



Totalsynthese Resveratrol-basierter Naturstoffe mittels palladiumkatalysierter decarboxylierender Arylierung und oxidativer Heck-Reaktion**

Felix Klotter und Armido Studer*

Abstract: Ein neuartiges modulares Konzept für den kontrollierten Zugang zu racemischen Resveratrol-basierten Naturstoffen wird beschrieben. Ausgehend von nur einem leicht zugänglichen Baustein können durch palladiumkatalysierte decarboxylierende Arylierung und oxidative Heck-Reaktion strukturell entscheidende Arylreste variabel eingeführt werden. Die Schlüsselschritte laufen dabei in guter Ausbeute und mit hoher Selektivität ab. Das modulare Konzept wird am Beispiel der Totalsynthese von drei Resveratrol-basierten Naturstoffen (Quadrangularin A, Ampelopsin D und Pallidol) belegt.

Resveratrol (**1**) und seine Derivate (z.B. **2–6**) gehören zur Klasse der natürlichen Polyphenole (Abbildung 1). Es sind Phytoalexine, die von vielen Pflanzenspezies (z.B. Trauben) in unterschiedlichen Mengen gegen äußere Einwirkungen (wie Pilz- oder Virusinfektionen) produziert werden.^[1] Besonders **1** erreichte durch seine hohe In-vitro und In-vivo-Aktivität gegen zahlreiche Krankheiten große Aufmerksamkeit.^[2] Die biologische Wirkung der von Resveratrol abgeleiteten Oligomere wie **2–6** wurde dagegen bislang nur wenig erforscht. Erste Untersuchungen lassen vermuten, dass diese Naturstoffe eine ähnliche, wenn nicht sogar höhere biologische Aktivität als **1** zeigen und daher vielversprechende Wirkstoffe sein könnten.^[3]

In der Literatur findet man nur wenige Methoden zur Synthese polyphenolischer Naturstoffe.^[4] Erste Konzepte gingen auf biomimetische Strategien zurück, bei denen meist Gemische aus natürlichen und nichtnatürlichen Derivaten resultierten.^[5] 2007 veröffentlichten Snyder et al. einen effizienten Ansatz zur Synthese von Resveratrol-Oligomeren wie Pallidol (**4**; zwölf Stufen, 7 %) oder Ampelopsin F (**6**; zwölf Stufen, 6 %).^[6] Mit mehreren leicht zugänglichen Bausteinen gelang in Folgearbeiten der Zugang zu anderen Familienmitgliedern.^[7] Weitere Strategien zur Synthese Resveratrol-basierter Naturstoffe wurden von den Gruppen von Sun,^[8] Hou,^[9] Sarpong^[10] und Flynn^[11] publiziert. Da sich diese Strategien allerdings meist auf die Synthese eines Derivats beschränkten, sind sie für Synthesen weiterer Analoga wenig geeignet.

