

Biosynthese und chemische Synthese von Presilphiperfolanolen

Allen Y. Hong und Brian M. Stoltz*

Biosynthese · Naturstoffe · Strukturaufklärung ·
Terpenoide · Totalsynthesen

Professor Richmond Sarpong zum 40.
Geburtstag gewidmet

Presilphiperfolanole bilden eine biosynthetisch bedeutende Klasse von Sesquiterpenen, die sich zu verschiedenen weiteren Sesquiterpen-Grundgerüsten umlagern können. Ihr Ursprung lässt sich auf einfache lineare Terpenvorstufen zurückverfolgen. Durch umfassende biochemische, theoretische und synthetische Arbeiten gelang es, ein mechanistisches Verständnis für die enzymatische Cyclisierung zu gewinnen. Um die ungewöhnliche und bemerkenswerte Grundstruktur der Presilphiperfolanole synthetisch zu erhalten, wurde ebenfalls intensiv an Totalsynthesen dieser Naturstoffe gearbeitet. Die dabei entwickelten Strategien mündeten in zwei Syntheseansätzen sowie zwei vollständigen Totalsynthesen. Während biosynthetisch und durch chemische Synthese schon viel zur Aufklärung der Moleküle und ihrer Mechanismen beigetragen wurde, tauchen Fragen zur Biosynthese von neueren Presilphiperfolanolen auf. Auch die Umlagerungsmechanismen sind im Detail noch unklar.

1. Die natürlichen Presilphiperfolanole

Das Presilphiperfolan- (oder Prebotrydial-)Grundgerüst dient als wichtiger Verzweigungspunkt auf dem Biosyntheseweg zu vielen natürlichen Sesquiterpenen. Als inhärent energiereiche Strukturen neigen die Presilphiperfolanyl-Kationen besonders zur Umlagerung durch C-C-Bindungswanderung. Trotz ihrer Rolle als Schlüsselintermediat in der Sesquiterpen-Biosynthese kommt daher das nichtmodifizierte Gerüst in der Natur kaum vor.

1.1. Isolierung und Strukturaufklärung

Bislang wurden drei Presilphiperfolanole isoliert und charakterisiert: (–)-Presilphiperfolan-8 α -ol [(-)-**1**]^[1], (–)-Presilphiperfolan-9 α -ol [(-)-**2**]^[2] und (–)-Presilphiperfolan-1 β -ol [(-)-**3**]^[3,4] (Abbildung 1). Alle drei Naturstoffe ent-

sprechen dem Hydratisierungsprodukt eines Presilphiperfolanyl-Kations, das sich bei der Terpencyclisierung in der Biosynthese bildet. Natürliche Stereoisomere von (–)-**1–3** sind noch nicht bekannt. Besonderes Merkmal der komplexen Struktur der Presilphiperfolanole ist das ungewöhnliche, kompakte Tricyclo[5.3.1.0^{4,11}]undecan-Sesquiterpengerüst mit fünf benachbarten Stereozentren, zwei quartären, vollständig Kohlenstoff-substituierten Kohlenstoffzentren und einer tertiären Hydroxygruppe. Abgesehen von klar ersichtlichen Strukturmerkmalen weisen die Moleküle noch eine erhebliche Ringspannung im Tricyclus auf^[5,6] und sie wandeln sich thermodynamisch begünstigt leicht in polycyclische Sesquiterpene unterschiedlicher Struktur umwandeln. Rechnungen ergaben für das Presilphiperfolanolgerüst eine um mindestens 7.1 kcal mol^{–1} größere Bildungswärme (ΔH_f) als für andere isomere, im späteren Verlauf der Biosynthese gebildete Sesquiterpengerüste.^[5]

Als erstes Presilphiperfolan wurde (–)-Presilphiperfolan-8 α -ol [(-)-**1**] identifiziert.^[1] Bohlmann und Mitarbeiter isolierten es 1981 aus den Blütenpflanzen *Eriophyllum stachyifolium* und *Flourensia heterolepis* und bestimmten seine tricyclische Struktur und die Stereochemie durch detaillierte ¹H-NMR-Analysen mit chiralen Verschiebungsreagentien. Anschließend veröffentlichten Coates et al. eine Röntgenkristallstruktur des *p*-Nitrobenzoësäureesters.^[7]

[*] A. Y. Hong, Prof. B. M. Stoltz

Warren and Katharine Schlinger Laboratory for Chemistry and Chemical Engineering, Division of Chemistry and Chemical Engineering, California Institute of Technology
1200 E. California Blvd, MC 101-20, Pasadena, CA 91125 (USA)
E-Mail: stoltz@caltech.edu

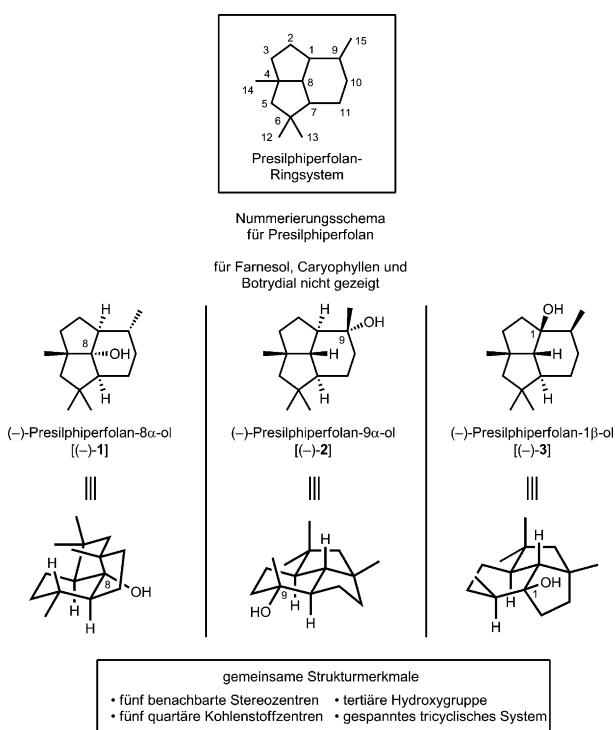


Abbildung 1. Natürlich vorkommende Presilphiperfolanole (Prebotydiale).

Weyerstahl et al. entdeckten 1993 das (-)-Presilphiperfolan-9α-ol [(-)-2]^[2] in *Artemisia lacinata*, und Marco et al. identifizierten es 1996 in der verwandten Spezies *Artemisia chamaemelifolia*. Die Struktur von (-)-2 wurde NMR-spektroskopisch bestimmt und später zusätzlich durch die Totalsynthese von (±)-2 bestätigt (siehe Abschnitt 2.2).^[8]

Im Gegensatz zu den Strukturen von (-)-1 und (-)-2 musste die Struktur von (-)-Presilphiperfolan-1β-ol [(-)-3]^[3,4] mehrere Male revidiert werden (Abbildung 2). Zunächst isolierten Melching und König im Jahr 1999 geringe Mengen des Alkohols (-)-3 aus dem Lebermoos *Conocephalum conicum*^[3] und ordneten ihm anhand von NMR-Daten die Struktur (-)-4 zu. Die gleiche Verbindung isolierten Leitão und Mitarbeiter aus dem Farn *Anemia tomentosa* var. *anthriscifolia* und beschrieben sie aufgrund von NMR-Spektren zunächst als eigenständigen Naturstoff mit der Struktur (-)-

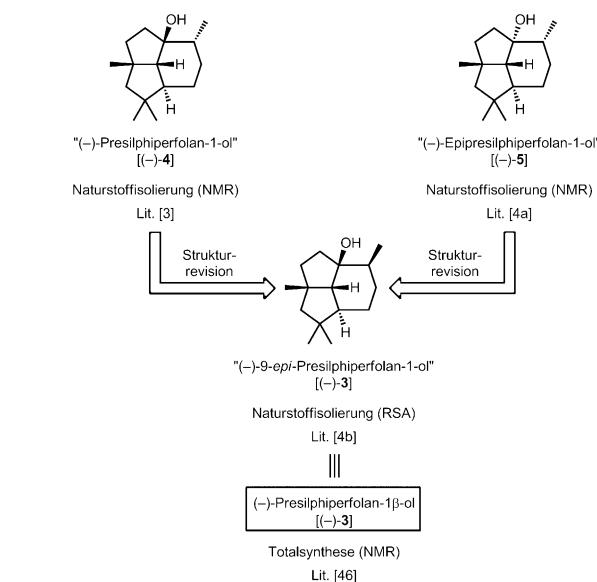


Abbildung 2. Struktur und revidierte Struktur von (-)-3.

5.^[4a] In einer Zusammenarbeit stellten dann Leitão, Joseph-Nathan und Mitarbeiter durch Röntgenkristallographie fest, dass die isolierte Verbindung eindeutig die revidierte Struktur (-)-3 besaß.^[4b] Anhand von Synthesestudien, spektroskopischen Daten und der Analyse des wahrscheinlichen Biosynthesewegs kam die Gruppe um Stoltz un längst zu dem Ergebnis, dass König und Leitão tatsächlich den gleichen Naturstoff (-)-3 isoliert hatten (siehe Abschnitt 2.5).

Außer den Stammverbindungen wurden noch weitere Naturstoffe beschrieben, die ein dehydratisiertes oder oxidiertes tricyclisches Presilphiperfolanol-Grundgerüst besitzen (Abbildung 3). Das Presilphiperfol-7(8)-en (6)^[9] entsteht vermutlich durch Deprotonierung eines intermedienen Presilphiperfolanyl-Kations. Naturstoffe wie die Britanline (7-9)^[10] sind zusätzlich am primären Kohlenstoffatom des Presilphiperfolan-Gerüsts oxidiert. Andere isolierte Verbindungen wie die Angelate 12 und 13 haben mehrere ihrer sekundären tricyclischen Kohlenstoffatome oxidiert.^[11] Auch eine oxidative Ringspaltung ist möglich, wie die Strukturen von Botryodial (10)^[12] und Dihydrobotryodial (11)^[12] zeigen. Alle genannten Naturstoffe sind strukturmodifizierte Presilphiperfolanole von ursprünglich niedrigem Oxidationsniveau.



Allen Y. Hong wechselte 2005 als Bachelor-Student zur Gruppe von Prof. Richmond Sarpong an die UC Berkeley und graduierte dort 2006 in chemischer Biologie (B.S.). Er begann 2007 seine Doktorarbeit in organischer Synthesechemie am California Institute of Technology und ging 2008 in die Gruppe von Prof. Brian M. Stoltz, wo er sich auf die asymmetrische Katalyse und Totalsynthese konzentrierte. Er promovierte 1997 (Ph.D.) und begann danach ein durch das NIH gefördertes Postdoktorat bei Prof. E. J. Corey an der Harvard University (1998–2000) wechselte er im Jahr 2000 an das Caltech. Seine



Brian M. Stoltz graduierte 1993 in Chemie (B.S.) und Germanistik (B.A.) an der Indiana University of Pennsylvania. Er promovierte 1997 (Ph.D.) bei Prof. John L. Wood an der Yale University. Nach einem NIH-geförderten Postdoktorat bei Prof. E. J. Corey an der Harvard University (1998–2000) wechselte er im Jahr 2000 an das Caltech. Seine Forschungsschwerpunkte sind das Design und die Realisierung von neuen Synthesestrategien für komplexe Moleküle und die Entwicklung von neuen Synthesemethoden.

