Übergangsmetallvermittelte [2+2+2]-Zyklotrimerisierungsreaktionen zum Aufbau anellierter Phthalide

–

Intermediate zur Synthese von Anguzyklinonen

Dissertation
zur Erlangung des Grades

„Doktor der Naturwissenschaften“

im Promotionsfach Chemie

am Fachbereich Chemie, Pharmazie und Geowissenschaften
der Johannes Gutenberg-Universität
in Mainz

Torsten Weiß
geb. in Karl-Marx-Stadt

Mainz, Mai 2011

Dekan:

1. Berichterstatter:

2. Berichterstatter:

Tag der mündlichen Prüfung: 17. Juni 2011

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum September 2007 bis Mai 2011 an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz angefertigt (D77).

Meinem großen und

meinem kleinen Sonnenschein

Inhaltsverzeichnis

A Einleitung 1

B Zielsetzung 11

C Hauptteil 13

1. Allgemeiner Teil 13

1.1 Antibiotika 13

1.2 Anguzykline 28

1.3 *C*-Aryl-Glykosylierung 45

1.4 Zyklotrimerisierung 50

1.5 Retrosynthetische Betrachtungen 57

2. Eigene Ergebnisse 65

2.1 Darstellung von Phthaliden mittels [2+2+2]-Zyklotrimerisierung 65

2.1.1 Gekreuzte Zyklotrimerisierung mit Propiolsäure-propargylestern 65

2.1.2 Intramolekulare Zyklotrimerisierung mit Triinestern 68

2.1.3 Intramolekulare Zyklotrimerisierung mit heteroatomsubstituierten Alkinen 72

2.1.4 Mechanistische Überlegungen 75

2.2 Anguzykline 82

2.2.1 Aufbau des Tetrahydrobenz[a]anthracen-Grundgerüsts – Entwicklung einer allgemein anwendbaren Synthesesequenz 82

2.2.2 (±)-Rubiginon B_2, (±)-Ochromycinon und (±)-Hatomarubigin A 87

2.2.2.1 Synthese der Diinkomponente 87

2.2.2.2 Zusammenführung der Module, Zyklotrimerisierung und Gerüstumlagerung zur Synthese der Anguzyklinone 90

2.2.3 YM-181741 94

2.2.3.1 Synthese des Zyklisierungsvorläufers 94

2.2.3.2 Zyklisierung und Synthese des Anguzyklinon-Naturstoffs 96

2.2.4 (±)-8-*O*-Methyl-6-Deoxyrabelomycin und (±)-Tetrangomycin 98
2.2.4.1 Synthese der Diinkomponente 98
2.2.4.2 Verknüpfung der Bausteine, Zyklotrimerisierung und Synthese der Anguzyklinone 105
2.2.5 Urdamycinon B 108
2.2.5.1 Synthese von Glykosyldonoren – *D*-Olivosederivate 109
2.2.5.2 *C*-Aryl-Glykoside – Modellreaktionen zur *C*-Aryl-Glykosylierung 113
2.2.5.3 Synthese der Diinkomponente 123
2.2.5.4 Aufbau des Tetrahydrobenz[a]anthrachinon-Grundgerüsts 125
2.2.5.5 *C*-Aryl-Glykosylierung in einem späten Stadium der Synthesesequenz und finale Schritte zur Synthese von Urdamycinon B (**7**) 128
2.3 Weitere Betrachtungen und Ausblick 134

D Zusammenfassung 142

E Experimenteller Teil 147

1. Allgemeines 147
2. Darstellung der Verbindungen 150
2.1 Allgemeine Arbeitsvorschriften 150
2.2 Darstellung von Phthaliden mittels [2+2+2]-Zyklotrimerisierung 160
2.2.1 Gekreuzte Zyklotrimerisierung mit Propiolsäure-propargylestern 161
2.2.2 Intramolekulare Zyklotrimerisierung mit Triinestern 173
2.2.3 Intramolekulare Zyklotrimerisierung mit heteroatomsubstituierten Alkinen 195
2.3 Anguzykline 213
2.3.1 Aufbau des Tetrahydrobenz[a]anthracen-Grundgerüsts 213
2.3.2 (±)-Rubiginon B_2, (±)-Ochromycinon und (±)-Hatomarubigin A 220
2.3.2.1 Synthese der Diinkomponente 220
2.3.2.2 Zusammenführung der Module, Zyklotrimerisierung und Gerüstumlagerung zur Synthese der Anguzyklinone 228
2.3.2.2.1 (±)-Rubiginon B_2 und (±)-Ochromycinon 228
2.3.2.2.2 (±)-Hatomarubigin A 235

2.3.3 YM-181741 245
2.3.3.1 Synthese des Zyklisierungsvorläufers 245
2.3.3.2 Zyklisierung und Synthese des Anguzyklinon-Naturstoffs 251
2.3.4 (±)-8-*O*-Methyl-6-Deoxyrabelomycin und (±)-Tetrangomycin 261
2.3.4.1 Synthese der Diinkomponente 261
2.3.4.2 Verknüpfung der Bausteine, Zyklotrimerisierung und Synthese der Anguzyklinone 278
2.3.5 Urdamycinon B 292
2.3.5.1 Synthese von Glykosyldonoren – *D*-Olivosederivate 292
2.3.5.2 *C*-Aryl-Glykoside – Modellreaktionen zur *C*-Aryl-Glykosylierung 298
2.3.5.3 Synthese der Diinkomponente 314
2.3.5.4 Aufbau des Tetrahydrobenz[a]anthrachinon-Grundgerüsts 318
2.3.5.5 *C*-Aryl-Glykosylierung in einem späten Stadium der Synthesesequenz und finale Schritte zur Synthese von Urdamycinon B (**7**) 327
2.4 Weitere Betrachtungen und Ausblick 348

F Literaturverzeichnis und Anmerkungen 355

G Abkürzungsverzeichnis 375

A Einleitung

Als Quelle für therapeutische Wirkstoffe besitzen Naturstoffe und ihre Derivate einen unschätzbaren Wert. Seit den Anfängen der Medizin werden chemische Substanzen, die von Tieren, Pflanzen oder Mikroorganismen gebildet werden, verwendet, um menschliche Krankheiten zu behandeln. Die Wirkstoffe, die von älteren Zivilisationen genutzt wurden, waren Extrakte von pflanzlichen oder tierischen Produkten sowie einige anorganische Salze. Das wohl wissenschaftlich anspruchsvollste Arzneibuch des Altertums *De Materia Medica*, vom griechischem Arzt Dioskurides im 1. Jh. n. Chr. geschrieben, enthält Beschreibungen von 600 arzneilichen Pflanzen, 35 Tierprodukten und 90 Mineralien.[1a] Ältere Beschreibungen für die Verwendung von Pflanzen in der Medizin stammen vor allen aus Indien, wo die *Ayurveda* seit 1000 v. Chr. einen Zugang zu einer breiten Vielfalt von Medizin pflanzlichen Ursprungs bietet. Aus der chinesischen Medizin werden erste Verschreibungen, die auf Naturstoffen beruhen, auf 500 v. Chr. datiert.[2a]

Durch das Isolieren von medizinisch aktiven Naturstoffen aus Mikroorganismen, durch die Erforschung der Produzenten sowie durch die systematische Suche nach neuen aktiven Substanzen eröffneten sich im letzten Jahrhundert vollkommen neue therapeutische Anwendungen. Bedeutender ist jedoch, dass viele Naturstoffe wesentlich dazu beigetragen haben, neue biochemische Pfade sowohl *in vitro* als auch *in vivo* zu identifizieren. Dies machte sie nicht nur zu wertvollen Arzneimitteln, sondern auch zu einem essentiellen Werkzeug in der Biochemie und der molekularen Zellbiologie.[2a]

In der gegenwärtigen Arzneimittelforschung bedient man sich experimenteller und theoretischer Methoden, wie Proteinkristallographie, *Molecular Modelling* und quantitativer Struktur-Wirkungsbeziehungen (QSAR), zum gezielten struktur- und computergestützten Design von Wirkstoffen. Dies geschieht in enger Rückkopplung mit der Testung von Substanzen in mehreren *in vitro*-Testsystemen zur Abklärung der Wirkung und des Wirkspektrums. In **Abb.1** ist der Entwicklungsprozess zum Arzneimittel schematisch dargestellt. Ziel ist zunächst das Auffinden einer Leitstruktur, einer Verbindung, die bereits die gewünschte biologische Wirkung aufweist und für strukturelle Variationen hinsichtlich einer Optimierung der Struktur-Wirkungsbeziehungen (SAR) zugänglich ist. Interessant ist dabei nicht nur die Selektivität und Wirkstärke am Zielmolekül, sondern auch Eigenschaften wie Bioverfügbarkeit, Biostabilität, Metabolismus und Toxizität sowie weitere

pharmakologische Eigenschaften. Als Ergebnis einer iterativen Optimierung werden Kandidaten für die weitere Entwicklung erhalten. Aus diesen werden nach präklinischer und toxikologischer Prüfung Entwicklungssubstanzen ausgewählt. Eine entscheidende Rolle spielt auch die Verfügbarkeit der Substanzen; für klinische Test werden ungefähr 1 kg der Verbindung benötigt.[1,2a]

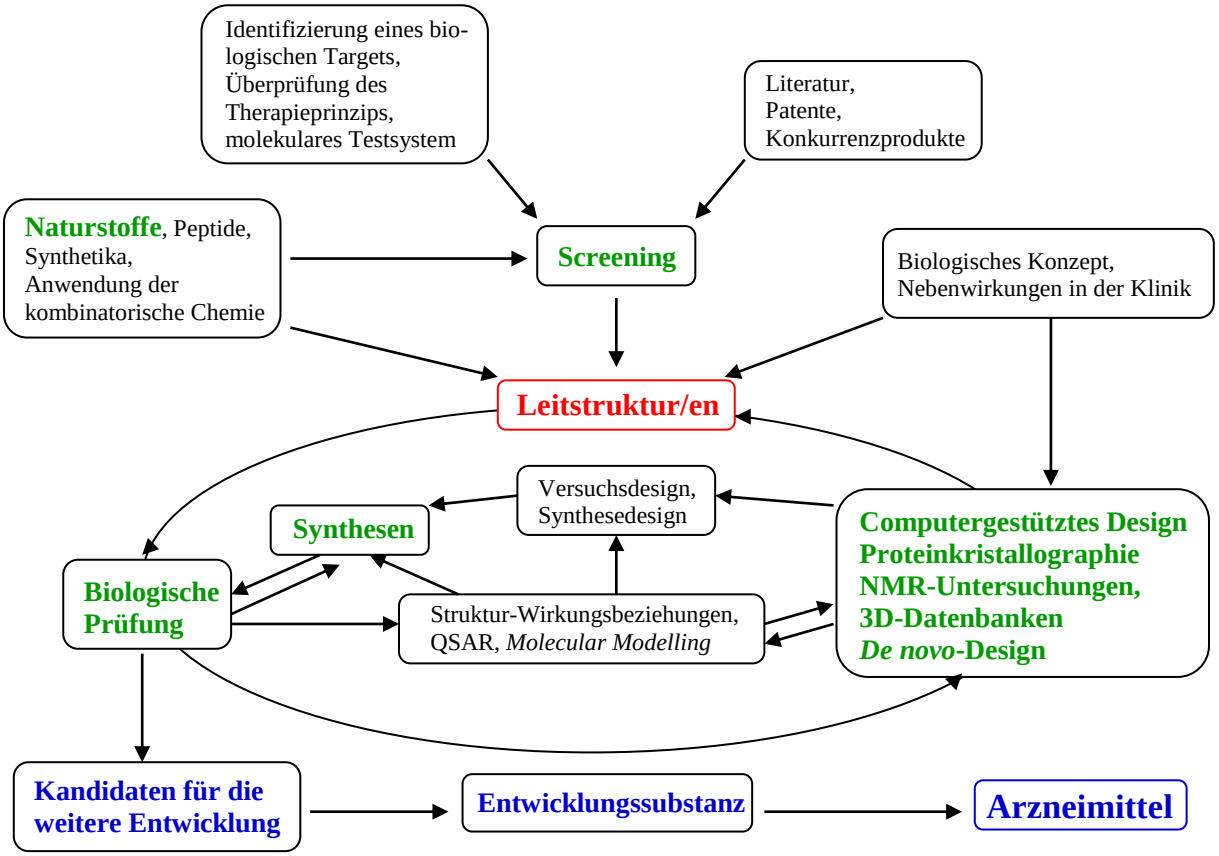


Abb.1 Entwicklungsschema eines Arzneistoffes.[1a]

Viele natürlich vorkommende Strukturen dienten als Leitstruktur oder sind selbst zum Arzneimittel geworden. Die große Rolle von Naturstoffen im Findungs- und Entwicklungsprozess spiegelt eine Untersuchung von neu zugelassenen Arzneimitteln für die Behandlung von menschlichen Krankheiten durch *Newman* wider.[3,4] Im Zeitraum von 1981 bis 2006 wurden weltweit 1˙184 neue aktive Substanzen (NAS, auch als new chemical entities (NCE) bezeichnet) zugelassen. 46 % der Substanzen waren natürlichen Ursprungs und bei weiteren 23 % der Substanzen, die zwar synthetisch hergestellt wurden, stand am Anfang der Leitstruktursuche oder des Iterationsprozesses ein Naturstoff.[4]

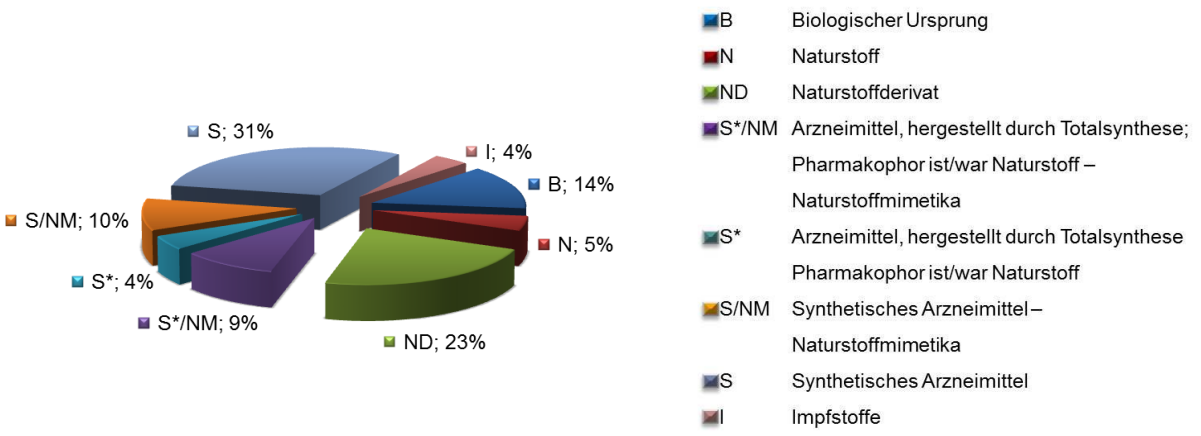


Abb.2 Alle NCE im Zeitraum 1981 bis 2006 geordnet nach ihrem synthetischen oder natürlichen Ursprung.[4]

Die Hauptkrankheitsgebiete, die von der pharmazeutischen Industrie in den letzten Jahrzehnten erforscht wurden, sind Infektionskrankheiten, Krebs, sowie antihypertensive und antiinflammatorische Indikationsgebiete. Dabei sind jeweils 50 % aller Antiinfektiva (siehe **Abb.3**) bzw. Krebstherapeutika natürlichen Ursprungs; bei jeweils 70 % der in der Therapie verwendeten Medikamente dieser beiden Arzneistoffklassen spielte ein Naturstoff bei der Entwicklung eine wesentliche Rolle. Dagegen gibt es mit den antihypertensiven Arzneistoffen ein Indikationsgebiet, in dem fast 98 % der therapeutisch verwendeten Wirkstoffe synthetisch hergestellt werden. Jedoch stand auch bei fast $^{2}/_{3}$ dieser Substanzen am Anfang der Entwicklung eine natürliche Verbindung.[3]

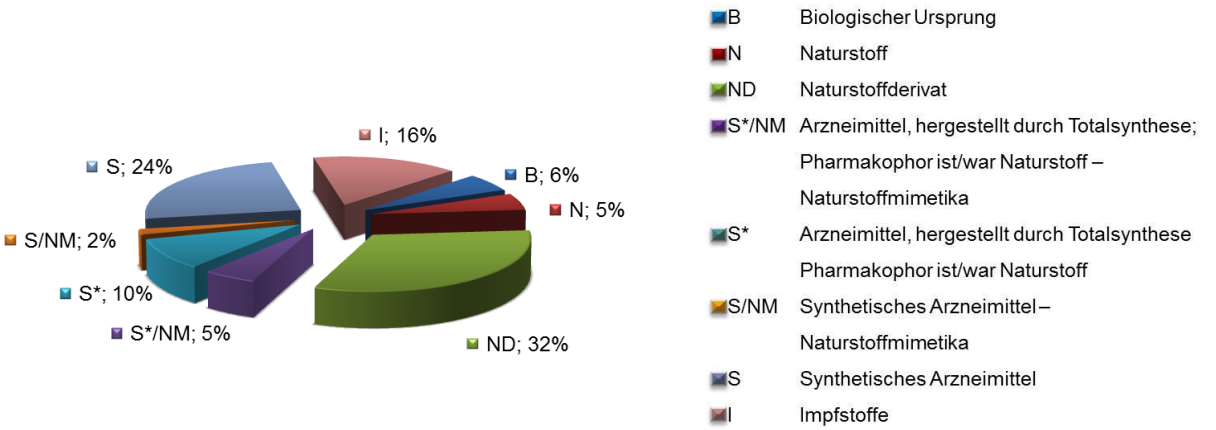


Abb.3 Alle 230 neu zugelassene Antiinfektiva (antibakteriell, -viral , -mykotisch, -parasitär, -helminthisch) im Zeitraum von 1981 bis 2006 sortiert nach ihrem synthetischen oder natürlichen Ursprung.[4]

Nach einer Phase verminderten Interesses an Naturstoffen in den 1990-iger Jahren, in der die Naturstoffforschung als ineffizient und nicht kompatibel mit modernen Arbeitsabläufen der Arzneimittelforschung angesehen wurde, steigt das Interesse an Naturstoffen mit ihrer unermesslichen strukturellen Vielfalt und Komplexität heute wieder stark an. Besonders dienen und dienten Naturstoffe als Leitstrukturen für die Entwicklung neuer Antibiotika oder Chemotherapeutika.[5,6,7]

Aus Sicht von pharmazeutisch orientierten Firmen und ihrer Anteilseigner stellen Antiinfektiva immer weniger ökonomisch attraktive Arzneimittel dar. Neben der unabwendbaren Resistenzentwicklung, den hohen Entwicklungskosten und zum Teil geringen Anwendungsspektren sowie immer neuen regulatorischen Anforderungen ist ihre „Auto-Obsolenz“ – sie kurieren eine Krankheit innerhalb weniger Tage und anschließend besteht für den Patienten kein weiterer Bedarf mehr – ein schwer wiegender Nachteil gegenüber Medikamenten, die chronische Erkrankungen behandeln.[7,8] In diesen Anwendungsfeldern spielen synthetisch hergestellte Verbindungen eine wesentliche Rolle. Investitionsstrategien und Aktionärsinteressen verschoben den Fokus von Forschung und Entwicklung in andere Therapiefelder wie Bluthochdruck, Demenz, Stimmungsschwankungen oder Fettleibigkeit.[7,9]

Nach einer Reihe von mageren Jahrzehnten, in denen kaum nützliche Antibiotika entdeckt wurden, schlussfolgerten viele Arzneimittelproduzenten, dass das Screening von Mikroorganismen nicht länger eine lohnenswerte Strategie darstellte. Es verbreitete sich die Ansicht, dass alle „guten“ Naturstoffe schon entdeckt worden seien.[10a] Die meisten großen pharmazeutischen Unternehmen zogen sich aus personalaufwendigen, kosten- und ressourcenintensiven Naturstoffextraktionsprojekten zurück. Die kombinatorische Chemie, welche sich damit beschäftigt, umfangreiche, vielfältige und komplexe synthetische Substanzbibliotheken für das Screening aufzubauen, überzeugte viele pharmazeutisch orientierte Firmen davon, dass die Zeit reif war, wieder zur synthetischen Chemie als primäre Quelle von Arzneimitteln zurückzukehren, und sie versuchten, vollständig künstliche Arzneimittel zu entwickeln.[10b] Mit ihrer Reproduzierbarkeit und Automatisierbarkeit schien die kombinatorische Chemie bestens dazu geeignet, im Zusammenspiel mit dem Hochdurchsatz-Screening (HTS), mit dem eine Vielzahl von Verbindungen auf ihre Wirkung an verschiedenen definierten biologischen Zielmolekülen untersucht wird, neue therapeutische Zielmoleküle und neue Leitstrukturen mit umfassender SAR zu erforschen. Im Unterschied zu kombinatorischen Substanzbibliotheken, die oft ganze Hit-Cluster mit vorläufigen SAR-Daten liefern, aus denen Wirkraum und Pharmakophor gut ableitbar sind,

werden aus Naturstoff-Screenings meist nur Einzelhits und kaum weitere Informationen über das Strukturumfeld erhalten.[7] Die Anzahl der neu in die Therapie eingeführten Stoffe nahm jedoch trotz der gestiegenen Untersuchung strukturell verschiedenster synthetischer Substanzen stetig ab. Es kristallisierte sich heraus, dass es privilegierte Strukturen für die Wechselwirkung mit biologischen Makromolekülen gibt.[11] Heutzutage kann ein Trend zu der Synthese von komplexen Naturstoffbibliotheken und Bibliotheken, die auf privilegierten Strukturen beruhen, beobachtet werden (siehe **Abb.4**).[2b, 3]

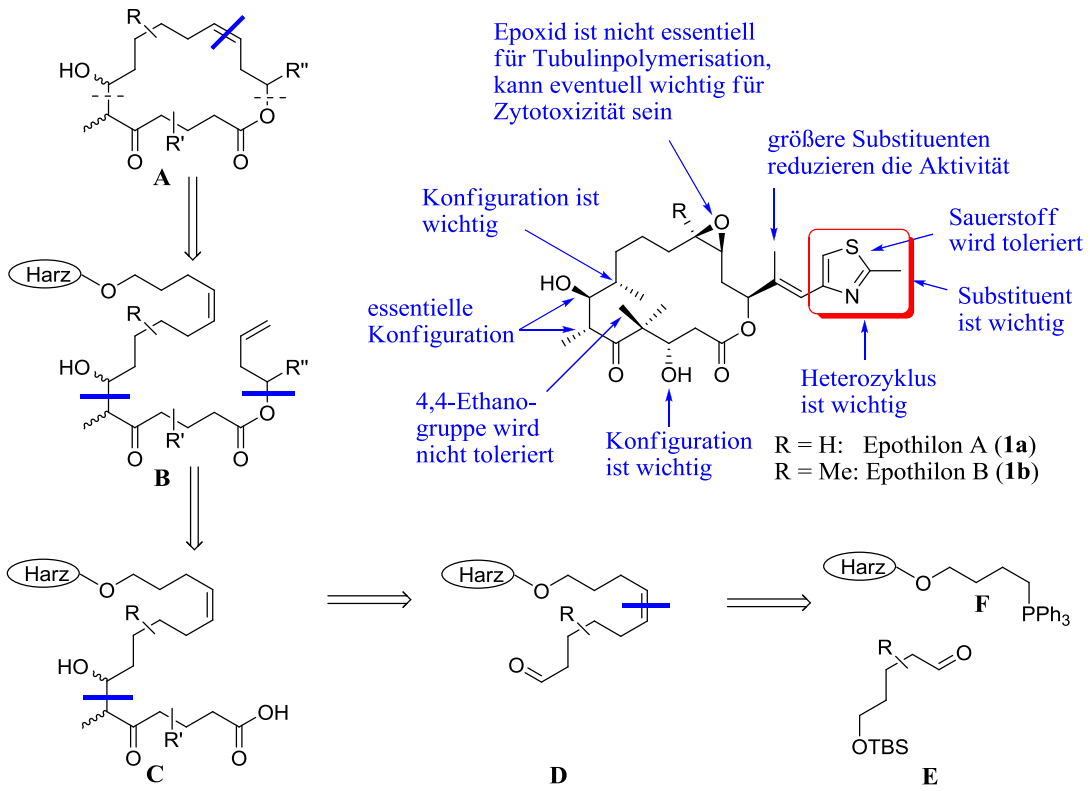


Abb.4 Strategie einer Epothilon-Bibliothek nach *Nicolaou*.[2b,12] Unter Verwendung eines modifizierten *Merrifield*-Harzes und radiofrequenzcodierten Mikroreaktoren wurden 112 Epothilonderivate aufgebaut. Die Bibliothek wurde auf tubulin-polymerationsfördernde Aktivität untersucht. Aus den biologischen Ergebnissen konnten die im oberen Teil angegebenen Struktur-Wirkungsbeziehungen ermittelt werden. Einzelne Epothilon-Vertreter befinden sich in klinischer Prüfung für die Krebstherapie.[12]

Naturstoffe können als eine Population privilegierter Strukturen angesehen werden, die durch den Druck der Evolution selektiert wurden, um mit einer breiten Vielzahl von Proteinen und anderen biologischen Zielmolekülen zu interagieren. Sie werden in enger Wechselwirkung mit verschiedenen biosynthetisierenden Enzymen gebildet. Die Fähigkeit der

Wechselwirkung mit Proteinen könnte ein Grund sein, warum Naturstoffe besonders für Interaktionen mit anderen „Ziel“-Proteinen geeignet sind.[2c] Mit dem Konzept der „privilegierten Strukturen“ kann die hohe Erfolgsrate von Naturstoff-Leitstrukturen in verschiedenen Therapiefeldern erklärt werden. Im gesamten Proteom sind Strukturmotive (z. B. gleiche Faltungstypen und Domänenfamilien) weit verbreitet, so dass Strukturanalogien zwischen vielen Enzymen trotz divergenter Peptidsequenzen und verschiedenster biologischer Funktionen bestehen.[7] Eine Eigenschaft von Naturstoffen ist es, an eine Vielzahl von Proteindomänen und Faltungsmotiven zu binden. Sie haben damit die Kapazität, Protein-Protein-Wechselwirkungen zu modulieren oder zu inhibieren. Als Ergebnis führen sie in der Medizinischen Chemie häufig auch zu Erfolgen in Therapiegebieten, die in keinerlei Beziehung zum ursprünglichen ökologischen Zweck der Sekundärmetaboliten stehen.[7,11,13]

Zum Aufbau von Verbindungen nutzen Organismen Wege, die in Primärmetabolismus und Sekundärmetabolismus eingeteilt werden. Zum Primärmetabolismus zählen dabei der Abbau von Substanzen, die z. B. mit der Nahrung aufgenommen werden, sowie der Aufbau und das Zusammenfügen von Verbindungen, die in allen Organismen – bis auf wenige Variationen – die gleichen sind. Zu den Primärmetaboliten zählen Kohlenhydrate, Fette, Proteine und Nukleinsäuren. Sekundärmetabolite sind nur in spezifischen Organismen oder Gruppen von Organismen zu finden und sind Ausdruck der Individualität einer Spezies. Auch sie werden gewöhnlich aus Stoffwechselprodukten des Primärmetabolismus aufgebaut; sie werden aber nicht unter allen Bedingungen gebildet und haben keinen direkten Einfluss auf das Wachstum und auf die Entwicklung des Organismus. Ihre vielfältigen Funktionen und ihr Nutzen für den Organismus werden heutzutage erst nach und nach aufgeklärt.[14a] Die besondere Eignung von Naturstoffen als Leitstrukturen für antibakterielle und zytotoxische Arzneimittel lässt sich aus Sicht der Evolutionsbiologie erklären. Über Jahrmillionen entwickelten viele Mikroorganismen, vor allem Pilze, aber auch Bakterien (hierbei insbesondere die Actinomyceten) chemische Abwehrstrategien gegen mikrobielle Konkurrenten. Die Produktion von Antibiotika brachte den Stämmen überlebensnotwendige Vorteile im fortlaufenden Wettbewerb um Raum und Ressourcen. Sekundärmetaboliten aus mikrobiellen Produzenten, die andere Mikroorganismen in der Umgebung töten oder an ihrer Vermehrung hindern, haben sich im Wechselspiel mit deren Abwehrstrategien entwickelt. Der Biosyntheseaufwand, die Selbstverträglichkeit, die Stabilität und die antibakterielle Aktivität der Sekundärmetabolite sowie die Resistenzinduktion im Zielorganismus sind wichtige Kriterien, die den Selektionsvorteil für den Produzenten bestimmen.[7]

In der Biotechnologie werden Sekundärmetaboliten, die selbst als Wirkstoffe, Leitstrukturen oder wichtige Präkursoren für die chemische Partialsynthese von Arzneistoffen dienen können, angereichert. Dies geschieht unter anderen durch metabolische Manipulationen, welche auf einer Variation und Optimierung der Kultivierungsparameter beruhen, durch Inhibition oder Aktivierung bestimmter Enzyme oder durch gentechnologische Veränderungen der an der Biosynthese von Naturstoffen beteiligten Enzyme. Bei kultivierbaren Mikroorganismen ist es aufgrund der kurzen Generationszeit möglich, bioaktive Verbindungen in technologischen Fermentationsprozessen in beinahe beliebiger Menge herzustellen.[2d]

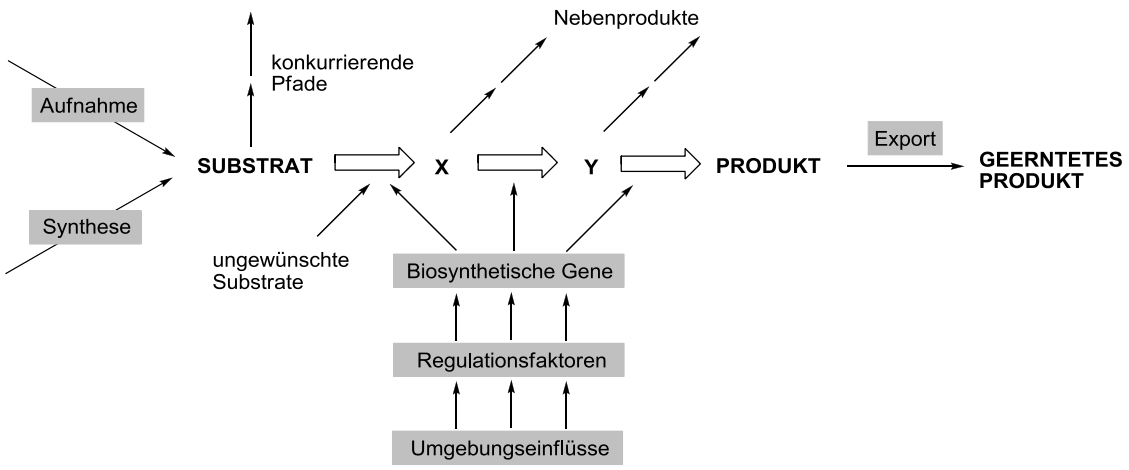


Abb.5 Darstellung des allgemeinen biosynthetischen Pfads, um ein Substrat in einen Sekundärmetaboliten über verschiedene Schritte umzuwandeln.[10c]

Zur Entwicklung von Medikamenten müssen die Strukturvorlagen aus der Natur oft durch Semisynthese oder Totalsynthese abgewandelt werden. Die Verbindungen unterliegen einer sogenannten „chemischen Post-Evolution“, deren Ziel es ist, neue Arzneimittel mit verbesserten physikochemischen, pharmakokinetischen und toxikologischen Eigenschaften zu erzeugen. Mit iterativen Optimierungen können zusätzliche Strukturräume ergänzend zur Natur erforscht werden. Die chemische Post-Evolution von Naturstoffen kann als strukturell orthogonal zur natürlichen Evolution gesehen werden. Drei Grundtypen der chemischen Naturstoffmodifikation lassen sich unterscheiden: Dekoration, Substitution und Abbau. Zahlreiche Naturstoffanaloga sind Kombinationen der genannten Modifikationstypen.[7] (z. B. Telithromycin **3 Abb.6**)

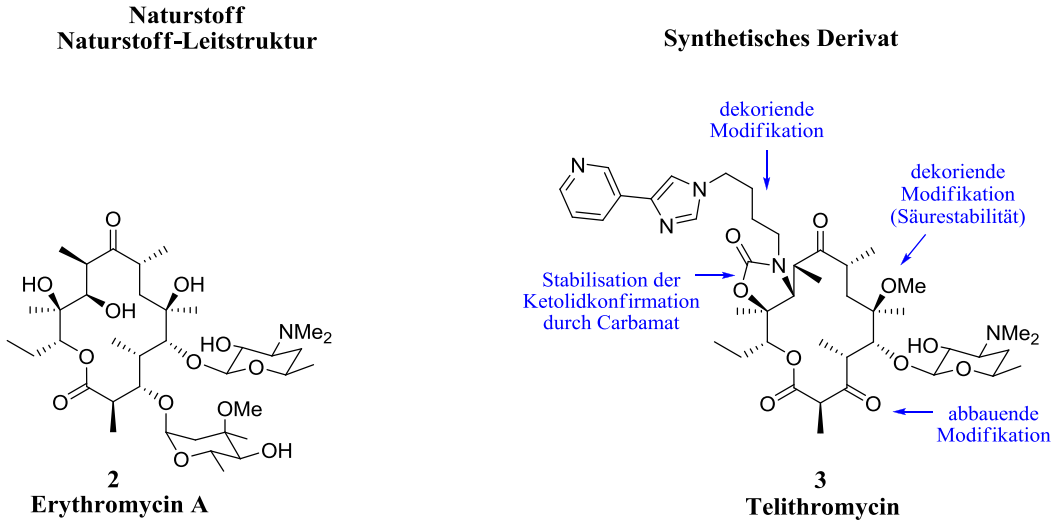


Abb.6 Abbauende und dekorierende Modifikation am Beispiel von Telithromycin. Dieses ist ein Makrolidantibiotikum der 3. Generation (Ketolid). Es zeigt einen neuen Bindungsmodus an den Ribosomen, ist stabil im sauren Medium und weist nur eine geringe Kreuzresistenz zu Erythromycinen auf.[7]

Bei der dekorierenden Modifikation dienen funktionelle Gruppen des Naturstoffs als Ankerpunkte für zusätzliche, nichtnatürliche Reste. Alltägliche Strukturelemente der organischen Chemie werden auf biosynthetischem Weg nur äußerst selten erzeugt (unzählige Heterozyklen, Fluoraryl-, Trifluormethylgruppen). Mit leicht abspaltbaren Resten lassen sich Prodrugs herstellen. Bei der substituierenden Modifikation werden zunächst definierte Bereiche des Moleküls chemisch herausgeschnitten. Diese Bereiche werden bioisoter ersetzt oder die Lücke wird durch abiotische Konstrukte wieder geschlossen. Dies ist ein effektives Konzept zur tiefergehenden Erkundung der natürlichen Leitstruktur. Werden Bereiche des Naturstoffs identifiziert, die für die Wechselwirkung mit dem biologischen Target nicht benötigt werden, so kann durch Abbau die Komplexität der Struktur verringert und / oder die Stabilität der Verbindung erhöht werden. Insbesondere dient diese abbauende Modifikation dazu, labile Gruppen oder strukturell definierte Toxophore, die nicht zum gewünschten Wirkraum gehören, mit chemischen Mitteln aus der Leitstruktur zu entfernen.[7]

Neue Technologien wie die kombinatorische Biosynthese können attraktive neue Verbindungen oder verbesserte Vertreter bekannter Antibiotika hervorbringen. Durch den Einsatz von genmanipulierten Mikroorganismen, in denen Gene und damit bestimmte Enzyme aktiviert oder inaktiviert wurden, gelingt es, Grundgerüste von Naturstoffen an definierten Stellen zu variieren.

Unnatürliche Substrate können dem Nährmedium zugesetzt werden. Werden diese aufgenommen, ist es möglich, diese über die Biosynthese in die Naturstoffe einzubauen. Forschungen auf diesem Gebiet erwecken großes Interesse und werden forciert. Erste Erfolge wurden im Bereich der Makrolide erzielt (**Abb.7**).[10c]

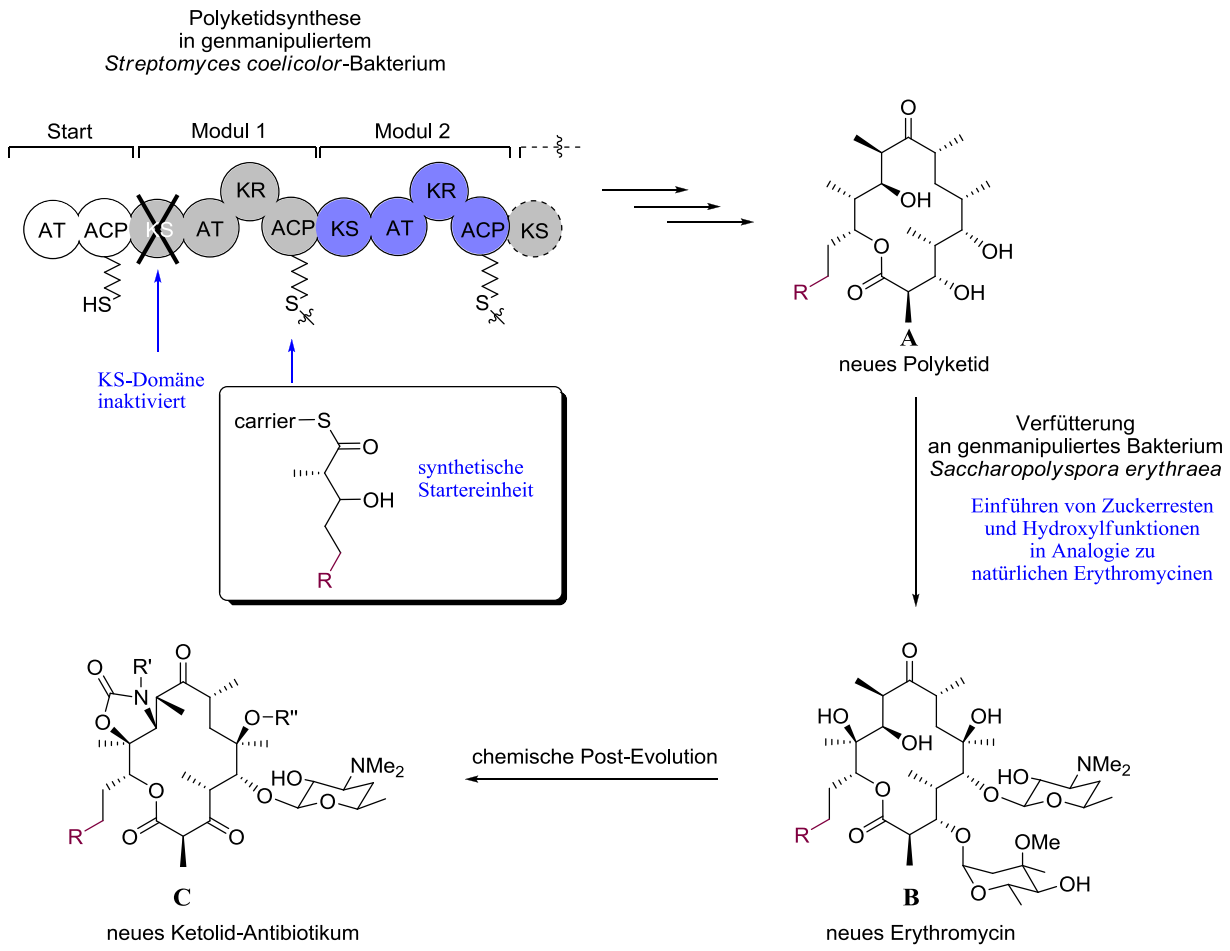


Abb.7 Anwendung der kombinatorischen Biotechnologie in Kombination mit chemischer Post-Evolution in der Entwicklung neuer Makrolidantibiotika. Blockierung der Ketosynthase (KS) und Zufütterung eines unnatürlichen Substrates.[10c]

Die Biosynthese dieser Polyketide ist modular aufgebaut. Drei große Proteine bilden die Polyketidsynthase (PKS). Auf jedem dieser Proteine liegen jeweils zwei Module mit Funktionen zur Auswahl der Verlängerungseinheit (Acyl-Transferase AT), zur Knüpfung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen (Ketosynthase KS) und einem Acyl-Carrier-Protein (ACP), um die wachsende Polyketidkette zu tragen. Die Anwesenheit einer reduktiven Domäne in den Modulen bestimmt die Modifikation der entsprechenden Ketogruppen. In der Makrolidbiosynthese enthalten die Module 1, 2, 5 und 6 Ketoreduktasen (KR), aber keine Dehydratase (DH) oder Enoyl-Reduktase (ER). Deshalb werden an den entsprechenden

Positionen Hydroxygruppen gebildet, deren Stereochemie durch die Ketoreduktase bestimmt wird.

Besonders strukturell herausfordernde und vorzugsweise biologisch wirkende Zielmoleküle erwecken das Interesse der Synthesechemiker. Häufig steht ein Naturstoff oder eine bestimmte Naturstoffklasse im Fokus verschiedenster Forschergruppen, und der endgültige Naturstoff wird fast gleichzeitig mit völlig verschiedenen Synthesestrategien synthetisiert. Der Begriff Totalsynthese oder De-Novo-Synthese steht für die Darstellung von Sekundärmetaboliten aus relativ einfachen, leicht zugänglichen Startmaterialen und Reagenzien mittels organischer Reaktionen. Je nach Betrachtungsweise geschieht dies mit oder ohne die Hilfe von Enzymen.[15]
Nicht immer gelingt es, die synthetische Verbindung billiger oder leichter und damit ökonomischer als den Naturstoff herzustellen. Wenn jedoch die Möglichkeit einer Synthese besteht, so können gezielt einzelne Bereiche der Molekülstrukturen verändert werden, um so die wirksamsten Arzneimittel zu entdecken. Für viele Naturstoffantibiotika und „alte Substanzklassen“ wurde die bioaktive Strukturdiversität noch nicht ausreichend und systematisch mit der De-Novo-Synthese erforscht. Mit der Bestimmung umfassender SAR zu ihren Grundgerüsten können auch in Zukunft noch wertvolle Informationen gewonnen werden.[7,16]

Das ursprüngliche Ziel der Totalsynthese aus den Anfängen des letzten Jahrhunderts – die Struktur eines Wirkstoffes mit definierten Reaktionen aufzuklären und zu bestätigen – hat sich seitdem verschoben. In der modernen Totalsynthese stehen das Erfinden, Entdecken und Entwickeln neuer Reaktionen und Reagenzien sowie elegante und effiziente Strategien zur Synthese von komplexen Verbindungen im Vordergrund. Neue Verfahren und Strategiekonzepte lassen sich in der Totalsynthese von natürlichen Verbindungen hinsichtlich ihrer Anwendbarkeit, Effizienz und Nutzen überprüfen, bevor sie in den chemischen Alltag eingehen. Ein Ziel der Totalsynthese für dieses Jahrhundert ist, Synthesestrategien für den Aufbau komplizierter Naturstoffe zu entwickeln, die mit der Effizienz der Natur konkurrieren können.[16]

B Zielsetzung

Unsere Forschungsgruppe beschäftigt sich seit mehreren Jahren erfolgreich mit der übergangsmetallkatalysierten Zyklotrimerisierung zur Darstellung von polysubstituierten Benzolen und Heterozyklen. Die Methodenentwicklung zur Synthese von chiralen Phthaliden führte zur Synthese von Naturstoffen der Gruppe der Alcyopterosine.[17-20] Diese zytotoxisch wirkenden Substanzen besitzen angular anellierte gesättigte 5-Ringe.

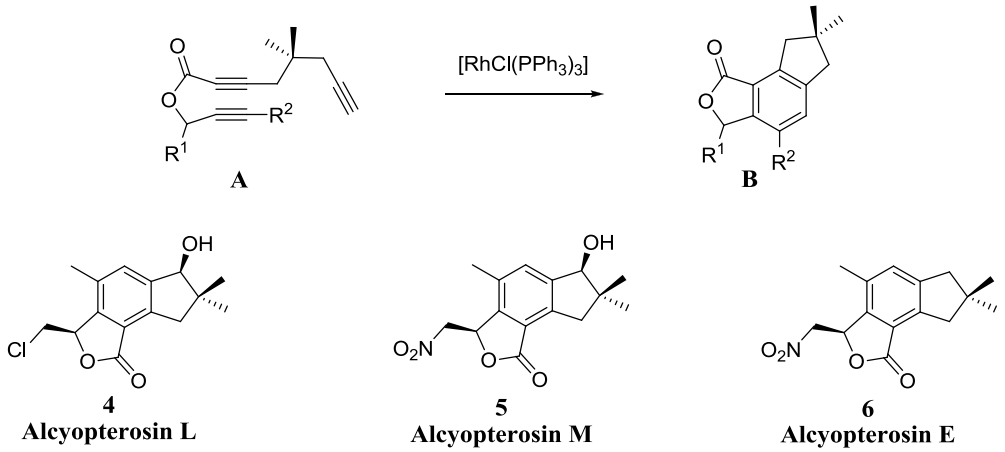


Abb.8 Darstellung von Alcyopterosinen mittels Rhodium-(I)-katalysierter Zyklotrimerisierung nach *Witulski* und *Zimmermann*[17]

Die Aufgabe in der vorliegenden Arbeit bestand darin, die intramolekulare [2+2+2]-Zyklotrimerisierung zu erweitern, um Phthalide mit angular anellierten gesättigten 6-gliedrigen Ringen zu erhalten. Zusätzlich sollten funktionelle Gruppen in Form von Heteroatomen in die neu aufgebauten aromatischen Verbindungen eingeführt werden. Die intramolekulare Durchführung der Zyklisierung ermöglicht es, das Phthalid mit einem definierten Substitutionsmuster herzustellen. Entsprechende Triine, modular aufgebaut aus einer Diin- und einer Monoinkomponente, verknüpft über eine Esterfunktion, sollten hierzu synthetisiert werden.

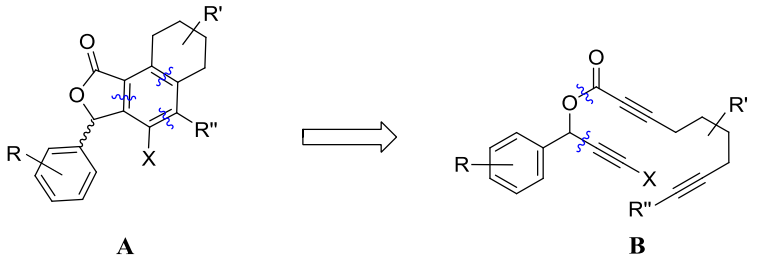
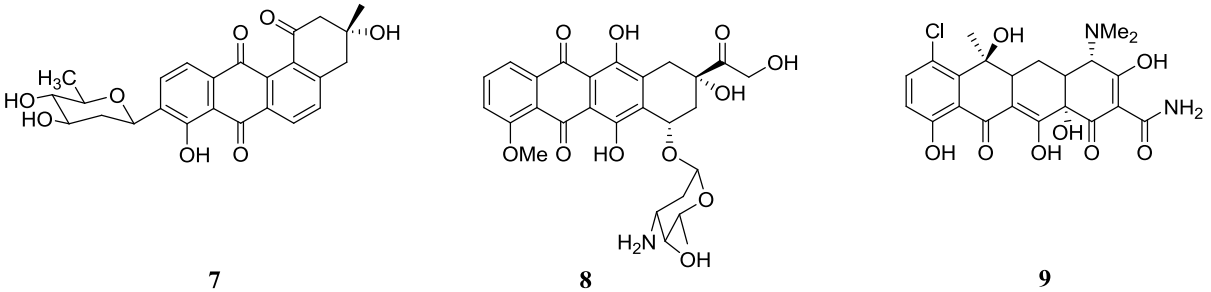


Abb.9 Synthese von 6-Ring anellierten Phthaliden aus modular aufgebauten Triinen

Mit der Nutzung der Esterfunktion als temporäre Verknüpfung zum Aufbau von definierten Regioisomeren sollte das Phthalidgrundgerüst in ein angular anelliertes Anthrachinonsystem überführt werden. Solch ein Benz[a]anthracen-Grundgerüst ist die Grundstruktur der Anguzykline, einer großen Gruppe von natürlich vorkommenden Chinonen, die aus der Kulturbrühe verschiedener Mikroorganismen isoliert werden. Die Familie dieser Verbindungen weist mittlerweile mehr als hundert bekannte Sekundärmetaboliten mit antibakteriellen, zum Teil auch antiviralen oder antimykotischen Eigenschaften auf. Ebenfalls finden sich darunter Substanzen mit Antitumoraktivität und Metaboliten, die als Inhibitoren von Enzymen wie Hydrolasen, Mono-Oxygenasen oder Proteinkinasen agieren. Durch die Namensgebung Anguzykline (lat. angus = Winkel) wird der Unterschied des Benz[a]-anthracen-Grundgerüsts im Gegensatz zu den „linearen Ringsystemen“ der zytostatisch wirkenden Anthrazykline wie Doxorubicin **8**, eines der meist verwendeten und erfolgreichsten Antitumormittel, und den antibakteriell wirkenden Tetrazyklinen deutlich gemacht.[14b,21-23]



7
Urdamycinon B

8
Doxorubicin

9
Chlortetrazyklin

Abb.10 Vertreter für Polyketid-Naturstoffe der Gruppen der Anguzykline (Urdamycinon B (**7**)), Anthrazykline (Doxorubicin **8**) und Tetrazykline (Chlortetrazyklin **9**)

Nach der Ausarbeitung einer allgemeinen Synthesemethode zur Darstellung von angular anellierten Anthrachinonen sollte diese auf die Darstellung einiger Vertreter der Anguzyklinone angewendet werden. Besonderes Augenmerk wurde dabei auf die Synthese von C-glykosylierten Vertretern wie dem Urdamycinon B (**7**) gelegt.[24,25]

C Hauptteil

1. Allgemeiner Teil

1.1 Antibiotika

Infektionskrankheiten sind für fast $^{1}/_{5}$ der weltweiten Todesfälle verantwortlich. Sie stellen damit weltweit die zweithäufigste Todesursache nach kardiovaskulären Erkrankungen dar. In den Industrienationen sind sie immer noch die dritthäufigste Todesursache. Infektionskrankheiten werden verursacht durch pathogene Mikroorganismen wie Bakterien, Viren, Parasiten oder Pilze. Sie können von einem Lebewesen zu einem anderen direkt oder indirekt übertragen werden.[26,27] Eine effektive Therapie bakterieller Infektionen gehört zu den großen medizinischen Errungenschaften des 20. Jahrhunderts. Ohne die Anwendung von Antibiotika und Impfstoffen würde der Einfluss von Infektionskrankheiten noch dramatischer sein. Antibiotika sind Wirkstoffe (ohne Enzymcharakter), die biogenen Ursprungs sind oder (partial)synthetische Derivate biogener Stoffe, die die Vermehrung von Mikroorganismen hemmen oder Mikroorganismen abtöten, ohne das erkrankte Lebewesen über Gebühr zu schädigen (Selektive Toxizität). Heutzutage wird ein Antibiotikum allgemein als Substanz mit antibakterieller Aktivität verstanden und unterscheidet sich damit von antiviralen, antimykotischen, antihelminthischen oder Antitumor-Medikamenten.[28,29] Die bakteriostatische oder bakterizide Wirkung von Antibiotika beruht in der Regel auf der Hemmung essenzieller Funktionen oder Stoffwechselprozesse des Bakteriums. Die „selektive Toxizität“ beruht dabei auf biochemischen und morphologischen Unterschieden zwischen Bakterien und höher-entwickelten Lebewesen. Da sie an Zielstrukturen wirken, die in den erkrankten Lebewesen nicht oder nur in abgeänderter Form vorkommen, weisen Antibiotika im Allgemeinen keine mechanismusbasierte Unverträglichkeit auf. Trotzdem können sie andere Toxizitätsprobleme, zu nennen wären insbesondere Nephro- und Ototoxizität, aufzeigen. Die Verträglichkeit dieser Medikamente ist ein kritischer Parameter. Oftmals sind in der Behandlung von Infektionen sehr hohe Dosen erforderlich, um einen ausreichenden Wirkstoffspiegel im infizierten Gewebe zu erreichen. Dieser wird entscheidend von den pharmakokinetischen Eigenschaften des Antibiotikums bestimmt. Weiterhin treten die meisten bakteriellen Infektionen nur lokal begrenzt auf (Blut, Haut, Lunge, Harnwege). Bei schweren Infektionen werden einem Patienten täglich bis zu 36 g Penicillin G oder

4 g Erythromycin **2** verabreicht. Die Gabe solch hoher Dosen setzt eine gute Verträglichkeit und Targetselektivität voraus.[7,30,31]

Auf die Bakterienpopulation wirkt durch die Gegenwart eines jeden Antibiotikums ein Evolutionsdruck ein, der resistente Organismen selektiert. Durch verschiedene Mechanismen können sich Bakterien der Wirkung von Antibiotika entziehen. Hierzu zählen eine Veränderung der Zielstruktur, die enzymatische Inaktivierung, eine erhöhte Penetrationsbarriere oder effektive Transport-Systeme, die eine verstärkte Ausscheidung des Antibiotikums zur Folge haben. Aus Gründen der Resistenzentwicklung sind die Effizienz und die Lebenszeit eines Antibiotikums begrenzt. Um eine Resistenzentwicklung zu verlangsamen, werden häufig eine Hochdosis-Therapie und / oder die Gabe von Antibiotika-Kombinationen, mit denen mehrere Targets inhibiert werden, angewendet.[7,32-39]

Die „selektive Toxizität“ der antibakteriellen Chemotherapie führt zu vielfältigen Konsequenzen für das physikochemische und pharmakologische Profil antibakterieller Wirkstoffe. Spezielle Polaritätsanforderungen an Antibiotika – zu nennen sind die Diffusion durch Membranen, die Durchdringung von Zellwänden oder die Nutzung von aktiven Transportmechanismen – schließen viele kombinatorische Substanzbibliotheken grundsätzlich von der Suche nach neuen Antibiotika aus. Neben Influxphänomenen spielt die Polarität von Verbindungen bei Effluxprozessen eine entscheidende Rolle. Über bakterielle Transporterproteine (MDR, multi-drug transporter) werden verschiedenste Wirkstoffe aus dem Bakterium wieder entfernt, wobei dies für amphiphile und lipophile Verbindungen rascher erfolgt als für hydrophile Moleküle. Die kombinatorischen Standardbibliotheken enthielten lange Zeit hauptsächlich lipophile Verbindungen, einerseits aufgrund der einfacheren Endreinigung und andererseits, da freie OH- oder NH-Gruppen zur dekorativen Derivatisierung der Verbindungen verleiteten und diese Gruppierungen somit in Substanzbibliotheken kaum vorhanden sind. Target-basierte Ansätze in Kombination mit HTS brachten potente Inhibitoren hervor, die jedoch häufig *in vivo* keine antibakterielle Wirkung erzielten, da die Verbindungen nicht in der Lage waren, bakterielle Zellwände zu durchdringen. Neben der Verlagerung von Forschungsaktivitäten in andere Therapiefelder hat die Konzentration auf die Kombinatorische Chemie zu einem deutlichen Rückgang in der Zulassung von neuen Antibiotika geführt.[7]

Die meisten Antibiotika sind Naturstoffe oder leiten sich zumindest von Naturstoffen ab. Sie interferieren mit der bakteriellen Zellwand-Biosynthese, der Funktion der Zellmembran, dem bakteriellen Folsäure-Stoffwechsel, der Funktion der bakteriellen DNA oder der bakteriellen Protein-Biosynthese.

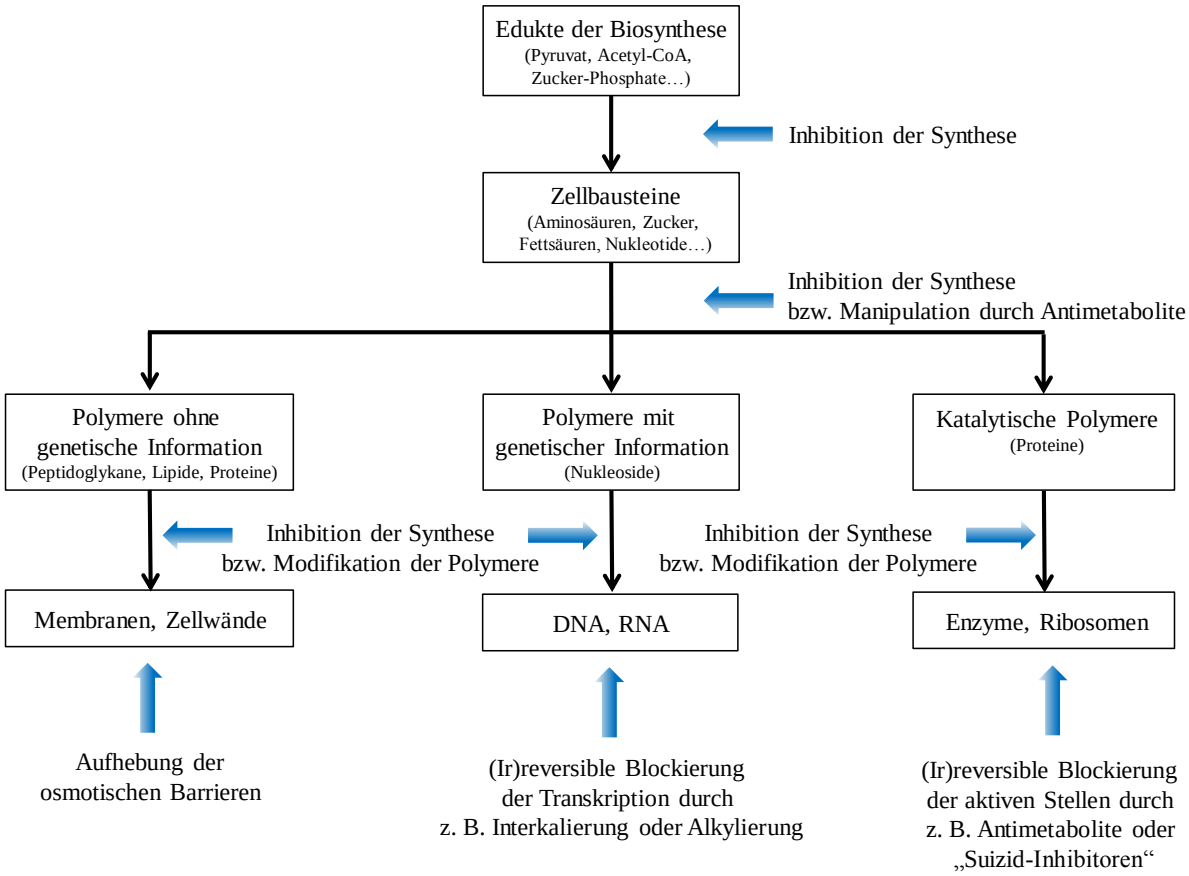


Abb.11 Angriffsstellen für Antibiotika[40]

Angriffsstellen für Antibiotika sind in **Abb.11** schematisch dargestellt. Einige wichtige Zielmoleküle und Antibiotika, die dort wirken, sollen im Folgenden kurz erläutert werden. Bakterielle Erreger werden in Gram-positive und in Gram-negative Bakterien eingeteilt, abhängig von ihrer Fähigkeit, ob sie mit einen Farbsystem, erfunden 1884 von dem dänischen Bakteriologen *Gram*, für die mikroskopischen Untersuchungen angefärbt werden können. Dieser Unterscheid beruht darauf, dass Gram-negative Bakterien eine zusätzliche äußere Membran außerhalb der Zellwand besitzen. Dadurch sind sie härter, und viele Antibiotika sind nicht in der Lage, diese äußere Membran zu durchdringen. In allen Bakterien ist die Zellmembran durch eine starre Zellwand umgeben, die der Zelle ihre charakteristische kugelförmige, stäbchenförmige oder filamentöse Struktur gibt.[10d] Diese Zellwand besteht überwiegend aus Peptidoglykanen, dem sogenannten Mureingerüst (**Abb.12**). Dieses ist ein dreidimensionales Netzwerk aus einem Polysaccharid (1,4-β-glykosidisch verknüpften

Kohlenhydraten, namentlich der *N*-Acetylglucosamine (NAG) und *N*-Acetylmuraminsäuren (NAM)), welches mit einem Pentapeptid (*L*-Ala-*D*-Glu-*L*-Lys-*D*-Ala-*D*-Ala) verbunden ist. Dieses Pentapeptid trägt häufig am Lysinrest ein weiteres Peptid, zumeist Pentaglycin als sogenannte „Interpeptidbrücke“. Außerhalb der Zelle erfolgt durch die *D*-Alanin-Transpeptidase eine Quervernetzung benachbarter Stränge. Diese Struktur repräsentiert ein ausgezeichnetes Target für antibakterielle Wirkstoffe, deren wichtigste Vertreter die *β*-Lactam-Antibiotika, zu denen die Penicilline und Cephalosporine gehören, die Peptid-antibiotika Vancomycin, Teicoplanin und Bacitracin sowie die niedermolekulare Wirkstoffe *D*-Cycloserin und Fosfomycin sind. Die Wirkstoffe greifen an verschiedenen Stellen der Zellwand-Biosynthese an.[29,41]

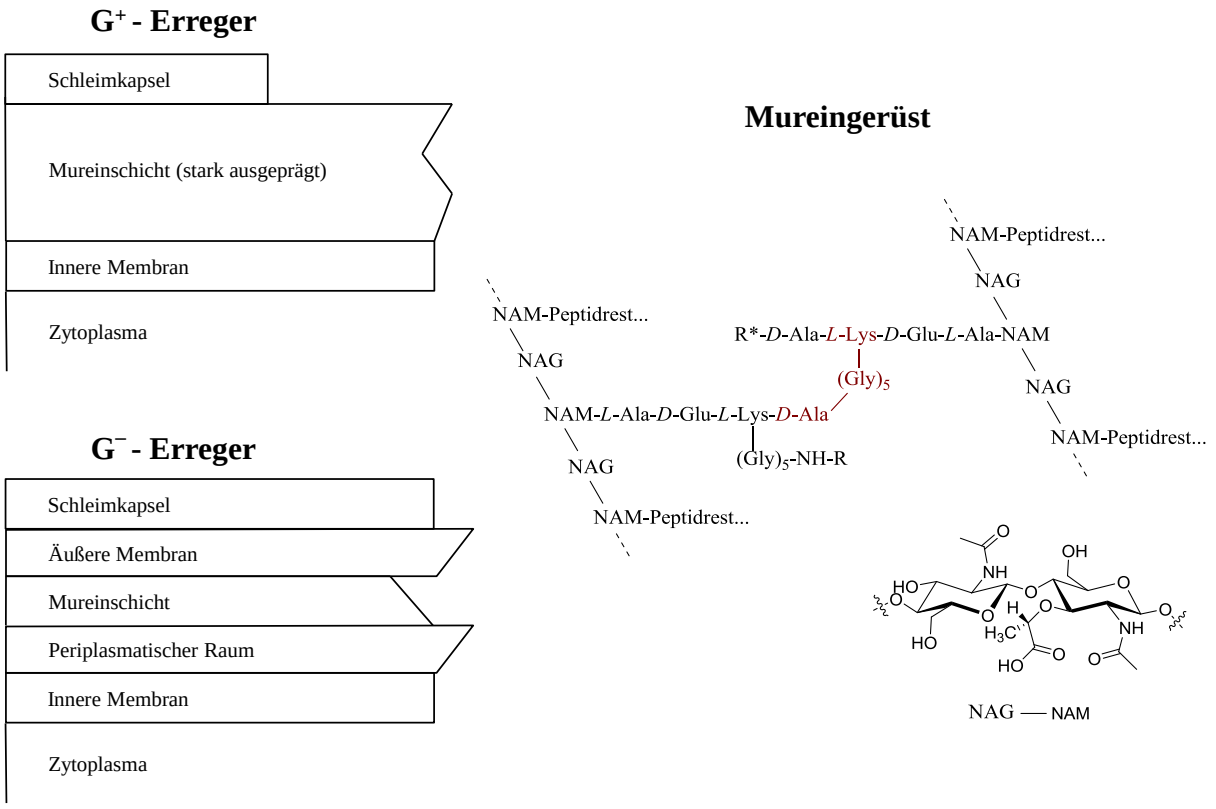


Abb.12 Schematischer Aufbau Gram-positiver und Gram-negativer Erreger sowie der Mureinschicht[28]

Mykobakterien, zu denen auch die Erreger für Lepra und Tuberkulose gehören, besitzen eine hydrophobe Zellwand mit einem hohen Anteil wachsartiger Lipide (ca. 60 % Trockengewicht). Die wichtigsten Lipidkomponenten sind die Mykolsäuren. Diese sind mit einem Arabinogalaktan, welches eine Saccharidsphäre außerhalb der Mureinschicht bildet, kovalent verknüpft. Mykolsäuren werden durch Fettsäuresynthasen (FAS) gebildet. Das FAS I-System katalysiert die Biosynthese von C_{16} - C_{26} Fettsäuren, welche durch das FAS II-

System zu Mykolsäuren (bis C_{56}) verlängert und umgewandelt werden. Das FAS II-System ist im Menschen nicht vorhanden. Die Hemmung der Mykolsäure-Biosynthese führt bei Mykobakterien zur starken Hemmung der Zellproliferation und in höheren Konzentrationen zum Zelltod. Zum Beispiel ist Isoniazid ein Prodrug, welches durch eine mykobakterielle Katalase-Peroxidase (KatG) zum Isonicotinylacyl-NADH umgewandelt wird. Dieses ist ein potenter Hemmstoff des InhA-Enzyms (einer Enoyl-ACP-Reduktase im FAS II-System) wodurch Mykolsäure-Vorstufen nicht mehr umgewandelt werden. Dagegen hemmt Ethambutanol Arabinosyltransferasen und damit die Biosynthese der terminalen Hexarabinfuranosyl-Einheit des Arabinogalaktans, die zum Anknüpfen der Mykolsäuren wichtig sind.[28,29,41]

Die Hemmung der Plasmamembranfunktion ist ein weiterer Angriffspunkt von Antibiotika. Die Barrierefunktion der Membran wird gestört und der Zelltod dadurch induziert. Die Wirkstoffe gehören in der Regel zur Gruppe der Polypeptid-Antibiotika, die sowohl nur aus Aminosäuren bestehen können (homomere Peptide) oder neben Aminosäuren auch andere Strukturmerkmale wie Fettsäuren, Hydroxysäuren und Heterozyklen aufweisen (heteromere Peptide). Der Wirkmechanismus der Gramicidine ist die Ausbildung einer Helix, die in etwa dem Durchmesser einer Bakterienzellenmembran entspricht. Durch die Beteiligung zweier Moleküle ihrer Art entsteht eine Pore, durch die Ionen geschleust werden können, die sonst nicht in der Lage wären, die Zellmembran zu durchdringen. Polymyxine interagieren als oberflächenaktive amphiphile Wirkstoffe vorzugsweise mit den Phospholipiden der Zellmembran. Dadurch kommt es zu Funktionsstörungen einhergehend mit einer Permeabilitätsveränderung der Zellmembran, was letztendlich zum Austritt von Zellbestandteilen führt. Streptomycin ist ebenfalls ein Hemmstoff der Plasmamembranfunktion. Die eigentliche Zielstruktur des Wirkstoffs ist die bakterielle Protein-Biosynthese, in der eine Wechselwirkung mit Streptomycin zur Bildung von Nonsense-Proteinen führt, die die Membranfunktion stören.[29]

In Prokaryoten erfolgt die DNA-Synthese permanent. Hemmstoffe des Folsäure-Stoffwechsels sind als Antibiotikum effektiv, da Tetrahydrofolsäure für die Übertragung von C_1-Einheiten notwendig ist. Dies wirkt sich vor allem auf die Biosynthese von Purinnukleotiden (Adenin und Guanin) und auf das Pyrimidinnukleotid Thymidin aus. Die Nukleinbasen sind für den Aufbau von DNA und RNA notwendig. Die meisten Bakterien sind auf eine autonome, endogene Folatsynthese angewiesen, während der Mensch alimentäre

Folsäure verwertet, die für ihn ein Vitamin darstellt. Die selektive Schädigung der Mikroorganismen ist dadurch zu erklären, dass es im Wirtsorganismus kein entsprechendes Target bei der Dihydropteroat-Synthese gibt. Sulfonamide sind kompetitive Antagonisten der p-Aminobenzoesäure, die bei der bakteriellen Dihydrofolsäure-Synthase mit Hydroxymethyl-dihydropterin zu Dihydropteroinsäure verknüpft wird.
Die Dihydrofolatreduktase bildet aus der Dihydropteroinsäure die notwendige Tetrahydrofolsäure. Dieses Enzym gibt es in vielen Lebewesen. Trimethoprim und andere Antibiotika besitzen eine gewisse Selektivität für bakterielle Reduktasen und hemmen dadurch die Entstehung des wichtigen C_1-Überträgers.[1b,28,29,41]

Die DNA liegt in kompakten superhelikalen Strukturen vor, damit sie trotz ihrer Größe in die Zelle passt. Gleichzeitig muss sie aber für Prozesse wie die Replikation, Transkription oder Rekombination für die darin beteiligten Enzymkomplexe zugänglich bleiben. Topoisomerasen sind Enzyme, die die superhelikalen Strukturen aufbrechen können. Gyrasen gehören zu bakteriellen Topoisomerasen, die zur Änderung der Windungszahl beide DNA-Stränge aufschneiden. Chinoloncarbonsäuren haben sich als potente Hemmstoffe der bakteriellen Gyrase erwiesen. Der DNA-Gyrase-Komplex wird durch die Wirkstoffe in einem Zustand fixiert, in dem das Enzym kovalent mit der DNA verbunden ist. Das Wiederverschließen der DNA-Stränge wird verhindert, die Transkription und die DNA-Replikation unterbunden und DNA-Schäden induziert. Letztendlich führt eine dauerhafte Schädigung zum Zusammenbruch der Membranintegrität und zum Zelltod.[29]

Hemmstoffe der bakteriellen DNA-abhängigen RNA-Polymerase blockieren die RNA-Biosynthese während der Transkription. Wird keine mRNA mehr gebildet, werden auch keine Proteine mehr erzeugt. Rifamycine hemmen die Initiation der RNA-Synthese, indem sie an eine Untereinheit der RNA-Polymerase binden. Auf andere Phasen haben sie keinen Einfluss und sie besitzen ebenfalls keine Aktivität zu RNA-Polymerasen höherer Lebewesen. Das Tetrazyklin Actinomycin, bindet an die DNA und verhindert den Zugang der RNA-Polymerase. Da jede DNA solch einer Bindung unterliegt, inhibiert Actinomycin die Transkription in allen Lebensformen und ist deshalb hochtoxisch. Auch Aminoacridine können aufgrund ihrer planeren trizyklische Struktur mit der bakteriellen DNA-Doppelhelix interkalieren und die Replikation hemmen.[10b,29]

Die antibakterielle Wirkung von Nitroimidazolen gegen hauptsächlich anaerobe Erreger beruht auf der Überführung der Nitrogruppen in redoxaktive Produkte bzw. Radikalanionen durch Nitroreduktasen. Es kommt zur Induktion von DNA-Strangbrüchen und Beeinflussung von bakteriellen Redoxenzymen. Menschliche Zellen werden wegen des hohen O_2-Partialdrucks nicht geschädigt.[28]

Sowohl in Bakterien als auch in eukaryotischen Zellen erfolgt die Proteinbiosynthese an den Ribosomen, wo die Information der mRNA in Proteinsequenzen überführt wird. Dieser als Translation bezeichnete Prozess besteht aus drei Phasen: der Initiationsphase, in der sich an ein inaktives Ribosom unter den Einfluss von Initiationsfaktoren die mRNA und eine fMet-tRNA anlagern. Es folgt die Elongationsphase, in der sich Aminoacyl-tRNAs, die die Aminosäure tragen, an einer Aminoacyl-Bindungsstelle spezifisch an das Ribosom anheften. Nur wenn die Aminoacyl-tRNA das passende Anticodon zum Codon der mRNA trägt, erfolgt die Anlagerung. Die wachsende Peptidkette bleibt in einer Peptidbindungsstelle über den Aminoacyl-tRNA-Komplex der zuvor eingebauten Aminosäure an der mRNA gebunden. Mittels der Peptidyltransferaseaktivität der 50S Untereinheit wird die neu eingeführte Aminosäure mit der Peptidkette verbunden und in die Peptidbindungstelle verschoben. Wird auf der mRNA ein Stopp-Codon erreicht, binden Protein-Release-Faktoren an die Aminoacyl-Bindungsstelle und führen zur Freisetzung vom Polypeptid und mRNA und ein inaktives Ribosom bleibt zurück.
In der Translation bestehen keine mechanistischen Unterschiede zwischen Prokaryoten und Eukaryoten. Die selektive Adressierung des Targets ist möglich, da sich die Ribosomen in ihren Aufbau unterscheiden. Eukaryotische Ribosomen bestehen aus je einer 40S- und 60S-Untereinheit, die zusammen ein 80S-Ribosom bilden. Dagegen bestehen bakterielle Ribosomen aus einer 30S- und 50S-Untereinheit, die sich zu einem 70S-Ribosom zusammenlagern. (S = Svedberg-Einheit, Maß für die Geschwindigkeit, mit der ein Partikel in einem Zentrifugalfeld sedimentiert) Die Hemmstoffe der ribosomalen Proteinbiosynthesen lassen sich nach Struktur und Wirkungsmechanismus in folgende Wirkklassen unterscheiden: Tetrazykline, Makrolide und Ketolide, Lincosamide, Oxazolidinone, Aminoglykosid-Antibiotika sowie Chloramphenicol und Derivate. Ihre Angriffspunkte sind in **Abb.13** schematisch dargestellt. Daneben blockiert Mupirocin die Proteinbiosynthese durch eine kompetative Hemmung der Isoleucin-tRNA-Synthethase, so dass es zu einer Verarmung an Isoleucin-tRNA in der Bakterienzelle kommt.[28,29]

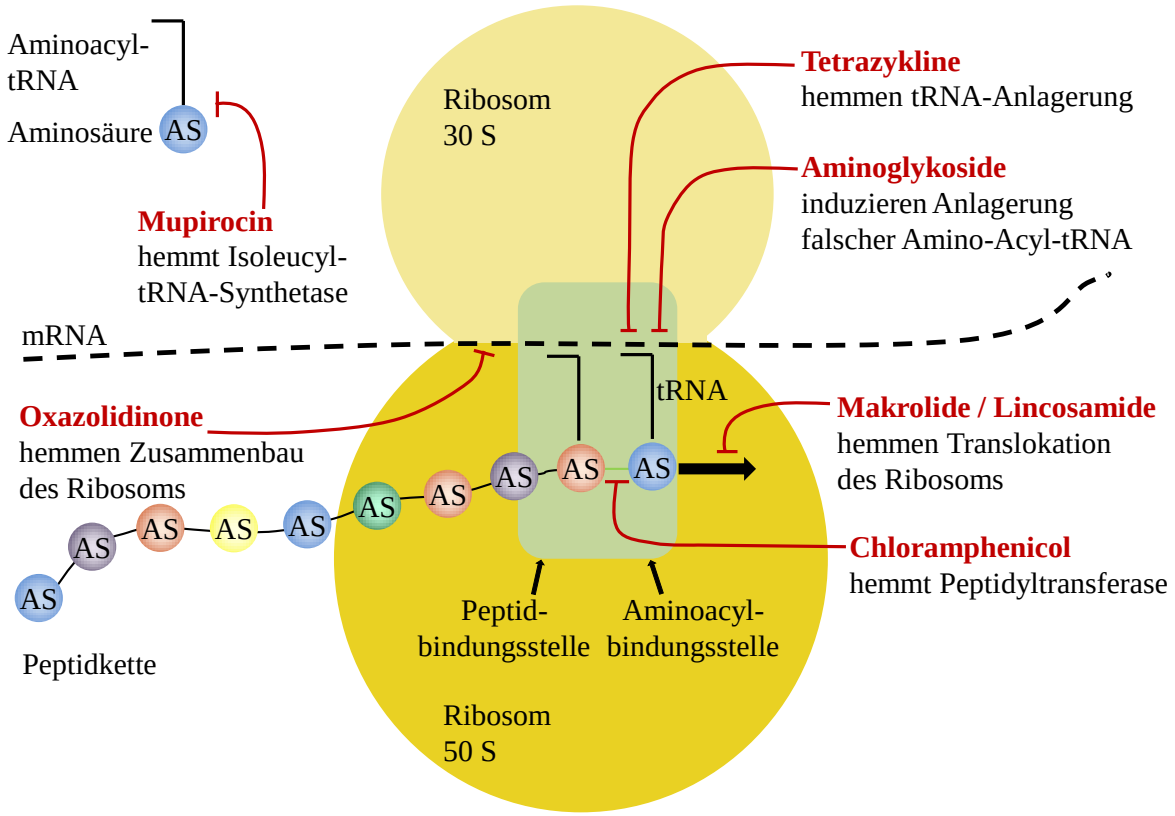


Abb.13 Angriffspunkte von Hemmstoffen der bakteriellen Proteinbiosynthese[29]

Beispielhaft werden an dieser Stelle die Makrolid- und Ketolidantibiotika und ihre Entwicklung betrachtet. Circa $^{1}/_{5}$ aller Antibiotikaverschreibungen betreffen Medikamente dieser Wirkklasse. Eine hohe lokale Wirkstoffkonzentration im Lungengewebe ist typisch für Makrolide, die deswegen bei Atemwegserkrankungen eingesetzt werden.[7]

Das erste Makrolid Erythromycin A (**2**, **Abb.6**) wurde 1952 in Kooperation der Firmen Eli Lilly, Abbott und Upjohn beschrieben.[10b] Es gilt als ein sicheres und verträgliches Arzneimittel, doch ist sein antibakterielles Spektrum nur gering. Weitere Schwächen sind die begrenzte Stabilität im sauren Medium und die resultierende geringe Bioverfügbarkeit. Daneben treten einige unerwünschte Nebenwirkungen wie die Stimulierung der Motilin-Rezeptoren im Gastrointestinaltrakt, eine proarrhythmogene Wirkung und eine Hemmung des metabolischen Abbaus anderer Wirkstoffe auf. Eine zweite Generation (Clarithromycin **10**, Azithromycin, Roxithromycin) mit breiterem Spektrum, einem günstigeren Nebenwirkungsprofil und verbesserten physikochemischen und pharmakokinetischen Eigenschaften wurde über semisynthetische Abwandlungen entwickelt.[7]

Viele Forschergruppen beschäftigten sich mit der Totalsynthese von Erythromycin A (**2**), dessen Lactolring 10 Stereozentren aufweist, an den zwei Kohlenhydrate *O*-glykosidisch gebunden sind. Bei diesen handelt es sich um die Kohlenhydrate *L*-Cladinose und *D*-Desosamin.

Die ersten Totalsynthesen wurden von *Corey* (1979) und *Woodward* (1981) beschrieben und zählen zu den Meilensteinen der Synthesechemie.[7,42,43] Jedoch ist die fermentative Darstellung und semisynthetische Abwandlung zu Arzneimitteln der Totalsynthese von Makroliden ökonomisch überlegen und wird bis heute zur industriellen Herstellung aller Makrolid- und Ketolid-Antibiotika angewendet.[7]

Erythromycin A (**2**) greift in der Elongationsphase an. Die Ribosomen bestehen aus ribosomaler RNA (rRNA) und ribosomalen Proteinen. Erythromycin A bindet sich an die 23S rRNA der großen 50S-Untereinheit an einer Stelle, an der normalerweise die wachsende Peptidkette austritt.[7,44,45] Mit dem Einsatz von Makrolid-Antibiotika kam es zu Resistenzentwicklungen. Die Ursache dieser Resistenzen liegt in verschiedenen Mechanismen begründet. Die häufigsten Veränderungen bei grampositiven Bakterien betreffen

1) die Verringerung der intrazellulären Makrolidkonzentration durch Efflux-Pumpen wie *msr*(A) in Staphylokokken und *mef*(A) in Streptokokken[7,46-48]
2) die Esterase-vermittelte Bindungsspaltung und Inaktivierung des Lacton-Rings[7,49]
3) die Methylierung der 23S-ribosomalen RNA an Position A2058 durch eine ribosomale Methylase (diese ist durch *erm*-Gene codiert). Dadurch wird die Bindung von Makroliden, aber auch von Lincosamiden und Streptogramin B geschwächt (MLS_B-Kreuzresistenz).[7,50]
4) die sporadischen Mutationen des Ribosoms.[7]

Das Kohlenhydrat *L*-Cladinose an der Position C3 des Makrolids galt über Jahre als wichtiger Teil des Pharmakophors (**Abb.6** und **Abb.14**). Die glykosidische Bindung ist jedoch im sauren Medium nicht stabil. Die semisynthetische Abspaltung der *L*-Cladinose und Oxidation des Alkohols zum Keton führte zu einer neuen Makrolidgeneration, den Ketoliden.[7,51] Zwar war dieses Strukturmotiv schon lange durch schwach antibakteriell wirksame Naturstoffe wie Picromycin bekannt, jedoch ergaben sich erst nach systematischer Erforschung mit lokalen SAR neue Ketolide.[7,52-54] Die C3-Carbonylgruppe erhöht die Wirksamkeit gegenüber Stämmen, deren Resistenz auf einem *mef*-vermitteltem Efflux oder *erm*-Methyltransferease beruhen. Die Ketolid-Konformation wird durch eine an C11/C12 anellierte zyklische Carbamatgruppe stabilisiert und die Wirkung auf empfindliche und resistente Stämme gesteigert. Der Einbau von Fluoratomen an der Position C2 verbessert ebenfalls die Wirkung und pharmakokinetischen Eigenschaften. Weiterhin führen Heteroarylgruppen zu einer

zusätzlichen Wechselwirkung und einer erhöhten Affinität zu methylierten Ribosomen. Seit 2001 ist Telithromycin **3** (Sanofi-Aventis) in Europa zur einmal-täglichen Behandlung von Atemwegsinfektionen zugelassen.[7]

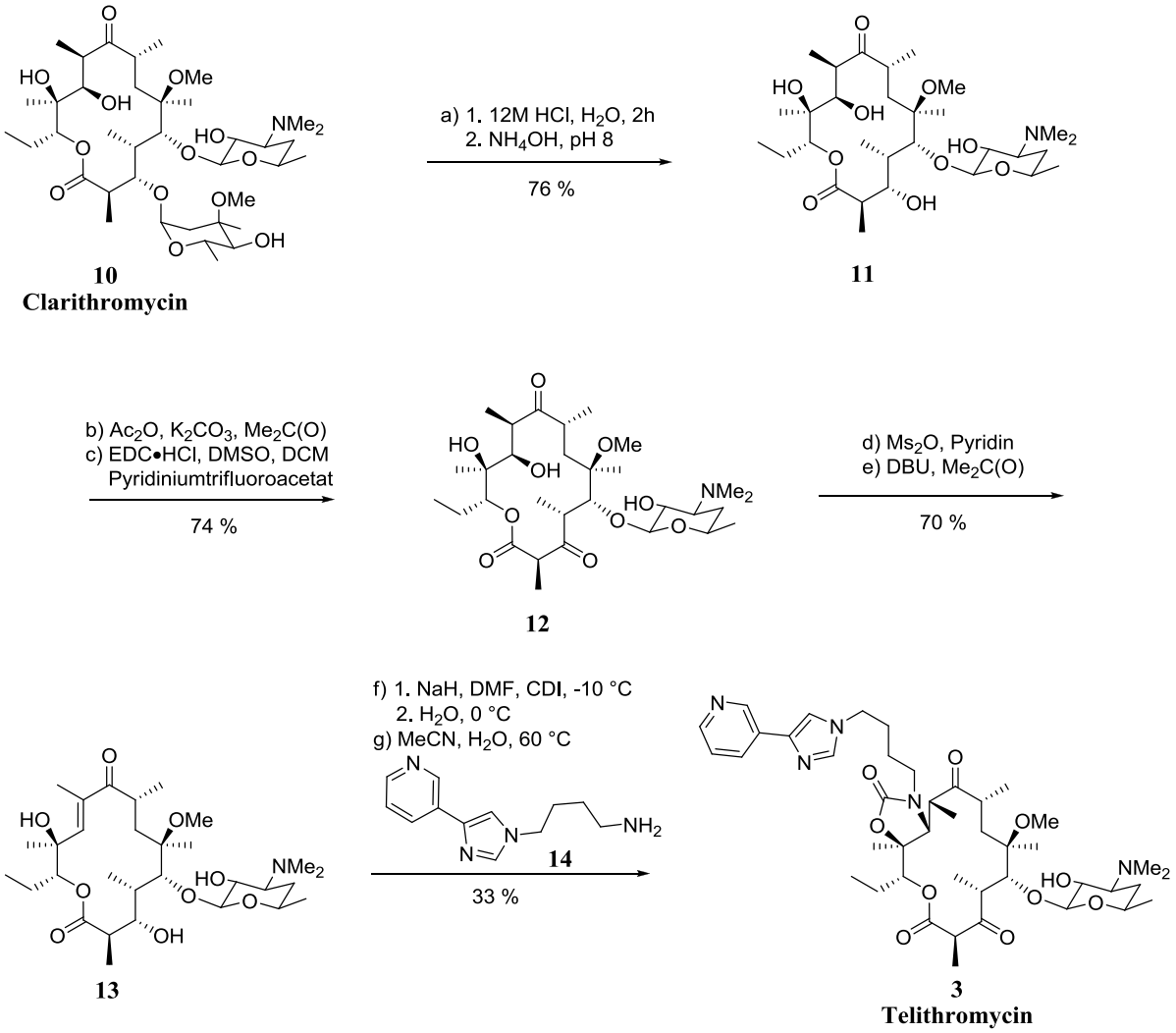


Abb.14 Semisynthetische Darstellung von Telithromycin aus Clarithromycin[7,55-59]

Die Makrolid-Antibiotika zeigen eindrucksvoll das Potenzial „alter“ Substanzklassen, die vielfach noch nicht vollkommen erforscht sind. Forscher der Firma Abbott synthetisierten eine kombinatorische Bibliothek mit über 70˙000 nicht antibakteriellen Makrolidvertretern für den Einsatz in anderen Therapiefeldern. Dazu variierten sie unter Anwendung dekorativer Modifikationen drei verschiedene Bereiche des Moleküls. Umfangreiche Modifikationen des 14-gliedrigen Makrolidgrundgerüsts sind dagegen noch wenig erforscht; jedoch bietet hier die kombinatorische Biosynthese (**Abb.5**) und die Totalsynthese der Makrolide viel Raum für Untersuchungen und neue Erkenntnisse.[60]

Tabelle 1 Anzahl von Naturstoffe mit pharmakologischer Aktivität aus zwei Gruppen von Mikroorganismen bis 2002.[10b,61]

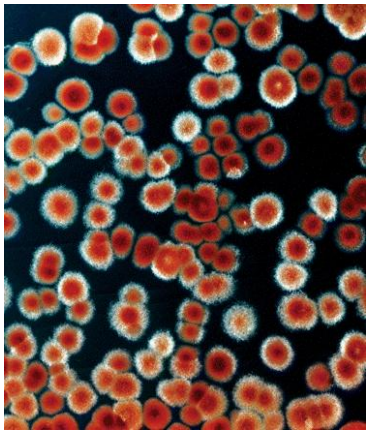
Produzenten	antibiotisch wirksam	andere Aktivität[a)]	Summe
Actinomyceten	8˙700	1˙400	10˙100
andere Bakterien	2˙900	900	3˙800
Pilze	4˙900	3˙700	8˙600
Summe	16˙500	6˙000	22˙500

a) darunter zytostatische, antiparasitäre, immunosuppressive und herbizide Wirkung

Tabelle 1 zeigt die Anzahl von antibiotischen und bioaktiven Verbindungen, die aus verschiedenen Gruppen von Mikroben bis 2002 entdeckt und isoliert wurden. Unvorstellbar viele Organismen wurden über die letzten 70 Jahre untersucht, allein die Firma Abbott untersuchte zu Hochzeiten ihrer Isolierungsaktivitäten jährlich mehr als 100˙000 Organismen. Neben Pilzen und Bakterien werden antibiotisch aktive Stoffe auch von Flechten, Algen, Pflanzen und tierischen Organismen gebildet. Die größte Anzahl der entdeckten antibiotisch aktiven Stoffe geht aber auf die Actinomyceten zurück, einer Gruppe von „höher entwickelten“ Bakterien, die hauptsächlich im Boden vorkommen.[10b,d]

Die Actinomyceten produzieren Antibiotika, was ihnen im Wettbewerb mit unzähligen anderen Mikroben um Raum und Nahrung im Boden einen Vorteil bringt. Durch Beobachtungen, dass krankheitserregende Bakterien nur kurze Zeit im Boden überleben, wurde die Annahme, dass Bodenmikroorganismen sie aktiv zerstören können, bestärkt. Der französische Wissenschaftler *René Dubos* gab Pathogene zu Bodenproben, in der Hoffnung, dass Mikroorganismen diese attackieren würden und sich durch die Nahrungsaufnahme toter Zellen vermehren könnten. 1939 fand er ein antibakterielles Agens, das er Tyrothricin nannte.[10d,62,63] Dieses wurde von *Bacillus brevis* produziert und besteht aus zwei Komponenten, dem Tyrocidin und den Gramicidinen. Im Gegensatz zu Alexander Fleming, der das Penicillin zufällig entdeckte, als ein Pilz (*Penicillium notatum*) das Nährmedium seiner Kulturplatten kontaminierte, war die Entdeckung von Tyrothricin von *Dubos* das Ergebnis einer leidenschaftlichen Suche nach einem antibakteriellen Agens. Nach ersten Erfolgen und dem Auffinden weiterer von Bodenorganismen produzierten Antibiotika wie 1943 das Streptomycin aus *Streptomyces griseus* durch *Selman Waksman* und *Albert Schatz*, welches gegen den Tuberkulosebazillus aktiv ist, begannen viele Unternehmen, Bodenproben aus verschiedensten Teilen der Erde zu sammeln.[64] Im Laboratorium wurde der Erdboden

auf verschiedenste Art und Weisen behandelt. Zumeist wurden nach Suspendieren und Aufschütteln grobkörnige Partikel abfiltriert, bevor ein Extrakt auf einem Nährmedium in verschiedenen Verdünnungen aufgetragen wurde. Auf dieser Oberfläche können sich die mikroskopisch kleinen Organismen millionenfach reproduzieren und Kolonien bilden, die groß genug sind, um sie mit dem bloßen Auge zu erkennen. Repräsentative Kolonien verschiedener Bakterienstämmen werden ausgewählt, Sporen auf andere Kulturplatten transferiert und dort neue Kulturen zum Wachsen gebracht. Die Platten werden dann bei tiefen Temperaturen archiviert. Oftmals müssen zusätzliche Anwendungen durchgeführt werden, um geeignete Kulturen zu erhalten. Der Erdboden enthält eine große Anzahl von Pilzen und Bakterien verschiedener Spezies. (Ein Gramm Erdboden kann bis zu 10 Millionen Mikroorganismen aus tausenden verschiedener Spezies enthalten.) Einige bewegliche Bakterien können sich innerhalb weniger Stunden auf der gesamten Agarplatte verteilen und einige Schimmelpilze können so schnell wachsen, dass sie die gesamte Platte bedecken und die kleinen, kompakten Kolonien der Actinomyceten überdecken. Austausch des einfachen Zuckers Glukose, den fast alle Mikroorganismen als Kohlenstoffquelle nutzen, durch ein komplexeres Kohlenhydrat wie Chitin, welches die meisten Actinomyceten, nicht jedoch andere Mikroben verdauen können, erleichtert die Selektion. Auch Propionsäure inhibiert das Wachstum einiger Mikroorganismen. Manchmal werden antimykotische Substanzen zugegeben, um das Wachstum von Pilzen zu unterdrücken, oder es werden Viren, die gegen Bakterien aktiv sind, zugefügt, um die Konkurrenz mit anderen einzelligen Bakterien zu verringern.[10b]



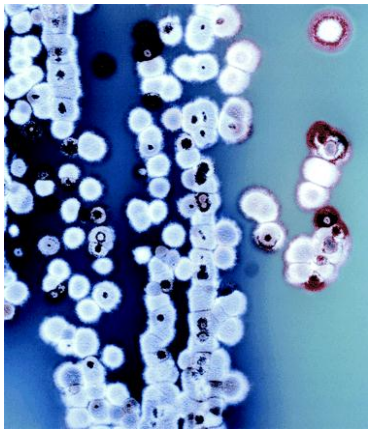


Abb.15 Abbildung von Streptomyces-Kolonien*: links: *Streptomyces fradiae*[65], rechts *Streptomyces coelicolor*[66]

Oftmals werden die Bodenproben luftgetrocknet, um die Fähigkeit der Actinomyceten, sich gegen Austrocknung zu schützen, zu nutzen. Eine andere Variante war und ist, die Proben vor

* links: Mit Genehmigung von Shank, E. und der *American Society for Microbiology*
rechts: Mit Genehmigung der *American Society for Microbiology*

der Nutzung für einige Jahre einzufrieren, um die fragileren Zellen der meisten Bakterien und Pilze abzutöten und so das Wachstum von Actinomycetenkolonien zu begünstigen. Es bewährte sich außerdem, eine sehr feine Membran über die Oberfläche des Nährmediums zu spannen und darauf die Bodenprobe zu verteilen. Einzellige Bakterien können die Membran nicht durchdringen. Die filamentösen Mikroben können durch die Poren der Membran gelangen, die typischen Hyphen der Pilze jedoch nicht. So können nur die sehr feinen Hyphen der Actinomyceten die Membran durchdringen und auf dem darunterliegenden Nährmedium wachsen. Nach einer gewissen Inkubationszeit wird die Membran entfernt und die Actineomycetenkolonnien ausgewählt und auf andere Platten transferiert.[10b]

Bei der Testung der Mikroorganismen auf ihre bakterielle Aktivität muss immer beachtet werden, dass die Mikroben die Antibiotika nur unter bestimmten Bedingungen bilden. Die Wahl des richtigen Wachstumsmediums und der -bedingungen sind damit essentiell. Die Antibiotikaproduktion ist oftmals eine Antwort auf ein verringertes Nahrungsangebot. Antibiotische Stoffe können dadurch unentdeckt bleiben. *Ōmura* fand heraus, dass durch das Zufügen des japanischen Tons *Kanumatsuchi* zum Kulturmedium Antibiotika produziert wurden, die sonst unentdeckt geblieben wären. Dieser Ton absorbiert Phosphat und verringert das Angebot dieses wichtigen Nährstoffes.[10b,67]

Die Bezeichnung Actinomyceten (Strahlenpilz; von altgriechisch aktis = Strahl, mykes = Pilz) geht auf den deutschen Botaniker Carl Otto Harz im Jahr 1877 zurück. Er nannte den Erreger klumpiger Verformungen des Kiefers von Rindern *Actinomyces bovis*.[10d,68] Das Aussehen der bei dieser Erkrankung auftretenden Wunden mit einem pilzartigen Myzel in der Mitte sowie davon strahlenförmig abgehende Hyphen verleiteten ihn irrtümlicherweise, diesen Erreger als Pilz zu bezeichnen. Nach der Entdeckung vieler Erreger von weiteren Krankheiten und Bodenmikroorganismen, die ein ähnliches Aussehen besaßen, klassifizierten *Waksman* und *Henrici* 1943 die Actinomyceten zunächst in drei Hauptgruppen, wovon sie zwei weiter unterteilten und fünf Gattungen erhielten. Diese Gattungen nannten sie *Mycobacteria*, *Actinomyces*, *Nocordia*, *Streptomyces* und *Micromonospora*. Diese unterschieden sich in der Fähigkeit und dem Ausmaß verzweigende Zellen und Sporen zu bilden.[10d] Bis heute sind viele weitere Actinomyceten entdeckt worden und Biologen unterteilen sie in ungefähr 120 Gattungen, wobei die Zuordnung hauptsächlich nach Homologien der 16S rRNA sowie bestimmter Zellbestandteile erfolgt.[69] Heutzutage können die Actinomyceten aufgrund mikrobiologischer Eigenschaften klar von den Pilzen unterschieden werden. Sie werden als

Prokaryoten, Organismen ohne Zellkern und mit membranumschlossenen Zellorganellen, zu den Bakterien gezählt, unterscheiden sich aber durch bestimmte Fähigkeiten deutlich von einzellig vorkommenden typischerweise stäbchenförmigen Bakterien. Sie können als „höher entwickelte“ Bakterien betrachtet werden. Typisch für Actinomyceten ist ein hoher GC-Gehalt (Guanin und Cytosin) in ihrem Genom und sie besitzen keine ringförmige, sondern eine lineare DNA.[71]

Die meisten antibiotisch wirksamen Substanzen werden von Actineomyceten der Gattung Streptomyces gebildet.[72] Streptomyceten sind grampositive, aerobe Bakterien, die weltweit verbreitet sind. Die meisten Arten sind im Erdboden angesiedelt. Durch die Sekretion von bestimmten chemischen Substanzen tragen sie zum charakteristischen Geruch des Bodens bei.[73,74] Sie erfüllen eine wichtige ökologische Aufgabe, indem sie zum Abbau der Biomasse beitragen. Meistens sind sie phytopathogen und bekannt dafür, die Wurzeln von Gemüse zu besiedeln. Auf Zersetzungspartikeln von pflanzlichen, aber auch tierischen Gewebe unterlaufen sie einen charakteristischen Lebenszyklus mit einem myzelartigen Wachstum, das aufgrund komplexer Differenzierungsvorgänge dem Wachstum filamentöser Pilze ähnelt.[75,76] Neben dem Substratmyzel ist das Luftmyzel oft stark ausgeprägt. Es enthält Lufthyphen (Sporophoren), von denen Konidien (Sporen) abgehen. Bakterien der Gattung Streptomycetes werden anhand der Kolonieform, -farbe und –größe, der Struktur der Lufthyphen sowie des Geruchs unterschieden. [76]

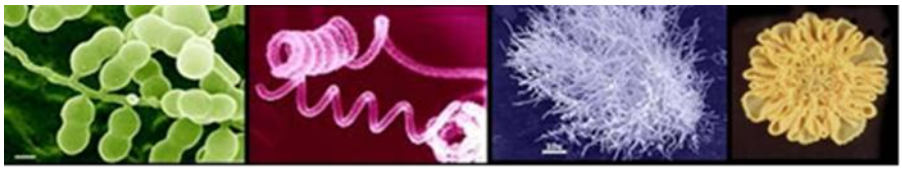


Abb.16 Bilder von Streptomyceten. Sporen, Lufthyphen und Substratmyzel[77]

Neben stimulierenden oder unterdrückenden Signalwirkungen äußerer Faktoren auf die Antibiotika-Biosynthese hat auch der Entwicklungszustand der Streptomyceten erheblichen Einfluss auf die Antibiotikaproduktion. Die Sekundärmetaboliten werden zumeist nach dem Erreichen der stationären Wachstumsphase, typischerweise im Übergang vom vegetativen Wachstum in eine Phase mit Sporenbildung als eine geeignete Antwort im Wettbewerb um Ressourcen gebildet.[78]

Mikroben erlauben das Durchführen genetischer Studien an einer großen Anzahl von Individuen auf engstem Raum. Sie reproduzieren sich innerhalb weniger Stunden oder Tage, was bei Tieren und Pflanzen Wochen, Monate oder Jahre dauern würde. Daher beruht ein Großteil des Wissens über die Biologie der Gene auf Untersuchung an Mikrobakterien.[10]
Streptomyceten sind dabei geeignete Mikroben für genetische Untersuchungen. Die Streptomycetengenetik, das molekularbiologische Arbeiten mit diesen Mikroorganismen, ist in der zweiten Hälfte des letzten Jahrhunderts durch Anwendung bekannter und neuer Techniken vorangetrieben worden. Das Genom von einigen Streptomyces-Arten ist vollständig aufgeklärt. Wichtige Gene wurden entschlüsselt und Funktionen von Genen einerseits aufgrund der Sequenz vorhergesagt und andererseits durch biotechnologische Eingriffe in die DNA bestätigt. Die molekularbiologische Arbeit mit diesen Organismen wird durch das Auftreten von sogenannten „Genclustern“ erleichtert. Dies bedeutet, dass sowohl die Strukturgene, als auch die entsprechenden Resistenz- und Regulationsgene für einen Naturstoff auf einem zusammenhängenden Genomabschnitt vorliegen.[79-82] Oftmals sind die Stämme in der Lage, nicht nur ein Antibiotikum zu bilden, sondern es finden sich mehrere Antibiotikacluster in ihren Genen. Veränderungen in den Genclustern von antibiotisch wirksamen Sekundärmetaboliten sind die Grundlage der „Kombinatorischen Biosynthese“, um neue, nicht-natürliche Antibiotika zu erzeugen.[10e]

1.2 Anguzykline

Ein neuer mikrobieller Naturstoff mit einem unsymmetrischen tetrazyklischen Ringsystem wurde erstmals 1965 beschrieben. Tetrangomycin **15** und Tetrangulol waren die ersten Mitglieder dieser neuen Klasse von Antibiotika, die aufgrund ihrer angulären tetrazyklischen Benz[a]anthracen-Struktur seit 1984 als Anguzykline bzw. Anguzyklinone bezeichnet werden.[83-85] Der Name leitet sich von dem lateinischen Wort angus (Winkel) ab, dem charakteristischen Merkmal dieser Strukturen. Der Begriff Anguzyklin bezeichnet jeden Naturstoff, der dieses Grundgerüst aufweist oder aber während der Biosynthese aus einer solchen Struktur hervorging (z. B. Galtamycine). Während Anguzykline Substanzen mit hydrolysierbaren Zuckeranteilen bezeichnen, weist der Begriff Anguzyklinon zumeist auf eine zuckerlose Substanz hin. Der Terminus Aglykon ist definiert als chemische Struktur ohne hydrolysierbaren Zucker; es existieren deshalb durchaus Anguzyklinone, die noch einen *C*-glykosidisch gebundenen Zuckeranteil besitzen.[21] Dieses lässt sich am Beispiel von Urdamycin B verdeutlichen. Während Urdamycin B **16** ein Trisaccharid enthält, wird nach hydrolytischer Abspaltung der beiden *O*-glykosidisch gebundenen Kohlenhydrate *D*-Olivose und *L*-Rhodinose sein Pseudoaglykon Urdamycinon B **7**, das nur noch den *C*-glykosidisch gebunden Zucker *D*-Olivose enthält, erhalten. Dieses Anguzyklinon kommt ebenso in der Natur vor wie die zuckerfreie Verbindung, die als Tetrangomycin **15** bezeichnet wird.

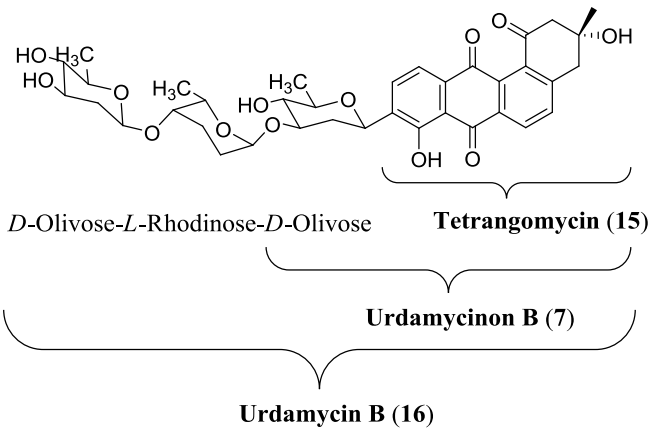


Abb.17 Klassifizierung von Anguzyklinen am Beispiel von Urdamycin B (**16**)[40]

Die Gruppe der Anguzykline ist mit weit mehr als hundert Sekundärmetaboliten mikrobieller Herkunft sehr groß. Als natürliche Produzenten gelten bisher ausschließlich die Actineomyceten, wobei der Großteil der Verbindungen von Spezies der Gattung *Streptomyces* gebildet wird. Die Gruppe beinhaltet Substanzen mit den unterschiedlichsten

pharmakologischen Aktivitäten wie zytostatische, enzyminhibitorische, antibakterielle und antivirale Aktivitäten sowie Hemmung der Thrombozytenaggregation.[21,86,87]

Eine Klassifizierung der Anguzykline erfolgte unter Betrachtung der Aglyka der Verbindungen. Zunächst wurde eine grobe Einteilung vorgenommen, indem die Sekundärmetaboliten auf drei Hauptgruppen aus dem Primärmetabolismus zurückgeführt wurden. Die Gruppe **A** stand für Kohlenhydrate (und Metaboliten aus dem Shikimatweg), die Gruppe **B** für Säuren (sowie Metaboliten aus dem Zitratzyklus sowie solche, die sich von Acetateinheiten ableiten) und die Gruppe **C** stand für Aminosäuren und Nukleotide. Die Anguzykline wurden nun in eine dieser Gruppen (**B**-Typ, Polyketide) eingeteilt bzw. in Kombinationen dieser Gruppen (**AB**-, **BC**-, oder **ABC**-Typ) unterschieden. Eine weitere Unterscheidung erfolgte aufgrund der Aglyka in zwei Hauptgruppen. Eine Gruppe enthält Verbindungen mit einem klassischen Benz[a]anthracengerüst, die andere nichtklassische Verbindungen mit Gerüstumlagerungen. Die klassische Gruppe wurde noch einmal in Verbindungen mit *C*-Glykosiden und ohne *C*-Glykoside unterschieden. Das am häufigsten vorkommende Aglykon der Anguzyklin-Antibiotika ist das Aquayamycin.[21]

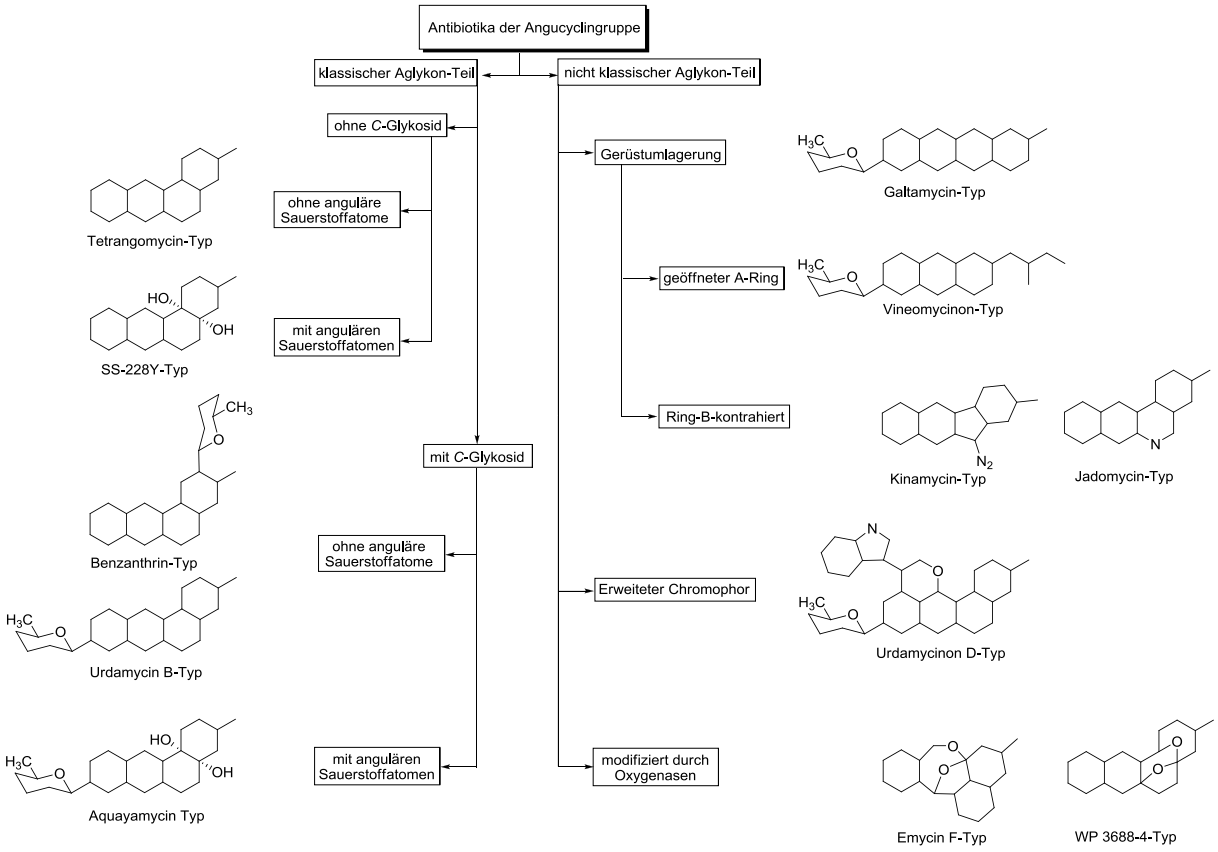


Abb.18 Biogenerische Klassifizierung der Anguzyklin-Gruppe[21]

Anguzyklin-Antibiotika gehören der Gruppe der Polyketid-Antibiotika an. Die Polyketide umfassen aufgrund der sehr variablen Polyketid-Biosynthese zahlreiche Untergruppen wie Makrolide, Polyether-Antibiotika, Anthrazykline und Anguzykline mit sehr vielen verschiedenen Strukturen. Polyketide werden von Bakterien, Pilzen und Pflanzen gebildet.[88]

An der Synthese des Polyketidgrundgerüsts sind maßgeblich Polyketidsynthasen (PKS) beteiligt. Der Ablauf und der Mechanismus der Biosynthese von Polyketiden ähneln stark dem der Fettsäurebiosynthese (FAS). Es wird eine sequentielle Kettenverlängerung ausgehend von einer „Starter-Einheit“ (meist Acetyl-CoA) mit „Verlängerungseinheiten“ (Coenzym A aktivierten Acyl-Einheiten (z. B. Malonyl-CoA)) durchlaufen. Daneben akzeptieren einige PKS, besonders solche vom Typ I, andere „Starter- und Verlängerungsmoleküle“, wie beispielsweise Isobutyryl-, Propionyl-, Methylmalonyl- oder Methoxymalonyl-CoA. Dies trägt zur strukturellen Vielfalt der Polyketide bei.[10c] Die Verknüpfung der einzelnen Einheiten erfolgt durch Claisen-Kondensation, wobei β-Keto-Intermediate gebildet werden. Dabei katalysiert jeweils eine β-Ketoacyl-Synthase-Untereinheit (KS) die C-C-Verknüpfung. Die β-Keto-Intermediate unterliegen weiteren Modifikationen wie z. B. Hydroxylierung, Oxidation, Reduktion, Methylierung oder Glykosylierung.[79,89,90]

Je nach Struktur und Wirkungsweise werden PKS in unterschiedliche Typen unterteilt (**Tabelle 2**). Die PKS werden weiter gemäß ihrer iterativen oder nichtiterativen Katalyseeigenschaften klassifiziert, danach, ob eine Ketoacyl-Synthase-Domäne (KS) mehr als eine Verlängerungsrunde katalysiert oder nicht.[88]

Analog der FAS-Nomenklatur bezeichnet der Typ I linear angeordnete und kovalent verknüpfte katalytische Domänen innerhalb großer multifunktionaler Enzyme. Ein einzelnes Modul setzt sich aus unterschiedlichen katalytischen Domänen zusammen. Neben der Ketoacyl-Synthase-Domäne (KS) kommen Domänen mit Funktion als Acyltransferase (AT), Dehydratase (DH), Enoylreduktase (ER), Ketoreduktase (KR) oder Acyl-Carrier-Protein (ACP) vor. Bei der Verlängerung der Polyketidkette fügt jedes Modul eine Einheit hinzu.[79,91,92] Die Zahl der Module korreliert mit der Zahl der von der PKS ausgeführten Erweiterungszyklen, und der Grad der β-Keto-Prozessierung hängt von der Anwesenheit von KR-, DH- und ER-Domänen ab (Prinzip der Kollinearität zur Metabolitstruktur). Die Thioesterase-Domäne (TE) agiert zuletzt und löst durch hydrolytische Spaltung die synthetisierte Polyketidkette von dem Enzym.

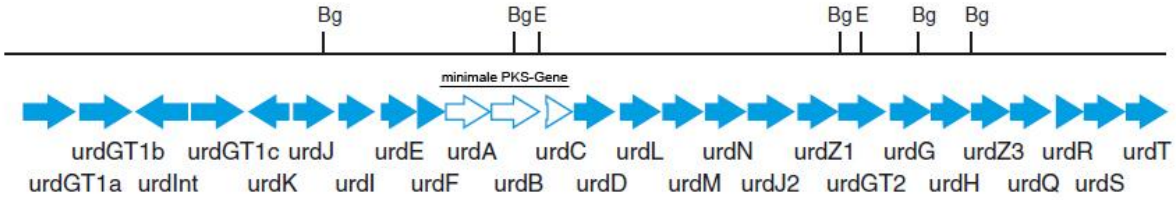
Die Typ-I-PKS sind vor allem an der Biosynthese reduzierter Polyketide beteiligt, darunter z. B. Polyene, Makrolide und Polyether.[88]

Tabelle 2 Polyketidsynthase-Typen[88]

PKS-Typ	Bausteine	Organismen
(nicht iterativ) modularer Typ I; Untertypen: *cis*-AT, *trans*-AT	ACP, verschiedene Verlängerungseinheiten; (In-situ-Methylierung möglich)	Bakterien (Protisten)
iterativer Typ I Untertypen: NR-, PR-, HR-PKS	ACP, nur Malonyl-CoA Verlängerungseinheiten; (In-situ-Methylierung möglich)	hauptsächlich Pilze einige Bakterien
(iterativer) Typ II	ACP, nur Malonyl-CoA Verlängerungseinheiten	ausschließlich Bakterien
(iterativer) Typ III	Acyl-CoA, fast nur Malonyl-CoA Verlängerungseinheiten	hauptsächlich Pflanzen einige Bakterien/Pilze
PKS-NRPS-Hybrid	ACP, Malonyl-CoA Verlängerungseinheiten, Aminosäuren	Bakterien (modular) Pilze (iterativ)

(NR = nicht reduzierend, PR = teilweise reduzierend, HR = stark reduzierend; NRPS = nicht ribosomale Proteinbiosynthese)

Der Typ-II-PKS weist auf einen dissoziierbaren Komplex aus mehreren Einzelproteinen mit gewöhnlich je einer katalytischen Aktivität hin. Die Enzyme werden jeweils durch ein unterschiedliches Gen exprimiert. Die einzelnen Enzymaktivitäten des Multienzymkomplexes laufen bei jedem Kondensationsschritt wiederholt ab (iterativ).[79] Jede Typ-II-PKS verfügt über drei elementare Enzyme, die die sogenannte Minimal-PKS-Einheit bilden. Diese besteht aus zwei Ketosynthase-Einheiten (KS_α und KS_β (bzw. CLF für Kettenverlängerungsfaktor)) und einem Acyl-Carrier-Protein (ACP), das zur Anbindung der wachsenden Polyketidkette dient. Zusätzliche PKS-Untereinheiten, einschließlich KR, Zyklasen (CYC) und Aromatasen (ARO) bestimmen das Faltungsmuster der entstehenden Poly-β-Keto-Zwischenstufen. Diese werden durch Enzyme, deren Gene sich auf Genabschnitten in unmittelbare Nähe der PKS-Gene befinden (im gleichem Gencluster) zu den Sekundärmetaboliten umgewandelt. Typ-II-PKS werden hauptsächlich in Actinomyceten gefunden.[88,93-95]



urdGT1a	Glycosyltransferase	urdF	Zyklase	urdZ1	dNDP-Hexose-3,5-Epimerase
urdGT1b	Glycosyltransferase	urdA	β-Ketoacyl-ACP-Synthase	urdGT2	Glycosyltransferase
urdInt	Integrase	urdB	Kettenverlängerungsfaktor	urdG	dNDP-Hexose-Synthetase
urdGT1c	Glycosyltransferase	urdC	Acyl-Carrier-Protein	urdH	dNDP-Hexose-4,6-Dehydratase
urdK	regulatorisches Protein	urdD	Ketoreduktase	urdZ3	dNDP-Hexose-4-Ketoreduktase
urdJ	Transporterprotein	urdL	Aromatase/Zyklase	urdQ	dNDP-Hexose-3,4-Dehydrase
urdI	regulatorisches Protein	urdM	Oxygenase	urdR	dNDP-Hexose-4-Ketoreduktase
urdO	Alkohldehydrogenase	urdN	Reduktase	urdS	dNDP-Hexose-2,3-Dehydrase
urdE	Oxygenase	urdJ2	Transporterprotein	urdT	dNDP-Hexose-2-Oxidoreduktase

Abb.19 Urdamycin-Gencluster mit Ableserichtung und Funktion der ORF (open reading frame = offener Leserahmen). Die Gene der Biosyntheseenzyme befinden sich auf DNA-Abschnitten ober- und unterhalb der minimalen PKS-Gene (PKS-Typ-II).[96-99]

Der dritte PKS-Typ ist aus der Familie der pflanzlichen Chalkon/Stilben-Synthasen (CHS/STS) bekannt. Die Enzyme sind multifunktionell: Sie wählen eine Startereinheit (z. B. *p*-Cumaroyl-CoA im Falle der Biosynthese von Chalkonen) aus, bauen die Kette auf und unterstützen deren Faltung. Im Unterschied zu Typ-I- und Typ-II-PKS arbeiten die Typ-III-PKS unabhängig von einem ACP. Diese PKS sind in der Lage, direkt mit den Acyl-CoA-Substraten zu interagieren.[79,100,101] Lange galt dieser Typ als Besonderheit der Pflanzen, im letzten Jahrzehnt wurden zahlreiche verwandte Enzyme in Bakterien und vor kurzen auch in Pilzen gefunden.[88,102-104]

In manchen Fällen sind Module der Typ-I-PKS an nicht-ribosomale Peptidsynthetase (NRPS-) Module gebunden, was zur Bildung von Polyketid-Hybridmetaboliten führt.[88,105]

Die Urdamycine wurden entsprechend ihrer Entdeckung mit Buchstaben bezeichnet. Urdamycin A **18** (**Abb.20**) fiel zunächst 1983 bei der Untersuchung des Bakteriums *Streptomyces fradiae* Tü2717 durch stark gefärbte Rohextrakte auf. Nach Isolierung und Reinigung der stark farbigen Einzelkomponenten wurde ihre mikrobielle Aktivität festgestellt.[85,86,106] Zunächst wurden die Urdamycine A-F beschrieben. Bakteriumstämme der Art *Streptomyces fradiae* produzieren außerdem u. a. das Aminoglykosid-Antibiotikum Neomycin und die veterinärmedizinisch verwendeten Tylosine, welche 16-gliedrige

Makrolid-Antibiotika sind.[107-109] Durch biotechnologische Veränderungen am Bakterienstamm *Streptomyces fradiae* Tü2717 wurde nicht nur die Biosynthese der Urdamycine aufgeklärt, sondern auch neue nicht-natürliche Urdamycine isoliert und beschrieben. Heutzutage werden die Urdamycine A-Z beschrieben, wobei die Urdamycine I-Z von mutierten Stämmen produziert werden. Eine Besonderheit der Urdamycine ist ein *C*-glykosidisch gebundenes Kohlenhydrat am Benz[a]anthracen-Grundgerüst (Ausnahmen sind die Urdamycine I-K sowie X-Z).[69,86,110-115] Die Polyketidstruktur von Tetrangomycin mit einem anellierten Anthrachinon liegt den Urdamycinen B (**16**) und T zugrunde. Für die meisten Urdamycine ist Aquayamycin **17** das Aglykon. Die Urdamycine sind metabolisch nicht stabil und ein therapeutischer oder veterinärmedizinischer Einsatz ist für sie nicht angedacht.[86] Sie neigen zu Eliminierungs-, Aromatisierungs- und Umlagerungsreaktionen. Viele Vertreter, insbesondere mit Aquayamycin-Aglykon, unterliegen nukleophilen Additionsreaktionen, was zum Teil auch ihre pharmakologische Wirkung bedingt.[21]

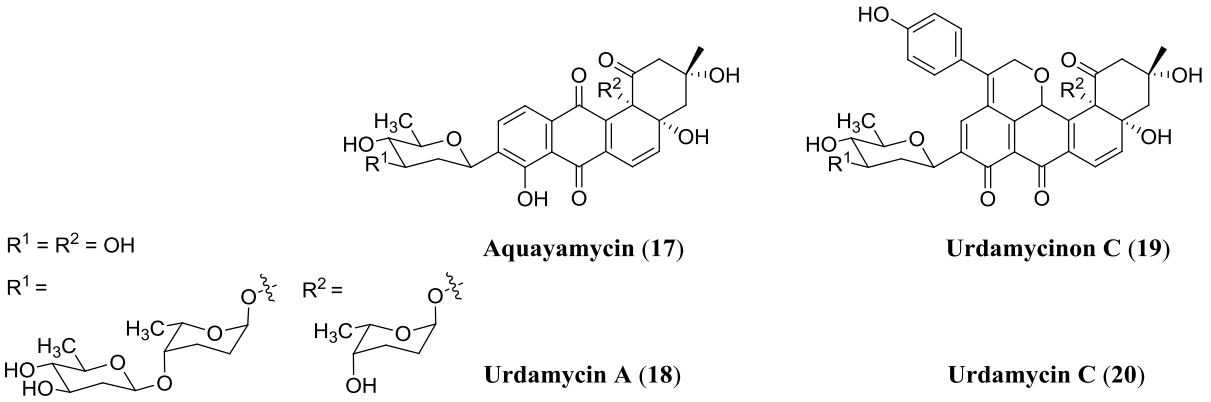


Abb.20 Urdamycine A (**18**) und C (**20**) sowie ihre Aglyka. Urdamycin C (**20**) geht aus einer nicht-enzymatischen elektrophilen Kondensationsreaktion mit 4-Hydroxyphenylpyruvat aus Urdamycin A (**18**) hervor.[21]

Zur Aufklärung der Biosynthese von Urdamycinen trugen zunächst *Rohr* und *Gold* in den 90iger Jahren des letzten Jahrhunderts bei. Aus der Kombination der Ergebnisse von Fütterungsexperimenten mit ^{13}C-dotiertem Acetat, 1-(^{13}C(^{18}O)$_2$)-Acetat **23**, mit 1-^{13}C-Glukose **21** sowie Kultivierung unter ^{18}O-Atmosphäre konnten Rückschlüsse auf wichtige Biosynthesewege geschlossen werden.[116-118] Urdamycine sind Dekaketide, das heißt die Starteinheit, welche fast immer Acetyl-CoA **33** ist (bei Brasilichinonen wird Propionyl-CoA verwendet), wird neun Mal mit Malonyl-CoA **34** verlängert. Malonyl-CoA **34** wird mit Hilfe des Coenzyms Biotin aus Acetyl-CoA **33** gebildet und somit für die C-C-Knüpfung mittels Claisen-Kondensation aktiviert.[14a] Deswegen können markierte Acetatvorläufer verwendet werden, um das Zyklisierungsmuster zu untersuchen. Die hochreaktive Polyketidkette **22** ist

am Enzym so gefaltet, dass zunächst der D-Ring von Zyklasen und Aromatasen geschlossen wird. Nach der Bildung des Polyketidgrundgerüsts kommt es zu einer Decarboxylierung, wodurch an C2 im A-Ring keine intakte Acetateinheit mehr zu finden ist. Aus den Versuchen mit markierten Sauerstoffspezies wurden Erkenntnisse gewonnen, welche Sauerstoffatome im Sekundärmetabolit von Acetat stammen, und welche durch Oxidasen in das Molekül eingeführt wurden (z. B. die Hydroxylgruppe an C12b).[118]

Eine beliebte Methode ist auch das Zufügen von markierten Sekundärmetaboliten wie Tetrangomycin **15** und Rabelomycin **42** zum Nährmedium, um diese als Intermediate für andere Anguzykline zu identifizieren.[69,119,120]

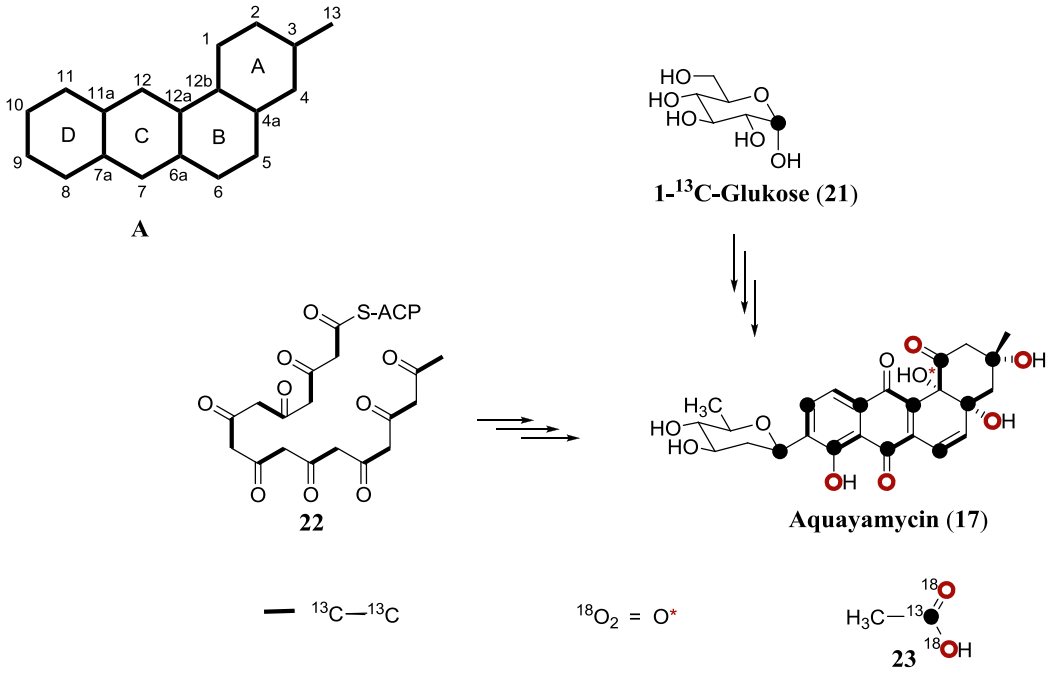
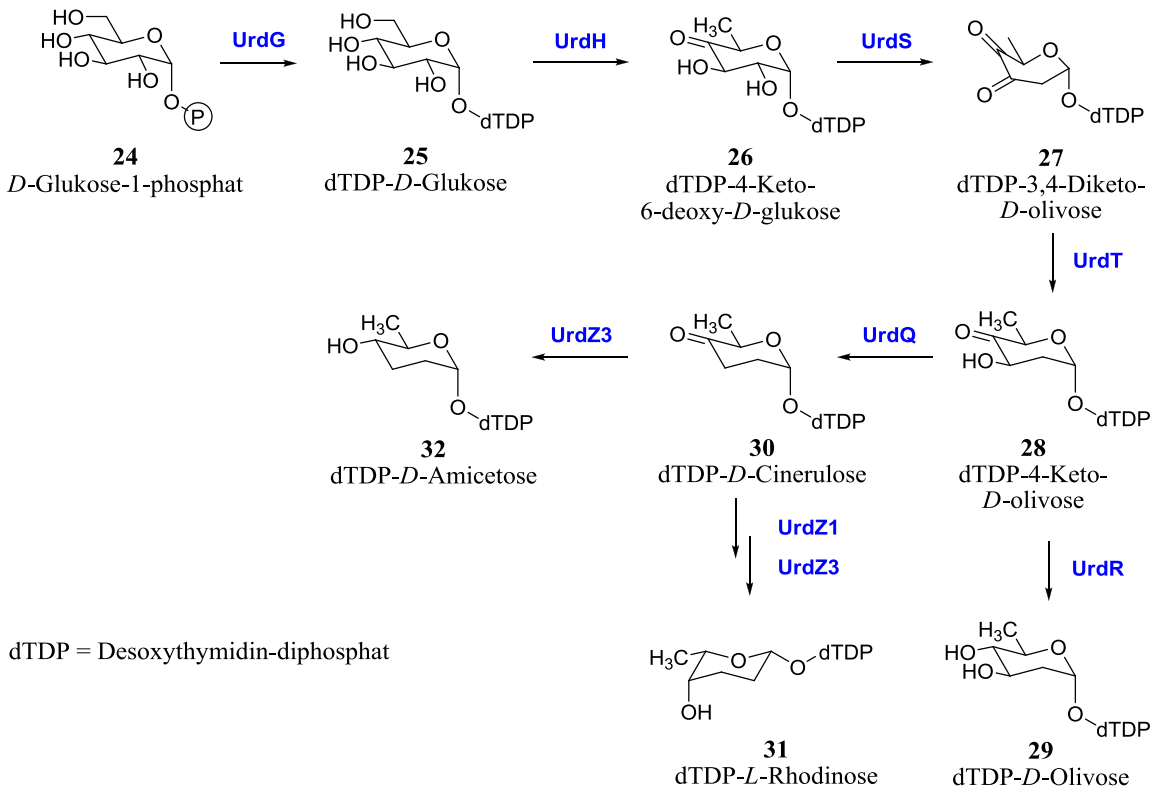


Abb.21 Fütterungsexperimente

Genauere Ergebnisse und die exakte Reihenfolge der Biosynthese von Urdamycin A **18** konnte durch die systematische biotechnologische Veränderung von Biosynthesegenen im Bakterienstamm *Streptomyces fradiae* Tü2717 und aus der Auswertung der Art und Menge der gebildeten Sekundärmetaboliten gewonnen werden. Urdamycinon B **7** wird dabei auf einem abzweigenden Syntheseweg von Urdamycin A **18** gebildet. Es ist ein Nebenprodukt der Synthese. Durch Blockieren bestimmter Gene wie *urdE*, *urdGT*$_{1a\text{-}c}$ kann dessen Ausbeute erhöht werden.[121] Die Ergebnisse der Untersuchungen sind für die Bildung der Kohlenhydrate und des Polyketidsgrundgerüstes sowie deren Verknüpfung durch Glykosyltransferasen in **Abb.22** bis **Abb.24** dargestellt.



UrdG	dTDP-Hexose-Synthetase	UrdR	dTDP-Hexose-4-Ketoreduktase
UrdH	dTDP-Hexose-4,6-Dehydratase	UrdQ	dTDP-Hexose-3,4-Dehydrase
UrdS	dTDP-Hexose-2,3-Dehydrase	$UrdZ_1$	dTDP-Hexose-3,5-Epimerase
UrdT	dTDP-Hexose-2-Oxidoreduktase	$UrdZ_3$	dTDP-Hexose-4-Ketoreduktase

Abb.22 Biosynthese von *D*-Olivose und *L*-Rhodinose[110,122]

Als Substrat wird von den Bakterien, wie schon die Markierungsexperimente zeigen, *D*-Glukose verwendet. Als α-*D*-Glukose-1-Phosphat **24** wird es zunächst durch die Synthetase UrdG mit Desoxythymidin-Diphosphat (dTDP) verknüpft. Nach Dehydratisierung und Dehydrierung an den Positionen 3, 4 und 6 wird eine dTDP-3,4-Diketo-*D*-olivose **27** gebildet. Diese Spezies wird unter den Einfluss der Oxidoreduktase UrdT regio- und stereoselektiv reduziert. Die dTDP-4-Keto-*D*-olivose **28** ist das Vorläufermolekül sowohl für den Trideoxyzucker *L*-Rhodinose als auch für den Dideoxyzucker *D*-Olivose. Die Epimerisierung zur *L*-Form durch $UrdZ_1$ verläuft dabei über eine dTDP-Cinerulose **30**.[110,122] Die aktivierten Kohlenhydrate werden über Glykosyltransferasen in einer bestimmten Reihenfolge an das Polyketidgrundgerüst gebunden. Als Glykosylierungssubstrat für die *C*-Glykosylierung wurde das Intermediat UWM6 **36** identifiziert. Unter dem gemeinsamen Einfluss der Oxygenasen UrdM und UrdE sowie der Glykosyltransferase $UrdGT_2$ wird *D*-Olivose regioselektiv in der Position C9 und stereospezifisch (β-Anomer) eingeführt. UWM6 **36** ist ebenfalls ein biosynthetisches Intermediat für eine Reihe anderer Anguzykline.[119]

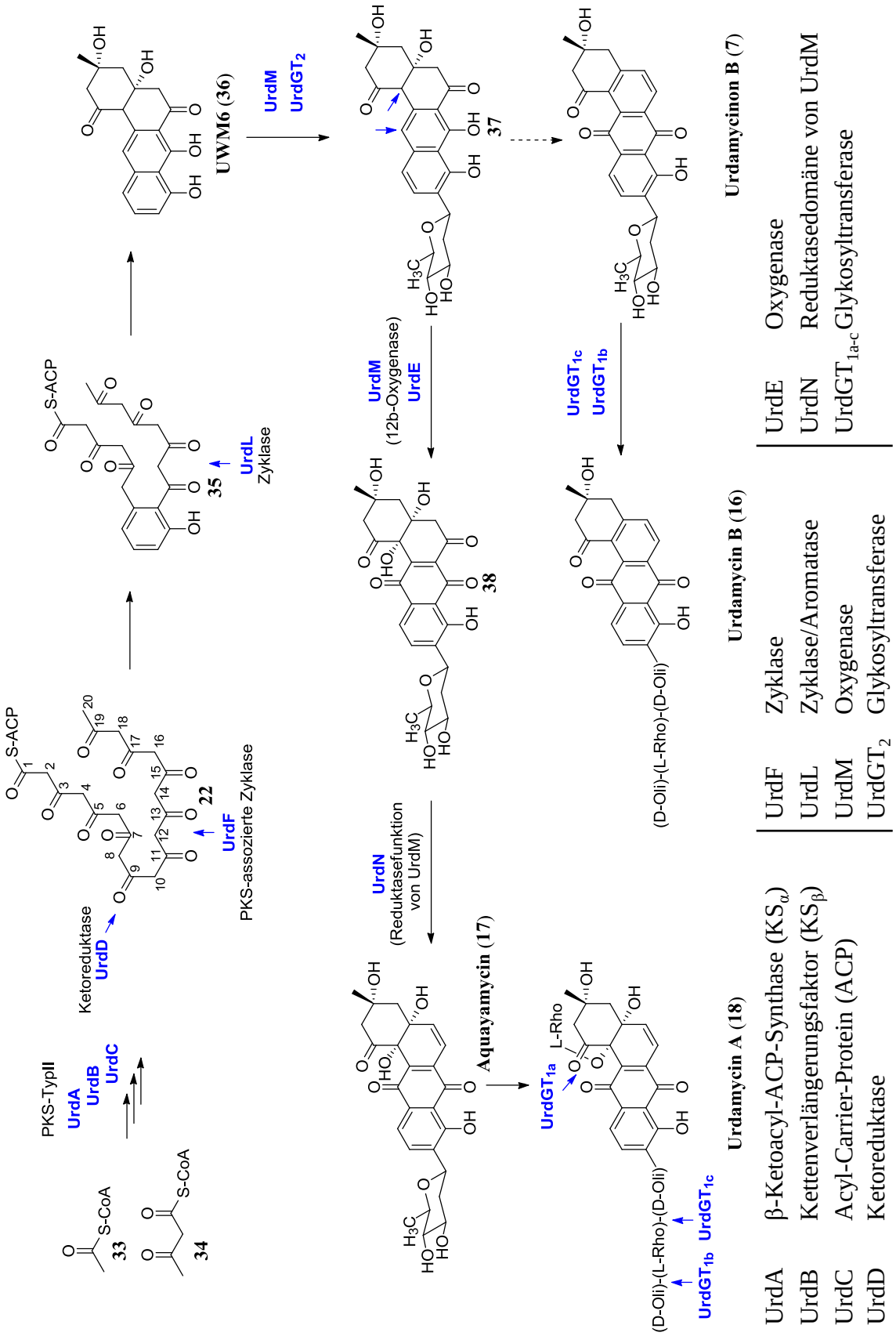


Abb.23 Biosyntheseweg von Urdamycin A (**18**) und B (**16**)[97,112,119]

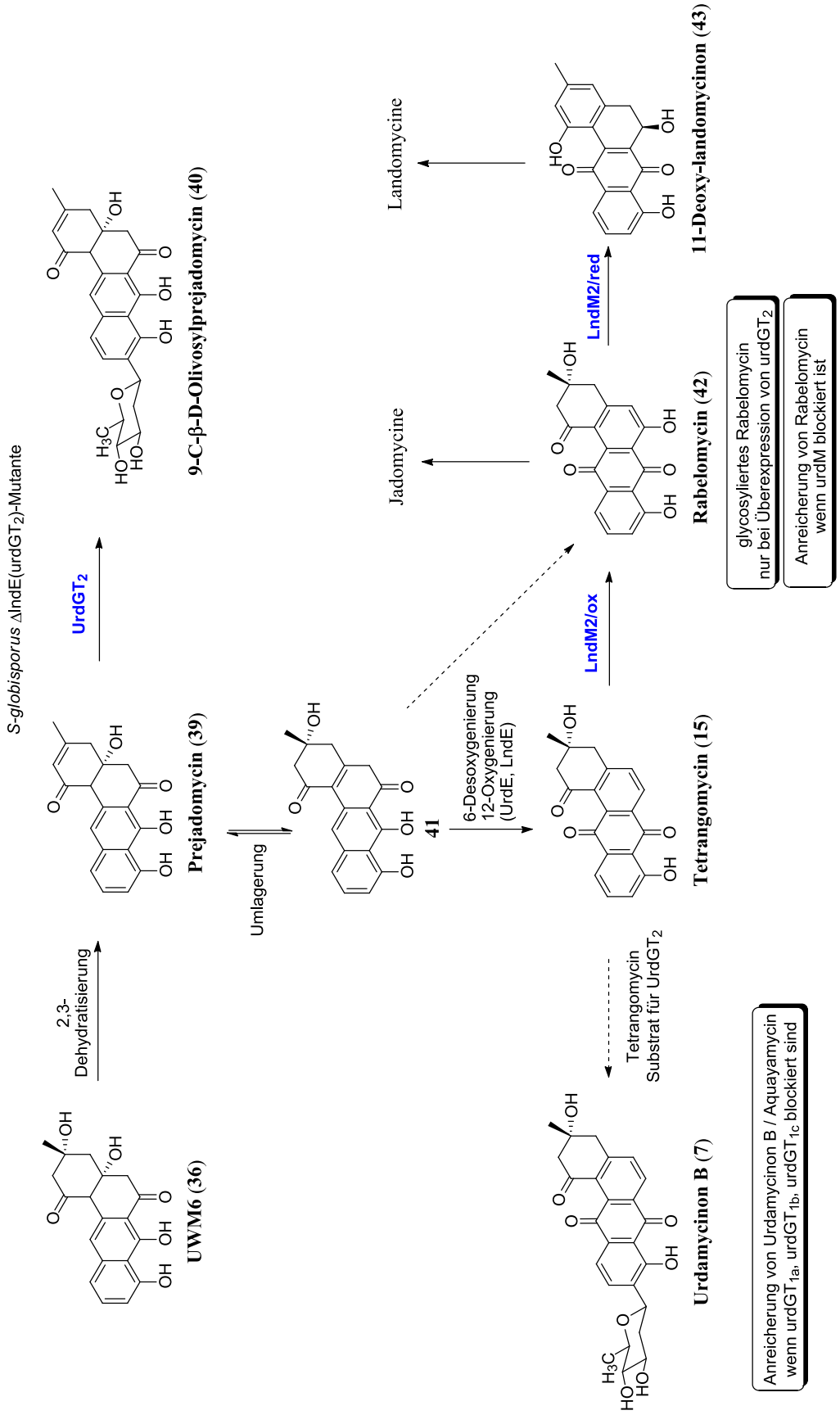


Abb.24 Biosynthese von Tetrangomycin (**15**) und Rabelomycin (**42**)[119,120]

Besonderes Forschungsinteresse hat die Glykosyltransferase $UrdGT_2$ geweckt, da sie eine gewisse relaxierte Substratspezifität aufweist. Dieses gilt sowohl für das Donorsubstrat (aktiviertes Kohlenhydrat), als auch für das Akzeptorsubstrat. Da *C*-Glykoside hydrolysestabil sind, bietet sich hier ein guter Ansatz für metabolisch stabile glykosylierte Arzneimittel.[81] Hauptsächlich werden Substrate wie UWM6 **36** glykosyliert, die an der Position C4a eine anguläre Hydroxygruppe besitzen. Jedoch konnte auch nachgewiesen werden, dass Tetrangomycin **15** in Urdamycinon B **7** überführt werden kann; dagegen wird markiertes Rabelomycin **42** nicht *C*-glykosyliert.[69] Weiterhin konnte in Fütterungsexperimenten gezeigt werden, dass das Juglon Methylnaphtazarin **46** *C*-glykosyliert wird.[112] Interessant ist, dass im Falle von 1,2-Dihydroxyanthrachinon (Alizarin **47**), welches am entsprechenden C-Atom einen Hydroxysubstituenten aufweist, eine *O*-Glykosylierung an der 2-Hydroxylfunktion erfolgt.[123] Dieses deutet ebenso wie die Tatsache, dass das Stereozentrum des Zuckers invertiert wird (vom α- zum β-Anomer), auf eine direkte *C*-Glykosylierung hin. Dagegen laufen chemisch durchgeführte *ortho*-selektive Hydroxylierungen zumeist über eine *O*-Glykosylierung mit anschließender 1,3-Verschiebung ab (siehe unten). Die Glykosyltransferase $UrdGT_2$ konnte exprimiert, isoliert und kristallisiert werden. Co-Kristallisate mit Akzeptorsubstanzen waren nicht möglich. Mithilfe von Protein-Homologie-Modellen wurde versucht, wichtige, am Glykosylierungsschritt beteiligte Aminosäurereste zu identifizieren. Die Ergebnisse sprechen für eine direkte invertierende Glykosylierung.[81]

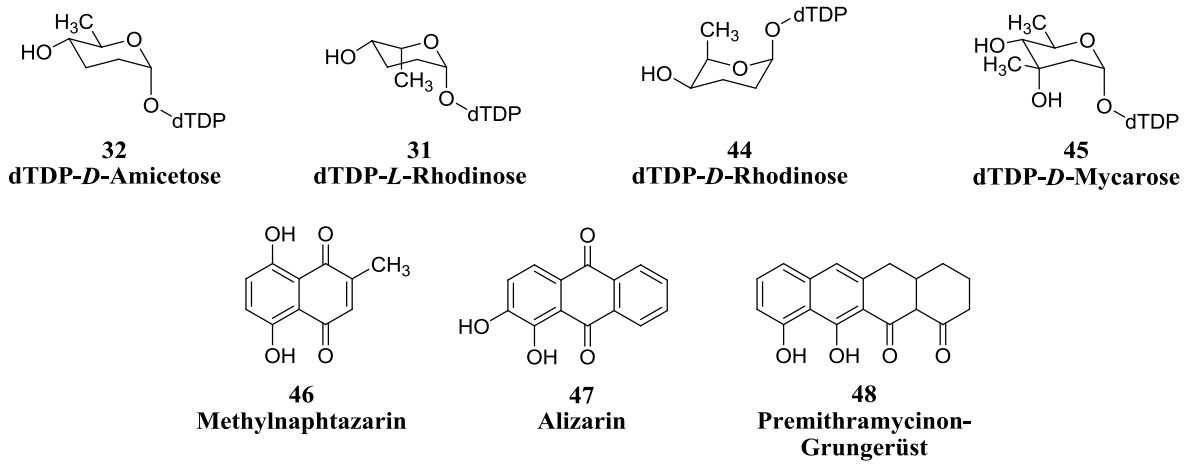
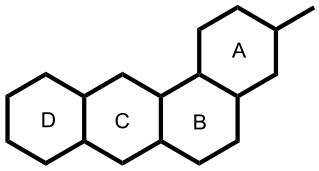


Abb.25 Donor- und Akzeptorsubstrate von $UrdGT_2$ neben UWM6 **36** und dTDP-*D*-Olivose **29**[81]

Die Gruppe der Anguzyklin-Antibiotika stand im Fokus vieler organisch-chemischer Forschergruppen. Im Laufe der Zeit wurden viele verschiedene Methoden zur Totalsynthese diverser Anguzyklinone entwickelt. Viele dieser Synthesen wurden nicht nur angewendet, um neue Synthesemethoden oder Strategien in der Naturstoffsynthese zu erproben und anzuwenden, sondern auch, um strukturelle Uneindeutigkeiten aufzuklären. Besonderes Augenmerk erweckten dabei Verbindungen mit *C*-glykosidisch verknüpften Kohlenhydraten. Allgemeine Aspekte zur chemischen Synthese wurden von *Krohn* und *Rohr* 1997 sowie von *Curreño* und *Urbano* 2004 in Übersichtsartikeln dargestellt.[22,23] Es kommen bei der Synthese des tetrazyklischen Grundgerüsts verschiedene Strategien zur Ringverknüpfung zum Einsatz. Unterschieden werden können sie nach:



- Bildung des A-Rings: DCB - Fragment
- Bildung des B Rings: DC + A - Strategie
- Bildung des C Rings: D + BA - Strategie
- Bildung des D Rings: ABC - Fragment
- Bildung des ABC – Fragmentes

Auch können die bekannten Totalsynthesen nach ihrem Schlüsselschritt klassifiziert werden:

- Diels-Alder-Reaktionen
- Aldolkondensationen / Biomimetische Synthesen
- Elektrophile Substitutionen
- Friedel-Crafts-Reaktionen
- Nukleophile Reaktionen
- Übergangsmetall-vermittelte Reaktionen

Die am häufigsten verwendete Strategie zum Aufbau von tetrazyklischen Grundgerüsts ist die „DC + A“-Strategie zum Aufbau des B-Rings. Diese Strategie wird insbesondere durch Anwendung von Diels-Alder-Reaktionen verfolgt. Dieses stellt die effektivste Synthesemethode für eine Vielzahl von Anguzyklinonen dar. Es lassen sich Vertreter des Tetrangomycin-Typ sowie des Urdamycinon B-Typs darstellen, bei denen der A-Ring gesättigt und der B-Ring aromatisch ist, sowie Vertreter mit aromatischen A-Ring und nicht-aromatischem B-Ring (z. B. Landomycine). Unter Anwendung dieser Synthesemethode sind viele stereoselektive Totalsynthesen beschrieben.[22,23]

Erstmalig wurde ein hydriertes Benzo[a]anthrachinon nach dieser Methode von *Carothers* und *Coffmann* 1932 beschrieben, indem Naphthochinon **49** mit 2-Chlorvinylcyclohexen **50** zur Reaktion gebracht wurde. [124]

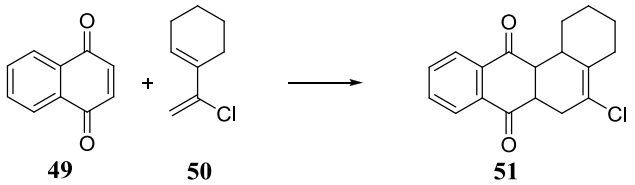


Abb.26 Synthese nach *Carothers* und *Coffmann* 1932[22,124]

Ein vollkommen aromatisiertes Benzo[a]anthrachinon wurde aus der Synthese von Styrol mit Naphthochinon **49** bei erhöhten Temperaturen und langer Reaktionszeit in geringen Ausbeuten erhalten.[125] Die Anwendung dieser Methode zur Darstellung von Anguzyklinonen erforderte eine regioselektive Reaktion. Diese kann durch den Einbau von Heteroatomen entweder in den Dien-Reaktionspartner oder in das Naphthochinon erreicht werden. Die Diels-Alder-Reaktion wird häufig durch Lewissäuren katalysiert. Mit dem Ochromycinon **54** ist 1987 durch *Guingant* und *Barreto* erstmals ein Anguzyklinon nach dieser Methode dargestellt worden.[126] Durch die Verwendung von enantiomerenreinen Dienen, chiralen Naphthochinonen oder durch Verwendung von chiralen Lewissäuren konnten Anguzyklinone mit guten Enantiomerenüberschüssen dargestellt werden.[23,127-131]

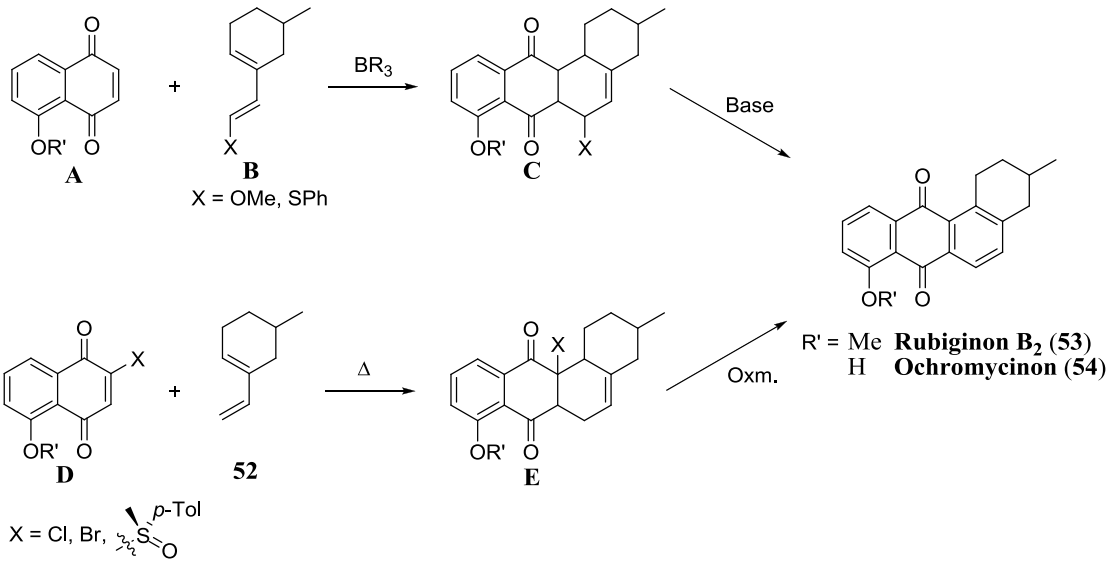


Abb.27 Regioselektive Diels-Alder-Reaktion mit Naphthochinonen[22,23]

Nachfolgend werden zwei Beispiele zur Synthese von Urdamycinon B **7** beschrieben. In beiden Fällen wird der A-Ring in vorherigen Reaktionen aufgebaut und als Dien zur Reaktion

gebracht. *Sulikowski et al*. verwendeten hierzu als Ausgangsmaterial die (-)-Chinasäure **55**, die als ein Nebenprodukt des Shikimatwegs aus pflanzlichem Material gewonnen werden kann. Diese wurde erst nach einem dreistufigen Verfahren nach *Steglich* in das Acetonid-geschützte Material **56** überführt. Von dort führte eine Reaktionssequenz über 11 Synthesestufen mit einer Gesamtausbeute von beachtlichen 26 % zum gewünschten Diastereomer **58**.[129,132,133]

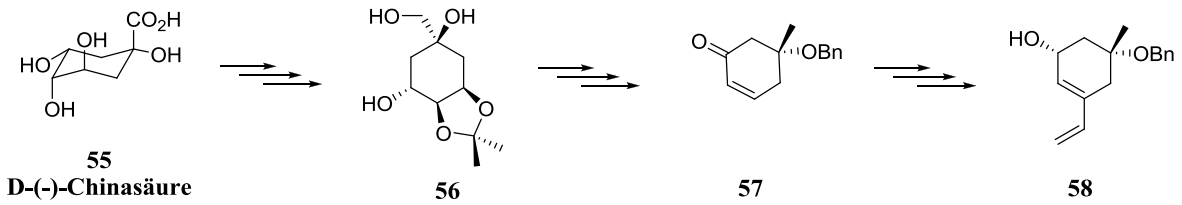


Abb.28 Syntheseschema der Dien-Komponente **58** nach *Sulikowski et al*.[129]

Toshima et al. entschieden sich bei der Synthese von Urdamycinon B **7** für eine schon von *Krohn* zur Synthese des formalen Aglykons Tetrangomycin **15** verwendeten Variante, in der sie den tertiären Alkohol mittels einer Silylfunktionalität maskierten.[134,135] Der Alkohol kann über eine Tamao-Fleming-Oxidation in den letzten Syntheseschritten erzeugt werden.[136] Damit werden während der Synthese Probleme aufgrund der säure- und basenlabilen Funktionalität umgangen. Ausgehend von dem Cyclohexenon **59** wurde das Dien **61** in 6 Synthesestufen mit einer Gesamtausbeute von 46 % racemisch dargestellt. Da die Diels-Alder-Reaktion mit enantiomerenenreinem *C*-glykosyliertem Naphthochinon **62** erfolgte, konnten beide Diastereomere im Anschluss an die Synthese von Urdamycion B **7** chromatographisch getrennt werden.[134]

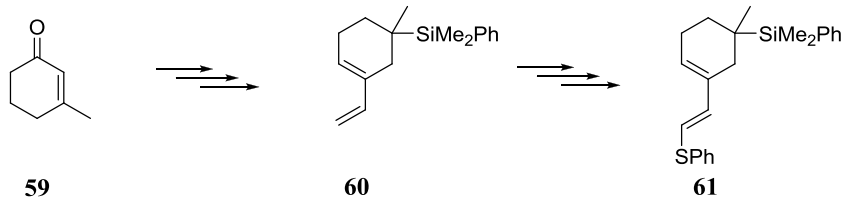


Abb.29 Syntheseschema der Dien-Komponente ausgehend von Cyclohexenon und Maskierung der Alkoholfunktion mittels einer Dimethylphenylsilylgruppe[134]

Nach der Diels-Alder-Reaktion erfolgt eine Aromatisierung des aufgebauten B-Rings. Im Falle der Synthese von *Toshima et al*. erfolgte die Aromatisierung basenvermittelt mit DBU, im Falle von der Sequenz nach *Sulikowski et al*. oxidativ mit Dess-Martin-Periodinan (DMP). Dabei wurde ebenfalls der Alkohol an C1 in das Keton überführt. Vervollständigung der

Synthese durch Entfernen der Schutzgruppen führte zum Urdamycinon B (**7**) in 47 %iger Ausbeute für die vier Synthesestufen.[129]

Toshima et al. überführten die Silylfunktionalität in einer zweistufigen Sequenz analog der Tamao-Fleming-Reaktion mit Austausch des Phenylsubstituenten gegen Fluorid mittels HBF_4 und KF. Anschließend erfolgte die Oxidation mit H_2O_2. Die Carbonylgruppe an C1 wurde mittels einer Photo-Oxidation durch Bestrahlen der Verbindung mit Licht in Sauerstoffatmosphäre eingeführt. Die selektive Photo-Oxidation der benzylischen Position an C1 hat sich als milde und effiziente Methode in vielen Synthesen zu Anguzyklinonen bewährt.[137]

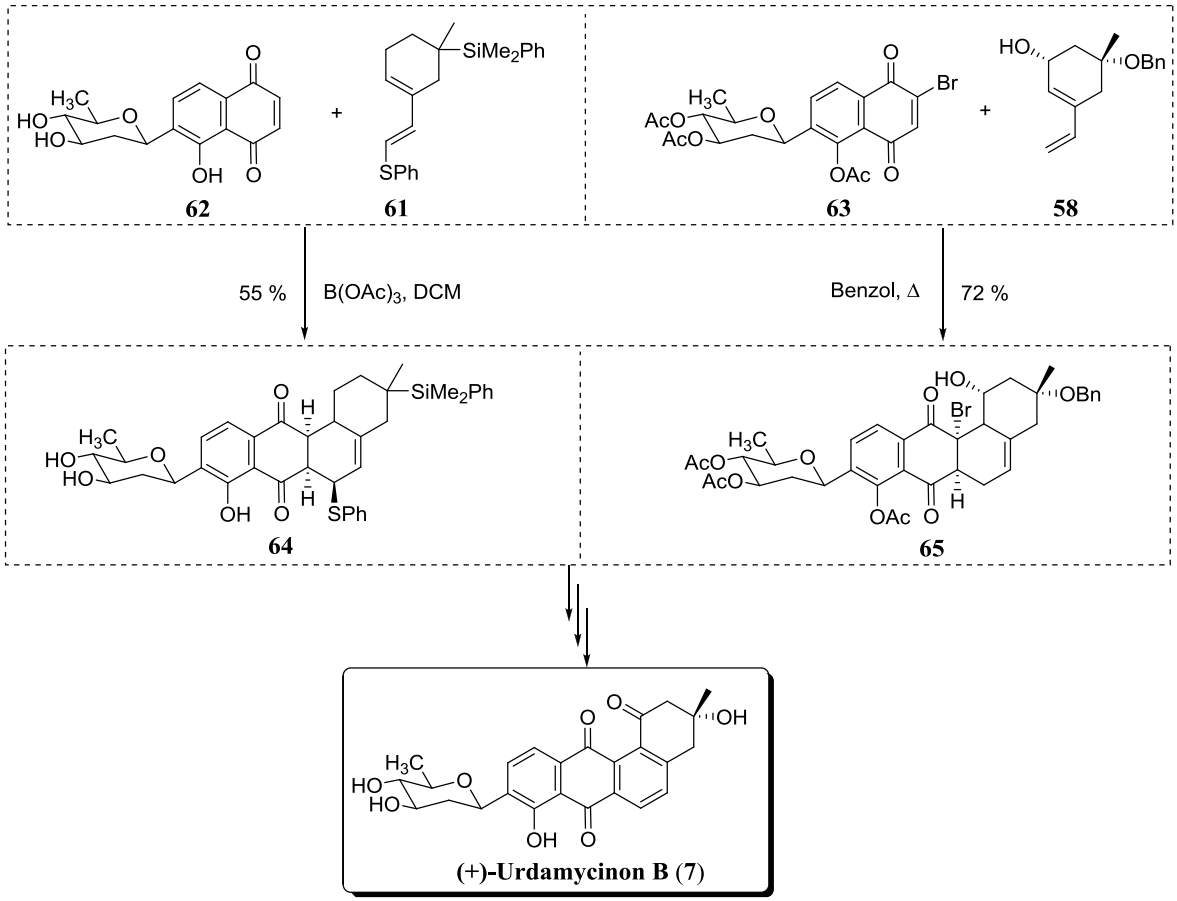


Abb.30 Syntheseschema zur Darstellung von Urdamycinon B nach *Toshima et al*. (links) und nach *Sulikowski et al*. (rechts)[129,134]

Im Jahr 2000 stellten *Suzuki et al*. eine sehr elegante asymmetrische Synthese für Aquayamycin **17**, das am häufigsten vorkommende Aglykon, vor. Besonders die Einführung der beiden vicinalen tertiären Hydroxylgruppen an den Positionen C4a und C12b ist synthetisch herausfordernd. Die Forschergruppe verwendete eine von *Hauser et al*. 1978 entwickelte Strategie, um den linearen BCD-Grundkörper über nukleophile Reaktionen aufzubauen.[138-141] Den A-Ring schlossen sie über eine Übergangsmetall-katalysierte

Reaktion. Dazu wurde eine Pinakol-Kupplung, vermittelt durch eine niedervalente Vanadiumsspezies nach der Methode von *Pedersen*, durchgeführt.[142]

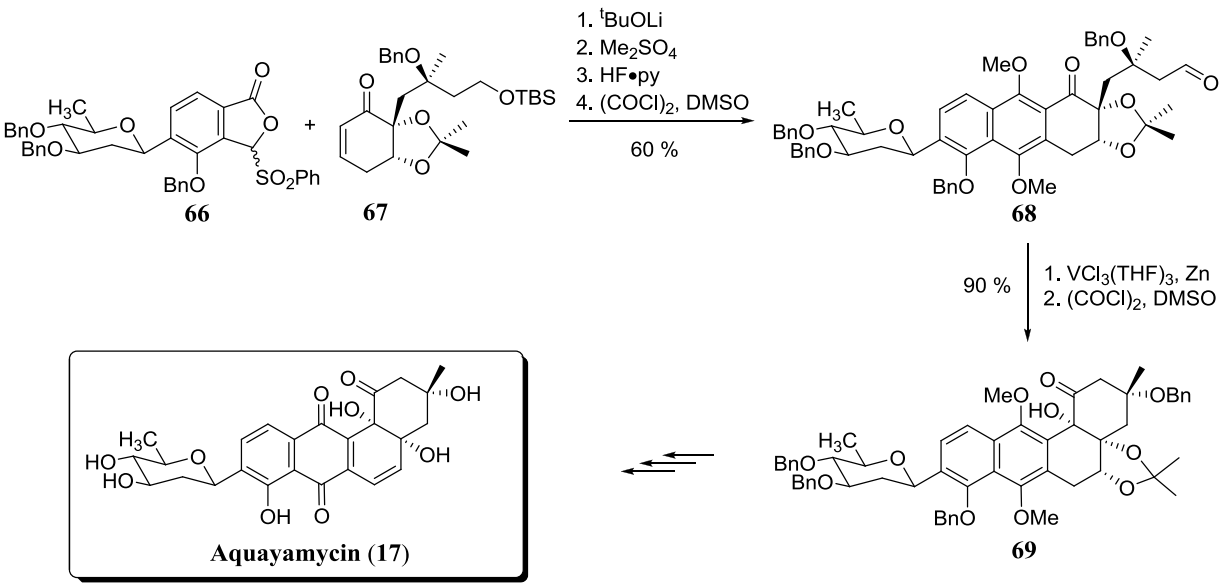


Abb.31 Syntheseschema für Aquayamycin nach *Suzuki et al*.[140]

An diesem Beispiel wird deutlich, dass Phthalide (wie **66**) in der Synthese von Anguzyklinonen gute Intermediate darstellen können. Analog zu 3-Sulfonylsubstituierten Phthaliden können 3-Cyanosubstituierte Phthalide in nukleophilen 1,4-Additionen eingesetzt werden.[23,143,144]

3-Halogensubstituierte Phthalide (**70**, **Abb.32**) können in Friedel-Crafts-Reaktionen mit einem AB-Fragment verknüpft werden. Produkte dieser Reaktionen enthalten wiederum einen Phthalidteil, der für weitere Funktionalisierungen geeignet ist.[145,146] Nach reduktiver Öffnung der Phthalide wurde in einer weiteren säurekatalysierten Friedel-Crafts-Reaktion das tetrazyklische Grundgerüst in einer „D + AB"-Strategie aufgebaut. Mittels Oxidations-reaktionen wurden die zunächst erhaltenen Anthrone in Anguzyklinone überführt. Alternativ wurden Phthalide verwendet, die aus regioselektiven Metallierungsreaktionen hervorgingen Diese Synthesestrategie wurde erstmalig von *Snieckus et al*. 1985 zur Darstellung von Rubiginon B_2 **53** und Ochromycinon **54** verwendet.[147,148]

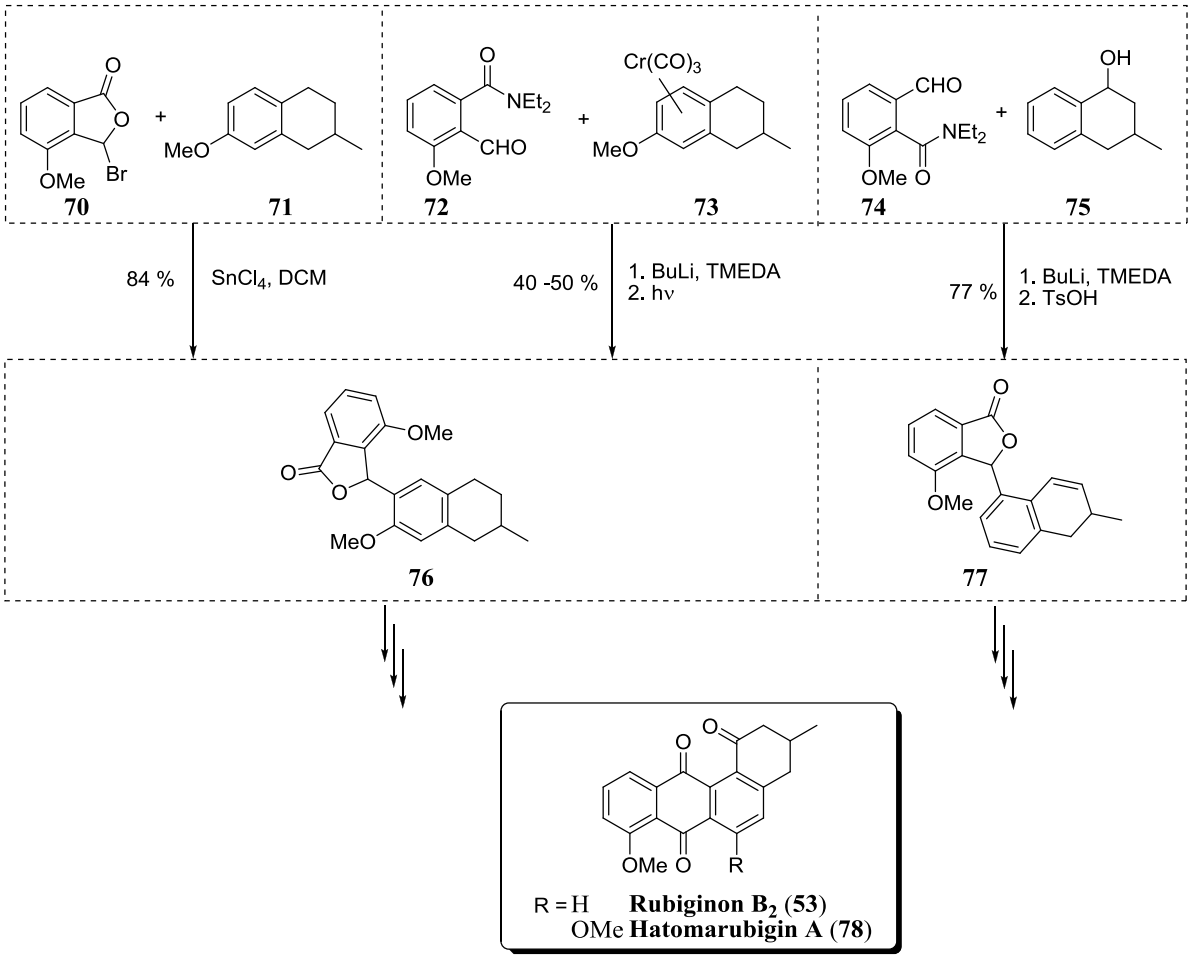


Abb.32 Phthalide in der „D +AB“-Strategie – Bildung des C-Rings[146-149]

1.3 *C*-Aryl-Glykosylierung

C-Aryl-Glykoside sind eine relativ kleine Gruppe verglichen mit *O*- bzw. *N*-glykosidisch natürlich vorkommenden Verbindungen. Sie weisen einzigartige chemische und biologische Eigenschaften auf und stechen insbesondere durch ihre Hydrolysestabilität gegenüber Säuren und Enzymen heraus.[150] Bei der synthetischen Darstellung von *C*-Glykosiden muss der Aufbau von C-C-Bindungen erfolgen. Herauskristallisiert haben sich hierfür folgende Methoden:

- Aufbau des Zuckergerüsts am Aromaten
- Palladium als Promotor – Kreuzkupplungsreaktionen
- Aromatensynthese am Kohlenhydratgrundgerüst ausgehend von *C*-Glykosiden
- Arylierungsreaktionen – Verwendung von Arylmetallspezies
- Lewissäuren als Promotoren – elektrophile aromatische Substitutionsreaktionen

Die Synthese von Anguzyklinonen bot ein hervorragendes Testfeld für die Anwendung der Methoden zur Synthese von *C*-Aryl-Glykosiden. Das erste komplexe *C*-Aryl-Glykosid, das in einer Totalsynthese racemisch hergestellt wurde, war 1984 durch *Danishefsky et al*. Vineomycinon B_2-Methylester **90** (**Abb.33**), welches das Aglykon des Anguzyklins Vineomycin B_2 ist. Hierbei wurde der 2,6-Deoxyzucker Olivose durch eine zweistufige Reaktionssequenz erzeugt. Zunächst wurde eine Lanthanoid-vermittelte ($Eu(fod)_3$) Hetero-Diels-Alder-Reaktion zwischen einem aromatischen Aldehyd und einem 2-(Triethylsiloxy)-4-methyl-butadien das Pyranosegrundgerüst erzeugt. Das Reaktionsprodukt wurde dann einer regio-und stereoselektiven Hydroborierungsreaktion unterzogen.[151,152]
Tius et al. stellten 1991 den Vineomycin B_2-Methylester enantiomerenrein her.[153] Für die *C*-Glykosylierung verwendeten sie eine breiter anwendbare Methode, die palladium-katalysierte Kreuzkupplung. Ausgehend von *D*-Glukal **79** synthetisierten sie zunächst *D*-Rhamnal **80**, welches sie nach Einführung von Silylschutzgruppen funktionalisierten. Dazu überführten sie es zunächst in das 1-Tributylstannyl-*D*-rhamnal **81**, und anschließend führten sie einen Metall-Iod-Austausch zum Vinyliodid **82** durch. Sowohl das Stannan **81** als auch das Vinyliodid **82** untersuchten sie in palladiumkatalysierten Kupplungsreaktionen. Als günstigste Verfahrensweise erwies sich die Anwendung einer Negishi-Kupplung, in der das *D*-Rhamnal **80** zunächst in die Zinkspezies **83** überführt wurde. Das erhaltene arylierte

Dihydropyran **88** wurde abschließend mit Natriumcyanoborhydrid stereoselektiv zum β-Anomer **89** reduziert (**Abb.33**).