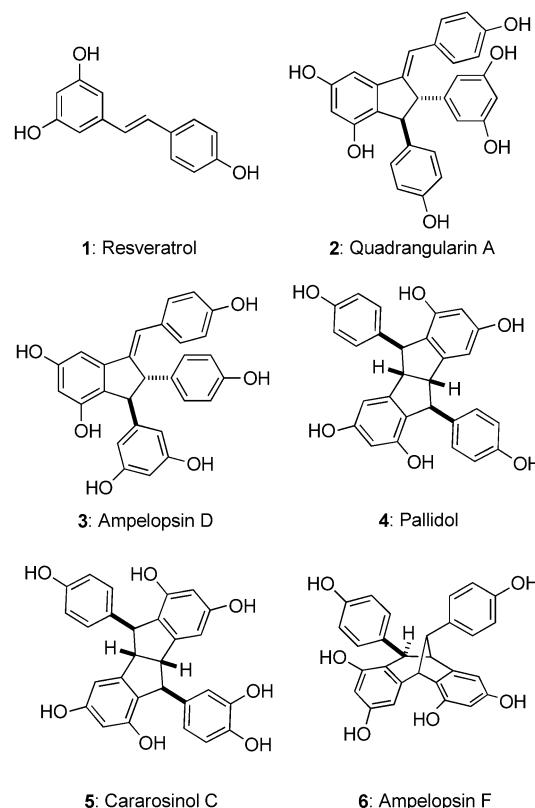


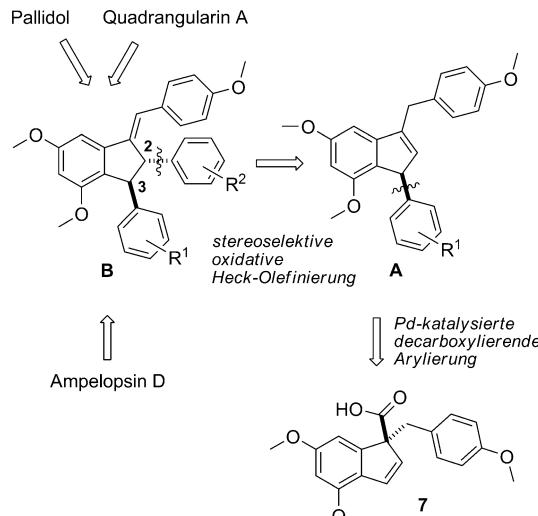
Abbildung 1. Resveratrol (**1**) und einige seiner Derivate (**2–6**).

Im Folgenden berichten wir von einem neuartigen, hoch variablen Ansatz zur Totalsynthese von racemischen Resveratrol-basierten Naturstoffen am Beispiel von Pallidol (**4**), Quadrangularin A (**2**) und Ampelopsin D (**3**). Unsere Retrosyntheseüberlegungen sind in Schema 1 illustriert. Strukturelle leiten sich komplexere Resveratrol-Oligomere wie Pallidol (**4**) oder Ampelopsin F (**6**) von Resveratrol-Dimeren ab, die ein Indangerüst aufweisen. Bei den Derivaten Quadrangularin A (**2**) und Ampelopsin D (**3**) wiederum sind nur die *trans*-ständigen Arylreste an den Positionen C2 und C3 vertauscht. Diese Verknüpfungsähnlichkeit motivierte uns, eine modulare Synthesestrategie zu entwickeln, die es erlaubt, die strukturell entscheidenden Arylreste in einer Totalsynthese spät variabel einzuführen. Als einen unserer Schlüsselschritte wählten wir eine neuartige palladiumkatalysierte decarboxylierende Arylierung,^[12] die ausgehend von der Indencarbonsäure **7** den Einbau der Arylreste in C3-Position ermöglichen sollte. Anschließend sollten die so erhaltenen Indenderivate **A** durch eine von uns entwickelte oxi-

[*] F. Klotter, Prof. Dr. A. Studer
Organisch-Chemisches Institut
Westfälische Wilhelms-Universität Münster
Correnstraße 40, 48149 Münster (Deutschland)
E-Mail: studer@uni-muenster.de

[**] Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie für Unterstützung (Stipendium für F.K.).

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201310676> zu finden.



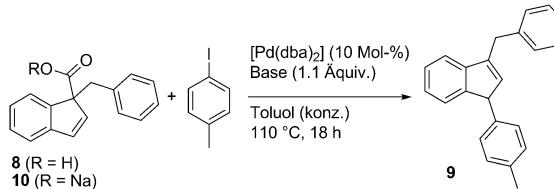
Schema 1. Retrosynthese von Quadrangularin A (2), Ampelopsin D (3) und Pallidol (4).

dative Heck-Reaktion^[13] unter selektiver Bildung der *E*-konfigurierten exocyclischen Doppelbindung in Verbindungen des Typs **B** überführt werden. Entschützung liefert dann direkt die Verbindungen **2** und **3**. Oxidation der Doppelbindung in **B**, intramolekulare Friedel-Crafts-Alkylierung und Entschützung sollten schließlich zu Pallidol (**4**) führen.

