

# Eine kurze und divergente Totalsynthese von (+)-Machaeriol B, (+)-Machaeriol D, (+)- $\Delta^8$ -THC und zugehörigen Analoga\*\*

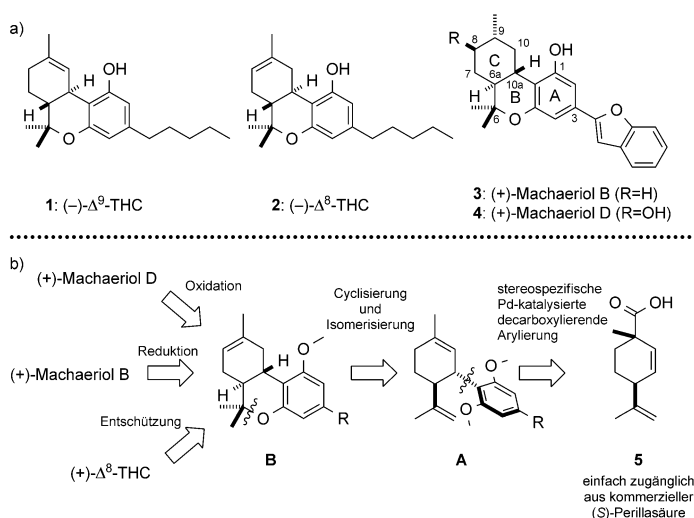
Felix Klotter und Armido Studer\*

**Abstract:** Ein kurzer und divergenter Syntheseweg mit hoch effizienten stereoselektiven Umsetzungen liefert Machaeriole und Cannabinoide aus einer gemeinsamen Vorstufe, der kommerziell erhältlichen (*S*)-Perillasäure. Schlüsselschritte des neuen Ansatzes sind eine stereospezifische Pd-katalysierte decarboxylierende Arylierung und eine Eintopf-Sequenz aus stereoselektiver Hydroborierung mit anschließender Oxidation bzw. Reduktion der Boran-Intermediate. Die divergente Strategie ließ sich überzeugend für je fünfstufige Synthesen von (+)-Machaeriol B, (+)-Machaeriol D sowie zugehörigen Analoga und für eine vierstufige Sequenz zu (+)- $\Delta^8$ -THC und einem seiner Derivate heranziehen.

Seitdem die biologische und medizinische Bedeutung von (–)- $\Delta^9$ -trans-Tetrahydrocannabinol ((–)- $\Delta^9$ -THC, **1**) und seinem Isomer (–)- $\Delta^8$ -THC (**2**)<sup>[1]</sup> erkannt wurde, steht die Familie der Cannabinoide (phytogene,<sup>[2]</sup> endogene<sup>[3]</sup> und synthetische Cannabinoide<sup>[4]</sup>) im Fokus aktueller Forschung (Abbildung 1a). Bislang sind weit mehr als 60 Cannabinoide und relevante Derivate bekannt. Davon werden bereits einige Vertreter als medizinische und psychomimetische Pharmazeutika genutzt.<sup>[5]</sup> Aufgrund des großen pharmakologischen Potenzials dieser Naturstoffe wurden zahlreiche Synthesen sowohl von natürlichen als auch von strukturell verwandten nichtnatürlichen Derivaten entwickelt (z. B. von Trost,<sup>[6]</sup> Zhou<sup>[7]</sup> und Bräse<sup>[8]</sup>). Erst kürzlich stellten Carreira et al. ein elegantes Konzept vor, das kurze Zugänge zu den vier Stereoisomeren von  $\Delta^9$ -THC über stereodivergente duale Katalyse ermöglicht.<sup>[9]</sup> Effiziente Syntheseverfahren sind somit eine Voraussetzung für weitere wichtige pharmakologische Untersuchungen der natürlichen und – dank der Synthesechemie – auch der nichtnatürlichen Isomere.

