.995(16) |
| C(1)-C(2) | 1.3912(11) | C(8)-H(7) | 0.906(15) |
| C(1)-C(6) | 1.4005(11) | C(8)-H(8) | 0.978(16) |
| C(2)-C(3) | 1.3936(11) | C(9)-H(9) | 0.971(14) |
| C(3)-C(4) | 1.3910(12) | C(9)-H(10) | 0.914(15) |
| C(3)-H(1) | 0.929(13) | C(9)-H(11) | 0.947(13) |

Tab. 20: Bond angles [°] for 118 (sh4209).

| | | | |
|-----------------|-----------|------------------|-----------|
| C(2)-O(1)-C(7) | 117.52(7) | C(4)-C(3)-H(1) | 118.9(9) |
| C(6)-O(3)-C(9) | 117.60(7) | C(2)-C(3)-H(1) | 122.5(9) |
| C(4)-O(2)-C(8) | 117.73(7) | O(2)-C(4)-C(3) | 123.51(8) |
| C(2)-C(1)-C(6) | 120.67(7) | O(2)-C(4)-C(5) | 114.81(7) |
| C(2)-C(1)-Br(1) | 119.65(6) | C(3)-C(4)-C(5) | 121.68(8) |
| C(6)-C(1)-Br(1) | 119.68(6) | C(6)-C(5)-C(4) | 119.41(7) |
| O(1)-C(2)-C(1) | 116.22(7) | C(6)-C(5)-H(2) | 120.8(10) |
| O(1)-C(2)-C(3) | 123.71(7) | C(4)-C(5)-H(2) | 119.8(10) |
| C(1)-C(2)-C(3) | 120.07(7) | O(3)-C(6)-C(5) | 124.51(7) |
| C(4)-C(3)-C(2) | 118.62(7) | O(3)-C(6)-C(1) | 116.02(7) |
| C(5)-C(6)-C(1) | 119.47(7) | O(2)-C(8)-H(8) | 110.8(10) |
| O(1)-C(7)-H(3) | 111.7(9) | H(6)-C(8)-H(8) | 109.4(12) |
| O(1)-C(7)-H(4) | 110.8(8) | H(7)-C(8)-H(8) | 112.1(12) |
| H(3)-C(7)-H(4) | 108.4(13) | O(3)-C(9)-H(9) | 110.7(8) |
| O(1)-C(7)-H(5) | 103.4(9) | O(3)-C(9)-H(10) | 105.8(10) |
| H(3)-C(7)-H(5) | 113.8(13) | H(9)-C(9)-H(10) | 109.0(12) |
| H(4)-C(7)-H(5) | 108.7(12) | O(3)-C(9)-H(11) | 109.7(8) |
| O(2)-C(8)-H(6) | 110.7(8) | H(9)-C(9)-H(11) | 110.7(12) |
| O(2)-C(8)-H(7) | 104.9(8) | H(10)-C(9)-H(11) | 110.8(13) |
| H(6)-C(8)-H(7) | 108.8(14) | | |

Tab. 21: Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for 118 (sh4209). The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

| | U^{11} | U^{22} | U^{33} | U^{23} | U^{13} | U^{12} |
|-------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Br(1) | 16(1) | 19(1) | 20(1) | 2(1) | 4(1) | 4(1) |
| O(1) | 19(1) | 16(1) | 18(1) | 5(1) | 6(1) | 2(1) |
| O(3) | 19(1) | 19(1) | 20(1) | 3(1) | 9(1) | -1(1) |
| O(2) | 24(1) | 23(1) | 28(1) | 8(1) | 8(1) | 11(1) |
| C(1) | 14(1) | 14(1) | 14(1) | -1(1) | 2(1) | 0(1) |
| C(2) | 15(1) | 13(1) | 13(1) | 0(1) | 2(1) | -1(1) |
| C(3) | 14(1) | 16(1) | 16(1) | 1(1) | 4(1) | 1(1) |
| C(4) | 17(1) | 15(1) | 18(1) | 2(1) | 2(1) | 2(1) |
| C(5) | 20(1) | 15(1) | 17(1) | 3(1) | 3(1) | 0(1) |
| C(6) | 15(1) | 15(1) | 14(1) | 0(1) | 3(1) | -2(1) |
| C(7) | 20(1) | 20(1) | 19(1) | 4(1) | 6(1) | -2(1) |

| | | | | | | |
|------|-------|-------|-------|------|-------|-------|
| C(8) | 21(1) | 26(1) | 26(1) | 1(1) | 5(1) | 9(1) |
| C(9) | 28(1) | 21(1) | 20(1) | 3(1) | 10(1) | -4(1) |

Tab. 22: Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for 118 (sh4209).

| | x | y | z | U(eq) |
|-------|-----------|-----------|----------|-------|
| H(1) | 7530(20) | 19(11) | 1201(12) | 26(3) |
| H(2) | 5020(20) | -1430(10) | 4026(16) | 30(4) |
| H(3) | 6750(20) | 1111(13) | -538(16) | 33(4) |
| H(4) | 7720(20) | 1720(10) | 676(14) | 21(3) |
| H(5) | 6310(20) | 2303(12) | -286(14) | 30(3) |
| H(6) | 10000(20) | -955(12) | 1919(14) | 29(4) |
| H(7) | 9920(20) | -2109(11) | 2030(13) | 22(3) |
| H(8) | 8630(20) | -1601(10) | 904(16) | 29(4) |
| H(9) | 3006(19) | -1031(10) | 5616(13) | 18(3) |
| H(10) | 840(20) | -946(11) | 5366(14) | 30(4) |
| H(11) | 1880(20) | -1665(10) | 4509(14) | 20(3) |

Tab. 23: Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for 138 (sh4211). U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

| | x | y | z | U(eq) |
|-------|---------|----------|---------|-------|
| Br(1) | 3136(1) | 3286(1) | 4039(1) | 24(1) |
| O(1) | 3170(1) | 6734(1) | 6150(1) | 18(1) |
| O(2) | 6(1) | 6053(1) | 2326(1) | 19(1) |
| O(3) | 811(1) | 9495(1) | 4273(1) | 21(1) |
| O(4) | 4366(1) | 10095(1) | 7303(2) | 44(1) |
| C(1) | 2549(1) | 6086(1) | 5167(1) | 15(1) |
| C(2) | 3069(2) | 5179(1) | 5142(2) | 17(1) |
| C(3) | 2502(2) | 4556(1) | 4133(2) | 16(1) |
| C(4) | 1484(2) | 4818(1) | 3173(2) | 16(1) |
| C(5) | 992(1) | 5736(1) | 3243(2) | 14(1) |
| C(6) | 1505(1) | 6381(1) | 4270(2) | 13(1) |
| C(7) | 990(1) | 7356(1) | 4435(2) | 13(1) |
| C(8) | 1935(1) | 8083(1) | 5134(2) | 13(1) |

| | | | | |
|-------|---------|----------|---------|-------|
| C(9) | 1758(1) | 9167(1) | 4914(1) | 14(1) |
| C(10) | 2762(2) | 9877(1) | 5381(2) | 17(1) |
| C(11) | 3710(2) | 9500(2) | 6592(2) | 22(1) |
| C(12) | 3883(2) | 8367(1) | 6890(2) | 17(1) |
| C(13) | 2932(2) | 7742(1) | 5975(2) | 15(1) |
| C(14) | 207(2) | 7225(1) | 5099(2) | 18(1) |
| C(15) | 774(2) | 6688(2) | 6346(2) | 26(1) |
| C(16) | -877(2) | 6685(2) | 4273(2) | 26(1) |
| C(17) | 2430(2) | 10957(2) | 5550(2) | 25(1) |
| C(18) | 3222(2) | 9868(2) | 4381(2) | 32(1) |
| C(19) | 3915(2) | 8196(2) | 8187(2) | 27(1) |
| C(20) | 5006(2) | 8049(2) | 6896(2) | 25(1) |

