

Untersuchungen zur biomimetischen Synthese von Palmarumycinen

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

genehmigte Dissertation

von

Abdulselam Aslan
Ağrı
(TÜRKIYE)

Paderborn 2009

Eingereicht am:

23. Dezember 2009

Mündliche Prüfung am:

29. Januar 2010

Referent :

Prof. Dr. Karsten Krohn

Korreferent :

Prof. Dr. B. Westermann

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Februar 2006 bis Dezember 2009 im Fach Organische Chemie der Fakultät für Naturwissenschaften 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 und auch für die ständige Diskussionsbereitschaft.

Herrn Prof. Dr. B. Westermann danke ich für die Übernahme des Korreferates.

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.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. I. Ahmed, Herrn Dr. M. Al Sahli, Herrn Dr. H. Hussain, Frau Hoang Trang Tran-Thien und Herrn Stephan Cludius-Brandt, für die ständige Diskussionsbereitschaft, für ihre Unterstützung und die vielen nützlichen Anregungen.

Meinen Freunden Didem Meriç, Tamay Meriç, Mehmet Özer und Cüneyt Karakuş danke ich für ihre grenzenlos liebenswürdige Unterstützung.

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

Bei meiner Familie und meinen Freunden bedanke ich mich für deren Hilfe und Unterstützung in jeglicher Situation.

Für meine Familie und meine liebe Frau Yüce Yilmaz-Aslan

Teile dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht und im Rahmen von Posterpräsentationen vorgestellt:

- “Synthesis of Daldinol and Nodulisporin A by Oxidative Dimerization of 8-Methoxynaphthalen-1-ol” K. Krohn, A. Aslan, *Nat. Prod. Commun.* **2009**, *4*, 87-88.
- “Novel 1,4,5,8-Phenanthrenediquinones and Unusual Deoxygenation with Trimethylsilyl Iodide” K. Krohn, A. Aslan, I. Ahmed, G. Pescitelli, T. Funaioli, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5452-5457

Posterpräsentationen:

- “Studies on the Totalsynthesis of Palmarumycins”, Second German-Hungarian Workshop, *Chemical Diversity of Natural Products-Synthesis, Characterization and Biological Activity*, 4-9 April 2006, Debrecen, Ungarn.
- “Studies on the Totalsynthesis of Palmarumycins”, Third German-Hungarian Workshop, *Synthesis, Isolation, and Biological Activity of Natural Products*, 15-18 Mai 2008, Paderborn, Deutschland.

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung	1
1.1. Naturstoffe	1
1.1.1. Definiton	1
1.1.2. Historische Entwicklung	1
1.2. Totalsynthese der Naturstoffe.....	4
1.3. Spirobisnaphthaline	6
1.3.1. Palmarumycine	6
1.3.2. Preussomerine.....	14
1.3.3. Spiroxine	16
1.3.4. Biosynthese	18
1.3.5. Synthesemethoden der Palmarumycine	20
2. Aufgabenstellung und Syntheseplanung.....	28
2.1. Aufgabenstellung	28
2.2. Synthetische Grundlagen	28
2.3. Syntheseplanung.....	28
2.3.1. Synthese des Benzochinonketsals 76	28
2.3.2. Diels-Alder Reaktionen	29
2.3.3. Derivatisierung des Diels-Alder Produktes 90.....	31
2.3.4. Synthese der Epoxide.....	31
2.3.5. Synthese der Diole, Acetonide und Diacetate.....	34
2.3.6. Synthese der Dimere	37
2.3.7. Die Untersuchung der 1,4-Phenanthrenchinone	38
3. Durchführung und Diskussion	40
3.1. Synthese des Benzochinonketsals 76	40
3.2. Synthese der Diene	45
3.3. Diels-Alder Synthesen	46
3.3.1. Darstellung von Diels-Alder Produkten 90 und 91	46
3.3.2. Darstellungsversuche der Diels-Alder Produkte 92 und 93.....	47
3.4. Funktionalisierung des Diels-Alder Produktes 90.....	48
3.4.1. Darstellung des Eliminierungsproduktes 94	48
3.4.2. Darstellung des Ethylethers 136.....	49
3.4.3. Darstellung der Produkte 85 und Palmarumycin CP ₁ (4)	50
3.4.4. Darstellung des Produktes 95	51
3.5. Epoxidierung	52
3.5.1. Darstellung der Epoxide 96, 97 und 98 mit <i>m</i> -CPBA	52
3.5.2. Darstellung der Epoxide 100, 137-139 mit TBHP	54
3.5.3. Enantioselektive Epoxidierungen von 4 und 85	56
3.6. Darstellung der Diole 103-107.....	59
3.7. Darstellung der Acetonide 108, und 110-112.....	61
3.8. Darstellung des Monoacetats 141 und der Diacetate 114-117.....	64
3.9. Darstellung der Dimere 119 und 120	67

3.10.	Darstellung der 1,4-Phenanthrenchinone	69
4.	Zusammenfassung und Ausblick	72
5.	Material und Methoden.....	83
5.1.	Allgemeines	83
5.2.	Instrumentelle Analytik.....	84
5.3.	Versuchsvorschriften und physikalische Daten	85
5.3.1.	Synthese der Palmarumycine	85
5.3.2.	Synthese der Epoxide	105
5.3.3.	Synthese der Diole 103-107	120
5.3.4.	Synthese der Acetonide 108, 110-112.....	126
5.3.5.	Synthese des Monoacetats 141 und der Diacetate 114-117	131
5.3.6.	Synthese der Dimere 119 und 120	138
5.3.7.	Synthese der 1,4-Phenanthrenchinone	141
	Abkürzungsverzeichnis	149
	Literaturverzeichnis	151

Theoretischer Teil

1. Einleitung

1.1. Naturstoffe

1.1.1. Definiton

Im klassischen Sinne werden chemische Stoffe, die aus lebenden Organismen gewonnen werden, als Naturstoffe bezeichnet. Die Naturstoffchemie als spezielles Teilgebiet der Organischen Chemie befasst sich mit der Isolierung, der Strukturaufklärung, der Synthese und den chemischen und biologischen Eigenschaften dieser Substanzen. Naturstoffe werden überwiegend aus dem Sekundär-, in weiterem Sinne auch aus dem Primärstoffwechsel von Tieren, Pflanzen und Mikroorganismen isoliert.

1.1.2. Historische Entwicklung

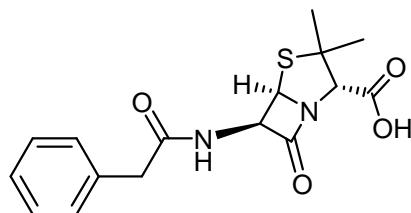
Schon seit längerer Zeit sind Naturstoffe für den Menschen von großem Interesse. Zum Beispiel wurde bereits in dem dreieinhalbtausend Jahre alten „Papyrus Ebers“ von herzwirksamen Glycosiden und ihrer Wirkung berichtet. Seit ca. 2700 v. Chr. fand die Wirkung von getrockneten und gepulverten Hautdrüsensekreten von Kröten in der chinesischen Pharmakopöe Verwendung, ebenso die Inhaltsstoffe von Cannabis. Herodot beschreibt zudem, dass die Skythen den Samen von Cannabis bei ihren zeremoniellen Dampfbädern anlässlich von Begräbnisritualen benutztten. Die Hexensalben des Mittelalters waren weitere Rauschmittel, zu denen die Extrakte aus *Aconitum*, *Datura*, *Hyoscyamus* und *Papaver* benutzt wurden^[1].

Das Gift von Tollkirsche und Bilsenkraut wurde von steinzeitlichen Jägern Europas als Pfeilgift verwendet. Neben der Giftwirkung ist auch die Anwendung vieler Naturstoffe als Heilstoffe in der Medizin lange bekannt. Die Kenntnis von Heil- und Gewürzkräutern in Klostergräten geht auf keltische Druiden zurück. Es ist bemerkenswert, dass der Milchsaft von *Papaver somniferum* erfolgreich als Analgetikum bzw. zu Narkosezwecken verwendet wurde. Auch die indische Volksmedizin *Ayurveda* hat eine 3.000 jährige Tradition.

Anfang des 19. Jahrhunderts gelang mit Hilfe von analytischen Methoden die Reindarstellung der einzelnen Wirkstoffe. Im Jahre 1819 entdeckte Meissner in

Halle das Veratrin und prägte in diesem Zusammenhang den Begriff „Alkaloid“ für eine stickstoffhaltige Pflanzenbase. Lange Zeit war der Begriff „Alkaloid“ nur auf Pflanzeninhaltsstoffe beschränkt; erst seit den 60er Jahren des letzten Jahrhunderts wurde er auf gleichartige Inhaltsstoffe aus Tieren, wie etwa aus Amphibien und Insekten, erweitert und wird mittlerweile auch für ähnliche Stoffe aus Mikroorganismen wie z. B. das Tetrodotoxin und viele andere Substanzen verwendet. 1806 gelang dem Paderborner Apotheker Sertürner die Isolierung von Morphin aus Roh-Opium und 1820 glückte Pelletier in Frankreich die Entdeckung von Strychnin und Chinin. Zwei Jahre später stellte E. Merck, Apotheker in Darmstadt, Morphin als ersten industriell dargestellten Naturstoff in hochreiner Form her.

Im Jahre 1879 konnte von Robert Koch erstmals ein lebender Mikroorganismus als spezifische Krankheitsursache nachgewiesen werden. Mit dieser Beobachtung und der Entdeckung von Mikroorganismen bekam die Naturstoffchemie eine weitere Dimension: Auf der einen Seite in der spezifischen Bekämpfung von Mikroorganismen und auf der anderen Seite in der Verwendung von eben diesen Mikroorganismen als Produzenten biologisch aktiver Naturstoffe. L. Pasteur stellte im Jahre 1877 die gegenseitige Behinderung des Wachstums von Mikroorganismen in einem gemeinsamen Nährmedium fest. Obwohl bis Ende des 19. Jahrhunderts bereits einige Antibiotika bekannt waren, erlangten diese jedoch keine industrielle Bedeutung. In den 20er Jahren wurde erstmals ein das Antibiotikum Pyocyanin enthaltendes Stoffgemisch industriell hergestellt. Im Jahre 1928 entdeckte Fleming das Penicillin im Schimmelpilz *Penicillium notatum*, das gegen verschiedene Staphylokokken-Stämme wachstumshemmende Wirkung hat. Die Suche nach Heilmitteln gegen Infektionskrankheiten und Wundinfektionen wurde fortgesetzt und mit Beginn des 2. Weltkrieges noch verstärkt. 1940 wurde das Penicillin G (**1**) von E. B. Chain und H. Florey isoliert und die Struktur im Jahre 1945 von Woodward aufgeklärt (**Abb. 1.1**). Mit der Entdeckung des Penicillins begann eine neue Ära in der antibakteriellen Chemotherapie^[2,3,4].



Penicillin (1)

Abb. 1.1: Penicillin (1)

Durch diese Erfolge wurden wichtige neue Erkenntnisse auf dem Naturstoffgebiet gewonnen und viele interessante Arbeiten durchgeführt. Neben den Alkaloiden wurden die Isoprenoide, die Terpene und die Carotinoide umfassend untersucht. 1937 bekam Paul Karrer u. a. für seine Forschung auf dem Gebiet des Vitamins A den Nobelpreis. Windaus, Willstätter, Inhoffen, Lord Todd, Bernauer u.v.a. haben die Chemie der Tetrapyrrolfarbstoffe (Chlorophyll, Hämoglobin und Vitamin B₁₂) vorangetrieben. Die Struktur des Vitamins B₁₂ konnte D. Crawfoot-Hodgkin jedoch erst mit Hilfe der Röntgenstrukturanalyse aufklären. H. Wieland beschäftigte sich mit den Pterinen (Farbstoffe der Schmetterlingsflügel), sowie den Krötengiften.

Die verwandten Gebiete, wie die Medizin oder die Pharmakologie haben auch von der Entwicklung in der Chemie profitiert. Heute finden etwa 100 Naturstoffe als pharmazeutische Wirkstoffe für den Humanbereich Anwendung. Die Antibiotika nehmen mit etwa 30 % den größten Anteil ein (die Prozentzahl umfasst nicht die Vielzahl an Derivaten der entsprechenden Naturstoffe). Etwa 10 % finden als Cytostatika Verwendung. Im Unterschied zu Antibiotika, die ausschließlich von Mikroorganismen gebildet werden, findet man bei den Cytostatika auch Pflanzeninhaltsstoffe wie Vincristin und Vinblastin aus *Vinca rosea*. Während die größten Umsätze in der Humanmedizin erzielt werden, werden die größten Mengen an mikrobiellen Naturstoffen in der Tiernahrung und im Pflanzenschutz eingesetzt. 1990 war beispielsweise das Marktvolumen der Antibiotika größer als 16 Mrd. Euro.

Einige nennenswerte neuartigere Naturstoffe, die aufgrund einer außergewöhnlichen Wirkung im Markt eingeführt wurden, sind: Ivermectin (Antiparasitikum im Veterinärbereich), Cyclosporin (Immunsuppressivum im Humanbereich), Mevinolin (Cholesterinsenker im Humanbereich) und Phosphinothricin (Herbizid im Pflanzenschutz). Ivermectin und Mevinolin wurden interessanterweise in einem „Target orientierten Screening“ mit der oben

angegebenen Indikation gefunden. Hingegen wurden Cyclosporin und Phosphinothricin in einem antibakteriellen Screening gefunden. Erst nach Isolierung der Reinsubstanz und vollständiger biologischer Untersuchung wurde die industriell verwertbare Aktivität entdeckt. Dies zeigt, dass biologische Aktivität nicht das einziges Auswahlkriterium für die Isolierung eines Naturstoffes ist.

In Giften, die aus Tieren und Pflanzen gewonnenen wurden, wurden wertvolle Substanzen gefunden, die das Studium der Nervenreizleitung und Einblicke in die Ionenkanäle ermöglichten. Schlangengifte, das Tetrodotoxin (Tsuda), das Batrachotoxin (Witkop), Apamin und Melittin (Habermann) sind nur einige Beispiele, die hier erwähnt werden sollten.

Tiere, Pflanzen und Mikroorganismen haben offenbar eine beachtenswerte Fähigkeit zur Synthese von Naturstoffen mit facettenreichen Strukturen. Im Vergleich zu Tieren und Pflanzen haben Mikroorganismen den Vorteil der Kultivierung und damit der Produktion von Naturstoffen im Labor. Wohingegen die pflanzlichen oder tierischen Zellkulturen aufwändiger zu kultivieren sind und daher bisher nur als Zukunftsperspektive gelten. Sehr kleines Zellvolumen, schnellerer Stoffwechsel und schnellere Zellteilungsrate sind weitere Vorteile von Mikroorganismen.

Die biologische Rolle der Naturstoffe, insbesondere der sogenannten Sekundärmetabolite, ist bei weitem noch nicht komplett erforscht und lässt genügend Raum für ökologische Zusammenhänge und das Wechselspiel zwischen den Arten. Viele dieser Fragen können nur mit gemeinsamer Anstrengung und enger Zusammenarbeit zwischen Forschern aus benachbarten Disziplinen geklärt werden. Somit wird die Naturstoffchemie zu einem übergreifenden Gebiet der Naturwissenschaften.

1.2. Totalsynthese der Naturstoffe

Neben der Isolierung der Naturstoffe aus natürlichen Quellen (z.B. Tieren, Pflanzen und Mikroorganismen) ist die Totalsynthese ebenfalls eine wichtige Methode, um diese Verbindungen zu erhalten und die Struktur zu bestätigen.

Die Synthese des Harnstoffs von Wöhler im Jahr 1828 wird als die Geburtsstunde der Totalsynthese angesehen^[5]. Die Synthese von (+)-Glucose durch E. Fischer war nach der des Harnstoffs durch Wöhler die eventuell eindrucksvollste

Totalsynthese des 19. Jahrhunderts und u. a. dafür erhielt Fischer 1902 den Nobelpreis. Somit war er nach J. H van't Hoff der zweite Nobelpreisträger für Chemie^[6,7]. Mit diesen revolutionären Entdeckungen begann auch eine vielfältige chemische Disziplin in der Organischen Chemie. Woodward und Corey hatten großen Einfluss auf die Gestaltung des Fachgebiets der Totalsynthese. Seitdem wurden mit optimierten Synthesemethoden zahlreiche anspruchsvolle Moleküle hergestellt. Durch diese Ergebnisse erfolgten bedeutende Entdeckungen in der Chemie, Biologie und Medizin, die treibende Kraft für die Entwicklung von Arzneimitteln (Wirkstoffen) waren^[8].

Für den Synthesechemiker ist die Herstellung der Naturstoffe auch heute noch eine große Herausforderung. Komplexe Verbindungen müssen gezielt verändert oder vollständig neu synthetisiert werden. Da Naturstoffe aus natürlichen Quellen nur selten in genügenden Mengen verfügbar sind, müssen sie oft enantioselektiv von Grund auf synthetisiert werden, damit mit ausreichendem Material eine breite biologische Untersuchung durchgeführt werden kann. Ein weiterer wichtiger Punkt bei der Totalsynthese ist die Optimierung der einzelnen Reaktionsstufen, damit möglichst ein kurzer, umweltfreundlicher und wirtschaftlicher Syntheseweg erreicht wird.

Bei den modernen Methoden, die für enantioselektive Totalsynthesen zur Verfügung stehen, muss beachtet werden, dass für derartige Synthesen optisch aktive Verbindungen gebraucht werden, unabhängig davon, ob die Synthese substrat- oder reagenzienkontrolliert bzw. stöchiometrisch oder katalytisch durchgeführt wird.

Enantiomereneine Verbindungen werden entweder aus der Natur isoliert oder von einem Naturstoff abgeleitet. Die Modifizierung der biologisch aktiven Naturstoffe und deren Anwendung sind die wichtigsten Aufgaben um Struktur-Wirkungs-Beziehungen zu verstehen, die Aktivität zu erhöhen, Nebenwirkungen zu minimieren, die pharmakologischen und chemischen Eigenschaften zu verändern und um aktive Teilstrukturen festzustellen.

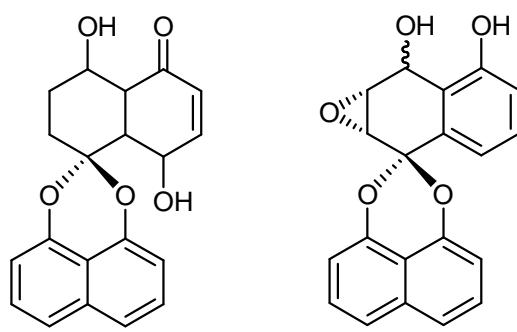
Auf dem Gebiet der Antibiotikaforschung wurden bisher große Fortschritte gemacht. Zum einen aufgrund der zunehmenden Resistenz vieler Bakterien gegen herkömmliche Wirkstoffe und zum anderen wegen des Bedarfs an wirksameren Antibiotika, die möglichst keine Nebenwirkung haben oder gegen Erkrankungen, für die es noch keine Arzneimittel gibt. Aus diesen beiden Gründen wird

inzwischen wieder intensiv nach neuen Verbindungen bzw. neuen effizienten Substanzklassen geforscht. Diese biologisch aktiven Stoffe werden entweder aus natürlichen Quellen isoliert oder sie werden synthetisch im Labor hergestellt. In der vorliegender Arbeit standen die Totalsynthese der Palmarumycine und deren Derivate und die biologische Untersuchung dieser Verbindungen im Mittelpunkt.

1.3. Spirobisnaphthaline

1.3.1. Palmarumycine

Die Isolierung von MK3018^[9] (**2**) lieferte im Jahre 1989 den ersten Vertreter einer neuen Familie der biologisch aktiven Naturstoffklasse der Spirobisnaphthaline, die sogenannte Palmarumycine (**Abb. 1.2**). Aufgrund ihres breiten biologischen Wirkspektrums erregten sie große Aufmerksamkeit. Diese Naturstoffe zeigen antibakterielle, antifungische, herbizide und cytostatische Eigenschaften^[10,11,12]. Das Antibiotikum MK3018 wurde von Ogishi und seinen Mitarbeitern aus dem Pilz *Tetraploa aristata* I R 25 als erstes Mitglied dieser Verbindungen entdeckt und zeigte antibakterielle Wirkung. Kurz danach, im Jahr 1990 erfolgte die Isolierung von Bibendensis^[13] (**3**) durch Connolly aus dem Stammholz *Afzelia bibendensis*. Die gleiche Verbindung wurde von Krohn und seinen Mitarbeitern aus einem unidentifizierten Pilz *Coniothyrium* Spezies isoliert und Palmarumycin C₁₁^[14] genannt. Palmarumycin C₁₁ wurde auf seine biologische Aktivität untersucht und die Ergebnisse zeigten, dass dieser Naturstoff antibakterielle und antifungische Eigenschaften besitzt (**Abb. 1.2**).



MK3018 (2)

Bipendensin (3)
(Palmarumycin C₁₁)

Abb. 1.2: Palmarumycin MK3018 (2) und Bipendensin (Palmarumycin C₁₁) (3).

Mit der Zeit hat sich die Bezeichnung „Palmarumycin“ für diese Substanzklasse durchgesetzt. Seitdem wurden etliche Substanzen isoliert, die entweder gleiche oder ähnliche Strukturmerkmale aufweisen. Im Allgemeinen sind alle Mitglieder dieser Familie aus zwei Naphthalineinheiten aufgebaut, die über Sauerstoffe miteinander verbunden sind. Bisher sind im Hinblick auf die Anzahl der unterschiedlichen Sauerstoff- und Kohlenstoffbindungen drei verschiedene Konfigurationen der Spirobisnaphthaline bekannt. Sie werden als Palmarumycine, Spiroxine und Preussomerine bezeichnet. Während die beiden Naphthalineinheiten der Palmarumycine über zwei Sauerstoffbrücken miteinander verbunden sind, sind sie bei den Preussomerinen über drei Sauerstoffbrücken miteinander verknüpft. Als dritte Variante besitzen die Spiroxine eine Kohlenstoff- und zwei Sauerstoffbrücken. Die drei verschiedenen Varianten sind in **Abb. 1.3** durch Palmarumycin CP₁ (**4**), Preussomerin A (**5**) und Spiroxin A (**6**) vertreten.

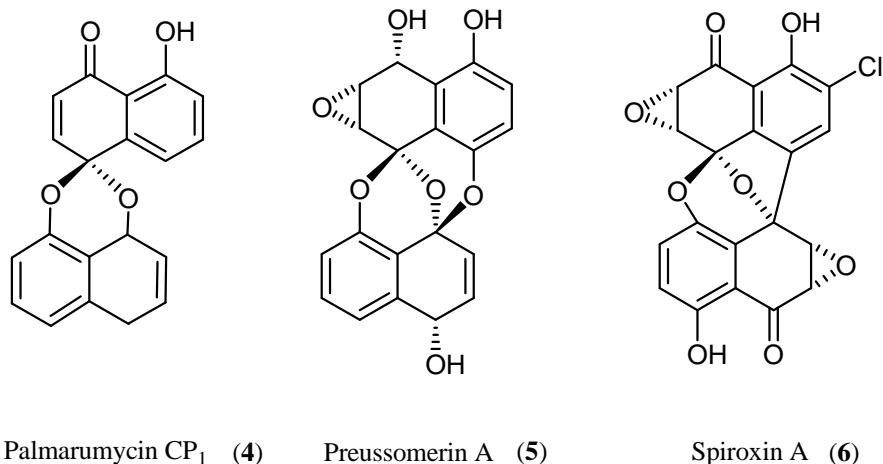


Abb. 1.3: Drei Varianten des Spironaphthalins (**4-6**) s. oben.

Palmarumycine sind aus zwei 1,8-Naphthalindiolen aufgebaut, die über ein Spiroacetal miteinander verbunden sind. Während ein Naphthalin-Kern unverändert bleibt, wird meistens die andere Einheit durch Oxidation, Reduktion, Epoxidierung, Halogenierung etc. modifiziert^[10,15,16].

Die sechs neuen penta- und hexacyclische Palmarumycine CP₁-CP₅ (**4**, **7-11**) wurden von Krohn und seinen Mitarbeitern aus dem endophytischen Pilz *Coniothyrium palmarum* isoliert (**Abb. 1.4**)^[10,17]. Dieser endophytische Pilz wurde aus *Lamium purpureum* isoliert. Das Genus *Coniothyrium* gehört Deuteromycota (Fungi impecta), die Klasse Coelomycetes, Ordnung Sphaeropsidales, Familie Sphaeropsidaceae und die Synonymnamen sind

ebenfalls *Clipsosporium* und *Microsphaeropsis*^[16]. Die pentacyclische Struktur von Palmarumycin CP₃ (**8**), CP_{4a} (**10**) und CP₅ (**11**) wurden durch Röntgenstrukturanalyse bestätigt. Diese Spirobisnaphthaline zeigen antifungische und antibakterielle Aktivität. Im Allgemeinen ist CP₃ (**8**) vergleichsweise biologisch aktiver als die anderen Palmarumycine **4**, **7** und **9**. Die erhöhte Aktivität liegt möglicherweise an der interessanten Sauerstoffbrücke, die C-2 und C-8 miteinander verknüpft.

Die absoluten Konfigurationen der Palmarumycine **4**, **8**, **10** und **11** wurden mittels quantenchemischen Berechnungen von CD-Spektren bestimmt^[17,18].

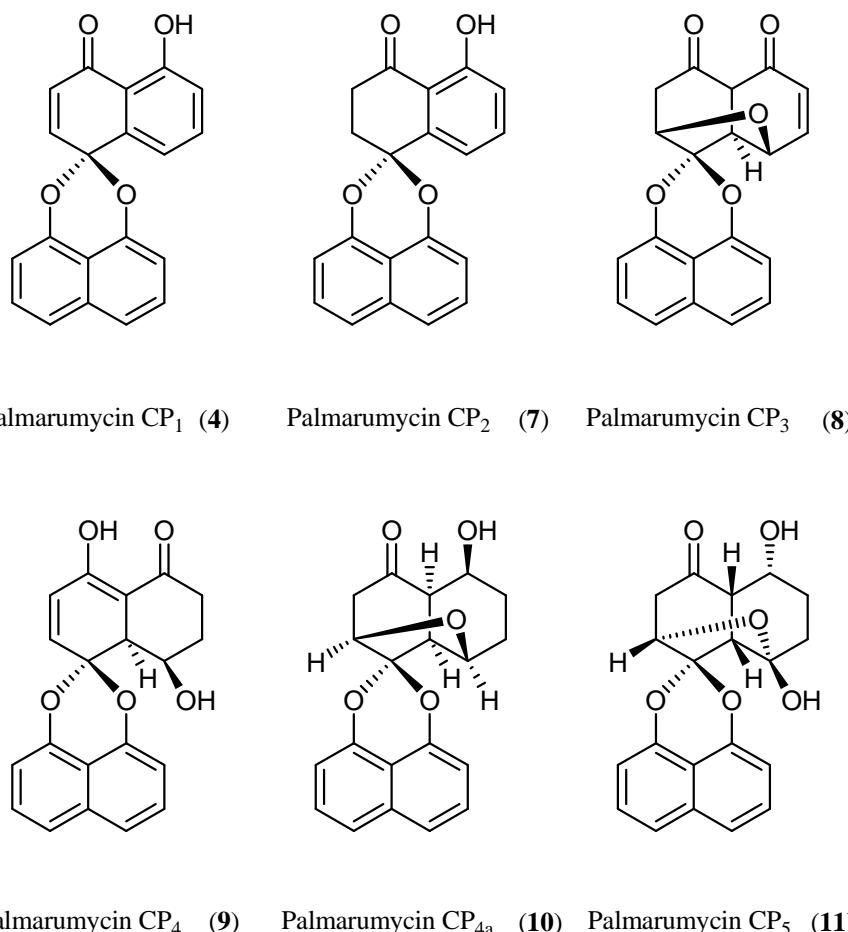
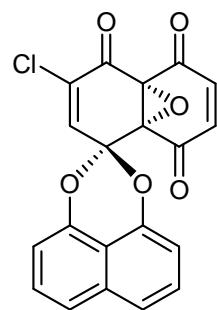
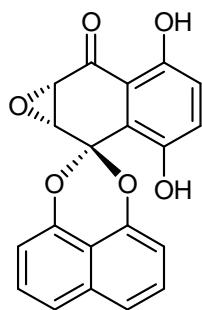
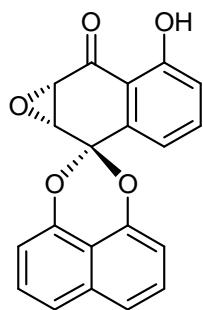
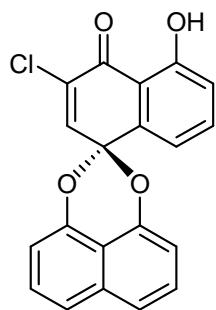
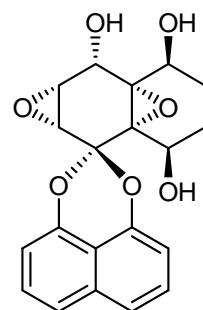
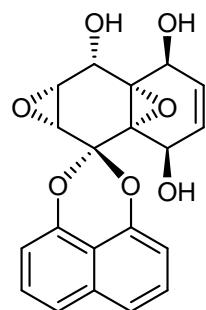
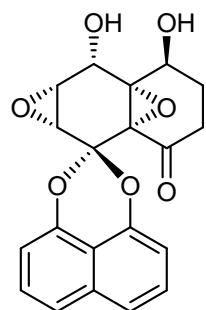
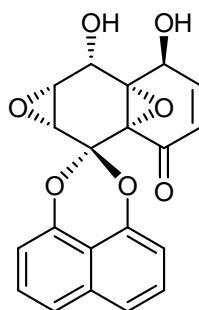
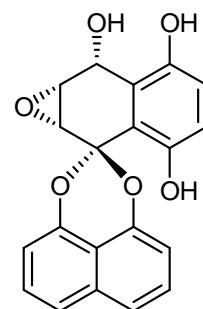
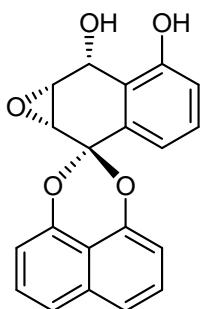
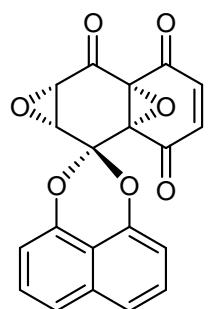
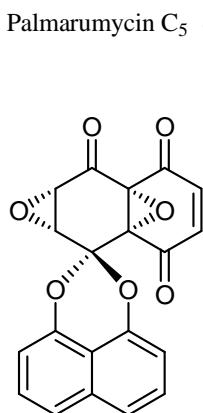
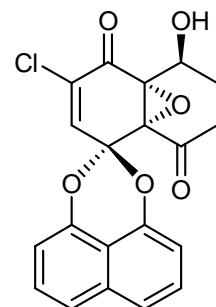
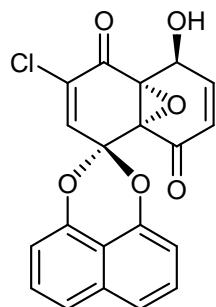
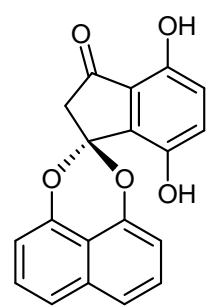
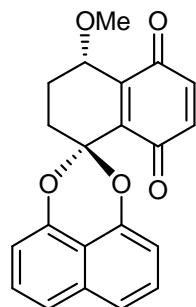


Abb. 1.4: Die aus dem *Coniothyrium palmarum* isolierte Palmarumycine CP₁-CP₅ (**4**, **7-11**)

Krohn und seine Mitarbeiter haben aus einem nicht identifizierten *Coniothyrium* Spezies sechzehn Palmarumycine C₁-C₁₆ (**3**, **12-26**) isoliert^[14]. Diese neuen Spiroacetalverbindungen zeigen antibakterielle, antifungische und herbizidische Aktivitäten bei Konzentrationen von 10⁻¹⁶-10⁻⁴ mol/l. Die Strukturen von Palmarumycin C₂ (**13**), Palmarumycin C₃ (**14**) und Palmarumycin C₅ (**16**) wurden

durch Röntgenstrukturanalyse bestätigt (**Abb. 1.5**). Die absolute Konfiguration der Palmarumycine C₉ (**20**), C₁₀ (**21**) und C₁₂ (**22**) wurde mit Hilfe von quantenchemischen Berechnungen von CD-Spektren ermittelt^[19].

Palmarumycin C₁ (12)Palmarumycin C₂ (13)Palmarumycin C₃ (14)Palmarumycin C₄ (15)**Abb. 1.5:** Palmarumycine C₁-C₁₆ (3, 12-26)

Im Jahr 1993 isolierten Schlingmann und seine Mitarbeiter aus einem Fadenpilz die Diepoxine **23**, **24**, **27** und **28**^[20]. Diese Naturstoffe waren die ersten isolierten Metaboliten der Spirobisnaphthaline. Diepoxine haben ein Spirobisnaphthalin-Grundgerüst, genau wie bei den Palmarumycinen. Aufgrund der zwei Epoxid-Gruppen werden sie Diepoxine genannt (**Abb.1.6**). Während die Diepoxine α , σ , und ζ (**23**, **27** und **28**) eine sehr breite antifungische und antibakterielle Aktivitäten zeigten, zeigte Diepoxin η (**24**) keine biologische Wirkung. Die gleichen Naturprodukte wurden von unterschiedlichen Arbeitsgruppen isoliert und daher unterschiedlich bezeichnet.

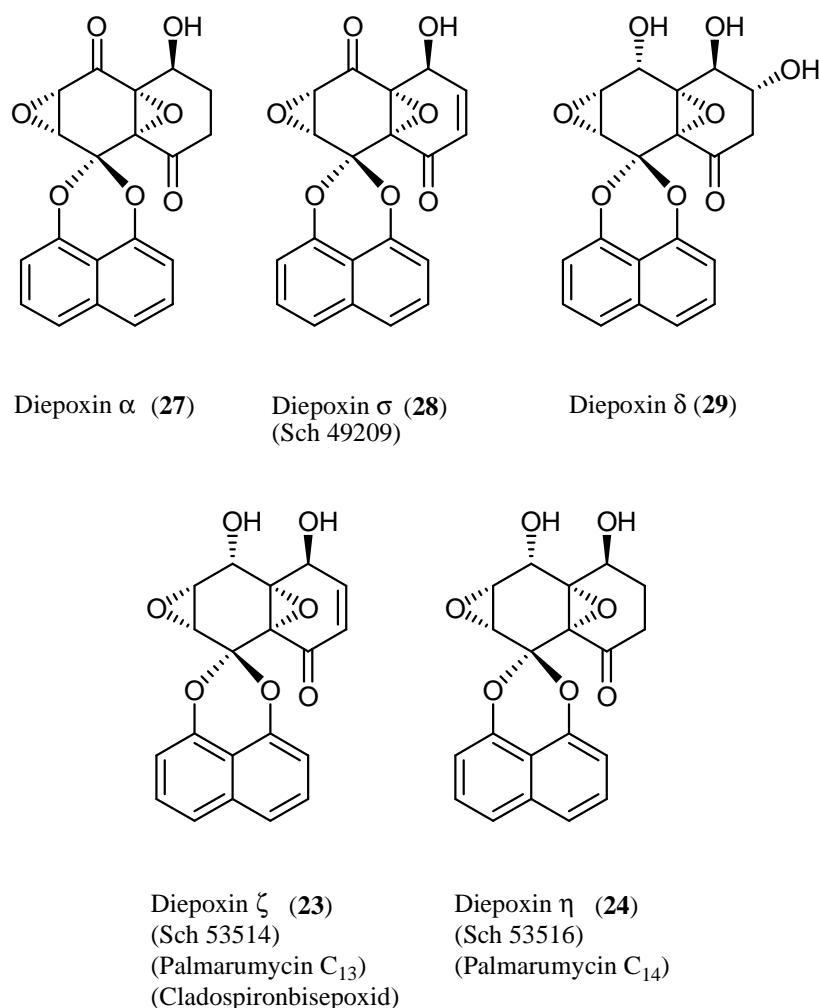


Abb. 1.6: Die Diepoxine α (**27**), σ (**28**), δ (**29**), ζ (**23**) und η (**24**)

1994 zeigten Chu und seine Mitarbeiter, dass Diepoxin σ Antitumoraktivität besitzt^[21]. Krohn und seine Mitarbeiter haben die Diepoxine ζ (**23**) und η (**24**) isoliert und die gleiche Verbindungen als Palmarumycin C₁₃ (**23**) und C₁₄ (**24**)

benannt^[14]. Der einzige strukturelle Unterschied zwischen beiden Stoffen ist, dass Palmarumycin C₁₃ (**23**) eine Doppelbindung im Ring hat. Während Palmarumycin C₁₃ (**23**) antibakterielle Eigenschaften aufweist, ist Palmarumycin C₁₄ (**24**) biologisch inaktiv^[22].

Chu und seinen Mitarbeiter haben die identischen Diepoxine ζ (**23**) und η (**24**) aus dem Pilz *Nattrassia mangiferae* isoliert und sie als Sch 53514 (**23**) und Sch 53516 (**24**) bezeichnet^[23].

Im Jahre 1994 isolierten die Forscher von der Firma Ciba-Geigy^[24,25] aus dem saprophytischen Pilz *Cladosporium chlorocephalum* ebenfalls das Diepoxid ζ (**23**) und nannten es Cladospirobisepoxid^[26] (**Abb. 1.6**).

Die Chu-Gruppe hat aus dem Pilz *Nattrassia mangiferae* weitere wichtige Spirobisnaphthaline **26**, **30-35** isoliert, die den Palmarumycinen ähnelten. Diese Verbindungen zeigen interessante biologische Eigenschaften. Beispielsweise zeigten die Epoxide **26**, **30** und **31** eine *in vitro* Aktivität gegen die Phospholipase D (PLD, **Abb. 1.7**)^[27]. Die Epoxide **26**, **32** und **33** zeigten *in vitro* eine biologische Wirkung gegen Tumor Zellen. Die IC₅₀-Werte lagen jeweils bei 0.26, 2.80 und 6.20 $\mu\text{M/L}$ (**Abb. 1.7**)^[28]. Chu und seine Mitarbeiter bewiesen, dass die Naturstoffverbindungen **34** und **35** Phospholipase D-Inhibitoren sind^[29].

Zeeck und seine Mitarbeiter haben den Stamm *Sphaeropsidales* sp. F-24'707 mit der chemischen Screenings-Methode analysiert. Hier wurde die sogenannte OSMAC-Methode (one strain/many compounds)^[30] angewendet. Durch die Variation der Kultivierungsbedingungen wurden die Leistungsfähigkeit und die Entwicklung der Sekundärmetaboliten von dem Pilz *Sphaeropsidales* sp. (strain F-24'707) untersucht. Während unter sauerstoffreichen Bedingungen Cladospirobisepoxid der Hauptmetabolit war, wurde unter sauerstoffarmen Bedingungen Palmarumycin C₃ fast quantitativ produziert. Insgesamt wurden fünfzehn Spirobisnaphthaline mit Hilfe dieses Ansatzes isoliert, acht davon waren neu. Die neuen Verbindungen wurden Cladospirone B-I (**36-43**) genannt (**Abb. 1.8**). Außer Cladospirobisepoxid (Diepoxin ζ (**23**)) waren also Diepoxin η (**24**), σ (**28**), δ (**29**) und die Palmarumycine C₂ (**13**), C₃ (**14**) und C₁₂ (**22**) die weiteren bekannten Produkte^[31].

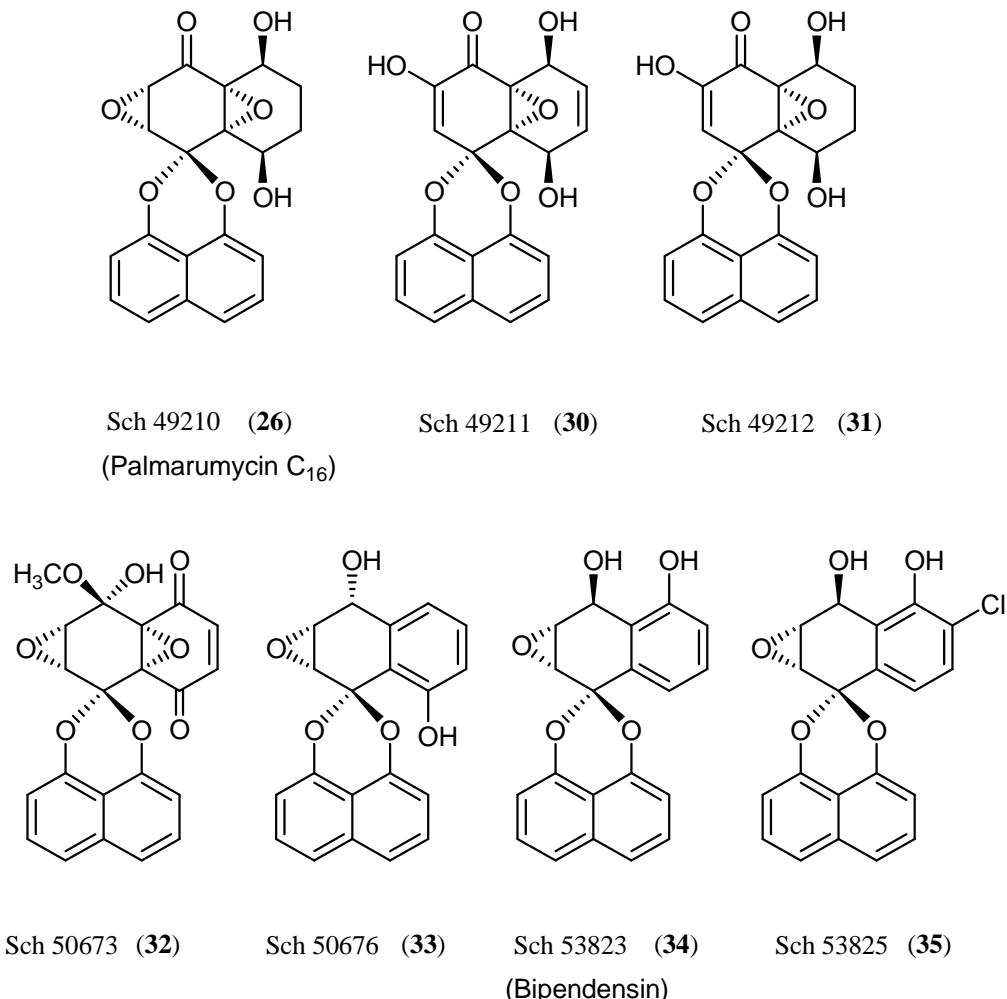


Abb. 1.7: Von Chu isolierte Spirobisnaphthaline **26, 30-35**

Insbesondere zeigten die Cladospirone C (**37**) und D (**38**) bei Agardiffusionsuntersuchung gegen *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* und *Bacillus subtilis* gute antibakterielle Aktivität. Gegen die Pilze wie *Candida albicans* und *Mucor hiemalis* waren beide biologisch inaktiv, jedoch zeigte **38** gegen *Chlorella vulgaris* und *Chlorella sorokiniana* biologische Aktivitäten. Nach der Umlagerungsreaktion von Cladospiron G (**41**) mit Essigsäureanhydrid ergibt sich das interessante verbrückte Derivat **44**.

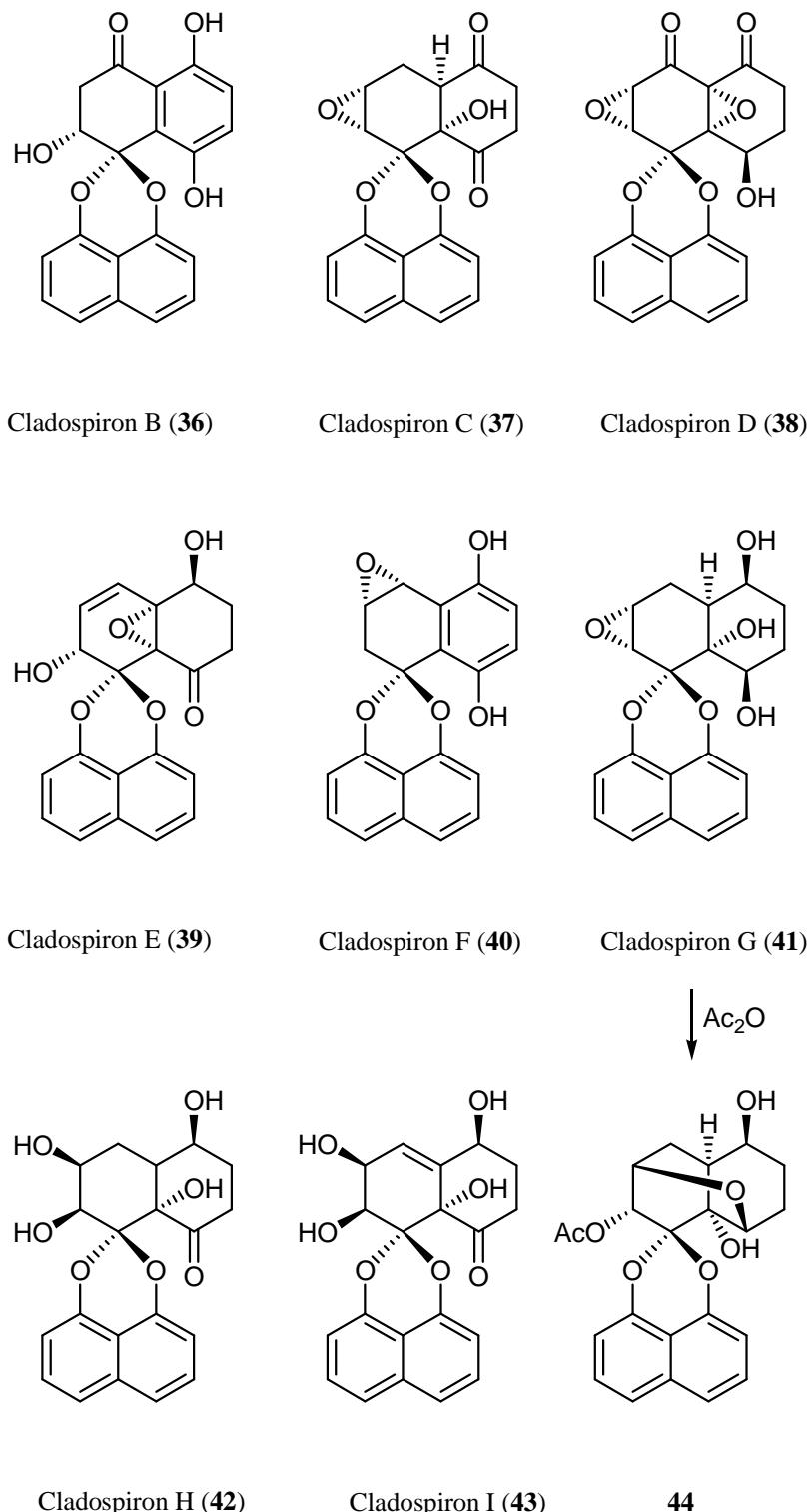


Abb. 1.8: Cladospirone B-I (36-43) und das semisynthetische Derivat 44.

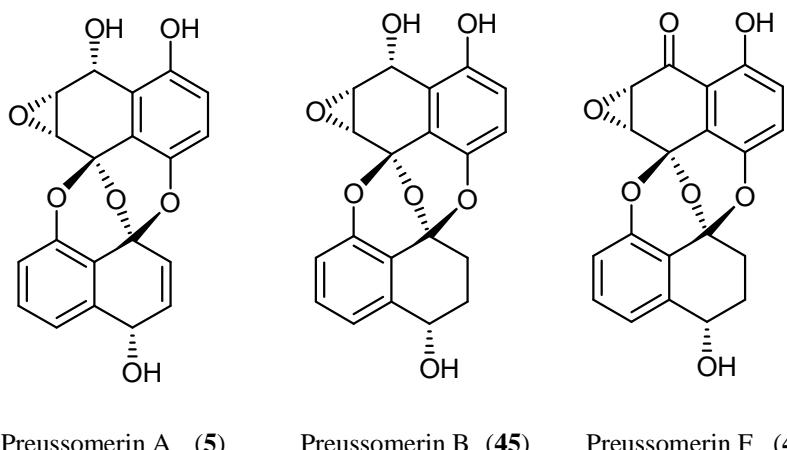
1.3.2. Preussomerine

1990 wurde von Gloer und seinen Mitarbeitern^[11,12] eine neue Serie von Spirobisnaphthalin-Derivaten entdeckt. Diese Naturstoffe wurden aus dem Pilz *Preussia isomera* isoliert und als Preussomerine benannt. Diese neue Spirobisnaphthalin-Familie hat einen identischen Grundgerüstbau wie die Palmarumycine.

Im Vergleich zu den Palmarumycine haben Preussomerine drei Sauerstoffatome, die als Brückenfunktionen dienen, welche die beiden Naphthalineinheiten miteinander verbinden.

Der erste isolierte Naturstoff dieser Familie war Preussomerin A (**5**, **Abb. 1.3**). Alle Preussomerine zeigen antifungische Aktivität. Die Preussomerine B (**45**) und F (**46**) wurden aus dem gleichen Pilz isoliert (**Abb. 1.9**) und hatten sowohl eine antifungische als auch eine antibakterielle Aktivität. Singh und Wipf zeigten, dass Preussomerine neue Inhibitoren von Farnesyl-Protein Transferase (FPTase) sind^[32].

Das dimere Enzym FTPase katalysiert die Umsetzung der Farnesylgruppe zu Cystein. Dieser Vorgang ist eine notwendige Bedingung für den Transport und die Assoziation des Ras-Peptides mit der Plasmamembran. Dieser Prozess fördert die Entstehung von Tumoren und offensichtlich führt die Hemmung der FPTase zu einem Antitumoreffekt^[33,34].



Preussomerin A (**5**) Preussomerin B (**45**) Preussomerin F (**46**)

Abb. 1.9: Preussomerine A (**5**), B (**45**) und F (**46**)

Die drei neuen Preussomerine J (**47**), K (**48**) und L (**49**) wurden von Krohn und seinen Mitarbeitern aus dem endophytischen Pilz *Mycelia sterila* isoliert (**Abb. 1.10**)^[35,36]. Die algizide, fungizide und bakterizide Wirkung dieser drei Naturstoffe wurde getestet. Sie sind gegen die Pilze *Ustilago violacea* und *Eurotium repens* mäßig aktiv. Alle Sekundärmetabolite zeigen eine gute Wirkung gegen das Gram-positive Bakterium *Bacillus megaterium*^[37,38].

