

Synthesen auf dem Gebiet der Anthrapyran-Antibiotika

Von der Fakultät für Naturwissenschaften

Department Chemie

der Universität Paderborn

zur Erlangung des Grades eines

Doktors der Naturwissenschaften

- Dr. rer. nat. -

genehmigte Dissertation

von

Tran-Thien, Hoang Trang

Paderborn 2010

Referent:

Prof. Dr. K. Krohn

Korreferent:

Prof. Dr. B. Westermann

Eingereicht am:

18. Februar 2010

Tag der mündlichen Prüfung:

12. März 2010

Die vorgelegte Arbeit wurde von Februar 2007 bis Februar 2010 unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. K. Krohn im Department Chemie, Fakultät für Naturwissenschaften, der Universität Paderborn angefertigt.

Herrn Prof. Dr. K. Krohn danke ich an erster Stelle für das Anvertrauen dieser interessanten Themenstellung und die konstruktive Unterstützung, die viel zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.

Herrn Prof. Dr. B. Westermann danke ich für die freundliche und verständnisvolle Übernahme des Korreferats.

Insbesondere bedanke ich mich bei Herrn Dr. R. Elsker, Frau Dr. A. Vidal, Frau Dr. K. Vukics, Herrn Dr. Ivan Shuklov, Herrn Dr. D. Gehle, Herrn Dr. J. Vitz, Frau Dr. B. Elsässer, Herrn Dr. Hidayat Hussain, Herrn Dr. Isthiaq Ahmed, Herrn Dr. Abduselam Aslan, Herrn M. Sc. Stephan Cludius-Brandt und allen anderen Mitarbeitern der Arbeitsgruppe von Herrn Prof. Dr. K. Krohn für ihre ständige Diskussionsbereitschaft, für ihre Unterstützung und die vielen Anregungen.

Für die Aufnahme der NMR-Spektren bedanke ich mich bei Herrn PD. Dr. H. Egold und Frau K. Stolte.

Frau M. Zukowski und Dr. H. Weber danke ich für die Aufnahme der Massenspektren.

Herrn Dr. U. Flörke danke ich für die Röntgenstrukturanalyse.

Für die tüchtige Hilfe und Unterstützung der Arbeit im Labor möchte ich Carina Ringens (Auszubildende) danken.

Weiterhin danke ich allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Abteilung Organische Chemie für die freundliche und kooperative Arbeitsatmosphäre.

Gewidmet in Dankbarkeit ...

meinen Eltern Tran-Thien Thao und Nhung Trang (1989 †)

meiner Tante Nguyen Thi Le Hang, meinem Onkel Tran van Them und
meiner Stiefmutter Nguyen Thi Nga

„Tante Schröder“

Familie Zengerling

Nguyen Tat Lam

„Lernen wir träumen, dann finden wir vielleicht die Wahrheit...“

August Kekulé

Veröffentlichungen im Zusammenhang mit der vorliegenden Dissertation:

- Total Synthesis of *rac*- γ -Indomycinon by Baker-Venkataraman Rearrangement
K. Krohn, H. T. Tran-Thien, J. Vitz, A. Vidal, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1905-1911.
- Total Synthesis of Silyl-Protected Early Intermediates of Polyketide Biosynthesis
K. Krohn, A. Vidal, H. T. Tran-Thien, U. Flörke, A. Bechthold, G. Dujardin, I. Green,
Eur. J. Org. Chem. **2010**, *in press*.

Poster und Präsentationen:

- New Routes to Anthrapyran-Antibiotics (Poster und Posterpräsentation)
K. Krohn, H. T. Tran-Thien
Third German-Hungarian Workshop, 15. – 18. Mai 2008, Paderborn, Deutschland.
- New Routes to Anthrapyran-Antibiotics (Vortrag)
International Scientific Conference, 03. – 07. Juni 2009, Blagoevgrad, Bulgarien.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
1. Einführung	1
1.1 Polyketide.....	1
1.1.1 Aliphatische und aromatische Polyketide.....	1
1.1.2 Biosynthese der Polyketide.....	3
1.2 Antibiotika.....	4
1.3 Struktur der 4 <i>H</i> -Anthra[1,2- <i>b</i>]pyran-Antibiotika.....	6
2 Aufgabenstellung und Syntheseplanung	10
2.1 Hintergrundaspekte	10
2.2 Aufgabenstellung	13
2.3 Syntheseplanung.....	13
2.3.1 Synthese der offenkettigen Substanzen über Naphthole.....	13
2.3.2 Darstellung der Anthrapyran-Antibiotika.....	14
3 Durchführung und Diskussion	18
3.1 Untersuchungen zur Synthese von offenkettigen Substanzen.....	18
3.2 Untersuchungen zur Synthese von Anthrapyran-Antibiotika	24
3.2.1 Linearer Syntheseweg über Phenole.....	24
3.2.2 Konvergenter Syntheseweg über Naphthole und Acetylaceton-Derivat	31
4 Zusammenfassung und Ausblick	38
5 Experimenteller Teil	44
5.1 Allgemeines.....	44
5.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV).....	46
5.3 Synthese von offenkettigen Substanzen	50
5.4 Synthese von Anthrapyran-Antibiotika.....	65
5.4.1 Linearer Syntheseweg.....	65
5.4.2 Konvergenter Syntheseweg	87
5 Abkürzungsverzeichnis	102
6 Literaturverzeichnis	104

1. Einführung

Die Natur bietet eine große Anzahl von Lebensformen und Verbindungen, deren Erforschung wohl nie als abgeschlossen betrachtet werden kann. Zahlreiche Organismen sind bislang nicht untersucht worden und eine Vielzahl eventuell pharmakologisch wertvoller Wirkstoffe gilt es in Zukunft noch zu entdecken. Somit stellt die Suche nach neuen Naturstoffen und deren Totalsynthesen noch immer einen großen wirtschaftlichen Antriebsmotor der Naturwissenschaft des 21. Jahrhunderts dar.

Auf der Suche nach bioaktiven Substanzen wurden bisher hauptsächlich terrestrische Organismen genutzt. Erst in den letzten Jahren ist dieses Wirkstoffscreening auch auf marine Habitate ausgedehnt worden. Der Mangel an geeigneten Arzneimitteln bei vielen Krankheiten und die zunehmenden Resistenzentwicklungen bestimmter Krankheitserreger lässt die Suche nach neuen Wirkstoffen als besonders notwendig erscheinen.^[1,2,3] Es wird angenommen, dass im Vergleich zu terrestrischen Organismen andersartige chemische Kommunikationswege oder Synthesewege entwickelt worden sind, die sich auch in der Produktion andersartiger Metabolite ausdrücken sollte. Auffällig ist, dass es anscheinend bei marinen Naturstoffen eine besonders hohe Wirkung gegenüber menschlichen Krebszelllinien gibt. Fünfzig Prozent der vom National Institut of Cancer (NIC) auf ihre Antitumor-Eigenschaften untersuchten Substanzen sind marinen Ursprungs.^[4,5] Auch die in dieser vorliegenden Arbeit behandelten Anthrapyranon-Antibiotika werden sowohl aus terrestrischem als auch aus marinem Habitat isoliert.

1.1 Polyketide

1.1.1 Aliphatische und aromatische Polyketide

Die Anthrachinone bzw. die Anthrapyranon-Antibiotika gehören zur Klasse der Polyketide, weshalb an dieser Stelle zunächst in allgemeiner Form die grundlegenden Aspekte sowohl der Polyketid-Chemie als auch der Polyketid-Biosynthese dargestellt werden, bevor im nachfolgenden Kapitel **1.3** näher auf die Anthrapyran-Antibiotika eingegangen wird. Die Bezeichnung Polyketide ist ein Sammelbegriff für alle Naturstoffe, deren Biosynthese über einfache Acetyl-Bausteine verläuft, den Poly- β -Ketoestern. Diese Polyketide stellen eine der größten und vielfältigsten Klassen von Naturstoffen mit faszinierenden Kohlenstoffgerüsten dar, wo-

bei das breite Spektrum struktureller Diversität von einfachen Aromaten bis hin zu komplexen macrocyclischen Lactonen reicht. Hinsichtlich der strukturellen Merkmale gliedern sich Polyketide grob in aromatische und aliphatische Hauptgruppen, wobei die Gruppe der aliphatischen Polyketide ihrerseits wiederum in die Untergruppen der Macrolide, Polyether und Polyene unterteilt werden.^[6,7,8,9]

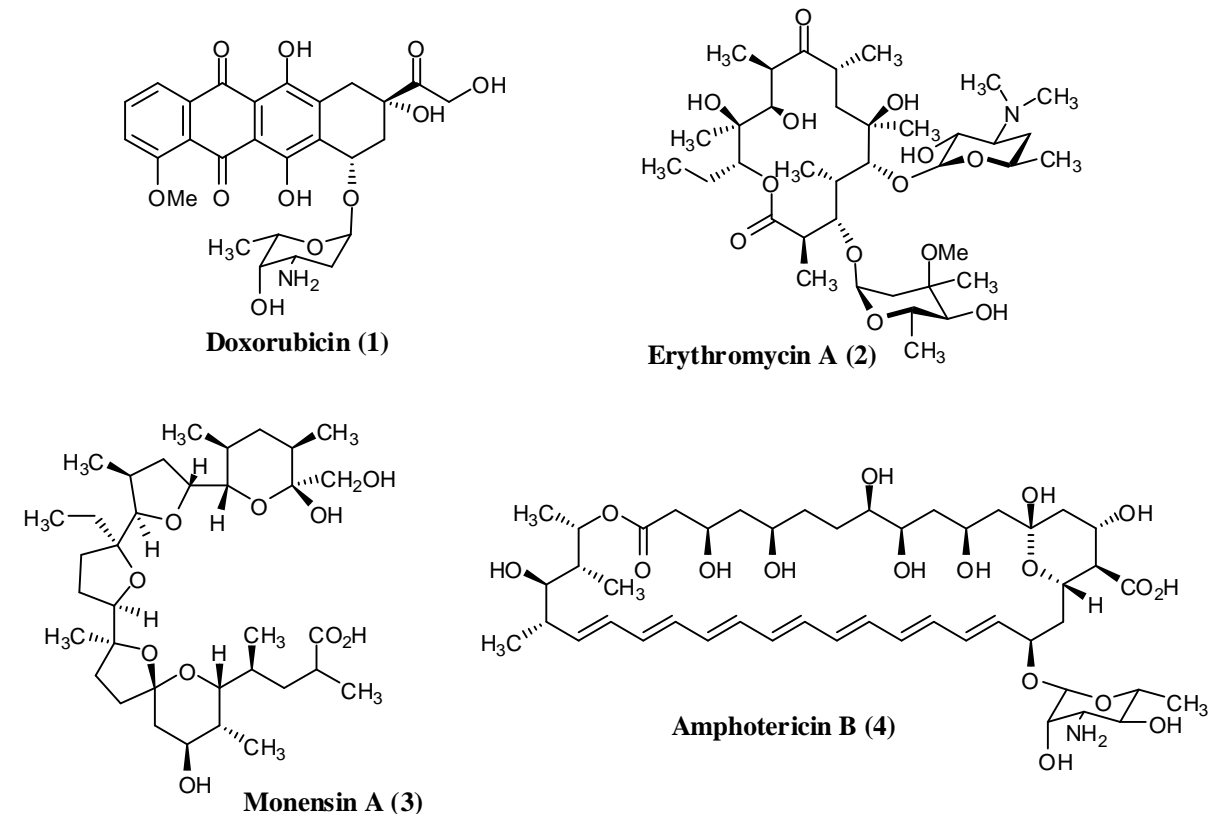


Abbildung 1-1: Strukturvielfalt der Polyketide: Doxorubicin (1) (aromatisches Polyketid), Erythromycin A (2) (Makrolid), Monensin A (3) (Polyether) und Amphotericin B (4) (Polyen).

Viele Polyketide sind aus Mikroorganismen und Pflanzen als sogenannte Sekundärmetabolite isoliert worden. Welchen Zweck diese sekundären Stoffe für den Organismus erfüllen, war lange Zeit ungeklärt.^[10,11,12,13] Heute glaubt man, dass z. B. sekundäre Pflanzeninhaltsstoffe wichtige ökologische Aufgaben haben. Es wird angenommen, dass sich pflanzliche Sekundärstoffe als Folge einer intensiven Interaktion zwischen Pflanzen und ihrer Umwelt – insbesondere Fressfeinden – entwickelt haben. Primär wurden diese Verbindungen zum eigenen Schutz bzw. aus eigenem Interesse hergestellt. Der Mensch aber hat recht früh das Potenzial dieser Inhaltsstoffe erkannt und sie für sich nutzbar gemacht. Viele Vertreter dieser Sekundärmetabolite haben aufgrund ihrer biologischen Aktivität eine große pharmakologische Bedeutung als antibakterielle Wirkstoffe, Zytostatika, Fungizide oder Immunsuppressiva erlangt und sind heute aus dem alltäglichen Leben des Menschen kaum noch wegzudenken.

1.1.2 Biosynthese der Polyketide

In der Biosynthese steuern die Polyketidsynthasen-TypII (PKSII) die Bildung der aromatischen Polyketide.^[14,15,16] Die Dekaketidkette wird durch sukzessive Claisen-Kondensation einer Acetyl-SCoA-Startereinheit mit neun Malonyl-SCoA-Einheiten aufgebaut (Abb.1-2).^[17,18] Das Grundgerüst der letztendlich hervorgehenden Polyketide entsteht dabei durch intramolekulare Aldolreaktionen dieser bislang postulierten enzymgebunden und gefalteten Dekaketidkette.

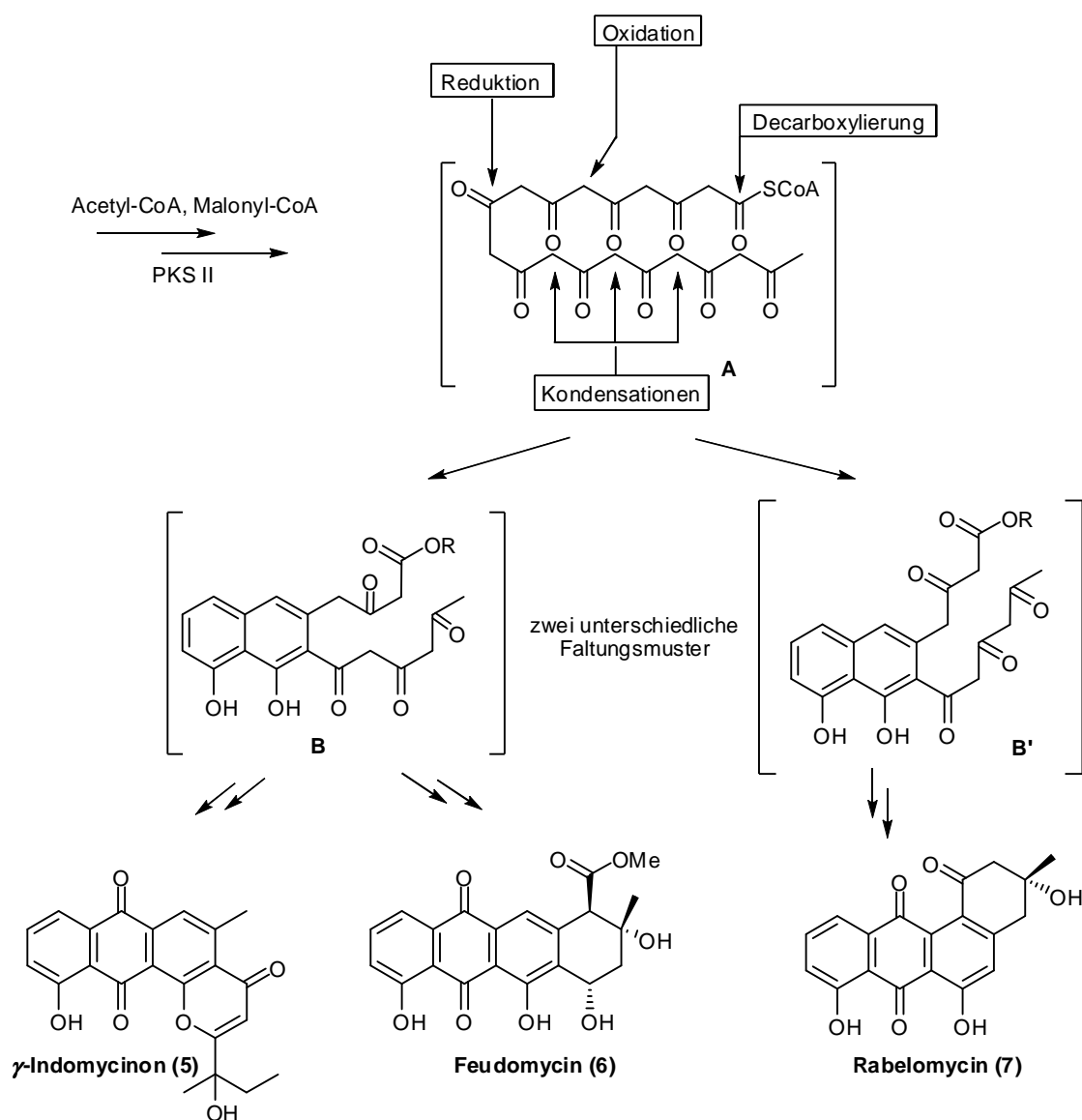


Abbildung 1-2: Dekaketidkette als gemeinsamer Vorläufer vieler Antibiotika, wie z.B. γ -Indomycinon (5), Feudomycinon (6) und Rabelomycin (7).

Rohr^[19,20,21,22] analysierte die Faltungsmuster **B** und **B'** der Polyketidketten diverser Klassen polycyclischer aromatischer Antibiotika. So könnten das γ -Indomycinon (5), das Feudomycin

(6) und das Rabelomycin (7) je nach Faltungsmuster entstanden sein.^[23,24,25,26] Gould^[27] et. al. postulierten zudem den Polyketidaufbau der Benzo[*a*]anthrachinone. Demnach zeigte sich eine Verwandtschaft zwischen den Biosynthesewegen der Angucycline, Anthracycline und Tetracycline, denen allen ein Dekaketid als biosynthetischer Vorläufer (Precursor) zugrunde liegt. Diese Precursor werden nur hypothetisch formuliert, da sie bis zum heutigen Zeitpunkt noch nicht isoliert worden sind.

1.2 Antibiotika

Als Antibiotikum wird ein Medikament bezeichnet, mit dem Infektionskrankheiten behandelt werden. Dem heutigen allgemeinen wie auch fachsprachlichen Gebrauch nach wird das Wort „Antibiotikum“ synonym zu „Antiinfektivum“ gebraucht, wobei letzteres der sinnvollere Begriff ist.^[28,29] Im ursprünglichen Sinn sind Antibiotika natürlich gebildete Stoffwechselprodukte von Pilzen, Bakterien, Flechten, Algen und höheren Pflanzen, die schon in geringer Menge das Wachstum von anderen Mikroorganismen hemmen oder diese abtöten. 1941 wurde der eingeschränkte Begriff der Antibiotika von Selman Waksman^[30,31] geprägt und später auf Verbindungen erweitert, die synthetisch hergestellt werden und die auch gegen Protozoen, Pilze und Viren wirksam sind. Schon seit Jahrhunderten sind Antibiotika in der Medizin bekannt. Rohe Pflanzenauszüge und Käseschimmel wurden schon früh zur Infektionsbehandlung eingesetzt. Oft waren es Heilkundige, die vielseitige Kenntnisse auf dem Gebiet der Naturkunde besaßen. In vielen Regionen der Welt, in Afrika, Asien, Süd- und Mittelamerika spielt die traditionelle Heilkunde immer noch eine zentrale Rolle bei der Behandlung kranker Menschen. Das Wissen über angeblich magische Kräfte verschiedener Arzneipflanzen wird mit großer Sorgfalt seit Jahrhunderten von Generation zu Generation von den Heilkundigen gepflegt und weitergegeben. Der entscheidende Durchbruch gelang Alexander Fleming 1928 mit der Entdeckung des Penicillins, das vom Schimmelpilz *Penicillium notatum* und verwandten *Penicillium*-Arten produziert wird.^[32,33] Flemming beobachtete Wachstumshemmungen von *Staphylococce*n auf einer Agarplatte, die mit *Penicillium*-Pilzen kontaminiert war (siehe A in Abb.1-3). Erst 1941 wendeten Howard Florey und Ernst Chain in Oxford das Penicillin G (8) gegen Infektionskrankheiten beim Menschen erfolgreich an, und 1945 erhielten alle drei Forscher für ihre Arbeiten den Nobelpreis für Medizin. Es ist heute bekannt, dass Penicilline vor allem gegen *Staphylokokce*n und *Streptokokce*n wirken, zwei Gram-positive Bakterien, die eine große Zahl menschlicher Infektionskrankheiten wie Halsentzündungen, Lungenentzündungen, Haut- und Wundinfektionen, Scharlach usw. verursachen.

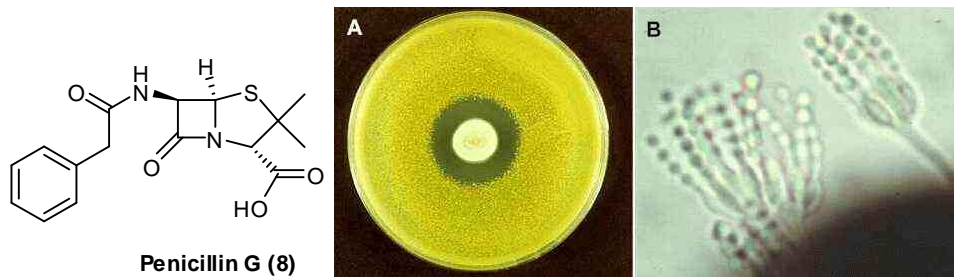


Abbildung 1-3: Penicillin G (8); Agarplatte mit *Micrococcus luteus* (gelb) und Penicillium in der Mitte (A); *Penicillium notatum* (Schimmelpilz) mit Conidiosporen (B).

Antibiotika können chemisch recht unterschiedliche Verbindungen sein. Sie zeichnen sich durch eine Vielzahl chemischer Strukturen aus, zu denen Aminoglycoside (Streptomycin, Kanamycin), Anthracycline (Nogalamycin), makrocyclische Lactone (Erythromycin), Chinone (Tetracyclin, und Chinolone (Ciprofloxacin) genauso gehören wie Peptidantibiotika. Deren Strukturen wiederum sind ebenso mannigfaltig und umfassen lineare (Bialaphos), cyclische (Cyclosporin, Gramicidin S, Tyrocidin A), verzweigt cyclische (Bacitracin), Glyco- (Vancomycin, Bleomycin), Lipo- (Surfactin, Fengycin, Lichenysin, Mycosubtilin) und Depsipeptide (Enniatin, Pristinamycin I, Syringomycin) sowie Peptidolactone (Actinomycin) und β -Lactame (ACV-Tripeptid/Precursor von Penicillin und Cephalosporin).^[34,35]

Um einen Überblick über diese Vielfalt und Vielzahl der Antibiotika zu bekommen, können sie nach verschiedenen Kriterien eingeteilt werden. So können die Wirkungsweise, die Wirkungsziele (Bakterien, Viren, Tumore) oder die chemische Struktur Kriterien zur Systematisierung sein. Ebenso bieten die Wirkmechanismen einen wichtigen Ansatzpunkt zur Systematisierung der Antibiotika.

Ein weltweiter Siegeszug gegen einst so gefürchtete Infektionskrankheiten begann in den 1920er Jahren mit der Entdeckung des Penicillins.^[36] Die Behandlung bakterieller Infektionen wurde revolutioniert und im Laufe der Jahrzehnte gesellte sich eine Vielzahl moderner und oft wirksamerer Antibiotika hinzu. Inzwischen stehen für die Therapie verschiedene Antibiotika-Varianten zur Verfügung, die spezifisch gegen bestimmte Bakterien wirken. In den letzten Jahren zeigten sich immer mehr Krankheitserreger, gegen die herkömmliche Antibiotika keine Wirkung zeigen. Die unkritische Verwendung von Antibiotika zum prophylaktischen Einsatz und als Wachstumsförderer in der landwirtschaftlichen Tierzucht führt dazu, dass die Infektionserreger selbst Resistenzen entwickelt haben, manchmal sogar gegen verschiedene Antibiotika (multiple Resistenzen).^[37,38] Sie sind unempfindlich geworden – ausgerechnet gegen jene Mittel, mit denen Infektionskrankheiten bislang zuverlässig und wirksam bekämpft werden konnten. Es wird befürchtet, dass sich resistente Erregerstämme in Zukunft

noch mehr ausbreiten könnten. Die Entwicklung neuer Antibiotika bzw. eine Modifizierung bereits vorhandener Antibiotika^[39] wird auch in Zukunft ausschlaggebend sein, um im Kampf gegen resistente Krankheitserreger standhalten zu können. Diese neu entwickelten Antibiotika, gegen die es noch keine Resistenzen gibt, werden oft zurückgehalten und erst dann eingesetzt, wenn bei einem Patienten alle anderen Antibiotika versagen.

1.3 Struktur der 4*H*-Anthra[1,2-*b*]pyran-Antibiotika

Die Antitumor-Aktivität der 4*H*-Anthra[1,2-*b*]pyran-Antibiotika^[40] ist schon seit längerer Zeit bekannt, dennoch wurde dieser Gruppe bis vor kurzem keine große Beachtung aus synthetischer Sicht geschenkt. Neben diesen schon längere Zeit bekannten *C*-glycosidischen 4*H*-Anthra[1,2-*b*]pyran-Antibiotika wie z. B. Pluramycine, Kidamycine, Hedamycine, Altromycine und Saptomycine sind in neuerer Zeit einfache, nicht-glycosidische Vertreter der Anthrapyranon-Antibiotika durch ihre interessanten Antitumor-Wirkungen, neuroprotektiven Eigenschaften oder aber auch Anti-Herpes-Aktivitäten aufgefallen.^[41,42,43]

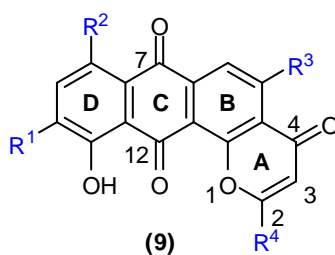


Abbildung 1-4: Grundstruktur der 4*H*-Anthra[1,2-*b*]pyran-Antibiotika (9).

An beiden Seiten des Chinons C sind die aromatischen Ringe D und B gebunden und bilden somit ein Anthrachinon-System.^[44,45] Angucyclisch zu diesem Chinon-Grundgerüst und direkt mit B verbunden ist der Pyranon-Ring, woraus insgesamt das Grundgerüst der Anthrapyran-Antibiotika hervorgeht (Abb. 1-4). An den Positionen C-8 und C-10 können Aminosucker gebunden sein; speziell am C-8 kann das Angolosamin und am C-10 das Vancosamin gebunden sein. Die in vielen Verbindungen vorhandene Methylgruppe am C-5 kann durch Decarboxylierung eines Essigsäureesters entstanden sein. Es werden häufig C₄- bis zu C₆-Ketten an der Position C-2 gefunden. Diese Seitenketten können funktionelle Gruppen wie Doppelbindungen, Epoxide oder Hydroxygruppen tragen. Hauptsächlich verantwortlich für die cytotoxi-

sche Wirkung sind aber die Epoxide, welche eine kovalente Bindung zur DNA ausbilden, in deren Folge der DNA-Strang gespalten wird.

Die Grundstruktur der Indomycinone (**10**) (Abb. 1-5) stellt eine große Bedeutung für diese Arbeit dar. Im Gegensatz zu den aus terrestrischen Habitaten isolierten Naturstoffen besitzen die aus marinen Schwämmen isolierten Verbindungen keine Aminosäuren an den Positionen C-8 und C-10. 1987 berichteten Sequin^[45] und Mitarbeiter von dem β -Indomycinon (**10.2**) und Rubiflavinon C-1 (**10.5**). Das Rubiflavinon C-1 isomerisiert leicht zum Rubiflavinon C-2 (**10.6**). Wenige Jahre später wurde das γ -Indomycinon (**10.1**) im Arbeitskreis von Davidson^[24] entdeckt. 2002 isolierten Laatsch^[46] et. al. das δ -Indomycinon (**10.3**), welches neben der antibakteriellen Wirkung auch antioxidative Eigenschaften zeigte. Das im Arbeitskreis von Uyeda^[41] aus *Streptomyces cyaneus* Stämmen isolierte AH-1763 IIa (**10.4**) ist dem γ -Indomycinon strukturell sehr ähnlich. Es unterscheidet sich nur durch die regioisomere Stellung der OH-Gruppe an der Alkylseitenkette. Neben einer Aktivität gegen Gram-positive Bakterien zeigte es eine besondere Aktivität gegen Herpes.