Tab. 24: Bond lengths [Å] for **138** (sh4211).

| | | | |
|-------------|------------|-------------|----------|
| Br(1)-C(3) | 1.8966(17) | C(11)-C(12) | 1.530(3) |
| O(1)-C(13) | 1.361(2) | C(12)-C(13) | 1.508(2) |
| O(1)-C(1) | 1.397(2) | C(12)-C(20) | 1.538(3) |
| O(2)-C(5) | 1.358(2) | C(12)-C(19) | 1.541(3) |
| O(2)-H(3) | 0.79(2) | C(14)-C(15) | 1.520(3) |
| O(3)-C(9) | 1.231(2) | C(14)-C(16) | 1.523(3) |
| O(4)-C(11) | 1.207(2) | C(14)-H(5) | 1.00(2) |
| C(1)-C(2) | 1.386(2) | C(15)-H(9) | 0.99(2) |
| C(1)-C(6) | 1.390(2) | C(15)-H(10) | 0.99(3) |
| C(2)-C(3) | 1.382(2) | C(15)-H(11) | 0.89(2) |
| C(2)-H(1) | 0.92(2) | C(16)-H(6) | 0.99(2) |
| C(3)-C(4) | 1.385(2) | C(16)-H(7) | 0.97(2) |
| C(4)-C(5) | 1.392(2) | C(16)-H(8) | 0.94(2) |
| C(4)-H(2) | 0.90(2) | C(17)-H(18) | 0.94(2) |
| C(5)-C(6) | 1.403(2) | C(17)-H(19) | 0.99(2) |
| C(6)-C(7) | 1.506(2) | C(17)-H(20) | 0.95(2) |
| C(7)-C(8) | 1.510(2) | C(18)-H(21) | 0.98(3) |
| C(7)-C(14) | 1.556(2) | C(18)-H(22) | 0.98(2) |
| C(7)-H(4) | 0.987(19) | C(18)-H(23) | 0.91(2) |
| C(8)-C(13) | 1.346(2) | C(19)-H(12) | 0.94(3) |
| C(8)-C(9) | 1.455(2) | C(19)-H(13) | 0.99(3) |
| C(9)-C(10) | 1.521(2) | C(19)-H(14) | 0.92(2) |
| C(10)-C(17) | 1.529(3) | C(20)-H(15) | 0.94(2) |

| | | | |
|-------------|----------|-------------|---------|
| C(10)-C(11) | 1.532(2) | C(20)-H(16) | 0.97(3) |
| C(10)-C(18) | 1.550(3) | C(20)-H(17) | 1.00(2) |

Tab. 25: Bond angles [°] for **138** (sh4211).

| | | | |
|-------------------|------------|-------------------|------------|
| C(13)-O(1)-C(1) | 117.06(13) | C(2)-C(3)-Br(1) | 119.19(13) |
| C(5)-O(2)-H(3) | 109.1(17) | C(4)-C(3)-Br(1) | 118.01(13) |
| C(2)-C(1)-C(6) | 124.27(16) | C(3)-C(4)-C(5) | 118.76(16) |
| C(2)-C(1)-O(1) | 115.27(15) | C(3)-C(4)-H(2) | 122.4(14) |
| C(6)-C(1)-O(1) | 120.41(15) | C(5)-C(4)-H(2) | 118.9(14) |
| C(3)-C(2)-C(1) | 116.26(16) | O(2)-C(5)-C(4) | 122.03(15) |
| C(3)-C(2)-H(1) | 124.6(12) | O(2)-C(5)-C(6) | 116.94(15) |
| C(1)-C(2)-H(1) | 119.0(12) | C(4)-C(5)-C(6) | 121.03(16) |
| C(2)-C(3)-C(4) | 122.80(17) | C(1)-C(6)-C(5) | 116.75(15) |
| C(1)-C(6)-C(7) | 119.57(15) | C(7)-C(14)-H(5) | 107.3(13) |
| C(5)-C(6)-C(7) | 123.68(15) | C(14)-C(15)-H(9) | 111.7(12) |
| C(6)-C(7)-C(8) | 107.57(14) | C(14)-C(15)-H(10) | 108.9(14) |
| C(6)-C(7)-C(14) | 113.96(14) | H(9)-C(15)-H(10) | 106.1(18) |
| C(8)-C(7)-C(14) | 111.20(14) | C(14)-C(15)-H(11) | 111.7(14) |
| C(6)-C(7)-H(4) | 109.4(12) | H(9)-C(15)-H(11) | 108.3(19) |
| C(8)-C(7)-H(4) | 108.4(12) | H(10)-C(15)-H(11) | 110.1(19) |
| C(14)-C(7)-H(4) | 106.1(12) | C(14)-C(16)-H(6) | 109.6(12) |
| C(13)-C(8)-C(9) | 119.58(15) | C(14)-C(16)-H(7) | 108.8(13) |
| C(13)-C(8)-C(7) | 120.81(15) | H(6)-C(16)-H(7) | 108.8(16) |
| C(9)-C(8)-C(7) | 119.59(14) | C(14)-C(16)-H(8) | 111.7(14) |
| O(3)-C(9)-C(8) | 120.00(16) | H(6)-C(16)-H(8) | 110.4(17) |
| O(3)-C(9)-C(10) | 120.31(16) | H(7)-C(16)-H(8) | 107.5(19) |
| C(8)-C(9)-C(10) | 119.46(15) | C(10)-C(17)-H(18) | 110.4(14) |
| C(9)-C(10)-C(17) | 111.62(16) | C(10)-C(17)-H(19) | 113.5(14) |
| C(9)-C(10)-C(11) | 112.20(15) | H(18)-C(17)-H(19) | 109.3(18) |
| C(17)-C(10)-C(11) | 110.14(15) | C(10)-C(17)-H(20) | 111.3(14) |
| C(9)-C(10)-C(18) | 106.30(15) | H(18)-C(17)-H(20) | 104.0(19) |
| C(17)-C(10)-C(18) | 109.62(17) | H(19)-C(17)-H(20) | 107.9(18) |
| C(11)-C(10)-C(18) | 106.75(17) | C(10)-C(18)-H(21) | 108.9(14) |
| O(4)-C(11)-C(12) | 118.78(17) | C(10)-C(18)-H(22) | 113.6(13) |
| O(4)-C(11)-C(10) | 120.06(17) | H(21)-C(18)-H(22) | 109.3(19) |
| C(12)-C(11)-C(10) | 121.09(15) | C(10)-C(18)-H(23) | 110.6(14) |
| C(13)-C(12)-C(11) | 111.79(14) | H(21)-C(18)-H(23) | 104(2) |