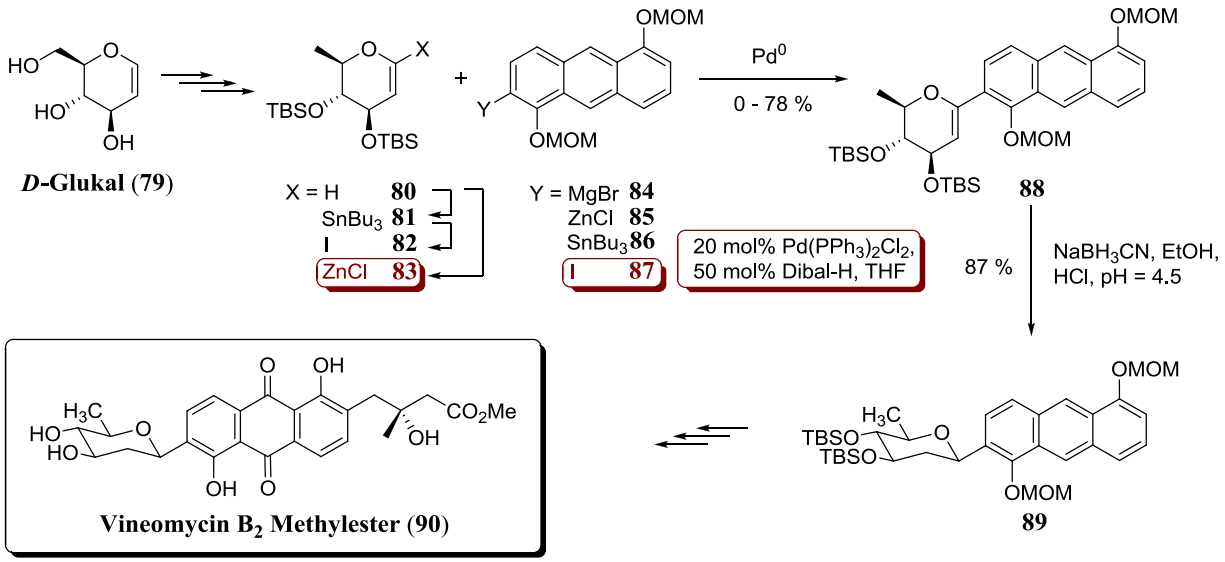


Abb.33 Palladiumkatalysierte C-C-Kupplung[153]

Die erste beschriebene Synthese von (-)-Urdamycinon B **7** durch *Yamaguchi et al*. wurde 1992 nach einem biomimetischen Ansatz durchgeführt. Sie verwendeten Kondensationsreaktionen von Dianionen zu aromatischen Systemen. Ausgehend von der natürlich vorkommenden *L*-Olivose synthetisierten sie zuerst ein *C*-Glykosid **91** mit einem Glutarsäureester als Substituent und stellten aus diesem das Naphthalendiol **94** durch sukzessive Kondensation des Glutarsäureesters **91** mit dem Dianion von Methylacetoacetat **92** und dem Lithiumenolat des Essigsäureesters **93** her.[154,155]

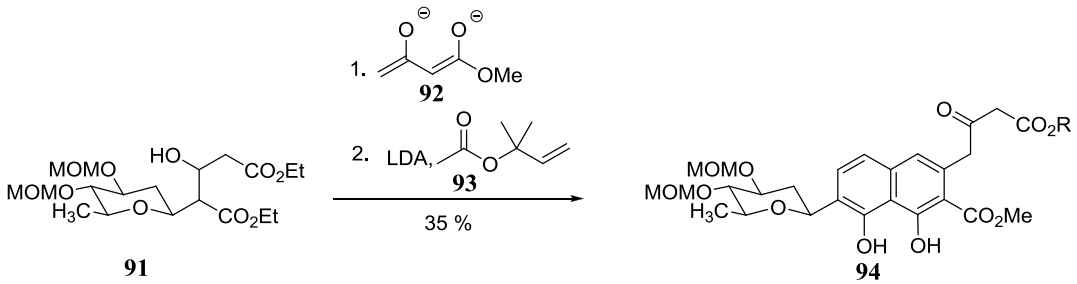


Abb.34 Aufbau eines Aromaten am Zuckergrundgerüst[155]

Der Aufbau von Aromaten am Zuckergrundgerüst ist ebenfalls mit der rhodiumkatalysierten [2+2+2]-Zyklotrimerisierungsreaktion beschrieben. Ausgehend von *C*-Alkinyl-Kohlenhydraten (z. B. **95**) erfolgt der Aufbau von aromatischen Verbindungen durch Reaktion mit Alkinen.[156]

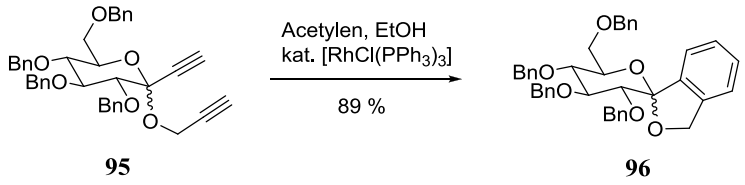


Abb.35 Aufbau eines Aromaten am Kohlenhydrat durch [2+2+2]-Zyklotrimerisierung[156]

Eine weit verbreitete, allgemein anwendbare und nützliche Methode zur Synthese von *C*-Arylglykosiden ist die Reaktion von Aldonolactonen mit einer metallierten Arylverbindung. Die resultierenden Aldole werden anschließend zum *C*-Glykosid reduziert oder durch Eliminierungsreaktionen in Glykale überführt. Als Reduktionsmittel hat sich Natriumcyanoborhydrid bewährt, aber auch die ionische Hydrierung mit Triethylsilan und Bortrifluorid führt zu guten Diastereoselektivitäten. Im Falle von Pyranosen werden sehr häufig die β-*C*-Glykoside erhalten. *Sulikowski et al.* stellten das zur Synthese von (+)-Urdamycinon B **7** in **Abb.30** verwendete *C*-Glykosid **62** über diese Variante her.[157]

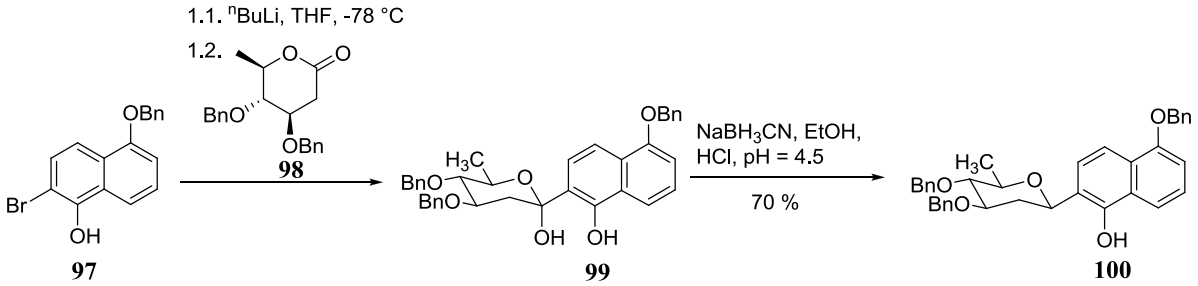


Abb.36 Arylierungsreaktionen[157]

Die wichtigste Methode zur Darstellung von *C*-Glykosiden ist die elektrophile aromatische Substitution. Hierbei werden Glykosyldonoren, die aufgrund einer guten Fluchtgruppe an der anomeren Position als Elektrophile reagieren, unter Verwendung von Lewis-Säuren als Promotoren mit einem aromatischen π-Lewis-basischen Akzeptor umgesetzt. Zum Gelingen der Reaktion sind elektronenreiche, aktivierte aromatische Verbindungen notwendig. Weiterhin sollten im Reaktionsmedium Nukleophile abwesend sein, da die aromatischen Verbindungen gewöhnlich nur schwach nukleophil sind. Es werden die typischen Regioselektivitäten von Friedel-Crafts-Reaktionen beobachtet. Elektronendonorsubstituenten am Aromaten dirigieren den elektrophilen Angriff in *ortho*- bzw. *para*-Position.[150]

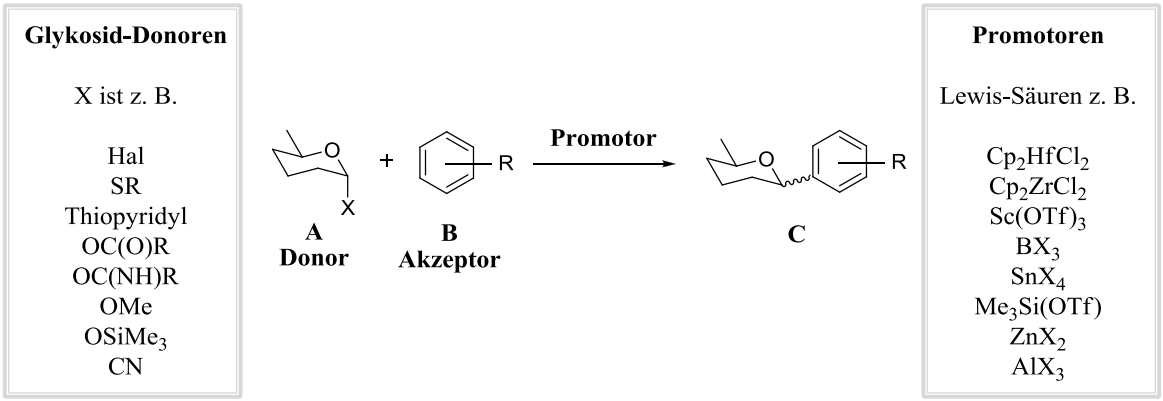


Abb.37 Lewis-Säuren als Promotoren[150]

Als Lewis-Säuren werden vor allen Dingen $BF_3 \bullet OEt_2$, $SnCl_4$, $Sc(OTf)_3$ und Cp_2HfCl_2 eingesetzt. Der Zusatz von Silbersalzen wie $AgClO_4$ hat sich bewährt, um Glykosylhalogenide durch Ausfällen des Silberhalogenids in die elektrophilen Verbindungen zu überführen. Bei fast allen Glykosyldonoren liegt am anomeren Zentrum das Strukturelement $:Het^1–C_{sp^3}–Het^2$ vor. **Abb.38** zeigt zum einen die Valenzbond- (VB-Modell) als auch die Molekülorbital- Erklärung (MO-Modell, negative Hyperkonjugation) zur Beschreibung der als „anomeren Effekt“ bezeichneten Stabilisierung dieses Strukturelements. Insbesondere bei Glykosylfluoriden ist die Stabilisierung besonders groß, und es werden fast nur α-konfigurierte Glykosylfluoride (Pyranoseform) beobachtet. Im MO-Modell muss das nichtbindende p-Orbital mit den freien Elektronenpaaren (n_{Het^1}) so orientiert sein, dass es parallel zur C-Het^2-Bindung orientiert ist.[158a]

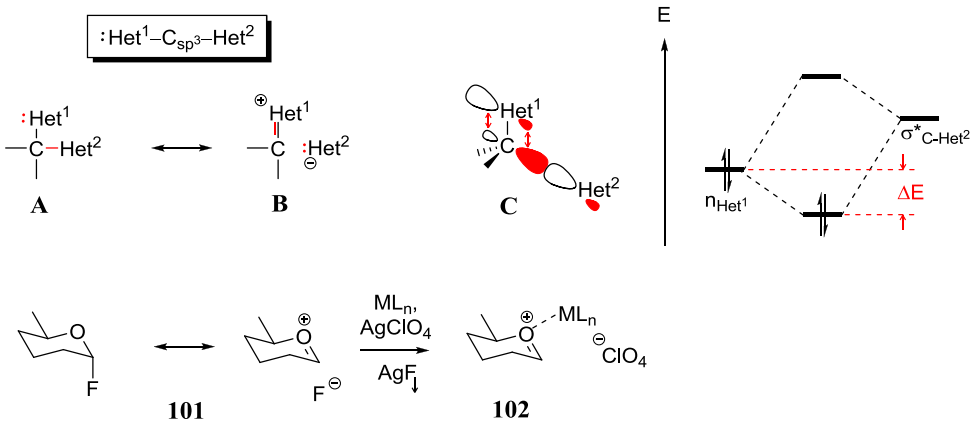


Abb.38 Anomerer Effekt: Erklärung nach VB- (links) und MO-Modell (rechts);[158a] Wirkung von Lewis-Säuren auf Glykosyldonoren – Bildung von Acylkationenspezies am Beispiel von Glykosylfluoriden.

Dies ist bei der Pyranoseform nur in der α-Konfiguration der Fall. Wird Elektronendichte durch z. B. Lewis-Säuren in das antibindende σ^*-Orbital übertragen, kommt es zu einer Bindungsspaltung und Ausbildung der Acyliumspezies. Der Einfluss von Lewis-Säuren lässt sich im VB-Modell durch eine Stabilisation der *no-bond*-Grenzformel **B** (**Abb.38**) erklären, die das Acylium-Ion repräsentiert.

Die Ringgröße des Kohlenhydrats ist entscheidend für die Stereoselektivität der Reaktion. Glykosylierungen von Pyranosen sind allgemein stereoselektiv und eine dirigierende Gruppe an C-2 des Kohlenhydrats ist nicht notwendig, um die Stereoselektivität zu kontrollieren. Im Allgemeinen wird das stabilere β-Anomer gebildet.[150] Ebenfalls sind einige Lewis-Säuren in der Lage, α-*C*-Aryl-Glykoside in die β-Anomere zu überführen.[159,160] Auf der anderen Seite werden für Furanosen häufig Mischungen der beiden Diastereomere erhalten. Dieses beruht auf dem geringeren Unterschied in der Stabilität der beiden Anomere. Hier können Selektivitäten z. B. durch die Anwesenheit einer Benzoatgruppe an C-2 erreicht werden.[150]

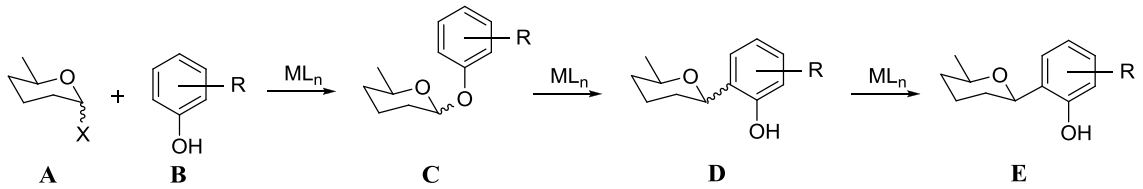


Abb.39 Schematische Darstellung der *ortho*-selektiven *C*-Glykosylierung über eine Lewis-Säure-vermittelte *O*-Glykosid-*C*-Glykosid-Umlagerung[161-163]

Der besondere Vorteil dieser Methode und die breite Anwendung in der Synthese von Anguzyklinonen liegt in der *ortho*-Selektivität zu aromatischen Hydroxygruppen begründet. Dieser dirigierende Effekt beruht auf einer primären Bildung des aromatischen *O*-Glykosids, welches in Gegenwart einer Lewis-Säure zum *ortho*-Hydroxy-*C*-Glykosid umlagern kann. Insbesondere die Forschungsgruppe um *Keisuke Suzuki* stellte viele Totalsynthesen vor.[161] Auch das in **Abb.31** gezeigte Phthalid **66** ist beginnend mit einer Hafnocendichlorid-vermittelten *C*-Glykosylierung dargestellt worden (**Abb.40**).[138,164] Später zeigten die Forscher, dass sich das *C*-Glykosid mit katalytischen Mengen Scandiumtriflat ebenfalls in guten Ausbeuten synthetisieren lässt.[161,165-167] Insbesondere 1,5-Naphthodiole reagieren bereitwillig in Lewis-Säure-vermittelten *C*-Aryl-Glykosylierungsreaktionen. Die Reaktionsprodukte können leicht in Naphthochinone umgewandelt werden und stellen sehr gute Ausgangsmaterialen für die Synthese von Anguzyklinonen nach der „DC + A“-Strategie mittels Diels-Alder-Reaktionen dar.

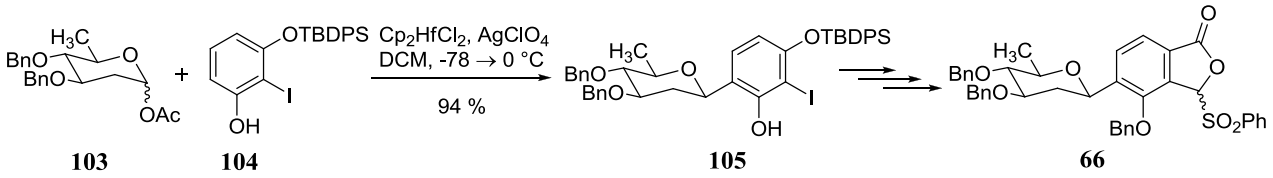


Abb.40 Hafnocendichlorid-vermittelte regioselektive *C*-Glykosylierung von Phenolen[138,164]

1.4 Zyklotrimerisierung

Über die thermische Zyklotrimerisierung von Acetylen zu Benzol berichtete erstmalig *Berthelot* 1866.[168] Obwohl symmetrieerlaubt, erfordert die Reaktion aufgrund von entropischen und kinetischen Faktoren als stark exotherme Reaktion eine Reaktionsführung bei hohen Temperaturen (400 °C), was komplexe Produktgemische nach sich zieht. Sir *Ramsay* berichtete 1876 von einer geringen Menge isolierten Pyridins aus der Reaktion von Acetylen mit Blausäure in einem glühenden Eisenrohr.[169,170] Präparative Bedeutung erlangte die Zyklotrimerisierung erst, als *Reppe* und *Schweckendieck* 1948 die nickel-katalysierte [2+2+2]-Zykloaddition von Alkinen zu Benzolderivaten beschrieben.[171] Unter bestimmten Bedingungen führt diese Umwandlung jedoch überwiegend zum Cyclooctatetraen. In der Folgezeit wurden viele Übergangsmetallkomplexe gefunden und untersucht, die die Zyklotrimerisierung substituierter und häufig auch funktionalisierter Alkine zu Benzolderivaten katalysieren. Über die Jahre wurde die Zyklotrimerisierung vielfach so modifiziert, dass auch Olefine, Nitrile, Ketone sowie Heterokumulene wie Isocyanate oder Diimide als π-Komponenten eingesetzt werden können.[172-179]

Durch das Schließen von drei neuen Bindungen in nur einem Reaktionsschritt stellt die Zyklotrimerisierung einen direkten und atomökonomischen Zugang zu komplexen und hochsubstituierten Benzolderivaten dar.[17] Obwohl selektive Zyklotrimerisierungen von zwei oder drei verschiedenen Alkinkomponenten durch den Einsatz von stöchiometrischen Mengen an Übergangsmetallreagenzien erreicht wurden, tritt bei der katalytischen Durchführung von intermolekularen Zyklisierungen das Problem der Chemo- und Regioselektivität deutlich in den Vordergrund. Dieses Problem kann durch die teilweise (gekreuzte Alkinzyklo-trimerisierung) oder vollständige intramolekulare Reaktionsführung überwunden werden. Diese führt zum Aufbau von polyzyklischen Aromaten, deren Grundgerüste jedoch nicht immer gewünscht sind. In solchen Fällen sind zusätzliche Syntheseoperationen erforderlich,

um nicht notwendige Ringstrukturen zu spalten und in geeignete Seitenketten zu überführen. Um solche Ringspaltungen zu vereinfachen, bieten sich temporäre Verknüpfungen der Monoalkine an, die nach der Zyklotrimerisierung durch einfache chemische Reaktionen in funktionelle Gruppen umgewandelt werden können. Gute Beispiele für solche temporäre Verknüpfungen sind Siloxane, Borsäure- oder Carbonsäureester.[17-20,180-184] Für diese Reaktionen haben sich Cobalt- und Rhodium-, sowie in neueren Forschungen Ruthenium- und Iridiumkomplexe als effektive Katalysatoren erwiesen.

Ein weiteres bedeutendes Charakteristikum der Zyklotrimerisierung ist die Toleranz einer Vielzahl funktioneller Gruppen wie Alkohole, Amine, Alkene, Ether, Ester, Halogene und je nach verwendetem Katalysator auch von Nitrilen.[172-179]

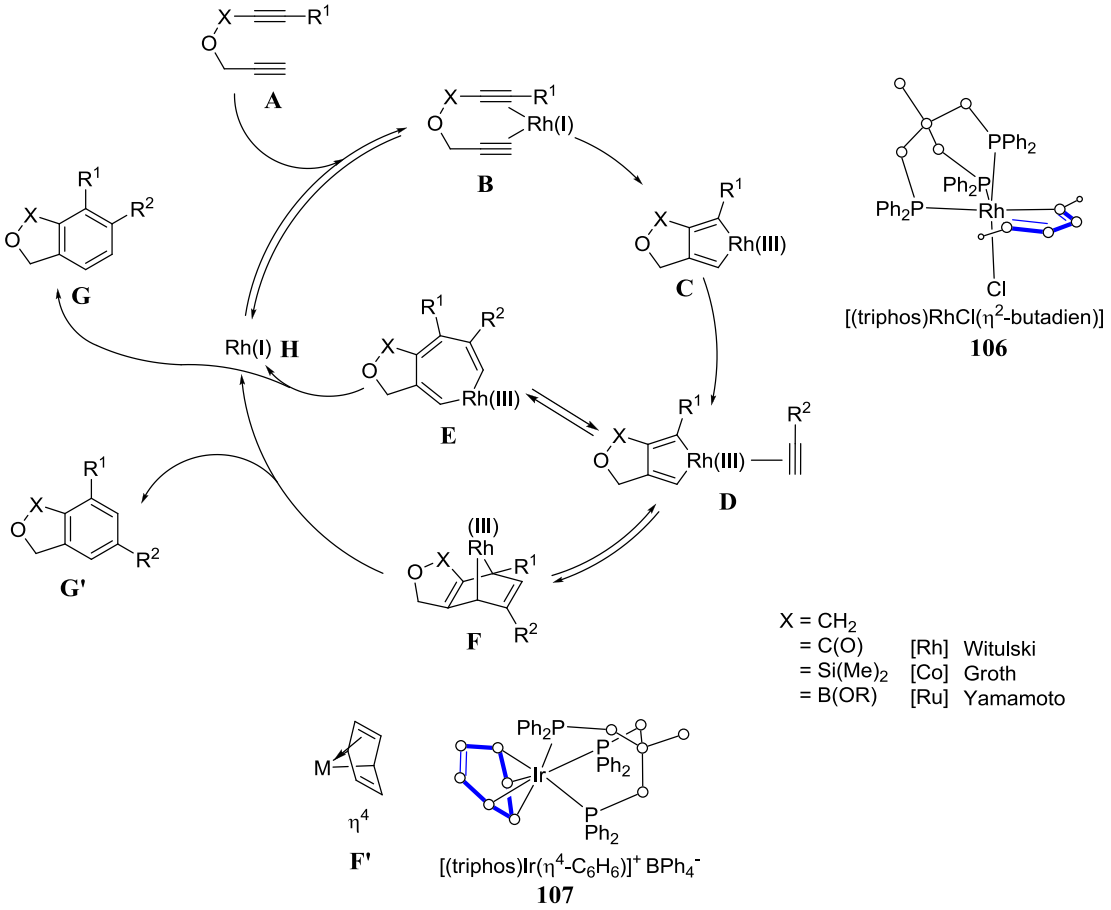


Abb.41 Katalysezyklus der [2+2+2]-Alkinzyklotrimerisierung am Beispiel einer rhodium-katalysierten gekreuzten Alkinzykloaddition[172-186]

Der Reaktionsmechanismus für Zyklotrimerisierungsreaktion ist am Beispiel einer rhodium-katalysierten gekreuzten Alkintrimerisierung in **Abb.41** dargestellt. Der anfänglichen Koordination des 1,6-Diins (α,ω-Diins) **A** am Rhodium-(I)-Katalysator **B** folgt eine oxidative Kupplung zum Rhodacyclopentadien **C**. Koordination eines Monoalkins ergibt Komplex **D**,

der entweder einer Alkininsertion zum Rhodacycloheptatrien **E** unterliegt oder aber in einer [4+2]-Additionsreaktion das Rhodanorbonadien **F** bildet. Über eine reduktive Eliminierung wird erneut die Rhodium-(I)-spezies gebildet und das anellierte Benzolderivat **G** freigesetzt.

Der vorgestellte Katalysezyklus wurde so von mehreren Arbeitsgruppen für verschiedene Übergangsmetalle formuliert und gilt als verallgemeinerbar.[175] Abhängig vom Reaktionssystem, Katalysator und involvierten Substraten werden subtile Variationen im Mechanismus beobachtet und verschiedene Intermediate konnten experimentell nachgewiesen werden.[185-188] Metallacyclopentadien-Komplexe wie [(triphos)Rh(η^2-butadien)Cl] **106** wurden für viele verschiede Metalle isoliert und charakterisiert. Die hochreaktiven Zwischenstufen **D** sind nur in Ausnahmefällen zu isolieren; es existieren Kristallstrukturen auf Basis des Cp*Co-Metallfragments.[187] Für die beiden nachfolgenden Reaktionspfade gibt es mehre experimentelle Anzeichen. Es ist möglich, dass sie miteinander konkurrieren. Zum einen werden insbesondere für Nickel, Cobalt und Rhodium Reaktionsverläufe über Metallacycloheptatriene diskutiert. Vor allem Nitrile reagieren über einen Insertionsschritt zum Metallacycloheptatrien zu Pyridinderivaten. Im Falle von Iridiumkomplexen mit sterisch anspruchsvollen, pentakoordinierten Iridacyclopentadien-Komplexen analog **106** und / oder leicht dissoziierbaren Liganden wird deren ortho-Selektivität (Produkt **G**) in der Zyklotrimerisierung anhand dieses Reaktionspfads beschrieben.[185] Dagegen sprechen für den [4+2]-Zykloadditionsmechanismus isolierte und charakterisierte η^4-koordinierte Metall-komplexe auf Basis von Iridium (**107**) und Ruthenium, aber auch vereinzelte η^4-Cobalt-komplexe (Cp*Co) sind bekannt. Im Falle der η^4-Komplexe erfolgt die reduktive Eliminierung über eine η^6-koordinierte Benzolspezies, die dann vom Metallfragment durch Ligandaustausch abdissoziiert.

Obwohl viele Übergangsmetalle für die Zyklotrimerisierung von Alkinen verwendet wurden, ist die Anzahl von praktisch nutzbaren Katalysatoren relativ klein.[174,176] Nickelkomplexe spielen nur eine untergeordnete Rolle in den Zykloadditionen. Ihre Reaktivität ist etwas niedriger und es werden weniger funktionelle Gruppen toleriert. In vielen Publikationen werden Nickelkomplexe in stöchiometrischer Menge verwendet. Da Nickel-(0)-Komplexe häufig nicht luftstabil sind, werden die Reaktionen entweder in geeigneten apparativen Systemen durchgeführt, oder die Nickel-(0)-Verbindungen werden *in situ* aus Nickel-(II)-Salzen durch Reduktion (z. B. durch Zink) erzeugt. In neueren Forschungen werden auch *N*-Heterozyklische Carbene (NHC) als Liganden dem System zugesetzt. Ein gutes Beispiel, wie die Regioselektivität durch die Reaktionsführung beeinflusst wird, ist die Phthalid-

synthese nach *Smith et al.* in Gegenwart von stöchiometrischen Mengen $Ni(PPh_3)_4$.[189] In der gekreuzten Alkinzyklotrimerisierung überwiegt das *meta*-substituierte Produkt **111**, das Phthalid wird erst nach Zykloaddition in einer Folgereaktion aus dem *ortho*-substituierten Zwischenprodukt gebildet. Dagegen wird bei der vollständig intramolekularen Reaktionsführung das Phthalid **110** in akzeptablen Ausbeuten erhalten.

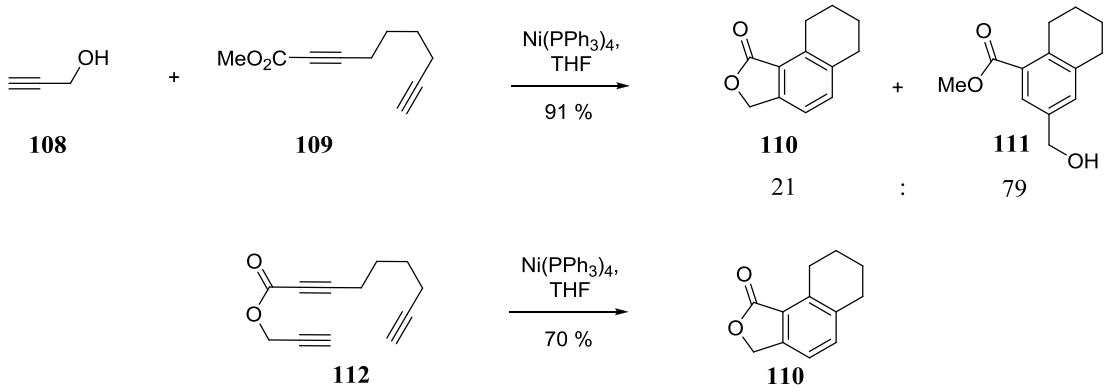
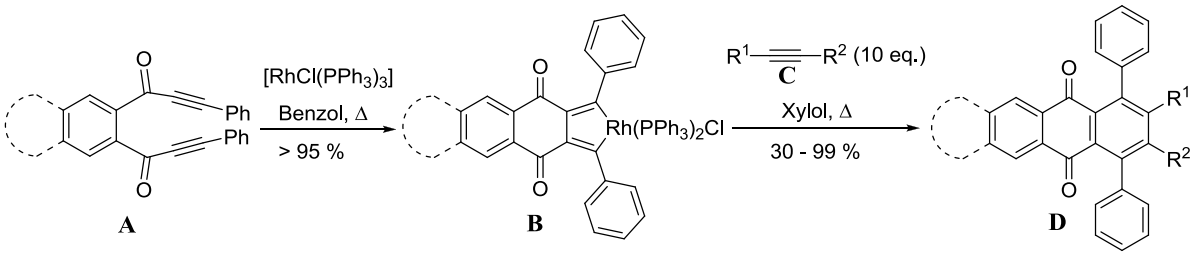


Abb.42 Nickel-katalysierte Zyklotrimerisierung zur Bildung von anellierten Phthaliden[189]

Wesentlich bedeutsamer sind Katalysatoren auf Basis von Rhodium-(I). Zwar sind Rhodiumkomplexe weitestgehend nicht in der Lage, drei Alkine untereinander zu trimerisieren, jedoch sind sie insbesondere geeignet, α,ω-Diine mit Monoalkinen zur Reaktion zu bringen, oder Triine in intramolekularen Reaktionen zu zyklisieren.[174] Der Prototyp der gekreuzten Zyklotrimerisierung wurde 1974 von *Müller* in der Reaktion von elektronenarmen und hochsubstituierten α,ω-Diinen unter dem Einsatz stöchiometrischer Mengen des Wilkinson-Katalysators ($[Rh(PPh_3)_3Cl]$) beschrieben.[173] Dabei wurden zunächst die Rhodacyclopentadiene **B** gebildet und isoliert, bevor sie mit verschiedensten Alkinen zur Reaktion gebracht wurden. Bemerkenswert ist die hohe Toleranz gegenüber verschiedensten funktionellen Gruppen, insbesondere gegenüber heteroatomsubstituierten Alkinen (**Abb.43**).



Substituenten: R = Alkyl, Aryl, Vinyl, C(O)R', CN, Hal, SiR_3, NR_2, $P(O)R_2$, AsR_2, SeR, SR

Abb.43 Prototyp der gekreuzten Alkinzyklotrimerisierung[173]

Bei weniger sterisch anspruchsvollen α,ω-Diinen zeigten *Grigg et al.* 1988, dass die Verwendung von katalytischen Mengen Wilkinson-Katalysators ausreichend sind.[190,191] Seitdem sind viele gekreuzte Alkinzyklotrimerisierungen auf Basis dieses Katalysators beschrieben, unter anderen die Phthalidsynthese nach *Witulski* und *Zimmermann*, die zum Aufbau des Illudalangrundgerüstes der Naturstoffe der Alcyopterosine verwendet wurde.[19,20]

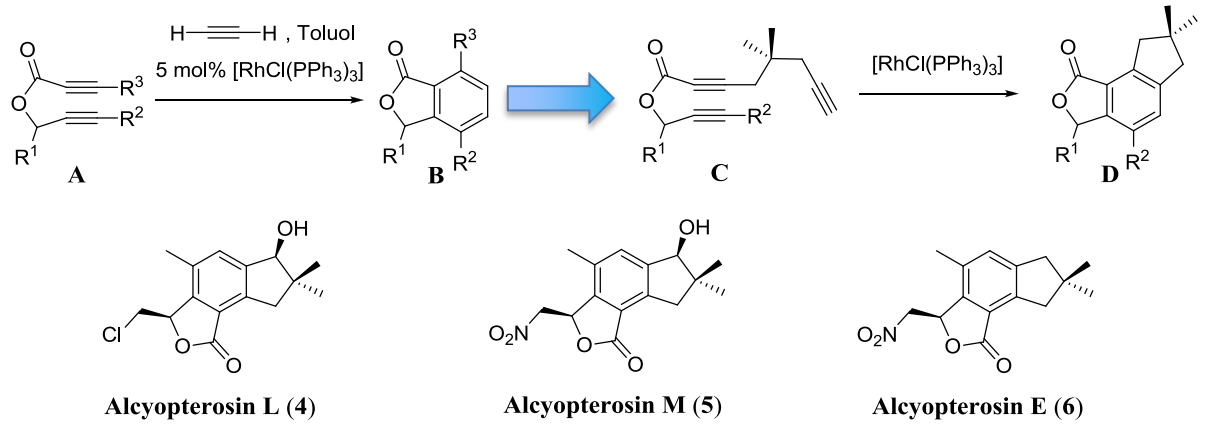


Abb.44 Phthalidsynthese nach *Witulski* und *Zimmermann*[17-20]

Kationische Rhodium-(I)-Komplexe gewinnen zunehmend an Bedeutung. Vor allem $[Rh(cod)_2]BF_4$ dient als lagerfähige Präkatalysator und kann unter Wasserstoffatmosphäre mit einer Reihe von Phosphinliganden zu aktiven Katalysatoren umgesetzt werden. Mit dem chiralen und chelatisierenden Liganden (S)-H_8-BINAP zeigten *Tanaka et. al* verbesserte Regioselektivitäten in gekreuzten Alkinzyklotrimerisierungen. Erwähnenswert ist die atropselektive Synthese von biphenylischen und polyarylischen Systemem mit axialer Chiralität mit diesem Katalysator (**Abb.45**).[192]

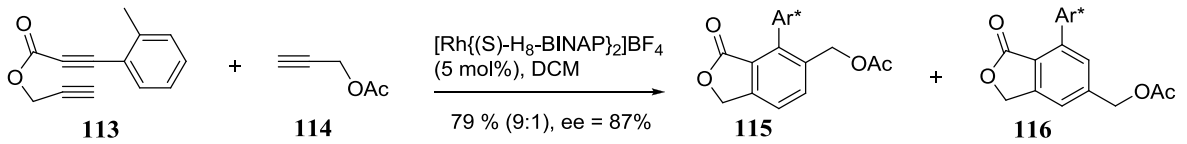


Abb.45 Rhodiumkatalysierte Synthese von axial-chiralen Phthaliden[193]

Eine gute Alternative zu den auf Rhodium basierenden Katalysatoren ist in teilweise oder vollständig intramolekular durchgeführten Reaktionen der Ruthenium-(II)-komplex [Cp*RuCl(cod)].[188,194-196] Dieser zeichnet sich durch seine hohe Umsatzrate, der sehr hohen Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen und der Zyklisierung unter milden Bedingungen mit guten Regioselektivitäten aus. Ein beeindruckendes Beispiel ist die Umsetzung in **Abb.46** von Propargylalkohol mit Alkinylboronsäureestern **B** und einer dritten Monoalkinkomponente

A.[181] Zunächst bildet sich *in situ* durch eine Reaktion zwischen dem Propargylalkohol **108** und dem Alkinylboronsäurester ein Diin **C**, welches nach Zugabe des Rutheniumkatalysators an diesen komplexiert. Chemo- und regioselektiv wird in der Reaktion ein weiteres Monoalkin **A** zu den *meta*-substituierten aromatischen Boronsäureestern **D** umgesetzt. Nach Isolierung und Aufreinigung des Reaktionsproduktes kann dieses in nachgeschalteten Reaktionen unter anderen zu 1-(*3H*)-Isobenzofuranonen **F**, auch als Phthalide bezeichnet, umgesetzt werden.[181,182,197]

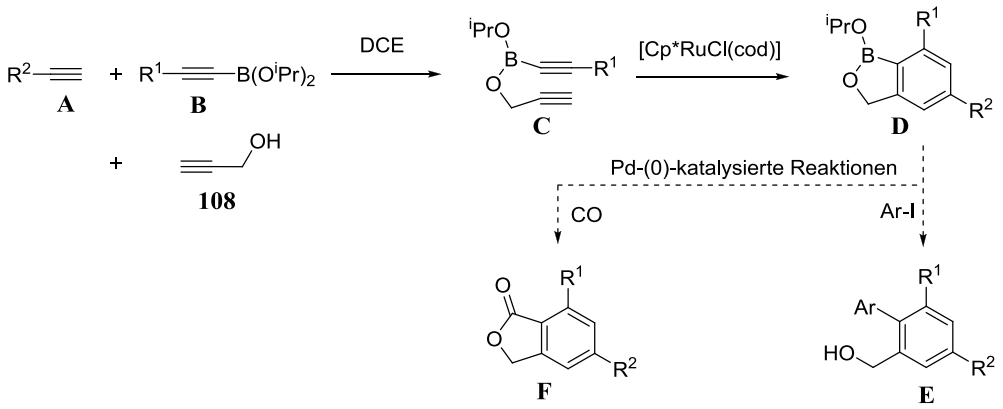


Abb.46 Chemo- und regioselektive Zyklotrimerisierung temporär verknüpfter Alkine[181]

Am häufigsten wurden bisher Cobalt-Katalysatoren verwendet, und sie sind für [2+2+2]-Zyklotrimerisierungen meist die erste Wahl, insbesondere in der Darstellung von Pyridinen aus Alkinen und Nitrilen. Besonders günstig erwiesen sich Katalysatoren, die auf dem Metallfragment Cp-Co beruhen wie $[CpCo(CO)_2]$, $[CpCo(C_2H_4)_2]$ oder [Cp*Co(cod)]. Dieses Metallfragment ist isolobal zu dem oben erwähnten [Cp*RuCl]-Fragment.[172,188] Cobalt-katalysierte Zyklisierungen sind für elektronenreiche oder neutrale Alkine und Nitrile gut anwendbar.[172] Bei Verwendung von Substraten mit elektronenarmen π-Systemen werden meist nur durchwachsene Ausbeuten erzielt. Neben intermolekularen Zykloadditionen werden Cobalt-Katalysatoren in intramolekularen Reaktionen eingesetzt. Aufgrund der Homotrimerisierung von Monoalkinen werden gekreuzte Alkintrimerisierungen in der Regel mit sterisch anspruchsvollen Monoalkinen durchgeführt, insbesondere mit Bistrimethylsilylacetylen (BTMSA). In gekreuzten Zyklotrimerisierungsreaktionen sollten bei den α,ω-Diinen nicht mehr als vier Atome zwischen den beiden verknüpften Alkinen liegen, wobei drei Atome am günstigsten sind. Auf der Fähigkeit, Benzocyclobutene (n = 2) zu bilden, beruhen einige Synthesestrategien zu komplexen Molekülen.[172]

Auf einer intramolekularen cobalt-vermittelten Zyklotrimerisierung beruht der Strategieansatz von *Groth et al.*, das tetrazyklische Grundgerüst von Anguzyklinonen zu synthetisieren.[198-200] Das Triin wurde in zwei Module zerlegt, die unabhängig voneinander aufgebaut wurden. Die Diin-Komponenten mussten so synthetisiert werden, dass sie die entsprechenden Substituenten und deren Stereokonfiguration im A-Ring des Anguzyklinons aufweisen. Das Diin **120** (**Abb.47**) wurde in 9 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 48 % synthetisiert. Ausgehend von Geraniol **119** wurde das tertiäre Stereozentrum über eine Sharpless-Epoxidierung und anschließende regioselektive Reduktion mit Red-Al mit 91 % Enantionmerenüberschuss generiert. Die Monoalkinkomponente **118** wurde in 6 Stufen aufgebaut. Schlüsselschritt war hierbei eine selektive Orthometallierung mit anschließender Propargylierung. In der Zyklotrimerisierungsreaktion wurde mit stöchiometrischen Mengen an Cobaltkatalysator gearbeitet. Zunächst wurde ein Produktgemisch erhalten, welches durch Zusatz von katalytischen Mengen Essigsäure vollständig in das anellierte Anthracen **122** überführt wurde. Nach Oxidations- und Entschützungsreaktionen wurde (+)-Tetrangomycin **15** erhalten.[200]

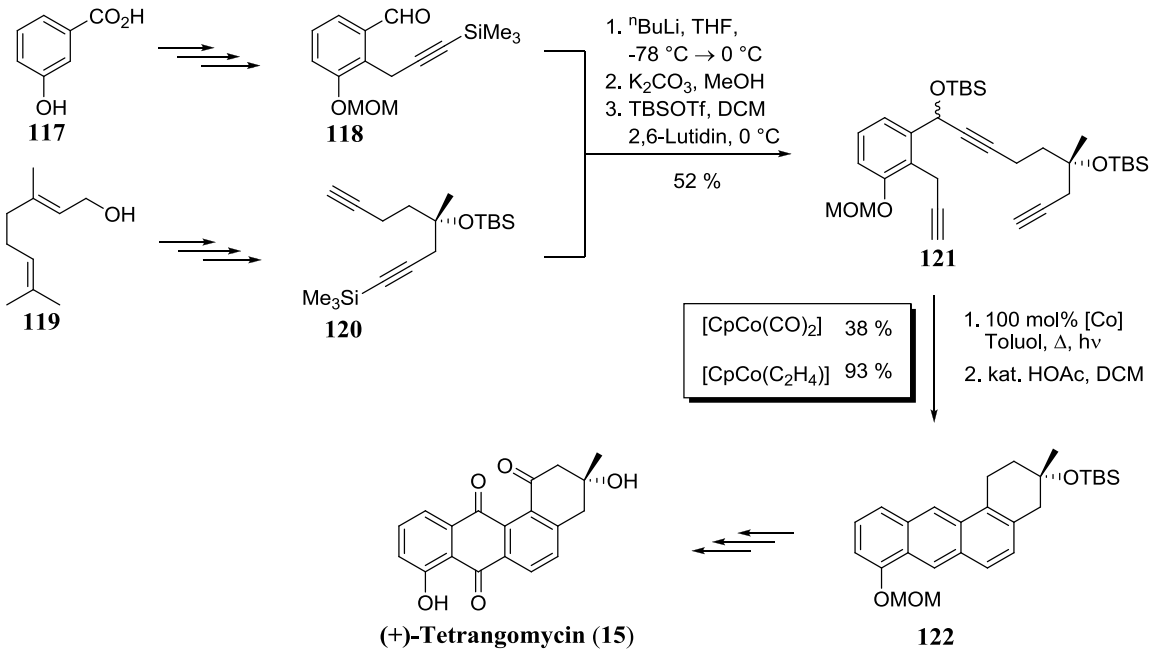
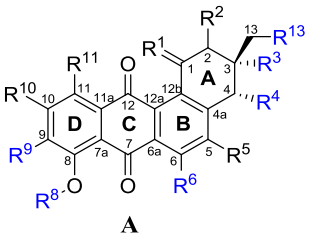


Abb.47 Cobalt-vermittelte Zyklotrimerisierung als Schlüsselschritt in der Synthese von Anguzyklinonen[200]

1.5 Retrosynthetische Betrachtungen

Viele Anguzyklinone vom Tetrangomycin- und vom Urdamycinon B-Typ besitzen ein Grundgerüst in der Form **A** (**Abb.48**) mit einem angular anellierten Anthrachinon. In diesen Vertretern sind am häufigsten die blau markierten Positionen variiert. Die Position C1 ist meistens eine Ketofunktion, nur in seltenen Fällen ist hier noch ein benzylischer Alkohol vorhanden. Jedoch sind diese Verbindungen sehr lichtempfindlich und werden unter Sauerstoffatmosphäre in die Ketone überführt. *O*-glykosidische Vertreter wie die Atramycine (R^8 = α-Rhamnosyl) sind selten. Dagegen kommen *C*-glykosidische Verbindungen (R^9 = Desoxyglykosid) häufig vor. Vertreter sind hierbei verschiedene Urdamycine sowie deren Aglyka (B, N und T), Frigozyklinon oder 9-β-Olivosyl-Rabelomycin (BA-12100MY-1).[21,201] An der Position C2 befindet sich bis auf wenige Ausnahmen eine -CH_2-Gruppe und die aromatischen Positionen C5 und C10 sind ebenfalls meistens nicht substituiert.



R^1 = O; α = H α = OH	R^6 = H; OH
β = OH β = H	R^8 = H; CH_3; α-Rhamnosyl
R^2 = H; OH	R^9 = H; Cl; *C*-Glykoside
R^3 = H; OH	R^{10} = H; -CH_2-
R^4 = H; OH; OC(O)^{i}Pr	R^{11} = H; OH
R^5 = H; OH	R^{13} = H; OH; CH_3; Cl

Abb.48 Formelbild für natürlich vorkommende angular anellierte Anthrachinone

Vom retrosynthetischen Standpunkt aus gesehen sollte das Molekül auf unterschiedliche Module zurückgeführt werden, die separat voneinander synthetisiert werden können. Diese Module sollten für Variationen im A-, B- und D-Ring zugänglich sein, um mit einer allgemeinen Synthesemethode durch Kombination der einzelnen Bausteine die Grundlage für den Aufbau einer Substanzbibliothek zu legen (**Abb.49**).

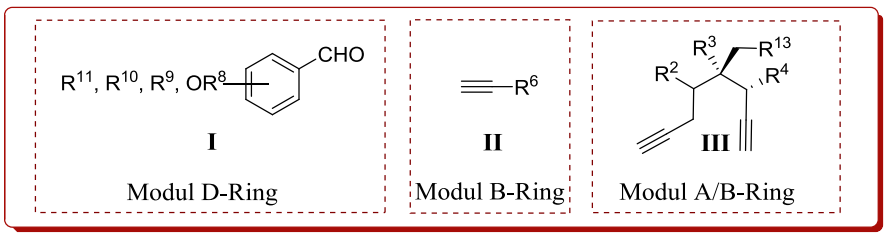


Abb.49 Module für eine Substanzbibliothek

Die *C*-Glykoside in Position C9 sollen entweder in Modul **I** enthalten sein oder alternativ nach dem Aufbau des Tetrahydrobenz[a]anthrachinon-Grundgerüsts in das Molekül eingeführt werden. Da jedoch Anthrachinone elektronenarme Verbindungen sind, ist für eine erfolgreiche *C*-Glykosylierung, die aromatische Lewis-π-basische Akzeptoren benötigt, erst eine Redoxumpolung zu einem elektronenreichen Tetrahydrobenz[a]anthracen notwendig.[202]

In unserer Retrosynthese zu Vertretern von Anguzyklinonen möchten wir die leichte Oxidierbarkeit der benzylischen Position C1 ausnutzen und die Ketofunktion durch eine Photooxidation in einem der letzten Syntheseschritte einführen.[22,137] Ursprünglich durch Zufall entdeckt, als eine Lösung einer Verbindung, die an der C1-Position nicht substituiert war (-CH_2-), im Sonnenlicht für einige Tage stehengelassen wurde, hat sich diese milde Photooxidation vom Norrish-Typ II zu einer nützlichen Synthesemethode für Anguzyklinone dieses Typs entwickelt. Dieses gilt insbesondere für Vertreter mit einer β-Hydroxygruppe an der Position C3, die unter basischen wie sauren Reaktionsbedingungen im Zielmolekül leicht eliminiert wird.

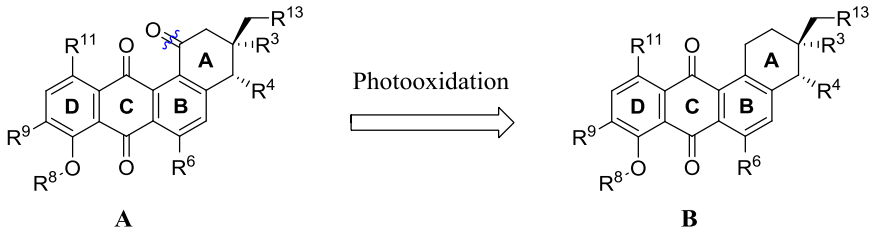


Abb.50 Vereinfachung der Synthese durch eine Photooxidation vom Norrish-Typ II.[22]

Diese Photooxidation vereinfacht die Synthese des A-Ringes (Modul **III**), da es nicht notwendig ist, eine Ketofunktion oder eine Hydroxylfunktion, die gegen Ende der Syntheseroute durch Oxidation in das Keton überführt werden müsste (ebenfalls über Photooxidation möglich), schon frühzeitig in das Modul **III** einzubauen. Dieses Modul **III** sollte ansonsten alle Substituenten des A-Ringes in der gewünschten Stereokonfiguration enthalten.

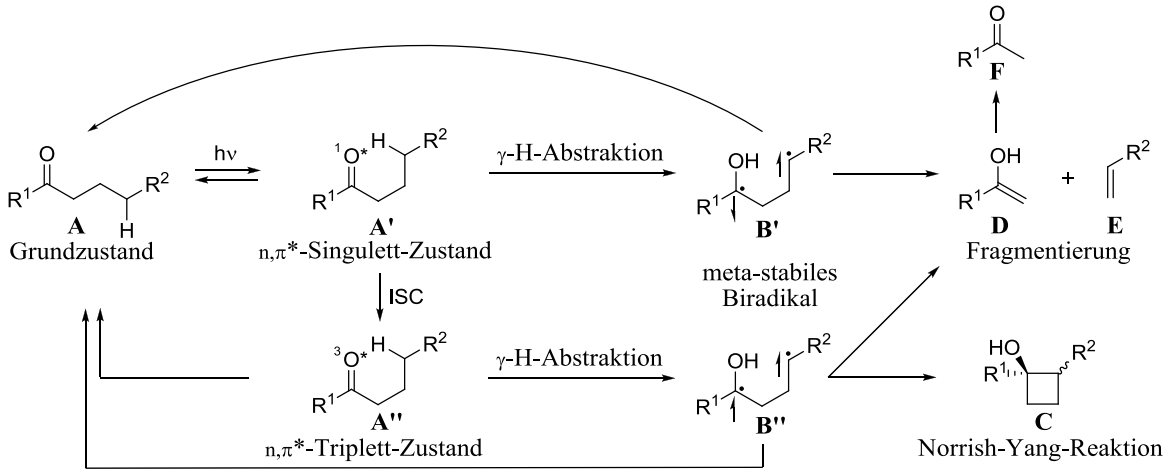


Abb.51 Allgemeines Schema für Norrish-Typ II-Reaktionen[203a]

Die Photooxidation in anellierten Anthrachinonen wie **123** (**Abb.52**) beginnt mit einer γ-H-Abstraktion einer photochemisch angeregten Carbonylfunktion (C12). Es resultiert ein Biradikal **124**. Aus sterischen Gründen ist dieses nicht zu einer C-C-Bindungsknüpfung (Norrish-Yang-Reaktion) in der Lage; auch eine Fragmentierung erfolgt nicht. Jedoch kann das Biradikal eine Reaktion mit Singulett-Sauerstoff $^1O_2$ eingehen, entweder über eine [4+2]-Zykloaddition über das mesomere Dien **124‘‘** oder durch Addition über das Peroxyradikal **124‘** zum 1,2-Dioxan **126**.[203b] Durch Fragmentierung des Peroxids unter Eliminierung von Wasser wird in diesem Fall (+)-8-*O*-Methyl-6-Deoxy-rabelomycin **127** gebildet.[22]

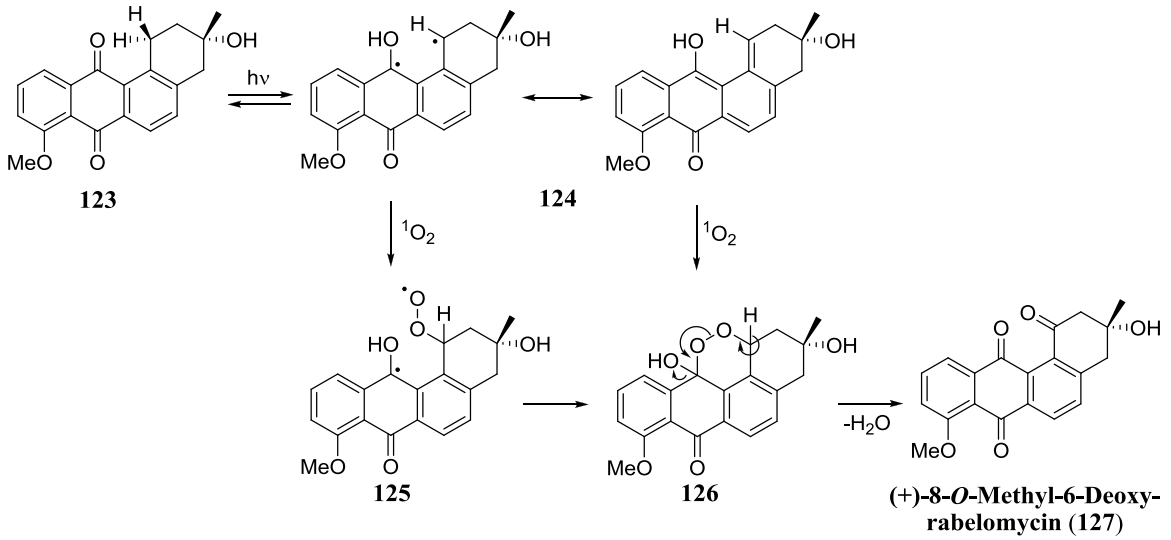


Abb.52 Photooxidation von (+)-1,6-Didesoxyrabelomycin zu (+)-8-*O*-Methyl-6-Deoxy-rabelomycin **127** (MM47755) nach *Krohn*[22]

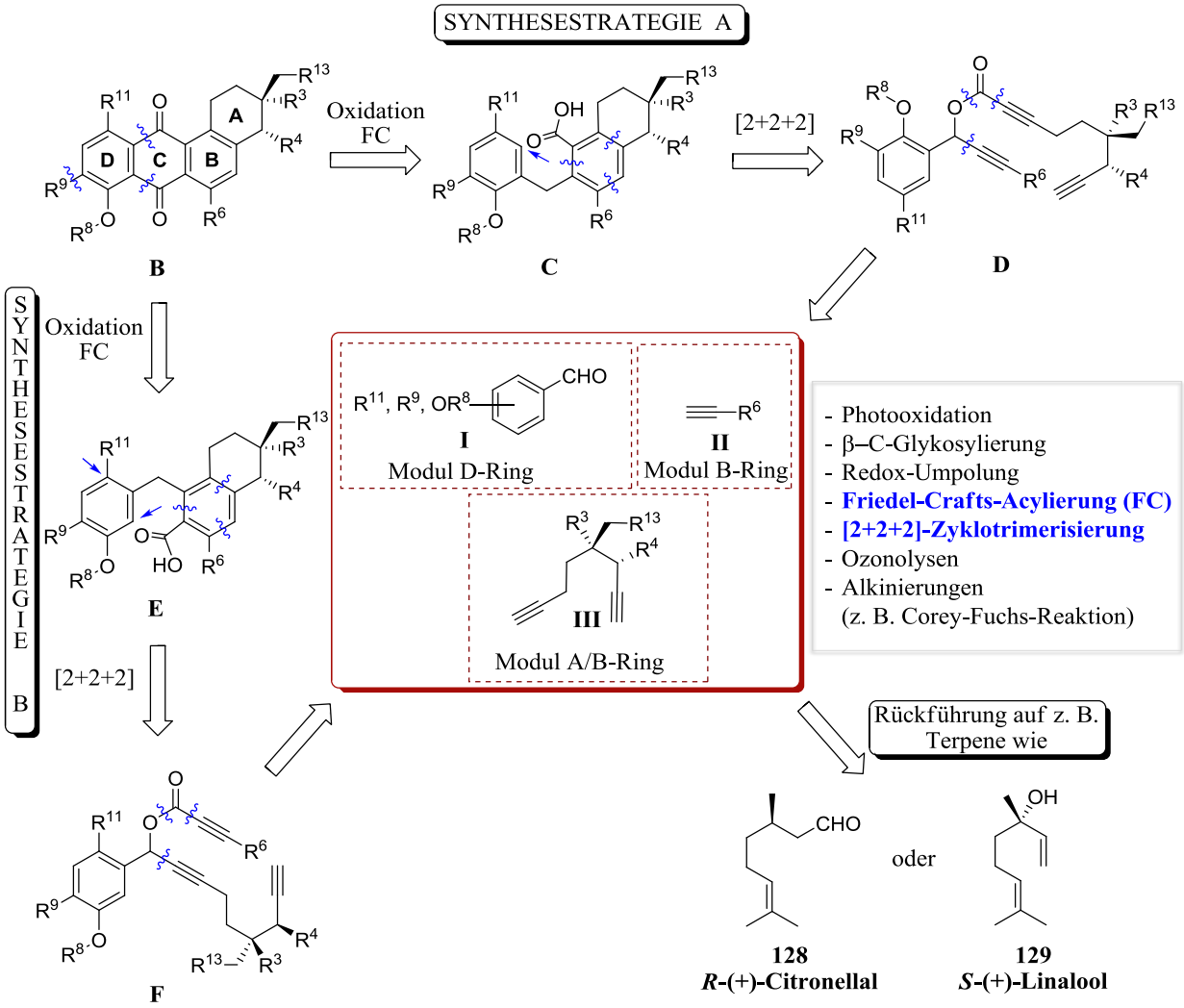


Abb.53 Retrosynthese für Tetrahydrobenz[a]anthrachinone; Rückführung auf drei Module

Unsere Synthesestrategie ist eine „D + BA“-Strategie unter Ausbildung des C-Rings, welcher durch eine Friedel-Crafts-Acylierung aufgebaut werden soll. Im Gegensatz zu allen bisher angewendeten Friedel-Crafts-Reaktionen in der Synthese von Anguzyklinonen erfolgt die elektrophile aromatische Substitution in den D-Ring (Modul **I**).[22,23] Aufgrund der Alkoxy-funktion (-OR^8) ist dieser Aromat ebenfalls für eine Friedel-Crafts-Reaktion aktiviert. Bei der Retrosynthese über die Zwischenstufe **E** (**Abb.53**) ist jedoch zu beachten, dass im Fall R^{11} = H, sowohl eine *ortho*- als auch *para*-Substitution zum Alkoxysubstituenten möglich sind. Die elektronisch günstige Aktivierung geht mit einem potentiellen Regioselektivitäts-problem einher. Würde dagegen der D-Ring in dem Intermediat **E** das gleiche Substitutions-muster aufweisen wie in der Retrosynthese über die Zwischenstufe **C**, würde die elektrophile aromatische Substitution in die *meta*-Position zum Alkoxysubstituenten zu einem Anguzyklinon führen, in dem diese Alkoxyfunktion und der anellierte Cyclohexanring *cis* zueinander stehen (R^{11} = OR^8 und kein Substituent an der Position C8: OR^8 = H). Von diesem

Standpunkt aus gesehen, erscheint eine Retrosynthese über die Zwischenstufe **C** zu natürlichen vorkommenden Anguzyklinonen günstiger.

Der Aufbau des AB-Fragments soll über eine intramolekulare übergangsmetallkatalysierte Zyklotrimerisierung erfolgen. Hierbei sollen Triine mit einer Struktur analog **D** und **F** untersucht werden. In diesen sind eine Diinkomponente (Modul **III**) und ein Monoalkin (Modul **II**) über eine Esterfunktion temporär miteinander verknüpft. Hierzu muss eines der beiden Module als Propiolsäurederivat ausgelegt sein. Die Zyklotrimerisierung der Triine führt zunächst zu anellierten Phthaliden, die durch reduktive Phthalidöffnung in Verbindungen mit dem Strukturbild **C** und **E** überführt werden sollen.

Wesentliche Bedeutung kommt der Synthese der Diinkomponente Modul **III** zu. Für viele natürliche Vertreter der Anguzyklinon-Antibiotika führt die Retrosynthese auf ubiquitär vorkommende Terpene.[198-200,204] Terpene sind eine große und wichtige Klasse von Naturstoffen und spielen als Geruchs- und Aromakomponenten eine wichtige Rolle in der Synthese von Feinchemikalien in der industriellen Chemie. Ihr breites Vorkommen und ihre Verfügbarkeit aus pflanzlichen Ölen macht sie zu einem guten Substrat für zahlreiche Synthesen. Zum Teil kommen sie in der Natur enantiomerenrein vor, manchmal aber auch nur angereichert. Daneben gibt es ausgeklügelte technische Prozesse, um enantiomerenreine Terpene im Tonnenmaßstab herzustellen. *Groth et al*. zeigten, dass Diterpene wie Citronellal **128** oder Geraniol **119** in 1,7-Octadiine überführt werden können und in der Synthese von Anthrachinonen die Grundlage für den Aufbau des A-Ringes bilden können.[199,200] Im Falle von *R*-(+)-Citronellal **128**, welches auch als (+)-Rhodinal in der Aromachemie bekannt ist, kann das chirale und enantiomerenreine Ausgangsmaterial verwendet werden, um die Methylgruppe im A-Ring von Rubiginon B_2 **53** oder Ochromycinon **54** stereoselektiv einzuführen. In der Synthese dieser beiden Anguzyklinone ist keine Racemisierung dieser Funktionalität zu erwarten und die Enantiomerenreinheit des Startmaterials bedingt die Enantiomerenreinheit der Produkte.

R-(+)-Citronellal **128** stellt ein wichtiges Intermediat in der Synthese von (-)-Menthol dar. Jedoch lässt es sich nicht enantiomerenrein (ee ~ 82 %) aus dem Öl des Zitronengrases isolieren. In den 1980iger Jahren entwickelte die Firma Takasago einen Prozess ausgehend von β-Pinen **130** über Mycren **131** zu *R*-(+)-Citronellal **128**, in dem chirale Rhodium-(I)-BINAP- und Ruthenium-(I)-BINAP- Katalysatoren zum Einsatz kommen. Der Enantiomeren-überschuss liegt in diesem Prozess bei ee = 96 – 99 %. Über zwei weitere Umwandlungs-

stufen wird (-)-Menthol **142** in einem Maßstab von über 1000 Tonnen pro Jahr synthetisiert.[205-208] In der BASF-Gruppe baut ein Verbundsystem für Aroma- und Feinchemikalien auf dem Terpen Citral **139** (Gemisch aus Geranial und Neral, 40000 Jahrestonnen) auf.[208] Ausgehend von dem C_4-Baustein Isobuten **134** und dem C_1-Baustein Formaldehyd werden zunächst Isoprenal **136** und Prenol **137** synthetisiert, die zusammen zu Citral **139** umgesetzt werden können. Citral **139** kann zum einen zu Geraniol und Nerol reduziert und zum anderen wiederum über den Einsatz von chiralen Rhodium-(I)- und Ruthenium-(I)-Katalysatoren in *R*-(+)- bzw. *S*-(-)-Citronellal **128** überführt werden. Auch Geraniol und Nerol werden durch enantioselektive katalytische Hydrierung zu Citronellol großtechnisch umgesetzt. Ausgehend von den chiralen Diterpenen werden bei der BASF mehr als 20000 Tonnen (-)-Menthol **141** pro Jahr synthetisiert.[208] In den letzten Jahrzehnten entwickelte die BASF ebenfalls einen enzymatischen Prozess, in dem Citral **139** mit Enoat-Reduktasen im Kilogramm-Maßstab enantioselektiv in Citronellal **128** umgewandelt wird.[209-211] Die verschiedenen Prozesse sind in **Abb.54** schematisch dargestellt.

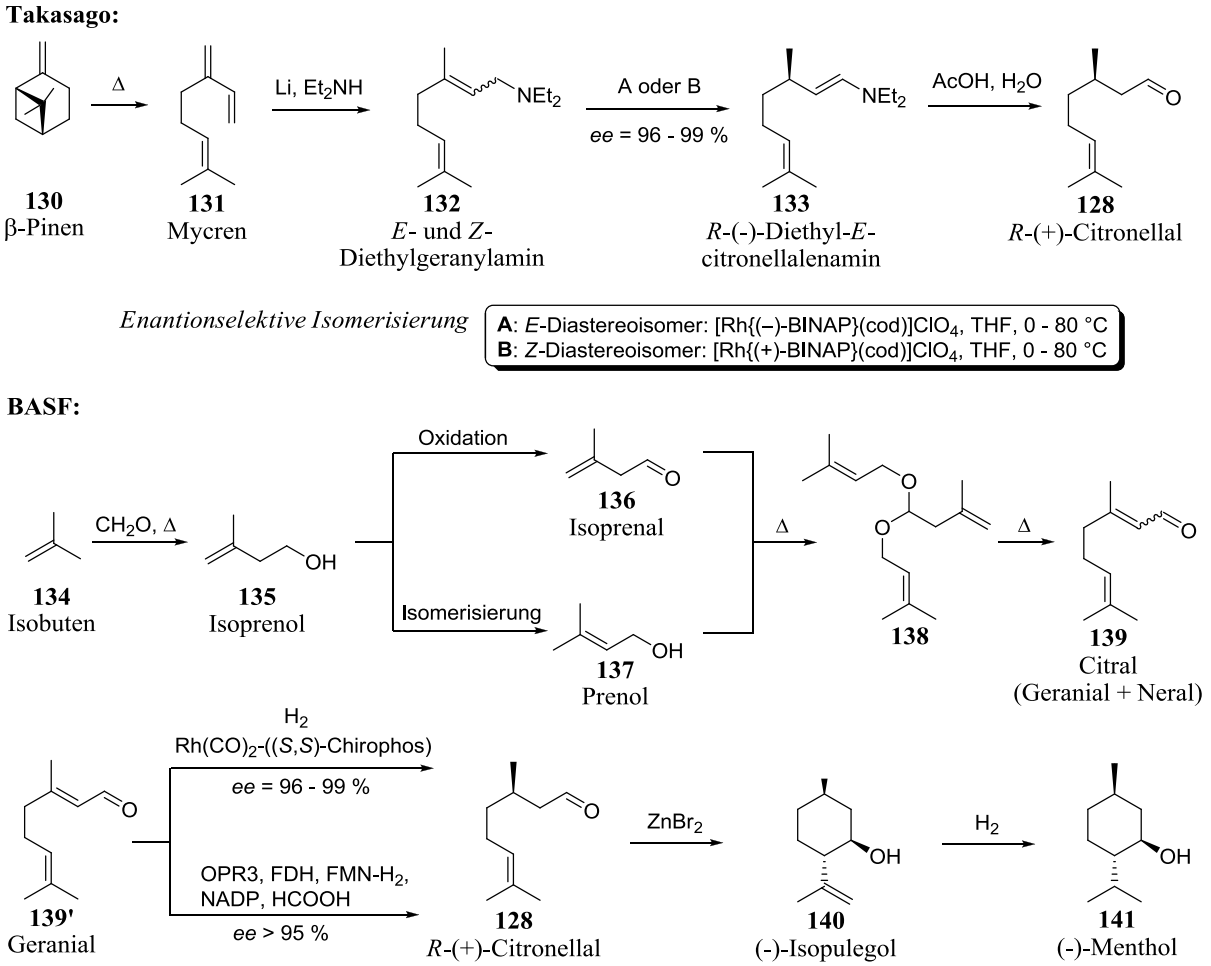


Abb.54 Schematische Darstellung der industriellen Synthese von (-)-Menthol[205-208]

Ein wesentliches Charakteristikum vieler Anguzykline ist ein tertiärer Alkohol in der Position C3 des A-Ringes. In der Synthese von Tetrangomycin **15** oder Urdamycinon B **7** sollte dieses Strukturelement in Modul **III** enthalten sein. Auf der anderen Seite sind tertiäre Alkohole in diesen Naturstoffen labile Funktionen und Umlagerungs-, Eliminierungs- und Aromatisierungsreaktionen sind nicht selten. Deshalb muss diese Funktionalität in der Synthese ausreichend geschützt oder, wie im Allgemeinen Teil dieser Arbeit schon dargestellt, maskiert werden (**Abb.30**).[134,135] Eine stereoselektive Einführung eines tertiären Alkohols in einem späten Synthesestadium gestaltet sich eher schwierig. Einen sehr interessanten Ansatz verfolgten *Groth* und *Kesenheimer* in der Synthese von 8-*O*-Methyl-6-deoxy-rabelomycin **127**, in dem sie von der achiralen, in großen Mengen natürlich vorkommenden Verbindung Geraniol **119** ausgingen.[200] Zunächst überführten sie Geraniol **119** über eine enantioselektive Sharpless-Epoxidierung von Allylalkoholen mit Titanisopropylat und (+)-Diethyltartrat, dem Diethylester der (+)-Weinsäure, in das chirale Epoxid **142**, welches sie mit Natrium-bis(methoxy-ethoxy)-aluminiumdihydrid (Red-Al) regioselektiv zum tertiären Alkohol reduzierten.[212] Dieser wies einen Enantiomeren-überschuss von ee = 91 % auf und wurde als Startmaterial zum Aufbau einer Diin-Komponente **120** genutzt (vgl. **Abb.47**).[200]

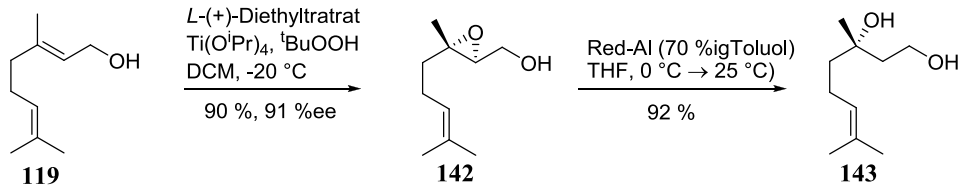


Abb.55 Einführung des stereogenen Zentrums an C3 nach *Groth et al*.[200]

Diesen Syntheseansatz benutzten auch *Kaliappan* und *Ravikumar* bei ihrer 2007 vorgestellten Synthese eines Diens für die „DC+A“-Synthesestrategie zum Aufbau des B-Ringes mittels einer Diels-Alder-Reaktion.[204] Die Synthese eines geeigneten Dienreaktionspartners ist hierbei in einer geringeren Anzahl von Syntheseschritten möglich, als sie *Sulikowski et al*. ausgehend von *D*-(-)-Chinasäure **55** benötigten (vgl. **Abb.28**).[129]

Eine andere Möglichkeit ist es, natürlich vorkommende Verbindungen zu verwenden, die einen tertiären Hydroxymethylalkohol aufweisen. Ein Beispiel hierfür ist Mevalonsäure. In Tieren verläuft die Biosynthese von Isopentenylpyrophosphat (IPP) und Dimethylallyl-pyrophosphat (DMAPP) über den sogenannten Mevalonat-Biosyntheseweg. Nach der Kondensation von drei Acetyl-CoA-Einheiten zu Hydroxymethylglutarsäure-CoA (HMG-

CoA) wird über eine HMG-CoA-Reduktase Mevalonsäure gebildet. Auf einer Hemmung dieser Umwandlung beruht die Wirkung von Arzneimitteln wie Lovastatin, die die Biosynthese von Cholesterol hemmen und als Lipidsenker eingesetzt werden.[14c] In tierischen Organismen wird Mevalonsäure phosphoryliert und nach einer Decarboxylierung-Eliminierung in IPP umgewandelt, welches unter den Einfluss einer Isomerase zu DMAPP äquilibriert. Auch in Pflanzen werden diese beiden wichtigen Stoffe gebildet, jedoch über einen anderen Biosyntheseweg, dem sogenannten Deoxyxylulose-Phosphat-Weg. Diese beiden Substanzen kondensieren zu Geranylpyrophosphat (GPP), von dem sich viele Naturstoffe ableiten.[14c] Linalool **129** ist so ein Naturstoff, der direkt aus GPP über Linalool-Synthasen (LIS) gebildet wird. Beide Enantiomere des Linalools kommen in der Natur vor. Das *R*-(-)-Enantiomer ist unter der Bezeichnung Licareol bekannt und tritt u. a. in Lavendel, Lorbeer und Basilikum auf. Es wird vor allem in Parfüm- und Hygieneprodukten verwendet. Das *S*-(+)-Enantiomer wird auch als Coriandrol bezeichnet und ist Hauptbestandteil von Korianderöl. In Orangenblüten kommt es ebenfalls vor. Daneben ist das Acetat von Linalool Bestandteil vieler ätherischer Öle.[14b,213]

Racemisches Linalool **129**, das aus Citral synthetisiert wird, verwendet die BASF in einem großtechnischen Prozess zur Darstellung von Vitamin E. Auf dem europäischen Markt wird hauptsächlich das R-(-)-Enantiomer in großen Mengen verkauft, da es in der Synthese von Geruchs- und Aromastoffen eine bedeutende Rolle einnimmt. Für *S*-(+)-Linalool **129** ist die Isolierung und Aufreinigung der stereospezifischen *S*-(+)-Linalool-Synthase aus den Blüten der Feenfächer-Clarkie (*Clarkia breweri*) literaturbekannt, ebenso die codierenden DNA-Abschnitte und deren Verwendung in der biotechnologische Manipulation von Nutzpflanzen zur Produktion von *S*-(+)-Linalool **129** als Aromakomponente.[214,215] Die Degussa AG hält ein Patent auf die Esterase *EstA* aus *Rhodococcus* sp., die selektiv *S*-Linaloolacetat in Linalool und Essigsäure spaltet und zur Racemattrennung verwendet werden kann (ee = 40 %).[213]

Eine Aufgabenstellung dieser Arbeit ist es, geeignete Syntheserouten zu finden, damit entweder *R*-(-)-Linalool oder *S*-(+)-Linalool **129** als Substrat für die Anguzyklinonsynthese dienen können.

2. Eigene Ergebnisse

2.1 Darstellung von Phthaliden mittels [2+2+2]-Zyklotrimerisierung

Phthalide stellen eine wichtige Schlüsselverbindung in der vorgeschlagenen Syntheseroute zu anellierten Anthrachinonen dar. Eine Methode zur Synthese von funktionalisierten Phthaliden ist die [2+2+2]-Alkinzyklotrimerisierung von Propiolsäure-propargylestern. Um günstige Reaktionsbedingungen und katalytische Systeme für diese Umsetzung zu etablieren, wurden verschiedene Modellverbindungen synthetisiert und untersucht. Hierbei wurde der Fokus auf Reaktionen mit dem Wilkinson-Katalysator [RhCl(PPh_3)$_3$] und dem Rutheniumkatalysator [Cp*RuCl(cod)] gelegt.

2.1.1 Gekreuzte Zyklotrimerisierung mit Propiolsäure-propargylestern

An verschiedenen Propiolsäure-(1-aryl-propargyl)-estern **B** wurde zunächst die gekreuzte Alkinzyklotrimerisierung mit Acetylen untersucht. Aufbauend auf den Ergebnissen von *Witulski* und *Zimmermann* wurden 1-Arylpropargylalkohole **A** mit Propiolsäure verestert, um die Diin-Komponenten **B** für diese Reaktion herzustellen.[18]

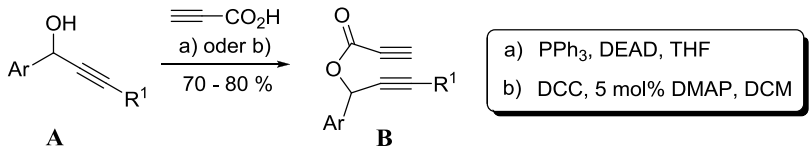


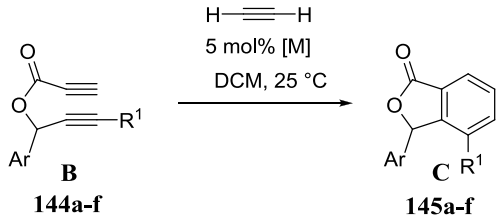
Abb.56 Darstellung der Diin-Komponente

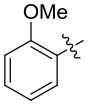
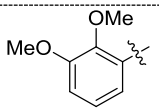
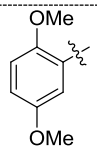
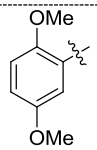
Die Veresterung wurde sowohl DCC-vermittelt in Gegenwart katalytischer Mengen DMAP in Dichlormethan, als auch nach *Mitsunobu* unter Zusatz von PPh_3 und DEAD in Tetrahydrofuran durchgeführt. Die Ausbeuten beider Veresterungsmethoden lagen für die verwendeten Substrate in einer ähnlichen Größenordnung von 70 bis 80 %.

Die Synthese der 3-arylsubstituierten Phthalide (3-Aryl-1-(3*H*)-isobenzofuranone) **C** erfolgte zumeist bei Raumtemperatur in Dichlormethan unter Verwendung katalytischer Mengen Wilkinsonkatalysators [RhCl(PPh_3)$_3$] bzw. des Ruthenium-(II)-Katalysators [Cp*RuCl(cod)].[173,188,191] Die Ergebnisse sind in **Tabelle 3** dargestellt. Die elektronenarmen Diine unterliegen der gekreuzten Alkinzyklotrimerisierung in guten bis exzellenten Ausbeuten. Die rutheniumkatalysierten Reaktionen verlaufen deutlich schneller und weisen geringere Mengen an Nebenprodukten auf. Besondere Vorteile besitzt dieser Katalysator,

wenn die Diinkomponente eine weitere Substitution aufweist ($R^1 \neq H$, **144f** Eintrag 11, 12). Während mit dem Rutheniumkatalysator exzellente Ergebnisse erzielt werden, führt die Verwendung des Wilkinsonkatalysators in diesem Fall nur noch zu Spuren des gewünschten Phthalids.

Tabelle 3 gekreuzte Alkinzyklotrimerisierung mit Acetylen



Eintrag	Diin	Ar	R^1	[M]	Phthalid	Ausbeute [%]
1	**144a**		H	[Rh]	**145a**	82
2				[**Ru**]		93
3	**144b**		$SiMe_3$	[Rh]	**145b**	22[a)]
4				[**Ru**]		- [b)]
5	**144c**		H	[Rh]	**145c**	80
6				[**Ru**]		95
7[c)]	**144d**		H	[Rh]	**145d**	58
8			H	[**Ru**]		90
9	**144e**		H	[Rh]	**145e**	82
10			H	[**Ru**]		91
11	**144f**		CH_3	[Rh]	**145f**	< 5
12			CH_3	[**Ru**]		91

[Rh] = Wilkinson-Katalysator [$RhCl(PPh_3)_3$]; [**Ru**] = [Cp*RuCl(cod)]
a) Reaktion durchgeführt in Toluol bei θ = 80 °C; Hauptprodukt ist 7-vinylsubstituiertes Phthalid b) Gemisch regioisomerer Phthalsäureester in über 80 % Ausbeute erhalten c) Einträge 7 - 12 durchgeführt von M. P. Nüllen

Silylierte Dreifachbindungen im Propargylalkoholfragment der Diinkomponente (R^1 = $SiMe_3$, **144b**, Eintrag 3, 4) sind für beide Katalysatoren jedoch ungeeignete Substrate. Im Falle von [Cp*RuCl(cod)] führt eine intermolekulare Reaktion mit Acetylen nicht zur Bildung von Phthaliden, sondern zu einer Mischung der regioisomeren *meta*- und *para*-Phthalsäureester (**146**, **147**, **Abb.57**) in einer Gesamtausbeute von 80 %. Dabei reagieren zwei elektronenarme Alkinkomponenten des Propargylsäureesters mit einem Molekül Acetylen. Die silyl-substituierte Dreifachbindung nimmt nicht an der Reaktion teil.

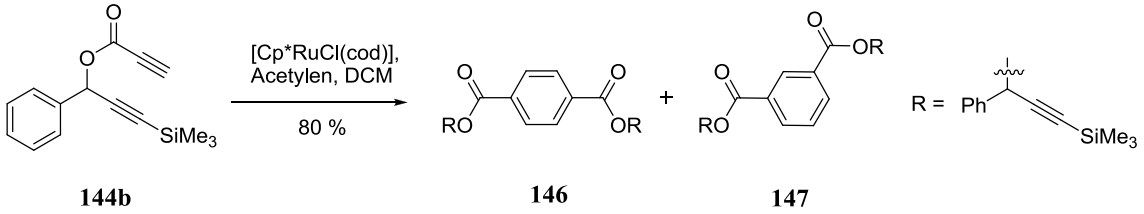


Abb.57 Silylsubstituierte Diine: Bildung von Phthalsäureestern in der gekreuzten Alkinzyklotrimerisierung mit Acetylen

In geringen Mengen lässt sich das gewünschte Phthalid **145b** isolieren, wenn der Wilkinson-Katalysator verwendet und die Reaktion in Toluol bei 80 °C durchgeführt wird. Bei dieser Reaktion tritt jedoch in etwa gleicher Ausbeute ein 7-vinylsubstituiertes Phthalid **148** (**Abb.58**, η = 21 %) auf, welches als Hauptprodukt (η = 47 %) isoliert wird, wenn die Reaktion in Dichlormethan durchgeführt wird. Eine Erklärung für die Bildung dieser Verbindung ist, dass zunächst eine Alkindimerisierung mit Acetylen stattfindet.[216,217] In dieser Reaktion reagiert ausschließlich die Dreifachbindung im Propiolsäureesterfragment des Diins. Erst anschließend wird unter Beteiligung der silylsubstituierten Dreifachbindung die [2+2+2]-Zyklotrimerisierung mit Acetylen durchlaufen.

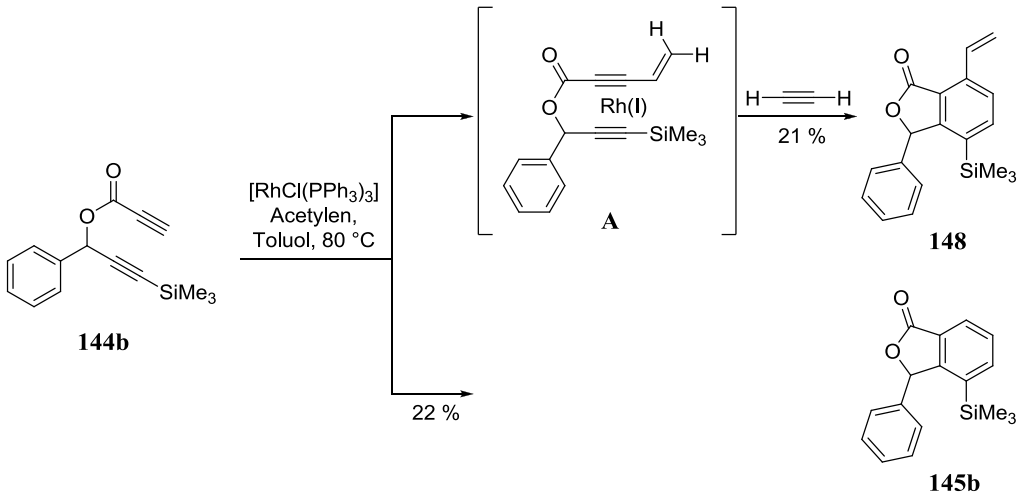


Abb.58 Vorgeschlagener Mechanismus zur Bildung von 7-vinylsubstituierten Phthaliden

Durch Arbeit bei höheren Acetylendrücken als 1 atm konnten ebenfalls geringe Mengen (ca. 5 %) eines 7-vinylsubstituierten Phthalids **149** in der rhodiumkatalysierten Reaktion von **144c** (Eintrag 5), in dem beide Alkine unsubstituiert sind, isoliert werden.

2.1.2 Intramolekulare Zyklotrimerisierung mit Triinestern

Um den Einfluss der beiden Katalysatoren in der intramolekularen Alkinzyklotrimerisierung zu angular cyclohexan-anellierten Phthaliden zu untersuchen, wurde ein System ausgehend von den kommerziell erhältlichen 1,7-Octadiin **150** und Benzaldehyd **155** aufgebaut. 1,7-Octadiin **150** wurde nach Literaturvorschriften funktionalisiert.[218-220] Günstig erwies es sich hierbei, zunächst eine der terminalen Alkingruppen zu silylieren.

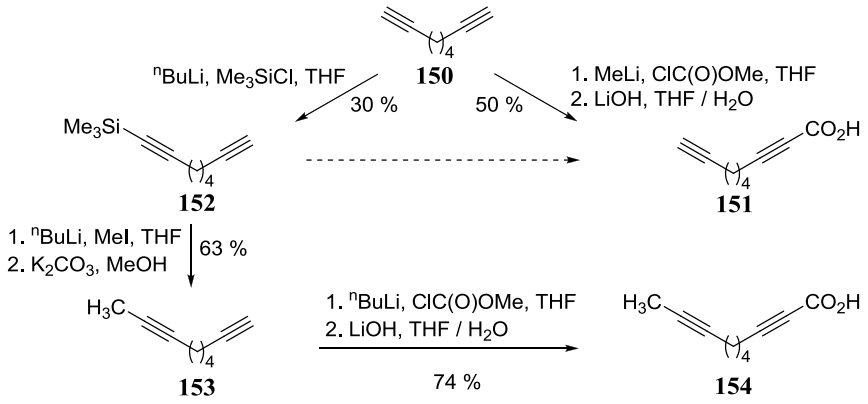


Abb.59 Funktionalisierung von 1,7-Octadiin

Das hierbei erhaltene Reaktionsgemisch aus 1,7-Octadiin und mono- und bisilyliertem 1,7-Octadiin lässt sich destillativ gut trennen. Zwar beträgt die Ausbeute an gewünschtem 1-Trimethylsilyl-1,7-octadiin **152** nur 30 %; jedoch lassen sich die Mischfraktionen und die Fraktion von 1,8-Bis(trimethylsilyl)-1,7-octadiin durch Rühren in K_2CO_3 / MeOH oder $LiOH_{(aq)}$ / THF in die Ausgangsverbindung zurücküberführen, die erneut silyliert werden kann.

Um eine Entscheidung zu treffen, welche Synthesestrategie der Retrosynthese zu Anguzyklinonen (**Abb.53**) vorrangig untersucht werden soll, wurden zwei verschiedene Substitutionsmuster untersucht, bei denen die Diineinheit entweder im Alkohol (Struktur **E**) oder aber im Säurefragment (Struktur **I**, **Abb.60**) platziert wurde. Die Verbindungen wurden ausgehend von Benzaldehyd synthetisiert, der zunächst über nukleophile Additionsreaktionen mit den deprotonierten Alkinen zu Alkoholen mit den Strukturformeln **D** und **C** umgesetzt

wurde. Die DCC-vermittelte und DMAP-katalysierte Veresterung der Alkohole mit Alkinsäuren **C** bzw. **H** lieferte die Triinester **E** bzw. **I** in Ausbeuten zwischen 40 bis 90 %. Der bei dieser Reaktion entstehende *N*,*N*‘-Dicyclohexylharnstoff kann größtenteils mit Ether / Petrolether ausgefällt werden. Die Aufreinigung der Ester erfolgte per Säulenchromatographie über Kieselgel. Hierbei zeigte sich, dass die Propiolsäureester **E** eine geringe Stabilität aufweisen als die Triinester **I**.

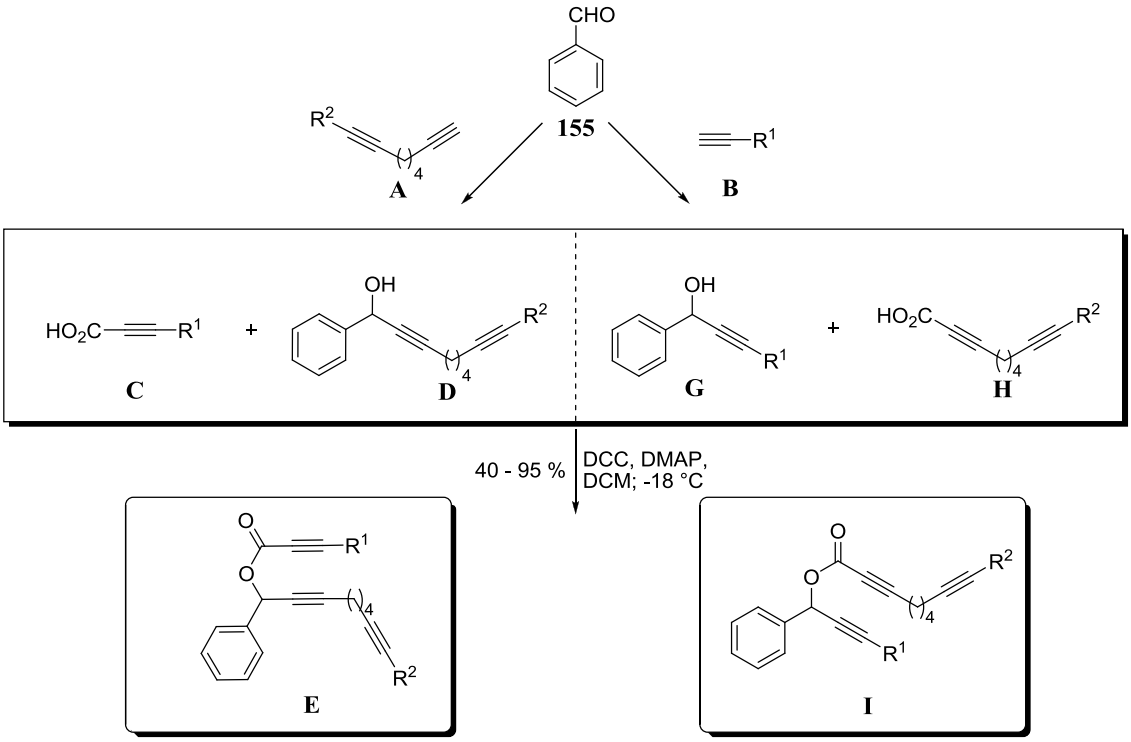


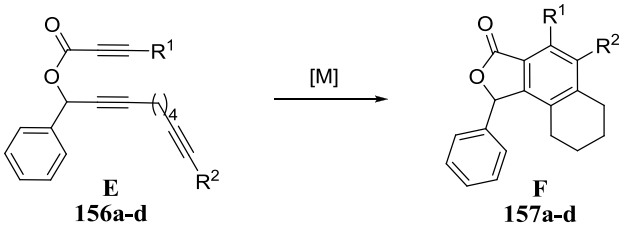
Abb.60 Darstellung der Triinsubstrate durch Veresterung

Präparativ wurden die Zyklotrimerisierungsreaktionen so durchgeführt, dass die Konzentration der Triine c = 0,02 M nicht überschritt. Weiterhin wurde das Substrat langsam zur Katalysatorlösung gegeben, um mögliche intermolekulare Reaktionen zu unterdrücken. Günstig erwies es sich, eine „Verdünnungsapparatur“ zu verwenden, in der das Substrat kontinuierlich in einen Vorlagekolben getropft wurde, aus dem es anschließend durch Kondensation des siedenden Lösungsmittels in die Reaktionslösung überführt wurde.

In **Tabelle 4** sind die Ergebnisse der Reaktion mit Triinen der Struktur **E** dargestellt. Die Ergebnisse der gekreuzten Alkinzyklotrimerisierung (**Tabelle 3**, Eintrag 11) ließen bereits vermuten, dass der Wilkinsonkatalysator für diesen Substitutionstyp nicht besonders geeignet ist. Das unsubstituierte Triin **156a** wird nur in geringen Ausbeuten in das gewünschte Phthalid **157a** überführt, wenn die Reaktion in Dichlormethan durchgeführt wird. Häufig ist es beim

Wilkinsonkatalysator so, dass die Reaktion in Toluol und bei höheren Temperaturen zu besseren Ergebnissen führt. Es wird diskutiert, dass das aromatische Lösungsmittel die Metallazyklen über „π-Stacking“ stabilisieren kann.[174] Die Reaktion von **156a** in Toluol wurde nicht untersucht, jedoch kann die Ausbeute an Phthalid **157c** im Fall des Butinsäure-ester **156c** (Eintrag 4) auf 67 % gesteigert werden, wenn die Reaktion in einer verdünnten Lösung in Toluol bei 80 °C durchgeführt wird.

Tabelle 4 Intramolekulare [2+2+2]-Zyklotrimerisierung – 4,5-anellierte Phthalide



Eintrag	Triin	R^1	R^2	[M]	[mol%]	Lsgm.	θ [°C]	Phthalid	Ausbeute [%]
1	**156a**	H	H	[Rh]	5	DCM	25	**157a**	35
2				[**Ru**]	5	DCM	25		98
3	**156b**	H	Me	[**Ru**]	3	DCM	25	**157b**	93
4	**156c**	Me	H	[Rh]	4	Toluol	80	**157c**	67
5				[**Ru**]	2.5	DCM	40		98
6	**156d**	Me	Me	[**Ru**]	4	DCM	45	**157d**	93

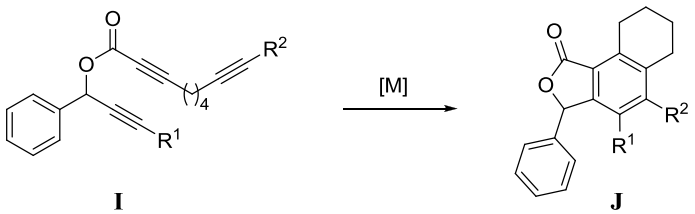
[Rh] = Wilkinson-Katalysator $[RhCl(PPh_3)_3]$; [**Ru**] = [Cp*RuCl(cod)]

Der Rutheniumkatalysator [Cp*RuCl(cod)] liefert für alle vier untersuchten Substrate exzellente Ausbeuten von mehr als 90 %. Oftmals war eine langsame Zugabe des Substrats zur Katalysatorlösung nicht notwendig und es erfolgte selektiv die intramolekulare Reaktion. Die besseren Ergebnisse gingen mit kürzeren Reaktionszeiten verglichen mit den rhodiumkatalysierten Reaktionen einher. Bemerkenswert ist, dass hochsubstituierte Phthalide (**157d**, Eintrag 6) in guten Ausbeuten synthetisierbar sind.

Dagegen offenbart der Rutheniumkatalysator Schwächen, wenn Triine der Struktur **I** (**Tabelle 5**) eingesetzt werden. Ist R^1 = H (Eintrag 3, 4, 6), so muss hier in verdünnten Lösungen und bei erhöhter Temperatur gearbeitet werden. Das Substrat muss langsam der Katalysatorlösung zugeführt werden, um eine Dimerisierung zu vermeiden. Im Fall von **158b** (Eintrag 6) war die propargylische unsubstituierte Dreifachbindung deutlich reaktiver, so dass das gewünschte

Phthalid nur in sehr geringen Mengen isoliert werden konnte. Ist dagegen $R^1 \neq H$, so werden mit [Cp*RuCl(cod)] wieder gute Phthalidausbeuten erreicht. Das hochsubstituierte Phthalid **159f** (Eintrag 11) wird ebenfalls in guten Ausbeuten erhalten, jedoch in nicht so exzellenten wie beim Regioisomer **157d** in **Tabelle 4**.

Tabelle 5 Intramolekulare [2+2+2]-Zyklotrimerisierung – 6,7-anellierte Phthalide



I **158a-f** **J** **159a-f**

Eintrag	Triin	R^1	R^2	[M]	[mol%]	Lsgm.	θ [°C]	Phthalid	Ausbeute [%]
1	**158a**	H	H	[Rh]	3.5	DCM	45	**159a**	92
2				[Rh] BF_4	3	DCM	50		-
3				[**Ru**]	2	DCM	25		59
4				[**Ru**]	2.5	DCM	55		84
5	**158b**	H	Me	[Rh]	4	Toluol	80	**159b**	75
6				[**Ru**]	2	DCM	25		< 3
7	**158c**	Me	H	[Rh]	5	Toluol	90	**159c**	80
8				[**Ru**]	2.5	DCM	40		96
9	**158d**	CH_2OMOM	H	[**Ru**]	2.5	DCM	40	**159d**	95
10	**158e**	CH_2OTBS	H	[**Ru**]	2	DCM	40	**159e**	90
11	**158f**	Me	Me	[**Ru**]	4	DCE	100	**159f**	78

[Rh] = Wilkinson-Katalysator $[RhCl(PPh_3)_3]$; [**Ru**] = [Cp*RuCl(cod)]; [Rh] BF_4 = $[Rh(cod)_2]BF_4$ / BINAP

Der Wilkinsonkatalysator liefert im Fall des unsubstituierten Substrats **158a** (Eintrag 1) ein sehr gutes Ergebnis mit einer Ausbeute von η = 92 %. Sind Substituenten im Substrat gegenwärtig (Eintrag 5 und 7), so muss in Toluol bei höheren Temperaturen gearbeitet werden. Um den Umsatz zu erhöhen, musste nach einiger Zeit frischer Katalysator der Reaktion zugesetzt werden. Hochsubstituierte Phthalide wie **159f** sind mit $[RhCl(PPh_3)_3]$ nicht zugänglich.

2.1.3 Intramolekulare Zyklotrimerisierung mit heteroatomsubstituierten Alkinen

Substrate der Struktur **E**, in denen die propargylische Dreifachbindung heteroatomsubstituiert (R^1 = X, R^2 = H) ist, wurden synthetisiert, indem funktionalisierte 1-Aryl-propargylalkohole in der Veresterungsreaktion mit der Diinsäure **151** eingesetzt wurden. Die Triinester selbst können nicht mehr funktionalisiert werden, da sie sowohl basen- als auch säureempfindlich sind. Am besten ist es, wenn sie nach Synthese und Aufreinigung in die stabilen Phthalide überführt werden.

Die halogenierten Verbindungen **163** und **164** wurden durch Umsatz von 1-Phenyl-propargylalkohol mit *N*-Halogensuccinimiden in Gegenwart von Silbernitrat in Aceton erhalten.[196,221,222]

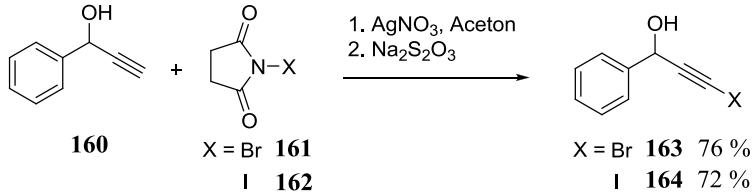


Abb.61 Synthese von halogenierten 1-Arylpropargylalkoholen

1-Alk-1-inyl-carbamate (**170**, **171 Abb.62)** wurden nach einer Vorschrift von *Hoppe* synthetisiert.[223] Hierzu wurde 2,2,2-Tribromethanol **165** in Pyridin mit *N*,*N*-Dialkyl-carbamoylchlorid zu 2,2,2-Tribrom-ethyl-*N*,*N*-dialkylpropylcarbamat umgesetzt. Durch einen großen Überschuss von Lithium-*N*,*N*-diisopropylamid (LDA) in Tetrahydrofuran wird über Eliminierungsreaktionen zunächst das Lithiumacetylid erhalten. Durch Zugabe von Methanol wird dieses protoniert und kann isoliert werden. Das Ethinyl-*N*,*N*-diisopropylcarbamat **170** wurde als gut lagerbarer, leicht gelber Feststoff erhalten, dagegen ist das Ethinyl-*N*,*N*-diethylcarbamat **171** eine dunkelgefärbte Flüssigkeit, die nicht lange lagerfähig ist. Für die Reaktion mit Benzaldehyd wurde wiederum das Lithiumacetylid erzeugt.

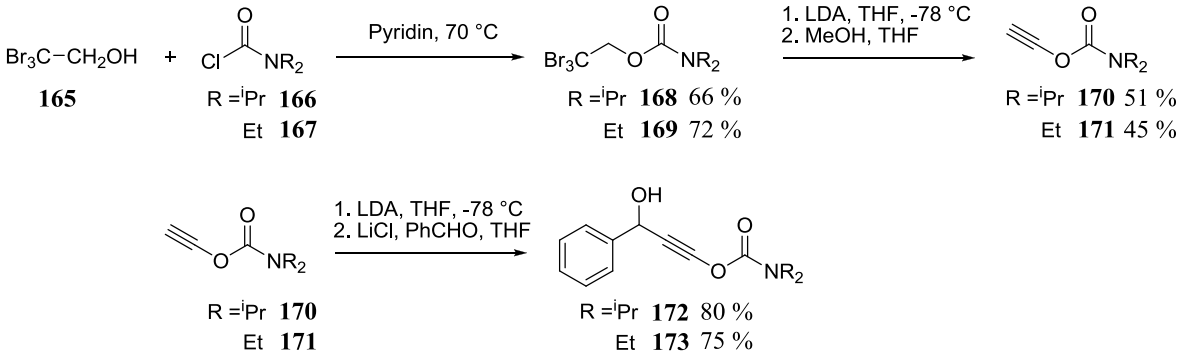


Abb.62 Synthese von 3-Phenyl-prop-1-in-3-olyl-carbamaten (**172**, **173**)[221]

Vielfach wurde in unserem Arbeitskreis eine Synthesemethode für Inamide über hypervalente Iodoniumsalze angewendet. Inamide stellen z. B. Substrate für die Synthese von Carbazolen und Carbolinen über die gekreuzte [2+2+2]-Zyklotrimerisierung dar.[169,224-227] Zunächst wurde das ethinylierte Iodiniumsalz aus Bistrimethylsilylacetylen (BTMSA **177**) nach der Methode von *Varvoglis* hergestellt (**Abb.63**).[228-230] In der Reaktion von Oxazolidon mit dem hypervalenten Iodoniumsalz **178** wurde das Inamid **180** nur in bescheidenen Ausbeuten von η = 17 % isoliert. Gründe hierfür liegen in der schlechten Löslichkeit des Oxazolidons **179** in Toluol. (*S*)-Isopropyloxazolidon dagegen wurde in unserer Arbeitsgruppe mit einer Ausbeute von η = 44 % ethinyliert.[221] Eine alternative Methode der Synthese des Inamids **180** ausgehend von Trimethylsilylacetylen in Gegenwart von Kupferbromid und Natriumhydrogencarbonat in Pyridin führten auch nur zu einer geringen Ausbeute von η = 9 %.[231] Die nukleophile Addition auf Benzaldehyd **155** erwies sich ebenfalls als problematisch und konnte nur in kleinen Ansätzen mit mäßigen Ausbeuten durchgeführt werden.

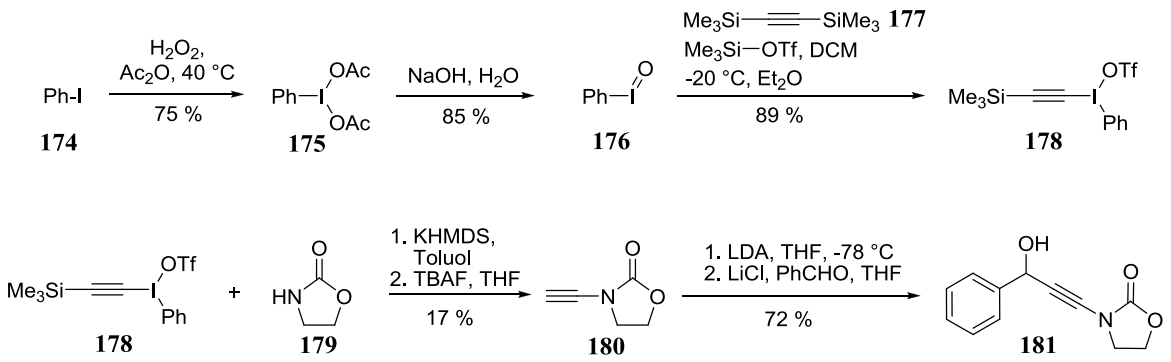
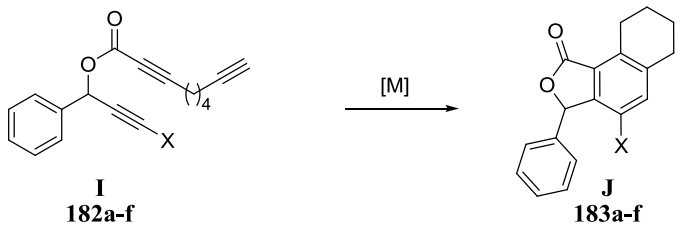


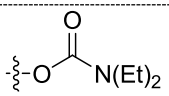
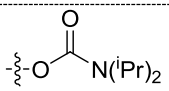
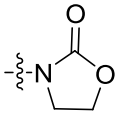
Abb.63 Synthese von Inamiden über hypervalente Iodoniumsalze[221,228-230]

Die Ergebnisse der Zyklotrimerisierungsreaktionen zu heteroatomsubstituierten Phthaliden sind in **Tabelle 6** dargestellt. Eine Substitution mit einer Trimethylsilylgruppe (**182a** Eintrag 1 und 2) tolerieren sowohl der Wilkinson- als auch der Rutheniumkatalysator. Dieses war nach den Ergebnissen aus der gekreuzten Alkinzyklotrimerisierung mit silylierten Substraten nicht zu erwarten. Jedoch ist die Reaktion mit [Cp*RuCl(cod)] im Vergleich zu den übrigen Zyklotrimerisierungsreaktionen deutlich verlangsamt und es wurde kein vollständiger Umsatz erzielt. Zu bemerken ist, dass Dimerisierung nur in sehr geringen Mengen beobachtet wird. Durch die Einführung von Halogenatomen in das Phthalid (**183b**, **183c** Eintrag 3,4) besteht die Möglichkeit, die Verbindungen nachträglich z. B. über palladiumkatalysierte Reaktionen im neuaufgebauten Benzolring zu funktionalisieren. Mit dem Rutheniumkatalysator gelingt die Zyklisierung in guten Ausbeuten. Die Reaktionen verlaufen etwas langsamer als jene mit Alkylsubstitutionen. Der Wilkinsonkatalysator wurde aufgrund vorheriger Ergebnisse nicht

getestet, da sich eine Substitution an der propargylischen Dreifachbindung ungünstig auswirkt. Es ist jedoch literaturbekannt, dass [RhCl(PPh_3)$_3$] Zyklotrimerisierungsreaktionen mit Halogenalkinen katalysiert.[173]

Tabelle 6 Intramolekulare [2+2+2]-Zyklotrimerisierung mit heteroatomsubstituierten Alkinen zu 6,7-anellierten Phthaliden



Eintrag	Triin	X	[M]	[mol%]	Lsgm.	θ [°C]	Phthalid	Ausbeute [%] (Umsatz [%])
1	**182a**	$SiMe_3$	[Rh]	5	DCM	42	**183a**	91
2			**[Ru]**	3	DCM	42		76 (80)
3	**182b**	Br	**[Ru]**	5	DCM	42	**183b**	83
4	**182c**	I	**[Ru]**	5	DCE	65	**183c**	77
5	**182d**		**[Ru]**	5	DCM	42	**183d**	84
6	**182e**		**[Ru]**	5	DCM	42	**183e**	84
7	**182f**		**[Ru]**	5	DCE	60	**183f**	a)

[Rh] = Wilkinson-Katalysator [RhCl(PPh_3)$_3$]; [**Ru**] = [Cp*RuCl(cod)]; a) Ester nicht isolierbar, direkt umgesetzt, η ca. 50 %

Interessant ist im Hinblick auf die Synthese von Anguzyklinonen, dass direkt sauerstoffsubstituierte Phthalide (**183d**, **183e** Eintrag 5, 6) durch Zyklisierung von Alkinyl-Carbamaten erhalten werden. Einige Vertreter der Anguzyklin-Antibiotika weisen an der Position C6 im B-Ring einen Hydroxysubstituenten auf.[21] Phenole können aus den Carbamaten durch Additions-Eliminierungsreaktion von geeigneten Nukleophilen (z. B. OH^-) freigesetzt werden. In der Zyklisierungsreaktion reagieren die etwas sterisch weniger anspruchsvollen *N*,*N*-Diethylcarbamate **182d** mit einer höheren Reaktionsgeschwindigkeit; in den erzielbaren Ausbeuten weisen die Carbamate keine Unterschiede auf. Allerdings wurde bereits erwähnt, dass sich Ethinyl-*N*,*N*-diisopropylcarbamat **170** besser lagern und handhaben lässt.

Inamide (Eintrag 7) können zwar in der Reaktion eingesetzt werden, allerdings sind die Triine nicht isolierbar. Sie zersetzen sich sowohl auf Kieselgel, als auch auf neutralen und basischen Aluminiumoxid. Aus diesem Grund wurde nach der Veresterung mit DCC der Harnstoff mit Ether aus der Reaktionslösung ausgefällt, die Reaktionslösung über Celite filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohmaterial **182f** wurde in Dichlorethan aufgenommen und in der Reaktion eingesetzt. Das Reaktionsprodukt **183f** ist jedoch mit DCC-Derivaten verunreinigt, was die Isolierung und Aufreinigung erschwert. Für die Einführung von Aminofunktionen sollten andere Wege, wie z. B. palladiumkatalysierte Aminierungen aus Halogensubstituenten oder Curtius-Abbau aus Carboxylsubstituenten, in Betracht gezogen werden.[232,233]

Zusammenfassend kann aus den Ergebnissen der Phthalidsynthese geschlossen werden, dass sich beide Katalysatoren ergänzen. Im Allgemeinen sind mit dem Rutheniumkatalysator [Cp*RuCl(cod)] weitgehend gute bis sehr gute Phthalidausbeuten möglich. Nur in dem Fall von unsubstituierten Propargylalkoholen (R^1 = H) ist mit einer intermolekularen Konkurrenzreaktion zu rechnen. Dagegen liefert der Wilkinsonkatalysator in genau diesem Fall seine besten Ergebnisse.

2.1.4 Mechanistische Überlegungen

Aus Versuchen von *Yamamoto et al.* zur gekreuzten Alkinzyklotrimerisierung ist das Regioselektivitätsverhalten von [Cp*RuCl(cod)] bekannt.[183,197,234] Die Arbeitsgruppe versuchte über DFT-Rechnungen zu ermitteln, ob bevorzugt ein Insertions- oder Diels-Alder-Mechanismus bei der Reaktion der dritten Alkinkomponente mit dem Metallazyklus eingegangen wird.

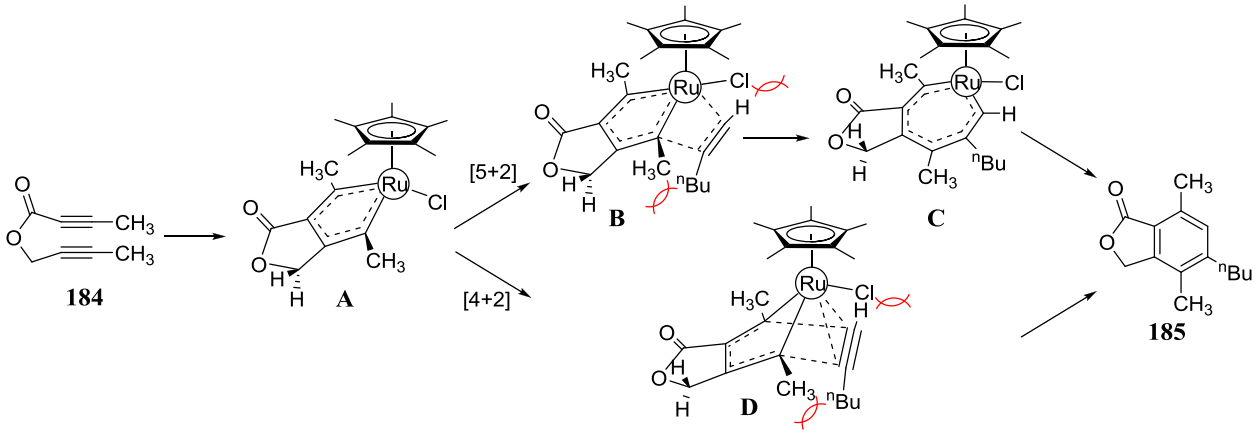


Abb.64 Mechanistische Betrachtungen bei [Cp*RuCl(cod)][183]

Die Ergebnisse der Rechnungen sprechen für einen Insertionsmechanismus, der nach einem formalen [5+2] bzw. [2+2]-Additionsmechanismus an das Ruthenacyclopentadien **A** verläuft. Im Gegensatz zum [4+2]-Mechanismus der Diels-Alder-Reaktion erfolgt hierbei die Addition an eine Kohlenstoff-Ruthenium-Bindung (**Abb.64**).

Sterische Einflüsse im Ruthenazyklus spielen bei [Cp*RuCl(cod)] ebenfalls eine große Rolle und im Allgemeinen werden bei gekreuzten Alkinzyklotrimerisierungen bevorzugt *meta*-Produkte (bezogen auf den Alkinsubstituenten im α,ω-Diin) gebildet. Generell differenziert hierbei [Cp*RuCl(cod)] die Alkinsubstituenten stärker als der Wilkinsonkatalysator. In diesem liegt im Metallazyklus formal ein Rh^{3+} vor. Durch die größere Kernladung hat das Ru^{4+}-Ion einen kleineren Ionenradius im Metallazyklus, und die Metall-Kohlenstoff-Bindungen im Ruthenazyklus sind kürzer. Substituenten an den Positionen 2 und 5 im Metallazyklus (ehemalige Alkinsubstiuenten) sind dadurch näher am Metallfragment. Die Berechnungen des Reaktionsmechanismus für [Cp*RuCl(cod)] zeigten für die Insertion auf, dass sich der Substituent an der Metall-Ruthenium-Bindung, in der die Insertion erfolgt, in Richtung des Cp*-Liganden bewegt. Die Insertion erfolgt dadurch bevorzugt in die sterisch weniger anspruchsvolle Metall-Ruthenium-Bindung.[224,234]

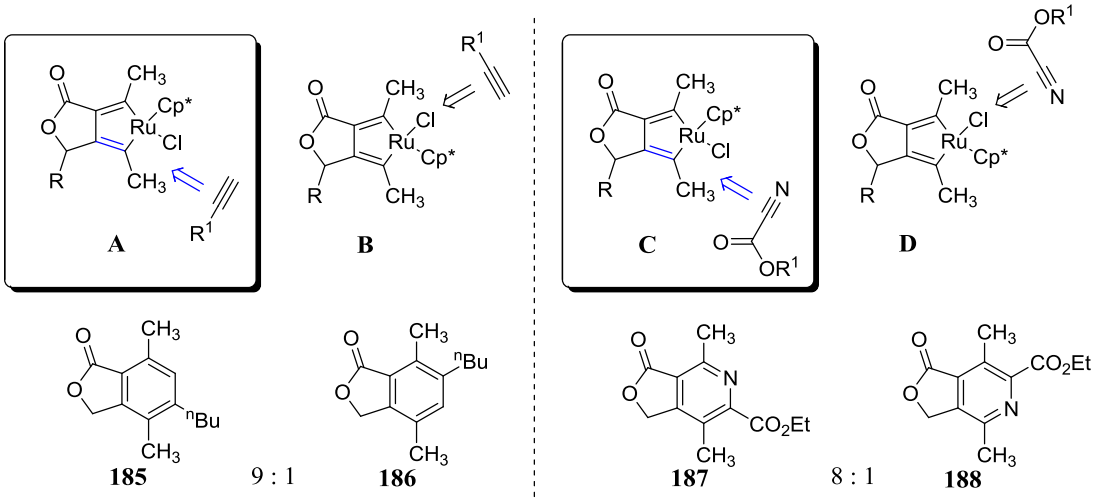


Abb.65 Elektronischer Einfluss: Bevorzugte Insertion bei [Cp*RuCl(cod)] nach *Yamamoto et al.*[183,235]

In dem ausgebildeten Metallacyclopentadien spielen nun nicht nur sterische, sondern auch elektronische Einflüsse eine wesentliche Rolle. Für [Cp*RuCl(cod)] zeigten *Yamamoto et al.*, dass im Fall von Propargylpropiolsäureestern die Insertion im Ruthenazyklus **A** (**Abb.65**) bevorzugt in die Ruthenium-Kohlenstoff-Bindung der elektronenreicheren Doppelbindung

erfolgt. Die dritte Alkinkomponente ist dabei so orientiert, dass die Wechselwirkung mit dem am Rutheniumzentrum gebundenen weiteren Substituenten (Chlorid) minimiert ist.[183]

Im Allgemeinen sind sowohl der Ruthenium- als auch der Wilkinsonkatalysator in katalytischen Mengen nicht in der Lage, drei Alkinkomponenten zu homotrimerisieren. Sind jedoch zwei Alkinkomponenten miteinander verknüpft, so können durch den Chelateffekt diese beiden Alkinkomponenten bevorzugt an das Metallzentrum komplexiert werden. In der intramolekularen Alkinzyklotrimerisierung der Triine mit den Strukturen **E** (**Tabelle 4**) und **I** (**Tabelle 5**) wird zunächst über die oxidative Kupplung das Metallacyclopentadien mit anelliertem γ-Butyrolacton gebildet, da zum einen die Bildung von Fünf- gegenüber Sechsringen kinetisch bevorzugt ist und zum anderen der Chelateffekt für die Koordination von zwei Alkinen mit einer Verbrückung von drei Atomen für große Metallionen wie Rhodium oder Ruthenium stärker ausgeprägt ist als bei einer Verbrückung über vier Atome. [236]

Das Substitutionsmuster der Triine bestimmt, in welche der beiden Ruthenium-Kohlenstoff-Bindungen die Insertion erfolgen muss, da es sich um eine Bildung von *ortho*-Cyclophanen handelt. Für die **Tabelle 4** gilt, dass die Insertion in die elektronisch bevorzugte Ruthenium-Kohlenstoff-Bindung erfolgt. Da die dritte Alkinkomponente sich schon in der Nähe des Reaktionszentrums im Komplex befindet, kommt es auch nicht zu einer Abnahme der Entropie des Systems. Weiterhin sind die repulsiven Wechselwirkungen zwischen den Substraten gegenüber der intermolekularen Reaktion verringert, da sich die Reaktionspartner im selben Molekül am Metallzentrum befinden. Die intramolekulare Reaktion **B** verläuft über einen energetisch günstigeren Übergangszustand als die intermolekulare Zyklotrimerisierung **A** (**Abb.66)**. Dagegen muss bei terminalen Propargylalkoholen (**Tabelle 5**, Eintrag 3, 4 und 6) die Insertion im Fall der intramolekularen Reaktion **D** in die weniger begünstigte Ruthenium-Kohlenstoff-Bindung erfolgen. Darüber hinaus ist bei einer Substitution (R^1 = H; $R^2 \neq$ H) eine zusätzliche ungünstige Wechselwirkung mit dem am Metallzentrum gebundenen Chlorid vorhanden, weshalb der Übergangszustand **D** energiereicher wird und mehr Aktivierungsenergie zur Umsetzung aufgewendet werden muss. Dagegen ist für eine konkurrierende intermolekulare Reaktion **C** eine unsubstituierte propargylische Dreifachbindung (R^1 = H) vorhanden, die in die elektronisch begünstigte Ruthenium-Kohlenstoff-Bindung insertieren kann. Auch gibt es in diesem Übergangszustand **C** geringere sterische Wechselwirkungen. Die Aktivierungsenergie für einen Reaktionsverlauf über diesen Übergangszustand **C** scheint deutlich geringer zu sein. Sobald sich Substituenten an der propargylischen Dreifachbindung

befinden ($R^1 \neq H$), scheint der Übergangszustand **C** für die gekreuzte Alkintrimerisierung deutlich energiereicher zu werden und diese Reaktion verläuft nicht mehr in Konkurrenz zur entropisch begünstigten intramolekularen Reaktion **D**.

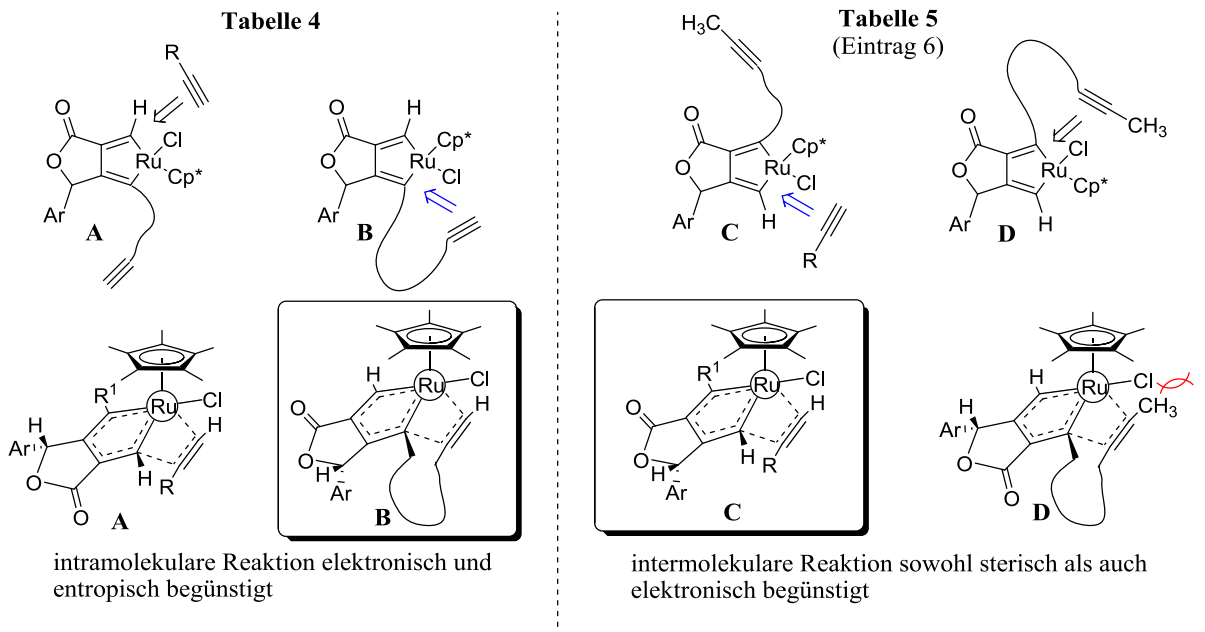


Abb.66 Vergleich intramolekulare vs. intermolekulare Alkinzyklotrimerisierung

Für den Wilkinsonkatalysator liegen keine systematischen Untersuchungen für das Regioselektivitätsverhalten in gekreuzten Alkinzyklotrimerisierung aus Propiolsäure-propargylestern mit Monoalkinen wie z. B. Hexin oder Phenylacetylen vor. Es fällt auf, dass es bei Umsetzungen mit dem Wilkinsonkatalysatoren entscheidend ist, an welcher Dreifach-bindung sich ein und derselbe Substituent in Propiolsäurepropargylestern befindet. Reaktionen mit Substituenten am Propiolester finden bei milderen Reaktionsbedingungen und mit höheren Produktausbeuten statt.[17,18] Auch in der intramolekularen Zykloaddition werden Triine mit vom Substitutionstyp **I** (**Tabelle 5**) besser umgesetzt als Triine mit dem Substitutionsmuster **E** (**Tabelle 4**). Hierfür können nur elektronische Effekte eine Erklärung liefern, da die Mehrfachbindungen unterschiedlich elektronenreich sind.

Im Komplex sind Metall und Ligand über eine M←L σ-Bindung miteinander verbunden. Daneben kann die Ligand-Metall-Wechselwirkung durch π-Donor- und π- / δ-Akzeptor-bindungen verstärkt werden. Elektronenreiche Metallzentren mit niedriger Oxidationszahl können über Rückbindungen Elektronendichte abgeben, wohingegen elektronenarme Metallzentren über Donorbindungen Elektronendichte erhalten. Entscheidend hierbei ist die relative energetische Lage der Donor- bzw. Akzeptororbitale des Liganden in Bezug auf die

Metall-d-Orbitale bzw. Metallfragmentorbitale. Nur Orbitale ähnlicher Symmetrie können wechselwirken. Das Rh^{+}-Metallion als elekronenreiches Zentrum ist in der Lage, mit guten π*-Akzeptoren-Liganden Wechselwirkungen einzugehen. Es sind modifizierte Wilkinson-Katalysatoren bekannt, in denen der π*-Akzeptoren-Ligand C≡O eingebracht wurde. Diese Katalysatoren werden in der Hydroformylierung verwendet, in der Kohlenmonoxid in ein π-System insertiert. Dagegen ist das Rh^{3+}-Elektronenzentrum relativ elektronenarm und wird Bindungen mit Elektronendonorliganden eingehen.[236]

Bei der Betrachtung von Acetylen als Ligand ist dieses über eines seiner π-Orbitale mit einem d-Orbital des Metalls über eine M←L σ-Bindung gebunden. Darüber hinaus besitzt Acetylen die Fähigkeit zu weiteren Donor- und Akzeptorbindungen. Für die zusätzliche Donorwirkung steht ein Ligand-π-Orbital, senkrecht zur Metall-Ligand-Bindung, der MCC-Ebene, zur Verfügung. Für die Rückbindung kommen die zwei π*-Orbitale des Acetylens in Betracht, wovon eines zu einer π- und das andere zu einer δ-Rückbindung in der Lage ist, wobei die Überlappung der Orbitale in der δ-Bindung relativ schwach ist und diese Wechselwirkung vernachlässigt werden kann. Die zusätzlichen Wechselwirkungen führen zu einer Verzerrung der Geometrie des Liganden, in der die C≡C Bindung des Acetylens länger wird und die Substituenten vom Metall weg gekrümmt werden (**Abb.67**).[236,237]

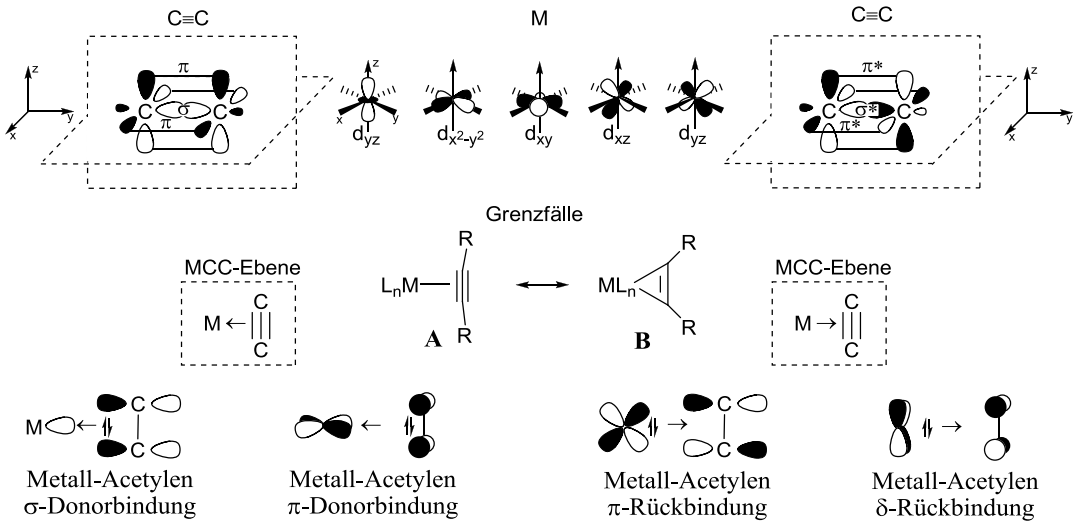


Abb.67 Molekülorbitale: Hin- und Rückbindung[236]

Aus diesen Betrachtungen lässt sich schlussfolgern, dass in den Metallacyclopentadienen elektronenreiche Alkine als dritte Alkinkomponente bevorzugt sein müssten, um an den Metallzentren mit Metallen in einer höheren Oxidationsstufe (Rh^{3+}) zu binden und für die Insertion bereitzustehen. Dagegen sollten in dem ersten Reaktionsschritt bevorzugt

elektronenarme Alkine mit energetisch niedriger liegenden π*-Orbitalen mit dem Rh^+-Metallzentren eine Metall-Ligandbindung eingehen, die durch die π-Rückbindung verstärkt wird. In Propargylpropiolsäureestern gibt es eine elektronenreichere und eine elektronenärmere Dreifachbindung. Die elektronenärmere verfügt über energetisch niedriger liegendere π*-Orbitale und stellt für das Rh^+ einen besseren Liganden dar. Ist diese Dreifachbindung unsubstituiert, so wird sie bevorzugt gebunden. Allerdings ist das terminale Proton in dieser Dreifachbindung ebenfalls azidifiziert und es ist eine Gleichgewichtsreaktion zwischen verschieden Tautomeren möglich (**Abb.68**). Für Rh^+ beschrieb *Werner* 1983 eine solche Isomerie.[238]

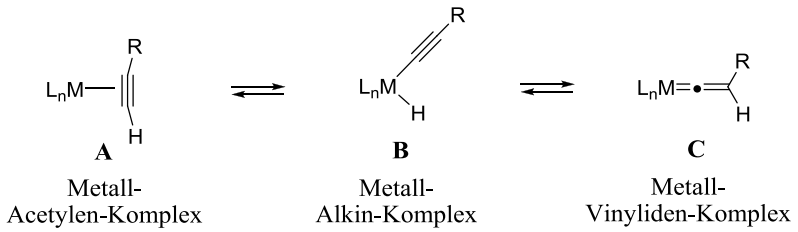


Abb.68 Metall-Acetylen-Komplexe und Tautomere[237]

Dieses Tautomerengleichgewicht kann die Reaktionsunterschiede von verschiedenen Substitutionsmustern der Propargylpropiolsäureestern erklären. Der quadratisch planare Wilkinsonkatalysator bindet zunächst über Ligandassoziation und –dissoziation einen Acetylenliganden (Komplex **B**, **Abb.69**). Für die Bildung der Metallacyclopentadiene **E** muss ein weiterer Acetylenligand gebunden werden. Diese Anbindung konkurriert im Fall von terminalen Propiolsäureestern (RO_2C-C≡C-H) mit der oxidativen Addition zu einem Metall-Alkin-Komplex **C**. Ist die elektronenreichere propargylische Dreifachbindung substituiert und damit sterisch anspruchsvoller, wird die Triebkraft zur Anbindung dieses Acetylenliganden geringer und der Gleichgewichtsreaktion kommt größere Bedeutung zu. Ist dagegen das Substitutionsmuster umgekehrt, so kann aufgrund von sterischen Aspekten die elektronenreichere Dreifachbindung als Ligand im ersten Schritt bevorzugt werden. In dieser ist die Gleichgewichtsreaktion zum Metall-Alkin-Komplex weniger stark ausgeprägt.

Nach der Anlagerung der zweiten Alkinkomponente wird über oxidative Kupplung das Metallacyclopentadien **E** gebildet. Diese 16-Elektronenspezies kann sich durch Ligandanlagerung stabilisieren. Wird eine weitere Dreifachbindung gebunden, so kann die Insertion stattfinden und nach reduktiver Eliminierung das Benzolderivat und ein aktiver Katalysatorkomplex gebildet werden.

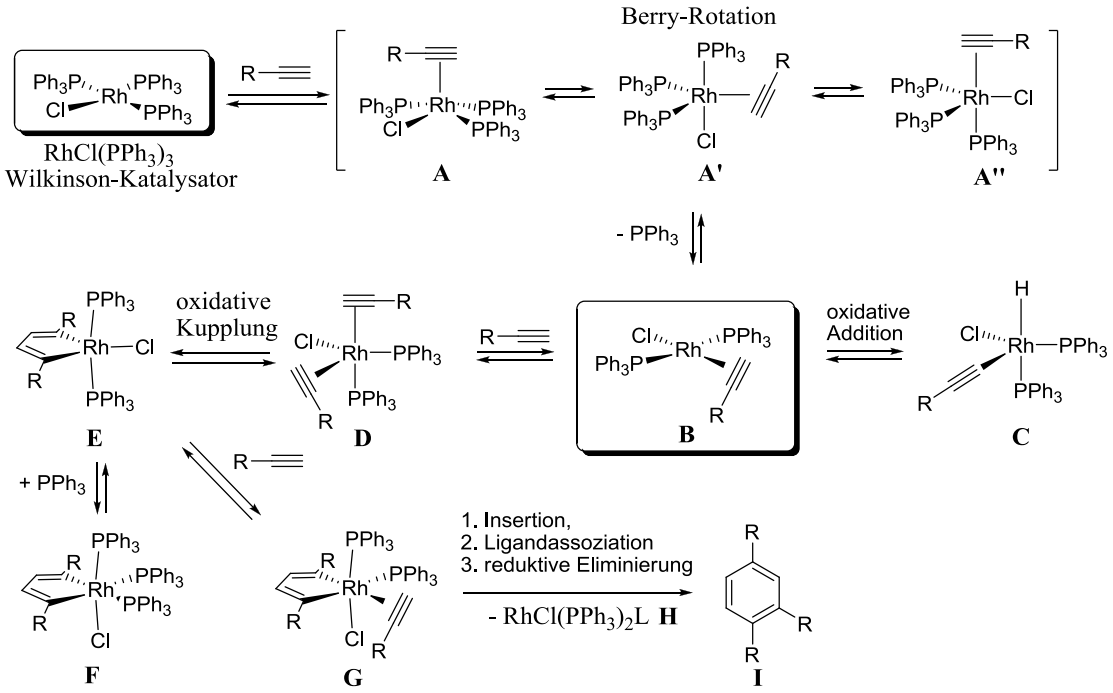


Abb.69 Schematische Darstellung mechanistischer Aspekte der Zyklotrimerisierung am Wilkinsonkatalysator[237]

Der Komplex **C** bietet eine Erklärung für die Bildung von 7-vinylsubstituierten Phthaliden (**Abb.70** im Vergleich z.B. **148 Abb.58**). In den Reaktionen von unsubstituierten Propiolsäure-(1-Aryl-prop-2-inyl)-estern (**Tabelle 4,** Eintrag 5) war zu beobachten, dass in der Reaktion in geringen Mengen vinylsubstituierte Phthalide als Nebenprodukte isoliert werden konnten, wenn bei Acetylendrücken p > 1 atm gearbeitet wurde. Dabei wurden 7-vinylsubstituierte Produkte, nicht jedoch Phthalide mit Vinylfunktionalität in der Position 4 festgestellt. Dieses spricht für eine bevorzugte Bindung der Propiolsäuredreifachbindung. Über eine Acetyleninsertion in den Komplex **C** und anschließender reduktiver Eliminierung kann eine Alkindimerisierung erfolgten und ein Vinylsubstituent gebildet werden. Dieses zunächst gebildete Intermediat steht dann für eine Zyklotrimerisierung zu Verfügung.

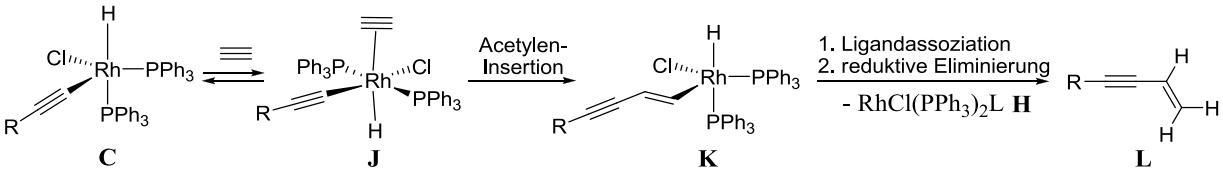


Abb.70 Bildung von Eninen aus Metall-Alkin-Komplexen[216,217]

2.2 Anguzykline

2.2.1 Aufbau des Tetrahydrobenz[a]anthracen-Grundgerüsts – Entwicklung einer allgemein anwendbaren Synthesesequenz

Aufgabe ist es, die aufgebauten Phthalide in Anthrachinone zu überführen. Dazu ist eine Gerüstumwandlung notwendig. *Snieckus* verwendete 1984 für die Darstellung des Anguzyklinons Ochromycinon **54** eine Reaktionssequenz aus reduktiver Phthalidöffnung und anschließender Friedel-Crafts-Zyklisierung zu Anthronen, die anschließend mit Chromtrioxid zu Anthrachinonen oxidiert wurden (Vgl. **Abb.32**).[147,239] Eine solche Sequenz sollte auch in unserer Synthesemethode Anwendung finden. In vorherigen und eigenen Arbeiten zur Darstellung von Anthrachinonen aus Phthaliden, die aus der gekreuzten Alkinzyklotrimerisierung von Propiolsäurepropargylestern mit Acetylen hervorgingen, erwies sich die Reduktion der Phthalide zu Arylbenzoesäureestern in einer Wasserstoffatmosphäre mit Palladium auf Aktivkohle als Methode der Wahl.[240] In der darauffolgenden Friedel-Crafts-Acylierung wurden Trifluoressigsäure (TFA) und Trifluor-essigsäureanhydrid (TFAA) in Dichlormethan verwendet. Bei Einsatz von Essigsäure / Essigsäureanhydrid als Reagenz muss eine Lewis-Säure wie z. B. Zinkbromid zum Gelingen der Reaktion zugesetzt werden.[241] Gute Ausbeuten wurden auch mit Trifluormethansulfonsäure erhalten; jedoch ist hierbei die Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen stark eingeschränkt. Versuche zur Überführung der Benzoesäuren in Säurechloride oder in Imidazolide und anschließende Reaktion mit einer Lewissäure waren nur von geringem Erfolg gekennzeichnet.[242] Für die Umwandlung der Anthrone in die Anthrachinone stellt die basische Oxidation mit Luftsauerstoff eine gute Alternative zur Oxidation mit den toxischen Chrom(VI)-Verbindungen dar.[147,243] Eine geeignete Reaktionssequenz zur Überführung von Phthalide in Anthrachinone ist in **Abb.71** dargestellt.

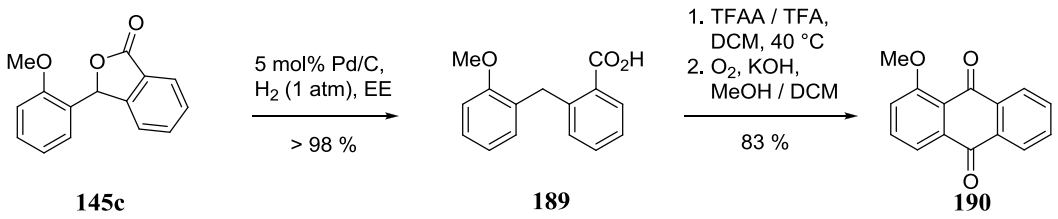


Abb.71 Reaktionssequenz zur Überführung von Phthaliden in Anthrachinone

Für die Reduktion von **192** (**Abb.72**) zur anellierten Arylbenzoesäure **193** muss für einen vollständigen Umsatz die Temperatur auf 60 °C und der Wasserstoffdruck auf 3 bis 4 atm erhöht werden. Alternativ wurde die Reduktion mit aktiviertem Zinkstaub, Kupfersulfat und Pyridin in einer 1 M Natriumhydroxidlösung durchgeführt, wobei jedoch auch nur 44 % Umsatz festgestellt wurden.[241] Säure und Phthalid lassen sich gut über Säure- / Base-extraktion trennen. Insgesamt ist auch hier die reduktive Phthalidöffnung mit Wasserstoff die am besten geeignete Variante.

Die Friedel-Crafts-Acylierung wurde mit TFA / TFAA in Dichlormethan durchgeführt. Es erwies sich günstig, die Temperatur zwischen -18 °C und 0 °C zu halten, um die Bildung von Anthrolen durch Tautomerisierung zu unterdrücken. Die Bildung von Anthrolen ließ sich durch das Auftreten von fluoreszierenden Verbindungen bei der dünnschicht-chromatographischen Kontrolle des Reaktionsfortschritts beobachten. Im Reaktionsgemisch werden die Anthrole durch die Anhydride acyliert und dem Tautomerengleichgewicht entzogen. Der Vorteil bei der Verwendung von Trifluoressigsäureverbindungen gegenüber Essigsäurederivaten ist, dass die acylierten Anthrole **195** bei der Aufarbeitung einfacher in die Anthrone **194** überführt werden können und das Reagenziengemisch reaktiver ist.

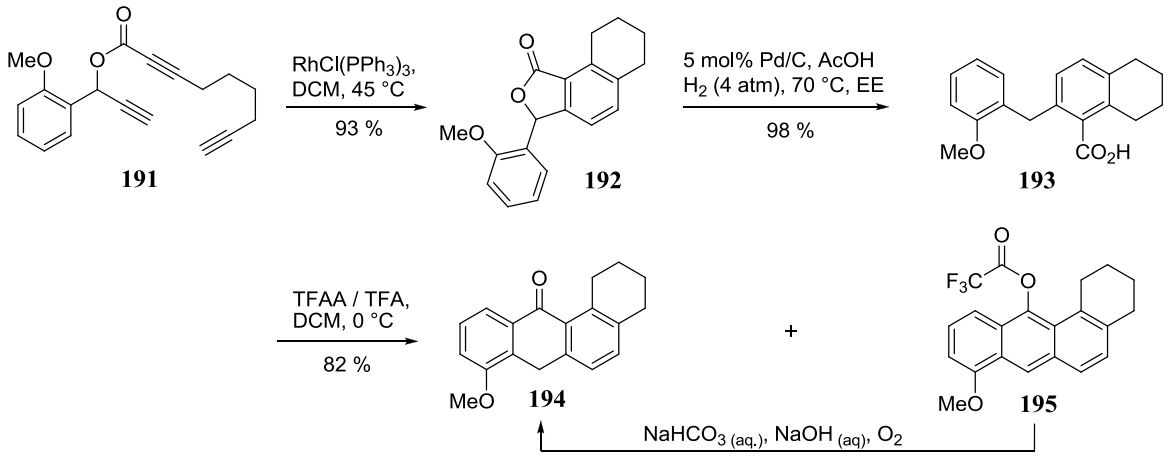
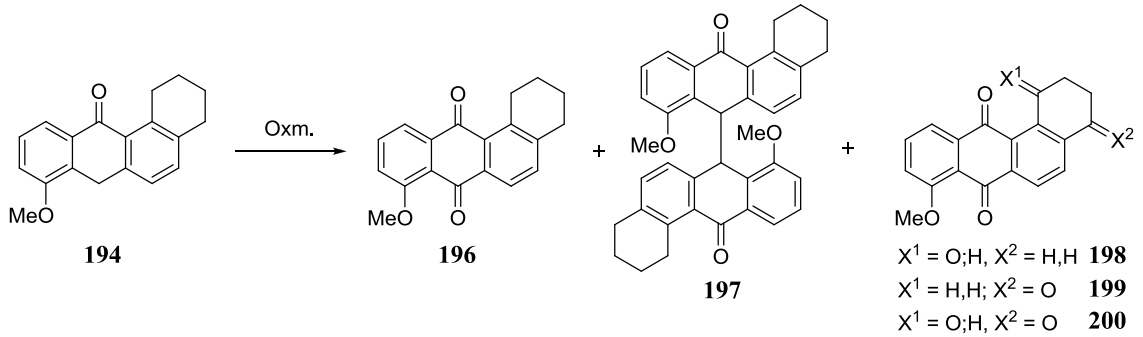


Abb.72 Phthalidsynthese und Überführung in Anthrone.

Für die Oxidation des Anthron **194** wurden verschiedene Bedingungen getestet, die in **Tabelle 7** dargestellt sind. Bei der Oxidation mit Chromtrioxid konnte zwar das gewünschte Anthrachinon **196** erhalten werden, jedoch war dieses durch Produkte begleitet, in denen die benzylischen Positionen des anellierten Cyclohexanrings oxidiert waren. Im Gegensatz zu den von *Snieckus* und *Desphande* beschriebenenen Ergebnissen in der Synthese der Anguzyklinone Ochromycinon bzw. Brasilichinon B wurde mit dem Produkt **199**, eine

Verbindung isoliert, die nicht an der Position C1, sondern an der Position C4 des Tetrahydrobenz[a]anthrachinon-Grundgerüsts oxidiert wurde.[146,147] Daneben war eine Substanz **200** im Produktgemisch, die sowohl an der Position C4 als auch an der Position C1 eine Ketogruppe aufwies. Zu vermuten ist, dass Substituenten an der Position C3 die benzylische Oxidation an C4 aus sterischen Gründen verlangsamen und so die guten Ergebnisse in der Synthese von Anguzyklinonen zu begründen sind.

Tabelle 7 Oxidation von Anthron **194**



Eintrag	Oxidationsmittel	Lsgm.	θ [°C]	Umsatz [%]	Produktverhältnisse **196**	**197**	**198**	**199**	**200**	NP
1	CrO_3	AcOH / DCM	0 - 25	100	41	0	21	29	6	3
2	$K_2Cr_2O_7$	AcOH	100	99	77	0	13	7	3	0
3	QxDC	DCM	42	96	84	0	7	4	4	0
4	Magtrieve®	Toluol	90	98	77	33	0	0	0	0
5	Magtrieve®	Toluol	-[a)]	92	62	33	0	0	0	5
6	DAIB	MeCN / H_2O	25	0			-			
7	$CuBr_2$ / O_2	THF / H_2O	25	0			-			
8	$K_3[Fe(CN)_6]$	EtOH	25	40	40	32	0	0	0	28
9	Cs_2CO_3 / O_2	DMSO	25	100	84	12	0	0	0	4
10	Cs_2CO_3 / O_2	DMF	25	98	66	15	12	0	0	7
11	KOH / O_2	MeOH / DCM	25	99	69	28	1	0	0	2
12	KOH, Cs_2CO_3 / O_2	$CHCl_3$ / DMSO	25	100	23	59	7	0	0	11
13	$Ag(py)_2MnO_4$	DCM	25	100	85	9	4	0	0	2
14	$Ag(py)_2MnO_4$ / SiO_2	DCM	25	100	95	0	3	0	0	2

a) Reaktion in der Mikrowelle (250 W), Lsgm. nicht siedend

Mit bei 100 °C in Essigsäure gelöstem Kaliumdichromat wurden die gleichen Produkte wie bei der Oxidation mit CrO_3 erhalten, jedoch konnte Selektivität und die Ausbeute für das

gewünschte Anthrachinon **196** gesteigert werden. Um die Reaktion in organischen Lösungsmitteln bei niedrigen Temperaturen durchführen zu können, wurde Chinoxalin mit Chromtrioxid zu Chinoxalindichromat (QxDc) nach einer Vorschrift von *Özgün* umgesetzt.[244] Es wurde ein ähnliches Ergebnis wie in der Reaktion mit Kaliumdichromat erhalten, jedoch war die Reaktionszeit deutlich verlängert. Eine Möglichkeit ist es, das magnetische Chromdioxid für die Oxidation zu verwenden. Dieses ist als Magtrieve® von DuPont kommerziell erhältlich.[245-247] Es ist in den meisten organischen Lösungsmitteln nicht löslich, aber die Reaktionen können in einem heterogenen System an der Oberfläche des Materials durchgeführt werden. Der Vorteil liegt in der einfachen Aufarbeitung der Reaktionsmischung, in der CrO_2 aufgrund der magnetischen Eigenschaften durch Dekantieren und Filtrieren gut abgetrennt, recycelt und wiederverwendet werden kann. Die Oxidation von Anthron zu Anthrachinon oder die Oxidation von Fluoren zu Fluorenon ist von *Bogdal et al.* neben der konventionellen Methode in siedendem Toluol auch in einer mikrowellenunterstützten Variante beschrieben. Das Lösungsmittel Toluol unterliegt dabei keiner Oxidation. Der Einfluss von Mikrowellstrahlung bewirkt eine höhere Aufheizung der Oberfläche von Chromdioxid in der heterogenen Reaktionsmischung und führt zu höheren Reaktionsgeschwindigkeiten.[245] In der Oxidation von **194** wird jedoch in Abhängigkeit von der Konzentration der Reaktionsmischung eine Dimerisierung des Materials (**197**) beobachtet, die auch in sehr verdünnten Lösungen nicht unterdrückt werden kann.

Eine kupferbromid-katalysierte Luftoxidation von Anthronen ist von *Krohn* in sehr guten Ausbeuten in der Synthese von Premithramycinon H angewandt worden.[248] Jedoch konnte in der Reaktion mit dem Anthron **194** nach dieser Vorschrift keine Reaktion festgestellt werden. Ebenfalls keine Reaktion wurde mit der hypervalenten Iodverbindung Diacetoxyiodbenzol **175** (DAIB) in verschiedenen Lösungsmitteln beobachtet. Die Überlegungen in der Verwendung des roten Blutlaugensalz $K_3[Fe(CN)_6]$ bestanden darin, die Dimerisierung des Anthron **194** zu bevorzugen.[249] Jedoch waren die Umsatzraten niedrig und das Anthrachinon **196** und das Dimer **197** lagen in einem Verhältnis von ungefähr 1:1, begleitet von weiteren Nebenprodukten vor. In der Darstellung von Anthrachinonen wurden gute Erfahrungen mit der Luftoxidation in basischer Umgebung gemacht (**Abb.71**). Diese Bedingungen wurden auch auf die Oxidation des Anthron **194** übertragen. Wenn die Reaktionen nicht unter Lichtausschluss durchgeführt werden, ist mit einer Photooxidation zum Anthrachinon **198** zu rechnen, in dem eine Ketofunktion an der Position C1 vorliegt. Da diese Funktionalität in vielen natürlichen Anthrachinonen vorkommt, ist diese Nebenreaktion nicht unerwünscht. Jedoch wird auch hier die Bildung von Dimeren des Anthrons **197** beobachtet, was die

Anwendbarkeit der Methode stark einschränkt. Die besten Ergebnisse wurden mit Cäsiumcarbonat in DMSO erzielt. Am besten ist für die Oxidation von Anthron **194** zum Anthrachinon **196** die Verwendung von Bispyridinsilberpermanganat (BPSPM) geeignet.[250,251] In der Reaktion sollten nicht mehr als zwei Äquivalente eingesetzt werden, um eine Überoxidation zu vermeiden. Ebenfalls ist es günstig, die Reaktion in einer lichtgeschützten Umgebung durchzuführen. Ein geringer Anteil an Dimerisierung des Anthrons wird auch beobachtet, jedoch kann diese Nebenreaktion vermieden werden, wenn BPSPM vor der Reaktion mit etwa der gleichen Menge Kieselgel vermischt wird (für ca. 15 min) und anschließend das in Dichlormethan gelöste Anthron unter Rühren auf das Oxidationsmittel gegeben wird.[153] Schon nach wenigen Minuten wird vollständiger Umsatz beobachtet und nach Filtration über Celite kann das gewünschte Produkt in guten Ausbeuten isoliert werden.

Durch Bestrahlen einer Lösung des Anthrachinons **196** mit Sonnenlicht oder mit einer 260 Watt Wolfram-Lampe wurde dieses selektiv in das 3-Desmethyl-rubiginon B_2 **198** überführt.[137,198,204] Dabei war es ausreichend, Luft durch die Lösung zu leiten, reiner Sauerstoff oder eine Sauerstoffatmosphäre musste nicht verwendet werden. Während in halogenierten Lösungsmitteln nicht weiter charakterisierte Nebenprodukte auftraten, konnte in MeOH ein quantitativer Umsatz zum gewünschten Produkt erzielt werden.[134] Da jedoch das Anthrachinon **196** in MeOH nur gering löslich ist, wurde die abgegebene Wärmestrahlung der Wolfram-Lampe genutzt, um das Substrat in Lösung zu halten. Nach Abkühlen und Konzentrieren der Reaktionslösung fiel das Produkt als gelborangefarbene Kristalle aus.

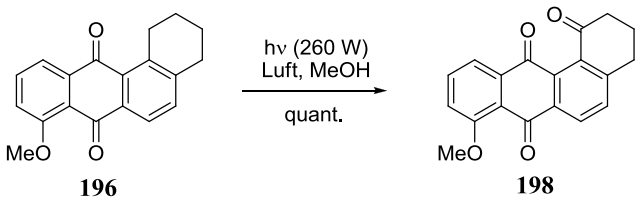


Abb.73 Photooxidation mit weißem Licht (260 W Wolframlampe).[134,198]

2.2.2 (±)-Rubiginon B_2, (±)-Ochromycinon und (±)-Hatomarubigin A

Anhand der Totalsynthese der drei Anguzyklinon-Antibiotika Rubiginon B_2 **53**, Ochromycinon **54** und Hatomarubigin A **78** sollte in einem ersten Schritt die Anwendbarkeit und Robustheit der entwickelten Synthesesequenz überprüft werden.

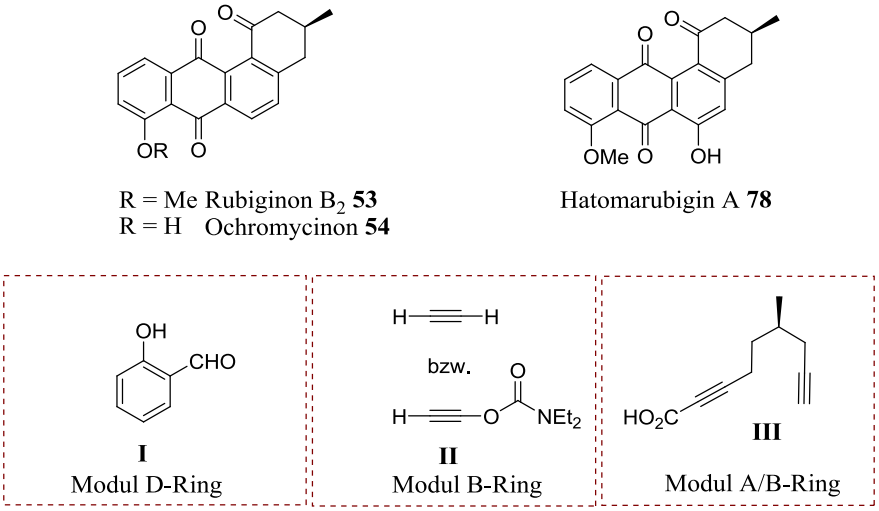


Abb.74 Einfache Vertreter von Anguzyklinon-Familie und Rückführung auf einsetzbare Module

2.2.2.1 Synthese der Diinkomponente

Wie bereits dargestellt ist die Syntheseroute über Nona-2,8-Diinsäuren eine geeignete Variante für die [2+2+2]-Zyklotrimerisierung zur Darstellung von cyclohexan-anellierten Phthaliden. Aufbauend auf der Methode zur Synthese eines 1,7-Octadiins von *Kalogerakis* und *Groth* wurde Citronellal **128** in die Nona-6-methyl-2,8-diinsäure **204** überführt.[199] In der Ausarbeitung unserer Synthesemethode wurde mit dem racemischen Material gearbeitet; eine enantioselektive Synthese der drei Anguzyklinone ist bei Verwendung von *R*-(+)-Citronellal **128** möglich. Entscheidend ist, dass zunächst die terminale Dreifachbindung aufgebaut wird, die für die Synthese mit einer Trimethylsilylgruppe geschützt wird, und erst gegen Ende ein 1,7-Octadiin in die Säure überführt wird. Die Nona-6-methyl-2,8-diinsäure **204** wurde ausgehend von Citronellal in sechs Synthesestufen mit einer Gesamtausbeute von η = 37 % synthetisiert (**Abb.75**).