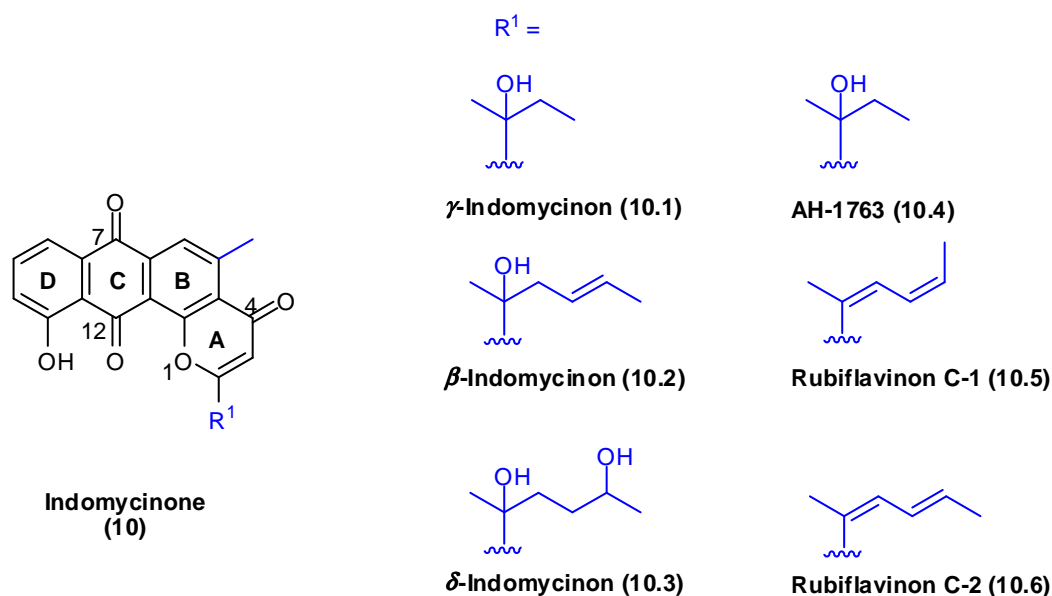


Abbildung 1-5: Mitglieder der Indomycinon-Familie (**10**).

Die Pluramycine (**11**)^[40,44,45] (Abb. 1-6) stellen typische C-glycosidische Vertreter dar, welche an C-8 des Grundkörpers mit Angolosamin und an C-10 mit *N,N*-Dimethylvancosamin verknüpft sind. Die strukturelle Vielfalt dieser Verbindungsklasse ist zurückzuführen auf die an C-2 substituierten verschiedensten Seitenketten; oft handelt es sich jedoch um eine C₆-Kette. Diese kann auf C₄ verkürzt sein und funktionelle Gruppen wie Doppelbindungen, Epoxide oder Hydroxygruppen tragen.^[47] Bezüglich der Antitumor-Aktivität sind bekanntlich die Epoxide hauptsächlich für die cytotoxische Wirkung verantwortlich.

Oft werden mehrere Verbindungen innerhalb einer Pflanze gefunden, die sich voneinander ableiten lassen, aber auch genauso häufig werden immer wieder neue strukturverwandte Verbindungen gefunden, die man ineinander überführen kann, obwohl sie unterschiedlicher Herkunft sind. So wurde von Sequin^[45] et. al. die Verbindung PD 121, 222 (**11.6**) isoliert, die dem Rubiflavin A (**11.4**) ähnelt und eine Diolfunktion anstatt des Epoxids besitzt. Byrne^[48] et. al. isolierten das auch als Largomycin FII bezeichnete Epoxykidamycin (**11.2**), das in den Tests eine Wirkung gegen Tumorzellen, Gram-positive Bakterien und gegen Pilze zeigt. Durch Photodegradation können nicht-natürliche Verbindungen entstehen, unter ihnen die Photohedamycine B und C.^[49]

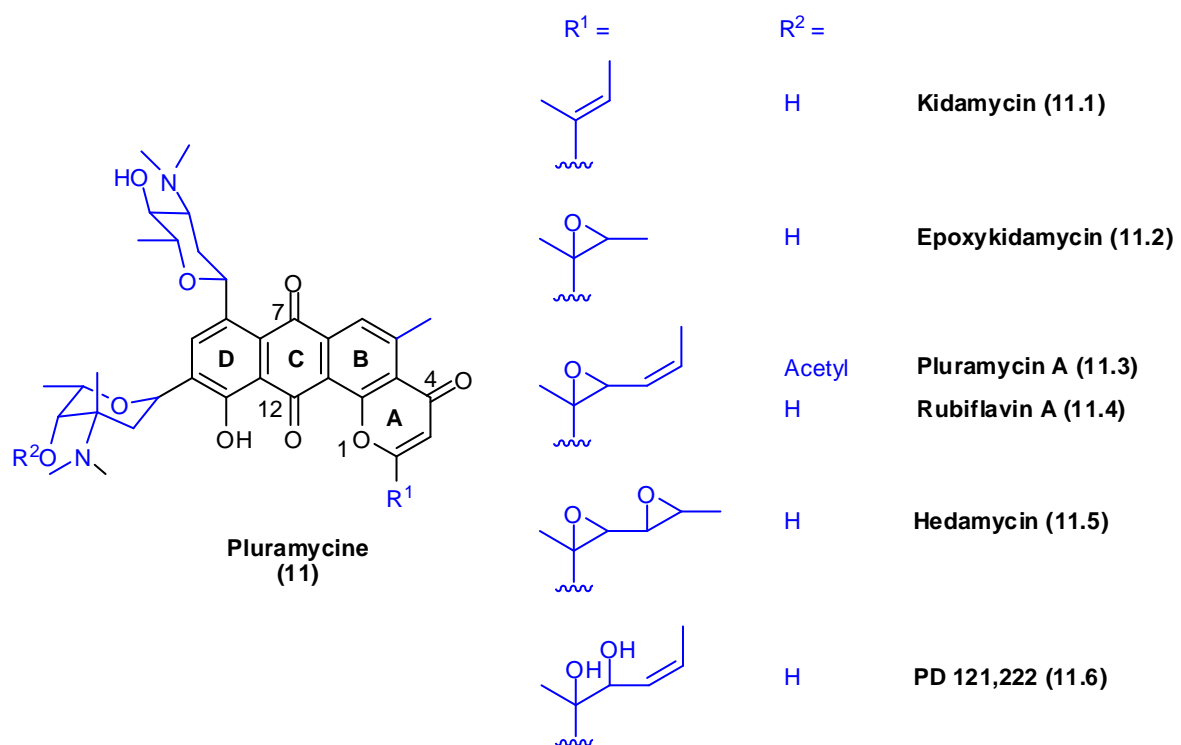


Abbildung 1-6: C-glycosidische Vertreter der 4*H*-Anthra[1,2-*b*]pyran-Antibiotika (Pluramycine (**11**)^[40]).

Eine weitere Klasse wichtiger C-glycosidischer 4*H*-Anthra[1,2-*b*]pyran-Antibiotika bilden die Altromycine (**12**) und Saptomycine (**13**).^[49,50] Die Saptomycine werden von *Streptomyces* sp. Stämmen gebildet und zeigen sowohl eine antimikrobielle Wirkung als auch Antitumorwirkungen. Einige Beispiele der klassischen Altromycine (**12**) und Saptomycine (**13**) sind in Abbildung 1-7 dargestellt.

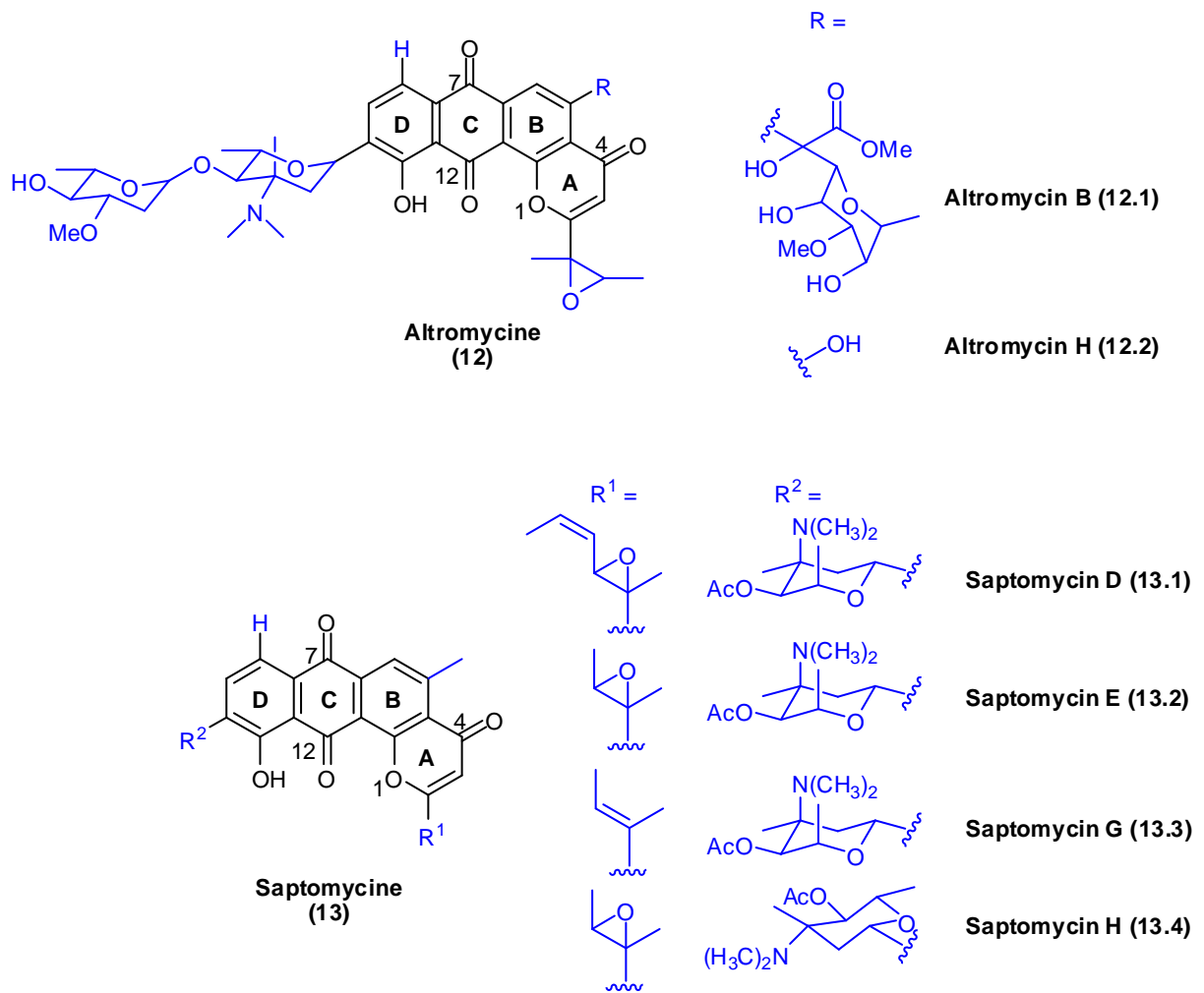


Abbildung 1-7: C-glycosidische Vertreter der 4*H*-Anthra[1,2-*b*]pyran-Antibiotika (Altromycine (12) und Saptomycine (13)).^[40,50]

2 Aufgabenstellung und Syntheseplanung

2.1 Hintergrundaspekte

Die Biosynthese der aromatischen Polyketide dient als Grundlage zum biomimetischen Aufbau der Grundstrukturen vom Typ der Anthracycline^[51,52], Angucycline^[53] und Anthrapyrene^[54]. Bislang wurde sie jedoch nur theoretisch erwähnt und durch Funde der isolierten „End“-Strukturen bekräftigt. Nur die Identifizierung offenkettiger Verbindungen als Intermediate liefert den entscheidenden Beitrag zur Aufklärung der Biosynthese. Allerdings wurden solche Precursor bislang noch nicht isoliert, sodass solche offenkettigen Vorstufen bisher nur hypothetisch formuliert wurden. Der derzeit einzig isolierte frühe Biosynthese-Vorläufer ist die Aklanonsäure (**14**) (Abb. 2-1). Die Isolierung von Aklanonsäure (**14**) als biosynthetische Vorstufe von Aklavinon (**63**) (Abb. 3-4) aus einem *Streptomyces*-Stamm stützt zudem den stufenweisen Ablauf der Ringschlussreaktion.^[55,56,57,58]

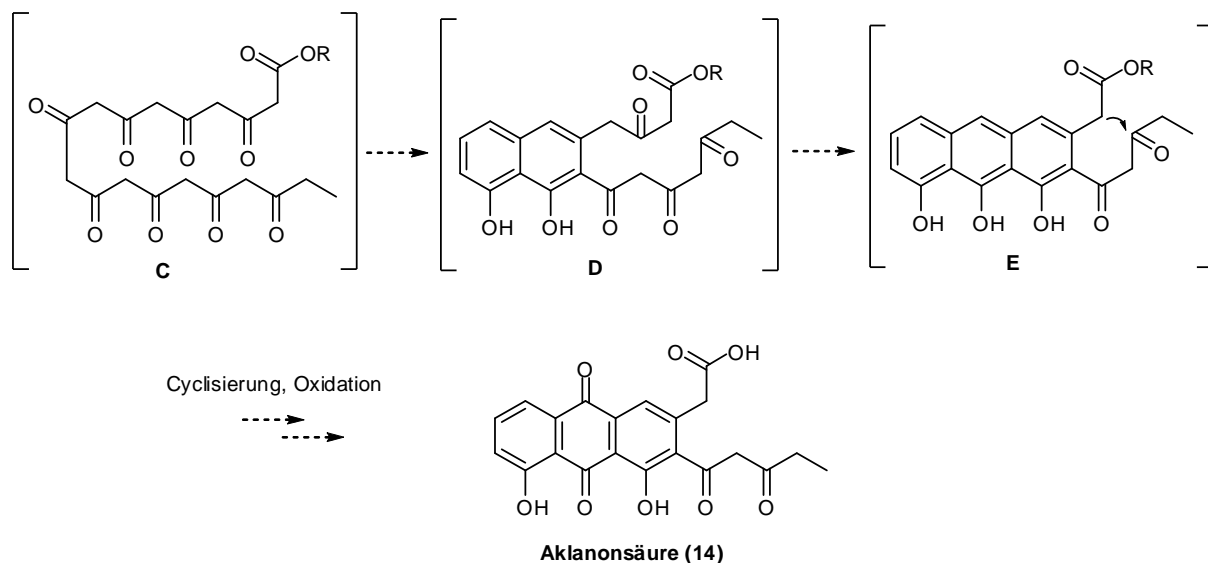


Abbildung 2-1: Sukzessive Cyclisierung von Polyketiden als hypothetischer Biosyntheseweg zu Anthracyclinen; z.B. Aklanonsäure (**14**).^[57,58]

Diese hypothetisch linearen Oligoketide bzw. Polyketide cyclisieren über unterschiedliche Faltungsmodi, woraus eine Vielzahl von Sekundärmetaboliten hervorgehen.^[59,60,61] So zählt auch die Familie der 4*H*-Anthra[1,2-*b*]pyranon-Antibiotika zu diesen bekannten Beispielen. Sie sind, wie viele Naturstoffe, sowohl aus natürlichen Quellen als auch synthetisch nur bedingt zugänglich.

Im Rahmen meiner Diplomarbeit wurde die Totalsynthese des γ -Indomycinons ausgearbeitet (Abb. 2-2).^[61,62,63] Das Grundgerüst dieser Anthrapyran-Antibiotika sollte durch sukzessive Dianion-Rektionen mit dem Homophthalsäureester **21** in Kombination mit Baker-Venkataraman-Umlagerungen aufgebaut werden (zwei Schlüsselschritte der Synthese).^[64,52] Die biomimetischen Dianion-Rektionen haben den Vorteil, alle wesentlichen Substituenten des benötigten Anthrachinons in der richtigen Position zu liefern. So entsteht nach Cu-katalysierter Luftoxidation, Abspaltung der *tert*-Butylgruppe und Veresterung der phenolischen Hydroxy-Gruppe Ester **27**. Die Verlängerung der Seitenkette verlief über eine intramolekulare Umlagerung (Baker-Venkataraman-Reaktion^[65,66]) des Esters **27**, da die direkte Umsetzung eines Äquivalentes LDA mit einem Säurechlorid auf der Anthrachinonstufe nicht gelingt; es wurden bislang nur O-Acylierungsprodukte isoliert.^[61] Das über die Kettenverlängerungs-Reaktion entstehende 1,3-Diketon wurde cyclisiert und lieferte nach einer Umschüttung Anthrapyranon **28**. Die Annahme der selektiven Bromierung des tertiären C-Atoms bestätigte sich in Übereinstimmung mit der allgemeingültigen Theorie^[67], sodass die Hydroxy-Gruppe an der richtigen Stelle eingeführt werden konnte und letzten Endes über 18 lineare Stufen das γ -Indomycinon isoliert werden konnte.

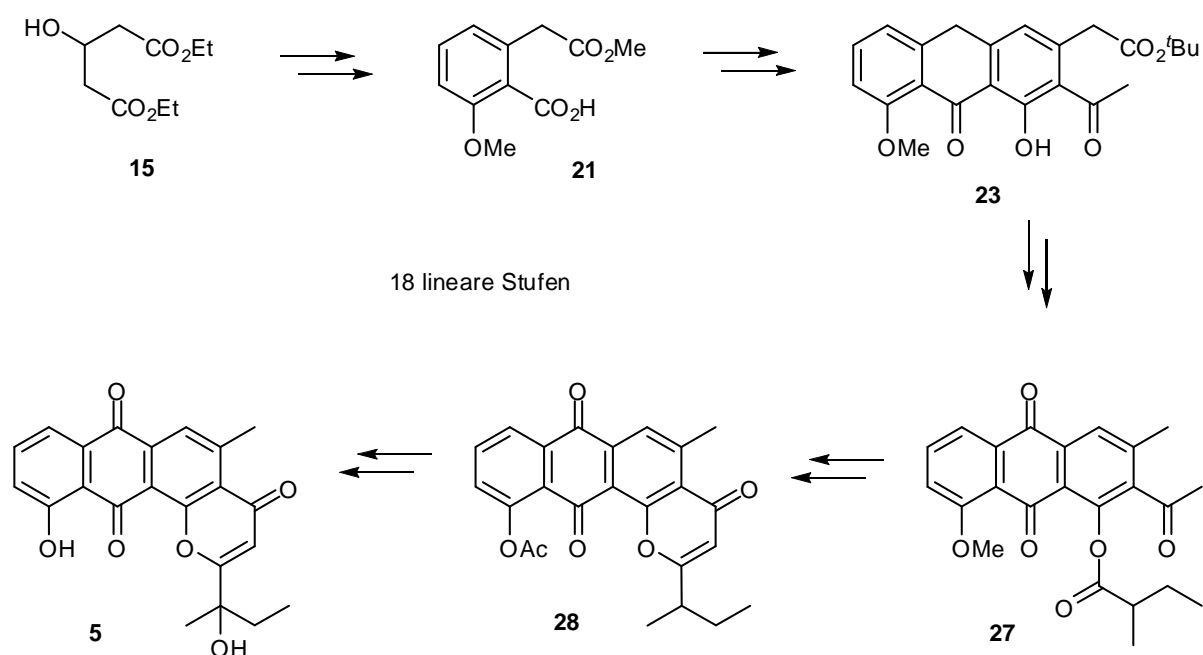


Abbildung 2-2: 18 lineare Stufen zur Totalsynthese des racemischen γ -Indomycinons (**5**).

Dies ist bis heute unumstritten eine der elegantesten Methoden Anthrapyran-Antibiotika darzustellen. Unter dem Aspekt der Stereochemie wurden außerdem viele Untersuchungen zur Darstellung chiraler Ester-Derivate vorgenommen. Die bislang sperrigste und zugleich chirale

Gruppe, die an der Phenol-Funktion zwischen den beiden Ketonen eingebaut werden konnte, ist die als Allyl-Ether geschützte Milchsäure-Einheit (Abb. 2-3).

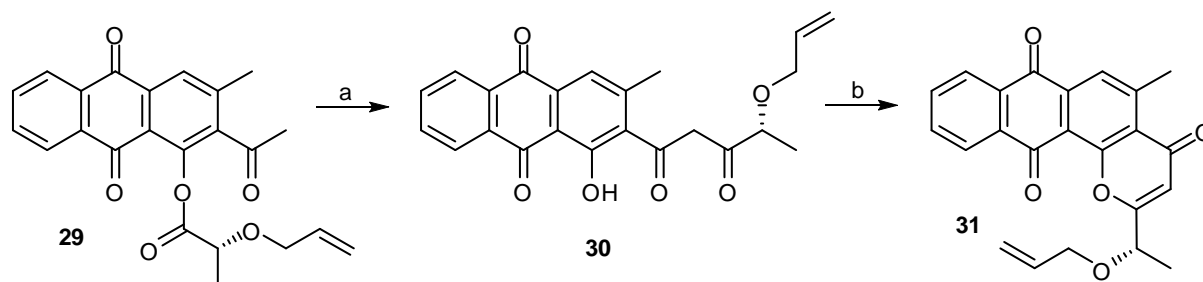


Abbildung 2-3: Umlagerung des Milchsäure-Esters **29** zum 1,3-Diketon **30** unter Erhalt der Chiralität und nachfolgende säurekatalysierte Cyclisierung zum Anthrapyranon **31**.^[68,69]

a) LiH, THF, 53 %; b) TFA, 1 h 0 °C, 20 min 20 °C, 94 %.

Der Ester **29** (Abb. 2-3) wurde über die Baker-Venkataraman-Umlagerung unter Erhalt der Stereochemie in das 1,3-Diketon **30** überführt. Weitere säurekatalysierte Cyclisierung führte zum chiralen Anthrapyranon **31**.^[68] Aufgrund der sterischen Hinderung war es außerordentlich schwierig, sperrigere Gruppen einzuführen. Hypothetische Ester-Derivate **32** (Abb. 2-4), die am C-2-Atom alle Substituenten bereits besitzen, würden nach Umlagerung und Cyclisierung das vorstellbare Anthrapyranon **33** mit chiraler Seitenkette liefern.

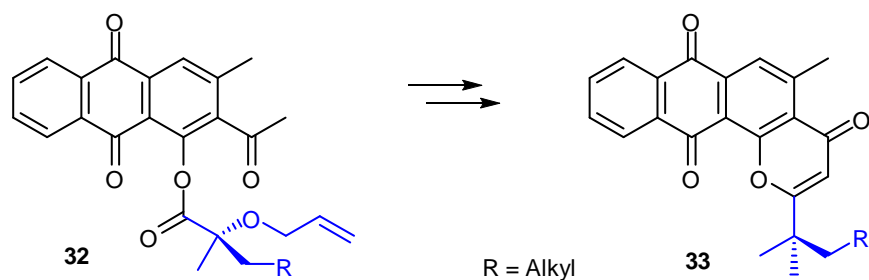


Abbildung 2-4: Hypothetischer Ester-Derivat **32** würde zum chiralen Endprodukt **33** führen.

Mit der Isolierung eines solchen durchaus denkbaren Ester-Derivates **32** wäre dieses eine ideale Totalsynthese von Anthrapyranonen. Doch viele fehlgeschlagene Versuche zwingen zur Aufgabe der Darstellung dieses utopischen Moleküls **32** und es ist gleichzeitig eine Herausforderung, an neuen Molekülstrukturen und deren Totalsynthesen zu forschen. Neben dem bislang durchgeführten linearen Syntheseweg sollte gleichzeitig zukünftig eine konvergente Synthesestrategie in Betrachtung gezogen werden. Vorstellbar wäre eine Basiseinheit, die das Anthrachinon-Grundgerüst aufbaut. Ein weiterer Baustein würde dann die Seitenkette mit der stereochemischen Information enthalten.

2.2 Aufgabenstellung

In dieser Untersuchung ist das Ziel eines ersten Projektes die Identifizierung offenkettiger Substanzen als Intermediate der Biosynthese von Polyketiden, um damit einen Beitrag zur Aufklärung der bislang theoretisch diskutierten Biosynthese zu leisten.

Auf der Grundlage dieser biomimetischen Biosynthese werden in einem zweiten Projekt über den linearen Syntheseweg Anthrapyran-Antibiotika hergestellt und daran Untersuchungen zur Anknüpfung der Seitenkette durchgeführt. Aber, wie bereits in dem Abschnitt der Hintergrundaspekte angeführt, sollte alternativ nach einem neuen konvergenten Syntheseweg gesucht werden, in dem die Problematik der Einführung der chiralen Komponente mit aufgegriffen wird.

2.3 Syntheseplanung

2.3.1 Synthese der offenkettigen Substanzen über Naphthole

Hinsichtlich der biomimetischen Polyketid-Biosynthese über die Verwendung der synthetischen Oligoketide und ihrer Derivate leistete Harris^[70,71,72] wertvolle Pionierarbeiten. Später wurden diese Biosynthese-Nachahmungen von Yamaguchi^[73,74,75,76] et. al. umfangreich erweitert und seitdem ist bekannt, dass das 3-Hydroxyglutarat (**15**) mit überschüssigem Dianion des Acetoacetates in einem Reaktionsschritt zum substituierten Bisnaphthol führt. Eine anschließend selektive Kettenverlängerung am aliphatischen Methylester soll die Grundstruktur des Zwei-Kern-Derivates **35** hervorbringen. Die phenolischen Hydroxy-Gruppen müssten dabei ungeschützt vorliegen, andernfalls würde eine Mischung vieler Nebenprodukte daraus resultieren.

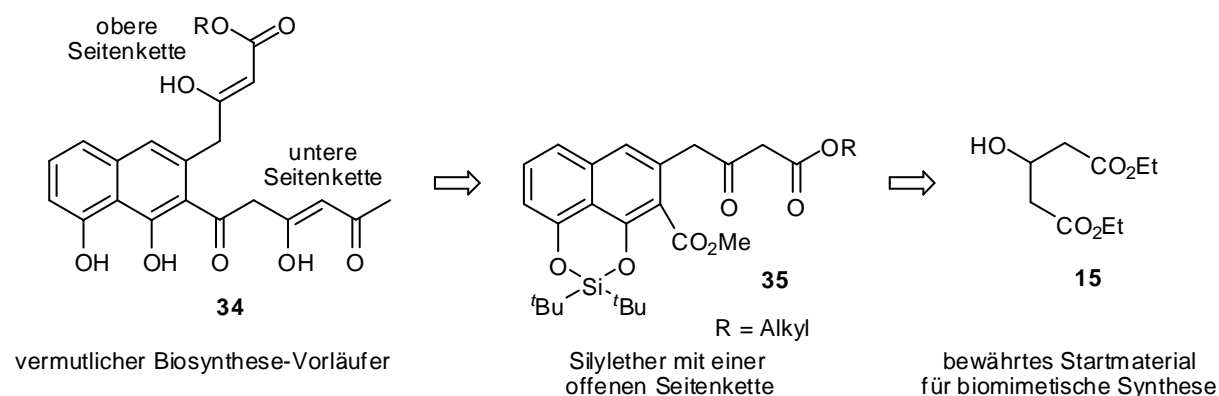


Abbildung 2-5 : Retrosynthese der hypothetischen offenkettigen Verbindung **34** als Intermediate der Biosynthese.

Um die untere Seitenkette einzuführen, müsste am aromatischen Methylester angegriffen werden. Dieses wäre allerdings nur durch das Schützen der phenolischen OH-Gruppen möglich. Bei der Auswahl der Schutzgruppe sollte beachtet werden, dass diese später wiederum unter neutralen Reaktionsbedingungen entfernt werden kann. Diese Biosynthese-Vorläufer sind extrem instabil und neigen leicht zu spontanen Aldol-Cyclisierungen. Bestens geeignet wären daher Silylschutzgruppen, die sich sehr selektiv und unter recht milden Bedingungen entfernen lassen.

2.3.2 Darstellung der Anthrapyran-Antibiotika

Zur Darstellung der Indomycinon-Derivate **36** (Abb. 2-6) werden zwei Synthese-Pfade verfolgt, nämlich die bewährte Synthese über Phenole und die neue Synthese über Naphthole. Die Gemeinsamkeit beider Pfade liegt in der Nutzung des für diese Arbeit grundlegenden 3-Hydroxyglutarates (**15**). Der bislang durchgeführte Weg liefert nach sieben Stufen das einkernige Isocoumarin **22**, wohingegen über den zweiten Syntheseweg das zweikernige Isocoumarin **39** voraussichtlich in 5 Stufen zugänglich sein sollte. Charakteristisch für die lineare Totalsynthese ist das Methoxy-Anthrachinon **37** und für die konvergente Synthese wäre das Anthracen **38** kennzeichnend.