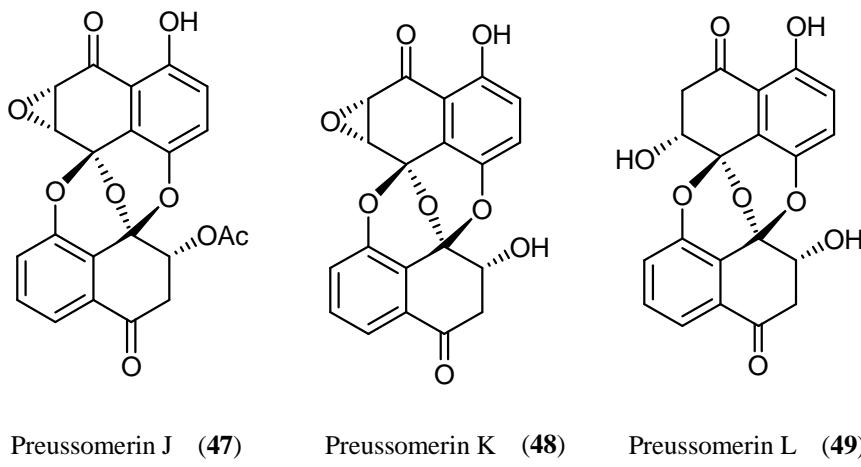
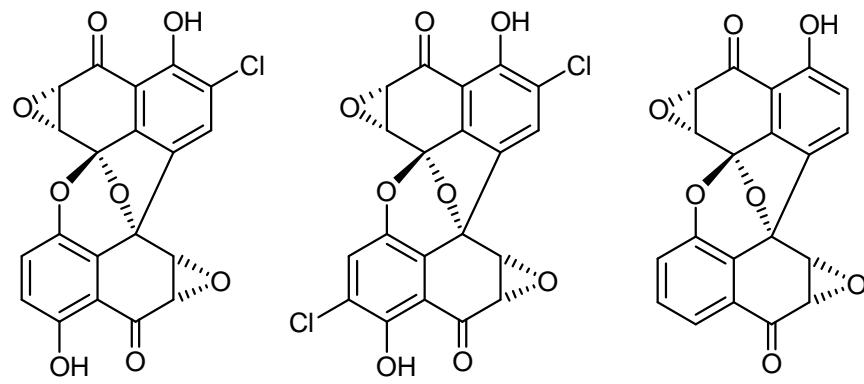


Abb. 1.10: Von Krohn et al. isolierte Preussomerine J (47), K (48) und L (49)

1.3.3. Spiroxine

Die dritte Naturstoffklasse der Spirobisnaphthaline sind die Spiroxine, die erstmals aus einem marinen endophytischen Pilzstamm LL-37H248 isoliert wurden^[39]. Der Pilzstamm LL-37H248 wurde aus einer Weichkoralle im Meer vor Vancouver Island (Canada) gewonnen. Wie bereits erwähnt, besitzen Spiroxine zwei Sauerstoffbrücken und eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung, die zwei Naphthalineinheiten miteinander verbinden. Ähnlich wie bei den Diepoxinen sind alle Doppelbindungen dieser neuartigen Bisnaphthospiroketale epoxidiert. Sie enthalten oktacyclische Ringsysteme, wobei die phenolischen Ringe partiell chloriert und die Carbonylgruppe stellenweise reduziert sind (**Abb. 1.11**). Neben antibakteriellen Aktivitäten zeigen diese Verbindungen cytotoxische Eigenschaften durch eine konzentrationsabhängige Einzelstrang DNA Spaltung (single-stranded DNA cleavage)^[16].

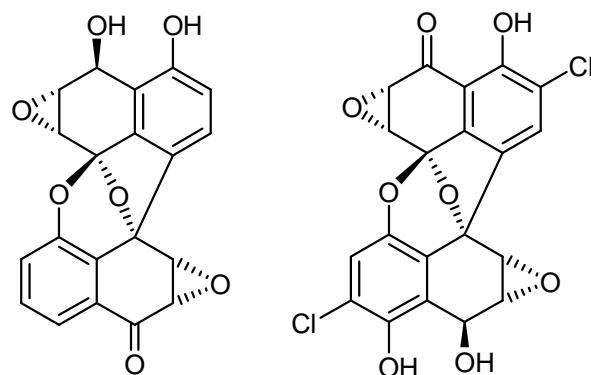
Zur Veranschaulichung der Strukturvielfalt der Spirobisnaphthaline wird in **Abb. 1.12** von jeder Naturstoff-Familie ein Beispiel dargestellt: Diepoxin^[20,22] (7), Palmarumycin^[14] (13), Spiroxin^[29,39] (52) und Preussomerin^[19] (5). Allgemein bilden die 1,8-Naphthalindiol-Einheiten das Grundgerüst bei allen Mitgliedern dieser Naturstoffklasse. Sie unterscheiden sich nur durch die Verknüpfungsart der Naphthalindiole.



Spiroxin A (50)

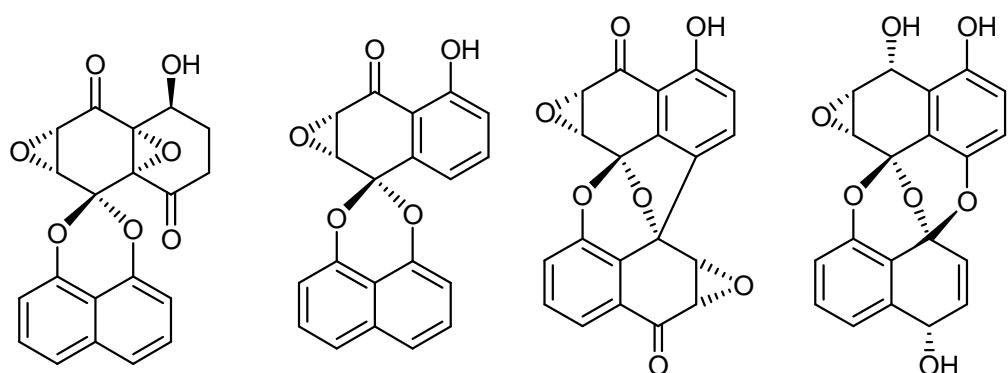
Spiroxin B (51)

Spiroxin C (52)



Spiroxin D (53)

Spiroxin E (54)

Abb. 1.11: Die Spiroxine A-E (50-54)

Diepoxin α (27)

Palmarumycin C₂ (13)

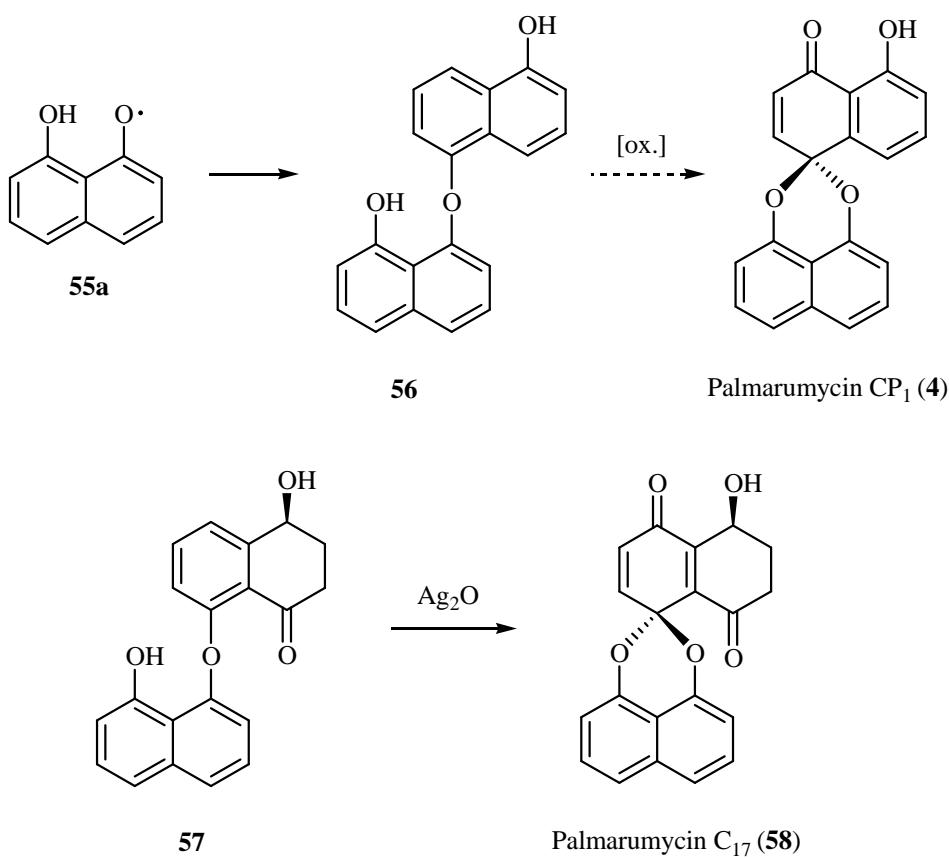
Spiroxin C (52)

Preussomerin A (5)

Abb. 1.12: Unterschiedliche Strukturen von Spirobisnaphthaline

1.3.4. Biosynthese

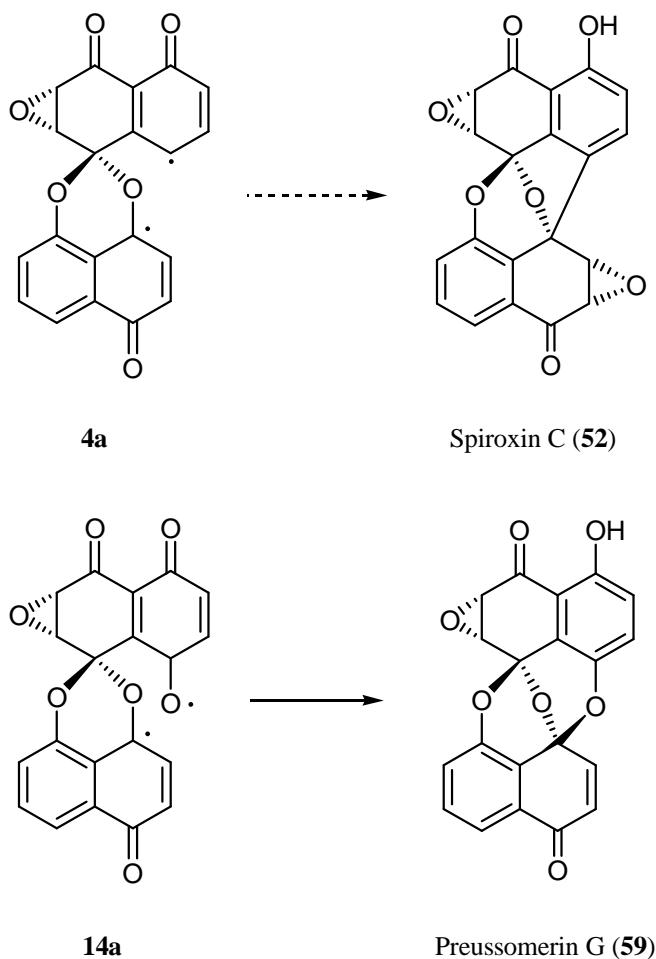
Die charakteristische Dimerstruktur der Spirobisnaphthaline lässt vermuten, dass solche Verbindungen durch eine oxidative Kupplung der Monomere entstehen. Im Arbeitskreis von Prof. Krohn^[14] wurde hierzu eine Hypothese aufgestellt (**Schema 1.1**). Gemäß dieser Hypothese soll die Bildung eines Dinaphthylethers wie **56** durch eine radikalische Reaktion des 1,8-Dihydroxynaphthalins (**55**) erfolgen. Dann kann Palmarumycin CP₁ (**4**) durch die Oxidation von Intermediat **56** entstehen. Die Isolierung des Dinaphthylethers **57** von K. Beckmann in der Arbeitsgruppe Krohn und die Oxidation von **57** mit Silberoxid zu Palmarumycin C₁₇ (**58**) unterstützen diesen vorgeschlagenen Biosyntheseweg.



Schema 1.1: Vorgeschlagene Dimerisierung von 1,8-Dihydroxynaphthalin (**55**) über Intermediat **56** zu Palmarumycin (**4**) und Oxidation von **57** zu Palmarumycin C₁₇ (**58**).

Bode und Zeeck haben auch die Biosynthese der Spirobisnaphthaline untersucht^[40,41,42]. In späteren Schritten der Biosynthese wurden UV-Mutagenese und Enzyminhibitoren angewendet. Durch Inhibition der 1,8-Dihydroxynaphtha-

lin-Biosynthese mit Tricyclazol (**61**) konnte Sphaerolon (**60**) isoliert werden (**Abb. 1.13**). Spiroxin C (**52**) könnte zum Beispiel aus dem Diradikal **4a** gebildet werden, welches wiederum aus Palmarumycin CP₁ (**4**) generiert sein könnte (**Schema 1.2**). Preussomerin G (**59**) könnte mit einer ähnlichen Methode aus dem Palmarumycin C₃ gebildeten Diradikal **14a** synthetisiert sein. Die Naturstoffe Sphaerolone (**60**) und Perylene wie Stempphytritol (**61**) könnten aus einer direkten Dimerisierung von Dihydroxynaphthalin (DHN) oder einer Vorstufe vom DHN-Typ hergestellt sein^[43] (**Abb. 1.13**).



Schema 1.2: Biosynthese der Preussomerine und Spiroxine

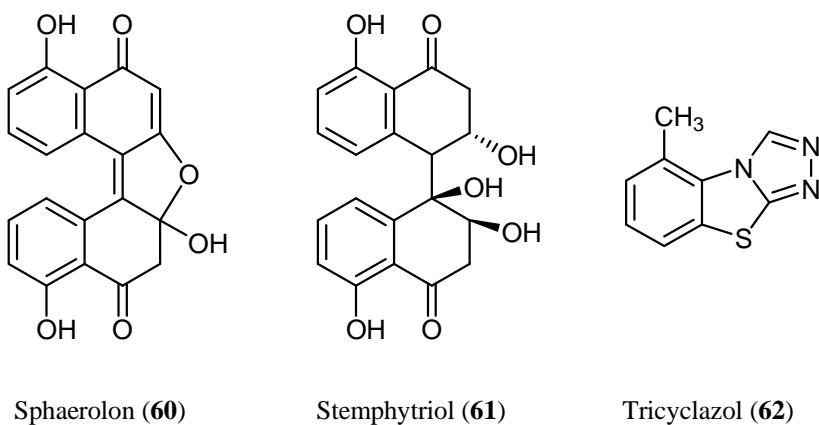


Abb. 1.13: Die Naturstoffe Sphaerolon (60), Stemphytriol (61) und der Inhibitor Tricyclazol (62).

1.3.5. Synthesemethoden der Palmarumycine

Aufgrund der biologischen Wirksamkeit und interessanten Struktur der Spironaphthaline haben viele Synthetiker daran gearbeitet, eine effiziente Synthesestrategie zur Herstellung diesen Naturstoffen zu finden.

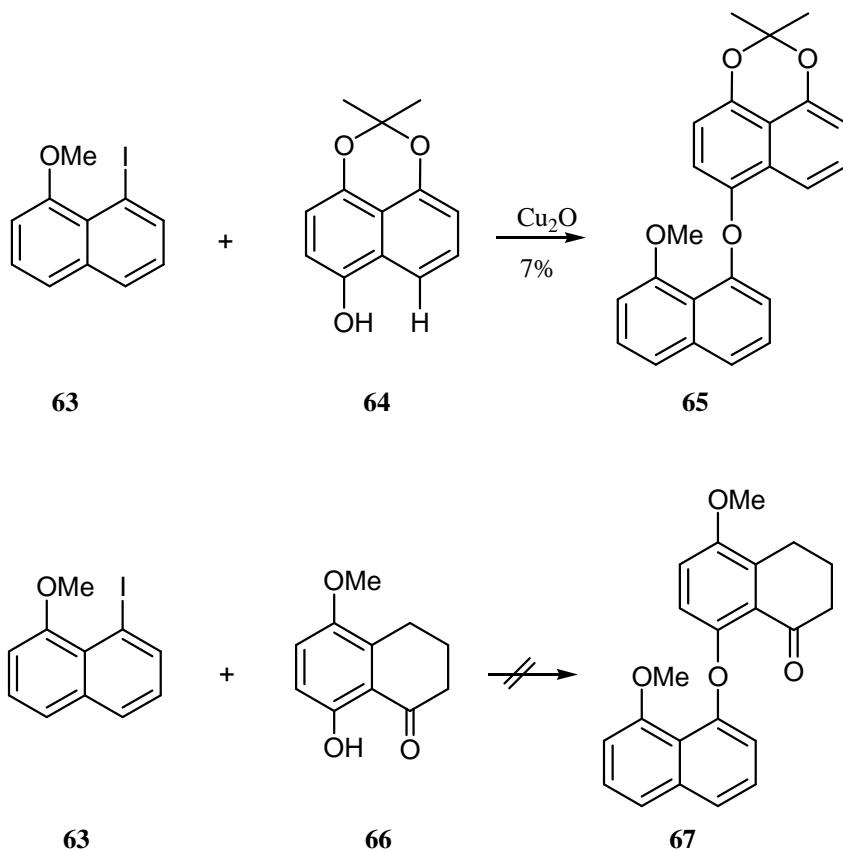
Die ungewöhnliche spiroartige Verknüpfung von zwei C₁₀-Bausteinen über zwei Sauerstoffatome (Ketalstruktur) war die große Herausforderung bei der Synthese dieser Verbindungsklasse. Bisher sind zwei unterschiedliche Synthesemethoden angewendet worden, um das Grundgerüst von 1,8-Dihydroxynaphthalin-Spiroacetalen aufzubauen:

- a) Biomimetischer Syntheseweg durch oxidative Cyclisierung eines Binaphthylethers.
- b) Ketalisierung eines 1,8-Dihydroxynaphthalins mit einem entsprechenden substituierten Tetralon.

K. Beckmann aus Arbeitsgruppe von Krohn hat die erste Methode die oxidative Cyclisierung des Binaphthylethers angewendet und danach folgten Wipf et al. und Coutts et al. demselben Syntheseweg^[44]. Hingegen haben Taylor et al., Barrett et al., Heathcock et al. und Chi et al. das Spiroacetal über die Ketalisierung eines Dihydroxynaphthalins mit einem entsprechenden Tetralon synthetisiert.

1. Biomimetischer Syntheseweg

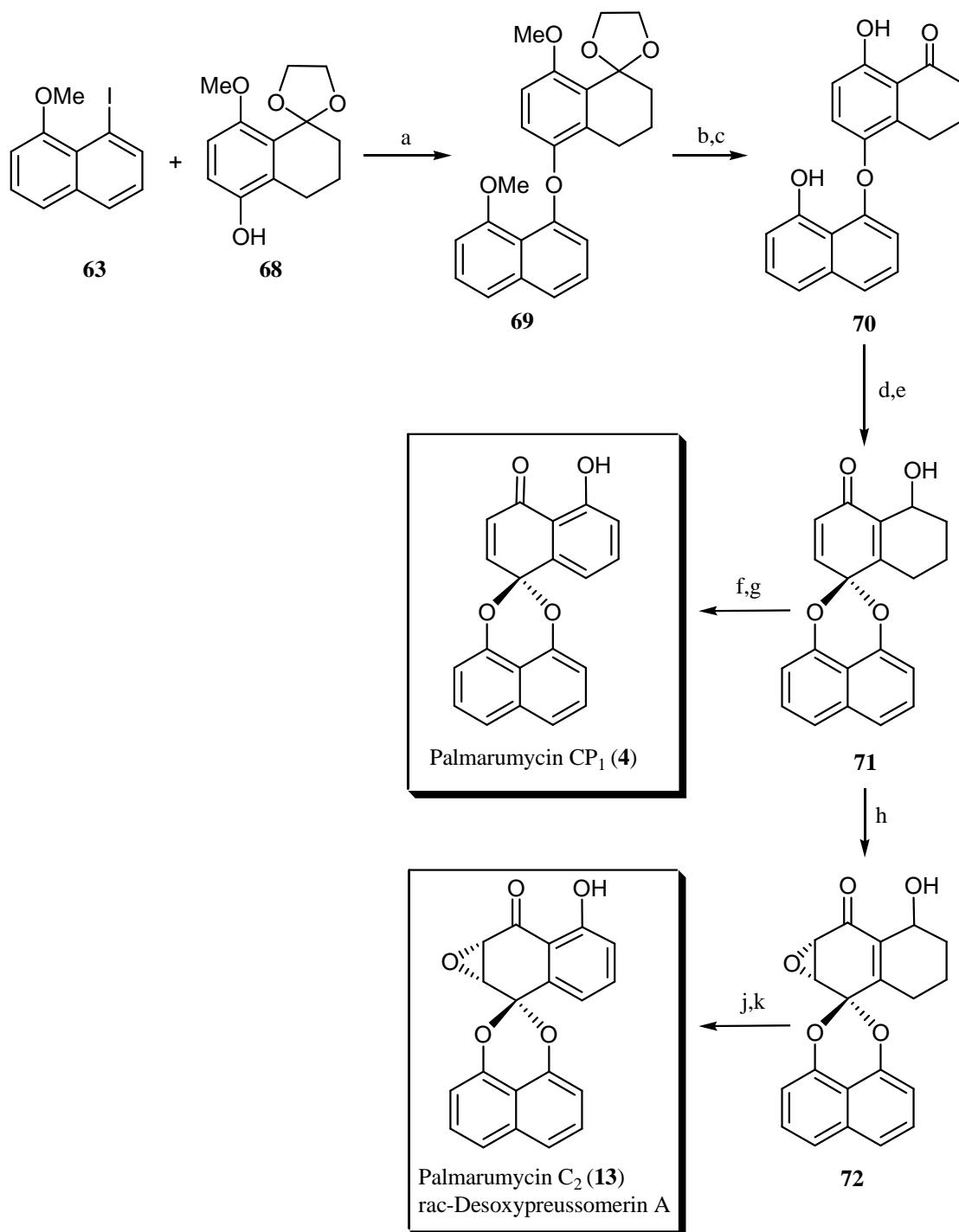
Die ersten Untersuchungen zur Palmarumycininsynthese in der Arbeitsgruppe von Krohn wurden von K. Beckmann und S. Schlummer^[45] vorgenommen. Beim biomimetischen Weg sollte die Synthese der Palmarumycine über eine oxidative Phenolkupplung mit einer Diarylether-Zwischenstufe erfolgen. Diese Zwischenstufe sollte wiederum mit Hilfe der Ullmann-Methode^[46] synthetisiert werden (**Schema 1.3**). Die von S. Schlummer durchgeführte Reaktion mit dem Naphthol-Derivat **64** und 8-Iod-1-Methoxynaphthalin (**63**) führte lediglich mit einer Ausbeute von 7 % zum Produkt **65**. Die Darstellung des Diarylethers **67** mit der Iod-Verbindung **63** und dem Tetralon **66** gelang nicht.



Schema 1.3: Die Synthese der Binaphthylethers von S. Schlummer nach Ullmann.

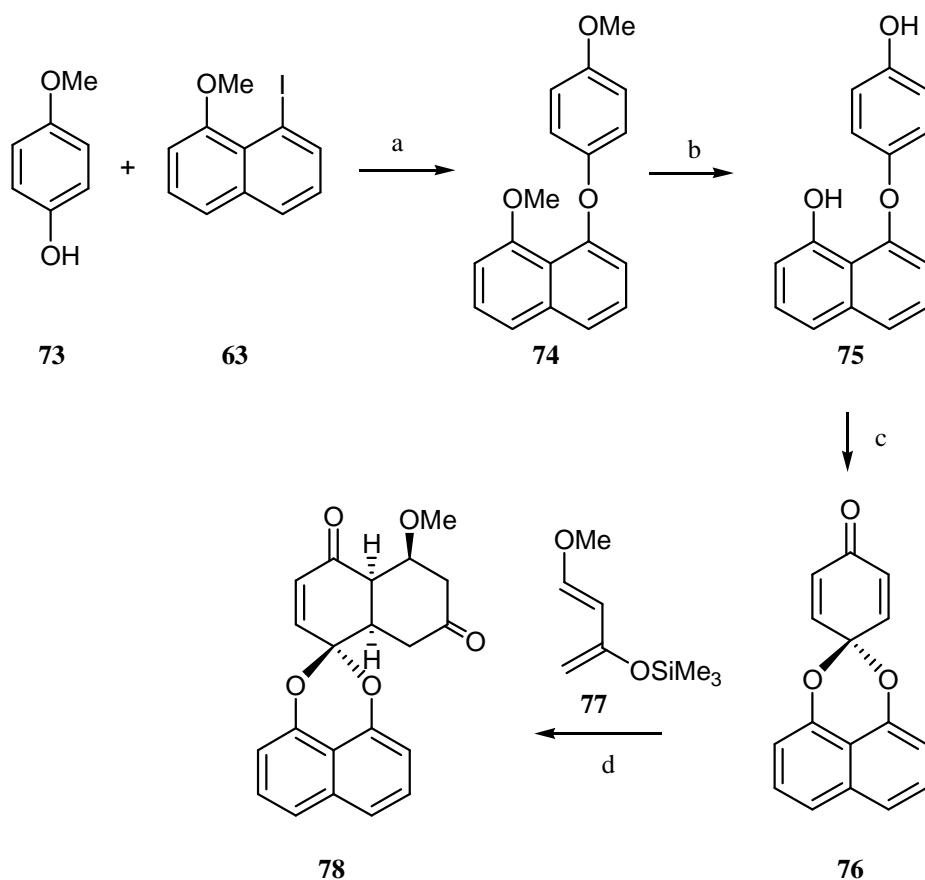
Wipf et al.^[47] veröffentlichten 1998 die Totalsynthese von Palmarumycin CP₁ (**4**) und (\pm)-Desoxypreussomerin A (**13**) nach der biomimetischen Methode. Palmarumycin CP₁ (**4**) wurde über eine achtstufige und (\pm)-Desoxypreussomerin A (**13**) über eine neunstufige Synthese hergestellt (**Schema 1.4**).

In erstem Schritt lieferte die Reaktion zwischen Phenol **68** und 8-Iod-1-methoxynaphthalin (**63**) den Diarylether **69**. Dann wurden zuerst die Acetalschutzgruppe und dann die Methoxyschutzgruppe nacheinander abgespalten. Nach Reduktion von **70** mit LAH erfolgte die oxidative Spirocyclisierung des Phenols durch Oxidation mit Phenyliodoniumdiacetat [$\text{PhI}(\text{OAc})_2$] in Trifluorethanol zu dem Spiroketal **71**. Oxidation des Alkohols mit dem Dess-Martin-Reagenz und anschließende Aromatisierung mit aktiviertem MnO_2 ergab Palmarumycin CP₁ (**4**). Zur Darstellung von (\pm)-Desoxypreussomerin A (**13**) wurde das Spiroketal **71** zunächst mit Cumenshydroperoxid in THF epoxidiert und dann ähnlich wie bei der Synthese von Palmarumycin CP₁ (**4**) nach Oxidation aromatisiert.



Schema 1.4: Synthese von Palmarumycin CP₁ (**4**) und (\pm)-Desoxypreussomerin A (**13**) nach Wipf et al.^[47] 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) Cumenehydroperoxid, NaH, THF, 47 %. j) Dess-Martin-Periodinan, CH₂Cl₂. k) MnO₂, CH₂Cl₂, 55 %.

K. Krohn und seinen Mitarbeitern^[45,48,49] gelang die Darstellung des Biarylethers **74** aus 8-Iod-1-methoxynaphthalin (**63**) und *p*-Methoxyphenol (**73**) über die Ullmann-Ether-Kupplung in sehr guter Ausbeute (**Schema 1.5**). Nach der Abspaltung der Methoxy-Schutzgruppen von **74** mit Bortribromid erfolgte die Acetalisierung zum Benzochinon **76** unter Verwendung von Ag₂O. Die Diels-Alder-Reaktion mit dem Danishefsky-Dien (**77**) führt zum Produkt **78** durch Erhitzen unter Rückfluss mit einem Überschuss an Dien in 50 prozentiger Ausbeute.



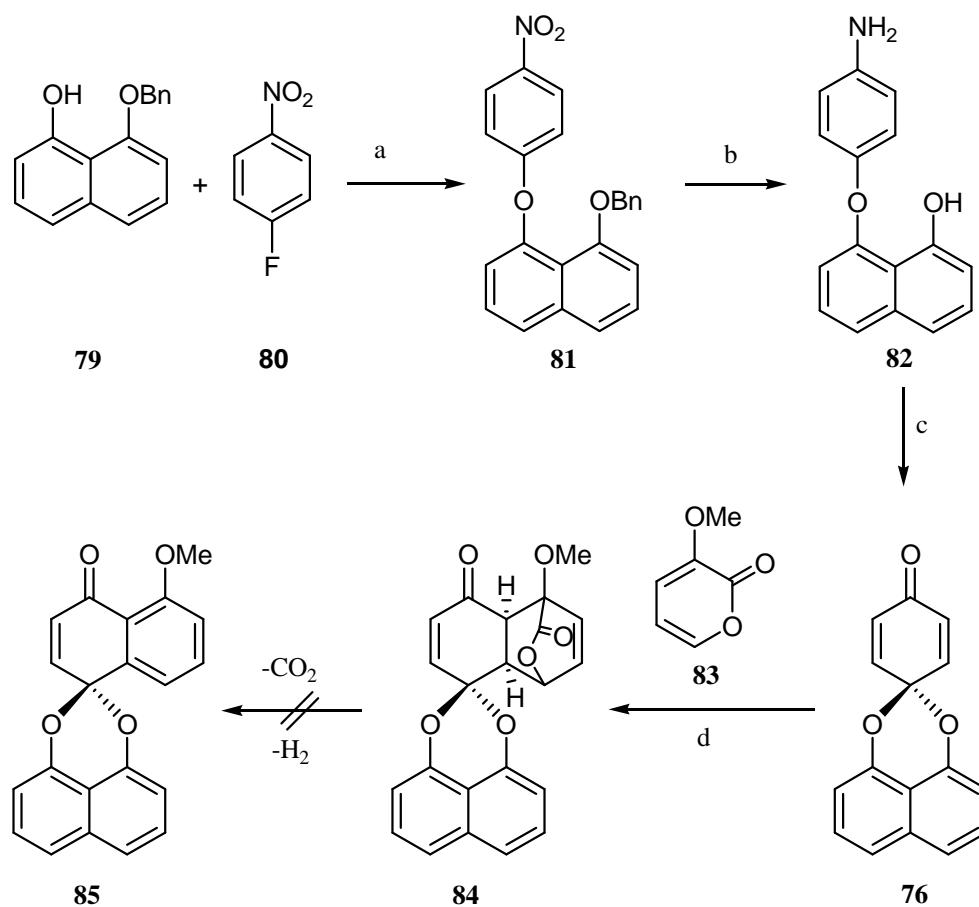
Schema 1.5: Thermische Diels-Alder-Reaktion mit dem Danishefsky-Dien (**77**) nach S. Schlummer^[45]. a) CuO₂, K₂CO₃, Pyridin, 74 %. b) BBr₃, CH₂Cl₂, 98 %. c) Ag₂O, 50 %. d) Toluol, 50 %.

Coutts et al.^[50,51] entwickelten eine neue Methode zur Synthese des Gerüstes der Palmarumycine. Damit wurden zwei Hauptprobleme dieser Synthese gelöst (**Schema 1.6**). Zum einen da Iodnaphthalin **63** in großen Mengen schwer herzustellen war, wurde **63** durch das käufliche 1-Fluor-4-nitrobenzol (**80**) ersetzt. Der Biarylether **81** wurde durch eine nucleophile-aromatische Substitution

erhalten. Diese Reaktion erzielte deutlich bessere Ausbeute als die Ullmann-Ether-Kupplung (**Schema 1.5**).

Nach der Hydrierung des Biarylethers **81** wurde das Aminophenol **82** durch die oxidative Cyclisierung mit aktivem Mangandioxid zum Benzochinon **76** übergeführt.

Zum anderen gelang Coutts die Ausbeute der Diels-Alder-Reaktion durch hohen Druck (12-15 bar)^[52,53] deutlich zu verbessern. Dienophil **76** wurde erfolgreich durch die Reaktion mit dem Dien **83** zum Diels-Alder-Produkt **84** umgesetzt. Allerdings hat die gewünschte Eliminierung des Kohlendioxids aus Verbindung **84** zum Produkt **85** nicht stattgefunden.



Schema 1.6: Nucleophile aromatische Substitution von Coutts^[51]. a) NaH/THF, DMSO, 75-85%. b) H₂, Pd/C, C₂H₅OH, 95%. c) MnO₂/Benzene, RT, 70-80%. d) Hochdruck (12-15 kbar), >95%.

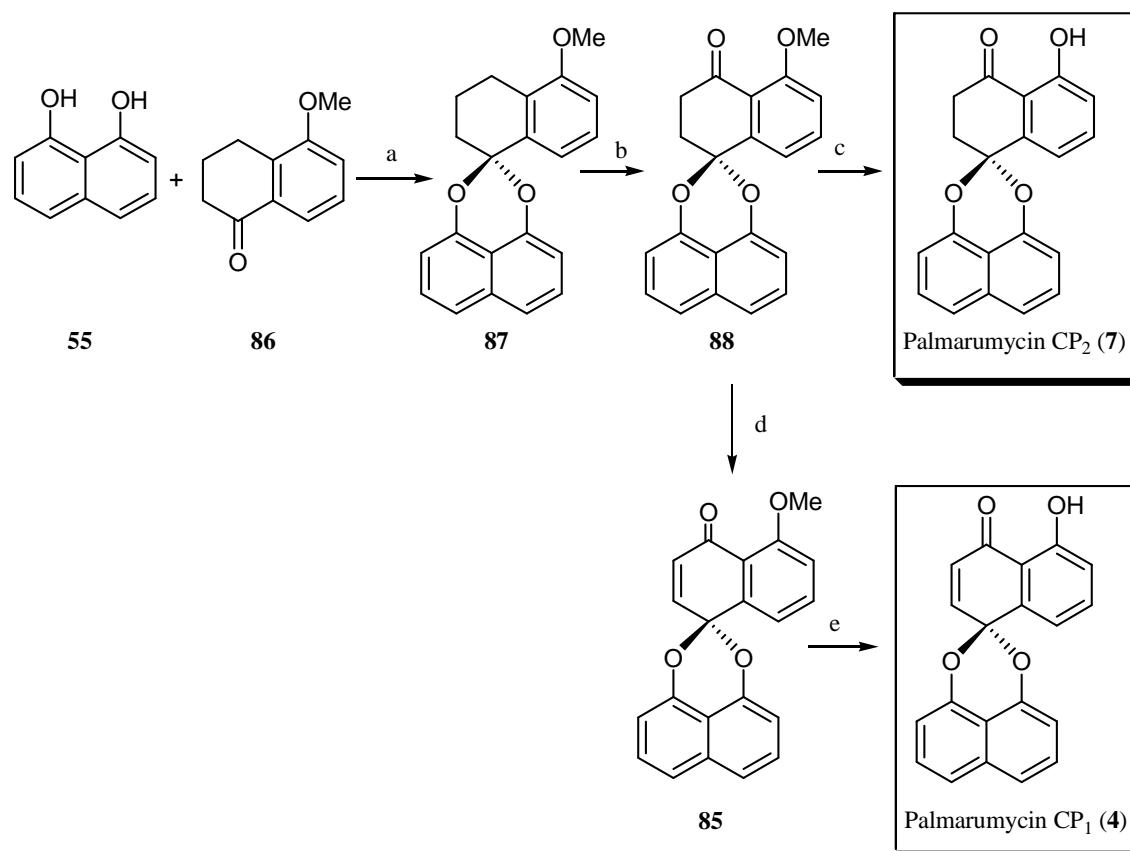
2. Spiroketalisierung

Die zweite Methode zur Synthese der Palmarumycine ist die Spiroketalisierung, die zuerst von A. Michel^[54], Barrett^[55] und Taylor^[56,57] und danach auch von Chi und Heatchcock^[58] angewendet wurde.

1998 gelang J. K. Taylor und A. G. M. Barrett die Totalsynthesen von Palmarumycin CP₁ (**4**) und CP₂ (**7**) zu veröffentlichen (**Schema 1.7**). Beide haben ähnliche Synthesewege benutzt.

J. K. Taylor et al. veröffentlichten die Totalsynthesen von Palmarumycin CP₁ (**4**) über vier und CP₂ (**7**) drei Stufen. Die säurekatalysierte Kondensationsreaktion zwischen 1,8-Naphthalindiol (**55**) und 5-Methoxytetralon (**86**) lieferte das Spiroacetal **87**. Die besten Ergebnisse wurden hierbei mit Trifluoressigsäure (74 % Ausbeute) oder konz. Schwefelsäure (69 % Ausbeute) unter Rückfluss in Toluol nach 3 Tagen erzielt. Die Darstellung des Ketons **88** erfolgte durch die Oxidation des Spiroacetals **87** mit Pyridiniumdichromat (PDC) und *tert*-Butylhydroperoxid in 64 % Ausbeute. Demethylierung von **88** mit BBr₃ führte zu Palmarumycin CP₂ (**7**). Dehydrierung von **88** folgte mit Benzylselenanhydrid und Natriumcarbonat in 64 % Ausbeute. Nach der analogen Demethylierung von **85** war die Totalsynthese von Palmarumycin CP₁ (**4**) komplett. Die Totalsynthese-reaktionen von **4** und **7** hatten eine Gesamtausbeute von 16 %.

Zur Darstellung dieser Verbindungen benutzten A. G. M. Barrett und seine Mitarbeiter einen ähnlichen Weg. Durch *p*-Toluolsulfonsäure katalysierte Reaktion wurde 1,8-Naphthalindiol (**55**) mit 5-Methoxytetralon (**86**) in 86 % Ausbeute zum Spiroacetal **87** übergeführt. Die benzylische Oxidation von **87** erfolgt mit Bipyridiniumchlorochromat und einem Überschuss an *tert*-Butylhydroperoxid in 61 % Ausbeute. Palmarumycin CP₂ (**7**) wurde nach der Abspaltung der Schutzgruppe von **88** mit einer Lösung aus Magnesiumiodid erhalten. Palmarumycin CP₁ (**4**) wurde durch Oxidation des Ketons **88** mit DDQ und anschließende Abspaltung des Methylethers **85** mit B-Bromcatechloboran mit einer Gesamtausbeute von 33 % hergestellt (**Schema 1.7**).



Schema 1.7: Synthese der Palmarumycine durch Katalisierung nach Barrett et al.^[55] und Taylor et al.^[57].

Taylor: a) H₂SO₄, PhMe, 69 %. b) PDC, *tert*-BuOOH, PhH, Celite, 64 %. c) BBr₃, CH₂Cl₂, 61 %.
d) (PhSeO)₂O, NaCO₃, PhCl, 64 %. e) BBr₃, CH₂Cl₂, 58 %.

Barrett: a) TsOH, PhH, Dean-Stark, 2d, 86 %. b) CrO₃, HCl, bipy, *t*-BuOOH, Celite, PhH, 61 %.
c) MgI₂, PhH, 84 %. d) DDQ, PhH, 65 %. e) B-Bromocatecholboran, DBU, CH₂Cl₂, 50 %.

2. Aufgabenstellung und Syntheseplanung

2.1. Aufgabenstellung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit soll die Totalsynthese der Palmarumycine und seiner Derivate untersucht werden. Des Weiteren sollen diese Syntheseprodukte auf ihre biologischen Aktivitäten getestet werden.

2.2. Synthetische Grundlagen

Aufgrund ihrer bemerkenswerten biologischen Aktivitäten und interessanten Strukturmerkmale stand die Synthese der Palmarumycine und ähnlicher Verbindungen dieser Naturstoffsklasse im Mittelpunkt der Forschung vieler Synthetiker. Da der Zugang dieser Naturstoffverbindungen sowohl aus natürlichen Quellen als auch synthetisch lediglich in geringen Mengen möglich war, war daher die Entwicklung einer effizienten Synthesemethode von zentraler Bedeutung.

2.3. Syntheseplanung

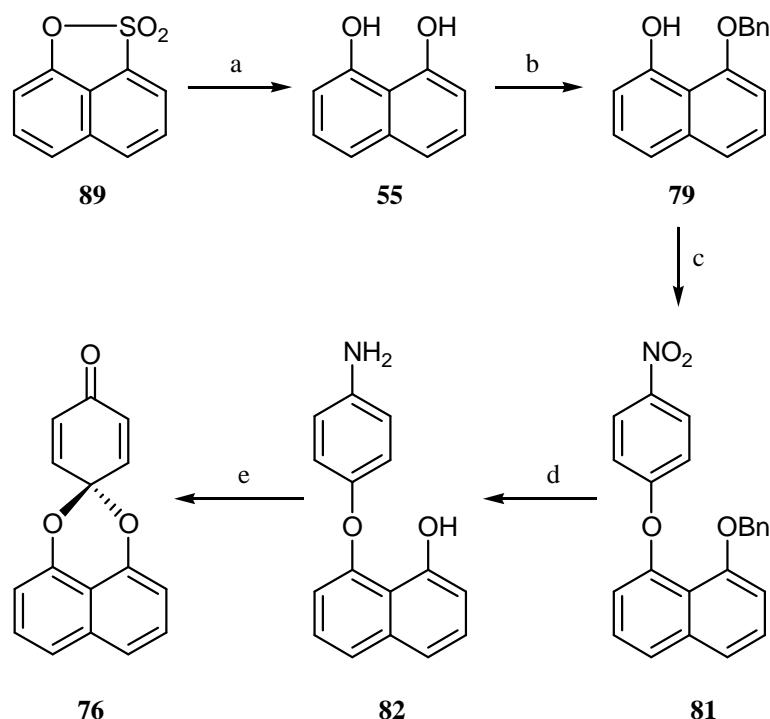
2.3.1. Synthese des Benzochinonketals **76**

In der Vergangenheit wurden unterschiedliche Wege zur Synthese des Grundgerüstes der Palmarumycine beschrieben. Die von Coutts entwickelte Methode eröffnete die Möglichkeit, diese Verbindungen herzustellen. Der Reaktionsweg zur Darstellung des Benzochinonketals **76** ist in **Schema 2.1** gezeigt.

1,8-Dihydroxynaphthalin (**55**) lässt sich ausgehend von dem käuflichen 1,8-Naphthosulton (**89**) in einer KOH-Schmelze nach einer Methode von Taylor^[59] und Erdmann^[60] darstellen.

Die Ullmann-Reaktion mit 1,8-Dihydroxynaphthalin (**55**) lieferte nicht die gewünschte Ausbeute des entsprechenden Biarylethers. Dies liegt an der geringen Reaktivität von **55** mit Brom- bzw. Iod-Aromaten bei einer nucleophilen Substitutionsreaktion^[16,44]. Die Darstellung des Arylnaphthylethers (**81**) erfolgte durch nucleophile aromatische Substitution des 1-Benzylxy-8-hydroxynaphthalins (**79**) mit 1-Fluor-4-nitrobenzol (**80**) nach Coutts^[50]. Im Jahr 2003 gelang Wipf et al.^[61] die Synthese eines ähnlichen Biarylethers durch nucleophile aromatische Substitution unter Verwendung von Bartons Base (2-*tert*-Butyl-1,1,3,3-tetramethylguanidin).

Nach der Hydrierung von **81** folgte die Bildung des Benzochinonketals **76** mit aktivem Mangandioxid durch eine oxidative Cyclisierung (**Schema 2.1**).

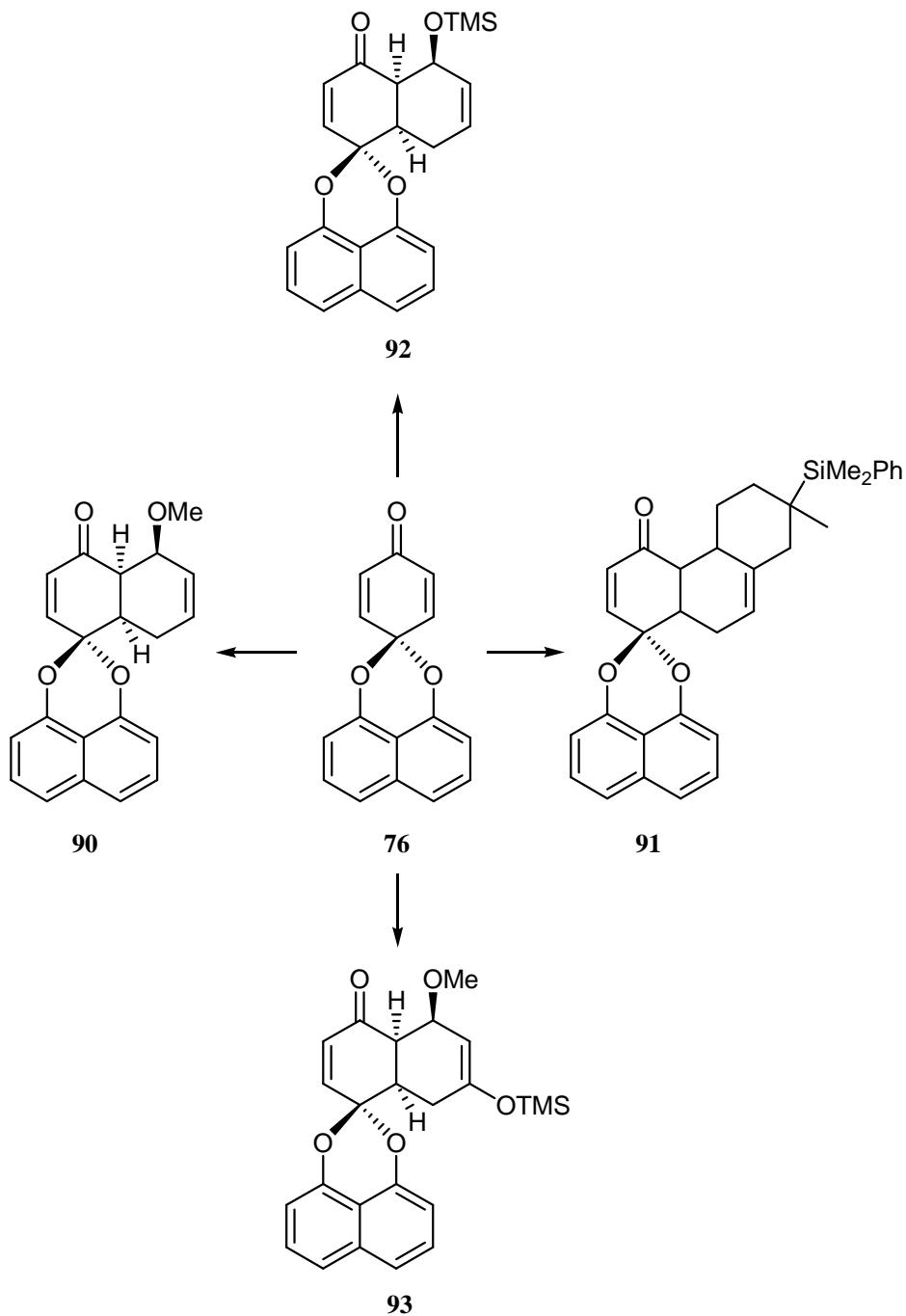


Schema 2.1: Synthese des Benzochinonketals **76** nach Coutts^[51]. a) KOH, 300 °C. b) K₂CO₃, BnCl. c) 1-Fluor-4-nitrobenzol, NaH/THF, DMSO. d) H₂, Pd/C, C₂H₅OH. e) MnO₂/Benzol, RT.

2.3.2. Diels-Alder Reaktionen

Das Benzochinonketal **76** ist bei der Totalsynthese ein wichtiges Zwischenprodukt. Diels-Alder-Reaktionen des Benzochinonketals **76** mit unterschiedlichen Dienen bieten die Möglichkeit, verschiedene Palmarumycine wie **90**, **91**, **92** und **93** herzustellen (**Schema 2.2**). Neben dem käuflichen Danishefsky-Dien (**77**) wurden präparativ selbst hergestellte Diene eingesetzt. Diels-Alder Reaktionen sollten unter den sogenannten neat-Bedingung und bei Raumtemperatur durchgeführt werden. Die Reaktion mit 1-Methoxy-1,3-butadien^[104,105] (**131**) führt zu 5-Methoxy-4a,5,8,8a-pentahydro-spiro[naphthalin-1,2'-naphto[1,8-de][1,3]-dioxin]-4-on (**90**). Dieser Reaktionsschritt wurde bereits in unserem Arbeitskreis zuerst von Dr. Wang dann von Frau Dr. Altun erfolgreich durchgeführt^[115]. Die Darstellung der Verbindungen **91**, **92** und **93** sollten durch die analoge Methode unter Verwendung der folgenden Diene Dimethyl(1-methyl-3-vinylcyclohex-3-

enyl)(phenyl)silan (**133**), 1-Trimethylsilyloxy-1,3-butadien (**132**) und 1-Methoxy-3-Trimethylsilyloxy-1,3-butadien (Danishefsky-Dien (**77**)) erzielt werden^[62,63].

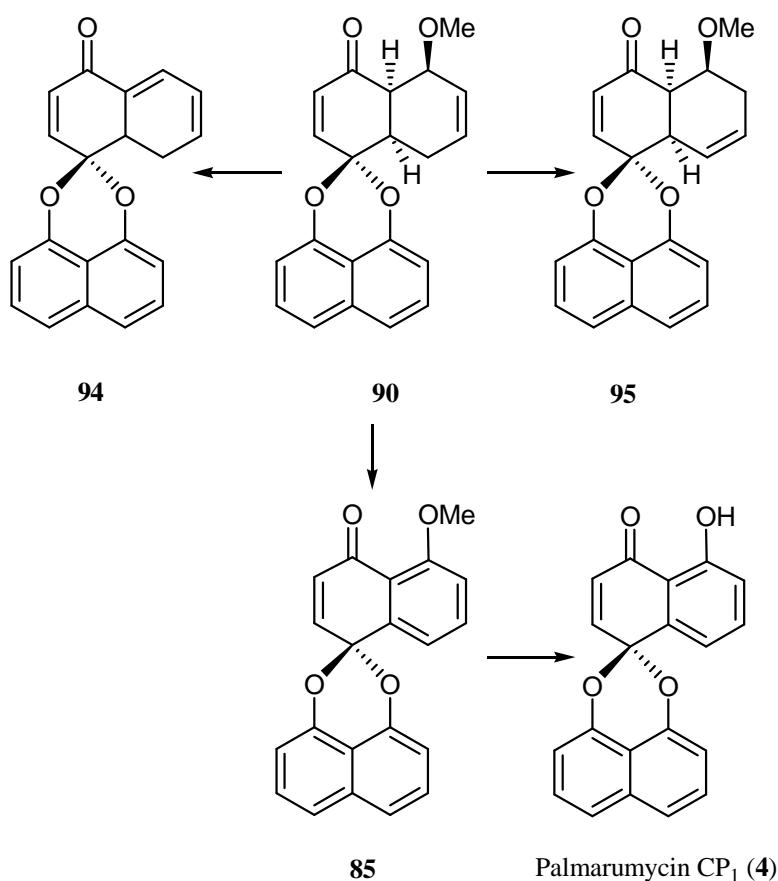


Schema 2.2: Synthese der Palmarumycine **90**, **91**, **92** und **93**.