| | | | |
|-------------------|------------|-------------------|-----------|
| C(13)-C(12)-C(20) | 110.91(15) | H(22)-C(18)-H(23) | 110.3(19) |
| C(11)-C(12)-C(20) | 108.36(16) | C(12)-C(19)-H(12) | 111.9(15) |
| C(13)-C(12)-C(19) | 107.53(16) | C(12)-C(19)-H(13) | 110.3(14) |
| C(11)-C(12)-C(19) | 108.27(16) | H(12)-C(19)-H(13) | 104.8(19) |
| C(20)-C(12)-C(19) | 109.93(16) | C(12)-C(19)-H(14) | 109.9(14) |
| C(8)-C(13)-O(1) | 121.90(15) | H(12)-C(19)-H(14) | 110(2) |
| C(8)-C(13)-C(12) | 126.98(16) | H(13)-C(19)-H(14) | 109.5(19) |
| O(1)-C(13)-C(12) | 110.98(14) | C(12)-C(20)-H(15) | 115.0(14) |
| C(15)-C(14)-C(16) | 110.28(17) | C(12)-C(20)-H(16) | 109.8(14) |
| C(15)-C(14)-C(7) | 113.00(16) | H(15)-C(20)-H(16) | 109.5(19) |
| C(16)-C(14)-C(7) | 111.61(15) | C(12)-C(20)-H(17) | 106.5(13) |
| C(15)-C(14)-H(5) | 106.3(12) | H(15)-C(20)-H(17) | 105.3(18) |
| C(16)-C(14)-H(5) | 108.1(13) | H(16)-C(20)-H(17) | 110.6(18) |

Tab. 26: Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **138** (sh4211). The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$.

| | U^{11} | U^{22} | U^{33} | U^{23} | U^{13} | U^{12} |
|-------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Br(1) | 25(1) | 16(1) | 27(1) | -2(1) | 7(1) | 8(1) |
| O(1) | 18(1) | 14(1) | 13(1) | -2(1) | -1(1) | 4(1) |
| O(2) | 16(1) | 16(1) | 17(1) | -3(1) | 1(1) | 2(1) |
| O(3) | 16(1) | 15(1) | 24(1) | 3(1) | 1(1) | 1(1) |
| O(4) | 31(1) | 22(1) | 49(1) | -7(1) | -13(1) | -3(1) |
| C(1) | 16(1) | 15(1) | 11(1) | 0(1) | 4(1) | -1(1) |
| C(2) | 15(1) | 15(1) | 17(1) | 1(1) | 5(1) | 2(1) |
| C(3) | 18(1) | 12(1) | 20(1) | 2(1) | 9(1) | 2(1) |
| C(4) | 17(1) | 14(1) | 16(1) | -3(1) | 6(1) | -2(1) |
| C(5) | 13(1) | 15(1) | 14(1) | -1(1) | 5(1) | -1(1) |
| C(6) | 14(1) | 12(1) | 15(1) | 1(1) | 6(1) | 0(1) |
| C(7) | 13(1) | 11(1) | 12(1) | 0(1) | 3(1) | 0(1) |
| C(8) | 14(1) | 12(1) | 12(1) | -1(1) | 5(1) | 0(1) |
| C(9) | 15(1) | 14(1) | 12(1) | -1(1) | 5(1) | 0(1) |
| C(10) | 16(1) | 14(1) | 18(1) | 0(1) | 5(1) | -2(1) |
| C(11) | 14(1) | 20(1) | 27(1) | -4(1) | 4(1) | -1(1) |
| C(12) | 13(1) | 17(1) | 17(1) | -4(1) | 1(1) | 0(1) |
| C(13) | 16(1) | 13(1) | 14(1) | -1(1) | 6(1) | 2(1) |
| C(14) | 18(1) | 16(1) | 22(1) | -2(1) | 12(1) | 0(1) |
| C(15) | 32(1) | 30(1) | 21(1) | 0(1) | 16(1) | -5(1) |

| | | | | | | |
|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|
| C(16) | 20(1) | 29(1) | 33(1) | -4(1) | 14(1) | -6(1) |
| C(17) | 25(1) | 14(1) | 27(1) | -1(1) | 4(1) | -2(1) |
| C(18) | 32(1) | 36(1) | 33(1) | -3(1) | 20(1) | -10(1) |
| C(19) | 24(1) | 34(1) | 17(1) | -7(1) | 4(1) | -4(1) |
| C(20) | 15(1) | 27(1) | 31(1) | -5(1) | 7(1) | 1(1) |

Tab. 27: Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **138** (sh4211).

| | x | y | z | U(eq) |
|-------|-----------|-----------|----------|-------|
| H(1) | 3780(17) | 5052(15) | 5755(18) | 21(5) |
| H(2) | 1127(18) | 4417(17) | 2512(19) | 28(6) |
| H(3) | -230(20) | 5624(18) | 1820(20) | 38(7) |
| H(4) | 522(17) | 7650(16) | 3612(17) | 21(5) |
| H(5) | 11(18) | 7922(18) | 5283(19) | 31(6) |
| H(6) | -716(17) | 5967(17) | 4169(18) | 24(5) |
| H(7) | -1383(19) | 6709(15) | 4670(19) | 25(6) |
| H(8) | -1239(19) | 7003(17) | 3490(20) | 35(7) |
| H(9) | 998(18) | 5989(18) | 6250(19) | 31(6) |
| H(10) | 230(20) | 6623(17) | 6710(20) | 39(7) |
| H(11) | 1382(19) | 7021(17) | 6870(20) | 27(6) |
| H(12) | 3220(20) | 8338(17) | 8200(20) | 40(7) |
| H(13) | 4060(20) | 7470(20) | 8420(20) | 45(7) |
| H(14) | 4470(20) | 8585(17) | 8770(20) | 32(6) |
| H(15) | 5054(19) | 8137(16) | 6130(20) | 32(6) |
| H(16) | 5167(19) | 7350(20) | 7160(20) | 36(7) |
| H(17) | 5590(19) | 8511(16) | 7500(20) | 28(6) |
| H(18) | 3070(20) | 11381(17) | 5870(20) | 31(6) |
| H(19) | 2036(18) | 11001(18) | 6092(19) | 32(6) |
| H(20) | 1965(19) | 11256(18) | 4780(20) | 35(6) |
| H(21) | 3830(20) | 10364(19) | 4610(20) | 44(7) |
| H(22) | 3494(19) | 9202(19) | 4270(20) | 34(6) |
| H(23) | 2698(18) | 10107(17) | 3640(20) | 26(6) |