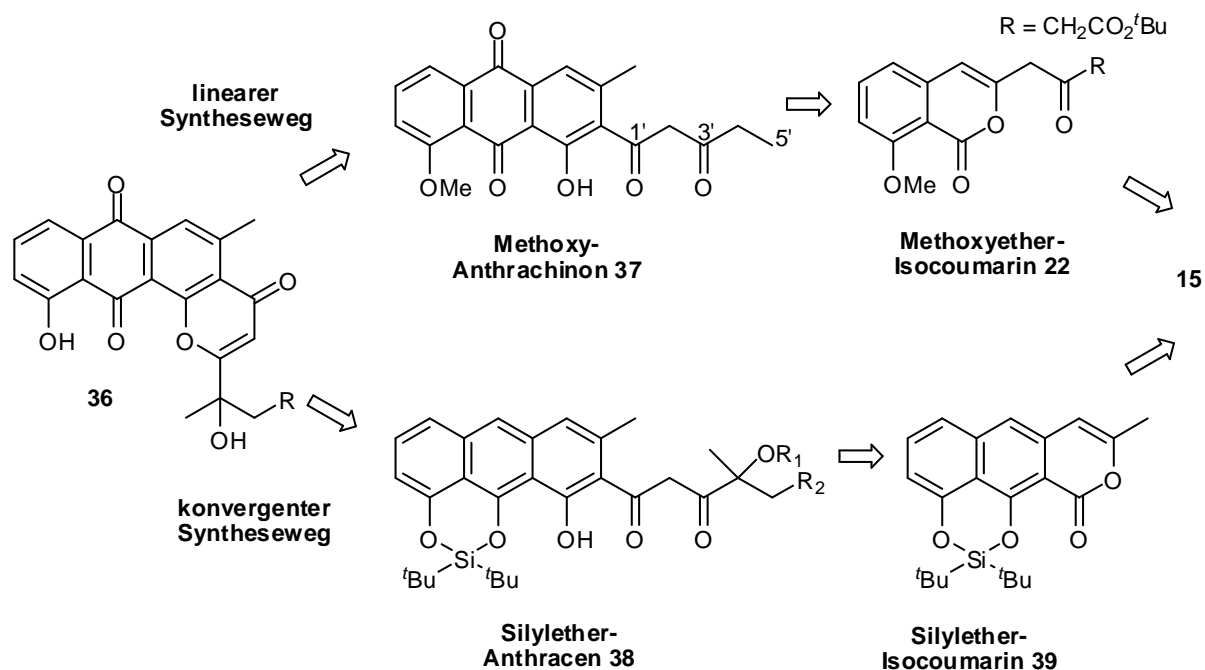


Abbildung 2-6: Retrosynthese über einkernige und zweikernige Isocoumarine **22** und **39**.

Die Darstellung des Methylanthrachinons **26** (Abb. 2-7) sollte vollständig aus der linearen Totalsynthese des γ -Indomycinons übernommen werden. Das darin verwendete 2-Methylbuttersäurechlorid soll hier nun durch das Propionylchlorid ersetzt werden. Zu diesem Zweck dient die aufschlussreiche Synthese der Aklanonsäure von Krohn^[57]. Der resultierende Ester sollte über den charakteristischen Schlüsselschritt der Baker-Venkataraman Umlagerung^[65,66] zur Schlüsselverbindung **40** umgesetzt werden. Nach der säurekatalysierten Cyclisierung mit TFA entstünde ein Pyranon mit einer Ethylseitenkette. Dieses sollte gut gelingen, weil das β -Diketon **37** (Abb. 2-6) an C-4' und C-5' keine Doppelbindung enthält. Sonst würde die Seitenkette separat einen Pyranon-Ring bilden. Im Zusammenhang der Totalsynthese des Kidamycinon-Aglycons von Hauser und Rhee^[77] wurde dieses beobachtet. Nach Entschützung des Methylethers^[78] sollte die phenolische OH-Gruppe als Ester geschützt werden. In Frage kämen hier erstrangig der Acetyl-Ester (Ac-Ester), doch als weitere Option sollte der Valeryl-Ester (Val-Ester) offengehalten werden. Vermutlich könnten die Acetyl-Ester in einigen Lösungsmitteln wie z. B. CH_2Cl_2 , CCl_4 oder THF etwas schwer löslich sein. Dieses wurde im Zusammenhang der Diplomarbeit an analogen Verbindungen beobachtet. Die lineare lange Alkylkette des Val-Esters dagegen sollte die Löslichkeit deutlich verbessern. Die Position C-1' der Ethylgruppe der Schlüssel-Verbindung **40** stellt einen aussichtsreichen Anhaltspunkt zur Anknüpfung unterschiedlichster Seitenketten dar (Abb. 2-7). Vorbereitend für eine Wittig-Reaktion könnte diese Ethylgruppe über eine radikalische Bromierung halogeniert werden. Entsprechend den Wittig-Reaktionsbedingungen würde das Bromierungsprodukt mit Triphenylphosphin (PPh_3) zum Phosphoniumsalz umgesetzt werden. Im basischen Milieu könnte das Phosphoniumsalz deprotoniert werden und würde in Anwesenheit eines Aldehydes wie z. B. Butyraldehyd dieses angreifen, um somit das Indomycinon-Derivat **41** zu bilden. Die zu erwartende Doppelbindung an dem C-1'-Anknüpfungspunkt könnte epoxidiert und diese wiederum geöffnet werden, um folglich diverse Indomycinon-Derivate hervorzu bringen. Während die entstehenden C_4 - bzw. C_6 -Seitenketten durch den Einsatz der jeweiligen Aldehyde definiert werden, könnte alternativ dazu zunächst eine Methylen-Gruppe an diesen C-1'-Punkt geknüpft werden, so dass die weitere Schlüsselverbindung **42** hervorgeht. Zur Epoxidierung dieser Doppelbindung eignen sich generell Persäuren wie z. B. mit *m*-CPBA. Zum Testen des Epoxidierungs-Potentials dieser Doppelbindung empfiehlt sich *m*-CPBA, auch wenn sich daraus ein racemisches Gemisch bildet. Danach kann gezielt mit geeigneten Katalysatoren enantioselektiv epoxidiert werden. Nach Epoxidierung dieser Doppelbindungsstelle sind zur Darstellung diverser Indomycinon Derivate vielfältige Synthesewege möglich.

Sowohl Grignard-Reagenzien und auch Cuprate reagieren sehr empfindlich auf solche Stoffklassen. Sie können somit gezielt terminal geöffnet werden.

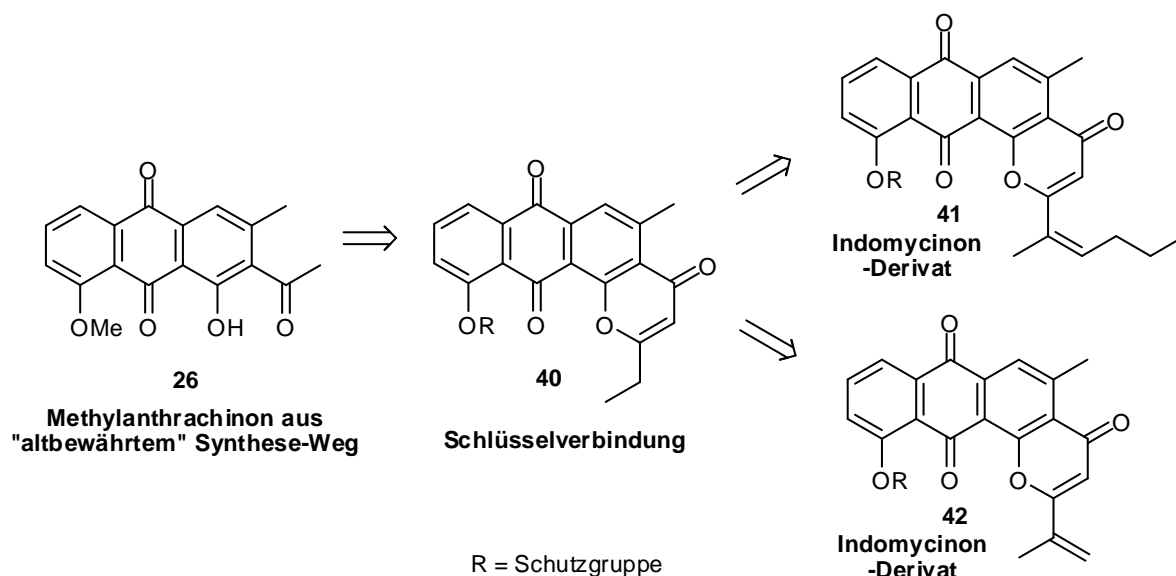


Abbildung 2-7: Geplante Darstellung der Indomycinon-Derivate **41** und **42** über den linearen Syntheseweg.

Im Hinblick auf die konvergente Synthesestrategie soll das zweikernige Isocoumarin **39** von einem durchaus vorstellbaren Acetylaceton-Derivat **43** (Abb. 2-8) angegriffen werden und das Anthracen **44** hervorbringen. Da diese Derivate **43** weder kommerziell verfügbar noch bisher synthetisch zugänglich sind, wird es eine interessante Aufgabe sein, unter Mitbeachtung der Stereochemie, solche Acetylaceton-Derivate herzustellen und desweiteren deren Reaktionsverhalten näher zu studieren.^[79] Frater^[80] und Seebach^[81] haben die Überführung von α -Hydroxysäuren wie L-Milchsäure (**48**) in die entsprechenden Oxolane und deren hoch stereoselektive Alkylierungen untersucht. Tietze^[82] hat diese Methode genutzt, um einen Synthese-Baustein mit der Alkylseitenkette des δ -Indomycinons darzustellen. Auch in unserem Arbeitskreis wurde der Baustein des 1,3-Dioxolans zur Festlegung der Stereochemie eingesetzt.^[83] Die Acetylaceton-Derivate **43** könnten auch ausgehend von der L-Milchsäure (**48**) hergestellt werden. Das Oxolan **47a** sollte stereoselektiv zum Oxolan **46** alkyliert werden (Abb. 2-8). Mit NaOMe ließe sich das Oxolan **46** in den α -Hydroxymethylester überführen, dessen OH-Gruppe dann als Benzylether **45** geschützt werden könnte.

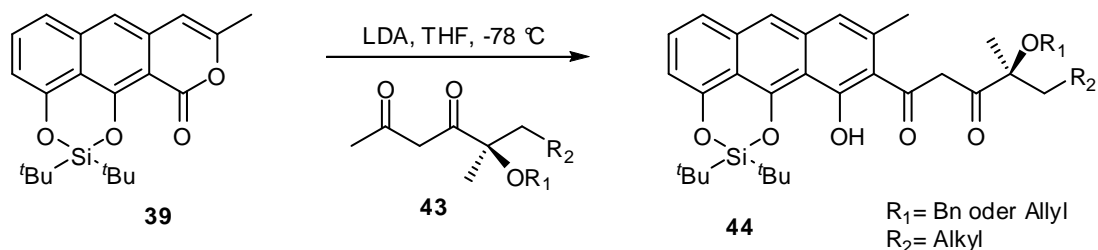


Abbildung 2-8: Dianion-Reaktion mit hergestelltem Acetylaceton-Derivat **43**.

Nach der Dianion-Reaktion des *tert*-Buylacetoacetates mit dem Methylester **45** würde zunächst eine Tricarbonylverbindung ähnlich **89** (Abb. 3-16) anfallen, die dann mit TFA verseift und decarboxyliert werden kann, um schließlich das Acetylaceton-Derivat **43** zu liefern. Das am einfachsten zugängliche Acetylaceton-Derivat wäre Verbindung **49**. Herstellen ließe sich diese Verbindung **49** aus der racemischen 2-Hydroxy-2-methylbuttersäure (**50**). Diese kommerziell erhältliche Buttersäure **50** könnte direkt zum Oxolan umgewandelt werden. Das α -C-Atom enthält bereits den Methyl- und Ethylrest, welche zusammen die C_4 -Alkylseitenkette des γ -Indomycinons widerspiegeln. Zur Darstellung des chiralen Acetylaceton-Derivates **49**, müsste das racemische Gemisch der 2-Hydroxy-2-methylbuttersäure (**50**) zunächst getrennt werden. Wie an dieser Stelle die Problematik der Racemattrennung gelöst wird, wird näher im folgenden Kapitel **3.2.2** dargelegt.

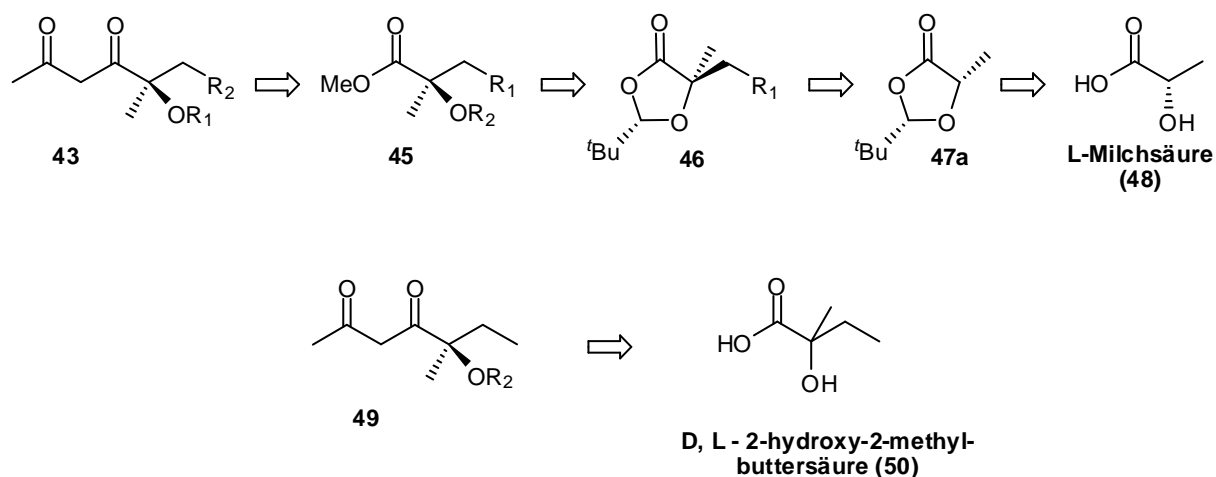


Abbildung 2-9: Mögliche Darstellung der Acetylaceton-Derivate **43** und **49**.

3 Durchführung und Diskussion

Im vorangegangenen Abschnitt wurden Synthesepäne für beide Projekte aufgestellt. Relevante praktische Methoden bzw. alternative theoretische Methoden zur Gewinnung von Zwischenstufen und Grundbausteinen wurden zusammengetragen, um einen ersten Überblick des Konzeptes dieser Arbeit zu geben. In diesem Kapitel werden ausführlich geplante sowie tatsächlich durchgeführte Arbeiten zur Gewinnung von offenkettigen Substanzen und Totalsynthesen der Gruppe der γ -Indomycinone detailliert diskutiert.

3.1 Untersuchungen zur Synthese von offenkettigen Substanzen

Entsprechend dem Yamaguchi-Protokoll^[73,74] dient der 3-Hydroxyglutarsäurediethylester (**15**) als Startmaterial für die gesamten Synthesen der hier vorliegenden Untersuchungen. Wie bekannt, führt dieses Startmaterial mit überschüssigem Dianion des Methylacetoacetates in einem Reaktionsschritt zum substituierten Bisnaphthol **51** (Abb. 3-1). In Anwesenheit vom *tert*-Butylanion, welches sowohl als Base als auch als Reagenz wirkt, bilden sich zunächst die beiden Phenolate, die praktisch in situ den aromatischen Methylester über Resonanz vor einem Angriff schützen. Dieses führt dazu, dass selektiv nur der aliphatische Methylester angegriffen wird und das kettenverlängerte Produkt **52a** in exzellenter Ausbeute von 96 % anfällt.

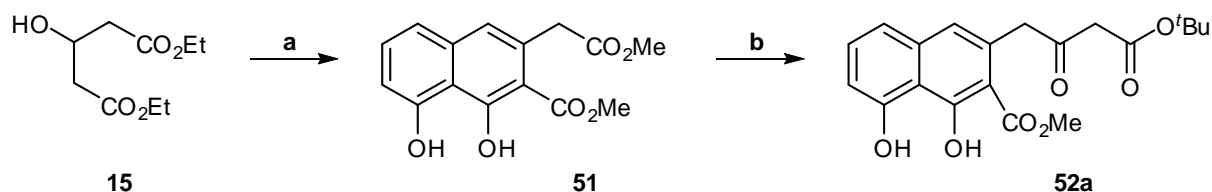


Abbildung 3-1 : Synthese des kettenverlängerten *tert*-Butylesters **52a**:

a) 1. NaH, *n*-BuLi, MAA, THF, -10 °C, 2. Ca(OAc)₂, MeOH, 57 %; b) LDA, TBA, THF, -78 °C, 96 %.

Der *tert*-Butylester **52a** wird zunächst mit NEt₃ in CH₂Cl₂ unter Rückfluss lactonisiert. Dieses gelingt nahezu quantitativ, woraus Lacton **53a** hervorgeht (Abb. 3-2). Die beiden phenolischen OH-Gruppen können mit derselben Base NEt₃ und Di-*tert*-butyl-dichlorosilan in Acetonitril zum Silylether **54a** mit einer Ausbeute von 91 % geschützt werden. Analog dazu kann der Methylester **53b** nach dem gleichen Verfahren zu **54b** in einer Ausbeute von 89 % umgeformt werden. Die separate Lactonisierung und Schützung ist demnach aber auch in einem Schritt durchführbar. So sollte erwartungsgemäß bei direkter Zugabe von NEt₃ und Di-*tert*-

butyl-dichlorosilan in Acetonitril der Silylether **54a** entstehen. Überraschenderweise bildet sich der Silylether **54a** nur zu 27 % und unerwartet liegt der Silylether **55a** zu 68 % vor. Versuche, den Silylether **55a** zu lactonisieren, blieben erfolglos. Der Silylether **55a** ist so stabil, dass selbst bei einem großen Überschuss an Base die Lactonisierung zum Silylether **54a** nicht erfolgt. Beide Silylether **54a** und **55a** sind gut geeignet für weitere Reaktionen, an denen an der aromatischen Carbonyl-Gruppe eine Kettenverlängerung erfolgen soll. Die aus der Natur isolierten Verbindungen liegen häufig als Methylester oder Carbonsäuren vor. Eine Umesterungsreaktion sollte trivial sein.^[84,85] Doch wird der *tert*-Butylester **52a** in die Carbonsäure **G** (Abb. 3-9) überführt, so neigt diese β -Ketocarbonsäure **G** leicht dazu, zum Keton **77** zu decarboxylieren. Die idealste Lösung ist eine direkte Umesterung vom *tert*-Butylester zum Methylester. Dieses wurde im Zusammenhang der Totalsynthese des antiviralen Agents S2502 und S2507 von Krohn und Mitarbeitern beobachtet.^[86] So kann der Methylester **52b** ausgehend vom ungeschützten *tert*-Butylester **52a** direkt mit BBr_3 und MeOH bei 0 °C in einer Ausbeute von 92 % gewonnen werden (Abb. 3-2). Analog den *tert*-Butylester-Derivaten (**53a**, **54a**, **55a**) können die Methylester-Derivate (**53b**, **54b**, **55b**) prinzipiell genauso hergestellt werden. Bei der direkten Zugabe von NEt_3 und Di-*tert*-butyl-dichlorosilan in Acetonitril wird erfreulicherweise neben den Silylether-Derivaten **54b** und **55b** zusätzlich der erhoffte *bis*-Silylether **56** zu 16 % isoliert.^[87,88]

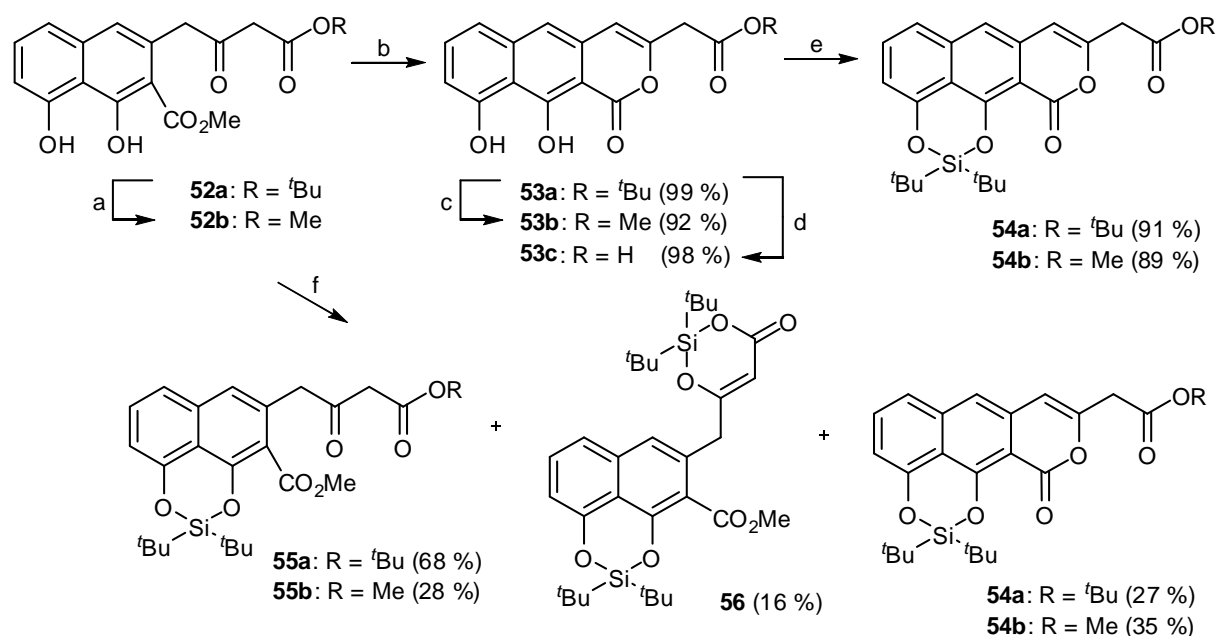


Abbildung 3-2 : Darstellung der Silylether-Derivate **53a**, **53b**, **54a**, **54b**, **55a**, **55b** und **56**.

a) BBr_3 , CH_2Cl_2 , MeOH, 84 %; b) NEt_3 , CH_2Cl_2 , 99 %; c) 1. BBr_3 , CH_2Cl_2 , 2. MeOH, 0 °C, 92%; d) TFA, CH_2Cl_2 , 98%; e) NEt_3 , $\text{Cl}_2\text{Si}(\text{tBu})_2$, Acetonitril; f) NEt_3 , $\text{SiCl}_2(\text{tBu})_2$, Acetonitril.^[73a]

Diese fünf als Silyl-Ether geschützten Verbindungen **54a-56** repräsentieren ein breites Funktionalitäten-Spektrum, an denen die Kettenverlängerungsreaktionen mit dem Dianion von Acetylaceton ausgiebig untersucht werden kann. Sowohl bei der Umsetzung der beiden Lactone **54a** und **54b** als auch der offenkettigen Ester **55a** und **55b** mit dem Dianion des Acetylacetons entstehen zwei sehr interessante Arten von Produkten, nämlich die in überwiegender Menge entstehenden tetracyclischen Hemiacetale **58a** (ca. 80%), Spurenanteile von **58b** (in Analogie zu **58a** analysiert) und den Ketoestern **57a** und **57b** (ca. 20%) (Abb. 3-3). Die aliphatischen Seitenketten in den Verbindungen **54a-55b** können deaktiviert werden, sodass nur die aromatische Methylestergruppe bzw. die cyclische Carbonylgruppe angegriffen wird. Dies ist in der Tat der Fall, wenn die aliphatische *tert*-Butylester-Kette bzw. aliphatischen Methylester-Kette zuerst mit NaH versetzt wird. Auf diese Weise werden die C-H-aciden H-Atome deprotoniert und automatisch diese Kette vor einem nucleophilen Angriff geschützt. Der direkte Angriff der Acetylaceton-Dianionen führt vorläufig zu den Intermediaten **F**, welche als Silyl-ether geschützte Strukturen repräsentieren, die den Zielmolekullen (Target) **D** (Abb. 2-1) sehr verwandt bzw. ähnlich sind.

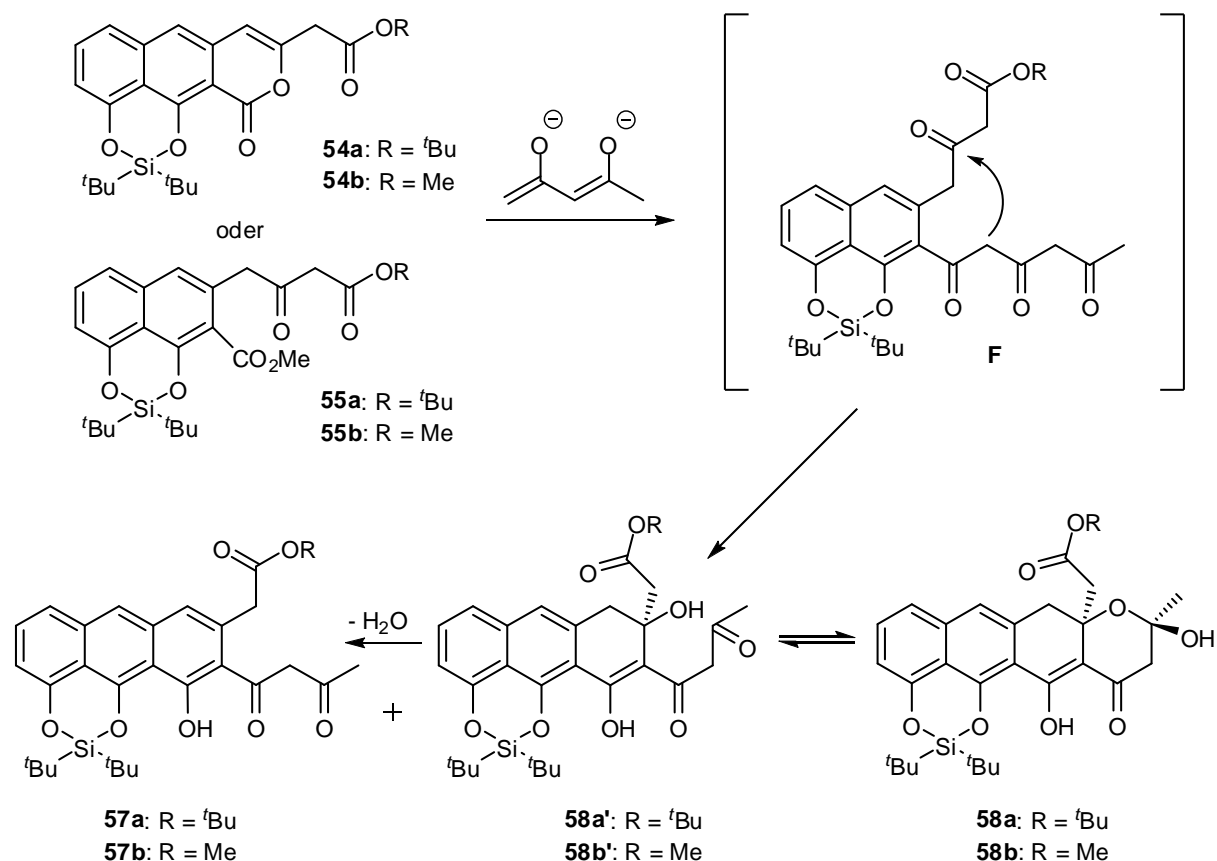
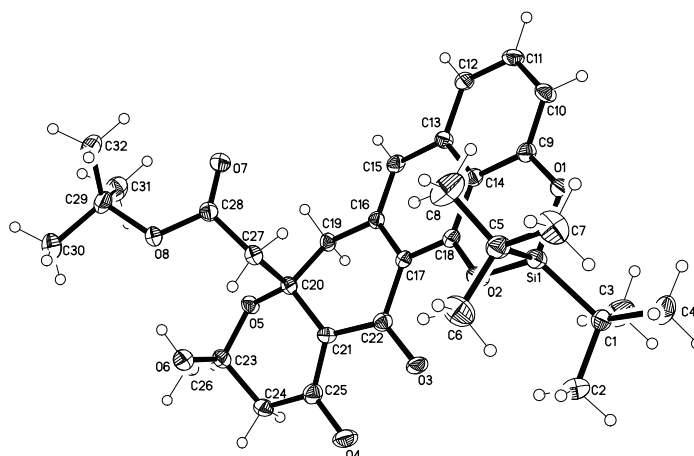


Abbildung 3-3: Reaktion von Acetylaceton-Dianion mit den Estern **54a-55b** zur Darstellung vom tetracyclischen Hemiacetal **58a** und **58b** und vom tricyclischen Ester **57a** und **57b**.