Die Diels-Alder-Produkte können durch nachfolgende Reaktionen wie Oxidation, Reduktion, Epoxidierung, Isomerisierung in weitere Palmarumycin-Derivate umgewandelt werden.

2.3.3. Derivatisierung des Diels-Alder Produktes **90**

Das Diels-Alder-Produkt **90** sollte dann in weiteren Folgereaktionen derivatisiert werden (**Schema 2.3**). Die Bildung von **85** könnte mit DDQ durch die Aromatisierung von **90** durchgeführt werden. Die resultierende α,β -ungesättigte Carbonylfunktion vereinfacht selektive Funktionalisierungen. Die Eliminierungsreaktion von **90** sollte die Verbindung **94** liefern. Dies könnte entweder durch thermische- oder säurekatalysierte Eliminierungsreaktion geschehen. Palmarumycin **95** sollte unter Einsatz von DMAP durch die Umlagerung von **90** hergestellt werden. Beide resultierenden Verbindungen bieten die Möglichkeit zur weiteren Funktionalisierung.

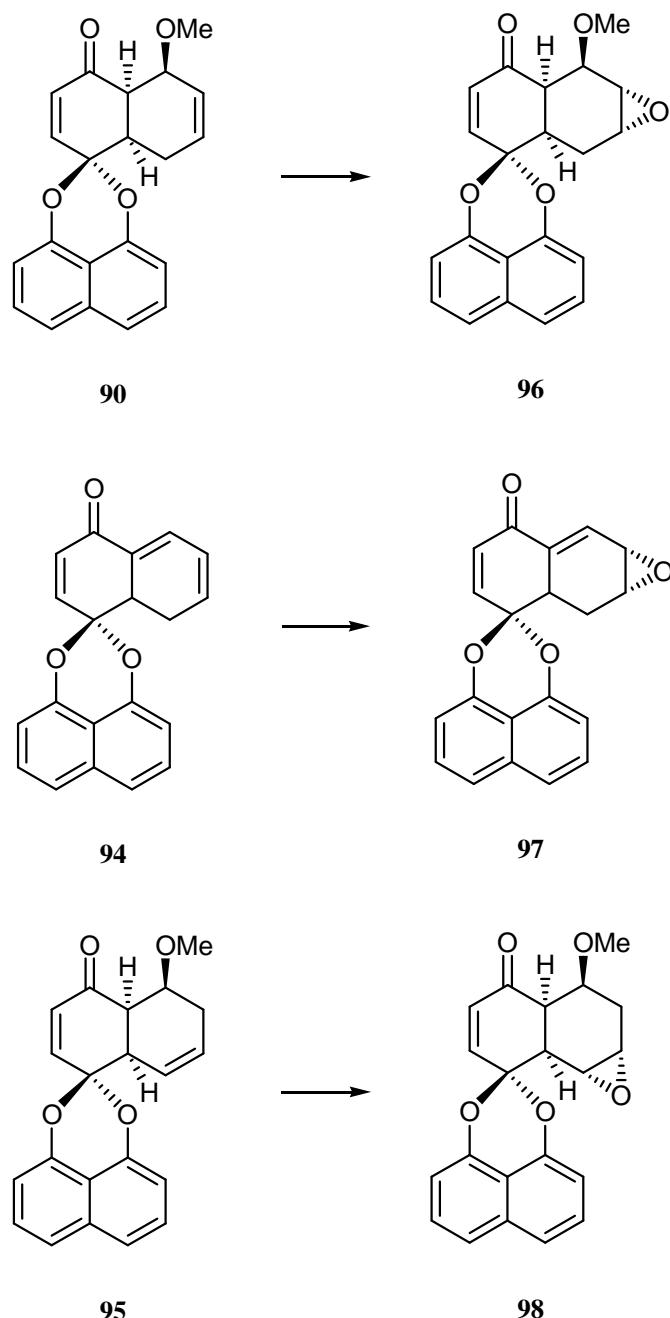


Schema 2.3: Synthese der Verbindungen Palmarumycin CP₁ (**4**), **85**, **94** und **95** durch Transformationsreaktionen.

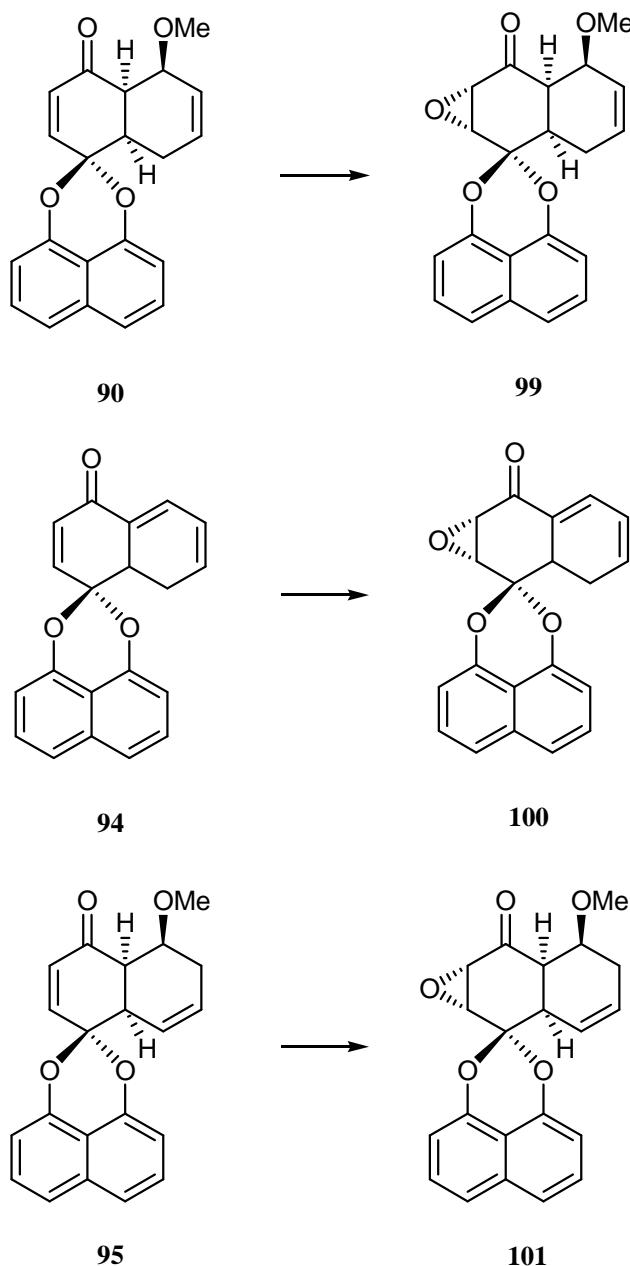
2.3.4. Synthese der Epoxide

Viele von den bisher isolierten Naturstoffen besitzen Epoxid Funktionen. Wie im vorigen Kapitel erwähnt wurde, zeigten solche Palmarumycine neben ihren

interessanten biologischen Aktivitäten auch Cytotoxizität. Aufgrund dessen sollten Epoxide hergestellt werden und diese Verbindungen getestet werden. Die Epoxide **96**, **97** und **98** könnten mit *m*-Chlorperbenzoësäure (*m*-CPBA) (**Schema 2.4**) und **99**, **100** und **101** mit *tert*-Butylhydroperoxid (TBHP) synthetisiert werden (**Schema 2.5**).

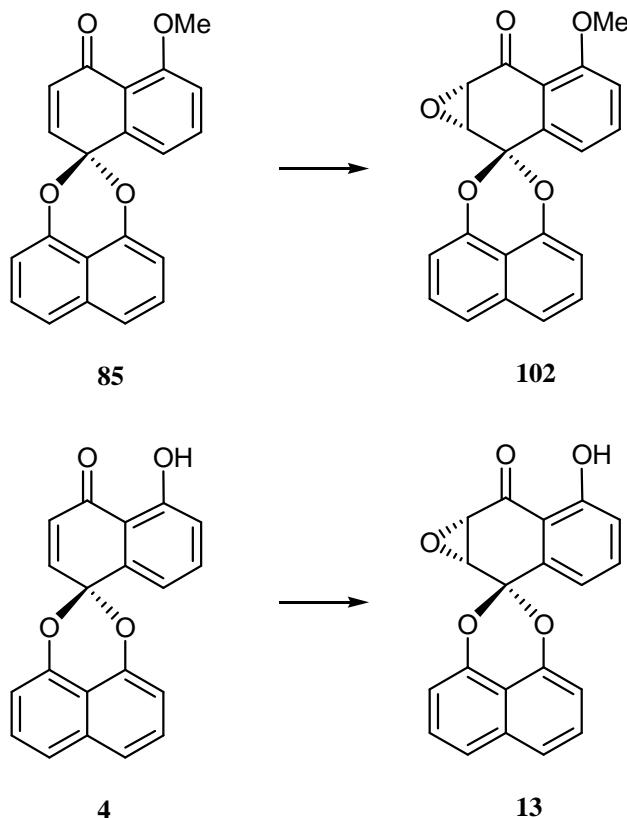


Schema 2.4: Die Synthese der Epoxidierungsprodukte **96**, **97** und **98** mit *m*-Chlorperbenzoësäure (*m*-CPBA).



Schema 2.5: Darstellung der Epoxide **99**, **100** und **101** mit *tert*-Butylhydroperoxid (TBHP).

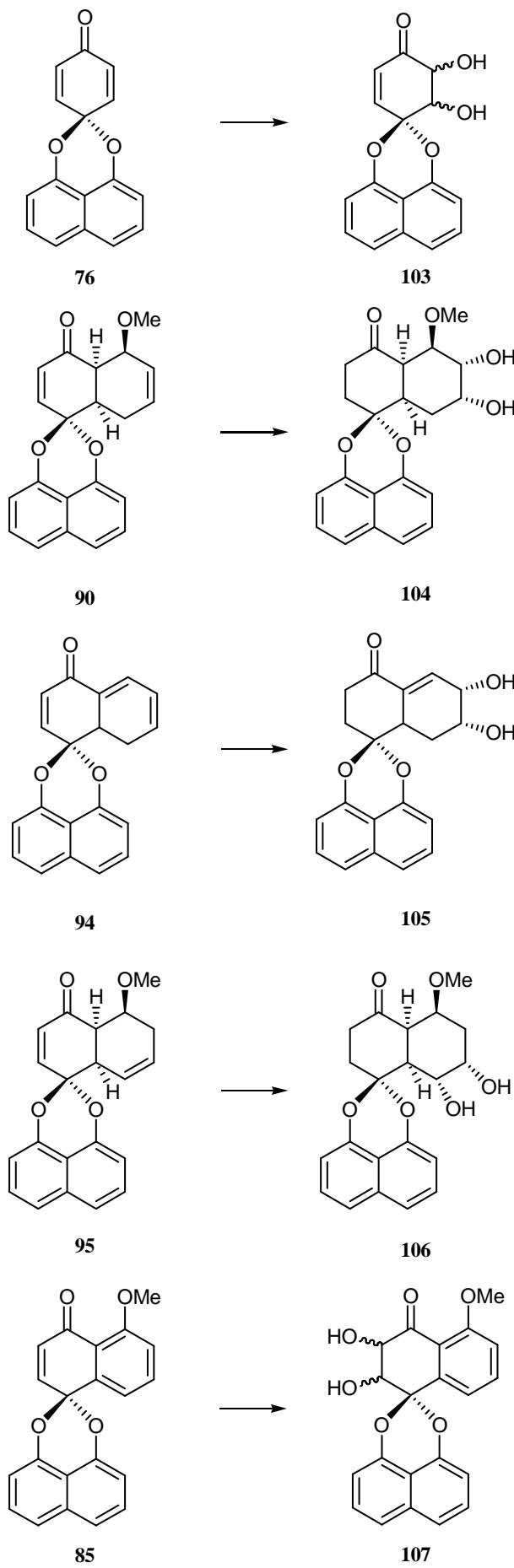
Die enantioselektiven Epoxidierungen von **4** und **85** sollten unter Verwendung des chiralen Katalysators *N*-Benzylcinchoniumchlorid, welche von unserem Mitarbeiter Dr. Ishtiaq Ahmed hergestellt wurde, realisiert werden (**Schema 2.6**).



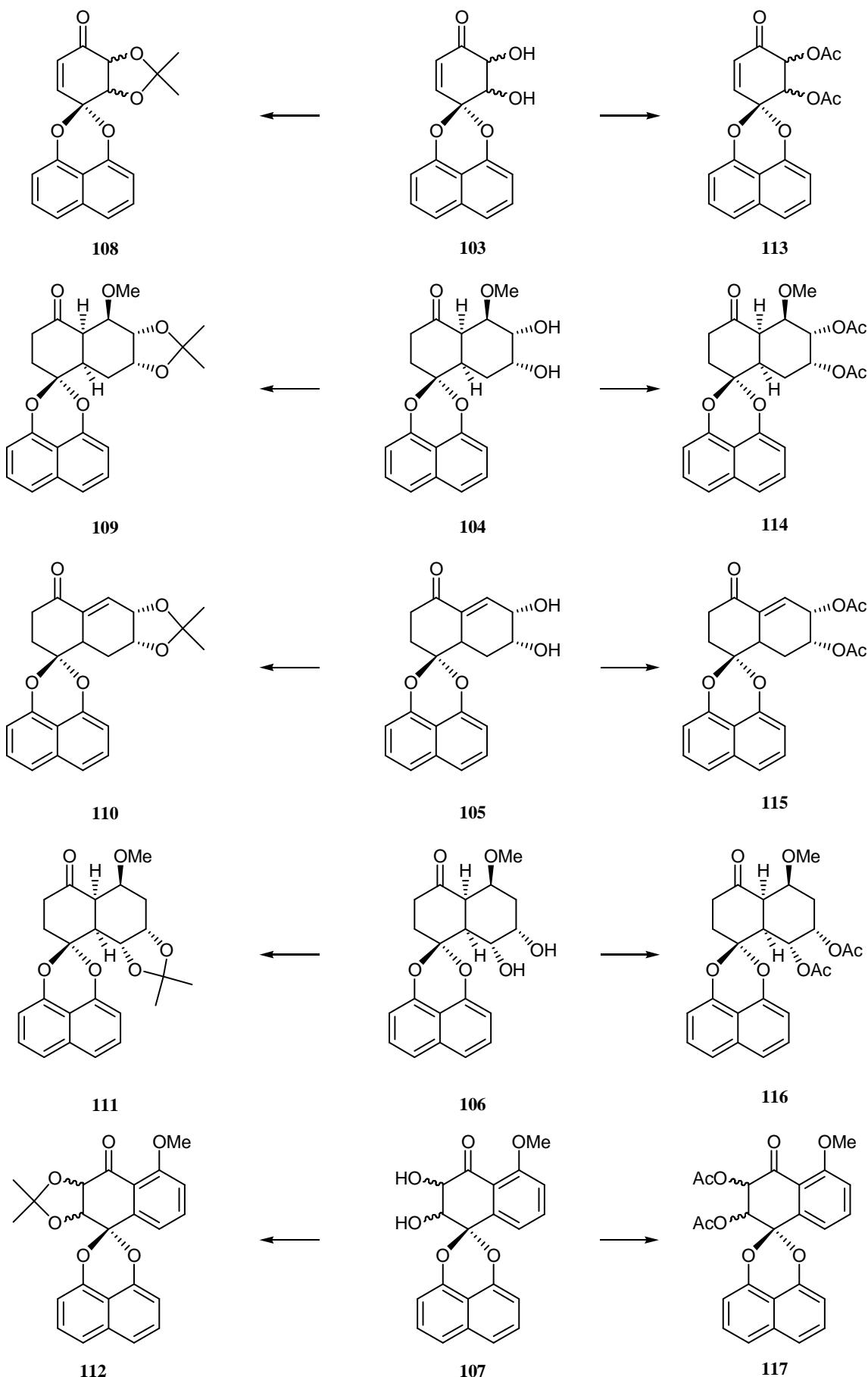
Schema 2.6: Enantioselektive Epoxidierungen mit dem chiralen Katalysator *N*-Benzylcinchoniumchlorid

2.3.5. Synthese der Diole, Acetonide und Diacetate

Das Benzochinonketal **76**, das Diels-Alder-Produkt **90**, Verbindungen **85**, **94** und **95** könnten mit *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid in THF und OsO₄ in *tert*-BuOH zu den Diolen **103-107** umgesetzt werden (**Schema 2.7**). Die durch Diolsynthese hergestellten Derivate sollten mit Perchlorsäure und 2,2-Dimethoxypropan als Acetonid geschützt werden. Wie im **Schema 2.8** gezeigt wird, könnten die Diole weiterhin unter Verwendung von Pyridin, Acetanhydrid und DMAP zweifach verestert werden.



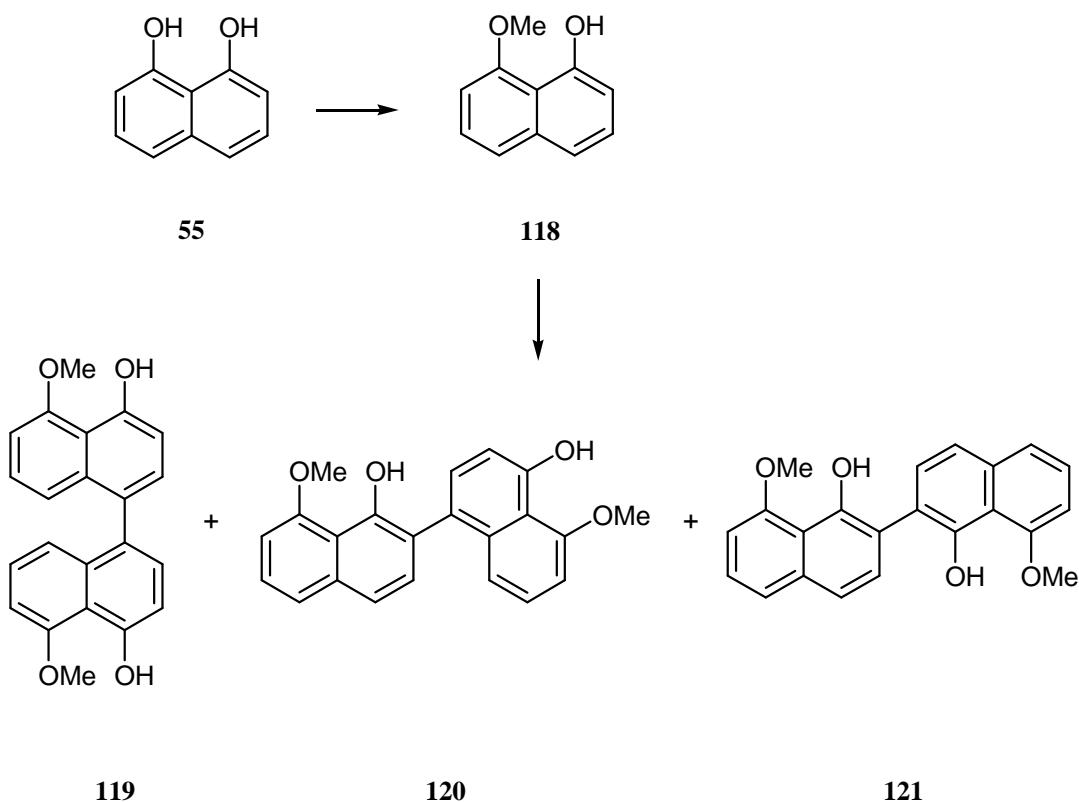
Schema 2.7: Darstellung der Diole **103-107**.



Schema 2.8: Darstellung der Acetonide 108-112 und der Diacetate 113-117.

2.3.6. Synthese der Dimere

Das Monomer 8-Methoxynaphthalin-1-ol (**118**), das *para-para* Dimer Daldinol (**119**), das *ortho-para* Dimer Nodulisporin A (**120**) und das *ortho-ortho* Dimer Nodulisporin A (**121**) wurden im Arbeitskreis von Krohn aus dem Pilz *Nodulisporium* sp. isoliert^[110]. Der Monoether wurde bereits von Frau Dr. Altun aus unserem Arbeitskreis aus dem 1,8-Dihydroxynaphthalin (**55**) synthetisiert^[108]. Es sollte untersucht werden, ob die synthetische Darstellung der Naturstoffe **119**, **120** und **121** durch eine oxidative Kupplungsreaktion des Monomers **118** möglich ist (Schema 2.9). Dabei sollte Ammoniummetavanadat (NH_4VO_3) als Oxidationsreagenz verwendet werden^[109].



Schema 2.9: Synthese der Dimere **119**, **120** und **121**.

2.3.7. Die Untersuchung der 1,4-Phenanthrenchinone

1,4-Phenanthrenchinone sind aufgrund ihrer interessanten biologischen Eigenschaften vielversprechende Verbindungen. Sie besitzen beispielsweise antitumorale, antivirale und entzündungshemmende Aktivität^[64,65]. Das von Arbeitsgruppe Munoz entdeckte Denbinobin (**143**) inhibiert die HIV-1-Replikation und induziert Apoptose (eine Form des programmierten Zelltods) in menschlichen leukämischen Zellen durch die Generierung der reaktiven Sauerstoffspezies^[66,67,68]. (Abb. 2.1). Lee et al. haben aus *Calanthe arisanensis* cytotoxische 1,4-Phenanthrenchinone isoliert^[69,70]. Während Calanchinon A (**144**) die höchste cytotoxische Wirkung zeigte, war Calanchinon B (**145**) weniger aktiv (Abb. 2.1). Die bemerkenswerte Aktivität von 5-Hydroxy-1,4-phenanthren-chinone liegt vermutlich an der erhöhten Elektrophilie des α,β -ungesättigten Enonsystems, welche durch Ausbildung von Wasserstoffbindung der phenolische *peri*-Hydroxygruppe an C-5 mit der benachbarten C-4 Carbonylgruppe erhöht. Die gesteigerte Michael-Akzeptor Aktivität von **143** und **144** ermöglicht die Addition von nucleophile Zellkomponente und somit wird die cytotoxische Aktivität von solchen phenolischen Phenanthrenchinone gefördert.

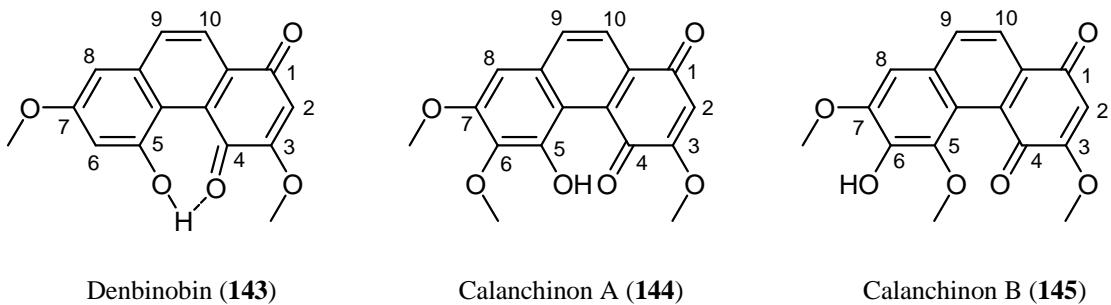
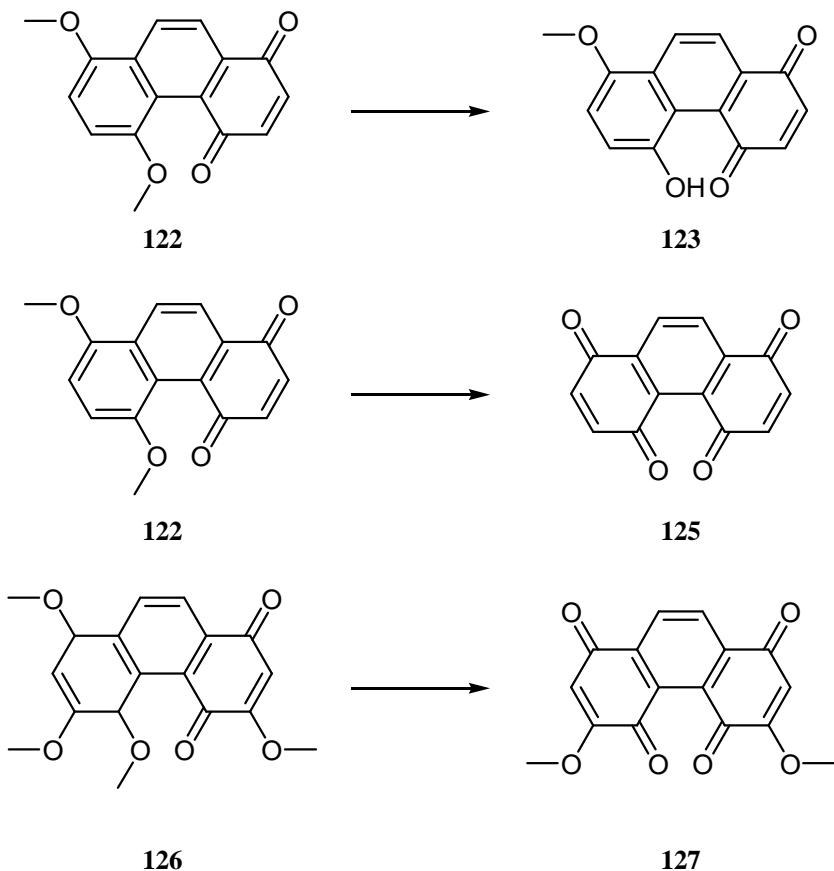


Abb. 2.1: Die 1,4-Phenanthrenchinone: Denbinobin (**143**), Calanchinon A (**144**) und B (**145**).

In einem Nebenprojekt sollte aus 1,4-Phenanthrenchinon **122** die 5-Hydroxy-1,4-phenanthrenchinon **123** synthetisiert und auf ihre biologische Aktivität getestet werden. Die selektive Demethylierung von **122** könnte entweder mit Trimethylsilyliodid oder mit einem Borhalogenid (BBr_3 oder BCl_3) erzielt werden. Die CAN-Oxidation der Verbindungen **124** und **126** sollten die Phenanthrendichinone **125** und **127** liefern (Schema 2.10).



Schema 2.10: Herstellung der 1,4-Phenanthrenchinon von **123**, **125** und **127**.

3. Durchführung und Diskussion

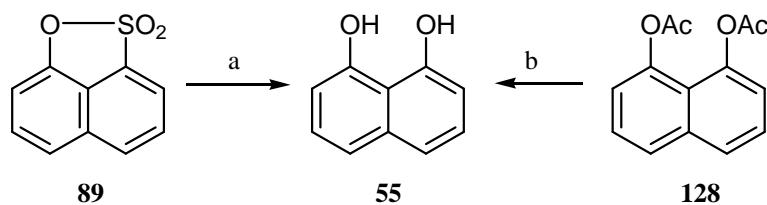
In diesem Kapitel werden zunächst die Synthesen der Palmarumycine und seiner Derivate beschrieben. Im zweiten Teil werden die Kupplungsprodukte des Monomers 1-Methoxynaphthalin-1-ol (**118**) gezeigt. Anschließend werden die Ergebnisse der Reaktionen von 1,4-Phenanthrenchinonen vorgestellt.

3.1. Synthese des Benzochinonketals **76**

Die Synthese des Benzochinonketals **76** spielt eine wichtige Rolle bei der Totalsynthese der Palmarumycine. Zur Darstellung dieses Zwischenprodukts wurde die von Coutts und seinen Mitarbeitern beschriebene Methode angewendet^[50,51].

Ausgehend vom kommerziell erhältlichen 1,8-Naphthosulton (**89**) wurde die Synthese des 1,8-Dihydroxynaphthalins (**55**) in einer KOH-Schmelze bei 300 °C durchgeführt. Nach etwa 30 min färbte sich die farblose Schmelze von gelb über grün, zu schwarz und dieses zeigte so das Ende der Reaktion an.

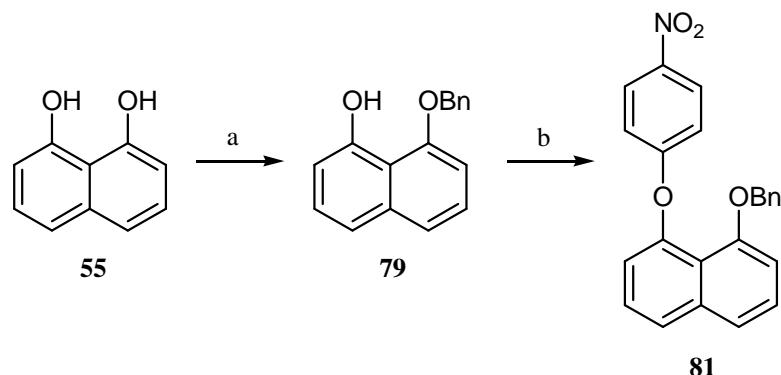
Für das 1,8-Dihydroxynaphthalin^[60,71] (**55**) wurde eine Ausbeute von 86 % erzielt. Die Darstellung des 1,8-Dihydroxynaphthalins erfolgte ebenfalls durch Verseifung des 1,8-Diacetyloxynaphthalins (**128**) in einer 98 % von Ausbeute (**Schema 3.1**).



Schema 3.1: Darstellung von 1,8-Dihydroxynaphthalin (**55**) durch die Desulfonierung von **89** und Veresterung von **128**. a) KOH, 300 °C, 86 %; b) KOH, EtOH, RT, 98 %.

Um eine nucleophile aromatische Substitution mit nur einer der Phenolgruppen des 1,8-Dihydroxynaphthalins (**55**) durchführen zu können, muss eine der OH-Gruppen von **55** mit einer geeigneten Schutzgruppe versehen werden. Die Methylierung von **55** mit Methyljodid (MeI) führt nicht zum gewünschten Ergebnis, da bei längeren Reaktionszeiten beide OH-Gruppen methyliert wurden. Wegen der sterischen Größe der Benzylgruppe war die Benzylierung als eine geeignete Methode heraus, da nur eine der OH-Gruppen geschützt wird. 1,8-

Dihydroxynaphthalin (**55**) wurde hierzu mit Kaliumcarbonat (K_2CO_3) und Benzylchlorid unter Rückfluss in 2-Butanon zum 1-Benzylxy-8-hydroxynaphthalin (**79**) umgesetzt^[51,72] (**Schema 3.2**). Der Reaktionsverlauf wurde dünnenschichtchromatographisch verfolgt und nach vollständiger Umsetzung auf Raumtemperatur gekühlt. Nach Aufarbeitung wurde für den Benzylether **79** eine Ausbeute von 77 % erhalten.

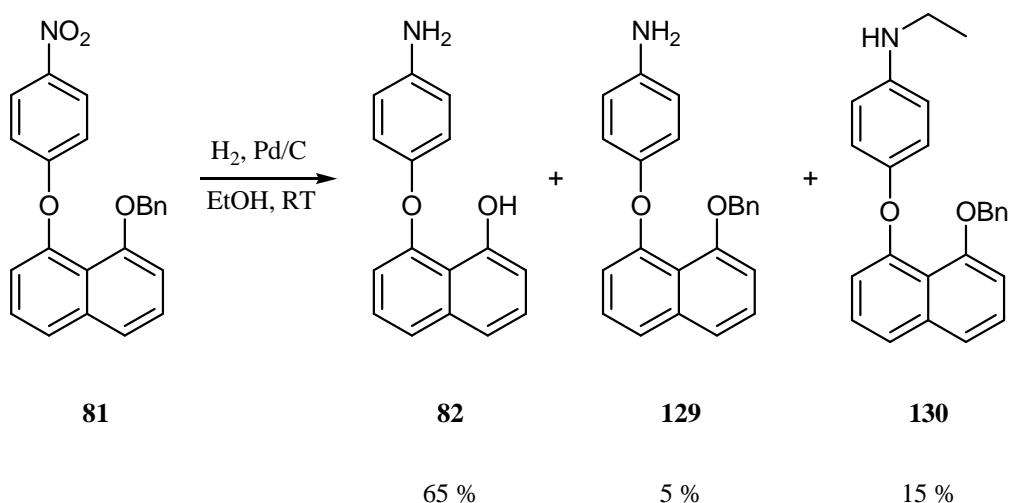


Schema 3.2: Benzylierung von 1,8-Dihydroxynaphthalin (**55**) mit anschließender nucleophiler aromatischer Substitution. a) K_2CO_3 , $BnCl$, 77 %; b) NaH/THF , $DMSO$, 1-Fluor-4-nitrobenzol, 82 %.

Wie bereits erwähnt, wurden die ersten Versuche zur Bildung der Biarylverbindungen in der Arbeitsgruppe von Krohn durch K. Beckmann^[44], C. S. Westhoff^[49] und S. Schlummer^[45] ausgeführt. In diesem Zusammenhang sind zwei unterschiedliche Kupplungsreaktionen untersucht worden. Die erste Methode war die klassische Ullmann-Reaktion^[46], wobei hierfür CuO oder Cu_2O/K_2CO_3 als Katalysator und Pyridin oder Collidin als Lösungsmittel verwendet wurde. Die zweite mildere Möglichkeit war die Ethersynthese nach Buchwald^[73], die Reaktion wurde mit $(CuOTf)_2PhH/Cs_2CO_3$ als Katalysator in Toluol durchgeführt. In den meisten Fällen führten diese Versuche nicht zum gewünschten Ergebnis. Ausgehend von 1,8-Naphthosultam^[74] konnte die Ausgangsverbindung der Kupplungsreaktion, das Naphthaliniodid **63**, über fünf Stufen mit einer Gesamtausbeute von 21 % hergestellt werden^[45]. Aus diesen Gründen war eine bessere Methode notwendig. Zu diesem Zweck wurde die Methode nach Coutts^[50,51] angewendet. Darstellung des Biarylethers **81** erfolgte aus 1-Benzylxy-8-hydroxynaphthalin (**79**) und mit 1-Fluor-4-nitrobenzol (**80**) durch eine nucleophile aromatische Substitution. Diese Reaktion wird durch die elektronenziehende Substituenten ($-F$ und $-NO_2$) von **80** begünstigt^[75,76]. Die

Umsetzung des 1-Benzyloxy-8-hydroxynaphthalins (**79**) mit NaH in trockenem THF und 1-Fluor-4-nitrobenzol (**80**) ergab 1-(Benzyloxy)-8-(4-nitrophenoxy)-naphthalin (**81**) mit einer Ausbeute von 82 % (**Schema 3.2**).

Vor dem Oxidationsschritt wurde 8-(4-Aminophenoxy)naphthalin-1-ol (**82**) aus dem 1-(Benzyloxy)-8-(4-nitrophenoxy)-naphthalin (**81**) hergestellt. Von den beschriebenen Vorschriften^[77,78] wurde die Methode von Coutts befolgt. Die Reduktion von 1-(Benzyloxy)-8-(4-nitrophenoxy)-naphthalin (**81**) erfolgte mit Wasserstoff und 10 % Pd/C in Ethanol. Somit wurden die Reduzierung der Nitrogruppe und die Abspaltung der Benzylgruppe in einer „Eintopfreaktion“ durchgeführt.



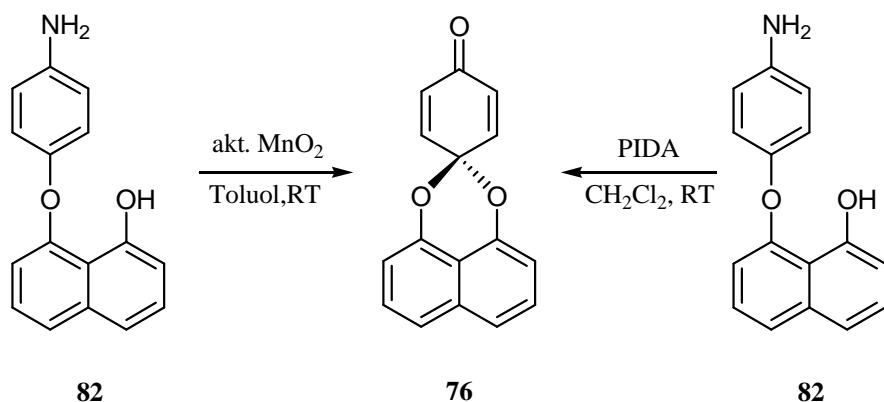
Schema 3.3: Das gewünschte Hydrierungsprodukt **82** und Nebenprodukte **129, 130**.

Gemäß der dünnenschichtchromatographischen Verfolgung dieser Reaktion konnte festgestellt werden, dass zuerst die Nitrogruppe zum entsprechenden Amin reduziert wird. Hingegen nahm das Entfernen der Benzylgruppe längere Zeit in Anspruch. Aufgrund dieser Tatsache konnten das Zwischenprodukt 4-(8-(Benzyloxy)naphthalin-1-yloxy)benzylamin (**129**) und durch Umsetzung von **129** mit dem Lösungsmittel Ethanol das unerwartete Nebenprodukt 4-(8-(Benzyloxy)-naphthalin-1-yloxy)-*N*-ethylbenzylamin (**130**) isoliert werden.

Das gewünschte Hauptprodukt **82** konnte mit einer Ausbeute von 65 % und die Substanzen **129** und **130** jeweils mit 5 %iger und 15%iger Ausbeute als Nebenprodukte isoliert und charakterisiert werden (**Schema 3.3**).

Zur Synthese der Spiroacetalverbindungen sind in der Literatur unterschiedliche Wege beschrieben worden. In diesem Zusammenhang haben Barrett^[55], Taylor^[56], Chi und Hatchcock^[58] an der Bildung dieser Verbindungen gearbeitet.

Diesbezüglich wurde zum Beispiel das 1,8-Dihydroxynaphthalin (**55**) durch eine säurekatalysierte Reaktion mit einem Tetralon **86** zum Spiroacetal **87** umgesetzt (**Schema 1.7**). Die Spiroketalisierung durch diese Methode war in zweierlei Hinsicht nachteilig. Zum einen erfordert die Reaktion extreme Reaktionsbedingungen und zum anderen wird die Strukturvielfalt der Palmarumycine durch den Einsatz der begrenzten Anzahl der Tetralone eingeschränkt. Deshalb fand die oxidative Cyclisierung verbreitete Anwendung bei der Synthese der Spiroacetale. Die oxidative Cyclisierung wurde schon von Coutts^[50,79], Wipf^[80,81,82] und Krohn^[83] ausgeführt. Zur Darstellung des Benzochinonketals **76** wurde die von Coutts beschriebenen Vorschrift ausgehend vom 8-(4-Aminophenoxy)-naphthalin-1-ol (**82**) angewendet.



Schema 3.4: Oxidative Cyclisierung des 8-(4-Aminophenoxy)naphthalin-1-ols (**82**) unter Anwendung der Oxidationsreagenzien MnO_2 und PIDA.

Die Oxidation des 8-(4-Aminophenoxy)-naphthalin-1-ols (**82**) lieferte mit aktivem Mangandioxid in Toluol und bei Raumtemperatur das Produkt **76** mit einer Ausbeute von 75 % (**Schema 3.4**). Das Benzochinonketal **76** eignet sich als ein gutes Dienophil bei den folgenden Diels-Alder-Reaktionen. Durch die Verwendung der verschiedenen Diene können diverse Palmarumycin-Derivate synthetisiert werden. Dieser Oxidationsschritt läuft unter vergleichsweise milderden Reaktionsbedingungen ab.

Neben aktivem Mangandioxid wurde Periodan (PhI(OAc)_2 , PIDA=Phenyl iodine diacetate) als alternatives Oxidationsreagenz verwendet (**Schema 3.4**). Allerdings

lieferte die Cyclisierung mit PIDA lediglich eine 23 %ige Ausbeute. Der Literaturwert der Ausbeute (65 %) konnte nicht bestätigt werden. Aus diesem Grund wurde das aktive Mangandioxid als Oxidationsmittel verwendet.

3.2. Synthese der Diene

Nach der erfolgreichen Synthese des Benzochinonketals **76** sollten geeigneten Diene für die Diels-Alder Reaktionen gefunden werden. Dafür wurden die Diene **77**, **131**, **132** und **133** verwendet (Abb. 3.1). Das 1-Methoxy-3-trimethylsilyloxy-1,3-butadien (**77**), welches mehr unter dem Namen Danishefsky-Dien bekannt ist, war kommerziell erhältlich. Das präparativ hergestellte Dimethyl(1-methyl-3-vinylcyclohex-3-enyl)(phenyl)silan (**133**) war in unserem Arbeitskreis in genügender Menge vorhanden und wurde ebenfalls als Dien eingesetzt.

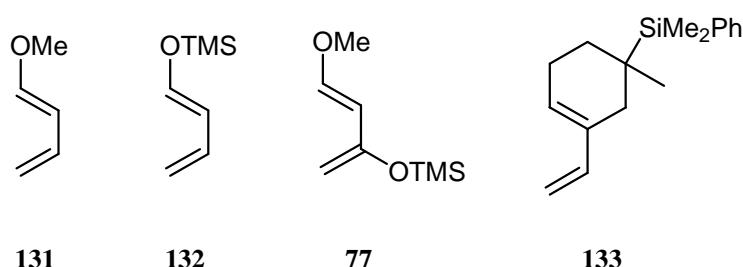
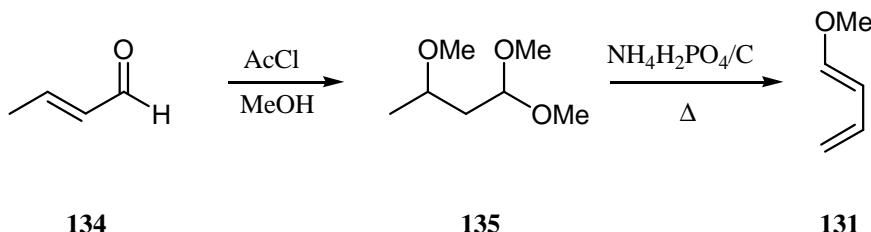


Abb. 3.1: Diene für Diels-Alder-Reaktionen.

Die Darstellung des 1-Trimethylsilyloxy-1,3-butadiens (**132**) erfolgte nach einer Vorschrift von W. Hertler^[84] und K. Krohn^[48]. Der Crotonaldehyd (**134**) wird mit $ZnCl_2$ in Trimethylamin und Trimethylsilylchlorid versetzt.



Schema 3.5: Herstellung des 1-Methoxy-1,3-butadiens (**131**).

Das 1-Methoxy-1,3-butadien (**131**) wurde ausgehend vom Crotonaldehyd (**132**) über zwei Stufen hergestellt. Zunächst wurde die HCl-haltige Methanolösung vorbereitet. Dazu wurde Acetylchlorid unter starkem Rühren bei $0^\circ C$ in trockenem Methanol zugetropft. Dann wurde zur HCl-haltigen Lösung bei Raumtemperatur Crotonaldehyd gegeben und dann unter Rückfluss ca. 70 h gekocht^[104]. Die farblose Lösung des 1,1,3-Trimethoxybutans (**135**) erhält man nach Aufarbeitung und Reinigung durch Destillation in einer Ausbeute von 44 %.

Im zweiten Reaktionsschritt wurde das Zwischenprodukt **135** mit Aktivkohle und Ammoniumdihydrogenphosphat ($\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$) versetzt und die Mischung über eine Vigreux-Kolonne destilliert^[105]. Das 1-Methoxy-1,3-butadien (**131**) wurde als eine viskose Lösung in einer Ausbeute von 69 % isoliert (**Schema 3.5**). Das Dien **131** wurde ebenso in der Arbeitsgruppe von Krohn durch K. Tolkiehn^[85] synthetisiert.

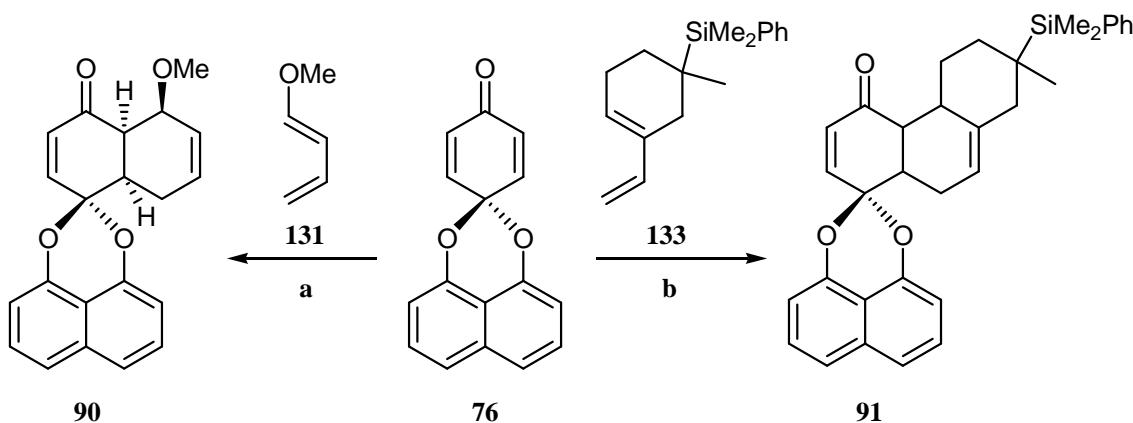
3.3. Diels-Alder Synthesen

Die Diels-Alder Reaktion ist eine wichtige Reaktion in der Organischen Chemie zum Aufbau von komplexen Strukturen. Bei der Synthese der Palmarumycine spielt sie ebenfalls eine entscheidende Rolle. Die Bildung der verschiedenen Palmarumycinstrukturen können unter Anwendung der unterschiedlichen Diene durch Diels-Alder Reaktionen ermöglicht werden. Aus diesem Grund wurden die in **Abb. 3.1** gezeigten Diene **77**, **131**, **132** und **133** mit dem Benzochinonketal **76** umgesetzt.

3.3.1. Darstellung von Diels-Alder Produkten **90** und **91**

Dabei kamen nicht nur verschiedene Lösungsmittel zum Einsatz, sondern auch zahlreiche Katalysatoren^[86,87,88] und verschiedene Basen^[89,90]. Auch Reaktionen unter Druck^[91,92,93] wurden ausgiebig untersucht.

Das viskose 1-Methoxy-1,3-butadien (**131**) wurde ohne Verwendung von Lösungsmittel („neat-Bedingungen“) mit dem Benzochinonketal **76** versetzt. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur gerührt und der Reaktionsverlauf mittels Dünnschichtchromatographie überprüft. Das polare Diels-Alder Produkt **90** wurde nach ca. 4-5 tägiger Reaktionszeit und durch säulenchromatographische Reinigung in Form eines gelben Feststoffes mit einer Ausbeute von 95 % erhalten (**Schema 3.6**).

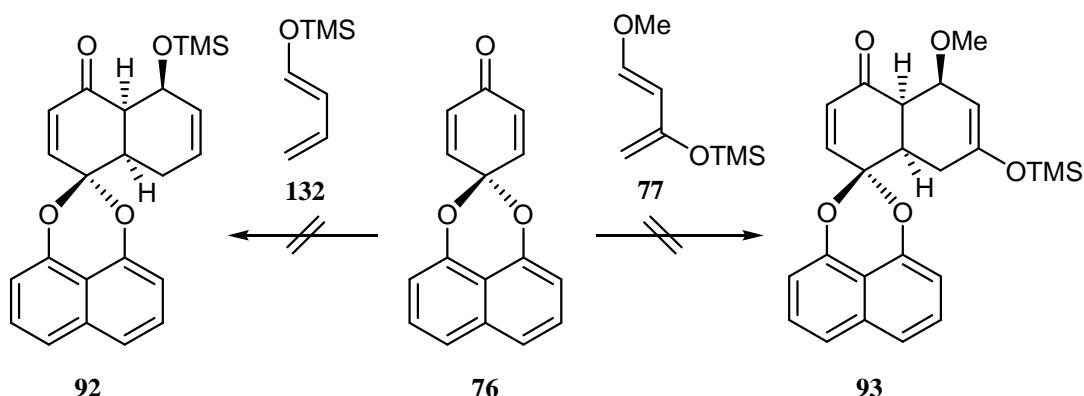


Schema 3.6: Synthese der Palmarumycine **90** und **91**. a) 4-5 d, RT, 95 %; b) 2d, RT, 90 %.

Die Diels-Alder Reaktion zwischen Dimethyl(1-methyl-3-vinylcyclohex-3-enyl)(phenyl)silan (**133**) und das Dienophil **76** lieferte unter den gleichen Reaktionsbedingungen und nach 48 h das Produkt **91** in 90%iger Ausbeute (**Schema 3.6**).

3.3.2. Darstellungsversuche der Diels-Alder Produkte **92** und **93**

Da mit verschiedenen Dienen durch Diels-Alder Reaktionen interessante Palmarumycine hergestellt werden können, wurden unterschiedliche Diene verwendet. Zu diesem Zweck wurden die Reaktionen von zwei Silyl-Dienen untersucht. Die Reaktion des käuflichen Danishefsky-Diens **77** und des synthetisierten 1-Trimethylsilyloxy-1,3-butadiens (**132**) mit dem Benzochinon-ketal **76** wurden ebenfalls bei Raumtemperatur und unter neat-Bedingungen durchgeführt. Allerdings führten beide Reaktionen nicht zu dem gewünschten Ergebnis. Trotz des Erhitzen der Reaktionsmischung bis auf 80-90 °C konnte die Darstellung der Palmarumycine **92** und **93** nicht erreicht werden (**Schema 3.7**). Es ist bemerkenswert, dass sich die Silyl-Diene offenbar für die Palmarumycine nicht gut eignen.



Schema 3.7: Diels-Alder Reaktionen des Benzochinonketals **76** mit den Dienen **77** und **132**.

Das 5-Methoxy-4a,5,8,8a-pentahydro-spiro[naphthalin-1,2'-naphto[1,8-de][1,3]-dioxin]-4-on (**90**) wurde aufgrund seiner guten Ausbeute und interessanten Struktur in den folgenden Derivatisierungs-Reaktionen als Ausgangsverbindung angewendet.