Zwischen 2001 und 2003 ließen sich mit (+)-Machaeriol B (**3**) und (+)-Machaeriol D (**4**) erstmals Vertreter dieser neuen Klasse von Cannabinoid-verwandten Naturstoffen aus der Rinde der Pflanze *Machaerium multiflorum* isolieren (Abbildung 1a).<sup>[10]</sup> Erste In-vitro-

Untersuchungen bescheinigen den Machaeriolen starke antimikrobielle Aktivität gegen Methicillin-resistente Stämme von *Staphylococcus aureus* und Antimalaria-Aktivität gegen *Plasmodium-falciparum*-W2-Klone. Trotz der bedeutenden biologischen Aktivität und des vielversprechenden pharmakologischen Potenzials dieser Naturstoffe sind bislang nur sehr wenige Totalsynthesen entwickelt worden.<sup>[11]</sup> Erst 2007 veröffentlichten Pan und Mitarbeiter die erste Synthese von (+)-Machaeriol D (**4**), die eine regio- und stereoselektive  $S_N2'$ -Reaktion für den Aufbau der Stereozentren als Schlüsselschritt nutzte (18 Stufen).<sup>[11b]</sup> In einer kürzlich erschienenen Arbeit zeigten Dethe et al. eine elegante Strategie, mit der die Zahl der Operationen bei der Synthese von **4** auf sechs Schritte reduziert werden konnte und zudem das nichtnatürliche Enantiomer zugänglich wurde.<sup>[11f]</sup> Ein modularer Ansatz, der von nur einem gemeinsamen Baustein ausgehend eine einfache und kurze Synthese von (+)-Machaeriol B (**3**)



**Abbildung 1.** a) Natürliche Cannabinoide und Analoga. b) Retrosynthetische Analyse.

und (+)-Machaeriol D (**4**) ermöglicht, ist bislang nicht bekannt.

Wir stellen im Folgenden eine neuartige divergente Strategie zur kurzen, enantioselektiven Totalsynthese von (+)-Machaeriol B (**3**), (+)-Machaeriol D (**4**) (die derzeit kürzeste Route) und strukturell verwandten Derivaten vor. Hierfür nutzen wir eine stereospezifische Palladium-katalysierte decarboxylierende Arylierung und eine Eintopfsequenz aus stereokontrollierter Hydroborierung mit anschließender Oxidation bzw. Reduktion der Boran-Intermediate.

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

[\*\*] Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie (Stipendium für F.K.) und der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) für die finanzielle Unterstützung.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201502595> zu finden.