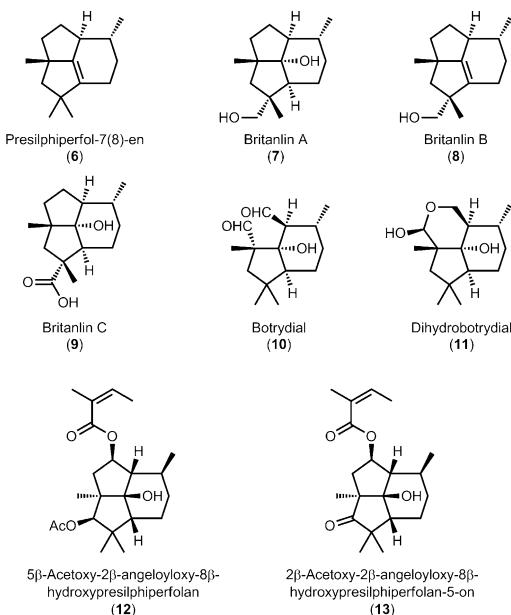
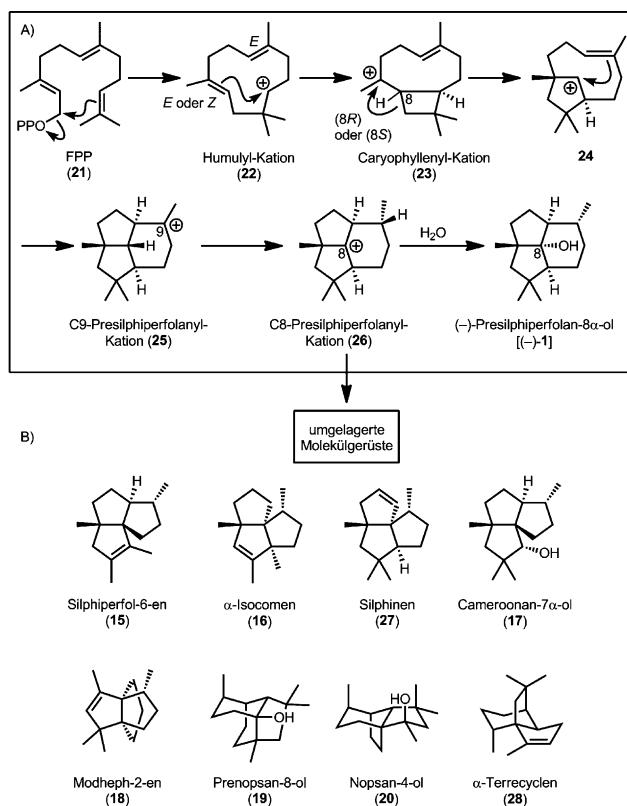


Abbildung 3. Naturstoffe mit dehydratisiertem oder oxidiertem Presilphiperfolanol-Grundgerüst.

1.2. Biosynthese von Presilphiperfolanolen

Aus der Tatsache, dass die Presilphiperfolanole zusammen mit strukturverwandten Sesquiterpenen isoliert werden, lassen sich wichtige Schlussfolgerungen zu ihrem biosynthetischen Ursprung ziehen. So bemerkten Bohlmann und Mitarbeiter, dass **(–)–1** häufig zusammen mit verschiedenen Triquinanen isoliert wird.^[1,13] Der tricyclische Alkohol **(–)–1** und β -Caryophyllen (**14**; Abbildung 4) wurden ebenfalls aus den gleichen natürlichen Ausgangsmaterialien isoliert, wie mehrfach berichtet wurde.^[9,14] Also haben diese drei polycyclischen Sesquiterpene möglicherweise einen gemeinsamen Biosyntheseweg. Diese Ergebnisse erklärten Bohlmann und



Schema 1. A) Bohlmann-Mechanismus für die Biosynthese von Presilphiperfolanen. B) Einige umgelagerte natürliche Sesquiterpene.

Jakupovic 1980 durch eine enzymatische Polycyclisierung von Farnesylypyrophosphat (**21**) zum Caryophyllenyl-Kation **23** (Schema 1 A).^[13] Anschließend wird durch Ringerweiterung des Cyclobutans und Kation-Alken-Cyclisierung das C8-Presilphiperfolanyl-Kation **26** gebildet. Durch Wagner-Meerwein-Umlagerung am Kohlenstoff-Grundgerüst dieser gemeinsamen Zwischenstufe entstehen dann die beobachteten Triquinanen.

Auch Studien von Hanson und Mitarbeitern von 1981 waren sehr hilfreich, um den Biosyntheseweg der Presilphiperfolane aufzuklären.^[15] Die Gruppe wollte durch NMR-Untersuchungen an isotopenmarkierter Mevalonsäure (**29**) erforschen, wie der in der Biogenese später auftretenden Metabolit Dihydrobotryodial (**11**; Abbildung 3) aus einfachen Terpen-Bausteinen gebildet wird (Schema 2). Nach erfolgreichem Einbau eines verknüpften ^2H – ^{13}C -Markierungspaares wurde diese Vorstufe an den Pilz *Botryis cinerea* verfüttert. Die anschließende Isolierung und Analyse des cyclisierten und oxidierten Produkts Dihydrobotryodial **11a** bewies den Einbau von drei Mevalonsäureeinheiten (**29**) in das Molekül. Durch die biosynthetischen Umsetzungen war ein Isotopenpaar an C8 (Presilphiperfolan-Nummerierung) getrennt, die anderen beiden Paare blieben intakt. Dies war der erste Nachweis, dass das ursprünglich gebildete Kation **25** mit dem isomeren C8-Kation **26** durch eine ungewöhnliche 1,3-Hydridverschiebung in Verbindung steht. Für die Entstehung der Produkte **10** und **11** folgerte Hansen dann eine Hydratisierung und enzymatische oxidative Spaltung des weniger substituierten Cyclopentanrings.

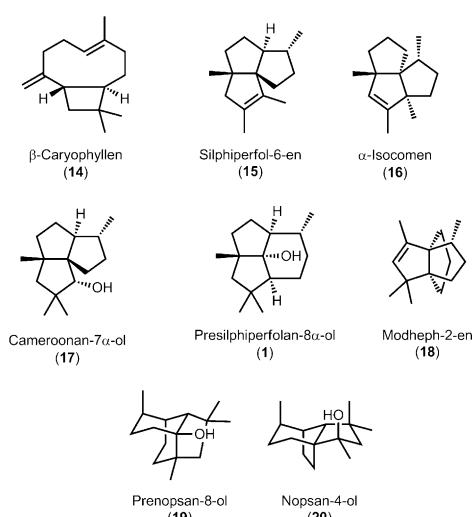
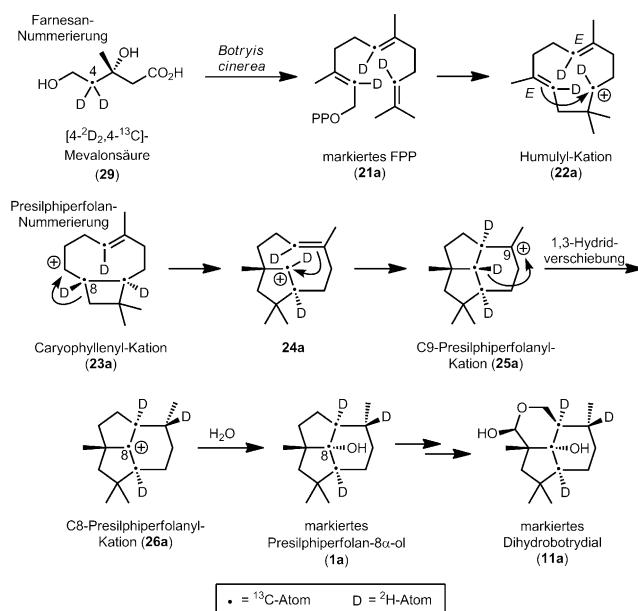


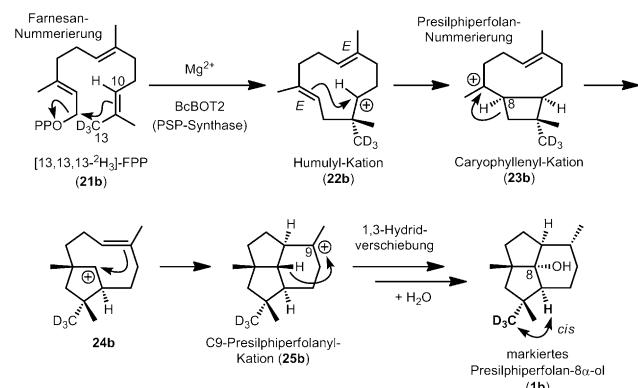
Abbildung 4. Einige Sesquiterpene, die zusammen mit den Presilphiperfolanolen aus dem Rhizom *Echinops giganteus* var. *lelyi* isoliert wurden.



Schema 2. Hanson-Mechanismus für die Biosynthese von Presilphiperfolanen (repräsentative Isotopenmarkierungsstudie).

Den Bohlmann-Hanson-Mechanismus haben in jüngerer Zeit viele Gruppen anhand biochemischer, spektroskopischer und theoretischer Techniken verfeinert und erweitert. In einer gemeinsamen Arbeit identifizierten die Gruppen von Collado, Cane und Viaud den *BcBOT*-Gencluster in *B. cinerea*, der für die enzymatische Umwandlung von **21** zu **10** verantwortlich ist.^[16] Außerdem wiesen sie nach, dass das *BcBOT2*-Gen eine essentielle Sesquiterpen-Cyclase codiert und andere Gene dieses Clusters die Cytochrom-P450-Monoxygenasen exprimieren. Diese wiederum katalysieren die Oxidation des Presilphiperfolan-Gerüsts zu **10** und ähnlichen Derivaten (Schema 1B).