In den letzten Jahren haben sich decarboxylierende Reaktionen zu vielversprechenden Methoden entwickelt, um selektiv C-C- oder C-Heteroatom-Bindungen zu knüpfen.^[14] Vor allem in der Übergangsmetallkatalyse wurde der Ansatz in vielen Varianten beschrieben. Hierzu zählen decarboxylierende Heck-Reaktionen,^[15] Homokupplungen,^[16] Aryl-,^[17] Vinyl-^[18] und Allylierungen^[19] sowie decarboxylierende C-H-Arylierungen.^[20]

Im Zuge unserer geplanten Studien zur Totalsynthese Resveratrol-basierter Naturstoffe untersuchten wir zunächst die Anwendbarkeit der von uns beschriebenen hoch stereospezifischen decarboxylierenden Kupplung von 2,5-Cyclohexadien-1-carbonsäuren mit Aryliodiden^[12] auf 1-Benzyl-1*H*-inden-1-carbonsäure (**8**). Die Optimierungsstudien führten wir mit 4-Iodtoluol als Kupplungspartner und $[\text{Pd}(\text{dba})_2]$ als Katalysator in Toluol durch (Tabelle 1). Im Vordergrund stand zunächst die Variation der Base. Mit Cs_2CO_3 , Ag_2CO_3 und LiOrBu fiel das arylierte Produkt **9** nicht oder nur in geringer Ausbeute an (Nr. 1–3). NaOrBu lieferte ein geringfügig besseres Ergebnis (25 %, Nr. 4). Analog wie in unseren vorherigen Studien zur decarboxylierenden Kupplung von 2,5-Cyclohexadien-1-carbonsäuren führte auch hier ein Ligandenzusatz zu einer deutlich schlechteren Ausbeute (8 %, Nr. 5). Da in unseren Experimenten Protodecarboxylierung als hauptsächliche Nebenreaktion auftrat, testeten wir das Na-Salz **10** als Substrat. Dabei fiel **9** in 31 % Ausbeute an (Nr. 6). Weiterhin stellten wir fest, dass die Konzentration und der Überschuss an **10** wichtige Faktoren sind (Nr. 7–9). So konnte **9** mit einem Überschuss an **10** (1.5 Äquiv.) und einer Verringerung der Konzentration (0.1M) in 52 % Ausbeute erhalten werden (Nr. 9). Bei weiterer Verdünnung und In-situ-Herstellung von **10** fiel **9** in 54 % Ausbeute an (Nr. 10).

Tabelle 1: Modellstudien zur decarboxylierenden Arylierung von **8/10**.



Nr.	Inden (Äquiv.)	Äquiv. an Tol-I	Base	Konz. an 8/10 [M]	Ausb. [%] ^[a]
1	8 (1)	1.1	Cs_2CO_3	0.3	0
2	8 (1)	1.1	Ag_2CO_3	0.3	10
3	8 (1)	1.1	LiOrBu	0.3	0
4	8 (1)	1.1	NaOrBu	0.3	25
5 ^[b]	8 (1)	1.1	NaOrBu	0.3	8 ^[c]
6	10 (1)	1.1		0.3	31
7	10 (2)	1		0.3	57
8	10 (1.5)	1		0.3	42 ^[c]
9	10 (1.5)	1		0.1	52 ^[c]
10	8 (1.5) ^[d]	1	$\text{NaOrBu}^{[e]}$	0.075	54
11 ^[f]	8 (1.5) ^[d]	1	$\text{NaOrBu}^{[e]}$	0.075	66