Selbst unter so milden Bedingungen, wie bei der Aufarbeitung mit Essigsäure bei tiefer Temperatur, ist die spontane Cyclisierung des Targets **F** unvermeidbar und dieses führt zunächst zu den tertiären Alkoholen **58a'** und **58b'**, welche auch als Hemiacetal-Formen **58a** und **58b** im Gleichgewicht vorliegen. Dieses Gleichgewicht ist anhand der Signale im NMR-Spektrum zu erkennen und wird aber auch in dem typischen dünnenschichtchromatographischen Laufverhalten wiedergefunden. Während die hauptsächlich vorliegenden Produkte **58a'** und **58b'** über die gesamte DC schleifen, sind die Nebenprodukt **57a** und **57b** als klare Punkte zu erkennen. Die im Gleichgewicht vorliegenden Tautomere verursachen komplexe NMR-Spektren, welche eine Strukturaufklärung mittels dieser Analysenmethode verhindern. Erfreulicherweise kristallisiert aber das Hauptprodukt **58a** und eine Einkristall-Röntgenstrukturanalyse (**Figur 1**) enthüllt die eindeutige Stereochemie der Hemiacetalstruktur **58a** (Abb. 3-3), in der beide Alkylseitenketten auf derselben Seite des Moleküls wiederzufinden sind.



Figur 1: Röntgenstruktur des Hemiacetals **58a**.

Die Produkte **58a'** und **58b'** bilden über eine Eliminierung von Wasser langsam quantitativ die thermodynamisch stabileren Anthracen-Triole **57a** und **57b**. Diese Anthracen-Derivate haben eine erstaunliche Ähnlichkeit mit der Aklanonsäure (**14**) (Abb. 3-4), einem Nebenprodukt in der Biosynthese von Anthracyclin-Antibiotika. Aklanonsäure (**14**) wird von den Pilzstämmen *Streptomyces galilaeus* und *Streptomyces peucetius* zu dem Anthracyclin Aklavinon (**59**) umgewandelt. Tatsächlich sind es mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht die Anthraquinone, sondern vielmehr die phenolischen tricyclischen Anthracene, welche die frühen Intermediate in der Anthracyclin-Biosynthese darstellen. Wie dem auch sei, in Anbetracht der

den tricyclischen Anthracenen ähnlichen Verbindungen **57a** und **57b**, ist es sehr zufriedenstellend, diese silylgeschützten Vorläufer hergestellt zu haben. Der auserkorene Methylester **57b** wird für Fütterungsexperimente eingesetzt. Es wird hoch interessant sein, herauszufinden, ob die Annahme, dass diese wirklich die wahren frühen Intermediate der Biosynthese sind, auch experimentell begründet und gefestigt werden kann.

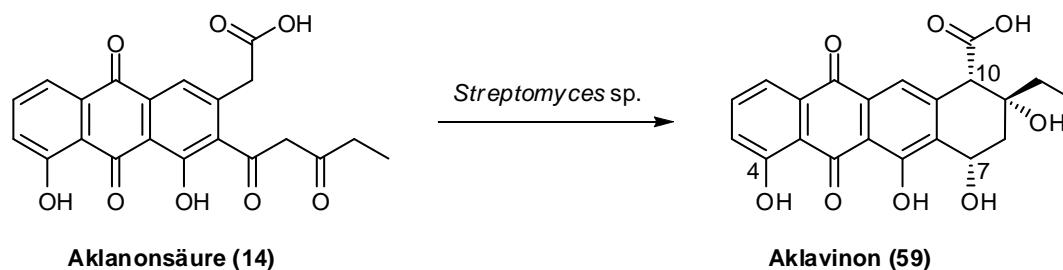


Abbildung 3-4: Umwandlung der Aklanonsäure (**14**) zu Aklavinon (**59**) mit *Streptomyces galilaeus* und *Streptomyces peucetius* Stämmen.^[57,58]

Die erfolgreiche Synthese des Hemiacetals **58a** und somit auch des Anthracentriols **57a** lässt erahnen, wie nahe man dem Ziel zur Darstellung der Biosynthese-Vorläufer gekommen war. Die zuvor beschriebenen experimentellen Befunde zeigen eindeutig, dass die Cyclisierung dieser offenkettigen Vorläufer auch bei kontrollierter tiefer Temperatur nicht vermieden werden kann. Um dieser unerwünschten Cyclisierung vorzubeugen, gibt es keine Alternative außer dem Schutz der Ketoesterseitenkette vorzugsweise als Di-*tert*-butylsilyether. In der Tat ist die Verwendung der Silylschutzgruppe ein entscheidender Bestandteil der Synthesepaltung. Es wurde experimentell beobachtet, dass der *tert*-Butylester der Seitenkette in den Verbindungen **52a** und **55a** unter den basischen Bedingungen zu stabil ist, sodass keine Umesterung erfolgen kann. Aber es ist unserem Arbeitskreis gelungen den bis-Silylether **56** ausgehend vom Methylester **52b** herzustellen, wenn auch die bescheidene Ausbeute nur bei 16 % liegt (Abb. 3-2). Diese geringe isolierte Menge sollte jedoch genügen, um die Reaktion zwischen dem bis-Silylether **56** und dem Acetylaceton-Dianion zu untersuchen. Unter den zuvor beschriebenen Reaktionsbedingungen durchgeführt, war es höchst zufriedenstellend, ein einziges Produkt zu isolieren, welches als Struktur **60** mittels NMR-Spektroskopie identifiziert wurde (Abb. 3-5).

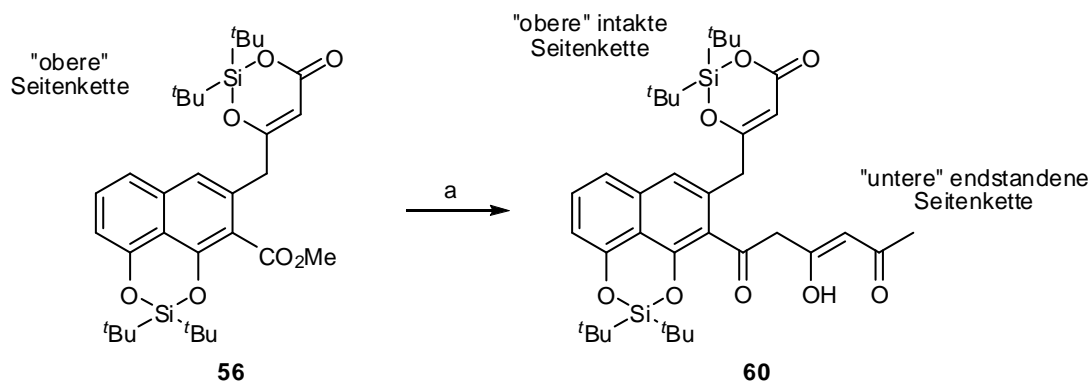


Abbildung 3-5: Darstellung der bis-silylgeschützten Form **60** ausgehend vom bis-Silylethers **56** mit dem Dianion von Acetylaceton.

Im ¹H-Spektrum sind die Peaks der intakten silylgeschützten Seitenkette wiederzufinden, während das Signal des aromatischen Methylesters bei 3.79 ppm verschwunden ist und zudem für die entstandene „untere“ ungeschützte Seitenkette neue Signale hinzugekommen sind. Diese untere Seitenkette wiederum unterliegt naturgemäß einer Tautomerie, wobei zwei Enolformen existieren, die auch hier wieder im NMR-Spektrum zu sehen sind.

3.2 Untersuchungen zur Synthese von Anthrapyran-Antibiotika

3.2.1 Linearer Syntheseweg über Phenole

Die in den letzten Jahren in unserem Arbeitskreis^[63] bewährte lineare Synthese des *rac*- γ -Indomycinons, deren Synthesesequenz 18 lineare Stufen beträgt, dient hier als Grundlage aller Überlegungen zur Darstellung weiterer Indomycinon-Derivate, insbesondere der Anknüpfung der Seitenkette, wie bereits im vorangegangenen Kapitel erläutert wurde. Nach der von Yamaguchi^[73,74] beschriebenen Methode wird der Homophthalsäureester **21** ausgehend vom Hydroxyglutarat (**15**) in sechs Stufen gewonnen. Yamaguchi^[73,74] dehydratisierte über einen eher chemischen Weg, indem die Hydroxy-Gruppe des 4-Hydroxycyclohexenons **16** zunächst mit Essigsäureanhydrid und Pyridin in eine gute Abgangsgruppe überführt und dann anschließend diese unter Eliminierung als Essigsäure entfernt (Abb. 3-6) wurde. Allein zur Darstellung von Phenol **18** benötigte Yamaguchi drei Stufen und erzielte eine Gesamtausbeute von ca. 40 %.

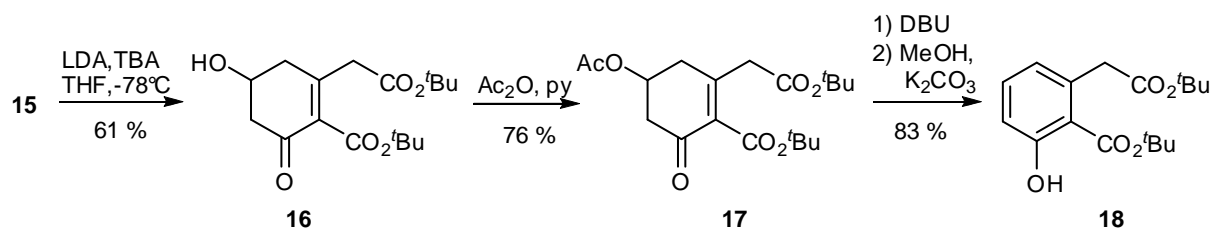


Abbildung 3-6: Reaktionsführung von Yamaguchi^[73,74] zur Darstellung von Phenol **18**.

Die in unserem Arbeitskreis ein wenig veränderte Reaktionsführung (Abb. 3-7) verkürzte vorteilhafterweise die Darstellung des Homophthalsäureesters **21** auf nur vier Stufen und optimierte zudem die Ausbeute an Phenol **18** auf mehr als das Doppelte (87 %). So wurde das nach der Aufarbeitung mit Ca(OAc)₂ in MeOH gewonnene 4-Hydroxycyclohexenon **16** für mehrere Stunden in Toluol mit Molekularsieb unter Rückfluss erhitzt. Das thermisch irreversibel eliminierte Wasser wurde vom Molekularsieb abgefangen und das daraus resultierende Zwischenprodukt verlagerte sein Gleichgewicht auf die Enol-Form, um das aromatisch stabile Phenol **18** mit einer Ausbeute von 87 % hervorzubringen.

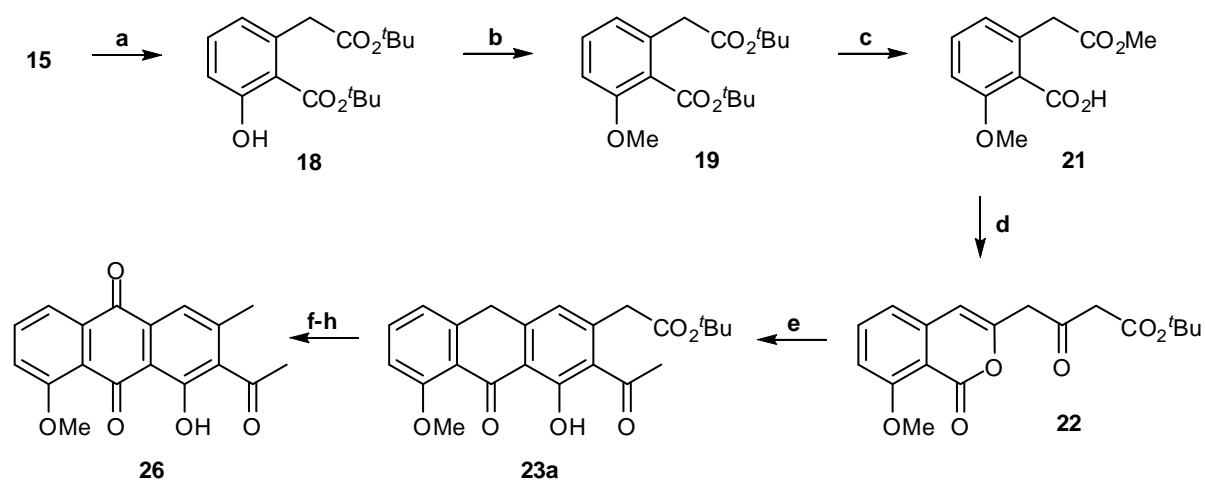


Abbildung 3-7: Synthese des Methylanthrachinons **26**; aufgegriffen aus der Darstellung des *rac*- γ -Indomycinons. a) 1. LDA, TBA, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$; 2. $\text{Ca}(\text{OAc})_2$, MeOH; 3. Toluol, Rückfluss, 87 %; b) MeI, Ag_2O , 96 %; c) 1. TFA, CH_2Cl_2 , 2. MeOH, 93 %; d) LDA, TBAA, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 83 %; e) 1. NaH, THF; 2. LDA, AA, THF, -78°C , 78 %; f) CuBr_2 , THF, O_2 , 94 %; g) TFA, CH_2Cl_2 , 91 %; h) DMF, $40\text{ }^{\circ}\text{C}$, 90 %.

Das so direkt hergestellte Phenol **18** wird mit MeI und Ag_2O zu 96 % in den Methoxyether überführt. Ester werden generell basenkatalysiert verseift (Abb. 3-6). Die *tert*-Butylester hingegen werden säurekatalytisch mit TFA gespalten. Das in situ zugegebene MeOH mono-verestert die aliphatische Carbonsäuregruppe und der Methylester **21** wird mit einer Ausbeute von 93 % erhalten. Die Abwandlung der Veresterungsmethode von Fieser^[89] und Harris^[70,72] führte hier zu höheren Ausbeuten. In zwei sukzessiv folgenden biomimetischen Dianion-Reaktionen wird Anthron **23** (Ausbeute 78 %) über das zuvor isolierte Isocoumarin **22** (Ausbeute 83 %) gewonnen. Dieses stabile Anthron **23a** liegt in einer tautomeren Form als Anthranol **23b** vor und wird mit CuBr_2 in Anwesenheit von Sauerstoff nahezu quantitativ zum Anthrachinon **24** (Ausbeute 94 %) oxidiert, welches dann erneut mit TFA verseift wird (Ausbeute 91%), anschließend in DMF bei $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ decarboxyliert und das Methylanthrachinon **26** bildet. An dieser Stufe angelangt, weicht die Strategie zur Darstellung neuer Indomycinon-Derivate von der bislang durchgeführten Methode bezüglich der γ -Indomycinon-Totalsynthese ab. Anstatt des 2-Methylbuttersäurechlorids kommt hier das Propionsäurechlorid zum Einsatz (Abb. 3-8).^[64,57] Die Nukleophilie-Hürde der stark chelatisierten phenolischen Hydroxygruppe an C-1 in **26** während der Veresterungsreaktion mit dem Propionylchlorid kann durch Zusatz katalytischer Mengen an 4-Dimethylaminopyridin (DMAP) überwunden werden, um Ester **61** mit quantitativer Ausbeute von 98 % zu synthetisieren. Die nachfolgende Baker-Venkataraman Umlagerung^[65,66] als Schlüsselschritt dieser Totalsynthese, wurde

nach Zugabe von LiH zum Ester **61** durch Erhitzen unter Rückfluss herbeigeführt. Das dadurch entstandene Anthrachinon **37** mit β -Diketoseitenkette konnte zu 92 % gewonnen werden. Die folgende Aufgabe bestand darin, das offenkettige β -Diketon **37** in das Anthrapyranon-Grundgerüst zu überführen. Das Lösen in reiner TFA führte zur Cyclisierung und das Methoxy-Indomycinon **62** bildete sich in 76 %iger Ausbeute. Diketon-Derivate wie Verbindung **37**, welche an C-3' und C-4' ungesättigt sind, eignen sich nicht für solche Cyclisierungen. Anstatt der Bildung des Pyranon-Ringes cyclisiert die Seitenkette zu einem externen Ring. Auf der Stufe der Entschützung angelangt, ist von der Totalsynthese des *rac*- γ -Indomycinons bereits bekannt, dass bei Verwendung einer BBr_3 -Lösung ein kernbromiertes Produkt zusätzlich zu dem erwarteten Phenol **63** entsteht.^[63]

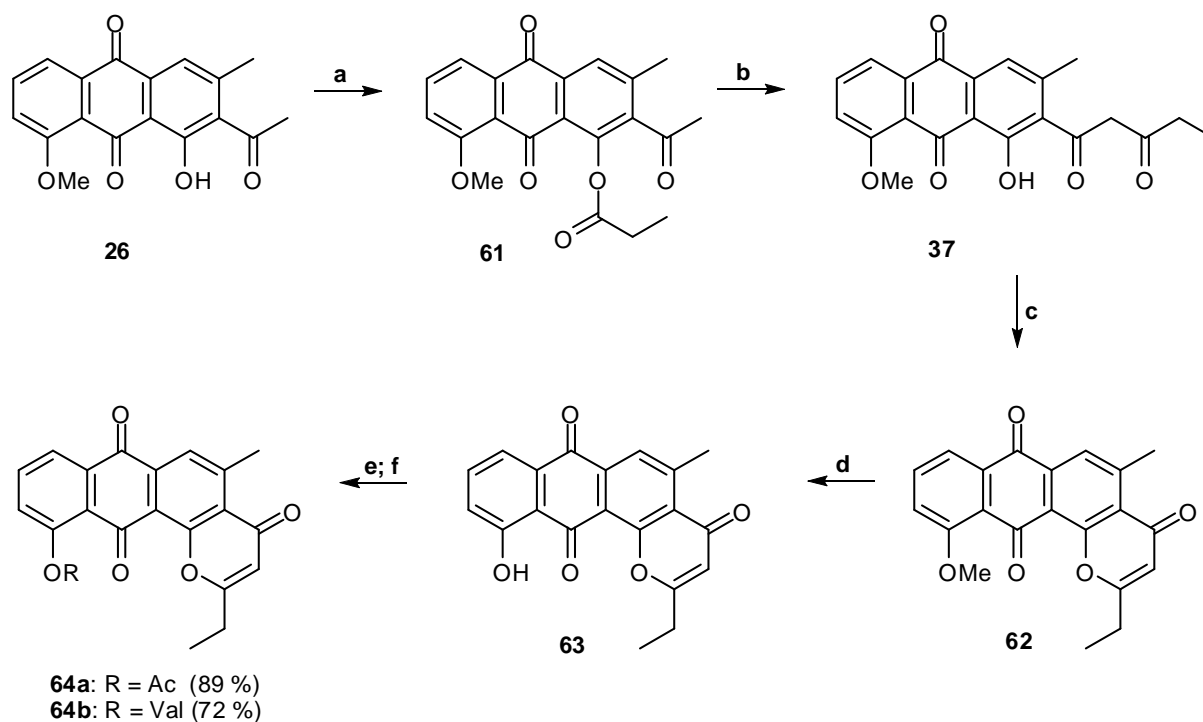


Abbildung 3-8: Synthese der Anthrapyranon-Grundstrukturen **62-64b** über die Baker-Venkataraman Umlagerung von **61** und Cyclisierung von **37**. a) Propionylchlorid, Py, DMAP, CH_2Cl_2 , 98 %; b) LiH, THF, 92 %; c) TFA, 76 %; d) BCl_3 , CH_2Cl_2 , -10°C , 93 %; e) Ac_2O , Py, DMAP, CH_2Cl_2 , 91 %; f) Valerylchlorid, Py, DMAP, CH_2Cl_2 , 72 %.

Üblicherweise entstehen bei der Verwendung von BCl_3 keine Nebenprodukte und vorteilhafterweise wird auch hier Phenol **63** mit einer Ausbeute von 93 % gebildet. Die Acetylierung von Phenol **63** brachte Acetat **64a** in 91 %iger Ausbeute hervor. Anthrachinone sind gewöhnlich in unpolaren Lösungsmitteln schwer löslich. Diese Tatsache trifft auch für das als Acetat geschützte Anthrapyranon **64a** zu. Um die Löslichkeit zu erhöhen, soll anstatt des Acetat-

Restes ein Ester mit längerer unverzweigter Seitenkette eingesetzt werden. Das entsprechende Säurechlorid der Wahl ist das Valerylsäurechlorid, welches nach dem gleichen Versuchsablauf wie bei **64a** eingesetzt wird und Produkt **64b** in 72 % Ausbeute ergibt. Wie erwartet löste sich der Valeryl-Ester **64b** in CCl_4 erheblich besser als der Acetyl-Ester **64a**. Das Ergebnis der radikalischen Bromierung steht im Einklang mit früheren Erfahrungen, dass die beiden Positionen C-1' und C-1'' sehr reaktiv sind und zu zwei Bromierungsprodukten **65a** und **65b** führen (Abb. 3-9).

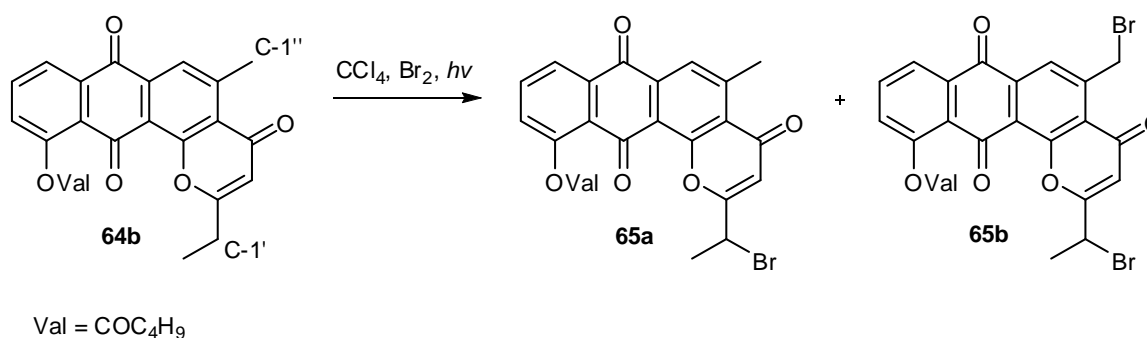


Abbildung 3-9: Radikalische Bromierung von **64b**. CCl_4 , Br_2 , $h\nu$, **65a** (36 %) und **65b** (32 %).

Obgleich der Löslichkeitsfaktor erheblich gesteigert wurde und der Umsatz an Verbindung **64b** zufriedenstellend war, lag das deutlich größere Problem in der Separation von **64b** und dessen Startmaterial **63**. Trotz mehrmaliger säulenchromatographischer Trennung ist es nicht gelungen, Edukt **63** und Produkt **64b** voneinander zu separieren. Erst die Anwendung von präparativen Kieselgelplatten ermöglicht eine Auftrennung dieser Substanzen. Die Trennleistung bei entsprechender Beachtung der Beladung ist hervorragend, doch für größere Mengen reicht die Kapazität solcher Platten nicht aus.^[90,91] Aus praktischer Sicht gesehen ist die Darstellung von Acetat-Ester **64a** vorteilhafter als die der Valeryl-Ester **64b**, auch wenn die Löslichkeit deutlich schlechter ist. Doch dieses kann bei der Bromierungs-Reaktion dadurch umgangen werden, in dem das Volumen an Lösungsmittel (CCl_4) mindestens verdoppelt wird. Dieser Verdünnungseffekt führt erfreulicherweise zu nur einem einzigen Monobromierungsprodukt **66** (Abb. 3-10). Die sekundäre Position der Seitenkette an C-1' wird schneller angegriffen als die Methylgruppe an C-5. Diese Beobachtung stimmt mit der allgemein gültigen Theorie überein.^[76] Die Reaktion wird vorzeitig abgebrochen, um einer zweifachen Bromierung vorzubeugen. Bei einem kleinen Reaktionsansatz konnten Edukt und Produkt auf einer Kieselgelplatte voneinander getrennt werden und eine Ausbeute von 50 % an Monobromierungsprodukt **66** bestimmt werden. Diese Bromide **66a** und **66b** werden mit Triphenylphosphin versetzt und in Toluol unter Rückfluss erhitzt, um eine Ausbeute von 95 % an

dem Phosphoniumsalz **67a** und einer Ausbeute von 93 % von dem Phosphoniumsalz **67b** zu erhalten. Bei größeren Reaktionsansätzen wird das Rohproduktgemisch aus Startmaterial **64b** und Monobromierungsprodukt **66** direkt mit PPh_3 versetzt. Das quantitativ kristallin anfallende Phosphoniumsalz **67** wird abgesaugt und die Mutterlauge wird chromatographisch gereinigt, um das Edukt zurückzugewinnen.

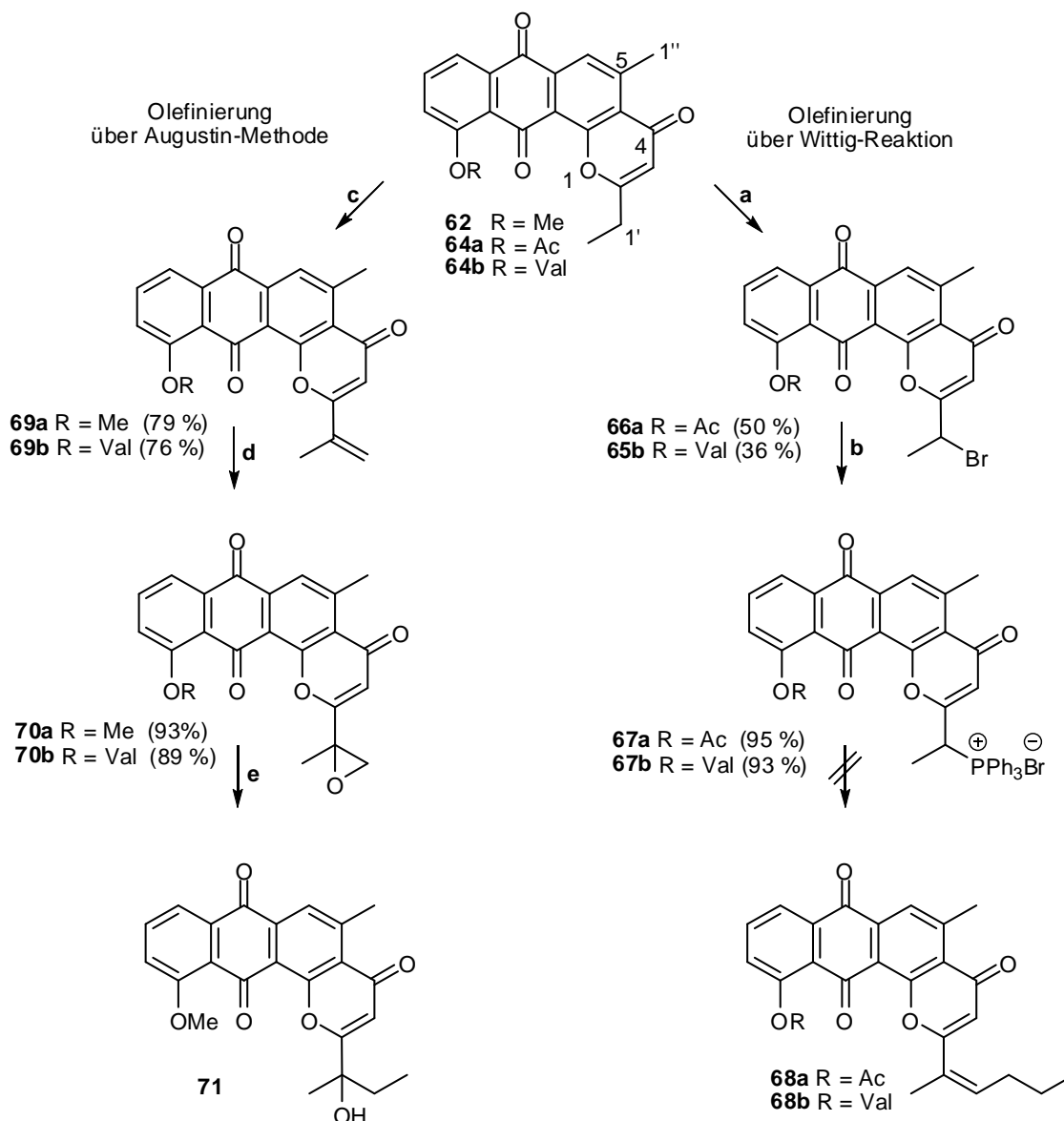


Abbildung 3-10: Geplante Synthese der Indomycinon-Derivate **71** und **68a** und **68b**.

a) Br_2 , CCl_4 , $h\nu$; b) PPh_3 , Toluol; c) BrClCH_2 , Py, DMF; d) *m*-CPBA, CH_2Cl_2 ; CuI, MeLi, THF, -10°C .