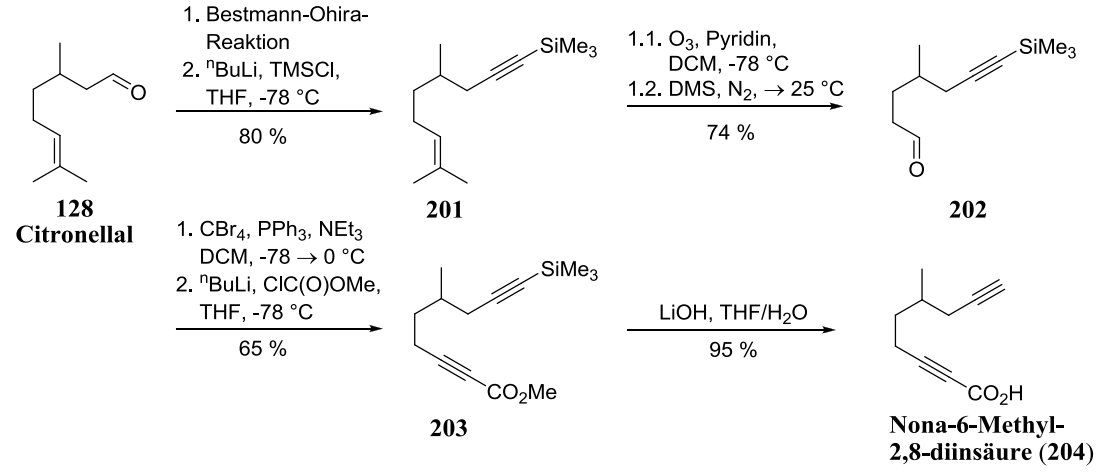


Abb.75 Synthese von Nona-6-Methyl-2,8-diinsäure aus Citronellal

Die Aldehydfunktionalität von Citronellal **128** wurde über Carben(oid)-Umlagerungen in ein Alkin überführt. Dazu wurde neben der von *Groth et al.* verwendeten zweistufigen Sequenz der Corey-Fuchs-Reaktion auch die Bestmann-Ohira-Variante des Seyferth-Verfahrens getestet.[199,252,253] Das nach [1,2]-Verschiebung in sehr guten Ausbeuten von über 90 % entstehende terminale Alkin wurde in einer Folgereaktion durch Deprotonierung und Abfangen mit Trimethylsilylchlorid in das geschützte Alkin umgewandelt. Mit der Bestmann-Ohira-Variante wurden die besseren Ergebnisse erzielt (80 % gegenüber 60 %).

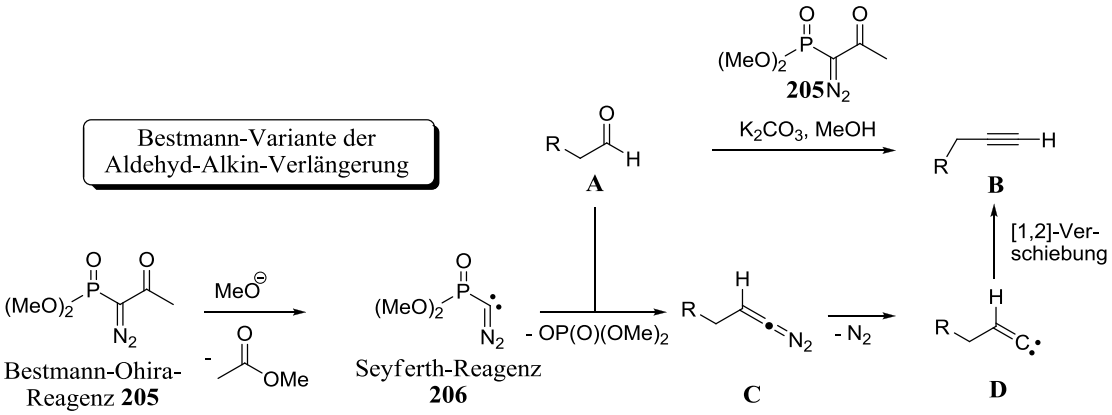


Abb.76 Aldehyd-Alkin-Verlängerung nach Seyferth.[158b]

Die elektronenreiche trisubstituierte Doppelbindung in der Verbindung **201** lässt sich durch den Einfluss von Ozon bei -78 °C in die Ozonide und Tetroxide überführen. Durch das Einwirken von Dimethylsulfid oder Triphenylphosphin werden die zur Explosion neigenden Zwischenstufen in Aceton und den Aldehyd **202** umgewandelt.[158c] Entgegen der Literaturangaben bereitete diese Umwandlung Probleme.[199] Wurde die Ozonolyse in MeOH durchgeführt, so konnte eine Abspaltung der Trimethylsilylgruppe beobachtet werden. In

Dichlormethan wurden zunächst nur geringe Ausbeuten erzielt. Durch Zugabe von ein bis zwei Äquivalenten Pyridin konnte die Ausbeute auf bis zu 74 % gesteigert werden. Zu beachten ist, dass der entstehende Aldehyd **202** rasch in eine Carbonsäure umgewandelt wird. Deswegen sollte der Aldehyd sofort nach Isolierung und Aufreinigung weiter umgesetzt werden. Eine Dihydroxylierung und oxidative Spaltung der Doppelbindung mit Osmiumtetroxid, Natriumperiodat und 2,6-Lutidin in einem Dioxan-Wasser-^{t}BuOH-Gemisch führte nur zu geringen Mengen des gewünschten Aldehyds (η = 14%).[254-256]

Der Aldehyd **202** wurde mit einer Corey-Fuchs-Reaktion zunächst in ein Dibromolefin überführt. Diese sehr unpolare Verbindung lässt sich gut durch Extraktion mit Petrolether aus dem Reaktionsgemisch isolieren und anschließend durch Filtration über Kieselgel mit Petrolether aufreinigen. Im zweiten Reaktionsschritt wird das Dibromolefin in THF gelöst und bei -78 °C einem Brom-Lithiumaustausch durch Zugabe von ^{n}BuLi unterzogen. Aus der lithiierten Verbindung entsteht durch α-Eliminierung von LiBr ein Vinylcarbenoid, das in einer [1,2]-Verschiebung zunächst das terminale Alkin bildet. In der Reaktionslösung wird dieses durch ^{n}BuLi deprotoniert und kann durch ein Elektrophil abgefangen werden.[158b] Als Elektrophil wurde nach vollständigem Umsatz des Dibromolefins Methylchloroformiat zur Reaktionslösung gegeben. Der zweite Reaktionsschritt wurde mit Ausbeuten von bis zu 91 % durchgeführt. Die Überführung des Methylesters **203** in die entsprechende Säure **204** gelingt fast quantitativ durch Verseifung mit Lithiumhydroxid. Dabei wird gleichzeitig die terminale Alkinfunktionalität freigesetzt. Zu bemerken ist, dass der Methylester **203** ein sehr reaktives Michael-System darstellt, welches mit Nukleophilen reagiert. So können 1,4-Additionen in Reaktionsgemischen von TBAF in THF oder von K_2CO_3 in Methanol beobachtet werden.

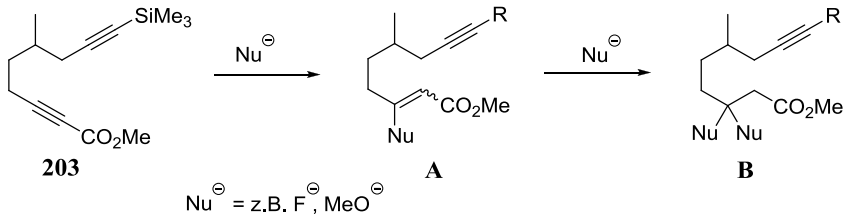


Abb.77 Nebenreaktion des Diinsäuremethylesters **203** mit nukleophilen Reagenzien

Da die Ozonolyse von **201** schwankenden Reaktionsausbeuten unterlag, wurde alternativ ein Syntheseweg über Citronellol **207** untersucht (**Abb.78**). Zwar treten hierbei keine Probleme in der Ozonolysereaktion auf, jedoch ist der Aldehyd **208** ebenfalls sehr oxidationsempfindlich und es gelingt nicht, die zweite Dreifachbindung in das Molekül einzuführen. Dieses liegt vor allem an der Reaktivität der Propargylestergruppe. Als Konsequenz müsste die Säurefunktion

erst am Ende der Synthese erzeugt werden, was z. B. durch Oxidation eines Propargylalkohols erreicht werden kann. Jedoch sind dann in dieser Synthesevariante zahlreiche Schutzgruppenmanipulationen notwendig, was diese Syntheseroute gegenüber dem nach *Groth* angelehnten Zugang unnötig verlängert.

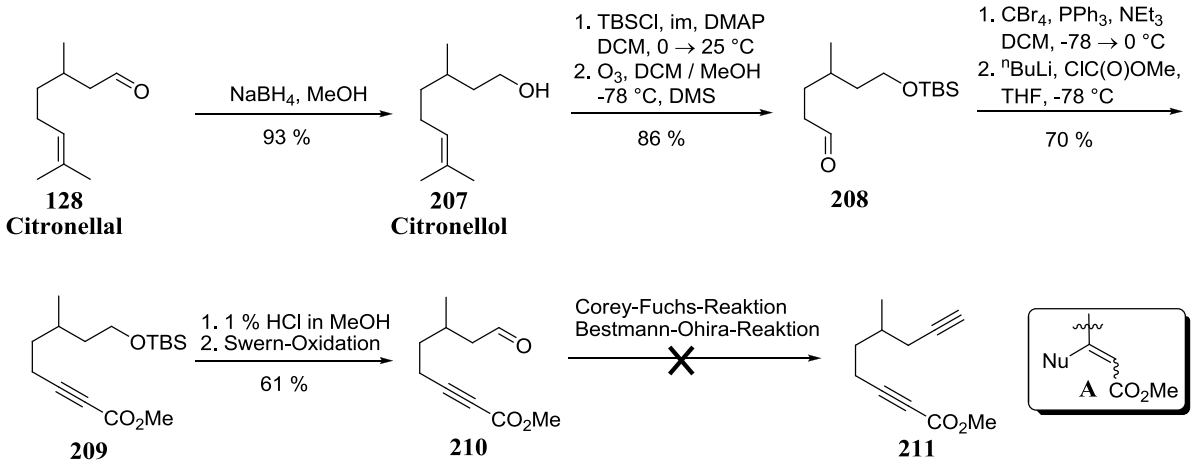


Abb.78 Alternativer Aufbau der Diinkomponente

2.2.2.2 Zusammenführung der Module, Zyklotrimerisierung und Gerüstumlagerung zur Synthese der Anguzyklinone

Nach der ausgearbeiteten Synthesemethode zum Aufbau des Tetrahydrobenz[a]anthrachinon-Grundgerüsts wurde die Diinsäure **204** mit (2-Methoxybenzyl)-propargylalkohol **212** verestert. Für die [2+2+2]-Zyklotrimerisierung wurde der für dieses Substitutionsmuster am besten geeignete Wilkinsonkatalysator verwendet und es wurde das Phthalid **213** in einer Ausbeute von η = 94 % erhalten. Hydrogenolytische Phthalidöffnung und anschließende Friedel-Crafts-Acylierung führten zum Anthron **214**, welches über Oxidationsreaktionen in (±)-Rubiginon B_2 **53** überführt wurde. Die Freisetzung der Phenolgruppe und Synthese von (±)-Ochromycinon **54** erfolgte mittels Alumiumtrichlorid in Dichlormethan.[147] Andere Lewissäuren wie Bortrichlorid und insbesondere Magnesiumiodid sind ebenfalls für diese Reaktion geeignet.[257-259]

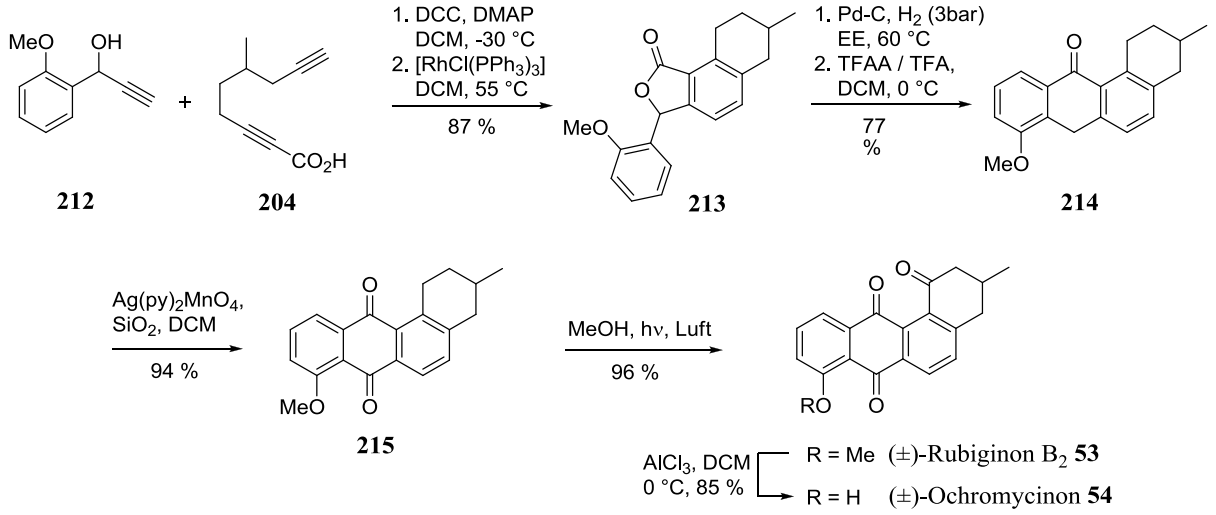


Abb.79 Synthese von (±)-Rubiginon B_2 **53** und (±)-Ochromycinon **54**

Die Synthese von Hatomarubigin A (**78**) wurde ebenfalls untersucht. Hatomarubigin A (**78**) unterscheidet sich von Rubiginon B_2 **53** durch eine zusätzliche Hydroxylfunktion an C6 im B-Ring.[21,260] Eine Möglichkeit zur Einführung einer solchen Funktionalität ist die Verwendung heteroatomsubstituierter Monoalkine und der Einsatz des Rutheniumkatalysators [Cp*RuCl(cod)] in der Zyklotrimerisierungsreaktion. Für die Synthese von heteroatom-substituierten Phthaliden (**Tabelle 5**) konnte gezeigt werden, dass Ethinyl-*N*,*N*-diethylcarbamate gute Substrate darstellen. Es wurde das Carbamat **216** synthetisiert und dieses mit Nona-6-methyl-2,8-diinsäure **204** verestert. Bei der Reaktionskontrolle wurde festgestellt, dass sich der Ester teilweise auf Kieselgel zersetzt. Deswegen wurde der während der Reaktion einstehende Harnstoff mit Ether ausgefällt und der Ester sofort einer [2+2+2]-Zyklotrimerisierung unterzogen. Das carbamatsubstituierte Phthalid **217** wurde in einer Ausbeute von η = 73 % über diese zwei Syntheseschritte erhalten. Jedoch konnte es auch unter erhöhtem Wasserstoffdruck und bei erhöhter Temperatur im Autoklaven nicht hydrogenolytisch in die Säure überführt werden.

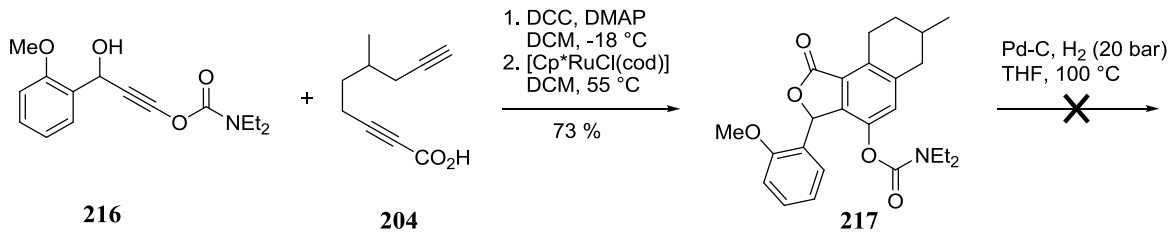


Abb.80 Synthese des 4-carbamatsubstituierten Phthalids **217**

Das Carbamat **217** wurde nukleophil mit Natriumhydroxid in Ethanol gespalten und durch Ansäuern der Reaktionsmischung konnte das Phthalid **218** gewonnen werden. Dieses ließ sich in THF bei 95 °C und einen Wasserstoffdruck von p = 10 bar reduktiv öffnen und die erhaltene Säure **219** wurde mit TFA / TFAA in Dichlormethan behandelt. Jedoch fand die gewünschte Friedel-Crafts-Acylierung zum Anthron nicht statt. Aus diesem Grund wurde die phenolische Funktion benzyliert. Die Benzylgruppe wurde gewählt, da aus anderen in dieser Arbeit durchgeführten Anguzyklinonsynthesen bekannt war, dass diese unter Phasentransferbedingungen mit 1,4-Cyclohexadien und Pd/C aus dem Molekül wieder entfernt werden kann.[261] Es muss weiterhin eine Unterscheidung der beiden phenolischen Gruppen möglich sein. Die Benzylierung verläuft nicht chemoselektiv und es wird der Benzylester **220** erhalten. Verseifung mit Alkalihydroxiden in einem THF-Wasser-Gemisch gelingt nicht. Der Benzylester ist aufgrund der *ortho-ortho*'-Disubstitution zu stark sterisch gehindert, jedoch kann in einer mikrowellenunterstützten Reaktion in guten Ausbeuten eine Verseifung mit Aliquat 336 und verriebenem Kaliumhydroxid erreicht werden (**221**, **Abb.81**).[262]

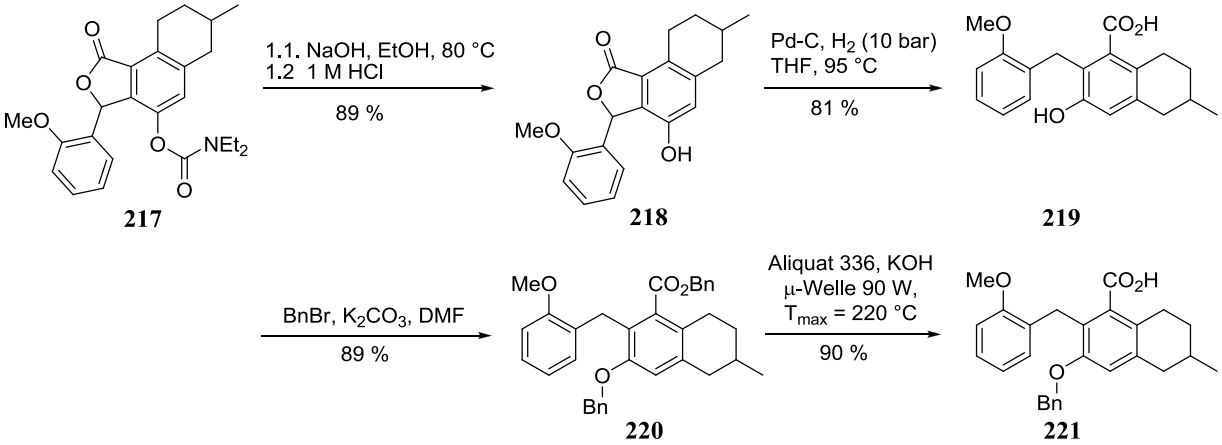


Abb.81 Synthese von (±)-Hatomarubin A (Teil 1)

Eine intramolekulare Friedel-Crafts-Acylierung der Säure **221** mit TFA / TFAA in Dichlormethan gelingt nur in geringen Ausbeuten. Die Reaktionsgeschwindigkeit ist deutlich verlangsamt und es wurden nicht weiter charakterisierte Nebenprodukte gebildet. Wird Trifluormethansulfonsäure verwendet, so wird der Benzylether gespalten und es wurde nur eine schwarzviolette Rohmasse erhalten, die nicht weiter aufgearbeitet wurde. Eventuell bringt die Verwendung von Methansulfonsäure oder Tetrafluorborsäure ein besseres Ergebnis. Weitergehende Untersuchungen und Optimierungen wurden in der Synthese von Hatomarubin A (**78**) nicht durchgeführt. In der Oxidationsreaktion mit BPSPM wurde ebenfalls eine verminderte Reaktivität des Anthrons **222** festgestellt. Andere in **Tabelle 7**

(Kapitel **2.2.1**) aufgeführte Oxidationsmittel sollten in zukünftigen Studien auf ihre Anwendbarkeit überprüft werden. Eine in der Oxidationsreaktion vom Anthron zum Anthrachinon häufig als Nebenreaktion beobachtete Dimerisierung wird für das Material **222** aufgrund sterischer Aspekte nicht erwartet.

Das isolierte Anthrachinon wurde mittels Transferhydrierung mit 1,4-Cyclohexadien und Palladium auf Aktivkohle als Katalysator entschützt und durch Photooxidation im Sonnenlicht und MeOH als Lösungsmittel in (±)-Hatomarubin A (**78**) überführt.

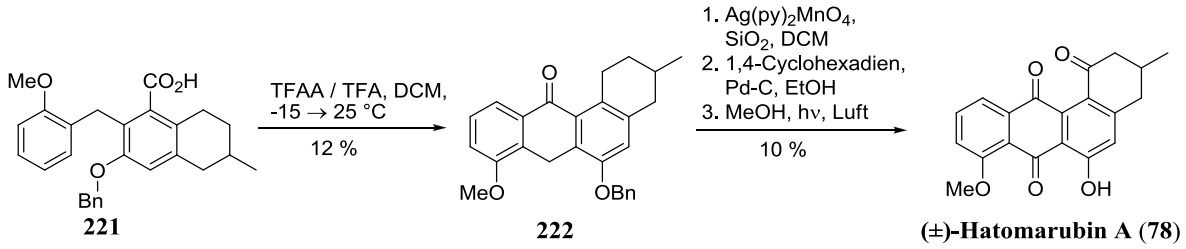


Abb.82 Synthese von (±)-Hatomarubin A (**78**) (Teil 2)

2.2.3 YM-181741

Auf ihrer Suche nach neuen antibiotisch wirksamen Substanzen gegenüber dem Bakterium *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) fanden *Taniguchi et al*. das Anguzyklinon YM-181741 (**223**), das sie aus der Kulturbrühe von *Streptomyces* sp. Q57219 isolierten. Eine *H. pylori*-Infektion kommt weltweit vor und zählt zu den häufigsten Infektionskrankheiten des Menschen. Etwa 60 % der Weltbevölkerung sind infiziert, vor allem im Magen können die Bakterienstämme lebenslang überdauern.[263] Bei etwa 70 bis 80 % der Magengeschwüre und sogar bei mehr als 90 % der Zwölffingerdarmgeschwüre liegt eine *H. pylori*-Infektion vor. Jedoch entwickeln nur etwa 10 % der mit diesem Bakterium infizierten Menschen im Laufe ihres Lebens ein Geschwür und es liegen verschiedene Ursachen für deren Entstehung vor; allerdings erhöht eine Infektion das Risiko zu erkranken. Ein Zusammenhang zwischen Infektion und der Entstehung eines Geschwürs kann aber durch eine dauerhafte Ulkusheilung nach Eradikation des Keims belegt werden.[264-269] Im Gegensatz zu den heute in der Eradikationstherapie verwendeten Antibiotika sind sowohl YM-181741 (**223**) als auch Ochromycinon **54** selektiv gegenüber dem Bakterium *H. pylori* (0,2 bzw. 0,1 µg / ml, vgl. Clarithromycin 0,013 µg / mL) und schädigen in den wirksamen Konzentrationen andere Bakterien der Magen- und Darmflora nicht.[268]

Das Anguzyklinon YM-181741 (**223**) besitzt in der C3-Position einen Hydroxymethyl- und einen C8 Hydroxylsubstituenten. Für die Anwendung der ausgearbeiteten Synthesesequenz werden die in **Abb.83** gezeigten Module benötigt.

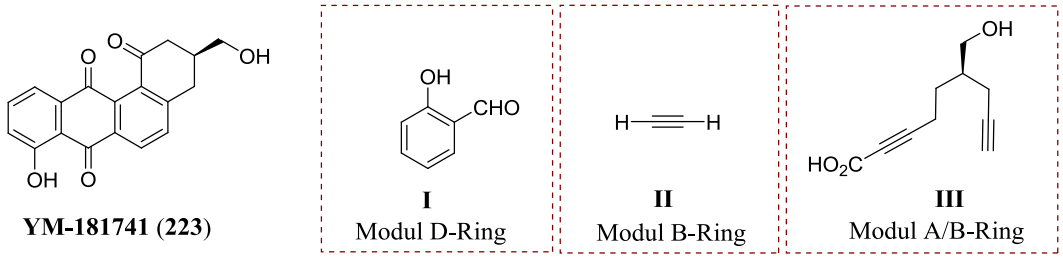


Abb.83 YM-181741 (**223**) und geeignete Bausteine für die Synthese

2.2.3.1 Synthese des Zyklisierungsvorläufers

2007 stellte *Kaliappan* eine sehr interessante Synthese von YM-181741 (**223**) vor. Diese beruht auf der „CD + A“-Strategie zum Aufbau des B-Ringes über eine Diels-Alder-Reaktion

von Naphthochinonen und Diinen. Das Dien synthetisierten sie ausgehend von 5-Hexensäure **227** über ein 4-(Hydroxymethyl)-octa-7-en-1-in. Als Schlüsselreaktion verwendeten sie eine Ruthenium-Carben-katalysierte En-Yn-Reaktion.[204] Ein 4-(Hydroxymethyl)-octa-7-en-1-in kann auch für unsere Synthesemethode als Intermediat dienen und in eine Nona-2,8-diinsäure überführt werden. Für eine enantioselektive Synthese wurde aus (*S*)-Phenylalanin **224** das Evans-Auxiliar **225** hergestellt.[269,270] Für die Übertragung der positiven Erfahrungen aus der Synthese der Diinkomponenten aus Citronellal **128** wäre es sinnvoll, die Synthese mit 6-Methyl-hept-5-ensäure zu beginnen. Die elektronenreiche trisubstituierte Doppelbindung lässt sich in der Ozonolysereaktion chemoselektiv in einen Aldehyd überführen, ohne dass die Dreifachbindung einer 1,3-dipolaren Zykloaddition mit Ozon unterliegt. Da jedoch diese Säure über eine aufwendige mehrstufige Synthese erzeugt werden muss, wurde untersucht, ob in der Synthese auch terminale Doppelbindungen, wie sie in 5-Hexensäure **227** vorkommen, verwendet werden können. 5-Hexensäure **227** ist kommerziell erhältlich, aber nicht preisgünstig. Deswegen wurde sie aus Cyclohexanon **226** über eine von *Ogibin* beschriebene Umsetzung mit Wasserstoffperoxid in Methanol und den Eisen(II)- und Kupfer(II)-sulfaten in einer Ausbeute von η = 27 % hergestellt.[271] Nach Umsetzung der 5-Hexensäure **227** mit dem Auxiliar **225** wurde eine Alkylierung mit 3-(Trimethylsilyl)-propargylbromid **228**, welches in wenigen Syntheseschritten aus Propargylalkohol **108** synthetisiert wurde, in mäßigen Ausbeuten von η = 61 % durchgeführt.[204]

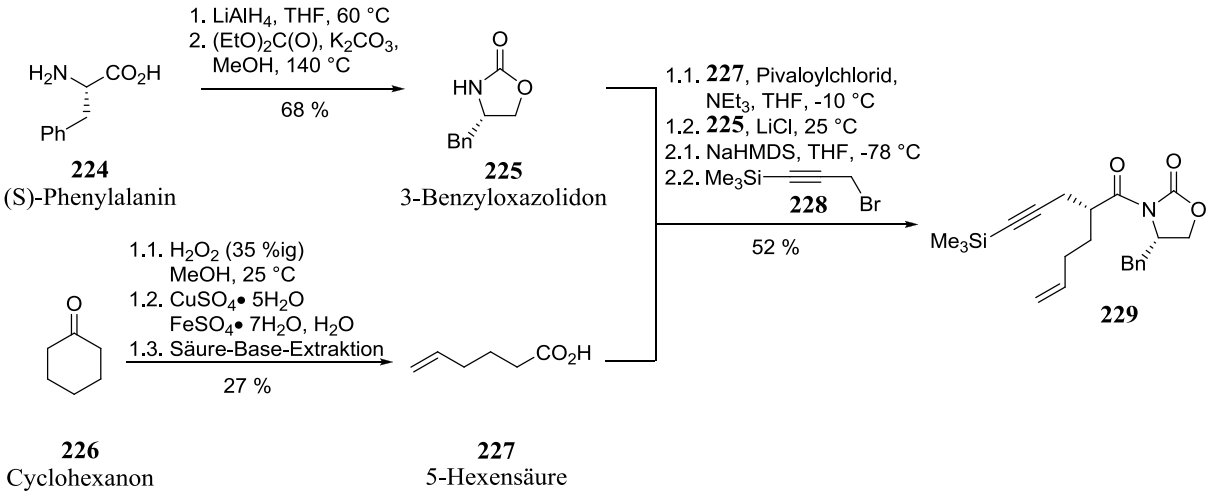


Abb.84 Startmaterialien für die Synthese des A-Rings in Anlehnung an *Kaliappan*.[204,270,271]

Das Auxiliar wurde reduktiv mit Lithiumborhydrid aus dem Molekül entfernt und der entstandene Alkohol mit einer *tert*-Butyldimethylsilylgruppe (TBS) geschützt. Die Ozonolysereaktion wurde mit Zusatz von einem Äquivalent Pyridin durchgeführt. Der nach

reduktiver Aufarbeitung mit Triphenylphosphin entstehende Aldehyd **231** ist sehr oxidationsempfindlich. Die aufgereinigte Substanz wird an Luft schnell zur Carbonsäure oxidiert. Die geringeren Ausbeuten in Bezug auf die Ozonolysereaktion in der Synthese von Ochromycinon **54** scheinen nicht durch eine verminderte Chemoselektivität erklärbar zu sein.

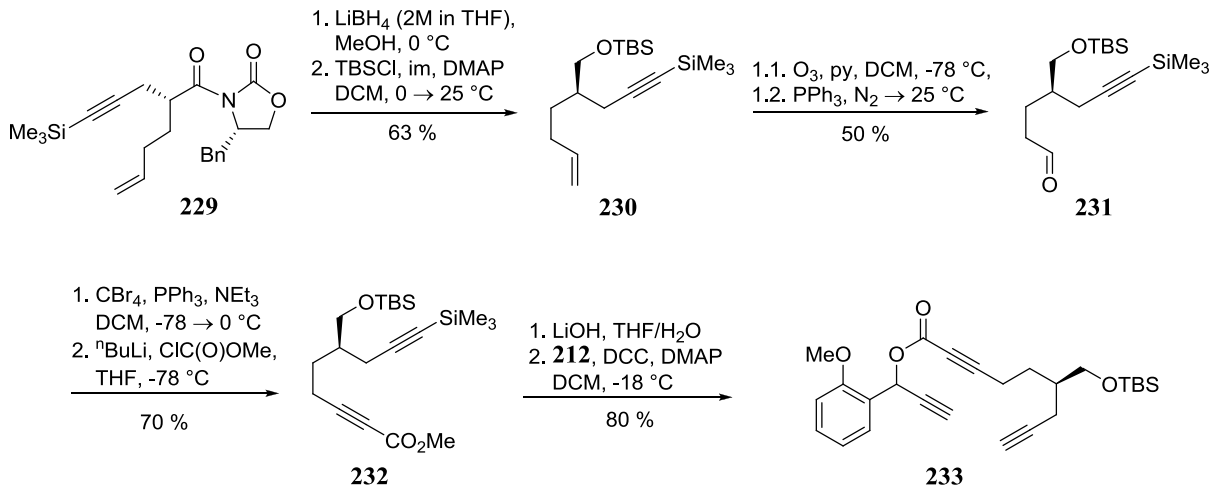


Abb.85 Synthese des Triins für die [2+2+2]-Zyklotrimerisierung

Über eine Corey-Fuchs-Reaktion und Abfangen des erzeugten Acetylids mit Methylchloroformiat im zweiten Reaktionsschritt wurde der Diinester **232** erzeugt, der nach Verseifung mit Lithiumhydroxid mit der Monoinkomponente verestert wurde, um den Zyklisierungsvorläufer **233** zu erhalten.

Zu erwähnen ist, dass die Aufarbeitung der Diinsäure äußerst vorsichtig erfolgen muss. Die basische Reaktionslösung wurde neutralisiert und die Säure mit DCM in die organische Phase extrahiert. Ansäuern führt zur Spaltung des primären Silylethers. Ebenfalls reicht die Acidität der Propargylsäurefunktion aus, den Silylether zu spalten und die Säure sollte am besten sofort nach Freisetzung mit der Monoinkomponente verestert werden.

2.2.3.2 Zyklisierung und Synthese des Anguzyklinon-Naturstoffs

Für die [2+2+2]-Zykloaddition wurde der Wilkinson-Katalysator verwendet und das Phthalid **234** wurde fast quantitativ isoliert. In anderen Anguzyklinonsynthesen wurde festgestellt, dass eine TBS-Gruppe unter den Bedingungen einer Friedel-Crafts-Acylierung abgespalten wird. Um eine Veresterung der primären Alkohol- mit der Säurefunktion zu vermeiden, wurde der TBS-geschützte primäre Alkohol an dieser Stelle der Synthese in das Acetat **235** überführt.

Die reduktive Phthalidöffnung in einer Wasserstoffatmosphäre und anschließende Friedel-Crafts-Acylierung gelingt in Analogie zur Synthese von Ochromycinon **54** in guten Ausbeuten. Die Oxidation des Anthrons **236** wurde wieder mit BPSPM auf Kieselgel durchgeführt.

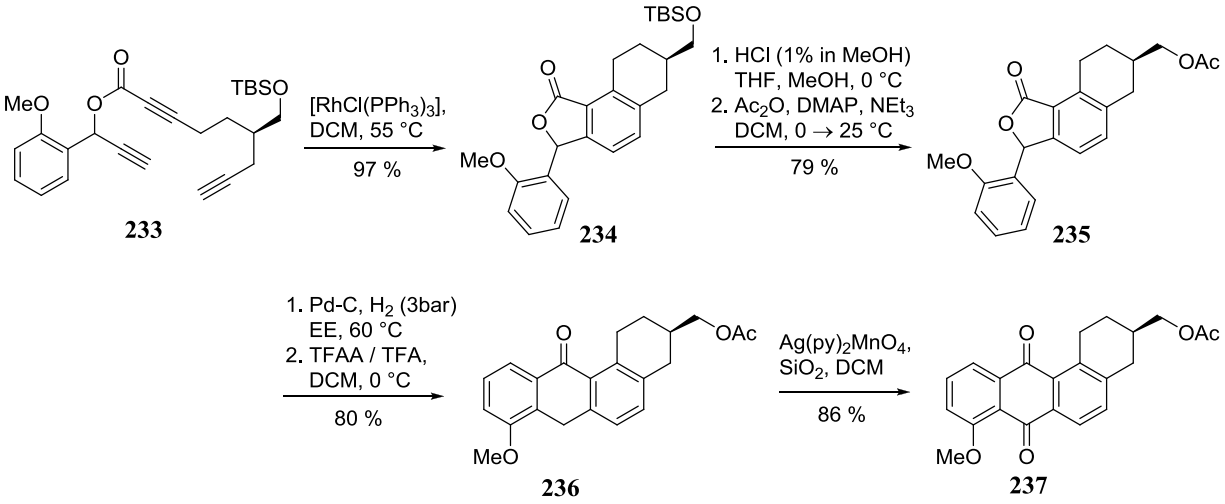


Abb.86 Aufbau des Tetrahydrobenz[a]anthrachinon-Grundgerüsts

Die Synthese wurde abgeschlossen durch Verseifen des Acetats **237** mit Lithiumhydroxid in einem THF-Wasser-Gemisch und anschließender Oxidation mit Luftsauerstoff unter Bestrahlung mit dem kontinuierlichen Lichtspektrum einer 260-Watt-Wolframlampe. Im letzten Schritt wurde die Methylgruppe mit wasserfreiem, frisch erzeugtem Magnesiumiodid abgespalten. Magnesiumiodid ist ein sehr mildes Reagenz zum selektiven Spalten von aromatischen Methylethern in *ortho*-Position von elektronenziehenden Substituenten.[259,272, 273] Da die 8-Hydroxy-anguzyklinone stark chelatisierende Eigenschaften besitzen, wurde die Reaktionslösung mit EDTA behandelt, um Magnesiumionen aus dem Molekül zu entfernen und die korrespondierende Säure freizusetzen. Die Entfernung des Methylethers wurde bewusst im letzten Syntheseschritt vorgenommen, da aus eigenen und literaturbekannten Beobachtungen eine deutliche Abnahme der Reaktionsgeschwindigkeit in der Photooxidation festgestellt wurde, wenn die Position C8 eine freie Hydroxylgruppen trägt.[128]

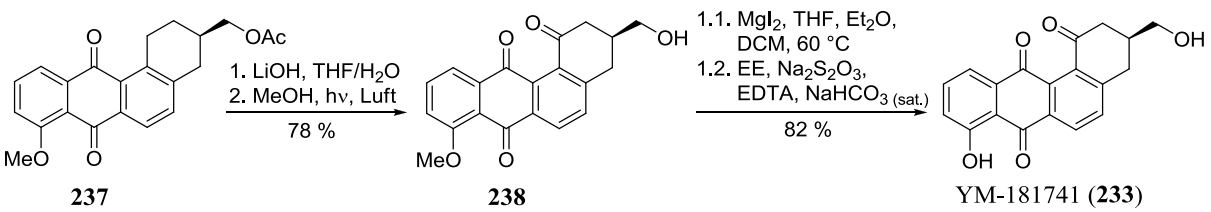


Abb.87 Abschließende Syntheseschritte für YM-181741 (**233**)

2.2.4 (±)-8-*O*-Methyl-6-deoxy-rabelomycin und (±)-Tetrangomycin

In Vorbereitung der Synthese von Urdamycinon B (**7**) wurde die Synthesesequenz auf die Darstellung der beiden Anguzyklinone 8-*O*-Methyl-6-deoxy-rabelomycin **127** und Tetrangomycin **15**, die das gleiche Tetrahydrobenz[a]anthracen-Grundgerüst enthalten, angewendet. Die benötigten Bausteine sind in **Abb.88** dargestellt.

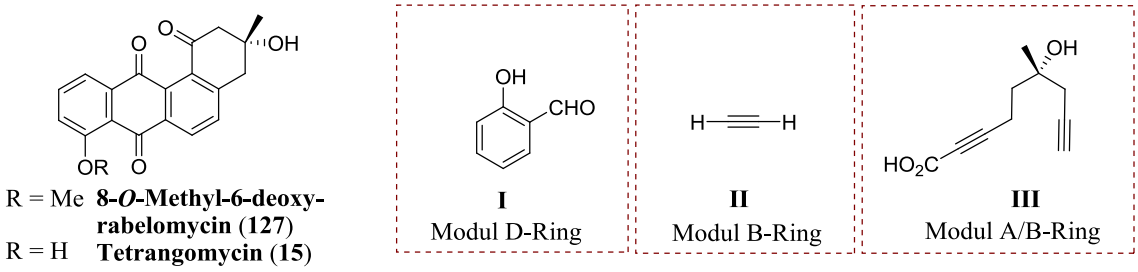


Abb.88 Tetrahydrobenz[a]anthracen-Grundgerüst und geeignete Module für die Synthese

2.2.4.1 Synthese der Diinkomponente

Eine wesentliche Aufgabenstellung dieser Arbeit war es, eine geeignete Syntheseroute zu finden, damit entweder *R*-(-)-Linalool **129‘** oder *S*-(+)-Linalool **129** als Substrat für die Anguzyklinonsynthese dienen können. Die Ausarbeitung der Syntheseroute zu den Anguzyklinonen wurde mit racemischen Linalool **129** durchgeführt. Racemisierungsreaktionen werden während der Synthese nicht erwartet, wenn die Hydroxymethylgruppe geschützt vorliegt. Bei Verwendung von enantiomerenreinen Linalool **129** sollte daher eine enantioselektive Synthese der Anguzyklinone möglich sein. Eine geeignete Schutzgruppe in der Synthese von Nona-2,8-diinsäuren ist die TBS-Gruppe, insbesondere für Alkinierungsreaktionen. Linalool **129** wurde zunächst mit TBS-Triflat umgesetzt, um den tertiären Alkohol mit der Silylgruppe zu derivatisieren.

Würde von dem *S*-(+)-Enantiomer **129** ausgegangen, so muss die terminale Doppelbindung in eine Propargylgruppe und die trisubstituierte Doppelbindung analog der Synthese von Nona-2,8-diinsäuren aus Citronellal **128** in eine Propiolsäurefunktion überführt werden. (Unter Beachtung der bisher gewonnenen Erkenntnisse muss die Propiolsäurefunktionalität erst gegen Ende der Syntheseroute erzeugt werden, d. h. eine Unterscheidung der Alkingruppen muss gewährleistet sein.)

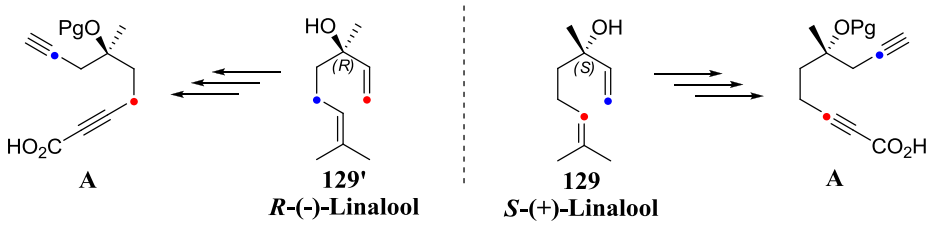


Abb.89 Linalool als Startmaterial für die Diinkomponente

Ein Ansatzpunkt, um die Transformationen von S-(+)-Linalool **129** zu 6-Hydroxy-6-methyl-nona-2,8-diinsäuren (Modul **III**) zu erreichen, ist es, die terminale Doppelbindung von Linalool **129** über eine regioselektive Hydroborierung-Oxidationsreaktion in einen terminalen Alkohol zu überführen, diesen zum Aldehyd zu oxidieren und dann die Syntheseroute analog dem Citronellal **128** zu verwenden. Der Alkohol **240** kann in zwei Synthesestufen ausgehend von Linalool erhalten werden. *Groth et al.* verwendeten diesen Alkohol **240** als wichtiges Intermediat und synthetisierten ihn ausgehend von Geraniol **119** in fünf Syntheseschritten.[200]

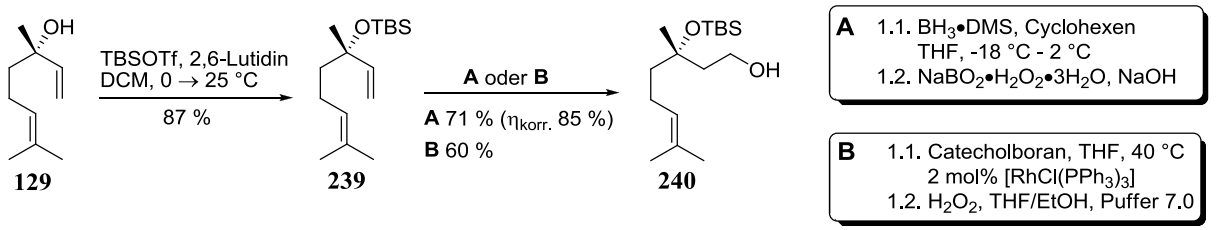


Abb.90 *S*-(+)-Linalool **129** als Startmaterial, regioselektive Hydroborierung-Oxidation

Die Reaktion von Boranen mit Alkenen oder Alkinen hat einen elektrophilen Charakter; hauptsächlich spielen jedoch sterische Einflüsse sowohl am Alken als auch am Boranreagenz eine wichtige Rolle in der Regioselektivität der Reaktion. Da Boran ($B_2H_6 \rightleftharpoons 2\ BH_3$) drei B–H-Bindungen enthält, kann es sich an bis zu drei Mehrfachbindungen addieren, wobei die erste Addition am schnellsten verläuft und jede weitere verlangsamt ist.[158d] Dieses bietet die Möglichkeit, Boranreagenzien zu erzeugen, die selektiver mit Mehrfachbindungen reagieren können, wie die Dialkylborane 9-Borabicyclo-[3.3.1]nonan (BBN), Disiamylboran oder Dicyclohexylboran. Viele Arbeiten von *H. C. Brown*, der für seine Verdienste zur Verwendung von Borreagenzien in der organischen Chemie 1979 mit dem Nobelpreis der Chemie ausgezeichnet wurde, beschreiben die erhöhte Selektivität dieser und ähnlicher Reagenzien, die bevorzugt weniger gehinderte Mehrfachbindungen angreifen und so oftmals auch eine Differenzierung mehrerer Mehrfachbindungen in einem Molekül ermöglichen.[274,275]

Für eine Differenzierung der terminalen und trisubstituierten Doppelbindung in Linalool **129** wird zunächst aus BH_3•SMe_2 und Cyclohexen *in situ* Dicyclohexylboran in THF erzeugt.[276] Bei -18 °C wird das Substrat zu dieser Suspension zugefügt und die Reaktion langsam erwärmt. Zwischen -5 und 2 °C findet eine Reaktion mit der terminalen Doppelbindung statt. Die interne Doppelbindung wird erst bei Temperaturen über 10 °C angegriffen. Im Verlauf der Reaktion löst sich die Suspension auf. Der Oxidationsschritt wird durch Zugabe von Wasser, Borax•H_2O_2 als Wasserstoffperoxidquelle und gepulverten Natriumhydroxid initiiert. Nach extraktiver Aufarbeitung kann das gewünschte Produkt durch destillative Aufreinigung gewonnen werden. Daneben wurde nicht umgesetztes TBS-geschütztes Linalool **239** zurückgewonnen, da zur Vermeidung einer Hydroborierung der internen Doppelbindung nur mit einem geringen Überschuss an BH_3•SMe_2 gearbeitet wurde. Reaktionsansätze mit dem kommerziell erhältlichen 9-BBN führten nur zu geringen Reaktionsumsätzen, was an dem Alter der Reagenzcharge gelegen haben könnte.

Alternativ wurde eine Reaktionsvariante mit Catecholboran getestet. Additionen von Catecholboran an Alkene sind in der Regel sehr langsam, können aber durch die Zugabe Rhodium-(I)- oder Iridium-(I)-Komplexen katalysiert werden. Ein geeigneter Katalysator ist der Wilkinson-Katalysator. Mechanistische Betrachtungen wurden von *Männig* und *Nöth* sowie von *Evans* und *Fu* durchgeführt.[277,278] Hierbei reagiert Catecholboran zunächst in einer oxidativen Addition mit dem Wilkinsonkatalysator. Dieser Komplex koordiniert ein Olefin und es tritt eine Hydrometallierung ein. Über eine reduktive Eliminierung wird das Alkylboran freigesetzt und der Wilkinsonkatalysator regeneriert. Der Vorteil dieser Variante ist, dass sich verschieden substituierte Olefine unterscheiden lassen, wobei bevorzugt die sterisch weniger gehinderten Olefine reagieren.[279,280] Die Ausbeuten in der Reaktion mit dem TBS-geschützten Linalool **239** waren jedoch nicht reproduzierbar und für eine Reaktion musste bei 40 °C gearbeitet werden. Verantwortlich kann die Neopentylstruktur der terminalen Doppelbindung sein, die dadurch sterisch etwas anspruchsvoller ist. Deswegen wurde vorrangig die Umsetzung mit Dicyclohexylboran verwendet, um den Alkohol **240** zu erzeugen.

Der Alkohol **240** wurde mit aktiviertem DMSO zum Aldehyd oxidiert. Der Komplex von Schwefeltrioxid ist ein nützlicher Aktivator von DMSO (Parikh-Doering-Variante) und im Allgemeinen hat diese Reaktion den Vorteil, dass sie bei Raumtemperatur ohne übermäßiges Auftreten von Methylthiomethylethern durchgeführt werden kann.[281,282] Die Bildung des Aldehyds **241** war durch eine Bildung von ca. 5 % des Methylthiomethylethers begleitet.

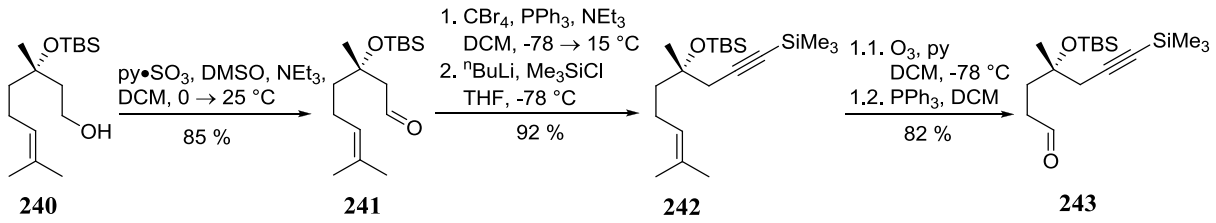


Abb.91 Synthese der Diinkomponente (Teil 1)[200]

Der Aldehyd **241** sollte analog des Citronellals **128** mit der Bestmann-Ohira-Reaktion in ein Alkin **245** überführt werden. Jedoch konnten nur Reaktionsausbeuten um die 50 % erzielt werden, da unter den Reaktionsbedingungen die TBS-Gruppe nicht vollkommen stabil war. Dieses war nicht zu erwarten, da es in der Literatur unzählige Beispiele gibt, in denen die Bestmann-Ohira-Reaktion mit silylgeschützten Alkoholen durchgeführt wird. Ein Grund dafür, dass die TBS-Funktionalität eine ungeeignete Schutzgruppe in diesem Substrat ist, könnte in einer Silylwanderung liegen, nachdem sich das unter den Reaktionsbedingungen gebildete Seyferth-Reagenz **206** nukleophil an den Aldehyd **241** addiert hat.

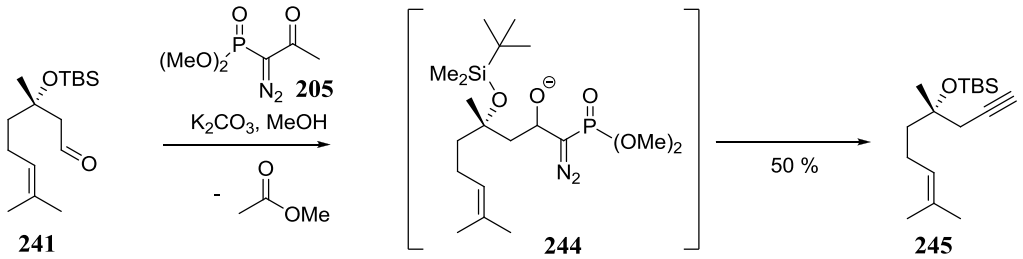


Abb.92 Bestmann-Ohira-Reaktion mit **241** als Substrat

Dagegen gelingt die Aldehyd-Alkin-Transformation, wie schon *Groth et al*. zeigten, mit der zweistufigen Corey-Fuchs-Reaktion in sehr guten Ausbeuten von $\eta > 90$ %.[40,200] Die trisubstituierte Doppelbindung kann in einer Ozonolyse mit reduktiver Aufarbeitung mittels Triphenylphosphin in den Aldehyd **243** überführt werden (**Abb.91**). Die Ozonolyse gelingt mit **242** als Substrat reproduzierbarer und mit besseren Ausbeuten als in der Synthese einer Nona-6-methyl-2,8-diinsäure ausgehend von Citronellal (vgl. **Abb.75**). Die sterisch

anspruchsvolle TBS-geschützte Hydroxymethylfunktion könnte hierfür ein Grund sein, auch ist der Aldehyd **241** nicht ganz so oxidationsempfindlich wie die Aldehyde **202** und **231** Die Überführung der Aldehydfunktion in einen Propiolsäuremethylester **246** und die Freisetzung der Diinsäure **247** erfolgten nach der etablierten Methode über eine Corey-Fuchs-Reaktion und Verseifung mit Lithiumhydroxid in einem THF-Wasser Gemisch. Die tertiäre TBS-Gruppe war hierbei stabil.

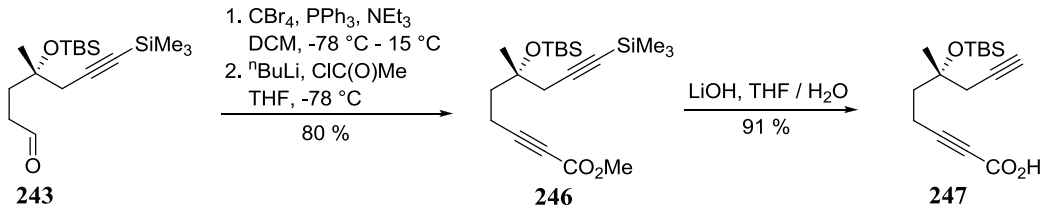


Abb.93 Synthese der Diinkomponente (Teil 2)

Alternativ wurde eine Syntheseroute ausgehend von dem TBS-geschützten Linalool **239** untersucht. Diese Synthese wurde jedoch nicht abgeschlossen, da sie nicht so effizient wie die bereits vorgestellte ist und aus deutlich mehr Synthesestufen besteht. Trotzdem soll sie hier beschrieben werden. Wird das TBS-geschützte Linalool **239** einer Ozonolyse unterzogen, so wird zunächst die elektronenreichere trisubstituierte Doppelbindung von Ozon in einer 1,3-dipolaren Zykloaddition angegriffen. Es ist dadurch möglich, über eine sorgfältige Kontrolle des Reaktionsfortschritts selektiv die höhersubstituierte Mehrfachbindung zu ozonolysieren.[283] Der nach reduktiver Aufarbeitung mit DMS entstandene Aldehyd **248** wurde mit einem Methyl-Grignard-Reagenz nukleophil umgesetzt und der entstandene sekundäre Alkohol mit Methoxymethylchlorid (MOMCl) acetalisiert.[284,285] Diese Verbindung **249** konnte in guten Ausbeuten von η = 89 % in einer Hydroborierungs-Oxidationsreaktion mit Dicyclohexylboran in den primären Alkohol überführt werden. Der Alkohol wurde mit aktiviertem DMSO nach der Parikh-Doering-Variante zum Aldehyd **250** oxidiert. Auch hier wurden geringe Mengen Methylthiomethylether als Nebenprodukt beobachtet.

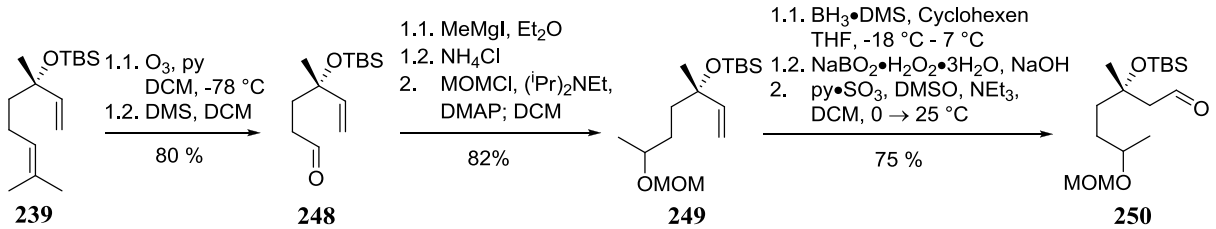


Abb.94 Untersuchungen zu einer alternativen Syntheseroute (Teil 1)

Mit der zweistufigen Corey-Fuchs-Reaktion erfolgte die Aldehyd-Alkin-Transformation und durch Abfangen mit NH_4Cl wurde das terminale Alkin **251** erzeugt. An dieser Stelle musste eine selektive Schutzgruppenmanipulation erfolgen, damit der sekundäre Alkohol wieder freigesetzt wird. Die TBS-Gruppe und die MOM-Gruppe müssen unterschieden werden. Nach der Literatur kann der Methyloxymethylether selektiv in Gegenwart eines TBS-geschützten Alkohols mit Catecholborchlorid gespalten werden.[286-288] Anwendung der Reaktionsbedingungen auf **251** führt nur in 50 %iger Ausbeute zum gewünschten Produkt. Eine weitere Möglichkeit ist die Verwendung von Trimethylsilylbromid (TMSBr). Da jedoch TMSBr sehr hydrolyseemfindlich und preislich nicht günstig und sehr hydrolyseempfindlich ist, kann es *in situ* aus TMSCl und Tetrabutylammoniumbromid (TBAB) erzeugt werden.[289] Mit diesem Reagenz gelingt es in 70 %iger Ausbeute, den sekundären Alkohol freizusetzen, der wiederum über eine Oxidation mit aktivierten DMSO in das Keton **252** überführt wurde.

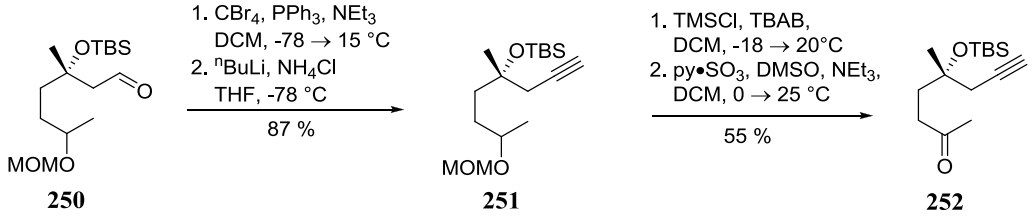


Abb.95 Untersuchungen zu einer alternativen Syntheseroute (Teil 2)

An dieser Stelle wurde die Synthese nicht weiter fortgesetzt. Es war angedacht, das Methylketon **252** durch Umsetzung mit LDA in das Lithiumenolat zu überführen, welches mit Diethylphosphorylchlorid abgefangen werden sollte. Durch weiteren Zusatz von LDA sollte eine Eliminierungsreaktion zum terminalen Alkin erfolgen. Diese Synthesemethode wurde in unserer Arbeitsgruppe erfolgreich von *Zimmermann* in der Synthese von 5,5-Dimethyl-Octa-2,7-diinsäure und in der Totalsynthese von Alcyopterosin E **6** angewendet.[17] Ob das Substrat **252** für diese Reaktionen geeignet ist, muss erst noch gezeigt werden.

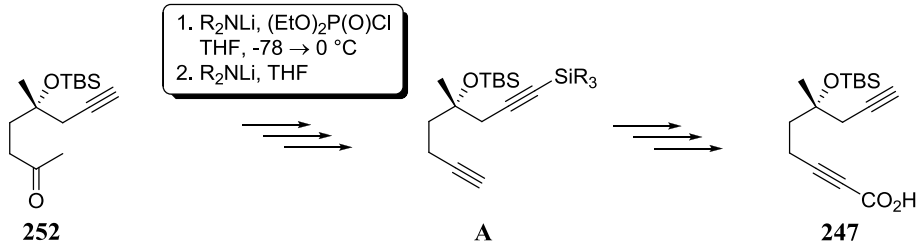


Abb.96 Geplanter Abschluss der alternativen Synthesesequenz für Diinsäure **247**

Einleitende Studien, ob *R*-(-)-Linalool **129‘** als Startmaterial dienen kann, wurden unternommen. Nachteilig ist, dass sowohl Kohlenstoffatome aus dem Molekül entfernt, als auch an anderer Stelle zugefügt werden müssen, um die Stereoinformation nutzen zu können (siehe **Abb.89**). So muss eine C2-Verlängerung an der terminalen Doppelbindung erfolgen, dagegen eine C2-Verkürzung an der internen Doppelbindung. Eine interessante Möglichkeit ist es, die interne Doppelbindung zu isomerisieren.[290]

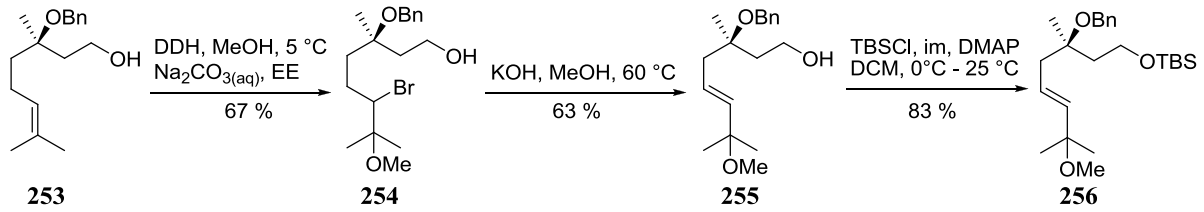


Abb.97 Untersuchungen zu *R*-(-)-Linalool **129‘** als Substrat

Für eine Brommethoxylierung mit 1,3-Dibrom-5,5-dimethyl-hydantoin (DDH) diente der Alkohol **253** als Substrat. Der TBS-geschütze Alkohol **240** (**Abb.91**) wurde nicht untersucht, da mit einer Spaltung des Silylethers unter dem Einfluss von DDH gerechnet werden muss. Eine basenvermittelte Eliminierung mit KOH in MeOH führt zum Olefin **255**. Unter sauren Bedingungen besteht die Möglichkeit einer Zyklisierung zu einem ungesättigten benzylgeschütztem Florol-Derivat **257**.[290] Um diese Zyklisierung zu vermeiden und weitere Reaktionsschritte durchführen zu können, wurde der primäre Alkohol mit einer TBS-Gruppe geschützt (**256**, **Abb.97**).

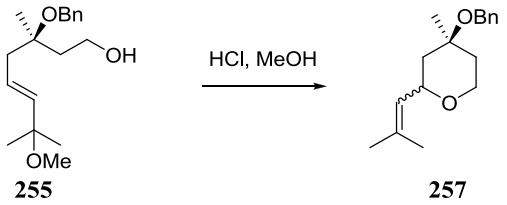


Abb.98 Mögliche Nebenreaktion unter sauren Reaktionsbedingungen[290]

Das Olefin **256** wurde einer Ozonolyse in Dichlormethan unterzogen, jedoch konnten nur 8 % des gewünschten Aldehyds **258** bei vollständigem Umsatz erhalten werden. An dieser Stelle sind weitere Untersuchungen nötig, wie z. B. Reaktionen in anderen Lösungsmitteln oder Verwendung anderer Schutzgruppen für den tertiären Alkohol. Es war angedacht, den Aldehyd über die Corey-Fuchs-Reaktion in ein TMS-geschütztes Alkin **259** zu überführen und die zweite Alkinfunktion über eine nukleophile Alkinierung mit Lithiumacetyliden einzuführen.[291-293a]

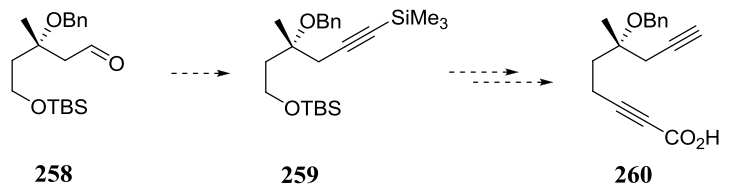


Abb.99 Überlegungen zur Synthese von Nona-6-hydroxy-6-methyl-2,8-diinsäure (Modul **III**).

2.2.4.2 Verknüpfung der Bausteine, Zyklotrimerisierung und Synthese der Anguzyklinone

Die DCC-vermittelte und DMAP-katalysierte Veresterung der TBS-geschützten Diinsäure **247** mit 1-(2-Methoxybenzyl)-propargylalkohol **212** gelingt ohne Probleme und die durch $[RhCl(PPh_3)_3]$ katalysierte [2+2+2]-Zyklotrimerisierung führt in einer Ausbeute von η = 91 % zum Phthalid **262**. Die hydrogenolytische Phthalidöffnung liefert fast quantitativ die Säure **263**.

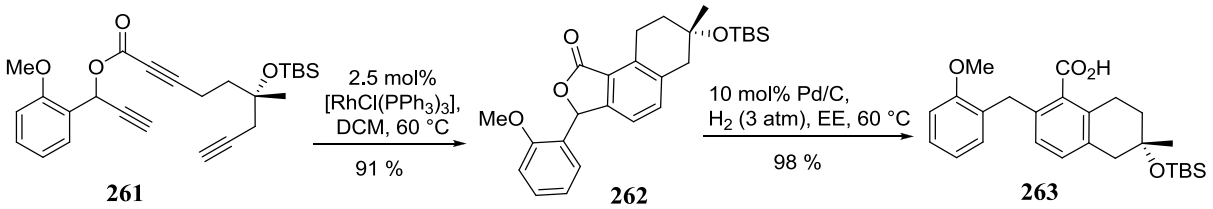


Abb.100 Phthalidsynthese

Eine Friedel-Crafts-Reaktion mit dieser Säure unter den Bedingungen TFA / TFAA in DCM führt dazu, dass die Silylschutzgruppe sauer gespalten wird und unter den Reaktionsbedingungen der tertiäre Alkohol über eine E_1-Reaktion eliminiert. Es wird ein ungesättigter anellierter Ring gebildet, wobei beide Doppelbindungsisomere **264** auftreten. Wird in der Friedel-Crafts-Zyklisierung ein Gemisch aus Essigsäure / Essigsäureanhydrid in DCM verwendet, so erfolgt die Reaktion erst nach der Zugabe einer Lewis-Säure wie $ZnBr_2$. Jedoch wird nach Zugabe der Lewis-Säure der tertiäre Alkohol ebenfalls eliminiert.

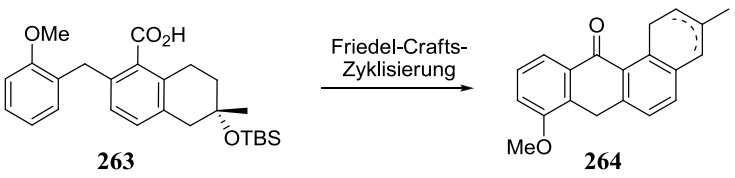
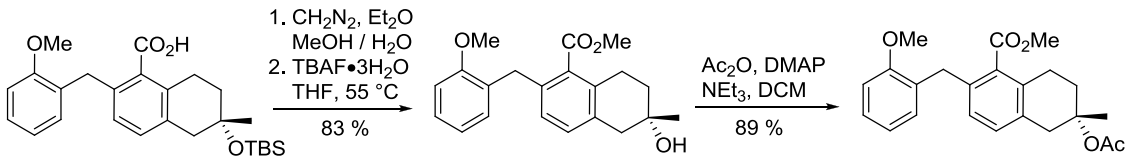


Abb.101 Friedel-Crafts-Reaktion mit **263** als Substrat

Es muss eine Umschützung des tertiären Alkohols vor einer Friedel-Crafts-Acylierung erfolgen. Wird das Phthalid **262** mit TBAF in THF umgesetzt, so erfolgt neben der Freisetzung des tertiären Alkohols ein nukleophiler Angriff von Fluorid auf die benzylische Position unter Bildung einer Benzoesäure. Die Spaltung des Silylethers im Phthalid **262** mit HF•Pyridin in Acetonitril bei 60 °C erfolgt sehr langsam und in der Reaktionsmischung können die Eliminierungsprodukte des tertiären Alkohols nachgewiesen werden. Anwendung von wässriger HF in Acetonitril auf die Säure **263** führt ebenfalls zur Bildung von anellierten ungesättigten Sechsringen.[286] Aus diesem Grund wurde die Säure **263** mit Diazomethan verestert und der Silylether mit TBAF•$3H_2O$ gespalten.[294] Der tertiäre Alkohol **265** wurde mit Essigsäureanhydrid verestert, wobei 30 mol% Steglich-Katalysator (DMAP) zugesetzt wurden.



263 **265** **266**

Abb.102 Schutzgruppenmanipulation

Um den Methylbenzoesäureester **266** selektiv in Gegenwart des Acetylesters zu spalten, wurde wasserfreies LiI in Pyridin verwendet.[286,295-297] Die Reaktionsmischung wurde bei θ = 125 °C gerührt und anschließend über Säure-Base-Extraktion aufgearbeitet. Die gewünschte Säure **267** wurde in einer Ausbeute von η = 67 % erhalten, jedoch auch von geringen Mengen Elimierungsprodukten begleitet. Bei Verwendung von LiBr war die Reaktion deutlich verlangsamt und vollständiger Umsatz konnte nicht erreicht werden. Es waren deutlich mehr Eliminierungsprodukte zu beobachten. Zusammenfassend wurde der Austausch einer TBS-Schutzgruppe in eine Acetylgruppe in vier Reaktionsschritten mit einer Ausbeute von η = 50 % durchgeführt. Eine Möglichkeit, die Ausbeuten zu verbessern, wäre eventuell, anstatt des Methylesters einen Allylester zu bilden und den Allylester über eine palladiumkatalysierte Reaktion nach der Umschützung wieder zu entfernen.[298]

Eine weitere Möglichkeit zur Einführung einer für die Friedel-Crafts-Zyklisierung geeigneten Schutzgruppe ist in **Kapitel 2.2.5 Urdamycinon B** in der Synthese der Diinkomponente beschrieben.

Mit der Säure **267** konnte die Friedel-Crafts-Zyklisierung zum Anthron durchgeführt werden und die Oxidation zum Anthrachinon **268** gelingt wiederum mit BPSPM in guten Ausbeuten. Zur Synthese von (±)-8-*O*-Methyl-6-deoxy-rabelomycin **127** wurde das Acetat **268** mit LiOH in einem MeOH-Wasser-Gemisch verseift, wobei das Anthrachinon gelöst in Dichlormethan zugegeben wurde. Mit einer abschließenden Photooxidation mit Luftsauerstoff in Methanol wurde das gewünschte Material gebildet.

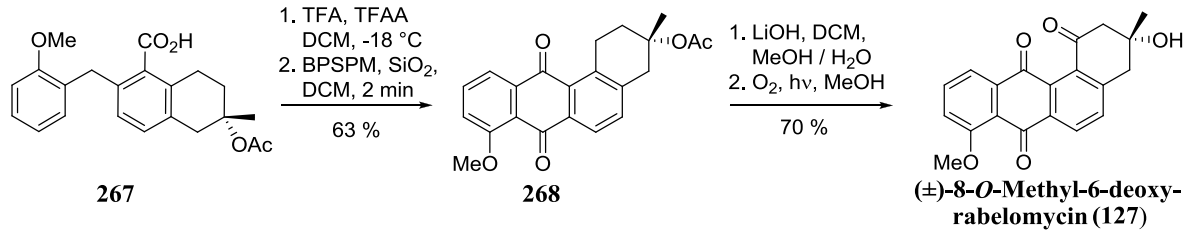


Abb.103 Synthese von (±)-8-*O*-Methyl-6-deoxy.rabelomycin **127**

Für die Synthese von (±)-Tetrangomycin **15** muss die Methoxygruppe gespalten werden. Ein geeignetes Substrat für diese Reaktion ist das Anthrachinon **268**. Die Spaltung wurde mit der Lewis-Säure BCl_3 in DCM durchgeführt, jedoch wird ebenfalls eine Eliminierung von Essigsäure beobachtet. Da BCl_3 hydrolyseempfindlich ist und dabei HCl in Dichlormethan freigesetzt wird, ist die Qualität des verwendeten BCl_3 von entscheidender Bedeutung.[299] Im nächsten **Kapitel 2.2.5 Urdamycinon B** ist gezeigt, dass die Möglichkeit gegeben ist, bei Verwendung von frisch hergestellten MgI_2 bessere Ergebnisse zu erzielen. Die Verseifung des Acetats **269** verläuft langsamer als bei der Synthese von (±)-8-*O*-Methyl-6-deoxy-rabelomycin, was an der primären Bildung des Lithiumphenolats liegt. Die nachfolgende Photooxidation erfolgt ebenfalls mit einer deutlich reduzierten Geschwindigkeit. Bei beiden Reaktionen entstehen deutlich mehr Nebenprodukte, u. a. kann Tetrangulol **270** identifiziert werden.

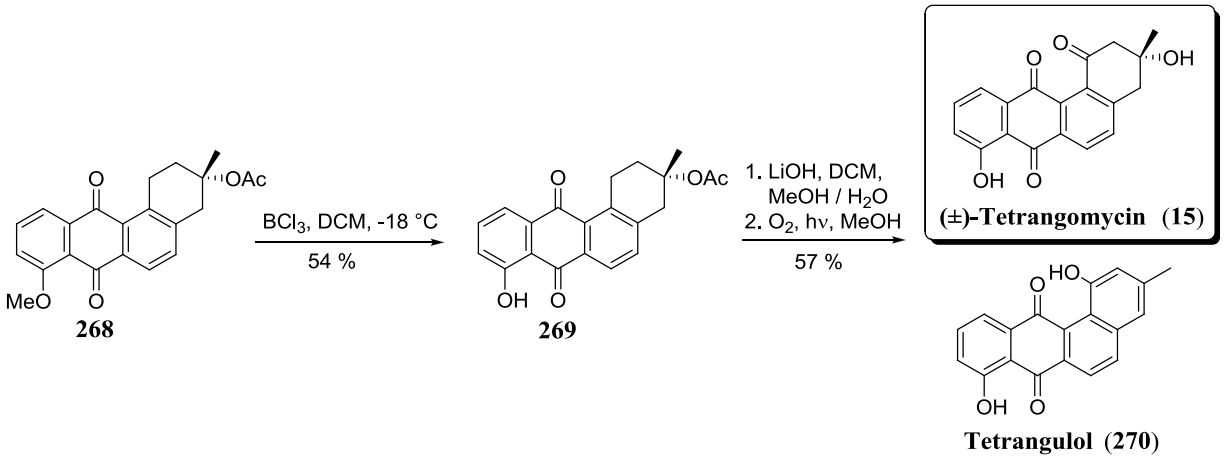


Abb.104 Synthese von (±)-Tetrangomycin **15**

2.2.5 Urdamycinon B

Urdamycinon B (**7**) und Tetrangomycin **15** besitzen das gleiche Benz[a]anthracen-Grundgerüst und Urdamycinon B (**7**) kann auch als 9-β-Olivosyl-tetrangomycin bezeichnet werden. Da es sich um einen *C*-glykosidisch gebundenen Zucker handelt, ist Tetrangomycin **15** formal nicht das Aglykon von Urdamycinon B (7).[21] Die bisher gewonnen Erkenntnisse aus der Synthese von Tetrangomycin **15** und 8-*O*-Methyl-6-deoxy-rabelomycin **127** fließen in die Synthese von Urdamycinon B (**7**) ein.

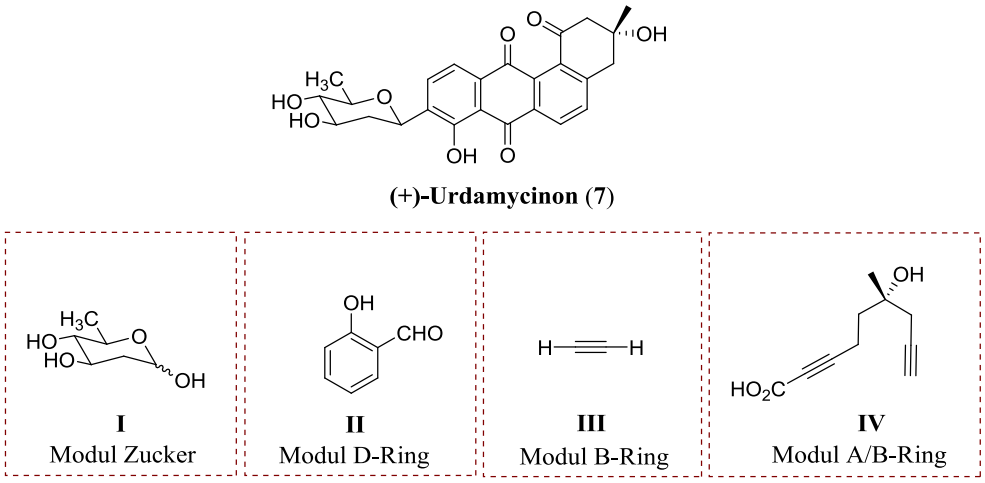


Abb.105 (+)-Urdamycinon B (**7**) und Zerlegung in Module

Bei der Wahl der Synthesebausteine bieten sich zwei Möglichkeiten der Einführung eines Olivosylrestes an. Zum einen besteht die Option der Funktionalisierung des D-Ring-Moduls **II** mit einem Olivosylsubstituenten. In dieser frühen *C*-Aryl-Glykosylierung muss der Zuckerbaustein sowie die *C*-Aryl-Verknüpfung mit der erarbeiteten Synthesesequenz in Einklang gebracht werden. Hierbei ist besondere Aufmerksamkeit auf die Auswahl geeigneter Schutzgruppen zu legen. Eine verringerte Stabilität der *C*-glykosidischen Bindung ist insbesondere bei der reduktiven Phthalidöffnung möglich. Auf mögliche Nebenreaktionen müsste daher geachtet und eventuell andere Syntheseoperationen zur Gerüstumlagerung angewendet werden. Die andere Möglichkeit ist die Einführung des Olivosylsubstituenten auf einer späten Reaktionsstufe, nachdem das Tetrahydrobenz[a]anthracen-Grundgerüst aufgebaut wurde.

2.2.5.1 Synthese von Glykosyldonoren – *D*-Olivosederivate

Als Glykosyldonor wird *D*-Olivose (Modul **I**) benötigt. Olivose ist ein 2,6-Desoxyzucker und kann auf *D*-Rhamnose (2-Desoxy-*D*-rhamnose) und *D*-Glukose **21** (2,6-Desoxy-*D*-glukose) zurückgeführt werden. *D*-Olivose ist kommerziell nicht erhältlich, ebenso wird nur *L*-Rhamnose (6-Desoxy-*L*-mannose) angeboten. Ubiquitär vorkommend und ein wichtiger Baustein des Lebens ist *D*-Glukose. Zur Synthese von *D*-Olivosederivaten wurde deshalb eine Syntheseroute ausgehend von *D*-Glukose **21** angewendet. Hierbei wurde zunächst nach etablierten Methoden das *D*-Glukal **79** synthetisiert und dieses in *D*-Rhamnal **80** überführt.[300-307]

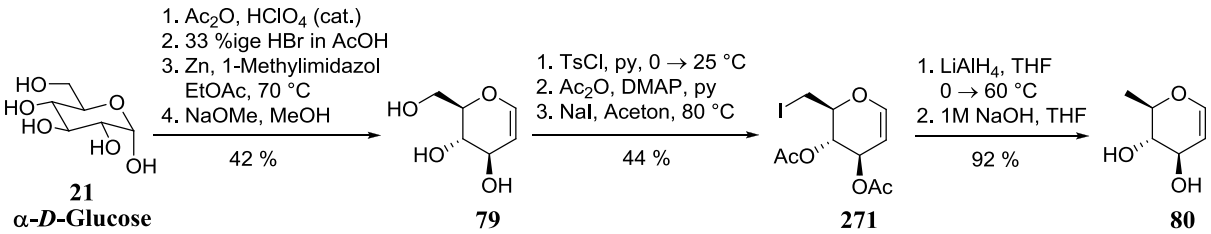


Abb.106 Synthese von *D*-Rhamnal **80**[300-307]

Hierzu wurde *D*-Glukose **21** mit Essigsäureanhydrid und katalytischen Mengen Perchlorsäure peracetyliert und in das Glykosylbromid durch Reaktion in 33%iger HBr in Essigsäure überführt. Nach Isolierung des Glykosylbromids wurde dieses ohne weitere Aufreinigung einer Eliminierungsreaktion unterzogen. Diese wurde mit aktiviertem Zink und 1-Methylimidazol in Ethylacetat erreicht.[300-302] Nach Verseifung mit katalytischen Mengen Natriummethanolat in Methanol wurde mit einer Gesamtausbeute von η =42 % *D*-Glucal **79** aus *D*-Glukose **21** erhalten.[303] *D*-Glucal **79** sollte nach einer Vorschrift von *Nicolaou et al*. in das *D*-Rhamnal **80** umgewandelt werden.[304] Hierbei wird die primäre Hydroxygruppe selektiv in Pyridin tosyliert. Das Zwischenprodukt konnte zwar erhalten und aufgereinigt werden, jedoch ist 6-Tosyl-*D*-glucal im aufgereinigten Zustand nicht stabil. Innerhalb kürzester Zeit tritt eine Polymerisationsreaktion ein und aus dem weißen Feststoff wird eine schwerlösliche, grüne, klebrige Masse. Glucale sind zyklische Enolether (Dihydropyrane), die mit Alkoholen unter Acetalbildung reagieren können. Auf dieser Fähigkeit beruht die Einführung von THP-Schutzgruppen in der organischen Chemie, die häufig von *para*-Toluolsulfonsäure (*p*TsOH) katalysiert werden. In *D*-Glucal **79** stehen die 3-Hydroxygruppe und der 5-Hydroxymethyl-substituent *cis* zueinander. Da die primäre Hydroxyfunktion durch Tosylierung in eine gute

Abgangsgruppe überführt wurde, kann es zu einer intramolekularen Substitutionsreaktion zwischen der 3-Hydroxygruppe und der 6-Tosylgruppe unter Ausbildung eines zyklischen Ethers und Freisetzung von *p*TsOH kommen, die die Polymerisierung katalysiert. Ein intermolekularer Angriff der sekundären freien Alkohole auf die primäre Tosylgruppe nach Entfernen des Lösungsmittels könnte gleichfalls zur Freisetzung von *p*TsOH führen. Um die Polymerisierungsreaktion zu umgehen, wurde der Reaktionslösung nach der selektiven Tosylierung der primären Position Essigsäureanhydrid und katalytische Mengen DMAP zugesetzt, um die verbliebenen Hydroxylgruppen zu acetylieren.[305] Die Entfernung der Tosylgruppe aus der Verbindung **272** (**Abb.107**) sollte reduktiv mit Lithiumaluminiumhydrid in THF erfolgen. Bei der Analyse des Reaktionsgemischs wurde festgestellt, dass neben dem gewünschten *D*-Rhamnal **80** ein zyklischer Ether **273** im Verhältnis von 3:1 auftrat.[306] Die reduktive Entfernung der Acetylgruppen scheint schneller zu erfolgen als die reduktive Eliminierung der Tosylgruppe. Die beiden Komponenten konnten nicht säulenchromatographisch getrennt werden, eine Trennung gelingt nach Überführung in die Benzylether. Um die intramolekulare Etherbildung zu unterdrücken, wurde zunächst in einer nukleophilen Substitutionsreaktion mit Natriumiodid in Aceton das 3,4-*O*-Diacetyl-6-iod-*D*-glucal **271** (**Abb.106**) hergestellt, welches in sehr guten Ausbeuten durch Reduktion mit $LiAlH_4$ in das *D*-Rhamnal **80** überführt werden konnte.[307]

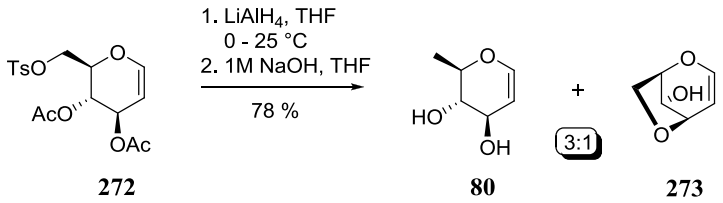


Abb.107 Versuch zur Darstellung von *D*-Rhamnal **80** aus Tosylat **272**

Aus Glykalen können über verschiedene Möglichkeiten 2-Deoxyzucker erzeugt werden.[308] Eine direkte Addition von Nukleophilen an die Enoletherstruktur ist in Analogie zur Reaktion von Dihydropyran mit Alkoholen säurekatalysiert möglich. Viele klassische Brønsted- oder Lewissäuren wie HCl, HF, pTsOH, Amberlyst H-15 oder BF_3•OEt_2 katalysieren jedoch auch die sogenannte Ferrier-Umlagerung, die häufig auftritt, wenn die C3-Hydroxygruppen derivatisiert sind.[309-311] *Mioskowski et al.* veröffentlichten 1990, dass mit katalytischem Triphenylphosphoniumhydrobromid (TPHB) die Darstellung von 2-Deoxyglykosiden direkt aus substituierten Glykalen mit vielen Hydroxynukleophilen ohne die als Nebenreaktion auftretende Ferrier-Umlagerung möglich sind.[309] Sie beobachteten die bevorzugte Bildung von α-Anomeren, und führen diesen Effekt eher auf kinetische als auf thermodynamische

Einflüsse zurück. In vorherigen Veröffentlichungen berichten sie von der Addition von TPHB an Enolether unter der Bildung von α-Alkoxytriphenylphosphoniumsalzen, wenn stöchimetrische Mengen verwendet werden.[312] Dass diese Verbindungen jedoch ein Intermediat in der TPHB-katalysierten Addition von Hydroxynukleophilen darstellen, kann ausgeschlossen werden, da sich α-Alkoxytriphenylphosphoniumsalzen nicht mit Alkoholen unter den Reaktionsbedingungen umsetzen lassen.[309] Nichtsdestotrotz ist ihre Bildung eine mögliche Nebenreaktion. Die Bildung von 2-Deoxyzuckern verläuft in der TPHB-katalysierten Reaktion unter Protonierung des Enols am weicheren β-Kohlenstoffatom (C2) und das resultierende Carbokation wird durch Nukleophile abgefangen. TPHB fungiert in dieser Umsetzung als katalytische Protonenquelle. Um die Abtrennung von Triphenylphosphin nach der Aufarbeitung zu umgehen, ist in der Literatur auch der Einsatz von polymergebundenem TPHB beschrieben.[313]

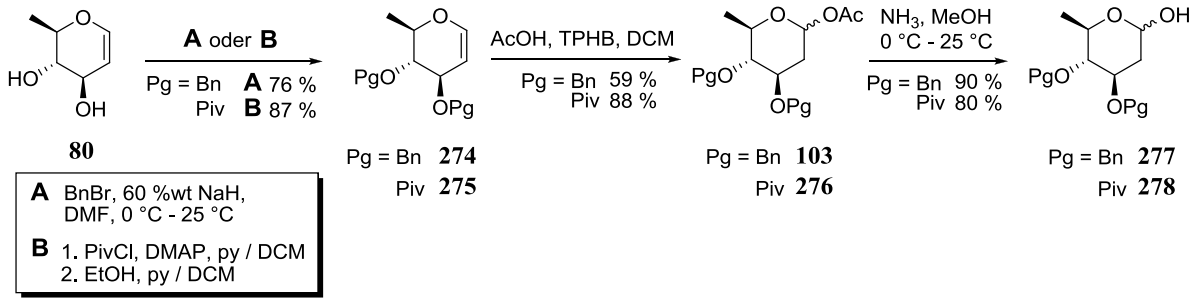


Abb.108 Synthese von *D*-Olivosederivaten

Zur Durchführung der TPHB-katalysierten Reaktion wurden die beiden verbliebenen Hydroxysubstituenten von *D*-Rhamnal **80** geschützt. Hierzu wurde zum einen die Benzylschutzgruppe ausgewählt, da in vielen Arbeiten gezeigt wurde, dass die Benzylgruppe eine geeignete Schutzgruppe in *C*-Arylierungsreaktionen darstellt.[129,150,161-167] Zum anderen wurde *D*-Rhamnal **80** in das 3,4-*O*-Dipivaloyl-*D*-rhamnal **275** überführt, da das Glykosylierungssubstrat **337** (**Abb.133**) bereits eine Pivaloylschutzgruppe trägt und die Schutzgruppen in einem gemeinsamen Schritt abgespalten werden sollen. Die Verwendung von Acetylschutzgruppen ist ebenfalls möglich. In der TPHB-katalysierten Reaktion wurde Essigsäure als Hydroxynukleophil zugesetzt, um die 1-Acetyl-olivosederivate zu erhalten.[314] Die Ausbeuten der Reaktion sind gut reproduzierbar und mit der Pivaloylschutzgruppe können deutlich bessere Ausbeuten erzielt werden. In den Reaktionen zeigte sich eine α-Selektivität von ca. 3.5:1. Durch Aminolyse mit Ammoniak in Methanol lässt sich selektiv die anomere Hydroxylfunktion freisetzen.

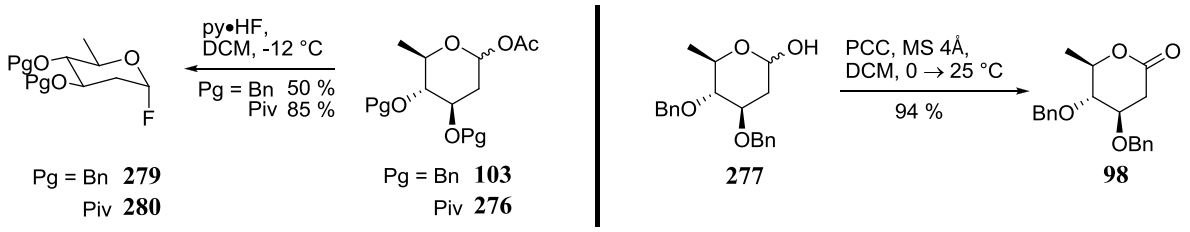


Abb.109 Glykosylierungssubstrate

Die 3,4-*O*-Dibenzyl-*D*-olivose **277** wurde durch Oxidation mit Pyridiniumchlorochromat (PCC) in das Aldonolacton **98** überführt.[315,316] Die Oxidation mit PCC war in dieser Reaktion mit Ausbeuten von über 90 % deutlich besser geeignet als die Oxidation mit DMSO und Essigsäureanhydrid zur Aktivierung des DMSO nach dem Albright-Goldmann-Verfahren, in der nur eine Ausbeute von η = 49 % für das gewünschte Aldonolacton erzielt wurde.[317-319] In signifikanten Mengen wurde das 1-*O*-Acetyl-olivosederivat **103** gebildet.

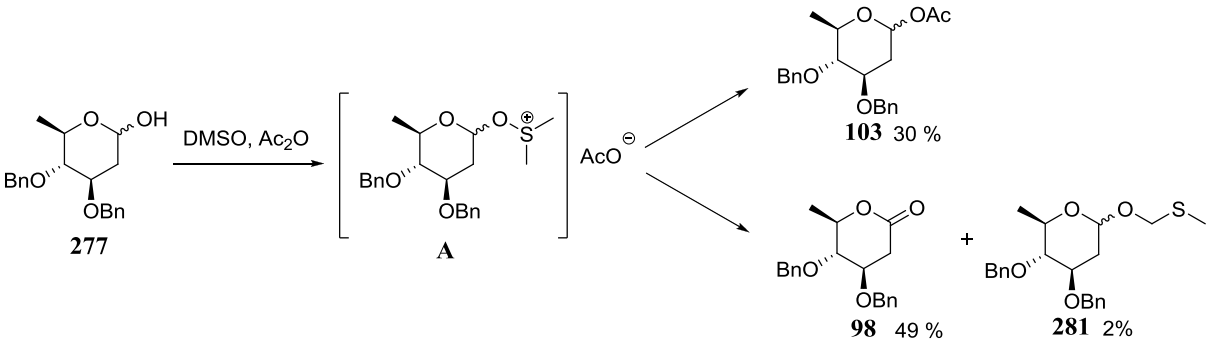


Abb.110 Oxidation von 3,4-Dibenzyl-*D*-Olivose **277** mit DMSO/Ac_2O

Das Aldonolacton **98** wurde im Verlauf der Arbeit mit metallierten Arylverbindungen umgesetzt, um *C*-Glykoside zu erhalten. Dagegen wurden die 1-*O*-Acetyl-olivosederivate in Lewissäure-katalysierten *C*-Aryl-Glykosylierungsreaktionen eingesetzt. Um den Glykosyldonor darüber hinaus zu aktivieren, wurden die 1-*O*-Acetyl-olivose-Derivate in die Olivosylfluoride überführt (siehe **Abb.109**). Hierzu werden **103** bzw. **276** in Dichlormethan gelöst und durch Zugabe von HF•py zur Reaktion gebracht.[320,321] Die Olivosylfluoride sind hydrolysestabil und die Reaktion lässt sich durch Zugabe von gesättigter Natriumhydrogen-carbonatlösung beenden. Die Olivosylfluoride können säulenchromatographisch aufgereinigt werden, jedoch ist nach Entfernen des Lösungsmittels nach kurzer Zeit eine Polymerisations-reaktion zu beobachten, die zur Zersetzung der Olivosylfluoride führt. Aus diesem Grund sollten die Olivosylfluoride stets unmittelbar vor der Reaktion erzeugt werden. Die 1-*O*-acetylierten Derivate sind lagerstabil.

2.2.5.2 *C*-Aryl-Glykoside – Modellreaktionen zur *C*-Aryl-Glykosylierung

Die Anguzykline mit einer Tetrahydrobenz[a]anthrachinonstruktur wurden in der retrosynthetischen Betrachtung auf drei Module zurückgeführt – auf eine Monoin- und eine Diinkomponente zum Aufbau der AB-Ringe sowie einem aromatischen Aldehyd, der das Modul für den D-Ring des Grundgerüsts repräsentiert. Es ist wünschenswert, dass alle Module die charakteristischen Substituenten enthalten und über die ausgearbeitete Synthesemethode über Phthalidbildung und Gerüstumlagerung die Tetrahydrobenz[a]-anthrachinonstruktur erzeugt wird. Das Modul für den D-Ring sollte für die Urdamycinon-B-Synthese folgendes Substitutionsmuster aufweisen:

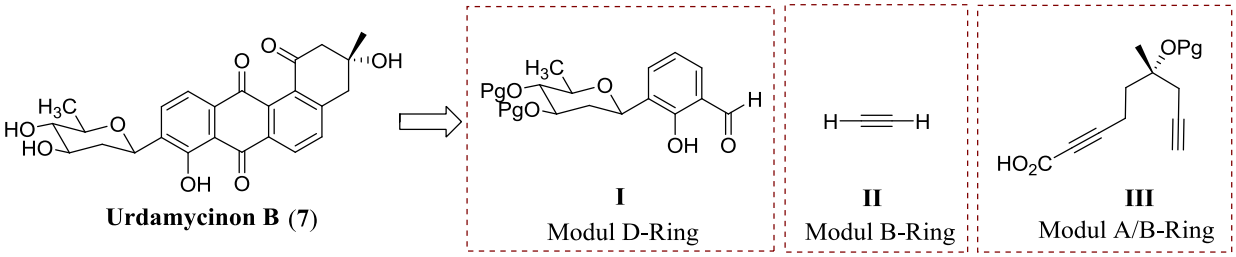


Abb.111 Modulbetrachtung

a) Synthese eines β-*C*-Aryl-glykosylierten D-Ring-Moduls – Glykosylierung auf einer frühen Synthesestufe

Eine Möglichkeit zur Einführung des Olivosylsubstituenten ist die Arylierungsreaktion unter Verwendung von Arylmetallspezies (siehe **Abb.36**).[157,322] Hierzu muss jedoch die Salicylaldehydstruktur maskiert oder im Nachhinein eingeführt werden. Weiterhin muss ein geeigneter Metallierungsvorläufer erzeugt werden. Metallierte Arylverbindungen werden vor allem über zwei Synthesemöglichkeiten erzeugt. Zum einen über einen Halogen-Metall-Austausch und zum anderen über die Dirigierende *ortho*-Metallierung (DoM), in der eine Deprotonierung zumeist durch eine Alkyllithium-Verbindung oder anderen starken Lithiumbasen wie LiTMP in *ortho*-Position zu einer metalldirigierenden Gruppe (DMG) im aromatischen Substrat stattfindet.[323-326] Ein Vorschlag zur Verwendung der DoM ist in **Abb.112** dargestellt. Eine Überprüfung der Anwendbarkeit steht noch aus. Nach erfolgreicher Funktionalisierung müsste die Salicylaldehydstruktur erzeugt werden. Im Rahmen der Arbeit wurde diese Struktur in Iodphenol **283** durch Umsetzung mit Paraformaldehyd mit wasserfreiem Magnesiumiodid in Acetonitril erzeugt.[328] Ob diese selektive *ortho*-

Formylierung für Substrate von Typ **C** anwendbar ist, wurde im Rahmen dieser Arbeit nicht untersucht.

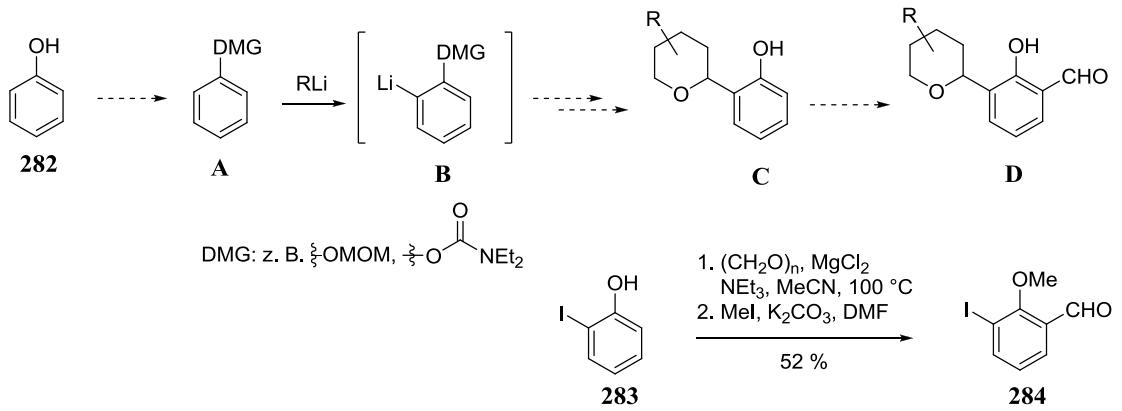


Abb.112 Vorschlag zum Aufbau des Moduls D ausgehend von Phenol **282**.

In dieser Arbeit wurde die Erzeugung von geeigneten Arylmetallspezies über einen Halogen-Metallaustausch untersucht. Aldehyde wie **284** können nicht direkt eingesetzt werden, sondern müssen maskiert oder geschützt werden. Bei der Literaturrecherche fiel auf, dass sich Benzofurane durch Ozonolyse in Salicylaldehyde überführen lassen.[329-332] Zur Überprüfung, ob Benzofurane eine geeignete Maskierung darstellen, wurde aus Bromphenol **285** nach einer literaturbekannten Vorschrift 7-Brom-benzofuran **286** erzeugt.[333] In Benzofuranen ist die 2-Position azidifiziert. Damit keine Konkurrenzreaktion zum Metall-Halogen-Austausch auftritt, wurde 7-Brom-2-(trimethylsilyl)-benzofuran **287** durch Deprotonieren mit LDA und Funktionalisierung mit Trimethylsilylchlorid hergestellt.[329,334]

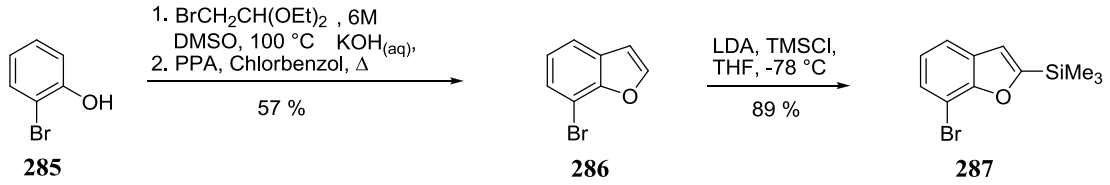


Abb.113 Metallierungsvorläufer zum Aufbau von Modul D[334]

Die Ummetallierung mit ^{i}PrMgCl kann bei Raumtemperatur durchgeführt werden. Der Reaktionsfortschritt wurde NMR-spektroskopisch verfolgt, indem ein Aliquot mit Methanol abgefangen wurde. Die Ummetallierung erfolgte nur langsam, erst nach 20 h waren mehr als 90 % der gewünschten Magnesiumspezies gebildet. Dagegen erfolgt der Brom-Lithium-Austausch mit ^{n}BuLi bei -78 °C unmittelbar. Zunächst wurden die metallierten Verbindungen mit δ-Valerolacton zur Reaktion gebracht, um die Anwendbarkeit der nachfolgenden

Syntheseschritte zu überprüfen. Hierbei wurde festgestellt, dass die Aryllithiumverbindungen reaktiver als die Arylmagnesiumverbindungen sind. Neben der Bildung der gewünschten Lactole erfolgte auch eine zweifache Arylierung von δ-Valerolacton. Aus dem Rohprodukt wurde das Tetrahydropyran durch Umsetzung mit Natriumcyanoborhydrid ($Na(CN)BH_3$) in EtOH bei pH = 4.5 erzeugt. Der pH-Wert wurde durch sorgfältige Zugabe von wasserfreier HCl in EtOH am Umschlagspunkt von Bromkresolgrün als Indikator eingestellt.[153,157,335,336] Die Demaskierung der Salicylaldehydstruktur durch Ozonolyse gelingt in guten Ausbeuten.

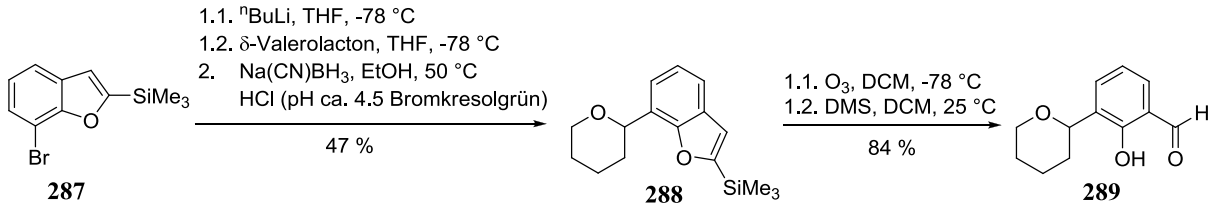


Abb.114 Funktionalisierung und Demaskierung von 7-Brom-2-(trimethylsilyl)-benzofuran

Nachdem die Anwendbarkeit der Synthesemethode mit δ-Valerolacton überprüft wurde, wurde das Aldonolacton **98** als Substrat verwendet. Das *C*-arylglykosylierte Benzofuran **290** wurde in einer Ausbeute von η = 38 % und einer β-Selektivität von 99:1 erhalten. Die Demaskierung durch Ozonolyse gelingt in guten Ausbeuten, ebenso die Überführung in den (β-*C*-Olivosyl-aryl)-methylether **292**, der ein geeignetes Ausgangsmaterial für die Synthese von Urdamycinon B (**7**) darstellen könnte.

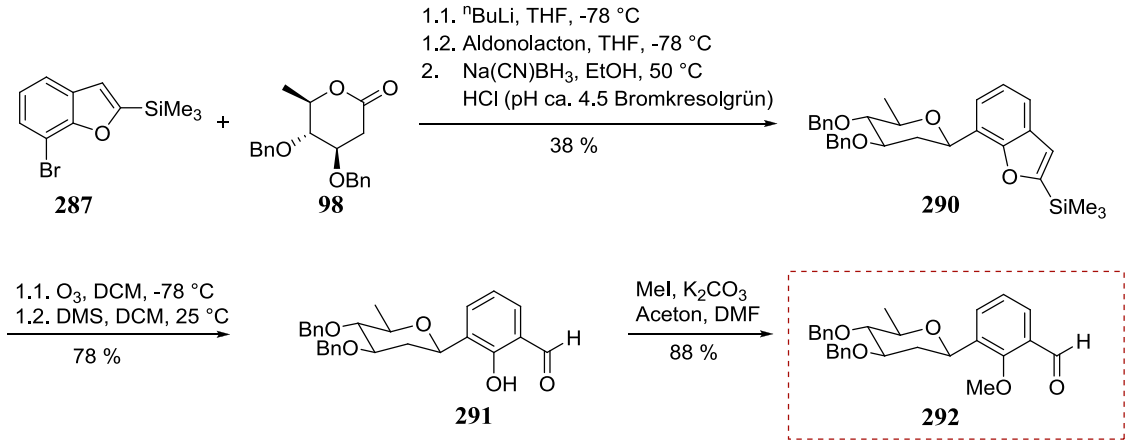


Abb.115 Modul D-Ring: Synthese einer geeigneten Verbindung

Ein anderer sehr interessanter Ansatz zur Synthese des D-Ring Moduls ist die Verwendung der *ortho*-selektiven *C*-Aryl-Glykosylierung nach *Suzuki*.[164,320,337-342] Als Promotoren in diesen Reaktionen dienen Lewissäuren, die Glykosyldonoren mit elektronenreichen Hydroxy-

aromaten zur Reaktion bringen. Die meisten Lewissäuren müssen im Allgemeinen in stöchiometrischen Mengen zugesetzt werden. In ihren Studien zur *C*-Glykosylierung von elektronenreichen Iodphenolen untersuchte die Forschungsgruppe um *Keisuke Suzuki* die Promotoreigenschaften von Scandiumtriflat. Beginnend mit dem Jahr 2003 veröffentlichten sie und andere Wissenschaftler zahlreiche Beispiele zur katalytische Verwendung von $Sc(OTf)_3$ in *ortho*-selektiven *C*-Aryl-Glykosylierungen, darunter die Umsetzung von 2,6-Dihydroxy-Benzaldehyden oder 2,6-Dihydroxy-acetophenonen.[161,165-167]

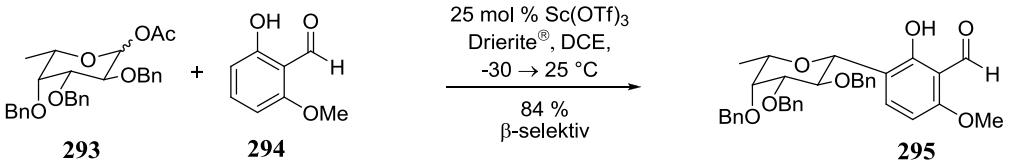


Abb.116 Scandiumtriflat als effizienter Katalysator in der Aryl-*C*-Glykosylierung, 6-Methoxy-Salicylaldehyd als Substrat (*Suzuki et al*., 2003)[161]

Die Reaktion wurde nach diesen Bedingungen mit 1-*O*-Acetyl-3,4-*O*-dibenzyl-*D*-olivose **103** als Glykosyldonor getestet. Sowohl aus Salicylaldehyd **297** als auch aus Iodphenol **283** konnten keine *C*-Aryl-Glykoside erhalten werden. Während aus den Reaktionsmischungen von Iodphenol **283** *O*-Glykoside isoliert werden konnten, stellen die *O*-Glykoside von Salicylaldehyd **297** selbst Aktivester dar und es wurde aus der Reaktionsmischung nach wässriger Aufarbeitung nur Salicyladehyd **297** als aromatische Aldehydkomponente isoliert. Die 1-*O*-Acetyl-olivose **103** wurde in den Reaktionen vollständig umgesetzt, interessant war die Isolierung geringer Mengen 1,3,4-*O*-Tribenzyl-α-*D*-Olivose **298**.

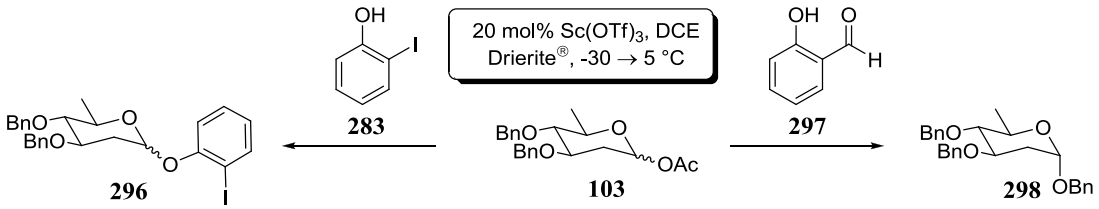


Abb.117 Versuche zur $Sc(OTf)_3$-katalytisierten Glykosylierung

Als Quelle für den Benzylalkohol kommt nur das eingesetzte Glykosid **103** selbst in Frage. Am wahrscheinlichsten ist eine Eliminierung der 3-Benzyloxyfunktion unter Ausbildung von Allylkationen (**B Abb.118**), die zu vielfältigen Reaktionen befähigt sind. Benzylalkohol **299** selbst unterliegt bei diesen Reaktionsbedingungen einer *O*-Glykosylierung und bildet u. a. irreversibel 1,3,4-*O*-Tribenzyl-α-*D*-olivose **298** aus.

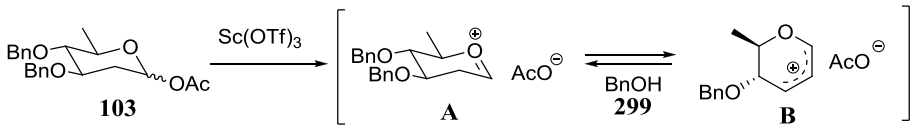


Abb.118 Schematische Darstellung der Eliminierung von Benzylalkohol unter Ausbildung von Allylkationen

Damit diese Methode analog *Suzuki et al*. genutzt werden kann, muss ein geeigneteres Substrat gefunden werden. Die Synthesemethode wurde vielfältig für *meta*-Resorcinderivate angewendet. Jedoch muss bei Verwendung von Resorcinderivaten eine Hydroxygruppe wieder aus dem Produkt entfernt werden. Dieses könnte über die Syntheseoperation „Umsetzung mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid“ und palladiumkatalysierte Reduktion des Triflats mit Ammoniumformiat realisiert werden.[343,344] Um die *C*-Aryl-Glykosylierung mit Scandiumtriflat zu erforschen, wurde aus 2,6-Dihydroxy-Benzoesäure **300** die Verbindung **302** synthetisiert.

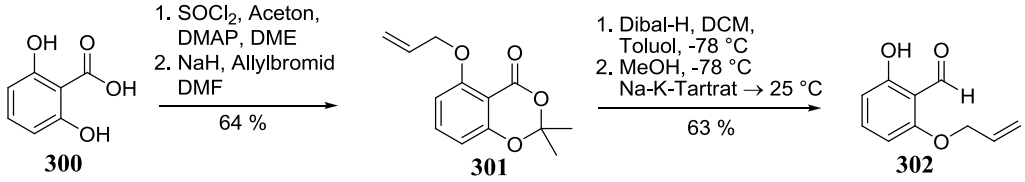


Abb.119 Darstellung eines *C*-Aryl-Glykosylierungssubtrats[345]

Nach den Reaktionsbedingungen von *Suzuki et al*. werden zwei Äquivalente des Phenols in der Reaktion eingesetzt.[161,165-167] Der Reaktionsfortschritt in der Reaktion mit 1-*O*-Acetyl-3,4-O-dibenzyl-*D*-olivose **103** als Glykosyldonor wurde anhand des Umsatzes des Kohlenhydrats überprüft. Wiederum wurde die Bildung von 1,3,4-*O*-Tribenzyl-α-*D*-olivose **298** beobachtet, daneben noch weitere nicht aufgeklärte Kohlenhydratderivate. Die Ausbeute an gewünschtem β-*C*-Aryl-Glykosid lag bei ca. η = 10 %. Die Produktfraktion wurde säulenchromatographisch abgetrennt und zur besseren Aufreinigung mit Dimethylsulfat in DMF verethert. Das β-*C*-Aryl-Glykosid **303** wurde mit einer bescheidenen Ausbeute von 9 % erhalten.

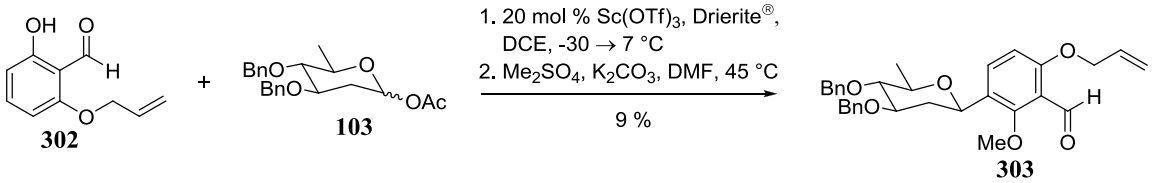


Abb.120 Versuche zur *C*-Aryl-Glykosylierung

Weiterhin wurde der Aldehyd **302** mit 1-*O*-Acetyl-3,4-*O*-dipivaloyl-*D*-olivose **276** als Glykosyldonor umgesetzt. Nach einer Reaktionszeit von 8 h und graduellem Erwärmen der Reaktionslösung auf θ = 12 °C war der Glykosyldonor vollständig umgesetzt. Bei der Analyse des Reaktionsgemisches wurde die Bildung des gewünschten Produktes **304** mit einer Ausbeute von η = 19 % festgestellt (**Abb.121**).

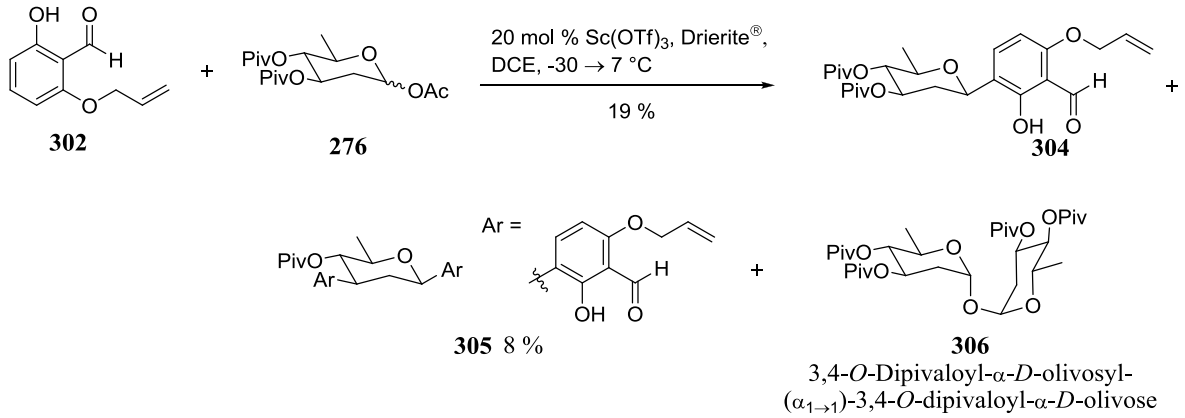


Abb.121 Versuche zur *C*-Aryl-Glykosylierung

Daneben konnte mit einer Ausbeute von η = 8 % ein zweifach aryliertes Zuckerderivat isoliert werden. Nach Analyse der NMR-, IR- und MS-Spektren wird hierfür die Struktur **305** vorgeschlagen, in der ein Arylrest β-*C*-glykosidisch an der Position C1, der andere in der äquatorialen Position an C3 gebunden ist. Es kann auch bei Verwendung von Pivaloylschutzgruppen in 2-Deoxyzuckern eine Eliminierung von Pivalinsäure **307** an der Position C3 unter diesen Reaktionsbedingungen erfolgen. Das Kation **A** alkyliert dann den eingesetzten Aromaten.

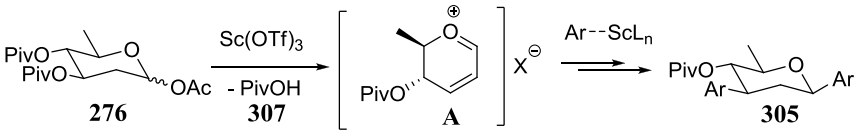


Abb.122 Nebenreaktion über Eliminierung von Pivalinsäure **307** in **276**

Als Nebenprodukt trat in dieser Reaktion vor allem ein Olivose-Dimer **306** auf. Die Bildung von Dimer **306** deutet auf die Bildung von 3,4-*O*-Dipivaloyl-olivose während der Reaktion hin, welche dann als Nukleophil noch nicht umgesetzten Glykosyldonor angreift. Die Reaktion wurde mit über CaH_2 getrocknetem, frisch destilliertem Dichlorethan und über Drierite® in Schutzgasatmosphäre durchgeführt, um den Wassergehalt in der Reaktionslösung so gering wie möglich zu halten. Die Bildung des Olivosedimers **306** konnte auch bei Verwendung von Molsieb 4Å nicht verhindert werden.

Aus den Ergebnissen der Versuche wird geschlussfolgert, dass die Scandiumtriflat-katalysierte *C*-Aryl-Glykosylierung für die Synthese einer Substanz, die als D-Ring Modul in der Synthese von Urdamycinon B (**7**) eingesetzt werden kann, nur bedingt geeignet ist, vor allem unter dem Gesichtspunkt, dass drei weitere Synthesestufen zur Entfernung einer aromatischen Hydroxygruppe durchgeführt werden müssen. Weiterhin zählt Scandium zu den „Seltenen Erden". In der Erdkruste kommt dieses Element mit einer Häufigkeit von 5 ppm vor, jedoch ist es selten in Lagerstätten angereichert und es gibt nur wenige Mineralien wie den Thortveitit, in denen es in einem größeren Anteil vorkommt.[346] Aus diesem Grund sind Scandiumtriflat katalysierten Reaktionen deutlich teurer als die Arylierungsreaktionen unter Verwendung von Arylmetallspezies (**Abb.115**). In diesen wird das *C*-Glykosid nach Reduktion der Lactole ebenfalls β-selektiv erhalten. Die in den Abbildungen angegebenen Ausbeuten beziehen sich jeweils auf das eingesetzte Kohlenhydrat.

b) Glykosylierung im späten Stadium der Synthesesequenz

Erfolgt die Einführung eines Olivosylsubstituenten in der Synthese von Urdamycinon B (7) auf einer späten Synthesestufe, so ist es wünschenswert, das über viele Syntheseschritte aufgebaute Tetrahydrobenz[a]anthracen in stöchiometrisch begrenzenden Mengen einzusetzen. Insbesondere 1- und 2-Naphtole sind sehr gute Substrate für die *C*-Aryl-Glykosylierung mit Lewissäure als Promotoren. Diese Tatsache führt u. a. dazu, dass die „DC + A-Strategie" mittels Diels-Alder-Reaktion die effektivste Strategie zum Aufbau *C*-Aryl-glykosidischer Anguzyklinine vom Urdamycinon B-Typ ist. Die *C*-Aryl-Glykosylierung von elektronenreichen Anthracenen ist 1989 von *Matsumoto* und *Suzuki* mit Dichlorhafnocen als Promotor in Studien zur Synthese von Vineomycinen beschrieben.[320,338] In ihren Reaktionen verwendeten sie 3,4-*O*-Dibenzoyl-α-*D*-olivosylfluorid als Glykosyldonor. Untersuchungen zur Reaktion von *D*-Olivose mit 1-Hydroxy-9,10-dimethoxy-anthracenol **310** unter dem Einfluss von TMSOTf und Silberperchlorat veröffentlichten *Toshima et al*. 1998.[347] Beiden Veröffentlichungen ist gemein, dass die Glykosylierung in guten Ausbeuten erfolgte, jedoch der aromatische Lewis-π-basische Akzeptor im Überschuss eingesetzt wurde. Um die Reaktion zunächst zu testen, wurde 1-Hydroxy-9,10-dimethoxy-anthracenol **310** aus 1-Hydroxy-anthrachinon **308** synthetisiert.

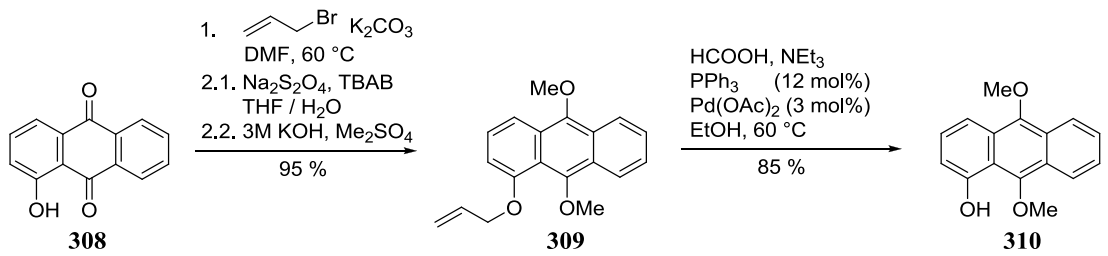
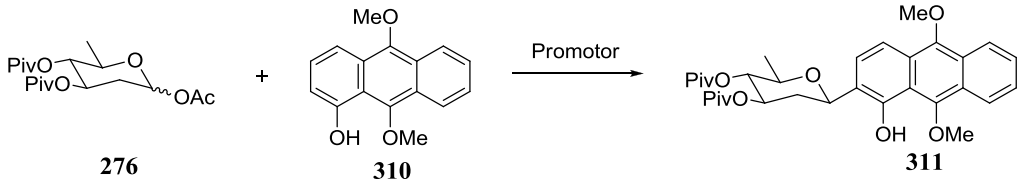


Abb.123 Darstellung eines Testsubstrats[298,348]

Die Ergebnisse aus den Untersuchungen zur Reaktion von 1-*O*-Acetyl-3,4-*O*-Dipivaloyl-*D*-olivose **276** mit 1-Hydroxy-9,10-dimethoxy-anthracen **310** sind in **Tabelle 8** dargestellt. In allen Reaktionen wurde der Glykosyldonor im leichten Überschuss von 1,25 Äquivalenten eingesetzt. Dennoch wurde häufig kein vollständiger Umsatz von 1-Hydroxy-9,10-dimethoxyanthracen **310** erzielt. Zum größten Teil reagierte der Glykosyldonor trotz äußerst sorgfältigem Wasserausschluss zum Olivosyl-($\alpha_{1\rightarrow1}$)-olivosederivat **306** (**Abb.121**).

Tabelle 8 *C*-Glykosylierung von 1-Hydroxy-9,10-dimethoxy-anthracen **310**



Eintrag	Promotor	Äq. Promotor		Lsgm.	θ [°C]	Umsatz[a] [%]	Ausbeute[b] [%]
1	Cp_2HfCl_2 / $AgClO_4$	1,5 / 2,0	MS 4Å	DCM	-78 → 0	60	30
2	$Sc(OTf)_3$	0,25	Drierite®	DCE	-30 → 10	95	23
3	BF_3•OEt_2	2,0	Drierite®	MeCN	-10 → 0	18	15

a) Umsatz bezogen auf 1-Hydroxy-9,10-dimethoxyanthracen, in allen Reaktionen wurden 1,25 äq. Olivosylacetat eingesetzt b) in allen Reaktionen wurde die Bildung von Olivosyl-Dimer beobachtet

Weitere Optimierungen der Reaktionsbedingungen sind notwendig, um die Reaktionen effektiv nutzen zu können. Molsieb MS 4Å ist ein effektiverer Zusatz als Drierite®, insbesondere bei BF_3•Etherat-katalysierten Reaktionen. Bei der Verwendung von BF_3•OEt_2 finden sich in der Literatur einige Hinweise, dass Acetonitril ein geeigneteres Lösungsmittel als halogenierte Lösungsmittel in dieser Reaktion darstellt.[349-351] Insbesondere bei der Arbeit mit Acetonitril ist auf den Wassergehalt zu achten. In späteren Reaktionen wurde der Wassergehalt von Acetonitril über Karl-Fischer-Titration auf unter 14 ppm bestimmt. Häufig sind jedoch die Anthracenole in Acetonitril schlechter löslich als in Dichlormethan. Um die

Reaktionen nicht zu verdünnt durchzuführen, wurde ein Gemisch aus Acetonitril und Dichlormethan als Lösungsmittel verwendet. Aus der Optimierung der Hafnocen- und der BF_3•OEt_2-vermittelten Reaktionen wird sich mehr Potential versprochen. Studien hierzu wurden noch nicht durchgeführt. Das System TMSOTf / $AgClO_4$ wurde nicht getestet, da in der Umsetzung mit Dimethoxyanthracen **337** (**Abb.133**) eine Eliminierung der Pivaloylschutzgruppe vermutet wird.

Ein weiterer Ansatz ist die Verwendung eines anderen Glykosyldonors. Hierzu wurde 3,4-*O*-Dipivaloyl-α-*D*-olivosylfluorid **280** verwendet. Da dieses wie bereits erwähnt leicht zur Zersetzung neigt, wurde es aus dem Olivosylacetat **276** unmittelbar vor der Reaktion mit Ausbeuten von η > 85 % erzeugt und säulenchromatographisch aufgereinigt. Das verwendete Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Glykosylfluorid **280** unmittelbar in Acetonitril gelöst, wobei auch das Anthracenol **310** und Molsieb MS 4Å zugesetzt wurden. Über Dünnschichtchromatographie konnte keine Reaktion zwischen den beiden Komponenten und keine Zersetzung des Glykosyldonors **280** innerhalb von 30 min festgestellt werden. Zu beachten ist, dass hierbei auch der Wassergehalt des verwendeten Eluenten in der säulenchromatographischen Aufarbeitung eine Quelle für Wasserspuren darstellt.

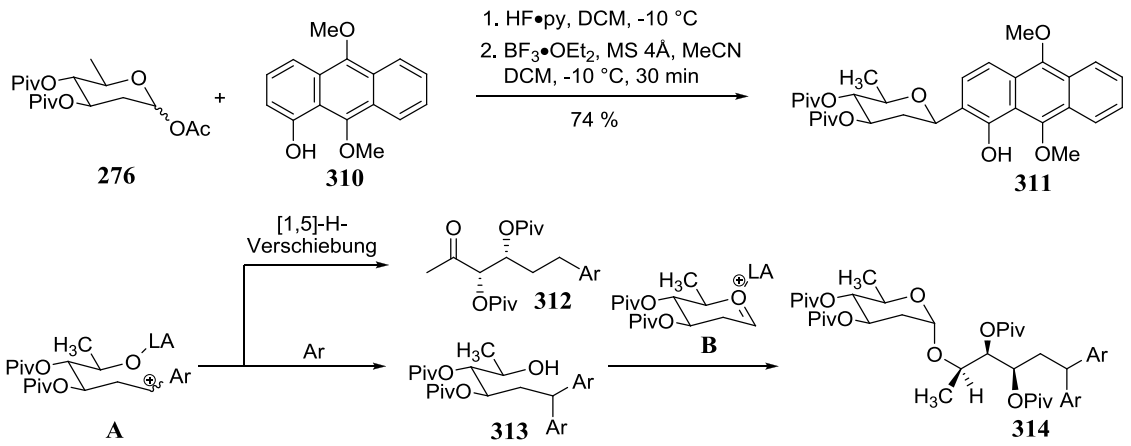


Abb.124 Umsetzung mit Olivosylfluoriden[166]

Um die beiden Reaktionspartner zur Reaktion zu bringen, wurde die Lösung unter Schutzgasatmosphäre in einen Schlenkkolben überführt, auf die Anfangstemperatur abgekühlt und die Lewissäure zugeben. Als Lewissäure wurden BF_3•OEt_2 und Dichlorhafnocen verwendet. Mit BF_3•OEt_2 findet sofort eine Reaktion statt, die von mehreren Farbumschlägen begleitet wird (braun → dunkelblau → türkis → gelb), nach wenigen Minuten (10 min, θ = -10 °C) ist fast kein Startmaterial mehr vorhanden und die Zusammensetzung der Reaktionslösung ändert sich nicht mehr. Das NMR-Spektrum der Rohmischung zeigte einen Umsatz des 1-Hydroxy-

9,10-dimethoxy-anthracens **310** von mehr als 95 % und zeigte das gewünschte β-*C*-Glykosid **311** als deutliches Hauptprodukt an, das in einer Ausbeute von η = 74 % isoliert werden konnte. Daneben wurde mit einer Ausbeute von ca. 1 % ein Dimer isoliert, für das die Struktur **314** vorgeschlagen wird. Die dünnschichtchromatographische Untersuchung der Reaktionsmischung zeigt weitere Nebenprodukte an, die aufgrund des Anthracensystems stark fluoreszierend sind, aber aufgrund der geringen Mengen nicht isoliert und charakterisiert wurden.

Die Umsetzung mit Dichlorhafnocen als Promotor erfolgte ebenfalls in einem Acetonitril-DCM-Lösungsmittelgemisch. Die Lewissäure wurde bei θ = -30 °C zugegeben und die Reaktionsmischung innerhalb von 1 h graduell auf θ = 2 °C erwärmt. Dabei sind verschiedene Farbumschläge der Reaktionsmischung zu beobachten, jedoch nicht so deutlich wie in der BF_3•OEt_2-vermittelten Reaktion. Über dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle wurde der vollständige Umsatz des Glykosyldonors **280** nach 1 h festgestellt, jedoch war im Reaktionsgemisch noch viel 1-Hydroxy-9,10-dimethoxy-anthracen **310** vorhanden. Nach hydrolytischer Aufarbeitung wurde ein Reaktionsumsatz von 30 % bestimmt. Aus der Reaktionsmischung konnten u. a. mit einer Ausbeute von η = 7 % das β-*C*-Aryl-Glykosid **311**, mit einer Ausbeute von η = 2 % das α-*C*-Aryl-Glykosid **315** und mit einer Ausbeute von η = 14 % das α-*O*-Aryl-Glykosid **316** isoliert werden. Für Dichlorhafnocen ist bekannt, dass dieses in der Lage ist, die Umwandlung der beiden α-Glykoside in das β-*C*-Glykosid **311** zu fördern.[160,337] Bei längeren Reaktionszeiten wird eine vollständige Transformation dieser beiden Glykoside erwartet. In diesem Versuchsansatz trat deutlich die Nebenreaktion zum Olivosyldimer **306** auf.

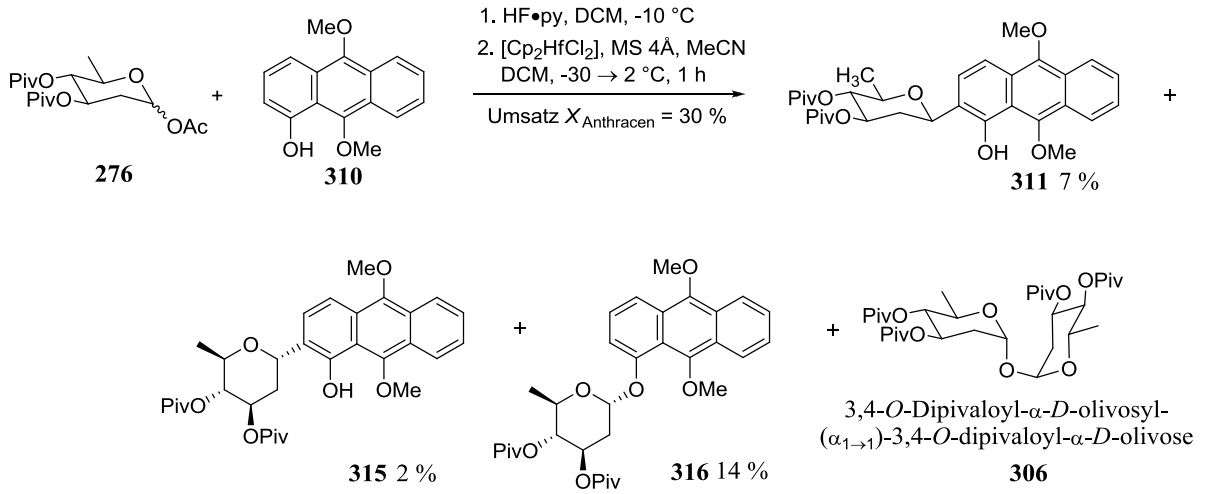


Abb.125 Umsetzung mit Olivosylfluoriden und Dichlorhafnocen als Promotor

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass mit der BF_3•OEt_2-vermittelten Glykosylierung die vielversprechenderen Ergebnisse erzielt werden und diese Reaktionsbedingunen sollen auch in der Synthese von Urdamycinon B (**7**) Anwendung finden.

2.2.5.3 Synthese der Diinkomponente

S-(+)-Linalool **129** stellt ein geeignetes Ausgangsmaterial für die Synthese der Diinkomponente dar. Jedoch wurde bereits erwähnt, dass die TBS-Schutzgruppe im weiteren Syntheseverlauf nicht geeignet ist und eine Schutzgruppentransformation erfolgen muss. Eine Möglichkeit, die Schutzgruppe in der Synthese der Diinkomponente zu verändern, besteht nach der Einführung der zweiten Alkinfunktion mittels der Corey-Fuchs-Reaktion, wenn das Substrat nicht mit Methylchloroformiat, sondern mit NH_4Cl abgefangen wird. Anschließend gelingt es, den tertiären Alkohol **317** unter den Bedingungen $HF_{(aq)}$ in Acetonitril bei θ = 65 °C so freizusetzen, dass weiterhin beide Alkinfunktionen unterschieden werden können.[40]

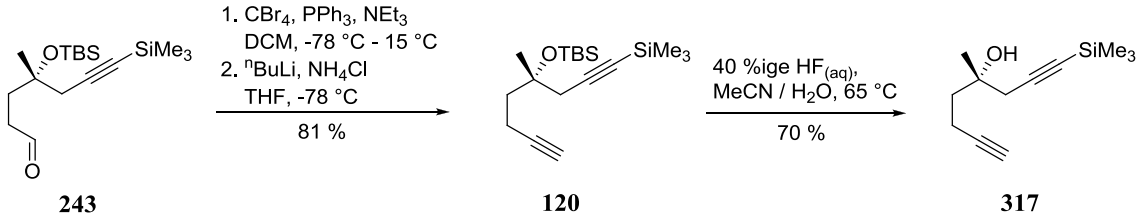


Abb.126 Schutzgruppentransformation in der Synthese der Diinkomponente [40]

Der Alkohol **317** lässt sich aus Acetessigsäureethylester **318** in wenigen Synthesestufen racemisch herstellen.[40,352] Hierzu wurde Acetessigsäureethylester **318** mit Propargylbromid alkyliert, das Produkt nach destillativer Aufreinigung mit wässriger Natronlauge verseift und anschließend im saurem Milieu decarboxyliert, um Hex-5-in-2-on **320** zu erhalten. Bei dieser Reaktionssequenz entstanden ebenfalls signifikante Mengen an Pent-5-insäure **321** und Essigsäure. Aus TMS-geschütztem Propargylbromid wurde nach einer Vorschrift von *Kobayashi et al*. das Methyl-Grignard-Reagenz mit Magnesium in Ether erzeugt.[353] Hierbei wurden katalytische Mengen $ZnBr_2$ zugesetzt; in anderen Literaturvorschriften findet sich auch der Zusatz von $HgCl_2$.[40] Der Zusatz der Salze ist notwendig, da die Grignardverbindung in einem Tautomerengleichgewicht steht und hier eine höhere Selektivität für die gewünschte Reaktion erreicht werden kann.[353,354] Nach Zusatz von Hex-5-in-2-on **320** wurde trotzdem

neben dem gewünschten Alkohol in ca. 10 % Ausbeute das Allen **322** gebildet (Selektivität 5:1, **Abb.127**).

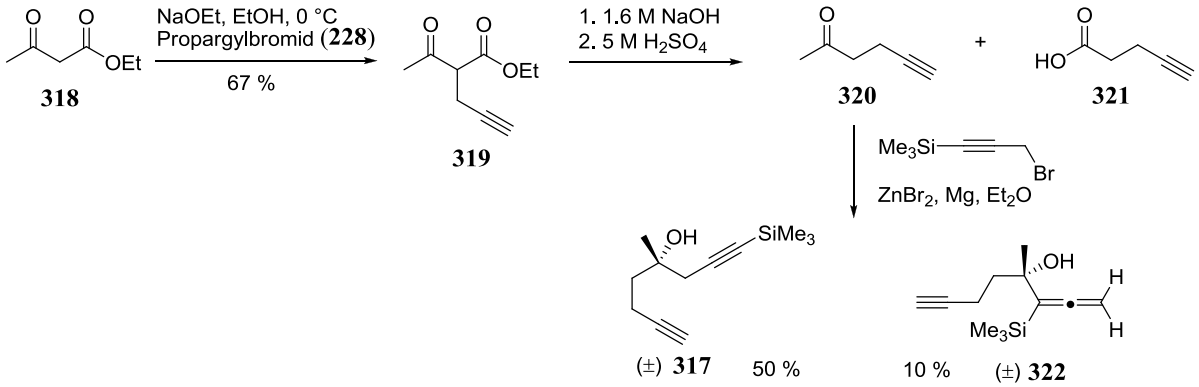


Abb.127 Zugang zu racemischem Alkohol **317**.[40,353]

In der Synthese von Tetrangomycin **15** wurden gute Erfahrungen mit einer Acetylschutzgruppe gemacht. Diese ist jedoch für die Funktionalisierung der terminalen Alkinkomponente ungeeignet. Werden nicht-enolisierbare Ester wie z. B. Pivalate verwendet, so ist eine Funktionalisierung möglich. Die Schwierigkeit liegt jedoch darin, einen tertiären Alkohol mit einer Pivaloylgruppe zu schützen. DMAP-vermittelte Reaktionen führen nicht zum Erfolg. Eine gute Variante ist die Verwendung von wasserfreiem Magnesiumbromid und einem tertiären Amin zur Aktivierung von Pivalinsäureanhydrid nach *Vedejs*.[355] Diese Methode ist auch für sensitive tertiäre Alkohole geeignet, die leicht Eliminierungsreaktionen unterliegen (z. B. β-Arylalkohole). Die Umsetzung des Alkohols **317** nach dieser Methode gelingt in sehr guten Ausbeuten von η = 93 %. Zur besseren Abtrennbarkeit von überschüssigem Pivalinsäureanhydrid (2 äq.) wurden Ethanol und katalytische Mengen DMAP nach vollständiger Umsetzung des Alkohols **317** zur Reaktionsmischung gegeben. Auch eine Benzoylierung des Alkohols **317** gelingt nach dieser Methode in guten Ausbeuten und Reaktionsgeschwindigkeiten (< 30 min). Das Pivalat des tertiären Alkohols **323** ist stabil gegenüber Basen wie LDA und wird ebenfalls nicht nukleophil von ^{n}Butyllithium (^{n}BuLi) oder Lithiumacetyliden angegriffen. Nach dieser Beobachtung wurde die Funktionalisierung der terminalen Alkinfunktion durch Deprotonieren mit ^{n}BuLi und Zugabe von Methylchloroformiat als Elektrophil durchgeführt. Der hierbei entstehende Propiolsäuremethylester lässt sich mit Lithiumhydroxid in einem THF-Wasser-Gemisch fast quantitativ in die Diinsäure **324** überführen. Die guten Erfahrungen in der Funktionalisierung der terminalen Alkinfunktion lassen vermuten, dass die Pivaloylgruppe eine geeignete Schutzgruppe für die Synthese der Diinkomponente aus *S*-(+)-Linalool **129** sein könnte. Eine Überprüfung der Stabilität in den einzelnen Reaktionen steht noch aus.

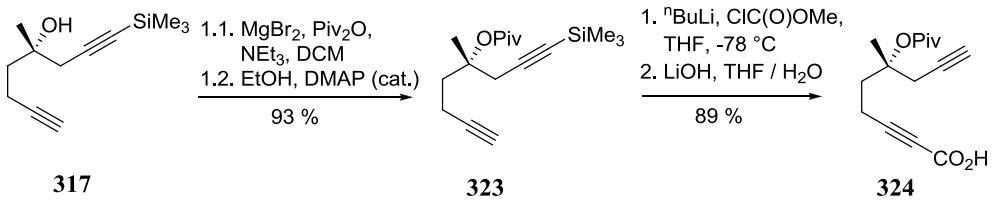


Abb.128 Einführen einer Pivaloylschutzgruppe in die Diinkomponente

2.2.5.4 Aufbau des Tetrahydrobenz[a]anthrachinon-Grundgerüsts

Die Diinsäure **324** wurde DCC-vermittelt und DMAP-katalysiert mit 1-(2-Methoxybenzyl)-propargylalkohol in einer Ausbeute von η = 90 % verestert und mittels der intramolekularen [2+2+2]-Zyklotrimerisierung des erhaltenen Triins **325** in das Phthalid **326** überführt. Überraschend wurde in der hydrogenolytischen Phthalidöffnung die teilweise Eliminierung von Pivalinsäure **307** und Bildung von **330** festgestellt. Der Säuregehalt von Palladium auf Kohle schwankt je nach Charge und Hersteller. Ein Grund hierfür ist, dass in der Herstellung $PdCl_2$ verwendet wird, dieses aber zum Teil nicht vollständig in Palladium überführt bzw. das Material nicht vollständig neutralisiert wird.[356] Durch den Zusatz von Triethylamin zur Reaktionsmischung lässt sich die Eliminierung unterdrücken, jedoch wird die Reaktionsgeschwindigkeit drastisch verlangsamt. Zugabe von Natriumacetat führte in kleinen Reaktionsansätzen ebenfalls zu einer Unterdrückung der Nebenreaktion, lieferte jedoch bei größeren Reaktionsansätzen nicht-reproduzierbare Ergebnisse. Ein Kompromiss zwischen Reaktionsgeschwindigkeit und Ausmaß der Nebenreaktion wurde durch Zugabe von Kaliumcarbonat zur Reaktionslösung erzielt. Die Friedel-Crafts-Zyklisierung gelingt in guten Ausbeuten von η = 78 % und die Oxidation zum Anthrachinon **329** kann fast quantitativ mit BPSPM erreicht werden.

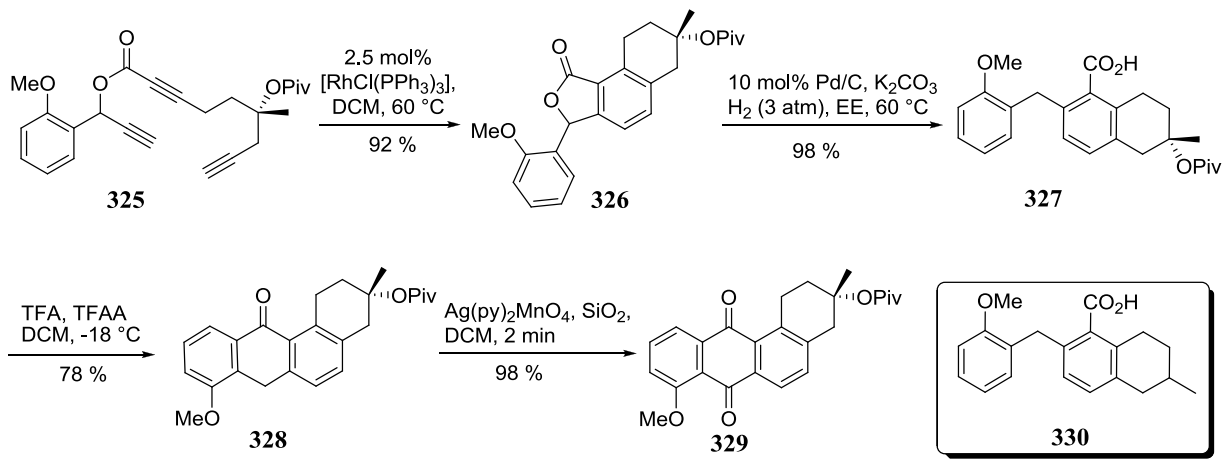


Abb.129 Aufbau des Tetrahydrobenz[a]anthrachinon-Grundgerüsts

An dieser Stelle musste überprüft werden, ob sich die Pivaloylgruppe wieder aus dem Molekül entfernen lässt. Tagelanges Rühren einer Lösung des Anthrachinons **329** in Methanol / DCM mit LiOH führte zu keiner Umsetzung. Mit Diisobutylalumiumhydrid (Dibal-H) können Pivaloylgruppen reduktiv bei -78 °C gespalten und die Alkohole freigesetzt werden.[286,357,358] Unter den reduktiven Bedingungen wird jedoch auch das Anthrachinon **329** zu den entsprechenden Diolen reduziert. Diese Diole können unter Eliminierung von Wasser Anthracenole bilden. Die Reduktion des Anthrachinons **329** wurde mit einem Überschuss von Dibal-H (6 äq.) durchgeführt. NMR-spektroskopische Untersuchungen des Rohprodukts weisen auf ein reduziertes Anthrachinon hin, jedoch konnte das Rohmaterial nur in sehr geringen Mengen durch Zugabe von Oxidationsmitteln wie BPSPM, DMP oder MnO_2 in das gewünschte Anthrachinon überführt werden. Die reduktive Entfernung der Pivaloylgruppe aus dem Anthron **328** gelingt unter Bildung des Anthracens **333** in sehr guten Ausbeuten von über 90 % (**Abb.131**). Es ist literaturbekannt, dass aus den primär gebildeten benzylischen Alkoholen leicht Wasser unter Bildung von Anthracen abgespalten wird. Durch Anlegen von Vakuum kann die Eliminierung forciert werden.[359]

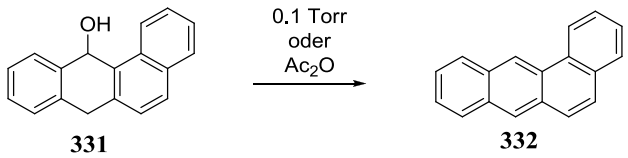


Abb.130 Bildung von Benz[a]anthracen **332** aus 9,10-Dihydro-9-anthracenol **331**.[359]

Für die Oxidation zurück zum Anthrachinon ist wiederum BPSPM geeignet.[153] Vor der Oxidation wurde der freigesetzte tertiäre Alkohol **333** mit Essigsäureanhydrid verestert. Die

Oxidation mit 10 Äquivalenten BPSPM auf Kieselgel verläuft unter vollständigen Umsatz, jedoch konnten trotz mehrfacher Extraktion des Oxidationsmaterials nur 45 % Produkt **268** isoliert werden.

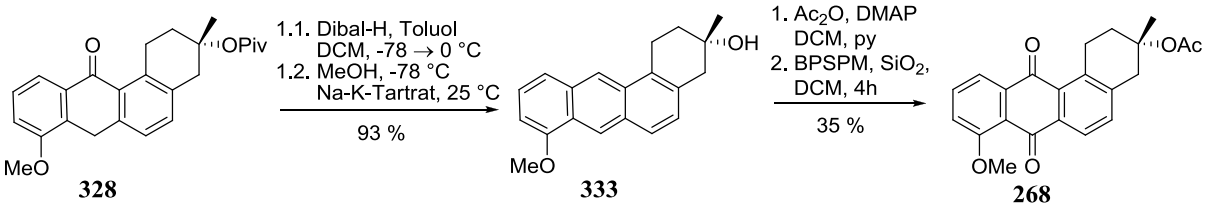


Abb.131 Entfernen der Pivaloylschutzgruppe

Um die reduktive Entfernung der Pivaloylschutzgruppe effektiver zu gestalten, wurde das Anthrachinon **329** durch Reduktion mit Natriumdithionit in das Anthracendiol überführt und durch Zugabe von Dimethylsulfat als Trimethoxyanthracen **334** abgefangen, damit eine Reoxidation an Luft zurück zum Anthrachinon nicht stattfindet. Diese Reaktion kann auch als „Redox-Umpolung“ bezeichnet werden, da aus dem elektronenarmen Anthrachinonsystem ein elektronenreiches Anthracensystem erzeugt wird.[202] Solch ein elektronenreiches System kann als π-Lewis-basischer Akzeptor in einer *C*-Glykosylierungsreaktion Anwendung finden. Die reduktive Entfernung der Pivaloylgruppe in dem Trimethoxyanthracen **334** wurde überprüft. Ohne Optimierung wurde eine Ausbeute von η = 61 % erzielt, jedoch ist zu erwähnen, dass als Nebenreaktion Methylether unter dem Einfluss von Dibal gespalten wurden. Eine Reoxidation zum Anthrachinon ist mit Cerammoniumnitrat (CAN) möglich.[140,341]

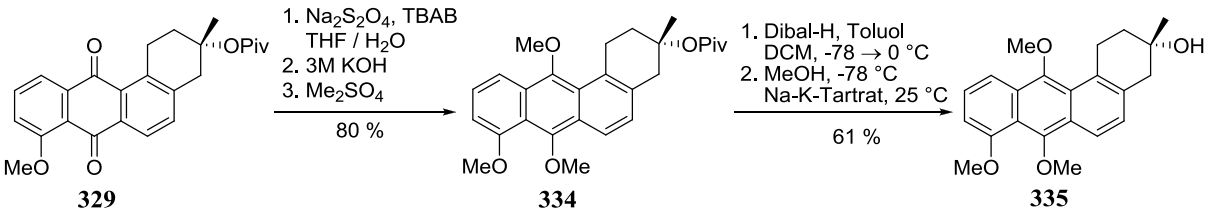


Abb.132 Entfernen der Pivaloylschutzgruppe über Redox-Umpolung

2.2.5.5 *C*-Aryl-Glykosylierung in einem späten Stadium der Synthesesequenz und finale Schritte zur Synthese von Urdamycinon B (**7**)

Urdamycinon B (**7**) enthält an der Position C9 einen β-*C*-glykosidisch gebundenen *D*-Olivosylsubstituenten. Eine Methode zur selektiven Einführung eines solchen Restes ist die *ortho*-selektive *C*-Aryl-Glykosylierung nach *Suzuki*.[337] In diesen Reaktionen wird in elektronenreichen aromatischen Verbindungen *ortho* zu einem Hydroxylsubstituenten ein *C*-Aryl-Glykosid zum größten Teil β-stereoselektiv eingeführt. Urdamycinon B (**7**) trägt in der Position C8 einen Hydroxysubstituenten, der im Anthrachinon **329** noch als Methylether vorliegt. Im Trimethoxyanthracen **334** ist es nicht möglich, selektiv diese Hydroxyfunktion freizusetzen, aber im Anthrachinon **329** kann unter dem Einfluss von wasserfreiem, frisch hergestelltem Magnesiumiodid der Methylether mit einer Ausbeute von 95 % gespalten werden.[259,272,273] (Verwendung der Lewissäure BCl_3 führt neben der Methyletherspaltung hauptsächlich zur Eliminierung von Pivalinsäure **307** und zur Bildung der Doppelbindungsisomere). Intermediäre Überführung in einen Allylether **336**, Redox-Umpolung mit Natriumdithionit und Freisetzung der Hydroxylfunktion durch palladiumkatalysierte Entfernung der Allylgruppe führen zu einem geeigneten Substrat **337** für die Untersuchung einer *C*-Aryl-Glykosylierung in einem späten Stadium der Urdamycinon B-Synthese.[286,298]

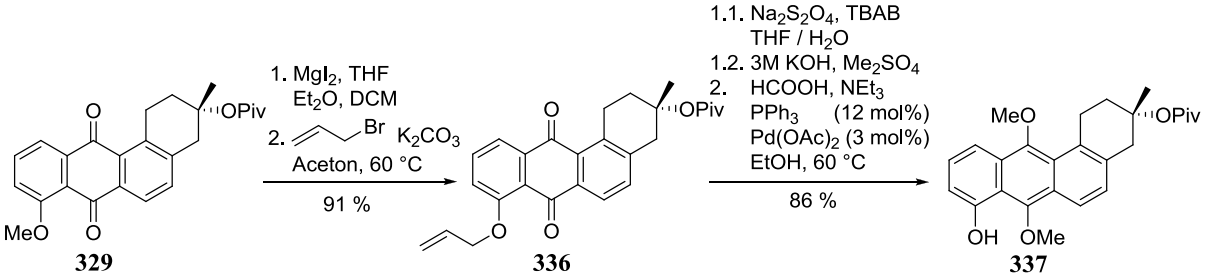


Abb.133 Synthese eines *C*-Glykosylierungssubstrats für die Urdamycinon B-Synthese

Als ein weiterer Vorversuch zur Glykosylierungsreaktion wurde das Anthrachinon **329** in Dichlormethan gelöst und mit 20 äq. BF_3•OEt_2 für 20 min bei θ = -10 °C gerührt. Hierbei wurde nur für ca. 10 % des eingesetzten Anthrachinons eine Eliminierung der tertiären Pivaloyloxyfunktionalität festgestellt und BF_3•OEt_2 sollte sich als Promotor für die Einführung eines Olivosylsubstituenten auf einer späten Synthesestufe in der Totalsynthese von Urdamycinon B (**7**) eignen.

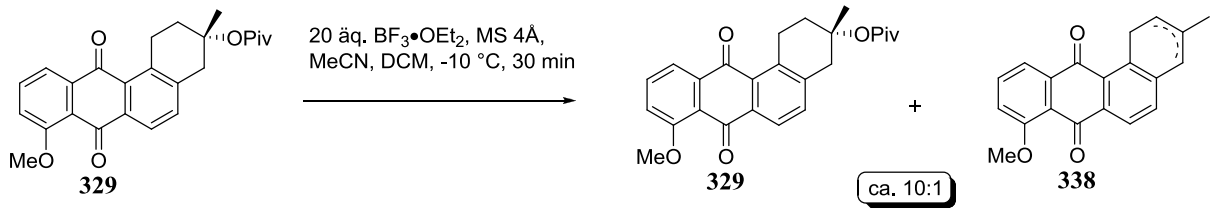


Abb.134 Vorversuch zur Stabilität der tertiären Pivaloyloxyfunktionalität

Das Dimethoxyanthracen **337** (**Abb.135**) wurde nach den erarbeiteten Reaktionsbedingungen mit BF_3•OEt_2 als Promotor umgesetzt. Bei der Verwendung von 1,25 äq. Glykosyldonor **276** wurde keine vollständige *C*-Arylglykosylierung erzielt, fast 90 % des eingesetzten Dimethoxyanthracen **337** unterlagen einer Glykosylierung, jedoch wurde ein komplexes Reaktionsgemisch enthalten, da die Reaktion von einer Eliminierung der tertiären Pivaloylgruppe begleitet wurde (**Abb.135**). Die Reaktionsdauer betrug 20 min, wobei der Reaktionsfortschritt durch die Farbumschläge beobachtet werden konnte und nach ca. 3 min abgeschlossen war. Insgesamt wurden 76 % β-*C*-Aryl-glykosylierte Verbindungen erhalten, dabei wurde das gewünschte Material **339** mit einer Ausbeute von η = 40 % isoliert. Die beiden Doppelbindungsisomere **340** wurden in einem Verhältnis von 1.5:1 gefunden und hatten zusammen eine isolierte Ausbeute von η = 16 %.

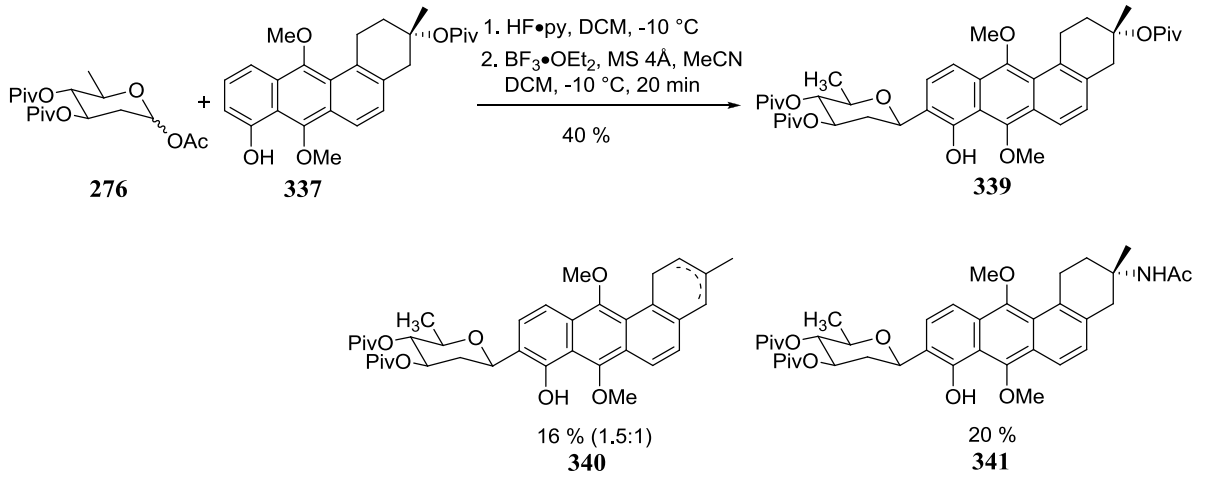


Abb.135 β-*C*-Aryl-Glykosylierung von **337**

Als wesentliche Nebenreaktion wurde eine Ritter-Reaktion mit dem Lösungsmittel Acetonitril beobachtet.[360] Das während der Reaktion gebildet Carbokation, das sich durch E_1-Eliminierung von Pivalinsäure unter den Reaktionsbedingungen sowohl vor als auch nach der Glykosilierung ausbilden kann, wird vom N-Atom des Acetonitrils nukleophil angegriffen. Spätestens bei der hydrolytischen Aufarbeitung bildet sich das Acetamid durch Addition von

Wasser aus. Das Diastereomerenverhältnis des gebildeten Acetamids **341** wurde nicht bestimmt, auch das Dimethoxyanthracen **337** wurde als nicht definiertes Diastereomerengemisch eingesetzt. Das β-*C*-glykosylierte Acetamid **341** wurde mit einer Ausbeute von η = 20 % erhalten. Um das Ausmaß der Eliminierung zu unterdrücken, wurde die Reaktionszeit auf 4 min verkürzt und mit nur 1,5 Reaktionsäquivalenten BF_3•OEt_2 gearbeitet. Um das Dimethoxyanthracen **337** vollständig zu glykosylieren, wurden die eingesetzten Äquivalente an 1-*O*-Acetyl-3,4-*O*-dipivaloyl-*D*-olivose **276** ebenfalls von 1.25 auf 1.75 erhöht. Die Zusammensetzung des Reaktionsgemischs ist etwas überraschend, zwar unterlag das Substrat **337** vollständig der Glykosylierungsreaktion, jedoch wurde das β-*C*-Aryl-glykosylierte Acetamid **341** mit einer Ausbeute von η = 44 % als Hauptprodukt isoliert, wohingegen das gewünschte β-*C*-Aryl-glykosid **339** nur mit einer Ausbeute von η = 24 % isoliert werden konnte. Daneben wurde ca. 10 % der Doppelbindungsisomere **340** in einem Verhältnis 3:1 erhalten. Das Ausmaß der Eliminierungsreaktion unter den Reaktionsbedingungen ist überraschend und wurde nach den Vorversuchen nicht erwartet. Zusammenfassend ist die Pivaloylgruppe keine geeignete Schutzgruppe für die β-*C*-Aryl-glykosylierungsreaktion, die ansonsten mit Ausbeuten von ca. 80 % durchgeführt werden kann.

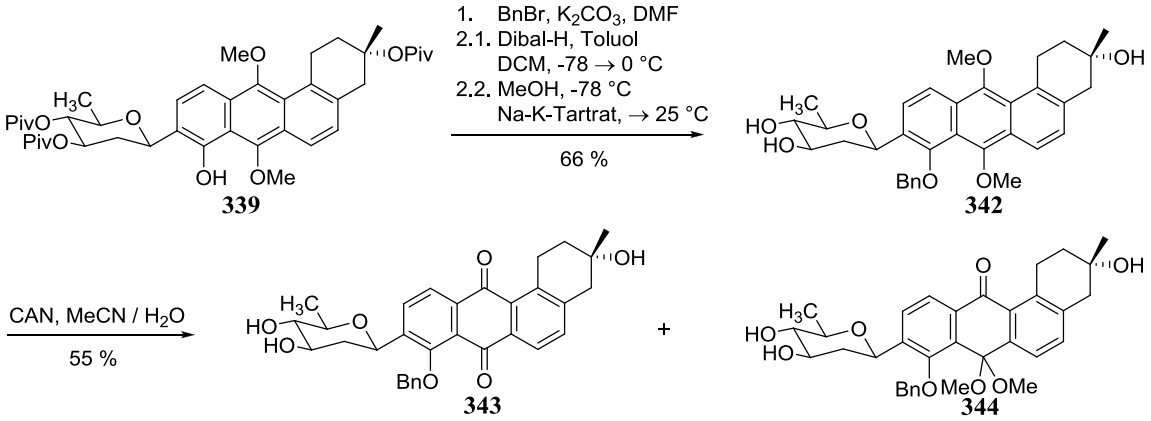


Abb.136 Vervollständigung der Urdamycinon B-Synthese (Teil 1)

Um aus dem β-*C*-Aryl-glykosylierten Dimethoxyanthrachinon **339** Urdamycinon B (**7**) herzustellen, wurde die phenolische Hydroxylgruppe zunächst mit Benzylbromid verethert. Die Benzylschutzgruppe wurde aufgrund von Literaturerkenntnissen gewählt, die von schlechten Ergebnissen in der Reoxidation zu Naphthochinonen oder Anthrachinonen mit CAN berichten, wenn die 8-Hydroxyfunktion ungeschützt oder als 8-Acetoxy- oder 8-Benzoyloxyderivate eingesetzt werden.[140] Die Pivaloylgruppen wurden reduktiv mit Dibal-H entfernt und die Reoxidation mit CAN gelingt mit einer Ausbeute von η = 55 %. Die Oxidation wurde

in Acetonitril / Wasser durchgeführt. Als Nebenprodukt kann ein Dimethylacetal **344** beobachtet werden.

Die hydrogenolytische Spaltung des Benzylethers in einer Wasserstoffatmosphäre von p = 2 atm und Palladium als Katalysator gelingt nicht, zwar wird das Anthrachinon **343** umgesetzt, jedoch kann nicht das gewünschte Produkt isoliert werden. Die entstandenen Produkte wurden nicht isoliert und charakterisiert, eine Spaltung der *C*-glykosidischen Bindung wurde jedoch primär nicht beobachtet. Zu erwähnen ist, dass sich das Hauptprodukt nicht in einer Photooxidation mit Sonnenlicht an Luft umsetzen ließ. Dieses lässt auf eine Reduktion des B-Rings im Tetrahydrobenz[a]anthrachinon-Grundgerüst schließen, da die Verbindung mehr aliphatische Protonen als erwartet enthielt.