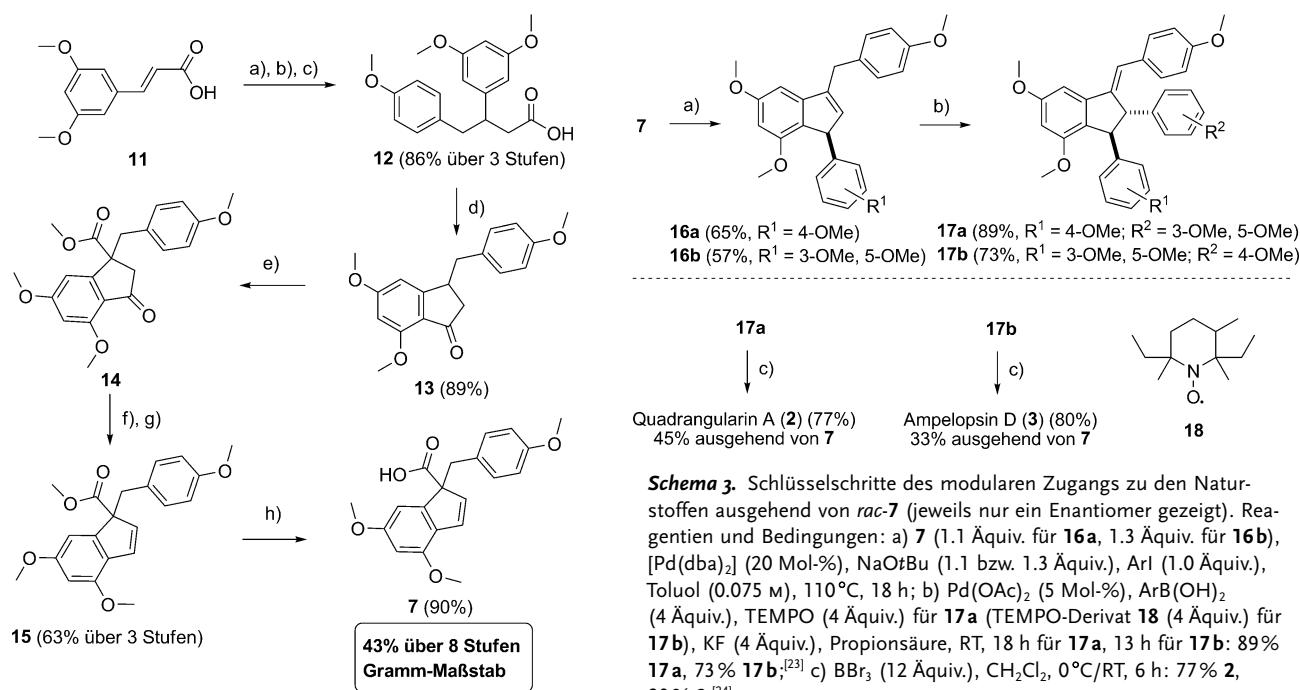
[a] Ausbeute an isoliertem Produkt **9**. [b] Mit $\text{P}(\text{OPh})_3$ (20 Mol-%).

[c] Ausbeute ^1H -NMR-spektroskopisch mit CH_2Br_2 als internem Standard bestimmt. [d] Die Säure wurde vor der Zugabe von Tol-I und Pd mit NaOrBu deprotoniert. [e] Mit 1.6 Äquiv. Base. [f] Mit 20 Mol-% Pd.

Wurde zusätzlich die Menge an $[\text{Pd}(\text{dba})_2]$ erhöht, konnte das arylierte Produkt **9** in einer Ausbeute von 66 % isoliert werden.

Nach der erfolgreichen Optimierung wandten wir uns den Totalsynthesen von Quadrangularin A (**2**), Ampelopsin D (**3**) und Pallidol (**4**) zu. Im Vordergrund stand zunächst die Synthese des Schlüsselbausteins, der Indencarbonsäure **7** (Schema 2). Ausgehend von kommerziell erhältlicher 3,5-Dimethoxyzimtsäure (**11**) konnte nach Veresterung (>99 %) die 4-Methoxybenzylgruppe über eine Cu-vermittelte konjugierte Grignard-Addition nach Ferreira et al. eingeführt werden.^[21] Verseifung lieferte die Carbonsäure **12** in sehr guter Ausbeute (86 % über drei Stufen). In einer intramolekularen Friedel-Crafts-Acylierung gelang es, das Indangerüst durch Umsetzung von **12** mit MSA in guter Ausbeute aufzubauen (**13**, 89 %).

13 wurde mit LDA in das Dianion überführt, in das mit Chlorameisensäuremethylester die benötigte Carboxyfunktion unter Aufbau eines quartären Zentrums eingeführt wurde (**14**). Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.^[22] Die Ketofunktion im Indanon **14** ließ sich glatt unter Luche-Bedingungen reduzieren. Erste Versuche zur Dehydratisierung der OH-Funktion unter sauren Bedingungen (pTSA, Kieselgel, AcOH, HCl, $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ oder Amberlyst 15) führten immer zu einem komplexen Oligomerengemisch. Dagegen gelang mit MsCl und NEt_3 im Überschuss eine effiziente und saubere Wassereliminierung zum Indenester **15** (63 % über drei Stufen). Wegen der generell hohen Tendenz von Indencarboxylaten zur Decarboxylierung führten wir die anschließende Verseifung bei 5 °C durch (90 % Ausbeute). Über diese achtstufige Synthesesequenz ließ sich der Schlüsselbaustein **7** somit in 43 % Gesamtausbeute im Gramm-Maßstab leicht herstellen.