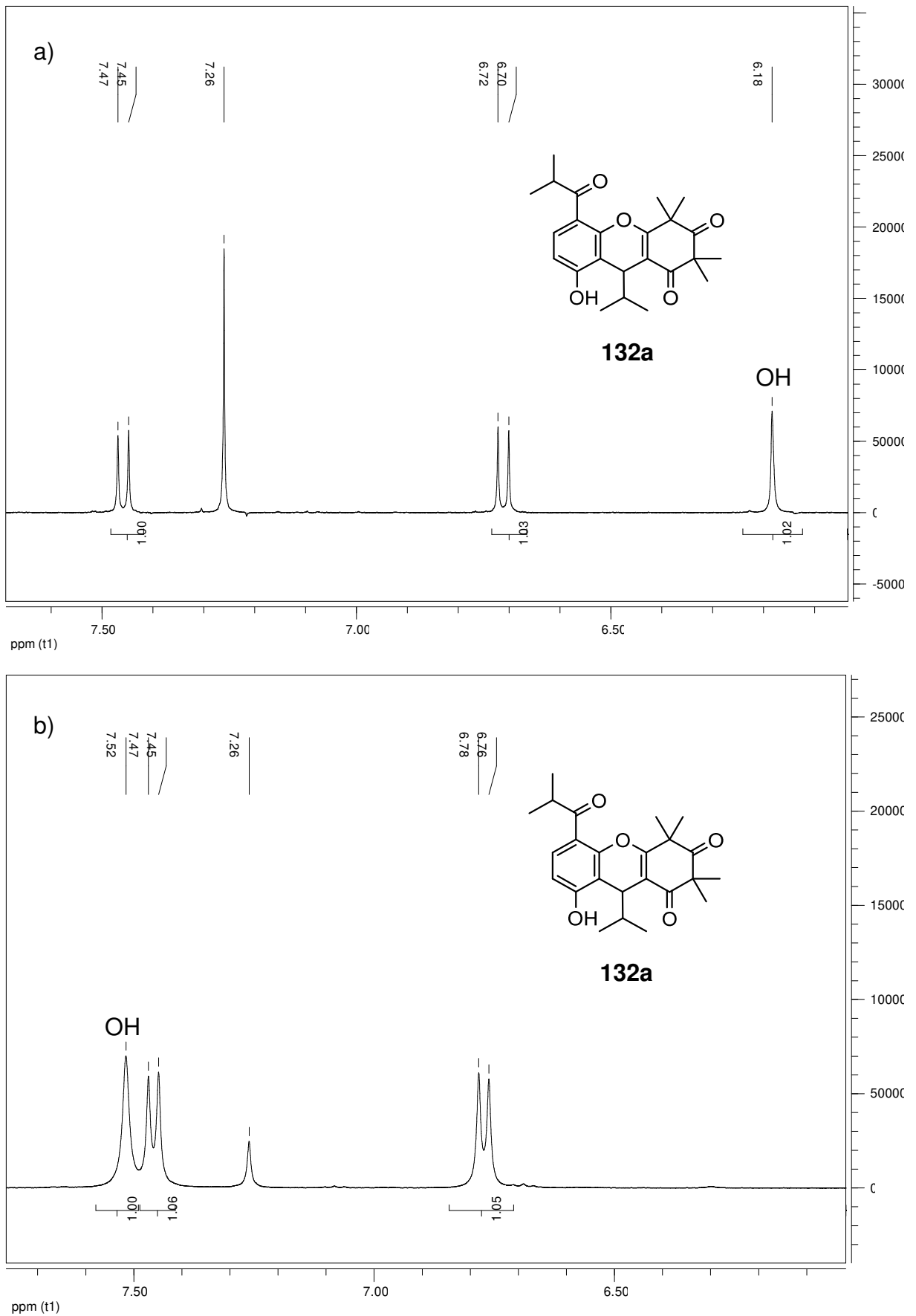


Abb. 36: Ausschnitt aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum für **132a** bei a) 5 mg/mL und b) 30 mg/mL.

