

**UNTERSUCHUNGEN ZUR BIOMIMETISCHEN SYNTHESE VON
PALMARUMYCINEN**

Der Fakultät für Naturwissenschaften
Department Chemie
der Universität Paderborn
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften
- Dr. rer. nat. -
genehmigte Dissertation

von

Sultan Sönmez geb. Altun

Hisarkaya

(TÜRKEI)

Paderborn 2006

Eingereicht am:

18. Januar 2006

Mündliche Prüfung

17. Februar 2006

Referent:

Prof. Dr. Karsten Krohn

Korreferent:

PD Dr. Khanbabaee

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von 1. Oktober 2002 bis zum 18. Januar 2006 im Fach Organische Chemie der Fakultät für Naturwissenschaften, Department Chemie der Universität Paderborn unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. Karsten Krohn angefertigt.

Herrn Prof. Dr. K. Krohn danke ich für die interessante Themenstellung, für die intensive Betreuung meiner Arbeit, die ständige Diskussionsbereitschaft und auch für Hilfe und Unterstützung in jeglicher Situation.

Herrn PD Dr. Khanbabaee danke ich für die Übernahme des Korreferates.

Herrn Prof. Dr. H. Marsmann und seinen Mitarbeitern sowie Herrn PD Dr. H. Egold und Frau K. Stolte danke ich für die Messung der NMR-Spektren.

Frau M. Zukowski und Herrn Dr. H. Weber danke ich für die Aufnahme der Massenspektren. Frau K. Stolte und Frau M. Busse danke ich für die Messung der Elementaranalysen. Herrn Dr. U. Flörke danke ich für die Messung der Röntgenstrukturanalysen.

Mein besonderer Dank gilt Dr. Ines Kock, Dr. Jürgen Vitz, Dr. Jingqiu Dai, Istiaq Ahmed, Mohammed Al Sahli und Annette Lefahrt-Risse für die ständige Diskussionsbereitschaft, für ihre Unterstützung und die vielen nützlichen Anregungen.

Weiterhin danke ich allen Mitarbeitern der Organischen Chemie für die gute Zusammenarbeit und die sehr freundliche und immer angenehme Arbeitsatmosphäre.

Frau M. Schwerger danke ich besonders für den Mut, den sie mir gegeben hat.

Meinen Eltern und Geschwistern
Mit Liebe
und Dankbarkeit

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung.....	1
1.1. Antibiotika	1
1.2. Palmarumycin-Antibiotika	7
2. Aufgabenstellung und Syntheseplanung	25
2.1. Synthetische Grundlagen.....	25
2.2. Aufgabenstellung.....	27
2.3. Syntheseplanung.....	27
3. Durchführung und Diskussion	32
3.1. Synthese des 1-(Benzyloxy)-8-(4-nitrophenoxy)-naphthalins (50).....	33
3.2. Reduktion des 1-(Benzyloxy)-8-(4-nitrophenoxy)-naphthalins (50) und anschließende Ketalisierung	36
3.3. Synthese der Diene	39
3.4. Diels-Alder Synthesen	41
3.5. Derivatisierungen von Produkt 81	44
3.6. Epoxidierung	50
3.7. Synthese des Monoethers 92 und des Diethers 93	57
4. Zusammenfassung und Ausblick	58
4.1. Epoxidierung	60
5. Material und Methoden.....	62
5.1. Allgemeines.....	62
5.2. Instrumentelle Analytik	63
5.3. Versuchsvorschriften und physikalische Daten.....	65
Abkürzungsverzeichnis.....	92
Literaturverzeichnis	94

THEORETISCHER TEIL

1. Einleitung

1.1. Antibiotika

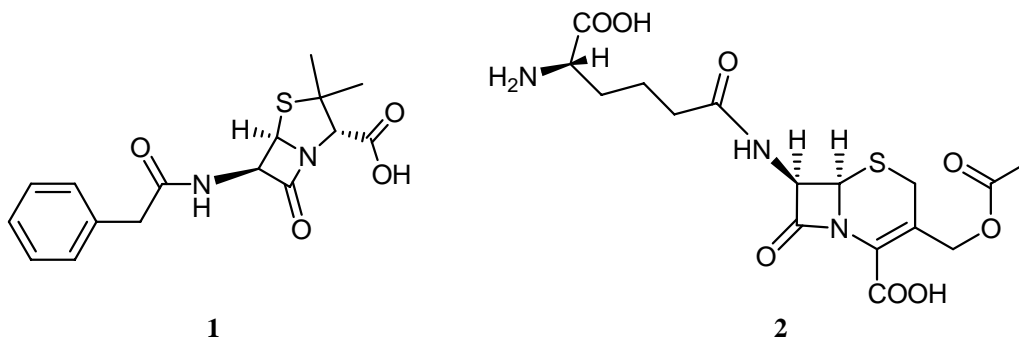
Antibiotika sind Substanzen, die entweder das Wachstum von Mikroorganismen hemmen oder sie abtöten. Im engeren Sinn werden aber nur antibakteriell wirksame Substanzen als Antibiotika bezeichnet. Entsprechend unterscheidet man *Bakteriostatika* (= Wachstum hemmende) und *Bakterizide* (= Bakterien tötende). *Bakterizide* blockieren einen lebensnotwendigen Stoffwechselfvorgang in den Bakterien und töten diese dadurch ab. *Bakteriostatika* töten primär keine Zellen, sondern hindern sie daran, sich zu vermehren^[1].

Historische Entwicklung

1928 entdeckte A. Fleming die antibakterielle Wirkung eines Stoffwechselprodukts des Schimmelpilzes *Penicilium notatum*^[2]. Die von ihm als Penicillin bezeichnete Substanz war gegen mehrere Arten Gram-positiver Bakterien wie Staphylokokken, Streptokokken und Pneumokokken hochwirksam^[3]. Vor Fleming konnte bereits J. B. Sanderson im Jahr 1870 beobachten, dass Pilze der Gattung *Penicilium* das Wachstum von Bakterien hemmen. *Penicilium* scheidet jedoch eine Vielzahl antibakterieller Wirkstoffe aus, so dass sich heute nicht mehr feststellen lässt, ob die Wissenschaftler damals die Wirkung des Penicillins selbst oder einer anderen Substanz beobachteten.

Die eigentliche Ära der Antibiotika begann mit den ersten erfolgreichen klinischen Tests, die ab 1941 von E. B. Chain und H. Florey mit aufgereinigtem Penicillin vorgenommen wurden^[4]. 1945 erhielten Fleming, Chain und Florey den Nobelpreis für ihre erfolgreiche Anwendung des Penicillins G (**1**) gegen Infektionskrankheiten beim Menschen^[5].

Seitdem sind sehr viele Antibiotika eingehend charakterisiert worden. Die wichtigsten Antibiotika aus Pilzen sind nach wie vor die β -Lactame Penicillin (**1**) und Cephalosporin C (**2**) (Schema 1), von denen Tausende von Derivaten mit veränderten Eigenschaften, wie Säureresistenz (orale Anwendbarkeit), Wirkung gegen resistente Keime und gegen ein breiteres Spektrum von Organismen (semisynthetische Penicilline und Cephalosporine) hergestellt wurden.



Schema 1: Penicillin (**1**) und Cephalosporin C (**2**).

Die zahlreichen natürlichen und synthetischen Penicilline unterscheiden sich nur in den Substituenten der Seitenkette und ebenfalls in der Derivatisierung der Säuregruppe. Bei den Cephalosporinen verhält es sich analog, jedoch ist noch eine zusätzliche Seitenkette zur weiteren Derivatisierung vorhanden. Neben den β -Lactam-Antibiotika sind unter anderem auch die Streptomycine, Tetracycline und Actinomycine von medizinischer Bedeutung. Sie werden hauptsächlich von Bakterien der Gattung *Streptomyces* produziert^[6].

Wirkmechanismen^[7]

Um die antibakterielle Wirkung der Antibiotika verstehen zu können, ist es wichtig, den Wirkmechanismus aufzuklären. Im Allgemeinen erfolgt die Hemmung einer bestimmten biosynthetischen Reaktion durch Bildung von kovalenten oder nicht kovalenten Bindungen, woraus die Inaktivierung eines Substrates, Enzyms oder Faktors resultiert. Diese Hemmung führt dann zum

Stillstand der Vermehrung oder zum Tode der betroffenen Zelle. Hierfür genügen in den meisten Fällen sehr kleine Wirkstoffkonzentrationen.

Aufgrund ihrer Angriffsstelle im Zellstoffwechsel der Bakterien lassen sich die Antibiotika in drei wichtige Klassen einteilen:

1. Antibiotika, die in die Zellwand-Biosynthese eingreifen,
2. Antibiotika, die die Funktion der Cytoplasmamembran stören,
3. Antibiotika, die in die Nucleinsäure-oder Protein-Biosynthese eingreifen.

Nebenwirkungen

Viele Antibiotika sind nicht unbedingt nur gegen Bakterien wirksam sondern zeigen auch toxische Wirkungen beim Menschen. Man unterscheidet toxische, allergische und biologische Nebenwirkungen sowie eine akute Toxizität. Akute Toxizität kann z.B. nach Verabreichung höherer Dosen beobachtet werden^[8]. Allergische Nebenwirkungen treten sehr häufig bei der Therapie mit Penicillinen auf. Biologische Nebenwirkungen, die auf die Beeinflussung der normalen Bakterienflora auf der Haut oder Schleimhaut zurückzuführen sind, kommen besonders häufig bei der Behandlung mit Breitbandspektrum-Antibiotika (z.B. Tetracycline) vor. Mögliche Folgeschäden bei der Behandlung mit Antibiotika sind z.B. Nieren- und Leberschäden, neurotoxische Reaktionen, Gehör- und Zahnschäden sowie eine Hemmung des Knochenwachstums.

Resistenzmechanismen

Das Phänomen der Antibiotikaresistenz wurde schon zu Beginn der Chemotherapie-Ära im Jahre 1909 von P. Ehrlich^[9] erkannt und beschrieben. Eine Antibiotikaresistenz liegt vor, wenn die minimale Hemmkonzentration *in vitro*

höher ist als die *in vivo* erreichbare Serum- bzw. Gewebekonzentration und sich die Keime weiter vermehren.

Folgende Resistenzmechanismen können aufgezeigt werden:

1. Resistenzgene: Bildung von Enzymen, die das Antibiotikum inaktivieren.
2. Aufnahmeresistenz: Aufgrund von Änderungen in der Zellwand wird die Durchlässigkeit der Antibiotika erschwert.
3. Ersatzenzym-Bildung: Die blockierte Stoffwechselreaktion wird durch ein anderes resistentes Enzym übernommen.
4. Aktiver Transport: Die eingedrungenen Antibiotika werden aus der Zelle transportiert.

Resistenzbildung

Resistenzen entstehen, wenn Bakterien über einen längeren Zeitraum Antibiotika ausgesetzt sind. Dabei können einige Bakterien durch die oben beschriebenen Mechanismen überleben und diese Eigenschaft an die nächste Generation weitergeben. Zusätzlich entstehen Resistenzen durch den Austausch von Plasmiden. Dieser Austausch kann zwischen verschiedenen Stämmen und sogar Arten stattfinden.

Eine wichtige Konsequenz der Resistenzentwicklung ist der so genannte Hospitalismus. Es handelt sich dabei um Infektionen durch resistente Stämme von *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium* und *Pseudomonas aeruginosa*, die auf Patienten während des Krankenhausaufenthaltes übertragen werden. Die Entstehung und Verbreitung resistenter Bakterienstämme in der Klinik stellt eine ernste Gefahr dar, der durch einen verantwortungsbewussten Umgang mit den zur Verfügung stehenden Mitteln begegnet werden muss. Zusätzlich ist es von großer Bedeutung, die ständige Entwicklung neuer, hochwirksamer Antibiotika und

Chemotherapeutika voranzutreiben. Eine zweite Möglichkeit ist die Verbesserung der Eigenschaften der vorhandenen Antibiotika. Kriterien für die Entwicklung und Verbesserung von Antibiotika sind geringere Nebenwirkung, breites antimikrobielles Spektrum oder höhere Selektivität gegen bestimmte Erreger sowie verbesserte pharmakokinetische Eigenschaften^[10]. Vielen Bereichen der Humanmedizin, Veterinärmedizin und der nichtmedizinischen Anwendung stehen noch keine oder nicht ausreichend wirksame Antibiotika zur Verfügung.

Die Suche nach neuen Strukturen bzw. deren Entwicklung und das Verständnis von Wirkmechanismen bleiben somit auch im Hinblick auf heutzutage noch nicht heilbare Krankheiten, wie z.B. einige Formen von Krebs und die Immunschwäche AIDS, eine Herausforderung für alle Wissenschaftler.

Bis zum heutigen Tag wurden 8000 halbsynthetische und vollsynthetische Antibiotika mit spezifischen und nichtspezifischen Wirkmechanismen entwickelt^[11]. In Tabelle 1 sind klinisch wichtige Antibiotika und deren Aktivität gegen einige Bakterien dargestellt.

Tabelle 1: Einige klinisch wichtige Antibiotika

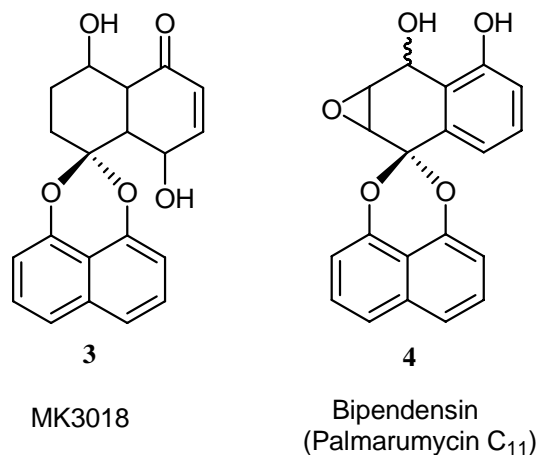
Antibiotikum	Aktivität gegen	Wirkung
Penicillin	Gram-positive Bakterien	Zellwandsynthese
Cephalosporin	Gram-positive und Gram-negative Bakterien	Zellwandsynthese
Griseofulvin	dermatophytische Pilze	Microtubuli
Bactricin	Gram-positive Bakterien	Zellwandsynthese
Polymyxin B	Gram-positive Bakterien	Zellmembran
Amphotericin B	Pilze	Zellmembran
Erythromycin	Gram-positive Bakterien	Proteinsynthese
Neomycin	Gram-positive und Gram-negative Bakterien	Proteinsynthese
Streptomycin	Gram-positive Bakterien	Proteinsynthese
Tetracycline	Gram-positive und Gram-negative Bakterien	Proteinsynthese
Vancomycin	Gram-positive Bakterien	Proteinsynthese
Gentamicin	Gram-positive und Gram-negative Bakterien	Proteinsynthese
Rifamycin	Tuberkulose	Proteinsynthese

1.2. Palmarumycin-Antibiotika

In den achtziger Jahren wurde die Suche nach neuen Antibiotika stark eingeschränkt, weil man sich dem Sieg über die Infektionskrankheiten sehr nahe glaubte und die Anzahl der vorhandenen Wirkstoffe als völlig ausreichend betrachtete^[12]. Die zunehmende Resistenz vieler Bakterien gegen gebräuchliche Präparate hat aber offensichtlich ein Umdenken bewirkt, so dass inzwischen wieder intensiv nach neuen Strukturen bzw. neuen Substanzklassen gesucht wird. Die Gruppe der Palmarumycin-Antibiotika erregte aufgrund ihres breiten biologischen Wirkspektrums Aufmerksamkeit; es wurden antibakterielle, antifungische, herbizide und cytostatische Eigenschaften gefunden.

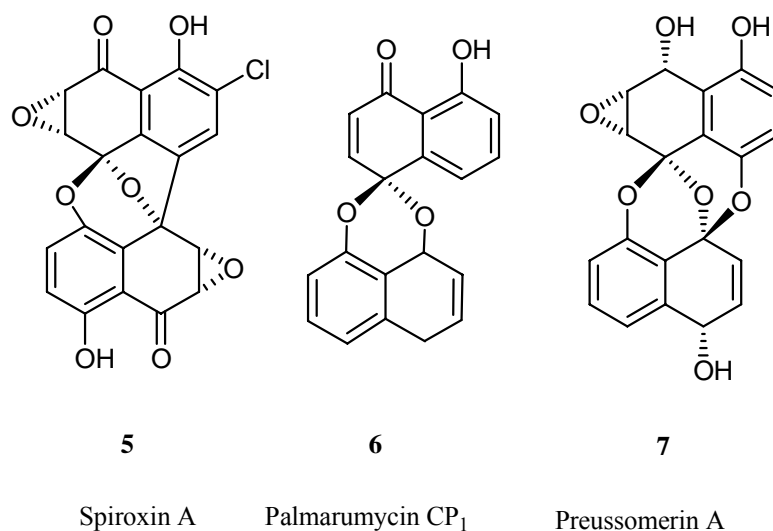
1.2.1. Struktur der Palmarumycin-Antibiotika

Die Isolierung von MK3018 (**3**) durch Ogishi in 1989^[13] und Bipendensin (**4**) durch Connolly in 1990^[14,15] (Schema 2) lieferte eine neue Familie von biologisch aktiven Naturprodukten. Viele strukturverwandte Substanzen sind seitdem aus verschiedenen Pilzen isoliert worden und zeigen eine antibakterielle, antifungische und herbizide Aktivität^[16,17,18].



Schema 2: Palmarumycin MK3018 (**3**) und Palmarumycin C₁₁ (**4**).

Alle Mitglieder dieser Familie sind aus einem 1,8-Naphthalindiol aufgebaut, das über ein Spiroacetal mit einer weiteren, partiell hydrierten Naphthalin-Einheit verbunden ist^[16,44,57]. Drei verschiedene Konfigurationen der Sauerstoff-Brücken der Spirobisnaphthaline wurden bisher isoliert. Diese drei Varianten sind durch eine unterschiedliche Anzahl an Sauerstoff- und Kohlenstoffbindungen gekennzeichnet. Die erste Variante wird durch das Spiroxin A (**5**) vertreten, welches eine Kohlenstoff- und zwei Sauerstoffbrücken besitzt. Die zweite Variante enthält nur zwei Sauerstoffbrücken und wird durch das Palmarumycin CP₁ (**6**) repräsentiert. Die dritte Variante wird durch das Preussomerin A (**7**) mit drei Sauerstoff-Brücken vertreten (Schema 3).



Schema 3: Drei Varianten des Spironaphthalins.

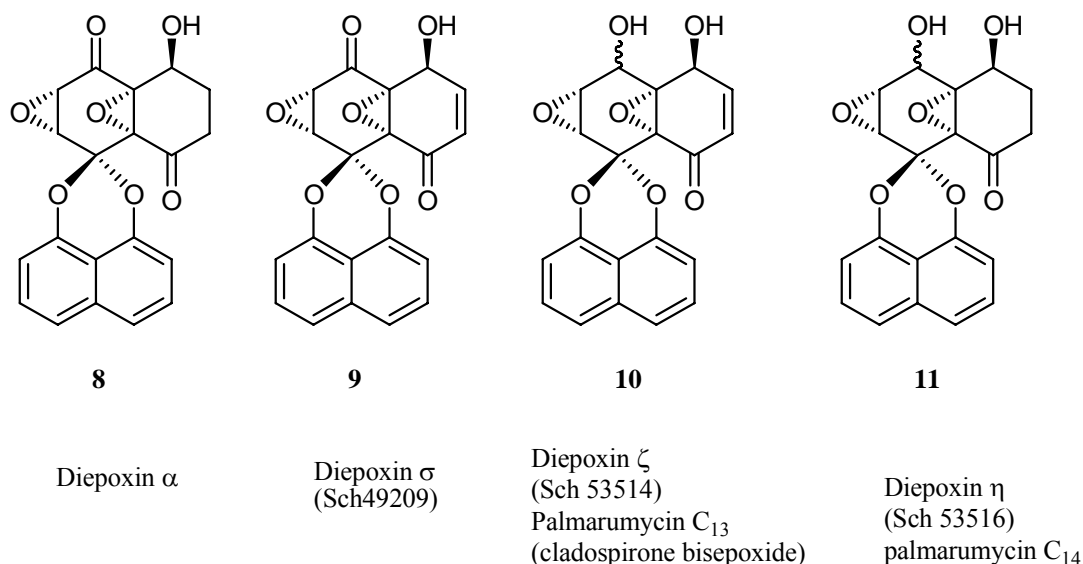
Das von Ogishi und seinen Mitarbeitern aus dem Pilz *Tetraploa aristata* IR 25 isolierte Antibiotikum MK3018 (**3**) zeigte eine antibakterielle Wirkung^[13]. Kurz danach wurde von Connolly^[15] aus dem Baumholz *Afzelia bibendensis* Bipendensin (**4**) isoliert. Der gleiche Naturstoff wurde von Krohn und seinen Mitarbeitern^[14,16] aus dem Pilz *Coniothyrium palmarum* isoliert und als Palmarumycin C₁₁ (**4**) benannt. Die biologische Aktivität des Palmarumycins C₁₁ (**4**) wurde untersucht und die Ergebnisse zeigten, dass der Naturstoff eine antibakterielle und antifungische Aktivität^[19,20] besitzt (Schema 2).

Schlingmann und seine Mitarbeiter^[21] isolierten 1993 aus einem Fadenpilz die Diepoxine **8–11** (Schema 4). Grundgerüst des Diepoxins ist die Spirobisnaphthalin-Einheit wie bei den Palmarumycinen; wegen der zwei Epoxid-Gruppen werden sie als Diepoxine benannt. Diepoxine zeigen eine sehr breite antifungische und antibakterielle Aktivität, wobei Diepoxin η (**11**) keine solche Aktivität zeigte.

1994 wurde von Chu und seinen Mitarbeitern^[22] mit Aktivitätstests bewiesen, dass Diepoxin α (**8**) eine Wirkung gegen Tumorzellen zeigte. Diepoxin η (**11**) und ζ (**10**) wurden von Krohn und seinen Mitarbeitern^[14,16] ebenfalls isoliert und mit den Namen Palmarumycin C₁₃ (**10**) und C₁₄ (**11**) benannt. Der Unterschied zwischen Palmarumycin C₁₃ (**10**) und Palmarumycin C₁₄ (**11**) besteht in einer Doppelbindung im Ring des Palmarumycins C₁₃ (**10**). Schlingmann^[23] testete die biologische Aktivität der Palmarumycine C₁₃ (**10**) und C₁₄ (**11**). Palmarumycin C₁₄ (**11**) war inaktiv, wohingegen Palmarumycin C₁₃ (**10**) eine antibakterielle Aktivität zeigte.

Chu und seine Mitarbeiter haben die gleichen Diepoxine aus dem Pilz *Natrassia mangiferae* isoliert und sie als Sch 53514 (**10**) und Sch 53516 (**11**) bezeichnet^[24]. Das Diepoxid ζ (**10**) zeigt antibiotische, antifungische und cytotoxische Aktivität^[25].

1994 wurde von der Ciba-Geigy-Gruppe^[26,27] aus dem saprophytischen Pilz *Cladosporium chlorocephalum* auch das Diepoxid ζ (**10**) isoliert und mit dem Namen Cladospironbisepoxid publiziert^[28] (Schema 4).

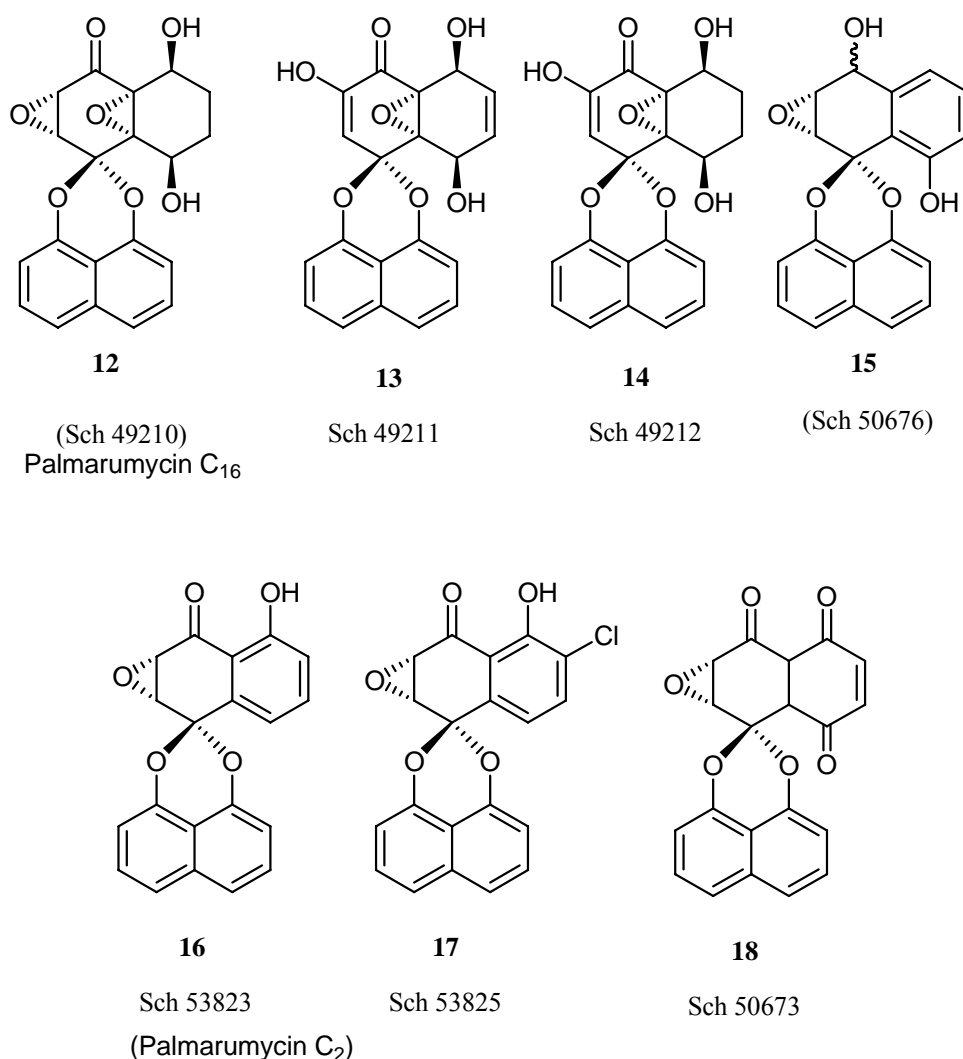


Schema 4: Klassische Diepoxine.

Immer wieder werden neue Verbindungen gefunden, die sich von bekannten Strukturen ableiten lassen. So wurde von Chu und seinen Mitarbeitern^[29,30] aus dem Pilz *Natrassia mangiferae* die Verbindungen **12–18** isoliert, die den Palmarumycinen C₁₃ (**10**) und C₁₄ (**11**) ähnelten.

Die von Chu isolierten Verbindungen Sch 49210 (**12**), Sch 49211 (**13**) und Sch 49212 (**14**) zeigten eine *in vitro* Aktivität gegen die Phospholipase D (PLD, Schema 5). Die Epoxide Sch 49210 (**12**), Sch 50676 (**15**) und Sch 50673 (**18**) zeigten eine *in vitro* Aktivität gegen Tumor Zellen. Die IC₅₀-Werte lagen bei 0.26, 2.80 und 6.20 $\mu\text{M/L}$ (Schema 5).

Weitere Diepoxin-Naturstoffe sind die in der Arbeitsgruppe von Chu^[20] isolierten Sch 53823 (**16**) und Sch 53825 (**17**). Auch bei diesen Naturstoffen wurde gezeigt, dass sie Phospholipase D-Inhibitoren sind^[31].



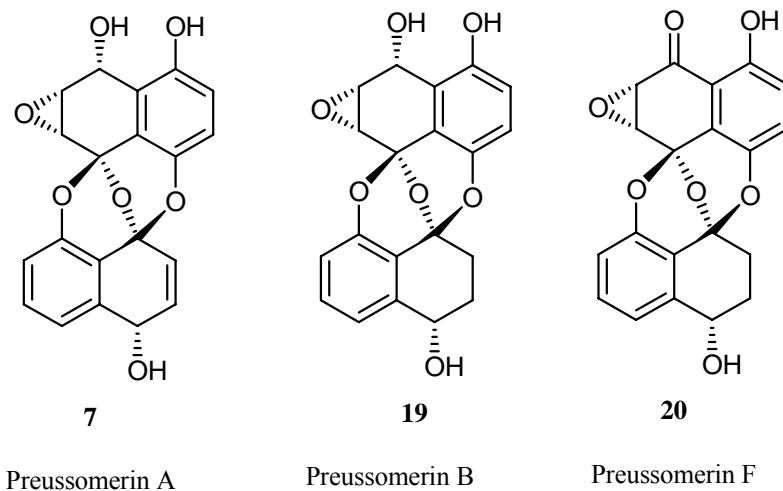
Schema 5: Von Chu isolierte Diepoxine.

Gloer und seine Mitarbeiter^[17,32] haben 1990 eine neue Serie von Spirobisnaphthalin-Derivaten entdeckt. Sie wurden aus dem Pilz *Preussia isomera* isoliert und als Preussomerine benannt. Diese neue Familie hat das gleiche Grundgerüst wie die Palmarumycine, jedoch dienen hier drei Sauerstoff-Atome als Brücke, um die beiden Naphthalinteile zu verbinden.