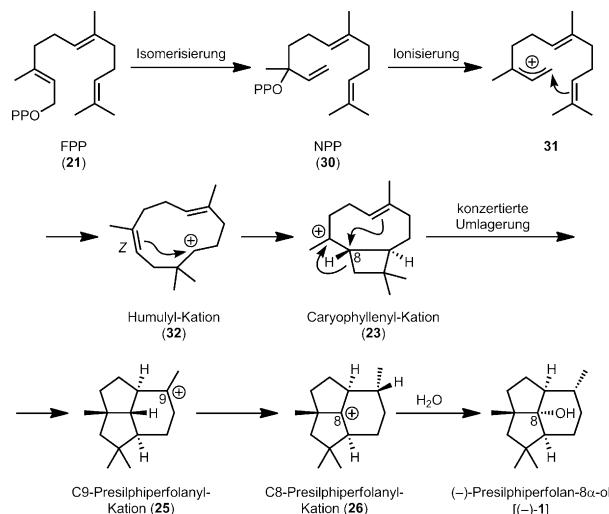
Anschließend konzentrierten sich Cane und Mitarbeiter auf die Inkubation des isolierten *BcBOT2*-Enzyms mit isotopenmarkierten FPP-Derivaten, um weitere stereochemische Details des Cyclisierungsmechanismus zu erhalten (Schema 3).^[17] Insgesamt wurden vier verschiedenen FPP-Derivate als Sonden für die verschiedenen Cyclisierungsstu-



Schema 3. Cane-Mechanismus für die Biosynthese von Presilphiperfolanen (repräsentative Isotopenmarkierungsstudie).

ten eingesetzt. Die Ergebnisse bestätigten die früheren Arbeiten von Bohlmann und Hanson. Repräsentativ wurde gezeigt, dass die ^2H -Markierung an der C13-Methylgruppe (Farnesan-Nummerierung) in eine Deuteriumsubstitution am C14 (Presilphiperfolan-Nummerierung) im isolierten Presilphiperfolan-8 α -ol (**1b**) übergeht. Somit bleibt die *cis*-Beziehung zwischen der markierten C13-Methylgruppe und dem Alkenproton am C10 während der gesamten Terpencyclisierungssequenz bestehen, und entsprechend muss das *cis*-Caryophyllenyl-Kation **23b** die entscheidende Zwischenstufe sein. Das Produkt **14** (*trans*-anellierte) hatte Bohlmann zusammen mit $(-)\text{-1}$ isoliert, während *2-epi*-Caryophyllen (**48**, Schema 7, *cis*-anellierte) nicht beobachtet wurde.

Um den Biosyntheseweg besser zu verstehen, führten Wang und Tantillo auch theoretische Berechnungen durch.^[19] Nach Auswertung von zahlreichen Ringschluss-Sequenzen stellten sie einen neuen Mechanismus vor (Schema 4).



Schema 4. Tantillo-Mechanismus für die Biosynthese von Presilphiperfolanen (theoretische Studie).

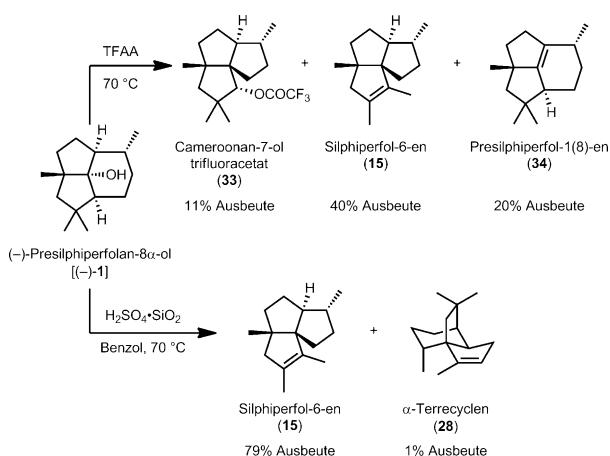
Wichtigste Befunde waren eine mögliche Isomerisierung von **21** zum Nerolidylpyrophosphat (NPP; **30**), das Konformer **23**, von dem die Cyclisierung ausgeht, der hochsynchrone Ablauf der Kation-Alken-Cyclisierung von **23** zu **25** und die mögliche Hydridverschiebung von **25** auf **26**. Mit molekülmechanischen Berechnungen untersuchten Barquera-Lozada und Cuevas einen ähnlichen Mechanismus, nach dem **22** in das Terrecylenyl-Kation, die Vorstufe für α -Terrecyclen, umgewandelt wird (**28**; Schema 1B).^[20]

1.3. Umlagerung von Presilphiperfolanolen

Wegen ihrer großen Bedeutung für die Sesquiterpen-Biosynthese wurde die Umlagerung der Presilphiperfolanole zu den verwandten Naturstoffen genauer untersucht.^[7,9] So beschrieben Weyerstahl et al. im Jahr 1998 die ätherischen Öle des Rhizoms *Echinops giganteus* var. *lelyi* als reichhaltige Sammlung biogenetisch verwandter Sesquiterpene (Abbildung 4).^[9] Außerdem wurden noch 18 weitere ei-

genständige tricyclische Naturstoffe identifiziert. Alle ließen sich bestimmte gemeinsame kationische Presilphiperfolanyl-Zwischenstufen zurückführen, aus der sie durch Wagner-Meerwein-Umlagerung hervorgegangen waren. Die Coisierung dieser Verbindungen bestätigt die Befunde von Bohlmann.^[1,13]

Im Zuge der Naturstoffisolierung versuchten andere Gruppen, die biosynthetische Umwandlung des Presilphiperfolangerüsts zu anderen natürlichen Sesquiterpenen chemisch durch Teilsynthese nachzuvollziehen. So gelang Coates et al. die Umlagerung von $(-)\text{-1}$ mit TFAA bei 70 °C, und sie erhielten das Trifluoracetat von Cameroonian-7-ol (33) mit 11% Ausbeute, Silphiperfol-6-en (15) mit 40% Ausbeute und Presilphiperfol-1(8)-en (34)^[21] mit 20% Ausbeute (Schema 5).^[5,7] Durch Ionisierung von $(-)\text{-1}$ mit $\text{H}_2\text{SO}_4 \cdot \text{SiO}_2$ in

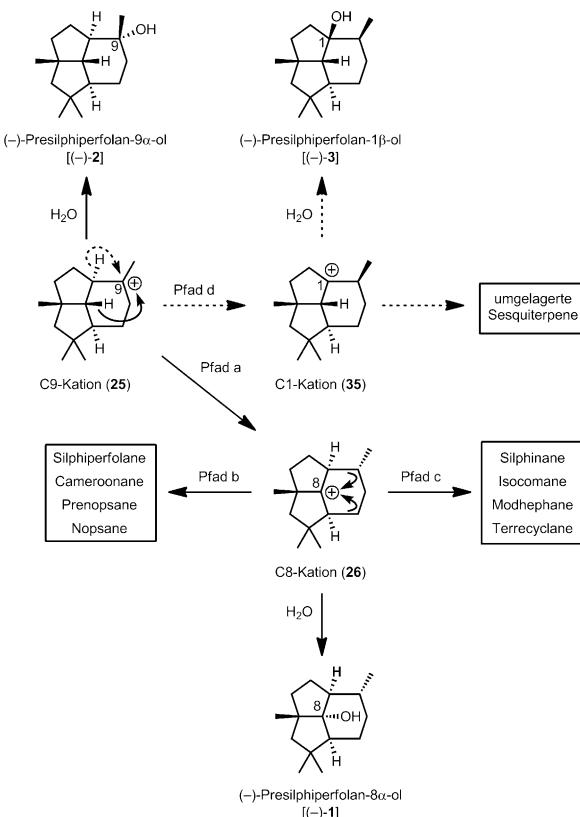


Schema 5. Umlagerung von Presilphiperfolan-8 α -ol in andere Sesquiterpengerüste. TFAA = Trifluoressigsäureanhydrid.

Benzol bei 70 °C erhielten sie **15** mit 79% Ausbeute und **28** mit 1% Ausbeute her. Dass die Produktverteilung unter den gewählten Reaktionsbedingungen so stark variierte, macht deutlich, wie sehr die Reaktionsparameter die konkurrierenden Umlagerungswege der Sesquiterpene beeinflussen.

Das Presilphiperfolangerüst ist, wie man heute annimmt, Vorstufe für die Grundgerüste von Silphiperfolan, Silphinan, Isocoman, Modhephan, Terrecyclan, Prenopsan, Nopsan und Cameroonian (Schema 1B und Schema 6).^[9] Diese große strukturelle Vielfalt an polycyclischen Gerüsten unterstreicht, welche fundamentale Bedeutung das Presilphiperfolangerüst für den biosynthetischen Sesquiterpen-Cyclase-Reaktionsweg hat.

Während die Biosynthese von $(-)\text{-2}$ und $(-)\text{-1}$ bereits sehr genau erforscht wurde, erklären die bisherigen Vorschläge nicht die Bildung von $(-)\text{-3}$, dem jüngsten entdeckten natürlichen Presilphiperfolan (Schema 5). Dessen Biosyntheseweg mechanistisch aufzuklären, würde auch für die Umlagerung zu den in der Biosynthese weiter hinten stehenden natürlichen Sesquiterpenen neue Erkenntnisse bringen.



Schema 6. Umlagerung von Presilphiperfolanolen in andere natürlich vorkommende Sesquiterpene.

1.4. Biologische Aktivität der Presilphiperfolanole

Die Presilphiperfolanole sind nicht nur nachweislich wichtige biosynthetische Vorstufen für eine Reihe von polycyclischen Sesquiterpenen, sie haben auch selbst eine gewisse biologische Aktivität. So hat der relativ unpolare niedermolekulare Alkohol $(-)\text{-2}$ angenehme olfaktorische Eigenschaften und ist als Duftstoff interessant.^[2,22] Der Naturstoff $(-)\text{-2}$ ^[2] hat ein angenehm süßes, holzartiges Aroma mit Andeutungen von Kokos und Sellerie. Ein leicht differenziertes olfaktorisches Profil zeichnet das synthetische $(\pm)\text{-2}$ ^[8] aus. Es ist kräftiger und strahlt eine holzartige und harzige Ambergreifnote aus.

Dass $(-)\text{-2}$ auch fraßhemmende Wirkung auf Insekten hat, entdeckten González-Coloma und Mitarbeiter im Zuge eines Screenings von polycyclischen Sesquiterpenoiden.^[23] Gegen den Colorado-Kartoffelkäfer entfaltet der tricyclische Alkohol einen EC_{50} -Wert von $19.5 \text{ nmol cm}^{-2}$, gegen die Blattlausart *Diuraphis noxia* einen von $47.5 \text{ nmol cm}^{-2}$. Direkte Injektion oder Verfütterung der Substanz an *L.-Sedecimlineata*-Käfer bewirkte nach 72 Stunden eine Mortalität von 47%. Der Wirkmechanismus ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Angenommen wird jedoch eine toxische Wirkung von $(-)\text{-2}$ auf das peripherale und zentrale Nervensystem der Insekten.

Für $(-)\text{-3}$ wiesen Leitão und Mitarbeiter antimycobakterielle Eigenschaften nach.^[24] Der Naturstoff hat eine minimale inhibitorische Konzentration (MIC) gegen Stämme von

Mycobacterium tuberculosis (H37Rv) und *Mycobacterium smegmatis* (mc2155) von $100 \mu\text{g mL}^{-1}$ beziehungsweise $200 \mu\text{g mL}^{-1}$. Noch ist nicht bekannt, worauf diese antimykobakterielle Aktivität beruht.

Auch nichtnatürliche Presilphiperfolane wurden auf ihre biologischen Eigenschaften hin untersucht. Die Derivate (–)–**4** und **36–46** erforschten Collado et al. als neuartiges Fungizid (Abbildung 5).^[25] Die Alkohole **37** und **42** wiesen in den Assays mit *Botrytis cinerea* die vielversprechendste Hemmwirkung auf.