Unter milderen Bedingungen wie der Transferhydrierung mit Cyclohexadien **345** kann der Benzylether mit einer Ausbeute von η = 83 % gespalten werden.[261] Die Photooxidation kann in Methanol durchgeführt werden, jedoch ist der Reaktionsfortschritt, wie schon in der Synthese von Tetrangomycin beobachtet, stark verlangsamt, was auf den Einfluss der C8-Hydroxylgruppe zurückgeführt werden kann. Trennung der beiden Epimere erfolgte über semipräparative RP-HPLC.[134]

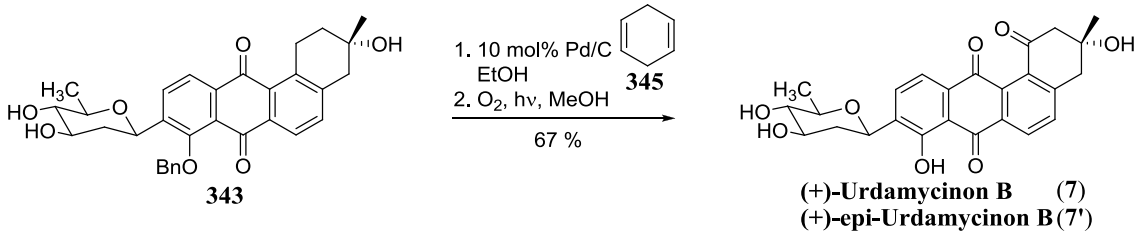


Abb.137 Vervollständigung der Urdamycinon B-Synthese (Teil 2)[134,261]

Über ähnliche Syntheseoperationen lässt sich das Nebenprodukt der *C*-Aryl-glykosylierung **341** ebenfalls in ein Anthrachinon überführen. Die 8-Hydroxyfunktion im Acetamid **341** wurde ebenfalls in den Benzylether überführt. Oxidation mit CAN gelingt in guten Ausbeuten, jedoch entsteht zunächst mit Ausbeuten von fast η = 40 % das Dimethylacetal **348**. Dieses lässt sich durch Rühren in Dichlormethan mit Zusatz von Ameisensäure in das Anthrachinon **347** überführen. Eine andere Möglichkeit ist die Reduktion mit Natrium-dithionit in THF und Reoxidation an Luft sowie Zugabe von gesättigter Ammoniumchlorid-lösung. Jedoch muss diese Prozedur wiederholend durchgeführt werden, da sich pro Reduktion-Oxidationszyklus nur etwa 1/3 des Substrats in das Anthrachinon überführen

lassen. Insgesamt sind in der CAN-Oxidation nach saurer Aufarbeitung Ausbeuten von $\eta > 90$ % möglich.

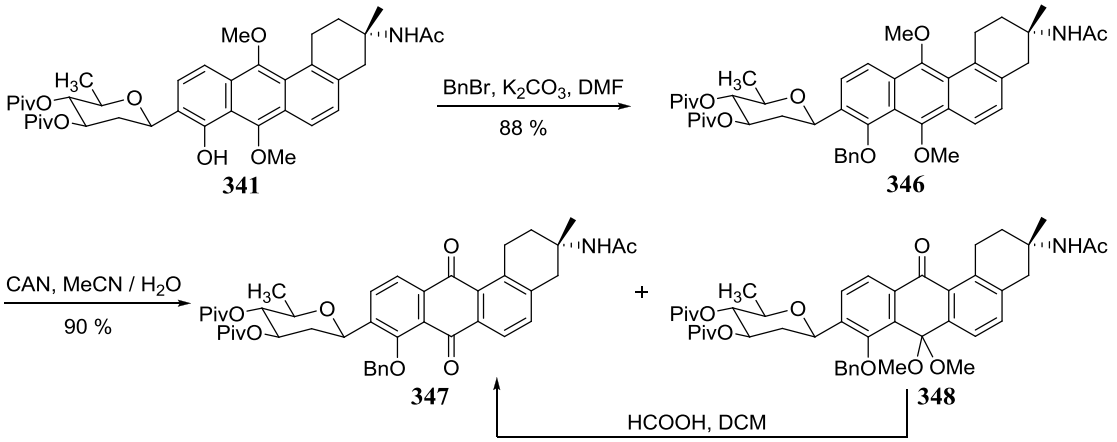


Abb.138 Überführung des Dimethoxyanthracens **341** in das Anthrachinon **347**

Der Benzylether wurde über Transferhydrierung mit Cyclohexadien **345** und Palladium auf Kohle als Katalysator mit einer Ausbeute von $\eta = 83$ % gespalten. Die Pivaloylgruppen wurden nach *Zemplén* mit 10 äq. Natriummethanolat in Methanol bei $\theta = 60$ °C fast quantitativ verseift.[303]

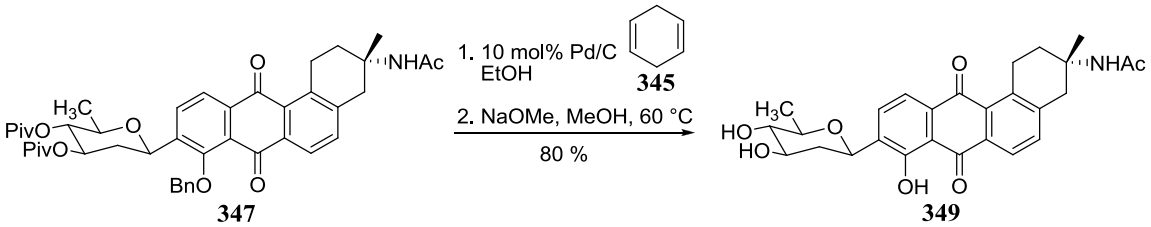


Abb.139 Abspalten der Schutzgruppen

Die Photooxidation unter dem Einfluss natürlichen Sonnenlichts, unterstützt durch Bestrahlen mit einer 200-Watt-Wolframlampe in MeOH unter einer Sauerstoffatmosphäre, erfolgte sehr langsam. Die Umsatzrate lag bei ca. 5 mg pro Tag und nach vollständigem Umsatz des Substrats **349** konnte das an C1 eine Carbonylgruppe tragende Anthrachinon **350** in Ausbeuten von 25 % bis 50 % isoliert werden. In der Photooxidation wurde ein Nebenprodukt erhalten. Aus den NMR-Spektren lässt sich auf eine Struktur Het-CH-CH_2 schließen, was für eine unvollständige Oxidation spricht. Jedoch lässt sich diese Material nicht weiter unter Sonnenlicht umsetzen und eine massenspektrometrische Untersuchung (ESI) liefert keinen Molekülpeak von m/z = 495.2, sondern Signale mit m/z = 478.1 ($M+H^+$); 516.6 ($M+K^+$), 977.3 ($2M+Na^+$) und 1140.6 ($2M+3Na^++3K^+$), woraus sich eine Molmasse von

M = 477.1 g/mol ergibt. Eventuell wird Wasser unter Ionisierungsbedingungen eliminiert, denn olefinische Doppelbindungen können nach der Analyse der NMR-Spektren ausgeschlossen werden. Innerhalb des Zeitrahmens der Arbeit gelang es nicht, geeignete Kristalle für eine röntgenkristallographische Untersuchung zu züchten. Die Photooxidation erfordert definierte Strukturen, eventuell wird eine Hydroxygruppe in der Position C1 durch eine *cis*-ständige Acetamidgruppe **351** stabilisiert und eine H-Abstraktion im angeregten Zustand erfolgt nicht. Im Allgemeinen sind diese Strukturen sehr lichtempfindlich.[128]

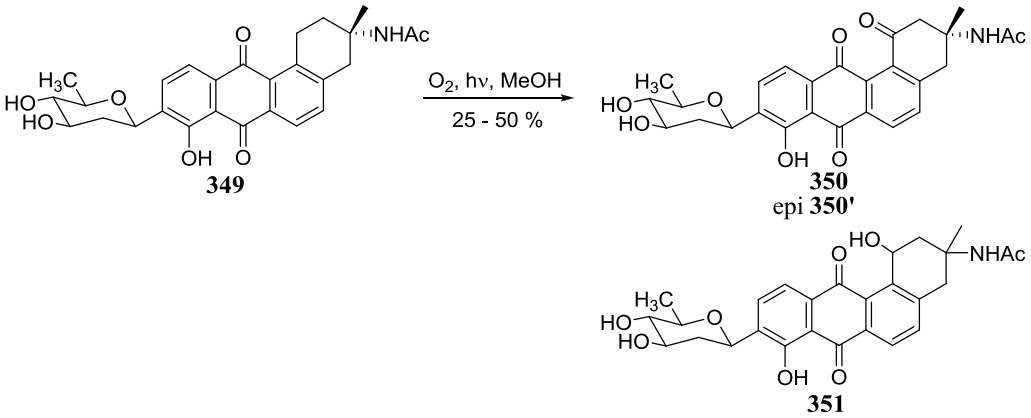


Abb.140 Photooxidation von **349**

2.3 Weitere Betrachtungen und Ausblick

In [2+2+2]-Zyklotrimerisierungsreaktionen können häufig Alkine durch Heterokumulene oder Nitrile ersetzt werden und somit heteroaromatische Systeme synthetisiert werden. Für elektronenreiche oder –neutrale Nitrile sind insbesondere Cobaltkatalysatoren geeignet, wodurch Pyridine zugänglich sind. Die meisten Übergangsmetallkatalysatoren sind nicht in der Lage, mehr als eine Nitrilgruppe zu kuppeln. In unserer Arbeitsgruppe wurden durch die Verwendung von elektronenarmen Nitrilen β- und γ-Carboline in Zykloadditionen mit dem [Cp*RuCl(cod)]-Katalysator und dem Katalysatorsystem $[Rh(cod)_2]BF_4$ / BINAP in guten Ausbeuten hergestellt.[169,224-226] Aus Kreuzexperimenten in Studien zum Aufbau dieser Heteroaromaten ist ebenfalls bekannt, dass Alkine im Katalysatorsystem $[Rh(cod)_2]BF_4$ / BINAP bessere Substrate sind als elektronenneutrale Nitrile.[169]

In beginnenden Studien wurde untersucht, ob Cyanhydrine wie Mandelsäurenitril **352** als Substrate für die Synthese von anellierten Pyridinen und im Endeffekt zur Synthese von Aza-Anguzyklinonen wie Phenanthroviridon eingesetzt werden können.[40,361-364] Hierzu wurde Mandelsäurenitril mit Nona-2,8-diinsäure **151** DCC-vermittelt und DMAP-katalysiert verestert. Der Ester wurde als Substrat für eine [2+2+2]-Zykloaddition eingesetzt. Die Umsetzung wurde mit den Katalysatoren [Cp*RuCl(cod)], $[Rh(cod)_2]BF_4$ / BINAP und $[CpCo(CO)_2]$ getestet. Mit dem Cobaltkomplex, der in stöchiometrischen Mengen eingesetzt wurde, gelang zwar eine Umsetzung des Substrats, jedoch wurde ein komplexes Reaktionsgemisch erhalten und es konnte kein Pyridin isoliert werden. Mit 5 mol% Rutheniumkatalysator konnten nur geringe Mengen des Substrats umgesetzt werden. Aus der Reaktionmischung wurden das Substrat **353** und in einer Ausbeute von $\eta = 5$ % das Pyridin **354** isoliert. Mit dem kationischen Rhodiumkatalysator wurde das Substrat vollständig umgesetzt, das gewünschte Pyridin entstand nur als Nebenkomponente mit weniger als 2 % Ausbeute. Intermolekulare Zykloadditionen zwischen den Alkinkomponenten waren vorherrschend. Ebenso waren im NMR-Spektrum Resonanzsignale für aldehydische Protonen vorhanden, was für eine Hydrolyse des Cyanhydrins spricht. Aus den Ergebnissen kann geschlossen werden, dass sich der Metallazyklus aus dem elektronenarmen Alkin und dem Nitril nicht bevorzugt bildet und Cyanhydrine nicht als Substrate für die Reaktion eingesetzt werden können.

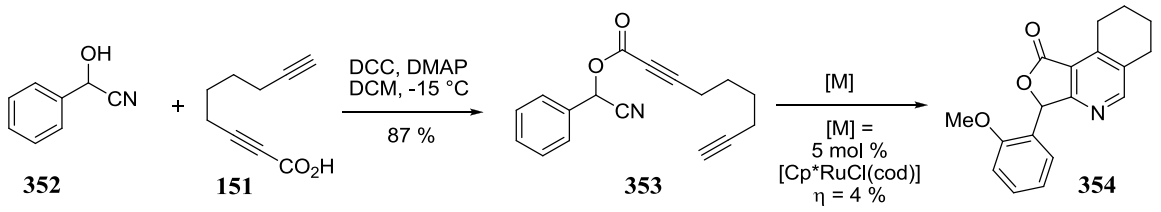


Abb.141 Versuche zur Darstellung anellierter Pyridine aus Cyanhydrinen

In vielen [2+2+2]-Zykloadditionen werden Nitrile als dritte Alkinkomponente eingesetzt und der Metallayzyklus aus einem α,ω-Diin gebildet.[172] Für die intramolekulare Reaktion bedeutet dies, dass Substrate vom Typ **356** oder **357** geeignetere Substrate darstellen könnten.

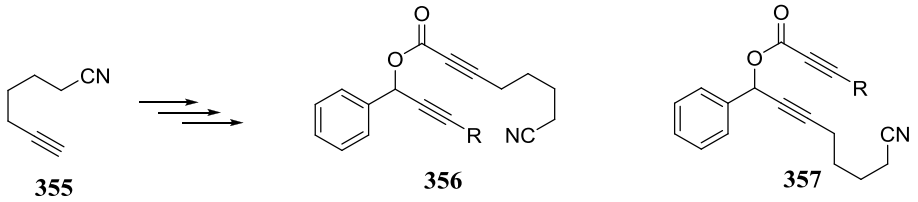


Abb.142 Eventuell geeignetere Substrate für die Synthese von Pyridinen

Ihre Synthese und Transformation sollte in zukünftigen Studien untersucht werden. Aus den Erkenntnissen der Phthalidsynthese sollte jedoch im Falle des Rutheniumkatalysators in der Struktur **356** R ≠ H sein. Beispiele einer intermolekulare Reaktion von Propiolsäure-propargylestern (**144c**) mit elektronenarmen Nitrilen (**358**) sind durch *Yamamoto* beschrieben und erste Versuche wurden in unserer Arbeitsgruppe unternommen.[235]

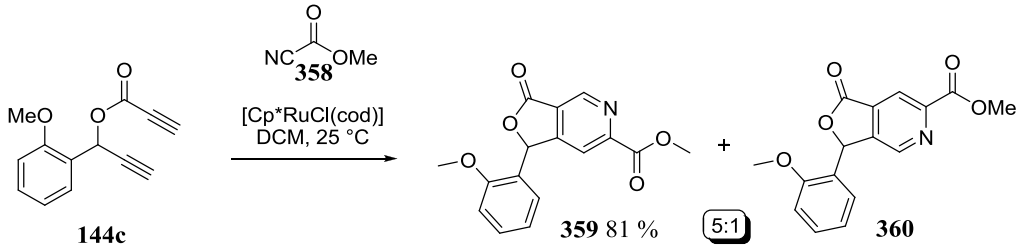


Abb.143 Gekreuzte Alkinzyklotrimerisierung mit elektronenarmen Nitrilen[240b]

Ein Ansatz zur Synthese von neuen bioaktiven Verbindungen ist es, verschiedene Klassen von Naturstoffen in einem Molekül zu vereinen. So führt z. B. die Kombination von klassischen β-Lactam-Antibiotika und Gyrase-Hemmern zu extrem potenten Antibiotika und bei Zytostatika kann die Selektivität für bestimmte Gewebe erhöht werden.[365,366] Während Anguzyklinone nur geringe zytotoxische Potenz aufweisen, sind Anthrazykline wie Doxorubicin wichtige Medikamente in der Krebstherapie. Durch die Kombination von Steroiden und Anthrachinonen zu Hybridmolekülen gelang es *De Riccardis et al.*,

zytotoxische Verbindungen zu synthetisieren, die in einigen Tumorzelllinien die Potenz von Doxorubicin übertreffen.[365] Diese Hybridmoleküle bestanden aus einem pentazyklische System **A**, das das Tetrahydrobenz[a]anthrachinon-Grundgerüst enthielt. In der in dieser Arbeit angewendeten Strategie zum Aufbau der Anguzyklinone über Phthalide würden sich die pentazyklischen Verbindungen vom Typ **A** auf Phthalide mit der Struktur **B** zurückführen lassen. Der Aufbau von Diinkomponenten wie **D**, die bereits einen Fünfring enthalten, erfordert jedoch einen erhöhten synthetischen Aufwand.

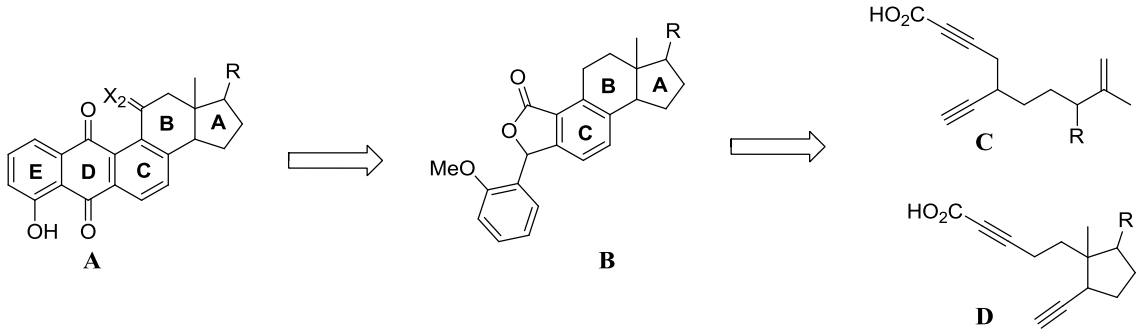


Abb.144 Retrosynthetische Betrachtungen zu Steroid-Anthrachinon-Hybridmolekülen

In der Synthese von Steroiden verfolgten *Vollhardt et al.* einen interessanten Ansatz zur Synthese von Verbindungen, die dem ABC-Fragment ähneln.[367] Mit Cobaltkatalysatoren können aus α,ω-Diinen, in denen die Alkine über zwei Kohlenstoffatome miteinander verbunden sind, Benzocyclobutene erzeugt werden. Diese Strukturen haben die Fähigkeit, beim Erwärmen einer elektrozyklischen Ringöffnung zu unterliegen und die resultierenden *ortho*-Chinodimethane können in Diels-Alder-Reaktionen weiterreagieren. Mit der Kopplung von Zyklisierungs- und Zykloadditionsreaktion („Tandemprinzip“) wurden polyzyklische Systeme chemo-, regio- und stereoselektiv aufgebaut.[172]

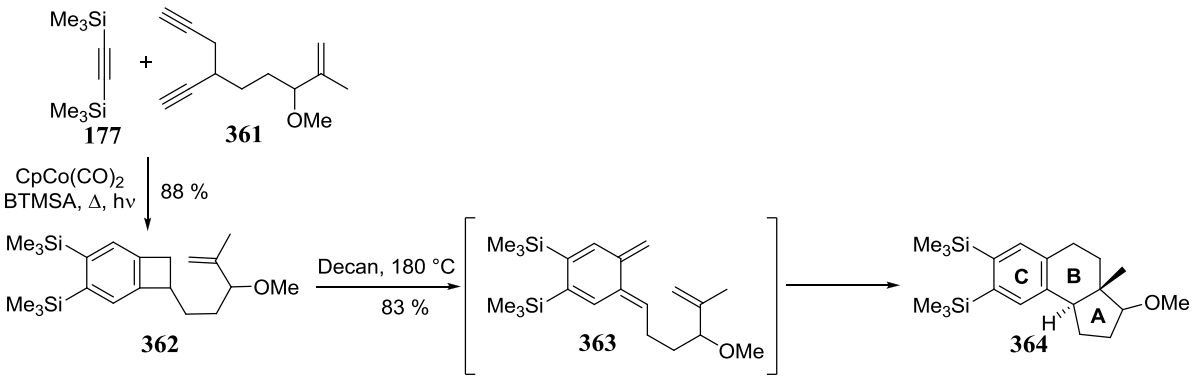


Abb.145 Kopplung von Zyklisierungs- und Zykloadditionsreaktionen zum Aufbau polyzyklischer Ringsysteme nach *Vollhardt*.[367]

Um die Anwendbarkeit dieser Synthesestrategie zu überprüfen, wurde die Synthese von Vierring-anellierten Phthaliden untersucht und zunächst Hepta-2,6-diinsäure **379** synthetisiert. In Untersuchungen zur Synthese von 1,5-Hexadiinen flossen auch Versuche zu Alkinylierungsreaktionen ein, die in den alternativen Syntheserouten zum Aufbau von 1,7-Octadiinen aus Citronellal **128** Anwendung finden sollten. So wurde aus Homopropargyl-alkohol **365** zunächst 5-Brom-1-(trimethylsilyl)-hexin **366** synthetisiert. Jedoch führte die Umsetzung sowohl mit Lithiumacetylid / Ethylendiamin als auch mit Lithiumacetylid / Tetramethylethylendiamin nur in geringen Ausbeuten zur Synthese von 1-(Trimethylsilyl)-1,5-hexadiin **367**.[291-293a] Anstatt der nukleophilen Substitution fand bei diesem Substrat überwiegend eine Eliminierung zum Enin **368** statt.

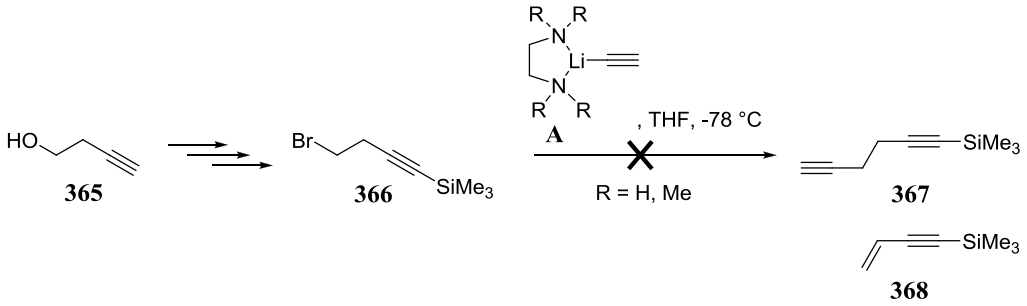


Abb.146 Versuche zur Synthese von 1,5-Hexadiinen

Hex-5-in-2-on **320** diente als Substrat zur Darstellung der racemischen Diinkomponente **324** (**Abb.127**) in der Synthese von Anguzyklinonen vom Tetrangomycin-Typ. Es sollte auch als Testsubstrat für die Umwandlung von Methylketonen in Alkine dienen. Hierzu wurde es in die silylierten Verbindungen **369** und **370** überführt. Die zweistufige Synthesesequenz über phosphorylierte Enolate führte jedoch nur zu einem komplexen Reaktionsgemisch, aus dem nicht die gewünschten 1,5-Hexadiine isoliert werden konnten.

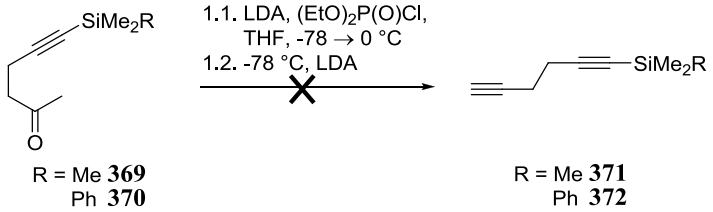


Abb.147 Überführung von Methylketonen in Alkine

Dagegen lässt sich 6-Methyl-hept-5-en-2-on **373** in guten Ausbeuten in das Enolat überführen. Dieses wurde aus der Reaktionsmischung isoliert und separat einer

Eliminierungsreaktion mit Lithiumtetramethylpiperidid (LiTMP) als Base unterzogen.* Diese literaturbekannte Umwandlung führt mit LDA als Base zu deutlich schlechteren Ergebnissen.[368] Das 6-Methyl-1-(trimethylsilyl)-hept-5-en-1-in **375** wurde einer Ozonolysereaktion unterzogen, aus der nach reduktiver Aufarbeitung der Aldehyd **376** isoliert wurde. Alternativ wurde der Aldehyd durch Parikh-Doering-Oxidation mit aktiviertem DMSO aus 5-Trimethylsilyl-pent-4-in-1-ol erzeugt.

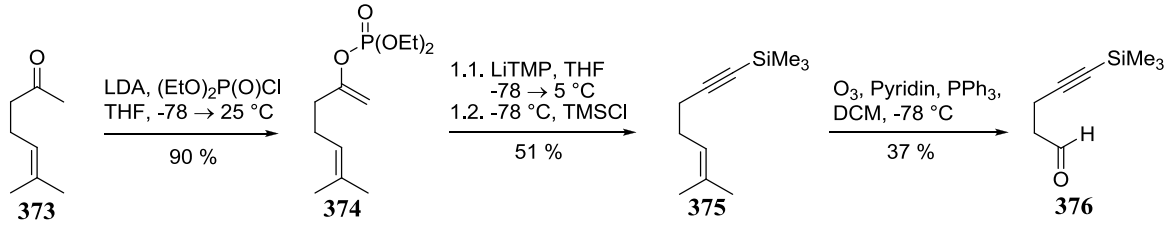


Abb.148 Überführung von Methylketonen in Alkine

Der Aldehyd **376** lässt sich durch die zweistufige Synthesesequenz der Corey-Fuchs-Reaktion funktionalisieren. Hierzu wurde das Dibromolefin **377** isoliert und nach Umsetzung mit ^{n}BuLi bei θ = -78 °C in THF zum Lithiumacetylid zum einen mit Methylchloroformiat und zum anderen mit 2-Methoxy-benzaldehyd als Elektrophil abgefangen. Eine vollständige Umsetzung des Alkohols **380** mit Propiolsäure wird festgestellt; jedoch ist das Triin **381** sehr instabil (**Abb.149**). Schon während der Reaktion verfärbt sich der aus der Reaktionsmischung ausgefallende Dicyclohexylharnstoff intensiv braun und die dünnschichtchromato-graphische Reaktionskontrolle zeigt eine Zersetzung auf Kieselgel an. Das Triin **381** konnte nicht isoliert und aufgereinigt werden. Der elektronenreichere Aromat fördert die Eliminierung von Propiolsäure und die Bildung von benzylischen Carbokationen, die weiteren Umlagerungsreaktionen, u. a. zu Keten unterliegen können. Werden Propargylalkohole mit elektronenreichen aromatischen Substituenten mit Propiolsäure verestert, ist diese Instabilität ebenfalls zu beobachten. Diese Beobachtung war auch ein Grund, die Syntheseroute über Diinsäuren und 1-Aryl-propargylalkoholen in der Synthese von Anguzyklinonen zu bevorzugen (Synthesestrategie A, **Abb.53**).

* Eine Eignung dieser Umwandlung in der in den Abbildungen **Abb.94** und **Abb.95** dargestellten alternativen Syntheseroute einer Diinkomponententen aus Linalool sollte mit LiTMP als Base durchaus überprüft werden.

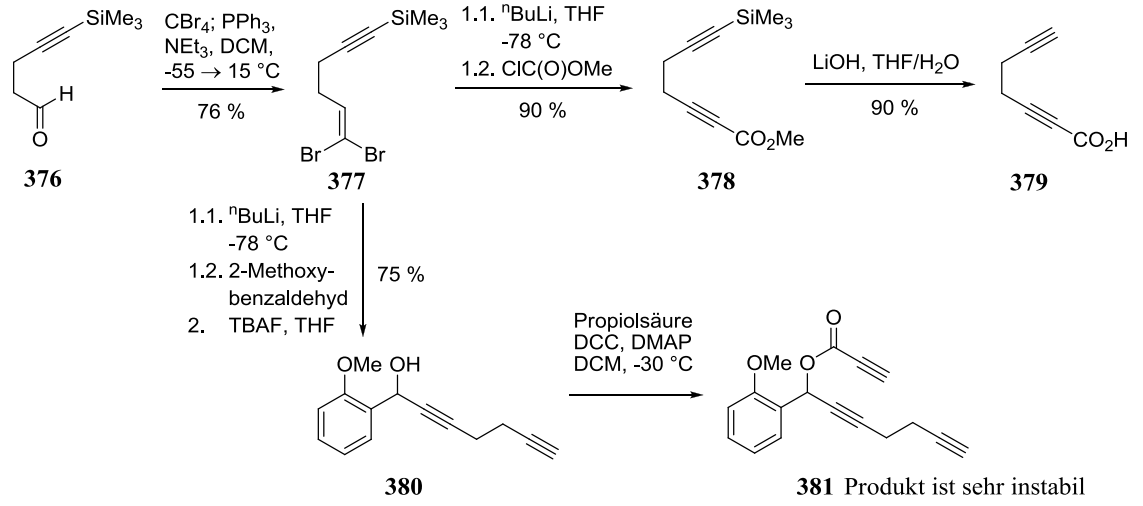


Abb.149 Synthese von 1,5-Hexadiinen

Die Hepta-2,6-diinsäure **379** lässt sich in guten Ausbeuten von η = 89 % mit 1-(2-Methoxyphenyl)-propargylalkohol **212** verestern. Bei längerer Verweilzeit auf Kieselgel zersetzt sich auch der Ester **382**. Die Umsetzung des Esters **382** zu Vierring-anellierten Phthaliden gelingt sowohl mit dem Wilkinsonkatalysator, als auch mit dem Ruthenium-katalysator [Cp*RuCl(cod)] nicht. Es ist mit beiden Katalysatoren kaum Reaktionsumsatz zu beobachten, auch eine Dimerisierung wurde überraschenderweise nicht festgestellt. Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass sowohl der Wilkinson- als auch der Rutheniumkatalysator nicht in der Lage sind, Benzocyclobutene aus dem Substrat **382** zu bilden, weshalb das Projekt nicht weitergehend untersucht wurde. Dagegen können wie in der Arbeit dargestellt, Fünf- und Sechsring-anellierte Phthalide in guten Ausbeuten dargestellt werden.

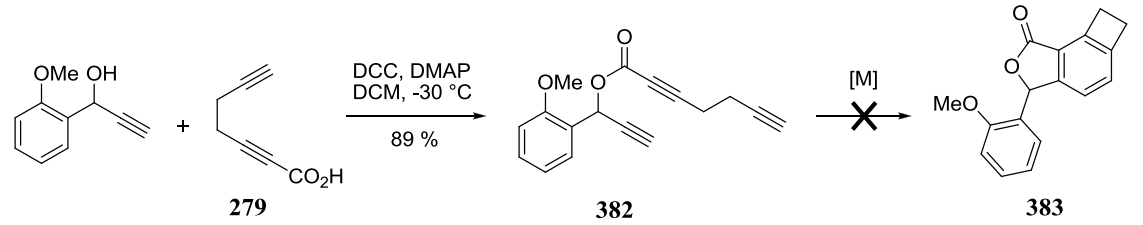


Abb.150 Versuche zur Darstellung Vierring-anellierter Phthalide

Ein anderes Projekt, dem in Zukunft Beachtung geschenkt werden sollte, ist die Verwendung von heteroatomsubstituierten Alkinen in der Zyklotrimerisierung. In der vorliegenden Arbeit wurden die Alkinkomponenten durch eine Esterbildung temporär verknüpft. Eine solche temporäre Verknüpfung kann auch über Siloxane oder Borsäureester erreicht werden.[180-182] Nach der [2+2+2]-Zyklotrimerisierung besteht die Möglichkeit zur Spaltung der

Verknüpfung. Zum Beispiel ist über Oxidationsreaktionen der Zugang zu Hydroxyaromaten möglich oder im Falle von Boronsäureester können palladiumskatalysierte Kupplungsreaktionen durchgeführt werden. Insbesondere die Eignung von Alkinylboraten in der [2+2+2]-Zyklotrimerisierung ist von *Yamamoto et al*. mit dem Rutheniumkatalysator [Cp*RuCl(cod)] intensiv untersucht worden.[181,182,197,369] Unter anderem findet sich in ihren Arbeiten die Synthese von cyclohexan-anellierten Aromaten über eine pseudointramolekulare Reaktionsführung. Hierbei gehen zunächst die beiden Alkinkomponenten **384** und **385** eine Verbindung über Boronsäureester ein und die Zykloaddition verläuft dadurch höchst regioselektiv (**Abb.151**).

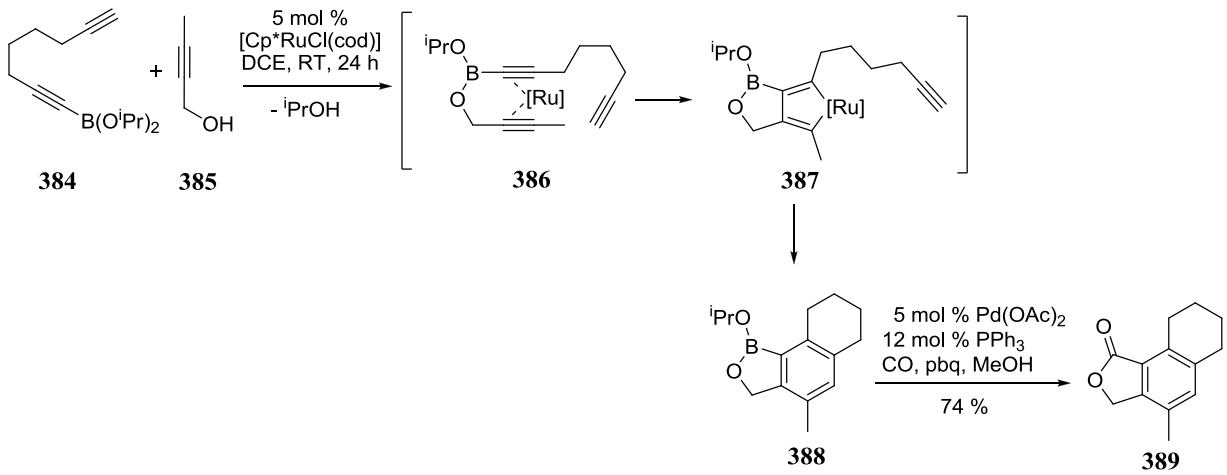


Abb.151 Temporäre Verknüpfung der Alkinkomponenten nach *Yamamoto*[181]

An diesem Beispiel wird auch deutlich, dass der Chelateffekt am Katalysatormetall bei einer verknüpfenden Kette von drei Atomen zwischen den Alkinen deutlich größer ausgeprägt ist als bei einer Verknüpfung von vier Atomen. Aus diesem Grund reagieren Diine mit einer verknüpfenden Kette von vier Atomen wie z. B das Diin **384** deutlich verlangsamt und die Reaktion tritt erst ein, wenn sich der Boronsäureester mit But-2-in-1-ol **385** gebildet hat und zwei Alkine im Abstand von drei Atomen vorliegen, die an das Metallzentrum koordiniert werden (**386**) und ein Metallacyclopentadien **387** im ersten Katalyseschritt bilden. Dieses Beispiel bietet damit eine Erklärung für die Beobachtung, dass in den Versuchen zur Darstellung von anellierten Pyridinen mit Cyanhydrinen mit dem Rutheniumkatalysator kaum eine Umsetzung erfolgte (**353**, **Abb.141**), da sich hier zunächst zwei Alkine mit vier verknüpfenden Atomen an das Katalysatorzentrum anlagern müssen, um ein Metallacyclopentadien zu bilden. Im Allgemeinen nehmen Nitrile als dritte π-Komponente, die mit dem Metallacyclopentadien reagiert, in der [2+2+2]-Zyklotrimerisierung teil.[172]

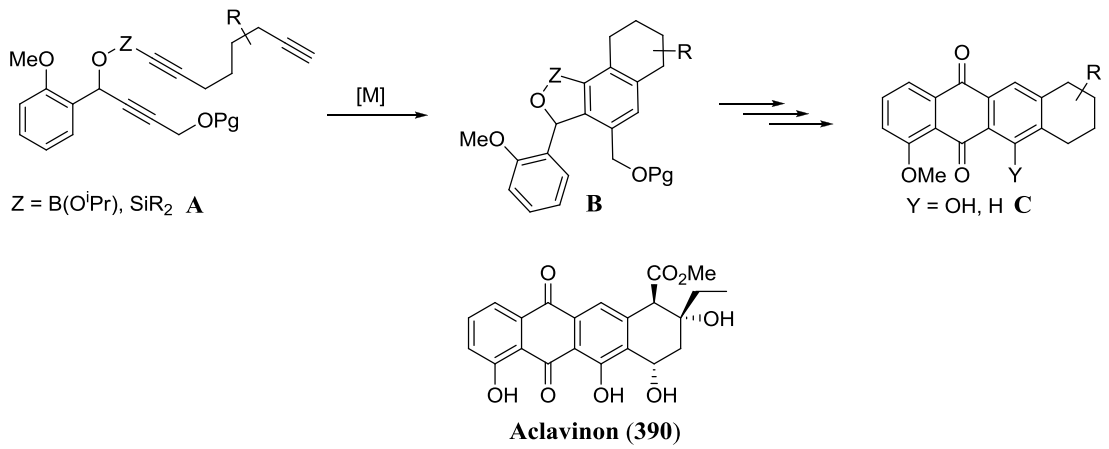


Abb.152 Vorgeschlagener Zugang zu Anthrazyklinen

Die temporäre Verknüpfung über Siloxane oder Boronsäureester **A** (**Abb.152**) könnte sich für die Synthese von Anthrazyklinen eignen, die ein lineares Grundsystem aufweisen. Hierbei sollte die temporäre Verknüpfung einen Hydroxylrest im Aromaten maskieren, der durch oxidative Spaltung der Siloxane oder Boronester in das Molekül eingeführt wird. Aus den Ergebnissen dieser Arbeit werden sich in den Zyklotrimerisierungsreaktionen vom Rutheniumkatalysator bessere Ergebnisse bei der Verwendung von Borsäureestern als von Siloxanen erhofft, da Silylreste an Alkinkomponenten von diesem Katalysator weniger gut toleriert werden. In diesem Fall könnten eventuell mit dem Wilkinsonkatalysator akzeptable Ergebnisse erzielt werden.

D Zusammenfassung

Anguzykline sind eine große Gruppe von Naturstoffen. Ihnen ist gemein, dass sie eine Benz[a]anthracen-Struktur besitzen oder dass sie in der Biosynthese aus einer Verbindung mit einem solchem Grundgerüst hervorgegangen sind. Viele Vertreter der Anguzykline sind bioaktive Substanzen. Insbesondere haben sie eine antibiotische Wirkung.[21-23] Das Ziel dieser Arbeit war es, eine flexible, modulare Synthese für Anguzykline zu erarbeiten. Eine Schlüsselreaktion sollte die intramolekulare [2+2+2]-Zykloaddition aus Triinen zu Phthaliden darstellen. Die in dieser Umwandlung eingesetzten Triine enthalten eine Diin- und eine Monoinkomponente, die über eine Esterbindung miteinander verknüpft sind.

Aus den Untersuchungen zur Synthese von Sechsring-anellierten Phthaliden kann geschlossen werden, dass sowohl der Wilkinsonkatalysator als auch der Rutheniumkatalysator [Cp*RuCl(cod)] geeignete Katalysatoren für die intramolekulare [2+2+2]-Zyklotrimerisierung darstellen. Es wurden zwei verschiedenen Strukturen der Triinsysteme untersucht: Zum einen Struktur **A**, in der Nona-2,8-diinsäuren mit 1-Aryl-propargylalkoholen verknüpft waren, und zum anderen Struktur **B**, in der Propargylsäureester von 1-Aryl-nona-2,8-diin-1-olen eingesetzt wurden. Beide Katalysatoren ergänzen sich in der Synthese der Phthalide, wobei der Rutheniumkatalysator der reaktivere ist. Der Rutheniumkatalysator hat Schwächen in Systemen der Struktur **A**, wenn die 1-Aryl-propargylalkohole unsubstituiert sind (R^1 = H). Hier ist mit intermolekularen Dimerisierungen als Konkurrenzreaktion zu rechnen. Für diesen Strukturtyp **A** liefert der Wilkinsonkatalysator die besten Ergebnisse, wohingegen er nicht vorrangig für Triine vom Strukturtyp **B** mit unsubstituierten Propiolsäuren (R^1 = H) eingesetzt werden sollte. Der Rutheniumkatalysator toleriert darüber hinaus heteroatomsubstituierte Alkine, wodurch direkt höher funktionalisierte aromatische Systeme aufgebaut werden können.

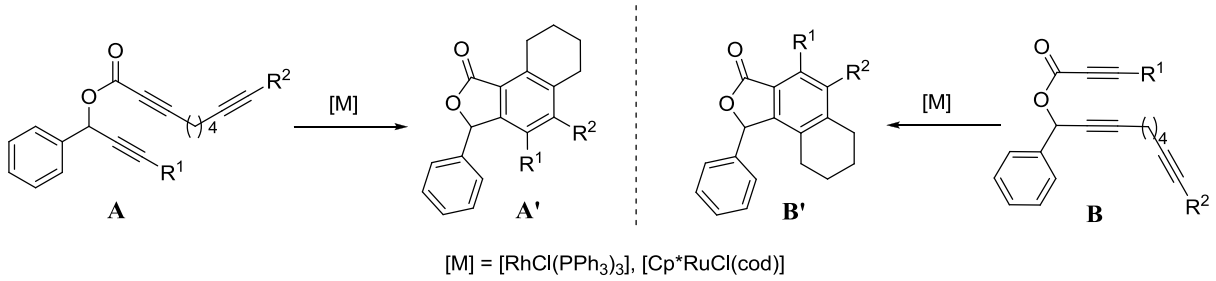


Abb.153 Intramolekulare Alkinzyklotrimerisierung zu angular anellierten Phthaliden

Der Phthalidring kann hydrogenolytisch unter Ausbildung von anellierten Benzoesäuren gespalten werden. Die Verwendung der dabei entstehenden Säurefunktionalität in einer intramolekularen Friedel-Crafts-Acylierung führt zu einer Gerüstumlagerung aus einem Phthalid- in ein Anthronsystem. Hierfür sollte der Arylmethylsubstituent in der Struktur **C** nicht durch elektronenziehende Substituenten desaktiviert, sondern durch Elektronendonor-substituenten für den elektrophilen Angriff aktiviert sein und ein Substitutionsmuster aufweisen, welches eine regioselektive Friedel-Crafts-Acylierung ermöglicht.

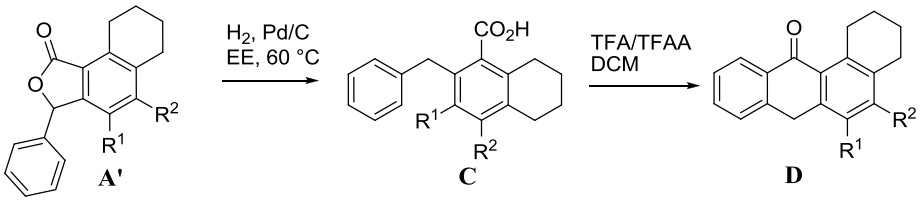


Abb.154 Phthalid-Anthron-Gerüstumlagerung über eine intramolekulare Friedel-Crafts-Acylierung

Die Verknüpfung von drei verschiedenen Modulen, bestehend aus einer Benzaldehyd-, einer Monoin- und einer Diinkomponente in den Triinen, sowie die Kombination aus [2+2+2]-Zyklotrimerisierung zu Phthaliden und deren Gerüstumlagerung über Friedel-Crafts-Acylierung stellt die Grundlage für die Verwendung dieser Synthesestrategie zum Aufbau des Tetrahydrobenz[a]anthrachinon-Systems dar, welches vielen Vertretern der Anguzyklin-familie zugrunde liegt. Ein modularer, flexibler Zugang zu diesem System ist Grundlage für den systematischen Aufbau von Substanzbibliotheken, mit denen der Pharmakophor der Anguzykline eingehender untersucht werden kann. Die Synthese von angular anellierten Phthaliden stellt retrosynthetisch betrachtet den Aufbau eines AB-Ringsystems in der Synthese von Anguzyklinonen dar. Hierbei bestimmt die Diinkomponente **H** (**Abb.155**) das Substitutionsmuster des A-Rings. Die drei Alkine werden in der Zyklisierungsreaktion zu einem aromatischen B-Ring verknüpft. Der D-Ring wird durch den eingesetzten aromatischen Aldehyd **F** bestimmt.

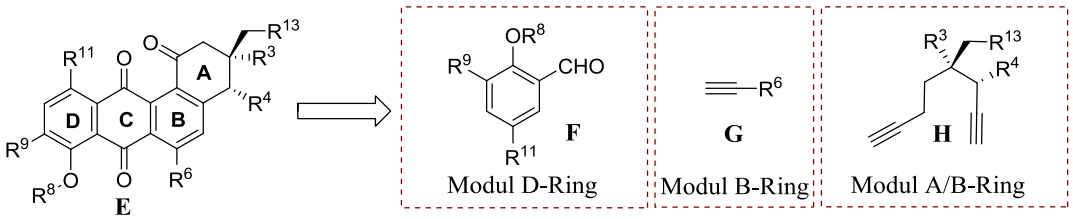
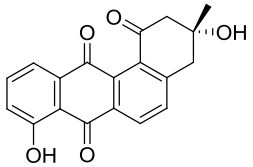


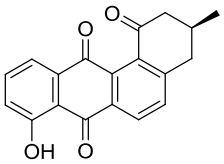
Abb.155 Anguzyklinone vom Tetrangomycin-Typ, Rückführung auf Module

Für die Synthese von natürlichen Vertretern der Anguzyklinone erweist sich die Synthese über Phthalide der Struktur **A‘** günstiger, d. h. die Diinkomponente **H** wird als Nona-2,8-diinsäure eingesetzt. Das D-Ring-Modul **F** leitet sich in diesem Fall von Salicylaldehyd-derivaten ab. Insbesondere vor dem Hintergrund der größeren Stabilität der zur Verknüpfung der Module gebildeten Triinester der Struktur **A** (gegenüber Triinen der Struktur **B)** und einer regioselektiven intramolekularen Friedel-Crafts-Acylierung zur Gerüstumlagerung stellt sich diese Synthesestrategie als bessere Variante für die Synthese von natürlichen Vertretern der Anguzyklinone heraus.

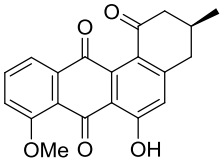
Im Rahmen dieser Arbeit wurden die Vertreter (±)-Rubiginon B_2 **53**, (±)-Ochromycinon **54**, (±)-Hatomarubigin A (**78**), YM-181741 (**223**), (±)-8-*O*-Methyl-6-deoxy-rabelomycin **127**, (±)-Tetrangomycin **15** und Urdamycinon B (**7**) nach dieser Synthesestrategie dargestellt, was ihre breite Anwendbarkeit belegt.



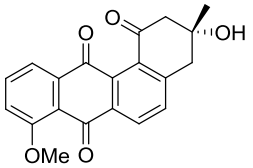
Tetrangomycin (**15**)



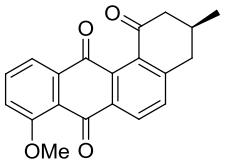
Ochromycinon (**54**)



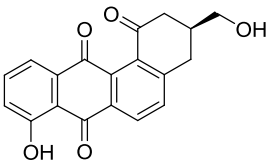
Hatomarubigin A (**78**)



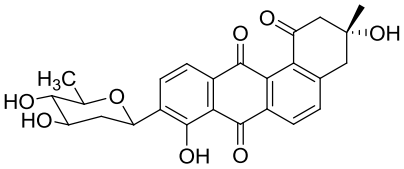
8-*O*-Methyl-6-deoxy-rabelomycin (**MM47755**) (**127**)



Rubiginon B_2 (**53**)



YM-181741 (**223**)



Urdamycinon B (**7**)

Abb.156 Natürlich vorkommende Vertreter der Anguzyklinone, die nach der vorgestellten Synthesemethode synthetisiert wurden.

In der Synthese des *C*-Glykosids Urdamycinon B (**7**) wurde die stereoselektive β-*C*-Aryl-Glykosylierung in einer späten Synthesestufe nach dem Aufbau des Tetrahydrobenz[a]-

anthrachinon-Grundgerüsts durchgeführt. Daneben wurde eine Synthese für eine geeignete β-*C*-Aryl-glykosylierte Verbindung **292**, die als Modul für den D-Ring eingesetzt werden kann, vorgestellt. Als Startmaterial für die Synthese des *D*-Olivosylsubstituenten in Urdamycinon B (**7**) diente die ubiquitär vorkommende *D*-Glukose **21**, die über literaturbekannte Syntheseoperationen über die Zwischenstufen *D*-Glucal **79** und *D*-Rhamnal **80** in *D*-Olivosederivate überführt wurde.[300-309] Die *D*-Olivosederivate wurden einerseits zu einem Aldonolacton **98** oxidiert und andererseits durch Überführung in *D*-Olivosylfluoride **280** für die *C*-Aryl-Glykosylierung aktiviert.

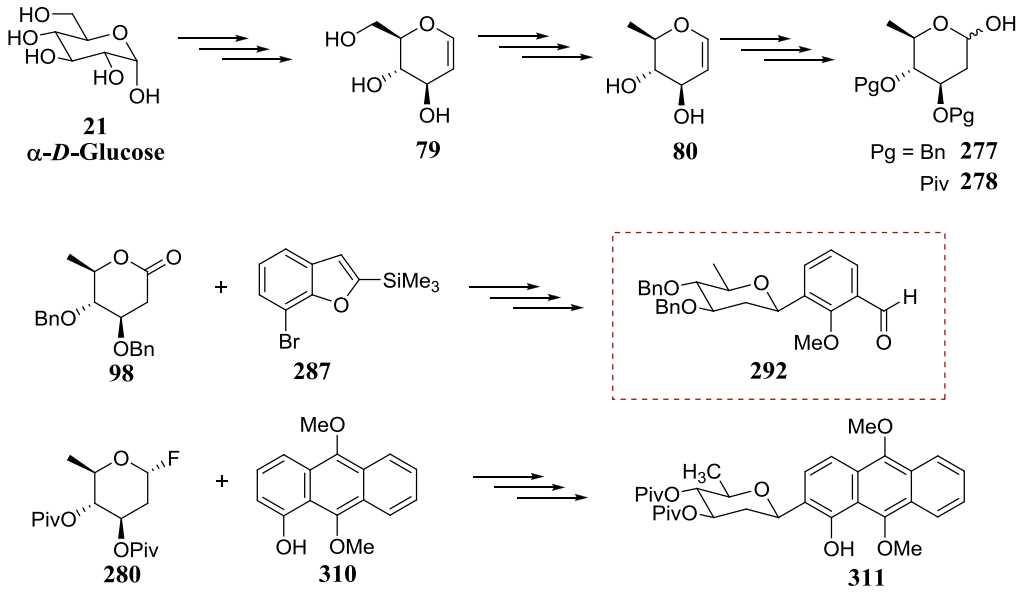


Abb.157 Synthese von β-*C*-Arylglykosiden

Die Entscheidung zur Einführung des Olivosylsubstituenten auf einer späten Synthesestufe geht vor allem auf die Tatsache zurück, dass in der Synthese des Tetrahydrobenz[a]-anthrachinon-Grundgerüsts ein Pivaloylester als Schutzgruppe für die tertiäre Alkohol-funktionalität des A-Rings verwendet wurde, zu dessen Spaltung die Synthese eines elektronenreichen Dimethoxyanthracens **337** notwendig war. In Vorversuchen mit dem Lewis-π-basischen 1-Hydroxy-9,10-dimethoxy-anthracen **310** wurde festgestellt, dass dieses System einen guten Glykosylakzeptor in der Lewissäure-vermittelten regio- und stereoselektiven *C*-Aryl-Glykosylierungsreaktion darstellt. Jedoch erwies sich später die Pivaloylschutzgruppe in dieser Reaktion als nur bedingt geeignet. Es wurden Eliminierungsreaktionen (**340**) und eine Ritter-Reaktion (**341**) mit dem Lösungsmittel Acetonitril beobachtet. Das entstandene Nebenprodukt wurde in ein 3-Acetamid-Urdamycinon-B-Derivat **350** überführt (**Abb.158**).

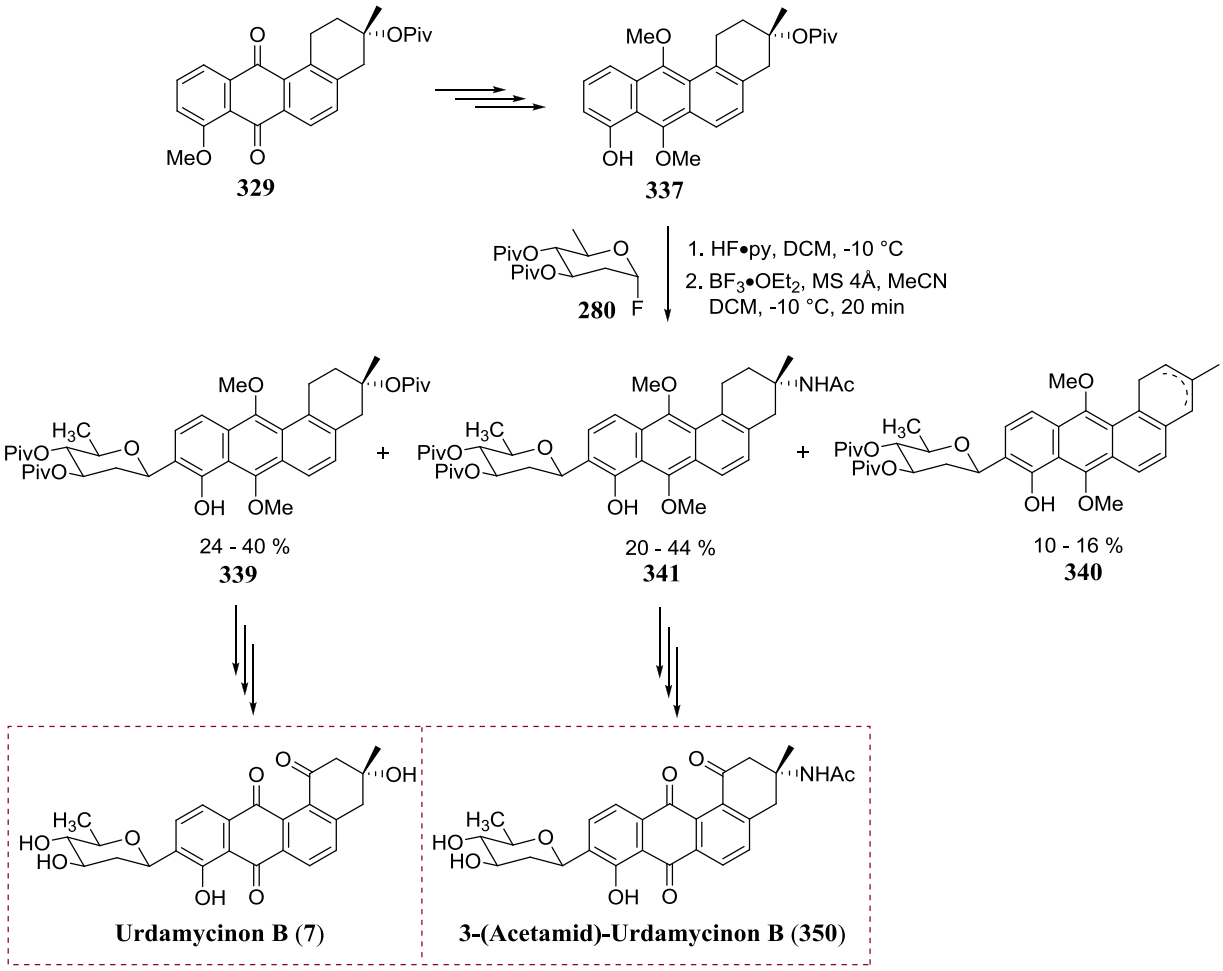


Abb.158 Lewis-Säure vermittelte β-*C*-Aryl-Glykosylierung auf einer späten Synthesestufe in der Urdamycinon B (**7**) Synthese

E Experimenteller Teil

1. Allgemeines

^{1}H-NMR-Spektren wurden an den Geräten der Firma Bruker aufgenommen:

ARX400	^{1}H NMR (400.1 MHz)
Aspect (AC) 300	^{1}H NMR (300.1 MHz)
Avance II (AV) 400	^{1}H NMR (400.4 MHz)

Die Angabe der chemischen Verschiebung δ erfolgt in [ppm]; kalibriert wurde auf Chloroform-d_1 (7.26 ppm), Dimethylsulfoxid-d_6 (2.50 ppm), Methanol-d_4 (3.31 ppm), Acetonitril-d_3 (1.94 ppm), Aceton-d_6 (2.05 ppm) oder Tetramethylsilan (0.00 ppm) als internem Standard.[370] Die verwendeten deuterierten Lösungsmittel sind jeweils gesondert angegeben. Die Spektren wurden nach 1. Ordnung ausgewertet, die Angabe der Kopplungskonstante *J* erfolgt in Hertz [Hz]. Für die Spinmultiplizitäten wurden folgende Abkürzungen verwendet: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multiplett, dt = Dublett eines Tripletts, dd = doppeltes Dublett, ddd = Dublett eines doppelten Dubletts, br = verbreitertes Signal und weitere sinngemäße Kombinationen. Bei zentrosymmetrischen Signalen wurde der Signalschwerpunkt, bei Multipletts der Resonanzbereich angegeben. Diastereomerenverhältnisse wurden üblicherweise aus der Relation der Integrale der entsprechenden Protonensignale bestimmt. Die Zuordnung der Signale erfolgte nach der in der Strukturformel angegebenen Nummerierung.[371]

^{13}C-NMR-Spektren wurden an denselben Geräten aufgenommen:

ARX400	^{13}C NMR (100.6 MHz)
Aspect (AC) 300	^{13}C NMR (75.4 MHz)
Avance II (AV) 400	^{13}C NMR (100.6 MHz)

Kalibriert wurde auf Chloroform-d_1 (77.16 ppm), Dimethylsulfoxid-d_6 (39.52 ppm), Methanol-d_4 (49.00 ppm), Aceton-d_6 (29.84).[370] Die Multiplizität der Signale wurde durch die DEPT-Aufnahmetechnik 135 (DEPT = distortionless enhancement by polarisation transfer) oder durch Aufnahme eines HSQC-Spektrums (HSQC = heteronuclear single quantum coherence) bestimmt. Die Angabe der chemischen Verschiebung δ erfolgt in [ppm]

und die Multiplizität ist wie angegeben: **C**H_3 = primäres; **C**H_2 = sekundäres¸ **C**H = tertiäres und **C** = quartäres Kohlenstoffatom

Zweidimensionale NMR-Spektren (COSY- (COSY = correlation spectroscopy), NOESY- (NOESY = nuclear *Overhauser* effect spectroscopy), HSQC- und HMBC-Spektren (HMBC = heteronuclear multiple bond correlation)) wurden an dem Gerät Avance II 400 (Bruker) aufgenommen.

Schmelzpunkte wurden an den Schmelzpunktgeräten SG 2000 (HWS Laboratoriumstechnik Mainz) und SMP3 (Stuart Scientific) bestimmt und sind unkorrigiert.

Infrarotspektren wurden mittels ATR-(attenuated total reflection)-Infrarotspektroskopie mit einem FT/IR-4100-Spektrometer (Firma Jasco) mit Zn-Se-Kristall aufgenommen. Die Angabe der Wellenzahlen erfolgt in cm^{-1} und die Intensitäten werden unterschieden in:

vs = very strong, s = strong, m = medium, w = weak, br. = broad.

Massenspektren wurden von der massenspektrometrischen Abteilung des Instituts für Organischen Chemie der Universität Mainz mit den Geräten MAT 311 A (Varian, EI), MAT 95 (Finnigan, FD) und QTOF-ULTIMA 3 (Waters-Micromass, ESI / HR-ESI) aufgenommen. Die in Klammern gesetzten Prozentzahlen geben die Intensität der Peaks bezogen auf den Basispeak (I = 100 %) an. Hochauflösung: Die Summenformeln wurden durch Überprüfung der berechneten präzisen Massen [± 3 ppm] bestätigt.

Elementaranalysen wurden vom mikroanalytischen Labor des Instituts der Organischen Chemie der Universität Mainz als CHN-Analyse mit Elementar Analysensystemen Vario EL in der Regel als Doppelbestimmungen durchgeführt.

Drehwerte wurden mit den Polarimetern Polartronic D (Schmidt & Haensch) an einer Natrium-Dampflampe (λ = 589 nm) bzw. 241 Polarimeter (Perkin-Elmer) an einer Quecksilber-Dampflampe (λ = 578 / 546 nm) und Extrapolation auf λ = 589 nm aufgenommen.[372]

Chromatographische Trennungen wurden mittels Glassäulen durchgeführt. Als stationäre Phase diente Kieselgel (Merck Geduran 60, Korngröße 0.063-0.200 mm), Flash-Kieselgel 60 (0.040-0.063 mm) oder basisches Aluminiumoxid der Kategorie ICN Aluminium B Super I

(0.063-0.200 mm). Als Laufmittel dienten verschiedene Eluentenmischungen. Die Lösungsmittel und die entsprechenden Mischungsverhältnisse sind bei den Reaktionen jeweils angegeben.

Dünnschichtchromatographien wurden auf Kieselgel-DC-Aluminiumfolien „Kieselgel 60 F_{254}“ der Firma Merck (Darmstadt) sowie „ALUGRAM® SIL G/UV_{254}“ der Firma Macherey-Nagel (Düren) oder neutralen Aluminiumoxid-DC-Aluminiumfolien „POLYGRAM® ALOX N/UV_{254}“ der Firma Macherey-Nagel (Düren) mit Schichtdicken von 200 µm durchgeführt. : Die Detektion erfolgte durch Beleuchten der Folien mit UV-Licht der Wellenlänge λ = 254 nm bzw. λ = 366 nm. Visualisierung wurde durch Eintauchen in präparierte Lösungen der Anfärbereagenzien Kaliumpermanganat, Vanillin-Schwefelsäure, Molybdatophosphorsäure (5 % in EtOH), Methoxyphenol, 2,4-Dinitrophenylhydrazin oder Ninhydrin und anschließendem Erhitzen bei 100 – 200 °C erreicht.[294]

Ozonolysen wurden mit einem Laborozongenerator 301 der Firma Sander (230 V, 50 Hz) durchgeführt.

Alle kommerziell erhältlichen **Lösungsmittel** wurden vor Gebrauch destilliert und bei Bedarf nach gängigen Literaturvorschriften absolutiert.[373,374]
Sämtliche **Reagenzien für die Synthese** wurden, wenn nicht anders angegeben, in der kommerziell erhältlichen Reinheit verwendet. **Karl-Fischer-Titration** zur Bestimmung des Wassergehalts von MeCN erfolgte mit der Methrom 800-Serie.
Reaktionen unter Beteiligung sauerstoff-, hydrolyseempfindlicher und hygroskopischer Chemikalien wurden in ofengetrockneten und im Vakuum ausgeheizten Gefäßen (550 °C) sowie unter Inertgasatmosphäre (vorgetrocknetem Stickstoff bzw. Argon) durchgeführt. Zur Kühlung auf Temperaturen < -20 °C wurde eine Kältemischung aus Trockeneis / Aceton (bis -78 °C) und zur Kühlung auf -100 °C eine Kältemischung aus flüssigen Stickstoff / Et_2O verwendet. Weiterhin wurden die Reaktionen durch Verwendung eines Kryostaten und Aceton als Kältebad gekühlt.

2. Darstellung der Verbindungen

2.1 Allgemeine Arbeitsvorschriften

AAV 1: Synthese von Propiolsäure-(1-aryl-propargyl)-estern

Methode A: Bezogen auf 10 mmol 1-Arylpropargylalkohol (1.0 äq.):
Zu einer Lösung von 1-Arylpropargylalkohol, 910 mg Propiolsäure (1.3 äq., 13 mmol, 800 µL, ρ = 1.138 $^{g}/_{cm^3}$) und 61 mg DMAP (5 mol%, 0.5 mmol) in 15 mL trockenem Dichlormethan wird bei θ = -18 °C in 5 mL Dichlormethan gelöstes DCC (2.35 g, 1.15 äq, 11.5 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung bis zum vollständigen Umsatzes der 3-Arylpropargylsäure gerührt. Während der Reaktion fällt *N*,*N*-Dicyclohexylharnstoff aus, der sich im Reaktionsverlauf z. T. gelb bis braun verfärbt. Zur Abtrennung des Harnstoffs wird zur Reaktionslösung ein Gemisch aus Petrolether/Ether gegeben und über eine kurze Glassäule (d = 1.5 cm; h = 3 cm) mit Kieselgel filtriert. Die Elution des Produkts wird dünnschichtchromatographisch verfolgt. Das Produkt enthaltende Filtrat wird am Rotationsverdampfer bis zur Trockne eingeengt und der Rückstand bei Bedarf erneut mittels Säulenchromatographie gereinigt.

Methode B: Bezogen auf 1 mmol 1-Arylpropargylalkohol (1.0 äq.):
Zu einer Lösung von 1-Arylpropargylalkohol, 91 mg Propiolsäure (1.3 äq., 1.30 mmol, 80 µL, ρ = 1.138 $^{g}/_{cm^3}$) und 198 mg DEAD (1.15 äq, 1.14 mmol, 180 µL, ρ = 1.106 $^{g}/_{cm^3}$) in trockenem THF werden 285 mg Triphenylphospin (1.1 äq., 1.08 mmol), gelöst in trockenem THF bei θ = 0 °C, zugegeben. Die Reaktionslösung wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt und für 8 h gerührt. Nach Zugabe von ges. NH_4Cl-Lösung wird die Reaktionslösung mit Ether extrahiert, die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird mit Ether behandelt, um Triphenylphospinoxid weitgehend abzutrennen. Nach Filtration und erneutem Einengen erfolgt eine Aufreinigung des Produkts mittels Säulenchromatographie an Kieselgel.

AAV 2: Synthese der Triinester

Bezogen auf 1 mmol Alkohol (1.0 äq.):
Zu einer Lösung von Mono- bzw. Dialkinalkohol, Mono- bzw. Dialkinsäure (1.1 äq, 1.1 mmol) und 5.5 mg DMAP (5 mol%, 0.05 mmol) in 5 mL trockenem Dichlormethan wird bei θ = -18 °C in 1 mL Dichlormethan gelöstes DCC (234 mg, 1.25 äq. 1.14 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung bis zum vollständigen Umsatz des Alkohols bei Temperaturen unter θ = -10 °C gerührt. Während der Reaktion fällt *N*,*N*-Dicyclohexylharnstoff aus, der sich im Reaktionsverlauf z. T. gelb bis braun verfärbt. Zur Abtrennung des Harnstoff wird zur Reaktionslösung ein Gemisch aus Petrolether/Ether gegeben und über eine kurze Glassäule (d = 1,5 cm; h = 3 cm) mit Kieselgel filtriert. Bei Kieselgel empfindlichen Estern erfolgt eine Filtration über eine Schicht aus Celite® (Kieselgur) und auf eine weitere Aufarbeitung wird verzichtet. Die Elution des Produkts wird dünnschichtchromatographisch verfolgt. Das Produkt enthaltene Filtrat wird am Rotationsverdampfer bis zur Trockne eingeengt und der Rückstand erneut mittels Säulenchromatographie gereinigt.

AAV 3: gekreuzte Alkinzyklotrimerisierung mit Acetylen

Bezogen auf 1 mmol (1.0 äq.) Propiolsäure-(1-aryl-propargyl)-ester:
In einem im Vakuum ausgeheizten Schlenkrohr wird der Diinester in 50 mL absolutiertem DCM (c = 0.02 M) gelöst und für 10 min N_2 durch die Reaktionslösung geleitet. Anschließend wird die Lösung für 10 min mit Acetylen gesättigt, indem Acetylen durch die Reaktionslösung geleitet wird. Es erfolgt die Zugabe des Katalysators (5 mol%) und die Reaktionslösung wird mit Acetylen überschichtet. Unter leichtem Acetylenüberdruck wird die Reaktionsmischung im geschlossenen System gerührt. Die Reaktionskontrolle erfolgt per Dünnschichtchromatographie. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel entfernt und die Rohmischung zunächst über eine kurze Kieselgelsäule (d = 1.5 cm, h = 5 cm) mit PE/EE-Gemisch filtriert, um den Katalysator abzutrennen. Die weitere Aufreinigung erfolgt mittels Kieselgelchromatographie.

AAV 4: intramolekulare Alkinzyklotrimerisierung

Bezogen auf 5 mmol (1.0 äq.) Triinester:
Die Reaktionsapparatur, bestehend aus einem 250 mL Zweihalskolben, einer Verdünnungsapparatur mit einem 20 mL Vorlagekolben, Rückflusskühler und Tropftrichter, wird im Vakuum ausgeheizt und mit Schutzgas geflutet. Der Katalysator (2 mol%) wird in 40 mL trockenem DCM gelöst und der Vorlagekolben mit 20 mL DCM gefüllt. Die Katalysatorlösung wird zum Sieden erwärmt (Badtemperatur θ= 55 – 60 °C) und eine Lösung des Triinesters in 50 mL trockenem Dichlormethan in den Tropftrichter überführt. Mit einer Geschwindigkeit von 20 $^{mL}/_{h}$ wird die Lösung in die Vorlage getropft. Die Reaktionskontrolle erfolgt per Dünnschichtchromatographie. Nach vollständiger Zugabe der Substratlösung erfolgt eine weitere Zugabe von Katalysator (1 - 2 mol%), wenn der Reaktionsfortschritt noch nicht zufriedenstellend ist. Das Lösungsmittel wird am RV entfernt und das Rohprodukt durch Kieselgelchromatographie gereinigt.
Alternativ zur Verdünnungsapparatur erfolgt die Zugabe der Substratlösung per Spritzenpumpe. Es sollte darauf geachtet werden, dass die Substratkonzentration c = 0.02 M nicht überschreitet.

AAV 5: Reduktion der Phthalide

Bezogen auf 3.5 mmol (1.0 äq.) Phthalid:
In einem Druckschlenkrohr bzw. Autoklaven wird das Phthalid in 60 mL EE gelöst, der gelöste Sauerstoff durch N_2 vertrieben und 190 mg (180 µmol, 10 %wt, 5 mol%) Pd-C werden zugefügt. Die Reaktionslösung wird mit H_2 überschichtet und ein Wasserstoffdruck von p = 3 bar eingestellt. Zur Reaktion wird die Reaktionslösung auf θ = 60 °C erwärmt. Nach vollständigen Reaktionsumsatz wird die Reaktionslösung über Kieselgur filtriert (d = 1 cm, h = 2 cm) und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, die Säure fällt als Feststoff aus.

AAV 6: Friedel-Crafts-Zyklisierung

Bezogen auf 1 mmol (1.0 äq.) Arylmethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalincarbonsäure:
Die Säure wird in 10 mL trockenem Dichlormethan gelöst und mit einer Eis/Salz-Kältemischung auf θ = -18 °C gekühlt. Es erfolgt die Zugabe von 600 mg (3 mmol, 3.0 äq., 400 µL, ρ = 1.51 $^{g}/_{cm^3}$) TFAA. Anschließend werden 1.10 g (10 mmol, 10.0 äq., 711 µL, ρ = 1.53 $^{g}/_{cm^3}$) TFA langsam zugetropft. Mit zunehmender Reaktionszeit vertieft sich die Gelbfärbung der Reaktionslösung. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung auf eine mit Eis gekühlte ges. $NaHCO_3$-Lsg. gegeben und mit 1 M NaOH-Lsg. vorsichtig weiter alkalisiert. Nach Trennung der Phasen wird die wässrige Phase 2x mit DCM extrahiert. Die vereinigten fast farblosen organischen Phasen werden mit ges. $NaHCO_3$-Lsg gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Das Rohprodukt wird in Essigester umkristallisiert.

AAV 7: Oxidation mit BPSPM

Bezogen auf 2.0 mmol 1,2,3,4-Tetrahydrobenz[a]anthracen-12(7*H*)-on:
1.80 g (4.7 mmol, 2.3 äq.) pulverisiertes $Ag(py)_2MnO_4$ werden für 15 min mit 3.5 g Kieselgel verrieben. Auf das Oxidationsmittel wird unter Lichtausschluss das Anthron in 20 mL Dichlormethan unter Rühren zügig gegeben. Schon nach wenigen Minuten ist der Umsatz vollständig und es werden 4.5 mL ^{i}PrOH zugefügt. Die Reaktionslösung wird über Kieselgur (d = 1cm, h = 2cm) filtriert und der Filterkuchen wird mit 70 mL Toluol/EE/^{i}PrOH-Gemisch sowie weiteren 20 mL Dichlormethan gewaschen. Vom Filtrat wird das Lösungsmittel am RV entfernt; zur Entfernung von Pyridinresten wird das Rohmaterial in Toluol aufgenommen und das Lösungsmittel erneut am RV entfernt. Der Rückstand wird 2x in EE aufgenommen und das Lösungsmittel jeweils im Vakuum vertrieben. Falls das Rohprodukt noch nicht die notwendige Reinheit aufweist, wird es durch Umkristallisation bzw. Säulenchromatographie gereinigt.

AAV 8: Photooxidation

Bezogen auf 0.5 mol 1,2,3,4-Tetrahydrobenz[a]anthracen-7,12-dion:

In einem 250 mL Zweihalskolben mit Gaseinleitungsrohr und Rückflusskühler wird das Anthrachinon in 140 mL MeOH gelöst bzw. suspendiert. Durch die Reaktionslösung wird Sauerstoff bzw. Druckluft geleitet und Bestrahlung erfolgt mit dem weißen Licht einer 260-W-Wolframlampe. Durch die Wärmestrahlung geht das Edukt in Lösung. Nach vollständigem Reaktionsumsatz wird die Lösung aufkonzentriert und das Produkt fällt aus. Das Rohprodukt wird aus ^{i}PrOH umkristallisiert.

AAV 9: Ozonolyse

Bezogen auf 40 mmol (1.0 äq.) Olefin:
In einem Zweihalskolben mit Gaseinleitungsrohr wird das Olefin in 100 mL trockenem Dichlormethan gelöst und mit 3.80 g (48 mmol, 1.2 äq., 3.85 mL, ρ = 0.978 $^{g}/_{cm^3}$) Pyridin versetzt. Nach Abkühlen auf -78 °C wird Ozon, generiert aus einem Sauerstoffstrom von 70 - 80 $^{l}/_{h}$ und einer Stromstärke von I = 550 mA, durch die Lösung geleitet. Mit zunehmender Reaktionsdauer verfärbt sich die Lösung gelb. Nach Umsatz des Olefins erfolgt ein Farbumschlag zu schwach rosa. Nach dem Erreichen des Farbumschlags wird überschüssiges Ozon durch N_2 vertrieben und die Reaktionslösung mit 7.4 g (120 mmol, 3.0 äq., 8.75 mL, ρ = 0.85 $^{g}/_{cm^3}$) Dimethylsulfid bzw. 11.5 g (44 mmol, 1.1 äq.) PPh_3 versetzt und auf Raumtemperatur erwärmt. Ein Großteil des Lösungsmittels wird entfernt und die Reaktionslösung mit einem PE / Et_2O –Gemisch versetzt. Der Niederschlag wird abgetrennt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

AAV 10: Corey-Fuchs-Reaktion

Bezogen auf 15 mmol (1.0 äq.) Aldehyd:
Teil 1: Zu einer Lösung von 15.7 g (60 mmol, 4.0 äq) PPh_3 in 90 mL absolutiertem DCM werden portionsweise 10.0 g (30 mmol, 2.0 äq) CBr_4 zugegeben. CBr_4 wird vor der Reaktion in DCM gelöst, über $MgSO_4$ getrocknet und filtriert. Das Dichlormethan wird im Vakuum

wieder entfernt und das gereinigte CBr_4 im Exsikkator über P_2O_5 gelagert. Bei der Zugabe von CBr_4 wird überschüssige Wärme durch Kühlung mit Eis abgeführt und die Reaktionslösung verfärbt sich bei der Zugabe über gelb, orange nach orange-rot. Nach vollständiger Zugabe wird die Reaktion für 30 min bei Raumtemperatur gerührt und es erfolgt die Zugabe von 12.1 g (120 mmol, 8.0 äq., 16.8 mL, ρ = 0.72 $^{g}/_{cm^3}$) NEt_3, wobei die Reaktionsmischung dunkelrot bis violett wird. Nach Kühlung auf -78 °C wird der Aldehyd, gelöst in 25 mL DCM, zugetropft und die Reaktionsmischung langsam über mehrere Stunden bis auf 15 °C erwärmt. Nach vollständigem Reaktionsumsatz wird PE zugefügt und für 10 min gerührt. Der Niederschlag wird über grobporige Faltenfilter abfiltriert und mit einem PE/Et_2O-Gemisch gewaschen. Das Filtrat wird am RV eingeengt, in einem PE/Et_2O-Gemisch aufgenommen und erneut filtriert. Zum nun gelben Filtrat werden 25 g Kieselgel gegeben und die Substanz durch Entfernen des Lösungsmittels auf Kieselgel gezogen. Das Dibromolefin wird durch Filtration über Kieselgel mit PE/Et_2O-Gemisch in hinreichender Reinheit erhalten.

Teil 2: Das Dibromolefin (14 mmol, 1.0 äq.) wird in 100 mL trockenem THF gelöst und unter Schutzgasatmosphäre wird die Reaktionslösung auf -78 °C abgekühlt. Es erfolgt eine tropfenweise Zugabe von 12.3 mL einer 2.5 M ^{n}BuLi-Lsg. in Hexan (1.94 g, 30.8 mmol, 2.2 äq.). Die Reaktionsmischung wird unter leichten Erwärmen auf -60 °C für ein bis zwei Stunden gerührt, wieder auf -78 °C abgekühlt und es wird eine Lösung von TMSCl (2.26 g, 21 mmol, 1.5 äq., 2.65 mL, ρ = 0.856 $^{g}/_{cm^3}$) bzw. Methylchloroformiat (1.93 g, 1.5 äq., 1.57 mL, , ρ = 1.229 $^{g}/_{cm^3}$) in 15 mL THF zugetropft. Nach Zugabe wird die Reaktionsmischung kontinuierlich auf 0 °C erwärmt und es erfolgt Zugabe von ges. NH_4Cl-Lsg. sowie von Et_2O bzw. PE. Ausgefallene Salze werden mit wenig Wasser wieder in Lösung gebracht, die Phasen getrennt und die wässrige Phase wird mit Et_2O bzw. PE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NH_4Cl-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels erfolgt säulenchromatographische Aufreinigung über Kieselgel.

AAV 11: Bestmann-Ohira-Reaktion

Bezogen auf 40 mmol (1.0 äq.) Aldehyd:
In einem ausgeheizten Dreihalskolben wird der Aldehyd, gelöst in 70 mL MeOH, vorgelegt. Zur Reaktionsmischung werden 10.8 g (80 mmol, 2.0 äq.) K_2CO_3 zugegeben. Zur gut

gerührten Suspension werden bei Raumtemperatur 9.9 g (44 mmol, 1.1 äq.) (1-Diazo-2-oxo)-propanphosphonsäuredimethylester **205**, gelöst in etwas MeOH, zugetropft, wobei eine deutliche Gasentwicklung zu erkennen ist. Die Reaktionslösung wird für 14 h gerührt und nach Zugabe von Pentan über einen Büchnertrichter filtriert. Der Rückstand wird mit Pentan/Et_2O und das Filtrat mit ges. $NaHCO_3$-Lsg. gewaschen. Nach Phasentrennung erfolgt einmalige Extraktion der wässrigen Phase mit Pentan/Et_2O und die vereinigten Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und am RV konzentriert. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie gereinigt bzw. destilliert.

AAV 12: Verseifung der Diinsäuremethylester mit LiOH

Bezogen auf 5 mmol (1.0 äq.) Diinsäuremethylester:
Der Diinsäuremethylester wird in 20 mL THF und 30 mL Wasser gelöst und bei 0 °C werden portionsweise 440 mg (20 mmol, 4.0 äq.) LiOH zugegeben. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur erwärmt und bis zum vollständigen Umsatz gerührt. Nach Zugabe von 10 mL Et_2O werden die Phasen getrennt, die wässrige Phase wird 1x mit 10 mL Et_2O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. $NaHCO_3$-Lsg. (20 mL) gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen werden mit 20 mL DCM verrührt und durch tropfenweise Zugabe von zunächst konz. HCl-Lsg. und später 2 M HCl-Lsg. vorsichtig azidifiziert. Nach Trennung der Phasen wird die leicht saure wässrige Phase noch 3x mit je 20 mL DCM extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels liegt die Säure in ausreichender Reinheit vor.

AAV 13: Lewis-Säure-vermittelt Glykosylierungsreaktionen

Methode A: Reaktion mit BF_3•OEt_2
Bezogen auf 0.5 mmol (1.0 äq.) Hydroxy-9,10-dimethoxy-anthracen:
Nach Darstellung des Olivosylfluorids **280** aus 225 mg (625 µmol, 1.25 äq.) Olivosylacetat **276** mit 1.1 mL einer HF•py-Lsg. (70 %ig) wird dieses über Kieselgel mit einem PE/EE-Gemisch (14:1) filtriert, die Produktfraktionen werden vereinigt und das Lösungsmittel wird am RV entfernt. Der Rückstand wird sofort wieder in über CaH_2 getrocknetem Acetonitril gelöst und mit 0.5 mmol Hydroxy-9,10-dimethoxy-anthracen, gelöst in Acetonitril sowie

etwas trockenem Dichlormethan als Lösungsvermittler, versetzt. Zusätzlich werden 300 mg Molsieb 4Å zugefügt. Zur Entfernung von Restspuren an EE wird das Gemisch erneut am RV eingeengt, in 20 mL trockenem Acetonitril aufgenommen, durch Zugabe von 2 mL DCM vollständig in Lösung gebracht und unter Schutzgasatmosphäre in den Reaktionskolben überführt. Nachspülen des Isolierungsgefäßes erfolgte 2x mit je 3 mL Dichlormethan und 2 mL Acetonitril. Dem Reaktionskolben werden weitere 400 mg Molsieb zugefügt und per Dünnschichtchromatographie wird kontrolliert, dass keine Zersetzung des Olivosylflourids stattgefunden hat. Die Reaktionsmischung wird auf -10 °C abgekühlt und es werden 137 mg (1 mmol, 2.0 äq.) BF_3•OEt_2 zugefügt, worauf intensive Farbumschläge erfolgen, bis die Reaktionsmischung gelborange ist. Nach Reaktionsende wird die Reaktionslösung auf Eis gegeben und kräftig geschüttelt. Der Reaktionskolben wird mit DCM nachgespült, die Suspension über einen Büchnertrichter filtriert, der Rückstand mit DCM gewaschen und aus dem Filtrat wird nach Trennung der Phasen die wässrige Phase 2x mit 20 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und am RV konzentriert. Aufreinigung des Rohprodukts erfolgt über Säulenchromatograhphie mit einem Toluol/EE-Gemisch.

Methode B: Reaktion mit Cp_2HfCl_2:

Bezogen auf 0.5 mmol (1.0 äq.) Olivosylacetat:

Zu einer gerührten Suspension aus 285 mg (0.75 mmol, 1.5 äq.) Cp_2HfCl_2, 202 mg (1 mmol, 2.0 äq.) $AgClO_4$ und 400 mg Molsieb 4Å in 7 mL absolutiertem DCM wird Glykosylierungs-substrat (0.75 mmol, 1.5 äq.), gelöst in 3 mL DCM, gegeben und die Reaktionsmischung auf -78 °C abgekühlt. Das Olivosylacetat wird in DCM gelöst und der Reaktionsmischung zugefügt. Die Reaktionstemperatur wird zunächst kontinuierlich auf -30 °C und anschließend auf 0 °C erwärmt. Zum Abfangen der Reaktion wird Phosphatpuffer (5 mL, pH = 7) zugegeben und die Reaktionslösung über einen Büchner-Trichter filtriert. Der Rückstand wird mit DCM gewaschen und im Filtrat werden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird 3x mit je 15 mL EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels erfolgt säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts.

Methode C: Reaktion mit $Sc(OTf)_3$:

Bezogen auf 0.5 mmol (1.0 äq.) Olivosylacetat:

Zu einer gerührten Suspension aus Glykosylierungssubstrat (1 mmol, 2.0 äq.) und 660 mg wasserfreiem $CaSO_4$ (Drierite®, 5 mmol, 10.0 äq.) in 8 mL über CaH_2 getrocknetem Dichlorethan werden bei -20 °C 50 mg (100 µmol, 20 mol%, 95 %wt) Scandium(III)triflat gegeben und die Reaktionsmischung wird auf -30 °C gekühlt. Es erfolgt die Zugabe des Olivosyl-acetats in 8 mL Dichlorethan und eine langsame kontinuierliche Erwärmung der Reaktionsmischung auf bis zu 10 °C. Die Reaktionskontrolle erfolgt per Dünnschicht-chromatographie. Zum Abbruch der Reaktion erfolgt Zugabe von 5 mL einer ges. $NaHCO_3$-Lsg. und Filtration über eine 1.5 cm Schicht aus Kieselgur. Der Rückstand wird mit DCM gewaschen, das Filtrat mit DCM und ges. $NaHCO_3$-Lsg. verdünnt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird 2x mit je 15 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden 1x mit ges. NaCl-Lsg. extrahiert, über $MgSO_4$ getrocknet und filtriert. Aufreinigung des Rohprodukts erfolgt über säulenchromatographische Reinigung über Kieselgel mit einem PE/EE-Gemisch.

AAV 14: Darstellung von Magnesiumbromid

Bezogen auf 5 mmol 1,2-Dibromethan (930 mg, 1.0 äq., 425 µL, $\rho = 2.18\ ^{g}/_{cm^3}$):

Zu 364 mg (15 mmol, 3 äq.) Magnesiumspänen in 20 mL trockenem THF wird tropfenweise 1,2-Dibromethan zugefügt und die Reaktionsmischung anschließend für 3 h unter Schutzgasatmosphäre bei 50 °C gerührt. Nach Abkühlen der Reaktionsmischung wird die überstehende Reaktionslösung in einen Schlenkkolben transferiert und das Lösungsmittel vorsichtig im Vakuum entfernt, wobei $MgBr_2$ als weißer Feststoff ausfällt. Zum Magnesiumbromid wird trockenes Dichlormethan gegeben. Zum Lösen sind wenige Tropfen THF notwendig.

AAV 15: Darstellung von Magnesiumiodid

Bezogen auf 3 mmol Methyliodid (423 mg, 1.0 äq., 276 µL, $\rho = 1.53\ ^{g}/_{cm^3}$):

Zu 216 mg (9 mmol, 3 äq.) Magnesiumspänen in 5 mL trockenem Et_2O wird langsam eine Lösung von Methyliodid in 10 mL Ether zugefügt und die Reaktionslösung für 1 h bei 35 °C

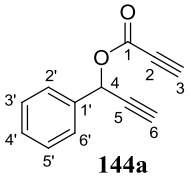
gerührt. Es werden 900 mg (3.5 mmol, 1.1 äq.) Iod in trockenem Ether gelöst und zur Reaktionsmischung gegeben, wobei sich die Iodlösung bei der Zugabe entfärbt. Nach zehnminütigem Rühren wird die Reaktionslösung in ein Schlenkrohr unter Schutzgasatmosphäre überführt und unter Rühren mit einer 1 M Iodlösung bis zum Bestehenbleiben der Iodfärbung versetzt. Das Lösungsmittel wird vorsichtig im Vakuum entfernt und der verbliebene Rückstand für 1 h bei 60 °C bei p = 1 mbar von Iodspuren befreit. Der weißgräuliche Niederschlag wird für die Reaktion in einem DCM / Ether / THF -Gemisch suspendiert.

2.2 Darstellung von Phthaliden mittels [2+2+2]-Zyklotrimerisierung

Die folgenden Verbindungen wurden nach Literaturvorschriften synthetisiert:

Nr.	Verbindung	Literatur
391	Trimethylsilylacetylen	[375,376]
177	Bistrimethylsilylacetylen	[376].
175	1,4-Diacetoxy-iodbenzol	[228-230]
178	Trimethylsilylethinyl(phenyl)iodoniumtriflat	[228-230,377]
160	1-Phenyl-propargylalkohol	[378]
392	3-(Trimethylsilyl)-1-phenyl-prop-2-in-1-ol	[379]
212	1-(2-Methoxyphenyl)-propargylalkohol	[380]
393	Methoxymethylpropargylalkohol	[381]
394	1-Phenyl-but-2-in-1-ol	[382]
395	4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-1-phenyl-but-2-in-1-ol	[383]
151	Nona-2,8-diinsäure	[219]
152	1-(Trimethylsilyl)-octa-1,7-diin	[220]
153	Nona-1,7-diin	[218]
154	Deca-2,8-diinsäure	[384]
168	2,2,2-Tribromethyl-*N*,*N*-diisopropylcarbamat	[223]
170	Ethinyl-*N*,*N*-diisopropylcarbamat	[223]
180	Ethinyl-oxazolidin-2-on	[385]
396	$[RhCl(PPh_3)_3]$	[240a,386]
397	[Cp*RuCl(cod)]	[387]

2.2.1 Gekreuzte Zyklotrimerisierung mit Propiolsäure-propargylestern

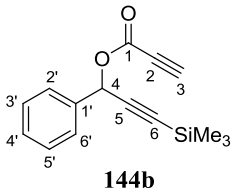


144a

Propiolsäure-(1-phenyl-prop-2-inyl)-ester (**144a**)

Nach **AAV 1** *Methode A* wurden 495 mg (1.0 äq., 3.75 mmol) 1-Phenyl-prop-2-in-1-ol **160** mit 340 mg (1.3 äq., 4.87 mmol, 300 µl, ρ = 1.138 $^{g}/_{cm^3}$) Propiolsäure verestert. Das Produkt wurde über Säulenchromatographie (d = 3.5 cm, h = 17 cm) an Kieselgel als stationärer Phase mit dem Eluenten PE/EE = 25:1 aufgereinigt und es wurden 543 mg (η = 79 %) Ester **144a** als farbloser Feststoff erhalten.

Molmasse: M($C_{12}H_8O_2$) = 184.2 $^{g}/_{mol}$
Schmelzpunkt: 51.5 – 52 °C
R_f = 0.27(Kieselgel, PE:EE = 25:1)
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.73 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, **H**-6), 2.93 (s, 1H, **H**-3), 6.49 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, **H**-4), 7.36 – 7.46 (m, 3H, **H**-3‘,4‘,5‘), 7.51-7.59 (m, 2H, **H**-2‘,6‘)
^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 67.4 (**C**H, C-4), 74.2 (**C**, C-2), 76.1 (**C**H, C-3), 76.7 (**C**H, C-6), 79.1 (**C**, C-5), 128.1 (2x **C**H, C-2‘,6‘), 128.9 (2x **C**H, C-3‘,5‘), 129.6 (**C**H, C-4‘), 135.3 (**C**, C-1‘), 151.5 (**C**, C-1)
FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 682 (s), 751 (s), 892 (m), 1013 (m), 1191 (m), 1222 (s), 1308 (w), 1457 (w), 1492 (w), 1704 (s), 2113 (m), 3262 (m), 3273 (m)
MS (EI, $^{m}/_{z}$ (%)) = 183.2 (0.1, [M–H]); 131.0 (6, [M–C(O)C≡CH]), 115.2 (45, [M–OC(O)C≡CH]), 114.1 (100, M–HOC(O)C≡CH]), 105.2 (22), 52.7 (24, C(O)C≡CH)
Elementaranalyse: ($C_{12}H_8O_2$) berechnet: C: 78.25, H: 4.38;
gefunden: C: 78.20, H: 4.42



144b

Propiolsäure-(1-phenyl-3-(trimethylsilyl)-prop-2-inyl)-ester (**144b**)

Nach **AAV 1** *Methode A* wurden 173 mg (1.0 äq., 0.85 mmol) 1-Phenyl-3-(Trimethylsilyl)-prop-2-in-1-ol **392** mit 83 mg (1.35 äq., 1.14 mmol, 73 µl, ρ = 1.138 $^{g}/_{cm^3}$) Propiolsäure verestert. Das Produkt wurde über Säulenchromatographie an Kieselgel mit PE/EE = 20:1 aufgereinigt und es wurden 163 mg (η = 75 %) Ester **144b** als farbloser Feststoff erhalten.

Molmasse: M($C_{15}H_{16}O_2Si$) = 256.4 $^{g}/_{mol}$

Schmelzpunkt: 55.5 °C

R_f = 0.42(Kieselgel, PE:EE = 20:1)

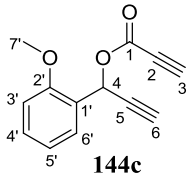
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.18 (s, 9H, $SiMe_3$), 2.89 (s, 1H, **H**-3), 6.49 (s, 1H, **H**-4), 7.35 – 7.42 (m, 3H, **H**-3',4',5'), 7.49-7.56 (m, 2H, **H**-2',6')

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = -0.3 ($SiMe_3$), 67.9 (**C**H, C-4), 74.3 (**C**, C-2), 75.7 (**C**H, C-3), 93.9 (**C**, C-5), 99.8 (**C**, C-6), 128.1 (2x **C**H, C-2',6'), 128.7 (2x **C**H, C-3',5'), 129.3 (**C**H, C-4'), 135.7 (**C**, C-1'), 151.5 (**C**, C-1)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 672 (m), 698 (m), 750 (m), 840 (m), 904 (m), 1051 (s), 1199 (m), 1219 (s), 1311 (w), 1457 (w), 1710 (s), 2114 (m), 2959 (w), 3263 (s)

MS (EI, $^{m}/_{z}$ (%)) = 256.1 (4, [M]); 203.1 (100, [M–C(O)C≡CH]), 187.0 (16, [M–OC(O)C≡CH]), 185.9 (100, M–HOC(O)C≡CH]), 168,8 (35.8), 158.8 (31.4, [M–C≡C-$SiMe_3$]) 114.1 (35, [M–$SiMe_3$– OC(O)C≡CH], 70.2 (20.8, $SiMe_3$), 69.2 (3, HOC(O)C≡CH), 52.7 (14, C(O)C≡CH)

Elementaranalyse: ($C_{15}H_{16}O_2Si$) berechnet: C: 70.27, H: 6.29;
gefunden: C: 70.19, H: 6.26



144c

Propiolsäure-(1-(2-methoxyphenyl)-prop-2-inyl)-ester (**144c**)

Nach **AAV 1** *Methode A* wurden 1.46 g (1.0 äq., 9.0 mmol) 1-(2-Methoxyphenyl)-prop-2-in-1-ol **212** mit 757 mg (1.2 äq., 10.8 mmol, 665 µl, ρ = 1.138 $^{g}/_{cm^3}$) Propiolsäure verestert. Das Produkt wurde über Säulenchromatographie (SiO_2) mit PE/EE = 10:1 als Eluent aufgereinigt und es wurden 1.38 g (η = 71 %) Ester **144c** als farbloses Öl erhalten.

Molmasse: M($C_{13}H_{10}O_3$) = 214.2 $^{g}/_{mol}$

R_f = 0.34(Kieselgel, PE:EE = 10:1)

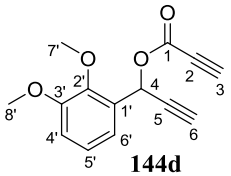
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.68 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, **H**-6), 2.89 (s, 1H, **H**-3), 3.85 (s, 3H, **H**-7' OCH_3), 6.87 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, **H**-4), 6.90 (dd, *J* = 1.1, 8.5 Hz, 1H, **H**-3'), 7.01 (dt, *J* = 1.1, 7.3 Hz, 1H, **H**-5'), 7.37 (ddd, *J* = 1.8, 7.3, 8.1 Hz, 1H, **H**-4'), 7,71 (dd, *J* = 1.8, 7.3 Hz, 1H, **H**-6')

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 55.6 (**C**H_3, C-7' O**C**H_3), 62.1 (**C**H, C-4), 74.3 (**C**, C-2), 75.8 (**C**H, C-3), 76.2 (**C**H, C-6), 79.0 (**C**, C-5), 110.8 (**C**H, C-3'), 120.7(**C**H, C-5'), 123,2 (**C**, C-1'), 129.1 (**C**H), 131.1 (**C**H), 151.5 (**C**, C-1), 156.8 (**C**, C-2')

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 666 (m), 750 (s), 902 (m), 937 (m), 998 (m), 1024 (m), 1111 (w), 1202 (s), 1250 (s), 1439 (w), 1464 (m) 1602 (w), 1713 (s), 2117 (m), 2839 (w), 2942 (w), 3008 (w), 3282 (m)

MS (EI, $^{m}/_{z}$ (%)) = 214.5 (20, [M]); 161.1 (20, [M–C(O)C≡CH]), 145.0 (64, [M–OC(O)C≡CH]), 144.0 (100, M–HOC(O)C≡CH]), 135.0 (29), 115.1 (71), 89.2 (12)

Elementaranalyse: ($C_{13}H_{10}O_3$) berechnet: C: 72.89, H: 4.71;
gefunden: C: 72.71, H: 4.82



144d

Propiolsäure-(1-(2,3-dimethoxyphenyl)-prop-2-inyl)-ester (**144d**)[240a]

Nach **AAV 1** *Methode B* wurden 1.00 g (1.0 äq., 5.2 mmol) 1-(2,3-Dimethoxyphenyl)-prop-2-in-1-ol und 550 mg (1.5 äq., 7.8 mmol, 480 µl, ρ = 1.138 $^{g}/_{cm^3}$) Propiolsäure mit Triphenylphospin (2.05 g, 1.5 äq., 7.8 mmol) und DEAD (1.32 g, 1.5 äq., 7.8 mmol, 1.2 mL, ρ = 1.106 $^{g}/_{cm^3}$) verestert. Die säulenchromatographische Aufreinigung (SiO_2, Pentan/Et_2O = 8:3) lieferte 883 mg (3.6 mmol, η = 70 %) Ester **144d** als farbloses Öl.

Molmasse: M($C_{14}H_{12}O_4$) = 244.2 $^{g}/_{mol}$

R_f = 0.61 (Kieselgel, Pentan:EE = 7:4)

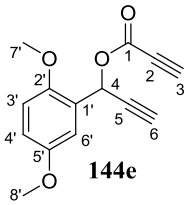
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.67 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, **H**-6), 2.91 (s, 1H, **H**-3), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 6.83 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, **H**-4), 6.96 (dd, *J* = 1.5, 8.1 Hz, 1H, **H**-4'), 7.10 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, **H**-5'), 7,27 (dd, *J* = 1.5, 7.7 Hz, 1H, **H**-6')

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 55.9 (**C**H_3, O**C**H_3), 60.9 (**C**H_3, O**C**H_3), 62.3 (**C**H, C-4), 74.2 (**C**, C-2), 75.7 (**C**H, C-3), 76.0 (**C**H, C-6), 79.2 (**C**, C-5), 113.9 (**C**H, C-4'), 120.3 (**C**H, C-6'), 124,2 (**C**H, C-5'), 129.0 (**C**, C-1'), 146.9 (**C**, C-2'), 151.3 (**C**, C-1), 152.6 (**C**, C-3')

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 751 (s), 915 (w), 952 (w), 1002 (m), 1086 (m), 1222 (s), 1283 (m), 1321 (m), 1485 (m), 1590 (w), 1720 (s), 2121 (m), 2838 (w), 2902 (w), 3008 (w), 3285 (m)

MS (ESI (+), $^{m}/_{z}$ (%)) = 267.06 (24, $[M+Na]^+$); 175.07 (100, $[M–OC(O)C≡CH]^+$)

HR-MS (ESI (+), $^{m}/_{z}$): ($C_{14}H_{12}O_4 + Na^+$) berechnet: 267.0633
gefunden: 267.0629



144e

Propiolsäure-(1-(2,5-dimethoxyphenyl)-prop-2-inyl)-ester (**144e**)[240a]

Nach **AAV 1** *Methode B* wurden 1.23 g (1.0 äq., 6.3 mmol) 1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-prop-2-in-1-ol mit 910 mg (2.0 äq., 12.9 mmol, 800 µl, ρ = 1.138 $^{g}/_{cm^3}$) Propiolsäure mit Triphenylphospin (3.40 g, 2.0 äq., 12.9 mmol) und DEAD (2.26 g, 2.0 äq., 12.9 mmol, 2.0 mL, ρ = 1.106 $^{g}/_{cm^3}$) verestert. Die säulenchromatographische Aufreinigung (SiO_2, Pentan/Et_2O = 7:4) lieferte 1.09 g (4.4 mmol, η = 71 %) Ester **144e** als farbloses Öl.

Molmasse: M($C_{14}H_{12}O_4$) = 244.2 $^{g}/_{mol}$

R_f = 0.57 (Kieselgel, Pentan:EE = 7:4)

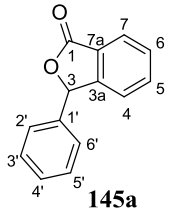
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.68 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, **H**-6), 2.91 (s, 1H, **H**-3), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 6.81 – 6.92 (m, 3H, **H**-4,3',4'), 7,27 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H, **H**-6')

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 55.6 (**C**H_3, O**C**H_3), 56.3 (**C**H_3, O**C**H_3), 62.1 (**C**H, C-4), 74.3 (**C**, C-2), 75.6 (**C**H, C-3), 76.1 (**C**H, C-6), 79.0 (**C**, C-5), 112.2 (**C**H, C-4'), 114.9 (**C**H), 115.8 (**C**H), 124.3 (**C**, C-1'), 151.0 (**C**, C-2'), 151.4 (**C**, C-1), 153.6 (**C**, C-5')

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 752 (m), 961 (w), 1025 (m), 1046 (m), 1222 (s), 1281 (m), 1333 (w), 1465 (m), 1502 (m), 1720 (s), 2124 (m), 2838 (w), 2954 (w), 3004 (w), 3284 (m)

MS (ESI (+), $^{m}/_{z}$ (%)) = 267.06 (24, $[M+Na]^+$); 229,0 (20, $[M-CH_3]^+$) 175.07 (100, $[M–OC(O)C≡CH]^+$)

HR-MS (ESI (+), $^{m}/_{z}$): ($C_{14}H_{12}O_4 + Na^+$) berechnet: 267.0633
gefunden: 267.0607

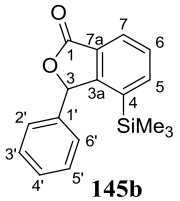


145a

3-Phenyl-isobenzofuran-1(3*H*)-on (145a)[392]

In 28 mL DCM wurden 101 mg (550 µmol, 1.0 äq.) **144a** nach **AAV 3** mit 25 mg (27 µmmol, 5 mol%) $[RhCl(PPh_3)_3]$ zyklisiert. Nach Filtration über eine Kieselgurschicht und säulenchromatographischer Aufarbeitung (SiO_2, PE:EE = 5:1) wurden 96 mg (456 µmol, η = 82 %) Produkt **145a** erhalten.

Molmasse: $M(C_{14}H_{10}O_2)$ = 210.2 $^{g}/_{mol}$
Schmelzpunkt: 115.4 °C
$\mathbf{R_f}$ = 0.22 (Kieselgel, PE:EE = 10:1)
^{1}**H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 6.41 (s, 1H, **H**-3), 7.26 -7.41 (m, 6H), 7.55 (tt, *J* = 1.0, 7.5 Hz, 1H), 7.65 (dt, *J* = 1.0, 7.5 Hz, 1H), 7.97 (tt, *J* = 1.0, 7.5 Hz, 1H, **H**-7)



145b

3-Phenyl-4-(trimethylsilyl)-isobenzofuran-1(3*H*)-on (145b)

97 mg (378 µmol, 1.0 äq.) **144b** wurden nach **AAV 3** in 20 mL Toluol mit 23 mg (25 µmmol, 6 mol%) $[RhCl(PPh_3)_3]$ bei θ = 80 °C zyklisiert. Nach 5 h Reaktionszeit wurde das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt mittels Kieselgelchromatographie (PE:EE = 15:1)

gereinigt. Es wurden 25 mg (88 µmol, η = 23 %) gewünschtes Produkt **145b** isoliert. Dabei wurden 21 mg (68 µmol, 18 %) vinylsubstituiertes Material **148** erhalten.

Molmasse: M($C_{17}H_{18}O_2Si$) = 282.4 $^{g}/_{mol}$

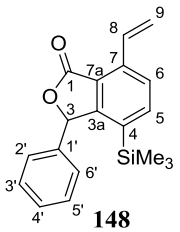
R_f = 0.41 (Kieselgel, PE:EE = 12:1)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = -0.02 (s, 9H, $SiMe_3$), 6.46 (s, **H**-3), 7.10 - 7.13 (m, 2H, **H**-2',6') 7.31 -7.41 (m, 3H, **H**-3',4',5'), 7.57 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, **H**-6), 7.83 (dd, *J* = 1.1, 7.4 Hz, 1H, **H**-5), 7.97 (dd, *J* = 1.0, 7.5 Hz, 1H, **H**-7)

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = -0.8 (3x **C**H_3,$SiMe_3$), 84.4 (**C**H, C-3), 126.0 (**C**, C-7a), 126.1 (**C**H, C-6), 128.9 (**C**H, C-7), 129.1 (2x **C**H, C-3',5'), 129.4 (2x **C**H, C-2',6'), 130.0 (**C**H, C-4'), 136.2 (**C**, C-3a), 136.7 (**C**, C-1'), 140.7 (**C**H, C-5), 154.0 (**C**, C-4 C-$SiMe_3$), 170.8 (**C**, C-1)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 698 (m), 732 (m), 754 (s), 838 (s), 863 (m), 975 (s), 1073 (m), 1249 (m), 1287 (m), 1324 (w), 1410 (w), 1455 (w), 1577 (w), 1612 (m), 1761 (s), 2954 (w), 3033 (w), 3065 (m)

HR-MS (ESI (+), $^{m}/_{z}$): ($C_{17}H_{18}O_2Si + H^+$) berechnet: 283.1154
gefunden: 283.1154



148

3-Phenyl-4-(trimethylsilyl)-7-vinyl-isobenzofuran-1(3*H*)-on (**148**)

Bei der Umsetzung von 83 mg (323 µmol, 1.0 äq.) **144b** in 23 mL DCM bei θ = 40 °C mit 23 mg (25 µmol, 8 mol%) [$RhCl(PPh_3)_3$] nach **AAV 3** wurden 47 mg (152 µmol, η = 47 %) obiger Verbindung **148** als leicht gelblicher Feststoff isoliert.

Molmasse: M($C_{19}H_{20}O_2Si$) = 308.4 $^{g}/_{mol}$

R_f = 0.34 (Kieselgel, PE:EE = 20:1)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = -0.03 (s, 9H, $SiMe_3$), 5.55 (dd, *J* = 1.2, 10.8 Hz, 1H, **H**-$9_α$), 6.00 (dd, *J* = 1.2, 17.6 Hz, 1H, **H**-$9_β$), 6.40 (s, 1H, **H**-3), 7.11 - 7.15 (m, 2H, **H**-2',6') 7.31 -

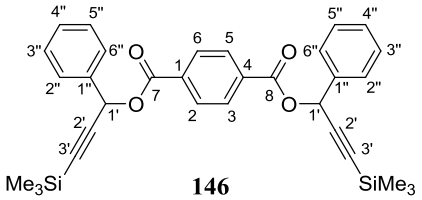
7.40 (m, 3H, **H**-3',4',5'), 7.76 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, **H**- 6), 7.78 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, **H**-5), 7.96 (dd, *J* = 10.8, 17.6 Hz, 1H, **H**-8),

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = -0.8 (3x **C**H_3,$SiMe_3$), 83.3 (**C**H, C-3), 118.7 (**C**H_2, C-9), 121.7 (**C**, C-7a), 124.4 (**C**H, C-6), 129.0 (2x **C**H, C-3',5'), 129.4 (2x **C**H, C-2',6'), 129.9 (**C**H, C-4'), 131.0 (**C**H, C-8), 134.9 (**C**, C-3a), 136.8 (**C**, C-1'), 138.5 (**C**, C-7), 140.5 (**C**H, C-5), 154.8 (**C**, C-4 C-$SiMe_3$), 170.4 (**C**, C-1)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 699 (s), 754 (s), 832 (s), 878 (m), 987 (s), 1070 (m), 1203 (m), 1246 (m), 1279 (w), 1321 (w), 1410 (w), 1455 (w), 1548 (w), 1751 (s), 2956 (w)

MS (ESI (+), $^m/_z$ (%)) = 331.12 (42, $[M+Na]^+$); 639.25 (100, $[2M+Na]^+$)

HR-MS (ESI (+), $^m/_z$): ($C_{19}H_{20}O_2Si + H^+$) berechnet: 309.1311
gefunden: 309.1325



Terephthalsäure-bis(1-phenyl-3-(trimethylsilyl)-prop-2-inyl)-ester (**146**)

Erfolgte die Umsetzung von 100 mg (382 µmol, 1.0 äq.) **144b** nach **AAV 3** mit 8 mg (21 µmol, 5 mol%) [Cp*RuCl(cod)] in 20 mL DCM, so wurde die Bildung von insgesamt 85 mg (157 µmol, 82 %) Phthalsäureestern festgestellt, die über Kieselgelchromatographie (PE:EE = 25:1) getrennt werden können.

Molmasse: M($C_{32}H_{34}O_4Si_2$) = 538.8 $^g/_{mol}$

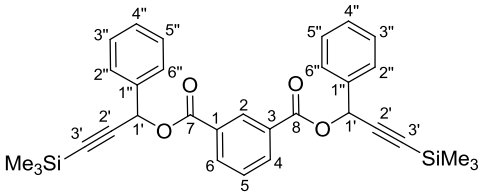
R_f = 0.44 (Kieselgel, PE:EE = 25:1)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.20 (s, 18H, 2x $SiMe_3$), 6.73 (s, 2H, 2x **H**-1'), 7.35 – 7.44 (m, 6H, 2x **H**-3'',4'',5''), 7.57 – 7.63 (m, 4H, 2x **H**-2'',6''), 8.12 (s, 4H, **H**-2,3,5,6)

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = -0.12 (6x **C**H_3, 2x $SiMe_3$), 67.0 (2x **C**H, 2x C-1'), 93.2 (2x **C**, 2x C-2'), 101.0 (2x **C**, 2x C-3'), 128.0 (4x **C**H, 2x C-2'',6''), 128.8 (4x **C**H, 2x C-3'',5''), 129.1 (2x **C**H, 2x C-4''), 130.0 (4x **C**H, C-2,3,5,6), 133.9 (2x **C**, C-1,4), 136.8 (2x **C**, C-1''), 164.1 (2x **C**, C-7,8)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 696 (m), 728 (m), 760 (m), 842 (s), 1045 (m), 1096 (s), 1248 (s), 1315 (w), 1407 (w), 1455 (w), 1495 (w), 1725 (s), 2181 (w), 2960 (w), 3035 (w), 3066 (w)

MS (FD, $^m/_z$ (%)) = 538.3 (100, $[M]^+$); 1076.7 (1, $[2M]^+$)



147

Isophthalsäure-bis(1-phenyl-3-(trimethylsilyl)-prop-2-inyl)-ester (**147**)

Molmasse: $M(C_{32}H_{34}O_4Si_2) = 538.8\ ^{g}/_{mol}$

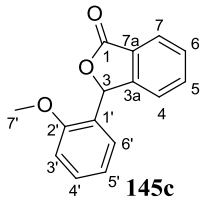
R_f = 0.44 (Kieselgel, PE:EE = 25:1)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.21 (s, 18H, 2x $SiMe_3$), 6.74 (s, 2H, 2x **H**-1‘), 7.34 – 7.44 (m, 6H, 2x **H**-3‘‘,4‘‘,5‘‘), 7.51 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, **H**-5)7.60 – 7.63 (m, 4H, 2x **H**-2‘‘,6‘‘), 8.26 (dd, *J* = 1.7, 7.8 Hz, 1H, **H**-4,6), 8.76 (t, J = 1.5HZ, 1H, **H**-2)

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = -0.11 (6x **C**H_3, 2x $SiMe_3$), 66.9 (2x **C**H, 2x C-1’), 93.2 (2x **C**, 2x C-2‘), 101.0 (2x **C**, 2x C-3’), 128.0 (4x **C**H, 2x C-2’’,6’’), 128.7 (**C**H, C-5), 128.8 (4x **C**H, 2x C-3’’,5’’), 129.1 (2x **C**H, 2x C-4’’), 130.4 (**C**, C-1,3), 131.5 (**C**H, C-2), 134.5 (2x **C**H, C-4,6), 136.9 (2x **C**, C-1‘‘), 164.6 (2x **C**, C-7,8)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 696 (m), 728 (m), 759 (m), 841 (s), 936 (w), 1043 (m), 1122 (w), 1220 (s), 1249 (m), 1320 (w), 1455 (w), 1494 (w), 1606 (w), 1725 (s), 2181 (w), 2899 (w), 2959 (w), 3035 (w), 3067 (w)

MS (FD, $^{m}/_{z}$ (%)) = 538.3 (100, $[M]^+$); 1076.7 (1, $[2M]^+$)



145c

3-(2-Methoxyphenyl)-isobenzofuran-1(3*H*)-on (**145c**)[393]

Entsprechend der **AAV 3** wurden 168 mg (780 µmol, 1.0 äq.) **144c** vermittelt durch 15 mg (39 µmol, 5 mol%) [Cp*RuCl(cod)] zyklisiert. Das Rohprodukt wurde mittels Kieselgelchromatographie (PE:EE = 6:1) gereinigt. Es wurden 179 mg (745 µmol, η = 95 %) Produkt **145c** erhalten. Die Umfällung aus PE/DCM lieferte farblose Kristalle.

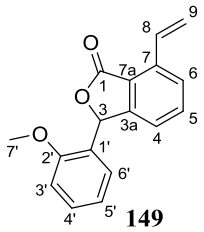
Molmasse: $M(C_{15}H_{12}O_3) = 240.2\ ^{g}/_{mol}$

Schmelzpunkt: 91 - 92 °C

R_f = 0.34 (Kieselgel, PE:EE = 6:1)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.92 (s, 3H, **H**-7 OCH_3), 6.86 (s, 1H, **H**-3), 6.91 (dt, *J* = 0.9, 7.5 Hz, 1H, **H**-5'), 6.97 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, **H**-3'), 7.09 (dd, *J* = 1.7, 7.6 Hz, 1H, **H**-6'), 7.33 (ddd, *J* = 1.7, 7.5, 8.3 Hz, 1H, **H**-4'), 7.44 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, **H**-4), 7.51 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.60 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, **H**-7)

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 55.6 (**C**H_3, O**C**H_3), 78.1 (**C**H, C-3), 111.0 (**C**H, C-3'), 120.8 (**C**H, C-5'), 123.0 (**C**H, C-4), 125.0 (C), 125.4 (**C**H, C-7), 125.6 (C, C-7a), 126.9 (**C**H), 129.0 (**C**H, C-6), 130.2 (**C**H), 134.2 (**C**H, C-5), 150.4 (**C**, C-3), 157.0.8 (**C**, C-2'), 171.0 (**C**, C-1)



149

3-(2-Methoxyphenyl)-7-vinyl-isobenzofuran-1(3*H*)-on (**149**)

Bei der Reaktion von 140 mg (650 µmol, 1.0 äq.) **144c** mit 30 mg (32 µmol, 5 mol%) Wilkinson-Katalysator nach **AAV 3** konnten nach säulechromatographischer Aufreinigung (SiO_2, PE:EE = 8:1) neben 88 mg (366 µmol, η = 56 %) **145c** auch 8 mg (30 µmol, η = 5 %) obiger Verbindung **149** isoliert werden.

Molmasse: M($C_{17}H_{14}O_3$) = 266.3 $^g/_{mol}$

R_f = 0.51 (Kieselgel, PE:EE = 8:1)

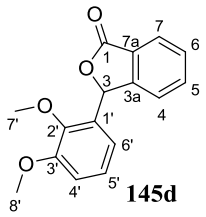
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.92 (s, 3H, OMe), 5.53 (dd, *J* = 1.0, 11.0 Hz, 1H, **H**-9_α), 5.96 (dd, *J* = 1.0, 17.7 Hz, 1H, **H**-9_β), 6.81 (s, 1H, **H**-3), 6.90 (dt, *J* = 0.9, 7.5 Hz, 1H, **H**-5'), 6.96 (dd, *J* = 0.6, 8.1 Hz, 1H, **H**-3'), 7.08 (dd, *J* = 1.6, 7.6 Hz, 1H, **H**-6'), 7.30 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, **H**-4), 7.31 (ddd, *J* = 1.7, 7.4, 8.2 Hz, 1H, **H**-4'), 7.53 (dt, *J* = 0.4, 7.7 Hz, 1H, **H**-5), 7.69 (dd, *J* = 0.4. 7.7 Hz, 1H, **H**-6), 7.91 (dd, *J* = 11.0, 17.7 Hz, 1H, **H**-8),

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 55.7 (**C**H_3, C-7' OMe), 77.0 (**C**H, C-3), 111.1 (CH, C-3'), 118.2 (**C**H_2, C-9), 121.0 (**C**H, C-5'), 121.5 (**C**, C-7a), 121.9 (**C**H, C-4), 124.8 (**C**H, C-6), 125.3 (**C**, C-1'), 127.0 (**C**H, C-6'), 130.2 (**C**H, C-4'), 131.0 (**C**H, C-8), 134.1 (**C**H, C-5), 138.1 (**C**, C-7), 151.1 (**C**, C-3a), 157.1 (**C**, C-2' C-OMe), 170.9 (**C**, C-1)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 669 (w), 754 (m), 802 (w), 970 (w), 1024 (m), 1058 (m), 1196 (m), 1249 (m), 1291 (w), 1463 (w), 1492 (m), 1588 (w), 1601 (m), 1756 (s), 2938 (w)

MS (ESI (+), $^{m}/_{z}$ (%)) = 289.11 (100, $[M+Na]^+$); 555.23 (13, $[2M+Na]^+$)

HR-MS (ESI (+), $^{m}/_{z}$): ($C_{17}H_{14}O_3 + H^+$) berechnet: 267.1021
gefunden: 267.1018



145d

3-(2,3-Dimethoxyphenyl)-isobenzofuran-1(3*H*)-on (145d)[240a,394]

Nach **AAV 3** wurden 195 mg (0.8 mmol, 1.0 äq.) Propiolsäure-(1-(2,3-dimethoxyphenyl)-prop-2-inyl)-ester **144d** in 60 mL trockenem Dichlormethan mit 9 mg (24 µmol, 3 mol%) [Cp*RuCl(cod)] zyklisiert. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (SiO_2, Pentan:Et_2O = 4:1) gereinigt und 194 mg (720 µmol, η = 90 %) **145d** leicht gelblicher Feststoff wurden erhalten.

Molmasse: $M(C_{16}H_{14}O_4)$ = 270.3 $^{g}/_{mol}$

Schmelzpunkt: 94 - 95 °C

R_f = 0.45 (Kieselgel, Pentan:EE = 7:4)

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.89 (s, 3H, OCH_3), 3.90 (s, 3H, OCH_3), 6.63 (dd, *J* = 1.7, 7.6 Hz, 1H, **H**-4‘), 6.76 (s, 1H, **H**-3), 6.92 (dd, *J* = 1.7, 8.3 Hz, 1H, **H**-6‘), 6.99 (dd, *J* = 7.6, 8.3 Hz, 1H, **H**-5‘), 7,41 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, **H**-4), 7.51 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, **H**-6), 7.60 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, **H**-5), 7.93 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, **H**-7)

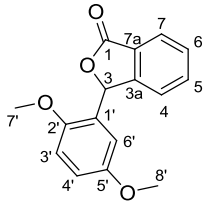
^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 55.9 (**C**H_3, O**C**H_3), 61.1 (**C**H_3, O**C**H_3), 78.4 (**C**H, C-3), 113.3 (**C**H, C-3’), 119.0 (**C**H, C-6’), 123.0 (**C**H, C-5’), 124.3 (**C**H, C-4), 125.4 (**C**H. C-7), 125.8 (C, C-7a), 129.1 (**C**H, C-6), 130.3 (**C**, C-1’), 134.1 (**C**H, C-5), 147.4 (**C**, C-3a), 150.2 (**C**, C-OCH_3), 152.9 (**C**, C-OCH_3), 170.8 (**C**, C-1)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 689 (m), 708 (m), 735 (s), 762 (m), 781 (m), 928 (m), 991 (s), 1061 (s), 1099 (m), 1186 (m), 1209 (m), 1269 (s), 1288 (s), 1335 (m), 1433 (m), 1483 (m), 1589 (m), 1759 (s), 2936 (m), 2961 (w), 3001 (w)

MS (ESI (+), $^{m}/_{z}$ (%)) = 293.2 (90, $[M+Na]^+$); 288.2 (100, $[M+NH_4]^+$) 271.2 (72, $[M+H]^+$)

HR-MS (ESI (+), $^{m}/_{z}$): ($C_{16}H_{14}O_4$ + Na^+) berechnet: 293.0784
gefunden: 293.0777

Elementaranalyse: ($C_{16}H_{14}O_4$) berechnet: C: 71.10, H: 5.22;
gefunden: C: 71.05, H: 5.04



145e

3-(2,5-Dimethoxyphenyl)-isobenzofuran-1(3*H*)-on (145e)[240b,395]

Nach **AAV 3** wurden 1.50 g (6.1 mmol, 1.0 äq.) Propiolsäure-(1-(2,5-dimethoxyphenyl)-prop-2-inyl)-ester **144e** in 215 mL trockenem Dichlormethan mit 284 mg (0.3 mmol, 5 mol%) [$RhCl(PPh_3)_3$] zyklisiert. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (SiO_2, PE:EE = 3:1) gereinigt und 1.32 g (4.8 mmol, η = 80 %) **145e** wurden als leicht gelblicher Feststoff erhalten.

Molmasse: M($C_{16}H_{14}O_4$) = 270.3 $^{g}/_{mol}$
Schmelzpunkt: 86 - 87 °C
R_f = 0.68 (Kieselgel, Pentan:EE = 7:4)
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.68 (s, 3H, OCH_3), 3.89 (s, 3H, OCH_3), 6.64 (d, *J* = 2.7, 7.6 Hz, 1H, **H**-6‘), 6.81-6.92 (m, 3H, **H**-3,3‘,4‘), 7.44-7.52 (m, 2H, **H**-4,5), 7.60 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, **H**-6), 7.91 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, **H**-7)
^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 55.7 (**C**H_3, O**C**H_3), 56.2 (**C**H_3, O**C**H_3), 77.9 (**C**H, C-3), 112.3 (**C**H, C-3’), 112.6 (**C**H, C-4’), 114.7 (**C**H, C-6’), 123.0 (**C**H, C-4), 125.4 (**C**H, C-7), 125.5 (C, C-7a), 126.2 (**C**, C-1’), 129.0 (**C**H, C-6), 134.1 (**C**H, C-5), 150.4 (**C**), 151.1 (**C**), 153.8 (**C**, C-OCH_3), 170.9 (**C**, C-1)
FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 689 (m), 706 (s), 729 (s), 817 (m), 858 (s), 893 (m), 945 (s), 982 (s), 1043 (s), 1069 (s), 1178 (m), 1209 (m), 1269 (s), 1290 (s), 1312 (m), 1337 (s), 1423 (s), 1466 (s), 1504 (s), 1612 (m), 1755 (s), 2839 (m), 2939 (m), 2964 (w), 2990 (m), 3059 (m)

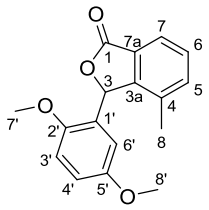
MS (ESI (+), $^{m}/_{z}$ (%)) = 563.16 (44, $[2M+Na]^+$); 293.07 (100, $[M+Na]^+$)

HR-MS (ESI (+), $^{m}/_{z}$): ($C_{16}H_{14}O_4 + Na^+$) berechnet: 293.0784

gefunden: 293.0788

Elementaranalyse: ($C_{16}H_{14}O_4$) berechnet: C: 71.10, H: 5.22;

gefunden: C: 70.90, H: 5.21



145f

3-(2,5-Dimethoxyphenyl)-4-methyl-isobenzofuran-1(3*H*)-on (145f)[240b]

In einem Schlenkrohr wurde in eine Lösung von 112 mg (1.0 äq., 434 µmol) Propiolsäure-(1-(2,5-dimethoxyphenyl)-but-2-inyl)-ester **144f** in 22 mL trockenem Dichlormethan für 15 min Acetylen eingeleitet. Anschließend wurden 5 mg (3 mol%, 13 µmol) [Cp*RuCl(cod)] zugegeben und mit Acetylen überschichtet. Die Reaktionsmischung wurde für 14 h gerührt, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand über Kieselgelchromatographie (PE:EE = 1:1) aufgereinigt. Es wurden 112 mg (η = 91 %) **145f** leicht gelber Feststoff erhalten.

Molmasse: $M(C_{17}H_{16}O_4) = 284.3\ ^{g}/_{mol}$

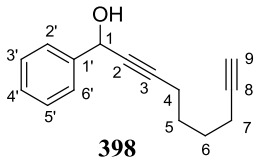
Schmelzpunkt: 106.2 – 106.8 °C

$\mathbf{R_f}$ = 0.51 (Kieselgel, Pentan:EE = 7:4)

^{1}**H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.02 (s, 3H, **H**-8), 3.61 (s, 3H, OCH_3), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 6.33 (s_{br}, 1H, **H**-6‘), 6.77 (s_{br}, 1H, **H**-3), 6.83 (dd, *J* = 2.8, 8.9 Hz, 1H, **H**-4‘), 6.86 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, **H**-3‘), 7,37 (qd, *J* = 1.0, 7.5 Hz, 1H, **H**-5), 7.42 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, **H**-6), 7.75 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, **H**-7)

^{13}**C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 17.5 (**C**H_3, C-8), 55.7 (**C**H_3, O**C**H_3), 56.4 (**C**H_3, O**C**H_3), 77.2 (**C**H, C-3), 112.5 (**C**H, C-3’), 114.4 (**C**H, C-6’), 115.1 (**C**H, C-4’), 122.8 (**C**H), 124.2 (**C**), 126.4 (C), 129.4 (**C**H), 133.3 (**C**, C-4), 135.4 (**C**H, C-5), 148.0 (**C**, C-3a), 152.1 (**C**, C-2’), 153.6 (**C**, C-5‘), 171.2 (**C**, C-1)

2.2.2 Intramolekulare Zyklotrimerisierung mit Triinestern



398

1-Phenyl-nona-2,8-diin-1-ol (**398**)[388]

In einem im Vakuum ausgeheizten Schlenkkolben wurden 610 mg (3.1 mmol, 1.1 äq.) 1-(Trimethylsilyl)octa-1,7-diin **152** in 5 mL trockenem THF gelöst und die Reaktionsmischung auf -78 °C abgekühlt. Es werden 1.85 mL (187 mg, 3.0 mmol, 1.05 äq., 1.6 M) ^{n}BuLi in Hexan zugetropft und für 30 min gerührt. Dann erfolgte die Zugabe von 300 mg (2.8 mmol, 1.0 äq., 290 µL, ρ = 1.025 $^{g}/_{cm^3}$) Benzaldehyd **155** in 2 mL THF. Nach Erwärmen auf -20 °C wurde die Reaktion durch Zugabe von 3 mL ges. NH_4Cl-Lsg. abgefangen und ausgefallene Salze wurden mit etwas H_2O wieder gelöst. Die Phasentrennung erfolgte nach Zugabe von 10 mL Et_2O. Die wässrigen Phasen wurden 2x mit 10 mL Et_2O extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. $NaHCO_3$-Lsg. gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Filtration und Entfernen des Lösungsmittels am RV wurde der Rückstand in 15 mL Methanol aufgenommen und mit 572 mg (4.2 mmol, 1.5 äq.) K_2CO_3 für 14 h gerührt. Die Reaktionslösung wurde am RV konzentriert, in 22 mL Et_2O gelöst und soviel H_2O zugefügt, bis die gesamte Substanz sich löste. Nach Phasentrennung erfolgte zweimalige Extrakion mit 10 mL Et_2O, Trocknung der organischen Phasen über $MgSO_4$ und säulenchromatographische Reinigung über Kieselgel (PE:EE = 6:1). Es wurden 390 mg (1.8 mmol, η = 65 %) Produkt **398** erhalten.

Molmasse: $M(C_{15}H_{16}O) = 212.3\ ^{g}/_{mol}$

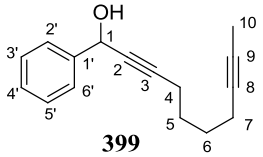
R_f = 0.46 (Kieselgel, PE:EE = 6:1)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.62-1.71 (m, 4H, **H**-5,6), 1.95 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, **H**-9), 2.10 (s_{br}, 1H, O**H**), 2.19-2.25 (m, 2H, **H**-7), 2.29-2.34 (m, 2H, **H**-4), 5.45 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H, **H**-1), 7.29-7.41 (m, 3H, **H**-3',4',5'), 7.51-7.56 (m, 2H, **H**-2',6')

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 18.0 (**C**H_2), 18.5 (**C**H_2), 27.5 (**C**H_2), 27.6 (**C**H_2); 64.9 (**C**H, C-1), 68.7 (**C**H, C-9), 80.4 (**C**), 84.2 (**C**), 87.1 (**C**, C-3), 126.7 (2x **C**H), 128.4 (**C**H, C-4'), 128.7 (2x **C**H), 141.2 (**C**, C-1')

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 697 (s), 723 (m), 916 (w), 994 (m), 1130 (w), 1190 (w), 1274 (w), 1327 (w), 1453 (w), 1492 (w), 2114 (w), 2224 (w), 2862 (w), 2942 (w), 3029 (w), 3061 (w), 3290 (m), 3320 (br)

Elementaranalyse: ($C_{15}H_{16}O$) berechnet: C: 84.87, H: 7.60;
gefunden: C: 84.86, H: 7.62



399

1-Phenyl-deca-2,8-diin-1-ol (**399**)

500 mg (4.1 mmol, 1.0 äq.) Nona-1,7-diin **153** wurden in 15 mL trockenem THF gelöst. Nach Kühlung auf -78 °C erfolgte die Zugabe von 2.0 mL (315 mg, 5.0 mmol, 1.20 äq., 2.5 M (Hexan)) ^{n}BuLi. Die Lösung wurde für 1 h unter leichtem Erwärmen auf -60 °C gerührt und es wurden 485 mg (4.6 mmol, 1.1 äq., 465 µL, ρ = 1.025 $^{g}/_{cm^3}$) Benzaldehyd **155** in 2 mL THF zugegeben. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur erfolgte Zugabe einer ges. NH_4Cl-Lsg. und Extraktion mit Et_2O (3x 10 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet und filtriert. Eine säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 7:1, d = 4 cm, h = 30 cm) lieferte 662 mg (2.9 mmol, η = 70 %) Produkt **399** als farbloses Öl.

Molmasse: M($C_{16}H_{18}O$) = 226.3 $^{g}/_{mol}$

$\mathbf{R_f}$ = 0.22 (Kieselgel, PE:EE = 9:1)

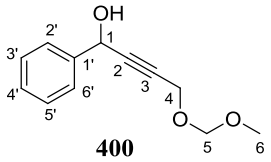
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.55-1.69 (m, 4H, **H**-5,6), 1.77 (t, *J* = 2.5 Hz, 3H, **H**-10), 2.09 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, O**H**), 2.16 (qt, *J* = 2.5, 6.7 Hz, 2H, **H**-7), 2.30 (td, *J* = 2.0, 7.9 Hz, 2H, **H**-4), 5.45 (td, *J* = 2.0, 6.0 Hz, 1H, **H**-1), 7.30-7.41 (m, 3H, **H**-3',4',5'), 7.52-7.57 (m, 2H, **H**-2',6')

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.6 (**C**H_3, C-10), 18.4 (**C**H_2), 18.5 (**C**H_2), 27.7 (**C**H_2), 28.2 (**C**H_2); 64.9 (**C**H, C-1), 75.9 (**C**), 78.8 (**C**), 80.3 (**C**), 87.4 (**C**, C-3), 126.7 (2x **C**H), 128.3 (**C**H, C-4'), 128.7 (2x **C**H), 141.3 (**C**, C-1')

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 698 (s), 726 (m), 916 (w), 996 (m), 1130 (w), 1190 (w), 1329 (w), 1453 (m), 1492 (w), 2224 (w), 2860 (m), 2918 (m), 3030 (w), 3055 (w), 3434 (br)

MS (ESI (+), $^{m}/_{z}$ (%)) = 247.1 (16, $[M-H_2O+K]^+$); 441.3 (20, $[2(M-OH)+Na]^+$)

Elementaranalyse: ($C_{16}H_{18}O$) berechnet: C: 84.91, H: 8.02;
gefunden: C: 83.86, H: 7.93



400

4-(Methoxymethoxy)-1-phenyl-but-2-in-1-ol (400)[389]

In 10 mL trockenem THF wurden 500 mg (5 mmol, 1.0 äq.) Methoxymethyl-propargylether **393** gelöst und auf -78 °C gekühlt. Es wurden 2.1 mL (330 mg, 5.2 mmol, 1.05 äq., 2.5 M (Hexan)) ^{n}BuLi zugefügt und es wurde für 1 h bei -50 °C gerührt. Nach Abkühlen auf -78 °C wurden 556 mg (5.2 mmol, 1.05 äq., 530 µL, ρ = 1.025 $^{g}/_{cm^3}$) Benzaldehyd zur Reaktionslösung gegeben und langsam auf -20 °C erwärmt. Die Zugabe von ges. NH_4Cl-Lösung und Et_2O führte bei 0 °C zur Phasentrennung und die wässrige Phase wurde 2x mit je 10 mL Et_2O extrahiert. Nach Trocknung der vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$, Filtration und Aufkonzentration am RV erfolgte säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 3:1) des Rohprodukts, um 775 mg (3.75 mmol, η = 75 %) **400** als farbloses Öl zu erhalten.

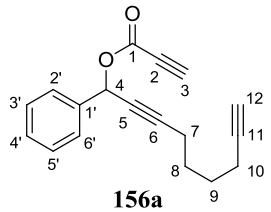
Molmasse: $M(C_{12}H_{14}O_3) = 206.2\ ^{g}/_{mol}$

R_f = 0.3 (Kieselgel, PE:EE = 3:1)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.28 (s_{br}, 1H, O**H**), 3.37 (s, 3H, **H**-6), 4.31 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H, **H**-4), 4.71 (s, 2H, **H**-5), 5.51 (s_{br}, 1H, **H**-1), 7.30-7.40 (m, 3H, **H**-3',4',5'), 7.52-7.54 (m, 2H, **H**-2',6')

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 54.5 (**C**H_2, C-4), 55.5 (**C**H_3, C-6), 64.4 (**C**H, C-1), 82.0 (**C**), 86.3 (**C**), 94.8 (**C**H_2, C-5), 126.6 (2x **C**H), 128.3 (**C**H, C-4'), 128.6 (2x **C**H), 140.5 (**C**, C-1')

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 698 (s), 733 (m), 919 (s), 987 (s), 1041 (s), 1098 (s), 1130 (w), 1149 (d), 1269 (w), 1374 (w), 1452 (m), 1493 (w), 2829 (w), 2888 (w), 3026 (w), 3059 (w), 3418 (br)



156a

Propiolsäure-(1-phenyl-nona-2,8-diinyl)-ester (**156a**)

Nach **AAV 2** wurden 180 mg (845 µmol, 1.0 äq.) 1-Phenyl-nona-2,8-diin-1-ol **398** mit 84 mg (1.2 mmol, 1.4 äq. , 74 µL, ρ = 1.138 $^{g}/_{cm^3}$) Propiolsäure, 227 mg (1.1 mmol, 1.3 äq.) DCC sowie 5 mg (42 µmol, 5 mol%) DMAP umgesetzt. Eine chromatographische Reinigung (SiO_2, PE:EE = 8:1) lieferte 163 mg (615 µmol, η = 73 %) der obigen Verbindung **156a** als farbloses Öl.

Molmasse: M($C_{18}H_{16}O_2$) = 264.3 $^{g}/_{mol}$

R_f = 0.51 (Kieselgel, PE:EE = 8:1)

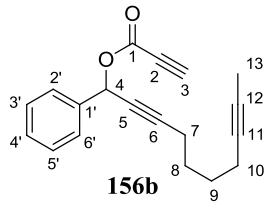
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.59-1.72 (m, 4H, **H**-8,9), 1.95 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H, **H**-12), 2.22 (dt, *J* = 2.6, 6.8 Hz, 2H, **H**-10), 2.32 (dt, *J* = 2.0, 6.8 Hz, 2H, **H**-7), 2.90 (s, 1H, **H**-3), 6.49 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H, **H**-4), 7.26-7.36 (m, 3H, **H**-3',4',5'), 7.51-7.55 (m, 2H, **H**-2',6')

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 18.0 (**C**H_2), 18.5 (**C**H_2), 27.3 (**C**H_2), 27.6 (**C**H_2); 68.2 (**C**H, C-4), 68.7 (**C**H, C-12), 74.5 (**C**), 75.6 (**C**H, C-3), 76.1 (**C**), 84.1 (**C**), 89.1 (**C**), 128.0 (2x **C**H, C-2',6'), 128.8 (2x **C**H, C-3',5'), 129.3 (**C**H, C-4'), 136.5 (**C**, C-1'), 151.7 (**C**, C-1)

FT-IR $\tilde{\upsilon}$ [cm^{-1}] = 695 (s), 750 (s), 893 (m), 927 (m), 1140 (m), 1207 (s), 1275 (w), 1313 (w), 1455 (w), 1495 (w), 1713 (s), 2117 (m), 2236 (w), 2864 (w), 2944 (w), 3034 (w), 3288 (m)

HR-MS (ESI (+), $^{m}/_{z}$): ($C_{18}H_{16}O_2$ + Na^+) berechnet: 287.1048
gefunden: 287.1056

Elementaranalyse: ($C_{18}H_{16}O_2$) berechnet: C: 81.79, H: 6.10;
gefunden: C: 82.08, H: 6.15



156b

Propiolsäure-(1-phenyl-deca-2,8-diinyl)-ester

303 mg (1.3 mmol, 1.0 äq.) 1-Phenyl-deca-2,8-diin-1-ol **399** wurden nach **AAV 2** mit 131 mg (1.9 mmol, 1.4 äq. , 115 µL, ρ = 1.138 $^{g}/_{cm^3}$) Propiolsäure, 360 mg (1.7 mmol, 1.3 äq.) DCC sowie 5 mg (41 µmol, 3 mol%) DMAP umgesetzt. Die chromatographische Reinigung (SiO_2, PE:Et_2O = 12:1) lieferte 255 mg (916 µmol, η = 68 %) eines farblosen Öls **156b**.

Molmasse: M($C_{19}H_{18}O_2$) = 278.3 $^{g}/_{mol}$

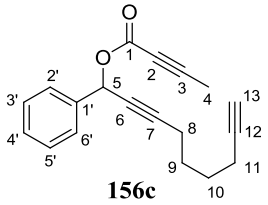
R_f = 0.38 (Kieselgel, PE:Et_2O = 10:1)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.53-1.69 (m, 4H, **H**-8,9), 1.77 (t, *J* = 2.5 Hz, 3H, **H**-13), 2.15 (qt, *J* = 2.5, 6.9 Hz, 2H, **H**-10), 2.30 (dt, *J* = 2.1, 7.0 Hz, 2H, **H**-7), 2.89 (s, 1H, **H**-3), 6.49 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H, **H**-4), 7.35-7.42 (m, 3H, **H**-3',4',5'), 7.51-7.55 (m, 2H, **H**-2',6')

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.6 (**C**H_3, C-13), 18.3 (**C**H_2), 18.5 (**C**H_2), 27.5 (**C**H_2), 28.2 (**C**H_2), 68.3 (**C**H, C-4), 74.5 (**C**), 75.6 (**C**H, C-3), 75.9 (**C**), 76.0 (**C**), 78.8 (**C**), 89.4 (**C**), 128.0 (2x **C**H, C-2',6'), 128.8 (2x **C**H, C-3',5'), 129.3 (**C**H, C-4'), 136.5 (**C**, C-1'), 151.7 (**C**, C-1)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 696 (m), 752 (m), 894 (m), 928 (m), 1142 (m), 1209 (s), 1330 (w), 1455 (w), 1495 (w), 1714 (s), 2117 (m), 2236 (w), 2864 (w), 2943 (w), 3037 (w), 3066 (w), 3273 (w)

HR-MS (ESI (+), $^{m}/_{z}$): ($C_{19}H_{18}O_2$ + Na^+) berechnet: 301.1204
gefunden: 301.1211



156c

But-2-insäure-(1-phenyl-nona-2,8-diinyl)-ester (**156c**)

Entsprechend der **AAV 2** wurden 400 mg (1.9 mmol, 1.0 äq.) 1-Phenyl-nona-2,8-diin-1-ol **398** mit 174 mg (2.1 mmol, 1.1 äq.) 2-Butinsäure sowie 431 mg (2.1 mmol, 1.1 äq.) DCC und 9 mg (75 µmol, 4 mol%) DMAP umgesetzt. Das Rohprodukt wurde über Kieselgel-chromatographie (PE:Et_2O = 10:1) gereinigt und 466 mg (1.7 mmol, η = 90 %) farbloses Öl **156c** wurden erhalten.

Molmasse: M($C_{19}H_{18}O_2$) = 278.3 $^{g}/_{mol}$

R_f = 0.34 (Kieselgel, PE:Et_2O = 10:1)

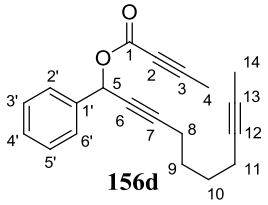
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.58-1.71 (m, 4H, **H**-9,10), 1.95 (s, 1H, **H**-13), 1.96 (s, 3H, **H**-4), 2.21 (dt, *J* = 2.7, 6.7 Hz, 2H, **H**-11), 2.31 (dt, *J* = 2.0, 6.8 Hz, 2H, **H**-8), 6.47 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H, **H**-5), 7.32-7.40 (m, 3H, **H**-3',4',5'), 7.50-7.55 (m, 2H, **H**-2',6')

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 4.0 (**C**H_3, C-4), 18.0 (**C**H_2), 18.5 (**C**H_2), 27.3 (**C**H_2), 27.5 (**C**H_2), 67.5 (**C**H, C-5), 68.7 (**C**H, C-13), 72.2 (**C**), 76.4 (**C**), 84.1 (**C**), 86.8 (**C**), 88.7 (**C**), 128.0 (2x **C**H, C-2',6'), 128.7 (2x **C**H, C-3',5'), 129.1 (**C**H, C-4'), 136.8 (**C**, C-1'), 152.7 (**C**, C-1)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 697 (m), 748 (m), 900 (m), 932 (w), 1055 (s), 1141 (w), 1237 (s), 1315 (w), 1455 (w), 1494 (w), 1708 (s), 2136 (m), 2294 (w), 2864 (w), 2943 (w), 3030 (w), 3066 (w), 3294 (w)

MS (FD, $^m/_z$ (%)): 278.2 (4, $[M]^+$), 277.1 (5, $[M]^+$), 195.1 (100, $[M\text{-}OC(O)C{\equiv}C\text{-}CH_3)]^+$), 196.1 (100, $[M\text{-}OC(O)C{\equiv}C\text{-}CH_3)]^+$)

Elementaranalyse: ($C_{19}H_{18}O_2$) berechnet: C: 81.99, H: 6.52;
gefunden: C: 81.61, H: 6.60



156d

But-2-insäure-(1-phenyl-deca-2,8-diinyl)-ester (**156d**)

Nach **AAV 2** wurden 296 mg (1.3 mmol, 1.0 äq.) 1-Phenyl-deca-2,8-diin-1-ol **399** mit 154 mg (1.8 mmol, 1.4 äq.) 2-Butinsäure sowie 350 mg (1.7 mmol, 1.3 äq.) DCC und 9 mg (75 µmol, 6 mol%) DMAP umgesetzt. Das Rohprodukt wurde über Kieselgelchromatographie (PE:Et_2O = 12:1, d = 3.5 cm, h = 31 cm) gereinigt und 330 mg (1.1 mmol, η = 86 %) farbloses Öl **156d** wurden erhalten.

Molmasse: M($C_{20}H_{20}O_2$) = 292.3 $^g/_{mol}$

R_f = 0.38 (Kieselgel, PE:Et_2O = 10:1)

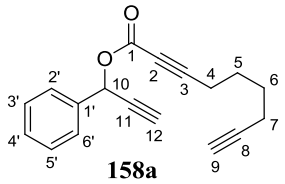
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.52-1.68 (m, 4H, **H**-9,10), 1.77 (t, *J* = 2.5 Hz, 3H, **H**-14), 1.97 (s, 3H, **H**-4), 2.14 (qt, *J* = 2.5, 6.9 Hz, 2H, **H**-11), 2.29 (dt, *J* = 2.0, 7.0 Hz, 2H, **H**-8), 6.47 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H, **H**-5), 7.32-7.40 (m, 3H, **H**-3',4',5'), 7.50-7.55 (m, 2H, **H**-2',6')

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.6 (**C**H_3, C-14), 4.0 (**C**H_3, C-4), 18.3 (**C**H_2), 18.5 (**C**H_2), 27.5 (**C**H_2), 28.2 (**C**H_2); 67.6 (**C**H, C-5), 72.2 (**C**), 75.9 (**C**), 76.3 (**C**), 78.8 (**C**), 86.7 (**C**), 88.9 (**C**), 128.0 (2x **C**H, C-2',6'), 128.7 (2x **C**H, C-3',5'), 129.1 (**C**H, C-4'), 136.9 (**C**, C-1'), 152.7 (**C**, C-1)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 697 (m), 748 (m), 900 (m), 932 (w), 1055 (s), 1142 (w), 1237 (s), 1315 (w), 1455 (w), 1494 (w), 1708 (s), 2137 (m), 2295 (w), 2860 (w), 2919 (w), 2941 (w), 3033 (w), 3066 (w)

MS (FD, $^m/_z$ (%)): 292.3 (4, $[M]^+$), 209.1 (100, $[M\text{-}HOC(O)C{\equiv}C\text{-}CH_3)]^+$)

Elementaranalyse: ($C_{20}H_{20}O_2$) berechnet: C: 82.16, H: 6.89;
gefunden: C: 82.15, H: 6.83



158a

Nona-2,8-diinsäure-(1-phenyl-prop-2-inyl)-ester (**158a**)

221 mg (1.7 mmol, 1.0 äq.) 1-Phenyl-propargylalkohol **160** wurden mit 270 mg (1.8 mmol, 1.1 äq.) Nona-2,8-diinsäure **151** entsprechend der Vorschrift **AAV 2** umgesetzt. Hierbei wurden 396 mg (1.9 mmol, 1.15 äq.) DCC und 8 mg (67 µmol, 4 mol%) DMAP verwendet. Die säulenchromatographische Reinigung (SiO_2, PE:Et_2O = 11:1) lieferte 427 mg (1.6 mmol, η = 96 %) Produkt **158a** als farbloses Öl.

Eine alternative Umsetzung analog **AAV 1** *Methode B* liefert das Produkt **158a** in einer Ausbeute von η = 70 %.

Molmasse: M($C_{18}H_{16}O_2$) = 264.3 $^g/_{mol}$

R_f = 0.27 (Kieselgel, PE:Et_2O = 10:1)

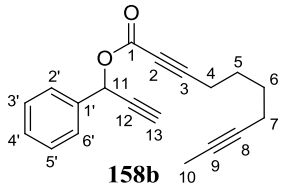
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.59-1.75 (m, 4H, **H**-5,6), 1.95 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H, **H**-9), 2.21 (dt, *J* = 2.6, 6.6 Hz, 2H, **H**-7), 2.36 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, **H**-4), 2.70 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, **H**-12), 6.48 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, **H**-10), 7.35-7.43 (m, 3H, **H**-3',4',5'), 7.52-7.58 (m, 2H, **H**-2',6')

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 18.0 (**C**H_2), 18.4 (**C**H_2), 26.4 (**C**H_2), 27.4 (**C**H_2); 66.7 (**C**H, C-10), 69.0 (**C**H, C-9), 72.9 (**C**, C-2), 76.3 (**C**H, C-12), 79.5 (**C**, C-11), 83.7 (**C**, C-8), 90.6 (**C**, C-3), 128.0 (2x **C**H, C-2',6'), 128.9 (2x **C**H, C-3',5'), 129.5 (**C**H, C-4'), 135.7 (**C**, C-1'), 152.5 (**C**, C-1)

FT-IR $\tilde{\upsilon}$ [cm^{-1}] = 696 (m), 746 (m), 902 (m), 930 (w), 994 (w), 1052 (m), 1231 (s), 1327 (w), 1455 (w), 1493 (w), 1708 (s), 2125 (w), 2232 (m), 2295 (w), 2865 (w), 2947 (w), 3034 (w), 3066 (w), 3290 (m)

MS (EI, $^{m}/_{z}$ (%)): 264.4 (1, $[M]^+$), 235.3 (2, $[X]^+$), 221.3 (2, $[X\text{-}CH_2]^+$), 207.2 (3, $[X\text{-}(CH_2)_2]^+$), 193.1 (1, $[X\text{-}(CH_2)_3]^+$), 178.9 (4, $[X\text{-}(CH_2)_4]^+$), 133.1 (3, $[C(O)\text{-}C{\equiv}C\text{-}(CH_2)_4\text{-}C{\equiv}CH)]^+$), 131.0 (10, $[Ph\text{-}CH(\text{-}O)\text{-}C{\equiv}CH]^+$), 115.2 (100, $[Ph\text{-}CH\text{-}C{\equiv}CH]^+$), 106.3 (5, $[Ph\text{-}CHO]^+$), 105.2 (21, $[C{\equiv}C\text{-}(CH_2)_4\text{-}C{\equiv}CH]^+$), 77.2 (16, $[Ph]^+$)

Elementaranalyse: ($C_{18}H_{16}O_2$) berechnet: C: 81.79, H: 6.10;
gefunden: C: 81.85, H: 6.09



158b

Deca-2,8-diinsäure-(1-phenyl-prop-2-inyl)-ester (**158b**)

Die Umsetzung von 150 mg (1.1 mmol, 1.0 äq.) 1-Phenyl-propargylalkohol **160** mit 196 mg (1.2 mmol, 1.05 äq.) Deca-2,8-diinsäure **154** nach **AAV 2** führte nach Kieselgelchromatographie zur Isolierung von 305 mg (1.1 mmol, η = 96 %) Produkt **158b** als farblosem Öl.

Molmasse: M($C_{19}H_{18}O_2$) = 278.3 $^{g}/_{mol}$

R_f = 0.28 (Kieselgel, PE:Et_2O = 10:1)

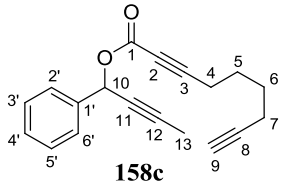
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.52-1.60 (m, 2H), 1.62-1.71 (m, 2H), 1.76 (t, *J* = 2.6 Hz, 3H, **H**-10), 2.14 (qt, *J* = 2.5, 6.9 Hz, 2H, **H**-7), 2.34 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, **H**-4), 2.70 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, **H**-13), 6.47 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, **H**-11), 7.35-7.42 (m, 3H, **H**-3',4',5'), 7.53-7.57 (m, 2H, **H**-2',6')

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.5 (**C**H_3, C-10), 18.2 (**C**H_2), 18.5 (**C**H_2), 26.5 (**C**H_2), 28.0 (**C**H_2); 66.7 (**C**H, C-11), 72.8 (**C**, C-2), 76.2 (**C**H, C-13), 78.4 (**C**), 79.5 (**C**), 83.7 (**C**), 91.0 (**C**, C-3), 128.0 (2x **C**H, C-2',6'), 128.8 (2x **C**H, C-3',5'), 129.4 (**C**H, C-4'), 135.7 (**C**, C-1'), 152.5 (**C**, C-1)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 696 (m), 746 (m), 903 (m), 931 (w), 994 (w), 1062 (m), 1231 (s), 1327 (w), 1455 (w), 1493 (w), 1709 (s), 2125 (w), 2232 (m), 2862 (w), 2928 (w), 2945 (w), 3034 (w), 3066 (w), 3289 (m)

MS (FD, $^{m}/_{z}$ (%)): 115.1 (100, $[Ph\text{-}CH\text{-}C{\equiv}CH]^{+}$), 556.7 (8, $[2M]^{+}$), 835.2 (5, $[3M]^{+}$)

Elementaranalyse: ($C_{19}H_{18}O_2$) berechnet: C: 81.99, H: 6.52;
gefunden: C: 81.86, H: 6.47



158c

Nona-2,8-diinsäure-(1-phenyl-but-2-inyl)-ester (**158c**)

Entsprechend **AAV 2** führte die Umsetzung von 310 mg (2.1 mmol, 1.0 äq.) 1-Phenyl-but-2-in-1-ol **394** mit 350 mg (2.3 mmol, 1.1 äq.) Nona-2,8-diinsäure **151** nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:Et_2O = 10:1) zu 575 mg (2.1 mmol, η = 97 %) farblosem Öl **158c**.

Molmasse: M($C_{19}H_{18}O_2$) = 278.3 $^{g}/_{mol}$

$\mathbf{R_f}$ = 0.33 (Kieselgel, PE:Et_2O = 10:1)

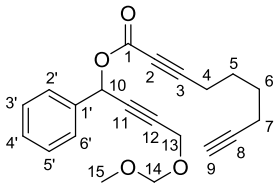
^{1}**H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.54-1.75 (m, 4H, **H**-5,6), 1.91 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H, **H**-13), 1.95 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, **H**-9), 2.21 (dt, *J* = 2.6, 6.4 Hz, 2H, **H**-7), 2.35 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, **H**-4), 6.45 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, **H**-11), 7.30-7.43 (m, 3H, **H**-3',4',5'), 7.47-7.58 (m, 2H, **H**-2',6')

^{13}**C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 4.0 (**C**H_3, C-13), 17.9 (**C**H_2), 18.4 (**C**H_2), 26.4 (**C**H_2), 27.4 (**C**H_2), 67.6 (**C**H, C-11), 68.9 (**C**H, C-9), 73.1 (**C**, C-2), 75.3 (**C**), 83.7 (**C**, C-8), 84.9 (**C**), 90.1 (**C**, C-3), 127.9 (2x **C**H, C-2',6'), 128.7 (2x **C**H, C-3',5'), 129.1 (**C**H, C-4'), 136.8 (**C**, C-1'), 152.7 (**C**, C-1)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 698 (m), 748 (m), 900 (w), 1065 (m), 1148 (w), 1237 (s), 1455 (w), 1709 (s), 2235 (m), 2864 (w), 2947 (w), 3034 (w), 3066 (w), 3295 (w)

MS (FD, $^{m}/_{z}$ (%)):129.1 (100, $[Ph\text{-}CH\text{-}C{\equiv}CCH_3]^{+}$)

Elementaranalyse: ($C_{19}H_{18}O_2$) berechnet: C: 81.99, H: 6.52;
gefunden: C: 81.89, H: 6.61



158d

Nona-2,8-diinsäure-(4-(methoxymethoxy)-1-phenyl-but-2-inyl)-ester

Die nach **AAV 2** durchgeführte Reaktion von 365 mg (1.8 mmol, 1.0 äq.) 4-(Methoxy-methoxy)-1-Phenyl-but-2-in-1-ol **400** mit 292 mg (1.9 mmol, 1.1 äq.) Nona-2,8-diinsäure **151** führte nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:Et_2O = 5:1) zur Isolierung von 510 mg (1.5 mmol, η = 85 %) eines farblosen Öls **158d**.

Molmasse: M($C_{21}H_{22}O_4$) = 338.4 $^g/_{mol}$

R_f = 0.33 (Kieselgel, PE:Et_2O = 4:1)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.59-1.74 (m, 4H, **H**-5,6), 1.95 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H, **H**-9), 2.21 (dt, *J* = 2.6, 6.7 Hz, 2H, **H**-7), 2.36 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, **H**-4), 3.36 (s, 3H, **H**-15 OMe), 4.30 (d, *J* = 1.7 Hz, 2H, **H**-13), 4.70 (s, 2H, **H**-14), 6.52 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H, **H**-10), 7.36-7.41 (m, 3H, **H**-3',4',5'), 7.51-7.56 (m, 2H, **H**-2',6')

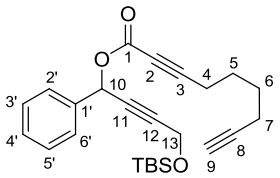
^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 18.0 (**C**H_2), 18.4 (**C**H_2), 26.4 (**C**H_2), 27.4 (**C**H_2); 54.4 (**C**H_2, C-13), 55,7 (**C**H_3, C-15), 67.0 (**C**H, C-10), 69.0 (**C**H, C-9), 73.0 (**C**, C-2), 82.0 (**C**), 83.7 (**C**), 83.9 (**C**, C-8), 90.5 (**C**, C-3), 95.0 (**C**H_2, C-14), 128.0 (2x **C**H, C-2',6'), 128.8 (2x **C**H, C-3',5'), 129.4 (**C**H, C-4'), 136.1 (**C**, C-1'), 152.6 (**C**, C-1)

FT-IR $\tilde{\upsilon}$ [cm^{-1}] = 698 (m), 748 (m), 922 (m), 991 (w), 1047 (s), 1101 (m), 1150 (m), 1237 (s), 1455 (w), 1713 (s), 2234 (m), 2867 (w), 2946 (w), 3037 (w), 3066 (w), 3296 (w)

MS (FD, $^m/_z$ (%)): 338.2 (100, $[M]^+$), 189.0 (49, $[M\text{-}OC(O)C{\equiv}C\text{-}(CH_2)_4C{\equiv}CH]^+$)

HR-MS (ESI (+), $^m/_z$): ($C_{21}H_{22}O_4$ + Na^+) berechnet: 361.1416

gefunden: 361.1422



158e

Nona-2,8-diinsäure-(4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-phenyl-but-2-inyl)-ester (**158e**)

Die Umsetzung von 600 mg (2.2 mmol, 1.0 äq.) 4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-phenyl-but-2-in-1-ol **395** mit 358 mg (2.4 mmol, 1.1 äq.) Nona-2,8-diinsäure **151** nach **AAV 2** führte nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:Et_2O = 11:1) zur Isolierung von 840 mg (2.1 mmol, η = 94 %) eines farblosen Öls **158e**.

Molmasse: M($C_{25}H_{32}O_3Si$) = 408.6 $^g/_{mol}$

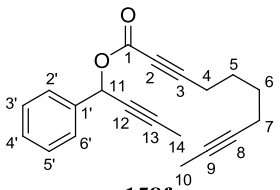
R_f = 0.3 (Kieselgel, PE:Et_2O = 11:1)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.10 (s, 6H, Si(CH_3)$_2$), 0.89 (s, 9H, Si(C(CH_3)$_3$)), 1.59-1.74 (m, 4H, **H**-5,6), 1.95 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H, **H**-9), 2.21 (dt, *J* = 2.6, 6.7 Hz, 2H, **H**-7), 2.36 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, **H**-4), 4.39 (d, *J* = 1.7 Hz, 2H, **H**-13), 6.51 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H, **H**-10), 7.33-7.41 (m, 3H, **H**-3',4',5'), 7.50-7.56 (m, 2H, **H**-2',6')

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = -5.0 (2x CH_3, Si(**C**H_3)$_2$), 18.0 (**C**H_2), 18.4 (**C**, Si(**C**(CH_3)$_3$)), 18.4 (**C**H_2), 25.9 (3x **C**H_3, Si(C(**C**H_3)$_3$)), 26.4 (**C**H_2), 27.4 (**C**H_2); 51.8 (**C**H_2, C-13), 67.1 (**C**H, C-10), 68.9 (**C**H, C-9), 73.0 (**C**, C-2), 80.6 (**C**), 83.7 (**C**, C-8), 86.9 (**C**), 90.3 (**C**, C-3), 128.0 (2x **C**H, C-2',6'), 128.7 (2x **C**H, C-3',5'), 129.3 (**C**H, C-4'), 136.2 (**C**, C-1'), 152.6 (**C**, C-1)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 696 (m), 746 (m), 778 (m), 833 (s), 903 (w), 935 (w), 1003 (w), 1066 (m), 1134 (m), 1233 (s), 1327 (w), 1363 (w), 1456 (w), 1495 (w), 1712 (s), 2234 (m), 2857 (m), 2929 (m), 3296 (w)

MS (FD, $^m/_z$ (%)): 431.7 (67, [M + Na]$^+$), 217.2 (37, [M-(OC(O)C≡C-(CH_2)$_4$C≡CH)-^{t}Bu]$^+$)



158f

Deca-2,8-diinsäure-(1-phenyl-but-2-inyl)-ester (**158f**)

Entsprechend **AAV 2** führte die Umsetzung von 128 mg (0.9 mmol, 1.0 äq.) 1-Phenyl-but-2-in-1-ol **394** mit 151 mg (0.9 mmol, 1.05 äq.) Deca-2,8-diinsäure **154** nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:Et_2O = 10:1) zur Isolierung von 240 mg (0.9 mmol, η = 94 %) eines farblosen Öls **158f**.

Molmasse: M($C_{20}H_{20}O_2$) = 292.3 $^g/_{mol}$

R_f = 0.34 (Kieselgel, PE:Et_2O = 10:1)

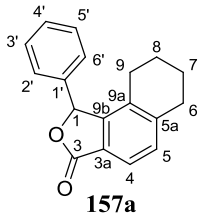
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.52-1.60 (m, 2H), 1.62-1.71 (m, 2H), 1.76 (t, *J* = 2.6 Hz, 3H, **H**-10), 1.91 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H, **H**-14), 2.14 (qt, *J* = 2.5, 6.9 Hz, 2H, **H**-7), 2.34 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, **H**-4), 6.44 (q, *J* = 2.1 Hz, 1H, **H**-11), 7.33-7.41 (m, 3H, **H**-3',4',5'), 7.49-7.56 (m, 2H, **H**-2',6')

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.5 (**C**H_3), 3.9 (**C**H_3), 18.2 (**C**H_2), 18.4 (**C**H_2), 26.6 (**C**H_2), 28.0 (**C**H_2), 67.5 (**C**H, C-11), 73.0 (**C**, C-2), 75.3 (**C**), 76.2 (**C**), 78.4 (**C**), 84.8 (**C**), 90.4 (**C**, C-3), 127.9 (2x **C**H, C-2',6'), 128.7 (2x **C**H, C-3',5'), 129.1 (**C**H, C-4'), 136.8 (**C**, C-1'), 152.8 (**C**, C-1)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 697 (m), 747 (m), 900 (m), 932 (w), 1063 (m), 1147 (w), 1233 (s), 1327 (w), 1455 (w), 1494 (w), 1708 (s), 2233 (m), 2294 (w), 2861 (w), 2919 (w), 2945 (w), 3034 (w), 3066 (w)

MS (FD, $^m/_z$ (%)): 129.1 (100, [Ph-CH-C≡CCH_3]$^+$), 293.3 (7, [M+H]$^+$), 584.6 (2, [2M] $^+$)

Elementaranalyse: ($C_{20}H_{20}O_2$) berechnet: C: 82.16, H: 6.89;
gefunden: C: 82.02, H: 6.90



157a

1-(Phenyl)-6,7,8,9-tetrahydronaphtho[1,2-*c*]furan-3(1*H*)-on (**157a**)

Entsprechend **AAV 4** wurden 51.5 mg (195 µmol, 1.0 äq.) Triinester **156a** mit 4.8 mg (12 µmol, 6 mol%) [Cp*RuCl(cod)] umgesetzt. Zur in 5 mL DCM vorgelegten Katalysatorlösung erfolgte die Zugabe von 10 mL Substratlösung per Spritzenpumpe innerhalb von 2 h. Nach vollständiger Zugabe wurde weitere 30 min gerührt und das Lösungsmittel am RV entfernt. Die säulenchromatographische Reinigung der Rohproduktes ergab 51 mg (193 µmol, η > 98 %) obiger Verbindung **157a**.