Alle Preussomerine zeigen antifungische Aktivität. Preussomerin A (**7**, Schema 6) war der erste isolierte Naturstoff dieser Familie. Die Preussomerine B (**19**) und F (**20**) wurden aus dem gleichen Pilz isoliert (Schema 6) und zeigten sowohl eine antifungische als auch eine antibakterielle Aktivität. Singh^[33] und Wipf^[34]

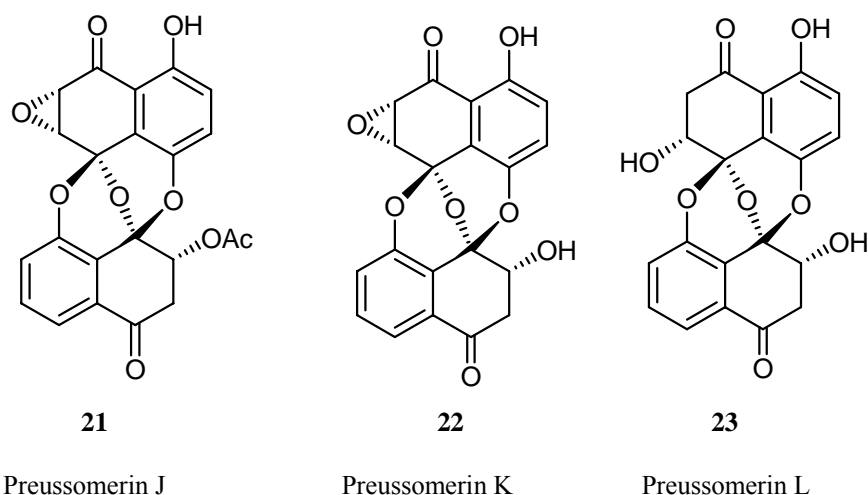
zeigten, dass Preussomerine neue Inhibitoren von Farnesyl-Protein Transferase (FPTase) sind.

FTPase ist ein dimeres Enzym, das die Umsetzung der Farnesylgruppe zu Cystein katalysiert. Dieser Prozess ist eine notwendige Bedingung für den Transport und die Assoziation des Ras-Peptides mit der Plasmamembran, was die Entstehung von Tumoren fördert. Ganz offensichtlich führt die Hemmung der FPTase zu einem Antitumoreffekt^[35].



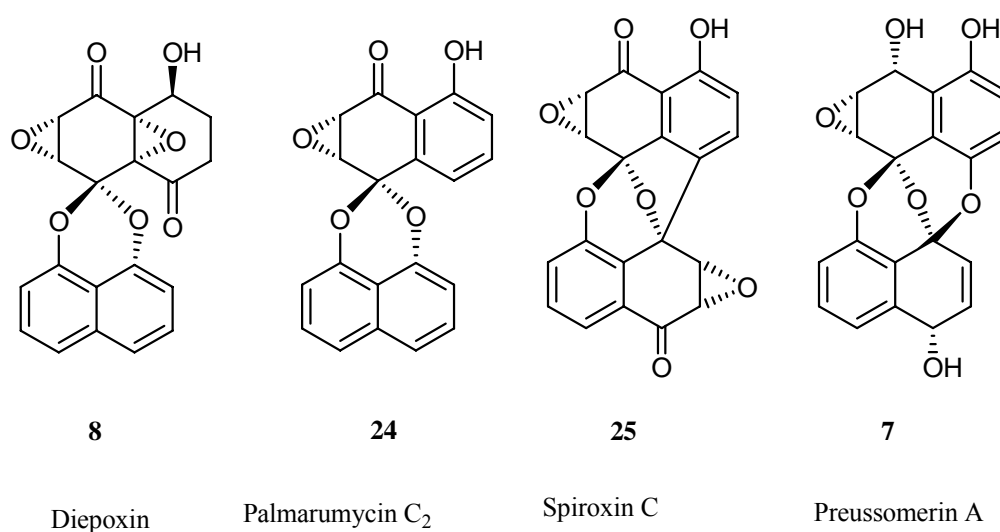
Schema 6: Klassische Preussomerine.

K. Krohn und seine Mitarbeiter^[36,37] isolierten drei neue Naturstoffe aus dieser Serie: Preussomerin J, K und L. Sie wurden aus dem Pilz *Mycelia sterila* isoliert (Schema 7). Diese drei Naturstoffe wurden auf algizide, fungizide und bakterizide Wirkung getestet. Alle Sekundärmetabolite zeigen mäßige Aktivität gegen die Pilze *Ustilago violacea* und *Eurotium repens*. Alle Naturstoffe sind auch gegen das Gram-positive Bakterium *Bassilium megaterium* wirksam^[38,39].



Schema 7: Von K. Krohn et al. isolierte Preussomerine.

In Schema 8 wird von jeder Naturstoff-Familie ein Beispiel gezeigt: Diepoxin^[21,23] (**8**) Palmarumycin^[36] (**24**) Spiroxin^[31] (**25**) und Preussomerin^[19] (**7**). Bei dieser Naturstoffklasse sind alle Mitglieder dieser Familie aus einer 1,8-Naphthalindiol-Einheit aufgebaut, die über ein Spiroacetal mit einer weiteren, partiell hydrierten Naphthalin-Einheit verbunden ist. Trotz der nicht unerheblichen Strukturunterschiede im Spiroacetal erwiesen sich diese Verbindungen als wirksame Farnesyl-Protein-Transferase-Hemmer (FPTase-Hemmer)^[33].



Schema 8: Wirksame FPTase-Hemmer.

1.2.2. Bekannte Synthese der Palmarumycin-Antibiotika

Die interessante Struktur und biologische Wirksamkeit der Spiro-naphthaline hat weltweit viele Synthetiker angeregt, Synthesewege zu diesen Naturstoffen zu suchen.

Das Ungewöhnliche an den Strukturen dieser Verbindungsklasse ist die spiroartige Verknüpfung von zwei C₁₀-Bausteinen über zwei Sauerstoffatome (Ketalstruktur). In den bisher veröffentlichten Synthesen von 1,8-Naphthalindiol-Spiroacetalen wird diese Struktur auf zwei verschiedenen Wegen aufgebaut:

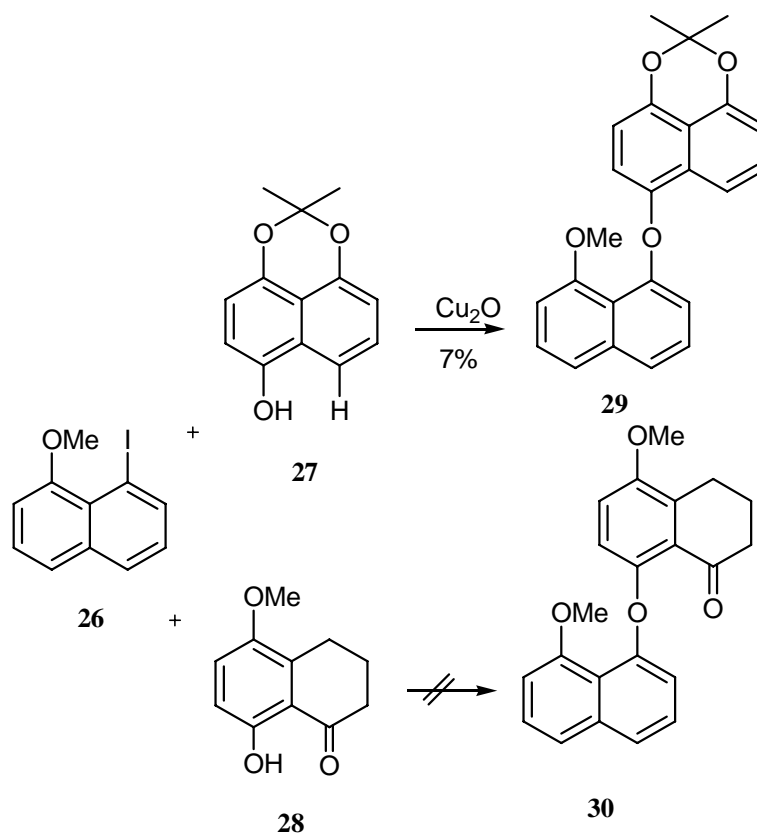
1. Biomimetik-Weg durch oxidative Cyclisierung eines Binaphthylethers.
2. Ketalisierung eines 1,8-Naphthalindiols mit einem entsprechenden Tetralon.

Wipf et al. und Coutts et al. folgten dem Syntheseweg, den K. Beckmann^[40] in seiner Promotionsarbeit beschriftet. Dieser bestand in einer oxidativen Cyclisierung des Binaphthylethers. Die Autoren J. K. Taylor et al., A. G. M. Barrett et al., C. H. Heathcock et al. und Chi et al. synthetisierten das Spiroacetal über die Ketalisierung eines 1,8-Naphthalindiols mit einem entsprechenden Tetralon.

1. Biomimetischer Syntheseweg

Die ersten Versuche zur Synthese der Palmarumycine im Arbeitskreis von Prof. K. Krohn wurden von K. Beckmann während seiner Dissertation und S. Schlummer^[41] im Rahmen ihrer Diplomarbeit durchgeführt. Dabei sollte die Synthese über eine oxidative Phenolkupplung mit einer Diarylether-Zwischenstufe erfolgen. Diese wiederum sollte mit Hilfe der Ullmann-Ether-Kupplung synthetisiert werden (Schema 9). Die Ullmann-Reaktion zur Darstellung des Diarylethers **30** mit der Iod-Verbindung **26** und dem Tetralon **28** war jedoch nicht möglich (Schema 10). Die von S. Schlummer durchgeführte

Reaktion mit dem Naphthol **27** und der Diarylether-Zwischenstufe **29** führte lediglich zu einer Ausbeute von 7% zum Produkt **29**.

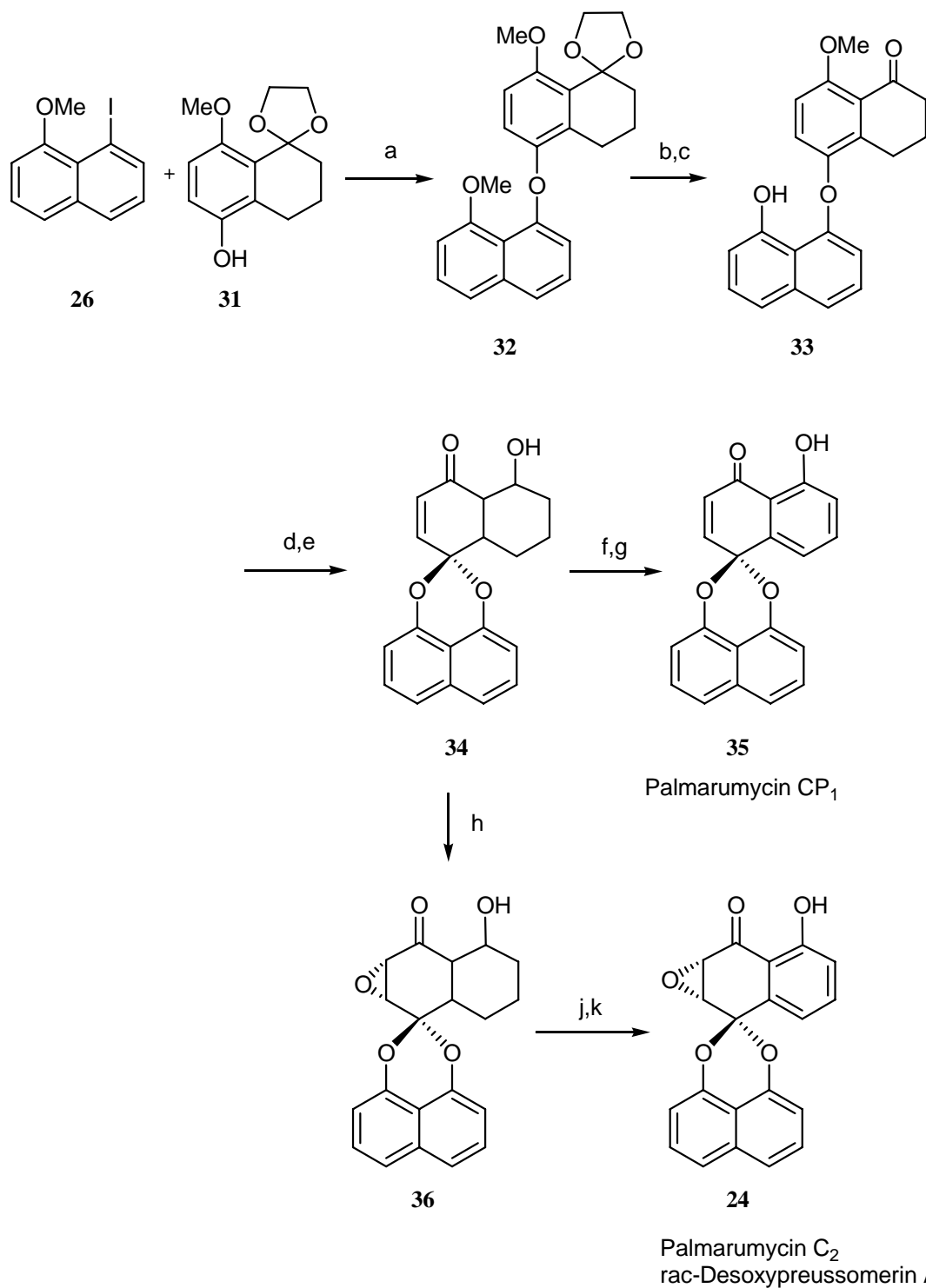


Schema 9: Binaphthylether-Synthese von S. Schlummer nach Ullmann.

Wipf et al.^[42] veröffentlichten 1998 die Totalsynthese von Palmarumycin CP₁ (**35**) über eine achtstufige und (±)-Desoxypreussomerin A (**24**) über eine neunstufige Synthese nach diesem biomimetischen Prinzip (Schema 10).

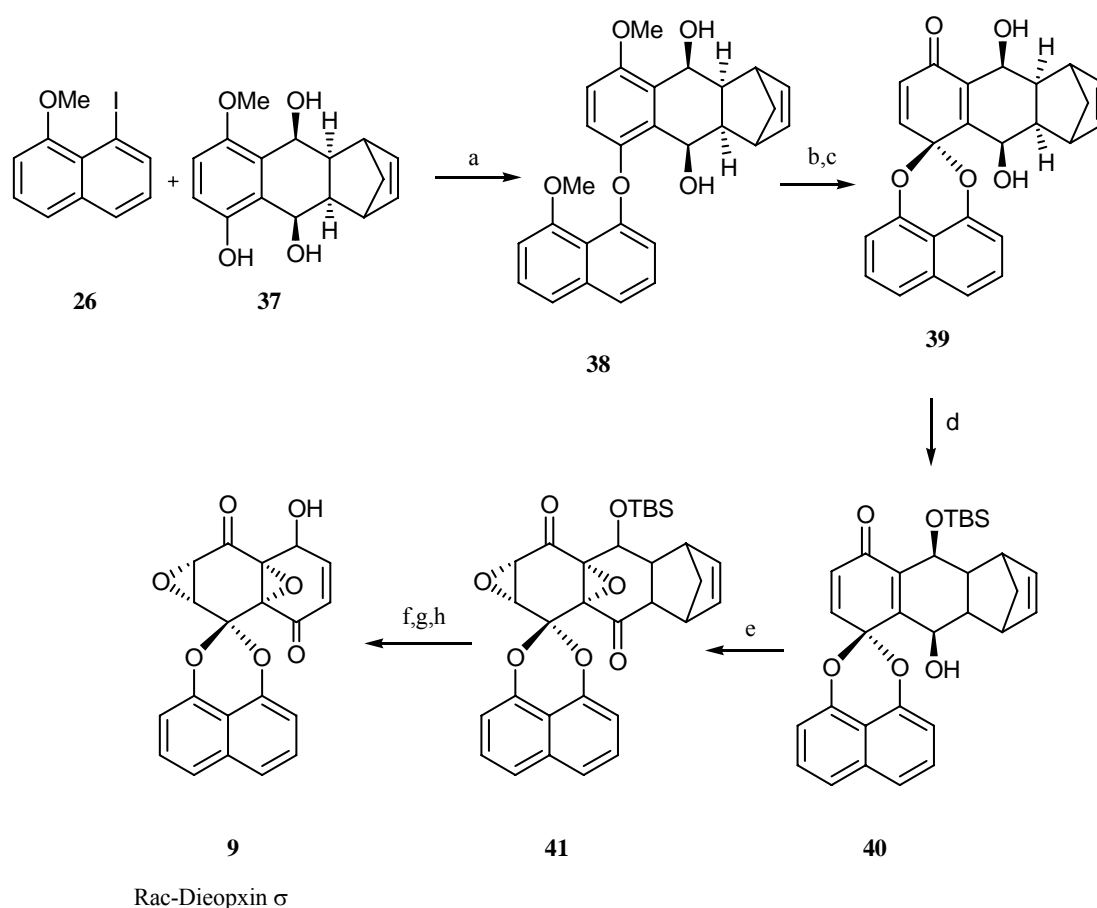
Ausgehend vom Phenol **31** und 8-Iod-1-methoxynaphthalin (**26**) erhielten die Autoren durch Ullmann-Ether-Kupplung den Diarylether **32**. Die Schutzgruppen wurden schrittweise abgespalten; zuerst die Acetal- und dann die Methoxyschutzgruppe. Nach Reduktion mit LAH erfolgte die oxidative Spirocyclisierung des Phenols durch Oxidation mit Phenyliodoniumdiacetat [$\text{PhI}(\text{OAc})_2$] in Trifluorethanol zu dem 1,8-Dihydroxynaphthalin-Ketal **33**. Oxidation des Alkohols **33** mit dem Dess-Martin Reagenz ergab das Keton **34**. Darauf folgte die Aromatisierung mit aktiviertem MnO_2 , was zum Palmarumycin CP₁ führte. Um (±)-Desoxypreussomerin A (**24**) zu erhalten, wurde das Spiroketal

33 mit Cumenhydroperoxid in THF epoxidiert und analog zur Synthese von Palmarumycin CP₁ oxidiert und aromatisiert.



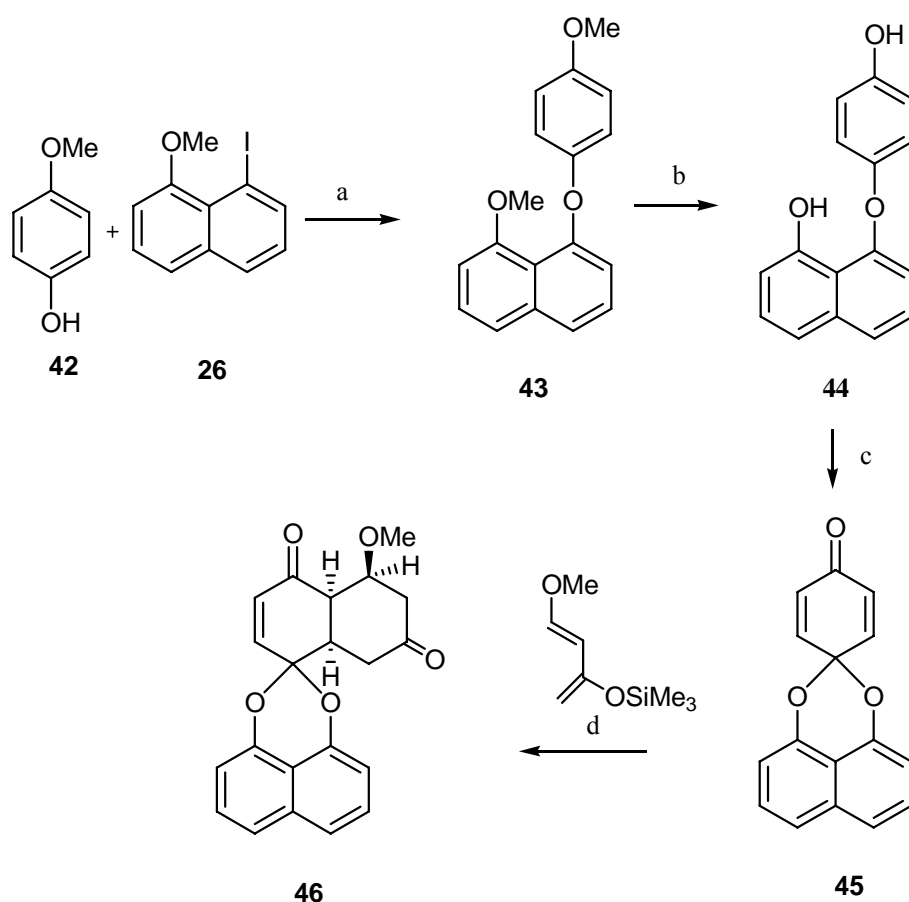
Schema 10: Synthese von Palmarumycin CP₁ (**35**) und (±)-Desoxypreussomerin A (**24**) nach Wipf et al.^[42]. a) CuO₂, K₂CO₃, Pyridin, 78%. b) TsOH, Aceton/H₂O, 100%. c) BBr₃, CH₂Cl₂, 95%. d) LAH, Et₂O. e) PhI(OAc)₂, CF₃CH₂OH, 87%. f) Dess-Martin-Periodinan, CH₂Cl₂. g) MnO₂, CH₂Cl₂, 60%. h) Cumenhydroperoxid, NaH, THF, 47%. j) Dess-Martin-Periodinan, CH₂Cl₂. k) MnO₂, CH₂Cl₂, 55%.

Um das höher oxidierte Diepoxin σ (Sch 49209, **9**) zu synthetisieren (Schema 11), gehen Wipf et al.^[43] Von der Verbindung **37** aus, die als Diels-Alder-Addukt mit Cyclopentadien geschützt ist. Die Ullmann-Ether-Kupplung mit 8-Iod-1-methoxynaphthalin (**26**) und Cu_2O führt zum Biarylether **38**. Nach Demethylierung mit lithiiertem Diphenylphosphin erfolgt die oxidative Acetalisierung mit (Diacetoxiod)-benzen ($\text{PhI}(\text{OAc})_2$) in Hexafluor-2-propanol, was zum Naphthochinon **39** führt. Die weniger gehinderte Hydroxygruppe wird regioselektiv geschützt und die verbleibende Hydroxyfunktion mit Pyridiniumdichromat oxidiert. Die bis-Epoxidierung erfolgt an der konvexen Seite des Diendions **40** und führt zum geschützten (\pm)-Diepoxin σ (**41**). Dieses wird mittels Retro-Diels-Alder-Reaktion und Entschützen der Hydroxyfunktion mit HF in das (\pm)-Diepoxin σ (**9**) übergeführt.



Schema 11: Synthese von Diepoxin σ (**9**) nach Wipf et al.^[43]. a) Cu_2O , K_2CO_3 , Pyridin, 70 %. b) Ph_2PH , (5 eq), *n*-BuLi, THF, RT, 95 %. c) $(\text{CF}_3)_2\text{CHOH}$, $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, 95%. d) TBSOTf, 2,6-Lutidin, CH_2Cl_2 , $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$, 91 %. e) PDC, DMF, RT, 72%. f) H_2O_2 , K_2CO_3 , THF/ H_2O , 88 %. g) PhOPh. h) HF, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, 73 %.

K. Krohn und seine Mitarbeiter^[41,44,45] stellten aus 8-Iod-1-methoxynaphthalin (**26**) und *p*-Methoxyphenol (**42**) über die Ullmann-Ether-Kupplung den Biarylether **43** in sehr guter Ausbeute dar (Schema 12). Nach Abspaltung der Methylether-Schutzgruppen mit Bortribromid erfolgte die Ketalisierung zum Benzochinon **45** unter Verwendung von Ag₂O. Die Diels-Alder-Reaktion mit dem Danishefsky-Dien zur Substanz **46** gelang durch Erhitzen unter Rückfluss mit einem Überschuss an Dien in nur 50 prozentiger Ausbeute.



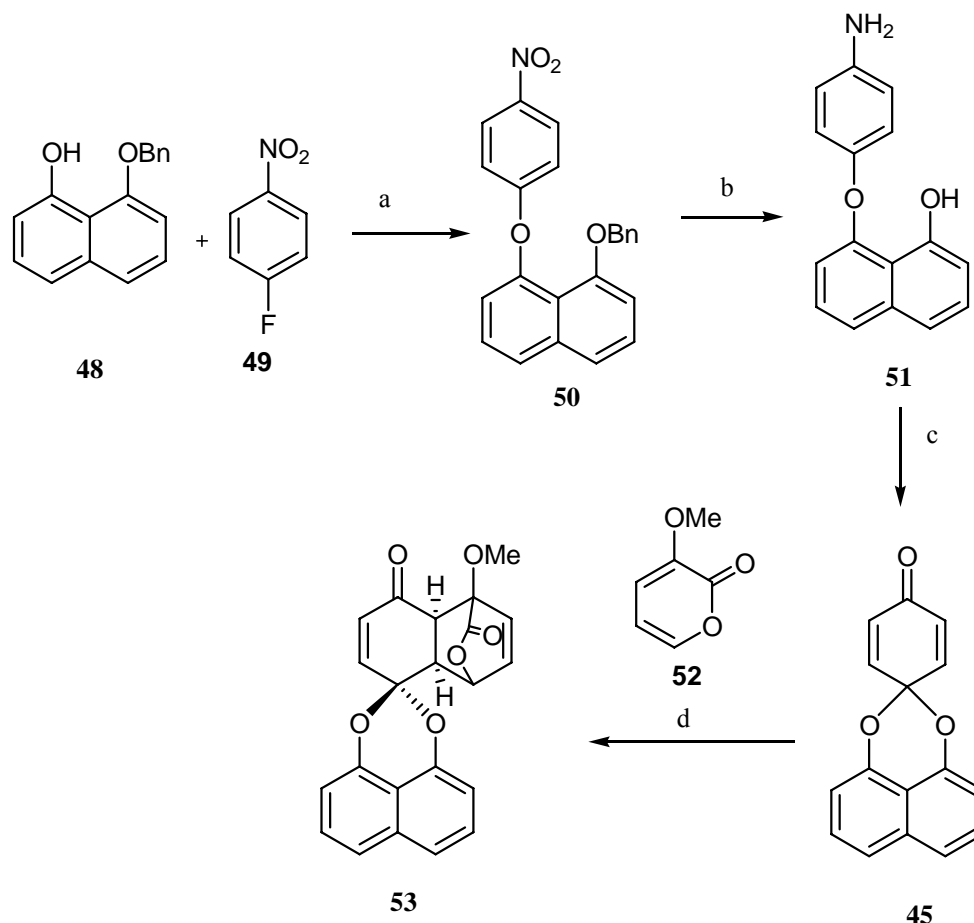
Schema 12: Thermische Diels-Alder-Reaktion mit dem Danishefsky-Dien nach S. Schlummer^[41]. a) CuO₂, K₂CO₃, Pyridin, 74 %. b) BBr₃, CH₂Cl₂, 98 %. c) Ag₂O, 50 %. d) Toluol, 50 %.

Die von Coutts et al.^[46,47] entwickelte Methode löste die zwei Hauptprobleme dieser Synthese (Schema 13). Zum einem war die Herstellung des Iodnaphthalins **26** in großen Mengen nicht einfach. Aus diesem Grund benutzte Coutts das

käufliche 1-Fluor-4-nitrobenzen (**49**), welches durch eine nucleophile-aromatische Substitution in den Biarylether **50** übergeführt wurde. Diese Reaktion ergab außerdem eine deutlich bessere Ausbeute als die Ullmann-Ether-Kupplung (Schema 12).

Nach der Hydrierung der Nitrogruppe des Biarylethers **50** wurde das entstandene Aminophenol **51** durch die oxidative Cyclisierung mit aktivem Mangandioxid zum Spiroketal **45** durchgeführt.

Zum anderen konnte die Ausbeute der Diels-Alder-Reaktion durch hohen Druck (12-15 bar)^[48,49] deutlich verbessert und aus dem Dien **52** das Diels-Alder-Produkt **53** erhalten werden. Allerdings konnte aus Verbindung **53** das Kohlendioxid nicht wie geplant eliminiert werden.



Schema 13: Aromatische nucleophile Substitution von Coutts^[47]. a) NaH/THF, DMSO. b) H₂, Pd/C, C₂H₅OH. c) MnO₂/Benzen, RT. d) Hochdruck (12-15 kbar).