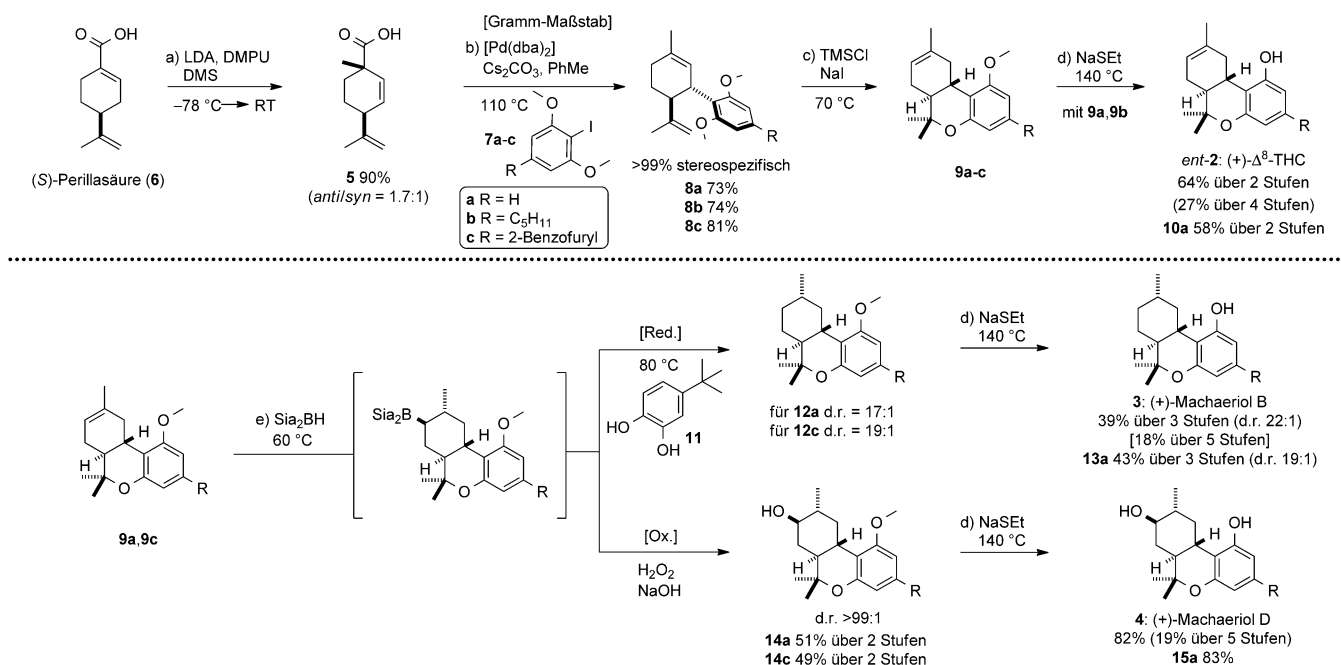
Wir zeigen darüber hinaus, dass dieser modulare Ansatz, ausgehend von derselben gemeinsamen Vorstufe (der kommerziell erhältlichen (*S*)-Perillasäure), auch die Synthese von Cannabinoid-Derivaten wie (+)- $\Delta^8$ -THC (*ent*-2) ermöglicht.

Die Antimalaria-Wirkstoffe (+)-Machaeriol B (**3**) und (+)-Machaeriol D (**4**) leiten sich strukturell von natürlichen THC-Derivaten wie **1** und **2** ab. Obgleich sich die absoluten Konfigurationen unterscheiden, haben diese Verbindungen ein tricyclisches Dibenzopyran-Gerüst (ABC-Ringsystem) mit *trans*-Verknüpfung zwischen der Pyran-Einheit (Ring B) und dem Cyclohexan-Ring (Ring C) an den Positionen C6a und C10a gemein. Im Unterschied zu THC-Derivaten tragen die Machaeriole **3** und **4** einen Benzofuran-Substituenten an C3 (anstelle einer Pentyl-Kette) und sind gekennzeichnet durch einen vollständig gesättigten Cyclohexan-Kern, an dem die Methylgruppe an C9 in äquatorialer Position steht. Darüber hinaus weist (+)-Machaeriol D (**4**) ein zusätzliches Stereozentrum mit einer *anti*-konfigurierten Hydroxygruppe an C8 auf.

Die strukturellen Ähnlichkeiten dieser Naturstoffe motivierten uns, einen modularen Ansatz zu entwickeln, der nicht nur die kurze Synthese der natürlichen Machaeriole **3** und **4** oder zugehöriger Analoga ermöglicht, sondern auch Cannabinoide wie (+)- $\Delta^8$ -THC (*ent*-2) zugänglich macht. Als einen Schlüsselschritt erachteten wir dabei die von uns entwickelte stereospezifische Palladium-katalysierte decarboxylierende  $\gamma$ -Arylierung,<sup>[12]</sup> die ausgehend von chiraler disubstituierter (1*S*,4*S*)-Cyclohexen-1-carbonsäure **5** den Einbau des *trans*-konfigurierten Arylrestes am C-Ring ermöglichen sollte (Abbildung 1b). Die so erhaltenen  $\Delta^8$ -Tetrahydrobiphenyle