Molmasse: M($C_{18}H_{16}O_2$) = 264.3 $^g/_{mol}$

Schmelzpunkt: 109.5 – 110.0 °C (DCM/PE)

R_f = 0.41 (Kieselgel, PE:EE = 9:1)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.62-1.85 (m, 4H, **H**-7,8), 2.05 (td, *J* = 6.8, 17.2 Hz, 1H, **H**-9_{eq}), 2.46 (td, *J* = 5.4, 17.2 Hz, 1H, **H**-9_{ax}), 2.85 (t, , *J* = 6.0 Hz, 2H, **H**-6), 6.25 (s, 1H, **H**-1), 7.16-7.21 (m, 2H, **H**-2',6'), 7.27 (d, J = 7.8 HZ, 1H, **H**-5), 7.32-7.38 (m, 3H, **H**-3',4',5'), 7.69 (d, J = 7.8 Hz, 1H, **H**-4)

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 22.1 (**C**H_2), 22.4 (**C**H_2), 25.7 (**C**H_2), 30.0 (**C**H_2), 82.9 (**C**H, C-1), 122.3 (**C**H, C-4), 123.5 (**C**, C-3a), 128.2 (2x **C**H, C-2',6'), 128.9 (2x **C**H, C-3',5'), 129.5 (**C**H, C-4'), 131.1 (**C**H, C-5), 132.5 (**C**), 135.5 (**C**, C-1'), 144.8 (**C**, C-7), 148.1 (**C**, C-9b), 171.0 (**C**, C-1)

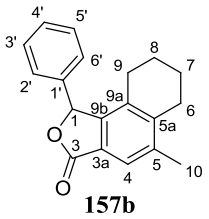
FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 697 (m), 756 (m), 774 (m), 837 (w), 911 (w), 962 (m), 984 (m), 1065 (m), 1083 (m), 1245 (w), 1295 (m), 1433 (w), 1455 (w), 1495 (w), 1597 (w), 1753 (s), 2834 (w), 2859 (w), 2932 (w), 3031 (w), 3063 (w)

MS (EI, $^m/_z$ (%)): 264.6 (22, $[M]^+$), 187.1 (6, $[M\text{-}Ph]^+$), 159.0 (100, $[M\text{-}Ph\text{-}C(O)]^+$)

MS (ESI (+), $^m/_z$ (%)): 265.1 (74, $[M+H]^+$), 287.1 (100, $[M+Na]^+$), 551.2 (87, $[2M+Na]^+$), 815.4 (2, $[3M+Na]^+$)

HR-MS (ESI (+), $^m/_z$): ($C_{18}H_{16}O_2 + Na^+$) berechnet: 287.1048
gefunden: 287.1060

Elementaranalyse: ($C_{18}H_{16}O_2$) berechnet: C: 81.79, H: 6.10
gefunden: C: 81.67, H: 6.06



157b

5-Methyl-1-phenyl-6,7,8,9-tetrahydronaphtho[1,2-*c*]furan-3(1*H*)-on (**157b**)

102 mg (366 µmol, 1.0 äq.) Triinester **156b** wurden in 20 mL DCM gelöst und nach **AAV 4** mit 3.8 mg (10 µmol, 2.8 mol%) [Cp*RuCl(cod)], vorgelegt in 3 mL DCM, bei Raumtemperatur zyklisiert. Zugabe erfolgte mittels Spritzenpumpe (7 $^{mL}/_h$). Die Filtration über Kieselgel mit DCM als Eluent lieferte 94 mg (337 µmol, η = 92 %) Phthalid **157b**.

Molmasse: M($C_{19}H_{18}O_2$) = 278.3 $^g/_{mol}$

Schmelzpunkt: 162.5 – 163.8 °C ($CDCl_3$)

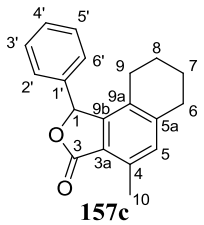
R_f = 0.28 (Kieselgel, PE:EE = 7.5:1)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.54-1.75 (m, 3H, **H**-7,8), 1.83-1.90 (m, 1H), 2.04 (ddd, *J* = 6.0, 8.1, 16.8 Hz, 1H, **H**-9_{eq}), 2.32 (s, 3H, **H**-10), 2.46 (td, *J* = 5.1, 16.8 Hz, 1H, **H**-9_{ax}), 2.60-2.74 (m, 2H, **H**-6), 6.23 (s, 1H, **H**-1), 7.15-7.21 (m, 2H, **H**-2',6'), 7.30-7.39 (m, 3H, **H**-3',4',5'), 7.59 (s, 1H, **H**-4)

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 20.1 (**C**H_3, C-10), 21.1 (**C**H_2), 22.6 (**C**H_2), 26.5 (**C**H_2), 27.6 (**C**H_2), 83.0 (**C**H, C-1), 123.2 (**C**H, C-4), 123.5 (**C**, C-3a), 128.3 (2x **C**H, C-2',6'), 128.9 (2x **C**H, C-3',5'), 129.4 (**C**H, C-4'), 132.3 (**C**), 135.9 (**C**, C-1'), 139.0 (**C**, C-5), 143.3 (**C**, C-7), 145.8 (**C**, C-9b), 171.3 (**C**, C-1)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 700 (s), 763 (m), 776 (m), 911 (m), 961 (m), 980 (s), 1025 (m), 1048 (m), 1113 (s), 1196 (m), 1266 (w), 1311 (s), 1430 (w), 1455 (m), 1495 (w), 1607 (w), 1748 (s), 2855 (w), 2929 (m), 3033 (w), 3066 (w)

MS (FD, $^m/_z$ (%)): 278.2 (100, $[M]^+$), 279.2 (21), 557.8 (3, $[2M+H]^+$)



157c

4-Methyl-1-phenyl-6,7,8,9-tetrahydronaphtho[1,2-*c*]furan-3(1*H*)-on (**157c**)

Entsprechend **AAV 4** wurden 101 mg (363 µmol, 1.0 äq.) Triinester **156c** mit 3.4 mg (9 µmol, 2.5 mol%) [Cp*RuCl(cod)] in 20 mL DCM bei θ = 40 °C zyklisiert. Die Filtration über Kieselgel mit DCM als Eluent lieferte 100 mg (359 µmol, η = 98 %) Phthalid **157c**.

Molmasse: M($C_{19}H_{18}O_2$) = 278.3 $^g/_{mol}$

Schmelzpunkt: 97.5 – 97.8 °C (Et_2O)

R_f = 0.32 (Kieselgel, PE:EE = 12:1)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.56-1.81 (m, 4H, **H**-7,8), 1.95 (td, *J* = 7.0, 16.8 Hz, 1H, **H**-9_{eq}), 2.38 (td, *J* = 5.1, 16.8 Hz, 1H, **H**-9_{ax}), 2.64 (s, 3H, **H**-10), 2.80 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, **H**-6), 6.17 (s, 1H, **H**-1), 7.03 (s, 1H, **H**-5), 7.16-7.21 (m, 2H, **H**-2',6'), 7.31-7.38 (m, 3H, **H**-3',4',5')

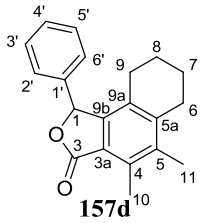
^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 17.1 (**C**H_3, C-10), 22.4 (**C**H_2), 22.5 (**C**H_2), 25.4 (**C**H_2), 29.9 (**C**H_2), 82.0 (**C**H, C-1), 121.2 (**C**, C-3a), 128.3 (2x **C**H, C-2',6'), 128.9 (2x **C**H, C-3',5'),

129.3 (**C**H, C-4'), 129.7 (**C**), 132.5 (**C**H, C-5), 135.8 (**C**), 135.9 (**C**), 144.4 (**C**, C-4), 148.5 (**C**, C-9b), 171.1 (**C**, C-1)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 700 (s), 759 (m), 794 (m), 845 (w), 989 (m), 1007 (m), 1028 (m), 1116 (m), 1240 (w), 1259 (w), 1300 (m), 1433 (w), 1455 (w), 1491 (w), 1589 (w), 1758 (s), 2857 (w), 2931 (m)

MS (FD, $^{m}/_{z}$ (%)): 278.2 (100, $[M]^+$), 279.2 (21)

Elementaranalyse: ($C_{19}H_{18}O_2$) berechnet: C: 81.99, H: 6.52
gefunden: C: 81.45, H: 6.50



157d

4,5-Dimethyl-1-phenyl-6,7,8,9-tetrahydronaphtho[1,2-*c*]furan-3(1*H*)-on (**157d**)

Nach **AAV 4** wurden 100 mg (342 µmol, 1.0 äq.) Triinester **156d** mit 5 mg (13 µmol, 4 mol%) [Cp*RuCl(cod)] in 25 mL DCM bei θ = 40 °C zyklisiert. Die Zugabe erfolgte mittels Spritzenpumpe (5 $^{mL}/_{h}$). Die Abtrennung des Katalysators erfolgte durch Filtration über Kieselgel mit DCM und es wurden 93 mg (318 µmol, η = 93 %) Phthalid **157d** isoliert.

Molmasse: $M(C_{20}H_{20}O_2)$ = 292.3 $^{g}/_{mol}$

Schmelzpunkt: 157.5 – 159.0 °C (DCM/PE)

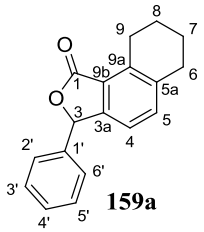
$\mathbf{R_f}$ = 0.42 (Kieselgel, PE:EE = 7:1)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.50-1.71 (m, 3H, **H**-7,8), 1.81-1.91 (m, 1H), 2.00 (ddd, *J* = 6.0, 8.1, 16.8 Hz, 1H, **H**-9_{eq}), 2.22 (s, 3H, **H**-11), 2.42 (td, *J* = 5.1, 16.8 Hz, 1H, **H**-9_{ax}), 2.65 (ddd, , *J* = 6.5, 8.0, 17.5 Hz, 1H, **H**-6), 2.70 (s, 3H, **H**-10), 2.74 (td, *J* = 5.5, 17.5 Hz, 1H, **H**-6), 6.17 (s, 1H, **H**-1), 7.16-7.21 (m, 2H, **H**-2',6'), 7.31-7.38 (m, 3H, **H**-3',4',5')

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 13.5 (**C**H_3), 14.7 (**C**H_3), 21.7 (**C**H_2), 22.8 (**C**H_2), 26.4 (**C**H_2), 28.5 (**C**H_2), 81.4 (**C**H, C-1), 120.6 (**C**, C-3a), 128.3 (2x **C**H, C-2',6'), 128.9 (2x **C**H, C-3',5'), 129.2 (**C**H, C-4'), 129.5 (**C**), 134.4 (**C**), 136.3 (**C**), 137.6 (**C**), 142.7 (**C**), 145.7 (**C**, C-9b), 171.1 (**C**, C-1)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 699 (m), 775 (w), 914 (w), 993 (m), 1019 (m), 1133 (m),1250 (w), 1306 (m), 1455 (m), 1589 (w), 1750 (s), 2832 (w), 2864 (w), 2938 (m), 3030 (w), 3062 (w)

MS (FD, $^{m}/_{z}$ (%)): 292.2 (100, $[M]^+$), 293.2 (22), 584.8 (2, $[2M]^+$)



159a

3-Phenyl-6,7,8,9-tetrahydronaphtho[1,2-*c*]furan-1(3*H*)-on (**159a**)

Nach **AAV 4** wurden 115 mg (435 µmol, 1.0 äq.) Triinester **158a** mit 4 mg (10 µmol, 2.5 mol%) [Cp*RuCl(cod)] in 15 mL DCM bei Raumtemperatur zyklisiert. Die Zugabe erfolgte mittels Spritzenpumpe (5 $^{mL}/_{h}$). Nach Abtrennung des Katalysators durch Filtration über Kieselgel mit DCM wurden 97 mg (365 µmol, η = 84 %) Phthalid **159a** als weißer Feststoff isoliert.

Molmasse: M($C_{18}H_{16}O_2$) = 264.3 $^{g}/_{mol}$

Schmelzpunkt: 98.7 – 99.2 °C (Et_2O)

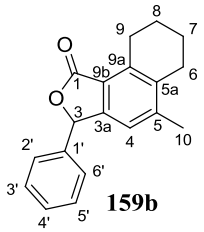
R_f = 0.40 (Kieselgel, PE:EE = 12:1)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.82-1.90 (m, 4H, **H**-7,8), 2.81-2.84 (m, 2H, **H**-6), 3.26-3.29 (m, 2H, **H**-9), 6.28 (s, 1H, **H**-3), 7.00 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, **H**-4), 7.24-7.32 (m, 3H, **H**-2',6',5), 7.33-7.41 (m, 3H, **H**-3',4',5')

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 22.2 (**C**H_2), 22.6 (**C**H_2), 25.1 (**C**H_2, C-9), 29.4 (**C**H_2, C-6), 81.6 (**C**H, C-3), 119.5 (**C**H, C-4), 122.6 (**C**, C-9b), 127.0 (2x **C**H, C-2',6'), 128.9 (2x **C**H, C-3',5'), 129.1 (**C**H, C-4'), 135.5 (**C**H, C-5), 137.1 (**C**), 138.5 (**C**), 138.8 (**C**), 148.2 (**C**, C-3a), 170.9 (**C**, C-1)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 629 (w), 700 (w), 770 (w), 975 (w), 1025 (w), 1099 (m), 1153 (w), 1229 (w), 1296 (m), 1432 (w), 1455 (w), 1483 (w), 1591 (w), 1756 (s), 2858 (w), 2935 (m), 3031 (w), 3063 (w)

HR-MS (ESI (+), $^{m}/_{z}$): ($C_{18}H_{16}O_2 + Na^+$)	berechnet:	287.1048
	gefunden:	287.1039
Elementaranalyse: ($C_{18}H_{16}O_2$)	berechnet:	C: 81.79, H: 6.10
	gefunden:	C: 81.47, H: 6.12



159b

5-Methyl-3-phenyl-6,7,8,9-tetrahydronaphtho[1,2-*c*]furan-1(3*H*)-on (159b)

Entsprechend der **AAV 4** wurden 70 mg (251 µmol, 1.0 äq.) Triinester **158b** mit 9 mg (10 µmol, 4 mol%) $[RhCl(PPh_3)_3]$ in 25 mL Toluol bei θ = 80 °C umgesetzt. Eine Filtration über Kieselgel mit DCM und ein Ausfällen des Produkts in Et_2O lieferte 53 mg (190 µmol, η = 75 %) weißen Feststoff **159b**.

Molmasse: $M(C_{19}H_{18}O_2)$ = 278.3 $^{g}/_{mol}$

Schmelzpunkt: 134.3 – 134.7 °C (Et_2O)

R_f = 0.43 (Kieselgel, PE:EE = 7:1)

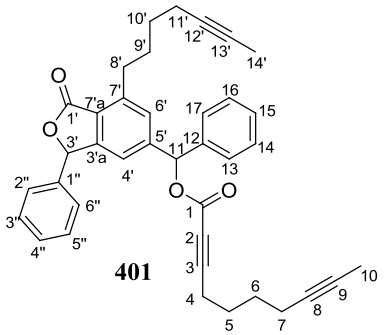
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.78-1.91 (m, 4H, **H**-7,8), 2.24 (s, 3H, **H**-10), 2.64 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, **H**-6), 3.28 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, **H**-9), 6.23 (s, 1H, **H**-3), 6.89 (s, 1H, **H**-4), 7.26-7.30 (m, 2H, **H**-2',6'), 7.32-7.39 (m, 3H, **H**-3',4',5')

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 20.8 (**C**H_3, C-10), 21.8 (**C**H_2), 22.7 (**C**H_2), 25.6 (**C**H_2, C-9), 27.0 (**C**H_2, C-6), 81.4 (**C**H, C-3), 120.4 (**C**, C-9b), 120.8 (**C**H, C-4), 127.0 (2x **C**H, C-2',6'), 128.9 (2x **C**H, C-3',5'), 129.0 (**C**H, C-4'), 137.3 (**C**), 137.4 (**C**), 138.4 (**C**), 144.4 (**C**), 148.1 (**C**, C-3a), 171.1 (**C**, C-1)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 700 (s), 732 (m), 769 (m), 841 (w), 939 (m), 1011 (m), 1043 (m), 1109 (s), 1217 (m), 1257 (m), 1304 (m), 1455 (m), 1496 (w), 1600 (m), 1745 (s), 2857 (m), 2935 (m), 3031 (w), 3062 (w)

MS (FD, $^{m}/_{z}$ (%)): 278.2 (100, $[M]^+$), 279.2 (19)

Elementaranalyse: ($C_{19}H_{18}O_2$) berechnet: C: 81.99, H: 6.52
gefunden: C: 81.75, H: 6.53



401

Deca-2,8-diinsäure-{(7-(hept-5-inyl)-1-oxo-3-phenyl-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)-phenylmethyl}-ester (**401**)

Bei Durchführung der Reaktion mit 2 mol% [Cp*RuCl(cod)] in DCM nach **AAV 4** wurde vorrangig **401** als Nebenprodukt isoliert.

Molmasse: M($C_{38}H_{36}O_4$) = 556.7 $^{g}/_{mol}$

R_f = 0.21 (Kieselgel, PE:EE = 15:2)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$):

Diastereomerengemisch (D_1:D_2) δ = 1.50-1.76 (m, 8H, **H**-5,6,9‘,10‘), 1.76 (t, *J* = 2.5 Hz, 3H, C≡C-C**H**$_3$), 1.77 (t, *J* = 2.5 Hz, 3H, C≡C-C**H**$_3$), 2.12-2.21 (m, 4H, **H**-7,11‘), {2.33 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, **H**-4 D_1), bzw. 2.35 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, **H**-4 D_2)}, 3.00-3.22 (m, 2H, **H**-8‘), {6.26 (s, 1H, **H**-3‘ D_1) bzw. 6.28 (s, 1H, **H**-3‘ D_2)}, {6.86 (s, 1H, **H**-11 D_1) bzw. 6.87 (s, 1H, **H**-11 D_2)}, {7.08 (s, 1H, **H**-4‘ D_1) bzw. 7.16 (s, 1H, **H**-4‘ D_2)}, 7.20-7.38 (m, 11H)

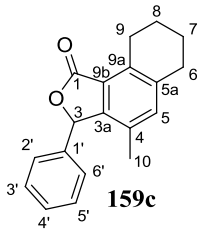
^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$):

Diastereomer D_1 δ = 3.5 (**C**H$_3$, C≡C-**C**H$_3$), 3.6 (**C**H$_3$, C≡C-**C**H$_3$), 18.3 (**C**H$_2$), 18.5 (**C**H$_2$), 18.7 (**C**H$_2$), 26.6 (**C**H$_2$), 28.0 (**C**H$_2$), 28.8 (**C**H$_2$), 30.2 (**C**H$_2$), 30.6 (**C**H$_2$), 73.0 (**C**, C-2), 75.8 (**C**, C≡**C**-CH$_3$), 77.3 (**C**H, C-11), 77.6 (**C**, C≡**C**-CH$_3$), 78.4 (**C**, **C**≡C-CH$_3$), 79.1 (**C**, **C**≡C-CH$_3$), 81.8 (**C**H, C-3‘), 90.9 (C, (O)C-**C**≡C-), 118.6 (**C**H, C-4‘), 122.6 (**C**, C-7‘a), 127.2 (2x **C**H, C-2‘‘,6‘‘), 127.6 (2x **C**H, C-13,17), 128.4 (**C**H), 128.8 (**C**H), 128.9 (2x **C**H, C-3‘‘,5‘‘), 129.1 (2x **C**H), 129.4 (**C**H, C-4‘‘), 136.5 (**C**, C-12), 138.6 (**C**, C-1‘‘), 144.9 (**C**), 146.1 (**C**), 150.9 (**C**, C-3a), 152.6 (**C**, C-1), 169.8 (**C**, C-1)

Diastereomer D_2 δ = 3.5 (**C**H_3, C≡C-**C**H_3), 3.6 (**C**H_3, C≡C-**C**H_3), 18.3 (**C**H_2), 18.5 (**C**H_2), 18.7 (**C**H_2), 26.6 (**C**H_2), 28.1 (**C**H_2), 28.8 (**C**H_2), 30.1 (**C**H_2), 30.6 (**C**H_2), 73.0 (**C**, C-2), 76.2 (**C**, C≡**C**-CH_3), 77.7 (**C**, C≡**C**-CH_3), 77.8 (**C**H, C-11), 78.4 (**C**, **C**≡C-CH_3), 79.1 (**C**, **C**≡C-CH_3), 81.8 (**C**H, C-3‘), 90.8 (C, (O)C-**C**≡C-), 119.0 (**C**H, C-4‘), 122.7 (**C**, C-7‘a), 127.3 (2x **C**H, C-2‘‘,6‘‘), 127.6 (2x **C**H, C-13,17), 128.6 (**C**H), 128.8 (2x **C**H, C-3‘‘,5‘‘), 128.9 (2x **C**H), 129.3 (**C**H, C-4‘‘),129.3 (**C**H), 136.5 (**C**, C-12), 138.4 (**C**, C-1‘‘), 144.8 (**C**), 146.0 (**C**), 150.9 (**C**, C-3a), 152.6 (**C**, C-1), 169.8 (**C**, C-1)

FT-IR $\tilde{\upsilon}$ [cm^{-1}] = 697 (s), 728 (s), 909 (m), 997 (w), 1052 (m), 1131 (w), 1203 (w), 1236 (s), 1455 (w), 1495 (w), 1601 (w), 1711 (s), 1757 (s), 2233 (m), 2859 (m), 2918 (m), 3026 (w), 3066 (w)

MS (FD, $^m/_z$ (%)): 556.7 (61, $[M]^+$), 557.7 (100, $[M+H]^+$), 558.7 (27), 559.7 (4), 393.4 (20, $[M-(OC(O)C{\equiv}C-(CH_2)_4-C{\equiv}C-CH_3)]^+$), 147.1 (3, $[C(O)C{\equiv}C-(CH_2)_4-C{\equiv}C-CH_3]^+$)



159c

4-Methyl-3-phenyl-6,7,8,9-tetrahydronaphtho[1,2-*c*]furan-1(3*H*)-on (**159c**)

Nach **AAV 4** wurden 86 mg (310 µmol, 1.0 äq.) Triinester **158c** in 20 mL DCM bei θ = 40 °C mit 3 mg (7 µmol, 2.5 mol%) [Cp*RuCl(cod)] zyklisiert. Nach säulenchromatographischer Abtrennung des Katalysators (PE:Et_2O = 5:1 → DCM) wurden 83 mg (299 µmol, η = 96 %) Rohprodukt **159c** erhalten. Der Feststoff wurde in EE/Et_2O umkristallisiert.

Molmasse: M($C_{19}H_{18}O_2$) = 278.3 $^g/_{mol}$

Schmelzpunkt: 179.2 – 180.0 °C (EE)

$\mathbf{R_f}$ = 0.33 (Kieselgel, PE:Et_2O = 5:1)

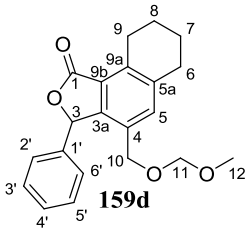
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.78-1.90 (m, 4H, **H**-7,8), 1.92 (s, 3H, **H**-10), 2.76-2.86 (m, 2H, **H**-6), 3.19-3.32 (m, 2H, **H**-9), 6.21 (s, 1H, **H**-3), 7.09 (s, 1H, **H**-5), 7.18-7.23 (m, 2H, **H**-2’,6’), 7.30-7.42 (m, 3H, **H**-3’,4’,5’)

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 17.6 (**C**H_3, C-10), 22.4 (**C**H_2), 22.7 (**C**H_2), 24.8 (**C**H_2, C-9), 29.5 (**C**H_2, C-6), 82.0 (**C**H, C-3), 123.2 (**C**, C-9b), 128.3 (2x **C**H, C-2',6'), 128.9 (2x **C**H, C-3',5'), 129.4 (**C**H, C-4'), 129.6 (**C**, C-4), 135.8 (**C**), 136.0 (**C**), 136.7 (**C**H, C-5), 139.2 (**C**, C-9a), 146.1 (**C**, C-3a), 171.2 (**C**, C-1)

FT-IR $\tilde{\upsilon}$ [cm^{-1}] = 701 (m), 733 (w), 771 (m), 841 (w), 914 (w), 984 (m), 1021 (m), 1110 (s), 1225 (w), 1272 (w), 1296 (m), 1325 (w), 1455 (w), 1494 (m), 1587 (w), 1752 (s), 2857 (w), 2935 (m), 3031 (w), 3066 (w)

MS (FD, $^{m}/_{z}$ (%)): 278.1 (100, $[M]^+$), 279.2 (20)

Elementaranalyse: ($C_{19}H_{18}O_2$) berechnet: C: 81.99, H: 6.52
gefunden: C: 81.27, H: 6.53



4-((Methoxymethoxy)methyl)-3-phenyl-6,7,8,9-tetrahydronaphtho[1,2-*c*]furan-1(3*H*)-on (159d)

Mit 2.5 mg (6.5 µmol, 2.3 mol%) [Cp*RuCl(cod)] als Katalysator wurden 94 mg (278 µmol, 1.0 äq.) Triinester **158d** in 15 mL DCM nach **AAV 4** bei θ = 40 °C umgesetzt. Aus der Reaktionslösung konnten nach Filtration über Kieselgel (d = 2.5 cm, h = 12.5 cm, 1 % MeOH / DCM) und Fällungsversuchen aus EE 90 mg (265 µmol, η = 95 %) weißer Feststoff **159d** isoliert werden.

Molmasse: M($C_{21}H_{22}O_4$) = 338.4 $^{g}/_{mol}$

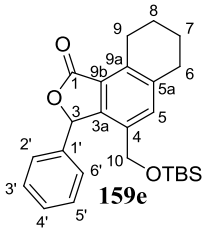
Schmelzpunkt: 81.0 – 81.5 °C (EE)

R_f = 0.31 (Kieselgel, PE:EE = 5:1)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.81-1.90 (m, 4H, **H**-7,8), 2.81-2.86 (m, 2H, **H**-6), 3.25-3.30 (m, 2H, **H**-9), 3.26 (s, 3H, **H**-12), 4.09 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, **H**-10_α), 4.18 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, **H**-10_β), 4.42 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, **H**-11_α), 4.48 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, **H**-11_β), 6.36 (s, 1H, **H**-3), 7.17-7.22 (m, 2H, **H**-2',6'), 7.28 (s, 1H, **H**-5), 7.30-7.37 (m, 3H, **H**-3',4',5')

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 22.3 (**C**H_2), 22.6 (**C**H_2), 25.0 (**C**H_2, C-9), 29.5 (**C**H_2, C-6), 55.5 (**C**H_3, C-12), 65.8 (**C**H_2, C-10), 81.7 (**C**H, C-3), 95.9 (**C**H_2, C-11), 123.7 (**C**, C-9b), 128.2 (2x **C**H, C-2',6'), 128.9 (2x **C**H, C-3',5'), 129.5 (**C**H, C-4'), 129.7 (**C**, C-4), 135.2 (**C**H, C-5), 135.8 (**C**, C-1'), 138.1 (**C**, C-5a), 139.4 (**C**, C-9a), 146.0 (**C**, C-3a), 170.8 (**C**, C-1)
FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 701 (m), 772 (m), 821 (w), 844 (w), 916 (m), 970 (m), 990 (m), 1007 (m), 1042 (s), 1107 (s), 1149 (m), 1212 (w), 1298 (m), 1319 (w), 1379 (w), 1455 (w), 1494 (w), 1587 (w), 1752 (s), 2882 (w), 2934 (m), 3030 (w), 3062 (w)
MS (FD, $^m/_z$ (%)): 338.2 (100, $[M]^+$), 399.2 (44), 676.8 (4, $[2M]^+$), 677.8 (4), 293.2 (29, $[M-CH_3OCH_2]^+$), 277.1 (5, $[M-CH_3OCH_2O]^+$)

HR-MS (ESI (+), $^m/_z$): ($C_{21}H_{22}O_4$ + Na^+)	berechnet:	361.1416
	gefunden:	361.1426
Elementaranalyse: ($C_{21}H_{22}O_4$)	berechnet:	C: 74.54, H: 6.55
	gefunden:	C: 74.42, H: 6.75



4-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)methyl)-3-phenyl-6,7,8,9-tetrahydronaphtho[1,2-*c*]-furan-1(3*H*)-on (159e)

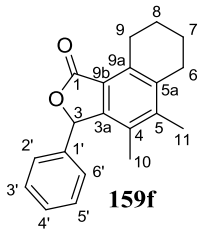
In 20 mL trockenem DCM wurden 146 mg (357 µmol, 1.0 äq.) Triinester **158e** gelöst und bei θ = 40 °C mit 2.7 mg (7 µmol, 2 mol%) [Cp*RuCl(cod)] zyklisiert. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt auf 900 mg Kieselgel gezogen und über Filtration über Kielselgel mit DCM gereinigt. Es wurden 132 mg (323 µmol, η = 90 %) Produkt **159e** als Öl erhalten.

Molmasse: M($C_{25}H_{32}O_3Si$) = 408.6 $^g/_{mol}$
R_f = 0.38 (Kieselgel, PE:EE = 11:1)
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = -0.08 (s, 3H, Si(C**H**$_3$)$_2$), -0.05 (s, 3H, Si(C**H**$_3$)$_2$), 0.85 (s, 9H, Si(C(C**H**$_3$)$_3$), 1.82-1.89 (m, 4H, **H**-7,8), 2.80-2.90 (m, 2H, **H**-6), 3.22-3.31 (m, 2H, **H**-9), 4.14 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H, **H**-10$_\alpha$), 4.33 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H, **H**-10$_\beta$), 6.32 (s, 1H, **H**-3), 7.18-7.22 (m, 2H, **H**-2',6'), 7.28 (s, 1H, **H**-5), 7.30-7.37 (m, 3H, **H**-3',4',5')

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = -5.4 (**C**H_3), -5.3 (**C**H_3, Si(**C**H_3)$_2$), 18.5 (**C**, Si(**C**(CH_3)$_3$), 22.4 (**C**H_2), 22.7 (**C**H_2), 25.0 (**C**H_2, C-9), 26.0 (3x **C**H_3, Si(C(**C**H_3)$_3$), 29.5 (**C**H_2, C-6), 61.9 (**C**H_2, C-10), 81.6 (**C**H, C-3), 123.3 (**C**, C-9b), 128.2 (2x **C**H, C-2',6'), 128.9 (2x **C**H, C-3',5'), 129.4 (**C**H, C-4'), 133.0 (**C**, C-4), 133.4 (**C**H, C-5), 135.7 (**C**, C-1'), 137.7 (**C**, C-5a), 139.2 (**C**, C-9a), 145.0 (**C**, C-3a), 171.0 (**C**, C-1)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 701 (m), 777 (m), 837 (s), 991 (m), 1068 (m), 1110 (s), 1220 (w), 1255 (w), 1298 (m), 1456 (w), 1492 (w), 1759 (s), 2857 (w), 2885 (w), 2930 (m), 3030 (w)

MS (FD, $^m/_z$ (%)): 409.2 (100, $[M+H]^+$), 817.4 (26, $[2M+H]^+$), 759.3 (42, $[2M-^tBu]^+$), 292.1 (44, $[M-TBS]^+$)



4,5-Dimethyl-3-phenyl-6,7,8,9-tetrahydronaphtho[1,2-*c*]furan-1(3*H*)-on (159f)

In 30 mL DCE wurden 92 mg (315 µmol, 1.0 äq.) Triinester **158f** nach **AAV 4** mit 5 mg (12.5 µmol, 4 mol%) [Cp*RuCl(cod)] umgesetzt. Die Zugabe der Substrat- zur Katalysatorlösung erfolgte mittels einer Verdünnungsapparatur. Die Ölbadtemperatur betrug θ = 103 °C. Nach Filtration über Kieselgel wurden 72 mg (246 µmol, η = 78 %) weißer Feststoff **159f** erhalten.

Molmasse: M($C_{20}H_{20}O_2$) = 292.3 $^g/_{mol}$

Schmelzpunkt: 159.5 – 161.0 °C (DCM)

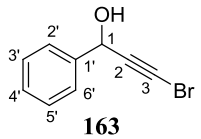
R_f = 0.4 (Kieselgel, PE:EE = 7:1)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.78-1.92 (m, 4H, **H**-7,8), 1.91 (s, 3H, **H**-10), 2.18 (s, 3H, **H**-10), 2.71 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, **H**-6), 3.28 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, **H**-9), 6.23 (s, 1H, **H**-3), 7.18-7.23 (m, 2H, **H**-2',6'), 7.30-7.42 (m, 3H, **H**-3',4',5')

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 15.6 (2x **C**H_3, C-10,11), 21.8 (**C**H_2), 23.1 (**C**H_2), 25.6 (**C**H_2, C-9), 28.0 (**C**H_2, C-6), 82.0 (**C**H, C-3), 120.6 (**C**, C-9b), 128.0 (**C**, C-4), 128.0 (2x **C**H, C-2',6'), 128.9 (2x **C**H, C-3',5'), 129.3 (**C**H, C-4'), 135.9 (**C**), 136.7 (**C**), 137.6 (**C**), 142.9 (**C**, C-5), 145.9 (**C**, C-3a), 171.3 (**C**, C-1)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 698 (s), 769 (m), 843 (w), 913 (m), 974 (m), 1002 (m), 1115 (s), 1245 (w), 1273 (w), 1304 (m), 1455 (m), 1589 (w), 1743 (s), 2858 (w), 2930 (m), 3034 (w), 3066 (w)
MS (FD, $^{m}/_{z}$ (%)): 292.3 (100, $[M]^+$), 293.3 (14)

2.2.3 Intramolekulare Zyklotrimerisierung mit heteroatomsubstituierten Alkinen

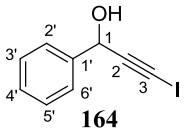


163

3-Brom-1-phenyl-prop-2-in-1-ol (**163**)[390]

In 10 mL trockenem Aceton wurden 300 mg (2.3 mmol, 1.0 äq.) 1-Phenyl-propargylalkohol **160** vorgelegt und 516 mg (3.0 mmol, 1.3 äq.) *N*-Bromsuccinimid **161** und 19 mg (115 µmol, 5 mol%) $AgNO_3$ in fester Form zugegeben. Nach 30 min wies die dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle kein Startmaterial **160** mehr auf und die Reaktionslösung wurde auf eine mit Eis gekühlte ges. Na_2SO_3-Lsg. gegeben. Der Zugabe von 20 mL Et_2O, Phasentrennung und zweimaligen Extraktion mit Et_2O folgte Waschen der organischen Phasen mit 10 mL ges. Na_2SO_3-Lsg und einmalige Rückextraktion mit 15 mL Et_2O. Die vereinigten organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am RV entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (PE:EE = 12:1) gereinigt und 365 mg (1.75 mmol, η = 76 %) einer leicht gelben Flüssigkeit **163** wurden erhalten.

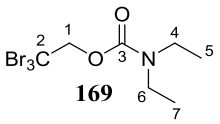
Molmasse: $M(C_9H_7BrO)$ = 211.1 $^{g}/_{mol}$
R_f = 0.3 (Kieselgel, PE:EE = 12:1)
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.23 (s_{br}, 1H, O**H**), 5.48 (s, 1H, **H**-1), 7.33-7.41 (m, 3H, **H**-3',4',5'), 7.51-7.53 (m, 2H, **H**-2',6')
^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 47.5 (**C**, C-3), 65.6 (**C**H, C-1), 79.9 (**C**, C-2), 126.7 (2x **C**H), 128.7 (**C**H, C-4'), 128.8 (2x **C**H), 140.0 (**C**, C-1')
FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 697 (s), 763 (m), 819 (w), 916 (w), 979 (m), 1049 (m), 1191 (w), 1273 (w), 1454 (m), 1493 (m), 2211 (m), 3031 (w), 3059 (w), 3347 (br)
MS (FD, $^{m}/_{z}$ (%)) = 210.0 (54, $[M]^+$); 212.0 (100, $[M]^+$)



3-Iod-1-phenyl-prop-2-in-1-ol (**164**)[391]

460 mg (3.5 mmol, 1.0 äq.) 1-Phenyl-propargylalkohol **160** wurden in 10 mL trockenem Aceton vorgelegt und 1.0 g (4.5 mmol, 1.3 äq.) *N*-Iod-Succinimid **162** und 29 mg (175 µmol, 5 mol%) $AgNO_3$ in fester Form bei 0 °C zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 90 min bei 0 °C gerührt und auf eine mit Eis gekühlte ges. Na_2SO_3-Lsg. gegeben. Auf die Zugabe von 20 mL Et_2O folgte Phasentrennung und zweimalige Extraktion der wässrigen Phase mit Et_2O. Die vereinigten organischen Phasen wurden erneut mit 10 mL ges. Na_2SO_3-Lsg. gewaschen und die Waschlösung 1x mit 15 mL Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am RV entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (PE:EE = 8:1) gereinigt und 646 mg (2.5 mmol, η = 72 %) eines leicht gelben Öls **164** wurden erhalten, welches beim Abkühlen auf 5 °C fest wird.

Molmasse: $M(C_9H_7IO)$ = 258.1 $^{g}/_{mol}$
R_f = 0.3 (Kieselgel, PE:EE = 12:1)
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.32 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H, O**H**), 5.57 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H, **H**-1), 7.31-7.42 (m, 3H, **H**-3',4',5'), 7.49-7.53 (m, 2H, **H**-2',6')
^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 4.4 (**C**, C-3), 66.2 (**C**H, C-1), 94.2 (**C**, C-2), 126.7 (2x **C**H), 128.7 (**C**H, C-4'), 128.8 (2x **C**H), 140.1 (**C**, C-1')
FT-IR $\tilde{\upsilon}$ [cm^{-1}] = 694 (m), 760 (m), 806 (w), 963 (m), 1025 (s), 1187 (m), 1274 (m), 1394 (w), 1448 (w), 1487 (w), 2173 (w), 2910 (w), 3030 (w), 3055 (w), 3397 (br)



2,2,2-Tribromethyl-*N*,*N*-diethylcarbamat (**169**)

Zu einer Lösung von 25.0 g (87.5 mmol, 1.0 äq.) 2,2,2-Tribromethanol **165** und 24.0g (175.1 mmol, 2.0 äq, 22,4 mL, ρ = 1.07 $^{g}/_{cm^3}$) *N*,*N*-Diethylcarbamoylchlorid **167** wurden 15.2 g (192.6 mmol, 2.2 äq., 15.5 mL, ρ = 0.978 $^{g}/_{cm^3}$) Pyridin gegeben und die Reaktions-

mischung wurde bei θ = 95 °C für 16 h gerührt. Dabei verfärbte sich die zunächst gelbe Reaktionsmischung über braun nach braunschwarz. Zur Aufarbeitung wurden 100 mL Et_2O und 20 mL 2 M HCl-Lsg. zugegeben und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde mit 15 mL 2 M HCl-Lsg. gewaschen und die vereinigten wässrigen Phasen 3x mit 20 mL Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 15 mL 2 M HCl-Lsg. und 20 mL ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wurde der Ether am RV entfernt und das Rohprodukt destillativ gereinigt. Hierbei wurden 4.6 g *N*,*N*-Diethylcarbamoylchlorid **167** zurückgewonnen und das Produkt bei p = 0.05 mbar und einer Badtemperatur von θ = 150 °C destilliert. Insgesamt wurden 24.2 g (63 mmol, 73 %) **169** als fast farblose Flüssigkeit erhalten. Als Nebenprodukt fiel 2,2-Dibromethenyl-*N*,*N*-diethylcarbamat an.

Molmasse: $M(C_7H_{12}Br_3NO_2) = 381.9\ ^{g}/_{mol}$

Siedepunkt: θ = 100 °C (p = 0.05 mbar)

Brechungsindex: $n_D = 1.5307$

$\mathbf{R_f}$ = 0.24 (Kieselgel, PE:EE = 12:1)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.18 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.23 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 3.36 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.39 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.92 (s, 2H, **H**-1)

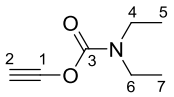
^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 13.5 (**C**H_3), 14.3 (**C**H_3), 37.8 (**C**, C-2 CBr_3), 41.8 (**C**H_2), 42.5 (**C**H_2), 78.0 (**C**H_2, C-1), 154.0 (**C**, C-3)

FT-IR $\tilde{\upsilon}$ [cm^{-1}] = 727 (m), 758 (m), 777 (m), 919 (w), 1048 (m), 1078 (s), 1094 (s), 1157 (s), 1222 (w), 1267 (s), 1379 (m), 1423 (s), 1456 (m), 1475 (m), 1705 (s), 2874 (w), 2934 (m), 2974 (m)

MS (ESI (+), $^{m}/_{z}$ (%)) = 401.8 (16, $[M+Na]^+$); 403.8 (100, $[M+Na]^+$), 405.83 (96, $[M+Na]^+$), 407.8 (15, $[M+Na]^+$)

HR-MS (ESI (+), $^{m}/_{z}$): ($C_7H_{12}Br_3NO_2 + Na^+$) berechnet: 401.8316
gefunden: 401.8321

Elementaranalyse: ($C_7H_{12}Br_3NO_2$) berechnet: C: 22.02, H: 3.17, N: 3.67
gefunden: C: 22.04, H: 3.16, N: 3.95



171

Ethinyl-*N*,*N*-diethylcarbamat (171)

In einem im Vakuum ausgeheizten 500 mL Zweihalskolben wurden unter Schutzgas-atmosphäre 10.9 g (107.2 mmol, 4.1 äq., 15.1 mL, ρ = 0.72 $^{g}/_{cm^3}$) $^{i}Pr_2NH$ in 150 mL absolutiertem THF vorgelegt und die Reaktionslösung auf -78 °C abgekühlt. Zur Darstellung von LDA wurden 42 mL (6.6 g, 104.7 mmol, 4.0 äq., 2.5 M) $^{n}BuLi$ in Hexan zugetropft und die Reaktionslösung für 20 – 30 min gerührt. 10.0 g (26.2 mmol, 1.0 äq.) 2,2,2-Tribromethyl-*N*,*N*-Diethylcarbamat **169** wurden in 60 mL THF gelöst und in die LDA-Lösung getropft. Die Zugabe erfolgte über 25 min und wurde von Farbwechseln über gelb nach dunkelbraun sowie starker weißer Nebelbildung begleitet. Nach vollständiger Zugabe wurde die Reaktions-mischung weitere 4 h bei -78 °C gerührt und es erfolgte eine Zugabe von 10 mL MeOH und ein Erwärmen auf -20 °C. Der Zugabe von ges. NH_4Cl-Lösung und Wasser (insg. 150 mL) sowie Phasentrennung folgte ein Waschen der organischen Phase mit ges. NH_4Cl-Lsg. und Extraktion der vereinigten wässrigen Phasen mit Et_2O (3x 50 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und am RV konzentriert. Der braunschwarze Rückstand wurde über eine Kieselgelfritte filtriert (PE:EE = 8:1). Die schwach gelb gefärbten Produktfraktionen wurden vereinigt und das Eluens am RV entfernt. Die Zugabe von 50 mL PE führte nicht zur Kristallisation des gelben Öles. Beim Entfernen des PE verfärbte sich das gelbe Öl dunkelbraun. Das Öl enthielt nur geringe Verunreinigungen. Es wurden 1.68 g (11.9 mmol, η = 45 %) Produkt **171** erhalten, welches bei -25 °C gelagert wurde.

Molmasse: $M(C_7H_{11}NO_2)$ = 141.1 $^{g}/_{mol}$

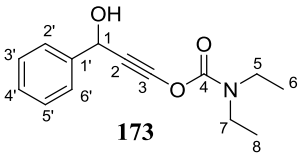
R_f = 0.28 (Kieselgel, PE:Et_2O = 5:1)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.18 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.19 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 2.11 (s, 1H, **H**-2), 3.29 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.35 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H)

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 12.9 (**C**H_3), 14.0 (**C**H_3), 36.6 (**C**, C-1), 42.5 (**C**H_2), 43.5 (**C**H_2), 80.9 (**C**H, C-2), 150.3 (**C**, C-3)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 736 (m), 776 (m), 888 (m), 944 (w), 1075 (s), 1090 (s), 1137 (s), 1217 (m), 1262 (s), 1313 (w), 1382 (m), 1418 (s), 1460 (m), 1477 (m), 1755 (s), 2157 (m), 2879 (w), 2938 (m), 2978 (m), 3278 (m), 3312 (m)

MS (FD, $^{m}/_{z}$ (%)) = 100.2 (100, $[Et_2NC(O)]^+$); 142.2 (16, $[M+H]^+$), 405.83 (96, $[M+Na]^+$), 407.8 (15, $[M+Na]^+$)



3-Hydroxy-3-phenyl-prop-1-inyl-*N*,*N*-diethylcarbamat (**173**)

Zu einer Lösung von 1.05 g (10.4 mmol, 1.3 äq., 1.5 mL, ρ = 0.72 $^{g}/_{cm^3}$) $^{i}Pr_2NH$ in 10 mL trockenem THF wurden bei -78 °C 3.85 mL (605 mg, 9.6 mmol, 1.2 äq., 2.5 M (Hexan)) $^{n}BuLi$ zugetropft und die Reaktionsmischung wurde für 30 min gerührt. In einem zweiten 100 mL Zweihalskolben wurden 1.38 g (8.8 mmol, 1.1 äq.) Ethinyl-*N*,*N*-diethylcarbamat **171** in 15 mL THF gelöst und auf -78 °C gekühlt. Die zuvor präparierte LDA-Lsg. wurde zur Reaktionslösung gegeben und nach 30 min erfolgte die Zugabe von 1.0 g (24.5 mmol, 3.0 äq.) LiCl und anschließend von 850 mg (8.0 mmol, 1.0 äq., 810 µL, ρ = 1.05 $^{g}/_{cm^3}$) Benzaldehyd **155** in 3 mL THF. Die Reaktionslösung wurde für 4 h unter leichtem Erwärmen auf -50 °C gerührt und es erfolgte die Zugabe von 15 mL ges. NH_4Cl-Lsg.. Nach Zugabe von 10 mL Wasser die Phasen getrennt und die wässrige Phase wurde 2x mit je 30 mL Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. $NaHCO_3$-Lsg gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde am RV entfernt. Die Aufreinigung des Rohproduktes erfolgte mittels Kieselgelchromatographie (PE:EE = 5:1 → 2:1) und lieferte 1.50 g (6.0 mmol, η = 75 %) Produkt **173**.

Molmasse: $M(C_{14}H_{17}NO_3)$ = 247.3 $^{g}/_{mol}$

$\mathbf{R_f}$ = 0.28 (Kieselgel, PE:Et_2O = 5:1)

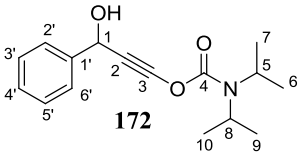
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.18 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, **H**-6), 1.19 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, **H**-8), 2.31 (s_{br}, 1H, O**H**), 3.30 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, **H**-5), 3.36 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, **H**-7), 5.59 (s, 1H, **H**-1), 7.29-7.41 (m, 3H, **H**-3',4',5'), 7.59-7.61 (m, 2H, **H**-2',6')

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 13.1 (**C**H_3), 14.1 (**C**H_3), , 42.6 (**C**H_2, NCH_2), 43.6 (**C**H_2, NCH_2), 48.5 (**C**, C-3), 64.4 (**C**H, C-1), 85.9 (**C**, C-2), 126.8 (2x **C**H), 128.3 (**C**H, C-4'), 128.6 (2x **C**H), 141.2 (**C**, C-1'), 150.6 (**C**, C-4)

FT-IR $\tilde{\upsilon}$ [cm^{-1}] = 697 (m), 732 (m), 754 (m), 913 (s), 945 (w), 1018 (s), 1078 (w), 1097 (w), 1136 (s), 1210 (s), 1233 (s), 1266 (m), 1382 (m), 1419 (s), 1454 (m), 1477 (m), 1744 (s), 2228 (s), 2877 (w), 2936 (w), 2977 (m), 3061 (w), 3416 (br)

MS (ESI (+), $^m/_z$ (%)) = 246.1 (21, $[M]^+$); 247.1 (1, $[M]^+$); 270.1 (4, $[M+Na]^+$), 515.2 (4, $[2M+Na]^+$), 517.24 (3, $[2M+Na]^+$)

HR-MS (ESI (+), $^m/_z$): ($C_{14}H_{17}NO_3$) berechnet: 247.1208
gefunden: 247.1209



172

3-Hydroxy-3-phenyl-prop-1-inyl-*N*,*N*-diisopropylcarbamat (**172**)

Zu einer Lösung von 364 mg (3.6 mmol, 1.3 äq., 510 µL, ρ = 0.72 $^g/_{cm^3}$) $^iPr_2NH$ in 3 mL trockenem THF werden bei -78 °C 2.1 mL (209 mg, 3.3 mmol, 1.2 äq., 1.6 M (Hexan)) ^nBuLi zugetropft und die Reaktionsmischung wurde für 30 min gerührt. In einem zweiten 50 mL Zweihalskolben wurden 515 mg (3.0 mmol, 1.1 äq.) Ethinyl-*N*,*N*-diisopropylcarbamat **170** in 5 mL THF gelöst und auf -78 °C gekühlt. Die zuvor präparierte LDA-Lsg. wurde zur gelben Reaktionslösung gegeben, wobei diese sich gegen Ende der Zugabe blaugrau verfärbte. Nach 20 min Rühren bei -78 °C erfolgte die Zugabe von 341 mg (8.3 mmol, 3.0 äq.) LiCl und anschließend von 300 mg (2.8 mmol, 1.0 äq., 286 µL, ρ = 1.025 $^g/_{cm^3}$) Benzaldehyd **155** in 2 mL THF, wobei die Reaktionsmischung wieder gelb wird. Nach 5 h und Erwärmen auf -25 °C erfolgte die Zugabe von 4 mL ges. NH_4Cl-Lsg.. Nach Zusetzen von H_2O und 10 mL Et_2O wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase 3x mit 20 mL Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. $NaHCO_3$-Lsg gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde am RV entfernt. Die Aufreinigung des Rohproduktes erfolgte mittels Kieselgelchromatographie (PE:EE = 4:1 → 3:1) und lieferte 610 mg (2.2 mmol, η = 80 %) Produkt **172**.

Molmasse: M($C_{16}H_{21}NO_3$) = 275.3 $^{g}/_{mol}$

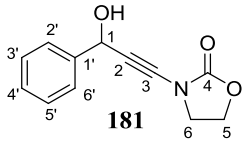
R_f = 0.31 (Kieselgel, PE:EE = 5:1)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.22 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H), 1.28 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H), 2.48 (s_{br}, 1H, O**H**), 3.83 (m, 2H, **H**-5,8), 5.60 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H, **H**-1), 7.28-7.40 (m, 3H, **H**-3',4',5'), 7.58-7.61 (m, 2H, **H**-2',6')

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 20.2 (2x **C**H_3), 21.2 (2x **C**H_3), 47.7 (**C**H), 47.9 (**C**H), 48.8 (**C**, C-3), 64.5 (**C**H, C-1), 85.8 (**C**, C-2), 126.8 (2x **C**H), 128.2 (**C**H, C-4'), 128.6 (2x **C**H), 141.3 (**C**, C-4'), 149.6 (**C**, C-4)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 697 (s), 729 (s), 756 (m), 885 (s), 937 (s), 966 (m), 1001 (m), 1034 (m), 1147 (m), 1200 (s), 1231 (s), 1302 (s), 1372 (m), 1428 (m), 1454 (m), 1739 (s), 2279 (m), 2876 (w), 2936 (w), 2972 (m), 3062 (w), 3426 (br)

HR-MS (ESI (+), $^{m}/_{z}$): ($C_{16}H_{21}NO_3 + Na^+$) berechnet: 298.1419
gefunden: 298.1425



181

3-(3-Hydroxy-3-phenyl-prop-1-inyl)-oxazolidin-2-on (**181**)

LDA wurde aus 322 mg (3.2 mmol, 1.3 äq., 448 µL, ρ = 0.72 $^{g}/_{cm^3}$) $^{i}Pr_2NH$ in 3 mL trockenem THF mit 1.2 mL (185 mg, 3.0 mmol, 1.2 äq., 2.5 M (Hexan)) ^{n}BuLi bei -78 °C zugetropft frisch hergestellt. In einem 50 mL Zweihalskolben wurden 300 mg (2.7 mmol, 1.1 äq.) Ethinyl-oxazolidin-2-on **180** in 10 mL THF gelöst und auf -78 °C gekühlt. Die LDA-Lsg. wurde zur Reaktionslösung gegeben. Die Suspension wurde 30 min bei -78 °C gerührt und es wurden 200 mg (4.9 mmol, 2.0 äq.) LiCl sowie anschließend 260 mg (2.5 mmol, 1.0 äq., 248 µL, ρ = 1.025 $^{g}/_{cm^3}$) Benzaldehyd **155** in 2 mL THF zugegeben. Nach 5 h wurde die Reaktion durch Zugabe von 4 mL ges. NH_4Cl-Lsg. beendet. Nach Zugabe von H_2O zum Auflösen der ausgefallenen Salze und 10 mL Et_2O wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase wurde 3x mit 20 mL Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. $NaHCO_3$-Lsg gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde am RV entfernt. Aufreinigung des Rohproduktes mittels Kieselgel-chromatographie (PE:EE = 1:2) führte zu 401 mg (1.8 mmol, η = 75 %) Produkt **181**.

Molmasse: M($C_{12}H_{11}NO_3$) = 217.2 $^{g}/_{mol}$

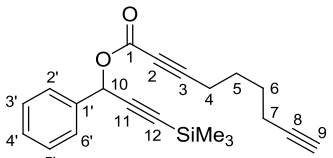
R_f = 0.33 (Kieselgel, PE:EE = 1:2)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.81 (s_{br}, 1H, O**H**), 3.90 (dd, *J* = 7.5, 8.5 Hz, 2H, **H**-6), 4.42 (dd, *J* = 7.5, 8.5 Hz, 2H, **H**-5), 5.63 (s, 1H, **H**-1), 7.30-7.40 (m, 3H, **H**-3',4',5'), 7.53-7.55 (m, 2H, **H**-2',6')

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 46.8 (**C**H_2, C-6), 63.2 (**C**H_2, C-5), 64.7 (**C**H, C-1), 71.6 (**C**), 77.3 (**C**), 126.7 (2x **C**H), 128.5 (**C**H, C-4'), 128.7 (2x **C**H), 140.5 (**C**, C-4'), 156.3 (**C**, C-4)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 614 (m), 657 (m), 698 (s), 730 (s), 912 (m), 973 (m), 937 (s), 1030 (s), 1111 (s), 1417 (s), 1477 (s), 1749 (s), 2257 (m), 2916 (w), 2983 (w), 3029 (w), 3060 (w), 3407 (br)

MS (FD, $^{m}/_{z}$ (%)) = 217.1 (100, $[M]^+$)



182a

Nona-2,8-diinsäure-(1-phenyl-3-(trimethylsilyl)-prop-2-inyl)-ester (**182a**)

Die Reaktion von 580 mg (2.8 mmol, 1.1 äq.) 3-(Trimethylsilyl)-1-phenyl-prop-2-in-1-ol **392** und 390 mg (2.6 mmol, 1.0 äq.) Nona-2,8-diinsäure **151** nach **AAV 2** lieferte nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE = 25:1) 805 mg (2.4 mmol, η = 92 %) farbloses Öl **182a**.

Molmasse: M($C_{21}H_{24}O_2Si$) = 336.5 $^{g}/_{mol}$

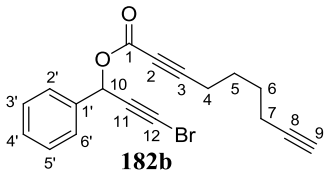
R_f = 0.19 (Kieselgel, PE:EE = 25:1)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.20 (s, 9H, $Si(CH_3)_3$), 1.59-1.74 (m, 4H, **H**-5,6), 1.95 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H, **H**-9), 2.21 (dt, *J* = 2.6, 6.5 Hz, 2H, **H**-7), 2.36 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, **H**-4), 6.51 (s, 1H, **H**-10), 7.33-7.42 (m, 3H, **H**-3',4',5'), 7.53-7.56 (m, 2H, **H**-2',6')

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = -0.1 (3x CH_3, $Si(\mathbf{C}H_3)_3$), 18.0 (**C**H_2), 18.4 (**C**H_2), 26.4 (**C**H_2), 27.4 (**C**H_2); 67.3 (**C**H, C-10), 68.9 (**C**H, C-9), 73.1 (**C**, C-2), 83.7 (**C**, C-8), 90.3 (**C**, C-3), 93.5 (**C**, C-11), 100,4 (**C**, C-12), 128.0 (2x **C**H, C-2',6'), 128.7 (2x **C**H, C-3',5'), 129.3 (**C**H, C-4'), 136.2 (**C**, C-1'), 152.6 (**C**, C-1)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 696 (m), 746 (m), 759 (m), 840 (s), 902 (w), 1043 (m), 1134 (m), 1231 (s), 1310 (w), 1328 (w), 1455 (w), 1495 (w), 1711 (s), 2117 (w), 2182 (w), 2233 (m), 2865 (w), 2953 (m), 3035 (w), 3065 (w), 3296 (m)

HR-MS (ESI (+), $^{m}/_{z}$): ($C_{21}H_{24}O_2Si + Na^+$) berechnet: 359.1443
gefunden: 359.1449



182b

Nona-2,8-diinsäure-(3-brom-1-ühenyl-prop-2-inyl)-ester (**182b**)

Nach **AAV 2** wurden 415 mg (2.0 mmol, 1.0 äq.) 3-Brom-1-phenyl-prop-2-in-1-ol **163** mit 330 mg (2.2 mmol, 1.1 äq.) Nona-2,8-diinsäure **151** umgesetzt. Die säulenchromatographische Aufreinigung (PE:Et_2O = 15:1) führte zu 624 mg (1.8 mmol, η = 92 %) isoliertem Produkt **182b**.

Molmasse: M($C_{18}H_{15}BrO_2$) = 343.2 $^{g}/_{mol}$

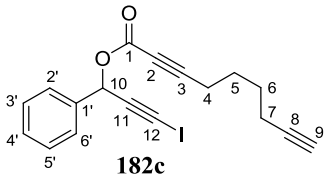
R_f = 0.32 (Kieselgel, PE:EE = 15:1)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.61-1.73 (m, 4H, **H**-5,6), 1.95 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H, **H**-9), 2.22 (dt, *J* = 2.2, 6.7 Hz, 2H, **H**-7), 2.37 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, **H**-4), 6.47 (s, 1H, **H**-10), 7.26-7.42 (m, 3H, **H**-3',4',5'), 7.51-7.53 (m, 2H, **H**-2',6')

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 18.0 (**C**H_2), 18.4 (**C**H_2), 26.4 (**C**H_2), 27.4 (**C**H_2); 49.3 (**C**, C-12), 67.6 (**C**H, C-10), 69.0 (**C**H, C-9), 72.8 (**C**, C-2), 76.0 (**C**, C-11), 83.7 (**C**, C-8), 90.7 (**C**, C-3), 128.0 (2x **C**H, C-2',6'), 128.9 (2x **C**H, C-3',5'), 129.5 (**C**H, C-4'), 135.7 (**C**, C-1'), 152.4 (**C**, C-1)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 696 (m), 746 (m), 901 (m), 931 (w), 1051 (m), 1229 (s), 1327 (w), 1455 (w), 1494 (w), 1709 (s), 2116 (w), 2230 (s), 2865 (w), 2945 (m), 3034 (w), 3067 (w), 3297 (m)

HR-MS (ESI (+), $^{m}/_{z}$): ($C_{18}H_{15}BrO_2 + Na^+$) berechnet: 365.0153; 367.0137
gefunden: 365.0163; 367.0147



182c

Nona-2,8-diinsäure-(3-iod-1-phenyl-prop-2-inyl)-ester (**182c**)

Entsprechend **AAV 2** wurden 400 mg (1.6 mmol, 1.0 äq.) 3-Iod-1-phenyl-prop-2-in-1-ol **164** mit 260 mg (1.7 mmol, 1.1 äq.) Nona-2,8-diinsäure **151** umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (PE:Et_2O = 6:1) gereinigt und es wurden 502 mg (1.3 mmol, η = 82 %) Produkt **182c** isoliert.

Molmasse: M($C_{18}H_{15}IO_2$) = 390.2 $^{g}/_{mol}$

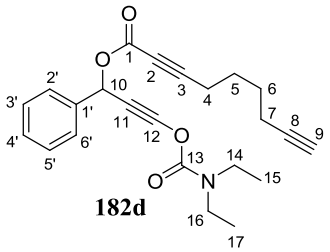
R_f = 0.32 (Kieselgel, PE:Et_2O = 6:1)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.59-1.75 (m, 4H, **H**-5,6), 1.95 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H, **H**-9), 2.21 (dt, *J* = 2.2, 6.7 Hz, 2H, **H**-7), 2.36 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, **H**-4), 6.57 (s, 1H, **H**-10), 7.36-7.42 (m, 3H, **H**-3',4',5'), 7.49-7.54 (m, 2H, **H**-2',6')

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 6.8 (**C**, C-12), 18.0 (**C**H_2), 18.4 (**C**H_2), 26.4 (**C**H_2), 27.4 (**C**H_2); 68.1 (**C**H, C-10), 69.0 (**C**H, C-9), 72.9 (**C**, C-2), 83.7 (**C**, C-8), 90.0 (**C**, C-11), 90.7 (**C**, C-3), 128.0 (2x **C**H, C-2',6'), 128.9 (2x **C**H, C-3',5'), 129.5 (**C**H, C-4'), 135.9 (**C**, C-1'), 152.4 (**C**, C-1)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 696 (m), 745 (m), 898 (m), 930 (w), 1051 (m), 1229 (s), 1327 (w), 1455 (w), 1494 (w), 1708 (s), 2190 (w), 2232 (m), 2865 (w), 2945 (w), 3034 (w), 3062 (w), 3296 (w)

Elementaranalyse: ($C_{18}H_{15}IO_2$) berechnet: C: 55.40, H: 3.87;
gefunden: C: 54.76, H: 3.85



182d

Nona-2,8-diinsäure-(3-(*N*,*N*-diethylcarbamoyloxy)-1-phenyl-prop-2-inyl)-ester (**182d**)

800 mg (3.2 mmol, 1.0 äq.) 3-Hydroxy-3-phenyl-prop-1-inyl-*N*,*N*-diethylcarbamat **173** wurden mit 540 mg (3.5 mmol, 1.1 äq.) Nona-2,8-diinsäure **151** nach **AAV 2** umgesetzt. Eine säulenchromatographische Aufreinigung (PE:EE = 5:1) führte zu 870 mg (2.3 mmol, η = 71 %) Produkt **182d**.

Molmasse: M($C_{23}H_{25}NO_4$) = 379.4 $^{g}/_{mol}$

R_f = 0.23 (Kieselgel, PE:EE = 6:1)

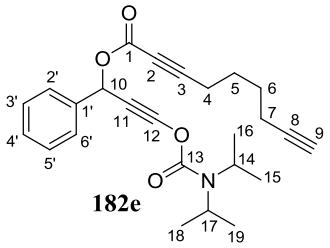
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.17 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, **H**-15), 1.19 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, **H**-17), 1.56-1.73 (m, 4H, **H**-5,6), 1.95 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, **H**-9), 2.21 (dt, *J* = 2.6, 6.6 Hz, 2H, **H**-7), 2.35 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, **H**-4), 3.28 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, **H**-14), 3.35 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, **H**-16), 6.61 (s, 1H, **H**-10), 7.31-7.42 (m, 3H, **H**-3',4',5'), 7.59-7.62 (m, 2H, **H**-2',6')

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 13.1 (**C**H_3, C-17), 14.1 (**C**H_3, C-15), 17.9 (**C**H_2), 18.4 (**C**H_2), 26.4 (**C**H_2), 27.4 (**C**H_2), 42.7 (**C**H_2, C-14), 43.6 (**C**H_2, C-16), 45.0 (**C**, C-12), 67.4 (**C**H, C-10), 68.8 (**C**H, C-9), 73.2 (**C**, C-2), 83.7 (**C**, C-8), 86.9 (**C**, C-11), 90.0 (**C**, C-3), 128.2 (2x **C**H, C-2',6'), 128.7 (2x **C**H, C-3',5'), 129.1 (**C**H, C-4'), 136.8 (**C**, C-1'), 150.2 (**C**, C-13), 152.8 (**C**, C-1)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 697 (m), 747 (m), 937 (m), 1052 (m), 1134 (m), 1212 (s), 1231 (s), 1328 (w), 1419 (m), 1455 (w), 1477 (w), 1708 (s), 1765 (s), 2232 (m), 2287 (s), 2867 (w), 2937 (m), 2977 (m), 3034 (w), 3062 (w), 3292 (m)

HR-MS (ESI (+), $^{m}/_{z}$): ($C_{23}H_{25}NO_4$ + Na^+) berechnet: 402.1681
gefunden: 402.1667

Elementaranalyse: ($C_{23}H_{25}NO_4$) berechnet: C: 72.80, H: 6.64, N: 3.69
gefunden: C: 71.99, H: 6.34, N: 3.59



182e

Nona-2,8-diinsäure-(3-(*N*,*N*-diisopropylcarbamoyloxy)-1-phenyl-prop-2-inyl)-ester (**182e**)

370 mg (1.3 mmol, 1.0 äq.) 3-Hydroxy-3-phenyl-prop-1-inyl-*N*,*N*-Diisopropylcarbamat **172** wurden mit 218 mg (1.5 mmol, 1.1 äq.) Nona-2,8-diinsäure **151** nach **AAV 2** umgesetzt. Die

säulenchromatographische Aufreinigung (PE:EE = 8:1) lieferte 201 mg (0.5 mmol, η = 39 %) leicht gelbes Öl **182e**.

Molmasse: M($C_{25}H_{29}NO_4$) = 407.5 $^{g}/_{mol}$

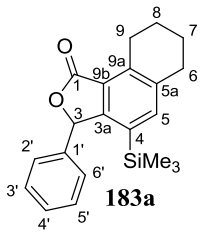
R_f = 0.35 (Kieselgel, PE:EE = 8:1)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.22 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H), 1.28 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H), 1.58-1.73 (m, 4H, **H**-5,6), 1.94 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H, **H**-9), 2.21 (dt, *J* = 2.7, 6.7 Hz, 2H, **H**-7), 2.34 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, **H**-4), 3.82-3.97 (m, 2H, **H**-14,17), 6.62 (s, 1H, **H**-10), 7.32-7.41 (m, 3H, **H**-3',4',5'), 7.59-7.62 (m, 2H, **H**-2',6')

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 17.9 (**C**H_2), 18.4 (**C**H_2), 20.2 (2x **C**H_3), 21.2 (2x **C**H_3), 26.4 (**C**H_2), 27.4 (**C**H_2), 45.3 (**C**, C-12), 47.8 (**C**H), 48.0 (**C**H_2), 67.4 (**C**H, C-10), 68.9 (**C**H, C-9), 73.2 (**C**, C-2), 83.7 (**C**, C-8), 86.7 (**C**, C-11), 89.9 (**C**, C-3), 128.1 (2x **C**H, C-2',6'), 128.7 (2x **C**H, C-3',5'), 129.1 (**C**H, C-4'), 136.9 (**C**, C-1'), 149.1 (**C**, C-13), 152.8 (**C**, C-1)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 697 (m), 748 (s), 881 (m), 940 (m), 1035 (m), 1053 (m), 1154 (w), 1202 (m), 1232 (s), 1302 (m), 1372 (w), 1428 (m), 1455 (w), 1707 (s), 1757 (s), 2233 (m), 2286 (m), 2936 (w), 2972 (w), 3300 (w)

HR-MS (ESI (+), $^{m}/_{z}$): ($C_{25}H_{29}NO_4$ + Na^+) berechnet: 430.1994
gefunden: 430.1983



3-Phenyl-4-(trimethylsilyl)-6,7,8,9-tetrahydronaphtho[1,2-*c*]-furan-1(3*H*)-on (**183a**)

82 mg (243 µmol, 1.0 äq.) Triinester **182a** wurden nach **AAV 4** mit 11 mg (12 µmol, 5 mol%) Wilkinson-Katalysator in 15 mL DCM bei θ = 40 °C umgesetzt. Die Aufreinigung des Rohprodukts erfolgte mittels Kieselgelchromatographie (PE:EE = 13:1). Es wurden 75 mg (222 µmol, η = 91 %) Produkt **183a** gewonnen, welches aus Et_2O kristallisierte.

Molmasse: M($C_{21}H_{24}O_2Si$) = 336.5 $^{g}/_{mol}$

Schmelzpunkt: 162.9 – 163.2 °C (Et_2O)

R_f = 0.38 (Kieselgel, PE:EE = 20:1)

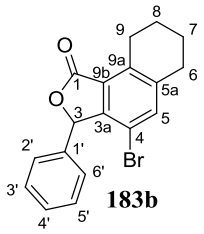
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = -0.05 (s, 9H, Si(C**H**$_3$)$_3$), 1.84-1.90 (m, 4H, **H**-7,8), 2.83-2.89 (m, 2H, **H**-6), 3.26-3.32 (m, 2H, **H**-9), 6.33 (s, 1H, **H**-3), 7.11-7.15 (m, 2H, **H**-2',6'), 7.30-7.38 (m, 3H, **H**-3',4',5'), 7.47 (s, 1H, **H**-5),

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = -0.7 (3x **C**H$_3$, Si(**C**H$_3$)$_3$), 22.4 (**C**H$_2$), 22.7 (**C**H$_2$), 25.1 (**C**H$_2$, C-9), 29.5 (**C**H$_2$, C-6), 83.1 (**C**H, C-3), 123.2 (**C**, C-9b), 128.9 (2x **C**H, C-2',6'), 129.4 (2x **C**H, C-3',5'), 129.7 (**C**H, C-4'), 131.8 (**C**), 137.3 (**C**), 138.1 (**C**), 139.2 (**C**), 142.0 (**C**H, C-5), 152.6 (**C**), 171.0 (**C**, C-1)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 699 (s), 730 (m), 758 (m), 835 (s), 886 (m), 985 (s), 1050 (w), 1112 (s), 1248 (m), 1283 (m), 1321 (w), 1433 (w), 1456 (w), 1479 (w), 1561 (w), 1752 (s), 2858 (w), 2934 (m), 3033 (w)

HR-MS (ESI (+), $^m/_z$): ($C_{21}H_{24}O_2Si + Na^+$) berechnet: 359.1443
gefunden: 359.1457

Elementaranalyse: ($C_{21}H_{24}O_2Si$) berechnet: C: 74.96, H: 7.19
gefunden: C: 74.91, H: 7.21



183b

4-Brom-3-phenyl-6,7,8,9-tetrahydronaphtho[1,2-*c*]-furan-1(3*H*)-on (**183b**)

In 15 mL Dichlormethan wurden 100 mg (291 µmol, 1.0 äq.) Triinester **182b** mit 5.5 mg (14 µmol, 5 mol%) [Cp*RuCl(cod)] nach **AAV 4** in 83 mg (242 µmol, η = 83 %) Phthalid **183b** überführt.

Molmasse: M($C_{18}H_{15}BrO_2$) = 343.2 $^g/_{mol}$

Schmelzpunkt: 196.0 – 196.3 °C (PE)

R$_f$ = 0.25 (Kieselgel, PE:Et$_2$O = 15:1)

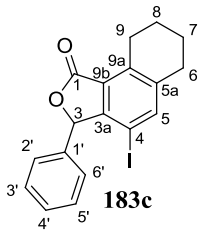
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.80-1.91 (m, 4H, **H**-7,8), 2.79-2.89 (m, 2H, **H**-6), 3.19-3.28 (m, 2H, **H**-9), 6.19 (s, 1H, **H**-3), 7.18-7.24 (m, 2H, **H**-2',6'), 7.31-7.42 (m, 3H, **H**-3',4',5'), 7.46 (s, 1H, **H**-5)

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 22.0 (**C**H_2), 22.4 (**C**H_2), 24.9 (**C**H_2, C-9), 29.4 (**C**H_2, C-6), 82.4 (**C**H, C-3), 113.8 (**C**, C-4), 125.6 (**C**, C-9b), 128.6 (2x **C**H, C-2',6'), 128.7 (2x **C**H, C-3',5'), 129.5 (**C**H, C-4'), 134.8 (**C**), 138.0 (**C**), 138.4 (**C**H, C-5), 141.7 (**C**), 146.3 (**C**, C-3a), 169.6 (**C**, C-1)

FT-IR $\tilde{\upsilon}$ [cm^{-1}] = 698 (m), 731 (m), 769 (m), 915 (w), 983 (m), 1041 (m), 1104 (m), 1223 (m), 1284 (m), 1323 (w), 1433 (w), 1455 (m), 1473 (m), 1601 (w), 1757 (s), 2858 (m), 2941 (m), 3032 (w), 3061 (w)

HR-MS (ESI (+), $^{m}/_{z}$): ($C_{18}H_{15}BrO_2 + Na^+$) berechnet: 365.0153
gefunden: 365.0166

Elementaranalyse: ($C_{18}H_{15}BrO_2$) berechnet: C: 62.99, H: 4.41
gefunden: C: 62.87, H: 4.39



4-Iod-3-phenyl-6,7,8,9-tetrahydronaphtho[1,2-*c*]-furan-1(3*H*)-on (**183c**)

Mit 5 mg (13.5 µmol, 5 mol%) [Cp*RuCl(cod)] wurden 105 mg (270 µmol, 1.0 äq.) Triinester **182c** in 15 mL DCE zum Phthalid umgesetzt. 81 mg (207 µmol, η = 77 %) weißer Feststoff **183c** konnten nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2, DCM) gewonnen werden. Durch Umkristallisation in EE wurden farblose quaderförmige Kristalle erhalten.

Molmasse: M($C_{18}H_{15}IO_2$) = 390.2 $^{g}/_{mol}$

Schmelzpunkt: 213.7 – 214.1 °C (PE)

R_f = 0.51 (Kieselgel, PE:EE = 9:1)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.80-1.92 (m, 4H, **H**-7,8), 2.77-2.88 (m, 2H, **H**-6), 3.18-3.30 (m, 2H, **H**-9), 6.08 (s, 1H, **H**-3), 7.19-7.24 (m, 2H, **H**-2',6'), 7.32-7.41 (m, 3H, **H**-3',4',5'), 7.72 (s, 1H, **H**-5)

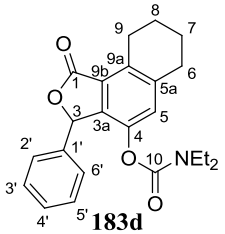
^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 22.0 (**C**H_2), 22.4 (**C**H_2), 25.0 (**C**H_2, C-9), 29.2 (**C**H_2, C-6), 84.4 (**C**H, C-3), 85.7 (**C**, C-4), 125.5 (**C**, C-9b), 128.8 (2x **C**H, C-2',6'), 129.3 (2x **C**H, C-3',5'), 129.6 (**C**H, C-4'), 134.7 (**C**), 138.9 (**C**), 141.7 (**C**), 144.8 (**C**H, C-5), 149.9 (**C**, C-3a), 169.7 (**C**, C-1)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 700 (m), 726 (m), 769 (m), 812 (w), 916 (w), 986 (m), 1038 (m), 1104 (m), 1201 (w), 1221 (w), 1282 (m), 1321 (w), 1455 (m), 1468 (m), 1753 (s), 2855 (w), 2930 (m), 3028 (w), 3062 (w)

MS (ESI (+), $^{m}/_{z}$ (%)): 391.0 (5, $[M+H]^+$), 413.0 (41, $[M+Na]^+$), 803.0 (83, $[2M+Na]^+$)

HR-MS (ESI (+), $^{m}/_{z}$): ($C_{18}H_{15}IO_2 + Na^+$) berechnet: 413.0015
gefunden: 413.0025

Elementaranalyse: ($C_{18}H_{15}IO_2$) berechnet: C: 55.40, H: 3.87
gefunden: C: 54.86, H: 3.85



4-(*N*,*N*-Diethylcarbamoyl)-3-phenyl-6,7,8,9-tetrahydronaphtho[1,2-*c*]-furan-1(3*H*)-on (183d)

In einem ausgeheizten Schlenkrohr wurden 104 mg (274 µmol, 1.0 äq) Triinester **182d** in 15 mL trockenem DCM gelöst und 5.5 mg (14 µmol, 5 mol%) [Cp*RuCl(cod)] als Katalysator zugegeben. Die orangefarbene Lösung wurde auf θ = 42 °C erwärmt, wobei sie sich nach grau verfärbte. Die Rückfärbung nach orange zeigte das Reaktionsende an. Nach Entfernen des Lösungsmittels und kieselgelchromatographischer Aufreinigung (PE:EE = 5:1, d = 1.5 cm, h = 21 cm) konnten 88 mg (232 µmol, η = 84 %) Phthalid **183d** gewonnen werden, welches aus Et_2O ausgefällt wurde.

Molmasse: $M(C_{23}H_{25}NO_4)$ = 379.5 $^{g}/_{mol}$

Schmelzpunkt: 139.1 – 139.3 °C (Et_2O)

$\mathbf{R_f}$ = 0.32 (Kieselgel, PE:EE = 4:1)

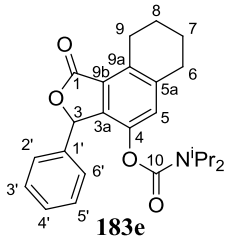
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.79 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, C**H**$_3$), 1.09 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, C**H**$_3$), 1.80-1.91 (m, 4H, **H**-7,8), 2.80-2.88 (m, 2H, **H**-6), 2.82 (dq, *J* = 7.1, 14.3 Hz, 2H, NC**H**$_2$), 2.99 (dq, *J* = 7.1, 14.3 Hz, 2H, NC**H**$_2$) 3.20-3.28 (m, 2H, **H**-9), 6.33 (s, 1H, **H**-3), 7.07 (s, 1H, **H**-5), 7.17-7.22 (m, 2H, **H**-2',6'), 7.28-7.37 (m, 3H, **H**-3',4',5')

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 13.1 (**C**H_3), 13.6 (**C**H_3), 22.2 (**C**H_2), 22.5 (**C**H_2), 24.8 (**C**H_2, C-9), 29.6 (**C**H_2, C-6), 41.6 (**C**H_2, N**C**H_2), 42.3 (**C**H_2, N**C**H_2), 80.9 (**C**H, C-3), 124.9 (**C**, C-9b), 128.2 (2x **C**H, C-2',6'), 128.5 (**C**H, C-5), 128.7 (2x **C**H, C-3',5'), 129.4 (**C**H, C-4'), 135.5 (**C**, C-1'), 135.5 (**C**), 139.2 (**C**), 140.9 (**C**), 143.2 (**C**, C-3a), 152.5 (**C**, C-10), 169.7 (**C**, C-1)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 709 (m), 751 (w), 773 (w), 956 (w), 979 (m), 1001 (m), 1110 (m), 1152 (m), 1222 (w), 1260 (s), 1424 (m), 1458 (w), 1715 (s), 1752 (s), 2878 (w), 2940 (m), 2973 (w)

MS (ESI (+), $^{m}/_{z}$ (%)): 402.2 (4, $[M+Na]^+$), 781.4 (100, $[2M+Na]^+$), 1160.6 (34, $[3M+Na]^+$)

Elementaranalyse: ($C_{23}H_{25}NO_4$) berechnet: C: 72.80, H: 6.64, N: 3.69
gefunden: C: 72.69, H: 6.63, N: 3.67



183e

4-(*N*,*N*-Diisopropylcarbamoyl)-3-phenyl-6,7,8,9-tetrahydronaphtho[1,2-*c*]-furan-1(3*H*)-on (**183e**)

In einem ausgeheizten Schlenkrohr wurden 31 mg (76 µmol, 1.0 äq) Triinester **182e** in 15 mL trockenem DCE gelöst und 2.1 mg (5 µmol, 7 mol%) [Cp*RuCl(cod)] zugegeben. Die orangefarbene Lösung wurde auf θ = 80 °C erwärmt, wobei sie sich grau verfärbte. Die Rückfärbung nach orange zeigte das Reaktionsende an. Nach Entfernen des Lösungsmittels und Kieselgelchromatographie (PE:EE = 6:1, d = 2 cm, h = 17 cm) konnten 26 mg (64 µmol, η = 84 %) Phthalid **183e** gewonnen werden.

Molmasse: M($C_{25}H_{29}NO_4$) = 407.5 $^{g}/_{mol}$

Schmelzpunkt: 103.5 – 104.0 °C (EE)

R_f = 0.39 (Kieselgel, PE:EE = 5:1)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.78 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, C**H**$_3$), 0.98 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, C**H**$_3$), 1.16 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, C**H**$_3$), 1.21 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, C**H**$_3$), 1.80-1.89 (m, 4H, **H**-7,8), 2.80-2.88 (m, 2H, **H**-6), 3.20-3.30 (m, 2H, **H**-9), 3.61 (sept., *J* = 6.8 Hz, 1H, NC**H**), 3.82 (sept., *J* = 6.7 Hz, 1H, NC**H**), 6.36 (s, 1H, **H**-3), 7.05 (s, 1H, **H**-5), 7.17-7.22 (m, 2H, **H**-2',6'), 7.28-7.35 (m, 3H, **H**-3',4',5')

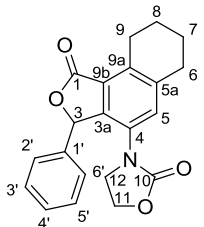
^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 20.4 (**C**H_3), 20.5 (**C**H_3), 20.7 (**C**H_3), 21.1 (**C**H_3), 22.3 (**C**H_2), 22.6 (**C**H_2), 24.8 (**C**H_2, C-9), 29.6 (**C**H_2, C-6), 46.5 (**C**H, N**C**H), 46.7 (**C**H, N**C**H), 81.2 (**C**H, C-3), 125.2 (**C**, C-9b), 128.4 (**C**H, C-5), 128.5 (2x **C**H, C-2',6'), 128.8 (2x **C**H, C-3',5'), 129.5 (**C**H, C-4'), 135.5 (**C**, C-1'), 135.5 (**C**), 139.3 (**C**), 140.9 (**C**), 143.2 (**C**, C-3a), 151.8 (**C**, C-10), 170.2 (**C**, C-1)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 703 (m), 730 (w), 755 (w), 772 (w), 914 (w), 982 (m), 1042 (m), 1109 (m), 1156 (w), 1211 (w), 1269 (s), 1322 (m), 1370 (w), 1432 (m), 1455 (w), 1492 (w), 1710 (s), 1761 (s), 2861 (w), 2935 (m), 2969 (w), 3033 (w)

MS (ESI (+), $^m/_z$ (%)): 408.2 (2, $[M+H]^+$), 446.2 (3, $[M+K]^+$), 837.5 (71. $[2M+Na]^+$), 838.5 (25), 1244.7 (100, $[3M+Na]^+$, 1245.7 (64), 1246.7 (11), 1260 (3, $[3M+K]^+$)

HR-MS (ESI (+), $^m/_z$): ($C_{25}H_{29}NO_4 + Na^+$) berechnet: 430.1994
gefunden: 430.1992

Elementaranalyse: ($C_{25}H_{29}NO_4$) berechnet: C: 73.68, H: 7.17, N: 3.44
gefunden: C: 73.57, H: 7.16, N: 3.40

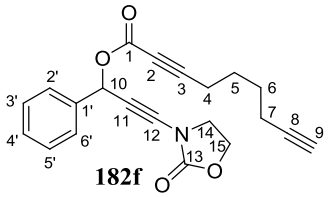


183f

4-(*N*-Oxazolidin-2-on-3-yl)-3-phenyl-6,7,8,9-tetrahydronaphtho[1,2-*c*]-furan-1(3*H*)-on (183f)

98 mg (451 µmol, 1.0 äq.) Alkohol **181** wurden in 5 mL trockenem DCM gelöst, 75 mg (500 µmol, 1.1 äq) Nona-2,8-diinsäaure **151** in 2 mL DCM sowie 2 mg (18 µmol, 4 mol%) DMAP zugefügt und die Reaktionsmischung wurde auf -25 °C gekühlt. Unter Rühren erfolgte die Zugabe von 118 mg (575 µmol, 1.25 äq.) DCC in 1 mL DCM. Die Lösung wurde für 5 h bei -25 °C gerührt. Die dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle (PE:EE = 1:2) wies keinen Alkohol mehr aus, zeigte aber eine Zersetzung des Triinesters **182f** auf Kieselgel an. Zur Abreaktion von überschüssigem DCC wurden ein Tropfen AcOH und 2 Tropfen MeOH zugegeben und es wurde weitere 30 min gerührt. Nach Zugabe von 10 mL Et_2O und Filtration über Kieselgur folgte das Entfernen des Lösungsmittels am RV und die NMR-spektroskopische Reaktionskontrolle:

Nona-2,8-diinsäure-{3-(*N*-Oxazolidin-2-on-3-yl)-1-Phenyl-prop-2-inyl}-ester (182f)



182f

Molmasse: $M(C_{21}H_{19}NO_4) = 349.4\ ^{g}/_{mol}$

R_f = Zersetzung auf Kieselgel und Aluminiumoxid

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.57-1.75 (m, 4H, **H**-5,6), 1.95 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H, **H**-9), 2.21 (dt, *J* = 2.6, 6.6 Hz, 2H, **H**-7), 2.36 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, **H**-4), 3.95 (dd, *J* = 7.2, 8.5 Hz, 2H, **H**-14 NCH_2), 4.45 (dd, *J* = 7.2, 8.5 Hz, 2H, **H**-15 NCH_2), 6.64 (s, 1H, **H**-10), 7.34-7.42 (m, 3H, **H**-3',4',5'), 7.54-7.59 (m, 2H, **H**-2',6')

Das Rohprodukt (175 mg) **182f** wurde in 15 mL trockenem DCM aufgenommen, in ein Schlenkrohr überführt und 7 mg (18 µmol, 4 mol%) [Cp*RuCl(cod)] wurden zugegeben. Die Zyklisierung erfolgte bei θ = 45 °C, jedoch wurde nur ein Umsatz von 60 % erzielt. Eine säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 1:1) lieferte 71 mg (203 µmol, η = 45 %) 4-(*N*-Oxazolidin-2-on-3-yl)-3-phenyl-6,7,8,9-tetrahydronaphtho[1,2-*c*]-furan-1(3*H*)-on **183f**, welches mit Ether ausgefällt wurde.

Molmasse: $M(C_{21}H_{19}NO_4) = 349.4\ ^{g}/_{mol}$

Schmelzpunkt: 192.5 °C (EE)

R_f = 0.37 (Kieselgel, PE:EE = 3:4)

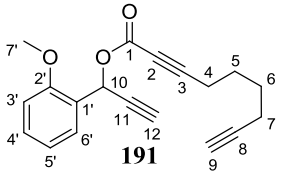
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.81-1.92 (m, 4H, **H**-7,8), 2.75 (ddd, *J* = 5.6, 8.2, 8.8 Hz, 1H, NCH_2), 2.80-2.88 (m, 2H, **H**-6), 3.23-3.35 (m, 2H, **H**-9), 3.74 (ddd, *J* = 7.8, 8.4, 8.8 Hz, 1H, OCH_2), 3.86 (ddd, *J* = 7.8, 8.4, 8.8 Hz, 1H, NCH_2), 4.22 (ddd, *J* = 5.6, 8.4, 8.8 Hz, 1H, OCH_2), 6.48 (s, 1H, **H**-3), 7.10 (s, 1H, **H**-5), 7.20-7.23 (m, 2H, **H**-2',6'), 7.32-7.38 (m, 3H, **H**-3',4',5')

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 22.1 (**C**H_2), 22.4 (**C**H_2), 25.0 (**C**H_2, C-9), 29.6 (**C**H_2, C-6), 46.8 (**C**H_2, N**C**H_2), 62.4 (**C**H_2, O**C**H_2), 81.2 (**C**H, C-3), 124.8 (**C**, C-9b), 128.0 (2x **C**H, C-2',6'), 128.9 (2x **C**H, C-3',5'), 129.6 (C, C-4), 129.6 (**C**H, C-4'), 130.5 (**C**H, C-5), 135.8 (**C**, C-1'), 137.8 (**C**, C-5a), 140.7 (**C**, C-9a), 144.0 (**C**, C-3a), 155.5 (**C**, C-10), 170.3 (**C**, C-1)

FT-IR $\tilde{\upsilon}$ [cm^{-1}] = 706 (m), 729 (w), 772 (w), 914 (w), 984 (w), 1016 (m), 1112 (m), 1233 (w), 1285 (w), 1327 (w), 1402 (w), 1431 (m), 1496 (m), 1751 (s), 2857 (w), 2936 (m), 3034 (w)

2.3 Anguzykline

2.3.1 Aufbau des Tetrahydrobenz[a]anthracen-Grundgerüsts



191

Nona-2,8-diinsäure-(1-(2-methoxyphenyl)-prop-2-inyl)-ester (**191**)

1.75 g (10.8 mmol, 1.0 äq.) 1-(2-Methoxyphenyl)-propargylalkohol **212** wurden mit 1.80 g (12.0 mmol, 1.1 äq.) Nona-2,8-diinsäure **151** entsprechend der Vorschrift **AAV 2** umgesetzt. Hierbei wurden 2.90 g (14.1 mmol, 1.15 äq.) DCC und 53 mg (0.4 mmol, 4 mol%) DMAP sowie insgesamt 30 mL DCM verwendet. Die säulenchromatographische Reinigung (SiO_2, PE:Et_2O = 6:1) lieferte 3.03 g (10.3 mmol, η = 94 %) Produkt **191** als farbloses Öl.

Molmasse: M($C_{19}H_{18}O_3$) = 294.3 $^{g}/_{mol}$

R_f = 0.41 (Kieselgel, PE:Et_2O = 6:1)

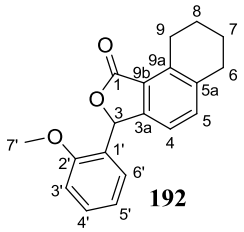
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.59-1.74 (m, 4H), 1.95 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H, **H**-9), 2.21 (dt, *J* = 2.5, 6.7 Hz, 2H, **H**-7), 2.35 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, **H**-4), 2.65 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, **H**-12), 3.85 (s, 3H, H-7'), 6.85 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, **H**-10), 6.90 (dd, *J* = 1.0, 8.3 Hz, 1H, **H**-3'), 7.01 (dt, *J* = 1.0, 7.5 Hz, 1H, **H**-5'), 7.36 (ddd, *J* = 1.6, 7.5, 8.3 Hz, 1H, **H**-4'), 7.70 (dd, *J* = 1.6, 7.5 Hz, 1H, **H**-6')

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 18.0 (**C**H_2), 18.4 (**C**H_2), 26.4 (**C**H_2), 27.4 (**C**H_2); 55.7 (**C**H_3, C-7' OMe), 61.6 (**C**H, C-10), 68.9 (**C**H, C-9), 73.1 (**C**, C-2), 75.6 (**C**H, C-12), 79.6 (**C**, C-11), 83.7 (**C**, C-8), 90.0 (**C**, C-3), 110.9 (**C**H, C-3'), 120.7 (**C**H, C-5'), 123.8 (**C**, C-1'), 129.2 (**C**H, C-6'), 130.9 (**C**H, C-4'), 152.5 (**C**, C-1), 156.9 (**C**, C-2')

FT-IR $\tilde{\upsilon}$ [cm^{-1}] = 752 (m), 909 (m), 1025 (m), 1051 (m), 1111 (w), 1163 (w), 1232 (s), 1251 (s), 1287 (w), 1330 (w), 1463 (w), 1492 (m), 1602 (w), 1709 (s), 2124 (w), 2232 (m), 2840 (w), 2865 (w), 2928 (w), 2942 (w), 3290 (m)

MS (FD, $^{m}/_{z}$ (%)): 294.1 (100, $[M]^+$), 295.1 (18, $[M+H]^+$), 145.1 (7, $[M-(OC(O)-C{\equiv}C-(CH_2)_4-C{\equiv}CH)]^+$)

Elementaranalyse: ($C_{19}H_{18}O_3$) berechnet: C: 77.53, H: 6.16
gefunden: C: 77.64, H: 6.19



192

3-(2-Methoxyphenyl)-6,7,8,9-tetrahydronaphtho[1,2-*c*]furan-1(3*H*)-on (**192**)

Mit 3 mg (7.6 µmol, 3 mol%) [Cp*RuCl(cod)] als Katalysator wurden 75 mg (255 µmol, 1.0 äq.) Triinester **192** in 11 mL DCM nach **AAV 4** bei Raumtemperatur umgesetzt. Die Zugabe der Substratlösung erfolgte mittels Spritzenpumpe (4 $^{mL}/_{h}$). Aus der Reaktionslösung konnten nach Filtration über Kieselgel (PE:EE =5:1) 60 mg (204 µmol, η = 80 %) weißer Feststoff **192** isoliert werden, der aus DCM/PE als feine weiße Nadeln kristallisierte.

Molmasse: M($C_{19}H_{18}O_3$) = 294.3 $^{g}/_{mol}$

Schmelzpunkt: 121 °C (Et_2O)

R_f = 0.37 (Kieselgel, PE:Et_2O = 11:3)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.79-1.88 (m, 4H, **H**-7,8), 2.79-2.82 (m, 2H, **H**-6), 3.25-3.28 (m, 2H, **H**-9), 3.93 (s, 3H, **H**-7‘ OMe), 6.76 (s, 1H, **H**-3), 6.88 (dt, *J* = 0.9, 7.5 Hz, 1H, **H**-5‘), 6.95 (dd, *J* = 0.8, 8.3 Hz, 1H, **H**-3‘), 7.06 (dd, *J* = 1.5, 7.5 Hz, 1H, **H**-6‘), 7.12 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, **H**-4), 7.26 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, **H**-5), 7.29 (ddd, *J* = 1.5, 7.5, 8.3 Hz, 1H, **H**-4‘)

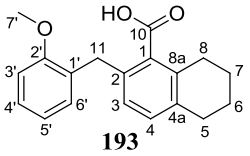
^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 22.3 (**C**H_2), 22.7 (**C**H_2), 25.2 (**C**H_2, C-9), 29.5 (**C**H_2, C-6), 55.7 (**C**H_3, C-7‘ OMe), 76.6 (**C**H, C-3), 110.0 (**C**H, C-3‘), 119.6 (**C**H, C-4), 120.9 (**C**H, C-5‘), 122.7 (**C**, C-9b), 125.8 (**C**, C-1‘), 126.8 (**C**H, C-6‘), 129.9 (**C**H, C-4’), 135.3 (**C**H, C-5), 138.4 (**C**), 138.5 (**C**), 148.9 (**C**, C-3a), 157.1 (**C**, C-2‘), 171.4 (**C**, C-1)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 753 (m), 823 (w), 835 (w), 960 (w), 1009 (m), 1025 (m), 1049 (w), 1099 (m), 1152 (w), 1228 (m), 1247 (m), 1294 (m), 1438 (w), 1462 (m), 1491 (m), 1598 (w), 1601 (w), 1755 (s), 2837 (w), 2857 (w), 2934 (m)

MS (EI, $^{m}/_{z}$ (%)): 294.3 (100, $[M]^+$), 295.3 (20, $[M+H]^+$), 279.3 (17, $[M-Me]^+$), 263.4 (10, $[M-OMe]^+$), 135.0 (31)

HR-MS (ESI (+), $^{m}/_{z}$): ($C_{19}H_{18}O_3 + Na^+$) berechnet: 317.1154
gefunden: 317.1163

Elementaranalyse: ($C_{19}H_{18}O_3$) berechnet: C: 77.53, H: 6.16
gefunden: C: 76.88, H: 6.18



2-(2-Methoxybenzyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-1-carbonsäure (**193**)

In 22 mL EE wurden 442 mg (1.5 mmol, 1.0 äq.) Phthalid **192** nach **AAV 5** zu 438 mg (1.5 mmol, η = 98 %) Tetrahydronaphthalin-1-carbonsäure **193** reduziert.

Molmasse: M($C_{19}H_{20}O_3$) = 296.4 $^{g}/_{mol}$

Schmelzpunkt: 134.5 – 135.0 °C (Pentan/EE)

R_f = 0.32 (Kieselgel, PE:Et_2O (2% AcOH) = 5:1)

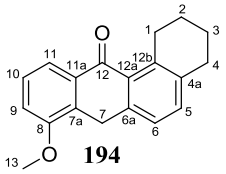
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.74-1.84 (m, 4H, **H**-6,7), 2.75 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H, **H**-5), 2.85 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, **H**-8), 3.77 (s, 3H, **H**-7‘ OMe), 4.03 (s, 2H, **H**-11), 6.82 – 6.86 (m, 1H), 6.86 (td, *J* = 0.9, 7.6 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 1.2, 7.5 Hz, 1H), 7.18 (dt, *J* = 1.7, 7.8 Hz, 1H)

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 22.7 (**C**H_2), 23.1 (**C**H_2), 27.2 (**C**H_2, C-8), 29.6 (**C**H_2, C-5), 33.1 (**C**H_2, C-11), 55.4 (**C**H_3, C-7‘ OMe), 110.5 (**C**H, C-3‘), 120.6 (**C**H), 127.2 (**C**H), 127.6 (**C**H), 129.0 (**C**), 130.7 (**C**H), 130.9 (**C**H), 132.9 (**C**), 133.8 (**C**), 135.1 (**C**), 135.4 (**C**), 157.4 (**C**, C-2‘), 175.5 (**C**, C-10)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 752 (s), 810 (w), 835 (w), 907 (w), 1029 (m), 1051 (w), 1106 (m), 1154 (w), 1179 (w), 1244 (s), 1290 (m), 1436 (m), 1461 (m), 1492 (m), 1587 (w), 1599 (w), 1692 (s), 2661 (w), 2835 (w), 2861 (w), 2932 (m), 3005 (br)

MS (ESI (+), $^{m}/_{z}$ (%)): 279.1 (100, $[M-OH]^+$), 319.1 (20, $[M+Na]^+$)

HR-MS (ESI (+), $^{m}/_{z}$): ($C_{19}H_{20}O_3 + Na^+$)	berechnet:	319.1310
	gefunden:	317.1317
Elementaranalyse: ($C_{19}H_{20}O_3$)	berechnet:	C: 77.00, H: 6.80
	gefunden:	C: 76.64, H: 6.89



194

8-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydrobenz[a]anthracen-12(7*H*)-on (**194**)

Entsprechend **AAV 6** wurden 235 mg (792 µmol, 1.0 äq.) Tetrahydronaphthalin-1-carbonsäure **193** umgesetzt. Das Rohprodukt wurde mit 2 mL EE umkristallisiert und es wurden 179 mg (643 µmol, η = 81 %) schwach gelbe Nadeln von **194** erhalten.

Molmasse: $M(C_{19}H_{18}O_2) = 278.4\ ^{g}/_{mol}$

Schmelzpunkt: 150.6 – 151.1 °C (EE)

$\mathbf{R_f}$ = 0.55 (Kieselgel, PE:EE = 10:1)

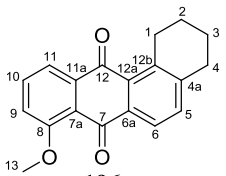
^{1}**H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.75-1.86 (m, 4H, **H**-2,3), 2.85 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, **H**-4), 3.41 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, **H**-1), 3.94 (s, 3H, **H**-13 OMe), 4.17 (s, 2H, **H**-7), 7.04 (dd, *J* = 1.1, 7.9 Hz, 1H), 7.24-7.29 (m, 2H), 7.39 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, **H**-10), 7.84 (dd, *J* = 1.2, 6.8 Hz, 1H)

^{13}**C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 22.4 (**C**H_2), 23.7 (**C**H_2), 28.2 (**C**H_2, C-1), 29.5 (**C**H_2, C-4), 30.7 (**C**H_2, C-7), 55.7 (**C**H_3, C-13 OMe), 112.4 (**C**H, C-9), 119.2 (**C**H, C-11), 126.3 (**C**H), 127.2 (**C**H), 128.5 (**C**), 130.3 (**C**), 133.8 (**C**H), 135.5 (**C**), 136.7 (**C**), 139.9 (**C**), 140.7 (**C**), 156.2 (**C**, C-8), 187.1 (**C**, C-12)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 715 (w), 763 (m), 810 (w), 835 (w), 927 (w), 1001 (m), 1050 (m), 1076 (m), 1169 (w), 1252 (s), 1281 (m), 1312 (s), 1418 (m), 1477 (m), 1568 (m), 1594 (s), 1651 (s), 2832 (w), 2855 (w), 2936 (m), 3012 (w)

MS (FD, $^{m}/_{z}$ (%)): 278.0 (100, $[M]^+$), 279.0 (21, $[M]^+$)

Elementaranalyse: ($C_{19}H_{18}O_2$) berechnet: C: 81.99, H: 6.52
gefunden: C: 81.90, H: 6.52

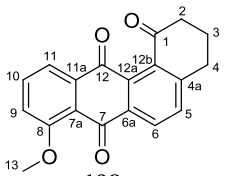


196

8-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydrobenz[a]anthracen-7,12-dion (**196**)[198]

Mit 650 mg Kieselgel wurden 302 mg (785 µmol, 2.3 äq.) BPSPM verrieben und für 15 min geschüttelt. Mit dem Oxidationsmittel wurden 95 mg (341 µmol, 1.0 äq.) Anthron **194** in 10 mL DCM umgesetzt. Das Rohprodukt wurde durch Kieselgelchromatographie (PE:DCM:EE = 3:3:1) gereinigt und in MeOH umkristallisiert. Es wurden 89 mg (304 µmol, η = 89 %) gelber Feststoff **196** erhalten.

Molmasse: $M(C_{19}H_{16}O_3) = 292.3\ ^{g}/_{mol}$
Schmelzpunkt: 161 – 163 °C (EE)
$\mathbf{R_f}$ = 0.42 (Kieselgel, PE:EE = 5:3)
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.78-1.90 (m, 4H, **H**-2,3), 2.91 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H, **H**-4), 3.34 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H, **H**-1), 4.04 (s, 3H, **H**-13 OMe), 7.28 (dd, *J* = 1.1, 8.5 Hz, 1H, **H**-9), 7.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 7.5, 8.5 Hz, 1H, **H**-10), 7.85 (dd, *J* = 1.1, 7.5 Hz, 1H, **H**-11), 8.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H)
FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 715 (w), 755 (w), 815 (w), 964 (w), 1000 (m), 1075 (w), 1187 (w), 1267 (s), 1325 (m), 1417 (w), 1464 (w), 1586 (m), 1666 (s), 2878 (w), 2935 (m), 2988 (w)



198

8-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydrobenz[a]anthracen-1,7,12-trion (**198**)[128,198]

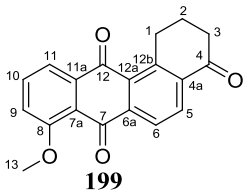
Nach **AAV 8** wurden 30 mg (103 µmol, 1.0 äq.) Anthrachinon **196** unter Bestrahlen mit weißem Licht und Durchleiten von Luft in 40 mL MeOH zu 31 mg (101 µmol, η > 98 %) orange-gelbem Feststoff **198** umgesetzt. Die Umkristallisation erfolgte in 3 mL EE und 1 mL Et_2O.

Molmasse: $M(C_{19}H_{14}O_4) = 306.3\ ^{g}/_{mol}$
Schmelzpunkt: 178 – 180 °C (EE)
$\mathbf{R_f}$ = 0.29 (Kieselgel, PE:EE = 1:1)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.17-2.16 (m, 2H, **H**-3), 2.89 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.93 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H, **H**-13 OMe), 7.30 (dd, *J* = 1.1, 8.4 Hz, 1H, **H**-9), 7.53 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, **H**-5), 7.71 (dd, *J* = 7.5, 8.4 Hz, 1H, **H**-10), 7.78 (dd, *J* = 1.1, 7.5 Hz, 1H, **H**-11), 8.26 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, **H**-6)

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 22.9 (**C**H_2, C-3), 30.1 (**C**H_2), 39.3 (**C**H_2), 56.6 (**C**H_3, C-13 OMe), 117.3 (**C**H, C-9), 119.8 (**C**H, C-11), 120.7 (**C**, C-7a), 129.5 (**C**H, C-6), 132.9 (**C**H, C-5), 135.0 (**C**), 135.1 (**C**), 135.5 (**C**H, C-10), 135.6 (**C**), 137.6 (**C**, C-11a), 150.3 (**C**), 159.9 (**C**, C-8), 181.7 (**C**, C-7), 184.5 (**C**, C-12), 199.0 (**C**, C-1)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 728 (w), 788 (w), 826 (w), 953 (w), 1015 (m), 1091 (w), 1229 (w), 1270 (s), 1296 (m), 1443 (w), 1470 (w), 1588 (m), 1670 (s), 1699 (m), 2835 (w), 2941 (w)



199

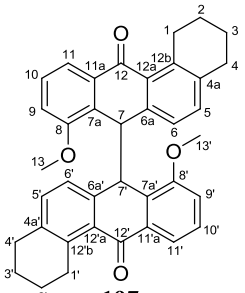
8-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydrobenz[a]anthracen-4,7,12-dion (**199**)

Bei der Oxidation von Anthron **194** mit CrO_3, K_2CrO_3, QxDC bzw. einem Überschuss an BPSPM fällt obige Verbindung **199** als Nebenprodukt an.

Molmasse: M($C_{19}H_{14}O_4$) = 306.3 $^{g}/_{mol}$

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.12-2.21 (m, 2H, **H**-3), 2.73 (dd, *J* = 5.8, 7.0 Hz, 2H), 3.59 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.05 (s, 3H, **H**-13 OMe), 7.31 (dd, *J* = 1.2, 8.4 Hz, 1H, **H**-9), 7.73 (dd, *J* = 7.7, 8.4 Hz, 1H, **H**-10), 7.86 (dd, *J* = 1.2, 7.7 Hz, 1H, **H**-11), 8.26 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-6), 8.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-5)

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 22.6 (**C**H_2, C-2), 28.8 (**C**H_2, C-1), 38.6 (**C**H_2, C-3), 56.7 (**C**H_3, C-13 OMe), 117.4 (**C**H, C-9), 119.9 (**C**H, C-11), 120.9 (**C**, C-7a), 125.8 (**C**H, C-6), 131.0 (**C**, C-6a), 131.0 (**C**, C-12a), 132.5 (**C**H, C-5), 135.5 (**C**H, C-10), 136.8 (**C**, C-4a), 137.5 (**C**, C-11a), 146.9 (**C**, C-12b), 160.0 (**C**, C-8), 182.4 (**C**, C-7), 185.3 (**C**, C-12), 197.4 (**C**, C-1)



197

Bis-7,7'-(8-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydrobenz[a]anthracen-12(7*H*)-on) (**197**)

Bei den Versuchen zur Oxidation des Anthrons **194** fiel das Dimer **197** als Nebenprodukt an. Insbesondere bei der basischen Oxidation mit Luftsauerstoff (KOH, $CHCl_3$/DMSO) und der Oxidation mit CrO_2 wurde die Bildung dieser Verbindung beobachtet.

Molmasse: $M(C_{38}H_{34}O_4) = 554.6\ ^{g}/_{mol}$

Schmelzpunkt: 150.6 – 151.1 °C (EE)

$\mathbf{R_f}$ = 0.25 (Kieselgel, PE:EE = 7:1)

^{1}**H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.48-1.64 (m, 2H, **H**-2,3), 1.68-1.82 (m, 4H, **H**-2',3'), 1.82-1.84 (m, 2H, **H**-2,3), 2.64-2.78 (m, 2H, **H**-4'), 2.80-2.92 (m, 4H, **H**-1',4), 3.10-3.22 (m, 2H, **H**-4), 3.57 (s, 3H, OMe), 3.81 (s, 3H, OMe), 5.00 (s, 1H), 5.04 (s, 1H), 6.18 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.82 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.82 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.94 (dd, *J* = 1.5, 7.8 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23-7.36 (m, 4H),

^{13}**C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 22.6 (2x **C**H_2), 23.5 (**C**H_2), 23.6 (**C**H_2), 28.5 (**C**H_2), 28.6 (**C**H_2), 30.6 (2x **C**H_2), 46.8 (**C**H), 47.2 (**C**H), 55.6 (**C**H_3, OMe), 55.8 (**C**H_3, OMe), 111.9 (**C**H), 112.3 (**C**H), 118.0 (2x **C**H), 126.6 (**C**H), 127.4 (**C**H), 127.8 (**C**H), 127.9 (**C**H), 128.4 (**C**), 128.9 (**C**), 131.7 (**C**H), 132.0 (**C**), 132.2 (**C**H), 132.5 (**C**), 137.3 (**C**), 137.4 (**C**), 138.0 (**C**), 138.7 (**C**), 138.8 (**C**), 138.8 (**C**), 139.0 (**C**), 139.6 (**C**), 156.0 (**C,** C-OMe), 156.4 (**C**, C-OMe), 184.4 (**C**), 185.1 (**C**)

FT-IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 728 (m), 764 (m), 811 (m), 1004 (m), 1050 (m), 1076 (w), 1168 (w), 1258 (s), 1280 (m), 1313 (m), 1422 (m), 1436 (w), 1474 (s), 1571 (w), 1592 (s), 1661 (s), 2840 (w), 2855 (w), 2932 (m), 3001 (w)

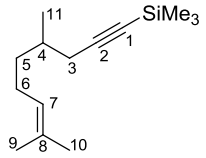
MS (FD, $^{m}/_{z}$ (%)): 554.5 (9, $[M]^+$), 555.4 (3), 277.1 (100, $[^{M}/_{2}]^+$), 278.0 (16)

2.3.2 (±)-Rubiginon B_2, (±)-Ochromycinon und (±)-Hatomarubigin A

Die folgenden Verbindungen wurden nach Literaturvorschriften synthetisiert:

Nr.	Verbindung	Literatur
402	*para*-(*N*-Acetyl-benzylamin)-sulfonsäureazid (pABSA)	[396]
205	Bestmann-Ohira-Reagenz	[252,253]
202	4-Methyl-7-(trimethylsilyl)-hept-6-inal	[199]
403	BPSPM	[250]

2.3.2.1 Synthese der Diinkomponente



201

4,8-Dimethyl-1-(trimethylsilyl)-non-7-en-1-in (**201**)[199]

7.13 g (44.4 mmol, 1.0 äq.) Citronellal **128** wurden in 65 mL MeOH nach **AAV 11** mit 11.0 g (48.8 mmol, 1.1 äq., 85 % w.t) (1-Diazo-2-oxo)-propanphosphonsäuredimethylester **205** sowie 12.0 g (88.7 mmol, 2.0 äq.) K_2CO_3 umgesetzt. Aus dieser Reaktion wurden 6.1 g (40 mmol, η = 91 %) 4,8-Dimethyl-non-7-en-1-in erhalten. Dieses wurde in 100 mL trockenem THF gelöst, die Reaktionslösung auf -78 °C abgekühlt und 17.7 mL (44.2 mmol, 1.1 äq., 2.5 M (Hexan)) ^{n}BuLi wurden zugetropft. Nach 30 min wurden 4.8 g (44.3 mmol, 1.1 äq., 5.6 mL, ρ = 0.856 $^{g}/_{cm^3}$) Trimethylsilylchlorid zugetropft und die Reaktionslösung wurde langsam auf -30 °C erwärmt. Auf die Zugabe von 20 mL ges. NH_4Cl-Lösung folgte die Zugabe von Wasser, bis die Salze wieder in Lösung gingen, die Verdünnung mit 50 mL PE und die Phasentrennung. Die wässrige Phase wurde 2x mit je 50 mL PE extrahiert, die organischen Phasen wurden vereinigt und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel am RV (p_{min} = 75 mbar) entfernt. Spuren von THF wurden durch Aufnehmen in Pentan, zweimaliges Waschen mit ges. NH_4Cl-Lsg. (20 mL) und erneutes Entfernen des Lösungsmittels am RV (p_{min} = 75 mbar, 2 h) entfernt und es wurden 7.9 g (35.5 mmol, $\eta_{ges.}$ = 80 %) Produkt **201** als farblose Flüssigkeit erhalten.

Alternativ wurde die Verbindung über die Corey-Fuchs-Reaktion nach **AAV 10** bzw. einer Vorschrift von *Kalogerakis et al*. hergestellt.[40,199]

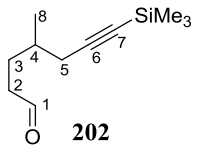
Molmasse: M($C_{14}H_{26}Si$) = 222.4 $^{g}/_{mol}$

R_f = 0.45 (Kieselgel, PE)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.14 (s, 9H, $SiMe_3$), 0.95 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, **H**-11), 1.15-1.25 (m, 1H, **H**-5_α), 1.36-1.45 (m, 1H, **H**-5_β), 1.58 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H, H-10), 1.68 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H, H-9), 1.61-1.71 (m, 1H, **H**-4), 1.98 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H, H-6), 2.10 (dd, *J* = 7.0, 16.8 Hz, 1H, **H**-3_α), 2.20 (dd, *J* = 5.7, 16.8 Hz, 1H, **H**-3_β), 5.10 (sept.t, *J* = 1.3, 7.5 Hz, 1H, **H**-7)

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.32 (3x **C**H_2, $SiMe_3$), 17.8 (**C**H_3, C-10), 19.5 (**C**H_3, C-11), 25.6 (**C**H_2, C-6), 25.8 (**C**H_3, C-9), 27.2 (**C**H_2, C-3), 32.3 (**C**H, C-4), 36.2 (**C**H_2, C-5), 85.4 (**C**, C-2), 106.5 (**C**, C-1), 124.6 (**C**H, C-7), 131.5 (**C**, C-8)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 697 (w), 757 (m), 837 (s), 1037 (w), 1248 (m), 1377 (w), 1455 (w), 2173 (m), 2854 (w), 2914 (m), 2959 (m)



202

4-Methyl-7-(trimethylsilyl)-hept-6-inal (**202**)[199]

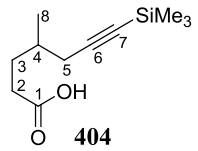
In 125 mL trockenem Dichlormethan wurden 5.0 g (22.5 mmol, 1.0 äq.) **201** und 1.78 g (22.5 mmol, 1.0 äq., 1.8 mL, ρ = 0.978 $^{g}/_{cm^3}$) Pyridin gelöst und die Ozonolysereaktion nach **AAV 9** durchgeführt. Zur Aufarbeitung wurden 2.78 g (45 mmol, 2.0 äq., 3.3 mL, ρ = 0.85 $^{g}/_{cm^3}$) DMS zugesetzt und es wurde auf Raumtemperatur erwärmt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand über Kieselgel filtriert (PE:Et_2O = 15:1). Es wurden 3.30 g (16.8 mmol, η = 74 %) oxidationsempfindlicher Aldehyd **202** als farbloses Öl erhalten.

Molmasse: M($C_{11}H_{20}OSi$) = 196.3 $^{g}/_{mol}$

R_f = 0.25 (Kieselgel, PE:Et_2O = 15:1)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.14 (s, 9H, $SiMe_3$), 0.99 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, **H**-8), 1.55 (qd, *J* = 7.1, 13.2 Hz, 1H, **H**-3_α), 1.65-1.82 (m, 2H, **H**-3_β,4), 2.15 (dd, *J* = 6.5, 17.0 Hz, 1H, H-5_α), 2.21 (dd, *J* = 6.0, 17.0 Hz, 1H, H-5_β), 2.46 (dt, *J* = 2.0, 6.5 Hz, 2H, **H**-2), 9.77 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H, H-1)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 698 (w), 758 (m), 837 (s), 1037 (w), 1248 (m), 1380 (w), 1410 (w), 1455 (w), 1725 (m), 2172 (m), 2717 (w), 2826 (w), 2928 (w), 2959 (m)



404

4-Methyl-7-(trimethylsilyl)-hept-6-insäure (**404**)

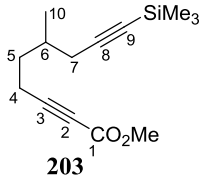
Der Aldehyd **202** wandelt sich im aufgereinigten Zustand und Kontakt mit Luftsauerstoff quantitativ in die Säure **404** um.

Molmasse: M($C_{11}H_{20}O_2Si$) = 212.3 $^g/_{mol}$

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.14 (s, 9H, $SiMe_3$), 1.00 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, **H**-8), 1.53-1.60 (m, 1H, **H**-3_α), 1.66-1.84 (m, 2H, **H**-3_β,4), 2.15 (dd, *J* = 6.5, 17.0 Hz, 1H, H-5_α), 2.21 (dd, *J* = 5.6, 17.0 Hz, 1H, H-5_β), 2.31-2.44 (m, 2H, **H**-2), 10.49 (br, 1H, OH)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 697 (w), 757 (m), 837 (s), 997 (w), 1036 (w), 1248 (m), 1288 (w), 1380 (w), 1413 (w), 1456 (w), 1708 (m), 2173 (m), 2930 (w), 2959 (m), 3000 (br)

MS (FD, $^m/_z$ (%)): 213.0 (100, $[M+H]^+$)



203

6-Methyl-9-(trimethylsilyl)-nona-2,8-diinsäuremethylester (**203**)

Entsprechend der **AAV 10** *Teil 1* wurden 2.0 g (10.2 mmol, 1.0 äq.) Aldehyd **202** in 2.8 g (7.9 mol, η = 78 %) Dibromolefin überführt. 2.3 g (6.5 mmol, 1.0 äq.) dieses Dibromolefins wurden in 50 mL THF gelöst und nach **AAV 10** *Teil 2* mit 5.7 mL (905 mg, 14.3 mmol, 2.2 äq., 2.5 M) ^{n}BuLi in das Lithiumacetylid überführt, welches durch Zugabe von 901 mg

(9.8 mmol, 1.5 äq., 733 µL, ρ = 1.229 $^{g}/_{cm^3}$) Methylchloroformiat in den Ester **203** umgewandelt wurde. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurden 1.49 g (5.9 mmol, η = 91 %) obiger Verbindung **203** als farbloses Öl erhalten.

Molmasse: M($C_{14}H_{22}O_2Si$) = 250.4 $^{g}/_{mol}$

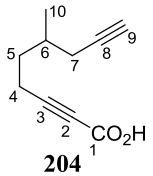
R_f = 0.38 (Kieselgel, PE:Et_2O = 20:1)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.14 (s, 9H, $SiMe_3$), 1.00 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, **H**-10), 1.44-1.56 (m, 1H, **H**-6), 1.68-1.85 (m, 2H, **H**-5_α,5_β), 2.16 (dd, *J* = 6.5, 17.0 Hz, 1H, H-7_α), 2.22 (dd, *J* = 5.8, 17.0 Hz, 1H, H-7_β), 2.32 (td, *J* = 7.3, 17.3 Hz, 1H, **H**-4_α), 2.38 (td, *J* = 7.3, 17.3 Hz, 1H, **H**-4_β), 3.76 (s, 3H, OMe)

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.25 (3x **C**H_2, $SiMe_3$), 16.6 (**C**H_2, **C**-4), 19.5 (**C**H_3, C-10), 26.8 (**C**H_2, C-7), 31.5 (**C**H, C-6), 33.5 (**C**H_2, C-5), 52.7 (**C**H_3, OMe), 73.1 (**C**, C-2), 86.3 (**C**, C-8), 89.5 (**C**, C-3), 105.2 (**C**, C-9), 154.3 (**C**, C-1)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 697 (w), 752 (m), 838 (s), 994 (w), 1036 (w), 1072 (m), 1246 (s), 1322 (w), 1434 (m), 1714 (s), 2172 (m), 2237 (m), 2930 (w), 2957 (m)

HR-MS (ESI (+), $^{m}/_{z}$): ($C_{14}H_{22}O_2Si + Na^+$) berechnet: 273.1287
gefunden: 273.1297



204

6-Methyl-nona-2,8-diinsäure (**204**)

1.41 g (8.6 mmol, η = 94 %) Säure **204** als leicht gelbe Flüssigkeit wurden aus der Verseifung von 2.28 g (9.1 mmol, 1.0 äq.) Diinester **203** nach **AAV 12** erhalten.

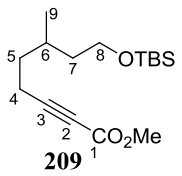
Molmasse: M($C_{10}H_{12}O_2$) = 164.2 $^{g}/_{mol}$

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.98 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, **H**-10), 1.44-1.54 (m, 1H, **H**-6), 1.68-1.84 (m, 2H, **H**-5_α,5_β), 1.95 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H, **H**-9), 2.08-2.21 (m, 2H, **H**-7), 2.30-2.45 (m, 2H, **H**-4), 10.53 (s, 1H, OH)

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 16.6 (**C**H_2, C-4), 18.8 (**C**H_3, C-10), 25.2 (**C**H_2, C-7), 31.2 (**C**H, C-6), 33.0 (**C**H_2, C-5), 69.9 (**C**H, C-9), 72.9 (**C**, C-2), 82.2 (**C**, C-8), 92.0 (**C**, C-3), 158.2 (**C**, C-1)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 752 (m), 887 (w), 1067 (w), 1274 (m), 1381 (m), 1408 (m), 1682 (s), 2115 (w), 2235 (s), 2646 (w), 2926 (m), 2961 (m), 3000 (br), 3297 (m)

MS (EI, $^{m}/_{z}$ (%)): 149.0 (15), 135.1 (15), 122.1 (33), 121.0 (18), 119.0 (38, $[M-CO_2H]^+$), 117.2 (16), 107.3 (18), 105.3 (100), 103.3 (23), 94.3 (15), 91.3 (47), 79,3 (45), 66.1 (33), 54.8 (41), 52.8 (70)



209

8-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-6-methyl-oct-2-insäuremethylester (**209**)

10.3 g (64 mmol, 1.0 äq., 12.1 mL, ρ = 0.851 $^{g}/_{cm^3}$) Citronellal **128** wurden in 115 mL MeOH bei θ = 0 °C mit 3.4 g (96.1 mmol, 1.5 äq.) $NaBH_4$ reduziert. Nach Zugabe von Wasser, Extraktion mit Et_2O (2x je 150 mL) folgte einmaliges Waschen der organischen Phase mit ges. NH_4Cl-Lsg. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden 1x mit 50 mL DCM extrahiert und auch diese Phase mit ges. NH_4Cl-Lsg. gewaschen. Die organischen Phasen wurden vereinigt, über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde am RV entfernt, der Rückstand in 100 mL Et_2O aufgenommen, erneut mit 4 mL ges. NH_4Cl-Lösung zur besseren Phasentrennung gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurden 9.3 g (59 mmol, η = 93 %) Citronellol **207** erhalten. 8.1 g (51.8 mmol) des Alkohols **207** wurden in 100 mL DCM gelöst und 4.2 g (62.2 mmol, 1.2 äq.) Imidazol sowie 800 mg (7 mmol, 12.5 mol%) DMAP zugefügt. Nach Abkühlen der Reaktionsmischung auf 0 °C wurden portionsweise 9.3 g (62.2 mmol, 1.2 äq.) TBSCl zugeben und die Suspension wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach vollständiger Umsetzung des Citronellols **207** wurde die Reaktionslösung 2x mit 20 mL ges. $NaHCO_3$-Lsg. und 2x mit 10 mL ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am RV entfernt. Das Produkt 8-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-3,7-dimethyl-oct-6-en **405** wurde mittels Vakuumdestillation (p = 0.17 mbar, θ = 93 °C, $\theta_{Ölbad}$ = 125 °C) gewonnen (12.5 g, 46 mmol, η = 73 %)

8-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-3,7-dimethyl-oct-6-en (**405**)[397,398]

Siedepunkt: 93 °C (p = 0.17 mbar)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.04 (s, 6H, $Si(CH_3)_2$). 0.87 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, **H**-10), 0.89 (s, 9H, $Si(C(CH_3)_3)$), 1.09-1.19 (m, 1H, **H**-4_α,), 1.27-1.38 (m, 2H, **H**-$3,4_\beta$), 1.50-1.58 (m, 2H, **H**-2), 1.60 (s, 3H, **H**-8), 1.67 (s, 3H, **H**-9), 1.89-2.04 (m, 2H, **H**-5), 3.58-3.69 (m, 2H, **H**-1), 5.10 (sept.t, *J* = 1.3, 7.5 Hz, 1H, **H**-6)

8.16 g (30.1 mmol, 1.0 äq.) 8-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-3,7-dimethyl-oct-6-en **405** wurden in 50 mL DCM/MeOH (1:1 v/v) gelöst und bei -78 °C der Ozonolyse unterzogen. Nach Zugabe von 3.74 g (60 mmol, 2.0 äq., 4.4 mL, ρ = 0.85 $^g/_{cm^3}$) DMS wurde die Reaktionsmischung unter einer Inertgasatmosphäre innerhalb von 14 h auf Raumtemperatur erwärmt. Das Lösungsmittel wurde am RV entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO_2, PE:EE = 20:1) aufgereinigt. Es wurden 7.04 g (28.8 mmol, η = 95 %) Aldehyd **208** erhalten.

6-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-4-methyl-hexanal (208)[397]

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.04 (s, 6H, $Si(CH_3)_2$). 0.88 (s, 9H, $Si(C(CH_3)_3)$), 0.90 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, **H**-7), 1.28-1.41 (m, 1H, **H**-4), 1.42-1.73 (m, 4H, **H**-3,5), 2.36-2.50 (m, 2H, **H**-2), 3.57-3.71 (m, 2H, **H**-6), 9.77 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H, **H**-1)

Nach **AAV 11** wurden 6.52 g (26.5 mmol, 1.0 äq.) Aldehyd **208** in 3.74 g (15.6 mmol, 59 %) 1-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-3-methyl-hept-6-in **406** umgewandelt.

1-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-3-methyl-hept-6-in (406)[398]

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.04 (s, 6H, $Si(CH_3)_2$). 0.88 (s, 9H, $Si(C(CH_3)_3)$), 0.89 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, **H**-8), 1.29-1.41 (m, 2H, **H**-4), 1.50-1.62 (m, 2H, **H**-2_α,3), 1.64-1.76 (m, 1H, **H**-2_β), 1.92 (t, J = 2.6 Hz, 1H, **H**-7), 2.11-2.28 (m, 2H, **H**-5), 3.58-3.70 (m, 2H, **H**-1)

3.00 g (12.5 mmol, 1.0 äq.) des Alkins **406** wurden in 50 mL trockenem THF gelöst und bei -78 °C tropfenweise 5.2 mL (825 mg, 13.1 mmol, 1.05 äq., 2.5 M (Hexan)) ^{n}BuLi zugefügt. Die Reaktionsmischung wurde für 2 h gerührt und bei -78 °C wurden 1.72 g (18.7 mmol, 1.5 äq., 1.4 mL, ρ = 1.229 $^g/_{cm^3}$) Methylchloroformiat zugegeben. Die extraktive Aufarbeitung mit ges. NH_4Cl-Lsg und Et_2O sowie die säulenchromatographische Reinigung (SiO_2, PE:EE = 20:1) folgten und es wurden 2.63 g (8.8 mmol, η = 70 %) 8-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-6-Methyl-oct-2-insäuremethylester **209** erhalten.

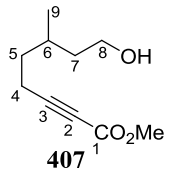
Molmasse: M($C_{16}H_{30}O_3$) = 298.5 $^{g}/_{mol}$

R_f = 0.36 (Kieselgel, PE:EE = 20:1)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.04 (s, 6H, $Si(CH_3)_2$), 0.88 (s, 9H, $Si(C(CH_3)_3)$), 0.89 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, **H**-9), 1.28-1.39 (m, 1H, **H**-5_α), 1.38-1.47 (m, 1H, **H**-5_β), 1.49-1.74 (m, 3H, **H**-6,7), 2.27-2.41 (m, 2H, **H**-4), 3.58-3.68 (m, 2H, **H**-8), 3.75 (s, 3H, OMe)

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = -5.2 (2x **C**H_3, $Si(CH_3)_2$), 16.5 (**C**H_2, C-4), 18.4 (**C**, $Si(\mathbf{C}(CH_3)_3)$), 19.1 (**C**H_3, C-9), 26.0 (3x **C**H_3, $Si(C(\mathbf{C}H_3)_3)$), 29.0 (**C**H, C-6), 34.7 (**C**H_2, C-5), 39.4 (**C**H_2, C-7), 52.6 (**C**H_3, OMe), 61.1 (**C**H_2, C-8), 72.9 (**C**, C-2), 90.0 (**C**, C-3), 154.3 (**C**, C-1)

FT-IR $\tilde{\upsilon}$ [cm^{-1}] = 752 (m), 774 (s), 834 (s), 896 (w), 1074 (s), 1089 (s), 1248 (s), 1360 (w), 1386 (w), 1433 (m), 1462 (w), 1716 (s), 2237 (m), 2857 (m), 2928 (m), 2953 (m)



407

8-Hydroxy-6-methyl-oct-2-insäuremethylester (**407**)

In 3 mL MeOH wurden 1.002 g (3.35 mmol, 1.0 äq.) Octinsäuremethylester **209** gelöst. 330 µL einer konz. HCl-Lsg. wurden mit 33 mL MeOH vermischt und zur Substratlösung gegeben. Nach 20 min war kein Substrat mehr in der Reaktionsmischung vorhanden. Die Reaktionslösung wurde im Vakuum etwas aufkonzentriert, 50 mL Et_2O und 10 mL Wasser wurden zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase wurde 2x mit je 15 mL Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde am RV entfernt. Restliche Lösungsmittelspuren wurden im Feinvakuum (p = 0.34 mbar) entfernt. Es wurden 563 mg (3.0 mmol, η = 91 %) Produkt **407** erhalten, welches ohne weitere Aufreinigung weiter verwendet wurde.

Molmasse: M($C_{10}H_{16}O_3$) = 184.2 $^{g}/_{mol}$

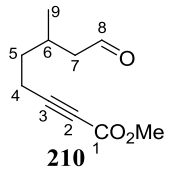
R_f = 0.19 (Kieselgel, PE:EE = 2:1)

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.92 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, **H**-9), 1.35-1.50 (m, 3H), 1.55-1.78 (m, 3H), 2.26-2.45 (m, 2H, **H**-4), 3.62-3.75 (m, 2H, **H**-8), 3.75 (s, 3H, OMe)

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 16.5 (**C**H_2, C-4), 19.1 (**C**H_3, C-9), 28.9 (**C**H, C-6), 34.6 (**C**H_2, C-5), 39.3 (**C**H_2, C-7), 52.7 (**C**H_3, OMe), 60.7 (**C**H_2, C-8), 72.9 (**C**, C-2), 89.9 (**C**, C-3), 154.4 (**C**, C-1)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 752 (m), 820 (w), 941 (w), 1012 (w), 1072 (s), 1249 (s), 1434 (m), 1710 (s), 2235 (m), 2868 (m), 2928 (m), 2955 (m), 3370 (br)

MS (FD, $^m/_z$ (%)): 184.9 (100, $[M+H]^+$)



210

6-Methyl-8-oxo-oct-2-insäuremethylester (**210**)

In 10 mL trockenem DCM wurden 190 mg (1.51 mmol, 1.5 äq., 127 µL, ρ = 1.477 $^g/_{cm^3}$) Oxalylchlorid gelöst und bei -78 °C 120 mg (1.56 mmol, 1.55 äq., 109 µL, ρ = 1.101 $^g/_{cm^3}$) DMSO in 5 mL trockenem DCM langsam zugegeben. Die Reakionsmischung wurde 30 min bei -78 °C gerührt und eine Lösung von 186 mg (1.01 mmol, 1.0 äq.) Alkohol **407** in 5 mL trockenem DCM zugetropft. Die weiße Suspension wurde 1 h gerührt und bei -58 °C wurden 425 µL (306 mg, 3.00 mmol, 3.0 äq, ρ = 0.72 $^g/_{cm^3}$) NEt_3 zugefügt. Dabei löste sich die Suspension auf. Die Reaktionslösung wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt, 10 mL ges. $NaHCO_3$-Lsg. wurden zugeben, die Phasen getrennt und die organische Phase wurde 2x mit 10 mL Wasser gewaschen. Die wässrigen Phasen wurden vereinigt und 2x mit 20 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden 1x mit 15 mL ges. NaCl-Lsg gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels am RV erfolgte die säulenchromatographische Aufreinigung (SiO_2, PE:Et_2O = 3:1). Es wurden 124 mg (680 µmol, η = 67 %) oxidationsempfindlicher Aldehyd **210** erhalten.

Molmasse: M($C_{10}H_{14}O_3$) = 182.2 $^g/_{mol}$

R_f = 0.21 (Kieselgel, PE:Et_2O = 3:1)

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.99 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, **H**-9), 1.46-1.56 (m, 1H, **H**-5_α), 1.61-1.71 (m, 1H, **H**-5_β), 2.16-2.48 (m, 5H, **H**-4,6,7), 3.75 (s, 3H, OMe), 9.76 (t, J = 2.5 Hz, 1H, , **H**-8)

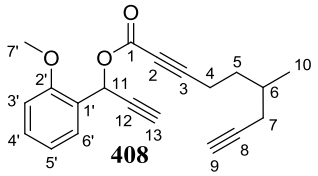
^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 16.5 (**C**H_2, C-4), 19.4 (**C**H_3, C-9), 27.3 (**C**H, C-6), 34.3 (**C**H_2, C-5), 50.5 (**C**H_2, C-7), 52.7 (**C**H_3, OMe), 73.3 (**C**, C-2), 89.0 (**C**, C-3), 154.3 (**C**, C-1), 202.3 (**C**, C-8)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 752 (m), 818 (w), 940 (w), 1072 (s), 1251 (s), 1434 (m), 1707 (s), 2235 (m), 2865 (w), 2930 (m), 2956 (m)

MS (FD, $^m/_z$ (%)): 182.0 (100, $[M]^+$)

2.3.2.2 Zusammenführung der Module, Zyklotrimerisierung und Gerüstumlagerung zur Synthese der Anguzyklinone

2.3.2.2.1 (±)-Rubiginon B_2 und (±)-Ochromycinon



408

6-Methyl-nona-2,8-diinsäure-(1-(2-Methoxyphenyl)-prop-2-inyl)-ester (**408**)

Unter Anwendung von **AAV 2** wurden 941 mg (5.8 mmol, 1.0 äq.) Alkohol **212** mit 1.003 g (6.1 mmol, 1.05 äq.) 6-Methyl-nona-2,8-diinsäure **204** umgesetzt. Nach kieselgelchromatographischer Aufreinigung wurden 1.65 g (5.3 mmol, η = 92 %) Triinester **408** erhalten.

Molmasse: $M(C_{20}H_{20}O_3)$ = 308.3 $^g/_{mol}$

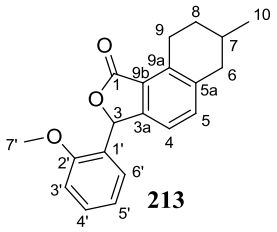
R_f = 0.34 (Kieselgel, PE:Et_2O = 5:1)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.99 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, **H**-10), 1.44-1.54 (m, 1H, **H**-4), 1.69-1.86 (m, 2H, **H**-3_α,3_β), 1.96 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H, **H**-9), 2.12 (ddd, *J* = 2.7, 6.0 Hz, 16.8 Hz, 1H, **H**-7_α), 2.17 (ddd, *J* = 2.7, 5.8 Hz, 16.8 Hz, 1H, **H**-7_β), 2.32 (ddd, *J* = 6.9, 8.0, 17.4 Hz, 1H, **H**-4_α), 2.38 (ddd, *J* = 6.7, 7.7, 17.4 Hz, 1H, **H**-4_β), 2.64 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, **H**-13), 3.84 (s, 3H, H-7'), 6.84 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, **H**-11), 6.90 (dd, *J* = 1.0, 8.3 Hz, 1H, **H**-3'), 7.00 (dt, *J* = 1.0, 7.5 Hz, 1H, **H**-5'), 7.36 (ddd, *J* = 1.6, 7.5, 8.3 Hz, 1H, **H**-4'), 7.70 (dd, *J* = 1.6, 7.5 Hz, 1H, **H**-6')

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 16.7 (**C**H_2, C-4), 18.9 (**C**H_3, C-10), 25.3 (**C**H_2, C-7), 31.3 (**C**H, C-6), 33.2 (**C**H_2, C-5), 55.7 (**C**H_3, C-7' OMe), 61.6 (**C**H, C-11), 69.9 (**C**H, C-9), 72.9 (**C**, C-2), 75.6 (**C**H, C-13), 79.6 (**C**, C-12), 82.3 (**C**, C-8), 92.0 (**C**, C-3), 110.9 (**C**H, C-3'), 120.7 (**C**H, C-5'), 123.8 (**C**, C-1'), 129.2 (**C**H), 130.9 (**C**H), 152.5 (**C**, C-1), 156.9 (**C**, C-2')

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 749 (m), 909 (m), 997 (w), 1025 (m), 1056 (m), 1111 (w), 1162 (w), 1230 (s), 1287 (w), 1324 (w), 1463 (w), 1492 (m), 1602 (w), 1709 (s), 2116 (w), 2232 (m), 2835 (w), 2960 (w), 3291 (m)

HR-MS (ESI (+), $^{m}/_{z}$): ($C_{20}H_{20}O_3 + Na^+$) berechnet: 331.1310
gefunden: 331.1303



3-(2-Methoxyphenyl)-7-methyl-6,7,8,9-tetrahydronaphtho[1,2-*c*]furan-1(3*H*)-on (**213**)

Zu einer Lösung von 920 mg (96 µmol, 2 mol%) Wilkinsonkatalysator in 40 mL DCM wurden nach **AAV 4** 1.49 g (4.83 mmol, 1.0 äq.) Triinester **408** in 80 mL DCM mittels einer Verdünnungsapparatur bei 55 °C über 5 h zugegeben. Die Aufreinigung des Rohprodukts erfolgte über Kieselgelchromatographie (DCM, d = 8 cm, h = 25 cm) und es wurden 1.41 g (4.5 mmol, η = 94 %) Phthalid **213** erhalten. Noch am Produkt anhaftende Katalysatorreste konnten durch Lösen in siedenden EE, Zugabe von Aktivkohle und Filtration entfernt werden, um einen weißen Feststoff zu erhalten.

Molmasse: M($C_{20}H_{20}O_3$) = 308.3 $^{g}/_{mol}$

Schmelzpunkt: 117.0 – 117.5 °C (Et_2O)

R_f = 0.7 (Kieselgel, DCM)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): Diastereomere δ = 1.08 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, **H**-10), {1.39 (ddt, *J* = 5.5, 11.1, 13.2 Hz, 1H, **H**-8_{ax}) bzw. 1.40 (ddt, *J* = 5.5, 11.1, 13.2 Hz, 1H, **H**-8_{ax})}, 1.81-1.93 (m, 1H, **H**-7), {2.41 (dd, *J* = 9.8, 16.5 Hz, 1H, **H**-6_{ax}) bzw. 2.43 (dd, *J* = 9.9, 16.5 Hz, 1H, **H**-6_{ax})}, {1.98 (ddd, *J* = 2.9, 5.9, 13.1 Hz, 1H, **H**-8_{eq}) bzw. 1.99 (ddd, *J* = 2.9, 5.9, 13.1 Hz, 1H, **H**-8_{eq})}, {2.85 (dd, *J* = 5.5, 16.5 Hz, 1H, **H**-6_{eq}) bzw. 2.86 (dd, *J* = 5.5, 16.5 Hz, 1H, **H**-6_{eq})}, 3.02 (ddd, *J* = 5.5, 11.0, 18.5 Hz, 1H, **H**-9_{ax}), 3.58 (ddd, *J* = 2.9, 5.5,

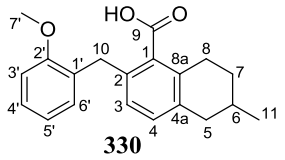
18.5 Hz, 1H, **H**-9_{eq}), 3.92 (s, 3H, **H**-7‘ OMe), 6.76 (s, 1H, **H**-3), 6.88 (dt, *J* = 0.8, 7.5 Hz, 1H, **H**-5‘), 6.95 (dd, *J* = 0.8, 8.2 Hz, 1H, **H**-3‘), 7.06 (dd, *J* = 1.5, 7.5 Hz, 1H, **H**-6‘), 7.12 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, **H**-4), 7.25 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, **H**-5), 7.29 (ddd, *J* = 1.5, 7.5, 8.2 Hz, 1H, **H**-4‘)

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 22.0 (**C**H_3, C-10), 25.2 (**C**H_2, C-9), 28.8 (**C**H, C-7), 30.6 (**C**H_2, C-8), 38.8 (**C**H_2, C-6), 55.8 (**C**H_3, C-7‘ OMe), 76.8 (**C**H, C-3), 111.1 (**C**H, C-3‘), 119.8 (**C**H, C-4), 121.0 (**C**H, C-5‘), 122.7 (**C**, C-9b), 125.9 (**C**, C-1‘), 126.9 (**C**H, C-6‘), 130.0 (**C**H, C-4’), 135.4 (**C**H, C-5), 138.0 (**C**, C-9a), 138.4 (**C**, C-5a), 149.1 (**C**, C-3a), 157.2 (**C**, C-2‘), 171.5 (**C**, C-1)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 695 (w), 729 (s), 751 (s), 826 (m), 911 (m), 969 (w), 1007 (s), 1024 (m), 1066 (m), 1105 (m), 1160 (w), 1224 (m), 1247 (s), 1290 (m), 1436 (m), 1462 (m), 1491 (m), 1589 (w), 1601 (w), 1752 (s), 2835 (w), 2923 (m), 2949 (m), 3005 (w), 3070 (w)

MS (FD, $^{m}/_{z}$ (%)): 308.3 (100, $[M]^+$), 309.3 (20), 616.8 (3, $[2M]^+$)

Elementaranalyse: ($C_{20}H_{20}O_3$) berechnet: C: 77.90, H: 6.54
gefunden: C: 77.79, H: 6.72



330

2-(2-Methoxybenzyl)-6-methyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-1-carbonsäure (**330**)

In 65 mL EE wurden 1.09 g (3.5 mmol, 1.0 äq.) Phthalid **213** gelöst und nach **AAV 5** reduziert. Es wurden 1.08 g (3.5 mmol, η = 98 %) Tetrahydronaphthalin-1-carbonsäure **330** als weißer Feststoff gewonnen.

Molmasse: M($C_{20}H_{22}O_3$) = 310.4 $^{g}/_{mol}$

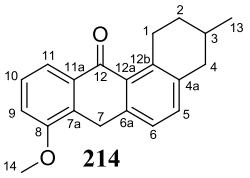
Schmelzpunkt: 111.5 – 112.5 °C (EE)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.05 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, **H**-11), 1.38 (dtd, *J* = 6.8, 10.8, 12.7 Hz, 1H, **H**-7_{ax}) 1.77-1.87 (m, 1H, **H**-6), 1.87-1.96 (m, *J* = 3.2, 5.3, 12.7 Hz, 1H, **H**-7_{eq}), 2.36 (dd, *J* = 10.7, 16.2 Hz, 1H, **H**-5_{ax}), 2.80 (dd, *J* = 4.0, 16.2 Hz, 1H, **H**-5_{eq}), 2.88-2.92 (m, 2H, **H**-8), 3.77 (s, 3H, **H**-7‘ OMe), 4.01 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, **H**-10_{α}), 4.08 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H **H**-10_{β}), 6.81 – 6.90 (m, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 1.6, 7.5 Hz, 1H), 7.18 (dt, *J* = 1.6, 7.8 Hz, 1H)

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 22.0 (**C**H_3, C-11), 27.2 (**C**H_2), 28.8 (**C**H, C-6), 31.3 (**C**H_2), 33.1 (**C**H_2, C-10), 38.2 (**C**H_2, C-5), 55.4 (**C**H_3, C-7‘ OMe), 110.5 (**C**H, C-3‘), 120.7 (**C**H), 127.2 (**C**H), 127.6 (**C**H), 129.0 (**C**), 130.7 (**C**H), 130.8 (**C**H), 132.7 (**C**), 133.4 (**C**), 135.1 (**C**), 135.3 (**C**), 157.3 (**C**, C-2‘), 175.2 (**C**, C-9)

FT-IR $\tilde{\upsilon}$ [cm^{-1}] = 732 (m), 751 (s), 813 (m), 835 (w), 907 (m), 1029 (m), 1050 (w), 1106 (m), 1154 (w), 1175 (w), 1243 (s), 1289 (m), 1436 (m), 1455 (m), 1491 (m), 1587 (w), 1599 (w), 1692 (s), 2553 (w), 2659 (w), 2832 (m), 2932 (m), 2949 (m), 3002 (br)

MS (FD (+), $^{m}/_{z}$ (%)): 310.3 (100, $[M]^+$), 311.3 (22), 292.3 (6, $[M-H_2O]^+$), 190.1 (22, $[M-(Ar-CH_2)]^+$)



214

8-Methoxy-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrobenz[a]anthracen-12(7*H*)-on (**214**)

Entsprechend der **AAV 6** wurden 320 mg (1.03 mmol, 1.0 äq.) Säure **330** in der Friedel-Crafts-Zyklisierung umgesetzt. Nach Umkristallisieren aus EE konnten 240 mg (820 µmol, η = 79 %) Anthron **214** isoliert werden.

Molmasse: $M(C_{20}H_{20}O_2)$ = 292.4 $^{g}/_{mol}$

Schmelzpunkt: 140.3 – 141.3 °C (EE)

$\mathbf{R_f}$ = 0.44 (Kieselgel, PE:EE = 10:1)

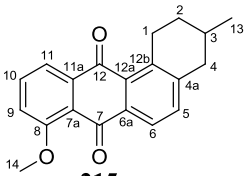
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.07 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, **H**-13), 1.33 (dtd, *J* = 5.4, 11.4, 12.6 Hz, 1H, **H**-2_{ax}), 1.80-1.92 (m, 1H, **H**-3), 1.99 (dtd, *J* = 2.8, 5.5, 12.8 Hz, 1H, **H**-2_{eq}), 2.47 (dd, *J* = 10.7, 16.4 Hz, 1H, **H**-4_{ax}), 2.87 (ddd, *J* = 1.6, 5.5, 16.4 Hz, 1H, **H**-4_{eq}), 3.32 (ddd, *J* = 6.0, 11.3, 18.8 Hz, 1H, **H**-1_{ax}), 3.60 (ddd, *J* = 3.3, 5.2, 18.8 Hz, 1H, **H**-1_{eq}), 3.93 (s, 3H, **H**-14 OMe), 4.11 (d, *J* = 24.0 Hz, 1H, **H**-7_{α}), 4.21 (d, *J* = 24.0 Hz, 1H, **H**-7_{β}), 7.04 (dd, *J* = 1.0, 8.0 Hz, 1H), 7.26 (s, 2H, H-5,6), 7.39 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, **H**-10), 7.84 (dd, *J* = 1.0, 8.0 Hz, 1H)

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 21.9 (**C**H_3, C-13), 28.2 (**C**H, C-3), 28.3 (**C**H_2), 29.5 (**C**H_2), 32.0 (**C**H_2, C-7), 39.2 (**C**H_2, C-4), 55.7 (**C**H_3, C-14 OMe), 112.4 (**C**H, C-9), 119.2 (**C**H, C-11), 126.4 (**C**H), 127.3 (**C**H), 128.5 (**C**), 130.1 (**C**), 133.8 (**C**H), 135.5 (**C**), 136.6 (**C**), 140.0 (**C**), 140.3 (**C**), 156.2 (**C**, C-8), 187.1 (**C**, C-12)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 716 (m), 750 (w), 765 (m), 810 (w), 827 (w), 978 (w), 1021 (m), 1077 (m), 1256 (s), 1295 (m), 1314 (s), 1419 (w), 1478 (m), 1567 (w), 1595 (s), 1651 (s), 2832 (w), 2946 (m), 3005 (w)

MS (FD, $^{m}/_{z}$ (%)): 292.2 (100, $[M]^+$), 293.3 (21), 584.8 (1, $[2M]^+$)

Elementaranalyse: ($C_{20}H_{20}O_2$) berechnet: C: 82.16, H: 6.89
gefunden: C: 82.09, H: 6.92



215

8-Methoxy-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrobenz[a]anthracen-7,12-dion (**215**)[199,399]

Die Oxidation des Anthrons **214** (121 mg, 414 µmol, 1.0 äq.) erfolgte nach **AAV 7** mit 364 mg (952 µmol, 2.3 äq.) $Ag(py)_2MnO_4$. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Toluol:EE = 20:1) wurden 119 mg (388 µmol, η = 94 %) Anthrachinon **215** erhalten.

Molmasse: $M(C_{20}H_{18}O_3)$ = 306.3 $^{g}/_{mol}$

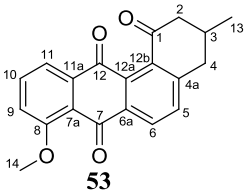
Schmelzpunkt: 169.5 – 171 °C (EE)

$\mathbf{R_f}$ = 0.35 (Kieselgel, PE:EE = 7:3)

^{1}**H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.09 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, **H**-13), 1.37 (dtd, *J* = 5.4, 11.2, 13.0 Hz, 1H, **H**-2_{ax}), 1.82-1.95 (m, 1H, **H**-3), 1.97-2.04 (m, *J* = 2.9, 13.0 Hz, 1H, **H**-2_{eq}), 2.52 (dd, *J* = 10.7, 17.0 Hz, 1H, **H**-4_{ax}), 2.94 (ddd, *J* = 2.0, 4.8, 17.0 Hz, 1H, **H**-4_{eq}), 3.23 (ddd, *J* = 6.0, 11.3, 18.9 Hz, 1H, **H**-1_{ax}), 3.53 (ddd, *J* = 3.0, 5.5, 18.9 Hz, 1H, **H**-1_{eq}), 4.03 (s, 3H, **H**-14 OMe), 7.28 (dd, *J* = 1.0, 8.5 Hz, 1H, **H**-9), 7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, **H**-5), 7.68 (dd, *J* = 7.7, 8.5 Hz, 1H, **H**-10), 7.85 (dd, *J* = 1.0, 7.5 Hz, 1H, **H**-11), 8.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, **H**-6)

^{13}**C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 21.3 (**C**H_3, C-13), 28.0 (**C**H, C-3), 29.1 (**C**H_2), 31.5 (**C**H_2), 39.6 (**C**H_2, C-4), 56.6 (**C**H_3, C-14 OMe), 116.9 (**C**H, C-9), 119.8 (**C**H, C-11), 121.1 (**C**), 125.1 (**C**H, C-6), 130.5 (**C**), 134.9 (**C**H, C-10), 134.9 (**C**H, C-5), 135.0 (**C**), 137.8 (**C**), 140.1 (**C**), 144.5 (**C**), 159.7 (**C**, C-8), 183.4 (**C**), 186.0 (**C**),

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 718 (m), 756 (m), 827 (w), 981 (m), 1018 (w), 1190 (w), 1267 (s), 1324 (m), 1460 (w), 1584 (m), 1659 (s), 2861 (w), 2946 (m), 3005 (w)

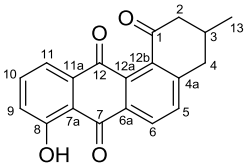


53

8-Methoxy-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrobenz[a]anthracen-1,7,12-trion (53)[147,199,399-401]
((±)-Rubiginon B_2 (53))

Entsprechend der **AAV 8** wurde die Photooxidation von 68 mg (222 µmol, 1.0 äq.) Anthrachinon **215** in 90 mL MeOH durchgeführt. Es konnten 67 mg (209 µmol, η = 94 %) gelber Feststoff **53** gewonnen werden, der aus Aceton in Form von gelb-orangen Nadeln auskristallisiert werden konnte.

Molmasse: $M(C_{20}H_{16}O_4) = 320.3\ ^{g}/_{mol}$
Schmelzpunkt: 233 °C (EE) - Zersetzung
$\mathbf{R_f}$ = 0.32 (Kieselgel, PE:EE = 1:1)
^{1}**H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.19 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, **H**-13), 2.40-2.50 (m, 1H, **H**-3), 2.54 (dd, *J* = 11.3, 15.7 Hz, 1H, **H**-2_{ax}), 2.67 (dd, *J* = 10.5, 16.2 Hz, 1H, **H**-4_{ax}), 2.95-3.02 (m, 2H, **H**-2_{eq},4_{eq}), 4.04 (s, 3H, **H**-14 OMe), 7.29 (dd, *J* = 1.0, 8.5 Hz, 1H, **H**-9), 7.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, **H**-5), 7.70 (dd, *J* = 7.7, 8.5 Hz, 1H, **H**-10), 7.77 (dd, *J* = 1.0, 7.7 Hz, 1H, **H**-11), 8.26 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, **H**-6)
^{13}**C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 21.5 (**C**H_3, C-13), 30.8 (**C**H, C-3), 38.3 (**C**H_2, C-4), 47.6 (**C**H_2, C-2), 56.5 (**C**H_3, C-14 OMe), 117.2 (**C**H, C-9), 119.7 (**C**H, C-11), 120.6 (**C**, C-7a), 129.6 (**C**H, C-6), 133.1 (**C**H, C-5), 135.0 (**C**), 135.1 (**C**), 135.1 (**C**), 135.4 (**C**H, C-10), 137.6 (**C**, C-12b), 149.2 (**C**, C-4a), 159.8 (**C**, C-8), 181.6 (**C**, C-12), 184.5 (**C**, C-7), 199.0 (**C**, C-1),
FT-IR $\tilde{\upsilon}$ [cm^{-1}] = 725 (m), 824 (w), 967 (m), 1018 (w), 1052 (w), 1196 (w), 1226 (w), 1267 (s), 1306 (m), 1437 (w), 1470 (w), 1588 (m), 1672 (s), 1685 (m), 2861 (w), 2945 (m)



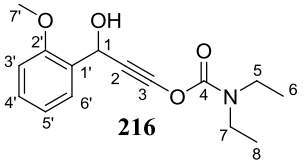
54

8-Hydroxy-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrobenz[a]anthracen-1,7,12-trion (54)[147,199,204]
((±)-Ochromycinon 54)

In 15 mL trockenem DCM wurden 80 mg (249 µmol, 1.0 äq.) (±)-Rubiginon B_2 **53** gelöst, die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt und unter Rühren wurden 133 mg (1.0 mmol, 4.0 äq.) wasserfreies $AlCl_3$ zugeben. Die sich violett verfärbende Reaktionslösung wurde 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionsmischung auf Eis gegeben, es erfolgte die Zugabe von 10 mL 2 M HCl-Lsg.. Die Phasen wurden getrennt, die organische Phase wurde mit 2 M HCl-Lsg. gewaschen und die vereinigten orangefarbenen, wässrigen Phasen wurden auf dem Wasserbad mit 10 mL EE gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die Extraktion der wässrigen Phase mit EE bei 70 °C wurde 3x wiederholt. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. $NaHCO_3$-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Es wurden 65 mg Rohprodukt erhalten, welches säulenchromatographisch (SiO_2, PE:EE = 1:2) aufgereinigt wurde, wobei 61 mg (199 µmol, η = 80 %) (±)-Ochromycinon **54** als gelber Feststoff isoliert wurden.

Molmasse: $M(C_{19}H_{14}O_4) = 306.3\ ^{g}/_{mol}$
Schmelzpunkt: 163 – 164.5 °C (EE)
$\mathbf{R_f}$ = 0.59 (Kieselgel, PE:EE = 4:3)
^{1}**H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.21 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, **H**-13), 2.41-2.51 (m, 1H, **H**-3), 2.57 (dd, *J* = 11.3, 15.7 Hz, 1H, **H**-2_{ax}), 2.67 (dd, *J* = 10.5, 16.4 Hz, 1H, **H**-4_{ax}), 2.97-3.06 (m, 2H, **H**-2_{eq},4_{eq}), 7.26 (dd, *J* = 1.9, 8.5 Hz, 1H, **H**-9), 7.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, **H**-5), 7.64-7.71 (m, 2H, **H**-10,11), 8.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, **H**-6), 12.28 (s, 1H, OH)
^{13}**C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 21.6 (**C**H_3, C-13), 30.8 (**C**H, C-3), 38.4 (**C**H_2, C-4), 47.5 (**C**H_2, C-2), 115.3 (**C**), 119.6 (**C**H, C-11), 123.7 (**C**H, C-9), 129.0 (**C**H, C-6), 133.0 (**C**H, C-5), 133.4 (**C**), 135.1 (**C**), 135.9 (**C**), 136.6 (**C**, C-12b), 137.0 (**C**H, C-10), 150.4 (**C**, C-4a), 162.2 (**C**, C-8), 182.9 (**C**, C-12), 187.5 (**C**, C-7), 199.2 (**C**, C-1)
FT-IR $\tilde{\upsilon}$ [cm^{-1}] = 724 (m), 771 (m), 828 (w), 910 (w), 1073 (w), 1159 (m), 1215 (m), 1269 (s), 1359 (m), 1455 (m), 1470 (w), 1590 (m), 1635 (s), 1674 (m), 1702 (m), 2871 (w), 2924 (w), 2957 (w), 3000 (br)

2.3.2.2.2 (±)-Hatomarubigin A



3-Hydroxy-3-(2-methoxyphenyl)-prop-1-inyl-*N*,*N*-diethylcarbamat (216)

LDA wurde vor der Reaktion aus 1.21 g (12.0 mmol, 1.3 äq., 1.7 mL, ρ = 0.72 $^{g}/_{cm^3}$) $^{i}Pr_2NH$ in 15 mL trockenem THF bei -78 °C mit 4.40 mL (694 mg, 11.0 mmol, 1.2 äq., 2.5 M (Hexan)) $^{n}BuLi$ erzeugt. In einem 100 mL Zweihalskolben wurden 1.42 g (10.1 mmol, 1.1 äq.) Ethinyl-*N*,*N*-diethylcarbamat **171** in 35 mL THF gelöst und auf -78 °C gekühlt. Die präparierte LDA-Lsg. wurde zur Reaktionslösung gegeben und nach 30 min erfolgte die Zugabe von 1.10 g (27.5 mmol, 3.0 äq.) LiCl und anschließend von 1.25 g (9.1 mmol, 1.0 äq.) 2-Methoxybenzaldehyd in 10 mL THF. Die Reaktionslösung wurde für 3 h unter leichtem Erwärmen auf -35 °C gerührt und dann auf 15 mL ges. NH_4Cl-Lsg. gegeben. Die Trennung der Phasen erfolgte nach Zufügen von 10 mL Wasser und die wässrige Phase wurde 1 x mit 40 mL Et_2O und 2x mit 20 mL EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde am RV entfernt. Die Aufreinigung des Rohproduktes erfolgte mittels Kieselgelchromatographie (PE:EE = 2:1) und lieferte 1.58 g (5.7 mmol, η = 62 %) Produkt **216**.

Molmasse: $M(C_{15}H_{19}NO_4) = 277.3\ ^{g}/_{mol}$

R_f = 0.27 (Kieselgel, PE:Et_2O = 2:1)

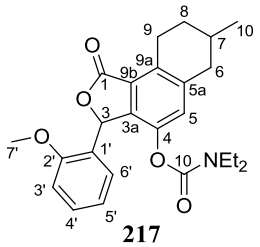
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.17 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, **H**-6), 1.18 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, **H**-8), 2.00 (s_{br}, 1H, O**H**), 3.28 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, **H**-5), 3.34 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, **H**-7), 3.89 (s, 3H, **H**-7' OMe), 5.84 (d, *J* = 6.0 Hz 1H, **H**-1), 6.89 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, **H**-3'), 6.98 (dt, *J* = 0.6, 7.5 Hz, 1H, H-5'), 7.28 (dt, *J* = 1.5, 7.8 Hz, 1H, H-4'), 7.69 (dd, *J* = 1.5, 7.5 Hz, 1H, **H**-6')

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 13.1 (**C**H_3), 14.1 (**C**H_3), , 42.6 (**C**H_2), 43.5 (**C**H_2), 47.7 (**C**, C-3), 55.7 (**C**H_3, C-7' OMe), 60.8 (**C**H, C-1), 85.6 (**C**, C-2), 110.8 (**C**H, C-3'), 121.0 (**C**H, C-5'), 128.2 (**C**H), 129.3 (**C**, C-1'), 129.6 (**C**H), 150.6 (**C**, C-4), 156.8 (**C**, C-2')

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 735 (s), 753 (m), 915 (s), 1022 (s), 1106 (w), 1136 (s), 1209 (s), 1230 (s), 1266 (m), 1382 (m), 1419 (s), 1460 (m), 1490 (m), 1600 (w), 1749 (s), 2280 (m), 2837 (w), 2977 (m), 3422 (br)

MS (ESI (+), $^{m}/_{z}$ (%)) = 300.1 (100, $[M+Na]^+$); 301.1 (15), 316.1 (16, $[M+K]^+$); 577.2 (43, $[2M+Na]^+$), 788.2 (8), 260.1 (3, $[M-OH]^+$)

HR-MS (ESI (+), $^{m}/_{z}$): ($C_{15}H_{19}NO_4$ + Na) berechnet: 300.1212
gefunden: 300.1203



217

4-(*N*,*N*-Diethylcarbamoyloxy)-3-(2-methoxyphenyl)-7-methyl-6,7,8,9-tetrahydronaphtho-[1,2-*c*]-furan-1(3*H*)-on (**217**)

In 10 mL DCM wurden 915 mg (3.3 mmol, 1.0 äq.) Alkohol **216** gelöst, mit 600 mg (3.6 mmol, 1.1 äq.) 6-Methyl-nona-2,8-diinsäure **204** und 12 mg (99 µmol, 3 mol%) DMAP versetzt und auf -30 °C abgekühlt. Es wurden 750 mg (3.6 mmol, 1.1 äq.) DCC, gelöst in 2 mL DCM, zugegeben und die Reaktionsmischung wurde für 6 h zwischen -30 °C und -20 °C gerührt. Dünnschichtchromatographisch konnte kein Alkohol **216** mehr identifiziert werden und es wurden 15 mg (480 µmol, 15 mol%, 19 µL, ρ = 0.789 $^{g}/_{cm^3}$) MeOH zum Umsatz des überschüssigen DCC zugesetzt. Nach 30 min wurden 50 mL PE auf die Reaktionsmischung gegeben, der Niederschlag wurde über Kieselgur abfiltriert und mit 80 mL PE/Et_2O (1:1) gewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurden 1.55 g eines gelborangen Öls **409** erhalten, welches ohne weitere Aufreinigung aufgrund der Instabilität auf Kieselgel in das Phthalid **217** überführt wurde.