Seit der Entdeckung der Wittig-Reaktion zur Darstellung von Olefinen, werden Chemiker mit dem Problem zur Einführung der Stereoselektivität der C-C-Doppelbindung konfrontiert. Zur Erhöhung des *cis*- bzw. des *trans*-Isomer-Anteils wurden zahlreiche Methoden entwickelt. Schlosser und Christmann^[92,93] demonstrierten, dass die *trans*-Alkenbildung durch die Anwe-

senheit von Lithiumsalzen beeinflusst wird. Die Bildung des Ylids unter salzfreien Bedingungen und unter Beachtung der Verwendung von allen Basen außer denen von Lithium liefert überwiegend das *cis*-Isomer. Boden^[94] beschreibt eine durch 18-Krone-6-Ether katalysierte milde Methode zur Gewinnung von *trans*-Alkenen in einer Wittig-Reaktion. Demnach wird das Wittig-Reagenz in Dichlormethan gelöst und bei Raumtemperatur mit Butyraldehyd, K₂CO₃ und 18-Krone-6-Ether versetzt (Abb. 3-10). Die entstehende Verbindung **68** sollte unpolarer sein als das Bromid **66**. Doch nach der DC-Analyse ist kein Produkt entstanden.

Zur Sicherstellung der weiteren Synthese wird parallel zur Olefinierung über die Wittig-Reaktion die Olefinierungsmethode von Augustin^[96,97] eingeschlagen. Aus der Synthese von Gosh^[95] wird die Reaktivität der Seitenkette eines Pyranons ersichtlich. Sein Pyranon enthält eine Methylgruppe, die er in reinem Pyridin unter Rückfluss erhitzen deprotoniert und dieses Produkt dann das Dimethylformamid-dimethylacetal (DMFDMA) angreifen lässt. Aus dieser Reaktion gehen zwei entscheidend wichtige Informationen hervor. Zum Ersten geht zweifellos die Erkenntnis hervor, dass auch die Pyranone **62-64b** mit der Ethylgruppe in Pyridin ein Anion bilden werden. Dieses ist in diesem Fall praktischer handhabbar als der Einsatz von LDA und außerdem läuft man nicht Gefahr bei einem Überschuss die Methylgruppe an C-1' mit zu deprotonieren, was durchaus mit der starken Basen wie LDA selbst bei -78 °C auftritt. Zum Zweiten muss nun nach einer dem Dimethylformamid-dimethylacetal ähnliche Verbindung gesucht werden. Das Kriterium dabei liegt unabweichlich an dem stark polarisierten C-Atom. Solche Verbindungen mit stark polarisiertem C-Atom sind die 1,1-Dihalogenide. Augustin^[96,97,98,99] verwendete diese *gem*-Dibrommethylaromaten in einer Knoevenagel-Doebner-Reaktion, um effizient α,β -ungesättigte Aldehyde darzustellen. Zur Einführung der Methylengruppe müsste ein Dihalogenmethan wie z.B. Diiodmethan, Dibrommethan oder Bromchlormethan eingesetzt werden. Diese werden häufig zum Schutz von zwei benachbarten OH-Gruppen angewendet, sollten aber im Prinzip nach Augustin^[96,97] Olefinierungsprodukte herbeitragen. Die tadellos saubere Olefinierungsreaktion von Pyranon **64b** in Pyridin, mit einer katalytischen Menge DMAP, DMF und Bromchlormethan hat eine quantitative Ausbeute zur Folge (Abb. 3-11). Es ist dabei unwesentlich ob der Val-Ester **64b** oder der Methyl ether **62** eingesetzt werden; beide bilden vorzüglich diese Doppelbindung. Augustin^[96] postulierte den Reaktions-Mechanismus über die Bildung eines Pyridinium-Salzes.

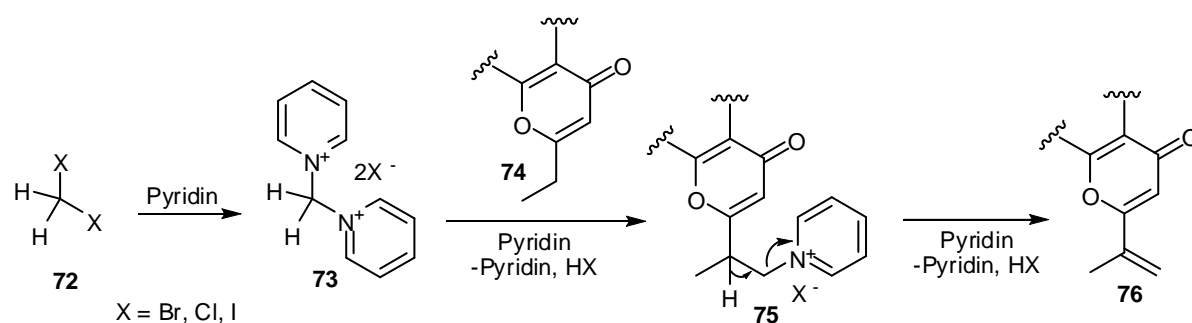


Abbildung 3-11: Postulierter Reaktions-Mechanismus der Olefinierung von Augustin.^[96]

Demnach kann auch angenommen werden, dass die Reaktion über die nucleophile Katalyse zwischen dem bis-Pyridinium-Kation **73** und dem Pyranon **74** abläuft. Das daraus erzeugte mono-Pyridinium-Kation **75** eliminiert unter den basischen Bedingungen Pyridin, sodass die Entstehung der Doppelbindung sich daraus ableitet.^[100,101] Tatsächlich kann dieses bestätigt werden. Nach wenigen Minuten unter Rückfluss fällt ein weißer Feststoff aus, höchstwahrscheinlich ist es das Pyridinium-Salz. Diese Beobachtung gibt Hoffnung, dass sich auch ein Pyridinium-Salz mit Monohalogenalkanen herstellen lassen sollte. Doch die analogen Versuche mit Crotylbromid, Allylbromid und Iodmethan führten zu keinem gewünschten Ergebnis. Daher werden vorerst *gem*-Dihalogenalkane für solche Reaktionen berücksichtigt. Ein weiteres interessantes *gem*-Dihalogenalkan ist das 1,1-Dibromethan, da es direkt die Alkylseitenkette des Kidamycinons **92**^[77] bildet (Abb. 4-3). Aus der Reaktion des Ethylpyranons **62** mit 1,1-Dibromethan gehen unerwartet drei unpolare Produkte hervor. Dieses wurde dünn-schichtchromatographisch beobachtet. Da die Zeit nicht mehr ausreicht hat, um diese Produkte zu isolieren und zu identifizieren, werden diese im Experimentellen Teil vorläufig nicht mitaufgeführt.

Nun kommt der spannende Moment der Epoxidierung mit *m*-CPBA, um das Epoxidierungspotential der Doppelbindung von Pyranon **69a** zu testen. Diese racemische Epoxidierung liefert das etwas polarere Epoxid **70a** in 93 % Ausbeute. In Analogie dazu wird Olefin **69b** zu 89 % zum Epoxid **70b** umgesetzt. In der Tat ist nun mit dem synthetisierten Epoxid das Tor zur Darstellung unterschiedlichster Indomycinon-Derivate weit geöffnet. Mit der enantioselektiven Epoxidierung^[102] sind folglich chirale Indomycinon-Derivate zugänglich. Doch die praktischen Versuchsansätze zur enantioselektiven Epoxidierung mit TBHP und *N*-Benzylcinchoniumchlorid^[103] belehrt eines Besseren. Es wurde bislang noch kein enantioselektives Epoxid isoliert.

Die racemischen Epoxide jedoch können mit Grignard-Reagenzien oder Cupraten^[104,105] geöffnet werden. Für die Cuprat-Reaktion des Ethylanthrapyranons **70a** wurde das Cuprat-

Reagenz separat hergestellt. Dazu wurde CuI in THF vorgelegt und dann mit MeLi bei $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ versetzt. Die klar gewordene Cuprat-Lösung wurde vorsichtig bei $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ zum Epoxid zuge-
tropft. Erwartet wird ein polareres Produkt, da generell die Alkohol-Funktion weitaus polarer
ist als die Epoxid-Funktion. Doch überraschenderweise ist nach der dünnschichtchroma-
tographischen Untersuchung ein unpolares Produkt entstanden. Vermutlich könnte in situ
eine Eliminierung des Wassers stattgefunden haben. Das resultierende Kidamycinon **92**
(Abb. 4-3) könnte vorhergesagt unpolarer sein als das Epoxid. Zeitlich bedingt konnte dieses
noch nicht bestätigt werden. Dieses gilt es in Kürze zu identifizieren und bzw. zu charaktéri-
sieren. Vor allem die Isolierung des β -Indomycinons rührt von der Reaktion des Epoxids **70a**
bzw. mit der allylischen Cu-Spezies von Lipshutz.^[106,107] Diese noch nicht umgesetzten Ver-
suche werden in Kapitel 4 ausführlicher beschrieben.

3.2.2 Konvergenter Syntheseweg über Naphthole und Acetylaceton-Derivat

Alternativ zum Synthese-Weg über die Phenole in Kapitel 3.2.1 wird gleichzeitig auch die
Synthese über Naphthole verfolgt. Das von Yamaguchi^[74,75] in zwei Stufen dargestellte ket-
tenverlängerte Produkt **52a** leistete hervorragende Dienste bei der Synthese von offenkettigen
Strukturen zur Untersuchung der Biogenese-Vorläufer. Auch zum Aufbau des Anthrachinon-
Grundgerüsts eignet sich diese Verbindung bestens. Der *tert*-Butylester wird mit TFA nahe-
zu quantitativ zur β -Ketocarbonsäure **G** umgesetzt, welche weiter vollständig in DMF bei
 $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ decarboxyliert und als Keton **77** anfällt (Abb. 3-9).

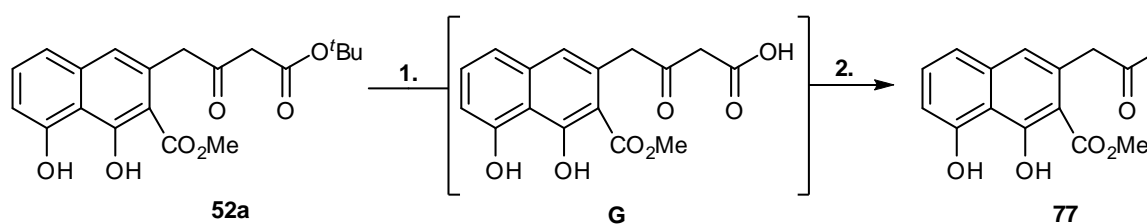


Abbildung 3-12: Synthese von Keton **69**. 1. CH_2Cl_2 , TFA, 2. DMF, $40\text{ }^{\circ}\text{C}$, 97 %.

Durch Zugabe von NEt_3 in Dichlormethan lactonisiert Verbindung **77** mit einer Ausbeute von
94 % zum Isocoumarin **78** (Abb. 3-13). Die beiden OH-Gruppen können unter basischen Re-
aktionsbedingungen mit Di-*tert*-butyldichlorosilan in DMF zu 92 % Ausbeute als Silyl-
lether **39** geschützt werden. Bei gleichzeitiger Zugabe von NEt_3 und Di-*tert*-

butyldichlorosilan werden in Analogie zur Silylierung von **52a** und **52b** aus dem Keton **77** das bereits bekannte Isocoumarin **39** zu 13 % und das erwartete silylierte Produkt **79** zu 76 % isoliert. Auch an diesen Verbindungen **78**, **39** und **79** kann ausgiebig die Dianion-Reaktion untersucht werden. Da das Lactonsystem des Isocoumarins **78** sehr reaktiv ist, erfolgt der Angriff am Carbonyl-C-Atom des Lactons durch ein Anion bzw. Dianion sogar am ungeschützten Isocoumarin **78**. Mit einem großen Überschuss an Dianion von Acetylaceton ist es in der Tat möglich, gezielt an der Lacton-Carbonylgruppe anzugreifen (Abb. 3-11). Nach der dünn-schichtchromatographischen Untersuchung hat sich das Edukt **78** vollständig umgesetzt. Doch statt des erwarteten tricyclischen System **H** wurde interessanterweise das zum Anthrachinon oxidierte Produkt **80** isoliert. Bei den ähnlichen tricyclischen Verbindungen wie den tautomeren Strukturen der Anthrone **23a** und Anthranole **23b** (Abb. 3-8) wurde diese Oxidation erst nach längerem Stehen an der Luft beobachtet. Der Schutz als Methoxyether des äußeren Rings führt dazu, dass diese Tautomere stabil sind und erst unmittelbar nach Zugabe von CuBr_2 zum Anthrachinon **26** oxidieren.

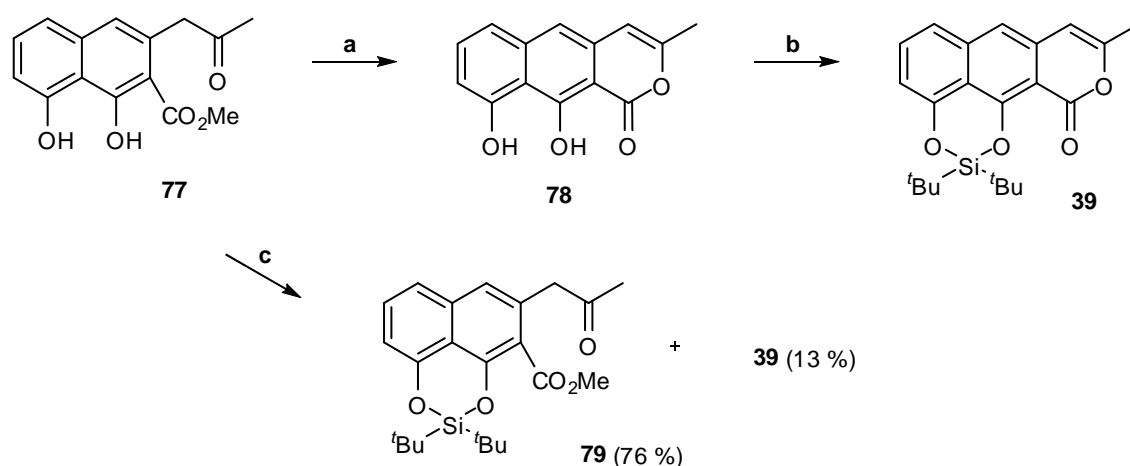


Abbildung 3-13: Isocoumarine **78**, **39** und Silylether **79** geeignet für Anion- bzw. Dianion-Reaktionen.

a) CH_2Cl_2 , NEt_3 , 94 %; b) DMF, NEt_3 , DTBDCS, 92 %; c) DMF, DTBDCS, NEt_3 .

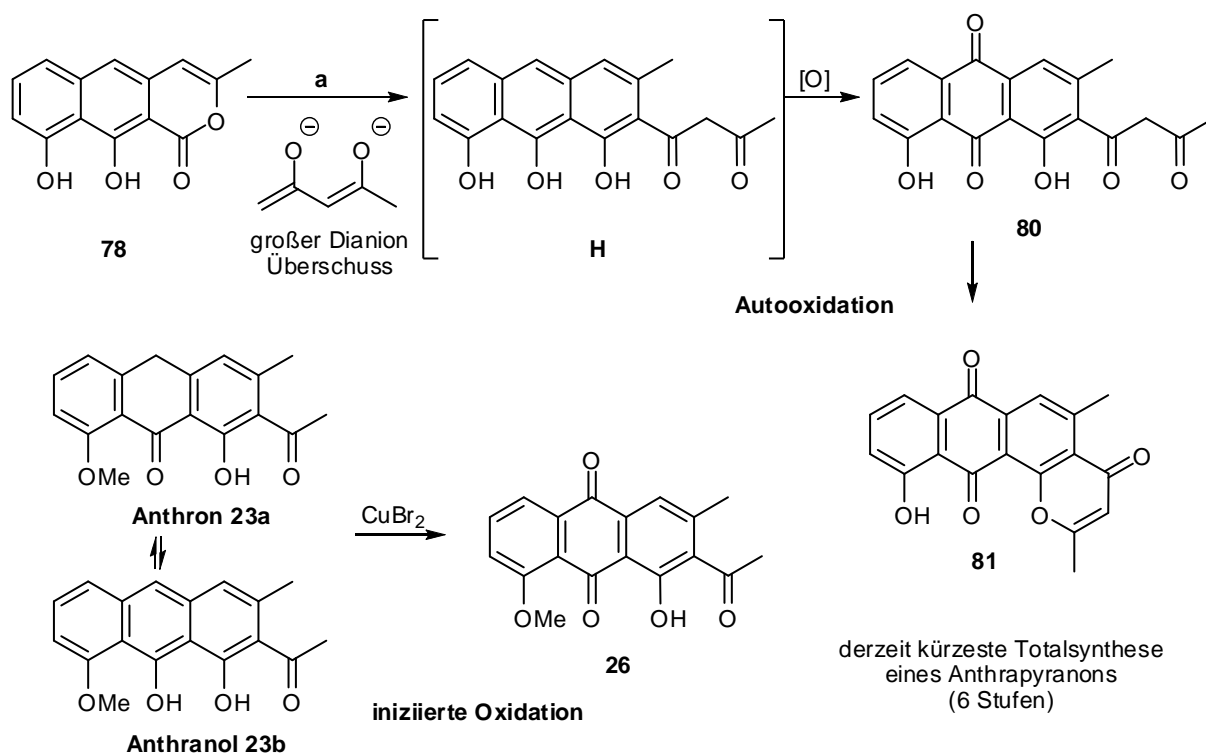


Abbildung 3-14: Reaktion von Isocoumarin **78** mit großem Überschuss an Dianion von Acetylaceton. a) LDA, Acetylaceton, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 86 %.

In dem Anthracen-Derivat **H** sind die phenolischen Gruppen ungeschützt; vermutlich neigt dieses System daher leichter dazu im mittleren Kern zum Chinon-System zu oxidieren. Das über die Autooxidation entstandene Anthrachinon **80** fällt mit einer Ausbeute von 86 % an und kann in reiner TFA zu 72 % zum Anthrapyran **81** cyclisieren. Ausgehend vom Hydroxyglutarat (**15**) wird das Anthrapyranon **81** in lediglich 6 Stufen synthetisiert. Es ist derzeit die kürzeste Totalsynthese eines Anthrapyran-Antibiotikums. Wie dem auch sei, die Dianion-Reaktion des Acetylaceton-Derivates **49** soll im Auge behalten werden. Nach der Addition an dem silygeschützten Ether **39** wird der Anthracensilylether **82** (Abb. 3-12) erwartet.

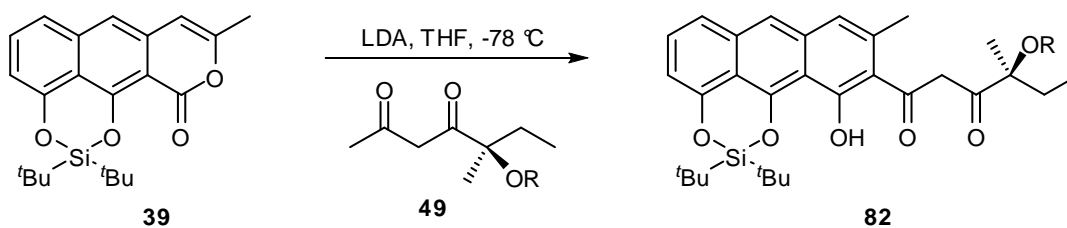


Abbildung 3-15: Geplante Dianion-Reaktion an **39** mit dem selbst dargestellten Acetylaceton-Derivat **49**.

Aufgrund des größeren Dianionen-Überschusses in dem Experiment, welches in Abbildung 3-11 verdeutlicht wurde, kann hier nicht das Isocoumarin **78** eingesetzt werden. Acetylaceton ist kommerziell preiswert erhältlich und kann daher zu diesem Untersuchungszweck genutzt werden. Aus ökonomischer Sicht betrachtet ist es unbestritten von Vorteil, den Silylether **39** einzusetzen, da hier wie im folgenden Beispiel nur ein kleiner Überschuss an Dianion benötigt wird. Der Angriff des Acetylaceton-Dianions an das silylgeschützte Isocoumarin **39** bot einen Gesamtumsatz von 87 %, wobei neben dem Anthracen **83a** (53 %) auch das unter den sauren Aufarbeitungsbedingungen cyclisierte Produkt **83b** (34 %) isoliert wurde (Abb. 3-13). In verdünnter TFA-Lösung bleibt die Silylschutzgruppe erhalten und die Diketokette des Anthracens **83a** könnte auch zum Pyranon **83b** cyclisieren.

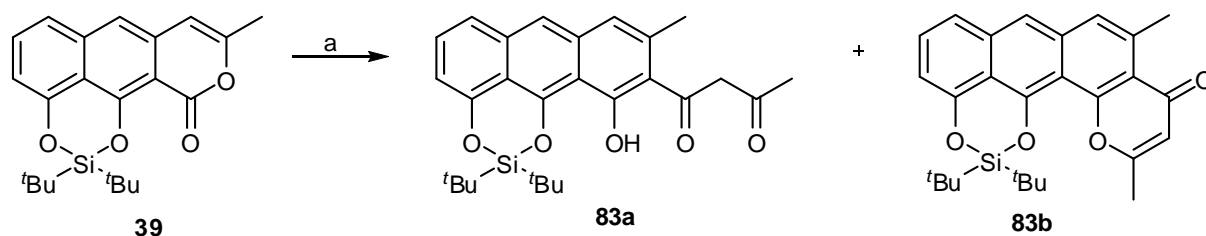


Abbildung 3-16: Dianion-Reaktion von **39** mit genau einem Äquivalent Acetylaceton. a) LDA, THF, AA, -78 °C, 53 % für **83a** und 34 % für **83b**.

Dieser Versuch zeigt, wie sensibel dieser cyclische Ester **39** auf die Acetylaceton-Dianionen reagiert. Dieses Ergebnis deutet an, wie aussichtsreich diese konvergente Synthese-Strategie zu sein scheint und motiviert zur weiteren Suche nach solchen Acetylaceton-Derivaten. Unserem Arbeitskreis ist es tatsächlich gelungen, eine dem Acetylaceton-Derivat **49** ähnliche Struktur zu synthetisieren und an diesem das Dianion-Reaktionsverhalten mit dem Silylether **39** zu untersuchen.

An diese Stelle eingeschoben soll die Darstellung dieses Acetylaceton-Derivates diskutiert werden. L-Milchsäure (**48**) lässt sich bekanntlich mit Pivalaldehyd (**84**) säurekatalysiert von *p*-TsOH in die beiden Oxolane überführen.^[81,80] Nach dieser Vorschrift bildeten sich in der Tat auch beide Diastereomere **47a** und **47b** und sie wurden vorsichtig säulenchromatographisch getrennt. Zur Thioacetalbildung wird häufig die Lewis-Säure BF₃ eingesetzt.^[108,109] Diese Methode ist insoweit praktisch, da das während der Acetalisierung entstehende Wasser in situ von BF₃ abgefangen wird. Diese Methode wurde nun auch angewendet mit einem erstaunlichen Resultat. Überraschenderweise entsteht nur ein einziges Diastereomer **47a**, nämlich das *cis*-Produkt (Abb. 3-14). Dieses wurde unmittelbar nach der Aufarbeitung per DC beobachtet und nach der säulenchromatographischen Reinigung mittels

NMR-Spektroskopie zweifellos bestätigt. Diese stereokontrollierte Reaktionführung birgt große Vorteile hinsichtlich der Trennung eines Racemat-Gemisches.

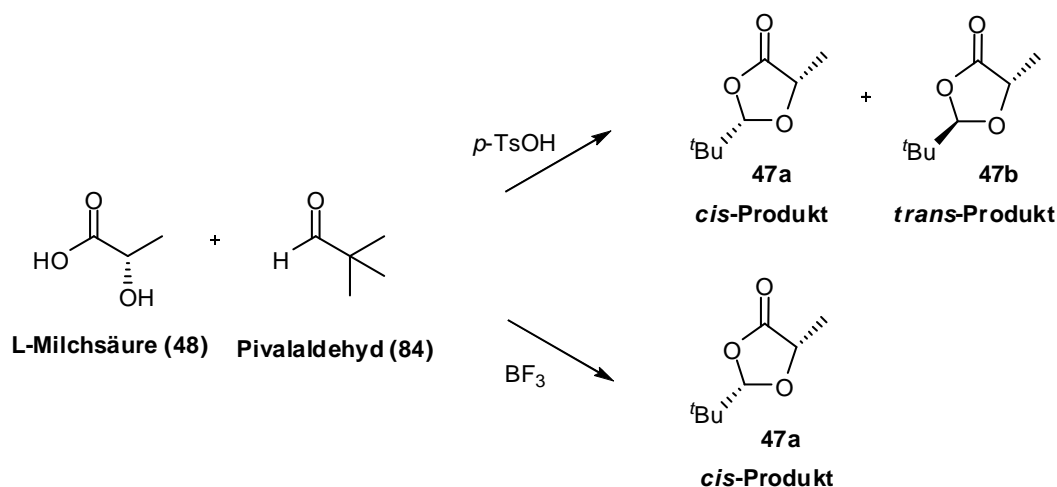


Abbildung 3-17: Stereokontrollierte Oxolanbildung unter Verwendung von BF_3 Lewis-Säure. a) CH_2Cl_2 , BF_3 , 88 %.

Diese interessante Erkenntnis der stereoselektiv kontrollierten Oxolan-Bildung wird zur Racemat-Trennung der 2-Hydroxy-2-methylbuttersäure (50) herangezogen. Die Buttersäure (50) wird mit Pivalaldehyd (84) in Dichlormethan vorgelegt, mit der Lewis-Säure BF_3 bei Raumtemperatur versetzt und liefert wie vermutet die beiden Diastereomeren (*S,S*)-Oxolan 85a und (*S,R*)-Oxolan 85b (Abb. 3-15). Nach der dünnschichtchromatographischen Untersuchung sind zwei deutlich unterschiedliche Punkte (Spots) zuerkennen. Auch wenn diese relativ dicht beieinander sind, so können diese beiden Isomere vorsichtig chromatographisch über Kieselgel trennen werden.

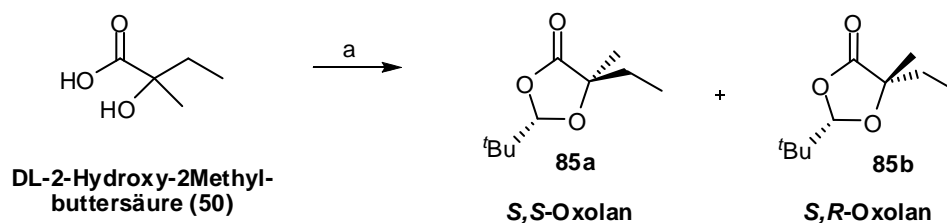


Abbildung 3-18: BF_3 katalysierte Oxolanbildung liefert genau zwei Diastereomere 85a und 85b (nach dünnschichtchromatographischen Untersuchung).

Für diese Untersuchung spielt die Stereochemie keine so entscheidend wichtige Rolle, daher wird ein racemisches Oxolan-Gemisch 86 leicht hergestellt. Die beiden OH-Funktionen werden in Aceton und BF_3 vollständig als Acetonid 86 geschützt (Abb. 3-16); die Ausbeute be-

trägt 91 %. Dieses Oxolan **86** wird in MeOH und NaOMe als Base in den Methylester **87** zu 92 % überführt. Die Hydroxy-Gruppe wird mit NaH deprotoniert und greift in Anwesenheit katalytischer Mengen an Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) Benzylbromid an, um die Alkohol-Funktion als Benzylether **88** mit einer Ausbeute von 89 % zu schützen.^[110] Der Angriff des *tert*-Butylacetoacetat-Dianions an den Methylester liefert mit 96 % die Tricarbonylverbindung **89**. Die Tricarbonylverbindung **89** wird in reiner Essigsäure gelöst und das Erhitzen unter Rückfluss fördert die sukzessiven Verseifungs- und Decarboxylierungsreaktionen, wodurch erwartungsgemäß das Acetylaceton-Derivat **90** anfällt. Die Ausbeute beträgt 93 %.