Schema 2. Reagentien und Bedingungen: a) H_2SO_4 (kat.), MeOH , 70°C , 12 h; b) 4-MeOC₆H₄CH₂MgCl (2.0 Äquiv.), Cul (2.0 Äquiv.), TMEDA (2.2 Äquiv.), TMSCl (5.0 Äquiv.), $\text{Et}_2\text{O}/\text{THF}$, $-78^\circ\text{C}/-20^\circ\text{C}$, 3 h; c) NaOH (10%), MeOH , 70°C , 2 h; d) MSA (10 Äquiv.), 70°C , 3 h; e) LDA (2.2 Äquiv.), ClCO_2Me (1.3 Äquiv.), $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 5 h; f) NaBH_4 (1.5 Äquiv.), CeCl_3 (1.1 Äquiv.), MeOH , 0°C , 0.5 h; g) MsCl (2 Äquiv.), NEt_3 (3 Äquiv.), CH_2Cl_2 , 0°C , 17 h; h) NaOH (30%), $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ (5:1), 5°C , 16 h. MSA: Methansulfonsäure, LDA: Lithiumdiisopropylamid, MsCl : Methansulfonylchlorid, TMEDA: Tetramethylethylenediamin, TMSCl: Trimethylsilylchlorid.

Nachdem der Zugang zur Indencarbonsäure **7** gesichert war, wurden die geplanten Schlüsselschritte untersucht (Schema 3). Dabei erwies sich die palladiumkatalysierte decarboxylierende Kupplung von **7** mit Aryliodiden erfreulicherweise als effiziente Methode. Unter den optimierten Bedingungen konnten die 1,3-disubstituierten Indenderivate **16a** und **16b** in guter Ausbeute hergestellt werden, wobei anders als in der Modellstudie ein Überschuss an Carbonsäure von 1.1 bzw. 1.3 Äquiv. genügte.

Im Anschluss untersuchten wir die Eignung der Nitroxid-vermittelten oxidativen Heck-Reaktion^[13] für den Einbau des C2-Substituenten (siehe Schema 1). Wegen der relativen Konfiguration der Arylgruppen an den Positionen 2 und 3 in den Naturstoffen **2** und **3** war es dabei essenziell, den C2-Substituenten hoch *trans*-diastereoselektiv unter gleichzeitiger Bildung der exocyclischen Doppelbindung in *E*-Konfiguration in **16a** und **16b** einzuführen. Es zeigte sich, dass das Inden **16a** mit 3,5-Dimethoxyphenylboronsäure und TEMPO als externem Oxidationsmittel in sehr guter Ausbeute und exzellenter Selektivität (*trans*- und *E*-selektiv) in das geschützte Quadrangularin A **17a** überführt werden kann.

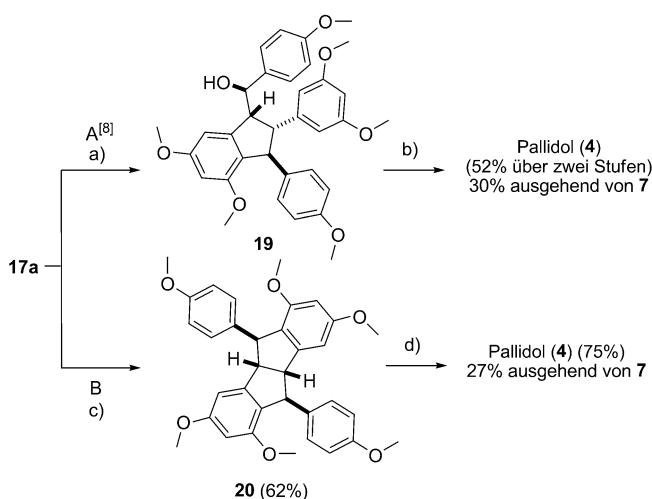
Die Regioselektivität bei der Addition an **16a** wird durch sterische und elektronische Effekte gesteuert. Die *E*-Selektivität resultiert dabei aus der Minimierung der allylischen $\text{A}_{1,3}$ -Spannung während der β -H-Eliminierung, und die *trans*-