6-Methyl-nona-2,8-diinsäure-{3-(*N*,*N*-diethylcarbamoyloxy)-1-(2-methoxyphenyl)-prop-2-inyl}-ester (**409**)

Molmasse: M($C_{25}H_{29}NO_5$) = 423.5 $^{g}/_{mol}$

^{1}**H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.98 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, **H**-10), 1.16 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, **H**-16), 1.18 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, **H**-18), 1.43-1.55 (m, 1H, **H**-5_α), 1.67-1.84 (m, 2H, **H**-5_β,6), 1.95 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H, **H**-9), 2.11 (ddd, *J* = 2.7, 6.1, 16.8 Hz, 1H, **H**-7_α), 2.16 (ddd, *J* = 2.6, 5.6, 16.8 Hz, 1H, **H**-7_β), 2.29 (td, *J* = 7.2, 17.3 Hz, 1H, **H**-4_α), 2.35 (td, *J* = 7.5, 17.5 Hz, 1H,

H-4$_\beta$), 3.28 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, **H**-15), 3.34 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, **H**-17), 3.83 (s, 3H, **H**-7' OMe), 6.87 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, **H**-3'), 6.94 (s, 1H, **H**-11), 7.01 (dt, *J* = 1.0, 7.6 Hz, 1H, **H**-5'), 7.32 (dt, *J* = 1.6, 7.8 Hz, 1H, **H**-4'), 7.85 (dd, *J* = 1.6, 7.5 Hz, 1H, **H**-6')

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 13.1 (**C**H$_3$, C-17), 14.1 (**C**H$_3$, C-16), 16.6 (**C**H$_2$), 18.9 (**C**H$_3$), 25.3 (**C**H$_2$), 31.2 (**C**H, C-6), 33.2 (**C**H$_2$), 42.6 (**C**H$_2$, C-15), 43.6 (**C**H$_2$, C-17), 45.0 (**C**, C-12), 55.7 (**C**H$_3$, C-7' OMe), 62.2 (**C**H, C-11), 69.9 (**C**H, C-9), 73.3 (**C**, C-2), 82.3 (**C**, C-8), 86.4 (**C**, C-12), 89.5 (**C**, C-3), 110.7 (**C**H, C-3'), 120.8 (**C**H, C-5'), 124.7 (**C**, C-1'), 129.7 (**C**H), 130.6 (**C**H), 150.2 (**C**, C-14), 152.8 (**C**, C-1), 156.9 (**C**, C-2')

Das Rohprodukt der Veresterung **409** wurde in 100 mL DCM gelöst, 50 mg (131 µmol, 4 mol%) [Cp*RuCl(cod)] als Katalysator wurden zugegeben. Die orangefarbene Reaktionsmischung wurde auf 55 °C erwärmt, wobei sie sich graugrün verfärbte. Die Reaktionskontrolle erfolgte nach 13 h und 20 h mittels NMR-Spektroskopie. Nach vollständigem Umsatz des Esters wurde die orangefarbene Reaktionsmischung konzentriert, das Rohprodukt auf 6.2 g Kieselgel gezogen und mittels Kieselgelchromatographie (PE:EE = 3:1) aufgereinigt. Es konnten 1.02 g (2.4 mmol, η = 73 %) 4-(*N*,*N*-Diethylcarbamoyloxy)-3-(2-methoxyphenyl)-7-methyl-6,7,8,9-tetrahydronaphtho-[1,2-*c*]-furan-1(3*H*)-on **217** isoliert werden.

Molmasse: M($C_{25}H_{29}NO_5$) = 423.5 $^g/_{mol}$

Schmelzpunkt: 129 -130 °C (Et_2O)

R$_f$ = 0.30 (Kieselgel, PE:EE = 3:1)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.78 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, C**H**$_3$), 1.03 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, C**H**$_3$), 1.08 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, **H**-10), 1.33-1.48 (m, 1H, **H**-8$_{ax}$), 1.81-2.02 (m, 2H, **H**-7,8$_{eq}$), 2.46 (dd, *J* = 10.5, 16.5 Hz, 1H, **H**-6$_{ax}$), 2.78-3.06 (m, 4H, **H**-6$_{eq}$,9$_{ax}$,NC**H**$_2$), 3.20 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, NCH$_2$), 3.56 (ddd, *J* = 2.9, 5.5, 18.5 Hz, 1H, **H**-9$_{eq}$), 3.78 (s, 3H, **H**-7' OMe), 6.74 (s, 1H, **H**-3), 6.82-6.90 (m, 3H, H-3',5',6'), 7.06 (s, 1H, **H**-5), 7.29 (ddd, *J* = 1.5, 7.5, 8.2 Hz, 1H, **H**-4')

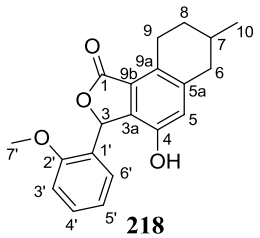
^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 13.1 (**C**H$_3$), 13.6 (**C**H$_3$), 21.7 (**C**H$_3$, C-10), 24.6 (**C**H$_2$, C-9), 28.8 (**C**H, C-7), 30.4 (**C**H$_2$, C-8), 38.8 (**C**H$_2$, C-6), 41.6 (**C**H$_2$, N**C**H$_2$), 42.3 (**C**H$_2$, N**C**H$_2$), 55.7 (**C**H$_3$, C-7' OMe), 75.8 (**C**H, C-3), 111.1 (**C**H, C-3'), 120.5 (**C**H, C-5'), 123.3 (**C**, C-9b), 125.9 (**C**, C-1'), 128.0 (**C**H, C-6'), 129.1 (**C**H, C-5), 130.8 (**C**H, C-4'), 134.8 (**C**), 139.0 (**C**), 140.3 (**C**), 143.2 (**C**), 152.5 (**C**, C-10), 158.3 (**C**, C-2'), 169.7 (**C**, C-1)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 759 (s), 930 (w), 963 (s), 986 (m), 1029 (m), 1110 (s), 1152 (s), 1222 (m), 1256 (s), 1412 (m), 1469 (m), 1492 (m), 1600 (w), 1713 (s), 1756 (s), 2841 (w), 2946 (w)

MS (ESI (+), $^{m}/_{z}$ (%)): 424.1 (60, $[M+H]^+$), 425.2 (33), 446.1 (9, $[M+Na]^+$), 316.1 (30, $[M-(Ph-OMe)]^+$), 869.3 (67, $[2M+Na]^+$), 1292.6 (6, $[3M+Na]^+$), 573.3 (100)

HR-MS (ESI (+), $^{m}/_{z}$): ($C_{25}H_{29}NO_5 + H^+$) berechnet: 424.2124
gefunden: 424.2143

Elementaranalyse: ($C_{25}H_{29}NO_5$) berechnet: C: 70.90, H: 6.90, N: 3.30
gefunden: C: 70.42, H: 6.88, N: 3.13



218

4-Hydroxy-3-(2-methoxyphenyl)-7-methyl-6,7,8,9-tetrahydronaphtho[1,2-*c*]furan-1(3*H*)-on (**218**)

Das Phthalid **217** (115 mg, 271 µmol, 1.0 äq.) wurde in 15 mL EtOH bei 80 °C gelöst. Zur Lösung wurden 103 mg (2.7 mmol, 10.0 äq.) gemörsertes NaOH gegeben und die Reaktionsmischung wurde für 6 h bei 100 °C gerührt. Im Vakuum wurde die Mischung etwas eingeengt, 25 mL THF wurden zugegeben und mit 1.5 mL 2 M HCl-Lösung wurde unter Rühren angesäuert. Aus der gelben Lösung fiel ein weißer Niederschlag aus, der sich bei der Zugabe von weiteren 1 mL 2 M HCl-Lösung wieder auflöste. Nach zehnminütigem Rühren wurden die Phasen nach Zugabe von 15 mL DCM getrennt und die wässrige Phase wurde 2x mit 10 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden 1x mit ges. NH_4Cl-Lsg. gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Umkristallisation mit $CHCl_3$/PE konnten 79 mg (243 µmol, η = 89 %) Phthalid **218** erhalten werden.

Molmasse: $M(C_{20}H_{20}O_4)$ = 324.3 $^{g}/_{mol}$

Schmelzpunkt: 242 -244 °C (Et_2O)

$\mathbf{R_f}$ = 0.31 (Kieselgel, PE:EE = 3:1)

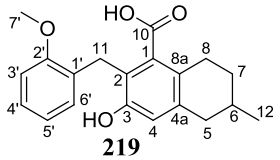
^{1}**H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.78 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, C**H**$_3$), 1.35 (dddd, *J* = 5.6, 11.5, 12.6, 17.0 Hz, 1H, **H**-8_{ax}), 1.76-1.99 (m, 2H, **H**-$7,8_{eq}$), 2.36 (dd, *J* = 10.5, 17.0 Hz, 1H, **H**-6_{ax}), 2.78 (ddd, *J* = 5.0, 11.5, 17.0 Hz, 1H, **H**-9_{ax},), 2.85-2.97 (m, 1H, **H**-6_{eq}), 3.47 (ddd, *J* = 3.0,

5.6, 18.0 Hz, 1H, **H**-9$_{eq}$), 4.08 (s, 3H, **H**-7‘ OMe), 6.71 (s, 1H, OH), 6.75 (s, 1H, **H**-3), 7.02-7.04 (m, 2H, H-3‘,5‘), 7.11 (s, 1H, **H**-5), 7.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-6’), 7.34 (dt, *J* = 1.5, 8.0 Hz, 1H, **H**-4‘)

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 21.8 (**C**H$_3$, C-10), 24.3 (**C**H$_2$, C-9), 28.6 (**C**H, C-7), 30.8 (**C**H$_2$, C-8), 38.0 (**C**H$_2$, C-6), 56.6 (**C**H$_3$, C-7‘ OMe), 73.9 (**C**H, C-3), 111.6 (**C**H, C-3‘), 121.9 (**C**H, C-5‘), 122.7 (**C**, C-9b), 122.9 (**C**H, C-5), 124.8 (**C**, C-1‘), 126.3 (**C**H, C-6‘), 129.9 (**C**H, C-4’), 130.0 (**C**), 133.5 (**C**), 140.9 (**C**), 148.2 (**C**, C-4), 154.4 (**C**, C-2‘), 171.6 (**C**, C-1)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 759 (s), 930 (w), 963 (s), 986 (m), 1029 (m), 1110 (s), 1152 (s), 1222 (m), 1256 (s), 1412 (m), 1469 (m), 1492 (m), 1600 (w), 1713 (s), 1756 (s), 2841 (w), 2946 (w)

MS (FD, $^{m}/_{z}$ (%)): 324.3 (100, [M]$^{+}$), 325.3 (20)



219

3-Hydroxy-2-(2-methoxybenzyl)-6-methyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-1-carbonsäure (219)

In 30 mL THF wurden 590 mg (1.8 mmol, 1.0 äq.) Phthalid **218** gelöst und im Hydrierautoklaven bei θ = 95 °C und einem Wasserstoffdruck von p = 10 bar in Gegenwart von 97 mg (91 µmol, 5 mol%, 10 %wt) Pd-C reduziert. Das Rohprodukt wurde durch Umkristallisation gereinigt ($CHCl_3$/THF/PE). Es wurden 482 mg (1.5 mmol, η = 81 %) der Tetrahydronaphthalin-1-carbonsäure **219** erhalten.

Molmasse: M($C_{20}H_{22}O_4$) = 326.3 $^{g}/_{mol}$

Schmelzpunkt: 172 – 173 °C (EE)

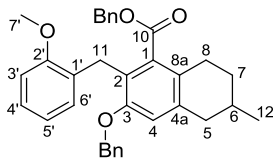
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.03 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, **H**-12), 1.28-1.40 (m, 1H, **H**-7$_{ax}$), 1.72-1.89 (m, 2H, **H**-6,7$_{eq}$), 2.32 (dd, *J* = 10.5, 17.0 Hz, 1H, **H**-5$_{ax}$), 2.69-2.82 (m, 3H, **H**-5$_{eq}$,8), 3.94 (s, 3H, **H**-7‘ OMe), 3.96 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, **H**-11$_{α}$), 4.02 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, **H**-11$_{β}$), 6.64 (s, 1H, **H**-4), 6.82-6.93 (m, 2H, **H**-3‘,5‘), 7.19 (dt, *J* = 1.8, 7.7 Hz, 1H, **H**-4‘), 7.35 (dd, *J* = 1.8, 7.5 Hz, 1H, **H**-6‘)

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 21.9 (**C**H_3, C-12), 26.5 (**C**H_2), 26.8 (**C**H_2), 28.7 (**C**H, C-6), 31.4 (CH_2), 38.2 (**C**H_2, C-5), 55.9 (**C**H_3, C-7‘ OMe), 110.7 (**C**H, C-3‘), 118.2 (**C**H, C-4), 121.0 (**C**), 122.0 (**C**H, C-5‘), 125.0 (**C**, C-1‘), 127.2 (**C**), 128.1 (**C**H, C-6‘), 131.0 (**C**H, C-4’), 131.0 (**C**), 137.6 (**C**), 152.3 (**C**, C-3), 155.5 (**C**, C-2‘), 170.1 (**C**, C-10)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 725 (m), 753 (s), 851 (w), 926 (w), 1024 (m), 1051 (w), 1105 (m), 1162 (m), 1227 (m), 1316 (m), 1401 (m), 1436 (m), 1468 (m), 1490 (m), 1577 (w), 1689 (s), 2839 (w), 2860 (w), 2920 (m), 2941 (m), 3000 (br), 3382 (br)

MS (ESI (+), $^{m}/_{z}$ (%)): 349.1 (3, $[M + Na]^+$)

HR-MS (ESI (+), $^{m}/_{z}$): ($C_{20}H_{22}O_4 + Na^+$) berechnet: 349.1416
gefunden: 349.1417



220

3-(Benzyloxy)-2-(2-methoxybenzyl)-6-methyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-1-carbonsäure-benzylester (**220**)

In 20 mL DMF wurden 422 mg (1.3 mmol, 1.0 äq.) Carbonsäure **219** gelöst. Nach Zugabe von 893 mg (6.5 mmol, 5.0 äq.) K_2CO_3 wurden 460 µL (663 mg, 3.9 mmol, 3.0 äq., ρ = 1.437 $^{g}/_{cm^3}$) Benzylbromid zugefügt. Die Aufarbeitung der Reaktionsmischung erfolgte nach 15 h durch Zugabe von ges. NH_4Cl-Lsg. und Ansäuern mit 2 M HCl-Lsg.. Die Mischung wurde 3x mit 30 mL EE extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NH_4Cl-Lsg. gewaschen und die wässrigen Phasen 1x mit 10 mL DCM extrahiert. Nach Trocknung über $MgSO_4$, Filtration und Entfernen des Lösungsmittels am RV konnten mittels Kieselgelchromatographie (PE:EE = 12:1) 582 mg (1.15 mmol, η = 89 %) aufgereinigtes Produkt **220** gewonnen werden.

Molmasse: $M(C_{34}H_{34}O_4)$ = 506.6 $^{g}/_{mol}$

Schmelzpunkt: 97 – 98 °C (EE)

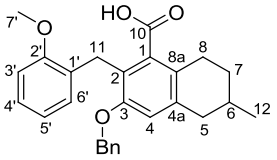
R_f = 0.51 (Kieselgel, PE:EE = 15:2)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.02 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, **H**-12), 1.28-1.41 (m, 1H, **H**-7_{ax}), 1.72-1.86 (m, 2H, **H**-$6,7_{eq}$), 2.39 (dd, *J* = 10.5, 17.0 Hz, 1H, **H**-5_{ax}), 2.63-2.72 (m, 2H, **H**-8), 2.78 (ddd, J = 2.0, 5.0, 16.5 Hz, 1H, H-5_{eq}), 3.77 (s, 3H, **H**-7‘ OMe), 3.96 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H,

H-11$_\alpha$), 4.03 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, **H**-11$_\beta$), 4.95 (s, 2H, OC**H**$_2$Ph), 5.17 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, OC**H**$_2$Ph), 5.21 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, OC**H**$_2$Ph), 6.68 (s, 1H, **H**-4), 6.79 (dt, *J* = 1.0, 7.5 Hz, 1H, **H**-5‘), 6.83 (dd, *J* = 1.0, 8.0 Hz, 1H, **H**-3‘), 6.87 (dd, *J* = 1.8, 7.5 Hz, 1H, **H**-6‘), 7.10-7.30 (m, 11H)

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 22.0 (**C**H$_3$, C-12), 26.2 (**C**H$_2$), 26.8 (**C**H$_2$), 28.8 (**C**H, C-6), 31.4 (CH$_2$), 38.7 (**C**H$_2$, C-5), 55.3 (**C**H$_3$, C-7‘ OMe), 66.9 (CH$_2$, OCH$_2$Ph), 70.1 (CH$_2$, OCH$_2$Ph), 109.7 (**C**H, C-3‘), 113.7 (**C**H, C-4), 120.4 (**C**H, C-5‘), 123.9 (**C**), 125.2 (**C**, C-1‘), 126.6 (**C**H, C-6‘), 127.3 (2x **C**H), 127.6 (**C**H), 128.2 (**C**H), 128.3 (2x **C**H), 128.5 (2x **C**H), 128.5 (2x **C**H), 129.0 (**C**H), 129.2 (**C**), 135.5 (**C**), 135.9 (**C**), 136.8 (**C**), 137.3 (**C**), 154.8 (**C**), 157.1 (**C**), 169.8 (**C**, C-10)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 696 (s), 751 (s), 838 (w), 909 (w), 1014 (m), 1029 (m), 1068 (m), 1107 (m), 1159 (m), 1240 (s), 1321 (m), 1374 (w), 1437 (m), 1455 (m), 1491 (m), 1598 (w), 1725 (s), 2832 (w), 2875 (w), 2921 (m), 2941 (m), 3032 (w), 3066 (w)



221

3-(Benzyloxy)-2-(2-methoxybenzyl)-6-methyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-1-carbonsäure (**221**)

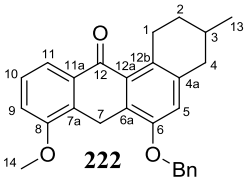
Es wurden 351 mg (692 µmol, 1.0 äq.) des Benzylesters **220** in ein Mikrowellenröhrchen überführt und zum Substrat 61 mg (152 µmol, 22 mol%) Aliquat 336 und 194 mg (3.4 mmol, 5.0 äq.) verriebenes KOH gegeben. In der Mikrowelle wurde die Reaktion mit 90 Watt (θ_{max} = 210 °C) durchgeführt. Nach 55 sec war die maximale Temperatur erreicht; die Temperatur wurde durch Anpassung der Mikrowellenleistung (2-4 Watt) für 10 min gehalten. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der Rückstand 3x in 10 mL Ether aufgeschlämmt und filtriert. Auf den Rückstand wurden 8 mL einer 1 M HCl-Lsg. und 20 mL DCM gegeben und ein saurer pH-Wert wurde eingestellt. Zur besseren Löslichkeit des Rückstandes wurden 10 mL THF zugegeben. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase 2x mit DCM/THF (8:1) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels am RV wurde das Rohprodukt aus 18 mL $CHCl_3$ umkristallisiert, wobei 238 mg Produkt gewonnen wurden. Aus der Mutterlauge konnten mittels Kieselgelchromatographie (PE:EE:AcOH = 50:10:1) weitere 32 mg Produkt isoliert

werden. Insgesamt wurden 270 mg (648 µmol, η = 93 %) Säure **221** aus der Reaktion erhalten.

Molmasse: M($C_{27}H_{28}O_4$) = 416.5 $^{g}/_{mol}$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.01 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, **H**-12), 1.21-1.36 (m, 1H, **H**-7_{ax}), 1.70-1.88 (m, 2H, **H**-$6,7_{eq}$), 2.35 (dd, *J* = 10.5, 17.0 Hz, 1H, **H**-5_{ax}), 2.57-2.69 (m, 2H, **H**-8), 2.77 (dd, J = 4.5, 16.5 Hz, 1H, H-5_{eq}), 3.76 (s, 3H, **H**-7‘ OMe), 3.81 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, **H**-11_{α}), 3.85 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, **H**-11_{β}), 4.95 (s, 2H, OC**H**$_2$Ph), 6.63 (dd, *J* = 1.8, 7.5 Hz, 1H, **H**-6‘), 6.73 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, **H**-5‘), 6.80 (s, 1H, **H**-4), 6.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, **H**-3‘), 7.05-7.09 (m, 2H), 7.12 (dt, *J* = 1.8, 8.0 Hz, 1H, **H**-4’), 7.22-7.27 (m, 3H)

^{13}C-NMR (100 MHz, DMSO-d_6): δ = 21.6 (**C**H_3, C-12), 25.6 (**C**H_2), 26.4 (**C**H_2), 28.2 (**C**H, C-6), 30.5 (CH_2), 38.0 (**C**H_2, C-5), 55.1 (**C**H_3, C-7‘ OMe), 69.0 (CH_2, OCH_2Ph), 109.8 (**C**H, C-3‘), 112.7 (**C**H, C-4), 119.8 (**C**H, C-5‘), 121.4 (**C**), 123.6 (**C**, C-1‘), 126.5 (**C**H, C-6‘), 126.9 (2x **C**H), 127.4 (**C**H), 128.0 (**C**), 128.1 (2x **C**H), 128.3 (**C**H), 128.3 (**C**), 136.1 (**C**), 137.1 (**C**), 154.0 (**C**), 156.5 (**C**), 171.3 (**C**, C-10)



222

6-(Benzyloxy)-8-methoxy-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrobenz[a]anthracen-12(7*H*)-on (**222**)

Nach **AAV 6** wurden 250 mg (600 µmol, 1.0 äq.) Säure **221** umgesetzt. Bei -15 °C konnte kaum Reaktionsumsatz festgestellt werden, weswegen die Reaktionsmischung für 44 h bei Raumtemperatur gerührt wurde. Nach der üblichen Aufarbeitung konnte das Produkt nicht aus EE ausgefällt werden und das Rohprodukt wurde einer Kieselgelchromatographie (PE:EE = 5:1) unterzogen. Es konnten nur 30 mg (75 µmol, η = 12.5%) Anthron **222** eluiert werden.

Molmasse: M($C_{27}H_{26}O_3$) = 398.5 $^{g}/_{mol}$

Schmelzpunkt: 178.5 – 180 °C (EE)

R_f = 0.34 (Kieselgel, PE:EE = 5:1)

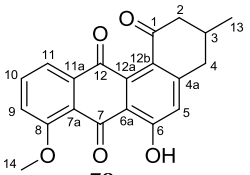
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.06 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, **H**-13), 1.30 (dtd, *J* = 5.5, 11.5, 12.4 Hz, 1H, **H**-2_{ax}), 1.78-1.91 (m, 1H, **H**-3), 1.97 (dtd, *J* = 2.8, 5.5, 12.4 Hz, 1H, **H**-2_{eq}), 2.46 (dd, *J* = 10.5, 16.5 Hz, 1H, **H**-4_{ax}), 2.83 (dd, *J* = 4.5, 16.5 Hz, 1H, **H**-4_{eq}), 3.25 (ddd, *J* = 6.0,

11.5, 18.5 Hz, 1H, **H**-1_{ax}), 3.51 (ddd, *J* = 3.3, 5.0, 18.5 Hz, 1H, **H**-1_{eq}), 3.94 (s, 3H, **H**-14 OMe), 4.03 (d, *J* = 25.0 Hz, 1H, **H**-7_{α}), 4.21 (d, *J* = 25.0 Hz, 1H, **H**-7_{β}), 5.21 (s, 2H, OC**H**$_2$Ph), 6.87 (s, 1H, **H**-5), 7.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.33-7.44 (m, 4H), 7.49-7.51 (m, 2H), 7.85 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H)

FT-IR $\tilde{\upsilon}$ [cm^{-1}] = 697 (m), 731 (m), 764 (m), 996 (m), 1028 (m), 1069 (m), 1097 (m), 1155 (w), 1220 (s), 1262 (s), 1315 (s), 1460 (m), 1597 (s), 1653 (s), 2871 (w), 2917 (w), 2946 (w)

MS (ESI (+), $^{m}/_{z}$ (%)): 399.2 (65, $[M+H]^+$), 819.3 (100, $[2M+Na]^+$), 1217,5 (90, $[3M+Na]^+$)

HR-MS (ESI (+), $^{m}/_{z}$): ($C_{27}H_{26}O_3 + H^+$) berechnet: 399.1960
gefunden: 399.1950



78

6-Hydroxy-8-methoxy-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrobenz[a]anthracen-1,7,12-trion[260]
((±)-Hatomarubigin A (78))

Nach **AAV 7** wurden 25 mg (62 µmol, 1.0 äq.) Anthron **222** mit 55 mg (144 µmol, 2.3 äq.) BPSPM in 20 mL DCM umgesetzt. Nach 25 min wurde die Reaktion aufgearbeitet. Die NMR-spektroskopische Untersuchung zeigte nur einen geringen Reaktionsumsatz an, weshalb die Reaktion erneut mit 105 mg (270 µmol, 4.4 äq.) BPSPM durchgeführt wurde. Das Rohprodukt wurde in 15 mL EtOH gelöst, 6 mg (6 µmol, 10 mol%, 10 %wt) Pd-C sowie 150 mg (1.9 mmol, 30 äq., 177 µL, ρ = 0.847 $^{g}/_{cm^3}$) 1,4-Cyclohexadien wurden zugefügt und die Reaktion wurde für 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde über Celite filtriert, das Lösungsmittel am RV entfernt und das Rohprodukt in 20 mL MeOH aufgenommen und nach **AAV 8** mit weißem Licht bestrahlt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Toluol:EE = 3:1) konnten 2.2 mg (6.5 µmol, η = 10 %) (±)-Hatomarubigin A **78** isoliert werden.

Molmasse: M($C_{20}H_{16}O_5$) = 336.3 $^{g}/_{mol}$

Schmelzpunkt: 211 – 212 °C (EE)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.26 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, **H**-13), 2.33-2.50 (m, 2H, **H**-2_{ax},3), 2.60 (dd, *J* = 10.5, 16.4 Hz, 1H, **H**-4_{ax}), 2.87-2.96 (m, 2H, **H**-2_{eq},4_{eq}), 4.06 (s, 3H, **H**-14

OMe), 6.96 (s, 1H, **H**-5), 7.31 (dd, *J* = 2.0, 7.5 Hz, 1H, **H**-9), 7.71-7.77 (m, 2H, **H**-10,11), 13.05 (s, 1H, OH)

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 21.4 (**C**H_3, C-13), 30.4 (**C**H, C-3), 38.7 (**C**H_2, C-4), 47.7 (**C**H_2, C-2), 56.7 (**C**H_3, C-14 OMe), 117.5 (**C**H, C-11), 117.8 (**C**), 120.1 (**C**H, C-9), 121.0 (**C**), 121.1 (**C**H, C-5), 128.2 (**C**H), 136.4 (**C**H, C-10), 137.6 (**C**), 137.8 (**C**), 152.3 (**C**), 160.4 (**C**), 163.7 (**C**), 184.7 (**C**, C-12), 188.5 (**C**, C-7), 198.0 (**C**, C-1),

FT-IR $\tilde{\upsilon}$ [cm^{-1}] = 733 (m), 787 (m), 844 (w), 939 (w), 1022 (m), 1221 (m), 1285 (m), 1368 (s), 1443 (m), 1474 (m), 1589 (m), 1639 (s), 1674 (m), 1697 (m), 2867 (w), 2927 (w), 2949 (w), 3000 (br)

MS (ESI (+), $^{m}/_{z}$ (%)): 337.1 (6, $[M+H]^+$), 356.1 (83), 359.1 (24, $[M+Na]^+$), 695.2 (100, $[2M+Na]^+$)

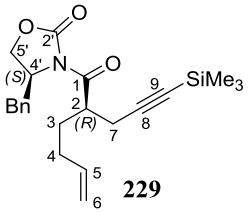
HR-MS (ESI (+), $^{m}/_{z}$): ($C_{20}H_{16}O_5 + Na^+$) berechnet: 359.0895
gefunden: 359.0911

2.3.3 YM-181741

Die folgenden Verbindungen wurden nach Literaturvorschriften synthetisiert:

Nr.	Verbindung	Literatur
227	Hexensäure	[271]
225	(*S*)-4-Benzyloxazolidin-2-on	[269,270]
	$[\alpha]_D^{24}$= -58.1 ° ($CHCl_3$, c = 1.00 $^{g}/_{100\ mL}$)	
228	3-(Trimethylsilyl)-propargylbromid	[293b]
410	(*S*)-4-Benzyl-3-(hex-5-enoyl)-oxazolidin-2-on	[204]
	$[\alpha]_D^{24}$= -55.3 ° ($CHCl_3$, c = 0.98 $^{g}/_{100\ mL}$)	

2.3.3.1 Synthese des Zyklisierungsvorläufers



229

(*S*)-4-Benzyl-3-((*R*)-2-(3-(trimethylsilyl)-prop-2-inyl)-hex-5-enoyl)-oxazolidin-2-on (**229**)

Bei -78 °C wurden zu 27.5 mL (10.0 g, 54.9 mmol, 1.5 äq.) einer 2 M Lösung von NaHMDS in THF 6.5 g (36.6 mmol, 1.0 äq., 6.3 mL, ρ = 1.03 $^{g}/_{cm^3}$) HMPT in 30 mL absolutiertem THF gegeben und 10.0 g (36.5 mmol, 1.0 äq.) (S)- 4-Benzyl-3-(hex-5-enoyl)-oxazolidin-2-on **410** in 30 mL THF zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 30 min bei -78 °C gerührt, bevor 11.1 g (54.9 mmol, 1.5 äq.) 3-(Trimethylsilyl)-propargylbromid **228** tropfenweise zugefügt wurden. Die Reaktionsmischung wurde für 24 h bei -78 °C gerührt, auf 150 mL ges. NH_4Cl-Lsg. gegeben, mit 100 mL EE verdünnt und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde 2x mit je 100 mL EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde am RV entfernt. Der Rückstand wurde erneut in 100 mL EE aufgenommen und 2x mit 50 mL EE gewaschen, um einen Großteil von HMPT abzutrennen. Die säulenchromatographische Reinigung (SiO_2, PE:EE = 10:1, d = 10 cm, h = 15 cm) lieferte 2 Fraktionen. Fraktion 1 enthielt 2.13 g Produkt als Diastereomergemisch (ca. 5:1) und Fraktion 2 enthielt 6.41 g des gewünschten

Diastereomers. Insgesamt wurden 8.54 g (22.2 mmol, η = 61 %) alkinyliertes Material **229** gewonnen.

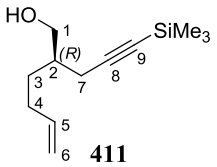
Molmasse: $M(C_{22}H_{29}NO_3Si)$ = 383.5 $^{g}/_{mol}$

R_f = 0.56 (Kieselgel, PE:EE = 12:1)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.12 (s, 9H, $Si(CH_3)_3$), 1.68 (dtd, *J* = 6.5, 7.3, 14.0 Hz, 1H, **H**-3_α), 1.92 (tdd, *J* = 7.0, 8.5, 14.0 Hz, 1H, **H**-3_β), 2.10 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H, **H**-4), 2.60 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H, **H**-7), 2.73 (dd, *J* = 10.0, 13.4 Hz, 1H, **H**-4_α'), 3.33 (dd, *J* = 3.3, 13.4 Hz, 1H, **H**-4_β'), 4.00 (p, *J* = 6.7 Hz, 1H, **H**-2), 4.14-4.22 (m, 2H, C**H**$_2$Ph), 4.70 (ddt, *J* = 3.3, 6.8, 10.0 Hz, 1H, **H**-4'), 4.96 (qd, *J* = 1.3, 10.2 Hz, 1H, **H**-6_α), 5.02 (qd, *J* = 1.6, 17.0 Hz, 1H, **H**-6_β), 5.78 (tdd, *J* = 6.7, 10.2, 17.0 Hz, 1H, **H**-5), 7.20-7.37 (m, 5H, Ph)

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.23 (3x **C**H_3, Si(**C**H_3)$_3$), 21.9 (**C**H_2, C-7), 30.2 (**C**H_2), 31.2 (**C**H_2), 38.0 (**C**H, C-2), 41.5 (**C**H_2, CH_2Ph), 55.4 (**C**H, C-4'), 66.1 (**C**H_2, C-4'), 86.6 (**C**, C-8), 105.4 (**C**, C-9), 115.2 (**C**H_2, C-6), 127.4 (2x **C**H), 129.0 (**C**H), 129.6 (2x **C**H), 135.5 (**C**), 137.7 (**C**H, C-5), 153.2 (**C**, C-2'), 174.5 (**C**, C-1)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 700 (s), 758 (s), 838 (s), 914 (w), 1014 (w), 1050 (m), 1194 (s), 1247 (s), 1290 (w), 1348 (m), 1385 (m), 1454 (w), 1698 (s), 1776 (s), 2175 (m), 2920 (w), 2957 (m), 3026 (w), 3076 (w)



411

(*R*)-2-(3-(Trimethylsilyl)-prop-2-inyl)-hex-5-enol (**411**)

Zu einer Lösung von 6.30 g (16.4 mmol, 1.0 äq.) Oxazolidin-2-on **229** in 70 mL Et_2O wurden bei 0 °C 1.5 mL (1.17 g, 32.8 mmol, 2.0 äq., ρ = 0.78 $^{g}/_{cm^3}$) MeOH gegeben und über 15 min 24 mL (936 mg, 48.2 mmol, 2.9 äq.) einer 2 M $LiBH_4$-Lsg in THF zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde 7 h bei 0 °C gerührt und auf eine ges. Na-K-Tartrat-Lsg. gegeben. Die Mischung wurde 3 h gerührt, die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde 2x mit 50 mL Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 20 mL ges. NaCl-Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und filtriert. Die säulenchromatographische Aufreinigung (SiO_2, PE:Et_2O = 4:1, d = 5 cm, h = 20 cm) lieferte 2.48 g (11.8 mmol, η = 71 %) Alkohol **411**.

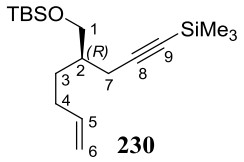
Molmasse: M($C_{12}H_{22}OSi$) = 210.4 $^{g}/_{mol}$

R_f = 0.32 (Kieselgel, PE:Et_2O = 4:1)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.15 (s, 9H, $Si(CH_3)_3$), 1.45 (tdd, *J* = 7.0, 8.0, 14.0 Hz, 1H, **H**-3_α), 1.50 (tdd, *J* = 6.8, 8.0, 14.0 Hz, 1H, **H**-3_β), 1.62 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H, O**H**), 1.71-1.81 (m, 1H, **H**-2), 2.07 (ttd, *J* = 1.3, 6.7, 14.5 Hz, 1H, **H**-4_α), 2.14 (ttd, *J* = 1.5, 6.7, 14.5 Hz, 1H, **H**-4_β), 2.28 (dd, *J* = 6.7, 17.1 Hz, 1H, **H**-7_α), 2.37 (dd, *J* = 5.4, 17.1 Hz, 1H, **H**-7_β), 3.63 (td, *J* = 5.9, 10.8 Hz, 1H, **H**-1_α), 3.68 (ddd, *J* = 5.0, 5.7, 10.8 Hz, 1H, **H**-1_β), 4.96 (qd, *J* = 1.4, 10.2 Hz, 1H, **H**-6_α), 5.03 (qd, *J* = 1.6, 17.0 Hz, 1H, **H**-6_β), 5.80 (tdd, *J* = 6.7, 10.2, 17.0 Hz, 1H, **H**-5)

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.23 (3x **C**H_3, $Si(\mathbf{C}H_3)_3$), 21.9 (**C**H_2, C-7), 29.9 (**C**H_2), 31.2 (**C**H_2), 39.2 (**C**H, C-2), 65.4 (**C**H_2, C-1), 86.6 (**C**, C-8), 105.4 (**C**, C-9), 115.0 (**C**H_2, C-6), 138.5 (**C**H, C-5)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 696 (w), 758 (m), 837 (s), 911 (w), 995 (w), 1033 (m), 1248 (m), 1290 (w), 1428 (w), 2172 (m), 2925 (m), 2956 (m), 3080 (w), 3349 (br)



230

(*R*)-1-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-(3-(trimethylsilyl)-prop-2-inyl)-hex-5-en (**230**)

Einer Lösung aus 2.20 g (10.1 mmol, 1.0 äq.) Alkohol **411** in 40 mL DCM wurden 827 mg (12.1 mmol, 1.2 äq.) Imidazol und 124 mg (1.0 mmol, 10 mol%) DMAP zugefügt. Bei 0 °C wurden portionsweise 1.98 g (13.2 mmol, 1.3 äq.) TBSCl zugegeben und die Reaktionsmischung wurde nach Erwärmen auf Raumtemperatur für 5 h gerührt. Die Reaktionslösung wurde filtriert, der Rückstand mit Et_2O und das Filtrat 2x mit 20 mL ges. $NaHCO_3$-Lsg. gewaschen. Die wässrigen Phasen wurden 1x mit 25 mL Et_2O zurück-extrahiert. Die organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und das Rohprodukt wurde mittels Kieselgelchromatographie (PE:Et_2O = 50:1) aufgereinigt. Es wurden 2.97 g (9.1 mmol, η = 90 %) Produkt **230** erhalten.

Molmasse: M($C_{18}H_{36}OSi_2$) = 324.6 $^{g}/_{mol}$

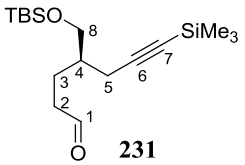
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.05 (s, 6H, Si(C**H**$_3$)$_2$), 0.14 (s, 9H, Si(C**H**$_3$)$_3$), 0.89 (s, 9H, Si(C(C**H**$_3$)$_3$), 1.40-1.49 (m, 2H, **H**-3), 1.69 (heptett, *J* =6.1 Hz, 1H, **H**-2), 2.05 (ttd, *J* = 1.3, 6.7, 14.5 Hz, 1H, **H**-4$_\alpha$), 2.12 (ttd, *J* = 1.5, 7.5, 14.5 Hz, 1H, **H**-4$_\beta$), 2.28 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H, **H**-7), 3.54 (dd, *J* = 6.4, 10.0 Hz, 1H, **H**-1$_\alpha$), 3.59 (dd, *J* = 5.0, 10.0 Hz, 1H, **H**-1$_\beta$), 4.95 (tdd, *J* = 1.3, 2.2, 10.1 Hz, 1H, **H**-6$_\alpha$), 5.03 (tdd, *J* = 1.5, 2.0, 17.0 Hz, 1H, **H**-6$_\beta$), 5.80 (tdd, *J* = 6.7, 10.1, 17.0 Hz, 1H, **H**-5)

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = -5.2 (2x **C**H$_3$, Si(**C**H$_3$)$_2$), 0.3 (3x**C**H$_3$, Si(**C**H$_3$)$_3$), 18.4 (C, Si(**C**(CH$_3$)$_3$), 21.4 (**C**H$_2$, C-7), 26.0 (3x**C**H$_3$, Si(C(**C**H$_3$)$_3$), 29.4 (**C**H$_2$), 31.2 (**C**H$_2$), 39.4 (**C**H, C-2), 64.5 (**C**H$_2$, C-1), 85.7 (**C**, C-8), 105.9 (**C**, C-9), 114.6 (**C**H$_2$, C-6), 138.9 (**C**H, C-5)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 667 (w), 758 (m), 774 (m), 835 (s), 910 (w), 993 (w), 1100 (m), 1248 (m), 1360 (w), 1471 (w), 2174 (m), 2857 (m), 2928 (m), 2956 (m)

MS (ESI (+), $^{m}/_{z}$ (%)) = 347.2 (100, [M+Na]$^+$); 348.2 (76)

HR-MS (ESI (+), $^{m}/_{z}$): ($C_{18}H_{36}OSi_2$ + Na^+) berechnet: 347.2202
gefunden: 347.2213



231

(*R*)-4-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)methyl)-7-(trimethylsilyl)-hept-6-inal (**231**)

Entsprechend der **AAV 9** wurden 910 mg (2.8 mmol, 1.0 äq.) **230** in 40 mL DCM der Ozonolysereaktion (I = 250 mA) unterzogen. Die Aufarbeitung der Reaktionslösung erfolgte durch Zugabe von 804 mg (3.0 mmol, 1.1 äq.) PPh_3 in 3 mL DCM und Erwärmen auf Raumtemperatur. Nach Säulenchromatographie (SiO_2, PE:Et_2O = 20:1 → 14:1) wurden 466 mg (1.4 mmol, η = 50 %) Aldehyd **231** isoliert.

Molmasse: M($C_{17}H_{34}O_2Si_2$) = 326.6 $^{g}/_{mol}$

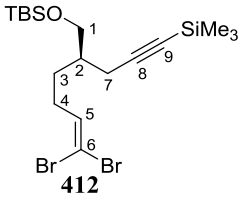
R$_f$ = 0.32 (Kieselgel, PE:Et_2O = 15:1)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.05 (s, 6H, Si(C**H**$_3$)$_2$), 0.13 (s, 9H, Si(C**H**$_3$)$_3$), 0.88 (s, 9H, Si(C(C**H**$_3$)$_3$), 1.65-1.79 (m, 3H, **H**-3,4), 2.24-2.32 (m, 2H, **H**-5), 2.43-2.56 (m, 2H, **H**-2), 3.54-3.61 (m, 2H, **H**-1), 9.77 (t, *J* = 1.7, 1H, **H**-1)

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = -5.3 (2x **C**H_3, Si(**C**H_3)$_2$), 0.2 (3x**C**H_3, Si(**C**H_3)$_3$), 18.4 (C, Si(**C**(CH_3)$_3$), 21.5 (**C**H_2, C-5), 22.9 (**C**H_2, C-3), 26.0 (3x**C**H_3, Si(C(**C**H_3)$_3$), 39.5 (**C**H, C-4), 41.6 (**C**H_2, C-2), 64.4 (**C**H_2, C-8), 86.2 (**C**, C-5), 105.2 (**C**, C-7), 202.5 (**C**H, C-1)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 667 (w), 758 (m), 775 (m), 834 (s), 938 (w), 1005 (w), 1037 (w), 1084 (m), 1248 (m), 1361 (w), 1388 (w), 1471 (w), 1728 (m), 2174 (m), 2708 (w), 2857 (m), 2928 (m), 2956 (m)

MS (FD, $^m/_z$ (%)) = 327.4 (10, $[M+H]^+$); 269.3 (100, $[M-^tBu]^+$)



412

(*R*)-6,6-Dibrom-1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-(3-(trimethylsilyl)-prop-2-inyl)-hex-5-en (412)

Nach **AAV 10** *Teil 1* wurden 450 mg (1.4 mmol, 1.0 äq.) Aldehyd **231** in 517 mg (1.1 mmol, η = 78 %) Dibromolefin **412** überführt.

Molmasse: M($C_{18}H_{34}Br_2OSi_2$) = 482.4 $^g/_{mol}$

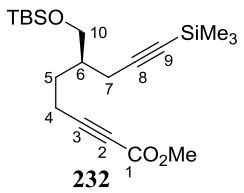
R_f = 0.23 (Kieselgel, PE:Et_2O = 90:1)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.05 (s, 6H, Si(C**H**$_3$)$_2$), 0.14 (s, 9H, Si(C**H**$_3$)$_3$), 0.89 (s, 9H, Si(C(C**H**$_3$)$_3$), 1.47 (qd, *J* = 6.8, 14.5 Hz, 1H, **H**-3$_α$), 1.52 (qd, *J* = 6.8, 14.5 Hz, 1H, **H**-3$_β$), 1.68 (heptett, *J* = 6.0 Hz, 1H, **H**-2), 2.11 (qd, *J* = 7.5, 15.1 Hz, 1H, **H**-4$_α$), 2.28 (qd, *J* = 7.5, 15.1 Hz, 1H, **H**-4$_β$), 2.28 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H, **H**-7), 3.55 (dd, *J* = 6.0, 10.8 Hz, 1H, **H**-1$_α$), 3.55 (dd, *J* = 5.0, 10.8 Hz, 1H, **H**-1$_β$), 6.38 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, **H**-5)

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = -5.3 (2x **C**H_3, Si(**C**H_3)$_2$), 0.3 (3x**C**H_3, Si(**C**H_3)$_3$), 18.4 (C, Si(**C**(CH_3)$_3$), 21.5 (**C**H_2, C-7), 26.0 (3x**C**H_3, Si(C(**C**H_3)$_3$), 28.3 (**C**H_2), 30.7 (**C**H_2), 39.5 (**C**H, C-2), 64.3 (**C**H_2, C-1), 86.0 (**C**), 88.9 (**C**), 105.4 (**C**, C-9), 138.7 (**C**H, C-5)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 667 (w), 697 (w), 758 (m), 774 (m), 834 (s), 938 (w), 1005 (w), 1038 (w), 1101 (m), 1248 (m), 1360 (w), 1470 (w), 2174 (m), 2857 (m), 2899 (w), 2927 (m), 2955 (m)

MS (FD, $^m/_z$ (%)) = 483.2 (15, $[M+H]^+$); 481.2 (3), 482.1 (3), 484.2 (5), 425.1 (100, $[M-^tBu]^+$), 423.1 (51, $[M-^tBu]^+$), 424.1 (8), 426.1(22), 427.1 (68), 428.1 (15)



(*R*)-6-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)methyl)-9-(trimethylsilyl)-nona-2,8-diinsäuremethylester (232)

500 mg (1.0 mmol, 1.0 äq.) Dibromolefin **412** wurden in 30 mL absolutiertem THF nach **AAV 10** *Teil 2* mit 912 µL (143 mg, 2.2 mmol, 2.2 äq., 2.5 M (Hexan)) ^{n}BuLi umgesetzt und das Lithiumacetylid wurde durch Zugabe von 143 mg (1.5 mmol, 1.5 äq., 116 µL, ρ = 1.229 $^{g}/_{cm^3}$) Methylchloroformiat in den Methylester **232** überführt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2, PE:Et_2O = 25:1) wurden 361 mg (948 µmol, η = 90 %) farbloses Öl erhalten.

Molmasse: M($C_{20}H_{36}O_3Si_2$) = 380.6 $^{g}/_{mol}$

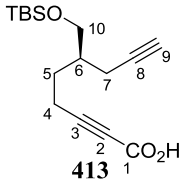
R_f = 0.36 (Kieselgel, PE:Et_2O = 20:1)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.04 (s, 6H, Si(C**H**$_3$)$_2$), 0.13 (s, 9H, Si(C**H**$_3$)$_3$), 0.88 (s, 9H, Si(C(C**H**$_3$)$_3$), 1.66 (qd, *J* = 7.2, 14.0 Hz, 1H, **H**-5$_α$), 1.68 (qd, *J* = 7.0, 14.0 Hz, 1H, **H**-5$_β$), 1.82 (heptett, *J* = 6.1 Hz, 1H, **H**-6), 2.25 (dd, *J* = 6.4, 17.1 Hz, 1H, **H**-7$_α$), 2.30 (dd, *J* = 5.9, 17.1 Hz, 1H, **H**-7$_β$), 2.39 (td, *J* = 7.2, 17.5 Hz, 1H, **H**-4$_α$), 2.43 (td, *J* = 7.5, 17.5 Hz, 1H, **H**-4$_β$), 3.56 (dd, *J* = 5.7, 10.0 Hz, 1H, **H**-10$_α$), 3.60 (dd, *J* = 5.0, 10.0 Hz, 1H, **H**-10$_β$), 3.75 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, OC**H**$_3$)

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = -5.3 (2x **C**H$_3$, Si(**C**H$_3$)$_2$), 0.2 (3x**C**H$_3$, Si(**C**H$_3$)$_3$), 16.6 (**C**H$_2$, C-4), 18.4 (C, Si(**C**(CH$_3$)$_3$), 21.5 (**C**H$_2$, C-7), 26.0 (3x**C**H$_3$, Si(C(**C**H$_3$)$_3$), 28.4 (**C**H$_2$, C-5), 38.9 (**C**H, C-6), 52.7 (**C**H$_3$, OMe), 64.4 (**C**H$_2$, C-10), 73.1 (**C**, C-2), 86.3 (**C**), 89.5 (**C**), 105.0 (**C**, C-9), 154.3 (**C**H, C-1)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 669 (w), 752 (m), 775 (m), 834 (s), 939 (w), 1005 (w), 1037 (w), 1073 (m), 1104 (m), 1248 (m), 1360 (w), 1433 (w), 1471 (w), 1717 (m), 2173 (m), 2238 (m), 2857 (m), 2929 (m), 2955 (m)

MS (ESI, $^{m}/_{z}$ (%)) = 419.2 (54, [M+K]$^+$); 420.2 (10), 368.0 (100)



413

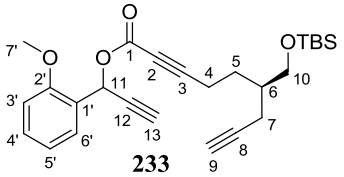
(*R*)-6-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)methyl)-nona-2,8-diinsäure (**413**)

Nach **AAV 12** wurden 580 mg (1.5 mmol, 1.0 äq.) Diinsäuremethylester **232** verseift und 393 mg (1.3 mmol, η =87 %) Säure **413** erhalten.

Molmasse: $M(C_{16}H_{26}O_3Si) = 294.4\ ^{g}/_{mol}$

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.05 (s, 6H, Si(C**H**$_3$)$_2$), 0.88 (s, 9H, Si(C(C**H**$_3$)$_3$), 1.69 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, **H**-5), 1.84 (heptett, *J* = 6.0 Hz, 1H, **H**-6), 1.95 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H, **H**-9), 2.27 (dd, *J* = 2.6, 6.0 Hz, 2H, **H**-7), 2.43 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, **H**-4), 3.54 (dd, *J* = 6.0, 10.0 Hz, 1H, **H**-10$_\alpha$), 3.59 (dd, *J* = 5.0, 10.0 Hz, 1H, **H**-10$_\beta$)

2.3.3.2 Zyklisierung und Synthese des Anguzyklinon-Naturstoffs



233

{6-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)methyl)-nona-2,8-diinsäure}-(1-(2-Methoxyphenyl)-prop-2-inyl)-ester (**233**)

180 mg (1.11 mmol, 1.0 äq.) 1-(2-Methoxyphenyl)-propargylalkohol **212** wurden nach **AAV 2** mit 351 mg (1.19 mmol, 1.07 äq.) Säure **413** verestert. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2, PE:Et_2O = 12:1) wurden 162 mg (369 µmol, η = 33 %) Triinester **233** gewonnen.

Molmasse: $M(C_{26}H_{34}O_4Si) = 438.6\ ^{g}/_{mol}$

R_f = 0.27 (Kieselgel, PE:Et_2O = 10:1)

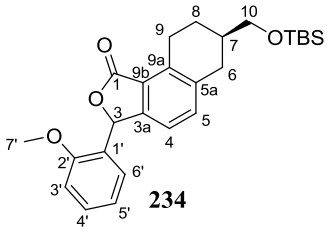
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.05 (s, 6H, Si(C**H**$_3$)$_2$), 0.87 (s, 9H, Si(C(C**H**$_3$)$_3$), 1.66 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, **H**-5), 1.81 (heptett, *J* = 6.1 Hz, 1H, **H**-6), 1.93 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, **H**-9), 2.25 (dd, *J* = 2.7, 6.1 Hz, 2H, **H**-7), 2.39 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, **H**-4), 2.64 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, **H**-13), 3.54 (dd, *J* = 6.0, 10.0 Hz, 1H, **H**-10$_\alpha$), 3.59 (dd, *J* = 5.0, 10.0 Hz, 1H, **H**-10$_\beta$), 3.84 (s, 3H, **H**-7'), 6.84 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, **H**-11), 6.89 (dd, *J* = 1.0, 8.3 Hz, 1H, **H**-3'), 7.00 (dt, *J* = 1.0, 7.5 Hz, 1H, **H**-5'), 7.35 (dd, *J* = 1.6, 7.5 Hz, 1H, **H**-4'), 7.70 (dd, *J* = 1.6, 7.5 Hz, 1H, **H**-6')

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = -5.3 (2x **C**H$_3$, Si(**C**H$_3$)$_2$), 16.6 (**C**H$_2$, C-4), 18.4 (C, Si(**C**(CH$_3$)$_3$), 19.8 (**C**H$_2$, C-7), 26.0 (3x**C**H$_3$, Si(C(**C**H$_3$)$_3$), 28.1 (**C**H$_2$, C-5), 38.8 (**C**H, C-6), 55.7 (**C**H$_3$, C-7' OMe), 61.6 (**C**H, C-11), 64.0 (**C**H$_2$, C-10), 69.8 (**C**H, C-9), 73.0 (**C**, C-2), 75.6 (**C**H, C-13), 79.6 (**C**, C-12), 82.2 (**C**, C-8), 90.1 (**C**, C-3), 110.9 (**C**H, C-3'), 120.8 (**C**H, C-5'), 123.8 (**C**, C-1'), 129.2 (**C**H), 130.9 (**C**H), 152.5 (**C**, C-1), 156.9 (**C**, C-2')

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 666 (m), 752 (s), 776 (s), 834 (s), 910 (m), 999 (w), 1026 (m), 1059 (m), 1108 (w), 1231 (s), 1251 (s), 1287 (w), 1324 (w), 1464 (m), 1492 (m), 1603 (w), 1714 (s), 2233 (m), 2857 (m), 2929 (m), 2956 (m), 3295 (m)

MS (ESI (+), $^m/_z$ (%)): 461.2 (100, [M+Na]$^+$), 462.2 (15)

HR-MS (ESI (+), $^m/_z$): ($C_{26}H_{34}O_4Si$ + Na^+) berechnet: 461.2124
gefunden: 461.2145



7-((tert-Butyldimethylsilyloxy)methyl)-3-(2-methoxyphenyl)-6,7,8,9-tetrahydronaphtho-[1,2-*c*]furan-1(3*H*)-on (**234**)

Unter Anwendung von **AAV 4** wurden 150 mg (342 µmol, 1.0 äq.) Triinester **233** mit 78 mg (9 µmol, 2.5 mol%) Wilkinsonkatalysator bei 55 °C in 20 mL DCM zyklisiert. Die Substratlösung wurde mittels Spritzenpumpe (3.5 $^{mL}/_h$) zugegeben. Das Rohprodukt wurde mittels Kieselgelchromatographie (PE:EE = 12:1) gereinigt und es wurden 146 mg (333 µmol, η = 97 %) Phthalid **234** als Diastereomerengemisch isoliert.

Molmasse: M($C_{26}H_{34}O_4Si$) = 438.6 $^g/_{mol}$

R$_f$ = 0.25 (Kieselgel, PE:EE = 12:1)

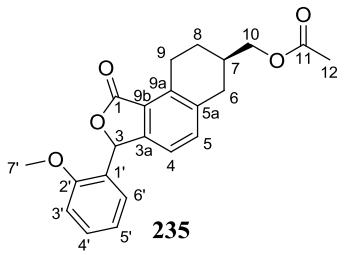
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): Diastereomere δ = 0.07 (s, 6H, Si(C**H**$_3$)$_2$), 0.91 (s, 9H, Si(C(C**H**$_3$)$_3$), 1.38-1.51 (m, 1H, **H**-8$_{ax}$), 1.89-2.08 (m, 2H, **H**-7,8$_{eq}$), 2.53 (dd, *J* = 9.0, 17.1 Hz, 1H, **H**-6$_{ax}$), 2.86-2.93 (m, 1H, **H**-6$_{eq}$), 3.02 (ddd, *J* = 6.5, 11.5, 18.5 Hz, 1H, **H**-9$_{ax}$), 3.52-3.67 (m, 3H, **H**-9$_{eq}$,10), 3.92 (s, 3H, OMe), 6.77 (s, 1H, **H**-3), 6.88 (dt, *J* = 1.0, 7.5 Hz, 1H, **H**-5‘), 6.95 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, **H**-3‘), 7.06 (dd, *J* = 1.6, 7.5 Hz, 1H, **H**-6‘), 7.13 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, **H**-4), 7.29 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, **H**-5), 7.30 (ddd, *J* = 1.7, 7.5, 8.2 Hz, 1H, **H**-4‘)

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = -5.3 (2x **C**H$_3$, Si(**C**H$_3$)$_2$), 18.4 (C, Si(**C**(CH$_3$)$_3$), 24.7 (**C**H$_2$), 25.1 (**C**H$_2$), 26.0 (3x**C**H$_3$, Si(C(**C**H$_3$)$_3$), 32.5 (**C**H$_2$, C-6), 36.6 (**C**H, C-7), 55.7 (**C**H$_3$, C-7‘ OMe), 67.6 (**C**H$_2$, C-10), 76.7 (**C**H, C-3), 111.0 (**C**H, C-3‘), 119.8 (**C**H, C-4), 120.9 (**C**H, C-5‘), 122.7 (**C**, C-9b), 125.8 (**C**, C-1‘), 126.9 (**C**H, C-6‘), 130.0 (**C**H, C-4’), 135.5 (**C**H, C-5), 138.0 (**C**, C-9a), 138.2 (**C**, C-5a), 149.0 (**C**, C-3a), 157.1 (**C**, C-2‘), 171.4 (**C**, C-1)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 753 (s), 775 (s), 835 (m), 1010 (m), 1024 (m), 1058 (m), 1084 (m), 1113 (s), 1158 (w), 1213 (w), 1249 (s), 1292 (m), 1438 (w), 1463 (m), 1491 (m), 1601 (w), 1758 (s), 2855 (m), 2928 (m), 2956 (m)

MS (ESI (+), $^m/_z$ (%)): 439.2 (77, [M+H]$^+$), 440.2 (11), 461.2 (20, [M+Na]$^+$), 477.2 (12, [M+K]$^+$), 899.4 (100, [2M+Na]$^+$), 900.4 (48), 1337.6 (35, [3M+Na]$^+$)

HR-MS (ESI (+), $^m/_z$): ($C_{26}H_{34}O_4Si$ + H$^+$) berechnet: 439.2305
gefunden: 439.2319



235

7-(Acetoxymethyl)-3-(2-methoxyphenyl)-6,7,8,9-tetrahydronaphtho-[1,2-*c*]furan-1(3*H*)-on (**235**)

141 mg (321 µmol, 1.0 äq.) Phthalid **234** wurden in 4 mL MeOH sowie 2 mL THF gelöst. 0.1 mL konz. HCl-Lsg. wurden in 6 mL MeOH gelöst und diese Mischung wurde bei 0 °C zur Reaktionslösung gegeben. Nach 5 min war kein Edukt mehr zu erkennen und die Reaktionsmischung wurde mit 10 mL DCM verdünnt und auf 10 mL ges. $NaHCO_3$-Lsg gegeben. Die wässrige Phase wurde 3x mit 10 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 12 mL ges. NH_4Cl-Lsg. gewaschen und über $MgSO_4$

getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt wurde in 5 mL trockenem DCM aufgenommen. Zur Lösung erfolgte die Zugabe von 4 mg (32 µmol, 10 mol%) DMAP und 135 µL (97 mg, 964 µmol, 3.0 äq., ρ = 0.72 $^{g}/_{cm^3}$) NEt_3. Nach Abkühlen auf 0 °C wurden 59 µL (64 mg, 643 µmol, 2.0 äq., ρ = 1.08 $^{g}/_{cm^3}$) Ac_2O zugegeben und die Reaktionsmischung wurde 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Zugabe von einigen Tropfen Methanol und Gießen auf 10 mL ges. $NaHCO_3$-Lsg. folgte die dreimalige Extraktion mit DCM (je 10 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 7 mL ges. NH_4Cl-Lsg gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Aufreinigung mittels Kieselgelchromatographie (PE:EE = 3:1, 1% DCM) konnten 93 mg (254 µmol, η = 79 %) acetyliertes Phthalid **235** als Diastereomerengemisch erhalten werden

Molmasse: $M(C_{22}H_{22}O_5)$ = 366.4 $^{g}/_{mol}$

R_f = 0.21 (Kieselgel, PE:EE = 4:1)

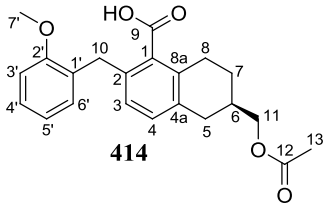
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): Diastereomere δ = 1.41-1.53 (m, 1H, **H**-8_{ax}), 2.00-2.18 (m, 2H, **H**-$7,8_{eq}$), 2.06 (s, 3H, **H**-12), {2.52 (dd, *J* = 9.5, 17.1 Hz, 1H, **H**-6_{ax}) bzw. 2.54 (dd, *J* = 9.5, 17.0 Hz, 1H, **H**-6_{ax})}, {2.89 (dd, *J* = 5.0, 17.0 Hz, 1H, **H**-6_{eq}) bzw. 2.89 (dd, *J* = 5.0, 17.0 Hz, 1H, **H**-6_{eq})}, 3.00 (ddd, *J* = 6.0, 11.1, 18.5 Hz, 1H, **H**-9_{ax}), {3.59 (ddd, *J* = 3.0, 5.7, 18.5 Hz, 1H, **H**-9_{eq}) bzw. 3.60 (ddd, *J* = 3.0, 5.7, 18.5 Hz, 1H, **H**-9_{eq})}, 3.88 (s, 3H, OMe), 4.03 (dd, *J* = 6.6, 10. Hz, H-10_{α}), 4.06 (dd, *J* = 6.6, 10. Hz, H-10_{β}), 6.73 (s, 1H, **H**-3), 6.85 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, **H**-5‘), 6.93 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, **H**-3‘), 7.03 (dd, *J* = 1.7, 7.5 Hz, 1H, **H**-6‘), 7.12 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, **H**-4), 7.25 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, **H**-5), 7.30 (ddd, *J* = 1.7, 7.5, 8.1 Hz, 1H, **H**-4‘)

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 21.0 (**C**H_3 C-12), 24.3 (**C**H_2), 25.1 (**C**H_2), 32.4 (**C**H_2, C-6), 33.3 (**C**H, C-7), 55.6 (**C**H_3, C-7‘ OMe), 68.3 (**C**H_2, C-10), 76.7 (**C**H, C-3), 110.9 (**C**H, C-3‘), 120.0 (**C**H, C-4), 120.8 (**C**H, C-5‘), 122.6 (**C**, C-9b), 125.5 (**C**, C-1‘), 126.7 (**C**H, C-6‘), 130.0 (**C**H, C-4’), 135.3 (**C**H, C-5), 136.8 (**C**), 137.5 (**C**), 149.2 (**C**, C-3a), 157.0 (**C**, C-2‘), 171.2 (**C**, C-1), 171.2 (**C**, C-11)

FT-IR $\tilde{\upsilon}$ [cm^{-1}] = 727 (s), 754 (s), 775 (s), 826 (w), 909 (m), 1009 (m), 1024 (m), 1092 (m), 1109 (m), 1159 (w), 1245 (s), 1290 (m), 1363 (w), 1437 (w), 1463 (m), 1491 (m), 1601 (w), 1741 (s), 2839 (w), 2885 (w), 2938 (m)

MS (ESI (+), $^{m}/_{z}$ (%)): 367.1 (6, $[M+H]^+$), 389.1 (100, $[M+Na]^+$), 405.1 (12, $[M+K]^+$), 553.5 (48), 755.2 (100, $[2M+Na]^+$), 919.6 (22)

HR-MS (ESI (+), $^{m}/_{z}$): ($C_{22}H_{22}O_5 + Na^+$) berechnet: 389.1365
gefunden: 389.1370



414

(*R*)-6-(Acetoxymethyl)-2-(2-methoxybenzyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-1-carbonsäure (**414**)

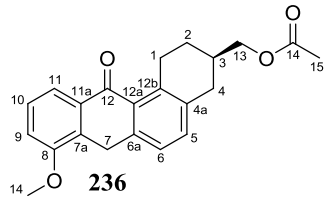
In 10 mL EE wurden 91 mg (248 µmol, 1.0 äq.) Phthalid **235** nach **AAV 5** quantitativ zur Säure **414** reduziert.

Molmasse: $M(C_{22}H_{24}O_5) = 368.4\ ^{g}/_{mol}$

^{1}**H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.46 (dtd, *J* = 6.5, 11.5, 12.5 Hz, 1H, **H**-7_{ax}) 1.93-2.17 (m, 2H, **H**-$6,7_{eq}$), 2.08 (s, 3H, **H**-13), 2.50 (dd, *J* = 10.0, 16.5 Hz, 1H, **H**-5_{ax}), 2.80-2.99 (m, 3H, **H**-5_{eq},8), 3.76 (s, 3H, **H**-7‘ OMe), 3.94-4.09 (m, 4H, **H**-10,11), 6.81 – 6.91 (m, 3H), 7.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (dt, *J* = 1.6, 7.8 Hz, 1H)

^{13}**C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 21.0 (**C**H_3 C-13), 25.8 (**C**H_2), 26.4 (**C**H_2), 32.6 (**C**H_2), 33.1 (**C**H_2, C-10), 33.3 (**C**H, C-6), 55.4 (**C**H_3, C-7‘ OMe), 68.6 (**C**H_2, C-11), 110.4 (**C**H, C-3‘), 120.6 (**C**H), 127.4 (**C**H), 127.6 (**C**H), 128.8 (**C**), 130.6 (**C**H), 130.8 (**C**H), 132.9 (**C**), 133.0 (**C**), 133.7 (**C**), 135.6 (**C**), 157.3 (**C**, C-2‘), 171.5 (**C**, C-11), 175.2 (**C**, C-9)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 729 (s), 753 (s), 812 (m), 835 (w), 909 (m), 1029 (m), 1106 (m), 1143 (m), 1174 (m), 1240 (s), 1365 (w), 1437 (m), 1461 (m), 1492 (m), 1599 (w), 1696 (s), 1726 (s), 2835 (w), 2939 (m), 3062 (br)



236

(*R*)-3-(Acetoxymethyl)-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydrobenz[a]anthracen-12(7*H*)-on (**236**)

91 mg (247 µmol, 1.0 äq.) der Tetrahydronaphtalin-1-carbonsäure **414** wurden entsprechend **AAV 6** umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Toluol:EE = 30:1) und Kristallisation aus EE wurden 70 mg (200 µmol, η = 80 %) Anthron **236** erhalten.

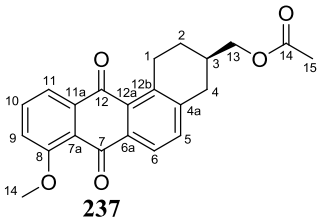
Molmasse: M($C_{22}H_{22}O_4$) = 350.4 $^{g}/_{mol}$

R_f = 0.15 (Kieselgel, PE:EE = 16:1)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.41 (dtd, *J* = 5.4, 11.4, 12.6 Hz, 1H, **H**-2_{ax}), 2.03-2.20 (m, 2H, **H**-2_{eq},3), 2.10 (s, 3H, **H**-15), 2.61 (dd, *J* = 10.5, 16.5 Hz, 1H, **H**-4_{ax}), 2.94 (dd, *J* = 4.2, 16.4 Hz, 1H, **H**-4_{eq}), 3.34 (ddd, *J* = 6.2, 11.5, 18.5 Hz, 1H, **H**-1_{ax}), 3.65 (ddd, *J* = 3.3, 5.2, 18.5 Hz, 1H, **H**-1_{eq}), 3.94 (s, 3H, **H**-14 OMe), 4.07 (dd, *J* = 6.6, 10.5 Hz, 1H, **H**-13_{α}), 4.10 (dd, *J* = 6.6, 10.5 Hz, 1H, **H**-13_{β}), 4.13 (d, *J* = 24.0 Hz, 1H, **H**-7_{α}), 4.23 (d, *J* = 24.0 Hz, 1H, **H**-7_{β}), 7.06 (dd, *J* = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.29 (s, 2H, **H**-5,6), 7.40 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, **H**-10), 7.84 (dd, *J* = 1.2, 8.0 Hz, 1H)

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 21.0 (**C**H_3, C-15), 26.4 (**C**H_2), 28.2 (**C**H_2), 28.6 (**C**H_2), 32.8 (**C**H, C-3), 33.6 (**C**H_2), 55.7 (**C**H_3, C-14 OMe), 68.6 (**C**H_2, C-13), 112.5 (**C**H, C-9), 119.1 (**C**H, C-11), 126.6 (**C**H), 127.3 (**C**H), 128.4 (**C**), 130.1 (**C**), 133.7 (**C**H), 135.0 (**C**), 135.3 (**C**), 139.9 (**C**), 140.2 (**C**), 156.2 (**C**, C-8), 171.3 (**C**, C-14), 187.1 (**C**, C-12)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 717 (m), 767 (m), 972 (w), 1043 (m), 1076 (m), 1254 (s), 1315 (s), 1358 (w), 1420 (w), 1438 (m), 1477 (m), 1595 (s), 1653 (s), 1736 (s), 2833 (w), 2935 (m)



237

(*R*)-3-(Acetoxymethyl)-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydrobenz[a]anthracen-7,12-dion (**237**)

Die Oxidation mit 172 mg (455 µmol, 2.3 äq.) $Ag(py)_2MnO_4$ wurde nach **AAV 7** durchgeführt. Aus 69 mg (197 µmol, 1.0 äq.) Anthron **236** wurden 62 mg (170 µmol, η = 86 %) Anthrachinon **237** gewonnen. Die Aufreinigung erfolgte mittels Kieselgelchromatographie (Toluol:EE = 5:1).

Molmasse: M($C_{22}H_{20}O_5$) = 364.4 $^{g}/_{mol}$

Schmelzpunkt: 125 °C (EE)

R_f = 0.31 (Kieselgel, Toluol:EE = 5:1)

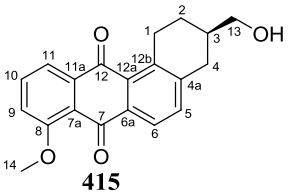
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.41 (dtd, *J* = 5.4, 11.3, 12.8 Hz, 1H, **H**-2_{ax}), 2.01-2.09 (m, 2H, **H**-2_{eq},3), 2.09 (s, 3H, **H**-15), 2.62 (dd, *J* = 10.5, 17.0 Hz, 1H, **H**-4_{ax}), 2.96 (ddd, *J* = 2.3, 5.1, 17.0 Hz, 1H, **H**-4_{eq}), 3.21 (ddd, *J* = 6.2, 11.5, 19.0 Hz, 1H, **H**-1_{ax}), 3.54 (ddd, *J* = 3.1, 5.1, 19.0 Hz, 1H, **H**-1_{eq}), 4.01 (s, 3H, **H**-14 OMe), 4.04 (dd, *J* = 6.5, 10.5 Hz, 1H, **H**-13_{α}), 4.09 (dd, *J* = 6.5, 10.5 Hz, 1H, **H**-13_{β}), 7.25 (dd, *J* = 1.2, 8.3 Hz, 1H, **H**-9), 7.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, **H**-5), 7.65 (dd, *J* = 7.9, 8.3 Hz, 1H, **H**-10), 7.80 (dd, *J* = 1.2, 8.0 Hz, 1H, **H**-11), 8.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, **H**-6)

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 21.0 (**C**H_3, C-15), 26.0 (**C**H_2, C-2), 28.3 (**C**H_2, C-1), 32.6 (**C**H, C-3), 34.0 (**C**H_2, C-4), 56.5 (**C**H_3, C-14 OMe), 68.3 (**C**H_2, C-13), 116.9 (**C**H, C-9), 119.7 (**C**H, C-11), 120.9 (**C**, C-7a), 125.2 (**C**H, C-6), 130.4 (**C**, C-4a), 134.9 (**C**H, C-10), 134.9 (**C**H, C-5), 135.1 (**C**, C-6a), 137.5 (**C**, C-11a), 139.6 (**C**, C12b), 142.8 (**C**, C-12a), 159.6 (**C**, C-8), 171.2 (**C**, C-14), 183.0 (**C**, C-7), 185.7 (**C**, C-12)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 718 (m), 756 (s), 817 (m), 914 (m), 979 (s), 1012 (m), 1038 (m), 1070 (m), 1233 (s), 1263 (s), 1321 (w), 1363 (w), 1418 (w), 1446 (m), 1465 (m), 1568 (m), 1585 (s), 1662 (s), 1734 (s), 2843 (w), 2896 (w), 2940 (m)

MS (ESI (+), $^m/_z$ (%)): 365.1 (30, $[M+H]^+$), 387.1 (80, $[M+Na]^+$), 403.1 (50, $[M+K]^+$), 751.2 (100, $[2M+Na]^+$), 752.2 (25), 767.2 (5, $[M+K]^+$)

HR-MS (ESI (+), $^m/_z$): ($C_{22}H_{20}O_5$ + Na^+) berechnet: 387.1208
gefunden: 389.1196



415

(*R*)-3-(Hydroxymethyl)-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydrobenz[a]anthracen-7,12-dion (**415**)

In 20 mL THF wurden 61 mg (167 µmol, 1.0 äq.) Anthrachinon **237** gelöst, auf 0 °C gekühlt und unter Lichtauschluss mit 45 mg (1.88 mmol, 11.2 äq.) LiOH in 2 mL Wasser verseift. Nach 7 h wurden 1 mL 2 M HCl-Lsg. zugeben und es wurde 3x mit je 15 mL DCM extrahiert. Die organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocket, filtriert und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Es wurden 54 mg Rohprodukt **415** erhalten und ohne weitere Aufreinigung im nächsten Reaktionschritt eingesetzt.

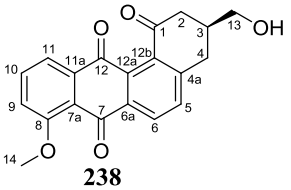
Molmasse: M($C_{20}H_{18}O_4$) = 322.3 $^{g}/_{mol}$

R_f = 0.33 (Kieselgel, Toluol:EE = 9:5)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.39 (dtd, *J* = 5.4, 11.5, 12.4 Hz, 1H, **H**-2_{ax}), 2.91-2.13 (m, 3H, **H**-2_{eq},3, O**H**), 2.61 (dd, *J* = 10.5, 17.0 Hz, 1H, **H**-4_{ax}), 2.98 (ddd, *J* = 2.3, 5.0, 17.0 Hz, 1H, **H**-4_{eq}), 3.19 (ddd, *J* = 6.5, 11.5, 19.0 Hz, 1H, **H**-1_{ax}), 3.52 (ddd, *J* = 3.3, 5.5, 19.0 Hz, 1H, **H**-1_{eq}), 3.63 (dd, *J* = 6.5, 10.5 Hz, 1H, **H**-13_{α}), 3.67 (dd, *J* = 6.3, 10.5 Hz, 1H, **H**-13_{β}), 4.01 (s, 3H, **H**-14 OMe), 7.24 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, **H**-9), 7.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, **H**-5), 7.65 (dd, *J* = 7.8, 8.2 Hz, 1H, **H**-10), 7.80 (dd, *J* = 1.0, 7.8 Hz, 1H, **H**-11), 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, **H**-6)

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 25.9 (**C**H_2, C-2), 28.5 (**C**H_2, C-1), 34.0 (**C**H, C-3), 35.8 (**C**H_2, C-4), 56.5 (**C**H_3, C-14 OMe), 67.3 (**C**H_2, C-13), 116.9 (**C**H, C-9), 119.7 (**C**H, C-11), 120.9 (**C**, C-7a), 125.2 (**C**H, C-6), 130.4 (**C**, C-4a), 134.9 (**C**H, C-10), 135.0 (**C**, C-6a), 135.0 (**C**H, C-5), 137.6 (**C**, C-11a), 140.0 (**C**, C12b), 143.6 (**C**, C-12a), 159.6 (**C**, C-8), 183.2 (**C**, C-7), 185.9 (**C**, C-12)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 718 (m), 757 (m), 818 (w), 915 (w), 978 (m), 1001 (m), 1041 (w), 1072 (m), 1266 (s), 1322 (m), 1418 (w), 1447 (w), 1466 (m), 1567 (m), 1586 (s), 1666 (s), 2878 (w), 2925 (w), 3506 (br)



238

(*R*)-3-(Hydroxymethyl)-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydrobenz[a]anthracen-1,7,12-trion (**238**)

Entsprechend der **AAV 8** für die Photooxidation wurden 54 mg (167 µmol, 1.0 äq.) Anthrachinon **415** in 30 mL MeOH für 4 h mit weißem Licht bestrahlt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Toluol:EE:EtOH = 6:1:1) gereinigt und es wurden 44 mg (131 µmol, η = 78 %) Anthrachinon **238** als gelber, leicht orangefarbener Feststoff erhalten.

Molmasse: M($C_{20}H_{16}O_5$) = 336.3 $^{g}/_{mol}$

Schmelzpunkt: 234 - 236 °C (EE)

R_f = 0.17 (Kieselgel, Toluol:EE = 1:1)

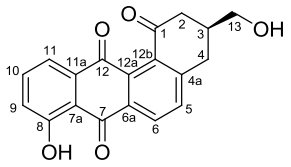
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.56 (pt, *J* = 5.4, 10.5 Hz, 1H, **H**-3_{ax}), 2.70 (dd, *J* = 10.7, 15.8 Hz, 1H, **H**-2_{ax}), 2.83 (dd, *J* = 10.5, 16.5, 1H, **H**-4_{ax}), 3.00 (ddd, *J* = 1.6, 5.5, 15.8 Hz, 1H, **H**-2_{eq}), 3.09 (ddd, *J* = 1.7, 4.3, 16.5 Hz, 1H, **H**-4_{eq}), 3.69 (dd, *J* = 6.5, 10.5 Hz, 1H, **H**-13_{α}), 3.76 (dd, *J* = 5.5, 10.5 Hz, 1H, **H**-13_{β}), 4.04 (s, 3H, **H**-14 OMe), 7.30 (dd, *J* = 1.4, 8.3 Hz, 1H, **H**-9), 7.54 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, **H**-5), 7.72 (dd, *J* = 7.6, 8.3 Hz, 1H, **H**-10), 7.77 (dd, *J* = 1.4, 7.6 Hz, 1H, **H**-11), 8.27 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, **H**-6)

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 32.8 (**C**H_2, C-2), 37.8 (**C**H, C-3), 42.1 (**C**H_2, C-4), 56.6 (**C**H_3, C-14 OMe), 66.0 (**C**H_2, C-13), 117.3 (**C**H, C-9), 119.8 (**C**H, C-11), 120.7 (**C**, C-7a), 129.8 (**C**H, C-6), 133.3 (**C**H, C-10), 134.9 (**C**), 135.1 (**C**), 135.4 (**C**), 135.5 (**C**H, C-5), 137.6 (**C**), 148.6 (**C**), 159.9 (**C**, C-8), 181.7 (**C**, C-7), 185.5 (**C**, C-12), 198.6 (**C**. C-1)

FT-IR $\tilde{\upsilon}$ [cm^{-1}] = 697 (w), 725 (m), 757 (w), 796 (m), 826 (m), 958 (m), 1002 (m), 1053 (m), 1193 (m), 1263 (s), 1304 (m), 1437 (w), 1583 (m), 1671 (s), 1689 (m), 1707 (m), 2848 (w), 2935 (w), 3439 (br)

MS (ESI (+), $^{m}/_{z}$ (%)): 359.1 (53, $[M+Na]^+$), 360.1 (10), 695.1 (100, $[2M+Na]^+$), 696.2 (52), 1031.3 (7, $[3M+Na]^+$)

HR-MS (ESI (+), $^{m}/_{z}$): ($C_{20}H_{16}O_5 + Na^+$) berechnet: 359.0895
gefunden: 359.0885



223

(*R*)-8-Hydroxy-3-(hydroxymethyl)-1,2,3,4-tetrahydrobenz[a]anthracen-1,7,12-trion[204,268] **((+)-YM-181741 (223))**

Darstellung von wasserfreiem MgI_2 erfolgte nach **AAV 15** mit 91 µL (139 mg, 981 µmol, 7.5 äq., ρ = 1.53 $^{g}/_{cm^3}$) Methyliodid und 47 mg (1.96 mmol, 15 äq.) Magnesiumspänen. Es wurden ca. 13 äq. Magnesiumiodid hergestellt, die in 10 mL trockenem THF und 5 mL Et_2O suspendiert wurden. Die Suspension wurde zu einer Lösung von 44 mg (131 µmol, 1.0 äq.) Anthrachinon **238** in 25 mL THF/DCM (3:2) gegeben und für 2 h bei θ = 60 °C sowie weitere 14 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf 75 mL ges. NH_4Cl-Lsg. gegeben, die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde 2x mit 20 mL EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 10 mL einer ges. Thiosulfatlösung

gewaschen, 175 mg (599 µmol, 4.6 äq.) EDTA zugegeben und für 10 min geschüttelt. Die organischen Phasen wurden 2x mit 10 mL ges. $NaHCO_3$-Lsg. gewaschen und die Waschphasen 1x mit 10 mL EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 5 mL ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde am RV entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2, Toluol:EE = 1:1) wurden 34 mg (107 µmol, η = 82 %) (+)-YM-181741 (**223**) als gelber Feststoff isoliert.

Molmasse: $M(C_{19}H_{14}O_5) = 322.3\ ^{g}/_{mol}$

Schmelzpunkt: 191 – 192.5 (EE, Zersetzung)

R_f = 0.32 (Kieselgel, Toluol:EE = 1:1)

Drehwert: $[\alpha]_D^{24}$= +84.6 ° ($CHCl_3$, c = 0.24 $^{g}/_{100\ mL}$)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.73 (s, 1H, O**H**), 2.55 (dqt, *J* = 4.3, 6.0, 10.5 Hz, 1H, **H**-3_{ax}), 2.72 (dd, *J* = 10.5, 15.8 Hz, 1H, **H**-2_{ax}), 2.85 (dd, *J* = 10.5, 16.5, 1H, **H**-4_{ax}), 3.03 (ddd, *J* = 1.6, 6.0, 15.8 Hz, 1H, **H**-2_{eq}), 3.10 (ddd, *J* = 1.6, 4.3, 16.5 Hz, 1H, **H**-4_{eq}), 3.69 (dd, *J* = 6.5, 10.5 Hz, 1H, **H**-13_{α}), 3.77 (dd, *J* = 5.5, 10.5 Hz, 1H, **H**-13_{β}), 7.24-7.29 (m, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, **H**-5), 7.62-7.70 (m, 2H), 8.30 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, **H**-6), 12.28 (s, 1H, O**H**)

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 32.8 (**C**H_2, C-2), 37.8 (**C**H, C-3), 42.1 (**C**H_2, C-4), 66.0 (**C**H_2, C-13), 115.5 (**C**, C-7a), 119.8 (**C**H, C-11), 123.9 (**C**H, C-9), 129.2 (**C**H, C-6), 133.4 (**C**H, C-5), 133.6 (**C**, C-6a), 135.1 (**C**, C-11a), 135.7 (**C**, C-12a), 136.9 (**C**, C-12b), 137.2 (**C**H, C-10), 149.9 (**C**, C-4a), 162.2 (**C**, C-8), 183.0 (**C**, C-7), 187.6 (**C**, C-12), 198.9 (**C**, C-1)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 725 (w), 773 (m), 829 (w), 1085 (m), 1159 (m), 1217 (m), 1275 (s), 1361 (m), 1455 (m), 1590 (m), 1636 (s), 1698 (m), 2846 (w), 2927 (w), 3443 (br)

MS (ESI (+), $^{m}/_{z}$ (%)): 323.1 (65, $[M+H]^+$), 345.1 (100, $[M+Na]^+$), 361.0 (15, $[M+K]^+$), 667.1 (100, $[2M+Na]^+$)

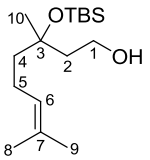
HR-MS (ESI (+), $^{m}/_{z}$): ($C_{19}H_{14}O_5 + Na^+$)	berechnet:	345.0739
	gefunden:	345.0745
Elementaranalyse: ($C_{19}H_{14}O_5$)	berechnet:	C: 70.80, H: 4.38
	gefunden:	C: 70.32, H: 4.06

2.3.4 (±)-8-*O*-Methyl-6-deoxyrabelomycin und (±)-Tetrangomycin

Die folgenden Verbindungen wurden nach Literaturvorschriften synthetisiert:

Nr.	Verbindung	Literatur
239	(*tert*-Butyldimethylsilyl)-linalool	[402]
241	3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-3,7-dimethyl-oct-6-enal	[200]
242	4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-4,8-dimethyl-1-(trimethylsilyl)-non-8-en-1-in	[200]
243	4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-4-methyl-7-(trimethylsilyl)-hept-6-inal	[200]
248	4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-4-methyl-hex-5-enal	[403]
253	3-(Benzyloxy)-3,7-dimethyl-oct-6-enol	[40]
416	Methoxymethylchlorid	[284]

2.3.4.1 Synthese der Diinkomponente



240

3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-3,7-dimethyl-oct-6-en-1-ol (240)[200]

Das Borreagenz wurde vor der Reaktion aus 8.1 mL (6.56 g, 80.1 mmol, 2.15 äq., ρ = 0.811 $^{g}/_{cm^3}$) Cyclohexen und 3.8 mL (3.06 g, 40.0 mmol, 1.07 äq., ρ = 0.801 $^{g}/_{cm^3}$) BH_3•DMS bei 0 °C in 80 mL THF hergestellt. Die Suspension wurde für 2 h zwischen 0 °C und 10 °C gerührt, auf -18 °C abgekühlt und 10.0 g (37.2 mmol, 1.0 äq.) (*tert*-Butyldimethylsilyl)-linalool **239** in 50 mL THF wurden zugefügt. Langsames Erwärmen auf 0 °C führte bei zunehmendem Reaktionsumsatz zu einer klaren Lösung. Nach 3 h wurden vorsichtig bei 1 °C 60 mL H_2O und portionsweise 28.5 g (186.2 mmol, 5.0 äq.) $NaBO_2$•H_2O_2•$3H_2O$ sowie 2.8 g (74.5 mmol, 2.0 äq.) NaOH zugefügt. Die Mischung wurde 14 h bei Raumtemperatur gerührt, mit 50 mL ges. NaCl-Lsg. und 75 mL EE verdünnt und die Phasen wurden getrennt. Zur wässrigen Phase wurden 60 mL 2 M HCl unter Rühren zugesetzt (pH ≈ 8), der sich bildende Niederschlag wurde über einen Büchnertrichter abgesaugt und 3x mit je 100 mL EE extrahiert. Die

vereinigten organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet. Mittels Vakuumdestillation wurde Cyclohexanol destillativ entfernt (p = 3.4 mbar, θ = 42 °C, $\theta_{Ölbad}$ = 85 °C). Der Destillationssumpf wurde säulenchromatographisch (SiO_2, PE:Et_2O = 4:1, d = 5 cm, h = 34 cm) gereinigt, wobei 1.70 g (6.3 mmol, 17 %) Substrat zurückgewonnen und 7.65 g (26.7 mmol, η = 71 %, $\eta_{korr.}$ = 84 %) Alkohol **240** isoliert wurden.

Eine alternative Umsetzung von 265 mg (987 µmol, 1.0 äq.) (*tert*-Butyldimethylsilyl)-linalool **239** erfolgte mit 2.96 mL (346 mg, 2.96 mmol, 3.0 äq.) einer 1 M Catecholboran-Lsg. in THF. Zur Reaktionslösung (6 mL THF) wurden 18 mg (20 µmol, 2 mol%) Wilkinsonkatalysator zugesetzt und bei θ = 40 °C für 5 h gerührt. Nach Zugabe von 2 mL THF/EtOH (1:1) und 2 mL Phosphatpuffer (pH 7.0) wurden 1.5 mL 35 %iger H_2O_2-Lsg. zugefügt. Die Mischung wurde 15 h gerührt und auf 40 mL EE und 15 mL ges. NaCl-Lsg. gegeben. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase 2x mit 15 mL EE extrahiert und die vereinigten organische Phasen wurden 2x mit 10 mL ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (SiO_2, PE:Et_2O = 11:2) gereinigt und es wurden 172 mg (600 µmol, η = 60 %) Alkohol **240** erhalten.

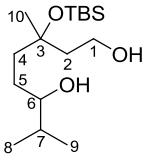
Molmasse: $M(C_{16}H_{34}O_2Si)$ = 286.5 $^g/_{mol}$

R_f = 0.22 (Kieselgel, PE:Et_2O)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.12 (s, 6H, Si(C**H**$_3$)$_2$), 0.87 (s, 9H, Si(C(C**H**$_3$)$_3$)), 1.28 (s, 3H, H-10), 1.47-1.65 (m, 2H, **H**-4), 1.60 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H, **H**-8), 1.68 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H, **H**-9), 1.71 (td, *J* = 6.2, 14.1 Hz, 1H, **H**-2$_α$), 1.80 (td, *J* = 6.2, 14.1 Hz, 1H, **H**-2$_β$), 1.96 (q, *J* = 8.0 Hz, 2H, **H**-5), 2.63 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H, O**H**), 3.80 (dt, *J* = 5.1, 6.2 Hz, 2H, **H**-1), 5.08 (sept.t, *J* = 1.5, 7.0 Hz, 1H, **H**-6)

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = -1.68 (**C**H$_3$, Si(CH$_3$)$_2$), -1.65 (**C**H$_3$, Si(CH$_3$)$_2$), 17.7 (**C**H$_3$, C-8), 18.2 (**C**, Si(**C**(CH$_3$)$_3$)), 23.4 (**C**H$_2$, C-5), 25.8 (**C**H$_3$, C-9), 26.0 (3x**C**H$_3$, Si(C(**C**H$_3$)$_3$)), 27.8 (**C**H$_3$, C-10), 42.6 (**C**H$_2$, C-2), 42.8 (**C**H$_2$, C-4), 59.9 (**C**H$_2$, C-1), 77.3 (**C**, C-3), 124.3 (**C**H, C-6), 131.7 (**C**, C-7)

FT-IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 690 (m), 770 (s), 802 (w), 832 (s), 1004 (m), 1033 (m), 1117 (m), 1252 (m), 1375 (w), 1461 (w), 2856 (w), 2928 (m), 2954 (m), 3337 (br)



417

3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-3,7-dimethyl-octan-1,6-diol (417)

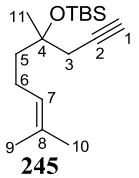
Diese Verbindung wurde als Nebenprodukt nach der Hydroborierung-Oxidationssequenz erhalten.

Molmasse: M($C_{16}H_{36}O_3Si$) = 304.5 $^{g}/_{mol}$

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.12 (s, 3H, Si(C**H**$_3$)$_2$), 0.13 (s, 3H, Si(C**H**$_3$)$_2$), 0.86 (s, 9H, Si(C(C**H**$_3$)$_3$)), 0.90-0.93 (m, 6H, **H**-8,9), 1.27 (s, 3H, **H**-10), 1.32-2.87 (m, 8H, H-2,4,5,7, OH), 2.54 (s_{br}, 1**H**, O**H**), 3.28-3.35 (m, 1H, **H**-6), 3.73-3.84 (m, 2H, **H**-1)

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = -1.68 (**C**H$_3$, Si(CH$_3$)$_2$), -1.65 (**C**H$_3$, Si(CH$_3$)$_2$), 17.2 (**C**H$_3$, C-8), 18.2 (**C**, Si(**C**(CH$_3$)$_3$)), 18.9 (**C**H$_2$, C-9), 26.0 (3x**C**H$_3$, Si(C(**C**H$_3$)$_3$)), 27.9 (**C**H$_3$, C-10), 29.0 (**C**H$_2$, C-5), 33.7 (**C**H, C-7), 39.0 (**C**H$_2$, C-4), 43.3 (**C**H$_2$, C-2), 59.8 (**C**H$_2$, C-1), 77.0 (**C**, C-3), 77.3 (**C**H, C-6)

FT-IR $\tilde{\upsilon}$ [cm^{-1}] = 690 (w), 770 (s), 832 (s), 1004 (m), 1039 (s), 1123 (m), 1252 (m), 1374 (w), 1462 (w), 2856 (m), 2929 (m), 2955 (m), 3346 (br)



245

4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-4,8-dimethyl-nona-7-en-1-in (245)

Entsprechend der **AAV 11** wurden 385 mg (1.39 mmol, 1.0 äq.) Aldehyd **241** in 25 mL MeOH mit 395 mg (1.71 mmol, 1.2 äq., 83 % w.t.) Bestmann-Ohira-Reagenz **205** umgesetzt. Die Kieselgelchromatographie mit Pentan lieferte 215 mg (766 µmol, η = 55 %) Alkin **245**.

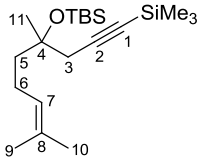
Molmasse: M($C_{17}H_{32}OSi$) = 280.5 $^{g}/_{mol}$

R$_f$ = 0.25 (Kieselgel, Pentan)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.08 (s, 3H, Si(C**H**$_3$)$_2$), 0.09 (s, 3H, Si(C**H**$_3$)$_2$), 0.86 (s, 9H, Si(C(C**H**$_3$)$_3$)), 1.31 (s, 3H, **H**-11), 1.47-1.64 (m, 2H, **H**-5), 1.61 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H, **H**-8), 1.68 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H, **H**-9), 1.97 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, **H**-1), 2.03 (q, *J* = 8.0 Hz, 2H, **H**-6), 2.31 (dd, *J* = 2.7, 16.5 Hz, 1H, **H**-3$_\alpha$), 2.38 (dd, *J* = 2.7, 16.5 Hz, 1H, **H**-3$_\beta$), 5.11 (sept.t, *J* = 1.4, 7.1 Hz, 1H, **H**-7)

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = -1.98 (**C**H$_3$, Si(CH$_3$)$_2$), -1.91 (**C**H$_3$, Si(CH$_3$)$_2$), 17.7 (**C**H$_3$, C-9), 18.3 (**C**, Si(**C**(CH$_3$)$_3$)), 22.7 (**C**H$_2$, C-6), 25.8 (**C**H$_3$, C-10), 25.9 (3x**C**H$_3$, Si(C(**C**H$_3$)$_3$)), 27.4 (**C**H$_3$, C-11), 32.6 (**C**H$_2$, C-3), 41.9 (**C**H$_2$, C-5), 70.1 (**C**H, C-1), 75.0 (**C**, C-3), 82.0 (**C**, C-2), 124.6 (**C**H, C-6), 131.5 (**C**, C-7)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 692 (w), 771 (s), 832 (s), 938 (w). 1005 (m), 1048 (m), 1096 (m), 1112 (m), 1166 (m), 1252 (m), 1375 (w), 1461 (w), 2856 (m), 2928 (m), 2954 (m), 3313 (w)



242

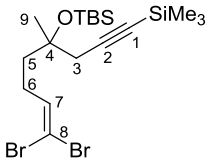
4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-4,8-dimethyl-1-(trimethylsilyl)-nona-7-en-1-in (**242**)[200]

In 10 mL wasserfreiem THF wurden 320 mg (1.14 mmol, 1.0 äq.) Alkin **245** gelöst und bei -78 °C mit 0.5 mL (80 mg, 1.25 mmol, 1.1 äq., 2.5 M (Hexan)) ^{n}BuLi versetzt. Nach 1 h wurden 166 µL (142 mg, 1.31 mmol, 1.15 äq., ρ = 0.856 $^g/_{cm^3}$) TMSCl in 10 mL THF zugefügt und die Reaktionsmischung wurde kontinuierlich auf -20 °C erwärmt. Zur Aufarbeitung wurden 10 mL ges. NH_4Cl-Lsg. zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase wurde 3x mit 15 mL PE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden 1x mit 10 mL ges. NH_4Cl-Lsg. gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurden 402 mg (1.14 mmol, quant.) Produkt **242** erhalten.

Molmasse: M($C_{20}H_{40}OSi_2$) = 352.7 $^g/_{mol}$

R$_f$ = 0.27 (Kieselgel, Pentan)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.06 (s, 3H, Si(C**H**$_3$)$_2$), 0.08 (s, 3H, Si(C**H**$_3$)$_2$), 0.13 (s, 9H, Si(C**H**$_3$)$_3$), 0.86 (s, 9H, Si(C(C**H**$_3$)$_3$)), 1.28 (s, 3H, **H**-11), 1.47-1.64 (m, 2H, **H**-5), 1.61 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H, **H**-8), 1.68 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H, **H**-9), 2.02 (q, *J* = 8.0 Hz, 2H, **H**-6), 2.34 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, **H**-3$_\alpha$), 2.39 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, **H**-3$_\beta$), 5.11 (sept.t, *J* = 1.4, 7.1 Hz, 1H, **H**-7)



418

8,8-Dibrom-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4-methyl-1-(trimethylsilyl)-octa-7-en-1-in (418)[40]

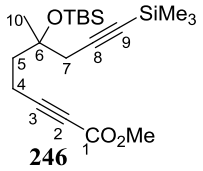
Entsprechend der **AAV 10** *Teil 1* wurden 3.04 g (9.3 mmol, 1.0 äq.) 4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-4-methyl-7-(trimethylsilyl)-hept-6-inal **242** in 3.92 g (8.1 mmol, η = 87 %) Dibromolefin **418** überführt.

Molmasse: $M(C_{18}H_{34}Br_2OSi_2) = 482.4\ ^{g}/_{mol}$

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.09 (s, 3H, Si(C**H**$_3$)$_2$), 0.10 (s, 3H, Si(C**H**$_3$)$_2$), 0.14 (s, 9H, Si(C**H**$_3$)$_3$), 0.86 (s, 9H, Si(C(C**H**$_3$)$_3$)), 1.30 (s, 3H, **H**-9), 1.55-1.63 (m, 1H, **H**-5$_\alpha$), 1.68-1.76 (m, 1H, **H**-5$_\beta$), 2.18 (q, *J* = 8.0 Hz, 2H, **H**-6), 2.36 (d, *J* = 16.5 Hz, 1**H**, **H**-3$_\alpha$), 2.40 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, **H**-3$_\beta$), 6.40 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, **H**-7)

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = -1.96 (**C**H$_3$, Si(CH$_3$)$_2$), -1.93 (**C**H$_3$, Si(CH$_3$)$_2$), 1.94 (3x**C**H$_3$, Si(**C**H$_3$)$_3$), 18.3 (**C**, Si(**C**(CH$_3$)$_3$)), 25.9 (3x**C**H$_3$, Si(C(**C**H$_3$)$_3$)), 27.2 (**C**H$_2$, C-6), 28.0 (**C**H$_3$, C-11), 34.0 (**C**H$_2$, C-3), 39.7 (**C**H$_2$, C-5), 74.7 (**C**, C-3), 87.0 (**C**, C-2), 88.7 (**C**, C-8), 104.2 (**C**, C-1), 138.9 (**C**H, C-7)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 773 (m), 837 (s), 1063 (m), 1096 (m), 1113 (m), 1134 (m), 1250 (m), 1471 (w), 2177 (w), 2860 (w), 2928 (m), 2957 (m)



246

6-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-6-methyl-9-(trimethylsilyl)-nona-2,8-diinsäuremethylester (246)

3.90 g (8.1 mmol, 1.0 äq.) Dibromolefin **418** wurden nach **AAV 10** *Teil 2* in das Lithiumacetylid überführt und mit 907 µL (1.11 g, 12.1 mmol, 1.5 äq., ρ = 1.229 $^{g}/_{cm^3}$) Methylchloroformiat umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2, PE:Et_2O = 25:1) wurden 2.82 g (7.4 mmol, η = 91 %) Diinsäuremethylester **246** erhalten.

Molmasse: M($C_{20}H_{36}O_3Si_2$) = 380.6 $^{g}/_{mol}$

R_f = 0.35 (Kieselgel, PE:Et_2O = 20:1)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.08 (s, 3H, Si(C**H**$_3$)$_2$), 0.10 (s, 3H, Si(C**H**$_3$)$_2$), 0.14 (s, 9H, Si(C**H**$_3$)$_3$), 0.85 (s, 9H, Si(C(C**H**$_3$)$_3$)), 1.30 (s, 3H, **H**-10), 1.76-1.83 (m, 1H, **H**-5$_\alpha$), 1.91-1.98 (m, 1H, **H**-5$_\beta$), 2.37 (s, 2H, **H**-7), 2.43 (dd, *J* = 7.5, 8.7 Hz, 2H, **H**-4), 3.75 (s, 3**H**, OMe)

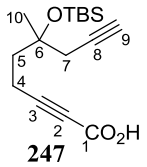
^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = -2.0 (2x**C**H$_3$, Si(CH$_3$)$_2$), 0.13 (3x**C**H$_3$, Si(CH$_3$)$_3$), 13.6 (**C**H$_2$, C-4), 18.3 (**C**, Si(**C**(CH$_3$)$_3$)), 25.9 (3x**C**H$_3$, Si(C(**C**H$_3$)$_3$)), 27.2 (**C**H$_3$, C-10), 34.0 (**C**H$_2$, C-7), 39.9 (**C**H$_2$, C-5), 52.7 (**C**H$_3$, OMe), 72.6 (**C**, C-2), 74.3 (**C**, C-6), 87.4 (**C**, C-8), 90.3 (**C**, C-3), 103.6 (**C**, C-9), 154.4 (**C**, C-1)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 693 (w), 753 (m), 773 (s), 798 (w), 834 (s), 1004 (m), 1042 (m), 1075 (m), 1111 (m), 1247 (s), 1434 (w), 1716 (s), 2176 (m), 2239 (m), 2856 (w), 2930 (m), 2955 (m)

MS (ESI (+), $^{m}/_{z}$ (%)) = 403.2 (100, [M+Na]$^+$); 404.2 (15)

HR-MS (ESI (+), $^{m}/_{z}$): ($C_{20}H_{36}O_3Si_2$ + Na$^+$) berechnet: 403.2101
gefunden: 403.2112

Elementaranalyse: ($C_{20}H_{36}O_3Si_2$) berechnet: C: 63.10, H: 9.53
gefunden: C: 62.95, H: 9.46



247

6-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-6-methyl-nona-2,8-diinsäure (**247**)

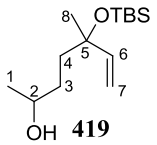
Die Verseifung von 2.81 g (7.4 mmol, 1.0 äq.) Diinsäuremethylester **246** wurde nach **AAV 12** durchgeführt und es wurden 1.98 g (6.7 mmol, η = 91 %) Nona-2,8-diinsäure **247** isoliert.

Molmasse: M($C_{16}H_{26}O_3Si$) = 294.4 $^{g}/_{mol}$

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.08 (s, 3H, Si(C**H**$_3$)$_2$), 0.10 (s, 3H, Si(C**H**$_3$)$_2$), 0.85 (s, 9H, Si(C(C**H**$_3$)$_3$)), 1.33 (s, 3H, **H**-10), 1.77-1.86 (m, 1H, **H**-5$_\alpha$), 1.95-2.04 (m, 1H, **H**-5$_\beta$), 2.02 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H, **H**-9), 2.32 (dd, *J* = 2.6, 16.5 Hz, 1H, **H**-7$_\alpha$), 2.36 (dd, *J* = 2.6, 16.5 Hz, 1H, **H**-7$_\beta$), 2.46 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H, **H**-4)

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = -2.0 (2x**C**H_3, Si(CH_3)$_2$), 13.7 (**C**H_2, C-4), 18.3 (**C**, Si(**C**(CH_3)$_3$)), 25.9 (3x**C**H_3, Si(C(**C**H_3)$_3$)), 27.1 (**C**H_3, C-10), 32.5 (**C**H_2, C-7), 39.5 (**C**H_2, C-5), 71.0 (**C**H, C-9), 72.8 (**C**, C-2), 74.3 (**C**, C-6), 80.9 (**C**, C-8), 92.4 (**C**, C-3), 158.5 (**C**, C-1)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 691 (w), 773 (s), 833 (s), 1003 (m), 1038 (m), 1111 (m), 1133 (m), 1253 (s), 1377 (m), 1408 (m), 1685 (s), 2238 (m), 2856 (m), 2930 (m), 2955 (m), 3311 (m)



419

5-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-methyl-hept-6-en-2-ol (**419**)

Das Grignard-Reagenz MeMgI wurde aus 1.34 g (56 mmol, 1.9 äq.) Magnesiumspänen mit 3.37 mL (7.69 g, 54.5 mmol, 1.85 äq., ρ = 2.28 $^{g}/_{cm^3}$) MeI in 20 mL Et_2O bei 40 °C hergestellt. Die Reagenzlösung wurde unter Schutzgas filtriert und zur Reagenzlösung wurden 7.15 g (29.5 mmol, 1.0 äq.) 4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-4-methyl-hex-5-enal **248** in 70 mL Et_2O innerhalb von 20 min unter Eiskühlung zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt, vorsichtig auf 50 mL eisgekühlte NH_4Cl-Lösung unter Rühren gegeben und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde 3x mit je 55 mL Et_2O extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden 1x mit 15 mL ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Das Rohprodukt wurde über Kieselgel-chromatographie (PE:Et_2O = 3:1, d = 5 cm, h = 24 cm) gereinigt und es wurden 6.75 g (26.1 mmol, η = 88 %) **419** als farbloses Öl erhalten.

Molmasse: M($C_{14}H_{30}O_2Si$) = 258.5 $^{g}/_{mol}$

R_f = 0.26 (Kieselgel, PE:Et_2O =3:1)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): Diastereomere δ = 0.06 (s, 3H, Si(C**H**$_3$)$_2$), 0.07 (s, 3H, Si(C**H**$_3$)$_2$), 0.88 (s, 9H, Si(C(C**H**$_3$)$_3$)), 1.18 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, **H**-1), 1.31 (s, 3H, **H**-8), 1.43 (s_{br}, 1H, O**H**), 1.41-1.64 (m, 4H, **H**-3,4), 3.75 (hextett, *J* = 6.2 Hz, 1H, **H**-2), 4.99 (dd, *J* = 1.6, 10.7 Hz, 1H, **H**-$7_α$), 5.13 (dd, *J* = 1.6, 17.5 Hz, 1H, **H**-$7_β$), 5.83 (dd, *J* = 10.7, 17.5 Hz, 1H, **H**-6)

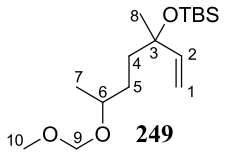
^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

D_1: δ = -1.9 (2x**C**H_3, Si(CH_3)$_2$), 18.4 (**C**, Si(**C**(CH_3)$_3$)), 23.7 (**C**H_3, C-1), 26.0 (3x**C**H_3, Si(C(**C**H_3)$_3$)), 27.4 (**C**H_3, C-10), 33.8 (**C**H_2, C-4), 39.9 (**C**H_2, C-3), 68.5 (**C**H, C-2), 75.6 (**C**, C-5), 112.0 (**C**H_2, C-7), 145.7 (**C**H, C-6)

D_2: δ = -1.9 (2x**C**H_3, Si(CH_3)$_2$), 18.4 (**C**, Si(**C**(CH_3)$_3$)), 23.6 (**C**H_3, C-1), 26.0 (3x**C**H_3, Si(C(**C**H_3)$_3$)), 27.6 (**C**H_3, C-10), 33.8 (**C**H_2, C-4), 40.0 (**C**H_2, C-3), 68.6 (**C**H, C-2), 75.5 (**C**, C-5), 112.0 (**C**H_2, C-7), 145.6 (**C**H, C-6)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 681 (m), 771 (s), 832 (s), 918 (m), 992 (m), 1038 (m), 1115 (w), 1133 (m), 1251 (m), 1371 (w), 1410 (w), 1461 (w), 2856 (m), 2929 (m), 2956 (m), 3350 (br)

MS (FD, $^{m}/_{z}$ (%)) = 259.2 (85, $[M+H]^+$); 260.1 (18), 201.1 (84, $[M-^tBu]^+$), 185.1 (100, M-C_4H_8-OH)



249

3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-6-(methoxymethoxy)-3-methyl-hept-1-en (**249**)

In 60 mL DCM wurden 5.85 g (22.6 mmol, 1.0 äq.) Alkohol **419** gelöst und bei 0 °C mit 11.2 mL (8.75 g, 67.9 mmol, 3.0 äq., ρ = 0.78 $^{g}/_{cm^3}$) Hünig-Base und 30 mg (245 µmol, 1 mol%) DMAP versetzt. In N_2-Gegenstrom wurden 3.64 g (45.2 mmol, 2.0 äq.) MOMCl **416** in 10 mL DCM zugegeben. Nach 4 h wurde die Reaktion durch Zugabe von 20 mL H_2O abgefangen, die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde 3x mit je 40 mL Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden 1x mit 10 mL ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde am RV entfernt. Die säulenchromatographische Aufreinigung (PE:Et_2O = 25:1) lieferte 6.37 g (21.0 mmol, η = 93 %) Produkt **249** als farbloses Öl.

Molmasse: M($C_{16}H_{34}O_3Si$) = 302.5 $^{g}/_{mol}$

R_f = 0.29 (Kieselgel, PE:Et_2O =25:1)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): Diastereomere δ = 0.05 (s, 3H, Si(C**H**$_3$)$_2$), 0.07 (s, 3H, Si(C**H**$_3$)$_2$), 0.88 (s, 9H, Si(C(C**H**$_3$)$_3$)), 1.15 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H, **H**-7), 1.29 (s, 3H, **H**-8), 1.40-1.63 (m, 4H, **H**-4,5), 3.36 (s, 3H, OMe), 3.59-3.68 (m, 1H, **H**-6), 4.60 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, **H**-9$_\alpha$), 4.66 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, **H**-9$_\beta$), 4.98 (dd, *J* = 1.6, 10.6 Hz, 1H, **H**-1$_\alpha$), 5.14 (dd, *J* = 1.6, 17.5 Hz, 1H, **H**-1$_\beta$), 5.82 (dd, *J* = 10.6, 17.5 Hz, 1H, **H**-2)

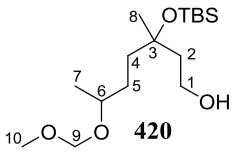
^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

D_1: δ = -1.9 (2x**C**H$_3$, Si(CH$_3$)$_2$), 18.4 (**C**, Si(**C**(CH$_3$)$_3$)), 20.4 (**C**H$_3$, C-7), 26.0 (3x**C**H$_3$, Si(C(**C**H$_3$)$_3$)), 27.5 (**C**H$_3$, C-8), 31.3 (**C**H$_2$, C-4), 39.7 (**C**H$_2$, C-5), 55.3 (**C**H$_3$, C-10), 73.6 (**C**H, C-6), 75.5 (**C**, C-3), 94.8 (**C**H$_2$, C-9), 111.9 (**C**H$_2$, C-1), 145.6 (**C**H, C-2)

D_2: δ = -1.9 (2x**C**H$_3$, Si(CH$_3$)$_2$), 18.4 (**C**, Si(**C**(CH$_3$)$_3$)), 20.4 (**C**H$_3$, C-7), 26.0 (3x**C**H$_3$, Si(C(**C**H$_3$)$_3$)), 27.7 (**C**H$_3$, C-8), 31.2 (**C**H$_2$, C-4), 39.5 (**C**H$_2$, C-5), 55.3 (**C**H$_3$, C-10), 73.5 (**C**H, C-6), 75.4 (**C**, C-3), 94.8 (**C**H$_2$, C-9), 111.8 (**C**H$_2$, C-1), 145.7 (**C**H, C-2)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 681 (m), 771 (s), 833 (s), 918 (m), 1035 (s), 1098 (m), 1143 (m), 1251 (m), 1372 (w), 1461 (w), 2857 (m), 2882 (m), 2929 (m), 2954 (m)

MS (FD, $^m/_z$ (%)) = 287.0 (3, [M-CH$_3$]$^+$), 244.9 (100, [M-^{t}Bu]$^+$); 184.9 (11, [M-^{t}Bu-MOM]$^+$)



420

3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-6-(methoxymethoxy)-3-methyl-heptan-1-ol (**420**)

Das Borreagenz wurde vor der Reaktion aus 2.0 mL (1.62 g, 19.8 mmol, 3.0 äq., ρ = 0.812 $^g/_{cm^3}$) Cyclohexen und 920 µL (743 mg, 9.9 mmol, 1.5 äq., ρ = 0.801 $^g/_{cm^3}$) BH_3•DMS bei 0 °C in 20 mL THF hergestellt. Die Suspension wurde für 2 h zwischen 0 °C und 10 °C gerührt, auf -20 °C abgekühlt und 2.00 g (6.6 mmol, 1.0 äq.) Olefin **249** in 10 mL THF wurden zugefügt. Die Reaktionsmischung wurde über 2 h auf 7 °C erwärmt und vorsichtig mit 20 mL H_2O und portionsweise 6.10 g (39.6 mmol, 6.0 äq.) $NaBO_2$•H_2O_2•$3H_2O$ sowie nach weiteren 10 min 500 mg (13.2 mmol, 2.0 äq.) NaOH versetzt. Die Mischung wurde 14 h bei Raumtemperatur gerührt, mit 45 mL EE verdünnt und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde 2x mit 25 mL EE extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden 1x mit 15 mL ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Mittels Vakuumdestillation wurde Cyclohexanol destillativ entfernt (p = 3.4 mbar, θ = 42 °C, $\theta_{Ölbad}$ =

85 °C). Der Destillationssumpf wurde säulenchromatographisch (SiO_2, PE:EE = 5:2) gereinigt, wobei 1.89 g (5.9 mmol, η = 89 %) Alkohol **420** isoliert wurden.

Molmasse: $M(C_{16}H_{36}O_4Si) = 320.5\ ^{g}/_{mol}$

R_f = 0.38 (Kieselgel, PE:EE = 5:2)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): Diastereomere δ = 0.11 (s, 3H, Si(C**H**$_3$)$_2$), 0.12 (s, 3H, Si(C**H**$_3$)$_2$), 0.86 (s, 9H, Si(C(C**H**$_3$)$_3$)), 1.16 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, **H**-7), 1.27 (s, 3H, **H**-8), 1.40-1.63 (m, 6H, **H**-2,4,5), 2.59 (q, *J* = 5.0 Hz, 1H, O**H**), 3.37 (s, 3H, OMe), 3.64 (hextett, *J* = 6.0 Hz, 1H, **H**-6), 3.75-3.81 (m, 2H, **H**-1), 4.60 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, **H**-9$_α$), 4.68 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, **H**-9$_β$)

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

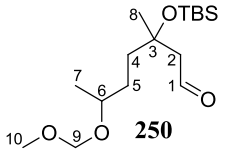
D_1: δ = -1.6 (**C**H$_3$, Si(CH$_3$)$_2$), -1.7 (**C**H$_3$, Si(CH$_3$)$_2$), 18.2 (**C**, Si(**C**(CH$_3$)$_3$)), 20.4 (**C**H$_3$, C-7), 26.0 (3x**C**H$_3$, Si(C(**C**H$_3$)$_3$)), 27.9 (**C**H$_3$, C-8), 32.0 (**C**H$_2$, C-4), 38.7 (**C**H$_2$, C-5), 42.9 (**C**H$_2$, C-2), 55.3 (**C**H$_3$, C-10), 59.8 (**C**H$_2$, C-1), 73.4 (**C**H, C-6), 77.0 (**C**, C-3), 94.8 (**C**H$_2$, C-9)

D_2: δ = -1.6 (**C**H$_3$, Si(CH$_3$)$_2$), -1.7 (**C**H$_3$, Si(CH$_3$)$_2$), 18.2 (**C**, Si(**C**(CH$_3$)$_3$)), 20.4 (**C**H$_3$, C-7), 26.0 (3x**C**H$_3$, Si(C(**C**H$_3$)$_3$)), 27.9 (**C**H$_3$, C-8), 31.9 (**C**H$_2$, C-4), 38.5 (**C**H$_2$, C-5), 43.0 (**C**H$_2$, C-2), 55.4 (**C**H$_3$, C-10), 59.7 (**C**H$_2$, C-1), 73.3 (**C**H, C-6), 76.8 (**C**, C-3), 94.8 (**C**H$_2$, C-9)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 690 (w), 770 (s), 833 (s), 918 (m), 1032 (s), 1098 (m), 1140 (m), 1252 (m), 1375 (w), 1461 (w), 2856 (m), 2885 (m), 2929 (m), 2956 (m), 3444 (br)

MS (FD, $^m/_z$ (%)) = 320.9 (100, $[M+H]^+$), 321.9 (16), 641.0 (100, $[2M]^+$), 274.9 (10, $[M-MOM]^+$), 262.9 (27, $[M-^tBu]^+$); 202.9 (29, $[M-^tBu-MOM]^+$)

Elementaranalyse: ($C_{16}H_{36}O_4Si$) berechnet: C: 59.95, H: 11.32
gefunden: C: 60.03, H: 11.02



250

3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-6-(methoxymethoxy)-3-methyl-heptanal (**250**)

Der Alkohol **420** (1.83 g, 5.7 mmol, 1.0 äq.) wurde in 12 mL (13.1 g, 171.3 mmol, 30.0 äq., ρ = 1.10 $^g/_{cm^3}$) DMSO und 55 mL DCM gelöst und mit 4 mL (2.88 g, 28.5 mmol, 5.0 äq., ρ = 0.72 $^g/_{cm^3}$) NEt_3 versetzt. Bei 0 °C wurden über 5 min portionsweise 2.67 g (17.1 mmol, 3.0 äq.) Pyridin-Schwefeltrioxid-Komplex zugefügt und die Reaktionsmischung wurde auf

Raumtemperatur erwärmt. Nach 1 h wurde die Reaktionsmischung auf 50 mL Eiswasser gegeben, 50 mL ges. NaCl-Lsg. wurden zugegeben und 5 min wurde intensiv gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde 1x mit 30 mL Et_2O extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, mit 70 mL Et_2O verdünnt und 1x mit ges. NH_4Cl und 1x mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Filtration und Entfernen des Lösungsmittel am RV wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (PE:Et_2O = 5:1) gereinigt und 1.52 g (4.8 mmol, η = 84 %) Aldehyd **250** isoliert.

Molmasse: $M(C_{16}H_{34}O_4Si)$ = 318.5 $^{g}/_{mol}$

R_f = 0.31 (Kieselgel, PE:EE = 5:1)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): Diastereomere δ = 0.11 (s, 3H, Si(C**H**$_3$)$_2$), 0.11 (s, 3H, Si(C**H**$_3$)$_2$), 0.86 (s, 9H, Si(C(C**H**$_3$)$_3$)), 1.16 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, **H**-7), 1.34 (s, 3H, **H**-8), 1.44-1.77 (m, 4H, **H**-4,5), 2.41 (dd, *J* = 3.0, 14.6 Hz, 1H, **H**-2$_α$), 2.51 (dd, *J* = 3.2, 14.6 Hz, 1H, **H**-2$_β$), 3.36 (s, 3H, OMe), 3.65 (hextett, *J* = 6.0 Hz, 1H, **H**-6), 4.60 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, **H**-9$_α$), 4.68 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, **H**-9$_β$), 9.86 (t, *J* = 3.0 Hz, 1H, **H**-1)

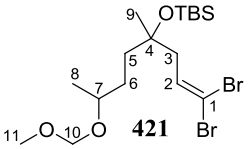
^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

D_1: δ = -1.8 (2x **C**H$_3$, Si(CH$_3$)$_2$), 18.3 (**C**, Si(**C**(CH$_3$)$_3$)), 20.4 (**C**H$_3$, C-7), 25.9 (3x**C**H$_3$, Si(C(**C**H$_3$)$_3$)), 28.5 (**C**H$_3$, C-8), 31.7 (**C**H$_2$, C-4), 39.6 (**C**H$_2$, C-5), 55.2 (**C**H$_2$, C-2), 55.4 (**C**H$_3$, C-10), 73.0 (**C**H, C-6), 74.9 (**C**, C-3), 94.9 (**C**H$_2$, C-9), 203.3 (**C**, C-1)

D_2: δ = -1.8 (2x **C**H$_3$, Si(CH$_3$)$_2$), 18.3 (**C**, Si(**C**(CH$_3$)$_3$)), 20.4 (**C**H$_3$, C-7), 25.9 (3x**C**H$_3$, Si(C(**C**H$_3$)$_3$)), 28.4 (**C**H$_3$, C-8), 31.5 (**C**H$_2$, C-4), 39.4 (**C**H$_2$, C-5), 55.0 (**C**H$_2$, C-2), 55.4 (**C**H$_3$, C-10), 73.2 (**C**H, C-6), 74.8 (**C**, C-3), 94.9 (**C**H$_2$, C-9), 203.2 (**C**, C-1)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 775 (s), 835 (s), 918 (m), 1037 (s), 1098 (m), 1139 (m), 1254 (m), 1377 (w), 1472 (w), 1723 (m), 2857 (m), 2885 (m), 2930 (m), 2955 (m)

MS (FD, $^{m}/_{z}$ (%)) = 319.0 (3, $[M+H]^+$), 260.9 (100, $[M-^tBu]^+$)



1,1-Dibrom-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-7-(methoxymethoxy)-4-methyl-oct-1-en (**421**)

Nach **AAV 10** *Teil 1* wurden 1.50 g (4.7 mmol, 1.0 äq.) Aldehyd **250** in 1.94 g (4.1 mmol, η = 87 %) Dibromolefin **421** überführt. Dieses wurde mittels Kieselgelchromatographie (PE:EE = 20:1) aufgereinigt.

Molmasse: $M(C_{17}H_{34}Br_2O_3Si) = 474.3\ ^{g}/_{mol}$

$\mathbf{R_f}$ = 0.42 (Kieselgel, PE:EE = 15:1)

^{1}**H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): Diastereomere δ = 0.08 (s, 3H, $Si(C\mathbf{H}_3)_2$), 0.09 (s, 3H, $Si(C\mathbf{H}_3)_2$), 0.86 (s, 9H, $Si(C(C\mathbf{H}_3)_3)$), 1.17 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, **H**-8), 1.22 (s, 3H, **H**-9), 1.37-1.65 (m, 4H, **H**-5,6), 2.20 (dd, *J* = 7.0, 15.0 Hz, 1H, **H**-3_α), 2.28 (dd, *J* = 7.2, 15.0 Hz, 1H, **H**-3_β), 3.37 (s, 3H, OMe), 3.65 (hextett, *J* = 6.0 Hz, 1H, **H**-7), 4.60 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, **H**-10_α), 4.69 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, **H**-10_β), 6.48 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H, **H**-2)

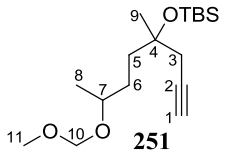
^{13}**C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$):

D_1: δ = -1.8 (2x **C**H_3, $Si(CH_3)_2$), 18.3 (**C**, $Si(\mathbf{C}(CH_3)_3)$), 20.4 (**C**H_3, C-8), 25.9 (3x**C**H_3, $Si(C(\mathbf{C}H_3)_3)$), 27.6 (**C**H_3, C-9), 31.5 (**C**H_2, C-5), 38.7 (**C**H_2, C-6), 45.8 (**C**H_2, C-3), 55.4 (**C**H_3, C-11), 73.4 (**C**H, C-7), 75.1 (**C**, C-4), 89.5 (**C**, C-1), 94.8 (**C**H_2, C-10), 136.0 (**C**, C-2)

D_2: δ = -1.8 (2x **C**H_3, $Si(CH_3)_2$), 18.3 (**C**, $Si(\mathbf{C}(CH_3)_3)$), 20.4 (**C**H_3, C-8), 25.9 (3x**C**H_3, $Si(C(\mathbf{C}H_3)_3)$), 27.5 (**C**H_3, C-9), 31.4 (**C**H_2, C-5), 38.6 (**C**H_2, C-6), 46.0 (**C**H_2, C-3), 55.4 (**C**H_3, C-11), 73.4 (**C**H, C-7), 75.1 (**C**, C-4), 89.4 (**C**, C-1), 94.8 (**C**H_2, C-10), 135.9 (**C**, C-2)

FT-IR $\tilde{\upsilon}$ [cm^{-1}] = 693 (w), 772 (s), 834 (s), 918 (m), 1037 (s), 1098 (m), 1140 (m), 1253 (m), 1375 (w), 1461 (w), 2856 (m), 2929 (m), 2952 (m)

MS (FD, $^{m}/_{z}$ (%)) = 416.6 (1, $[M\text{-}^{t}Bu]^+$), 356.6 (1, $[M\text{-}TBS]^+$), 274.9 (100, $[M\text{-}^{t}Bu\text{-}MOM\text{-}Br]^+$)



4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-7-(methoxymethoxy)-4-methyl-oct-1-in (**251**)

Das Dibromolefin **421** (1.90 g, 4.0 mmol, 1.0 äq.) wurde unter Anwendung von **AAV 10** *Teil 2* umgesetzt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 10 mL ges. NH_4Cl-Lsg. abgefangen. Nach Extraktion mit Et_2O konnten 1.24 g (4.0 mmol, η = 98 %) Alkin **251** erhalten werden.

Molmasse: $M(C_{17}H_{34}O_3Si)$ = 314.5 $^g/_{mol}$

$\mathbf{R_f}$ = 0.42 (Kieselgel, PE:EE = 15:1)

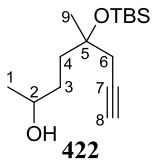
^{1}**H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): Diastereomere δ = 0.08 (s, 3H, $Si(C\mathbf{H}_3)_2$), 0.08 (s, 3H, $Si(C\mathbf{H}_3)_2$), 0.85 (s, 9H, $Si(C(C\mathbf{H}_3)_3)$), 1.17 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, **H**-8), 1.31 (s, 3H, **H**-9), 1.46-1.75 (m, 4H, **H**-5,6), 1.97 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, **H**-1), 2.30 (dd, *J* = 2.7, 16.0 Hz, 1H, **H**-3_α), 2.36 (dd, *J* = 2.7, 16.0 Hz, 1H, **H**-3_β), 3.37 (s, 3H, OMe), 3.67 (hextett, *J* = 6.0 Hz, 1H, **H**-7), 4.62 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, **H**-10_α), 4.68 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, **H**-10_β)

^{13}**C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$):

D_1: δ = -2.0 (**C**H_3, $Si(CH_3)_2$), -1.9 (**C**H_3, $Si(CH_3)_2$), 18.3 (**C**, $Si(\mathbf{C}(CH_3)_3)$), 20.3 (**C**H_3, C-8), 25.9 (3x**C**H_3, $Si(C(\mathbf{C}H_3)_3)$), 27.5 (**C**H_3, C-9), 31.1 (**C**H_2, C-5), 32.8 (**C**H_2, C-3), 37.7 (**C**H_2, C-6), 55.4 (**C**H_3, C-11), 70.2 (**C**H, C-1), 73.4 (**C**H, C-7), 74.9 (**C**, C-4), 81.8 (**C**, C-2), 94.8 (**C**H_2, C-10)

D_2: δ = -2.0 (**C**H_3, $Si(CH_3)_2$), -1.9 (**C**H_3, $Si(CH_3)_2$), 18.3 (**C**, $Si(\mathbf{C}(CH_3)_3)$), 20.3 (**C**H_3, C-8), 25.9 (3x**C**H_3, $Si(C(\mathbf{C}H_3)_3)$), 27.3 (**C**H_3, C-9), 31.0 (**C**H_2, C-5), 32.6 (**C**H_2, C-3), 37.7 (**C**H_2, C-6), 55.4 (**C**H_3, C-11), 70.2 (**C**H, C-1), 73.4 (**C**H, C-7), 74.9 (**C**, C-4), 81.8 (**C**, C-2), 94.8 (**C**H_2, C-10)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 691 (w), 771 (s), 834 (s), 918 (m), 1035 (s), 1097 (m), 1143 (m), 1252 (m), 1375 (w), 1461 (w), 2856 (m), 2888 (m), 2929 (m), 2952 (m), 3313 (w)



422

5-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-methyl-oct-7-in-2-ol (**422**)

Das Reagenz TMSBr wurde *in situ* aus 120 µL (103 mg, 954 µmol, 3.0 äq., ρ = 0.856 $^g/_{cm^3}$) TMSCl und 306 mg (954 µmol, 3.0 äq.) Tetrabutylammoniumbromid in 5 mL DCM erzeugt. Die Reagenzlösung wurde auf -20 °C abgekühlt und 100 mg (318 µmol, 1.0 äq.) Alkin **251** in 5 mL DCM wurden zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde über 2 h kontinuierlich auf Raumtemperatur erwärmt und die Reaktion durch Zugabe von 5 mL ges. $NaHCO_3$-Lsg

beendet. Phasentrennung und Extraktion der wässrigen Phase mit Et_2O (3x je 10 mL) sowie säulenchromatographische Aufreinigung (SiO_2, PE:EE = 6:1) lieferten 61 mg (225 µmol, η = 71 %) Alkohol **422** als farbloses Öl.

Molmasse: $M(C_{15}H_{30}O_2Si) = 270.5\ ^{g}/_{mol}$

$\mathbf{R_f}$ = 0.23 (Kieselgel, PE:EE = 6:1)

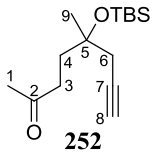
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): Diastereomere δ = {0.08 (s, 3H, Si(C**H**$_3$)$_2$), 0.09 (s, 3H, Si(C**H**$_3$)$_2$) bzw. 0.10 (s, 6H, Si(C**H**$_3$)$_2$)}, 0.85 (s, 9H, Si(C(C**H**$_3$)$_3$)), 1.21 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, **H**-1), {1.31 (s, 3H, **H**-9) bzw. 1.31 (s, 3H, **H**-9)}, 1.48-1.79 (m, 4H, **H**-3,4), 1.98 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, **H**-8), {2.31 (dd, *J* = 2.7, 16.0 Hz, 1H, **H**-6$_\alpha$) bzw. 2.32 (dd, *J* = 2.7, 16.0 Hz, 1H, **H**-6$_\alpha$)}, {2.37 (dd, *J* = 2.7, 16.0 Hz, 1H, **H**-6$_\beta$) bzw. 2.38 (dd, *J* = 2.7, 16.0 Hz, 1H, **H**-6$_\beta$)}, 3.74-3.83 (m, 1H, **H**-2)

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

D_1: δ = -1.9 (**C**H$_3$, Si(CH$_3$)$_2$), -1.9 (**C**H$_3$, Si(CH$_3$)$_2$), 18.3 (**C**, Si(**C**(CH$_3$)$_3$)), 23.6 (**C**H$_3$, C-1), 25.9 (3x**C**H$_3$, Si(C(**C**H$_3$)$_3$)), 27.6 (**C**H$_3$, C-9), 32.8 (**C**H$_2$, C-6), 33.6 (**C**H$_2$, C-4), 37.9 (**C**H$_2$, C-3), 68.6 (**C**H, C-2), 70.2 (**C**H, C-8), 74.9 (**C**, C-5), 81.8 (**C**, C-7)

D_2: δ = -1.9 (**C**H$_3$, Si(CH$_3$)$_2$), -1.9 (**C**H$_3$, Si(CH$_3$)$_2$), 18.3 (**C**, Si(**C**(CH$_3$)$_3$)), 23.6 (**C**H$_3$, C-1), 25.9 (3x**C**H$_3$, Si(C(**C**H$_3$)$_3$)), 27.4 (**C**H$_3$, C-9), 32.5 (**C**H$_2$, C-6), 33.6 (**C**H$_2$, C-4), 37.9 (**C**H$_2$, C-3), 68.5 (**C**H, C-2), 70.2 (**C**H, C-8), 74.9 (**C**, C-5), 81.8 (**C**, C-7)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 772 (s), 834 (s), 1015 (m), 1078 (m), 1252 (m), 1375 (w), 1461 (w), 2857 (m), 2929 (m), 2952 (m), 3314 (w), 3320 (br)



252

5-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-methyl-oct-7-in-2-on (**252**)

In 10 mL trockenem DCM wurden 150 mg (555 µmol, 1.0 äq.) Alkohol **422** gelöst und 1.16 mL (1.28 g, 16.6 mmol, 30 äq., ρ = 1.10 $^{g}/_{cm^3}$) DMSO sowie 390 µL (280 mg, 2.77 mmol, 5.0 äq., ρ = 0.72 $^{g}/_{cm^3}$) NEt_3 zugefügt. Bei 0 °C wurden portionsweise 260 mg (1.66 mmol, 3.0 äq.) Pyridin-Schwefeltrioxid-Komplex zugegeben. Die Reaktionskontrolle erfolgte mittels Dünnschichtchromatographie und zur Aufarbeitung wurde die Reaktionsmischung auf Eiswasser gegeben und für 5 min gerührt. Nach Phasentrennung wurde die

wässrige Phase 3x mit 25 mL Et_2O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden 2x mit 10 mL ges. NH_4Cl-Lsg. und 2x mit 10 mL ges. $NaHCO_3$-Lsg. gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Kieselgelchromatographie (PE:Et_2O = 10:1) wurden 117 mg (436 µmol, η = 78 %) Keton **252** erhalten.

Molmasse: M($C_{15}H_{28}O_2Si$) = 268.4 $^g/_{mol}$

R_f = 0.33 (Kieselgel, PE:Et_2O = 10:1)

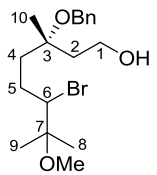
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.07 (s, 3H, Si(C**H**$_3$)$_2$), 0.08 (s, 3H, Si(C**H**$_3$)$_2$), 0.84 (s, 9H, Si(C(C**H**$_3$)$_3$)), 1.31 (s, 3H, **H**-9), 1.80 (ddd, *J* = 6.6, 9.5, 14.1 Hz, 1H, **H**-4$_\alpha$), 1.90 (ddd, *J* = 6.6, 9.5, 14.1 Hz, **H**-4$_\beta$), 1.97 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, **H**-8), 2.15 (s, 3H, **H**-1), 2.32 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H, **H**-6), 2.46-2.60 (m, 2H, **H**-3)

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = -2.0 (**C**H$_3$, Si(CH$_3$)$_2$), -2.0 (**C**H$_3$, Si(CH$_3$)$_2$), 18.3 (**C**, Si(**C**(CH$_3$)$_3$)), 25.9 (3x**C**H$_3$, Si(C(**C**H$_3$)$_3$)), 27.4 (**C**H$_3$, C-9), 30.0 (**C**H$_3$, C-1), 32.6 (**C**H$_2$, C-6), 35.4 (**C**H$_2$, C-4), 38.5 (**C**H$_2$, C-3), 70.6 (**C**H, C-8), 74.4 (**C**, C-5), 81.3 (**C**, C-7), 209.0 (**C**, C-2)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 772 (s), 833 (s), 1004 (m), 1056 (m), 1114 (m), 1253 (m), 1358 (w), 1378 (w), 1472 (w), 1718 (s), 2118 (w), 2856 (m), 2929 (m), 2956 (m), 3314 (w)

MS (FD, $^m/_z$ (%)) = 267.9 (13, [M]$^+$), 210.9 (100, [M-^{t}Bu]$^+$); 115.0 (2, [Si(Me)$_2$^{t}Bu]$^+$)

Elementaranalyse: ($C_{15}H_{28}O_2Si$) berechnet: C: 67.11, H: 10.51
gefunden: C: 67.10, H: 10.04



254

3-(Benzyloxy)-6-brom-7-methoxy-3,7-dimethyl-octan-1-ol (**254**)

In 10 mL wasserfreiem MeOH wurden 3.00 g (11.4 mmol, 1.0 äq.) 3-(Benzyloxy)-3,7-dimethyl-oct-6-enol **253** vorgelegt und unter Rühren mittels KPG-Rührer 1.77 g (6.3 mmol, 0.55 äq.) DDH portionsweise zugefügt, so dass die Reaktionstemperatur 5 °C nicht überschritt. Nach vollständigem Umsatz wurde die Reaktionsmischung nach 30 min in 20 mL Eiswasser gegeben und 3x mit 25 mL EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden 3x mit 5 %iger Na_2CO_3-Lösung und 3x mit 10 mL Wasser gewaschen und über

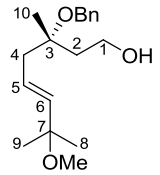
$MgSO_4$ getrocknet. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2, PE:EE = 2:1) wurden 2.86 g (7.6 mmol, η = 67 %) Alkohol **254** als Diastereomerengemisch erhalten.

Molmasse: $M(C_{18}H_{29}BrO_3) = 373.3\ ^{g}/_{mol}$

R_f = 0.23 (Kieselgel, PE:EE = 3:1)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): Diastereomer δ = {1.28 bzw. 1.27 (s, 3H, C**H**$_3$)}, {1.33 bzw. 1.32 (s, 3H, C**H**$_3$)}, {1.35 bzw. 1.36 (s, 3H, C**H**$_3$)}, 1.52-1.75 (m, 3H), 1.94-2.23 (m, 3H), 2.84 (s_{br}, 1H, OH), {3.22 bzw. 3.20 (s, 3H, OMe)}, 3.72-3.81 (m, 1H, **H**-6), 3.85-3.95 (m, 2H, **H**-1), {4.41 bzw. 4.42 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, OC**H**$_2$Bn)}, {4.46 bzw. 4.47 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, OC**H**$_2$Bn)}, 7.25-7.38 (m, 5H)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 696 (s), 733 (s), 861 (w), 1026 (s), 1064 (s), 1108 (m), 1240 (m), 1367 (m), 1381 (m), 1453 (m), 1718 (s), 2830 (w), 2941 (m), 2973 (m), 3421 (br)



255

3-(Benzyloxy)-7-methoxy-3,7-dimethyl-oct-5-en-1-ol (**255**)

2.50 g (6.7 mmol, 1.0 äq.) Alkohol **254** wurden in 12 mL MeOH gelöst und 1.30 g (20.1 mmol, 3.0 äq., 85 % w.t.) verriebenes KOH zugefügt. Die Reaktionslösung wurde zum Sieden erhitzt und 5 h gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Suspension weitere 14 h gerührt, die Reaktionslösung auf $^1/_4$ des Lösungsmittelvolumens im Vakuum konzentriert und 10 mL Chloroform wurden zugegeben. Der Niederschlag wurde abgesaugt und weitere 3x mit 10 mL Chloroform gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1 M HCl-Lösung gewaschen und über $CaCl_2$ getrocknet. Das Rohprodukt wurde mittels Kieselgelchromatographie (SiO_2, PE:Et_2O = 3:1) gereinigt und es wurden 1.23 g (4.2 mmol, η = 63 %) Alkohol **255** als farbloses Öl erhalten.

Molmasse: $M(C_{18}H_{28}O_3) = 292.4\ ^{g}/_{mol}$

R_f = 0.28 (Kieselgel, PE:Et_2O = 3:1)

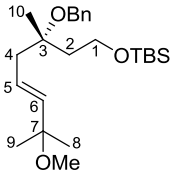
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.23 (s, 6H, **H**-8,9), 1.30 (s, 3H, **H**-10), 1.69 (ddd, *J* = 4.7, 6.3, 14.5 Hz, 1H, **H**-2_α), 1.93 (ddd, *J* = 5.1, 7.6, 14.5 Hz, 1H, **H**-2_β), 2.37 (dd, *J* = 6.6, 14.1 Hz, 1H, **H**-4_α), 2.45 (dd, *J* = 6.6, 14.1 Hz, 1H, **H**-4_β), 2.90 (s_{br}, 1H, O**H**), 3.11 (s, 3H, OMe), 3.76 (ddd, *J* = 5.1, 6.3, 11.2 Hz, 1H, **H**-1_α), 3.83 (ddd, *J* = 4.7, 7.6, 11.2 Hz, 1H, **H**-1_β), 4.46 (s, 2H, OC**H**$_2$Ph), 5.49 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, **H**-6), 5.56 (dd, J = 6.6, 16.0 Hz, 1H, **H**-5), 7.20-7.34 (m, 5H)

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 23.0 (**C**H$_3$, C-10), 25.9 (2x **C**H$_3$, C-8,9), 40.3 (**C**H$_2$), 41.6 (**C**H$_2$), 50.4 (**C**H$_3$, OMe), 59.4 (**C**H$_2$), 63.8 (**C**H$_2$), 74.9 (**C**), 78.6 (**C**), 125.0 (**C**H, C-5), 127.4 (2x**C**H), 127.5 (**C**H), 128.5 (2x**C**H), 138.8 (**C**), 139.2 (**C**H, C-6)

FT-IR $\tilde{\upsilon}$ [cm^{-1}] = 695 (s), 732 (s), 851 (w), 976 (m), 1026 (s), 1063 (s), 1145 (m), 1252 (w), 1377 (m), 1454 (m), 2822 (w), 2857 (m), 2930 (m), 2960 (m)

MS (ESI (+), $^m/_z$ (%)) = 315.1 (100, $[M+Na]^+$); 316.1 (36)

HR-MS (ESI (+), $^m/_z$): ($C_{18}H_{28}O_3 + Na^+$) berechnet: 315.1936
gefunden: 315.1945



256

3-(Benzyloxy)-1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-7-methoxy-3,7-dimethyl-oct-5-en (**256**)

In 25 mL DCM wurden 1.20 g (4.1 mmol, 1.0 äq.) des Alkohols **255** gelöst und 335 mg (4.9 mmol, 1.2 äq.) Imidazol und 50 mg (0.4 mmol, 10 mol%) DMAP zugegeben. Nach Abkühlen auf 0 °C wurden portionsweise unter Rühren 800 mg (5.3 mmol, 1.3 äq.) TBSCl zugefügt. Die Reaktionsmischung wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und 2 h gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionsmischung auf 12 mL ges. $NaHCO_3$-Lsg. gegeben, die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit 30 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden 1x mit 7 mL ges. $NaHCO_3$-Lsg. und 1x mit 10 mL ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Die wässrigen Phasen wurden vereinigt und 1x mit 20 mL Et_2O extrahiert. Die organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde am RV entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2, PE:Et_2O = 25:2) wurden 1.38 g (3.4 mmol, η = 83 %) Silylether **256** isoliert.

Molmasse: M($C_{24}H_{42}O_3Si$) = 406.6 $^{g}/_{mol}$

R_f = 0.30 (Kieselgel, PE:Et_2O = 25:2)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.05 (s, 6H, Si(C**H**$_3$)$_2$), 0.89 (s, 9H, Si(C(C**H**$_3$)$_3$)), 1.23 (s, 3H, **H**-10), 1.25 (s, 6H, **H**-8,9), 1.82 (td, *J* = 7.5, 14.0 Hz, 1H, **H**-2$_\alpha$), 1.89 (td, *J* = 7.2, 14.0 Hz, 1H, **H**-2$_\beta$), 2.33 (ddd, *J* = 1.4, 7.3, 14.0 Hz, 1H, **H**-4$_\alpha$), 2.38 (ddd, *J* = 1.4, 7.3, 14.0 Hz, 1H, **H**-4$_\beta$), 3.13 (s, 3H, OMe), 3.78 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, **H**-1), 4.45 (s, 2H, OC**H**$_2$Ph), 5.45 (td, *J* = 1.4, 15.9 Hz, 1H, **H**-6), 5.63 (dd, J = 7.3, 15.9 Hz, 1H, **H**-5), 7.21-7.35 (m, 5H)

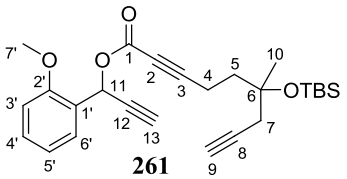
^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = -5.1 (2x**C**H$_3$, Si(CH$_3$)$_2$), 18.4 (**C**, Si(**C**(CH$_3$)$_3$)), 23.8 (**C**H$_3$, C-10), 26.0 (2x **C**H$_3$, C-8,9), 26.1 (3x**C**H$_3$, Si(C(**C**H$_3$)$_3$)), 41.0 (**C**H$_2$), 42.1 (**C**H$_2$), 50.4 (**C**H$_3$, OMe), 59.2 (**C**H$_2$), 63.4 (**C**H$_2$), 74.9 (**C**), 76.4 (**C**), 125.8 (**C**H, C-5), 127.2 (3x**C**H), 128.3 (2x**C**H), 138.5 (**C**H, C-6), 139.7 (**C**)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 694 (m), 729 (s), 774 (s), 834 (s), 978 (w), 1027 (w), 1078 (s), 1141 (w), 1170 (w), 1253 (m), 1361 (w), 1376 (w), 1461 (w), 2818 (w), 2892 (w), 2936 (w), 2974 (m), 3443 (br)

MS (ESI (+), $^{m}/_{z}$ (%)) = 429.2 (100, [M+Na]$^+$); 430.2 (13), 445.2 (9, [M+K]$^+$)

HR-MS (ESI (+), $^{m}/_{z}$): ($C_{24}H_{42}O_3Si$ + Na^+) berechnet: 429.2801
gefunden: 429.2813

2.3.4.2 Verknüpfung der Bausteine, Zyklotrimerisierung und Synthese der Anguzyklinone



261

{6-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-6-methyl-nona-2,8-diinsäure}-(1-(2-methoxyphenyl)-prop-2-inyl)-ester (**261**)

Entsprechend der **AAV 2** wurden 1.00 g (6.16 mmol, 1.0 äq.) 1-(2-Methoxyphenyl)-propargylalkohol **212** in 15 mL DCM mit 1.90 g (6.47 mmol, 1.05 äq.) Nona-2,8-diinsäure **247** umgesetzt. Nach Kieselgelchromatographie (PE:Et_2O = 9:1) wurden 2.39 g (5.45 mmol, η = 88 %) Triinester **261** erhalten.

Molmasse: M($C_{26}H_{34}O_4Si$) = 438.6 $^{g}/_{mol}$

R_f = 0.27 (Kieselgel, PE:Et_2O = 9:1)

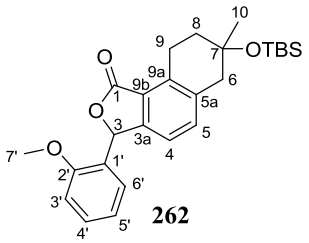
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.07 (s, 3H, Si(C**H**$_3$)$_2$), 0.08 (s, 3H, Si(C**H**$_3$)$_2$), 0.83 (s, 9H, Si(C(C**H**$_3$)$_3$), 1.31 (s, 3H, **H**-10), 1.76-1.83 (m, 1H, H-5$_α$), 1.93-2.01 (m, 2H, **H**-5$_β$,9), 2.32 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H, **H**-7), 2.38-2.43 (m, 2H, **H**-4), 2.64 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, **H**-13), 3.84 (s, 3H, H-7'), 6.84 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, **H**-11), 6.89 (dd, *J* = 1.2, 8.3 Hz, 1H, **H**-3'), 7.00 (dt, *J* = 1.2, 7.5 Hz, 1H, **H**-5'), 7.35 (ddd, *J* = 1.8, 7.5, 8.1 Hz, 1H, **H**-4'), 7.70 (dd, *J* = 1.8, 7.5 Hz, 1H, **H**-6')

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = -2.0 (**C**H$_3$, Si(**C**H$_3$)$_2$), -2.0 (**C**H$_3$, Si(**C**H$_3$)$_2$), 13.6 (**C**H$_2$, C-4), 18.3 (C, Si(**C**(CH$_3$)$_3$), 25.9 (3x**C**H$_3$, Si(C(**C**H$_3$)$_3$), 27.1 (**C**H$_3$, C-10), 32.5 (**C**H$_2$, C-7), 39.5 (**C**H$_2$, C-5), 55.7 (**C**H$_3$, C-7' OMe), 61.5 (**C**H, C-11), 70.9 (**C**H, C-9), 72.5 (**C**, C-2), 74.2 (**C**, C-6), 75.6 (**C**H, C-13), 79.6 (**C**, C-12), 80.9 (**C**, C-8), 90.9 (**C**, C-3), 110.9 (**C**H, C-3'), 120.7 (**C**H, C-5'), 123.8 (**C**, C-1'), 129.2 (**C**H), 130.9 (**C**H), 152.6 (**C**, C-1), 156.9 (**C**, C-2')

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 752 (s), 774 (s), 834 (s), 910 (m), 1002 (m), 1036 (s), 1060 (m), 1111 (m), 1233 (s), 1251 (s), 1287 (w), 1463 (m), 1493 (m), 1603 (w), 1713 (s), 2233 (m), 2856 (m), 2929 (m), 2956 (m), 3297 (m)

MS (ESI (+), $^{m}/_{z}$ (%)): 461.2 (96, [M+Na]$^+$), 462.2 (38), 477.2 (37, [M+K]$^+$), 899.4 (100, [2M+Na]$^+$), 900.4 (49)

Elementaranalyse: ($C_{26}H_{34}O_4Si$) berechnet: C: 71.19, H: 7.81
gefunden: C: 71.19, H: 8.02



262

7-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-3-(2-methoxyphenyl)-7-methyl-6,7,8,9-tetrahydronaphtho-[1,2-*c*]furan-1(3*H*)-on (**262**)

Zu einer Lösung von 107 mg (116 µmol, 2.5 mol%) [RhCl(PPh$_3$)$_3$] in 80 mL DCM wurden 2.05 g (4.67 mmol, 1.0 äq.) Triinester **261** in 60 mL DCM mittels einer Verdünnungs-apparatur nach **AAV 4** zugegeben und zyklisiert. Das Rohprodukt wurde mittels

Säulenchromatographie (SiO_2, PE:EE = 12:1) aufgereinigt und es wurden 1.83 g (4.17 mmol, η = 89 %) Phthalid **262** erhalten.

Molmasse: M($C_{26}H_{34}O_4Si$) = 438.6 $^{g}/_{mol}$

Diastereomer D_1:

R_f = 0.37 (Kieselgel, PE:EE = 12:1)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.05 (s, 3H, Si(C**H**$_3$)$_2$), 0.10 (s, 3H, Si(C**H**$_3$)$_2$), 0.71 (s, 9H, Si(C(C**H**$_3$)$_3$), 1.36 (s, 3H, **H**-10), 1.71 (ddd, *J* = 6.5, 9.2, 13.2 Hz, 1H, **H**-8$_{ax}$), 1.96 (dddd, *J* = 1.9, 4.7, 6.3, 13.2 Hz, 1H, **H**-8$_{eq}$), 2.78 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, **H**-6$_{ax}$), 2.87 (dd, *J* = 1.8, 16.5 Hz, 1H, **H**-6$_{eq}$), 3.27-3.43 (m, 2H, **H**-9), 3.92 (s, 3H, OMe), 6.79 (s, 1H, **H**-3), 6.88 (dt, *J* = 1.2, 7.5 Hz, 1H, **H**-5‘), 6.95 (dd, *J* = 1.2, 8.2 Hz, 1H, **H**-3‘), 7.07 (dd, *J* = 1.7, 7.6 Hz, 1H, **H**-6‘), 7.14 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, **H**-4), 7.21 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, **H**-5), 7.29 (ddd, *J* = 1.7, 7.5, 8.2 Hz, 1H, **H**-4‘)

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = -2.1 (**C**H$_3$, Si(**C**H$_3$)$_2$), -1.9 (**C**H$_3$, Si(**C**H$_3$)$_2$), 18.1 (C, Si(**C**(CH$_3$)$_3$), 23.0 (**C**H$_2$, C-9), 25.7 (3x**C**H$_3$, Si(C(**C**H$_3$)$_3$), 29.4 (**C**H$_3$, C-10), 36.0 (**C**H$_2$, C-8), 44.0 (**C**H, C-6), 55.7 (**C**H$_3$, C-7‘ OMe), 71.0 (**C**, C-7), 76.7 (**C**H, C-3), 110.9 (**C**H, C-3‘), 119.9 (**C**H, C-4), 120.9 (**C**H, C-5‘), 122.3 (**C**, C-9b), 125.8 (**C**, C-1‘), 126.7 (**C**H, C-6‘), 129.9 (**C**H, C-4’), 135.5 (**C**H, C-5), 137.1 (**C**, C-9a), 137.5 (**C**, C-5a), 149.0 (**C**, C-3a), 157.0 (**C**, C-2‘), 171.4 (**C**, C-1)

Diastereomer D_2:

R_f = 0.31 (Kieselgel, PE:EE = 12:1)

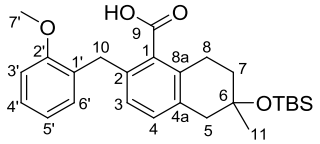
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.05 (s, 3H, Si(C**H**$_3$)$_2$), 0.09 (s, 3H, Si(C**H**$_3$)$_2$), 0.69 (s, 9H, Si(C(C**H**$_3$)$_3$), 1.37 (s, 3H, **H**-10), 1.74 (ddd, *J* = 7.0, 8.7, 13.2 Hz, 1H, **H**-8$_{ax}$), 1.93-2.00 (m, 1H, **H**-8$_{eq}$), 2.81 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, **H**-6$_{ax}$), 2.87 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, **H**-6$_{eq}$), 3.29-3.43 (m, 2H, **H**-9), 3.89 (s, 3H, OMe), 6.74 (s, 1H, **H**-3), 6.88 (dt, *J* = 1.2, 7.5 Hz, 1H, **H**-5‘), 6.95 (dd, *J* = 1.2, 8.2 Hz, 1H, **H**-3‘), 6.98 (dd, *J* = 1.8, 7.8 Hz, 1H, **H**-6‘), 7.10 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, **H**-4), 7.21 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, **H**-5), 7.30 (ddd, *J* = 1.8, 7.4, 8.2 Hz, 1H, **H**-4‘)

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = -2.2 (**C**H$_3$, Si(**C**H$_3$)$_2$), -2.0 (**C**H$_3$, Si(**C**H$_3$)$_2$), 18.1 (C, Si(**C**(CH$_3$)$_3$), 23.1 (**C**H$_2$, C-9), 25.7 (3x**C**H$_3$, Si(C(**C**H$_3$)$_3$), 29.2 (**C**H$_3$, C-10), 36.0 (**C**H$_2$, C-8), 44.1 (**C**H, C-6), 55.7 (**C**H$_3$, C-7‘ OMe), 71.0 (**C**, C-7), 76.9 (**C**H, C-3), 111.0 (**C**H, C-3‘), 119.8 (**C**H, C-4), 120.8 (**C**H, C-5‘), 122.6 (**C**, C-9b), 125.6 (**C**, C-1‘), 126.3 (**C**H, C-6‘),

130.1 (**C**H, C-4'), 135.4 (**C**H, C-5), 137.1 (**C**, C-9a), 137.4 (**C**, C-5a), 148.9 (**C**, C-3a), 157.3 (**C**, C-2'), 171.3 (**C**, C-1)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 689 (w), 753 (s), 771 (s), 833 (s), 1009 (s), 1026 (s), 1048 (m), 1087 (s), 1114 (s), 1209 (w), 1248 (s), 1293 (m), 1462 (m), 1491 (m), 1602 (w), 1757 (s), 2854 (m), 2928 (m), 2958 (m)

HR-MS (ESI (+), $^{m}/_{z}$): ($C_{26}H_{34}O_4Si + H^+$) berechnet: 439.2305
gefunden: 439.2319



263

6-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-(2-methoxybenzyl)-6-methyl-5,6,7,8-Tetrahydronaphthalin-1-carbonsäure (**263**)

Das Phthalid **262** (1.81 g, 4.1 mmol, 1.0 äq.) wurde nach **AAV 5** reduziert. Es wurden 1.71 g (3.9 mmol, η = 95 %) Tetrahydronaphthalin-1-carbonsäure **263** erhalten.

Molmasse: $M(C_{26}H_{36}O_4Si) = 440.6\ ^{g}/_{mol}$

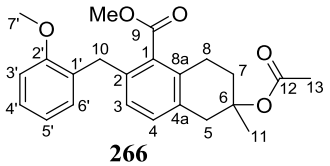
Schmelzpunkt: 150 – 152 °C (EE)

^{1}**H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = -0.04 (s, 3H, Si(C**H**$_3$)$_2$), 0.08 (s, 3H, Si(C**H**$_3$)$_2$), 0.74 (s, 9H, Si(C(C**H**$_3$)$_3$), 1.33 (s, 3H, **H**-11), 1.71 (ddd, *J* = 6.0, 9.0, 13.2 Hz, 1H, **H**-7$_{ax}$), 1.88 (dtd, *J* = 1.8, 6.0, 13.2 Hz, 1H, **H**-7$_{eq}$), 2.75 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, **H**-5$_{ax}$), 2.81 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, **H**-5$_{eq}$), 2.84 (dt, *J* = 6.0, 17.4 Hz, 1H, **H**-8$_{eq}$), 3.00-3.10 (m, 1H, **H**-8$_{ax}$), 3.75 (s, 3H, OMe), 3.98 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, **H**-10$_{α}$), 4.04 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, **H**-10$_{β}$), 6.81-6.90 (m, 3H), 6.96 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, **H**-4), 7.03 (dd, *J* = 1.8, 7.4 Hz, 1H, **H**-6'), 7.19 (dt, *J* = 1.5, 7.8 Hz, 1H, **H**-4')

^{13}**C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ = -2.1 (**C**H$_3$, Si(**C**H$_3$)$_2$), -1.9 (**C**H$_3$, Si(**C**H$_3$)$_2$), 18.1 (C, Si(**C**(CH$_3$)$_3$), 25.0 (**C**H$_2$, C-8), 25.8 (3x**C**H$_3$, Si(C(**C**H$_3$)$_3$), 28.9 (**C**H$_3$, C-11), 33.1 (**C**H$_2$, C-10), 36.9 (**C**H$_2$, C-7), 44.4 (**C**H$_2$, C-5), 55.5 (**C**H$_3$, C-7' OMe), 71.2 (**C**, C-6), 110.4 (**C**H, C-3'), 120.6 (**C**H, C-5'), 127.4 (**C**H), 127.5 (**C**H), 129.1 (**C**), 130.6 (**C**H), 131.0 (**C**H), 132.6 (**C**), 132.7 (**C**), 133.9 (**C**), 135.3 (**C**, C-2), 157.3 (**C**, C-2'), 175.7 (**C**, C-9)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 733 (s), 751 (s), 771 (s), 833 (s), 908 (m), 1004 (m), 1028 (s), 1050 (m), 1111 (s), 1245 (s), 1374 (w), 1437 (m), 1461 (m), 1492 (m), 1600 (w), 1695 (s), 2642 (w), 2854 (m), 2927 (m), 2956 (m), 3005 (br)

Elementaranalyse: ($C_{26}H_{36}O_4Si$) berechnet: C: 70.87, H: 8.23
gefunden: C: 70.86, H: 8.41



266

6-(Acetoxy)-2-(2-methoxybenzyl)-6-methyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-1-carbonsäuremethylester (**266**)

Diazomethan wurde *in situ* hergestellt. Hierzu wurden 1.80 g KOH (27 mmol) in 3 mL H_2O suspendiert und mit 15 mL Et_2O überschichtet. Unter Rühren und Schütteln wurden 969 mg (9.6 mmol, 4.5 äq.) *N*-Methyl-*N*-nitrosoharnstoff vorsichtig eingetragen (Arbeit mit Sprengschutzscheibe). Nach 15 min wurde die Etherphase abgenommen und über festem KOH getrocknet. Die Säure **263** (940 mg, 2.1 mmol, 1.0 äq.) wurde in 11 mL MeOH/H_2O (10:1) suspendiert und die Diazomethanlösung zugetropft. Da keine bleibende Gelbfärbung vorhanden war, wurde noch einmal die gleiche Menge Diazomethan zugegeben. Die Reaktion wurde über Nacht gerührt, wobei überschüssiges Diazomethan verdampfte. 20 mL EE wurden zugegeben und das MeOH wurde am RV entfernt. Nach Zugabe von ges. $NaHCO_3$-Lsg. und Verdünnen mit 10 mL EE folgten die Phasentrennung und die dreimalige Extraktion der wässrigen Phase mit je 15 mL EE. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde am RV entfernt. Es wurden 865 mg (1.9 mmol, η = 89 %) Methylester **423** erhalten, der ohne weitere Aufarbeitung weiter umgesetzt wurde.