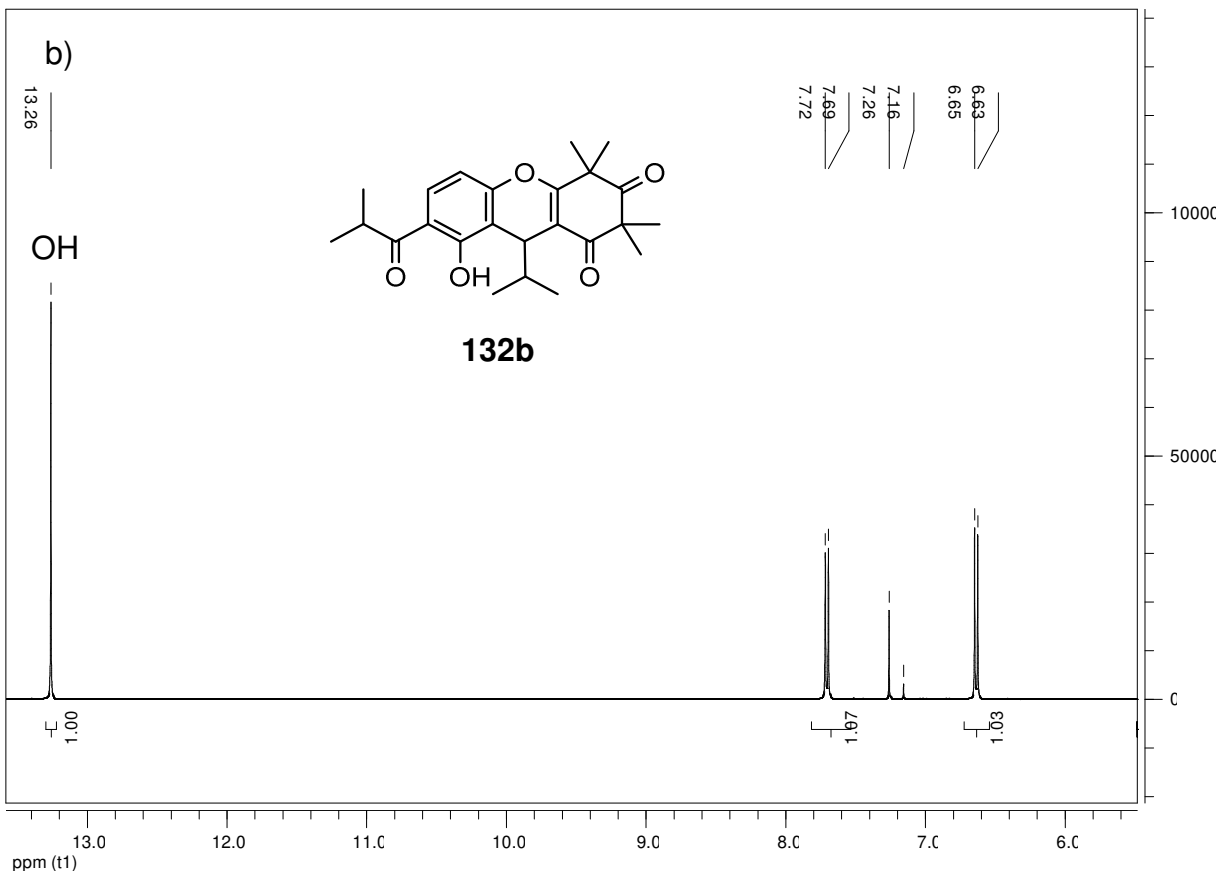
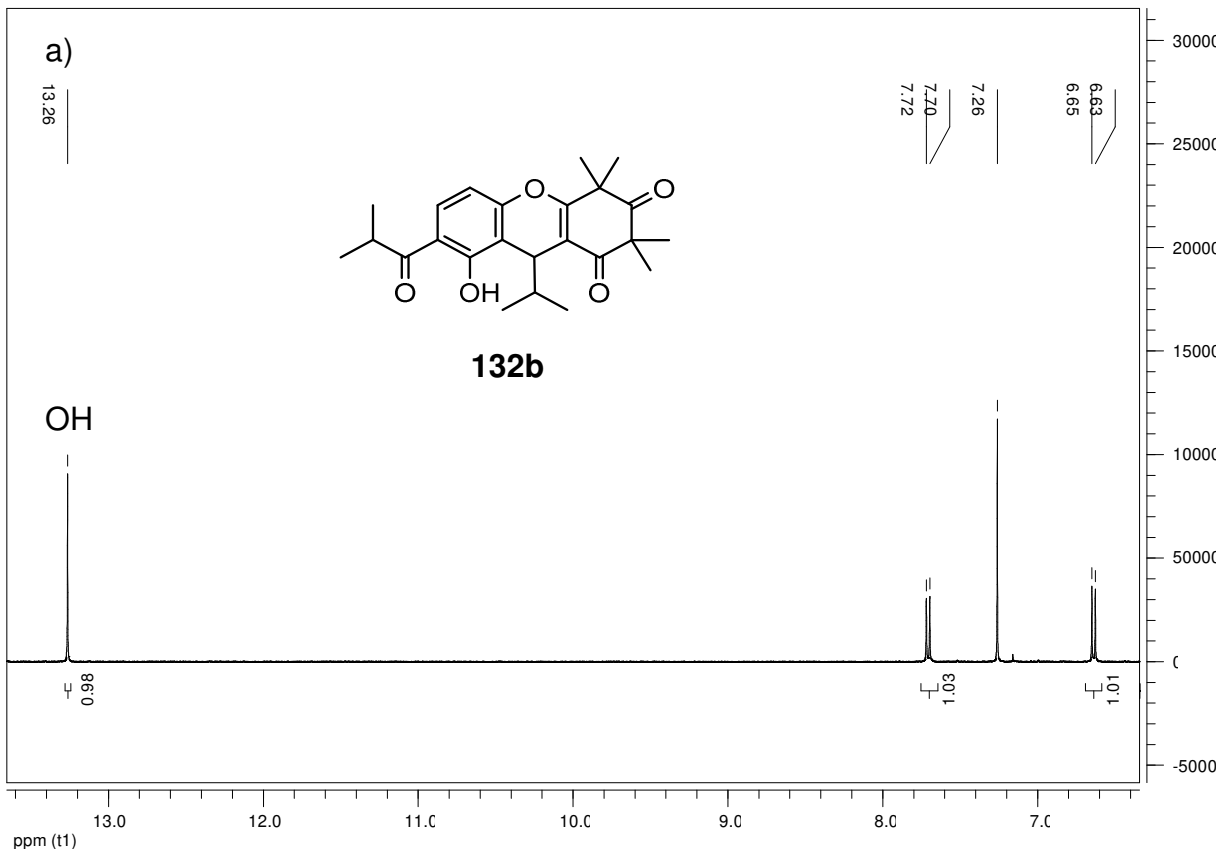


Abb. 37: Ausschnitt aus dem ^1H -NMR-Spektrum für **132b** bei a) 5 mg/mL und b) 30 mg/mL.

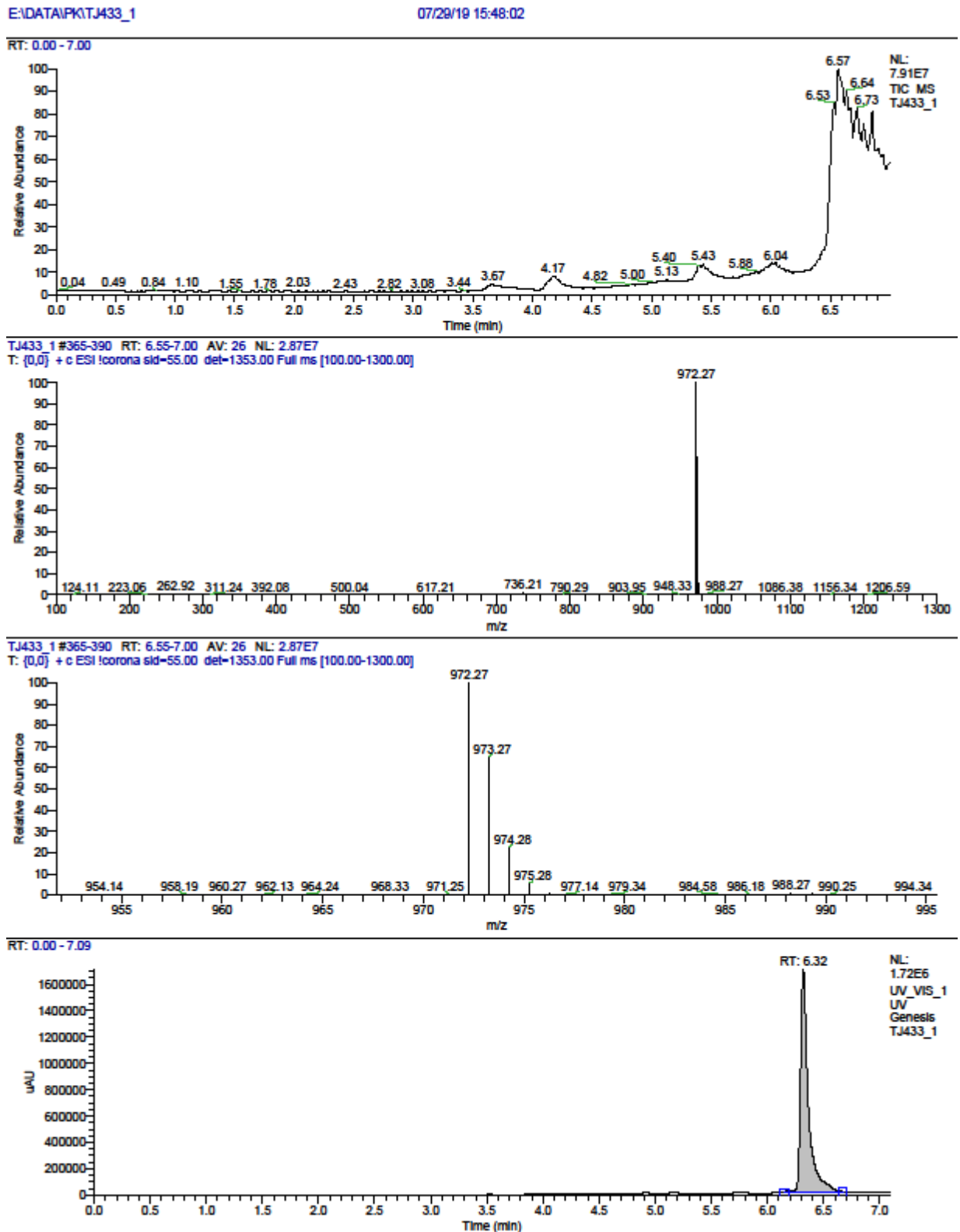
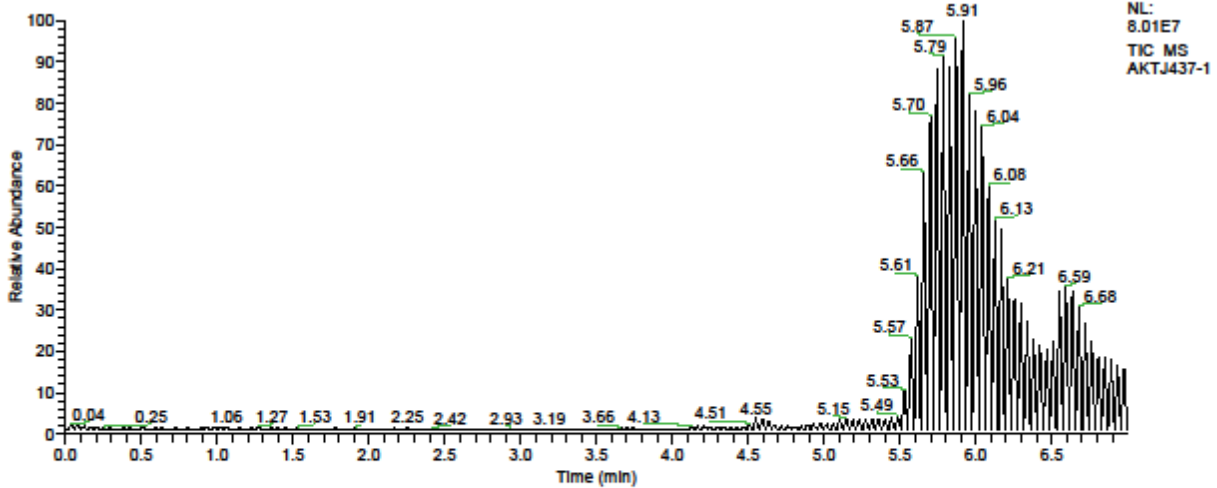