**A** sollten dann über eine kurze Sequenz aus Oxycyclisierung (für den Aufbau des *trans*-Pyran-Gerüsts) und gleichzeitiger Isomerisierung der Doppelbindung in die Intermediate **B** überführt werden. Die  $\Delta^8$ -Tetrahydrodibenzopyrane **B** können als Schlüsselintermediate betrachtet werden, da sie sich in kurzen und divergierenden Syntheseschritten in die Zielverbindungen überführen lassen sollten. Schließlich planten wir, (+)-Machaeriol B (**3**), (+)-Machaeriol D (**4**) und deren Derivate ausgehend von Intermediat **B** (R = 2-Benzofuryl) über eine Eintopfsequenz aus stereoselektiver Hydroborierung und anschließender Oxidation (für **4**) bzw. Reduktion (für **5**) der entsprechenden Boran-Intermediate herzustellen. Über eine einfache Entschützung von **B** (R = Pentyl) sollten wiederum Cannabinoide wie (+)- $\Delta^8$ -THC (*ent*-2) zugänglich werden.

Ausgangspunkt unserer Arbeiten war die Synthese der chiralen disubstituierten (1*S*,4*S*)-Cyclohexen-1-carbonsäure **5** aus kommerziell erhältlicher (*S*)-Perillasäure (**6**, Schema 1). Zu beachten gilt, dass (*R*)-Perillasäure (*ent*-6) ebenfalls zugänglich ist und im Gramm-Maßstab hergestellt werden kann. Dadurch wird grundsätzlich die Synthese beider Enantiomere aller Zielverbindungen möglich.<sup>[13]</sup> Wir nahmen an, dass die Isopropenylgruppe in **6** eine stereoselektive  $\alpha$ -Methylierung ermöglichen sollte. Als weitere Herausforderung betrachteten wir hierbei die Kontrolle bezüglich  $\alpha$ - und  $\gamma$ -Regioselektivität. Nach zahlreichen Experimenten gelang es uns, durch doppelte Deprotonierung von **6** mit LDA in einem THF/DMPU-Gemisch<sup>[14]</sup> das entsprechende Dienolat zu erzeugen, das nach Zugabe von Dimethylsulfat die Carbonsäure **5** in exzellenter Ausbeute (90 %, im Gramm-Maßstab), komplet-



**Schema 1.** Totalsynthese von Machaeriolen und Cannabinoiden. Reagentien und Bedingungen: a) LDA (2.5 Äquiv.),  $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 2 h; dann DMPU (10 Äquiv.), 15 min, RT; dann DMS (1.3 Äquiv.),  $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 1 h; b)  $[\text{Pd}(\text{dba})_2]$  (10 Mol-%),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1.1 Äquiv.), **7a-c** (1.0 Äquiv.), Toluol (0.3 m),  $110^\circ\text{C}$ , 26 h; c) TMSCl (1.5 Äquiv.), NaI (2.0 Äquiv.),  $70^\circ\text{C}$ , 24 h; dann NaI (0.2 Äquiv.),  $70^\circ\text{C}$ , 24 h; d) NaSEt (10 Äquiv.), DMF,  $140^\circ\text{C}$ , 12 h; e) für Hydroborierung-Reduktion:  $\text{Sia}_2\text{BH}$  (4 Äquiv.),  $60^\circ\text{C}$ , 2 d; dann **11** (10 Äquiv.),  $80^\circ\text{C}$ , offene Atmosphäre, 4 h; für Hydroborierung-Oxidation:  $\text{Sia}_2\text{BH}$  (2 Äquiv.),  $60^\circ\text{C}$ , 2 d; dann  $\text{H}_2\text{O}$ , NaOH,  $\text{H}_2\text{O}_2$ , 2 h, RT.

ter  $\alpha$ -Selektivität und moderater *anti*-Diastereoselektivität (1.7:1) zugunsten des gewünschten Isomers lieferte (Schema 1). Die richtige Wahl von Base, Alkylierungsreagens, Lösungsmittelgemisch und Reaktionstemperatur erwies sich als entscheidend für eine erfolgreiche Methylierung. Weitere Versuche zur Verbesserung der Diastereoselektivität durch den Einsatz von chiralen Basen oder chiralen Liganden in Kombination mit sterisch anspruchsvollen Basen führten nicht zum Erfolg. Da jedoch das erwünschte Isomer als Hauptprodukt anfiel, die Alkylierung den ersten Schritt der Synthese darstellt und wir darüber hinaus annahmen, dass eine Trennung der Isomere eventuell nicht notwendig sei, begannen wir, den Schlüsselschritt – den stereoselektiven Einbau der Arylreste in *trans*-Position zur Isopropenylgruppe – zu untersuchen.