6-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-(2-methoxybenzyl)-6-methyl-5,6,7,8-Tetrahydronaphthalin-1-carbonsäuremethylester (**423**)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = -0.04 (s, 3H, Si(C**H**$_3$)$_2$), 0.07 (s, 3H, Si(C**H**$_3$)$_2$), 0.75 (s, 9H, Si(C(C**H**$_3$)$_3$), 1.31 (s, 3H, **H**-11), 1.69 (ddd, *J* = 6.0, 8.6, 13.0 Hz, 1H, **H**-7_{ax}), 1.85 (dtd, *J* = 1.8, 6.0, 13.0 Hz, 1H, **H**-7_{eq}), 2.66 (td, *J* = 6.0, 17.0 Hz, 1H, **H**-8_{eq}), 2.73 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H,

H-5_{ax}), 2.81 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, **H**-5_{eq}), 2.94 (ddd, *J* = 6.2, 8.7, 17.0 Hz, 1H, **H**-8_{ax}), 3.78 (s, 3H, OMe), 3.78 (s, 3H, OMe), 3.89 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, **H**-10_{α}), 3.93 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, **H**-10_{β}), 6.81-6.88 (m, 3H), 6.93 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, **H**-4), 6.95 (dd, *J* = 2.0, 7.8 Hz, 1H, **H**-6‘), 7.16 (dt, *J* = 2.0, 7.8 Hz, 1H, **H**-4‘)
FT-IR $\tilde{\upsilon}$ [cm^{-1}] = 752 (m), 772 (m), 835 (s), 1029 (m), 1051 (m), 1111 (s), 1247 (s), 1462 (m), 1493 (m), 1601 (w), 1730 (s), 2854 (m), 2929 (m), 2952 (m)

In 50 mL absolutiertem THF wurden 860 mg (1.9 mmol, 1.0 äq.) Methylester **423** gelöst und 1.76 g (5.7 mmol, 3.0 äq.) TBAF•$3H_2O$ zugefügt. Die Reaktionsmischung wurde auf θ = 60 °C erwärmt und 6 h gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde weitere 30 h gerührt und 15 mL ges. $NaHCO_3$-Lsg. und 40 mL Et_2O wurden zugesetzt. Die Phasen wurden getrennt, zur besseren Trennung wurde die organische Phase mit 10 mL ges. NaCl-Lsg. gewaschen und die wässrige Phase mit Et_2O (2x 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden 2x mit 12 mL ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und filtriert. Die säulenchromatographische Reinigung (SiO_2, PE:EE = 3:2) lieferte 610 mg (1.8 mmol, η = 94 %) Alkohol **265**.

6-(Hydroxy)-2-(2-methoxybenzyl)-6-methyl-5,6,7,8-Tetrahydronaphthalin-1-carbonsäuremethylester (**265**)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.34 (s, 3H, **H**-11), 1.60 (ddd, *J* = 6.3, 9.0, 13.3 Hz, 1H, **H**-7_{ax}), 1.87 (dtd, *J* = 1.7, 6.0, 13.3 Hz, 1H, **H**-7_{eq}), 2.75 (td, *J* = 6.0, 17.5 Hz, 1H, **H**-8_{eq}), 2.78 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, **H**-5_{ax}), 2.84 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, **H**-5_{eq}), 2.94 (ddd, *J* = 6.3, 8.9, 17.5 Hz, 1H, **H**-8_{ax}), 3.79 (s, 3H, OMe), 3.82 (s, 3H, OMe), 3.91 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, **H**-10_{α}), 3.95 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, **H**-10_{β}), 6.84-6.91 (m, 3H), 6.98 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, **H**-4), 7.00 (dd, *J* = 2.0, 8.0 Hz, 1H, **H**-6‘), 7.18 (dt, *J* = 2.0, 7.8 Hz, 1H, **H**-4‘)
^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 24.3 (**C**H_2, C-8), 28.7 (**C**H_3, C-11), 32.8 (**C**H_2, C-10), 35.6 (**C**H_2, C-7), 43.6 (**C**H_2, C-5), 51.9 (**C**H_3, OMe), 55.5 (**C**H_3, C-7‘ OMe), 68.8 (**C**, C-6), 110.3 (**C**H, C-3‘), 120.5 (**C**H, C-5‘), 127.6 (**C**H), 127.7 (**C**H), 128.7 (**C**), 130.6 (**C**H), 130.9 (**C**H), 131.8 (**C**), 132.8 (**C**), 133.7 (**C**), 135.7 (**C**, C-2), 157.3 (**C**, C-2‘), 170.5 (**C**, C-9)
FT-IR $\tilde{\upsilon}$ [cm^{-1}] = 753 (s), 814 (m), 916 (m), 931 (m), 1028 (m), 1051 (m), 1105 (s), 1142 (m), 1242 (s), 1437 (m), 1461 (m), 1492 (m), 1599 (w), 1724 (s), 2835 (w), 2930 (m), 3413 (br)

In 20 mL trockenem DCM wurden 610 mg (1.8 mmol, 1.0 äq.) Alkohol **265** gelöst und mit 65 mg (537 µmol, 30 mol%) DMAP sowie 1.25 mL (905 mg, 9.0 mmol, 5.0 äq., ρ = 0.72 $^{g}/_{cm^3}$) NEt_3 versetzt. Die Mischung wurde auf 0 °C gekühlt und 740 µL (798 mg, 8.0 mmol, 4.5 äq., ρ = 1.08 $^{g}/_{cm^3}$) Ac_2O wurden zugefügt. Die Reaktionsmischung wurde 20 h bei Raumtemperatur gerührt und auf 0 °C abgekühlt. Zur Zersetzung von überschüssigem Ac_2O wurden 3 mL MeOH zugegeben. Es folgten die Zugabe von ges. $NaHCO_3$-Lsg. und die Extraktion mit DCM (2x 20 mL). Die organischen Phasen wurden 2x mit 6 mL 1 M HCl-Lsg. und 1x mit ges. $NaHCO_3$-Lsg. gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Das Rohprodukt wurde in 25 mL (PE:EE = 6:1) umkristallisiert, wobei 374 mg 6-(Acetoxy)-2-(2-methoxybenzyl)-6-methyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-1-carbonsäuremethylester **266** gewonnen wurden. Aus dem Filtrat wurden mittels Kieselgelchromatographie (PE:EE:DCM = 10:1:1.5) weitere 237 mg Produkt **266** gewonnen ($m_{ges.}$ = 611 mg, 1.6 mmol, η = 89 %).

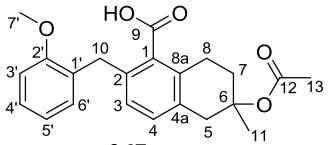
Molmasse: $M(C_{23}H_{26}O_5)$ = 382.4 $^{g}/_{mol}$

Schmelzpunkt: 137 -138.5 °C (PE:EE = 6:1)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.59 (s, 3H, **H**-11), 1.82 (ddd, *J* = 6.0, 9.5, 13.3 Hz, 1H, **H**-7_{ax}), 1.94 (s, 3H, **H**-13), 2.40 (dtd, *J* = 1.9, 5.6, 13.4 Hz, 1H, **H**-7_{eq}), 2.72 (td, *J* = 5.9, 17.5 Hz, 1H, **H**-8_{eq}), 2.80 (ddd, *J* = 6.3, 8.9, 17.5 Hz, 1H, **H**-8_{ax}), 2.80 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H, **H**-5_{ax}), 3.25 (dd, *J* = 1.8, 16.9 Hz, 1H, **H**-5_{eq}), 3.80 (s, 3H, **H**-7‘ OMe), 3.82 (s, 3H, OMe), 3.93 (s, 2H, **H**-10), 6.84-6.92 (m, 3H), 6.98 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, **H**-4), 7.00 (dd, *J* = 2.0, 8.0 Hz, 1H, **H**-6‘), 7.19 (dt, *J* = 2.0, 7.8 Hz, 1H, **H**-4‘)

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 22.5 (**C**H_3, C-13), 24.0 (**C**H_2, C-8), 24.5 (**C**H_3, C-11), 32.8 (**C**H_2, C-10), 33.0 (**C**H_2, C-7), 40.9 (**C**H_2, C-5), 52.0 (**C**H_3, OMe), 55.4 (**C**H_3, C-7‘ OMe), 79.8 (**C**, C-6), 110.3 (**C**H, C-3‘), 120.5 (**C**H, C-5‘), 127.6 (**C**H, C-4‘), 127.6 (**C**H, C-3), 128.7 (**C**, C-1‘), 130.6 (**C**H, C-4), 130.6 (**C**H, C-6‘), 131.9 (**C**, C-8a), 132.3 (**C**, 4a), 133.5 (**C**, C-1), 135.6 (**C**, C-2), 157.4 (**C**, C-2‘), 170.5 (**C**, C-9), 170.9 (**C**, C-12)

FT-IR $\tilde{\upsilon}$ [cm^{-1}] = 755 (w), 1021 (w), 1120 (w), 1244 (m), 1369 (w), 1435 (w), 1493 (w), 1600 (w), 1728 (s), 2835 (w), 2946 (m), 3005 (w)



267

6-(Acetoxy)-2-(2-methoxybenzyl)-6-methyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-1-carbonsäure (**267**)

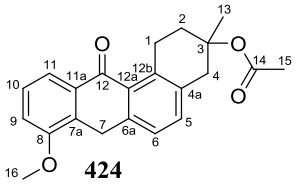
Vor der Reaktion wurde LiI fein gemörsert und für 2 h bei p = 0.1 mbar und θ = 200 °C getrocknet. In 6 mL Pyridin wurden 235 mg (615 µmol, 1.0 äq.) Methylester **266** gelöst und auf θ = 125 °C erwärmt. In der Siedehitze wurden 405 mg (3.0 mmol, 5.0 äq.) LiI zugegeben und die Reaktionsmischung wurde für 21 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, mit 20 mL DCM verdünnt und mit 2 M HCl-Lsg. angesäuert. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase wurde mit 10 mL 1 M HCl-Lsg. gewaschen. Die wässrige Phase wurde weiter angesäuert und 2x mit 15 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde am RV entfernt. Zum Entfernen von Pyridinresten wurde das Material in Toluol aufgenommen und das Lösungsmittel erneut am RV entfernt. Das Rohmaterial enthielt ca. 11 % Eliminierungsprodukt und wurde mittels säulenchromatographischer Trennung (PE:EE:AcOH = 300:40:15) aufgereinigt. Es wurden 153 mg (415 µmol, η = 67 %) Carbonsäure **267** isoliert.

Molmasse: $M(C_{22}H_{24}O_5) = 368.4\ ^{g}/_{mol}$

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.60 (s, 3H, **H**-11), 1.83 (ddd, *J* = 6.3, 9.8, 13.3 Hz, 1H, **H**-7_{ax}), 1.92 (s, 3H, **H**-13), 2.37-2.45 (m, 1H, **H**-7_{eq}), 2.83-2.98 (m, 3H, **H**-5_{ax},8), 3.26 (dd, *J* = 1.8, 17.0 Hz, 1H, **H**-5_{eq}), 3.77 (s, 3H, **H**-7‘ OMe), 4.02 (s, 2H, **H**-10), 6.83-6.91 (m, 3H), 6.99 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, **H**-4), 7.07 (dd, *J* = 1.9, 7.5 Hz, 1H, **H**-6‘), 7.20 (dt, *J* = 1.8, 7.6 Hz, 1H, **H**-4‘)

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 22.5 (**C**H_3, C-13), 24.2 (**C**H_2, C-8), 24.4 (**C**H_3, C-11), 31.1 (**C**H_2, C-10), 33.1 (**C**H_2, C-7), 40.9 (**C**H_2, C-5), 55.4 (**C**H_3, C-7‘ OMe), 79.8 (**C**, C-6), 110.4 (**C**H, C-3‘), 120.7 (**C**H, C-5‘), 127.6 (**C**H, C-4‘), 127.6 (**C**H, C-3), 128.9 (**C**, C-1‘), 130.7 (**C**H, C-4), 130.7 (**C**H, C-6‘), 131.8 (**C**, C-8a), 132.4 (**C**, 4a), 133.3 (**C**, C-1), 135.4 (**C**, C-2), 157.3 (**C**, C-2‘),171.0 (**C**, C-12), 174.6 (**C**, C-9)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 728 (s), 753 (s), 812 (m), 908 (s), 1027 (m), 1107 (m), 1241 (m), 1276 (m), 1368 (m), 1436 (m), 1461 (m), 1492 (m), 1599 (w), 1695 (s), 1725 (s), 2839 (w), 2936 (m), 3002 (br)



424

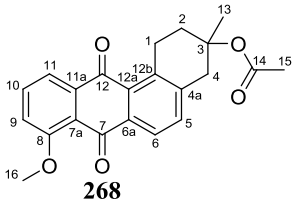
3-Acetoxy-8-methoxy-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrobenz[a]anthracen-12(7*H*)-on (**424**)

Unter Anwendung von **AAV 6** wurden 152 mg (412 µmol, 1.0 äq.) Carbonsäure **267** in 118 mg (337 µmol, η = 81 %) Anthron **424** überführt. Das Anthron wurde durch Umkristallisation in EE sowie säulenchromatographische Filtration der Mutterlauge (SiO_2, Toluol:EE = 25:2) gereinigt.

Molmasse: $M(C_{22}H_{22}O_4) = 350.1\ ^{g}/_{mol}$

Schmelzpunkt: 171 – 172 °C (EE)

^{1}**H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.63 (s, 3H, **H**-11), 1.86 (ddd, *J* = 6.3, 9.6, 13.3 Hz, 1H, **H**-2_{ax}), 1.93 (s, 3H, **H**-15), 2.42 (dtd, *J* = 2.0, 6.0, 13.4 Hz, 1H, **H**-2_{eq}), 3.05 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H, **H**-4_{ax}), 3.36 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H, **H**-4_{eq}), 3.47 (ddd, *J* = 5.8, 9.6, 19.0 Hz, 1H, **H**-1_{ax}), 3.57 (td, *J* = 6.1, 19.0 Hz, 1H, **H**-1_{eq}), 3.94 (s, 3H, **H**-16 OMe), 4.16 (d, *J* = 24.0 Hz, 1H, **H**-7_{α}), 4.22 (d, *J* = 24.0 Hz, 1H, **H**-7_{β}), 7.06 (dd, *J* = 1.2, 8.0 Hz, 1H, **H**-9), 7.26 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, **H**-10), 7.85 (dd, *J* = 1.2, 8.0 Hz, 1H, **H**-11)



268

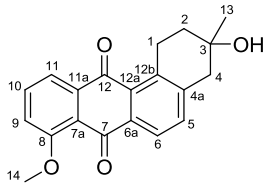
3-Acetoxy-8-methoxy-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrobenz[a]anthracen-7,12-dion (**268**)

Die Oxidation von 60 mg (171 µmol, 1.0 äq.) Anthron **424** mit 149 mg (392 µmol, 2.3 äq.) BPSPM nach **AAV 7** lieferte 53 mg (145 µmol, η = 85 %) Anthrachinon **268** als gelben Feststoff.

Molmasse: $M(C_{22}H_{20}O_5) = 364.4\ ^{g}/_{mol}$

^{1}**H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.64 (s, 3H, **H**-13), 1.85 (ddd, *J* = 6.0, 9.6, 13.8 Hz, 1H, **H**-2_{ax}), 1.92 (s, 3H, **H**-15), 2.51 (dddd, *J* = 2.1, 4.9, 6.0, 13.6 Hz, 1H, **H**-2_{eq}), 3.05 (d, *J* =

17.4 Hz, 1H, **H**-4_{ax}), 3.35 (ddd, *J* = 5.5, 9.6, 19.4 Hz, 1H, **H**-1_{ax}), 3.43 (dd, *J* = 2.1, 17.5 Hz, 1H, **H**-4_{eq}), 3.50 (td, *J* = 5.6, 19.4 Hz, 1H, **H**-1_{eq}), 4.04 (s, 3H, **H**-16 OMe), 7.29 (dd, *J* = 1.2, 8.4 Hz, 1H, **H**-9), 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J* = 7.8, 8.2 Hz, 1H, **H**-10), 7.86 (dd, *J* = 1.2, 7.8 Hz, 1H, **H**-11), 8.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H)



425

3-Hydroxy-8-methoxy-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrobenz[a]anthracen-7,12-dion (425)[200]

53 mg (145 µmol, 1.0 äq.) Anthrachinon **268** wurden in 20 mL MeOH/DCM (3:1) gelöst, 7 mL Wasser und 32 mg (1.45 mmol, 10.0 äq., 0.5 M) LiOH zugefügt und die Reaktionsmischung wurde 7 h bei Raumtemperatur unter Lichtausschluss gerührt. Nach weiterer Zugabe von 20 mL DCM wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase wurde 3x mit 15 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde am RV entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Kieselgelchromatographie (DCM:MeOH = 200:7) gereinigt, wobei 4 mg Substrat und 38 mg (118 µmol, η = 80 %, $\eta_{korr.}$ = 85 %) Anthrachinon **425** gewonnen wurden.

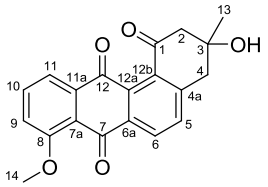
Molmasse: $M(C_{20}H_{18}O_4)$ = 322.3 $^{g}/_{mol}$

^{1}**H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.38 (s, 3H, **H**-13), 1.72 (s_{br}, 1H, O**H**), 1.82 (td, *J* = 7.5, 13.5 Hz, 1H, **H**-2_{ax}), 1.96 (dtd, *J* = 6.0, 13.3 Hz, 1H, **H**-2_{eq}), 2.94 (s, 2H, **H**-4), 3.42-3.54 (m, 2H, **H**-1), 4.02 (s, 3H, **H**-14 OMe), 7.26 (dd, *J* = 1.2, 8.4 Hz, 1H, **H**-9), 7.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, **H**-5), 7.66 (dd, *J* = 7.8, 8.2 Hz, 1H, **H**-10), 7.82 (dd, *J* = 1.2, 7.7 Hz, 1H, **H**-11), 8.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, **H**-6)

^{13}**C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 26.5 (**C**H_2, C-1), 28.7 (**C**H_3, C-13), 35.8 (**C**H_2, C-2), 44.8 (**C**H_2, C-4), 56.6 (**C**H_3, C-14 OMe), 68.1 (**C**, C-3), 116.9 (**C**H, C-9), 119.8 (**C**H, C-11), 120.9 (**C**, C-7a), 125.5 (**C**H, C-6), 130.2 (**C**, C-12a), 134.9 (**C**H, C-10), 135.3 (**C**, C-6a), 135.3 (**C**H, C-5), 137.5 (**C**, C-11a), 138.7 (**C**, C-12b), 142.3 (**C**, C-4a), 159.7 (**C**, C-8), 183.1 (**C**, C-12), 185.7 (**C**, C-7)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 670 (m), 719 (m), 916 (m), 992 (m), 1027 (m), 1074 (m), 1107 (m), 1267 (s), 1324 (m), 1418 (w), 1447 (m), 1466 (m), 1568 (s), 1586 (s), 1663 (s), 2839 (w), 2928 (m), 2970 (m), 3491 (br)

MS (FD, $^{m}/_{z}$ (%)): 322.3 (100, $[M]^{+}$), 323.2 (24)



127

3-Hydroxy-8-methoxy-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrobenz[a]anthracen-1,7,12-trion[404]
((±)-8-*O*-Methyl-6-deoxy-rabelomycin (127))

37 mg (115 µmol, 1.0 äq.) Anthrachinon **425** wurden nach **AAV 8** mit Luft unter Bestrahlen mit weißem Licht für 11 h in MeOH oxidiert. Nach Filtration über Kieselgel (DCM:MeOH = 25:1) konnten 32.5 mg (97 µmol, η = 84 %) gelboranger Feststoff **127** erhalten werden.

Molmasse: $M(C_{20}H_{16}O_5)$ = 336.3 $^{g}/_{mol}$

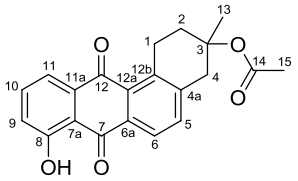
Schmelzpunkt: 200-201 °C (EE, unter Zersetzung)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.48 (s, 3H, **H**-13), 2.21 (s_{br}, 1H, O**H**), 2.98 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, **H**-2_{α}), 3.07 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, **H**-2_{β}), 3.15 (s, 2H, **H**-4), 4.02 (s, 3H, **H**-14 OMe), 7.29 (dd, *J* = 1.5, 8.2 Hz, 1H, **H**-9), 7.50 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, **H**-5), 7.69 (dd, *J* = 7.8, 8.2 Hz, 1H, **H**-10), 7.74 (dd, *J* = 1.5, 7.8 Hz, 1H, **H**-11), 8.26 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, **H**-6)

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 30.1 (**C**H_3, C-13), 44.1 (**C**H_2, C-4), 54.0 (**C**H_2, C-2), 56.6 (**C**H_3, C-14 OMe), 72.7 (**C**, C-3), 117.3 (**C**H, C-9), 119.8 (**C**H, C-11), 120.7 (**C**, C-7a), 130.3 (**C**H, C-6), 133.8 (**C**H, C-5), 134.3 (**C**, C-12b), 135.2 (**C**, C-6a), 135.3 (**C**, C-12a), 135.5 (**C**H, C-10), 137.8 (**C**, C-11a), 146.4 (**C**, C-4a), 159.9 (**C**, C-8), 181.5 (**C**, C-7), 184.6 (**C**, C-12), 196.9 (**C**, C-1)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 723 (s), 819 (m), 916 (m), 958 (m), 1022 (m), 1070 (w), 1118 (m), 1231 (m), 1267 (s), 1301 (m), 1443 (m), 1470 (m), 1589 (s), 1666 (s), 1700 (m), 2846 (w), 2938 (w), 2967 (w), 3468 (br)

HR-MS (ESI (+), $^{m}/_{z}$): ($C_{20}H_{16}O_5 + Na^{+}$) berechnet: 359.0895
gefunden: 359.0886



269

3-Acetoxy-8-hydroxy-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrobenz[a]anthracen-7,12-dion (**269**)

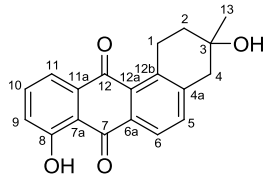
Mit der Zugabe von 550 µL (63 mg, 10.0 äq., 1 M (DCM)) BCl_3-Lösung zu 20 mg (55 µmol, 1.0 äq.) Anthrachinon **268** in 3 mL DCM bei θ = -17 °C wurde der Methylether gespalten. Nach 10 min wurde die Reaktion durch Zugabe von ges. $NaHCO_3$-Lsg. beendet und die wässrige Phase wurde mit 1 M HCl neutralisiert und mit DCM extrahiert. Die gelben organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet und das Rohprodukt wurde mittels Kieselgelchromatographie (PE:EE = 6:1) gereinigt, wonach 10.5 mg (30 µmol, η = 54 %) Anthrachinon **269** erhalten wurden.

Molmasse: $M(C_{21}H_{18}O_5) = 350.3\ ^{g}/_{mol}$

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.65 (s, 3H, **H**-13), 1.86 (ddd, *J* = 6.3, 9.4, 13.5 Hz, 1H, **H**-2_{ax}), 1.92 (s, 3H, **H**-15), 2.52 (dddd, *J* = 2.1, 4.7, 6.3, 13.5 Hz, 1H, **H**-2_{eq}), 3.07 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H, **H**-4_{ax}), 3.39 (ddd, *J* = 5.6, 9.4, 19.0 Hz, 1H, **H**-1_{ax}), 3.48 (dd, *J* = 2.1, 17.5 Hz, 1H, **H**-4_{eq}), 3.55 (td, *J* = 5.6, 19.0 Hz, 1H, **H**-1_{eq}), 7.25 (dd, *J* = 1.2, 8.4 Hz, 1H, **H**-9), 7.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, **H**-5), 7.65 (dd, *J* = 7.8, 8.2 Hz, 1H, **H**-10), 7.75 (dd, *J* = 1.2, 7.7 Hz, 1H, **H**-11), 8.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, **H**-6), 12.52 (s, 1H, O**H**)

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 22.3 (**C**H_3, C-15), 24.6 (**C**H_3, C-13), 26.3 (**C**H_2, C-1), 33.3 (**C**H_2, C-2), 42.3 (**C**H_2, C-4), 78.6 (**C**, C-3), 115.7 (**C**, C-7a), 119.5 (**C**H, C-11), 123.3 (**C**H, C-9), 125.3 (**C**H, C-6), 131.1 (**C**, C-6a), 133.3 (**C**, C-11a), 135.1 (**C**H, C-10), 135.1 (**C**, C-12a), 136.8 (**C**H, C-5), 140.1 (**C**, C-12b), 143.6 (**C**, C-4a), 161.9 (**C**, C-8), 170.8 (**C**, C-14), 184.9 (**C**, C-12), 188.8 (**C**, C-7)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 717 (s), 777 (m), 822 (m), 1019 (m), 1074 (m), 1092 (m), 1160 (w), 1240 (s), 1268 (s), 1321 (w), 1366 (m), 1455 (m), 1582 (m), 1636 (s), 1666 (m), 1732 (s), 2932 (w), 2966 (w)



426

3,8-Dihydroxy-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrobenz[a]anthracen-7,12-dion (426)[40]

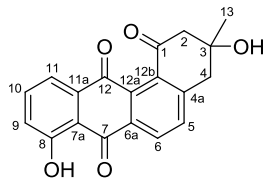
Zu 10.5 mg (30 µmol, 1.0 äq.) **269** in 4 mL MeOH/DCM (3:1) wurden 1.5 mL H_2O und 6.5 mg (300 µmol, 10.0 äq.) LiOH gegeben und die Reaktionsmischung wurde für 30 h gerührt. Nach Zugabe von ges. NH_4Cl-Lsg., Extraktion mit DCM, Trocknen der vereinigten organischen Phasen mit Na_2SO_4 sowie Säulenchromatographie (SiO_2, PE:EE = 10:7) konnten 5 mg (16 µmol, η = 55 %) Anthrachinon **426** isoliert werden, welche weiter mittels Photooxidation umgesetzt wurden.

Molmasse: $M(C_{19}H_{16}O_4) = 308.3\ ^{g}/_{mol}$

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.40 (s, 3H, **H**-13), 1.59 (s, 1H, O**H**), 1.85 (td, *J* = 7.8, 13.3 Hz, 1H, **H**-2_{ax}), 1.99 (td, *J* = 5.9, 13.4 Hz, 1H, **H**-2_{eq}), 2.98 (s, 2H, **H**-4), 3.53 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, **H**-1), 7.22 (dd, *J* = 1.4, 8.2 Hz, 1H, **H**-9), 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, **H**-5), 7.64 (dd, *J* = 7.8, 8.2 Hz, 1H, **H**-10), 7.73 (dd, *J* = 1.4, 7.7 Hz, 1H, **H**-11), 8.17 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, **H**-6), 12.51 (s, 1H, O**H**)

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 26.7 (**C**H_2, C-1), 28.9 (**C**H_3, C-13), 35.8 (**C**H_2, C-2), 45.0 (**C**H_2, C-4), 68.1 (**C**, C-3), 115.7 (**C**, C-7a), 119.5 (**C**H, C-11), 123.3 (**C**H, C-9), 125.2 (**C**H, C-6), 131.2 (**C**, C-6a), 133.2 (**C**, C-11a), 135.1 (**C**, C-12a), 135.3 (**C**H, C-10), 136.7 (**C**H, C-5), 140.2 (**C**, C-12b), 144.4 (**C**, C-4a), 161.9 (**C**, C-8), 184.9 (**C**, C-12), 188.8 (**C**, C-7)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 713 (s), 775 (m), 824 (m), 933 (m), 1071 (w), 1162 (w), 1273 (s), 1371 (m), 1455 (m), 1576 (w), 1632 (s), 1663 (s), 2924 (m), 2963 (w), 3405 (br)



15

3,8-Dihydroxy-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrobenz[a]anthracen-1,7,12-trion (15)[40,84,204]
((±)-Tetrangomycin 15)

Nach **AAV 8** wurden 5 mg (16 µmol, 1.0 äq.) Anthrachinon **426** in MeOH mit Luftsauerstoff quantitativ in (±)-Tetrangomycin **15** überführt, wobei die Reaktionslösung 3 Tage mit weißem Licht bestrahlt wurde.

Molmasse: $M(C_{19}H_{14}O_5) = 322.3\ ^{g}/_{mol}$

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.52 (s, 3H, **H**-13), 1.84 (s, 1H, O**H**), 3.01 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H, **H**-2_{α}), 3.13 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H, **H**-2_{β}), 3.18 (s, 2H, **H**-4), 7.24-7.29 (m, 1H, **H**-9), 7.56 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, **H**-5), 7.64-7.69 (m, 2H, **H**-10,11), 8.32 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, **H**-6), 12.51 (s, 1H, O**H**)

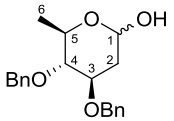
^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 30.3 (**C**H_3, C-13), 44.1 (**C**H_2, C-4), 54.0 (**C**H_2, C-2), 72.7 (**C**, C-3), 115.5 (**C**, C-7a), 119.7 (**C**H, C-11), 123.8 (**C**H, C-9), 129.7 (**C**H, C-6), 133.7 (**C**, C-6a), 133.9 (**C**H, C-5), 135.2 (**C**, C-12a), 135.8 (**C**, C-12b), 136.2 (**C**, C-11a), 137.2 (**C**H, C-10), 147.7 (**C**, C-4a), 162.1 (**C**, C-8), 183.2 (**C**, C-12), 187.5 (**C**, C-7), 197.1 (**C**H_2, C-1)

2.3.5 Urdamycinon B

Die folgenden Verbindungen wurden nach Literaturvorschriften synthetisiert:

Nr.	Verbindung	Literatur
320	Hex-5-in-2-on	[40,352]
120	4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-4-methyl-1-(trimethylsilyl)-octa-1,7-diin	[200]
317	4-Methyl-1-(trimethylsilyl)-octa-1,7-diin-4-ol	[40,200]
79	*D*-Glucal	[300-303]
272	3,4-*O*-Diacetyl-6-*O*-tosyl-*D*-glucal	[307]
271	3,4-*O*-Diacetyl-6-iod-*D*-glucal	[307]
80	*D*-Rhamnal	[153,307]
274	3,4-*O*-Dibenzyl-*D*-rhamnal	[405]
427	5-Hydroxy-2,2-dimethyl-4*H*-benz[d]-(1,3)-dioxin-4-on	[406]
301	5-(Allyloxy)-2,2-dimethyl-4*H*-benz[d]-(1,3)-dioxin-4-on	[407,408]
302	2-(Allyloxy)-6-hydroxy-benzaldehyd	[345]
286	7-Brom-benzofuran	[334,409]
287	7-Brom-2-(trimethylsilyl)-benzofuran	[334]
428	1-(Allyloxy)-anthracen-9,10-dion	[348,410]

2.3.5.1 Synthese von Glykosyldonoren – *D*-Olivosederivate



277

3,4-*O*-Dibenzyl-*D*-olivose (277)[411]

960 mg (3.09 mmol, 1.0 äq.) 3,4-*O*-Dibenzyl-*D*-rhamnal **274** wurden in 20 mL wasserfreiem DCM gelöst und 856 µL (897 mg, 15.46 mmol, 5.0 äq., ρ = 1.048 $^{g}/_{cm^3}$) Essigsäure zugefügt. Bei 0 °C wurden 105 mg (309 µmol, 10 mol%) PPh_3•HBr zugegeben und die Reaktionsmischung wurde für 54 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf 25 mL ges. $NaHCO_3$-Lsg. gegeben, die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde 2x mit 20 mL EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden 1x mit 10 mL

ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Die säulenchromatographische Aufreinigung (Cyclohexan:EE = 8:1, d = 3 cm, h = 29 cm) führte zur Isolierung von 679 mg (1.83 mmol, η = 59 %) 1-*O*-Acetyl-3,4-*O*-dibenzyl-*D*-olivose **103** in einem Anomerenverhältnis von α:β = 9:2.

1-*O*-Acetyl-3,4-*O*-dibenzyl-*D*-olivose (103)[164]

Molmasse: $M(C_{22}H_{26}O_5) = 370.4\ ^g/_{mol}$
R_f = 0.25 (Kieselgel, Cyclohexan:EE = 7:1)
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): Diastereomere D_1 (α-Anomer):
δ = 1.30 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, **H**-6), 1.80 (ddd, *J* = 3.7, 11.5, 13.7 Hz, 1H, **H**-2_{ax}), 2.05 (s, 3H, OAc), 2.28 (ddd, *J* = 1.7, 5.0, 13.7 Hz, 1H, **H**-2_{eq}), 3.19 (dd, *J* = 9.0, 9.6 Hz, 1H, **H**-4_{ax}), 3.82 (qd, *J* = 6.2, 9.6 Hz, 1H, **H**-5_{ax}), 3.93 (ddd, *J* = 5.0, 9.0, 11.5 Hz, 1H, **H**-3_{ax}), 4.63-4.70 (m, 3H), 4.96 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 6.15 (dd, *J* = 1.7, 3.6 Hz, 1H, **H**-1_{eq}), 7.27-7.38 (m, 10H)

D_2 (β-Anomer):
δ = 1.34 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, **H**-6), 1.71 (ddd, *J* = 10.0, 11.5, 12.3 Hz, 1H, **H**-2_{ax}), 2.11 (s, 3H, OAc), 2.37 (ddd, *J* = 2.2, 5.0, 12.3 Hz, 1H, **H**-2_{eq}), 3.16 (dd, *J* = 8.8, 9.6 Hz, 1H, **H**-4_{ax}), 3.48 (qd, *J* = 6.1, 9.6 Hz, 1H, **H**-5_{ax}), 3.68 (ddd, *J* = 5.0, 8.8, 11.5 Hz, 1H, **H**-3_{ax}), 4.60-4.68 (m, 3H), 4.95 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 5.67 (dd, *J* = 2.2, 10.2 Hz, 1H, **H**-1_{ax}), 7.26-7.40 (m, 10H)

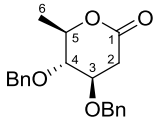
Durch 60 mL THF/MeOH (2:1) wurde für 10 min bei 0 °C gasförmiger NH_3 geleitet und anschließend 675 mg (1.82 mmol, 1.0 äq.) 1-*O*-Acetyl-3,4-*O*-dibenzyl-*D*-olivose **103**, gelöst in 9 mL THF/MeOH (2:1), wurden zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt sowie für 45 h gerührt. Die Reaktionslösung wurde im Vakuum aufkonzentriert, mit 20 mL EE verdünnt und 10 mL ges. NH_4Cl-Lsg. zugegeben. Die wässrige Phase wurde 3x mit 15 mL EE extrahiert. Das Produkt wurde mittels Säulenchromatographie über Kieselgel (Cylohexan:EE = 3:1 → 1:1) gereinigt und es wurden 542 mg (1.65 mmol, η = 90 %) 3,4-*O*-Dibenzyl-*D*-olivose **277** erhalten.

Molmasse: $M(C_{20}H_{24}O_4) = 328.4\ ^g/_{mol}$
Schmelzpunkt: 102.5-103.5 °C (EE)
R_f = 0.27 (Kieselgel, Cyclohexan:EE = 4:1)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): Diastereomere D_1 (α-Anomer):
δ = 1.28 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, **H**-6), 1.68 (dddd, *J* = 2.0, 3.7, 11.5, 13.1 Hz, 1H, **H**-2_{ax}), 2.31 (ddd, *J* = 1.6, 5.0, 13.1 Hz, 1H, **H**-2_{eq}), 2.70 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H, O**H**), 3.14 (dd, *J* = 8.8, 9.5 Hz, 1H, **H**-4_{ax}), 3.99 (qd, *J* = 6.2, 9.5 Hz, 1H, **H**-5_{ax}), 4.02 (ddd, *J* = 5.0, 8.8, 11.5 Hz, 1H, **H**-3_{ax}), 4.63-4.71 (m, 3H), 4.96 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 5.33 (dt, *J* = 1.7, 3.0 Hz, 1H, **H**-1_{eq}), 7.26-7.38 (m, 10H)
^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 18.3 (**C**H_3, C-6), 35.9 (**C**H_2, C-2), 67.5 (**C**H, C-5), 71.9 (**C**H_2), 75.3 (**C**H_2), 76.9 (**C**H, C-3), 85.4 (**C**H, C-4), 92.2 (**C**H, C-1), 127.8 (2x**C**H), 127.8 (**C**H), 127.9 (**C**H), 128.1 (2x**C**H), 128.5 (2x**C**H), 128.5 (2x**C**H), 137.6 (**C**), 137.7 (**C**)

D_2 (β-Anomer):
δ = 1.33 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, **H**-6), 1.56 (ddd, *J* = 10.0, 11.5, 12.5 Hz, 1H, **H**-2_{ax}), 2.41 (ddd, *J* = 2.2, 5.0, 12.5 Hz, 1H, **H**-2_{eq}), 3.15 (dd, *J* = 8.6, 9.4 Hz, 1H, **H**-4_{ax}), 3.36 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H, O**H**), 3.40 (qd, *J* = 6.1, 9.4 Hz, 1H, **H**-5_{ax}), 3.63 (ddd, *J* = 5.0, 8.6, 11.5 Hz, 1H, **H**-3_{ax}), 4.60-4.68 (m, 3H), 4.76 (ddd, *J* = 2.2, 6.3, 9.8 Hz, 1H, **H**-1_{ax}), 4.95 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 7.26-7.38 (m, 10H)
^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 18.3 (**C**H_3, C-6), 38.4 (CH_2, C-2), 71.6 (**C**H, C-5), 71.9 (**C**H_2), 75.3 (**C**H_2), 79.1 (**C**H, C-3), 83.5 (**C**H, C-4), 93.9 (**C**H, C-1), 127.7 (2x**C**H), 127.8 (2x**C**H), 128.1 (2x**C**H), 128.5 (2x**C**H), 128.5 (2x**C**H), 137.3 (**C**), 137.4 (**C**)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 693 (s), 732 (m), 749 (m), 781 (w), 821 (w), 907 (w), 991 (m), 1085 (s), 1150 (w), 1257 (w), 1362 (w), 1452 (w), 2871 (w), 2908 (w), 2956 (w), 3350 (br)
MS (ESI (+), $^{m}/_{z}$ (%)) = 351.1 (100, $[M+Na]^+$), 352.1 (7), 367.1 (12, $[M+K]^+$)
HR-MS (ESI (+), $^{m}/_{z}$): ($C_{20}H_{24}O_4 + Na^+$) berechnet: 351.1572
gefunden: 351.1566



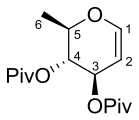
98

3,4-*O*-Dibenzyl-2,6-dideoxy-*D*-gluconolacton (**98**)

In 20 mL trockenem DCM wurden 300 mg (913 µmol, 1.0 äq.) 3,4-*O*-Dibenzyl-*D*-olivose **277** gelöst, ca. 200 mg MS 4Å zugegeben und bei 0 °C portionsweise 394 mg (1.82 mmol,

2.0 äq.) PCC zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 3 h bei Raumtemperatur gerührt, über Celite filtriert, der Rückstand mit DCM gewaschen und das Filtrat über eine Fritte mit Kieselgelschicht (d = 5 cm, h = 3 cm) filtriert und mit 150 mL Cyclohexan:EE = 2:1 nachgespült. Die Produkt enthaltenen Fraktionen wurden vereinigt, über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde am RV entfernt. Es wurden 279 mg (854 µmol, η = 93 %) Lacton **98** isoliert.

Molmasse: $M(C_{20}H_{22}O_4)$ = 326.4 $^{g}/_{mol}$
Schmelzpunkt: 83.5 – 85 °C ($CHCl_3$)
Drehwert: $[\alpha]_D^{24}$ = +52.05 ($CHCl_3$, c = 0.77 $^{g}/_{100mL}$)
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.44 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, **H**-6), 1.82 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H, **H**-2), 3.48 (dd, *J* = 3.3, 8.2 Hz, 1H, **H**-4_{ax}), 3.97 (dt, *J* = 3.3, 4.5 Hz, 1H, **H**-3), 4.21 (qd, *J* = 6.3, 8.2 Hz, 1H, **H**-5_{ax}), 4.49 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.65 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 7.25-7.39 (m, 10H)
^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 18.9 (**C**H_3, C-6), 33.7 (CH_2, C-2), 71.0 (**C**H_2), 72.9 (**C**H_2), 75.2 (**C**H, C-5), 75.8 (**C**H, C-3), 81.1 (**C**H, C-4), 128.0 (2x**C**H), 128.1 (2x **C**H), 128.2 (**C**H), 128.2 (**C**H), 128.6 (2x**C**H), 128.7 (2x**C**H), 137.3 (**C**), 137.3 (**C**), 170.1 (**C**, C-1)
FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 697 (s), 737 (s), 994 (m), 1027 (m), 1065 (s), 1150 (w), 1240 (m), 1340 (w), 1454 (m), 1496 (w), 1752 (s), 2871 (w), 2983 (w), 3030 (w)
MS (ESI (+), $^{m}/_{z}$ (%)) = 327.1 (2, $[M+H]^+$), 349.1 (100, $[M+Na]^+$), 350.1 (8), 365.1 (83, $[M+K]^+$)
HR-MS (ESI (+), $^{m}/_{z}$): ($C_{20}H_{22}O_4 + Na^+$) berechnet: 349.1416
gefunden: 349.1405



275

3,4-*O*-Dipivaloyl-*D*-rhamnal (**275**)

In 20 mL Pyridin und 20 mL DCM wurden 1.15 g (8.8 mmol, 1.0 äq.) *D*-Rhamnal **80** gelöst, 108 mg (0.9 mmol, 10 mol%) DMAP zugeben und auf 0 °C gekühlt. Unter mechanischem Rühren wurden 5.8 mL (5.68 g, 47.7 mmol, 5.4 äq., ρ = 0.979 $^{g}/_{cm^3}$) Pivalinsäureanhydrid zugegeben und für 42 h bei Raumtemperatur gerührt. Überschüssiges Pivalinsäureanhydrid

wurde durch Zugabe von 2.5 mL EtOH und weiteres Rühren für 3 h zersetzt. Die Reaktionsmischung wurde auf ges. NH_4Cl-Lsg. gegeben, mit 2 M HCl-Lsg. leicht angesäuert und 3x mit 30 mL EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden 2x mit je 15 mL 1 M HCl-Lsg. gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel wurde am RV entfernt. Verbliebenes Pyridin wurde mit Toluol codestilliert. Mittels säulenchromatographischer Trennung (Cyclohexan:EE = 20:1) wurde das Rohmaterial gereinigt und 2.30 g (7.7 mmol, η = 87 %) geschütztes *D*-Rhamnal **275** wurden erhalten.

Molmasse: $M(C_{16}H_{26}O_5) = 298.3\ ^{g}/_{mol}$
Schmelzpunkt: 51.0 – 52.5 °C (EE)
$\mathbf{R_f}$ = 0.28 (Kieselgel, Cyclohexan:EE = 20:1)
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.16 (s, 9H, C(O)C(C**H**$_3$)$_3$), 1.18 (s, 9H, C(O)C(C**H**$_3$)$_3$), 1.28 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, **H**-6), 4.10 (qd, *J* = 6.5, 8.8 Hz, 1H, **H**-5), 4.73 (dd, *J* = 2.7, 6.2 Hz, 1H, **H**-2), 5.07 (dd, *J* = 6.6, 8.8 Hz, 1H, **H**-4), 5.34 (ddd, *J* = 1.6, 2.7, 6.6 Hz, 1H, **H**-3), 6.41 (dd, *J* = 1.6, 6.2 Hz, 1H, **H**-1)
^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 16.7 (**C**H$_3$, C-6), 27.1 (6x**C**H$_3$, C(O)C(**C**H$_3$)$_3$), 38.8 (**C**, C(O)**C**(CH$_3$)$_3$), 38.8 (**C**, C(O)**C**(CH$_3$)$_3$), 68.5 (**C**H), 71.4 (**C**H), 72.8 (**C**H), 99.2 (**C**H, C-2), 145.9 (**C**H, C-1), 177.2 (**C**, **C**(O)C(CH$_3$)$_3$), 178.1 (**C**, **C**(O)C(CH$_3$)$_3$)
FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 746 (w), 851 (w), 895 (w), 966 (w), 1041 (m), 1058 (m), 1110 (m), 1138 (s), 1234 (m), 1278 (m), 1367 (w), 1397 (w), 1459 (w), 1481 (m), 1648 (m), 1731 (s), 2903 (w), 2938 (w), 2972 (m)
HR-MS (ESI (+), $^{m}/_{z}$): ($C_{16}H_{26}O_5 + Na^+$) berechnet: 321.1678
gefunden: 321.1671

276

1-*O*-Acetyl-3,4-*O*-dipivaloyl-*D*-olivose (276)

In 12 mL wasserfreiem DCM wurden 600 mg (2.01 mmol, 1.0 äq.) 3,4-*O*-Dipivaloyl-*D*-rhamnal **275** gelöst und 556 µL (583 mg, 10.05 mmol, 5.0 äq., ρ = 1.048 $^{g}/_{cm^3}$) Essigsäure zugefügt. Bei 0 °C wurden 68 mg (201 µmol, 10 mol%) PPh_3•HBr zugegeben und die Reaktionsmischung wurde für 6 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf 12 mL ges. $NaHCO_3$-Lsg. gegeben, die Phasen wurden getrennt und die wässrige

Phase wurde 2x mit 20 mL EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden 1x mit 10 mL ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Die säulenchromatographische Aufreinigung (Cyclohexan:EE = 6:1) lieferte 636 mg (1.77 mmol, η = 88 %) 1-*O*-Acetyl-3,4-*O*-dipivaloyl-*D*-olivose **276** in einem Anomerenverhältnis von α:β = 7:2.

Molmasse: $M(C_{18}H_{30}O_7) = 358.4\ ^{g}/_{mol}$

Schmelzpunkt: 69.0 – 72 °C (EE)

$\mathbf{R_f}$ = 0.31 (Kieselgel, Cyclohexan:EE = 6:1)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): Diastereomere D_1 (α-Anomer):

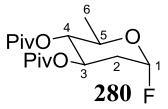
δ = 1.14 (s, 9H, C(O)C(C**H**$_3$)$_3$), 1.16 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, **H**-6), 1.18 (s, 9H, C(O)C(C**H**$_3$)$_3$), 1.88 (ddd, *J* = 3.7, 11.5, 13.3 Hz, 1H, **H**-2$_{ax}$), 2.13 (s, 3H, OAc), 2.25 (ddd, *J* = 1.6, 5.3, 13.5 Hz, 1H, **H**-2$_{eq}$), 3.95 (qd, *J* = 6.3, 9.8 Hz, 1H, **H**-5$_{ax}$), 4.87 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H, **H**-4$_{ax}$), 5.25 (ddd, *J* = 5.4, 9.8, 11.5 Hz, 1H, **H**-3$_{ax}$), 6.19 (dd, *J* = 1.6, 3.7 Hz, 1H, **H**-1$_{eq}$)

D_2 (β-Diastereomer)

δ = 1.14 (s, 9H, C(O)C(C**H**$_3$)$_3$), 1.16 (s, 9H, C(O)C(C**H**$_3$)$_3$), 1.22 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, **H**-6), 1.78 (dt, *J* = 10.0, 11.7 Hz, 1H, **H**-2$_{ax}$), 2.10 (s, 3H, OAc), 2.33 (ddd, *J* = 2.3, 5.3, 12.1 Hz, 1H, **H**-2$_{eq}$), 3.64 (qd, *J* = 6.1, 9.6 Hz, 1H, **H**-5$_{ax}$), 4.83 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H, **H**-4$_{ax}$), 5.02 (dd, *J* = 5.3, 9.5, 11.5 Hz, 1H, **H**-3$_{ax}$), 5.79 (dd, *J* = 2.3, 10.2 Hz, 1H, **H**-1$_{eq}$)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 763 (w), 906 (m), 936 (m), 970 (m), 1009 (m), 1037 (m), 1089 (m), 1121 (s), 1143 (s), 1205 (m), 1233 (m), 1280 (m), 1369 (w), 1481 (w), 1729 (s), 2878 (w), 2903 (w), 2935 (w), 2980 (m)

HR-MS (ESI (+), $^{m}/_{z}$): ($C_{18}H_{30}O_7 + Na^+$) berechnet: 381.1889
gefunden: 381.1889



280

***α*-1-Fluor-3,4-*O*-dipivaloyl-*D*-olivose** (**280**)

Das Olivosylfluorid **280** wurde wie in **AAV 13** *Methode A* beschrieben aus 254 mg (708 µmol, 1.0 äq.) Olivosylacetat **276** und 1 mL Pyridin•HF in 6 mL DCM bei -12 °C

hergestellt. Nach Filtration über Kieselgel wurden 191 mg (599 µmol, η = 84 %) **280** isoliert. Das Material zersetzt sich in Substanz im aufgereinigten Zustand innerhalb kürzester Zeit.

Molmasse: $M(C_{16}H_{27}FO_5) = 318.4\ ^{g}/_{mol}$

$\mathbf{R_f}$ = 0.57 (Kieselgel PE:EE = 15:1)

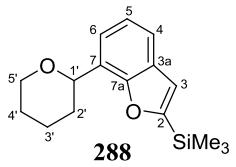
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.14 (s, 9H, C(O)C(C**H**$_3$)$_3$), 1.18 (s, 9H, C(O)C(C**H**$_3$)$_3$), 1.20 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, **H**-6), 1.78 (dddd, *J* = 2.9, 11.5, 13.6, 39.1 Hz, 1H, **H**-2$_{ax}$), 2.47 (dtd, *J* = 1.5, 5.1, 13.6 Hz, 1H, **H**-2$_{eq}$), 4.06 (qd, *J* = 6.3, 9.8 Hz, 1H, **H**-5$_{ax}$), 4.89 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H, **H**-4$_{ax}$), 5.25 (ddd, *J* = 5.5, 9.8, 11.5 Hz, 1H, **H**-3$_{ax}$), 5.68 (ddd, *J* = 1.5, 2.9, 51.3 Hz, 1H, **H**-1$_{eq}$)

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 17.4 (**C**H$_3$, C-6), 27.2 (3x**C**H$_3$, C(O)C(**C**H$_3$)$_3$), 27.2 (3x**C**H$_3$, C(O)C(**C**H$_3$)$_3$), 35.0 (d, $^2J_{C\text{-}F}$ = 34.8 Hz, **C**H$_2$, C-2), 38.8 (**C**, C(O)**C**(CH$_3$)$_3$), 38.9 (**C**, C(O)**C**(CH$_3$)$_3$), 67.7 (**C**H, C-5), 68.8 (d, $^3J_{C\text{-}F}$ = 3.0 Hz, **C**H, C-3), 72.9 (**C**H, C-4), 105.8 (d, $^1J_{C\text{-}F}$ = 217.0 Hz, **C**H, C-1), 177.2 (**C**, **C**(O)C(CH$_3$)$_3$), 177.5 (**C**, **C**(O)C(CH$_3$)$_3$)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 768 (m), 902 (m), 975 (m), 1039 (m), 1085 (m), 1127 (s), 1148 (s), 1211 (w), 1279 (m), 1396 (w), 1481 (w), 1733 (s), 2875 (w), 2913 (w), 2974 (m)

2.3.5.2 *C*-Aryl-Glykoside – Modellreaktionen zur *C*-Aryl-Glykosylierung

a) Synthese eines β-*C*-Aryl-glykosylierten D-Ring-Moduls – Glykosylierung auf einer frühen Synthesestufe



288

2-(Trimethylsilyl)-7-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-benzofuran (**288**)

In 8 mL trockenem THF wurden 1.48 g (5.49 mmol, 1.1 äq.) 7-Brom-2-(trimethylsilyl)-benzofuran **287** gelöst und bei -78 °C 2.4 mL (353 mg, 5.52 mmol, 1.1 äq., 2.3 M) ^{n}BuLi in Hexan zugetropft. Die Reaktionslösung wurde 30 min bei -78 °C gerührt und bei -78 °C zu 500 mg (5.00 mmol, 1.0 äq.) δ-Valerolacton in 25 mL THF gegeben. Die Reaktionsmischung wurde über 2 h auf -45 °C erwärmt und auf 20 mL ges. NH_4Cl-Lösg gegeben. Nach

Verdünnen mit 20 mL Et_2O wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase wurde 2x mit 40 mL Et_2O und 1x mit 25 mL EE extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$ und Entfernen des Lösungsmittels am RV wurden 1.58 g Rohprodukt erhalten. Diese wurden in 30 mL EtOH gelöst, 100 µL HCl in EtOH (hergestellt aus 0.8 mL AcCl in 10 mL EtOH) zugegeben und 20 min gerührt, bevor die Lösung auf 10 mL ges. $NaHCO_3$-Lsg. gegeben wurde. Mit etwas H_2O wurden die Salze aufgelöst und die Lösung wurde 3x mit EE (insg. 250 mL) extrahiert und die organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am RV wurde der Rückstand erneut in 50 mL EtOH gelöst, auf θ = 50 °C erwärmt und 1 mg Bromkresolgrün zugegeben. Anschließend erfolgte die Zugabe von 2.45 g (39.0 mmol, 7.8 äq.) $Na(CN)BH_3$ und die Reaktionsmischung wurde durch kontinuierliche Zugabe von HCl in EtOH (s. o.) auf pH = 4.5 eingestellt. Nach 45 min wurde die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abgekühlt und auf 20 mL ges. $NaHCO_3$-Lösung gegeben. Beim Verdünnen mit H_2O und EE löste sich der gebildete Niederschlag auf, die beiden Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase wurde 3x mit je 25 mL EE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit 20 mL ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde am RV entfernt. Der Rückstand wurde in 30 mL PE:EE (30:1) suspendiert, filtriert, das Filtrat am RV konzentriert und anschließend säulenchromatographisch (PE:EE = 30:1) gereinigt. Es wurden 645 mg (2.35 mmol, η = 47 %) Substanz **288** erhalten.

Molmasse: $M(C_{16}H_{22}O_2Si)$ = 274.4 $^{g}/_{mol}$

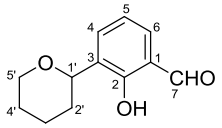
R_f = 0.28 (Kieselgel, PE:EE = 30:1)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.34 (s, 9H, $SiMe_3$), 1.58-2.09 (m, 6H, **H**-2‘,3‘,4‘), 3.72 (dt, *J* = 2.4, 11.3 Hz, 1H, **H**-5‘$_\alpha$), 4.16-4.22 (m, 1H, **H**-5‘$_\beta$), 4.95 (dd, *J* = 2.5, 10.5 Hz, 1H, **H**-1‘), 6.94 (s, 1H, **H**-3), 7.19 (dd, *J* = 7.4, 7.8 Hz, 1H, **H**-5), 7.37 (dd, *J* = 1.0, 7.4 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 1.2, 7.8 Hz, 1H)

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = -1.58 (3x**C**H_3, $SiMe_3$), 24.2 (CH_2, C-3‘), 26.2 (**C**H_2, C-4‘), 32.9 (**C**H_2, C-2‘), 62.9 (**C**H_2, C-5‘), 75.1 (**C**H, C-1‘), 116.2 (**C**H), 119.8 (**C**H), 121.1 (**C**H), 122.7 (**C**H), 127.3 (**C**), 128.0 (**C**), 154.9 (**C**, C-7a), 163.1 (**C**, C-2)

FT-IR $\tilde{\upsilon}$ [cm^{-1}] = 747 (s), 816 (s), 837 (s), 821 (w), 912 (m), 991 (m), 1049 (m), 1074 (m), 1089 (m), 1156 (w), 1207 (w), 1249 (m), 1291 (w), 1417 (w), 1535 (w), 2844 (w), 2937 (m), 2956 (m)

MS (ESI (+), $^{m}/_{z}$ (%)) = 297.1 (100, $[M+Na]^+$), 298.1 (14)



289

2-Hydroxy-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-benzaldehyd (**289**)

In 50 mL wasserfreiem DCM wurden 810 mg (2.95 mmol, 1.0 äq.) **288** gelöst, auf -78 °C abgekühlt und durch die Reaktionslösung wurde für 17.5 min Ozon (I = 50 mA → 90 mA, 80 $^{l}/_{h}$ O_2) geleitet. Das überschüssige Ozon wurde mit O_2 vertrieben und 2.1 mL (1.83 g, 29.5 mmol, 10.0 äq., ρ = 0.846 $^{g}/_{cm^3}$) DMS wurden zugesetzt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 2 h gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel am RV entfernt. Der Rückstand wurde in DCM aufgenommen, mit 10 mL H_2O und 15 mL ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Mittels säulenchromatographischer Aufreinigung konnten 515 mg (2.49 mmol, η = 84 %) Produkt **289** erhalten werden.

Molmasse: M($C_{12}H_{14}O_3$) = 206.2 $^{g}/_{mol}$

R_f = 0.29 (Kieselgel, PE:EE = 21:1)

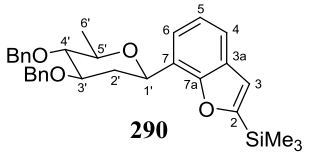
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.34-2.02 (m, 6H, **H**-2‘,3‘,4‘), 3.66 (dt, *J* = 2.4, 11.5 Hz, 1H, **H**-5‘$_\alpha$), 4.12-4.19 (m, 1H, **H**-5‘$_\beta$), 4.74 (dd, *J* = 2.3, 11.2 Hz, 1H, **H**-1‘), 7.03 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, **H**-5), 7.47 (dd, *J* = 1.8, 7.6 Hz, 1H, **H**-4), 7.73 (dd, *J* = 1.8, 7.6 Hz, 1H, **H**-6), 9.89 (s, 1H, **H**-7), 11.26 (s, 1H, O**H**)

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 23.9 (CH_2, C-3‘), 26.1 (**C**H_2, C-4‘), 32.7 (**C**H_2, C-2‘), 69.3 (**C**H_2, C-5‘), 73.8 (**C**H, C-1‘), 119.8 (**C**H, C-5), 120.3 (**C**, C-1), 132.2 (**C**, C-3), 132.4 (**C**H), 134.1 (**C**H,), 158.1 (**C**, C-2), 196.7 (**C**, C-7)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 659 (s), 747 (s), 788 (m), 847 (m), 906 (m), 1016 (m), 1045 (s), 1084 (s), 1176 (m), 1204 (s), 1218 (s), 1254 (m), 1275 (m), 1316 (m), 1366 (m), 1441 (s), 1618 (s), 1653 (s), 2846 (m), 2936 (m), 3066 (br)

MS (ESI (+), $^{m}/_{z}$ (%)) = 229.1 (100, $[M+Na]^+$)

HR-MS (ESI (+), $^{m}/_{z}$): ($C_{12}H_{14}O_3 + Na^+$) berechnet: 229.0841
gefunden: 229.0823



290

7-(3,4-*O*-Dibenzyl-olivosyl)-2-(trimethylsilyl)-benzofuran (**290**)

In 4 mL trockenem THF wurden 410 mg (1.51 mmol, 1.1 äq.) 7-Brom-2-(trimethylsilyl)-benzofuran **287** gelöst und bei -78 °C 630 µL (97 mg, 1.52 mmol, 1.1 äq., 2.4 M (Hexan)) ^{n}BuLi zugetropft. Die Reaktionslösung wurde 30 min bei -78 °C gerührt und bei -78 °C zu 450 mg (1.38 mmol, 1.0 äq.) Lacton **98** in 15 mL THF gegeben. Die Reaktionsmischung wurde über 2 h bei -78 °C gerührt und auf 10 mL ges. NH_4Cl-Lsg. gegeben. Nach Verdünnen mit 10 mL Et_2O wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase wurde 2x mit 15 mL Et_2O und 1x mit 20 mL EE extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$ und Entfernen des Lösungsmittels am RV wurden 707 mg Rohprodukt erhalten. Diese wurden in 12 mL EtOH gelöst, 25 µL HCl in EtOH (hergestellt aus 0.8 mL AcCl in 10 mL EtOH) zugegeben und 20 min gerührt, bevor 5 mL ges. $NaHCO_3$-Lsg. zugefügt wurden. Es wurde 3x mit EE extrahiert (je 20 mL) und die vereinigten organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am RV wurde der Rückstand erneut in 30 mL EtOH gelöst, auf θ = 50 °C erwärmt und mit 1 mg Bromkresolgrün versetzt. Anschließend erfolgte die portionsweise Zugabe von insgesamt 645 mg (10.26 mmol, 7.5 äq.) $Na(CN)BH_3$ und die Reaktionsmischung wurde durch kontinuierliche Zugabe von HCl in EtOH (s. o.) auf pH = 4.5 eingestellt. Die Reaktionskontrolle erfolgte mittels Dünnschichtchromatographie (PE:EE = 20:1). Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Mischung auf 15 mL ges. $NaHCO_3$-Lösung gegeben. Beim Verdünnen mit H_2O und EE löste sich der gebildete Niederschlag auf, die beiden Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase wurde 3x mit je 25 mL EE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit 20 mL ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde am RV entfernt. Der Rückstand wurde in 70 mL PE:EE (30:1) suspendiert, filtriert, das Filtrat am RV konzentriert und anschließend säulenchromatographisch (PE:EE = 40:1) gereinigt. Es wurden 261 mg (521 µmol, η = 38 %) β-Aryl-*C*-Glykosid **290** erhalten und 4 mg (8 µmol, η = 1 %) α-Anomer erhalten.

Molmasse: $M(C_{31}H_{36}O_4Si) = 500.7\ ^{g}/_{mol}$

R_f = 0.25 (Kieselgel, PE:EE = 40:1)

Drehwert: $[\alpha]_D^{24}$ = +44.8° ($CHCl_3$, c = 0.59 $^{g}/_{100mL}$)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.38 (s, 9H, $SiMe_3$), 1.44 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, **H**-6‘), 1.88 (td, *J* = 11.5, 13.0 Hz, 1H, **H**-2‘$_{ax}$), 2.68 (ddd, *J* = 2.2, 5.0, 13.0 Hz, 1H, **H**-2‘$_{eq}$), 3.31 (dd, *J* = 8.6, 9.1 Hz, 1H, **H**-4‘$_{ax}$), 3.66 (qd, *J* = 6.1, 9.4 Hz, 1H, **H**-5‘$_{ax}$), 3.93 (ddd, *J* = 5.0, 8.6, 11.3 Hz, 1H, **H**-3‘$_{ax}$), 4.68 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.77 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.77 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 5.03 (dd, *J* = 2.2, 11.5 Hz, 1H, **H**-1‘$_{ax}$), 5.07 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H, **H**-3), 7.22 (dd, *J* = 7.4, 7.6 Hz, 1H, **H**-5), 7.27-7.43 (m, 11H), 7.50 (dd, *J* = 1.4, 7.6 Hz, 1H)

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = -1.5 (3x**C**H_3, $SiMe_3$), 18.8 (**C**H_3, C-6‘), 37.2 (**C**H_2, C-2‘), 71.2 (**C**H_2), 72.4 (**C**H, C-1‘), 75.3 (**C**H_2), 75.9 (**C**H, C-5‘), 80.9 (**C**H, C-3‘), 84.3 (**C**H, C-4‘), 116.2 (**C**H), 120.2 (**C**H), 121.3 (**C**H), 122.7 (**C**H), 125.4 (**C**), 127.7 (**C**H), 127.7 (**C**H), 127.8 (2x**C**H), 128.1 (2x**C**H), 128.2 (**C**), 128.5 (2x**C**H), 128.5 (2x**C**H), 138.7 (**C**), 138.9 (**C**), 154.8 (**C**, C-7a), 163.2 (**C**, C-2)

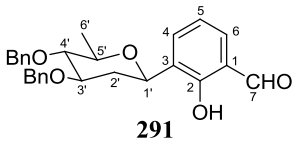
FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 695 (s), 747 (s), 838 (s), 910 (m), 1027 (w), 1070 (s), 1111 (s), 1156 (w), 1213 (w), 1250 (m), 1291 (w), 1454 (w), 1496 (w), 1534 (w), 2871 (w), 2956 (m), 3029 (m)

MS (ESI (+), $^m/_z$ (%)) = 523.2 (100, $[M+Na]^+$), 524.2 (17), 539.2 (25, $[M+K]^+$)

HR-MS (ESI (+), $^m/_z$): ($C_{31}H_{36}O_4Si + Na^+$) berechnet: 523.2281
gefunden: 523.2289

α-Anomer:

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.34 (s, 9H, $SiMe_3$), 1.40 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, **H**-6‘), 2.22 (ddd, *J* = 5.1, 9.4, 13.6 Hz, 1H, **H**-2‘$_{ax}$), 3.12 (td, *J* = 4.3, 13.5 Hz, 1H, **H**-2‘$_{eq}$), 3.31 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, **H**-4‘$_{ax}$), 3.74-3.82 (m, 2H, **H**-3‘$_{ax}$,5‘$_{ax}$), 4.58 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.77 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.84 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 5.83 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H, **H**-1$_{eq}$), 6.97 (s, 1H, **H**-3), 7.16 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, **H**-5), 7.25-7.49 (m, 12H)



291

3-(3,4-*O*-Dibenzyl-olivosyl)-2-hydroxy-benzaldehyd (**291**)

199 mg (399 µmol, 1.0 äq.) Substrat **290** wurden in 50 mL wasserfreiem DCM gelöst und bei -78 °C wurde für 13 min Ozon (I = 65 mA, 80 $^l/_h$ O_2) eingeleitet. Überschüssiges Ozon wurde mit O_2 vertrieben und 290 µL (248 mg, 3.99 mmol, 10.0 äq, ρ = 0.846 $^g/_{cm^3}$) DMS wurden zugesetzt. Die Reaktionsmischung wurde für 2 h bei Raumtemperatur gerührt, das

Lösungsmittel am RV entfernt, der Rückstand in Et_2O (30 mL) aufgenommen und mit 10 mL H_2O sowie 10 mL ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Die säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 20:1) des Rückstands führte zur Isolierung von 135 mg (312 µmol, η = 78 %) β-Aryl-*C*-Glykosid **291**.

Molmasse: $M(C_{27}H_{28}O_5) = 432.5\ ^{g}/_{mol}$

R_f = 0.29 (Kieselgel, PE:EE = 21:1)

Drehwert: $[\alpha]_D^{24}$ = +86.8° ($CHCl_3$, c = 1.04 $^{g}/_{100mL}$)

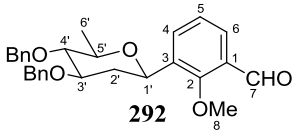
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.39 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, **H**-6‘), 1.51 (td, *J* = 11.4, 13.0 Hz, 1H, **H**-2‘$_{ax}$), 2.60 (ddd, *J* = 2.2, 5.0, 13.0 Hz, 1H, **H**-2‘$_{eq}$), 3.22 (dd, *J* = 8.7, 9.2 Hz, 1H, **H**-4‘$_{ax}$), 3.56 (qd, *J* = 6.2, 9.2 Hz, 1H, **H**-5‘$_{ax}$), 3.84 (ddd, *J* = 5.0, 8.7, 11.3 Hz, 1H, **H**-3‘$_{ax}$), 4.64 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.71 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.82 (dd, *J* = 2.2, 11.4 Hz, 1H, **H**-1‘$_{ax}$), 5.02 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 7.05 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, **H**-5), 7.26-7.40 (m, 10H), 7.49 (dd, *J* = 1.8, 7.8 Hz, 1H, **H**-4), 7.77 (dd, *J* = 1.8, 7.8 Hz, 1H, **H**-6), 9.90 (s, 1H, **H**-7), 11.32 (s, 1H, O**H**)

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 18.7 (**C**H_3, C-6‘), 37.6 (**C**H_2, C-2‘), 70.8 (**C**H, C-1‘), 71.2 (**C**H_2), 75.4 (**C**H_2), 75.8 (**C**H, C-5‘), 81.0 (**C**H, C-3‘), 84.2 (**C**H, C-4‘), 120.0 (**C**H, C-5), 120.3 (**C**, C-1), 127.7 (**C**H), 127.8 (3x**C**H), 128.1 (2x**C**H), 128.5 (2x**C**H), 128.5 (2x**C**H), 130.7 (**C**, C-3), 132.8 (**C**H), 134.1 (**C**H), 138.6 (**C**), 138.7 (**C**), 157.9 (**C**, C-2), 196.8 (**C**, C-7)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 664 (s), 696 (s), 732 (s), 792 (w), 852 (w), 1000 (m), 1074 (s), 1218 (m), 1271 (m), 1304 (m), 1365 (m), 1381 (m), 1446 (m), 1618 (m), 1653 (s), 2858 (m), 3031 (w)

MS (ESI (+), $^{m}/_{z}$ (%)) = 455.2 (100, $[M+Na]^+$), 456.2 (10), 471.2 (4, $[M+K]^+$)

HR-MS (ESI (+), $^{m}/_{z}$): ($C_{27}H_{28}O_5 + Na^+$) berechnet: 455.1834
gefunden: 455.1852



292

3-(3,4-*O*-Dibenzyl-olivosyl)-2-methoxy-benzaldehyd (**292**)

In 2 mL DMF und 1 mL Aceton wurden 104 mg (240 µmol, 1.0 äq.) *C*-Glykosid **291** gelöst und 133 mg (962 µmol, 4.0 äq.) K_2CO_3 sowie 45 µL (102 mg, 721 µmol, 3.0 äq., ρ = 2.28 $^{g}/_{cm^3}$) MeI zugefügt. Nach 45 min wurden 5 mL Wasser und 20 mL EE zugesetzt, die Phasen getrennt und die organische Phase wurde mit 10 mL ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Die

vereinigten wässrigen Phasen wurden 2x mit je 15 mL EE extrahiert, die organischen Phasen vereinigt, mit 10 mL ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und Spuren von DMF wurden mit Toluol vertrieben. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (SiO_2, PE:EE = 14:1 → 10:1) gereinigt. Es wurden 95 mg (213 µmol, η = 88 %) Produkt **292** erhalten.

Molmasse: $M(C_{28}H_{30}O_5)$ = 446.5 $^{g}/_{mol}$

R_f = 0.29 (Kieselgel, PE:EE = 25:1)

Drehwert: $[\alpha]_D^{24}$ = -1.5° (MeOH, c = 0.75 $^{g}/_{100mL}$)

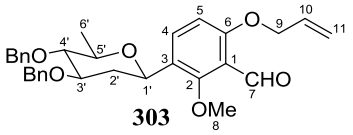
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.39 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, **H**-6‘), 1.74 (td, *J* = 11.5, 13.0 Hz, 1H, **H**-2‘$_{ax}$), 2.41 (ddd, *J* = 2.2, 5.0, 13.0 Hz, 1H, **H**-2‘$_{eq}$), 3.26 (dd, *J* = 8.6, 9.2 Hz, 1H, **H**-4‘$_{ax}$), 3.60 (qd, *J* = 6.1, 9.2 Hz, 1H, **H**-5‘$_{ax}$), 3.85 (ddd, *J* = 5.0, 8.6, 11.2 Hz, 1H, **H**-3‘$_{ax}$), 3.93 (s, 3H, **H**-8 OMe), 4.67 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, 3‘-OCH_2), 4.73 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.74 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.78 (dd, *J* = 2.2, 11.6 Hz, 1H, **H**-1‘$_{ax}$), 5.04 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, 4‘-OCH_2), 7.26-7.40 (m, 11H), 7.79 (dd, *J* = 1.8, 7.4 Hz, 1H, **H**-4), 7.81 (dd, *J* = 1.8, 7.6 Hz, 1H, **H**-6), 10.36 (s, 1H, **H**-7)

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 18.8 (**C**H_3, C-6‘), 38.2 (**C**H_2, C-2‘), 65.1 (**C**H_3, C-8 OMe), 71.2 (**C**H, C-1‘), 71.5 (**C**H_2, 3‘-OCH_2), 75.4 (**C**H_2, 4‘-OCH_2), 76.1 (**C**H, C-5‘), 81.0 (**C**H, C-3‘), 84.0 (**C**H, C-4‘), 125.1 (**C**H, C-5), 127.7 (**C**H), 127.7 (3x**C**H), 128.1 (2x**C**H), 128.5 (2x**C**H), 128.5 (2x**C**H), 129.1 (**C**H, C-6), 129.2 (**C**, C-1), 133.8 (**C**H, C-4), 136.1 (**C**, C-3), 138.5 (**C**, 3‘-OBn), 138.7 (**C**, 4‘-OBn), 160.2 (**C**, C-2), 189.9 (**C**, C-7)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 698 (s), 736 (m), 798 (w), 998 (m), 1073 (s), 1112 (s), 1213 (m), 1240 (m), 1364 (m), 1385 (m), 1454 (m), 1590 (m), 1686 (s), 2871 (m), 2937 (m), 2972 (w), 3033 (w)

MS (ESI (+), $^{m}/_{z}$ (%)) = 469.2 (100, $[M+Na]^+$), 470.2 (10), 485.2 (3, $[M+K]^+$)

HR-MS (ESI (+), $^{m}/_{z}$): ($C_{28}H_{30}O_5 + Na^+$) berechnet: 469.1991
gefunden: 469.1990



303

6-(Allyloxy)-3-(3,4-*O*-dibenzyl-olivosyl)-2-methoxy-benzaldehyd (**303**)

Nach **AAV 13** *Methode C* wurden 100 mg (270 µmol, 1.0 äq.) 1-*O*-Acetyl-3,4-*O*-dibenzyl-*D*-olivose **103** mit 100 mg (540 µmol, 2.0 äq.) 2-(Allyloxy)-6-hydroxy-benzaldehyd **302**

katalysiert durch 28 mg (54 µmol, 20 mol%, 95 %wt) $Sc(OTf)_3$ umgesetzt. Die Rohmischung wurde säulenchromatographisch (SiO_2, PE:EE = 12:1) getrennt und die β-*C*-Aryl-Glykosid enthaltenen Fraktionen wurden vereinigt. Zur besseren Trennbarkeit wurde der darin enthaltene 6-Allyloxy-3-(3,4-*O*-dibenzyl-olivosyl)-2-hydroxy-benzaldehyd durch Reaktion mit 400 µL Dimethylsulfat und etwas K_2CO_3 in 2 mL DMF in den Methylether **303** überführt. Nach Aufarbeitung mit ges. NH_4Cl-Lsg. und Extraktion mit EE wurde das Material erneut säulenchromatographisch (SiO_2, PE:EE = 7:1) gereinigt, wonach 12 mg (24 µmol, η = 9 %) obiger Verbindung **303** erhalten wurden.

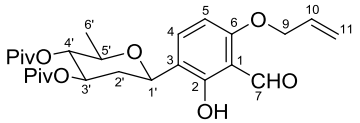
Molmasse: $M(C_{31}H_{34}O_6) = 502.6\ ^{g}/_{mol}$

R_f = 0.26 (Kieselgel, PE:EE = 6:1)

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.35 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, **H**-6‘), 1.61 (q, *J* = 12.2 Hz, 1H, **H**-2‘$_{ax}$), 2.37 (ddd, *J* = 2.0, 5.3, 12.9 Hz, 1H, **H**-2‘$_{eq}$), 3.19 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H, **H**-4‘$_{ax}$), 3.52 (qd, *J* = 6.1, 9.0 Hz, 1H, **H**-5‘$_{ax}$), 3.76-3.85 (m, 1H, **H**-3‘$_{ax}$), 3.84 (s, 3H, **H**-8 OMe), 4.60-4.72 (m, 6H, H-1’$_{ax}$,9, OCH_2Bn), 5.02 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, 4‘-OCH_2), 5.32 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H, **H**-11$_{\alpha}$), 5.45 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, **H**-11$_{\beta}$), 6.04 (tdd, *J* = 6.0, 10.6, 17.2 Hz, 1H, **H**-10), 6.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H, **H**-5), 7.27-7.38 (m, 10H), 7.63 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, **H**-4), 10.51 (s, 1H, **H**-7)

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 18.8 (**C**H_3, C-6‘), 38.3 (**C**H_2, C-2‘), 63.6 (**C**H_3, C-8 OMe), 69.7 (**C**H_2, C-9), 71.0 (**C**H, C-1‘), 71.4 (**C**H_2, 3‘-OCH_2), 75.4 (**C**H_2, 4‘-OCH_2), 75.9 (**C**H, C-5‘), 81.0 (**C**H, C-3‘), 84.1 (**C**H, C-4‘), 108.9 (**C**H, C-5), 118.2 (**C**H_2, C-11), 118.6 (**C**, C-1), 127.7 (**C**H), 127.8 (**C**H), 127.8 (2x**C**H), 128.1 (2x**C**H), 128.2 (**C**, C-3), 128.5 (2x**C**H), 128.5 (2x**C**H), 132.3 (**C**H, C-10), 133.6 (**C**H, C-4), 138.6 (**C**, 3‘-OBn), 138.7 (**C**, 4‘-OBn), 158.8 (**C**), 161.3 (**C**), 189.3 (**C**, C-7)

FT-IR $\tilde{\upsilon}$ [cm^{-1}] = 698 (m), 736 (m), 813 (w), 934 (w), 998 (m), 1076 (s), 1111 (s), 1212 (m), 1278 (m), 1363 (m), 1382 (w), 1454 (w), 1479 (m), 1593 (m), 1688 (s), 2869 (m), 2924 (m), 2977 (w), 3026 (w)



304

6-(Allyloxy)-2-hydroxy-3-(3,4-*O*-dipivaloyl-olivosyl)-benzaldehyd (**304**)

Nach **AAV 13** *Methode C* wurden 150 mg (418 µmol, 1.0 äq.) 1-*O*-Acetyl-3,4-*O*-dipivaloyl-*D*-olivose **276** mit 149 mg (837 µmol, 2.0 äq.) 2-(Allyloxy)-6-hydroxy-benzaldehyd **302** katalysiert durch 41 mg (84 µmol, 20 mol%, 95 %wt) $Sc(OTf)_3$ umgesetzt. Die Reaktionsmischung wurde für 8 h unter Erwärmen auf bis zu 12 °C gerührt, bis kein Olivoseedukt dünnschichtchromatographisch mehr nachweisbar war. Die Rohmischung wurde säulenchromatographisch (SiO_2, PE:EE = 35:1 → 4:1) getrennt. Es wurden 90 mg (505 µmol) 2-(Allyloxy)-6-Hydroxy-Benzaldehyd **302** zurückgewonnen und eine Fraktion mit 33 mg (69 µmol, η = 16.5 %) aufgereinigter obiger Verbindung **304** erhalten. In nachfolgenden Fraktionen waren noch weitere 6 mg (13 µmol, η = 3 %, $\eta_{ges.}$ = 19 %) gewünschtes Produkt **304** enthalten. Weiterhin wurden 48 mg (78 µmol, η = 37 %) 3,4-*O*-Dipivaloyl-*α*-*D*-olivosyl-($\alpha_{1\to1}$)-3,4-*O*-dipivaloyl-*α*-*D*-olivose **306** (s. u.) und 11 mg (20 µmol, η = 4.5 %) **305** (s. u.) aus dem komplexen Reaktionsgemisch isoliert.

Molmasse: $M(C_{26}H_{36}O_8)$ = 476.5 $^{g}/_{mol}$

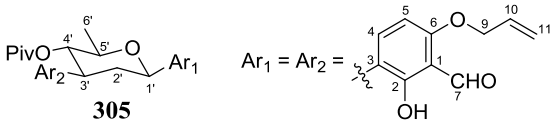
$\mathbf{R_f}$ = 0.43 (Kieselgel, PE:EE = 12:1)

^{1}**H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.12 (s, 9H, C(O)C(C**H**$_3$)$_3$), 1.18 (s, 9H, C(O)C(C**H**$_3$)$_3$), 1.23 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, **H**-6'), 1.59 (td, *J* = 11.3, 12.6 Hz, 1H, **H**-2'$_{ax}$), 2.41 (ddd, *J* = 2.1, 5.3, 12.6 Hz, 1H, **H**-2'$_{eq}$), 3.67 (qd, *J* = 6.3, 9.6 Hz, 1H, **H**-5'$_{ax}$), 4.60 (td, *J* = 1.5, 5.2 Hz, 2H, **H**-9), 4.87 (dd, *J* = 2.1, 11.5 Hz, 1H, **H**-1'$_{ax}$), 4.88 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H, **H**-4'$_{ax}$), 5.15 (ddd, *J* = 5.3, 9.5, 11.3 Hz, 1H, **H**-3'$_{ax}$), 5.32 (qd, *J* = 1.4, 10.5 Hz, 1H, **H**-11$_{\alpha}$), 5.41 (qd, *J* = 1.4, 17.3 Hz, 1H, **H**-11$_{\beta}$), 6.03 (tdd, *J* = 5.2, 10.5, 17.3 Hz, 1H, **H**-10), 6.39 (d, J = 8.6 Hz, 1H, **H**-5), 7.60 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, **H**-4), 10.36 (s, 1H, **H**-7), 12.26 (s, 1H, O**H**)

^{13}**C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 18.1 (**C**H$_3$, C-6'), 27.2 (3x**C**H$_3$, C(O)C(**C**H$_3$)$_3$), 27.2 (3x**C**H$_3$, C(O)C(**C**H$_3$)$_3$), 37.2 (**C**H$_2$, C-2'), 38.7 (**C**, C(O)**C**(CH$_3$)$_3$), 38.9 (**C**, C(O)**C**(CH$_3$)$_3$), 69.4 (**C**H$_2$, C-9), 70.4 (**C**H, C-1'), 71.8 (**C**H, C-3'), 74.0 (**C**H, C-4'), 74.6 (**C**H, C-5'), 102.2 (**C**H, C-5), 110.4 (**C**, C-1), 118.4 (**C**H$_2$, C-11), 121.7 (**C**, C-3), 132.2 (**C**H, C-10), 135.5 (**C**H, C-4), 158.9 (**C**), 160.9 (**C**), 177.5 (**C**, **C**(O)C(CH$_3$)$_3$), 177.7 (**C**, **C**(O)C(CH$_3$)$_3$), 194.6 (**C**, C-7)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 795 (m), 1038 (w), 1078 (s), 1145 (s), 1243 (m), 1284 (m), 1367 (m), 1389 (w), 1458 (w), 1480 (m), 1637 (s), 1732 (s), 2871 (w), 2931 (w), 2972 (m)

MS (FD, $^{m}/_{z}$ (%)) = 476.4 (100, $[M]^{+}$), 477.5 (57)



305

(2*R*,3*S*,4*S*,6*R*)-4,6-Bis{4-(allyloxy)-3-formyl-2-hydroxy-phenyl}-3-(pivaloyloxy)-2-methyl-tetrahydro-2*H*-pyran (**305**)

Molmasse: M($C_{31}H_{36}O_9$) = 552.6 $^{g}/_{mol}$

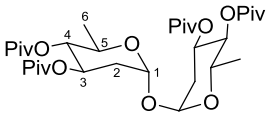
R_f = 0.13 (Kieselgel, PE:EE = 9:1)

^{1}H-NMR (400 MHz, 320 K, $CDCl_3$): δ = 0.98 (s, 9H, C(O)C(C**H**$_3$)$_3$), 1.26 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, **H**-6'), 1.78 (dt, *J* = 11.5, 12.7 Hz, 1H, **H**-2'$_{ax}$), 2.26 (ddd, *J* = 2.2, 4.1, 13.3 Hz, 1H, **H**-2'$_{eq}$), 3.60 (ddd, *J* = 4.2, 11.0, 12.3 Hz, 1H, **H**-3'$_{ax}$), 3.78 (qd, *J* = 6.1, 9.0 Hz, 1H, **H**-5'$_{ax}$), 4.54-4.58 (m, 2H, H-9 (Ar_2)), 4.62 (td, *J* = 1.5, 5.2 Hz, 2H, **H**-9 (Ar_1)), 4.95 (dd, *J* = 2.2, 11.1 Hz, 1H, **H**-1'$_{ax}$), 5.05 (t, *J* = 9.0, 11.0 Hz, 1H, **H**-4'$_{ax}$), 5.30 (qd, *J* = 1.5, 10.6 Hz, 1H, **H**-11$_{\alpha}$ (Ar_2)), 5.32 (qd, *J* = 1.4, 10.6 Hz, 1H, **H**-11$_{\alpha}$ (Ar_1)), 5.39 (qd, *J* = 1.6, 17.4 Hz, 1H, **H**-11$_{\beta}$ (Ar_2)), 5.41 (qd, *J* = 1.6, 17.4 Hz, 1H, **H**-11$_{\beta}$ (Ar_1)), 6.02 (tdd, *J* = 5.3, 10.6, 17.4 Hz, 1H, **H**-10 (Ar_2)), 6.03 (tdd, *J* = 5.3, 10.6, 17.4 Hz, 1H, **H**-10 (Ar_1)), 6.31 (d, J = 8.6 Hz, 1H, **H**-5 (Ar_2)), 6.39 (d, J = 8.7 Hz, 1H, **H**-5 (Ar_1)), 7.35 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, **H**-4 (Ar_2)), 7.67 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, **H**-4 (Ar_1)), 10.36 (s, 1H, **H**-7), 10.37 (s, 1H, **H**-7), 12.21 (s, 1H, O**H**), 12.30 (s, 1H, O**H**)

^{13}C-NMR (100 MHz, 320 K, $CDCl_3$): δ = 18.5 (**C**H$_3$, C-6'), 27.0 (3x**C**H$_3$, C(O)C(**C**H$_3$)$_3$), 38.8 (**C**, C(O)**C**(CH$_3$)$_3$), 38.9 (**C**H$_2$, C-2'), 39.8 (**C**H, C-3'), 69.6 (**C**H$_2$, C-9), 69.7 (**C**H$_2$, C-9), 72.9 (**C**H, C-1'), 74.9 (**C**H, C-4'), 76.9 (**C**H, C-5'), 102.1 (**C**H, C-5), 102.4 (**C**H, C-5), 110.9 (**C**, C-1), 110.9 (**C**, C-1), 118.2 (**C**H$_2$, C-11), 118.2 (**C**H$_2$, C-11), 121.8 (**C**, C-3 (Ar_1)), 123.1 (**C**, C-3 (Ar_2)), 132.5 (**C**H, C-10), 132.5 (**C**H, C-10), 135.6 (**C**H, C-4 (Ar_1)), 137.0 (**C**H, C-4 (Ar_2)), 160.2 (**C**), 160.4 (**C**), 161.0 (**C**), 161.9 (**C**), 177.7 (**C**, **C**(O)C(CH$_3$)$_3$), 194.4 (**C**, C-7), 194.6 (**C**, C-7)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 795 (m), 934 (w), 1015 (w), 1080 (s), 1153 (m), 1241 (s), 1278 (m), 1334 (m), 1396 (w), 1438 (m), 1480 (w), 1636 (s), 1727 (m), 2885 (w), 2928 (w), 2981 (m)

MS (FD, $^{m}/_{z}$ (%)) = 552.4 (100, $[M]^{+}$), 553.4 (28)



306

3,4-*O*-Dipivaloyl-*α*-*D*-olivosyl-($\alpha_{1\rightarrow1}$)-3,4-*O*-dipivaloyl-*α*-*D*-olivose (**306**)

Molmasse: M($C_{32}H_{54}O_{11}$) = 614.7 $^{g}/_{mol}$

Schmelzpunkt: 159 – 161 °C (EE)

R_f = 0.41 (Kieselgel, Cyclohexan:EE = 12:1)

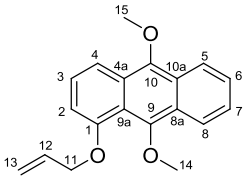
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.12 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, **H**-6), 1.14 (s, 9H, C(O)C(C**H**$_3$)$_3$), 1.18 (s, 9H, C(O)C(C**H**$_3$)$_3$), 1.81 (ddd, *J* = 4.1, 11.4, 13.0 Hz, 1H, **H**-2_{ax}), 2.29 (ddd, *J* = 1.4, 5.5, 13.0 Hz, 1H, **H**-2_{eq}), 3.83 (qd, *J* = 6.2, 9.8 Hz, 1H, **H**-5_{ax}), 4.84 (t, *J* = 9.7 Hz, 1H, **H**-4_{ax}), 5.15 (d_{br}, *J* = 3.0 Hz, 1H, **H**-1_{eq}), 5.23 (ddd, *J* = 5.3, 9.4, 11.5 Hz, 1H, **H**-3_{ax})

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 17.5 (**C**H$_3$, C-6), 27.2 (3x**C**H$_3$, C(O)C(**C**H$_3$)$_3$), 27.2 (3x**C**H$_3$, C(O)C(**C**H$_3$)$_3$), 34.9 (**C**H$_2$, C-2), 38.7 (**C**, C(O)**C**(CH$_3$)$_3$), 38.9 (**C**, C(O)**C**(CH$_3$)$_3$), 66.5 (**C**H, C-5), 68.7 (**C**H, C-3), 73.8 (**C**H, C-4), 92.2 (**C**H, C-1), 177.4 (**C**, **C**(O)C(CH$_3$)$_3$), 177.5 (**C**, **C**(O)C(CH$_3$)$_3$)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 764 (w), 812 (w), 837 (w), 877 (w), 972 (s), 1037 (m), 1127 (s), 1279 (m), 1395 (w), 1480 (w), 1731 (s), 2871 (w), 2938 (w), 2970 (m)

MS (FD, $^{m}/_{z}$ (%)) = 637.5 (70, $[M+Na]^+$), 638.5 (100), 653.5 (53, $[M+K]^+$), 299.5 (29, $[C_{16}H_{27}O_5]^+$)

b) Glykosylierung im späten Stadium der Synthesesequenz



309

1-(Allyloxy)-9,10-dimethoxy-anthracen (**309**)

Zu einer Lösung von 1.01 g (3.82 mmol, 1.0 äq.) 1-(Allyloxy)-anthracen-9,10-dion **428** in 60 mL THF wurden 245 mg (764 µmol, 20 mol%) Tetrabutylammoniumbromid gegeben und unter mechanischem Rühren (mittels KPG-Rührer) 4.53 g (22.93 mmol, 6.0 äq., 85 % w.t.) $Na_2S_2O_4$ in 30 mL H_2O zugefügt und für 30 min gerührt. Zu dieser Lösung wurden 4.45 g

(68.78 mmol, 18.0 äq., 85 % w.t.) KOH in 40 mL H_2O gegeben und nach weiteren 5 min 2.1 mL (2.79 g, 22.93 mmol, 6.0 äq., ρ = 1.33 $^{g}/_{cm^3}$) Dimethylsulfat gegeben. Nach 8 h wurde die Reaktionsmischung auf 150 mL ges. NH_4Cl-Lsg. gegeben, mit 2 M HCl-Lsg. neutralisiert und 3x mit je 50 mL EE extrahiert. Die organischen Phase wurden über $MgSO_4$ getrocknet und nach Entfernen des Lösungsmittels am RV wurde das Rohmaterial über Kieselgel (Toluol) filtriert. Es wurden 1.11 g (3.78 mmol, η > 98 %) Dimethoxyanthracen **309** isoliert.

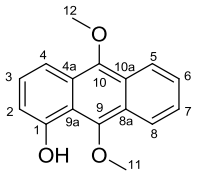
Molmasse: $M(C_{19}H_{18}O_3)$ = 294.3 $^{g}/_{mol}$

R_f = 0.45 (Kieselgel, Toluol:EE = 40:1)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 4.01 (s, 3H, OMe), 4.08 (s, 3H, OMe), 4.76 (td, *J* = 1.7, 5.3 Hz, 2H, **H**-11), 5.39 (qd, *J* = 1.5, 10.5Hz, 1H, **H**-13$_α$), 5.61 (qd, *J* = 1.8, 17.2 Hz, 1H, **H**-13$_β$), 6.29 (tdd, *J* = 5.4, 10.6, 17.2 Hz, 1H, **H**-12), 6.79 (dd, *J* = 1.0, 7.5 Hz, 1H, **H**-2), 7.35 (dd, *J* = 7.5, 8.8 Hz, 1H, **H**-3), 7.46-7.52 (m, 2H, **H**-6,7), 7.91 (dd, *J* = 1.0, 8.8 Hz, 1H, **H**-4), 8.22-8.27 (m, 1H), 8.36-8.42 (m, 1H)

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 62.8 (**C**H_3, OMe), 63.6 (**C**H_3, OMe), 70.2 (**C**H_2, C-11), 105.3 (**C**H, C-2), 115.2 (**C**H), 118.0 (**C**H_2, C-13), 118.5 (**C**), 122.2 (**C**H), 123.5 (**C**H), 125.1 (**C**H), 125.3 (**C**H), 125.3 (**C**), 126.0 (**C**H), 126.3 (**C**), 127.3 (**C**), 133.4 (**C**H, C-12), 148.0 (**C**, **C**-OMe), 149.3 (**C**, **C**-OMe), 155.5 (**C**, C-1)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 695 (s), 754 (s), 775 (s), 809 (m), 837 (m), 927 (m), 970 (m), 1044 (s), 1077 (m), 1233 (m), 1259 (m), 1352 (s), 1402 (m), 1445 (m), 1527 (m), 1561 (m), 1617 (m), 2835 (w), 2930 (w), 2992 (w), 3066 (w)



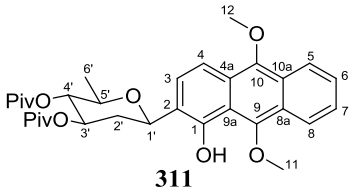
310

1-Hydroxy-9,10-dimethoxy-anthracen (310)[347]

Vor der Reaktion wurden 3.52 mL (2.75 g, 27.2 mmol, 8.0 äq., ρ = 0.72 $^{g}/_{cm^3}$) NEt_3 und 734 µL (897 mg, 20.4 mmol, 6.0 äq., ρ = 1.22 $^{g}/_{cm^3}$) Ameisensäure miteinander vermischt, wobei sich Triethylammoniumformiat ausbildete. Unter Erwärmen wurden 1.00 g (3.4 mmol, 1.0 äq.) Dimethoxyanthracen **309** in 100 mL EtOH gelöst. Bei Raumtemperatur wurden 177 mg (679 µmol, 20 mol%) PPh_3, die präparierte Ammoniumformiatlösung und

anschließend 37 mg (170 µmol, 5 mol%) $Pd(OAc)_2$ zugefügt. Die Reaktionsmischung wurde für 1 h bei θ = 60 °C gerührt, auf 30 mL einer ges. $NaHCO_3$-Lsg gegeben und 3x mit 30 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden 2x mit 15 mL 1 M HCl-Lsg. und 1x mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach säulenchromatographischer Filtration über Kieselgel (Toluol:EE = 60:1) wurden 735 mg (2.9 mmol, η = 85 %) Produkt **310** als gelber Feststoff erhalten.

Molmasse: $M(C_{16}H_{14}O_3) = 254.3\ ^{g}/_{mol}$
Schmelzpunkt: 165 °C ($CHCl_3$)
$\mathbf{R_f}$ = 0.44 (Kieselgel, Toluol:EE = 60:1)
^{1}**H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 4.10 (s, 3H, OMe), 4.14 (s, 3H, OMe), 6.89 (dd, *J* = 1.1, 7.4 Hz, 1H, **H**-2), 7.39 (dd, *J* = 7.4, 8.8 Hz, 1H, **H**-3), 7.48-7.54 (m, 2H, **H**-6,7), 7.80 (dd, *J* = 1.1, 8.6 Hz, 1H, **H**-4), 8.15-8.21 (m, 1H, **H**-5), 8.26-8.31 (m, 1H, **H**-8), 9.84 (s, 1H, O**H**)
^{13}**C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 63.1 (**C**H_3, OMe), 64.4 (**C**H_3, OMe), 108.4 (**C**H, C-2), 113.6 (**C**H), 116.5 (**C**), 121.8 (**C**H), 122.9 (**C**H), 123.8 (**C**), 125.2 (**C**), 125.8 (**C**H), 125.8 (**C**H), 126.7 (**C**H), 126.7 (**C**), 147.8 (**C**, **C**-OMe), 149.2 (**C**, **C**-OMe), 153.8 (**C**, C-1)
FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 692 (s), 752 (s), 776 (s), 808 (m), 838 (m), 941 (m), 1009 (m), 1027 (s), 1050 (m), 1245 (w), 1358 (s), 1386 (m), 1438 (m), 1481 (w), 1528 (w), 1631 (w), 2835 (w), 2935 (w), 3316 (w)



311

1-Hydroxy-9,10-Dimethoxy-2-{β-*C*-(3,4-*O*-dipivaloyl-*D*-olivosyl)}-anthracen (**311**)

Nach **AAV 13** *Methode A* wurden 135 mg (531 µmol, 1.0 äq.) Dimethoxyanthracen **310** mit 238 mg (664 µmol, 1.25 äq.) Olivosylacetat **276** umgesetzt. Als Promotor wurden 126 µL (145 mg, 1.06 mmol, 2.0 äq., ρ = 1.154 $^{g}/_{cm^3}$) frisch über CaH_2 destilliertes BF_3•OEt_2 eingesetzt. Beim Zufügen des Promotors fanden Farbwechsel von gelb nach braun, dunkelblau, türkisgrün statt, bis die Reaktionsmischung nach 2 min wieder gelb wurde. Nach 10 min war kein Olivosylfluorid **280** mehr vorhanden. Das nach hydrolytischer Aufarbeitung

und Extraktion gewonnene Rohmaterial wurde mittels Kieselgelchromatographie (Toluol:EE = 50:1) gereinigt und 217 mg (392 mmol, η = 74 %) β-*C*-Aryl-Glykosid **311** wurden erhalten.

Molmasse: M($C_{32}H_{40}O_8$) = 552.6 $^{g}/_{mol}$

Schmelzpunkt: 232.5 – 233.5 °C (unter Schwarzfärbung)

R_f = 0.35 (Kieselgel, Toluol:EE = 50:1)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.14 (s, 9H, 3‘-OC(O)C(C**H**$_3$)$_3$), 1.22 (s, 9H, 4‘-OC(O)C(C**H**$_3$)$_3$), 1.29 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, **H**-6’), 1.83 (td, *J* = 11.4, 12.7 Hz, 1H, **H**-2’$_{ax}$), 2.48 (ddd, *J* = 2.2, 5.4, 12.9 Hz, 1H, **H**-2’$_{eq}$), 3.78 (qd, *J* = 6.2, 9.6 Hz, 1H, **H**-5’$_{ax}$), 4.06 (s, 3H, **H**-12 OMe), 4.11 (s, 3H, **H**-11 OMe), 4.99 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H, **H**-4’$_{ax}$), 5.24 (ddd, *J* = 5.3, 9.4, 11.3 Hz, 1H, **H**-3’$_{ax}$), 5.27 (dd, *J* = 2.2, 11.5 Hz, 1H, **H**-1’$_{ax}$), 7.47-7.54 (m, 2H, **H**-6,7), 7.60 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, **H**-3), 7.82 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, **H**-4), 8.14-8.18 (m, 1H, **H**-5), 8.23-8.28 (m, 1H, **H**-8), 10.11 (s, 1H, O**H**)

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 18.2 (**C**H$_3$, C-6’), 27.2 (3x**C**H$_3$, 3’-OC(O)C(**C**H$_3$)$_3$), 27.2 (3x**C**H$_3$, 4’-OC(O)C(**C**H$_3$)$_3$), 37.3 (**C**H$_2$, C-2‘), 38.8 (**C**, 3’-OC(O)**C**(CH$_3$)$_3$), 38.9 (**C**, 4’-OC(O)**C**(CH$_3$)$_3$), 63.1 (**C**H$_3$, C-12 OMe), 64.5 (**C**H$_3$, C-11 OMe), 71.1 (**C**H, C-1‘), 72.2 (**C**H, C-3‘), 74.2 (**C**H, C-4‘), 74.7 (**C**H, C-5‘), 113.9 (**C**H, C-4), 116.0 (**C**, C-9a), 119.8 (**C**, C-2), 121.8 (**C**H, C-8), 122.8 (**C**H, C-5), 124.0 (**C**, C-8a), 124.3 (**C**H, C-3), 125.2 (**C**, C-10a), 125.8 (**C**H), 125.9 (**C**H), 126.0 (**C**, C-4a), 147.9 (**C**, **C**-9), 149.2 (**C**, **C**-10), 149.2 (**C**, C-1), 177.5 (**C**, 4’-O**C**(O)C(CH$_3$)$_3$), 177.8 (**C**, 3’-O**C**(O)C(CH$_3$)$_3$)

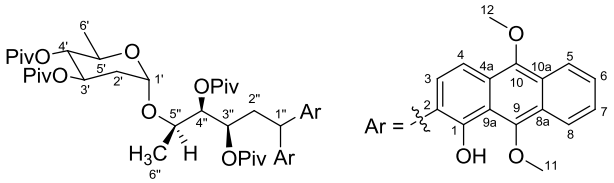
FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 658 (m), 707 (s), 754 (m), 776 (m), 824 (w), 866 (w), 942 (m), 1019 (s), 1067 (s), 1086 (m), 1139 (s), 1281 (m), 1366 (s), 1385 (m), 1438 (m), 1480 (m), 1641 (w), 1726 (s), 2871 (w), 2935 (w), 2980 (m), 3271 (w)

MS (ESI (+), $^{m}/_{z}$ (%)) = 575.2 (14, $[M+Na]^+$), 1127.5 (100, $[2M+Na]^+$), 1128.5 (70)

HR-MS (ESI (+), $^{m}/_{z}$): ($C_{32}H_{40}O_8 + Na^+$) berechnet: 575.2621
gefunden: 575.2636

Elementaranalyse: ($C_{32}H_{40}O_8$) berechnet: C: 69.54, H: 7.30
gefunden: C: 69.40, H: 7.30

In der oben beschriebenen Reaktion wurden 3 mg eines Materials isoliert, für das folgende Struktur vorgeschlagen wird:



314

(2*R*,3*S*,4*R*)-6,6-Bis{1-hydroxy-9,10-dimethoxy-anthracen-2-yl}-3,4-(*O*-dipivaloyl)-2-{*O*-(3,4-*O*-dipivaloyl-α-*D*-olivosyl)}-hexan-2,3,4-triol (**314**)

Molmasse: M($C_{64}H_{80}O_{16}$) = 1105.3 $^{g}/_{mol}$

R_f = 0.32 (Kieselgel, Toluol:EE = 20:1)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.08 (s, 9H, C(O)C(C**H**$_3$)$_3$), 1.08 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, **H**-6'), 1.15 (s, 9H, 3'-OC(O)C(C**H**$_3$)$_3$), 1.19 (s, 9H, C(O)C(C**H**$_3$)$_3$), 1.19 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, **H**-6''), 1.22 (s, 9H, 4'-OC(O)C(C**H**$_3$)$_3$), 1.61 (dt, *J* = 4.0, 12.8 Hz, 1H, **H**-2'$_{ax}$), 1.97 (dd, *J* = 6.6, 13.0 Hz, 1H, **H**-2'$_{eq}$), 2.48 (ddd, *J* = 5.5, 9.8, 14.1 Hz, 1H, **H**-2''), 2.59 (ddd, *J* = 3.7, 10.2, 14.2 Hz, 1H, **H**-2''), 3.84 (qd, *J* = 6.3, 9.6 Hz, 1H, **H**-5'$_{ax}$), 3.83-3.92 (m, 1H, **H**-5''), 4.03 (s, 3H, OMe), 4.07 (s, 3H, OMe), 4.10 (s, 3H, OMe), 4.11 (s, 3H, OMe), 4.73 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H, **H**-4'$_{ax}$), 4.93 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, **H**-1'$_{eq}$), 5.14 (ddd, *J* = 5.3, 9.5, 11.5 Hz, 1H, **H**-3'$_{ax}$), 5.20 (ddd, *J* = 3.7, 5.3, 10.0 Hz, 1H, **H**-3''), 5.31 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H, **H**-4''), 5.34 (dd, *J* = 5.3, 10.0 Hz, 1H, **H**-1''), 7.42-7.54 (m, 4H, **H**-6,7), 7.50 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, **H**-3), 7.57 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, **H**-3), 7.71 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, **H**-4), 7.80 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, **H**-4), 8.11-8.18 (m, 2H, **H**-5), 8.20-8.25 (m, 2H, **H**-8), 10.19 (s, 1H, O**H**), 10.21 (s, 1H, O**H**)

MS (FD, $^{m}/_{z}$ (%)) = 1105.1 (100, $[M]^+$), 1106.1 (72), 1107.2 (24)

Die Reaktion wurde mit Cp_2HfCl_2 (142 mg, 373 µmol, 1.25 äq.) als Promotor nach **AAV 13** *Methode B* in 8 mL Acetonitril/DCM (3:1) durchgeführt. In dieser Reaktion wurden 76 mg (298 µmol, 1.0 äq.) Dimethoxyanthracen **310** und 139 mg (388 µmol, 1.30 äq.) Olivosylacetat **276** eingesetzt. Die Reaktionsmischung wurde unter kontinuierlichem Erwärmen von -40 °C auf 2 °C für 55 min gerührt, bis kein Olivosylfluorid **280** mehr in der Reaktionsmischung nachweisbar war. Aus der Reaktionsmischung wurden 49 mg (192 µmol, 64 %) Substrat Dimethoxyanthracen **310** zurückgewonnen. Neben dem β-*C*-Aryl-Glykosid **311** (12 mg, 21 µmol, η = 7 %) wurden 3 mg (6 µmol, η = 2 %) α-*C*-Aryl-Glykosid **315** und 23 mg (41 µmol, η = 14 %) α-*O*-Aryl-Glykosid **316** isoliert.

1-Hydroxy-9,10-dimethoxy-2-{*α*-*C*-(3,4-*O*-dipivaloyl-*D*-olivosyl)}-anthracen (315)

Molmasse: M($C_{32}H_{40}O_8$) = 552.6 $^g/_{mol}$

R_f = 0.21 (Kieselgel, PE:EE = 14:1)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.24 (s, 9H, C(O)C(C**H**$_3$)$_3$), 1.30 (s, 9H, C(O)C(C**H**$_3$)$_3$), 1.48 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, **H**-6'), 2.10 (ddd, *J* = 3.7, 5.9, 14.1 Hz, 1H, **H**-2'$_{eq}$), 2.40 (ddd, *J* = 3.7, 8.2, 14.2 Hz, 1H, **H**-2'$_{ax}$), 4.06 (dq, *J* = 4.5, 6.9 Hz, 1H, **H**-5'$_{ax}$), 4.08 (s, 3H, **H**-12 OMe), 4.12 (s, 3H, **H**-11 OMe), 4.82 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H, **H**-4'), 5.19 (q, *J* =5.2 Hz, 1H, **H**-3'), 5.63 (ddd, *J* = 3.6, 8.3 Hz, 1H, **H**-1'), 7.47-7.53 (m, 2H, **H**-6,7), 7.65 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, **H**-3), 7.85 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, **H**-4), 8.15-8.21 (m, 1H, **H**-5), 8.24-8.28 (m, 1H, **H**-8), 10.09 (s, 1H, O**H**)

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 16.7 (**C**H$_3$, C-6'), 27.2 (3x**C**H$_3$, C(O)C(**C**H$_3$)$_3$), 27.3 (3x**C**H$_3$, C(O)C(**C**H$_3$)$_3$), 32.2 (**C**H$_2$, C-2'), 38.9 (**C**, C(O)**C**(CH$_3$)$_3$), 39.0 (**C**, C(O)**C**(CH$_3$)$_3$), 63.1 (**C**H$_3$, C-12 OMe), 63.8 (**C**H, C-1'), 64.5 (**C**H$_3$, C-11 OMe), 69.2 (**C**H, C-3'), 71.0 (**C**H), 71.1 (**C**H), 113.7 (**C**H, C-4), 116.2 (**C**, C-9a), 119.7 (**C**, C-2), 121.9 (**C**H, C-8), 122.8 (**C**H, C-5), 124.1 (**C**, C-8a), 124.9 (**C**H, C-3), 125.2 (**C**, C-10a), 125.8 (2x**C**H, C-6,7), 126.1 (**C**, C-4a), 148.0 (**C**, C-9), 149.0 (**C**, C-10), 150.4 (**C**, C-1), 177.5 (**C**, **C**(O)C(CH$_3$)$_3$), 177.7 (**C**, **C**(O)C(CH$_3$)$_3$)

9,10-Dimethoxy-1-{*α*-*O*-(3,4-*O*-dipivaloyl-*D*-olivosyl)}-anthracen (316):

Molmasse: M($C_{32}H_{40}O_8$) = 552.6 $^g/_{mol}$

R_f = 0.33 (Kieselgel, Toluol:EE = 15:1)

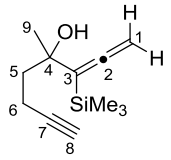
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.18 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, **H**-6'), 1.18 (s, 9H, 4'-OC(O)C(C**H**$_3$)$_3$), 1.21 (s, 9H, 3'-OC(O)C(C**H**$_3$)$_3$), 2.01 (ddd, *J* = 3.5, 11.5, 13.0 Hz, 1H, **H**-2'$_{ax}$), 2.80 (ddd, *J* = 1.5, 5.3, 13.0 Hz, 1H, **H**-2'$_{eq}$), 4.08 (s, 3H, **H**-12 OMe), 4.15 (s, 3H, **H**-11 OMe), 4.22 (qd, *J* = 6.3, 9.8 Hz, 1H, **H**-5'$_{ax}$), 5.02 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H, **H**-4'$_{ax}$), 5.67 (ddd, *J* = 5.3, 9.6, 11.5 Hz, 1H, **H**-3'$_{ax}$), 5.75 (dd, *J* = 1.5, 3.5 Hz, 1H, **H**-1'$_{eq}$), 7.12 (dd, *J* = 1.2, 7.5 Hz, 1H, **H**-2), 7.12 (dd, *J* = 7.5, 8.6 Hz, 1H, **H**-3), 7.47-7.56 (m, 2H, **H**-6,7), 8.00 (dd, *J* = 1.2, 8.6 Hz, 1H, **H**-4), 8.22-8.28 (m, 1H, **H**-5), 8.38-8.43 (m, 1H, **H**-8)

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 17.6 (**C**H$_3$, C-6'), 27.3 (3x**C**H$_3$, C(O)C(**C**H$_3$)$_3$), 27.3 (3x**C**H$_3$, C(O)C(**C**H$_3$)$_3$), 35.6 (**C**H$_2$, C-2'), 38.9 (**C**, C(O)**C**(CH$_3$)$_3$), 38.9 (**C**, C(O)**C**(CH$_3$)$_3$), 63.1 (**C**H$_3$, C-12 OMe), 64.0 (**C**H$_3$, C-11 OMe), 67.1 (**C**H, C-5'), 69.2 (**C**H, C-3'), 73.8 (**C**H, C-4'), 96.7 (**C**H, C-1'), 110.5 (**C**H, C-2), 117.2 (**C**H, C-4), 118.6 (**C**, C-9a), 122.3 (**C**H, C-5), 123.5 (**C**H, C-8), 125.1 (**C**H, C-3), 125.3 (**C**), 125.5 (**C**H, C-7), 126.0 (**C**H, C-6), 126.3 (**C**),

127.3 (**C**, C-4a), 148.2 (**C**, **C**-10), 149.0 (**C**, **C**-9), 152.9 (**C**, C-1), 177.5 (**C**, 4'-O**C**(O)C(CH_3)$_3$), 177.9 (**C**, 3'-O**C**(O)C(CH_3)$_3$)

FT-IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 699 (m), 733 (m), 779 (m), 935 (w), 978 (m), 1036 (s), 1088 (m), 1123 (m), 1154 (s), 1281 (m), 1363 (s), 1448 (m), 1480 (m), 1528 (w), 1620 (w), 1734 (w), 2867 (w), 2932 (w), 2973 (m)

2.3.5.3 Synthese der Diinkomponente



322

4-Methyl-3-(trimethylsilyl)-octa-1,2-dien-7-in-4-ol (**322**)

Bei der Literatursynthese von 4-Methyl-1-(trimethylsilyl)-octa-1,7-diin-4-ol **317** aus 10.1 g (104.6 mmol, 1.0 äq.) Hex-5-in-2-on **320** und 20.0 g (104.6 mmol, 1.0 äq.) 3-(Trimethylsilyl)-propargylbromid **228** wurden neben 10.9 g (52.3 mmol, η = 50 %) 4-Methyl-1-(trimethylsilyl)-octa-1,7-diin-4-ol **317** auch 2 g (9.6 mmol, η = 9 %) obiger Verbindung **322** als Nebenprodukt erhalten. Das Propargylbromid **228** wurde zunächst mit 5.0 g (209.2 mmol, 2.0 äq.) Magnesiumspänen und 583 mg (2.6 mmol, 2.5 mol%) $ZnBr_2$ in 140 mL Et_2O in die Grignard-Verbindung überführt, die unter Schutzgas filtriert wurde. Zu dieser Lösung wurde wie in der Literatur beschrieben Hex-5-in-2-on **320** in 30 mL Et_2O zugegeben.[40,353]

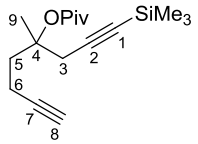
Molmasse: M($C_{12}H_{20}OSi$) = 208.3 $^{g}/_{mol}$

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.17 (s, 9H, Si(C**H**$_3$)$_3$), 1.35 (s, 3H, **H**-9), 1.85 (ddd, *J* = 7.0, 9.0, 14.0 Hz, 1H, **H**-5$_\alpha$), 1.91 (ddd, *J* = 5.8, 9.3, 14.0 Hz, 1H, **H**-5$_\beta$), 1.97 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H, **H**-8), 2.02 (s, 1H, O**H**), 2.23 (dddd, *J* = 2.6, 5.7, 8.7, 17.0 Hz, 1H, **H**-6$_\alpha$), 2.31 (dddd, *J* = 2.6, 7.0, 9.3, 17.0 Hz, 1H, **H**-6$_\beta$), 4.48 (s, 2H, **H**-1)

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.4 (3x**C**H$_3$, Si(CH_3)$_3$), 13.8 (**C**H$_2$, C-6), 30.2 (**C**H$_3$, C-9), 41.6 (**C**H$_2$, C-5), 68.7 (**C**H, C-8), 71.7 (**C**H$_2$, C-1), 75.5 (**C**, C-4), 84.9 (**C**, C-7), 104.5 (**C**, C-3), 206.9 (**C**, C-2)

FT-IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 691 (w), 757 (m), 835 (s), 1092 (m), 1246 (m), 1372 (w), 1446 (w), 1921 (m), 2118 (w), 2956 (m), 3309 (m), 3566 (br)

MS (ESI (+), $^{m}/_{z}$ (%)) = 208.3 (100, $[M]^+$); 209.0 (17), 191.0 (2, $[M-OH]^+$)



323

4-Methyl-1-(trimethylsilyl)-4-(pivaloyloxy)-octa-1,7-diin (**323**)

Vor der Reaktion wurden aus 1.62 g (67.5 mmol, 7.0 äq.) Magnesiumspänen und 2.05 mL (4.48 g, 24.1 mmol, 2.5 äq., ρ = 2.18 $^{g}/_{cm^3}$) 1,2-Dibromethan nach **AAV 14** wasserfreies $MgBr_2$ hergestellt. In einem 100 mL Zweihalskolben wurden 3.74 g (20.2 mmol, 2.1 äq., 918 µL, ρ = 0.920 $^{g}/_{cm^3}$) Pivalinsäureanhydrid vorgelegt und das hergestellte $MgBr_2$ in 50 mL trockenem DCM zugegeben. Nach Zugabe von 4.0 mL (2.92 g, 28.9 mmol, 3.0 äq., ρ = 0.72 $^{g}/_{cm^3}$) NEt_3 wurden zur klaren, leicht gelben Lösung 2.05 g (9.6 mmol, 1.0 äq.) 4-Methyl-1-(Trimethyl-silyl)-octa-1,7-diin-4-ol **317** in 15 mL DCM gegeben. Nach 15 h wurde überschüssiges Pivalinsäureanhydrid durch Zugabe von 2.2 mL (1.74 g, 38.5 mmol, 4.0 äq., ρ = 0.789 $^{g}/_{cm^3}$) EtOH und 47 mg (386 µmol, 4 mol%) DMAP bei 0 °C und Rühren bei Raumtemperatur für 3 h zersetzt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionsmischung auf 30 mL ges. $NaHCO_3$-Lsg gegeben, 10 mL H_2O wurden zugefügt und es wurde für 10 min geschüttelt. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase 3x mit 20 mL DCM extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden 2x mit 15 mL ges. $NaHCO_3$-Lsg. und 1x mit 10 mL 1M HCl-Lsg. gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2, PE:Et_2O = 30:1) wurden 2.81 g (9.6 mmol, η = 94 %) Octa-1,7-diin **323** isoliert.

Molmasse: M($C_{17}H_{28}O_2Si$) = 292.5 $^{g}/_{mol}$

R_f = 0.5 (Kieselgel, PE:Et_2O = 21:1)

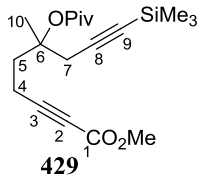
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.13 (s, 9H, Si(C**H**$_3$)$_3$), 1.17 (s, 9H, C(O)C(C**H**$_3$)$_3$), 1.49 (s, 3H, **H**-9), 1.95 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H, **H**-8), 1.92-2.05 (m, 1H, **H**-5$_α$), 2.20-2.32 (m, 3H, **H**-5$_β$,6), 2.76 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H, **H**-3$_α$), 2.84 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H, **H**-3$_β$)

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.1 (3x**C**H$_3$, Si(**C**H$_3$)$_3$), 13.3 (**C**H$_2$, C-6), 23.3 (**C**H$_3$, C-9), 27.3 (3x**C**H$_3$, C(O)C(**C**H$_3$)$_3$), 30.0 (**C**H$_2$, C-3), 37.5 (**C**H$_2$, C-5), 39.5 (**C**, C(O)**C**(CH$_3$)$_3$), 68.5 (**C**H, C-8), 80.8 (**C**, C-4), 84.0 (**C**, C-7), 87.4 (**C**, C-2), 102.2 (**C**, C-1), 177.7 (**C**, **C**(O)C(CH$_3$)$_3$)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 698 (w), 734 (w), 759 (m), 839 (s), 1037 (w), 1091 (m), 1159 (s), 1249 (m), 1286 (w), 1479 (w), 1725 (s), 2178 (m), 2867 (w), 2935 (w), 2960 (m), 3313 (m)

MS (ESI (+), $^{m}/_{z}$ (%)) = 315.1 (100, $[M+Na]^+$); 316.1 (17)

HR-MS (ESI (+), $^{m}/_{z}$): ($C_{17}H_{28}O_2Si + Na^+$) berechnet: 315.1756
gefunden: 315.1758



429

6-Methyl-9-(trimethylsilyl)-6-(pivaloyloxy)-nona-2,8-diinsäuremethylester (**429**)

In 125 mL absolutiertem THF wurden 2.75 g (9.4 mmol, 1.0 äq.) Octa-1,7-diin **323** bei -78 °C mit 4.04 mL (637 mg, 10.1 mmol, 2.5 M (Hexan)) ^{n}BuLi in das Lithiumacetylid überführt. Die Reaktionsmischung wurde für 30 min bei -75 °C gerührt und 1.05 mL (1.30 g, 14.1 mmol, 1.5 äq., ρ = 1.229 $^{g}/_{cm^3}$) Methylchloroformiat wurden zugefügt. Die Reaktionsmischung wurde kontinuierlich über 3 h auf -5 °C erwärmt und 20 mL ges. NH_4Cl-Lsg. wurden zugegeben. Nach Verdünnen mit 60 mL Ether wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase wurde 3x mit je 20 mL Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 15 mL ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde am RV entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (SiO_2, PE:Et_2O = 15:1 → 10:1) aufgereinigt und es wurden 2.95 g (8.4 mmol, η = 89 %) Produkt **429** erhalten.

Molmasse: M($C_{19}H_{30}O_4Si$) = 350.5 $^{g}/_{mol}$

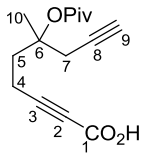
R_f = 0.35 (Kieselgel, PE:Et_2O = 15:1)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.13 (s, 9H, Si(C**H**$_3$)$_3$), 1.16 (s, 9H, C(O)C(C**H**$_3$)$_3$), 1.48 (s, 3H, **H**-10), 2.01 (ddd, *J* = 7.0, 9.8, 13.8 Hz, 1H, **H**-5$_α$), 2.26-2.45 (m, 3H, **H**-4,5$_β$), 2.79 (s, 2H, **H**-7), 3.75 (s, 3**H**, OMe)

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.1 (3x**C**H$_3$, Si(**C**H$_3$)$_3$), 13.6 (**C**H$_2$, C-4), 23.3 (**C**H$_3$, C-10), 27.3 (3x**C**H$_3$, C(O)C(**C**H$_3$)$_3$), 29.9 (**C**H$_2$, C-7), 36.6 (**C**H$_2$, C-5), 39.5 (**C**, C(O)**C**(CH$_3$)$_3$), 52.7 (**C**H$_3$, OMe), 73.0 (**C**, C-2), 80.4 (**C**, C-4), 87.7 (**C**, C-8), 89.0 (**C**, C-3), 101.8 (**C**, C-9), 154.2 (**C**, C-1), 177.7 (**C**, **C**(O)C(CH$_3$)$_3$)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 699 (w), 753 (m), 840 (s), 1039 (w), 1074 (m), 1092 (m), 1158 (m), 1248 (s), 1434 (w), 1479 (w), 1718 (s), 2178 (m), 2239 (m), 2907 (w), 2959 (m)

MS (FD, $^{m}/_{z}$ (%)) = 350.3 (87, $[M]^+$); 351.2 (84), 335.2 (100, $[M-CH_3]^+$), 249.2 (26, $[M-Piv]^+$), 248,2 (24)



324

6-Methyl-6-(pivaloyloxy)-nona-2,8-diinsäure (**324**)

Nach **AAV 12** wurden 2.91 g (8.3 mmol, 1.0 äq.) Methylester **429** in 120 mL THF/H_2O (1:1) mit 600 mg (27.3 mmol, 3.3 äq.) LiOH verseift. Nach Säure-Base-Extraktion wurden 2.16 g (8.2 mmol, η = 98 %) Nona-2,8-diinsäure **324** erhalten.

Molmasse: $M(C_{15}H_{20}O_4)$ = 264.3 $^{g}/_{mol}$

R_f = 0.35 (Kieselgel, PE:EE:AcOH = 40:8:1)

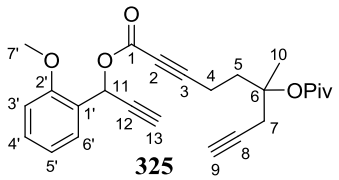
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.17 (s, 9H, C(O)C(C**H**$_3$)$_3$), 1.51 (s, 3H, **H**-10), 2.02 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, **H**-9), 2.03-2.10 (m, 1H, **H**-5_α), 2.30-2.48 (m, 3H, **H**-$4,5_\beta$), 2.76 (dd, *J* = 2.7, 17.1 Hz, 1H, **H**-3_α), 2.82 (dd, *J* = 2.7, 17.1 Hz, 1H, **H**-3_β)

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 13.6 (**C**H_2, C-4), 23.1 (**C**H_3, C-10), 27.2 (3x**C**H_3, C(O)C(**C**H_3)$_3$), 28.5 (**C**H_2, C-7), 36.3 (**C**H_2, C-5), 39.6 (**C**, C(O)**C**(CH_3)$_3$), 71.3 (**C**H, C-9), 72.9 (**C**, C-2), 79.3 (**C**, C-4), 80.5 (**C**, C-8), 91.3 (**C**, C-3), 157.6 (**C**, C-1), 177.9 (**C**, **C**(O)C(CH_3)$_3$)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 754 (m), 1030 (w), 1092 (s), 1159 (s), 1282 (m), 1396 (w), 1480 (w), 1686 (s), 1718 (s), 2238 (m), 2871 (w), 2907 (w), 2941 (w), 2975 (m), 3292 (m), 3200 (br)

MS (FD, $^{m}/_{z}$ (%)) = 265.2 (87, $[M+H]^+$); 247.2 (4, $[M-CH_3]^+$), 163.2 (2, $[M-Piv]^+$)

2.3.5.4 Aufbau des Tetrahydrobenz[a]anthrachinon-Grundgerüsts



325

(6-Methyl-6-(Pivaloyloxy)-nona-2,8-diinsäure)-1-{(2-methoxyphenyl)-prop-2-inyl}-ester (**325**)

Entsprechend der **AAV 2** wurden 1.09 g (6.7 mmol, 1.0 äq.) 1-(2-Methoxy-propargylalkohol) **212** mit 1.82 g (6.9 mmol, 1.03 äq.) Nona-2,8-diinsäure **325** umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2, PE:Et_2O = 4:1) wurden 2.47 g (6.0 mmol, η = 90 %) Triinester **325** isoliert.

Molmasse: M($C_{25}H_{28}O_5$) = 408.5 $^{g}/_{mol}$

Schmelzpunkt: 51 °C (PE)

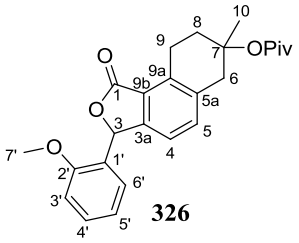
R_f = 0.25 (Kieselgel, PE:Et_2O = 4:1)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.15 (s, 9H, C(O)C(C**H**$_3$)$_3$), 1.49 (s, 3H, **H**-10), 1.97-2.05 (m, 1H, **H**-5$_\alpha$), 1.99 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, **H**-9), 2.28-2.41 (m, 3H, **H**-4,5$_\beta$), 2.69 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, **H**-13), 2.74 (dd, *J* = 2.7, 17.0 Hz, 1H, **H**-7$_\alpha$), 2.79 (dd, *J* = 2.7, 17.0 Hz, 1H, **H**-7$_\beta$), 3.84 (s, 3H, **H**-7'), 6.84 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, **H**-11), 6.89 (dd, *J* = 1.1, 8.2 Hz, 1H, **H**-3'), 7.00 (dt, *J* = 1.1, 7.5 Hz, 1H, **H**-5'), 7.36 (ddd, *J* = 1.7, 7.5, 8.1 Hz, 1H, **H**-4'), 7.70 (dd, *J* = 1.7, 7.5 Hz, 1H, **H**-6')

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 13.6 (**C**H$_2$, C-4), 23.1 (**C**H$_3$, C-10), 27.2 (3x**C**H$_3$, C(O)C(**C**H$_3$)$_3$), 28.5 (**C**H$_2$, C-7), 36.4 (**C**H$_2$, C-5), 39.5 (**C**, C(O)**C**(CH$_3$)$_3$), 55.7 (**C**H$_3$, C-7' OMe), 61.5 (**C**H, C-11), 71.2 (**C**H, C-9), 72.9 (**C**, C-2), 75.7 (**C**H, C-13), 79.4 (**C**, C-4), 79.5 (**C**, C-12), 80.3 (**C**, C-8), 89.6 (**C**, C-3), 110.8 (**C**H, C-3'), 120.7 (**C**H, C-5'), 123.6 (**C**, C-1'), 129.1 (**C**H), 130.9 (**C**H), 152.6 (**C**, C-1), 156.8 (**C**, C-2'), 177.6 (C, **C**(O)C(CH$_3$)$_3$)

FT-IR $\tilde{\upsilon}$ [cm^{-1}] = 752 (m), 909 (m), 997 (w), 1026 (m), 1061 (m), 1093 (m), 1159 (s), 1232 (s), 1252 (s), 1286 (m), 1463 (m), 1493 (m), 1603 (w), 1714 (s), 2121 (w), 2233 (m), 2839 (w), 2867 (w), 2941 (w), 2973 (m), 3296 (m)

Elementaranalyse: ($C_{25}H_{28}O_5$) berechnet: C: 73.51, H: 6.91
gefunden: C: 73.33, H: 6.91



326

3-(2-Methoxyphenyl)-7-methyl-7-(pivaloyloxy)-6,7,8,9-tetrahydronaphtho[1,2-*c*]-furan-1(3*H*)-on (**326**)

Zu 59 mg (64 µmol, 2.5 mol%) Wilkinson-Katalysator **396** in 40 mL DCM wurden über 4 h 1.05 g (2.57 mmol, 1.0 äq.) Triinester **325** in 90 mL DCM nach **AAV 4** mittels Verdünnungsapparatur bei θ = 55 °C zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde weitere 12 h bei 55 °C gerührt. Der üblichen Aufarbeitung folgte eine säulenchromatographische Aufreinigung (SiO_2, PE:EE = 8:1), nach der 966 mg (2.36 mmol, η = 92 %) Phthalid **326** gewonnen wurden.

Molmasse: $M(C_{25}H_{28}O_5)$ = 408.5 $^{g}/_{mol}$

Schmelzpunkt: 122.5 – 123.0 °C

Diastereomer D_1:

$\mathbf{R_f}$ = 0.46 (Kieselgel, PE:EE = 5:1)

^{1}**H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.00 (s, 9H, C(O)C(C**H**$_3$)$_3$), 1.63 (s, 3H, **H**-10), 1.82 (ddd, *J* = 6.9, 10.0, 13.8 Hz, 1H, **H**-8$_{ax}$), 2.46 (dddd, *J* = 2.1, 4.0, 6.5, 13.8 Hz, 1H, **H**-8$_{eq}$), 2.89 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H, **H**-6$_{ax}$), 3.23 (ddd, *J* = 6.5, 10.0, 19.0 Hz, 1H, **H**-9$_{ax}$), 3.44-3.53 (m, 2H, **H**-6$_{eq}$,9$_{eq}$), 3.92 (s, 3H, OMe), 6.79 (s, 1H, **H**-3), 6.88 (dt, *J* = 1.2, 7.6 Hz, 1H, **H**-5‘), 6.95 (dd, *J* = 1.2, 8.2 Hz, 1H, **H**-3‘), 7.07 (dd, *J* = 1.9, 7.6 Hz, 1H, **H**-6‘), 7.16 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, **H**-4), 7.25 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, **H**-5), 7.30 (ddd, *J* = 1.8, 7.5, 8.2 Hz, 1H, **H**-4‘)

^{13}**C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 22.4 (**C**H$_2$, C-9), 24.8 (**C**H$_3$, C-10), 27.1 (3x**C**H$_3$, C(O)C(**C**H$_3$)$_3$), 33.0 (**C**H$_2$, C-8), 39.5 (**C**, C(O)**C**(CH$_3$)$_3$), 39.8 (**C**H$_2$, C-6), 55.7 (**C**H$_3$, C-7’ OMe), 76.8 (**C**, C-7), 78.6 (**C**H, C-3), 111.0 (**C**H, C-3‘), 120.2 (**C**H, C-4), 120.9 (**C**H, C-5‘), 122.3 (**C**, C-9b), 125.6 (**C**, C-1‘), 126.7 (**C**H, C-6‘), 130.0 (**C**H, C-4’), 135.5 (**C**H, C-5), 135.7 (**C**, C-9a), 136.6 (**C**, C-5a), 149.4 (**C**, C-3a), 157.0 (**C**, C-2‘), 171.3 (**C**, C-1), 178.1 (C, **C**(O)C(CH$_3$)$_3$)

Diastereomer D_2:

$\mathbf{R_f}$ = 0.42 (Kieselgel, PE:EE = 5:1)

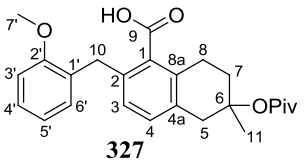
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.98 (s, 9H, C(O)C(C**H**$_3$)$_3$), 1.63 (s, 3H, **H**-10), 1.85 (ddd, *J* = 6.5, 10.0, 13.8 Hz, 1H, **H**-8$_{ax}$), 2.45 (dddd, *J* = 2.2, 4.3, 6.6, 13.8 Hz, 1H, **H**-8$_{eq}$), 2.94 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H, **H**-6$_{ax}$), 3.25 (ddd, *J* = 6.5, 10.0, 19.2 Hz, 1H, **H**-9$_{ax}$), 3.42-3.52 (m, 2H, **H**-6$_{eq}$,9$_{eq}$), 3.88 (s, 3H, OMe), 6.74 (s, 1H, **H**-3), 6.88 (dt, *J* = 1.2, 7.6 Hz, 1H, **H**-5‘), 6.94 (dd, *J* = 1.2, 8.3 Hz, 1H, **H**-3‘), 7.00 (dd, *J* = 1.8, 7.6 Hz, 1H, **H**-6‘), 7.13 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, **H**-4), 7.25 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, **H**-5), 7.30 (ddd, *J* = 1.8, 7.6, 8.3 Hz, 1H, **H**-4‘)

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 22.4 (**C**H$_2$, C-9), 24.7 (**C**H$_3$, C-10), 27.0 (3x**C**H$_3$, C(O)C(**C**H$_3$)$_3$), 33.0 (**C**H$_2$, C-8), 39.4 (**C**, C(O)**C**(CH$_3$)$_3$), 39.9 (**C**H$_2$, C-6), 55.6 (**C**H$_3$, C-7’ OMe), 76.8 (**C**, C-7), 78.6 (**C**H, C-3), 111.0 (**C**H, C-3‘), 120.2 (**C**H, C-4), 120.9 (**C**H, C-5‘), 122.5 (**C**, C-9b), 125.4 (**C**, C-1‘), 127.0 (**C**H, C-6‘), 130.1 (**C**H, C-4’), 135.5 (**C**H, C-5), 135.7 (**C**, C-9a), 136.6 (**C**, C-5a), 149.3 (**C**, C-3a), 157.2 (**C**, C-2‘), 171.2 (**C**, C-1), 178.0 (C, **C**(O)C(CH$_3$)$_3$)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 730 (m), 753 (m), 829 (m), 910 (w), 1016 (m), 1084 (s), 1161 (s), 1210 (w), 1249 (m), 1291 (m), 1375 (w), 1462 (m), 1491 (m), 1601 (w), 1719 (s), 1755 (s), 2843 (w), 2875 (w), 2938 (m), 2968 (m)

MS (FD, $^m/_z$ (%)) = 447.1 (6, [M+K]$^+$); 839.4 (100, [2M+Na]$^+$), 840.4 (30), 1247.6 (30, [3M+Na]$^+$), 1248.6 (20)

Elementaranalyse: ($C_{25}H_{28}O_5$) berechnet: C: 73.51, H: 6.91
gefunden: C: 72.76, H: 6.80



327

2-(2-Methoxybenzyl)-6-methyl-6-(pivaloyloxy)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-1-carbonsäure (**327**)

Nach **AAV 5** wurden 835 mg (2.04 mmol, 1.0 äq.) Phthalid **326** reduziert, wobei der Reaktionsmischung zusätzlich 152 mg (1.12 mmol, 0.55 äq.) K_2CO_3 zugesetzt wurden. Die Reaktionsmischung wurde 60 h bei 60 °C unter H_2-Atmosphäre (p = 3 bar) mit 184 mg (173 µmol, 10 mol%, 10 %w.t.) Pd-C gerührt. Es konnten 829 mg (2.02 mmol, η = 99 %) Tetrahydronaphthalin-1-carbonsäure **327** isoliert werden.

Molmasse: M($C_{25}H_{30}O_5$) = 410.5 $^{g}/_{mol}$

R_f = 0.43 (Kieselgel, PE:EE = 7:1)

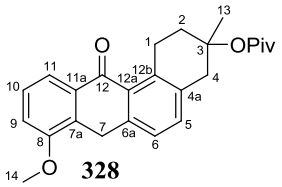
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.00 (s, 9H, C(O)C(C**H**$_3$)$_3$), 1.53 (s, 3H, **H**-11), 1.78 (ddd, *J* = 6.4, 9.0, 13.1 Hz, 1H, **H**-7$_{ax}$), 1.88 (dtd, *J* = 1.8, 6.0, 13.1 Hz, 1H, **H**-7$_{eq}$), 2.72-2.91 (m, 2H, **H**-8), 2.87 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H, **H**-5$_{\alpha}$), 3.23 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H, **H**-5$_{\beta}$), 3.69 (s, 3H, OMe), 3.91 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, **H**-10$_{\alpha}$), 3.96 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, **H**-10$_{\beta}$), 6.20 (s$_{br}$, 1H, O**H**), 6.74-6.81 (m, 3H), 6.87-6.94 (m, 2H, **H**-4,6‘), 7.10 (ddd, *J* = 1.8, 7.6, 8.0 Hz, 1H, **H**-4‘)

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 24.1 (CH_2, C-8), 24.1 (**C**H$_3$, C-10), 27.1 (3x**C**H$_3$, C(O)C(**C**H$_3$)$_3$), 32.8 (**C**H$_2$, C-10), 33.6 (**C**H$_2$, C-7), 39.3 (**C**, C(O)**C**(CH$_3$)$_3$), 40.5 (**C**H$_2$, C-5), 55.5 (**C**H$_3$, C-7‘ OMe), 79.2 (**C**, C-6), 110.5 (**C**H, C-3‘), 120.6 (**C**H, C-5‘), 127.3 (**C**H), 127.5 (**C**H), 129.6 (**C**H), 129.6 (**C**), 130.5 (**C**H), 130.7 (**C**), 132.2 (**C**), 133.8 (**C**), 136.5 (**C**, C-2), 157.2 (**C**, C-2‘), 175.6 (**C**, C-9), 178.0 (**C**, **C**(O)C(CH$_3$)$_3$)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 752 (s), 811 (m), 908 (m), 1028 (m), 1088 (s), 1164 (s), 1243 (s), 1289 (m), 1375 (w), 1436 (m), 1459 (m), 1479 (m), 1492 (m), 1586 (w), 1719 (s), 2839 (w), 2875 (w), 2935 (m), 2966 (m), 3005 (br)

MS (ESI (+), $^{m}/_{z}$ (%)) = 433.2 (100, [M+Na]$^{+}$); 434.2 (15), 449.2 (52, [M+K]$^{+}$), 450.2 (6), 309.2 (9, [M-Piv]$^{+}$), 331.2 (12)

HR-MS (ESI (+), $^{m}/_{z}$): ($C_{25}H_{30}O_5$ + Na^{+}) berechnet: 433.1991
gefunden: 433.2003



328

8-Methoxy-3-methyl-3-(pivaloyloxy)-1,2,3,4-tetrahydrobenz[a]anthracen-12(7*H*)-on (328)

Nach **AAV 6** wurden 294 mg (716 µmol, 1.0 äq.) Säure **327** bei -15 °C zyklisiert. Die Reaktionsmischung wurde nach 6 h aufgearbeitet und 225 mg (573 µmol, η = 80 %) Anthron **328** wurden erhalten.

Molmasse: M($C_{25}H_{28}O_4$) = 392.5 $^{g}/_{mol}$

R_f = 0.33 (Kieselgel, Toluol:EE = 30:1)

Schmelzpunkt: 173 – 173.5 °C (EE)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.01 (s, 9H, C(O)C(C**H**$_3$)$_3$), 1.62 (s, 3H, **H**-13), 1.84 (ddd, *J* = 6.5, 9.0, 13.5 Hz, 1H, **H**-2$_{ax}$), 2.41 (dddd, *J* = 2.1, 5.3, 6.3, 13.5 Hz, 1H, **H**-2$_{eq}$), 3.00 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H, **H**-4$_{ax}$), 3.40 (dd, *J* = 2.1, 16.8 Hz, 1H, **H**-4$_{eq}$), 3.45-3.63 (m, 2H, **H**-1), 3.93 (s, 3H, **H**-14 OMe), 4.17 (s, 2H, **H**-7), 7.05 (dd, *J* = 1.2, 8.0 Hz, 1H, **H**-9), 7.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, **H**-10), 7.85 (dd, *J* = 1.2, 8.0 Hz, 1H, **H**-11)

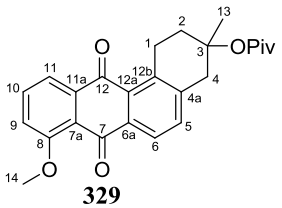
^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 24.3 (**C**H$_3$, C-13), 26.6 (CH$_2$, C-1), 27.1 (3x**C**H$_3$, C(O)C(**C**H$_3$)$_3$), 28.2 (**C**H$_2$, C-7), 34.0 (**C**H$_2$, C-2), 39.4 (**C**, C(O)**C**(CH$_3$)$_3$), 41.2 (**C**H$_2$, C-4), 55.7 (**C**H$_3$, C-14 OMe), 78.4 (**C**, C-3), 112.5 (**C**H, C-9), 119.2 (**C**H, C-11), 126.9 (**C**H), 127.3 (**C**H), 128.5 (**C**), 129.6 (**C**), 133.9 (**C**H), 134.0 (**C**), 135.2 (**C**), 139.0 (**C**), 140.4 (**C**), 156.2 (**C**, C-8), 178.2 (**C**, **C**(O)C(CH$_3$)$_3$), 186.9 (**C**, C-12),

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 716 (m), 733 (m), 750 (m), 772 (m), 818 (m), 1033 (m), 1090 (s), 1165 (s), 1257 (s), 1273 (s), 1314 (s), 1420 (w), 1478 (s), 1596 (s), 1654 (s), 1719 (s), 2839 (w), 2875 (w), 2935 (m), 2968 (m)

MS (ESI (+), $^m/_z$ (%)) = 415.1 (100, [M+Na]$^+$); 416.2 (23), 802.4 (16, [2M+Na]$^+$), 313.1 (13, [M+Na-Piv]$^+$)

HR-MS (ESI (+), $^m/_z$): ($C_{25}H_{28}O_4$ + Na$^+$) berechnet: 415.1885
gefunden: 415.1893

Elementaranalyse: ($C_{25}H_{28}O_4$) berechnet: C: 76.50, H: 7.19
gefunden: C: 76.03, H: 7.14



329

8-Methoxy-3-methyl-3-(pivaloyloxy)-1,2,3,4-tetrahydrobenz[a]anthracen-7,12-dion (**329**)

330 mg (840 µmol, 1.0 äq.) Anthron **328** wurden mit 733 mg (1.93 mmol, 2.3 äq.) Ag(py)$_2$MnO$_4$ nach **AAV 7** oxidiert. Es wurden 338 mg (831 µmol, η > 98 %) Anthrachinon **329** als gelber Feststoff erhalten.

Molmasse: M($C_{25}H_{26}O_5$) = 406.5 $^g/_{mol}$

R$_f$ = 0.41 (Kieselgel, Toluol:EE = 9:2)

Schmelzpunkt: 152.5 – 153.5 °C (EE, Zersetzung)

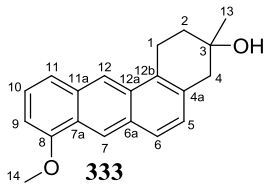
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.01 (s, 9H, C(O)C(C**H**$_3$)$_3$), 1.64 (s, 3H, **H**-13), 1.84 (ddd, *J* = 6.5, 10.0, 13.5 Hz, 1H, **H**-2$_{ax}$), 2.51 (dddd, *J* = 2.5, 4.2, 6.3, 13.5 Hz, 1H, **H**-2$_{eq}$), 3.01 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H, **H**-4$_{ax}$), 3.39 (ddd, *J* = 6.5, 10.0, 19.5 Hz, 1H, **H**-1$_{ax}$), 3.48 (dd, *J* = 2.5, 16.8 Hz, 1H, **H**-4$_{eq}$), 3.50 (ddd, *J* = 4.2, 6.4, 19.5 Hz, 1H, **H**-1$_{eq}$), 4.04 (s, 3H, **H**-14 OMe), 7.28 (dd, *J* = 1.2, 8.5 Hz, 1H, **H**-9), 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J* = 7.8, 8.3 Hz, 1H, **H**-10), 7.86 (dd, *J* = 1.2, 8.0 Hz, 1H, **H**-11), 8.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H)

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 24.5 (**C**H$_3$, C-13), 26.2 (CH$_2$, C-1), 27.1 (3x**C**H$_3$, C(O)C(**C**H$_3$)$_3$), 33.6 (**C**H$_2$, C-2), 39.5 (**C**, C(O)**C**(CH$_3$)$_3$), 41.8 (**C**H$_2$, C-4), 56.6 (**C**H$_3$, C-14 OMe), 78.0 (**C**, C-3), 117.0 (**C**H, C-9), 119.8 (**C**H, C-11), 121.1 (**C**, C-7a), 125.6 (**C**H, C-6), 129.9 (**C**), 135.0 (**C**H, C-10), 135.1 (**C**H, C-5), 135.3 (**C**, C-6a), 137.5 (**C**, C-11a), 138.8 (**C**, C-12b), 141.7 (**C**, C-4a), 159.8 (**C**, C-8), 178.1 (**C**, **C**(O)C(CH$_3$)$_3$), 183.3 (**C**, C-12), 185.8 (**C**, C-7)

FT-IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 670 (m), 823 (m), 977 (m), 994 (m), 1030 (m), 1091 (m), 1160 (s), 1267 (s), 1324 (m), 1419 (w), 1465 (m), 1571 (m), 1586 (m), 1665 (s), 1720 (s), 2839 (w), 2867 (w), 2935 (m), 2969 (m)

MS (ESI (+), $^m/_z$ (%)) = 305.1 (14, [M-Piv]$^+$), 429.1 (11, [M+Na]$^+$); 445.1 (11, [M+K]$^+$); 835.3 (100, [2M+Na]$^+$), 836.3 (29)

HR-MS (ESI (+), $^m/_z$): ($C_{25}H_{26}O_5$ + Na$^+$) berechnet: 429.1678
gefunden: 429.1675



333

3-Hydroxy-8-methoxy-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrobenz[a]anthracen (**333**)

In 6 mL trockenem DCM wurden 30 mg (76.4 µmol, 1.0 äq.) Anthron **328** gelöst und bei -78 °C 255 µL (43 mg, 305 µmol, 4.0 äq., 1.2 M (Toluol)) Dibal-H zugetropft und auf 0 °C erwärmt. Die gelbe Reaktionsmischung war nach 10 min fast farblos und wurde für 4 h gerührt, bevor bei -78 °C 0.5 mL MeOH zugegeben wurden. Es erfolgte die Zugabe von 2.5 mL ges. Na-K-Tartratlösung, Erwärmen auf 0 °C und Rühren für 14 h. Die Mischung wurde über Kieselgur filtriert, der Rückstand mit DCM gewaschen und im Filtrat wurden die Phasen nach Zugabe von 5 mL ges. NaCl-Lsg. getrennt. Die wässrige Phase wurde 2x mit

7 mL DCM extrahiert, die organischen Phasen wurden vereinigt und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am RV entfernt und das Rohprodukt für 4 h bei p = 0.1 mbar und θ = 60 °C getrocknet. Hiernach konnte das Material mittels Kieselgelchromatographie (Toluol:EE = 8:1) gereinigt werden und 21 mg (72 µmol, η = 94 %) Anthracen **333** wurden isoliert.

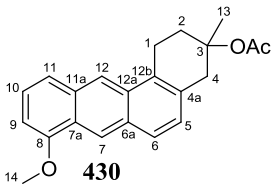
Molmasse: $M(C_{20}H_{20}O_2) = 292.3\ ^{g}/_{mol}$

R_f = 0.23 (Kieselgel, Toluol:EE = 8:1)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.43 (s, 3H, **H**-13), 1.98 (ddd, *J* = 6.1, 8.8, 13.1 Hz, 1H, **H**-2_{ax}), 2.12 (dtd, *J* = 1.5, 5.5, 13.1 Hz, 1H, **H**-2_{eq}), 2.96 (dd, *J* = 1.5, 17.5 Hz, 1H, **H**-4_{eq}), 3.05 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H, **H**-4_{ax}), 3.27-3.44 (m, 2H, **H**-1), 4.07 (s, 3H, **H**-14), 6.74 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, **H**-9), 7.13 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, **H**-5), 7.37 (dd, *J* = 7.4, 8.6 Hz, 1H, **H**-10), 7.61 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H, **H**-12), 8.77 (s, 1H, **H**-7)

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 23.7 (CH_2, C-1), 28.5 (**C**H_3, C-13), 35.6 (**C**H_2, C-2), 44.7 (**C**H_2, C-4), 55.6 (**C**H_3, C-14 OMe), 69.1 (**C**, C-3), 101.6 (**C**H, C-9), 120.9 (**C**H), 121.0 (**C**H), 121.6 (**C**H), 124.4 (**C**), 125.4 (**C**H), 127.4 (**C**H), 128.1 (**C**H), 129.2 (**C**), 130.5 (**C**), 131.1 (**C**), 131.3 (**C**), 132.8 (**C**), 155.4 (**C**, C-8)

FT-IR ϑ [cm^{-1}] = 729 (s), 784 (m), 849 (m), 890 (m), 990 (m), 1059 (m), 1103 (s), 1221 (m), 1261 (s), 1350 (m), 1405 (m), 1473 (m), 1543 (m), 1561 (m), 1625 (m), 2830 (w), 2928 (m), 3051 (w), 3398 (br)



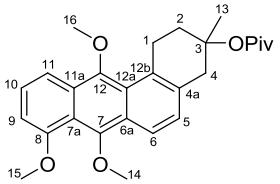
430

3-Acetoxy-8-methoxy-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrobenz[a]anthracen (**430**)

Das Anthracen **333** (21 mg, 72 µmol, 1.0 äq.) wurde in 10 mL trockenem DCM gelöst, mit 3 mg (22 µmol, 30 mol%) DMAP sowie 50 µL (36 mg, 359 µmol, 5.0 äq., ρ = 0.72 $^{g}/_{cm^3}$) NEt_3 versetzt. Die Mischung wurde auf 0 °C gekühlt und 29 µL (32 mg, 323 µmol, 4.5 äq., ρ = 1.08 $^{g}/_{cm^3}$) Ac_2O wurden zugefügt. Die Reaktionsmischung wurde 40 h bei Raumtemperatur gerührt, per Reaktionskontrolle wurde noch viel Substrat identifiziert und es wurden 3 mL Pyridin und weitere 300 µL Ac_2O zugefügt und weitere 30 h gerührt. Zur Zersetzung von überschüssigem Ac_2O wurden bei 0 °C 1.5 mL EtOH zugegeben und für 3 h

bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von ges. $NaHCO_3$-Lsg. wurden die Phasen getrennt und die organische Phase wurde 1x mit 5 mL ges. $NaHCO_3$-Lsg. gewaschen. Die wässrige Phase wurde 3x mit 10 mL DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden 2x mit 0.5 M HCl gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am RV entfernt, das Rohmaterial in Toluol aufgenommen und das Lösungsmittel erneut am RV entfernt. Das Rohprodukt wurde über Kieselgel (Toluol:EE = 15:1) filtriert und mit EE ausgefällt. Es wurden 18.5 mg (55 µmol, η = 77 %) Anthracen **430** als weißer Feststoff erhalten.

Molmasse: $M(C_{22}H_{22}O_3) = 334.4\ ^{g}/_{mol}$
Schmelzpunkt: 192 – 193 °C (EE)
$\mathbf{R_f}$ = 0.45 (Kieselgel, Toluol:EE = 15:1)
^{1}**H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.70 (s, 3H, **H**-13), 1.93 (s, 3H, **H**-16 OAc), 2.03-2.12 (m, 1H, **H**-2_{ax}), 2.65 (dtd, *J* = 1.9, 5.9, 13.2 Hz, 1H, **H**-2_{eq}), 3.13 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H, **H**-4_{ax}), 3.20-3.36 (m, 2H, **H**-1), 3.41 (dd, *J* = 1.7, 17.5 Hz, 1H, **H**-4_{eq}), 4.08 (s, 3H, **H**-14), 6.74 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, **H**-9), 7.14 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, **H**-5), 7.37 (dd, *J* = 7.2, 8.6 Hz, 1H, **H**-10), 7.60 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H, **H**-12), 8.77 (s, 1H, **H**-7)
^{13}**C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 22.5 (**C**H_3, C-16 OAc), 23.5 (CH_2, C-1), 24.3 (**C**H_3, C-13), 33.0 (**C**H_2, C-2), 42.0 (**C**H_2, C-4), 55.6 (**C**H_3, C-14 OMe), 80.1 (**C**, C-3), 101.6 (**C**H, C-9), 120.8 (**C**H), 120.9 (**C**H), 121.6 (**C**H), 124.4 (**C**), 125.4 (**C**H), 127.3 (**C**H), 127.8 (**C**H), 129.2 (**C**), 130.4 (**C**), 130.8 (**C**), 131.0 (**C**), 132.8 (**C**), 155.5 (**C**, C-8), 171.0 (**C**, C-15 OAc)
FT-IR $\tilde{\upsilon}$ [cm^{-1}] = 731 (s), 784 (m), 803 (m), 835 (m), 852 (m), 879 (m), 890 (m), 992 (w), 1013 (m), 1062 (m), 1089 (s), 1213 (s), 1236 (s), 1260 (s), 1362 (m), 1474 (m), 1545 (m), 1626 (m), 1726 (s), 2892 (w), 2924 (m), 3062 (w)



334

7,8,12-Trimethoxy-3-methyl-3-(pivaloyloxy)-1,2,3,4-tetrahydrobenz[a]anthracen (**334**)

In 5 mL THF wurden 30 mg (74 µmol, 1.0 äq.) Anthrachinon **329** gelöst und 12 mg (37 µmol, 0.5 äq.) Tetrabutylammoniumbromid zugefügt. Bei Raumtemperatur erfolgte die Zugabe von

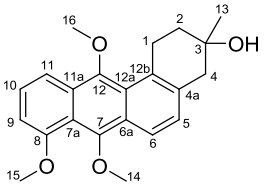
80 mg (442 µmol, 6.0 äq.) $Na_2S_2O_4$ in 500 µL H_2O. Nach 30 min erfolgte die Zugabe von 146 mg (2.21 mmol, 30.0 äq., 85 %wt) KOH in 500 µL H_2O (4 M) und nach weiteren 15 min die Zugabe von 40 µL (54 mg, 442 µmol, 6.0 äq., ρ = 1.23 $^{g}/_{cm^3}$) Dimethylsulfat. Nach 30 min wurde die Reaktionsmischung auf 5 mL H_2O gegeben, die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde 3x mit 6 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden 1x mit 5 mL ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Die säulenchromatographische Trennung (Toluol:EE = 25:1) lieferte 26 mg (59 µmol, η = 80 %) Trimethoxyanthracen **334**.

Molmasse: $M(C_{27}H_{32}O_5)$ = 436.5 $^{g}/_{mol}$

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.09 (s, 9H, C(O)C(C**H**$_3$)$_3$), 1.69 (s, 3H, **H**-13), 1.90 (ddd, *J* = 5.8, 9.5, 13.2 Hz, 1H, **H**-2$_{ax}$), 2.52 (dtd, *J* = 1.9, 5.5, 13.2 Hz, 1H, **H**-2$_{eq}$), 3.12 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H, **H**-4$_{ax}$), 3.46 (dd, *J* = 1.7, 17.5 Hz, 1H, **H**-4$_{eq}$), 3.55 (ddd, *J* = 5.6, 9.5, 17.9 Hz, 1H, **H**-1$_{ax}$), 3.36 (td, *J* = 5.4, 17.9 Hz, 1H, **H**-1$_{eq}$), 3.84 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.08 (s, 3H, **H**-15), 6.77 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, **H**-9), 7.11 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 7.2, 8.9 Hz, 1H, **H**-10), 7.88 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, **H**-11), 8.20 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H)

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 24.5 (**C**H$_3$, C-13), 25.9 (CH$_2$, C-1), 27.3 (3x**C**H$_3$, C(O)C(**C**H$_3$)$_3$), 34.1 (**C**H$_2$, C-2), 39.5 (**C**, C(O)**C**(CH$_3$)$_3$), 42.3 (**C**H$_2$, C-4), 56.2 (**C**H$_3$, C-15 OMe), 63.2 (**C**H$_3$, OMe), 63.4 (**C**H$_3$, OMe), 78.9 (**C**, C-3), 103.6 (**C**H, C-9), 115.4 (**C**H), 117.8 (**C**), 121.2 (**C**H), 125.0 (**C**), 125.3 (**C**H), 126.4 (**C**), 128.1 (**C**H), 128.6 (**C**), 129.7 (**C**), 132.2 (**C**), 149.1 (**C**, C-OMe), 149.5 (**C**, C-OMe), 156.4 (**C**, C-8), 178.3 (**C**, **C**(O)C(CH$_3$)$_3$)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 732 (m), 754 (m), 799 (m), 977 (w), 992 (w), 1003 (m), 1044 (m), 1075 (s), 1090 (m), 1160 (s), 1247 (m), 1263 (m), 1293 (m), 1357 (s), 1448 (m), 1532 (m), 1560 (m), 1619 (m), 1720 (s), 2832 (w), 2875 (w), 2932 (m), 2963 (m)



335

3-Hydroxy-7,8,12-trimethoxy-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrobenz[a]anthracen (**335**)

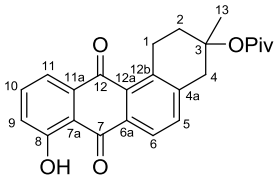
In 6 mL trockenem DCM wurden 25 mg (57 µmol, 1.0 äq.) Trimethoxyanthracen **334** gelöst und bei -78 °C 143 µL (24 mg, 172 µmol, 3.0 äq., 1.2 M (Toluol)) Dibal-H-Lsg. zugegeben.

Die Reaktionsmischung wurde 2.5 h bei -10 °C gerührt, wieder auf -78 °C abgekühlt und 0.5 mL MeOH sowie 2.0 mL Na-K-Tartratlösung zugegeben. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wurde die Mischung für 15 h gerührt, über Celite filtriert und mit DCM nachgewaschen. Die Phasen wurden nach Zugabe von 5 mL ges. NaCl-Lsg. getrennt, die wässrige Phase wurde 2x mit 10 mL DCM extrahiert. Die säulenchromatographische Aufreinigung (Toluol:EE = 2:1) führte zur Isolierung von 12.5 mg (35 µmol, η = 61 %) Alkohol **335**, der mit CAN zum Anthrachinon **425** oxidiert wurde.

Molmasse: $M(C_{22}H_{24}O_4) = 352.4\ ^{g}/_{mol}$

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.44 (s, 3H, **H**-13), 1.87 (td, *J* = 7.8 13.1 Hz, 1H, **H**-2_{ax}), 2.01 (dtd, *J* = 1.7, 6.0, 13.1 Hz, 1H, **H**-2_{eq}), 2.04 (s, 1H, O**H**), 2.98 (dd, *J* = 1.7, 17.5 Hz, 1H, **H**-4_{eq}), 3.06 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H, **H**-4_{ax}), 3.62-3.77 (m, 2H, **H**-1), 3.87 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.07 (s, 3H, **H**-15), 6.78 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, **H**-9), 7.11 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 7.4, 8.9 Hz, 1H, **H**-10), 7.89 (dd, *J* = 1.0, 8.9 Hz, 1H, **H**-11), 8.21 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H)

2.3.5.5 *C*-Aryl-Glykosylierung in einem späten Stadium der Synthesesequenz und finale Schritte zur Synthese von Urdamycinon B (**7**)



431

8-Hydroxy-3-methyl-3-(pivaloyloxy)-1,2,3,4-tetrahydrobenz[a]anthracen-7,12-dion (**431**)

Vor der Reaktion wurde nach **AAV 15** wasserfreies Magnesiumiodid aus 223 mg (9.29 mmol, 12.0 äq.) Magnesiumspänen, 285 µL (437 mg, 3.10 mmol, 4.0 äq., ρ = 1.53 $^{g}/_{cm^3}$) MeI und 2.05 g (8.10 mmol, 10.5 äq.) I_2 hergestellt. Das Anthrachinon **329** (315 mg, 775 µmol, 1.0 äq.) wurde in 20 mL trockenem DCM gelöst und zur Suspension von MgI_2 in 35 mL Ether und 3 mL THF gegeben. Die Reaktionsmischung wurde unter Lichtausschluss 4.5 h gerührt, auf 75 mL ges. NH_4Cl-Lsg. gegeben und mit 1 M HCl-Lsg. leicht angesäuert. Die Mischung wurde mit 30 mL EE verdünnt, die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase 2x wurde mit 20 mL EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 10 mL ges. $Na_2S_2O_3$-Lsg. und 15 mL ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Zur organischen Phase wurden 520 mg

EDTA (1.77 mmol, 2.3 äq.) gegeben und 10 min gerührt. Anschließend wurde diese Phase 2x mit 15 mL ges. $NaHCO_3$-Lsg. gewaschen. Die Waschphasen wurden 1x mit 20 mL EE extrahiert und die organische Phase wurde ein weiteres Mal mit 10 mL ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurden 285 mg (726 µmol, η = 94 %) obiger Verbindung **431** erhalten.

Molmasse: $M(C_{24}H_{24}O_5) = 392.4\ ^{g}/_{mol}$

R_f = 0.32 (Kieselgel, Toluol:EE = 10:1)

Schmelzpunkt: 129 – 130 °C (EE)

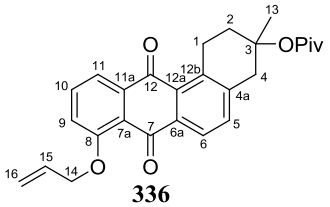
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.99 (s, 9H, C(O)C(C**H**$_3$)$_3$), 1.65 (s, 3H, **H**-13), 1.84 (ddd, *J* = 6.5, 10.0, 13.7 Hz, 1H, **H**-2$_{ax}$), 2.53 (dddd, *J* = 2.5, 4.1, 6.5, 13.7 Hz, 1H, **H**-2$_{eq}$), 3.03 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H, **H**-4$_{ax}$), 3.42 (ddd, *J* = 6.5, 10.0, 19.2 Hz, 1H, **H**-1$_{ax}$), 3.53 (dd, *J* = 2.4, 17.5 Hz, 1H, **H**-4$_{eq}$), 3.49-3.59 (m, 1H, **H**-1$_{eq}$), 7.24 (dd, *J* = 1.2, 8.2 Hz, 1H, **H**-9), 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 7.8, 8.2 Hz, 1H, **H**-10), 7.74 (dd, *J* = 1.3, 7.6 Hz, 1H, **H**-11), 8.18 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 12.5 (s, 1H, O**H**)

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 24.5 (**C**H$_3$, C-13), 26.4 (CH$_2$, C-1), 27.1 (3x**C**H$_3$, C(O)C(**C**H$_3$)$_3$), 33.6 (**C**H$_2$, C-2), 39.5 (**C**, C(O)**C**(CH$_3$)$_3$), 42.0 (**C**H$_2$, C-4), 77.8 (**C**, C-3), 115.7 (**C**, C-7a), 119.5 (**C**H, C-11), 123.3 (**C**H, C-9), 125.2 (**C**H, C-6), 130.8 (**C**), 133.3 (**C**, C-11a), 135.1 (**C**H, C-5), 135.3 (**C**, C-6a), 136.7 (**C**H, C-10), 140.3 (**C**, C-12b), 143.7 (**C**, C-4a), 161.9 (**C**, C-8), 178.1 (**C**, **C**(O)C(CH$_3$)$_3$), 184.8 (**C**, C-12), 188.8 (**C**, C-7)

FT-IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 717 (m), 773 (m), 825 (m), 910 (w), 1073 (m), 1092 (m), 1158 (s), 1245 (s), 1267 (s), 1321 (w), 1366 (m), 1455 (m), 1478 (m), 1582 (w), 1635 (s), 1667 (m), 1721 (s), 2875 (w), 2929 (m), 2966 (m)

MS (ESI (+), $^{m}/_{z}$ (%)) = 415.1 (85, $[M+Na]^+$); 416.1 (12)

HR-MS (ESI (+), $^{m}/_{z}$): ($C_{24}H_{24}O_5 + Na^+$) berechnet: 415.1521
gefunden: 415.1515



336

8-(Allyloxy)-3-methyl-3-(pivaloyloxy)-1,2,3,4-tetrahydrobenz[a]anthracen-7,12-dion (336)

290 mg (739 µmol, 1.0 äq.) Anthrachinon **431** wurden in der Siedehitze in 25 mL Aceton gelöst und 498 mg (3.69 mmol, 5.0 äq.) K_2CO_3 sowie 196 µL (274 mg, 2.21 mmol, 3.0 äq., ρ = 1.398 $^{g}/_{cm^3}$) Allylbromid zugefügt. Die Reaktionsmischung wurde 4 h bei 60 °C gerührt, auf Raumtemperatur abgekühlt, mit 25 mL EE verdünnt und so viel H_2O zugeben, bis sich das K_2CO_3 auflöste. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde 3x mit 10 mL EE extrahiert. Nach Trocknung der organischen Phase über Na_2SO_4 wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt mittels Kieselgelchromatographie (Toluol:EE = 15:1) gereinigt. Es wurden 306 mg (707 µmol, η = 96 %) Anthrachinon **336** erhalten.