Schema 3. Schlüsselschritte des modularen Zugangs zu den Naturstoffen ausgehend von *rac*-**7** (jeweils nur ein Enantiomer gezeigt). Reagenzien und Bedingungen: a) **7** (1.1 Äquiv. für **16a**, 1.3 Äquiv. für **16b**), $[\text{Pd}(\text{dba})_2$] (20 Mol-%), NaOtBu (1.1 bzw. 1.3 Äquiv.), ArI (1.0 Äquiv.), Toluol (0.075 M), 110°C , 18 h; b) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5 Mol-%), ArB(OH)_2 (4 Äquiv.), TEMPO (4 Äquiv.) für **17a** (TEMPO-Derivat **18** (4 Äquiv.) für **17b**), KF (4 Äquiv.), Propionsäure, RT, 18 h für **17a**, 13 h für **17b**: 89% **17a**, 73% **17b**,^[23] c) BBr_3 (12 Äquiv.), CH_2Cl_2 , $0^\circ\text{C}/\text{RT}$, 6 h: 77% **2**, 80% **3**.^[24]

Selektivität wird durch die C3-Arylgruppe bestimmt. Interessanterweise ergibt die Reaktion mit O_2 als Oxidationsmittel kein Produkt.

Für den Aufbau der Ampelopsin-D-Struktur verwendeten wir im Anschluss entsprechend 4-Methoxyphenylboronsäure als Arylquelle. Unter analogen Bedingungen mit TEMPO als Oxidationsmittel wurde Produkt **17b** allerdings zusammen mit einer nicht abtrennbaren Verunreinigung erhalten. Diese Nebenreaktion konnte jedoch durch Verwendung des sperrigen TEMPO-Derivats **18** weitgehend unterdrückt werden, was das Indan **17b** ausgehend von **16b** in 73% Ausbeute mit exzellenter *trans*- und *E*-Selektivität zugänglich machte.^[23] Lewis-Säure-vermittelte Demethylierung sämtlicher phenolischer Methylether in **17a** und **17b** lieferte schließlich die Naturstoffe Quadrangularin A (**2**, 45% Ausbeute ausgehend von **7**) bzw. Ampelopsin D (**3**, 33% Ausbeute ausgehend von **7**).^[24]

Für den Zugang zum hexacyclischen Naturstoff Pallidol (**4**) ausgehend vom Indan **17a** wählten wir eine literaturbekannte zweistufige Reaktionssequenz, bestehend aus Hydroborierung und Friedel-Crafts-Alkylierung bei gleichzeitiger Phenolentschützung (Schema 4).^[8] Mit ihr konnten wir den Wirkstoff **4** über den Alkohol **19** in zwei Stufen synthetisieren (Methode A).^[25] Bei unseren Studien zur Hydroborierung von **17a** stellten wir fest, dass bei leichtem Überschuss an H_2O_2 während wässriger Aufarbeitung geschütztes Pallidol (**20**) in Spuren gebildet wurde. Nach Optimierung konnten wir mit einem Überschuss an H_2O_2 **20** in einer Ausbeute von 62% isolieren (Methode B). Wir vermuten, dass überschüssiges H_2O_2 eine saure Borspezies bildet, die während der Aufarbeitung eine spontane und saubere Cyclisierung bewirkt. Phenolentschützung von **20** ergab dann den gewünschten Naturstoff Pallidol (**4**).



Schema 4. Totalsynthese von Pallidol (4). Reagentien und Bedingungen: a) $\text{BH}_3\text{-THF}$ (10 Äquiv.), THF, RT, 18 h, NaOH (0.25 M)/ H_2O_2 (30%) [3/1], 1 h, basische Aufarbeitung; b) BBr_3 (30 Äquiv.), CH_2Cl_2 , 0°C/RT, 8 h, 52% über 2 Stufen (HPLC-Reinigung); c) $\text{BH}_3\text{-THF}$ (10 Äquiv.), THF, RT, 18 h, NaOH (0.25 M)/ H_2O_2 (30%) [3/2], 3 h, wässrige Aufarbeitung, 62%; d) BBr_3 (30 Äquiv.), H_2O (1 Äquiv.), CH_2Cl_2 , 0°C/RT, 8 h, 75% (LC-Reinigung).