3.4. Funktionalisierung des Diels-Alder Produktes **90**

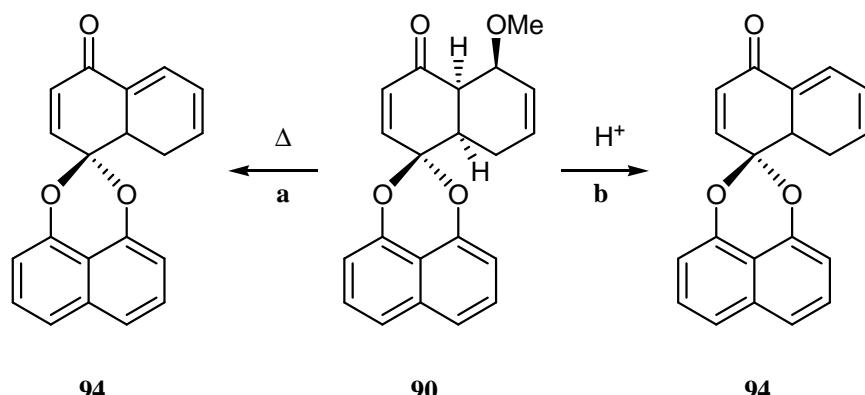
Nach den Diels-Alder Reaktionen hat sich das 5-Methoxy-4a,5,8,8a-pentahydro-spiro[naphthalin-1,2'-naphto[1,8-de][1,3]dioxin]-4-on (**90**) für die Untersuchung der Palmarumycin-Synthese und ihren Funktionalisierungen als beste Wahl herausgestellt. Neben einer Methoxygruppe enthält Produkt **90** sowohl eine α,β -ungesättigte Carbonylfunktionalität als auch eine isolierte Doppelbindung, welche in vielfältiger Weise weiter funktionalisiert werden kann.

3.4.1. Darstellung des Eliminierungsproduktes **94**

Zur weiteren Umsetzung des Benzochinonketals **90** konnte man die Anwesenheit der Methoxygruppe zur Nutze machen. So gelang die Synthese des 8,8a-Trihydro-spiro[naphthalin-1,2'-naphto[1,8-de][1,3]dioxin]-4-ons (**94**) durch Abspaltung der Methoxygruppe (**Schema 3.8**). Die Demethoxylierung von **90** wurde über zwei unterschiedliche Methoden durchgeführt. Bei der ersten Methode, welche im Arbeitskreis von Krohn durch Frau Dr. Altun angewendet wurde, wurde das Produkt **94** durch thermische Eliminierung dargestellt. Dafür wurde die Verbindung **90** in Xylol gelöst und unter Rückfluss zwei Tage lang gekocht. Das 8,8a-Trihydro-spiro[naphthalin-1,2'-naphto[1,8-de][1,3]dioxin]-4-on (**94**) wurde mit einer Ausbeute von 72 % erhalten.

Die Demethoxylierung von **90** wurde auch bei den Versuchen zur Oximsynthese unter Verwendung von Hydroxylaminhydrochlorid ($(\text{NH}_2\text{OH})\text{HCl}$) beobachtet. Danach wurde das Alken **94** gezielt durch eine säurekatalysierte Reaktion mit TMSCl in Dichlormethan synthetisiert. Im Vergleich zur thermischen Eliminierung lieferte diese Methode das gelbe Produkt **94** unter mildereren Reaktionsbedingungen und mit besserer Ausbeute (95 %) (**Schema 3.8**).

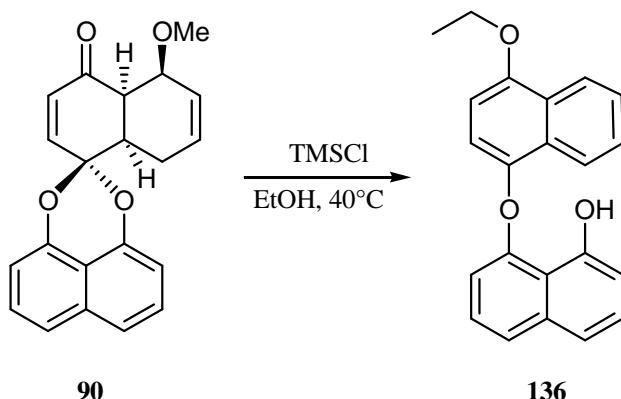
Das konjuguierte Olefin **94** bietet wegen der Doppelbindungen Möglichkeit zu weiteren Derivatisierungen.



Schema 3.8: Thermische und säurekatalysierte Darstellung von **94**. a) Xylool, Rückfluss, 2d, 72%; b) TMSCl , CH_2Cl_2 , 4h, 95%.

3.4.2. Darstellung des Ethylethers **136**

Die ursprünglich für die Oximsynthese gedachten Reaktionen lieferten neben dem Alken **94** die Verbindung auch 8-(4-Ethoxynaphthalin-1-yloxy)naphthalin-1-ol (**136**). Die Reaktion lief mit Trimethylsilylchlorid in Ethanol bei $40\text{ }^\circ\text{C}$. Nach etwa 6 Stunden erhielt man 8-(4-Ethoxynaphthalin-1-yloxy)naphthalin-1-ol (**136**) mit einer Ausbeute von 68 % in Form eines weißen Feststoffs (**Schema 3.9**). Das Produkt **136** wurde möglicherweise erst durch Eliminierung dann durch Aromatisierung und durch anschließende Ethylierung von **90** erhalten.

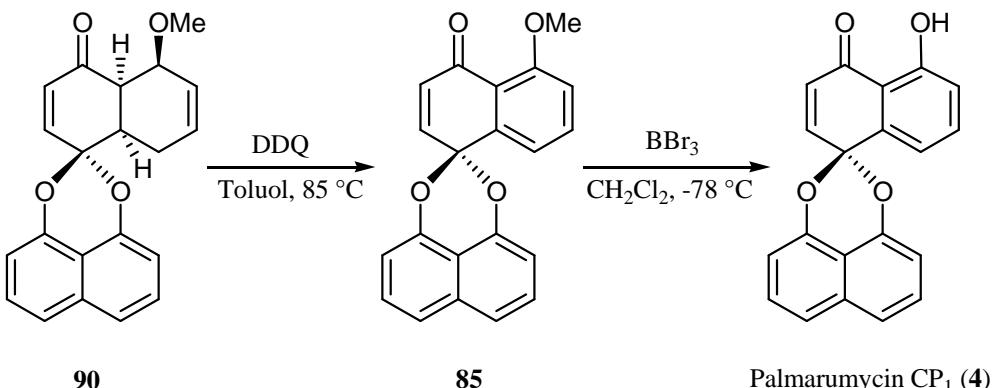


Schema 3.9: Darstellung von 8-(4-Ethoxynaphthalin-1-yloxy)naphthalin-1-ol (**136**).

3.4.3. Darstellung der Produkte **85** und Palmarumycin **CP₁** (**4**)

Um solche Aromatisierungsreaktionen erfolgreich durchführen zu können, sind in der Literatur verschiedene Reagenzien wie Natriumbicarbonat^[59,94], Natronlauge/Luft^[95,96] oder DDQ^[55,79,97,] (2,3-Dichlor-4,5-dicyanobenzochinon) verwendet worden. Zur Aromatisierung des Diels-Alder Produktes **90** kam das schon von Barrett^[97] benutzte DDQ als Oxidationsreagenz zum Einsatz.

Die Verbindung **90** wurde unter Rückfluss in Toluol mit fast quantitativer Ausbeute (95 %) zum Produkt 5-Methoxy-spiro[naphthalin-1,2'-naphto[1,8-de][1,3]dioxin]-4-on (**85**) aromatisiert (**Schema 3.10**).

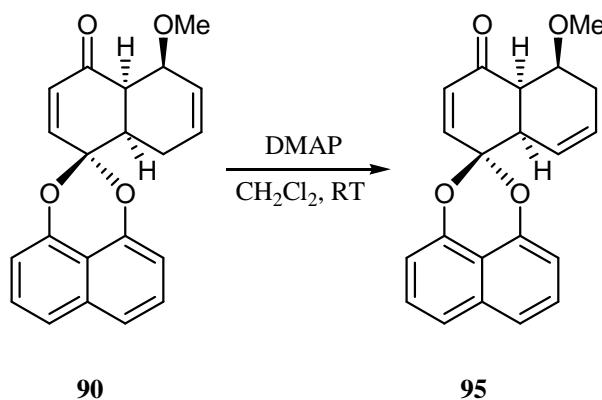


Schema 3.10: Aromatisierung von **90** und anschließende Synthese von Palmarumycin **CP₁** (**4**).

Im anschließenden Reaktionsschritt fand die Demethylierung von **85** statt. Zur Abspaltung der Methylgruppe wurde der Methoxyether **85** mit einer BBr_3 -Lösung und bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ versetzt. Die Verbindung, die unter dem Namen Palmarumycin **CP₁** (**4**) bekannt ist, wurde mit einer Ausbeute von 95 % erhalten (**Schema 3.10**). Im nächsten Kapitel wird die enantioselektive Epoxidierung von Verbindungen **85** und **4** beschrieben.

3.4.4. Darstellung des Produktes 95

Das 5-Methoxy-4a,5,8,8a-pentahydro-spiro[naphthalin-1,2'-naphto[1,8-*de*][1,3]-dioxin]-4-on (**90**) bot die Möglichkeit, eine Isomerisierungsreaktion durchzuführen. Die Umlagerung der Doppelbindung der Verbindung **90** nach C-6 und C-7 erfolgte durch Anwendung von katalytischen Mengen an 4-(*N,N*)-Dimethylaminopyridin (DMAP) in trockenem Dichloromethan. Das Reaktionsgemisch wurde zwei Tage lang bei Raumtemperatur gerührt und der Reaktionsverlauf mittels Dünnschicht-chromatographie verfolgt. Nach der säulenchromatographischen Reinigung konnte das unpolare 5-Methoxy-4a,5,6,8a-pentahydro-spiro[naphthalin-1,2'-naphto[1,8-*de*][1,3]dioxin]-4-on (**95**) als weißer Feststoff mit 70 %iger Ausbeute isoliert werden (**Schema 3.11**).



Schema 3.11: Darstellung von **95** durch Isomerisierungsreaktion mit DMAP.

Die vielversprechende Struktur des Isomerisierungsproduktes **95** eröffnet neue Möglichkeiten zu weiteren Transformationen und damit auch zur Synthese der anderen Palmarumycin-Derivate. In den folgenden Kapiteln werden diese Verbindungen vorgestellt.

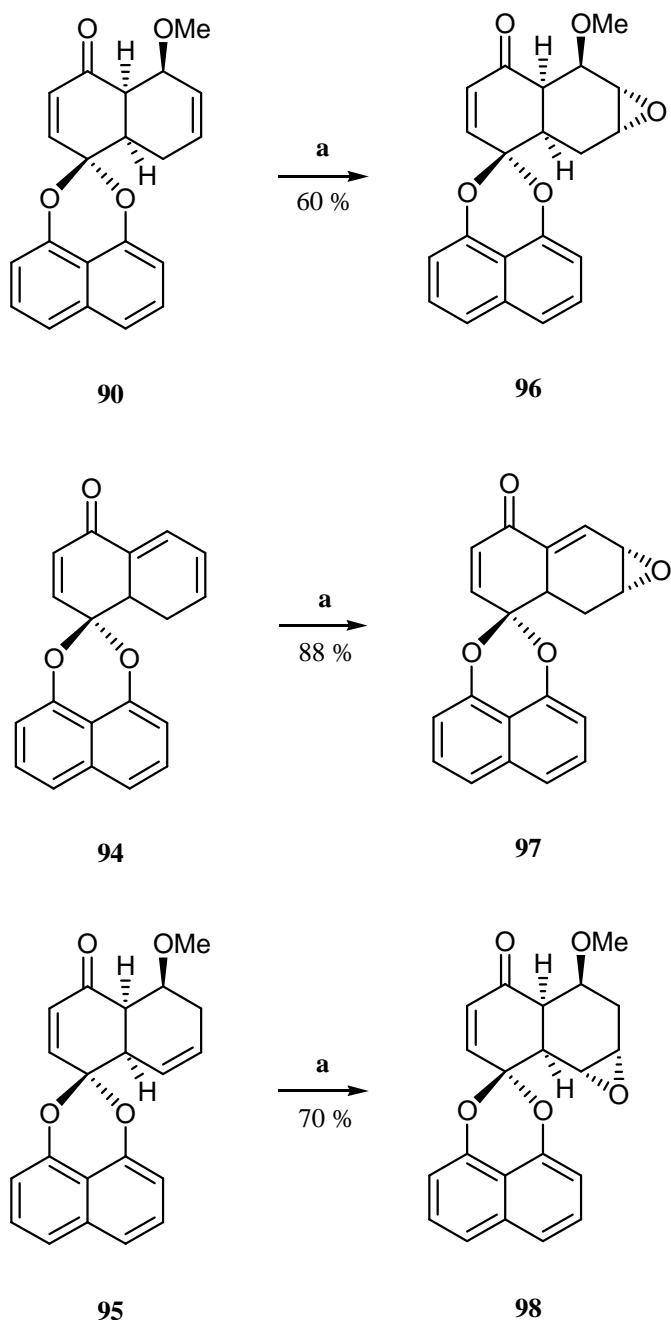
3.5. Epoxidierung

Eine beachtliche Zahl der bisher isolierten Spirobisnaphthaline besitzt Epoxid-Gruppen. Diese Funktion ist neben anderen biologischen Aktivitäten vor allem für die cytotoxische Eigenschaft verantwortlich. Aus diesem Grund sind die Synthese und die Untersuchung solcher Verbindungen von großer Bedeutung. Hierfür wurden das bereits hergestellte Diels-Alder-Produkt **90** und seine Derivate **4**, **85**, **94** und **95** verwendet. Um eine regioselektive Epoxidierung durchführen zu können, wurden in unserem Arbeitskreis von Frau Dr. Altun zwei unterschiedlich ausgereifte Methoden angewendet. Zur regioselektiven Epoxidierung der Verbindungen **90**, **94** und **95** kamen die Reagenzien wie *m*-Chlorperbenzoësäure (*m*-CPBA)^[98] und *tert*-Butylhydroperoxid (TBHP)^[97] zum Einsatz. Die enantioselektiven Epoxidierungen der Palmarumycine **4** und **85** erfolgten unter Verwendung von chiralen Katalysator *N*-Benzylcinchoniumchlorid (**140**) und TBHP.

3.5.1. Darstellung der Epoxide **96**, **97** und **98** mit *m*-CPBA

Das Alken **90** bietet zwei mögliche Stellen, wo eine Epoxidierung stattfinden kann. Um die Doppelbindung an C-6 und C-7 des Diels-Alder-Produktes **90** selektiv zu epoxidieren, wurde *m*-CPBA in trockenem CH₂Cl₂ in stöchiometrischen Mengen eingesetzt. Die Reaktion erfolgte unter Argonatmosphäre und bei Raumtemperatur. Der Reaktionsverlauf wurde dünnenschichtchromatographisch verfolgt. Nach beendeter Reaktion wurde das Reaktionsgemisch mit wässrigem Na₂S₂O₄ ausgeschüttelt und die entstandene *m*-Chlorbenzoësäure mit NaHCO₃ neutralisiert. Nach der säulenchromatographischen Reinigung wurde das 4a,5,6,7,8,8a-Heptahydro-5-methoxyspiro[(6,7-epoxynaphthalin)-1,2'-naphto[1,8-*de*][1,3]dioxin]-4-on (**96**) mit einer Ausbeute von 60 % als ein weißer Feststoff erhalten (**Schema 3.12**).

In der zweiten Reaktion wurde die Epoxidierung des konjugierten Alkens **94** durchgeführt. Obwohl Palmarumycin **94** drei konjugierte Doppelbindungen hat, wurde erwartungsgemäß die Doppelbindung an C-6 und C-7 selektiv epoxidiert. In Anlehnung an die oben beschriebenen Reaktionsvorschrift wurde 6,7,8,8a-Pentahydro-spiro[(6,7-epoxynaphthalin)-1,2'-naphto[1,8-*de*][1,3]dioxin]-4-on (**97**) mit einer Ausbeute von 88 % in Form eines gelben Feststoffs erhalten (**Schema 3.12**).



Schema 3.12: Synthese der Epoxide **96-98** mit *m*-CPBA. a) *m*-CPBA, CH_2Cl_2 , RT.

Die Epoxidierungsreaktion von Palmarumycin **95** mit *m*-CPBA führte zum 5-Methoxy-4a,5,6,7,8,8a-heptahydro-spiro[(7,8-epoxynaphthalin)-1,2'-naphto[1,8-de][1,3]dioxin]-4-on (**98**). Der Reaktionsverlauf wurde ebenfalls dünnenschichtchromatographisch verfolgt und anschließend analog zur Reaktion von **90** aufgearbeitet. Nach der Reinigung durch Säulenchromatographie wurde das Epoxid **98** als ein weißer Feststoff mit einer Ausbeute von 70 % isoliert (**Schema 3.12**).

3.5.2. Darstellung der Epoxide **100**, **137-139** mit TBHP

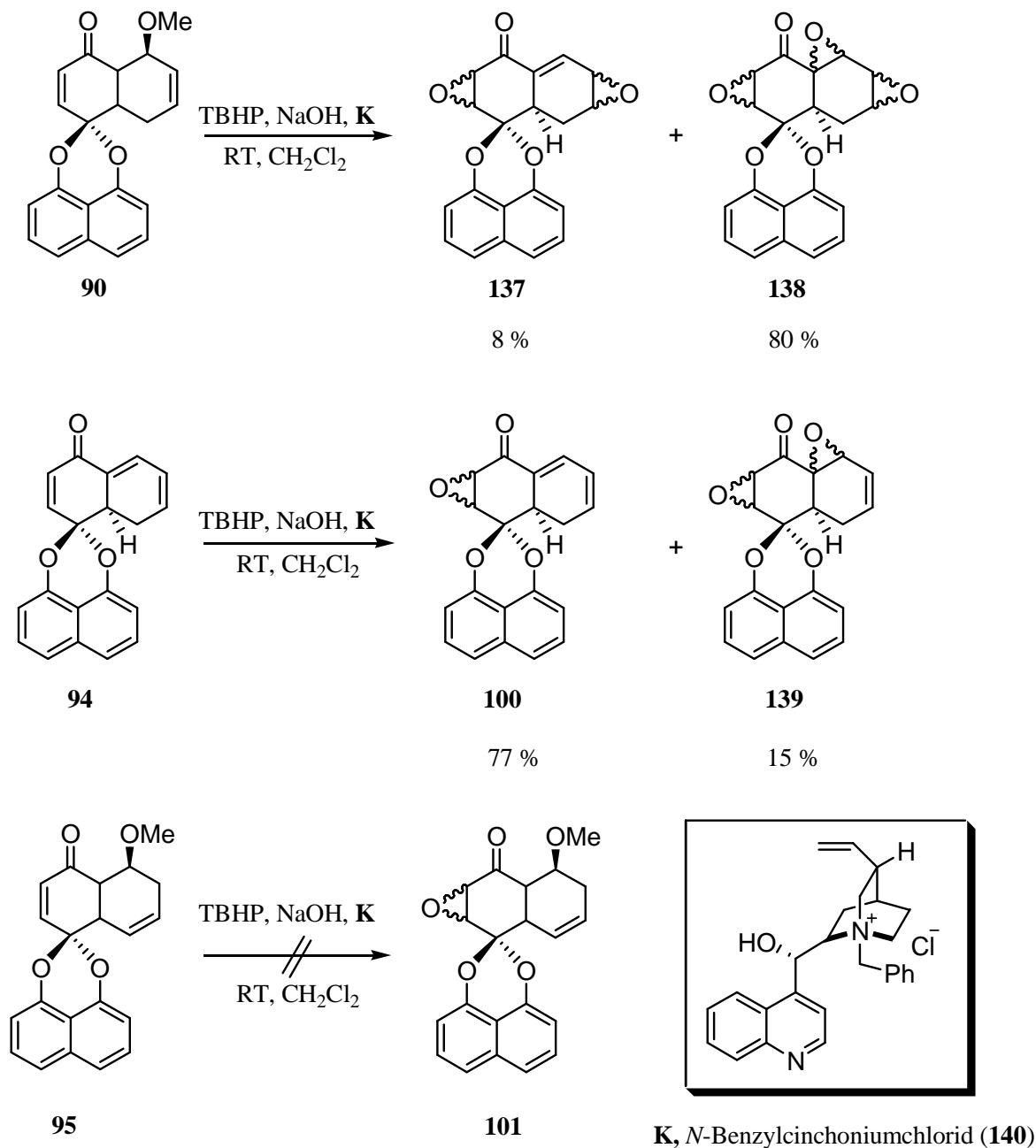
Nach der erfolgreichen Synthese der Epoxide **96-98** mit *m*-CPBA sollten nun die Verbindungen **90**, **94** und **95** mit *tert*-Butylhydroperoxid epoxidiert werden. Zunächst wurde das Diels-Alder Produkt **90** in Dichlormethan gelöst und mit dem Katalysator *N*-Benzylcinchoniumchlorid (**140**), H₂O und einem zehnfachen molaren Überschuss von TBHP in Dichlormethan-Lösung umgesetzt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit NaOH versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Der Reaktionsverlauf wurde per Dünnschicht-chromatographie verfolgt und die Reaktionsmischung nach der vollständigen Umsetzung mit HCl neutralisiert. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung konnten zwei Produkte **137** und **138** isoliert werden.

Die Epoxidierungsreaktion des Alkens **90** liefert Diepoxid **137** und Triepoxid **138**. Nach der Reaktion konnte man feststellen, dass die beiden Produkte nach der Abspaltung der Methoxygruppe entstehen. Dieses Ergebnis wurde im Kapitel 3.4.1 schon beschrieben und zeigt, dass die Verbindung **90** in saurem Milieu sehr labil ist. Diese Eigenschaft wurde hier nochmal bestätigt (**Schema 3.8**).

2,3,6,7,8,8a-Heptahydro-spiro[(2,3-6,7-diepoxy-naphthalin)-1,2'-naphto[1,8-*de*][1,3]dioxin]-4-on (**137**) wurde in Form eines weißen Feststoffes und mit einer Ausbeute von 8 % und 2,3,5,6,7,8,8a-Oktahydro-spiro[(2,3-4a,5-6,7-triepoxy-naphthalin)-1,2'-naphto[1,8-*de*][1,3]dioxin]-4-on (**138**) in Form eines weißen Feststoffes und mit einer Ausbeute von 80 % erhalten (**Schema 3.13**). Das Verhältnis der Ausbeute von Di- und Triepoxid kann durch die eingesetzte Menge von Peroxid (TBHP) beeinflusst werden.

Die Reaktion von Verbindung **94** wurde analog zur obigen Epoxidierungsreaktion durchgeführt. Allerdings wurde bei dieser Reaktion ein dreifacher molarer Überschuss von TBHP eingesetzt. Nach ähnlicher Aufarbeitung und Reinigung konnten hier das Epoxid **100** und das Diepoxid **139** isoliert werden.

Als erstes wurde 2,3,8,8a-Pentahydro-spiro[(2,3-epoxy-naphthalin)-1,2'-naphto[1,8-*de*][1,3]dioxin]-4-on (**100**) in Form eines weißen Feststoffes und mit einer Ausbeute von 77 % erhalten. Neben dem Epoxid wurde das 2,3,5,8,8a-Hexahydro-spiro[(2,3-4a,5-diepoxy-naphthalin)-1,2'-naphto[1,8-*de*][1,3]dioxin]-4-on (**139**) als ein weißer Feststoff mit einer Ausbeute von 15 % isoliert (**Schema 3.13**).



Schema 3.13: Synthese der Epoxide **137**, **138**, **100** und **139** mit TBHP.

Die Epoxidierungsreaktion von Palmarumycin **95** wurde unter den gleichen Reaktionsbedingungen durchgeführt. Allerdings führte diese Reaktion nicht zum gewünschten Ergebnis. Trotz der Erhöhung an eingesetzten Mengen von Peroxid (TBHP) und längerer Reaktionszeit konnte keine Veränderung beobachtet werden. Gemäß der dünnenschichtchromatographischen Untersuchung wurde festgestellt, dass das Edukt unverändert blieb.

3.5.3. Enantioselektive Epoxidierungen von **4** und **85**

Ziel dieses Abschnitts war es zunächst, die Palmarumycine **4** und **85** herzustellen und die enantioselektiven Epoxidierungen an diesen Verbindungen durchzuführen, um dann die Ergebnisse der Reaktionen miteinander zu vergleichen.

Die Epoxidierung von **85** wurde bereits von Frau Dr. Altun mit einem Enantiomerenüberschuß von 32 % ee und einer Ausbeute von 61 % durchgeführt^[15]. Die Reaktion erfolgte nach der Barrett-Methode^[97] und unter Anwendung des chiralen Katalysators *N*-Benzylcinchoniumchlorid (**140**)^[99,100].

Der chirale Katalysator **140** wurde in unserem Arbeitskreis von Dr. Ahmed zur Verfügung gestellt.

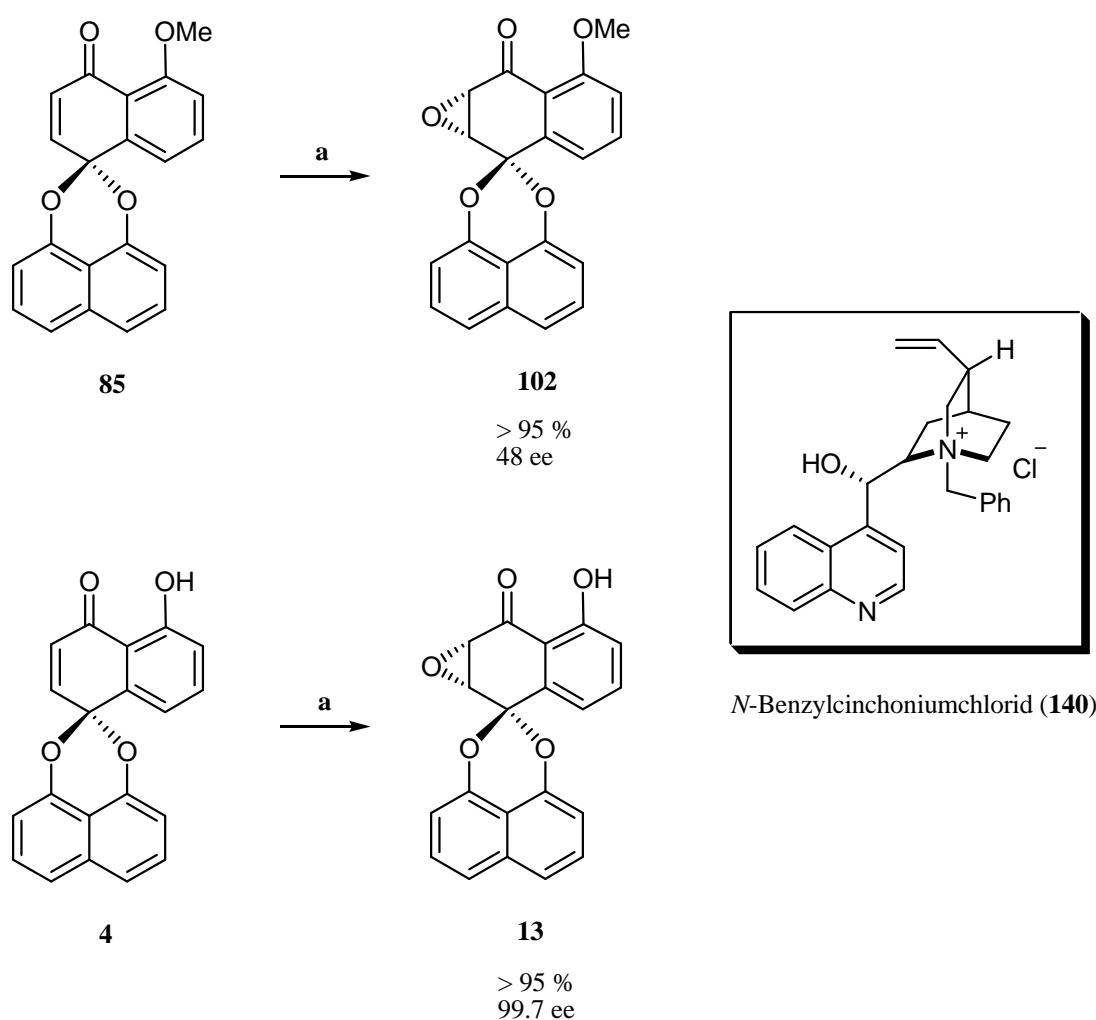
5-Methoxy-spiro-[naphthalin-1,2'-naphto[1,8-de][1,3]dioxin]-4-on (**85**) wurde in Dichlormethan gelöst und erst mit *N*-Benzylcinchoniumchlorid (**140**) und dann mit TBHP in Dichlormethan umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur gerührt und der Reaktionsverlauf per Dünnschichtchromatographie kontrolliert. Nach der vollständigen Umsetzung wurde das Reaktionsgemisch aufgearbeitet und das Produkt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt. 5-Methoxy-2,3-dihydro-spiro[(2,3-epoxynaphthalin)-1,2'-naphto[1,8-de][1,3]dioxin]-4-on (**102**) wurde mit einer Ausbeute von 96 % und in Form eines gelben Feststoffes erhalten (**Schema 3.14**).

Der Enantiomerenüberschuß (ee-Wert) wurde durch die Bestimmung des Drehwertes mittels eines Polarimeters ermittelt. Nach der Untersuchung lag dieser Wert bei $[\alpha]_D^{20} = -140.3^\circ$ und damit war der Enantiomerenüberschuß 48 % ee (Lit.:^[93] $[\alpha]_D^{20} = -291.3^\circ$ der hochgerechnete Wert für das enantiomerenreine Produkt).

Wie im Kapitel 3.4.3 beschrieben, wurde das Phenol **4** durch Demethoxylierung von **85** dargestellt (**Schema 3.10**). Die enantioselektive Epoxidierung von **4** gelang unter Anwendung der gleichen Methode wie bei der Verbindung **85**. 5-Hydroxy-2,3-dihydro -spiro[(2,3-epoxynaphthalin)-1,2'-naphto[1,8-de][1,3]dioxin]-4-on (**13**) wurde mit einer quantitativen Ausbeute (99 %) und in Form eines gelben Feststoffes isoliert. Der Drehwert für das Epoxid **13** war bei $[\alpha]_D^{20} = -340^\circ$ und damit war der Enantiomerenüberschuß rein rechnerisch 99.7 % ee

(Lit.:^[93] $[\alpha]_D^{20} = -341^\circ$ die hochgerechnete Wert für das enantiomerenreine Produkt).

Das Ergebnis von Frau Dr. Altun konnte reproduziert werden und die Ausbeute an Palmarumycin **85** konnte durch Einsatz eines fünfzehnfachen molaren Überschusses an TBHP und mit dem chiralen Katalysator *N*-Benzylcinchoniumchlorid (**140**) von 61 % auf 96 % verbessert werden. Der Enantiomerenüberschuß (ee-Wert) wurde von 32 % ee auf 48 % ee erhöht. Bei der Epoxidierung der beiden Palmarumycine wurde festgestellt, dass das Hydroxy-Produkt **4** (99 %, 99.7 % ee) bessere Ergebnisse als das Methoxy-Produkt **85** (96 %, 48 % ee) lieferte. Diese Feststellung stimmt mit den Ergebnissen von Barett zu.



Schema 3.14: Enantioselektive Epoxidierung der Palmarumycine **85** und **4** mit dem Katalysator **140**. a) *N*-Benzylcinchoniumchlorid (**140**), TBHP, NaOH, H₂O, CH₂Cl₂, RT

In der Tabelle 3.1 werden die Ergebnisse der biologischen Untersuchung von einigen bisher hergestellte Palmarumycin-Derivate zusammengefasst. Diese Verbindungen wurden gegen das Gram-negative *Escherichia coli* (Ec), das Gram-positive Bakterium *Bacillus megaterium* (Bm) und den Pilz *Microbotryum violaceum* (Mv) getestet.

Alle Verbindungen waren bioaktiv und viele von denen zeigten gegen das *Bacillus m.* wachstumshemmende Wirkung (WH). Gegen das *Bacillus m.* und gegen den Pilz *Microbotryum v.* lieferte das Epoxid **97** beste Ergebnisse. Die anderen Verbindungen zeigten von gut bis sehr gute antibakterielle und anti fungische Aktivitäten(**Tabelle 3.1**).

Tabelle 3.1: Ergebnisse der biologischen Untersuchungen der Palmarumycin-Derivate.

Substanzen Nr.	C [mg/ml]	<i>Escherichia coli</i>	<i>Bacillus megaterium</i>	<i>Microbotryum violaceum</i>
136	1.0	9	WH 7	7
91	1.0	7	WH 10	9
102	1.0	9	WH 15	10
97	1.0	10	15	23
137	1.0	7	12	10
100	1.0	9	WH 9	10
13	1.0	10	15	13
129	1.0	7	WH 9	9

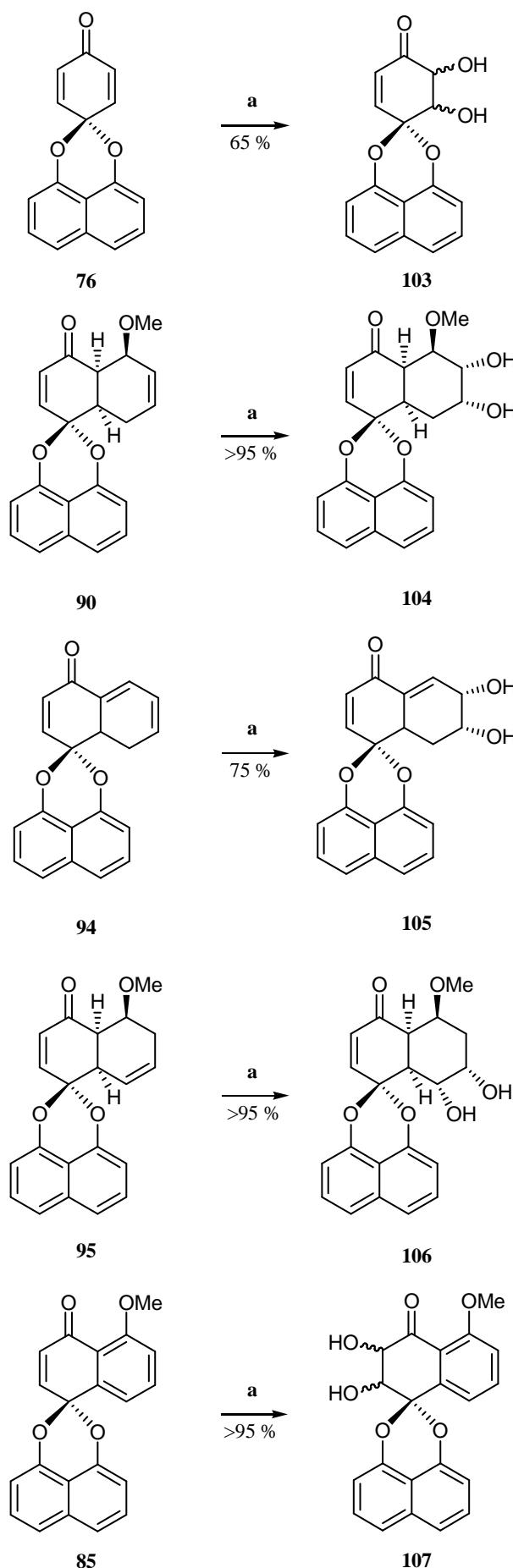
3.6. Darstellung der Diole 103-107

Im vorliegenden Abschnitt sollte die Dihydroxylierung von den bisher hergestellten Verbindungen wie Benzochinonketal **76**, Diels-Alder Produkt **90** und seine Derivate **85**, **94** und **95** untersucht werden. Ferner sollten aus die Reaktionen resultierenden Diole **103-107** auf ihre biologische Aktivität gegen das Gram-negative *Escherichia coli* (Ec), das Gram-positive Bakterium *Bacillus megaterium* (Bm) und den Pilz *Microbotryum violaceum* (Mv) getestet werden.

In diesem Zusammenhang wurden alle fünf Dihydroxylierungsreaktionen unter den gleichen Reaktionsbedingungen durchgeführt^[106].

Zunächst wurde das jeweilige Alken in THF gelöst und mit *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid (NMO) und H₂O versetzt. Diese Mischung wurde dann zu einer OsO₄-Lösung in *tert*-BuOH gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur gerührt und der Reaktionsverlauf dünnenschichtchromatographisch verfolgt. Nach beendeter Reaktion wurde zur Reaktionsmischung Dichlormethan gegeben und mit wässrigem Na₂S₂O₃, H₂O und gesättigtem wässrigem NaCl gewaschen. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Na₂SO₄ wurde das jeweilige Diol säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt.

Nach der Dihydroxylierungsreaktionen konnten insbesondere bei den Synthesen der Diole **104**, **106** und **107** gute Resultaten erzielt werden. Die Darstellung dieser Diole gelang mit quantitativen Ausbeuten und in kürzeren Reaktionszeiten. Nach 48 h wurden das Benzochinon-5,6-diol (**103**) in Form eines gelben Feststoffes und mit einer Ausbeute von 65 % und das 6,7,8,8a-Pentahydro-spiro[naphthalin-1,2'-naphto[1,8-de][1,3]dioxin]-4-on-6,7-diol (**105**) als gelber Feststoff und mit einer Ausbeute von 75 % erhalten. Die Diolverbindungen **104**, **106** und **107** wurden nach acht Stunden jeweils mit nahezu quantitativen Ausbeuten (> 95 %) und als weiße Feststoffe isoliert (**Schema 3.15**).



Schema 3.15: Synthese der Diole **103-107**. a) OsO_4 in *tert*-BuOH, NMO, H_2O , THF, RT.

Nach der gelungenen Synthese der Diole **103-107** wurden diese Verbindungen an der Technischen Universität Braunschweig in der Arbeitsgruppe von Frau Dr. Schulz getestet. Die Ergebnisse der biologischen Untersuchungen sind in der Tabelle 3.1 zusammengefasst. Alle Diole **103-107** zeigten interessante biologische Aktivitäten.

Von allen Verbindungen war das Diol **105** die wirksamste Verbindung und es zeigte gegen das Gram-negative *Escherichia coli* gute und gegen das Gram-positive *Bacillus megaterium* exzellente antibakterielle Wirkung und gegen den Pilz (*Microbotryum violaceum*) sehr gute antifungische Aktivität (**Tabelle 3.1**). Die anderen Diole zeigten gute und vielversprechende Aktivitäten. Gegen *Bacillus megaterium* hatten die Diole **104**, **106** und **107** wachstumshemmende (WH) Eigenschaften.

Tabelle 3.2: Ergebnisse der biologischen Untersuchungen der Diole **103-107**.

Diole	C [mg/ml]	<i>Escherichia coli</i>	<i>Bacillus megaterium</i>	<i>Microbotryum violaceum</i>
103	1.0	10	12	10
104	1.0	7	WH 9	9
105	1.0	9	20	18
106	1.0	7	WH 7	10
107	1.0	10	WH 12	8

Die synthetisierten Produkte **103-107** sollten nun durch die Herstellung von Acetalen und Veresterungsreaktionen zu den entsprechenden Produkten weiter derivatisiert werden.

3.7. Darstellung der Acetonide **108**, und **110-112**

Die erfolgreiche Darstellung der Diole **103-107** eröffnete den Weg zur Synthese der neuen Palmarumycin-Derivate. Zu diesem Zweck wurde versucht diese Verbindungen zu schützen. Die Bildung der Acetonide erfolgte mit 2,2-Dimethoxypropan in Aceton und 60 %iger Perchlorsäure^[107]. Die Reaktionen wurden unter Eiskühlung durchgeführt und die Reaktionszeiten lagen zwischen sechs und zwölf Stunden. Nach der vollendeten Reaktion wurde die Reaktionsmischung mit konz. NH₄OH neutralisiert und 30 min weiter gerührt. Nach dem

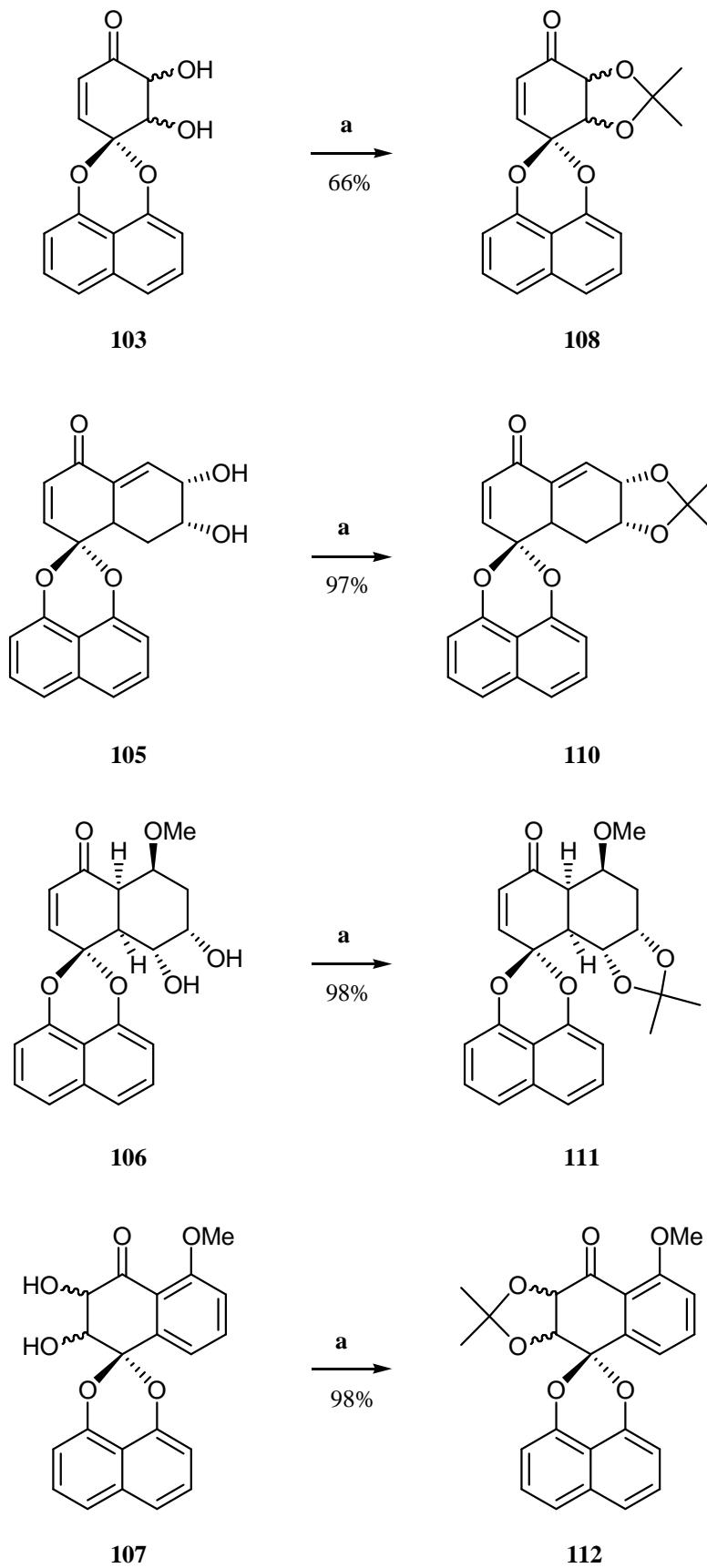
Entfernen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt.

Durch die Anwendung dieser Methode gelang die Darstellung der Acetonide **110-112** in nahezu quantitativen Ausbeuten (> 97 %). Das Benzochinonketal-5,6-acetonid (**108**) konnte mit einer Ausbeute von 66 % hergestellt werden (**Schema 3.16**). Die Reaktion des Diols **104** führte nicht zum gewünschten Produkt **109**, sondern zum Acetonid **110**, welches durch die Eliminierung der Methoxygruppe von **109** entstanden sein könnte (**Schema 3.17**).

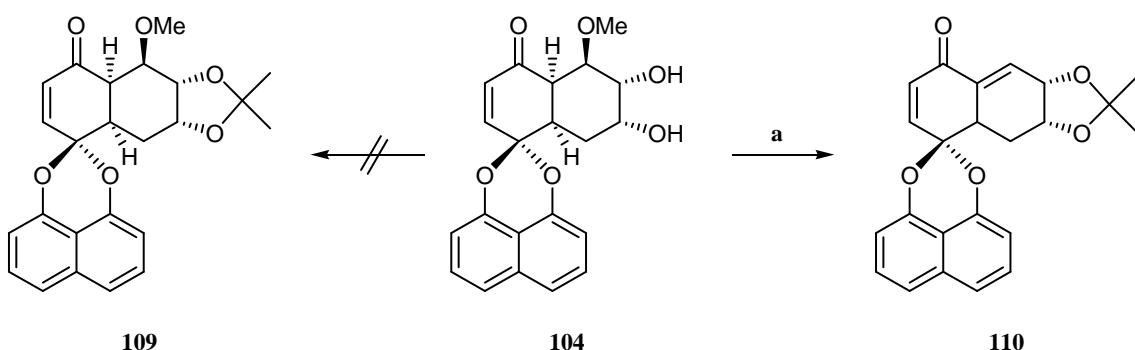
Die Substanzen **110-112** wurden auf ihre biologische Wirkung untersucht und das Ergebnis dieser Tests zeigte, dass alle drei Verbindungen aktiv waren. 6,7,8,8a-Pentahydro-spiro[naphthalin-1,2'-naphto[1,8-de][1,3]dioxin]-4-on-6,7-acetonid (**110**) zeigte sehr gute antibakterielle und antifungische Wirkungen jeweils gegen *Bacillus megaterium* (Bm) und *Microbotryum violaceum* (Mb). Es ist bemerkenswert, dass das Acetonid **111** ebenso gegen *Bacillus m.* sehr gute Wirkung zeigte. 5-Methoxy-spiro[naphthalin-1,2'-naphto[1,8-de][1,3]dioxin]-4-on-2,3-acetonid (**112**) wies gegen das Gram-positive Bakterium *Bacillus m.* wachstumshemmende Eigenschaften auf (**Tabelle 3.2**).

Tabelle 3.3: Ergebnisse der biologischen Untersuchungen der Acetonide **110-112**

Acetonide	C [mg/ml]	<i>Escherichia coli</i>	<i>Bacillus megaterium</i>	<i>Microbotryum violaceum</i>
110	1.0	10	18	20
111	1.0	7	15	10
112	1.0	7	WH 9	10



Schema 3.16: Synthese der Acetonide **108**, und **110-112**. a) 2,2-Dimethoxypropan, 60% HClO_4 (Perchlorsäure), Aceton, 0°C , 6-12 h.

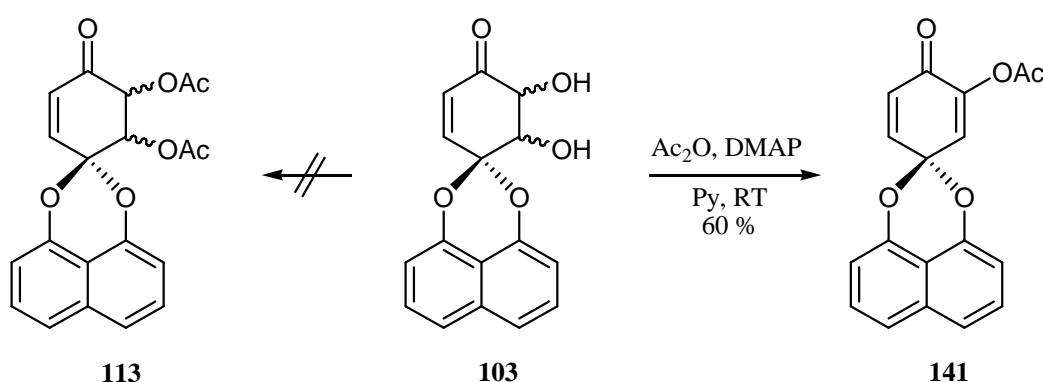


Schema 3.17: Synthese des Acetonids **110** aus dem Diol **104**. a) 2,2-Dimethoxypropan, 60% HClO₄ (Perchlorsäure), Aceton, 0°C, 6-12 h.

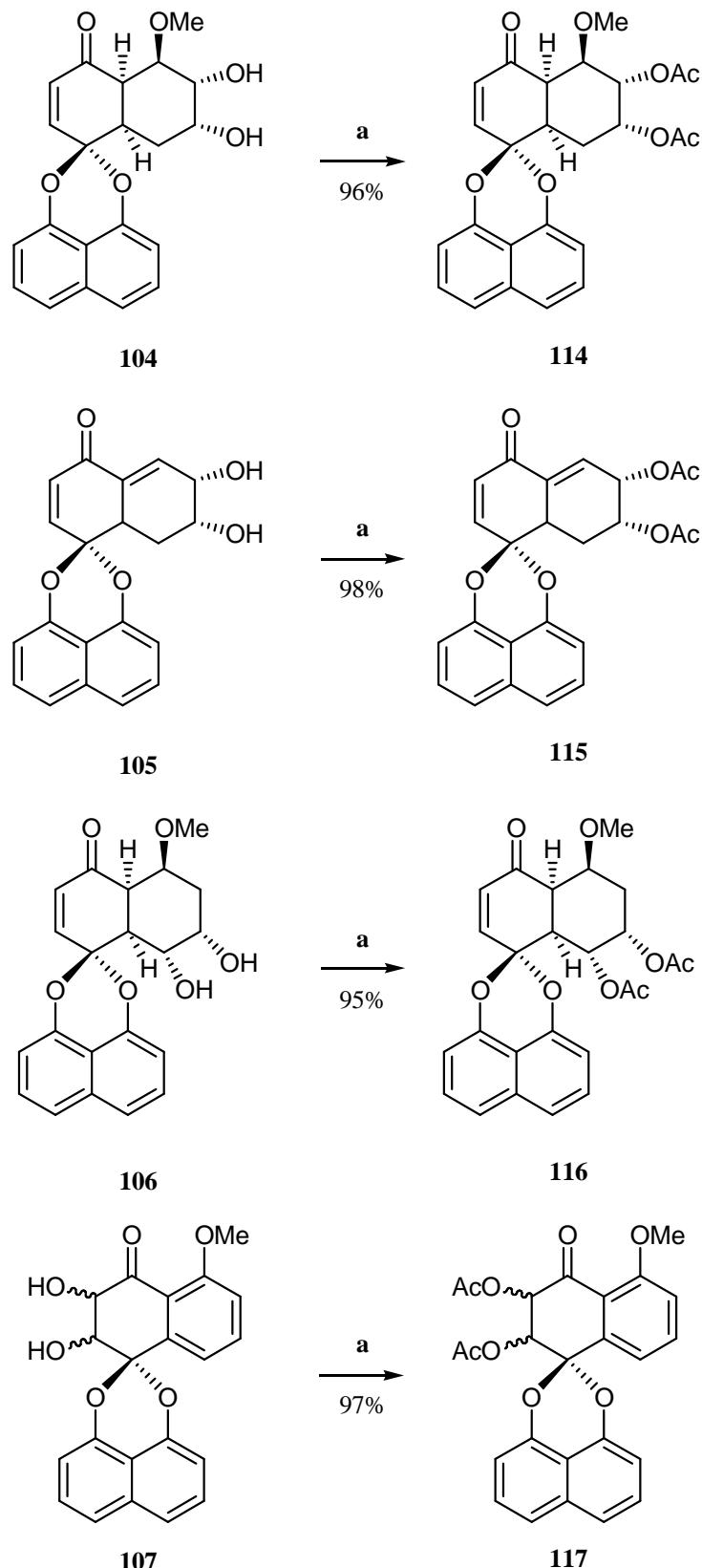
3.8. Darstellung des Monoacetats **141** und der Diacetate **114-117**

In diesem Kapitel werden die Veresterungsreaktionen der Diole **103-107** untersucht. Zur Herstellung der Acetate wurden die Dihydroxyverbindung in Pyridin mit Acetanhydrid und DMAP versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur gerührt und nach beendeter Reaktion mit HCl neutralisiert. Nach Aufarbeitung und der säulenchromatographischen Reinigung an Kieselgel konnte das jeweilige Acetat isoliert werden.