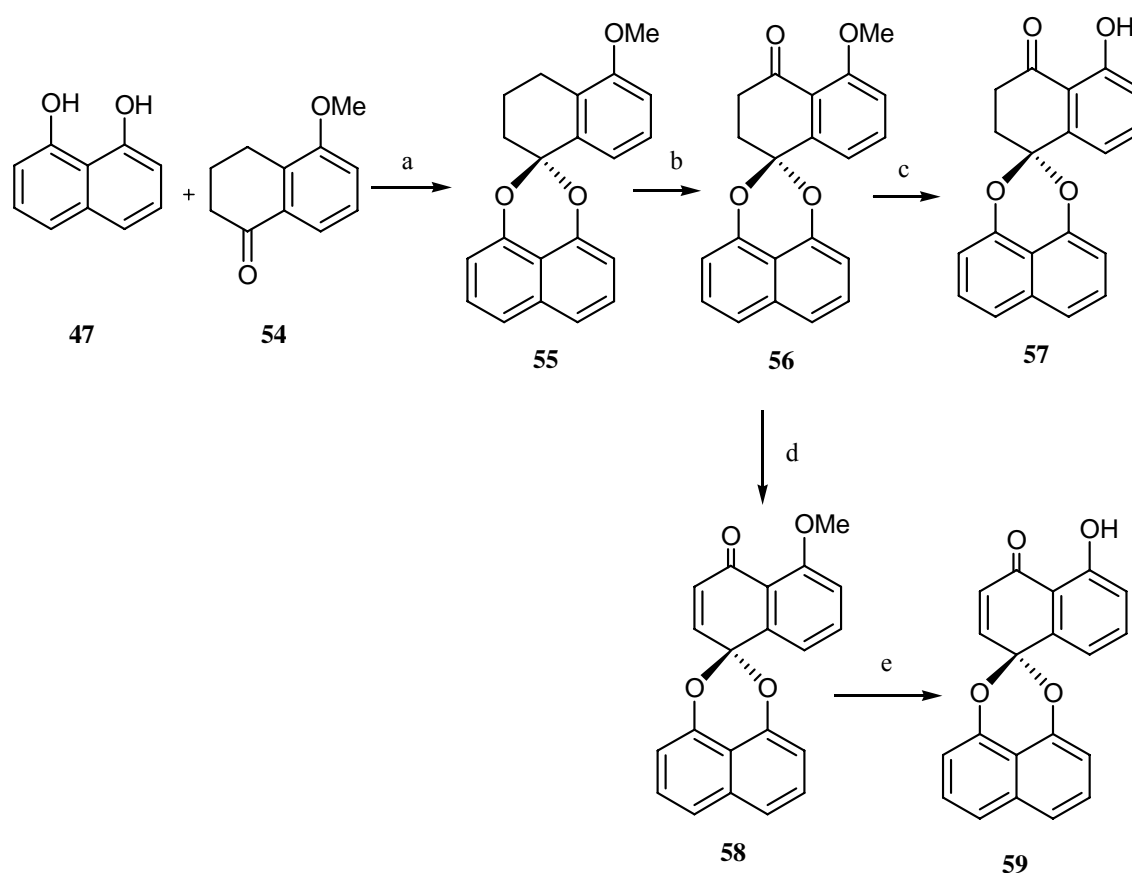
2. Spiroketalisierung

Die Methode der Spiroketalisierung wurde zuerst von A. Michel^[50], Barrett^[51] und Taylor^[52,53] und danach auch von Chi und Heathcock^[54] benutzt.

1998 veröffentlichten J. K. Taylor und A. G. M. Barrett die Totalsynthesen von Palmarumycin CP₁ (**59**) und CP₂ (**57**) (Schema 14).

J. K. Taylor et al. veröffentlichten die Totalsynthesen von Palmarumycin CP₁ (**59**) und CP₂ (**57**). Kondensation von 1,8-Naphthalindiol (**47**) mit 5-Methoxytetralon (**54**) lieferte unter Säurekatalyse das Spiroacetal **55**. Taylor und Mitarbeiter erzielten die besten Ausbeuten mit Trifluoressigsäure (74 % Ausbeute) oder konz. Schwefelsäure (69 % Ausbeute) unter Rückfluss in Toluol nach 3 Tagen. Die Ketofunktion wird anschließend über eine Oxidation der Benzylstellung mit Pyridiniumdichromat und *tert*-Butylhydroperoxid in 64 % Ausbeute eingeführt. Eine Dehydrierung wird in 64 % Ausbeute durch Umsetzung mit Benzylselenanhydrid und Natriumcarbonat erreicht und führt zum Spironaphthalin **58**. Demethylierung mit BBr₃ lieferte Palmarumycin CP₁ (**59**). Die analoge Demethylierung von **56** führt zu Palmarumycin CP₂ (**57**). Beide Reaktionen gelangen mit einer Gesamtausbeute von 16 %.

A. G. M. Barrett et al. beschrieben einen analogen Weg zur Synthese dieser Naturstoffe. Die Reaktion von 1,8-Naphthalindiol (**47**) mit 5-Methoxytetralon (**54**) wird durch *p*-Toluolsulfonsäure katalysiert und führt in 86 % Ausbeute zum Spiroacetal **55**. Die folgende benzyliche Oxidation wird in 61 % Ausbeute mit Bipyridiniumchlorochromat und einem Überschuss an *tert*-Butylhydroperoxid durchgeführt. Durch Reaktion des Methylethers **56** mit einer Lösung aus Magnesiumiodid erhält man Palmarumycin CP₂ (**57**). Oxidation des Ketons **56** mit DDQ gefolgt von der Spaltung des Methylethers mit B-Bromcatechloboran liefert Palmarumycin CP₁ (**59**) mit einer Gesamtausbeute von 33 % (Schema 14).



Schema 14: Synthese nach Barrett et al.^[51] und Taylor et al.^[53] Ketalisierung.

Taylor: a) H_2SO_4 , PhMe, 69 %. b) PDC, *tert*-BuOOH, PhH, Celite, 64 %. c) BBr_3 , CH_2Cl_2 , 61 %.
d) $(\text{PhSeO})_2\text{O}$, NaCO_3 , PhCl, 64 %. e) BBr_3 , CH_2Cl_2 , 58 %.

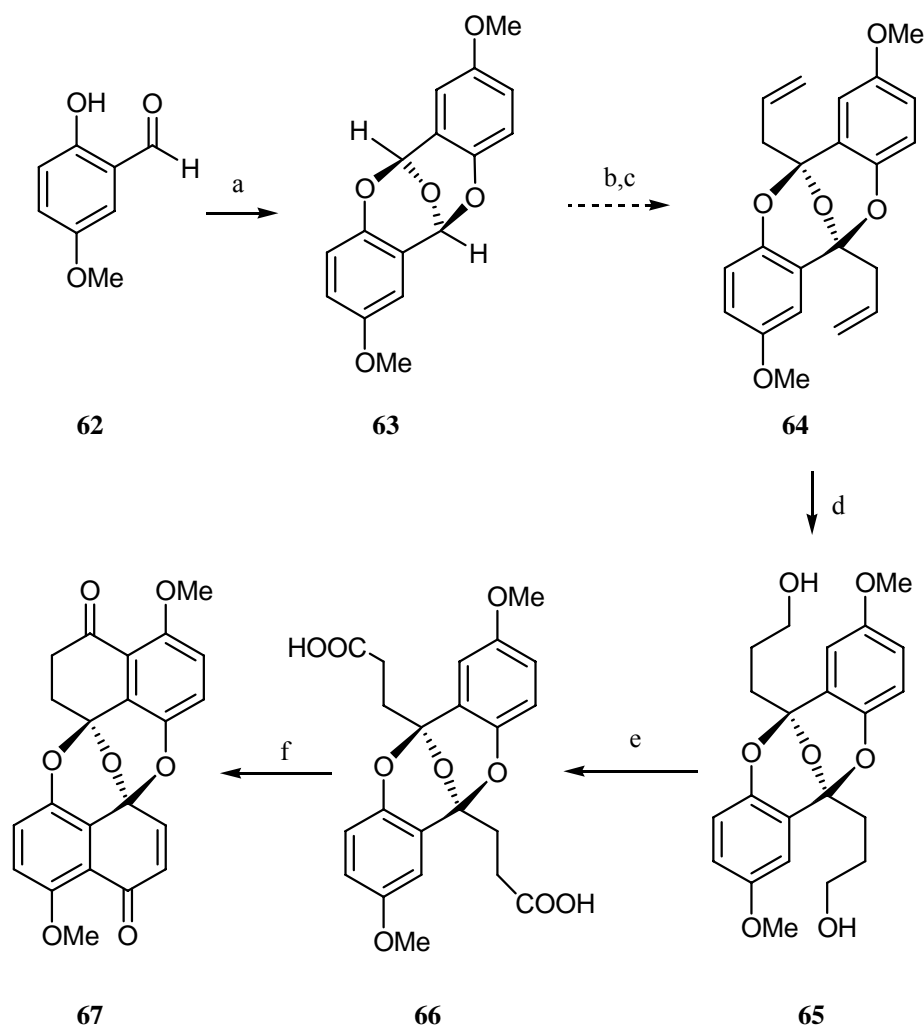
Barrett: a) TsOH, PhH, Dean-Stark, 2d, 86 %. b) CrO_3 , HCl, bipy, *t*-BuOOH, Celite, PhH, 61 %.
c) MgI_2 , PhH, 84 %. d) DDQ, PhH, 65 %. e) B-Bromcatecholboran, DBU, CH_2Cl_2 , 50 %.

1.2.3. Synthese der Preussomerine

Die sehr ähnliche Substanzklasse der Preussomerine enthält als zentrales Strukturelement drei Sauerstoffbrücken. Eine interessante Synthesestrategie wurde von Taylor et al.^[52] realisiert (Schema 15).

Dimerisierung des 2-Hydroxybenzaldehyds (**62**) und anschließende Dehydratisierung führte zum Spiroacetal **63**. Die zweifache Allylierung und darauf folgende Hydroborierung mit 9-BBN führte zum Dialkohol **65**. Dieser wurde zur

Disäure **66** oxidiert und in einer intramolekularen Friedel-Crafts-Acylierung zum Preussomerin-Derivat **67** umgesetzt.



Schema 15: Dimerisierung nach Taylor et al.^[52]. a) $(tert\text{-BuCO})_2/\text{H}_2\text{SO}_4$, 96 %. b) $n\text{-BuLi}$, Allylbromid. c) $sec\text{-BuLi}$, Allylbromid, 52 %. d) i. 9-BBN, H_2O_2 . ii. NaOH , H_2O_2 66 %. e) PDC, DMF, 66 %. f) i. $(\text{COCl})_2$, kat, DMF, CH_2Cl_2 . ii. AlCl_3 , PhNO_2 , 73 %.

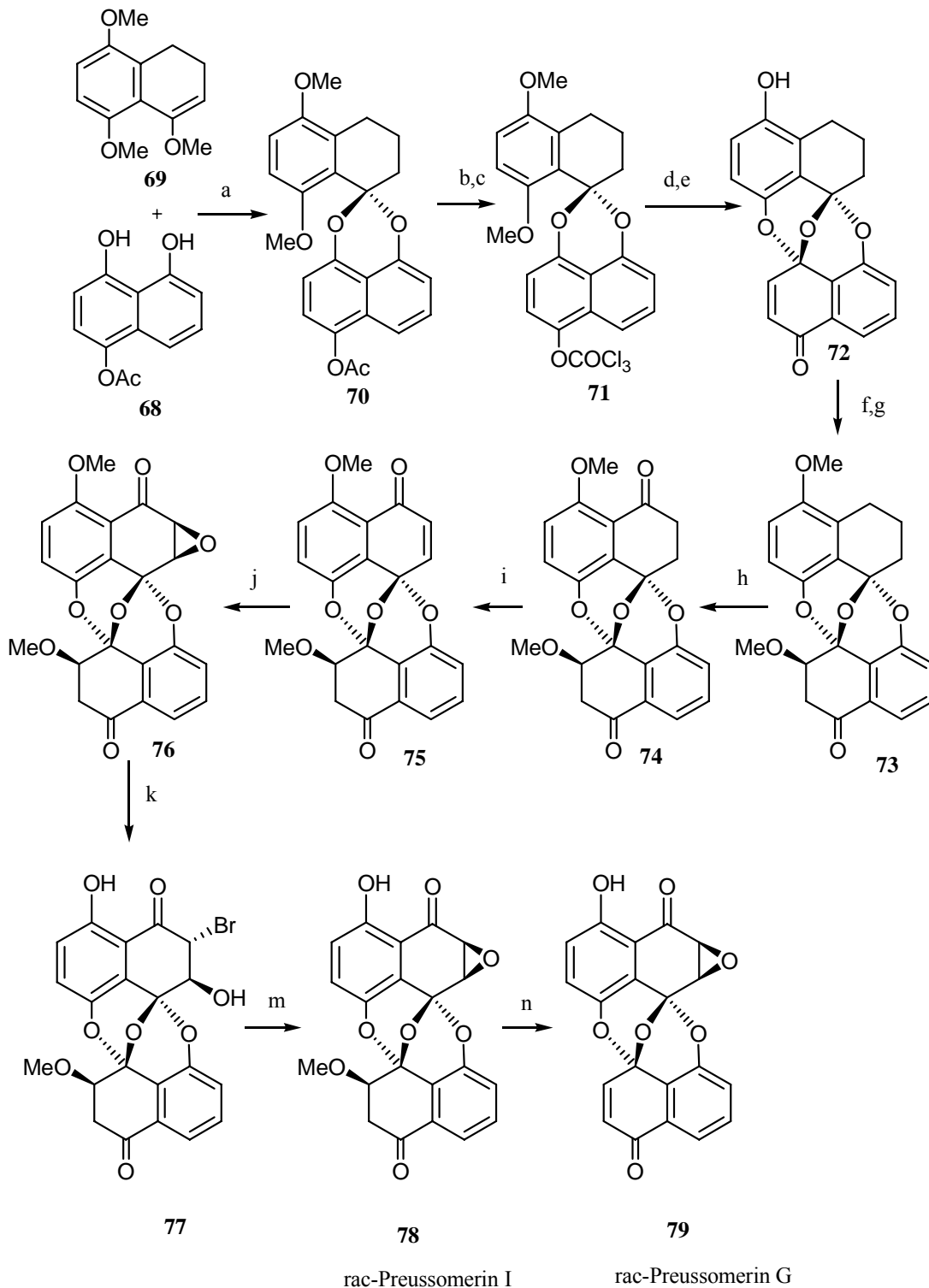
C. H. Heathcock et al.^[54] untersuchten die Synthese der Preussomerine. So wurde das Spiroketal über die Ketalisierung eines 1,8-Naphthalindiols mit einem entsprechenden Tetralon synthetisiert (Schema 16).

Ausgehend von 1,4,8-Trimethoxytetralon (**69**) erfolgte die Umsetzung mit 4-Acetoxy-1,8-naphthalindiol (**68**) und *p*-Toluolsulfonsäure zum Monoacetal **70**. Die Hydrolyse mit Natriummethanolat in Methanol und anschließende Umsetzung zum Trichloracetat **71**. Oxidation der Methoxygruppen mit Cerammoniumnitrat

und der darauf folgende Schlüsselschritt für den Aufbau der dritten Etherbrücke in Form einer intramolekularen Ringschlussreaktion mit Lithiumhydroxid führte zum Spironaphthalin **72**.

Schützen der OH-Gruppe als Methylether und 1,2-Addition von Substanz **72** an die Doppelbindung führt zur Substanz **73**. Oxidation der Benzylstellung mit dem Dess-Martin-Reagenz lieferte die Substanz **74**. Dehydrierung und Epoxidierung unter basischen Bedingungen mit H_2O_2 und NaHCO_3 ergab das Epoxid **76**. Umsetzung mit BBr_3 führte zu Demethylierung und Brom-Addition. Das resultierende Bromid **77** wurde unter basischen Bedingungen erneut zum *rac*-Preussomerin I (**78**) epoxidiert. Das *rac*-Preussomerin G (**79**) wurde durch eine Eliminierungsreaktion unter sauren Bedingungen aus dem *rac*-Preussomerin I (**78**) dargestellt.

Der Naturstoff Preussomerin G (**79**) wurde auch von N. Root^[37] und Gloer et al.^[17] isoliert. Dieser erwies sich als wirksamer FTPase-Hemmer.



Schema 16: Synthese von Preussomerin I (**78**) und G (**79**) nach Chi und Heathcock^[54]. a) *p*-TsOH, PhH, 62 %. b) 4 M NaOMe, MeOH, 98 %. c) (Cl₃CO)₂O, TEA, 93 %. d) Ce(NH₄)₂(NO₃)₆, 70 % aq.CH₃CN, CH₂Cl₂, 87 %. e) LiOH, THF-H₂O 97 %. f) LiOCH₃, CH₃OH, 86 %. g) CH₂N₂, Et₂O, CH₃OH, 87 %. h) i. NBS, AIBN, CCl₄. ii. THF-H₂O. iii. Dess-Martin-Periodinan. i) i. TMSOTf, TEA, CH₂Cl₂. ii. Pd(OAc)₂, CH₃CN, 65 %. j) 30 % ag. H₂O₂, NaHCO₃, CH₃OH, 80 %. k) BBr₃, CH₂Cl₂. m) LiOCH₃, CH₃OH, 60 %. n) TMSOTf, TEA, CH₂Cl₂.

2. Aufgabenstellung und Syntheseplanung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit, welche sich mit der biomimetischen Synthese von Palmarumycin-Antibiotika befasst, soll ein Beitrag auf dem umfangreichen Gebiet der Antibiotikaforschung geleistet werden.

2.1. Synthetische Grundlagen

Palmarumycine sind eine neue Gruppe von biologisch aktiven und strukturell sehr interessanten Naturstoffen. Im Hinblick auf die in letzter Zeit veröffentlichten Palmarumycin-Antibiotika wie Palmarumycin CP₁ (**6**) oder Palmarumycin C₁₁ (**4**), schien eine Synthese dieser Naturstoffe und weitere analoge Verbindungen dieser Naturstoffklasse viel versprechend zu sein.

Palmarumycin-Antibiotika waren bisher sowohl aus natürlichen Quellen als auch synthetisch nur in relativ geringen Mengen zugänglich. Ziel dieser Arbeit war es, das Grundgerüst für diese Naturstoffklasse zu synthetisieren und anschließend Untersuchungen zur Synthese von natürlichen und nicht-natürlichen Palmarumycin-Derivaten durchzuführen.

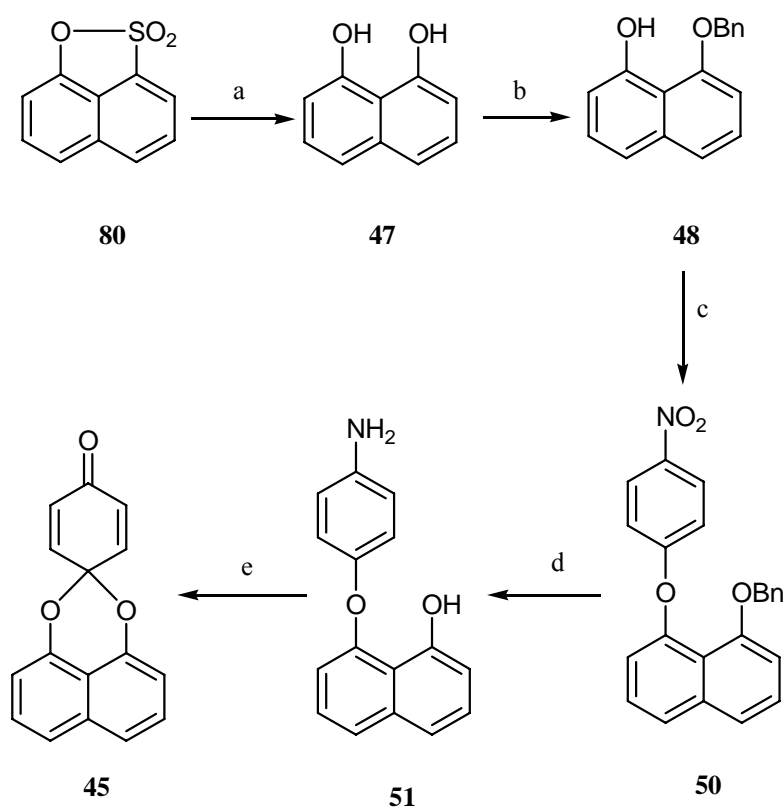
In Zusammenhang mit der in der Literatur beschriebenen Synthese (Schema 17) des Benzochinonketals **45** bietet sich eine Möglichkeit, die unterschiedlichen Palmarumycine aufzubauen. Die Desulfonierung von 1,8-Naphthosulton (**80**) zum 1,8-Dihydroxynaphthalin (**47**) wird nach einer Methode von Ragot^[55] und Erdmann^[56] durchgeführt.

Im Arbeitskreis von Prof. Krohn^[40,57] wurde versucht, die Ullmann-Reaktion mit 1,8-Dihydroxynaphthalin (**47**) durchzuführen. Dabei konnte jedoch nur eine geringe (7 %) oder keine Bildung eines Arylnaphthylethers beobachtet werden. In diesem Zusammenhang wurde die interessante Entdeckung gemacht, dass 1,8-

Dihydroxynaphthalin (**47**) nicht reaktiv genug ist, um mit dem benutzten Brom- bzw. Iod-Aromaten eine nucleophile Substitutionsreaktion einzugehen.

Schließlich gelang es Coutts^[46] 1-Benzyloxy-8-hydroxynaphthalin (**48**) unter Verwendung von 1-Fluor-4-nitrobenzen (**49**) in einer nucleophilen aromatischen Substitution zu dem Arylnaphthylether **50** umzusetzen. Auch Wipf et al.^[58] veröffentlichten 2003 eine Synthese des Dinaphthylethers **50** (Schema 17) nach einer ähnlichen Methode unter Verwendung von Bartons Base (2-*tert*-Butyl-1,1,3,3-tetramethylguanidin).

Der Arylnaphthylether **51** lässt sich durch eine oxidative Kupplung in das Benzochinonketal **45** überführen. In Schema 17 ist die Synthese der Zwischenstufen ausgehend vom 1,8-Naphthosulton (**80**) kurz dargestellt.



Schema 17: Synthese nach Coutts^[47]. a) KOH, 300 °C. b) K₂CO₃, BnCl. c) 1-Fluor-4-nitrobenzen, NaH/THF, DMSO. d) H₂, Pd/C, C₂H₅OH. e) MnO₂/Benzen, RT.

Dieses Benzochinonketal **45** stellt die wichtigste Zwischenstufe bei der in dieser Arbeit beschriebenen Synthese der Palmarumycine dar. Es bietet die Möglichkeit,

mit verschiedenen Dienen über eine Diels-Alder-Reaktion zu Palmarumycinen wie **81**, **82** und **100** zu gelangen (Schema 18). Diese Palmarumycine können durch nachfolgende Reduktion, Oxidation, Oxygenierung, Hydrierung, Epoxidierung oder Chlorierung zu weiteren 1,8-Naphthalindiol-Spiroacetalen umgewandelt werden.

2.2. Aufgabenstellung

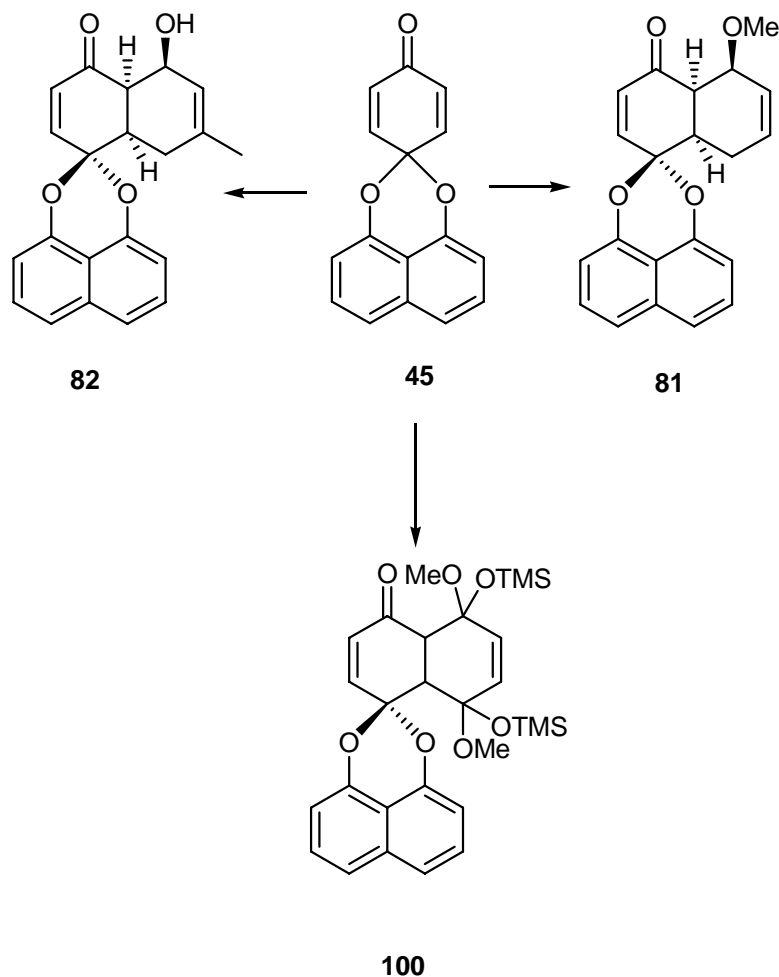
Die Aufgabe in der vorliegenden Arbeit war es, effiziente Synthesewege zu den aus natürlichen Quellen schwer zugänglichen Palmarumycin-Antibiotika zu eröffnen und verschiedene natürliche und nicht-natürliche 1,8-Naphthalindiol-Spiroacetale zu synthetisieren. Im Rahmen einer Kooperation mit der BASF AG sollten die fungiziden Eigenschaften dieser Derivate getestet werden.

2.3. Syntheseplanung

Zu Beginn sollte die Synthese der Ausgangsverbindung **45** nach der Methode von Coutts et al.^[47] durchgeführt werden. Diese sollte dann durch Diels-Alder-Reaktionen in verschiedene Palmarumycine transformiert werden. Durch Variation der Diene sollte man sowohl aromatische, als auch hydrierte Ringe erhalten können. Das auf diesem Weg zu synthetisierende 5-Methoxy-4a,8a-dihydro-spiro[naphthalin-1,2'-naphto[1,8-*de*][1,3]-dioxin]-4-on (**81**) sollte dann in weiteren Folgereaktionen derivatisiert werden.

Das Schema 18 zeigt die Synthesesequenz zu den Palmarumycinen **81**, **82** und **100**. Die Herstellung der Verbindungen **81** und **82** sollte ohne Lösungsmittel bei Raumtemperatur unter Einsatz der Diene 1-Methoxy-1,3-butadien (**94**)^[59,60] und 3-Methyl-1-trimethylsiloxy-1,3-butadien (**95**)^[61,62] durchgeführt werden. Die Verbindung **100** sollte in Toluol unter Verwendung von 1,4-Dimethoxy-1,4-

bis(trimethylsiloxy)-1,3-butadien (**96**) synthetisiert werden. Die Reaktion zum Palmarumycin **81** wurde in unserer Arbeitsgruppe bereits von Dr. Wang erfolgreich durchgeführt.

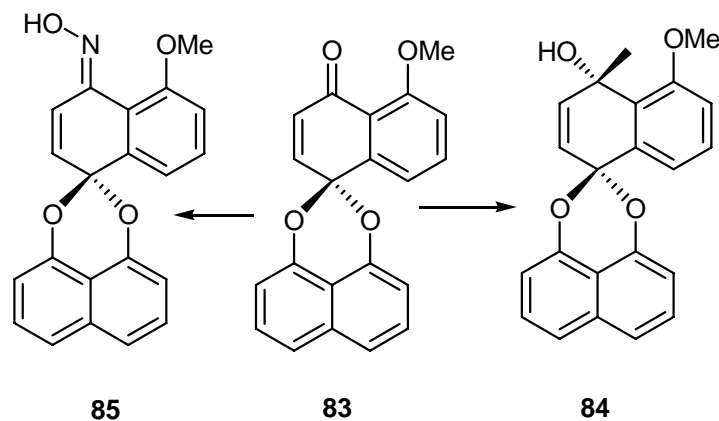


Schema 18: Synthese der Palmarumycine **81**, **82** und **100**.

Das Diels-Alder-Produkt **81** ist leicht zugänglich, und die weitere Funktionalisierung durch Aromatisierung, Epoxidierung, Grignard-Reaktion und Oxim-Bildung sollte in wenigen Reaktionsschritten auf die in den Schemata 19 und 20 dargestellte Weise durchführbar sein.

Die Aromatisierung von **81** mit DDQ zu dem Palmarumycin **83** sollte durch die α,β -ungesättigte Carbonylfunktionalität weitere einfache Funktionalisierungen ermöglichen. Zum einen sollte eine Grignardreaktion am Keton zu dem

Palmarumycin **84** führen. Zum anderen könnte die Carbonylfunktion in ein Oxim übergeführt werden. Das resultierende Oxim **85** ist zusammen mit dem Palmarumycin **84** in Schema 19 gezeigt.