Abb. 38: LCMS-Messung der Verbindung **154** mit zugehörigem Chromatogramm.

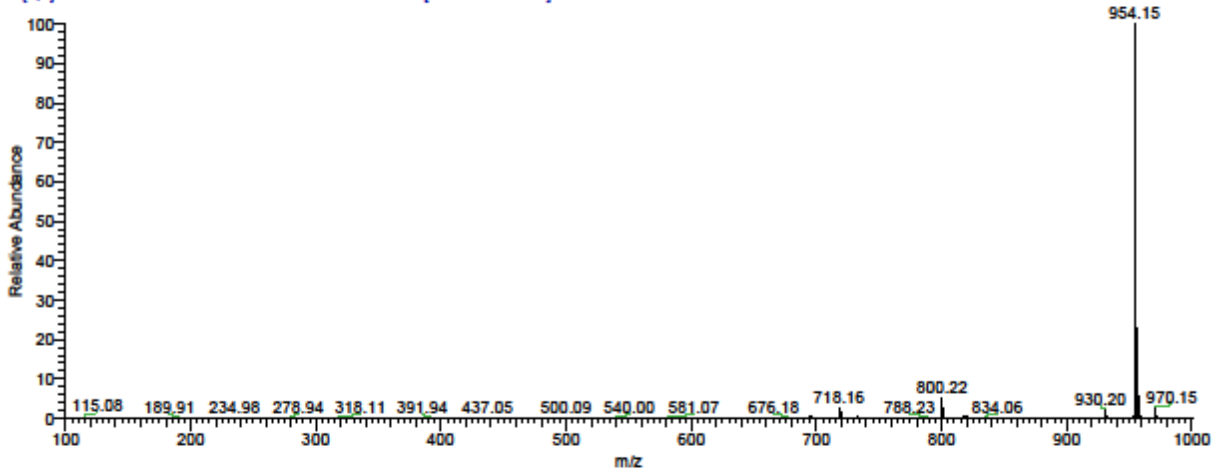
E:\DATA\AKTJ437-1

08/07/19 09:17:20

RT: 0.00 - 7.00



AKTJ437-1 #251-274 RT: 5.32-5.81 AV: 24 NL: 5.80E6
T: (0.0) + c ESI !corona sld-55.00 det-1353.00 Full ms [100.00-1000.00]



RT: 0.00 - 7.08

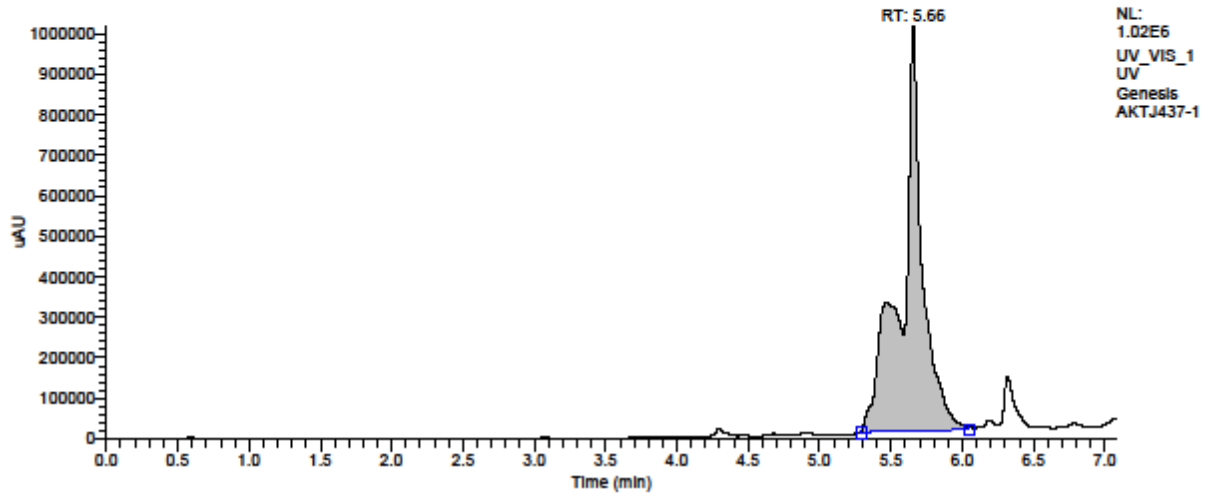


Abb. 39: LCMS-Messung der Verbindung **155** mit zugehörigem Chromatogramm.