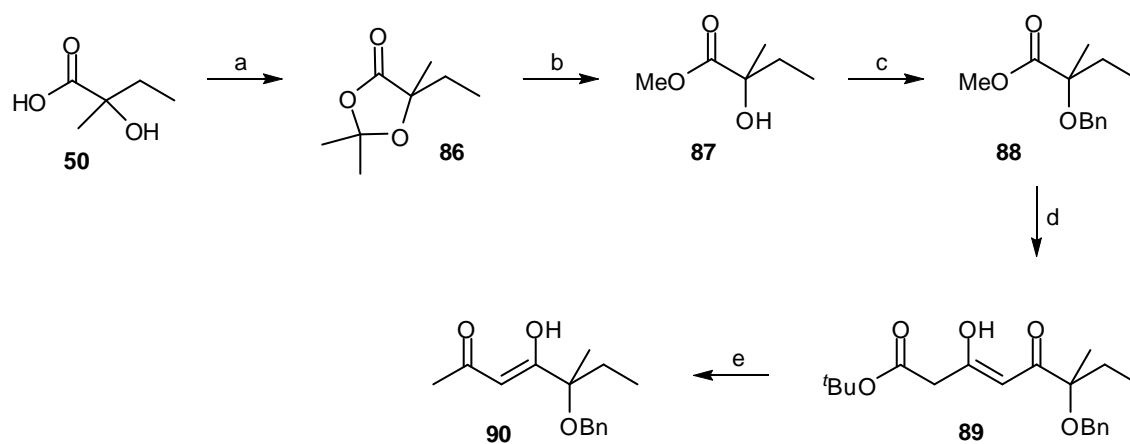


Abbildung 3-19: Synthese des Acetylaceton-Derivates **90** ausgehend von der 2-Hydroxy-2-methylbuttersäure (**57**). a) Aceton, BF₃, 91 %. b) NaOMe, MeOH, 92 %; c) NaH, BnBr, TBAF, THF, 89 %; d) LDA, TBAA, THF, -78 °C, 96 %; e) AcOH, Rückfluss, 93 %.

Mit hoher Wahrscheinlichkeit sind diese chiralen Acetylaceton-Derivate prinzipiell analog dem oben beschreibenden Verfahren herstellbar. Nach der Racemat-Trennung sollten diese in vier Stufen zugänglich sein. Alle Hoffnungen und Erwartungen richten sich nun auf die Dianion-Reaktion des Acetylaceton-Derivates **90** mit dem silylgeschützten Isocoumarin **39**. Da die Eigenschaften dieses Acetylaceton-Derivates **90** noch nicht ganz bekannt sind, ist es hilfreich bei der Dianion-Generierung das Acetylaceton und das *tert*-Butylacetoacetat bzw. Methylacetoacetat als Anhaltspunkt zu verwenden. Die optimale Temperatur zur Bildung des Acetylaceton-Dianions liegt bei -40 °C. Die Dianionen des *tert*-Butylacetoacetates und des Methylacetoacetates hingegen werden bei -10 °C generiert. Alle Dianionen besitzen eine für ihre Art charakteristische Farbe und dieses kann daher als Leitfaden für die Dianion-Bildung des Derivates **90** genutzt werden. Das LDA wird wie gewöhnlich bei -78 °C frisch hergestellt und vorsichtshalber wird schon bei dieser Temperatur das Acetylaceton-Derivat **90** zuge-tropft. Eine leicht hellgelbliche Färbung der Reaktionslösung deutet auf die erste Deprotonie-

rung der CH-aciden Position C-3 zum Anion. Da nach kurzer Zeit keine deutliche Änderung der Farbe ersichtlich ist, wird die Reaktionstemperatur auf $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ angehoben und unmittelbar danach wechselt der hellgelbliche Ton zu intensiv Gelb, was signifikant für die zweite Deprotonierung zum Dianion sein könnte. Das Dianion des Acetylaceton-Derivates **90** reagiert mit dem Isocoumarin **39** zum Anthracen **91**, wenn auch bisher nur mit einer Ausbeute von 10 % (Abb. 3-17).

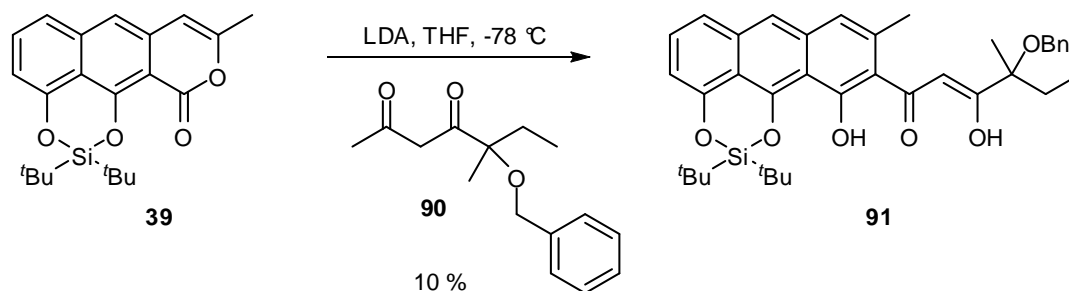


Abbildung 3-20: Dianion-Reaktion mit dem synthetisierten Acetylaceton-Derivat **90**.

Ob nun die Temperatur bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ vollkommen zur optimalen Generierung von Dianionen ausreicht oder vermutlich die sterische Hinderung der sperrigen Benzyl-Gruppe zu diesem unerwarteten Reaktionsverhalten führt, ist zurzeit noch nicht geklärt. Es müssten noch weitere Untersuchungen zu dieser noch nicht ganz ausgereiften Reaktion durchgeführt werden.

4 Zusammenfassung und Ausblick

Die in dieser Arbeit zugrundeliegenden biomimetischen Synthese-Prinzipien werden im ersten Projekt dazu genutzt, offenkettige Intermediate herzustellen und diese als Biogenese-Vorläufer zu identifizieren, um somit einen Beitrag zur Aufklärung der bislang nur theoretisch diskutierten Biosynthese zu leisten. Darüber hinaus wurden auf dieser Grundlage im zweiten Projekt die Totalsynthesen von Anthrapyran-Antibiotika angestrebt.

Projekt I: Biogenese-Vorläufer

Bis zum heutigen Zeitpunkt ist es noch keinem Arbeitskreis gelungen, derartige Zwischenprodukte zu isolieren, geschweige denn synthetisch darzustellen. Die Natur dieser offenkettigen Substanzen neigt sehr zu intramolekularen Cyclisierungen. Dieser unvermeidbaren Aldolkondensation kann man nur entgegenwirken, indem diese Verbindungen geschützt werden. Bevorzugt werden hier Silyl-Schutzgruppen eingesetzt, da diese sich unter sehr milden Reaktionsbedingungen abspalten lassen. Das von Yamaguchi hergestellte Naphthalen **59** diente zur Präparation von fünf unterschiedlichen Estern **62a**, **62b**, **63a**, **63b** und **64**. Diese repräsentieren ein breites Funktionalitätenspektrum, an denen ausgiebig Reaktionen zur Seitenkettenverlängerung mit Dianionen des Acetylacetons vorgenommen wurden. Aus diesen Untersuchungen gingen die für dieses Projekt interessantesten drei Verbindungsarten hervor, die in der folgenden Abbildung 4-1 dargestellt sind. Die tricyclischen Hemiacetale liegen in Lösung auch als offene Form **66a'**/**66b'** im Gleichgewicht vor und sind termisch äußerst instabil. Selbst das Einengen des Lösungsmittels bei Raumtemperatur veranlasst diese zur Eliminierung von Wasser und es entstehen aus den tricyclischen Formen **66a'**/**66b'** die offenkettigen Ketoester **65a**/**65b**; wobei die *tert*-Butylester stabiler sind als die Methylester. Die Zielsetzungen der Identifizierung von Biogenese-Vorläufern konnte mit der erfolgreichen Synthese der bis-silylgeschützten offenkettigen Struktur **68** umgesetzt werden. Die offenkettige Verbindung **68** hat eine erstaunliche Ähnlichkeit zu den frühen Biogenese-Vorläufern **B'** (Abb. 1-2), sie stellt sozusagen eine bis-silylgeschützte Form des Hauptzielmoleküls (Target) **B'** dar. Nach den etablierten experimentellen Erfahrungen hat sich definitiv herausgestellt, dass die ungeschützte Form **B'** von **68** spontan zu dem tricyclisch phenolischen Anthracen cyclisiert. Es empfiehlt sich daher, eine in situ durchgeführte Entschützung vorzunehmen und sofort das gebildete Produkt für Fütterungsexperimente einzusetzen

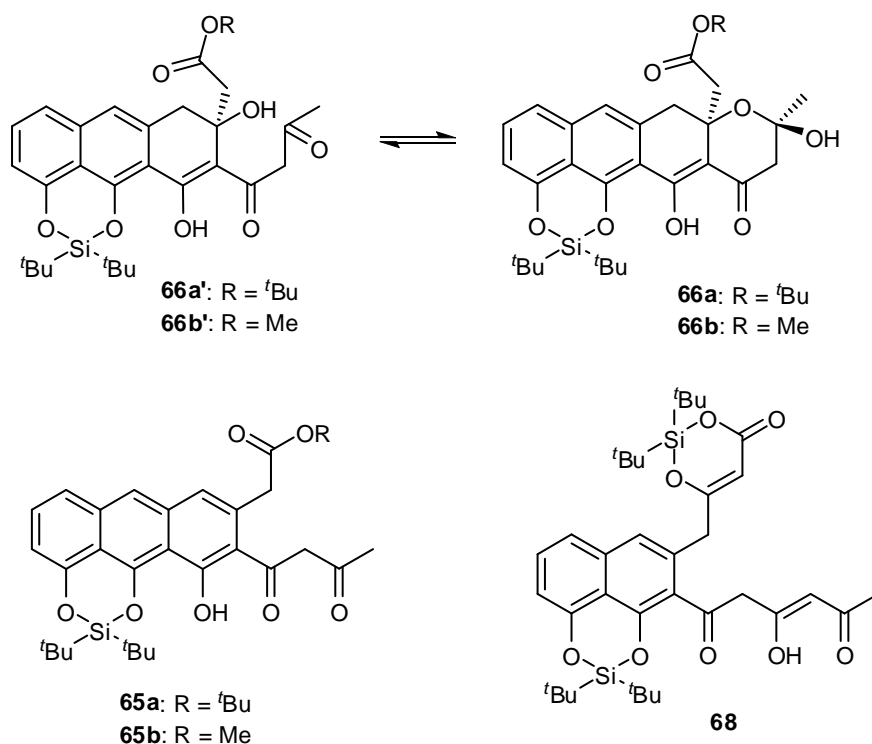


Abbildung 4-1: Drei interessanteste Verbindungsarten des Biogenese-Vorläufer-Projektes; die Hemiacetale **66a/66b**, die tricyclischen Silylether **65a/65b** und der bis-Silylether **68**.

Mit der Annäherung des Hauptzielmoleküls B' sind die chemischen Möglichkeiten zur Synthese der gewünschten Vorstufen in diesem Projekt hinreichend ausgeschöpft worden. Eine entscheidende Erkenntnis ist, dass die Zielmoleküle, wenn sie überhaupt als Zwischenstufen vorkommen sollten, nur eine verschwindend geringe Halbwertszeit aufweisen.

Projekt II: Totalsynthese von Anthrapyran-Antibiotika

Hinsichtlich der Darstellung von Anthrapyran-Antibiotika, genauer gesagt den Indomycinon-Derivaten, werden zwei Synthesepfade verfolgt; nämlich der lineare Totalsyntheseweg und der konvergente Syntheseweg. Die lineare Totalsynthese basiert auf dem bewährten Weg zur Darstellung des γ -Indomycinons über Baker-Venkataraman Umlagerung. Bis auf zwei Optimierungsansätze erfolgte die Herstellung des Methyanthrachinon **40** analog dieser Methode. Zum Einen ist das Phenol **18** in einer Stufe mit einer doppelten Ausbeute als zuvor zugänglich, zum Anderen verbesserte die abgewandelte Veresterungsmethode die Ausbeute des Homophthalsäureesters **21** auf einen fast nahezu quantitativen Umsatz. Mit der Verwendung des Propionylsäurechlorids weicht diese Synthesestrategie von denjenigen ab, welche direkt zum γ -Indomycinon führt. Die folgende Baker-Venkataraman Umlagerung, Cyclisierung zum Py-

ranon-System, die Entschützung der Methoxy-Gruppe und die Neuschützung als Ac-Ester **44a** stehen im Einklang mit den zuvor beobachteten Erfahrungen. An C-1' des Esters **44a** ist bereits der Methylrest der Indomycinon-Seitenkette vorhanden. Diese Position eignet sich hervorragend zur Anknüpfung der fehlenden C₄-Seitenkette, welche die entsprechenden Indomycinon-Derivate liefert. Die selektive Bromierung an dieser Stelle ebnet den Weg zur Einführung der Seitenkette mittels einer Wittig-Reaktion. Die Bromide **65a** und **66a** wurden mit PPh₃ zum Phosphoniumsalz umgesetzt, doch die entscheidende wichtige Reaktion zum Indomycinon-Derivat **41** hat nicht geklappt. Inzwischen hat sich der Weg über die Olefinierungsmethode von Augustin als besseren Weg herauskristallisiert und die Olefine **69a** und **69b** konnten in sehr zufriedenstellenden Ausbeuten isoliert werden. Aus diesen beiden Olefinen **69a** und **69b** gehen nach der racemischen Epoxidierung mit *m*-CPBA die beiden Epoxide **70a** und **70b** hervor. Die enantioselektive Epoxidierung mit TBHP und *N*-Benzylcinchoniumchlorid ist bislang noch nicht geglückt. Jedoch konnte das Epoxid **70a** in einer Cuprat-Reaktion mit CuI und MeLi umgesetzt werden. Das erwartete Indomycinon-Derivat **71** sollte aufgrund der Alkoholfunktion vergleichsweise zum Epoxid **70a** polarer sein. Doch der dünn-schichtchromatographischen Untersuchung nach ist ein unpolares Produkt entstanden.

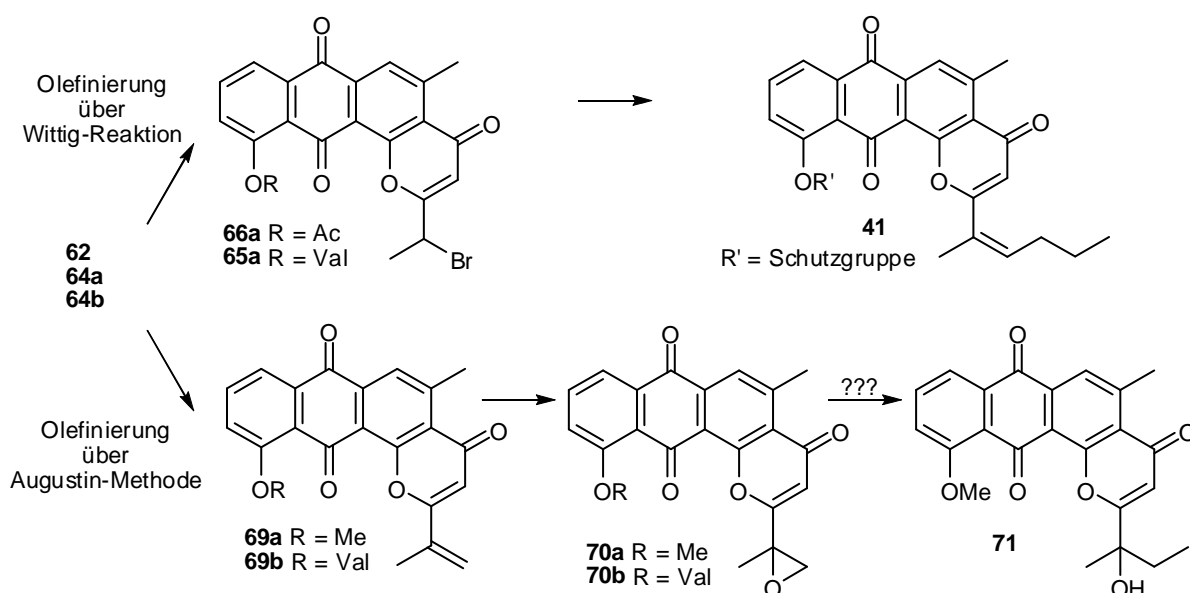


Abbildung 4-2: Lineare Totalsynthese von Anthracyclin-Antibiotika; insbesondere die Anknüpfung der Seitenkette zu den Indomycinon-Derivaten **41** und **71**.

Durch Eliminierung von H₂O könnte möglicherweise so das Kidamycinon **92** (Abb. 4-3) entstanden sein. Dieses müsste anhand von NMR-Messungen noch bestätigt werden. Für weitere

Untersuchungen hinsichtlich der Olefinierungsmethode nach Augustin wurde alternativ auch das Dibrommethan eingesetzt. Demnach sollte sich das Kidamycinon **92** bilden, doch unerwartet gingen drei weitere unpolarere Produkte hervor (Abb. 4-3). Es gilt diese Verbindungen zu identifizieren und vollständig zu charakterisieren. Alkylierungsversuche des Ethylpyranons **62** mit Crotylbromid, Allylbromid und Iodmethan wurden unternommen, aber lieferten leider keine gewünschten Ergebnisse.

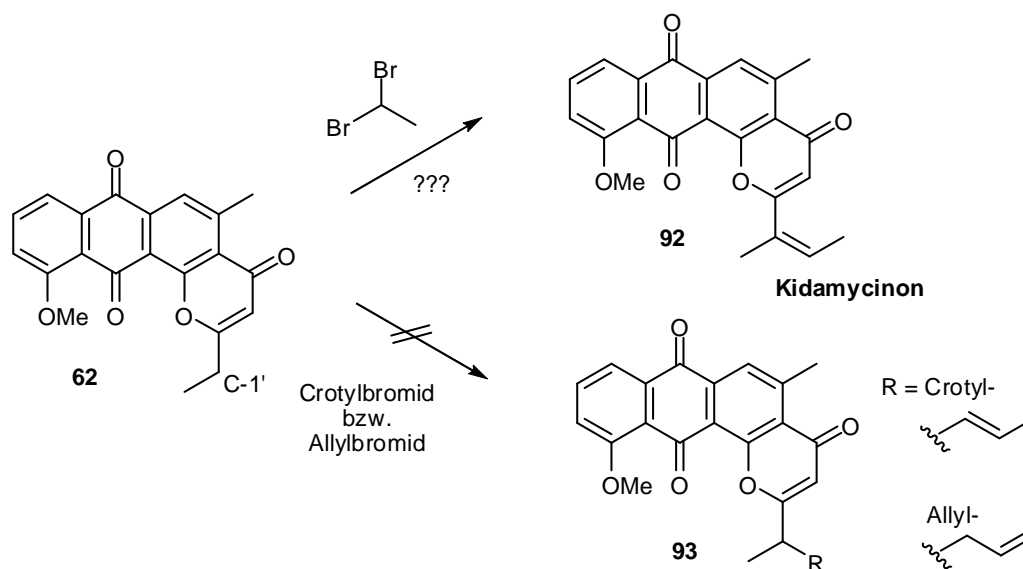


Abbildung 4-3: Versuchte Olefinierung und Alkylierung des Ethylanthrapyranons **62** mit Methode von Augustin.

Mit größeren Mengen an Ethylanthrapyranon **62** könnte die C-H acide Position C-1' mit LDA deprotoniert werden und vielleicht mit Crotylbromid bzw. Allylbromid alkyliert werden. Zukünftig gilt es weitere Alkylseitenketten an das Epoxid **70a** einzuführen (Abb. 4-4). So könnte das 1-Brom-1-propen zum Grignard-Reagenz zunächst umgeformt werden und in eine Cuprat-Reaktion mit dem Epoxid **70** das Indomycinon-Derivat **94** gewonnen werden. Falls in situ eine Eliminierung von Wasser stattfinden sollte, würde sich daraus das Rubiflavinon-Derivat **95** bilden. In Analogie dazu würde sich das Allylbromid auch in einer Cuprat-Reaktion an das Epoxid **62** addieren und das Indomycinon-Derivat **96** darstellen. Die terminale Doppelbindung des Derivates **96** könnte epoxidiert und geöffnet werden, um vermutlich das δ -Indomycinon-Derivat **97** zu bilden.

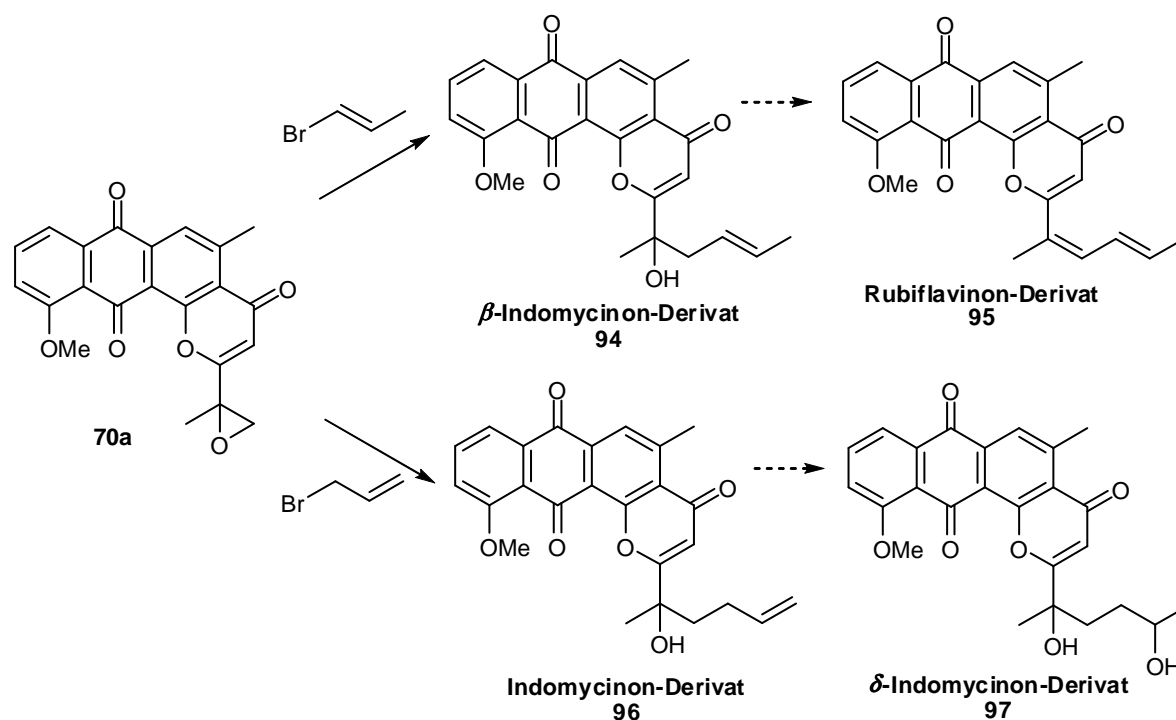


Abbildung 4-4: Aussichtsreiche Cuprat-Reaktion des Epoxids **70a** mit 1-Brom-1-propen und Allylbromid.

Parallel zu der linearen Totalsynthese wurden für die konvergente Synthesestrategie zwei weitere Synthesebausteine dargestellt (Abb. 4-5). Das silylgeschützte Isocoumarin **39** ist nach fünf Stufen zugänglich. Aus diesem Baustein geht die Grundstruktur der Anthrachinone bzw. Anthrapyranone hervor. An den Isocoumarinen **39** und **78** konnte ausgiebig die Dianion-Reaktion geprobt werden. Aus dem Isocoumarin **39** gehen zwei Verbindungen **83a** und **83b** hervor. Mit einem großen Überschuß an Dianionen ist der Angriff an das ungeschützte Isocoumarin **78** gut möglich. Interessanterweise wurde das direkt zum Anthrachinon oxidierte Produkt **80** isoliert. Dieses Anthrachinon **80** lässt sich in reiner TFA zum Anthrapyranon **81** cyclisieren. Die Darstellung dieses Anthrapyranons **81** ist bis zu diesem Zeitpunkt die kürzeste Totalsynthese eines Anthrapyran-Antibiotikums mit insgesamt nur sechs Stufen (Abb. 3-14). Das Acetylaceton-Derivat **90**, als zweiter Synthese-Baustein, ist auch in wenigen Stufen herzustellen und enthält die stereochemische Information der Alkylseitenkette. Die Verknüpfung dieser beiden Synthesebausteine bringt den tricyclischen Silylether **91** hervor. Die Silylschutzgruppe könnte, wie bereits in der Literatur bekannt, mit fluoridhaltigen Reagenzien wie z. B. HF entfernt werden und vermutlich nach den in Abbildung 3-11 beschriebenen Beobachtungen direkt zum Anthrachinon **98** oxidieren. Diese 1,3-Diketoverbindung **98** cyclisiert in TFA dann voraussichtlich zum benzylether-geschützten γ -Indomycinon **99**.

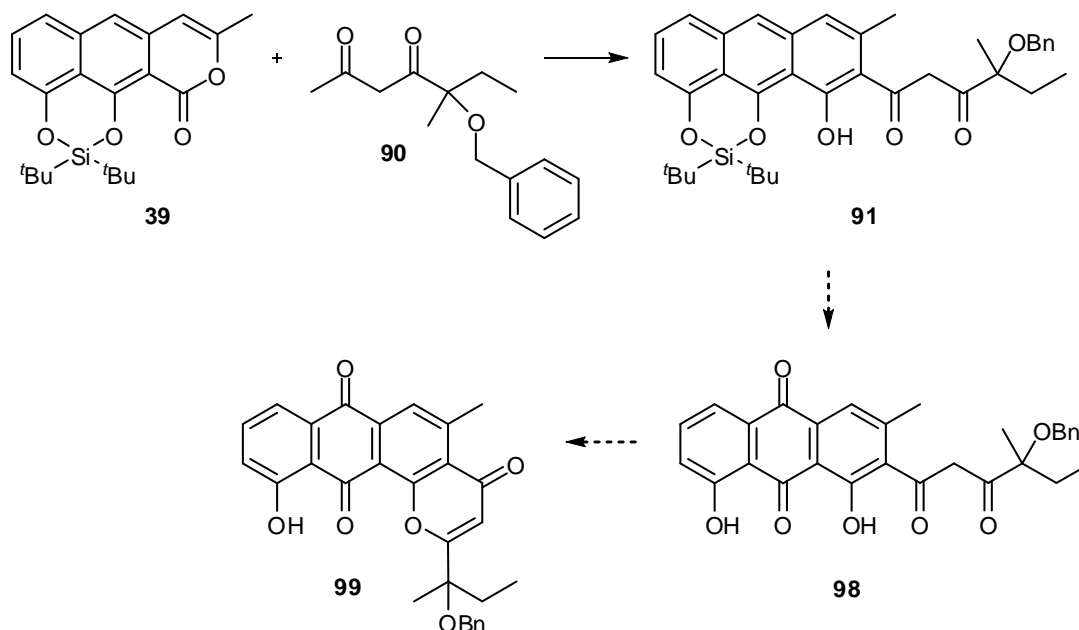


Abbildung 4-5: Möglich fortzuführende Darstellung des benzylgeschützten γ -Indomycinons **16** nach Entschützung zum Anthrachinon **15** und folgende Cyclisierung.

Da die Zeit nicht mehr ausreicht hat, um an diesen Untersuchungen weiterzuarbeiten, müssen noch einige optimierende Versuche hinsichtlich der noch nicht ausgereiften Reaktion zum Silylether **84** durchgeführt werden. Erste Optimierungsversuche könnten in dem Austausch der Schutzgruppe angesetzt werden (Abb. 4-6). Ob die Benzylschutzgruppe den Angriff schwerer zugänglich macht, wird sich durch den Austausch zur Allylschutzgruppe zeigen. Zusätzlich sollten Untersuchungen nach der geeigneten Temperatur zur Generierung solcher Acetylaceton-Derivate **100** und **101** unternommen werden.