Wir haben hier einen neuen modularen Ansatz für die Synthese von racemischen Resveratrol-basierten Naturstoffen beschrieben. Die Strategie beruht auf einer neuartigen decarboxylierenden Kupplung, gefolgt von einer Nitroxid-vermittelten oxidativen Heck-Reaktion. Auf diese Weise können strukturell entscheidende Arylreste variabel eingeführt werden. Das Konzept nutzen wir zunächst für die Synthese der Resveratrol-Dimere Quadranglearin A (2) und Ampelopsin D (3). Eine optimierte Synthesesequenz macht dann Pallidol (4) über zwölf Stufen in einer Gesamtausbeute von 13% zugänglich (Lit.: 7% über zwölf Stufen;^[6] 5% über acht Stufen).^[8] Darüber hinaus ermöglicht unsere Strategie prinzipiell den Zugang zu weiteren natürlichen oder nicht-natürlichen Derivaten, die für biologische Studien interessant sein könnten.

Ein eingegangen am 9. Dezember 2013
Online veröffentlicht am 5. Februar 2014

Stichwörter: Decarboxylierende Kupplungen · Naturstoffe · Palladium · Resveratrol · Totalsynthesen

- [1] a) S. A. Adesanya, R. Nia, M.-T. Martin, N. Boukamcha, A. Montagnac, M. Païs, *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 1694; b) A. González-Sarrías, S. Gromek, D. Niesen, N. P. Seeram, G. E. Henry, *J. Agric. Food Chem.* **2011**, *59*, 8632; c) M. A. Khan, S. G. Nabi, S. Prakash, A. Zaman, *Phytochemistry* **1986**, *25*, 1945; d) S. Macke, G. Jerz, M. T. Empl, P. Steinberg, P. Winterhalter, *J. Agric. Food Chem.* **2012**, *60*, 11919.
- [2] a) J. A. Baur, K. J. Pearson, N. L. Price, H. A. Jamieson, C. Lerin, A. Kalra, V. V. Prabhu, J. S. Allard, G. Lopez-Lluch, K. Lewis, P. J. Pistell, S. Poosala, K. G. Becker, O. Boss, D. Gwinn, M. Wang, S. Ramaswamy, K. W. Fishbein, R. G. Spencer, E. G. Lakatta, D. Le Couteur, R. J. Shaw, P. Navas, P. Puigserver, D. K. Ingram, R. de Cabo, D. A. Sinclair, *Nature* **2006**, *444*, 337; b) S.

Bradamante, L. Barenghi, A. Villa, *Cardiovasc. Drug Rev.* **2004**, *22*, 169; c) M. Jang, L. Cai, G. O. Udeani, K. V. Slowing, C. F. Thomas, C. W. W. Beecher, H. H. S. Fong, N. R. Farnsworth, A. D. Kinghorn, R. G. Mehta, R. C. Moon, J. M. Pezzuto, *Science* **1997**, *275*, 218; d) S. Quideau, D. Deffieux, L. Pouységum, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 6930; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6824; e) J. M. Smoliga, J. A. Baur, H. A. Hausenblas, *Mol. Nutr. Food Res.* **2011**, *55*, 1129.