Kürzlich entwickelten wir eine Pd-katalysierte stereospezifische decarboxylierende Kupplung von substituierten 1,4-Cyclohexadien-3-carbonsäuren mit Aryliodiden zu 5-arylierten 1,3-Cyclohexadien-Derivaten.<sup>[12a,b]</sup> Die decarboxylierende  $\gamma$ -Arylierung konnte überdies erfolgreich in der Totalsynthese von Resveratrol-basierten Naturstoffen angewendet werden.<sup>[12c]</sup> Allerdings wurden in diesen effizienten C(sp<sup>3</sup>)-C(sp<sup>2</sup>)-Kupplungen Carbonsäuren eingesetzt, deren Decarboxylierung allylische Pd-Intermediate lieferte, die durch Konjugationseffekte entweder mit einer zusätzlichen Doppelbindung oder einem Aren stabilisiert werden können. Solche elektronischen Effekte stellen bekanntermaßen einen wichtigen Faktor für die Ausbildung von Pd-Allyl-Komplexen dar. Wir stuften die Carbonsäure **5** ohne zusätzliche Doppelbindung daher als herausforderndes Substrat für die decarboxylierende  $\gamma$ -Arylierung ein.

Erfreulicherweise lieferte die stereospezifische decarboxylierende  $\gamma$ -Arylierung<sup>[12a]</sup> von *anti*-**5** unter unseren Standardbedingungen mit [Pd(dba)<sub>2</sub>] (10 Mol-%), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.1 Äquiv.) und Iodid **7a** das Produkt **8a** in 65 % Ausbeute und mit vollständiger Stereospezifität. Darüber hinaus konnte **8a** sogar in einer geringfügig besseren Ausbeute erhalten werden (73 %, bezogen auf *anti*-**5**), wenn für die Reaktion das 1.7:1-*anti/syn*-Gemisch von **5** verwendet wird. Dieses beachtliche Resultat zeigt zum einen, dass *syn*-**5** keine  $\gamma$ -Arylierung eingeht (und somit nach der Aufarbeitung zurückgewonnen werden kann) und zum anderen, dass eine Trennung der *anti*- und *syn*-Isomere von **5** im Verlauf der Synthese nicht notwendig ist. Aus praktischer Sicht ist dies vor allem für die Herstellung von **8a** in größeren Mengen von besonderem Vorteil. Daher führten wir alle folgenden Experimente mit dem Isomerengemisch von **5** durch. Mit den jeweiligen Aryliodiden **7b** und **7c** (1.0 Äquiv.) wurden die (3*S*,4*S*)-*trans*- $\Delta^9$ -Tetrahydrodibiphenyle **8b** und **8c** in guten Ausbeuten und als reine Diastereomere (74 % und 81 % bezogen auf *anti*-**5**) erhalten.

Ausgehend von **8a–c** widmeten wir uns im nächsten Schritt dem Aufbau des *trans*-konfigurierten Pyrankerns (Ring B) durch Trimethylsilyliodid(TMSI)-vermittelte selektive Methylether-Entschützung und nachfolgende Oxycyclisierung nach einer Methode von Childers und Pinnick.<sup>[15]</sup> Die Umsetzung von **8a** mit TMSI führte allerdings zu einem komplexen Gemisch mehrerer nicht weiter analysierter iodierter Verbindungen. Die Qualität von TMSI (schwierig zu