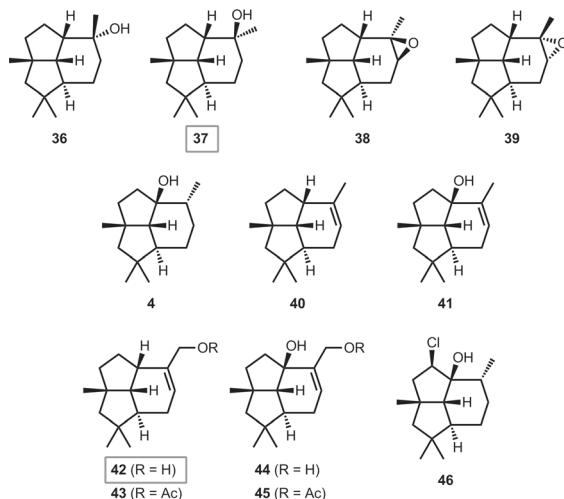


Abbildung 5. Natürliche und nichtnatürliche Presilphiperfolanol-Analoga mit mutmaßlicher antimycotischer Aktivität.

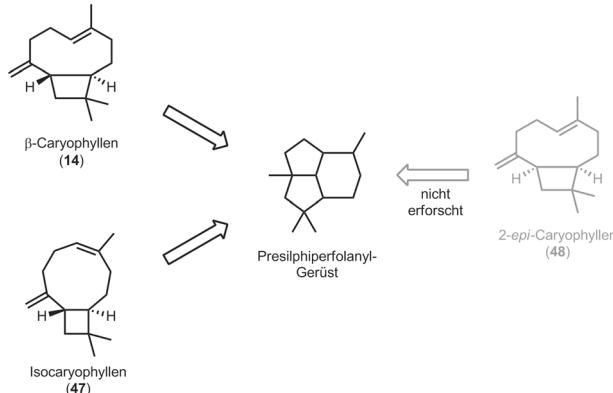
kung auf das Pilzwachstum auf. Das tertiäre Hydroxy-**37** vermochte das Pilzwachstum vier Tage lang vollständig und nach sieben Tagen noch teilweise zu unterdrücken. Der primäre Alkohol **42** reduzierte die Größe der Pilzkolonien und bewirkte Änderungen in der Morphologie des Pilzes. Als wesentlich für die Hemmwirkung nimmt man für beide aktiven tricyclischen Terpenoide die Hydroxygruppen an. Für die acetylierten Derivate wie **43** wurde keine Aktivität beobachtet.

2. Studien zur Synthese natürlicher Presilphiperfolane

Trotz ihrer essentiellen Rolle in der Biosynthese von zahlreichen polycyclischen Sesquiterpenen gibt es noch kaum Synthesearbeiten zu den Naturstoffen. In einer Reihe von biomimetischen Ansätzen wurde versucht, biosynthetisch spät auftauchende Vorstufen zu den tricyclischen Alkoholen (–)–**1–3** umzuwandeln. Diese Ansätze blieben allerdings erfolglos. Weitere synthetische Arbeiten mündeten hingegen in Verbindungen, die bereits den tricyclischen Kern des Presilphiperfolanol-Gerüsts enthalten sowie zu zwei Totalsynthesen.

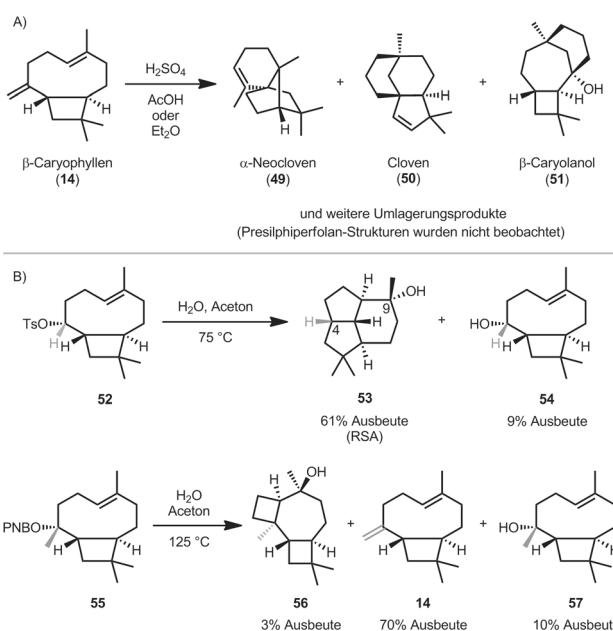
2.1. Biomimetische Cyclisierung von β -Caryophyllen und Isocaryophyllen

Im Zuge der Biosynthese des Presilphiperfolanyl-Kations wandelt sich nachweislich **21** durch Kation-Polyen-Cyclisierung in das Caryophyllenyl-Kation um. Darauf aufbauend, versuchten viele Forscher, β -Caryophyllen (**14**) oder Isocaryophyllen (**47**) biomimetisch zu einem Presilphiperfolanol umzulagern (Schema 7).^[26] Allerdings ließ sich noch kein natürlich vorkommender tricyclischer Alkohol (–)–**1–3** auf diese Weise herstellen.



Schema 7. Umlagerungsstrategie für das Caryophyllenyl- und Isocaryophyllenyl-Grundgerüst.

Zahlreiche Forschungsgruppen untersuchten auch die Umlagerung von **14** unter sauren Bedingungen (Schema 8 A).^[27,28] Diese Versuche ergaben zumeist komplexe Mischungen und eine sich über die Zeit ändernde Produktverteilung. Isoliert und charakterisiert wurden Umlage-

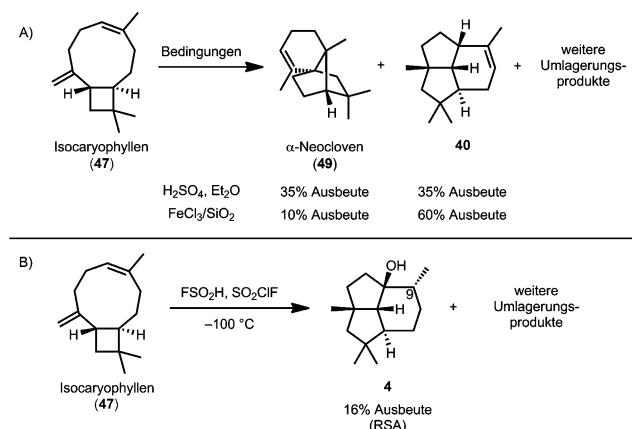


Schema 8. Bekannte Umlagerungen des Caryophyllen-Grundgerüsts. PNB = *p*-Nitrobenzoyl, Ts = 4-Toluolsulfonyl.

rungsprodukte wie α -Neocloven (**49**), Cloven (**50**) und β -Caryolanol (**51**). Um die verschiedenen komplexen Umlagerungsreaktionen besser zu verstehen, wurde auch unterstützend eine theoretische Studie durchgeführt.^[28a] Keine dieser ausführlichen Rechnungen führte jedoch zu Presilphiperfolan-Strukturen.

Unlängst untersuchten Coates und Mitarbeiter mit sehr aufschlussreichen Ergebnissen das Umlagerungsverhalten von β -Caryophyllen-Derivaten unter solvolytischen Bedingungen (Schema 8B).^[28b] Durch Ionisierung und Umlagerung des β -Caryophyllen-Tosylats **52** in Wasser und Aceton bei 75 °C wurden 12-nor-8 α -Presilphiperfolan-9 β -ol (**53**) und der Alkohol **54** gebildet. Die Verbindung **53** ähnelt stark (**-2**), aber ihr fehlt die im Naturstoff vorhandene Methylgruppe am C4. Daher wurden auch β -Caryophyllenyl-Vorstufen mit dieser Methylgruppe auf ihre Umlagerung hin untersucht. Unter ähnlichen solvolytischen Bedingungen, aber bei höherer Temperatur, lagerte der *p*-Nitrobenzoësäureester **55** nicht zu (**-2**) um, sondern zu 5,8-Cyclocaryophyllen-4 α -ol (**56**), **14** sowie **57**. Dass unter nahezu gleichen Reaktionsbedingungen die Produktverteilung so unterschiedlich sein kann, deutet auf einen großen Einfluss des Substitutionsmusters am Caryophyllenyl-Grundgerüst und der Abgangsgruppe hin.

Ebenfalls untersucht wurde die Umlagerung von Isocaryophyllen (**47**) zur Presilphiperfolan-Struktur.^[25,29,30] Robertson und Mitarbeiter behandelten **47** mit Schwefelsäure in Diethylether und erhielten **49** sowie das tricyclische Olefin **40**. Letzteres ähnelt dem dem tricyclischen Kern der Presilphiperfolanole (Schema 9A), und seit diesen frühen Studien



Schema 9. Bekannte Umlagerungen von Isocaryophyllen (47).

vermag Collado et al. die Produktverteilung in Richtung **40** durch FeCl₃ auf einem Siliciumdioxidträger zu lenken.^[25b] Tricyclische Alkohole mit noch größerer Ähnlichkeit zu den Presilphiperfolanolen stellten Khomenko und Mitarbeiter her.^[30] Sie behandelten **47** mit Fluorsulfonsäure und Sulfurylfluorchlorid bei -100 °C und erhielten nach vorsichtigem Ablösen der sauren Lösung Verbindung **4** mit 16% Ausbeute (Schema 9B). Die Strukturzuordnung erfolgte durch ¹H- und ¹³C-NMR-Spektroskopie und wurde durch Einkristall-Röntgenbeugung bestätigt. Die Verbindung ist das C9-Epimer von (**-3**) und stimmt interessanterweise vollständig

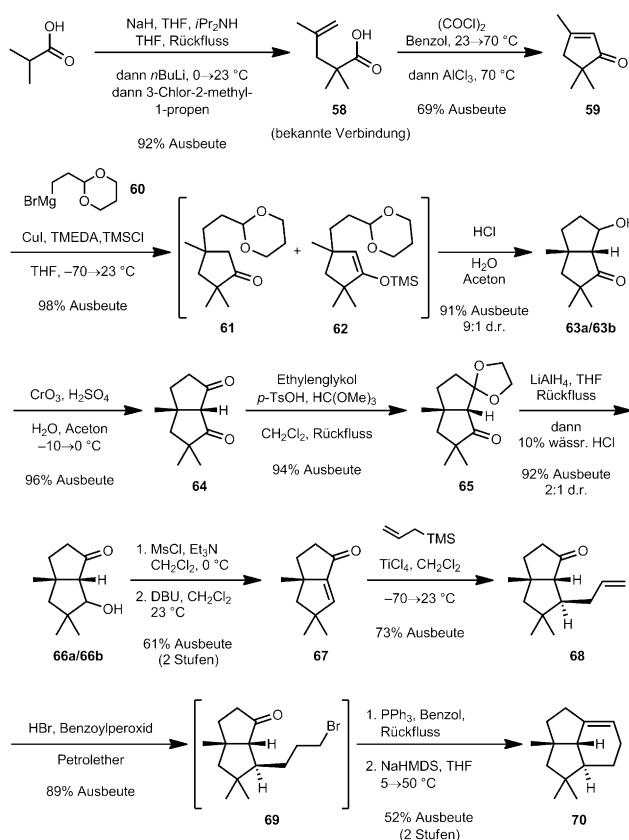
mit der Struktur überein, die König ursprünglich als „(-)-Presilphiperfolan-1-ol“ [(-)-**4**] identifiziert hatte.