- [3] a) N. Abe, T. Ito, K. Ohguchi, M. Nasu, Y. Masuda, M. Oyama, Y. Nozawa, M. Ito, M. Iinuma, *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 1499; b) R. H. Cichewicz, S. A. Kouzi, *Studies in Natural Products Chemistry*, Band 26, Teil G (Hrsg.: R. Atta-ur), Elsevier, Amsterdam, **2002**, S. 507; c) S. He, Y. Lu, B. Wu, Y. Pan, *J. Chromatogr. A* **2007**, *1151*, 175; d) L. Li, G. E. Henry, N. P. Seeram, *J. Agric. Food Chem.* **2009**, *57*, 7282.
- [4] S. A. Snyder in *Biomimetic Organic Synthesis* (Hrsg.: E. Poupon, B. Nay), Wiley-VCH, Weinheim, **2011**, S. 695.
- [5] a) T. A. Engler, G. A. Gfesser, B. W. Draney, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3700; b) C. Li, J. Lu, X. Xu, R. Hu, Y. Pan, *Green Chem.* **2012**, *14*, 3281; c) X.-C. Li, D. Ferreira, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1501; d) Y. Takaya, K. Terashima, J. Ito, Y.-H. He, M. Tateoka, N. Yamaguchi, M. Niwa, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10285; e) S. S. Velu, I. Buniyamin, L. K. Ching, F. Feroz, I. Noorbachcha, L. C. Gee, K. Awang, I. A. Wahab, J.-F. F. Weber, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 11376.
- [6] S. A. Snyder, A. L. Zografas, Y. Lin, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 8334; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8186.
- [7] a) S. A. Snyder, S. P. Breazzano, A. G. Ross, Y. Lin, A. L. Zografas, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1753; b) S. A. Snyder, Z. G. Brill, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5524; c) S. A. Snyder, A. Gollner, M. I. Chiriac, *Nature* **2011**, *474*, 461.
- [8] a) C. Zhong, X.-H. Liu, X.-D. Hao, J. Chang, X. Sun, *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *62*, 187; b) C. Zhong, J. Zhu, J. Chang, X. Sun, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2815.
- [9] W. Li, H. Li, Y. Li, Z. Hou, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7771; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7609.
- [10] a) J. L. Jeffrey, R. Sarpong, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5450; b) J. L. Jeffrey, R. Sarpong, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1969.
- [11] D. J. Kerr, M. Miletic, N. Manchala, J. M. White, B. L. Flynn, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4118.
- [12] a) C.-M. Chou, I. Chatterjee, A. Studer, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 8773; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8614; b) E. Koch, A. Studer, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 5033; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4933.
- [13] Z. He, S. Kirchberg, R. Fröhlich, A. Studer, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 3759; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3699; Übersicht zu TEMPO-vermittelten Prozessen: L. Tebben, A. Studer, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 5138; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5034.
- [14] a) L. J. Gooßen, N. Rodríguez, K. Gooßen, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3144; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3100; b) B. Song, T. Knauber, L. J. Gooßen, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 3026; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2954.
- [15] Beispiel: A. G. Myers, D. Tanaka, M. R. Mannion, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11250.
- [16] Beispiel: J. Cornellà, H. Lahlali, I. Larrosa, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 8276.
- [17] Beispiel: X. Li, D. Zou, F. Leng, C. Sun, J. Li, Y. Wu, Y. Wu, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 312.
- [18] Beispiel: Z. Xu, Q. Wang, J. Zhu, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 3354; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3272.
- [19] Beispiel: C. J. Gartshore, D. W. Lupton, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 4207; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4113.
- [20] Beispiel: P. Hu, M. Zhang, X. Jie, W. Su, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 231; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 227.
- [21] P. S. van Heerden, B. C. B. Bezuidenhout, D. Ferreira, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 1141.

- [22] Bei der säulenchromatographischen Aufarbeitung wurde neben **14** nicht abtrennbares Edukt **13** in geringen Mengen erhalten (¹H-NMR: Produkt/Edukt = 11:1; siehe die Hintergrundinformationen).
- [23] Ein nicht abtrennbares Nebenprodukt wurde zusätzlich erhalten (Gesamtausbeute: 77%; ¹H-NMR: **17b**/Nebenprodukt = 17:1). Vermutlich handelt es sich dabei um ein Isomer mit innenliegender Doppelbindung (siehe die Hintergrundinformationen).
- [24] Neben dem Produkt wurde jeweils das Isomer mit innenliegenden Doppelbindung in geringer Menge erhalten (siehe die Hintergrundinformationen). Ausbeute: 84% (¹H-NMR: **2**/Isomer = 11:1); 90% (¹H-NMR: **3**/Isomer = 8:1). Die Endreinigung der Naturstoffe erfolgte durch pärparative HPLC.
- [25] Dabei fiel ein weiteres Isomer in 10% an. Hierbei handelt es sich um ein Isomer von Quadrangularin A (**2**) mit innenliegender Doppelbindung, das bei der Umsetzung von **19** mit BBr_3 über einen Eliminierungs- und Umlagerungsprozess entstanden sein könnte (siehe die Hintergrundinformationen). Der Alkohol **19** fiel überraschenderweise nicht als diastereomerenreine Verbindung an (in Schema 4 ist das Hauptprodukt abgebildet).
-