Während die Reaktionen der Diole **104-107** die gewünschten Diacetate **114-117** lieferten, führte die Veresterungsreaktion des Diols **103** zum Monoacetat **141**. Das Benzochinonketal-5-acetat (**141**) wurde möglicherweise nach der Eliminierung von Essigsäure von Diacetat **113** gebildet. Die Darstellung von **141** erfolgte mit einer Ausbeute von 60 % (**Schema 3.18**).



Schema 3.18: Synthese des Monoacetats **141** aus dem Diol **103**.



Schema 3.19: Synthese der Diacetate **114-117**. a) Acetanhydrid, Pyridin, DMAP.

Die Diacetate **114-117** wurden mit hervorragenden Ausbeuten (> 95 %) synthetisiert (**Schema 3.19**) und deren biologische Aktivitäten wurden gegen die oben

genannten Mikroorganismen (*Escherichia coli*, *Bacillus megaterium* und *Microbotryum violaceum*) getestet (**Tabelle 3.3**). Hierbei wurde auch das beste Ergebnis bei der Untersuchung der Verbindung **115** beobachtet. Das Diacetat **115** zeigte exzellente antibakterielle und antifungische Eigenschaften. Gegen das Gram-negative Bakterium (*Escherichia coli*) zeigten alle vier Substanzen **114-117** gute Wirkung und gegen das Gram-positive Bakterium (*Bacillus megaterium*) wirkten die Verbindungen **114**, **116** und **117** wachstumshemmend.

Tabelle 3.4: Ergebnisse der biologische Untersuchungen der Diacetate **114-117**.

Diacetate	C [mg/ml]	<i>Escherichia coli</i>	<i>Bacillus megaterium</i>	<i>Microbotryum violaceum</i>
114	1.0	9	WH 10	9
115	1.0	10	20	16
116	1.0	10	WH 9	10
117	1.0	8	WH 10	10

3.9. Darstellung der Dimere **119** und **120**

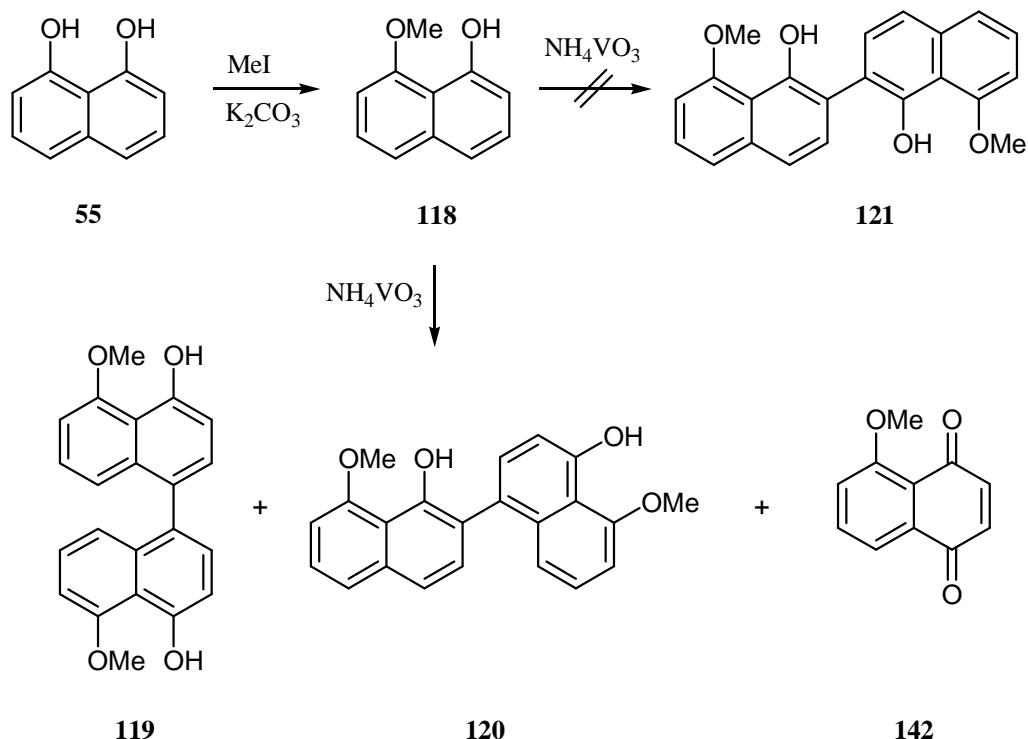
Neben der Untersuchung der Palmarumycinsynthese wurden im Rahmen dieser Arbeit zwei weitere Projekte durchgeführt. Zum einen die Synthese der Dimere aus dem Monomer 8-Methoxynaphthalin-1-ol (**118**) und zum anderen die Untersuchung der Reaktionen der 1,4-Phenanthrenchinone, welche im folgenden Kapitel 3.10 dargestellt werden.

Im Arbeitskreis von Krohn wurden aus dem Pilz *Nodulisporium* sp. das Monomer 8-Methoxynaphthalin-1-ol (**118**), das *para-para* Dimer Daldinol (**119**), das *ortho-para* Dimer Nodulisporin A (**120**) und das *ortho-ortho* Dimer **121** isoliert^[110].

Ziel dieses Projekts war die isolierten Naturstoffe **118-121** synthetisch herzustellen. Der Monoether **118** wurde bereits von Dr. Altun aus unserem Arbeitskreis aus 1,8-Dihydroxynaphthalin (**55**) synthetisiert^[15,108]. Das 8-Methoxynaphthalin-1-ol (**118**) wurde 1,8-Dihydroxynaphthalin in trockenem Aceton mit Methyliodid und K₂CO₃ versetzt. Nach der säulenchromatographischen Reinigung wurde das gelbe Produkt **118** mit einer Ausbeute von 78 % erhalten (**Schema 3.20**). 1,8-Dimethoxynaphthalin wurde als Nebenprodukt isoliert.

Zu Beginn der oxidativen Kupplungsreaktion wurde die Vanadium(VI)-Lösung mit 70 %iger Perchlorsäure versetzt^[109]. Diese wurde so lange bei Raumtemperatur gerührt, bis die Reaktionslösung eine gelbe Farbe hatte. Anschließend wurde zu einer Lösung von 8-Methoxynaphthalin-1-ol (**118**) in Aceton Metaperovanadat-Lösung unter Rühren bei Raumtemperatur zugetropft.

Die Dimerisierungsreaktion des Monomers **118** mit Ammoniumpervanadat (NH₄VO₃) lieferte das gewünschte *para-para* Dimer **119** mit einer Ausbeute von 29 %, das *ortho-para* Dimer **120** mit 8 % und das Nebenprodukt Orthomethyljuglon (**142**) mit 4 %^[101,110,111]. Die Versuche zur Synthese des dritten *ortho-ortho* Dimers **121** führten vermutlich aus sterischen Gründen nicht zum gewünschten Ergebnis. Nicht umgesetztes Edukt **118** konnte zu 30 % zurückgewonnen werden (**Schema 3.20**).



Schema 3.20: Synthese der Kupplungsprodukte **119**, **121** und **142** mit dem Oxidationsreagenz NH₄VO₃ aus dem Zwischenprodukt **118**.

3.10. Darstellung der 1,4-Phenanthrenchinone

1,4-Phenanthrenchinone zeigen interessante biologische Aktivitäten. Insbesondere sind die 5-Hydroxy-Phenanthrenchinone Denbinobin (**143**) und Calanchinon A (**144**) wegen ihren hohen cytotoxischen Wirkungen bekannt (Abb. 3.2). Um dieses Ergebnis zu analysieren, sollten solche Verbindungen synthetisiert werden, welche an C-5 eine Hydroxy-Gruppe besitzen.

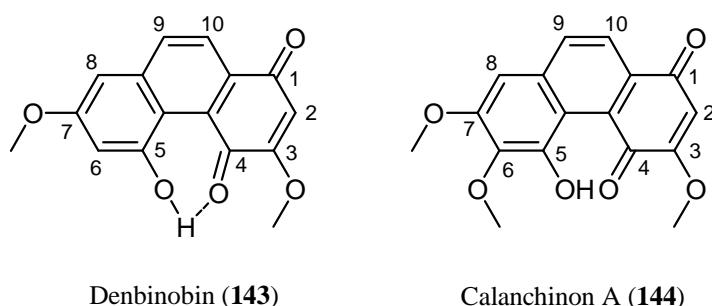
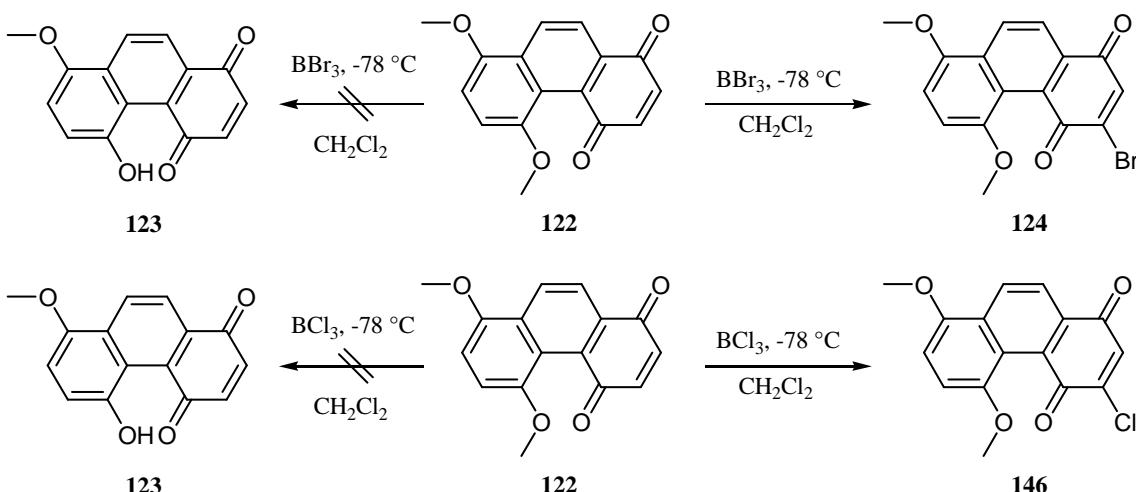


Abb. 3.2: 5-Hydroxy-1,4-Phenanthrenchinone: Denbinobin (**143**) und Calanchinon A (**144**).

Das ursprüngliche Ziel dieses Projekts war die Verbindung **123** zu synthetisieren und anschließend auf ihre biologische Wirkung zu untersuchen. Zur Darstellung von **123** wurde 5,8-Dimethoxy-1,4-phenanthrenchinon (**122**) in trockenem Dichloromethan gelöst und mit einer BBr_3 -Lösung bei -78 °C versetzt. Die Demethylierungsreaktion von **122** mit BBr_3 lieferte das 3-Brom-5,8-dimethoxy-1,4-phenanthrenchinon (**124**) in Form eines gelben Feststoffes und mit einer Ausbeute von 62 %.

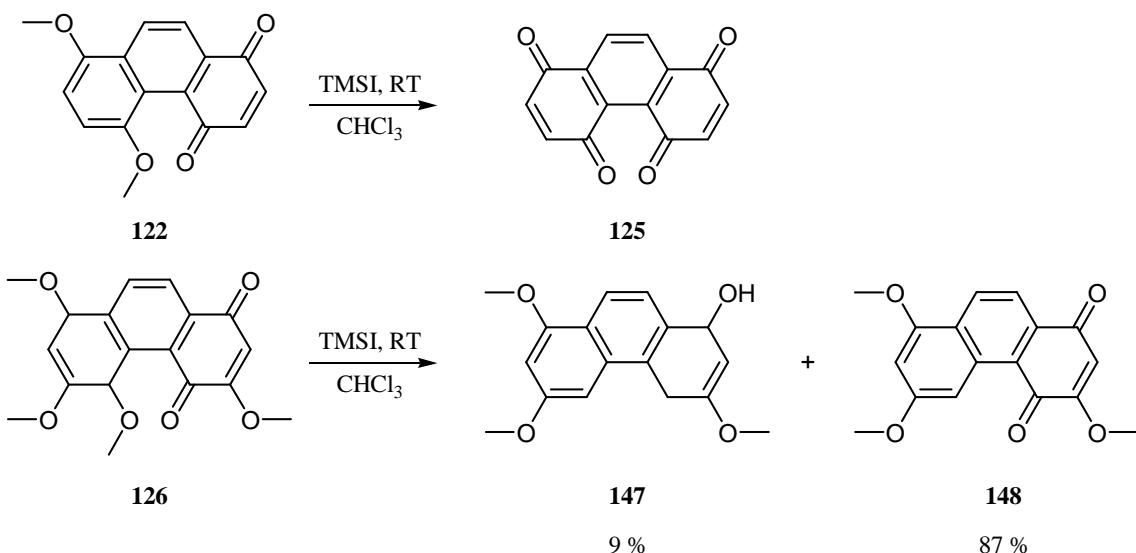
Zur regioselektiven Spaltung des Methylethers an C-5 wurde Bortrichlorid (BCl_3) unter den gleichen Reaktionsbedingungen eingesetzt. Dieser Demethylierungsversuch lieferte das 3-Chlor-5,8-dimethoxy-1,4-phenanthrenchinon (**146**) mit einer Ausbeute von 68 % (Schema 3.21).

Die Versuche mit anderen Borhalogeniden führten nicht zum gewünschten Produkt **123**, deshalb wurde ein anderes Spaltungsreagenz Trimethylsilyliodid (TMSI) verwendet. Nach dieser Reaktion wurde das 1,4,5,8-Phenanthrentetraon (**125**) in Form eines weißen Feststoffes und mit einer Ausbeute von 51 % isoliert (Schema 3.22).



Schema 3.21: Die Demethylierungsversuche von **122** mit Bortrihalogenide (BBr_3 und BCl_3).

Die Reaktion von **122** mit Trimethylsilyliodid führte zum Dichinon **125**. Nach diesem unerwarteten Ergebnis wollten wir diese unbekannte Klasse von Dichinonen untersuchen. Daher wurde ein weiteres Dichinon **126** eingesetzt.

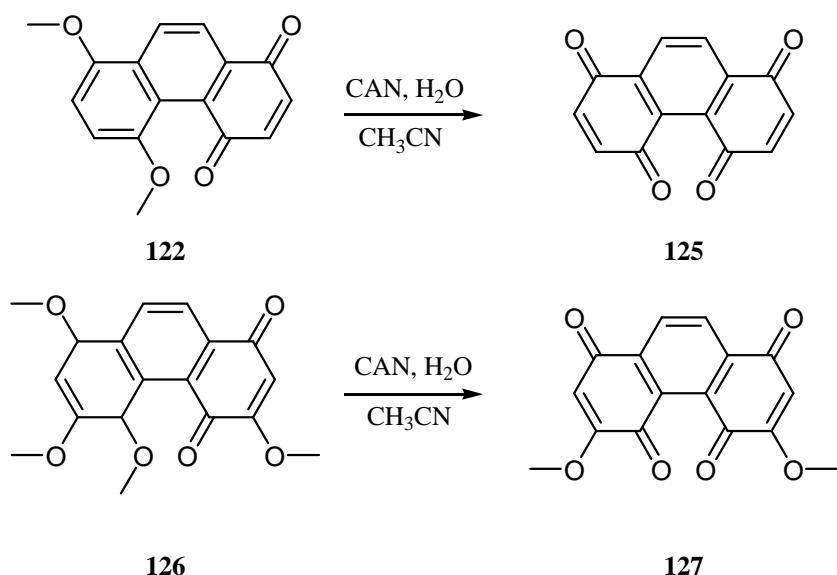


Schema 3.22: Reaktionen der Methoxy-1,4-phenanthrenchinone **122** und **126** mit Trimethylsilyliodid (TMSI).

Das 3,5,6,8-Tetramethoxy-1,4-phenanthrenchinon (**126**) wurde in Anlehnung der oben beschriebenen Reaktion von **122** mit TMSI versetzt. Allerdings lieferte diese Methode ebenfalls zwei überraschende Produkte. Das 1-Hydroxy-3,6,8-trimethoxyphenanthren (**147**) und das 3,6,8-Trimethoxy-1,4-phenanthrenchinon (**148**) wurden jeweils mit 9 % und 87 % Ausbeute erhalten (**Schema 3.22**).

Anstatt des gewünschten Produktes **123** lieferte die Reaktion von **126** die Verbindungen **147** und **148** jeweils durch zweifache Desoxygenierung und Demethoxylierung.

Die Synthese des 1,4,5,8-Phenanthrentetraons (**125**) erfolgte aus der Reaktion von 5,8-Dimethoxy-1,4-phenanthrenchinon (**122**) mit TMSI. Obwohl das gleiche Resultat bei der Reaktion von **126** nicht beobachtet wurde, wurde das vorhandene Oxidationspotential der 1,4-Phenanthrenchinone untersucht. Um den Dimethylether **122** und den Tetramethylether **126** zu entsprechenden Tetrachinone **125** und **127** zu oxidieren, wurde Ceriumammoniumnitrat (CAN) als Oxidationsreagenz eingesetzt. Nach vollständiger Umsetzung der beiden Oxidationsreaktionen gelang die Darstellung der Hydrochinone **125** und **127** in nahezu quantitativen Ausbeuten (**Schema 3.23**).



Schema 3.23: Oxidationreaktionen der Methoxy-1,4-phenanthrenchinone **124** und **126** mit Cer(IV)ammoniumnitrat (CAN).

4. Zusammenfassung und Ausblick

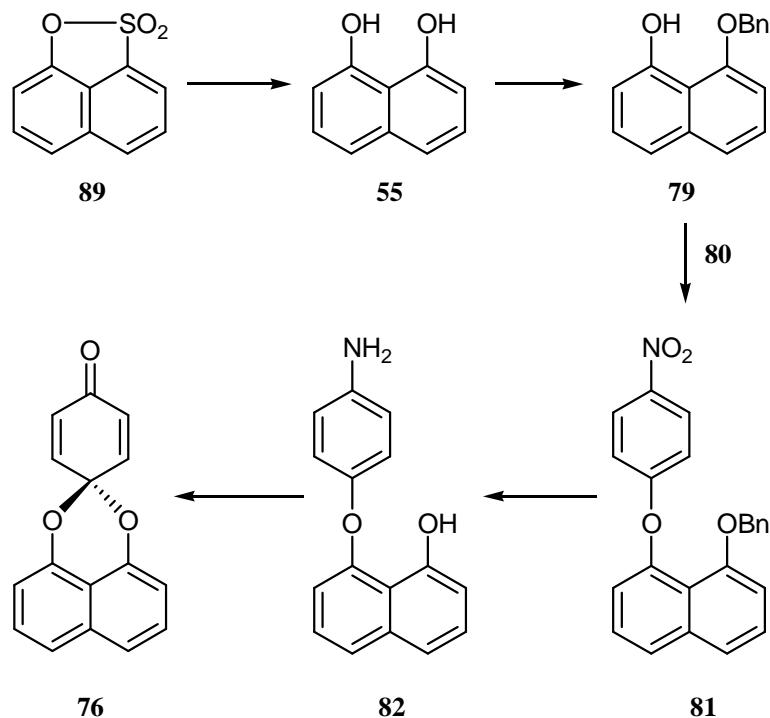
Die vorliegende Arbeit bestand aus drei Projekten. Im Hauptprojekt sollten die Palmarumycine und deren Derivate synthetisiert und anschließend auf ihre biologischen Aktivitäten untersucht werden. Im zweiten Teil wurde versucht, bereits isolierte Dimere synthetisch darzustellen. Und im letzten Abschnitt wurden die Reaktionen der 1,4-Phenanthrenchinone untersucht.

Bei der Totalsynthese der Palmarumycine stellte sich die Darstellung des Benzochinonketals **76** als eine wichtige Aufgabe dar. Deshalb sollte hierfür ein effektiver Syntheseweg gefunden werden. Ausgehend von 1,8-Naphthosulton (**89**) wurde 1,8-Dihydroxynaphthalin (**55**) gebildet und dann mit BnCl zur Verbindung **79** benzyliert.

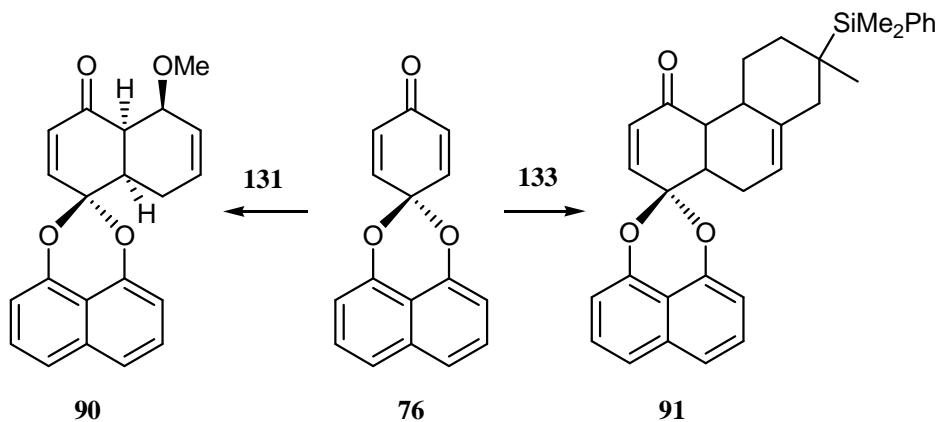
Um das Grundgerüst von 1,8-Dihydroxynaphthalin-Spiroacetalen aufzubauen, wurden bisher zwei unterschiedliche Synthesemethoden angewendet. Der erste Syntheseweg ist oxidative Cyclisierung und die zweite Syntheseweg ist die säurekatalysierte Ketalisierung eines 1,8-Dihydroxynaphthalins mit einem Tetralon. Während bei der ersten Methode extreme Reaktionsbedingungen erforderlich sind und die Strukturvielfalt der Palmarumycine durch den Einsatz der begrenzten Anzahl der Tetralone eingeschränkt wird, bietet die oxidative Cyclisierung eine höhere Variabilität der Produkte. Deshalb wurde die zweite Methode angewendet und die Darstellung des Diarylethers **81** erfolgte durch eine nucleophile aromatische Substitution aus 1-Benzylxyloxy-8-hydroxynaphthalin (**79**) und mit 1-Fluor-4-nitrobenzol (**80**). Nach einer Methode von Coutts et al.^[51] wurde die Reduktion der Nitrogruppe und die Abspaltung der Benzylgruppe mit Wasserstoff an Pd/C in einer sogenannten „Eintopfreaktion“ durchgeführt. Anschließend gelang die Synthese des Benzochinonketals **76** durch oxidative Kupplung mit aktivem Mangandioxid (**Schema 4.1**).

Die Diels-Alder Reaktion spielt bei der Synthese der Palmarumycine eine entscheidende Rolle. Beispielsweise wurde die Bildung der verschiedenen Palmarumycinstrukturen unter Anwendung unterschiedliche Diene in Diels-Alder Reaktionen erst ermöglicht. Zu diesem Zweck wurden die in **Abb. 3.1** gezeigten Diene **77**, **131**, **132** und **133** mit dem Dienophil Benzochinonketal **76** umgesetzt. Während die Diels-Alder Reaktionen mit den Silyl-Dienen **77** und **132** nicht zu

den gewünschten Ergebnissen führte, lieferten die Reaktionen mit den Dienen **131** und **133** die gewünschten Produkte mit 95 % und 90 % Ausbeute (**Schema 4.2**).



Schema 4.1: Darstellung des Benzochinonketsals **76**.

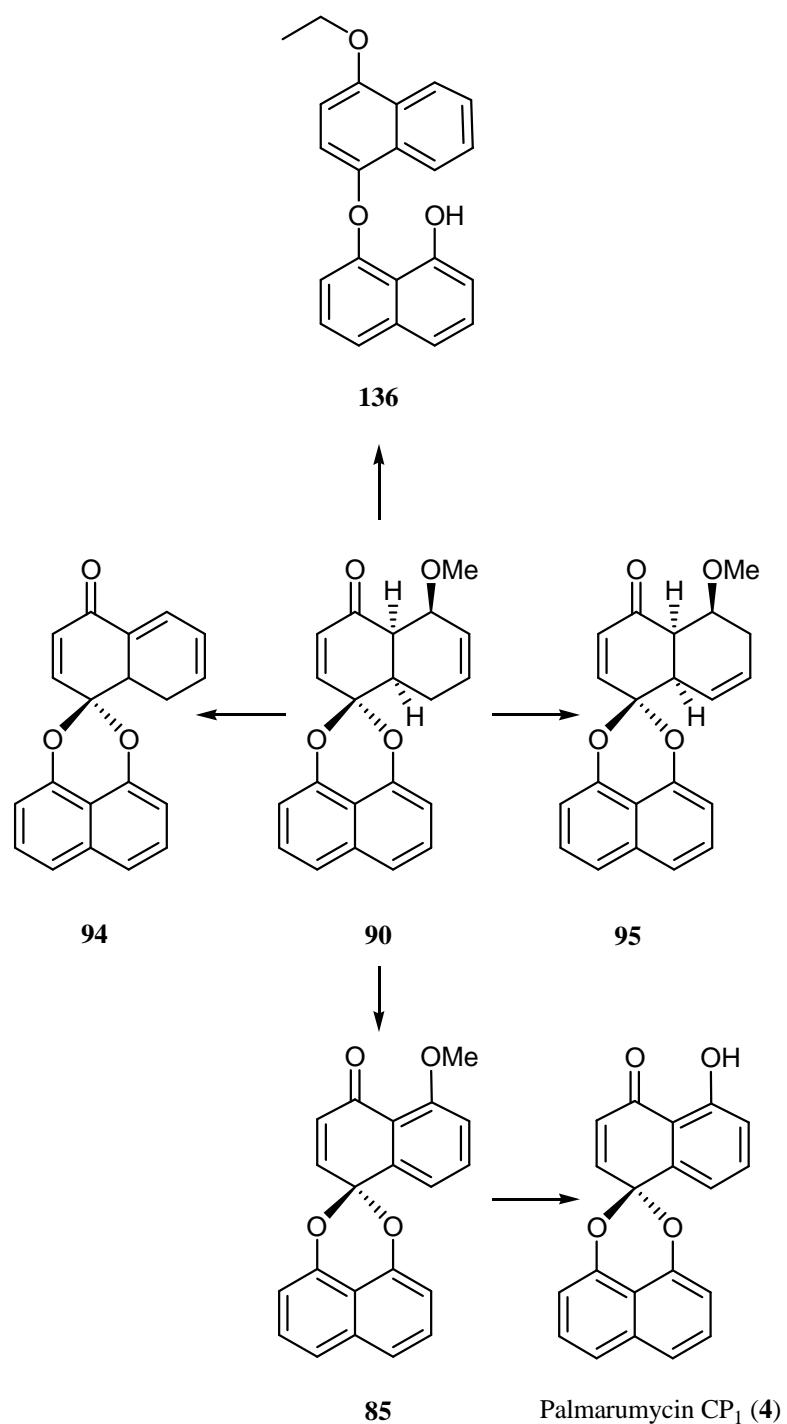


Schema 4.2: Diels-Alder Reaktionen.

Aufgrund der vielversprechenden Struktur und der guten Ausbeute wurde das Diels-Alder Produkt **90** für die nächsten Derivatisierungsreaktionen verwendet. Durch Transformationsreaktionen wie Aromatisierung, Isomerisierung der Doppelbindung, Abspaltung der Methoxygruppe und säurekatalysierte Eliminie-

rungen konnten die Palmarumycin-Derivate **94**, **95**, **85**, **4** und **136** hergestellt werden (**Schema 4.3**).

Die Synthese dieser Olefinverbindungen bietet neue Möglichkeiten, um weitere Derivate darzustellen.



Schema 4.3: Olefine.

Nach der gelungenen Synthese der Palmarumycin-Derivate wurden diese Verbindungen mit Hilfe von zwei unterschiedlichen Persäuren epoxidiert. Die Epoxidierungsreaktionen wurden mit *m*-Chlorperbenzoësäure (*m*-CPBA) und *tert*-Butylhydroperoxid (TBHP) durchgeführt. Durch Einsatz des Epoxidreagenzes im Überschuss konnten neben der Monoepoxide **96**-**98**, **100** die Diepoxide **137**, **139** und das Triepoxid **138** gebildet werden. Die enantioselektiven Epoxidierungen der Palmarumycine **4** und **85** erfolgten unter Verwendung des chiralen Katalysators *N*-Benzylcinchoniumchlorid (**140**) und TBHP.

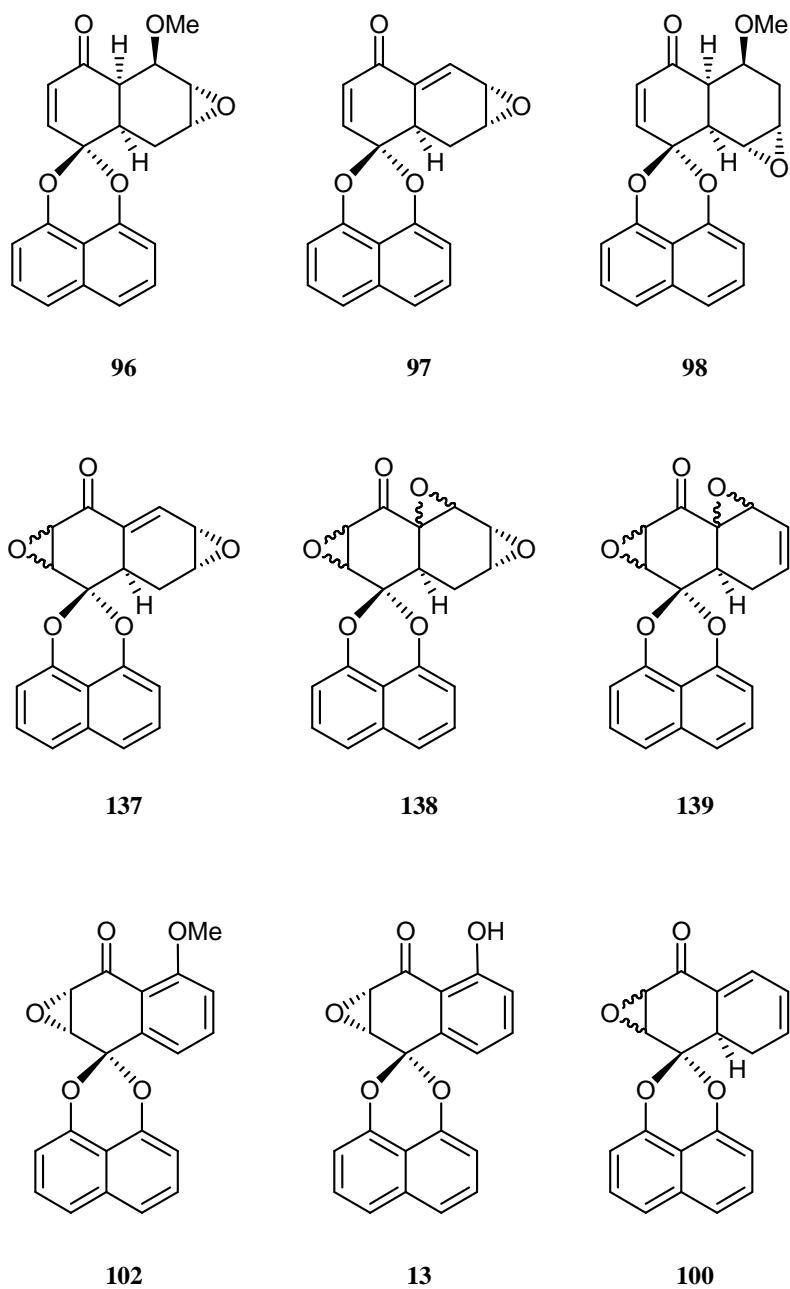


Abb. 4.1: Produkte der Epoxidierungsreaktionen.

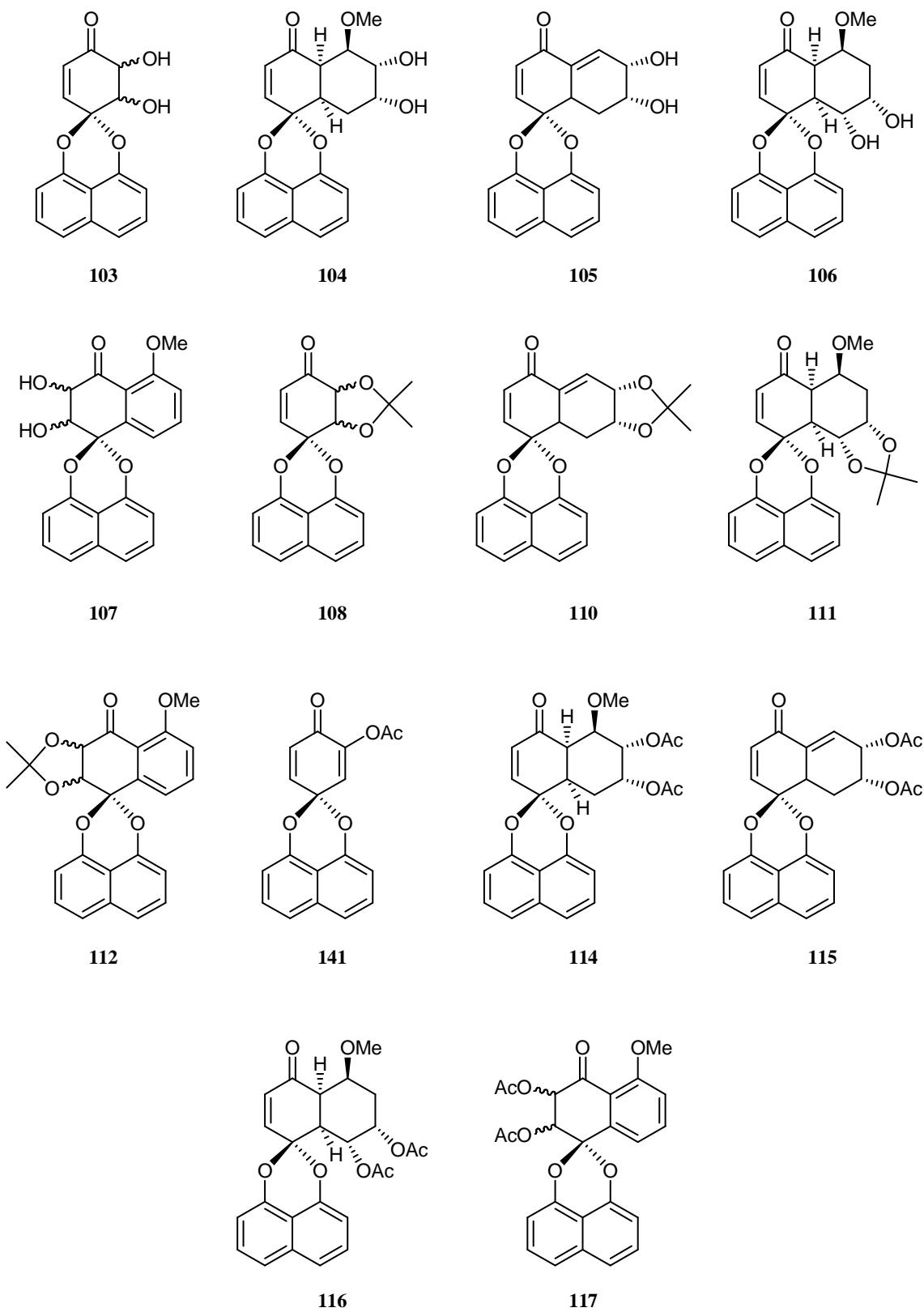


Abb. 4.2: Die hergestellte Palmarumycin-Derivate

Wie bereits erwähnt, eröffnete die Synthese der Palmarumycin-Derivate den Weg, zur Darstellung einer Vielzahl an neuen Verbindungen. In diesem Zusammenhang wurden verschiedene Reaktionen der Substanzen **76**, **85**, **90**, **94** und **95** untersucht

(**Abb. 4.2**). In den Dihydroxylierungsreaktionen wurde das jeweilige Alken mit *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid (NMO) und OsO₄-Lösung in *tert*-BuOH versetzt. Das Diol **103** wurde mit einer Ausbeute von 65 % erhalten und die anderen gewünschten Diole **104-107** konnten mit nahezu quantitativen Ausbeuten (>95) isoliert werden.

Die Bildung der Acetonide erfolgte mit dem 2,2-Dimethoxypropan in Aceton und der 60 % igen Perchlorsäure. Durch die Anwendung dieser Methode gelang die Darstellung der Acetonide **110-112** mit nahezu quantitativen Ausbeuten (> 97 %). Das Acetonid **108** konnte mit einer Ausbeute von 66 % hergestellt werden (**Abb. 4.2**). Die Reaktion des Diols **104** führte nicht zum gewünschten Produkt **109**, sondern zum Acetonid **110**, welches durch die Eliminierung der Methoxygruppe von **109** entstanden sein könnte (**Schema 3.17**).

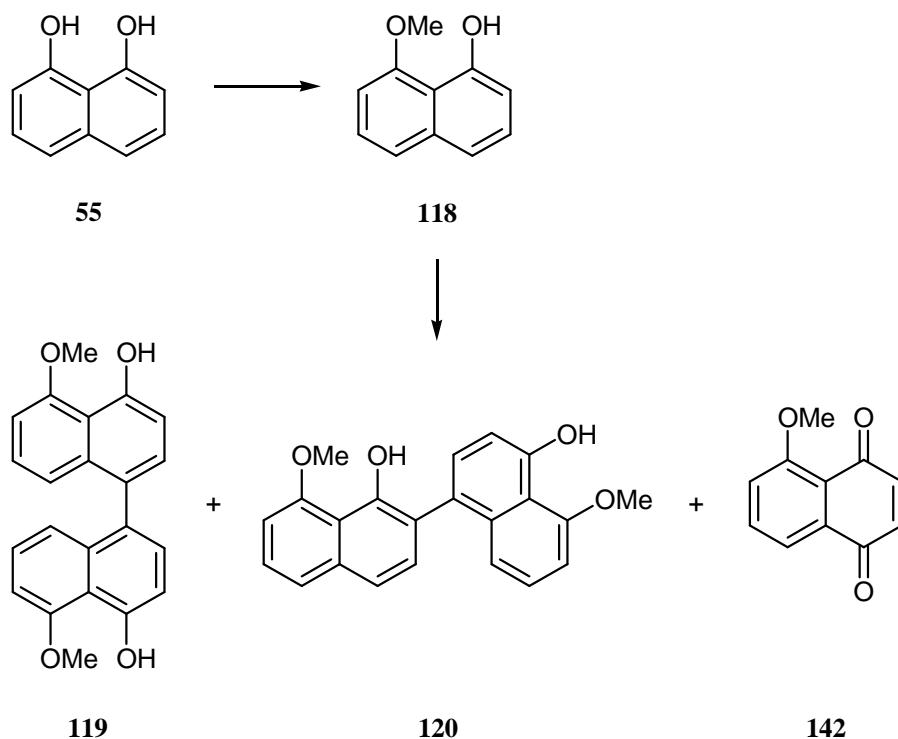
Zur Herstellung des jeweiligen Acetats wurde die Dihydroxyverbindung in Pyridin mit Acetanhydrid und DMAP versetzt. Während die Reaktionen der Diole **104-107** die gewünschten Diacetate **114-117** lieferten, führte die Veresterungsreaktion des Diols **103** zum Monoacetat **141**. Das Acetat **141** wurde möglicherweise nach der Eliminierung von Essigsäure von Diacetat **113** gebildet. Die Darstellung von **141** erfolgte mit einer Ausbeute von 60 % und die Diacetatverbindungen **114-117** wurden mit hervorragenden Ausbeuten (> 95 %) synthetisiert (**Abb. 4.2**).

Die in der Tabelle 4.1 gezeigten Verbindungen wurden auf ihre biologische Aktivität gegen Gram-negatives *Escherichia coli* (Ec), Gram-positives Bakterium *Bacillus megaterium* (Bm) und Pilz *Microbotryum violaceum* (Mv) getestet. Die biologische Untersuchung dieser Verbindungen wurde an der Technischen Universität Braunschweig in der Arbeitsgruppe von Frau Dr. Schulz durchgeführt. Alle untersuchten Substanzen waren gegen die genannten Mikroorganismen bioaktiv. Gegen das Gram-positive Bakterium *Bacillus megaterium* (Bm) zeigten viele Verbindungen wachstumshemmende Eigenschaften. Die Verbindungen **13**, **97**, **110**, **111** und **115** zeigten insbesondere gegen das Gram-positive Bakterium *Bacillus megaterium* (Bm) und den Pilz *Microbotryum violaceum* (Mv) exzellente biologische Aktivitäten (**Tabelle 4.1**).

Tabelle 4.1: Ergebnisse der biologischen Untersuchungen der Palmarumycin-Derivate.

Substanzen Nr.	C [mg/ml]	<i>Escherichia coli</i>	<i>Bacillus megaterium</i>	<i>Microbotryum violaceum</i>
136	1.0	9	WH 7	7
91	1.0	7	WH 10	9
102	1.0	9	WH 15	10
97	1.0	10	15	23
137	1.0	7	12	10
100	1.0	9	WH 9	10
13	1.0	10	15	13
129	1.0	7	WH 9	9
103	1.0	10	12	10
104	1.0	7	WH 9	9
105	1.0	9	20	18
106	1.0	7	WH 7	10
107	1.0	10	WH 12	8
110	1.0	10	18	20
111	1.0	7	15	10
112	1.0	7	WH 9	10
114	1.0	9	WH 10	9
115	1.0	10	20	16
116	1.0	10	WH 9	10
117	1.0	8	WH 10	10

Im zweiten Teil dieser Arbeit wurde die Dimerisierung des Monomers **118** untersucht. Hierfür wurde versucht, die Naturstoffe **119**, **120** und **121** synthetisch herzustellen. Ausgehend von 1,8-Dihydroxynaphthalin (**55**) wurde das Monomer **118** dargestellt. Zur Kupplungsreaktion wurde Ammoniumpervanadat (NH_4VO_3) als Oxidationsreagenz eingesetzt. Die Dimerisierungsreaktion des Monomers **118** mit Ammoniumpervanadat (NH_4VO_3) lieferte das gewünschte *para*-*para* Dimer Daldinol (**119**) mit einer Ausbeute von 29 %, das *ortho*-*para* Dimer Nodulisporin A (**120**) mit 8 % und das Nebenprodukt Orthomethyljuglon (**142**) mit 4 % [101,110,111]. Die Versuche zur Synthese des dritten *ortho*-*ortho* Dimers **121** führten vermutlich aus sterischen Gründen nicht zum gewünschten Ergebnis. Nicht umgesetztes Edukt **118** konnte zu 30 % zurückgewonnen werden (**Schema 4.4**)



Schema 4.4: Dimerisierungsprodukte **119**, **120** und **142** aus dem Monomer **118**.

Im dritten und letzten Teil dieser Arbeit wurden die Reaktionen der 1,4-Phenanthrenchinone untersucht. 1,4-Phenanthrenchinone sind wegen ihren interessanten biologischen Aktivitäten von großer Bedeutung. Insbesondere zeigten die 5-Hydroxy-Phenanthrenchinone Denbinobin (**143**) und Calanchinon A (**144**) hohe cytotoxische Wirkungen (**Abb. 4.3**). Um dieses Ergebnis zu analysieren, sollten solche Verbindungen synthetisiert werden, die an C-5 eine Hydroxy-Gruppe besitzen.

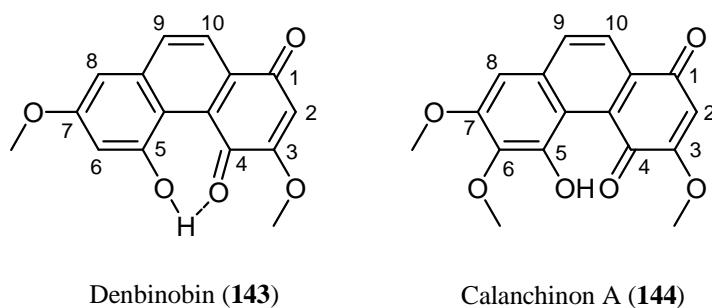
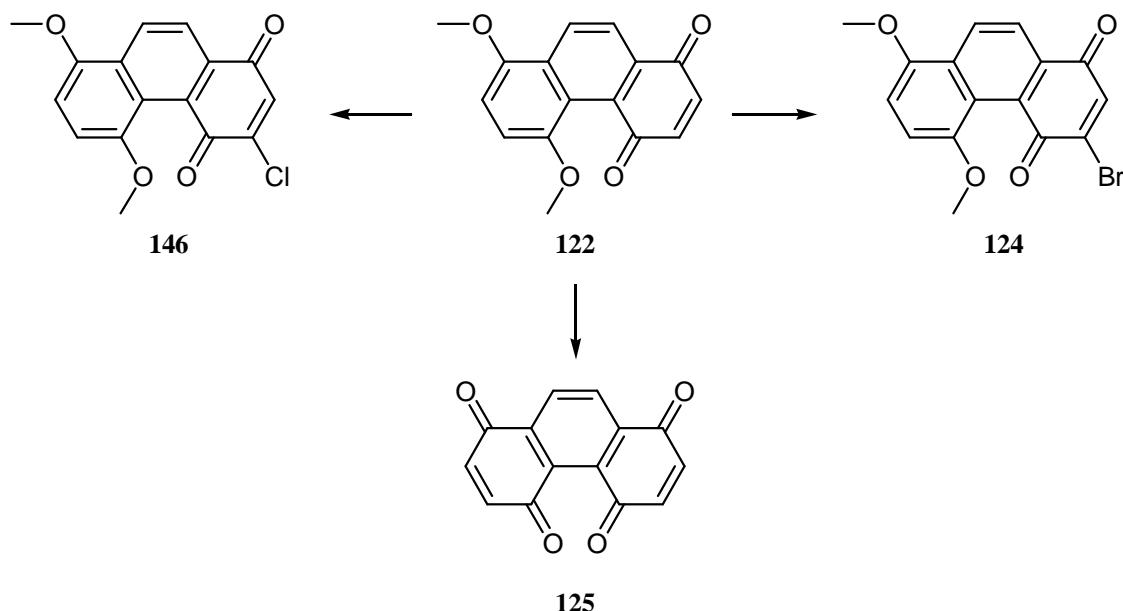


Abb. 4.3: 5-Hydroxy-1,4-Phenanthrenchinone: Denbinobin (**143**) und Calanchinon A (**144**).

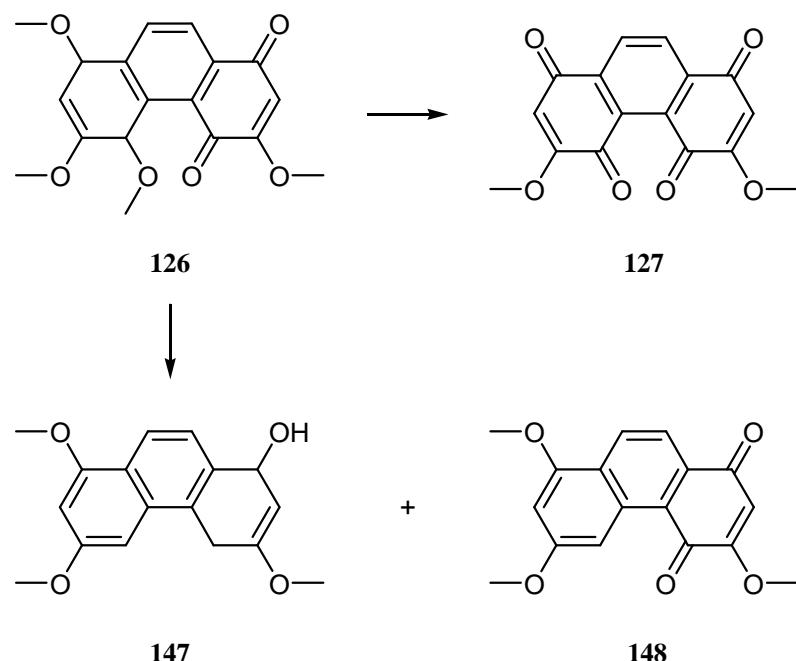
Das ursprüngliche Ziel dieses Projekts war die Verbindung **123** zu synthetisieren und anschließend auf ihre biologische Wirkung zu untersuchen. Zur regioselektiven Spaltung des Methylethers an C-5 wurde 5,8-Dimethoxy-1,4-phenanthrenchinon (**122**) in trockenem Dichloromethan mit zwei Borhalogeniden (BBr_3 , BCl_3) bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ versetzt. Diese Demethylierungsreaktionen von **122** mit BBr_3 lieferte jeweils das 3-Brom-5,8-dimethoxy-1,4-phenanthrenchinon (**124**) und das 3-Chlor-5,8-dimethoxy-1,4-phenanthrenchinon (**146**) jeweils mit 62 % und 68 % Ausbeute. Da die Versuche mit den Borhalogeniden nicht zum gewünschten Produkt **123** führten, wurde ein anderes Spaltungsreagenz Trimethylsilyliodid (TMSI) eingesetzt. Die Reaktion von **122** mit Trimethylsilyliodid führte zum 1,4,5,8-Phenanthrentetraon (**125**) mit einer Ausbeute von 51 % (**Schema 4.5**).