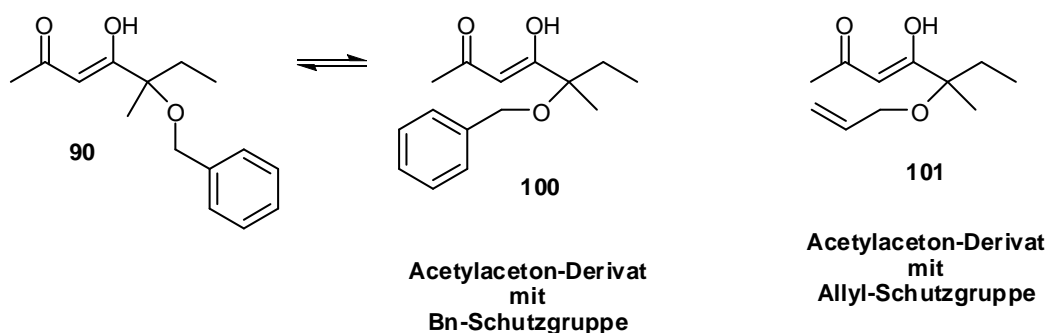


Abbildung 4-6: Optimierungsansätze am Austausch der Benzylschutzgruppe durch Allylschutzgruppe.

5 Experimenteller Teil

5.1 Allgemeines

Analytische Dünnschichtchromatographie

Die analytische Dünnschichtchromatographie wurde mit Kieselgelfolien (Kieselgel 60 F₂₅₄) der Firma E. Merck AG, Darmstadt, durchgeführt. Die Detektion der Substanzen erfolgte mit Hilfe von:

- UV-Licht (Löschung der Fluoreszenz des Indikators bei $\lambda = 254$ nm oder Anregung der Eigenfluoreszenz bei $\lambda = 366$ nm)
- Besprühen mit Cer(IV)molybdato-phosphorsäure-Reagenz, anschließendes Erhitzen (Heißluftgebläse) bewirkt eine Blaufärbung der zu detektierenden Substanzen.

Zusammensetzung des Sprühreagenzes:

Cer(IV)sulfat (10g),
Molybdato-phosphorsäure (25g)
konz. H ₂ SO ₄ (60mL)
H ₂ O (940 mL)

Säulenchromatographie

Für die Säulenchromatographie diente als stationäre Phase Kieselgel 60 (230-499 mesh, 0.040-0.063 mm) der Firma E. Merck AG, Darmstadt. Das verwendete Laufmittel ist der jeweiligen Versuchsvorschrift zu entnehmen.

Dickschichtchromatographie

Dickschichtchromatographische Trennungen wurden mit Dickschichtplatten der Firma E. Merck AG, Darmstadt (20 cm × 20 cm, Schichtdicke 0.5 oder 1 mm) oder der Firma Macherey-Nagel (20cm × 20cm, Schichtdicke 0.5, 1 mm oder Schichtdicke 2 mm) durchgeführt.

Schmelzpunkte

Die Schmelzpunkte wurden mit einer Apparatur der Firma Gallenkamp („Gallenkamp Melting Point Apparatur“) in offenen Kapillaren bestimmt und sind nicht korrigiert.

Trocknung und Reinigung der Lösungsmittel, Reaktionen unter inerten Bedingungen

Die Reinigung der verwendeten Lösungsmittel erfolgte nach Standardmethoden. Absolut trockene Lösungsmittel wie THF, CH₂Cl₂, Acetonitril etc. wurden aus der Lösungsmittel-Trocknungsanlage entnommen. Die Reaktionen sind in ausgeheizten und unter Inertgasatmosphäre abgekühlten Reaktionsgefäßen durchgeführt worden (Trockenschrank, Heißluftpistole). Flüssigkeiten wurden mit Einwegspritzen durch Septendurchstichkappen, Feststoffe unter einem Inertgas-Gegenstrom zugeführt. Das Zutropfen von Lösungen erfolgte mit Hilfe einer Spritze, durch einen Tropftrichter mit Druckausgleich oder bei größeren Mengen über einen Teflonschlauch, der beide Reaktionsgefäße verband.

Instrumentelle Analytik

IR-Spektroskopie: FT-IR Spektrometer Nicolet 510P

UV- Spektroskopie: SHIMADZU UV-VIS Spektrophotometer UV-2101 PC

Massenspektrometrie: Finnigan MAT 8200

NMR- Spektroskopie: Bruker ARX 200 (200 MHz bzw. 50 MHz)
Bruker ARX 500 (500 MHz bzw. 125 MHz)

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

s	Singulett	bzw. quartäres Kohlenstoffatom
d	Dublett	bzw. tertiäres Kohlenstoffatom
t	Triplett	bzw. sekundäres Kohlenstoffatom
q	Quartett	bzw. primäres Kohlenstoffatom
dd	Dublett vom Dublett	
ddd	Dublett vom Doppeldublett	
dt	Dublett vom Triplett	
M	Multiplett	

5.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)

5.2.1 AAV 1 zur Darstellung von LDA

Unter Inertgasatmosphäre wird eine Lösung von Diisopropylamin (57.0 mmol, 7.93 mL) in trockenem THF (0.3 mol/L, 200 mL) auf $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und mit *n*-BuLi (2.51 mol/L, 56.0 mmol, 22.3 mL) versetzt. Nach 20 min wird die Lösung auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Das frisch hergestellte LDA kann nach den in Einzelvorschriften angegebenen Methoden zur Deprotonierung eingesetzt werden.

5.2.2 AAV 2 zur Verseifung der *tert*-Butylester

Eine Lösung des *tert*-Butylesters (10 mmol) in CH_2Cl_2 (20 mL) wird mit Trifluoressigsäure (0.03 mol/L, 2 mL) versetzt und etwa 1 h unter Rückfluß erhitzt (DC-Kontrolle). Danach wird CH_2Cl_2 (50 mL) zugegeben und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der erhaltene weiße Feststoff wird im Hochvakuum getrocknet. Der Feststoff kann nach den in Einzelvorschriften angegebenen Methoden durch Kristallisation weiter gereinigt werden.

5.2.3 AAV 3 zur Silylierung

Das 1,8-Dihydroxy-2-naphthoat (500 mg, 1.34 mmol) wird bei Raumtemperatur mit Acetonitril Di-*tert*-butyl-dichlorosilan (0.57 mL, 2.68 mmol) und Triethylamin (0.56 mL, 4 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird sofort auf $65\text{ }^{\circ}\text{C}$ erhitzt. Nach ca. 3 h ist das Edukt vollständig umgesetzt. Das Lösungsmittel wird soweit wie möglich entfernt, das Reaktionsgemisch dann mit Dichlormethan (50 mL) aufgenommen und mit verdünnter 2N HCl (60 mL) versetzt. Die organische Phase wird mit Wasser (50 mL) ausgeschüttelt und die gesammelten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet. Der Feststoff kann nach den in Einzelvorschriften angegebenen Methoden durch Kristallisation bzw. säulenchromatographisch gereinigt werden.

5.2.4 AAV 4 zur Oxidation der Anthrone

Eine Lösung des Anthrons (10 mmol) in THF (300 mL) wird mit CuBr_2 (10 mmol) versetzt. Zusätzlich wird H_2O (10 mL) zugegeben. Unter Sauerstoffatmosphäre wird die Suspension für 3 h bei $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt (DC-Kontrolle). Nach Abtrennung der entstandenen Feststoffe wird

das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in einer Mischung aus CH_2Cl_2 (100 mL) und Wasser (40 mL) gelöst. Die organische Phase wird mit H_2O (3×100 mL) gewaschen, um die gelösten Kupfersalze zu entfernen. Die organische Phase wird mit MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wird aus Ethanol umkristallisiert.

5.2.5 AAV 5 zur Acetylierung

Variante A:

Zu einer Suspension des Phenols (10 mmol) in Essigsäureanhydrid (30 mL) werden drei Tropfen Pyridin gegeben und die Lösung wird solange erhitzt, bis sie klar wird (etwa 2 h). Die Mischung wird nach dem Abkühlen auf Eiswasser gegossen. Die wässrige Phase wird mehrmals mit CH_2Cl_2 extrahiert (3×60 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (50 mL) und gesättigter NaCl -Lösung (50 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Noch vorhandene Essigsäure oder Essigsäureanhydrid werden im Hochvakuum entfernt. Das Produkt fällt in Form eines roten Feststoffes an, der nach den in den Einzelvorschriften genannten Methoden gereinigt werden kann.

Variante B:

Zu einer Lösung des Phenols (10 mmol) in trockenem CH_2Cl_2 (40 mL) werden nacheinander Pyridin (4 mL, 50 mmol), Essigsäurechlorid (3.5 mL, 50 mmol) und DMAP (3 mol%) zugegeben. Die Lösung wird bei Raumtemperatur gerührt (2 h) und der Reaktionsverlauf dünn-schichtchromatographisch verfolgt. Nach vollständigem Umsatz wird die Mischung mit Wasser versetzt (60 mL) und zweimal mit CH_2Cl_2 (je 100 mL) extrahiert. Es wird nacheinander mit verdünnter HCl (2 mol/L, 50 mL), Wasser (40 mL) und gesättigter NaCl -Lösung (40 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt fällt in Form eines Feststoffes an, der nach den in den Einzelvorschriften genannten Methoden gereinigt werden kann.

5.2.6 AAV 6 zur Baker-Venkataraman Umlagerung

Zu einer Lösung des Esters (3 mmol) in THF (300 mL) wird im Inertgasstrom LiH (400 mg) bei 0°C in einer Portion hinzu gegeben. Die Suspension wird unter Rückfluss 20 h lang erhitzt und der Reaktionsfortschritt durch DC-Kontrolle überprüft. Danach wird bei 0°C vorsichtig mit HCl neutralisiert (2 mol/L), ein Teil des Lösungsmittels im Vakuum entfernt und

mit CH_2Cl_2 (100 mL) verdünnt. Die organische Phase wird nacheinander mit HCl (2 mol/L, 2×20 mL) und Wasser (2×20 mL) gewaschen, danach über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Aus dem Rohprodukt wird nach Reinigung (siehe Einzelvorschriften) das reine Produkt erhalten.

5.2.7 AAV 7 zur Ringschlussreaktion

Methode A:

Zu einer Lösung der 1,3-Diketoverbindung (3 mmol) in Essigsäure (15 mL) werden einige Tropfen konzentrierte Salzsäure zugegeben und die Lösung 6 h auf 100-110 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Lösung mit Ethylacetat verdünnt. Die organische Phase wird mit gesättigte NaHCO_3 -Lösung ausgeschüttelt (3×30 mL), danach mit ges. NaCl -Lösung (30 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird in wenig CH_2Cl_2 gelöst und mit einer Lösung von Diazomethan in Ether versetzt. Nach vorsichtiger Zersetzung des Diazomethans mit Essigsäure wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird durch Kristallisation gereinigt.

Methode B:

Die 1,3-Diketoverbindung (2 mmol) wird in einen trockenen Kolben gegeben und unter Schutzgas bei 0 °C mit TFA (15 mL) versetzt. Nach 20 Minuten wird auf Raumtemperatur erwärmt und CH_2Cl_2 (50 mL) zugegeben. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt im Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird in wenig CH_2Cl_2 gelöst und mit einer Lösung von Diazomethan in Ether (0.3 mmol/mL, 10 mL) versetzt. Nach vorsichtiger Zersetzung des Diazomethans mit Essigsäure wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird durch Kristallisation gereinigt.

5.2.8 AAV 8 zur Oxolan -Bildung

Die α -Hydroxysäure (222 mmol) wird in CH_2Cl_2 (100 mL) gelöst, mit Aldehyd/Keton (666 mmol) und BF_3 -Etherat-Lösung (10 mL) versetzt. Die Lösung wird bei RT über Nacht gerührt und am nächsten Tag mit NH_4Cl -Lsg. (100 mL) extrahiert. Die organische Phase wird noch mit Wasser (100 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung erhält man das Oxolan.

5.2.9 AAV 9 zur Olefinierung von C-H-aciden Positionen

Die C-H-acide Verbindung (0.23 mmol) wird bei Raumtemperatur mit Pyridin (1 mL, 12.4 mmol), BrClCH₂ (0.6 mL, 9 mmol) und einer kat. Menge DMAP (3 mol%) versetzt und bei 100 °C für 1 h unter Rückfluss erhitzt. Danach wird DMF (10 mL) hinzugefügt und für weitere 5 h unter Rückfluss gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird das DMF am Vakuum eingeeengt, der Rückstand mit CH₂Cl₂ (10 mL) aufgenommen und die organische Phase nacheinander mit HCl-Lsg (2N, 10 mL), Wasser (10 mL), ges. NaCl-Lsg. gewaschen, dann über Na₂SO₄ getrocknet und am Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt.

5.2.10 AAV 10 zur racemischen Epoxidierung mit *m*-CPBA

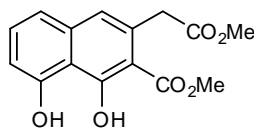
Das Olefin (0.05 mmol) wird in trockenem CH₂Cl₂ (5 mL) gelöst und mit einer stöchiometrischen Menge an *m*-CPBA (20 mg, 0.01 mmol) versetzt. Unter Schutzgasatmosphäre wird über Nacht gerührt und nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wird mit Na₂S₂O₄ (10 mL) ausgeschüttelt und die entstandene *m*-Chlorbenzoesäure mit NaHCO₃ (10 mL) neutralisiert. Die Mischung wird mit Wasser (10 mL) versetzt und zweimal mit CH₂Cl₂ (2 x 20 mL) extrahiert. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet, die Lösung unter vermindertem Druck eingeeengt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt.

5.2.11 AAV 11 zur enantioselektiven Epoxidierung mit TBHP

Das Olefin (0.05 mmol) wird in trockenem CH₂Cl₂ (5 mL) gelöst und mit *N*-Benzylcinchoniumchlorid (5 mg, 0.01 mmol), H₂O (2 mL) und TBHP in CH₂Cl₂ (3.17 mol/L, 0.13 mL, 0.4 mmol) versetzt. Anschließend wird NaOH (0.1 mol/L, 2 mL) hinzugefügt und unter Schutzgasatmosphäre 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wird das Reaktionsgemisch mit HCl-Lösung (2 mol/L, 10 mL) angesäuert, mit Wasser (10 mL) versetzt und zweimal mit CH₂Cl₂ (2 x 10 mL) extrahiert. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet, die Lösung unter vermindertem Druck eingeeengt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt.

5.3 Synthese von offenkettigen Substanzen

5.3.1 Darstellung von 1,9-Dihydroxy-2-(methoxycarbonyl)-3-anthrylacetat (**51**)^[73,74]

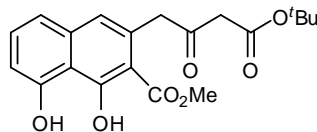


Unter Inertgasatmosphäre wird eine Lösung von NaH (15.77 g, 394 mmol) in trockenem THF (400 mL) auf 0 °C gekühlt und mit Methylacetoacetat (42 mL, 390 mmol) gelöst in THF (139 mL) versetzt. Nach 15 min. wird zu der Reaktionslösung *n*-BuLi (1.3 mol/L, 303 mL) zugegeben und für weitere 15 min. gerührt. Danach wird die Dianion-Lösung mit Diethyl-3-Hydroxyglutarat (**15**) (9 mL, 48.66 mmol) verdünnt in THF (60 mL) versetzt und innerhalb von 2 h auf RT erwärmt. Danach wird eine 2 N HCl-Lösung (bis pH < 7) vorsichtig bei 0 °C zugegeben und zweimal mit Essigsäureethylester (2 x 150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingeeignet. Zu diesem Rückstand werden Methanol (50 mL) und Ca(OAc)₂·H₂O (47 g) gegeben und die Suspension wird über Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 2 N HCl (100 mL) versetzt und weiter mit Essigsäureethylester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösungen gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingeeignet. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt. Der Dimethylester **51** fällt in Form leicht gelblicher Kristalle im Lösungsmittel-Gemisch PE/EA (1:1) aus (8.06 g, 27.78 mmol, 57 %, Smp.: 144 °C) (Lit.:^[73,74] 50 %, Smp.: 157 °C).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.41 (s, 2H, CH₂), 3.7 (s, 3H, CO₂Me), 3.90 (s, 3H, CO₂Me), 6.89 (d, *J*_{7,6} = 8 Hz, 1H, 7-H), 7.00 (s, 1H, 4-H), 7.19 (d, *J*_{5,6} = 8 Hz, 1H, 5-H), 7.50 (t, *J*_{6,5=6,7} = 8 Hz, 1H, 6-H), 9.79 (s, 1H, OH), 14.19 (s, 1H, OH).-

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 43.2 (C-1''), 52.4 (C-1'), 52.8 (C-3''), 104.6 (C-2), 112.1 (C-10), 113.6 (C-8), 118.7 (C-6), 124.1 (C-5), 130.6 (C-7), 132.3 (C-4a), 138.1 (C-3), 157.2 (C-9), 164.3 (C-1), 172.7 (C-2''), 173.1 (C-2').-

5.3.2 Darstellung von Methyl 3-(4-*tert*-butoxy-2,4-dioxobutyl)-1,8-dihydroxy-2-naphthoat (**52a**)^[75]

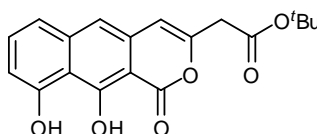


Entsprechend **AAV 1** wird die LDA-Lösung frisch hergestellt [aus Diisopropylamin (8 mL, 57 mmol) und *n*-BuLi (22.4 mL, 56 mmol) in abs. THF (300 mL)]. Der Essig-*tert*-butylester (55.2 mmol, 7.4 mL) wird in trockenem THF (5 mL) gelöst und zu dem LDA zugetropft. Die Anion-Lösung erwärmt sich innerhalb 30 min. auf -50 °C und wird dann erneut auf -78 °C gekühlt. Eine Lösung des Dimethylesters **51** (2 g, 6.9 mmol) in THF (50 mL) wird bei -78 °C dazugegeben und innerhalb von 2 h auf RT erwärmt. Danach wird eine HCl-Lösung (2 mol/L, 100 mL) vorsichtig auf 0 °C zugegeben und zweimal mit Essigsäureethylester (100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (100 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingengt. Die hell gelben Kristalle fallen in PE/EA (1:1) aus (2.5 g, 6.7 mmol, 96 %, Smp.: 143 °C).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.48 (s, 9H, ^tBu), 3.41 (s, 2H, CH₂), 3.99 (s, 3H, 3_a'-H), 4.10 (s, 2H, 3_b'-H-), 6.91 (d, *J*_{7,6} = 8 Hz, 1H, 7-H), 7.10 (s, 1H, 4-H), 7.15 (d, *J*_{6,7} = 8 Hz, 1H, 5-H), 7.51 (t, *J*_{6,5=6,7} = 8 Hz, 1H, 6-H), 9.74 (s, 1H, OH), 14.20 (s, 1H, OH).-

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 28.4 (C-6'), 50.2 (C-2''), 51.6 (C-1'), 53.1 (C-3'), 82.7 (C-5'), 104.5 (C-2), 112.0 (C-8a), 113.5 (C-7), 118.8 (C-4), 124.6 (C-5), 130.1 (C-4a), 132.6 (C-6), 138.2 (C-3), 157.1 (C-8), 164.4 (C-1), 167.0 (C-4'), 173.1 (C-1''), 201.1 (C-2')-.

5.3.3 Darstellung von *tert*-Butyl 2-(9-10-dihydroxy-1-oxo-1*H*-benzo[*g*]isochromen-3-yl)acetat (**53a**)



Der Methylester **52a** (5 g, 13.4 mmol) wird mit CH₂Cl₂ (10 mL) und NEt₃ (16 mmol, 2.2 mL) unter Rückfluss für ca. 3 h erhitzt. Nach vollständiger Umsetzung wird HCl-Lösung (2 mol/L, 50 mL) zugegeben und mit CH₂Cl₂ (10 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden gesammelt, mit Wasser (50 mL) gewaschen und mit MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Anschließend trocknet man das Rohprodukt mit der Hochvakuumpumpe

und gibt CH_2Cl_2 hinzu, um daraus leuchtend gelbe Kristalle zu fällen (4.5 g, 13.3 mmol, 99 %, Smp.: 152 °C).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.50 (s, 9H, $t\text{Bu}$), 3.46 (s, 2H, CH_2), 6.44 (s, 1H, 4-H), 6.91 (dd, $J_{8,7} = 8$ Hz, $J_{8,6} = 1$ Hz, 1H, 8-H), 7.16 (s, 1H, 5-H), 7.24 (d, $J_{6,7} = 8$ Hz, 1H, 6-H), 7.52 (t, $J_{7,8=7,6} = 8$ Hz, 1H, 7-H), 9.36 (s, 1H, OH), 13.47 (s, 1H, OH).-

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 28.04 (3x CH_3), 40.11 (C-1'), 82.33 (C-3'), 99.27 (C-10a), 107.11 (C-4), 111.00 (C-8), 112.57 (C-9a), 114.58 (C-5), 118.78 (C-6), 130.23 (C-4a), 132.48 (C-7), 139.81 (C-5a), 148.72 (C-3), 156.94 (C-9), 162.20 (C-10), 167.25 (C-2'), 167.83 (C-1).-

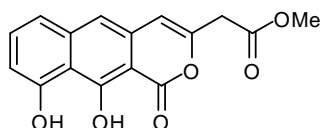
IR (KBr) ν [cm^{-1}] = 3368, 2924, 1682, 1460, 1387, 1273, 1093, 1051, 881, 700.-

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) [nm] = 262 (4.78), 350 (4.03), 404 (4.17).-

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 342 (80), 286 (100), 242 (35), 213 (30), 150 (45), 122 (15), 57 (95), 43 (30).-

HRMS (EI, 70 eV, $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_6$) = ber.: 342.1103
gef.: 342.1103

5.3.4 Darstellung von Methyl 2-(9,10-dihydroxy-1-oxo-1*H*-benzo[*g*]isochromen-3-yl)acetat (53b)



Das Lacton **53a** (1 g, 2.9 mmol) wird in CH_2Cl_2 (100 mL) bei 0 °C vorgelegt und dann langsam mit einer BBr_3 -Lösung (1 M, 5.85 mL) versetzt. Nach ca. 1 h gibt man direkt abs. MeOH (10 mL) hinzu und lässt die Lösung für weitere 4 h auf RT kommen. Danach wird der gesamte Reaktionskolben eingengt und nochmals mit MeOH (20 mL) versetzt. Die Lösung wird mit HCl (2 mol/L, 20 mL) aufgenommen und mit Ethylacetat (2 x 30 mL) zweimal extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Wasser (100 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Nach säulenchroma-

tographischer Reinigung wird das Methylester-Lacton **53b** als leicht gelbliche Kristalle isoliert (Laufmittel: PE/EA 7:3) (0.80 g, 2.67 mmol, 92 %, Smp.: 178 °C).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.49 (s, 2H, CH₂), 3.71 (s, 3H, CH₃), 6.39 (s, 1H, 4-H), 6.83 (d, $J_{8,7} = 8$ Hz, 1H, 8-H), 7.10 (s, 1H, 5-H), 7.18 (d, $J_{6,7} = 8$ Hz, 1H, 6-H), 7.45 (t, $J_{7,8=7,6} = 8$ Hz, 1H, 7-H), 9.28 (s, 1H, OH), 13.36 (s, 1H, OH).-

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 38.76 (CO₂CH₃), 52.60 (C-1'), 99.25 (C-10a), 107.43 (C-4), 111.15 (C-8), 112.63 (C-9a), 114.75 (C-5), 118.83 (C-6), 130.02 (C-4a), 132.57 (C-7), 139.79 (C-5a), 147.91 (C-3), 156.95 (C-9), 162.26 (C-10), 167.70 (C-2'), 168.49 (C-1).-

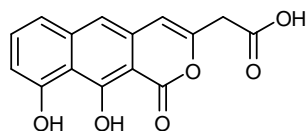
IR (KBr) ν [cm⁻¹] = 3467, 2961, 1748, 1683, 1444, 1384, 1275, 1123.-

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) [nm] = 251 (4.15), 362 (3.30).-

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 300 (100), 226 (50), 213 (40), 149 (25), 97 (10), 57 (30), 43 (25).-

HRMS (EI, 70 eV, C₁₆H₁₂O₆) = ber.: 300.0634
gef.: 300.0631

5.3.5 Darstellung von 2-(9,10-Dihydroxy-1-oxo-1H-benzo[g]isochromen-3-yl)acetessigsäure (**53c**)



Nach **AAV 2** wird der *tert*-Butylester **53a** (500 mg, 1.46 mmol) mit Trifluoressigsäure (1 mL, 12 mmol) versetzt. Die entstehende Säure **53c** wird mit wenigen Tropfen MeOH und viel CH₂Cl₂ auskristallisiert. Es fallen grüngelbliche Kristalle aus. Die Ausbeute ist nahezu quantitativ (410 mg, 1.43 mmol, 98 %, Smp.: 195 – 205 °C).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.61 (s, 2H, CH₂), 6.44 (s, 1H, 4-H), 6.67 (s, 1H, 5-H), 6.87 (d, $J_{8,7} = 8$ Hz, 1H, 8-H), 7.16 (d, $J_{6,7} = 8$ Hz, 1H, 5-H), 7.53 (t, $J_{7,8=7,6} = 8$ Hz, 1H, 7-H), 9.36 (s, 1H, OH), 13.47 (s, 1H, OH).-

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 38.97 (C-1'), 99.64 (C-10a), 107.04 (C-4), 110.79 (C-8), 113.05 (C-9a), 114.14 (C-5), 119.03 (C-6), 131.32 (C-4a), 132.45 (C-7), 140.17 (C-5a), 149.73 (C-3), 157.00 (C-9), 162.85 (C-10), 166.45 (C-2'), 170.39 (C-1).-

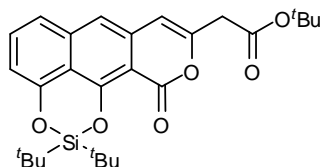
IR (KBr) ν [cm^{-1}] = 3447, 2981, 1731, 1647, 1447, 1384, 1241, 1132.-

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) [nm] = 258 (4.6), 347 (3.93), 405 (4.07).-

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 286 (50), 242 (100), 227 (20), 213 (25), 200 (15), 199 (8), 171 (68), 157 (4), 139 (20), 125 (12), 115 (24), 99 (4), 85 (8), 63 (8), 44 (16).-

HRMS (EI, 70 eV, $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{O}_6$) = ber.: 286.0477
gef.: 286.0477

5.3.6 Darstellung von *tert*-Butyl 2-(9,10-ditertbutylsilyloxy-1-oxo-1*H*-benzo[*g*]isochromen-3-yl)acet (54a)



Das Isocromen-*tert*-butylacetat **53a** (500 mg, 1.46 mmol) wird nach der **AAV 3** in Acetonitril (100 mL), Di-*tert*-butyl-dichlorosilan (0.4 mL, 1.90 mmol) und Triethylamin (1.22 mL, 8.77 mmol) silyliert. Das Produkt liegt nach säulenchromatographischer Reinigung als viskoses Öl vor. Die Ausbeute beträgt 91 % (641 mg, 1.33 mmol).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.14 (s, 18H, $\text{Si}(\text{tBu})_2$), 1.48 (s, 9H, tBu), 3.40 (s, 2H, CH_2), 6.29 (s, 1H, 4-H), 6.87 (dd, $J_{8,7} = 7.5$ Hz, $J_{8,6} = 0.5$ Hz, 1H, 8-H), 7.17 (s, 1H, 5-H), 7.29 (d, $J_{6,7} = 7.5$ Hz, 1H, 6-H), 7.42 (t, $J_{7,6=7,8} = 7.5$ Hz, 1H, 7-H).-

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 21.13 (C-1''), 26.15 (C-2''), 28.05 (3x CH_3), 40.40 (C-1'), 81.86 (C-3'), 104.11 (C-10a), 105.43 (C-4), 112.06 (C-8), 114.82 (C-5), 115.46 (C-9a), 120.02 (C-6), 130.93 (C-7), 133.72 (C-4a), 138.44 (C-5a), 149.52 (C-3), 152.78 (C-9), 156.54 (C-10), 158.50 (C-1), 167.81 (C-2').-

IR (KBr) ν [cm^{-1}] = 3450, 3059, 2863, 1743, 1672, 1580, 1471, 1378, 1291, 1145.-

UV (MeOH): λ_{max} ($\lg \epsilon$)[nm] = 389 (4.34), 267 (5.27).-

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 482 (80), 426 (100), 382 (40), 370 (30), 353 (20), 326 (10), 239 (15), 167 (20), 149 (40), 105 (20), 91 (80), 57 (50).-

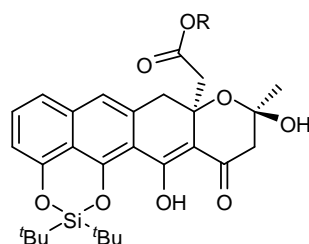
HRMS (EI, 70 eV, $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{O}_6\text{Si}$) = ber.: 482.2100
gef.: 482.2126

5.3.7 Reaktion von **54a** mit Acetylaceton-Dianion

Die nach **AAV 1** frisch hergestellte LDA-Lösung [aus Diisopropylamin (1 mL, 7.14 mmol) und *n*-BuLi (2.9 mL, 6.97 mmol)] wird mit Acetylaceton (0.35 mL, 3.40 mmol) versetzt. Innerhalb von 15 min. erwärmt man die Lösung auf $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ und hält die Temperatur für weitere 30 Minuten, um dann wieder auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ zu kühlen. Der Ester **54a** (175 mg, 0.34 mmol) wird mit THF (5 mL) gelöst und bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit NaH (40 mg, 0.98 mmol) versetzt. Nach ca. 15 min. wird diese deprotonierte Lösung zum Dianion des Acetylacetons gegeben und innerhalb von 1 h auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt. Danach wird vorsichtig mit Essigsäure (1 mL, 17.5 mmol) zugegeben (Kontrolle mit pH-Papier pH~7) und zweimal mit Ethylacetat (2 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (50 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingeengt.