Während die Geometrie an der endocyclischen Doppelbindung des Caryophyllen-Grundsts anhand von **14** und **47** erforscht worden ist, sind biomimetische Cyclisierungen von **48**^[18] noch nicht ausgelotet. Diese Verbindung hatten Cane und Mitarbeiter in ihrem Biosynthesevorschlag als Schlüsselintermediat identifiziert (Schema 3).^[17] Eine solche chemische Umwandlung der Verbindung zur Presilphiperfolan-Struktur würde den Reaktionsweg weiter bestätigen.

2.2. Weyerstahl'sche Totalsynthese von (\pm)-Presilphiperfolan-9 α -ol [(\pm)-**2**]

Wegen der biosynthetischen Bedeutung von (**-2**), seiner besonderen polycyclischen Struktur und seiner olfaktorischen Eigenschaften wollten Weyerstahl und Mitarbeiter diesen Naturstoff einer Totalsynthese unterziehen.^[8] Kern ihrer Synthese war eine intermolekulare Olefinierung zum Aufbau des tricyclischen Kerns.

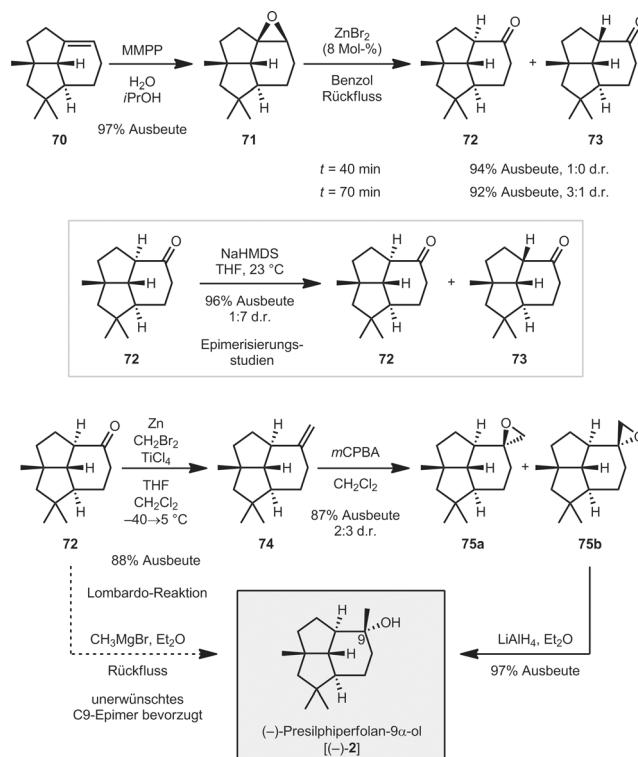
Ausgehend von Isobuttersäure, erhielten sie durch Enolisierung und Alkylierung mit Methallylchlorid die funktionalisierte Pentensäure **58** (Schema 10). Nach Aktivierung der Carbonsäure mit Oxalylchlorid und Cyclisierung mit AlCl₃



Schema 10. Synthese der entscheidenden olefinischen tricyclischen Zwischenstufe **70**. DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, MsCl = Methansulfonylchlorid, THF = Tetrahydrofuran, TMEDA = N,N,N',N'-Tetramethylethylendiamin, TMS = Trimethylsilyl, p-TsOH = p-Toluolsulfonsäure.

isolierten sie das Cyclopentenon **59** mit 69 % Ausbeute. An dieses wurde mit TMSCl als Aktivator das Organocuprat von **60** konjugiert addiert, und nach saurer Entfernung der Schutzgruppe und Aldolisierung wurde in einem zweistufigen Verfahren mit 89 % Ausbeute und 9:1 d.r. eine Mischung der β -Hydroxyketone **63a** und **63b** erhalten. Eine anschließende Jones-Oxidierung führte mit 96 % Ausbeute zum Diketon **64**. Die sterisch nicht beanspruchte Carbonylfunktion ließ sich mit *p*-TsOH, Ethylenglycol und Trimethylorthoformiat unter Rückfluss in CH_2Cl_2 leicht und selektiv mit einer Schutzgruppe versehen. Die verbliebene Ketofunktion von **65** wurde dann mit LiAlH_4 reduziert. Nach saurer Aufarbeitung wurden die β -Hydroxyketone **66a** und **66b** mit 92 % Ausbeute und 2:1 d.r. erhalten. Mesylierung und daraufhin Eliminierung mit DBU bewirkte eine Dehydratisierung zum bicyclischen Enon **67** mit 61 % Ausbeute über zwei Stufen. Alternativ war die Elimierung auch mit dem Burgess-Reagens^[31] mit 64 % Ausbeute möglich. Eine anschließende diastereoselektive Sakurai-Allylierung^[32] führte zum Keton **68** mit 73 % Ausbeute. Die terminale C=C-Bindung wurde regioselektiv radikalisch hydrobromiert und durch intramolekulare Wittig-Reaktion wurde der tricyclische Kern des Zielmoleküls **70** mit 52 % Ausbeute über zwei Stufen erhalten.

Aus **70** wurde zunächst durch eine hoch diastereoselektive Epoxidierung mit Magnesiumbis(monoperoxyphthalat) (MMPP)^[33] mit 97 % Ausbeute das Epoxid **71** hergestellt (Schema 11). Die Epoxidierung war auch mit *m*CPBA möglich



Schema 11. Schluss der Weyerstahl'schen Totalsynthese von (\pm) -Presilphiperfolan-9 α -ol $[(\pm)\text{-}2]$. *m*CPBA = *m*-Chlorperbenzoësäure, NaHMDS = Natrium-bis(trimethylsilyl)amid.

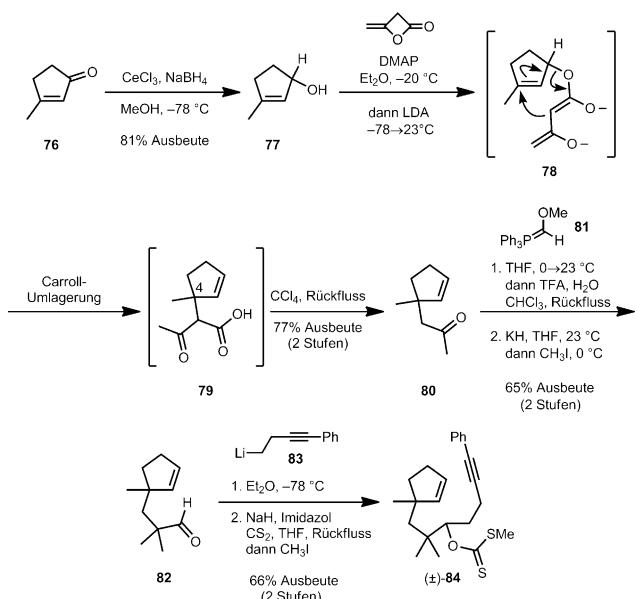
lich, brachte aber zumeist geringere Ausbeuten. Anschließend erfolgte eine stereospezifische Meinwald-Umlagerung mit ZnBr_2 als Katalysator. Diese effektive Umlagerung führte wie erwartet zum Keton **72** und brachte bei 94 % Ausbeute nach 40 Minuten die gewünschte α -H-Stereochemie am C1. Während diese Reaktionsbedingungen zum gewünschten Zielmolekül führten, waren längere Reaktionszeiten mit einer beträchtlichen Epimerisierung am C1 zum unerwünschten Keton **73** verbunden. Dass sich Keton **72** allmählich in sein Epimer **73** umlagert, deutet auf seine thermodynamische Instabilität hin. Um diese Hypothese zu prüfen, wurde die Epimerisierung von **72** mit NaHMDS untersucht. Die Studien ergaben eine Mischung von **72** und **73** mit dem Diastereomerieverhältnis von 1:7.

Inzwischen waren 14 der 15 Kohlenstoffatome der Zielverbindung an ihrem Platz. Es war anzunehmen, dass die Addition von MeMgBr an **72** zu $(\text{-})\text{-}2$, direkt und glatt ablieft. Leider entstand jedoch hauptsächlich das unerwünschte C9-Epimer. Vom erwünschten Naturstoff $(\text{-})\text{-}2$ wurden nur Spuren erhalten. Grund dafür ist die sterische Umgebung des Tricyclus sowie die bevorzugte Bürgi-Dunitz-Trajektorie auf die α -Seite des Moleküls, die die Angriffsseiten für die nucleophile Addition an das Keton **72** merklich bestimmen. Um den Naturstoff über eine alternative Route zu erhalten, wurde dehalb eine Lombardo-Reaktion zum Olefin **74** mit 88 % Ausbeute durchgeführt. Epoxidation mit *m*CPBA führte zu den Diastereomeren **75a** und **75b** mit 2:3-Verhältnis und 87 % Ausbeute. Die Substanzen wurden chromatographisch getrennt und **75b** mit LiAlH_4 zu (\pm) -Presilphiperfolan-9 α -ol $[(\pm)\text{-}2]$ mit 97 % Ausbeute reduziert. Die Totalsynthese benötigte, ausgehend von handelsüblichen Verbindungen, 17 Stufen bei einer Gesamtausbeute von 4 %.

2.3. Piers'scher Syntheseansatz von (\pm) -Presilphiperfolan-9 α -ol $[(\pm)\text{-}2]$

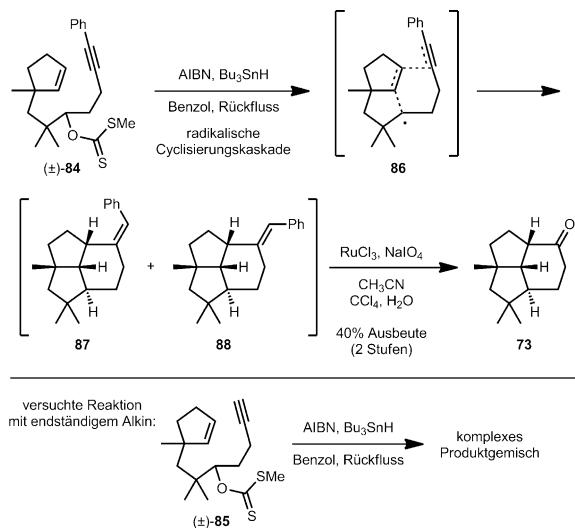
Bei nachfolgenden Synthesen von Presilphiperfolanol-Naturstoffen wurde vor allem versucht, das tricyclische Grundgerüst effizienter aufzubauen und mehrere Ringe in einem Schlüsselschritt zusammenzufügen. Piers entwickelte hierfür eine radikalische Polycyclisierung, mit der die zentralen Bindungen der Kernstruktur äußerst rasch aufgebaut werden konnten.^[34,35]

Ausgangsverbindung war 3-Methyl-2-cyclopentenon (**76**; Schema 12). Aus dieser wurde zunächst durch Luche-Reduktion^[36] der Alkohol **77** mit ausgezeichneter Ausbeute hergestellt. Dann wurden nach der Wilson-Methode^[37] der allylische Alkohol zur dianionischen Zwischenstufe umgewandelt **78** und das funktionalisierte Cyclopenten **80** durch Carroll-Umlagerung^[38] und Decarboxylierung mit 77 % Ausbeute über zwei Stufen erhalten. Nachdem auf diese Weise das quartäre Kohlenstoffatom am C4 aufgebaut war, wurden mit dem Ylid **81**^[39] zunächst eine Wittig-Homologisierung durchgeführt und anschließend der Methylenolether hydrolysiert und α -methyliert. Der Aldehyd **82** wurde mit 65 % Ausbeute erhalten. An **82** wurde das Alkyllithiumreagens **83** addiert, und durch die anschließende Bildung des Xanthatesters die Radikal-Vorstufe $(\pm)\text{-}84$ hergestellt.