Schema 4.5: Die Reaktionen von 5,8-Dimethoxy-1,4-phenanthrenchinon (**122**).

Nach diesem unerwarteten Ergebnis wollten wir diese unbekannte Klasse von Dichinone untersuchen. Zu diesem Zweck wurde ein weiteres Dichinon **126** eingesetzt. Das 3,5,6,8-Tetramethoxy-1,4-phenanthrenchinon (**126**) wurde ebenfalls mit TMSI versetzt. Diese Reaktion lieferte zwei überraschende Produkte **147** und **148** jeweils durch zweifache Desoxygenierung und Demethoxylierung. Das 1-Hydroxy-3,6,8-trimethoxyphenanthren (**147**) und das 3,6,8-Trimethoxy-1,4-phenanthrenchinon (**148**) wurden je mit 9 % und 87 % Ausbeute erhalten (**Schema 4.5**).

Um das vorhandene Oxidationspotential der 1,4-Phenanthrenchinone zu untersuchen, wurden der Dimethylether **122** und der Tetramethylether **126** mit Ceriumammoniumnitrat (CAN) umgesetzt. Nach vollständiger Umsetzung der beiden Oxidationsreaktionen gelang die Darstellung der Tetrachinone **125** und **127** mit nahezu quantitativer Ausbeute (**Schema 4.5, Schema 4.6**).



Schema 4.6: Die Reaktionen von 3,5,6,8-Tetramethoxy-1,4-phenanthrenchinon (**126**)

Wie im Rahmen dieser Arbeit gezeigt, können die Palmarumycine durch die Transformationsreaktionen zu weiteren interessanten Verbindungen derivatisiert werden. Durch die Verwendung anderer Diene könnte man verschiedene Palmarumycine herstellen.

Die Ergebnisse der biologischen Untersuchungen zeigen, dass die Erforschung dieser Naturstoffklasse weiterhin lohnenswert ist. Insbesondere die aus dem konjuguierten Alken **94** synthetisierten Derivate **97**, **105**, **110**, **115** weisen exzellente biologische Aktivitäten auf. Deshalb könnte die Synthese neuer Derivate aus dieser Verbindung zu vielversprechenden Produkten führen.

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 ($\lambda = 254$ nm und 366 nm) und durch Anwendung von Sprühreagenz Cer-Molybdatophosphorsäurelösung (10 g Cer(IV)-sulfat, 25 g Molybdatophosphorsäure und 60 mL konz. H_2SO_4 in 940 mL H_2O) mit anschließendem Erhitzen der DC-Folie mit einer Heißluftpistole vorgenommen.

Dickschichtchromatographie:

Dickschichtchromatographische Trennungen wurden mit Dickschichtplatten der Firma E. Merck AG, Darmstadt (20 cm \times 20 cm, Schichtdicke 0.5 oder 1 mm) oder der Firma Macherey-Nagel (20 cm \times 20 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:

Einige Lösungsmittel (*n*-Hexan, Diethylether, THF, Ethanol, DMF, Dichlormethan, Acetonitril) wurden aus der Lösungsmitteltrocknungsanlage entnommen.

Die Reinigung der verwendeten weiteren Lösungsmittel erfolgte nach Standardmethoden^[102,103].

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.

5.2. Instrumentelle Analytik

IR-Spektroskopie: FT-IR Spektrometer Nicolet 510P

UV-Spektroskopie: Perkin Elmer Lambda 15 UV/VIS Spektrophotometer

Massenspektrometrie: Finnigan MAT 8200

Polarimeter: Perkin Elmer 241

NMR-Spektroskopie: Bruker ARX 200

Bruker Avance 500

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

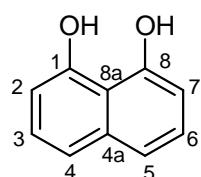
s	Singulett	bzw. quartäres Kohlenstoffatom
d	Dublett	bzw. tertiäres Kohlenstoffatom
t	Triplet	bzw. sekundäres Kohlenstoffatom
q	Quartett	bzw. primäres Kohlenstoffatom
dd	Dublett vom Dublett	
ddd	Dublett vom Doppeldublett	
dt	Dublett vom Triplet	
m	Multiplett	
br.	Breit	

5.3. Versuchsvorschriften und physikalische Daten

5.3.1. Synthese der Palmarumycine

1.8-Dihydroxynaphthalin (55)

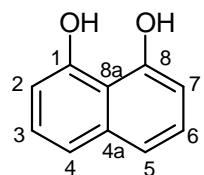
Methode A: Dihydroxylierung mit KOH



Eine Mischung aus 1,8-Naphthosulton (**89**) (100.00 g, 0.485 mol) und KOH (410 g, 7.30 mol) wird in einem Kolben auf 300 °C erwärmt. Die Reaktionsmischung wird für 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Der dabei entstandene schwarze Brei wird auf Raumtemperatur abgekühlt, mit Salzsäure (200 mL, konz. HCl/H₂O 1:2) vorsichtig neutralisiert und dann auf Wasser (500 ml) gegossen. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (3 x je 300 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und unter verminderter Druck bei 30 °C eingeengt. Nach der säulenchromatographischen Reinigung des Rohprodukts an Kieselgel (EtOAc/PE 1:3) erhält man 66.7 g (86 %, Schmp.: 145 °C Lit.^[60]: 86 %, 141–142 °C) des Produkts in Form eines weißen Feststoffes.

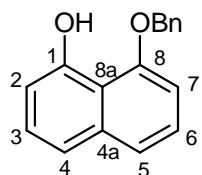
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 6.80 (dd, *J* = 0.8 Hz, *J* = 7.5 Hz, 2H, 2-H, 7-H), 7.28 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H, 3-H, 6-H), 7.36 (dd, *J* = 0.8 Hz, *J* = 7.6 Hz, 2H, 4-H, 5-H), 7.70 (s, 2H, OH).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 109.4 (d, C-2, C-7), 114.5 (s, C-8a), 120.5 (d, C-4, C-5), 126.7 (d, C-3, C-6), 137.0 (s, C-4a), 152.7 (s, C-1, C-8).

Methode B: Verseifung

Eine Lösung von 1,8-Diacetyloxynaphthalin (**128**) (50.00 g, 0.205 mol) und wässrige KOH (25 ml, 5 N) in Ethanol (300 mL) wird 5 h lang bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird erst mit 1 N HCl (10 mL) neutralisiert und dann mit Dichlormethan (3 x je 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und unter verminderter Druck bei 30 °C eingeengt. Nach der säulenchromatographischen Reinigung des Rohprodukts an Kieselgel (EtOAc/PE 1:3) erhält man 32.1 g (98 %) des Produkts in Form eines weißen Feststoffes.

8-Benzylxyloxy-1-hydroxynaphthalin (79)

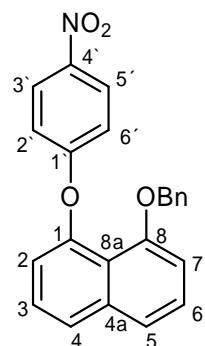


Eine Lösung von 1,8-Dihydroxynaphthalin (**55**) (25.00, 0.156 mol), Benzylchlorid (19.80 mL, 0.172 mol) und K₂CO₃ (64.68 g, 0.468 mol) in 300 mL Butanon wird unter Argonatmosphäre 3 h lang unter Rückfluss und starkem Rühren erhitzt. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur abgekühlt, das K₂CO₃ abfiltriert und das Filtrat bei 30 °C unter verminderter Druck eingeengt. Der Überschuss an Benzylchlorid wird im Hochvakuum entfernt. Der verbliebene Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (*n*-Hexan). Man erhält 30.42 g (0.12 mol, 77 %, Schmp.: 73 °C) des Produkts in Form weißer Kristalle.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.26 (s, 2H, CH₂), 6.89 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, 2-H), 6.92 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, 7-H), 7.37 (m, 5H, 2'-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 6'-H), 7.46 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, 3-H), 7.49 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, 6-H), 7.51 (dd, *J* = 2.1 Hz, *J* = 7.3 Hz, 2H, 4-H, 5-H), 9.42 (s, 1H, OH).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 71.7 (t, CH₂), 105.3 (d, C-7), 118.9 (s, C-8a), 122.1 (d, C-5), 125.6 (d, C-4), 125.7 (d, C-3), 127.8 (d, C-6), 128.0, 128.1, 128.3, 128.8, 129.1 (d, C-2', C-3', C-4' C-5', C-6'), 135.3 (s, C-4a), 136.9 (s, C-1'), 154.5 (s, C-8), 155.4 (s, C-1).

8-(Benzylxy)-1-(4'-nitrophenoxy)-naphthalin (81)

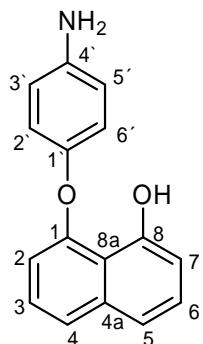


Eine Lösung von 1-Benzylxy-8-hydroxynaphthalin (**79**) (25.00 g, 0.10 mol) und 1-Fluor-4-nitrobenzol (**80**) (16.92 g, 0.12 mol) in trockenem THF (300 mL) wird mit NaH (2.88 g, 0.12 mol) und DMSO (75 mL) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 3 h unter Argonatmosphäre bei Siedetemperatur (65–67 °C) gerührt (DC-Kontrolle, PE: EtOAc = 4:1). Das Lösungsmittel wird unter verminderter Druck bei 40 °C entfernt. Durch Zugabe von 1N HCl (300 mL) wird der Rückstand neutralisiert und die Mischung mit EtOAc (3 x je 300 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mehrmals mit Wasser gewaschen zur Entfernung von DMSO und dann über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter verminderter Druck bei 30 °C eingeengt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (*n*-Hexan). Durch Kristallisation aus *n*-Pentan/Ether fällt das Produkt in Form eines gelben Feststoffes an (30.43 g, 82 %, Schmp.: 121–123 °C; Lit.^[51]: 75–85%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 4.88 (s, 2H, CH₂), 6.51 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, 2'-H), 6.90 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, 2-H), 7.01 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, 2"-H, 6"-H), 7.14 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, 7-H), 7.25 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, 3"-H, 5"-H), 7.33 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, 4"-H), 7.43 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, 3-H), 7.50 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, 6-H), 7.52 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, 4-H), 7.78 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, 5-H), 7.89 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, 3'-H, 5'-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 71.0 (t, CH₂), 107.2 (d, C-7), 115.2 (d, C-2', C-6'), 119.6 (s, C-8a), 119.8 (d, C-2), 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), 127.8 (d, C-6), 128.0, 128.2, 128.3, 128.8, 129.0 (d, C-2", C-3", C-4", C-5", C-6"), 136.0 (s, C-4a), 137.6 (s, C-1"), 141.3 (s, C-4'), 149.3 (s, C-1), 154.5 (s, C-8), 165.0 (s, C-1').

1-(4'-Aminophenoxy)-naphthalin-8-ol (82)

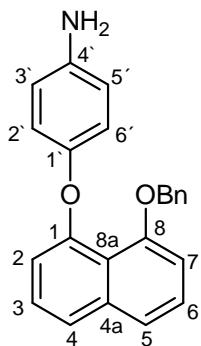


In einem Dreihalskolben wird 1-(Benzylxy)-8-(4-nitrophenoxy)-naphthalin (**81**) (18.60 g, 0.05 mol) und 10 % Pd/C (1.0 g) unter Argonatmosphäre in trockenem Ethanol (250 mL) suspendiert. Die Suspension wird in einer H₂-Atmosphäre 3 d bei Raumtemperatur gerührt (DC-Kontrolle, PE/EtOAc =2:1). Die Reaktionsmischung wird filtriert (farblose Lösung) und das Lösungsmittel unter verminderter Druck bei 50 °C entfernt. Man erhält 8.16 g (65 %, Schmp.: 108–110 °C; Lit.^[51]: 95 %) des Produkts in Form eines braunen Feststoffes.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 3.47 (br. s, 2H, NH₂), 6.59 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, 2-H), 6.75 (dd, *J* = 8.6, 2.7 Hz, 2H, 3'-H, 5'-H), 6.96 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, 7-H), 7.17 (dd, *J* = 8.6, 2.7 Hz, 2H, 2'-H, 6'-H), 7.20 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H, 3-H, 6-H), 7.37 (m, 2H, 4-H, 5-H), 9.2 (s, 1H, 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).

8-(Benzylxy)-1-(4'-aminophenoxy) naphthalin (129)



8-(Benzylxy)-1-(4'-aminophenoxy)naphthalin (**129**) wird durch Chromatographie als erstes unpolares Nebenprodukt vom Hauptprodukt abgetrennt (0.85 g, 5 %; Schmp.: 183-185 °C).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 3.47 (br. s, 2H, NH₂), 5.14 (s, 2H, CH₂), 6.61 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 2H, 3'-H, 5'-H), 6.73 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 2H, 2'-H, 6'-H), 6.89 (d, J = 7.6 Hz, 1H, 2-H), 7.00 (dd, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H, 7-H), 7.24-7.40 (m, 7H, 2"-H, 3"-H, 4"-H, 5"-H, 6"-H, 3-H, 6-H), 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 1H, 4-H), 7.59 (dd, J = 8.2, 0.9 Hz, 1H, 5-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 70.9 (t, CH₂), 107.4 (d, C-7), 116.1 (s, C-2), 116.3 (d, C-2', C-6'), 119.4 (d, C-3', C-5'), 120.2 (s, C-8a), 120.9 (d, C-5), 125.6 (d, C-4), 126.6 (d, C-3, C-6), 127.7, 127.8, 128.3 (d, C-2", C-3", C-4", C-5", C-6"), 136.5 (s, C-4a), 137.6 (q, .C-1"), 147.32 (s, C-1'), 150.5 (s, C-1), 154.9 (s, C-4'), 162.1 (s, C-8).

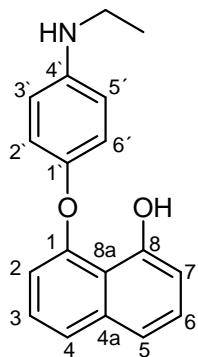
IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 3481, 1573, 1489, 1371, 1268, 1238, 1141, 1059, 1026, 967, 910, 839, 759, 706, 542.

UV (CH₂Cl₂): λ_{max} (lg ε) = 328 (3.12), 301 (3.20), 260 (3.27), 232 (3.89).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 341 (95) [M]⁺, 250 (19), 205 (15), 91 (100), 65 (12).

HRMS (EI, 70 eV): C₁₆H₁₂O₅ ber.: 341.14157.

gef.: 341.14164.

8-(Hydroxy)-1-(4'-Ethylaminophenoxy) naphthalin (130)

8-(Hydroxy)-1-(4'-Ethylaminophenoxy)naphthalin (**130**) wird durch Säulen-chromatographie als zweites unpolares Nebenprodukt vom Produkt abgetrennt (2.76 g, 15 %, Schmp 112-114°C).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.29 (t, 3H, CH₃), 3.18 (q, 2H, CH₂), 6.59 (dd, J = 7.9, 1 Hz, 1H, 7-H), 6.65 (d, J = 8.9 Hz, 2H, 3'-H, 5'-H) 6.96 (dd, J = 7.4, 1.3 Hz, 1H, 2-H), 7.05 (d, J = 8.9, Hz, 2H, 2'-H, 6'-H), 7.19 (t, J = 7.9 Hz, 1H, 6-H), 7.34 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H, 5-H), 7.39 (t, J = 7.9 Hz, 1H, 3-H), 7.45 (dd, J = 8.2, 0.6 Hz, 1H, 4-H), 9.25 (s, 1H, OH).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 14.9 (q, CH₃), 38.8 (t, CH₂), 108.7 (d, 7-H), 110.5 (d, 2-H), 113.6 (d, C-3', C-5'), 115.5 (s, C-8a), 119.0 (d, C-5), 122.4 (d, C-2', C-6'), 122.5 (d, 4-H), 125.6 (d, C-6), 127.7 (d, C-3), 136.9 (s, C-4a), 145.1 (s, C-4'), 146.4 (s, C-1'), 154.3 (s, C-1), 156.7 (s, C-8).

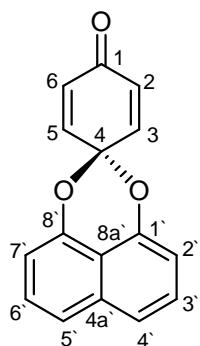
IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 3399, 3337, 1610, 1520, 1474, 1401, 1307, 1254, 1200, 1150, 1028, 835, 811, 749, 617, 538.

UV (CH₂Cl₂): λ_{max} (lg ε) = 332 (3.00), 318 (3.12), 304 (3.19), 232 (3.82).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 279 (100) [M]⁺, 264 (96), 149 (10), 132 (20), 91 (8), 57 (7).

HRMS (EI, 70 eV): C₁₆H₁₂O₅ ber.: 279.12592.

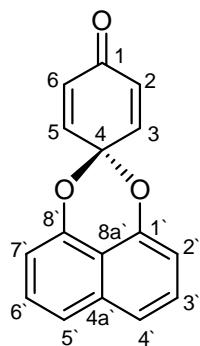
gef.: 279.12584.

Benzochinonketal (76)**Methode A: Oxidation mit aktivem MnO₂**

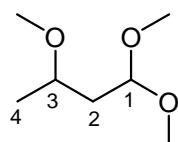
Eine Mischung aus 1-(4'-Aminophenoxy)-naphthalin-8-ol (**82**) (10.05 g, 0.04 mol) und aktivem MnO₂ (17.40 g, 0.20 mol) in trockenem Toluol (100 mL) wird unter Ar-Atmosphäre bei Raumtemperatur über Nacht gerührt (DC Kontrolle, DCM). Das Reaktionsgemisch wird filtriert (gelbe Lösung) und das Lösungsmittel unter verminderterem Druck bei 60 °C entfernt. Das Rohprodukt wird säulen-chromatographisch an Kieselgel getrennt. Man erhält 7.50 g (75 %. Schmp.: 115 °C; Lit.^[51]: 70-80 %) des Benzochinonketals in Form eines gelben Feststoffes.

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

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 92.0 (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).

Methode B: Oxidation mit PIDA

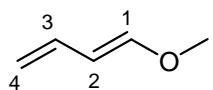
Eine Mischung aus 1-(4-Aminophenoxy)-naphthalin-8-ol (**82**) (1.00 g, 4.00 mmol) und Iodbenzol-diacetat (PIDA = Phenyliodine Diacetate) (1.93 g, 6.00 mmol) in trockenem Dichlormethan (30 mL) wird unter Ar-Atmosphäre bei Raumtemperatur über Nacht gerührt (DC Kontrolle, DCM). Das Reaktionsgemisch wird filtriert (gelbe Lösung) und das Lösungsmittel unter verminderter Druck bei 60 °C entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel getrennt. Man erhält 0.23 g (23 %. Schmp.: 115 °C) des Benzochinonketals in Form eines gelben Feststoffes.

1,1,3-Trimethoxybutan (135)

Zunächst wird eine HCl-haltige Methanolösung hergestellt. Acetylchlorid (18 mL, 0.25 mol) wird unter Argonatmosphäre zu trockenem Methanol (300 mL) bei 0 °C langsam getropft. Dann wird die Mischung bei Raumtemperatur mit Crotonaldehyd (**134**) (200 mL, 2.43 mol) versetzt und anschließend ca. 70 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch durch Zugabe von Natriummethanolat (13.6 g, 0.25 mol) neutralisiert. Das Methanol wird abdestilliert und der Rückstand wird mit Diethylether (100 mL) versetzt. Die organische Phase wird nacheinander mit ges. K₂CO₃-Lösung (100 mL) und Wasser (100 mL) extrahiert und über K₂CO₃ getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rest wird destilliert. 1,1,3-Trimethoxybutan (156.9 g, 1.06 mol, 44 %, Sdp: 157-159 °C; Lit.^[104]: 50-70 %, 157 °C) wird als farblose Flüssigkeit erhalten.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.19 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, CH₃), 1.62-1.92 (m, 2H, CH₂), 3.35 (s, 3H, OCH₃), 3.36 (s, 3H, OCH₃), 3.38 (s, 3H, OCH₃), 3.48 (m, 1H, 2-H), 4.56 (dd, *J* = 7.0, 4.5 Hz, 1H, 4-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 19.6 (q, C-1), 40.3 (t, CH₂), 53.3, 53.6, 56.5 (q, OCH₃), 73.9 (d, C-2), 102.7 (d, C-4).

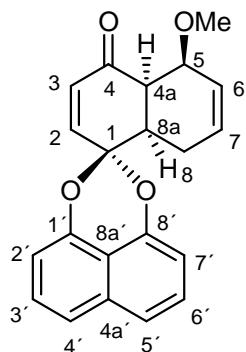
(E)-1-Methoxy-1,3-butadien (131)

1,1,3-Trimethoxybutan (**135**) (156.9 g, 1.06 mol) wird mit Aktivkohle (2.1 g, 0.17 mol) und NH₄H₂PO₄ (1.1 g, 9.3 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird vorsichtig über eine Vigreux-Kolone destilliert. Dabei muss darauf geachtet werden, dass die Kopftemperatur 65 °C nicht übersteigt. Das destillierte Reaktionsgemisch wird mit pulverisiertem CaCl₂ versetzt. Dabei entstehen zwei Phasen und die farblose Phase wird dann mit MgSO₄ getrocknet. Die Lösung wird anschließend fraktionierend destilliert. Das Dien wird als farblose, ölige Flüssigkeit erhalten (61.5 g, 0.73 mol, 69 %; Sdp.: 91 °C; Lit.^[105]: 88-89 °C).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 3.62 (s, 3H, OCH₃), 4.85 (dd, *J* = 9.8 Hz, 1H, 4a-H), 5.04 (dd, *J* = 16.9 Hz, 1H, 4b-H), 5.58 (t, *J* = 12.5 Hz, 1H, 2-H), 6.25 (m, 1H, 3-H), 6.65 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H, 1-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 56.7 (q, OCH₃), 106.7 (t, C-4), 111.9 (d, C-2), 133.7 (d, C-3), 152.2 (d, C-1).

5-Methoxy-4a,5,8,8a-pentahydro-spiro[naphthalin-1,2'-naphto[1,8-de][1,3]dioxin]-4-on (90)

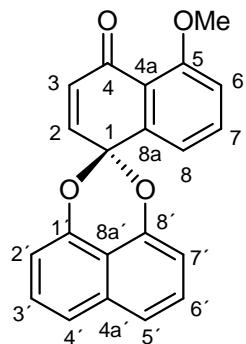


Das Benzochinonketal (**76**) (2.50 g, 0.01 mol) wird mit 1-Methoxy-1,3-butadien (4.20 g, 0.05 mmol) ohne Lösungsmittel versetzt und unter Argonatmosphäre bei Raumtemperatur 4-5 d gerührt. Die Reaktion wird dünnenschichtchromatographisch verfolgt. Durch säulenchromatographische Trennung an Kieselgel wird das gewünschte Produkt (3.17 g, 95 %, Schmp.: 143-144 °C; Lit.^[85]) in Form weißer Kristalle erhalten.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 2.27 (m, 1H, 8-H), 2.39 (m, 1H, 8-H), 2.97 (m, 1H, 8a-H), 3.46 (s, 3H, OCH₃), 3.68 (m, 1H, 4a-H), 4.13 (m, 1H, 5-H), 6.19 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, 6-H), 6.25 (m, 1H, 7-H), 6.34 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, 3-H), 6.79 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, 2-H), 6.87 (dd, *J* = 10.0, 3.0 Hz, 2H, 2'-H, 7'-H), 7.54 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H, 3'-H, 6'-H), 7.53 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, 4'-H, 5'-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 24.4 (t, C-8), 42.2 (d, C-8a), 45.3 (d, C-4a), 57.0 (q, OCH₃), 77.3 (s, C-5), 99.9 (s, C-1), 109.6 (d, C-7'), 110.1 (d, C-2'), 113.7 (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'), 196.4 (s, C-4).

5-Methoxy-spiro-[naphthalin-1,2'-naphto[1,8-de][1,3]dioxin]-4-on (85)

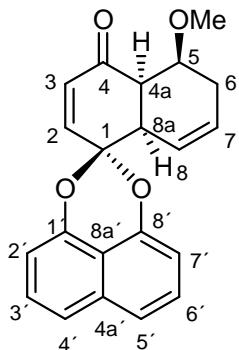


Eine Lösung von 5-Methoxy-4a,5,8,8a-pentahydro-spiro[naphthalin-1,2'-naphto[1,8-de][1,3]dioxin]-4-on (**90**) (1.50 g, 4.49 mmol) in trockenem Toluol (20 mL) wird unter Ar-Atmosphäre mit DDQ (1.52 g, 6.73 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 24 h bei 85 °C gerührt (DC-Kontrolle, DCM). Nach erfolgter Abkühlung auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch filtriert. Das Lösungsmittel wird unter verminderterem Druck bei 30 °C entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (DCM). Man erhält 1.41 g (95 %, Schmp.: 203-204 °C; Lit.^[97]) des Produkts in Form eines gelben Feststoffes.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 3.99 (s, 3H, OCH₃), 6.28 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, 3-H), 6.85 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, 2-H), 6.97 (d, *J* = 7.6, Hz, 2H, 2'-H, 7'-H), 7.17 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, 6-H), 7.46 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, 3'-H, 6'-H), 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, 4'-H, 5'-H), 7.59 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, 8-H), 7.70 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H, 7-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 56.4 (q, OCH₃), 93.4 (s, C-1), 109.8 (d, C-2', C-7'), 113.55 (d, C-8a'), 114.2 (s, C-6), 119.0 (s, C-4a), 120.2 (d, C-8), 121.2 (s, C-4', C-5'), 127.6 (d, C-3', C-6'), 132.2 (d, C-3), 134.2 (s, C-4a'), 134.9 (d, C-7), 135.2 (d, C-2), 141.1 (s, C-8a), 147.4 (s, C-1', C-8'), 159.9 (s, C-5), 182.9 (s, C-4).

5-Methoxy-4a,5,6,8a-pentahydro-spiro[naphthalin-1,2`naphto[1,8-de][1,3]dioxin]-4-on (95)



Eine Lösung von 5-Methoxy-4a,5,6,8a-pentahydro-spiro[naphthalin-1,2`-naphto[1,8-de][1,3]dioxin]-4-on (**90**) (200 mg, 0.60 mmol) in trockenem CH₂Cl₂ (20 mL) wird unter Ar-Atmosphäre mit DMAP (0.02 g, 0.16 mmol) versetzt. Die Lösung wird 2 d bei Raumtemperatur gerührt und der Reaktionsverlauf dünnenschichtchromatographisch verfolgt. Nach vollständigem Umsatz wird die Mischung mit Wasser (10 mL) versetzt und zweimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulen-chromatographisch an Kieselgel (Lösungsmittel: CH₂Cl₂) gereinigt. Man erhält 140 mg (70 % Schmp.: 203-204 °C) 5-Methoxy-4a,5,6,8a-pentahydro-spiro[naphthalin-1,2`naphto[1,8-de][1,3]dioxin]-4-on in Form eines weißen Feststoffes.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 2.46 (m, 1H, 6-H), 2.68 (m, 1H, 6-H), 2.80 (m, 1H, 8a-H), 3.56 (s, 3H, OCH₃), 4.23 (m, 1H, 5-H), 5.94 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 1H, 8-H), 5.98 (m, 1H, 7-H), 6.03 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, 2-H), 6.79 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, 3-H), 6.87 (dd, *J* = 10.0, 3.0 Hz, 1H, 2'-H), 6.98 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 2H, 7'-H), 7.54 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H, 3'-H, 6'-H), 7.53 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 2H, 4'-H, 5'-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 23.02 (t, C-6), 44.4 (d, C-4a), 48.1 (d, C-8a), 56.3 (q, OCH₃), 73.7 (s, C-5), 97.5 (s, C-1), 109.2 (d, C-7'), 109.9 (d, C-2'), 113.2 (s, C-8a'), 120.8 (d, C-5'), 121.1 (d, C-4'), 125.5 (d, C-7), 127.5 (d, C-3'), 127.54 (d, C-6'), 127.6 (d, C-3), 130.9 (d, C-8), 134.2 (s, C-4a'), 141.6 (d, C-2), 146.8 (s, C-8'), 147.1 (s, C-1'), 198.3 (s, C-4).

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

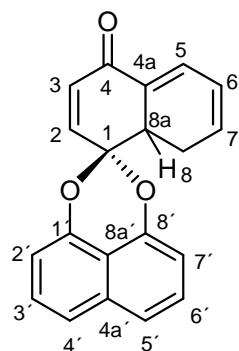
UV (CH₂Cl₂): λ_{max} (lg ϵ) = 327 (3.10), 312 (3.25), 298 (3.34), 233 (3.91).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 334 (100) [M⁺], 302 (22), 197 (55), 160 (20), 115 (42), 84 (30), 71 (10).

HRMS (EI, 70 eV): C₂₁H₁₈O₄ ber.: 334.12051.

gef.: 334.12030.

8,8a-Trihydro-spiro[naphthalin-1,2'-naphto[1,8-de][1,3]dioxin]-4-on (94)



Eine Lösung von 5-Methoxy-4a,8a-dihydro-spiro[naphthalin-1,2'-naphto[1,8-de][1,3]dioxin]-4-on (**90**) (1.0 g, 2.99 mmol) wird in trockenem Xylol (20 mL) unter Ar-Atmosphäre 2 d unter Rückfluss gerührt (DC-Kontrolle, DCM). Das Lösungsmittel wird unter verminderter Druck bei 50 °C entfernt und der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (DCM). Man erhält 0.65 g (72 % Schmp.: 130–132 °C) des Alkens in Form eines gelben Feststoffes.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 2.73 (m, 1H, 8-H), 2.95 (m, 1H, 8-H), 3.58 (m, 1H, 8a-H), 6.18 (d, J = 10.4 Hz, 1H, 3-H), 6.23 (m, 1H, 7-H), 6.33 (m, 1H, 6-H), 6.79 (d, J = 10.4 Hz, 1H, 2-H), 6.86 (d, J = 7.5 Hz, 1H, 7'-H), 6.98 (d, J = 7.5 Hz, 1H, 2'-H), 7.25 (t, J = 4.6 Hz, 1H, 5-H), 7.39 (t, J = 8.4 Hz, 1H, 6'-H), 7.45 (t, J = 7.5 Hz, 1H, 3'-H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 2H, 4'-H, 5'-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 22.6 (t, C-8), 40.7 (d, C-8a), 97.3 (s, C-1), 109.4 (d, C-2',C-7'), 113.2 (s, C-8a'), 120.7 (d, C-4', C-5'), 123.5 (d, C-6), 127.4

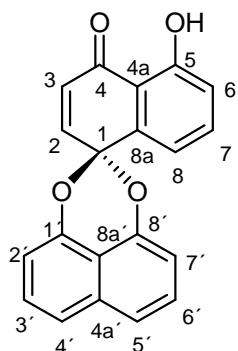
(d, C-3', C-6'), 127.5 (d, C-7), 132.4 (d, C-3), 132.9 (d, C-4a), 134.2 (s, C-4a'), 134.3 (d, C-5), 141.9 (d, C-2), 146.4 (s, C-1', C-8'), 185.2 (s, C-4).

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

UV (CH_2Cl_2): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 327 (3.11), 312 (3.24), 296 (3.33), 232 (3.80).

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

5-Hydroxy-spiro-[naphthalin-1,2'-naphto[1,8-de][1,3]dioxin]-4-on^[113] (4)



Zu einer Lösung von 5-Methoxy-spiro-[naphthalin-1,2'-naphto[1,8-de][1,3]dioxin]-4-on (**85**) (330 mg, 1.0 mmol) in abs. Dichlormethan (10 mL) wird langsam eine BBr_3 -Lösung (1.91 mL, 1.0 M) unter Schutzgas bei -78 °C zugetropft. Bei Zugabe der BBr_3 -Lösung ändert sich die Farbe der hellgelben Lösung zu rot. Danach lässt man das Reaktionsgemisch auf -30 °C erwärmen. Nach Zugabe von Wasser (15 mL) wird die Lösung 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird mit Dichlormethan (3x15mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet. Anschließend entfernt man das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Das Produkt wird dann säulenchromatographisch gereinigt und man erhält 300 mg (95 %, Schmp.: 171-172 °C) des Produkts in Form eines gelben Feststoffes.

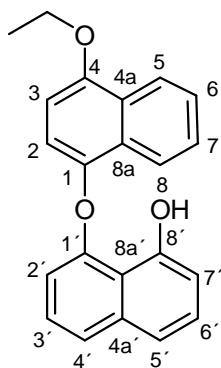
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 6.36 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, 3-H), 6.97 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, 7'-H, 2'-H), 7.01 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, 2-H), 7.13 (dd, *J* = 8.2, 1.1 Hz, 1H, 6-H), 7.44 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, 8-H), 7.45 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, 3'-H, 6'-H), 7.56 (d, *J* = 8.5 Hz, 4'-H, 5'-H), 7.65 (t, *J* = 8.2 Hz, 7-H), 12.15 (s, 1H. OH).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 92.3 (s, C-1), 110.3 (d, C-2', C-7'), 113.4 (s, C-8a'), 114.2 (s, C-4a), 119.8 (d, C-6), 120.2 (d, C-8), 121.8 (d, C-4', C-5'), 128.1 (d, C-3', C-6'), 130.1 (d, C-3), 134.6 (s, C-4a'), 137.1 (d, C-7), 139.3 (s, C-8a), 140.1 (d, C-2), 147.6 (s, C-1', C-8'), 162.3 (s, C-5), 189.2 (s, C-4).

IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 2921, 1661, 1607, 1455, 1411, 1377, 1341, 1268, 1236, 1190, 1156, 1113, 1075, 1046, 941, 894, 840, 821, 797, 755, 605.

UV (CH₂Cl₂): λ_{max} (lg ε) = 326 (2.41), 312 (2.63), 298 (2.90), 229 (3.63).

MS (EI, 70eV): *m/z* % = 316 (51) [M⁺], 287 (18), 279 (23), 259 (5), 231 (3), 197 (3), 183 (4), 167 (43), 149 (100), 113 (25), 97 (21), 71 (52), 57 (72), 43 (46).

1'-(Ethoxynaphthalin-1-yloxy)naphthalin-8'-ol (136)

Eine Lösung von 5-Methoxy-4a,5,8,8a-pentahydro-spiro[naphthalin-1,2'-naphto[1,8-de][1,3]dioxin]-4-on (**90**) (50 mg, 0.15 mmol) und 2-3 Tropfen TMSCl in trockenem Ethanol (20 mL) werden unter Argonatmosphäre 6 h lang bei 40 °C gerührt (DC-Kontrolle, DCM). Das Lösungsmittel wird unter verminderterem Druck bei 50 °C entfernt und der Rückstand wird säulen-chromatographisch an Kieselgel gereinigt (DCM). Man erhält 33.7 mg (68 %, Schmp.: 136-138°C) 8-(4-Ethoxynaphthalin-1-yloxy)naphthalin-1-ol in Form eines weißen Feststoffes.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.60 (t, J = 13.9 Hz, 3H, CH₃), 4.25 (q, J = 13.9, 6.9 Hz, 2H, CH₂), 6.43 (d, J = 8.2 Hz, 1H, 7'-H), 6.80 (d, J = 8.2 Hz, 1H, 3-H), 7.02 (dd, J = 8.2, 1.0 Hz, 1H, 2'-H)), 7.10 (t, J = 8.2 Hz, 1H, 6'-H), 7.24 (d, J = 8.2 Hz, 1H, 2-H), 7.39 (dd, J = 8.2, 1.0 Hz, 1H, 5'-H), 7.42-7.49 (m, 3H, 3'-H, 4'-H, 6-H), 7.53 (t, J = 8.2 Hz, 1H, 7-H), 7.94 (d, J = 8.2 Hz, 1H, 8-H), 8.38 (d, J = 8.2 Hz, 1H, 5-H), 9.35 (s, 1H, OH).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 14.8 (q, CH₃), 64.2 (t, CH₂), 104.0 (d, C-3), 108.5 (d, C-7'), 110.7 (d, C-2'), 115.2 (s, C-4a'), 118.1 (d, C-8), 119.2 (d, C-5), 121.5 (d, C-5'), 122.7 (d, C-4'), 125.6 (d, C-6), 126.1 (d, C-7), 126.9 (s, C-8a), 127.3 (d, C-6'), 127.8 (d, C-3'), 127.9 (s, C-4a), 137.0 (s, C-4a'), 142.8 (s, C-1), 153.1 (s, C-1'), 154.3 (s, C-4), 156.6 (s, C-8').

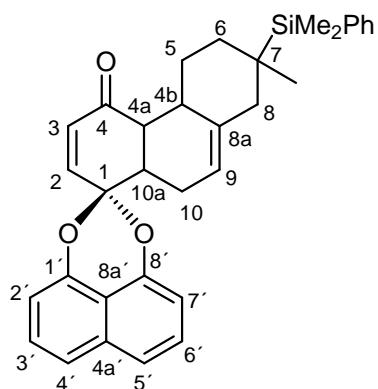
IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 3426, 1630, 1607, 1581, 1460, 1427, 1388, 1267, 1237, 1147, 1083, 1060, 1029, 812, 767, 748, 699, 582.

UV (CH_2Cl_2): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 332 (2.90), 318 (3.13), 304 (3.25), 232 (3.84).

MS (EI, 70 eV): m/z % = 330 (97) [M^+], 301 (100), 273 (50), 255 (30), 159 (18), 115 (98).

HRMS (EI, 70 eV): $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{O}_3$ ber.: 330.12561.
gef.: 330.12564.

Diels-Alder Produkt 91



Benzochinonketal (**76**) (100 mg, 0.4 mmol) wird mit Dimethyl(1-methyl-3-vinylcyclohex-3-enyl)(phenyl)silan (**133**) (307 mg, 1.2 mmol) (ohne Lösungsmittel) versetzt und unter Argonatmosphäre bei Raumtemperatur 2 d gerührt. Die Reaktion wird dünnenschichtchromatographisch verfolgt. Durch säulenchromatographische Trennung an Kieselgel wird das gewünschte Produkt (182 mg, 90 %; Schmp.: 84-86 °C) in Form eines gelben Feststoffes erhalten.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.36 (s, 3H, SiCH_3), 0.39 (s, 3H, SiCH_3), 0.80 (s, 3H, CCH_3), 0.83-0.97 (m, 2H, 5a-H, 6a-H), 1.56-1.65 (m, 2H, 5b-H, 6b-H), 1.90-1.94 (m, 1H, 8-H), 2.13-2.24 (m, 2H, 10-H), 2.30-2.26 (m, 1H, 8-H), 2.67-2.76 (m, 1H, 4b-H), 2.79-2.83 (m, 1H, 4a-H), 3.32-3.34 (m, 1H, 10a-H), 5.26 (d, J = 3.2 Hz, 1H, 9-H), 6.03 (d, J = 10.2 Hz, 1H, 3-H), 6.56 (d, J = 10.2 Hz, 1H, 2-H), 6.95 (m, 2H, 2'-H, 7'-H), 7.34 (m, 3H, Ph-H), 7.42-7.53 (m, 4H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 6'-H), 7.54-7.59 (m, 2H, Ph-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = -3.9 (q, Si(CH₃)₂), -3.4 (q, Si(CH₃)₂), 22.2 (s, C-7) 24.0 (t, C-10), 26.2 (t, C-5), 28.1 (q, CH₃), 36.7 (t, C-6), 40.9 (d, C-10a), 42.9 (t, C-8), 44.2 (d, C-4b), 46.7 (d, C-4a), 100.1 (s, C-1), 109.1 (d, C-7'), 109.7 (d, C-2'), 113.8 (s, C-8a'), 117.2 (d, C-9), 120.7 (d, C-6'), 120.9 (d, C-3'), 127.4 (d, C-5'), 127.5 (d, C-4'), 128.5, 128.6, 128.8 (d, 3C-Ph), 132.7 (d, C-3), 134.3 (s, C-4a'), 134.5, 134.6 (d, 2C-Ph), 138.0 (d, C-2), 138.4 (s, C-8a), 138.6 (s, C-Ph), 146.6, 147.4 (s, C-1', C-8'), 199.2 (s, C-4).

IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 2919, 1692, 1607, 1586, 1412, 1381, 1272, 1179, 1109, 1078, 1030, 964, 823, 757, 736, 701.

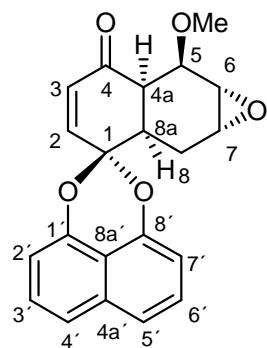
UV (CH₂Cl₂): λ_{max} (lg ε) = 327 (3.21), 312 (3.30), 298 (3.54), 231 (4.13).

MS (EI, 70eV): *m/z* % = 506 (20) [M+], 370 (10), 279 (12), 250 (51), 197 (36), 185 (81), 135 (80), 97 (87), 55 (100), 28 (34).

HRMS (EI, 70 eV): C₃₃H₃₄O₃Si ber.: 506.22772.
gef.: 506.22762.

5.3.2. Synthese der Epoxide

8a,4a,5,6,7,8-Heptahydro-5-methoxyspiro[(6,7-epoxy-naphthalin)-1,2'-naphto[1,8-de][1,3]dioxin]-4-on^[98] (96)



Das 5-Methoxy-4a,5,8,8a-pentahydro-spiro[naphthalin-1,2'-naphto[1,8-de][1,3]-dioxin]-4-on (**90**) (20.0 mg, 0.06 mmol) wird in absolutem DCM (10 mL) gelöst und mit einer stöchiometrischen Menge an *m*-CPBA (10.35 mg, 0.06 mmol) versetzt. Unter Stickstoffatmosphäre wird 2 d bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wird das Reaktionsgemisch mit Na₂S₂O₄ ausgeschüttelt und die entstandene *m*-Chlorbenzoësäure 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 verminderter Druck bei 30 °C eingeengt und säulen-chromatographisch an Kieselgel gereinigt. Man erhält 12.6 mg (0.036 mmol, 60 %; Schmp.: 115-117 °C) 8a,4a,5,6,7,8-Heptahydro-5-methoxy-spiro[(6,7-epoxynaphthalin)-1,2'-naphto[1,8-de][1,3]dioxin]-4-on in Form eines weißen Feststoffes.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.88 (ddd, *J* = 16.0, 11.4, 2.9 Hz, 1H, 8-H), 2.41 (m, 1H, 8-H), 2.62 (m, 1H, 4a-H), 3.26 (m, 1H, 8a-H), 3.33 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H, 7-H), 3.38 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H, 6-H), 3.54 (s, 3H, OCH₃), 3.57 (m, 1H, 5-H), 6.12 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H, 3-H), 6.79 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H, 2-H), 6.94 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, 2'-H, 7'-H), 7.44 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H, 3'-H, 6'-H), 7.52 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 2H, 4'-H, 5'-H).

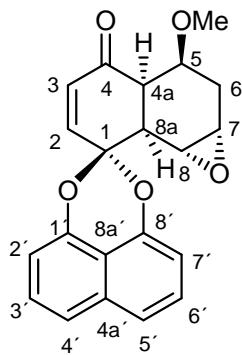
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 22.4 (t, C-8), 29.6 (d, C-8a), 39.2 (d, C-4a), 45.8 (d, C-7), 52.67 (d, C-6), 58.2 (s, C-5), 56.4 (q, OCH₃), 99.9 (s, C-1), 109.2 (d, C-7'), 109.6 (d, C-2'), 113.6 (s, C-8a'), 121.1 (d, C-5'), 121.3 (d, C-4'), 127.9 (d, C-3', C-6'), 132.4 (d, C-3), 134.3 (s, C-4a'), 138.5 (d, C-2), 146.1 (s, C-8'), 146.9 (s, C-1'), 197.2 (s, C-4).

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

UV (CH_2Cl_2): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 328 (3.10), 312 (3.22), 297 (3.32), 233 (3.92).

MS (EI, 70 eV): m/z % = 350 (48) [M+], 322 (42), 256 (20), 162 (100), 134 (52), 84 (85), 43 (28).

8a,4a,5,6,7,8-Heptahydro-5-methoxyspiro-[(7,8-epoxynaphthalin)-1,2'-naphto[1,8-de][1,3]dioxin]-4-on^[98] (98)



Das 5-Methoxy-4a,5,6,8a-pentahydro-spiro[naphthalin-1,2`naphto[1,8-de][1,3]-dioxin]-4-on (**95**) (20 mg, 0.06 mmol) wird in absolutem DCM (10 mL) gelöst und mit einer stöchiometrische Menge an *m*-CPBA (10.35 mg, 0.06 mmol) versetzt. Unter Argonatmosphäre wird 1 Tag lang bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wird das Reaktionsgemisch mit Na₂S₂O₄ ausgeschüttelt und die entstandene *m*-Chlorbenzoësäure 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 verminderter Druck bei 30 °C eingeengt und säulenchromato-

graphisch an Kieselgel gereinigt. Man erhält 15.7 mg (75 %, 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 (**98**) in Form eines weißen Feststoffes.

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

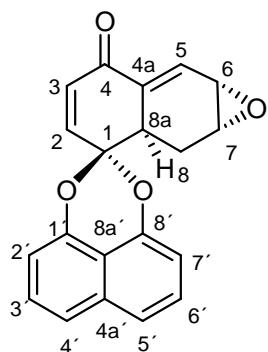
UV (CH₂Cl₂): λ_{max} (lg ε) = 327 (3.10), 312 (3.23), 297 (3.32), 233 (3.92).

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

HRMS (EI, 70 eV): C₂₁H₁₈O₅ ber.: 350.11542.

gef.: 350.11539.

6,7,8,8a-Pentahydro-spiro[(6,7-epoxynaphthalin)-1,2'-naphto[1,8-de][1,3]dioxin]-4-on^[98] (97)



Das 8,8a-Trihydro-spiro[naphthalin-1,2'-naphto[1,8-de][1,3]dioxin]-4-on (**94**) (50.0 mg, 0.16 mmol) wird in absoluten DCM (20 mL) gelöst und mit einer stöchiometrische Menge an *m*-CPBA (27.61 mg, 0.16 mmol) versetzt. Unter Stickstoffatmosphäre wird 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wird das Reaktionsgemisch mit Na₂S₂O₄ ausgeschüttelt, die entstandene *m*-Chlorbenzoësäure wird mit NaHCO₃ neutralisiert. Die Mischung wird mit Wasser (15 mL) versetzt und zweimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet, die Lösung wird unter verminderterem Druck bei 30 °C eingeengt und säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt. Man erhält 46.33 mg (88 %, Schmp.: 85–87 °C) 6,7,8,8a-Pentahydro-spiro[(6,7-epoxynaphthalin)-1,2'-naphto[1,8-de][1,3]-dioxin]-4-on in Form eines gelben Feststoffes.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 2.44 (ddd, *J* = 15.0, 11.3, 1.0 Hz, 1H, 8-H), 2.81 (ddd, *J* = 15.0, 7.5, 2.5 Hz 1H, 8-H), 3.50 (m, 1H, 8a-H), 3.58 (t, *J* = 4.1, 1H, 6-H), 3.79 (m, 1H, 7-H), 6.18 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, 3-H), 6.83 (dd, *J* = 7.5, 0.7 Hz, 1H, 7'-H), 6.88 (d, *J* = 10.5 Hz, 1 H, 2-H), 7.03 (dd, *J* = 7.5, 0.7 Hz, 1H, 2'-H), 7.42 (d, *J* = 10.0, 1H, 5-H), 7.62 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H, 3'-H, 6'-H), 8.05 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 2H, 4'-H, 5'-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 20.8 (t, C-8), 40.3 (d, C-8a), 55.7 (d, C-6), 77.2 (d, C-7), 96.9 (s, C-1), 109.3 (d, C-2',C-7'), 113.5 (s, C-8a'), 120.9 (d, C-4', C-5'), 127.4 (d, C-3', C-6'), 132.1 (d, C-3), 133.7 (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'), 183.4 (s, C-4).

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

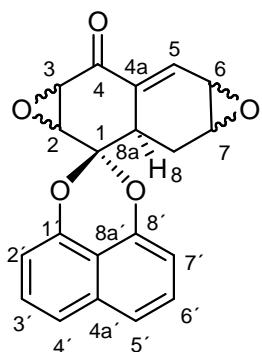
UV (CH₂Cl₂): λ_{max} (lg ϵ) = 327 (3.06), 312 (3.18), 297 (3.28), 233 (3.88).

MS (EI, 70 eV): m/z % = 318 (40) [M+], 223 (21), 197 (30), 149 (62), 139 (100), 113 (51), 57 (53), 43 (32).

HRMS (EI, 70 eV): C₂₀H₁₄O₄ ber.: 318.08920.

gef.: 318.08914.

2,3,6,7,8,8a-Heptahydro-spiro[(2,3-6,7-diepoxyphthalin)-1,2'-naphto[1,8-de][1,3]dioxin]-4-on^[97] (137)



Das 8,8a-Trihydro-spiro[naphthalin-1,2'-naphto[1,8-de][1,3]dioxin]-4-on (**94**) (50.0 mg, 0.16 mmol) wird in absolutem DCM (10 mL) gelöst und mit *N*-Benzylcinchoniumchlorid (10 mg, 0.025 mmol), H₂O (2 mL) und TBHP in DCM (3.17 M; 0.30 mL, 0.96 mmol) versetzt. Anschließend wird NaOH (0.10 M, 1.50 mL, 50 mol %) hinzugefügt und unter Schutzgasatmosphäre 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wird das Reaktionsgemisch mit HCl (1 M, 0.8 mL) angesäuert, mit Wasser (10 mL) versetzt und zweimal mit CH₂Cl₂ (20 mL) extrahiert. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet, die Lösung unter verminderter Druck bei 30 °C eingeengt und säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt. Man erhält 40.1 mg (0.12 mmol, 75 %; Schmp.: 215-217 °C) 2,3,6,7,8,8a-Heptahydro-spiro[(2,3-6,7-Diepoxyphthalin)-1,2'-naphto[1,8-de][1,3]dioxin]-4-on in Form eines weißen Feststoffes.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 2.05 (ddd, *J* = 14.7, 11.9, 0.7 Hz, 1H, 8-H), 2.70 (ddd, *J* = 14.7, 7.0, 3.2 Hz, 1H, 8-H), 3.44 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H, 3-H), 3.45 (ddd, *J* = 15.6, 7.0, 2.7 Hz, 1H, 8a-H), 3.51 (t, *J* = 4.1 Hz, 1H, 6-H), 3.68 (m, 1H, 7-H), 3.81 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H, 2-H), 6.86 (dd, *J* = 7.6, 0.8 Hz, 1H, 7'-H), 7.07 (dd, *J* = 7.6, 0.8 Hz, 1H, 2'-H), 7.27 (dd, *J* = 4.1, 3.3 Hz, 1H, 5-H) 7.40 (t, *J* = 7.6, Hz, 1H, 6'-H), 7.48 (t, *J* = 7.6, Hz, 1H, 3'-H), 7.52 (dd, *J* = 8.4, 0.9 Hz, 1H, 5'-H), 7.54 (dd, *J* = 8.4, 0.9 Hz, 1H, 4'-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 20.1 (t, C-8), 35.1 (d, C-8a), 45.8 (d, C-6), 53.6 (d, C-7), 55.4 (d, C-2, C-3), 99.5 (s, C-1), 109.1 (d, C-7'), 110.1 (d, C-2'), 112.6

(s, C-8a'), 121.1 (d, C-4', C-5'), 127.5 (d, C-6'), 127.7 (d, C-3'), 133.8 (s, C-4a'), 134.9 (d, C-5), 146.4 (s, C-8'), 146.8 (s, C-1'), 190.7 (s, C-4).

IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 3446, 3033, 1701, 1629, 1607, 1413, 1380, 1270, 1145, 1121, 1083, 1051, 1023, 984, 971, 888, 819, 770, 758, 644, 625.

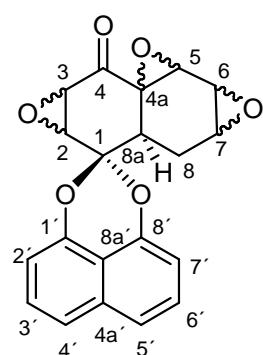
UV (CH₂Cl₂): λ_{max} (lg ϵ) = 327 (3.08), 312 (3.20), 297 (3.30), 231 (3.90).

MS (EI, 70 eV): m/z % = 334 (100) [M+], 305 (10), 171 (19), 167 (21), 160 (30), 149 (58), 115 (25), 71 (24), 57 (38),

HRMS (EI, 70 eV): C₂₀H₁₄O₅ ber.: 334.08411.

gef.: 334.08418.

2,3,5,6,7,8,8a-Oktahydro-spiro[(2,3-4a,5-6,7-triepoxy naphthalin)-1,2'-naphto[1,8-de][1,3]dioxin]-4-on^[97] (138)



Das 8,8a-Trihydro-spiro[naphthalin-1,2'-naphto[1,8-de][1,3]dioxin]-4-on (**94**) (50.0 mg, 0.16 mmol) wird in absolutem DCM (10 mL) gelöst und mit *N*-Benzylcinchoniumchlorid (10 mg, 0.025 mmol), H₂O (2 mL) und TBHP in DCM (3.17 M; 0.75 mL, 2.4 mmol) versetzt. Anschließend wird NaOH (0.10 M, 1.50 mL, 50 mol %) hinzugefügt und unter Schutzgasatmosphäre 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wird das Reaktionsgemisch mit HCl (1 M, 0.8 mL) angesäuert, mit Wasser (10 mL) versetzt und zweimal mit CH₂Cl₂ (20 mL) extrahiert. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet, die Lösung unter verminderter Druck bei 30 °C eingeengt und säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt. Man erhält 51.5 mg (0.147 mmol, 92 %; Schmp.: 195-197 °C) 2,3,5,6,7,8,8a-Oktahydro-

spiro[(2,3-4a,5-6,7-Triepoxynaphthalin)-1,2'-naphto[1,8-de][1,3]dioxin]-4-on in Form eines weißen Feststoffes.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 2.26 (dd, *J* = 14.7, 11.9, 0.7 Hz, 1H, 8-H), 2.45 (ddd, *J* = 14.7, 5.1, 3.4 Hz, 1H, 8-H), 3.34 (t, *J* = 3.8 Hz, 1H, 7-H), 3.47 (m, 1H, 8a-H), 3.48 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H, 5-H), 3.54 (dd, *J* = 11.8, 5.8 Hz, 1H, 6-H), 3.83 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, 3-H), 3.92 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, 2-H), 7.00 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, 7'-H), 7.06 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, 2'-H), 7.46 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, 5'-H, 4'-H), 7.53 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H, 6'-H, 3'-H).

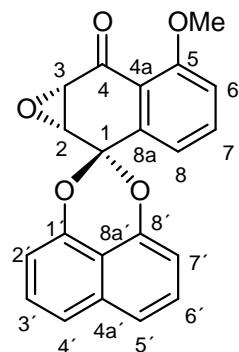
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 19.2 (t, C-8), 33.0 (d, 8a-H), 49.8 (d, C-2), 52.7 (d, C-7), 54.8 (d, C-3), 54.9 (d, C-6), 55.6 (d, C-5), 57.3 (d, C-4a), 99.2 (s, C-1), 109.5 (d, C-7'), 109.9 (d, C-2'), 112.6 (s, C-8a'), 121.1 (d, C-6'), 121.2 (d, C-3'), 127.6 (d, C-5'), 127.7 (d, C-4'), 134.2 (s, C-4a'), 146.3 (s, C-8'), 146.6 (s, C-1'), 197.5 (s, C-4).

IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 3430, 1726, 1609, 1589, 1415, 1380, 1275, 1204, 1129, 1088, 1054, 1023, 987, 879, 819, 799, 762, 735, 625.

UV (CH₂Cl₂): λ_{max} (lg ε) = 327 (3.10), 312 (3.22), 297 (3.32), 232 (3.92).

MS (EI, 70 eV): m/z % = 350 (100) [M+], 251 (11), 211 (8), 160 (19), 115 (18), 77 (10).

2,3-Dihydro-5-methoxyspiro[(2,3-epoxynaphthalin)-1,2'-naphto[1,8-de][1,3]dioxin]-4-on^[97] (102)



Das 5-Methoxy-spiro-[naphthalin-1,2'-naphto[1,8-de][1,3]dioxin]-4-on (**85**) (100 mg, 0.30 mmol) wird in absolutem DCM (10 mL) gelöst und mit *N*-Benzylcinchoniumchlorid (10 mg, 0.025 mmol), H₂O (2 mL) und TBHP in DCM (3.17 M; 1.40 mL, 4.5 mmol) versetzt. Anschließend wird NaOH (0.10 M, 1.50 mL, 50 mol %) hinzugefügt und unter Schutzgasatmosphäre 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wird das Reaktionsgemisch mit HCl (1 M, 0.8 mL) angesäuert, mit Wasser (10 mL) versetzt und zweimal mit CH₂Cl₂ (20 mL) extrahiert. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet, die Lösung unter verminderter Druck bei 30 °C eingeengt und säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt. Man erhält 97 mg (96 %; Schmp: 188–190 °C) 2,3-Dihydro-5-methoxyspiro[(3,2-epoxy-naphthalin)-1,2'-naphto[1,8-de][1,3]dioxin]-4-on in Form eines gelben Feststoffes (ee = 48).

$[\alpha]_D = -140.35^\circ$ (c = 0.28, CH₂Cl₂), Lit. -291.3° (c = 0.28, CH₂Cl₂).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 3.71 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H, 3-H), 3.95 (s, 3H, OCH₃), 4.07 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H, 2-H), 6.86 (dd, *J* = 7.6, 0.8 Hz, 1H, 7'-H), 7.13 (dd, *J* = 8.5, 0.8 Hz, 1H, 6-H), 7.18 (dd, *J* = 7.4, 0.9 Hz, 2'-H), 7.42 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H, 6'-H), 7.48 (dd, *J* = 7.8, 0.9 Hz, 1H, 8-H), 7.51–7.58 (m, 3H, 3'-H, 4'-H, 5'-H), 7.61 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H, 7-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 53.0 (d, C-3), 54.1 (d, C-2), 56.4, (q, OCH₃), 97.0 (s, C-1), 109.3 (d, C-7'), 109.9 (d, C-2'), 112.8 (d, C-6), 113.9 (s, C-8a'),

118.3 (s, C-4a), 118.8 (d, C-8), 121.1 (d, C-5'), 121.3 (d, C-4'), 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-8'), 147.0 (s, C-1'), 159.0 (d, C-5), 191.7 (s, C-4).

IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 3446, 1698, 1606, 1595, 1475, 1442, 1413, 1378, 1319, 1263, 1121, 1061, 1028, 997, 974, 899, 819, 802, 769, 750.

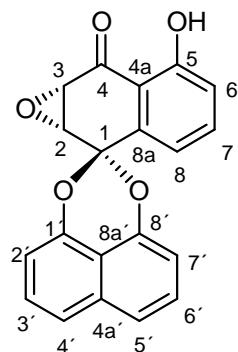
UV (CH₂Cl₂): λ_{max} (lg ϵ) = 326 (3.09), 312 (3.22), 298 (3.32), 230 (3.92).

MS (EI, 70 eV): m/z % = 346 (100) [M+], 301 (18), 187 (16), 159 (24), 114(16).

HRMS (EI, 70 eV): C₂₁H₁₄O₅ ber.: 346.08411.

gef.: 346.08417.

2,3-Dihydro-5-hydroxyspiro[(2,3-epoxynaphthalin)-1,2'-naphto[1,8-de][1,3]dioxin]-4-on^[97] (13)



Das 5-Hydroxy-spiro-[naphthalin-1,2'-naphto[1,8-de][1,3]dioxin]-4-on (**4**) (200 mg, 0.63 mmol) wird in absolutem Dichlormethan (25 mL) gelöst und mit *N*-Benzylcinchoniumchlorid (52 mg, 0.13 mmol), H₂O (5 mL) und TBHP in DCM (3.17 M; 2.1 mL, 6.66 mmol) versetzt. Anschließend wird NaOH (0.10 M, 3.0 mL, 50 mol %) hinzugefügt und unter Schutzgasatmosphäre 2 d bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wird das Reaktionsgemisch mit HCl (1 M, 0.8 mL) angesäuert, mit Wasser (10 mL) versetzt und zweimal mit CH₂Cl₂ (20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und die Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer bei 30 °C entfernt. Danach wird das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt. Man erhält 207 mg (0.62 mmol, 99 %; Schmp: 219-221 °C) 2,3-Dihydro-5-hydroxy-spiro[(3,2-epoxy-naphthalin)-1,2'-naphto[1,8-de][1,3]dioxin]-4-on in Form eines gelben Feststoffes (ee = 99.7). [α]_D = -340° (c = 1, CHCl₃); [α]_D^{Lit} : -341° (c = 1, CHCl₃).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 3.68 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H, 3-H), 4.09 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H, 2-H), 6.92 (dd, *J* = 7.6, 0.8 Hz, 7'-H), 7.14 (dd, *J* = 8.6, 1.5 Hz, 1H, 6-H), 7.18 (dd *J* = 7.6, 0.8 Hz, 1H, 2'-H), 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, 8-H), 7.45 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, 6'-H), 7.53 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, 3'-H), 7.57 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H,), 7.60 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, 4-H), 7.65 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, 7-H), 11.36 (s, 1H, OH).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 53.3 (d, C-2, C-3), 96.0 (s, C-1), 109.4 (d, C-7'), 110.2 (d, C-2'), 112.3 (s, C-4a), 112.8 (s, C-8a'), 119.1 (d, C-8), 120.1 (d, C-6), 121.4 (d, C-5'), 121.5 (d, C-4'), 127.7 (d, C-6'), 127.9 (d, C-3'), 134.2 (s, C-4a'),

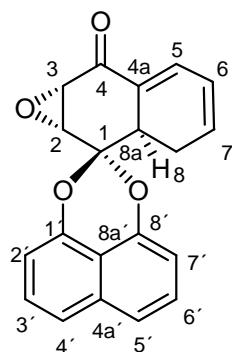
136.9 (s, C-8a), 137.8 (d, C-7), 146.7 (s, C-8'), 146.9 (s, C-1'), 161.9 (s, C-5), 196.6 (s, C-4).

IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 3426, 3048, 1650, 1610, 1454, 1410, 1380, 1268, 1239, 1177, 1114, 1104, 1065, 969, 917, 873, 818, 806, 751, 719, 659, 621, 610, 508, 460.

UV (CH₂Cl₂): λ_{max} (lg ε) = 327 (3.08), 312 (3.20), 298 (3.30), 233 (3.90).

MS (EI, 70 eV): m/z % = 332 (25) [M+], 245 (15), 205 (20), 149 (100), 97 (38), 57 (85).

2,3,8,8a-Pentahydro-spiro[(2,3-epoxynaphthalin)-1,2'-naphto[1,8-de][1,3]dioxin]-4-on^[97] (100)



Das 8,8a-Trihydro-spiro[naphthalin-1,2'-naphto[1,8-de][1,3]dioxin]-4-on (94) (50.0 mg, 0.16 mmol) wird in absolutem Dichlormethan (20 mL) gelöst und mit N-Benzylcinchoniumchlorid (10 mg, 0.025 mmol), H₂O (2 mL) und TBHP in DCM (3.17 M; 0.15 mL, 0.5 mmol) versetzt. Anschließend wird NaOH (0.10 M, 0.80 mL, 50 mol %) hinzugefügt und unter Schutzgasatmosphäre 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wird das Reaktionsgemisch mit HCl (1 M, 0.25 mL) angesäuert, mit Wasser (10 mL) versetzt und zweimal mit CH₂Cl₂ (20 mL) extrahiert. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel unter verminderter Druck bei 30 °C eingeengt und säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt. Man erhält 40.5

mg (0.127 mmol, 77 %; Schmp: 160-162 °C) 2,3,8,8a-Pentahydro-spiro[(2,3-epoxy-naphthalin)-1,2'-naphto[1,8-de][1,3]dioxin]-4-on in Form eines weißen Feststoffes.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 2.49 (m, 1H, 8-H), 2.61 (m, 1H, 8-H), 3.36 (d, *J* = 4.3 Hz, 3-H), 3.71 (m, 1H, 8a-H), 3.75 (d, *J* = 4.3 Hz, 2-H), 6.10 (m, 1H, 7-H), 6.28 (m, 1H, 6-H), 6.87 (dd, *J* = 7.5, 0.7 Hz, 7'-H), 6.97 (dd, *J* = 7.5, 0.7 Hz, 2'-H), 7.06 (m, 1H, 5-H), 7.33-7.46 (m, 4H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 6'-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 21.8 (t, C-8), 37.9 (d, C-8a), 56.0 (d, C-3), 57.3 (d, C-2), 99.3 (s, C-1), 109.2 (d, C-7'), 109.8 (d, C-2'), 113.4 (s, C-8a'), 120.9 (d, C-5'), 121.0 (d, C-4'), 123.5 (d, C-6), 127.0 (d, C-4a), 127.5 (d, C-6'), 127.6 (d, C-3'), 133.2 (d, C-7), 134.2 (s, C-4a'), 135.8 (d, C-5), 146.7 (s, C-8'), 147.1 (s, C-1'), 191.9 (s, C-4).

IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 3436, 3069, 1684, 1609, 1554, 1412, 1379, 1272, 1212, 1132, 978, 869, 818, 756, 715, 627, 529.

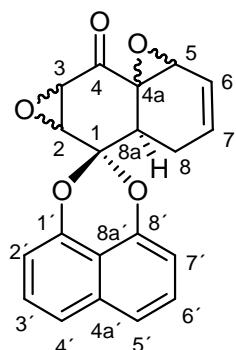
UV (CH₂Cl₂): λ_{max} (lg ε) = 327 (3.06), 312 (3.18), 298 (3.28), 233 (3.88).

MS (EI, 70 eV): *m/z* % = 318 (79) [M+], 300 (30), 184 (52), 149 (23), 131 (42), 86 (62), 84 (93), 49 (100).

HRMS (EI, 70 eV): C₂₀H₁₄O₄ ber.: 318.08920.

gef.: 318.08943.

2,3,5,8,8a-Hexahydro-spiro[(2,3-4a,5-Diepoxy-naphthalin)-1,2'-naphto[1,8-de][1,3]dioxin]-4-on^[97] (139)



Das 8,8a-Trihydro-spiro[naphthalin-1,2'-naphto[1,8-de][1,3]dioxin]-4-on (**94**) (50.0 mg, 0.16 mmol) wird in absolutem Dichlormethan (20 mL) gelöst und mit *N*-Benzylcinchoniumchlorid (10 mg, 0.025 mmol), H₂O (2 mL) und TBHP in DCM (3.17 M; 0.30 mL, 0.96 mmol) versetzt. Anschließend wird NaOH (0.10 M, 0.80 mL, 50 mol %) hinzugefügt und unter Schutzgasatmosphäre 2 d bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wird das Reaktionsgemisch mit HCl (1 M, 0.25 mL) angesäuert, mit Wasser (10 mL) versetzt und zweimal mit CH₂Cl₂ (20 mL) extrahiert. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet, die Lösung unter verminderter Druck bei 30 °C eingeengt und säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt. Man erhält 38.5 mg (0.115 mmol, 72 %; Schmp: 206-208 °C) 2,3,5,8,8a-Hexahydro-spiro[(2,3-4a,5-diepoxy-naphthalin)-1,2'-naphto[1,8-de][1,3]dioxin]-4-on in Form eines weißen Feststoffes.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 2.34 (m, 1H, 8-H), 2.74 (ddd, *J* = 18.7, 6.1, 1.1 Hz, 1H, 8-H), 3.43 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, 8a-H), 3.48 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, 3-H), 3.56 (m, 1H, 5-H), 3.79 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, 2-H), 5.93-6.00 (m, 2H, 6-H, 7-H), 6.85 (dd, *J* = 7.6, 0.6 Hz, 1H, 7'-H), 7.09 (dd, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H, 2'-H), 7.41 (t, *J* = 7.6 Hz, 6'-H), 7.49 (t, *J* = 7.6 Hz, 3'-H), 7.51 (dd, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H, 5'-H), 7.53 (dd, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H, 4'-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 22.9 (t, C-8), 33.1 (d, C-8a), 53.9 (d, C-2), 55.4 (d, C-3), 56.3 (d, C-5), 59.6 (s, C-4a), 100.8 (s, C-1), 109.1 (d, C-7'), 109.9 (d, C-2'), 112.5 (s, C-8a'), 120.3 (d, C-7), 121.1 (d, C-5'), 121.2 (d, C-4'), 127.4 (d, C-

6'), 127.8 (d, C-3'), 133.2 (d, C-6), 134.2 (s, C-4a'), 146.3 (s, C-8'), 146.5 (s, C-1'), 198.4 (s, C-4).

IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 3057, 1725, 1607, 1412, 1380, 1271, 1126, 1043, 986, 881, 817, 754, 609.

UV (CH₂Cl₂): λ_{max} (lg ϵ) = 326 (3.08), 312 (3.20), 298 (3.30), 231 (3.90).

MS (EI, 70 eV): m/z % = 334 (30) [M+], 197 (12), 111 (18), 97 (28), 86 (62), 84 (100), 49 (82).

HRMS (EI, 70 eV): C₂₀H₁₄O₅ ber.: 334.08411.

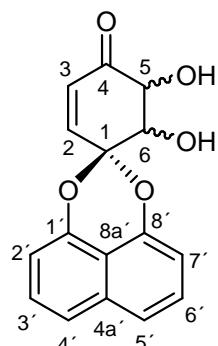
gef.: 334.08306.

5.3.3. Synthese der Diole 103-107

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 1)^[106]:

Eine Lösung des Edukts (Alken) in THF (20 mL) wird zu einer Mischung aus *N*-methylmorpholine-*N*-oxid (24 mg, 0.18 mmol), H₂O (2 mL), THF (20 mL) und OsO₄ (0.016 mmol, 0.2 mL, 2.5 wt-% Lösung in *tert*-BuOH) gegeben. Die Reaktionsmischung wird 6h-48h bei RT gerührt (DC-Kontrolle). Danach wird Dichlormethan (50 mL) zur Reaktionsmischung gegeben und mit wässrigem Na₂S₂O₃ (2 x 50 mL, 10g/100 ml), Wasser (50 mL) und gesättigte NaCl (50 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und unter verminderter Druck bei 30 °C eingeengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt.

Spiroketal-5,6-Diol (103)



Spiroketal **76** (200 mg, 0.8 mmol) wird nach **AAV 1** umgesetzt. Man erhält 147 mg (0.52 mmol, 65 %, Schmp.: 73 °C) des Produktes in Form eines gelben Feststoffes.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 4.67 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, 5-H), 4.82 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, 6-H), 6.26 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H, 3-H), 6.73 (dd, *J* = 10.3 Hz, 2.5 Hz, 1H, 2-H), 6.92 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, 7'-H), 7.04 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, 2'-H), 7.41 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, 6'-H), 7.46 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, 3'-H), 7.53 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, 5'-H), 7.54 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, 4'-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 73.6 (d, C-6), 74.5 (d, C-5), 97.8 (s, C-1), 109.3 (d, C-7'), 110.1 (d, C-2'), 113.4 (s, C-8a'), 121.4 (d, C-5'), 121.6 (d, C-4'), 127.5

(d, C-6'), 127.6 (d, C-3'), 129.4 (d, C-3), 134.2 (C-4a'), 140.7 (d, C-2), 145.4 (s, C-8'), 146.4 (s, C-1'), 196.8 (s, C-4).

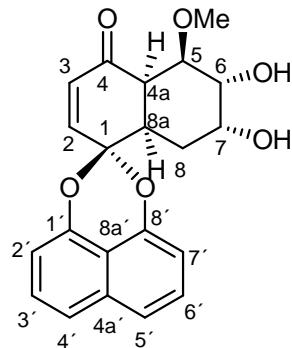
IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 3417, 1702, 1608, 1412, 1380, 1102, 1073, 1033, 985, 823, 757, 621, 493.

UV (CH₂Cl₂): λ_{max} (lg ϵ) = 326 (2.82), 311 (3.14), 296 (3.27), 234 (3.86).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 284 (100) [M]⁺, 237 (10), 224 (83), 196 (70), 160 (78), 114 (20), 83 (18), 57 (10).

HRMS (EI, 70 eV): C₁₆H₁₂O₅ ber.: 284.06848.
gef.: 284.06830.

5-Methoxy-4a,5,6,7,8,8a-heptahydro-spiro[naphthalin-1,2'-naphto[1,8-de]-[1,3]dioxin]-4-on-6,7-diol (104)



5-Methoxy-4a,5,8,8a-pentahydro-spiro[naphthalin-1,2'-naphto[1,8-de][1,3]-dioxin]-4-on (**90**) (200 mg, 0.60 mmol) wird nach **AAV 1** umgesetzt. Man erhält 190 mg (0.51 mmol, 86 %, Schmp.: 202-204°C) des Produktes in Form eines weißen Feststoffes.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.51 (ddd, $J_{8\text{ax},8\text{eq}} = 15.8$ Hz, $J_{8\text{ax},7\text{ax}} = 10.0$ Hz, $J_{8\text{ax},8\text{a-eq}} = 2.7$ Hz, 1H, 8_{ax}-H), 2.44 (m, 1H, 8_{eq}-H), 3.15 (ddd, $J_{8\text{a-eq},8\text{eq}} = 13.1$ Hz, $J_{8\text{a-eq},4\text{a-ax}} = 6.2$ Hz, $J_{8\text{a-eq},8\text{ax}} = 2.7$ Hz, 1H, 8_{aeq}-H), 3.54 (m, 1H, 5-H), 3.55 (s, 3H, OCH₃), 3.70 (m, 1H, 4_{ax}-H), 3.91 (dd, $J_{7\text{ax},8\text{ax}} = 10.0$ Hz, $J_{7\text{ax},6\text{eq}} = 3.1$ Hz, 1H, 7_{ax}-H), 4.18 (br. d, $J_{6\text{eq},7\text{ax}} = 3.1$ Hz, 1H, 6_{eq}-H), 6.03 (d, $J = 10.3$ Hz, 3-H), 6.62

(dd, $J = 10.3, 2.4$ Hz, 1H, 2-H), 6.97 (dd, $J = 7.5, 1.0$ Hz, 2H, 2'-H, 7'-H), 7.45 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, 4'-H, 5'-H), 7.53 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, 3'-H, 6'-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 28.5$ (t, C-8), 40.7 (d, C-6), 44.0 (d, C-7), 57.7 (q, OCH_3), 67.6 (d, C-7), 70.6 (d, C-6), 79.9 (d, C-5), 98.8 (s, C-1), 109.2 (d, C-7'), 109.9 (d, C-2'), 113.5 (s, C-8a'), 121.0 (d, C-5'), 121.2 (d, C-4'), 127.4 (d, C-6'), 127.6 (d, C-3'), 132.1 (d, C-3), 134.3 (s, C-4a'), 139.4 (d, C-2), 146.1 (s, C-8'), 147.0 (s, C-1'), 197.5 (s, C-4).

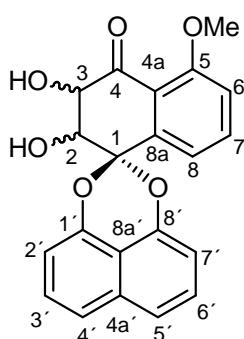
IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 3454, 1682, 1607, 1412, 1270, 1123, 1105, 1069, 973, 840, 818, 754, 677.

UV (CH_2Cl_2): λ_{max} (lg ϵ) = 327 (3.01), 312 (3.24), 298 (3.32), 233 (3.93).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 368 (95) [M]⁺, 336 (67), 318 (100), 294 (80), 266 (29), 160 (58), 159 (38), 131 (27), 84 (40), 57 (38).

HRMS (EI, 70 eV): $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_6$ ber.: 368.12598.
gef.: 368.12589.

5-Methoxy-spiro[naphthalin-1,2'-naphto[1,8-de][1,3]dioxin]-4-on-2,3-diol (107)



5-Methoxy-spiro-[naphthalin-1,2'-naphto[1,8-de][1,3]dioxin]-4-on (**85**) (200 mg, 0.6 mmol) wird nach **AAV 1** umgesetzt. Man erhält 197 mg (0.50 mmol, 90 %, Schmp.: 240-242°C) des Produktes in Form eines weißen Feststoffes.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.00$ (s, 3H, OCH_3), 4.63 (m, 1H, 3-H), 4.83 (m, 1H, 2-H), 6.91 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, 7'-H), 7.11 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, 2'-H), 7.17 (d, J

= 8.1 Hz, 1H, 6-H), 7.43 (t, J = 8.1 Hz, 1H, 6'-H), 7.49 (t, J = 8.1 Hz, 1H, 3'-H), 7.55 (d, J = 8.3 Hz, 1H, 5'-H), 7.57 (d, J = 8.3 Hz, 1H, 4'-H), 7.64 (d, J = 7.8, Hz, 1H, 8-H), 7.74 (t, J = 8.1 Hz, 1H, 7-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 56.4 (q, OCH_3), 73.9 (d, C-3), 74.0 (d, C-2), 109.1 (s, C-1), 109.1, 109.9 (d, C-7', C-1'), 113.2 (s, C-8a'), 113.9 (d, C-6), 118.7 (s, C-4a), 120.4 (d, C-8), 121.2, 121.4 (d, C-4', C-5'), 127.5, 127.7 (d, C-3', C-6'), 134.2 (s, C-4a'), 136.3 (d, C-7), 140.2 (s, C-8a), 146.4, 147.4 (s, C-1', C-8'), 159.3 (d, C-5), 194.5 (s, C-4).

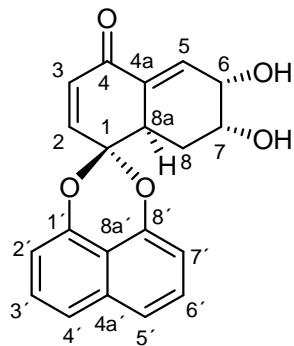
IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 3421, 1702, 1610, 1414, 1380, 1278, 1091, 1055, 968, 822, 792, 759, 722, 565, 428.

UV (CH_2Cl_2): λ_{max} (lg ϵ) = 326 (2.94), 312 (3.08), 298 (3.34), 229 (3.92).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 364 (100) [M]⁺, 346 (23), 318 (19), 275 (70), 246 (19), 205 (22), 160 (60), 149 (38), 109 (32), 57 (22) 28 (41).

HRMS (EI, 70 eV): $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{O}_6$ ber.: 364.09470.
gef.: 364.09433.

6,7,8,8a-Pentahydro-spiro[naphthalin-1,2'-naphto[1,8-de][1,3]dioxin]-4-on-6,7-diol (105)



8,8a-Trihydro-spiro[naphthalin-1,2'-naphto[1,8-de][1,3]dioxin]-4-on (94) (200 mg, 0.66 mmol) wird nach **AAV 1** umgesetzt. Man erhält 166 mg (0.50 mmol, 75 %, Schmp.: 193-195°C) des Produktes in Form eines gelben Feststoffes.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 2.25 (ddd, *J*_{8ax,8eq} = 14.3 Hz, *J*_{8ax,7ax} = 10.5 Hz, *J*_{8ax,8a-eq} = 1.7 Hz, 1H, 8_{ax}-H), 2.53 (ddd, *J*_{8eq,8ax} = 14.3 Hz, *J*_{8eq,8a-eq} = 10.0 Hz, *J*_{8eq,7ax} = 5.0 Hz, 1H, 8_{eq}-H), 3.64 (m, 1H, 8a_{eq}-H), 4.35 (m, 1H, 7_{ax}-H), 4.53 (m, 1H, 6-H), 6.17 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, 3-H), 6.81 (dd, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H, 7'-H), 6.88 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, 2-H), 6.94 (m, 1H, 5-H), 7.00 (dd, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H, 2'-H), 7.38 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, 6'-H), 7.46 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H, 3'-H), 7.47 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, 5'-H), 7.53 (dd, *J* = 8.3, 1.0 Hz, 1H, 4'-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 26.8 (t, C-8), 39.7 (d, C-8a), 66.6 (d, C-7), 68.2 (d, C-6), 97.5 (s, C-1), 109.2 (d, C-7'), 110.0 (d, C-2'), 113.6 (s, C-8a'), 120.9 (d, C-5'), 121.1 (d, C-4'), 127.4 (d, C-6'), 127.5 (d, C-3'), 132.0 (d, C-3), 132.2 (s, C-4a), 134.2 (s, C-4a'), 137.2 (d, C-5), 144.0 (s, C-2), 146.7 (s, C-8'), 147.2 (s, C-1'), 190.0 (s, C-4).

IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 3459, 1670, 1608, 1413, 1381, 1274, 1245, 1135, 1080, 1063, 987, 833, 820, 756, 734, 642.

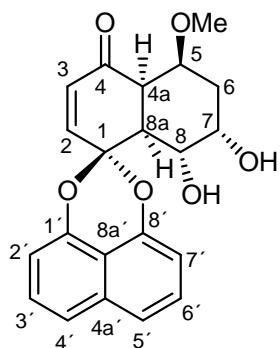
UV (CH_2Cl_2): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 327 (3.11), 312 (3.21), 297 (3.28), 232 (3.89).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 336 (98) [M]⁺, 318 (100), 289 (19), 273 (10), 197 (22), 160 (72), 131 (77), 115 (43), 114 (33), 77 (22) 57 (20).

HRMS (EI, 70 eV): C₂₀H₁₆O₅ ber.: 336.09976.

gef.: 336.09979.

5-Methoxy-4a,5,6,7,8,8a-heptahydro-spiro[naphthalin-1,2'-naphto[1,8-de][1,3]dioxin]-4-on-7,8-diol (106)



5-Methoxy-4a,5,6,8a-pentahydro-spiro[naphthalin-1,2`naphto[1,8-de][1,3]dioxin]-4-on (**111**) (200 mg, 0.60 mmol) wird nach **AAV 1** umgesetzt.

Man erhält 194 mg (0.53 mmol, 88 %, Schmp.: 221-223°C) des Produktes in Form eines weißen Feststoffes.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.91 (ddd, J_{6ax,6eq} = 14.2 Hz, J_{6ax,5ax} = 12.0 Hz, J_{6ax,7eq} = 3.9 Hz, 1H, 6_{ax}-H), 2.27 (ddd, J_{6eq,6ax} = 14.2 Hz, J_{6eq,7eq} = 7.8 Hz, J_{6eq,5ax} = 3.8 Hz, 1H, 6_{eq}-H), 2.95 (ddd, J_{5ax,6ax} = 12.0 Hz, J_{5ax,4a-eq} = 8.1 Hz, J_{5ax,6eq} = 3.8 Hz, 1H, 5_{ax}-H), 2.96 (m, 1H, 4a_{eq}-H), 3.58 (dd, J_{8ax,8a-ax} = 9.1 Hz, J_{8ax,7eq} = 2.8 Hz, 1H, 8_{ax}-H), 3.70 (m, 1H, 8a_{ax}-H), 3.73 (s, 1H, OCH₃), 4.10 (m, 1H, 7_{eq}-H), 5.90 (d, J = 10.3 Hz, 1H, 3-H), 6.63 (d, J = 10.3 Hz, 1H, 2-H), 6.83 (d, J = 8.2 Hz, 1H, 7'-H), 6.87 (d, J = 8.2 Hz, 1H, 2'-H), 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 2H, 4'-H, 5'-H), 7.43 (t, J = 8.2 Hz, 2H, 3'-H, 6'-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 28.2 (t, C-6), 41.5 (d, C-8a), 50.0 (d, C-4a), 60.6 (q, OCH₃), 69.0 (d, C-7), 76.5 (d, C-8), 78.4 (d, C-5), 97.8 (s, C-1), 109.1 (d, C-7'), 109.8 (d, C-2'), 113.2 (d, C-8a'), 120.8 (d, C-6'), 120.9 (d, C-3'), 127.4 (d, C-5'), 127.5 (d, C-4'), 130.9 (d, C-3), 134.2 (d, C-4a'), 140.8 (d, C-2), 146.7 (s, C-8'), 147.1 (s, C-1'), 198.3 (s, C-4)

IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 3411, 2934, 1678, 1605, 1413, 1381, 1276, 1265, 1133, 1092, 1080, 1067, 954, 820, 758, 626.

UV (CH₂Cl₂): λ_{max} (lg ε) = 327 (2.92), 313 (3.13), 298 (3.19), 228 (3.80).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 368 (95) [M]⁺, 336 (10), 318 (18), 294 (100), 266 (22), 160 (38), 155 (23), 131 (18), 57 (11).

HRMS (EI, 70 eV): C₂₁H₂₀O₆ ber.: 368.12598.

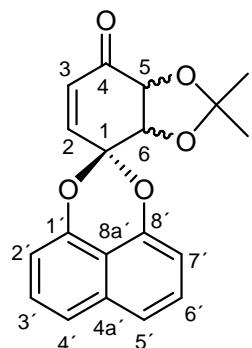
gef.: 368.12585.

5.3.4. Synthese der Acetonide 108, 110-112

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 2)^[107]:

Unter Eiskühlung wird (0°C) Perchlorsäure (60 %, 0.01 mL) zu einer Suspension aus Diol (Edukt) in Aceton (10 mL) und 2,2-Dimethoxypropan (0.14 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wird 6h-12h unter Argonatmosphäre bei 0°C gerührt. Zur Neutralisierung wird die Mischung mit konz. NH₄OH versetzt und 30 min gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt.

Spiroketal-5,6-acetonid (108)



Spiroketal-5,6-diol (**103**) (100 mg, 0.35 mmol) wird nach **AAV 2** umgesetzt. Man erhält 74 mg (0.23 mmol, 66 %) des Produktes in Form eines weißen Öls.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.44 (s, 3H, CCH₃), 1.46 (s, 3H, CCH₃), 4.65 (d, J = 5.2 Hz, 1H, 5-H), 4.89 (dd, J = 5.2, 2.3 Hz, 1H, 6-H), 6.22 (d, J = 10.4 Hz, 1H, 3-H), 6.84 (dd, J = 10.4, 2.3 Hz, 1H, 2-H), 6.88 (d, J = 7.5 Hz, 1H, 7'-H), 7.15 (d, J = 7.5 Hz, 1H, 2'-H), 7.42 (t, J = 7.5 Hz, 1H, 6'-H), 7.48 (t, J = 7.5 Hz, 1H, 3'-H), 7.53 (d, J = 7.5 Hz, 1H, 5'-H), 7.55 (d, J = 7.5 Hz, 1H, 4'-H).

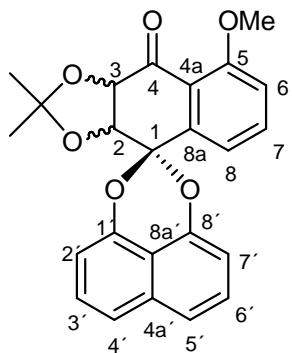
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 26.1 (q, CCH₃), 27.5 (q, CCH₃), 75.2 (d, C-5), 77.0 (d, C-6), 96.3 (s, C-1), 109.3 (d, C-7'), 110.5 (d, C-2'), 112.4 (s, C_{Acetal}), 113.6 (s, C-8a'), 121.4 (d, C-5'), 121.5 (d, C-4'), 127.4 (d, C-6'), 127.7 (d, C-3'), 131.0 (d, C-3), 134.2 (s, C-4a'), 142.7 (d, C-2), 145.7 (s, C-8'), 146.2 (s, C-1'), 194.3 (s, C-4).

IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 2924, 1703, 1610, 1585, 1418, 1393, 1284, 1227, 1087, 1062, 1010, 824, 762.

UV (CH₂Cl₂): λ_{max} (lg ε) = 327 (3.07), 312 (3.19), 296 (3.29), 233 (3.89).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 324 (13) [M]⁺, 196 (11), 155 (7), 141 (9), 84 (100), 47 (35), 35 (12).

5-Methoxy-2,3-dihydro-spiro-[naphthalin-1,2'-naphto[1,8-de][1,3]dioxin]-4-on-2,3-acetonid (112)



5-Methoxy-spiro-[naphthalin-1,2'-naphto[1,8-de][1,3]dioxin]-4-on-2,3-diol (**107**) (100 mg, 0.275 mmol) wird nach **AAV 2** umgesetzt. Man erhält 109 mg (0.269 mmol, 98 %, Schmp.: 200-202 °C) des Produktes in Form eines weißen Feststoffes

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.20 (s, 3H, CCH₃), 1.36 (s, 3H, CCH₃), 3.86 (q, 3H, OCH₃), 4.80 (d, J = 7.5 Hz, 1H, 3-H), 5.07 (d, J = 7.5 Hz, 1H, 2-H), 6.80 (dd, J = 7.5, 0.7 Hz, 1H, 7'-H), 6.93 (d, J = 8.2 Hz, 1H, 6-H), 7.13 (dd, J = 7.0, 1.4 Hz, 1H, 2'-H), 7.14 (dd, J = 7.8, 0.7 Hz, 1H, 8-H), 7.31 (d, J = 8.2 Hz, 1H, 7-H), 7.34 (t, J = 8.2 Hz, 1H, 6'-H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 1H, 5'-H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 1H, 4'H) 7.47 (t, J = 8.2 Hz, 1H, 3'-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 25.4 (q, CCH₃), 26.4 (q, CCH₃), 56.3 (q, OCH₃) 77.1 (d, C-3), 78.8 (d, C-2), 98.1 (s, C-1), 108.9 (d, C-7'), 109.2 (d, C-2'), 113.0 (d, C-6), 113.6 (s, C(CH₃)₂), 118.2 (d, C-8), 120.9 (d, C-5'), 120.9 (d, C-4'), 121.0 (s, C-4a', C-8a'), 127.4 (d, C-6'), 127.6 (d, C-3'), 133.3 (d, C-7), 134.0 (s, C-4a'), 139.7 (s, C-8a), 146.5 (s, C-8'), 147.1 (s, C-1'), 158.5 (s, C-5), 190.1 (s, C-4).

IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 2935, 1711, 1607, 1478, 1412, 1379, 1272, 1213, 1087, 1062, 1032, 891, 817, 753.

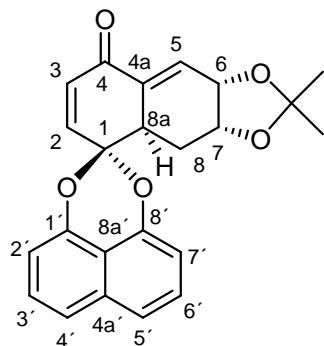
UV (CH₂Cl₂): λ_{max} (lg ε) = 326 (3.16), 312 (3.29), 298 (3.38), 232 (3.98).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 404 (40) [M]⁺, 346 (38), 318 (23), 275 (27), 246 (10), 211 (11), 159 (17), 149 (30), 83 (58), 43 (100), 29 (23).

HRMS (EI, 70 eV): C₂₄H₂₀O₆ ber.: 404.12598.

gef.: 404.12607.

6,7,8,8a-Pentahydro-spiro[naphthalin-1,2'-naphto[1,8-de][1,3]dioxin]-4-on-6,7-acetonid (110)



8,8a-Trihydro-spiro[naphthalin-1,2'-naphto[1,8-de][1,3]dioxin]-4-on-6,7-diol (**105**) (100 mg, 0.297 mmol) wird nach **AAV 2** umgesetzt. Man erhält 108 mg (0.288 mmol, 97 %, Schmp.: 194-196 °C) des Produktes in Form eines weißen Feststoffes.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.28 (s, 3H, CCH₃), 1.35 (s, 3H, CCH₃), 2.24 (ddd, *J*_{8ax,8eq} = 14.3 Hz, *J*_{8ax,7ax} = 11.3 Hz, *J*_{8ax,8a-eq} = 2.2 Hz, 1H, 8_{ax}-H), 2.59 (ddd, *J*_{8eq,8ax} = 14.3 Hz, *J*_{8eq,8a-eq} = 8.5 Hz, *J*_{8eq,7ax} = 4.5 Hz, 1H, 8_{eq}-H), 3.49 (m, 1H, 8_{aeq}-H), 4.51 (m, 1H, 7-H), 4.69 (m, 1H, 6-H), 6.10 (d, *J* = 10.4 Hz, 3-H), 6.73 (dd, *J* = 7.5, 0.8 Hz, 1H, 7'-H), 6.81 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, 2-H), 6.91 (m, 1H, 5-H), 6.92 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, 2'-H), 7.31 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, 6'-H), 7.38 (t, *J* = 7.5 Hz, 3'-H), 7.41 (d, *J* = 7.5 Hz, 5'-H), 7.45 (d, *J* = 7.5 Hz, 4'-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 23.7 (t, C-8), 26.5 (q, CCH₃), 28.1 (q, CCH₃), 38.8 (d, C-8a), 71.7 (d, C-7), 71.8 (d, C-8), 97.2 (s, C-1), 109.2 (d, C-2'), 109.3 (d, C-7'), 110.1 (s, C(CH₃)), 113.6 (s, C-8a'), 120.9 (d, C-5'), 121.1 (d, C-4'), 127.5 (d, C-6'), 127.6 (d, C-3'), 131.2 (s, C-4a), 132.2 (d, C-3), 134.2 (s, C-4a'), 135.4 (d, C-5), 143.8 (d, C-2), 146.7 (s, C-8'), 146.9 (s, C-1'), 184.8 (s, C-4).

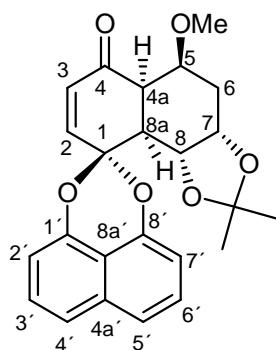
IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 2930, 1681, 1633, 1608, 1587, 1411, 1380, 1275, 1098, 1064, 1032, 825, 754, 508.

UV (CH₂Cl₂): λ_{max} (lg ε) = 326 (3.13), 312 (3.25), 296 (3.35), 237 (3.95).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 376 (92) [M+], 361 (12), 318 (100), 300 (69), 273 (30), 197 (85), 131 (79), 103 (21), 43 (34).

HRMS (EI, 70 eV): C₂₃H₂₀O₅ ber.: 376.13107.
gef.: 376.13121.

5-Methoxy-4a,5,6,7,8,8a-heptahydro-spiro[naphthalin-1,2`naphto[1,8-de][1,3]dioxin]-4-on-7,8-acetonid (111)



5-Methoxy-4a,5,6,8a-pentahydro-spiro[naphthalin-1,2`naphto[1,8-de][1,3]-dioxin]-4-on-7,8-diol (**106**) (100 mg, 0.272 mmol) wird nach **AAV 2** umgesetzt. Man erhält 109 mg (0.266 mmol, 98 %, Schmp.: 168-170 °C) des Produktes in Form eines weißen Feststoffes.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.40 (s, 3H, CCH₃), 1.53 (s, 3H, CCH₃), 2.08 (ddd, $J_{6\text{ax},6\text{eq}} = 15.8$ Hz, $J_{6\text{ax},5\text{ax}} = 12.3$ Hz, $J_{6\text{ax},7\text{eq}} = 3.5$ Hz, 1H, 6_{ax}-H), 2.38 (ddd, $J_{6\text{eq},6\text{ax}} = 14.5$ Hz, $J_{6\text{eq},7\text{eq}} = 5.0$ Hz, $J_{6\text{eq},5\text{ax}} = 2.6$ Hz, 1H, 6_{eq}-H), 2.86 (ddd, $J_{5\text{ax},6\text{ax}} = 12.3$ Hz, $J_{5\text{ax},4\text{a-eq}} = 6.1$ Hz, $J_{5\text{ax},6\text{eq}} = 2.6$ Hz, 1H, 5_{ax}-H), 3.05 (dd, $J_{4\text{a-eq},5\text{ax}} = 6.1$ Hz, $J_{4\text{a-eq},8\text{a-ax}} = 4.1$ Hz, 1H, 4_{eq}-H), 3.59 (s, 3H, OCH₃), 4.09 (dd, $J_{8\text{a-ax},8\text{ax}} = 6.1$ Hz, $J_{8\text{a-ax},4\text{a-eq}} = 4.1$ Hz, 1H, 8_{ax}-H), 4.35 (dd, $J_{8\text{ax},8\text{a-ax}} = 6.1$ Hz, $J_{8\text{ax},7\text{eq}} = 4.1$ Hz, 1H, 8_{ax}-H), 4.51 (m, 1H, 7_{eq}-H), 6.00 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H, 3-H), 6.73 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H, 2-H), 6.90 (dd, $J = 7.5$, 1.0 Hz, 1H, 7'-H), 6.97 (dd, $J = 7.5$, 1.0 Hz, 1H, 2'-H), 7.41 (d, $J = 7.5$ Hz, 5'-H), 7.45 (d, $J = 7.5$ Hz, 4'-H), 7.48 (t, $J = 7.5$ Hz, 6'-H), 7.51 (t, $J = 7.5$ Hz, 3'-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 25.2 (q, CCH₃), 25.5 (t, C-6), 27.3 (q, CCH₃), 39.6 (d, C-8a), 49.5 (d, C-4a), 58.1 (q, OCH₃), 72.5 (d, C-5), 76.2 (d, C-7), 77.5 (d, C-8), 97.9 (s, C-1), 108.6 (s, C_{Acetal}), 109.1 (d, C-7'), 110.0 (d, C-2'), 113.4, (s,

C-8a'), 120.8 (d, C-5'), 120.9 (d, C-4'), 127.4 (d, C-6'), 127.6 (d, C-3'), 130.8 (d, C-3), 134.2 (s, 4a'), 141.2 (d, C-2), 146.8 (s, C-8'), 147.2 (s, C-1'), 197 (s, C-4).

IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 2991, 2934, 2893, 1703, 1615, 1413, 1393, 1279, 1227, 1155, 1098, 1041, 948, 824, 767, 518.

UV (CH₂Cl₂): λ_{max} (lg ε) = 327 (3.17), 312 (3.29), 298 (3.39), 234 (3.99).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 408 (4) $[M]^+$, 371 (30), 279 (8), 188 (44), 167 (22), 149 (60), 126 (21), 97 (20), 84 (100), 73 (61), 57 (52).

HRMS (EI, 70 eV): $C_{11}H_{14}O$ ber.: 108.15729

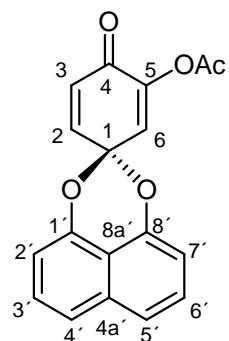
gef · 408 15678

5.3.5. Synthese des Monoacetats 141 und der Diacetate 114-117

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 3):

Eine Lösung von Diol (Edukt) in Pyridin (5 mL) wird mit Acetanhydrid (0.1 mL) und DMAP (2 mg) versetzt. Die Mischung wird 6h-12h bei RT gerührt (DC-Kontrolle). Durch Zugabe von 2 N HCl (20 mL) wird die Mischung neutralisiert und mit Diethylether (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt.

Spiroketal-5-Acetat (141)



Spiroketal-5,6-diol (100 mg, 0.35 mmol) wird nach **AAV 3** umgesetzt. Man erhält 65 mg (0.21 mmol, 60 %) des Produktes in Form eines gelben Öls.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 2.25 (s, 3H, CO₂CH₃), 6.34 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H, 3-H), 6.64 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H, 6-H), 6.96 (dd, *J* = 10.3 Hz, 3.1 Hz, 1H, 2-H), 6.98 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, 7'-H, 2'-H), 7.45 (t, *J* = 8.3 Hz, 2H, 6'-H, 3'-H), 7.55 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, 5'-H, 4'-H).

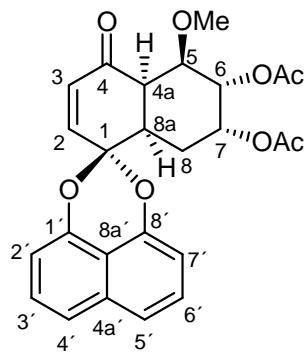
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 20.3 (q, CO₂CH₃), 93.8 (s C-1), 109.9 (d, C-7'), C-2'), 113.2 (s, C-8a'), 121.4 (d, C-5',C-4'), 126.6 (d, C-6), 127.6 (d, C-6', C-3'), 128.6 (d, C-3), 134.2 (s, C-4a'), 140.6 (d, C-2), 146.2 (s, C-5), 146.3 (s, C-8', C-1'), 168.0 (s, CO₂CH₃), 177 (s, C-4).

IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 2923, 1774, 1696, 1670, 1608, 1585, 1412, 1378, 1269, 1197, 1070, 1013, 951, 823, 758.

UV (CH₂Cl₂): λ_{max} (lg ε) = 326 (3.04), 312 (3.17), 296 (3.27), 232 (3.87).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 308 (37) [M+], 266 (100), 250 (75), 210 (19), 168 (23), 149 (48), 114 (41), 83 (22), 57 (35).