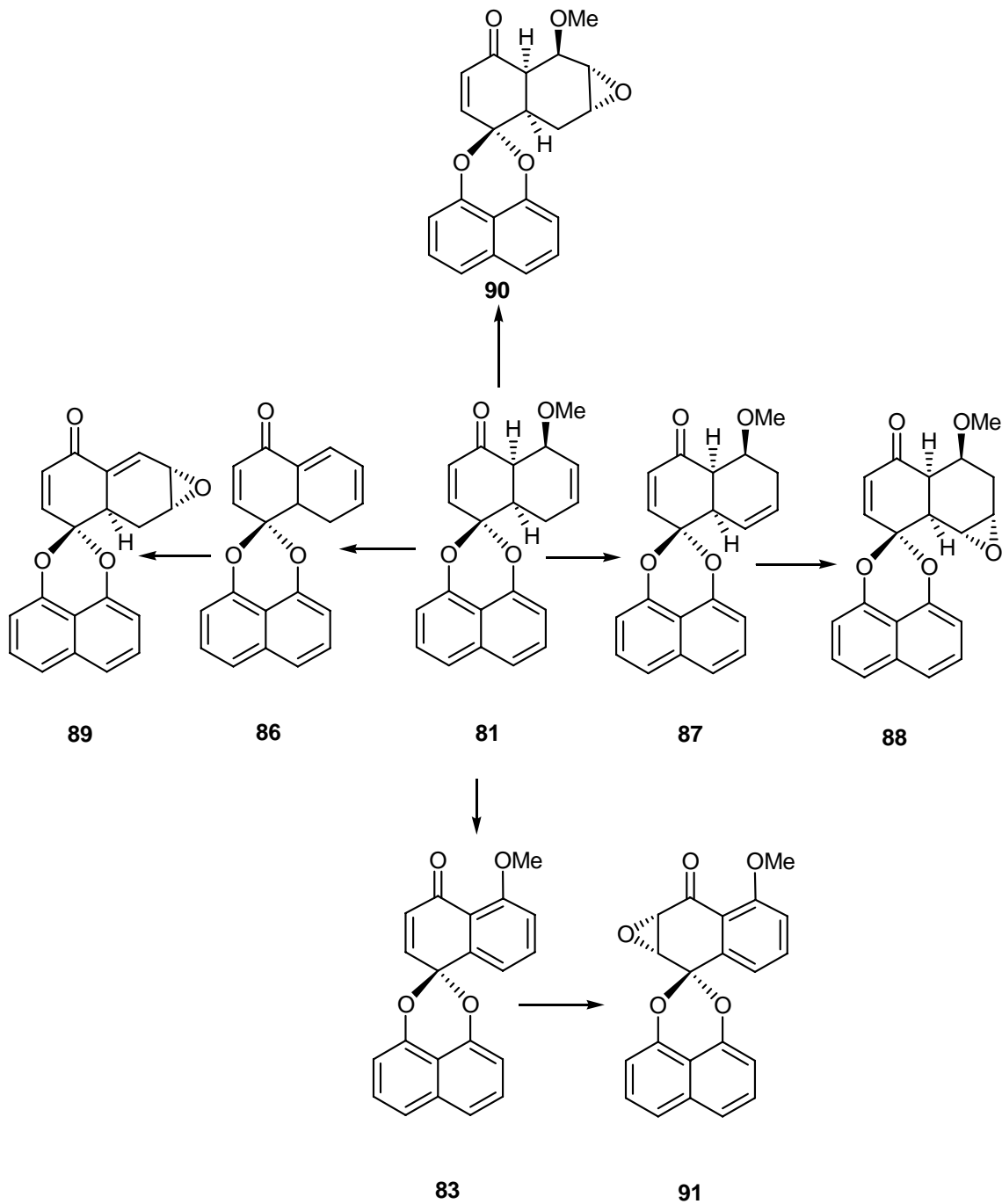


Schema 19: Synthese des Oxims **85** und des Palmarumycins **84**.

Einige natürliche Palmarumycin-Derivate besitzen Epoxidgruppen wie z. B. Palmarumycin C₂ (**24**), Spiroxin A (**5**) oder Preussomerin A (**7**). Neben ihren anderen pharmakologischen Eigenschaften, die in Kapitel 1 erwähnt wurden, sind die Epoxide hauptsächlich für die cytotoxische Wirkung verantwortlich. Aus diesem Grund sollten Derivate mit Epoxid-Gruppen hergestellt werden. Bei den Verbindungen **81**, **83**, **86** und **87** bietet sich die Umsetzung mit einfachen Oxidationsreagenzien wie *m*-Chlorperbenzoesäure (*m*-CPBA) und *tert*-Butylhydroperoxid (TBHP) zu den jeweiligen Epoxiden an.

Die Verbindungen **86** und **87** sollen aus dem aromatisierten Palmarumycin **81** durch Spaltung des Methylethers in Xylol bzw. Umlagerung der Doppelbindung unter Einfluss von DMAP hergestellt werden (Schema 20). Beide Palmarumycine eröffnen weitere Möglichkeiten zur Funktionalisierung.

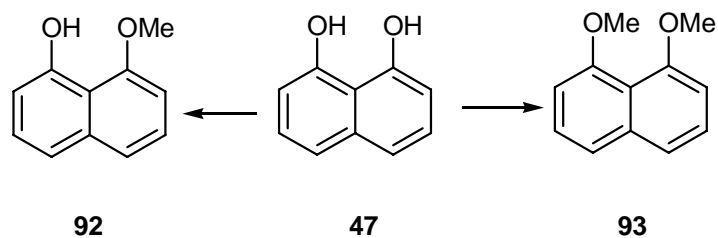
Da die natürlichen Palmarumycine enantiomerenrein vorkommen, sollte das aromatisierte Palmarumycin **83** mit TBHP, dem chiralen Katalysator *N*-Benzylcinchoniumchlorid (**102**), der von unserem Mitarbeiter Ishtihag Ahmed synthetisiert wurde, zu dem Epoxid **91** oxidiert werden (Schema 20).



Schema 20: Mögliche Syntheseschritte zur Darstellung der Olefine und Epoxide.

Der Monoether **92** und der Diether **93** wurden von Dr. Dai aus dem Arbeitskreis von Prof. Krohn aus dem Pilz *Nodulisporium* sp. isoliert. Die Untersuchung der biologischen Aktivität der beiden Substanzen durch die BASF AG ergab eine Wirkung gegen *Phytophthora infestans*, *Botrytis cinerea* und *Septoria tritici*. Aufgrund der biologischen Aktivität erwies es sich als vorteilhaft, beide Substanzen in größeren Mengen zur Verfügung zu stellen. Das auf dem

Syntheseweg zum Benzochinonketal **45** gewonnene Intermediat **47** lässt sich in einer einfachen Methylierungsreaktion zu den Verbindungen **92** und **93** umsetzen (Schema 21).



Schema 21: Synthese des Monoethers **92** und des Diethers **93**.

3. Durchführung und Diskussion

In diesem Kapitel sollen die Synthesen der Palmarumycine vorgestellt werden. Das Ungewöhnliche an den Strukturen ist die spiroartige Verknüpfung von zwei C10-Bausteinen über zwei Sauerstoffatome (Ketalstruktur).

Zu Beginn wird die für alle Palmarumycine identische Synthese des Benzochinonketals beschrieben. Diese erfolgt über eine durch nucleophile aromatische Substitution dargestellte Diarylether-Zwischenstufe, welche durch anschließende oxidative Kupplung in die Ketalstruktur umgewandelt wird. Diese Ketalstruktur wird dann durch Diels-Alder-Reaktionen in die jeweiligen Palmarumycin-Derivate übergeführt. Im weiteren Verlauf dieses Kapitels wird auf die Derivatisierung der bereits synthetisierten Palmarumycine eingegangen. Dieses diente dem Zweck, weitere natürliche und nicht natürliche Palmarumycine für die biologische Testung durch die BASF AG zu erhalten.

3.1. Synthese des 1-(Benzyloxy)-8-(4-nitrophenoxy)-naphthalins (50)

Das größte Problem bei der Synthese der Ketalstruktur **45** stellte die nucleophile Substitution mit dem Benzyloxy-8-hydroxynaphthalin (**48**) dar. Diese führt zu dem 1-(Benzyloxy)-8-(4-nitrophenoxy)-naphthalin (**50**), welches nach Reduktion der Nitrogruppe zum primären Amin durch oxidative Kupplung in das Benzochinonketal **45** übergeführt werden soll.

Ausgangsmaterial für die vorliegende Synthesesequenz über drei Stufen (Schema 22) zum 1-(Benzyloxy)-8-(4-nitrophenoxy)-naphthalin (**50**) ist das 1,8-Naphthosulton (**80**).

Dabei wurde im ersten Schritt das 1,8-Naphthosulton (**80**) in einer KOH-Schmelze bei 300 °C im Kolben umgesetzt. Nach 30 min zeigte sich das Ende der Reaktion durch Schwarzfärbung der Schmelze an, welche dann rasch abgekühlt wurde. Das 1,8-Dihydroxynaphthalin^[56,63] (**47**) wurde in 86 % Ausbeute erhalten. Das 1,8-Dihydroxynaphthalin (**47**) erwies sich als extrem empfindlich und kann sehr leicht an der Luft oxidiert werden. Deshalb wurde das 1,8-Dihydroxynaphthalin (**47**) ohne weitere Reinigung in der Folgereaktion eingesetzt.

Um eine zweifache nucleophile Substitution des 1,8-Dihydroxy-naphthalins (**47**) zu verhindern, sollte eine OH-Gruppe mit einer Schutzgruppe versehen werden. Zunächst wurde der Versuch einer Methylierung mit Methyljodid und Ag₂O unternommen^[64]. Dieser erste Ansatz lieferte trotz langer Reaktionszeiten nur einen schlechten Umsatz. Gleichzeitig erhöhte sich mit steigender Reaktionszeit auch die Gefahr einer doppelten Methylierung, so dass bei längerem Umsatz des Eduktes der Anteil an dimethyliertem Produkt zu hoch war.

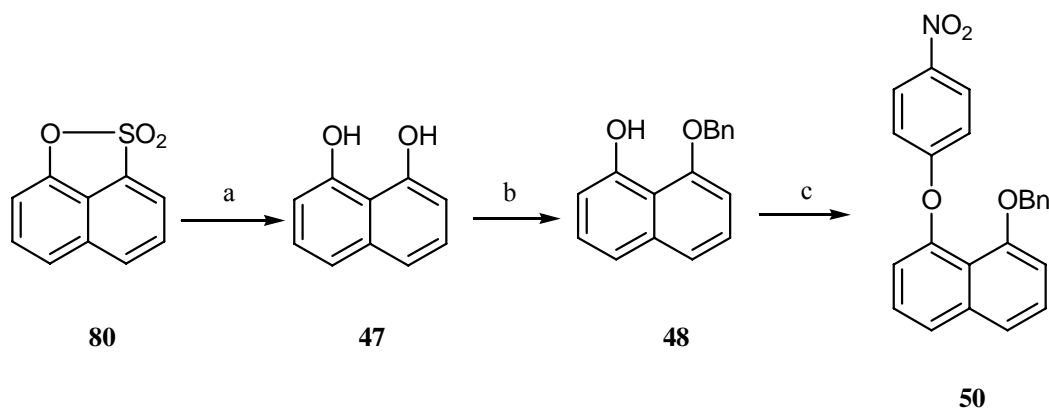
Als alternative Möglichkeit, die OH-Gruppe zu schützen, kam eine Benzylierung in Betracht. Zu diesem Zweck wurde das 1,8-Dihydroxynaphthalin (**47**) mit K_2CO_3 und $BnCl$ in 2-Butanon benzyliert. Nach 24 Stunden war die Reaktion vollständig abgelaufen und erbrachte nach Aufarbeitung 74 % Ausbeute. 1-Benzyloxy-8-hydroxynaphthalin (**48**)^[47,65] konnte in Form eines gelben Feststoffes isoliert werden (Schema 22).

Wie in Kapitel 1.2.2 ausführlich beschrieben, wurden die ersten Versuche zur Synthese des Diarylethers **50** im Arbeitskreis von Prof. K. Krohn durch K. Beckmann^[40], C. S. Westhoff^[45] und S. Schlummer^[41] ausgeführt. Dabei wurde die nucleophile Substitution sowohl unter klassischen Ullmann-Bedingungen^[66] als auch nach der Variante von Buchwald^[67] untersucht. Bei dieser Reaktionssequenz diente 1,8-Naphthosultam^[68] als Ausgangsmaterial. Da die nucleophile Substitution unter Ullmann-Bedingungen nur in einigen Fällen zum Erfolg führte und die Herstellung des Naphthaliniodids **26** nur in geringer Ausbeute gelang, sollte für die vorliegende Reaktionssequenz ein anderer Weg beschritten werden. Hierfür bot sich die von Coutts ausgearbeitete Synthesesequenz an.

Coutts und Mitarbeiter^[46,47] beschreiben eine Methode, nucleophile aromatische Substitution, nach der sie aus 1-Benzyloxy-8-hydroxynaphthalin (**48**) und 1-Fluor-4-nitrobenzen (**49**) über eine nucleophile aromatische Substitution den Diarylether **50** in guter Ausbeute erhielten. Das 1-Fluor-4-nitrobenzen (**49**) fand bei dieser Reaktion Verwendung. Durch die hohe Elektronegativität des F-Atoms und der stark elektronenziehende Nitro-Gruppe wird das Ringsystem für eine nucleophile aromatische Substitution stark aktiviert, so dass das Hydroxynaphthalin **48** sich an die F-Position addieren kann^[69,70].

Zum Abschluss der beschriebenen Reaktionssequenz wurde das 1-Benzyloxy-8-hydroxynaphthalin (**48**) mit NaH in THF umgesetzt und anschließend mit 1-Fluor-

4-nitrobenzen (**49**) zur Reaktion gebracht. Nach Aufarbeitung lieferte die Reaktion 1-(Benzyloxy)-8-(4-nitrophenoxy)-naphthalin (**50**) mit 82 % Ausbeute.



Schema 22: Desulfonierung von 1,8-Naphthosulton (**80**) mit anschließender nucleophiler aromatischer Substitution. a) KOH, 300 °C, 86 %. b) K₂CO₃, BnCl, 74 %. c) NaH/THF, DMSO, 1-Fluor-4-nitrobenzen, 82 %.

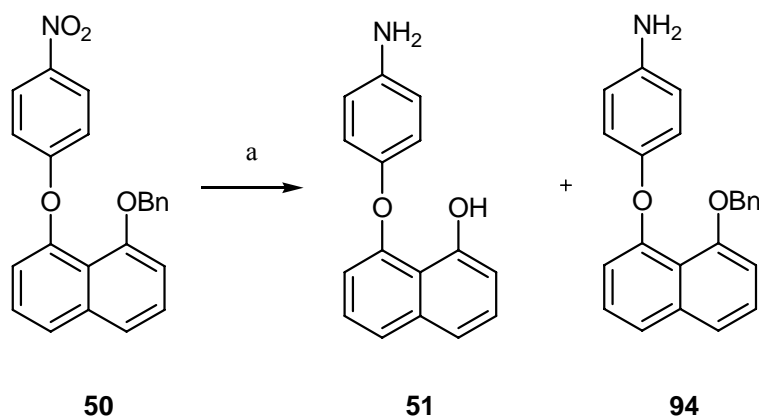
3.2. Reduktion des 1-(Benzyloxy)-8-(4-nitrophenoxy)-naphthalins (**50**) und anschließende Ketalisierung

Als Vorstufe für die Ketalisierung diente 1-(Benzyloxy)-8-(4-nitrophenoxy)-naphthalin (**50**), welches durch Spaltung der Benzylgruppe und Hydrierung der Nitrogruppe in einem Schritt aus dem 8-(4-Aminophenoxy)naphthalin-1-ol (**51**) hergestellt wurde.

In der Literatur^[71,72] finden sich eine Reihe von Methoden, die die Reduktion einer Nitrogruppe und die gleichzeitige Spaltung des Benzylethers ermöglichen. Die einfachste Methode stellt eine Reaktion an Pd/C mit Wasserstoff dar. Diese wurde auch von Coutts benutzt, dem es in einer "Eintopfreaktion" gelang, die Spaltung der Benzylgruppe und Reduktion der Nitrogruppe zu bewirken.

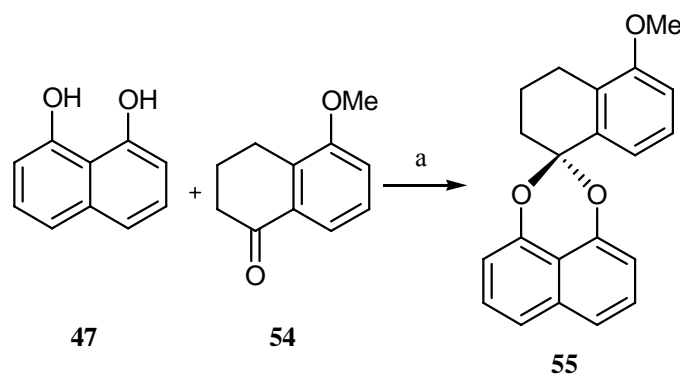
Gemäß dieser Bedingungen wurde 1-(Benzyloxy)-8-(4-nitrophenoxy)-naphthalin (**50**)^[47,73] mit Wasserstoff und 10 % Pd/C in Ethanol umgesetzt. Das Verfolgen des Reaktionsverlaufs mittels Dünnschichtchromatographie zeigte die Bildung zweier Produkte an, von denen das eine das vollständig umgesetzte 8-(4-Aminophenoxy)naphthalin-1-ol (**51**) war. Bei dem zweiten Produkt handelt es sich um eine Zwischenstufe, bei der die Hydrogenolyse des Benzylethers noch nicht vollzogen ist. Die Produktverteilung hatte sich nach 30 Stunden bei Raumtemperatur zu dem gewünschten Produkt **51** verschoben.

Es konnte jedoch noch 10 % der Zwischenstufe **94** isoliert werden. Daraus lässt sich schließen, dass zuerst die Nitrogruppe des 1-(Benzyloxy)-8-(4-nitrophenoxy)-naphthalins (**50**) zur Aminogruppe reduziert wird. Danach erfolgt die hydrogenolytische Abspaltung der Benzylgruppe, was zu dem gewünschten 8-(4-Aminophenoxy)naphthalin-1-ol (**51**) führt. Die Reaktion gelang mit einer Ausbeute von 65 %.



Schema 23: Hydrierung und Benzyletherspaltung des Nitronaphthalins (**50**).a) H₂, Pd/C, C₂H₅OH, 65 %.

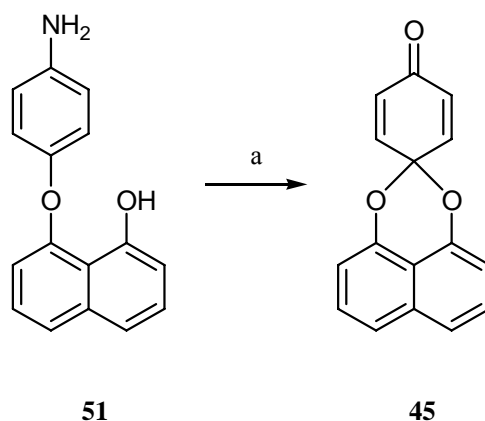
Die Untersuchungen zur Spiroketalisierung, die dem nächsten Reaktionsschritt zugrunde liegen, wurden von Barrett^[51], Taylor^[52], Chi und Heathcock^[54] beschrieben. Diese beschreiben einen Weg zur Synthese der Palmarumycine, der über die Kondensation von 1,8-Dihydroxynaphthalin (**47**) mit verschiedenen Tetralonen führt. Die Spiroketalisierung erfordert jedoch extreme Reaktionsbedingungen und lieferte unter Säurekatalyse ein Spiroacetal, das sich aus zwei Naphthalin-Einheiten zusammensetzt. Dieses stellt auch gleichzeitig den größten Nachteil dieser Synthesesequenz dar, denn die Verwendung eines gegebenen Tetralons führt nur zu einer begrenzten Anzahl an Palmarumycinen. Um weitere Palmarumycine herzustellen, muss die Synthese an der Stelle der Spiroketalisierung mit anderen Tetralonen wieder aufgenommen werden. Aus diesem Grund wurde in der vorliegenden Synthese die Spiroketalisierung mit 8-(4-Aminophenoxy)-naphthalin-1-ol (**51**) durchgeführt, da eine Folgereaktion mit unterschiedlichen Dienen eine größere Variabilität bei den erzeugten Palmarumycinen ermöglicht. Außerdem besteht ein zusätzlicher Vorteil bei diesem Weg in den milderen Reaktionsbedingungen.



Schema 24: Beispiel einer Synthese nach Taylor: a) H_2SO_4 , PhMe, 69 %.

Die angestrebte Spiroketalisierung ausgehend vom 8-(4-Aminophenoxy)-naphthalin-1-ol (**51**) wurden bereits von Coutts^[46,74], Wipf^[75,76,77] und K. Krohn^[78] beschrieben. Dabei verwendeten Wipf und Jung (Diacetoxyiod)-benzen ($\text{PhI}(\text{OAc})_2$) für die oxidative Kupplung und erhielten das gewünschte Produkt mit einer Ausbeute von 61%. Als die bessere Variante für die Herstellung des Benzochinonketals **45** erwies sich jedoch die durch Coutts erprobte Verwendung von aktivem MnO_2 . Deshalb waren diese Reaktionsbedingungen die Methode der Wahl (Schema 25).

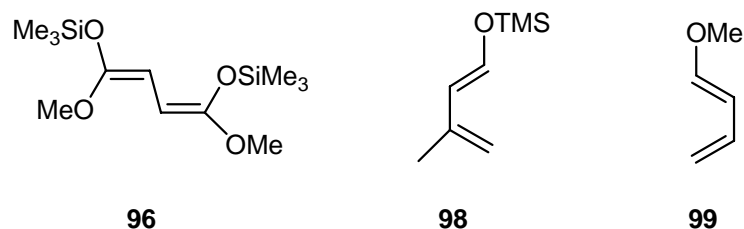
Gemäß den von Coutts bestimmten Reaktionsbedingungen wurde 8-(4-Aminophenoxy)-naphthalin-1-ol (**51**) in absolutem Benzol mit MnO_2 versetzt und 24 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Verfolgen des Reaktionsverlaufs per Dünnschichtchromatographie zeigte die Bildung eines einzigen Produktes. Zur vollständigen Umsetzung des Eduktes wurde ein 2.6-facher Überschuss an Oxidationsmittel benötigt. Die große Menge an Feststoff in der Reaktionslösung führte trotz intensivem Nachspülen des Filtrates zu Ausbeuteverlusten. Die Reaktion gelang mit einer Ausbeute von 74 % und das Benzochinonketal **45** konnte in Form eines gelben Feststoffs erhalten werden.



Schema 25: Oxidative Kupplung a) $\text{MnO}_2/\text{Benzen}$, RT, 74 %.

3.3. Synthese der Diene

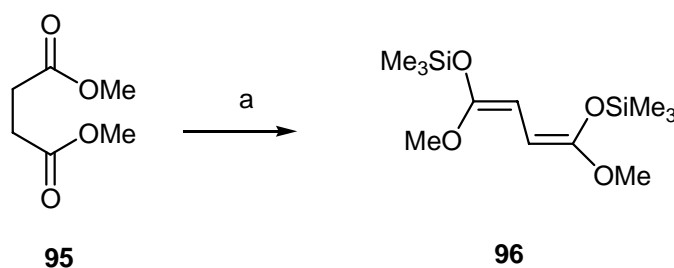
Das synthetisierte Benzochinonketal **45** kann nun in Diels-Alder Reaktionen eingesetzt werden, um so zu verschiedenen Palmarumycinen zu gelangen. Aus diesem Grund sollen zunächst verschiedene geeignete Diene hergestellt werden. Dafür wurden die drei in Schema 26 abgebildeten Diene ausgewählt, die die Einführung unterschiedlicher funktioneller Gruppen in die Palmarumycine ermöglichen. Das 1,4-Dimethoxy-1,4-bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadien (**96**) und das 3-Methyl-1-trimethylsilyloxy-1,3-butadien (**98**) wurden nach einer Arbeitsvorschrift von W. Hertler^[79] und K. Krohn^[80] synthetisiert. Das 1-Methoxy-1,3-butadien (**99**) wurde in der Arbeitsgruppe von Prof. K. Krohn durch K. Tolkieln^[81] hergestellt.



Schema 26: Diene für Diels-Alder-Reaktionen.

Das 1,4-Dimethoxy-1,4-bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadien (**96**) wurde nach einer Vorschrift von W. Hertler et al.^[79] ausgehend von Bernsteinsäuredimethylester (**95**) hergestellt.

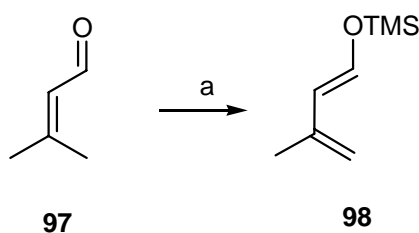
Dieser wurde bei -78 °C in trockenem THF mit LDA deprotoniert. Das entstehende Bisenolat wurde durch Zugabe von TMSCl abgefangen. Nach Aufarbeitung wurde das 1,3-Butadien (**96**) als gelbes, viskoses Öl erhalten (Schema 27).



Schema 27: Silylierung des Dimethylesters (**95**) nach W. Hertler et al.^[79]. a) LDA, TMSCl, THF, -78 °C → RT, 45 min (62 %).

Die Herstellung von 3-Methyl-1-trimethylsilyloxy-1,3-butadien (**98**) erfolgte nach Prof. K. Krohn^[80] ausgehend von 3-Methyl-2-butenal (**97**). Mit einem Gemisch aus wasserfreiem ZnCl₂ in Triethylamin wurde das Butenal **97** in die Enolatform übergeführt und mit Trimethylsilylchlorid abgefangen (Schema 28).

Nach Aufarbeitung und Destillation im Wasserstrahlvakuum erhielt man das Produkt in einer Ausbeute von 62 % als farblose Flüssigkeit. Monosilylether haben in Gegensatz zu den Disilylethern den Vorteil, dass sie thermodynamisch stabiler und gegenüber Luftfeuchtigkeit nicht so empfindlich sind.



Schema 28: Silylierung des Butenals (**97**) nach Krohn^[80]. a) Toluol, Triethylamin, ZnCl₂, TMSCl, 10 °C → RT, 18 h (62 %).

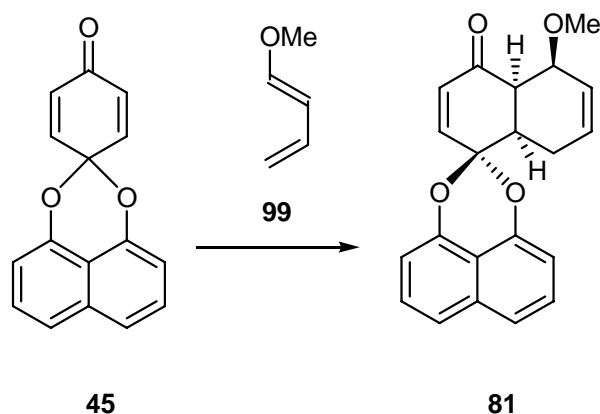
3.4. Diels-Alder Synthesen

Der nächste Schritt in der Syntheseplanung war die Durchführung von verschiedenen Diels-Alder-Reaktionen mit dem Ziel, unterschiedliche Substitutionsmuster am oberen Ring der Palmarumycine zu erzeugen. Zu diesem Zweck wurden die im vorhergehenden Kapitel beschriebenen Diene unter verschiedenen Bedingungen mit dem Benzochinonketal **45** umgesetzt (Schemata 29-31).

3.4.1. Darstellung von 5-Methoxy-4a,8a-dihydro-spiro[naphthalin-1,2'-naphto[1,8-de][1,3]dioxin]-4-on (**81**)

Für die Durchführung der Diels-Alder-Reaktion liegt ein umfangreicher Erfahrungsschatz vor. Dabei kamen nicht nur verschiedene Lösungsmittel zum Einsatz, sondern auch zahlreiche Katalysatoren^[82,83,84] und verschiedene Basen^[85,86]. Auch Reaktionen unter Druck^[87,88,89] wurden ausgiebig untersucht.

Für die Darstellung von 5-Methoxy-4a,8a-dihydro-spiro[naphthalin-1,2'-naphto[1,8-de][1,3]dioxin]-4-on (**81**) war jedoch keine dieser Methoden geeignet. Um einen guten Substanzumsatz zu erreichen, bot sich eine Reaktion unter Bedingungen ohne Verwendung von Lösungsmitteln („neat-Bedingungen“) an. Dazu wurde das Benzochinonketal **45** mit 1-Methoxy-1,3-butadien (**99**) ohne weiteres Lösungsmittel bei Raumtemperatur gerührt. Dabei formte sich aus dem viskosen 1-Methoxy-1,3-butadien (**99**) und dem festen Benzochinonketal **45** nach einem Tag Reaktionszeit ein gelbes, homogenes Reaktionsgemisch. Die dünnschichtchromatographische Überprüfung zeigte die Bildung eines einzelnen Produkts an. Die Monoaddition des Diens **99** an das Benzochinonketal **45** erfolgte sowohl regio- als auch stereoselektiv und lieferte das 5-Methoxy-4a,8a-dihydro-spiro[naphthalin-1,2'-naphto[1,8-de][1,3]dioxin]-4-on (**81**) mit einer Ausbeute von 88 % (Schema 29).