Schema 12. Synthese der Vorstufe **84** für die radikalische Cyclisierung. DMAP = 4-(Dimethylamino)pyridin, LDA = Lithiumdiisopropylamid, TFA = Trifluoressigsäure.

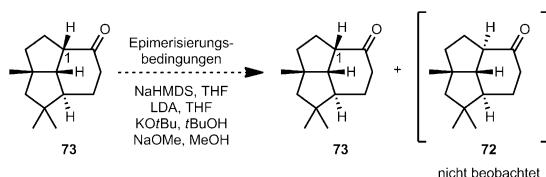
An (\pm) -84 addierten Bu_3SnH und AIBN in Benzol unter Rückfluss langsam zu einer Mischung der tricyclischen Olefine **87** und **88** (Schema 13). Deren Styrol-C=C-Bindung wurde mit RuCl_3 und NaIO_4 ^[40] oxidativ gespalten und somit das (\pm) -*epi*-9-Norpresilphiperfolan-9-on (**73**)^[8] mit 40 %



Schema 13. Radikalische Cyclisierungskaskaden ausgehend von den Vorstufen **84** und **85**. AIBN = 2,2'-Azobis(2-methylpropionitril).

Ausbeute über zwei Stufen hergestellt. Eine Disubstitution des Alkins war für eine effiziente Cyclisierung unabdingbar, denn die Weiterreaktion von (\pm) -85 ergab nur eine komplexe Mischung flüchtiger Kohlenwasserstoffe.

Um $(-)$ -2 herstellen zu können, musste das Methinwasserstoffatom am C1 von **73** epimerisiert werden (Schema 14).



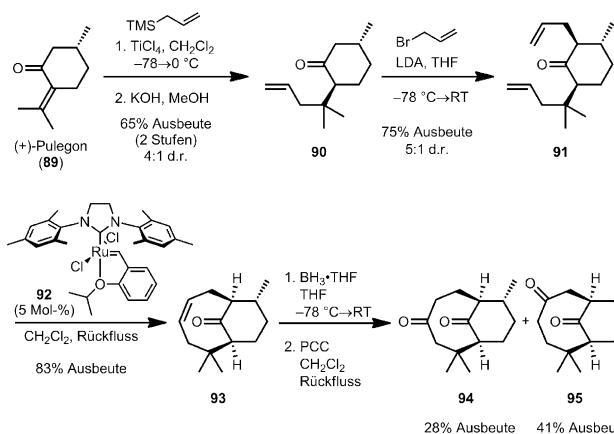
Schema 14. Versuchte Epimerisierung des Methin-Wasserstoffatoms am C1 von **73**.

Es ließ sich allerdings nach dem Verfahren von Weyerstahl^[8] kein thermodynamisches Gleichgewicht einstellen (Schema 11), und lediglich das Ausgangsmaterial wurde beobachtet. Auch andere starke Basen wie LDA, KOtBu und NaOMe brachten keine Spur des gewünschten Ketons **72**. Wegen dieser synthetischen Schwierigkeiten, die ihre Ursache in der thermodynamischen Bevorzugung des tricyclischen Grundgerüsts hatten, wurde dies Synthese dann nicht weiter verfolgt.

2.4. Ito'scher Syntheseansatz von $(-)$ -Presilphiperfolan-8 α -ol [$(-)$ -1]

Die bislang angewendeten Syntheserouten boten unterschiedliche Möglichkeiten, das Presilphiperfolanol-Grundgerüst aufzubauen. Es gelang aber nicht, den Naturstoff enantiomerenangereichert zu synthetisieren. Daher entwickelten Ito und Mitarbeiter einen geradlinigen, enantiospezifischen Ansatz, um $(-)$ -1 ausgehend von Materialien aus dem Chiralitätspool herzustellen.^[41] Der tricyclische Kern sollte über zwei komplementäre ringübergreifende Cyclisierungsstrategien aufgebaut werden.

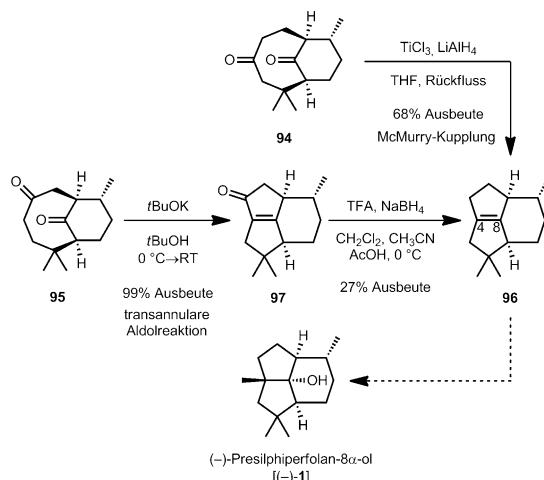
Zunächst wurde durch eine konjugierte Sakurai-Allylierung^[32,42] von $(+)$ -Pulegon (**89**) mit anschließender basischer Epimerisierung das Keton **90** mit 65 % Ausbeute und 4:1 d.r. über zwei Stufen hergestellt (Schema 15). Aus **90** wurde selektiv das kinetische, weniger stark substituierte Enolat gebildet und dieses zum α,α' -dialkylierten Keton **91** mit 75 % Ausbeute und 5:1 d.r. allyliert. Schlüsselschritt war dann eine Ringschlussmetathese mit dem Grubbs-Hoveyda-Katalysator.



Schema 15. Aufbau der Diketone **94** und **95** aus einem Chiralitätspool. PCC = Pyridiniumchlorochromat.

tors der zweiten Generation (**92**)^[43] an **91**, die zum wichtigen achtgliedrigen Ring mit 83 % Ausbeute führte. Dieses bicyclische Alken **93** ließ sich dann zu einer Mischung der bicyclischen Ketone **94** (28 % Ausbeute) und **95** (41 % Ausbeute) hydroborieren/oxidieren.

Ausgehend von den isomeren Diketonen, waren nun zwei transannulare Cyclisierungsstrategien möglich, um den Presilphiperfolanolkern mit seiner entscheidenden C4-C8-Bindung rasch aufzubauen (Schema 16). Die erste Strategie in



Schema 16. Umwandlung der Diketone **94** und **95** in den tricyclischen Kern **96**.

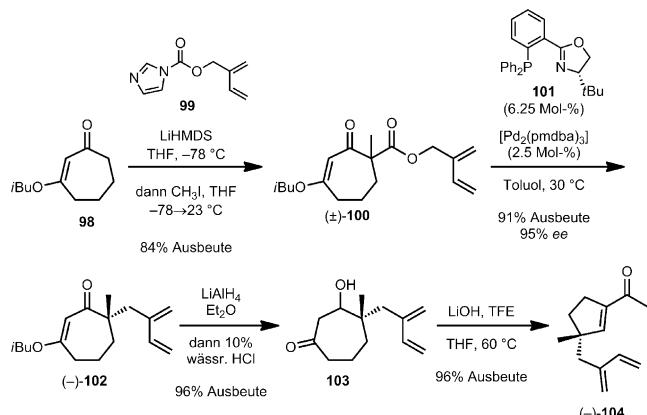
Richtung Tricyclus war die Reduktion von **94**. Unter McMurry-Bedingungen^[44] wurde das gewünschte vierfach substituierte Alken **96** in 68 % Ausbeute erhalten. Die zweite Strategie war eine intramolekulare Aldoreaktion an **95**, um die gleiche vollständig substituierte C=C-Bindung zu schließen. Behandlung des Bicyclus mit einer Lösung von $KO*t*Bu$ in *t*BuOH ergab das Enon **97** mit ausgezeichneter Ausbeute. Eine anschließende reduktive Desoxygenierung nach Griibbe^[45] führte zu **96** mit 27 % Ausbeute. Mit beiden Routen ließ sich der tricyclische Olefinkern sehr effizient in sieben oder acht Stufen ohne Schutzgruppen aufbauen. Um **96** letztlich in (*−*)-Presilphiperfolan-8α-ol [−]-1 überführen zu können, fehlen jedoch immer noch der stereoselektive Aufbau des vollständig kohlenstoffsubstituierten quartären Zentrum am C4 und die stereoselektive Einführung der tertiären Hydroxygruppe am C8.

2.5. Stoltz'sche Totalsynthese von (*−*)-Presilphiperfolan-1β-ol [−]-3

Motiviert durch die großen Bedeutung der Presilphiperfolanole in der Sesquiterpen-Biosynthese, zum anderen durch die besondere Herausforderung, die ihre gespannte, stereochemisch kompakte Architektur stellt, begann die Gruppe von Stoltz mit Studien zur Totalsynthese^[46] von (*−*)-3^[3,4] und (*−*)-4. Ziel war ein katalytischer, asymmetrischer Reaktionsweg. Schlüsselschritt in der gesamten

Strategie war die intramole Diels-Alder(IMDA)-Reaktion. Zu Beginn der Arbeiten war noch nicht bekannt, dass die Strukturen von „Presilphiperfolan-1-ol“ [−]-4 und „9-*epi*-Presilphiperfolan-1-ol“ [−]-3 falsch zugeordnet waren (Abbildung 2). Somit richteten sich die Synthesen anfangs auf beide beschriebenen Presilphiperfolanole.^[3,4]

Zunächst wurde der handelsübliche Vinylester **98** mit dem Carbamat **99** behandelt. Nach anschließend CH_3I -Addition wurde der racemische α -quartäre β -Ketoester (±)-**100** mit 84 % Ausbeute erhalten (Schema 17). Nachdem das zu einem