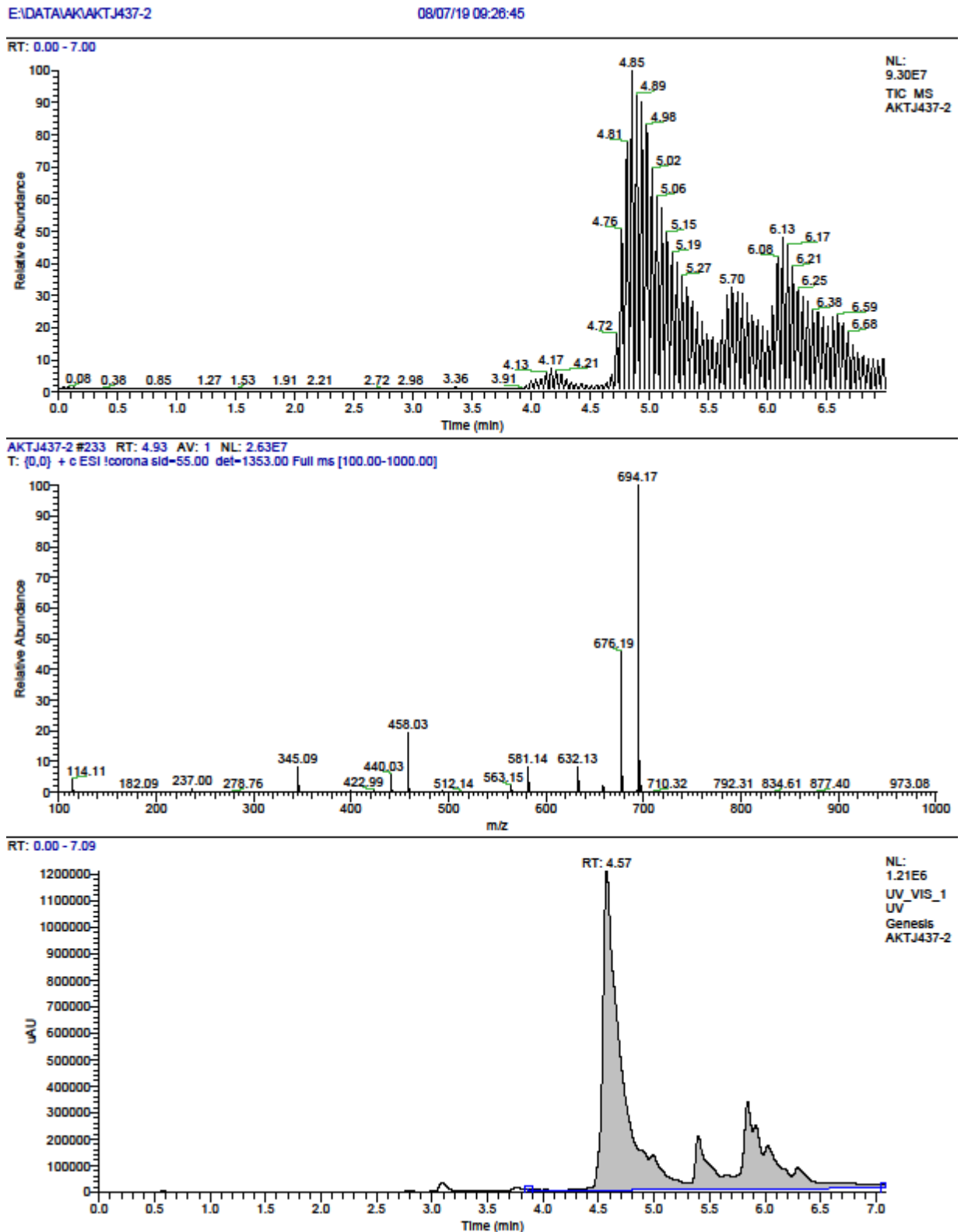
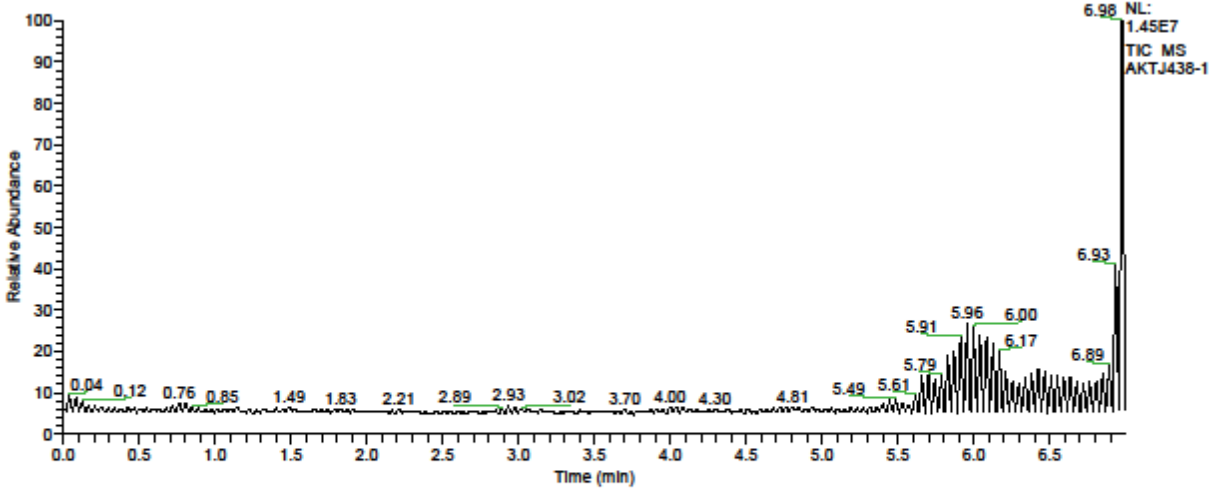


Abb. 40: LCMS-Messung der Verbindung 156.

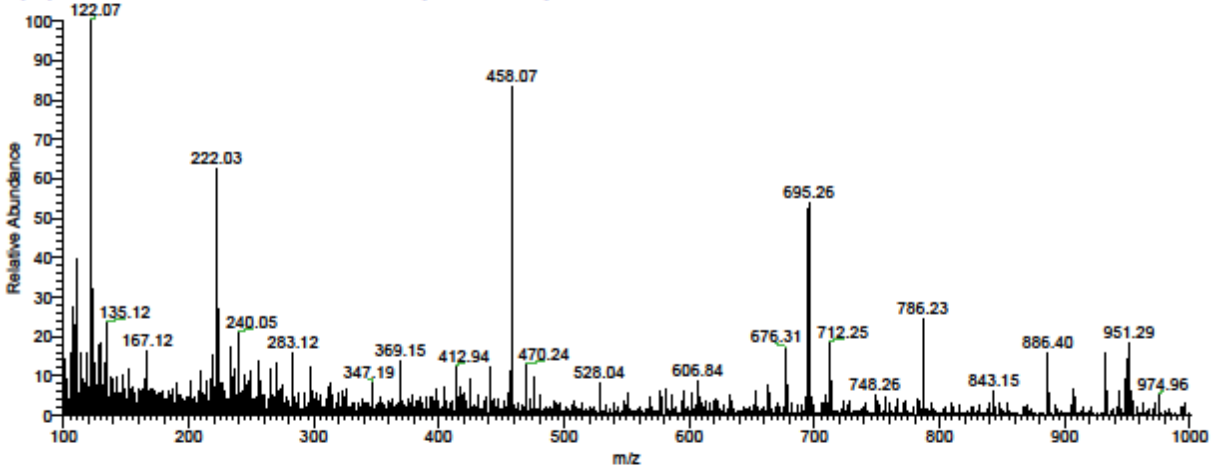
E:\DATA\AKTJ438-1

08/07/19 16:26:25

RT: 0.00 - 7.00



AKTJ438-1 #319 RT: 6.76 AV: 1 NL: 5.18E4
 T: (0,0) + c ESI !corona sld-55.00 det-1353.00 Full ms [100.00-1000.00]