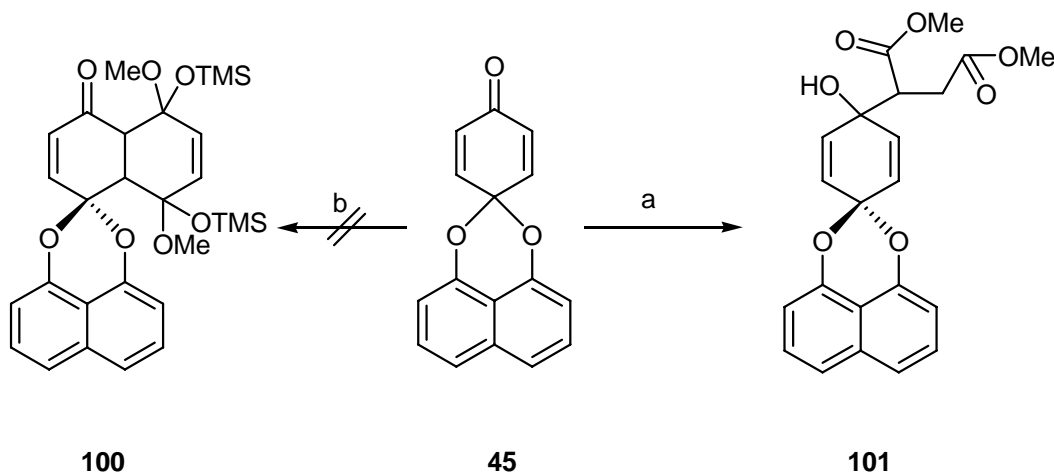
Schema 29: Synthese des Palmarumycins **81**. a) 1 d, RT, (88 %).

3.4.2. Versuch zur Darstellung von Palmarumycin-Derivat **100**

Nach der erfolgreichen Diels-Alder-Reaktion mit dem Dien **99** zu dem gewünschten Produkt **81** wurde die analoge Reaktion mit dem 1,4-Bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadien (**96**) untersucht. Unter den gleichen Bedingungen wurde versucht, das gewünschte Diels-Alder-Produkt **100** zu erhalten, welches nach Abspaltung der Silyl-Schutzgruppen aromatisieren sollte und gleichzeitig zwei funktionelle Gruppen in *para*-Stellung am aromatischen Ring behalten würde.

Für diese Reaktion wurde das Benzochinonketal **45** mit 1,4-Dimethoxy-1,4-bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadien (**96**) bei Raumtemperatur ohne Lösungsmittel gerührt. Nach 7 Tagen konnte keine Addition an das Benzochinonketal **45** beobachtet werden. Der Reaktionsmischung wurde Toluol zugefügt und die Reaktion dünnschichtchromatographisch verfolgt. Nach weiteren 3 Tagen konnte so die Bildung eines einzigen Produktes beobachtet werden. Nach Aufarbeitung und Charakterisierung des Produkts wurde beobachtet, dass die Reaktion zu einem ungewünschten Produkt **101** führte. Die Bildung des Palmarumycins **100** konnte nicht beobachtet werden. Die Ausbeute an dem unerwarteten Produkt **101** war mit 20 % auch nur gering (Schema 30).

Es besteht die Möglichkeit, dass eine sterische Hinderung durch die Trimethylsilyl-Gruppen die Annäherung des Diens an die Doppelbindung des Benzochinonketals unterbindet. Statt also mit der Doppelbindung des Dienophils zu reagieren, hatte sich das Dien in einer Mukaiyama-Reaktion an die Carbonyl-Gruppe addiert.



Schema 30: Synthese von **101**. a) 3 d, RT, (20 %). b) Toluol, RT, 5d.

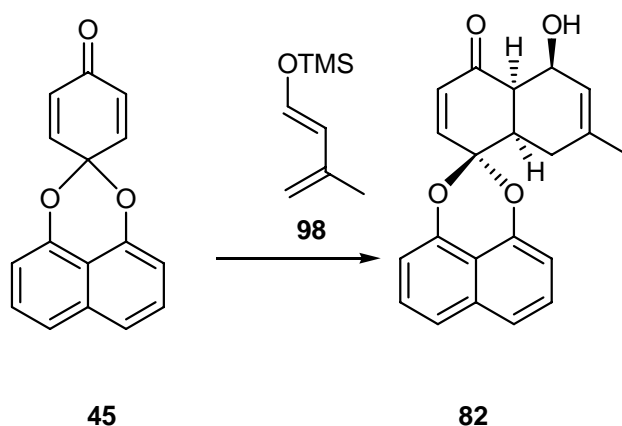
3.4.3. Darstellung von 7-Methyl-5-hydroxy-4a,8a-dihydro-spiro-[naphthalin-1,2'-naphto[1,8-de][1,3]dioxin]-4-on (**82**)

Da Monosilylether im Gegensatz zu den Disilylethern den Vorteil haben, thermodynamisch stabiler und gegenüber Luftfeuchtigkeit nicht so empfindlich zu sein, wurde ein weiterer Versuch einer Diels-Alder-Reaktion mit dem Monosilylether **98** durchgeführt.

Für die Diels-Alder-Reaktion sollte das 3-Methyl-1-trimethylsiloxy-1,3-butadien (**98**) mit dem Benzochinonketal **45** umgesetzt und nachfolgend die Silyl-Schutzgruppe abgespalten werden.

Die Diels-Alder-Reaktion konnte in diesem Fall ohne Lösungsmittel bei Raumtemperatur durchgeführt werden. Das viskose Dien und das feste Benzochinonketal **45** wandelte sich nach 4 Tagen Rühren zum einem homogenen Gemisch. Der Reaktionsverlauf wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt, wobei ein einzelnes Produkt beobachtet werden konnte. Die Spaltung der Silyl-

Schutzgruppe wurde durch den Zusatz von methanolischer HCl bewirkt. Die Gesamtausbeute bei dieser Reaktion lag bei 72 %.



Schema 31: Synthese von **82**. a) i. RT, 4 d. ii. HCl/MeOH, 72 %.

3.5. Derivatisierung von Produkt **81**

Das Diels-Alder-Produkt **81** ist ein idealer Baustein für weitere einfache Transformationen. Zunächst wurde der durch die Diels-Alder-Reaktion aufgebaute Ring aromatisiert. Mit dem 5-Methoxy-spiro-[naphthalin-1,2'-naphto[1,8-*de*][1,3]dioxin]-4-on (**83**), das als Produkt dieser Aromatisierung noch eine α,β -ungesättigte Carbonylfunktionalität enthält, konnten weitere einfache Umfunktionalisierungen durchgeführt werden. Zum einen führte eine Grignardreaktion am Keton zu dem Palmarumycin **84**. Zum anderen wurde die Carbonylfunktion in ein Oxim übergeführt, was die Struktur des Palmarumycins **85** ergab.

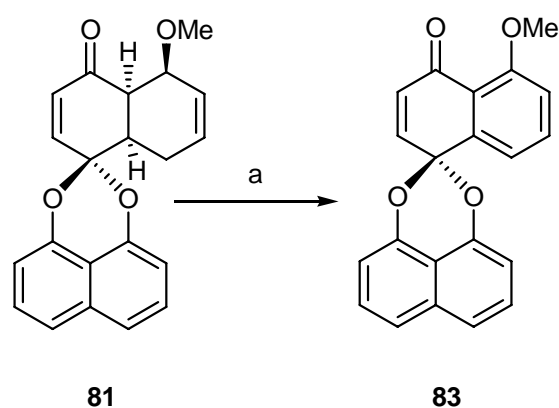
Weitere Synthesestufen führten vom 5-Methoxy-4a,8a-dihydro-spiro[naphthalin-1,2'-naphto[1,8-*de*][1,3]dioxin]-4-on (**81**) zu den Verbindungen **86** und **87**. Die Abspaltung der Methoxy-Gruppe in Xylol ergab das 8a-Hydro-spiro[naphthalin-1,2'-naphto [1,8-*de*][1,3]dioxin]-4-on (**86**), wohingegen eine Umlagerung der Doppelbindung unter Einfluss von 4-(*N,N*)-Dimethylaminopyridin (DMAP) zu

dem 5-Methoxy-4a,8a,6-trihydro-spiro[naphthalin-1,2'-naphto[1,8-*de*][1,3]dioxin]-4-on (**87**) führte.

3.5.1. Aromatisierung des 5-Methoxy-4a,8a-dihydro-spiro[naphthalin-1,2'-naphto[1,8-*de*][1,3]dioxin]-4-ons (**81**)

In der Literatur sind viele Reagenzien beschrieben, die sich für eine solche Aromatisierungsreaktion eignen und auch hier in Frage kommen.

Für solche Reaktionen wurden unter anderem Natriumbicarbonat^[55,90], Natronlauge/Luft^[91,92] oder DDQ^[51,74,93,] (2,3-Dichlor-4,5-dicyanobenzochinon) eingesetzt. Das von Barrett^[93] benutzte DDQ wird schließlich zum Reagenz der Wahl. Für die geplante Aromatisierung wurde 5-Methoxy-4a,8a-dihydro-spiro[naphthalin-1,2'-naphto[1,8-*de*][1,3]dioxin]-4-on (**81**) in Toluol bei 85 °C mit 10 eq. DDQ unter Rückfluss gerührt. Ohne die Bildung von Nebenprodukten konnte innerhalb von 24 Stunden aus dem 5-Methoxy-4a,8a-dihydro-spiro[naphthalin-1,2'-naphto[1,8-*de*][1,3]dioxin]-4-on (**81**) das 5-Methoxy-spiro[naphthalin-1,2'-naphto[1,8-*de*][1,3]dioxin]-4-on (**83**) mit 95 % Ausbeute erhalten werden (Schema 32).



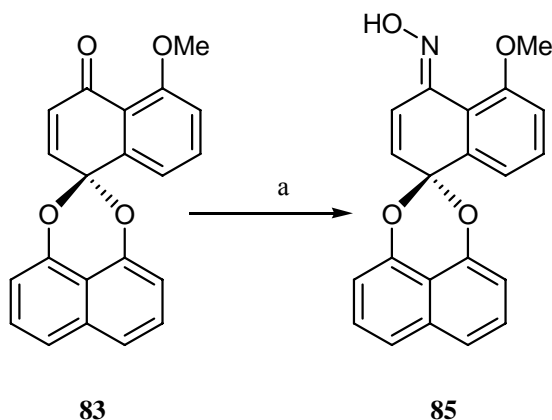
Schema 32: Aromatisierung von **81**. a) DDQ, Toluol, 24 h, 85 °C, (95 %).

3.5.2. Synthese von Oxim **85**

5-Methoxy-spiro-[naphthalin-1,2'-naphto[1,8-*de*][1,3]dioxin]-4-on (**83**) liefert mit einer α,β -ungesättigten Carbonylgruppe eine ideale Voraussetzung für weitere einfache Transformationen zu unterschiedlichen Palmarumycin-Derivaten.

Da Oxime wichtige Derivate der Carbonylverbindungen sind und einige Oxime eine cytotoxische Wirkung zeigen, erschien es wünschenswert, ein Oxim herzustellen. In der Literatur^[94,95,96] finden sich viele Beispiele für die Herstellung der verschiedenen Oxime.

Für die Darstellung des 5-Methoxy-spiro-[naphthalin-1,2'-naphto[1,8-*de*][1,3]dioxin]-4-oxims (**85**) wurde das 5-Methoxy-spiro-[naphthalin-1,2'-naphto[1,8-*de*][1,3]dioxin]-4-on (**83**) mit Hydroxyaminhydrochlorid [(NH₂OH)HCl] in Ethanol 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Es zeigte sich bei fast vollständigem Umsatz nur die Bildung eines einzigen Produkts. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde die Verbindung **85** mit 95 % Ausbeute in Form eines weißen Feststoffs erhalten (Schema 33).

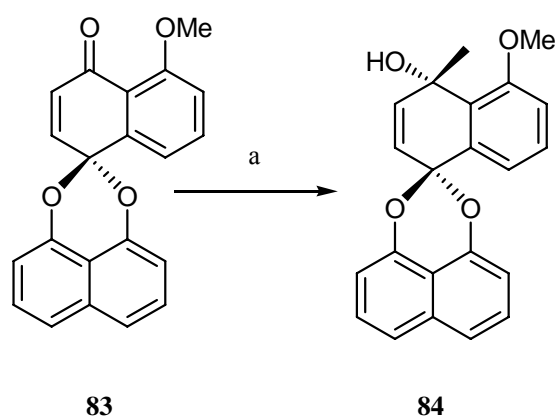


Schema 33: Synthese von **85**. a) (NH₂OH)HCl, RT, Ethanol 24 h.

3.5.3. Grignardreaktion (1,2-Addition)

Das 5-Methoxy-spiro-[naphthalin-1,2'-naphto[1,8-*de*][1,3]dioxin]-4-on (**83**) mit der α,β -ungesättigten Carbonylgruppe bot die Möglichkeit, eine Grignardreaktion^[97,98] am Keton durchzuführen.

Die Zugabe von MeMgCl zur Lösung des 5-Methoxy-spiro-[naphthalin-1,2'-naphto[1,8-*de*][1,3]dioxin]-4-ons (**83**) in absolutem THF erfolgte bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Anschließend wurde auf Raumtemperatur erwärmt und nach 2 h zeigte sich die Bildung eines einzigen Produktes bei vollständigem Umsatz. Nach der Hydrolyse und der Extraktion mit Diethylether wurde racemisches 4-Hydroxy-4-methyl-5-methoxy-spiro-[naphthalin-1,2'-naphto[1,8-*de*][1,3]dioxin] (**84**) in Form eines Feststoffs mit 80 % Ausbeute erhalten (Schema 33).



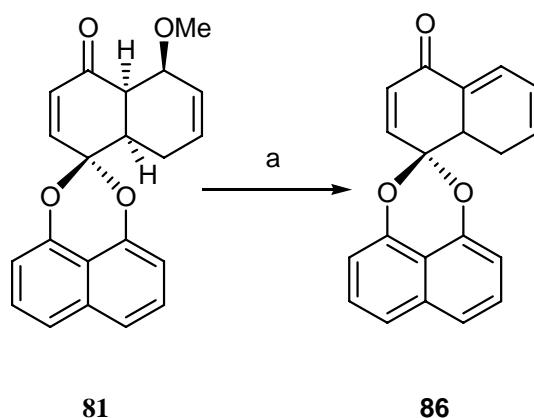
Schema 34: Grignardreaktion zu Keton **83**. a) MeMgCl (1.2 eq.), THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, bis RT, 80 %.

3.5.4. Synthese des 8a-Hydro-spiro[naphthalin-1,2'-naphto[1,8-*de*][1,3]dioxin]-4-ons (**86**)

Um das 5-Methoxy-4a,8a-dihydro-spiro[naphthalin-1,2'-naphto[1,8-*de*][1,3]dioxin]-4-on (**81**) für die Synthese weiterer, neuer Bausteine ausnutzen zu können, wurde die Methoxygruppe abgespalten. Mit dem so erhältlichen 8a-

Hydro-spiro[naphthalin-1,2'-naphto[1,8-*de*][1,3]dioxin]-4-on (**86**) könnten weitere Transformationen an der Doppelbindung durchgeführt werden, um an unterschiedliche Palmarumycin-Derivate zu gelangen. In der Literatur findet man eine Reihe von Methoden zur Abspaltung der Methoxygruppe, die von verschiedenen Reagenzien Gebrauch machen. Bei dem vorliegenden Reaktionsansatz konnte jedoch auf den Einsatz von jeglichen Reagenzien verzichtet werden, da die Reaktion thermisch ablief.

Das 5-Methoxy-4a,8a-dihydro-spiro[naphthalin-1,2'-naphto[1,8-*de*][1,3]dioxin]-4-on (**81**) wurde lediglich in absolutem Xylol unter Rückfluss 2 Tage lang gekocht. Das Verfolgen des Reaktionsverlaufes per Dünnschichtchromatographie zeigte die Bildung eines einzigen Produktes bei nahezu vollständigem Umsatz. Die isolierte Menge an 8a-Hydro-spiro[naphthalin-1,2'-naphto [1,8-*de*][1,3]dioxin]-4-on (**86**) entsprach einer Ausbeute von 72 % in Form eines grünen Feststoffs (Schema 35). Die Auswertung der NMR-Spektren zeigte eindeutig das Fehlen des Methylethers und die Bildung einer neuen Doppelbindung am Brückenkopf und in Konjugation zur Carbonylgruppe.



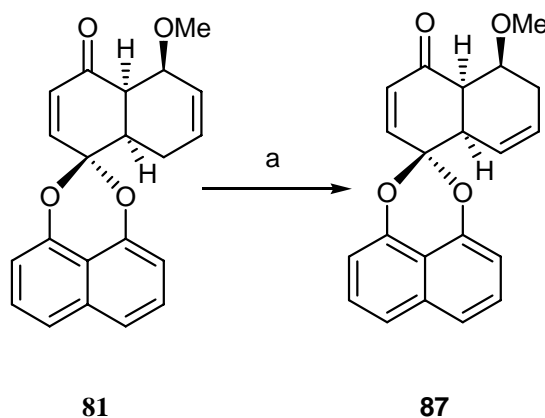
Schema 35: Synthese von **86**. a) Xylol, Rückfluss, 2d, 72 %.

3.5.5. Synthese von 5-Methoxy-4a,8a,6-trihydro-spiro[naphthalin-1,2'-naphto[1,8-de][1,3]dioxin]-4-on (**87**)

Die Synthese von 5-Methoxy-4a,8a,6-trihydro-spiro[naphthalin-1,2'-naphto[1,8-de][1,3]dioxin]-4-on (**87**) eröffnet neue Wege zur Darstellung von weiteren Naturanalogen Palmarumycinen. Beispielsweise bietet die Doppelbindung der Verbindung **87** einen Angriffspunkt für eine ganze Reihe von Folgereaktionen wie Oxidation, Dihydroxylierung, katalytische Hydrierung und Addition von Halogenen. Somit könnte man ausgehend von dieser einen Substanz zu vielen verschiedenen Palmarumycinen gelangen.

Um die Startverbindung für diese Derivatisierungen zu erhalten, muss die Doppelbindung des 5-Methoxy-4a,8a,6-trihydro-spiro[naphthalin-1,2'-naphto[1,8-de][1,3]dioxin]-4-ons (**81**) von der Position zwischen C-6 und C-7 an die Position zwischen C-7 und C-8 verschoben werden.

Dazu wurde 5-Methoxy-4a,8a-dihydro-spiro[naphthalin-1,2'-naphto[1,8-de][1,3]dioxin]-4-on (**81**) in trockenem CH_2Cl_2 mit katalytischen Mengen an DMAP (Dimethylaminopyridin) versetzt. Die Lösung wurde 2 Tage lang bei Raumtemperatur gerührt. Der Reaktionsverlauf wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt. Nach Aufarbeitung konnte das 5-Methoxy-4a,8a,6-trihydro-spiro[naphthalin-1,2'-naphto[1,8-de][1,3]dioxin]-4-on (**87**) mit einer Ausbeute von 70 % isoliert werden (Schema 35).



Schema 36: Synthese von **87**. a) DMAP, CH_2Cl_2 , 2 d, RT.

3.6. Epoxidierung

Einige Naturstoffe unter den Palmarumycinen besitzen eine oder zwei Epoxidgruppen, welche für die Cytotoxizität dieser Verbindungen verantwortlich sind. Zu diesen zählt z.B. das Palmarumycin C₁₁ (**4**), welches mit einer Epoxidgruppe ausgestattet ist und einen Phospholipase D-Inhibitor^[20] darstellt. Auch der Naturstoff Diepoxin α (**8**), der über zwei Epoxidgruppen verfügt, zeigt eine ausgeprägte Antitumoraktivität^[21]. Wegen der biologischen Aktivität erschien es ein lohnenswerter Versuch, einige der bereits synthetisierten Verbindungen zu epoxidieren.

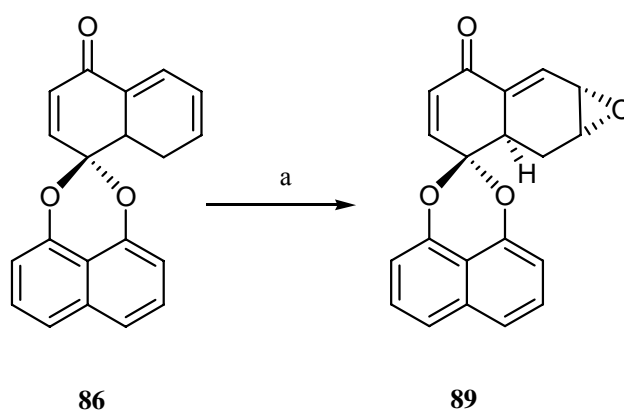
Mit den zuvor beschriebenen Produkten der Diels-Alder-Reaktion und ihren Abkömmlingen standen geeignete Moleküle zur Verfügung, die durch Behandlung mit Reagenzien wie H₂O₂, *m*-Chlorperbenzoesäure (*m*-CPBA), *tert*-Butylhydroperoxid (TBHP) und dem Katalysator N-Benzylcinchoniumchlorid (**102**) in die entsprechenden Epoxide übergeführt werden konnten.

3.6.1. Darstellung von Epoxid **89**

Das Palmarumycin **86** erwies sich als einfach zu epoxidierende Substanz, da die Epoxidierung trotz der drei konjugierten Doppelbindungen selektiv an nur einer Doppelbindung erfolgte. Erwartungsgemäß wurde die 6,7-Doppelbindung mit der höchsten Elektronendichte epoxidiert.

Für die Reaktion wurde 8a-Hydro-spiro[naphthalin-1,2'-naphto [1,8-*de*] [1,3]dioxin]-4-on (**86**) in abs. CH₂Cl₂ bei Raumtemperatur mit einer stöchiometrischen Menge an *m*-CPBA^[99] versetzt (Schema 37). Der Reaktionsverlauf wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt.

Nach 4 Stunden bei Raumtemperatur war die Reaktion vollendet. Das Reaktionsgemisch wurde mit Na₂S₂O₄ ausgeschüttelt, um den Rest des *m*-CPBA zu entfernen. Die entstandene *m*-Chlorbenzoesäure wurde mit NaHCO₃ neutralisiert. Nach der säulenchromatographischen Reinigung an Kieselgel wurde das gewünschte 8a,6,7-Trihydro-spiro[(6,7-epoxynaphthalin)-1,2'-naphto[1,8-*de*][1,3]dioxin]-4-on (**89**) mit einer Ausbeute von 73 % in Form eines gelben Feststoffs erhalten.



Schema 37: Synthese von Epoxid **89**. a) *m*-CPBA, CH₂Cl₂, 4h, RT.

Nach Kristallisation aus PE/Et₂O gelang es, eine Röntgenstrukturanalyse des Palmarumycins **89** durchzuführen, die zur Bestimmung der relativen Konfiguration des Epoxids herangezogen werden konnte. Die Aufnahme der

Röntgenstruktur und ihre Auswertung wurden von Herrn Dr. U. Flörke durchgeführt. Die Struktur mit ihrer relativen Konfiguration ist in Abbildung 1 dargestellt. Dabei zeigt der Sauerstoff des neu gebildeten Oxiranringes nach hinten.

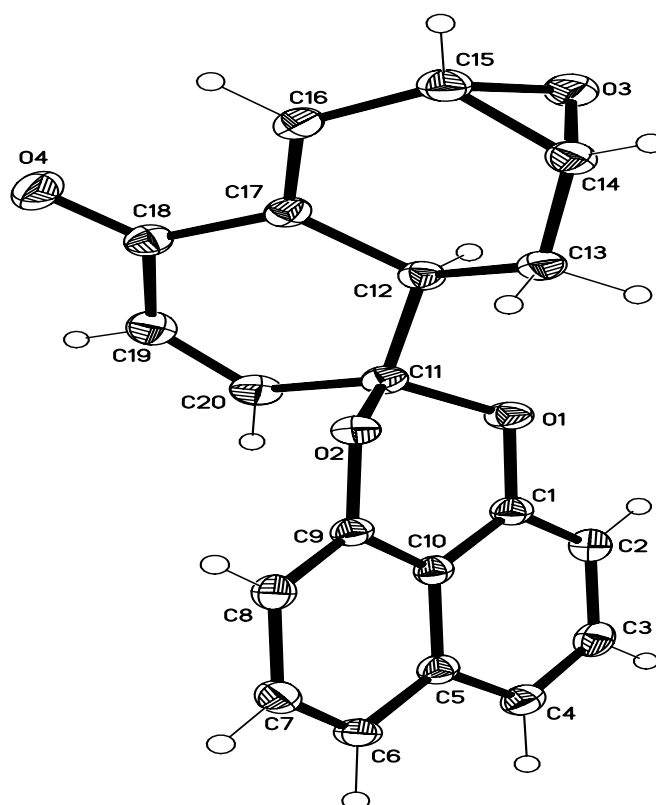


Abbildung 1: Röntgenstruktur des Epoxids 89.

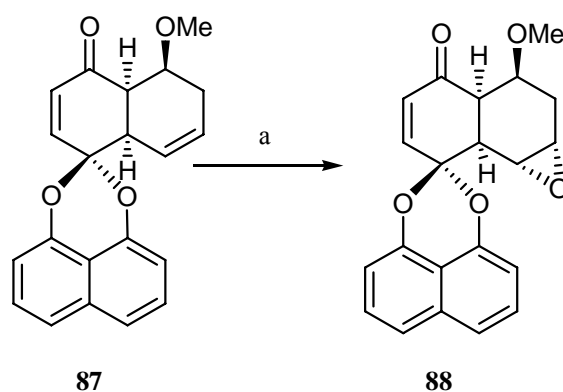
3.6.2. Darstellung von Epoxid 88

Bei der zweiten Verbindung, die sich für eine Epoxidierung anbot, handelt es sich um das Palmarumycin **87**, welches nur isolierte Doppelbindungen enthält, davon eine nach wie vor in Konjugation mit einer Carbonylgruppe. Zunächst wurde versucht, die Doppelbindung an dem zweiten Ring mit H_2O_2 ^[76] zu epoxidieren. Dieser Versuchsansatz lieferte jedoch keine zufrieden stellenden Ergebnisse. Deshalb wurde in einem zweiten Reaktionsansatz *m*-CPBA eingesetzt.

Für den ersten Reaktionsansatz wurde 5-Methoxy-4a,8a,6-trihydro-spiro[naphthalin-1,2'-naphto[1,8-*de*][1,3]dioxin]-4-on (**87**) in abs. CH₂Cl₂ bei Raumtemperatur unter Stickstoffatmosphäre mit 35 %-igem H₂O₂ und K₂CO₃ versetzt. Diese Reaktion verlief äußerst langsam und führte bei nur geringem Substanzumsatz innerhalb von 4 Tagen mit nur 10 % Ausbeute zu 8a,4a,5,6,7,8-Heptahydro-5-methoxyspiro[(7,8-epoxynaphthalin)-1,2'-naphto[1,8-*de*][1,3]dioxin]-4-on (**88**). Eine Steigerung der Reaktionszeit bewirkte keine Verbesserung der Ausbeute.

Daher richtete sich die Aufmerksamkeit nun auf die bekannte von E. Vogel^[99] in anderen katalytischen Oxidationen angewandte *m*-Chlorperbenzoesäure (*m*-CPBA). Dafür wurde 5-Methoxy-4a,8a,6-trihydro-spiro[naphthalin-1,2'-naphto[1,8-*de*][1,3]dioxin]-4-on (**87**) in abs. CH₂Cl₂ bei Raumtemperatur unter Stickstoffatmosphäre mit einer stöchiometrischen Menge an *m*-CPBA versetzt (Schema 38). Der Verlauf der Reaktion wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt. Nach nur einem Tag war die Reaktion vollständig abgelaufen.

Die Aufarbeitung erfolgte analog zur Synthese von Palmarumycin **89**. Es war jedoch eine längere Reaktionszeit von einem Tag nötig, was auf eine geringere Reaktivität der Doppelbindung schließen lässt. Nach der säulenchromatographischen Trennung an Kieselgel wurde das gewünschte 8a,4a,5,6,7,8-Heptahydro-5-methoxyspiro[(7,8-epoxynaphthalin)-1,2'-naphto[1,8-*de*][1,3]dioxin]-4-on (**88**) mit 63 % Ausbeute erhalten.

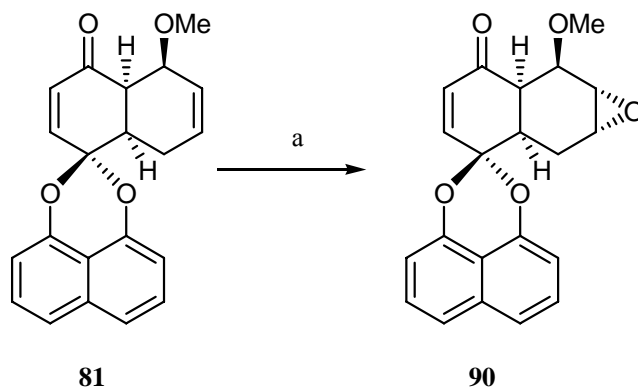


Schema 38: Synthese von Epoxid **88**. a) *m*-CPBA, CH₂Cl₂, 1 d, RT.

3.6.3. Darstellung von Epoxid **90**

Aufgrund der vorangegangenen erfolgreichen Epoxidierungen mit *m*-CPBA, ohne dass das Auftreten von Neben- oder Zersetzungsprodukten beobachtet wurde, sollte nun auch das Epoxid **90** auf diesem Wege dargestellt werden.

Hierfür wurde 5-Methoxy-4a,8a-dihydro-spiro[naphthalin-1,2'-naphto[1,8-*de*][1,3]dioxin]-4-on (**81**) in abs. CH₂Cl₂ bei Raumtemperatur unter Stickstoffatmosphäre mit einer stöchiometrischen Menge an *m*-CPBA versetzt. (Schema 39). Die Reaktion wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt. Nach einem Tag war die Reaktion vollständig abgelaufen. Auch in diesem Fall erwies sich die Doppelbindung als weniger reaktiv, was eine längere Reaktionszeit mit sich brachte. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel wurde das gewünschte 8a,4a,5,6,7,8-Heptahydro-5-methoxyspiro[(7,8-epoxynaphthalin)-1,2'-naphto[1,8-*de*][1,3]dioxin]-4-on (**90**) mit 60 % Ausbeute erhalten.