handhaben und zu lagern) scheint hier für eine effiziente Reaktion eine wichtige Rolle zu spielen. Wir entschieden, das Reagens durch Umsetzung von Trimethylsilylchlorid (TMSCl) mit Natriumiodid (NaI) in situ zu erzeugen.<sup>[16]</sup> Nach gründlichen Vorexperimenten fanden wir Bedingungen, die nicht nur einen reproduzierbaren Aufbau des *trans*-konfigurierten Pyran-Gerüsts im großen Maßstab ermöglichten, sondern darüber hinaus auch zur  $\Delta^9$ - $\Delta^8$ -Isomerisierung der Doppelbindung führten (Schema 1).<sup>[17]</sup> Die so erhaltenen  $\Delta^8$ -Tetrahydrodibenzopyran-Derivate **9a–c** wurden ohne weitere Aufreinigung für die Folgereaktionen eingesetzt.<sup>[18]</sup>

Nachdem die Intermediate mit dem notwendigen 6,6,6-tricyclischen Strukturmotiv der Machaeriolen und Cannabinoide durch eine hoch effiziente dreistufige Synthese zugänglich waren, wandten wir uns den abschließenden divergenten Transformationen zu. Während die Entschützung der verbliebenen Methoxygruppe in **9a** und **9b** mit NaSEt in DMF bei erhöhter Temperatur die synthetischen Cannabinoide (+)- $\Delta^8$ -THC (*ent*-**2**, 64 % über 2 Stufen) und **10a** (58 % über 2 Stufen) lieferte, erwies sich eine stereokontrollierte Reduktion der  $\Delta^8$ -konfigurierten Doppelbindung in **9a** und **9c** zur Synthese von (+)-Machaeriol B (**3**) in ersten Versuchen als schwierig. Die Hydrierung von **9a** beispielsweise mit Heterogenkatalysatoren wie Pd/C führte zu einem Verhältnis von maximal 3:1 zugunsten des gewünschten Stereoisomeres, während homogenkatalysierte Reaktionen mit (achiralen und chiralen) Metalkatalysatoren in allen Versuchen das unerwünschte Isomer als Hauptprodukt erzeugten. Um dieses stereochemische Problem zu lösen, testeten wir ein interessantes Protokoll von Renaud et al., die eine Hydroborierung mit Disiamylboran (Sia<sub>2</sub>BH) und anschließender C-B-Reduktion in Gegenwart von 4-*tert*-Butylcatechol (**11**) im Eintopf-Verfahren beschrieben.<sup>[19]</sup> Sie nutzten diese elegante Strategie als Schlüsselschritt für die Synthese von all-*cis*-Trimethyldecalin-Derivaten.<sup>[19c]</sup> Diese Eintopf-Sequenz führte unter den von den Autoren beschriebenen Bedingungen mit **9a** und **9c** als Startmaterialien zur Bildung der Hexahydrodibenzopyran-Derivate **12a** und **12c** in guten Ausbeuten und sehr guten Diastereoselektivitäten (d.r. 17:1 für **12a** und 19:1 für **12c**; Schema 1). Die Produkte **12a** und **12c** wurden ohne weitere Reinigung<sup>[18]</sup> in der abschließenden Entschützung eingesetzt. (+)-Machaeriol B (**3**) und sein Analogon **13a** konnten in guten Ausbeuten erhalten werden (39 % [d.r. 22:1] für **3** und 43 % [19:1] für **13a** über 3 Stufen).

Nachdem sich Sia<sub>2</sub>BH als selektives Reagens zur Hydroborierung erwiesen hatte, legten wir abschließend unseren Fokus auf die Synthese von (+)-Machaeriol D (**4**). So führte die Hydroborierung von **9a** und **9c** mit nachfolgender oxidativer Aufarbeitung (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, NaOH) in guten Ausbeuten zur Bildung der sekundären Alkohole **14a** und **14c** als reine Diastereomere (d.r. > 99:1).<sup>[20,21]</sup> Entschützung der Methoxygruppe in **14a** und **14c** mit NaSEt in siedendem DMF lieferte letztlich (+)-Machaeriol D (**4**) und sein Analogon **15a** (d.r. > 99:1) in sehr guten Ausbeuten (82 % für **4** und 83 % für **15a**; von **4** wurden 115 mg in einer Sequenz hergestellt).