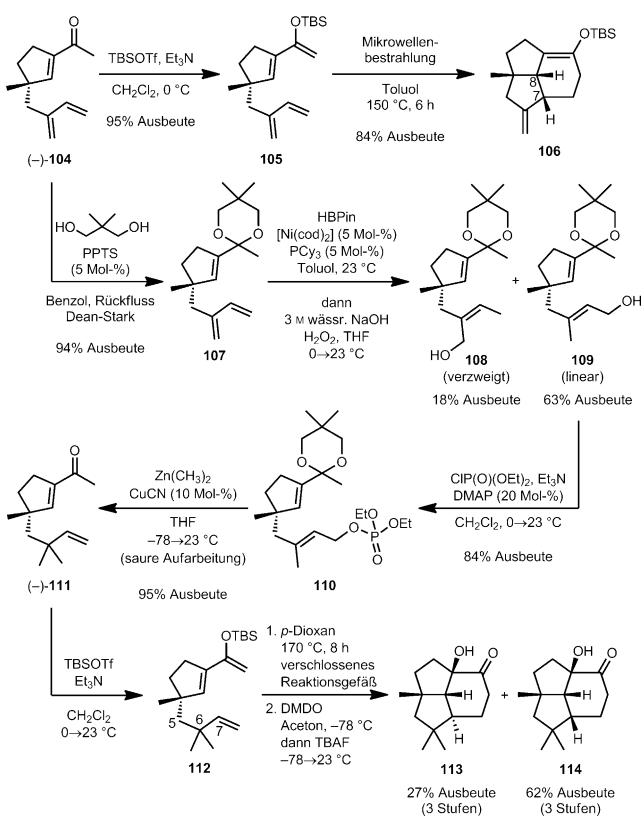


Schema 17. Aufbau des enantiomerenangereicherten Acylcyclopentens **104**. LiHMDS = Lithiumbis(trimethylsilyl)amid, pmdba = 4,4'-Methoxybenzylidenacetone, TFE = 2,2,2-Trifluorethanol.

späteren Zeitpunkt dringend benötigte Isoprenylfragment untergebracht war, wandte die Gruppe ihre zuvor entwickelte Methode zur palladiumkatalysierten asymmetrischen allylischen Alkylierung^[47,48] mit $[Pd_2(pmdba)_3]$ und (*S*)-*t*Bu-PHOX (**101**) an. Der enantiomerenangereicherte Vinylester (−)-**100** wurde in einer glatten Reaktion mit 91 % Ausbeute und 95 % ee gebildet. Diese Verbindung wurde durch eine zuvor entwickelte Sequenz zur Ringverkleinerung um zwei Kohlenstoffatome^[49] in das Acylcyclopenten (−)-**104** umgewandelt. Hierfür wurden (−)-**102** mit $LiAlH_4$ in Et_2O behandelt und dann sauer aufgearbeitet. Das hierbei isolierte intermedäre β -Hydroxyketon **103** durchläuft in Gegenwart von $LiOH$ und TFE in THF bei 60 °C eine Retroaldol-Fragmentierung und Aldol-Cyclisierung. Diese Reaktionsfolge führte zu (−)-**104** mit 92 % Ausbeute über zwei Stufen.

Nachdem auf dieses Weise das entscheidende vollständig kohlenstoffsubstituierte quartäre Stereozentrum des Zielmoleküls aufgebaut war, sollte eine IMDA-Bicyclisierung angewandt werden (Schema 18). Allerdings entstand bei Silylierung von (−)-**104** mit anschließendem Erwärmen und Mikrowellenbestrahlung ausschließlich der unerwünschte Silylenolether **106**. Keine Spur des gewünschten Produkt mit α -orientiertem Methin-Wasserstoffatom am C7 konnte entdeckt werden. Daher musste die IMDA-Strategie verändert werden, um (−)-3 vollständig zu synthetisieren.

Die Synthese konzentrierte sich nun auf das Acylcyclopenten (−)-**111** mit *gem*-Dimethylsubstituent am C6 als alternative IMDA-Vorstufe (Schema 18). Nach Ketalbildung und anschließender Nickel-katalysierter regioselektiver 1,4-

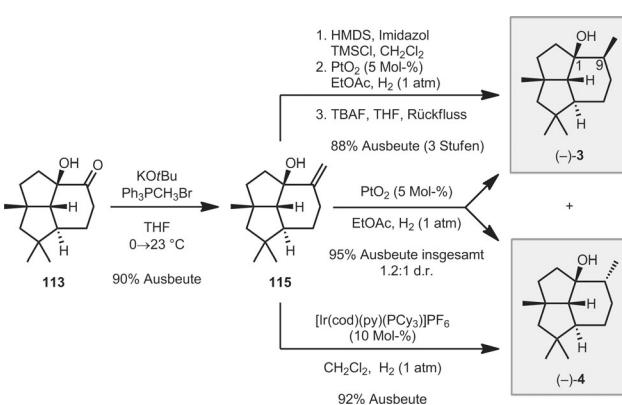


Schema 18. Die IMDA-Bicyclisierung von **104** und **111**. cod = 1,5-Cyclooctadien, DMAP = 4-(Dimethylamino)pyridin, DMDO = Dimethyldioxiran, HBPin = Pinacolboran (4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan), PPTS = Pyridinium-p-toluolsulfonat, PCy₃ = Tricyclohexylphosphoran, TBAF = Tetra-n-butylammoniumfluorid, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl, Tf = Trifluormethansulfonyl.

Hydroborierung/Oxidation^[50] des Diens **107** wurden die allylischen Alkohole **108** und **109** mit zusammen 81 % Ausbeute und 1:3.5-Verhältnis in Richtung des gewünschten Isomers erhalten. Phosphorylierung und Kupfer-katalysierte allylische Substitution im anschließender sauren Aufarbeitung führte zu **(–)-111**. Durch Silylierung und Erwärmung bildete sich eine Mischung von intermediären tricyclischen Silylenolether. Diese Verbindungen wurden mit DMDO behandelt, diastereoselektiv das α -Hydroxyketon **113** mit 27 % Ausbeute und das α -Hydroxyketon **114** mit 62 % Ausbeute zu erhalten.

Durch Methylenierung von **113** unter Wittig-Bedingungen wurde das tricyclische Alken **115** mit 90 % Ausbeute gebildet (Schema 19). Eine Hydrierung mit dem Adams-Katalysator brachte eine trennbare Mischung von **(–)-3** und **(–)-4** mit zusammen 95 % Ausbeute und 1.2:1 d.r.. Die Verbindung **(–)-3** konnte auch diastereoselektiv durch Anbringen einer raumfüllenden Trimethylsilylgruppe an die C1-Hydroxygruppe hergestellt werden. Hingegen ließ sich **(–)-4** mit einem sterisch selektiven Crabtree-Katalysator bevorzugt herstellen. Die Totalsynthese von **(–)-3** benötigte 15 Stufen mit 7.9 % Gesamtausbeute, die von **(–)-4** 13 Stufen mit 8.3 % Gesamtausbeute.^[46]

Nach den erfolgreichen Synthesen von **(–)-3** und **(–)-4** wurden die Spektren der synthetischen Presilphiperfolanole



3. Schlussfolgerung

Die Presilphiperfolanol-Terpenoide sind bereits intensiv erforscht worden. Besonderes Augenmerk richtete sich auf die Naturstoffe, ihre Biosynthese sowie theoretische und duftchemische Aspekte. Wenig ist jedoch bislang über Synthesen bekannt. Aus frühen Studien zur biomimetischen Umlagerung von β -Caryophyllen, Isocaryophyllen und Derivaten kennt man Strukturen, die denen der natürlichen Presilphiperfolanole ähnlich sind. In jüngerer Zeit haben dann verschiedene Forschungsgruppen Strategien entwickelt, um den gespannten tricyclischen Kern der Presilphiperfolanole durch Totalsynthese aufzubauen. Bislang wurden (\pm) -**2**^[2] als Racemat und $(-)$ -**3**^[3,4] in enantiomerenangereicherter Form hergestellt. Die Verbindung $(-)$ -**1**^[1] ließ sich hingegen durch Totalsynthese noch nicht erfassen.

Das Wissen über die biosynthetische Verwandtschaft von Presilphiperfolan und Sesquiterpenen nimmt stetig zu. Daran ist die Synthesechemie nicht nur durch die Herstellung der Naturstoffe beteiligt, sondern auch durch Vorschläge für neue biosynthetische Umlagerungsmechanismen. Aus letzteren lässt sich besonders viel lernen, denn sie verknüpfen die gespannte, energiereiche Struktur der Presilphiperfolanole mit den verschiedenen Strukturen der natürlichen Sesquiterpe. Zu dieser Forschung kann die Synthesechemie viel beisteuern.

Wir danken Dr. Scott Virgil, Prof. Sarah Reisman, Dr. Douglas Behenna, Dr. Mike Krout, Dr. Thomas Jensen, Dr. Phil Kun-Liang Wu, Dr. Alex Marziale, Dr. Jimin Kim, Douglas Duquette, Nick O'Connor, Jeffrey Holder, Nathan Bennett und den Gutachtern für hilfreiche Diskussionen und Vorschläge. Wir danken NIH-NIGMS (R01GM080269), Roche, Abbott Laboratories, Amgen, Boehringer Ingelheim, der Gordon and Betty Moore Foundation und Caltech für Awards und finanzielle Unterstützung.