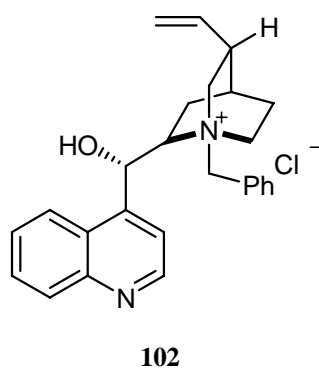
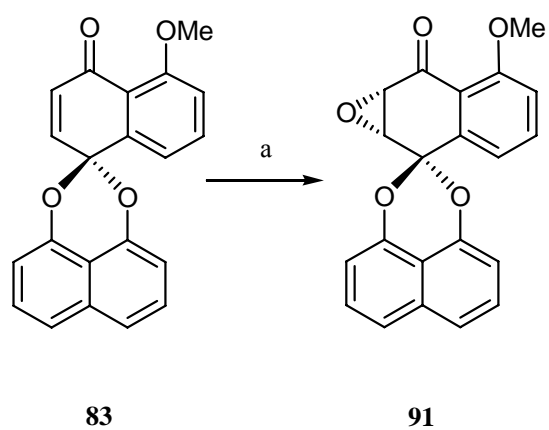


Schema 39: Synthese von Epoxid **90**. a) *m*-CPBA, CH₂Cl₂, 2d, RT.

3.6.4. Darstellung von Epoxid 91

Barrett et al.^[93] verwendeten für die enantioselective Epoxidierung von α,β -ungesättigten Ketonen einen chiralen Katalysator wie *N*-Benzylcinchoniumchlorid (**102**) und TBHP in Toluol bei RT. Nach 9 Tagen Reaktionszeit war das gewünschte Produkt mit einem Enantiomerenüberschuß von 32 % ee und einer Ausbeute von 61 % entstanden.

Bei der vorliegenden Reaktion wurde nicht Toluol, sondern Dichlormethan (DCM) als Lösungsmittel benutzt. Dazu wurde 5-Methoxy-spiro-[naphthalin-1,2'-naphto[1,8-*de*][1,3]dioxin]-4-on (**83**) in DCM mit *N*-Benzylcinchoniumchlorid (**102**)^[100,101] und TBHP in DCM versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 8 h bei RT gerührt, anschließend noch einmal mit TBHP versetzt und noch weitere 2 h gerührt. Zur Aufarbeitung wurde vorsichtig mit HCl angesäuert, mit Wasser versetzt und zweimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Nach säulenchromatographischer Reinigung konnte das Produkt in Form eines gelben Feststoffs mit einer Ausbeute von 65 % gewonnen werden. Um das Diastereomerenverhältnis des entstandenen 2,3,6,7,8-Heptahydro-5-methoxy-spiro[(3,2-epoxynaphthalin)-1,2'-naphto[1,8-*de*][1,3]dioxin]-4-ons (**91**) zu untersuchen, wurde zunächst der Drehwert bestimmt. Dieser lag bei $[\alpha]_D^{20} = -93.7^\circ$ (Lit.:^[93] $[\alpha]_D^{20} = -291^\circ$ hochgerechnet für das enantiomerenreine Produkt). Der Enantiomerenüberschuß lag bei 32 % ee.

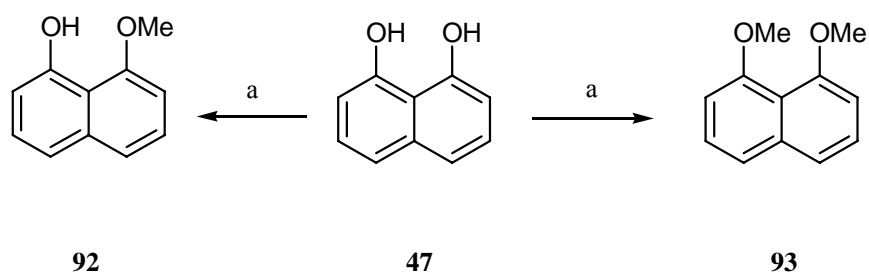


Schema 40: Synthese von Epoxid **91** a) *N*-Benzylcinchoniumchlorid (**102**), TBHP, NaOH, H₂O, CH₂Cl₂, 10 h, RT.

3.7. Synthese von Monoether (92) und Diether (93)

Die Substanzen 1-Hydroxy-8-methoxynaphthalin (**92**) und 1,8-Dimethoxynaphthalin (**93**) wurden ausgehend von 1,8-Dihydroxynaphthalin (**47**) synthetisiert (Schema 41). Durch die ähnliche Reaktivität von 1,8-Dihydroxynaphthalin (**47**) und 1-Hydroxy-8-methoxynaphthalin (**92**) in Bezug auf eine Methylierung der Hydroxygruppe entstehen beide Zielsubstanzen gleichzeitig. Wie in Kapitel 2.3 schon erwähnt, wurde diese Substanz von Dr. Dai aus dem Pilz *Nodulisporium* sp. isoliert.

Für die Reaktion wurde 1,8-Dimethoxynaphthalin (**47**) in Aceton mit Methyljodid und K_2CO_3 24 lang Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt. Nach Beendigung der Reaktion konnten mittels Dünnschichtchromatographie zwei UV-aktive Produkte beobachtet werden. Das 1-Hydroxy-8-methoxynaphthalin (**92**) ist aufgrund der Chelatisierung der Hydroxygruppe unpolarer als die dimethylierte Verbindung **93**. Die Aufarbeitung der Reaktion erfolgte durch Ansäuern mit HCl und Extraktion der wässrigen Phase mit CH_2Cl_2 . Anschließende chromatographische Reinigung an Kieselgel lieferte die zwei Produkte **92** und **93**.



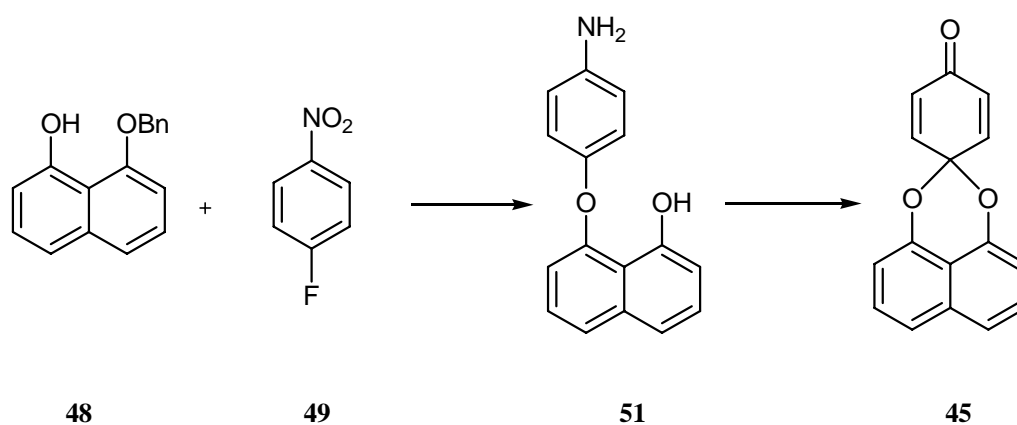
Schema 41: Synthese des Monoether **92** und Diether **93**. a) Aceton, K_2CO_3 , MeI, RT, 24h.

4. Zusammenfassung und Ausblick

Das erste Ziel dieser Arbeit war es, die wichtige Zwischenstufe auf dem Syntheseweg zu den Palmarumycinen, das Benzochinonketal (**45**) darzustellen. Mit diesem Zwischenprodukt kann eine große Anzahl von Palmarumycin-Derivaten durch Diels-Alder-Reaktionen generieren. Im weiteren Verlauf dieser Arbeit sollten mittels der Addukte dieser Diels-Alder-Reaktionen weitere Analoga der Palmarumycine synthetisiert werden. Weiterhin sollten ausreichende Substanzmengen für die Testung der fungiziden Eigenschaften dieser Palmarumycine durch die BASF AG bereitgestellt werden.

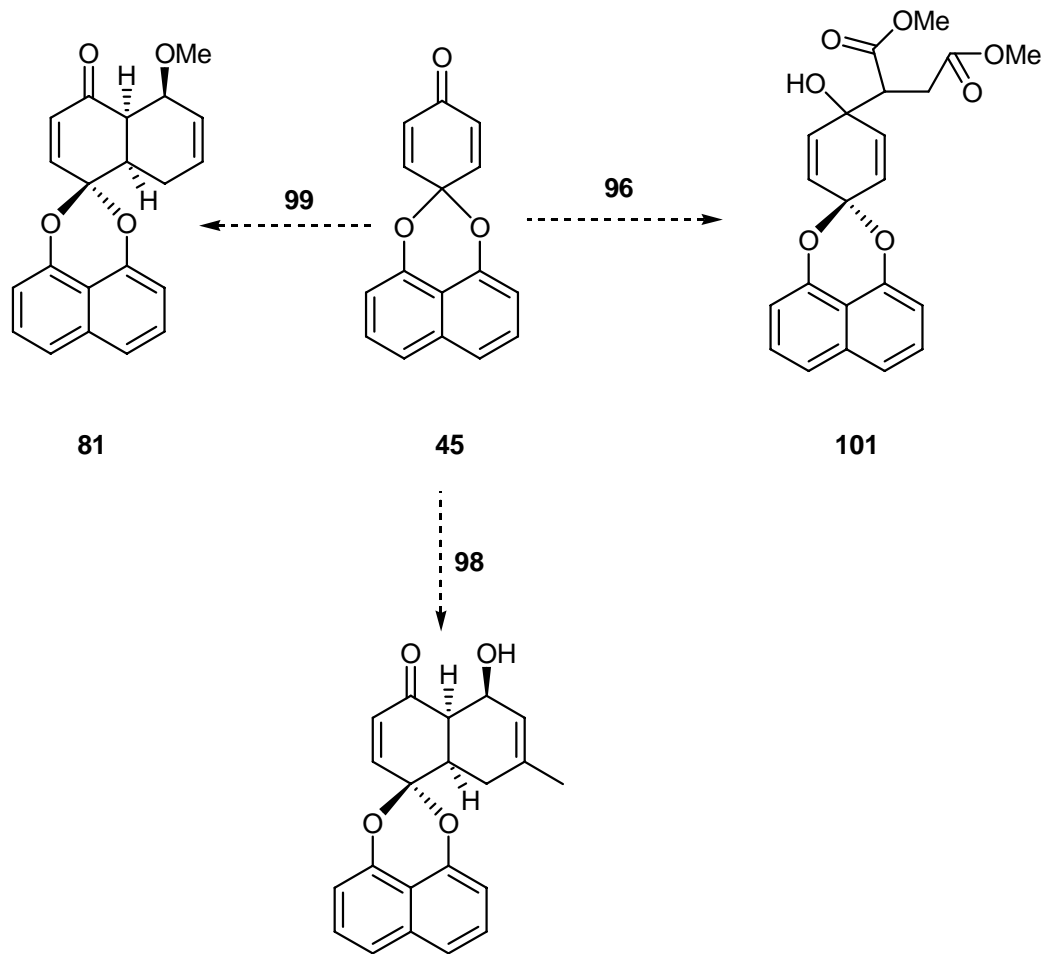
Bislang wurden verschiedene Wege benutzt, um 1,8-Naphthalindiol-Spiroactale direkt aus zwei Naphthalin-Einheiten aufzubauen. Eine davon ist die biomimetische oxidative Cyclisierung, bei dem anderen handelt es sich um eine säurekatalysierter Ketalisierung.

Aufgrund der höheren Variabilität des ersten Weges wurde die oxidative Kupplung zwischen dem 1-Benzyl-8-hydroxynaphthalin (**48**) und 1-Fluor-4-nitrobenzen (**49**) als Ansatzpunkt gewählt. Der Schlüsselschritt bei diesem Weg ist die Bildung des Diarylethers **50**. Dieser wurde durch die nucleophile Substitution am Aromaten synthetisiert. Die Reaktion gelang mit einer Ausbeute von 82 %. Die anschließende oxidative Kupplung wurde mit dem Arylnaphthylether **51** durchgeführt, der durch Reduktion einer Nitrogruppe und Entfernen der Benzylgruppe entstanden ist. Daraus bildete sich das Benzochinonketal **45**. Die Reduktion der Nitrogruppe und das gleichzeitige Entfernen der Benzylgruppe wurde nach einer Methode von Coutts et al.^[47] mit Wasserstoff an Pd/C durchgeführt. Die oxidative Kupplung wurde durch aktives Mangandioxid bewirkt und gelang mit einer Ausbeute von 74 %.



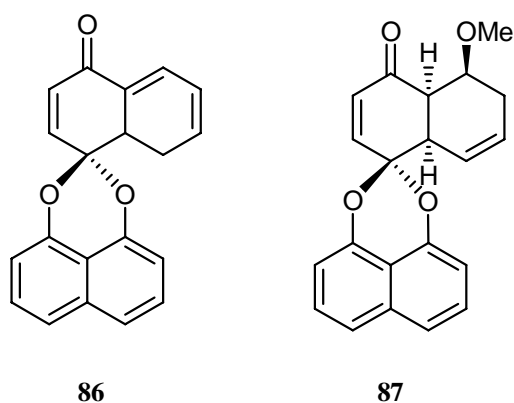
Schema 42: Synthese des Benzochinonketal **45**.

Der sich anschließende Schritt bestand in der Umsetzung des Benzochinonketals **45** mit den drei Dienen 1-Methoxy-1,3-butadien (**99**), 3-Methyl-1-trimethylsilyloxy-1,3-butadien (**98**) und 1,4-Dimethoxy-1,4-bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadien (**96**), was zu den jeweiligen Palmarumycinen **81**, **82** und **101** führte. Dabei ist es wichtig zu erwähnen, dass das Dien **96** keine Diels-Alder-Reaktion einging, sondern unerwartet im Sinne einer Mukaiyama-Reaktion an die Carbonylgruppe des Benzochinonketals **45** addierte (Schema 43).



Schema 43: Diels Alder Reaktionen.

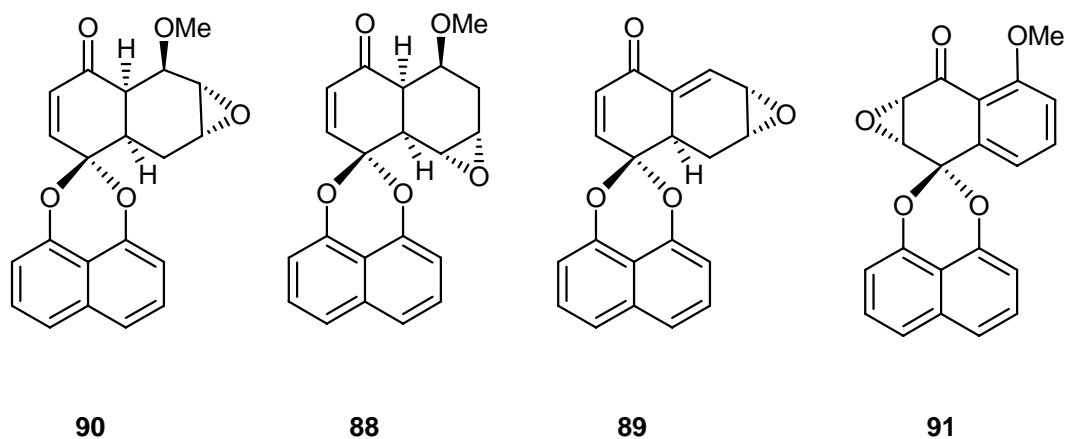
Die so gebildeten Palmarumycine wurden in weiteren Reaktionen wie der Aromatisierung, Eliminierung, Doppelbindungsisomerisierung und Epoxidierung eingesetzt. So entstanden die Olefine **86** und **87** aus dem Produkt der Diels-Alder-Reaktion **81** durch Abspaltung der Methoxygruppe bzw. Umlagerung der Doppelbindung (Schema 44). Die Herstellung dieser Palmarumycine eröffnet eine Vielzahl an neuen Möglichkeiten zur Derivatisierung, die ein lohnendes Untersuchungsobjekt für eine weiterführende Arbeit abgeben.



Schema 44: Olefine.

Die so erhaltenen Palmarumycine **86** und **87** wurden ebenso wie die Vorstufe **81** und deren aromatisierter Abkömmling **83** an jeweils einer Doppelbindung unter Einsatz von *m*-CPBA epoxidiert (Schema 45). Daraus entstanden die jeweiligen Palmarymycine **89**, **88**, **90** und **91**. Das Epoxid **89** konnte mit Hilfe einer von Herrn Dr. U. Flörke durchgeführten Röntgenstrukturanalyse untersucht werden. Die Röntgenstruktur zeigte die Bildung eines einzelnen Diastereomeren an und ermöglichte die Bestimmung der relativen Konfiguration.

Weiterhin wurde das Palmarumycin **83** durch Reaktionen an der α,β -ungesättigten Carbonylgruppe in das Oxim **85** und das Produkt einer Grignardreaktion **84** übergeführt. Unabhängig davon wurde die Zwischenstufe **47** zu dem Monoether **92** und dem Diether **93** umgesetzt, um eine ausreichende Menge an Substanz für weitergehende Aktivitätstests zur Verfügung zu stellen.



Schema 45: Produkte der Epoxidierungsreaktionen.

EXPERIMENTELLER TEIL

5. Material und Methoden

5.1. Allgemeines

Analytische Dünnschichtchromatographie:

Die analytische Dünnschichtchromatographie wurde mit Kieselgelfolien (Kieselgel 60 F245) der Firma E. Merck AG, Darmstadt durchgeführt. Die Detektion der Substanzen wurde durch UV-Licht ($\lambda = 254 \text{ nm}$ und 366 nm) und durch Anwendung von Sprühreagenzien (10 % H_2SO_4 in Ethanol oder Cerammoniummolybdatlösung) mit anschließendem Erhitzen der DC-Folie mit einer Heißluftpistole vorgenommen.

Dickschichtchromatographie:

Dickschichtchromatographische Trennungen wurden mit Dickschichtplatten der Firma E. Merck AG, Darmstadt ($20 \text{ cm} \times 20 \text{ cm}$, Schichtdicke 0.5 oder 1 mm) oder der Firma Macherey-Nagel ($20 \text{ cm} \times 20 \text{ cm}$, Schichtdicke 0.5, 1 oder 2 mm) durchgeführt.

Säulenchromatographie:

Für die Säulenchromatographie diente als stationäre Phase Kieselgel 60 (239-400 mesh, 0.040–0.063 mm) der Firma E. Merck AG, Darmstadt. Das verwendete Laufmittel ist der jeweiligen Versuchsvorschrift zu entnehmen.

Schmelzpunkte:

Die Schmelzpunkte wurden mit einer Apparatur der Firma Gallenkamp in offenen Kapillaren bestimmt und sind nicht korrigiert.

Trocknung und Reinigung der Lösungsmittel:

Die Reinigung der verwendeten Lösungsmittel erfolgte nach Standardmethoden^[102,103]. THF wurde vor jeder Verwendung frisch über Natrium abdestilliert.

Reaktionen unter inerten Bedingungen:

Die Reaktionen sind in ausgeheizten und unter Inertgasatmosphäre abgekühlten Reaktionsgefäßen durchgeführt worden (Trockenschrank, Heißluftpistole). Flüssigkeiten wurden mit Einwegspritzen durch Septendurchstichkappen, Feststoffe unter einem Inertgas-Gegenstrom zugeführt. Das Zutropfen von Lösungen erfolgte mit Hilfe einer Spritze, durch einen Tropftrichter mit Druckausgleich oder bei größeren Mengen über einen Teflonschlauch, der beide Reaktionsgefäße verband.

5.2. Instrumentelle Analytik

IR-Spektroskopie:	FT-IR Spektrometer Nicolet 510P
UV-Spektroskopie:	SHIMADZU UV-VIS Spektrophotometer UV-2101 PC
Massenspektrometrie:	Finnigan MAT 8200
Elementaranalyse:	PERKIN-ELMER Elemental Analyse 2400
NMR-Spektroskopie:	Bruker ARX 200
	Bruker AMX 300
	Bruker Avance 500

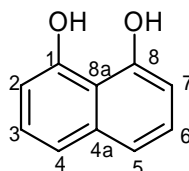
Die Multiplizitäten der Kohlenstoffatome wurden den entsprechenden DEPT-135 Spektren entnommen:

s	Singulett	bzw. quartäres Kohlenstoffatom
d	Dublett	bzw. tertiäres Kohlenstoffatom

t	Triplet	bzw. sekundäres Kohlenstoffatom
q	Quartett	bzw. primäres Kohlenstoffatom
dd	Dublett vom Dublett	
ddd	Dublett vom Doppeldublett	
dt	Dublett vom Triplet	
m	Multiplet	

5.3. Versuchsvorschriften und physikalische Daten

5.3.1. 1,8-Dihydroxynaphthalin (47)^[56]

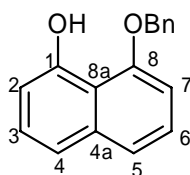


Eine Mischung aus 1,8-Naphthosulton (**80**) (10.00 g, 0.048 mol) und KOH (41.00 g, 0.730 mol) wird auf 300 °C in einem Kolben erwärmt. Die Reaktionsmischung wird für 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Der dabei entstandene schwarze Brei wird auf Raumtemperatur abgekühlt, mit Salzsäure (konz. HCl/H₂O 1:2) vorsichtig neutralisiert und dann auf Wasser (500 ml) gegossen. Die wässrige Phase wird mit AcOEt (3 x je 100 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und unter vermindertem Druck bei 30 °C eingeeengt. Nach der säulenchromatographischen Reinigung des Rohprodukts an Kieselgel (EtOAc/PE 1:9) erhält man 6.67 g (86 %, Schmp.: 145 °C Lit.^[56]: 86 %, 141–142 °C) des Produkts in Form eines weißen Feststoffs.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 6.80 (dd, *J* = 0.8 Hz, *J* = 7.5 Hz, 2 H, 2-H, 7-H), 7.28 (t, *J* = 8.0 Hz, 2 H, 3-H, 6-H), 7.36 (dd, *J* = 0.8 Hz, *J* = 7.6 Hz, 2 H, 4-H, 5-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 109.3 (d, C-2, C-7), 120.5 (d, C-4, C-5), 126.7 (d, C-3, C-6), 137.0 (s, C-4a, C-8a), 152.7 (s, C-1, C-8).

5.3.2. 1-Benzyloxy-8-hydroxynaphthalin (**48**)^[48]

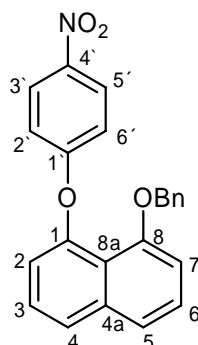


Eine Lösung von 1,8-Dihydroxynaphthalin (**47**) (0.50 g, 3.1 mmol), Benzylchlorid (0.47 g, 3.7 mmol) und K_2CO_3 (2.10 g, 10 mmol) in 150 mL Butanon wird unter Argonatmosphäre 2 h lang unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur abgekühlt, das K_2CO_3 abfiltriert und das Filtrat bei 30 °C unter vermindertem Druck eingengt. Der Rest an Benzylchlorid wird im Hochvakuum entfernt. Der verbliebene Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (*n*-Hexan). Man erhält 0.57 g (2.2 mmol, 74 %, Schmp.: 73 °C) des Produkts in Form weiser Kristalle.

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.20 (s, 2 H, CH_2), 6.89 (d, J = 2.3 Hz, 1 H, 2-H), 6.92 (d, J = 2.3 Hz, 1 H, 7-H), 7.36 (m, 5 H, 2'-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 6'-H), 7.45 (t, J = 7.3 Hz, 1 H, 3-H), 7.48 (t, J = 7.3 Hz, 1 H, 6-H), 7.52 (dd, J = 2.1 Hz, J = 7.3 Hz, 2 H, 4-H, 5-H), 9.41 (s, 1 H, OH).

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 71.6 (t, CH_2), 105.2 (d, C-7), 118.9 (s, C-8a), 122.1 (d, C-5), 125.6 (d, C-4), 125.7 (d, C-3), 127.7 (d, C-6), 128.0, 128.1, 128.3, 128.8, 129.0 (d, C-2', C-3', C-4' C-5', C-6'), 135.3 (s, C-4a), 136.8 (s, C-1'), 154.5 (s, C-8), 155.3 (s, C-1).

5.3.3. 1-(Benzyloxy)-8-(4-nitrophenoxy)-naphthalin (**50**)^[47]



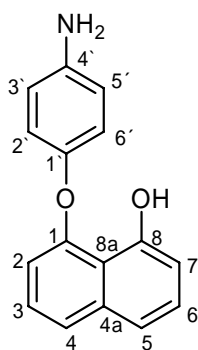
Eine Lösung von Hydroxynaphthalin **48** (0.50 g, 2.0 mmol) und 4-Fluornitrobenzen (**49**) (0.34 g, 2.4 mmol) in THF wird mit NaH (0.10 g, 2.4 mmol) und 3 ml DMSO (10 mL) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 3 h unter Ar-Atmosphäre bei Siedetemperatur (65–67 °C) gerührt (DC-Kontrolle, PE:AcOEt = 4:1). Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck bei 40 °C entfernt. Durch Zugabe von 1N HCl (10 mL) wird der Rückstand neutralisiert und die Mischung mit AcOEt (3 x je 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, unter vermindertem Druck bei 30 °C eingeeengt und säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (*n*-Hexan). Durch Kristallisation aus *n*-Pentan/Et₂O fällt das Produkt in Form eines gelben Feststoffs an (0.60 g, 82 %, Schmp.: 121–123 °C).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 4.91 (s, 2 H, CH₂), 6.54 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H, 2-H), 6.93 (d, *J* = 7.7 Hz, 1 H, 7-H), 7.11 (d, *J* = 7.7 Hz, 1 H, 2'-H), 7.17 (d, *J* = 7.7 Hz, 1 H, 6'-H) 7.36 (t, *J* = 7.4 Hz, 1 H, 3-H), 7.46 (t, *J* = 7.4 Hz, 1 H, 6-H), 7.43, 7.46, 7.50, 7.52, 7.56 (m, 5 H, 2''-H, 3''-H, 4''-H, 5''-H, 6''-H), 7.81 (d, 2 H, 4-H, 5-H), 7.92 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H, 5'-H, 3'-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 70.9 (t, CH₂), 107.1 (d, C-7), 115.2 (s, C-2), 119.2 (s, C-8a), 119.6 (d, C-3'), 119.7 (d, C-5'), 121.0 (d, C-5), 125.5 (d, C-4), 126.2 (d, C-2', C-6'), 126.5 (d, C-3), 127.78 (d, C-6), 128.00, 128.17, 128.3,

128.8, 129.0 (d, C-2'', C-3'', C-4'' C-5'', C-6''), 135.99 (s, C-4a), 137.6 (s, C-1''), 141.36 (s, C-4'), 149.3 (s, C-1), 154.5 (s, C-8), 165.0 (s, C-1').

5.3.4. 8-(4-Aminophenoxy)-naphthalin-1-ol (51)^[47]

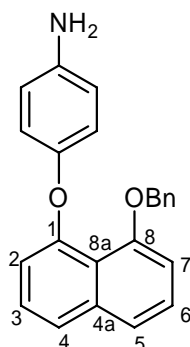


In einem Dreihalskolben wird Nitrophenol **50**, (0.50 g, 0.5 mmol) und 10 % Pd/C (0.02 g) unter Argonatmosphäre in trockenem Ethanol (50 mL) suspendiert. Die Suspension wird in einer H₂-Atmosphäre übernacht bei Raumtemperatur gerührt (DC-Kontrolle, PE/AcOEt =2:1). Die Reaktionsmischung wird filtriert (farblose Lösung) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck bei 30 °C entfernt. Man erhält 0.30 g (65 %, Schmp.: 108–110 °C) des Produkts in Form eines weißen Feststoffes.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 6.59 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H, 2-H), 6.75 (dd, *J* = 2.7 Hz, *J* = 8.6 Hz, 2 H, 3'-H, 5'-H), 6.96 (d, *J* = 7.42 Hz, 1 H, 7-H), 7.17 (dd, *J* = 2.7 Hz, *J* = 8.6 Hz, 2 H, 2'-H, 6'-H) 7.20 (t, *J* = 7.9 Hz, 2 H, 3-H, 6-H), 7.37 (m, 2 H, 4-H, 5-H), 7.47 (d, *J* = 7.42 Hz, 2 H, NH₂), 9.2 (s, 1 H, OH).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 108.8 (d, C-2), 110.5 (d, C-7), 115.4 (s, C-8a), 116.2 (d, C-2', C-6'), 119.0 (d, C-3', C-5'), 122.4 (d, C-4), 122.6 (d, C-5), 125.5 (d, C-3), 127.7 (d, C-6), 136.9 (s, C-4a), 144.2 (s, C-1'), 146.1 (s, C-1), 154.1 (s, C-4'), 156.4 (s, C-8).