5-Methoxy-4a,5,6,7,8,8a-heptahydro-spiro[naphthalin-1,2'-naphto[1,8-de][1,3]dioxin]-4-on-6,7-diacetat (114)



5-Methoxy-4a,5,6,7,8,8a-heptahydro-spiro[naphthalin-1,2'-naphto[1,8-*de*][1,3]dioxin]-4-on-6,7-diol (**104**) (100 mg, 0.272 mmol) wird nach **AAV 3** umgesetzt. Man erhält 118 mg (0.261 mmol, 96 %, Schmp.: 178-180 °C) des Produktes in Form eines weißen Feststoffes.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 2.11 (s, 3H, CO₂CH₃), 2.15 (s, 3H, CO₂CH₃), 2.19 (ddd, J_{8ax,8eq} = 14.8 Hz, J_{8ax,7ax} = 12.4 Hz, J_{8ax,8a-eq} = 2.4 Hz, 1H, 8_{ax}-H), 2.32 (ddd, J_{8eq,8ax} = 14.8 Hz, J_{8eq,8a-eq} = 8.4 Hz, J_{8eq,7ax} = 4.2 Hz, 1H, 8_{eq}-H), 2.83 (ddd, J_{8a-eq,8eq} = 8.4 Hz, J_{8a-eq,4a-ax} = 4.3 Hz, J_{8a-eq,8ax} = 2.4 Hz, 1H, 8_{a_{eq}}-H), 3.22 (dd, J_{4a-ax,5eq} = 9.8 Hz, J_{4a-ax,8a-eq} = 4.3 Hz, 1H, 4a_{ax}-H), 3.69 (s, 3H, OCH₃), 3.90 (t, J = 9.8 Hz, 1H, 5_{eq}-H), 4.98 (dd, J_{6eq,5eq} = 9.7 Hz, J_{6eq,7ax} = 2.8 Hz, 1H, 6_{eq}-H), 5.52 (m, 1H, 7_{ax}-H), 6.01 (d, J = 10.3 Hz, 1H, 3-H), 6.70 (d, J = 10.3 Hz, 1H, 2-H), 6.91 (d, J = 7.5 Hz, 1H, 7'-H), 6.95 (d, J = 7.5 Hz, 1H, 2'-H), 7.42 (d, J = 7.5 Hz, 1H, 5'-H), 7.44 (d, J = 7.5 Hz, 1H, 4'-H), 7.51 (t, J = 8.0 Hz, 2H, 6'-H, 3'-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 21.0 (q, CO₂CH₃), 21.1 (q, CO₂CH₃), 26.4 (t, C-8), 42.3 (d, C-8a), 50.5 (d, C-4a), 60.6 (q, OCH₃), 68.8 (d, C-7), 75.2 (d, C-5), 76.6 (d, C-6), 97.5 (q, C-1), 109.3 (d, C-7'), 109.9 (d, C-2'), 113.2 (s, C-8a'), 121.0 (d, C-6'), 121.2 (d, C-3'), 127.5 (d, C-5'), 127.6 (d, C-4'), 130.9 (d, C-3), 134.2 (s, C-4a'), 140.6 (d, C-2), 146.5 (s, C-8'), 146.9 (s, C-1'), 169.9 (s, CO), 170.3 (s, CO), 197.3 (q, C-4).

IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 2924, 1746, 1699, 1606, 1608, 1587, 1413, 1379, 1241, 1093, 1070, 1033, 954, 819, 763, 622, 462.

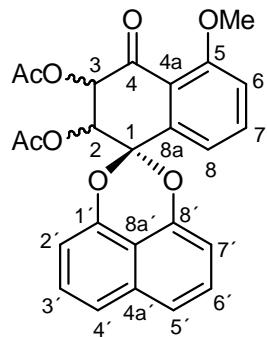
UV (CH₂Cl₂): λ_{max} (lg ε) = 327 (3.21), 312 (3.34), 298 (3.43), 233 (4.03).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 452 (75) [M]⁺, 414 (12), 400 (14), 360 (26), 318 (54), 279 (20), 231 (18), 191 (31), 167 (38), 149 (79), 97 (88) 57 (100).

HRMS (EI, 70 eV): C₂₅H₂₄O₈ ber.: 452.14713.

gef.: 452.14756.

5-Methoxy-2,3-dihydro-spiro[naphthalin-1,2'-naphto[1,8-de][1,3]dioxin]-4-on-2,3-diacetat (117)



5-Methoxy-2,3-dihydro-spiro[naphthalin-1,2'-naphto[1,8-*de*][1,3]dioxin]-4-on-2,3-diol (**107**) (100 mg, 0.275 mmol) wird nach **AAV 3** umgesetzt. Man erhält 120 mg (0.269 mmol, 98 %, Schmp.: 85-87 °C) des Produktes in Form eines weißen Feststoffes.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.97 (s, 3H, CO₂CH₃), 2.09 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.99 (s, 3H, OCH₃), 5.92 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, 3-H), 6.07 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, 2-H), 6.92 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, 7'-H), 6.98 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, 2'-H), 7.18 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, 6-H), 7.44 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, 6'-H), 7.46 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, 3'-H), 7.57 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, 5'-H, 4'-H), 7.59 (dd, *J* = 7.8 Hz, 0.8 Hz, 1H, 8-H), 7.73 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H, 7-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 20.4 (q, CO₂CH₃), 20.4 (q, CO₂CH₃), 56.3 (q, OCH₃), 69.7 (d, C-3), 73.5 (d, C-2), 97.9 (s, C-1), 109.3 (d, C-7'), 109.6 (d, C-2'), 112.9 (s, C-8a'), 114.2 (d, C-6), 119.3 (s, C-4a), 119.7 (d, C-8), 121.5 (d, C-6'), 121.7 (d, C-3'), 127.5 (d, C-5'), 127.6 (d, C-4'), 134.2 (s, C-4a'), 135.8 (d, C-7), 139.8 (s, C-8a), 146.4 (s, C-8'), 146.8 (s, C-1'), 159.7 (s, C-5), 169.0 (s, CO), 169.6 (s, CO), 186.8 (s, C-4).

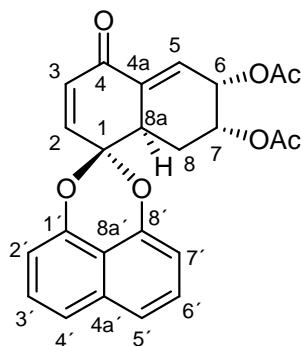
IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 2925, 1756, 1715, 1610, 1594, 1412, 1378, 1270, 1209, 1082, 1055, 1030, 950, 817, 758, 730.

UV (CH₂Cl₂): λ_{max} (lg ε) = 326 (3.23), 312 (3.31), 298 (3.41), 230 (4.01).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 448 (98) $[M]^+$, 406 (8), 364 (20), 322 (10), 275 (17), 247 (11), 205 (48) 160 (39), 131 (70), 97 (62), 57 (100).

HRMS (EI, 70 eV): C₂₅H₂₀O₈ ber.: 448.11581.
gef.: 448.11571.

6,7,8,8a-Pentahydro-spiro[naphthalin-1,2'-naphto[1,8-de][1,3]dioxin-4-on]-6,7-diacetat (115)



8a-Hydro-spiro[naphthalin-1,2'-naphto[1,8-de][1,3]dioxin]-4-on-6,7-diol (**105**) (100 mg, 0.297 mmol) wird nach **AAV 3** umgesetzt. Man erhält 120 mg (0.285 mmol, 95 %, Schmp.: 158-160 °C) des Produktes in Form eines gelben Feststoffes.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 2.10 (s, 3H, CO₂CH₃), 2.11 (s, 3H, CO₂CH₃), 2.41 (ddd, J_{8ax,8eq} = 14.6 Hz, J_{8ax,7ax} = 10.4 Hz, J_{8ax,8a-eq} = 1.9 Hz, 1H, 8_{ax}-H), 2.50 (ddd, J_{8eq,8ax} = 14.6 Hz, J_{8eq,8a-ax} = 9.3 Hz, J_{8eq,7ax} = 5.3 Hz, 1H, 8_{eq}-H), 3.58 (m, 1H, 8_{aax}-H), 5.65 (m, 1H, 7-H), 5.75 (m, 1H, 6-H), 6.19 (d, J = 10.4 Hz, 1H, 3-H), 6.84 (d, J = 7.3 Hz, 1H, 7'-H), 6.87 (m, 1H, 5-H), 6.90 (d, J = 10.4 Hz, 1H, 2-H), 7.00 (d, J = 7.1 Hz, 1H, 2'-H), 7.40 (t, J = 8.2 Hz, 1H, 6'-H), 7.46 (t, J = 8.2 Hz, 1H, 3'-H), 7.49 (d, J = 8.2 Hz, 1H, 5'-H), 7.53 (d, J = 8.2 Hz, 1H, 4'-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 20.7 (q, CO₂CH₃), 21.0 (q, CO₂CH₃), 24.8 (t, C-8), 40.7 (d, C-8a), 66.4 (d, C-6), 68.4 (d, C-7), 97.2 (s, C-1), 109.4 (d, C-7'), 110.0 (d, C-2'), 113.5 (s, C-8a'), 121.0 (d, C-5'), 121.3 (d, C-4'), 127.5 (d, C-6'), 127.6 (d, C-3'), 131.8 (d, C-3), 133.2 (s, C-4a), 134.1 (d, C-5), 134.2 (s, C-4a'), 144.2 (d, C-2), 146.5 (s, C-8'), 147.0 (s, C-1'), 170.1 (s, CO), 170.3 (s, CO), 184.5 (s, C-4).

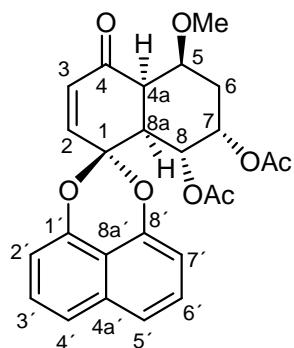
IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 2929, 1750, 1688, 1641, 1610, 1424, 1382, 1238, 1201, 1124, 1098, 1056, 928, 829, 767, 627, 436.

UV (CH_2Cl_2): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 326 (3.18), 312 (3.30), 296 (3.40), 232 (4.00).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 420 (81) [$\text{M}]^+$, 360 (36), 318 (98), 266 (40), 197 (22), 160 (100), 149 (59), 97 (68), 57 (82).

HRMS (EI, 70 eV): $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{O}_7$ ber.: 420.12091
gef.: 420.12127

5-Methoxy-4a,5,6,7,8,8a-heptahydro-spiro[naphthalin-1,2`naphto[1,8-de][1,3]dioxin]-4-on-7,8-diacetat (116)



5-Methoxy-4a,5,6,7,8,8a-heptahydro-spiro[naphthalin-1,2`naphto[1,8-de][1,3]dioxin]-4-on-7,8-diol (**106**) (100 mg, 0.271 mmol) wird nach **AAV 3** umgesetzt. Man erhält 191 mg (0.263 mmol, 97 %; Schmp.: 197-199 °C) des Produktes in Form eines weißen Feststoffes.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 2.10 (s, 3H, CO_2CH_3), 2.15 (s, 3H, CO_2CH_3), 2.19 (ddd, $J_{6\text{ax},6\text{eq}} = 14.7$ Hz, $J_{6\text{ax},5\text{ax}} = 12.4$ Hz, $J_{6\text{ax},7\text{eq}} = 2.2$ Hz, 1H, 6_{ax} -H), 2.32 (ddd, $J_{6\text{eq},6\text{ax}} = 14.7$ Hz, $J_{6\text{eq},7\text{eq}} = 8.5$ Hz, $J_{6\text{eq},5\text{ax}} = 4.2$ Hz, 1H, 6_{eq} -H), 2.83 (ddd, $J_{5\text{ax},6\text{ax}} = 12.4$ Hz, $J_{5\text{ax},4\text{a-eq}} = 8.4$ Hz, $J_{5\text{ax},6\text{eq}} = 4.2$ Hz, 1H, 5_{ax} -H), 3.22 (dd, $J_{4\text{a-eq},8\text{a-ax}} = 13.3$ Hz, $J_{4\text{a-eq},5\text{ax}} = 8.4$ Hz, 1H, 4a_{eq} -H), 3.69 (s, 3H, OCH_3), 3.90 (t, $J = 9.7$ Hz, 1H, 8a_{ax} -H), 4.98 (dd, $J_{8\text{ax},8\text{a-ax}} = 9.7$ Hz, $J_{8\text{ax},7\text{eq}} = 2.8$ Hz, 1H, 8_{ax} -H), 5.52 (m, 1H, 7_{eq} -H), 6.01 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H, 3-H), 6.70 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H, 2-H), 6.91 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, 7'-H), 6.95 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, 2'-H), 7.42 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, 5'-H), 7.44 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, 4'-H), 7.51 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H, 6'-H, 3'-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 21.0 (q, CO_2CH_3), 21.1 (q, CO_2CH_3), 26.4 (t, C-6), 42.3 (d, C-8a), 50.5 (d, C-4a), 60.6 (q, OCH_3), 68.8 (d, C-7), 75.2 (d, C-5), 76.6 (d, C-8), 97.5 (s, C-1), 109.3 (d, C-7'), 109.9 (d, C-2'), 113.3 (s, C-4a'),

121.0 (d, C-6'), 121.2 (d, C-3'), 127.5 (d, C-5'), 127.6 (d, C-4'), 130.9 (d, C-3), 134.2 (s, C-8a'), 140.6 (d, C-2), 146.5 (s, C-8'), 146.9 (s, C-1'), 170.0 (s, CO), 170.3 (s, CO), 197.3 (s, C-4).

IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 2942, 1743, 1697, 1607, 1586, 1413, 1380, 1242, 1209, 1138, 1092, 1056, 955, 819, 763, 460.

UV (CH₂Cl₂): λ_{max} (lg ϵ) = 327 (3.21), 312 (3.33), 298 (3.43), 233 (4.03).

MS (EI, 70 eV): m/z % = 452 (100) [M+], 448 (7), 360 (29), 318 (78), 263 (10), 240 (9), 197 (19), 160 (51), 131 (13), 91 (8), 43 (38).

HRMS (EI, 70 eV): C₂₅H₂₀O₈ ber.: 452.14713.

gef.: 452.14702.

5.3.6. Synthese der Dimere **119** und **120**

8-Methoxynaphthalin-1-ol (118) und 1,8-Dimethoxynaphthalin (149)



Zu einer Lösung von 1,8-Dihydroxynaphthalin (**55**) (1.0 g, 6.25 mmol) in abs. Aceton (20 mL) wird K₂CO₃ (4.30 g, 31.25 mmol) und Methyljodid (2.66 g, 1.16 mL, 18.75 mmol) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Verlauf der Reaktion wird dünnenschichtchromatographisch 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 eingeengt. Nach chromatographischer Reinigung wird der Monoether 0.85 g (78 %, Schmp.: 45–46 °C) als weißer Feststoff und der Diether (Schmp.: 156–157 °C) als gelber Feststoff erhalten.

8-Methoxynaphthalin-1-ol (118)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 4.10 (s, 3H, OCH₃), 6.80 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, 2-H), 6.90 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, 7-H), 7.30 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H, 3-H), 7.40 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H, 6-H), 7.30 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, 4-H), 7.35 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, 5-H), 9.31 (s, 1H, OH).

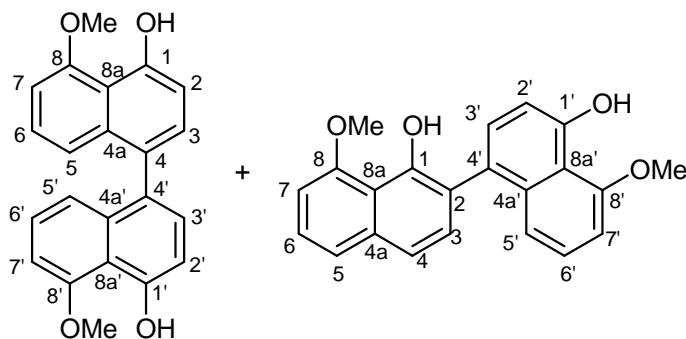
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 56.8 (q, 2 × OCH₃), 104.4 (d, C-7), 110.9 (d, C-2), 115.5 (s, C-8a), 119.3 (d, C-5), 122.3 (d, C-4), 126.1 (d, C-3), 128.2 (d, C-6), 137.24 (s, C-4a), 155.0 (s, C-1), 156.6 (s, C-8).

1, 8-Dimethoxynaphthalin (149)

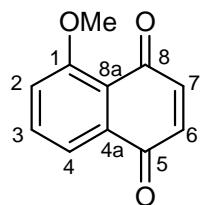
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 4.10 (s, 6H, 2 x OCH₃), 6.80 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H, 2-H, 7-H), 7.40 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, 3-H, 6-H), 7.30 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H, 4-H, 5-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 56.5 (q, OCH₃), 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).

4-(4-hydroxy-5-methoxynaphthalin-1-yl)-8-methoxynaphthalen-1-ol (119)
und 2-(4-hydroxy-5-methoxynaphthalen-1-yl)-8-methoxynaphthalin-1-ol^[109] (120)



Zu einer Lösung von 8-Methoxynaphthalin-1-ol (1.40 g; 8 mmol) in Acetone (25 mL) wird Metapervanat als Oxidationsreagenz unter Rühren bei Raumtemperatur zugetropft. Mehr Aceton (10 mL) wird zugegeben, um den entstandenen Niederschlag aufzulösen. Die grünliche Lösung wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Nach ca. 20 h wird Wasser (20 mL) hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wird mit Dichlormethan (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc, 10:1) erhält man Edukt und Kupplungsprodukte (para-para, 414 mg, 15 %, 180 °C, und ortho-para, (138 mg, 5 %; Schmp.: 251 °C, Lit^[110]: 250 °C).

O-MethyJuglon (142)

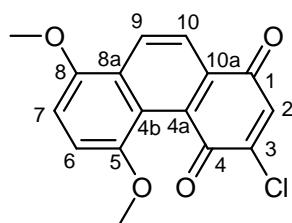
Nach der chromatographischen Reinigung werden Edukt (Monoether) und Orthomethyljuglon 60 mg (0.32 mmol, 4%; Schmp.: 183-185 °C, Lit^[111]. 184-189°C) als Nebenprodukt isoliert.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 4.00 (s, 3H, OCH₃), 6.86 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H, 6-H, 7-H), 7.30 (dd, *J* = 8.3, 1.2 Hz, 1H, 2-H), 7.68 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H, 3-H), 7.72 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H, 4-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 56.5 (q, OCH₃), 118.0 (d, C-2), 119.2 (d, C-4), 119.8 (s, C-8a), 134.1 (s, C-4a), 135.0 (d, C-3), 136.2 (d, C-6), 141.0 (d, C-7), 159.7 (s, C-1), 184.3, 185.2 (s, C-5, C-8).

5.3.7. Synthese der 1,4-Phenantrenchinone

3-Chlor-5,8-dimethoxy-1,4-phenanthrenequinone^[112] (146)



Zu einer Lösung von 5,8-Dimethoxy-1,4-phenanthrenchinon (**122**) (53 mg, 0.198 mmol) in abs. Dichlormethan (5 mL) wird bei -78 °C tropfenweise 1.0 M BCl_3 Lösung (0.2 mL, 0.2 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird bis auf -30 °C aufgewärmt und mit Wasser (10 mL) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 5 h bei RT gerührt. Die organische Phase getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3×15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und die Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer bei 30 °C entfernt. Danach wird das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt. Man erhält 3-Chlor-5,8-dimethoxy-1,4-phenanthrenchinon 41 mg (0.136 mmol, 68 %, Schmp.: 175-177 °C) in Form eines gelben Feststoffes.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 3.93 (s, 3H, OCH_3), 3.99 (s, 3H, OCH_3), 6.94 (d, J = 8.5 Hz, 1H, 7-H), 7.00 (d, J = 8.5 Hz, 1H, 6-H), 7.03 (s, 1H, 2-H), 8.05 (d, J = 8.7 Hz, 1H, 10-H), 8.53 (d, J = 8.7 Hz, 1H, 9-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 56.1 (q, OCH_3), 56.3 (q, OCH_3), 107.8 (d, C-7), 109.7 (d, C-6), 121.2 (d, C-10), 122.1 (s, C-4b), 128.2 (d, C-9), 129.6 (s, C-4a), 132.4 (s, C-8a), 132.4 (d, C-2), 132.8 (s, C-10a), 147.5 (s, C-3), 149.7 (s, C-5), 150.8 (s, C-8), 179.3 (s, C-4), 182.8 (s, C-1).

IR (KBr): ν (cm^{-1}) = 2924, 1672, 1649, 1607, 1589, 1458, 1361, 1301, 1239, 1194, 1101, 837, 803.

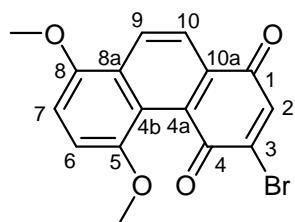
UV (CH_2Cl_2): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 317 (3.26), 272 (3.16), 232 (3.86).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 302 (100) [M^+], 287 (81), 259 (21), 253 (18), 237 (15).

HRMS (EI, 70 eV): $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{ClO}_4$ ber.: 302.03458.

gef.: 302.03457.

3-Brom-5,8-dimethoxy-1,4-phenanthrenchinon^[113] (124)



Zu einer Lösung von 5,8-Dimethoxy-1,4-phenanthrenchinon (**122**) (20 mg, 0.075 mmol) in abs. Dichlormethan (3 mL) wird bei -78 °C tropfenweise 1.0 M BBr_3 -Lösung (0.1 mL, 0.1 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird bis auf -30 °C aufgewärmt und mit Wasser (10 mL) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 5 h bei RT gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3×15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und die Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer bei 30 °C entfernt. Danach wird das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt. Man erhält 3-Brom-5,8-dimethoxy-1,4-phenanthrenchinon 16 mg (0.047 mmol, 62 %, Schmp.: 135-137 °C).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 3.91 (s, 3H, OCH_3), 3.98 (s, 3H, OCH_3), 6.93 (d, J = 8.5 Hz, 1H, 7-H), 6.98 (d, J = 8.5 Hz, 1H, 6-H), 7.55 (s, 1H, 2-H), 8.12 (d, J = 8.7 Hz, 1H, 10-H), 8.50 (d, J = 8.7 Hz, 1H, 9-H)

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 56.1 (q, OCH_3), 55.24 (q, OCH_3), 107.96 (d, C-7), 109.6 (C-6), 121.8 (s, C-4b), 122.1 (d, C-10), 127.7 (d, C-9), 129.8 (s, C-10a), 131.3 (s, C-8a), 133.1 (s, C-4a), 134.32 (s, C-3), 141.8 (d, C-2), 149.6 (s, C-5), 150.9 (s, C-8), 178.2 (s, C-4), 183.3 (s, C-1).

IR (KBr): ν (cm^{-1}) = 2960, 2919, 2360, 2340, 1671, 1647, 1605, 1591, 1519, 1507, 1458, 1402, 1301, 1263, 1239, 1201, 1192, 1099, 1208, 826.

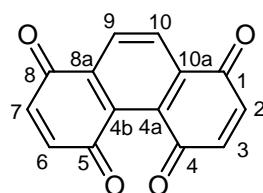
UV (CH_2Cl_2): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 317 (3.32), 282 (3.22), 231 (3.92).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 348 (100), 346 (100) [M^+], 333 (77), 303 (20), 237 (38), 209 (21), 148 (28).

HRMS (EI, 70 eV): $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{BrO}_4$ ber.: 345.98407.

gef.: 345.98406.

1,4,5,8-Phenanthrentetraon^[114] (125)



Zu einer Lösung von 5,8-Dimethoxy-1,4-phenanthrenchinon (**122**) (11 mg, 0.041 mmol) in abs. Chloroform (2 mL) wird unter Argonatmosphäre durch einen Septum Trimethylsilyliodid (0.1 mL, 0.703 mmol) zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 48 h bei RT gerührt und anschließend mit Methanol (5 mL) verdünnt. Nach Zugabe ges. NaCl (10 mL) wird die Mischung mit Diethylether (3 x 15 mL) extrahiert und mit NaHSO_3 (10 mL) und H_2O (10 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und die Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer bei 30 °C entfernt. Danach wird das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt. Man erhält 1,4,5,8-Phenanthrentetraone 5 mg (0.02 mmol, 51 %, Schmp.: 230-232 °C).

¹H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 6.99 (d, J = 10.3 Hz, 2H, 3-H, 6-H), 7.17 (d, J = 10.3 Hz, 2H, 2-H, 7-H), 8.41 (s, 2H, 9-H, 10-H).

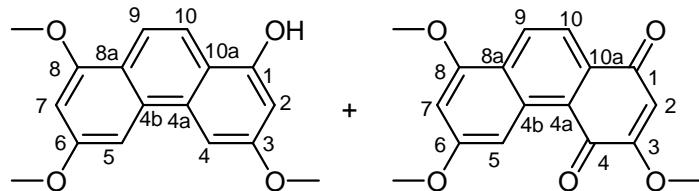
¹³C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 130.3 (d, C-9, C-10), 134.0 (s, C-4a, C-4b), 136.4 (s, C-8a, C-10a), 136.5 (d, C-2, C-7), 140.9 (d, C-3, C-6), 183.0 (s, C-1, C-8), 183.5 (s, C-4, C-5).

IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 3076, 2924, 2852, 1683, 1666, 1605, 1580, 1559, 1449, 1362, 1291, 1281, 1089, 1075, 1033, 825, 638, 457.

UV (CH_2Cl_2): λ_{max} (lg ϵ) = 286 (3.06), 249 (3.76), 230 (3.15).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 238 (100) [M^+], 210 (18), 184 (50), 149 (30), 111 (18), 97 (21), 85 (22) 71 (38), 57 (51).

1-Hydroxy-3,6,8-trimethoxyphenanthren (147) and 3,6,8-Trimethoxy-1,4-phenanthrenchinon^[114] (148)



Zu einer Lösung von 3,5,6,8-Tetramethoxy-1,4-phenanthrenchinon (**126**) (52 mg, 0.158 mmol) in abs. Chloroform (5 mL) wird unter Argonatmosphäre durch einen Septum Trimethylsilyliodid (0.5 mL, 3.515 mmol) zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 48 h bei RT gerührt und anschließend mit Methanol (10 mL) verdünnt. Nach Zugabe ges. NaCl (20 mL) wird die Mischung mit Diethyl-ether (3 x 15 mL) extrahiert und mit NaHSO₃ (10 mL) und H₂O (10 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und die Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer bei 30 °C entfernt. Danach wird das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt. Man erhält die beiden Produkte, 1-Hydroxy-3,6,8-trimethoxy-phenanthren 4 mg (0.014 mmol, 9 % ; Schmp.: 125-127 °C) und 3,6,8-Trimethoxy-1,4-phenanthren-chinon 41 mg (0.137 mmol, 87 %; Schmp.: 250-252 °C).

1-Hydroxy-3,6,8-trimethoxyphenanthren (147)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 3.98 (s, 3H, OCH₃), 4.01 (s, 3H, OCH₃), 4.02 (s, 3H, OCH₃), 6.67 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H, 4-H, 5-H), 7.47 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, 7-H), 7.53 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, 2-H), 7.87 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, 10-H), 8.00 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, 9-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 55.5 (q, OCH₃), 55.5 (q, OCH₃), 55.7 (q, OCH₃), 95.9 (d, C-2), 97.5 (d, C-4), 97.8 (d, C-7), 101.2 (d, C-5), 116.4 (d, C-10), 117.3 (d, C-9), 118 (s, C-10a), 119.3 (s, C-8a), 131.38 (s, C-4a, C-4b), 153.0 (s, C-1), 157.2 (s, C-8), 158.2 (s, C-6), 158.7 (s, C-3).

IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 3436, 2924, 2852, 2360, 2342, 1652, 1636, 1586, 1577, 1465, 1457, 1275, 1233, 1205, 1155, 1046, 819, 674.

UV (CH_2Cl_2): λ_{max} (lg ϵ) = 302 (3.13), 262 (3.23), 232 (3.83).

MS (EI, 70 eV): m/z % = 284 (100) [M^+], 296 (40), 241 (30), 226 (20), 149 (32), 97 (18), 71 (21), 57 (30), 28 (35).

3,6,8-Trimethoxy-1,4-phenanthrenchinon (148)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 3.94 (s, 3H, OCH₃), 3.99 (s, 3H, OCH₃), 4.00 (s, 3H, OCH₃), 6.12 (s, 1H, 2-H), 6.61 (d, *J* = 2 Hz, 1H, 7-H), 8.03 (d, *J* = 9 Hz, 1H, 10-H), 8.58 (d, *J* = 9 Hz, 1H, 9-H), 8.67 (d, *J* = 2 Hz, 1H, 5-H)

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 55.6 (q, OCH₃), 55.8 (q, OCH₃), 56.5 (q, OCH₃), 97.4 (d, C-5), 99.9 (d, C-7), 107.2 (C-2), 119.2 (d, C-10), 123.9 (s, C-10a), 125.5 (s, C-8a), 129.8 (d, C-9), 132.8 (s, C-4b), 133.8 (s, C-4a), 156.7 (s, C-8), 161.1 (s, C-3), 162.7 (s, C-6), 182.4 (s, C-4), 185.7 (s, C-1).

IR (KBr): ν (cm^{-1}) = 2952, 2924, 2853, 2361, 1667, 1644, 1623, 1584, 1570, 1452, 1407, 1258, 1244, 1231, 1206, 1179, 1156, 1139, 1017, 902, 836.

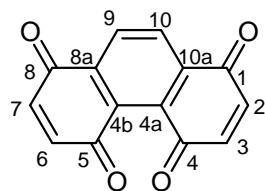
UV (CH_2Cl_2): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 496 (3.03), 386 (3.15), 300 (3.25), 235 (3.85).

MS (EI, 70 eV): m/z % = 298 (100) [M^+], 255 (8), 227 (12), 199 (18), 141 (3), 97 (3), 57 (4).

HRMS (EI, 70 eV): $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_5$ ber.: 298.08411.

gef.: 298.08408.

1,4,5,8-Phenanthrentetraon^[115] (125)



Zu einer Lösung von 5,8-Dimethoxy-1,4-phenanthrenchinon (**122**) (20 mg, 0.075 mmol) in Acetonitril (1 mL) wird wässrige CAN-Lösung (20 mg, 0.036 mmol in 0.1 mL H₂O) bei RT zugegeben. Nach Zugabe der CAN-Lösung färbt sich die violette Reaktionslösung sofort orange und nach ca. 30 min gelb. Das Reaktionsgemisch wird für weitere 15 min bei RT gerührt und anschließend mit CH₂Cl₂ (20 mL) versetzt. Die organische Phase wird mit H₂O (15 mL) und ges. NaCl (15 mL) gewaschen und danach über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer bei 30 °C entfernt. Danach wird das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt. Man erhält 1,4,5,8-Phenanthren-tetraon 17.3 mg (0.072 mmol, 97 % ; Schmp.: 230-232 °C).

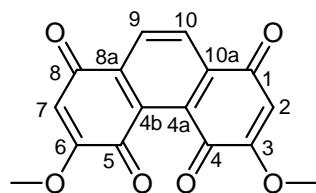
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 6.99 (d, *J* = 10.3 Hz, 2H, 3-H, 6-H), 7.17 (d, *J* = 10.3 Hz, 2H, 2-H, 7-H), 8.41 (s, 2H, 9-H, 10-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 130.3 (d, C-9, C-10), 134.0 (s, C-4a, C-4b), 136.4 (s, C-8a, C-10a), 136.5 (d, C-2, C-7), 140.9 (d, C-3, C-6), 183.0 (s, C-1, C-8), 183.5 (s, C-4, C-5).

IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 3076, 2924, 2852, 1683, 1666, 1605, 1580, 1559, 1449, 1362, 1291, 1281, 1089, 1075, 1033, 825, 638, 457.

UV (CH_2Cl_2): λ_{max} (lg ϵ) = 286 (3.15), 249 (3.76), 230 (3.06).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 238 (100) [M^+], 210 (18), 184 (50), 149 (30), 111 (18), 97 (21), 85 (22) 71 (38), 57 (51).

3,6-Dimethoxy-1,4,5,8-phenanthrentetraon^[115] (127)

Zu einer Lösung von 3,5,6,8-Tetramethoxy-1,4-phenanthrenchinon (**126**) (52 mg, 0.158 mmol) in Acetonitril (3 mL) wird wässrige CAN-Lösung (100 mg, 0.182 mmol in 0.5 mL H₂O) bei RT zugegeben. Nach Zugabe der CAN-Lösung färbt sich die violette Reaktionslösung sofort orange und nach ca. 30 min gelb. Das Reaktionsgemisch wird für weitere 15 min bei RT gerührt und anschließend mit CH₂Cl₂ (20 mL) versetzt. Die organische Phase wird mit H₂O (15 mL) und ges. NaCl (15 mL) gewaschen und danach über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer bei 30 °C entfernt. Danach wird das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt. Man erhält 3,6-Dimethoxy-1,4,5,8-phenanthrentetraon 46 mg (0.154 mmol, 98 %; Schmp.: 240-242 °C).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 3.95 (s, 6H, OCH₃), 6.18 (s, 2H, 2-H, 7-H), 8.40 (s, 2H, 9-H, 10-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 56.8 (q, OCH₃), 108.3 (d, C-2, C-7), 130.5 (d, C-9, C-10), 133.2 (s, C-4a, C-4b), 136.6 (s, C-8a, C-10a), 162.8 (s, C-3), 178.8 (s, C-1, C-8), 182.5 (s, C-4, C-5).

IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 3069, 2934, 2852, 1707, 1689, 1655, 1613, 1456, 1340, 1309, 1253, 1246, 1216, 1181, 1084, 964, 839, 715, 633, 478, 431.

UV (CH₂Cl₂): λ_{max} (lg ε) = 264 (3.85), 228 (3.25).

MS (EI, 70 eV): *m/z* % = 298 (100) [M⁺], 283 (90), 255 (59), 240 (57), 214 (20), 199 (11), 156 (15), 69 (16).

HRMS (EI, 70 eV): C₁₆H₁₀O₆ ber.: 298.04773.

gef.: 298.04780.

Abkürzungsverzeichnis

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Abs.	Absolut
AcOEt	Ethylacetat
ber.	Berechnet
Bn	Benzyl
br	breites Signal
CAN	Ceriumammoniumnitrat
d	Tage
DC	Dünnschicht-Chromatogramm
DCM	Dichlormethan
DDQ	2,3-Dichlor-4,5-dicyanobenzochinon
DMAP	4-(<i>N,N</i>)-Dimethylaminopyridin
DMSO	Dimethylsulfoxid
ee	Enantiomerenüberschuss
gef.	Gefunden
h	Stunde(n)
HRMS	High Resolution Mass Spektroskopie
IR	Infrarot
<i>J</i>	Kopplungskonstante
konz.	Konzentriert
Lit.	Literatur
<i>m</i> -CPBA	<i>m</i> -Chlorperbenzoësäure
min	minute
MgSO ₄	Magnesiumsulfat
MS	Massenspektrometer
NaH	Natriumhydrid
NH ₄ Cl	Ammoniumchlorid
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
PE	Petrolether
Ph	Phenyl
ppm	Part per million

RT	Raumtemperatur
Sdp.	Siedepunkt
Schmp.	Schmelzpunkt
TMSCl	Trimethylsilylchlorid
TMSI	Trimethylsilyliodid
THF	Tetrahydrofuran
TBHP	<i>tert</i> -Butylwasserstoffperoxid
UV	Ultraviolett
WH	Wachstumshemmung

Literaturverzeichnis

- [1] G. Habermehl, P.E. Hammann, *Naturstoffchemie*, Springer-Verlag, **1992**, 1-4.
- [2] D. Onken, *Antibiotika Chemie und Anwendung*, 2. Aufl., Akademie-Verlag, Berlin, **1979**.
- [3] E. J. Vandamme, *Biotechnology of Industrial Antibiotics* Marcel Decker, Inc., New York, **1984**, S. 3-4.
- [4] F. Vonderberg, K. Erdmann, *Arzneimittelforschung*, **1954**, 4, 132-134.
- [5] F. Wöhler, *Ann. Phys. Chem.* **1828**, 12, 253.
- [6] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, 23, 799-805.
- [7] Broschüre des Nobel-Komitees für Physik und Chemie, Königlich-Schwedische Akademie der Wissenschaften, *List of Nobel Prize Laureates 1901-1994*, Almquist & Wiksell Tryckeri, Uppsala, Schweden, **1995**.
- [8] K.C. Nicolaou, D. Vourloumis, N. Winssinger, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 46-126.
- [9] H. Ogishi, N. Chiba, T. Mikawa, T. Sakaki, S. Miyaji, M.J. Sezaki, Patent 01 294 686, **1989**; *Chem. Abst.*, **1990**, 113, 38906-38916.
- [10] K. Krohn, A. Michel, U. Flörke, H.-J. Aust, S. Draeger, B. Schulz, *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 1093-1097.
- [11] H. A. Weber, N. C. Baenziger, J. B. Gloer, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 6718-6719.
- [12] H. A. Weber, J. B. Gloer, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4355-4360.
- [13] J. D. Connolly, 4th international Symposium and Pakistan-U.S. Binational Workshop on Natural Products Chemistry, Karachi, Pakistan, Januar, **1990**.
- [14] K. Krohn, A. Michel, U. Flörke, H.-J. Aust, S. Draeger, B. Schulz, *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 1099-1108.
- [15] S. Altun, *Dissertation*, Paderborn, **2006**.
- [16] K. Krohn, *Natural Products Derived from Naphthalenoid Precursors by Oxidative Dimerization* in *Progr. Chem. Org. Nat. Prod.* (Eds.: W. Herz,

- H. Falk, G. W. Kirby, R. E. Moore, C. Tamm), Springer, Wien, New York, **2003**, 85, 1-49.
- [17] K. Krohn, K. Beckmann, U. Flörke, H.-J. Aust, S. Draeger, B. Schulz, S. Busemann, G. Bringmann, *Tetrahedron*, **1997**, 53, 3101-3110.
- [18] G. Bringmann, S. Busemann, K. Krohn, K. Beckmann, *Tetrahedron*, **1997**, 53, 1655-1664.
- [19] K. Krohn, K. Steingrüber, F. Zsila, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, 12, 1961-1964.
- [20] G. Schlingmann, R. R. West, L. Milne, C. J. Pearce, G. T. Carter, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7225-7228.
- [21] M. Chu, I. Truumees, M. G. Patel, V. P. Gullo, M. S. Puar, A. T. McPhail, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1222-1223.
- [22] G. Schlingmann, S. Matile, N. Berova, K. Nakanishi, G. T. Carter, *Tetrahedron*, **1996**, 52, 435-446.
- [23] M. Chu, I. Truumees, M. G. Patel, V. P. Gullo, C. Blood, I. King, J.-K. Pai, M. S. Puar, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1343-1346.
- [24] R. Thiergardt, P. Hug, G. Rihs, H. H. Peter, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1043-1046.
- [25] F. Petersen, T. Moerker, F. Vanzanella, H. Peter, *J. Antibiot.* **1994**, 47, 1098-1101
- [26] R. Thiergardt, G. Rihs, P. Hug, H. Peter, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 51, 733-735.
- [27] M. Chu, I. Truumees, V. P. Gullo, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, 4, 1539-1541.
- [28] M. Chu, I. Truumees, M. Patel, C. Blood, *J. Antibiot.* **1995**, 48, 329-331.
- [29] M. Chu, M. G. Patel, J.-K. Pai, P.R. Das, M. S. Puar, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 579-584.
- [30] R. Höfs, M. Walter, A. Zeeck, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 3400-3403.
- [31] H. D. Bode, M. Walker, A. Zeeck, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3185-3193.

- [32] S. B. Singh, D. L. Zink, J. M. Liesch, R. G. Ball, M. A. Goetz, E. A. Bolessa, R. A. Giacobbe, K. C. Silverman, G. F. Bills, F. Pelaez, C. Cascales, J. B. Gibbs, R. B. Lingham, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6296-6302.
- [33] P. Wipf, T. D. Hopkins, J.-K. Jung, S. Rodriguez, A. Birmingham, E. C. Southwick, J. S. Lazo, G. Powis, *Bioorg. Med. Chem. Letters*, **2001**, *11*, 2637-2641.
- [34] E. Queseda, M. Stockley, J. P. Ragot, M. E. Prime, A. C. Whitwood, R. J. K. Taylor, *Org. Biomol. Chem.*, **2004**, *2*, 2483-2495.
- [35] K. Krohn, U. Flörke, M. John, N. Root, K. Steingrüber, H.-J. Aust, S. Dräger, B. Schulz, S. Antus, M. Simonyi, F. Szila, *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 4343-4348.
- [36] N. Root, *Dissertation*, Paderborn, **2002**.
- [37] E. D. Weinberg. *Dev. Ind. Microbiol.*, **1974**, *15*, 70-81.
- [38] J. D. Polishook, A. W. Dombrowski, N. N. Tsuo, G. M. Salituro, J. E. Curotto, *Mycologia*, **1993**, *85* (1), 62-64.
- [39] L. A. McDonald, D. R. Abbanat, L. Barbieri, V. S. Bernan, C. M. Discafani, M. Greenstein, K. Janota, J. D. Korshalla, P. Lassota, M. Tischler, G. T. Carter, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2489-2492.
- [40] H. B. Bode, A. Zeeck, *Phytochem.* **2000**, *55*, 311-316.
- [41] H. B. Bode, A. Zeeck, *Phytochem.* **2000**, *54*, 591-601.
- [42] H. B. Bode, B. Wegner, A. Zeeck, *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 153-571.
- [43] K. Krohn, M. John, H-J. Aust, S. Draeger, B. Schulz, *Nat. Prod. Lett.* **1999**, *14*, 31-34.
- [44] K. Beckmann, *Dissertation*, Paderborn, **1997**.
- [45] S. Schlummer, *Diplomarbeit*, Paderborn, **2004**.
- [46] F. Ullmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1904**, *37*, 853-854.
- [47] P. Wipf, J. K. Jung, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3530-3533.
- [48] K. Krohn, *Liebigs Ann. Chem.* **1981**, 2285-2297.
- [49] C. Schulze Westhoff, *Diplomarbeit*, Beckum, **1995**.
- [50] I. G. C. Coutts, M. R. Hamblin, S. E. Welsby, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1981**, 493-497.

- [51] I. G. C. Coutts, R. W. Allcock, H. W. Scheeren, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 9105-9107.
- [52] M. A. Kerr, *Synlett*, **1995**, 1165-1168.
- [53] E. R. Jarvo, S. E. Boothroyd, M. A. Kerr, *Synlett*, **1996**, 897-899.
- [54] A. Michel, *Dissertation*, Paderborn, **1994**.
- [55] A. G. M. Barrett, D. Hamprecht, T. Meyer, *Chem. Commun.* **1998**, 809-810.
- [56] J. P. Ragot, M. E. Prime, S. J. Archibald, R. J. K. Taylor, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1613-1616.
- [57] J. P. Ragot, C. Steeneck, M. L. Alcaraz, R. J. K. Taylor, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1999**, 1, 1073-1082.
- [58] S. Chi and C. H. Heathcock, *Org. Lett.* **1999**, 1, 3-6.
- [59] J. P. Ragot, M. L. Alcazar, R. J. K. Taylor, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4921-4924.
- [60] H. Erdmann, *Liebigs Ann. Chem.* **1888**, 247, 306-366.
- [61] P. Wipf, S. M. Lynch, *Org. Lett.* **2003**, 5, 1155-1158.
- [62] J. Vitz, *Dissertation*, Paderborn, **2004**.
- [63] N. Hayat, *Dissertation*, Paderborn, **1999**.
- [64] G. A. Kraus, A. Melekhov, S. Carpenter, Y. Wannemuhler, J. Petrich, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, 10, 9-11.
- [65] K. Krohn, A. Aslan, I. Ahmed, G. Pescitelli, T. Funaioli, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5452-5457.
- [66] B. Talapatra, P. Mukhopadhyay, P. Chaudhury, S. K. Talapatra, *Indian J. Chem.* **1982**, 21B, 386.
- [67] G. Sanchez-Duffhues, M. A. Calzado, A. García de Vinuesa, F. J. Caballero, G. Appendino, A. Ech-Chahad, K. Krohn, B. L. Fiebich, E. Muñoz, *Biochem. Pharmacol.* **2008**, 76, 1240–1250.
- [68] G. Sanchez-Duffhues, M. A. Calzado, A. G. de Vinuesa, G. Appendino, B. L. Fiebich, U. Loock, A. Lefarth-Risse, K. Krohn, E. Muñoz, *Biochem. Pharmacol.* **2009**, 77, 1401–1409.
- [69] C.-L. Lee, F.-R. Chang, M. H. Yen, D. Yu, Y.-N. Liu, K. F. Bastow, S. L. Morris-Natschke, Y.-C. Wu, K.-H. Lee, *J. Nat. Prod.* **2009**, 72, 210–213.

- [70] C.-L. Lee, K. Nakagawa-Goto, D. Yu, Y.-N. Liu, K. F. Bastow, S. L. Morris-Natschke, F.-R. Chang, Y.-C. Wu, K.-H. Lee, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 4275–4277.
- [71] C. M. Silcon, J. J. Zuckerman, *J. Organometal. Chem.*, **1966**, *5*, 483-486.
- [72] D. J. Hart, A. Mannino, *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 3841-3856.
- [73] J.-F. Marcoux, S. Doye, S. L. Buchwald, *J. Am .Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10539-10540.
- [74] B. M. Graybill, D. A. Shirley, *J. Org.Chem.* **1966**, *31*, 1221-2125.
- [75] R. Brückner, Reaktionsmechanismen, 2.Auflage, **2003**, Spektrum Verlag, Berlin.
- [76] Cristen-Vögtle, Grundlagen der Organischen Chemie, 1. Auflage, **1989**.
- [77] D. G. Desai, S. S. Swami, S. B. Hapase, *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 1033-1036.
- [78] G. C. Eastmond, J. Paprotny, *Synthesis*, **1998**, 894-896.
- [79] I. G. C. Coutts, V. H. Pavlidis, K. Reza, M. R. Southcott, G. Wiley, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *31*, 5563-5566.
- [80] S. Rodriguez, P. Wipf, *Synthesis*, **2004**, *17*, 2767-2783.
- [81] P. Wipf, J.-K. Jung, S. Rodriguez, J. S. Lazo, *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 283-296.
- [82] P. Wipf, J.-K. Jung, *J. Org .Chem.* **2000**, *65*, 6319-6337.
- [83] K. Krohn, K. Beckmann, H. J. Aust, S. Draeger, B. Schulz, B. Busemann, G. Bringmann, *Liebigs Ann./Recl.* **1997**, 2531-2534.
- [84] W. R. Hertler, T. V. RajanBabu, D. W. Ovenall, G. S. Reddy, D. Y. Sogah, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5841-5853.
- [85] K. Tolkiehn, *Dissertation*, Hamburg, **1980**.
- [86] M. Breuning, E. J.Corey, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1559-156.
- [87] T. A. Engler, M. Letavic *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1179-1183.
- [88] T. A. Engler, M. Letavic, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6731-6734.
- [89] H. Okamura, K. Morishige, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1211-1214.
- [90] D. Hyun Ryu, T. W. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9992-9993.
- [91] K. Mikami, Y. Motoyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2812-2820.

- [92] D. W. Cameron, G. Feutrill, *Aust. J. Chem.* **1982**, *35*, 2095-2098.
- [93] B. Caron, P. Brassad, *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 771-787.
- [94] D. H. Barton, D. J. Lester, S. V. Ley., *J. Chem. Soc., Perkin Trans I.*, **1980**, 2209-2211.
- [95] O. Dimroth, R. Fick, *Liebigs Ann. Chem.* **1910**, *411*, 329-331.
- [96] H. W. Moore, *Science*, **1977**, *197*, 527-530.
- [97] A. G. M. Barrett, F. Blaney, A. D. Campbell, D. Hamprecht, T. Meyer, A. J. P. White, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2735-2741.
- [98] E. Vogel, R. Schubart, W. A. Böll, *Angew. Chem. Intern. Ed. Engl.* **1964**, *3*, 510-511.
- [99] B. Lygo, P. G. Wainwright, *Tetrahedron*. **1999**, *55*, 6289-6300.
- [100] D. L. Hughes, U. H. Dolling, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4745-4752.
- [101] K. Krohn, A. Aslan, *Nat. Prod. Commun.* **2009**, *4*, 87-88.
- [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**.
- [104] G. Meier, *Chem. Ber.* **1943**, *76*, 1016-1019.
- [105] [a] H. M. Molotsky, Consortium für elektrochem. Industrie GmbH, *Chem. Abstr.* **1956**, *50*, 5726.
[b] W. Fliege, R. Huisgen, W. Kolbeck, V. Weberndoerfer, *Chem. Ber.* **1983**, *116*, 3438-3460.
- [106] H. Kawamoto, F. Nakatsubo, K. Murakami, *J. Wood Chem. Technol.* **1989**, *9*, 35-52.
- [107] Z. Wang, Y. Tu, M. Frohn, J. Zhang, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11224-11235.
- [108] [a] N. P. Buu-Hoi, D. Lavit, *J. Chem. Soc.* **1956**, 2412-2415.
[b] K. Tatsuta, N. Kojima, M. Chino, S. Kawazoe, M. Nakata, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4961-4964.
- [109] B. Hazra, S. Acharya, R. Ghosh, A. Patra, A. Banerjee, *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 1571-1576.

- [110] J. Dai, K. Krohn, U. Flörke, H-J Aust, S. Draeger, B. Schulz, A. Kiss-Szikszai, S. Antus , T. Kurtán, T. van Ree, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3498–3506.
- [111] L. F. Tietze, C. Güntner, K. M. Gericke, I. Schuberth, G. Bunkoczi, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2459–2467.
- [112] [a] C. F. Carvalho, A. V. Russo, M. V. Sargent, *Aust. J. Chem.* **1985**, 38, 777–792.
[b] K. Utimoto, T. Matsui, T. Takai, S. Matsubara, *Chem. Lett.* **1995**, 197–198.
- [113] S. Punna, S. Meunier, M. G. Finn, *Org. Lett.* **2004**, 6, 2777–2779.
- [114] [a] M. E. Jung, M. A. Lyster, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 968–969.
[b] M. E. Jung, M. A. Lyster, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 3761–3764.
- [115] [a] L. Syper, K. Kloc, J. Mlochowski, Z. Szulc, *Synthesis*, **1979**, 521–522.
[b] P. Jacob III, P. S. Callery, A. T. Shulgin, N. Castagnoli Jr, *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 3627–3629.