RT: 0.00 - 7.08

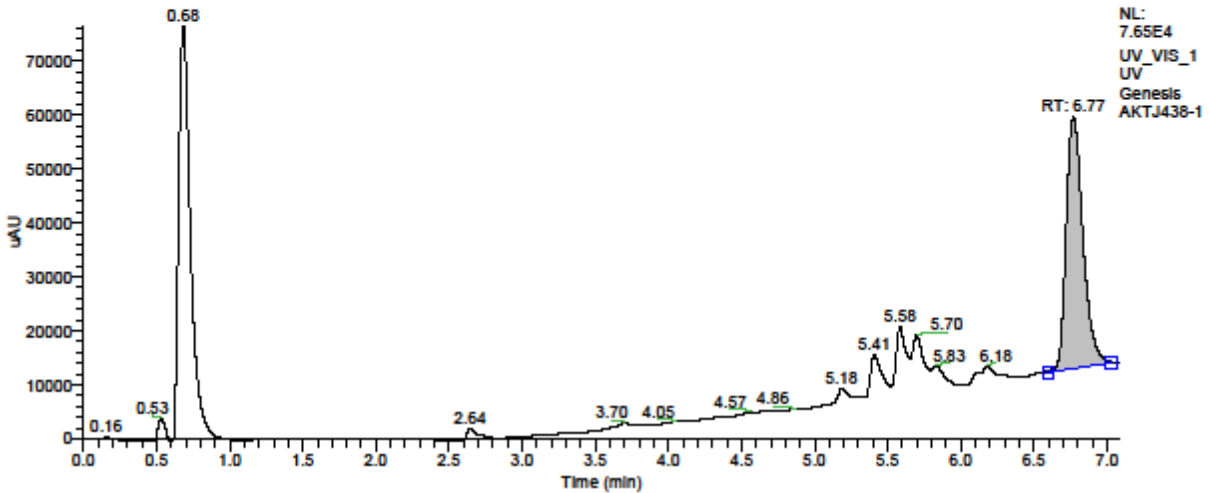


Abb. 41: LCMS Messung der Reaktionsmischung 150 von mit Trimethylphosphin (Zoom).

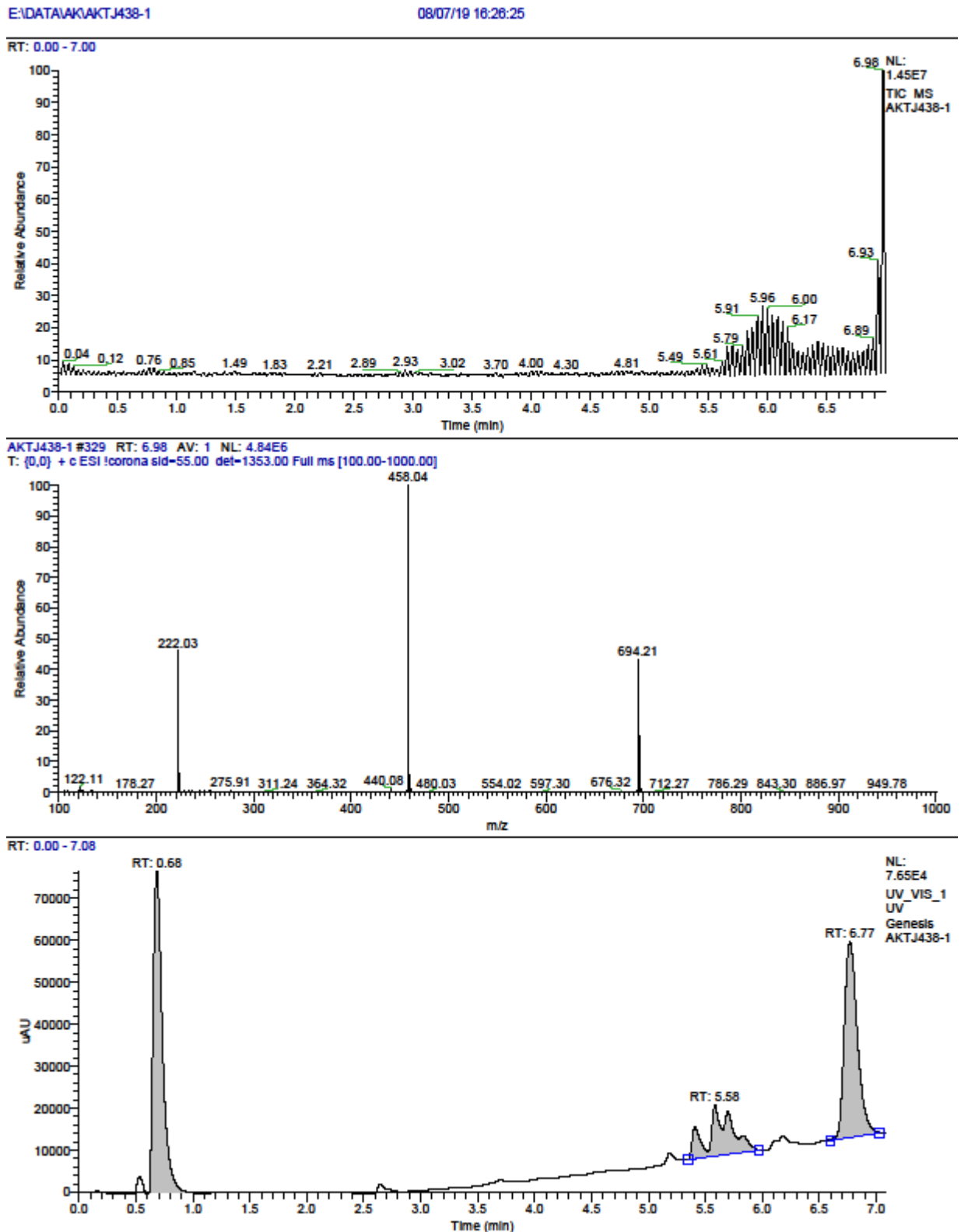


Abb. 42: LCMS Messung der Reaktionsmischung **150** von mit Trimethylphosphin (gesamt).