5.3.5. 1-(Benzyloxy)-8-(4-aminophenoxy) naphthalin (94)

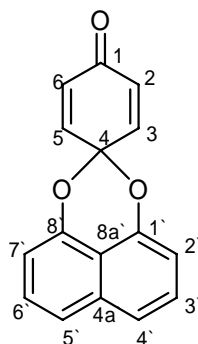


Nach Methode 5.2.4 wird das Aminophenolxynaphthalin **94** durch Chromatographie als unpolares Nebenprodukt von Produkt **51** abgetrennt.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 4.90 (s, 2 H, CH_2), 6.77 (dd, J = 2.7 Hz, J = 8.6 Hz, 2 H, 2'-H, 6'-H), 6.89 (d, J = 7.7 Hz, 1 H, 7-H), 7.18 (d, J = 8.8 Hz, 1 H, 2-H), 7.19 (dd, J = 2.7 Hz, J = 7.7 Hz, 2 H, 3'-H, 5'-H), 7.39 (t, J = 7.4 Hz, 1 H, 3-H), 7.48 (t, J = 7.4 Hz, 1 H, 6-H), 7.47 (d, J = 7.42 Hz, 2 H, NH_2), 7.43, 7.46, 7.50, 7.52, 7.56 (m, 5 H, 2''-H, 3''-H, 4''-H, 5''-H, 6''-H), 7.74 (d, 2 H, 4-H, 5-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 70.93 (t, CH_2), 107.18 (d, C-7), 115.21 (s, C-2), 116.26 (d, C-2', C-6'), 119.21 (s, C-8a), 119.6 (d, C-3', C-5'), 121.03 (d, C-5), 125.51 (d, C-4), 126.51 (d, C-3, C-6), 128.00, 128.17, 128.3, 128.8, 129.0 (d, C-2'', C-3'', C-4'', C-5'', C-6''), 135.99 (s, C-4a), 137.6 (q, C-1''), 141.36 (s, C-1'), 149.3 (s, C-1), 147.0 (s, C-4'), 150.5 (s, C-8).

5.3.6. Benzochinonketal (**45**)^[47]

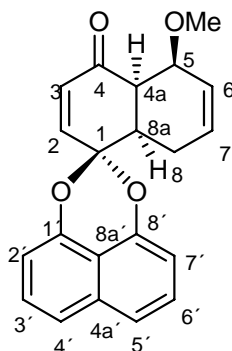


Eine Mischung aus 8-(4-Aminophenyl)-naphthalin-1-ol (**51**), (100 mg, 3.90 mmol) und aktivem MnO₂ (900 mg, 10.5 mmol) in trockenem Benzen (3 mL) wird unter Ar-Atmosphäre bei Raumtemperatur übernacht gerührt (DC Kontrolle, DCM). Das Reaktionsgemisch wird filtriert (gelbe Lösung) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck bei 30 °C entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel getrennt. Man erhält 75 mg (74 % Schmp.: 115 °C) des Benzochinonketals **45** in Form eines gelben Feststoffs.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 6.33 (d, *J* = 10.3 Hz, 2 H, 3-H, 5-H), 6.96 (d, *J* = 10.0 Hz, 2 H, 2-H, 6-H), 6.98 (dd, *J* = 1.5 Hz, *J* = 8.0 Hz, 2 H, 2'-H, 7'-H), 7.46 (dd, *J* = 1.5 Hz, *J* = 8.0 Hz, 2 H, 4'-H, 5'-H) 7.56 (t, *J* = 8.0 Hz, 2 H, 3'-H, 6'-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 91.97 (s, C-1), 109.7 (d, C-2', C-7'), 113.1 (s, C-4a'), 121.3 (d, C-4', C-5'), 127.9 (d, C-3', C-6'), 129.9 (d, C-3, C-5), 134.1 (s, C-8a'), 140.1 (d, C-2, C-7), 146.4 (d, C-1', C-8'), 184.5 (s, C-4).

5.3.7. 5-Methoxy-4a,8a-dihydro-spiro[naphthalin-1,2'-naphtho[1,8-de][1,3]dioxin]-4-on (81)

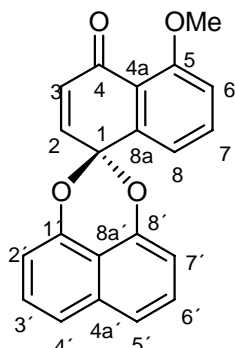


Benzochinonketal **45** (500 mg, 1.9 mmol) wird mit 1-Methoxy-1,3-butadien (**99**) (400 mg, 5.9 mmol) ohne Lösungsmittel versetzt und unter Argonatmosphäre bei Raumtemperatur 2 Tage lang gerührt. Die Reaktion wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt. Durch säulenchromatographische Trennung an Kieselgel wird das gewünschte Produkt (560 mg, 88 %, Schmp.: 143-144 °C) in Form weißer Kristalle erhalten.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 2.73 (m, 2 H, 8-H), 2.97 (m, 1 H, 8a-H), 3.54 (s, 3 H, OCH_3), 3.67 (m, 1 H, 4a-H), 4.13 (m, 1 H, 5-H), 6.19 (d, J = 11.0 Hz, 1 H, 6-H), 6.25 (m, 1 H, 7-H), 6.34 (d, J = 10.0 Hz, 1 H, 3-H), 6.79 (d, J = 10.0 Hz, 1 H, 2-H), 6.87 (dd, J = 3.0 Hz J = 10.0 Hz, 2 H, 2'-H, 7'-H), 7.54 (t, J = 8.1 Hz, 2 H, 3'-H, 6'-H), 7.53 (d, J = 8.1 Hz, 2 H, 4'-H, 5'-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 14.4 (t, C-8), 42.6 (d, C-8a), 45.7 (d, C-4a), 57.4 (s, C-5), 56.4 (q, OCH_3), 99.9 (s, C-1), 109.6 (d, C-7'), 110.1 (d, C-2'), 114.1 (s, C-8a'), 121.3 (d, C-5'), 121.5 (d, C-4'), 125.4 (d, C-3), 127.9 (d, C-3', C-6'), 128.8 (d, C-7), 132.2 (d, C-6), 134.6 (s, C-4a'), 138.7 (d, C-2), 146.7 (s, C-8'), 147.5 (s, C-1'), 196.9 (s, C-4).

5.3.8. 5-Methoxy-spiro-[naphthalin-1,2'-naphto[1,8-de][1,3]dioxin]-4-on (**83**)

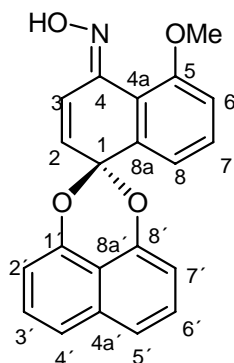


Eine Lösung von 5-Methoxy-4a,8a-dihydro-spiro[naphthalin-1,2'-naphto[1,8-de][1,3]dioxin]-4-on (**81**), (0.52 g, 1.5 mmol) in trockenem Toluol (8 ml) wird unter Ar-Atmosphäre mit DDQ (0.51 g) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 24 h bei 85 °C gerührt (DC-Kontrolle, DCM). Nach erfolgter Abkühlung auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck bei 30 °C entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (DCM). Man erhält 0.46 g (95 %, Schmp.: 203-204 °C) des Produkts in Form eines gelben Feststoffs.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 4.04 (s, 3 H, OCH_3), 6.33 (d, J = 10.0 Hz, 1 H, 3-H), 6.87 (d, J = 10.0 Hz, 1 H, 2-H), 7.01 (dd, J = 3.0 Hz, J = 7.6 Hz, 1 H, 2'-H, 7'-H), 7.2 (d, J = 8.2 Hz, 1 H, 6-H), 7.49 (d, J = 8.2 Hz, 2 H, 8-H), 7.51 (d, J = 11.0 Hz, 2 H, 4'-H, 5'-H), 7.54 (t, J = 7.4 Hz, 2 H, 3'-H, 6'-H), 7.65 (t, J = 8.2 Hz, 1 H, 7-H).

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 56.4 (q, OCH_3), 93.82 (s, C-1), 110.23 (d, C-2', C-7'), 113.55 (d, C-6), 114.2 (s, C-8a'), 119.3 (s, C-4a), 120.6 (d, C-8), 121.6 (s, C-4', C-5'), 127.99 (d, C-3', C-6'), 132.6 (d, C-3), 134.5 (s, C-4a'), 135.31 (d, C-7), 135.6 (d, C-2), 141.52 (s, C-8a), 147.8 (s, C-1', C-8'), 160.33 (s, C-5), 183.4 (s, C-4).

5.3.9. 5-Methoxy-spiro-[naphthalin-1,2'-naphto[1,8-de][1,3]dioxin]-4-oxim (**85**) ^[95]



Eine Mischung aus 5-Methoxy-spiro-[naphthalin-1,2'-naphto[1,8-de][1,3]dioxin]-4-on (**83**), (0.030g, 0.09 mmol) und (NH₂OH)HCl (0.010 g, 0.10 mmol) in trockenem Ethanol (3 mL) wird unter Ar-Atmosphäre bei Raumtemperatur über Nacht gerührt (DC-Kontrolle, DCM). Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck bei 40 °C entfernt. Der Rückstand wird in CH₂Cl₂ (3 ml) gelöst und filtriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels erhält man 0.026 g (95 %, Schmp.:170-175 °C) des Produkts in Form eines weißen Feststoffs.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 4.05 (s, 3 H, OCH₃), 4.02 (d, *J* = 10.0 Hz, 1 H, 3-H), 6.31 (d, *J* = 10.0 Hz, 1 H, 2-H), 7.01 (dd, *J* = 7.6 Hz, *J* = 1.3 Hz, 2 H, 2'-H, 7'-H), 6.5 (d, *J* = 8.2 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1 H, 6-H), 6.9 (d, *J* = 8.2, 2 H, 8-H), 7.51 (d, *J* = 11.0 Hz, *J* = 1.3 Hz, 2 H, 4'-H, 5'-H), 7.54 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H, 3'-H, 6'-H), 7.44 (t, *J* = 8.2 Hz, 1 H, 7-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 53.4 (q, OCH₃) 94.82 (s, C-1), 110.23 (d, C-2', C-7'), 113.50 (d, C-6), 114.2 (s, C-8a'), 115.3 (s, C-4a), 120.60 (d, C-8), 121.6 (s, C-4', C-5'), 127.9 (d, C-3', C-6'), 120.6 (d, C-3), 134.51 (s, C-4a'), 132.31 (d, C-7), 132.6 (d, C-2), 139.52 (s, C-8a), 147.8 (s, C-1', C-8'), 159.03 (s, C-5), 164.4 (s, C-4).

UV (CH₂Cl₂): λ_{\max} (lg ϵ) = 328 (2.7), 309 (4.2), 306 (4.5), 301 (5.0).

IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 3048, 2983, 1263, 746, 693.

MS (EI, 70eV): m/z % = 345.2 (74) [M⁺], 330.2 (100), 329 (26), 300.2 (22).

HRMS (EI, 70 eV): C₂₁H₁₅NO₄ ber.: 345.100.

gef.: 345.098.

5.3.10 8-Methoxynaphthalin-1-ol(**92**) und 1,8-Dimethoxynaphthalin (**93**)



Zu einer Lösung von 1,8-Dihydroxynaphthalin (**47**), (0.25 mg, 3.1 mmol) in abs. Aceton (5 mL) wird K₂CO₃ (0.50 g, 3.6 mmol) und Methyljodid (0.80 g, 6.2 mmol) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Verlauf der Reaktion wird dünnschichtchromatographisch verfolgt. Nach Beendigung der Reaktion wird die Lösung mit verdünnter HCl (2 mol/L, 50 mL) angesäuert. Es wird zweimal mit CH₂Cl₂ extrahiert (je 100 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Nach chromatographischer Reinigung wird der Monoether (**92**, Schmp.: 45–46 °C) als weißer Feststoff und der Diether (**93**, Schmp.: 156–157 °C) als gelber Feststoff erhalten.

8-Methoxynaphthalin-1-ol (92):

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ = 4.10 (s, 3 H, OCH_3), 6.80 (d, J = 8.1 Hz, 1 H, 2-H), 6.90 (d, J = 8.1 Hz, 1 H, 7-H), 7.30 (t, J = 8.1 Hz, 1 H, 3-H), 7.40 (t, J = 8.1 Hz, 1 H, 6-H), 7.30 (d, J = 8.1 Hz, H-4), 7.35 (d, J = 8.1 Hz, 1 H, 5-H), 9.31 (s, 1 H, OH).

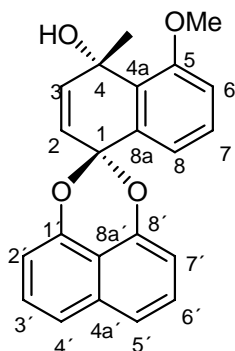
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 56.8 (q, $2 \times \text{OCH}_3$), 104.38 (d, C-7), 110.87 (d, C-2), 115.55 (s, C-8a), 119.34 (d, C-5), 122.27 (d, C-4), 126.12 (d, C-3), 128.18 (d, C-6), 137.24 (s, C-4a), 155.03 (s, C-1), 156.6 (s, C-8).

1, 8-Dimethoxynaphthalin (93):

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ = 4.10 (s, 6 H, $2 \times \text{OCH}_3$), 6.80 (d, J = 6.3 Hz, 2 H, 2-H, 7-H), 7.40 (t, J = 6.3 Hz, 2 H, 3-H, 6-H), 7.30 (d, J = 6.3 Hz, 2 H, 4-H, 5-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 56.5 (q, OCH_3), 10.4 (d, C-2, C-7), 118.0 (s, C-8a), 121.3 (d, C-4, C-5), 126.8 (s, C-3, C-6), 137.8 (s, C-4a), 157.5 (d, C-1, C-8).

5.3.10. 4-Hydroxy-4-methyl-5-methoxy-spiro-[naphthalin-1,2'-naphtho[1,8-*de*][1,3]dioxin] (**84**)^[97]



In einem Zweihalskolben unter Argonatmosphäre in trockenem THF (20 mL) bei 0 °C wird das käufliche Methylmagnesiumchlorid (0.15 mL, 3 M, 0.37 mmol) zu 5 mL THF getropft. Nach 15 Minuten wird eine Lösung des 5-Methoxy-spiro-[naphthalin-1,2'-naphtho[1,8-*de*][1,3]dioxin]-4-ons (**83**) (0.10 g, 0.30 mmol) in THF (5 mL) zugegeben. Es wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird dann mit ges. Ammoniumchlorid-Lösung (20 mL) hydrolysiert. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase mit Diethylether ausgeschüttelt. Die vereinigten und getrockneten Etherphasen werden eingeeengt und das Rohprodukt mit Hilfe der präparativen Chromatographie gereinigt. Das Produkt **84** wird als farbloser Feststoff mit einer Ausbeute von 80 % (0.08 g, 0.23 mmol, Schmp: 45–48 °C) erhalten.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.79 (s, 3 H, CH₃), 4.05 (s, 3 H, OCH₃), 6.08 (d, *J* = 10.0 Hz, 1 H, 3-H), 6.2 (d, *J* = 10.0 Hz, 1 H, 2-H), 6.9 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H, 6-H), 7.02 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H, 2'-H), 7.11 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H, 7'-H), 7.44 (t, *J* = 8.2 Hz, 1 H, 7-H), 7.47 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H, 8-H), 7.50 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H, 3'-H), 7.56 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H, 6'-H), 7.65 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H, 5'-H), 7.85 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H, 4'-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 29.8 (q, CH_3), 55.8 (q, OCH_3), 69.06 (C-4), 95.04 (s, C-1), 109.23 (d, C-2', C-7'), 113.6 (d, C-6), 114.2 (s, C-8a'), 119.3 (s, C-4a), 120.6 (d, C-8), 121.6 (s, C-4', C-5'), 127.99 (d, C-3', C-6'), 128.8 (d, C-2), 135.6 (d, C-3), 134.5 (s, C-4a'), 135.31 (d, C-7), 141.52 (s, C-8a), 147.8 (s, C-1', C-8'), 156.26 (s, C-5).

UV (CH_2Cl_2): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 286 (3.5), 293 (3.56), 306 (4.5), 301 (4.7).

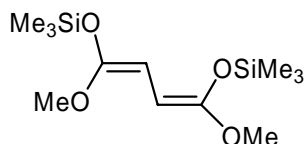
IR (KBr): ν (cm^{-1}): = 3402, 2906, 2830, 1732, 1601, 1574, 1406, 1373, 927.

MS (EI, 70eV): m/z (%) = 346 (36) [M^+], 150 (100), 176 (70), 77 (30), 43 (50).

HRMS (EI, 70 eV): $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{O}_4$ ber.: 346.1205.

gef.: 346.1227.

5.3.11. 1,4-Dimethoxy-1,4-bis(trimethylsiloxy)-1,3-butadien (**96**)^[79]

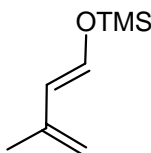


Zu einer auf -78 °C gekühlten Lösung aus *n*-BuLi Lösung (10.8 mmol, 6.60 mL, 1.6 M in *n*-Hexan) in trockenem THF (20 mL) wird unter Ar-Atmosphäre langsam Diisopropylamin (1.40 mL, 11.0 mmol) getropft. Die Lösung wird 15 min bei Raumtemperatur gehalten. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck bei 30 °C entfernt. Der Rückstand wird mit 20 mL THF versetzt, auf -78 °C abgekühlt und tropfenweise mit Bernsteinsäuredimethylester (**95**) (0.83 mL, 5.0 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 20 min bei -78 °C gerührt und anschließend mit einer Lösung aus TMSCl (7.0 mL, 55.0 mmol) in THF (20 mL) versetzt. Nach 15 min wird das Gemisch auf Raumtemperatur erwärmt und bei dieser Temperatur 30 min gerührt. Das Lösungsmittel wird am

Rotationsverdampfer größtenteils entfernt. Der Rückstand wird mit 50 mL *n*-Pentan versetzt, das ausgefallene LiCl abfiltriert und das Filtrat in Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird fraktionierend destilliert. Man erhält 1,4-Dimethoxy-1,4-bis(trimethylsiloxy)-1,3-butadien (**96**), 62 %, 92-93 °C/0.6 Torr) als farblose Flüssigkeit.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.07$ (s, 18 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 3.38 (s, 6 H, OCH_3), 4.2 (s, 2 H).

5.3.12. 3-Methyl-1-trimethylsiloxy-1,3-butadien (**98**)^[80]

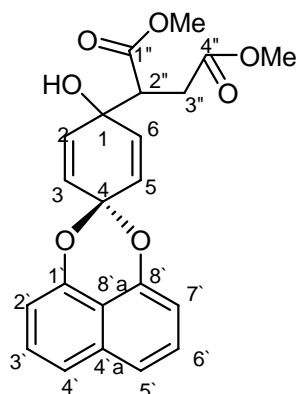


Eine Lösung von 3-Methyl-2-butenal (**97**) (15.00 g, 0.18 mmol) in trockenem Toluol (80 mL) wird unter Argonatmosphäre zu einer Suspension aus wasserfreien ZnCl_2 (0.24 g, 2.50 mmol) in Triethylamin (25.43 g, 0.22 mol) gegossen. Unter Rühren und Kühlung auf 10 °C wird TMSCl (24.43 g, 0.22 mol) innerhalb von 1 h zugetropft. Nach 18 h bei Raumtemperatur versetzt man die Suspension mit trockenem Et_2O (190 ml). Man saugt das ausgefallene Triethylammoniumhydrochlorid ab und engt das Filtrat in Vakuum bei 30 °C auf ein Volumen von etwa 50 mL ein. Der Rückstand wird mit Petrolether (100 mL) versetzt, erneut filtriert und die leichtflüchtigen Komponenten unter vermindertem Druck eingeengt. Der Rückstand wird fraktionierend destilliert. Man erhält 3-Methyl-1-trimethylsiloxy-1,3-butadien (**98**), 17.53 g, 62 %, Sdp. 49–51 °C/15 Torr, Lit^[80]: 47 %, 47–52 °C/13 Torr) als farblose Flüssigkeit.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.26 (s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.84 (s, 3 H, CH_3), 4.72–4.79 (m, 2 H, 4-H), 5.58 (d, J = 12.2 Hz, 1 H, 2-H), 6.54 (d, J = 12.2 Hz, 1 H, 1-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = -0.08 (q, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 19.34 (q, CH_3), 112.34 (t, C-4), 116.39 (d, C-2), 140.01 (s, C-3), 141.87 (d, C-1).

5.3.13. 1-Hydroxybenzochinonketal (**101**)

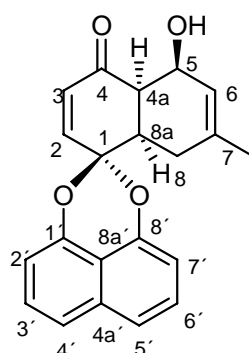


Ein Gemisch aus dem Benzochinonketal **45** (100 mg, 0.38 mmol) wird mit 1,4-Dimethoxy-1,4-bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadien (**96**) (632 mg, 1.52 mmol) versetzt und unter Ar -Atmosphäre bei 22 °C 3 Tage lang gerührt. Überschüssiges Dien wird im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird durch präparative Schichtchromatographie (1 mm, Laufmittel: *n*-Hexan:AcOEt=95:5) isoliert. 1-Hydroxybenzochinonketal **101** wird als leicht gelbes Öl erhalten (20 mg, % 14).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 2.5 (dd, J = 1.4 Hz, J = 10.7 Hz, 1 H, 3^{''}-H), 3.1 (d, J = 4.3 Hz, 1 H, 2^{''}H), 3.69 (s, 3 H, OCH_3), 3.76 (s, 3 H, OCH_3), 6.01 (d, J = 11.3 Hz, 1 H, 2-H), 6.15 (d, J = 11.0 Hz, 2 H, 3-H, 5-H), 6.28 (d, J = 11.0 Hz, 2 H, 6-H), 7.02 (d, J = 8.0 Hz, 2 H, 2'-H, 7'-H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 2 H, 4'-H, 5'-H) 7.56 (t, J = 8.0 Hz, 2 H, 3'-H, 6'-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 32.2$ (t, C-3''), 48.02 (d, C-2''), 51.5 (q, $2 \times \text{OCH}_3$), 71.09 (s, C-1), 92.03 (s, C-4), 109.7 (d, C-2', C-7'), 113.5 (s, C-8a'), 120.6 (d, C-4', C-5'), 126.1 (d, C-3', C-6'), 127.4 (d, C-2, C-6), 134.1 (s, C-4a'), 135.8 (d, C-3, C-5), 147.5 (d, C-1', C-8'), 172.6 (s, $2 \times \text{CO}$).

5.3.14. 7-Methyl-5-hydroxy-4a,8a-dihydro-spiro-[naphthalin-1,2'-naphto[1,8-de][1,3]dioxin]-4-on (**82**)



Eine Lösung von Benzochinonketal **45**, (0.5 g, 1.9 mmol) wird mit 3-Methyl-1-trimethylsiloxy-1,3-butadien (**98**), (0.4 g, 5.9 mmol) versetzt und unter Schutzgasatmosphäre bei RT 4 Tage gerührt. Das überschüssige Dien wird im Vakuum entfernt und danach methanolische HCl (1.56 mmol/mL) langsam unter Kühlung zugegeben, bis ein Farbumschlag nach gelb eintritt. Das Lösungsmittel wird in Vakuum entfernt. Durch säulenchromatographische Trennung an Kieselgel wird das gewünschte 7-Methyl-5-hydroxy-4a,8a-dihydro-spiro-[naphthalin-1,2'-naphto[1,8-de][1,3]dioxin]-4-on (**82**, 510 mg, 72 % Schmp.: 57–58 °C) als gelber Feststoff erhalten.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.67$ (s, 3 H, CH_3), 2.15 (m, 1 H, 8-H), 2.97 (m, 1 H, 8a-H), 3.59 (m, 1 H, 4a-H), 4.50 (m, 1 H, 5-H), 5.58 (d, $J = 11.0$ Hz, 1 H, 6-H), 6.10 (d, $J = 10.0$ Hz, 1 H, 3-H), 6.70 (dd, $J = 3.0$ Hz, $J = 10.0$ Hz, 1 H, 2-H),

6.88 (dd, $J = 3.0$ Hz, $J = 10.0$, 2 H, 7'-H, 2'-H), 7.46 (t, $J = 8.1$ Hz, 2 H, 3'-H, 6'-H), 7.53 (dd, $J = 8.1$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 2 H, 4'-H, 5'-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.8$ (q, CH_3), 28.1 (t, C-8), 41.9 (d, C-8a), 46.3 (d, C-4a), 69.3 (s, C-5), 99.3 (s, C-1), 109.69 (d, C-7'), 110.13 (d, C-2'), 114.17 (s, C-8a'), 121.33 (d, C-5'), 121.54 (d, C-4'), 125.45 (d, C-3), 127.95 (d, C-3', C-6'), 134.86 (d, C-7), 123.26 (d, C-6), 134.66 (s, C-4a'), 138.78 (d, C-2), 146.76 (s, C-8'), 147.55 (s, C-1'), 202.32 (s, C-4).

UV (CH_2Cl_2): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 329 (1.66), 314 (2.22), 300 (2.49), 299 (2.49).

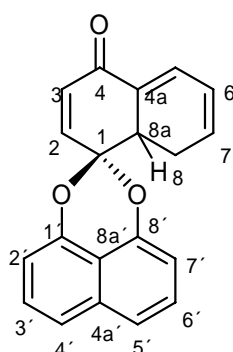
IR (KBr): ν (cm^{-1}) = 3424, 1670, 1601, 1505, 1413, 1385, 1077, 826.

MS (EI, 70eV): m/z % = 334 (16) [M^+], 160 (100), 252 (22), 77 (12).

HRMS (EI, 70 eV): $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_4$ ber.: 334.1205.

gef.: 334.1212.

5.3.15. 8a-Hydro-spiro[naphthalin-1,2'-naphto[1,8-de][1,3]dioxin]-4-on (86)



Eine Lösung von 5-Methoxy-4a,8a-dihydro-spiro[naphthalin-1,2'-naphto[1,8-de][1,3]dioxin]-4-on (**81**) (0.30 g, 0.8 mmol) wird in trockenem Xylol (8ml) unter

Ar-Atmosphäre 2 Tage lang unter Rückfluss gerührt (DC-Kontrolle, DCM). Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck bei 30 °C entfernt und der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (DCM). Man erhält 0.20 g (72 % Schmp.: 130–132 °C) des Alkens (**86**) in Form eines grünen Feststoffs.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 2.73 (m, 2 H, 8-H), 3.60 (m, 1 H, 8a-H), 6.21 (dd, J = 11.0 Hz, J = 1.5 Hz, 1 H, 3-H), 6.24 (d, J = 11.0 Hz, 1 H, 6-H), 6.33 (d, J = 10.0 Hz, 1 H, 7-H), 6.79 (d, J = 10.0 Hz, 1 H, 2-H), 6.87 (dd, J = 10.0 Hz, J = 3.0 Hz, 1 H, 2'-H), 6.98 (dd, J = 8.1 Hz, J = 1.5 Hz, 2 H, 7'-H), 7.42 (d, J = 10.0 Hz, 1 H, 5-H), 7.48 (t, J = 8.1 Hz, 2 H, 3'-H, 6'-H), 7.54 (dd, J = 8.1 Hz, J = 1.5 Hz, 2 H, 4'-H, 5'-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 22.6 (t, C-8), 40.7 (d, C-8a), 97.28 (s, C-1), 109.4 (d, C-2', C-7'), 113.17 (s, C-8a'), 120.7 (d, C-4', C-5'), 123.5 (d, C-6), 127.4 (d, C-3', C-6'), 127.5 (d, C-7), 132.4 (d, C-3), 132.9 (d, C-4a), 134.25 (s, C-4a'), 134.3 (d, C-5), 141.9 (d, C-2), 146.4 (s, C-1', C-8'), 185.19 (s, C-4).

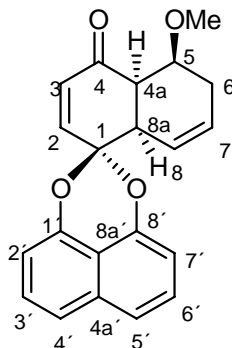
UV (CH_2Cl_2): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 328 (2.06), 315 (2.13), 301 (2.08).

IR (KBr): ν (cm^{-1}) = 3450, 1667, 1634, 1601, 1541, 1406, 1384, 1259, 1134, 1085, 742.

MS (EI, 70 eV): m/z % = 302 (80) [M^+], 115 (100), 149.1 (66), 57 (62), 43 (44), 71 (41).

HRMS (EI, 70 eV): $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{O}_3$ ber.: 302.09429.
gef.: 302.09572.