Molmasse: M($C_{27}H_{28}O_5$) = 432.5 $^{g}/_{mol}$

R_f = 0.39 (Kieselgel, Toluol:EE = 15:1)

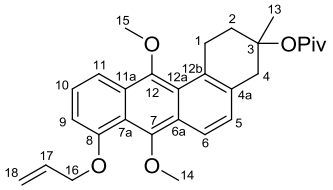
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.99 (s, 9H, C(O)C(C**H**$_3$)$_3$), 1.63 (s, 3H, **H**-13), 1.84 (ddd, *J* = 6.5, 10.0, 13.7 Hz, 1H, **H**-2$_{ax}$), 2.50 (dddd, *J* = 2.5, 4.3, 6.3, 13.7 Hz, 1H, **H**-2$_{eq}$), 3.01 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, **H**-4$_{ax}$), 3.39 (ddd, *J* = 6.1, 9.5, 19.4 Hz, 1H, **H**-1$_{ax}$), 3.48 (dd, *J* = 2.5, 17.2 Hz, 1H, **H**-4$_{eq}$), 3.49 (ddd, *J* = 4.2, 6.5, 19.4 Hz, 1H, **H**-1$_{eq}$), 4.76 (td, *J* = 1.7, 5.0 Hz, 2H, **H**-14), 5.38 (qd, *J* = 1.6, 10.8 Hz, 1H, **H**-16$_{\alpha}$), 5.65 (qd, *J* = 1.7, 17.2 Hz, 1H, **H**-16$_{\beta}$), 6.14 (tdd, *J* = 5.0, 10.8, 17.2 Hz, 1H, **H**-15), 7.26 (dd, *J* = 1.2, 8.5 Hz, 1H, **H**-9), 7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 7.8, 8.3 Hz, 1H, **H**-10), 7.86 (dd, *J* = 1.2, 7.8 Hz, 1H, **H**-11), 8.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H)

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 24.5 (**C**H$_3$, C-13), 26.3 (CH$_2$, C-1), 27.1 (3x**C**H$_3$, C(O)C(**C**H$_3$)$_3$), 33.6 (**C**H$_2$, C-2), 39.5 (**C**, C(O)**C**(CH$_3$)$_3$), 41.8 (**C**H$_2$, C-4), 70.0 (**C**H$_2$, C-14), 78.0 (**C**, C-3), 118.3 (**C**H$_2$, C-16), 118.6 (**C**H, C-9), 120.0 (**C**H, C-11), 121.4 (**C**, C-7a), 125.5 (**C**H, C-6), 129.9 (**C**), 132.3 (**C**H, C-15), 134.7 (**C**H, C-10), 135.1 (**C**H, C-5), 135.3 (**C**, C-6a), 137.6 (**C**, C-11a), 138.8 (**C**, C-12b), 141.6 (**C**, C-4a), 158.7 (**C**, C-8), 178.1 (**C**, **C**(O)C(CH$_3$)$_3$), 182.8 (**C**, C-12), 185.8 (**C**, C-7)

FT-IR $\tilde{\upsilon}$ [cm^{-1}] = 718 (w), 823 (w), 976 (w), 1092 (m), 1165 (m), 1269 (s), 1323 (w), 1419 (w), 1450 (w), 1572 (m), 1587 (m), 1667 (s), 1722 (s), 2871 (w), 2935 (m), 2970 (m)

MS (ESI (+), $^{m}/_{z}$ (%)) = 331.1 (48, [M-Piv]$^+$), 455.2 (50, [M+Na]$^+$); 471.1 (15, [M+K]$^+$); 660.6 (10, [2M-2OPiv]$^+$), 887.4 (37, [2M+Na]$^+$), 888.4 (11)

HR-MS (ESI (+), $^{m}/_{z}$): ($C_{27}H_{28}O_5$ + Na^+) berechnet: 455.1834
gefunden: 455.1834



432

8-(Allyloxy)-7,12-dimethoxy-3-methyl-3-(pivaloyloxy)-1,2,3,4-tetrahydrobenz[a]-anthracen (**432**)

In 15 mL THF wurden 270 mg (624 µmol, 1.0 äq.) Anthrachinon **336** gelöst und mit 40 mg (125 µmol, 20 mol%) Tetrabutylammoniumbromid versetzt. Es erfolgte die Zugabe von 740 mg (3.74 mmol, 6.0 äq.) $Na_2S_2O_4$ in 4 mL H_2O und die Reaktionsmischung wurde unter Lichtausschluss und Inertgasatmosphäre 25 min gerührt, bevor 727 mg (11.23 mmol, 18.0 äq., 85 %wt) KOH in 4 mL H_2O zugefügt wurden. Nach einer Minute folgte die Zugabe von 343 µL (457 mg, 3.74 mmol, 6.0 äq., ρ = 1.33 $^{g}/_{cm^3}$) Dimethylsulfat und die Reaktionsmischung wurde 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde auf 15 mL ges. NH_4Cl-Lsg. gegeben, nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase 3x mit 20 mL DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden 1x mit 10 mL ges. NH_4Cl-Lsg. gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Toluol:EE = 60:1 → 40:1) wurden 243 mg (525 µmol, η = 84 %) Dimethoxyanthracen **432** erhalten.

Molmasse: $M(C_{29}H_{34}O_5)$ = 462.5 $^{g}/_{mol}$

Schmelzpunkt: 113 – 114.5 °C

$\mathbf{R_f}$ = 0.40 (Kieselgel, Toluol:EE = 30:1)

^{1}**H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.09 (s, 9H, C(O)C(C**H**$_3$)$_3$), 1.69 (s, 3H, **H**-13), 1.90 (ddd, *J* = 5.9, 9.5, 13.5 Hz, 1H, **H**-2$_{ax}$), 2.51 (dtd, *J* = 2.1, 5.7, 13.3 Hz, 1H, **H**-2$_{eq}$), 3.11 (d, *J* = 17.8 Hz, 1H, **H**-4$_{ax}$), 3.46 (d, *J* = 17.8 Hz, 1H, **H**-4$_{eq}$), 3.48-3.60 (m, 1H, **H**-1$_{ax}$), 3.69 (td, *J* = 6.3, 18.5 Hz, 1H, **H**-1$_{eq}$), 3.84 (s, 3H, OMe), 3.97 (s, 3H, OMe), 4.74 (td, *J* = 1.6, 5.4 Hz, 2H, **H**-14), 5.38 (qd, *J* = 1.6, 10.6 Hz, 1H, **H**-16$_{\alpha}$), 5.59 (qd, *J* = 1.6, 17.2 Hz, 1H, **H**-16$_{\beta}$), 6.27 (tdd, *J* = 5.4, 10.6, 17.2 Hz, 1H, **H**-15), 6.77 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, **H**-9), 7.10 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 7.4, 8.8 Hz, 1H, **H**-10), 7.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, **H**-11), 8.19 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H)

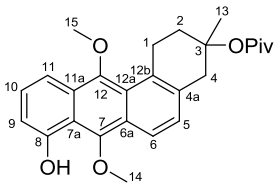
^{13}**C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 24.5 (**C**H$_3$, C-13), 25.9 (CH$_2$, C-1), 27.3 (3x**C**H$_3$, C(O)C(**C**H$_3$)$_3$), 34.1 (**C**H$_2$, C-2), 39.5 (**C**, C(O)**C**(CH$_3$)$_3$), 42.3 (**C**H$_2$, C-4), 63.2 (**C**H$_3$, OMe), 63.5 (**C**H$_3$, OMe), 70.1 (**C**H$_2$, C-16), 78.9 (**C**, C-3), 105.2 (**C**H, C-9), 115.7 (**C**H), 118.0

(**C**H_2, C-18), 118.1 (**C**), 121.3 (**C**H), 125.0 (**C**), 125.2 (**C**H), 126.5 (**C**), 128.1 (**C**H), 128.7 (**C**), 129.7 (**C**), 132.4 (**C**), 133.4 (**C**H, C-17), 149.2 (**C**), 149.5 (**C**), 155.3 (**C**, C-8), 178.3 (**C**, **C**(O)C(CH_3)$_3$)

FT-IR $\tilde{\upsilon}$ [cm^{-1}] = 799 (m), 927 (w), 979 (w), 1038 (m), 1069 (m), 1091 (m), 1123 (w), 1161 (s), 1262 (m), 1293 (m), 1351 (s), 1448 (m), 1532 (m), 1559 (m), 1618 (m), 1721 (s), 2867 (w), 2933 (m), 2966 (m)

MS (ESI (+), $^{m}/_{z}$ (%)) = 361.2 (13, $[M-Piv]^+$), 463.2 (5, $[M+H]^+$), 485.2 (100, $[M+Na]^+$), 486.2 (14), 501.2 (16, $[M+K]^+$), 947.5 (9, $[2M+Na]^+$)

HR-MS (ESI (+), $^{m}/_{z}$): ($C_{29}H_{34}O_5$ + Na^+) berechnet: 485.2304
gefunden: 485.2319



337

8-Hydroxy-7,12-dimethoxy-3-methyl-3-(pivaloyloxy)-1,2,3,4-tetrahydrobenz[a]-anthracen (**337**)

Vor der Reaktion wurden 533 µL (415 mg, 4.11 mmol, 8.0 äq., ρ = 0.72 $^{g}/_{cm^3}$) NEt_3 und 111 µL (136 mg, 3.08 mmol, 6.0 äq., ρ = 1.22 $^{g}/_{cm^3}$) Ameisensäure miteinander vermischt, wobei sich Triethylammoniumformiat ausbildete. Unter Erwärmen wurden 238 mg (514 µmol, 1.0 äq.) Dimethoxyanthracen **432** in 20 mL EtOH gelöst. Bei Raumtemperatur wurden 16 mg (61 µmol, 12 mol%) PPh_3, die präparierte Ammoniumformiatlösung und anschließend 3.4 mg (15 µmol, 3 mol%) $Pd(OAc)_2$ zugefügt. Die Reaktionsmischung wurde für 1.5 h bei θ = 60 °C gerührt, auf 15 mL einer ges. $NaHCO_3$-Lsg. gegeben und 3x mit 20 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden 1x mit ges. NH_4Cl-Lsg. gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach säulenchromatographischer Filtration über Kieselgel (Toluol:EE = 60:1) wurden 199 mg (471 µmol, η = 91 %) Produkt **337** als gelber Feststoff erhalten.

Molmasse: M($C_{26}H_{30}O_5$) = 422.5 $^{g}/_{mol}$

Schmelzpunkt: 143.2 – 143.8 °C

$\mathbf{R_f}$ = 0.27 (Kieselgel, Toluol:EE = 60:1)

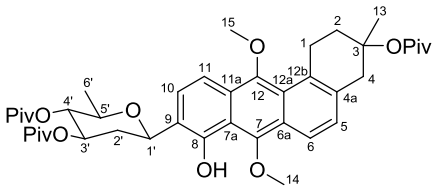
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.09 (s, 9H, C(O)C(C**H**$_3$)$_3$), 1.69 (s, 3H, **H**-13), 1.90 (ddd, *J* = 6.0, 9.5, 13.5 Hz, 1H, **H**-2$_{ax}$), 2.53 (dtd, *J* = 1.9, 5.5, 13.5 Hz, 1H, **H**-2$_{eq}$), 3.11 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H, **H**-4$_{ax}$), 3.48 (dd, *J* = 1.8, 17.8 Hz, 1H, **H**-4$_{eq}$), 3.48-3.60 (m, 1H, **H**-1$_{ax}$), 3.70 (td, *J* = 5.2, 18.5 Hz, 1H, **H**-1$_{eq}$), 3.86 (s, 3H, OMe), 4.08 (s, 3H, OMe), 6.87 (dd, *J* = 1.0, 7.4 Hz, 1H, **H**-9), 7.13 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 7.4, 8.9 Hz, 1H, **H**-10), 7.78 (dd, *J* = 1.0, 8.8 Hz, 1H, **H**-11), 7.97 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H)

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 24.5 (**C**H$_3$, C-13), 25.9 (CH$_2$, C-1), 27.3 (3x**C**H$_3$, C(O)C(**C**H$_3$)$_3$), 34.1 (**C**H$_2$, C-2), 39.5 (**C**, C(O)**C**(CH$_3$)$_3$), 42.2 (**C**H$_2$, C-4), 63.3 (**C**H$_3$, OMe), 64.2 (**C**H$_3$, OMe), 78.7 (**C**, C-3), 108.3 (**C**H, C-9), 114.0 (**C**H), 115.9 (**C**), 119.6 (**C**H), 124.1 (**C**), 124.8 (**C**), 126.7 (**C**H), 128.0 (**C**), 128.6 (**C**H), 130.5 (**C**), 132.2 (**C**), 147.8 (**C**), 150.6 (**C**), 153.5 (**C**, C-8), 178.3 (**C**, **C**(O)C(CH$_3$)$_3$)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 731 (m), 760 (w), 800 (m), 908 (w), 964 (w), 1024 (s), 1091 (m), 1158 (s), 1240 (w), 1293 (w), 1362 (s), 1425 (w), 1448 (w), 1478 (m), 1530 (w), 1633 (w), 1720 (s), 2867 (w), 2935 (m), 2969 (m), 3377 (br)

MS (ESI (+), $^m/_z$ (%)) = 321.1 (7, [M-Piv]$^+$), 423.2 (6, [M+H]$^+$), 445.2 (100, [M+Na]$^+$), 446.2 (10), 461.2 (11, [M+K]$^+$), 867.4 (16, [2M+Na]$^+$), 868.4 (5)

HR-MS (ESI (+), $^m/_z$): ($C_{26}H_{30}O_5$ + Na$^+$) berechnet: 445.1991
gefunden: 445.1995



339

8-Hydroxy-7,12-dimethoxy-3-methyl-3-(pivaloyloxy)-9-{*β*-*C*-(3,4-*O*-dipivaloyl-*D*-olivosyl)}-1,2,3,4-tetrahydrobenz[a]anthracen (**339**)

Nach **AAV 13** *Methode A* wurden 500 mg (1.18 mmol, 1.0 äq.) Dimethoxyanthracen **337** mit 742 mg (2.07 mmol, 1.75 äq.) Olivosylacetat **276** eingesetzt. Als Promotor dienten 210 µL (1.77 mmol, 1.5 äq., ρ = 1.154 $^g/_{cm^3}$) über CaH_2 destilliertes BF_3•OEt_2. Der Wassergehalt von Acetonitril wurde mittels Karl-Fischer-Titration auf 14 ppm bestimmt. Die Reaktion wurde in 24 mL Acetonitril/DCM (5:1) bei -10 °C durchgeführt. Nach 10 min wurde die Reaktion hydrolytisch aufgearbeitet. Die Rohmischung wurde mittels Säulenchromatographie (SiO_2, PE:EE = 14:1, d = 4 cm, h = 28.5 cm) gereinigt. Neben 207 mg (287 µmol, η = 24 %) Produkt

339 wurden u. a. 354 mg (522 µmol, η = 44 %) *N*-Acetamid **341** (s.u.) aus der Reaktion mit dem Lösungsmittel Acetonitril erhalten.

Molmasse: M($C_{42}H_{56}O_{10}$) = 720.9 $^{g}/_{mol}$

R_f = 0.24 (Kieselgel, PE:EE = 14:1)

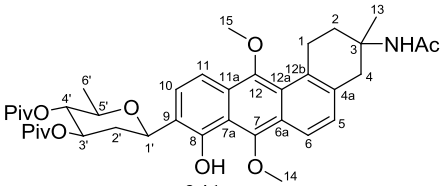
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): Diastereomere δ = {1.07 bzw. 1.09 (s, 9H, 3-OC(O)C(C**H**$_3$)$_3$)}, 1.14 (s, 9H, 3‘-OC(O)C(C**H**$_3$)$_3$), 1.21 (s, 9H, 4‘-OC(O)C(C**H**$_3$)$_3$), 1.29 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, **H**-6’), 1.68 (s, 3H, **H**-13), 1.77-1.96 (m, 2H, **H**-2$_{ax,}$2’$_{ax}$), 2.46 (ddd, *J* = 2.2, 5.3, 12.8 Hz, 1H, **H**-2’$_{eq}$), 2.46-2.48 (m, 1H, **H**-2$_{eq}$), {3.10 bzw. 3.12 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H, **H**-4$_{ax}$), 3.47 (dd, *J* = 2.0, 17.6 Hz, 1H, **H**-4$_{eq}$), 3.49-3.60 (m, 1H, **H**-1$_{α}$), 3.69 (td, *J* = 5.2, 18.1 Hz, 1H, **H**-1$_{β}$), 3.77 (qd, *J* = 6.2, 9.6 Hz, 1H, **H**-5’$_{ax}$), {3.82 bzw. 3.84 (s, 3H, **H**-14 OMe)}, 4.05 (s, 3H, **H**-15 OMe), 4.99 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H, **H**-4’$_{ax}$), 5.23 (ddd, *J* = 5.3, 9.5, 11.3 Hz, 1H, **H**-3’$_{ax}$), 5.27 (dd, *J* = 2.3, 11.4 Hz, 1H, **H**-1’$_{ax}$), 7.13 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, **H**-5), 7.59 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, **H**-10), 7.80 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, **H**-11), 7.95 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, **H**-6), {10.01 bzw. 10.03 (s, 1H, O**H**)}

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): Diastereomer: δ = 18.2 (**C**H$_3$, C-6’), {24.4 bzw. 24.6 (**C**H$_3$, C-13)}, {25.9 bzw. 26.0 (**C**H$_2$, C-1)}, 27.2 (3x**C**H$_3$, C(O)C(**C**H$_3$)$_3$), 27.2 (3x**C**H$_3$, C(O)C(**C**H$_3$)$_3$), 27.3 (3x**C**H$_3$, C(O)C(**C**H$_3$)$_3$), {34.0 bzw. 34.1 (**C**H$_2$, C-2)}, 37.3 (**C**H$_2$, C-2‘), 38.8 (**C**, 3’-OC(O)**C**(CH$_3$)$_3$), 38.9 (**C**, 4’-OC(O)**C**(CH$_3$)$_3$), 39.5 (**C**, 3-OC(O)**C**(CH$_3$)$_3$), {42.2 bzw. 42.3 (**C**H$_2$, C-4)}, 63.4 (**C**H$_3$, C-15 OMe), 64.3 (**C**H$_3$, C-14 OMe), 71.1 (**C**H, C-1‘), 72.2 (**C**H, C-3‘), 74.2 (**C**H, C-4‘), 74.7 (**C**H, C-5‘), 78.7 (**C**, C-3), 114.4 (**C**H, C-11), 115.5 (**C**, C-7a), 119.6 (**C**H, C-6), 119.6 (**C**, C-9), 124.3 (**C**, C-6a), 124.3 (**C**H, C-10), 124.8 (**C**, C-12a), 127.3 (**C**, C-11a), 128.7 (**C**H, C-5), 130.5 (**C**, C-12b), 132.3 (**C**, C-4a), 148.0 (**C**, **C**-7), 149.0 (**C**, **C**-8), 150.7 (**C**, C-12), 177.5 (**C**, 4’-O**C**(O)C(CH$_3$)$_3$), 177.8 (**C**, 3’-O**C**(O)C(CH$_3$)$_3$), 178.3 (**C**, 3-O**C**(O)C(CH$_3$)$_3$)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 733 (m), 763 (w), 808 (w), 908 (w), 966 (w), 1024 (m), 1061 (m), 1092 (m), 1156 (s), 1284 (m), 1364 (s), 1394 (w), 1479 (m), 1531 (w), 1726 (s), 2872 (w), 2937 (m), 2973 (m), 3323 (br)

MS (ESI (+), $^{m}/_{z}$ (%)) = 743.3 (30, [M+Na]$^{+}$), 744.4 (10), 1463.7 (100, [2M+Na]$^{+}$), 1464.7 (82), 1465.7 (28)

HR-MS (ESI (+), $^{m}/_{z}$): ($C_{42}H_{56}O_{10}$ + Na^{+}) berechnet: 743.3771
gefunden: 743.3783



341

3-(Acetamido)-8-hydroxy-7,12-dimethoxy-3-methyl-9-{*β*-*C*-(3,4-*O*-Dipivaloyl-*D*-Olivosyl)}- 1,2,3,4-tetrahydrobenz[a]anthracen (**341**)

Molmasse: M($C_{39}H_{51}NO_9$) = 677.8 $^{g}/_{mol}$

Schmelzpunkt: 143.5 – 144.5 °C

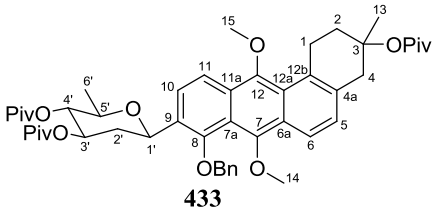
R_f = 0.17 (Kieselgel, PE:EE = 1:1)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): Diastereomere δ = 1.14 (s, 9H, 3‘-OC(O)C(C**H**$_3$)$_3$), 1.21 (s, 9H, 4‘-OC(O)C(C**H**$_3$)$_3$), 1.29 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, **H**-6’), {1.56 bzw. 1.57 (s, 3H, **H**-13)}, 1.68-1.88 (m, 2H, **H**-2$_{ax,}$2’$_{ax}$), 1.92 (s, 3H, 3-NHAc), 2.43-2.58 (m, 2H, **H**-2$_{eq,}$2’$_{eq}$), {3.13 bzw. 3.15 (s, 2H, **H**-4), 3.43-3.55 (m, 1H, **H**-1$_α$), {3.64 bzw. 3.66 (td, *J* = 5.2, 18.5 Hz, 1H, **H**-1$_β$)}, 3.77 (qd, *J* = 6.2, 9.6 Hz, 1H, **H**-5’$_{ax}$), 3.84 (s, 3H, **H**-14 OMe)}, 4.05 (s, 3H, **H**-15 OMe), 4.98 (t, *J* = 9.6 Hz, **H**-4’$_{ax}$), 5.23 (ddd, *J* = 5.4, 9.5, 11.3 Hz, 1H, **H**-3’$_{ax}$), 5.26 (dd, *J* = 2.1, 11.5 Hz, 1H, **H**-1’$_{ax}$), 7.12 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, **H**-5), 7.59 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, **H**-10), 7.80 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, **H**-11), 7.96 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, **H**-6), 10.01 (s, 1H, O**H**)

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): Diastereomer: δ = 18.1 (**C**H$_3$, C-6’), 24.6 (**C**H$_3$, C-13), {24.8 bzw. 25.1 (**C**H$_3$, NHAc)}, 25.8 (**C**H$_2$, C-1), 27.2 (3x**C**H$_3$, 3’-OC(O)C(**C**H$_3$)$_3$), 27.3 (3x**C**H$_3$, 4’OC(O)C(**C**H$_3$)$_3$), {33.1 bzw. 33.2 (**C**H$_2$, C-2)}, 37.2 (**C**H$_2$, C-2‘), 38.8 (**C**, 3’-OC(O)**C**(CH$_3$)$_3$), 38.9 (**C**, 4’-OC(O)**C**(CH$_3$)$_3$), {43.7 bzw. 43.8 (**C**H$_2$, C-4)}, 51.5 (**C**, C-3), 63.4 (**C**H$_3$, C-15 OMe), 64.3 (**C**H$_3$, C-14 OMe), 71.0 (**C**H, C-1‘), 72.2 (**C**H, C-3‘), 74.2 (**C**H, C-4‘), 74.7 (**C**H, C-5‘), 114.4 (**C**H, C-11), 115.6 (**C**, C-7a), 119.7 (**C**H, C-6), 119.7 (**C**, C-9), 124.3 (**C**, C-6a), 124.4 (**C**H, C-10), 124.8 (**C**, C-12a), 127.4 (**C**, C-11a), 128.7 (**C**H, C-5), 130.8 (**C**, C-12b), {132.0 bzw. 132.1 (**C**, C-4a)}, 148.1 (**C**, **C**-7), 148.9 (**C**, **C**-8), 150.7 (**C**, C-12), 170.1 (**C**, 3-NHAc), 177.5 (**C**, 4’-O**C**(O)C(CH$_3$)$_3$), 177.8 (**C**, 3’-O**C**(O)C(CH$_3$)$_3$),

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 731 (s), 761 (w), 809 (m), 908 (m), 962 (w), 1024 (m), 1061 (m), 1112 (m), 1146 (s), 1282 (m), 1364 (s), 1447 (m), 1479 (m), 1530 (m), 1656 (m), 1733 (s), 2871 (w), 2936 (m), 2970 (m), 3324 (br)

MS (FD, $^{m}/_{z}$ (%)) = 677.9 (100, $[M]^+$), 677.8 (41), 679.7 (11)



433

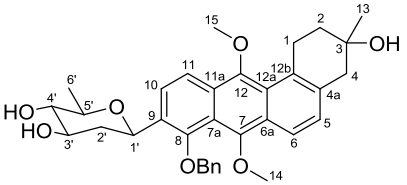
8-(Benzyloxy)-7,12-dimethoxy-3-methyl-3-(pivaloyloxy)-9-{*β*-*C*-(3,4-*O*-dipivaloyl-*D*-olivosyl)}-1,2,3,4-tetrahydrobenz[a]anthracen (**433**)

201 mg (279 µmol, 1.0 äq.) Dimethoxyanthracen **339** wurden in 3 mL DMF gelöst, 100 µL (143 mg, 836 µmol, 3.0 äq., ρ = 1.44 $^{g}/_{cm^3}$) Benzylbromid und 154 mg (1.15 mmol, 4.0 äq.) K_2CO_3 wurden zugegeben. Nach 80 min wurden zur Reaktionsmischung 7 mL H_2O gegeben und es wurde 3x mit 10 mL EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 10 mL ges. NaCl-Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel wurde am RV entfernt. Die DMF-Reste wurde durch Codestillation mit Toluol entfernt. Die säulenchromatographische Aufreinigung (PE:EE = 14:1) lieferte 173 mg (213 µmol, η = 76 %) benzyliertes Produkt **433**.

Molmasse: M($C_{49}H_{62}O_{10}$) = 811.0 $^{g}/_{mol}$
Schmelzpunkt: 88 -90 °C
R_f = 0.27 (Kieselgel, PE:EE = 14:1)
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): Diastereomere δ = {1.09 bzw. 1.10 (s, 9H, 3-OC(O)C(C**H**$_3$)$_3$)}, 1.14 (s, 9H, 3‘-OC(O)C(C**H**$_3$)$_3$), 1.21 (s, 9H, 4‘-OC(O)C(C**H**$_3$)$_3$), 1.21 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, **H**-6’), 1.69 (s, 3H, **H**-13), 1.82-1.97 (m, 2H, **H**-2$_{ax,}$2’$_{ax}$), {2.08 bzw. 2.15 (ddd, *J* = 2.0, 5.5, 12.7 Hz, 1H, **H**-2’$_{eq}$)}, 2.47-2.59 (m, 1H, **H**-2$_{eq}$), {3.11 bzw. 3.13 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, **H**-4$_{ax}$), 3.43-3.61 (m, 3H, **H**-1$_{α}$,4$_{eq}$,5‘$_{ax}$), 3.64-3.76 (m, 1H, **H**-1$_{β}$), {3.84 bzw. 3.85 (s, 3H, **H**-14 OMe)}, 3.90 (s, 3H, **H**-15 OMe), 4.92 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H, **H**-4‘$_{ax}$), {4.96 bzw. 4.99 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, OCH$_2$Ph), 5.05-5.14 (m, 3H, **H**-1’$_{ax}$,3’$_{ax}$, OCH$_2$Ph), 7.15 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, **H**-5), 7.33-7.59 (m, 6H, **H**-10, Ph), 8.12 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, **H**-11), 8.22 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, **H**-6)
^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): Diastereomer: δ = 18.0 (**C**H$_3$, C-6’), {24.4 bzw. 24.6 (**C**H$_3$, C-13)}, {25.9 bzw. 26.0 (**C**H$_2$, C-1)}, 27.0 (3x**C**H$_3$, C(O)C(**C**H$_3$)$_3$), 27.2 (3x**C**H$_3$, C(O)C(**C**H$_3$)$_3$), 27.3 (3x**C**H$_3$, C(O)C(**C**H$_3$)$_3$), {34.0 bzw. 34.1 (**C**H$_2$, C-2)}, 37.8 (**C**H$_2$, C-2‘), 38.8 (**C**, 3’-OC(O)**C**(CH$_3$)$_3$), 38.9 (**C**, 4’-OC(O)**C**(CH$_3$)$_3$), 39.5 (**C**, 3-OC(O)**C**(CH$_3$)$_3$), 42.3 (**C**H$_2$, C-4), 63.5 (**C**H$_3$, C-15 OMe), 63.7 (**C**H$_3$, C-14 OMe), 71.6 (**C**H, C-1‘), 72.2 (**C**H, C-3‘), 74.1 (**C**H, C-4‘), 74.6 (**C**H, C-5‘), 77.9 (**C**H$_2$, OCH$_2$Bn), 78.9 (**C**, C-3), 119.0 (**C**,

C-7a), 120.2 (**C**H, C-11), 121.0 (**C**H, C-6), 123.6 (**C**H, C-10), 125.0 (**C**, C-12a), 126.9 (**C**, C-6a), 128.2 (**C**H, C-5), 128.5 (**C**, C-11a), 128.6 (**C**H), 128.7 (2x**C**H), 128.8 (2x**C**H), 129.3 (**C**, C-9), 130.0 (**C**, C-12b), 132.5 (**C**, C-4a), 137.7 (**C**), 148.3 (**C**, **C**-7), 150.2 (**C**, C-12), 150.3 (**C**, **C**-8), 177.5 (**C**, 4'-O**C**(O)C(CH_3)$_3$), 177.7 (**C**, 3'-O**C**(O)C(CH_3)$_3$), 178.3 (**C**, 3-O**C**(O)C(CH_3)$_3$)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 699 (w), 733 (m), 814 (w), 909 (w), 978 (w), 1032 (m), 1060 (m), 1091 (m), 1154 (s), 1283 (m), 1338 (m), 1363 (m), 1449 (m), 1479 (m), 1616 (w), 1733 (s), 2871 (w), 2936 (m), 2972 (m)



342

8-(Benzyloxy)-3-hydroxy-7,12-dimethoxy-3-methyl-9-{*β*-*C*-(*D*-olivosyl)}-1,2,3,4-tetrahydrobenz[a]anthracen (**342**)

In 18 mL DCM wurden 160 mg (197 µmol, 1.0 äq.) Dimethoxyanthracen **433** gelöst und bei -78 °C 1.30 mL (225 mg, 1.58 mmol, 8.0 äq., 1.2 M (Toluol)) Dibal-H zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf -20 °C erwärmt und für 2 h gerührt. Nach Abkühlen auf -78 °C wurden 0.8 mL MeOH und 2.0 mL ges. Na-K-Tartratlösung zugegeben und für 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde über Kieselgur filtriert, der Rückstand mit DCM gewaschen und im Filtrat wurden die Phasen nach Zugabe von ges. NaCl-Lsg. getrennt. Die wässrige Phase wurde 2x mit 20 mL EE extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 10 mL ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (SiO_2, PE:EE = 1:3, d = 3.5 cm, h = 26 cm) gereinigt und es wurden 91 mg (163 µmol, η = 82 %) Dimethoxyanthracen **342** isoliert.

Molmasse: M($C_{34}H_{38}O_7$) = 558.6 $^g/_{mol}$

R_f = 0.27 (Kieselgel, PE:EE = 1:3)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): Diastereomere δ = 1.37 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, **H**-6'), 1.46 (s, 3H, **H**-13), 1.77-1.93 (m, 2H, **H**-2_{ax},$2'_{ax}$), 1.97-2.13 (m, 3H, **H**-2_{eq},$2'_{eq}$,O**H**) 2.23 (s, 1H, O**H**), 2.47-2.59 (m, 1H, **H**-2_{eq}), 3.00 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H, **H**-4_{α}), 3.08 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H, **H**-4_{β}),

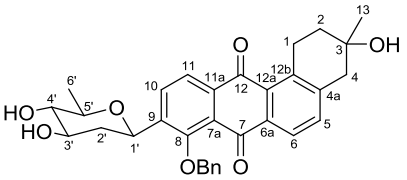
3.22 (t, *J* = 9.0 Hz, **H**-4'$_{ax}$), 3.37-3.45 (m, 1H, **H**-5'$_{ax}$), 3.66-3.75 (m, 3H, **H**-1,3'$_{ax}$), 3.88 (s, 3H, **H**-14 OMe), 3.90 (s, 3H, **H**-15 OMe), 4.91-5.14 (m, 3H, **H**-1'$_{ax}$,OCH_2Ph), 7.15 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, **H**-5), 7.36-7.59 (m, 6H, **H**-10, Ph), 8.13 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, **H**-11), 8.23 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, **H**-6)

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 18.3 (**C**H_3, C-6'), 26.2 (**C**H_2, C-1), 28.5 (**C**H_3, C-13), 36.5 (**C**H_2, C-2), 40.2 (**C**H_2, C-2'), 45.5 (**C**H_2, C-4), 63.6 (**C**H_3, C-15 OMe), 63.6 (**C**H_3, C-14 OMe), 68.6 (**C**, C-3), 71.9 (**C**H, C-1'), 73.6 (**C**H, C-3'), 76.0 (**C**H, C-5'), 78.3 (**C**H, C-4'), 77.8 (**C**H_2, OCH_2Bn), 119.2 (**C**, C-7a), 120.2 (**C**H, C-11), 121.2 (**C**H, C-6), 123.8 (**C**H, C-10), 125.0 (**C**, C-12a), 126.9 (**C**, C-6a), 128.5 (**C**, C-11a), 128.7 (**C**H, C-5), 128.7 (**C**H), 128.7 (2x**C**H), 128.8 (2x**C**H), 129.9 (**C**, C-9), 129.9 (**C**, C-12b), 132.9 (**C**, C-4a), 137.6 (**C**), 148.3 (**C**, **C**-7), 150.2 (**C**, C-12), 150.3 (**C**, **C**-8)

FT-IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 734 (s), 812 (m), 910 (m), 1026 (s), 1058 (s), 1148 (w), 1265 (w), 1337 (s), 1362 (s), 1449 (m), 1618 (m), 2885 (w), 2933 (m), 3395 (br)

MS (ESI (+), $^m/_z$ (%)) = 581.2 (100, $[M+Na]^+$), 582.2 (15), 597.2 (10, $[M+K]^+$), 1139.5 (10, $[2M+Na]^+$), 1140.5 (6)

HR-MS (ESI (+), $^m/_z$): ($C_{34}H_{38}O_7$ + Na^+) berechnet: 581.2515
gefunden: 581.2532



343

8-(Benzyloxy)-3-hydroxy-3-methyl-9-{*β*-*C*-(*D*-olivosyl)}-1,2,3,4-tetrahydrobenz[a]-anthracen-7,12-dion (**343**)

In 4 mL Acetonitril wurden 33 mg (59 µmol, 1.0 äq.) Dimethoxyanthracen **342** gelöst und bei 0 °C 81 mg (148 µmol, 2.5 äq.) CAN in 4 mL H_2O zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit 20 mL EE verdünnt und die wässrige Phase 2x mit 10 mL EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 10 mL ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Rohmaterial (32 mg) wurde mittels Säulenchromatographie (SiO_2, PE:EE = 1:3 → 1:4) gereinigt und es wurden 17 mg (32 µmol, η = 54 %) Anthrachinon **343** erhalten.

Molmasse: M($C_{32}H_{32}O_7$) = 528.6 $^{g}/_{mol}$

R_f = 0.25 (Kieselgel, PE:EE = 1:3)

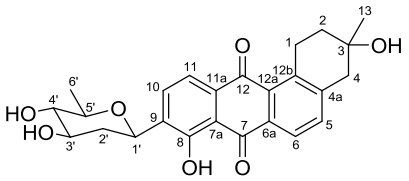
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.34 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, **H**-6'), 1.40 (s, 3H, **H**-13), 1.48 (td, *J* = 11.3, 12.9 Hz, 1H, **H**-2'$_{ax}$), 1.59 (s_{br}, 1H, O**H**), 1.86 (ddd, *J* = 7.0, 8.2, 13.5 Hz, 1H, **H**-2$_{ax}$), 1.99 (td, *J* = 6.5, 13.5 Hz, 1H, **H**-2$_{eq}$), 2.15 (ddd, *J* = 2.0, 4.9, 12.8 Hz, 1H, **H**-2'$_{eq}$), 2.08 (s, 1H, O**H**), 2.31 (s, 1H, O**H**), 2.98 (s, 2H, **H**-4), 3.12 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H, **H**-4'$_{ax}$), 3.27 (qd, *J* = 6.2, 9.1 Hz, 1H, **H**-5'$_{ax}$), 3.50-3.55 (m, 2H, **H**-1), 3.57 (ddd, *J* = 4.9, 8.7, 11.2 Hz, 1H, **H**-3'$_{ax}$), 4.69 (dd, *J* = 2.1, 11.4 Hz, 1H, **H**-1'$_{ax}$), 4.88 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, OC**H**$_2$Ph), 5.28 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, OC**H**$_2$Ph), 7.35-7.54 (m, 6H, **H**-5,Ph), 7.89 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, **H**-10), 8.08 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, **H**-11), 8.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, **H**-6)

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 18.2 (**C**H$_3$, C-6'), 26.5 (**C**H$_2$, C-1), 28.8 (**C**H$_3$, C-13), 35.9 (**C**H$_2$, C-2), 40.1 (**C**H$_2$, C-2'), 44.8 (**C**H$_2$, C-4), 68.2 (**C**, C-3), 71.9 (**C**H, C-1'), 73.3 (**C**H, C-3'), 76.0 (**C**H, C-5'), 77.3 (**C**H$_2$, OCH$_2$Bn), 78.0 (**C**H, C-4'), 124.1 (**C**H, C-11), 125.0 (**C**, C-7a), 125.7 (**C**H, C-6), 128.5 (**C**H), 128.6 (2x**C**H), 128.8 (2x**C**H), 130.4 (**C**, C-12a), 132.6 (**C**H, C-10), 135.1 (**C**, C-6a), 135.3 (**C**H, C-5), 136.8 (**C**, C-11a), 137.2 (**C**), 139.0 (**C**, C-12b), 142.5 (**C**, C-9), 142.9 (**C**, C-4a), 155.4 (**C**, **C**-8), 183.1 (**C**, **C**-7), 185.4 (**C**, C-12)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 668 (w), 736 (m), 844 (w), 914 (w), 1063 (s), 1267 (s), 1323 (m), 1415 (m), 1566 (m), 1584 (w), 1666 (s), 2881 (w), 2927 (m), 2975 (w), 3418 (br)

MS (ESI (+), $^{m}/_{z}$ (%)) = 551.2 (25, $[M+Na]^+$), 522.2 (4), 1079.4 (100, $[2M+Na]^+$), 1180.4 (45)

HR-MS (ESI (+), $^{m}/_{z}$): ($C_{32}H_{32}O_7 + Na^+$) berechnet: 551.2046
gefunden: 551.2054



434

3,8-Dihydroxy-3-methyl-9-{*β*-*C*-(*D*-olivosyl)}-1,2,3,4-tetrahydrobenz[a]anthracen-7,12-dion (434)[134]

In 10 mL EtOH wurden 31 mg (58 µmol, 1.0 äq.) **343** mit 9 mg (9 µmol, 15 mol%) Pd-C und 141 mg (1.76 mmol, 30.0 äq., 166 µL, ρ = 0.847 $^{g}/_{cm^3}$) 1,4-Cyclohexadien **345** unter Lichtausschluss und N_2-Atmosphäre reduziert. Nach 2 h wurde die Reaktionsmischung über Kieselgur filtriert und der Rückstand mit EE gewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittels

wurde das Rohprodukt (nur 21.5 mg) säulenchromatographisch (SiO_2, PE:EE = 1:3) gereinigt. Es wurden 16 mg (36 µmol, η = 62 %) Anthrachinon **434** erhalten.

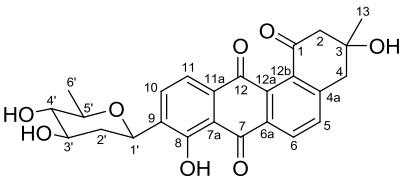
Molmasse: $M(C_{25}H_{26}O_7)$ = 438.4 $^g/_{mol}$

R_f = 0.20 (Kieselgel, PE:EE = 1:3)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.40 (s, 3H, **H**-13), 1.41 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, **H**-6'), 1.48 (td, *J* = 11.5, 12.7 Hz, 1H, **H**-2'$_{ax}$), 1.58 (s_{br}, 1H, O**H**), 1.85 (td, *J* = 8.0, 13.5 Hz, 1H, **H**-2$_{ax}$), 1.99 (td, *J* = 6.0, 13.5 Hz, 1H, **H**-2$_{eq}$), 2.24 (s_{br}, 2H, O**H**), 2.52 (ddd, *J* = 1.8, 4.9, 12.7 Hz, 1H, **H**-2'$_{eq}$), 2.99 (s, 2H, **H**-4), 3.21 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H, **H**-4'$_{ax}$), 3.47-3.59 (m, 3H, **H**-1,5'$_{ax}$), 3.85 (ddd, *J* = 4.9, 8.9, 11.5 Hz, 1H, **H**-3'$_{ax}$), 4.94 (dd, *J* = 2.0, 11.2 Hz, 1H, **H**-1'$_{ax}$), 7.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, **H**-5), 7.76 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, **H**-11), 7.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, **H**-10), 8.18 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H **H**-6), 12.92 (s, 1H, O**H**)

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 18.2 (**C**H_3, C-6'), 26.7 (**C**H_2, C-1), 28.9 (**C**H_3, C-13), 35.8 (**C**H_2, C-2), 39.5 (**C**H_2, C-2'), 45.0 (**C**H_2, C-4), 68.1 (**C**, C-3), 71.3 (**C**H, C-1'), 73.2 (**C**H, C-3'), 76.0 (**C**H, C-5'), 78.2 (**C**H, C-4'), 115.1 (**C**, C-7a), 119.5 (**C**H, C-11), 125.3 (**C**H, C-6), 131.3 (**C**, C-12a), 133.3 (**C**, C-6a), 133.4 (**C**H, C-10), 133.9 (**C**, C-11a), 135.2 (**C**H, C-5), 136.4 (**C**, C-9), 140.2 (**C**, C-12b), 144.5 (**C**, C-4a), 158.1 (**C**, **C**-8), 184.9 (**C**, C-12), 189.2 (**C**, **C**-7)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 737 (w), 1063 (s), 1094 (s), 1271 (s), 1370 (m), 1431 (m), 1561 (m), 1584 (w), 1628 (m), 1664 (m), 2875 (w), 2925 (m), 2977 (w), 3404 (br)



7

3,8-Dihydroxy-3-methyl-9-{*β*-*C*-(*D*-olivosyl)}-1,2,3,4-tetrahydrobenz[a]anthracen-1,7,12-trion (7)[24,134]

(Urdamycinon B (7))

In 75 mL MeOH wurden 16 mg (36 µmol, 1.0 äq.) Substrat **434** gelöst, gerührt und im Sonnenlicht sowie unter Luftkontakt 10 Tage oxidiert. Zusätzlich wurde die Lösung von Zeit zu Zeit mit einer 260 W Wolframlampe bestrahlt. In verschiedenen Fraktionen wurden

insgesamt 11 mg Urdamycinon B (**7**) (24 µmol, η = 67 %) erhalten (Kieselgelchromatographie PE:EE = 5:1).

Über semipräparative HPLC wurden 11 mg verschiedener Oxidationsreaktionen, die an Urdamycinon B (**7**) angereichert waren, in 5.3 mg Urdamycinon B (**7**) und 2.8 mg epi-Urdamycinon B (**7'**) getrennt. Nach der HPLC-Trennung wurde jeweils Acetonitril aus den Epimerlösungen am RV entfernt, die Lösungen mit EE verdünnt und mit wenig ges. $NaHCO_3$-Lsg. basisch gestellt. Nach Extraktion der basischen Phase mit EE wurden die Epimere erneut über Kieselgel (PE:EE = 1:6) filtriert, um Verunreinigungen abzutrennen, die in der HPLC-Trennung eingetragen wurden. Aus Aceton/Hexan lassen sich die Epimere als gelber Feststoff ausfällen.

Molmasse: $M(C_{25}H_{24}O_8) = 452.4\ ^{g}/_{mol}$

Schmelzpunkt: 149 °C (Zersetzung)

Retentionszeiten: (Gemini 5µ C18 110Å 250x21.2mm) 39 % MeCN/H_2O + 0.05 % HCOOH

D_1 (Urdamycinon B(**7**)): 4.7 min

D_2 (epi-Urdamycinon B (**7'**)): 5.7 min

Drehwert: D_1 (Urdamycinon B (**7**)): $[\alpha]_D^{24} = +35°$ ($CHCl_3$, c = $0.03_0\ ^{g}/_{100mL}$)

D_2 (epi-Urdamycinon B (**7'**)): $[\alpha]_D^{24} = +135°$ (MeOH, c = $0.02_4\ ^{g}/_{100mL}$)

$\mathbf{R_f}$ = 0.31 (Kieselgel, Hexan:Aceton = 1:2)

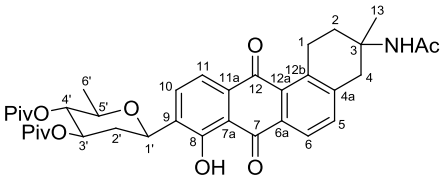
^{1}H-NMR (400 MHz, Aceton d-6): δ = 1.35 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, **H**-6'), 1.40 (td, *J* = 11.2, 12.8 Hz, 1H, **H**-2'$_{ax}$), 1.48 (s, 3H, **H**-13), 2.43 (ddd, *J* = 2.1, 5.0, 12.8 Hz, 1H, **H**-2'$_{eq}$), 2.87 (dd, *J* = 2.0, 14.5 Hz, 1H, **H**-4$_{eq}$), 3.08 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H, **H**-4$_{ax}$), 3.21 (d, *J* = 2.0, 17.1 Hz, 1H, **H**-2$_{eq}$), 3.32 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H, **H**-2$_{ax}$), 3.07 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H, **H**-4'$_{ax}$), 3.48 (qd, J = 6.2, 9.0 Hz, 1H, **H**-5'$_{ax}$), 3.73 (ddd, *J* = 5.0, 8.6, 11.4 Hz, 1H, **H**-3'$_{ax}$), 4.17 (s_{br}, 1H, O**H**), 4.91 (dd, *J* = 2.1, 11.4 Hz, 1H, **H**-1'$_{ax}$), 7.61 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, **H**-11), 7.73 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, **H**-5), 7.94 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, **H**-10), 8.31 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, **H**-6), 12.70 (s_{br}, 1H, O**H**)

^{13}C-NMR (100 MHz, Aceton d-6): δ = 18.7 (**C**H_3, C-6'), 29.6 (**C**H_3, C-13), 40.9 (**C**H_2, C-2'), 44.7 (**C**H_2, C-4), 54.1 (**C**H_2, C-2), 72.0 (**C**H, C-1'), 72.6 (**C**, C-3), 73.4 (**C**H, C-3'), 77.2 (**C**H, C-5'), 78.7 (**C**H, C-4'), 115.9 (**C**, C-7a), 119.5 (**C**H, C-11), 129.5 (**C**H, C-6), 134.2 (**C**, C-6a), 134.4 (**C**H, C-10), 134.9 (**C**H, C-5), 135.2 (**C**, C-11a), 137.1 (**C**, C-12a), 137.1 (**C**, C-12b), 138.1 (**C**, C-9), 150.1 (**C**, C-4a), 158.8 (**C**, **C**-8), 183.5 (**C**, C-12), 189.1 (**C**, **C**-7), 196.9 (**C**, C-1)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 669 (m), 796 (w), 1060 (s), 1090 (s), 1240 (w), 1277 (s), 1362 (m), 1429 (m), 1590 (m), 1634 (m), 1670 (m), 1698 (m), 2855 (w), 2924 (m), 2956 (w), 3408 (br)

MS (ESI (+), $^{m}/_{z}$ (%)) = 475.1 (100, $[M+Na]^+$), 476.1 (8), 491.1 (6, $[M+K]^+$), 927.3 (93, $[2M+Na]^+$), 928.3 (26)

HR-MS (ESI (+), $^{m}/_{z}$): ($C_{25}H_{24}O_8$ + Na^+) berechnet: 475.1369
gefunden: 475.1369



435

3-(Acetamido)-8-hydroxy-3-methyl-9-{*β*-*C*-(3,4-*O*-dipivaloyl-*D*-olivosyl)}-1,2,3,4-tetrahydrobenz[a]anthracen-7,12-dion (**435**)

302 mg (445 µmol, 1.0 äq.) Dimethoxyanthracen **341** wurden in 3 mL DMF gelöst, 106 µL (153 mg, 891 µmol, 2.0 äq., ρ = 1.44 $^{g}/_{cm^3}$) Benzylbromid und 246 mg (1.15 mmol, 4.0 äq.) K_2CO_3 wurden zugegeben. Nach 2 h wurden 7 mL H_2O zur Reaktionsmischung gegeben und es wurde 3x mit 12 mL EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 10 mL ges. NaCl-Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel wurde am RV entfernt. DMF-Reste wurde durch Codestillation mit Toluol entfernt. Die säulenchromatographische Aufreinigung (PE:EE = 1:3) lieferte 301 mg (392 µmol, η = 88 %) benzyliertes Produkt **346**.

In 20 mL Acetonitril wurden 274 mg (357 µmol, 1.0 äq.) Dimethoxyanthracen **346** gelöst und bei 0 °C wurde CAN (401 mg, 731 µmol, 2.05 äq.) in 20 mL H_2O zugefügt. Die Reaktionsmischung wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die NMR-spektroskopische Reaktionskontrolle wies ein weiteres Nebenprodukt aus. Mittels säulenchromatographischer Aufreinigung (PE:EE = 1:2) ließen sich beide Produkte nicht trennen. Die Fraktion enthielt 251 mg Substanz. Durch Rühren in DCM mit HCOOH konnte das Nebenprodukt quantitativ in das Anthrachinon **347** überführt werden. Insgesamt wurden 237 mg (321 µmol, η = 90 %) 3-(acetamido)-8-(benzyloxy)-3-methyl-9-{*β*-*C*-(3,4-*O*-dipivaloyl-*D*-olivosyl)}-1,2,3,4-tetrahydrobenz[a]anthracen-7,12-dion **347** erhalten.

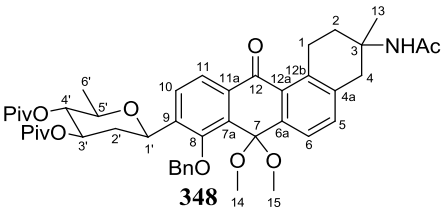
3-(Acetamido)-8-(benzyloxy)-3-methyl-9-{*β*-*C*-(3,4-*O*-dipivaloyl-*D*-olivosyl)}-1,2,3,4-tetrahydrobenz[a]anthracen-7,12-dion (**346**)

Molmasse: M($C_{44}H_{51}NO_9$) = 737.9 $^g/_{mol}$

R_f = 0.41 (Kieselgel, PE:EE = 1:2)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.11 (s, 9H, 3‘-OC(O)C(C**H**$_3$)$_3$), 1.18 (s, 9H, 4‘-OC(O)C(C**H**$_3$)$_3$), 1.18 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, **H**-6’), 1.50 (s, 3H, **H**-13), 1.47 (td, *J* = 11.2, 12.8 Hz, 1H, **H**-2’$_{ax}$), 1.72-1.82 (m, 1H, **H**-2$_{ax}$), 1.89 (s, 3H, NHAc), 2.30 (ddd, *J* = 2.0, 5.0, 12.8 Hz, 1H, **H**-2’$_{eq}$), 2.40 (td, *J* = 6.0, 13.5 Hz, 1H, **H**-2$_{eq}$), 3.06 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, **H**-4$_α$), 3.33-3.56 (m, 4H, **H**-1,4$_β$,5’$_{ax}$), 4.68 (dd, *J* = 2.1, 11.5 Hz, 1H, **H**-1’$_{ax}$), 4.83 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H, **H**-4’$_{ax}$), 4.87 (d, J = 11.0 Hz, 1H, OCH$_2$Bn), 5.00 (ddd, *J* = 5.3, 9.4, 11.3, 1H, **H**-3’$_{ax}$), 5.28 (d, J = 11.0 Hz, 1H, OCH$_2$Bn), 5.32 (s, 1H, N**H**), 7.35-7.55 (m, 6H, **H**-5,Ph), 7.89 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, **H**-10), 8.08 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, **H**-11), 8.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, **H**-6)

Das Nebenprodukt konnte isoliert und aufgeklärt werden:



3-(Acetamido)-8-hydroxy-7,7-dimethoxy-3-methyl-9-{*β*-*C*-(3,4-*O*-dipivaloyl-*D*-olivosyl)}-1,2,3,4-tetrahydrobenz[a]anthracen-12(7*H*)-on (**348**)

Molmasse: M($C_{46}H_{57}NO_{10}$) = 783.9 $^g/_{mol}$

R_f = 0.41 (Kieselgel, PE:EE = 1:2)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.12 (s, 9H, 3‘-OC(O)C(C**H**$_3$)$_3$), 1.18 (s, 9H, 4‘-OC(O)C(C**H**$_3$)$_3$), 1.18 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, **H**-6’), 1.50 (s, 3H, **H**-13), 1.65-1.82 (m, 2H, **H**-2$_{ax}$,2’$_{ax}$), 1.90 (s, 3H, NHAc), 2.25 (ddd, *J* = 2.0, 5.0, 12.8 Hz, 1H, **H**-2’$_{eq}$), 2.36 (td, *J* = 6.0, 13.5 Hz, 1H, **H**-2$_{eq}$), 3.02 (s, 3H, OMe), 3.03 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H, **H**-4$_α$), 3.05 (s, 3H, OMe), 3.27-3.56 (m, 4H, **H**-1,4$_β$,5’$_{ax}$), 4.82 (dd, *J* = 2.0, 11.3 Hz, 1H, **H**-1‘$_{ax}$), 4.86 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H, **H**-4’$_{ax}$), 4.95 (ddd, *J* = 5.3, 9.4, 11.3 Hz, 1H, **H**-3’$_{ax}$), 5.13 (d, J = 11.4 Hz, 1H, OCH$_2$Bn), 5.31 (d, J = 11.4 Hz, 1H, OCH$_2$Bn), 5.34 (s, 1H, N**H**), 7.34-7.60 (m, 6H, **H**-5, Ph), 7.71 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, **H**-10), 7.74 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, **H**-11), 8.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, **H**-6)

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 18.0 (**C**H$_3$, C-6’), 24.6 (**C**H$_3$, NHAc), 25.3 (**C**H$_3$, C-13), 26.0 (**C**, C-1), 27.2 (3x**C**H$_3$, C(O)C(**C**H$_3$)$_3$), 27.2 (3x**C**H$_3$, C(O)C(**C**H$_3$)$_3$), 33.6 (**C**H$_2$, C-2),

37.9 (**C**H_2, C-2‘), 38.7 (**C**, 3’-OC(O)**C**$(CH_3)_3$), 38.9 (**C**, 4’-OC(O)**C**$(CH_3)_3$), 41.7 (**C**H_2, C-4), 51.4 (**C**, C-3), 51.6 (**C**H_3, OMe), 52.2 (**C**H_3, OMe), 71.6 (**C**H, C-1‘), 71.8 (**C**H, C-3‘), 73.8 (**C**H, C-4‘), 74.7 (**C**H, C-5‘), 77.5 (**C**H_2, OBn), 99.3 (**C**, **C**-7), 124.1 (**C**H, C-11), 125.1 (**C**H, C-6), 128.1 (**C**H), 128.1 (2x**C**H), 128.6 (**C**H, C-10), 128.8 (2x**C**H), 130.9 (**C**, C-7a), 130.9 (**C**, C-11a), 130.9 (**C**, C-12a), 135.0 (**C**H, C-5), 137.1 (**C**, C-4a), 138.0 (**C**, C-12b), 138.1 (**C**), 140.0 (**C**, C-6a), 141.0 (**C**, C-9), 153.6 (**C**, **C**-8), 170.1 (**C**, NHAc), 177.4 (C, 4’-O**C**(O)C$(CH_3)_3$), 177.6 (C, 3’-O**C**(O)C$(CH_3)_3$), 185.6 (**C**, C-12)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 700 (w), 754 (m), 1073 (s), 1147 (s), 1227 (w), 1279 (s), 1367 (m), 1480 (m), 1665 (s), 1735 (s), 2871 (w), 2936 (m), 2976 (m), 3391 (w)

MS (ESI (+), $^{m}/_{z}$ (%)) = 752.5 (42, $[M-OMe]^+$), 806.5 (8, $[M+Na]^+$), 822.5 (100, $[M+K]^+$), 823.5 (20), 1590.0 (47, $[2M+Na]^+$), 1606.0 (90, $[2M+K]^+$), 1608.0 (20)

Das Anthrachinon **347** (29 mg, 39 µmol, 1.0 äq.) wurde in 4 mL EtOH gelöst und 6 mg (6 µmol, 15 mol%) Pd-C und anschließend 111 µL (95 mg, 1.18 mmol, 30.0 äq., ρ = 0.847 $^{g}/_{cm^3}$) Cyclohexadien **345** wurden zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde unter Lichtausschluss 3.5 h bei Raumtemperatur gerührt, über Kieselgur filtriert und das Filtrat säulenchromatographisch (PE:EE = 1:1) gereinigt. Es wurden 22 mg (34 µmol, η = 85 %) 3-(Acetamido)-8-hydroxy-3-methyl-9-{*β*-*C*-(3,4-*O*-dipivaloyl-*D*-olivosyl)}-1,2,3,4-tetrahydrobenz[a]anthracen-7,12-dion **435** als gelber Feststoff isoliert.

Molmasse: M($C_{37}H_{45}NO_9$) = 647.7 $^{g}/_{mol}$

R_f = 0.28 (Kieselgel, PE:EE = 1:1)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.12 (s, 9H, 3‘-OC(O)C(C**H**$_3$)$_3$), 1.19 (s, 9H, 4‘-OC(O)C(C**H**$_3$)$_3$), 1.27 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, **H**-6’), 1.49 (s, 3H, **H**-13), 1.57 (td, *J* = 11.3, 12.7 Hz, 1H, **H**-2’$_{ax}$), 1.77 (td, *J* = 8.2, 13.8 Hz, 1H, **H**-2$_{ax}$), 1.89 (s, 3H, NHAc), 2.37 (td, *J* = 6.0, 13.7 Hz, 1H, **H**-2$_{eq}$), 2.60 (ddd, *J* = 2.2, 5.3, 12.7 Hz, 1H, **H**-2’$_{eq}$), 3.07 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H, **H**-4$_{ax}$), 3.34-3.58 (m, 3H, **H**-1,4$_{eq}$), 3.72 (dq, *J* = 6.1, 9.6 Hz, 1H, **H**-5’$_{ax}$), 4.92 (dd, *J* = 9.4, 9.6 Hz, 1H, **H**-4‘$_{ax}$), 5.01 (dd, *J* = 2.1, 11.3 Hz, 1H, **H**-1‘$_{ax}$), 5.21 (ddd, *J* = 5.3, 9.4, 11.3 Hz, 1H, **H**-3‘$_{ax}$), 5.32 (s, 1H, N**H**Ac), 7.47 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, **H**-5), 7.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, **H**-11), 7.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, **H**-10), 8.16 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, **H**-6), 12.86 (s, 1H, O**H**)

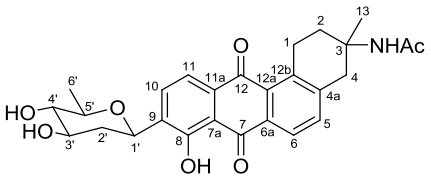
^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 18.1 (**C**H_3, C-6’), 24.6 (**C**H_3, NHAc), 25.1 (**C**H_3, C-13), 26.2 (**C**, C-1), 27.2 (3x**C**H_3, 3’-OC(O)C(**C**H_3)$_3$), 27.3 (3x**C**H_3, 4’-OC(O)C(**C**H_3)$_3$), 33.5 (**C**H_2, C-2), 37.0 (**C**H_2, C-2‘), 38.8 (**C**, 3’-OC(O)**C**$(CH_3)_3$), 38.9 (**C**, 4’-OC(O)**C**$(CH_3)_3$), 42.3 (**C**H_2, C-4), 51.2 (**C**, C-3), 71.1 (**C**H, C-1‘), 71.7 (**C**H, C-3‘), 73.9 (**C**H, C-4‘), 74.7 (**C**H,

C-5‘), 115.0 (**C**, C-7a), 119.4 (**C**H, C-11), 125.4 (**C**H, C-6), 131.1 (**C**, C-12a), 133.3 (**C**, C-6a), 133.4 (**C**H, C-10), 134.0 (**C**, C-11a), 135.4 (**C**H, C-5), 135.7 (**C**, C-9), 139.8 (**C**, C-12b), 144.1 (**C**, C-4a), 158.1 (**C**, **C**-8), 170.1 (**C**, NHAc), 177.4 (C, 4’-O**C**(O)C(CH_3)$_3$), 177.7 (C, 3’-O**C**(O)C(CH_3)$_3$), 184.8 (**C**, C-12), 189.0 (**C**, **C**-7)

FT-IR $\tilde{\upsilon}$ [cm^{-1}] = 734 (m), 910 (w), 1065 (m), 1083 (m), 1164 (s), 1270 (s), 1366 (m), 1431 (m), 1480 (w), 1631 (m), 1665 (m), 1735 (s), 2875 (w), 2932 (m), 2971 (m), 3313 (br)

MS (ESI (+), $^m/_z$ (%)) = 670.3 (73, $[M+Na]^+$), 671.3 (13), 686.3 (21, $[M+K]^+$), 1317.6 (100, $[2M+Na]^+$), 1318.6 (64), 1333.6 (17, $[2M+K]^+$), 1334.6 (11)

HR-MS (ESI (+), $^m/_z$): ($C_{37}H_{45}NO_9 + Na^+$) berechnet: 670.2992
gefunden: 670.3007



349

3-(Acetamido)-8-hydroxy-3-methyl-9-{*β*-*C*-(*D*-olivosyl)}-1,2,3,4-Tetrahydrobenz[a]-anthracen-7,12-dion (**349**)

In 20 mL MeOH wurden 105 mg (162 µmol, 1.0 äq.) Anthrachinon **435** mit 115 mg (2.13 mmol, 13.1 äq.) NaOMe bei θ = 60 °C umgesetzt. Die Reaktionsmischung wurde 44 h gerührt und auf 15 mL ges. NH_4Cl-Lsg. gegeben. Mit 1 M HCl-Lsg. wurde die Mischung leicht angesäuert und 2x mit 10 mL DCM und 2x mit 10 mL EE extrahiert. Die organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wurde am RV entfernt, wobei ein gelber Feststoff erhalten wurde. Dieser wurde mit 15 mL EE und 2 mL MeOH umkristallisiert, wobei 45 mg gelber Feststoff erhalten wurden. Das Filtrat wurde erneut mit EE umkristallisiert, wobei weitere 21 mg Produkt isoliert wurden. Aus der Mutterlauge konnten durch Kieselgelchromatographie (EE) weitere 9 mg Produkt erhalten werden. Es wurden aus dieser Reaktion 75 mg (156 µmol, η = 95 %) Anthrachinon **349** isoliert.

Molmasse: M($C_{27}H_{29}NO_7$) = 479.5 $^g/_{mol}$

Schmelzpunkt: 223 – 224 °C (EE)

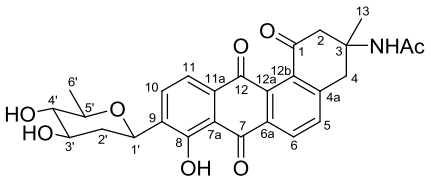
^{1}**H-NMR** (400 MHz, MeOH d-4): δ = 1.40 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, **H**-6’), 1.44 (s, 3H, **H**-13), 1.41 (td, *J* = 11.5, 12.7 Hz, 1H, **H**-2’$_{ax}$), 1.61-1.74 (m, 1H, **H**-2$_{ax}$), 2.01 (s, 3H, NHAc), 2.37-2.49

(m, 2H, **H**-2_{eq},$2'_{eq}$), 2.87 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H, **H**-4_{ax}), 3.05 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H, **H**-$4'_{ax}$), 3.12-3.37 (m, 3H, **H**-$1,4_{eq}$), 3.44 (dq, *J* = 6.1, 9.1 Hz, 1H, **H**-$5'_{ax}$), 3.70 (ddd, *J* = 5.0, 8.7, 11.5 Hz, 1H, **H**-$3'_{ax}$), 4.79 (dd, *J* = 1.9, 11.4 Hz, 1H, **H**-$1'_{ax}$), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, **H**-5), 7.43 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, **H**-11), 7.61 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, **H**-10), 7.86 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, **H**-6)

FT-IR $\tilde{\upsilon}$ [cm^{-1}] = 774 (w), 1064 (m), 1088 (m), 1271 (s), 1368 (m), 1417 (m), 1630 (s), 2882 (w), 2928 (m), 2971 (w), 3414 (br)

MS (ESI (+), $^{m}/_{z}$ (%)) = 480.2 (9, $[M+H]^+$), 502.2 (100, $[M+Na]^+$), 503.2 (93), 518.2 (18, $[M+K]^+$), 519.2 (17), 982.4 (100, $[2M+Na]^+$), 983.4 (57)

HR-MS (ESI (+), $^{m}/_{z}$): ($C_{27}H_{29}NO_7 + Na^+$) berechnet: 502.1842
gefunden: 502.1859



350

3-(Acetamido)-8-hydroxy-3-methyl-9-{*β*-*C*-(*D*-olivosyl)}-1,2,3,4-tetrahydrobenz[a]-anthracen-1,7,12-trion (**350**)

Ca. 9 mg (19 µmol, 1.0 äq.) Anthrachinon **349** wurden in 30 mL Methanol gelöst und für 3 Tage unter Luftkontakt ins Sonnenlicht gestellt. Die säulenchromatographische Trennung (EE → EE:EtOH = 10:1) lieferte zwei Hauptfraktionen. Fraktion I enthielt 4.7 mg (9 µmol, η = 50 %) obiger Verbindung **350** und Fraktion II 4.1 mg (8 µmol, η = 45 %) der Verbindung **351**.

Molmasse: $M(C_{27}H_{27}NO_8)$ = 493.5 $^{g}/_{mol}$

^{1}H-NMR (400 MHz, MeOH d-4): δ = 1.38 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, **H**-6'), 1.40 (td, *J* = 11.2, 12.7 Hz, 1H, **H**-$2'_{ax}$), 1.52 (s, 3H, **H**-13), 1.80 (s, 3H, NHAc), 2.44 (ddd, *J* = 1.7, 4.9, 12.7 Hz, 1H, **H**-$2'_{eq}$), 2.87 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, **H**-4_{α}), 3.05 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H, **H**-$4'_{ax}$), 3.11 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H, **H**-2_{α}), 3.45 (qd, J = 6.2, 9.0 Hz, 1H, **H**-$5'_{ax}$), 3.55 (d, *J* = 2.0, 15.6 Hz, 1H, **H**-4_{β}), 3.70 (ddd, *J* = 4.9, 8.8, 11.3 Hz, 1H, **H**-$3'_{ax}$), 3.75 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, **H**-2_{β}), 4.90 (dd, *J* = 1.9, 11.2 Hz, 1H, **H**-$1'_{ax}$), 7.60 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, **H**-11), 7.68 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, **H**-5), 7.89 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, **H**-10), 8.33 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, **H**-6)

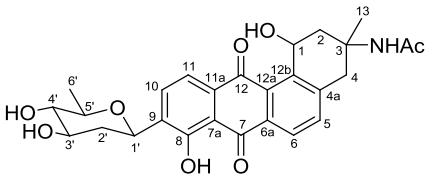
^{13}C-NMR (100 MHz, MeOH d-4): δ = 18.6 (**C**H$_3$, C-6'), 23.3 (**C**H$_3$, NHAc), 26.3 (**C**H$_3$, C-13), 41.0 (**C**H$_2$, C-2'), 41.8 (**C**H$_2$, C-4), 51.0 (**C**H$_2$, C-2), 56.2 (**C**, C-3), 72.4 (**C**H, C-1'), 73.6 (**C**H, C-3'), 77.7 (**C**H, C-5'), 78.8 (**C**H, C-4'), 116.0 (**C**, C-7a), 120.0 (**C**H, C-11), 130.4 (**C**H, C-6), 134.6 (**C**H, C-10), 135.0 (**C**, C-6a), 135.2 (**C**, C-11a), 135.3 (**C**H, C-5), 136.4 (**C**, C-12b), 137.0 (**C**, C-12a), 138.4 (**C**, C-9), 149.8 (**C**, C-4a), 159.1 (**C**, **C**-8), 172.0 (**C**, NHAc), 184.3 (**C**, C-12), 189.0 (**C**, **C**-7), 198.8 (**C**, C-1)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 1060 (m), 1089 (m), 1238 (w), 1275 (s), 1359 (m), 1428 (m), 1590 (m), 1633 (m), 1695 (m), 1701 (m), 2857 (w), 2921 (m), 2973 (w), 3389 (br)

HR-MS (ESI (+), $^{m}/_{z}$): ($C_{27}H_{27}NO_8$ + Na^+) berechnet: 516.1634

gefunden: 516.1618

Strukturvorschlag für Verbindung **351** aus NMR-spektroskopischen Daten:



351

3-(Acetamido)-1,8-dihydroxy-3-methyl-9-{*β*-*C*-(*D*-olivosyl)}-1,2,3,4-tetrahydrobenz[a]-anthracen-7,12-dion (**351**)

Molmasse: M($C_{27}H_{29}NO_8$) = 495.5 $^{g}/_{mol}$

^{1}H-NMR (400 MHz, MeOH d-4): δ = 1.38 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, **H**-6'), 1.39 (td, *J* = 11.2, 12.7 Hz, 1H, **H**-2'$_{ax}$), 1.43 (s, 3H, **H**-13), {1.83 und 1.96 (s, 3H, NHAc)}, 2.13 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H, **H**-2), 2.44 (ddd, *J* = 2.0, 5.0, 12.7 Hz, 1H, **H**-2'$_{eq}$), 3.05 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H, **H**-4'$_{ax}$), 3.13 (s, 2H, **H**-4), 3.45 (qd, J = 6.1, 9.0 Hz, 1H, **H**-5'$_{ax}$), 3.71 (ddd, *J* = 5.0, 8.9, 11.4 Hz, 1H, **H**-3'$_{ax}$), 4.90 (dd, *J* = 1.9, 11.2 Hz, 1H, **H**-1'$_{ax}$), 6.85 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H, **H**-1), 7.67 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, **H**-5), 7.75 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, **H**-11), 7.89 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, **H**-10), 8.30 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, **H**-6)

^{13}C-NMR (100 MHz, MeOH d-4): δ = 18.6 (**C**H$_3$, C-6'), {21.0 und 21.8 (**C**H$_3$, NHAc)}, 29.1 (**C**H$_3$, C-13), 34.3 (**C**H$_2$, C-2), 41.0 (**C**H$_2$, C-2'), 46.1 (**C**H$_2$, C-4), 49.8 (**C**, C-3), 68.3 (**C**, C-1), 72.4 (**C**H, C-1'), 73.6 (**C**H, C-3'), 77.8 (**C**H, C-5'), 78.8 (**C**H, C-4'), 115.3 (**C**, C-7a), 120.4 (**C**H, C-11), 128.6 (**C**H, C-6), 132.5 (**C**, C-12a), 134.4 (**C**H, C-10), 134.8 (**C**, C-6a), 134.8 (**C**, C-11a), 136.6 (**C**H, C-5), 136.7 (**C**, C-12b), 138.3 (**C**, C-9), 145.7 (**C**, C-4a), 158.9 (**C**, **C**-8), {161.1 und 176.6 (**C**, NAc)}, 185.1 (**C**, C-12), 189.6 (**C**, **C**-7)

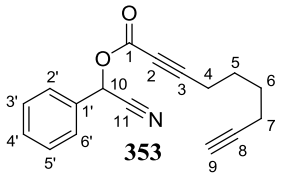
FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 731 (w), 778 (w), 1064 (m), 1089 (m), 1142 (w), 1273 (s), 1370 (m), 1431 (m), 1589 (w), 1631 (m), 1667 (m), 2853 (w), 2878 (w), 2925 (m), 2972 (w), 3370 (br)

MS (ESI (+), $^{m}/_{z}$ (%)) = 419.1 (10, $[M-OH-Ac]^+$), 478.1 (100, $[M-OH]^+$), 479.1 (48), 977.3 (7, $[2(M-H_2O)+Na]^+$), 978.3 (6), 1140.6 (6, $[2(M-H_2O)+3Na+3K]^+$)

2.4 Weitere Betrachtungen und Ausblick

Die folgenden Verbindungen wurden nach Literaturvorschriften synthetisiert:

Nr.	Verbindung	Literatur
366	4-Brom-1-(trimethylsilyl)-but-1-in	[412]
369	6-(Trimethylsilyl)-hex-5-in-2-on	[413]
375	6-Methyl-1-(trimethylsilyl)-hept-5-en-1-in	[368]
436	Pent-4-in-1-ol	[376]
437	5-(Trimethylsilyl)-pent-4-in-1-ol	[414]
376	5-(Trimethylsilyl)-pent-4-inal	[415]



Nona-2,8-diinsäure-(1-nitrilo-1-phenyl-methyl)-ester (**353**)

Unter Anwendung von **AAV 2** wurden 268 µL (300 mg, 2.18 mmol, 1.0 äq., ρ = 1.118 $^{g}/_{cm^3}$) Mandelsäurenitril **352** mit 361 mg (2.40 mmol, 1.1 äq.) Nona-2,8-diinsäure **151** umgesetzt. Das Rohprodukt wurde mittels Kieselgelchromatographie (PE:Et_2O = 4:1) gereinigt und es wurden 505 mg (1.90 mmol, η = 87 %) Ester **353** erhalten.

Molmasse: M($C_{17}H_{15}NO_2$) = 265.3 $^{g}/_{mol}$

R_f = 0.31 (Kieselgel, PE:Et_2O = 4:1)

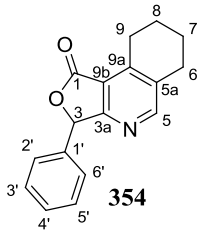
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.60-1.77 (m, 4H, **H**-5,6), 1.96 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, **H**-9), 2.22 (dt, *J* = 2.7, 6.7 Hz, 2H, **H**-7), 2.39 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, **H**-4), 6.43 (s, 1H, **H**-10), 7.43-7.50 (m, 3H, **H**-3',4',5'), 7.51-7.56 (m, 2H, **H**-2',6')

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 17.9 (**C**H_2), 18.5 (**C**H_2), 26.3 (**C**H_2), 27.4 (**C**H_2); 63.8 (**C**H, C-10), 69.0 (**C**H, C-9), 71.9 (**C**, C-2), 83.6 (**C**, C-8), 92.9 (**C**, C-3), 115.6 (**C**, C-11), 128.2 (2x **C**H, C-2',6'), 129.4 (2x **C**H, C-3',5'), 130.7 (**C**H, C-4'), 131.1 (**C**, C-1'), 151.5 (**C**, C-1)

FT-IR ϑ [cm^{-1}] = 695 (s), 743 (s), 916 (w), 985 (w), 1049 (s), 1223 (s), 1328 (w), 1456 (w), 1718 (s), 2232 (m), 2864 (w), 2946 (w), 3296 (m)

MS (FD, $^{m}/_{z}$ (%)): 287.2 (1, $[M+Na]^+$), 232.1 (31), 206.1 (19), 149.1 (16, $[OC(O)-C\equiv C-(CH_2)_4-C\equiv CH]^+$), 133.1 (5, $[C(O)-C\equiv C-(CH_2)_4-C\equiv CH)]^+$), 117.1 (100, $[M-(OC(O)-C\equiv C-(CH_2)_4-C\equiv CH)]^+$), 116.1 (60)

Elementaranalyse: ($C_{17}H_{15}NO_2$) berechnet: C: 76.96, H: 5.70, N: 5.28
gefunden: C: 76.80, H: 5.68, N: 5.64



354

3-(Phenyl)-6,7,8,9-tetrahydroisochinolin[3,4-*c*]furan-1(3*H*)-on (**354**)

Der Versuch der Zyklotrimerisierung von 80 mg (301 µmol, 1.0 äq.) Triinester **353** wurde nach **AAV 4** in 15 mL DCE bei θ = 70 °C mit 5.7 mg (15 µmol, 5 mol%) [Cp*RuCl(cod)] durchgeführt. Das Substrat wurde innerhalb von 3.5 h langsam mittels Spritzenpumpe zur Katalysatorlösung gegeben. Anschließend wurde die Reaktionsmischung für 4 Tage zwischen 70 °C und 90 °C gerührt. Der Reaktionsumsatz war sehr gering und es konnten 68 mg Substrat zurückgewonnen werden. Die säulenchromatographische Reinigung (SiO_2, PE:EE = 5:1) führte außerdem zur Isolierung von 3.5 mg (13 µmol, η = 4 %) des Pyridinderivats **354**.

Molmasse: $M(C_{17}H_{15}NO_2) = 265.3\ ^{g}/_{mol}$

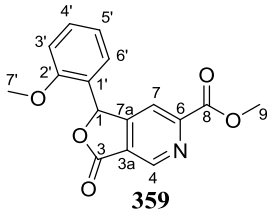
$\mathbf{R_f}$ = 0.38 (Kieselgel, PE:EE = 3:1)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.86-1.89 (m, 4H, **H**-7,8), 2.75-2.89 (m, 2H, **H**-6), 3.19-3.29 (m, 2H, **H**-9), 6.31 (s, 1H, **H**-3), 7.32-7.47 (m, 5H, **H**-(2'-6')), 8.46 (s, 1H, **H**-5)

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 21.4 (**C**H_2), 22.1 (**C**H_2), 25.0 (**C**H_2, C-9), 26.4 (**C**H_2, C-6), 82.2 (**C**H, C-3), 116.7 (**C**, C-9b), 126.8 (2x **C**H, C-2',6'), 128.9 (2x **C**H, C-3',5'), 129.2 (**C**H, C-4'), 134.2 (**C**, C-5a), 135.4 (**C**, C-1'), 148.4 (**C**, C-9a), 156.2 (**C**H, C-5), 166.6 (**C**, C-3a), 169.3 (**C**, C-1)

FT-IR $\tilde{\upsilon}$ [cm^{-1}] = 697 (w), 743 (w), 851 (w), 1012 (w), 1039 (m), 1110 (m), 1245 (w), 1278 (w), 1453 (w), 1484 (m), 1573 (m), 1606 (m), 1760 (s), 2231 (w), 2862 (w), 2938 (m), 3033 (w), 3062 (w)

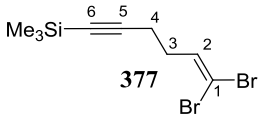
MS (FD, $^{m}/_{z}$ (%)) = 265.1 (100, $[M]^+$); 266.1 (13, $[M+H]^+$)



1-(2-Methoxyphenyl)-3-oxo-1,3-dihydrofuro[3,4-*c*]pyridin-6-carbonsäuremethylester (359)[240b]

Propiolsäure-(1-(2-methoxyphenyl)-prop-2-inyl)-ester **144c** (105 mg, 490 µmol, 1.0 äq.) und 120 µL (112 mg, 1.31 mmol, 2.7 äq., ρ = 1.072 $^{g}/_{cm^3}$) Methylcyanoformiat **358** wurden in 25 mL trockenem DCM gelöst. Es wurden 6 mg (16 µmol, 3 mol%) [Cp*RuCl(cod)] zur Reaktionslösung gegeben. Nach 30 minütigem Rühren wurde das Lösungsmittel am RV entfernt und die NMR-spektroskopische Untersuchung des Rohprodukts wies auf eine Regioselektivität von 5:1 hin. Nach säulenchromatographischer Trennung (SiO_2, PE:EE = 1:2) konnten 119 mg (397 µmol, η = 81 %) der Verbindung **359** isoliert werden.

Molmasse: M($C_{16}H_{13}NO_5$) = 299.3 $^{g}/_{mol}$
Schmelzpunkt: 157 – 158 °C
R_f = 0.45 (Kieselgel, PE:EE = 1:2)
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.83 (s, 3H, **H**-9), 3.99 (s, 3H, **H**-7‘), 6.80 (s, 1H, **H**-1), 6.90-6.96 (m, 2H, **H**-(3’,5’), 7.12 (dd, *J* = 1.7, 7.6 Hz, 1H, **H**-6‘),7.35 (dd, *J* = 1.7, 7.5 Hz, 1H, **H**-4‘), 8.17 (t, *J* = 0.9 Hz, 1H, **H**-7), 9.23 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H, **H**-4)
^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 53.5 (**C**H_3, C-9), 55.7 (**C**H_3, C-7‘), 78.9 (**C**H, C-1), 111.4 (**C**H, C-3‘), 119.5 (**C**H, C-7), 121.1 (**C**H, C-5‘), 122.4 (**C**, C-1‘), 124.7 (**C**, C-3a), 127.4 (**C**H, C-6‘), 131.1 (**C**H, C-4‘), 147.5 (**C**H, C4-), 151.3 (**C**, C-6), 156.3 (**C**, C-2‘), 160.1 (**C**, C-7a), 164.7 (**C**, C-8), 168.1 (**C**, C-3)



1,1-Dibrom-6-(trimethylsilyl)-hex-1-en-5-in (**377**)

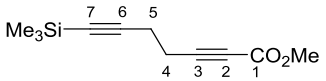
Nach **AAV 10** *Teil 1* wurden 2.45 g (15.9 mmol, 1.0 äq.) 5-(Trimethylsilyl)-pent-4-inal **376** in 3.75 g (12.1 mmol, η = 76 %) Dibromolefin **377** überführt. Die Verbindung wurde mittels Kieselgelchromatographie (SiO_2, PE:Et_2O = 90:1) aufgereinigt.

Molmasse: M($C_9H_{14}Br_2Si$) = 265.3 $^g/_{mol}$

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.15 (s, 9H, $SiMe_3$), 2.28-2.37 (m, 4H, **H**-3,4), 6.49 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H, **H**-2)

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.2 (3x**C**H_3, $SiMe_3$), 18.5 (**C**H_2, C-4), 32.2 (**C**H_2, C-3), 86.1 (**C**, C-5), 90.2 (**C**, C-1), 105.2 (**C**, C-6), 136.8 (**C**H, C-2)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 698 (w), 757 (s), 807 (m), 837 (s), 902 (w), 996 (w), 1042 (w), 1248 (m), 1336 (w), 1428 (w), 1484 (m), 1623 (m), 2176 (m), 2903 (w), 2958 (m)



378

7-(Trimethylsilyl)-hepta-2,6-diinsäuremethylester (**378**)

2.55 g (8.2 mmol, 1.0 äq.) Dibromolefin **377** wurden nach **AAV 10** *Teil 2* mit 7.23 mL (1.14 g, 18.1 mmol, 2.2 äq., 2.5 M (Hexan)) ^{n}BuLi umgesetzt und mit 923 µL (1.13 g, 12.3 mmol, 1.5 äq., ρ = 1.229 $^g/_{cm^3}$) Methylchloroformiat funktionalisiert. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2, PE:Et_2O = 25:1) wurden 1.55 g (7.4 mmol, η = 90 %) 7-(Trimethylsilyl)-hepta-2,6-diinsäuremethylester **378** erhalten.

Molmasse: M($C_{11}H_{16}O_2Si$) = 208.3 $^g/_{mol}$

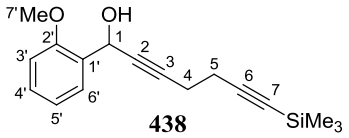
R_f = 0.36 (Kieselgel, Pentan:Et_2O = 15:1)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.14 (s, 9H, $SiMe_3$), 2.47-2.58 (m, 4H, **H**-4,5), 3.76 (s, 3H, OMe)

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.1 (3x**C**H_3, $SiMe_3$), 19.0 (2x**C**H_2, C-4,5), 52.8 (**C**H_3, OMe), 73.6 (**C**, C-2), 86.7 (**C**, C-6), 87.4 (**C**, C-3), 103.9 (**C**, C-7), 154.1 (**C**, C-1)

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 699 (w), 752 (s), 837 (s), 1041 (m), 1076 (m), 1246 (s), 1336 (w), 1443 (m), 1715 (s), 2176 (m), 2241 (m), 2896 (w), 2956 (m)

MS (FD, $^m/_z$ (%)) = 193.3 (100, $[M-CH_3]^+$); 224.2 (75)



438

1-(2-Methoxyphenyl)-7-(trimethylsilyl)-hepta-2,6-diin-1-ol (**438**)

Das Dibromolefin **377** (1.55 g, 5.0 mmol, 1.0 äq.) wurde in 60 mL trockenem THF gelöst und zur Lösung wurden bei -78 °C tropfenweise 4.4 mL (693 mg, 11.0 mmol, 2.2 äq., 2.5 M (Hexan)) ^{n}BuLi zugefügt. Die Reaktionslösung wurde für 20 min gerührt, dann erfolgte die Zugabe von 1.02 g (7.5 mmol, 1.5 äq.) 2-Methoxybenzaldehyd bei -78 °C. Die Reaktionsmischung wurde langsam über 4 h auf Raumtemperatur erwärmt. Zur Aufarbeitung erfolgte die Zugabe von 15 mL ges. NH_4Cl-Lsg. und die Extraktion mit Et_2O (3x 20 mL). Das Rohprodukt wurde mittels Kieselgelchromatographie (SiO_2, PE:EE = 5:1) gereinigt und es wurden 1.15 g (4.0 mmol, η = 80 %) Alkohol **438** isoliert.

Molmasse: M($C_{17}H_{22}O_2Si$) = 286.4 $^{g}/_{mol}$

R_f = 0.32 (Kieselgel, PE:EE = 5:1)

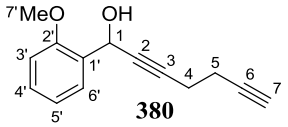
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.14 (s, 9H, $SiMe_3$), 2.44-2.54 (m, 4H, **H**-4,5), 2.91 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H, O**H**), 3.89 (s, 3H, OMe), 5.72 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H, **H**-1), 6.90 (dd, *J* = 1.2, 8.2 Hz, 1H, **H**-3'), 6.98 (dt, *J* = 1.2, 7.5 Hz, 1H, **H**-5'), 7.31 (ddd, *J* = 1.7, 7.6, 8.2 Hz, 1H, **H**-4'),7.61 (dd, *J* = 1.8, 7.5 Hz, 1H, **H**-6')

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.2 (3x**C**H_3, $SiMe_3$), 19.3 (**C**H_2, C-5), 20.1 (**C**H_2, C-4), 55.6 (**C**H_3, OMe), 61.3 (**C**H, C-1), 80.2 (**C**), 85.3 (**C**), 85.7 (**C**), 105.4 (**C**), 110.8 (**C**H, C-3'), 120.9 (**C**H, C-5'), 128.1 (**C**H), 129.1 (**C**, C-1'), 129.7 (**C**H), 156.9 (**C**, C-2')

FT-IR ϋ [cm^{-1}] = 698 (w), 752 (s), 837 (s), 988 (m), 1027 (m), 1104 (w), 1245 (s), 1287 (w), 1438 (w), 1463 (m), 1489 (m), 1600 (m), 2175 (m), 2837 (w), 2910 (w), 2958 (m), 3448 (br)

MS (FD, $^{m}/_{z}$ (%)) = 286.2 (100, $[M]^+$); 287.2 (21)

HR-MS (ESI (+), $^{m}/_{z}$): ($C_{17}H_{22}O_2Si$ + Na) berechnet: 309.1287
gefunden: 309.1297



380

1-(2-Methoxyphenyl)-hepta-2,6-diin-1-ol (**380**)

Zu 1.11 g (3.87 mmol, 1.0 äq.) Alkohol **438** in 30 mL THF wurden bei 0 °C 4.45 mL (1.22 g, 4.45 mmol, 1.15 äq., 1 M (THF)) TBAF gegeben und die Reaktionsmischung wurde unter leichtem Erwärmen gerührt. Nach 20 min erfolgten die Zugabe von 10 mL ges. NH_4Cl-Lsg., die Phasentrennung und die Extraktion der wässrigen Phase mit Et_2O (3x 15 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 10 mL ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2, PE:EE = 5:1) wurden 752 mg (3.51 mmol, η = 90 %) Alkohol **380** erhalten.

Molmasse: $M(C_{14}H_{14}O_2) = 214.2\ ^{g}/_{mol}$

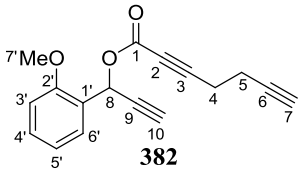
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.02 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H, **H**-7), 2.41-2.56 (m, 4H, **H**-4,5), 2.96 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H, O**H**), 3.89 (s, 3H, OMe), 5.72 (td, *J* = 2.0, 5.7 Hz, 1H, **H**-1), 6.90 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, **H**-3'), 6.98 (dt, *J* = 1.2, 7.5 Hz, 1H, **H**-5'), 7.30 (ddd, *J* = 1.8, 7.5, 8.2 Hz, 1H, **H**-4'), 7.61 (dd, *J* = 1.8, 7.5 Hz, 1H, **H**-6')

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 18.8 (**C**H_2), 19.1 (**C**H_2), 55.6 (**C**H_3, OMe), 61.3 (**C**H, C-1), 69.4 (**C**H, C-7), 80.4 (**C**), 82.8 (**C**), 85.0 (**C**), 110.8 (**C**H, C-3'), 120.9 (**C**H, C-5'), 128.1 (**C**H), 129.0 (**C**, C-1'), 129.7 (**C**H), 156.9 (**C**, C-2')

FT-IR ϑ [cm^{-1}] = 753 (s), 829 (w), 918 (w), 939 (w), 988 (m), 1024 (m), 1103 (m), 1240 (s), 1286 (m), 1437 (m), 1462 (m), 1489 (m), 1600 (m), 2837 (w), 2916 (w), 3287 (m), 3448 (br)

MS (ESI (+), $^{m}/_{z}$ (%)) = 237.1 (100, $[M+Na]^+$); 238.1 (16)

HR-MS (ESI (+), $^{m}/_{z}$): ($C_{14}H_{14}O_2$ + Na) berechnet: 237.0891
gefunden: 237.0899



382

Hepta-2,6-diinsäure-(1-(2-methoxyphenyl)-prop-1-inyl)-ester (**382**)

Entsprechend **AAV 2** wurden 1.04 g (6.41 mmol, 1.0 äq.) 1-(2-Methoxyphenyl)-prop-2-in-1-ol **212** mit 811 mg (6.65 mmol, 1.04 äq.) Hepta-2,6-diinsäure **379** verestert. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2, PE:Et_2O = 7:1) wurden 1.55 g (5.72 mmol, η = 89 %) Triinester **382** erhalten.

Molmasse: $M(C_{17}H_{14}O_3) = 266.3\ ^{g}/_{mol}$

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.04 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H, **H**-7), 2.42-2.59 (m, 4H, **H**-4,5), 2.65 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, **H**-10), 3.84 (s, 3H, OMe), 6.85 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, **H**-8), 6.90 (dd, *J* = 1.0, 8.2 Hz, 1H, **H**-3'), 7.01 (dt, *J* = 1.2, 7.6 Hz, 1H, **H**-5'), 7.36 (ddd, *J* = 1.8, 7.6, 8.2 Hz, 1H, **H**-4'), 7.70 (dd, *J* = 1.8, 7.6 Hz, 1H, **H**-6')

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 17.2 (**C**H_2), 18.9 (**C**H_2), 55.7 (**C**H_3, OMe), 61.7 (**C**H, C-8), 70.1 (**C**H, C-7), 73.5 (**C**, C-2), 75.7 (**C**H, C-10), 79.9 (**C**), 81.5 (**C**), 87.8 (**C**, C-3), 110.9 (**C**H, C-3'), 120.7 (**C**H, C-5'),123.6 (**C**, C-1'), 129.1 (**C**H), 130.9 (**C**H), 152.3 (**C**, C-1), 156.8 (**C**, C-2')

FT-IR $\tilde{\upsilon}$ [cm^{-1}] = 749 (m), 907 (m), 997 (w), 1024 (m), 1061 (m), 1230 (s), 1287 (w), 1464 (m), 1492 (m), 1602 (m), 1709 (s), 2125 (w), 2236 (m), 2841 (w), 2940 (w), 3289 (m)

F Literaturverzeichnis und Anmerkungen

[1] Böhm, J. H.; Klebe; G.; Kubinyi, H. „Wirkstoffdesign“ *Spektrum Akademischer Verlag*, Heidelberg-Berlin-Oxford **1996** (a) Kapitel 1 S. 9 - 28; (b) Kapitel 24 S. 437ff

[2] Grabley, S.; Thiericke, R. (Hrsg.) „Drug Discovery from Nature“ *Springer-Verlag*, Berlin-Heidelberg **1999** (a) Kapitel 1 (Grabley, S.; Thiericke, R.), S. 3 - 5; (b) Kapitel 5 (Bertels, S.; Frormann, S.; Jas, G.; Bindseil, K.U.), S. 84 - 85; (c) Kapitel 7 (Gräfe, U.), S. 117; (d) Kapitel 11 (Thiericke, R.; Grabley, S.; Sattler, I.), S. 191 - 209

[3] Newman, D. J.; Cragg, G. M.; Snader, K. M. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1022

[4] Newman, D. J.; Cragg, G. M. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 461

[5] Newman, D. J. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 2589

[6] Harvey, A. L. *Drug Discovery Today* **2008**, *13*, 19/20, 894

[7] Häbich, D.; Hinzen, B.; von Nussbaum, F.; Brands, M.; Weigand, S. *Angew. Chemie* **2006**, *118*, 5194

[8] Spellberg, B.; Powers, J. H.; Brass, E. P.; Miller, G. L.; Edwards, J. E. *Clin. Infect. Dis.* **2004**, *38*, 1279

[9] Sevice, R. F. *Science* **2004**, *303*, 1796

[10] Hopwood, D. A. „Streptomyces in Nature and Medicine – The Antibiotic Makers“ *Oxford University Press Inc.*, New York **2007**, (a) Einleitung S. 3-7; (b) Kapitel 2 „Antibiotic Discovery and Resistance” S. 28 -50; (c) Kapitel 8 „Unnatural Natural Products” S. 165 -192; (d) Kapitel 1 „Actinomycetes and Antibiotics” S. 8-27; (e) Kapitel 5 „From Chromosome Map to DNA Sequence“ S. 103-123

[11] Koehn, F. E.; Carter, G. T.; *Nature Rev.* **2005**, *4*, 206

[12] Nicolaou, K. C.; Winssinger N.; Pastor, J.; Ninkovic, S.; Sarabia, F.; He, Y.; Vourloumis, D.; Yang, Z.; Li T. *Nature* **1997**, *387*, 268

[13] Koch, M. A.; Schuffenhauer, A., Scheck, M.; Wetzel, S., Casaulta, M.; Odermatt, A.; Ertl, P.; Waldmann, H. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2005**, *102*, 17272

[14] Dewick, P. M.; „ Medicinal Natural Products“ *John Wiley & Sons Ltd*, Chichester **2003**, (a) Kapitel 2, S. 7 – 8; (b) Kapitel 3 S. 35-120 (89ff.) (c) Kapitel 5 S.167-289

[15] Hudlický, T.; Reed, J. W. „The Way of Synthesis“ *Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA*, Weinheim **2007**

[16] Nicolaou, K. C.; Vourloumis, D.; Winssinger, N.; Baran, P. S.; *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1, 46

[17] Zimmermann, A. „[2+2+2]-Cycloaddition elektronenarmer Alkine – Anwendung in der Synthese von Phthaliden und in der asymmetrischen Totalsynthese von Alcyopterosin E, Alcyopterosin L und Alcyopterosin M“ *Dissertation* Münster **2006**

[18] Witulski, B.; Zimmermann A. *Synlett* **2002**, 1855

[19] Witulski, B.; Zimmermann, A.; Gowans, N. D.; *Chem. Commun*. **2002**, *8*, 2984

[20] Witulski, B.; Tran, H.-A.; Welsh, T. *Org. Lett*. **2010**, *12*, 24, 5644

[21] Rohr, J.; Thiericke, R. *Nat. Prod. Rep*. **1992**, *9*, 2, 103

[22] Krohn, K.; Rohr, J. *Topics Curr. Chem.* **1997**, *188*, 127

[23] Carreño, M. C.; Urbano, A. *Synlett* **2005**, *1*, 1

[24] Zeeck, A.; Rohr, J. *J. Antibiot*. **1987**, *40*, 4, 459

[25] Zähner, H.; Drautz, H.; Rohr, J.; Zeeck, A. *J. Antibiot*. **1986**, *39*, 12, 1657

[26] Internetauftritt WHO: http://www.who.int/topics/infectious_diseases/en/ (01/20**11**)

[27] Nathan, C. *Nature* **2004**, *431*, 899

[28] Elz, S. „Medizinische Chemie“ *Vorlesungsskript*, Universität Regensburg **2005**

[29] Steinhilber, D.; Schubert-Zsilavecz, M.; Roth, H.-J. „Medizinische Chemie – Targets und Arzneistoffe“ *Deutscher Apotheker Verlag* Stuttgart **2005** Kapitel 13, S. 503 -594

[30] Meyers, B. R. „Anthmicrobial Therapy Guide“, 16. Aufl., *Antimicrobial Prescribing*, Newtown, USA **2004**

[31] Dieterich, H. A.; Mutschler, E. „Antiinfektiva“ *Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH*, Stuttgart **1998**

[32] Hakenbeck, R.; Grebe, T.; Zahner, D.; Stock, J. B. *Mol. Microbiol*. **1999**, *33*, 673

[33] Wright, G. D. *Curr. Opin. Microbiol*. **1999**, *2*, 499

[34] Lambert, P. A. *J. Appl. Microbiol*. *Symp. Suppl*. **2002**, *92*, 46S

[35] Li, X. Z.; Nikaido, H. *Drugs* **2004**, *64*, 159

[36] McKeegan, K. S.; Borges-Walmsley, M. I.; Walmsley, A. R. *Curr. Opin. Pharmacol*. **2004**, *4*, 479

[37] Nelson, M. L. *Curr. Med. Chem. Anti-Cancer Agents* **2002**, *1*, 35

[38] Kaatz, G. W. *Expert Opin. Emerging Drugs* **2002**, *7*, 223

[39] Wiggins, P. *Expert Opin. Invest. Drugs* **2004**, *13*, 889

[40] Kesenheimer, C. „Konvergente und asymmetrische Totalsynthese von (-)-Tetrangomycin und (-)-8-O-Methyltetrangomycin via intramolekularer kobalt-vermittelter [2+2+2]-Cycloaddition“ *Dissertation*, Universität Konstanz **2007**

[41] Mutschler, E.; Geisslinger, G.; Kroemer, H. K.; Schäfer-Korting, M. „Mutschler Arneimittelwirkungen – Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie“ (8. Aufl.) *Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH*, Stuttgart **2001**, Kapitel 11.3 S. 783-830

[42] Corey, E. J.; Hopkins, P. B.; Yoo, S.-E.; Kim, S.; Nambiar, K. P.; Falck, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 23, 7131

[43] Woodward R. B.; Logusch, E.; Nambiar, K. P.; Sakan, K.; Ward, D. E.; Au-Yeung, B. W.; Balaram, P.; Browne, L. J.; Card, P. J.; Chen, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 11, 3215

[44] Hansen, L. H.; Mauvais, P., Douthwaite, S. *Mol. Microbiol*. **1999**, *31*, 623

[45] Schluenzen, F.; Zarivach, R.; Harms, J.; Bashan, A.; Tocilj, A.; Albrecht, R.; Yonath, A.; Fransceschi, F. *Nature* **2001**, *413*, 814

[46] Milton, E. D.; Hewitt, C. L.; Harwood, C. R. *FEMS Microbiol. Lett*. **1992**, *76*, 141 .

[47] Tait-Kamrath, A.; Clancy, J.; Cronan, M.; Dib-Hajj, F.; Wondrack, L.; Yuan, W.; Sutcliffe, J. *Antimicrob. Agents Chemother*. **1997**, *41*, 2251

[48] Doern, G. V.; Heilmann, K. P.; Huynh, H. K.; Rhomberg, P. R.; Coffman, S. L.; Brueggemann, A. B. *Antimicrob. Agents Chemother*. **2001**, *45*, 1721

[49] Wondrack, L.; Massa, M.; Yang, B. V.; Sutcliffe, J. *Antimicrob. Agents Chemother*. **1996**, *40*, 992

[50] Roberts, M. C.; Sutcliffe, J.; Courvalin, P.; Jensen, L. B.; Rood, J.; Seppala, H. *Antimicrob. Agents Chemother*. **1999**, *43*, 2823

[51] Zhanel, G. G.; Walters, M.; Noreddin, A.; Vercaigne, L. M.; Wierzbowski, A.; Embil, J. M.; Gin, A. S.; Douthwaite, S.; Hoban, D. J.; *Drugs* **2002**, *62*, 1771

[52] Muxfeldt, H.; Shrader, S.; Hansen, P.; Brockmann, H. *J. Am. Chem. Soc*. **1968**, *90*, 4748

[53] Wu, Y.-J.; Su, W.-G. *Curr. Med. Chem*. **2001**, *8*, 1727

[54] Nilius, A. M.; Ma, Z. *Curr. Opin. Pharmacol.* **2002**, *2*, 1

[55] Agouridas, C.; Denis, A.; Auger, J. M.; Benedetti, Y.; Bonnefoy, A.; Bretin, F.; Chantot, J.-F.; Dussarat, A.; Fromentin, C.; D’Ambrières, S. G.; Lachaud, S.; Laurin, P.; Le Martret, O.; Loyau, V.; Tessot, N. *J. Med. Chem*. **1998**, *41*, 4080

[56] Denis, A.; Agouridas, C.; Auger, J.-M.; Benedetti, Y.; Bonnefoy, A.; Bretin, F.; Chantot, J.-F.; Dussarat, A.; Fromentin, C.; D’Ambrières, S. G.; Lachaud, S.; Laurin, P.; Le Martret, O.; Loyau, V.; Tessot, N.; Pejac, J.-M.; Perron, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **1999**, *9*, 3075

[57] Xiong, Y.-Q.; Le, T. P. *Drugs Today* **2001**, *37*, 617

[58] Raja, A.; Lebbos, J.; Kirkpatrick, P. *Nat. Rev. Drug Discovery* **2004**, *3*, 733

[59] Graul, A.; Castaner, J. *Drugs Future* **1998**, *23*, 591

[60] Akritopoulou-Zanze, I.; Sowin, T. J. *J. Comb. Chem*. **2001**, *3*, 301

[61] Bérdy, F. *J. Antibiot*. **2005**, *58*, 1

[62] Moberg, C. L. „René Dubos: friend of the good earth." *ASM Press*, Washington DC, USA **2005**

[63] Woodruff, H. B. „A soil microbolgist's odyssey" *Annual Review of Microbiology*, **1981**, *35*, 1-28

[64] Waksman, S. A.; Bugie, E.; Schatz, A. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med*. **1944**, *55*, 66

[65] *J. Bacteriol*. **2008**, *190*, 16 (Titelbild, © **2008** *American Society for Microbiology*) Mit Genehmigung von Shank, E. und der *American Society for Microbiology*

[66] *J. Bacteriol*. **2003**, *185*, 20 (Titelbild, © **2003** *American Society for Microbiology*) Mit Genehmigung der *American Society for Microbiology*

[67] Ōmura, S. *Microbiol. Rev.* **1986**, *50*, 3, 259

[68] Harz, C. „*Actinomyces bovis*, ein neuer Schimmel in den Geweben des Rindes" *Jahresbericht der Kaiserlichen Central-Thierarznei-Schule in München*, München **1877 / 78**, 125

[69] Mayer, A. „Untersuchungen zur Funktion und Spezifität von Glykosyltransferasen" *Dissertation*, Universität Freiburg **2005**

[70] Volff, J. N.; Altenbuchner, J. *FEMS Microbiol. Lett*. **2000**, *186*, 2, 143

[71] Sonenshein, A. L.; Hoch J. A.; Losick, R. (Hrsg.) „Bacillus subtilis and other gram-positive bacteria: physiology, biochemistry, and molecular genetics." *American Society for Microbiology*, Washington, D.C. **1993**; Kapitel „Streptomyces genetics" (Chater, K. F.; Hopwood, D. A.), S. 83-99

[72] Kieser, T.; Bibb, M. J.; Buttner, M. J.; Chater, K. F. Hopwood, D. A. „Practical Streptomyces Genetics" *The John Innes Foundation*, Norwich, U.K. **2000**, Kapitel „General introduction to actinomycete biology", S. 1-42

[73] Internetauftritt: Institut für Industrielle Genetik, Forschungsgruppe Prof. Mattes (03 / **2011**) http://www.uni-stuttgart.de/iig/forschung/mattes/streppis.html

[74] Gerber, N.N.; Lechevalier, H. A. *Applied Microbiology* **1965**, *13*, 6, 935

[75] Internetseite: (01 /**2011**) http://microbewiki.kenyon.edu/index.php/Streptomyces

[76] Faust, B. „Untersuchungen zur Biosynthese von Urdamycin A und Herstellung neuer Naturstoffe mittels molekularbiologischer Methoden" *Dissertation*, Universität Tübingen **2000**

[77] Internetauftritt: Bibb, M. J. *John Innes Centre*, Norwich, U.K (12 / **2010**) http://www.jic.ac.uk/staff/mervyn-bibb/

[78] Brun, Y. V.; Skimkets, C. J. (Hrsg.) "Actinomycete development, antibiotic production and phylogeny: questions and challenges" *ASM Press* Washington **2000**, S. 11 – 31 (Champness, W.)

[79] Frerich, A. „Molekularbiologische Untersuchungen zur Biosynthese glykosidierter Arzneistoffe" *Dissertation*, Universität Freiburg **2006**

[80] Martin, M. F.; Liras, P. *Annu. Rev. Microbiol*. **1989**, *43*, 173

[81] Mittler, M. „Kristallstruktur und Funktion der *C*-Glykosyltransferase UrdGT2 aus Streptomyces fradiae" *Dissertation*, Universität Freiburg **2007**

[82] Walsh, C. T. „Antibiotics: Actions, origins, resistance" *ASM Press*, Washington **2003**

[83] Kunstmann, M.P.; Mitscher, L. A. *Antimicrob. Agents Chemother*. **1965**, 832

[84] Kunstmann, M.P.; Mitscher, L. A. *J. Org. Chem*. **1966**, *3*1, 2920

[85] Drautz, H.; Rohr, J.; Zeeck, A.; Zähner, H. *J. Antibiot*. **1986**, *39*, 1657

[86] Hoffmeister, D. „Untersuchungen zur Desoxyzuckerbiosynthese und -übertragung in Streptomyces fradiae Tü2717" *Dissertation*, Universität Freiburg **2002**

[87] Omura, S.; Nakagawa, A.; Fukamachi, N.; Miura, S.; Takahashi, Y.; Komiyama, K.; Kobayashi, B. *J. Antibiot.* **1988**, *41*, 812

[88] Hertweck, C. *Angew. Chem*. **2009**, *121*, 26, 4782

[89] Hopwood, D. A. *Chem. Rev*. **1997**, *97*, 7, 2465

[90] Staunton, J.; Weissman, K. J. *Nat.Prod.Rep.* **2001**, *18***,** 380

[91] Donadio, S.; Staver, M. J.; McAlpine, J. B.; Swanson, S. J.; Katz, L. *Science* **1991**, *252*, 5006, 675

[92] Bevitt, D. J.; Cortés, J.; Haydock, S. F.; Leadlay, P. F. *Eur. J. Biochem.* **1992**, *204*, 1, 39

[93] Shen, B. *Top. Curr. Chem*. **2000**, *209*, 1

[94] Rawlings, B. J. *Nat. Prod. Rep*. **1999**, *16*, 425

[95] Hertweck, C.; Luzhetskyy, A.; Rebets, Y.; Bechthold, A. *Nat. Prod. Rep*. **2007**, *24*, 162

[96] Bechthold, A.; Domann, S.; Faust, B.; Hoffmeister, D.; Stockert, S.; Trefzer, A.; Weitnauer, G. und Westrich, L. *ChemotherapieJournal* **1999**, *8*, 4, 130

[97] Decker, H.; Haag, S. *J. Bacteriol*. **1995**, *177*, 21, 6126

[98] Bechthold, A.; Faust, B.; Hoffmeister, D. *et al. Mikrobiology* **2000**, *146*, 147

[99] Bechthold, A.; Rohr J.; Hoffmeister, D. *et al. Chem. & Biol*. **2000**, *7*, 11, 821

[100] Funa, N.; Ohnishi, Y.; Fujii, I.; Shibuya, M.; Ebizuka, Y.; Horinouchi, S. *Nature* **1999**, *400*, 6747, 897

[101] Moore, B. S.; Hertweck, C.; Hopke, J. N.; Izumikawa, M.; Kalaitzis, J. A.; Nilsen, G.; O'Hare, T.; Piel, J.; Shipley, P. R.; Xiang, L.; Austin, M.B.; Noel, J. P. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 12, 1956

[102] Moore, B. S.; Hopke, J. N. *ChemBioChem* **2001**, *2*, 35

[103] Pfeifer, V.; Nicholson, G. J.; Ries, J.; Recktenwald, J.; Schefer, A. B.; Shawky, R. M.; Schröder, J.; Wohlleben, W.; Pelzer, S. *J. Biol. Chem.* **2001**, *276*, 38370

[104] Seshime, Y.; Juvvadi, P. R.; Fujii, I.; Kitamoto, K. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2005**, *331*, 253

[105] Fischbach, M. A.; Walsh, C. T. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 3468

[106] Rohr, J. *Disseration*, Georg-August-Universität, Göttingen **1984**

[107] Apichaisataienchote, B.; Korpardiskul, V.; Fotso, S.; Laatsch, H. *Kasetsart J. (Nat. Sci.)* **2006**, 40, 335

[108] Waksman; S. A.; Lechevalier, H. A. *Science* **1949**, *109*, 305

[109] Doornenbal, H. *Can. J. Comp. Med. Vet. Sci.* **1965**, *29*, 179

[110] Hoffmeister, D.; Ichinose, K.; Domann, S.; Faust, B.; Trefzer, A.; Dräger, G.; Kirschnig, A.; Fischer, C.; Künzel, E., Bearden, D. W.; Rohr, J.; Bechthold, A. *Chem. & Biol.* **2000**, *7*, 11, 821

[111] Faust, B.; Hoffmeister, D.; Weitnauer, G.; Westrich, L.; Haag, S.; Schneider, P.; Decker, H.; Künzel, E.; Rohr, J.; Bechthold, A. *Microbiol.* **2000**, *146*, 147

[112] Künzel, E.; Faust, B.; Oelkers, C.; Weissbach, U.; Bearden, D. W.; Weitnauer, G.; Westrich, L.; Bechthold, A.; Rohr, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 48, 11058

[113] Fedoryshyn, M.; Nur-e-Alam, M.; Zhu, L.; Luzhetskyy, A.; Rohr, J.; Bechthold, A. *J. Biotechnol.* **2007**, *13*0, 1, 30

[114] Hoffmeister, D.; Weber, M.; Dräger, G.; Ichinose, K.; Dürr, C.; Bechthold, A. *ChemBioChem* **2004**, *5*, 3, 369

[115] Luzhetsky, A.; Bechthold, A. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2008**, *80*, 945

[116] Rohr, J.; Beale, J. M.; Floss, H. G. *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 7, 1151

[117] Gould, S. J.; Cheng, X.-C.; Melville, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1800

[118] Rohr, J.; Udvarnoki, G.; Henkel, T.; Machinek, R. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4, 1274

[119] Federenko, V. A.; Baig, I.; Kharel, M.; Kobylyanskyy, A.; Zhu, L.; Rebets, Y.; Ostash, B.; Luzhetskyy, A.; Bechthold, A.; Rohr, J. *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 8006

[120] Zhu, L; Ostash, B.; Rix, U.; Nur-e-Alam, M.; Mayers, A.; Luzhetskyy, A.; Mendez, C.; Salas, J. A.; Bechthold, A.; Federenko, V.; Rohr, J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2, 631

[121] Trefzer, A.; Hoffmeister, D.; Künzel, E.; Stockert, S.; Weitnauer, G.; Westrich, L.; Rix, U.; Fuchser, J.; Bindseil, K. U.; Rohr, J.; Bechthold, A. *Chem. & Biol*. **2000**, *7*, 2, 133

[122] Bechthold, A.; Trefzer, A.; Salas, J. A. *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 283

[123] Dürr, C., Hoffmeister, D., Wohlert, S. E., Ichinose, K., Weber, M., Von Mulert, U., Thorson, J. S.; Bechthold, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 22, 2962

[124] Carothers, W. H.; Coffman, D. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, *54*, 10, 4071

[125] Tomaszewski, J. E.; Manning, W. B.; Muschik, G. M. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 971

[126] Guingant, A.; Barreto, M. M. *Tetrahedron Lett*. **1987**, *28*, 3107

[127] Larsen, D. S.; O'Shea, M. D.; Broker, S. *Chem. Commun*. **1996**, 203

[128] Larsen, D. S.; O'Shea, M. D.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1995**, 8, 1019

[129] Sulikowski, G. A.; Boyd, V. A. *J. Am. Chem. Soc*. **1995**, *117*, 32, 8472

[130] Carreño, C. M; Urbano, A.; Di Vitta, C. *Chem. Commun*. **1999**, 817

[131] Carreño, C. M; Urbano, A.; Di Vitta, C. *Chem.-Eur. J.* **2000**, *6*, 906

[132] Trost, B. M.; Romero, A. G. *J. Org. Chem.* **1986**; *51*; 12, 2332

[133] Atta-Ur-Rahman; Le Quesne, P. E. (Hrsg.) „Natural Product Chemistry 3" *Springer-Verlag*, Berlin, Heidelberg **1988** S. 305- 315 (Steglich, W.; Billen, G.; Karl, U.; Scholl, T.; Stroech, K. D.)

[134] Toshima, K.; Matsumara, S.; Nakata, M.; Miki, Y.; Matsuo, G. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 19, 7101

[135] Krohn, K. Khanbabaee, K.; Micheel, J. *Liebigs Ann. Chem*. **1995**, 1529

[136] Fleming, I.; Henning, R.; Plaut, H. *J. Chem. Soc. Chem. Commun*. **1984**, 1, 29

[137] Krohn, K. Ballwanz, F.; Baltus, W. *Liebigs Ann. Chem*. **1993**, 911

[138] Matsumoto, T.; Yamaguchi, H.; Hamura, T.; Tanabe, M.; Kuriyama, Y.; Suzuki, K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8383

[139] Yamaguchi, H.; Konegawa, T.; Tanabe, M.; Nakamura, T.; Matsumoto, T.; Suzuki, K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8389

[140] Matsumoto, T.; Yamaguchi, H.; Tanabe, T.; Yasui, Y.; Suzuki, K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8393

[141] Hauser, F. M.; Rhee, R. P. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1, 178

[142] Pederson, S. F.; Freudenberger, J. H.; Konradi, A. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 20, 8014

[143] Ghorai, S. K. Roy, H.; Bandopadhyay, M.; Mal, D. *J. Chem. Res. Synop*. **1999**, 30

[144] Mal, D.; Roy, H. N. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1999**, 21, 3167

[145] Patil, M. L.; Borate, H. B.; Ponde D. E., Bhawal, B. M.; Deshpande V. H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4437

[146] Patil, M. L.; Borate, H. B.; Ponde, D. E.; Deshpande, V. H. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6115

[147] Snieckus, V.; Katsuura, K. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1, 9

[148] Katsuura, K. Snieckus, V. *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 124

[149] Uemura, M:; Take K.; Hayashi, Y. *J. Chem. Soc. Chem. Commun*. **1983**, 15, 858

[150] Jaramillo, C.; Knapp, S. *Synthesis* **1994**, *1*, 1

[151] Danishefsky, S. J.; Uang, B. J.; Quallich, G. *J. Am. Chem. Soc*. **1984**, *106*, 2453

[152] Danishefsky, S. J.; Uang, B. J.; Quallich, G.; *J. Am. Chem. Soc*. **1985**, *107*, 1285

[153] Tius, M. A.; Gomez-Galeno, J.; Gu, X.-q.; Zaidi, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 15, 5775

[154] Yamaguchi M.; Okuma, T.; Horiguchi, A.; Ikeura, C.; Mininami, T. *J. Org. Chem*. **1992**, *57*, 1647

[155] Krohn, K.; Böker, N.; Flörke, U.; Freund, C. *J. Org. Chem*. **1997**, *2*, 8, 2350

[156] McDonald, F. E.; Zhu, H. Y. H.; Holmquist, C. R. *J. Am. Chem. Soc*. **1995**, *117*, 24, 6605

[157] Sulikowski, G. A.; Bayd., V. A.; Drake, B. E. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3191

[158] Brückner R. „Reaktionsmechanismen“ 2. Aufl., *Spektrum Akademischer Verlag*, Heidelberg, Berlin **2003** (a) Kapitel 6.2, S. 263-275; (b) Kapitel 14.3 S. 592- 616; (c) Kapitel 17.3 S.740-769; (d) Kapitel 3 S.105-159

[159] Suzuki, K. *Pure & Appl. Chem*. **1994**; *66*; 7; 1557

[160] Dichlorobis(cyclopentadienyl)hafnium: (03/2010) http://www.mrw.interscience.wiley.com/eros/articles/rd089s/frame.html

[161] Ben, A.; Yamauchi, T.; Matsumoto, T.; Suzuki, K. *Synlett* **2004**; *2*; 225

[162] Matsumoto, T.; Katsuki, M.; Suzuki, K. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1005

[163] Kometani; T.; Kondo, H.; Fujimori, Y. *Synthesis* **1988**, 1005

[164] Matsumoto, T.; Sohma, T.; Yamaguchi, H.; Suzuki, K. *Chem. Lett*. **1995**, *24*, 8, 677

[165] Yamauchi; T.; Watanabe, Y.; Suzuki, K.; Matsumoto, T. *Synthesis* **2006**, *17*, 2818

[166] Yamauchi, T.; Watanabe, Y.; Suzuki, K.; Matsumoto, T. *Synlett* **2006**, *3*, 399

[167] Larsen, D. S.; Simpson, J.; Osman, H. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4092

[168] Berthelot, C. R. *Acad. Sci.* **1866**, *62*, 905

[169] Dassonneville, B. „Synthesis of Carbolines and Analogues via Rhodium-catalyzed [2+2+2] Cycloaddition with Alkynyl-Ynamides – Application to the Total Synthesis of Alkaloids“ *Dissertation*, Universität Mainz **2010**

[170] Ramsay, W. *Philos. Mag.* **1876**, *5*, 269

[171] Reppe, W.; Schweckendieck, W. J., *Liebigs Ann. Chem*. **1948**, *560*, 104-116

[172] Vollhardt, K. P. C. *Angew. Chem*. **1984**, *96*, 8, 525

[173] Müller, E. *Synthesis* **1974**, 761

[174] Louie, J.; Chopade, P. R. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2307

[175] Shore, N. E. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 7, 1081

[176] Saito, S.; Yamamoto, Y. *Chem. Rev*. **2000**, *100*, 2901

[177] Lautens M.; Klute, W.; Tam, W. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1, 49

[178] Yamamoto, Y. *Current Org. Chem*. **2005**, *9*, 6, 503

[179] Kotha, S.; Brahmachary, E.; Lahiri, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4741–4767

[180] Groth, U.; Huhn, T.; Kesenheimer, C.; Kalogerakis, A. *Synlett* **2005**, *11*, 1758

[181] Yamamoto, Y.; Ishii, J.-i.; Nishiyama, H.; Itoh, K. *J. Am. Chem. Soc*. **2005**, *127*, 26, 9625

[182] Yamamoto, Y.; Ishii, J.-i.; Nishiyama, H.; Itoh, K. *J. Am. Chem. Soc*. **2004**, *126*, 12, 3712

[183] Yamamoto, Y.; Kinpare, K.; Saigoku, T.; Nishiyama, H.; Itoh, K. *Org. Biomol. Chem*. **2004**, *2*, 1287

[184] Tanaka, K.; Osaka, T.; Noguchi, K.; Hirano, M. *Org. Lett*. **2007**, *9*, 7, 1307

[185] Grigg, R.; Kilner, C.; Senthilnanthanan, M.; Seabourne, C. R.; Sridharan, V.; Murrer, B. A. *ARKIVOC* **2007**, *11*, 145

[186] Bianchini, C.; Caulton, K. G.; Chardon, C.; Eisenstein, O.; Folting, K.; Johnson, T. J.; Meli, A.; Peruzzini, M.; Rauscher, D. J.; Streib, W. E.; Vizza, F. *J. Am. Chem. Soc*. **1991**, *113*, 13, 5127

[187] Diercks, R.; Eaton, B. E.; Gürtzgen, S.; Jalisatgi, S.; Matzger, A. J.; Radde, R. H.; Vollhardt, K. P. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8247

[188] Dinjus, E.; Walter, O.; Ernst, C.; Arzberger, S.; Görls, H. *J. Prakt. Chem.* **1999**, *341*, 8, 801

[189] Smith, E. H.; Bhatarah, P. J. *Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1992**, 17, 2163

[190] Grigg, R.; Scott, R.; Stevenson, P. *Tetrahedron Lett*. **1982**, *23*, 2691

[191] Grigg, R.; Scott, R.; Stevenson, P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1988**, 6, 1357

[192] Tanaka, K.; Shiasaka, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 24, 4697

[193] Tanaka, K.; Nishida, G.; Wada, A.; Noguchi, K. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2004**, *43*, 6510

[194] Yamamoto, Y.; Ogawa, R.; Itoh, K. *Chem. Commun*. **2000**, 7, 549

[195] Yamamoto, Y.; Kitahara, H.; Ogawa, R.; Itoh, K. *J. Org. Chem*. **1998**, *63*, 26, 9610

[196] Yamamoto, Y.; Hattori, K.; Nishiyama, H. *J. Am. Chem. Soc*. **2006**, *128*, 25, 8336

[197] Yamamoto, Y.; Hattori, K.; Ishii, J.-i.; Nishiyama, H. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 4294

[198] Groth, U.; Kalogerakis, A. *Org. Lett*. **2003**, *5*, 6, 843

[199] Groth, U.; Kalogerakis, A. *Synlett* **2003**, *12*, 1886

[200] Groth, U.; Kesenheimer, C. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 12, 2507

[201] Bruntner, C.; Binder, T.; Pathom-aree, W.; Goodfellow, M.; Bull, A. T.; Potterat, O.; Puder, C.; Hörer, S.; Schmid, A.; Bolek, W.; Wagner, K.; Mihm, G.; Fiedler, H.-P. *J. Antibiot*. **2005**, *58*, 5, 346

[202] Marschalk, C.; König, F.; Ouroussoff, N. *Bull. Soc. Chim. France* **1936**, *3*, 1545-1575

[203] Griesbeck, A. G.; Mattay, J. (Hrgs.) „Molecular and supramolecular photochemistry: Vol. 12 Synthetic Organic Photochemistry" *Marcel Dekker*, New York **2005** (a) Kapitel 2 „Abstraction of γ-Hydrogens by Excited Carbonyls" S. 11- 39 (Wagner, P. J.); (b) Kapitel 11 „Photo-oxygenation of the [4+2] and [2+2] Type" S. 299-363 (Iesce, M. R.)

[204] Kaliappan, K. P.; Ravikumar, V. *J. Org. Chem*. **2007**, *72*, 16, 6116

[205] Evans, P. A. (Hrsg.) „Modern Rhodium-Catalyzed Organic Reactions" Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim **2005**, Kapitel 4 „Recent Advances in Rhodium(I)-Catalyzed Asymmetric Olefin Isomerization and Hydroacylation Reactions" S. 79-92 (Fu, C. G.)

[206] Murahashi, S.-I. (Hrsg.) „Ruthenium in Organic Synthesis" Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim **2004**, Kapitel 2 „Hydrogenation and Transfer Hydrogenation" S 3-52 (Kiamura, M.; Noyori, R.)

[207] Leffingwell, C. J. (02 / **2011**) http://www.leffingwell.com/menthol10/menthol10.htm

[208] Leffingwell, C. J. „*BASF Menthol Process*" **2010**, (02 / **2011**) http://www.leffingwell.com/menthol13/menthol_basf.htm

[209] Dietrich, K. (BASF) „Chipros" *Vortrag*, Universität Mainz 23.10.**2008**

[210] Karl, U.; Simon, A. *Speciality Chemicals Magazine* **2010**, 36

[211] Faber, K.; Hall, M.; Hauer, B.; Stuermer, R.; Kroutil, W. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 3058

[212] Harashima, S.; Oda, O.; Amemiya, S.; Kojima, K. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 16/17, 2773

[213] Schwab, H.; Lidauer, A.; Gudelj-wyletal, M.; Pressnig, M.; Faber, K.; Pogorevc, M.; Trauthwein, H. *PCT Int. Appl.* DEGUSSA AG **2003**, WO/2003/031625

[214] Lewinsohn, E.; Schalechet, F.; Wilkinson, J.; Matsui, K.; Tadmor, Y.; Nam, K.-H.; Amar, O.; Lastochkin, E.; Larkov, O.; Ravid, U.; Hiatt, W.; Gepstein, S.; Pichersky, E. *Plant Physology* **2001**, *127*, 1256

[215] Pichersky, E.; Lewinsohn, E.; Croteau, R. *Arch. Biochem. Biophys*. **1995**, *316*, 2, 803

[216] Singer, H.; Schmitt, H. J. *J. Organomet. Chem.* **1978**, *153*, 2, 165

[217] Wang, Y.; Liu, Y.-H.; Lin, Y.-C.; Lee, C.-C. *Organometallics* **2005**, *24*, 1,136

[218] Trost, B. A.; Rudd, M. T. *Org. Lett*. **2003**, *5*, 24, 4599

[219] Padwa, A.; Wong, G. S. K. *J. Org. Chem*. **1986**, *51*, 16, 3125

[220] Stille, J. K.; Rudisill, D. E. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 25, 5856

[221] Schweikert, T. „Synthese und photophysiklische Eigenschaften funktionalisierter 1-Oligoalkinylamide“ *Dissertation*, Universität Mainz **2007**

[222] Hofmeister, H.; Annen, K.; Laurent, H:; Wiechert, R. *Angew. Chem. Int. Ed*. **1984**, *23*, 9, 727

[223] Hoppe, D.; Gralla, G.; Wibbeling, B. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 13, 2193

[224] Nissen, F. „Synthese von Carbolinen durch übergangsmetall-katalysierte [2+2+2]-Cycloaddition von Alkinen und Nitrilen: Ein neuer Weg zur Totalsynthese von Lavendamycin“ *Dissertation*, Universität Mainz, **2008**

[225] Nissen, F.; Detert, H. *Eur. J. Org. Chem*. **2011** http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ejoc.201100131/abstract

[226] Dassonneville, B.; Witulski, B.; Detert, H. *Eur. J. Org. Chem*. **2011** http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ejoc.201100121/abstract

[227] Alayrac, C.; Witulski, B. *Angew. Chem*. **2002**, *114*, 17, 3415

[228] Stang, P. J. Zhdankin, V. V. *Chem. Rev*. **1996**, *96*, 1123

[229] Witulski, B.; Stengel, T. *Angew. Chem. Int. Ed*. **1998**, *37*, 4, 489

[230] Witulski, B.; Stengel, T. *Angew. Chem. Int. Ed*. **1998**, *38*, 16, 2426

[231] Stahl, S. S.; Hamada, T.; Ye, X. *J. Am. Chem. Soc*. **2008**, *130*, 3, 833

[232] Falk, H.; Bretterbauer, K.; Lackner, B. *Monatshefte für Chemie* **2005**, *136*, 1629

[233] Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. *Org. Synth.* **2004**, *10*, 423

[234] Yamamoto, Y.; Arakawa, T.; Ogawa, R.; Itoh, K. *J. Am. Chem. Soc*. **2003**, *125*, 40, 12143

[235] Yamamoto, Y.; Kinpara, K.; Saigoku, T.; Takagishi, T.; Hideyuki, O.; Okuda, S.; Nishiyama, H.; Kenjii, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2, 605

[236] Riedel, E. (Hrsg.) „*Moderne Anorganische Chemie*“ *Walter de Gruyter*, Berlin, New York **2007**, Kapitel 3 - 4 (Janiak, C.)

[237] Collman, J. P.; Hegedus, L. S.; Norton, J. R.; Finke, R. G. „*Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry” University Science Books*, Mill Valley, California **1987**

[238] Elschenbroich, C.; Salzer, A. „Organometallchemie“ 3. Aufl., *B. G. Teubner*, Stuttgart **1993**, S. 253

[239] Uemua, M.; Take, K.; Isobe, K.; Minami, T.; Hayashi, Y. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 24, 5771

[240] Nüllen, M. P. (a) *Diplomarbeit*, Universität Münster **2005** sowie (b) persönliche Mitteilung

[241] Witiak, D. T.; Shyamaprosad, G.; Milo, G. E. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2, 345

[242] Yoshikawa, N.; Doyle, A.; Tan, L.; Murry, J. A.; Akao, A.; Kawasaki, M.; Sato, K. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 21, 4103

[243] Gonnot, V.; Tisserand, S.; Nicolas, M.; Baati, R.; Mioskowski, C. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7117

[244] Özgün, B.; Değirmenbaşı, N. *Monatshefte für Chemie* **2002**, *133*, 1417

[245] Lukasiewicz, M.; Bogdal, D.; Pielichowski, J. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 1269

[246] Lee, R. A.; Donald, D. S. *Tetrahedron Lett*. **1997**, *38*, 22, 3857

[247] Lee, R. A. *Eur. Pat. Appl.* **1996** EP/735014/A1

[248] Krohn, K.; Vietz, J. *Eur. J. Org. Chem*. **2004**, *1*, 209

[249] Cameron, D. W.; Riches, A. G. *Tetrahedron Lett*. **1995**, *36*, 13, 2331

[250] Firouzabadi, H.; Vassal B.; Nader, M. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *123*, 17, 1847

[251] Firouzabadi, H.; Sardarian, A. R. *Synthesis* **1986**, 946

[252] Bestmann, H. J.; Roth, G. J.; Liepold, B.; Müller, S. G. *Synthesis* **2004**, *1*, 59

[253] Meffre, P.; Hermann, S.; Durand, P.; Reginato, G.; Riu, A. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5159

[254] Fürstner, A.; Nevado, C.; Tremblay, M.; Chevrier, C.; Teply, F.; Moulin, E.; Müller, O. *J. Am. Chem. Soc*. **2007**, *129*, 29, 9150

[255] Williams, D. R.; Kammler, D. C.; Donnel, A. F.; Goundry, W. R. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 41, 6715

[256] Mori, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 7, 838

[257] Kitamura, M.; Ohmori, K.; Kawase, T.; Suzuki, K. *Angew. Chem. Int. Ed*. **1999**, *38*, 9, 1229

[258] Nagaoka, H.; Schmid, G.; Ilio, H.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett*. **1981**, *22*, 10, 899

[259] Merlic, C. A.; Aldrich, C. C.; Albaneze-Walker, J.; Saghatelian, A.; Mammen, J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4, 1297

[260] Parker, K. A.; Ding, Q. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 52, 10249

[261] Felix, A. M.; Heimer, E. P.; Lambros, T. J.; Tzougraki, C.; Meienhofer, J. *J. Org. Chem*. **1978**, *43*, 21, 4194

[262] Loupy, A.; Pigeon, P.; Ramdani, M.; Jacquault, P. *Synthetic Communications* **1994**, *24*, 2, 159

[263] Cave, D.R. *Gastroenterology* **1997**, *113*, Suppl. 6, 9

[264] Schönenberg, R. „Entwicklung von PCR-Assays und Reportergensystemen für das Studium der genetischen Variabilität und der Genregulationin Helicobacter pylori“ *Dissertation*, Universität Freiburg **2001**

[265] Tytgat, G. N. J.; Rauws, E. A. J. *Gastroenterol. Clin. North. Am*. **1990**, *19*, 183

[266] Kuipers, E. J. *Aliment. Pharmacol. Ther*. **1995**, *9*, 59

[267] Malfertheiner, P. (Hrsg.) „Helicobacter pylori - Von der Grundlage zur Therapie“ 3. Aufl., *Thieme Verlag*, Stuttgart, New York **2000**, „Bakterielle Physiologie und Virulenzfaktoren“ (Suerbaum, S.)

[268] Taniguchi, M.; Nagai, K.; Watanabe, M.; Niimura, N.; Suzuki, K-I.; Tanaka, A. *Journal of Antibiot.* **2002**, *55*, 1, 30

[269] Gage, J. R.; Evans, D. A. *Org. Synth.* **1990**, *68*, 77

[270] Tietze, L.; Eicher, T. „Reaktionen und Synthesen im organisch-chemischen Praktikum“ 2. Aufl., *Thieme Verlag*, Stuttgart **199**1; S. 456-457

[271] Ogibin, N. Y.; *Synthesis* **1994**, 901

[272] Yamaguchi, S.; Nedachi, M.; Yokoyama, H.; Hirai, Y. *Tetrahedron Lett*. **1999**, *40*, 7363

[273] Yamaguchi, S.; Sugiura, K.; Fukuoka, R.; Okazaki, K.; Takeuchi, M.; Kawase, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn*. **1984**, *57*,3607

[274] March, J.; Smith, M. B. „March’s Advanced Organic Chemistry – Reactions, Mechanism and Structure“ 6. Aufl., *WILEY-Interscience, John Wiley & Sons, Inc.*, Hoboken, New Jersey **2007**; Kapitel 15 S.1075-1082

[275] http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1979/brown-autobio.html

[276] Arase, A.; Hoshi, M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 531

[277] Mannig, D.; Noth, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1985**, *24*, 878

[278] Evans, D. A., Fu, G. C.; Anderson, B. A. *J. Am. Chem. Soc*. **1992**, *114*, 17, 6679

[279] Jezek, E. „Enantioselektive Synthese bi- und trizyklischer γ-Butyrolacton Naturstoff-Analoga“ *Dissertation*, Universität Regensburg **2005**

[280] Trost, B. M.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc*. **1998**, *120*, 35, 9074

[281] Tidwell, T. T. *Synthesis* **1990**, 857

[282] Parikh, J. R; Doering, W. v. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 21, 5505

[283] Rosini, G.; Marotto, E.; Raimondi, A.; Righi, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 2, 123

[284] Reggelin, M.; Doerr, S. *Synlett* **2004**, *6*, 1117

[285] Gras, J. L.; Kong, Y.-Y.; Chang, W.; Guerin, A. *Synthesis* **1985**, *74*

[286] Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. „Greene’s Protective Groups in Organic Synthesis” 5. Aufl., *WILEY-Interscience, John Wiley & Sons, Inc.*, Hoboken, New Jersey **2007**

[287] Boeckmann Jr., R. K.; Potenza, J. C. *Tetrahedron Lett*. **1985**, *26*, 1411

[288] Paquette, L. A.; Gao, Z.; Ni, Z.; Smith, G. F. *Tetrahedron Lett*. **1997**, *38*, 1271

[289] Gosh, A. K.; Liu, W. M.; Xu, Y. B.; Chen, Z. D. *Angew. Chem. Soc. Int. Ed*. **1996**, *35*, 74

[290] Gupta, P.; Sethi, V. K.; Taneja, S. C.; Shah, B. A.; Andotra, S. S.; Koul, S.; Chimni, S. S.; Qazi, G. N. *Helvetia Chimica Acta* **2007**, *90*, 196

[291] Smith, W. N.; Beumel Jr., O. F. *Synthesis*, **1974**, 441

[292] Harris, R. F.; Beumel, O. F. *J. Org. Chem*. **1963**, *28*, 10, 2775

[293] Brückner, R.; Braukmüller, S.; Beckhaus, H.-D.; Dirksen, J.; Goeppel, D.; Oestreich, M.; (a) „Praktikum Präperative Organische Chemie – Organisch-Chemisches Grundpraktikum“ *Spektrum Akademischer Verlag*, Heidelberg **2008**, S. 229; (b) „Praktikum Präperative Organische Chemie: Organisch Chemische Fortgeschrittenpraktikum“, *Spektrum Akademischer Verlag*, Heidelberg **2008**, S.289

[294] Schwetlick, K. (Hrsg.) *et al*. „Organikum“ 21. Aufl. *WILEY-VCH*, Weinheim **2001**

[295] McMurry, J. E. *Org. React*. **1976**, *24*, 187

[296] Magnus, P.; Gallagher, T. *J. Chem. Soc. Chem. Commun*. **1984**, 389

[297] Fürstner, A.; Kattnig, E.; Lepage, O. *J. Am. Chem. Soc*. **2004**, *126*, 15970

[298] Yamada, T.; Goto, K.; Mitsuda, Y.; Tsuji, J. *Tetrahedron Lett*. **1987**, *28*, 39, 4557

[299] Tamiya, M.; Ohmori, K.; Kitamura, M.; Kato, H.; Arai, T.; Oorui, M.; Suzuki, K. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 35, 9791

[300] Kozikowski, A.P.; Lee, J. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3, 863

[301] Kihlberg, J.; Broddefalk, J.; Nilsson, U. *J. Carbohydr. Chem.* **1994**, *13*, 1, 129

[302] Levene, P. A; Tipson, R. S. *J. Biol. Chem.* **1931**, *93*, 631

[303] Zemplén, G; Kunz, A. *Chem. Ber.* **1923**, *56*, 7, 1705

[304] Nicolaou, K.C; Pihko, A.J.; Koskinen, A.M.P. *Tetrahedron Asymmetry* **2001**, *12*, 937

[305] Torii, S.; Inokuchi, T.; Masatsugu, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 12, 3629

[306] Brimacombe, J. S.; Da'aboul, I.; Tucker, L. C. N. *Carbohydrate Research* **1971**, *19*, 2, 276

[307] Mueller, T.; Schmidt, R. R. *Tetrahedron Lett*. **1997**, *38*, 31, 5473

[308] Lindhorst, T. K. „Essentials of Carbohydrate Chemistry and Biochemistry" 3. Aufl.; *WILEY-VCH*, Weinheim **2007**; Kapitel 4.6 S. 130-137

[309] Mioskowski, C.; Bolitt V. *J. Org. Chem*. **1990**, *55*, 23, 58

[310] Ferrier, R. J. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem*. **1969**, *24*, 199

[311] Ferrier, R. J.; Prasad, N. *J. Chem. Soc. C* **1969**, 570

[312] Mioskowski, C.; Ousser, J. B. Yang, Y.-L..; Falk, J. R. *Tetrahedron Lett*. **1984**, *25*, 5903

[313] Eustache, J.; Tschamber, T., Donnard, M. *Tetrahedron Lett*. **2008**, *49*, 51, 732

[314] Shair, M. D.; Morris, W. J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1, 9

[315] Wang, W.; Zhang, Y.; Zhou, H.; Blérot, Y.; Sinaÿ, P. *Eur. J. Org. Chem*. **2001**, 1053

[316] Fan, Q.-H.; Ni, N.-T.; Zhang, L.-H.; Ye, X.-S. *Org. Lett*. **2006**, *8*, 5,1007

[317] Barret, A. G. M.; Bezuidenhoudt, B. C. B.; Dhanak, D.; Gasiecki, A. F.; Howell, A. R.; Lee, A. C.; Russel, M. A. *J. Org. Chem*. **1989**, *54*, 14, 332

[318] Kuzuhara, H.; Oguchi, N.; Ohrui, H.; Emoto, S. *Carbohydrate Research* **1972**, *23*, 217

[319] Albright, J. D.; Goldmann, L. *J. Am. Chem. Soc*. **1965**, *87*, 4214

[320] Suzuki, K.; Katsuki, M.; Jona, H.; Matsumoto, T. *Tetrahedron Letters* **1989**, *30*, 45, 6185

[321] Noyori, R.; Hashimoto, S., Hayashi, M. *Chem. Lett*. **1984**, 1747

[322] Tatsuta, K.; Ozeki, H.; Yamaguchi, M.; Tanaka, M.; Okui, T. *Tetrahedron Lett*. **1990**, *31*, 5495

[323] Gilman, H.; Bebb, R. L.; *J. Am. Chem. Soc*. **1939**, *61*, 109

[324] Wittig, G.; Fuhrman, G.; *Chem. Ber*. **1940**, *73*, 1197

[325] Snieckus, V.; *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879

[326] Iwao, M.; Iihama, T.; Mahalanabis, K. K.; Perrier, H.; Snieckus, V.; *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 24

[327] Hansen, T. V.; Skattebol, L. *Org. Syntheses* **2005**, *82*, 64

[328] Hirschbein, B.; Lee, C. S.; Litvak, J.; Liu, W.; Sendzik, M.; Shelton, E. J.; Spencer, J. R.; Sperandio, D.; Tai, V. W.-F.; Winslow-Lohman, J.; Yee, R. Axys Pharm. Inc. *PCT Int. Appl.* **2006** WO/2006086609/A2

[329] Crich, D.; Grant, D. *J. Org. Chem*. **2005**, *70*, 6, 2384

[330] Kneen, G.; Wellcome Found, UK *Eur. Pat. Appl.* **1982** EP/0054924/A2

[331] Ishii, H.; Ohta, S.; Nishioka, H:; Hagashida, N.; Harayama, T. *Chem. & Pharm. Bull*. **1993**, *41*, 6, 1166

[332] Zhang, F.; Bai, S.; Yap, G. P. A.; Tarwade, V.; Fox, J. M. *J. Am. Chem. Soc*. **2005**, *127*, 30, 10590

[333] Baldwin, J. J.; Claremon, D. A.; Tice, C.; Cacatian, S.; Dillard, L. W.; Ishchenko, A. V.; Yuan, J.; Xu, Z.; McGeehan, G.; Zhao, W.; Simpson, R.; Singh, S. B.; Flaherty, P. T.; Wery, J.-P.; Vitae Pharmaceutical Inc., USA; *PCT Int. Appl.* **2006** WO/2006042150/A1

[334] Baldwin, J. J.; Claremon, D. A.; Tice, C.; Cacatian, S.; Dillard, L. W.; Ishchenko, A. V.; Yuan, J.; Xu, Z.; McGeehan, G.; Zhao, W.; Simpson, R.; Singh, S. B.; Flaherty, P. T.; Vitae Pharmaceutical Inc.; USA; *PCT Int. Appl.* **2007** WO/2007117560/A2

[335] Tius, M. A.; Gu, X. Q.; Gomez-Galeno, J. *J. Am. Chem. Soc*. **1990**, *112*, 22, 8188

[336] Li, H.; Procko, K.; Martin, S. F. *Tetrahedron Lett*. **2006**, *47*, 20, 3485

[337] Keisuke Suzuki *Pure & Appl. Chem*. **1994**, *66*, 7, 1557

[338] Matsumoto, T.; Katsuki, M.; Jona, H.; Suzuki, K. *J. Am. Chem. Soc*. **1991**, *113*, 18, 6982

[339] Matsumoto, T.; Hosoya, T.; Suzuki, K. *Tetrahedron Lett*. **1990**, *31*, 32, 4629

[340] Hosoy, T.; Takashiro, E.; Matsumot, T.; Suzuki, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3, 1006

[341] Matsumoto, T.; Sohma, T.; Yamaguchi, H.; Kurata, S.; Suzuki, K. *Tetrahedron* **1995**, 51, 27, 7347

[342] Nakata, M.; Matsuo, G.; Toshima, K. *J. Chem. Soc. Chem. Commun*. **1994**, 997

[343] Cabri, W.; De Bernandinis, S.; Fancalanci, F.; Penco, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1990**, *2*, 428

[344] Rho, Y. S.; Park, R.; Kim, S.-Y.; Yoo, D. *J. Bulletin Korean Chem. Soc*. **2010**, *31*, 1, 69

[345] Jennings, M. P.; Bajwa, N. *J. Org. Chem*. **2006**, *71*, 9, 3646

[346] Riedel, E. „Anorganische Chemie“ 2. Aufl., Walter de Gruyter, Berlin New York **1990** S. 673

[347] Toshima, K.; Matsuo, G.; Ishizuka, T.; Ushiki, Y.; Nakata, S.; Matusumur, S. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7, 2307

[348] Wong, C. M.; Singh, R.; Lam, H. Y. P. *Can. J. Chem.* **1979**, *57*, 3304

[349] Larsen, D. S.; Andrews, F. L. *Tetrahedron Lett*. **1994**, *35*, 46, 8693

[350] Allevi, P.; Anastasia, M.; Ciuffreda, P.; Fiecchi, A.; Scala, A.; Bingham, S.; Muir, M.; Tyman, J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 1319

[351] Benstrum, T. J.; Brimble, M. A. *J. Chem. Soc. Perk. Trans. I* **2001**, 1624

[352] Eglington, G.; Whiting, M. C. *J. Chem. Soc.* **1953**, *607*, 3052

[353] Kobayashi, Y.; Miyoshi, K.; Acharya, H. P. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 18, 3535

[354] Brandsma, L. „Preparative Acetylenic Chemistry“, 2. Aufl.; *Elsevier*, Amsterdam, NL **1988**; S. 21

[355] Vedejs, E.; Daugulis, O. *J. Org. Chem*. **1996**, *61*, 17, 5702

[356] Hirota, K.; Sajiki, H.; Ikawa, T. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6189

[357] Nicolaou, K. C.; Webber, S. E. *Synthesis* **1986**, 453

[358] Carreira, E. M.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc*. **1995**, *117*, 31, 8106

[359] Crump, S. L.; Netka, J.; Rickborne, B. *J. Org. Chem*. **1985**, *50*, 15, 2746

[360] Ritter, J. J.; Minieri, P. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 12, 4045

[361] Cone, M. C.; Hassan, A. M.; Gore, M. P.; Gould, S. J.; Borders, D. B.; Alluri, M. A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1923

[362] de Frutos, O.; Echavarren, A. M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8953

[363] Valderrama, J. A.; González, M. F.; Valderrama, C. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6039

[364] Haider, G.; von Schrader, T.; Füßlein, M.; Blechert, S.; Kutchan, T. M. *Biol. Chem.* **2000**, *381*, 741

[365] de Riccardis, F.; Izzo, I.; Di Filippo, M.; Sodano, G.; D'Acquisto, F.; Carnuccio, R. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 31, 10871

[366] Wada, A.; Tode, C.; Hiraishi, S.; Tanak, Y.; Ohfusa, T.; Ito, M. *Synthesis* **1995**, *9*, 1107

[367] Vollhard, K. P. C.; Nguyen, N. H.; Halterman, R. L. *J. Am. Chem. Soc*. **1985**, *107*, 1379

[368] Negishi, E.; King, A. O.; Klima, W. L. *J. Org. Chem*. **1980**, *45*, 12, 2526

[369] Yamamot, Y.; Hattori, K.; Ishii, J.-i.; Nishiyma, H.; Itoh, K. *Chem. Commun*. **2005**, 4438

[370] Gottlieb, H. E.; Kotlyar, V.; Nudelman A. *J. Org. Chem*. **1997**, *62*, 21, 7512

[371] Pretsch, E.; Bühlmann, P.; Affolter, C.; Badertscher, M. „Spektroskopische Daten zur Strukturaufklärung organischer Verbindungen”, 4. Aufl.; *Springer-Verlag*, Berlin, Heidelberg, New York **2001**

[372] $[a]_D^{20} = \frac{a_{D\ gem.} \times 100}{c\left[\frac{g}{100\ ml}\right] \times l\ [dm]}$ bei l = 10 cm folgt:

$$[a]_D^{20} = \frac{a_{D\ gem.} \times 1000}{c\left[\frac{g}{l}\right]} \quad a_{D\ gem.} = \frac{A \times a_{546\ gem.}}{A + 1.3727} \qquad A = \frac{a_{578\ gem.}}{a_{546\ gem.} - a_{578\ gem.}}$$

[373] Hünig, S.; Kreitmeier, P.; Märkl, G.; Sauer, J. „Arbeitsmethoden in der Organischen Chemie“, 2. Aufl. *Lehmanns Media*, Berlin **2008**

[374] Armarego, W. L. F; Chai, C. L. L. „Purification of Laboratory Chemicals“ 5. Aufl., *Elsevier Butterworth-Heinemann*, Oxford, UK **2003**

[375] L. Brandsma, Verkruijsse, H. D. *Synthesis* **1999**, *10*, 1727

[376] Brandsma, L. „Synthesis of Acetylenes, Allenes and Cumulenes – Methods and Techniques” *Elsevier Academic Press*, Oxford, UK **2004**; S. 43

[377] Varvoglis, A. „Hypervalent Iodine in Organic Chemistry” *Academic Press*, New York, London **1997**

[378] Noe, C. R.; Knollmueller, M.; Gaertner, P.; Katikarides, E.; Gaischin, L.; Voellenkle, H. *Liebigs Annalen* **1995**, *7*, 1353

[379] Yamabe, H.; Mizuno, A.; Kusama, H.; Iwasawa, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10, 3248

[380] Baldoli, C.; Del Buttero, P.; Licandro, E.; Maiorana, S.; Papagni, A.; Torchio, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 49, 7943

[381] Vrancken, E.; Alouane, N.; Gerard, H.; Mangeney, P. *J. Org. Chem*. **2007**, *72*, 5, 1770

[382] Seebach, D.; Widler, L. *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 7, 1972

[383] Rigby, J. H.; Laurent, S. B.; Kamal, Z.; Heeg, M. J. *Org. Lett*. **2008**, *10*, 24, 5609

[384] Bhatarah, P.; Smith, E. H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, *17*, 2163

[385] Naud, S.; Cintrat, J.-C. *Synthesis* **2003**, *9*, 1391

[386] Wilkinson G.; Osborn, J. A.; Young, J. F. *J. Chem. Soc. (A) Inorg. Phys. Theor*. **1966**, 711

[387] hergestellt von Nissen, F. nach modifizierten Vorschriften von (a) N. Oshima, H. Suzuki, Y. Mora-Oka, *Chem. Lett.* **1984**, *7*, 1161; (b) P. Fagan, M. D. Ward, J. C. Calabrese, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1698

[388] Trost, B. M.; Gutierrez, A. C. *Org. Lett*. **2007**, *9*, 8, 1473

[389] Okamoto, S.; Sato, H.; Sato, F. *Tetrahedron Lett*. **1996**, *37*, 49, 8865

[390] Bowling, N. P.; Burrmann, N. J.; Halter, R. J.; Hodges, J. A.; McMahon, R. J. *J. Org. Chem*. **2010**, *75*, 19, 6382

[391] Bovonsombat, P.; McNelis; E. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 50, 7705

[392] Kuriyama, M.; Ishiyama, N.; Onomura, O.; Shimazawa, R.; Shirai, R. *J. Org. Chem*. **2009**, *74*, 23, 9210

[393] Rayabarapu, D. K.; Chang, H.-T.; Cheng, C.-H. *Chem. Eur. J*. **2004**, *10*, 12, 2991

[394] Snyder, S. E.; Aviles-Garay, F. A.; Chakraborti, R.; Nichols, D. E.; Watts, V. J.; Mailman, R. B. *J. Med. Chem*. **1995**, *38*, 13, 2396

[395] Epsztajn, J.; Bieniek, A.; Kowalska, J. A.; Kulikiewicz, K. K. *Synthesis* **2000**, 11, 1603

[396] nach Laborvorschrift Arbeitskreis Prof. Dr. H. M. L. Davies (Buffalo, **2007**) in Anlehnung an: Brown, D. G.; Velthuisen, E. J.; Commerford, J. R.; Brisbois, R. G.; Hoye, T. R. *J. Org. Chem*. **1996**, *61*, 7, 2540

[397] Breitenbach, R.; Chin, C. K. F.; Masset, S.S.; Meltz, M.; Murtiashaw, C. W. *Tetrahedron: Asymmetrie* **1996**, 7, 2, 435

[398] Matsushima, Y.; Itoh, H.; Nakayama, T.; Horiuchi, S.; Eguchi, T.; Kakinuma, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **2002**, 7, 949

[399] Krohn, K., Droege, W.; Hintze, F. *Liebigs Ann. Chem*. **1995**, *91*, 5-6, 388

[400] Oka, M.; Kamei, H.; Hamagishi, Y.; Tomita, K.; Miyaki, T.; Konishi, M.; Oki, T. *J. Antibiot.* **1990**, *43*, 8, 967

[401] Bowie, J. *Tetrahedron Lett*. **1967**, *16*, 1449

[402] Iida, A.; Horii, A.; Misaki, T.; Tanabe, Y. *Synthesis* **2005**, *16*, 2677

[403] Rosini, G.; Marotta, E.; Raimondi, A.; Righi, P. *Tetrahedron:Asymmetrie* **1991** *2*, 2, 123

[404] Shigihara, Y.; Koizumi, Y., Tamamura, T.; Homma, Y.; Isshiki, K.; Dobashi, K.; Naganawa, H.; Takeuchi, T. *J. Antibiot.* **1988**, *41*, 9, 1260

[405] Beau, J.-M.; Jaurand, G.; Esnault, J.; Sinay, P. *Tetrahedron Letters* **1987**, *28*, 10 ,1105

[406] Fuerstner, A.; Thiel, O. R.; Blanda, G. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 23, 3731

[407] Shigeta, M.; Hakamata, T.; Watanabe, Y.; Kitamura, K.; Ando, Y.; Suzuki, K.; Matsumoto, T. *Synlett* **2010**, *17*, 2654

[408] Molander, G. A.; Dehmel, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 33, 10313

[409] Hertel, L. W.; Xu, Y.-C.; Eli Lilly & Company *US PCT Appl*. **2002** US/6353008/B1

[410] Brinson, R. G.; Jones, P. B. *Org. Lett*. **2004**, *6*, 21, 3767

[411] Tanaka, H.; Yoshizawa, A.; Takahashi, T. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2007**, *46*, 14, 2505

[412] Negishi, E.-i.; Boardman, L. D.; Sawada, H.; Bagheri, V.; Stoll, A. T. *et al*. *J. Am. Chem. Soc*. **1988**, *110*, 16, 5383

[413] in Anlehnung an: Braese, S.; Wertal, H.; Frank, D.; Vidovic, D.; de Meijere, A. *Eur. J. Org. Chem*. **2005**, 19, 4167

[414] Baldwin, J. E.; Adlington, R. M.; Singh, R. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 16, 3385

[415] Makabe, H.; Higuchi, M.; Konno, H.; Murai, M.; Miyoshi, H. *Tetrahedron Lett*. **2005**, *46*, 27, 4671

G Abkürzungsverzeichnis

AAV	allgemeine Arbeitsvorschrift
Abb.	Abbildung
Ac	Acyl
ACP	Acyl-Carrier-Protein
äq.	Äquivalent
Ar	Aryl
ARO	Aromatase
AS	Aminosäure
AT	Acyl-Transferase
BBN	9-Borabicyclo-[3.3.1]nonan
BINAP	2,2'–Bis(diphenylphosphin)–1,1'–binaphthyl
Bn	Benzyl
BPSPM	Bispyridinsilberpermanganat
BTMSA	Bistrimethylsilylacetylen
CAN	Cerammoniumnitrat
CDI	*N*,*N'*-Carbonyl-diimidazol
chirophos	2,3-Bis(diphenylphosphin)-butan
CLF	Kettenverlängerungsfaktor (chain length factor)
CoA	Coenzym A
cod	Cyclooctadien
Cp	Cyclopentadien
Cp*	Pentamethyl-cyclopentadien
CYC	Zyklase
DAIB	Diacetoxyiodbenzol
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	*N*,*N'*-Dicyclohexylcarbodiimid
DCE	1,2-Dichlorethan
DCM	Dichlormethan
DDH	1,3-Dibrom-5,5-dimethyl-hydantoin
DEAD	Azodicarbonsäurediethylester (diethyl azodicarboxylate)
DFT	Dichtefunktionaltheorie
DH	Dehydratase
Dibal-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin
DME	1,2-(Dimethoxy)-ethan
DMF	Dimethylformamid
DMG	metalldirigierende Gruppe
DMS	Dimethylsulfid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonukleinsäure
dNDP	Desoxynukleosiddiphosphat
DoM	gerichtete *ortho*-Metallierung (directed *ortho* metalation)
dTDP	Desoxythymidindiphosphat
E^+	Elektrophil
EDC	*N*-(3-Dimethylamino-propyl)-*N'*-ethyl-carbodiimid
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
ee	Enantiomerenüberschuss
EE	Essigsäureethylester
EI	Elektronenstoßionisierung
ER	Enoyl-Reduktase
erm	Ezrin-Radixin-Moesin
ESI	Elektronensprayionisation
Et	Ethyl
FAS	Fettsäure-Synthase
FC	Friedel-Crafts-Acylierung
FD	Fast desorption

FDH	Formiat-Dehydrogenase
fMet	*N*-Formyl-Methionin
FMN	Flavinmononukleotid
fod	6,6,7,7,8,8,8-Heptafluor-2,2-dimethyl-3,5-octan-dion
FT-IR	Fourier-Transform-Infrarotspektrometrie
ges.	gesättigt
GT	Glykosyl-Transferase
Hal	Halogen
Het	Heteroatom
HMDS	Hexamethyldisilazan
HMPT	Hexamethylphosphorsäure triamid
HR-MS	hochauflösende Massen-spektrometrie (high-resolution mass spectrometry)
HTS	Hochdurchsatz-Screening (high-throughput screening)
im	Imidazol
^{i}Pr	*iso*-Propyl
kat.	katalytisch
KPG	kerngezogenes Präzisions-Glasgerät
KS	Keto-Synthase
KR	Keto-Reduktase
L	Ligand
lat.	lateinisch
LDA	Lithium-diisopropylamid
Lsg.	Lösung
M	Metall
Me	Methyl
MeCN	Acetonitril
mef	Makrolid-Efflux
MLS_B	Makrolid-Lincosamid-Steptogramin B
MO	Molekülorbital
MOM	Methoxymethyl
mRNA	Boten-RNA (messenger-RNA)
Ms	Mesyl
MS (Å)	Molsieb
MS	Massenspektrometrie
msr	Methion-Sulfoxid-Reduktase
NADP	Nicotinamid-adenosin-dinukleotid-phosphat
^{n}Bu	n-Butyl
NCE	new chemical entities
NMR	nuclear magnetic resonance
Nu	Nukleophil
OPR3	12-Oxo-phytodienoat-Reduktase
p	*para*
pbq	*para*-Benzochinon (p-benzoquinone)
PCC	Pyridiniumchlorochromat
PE	Petrolether
Pg	Schutzgruppe (protecting group)
Ph	Phenyl
Piv	Pivaloyl
PKS	Polyketidsynthase
PPA	Polyphosphorsäure
ppm	parts per million
py	Pyridin
quant.	quantitativ
QSAR	quantitative Struktur-Wirkungs-beziehung (quantitative structure-activity relationship)
QxDC	Chinoxalindichromat
R	Substituent

Red-Al	Natrium-bis(methoxy-ethoxy)-aluminiumdihydrid	*X*	Umsatz
R_f	Retentionsfaktor		
RNA	Ribonukleinsäure		
rRNA	ribosomale RNA		
RV	Rotationsverdampfer		
SAR	Struktur-Wirkungsbeziehung (structure-activity relationship)		
TBAB	Tetrabutylammoniumbromid		
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid		
TBDPS	*tert*-Butyldiphenylsilyl		
TBS	*tert*-Butyldimethylsilyl		
^{t}Bu	*tert*-Butyl		
tert	tertiär		
Tf	Triflat		
TFA	Trifluoressigsäure		
TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid		
THF	Tetrahydrofuran		
THP	Tetrahydropyran		
TMEDA	Tetramethylethylendiamin		
TMP	Tetramethylpiperidin		
TMS	Trimethylsilyl		
Tol	Toluoyl		
TPHB	Triphenylphosphoniumhydro-bromid		
triphos	Bis(2-diphenylphosphin-ethyl)-phenylphosphin		
tRNA	Transfer-RNA		
Ts	Tosyl		
VB	Valenzbond		
X	Heteroatomsubstituent		
mol%	prozentualer Stoffmengenanteil		
%wt	Gewichtsprozent		
$\eta_{korr.}$	umsatzbereinigte Ausbeute		

Hiermit versichere ich gemäß § 10 Abs. 3d der Promotionsordnung vom 24.07.2007, dass ich die als Dissertation vorgelegte Arbeit selbst angefertigt und alle benutzten Hilfsmittel (Literatur, Apparaturen, Material) in der Arbeit angegeben habe.