Zusammengefasst haben wir einen neuartigen kurzen und divergenten Ansatz zur stereoselektiven Synthese von Machaeriolen und Cannabinoiden vorgestellt. Ausgehend von einer gemeinsamen Vorstufe können Arylgruppen variabel

durch stereospezifische Pd-katalysierte decarboxylierende Kupplung eingeführt werden. Effiziente Folgereaktionen an den Schlüsselintermediaten **B** ermöglichen den Zugang zu mehreren Machaeriolen, Cannabinoiden und zugehörigen Derivaten. Die gegen Malaria wirkenden (+)-Machaeriol **B** (**3**) und (+)-Machaeriol **D** (**4**) konnten auf diesem Weg in nur fünf Stufen (bislang die kürzeste Route zu **4**) in 18% und 19% Gesamtausbeute erhalten werden. (Von **4** wurden 0.12 g hergestellt.) Darüber hinaus wurde (+)- $\Delta^8$ -THC in vier Stufen mit einer Gesamtausbeute von 27% synthetisiert (0.18 g hergestellt). Schließlich ermöglicht unsere modulare Strategie Synthesen von weiteren Machaeriolen und Cannabinoiden im großen Maßstab.

**Stichwörter:** Cannabinoide · Decarboxylierende Kupplungen · Divergente Synthesen · Naturstoffe · Totalsynthese

**Zitierweise:** *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 8547–8550  
*Angew. Chem.* **2015**, *127*, 8667–8670