5.3.16. 5-Methoxy-4a,8a,6-trihydro-spiro[naphthalin-1,2'-naphto[1,8-de][1,3]dioxin]-4-on (**87**)



Eine Lösung von 5-Methoxy-4a,8a-dihydro-spiro[naphthalin-1,2'-naphto[1,8-de][1,3]dioxin]-4-on (**81**) (0.10 g, 0.06 mmol) in trockenem CH_2Cl_2 (10 mL) wird unter Ar -Atmosphäre mit DMAP (0.01 g, 0.08 mmol) versetzt. Die Lösung wird 2 Tage lang bei Raumtemperatur gerührt und der Reaktionsverlauf dünnschichtchromatographisch verfolgt. Nach vollständigem Umsatz wird die Mischung mit Wasser (10 mL) versetzt und zweimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel (Lösungsmittel: CH_2Cl_2) gereinigt. Man erhält 0.07 g (70 % Schmp.: 203-204 °C) 5-Methoxy-4a,8a,6-trihydro-spiro[naphthalin-1,2'-naphto[1,8-de][1,3]dioxin]-4-on (**87**) in Form eines weißen Feststoffs.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 2.73 (m, 2 H, 6-H), 2.4 (m, 1 H, 8a-H), 3.54 (s, 3 H, OCH_3), 3.21 (m, 1 H, 4a-H), 4.23 (m, 1 H, 5-H), 5.94 (dd, J = 8.1 Hz, J = 1.5 Hz, 1 H, 8-H), 5.98 (dd, J = 11.0 Hz, J = 3.0 Hz, 1 H, 7-H), 6.03 (d, J = 10.0 Hz, 1 H, 2-H), 6.79 (d, J = 10.0 Hz, 1 H, 3-H), 6.87 (dd, J = 10.0 Hz, J = 3.0 Hz, 1 H, 2'-H), 6.98 (dd, J = 8.1 Hz, J = 1.5 Hz, 2 H, 7'-H), 7.54 (t, J = 8.1 Hz, 2 H, 3'-H, 6'-H), 7.53 (dd, J = 8.1 Hz, J = 1.5 Hz, 2 H, 4'-H, 5'-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 23.02 (t, C-6), 44.4 (d, C-4a), 48.08 (d, C-8a), 56.29 (q, OCH_3), 73.72 (s, C-5), 97.52 (s, C-1), 109.25 (d, C-7'), 109.86 (d, C-2'), 113.17 (s, C-8a'), 120.80 (d, C-5'), 121.05 (d, C-4'), 125.50 (d, C-7), 127.49 (d, C-3'), 127.54 (d C-6'), 127.6 (d, C-3), 130.89 (d, C-8), 134.24 (s, C-4a'), 141.61 (d, C-2), 146.76 (s, C-8'), 147.15 (s, C-1'), 198.322 (s, C-4).

UV (CH_2Cl_2): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 329 (1.66), 314 (2.22), 300 (2.49), 299 (2.49).

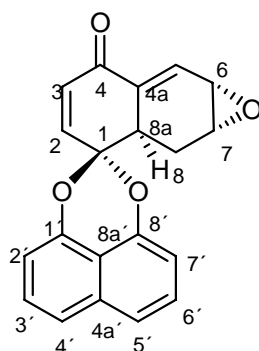
IR (KBr): ν (cm^{-1}) = 1682, 1600, 1408, 1377, 1274, 1268, 1087, 932. 842, 731.

MS (EI, 70eV): m/z % = 334 (62) [M^+], 149 (100), 57 (84), 43 (62), 71 (60).

HRMS (EI, 70 eV): $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_4$ ber.: 334.1205.

gef.: 334.1219.

5.3.17. 8a,6,7-Trihydro-spiro[(6,7-epoxynaphthalin)-1,2'-naphto[1,8-de][1,3]dioxin]-4-on (**89**)^[99]



Das 8a-Hydro-spiro[naphthalin-1,2'-naphto[1,8-*de*][1,3]dioxin]-4-on (**86**), (0.020 g, 0.06 mmol) wird in absoluten DCM (5 mL) gelöst und mit einer stöchiometrische Menge an *m*-CPBA (0.005 g, 0.03 mmol) versetzt. Unter Stickstoffatmosphäre wurde 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wurde das Reaktionsgemisch mit Na₂S₂O₄ ausgeschüttelt, die entstandene *m*-Chlorbenzoesäure wird mit NaHCO₃ neutralisiert. Die Mischung wird mit Wasser (10 mL) versetzt und zweimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet, die Lösung wird unter vermindertem Druck bei 30 °C eingengt und säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt. Man erhält 0.017 g (73 %, Schmp.: 85–87 °C) 8a,6,7-Trihydro-spiro[(6,7-epoxynaphthalin)-1,2'-naphto[1,8-*de*][1,3]dioxin]-4-on (**89**) in Form eines gelben Feststoffs.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 2.3 (m, 2 H, 8-H), 3.43 (d, *J* = 10.0 Hz, 1 H, 7-H), 3.5 (m, 1 H, 8a-H), 3.81 (d, *J* = 10.0 Hz, 1 H, 6-H), 6.2 (d, *J* = 10.0 Hz, 1 H, 3-H), 6.79 (d, *J* = 10.0 Hz, 1 H, 2-H), 6.87 (dd, *J* = 10.0 Hz, *J* = 3.0 Hz, 1 H, 2'-H), 6.98 (dd, *J* = 8.1, Hz, *J* = 1.5 Hz, 2 H, 7'-H), 7.42 (d, *J* = 10.0, 1 H, 5-H), 7.48 (t, *J* = 8.1 Hz, 2 H, 3'-H, 6'-H), 7.54 (dd, *J* = 8.1 Hz, *J* = 1.5 Hz, 2 H, 4'-H, 5'-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 22.6 (t, C-8), 40.7 (d, C-8a), 55.5 (d, C-6), 61.4 (d, C-7), 97.3 (s, C-1), 109.4 (d, C-2',C-7'), 113.17 (s, C-8a'), 120.7 (d, C-4', C-5'), 127.4 (d, C-3', C-6'), 132.4 (d, C-3), 132.9 (d, C-4a), 134.2 (s, C-4a'), 134.3 (d, C-5), 141.9 (d, C-2), 146.4 (s, C-1', C-8'), 185.1 (s, C-4).

UV (CH_2Cl_2): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 384 (3.6), 287 (3.69), 292 (3.8).

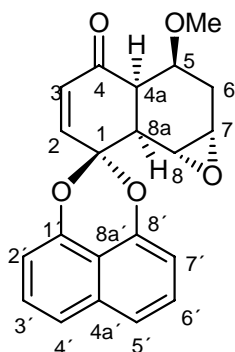
IR (KBr): ν (cm^{-1}) = 3059, 2977, 1677, 1607, 1411, 1373, 1270, 894, 753, 715.

MS (EI, 70eV): m/z % = 318 (30) $[\text{M}^+]$, 149 (100), 57 (90), 43 (70), 97 (45).

$\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{O}_3$ (318.08)	ber.: C 75.46	H 4.43.
	gef.: C 75.46	H 4.02.

HRMS (EI, 70 eV): $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{O}_4$	ber.: 318.0892.
	gef.: 318.0903.

5.3.18. 8a,4a,5,6,7,8-Heptahydro-5-methoxyspiro-[(7,8-epoxynaphthalin)-1,2'-naphto[1,8-de][1,3]dioxin]-4-on (88)



Das 5-Methoxy-4a,8a,6-trihydro-spiro[naphthalin-1,2'-naphto[1,8-de][1,3]dioxin]-4-on (**87**) (0.020 g, 0.054 mmol) wird in absolutem DCM (5 mL) gelöst und mit

einer stöchiometrische Menge an *m*-CPBA (0.005 g, 0.029 mmol) versetzt. Unter Stickstoffatmosphäre wurde 1 Tag lang bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wurde das Reaktionsgemisch mit Na₂S₂O₄ ausgeschüttelt und die entstandene *m*-Chlorbenzoesäure mit NaHCO₃ neutralisiert. Die Mischung wird mit Wasser (10 mL) versetzt und zweimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet, die Lösung unter vermindertem Druck bei 30 °C eingeeengt und säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt. Man erhält 0.012 g (63 %, Schmp: 45–47 °C) 8a,4a,5,6,7,8-Heptahydro-5-methoxyspiro[(7,8-epoxynaphthalin)-1,2'-naphto[1,8-*de*][1,3]dioxin]-4-on (**88**) in Form eines weißen Feststoffs.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 2.41 (m, 1 H, 8a-H), 2.73 (m, 2 H, 6-H), 2.88 (m, 1 H, 4a-H), 3.25 (dd, *J* = 10.0 Hz, *J* = 4.5 Hz, 1 H, 8-H), 3.45 (dd, *J* = 10.0 Hz, *J* = 4.5 Hz, 1 H, 7-H), 3.70 (s, 3 H, OCH₃), 4.23 (m, 1 H, 5-H), 6.03 (d, *J* = 10.0 Hz, 1 H, 2-H), 6.79 (d, *J* = 10.0 Hz, 1 H, 3-H), 6.87 (dd, *J* = 10.0 Hz, *J* = 3.0 Hz, 1 H, 2'-H), 6.98 (dd, *J* = 8.1 Hz, *J* = 1.5 Hz, 2 H, 7'-H), 7.54 (t, *J* = 8.1 Hz, 2 H, 3'-H, 6'-H), 7.53 (dd, *J* = 8.1 Hz, *J* = 1.5 Hz, 2 H, 4'-H, 5'-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 22.6 (d, C-8a), 29.6 (t, C-6), 37.8 (d, C-4a), 47.64 (d, C-8), 52.4 (d, C-7), 57.8 (q, OCH₃), 72.7 (s, C-5), 97.4 (s, C-1), 109.2 (d, C-7'), 109.8 (d, C-2'), 113.3 (s, C-8a'), 120.8 (d, C-5'), 121.0 (d, C-4'), 127.5 (d, C-3'), 127.5 (d C-6'), 131.6 (d, C-3), 134.2 (s, C-4a'), 141.8 (d, C-2), 146.7 (s, C-8'), 147.1 (s, C-1'), 197.3 (s, C-4).

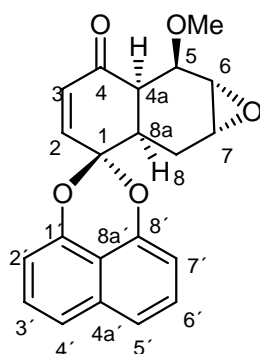
IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 3467, 2906, 2852, 1656, 1409, 1370, 1274, 1087, 932, 730.

UV (CH₂Cl₂): λ_{max} (lg ε) = 243 (0.3), 299 (0.58).

MS (EI, 70eV): *m/z* % = 350 (100) [M⁺], 332 (60), 77 (20), 27 (10).

HRMS (EI, 70 eV): C₂₁H₁₈O₅ ber.: 350.1154.
gef.: 350.1153.

5.3.19. 8a,4a,5,6,7,8-Heptahydro-5-methoxyspiro[(6,7-epoxy-naphthalin)-1,2'-naphto[1,8-de][1,3]dioxin]-4-on (**90**)



Das 5-Methoxy-4a,8a-dihydro-spiro[naphthalin-1,2'-naphto[1,8-de][1,3]dioxin]-4-on (**81**), (0.020 g, 0.059 mmol) wird in absolutem DCM (5 mL) gelöst und mit einer stöchiometrischen Menge an *m*-CPBA (0.005 g, 0.029 mmol) versetzt. Unter Stickstoffatmosphäre wurde 2 Tage lang bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wurde das Reaktionsgemisch mit Na₂S₂O₄ ausgeschüttelt und die entstandene *m*-Chlorbenzoesäure mit NaHCO₃ neutralisiert. Die Mischung wird mit Wasser (10 mL) versetzt und zweimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet, die Lösung unter vermindertem Druck bei 30 °C eingedunstet und säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt. Man erhält 0.012 g (60 %) 8a,4a,5,6,7,8-Heptahydro-5-methoxyspiro[(6,7-epoxynaphthalin)-1,2'-naphto[1,8-de][1,3]dioxin]-4-on (**90**) in Form eines weißen Feststoffs.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 2.45 (m, 2 H, 8-H), 2.71 (m, 1 H, 4a-H), 3.31 (m, 1 H, 8a-H), 3.35 (m, 1 H, 7-H), 3.4 (d, *J* = 4.5 Hz, 1 H, 6-H), 3.54 (s, 3 H,

OCH₃), 3.84 (m, 1 H, 5-H), 6.34 (d, $J = 10.0$ Hz, 1 H, 3-H), 6.79 (d, $J = 10.0$ Hz, 1 H, 2-H), 6.87 (dd, $J = 10.0$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1 H, 2'-H), 6.98 (dd, $J = 8.1$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 2 H, 7'-H), 7.54 (t, $J = 8.1$ Hz, 2 H, 3'-H, 6'-H), 7.53 (dd, $J = 8.1$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 2 H, 4'-H, 5'-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 22.4$ (t, C-8), 29.6 (d, C-8a), 39.2 (d, C-4a), 45.8 (d, C-7), 52.67 (d, C-6), 58.2 (s, C-5), 56.4 (q, OCH₃), 99.9 (s, C-1), 109.6 (d, C-7'), 110.1 (d, C-2'), 114.2 (s, C-8a'), 121.3 (d, C-5'), 121.5 (d, C-4'), 125.4 (d, C-3), 127.9 (d, C-3', C-6'), 134.6 (s, C-4a'), 138.7 (d, C-2), 146.7 (s, C-8'), 147.5 (s, C-1'), 196.9 (s, C-4).

IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 3434, 1629, 1411, 1384, 1272, 1074, 1123, 821, 794.

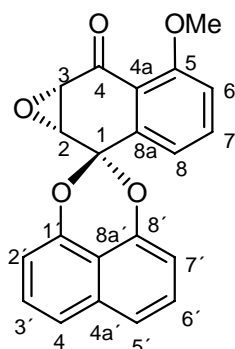
UV (CH₂Cl₂): λ_{\max} (lg ϵ) = 308 (3.9), 289 (3.8), 386 (3.5).

MS (EI, 70eV): m/z % = 57 (100) [M⁺], 350 (30), 71 (98), 99 (62).

HRMS (EI, 70 eV): C₂₁H₁₈O₅ ber.: 350.1154.

gef.: 350.1149.

5.3.20. 2,3,6,7,8-Heptahydro-5-methoxyspiro[(3,2epoxy-naphthalin)-1,2'-naphto[1,8-*de*][1,3]dioxin]-4-on (**91**) ^[93]



Das 5-Methoxy-spiro-[naphthalin-1,2'-naphto[1,8-*de*][1,3]dioxin]-4-on (**83**) (0.060 g, 0.19 mmol) wurde in absolutem DCM (5 mL) gelöst und mit *N*-Benzylcinchoniumchlorid (**102**) (0.008 g, 0.02 mmol), H₂O (1 mL) und TBHP in DCM (3.17 M; 0.12 mL, 0.38 mmol) versetzt. Anschließend wurde NaOH (0.11 M, 0.85 mL, 50 mol %) hinzugefügt und unter Stickstoffatmosphäre 8 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach 8 Stunden wird noch mal TBHP in DCM (0.05 mL) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde weitere 2 Stunden lang gerührt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wird das Reaktionsgemisch mit HCl (1 M, 0.3 mL) angesäuert, mit Wasser (10 mL) versetzt und zweimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet, die Lösung unter vermindertem Druck bei 30 °C eingengt und säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt. Man erhält 0.045 g (65 % Schmp: 188–190 °C) 2,3,6,7,8-Heptahydro-5-methoxyspiro[(3,2epoxynaphthalin)-1,2'-naphto[1,8-*de*][1,3]dioxin]-4-on (**91**) in Form eines gelben Feststoffs (ee = 32).

$[\alpha]_D = -93.7^\circ$ (c = 0.28, CH₂Cl₂), (Lit^[93]. $-291,3^\circ$ (c = 0.28, CH₂Cl₂).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.72$ (d, $J = 4.4$ Hz, 1 H, 3-H), 3.97 (s, 3 H, OCH₃), 4.09 (d, $J = 4.4$ Hz, 1 H, 2-H), 6.89 (dd, $J = 7.1$ Hz, $J = 1.0$ Hz, 1 H, 6-H), 7.14 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H, 8-H), 7.20 (dd, $J = 7.1$, Hz, $J = 1.0$ Hz, 7-H), 7.43

(dd, $J = 8.2$ Hz, $J = 7.6$ Hz, 1H, 7'-H), 7.48–7.58 (m, 4 H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 6'-H), 7.63 (dd, $J = 8.1$ Hz, $J = 7.6$ Hz, 1 H, 2'-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 53.0$ (d, C-3), 54.1 (d, C-2), 56.4, (q, OCH_3), 97.1 (s, C-1), 109.3 (d, C-2'), 109.9 (d, C-7'), 112.8 (d, C-6), 113.9 (s, C-8a'), 118.3 (s, C-4a), 118.8 (d, C-8), 121.1 (s, C-4'), 121.3 (d, C-5'), 127.7 (d, C-3', C-6'), 134.1 (s, C-4a'), 134.9 (d, C-7), 138.1 (s, C-8a), 146.7 (s, C-1'), 147.0 (d, C-8'), 158.9 (s, C-5), 191.7 (s, C-4).

Abkürzungsverzeichnis

Abs	Absolut
AcOEt	Ethylacetat
Bn	Benzyl
Br	Breit
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
d	Tage
DC	Dünnschicht-Chromatogramm
DCM	Dichlormethan
DDQ	2,3-Dichlor-4,5-dicyanobenzochinon
DMAP	4-(<i>N,N</i>)-Dimethylaminopyridin
DMSO	Dimethylsulfoxid
Gef	Gefunden
h	Stunde(n)
HRMS	High Resolution Mass Spektroskopie
IR	Infrarot
<i>J</i>	Kopplungskonstante
Konz.	Konzentration
LDA	Lithiumdiisopropylamid
Lit.	Literatur
<i>m</i> -CPBA	<i>m</i> -Chlorperbenzoesäure
min	minute
MgSO ₄	Magnesiumsulfat
MS	Massenspektrometer
NaH	Natriumhydrid
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
NH ₄ Cl	Ammoniumchlorid
NMR	Nuclear Magnetic Resonance

PE	Petrolether
Ph	Phenyl
ppm	Part per million
RT	Raumtemperatur
Sdp	Siedepunkt
Schmp	Schmelzpunkt
TMSCl	Trimethylsilylchlorid
THF	Tetrahydrofuran
TBHP	<i>tert</i> -Butylwasserstoffperoxid
UV	Ultraviolett

Literaturverzeichnis

- [1] P. Heisig, *Pharmazie in unserer Zeit*, **2004**, 33 (1), 10-19.
- [2] D. Onken, Antibiotika, *Chemie und Anwendung*, Akademie-Verlag, Berlin **1979**.
- [3] E. P. Abraham, *Spektrum der Wissenschaft* **1981**, 47-61.
- [4] E. J. Vandamme, *Biotechnology of Industrial Antibiotics* Marcel Decker, Inc., New York **1984**, S. 3-4.
- [5] F. Vonderberg, K. Erdmann, *Arzneimittelforschung*, **1954**, 4, 132-134.
- [6] J. Falbe, M. Regitz, *Römpp Chemie Lexikon*, 8. Aufl., Bd. 1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York **1979**, 206-208.
- [7] R. Reiner, *Antibiotika und ausgewählte Chemotherapeutica*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Germany **1974**.
- [8] C. Simon, W. Stille, *Antibiotika-Therapie*, F. K. Schattauer Verlag, Stuttgart, New York **1970**, 50-51.
- [9] P. Ehrlich, *Ber. Deut. Chem. Ges.* **1909**, 42, 17-18.
- [10] D. Onken, *Antibiotika Chemie und Anwendung*, 2.Aufl., Akademie-Verlag, Berlin **2003**.
- [11] R. Alexy, K. Kümmerer: *Antibiotika in der Umwelt*, **2005**, 52 (5), 563-571.
- [12] S. B. Levy, *Spektrum der Wissenschaft*, Mai, **1998**, 34-41.
- [13] H. Ogishi, N. Chiba, T. Mikawa, T. Sasaki, *Chem .Abst.*, **1990**, 113, 38906-38916.
- [14] K. Krohn, A. Michel, U. Flörke, H.-J. Aust, S. Drager, B. Schulz, *Liebigs Ann. Chem.*, **1994**, 1099-1108.
- [15] J. D. Connolly, 4th international Symposium and Pakistan-U.S. Binational Workshop on Natural Products Chemistry, Karachi, Pakistan, Januar, **1990**.
- [16] K. Krohn, A. Michel, U. Flörke, H.-J. Aust, S. Drager, B. Schulz, *Liebigs Ann. Chem*, **1994**, 1093-1096.

-
- [17] H. Weber, N. Baenziger, J. B. Gloer, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6718-6720.
- [18] H. A. Weber, J. B. Gloer, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4355-4357.
- [19] K. Krohn, K. Steingröver, F. Zsila, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1961-1964.
- [20] M. Chu, G. Patel, J. K. Pai, S. Puar, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 579-682.
- [21] G. Schlingmann, R. R. West, L. Milne, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7225-7228.
- [22] M. Chu, I. Truumees, M. G. Patel, S. Puar, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1222-1225.
- [23] G. Schlingmann, S. Matile, N. Nakanishi, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *52*, 435-437.
- [24] M. Chu, I. Truumees, M. G. Patel, S. Puar, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1343-1346.
- [25] A. McKillop, L. McLaren, R. J. K. Taylor, R. J. Watson, N. Lewis, *J. Chem Soc; Perkin Trans.1* **1996**, 1385-1388.
- [26] R. Thiergard, P. Hug, G. Rihs, H. Peter, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1043-1045.
- [27] F. Petersen, T. Moerker, F. Vanzanella, H. Peter, *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 1098-1101
- [28] R. Thiergard, G. Rihs, P. Hug, H. Peter, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *51*, 733-735.
- [29] M. Chu, I. Truumees, V. P. Gullo, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 1539-1541.
- [30] M. Chu, I. Truumees, M. Patel, C. Blood, *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 329-331.
- [31] L. A. McDonald, D. R. Abbanat, L. Barbieri, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2489-2490.
- [32] H. A. Weber, J. B. Gloer, *J. Org. Chem.* **1991** *56*, 4355-4360.

-
- [33] S. B. Singh, D. L. Zink, J. M. Liesch, R. G. Ball, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6296- 6302.
- [34] P. Wipf, T. D. Hopkins, J. K. Jung, S. Rodriguez, A. Birmingham, *Bioorg and Medicinal Chemistry Letters*. **2001**, *11*, 2637-2641.
- [35] E. Queseda, M. Stockley, J. P. Ragot, R. J. Taylor, *Organic & Biomolecular Chemistry*, **2004**, 203-204.
- [36] K. Krohn, U. Flörke, M. John, N. Root, K. Steingröver, B. Schulz, *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 4343-4348.
- [37] N. Root, *Dissertation*, Paderborn, **2002**.
- [38] E. D. Weinberg. *Dev. ind. Microbiol.*, **1974**, *70*, 15-19.
- [39] J. Polischook, A. Dombrowski, T. Tsuo, *Mykologia*, **1993**, *85* (1), 62-64.
- [40] K. Beckmann, *Dissertation*, Paderborn, **1997**.
- [41] S. Schlummer, *Diplomarbeit*, Paderborn, **2004**.
- [42] P. Wipf, J. K. Jung, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3530-3533.
- [43] P. Wipf, J. K. Jung, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1092-1095.
- [44] K. Krohn, *Liebigs Ann. Chem.*, **1981**, 2285-2297.
- [45] C. Schulze Westhoff, *Diplomarbeit*, Beckum, **1995**.
- [46] I. G. C. Coutts, S. E. J. Hamb, *Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1981**, 4938-4941.
- [47] I. G. C. Coutts, R. W. Allcock, *Tetrahedron Letters*. **2000**, *41*, 9105-9107.
- [48] M. A. Kerr, *Synlett*, **1995**, 1165-1168.
- [49] E. R. Jarvo, S. E. Boothroyd, M. A. Kerr, *Synlett*, **1996**, 897-899.
- [50] A. Michel, *Dissertation*, Paderborn, **1994**.
- [51] A. G. M. Barrett, D. Hamprecht, T. Meyer, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **1998**, 809-812.
- [52] J. P. Ragot, J. K. Taylor, *Organic Lett.*, **2000**, *2*, 11, 1613-1616.
- [53] J. P. Ragot, C. Steeneck, M. L. Lyne, J. K. Taylor, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **1999**, *1*, 1073-1082.
- [54] S. Chi and C. H. Heathcock, *Org. Lett.*, **1999**, *1*, 3-6.

-
- [55] J. P. Ragot, R. J. K. Taylor, Marie-Lyne. Alcazar, , *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 4921-4924.
- [56] H. Erdmann, *Liebigs Ann.*, **1988**, 247, 306-309.
- [57] K. Krohn, *Natural Products Derived from Naphthalenoid Precursors by Oxidative Dimerization*, Springer Verlag, Wien, New York, **2003**.
- [58] P. Wipf, S. M. Lynch, *Organic Letters*, **2003**, 5, 7, 1155-1158.
- [59] J. Vitz, *Dissertation*, Paderborn, **2004**.
- [60] N. Hayat, *Dissertation*, Paderborn, **1999**.
- [61] B. G. Roberge. P. Brassad, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **1977**, 1041.
- [62] P. Brownbride, T. H. Chang, M. A. Brook, G. J. Kank, *Can. J. Chem.*, **1983**, 61, 688-693.
- [63] C. M. Silcox, J. J. Zimmermann, *J. Organometal.Chem*, **1966**, 5, 483-485.
- [64] R. B. Thompson, *Org. Syntheses*, Coll. Vol, **1955**, 3, 278-280.
- [65] D. J. Hart, A. Mannino, *Tetrahedron*, **1996**, 52, 11, 3841-3856.
- [66] F. Ullmann, *Ber.*, **1904**, 37, 853-856.
- [67] S. Doye, S. L. Buchwald, J.-F. Marcoux, *J. Am .Chem. Soc.*, **1997**, 119, 10536-10538.
- [68] D. A. Shirly, B. M. Graybill, *J. Org .Chem.*, **1966**, 31, 2121-2124.
- [69] Cristen-Vögtle *Grundlagen der Organischen Chemie 1. Ausgabe* **1989**.
- [70] R. Brückner, *Reaktionmechanismen*, 2. Auflage **2003**, Spektrum Verlag, Berlin.
- [71] D. G. Desai, S. S. Swami, *Synthetic Communication*, **1999**, 29,6,1033-1036.
- [72] G. C. Eastmond, J. Paprotny, *Synthesis*, **1998**, 894-896.
- [73] G. Sabbioni, R. Hartley, *Chem. Res. Toxicol.*, **2001**, 14, 1573-1583.
- [74] G. C. Coutss, V. H. Pavlidis, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 31, 5563-5566.
- [75] S. Rodriguez, P. Wipf, *Synthesis*, **2004**, 17, 2767-2783.
- [76] P. Wipf, J. Kyu Jung, S. Rodriguez, J. S. Lazo, *Tetrahedron*, **2001**, 57, 283-296.

-
- [77] P. Wipf and J. K. Jung, *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 6319-6322.
- [78] K. Krohn, K. Beckmann, H. J. Aust, S. Draeger, B. Schulz, B. Busemann, G. Bringmann, *Leibigs Ann./Recl.*, **1997**, 2531-2538.
- [79] W. R. Hertler, T. V. Rajan Babu, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 5841-5853.
- [80] K. Krohn, *Liebigs Ann. Chem.* **1981**, 2285-229.
- [81] K. Tolkiehn, *Dissertation*, Hamburg, **1980**.
- [82] M. Breuning, E. J. Corey, *Organic Letters*, **2001**, 3, 10, 1559-156.
- [83] T. A. Engler, M. Letavic *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1179-1183.
- [84] T. A. Engler, M. Letavic, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 6731-6734.
- [85] H. Okamura, K. Morishige, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 1211-1214.
- [86] D. Hyun Ryu, T. W. Lee, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 9992-9993.
- [87] K. Mikami, Y. Motoyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 2812-2820.
- [88] D. W. Cameron, G. Feutrill, *Aust. J. Chem.*, **1982**, 35, 2095-2098.
- [89] B. Caron, P. Brassad, *Tetrahedron*, **1993**, 49, 771-787.
- [90] D. H. Barton, D. J. Lester, S. V. Ley., *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1.*, **1980**, 2209-2211.
- [91] O. Dimroth, R. Fick, *Ann.* **1910**, 411, 329-331.
- [92] H. W. Moore, *Science*, **1977**, 197, 527-530.
- [93] A. G. M. Barrett, F. Blaney, A. D. Campbell, D. Hampbrecht, T. Meyer, A. J. P. White, *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 2735-2741.
- [94] R. J. Mears, H. E. Sailes, J. P. Watts, A. Whiting, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1.*, **2000**, 3250-3263.
- [95] R. Raja, G. Sankar, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 8153-8154.
- [96] P. Wipf, S. M. Lync, A. Biringham, G. Tamayo, A. Jimenez, N. Campos, G. Powis, *Org. Biomol. Chem.*, **2004**, 2, 1651-1658.
- [97] K. Y. Ko, E. L. Eliel, *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 5353-5362.
- [98] E. L. Eliel, J. E. Lynch, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 2855-2857.

-
- [99] E. Vogel, R. Schubart, W. A. Böll, *Angew. Chem. Intern. Ed. Engl.* **1964**, *3*, 510-511.
- [100] B. Lygo, P. G. Wainwright, *Tetrahedron*.**1999**, *55*, 6289-6300.
- [101] D. L. Hughes, U. H. Dolling, *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 4745-4752.
- [102] D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, D. R. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals*, 2. Ausgabe, Pergamon Press, Oxford, New York.
- [103] *Organikum*, 21 Ausgabe, Wiley-VCH **2000**.