Eingegangen am 31. Oktober 2013

Online veröffentlicht am 25. April 2014

Übersetzt von Dr. Roswitha Harrer, Otterberg

- [1] Isolierung von $(-)$ -Presilphiperfolan-8 α -ol [$(-)$ -**1**]: F. Bohlmann, C. Zdero, J. Jakupovic, H. Robinson, R. M. King, *Phytochemistry* **1981**, *20*, 2239–2244.
- [2] Isolierung von $(-)$ -Presilphiperfolan-9 α -ol [$(-)$ -**2**]: a) P. Weyerstahl in *Newer Trends in Essential Oils and Flavours* (Hrsg.: K. L. Dhar, R. K. Thappa, S. G. Agarwal), Tata McGraw-Hill, New Delhi, **1993**, S. 24–41; b) J. A. Marco, J. F. Sanz-Cervera, M. D. Morante, V. García-Lliso, J. Vallès-Xirau, J. Jakupovic, *Phytochemistry* **1996**, *41*, 837–844.
- [3] Die ursprüngliche Strukturzuordnung war $(-)$ -Presilphiperfolan-1 β -ol [$(-)$ -**3**]. Früheste Veröffentlichungen zur Isolierung dieser Verbindung: a) S. Melching, W. A. König, *Phytochemistry* **1999**, *51*, 517–523; b) „Isolierung, Strukturaufklärung und stereochemische Untersuchungen neuer sesquiterpenoider Verbindungen aus vier Chemotypen des Lebermooses *Conocephalum conicum*“: S. Melching, Dissertation, Universität Hamburg, April **1999**.
- [4] Danach wurde $(-)$ -Presilphiperfolan-1 β -ol [$(-)$ -**3**] von einer weiteren Forschungsgruppe isoliert, aber als eigenständiger Naturstoff mit der Struktur **5** beschrieben. Diese Struktur wurde später als **3** revidiert. Siehe dazu: a) S. C. Pinto, G. G. Leitão, H. R. Bizzo, N. Martinez, E. Dellacassa, F. M. dos Santos, Jr., F. L. P. Costa, M. B. de Amorim, S. G. Leitão, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4785–4787; b) P. Joseph-Nathan, S. G. Leitão, S. C. Pinto, G. G. Leitão, H. R. Bizzo, F. L. P. Costa, M. B. de Amorim, N. Martinez, E. Dellacassa, A. Hernández-Barragán, N. Pérez-Hernández, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1963–1965.
- [5] C. E. Davis, B. C. Duffy, R. M. Coates, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6935–6943.
- [6] E. Osawa, K. Aigami, N. Takaishi, Y. Inamoto, Y. Fujikura, Z. Majerski, P. v. R. Schleyer, E. M. Engler, M. Farcasiu, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5361–5373.
- [7] R. M. Coates, Z. Ho, M. Klobus, S. R. Wilson, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9249–9254.
- [8] P. Weyerstahl, H. Marschall, M. Schulze, I. Schwope, *Liebigs Ann.* **1996**, 799–807.
- [9] P. Weyerstahl, H. Marschall, I. Seelmann, J. Jakupovic, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1205–1212.
- [10] J.-L. Yang, L.-L. Liu, Y.-P. Shi, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6315–6317.
- [11] a) F. Bohlmann, J. Ziesche, R. K. Gupta, *Phytochemistry* **1982**, *21*, 1331–1334; b) F. Bohlmann, C. Zdero, *Phytochemistry* **1982**, *21*, 2537–2541; c) A. H. Mericli, F. Mericli, J. Jakupovic, F. Bohlmann, X. A. Dominguez, H. S. Vega, *Phytochemistry* **1989**, *28*, 1149–1153.
- [12] H.-W. Fehlhaber, R. Geipel, H.-J. Mercker, R. Tschesche, K. Welmar, F. Schönbeck, *Chem. Ber.* **1974**, *107*, 1720–1730.
- [13] F. Bohlmann, J. Jakupovic, *Phytochemistry* **1980**, *19*, 259–265.
- [14] a) F. Bohlmann, C. Zdero, *Phytochemistry* **1981**, *20*, 2529–2534; b) F. Bohlmann, C. Zdero, R. M. King, H. Robinson, *Phytochemistry* **1981**, *20*, 2425–2427.
- [15] a) J. R. Hanson, *Pure Appl. Chem.* **1981**, *53*, 1155–1162; b) A. P. W. Bradshaw, J. R. Hanson, R. Nyfeler, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1981**, 1469–1472; c) A. P. W. Bradshaw, J. R. Hanson, R. Nyfeler, I. H. Sadler, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 649–650; d) A. P. W. Bradshaw, J. R. Hanson, R. Nyfeler, I. H. Sadler, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1982**, 2187–2192.
- [16] C. Pinedo, C.-M. Wang, J.-M. Pradier, B. Dalmais, M. Choquer, P. Le Pêcheur, G. Morgan, I. G. Collado, D. E. Cane, M. Viaud, *ACS Chem. Biol.* **2008**, *3*, 791–801.
- [17] C.-M. Wang, R. Hopson, X. Lin, D. E. Cane, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8360–8361.
- [18] Während Bohlmann in seinem Bericht über die Isolierung von Presilphiperfolan-8 α -ol das 2-*epi*-Caryophyllen (**48**) nicht beschrieb, wurde es in einer anderen Pflanze, *Carydium cupressinum*, entdeckt: S. F. R. Hinkley, N. B. Perry, R. T. Weavers, *Phytochemistry* **1994**, *35*, 1489–1494.
- [19] S. C. Wang, D. J. Tantillo, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4827–4830.
- [20] J. E. Barquera-Lozada, G. Cuevas, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1572–1577.
- [21] Presilphiperfol-1(8)-en (**34**) ist das Strukturisomer von Presilphiperfol-1(8)-en (**6**), als Naturstoff wurde es aber noch nicht beschrieben.
- [22] a) P. Weyerstahl, H. Marschall, M. Schröder, H.-C. Wahlburg, V. K. Kaul, *Flavour Fragrance J.* **1997**, *12*, 315–325; b) C. Menut, G. Lamaty, P. Weyerstahl, H. Marschall, I. Seelmann, P. H. A. Zollo, *Flavour Fragrance J.* **1997**, *12*, 415–421.
- [23] A. González-Coloma, F. Valencia, N. Martín, J. F. Hoffmann, L. Hutter, J. A. Marco, M. Reina, *J. Chem. Ecol.* **2002**, *28*, 117–129.
- [24] S. C. Pinto, G. G. Leitão, D. R. de Oliveira, H. R. Bizzo, D. F. Ramos, T. S. Coelho, P. E. A. Silva, M. C. S. Lourenço, S. G. Leitão, *Nat. Prod. Commun.* **2009**, *4*, 1675–1678.
- [25] a) I. G. Collado, J. Aleu, A. J. Macías-Sánchez, R. Hernández-Galán, *J. Chem. Ecol.* **1994**, *20*, 2631–2644; b) I. G. Collado, J. Aleu, A. J. Macías-Sánchez, R. Hernández-Galán, *J. Nat. Prod.* **1994**, *57*, 738–746.

- [26] Übersicht mit einer Beschreibung der Umlagerung von β -Caryophyllen zu Isocaryophyllen: I. G. Collado, J. R. Hanson, A. J. Macias-Sánchez, *Nat. Prod. Rep.* **1998**, *15*, 187–204.
- [27] Unserer Kenntnis nach hat bei biomimetischen Reaktionen bislang kein Umlagerungsweg von β -Caryophyllen oder seinen Derivaten zu irgendeinem natürlich vorkommenden Presilphiperfolanol geführt. Die folgende Literatur (und darin enthaltene Literaturverweise) beschreibt repräsentative Studien:
 a) O. Wallach, W. Walker, *Liebigs Ann.* **1892**, *271*, 285–299;
 b) Y. Asahina, T. Tsukamoto, *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1922**, *46*, 463–473;
 c) G. G. Henderson, R. O. O. McCrone, J. M. Robertson, *J. Chem. Soc.* **1929**, *1368–1372*; d) A. Aebi, D. H. R. Barton, A. W. Burgstahler, A. S. Lindsey, *J. Chem. Soc.* **1954**, *4659–4665*; e) D. H. R. Barton, A. J. Nickon, *J. Chem. Soc.* **1954**, *4665–4669*; f) W. Parker, R. A. Raphael, J. S. Roberts, *Tetrahedron Lett.* **1965**, *6*, 2313–2316; g) W. Parker, R. A. Raphael, J. S. Roberts, *J. Chem. Soc. C* **1969**, *2634–2643*.
- [28] a) L. Fitjer, A. Malich, C. Paschke, S. Kluge, R. Gerke, B. Rissom, J. Weiser, M. Noltemeyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9180–9189; b) S. Shankar, R. M. Coates, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9177–9182.
- [29] a) K. Gollnick, G. Schade, A. F. Cameron, C. Hannaway, J. S. Roberts, J. M. Robertson, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1970**, *248–249*; b) K. Gollnick, G. Schade, A. F. Cameron, C. Hannaway, J. M. Robertson, *J. Chem. Soc. D* **1971**, *46*; c) A. F. Cameron, C. Hannaway, J. M. Robertson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1973**, *1938–1942*.
- [30] a) T. M. Khomenko, I. Y. Bagryanskaya, Y. V. Gatilov, D. V. Korchagina, V. P. Gatilova, Z. V. Dubovenko, V. A. Barkhash, *Zh. Org. Khim.* **1985**, *21*, 677–678; T. M. Khomenko, I. Y. Bagryanskaya, Y. V. Gatilov, D. V. Korchagina, V. P. Gatilova, Z. V. Dubovenko, V. A. Barkhash, *Russ. J. Org. Chem.* **1985**, *21*, 614–615; b) T. M. Khomenko, D. V. Korchagina, Y. V. Gatilov, Y. I. Bagryanskaya, A. V. Tkachev, A. I. Vyalov, O. B. Kun, V. L. Salenko, Z. V. Dubovenko, V. A. Barkash, *Zh. Org. Khim.* **1990**, *26*, 2129–2145; T. M. Khomenko, D. V. Korchagina, Y. V. Gatilov, Y. I. Bagryanskaya, A. V. Tkachev, A. I. Vyalov, O. B. Kun, V. L. Salenko, Z. V. Dubovenko, V. A. Barkash, *Russ. J. Org. Chem.* **1990**, *26*, 1839–1852.
- [31] E. M. Burgess, H. R. Penton, Jr., E. A. Taylor, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 26–31.
- [32] A. Hosomi, H. Sakurai, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1673–1675.
- [33] Vergleiche der Reaktivität von MMPP und *m*CPBA: P. Brougham, M. S. Cooper, D. A. Cummesson, H. Heaney, N. Thompson, *Synthesis* **1987**, *1015–1017*.
- [34] Übersicht über radikalische Kaskaden: A. J. McCarroll, J. C. Walton, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2282–2307; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2224–2248.
- [35] „Carbocycle Construction in Terpenoid Synthesis. The Total Synthesis of (\pm) -Sarcodonin G and (\pm) -1-Epi-9-Norpresilphiperfolan-9-one“: M. W. Gilbert, Ph.D. Thesis, University of British Columbia, June **2002**.
- [36] J. L. Luche, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2226–2227.
- [37] S. R. Wilson, M. F. Price, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 722–725.
- [38] a) M. F. Carroll, *J. Chem. Soc.* **1940**, *704–706*; b) M. F. Carroll, *J. Chem. Soc.* **1940**, *1266–1268*.
- [39] S. G. Levine, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 6150–6151.
- [40] P. H. J. Carlsen, T. Katsuki, V. S. Martin, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3936–3938.
- [41] T. Kobayashi, H. Shiroi, H. Abe, H. Ito, *Chem. Lett.* **2013**, *42*, 975–976.
- [42] R. B. Miles, C. E. Davis, R. M. Coates, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1493–1501.
- [43] M. Scholl, S. Ding, C. W. Lee, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953–956.
- [44] J. E. McMurry, M. P. Fleming, K. L. Kees, L. R. Krepinski, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3255–3266.
- [45] G. W. Gribble, R. M. Leese, B. E. Evans, *Synthesis* **1977**, *172–176*.
- [46] A. Y. Hong, B. M. Stoltz, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 9812–9816; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9674–9678; Berichtigung: A. Y. Hong, B. M. Stoltz, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 2201; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2147.
- [47] a) D. C. Behenna, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15044–15045; b) J. T. Mohr, D. C. Behenna, A. M. Harned, B. M. Stoltz, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7084–7087; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6924–6927; c) D. C. Behenna, J. T. Mohr, N. H. Sherden, S. C. Marinescu, A. M. Harned, K. Tani, M. Seto, S. Ma, Z. Novák, M. R. Krout, R. M. McFadden, J. L. Roizen, J. A. Enquist, Jr., D. E. White, S. R. Levine, K. V. Petrowa, A. Iwashita, S. C. Virgil, B. M. Stoltz, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 14199–14223.
- [48] Ausgewählte Übersichten zur palladiumkatalysierten asymmetrischen allylischen Alkylierung: a) A. Y. Hong, B. M. Stoltz, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2745–2759*; b) B. M. Trost, M. L. Crawley, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921–2944.
- [49] a) A. Y. Hong, M. R. Krout, T. Jensen, N. B. Bennett, A. M. Harned, B. M. Stoltz, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 2808–2812; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2756–2760; b) A. Y. Hong, N. B. Bennett, M. R. Krout, T. Jensen, A. M. Harned, B. M. Stoltz, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 10234–10248; c) N. B. Bennett, A. Y. Hong, A. M. Harned, B. M. Stoltz, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 56–59.
- [50] a) R. J. Ely, J. P. Morken, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2534–2535; b) R. J. Ely, J. P. Morken, *Org. Synth.* **2011**, *88*, 342–352.