- [1] a) Y. Gaoni, R. Mechoulam, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1646–1647; b) E. C. Taylor, K. Lenard, Y. Shvo, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 367–369; c) R. S. Wilson, E. L. May, *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 700–703; d) S. Valiveti, D. C. Hammell, D. C. Earles, A. L. Stinchcomb, *J. Pharm. Sci.* **2004**, *93*, 1154–1164.
- [2] a) A. T. El-Alfy, K. Ivey, K. Robinson, S. Ahmed, M. Radwan, D. Slade, I. Khan, M. ElSohly, S. Ross, *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2010**, *95*, 434–442; b) R. G. dos Santos, J. E. C. Hallak, J. P. Leite, A. W. Zuardi, J. A. S. Crippa, *J. Clin. Pharm. Ther.* **2014**, *40*, 135–143; c) R. Mechoulam, L. O. Hanus, R. Pertwee, A. C. Howlett, *Nat. Rev. Neurosci.* **2014**, *15*, 757–764.
- [3] a) R. I. Wilson, R. A. Nicoll, *Nature* **2001**, *410*, 588–592; b) D. Cota, G. Marsicano, B. Lutz, V. Vicennati, G. K. Stalla, R. Pasquali, U. Pagotto, *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* **2003**, *27*, 289–301; c) B. M. Fonseca, M. A. Costa, M. Almada, G. Correia-da-Silva, N. A. Teixeira, *Prostaglandins & Other Lipid Mediators* **2013**, *102–103*, 13–30; *Other Lipid Mediators* **2013**, *102–103*, 13–30.
- [4] a) V. D. Marzo, L. D. Petrocellis, *Annu. Rev. Med.* **2006**, *57*, 553–574; b) N. Uchiyama, R. Kikura-Hanajiri, J. Ogata, Y. Goda, *Forensic Sci. Int.* **2010**, *198*, 31–38; c) E. E. Bonar, L. Ashrafioun, M. A. Ilgen, *Drug Alcohol Depend.* **2014**, *143*, 268–271.
- [5] a) M. Ben Amar, *J. Ethnopharmacol.* **2006**, *105*, 1–25; b) M. A. Huestis, *Chem. Biodiversity* **2007**, *4*, 1770–1804; c) E. B. Russo, *Ther. Clin. Risk Manage.* **2008**, *4*, 245–259.
- [6] B. M. Trost, K. Dogra, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 861–863.
- [7] L.-J. Cheng, J.-H. Xie, Y. Chen, L.-X. Wang, Q.-L. Zhou, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 764–767.
- [8] F. Gläser, M. C. Bröhmer, T. Hurrle, M. Nieger, S. Bräse, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 1516–1524.
- [9] M. A. Schafroth, G. Zuccarello, S. Krautwald, D. Sarlah, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 13898–13901; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 14118–14121.
- [10] a) I. Muhammad, X.-C. Li, D. C. Dunbar, M. A. ElSohly, I. A. Khan, *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 1322–1325; b) I. Muhammad, X.-C. Li, M. R. Jacob, B. L. Tekwani, D. C. Dunbar, D. Ferreira, *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 804–809.
- [11] a) A. G. Chittiboyina, C. R. Reddy, E. B. Watkins, M. A. Avery, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1689–1691; b) Q. Wang, Q. Huang, B. Chen, J. Lu, H. Wang, X. She, X. Pan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3651–3653; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3733–3735; c) Q. Huang, Q. Wang, J. Zheng, J. Zhang, X. Pan, X. She, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1014–1021; d) L. Xia, Y. R. Lee, *Synlett* **2008**, 1643–1646; e) H. J. Lee, Y. R. Lee, S. H. Kim, *Helv. Chim. Acta* **2009**, *92*, 1404–1412; f) D. H. Dethe, R. D. Erande, S. Mahapatra, S. Das, V. Kumar B., *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 2871–2873.
- [12] a) C.-M. Chou, I. Chatterjee, A. Studer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8614–8617; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 8773–8776; b) E. Koch, A. Studer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4933–4936; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 5033–5036; c) F. Klotter, A. Studer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 2473–2476; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 2505–2509.
- [13] D. J. Kerr, M. Miletic, N. Manchala, J. M. White, B. L. Flynn, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4118–4121.
- [14] T. Mukhopadhyay, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 385–391.
- [15] W. E. Childers, H. W. Pinnick, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 5276–5277.
- [16] G. A. Olah, S. C. Narang, B. G. B. Gupta, R. Malhotra, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1247–1251.
- [17] Wir nehmen an, dass die Isomerisierung thermodynamisch begünstigt ist. Nach GC-MS-Analyse erfolgt die Doppelbindungsisomerisierung vor der Cyclisierung.
- [18] Nach säulenchromatographischer Trennung enthielten die Verbindungen nicht abtrennbare Nebenprodukte in geringen Mengen. Die Verunreinigungen konnten während der Aufarbeitung der nächsten Stufe entfernt werden.
- [19] a) G. Povie, G. Villa, L. Ford, D. Pozzi, C. H. Schiesser, P. Renaud, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 803–805; b) G. Villa, G. Povie, P. Renaud, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5913–5920; c) G. Villa, B. Bradshaw, C. Bürki, J. Bonjoch, P. Renaud, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 4608–4611.
- [20] Obwohl die Hydroborierung nicht vollständig selektiv (> 17:1) verlief, konnten wir das unerwünschte Alkoholisomer nach der Oxidation nicht identifizieren. Wahrscheinlich wird das unerwünschte Alkylboran-Diastereomer unter den angewendeten Bedingungen nur sehr langsam oder erst gar nicht oxidiert.
- [21] Eine ähnliche Hydroborierungs-Oxidations-Sequenz von methoxygeschütztem (–)- $\Delta^8$ -THC (**2**) mittels  $\text{BH}_3$  wurde von Huffman et al. durchgeführt. Der entsprechende Alkohol wurde als Diastereomerenmischung im Verhältnis von nahezu 1:1 erhalten: J. W. Huffman, W. Kenneth Banner, G. K. Zoorob, H. Howard Joyner, P. H. Reggio, B. R. Martin, D. R. Compton, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 1017–1032.

Eingegangen am 20. März 2015  
Online veröffentlicht am 16. Juni 2015