Das Rohprodukt enthält ein Haupt- **58a** und Nebenprodukt **57a**. Sie werden säulenchromatographisch über Kieselgel schnell getrennt (Laufmittel Pe/EA 3:1) und das Hauptprodukt **58a** (164 mg, 0.27 mmol, 78 %, Smp.: $165\text{ }^{\circ}\text{C}$) und Nebenprodukt **57a** (40 mg, 0.06 mmol, 19 %) erhalten.

Daten für tert-Butyl 2-(2,2-di-tert-butyl-9,11-dihydroxy-10-(3-oxobutanoyl)-8,9-dihydroanthra[1,9-de][1,3,2]dioxasilin-9-yl)acetat (58a):



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.18 (s, 18H, Si(^tBu)₂), 1.48 (s, 9H, ^tBu), 1.51 (s, 3H, CH₃), 2.44 (s, 2H, CH₂CO₂^tBu), 2.96 (d, $J_{8a,8b}$ = 16 Hz, 1H, 8a-H), 3.08 (d, $J_{8b,8a}$ = 16 Hz, 1H, 8b-H), 6.82 (d, $J_{4,5}$ = 1 Hz, 1H, 4-H), 7.42 (t, $J_{5,4=5,6}$ = 8 Hz, 1H, 5-H), 7.51 (d, $J_{6,5}$ = 8 Hz, 1H, 6-H), 7.69 (s, 1H, 7-H).-

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 20.75 (CH₃), 21.3 (C-1'''), 26.4 (C-2'''), 28.3 (C-2''), 42.8 (C-1''), 48.8 (C-8), 59.5 (C-2'), 80.6 (C-1'''), 81.0 (C-3'), 110.6 (C-4), 114.4 (C-3a), 117.4 (C-1a), 120.5 (C-7), 124.2 (C-6), 126.4 (C-7a), 128.5 (C-6a), 135.2 (C-5), 151.6 (C-1), 151.9 (C-3), 162.1 (C-11), 171.7 (C-2''), 191.3 (C-1').-

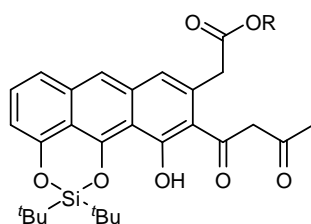
IR (KBr) ν [cm⁻¹] = 3441, 2929, 1734, 1615, 1563, 1393, 1155, 1049, 829.-

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) [nm] = 274 (3.98), 381 (4.54), 432 (4.25).-

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 582 (20) [M⁺], 564 (80), 508 (95), 467 (100), 450 (45), 424 (65), 409 (75), 383 (25), 279 (10), 149 (35), 91 (20), 57 (35).-

HRMS (EI, 70 eV, C₃₂H₄₂O₈Si) = ber.: 582.2610
gef.: 582.2619

Daten für tert-Butyl 4-(2,2-di-tert-butyl-4-(3,5-dioxohexanoyl)naphtho[1,8-de][1,3,2]dioxasilin-5-yl)-3-oxobutanoat (57a):



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.18 (s, 18H, Si(^tBu)₂), 1.46 (s, 9H, ^tBu), 2.46 (s, 3H, COCH₃), 4.18 (s, 2H, CH₂), 6.29 (s, 1H, CH), 6.91 (dd, $J_{4,5}$ = 8 Hz, $J_{4,6}$ = 1 Hz, 1H, 4-H), 7.39 (s, 1H, 8-H), 7.41 (t, $J_{5,4=5,6}$ = 8 Hz, 1H, 5-H), 7.50 (d, $J_{6,5}$ = 8 Hz, 1H, 6-H), 7.82 (s, 1H, 7-H).-

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 20.63 (CH₃), 21.19 (C(CH₃)₃), 26.43 (C-1'''), 28.2 (C-4''), 42.88 (C-1''), 80.45 (C-3''), 110.43 (C-3a), 110.61 (C-4), 113.59 (C-2'), 114.44 (C-2a), 117.88 (C-7), 118.47 (C-10), 120.46 (C-6), 128.51 (C-8), 128.84 (C-5), 130.5 (C-9),

133.77 (C-7a), 135.58 (C-6a), 150.16 (C-2), 151.6 (C-1), 158.23 (C-3), 163.14 (C-3'), 171.57 (C-2''), 178.8 (C-1').-

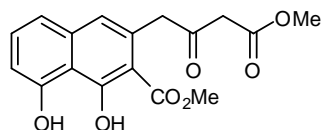
IR (KBr) ν [cm^{-1}] = 3447, 2981, 1731, 1647, 1376, 1295, 1132.-

UV (MeOH): λ_{max} ($\lg \epsilon$) [nm] = 224 (3.25), 418 (3.62).-

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 564 (16), 535 (4), 508 (20), 467 (72), 450 (12), 424 (24), 409 (54), 383 (16), 364 (12), 307 (10), 255 (10), 198 (16), 167 (24), 149 (60), 113 (40), 85 (40), 71 (56), 57 (100).-

HRMS (EI, 70 eV, $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{O}_7\text{Si}$) = ber.: 564.2500
gef.: 564.2504

5.3.8 Darstellung von Methyl 1,8-dihydroxy-3-(4-methoxy-2,4-dioxobutyl)-2-naphthoat (52b)



Der *tert*-Butylester **52a** (300 mg, 0.80 mmol) wird in CH_2Cl_2 (10 mL) bei 0 °C vorgelegt und dann langsam mit einer BBr_3 -Lösung (1M, 1.6 mL) versetzt. Die klare Lösung wird bei Zugabe von BBr_3 trübe und flockt aus. Nach ca. 1 h gibt man direkt abs. MeOH (5 mL) hinzu und die Lösung wird in 4 h auf RT gebracht. Danach wird die gesamte Lösung im Reaktionskolben eingengt und nochmals mit MeOH (10 mL) versetzt. Die Lösung wird mit HCl-Lösung (2 mol/L, 20 mL) aufgenommen und mit Ethylacetat (2 x 50 mL) zweimal extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Wasser (100 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wird der Dimethylester **52b** als leicht gelbliche Kristalle isoliert (Laufmittel: PE/EA 7:3) (224 mg, 0.67 mmol, 84 %, Smp.: 184 – 188 °C).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 3.49 (s, 2H, CH_2), 3.74 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.95 (s, 3H, CO_2CH_3), 4.13 (s, 2H, CH_2), 6.91 (dd, $J_{7,6} = 8$ Hz, $J_{7,5} = 1$ Hz, 1H, 7-H), 7.01 (s, 1H, 4-H), 7.15 (dd, $J_{5,6} = 8$ Hz, $J_{5,7} = 1$ Hz, 1H, 5-H), 7.48 (t, $J_{6,5=6,7} = 8$ Hz, 1H, 6-H), 9.74 (s, 1H, OH), 14.21 (s, 1H, OH).-

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 48.23 (CH_2), 51.37 (CH_2), 52.35 (C-2''), 52.64 (C-5'), 104.21 (C-2), 111.94 (C-5), 113.37 (C-8a), 118.17 (C-7), 124.13 (C-4), 129.59 (C-4a), 132.04 (C-6), 137.77 (C-3), 156.94 (C-8), 164 (C-1), 167.51 (C-4'), 172.34 (C-1''), 199.83 (C-2').-

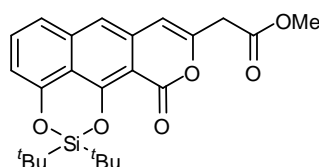
IR (KBr) ν [cm^{-1}] = 3423, 2972, 1748, 1585, 1460, 1351, 1215, 1074, 981, 764.-

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) [nm] = 251 (4.69), 359 (3.98).-

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 300 (100), 268 (10), 226 (50), 199 (20), 171 (15), 149 (10), 115 (20), 61 (60) .-

HRMS (EI, 70 eV, $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_7$) = ber.: 332.0900
gef.: 332.0896

5.3.9 Darstellung von Methyl 2-(9,10-ditertbutylsilyloxy-1-oxo-1H-benzo[g]isochromen-3-yl)acetat (**54b**)



Nach **AAV 3** wird das Isocromen-methylacetat **53b** (136 mg, 0.45 mmol) in Acetonitril (30 mL) gelöst und mit Di-*tert*-butyl-dichlorosilan (0.13 mL, 0.59 mmol) und Triethylamin (0.38 mL, 2.7 mmol) versetzt, um den Silylether **54b** nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EA, 9:1) (180 mg, 0.40 mmol, 89 % Smp.: 151.2 – 156.7 °C) zu erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.14 (s, 18H, $\text{Si}(\text{tBu})_2$), 3.49 (s, 2H, CH_2), 3.74 (s, 3H, CH_3), 6.30 (s, 1H, CH), 6.87 (dd, $J_{8,7} = 8$ Hz, $J_{8,6} = 1$ Hz, 1H, 8-H), 7.17 (s, 1H, 5-H), 7.29 (d, $J_{6,7} = 8$ Hz, 1H, 6-H), 7.43 (t, $J_{7,8=7,6} = 8$ Hz, 1H, 7-H).-

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 21.13 (C-1''), 26.13 (C-2''), 39.10 (CH_2), 52.40 (C-3'), 104.04 (C-10a), 105.71 (C-4), 112.19 (C-8), 114.93 (C-5), 115.53 (C-9a), 120.03 (C-6), 131.01 (C-4a), 133.51 (C-7), 138.44 (C-5a), 148.73 (C-3), 152.81 (C-9), 156.66 (C-10), 158.41 (C-2'), 169.00 (C-1).-

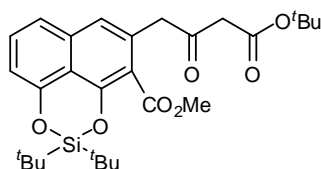
IR (KBr) ν [cm^{-1}] = 3450, 2863, 1737, 1688, 1580, 1471, 1373, 1248, 1155, 1096, 1009, 845.-

UV (MeOH): λ_{max} ($\lg \epsilon$) [nm] = 265 (4.12), 346 (2.82), 380 (2.75).-

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 440 (44), 382 (20), 326 (10), 279 (18), 206 (50), 191 (100), 149 (60), 119 (100), 92 (80), 65 (40), 65 (40), 57 (30), 43 (20).-

HRMS (EI, 70 eV, $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_6\text{Si}$) = ber.: 440.1700
gef.: 440.1656

5.3.10 Darstellung von Methyl 5-(4-*tert*-butoxy-2,4-dioxobutyl)-2,2-di-*tert*-butylnaphtho[1,8-*de*][1,3,2]dioxasilin-4-carboxylat (**55a**)



Gemäß der **AAV 3** wird das 1,8-Dihydroxy-2-naphthoat **52a** (500 mg, 1.34 mmol) mit Acetonitril (100 mL), Di-*tert*-butyl-dichlorosilan (0.57 mL, 2.68 mmol) und Triethylamin (0.56 mL, 4 mmol) silyliert. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel liegt das Produkt **55a** als zähflüssiges Öl vor. Die Ausbeute beträgt 68 % (468 mg, 0.91 mmol).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.09 (s, 18H, $\text{Si}(\text{tBu})_2$), 1.46 (s, 9H, tBu), 3.45 (s, 2H, CH_2), 3.88 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.98 (s, 2H, CH_2), 6.88 (dd, $J_{7,6} = 7.5$ Hz, $J_{7,5} = 1$ Hz, 1H, 8-H), 7.19 (s, 1H, 4-H), 7.26 (dd, $J_{5,6} = 7.5$ Hz, $J_{5,7} = 1$ Hz, 1H, 5-H), 7.33 (t, $J_{6,5=6,7} = 7.5$ Hz, 1H, 6-H).-

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 21.14 (C-1'''), 26.17 (C-2'''), 27.99 (C-6'), 48.19 (CH_2), 49.88 (CH_2), 51.80 (CO_2CH_3), 81.79 (C-5'), 112.45 (C-7), 115.31 (C-8a), 116.53 (C-2), 120.06 (C-5), 122.38 (C-4), 129.14 (C-6), 130.48 (C-3), 136.14 (C-4a), 150.41 (C-1), 151.54 (C-8), 166.48 (C-4'), 168.17 (C-1''), 200.43 (C-2').-

IR (KBr) ν [cm^{-1}] = 3418, 2863, 1721, 1629, 1476, 1384, 1280, 1172, 1096, 883.-

UV (MeOH): λ_{max} ($\lg \epsilon$) [nm] = 221 (4.96), 319 (4.02), 338 (4.29).-

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 514 (80), 458 (60), 426 (100), 382 (40), 370 (30), 326 (20), 257 (15), 57 (40).-

HRMS (EI, 70 eV, $C_{28}H_{38}O_7Si$) = ber.: 514.6800
gef.: 514.2387

5.3.11 Silylierung von 52b

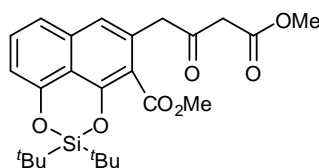
Das 1,8-Dihydroxy-2-naphthoat **52b** (800 mg, 2.41 mmol) wird nach **AAV 3** in Acetonitril (150 mL) gelöst und mit Di-*tert*-butyl-dichlorosilan (1.5 mL, 7.23 mmol) und Triethylamin (2 mL, 14.46 mmol) versetzt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt und dabei drei unterschiedlich silylierte Produkte **54b** (353 mg, 0.84 mmol, 35 %), **55b** (299 mg, 0.69 mmol, 28 %) und **56** (231 mg, 0.39 mmol, 16 %) isoliert.

Daten für Methyl 2-(9,10-ditertbutylsilyloxy-1-oxo-1H-benzo[g]isochromen-3-yl)acetat (54b):

Ausbeute 35 % (353 mg, 0.84 mmol, Smp.: 131.1 - 135.3 °C).-

Alle weitere Daten siehe Darstellung von Produkt **54b**.-

Daten für Methyl 2,2-di-*tert*-butyl-5-(4-methoxy-2,4-dioxobutyl)naphtho[1,8-de][1,3,2]dioxasilin-4-carboxylat (55b):



Ausbeute 28 % (299 mg, 0.68 mmol).-

¹H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.13 (s, 18H, $Si(tBu)_2$), 2.91 (d, $J_{3a',3b'} = 15$ Hz, 1H, 3a'-H), 3.12 (d, $J_{3b',3a'} = 15$ Hz, 1H, 3b'-H), 3.42 (d, $J_{1a',1b'} = 3$ Hz, 1H, 1a'-H), 3.43 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.49 (d, $J_{1b',1a'} = 3$ Hz, 1H, 1b'-H), 3.74 (s, 3H, CO_2CH_3), 6.88 (dd, $J_{7,6} = 8$ Hz, $J_{7,5} = 1$ Hz, 1H, 7-H), 7.14 (s, 1H, 4-H), 7.26 (d, $J_{5,6} = 8$ Hz, 1H, 5-H), 7.41 (t, $J_{6,5-6,7} = 8$ Hz, 1H, 6-H).-

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 21.02 (C-1'''), 26.15 (C-2'''), 37.78 (C-1'), 40.86 (C-3'), 50.31 (C-2''), 52.04 (C-5'), 102.26 (C-2), 112.59 (C-5), 115.86 (C-8a), 118 (C-4), 119.76 (C-7), 130.65 (C-6), 133.41 (C-4a), 137.77 (C-3), 156.94 (C-8), 164 (C-1), 167.51 (C-4'), 172.34 (C-1''), 199.83 (C-2').-

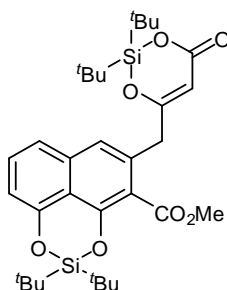
IR (KBr) ν [cm^{-1}] = 3439, 2945, 1743, 1629, 1476, 1373, 1270, 1101, 1052, 878.-

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) [nm] = 232 (4.73), 323 (3.96).-

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 472 (30), 440 (40), 414 (80), 382 (100), 371 (20), 326 (50), 283 (20), 269 (20), 213 (10), 167 (10), 149 (30), 77 (15), 57 (20).-

HRMS (EI, 70 eV, $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_7\text{Si}$) = ber.: 472.1900
gef.: 472.1919

Daten für Methyl 2,2-di-tert-butyl-5-((2,2-di-tert-butyl-4-oxo-4H-1,3,2-dioxasilin-6-yl)methyl) naphtho[1,8-de][1,3,2]dioxasilin-4-carboxylat (56):



Ausbeute 16 % (231 mg, 0.39 mmol, Smp.: 184 - 188 °C).-

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.01 (s, 18H, $\text{Si}(\text{tBu})_2$), 1.12 (s, 18H, $\text{Si}(\text{tBu})_2$), 3.79 (s, 3H, CO_2CH_3), 4.40 (s, 2H, CH_2), 5.42 (s, 1H, CH), 6.87 (dd, $J_{7,6} = 8$ Hz, $J_{7,5} = 1$ Hz, 1H, 7-H), 7.29 (dd, $J_{5,6} = 8$ Hz, $J_{5,7} = 1$ Hz, 1H, 5-H), 7.34 (t, $J_{6,5,6,7} = 8$ Hz, 1H, 6-H), 7.41 (s, 1H, 4-H).-

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 21.00 (C-1'''''), 21.20 (C-1'''''), 26.17 (C-2'''''), 26.72 (C-2'''''), 35.37 (C-1'), 51.10 (C-2''), 100.67 (C-3'), 112.21 (C-7), 115.09 (C-8a), 119.56 (C-2), 120.08 (C-5), 121.37 (C-4), 129.19 (C-6), 131.48 (C-3), 136.37 (C-4a), 150.14 (C-1), 151.69 (C-8), 161.34 (C-1''), 168.22 (C-4'), 168.66 (C-2').-

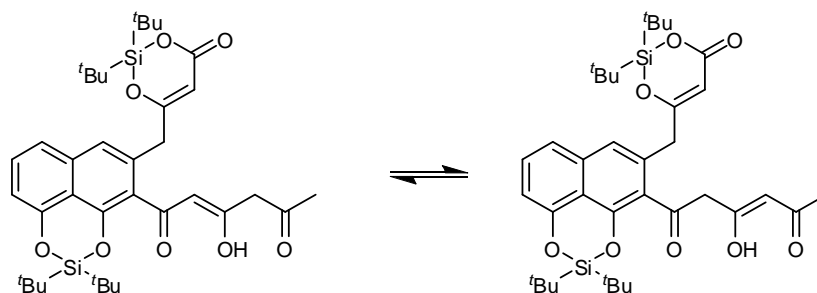
IR (KBr) ν [cm^{-1}] = 3451, 2945, 1754, 1645, 1476, 1373, 1275, 1199, 1085, 970, 856.-

UV (MeOH): λ_{max} ($\lg \epsilon$) [nm] = 221 (5.47), 347 (3.74).-

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 598 (100), 541 (8), 498 (4), 455 (10), 441 (20), 353 (4), 337 (10), 300 (12), 226 (4), 134 (8), 123 (10), 91 (10), 61 (12).-

HRMS (EI, 70 eV, $\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{O}_7\text{Si}_2$) = ber.: 598.2800
gef.: 598.2782

5.3.11 Darstellung von 1-(2,2-Di-*tert*-butyl-5-((2,2-di-*tert*-butyl-4-oxo-4*H*-1,3,2-dioxasilin-6-yl)methyl)naphtho[1,8-*de*][1,3,2]dioxasilin-4-yl)-3-hydroxyhex-2-en-1,5-dion (60)



Das nach **AAV 1** frisch hergestellte LDA [aus Diisopropylamin (1.22 mL, 8.68 mmol) und *n*-BuLi (6.3 mL, 7.68 mmol)] wird mit Acetylaceton (0.34 mL, 3.34 mmol) gelöst in THF (2 mL) bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ versetzt und innerhalb 30 min. auf $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt. Dann kühlt man die Lösung erneut auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Der Silylether **56** (200 mg, 0.33 mmol) wird in THF (10 mL) gelöst, mit NaH (1eq) bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ deprotoniert und direkt zur Dianion-Lösung gegeben. Innerhalb von 1h wird auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt. Danach wird vorsichtig verdünnte Essigsäure-Lösung zugegeben (Kontrolle mit pH-Papier $\text{pH}\sim 7$) und zweimal mit Ethylacetat (2 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (50 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingeeengt. Nach säulechromatographischer Reinigung an Kieselgel wird der offenkettige Silylether **60** als viskoses Öl mit einer Ausbeute von 43 % erhalten (0.14 mmol, 96 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.01 (s, 18H, $\text{Si}(\text{tBu})_2$), 1.12 (s, 18H, $\text{Si}(\text{tBu})_2$), 4.40 (s, 2H, CH_2), 5.42 (s, 1H, CH), 5.66 (s, 1H, CH), 6.87 (dd, $J_{7,6} = 7.5\text{ Hz}$, $J_{7,5} = 1\text{ Hz}$, 1H, 7-H),

7.29 (dd, $J_{5,6} = 7.5$ Hz, $J_{5,7} = 1$ Hz, 1H, 5-H), 7.34 (t, $J_{6,5=6,7} = 7.5$ Hz, 1H, 6-H), 7.39 (s, 1H, 4-H).-

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 21.00 (C-1'''), 21.20 (C-1''), 26.16 (C-2'''), 26.72 (C-2''), 30.30 (C-6''), 36.44 (C-1'), 53.76 (C-4''), 102.19 (C-2''), 108.17 (C-3'), 112.16 (C-7), 115.09 (C-8a), 119.39 (C-2), 120.12 (C-5), 121.42 (C-4), 129.16 (C-6), 131.50 (C-3), 136.36 (C-4a), 150.26 (C-1), 151.69 (C-8), 161.24 (C-1''), 167.58 (C-4'), 184.98 (C-3''), 185.23 (C-2'), 202.21 (C-5'').-

IR (KBr) ν [cm^{-1}] = 3472, 2944, 1739, 1579, 1481, 1372, 1253, 1113, 824, 684.-

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) [nm] = 228 (5.01), 317 (4.55), 349 (4.57).-

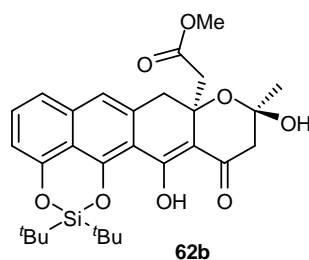
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 666.3 (100), 609 (20), 523 (10), 498 (75), 397 (30), 340 (10), 284 (10), 227 (10), 199 (10), 142 (25), 57 (100), 43 (50).-

HRMS (EI, 70 eV, $\text{C}_{36}\text{H}_{50}\text{O}_8\text{Si}_2$) = ber.: 666.3000
gef.: 666.3043

5.3.12 Reaktion von **54b** und **55b** mit Acetylaceton-Dianion

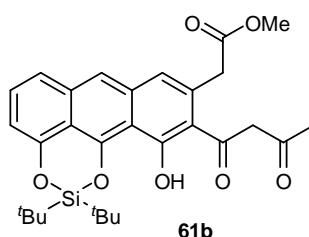
Eine Acetylaceton-Lösung (1.95 mmol, 0.20 mL) in THF (2 mL) wird zu dem nach **AAV 1** frisch hergestelltem LDA [aus Diisopropylamin (4.37 mmol, 0.61 mL) und *n*-BuLi (4.13 mmol, 1.60 mL) zugetropft. Nach 15 min. wird die Lösung auf -40 °C erwärmt und weitere 30 min. gerührt. Dann kühlt man die Lösung auf -78 °C. Der Methylester **54b** (214 mg, 0.49 mmol) [bzw. **55b** (300 mg, 0.58 mmol)] wird mit THF (10 mL) gelöst und bei 0 °C mit NaH (0.5 mmol, 20 mg) versetzt. Nach ca. 15 min. wird dieser Methylester zum Dianion des Acetylacetons gegeben und innerhalb von 1 h auf 0 °C erwärmt. Danach wird vorsichtig verdünnte Essigsäure-Lösung zugegeben (Kontrolle mit pH-Papier pH~7) und zweimal mit Ethylacetat (2 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingeeengt.

Nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittel Pe/EA 3:1) wird der Methylester **57b** (213 mg, 0.41 mmol, 92 %) [(248 mg, 0.48 mmol, 82 %)] und Spurenanteile an **58b**.

Hemiacetal 58b:

Spurenanteil nach DC-Analyse; schliert über längere Strecke der DC entlang.

Daten für von Methyl 4-(2,2-di-tert-butyl-4-(3,5-dioxohexanoyl)naphtho[1,8-de][1,3,2]dioxasilin-5-yl)-3-oxobutanoat (57b):



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.15 (s, 18H, Si(^tBu)₂), 2.18 (s, 3H, COCH₃), 3.71 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.85 (s, 2H, CH₂), 5.96 (s, 1H, CH), 6.84 (d, $J_{4,5} = 7.5$ Hz, 1H, 4-H), 7.12 (s, 1H, 8-H), 7.38 (t, $J_{5,4-5,6} = 7.5$ Hz, 1H, 5-H), 7.43 (d, $J_{6,5} = 7.5$ Hz, 1H, 6-H), 7.68 (s, 1H, 7-H).-

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 20.76 (C(CH₃)₃), 24.95 (C-4''), 27.16 (C-2'''), 39.35 (C-1'), 52.28 (C-3'), 77.20 (C-2''), 103.84 (C-4), 110.10 (C-3a), 115.00 (C-2a), 120.96 (C-10), 121.20 (C-8), 121.60 (C-7), 128.46 (C-6), 131.10 (C-9), 133.12 (C-7a), 135.15 (C-6a), 135.67 (C-5), 145.00 (C-2), 157.64 (C-3), 160.00 (C-1), 170.40 (C-2'), 185.00 (C-1''), 191.18 (C-3'').-

IR (KBr) ν [cm⁻¹] = 3436, 2929, 1739, 1646, 1465, 1387, 1268, 1051, 570.-

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 245 (4.31).-

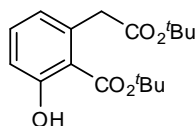
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 522 (32), 492 (10), 462 (30), 438 (20), 406 (10), 337 (20), 183 (50), 149 (54), 119 (75), 97 (60), 72 (68), 57 (100).-

HRMS (EI, 70 eV, C₂₉H₃₆O₈Si) = ber.: 522.2074
gef.: 522.2075

5.4 Synthese von Anthrapyran-Antibiotika

5.4.1 Linearer Syntheseweg

5.4.1.1 Darstellung von 2-*tert*-Butoxycarbonylmethyl-6-hydroxy-benzoessäure-*tert*-butylester (**18**)^[73]



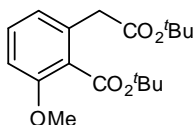
Die LDA-Lösung wird nach der **AAV1** frisch hergestellt [aus Diisopropylamin (42 mL, 300 mmol) und *n*-BuLi (118 mL, 295 mmol) in THF (300 mL)]. *tert*-Butylacetat, gelöst in THF (50 mL), wird zu dieser LDA-Lösung bei -78 °C zugegeben und innerhalb 1 h auf 50 °C erwärmt. Die Anion-Lösung wird erneut auf -78 °C gekühlt und mit einer Lösung von Diethyl-3-Hydroxyglutarat (**15**) (9 mL, 48.66 mmol), gelöst in THF (10 mL), versetzt. Innerhalb von 2 h wird auf RT erwärmt. Danach wird eine gesättigte NH₄Cl-Lösung (1 mL/mmol *n*-BuLi, 6 mL) vorsichtig auf 0 °C zugegeben und zweimal mit Essigsäureethylester (2 x 200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (200 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingengt.

Zu diesem Rückstand werden Methanol (60 mL) und Ca(OAc)₂·H₂O (45 g) gegeben und die Suspension wird über Nacht bei RT gerührt. Nach Ansäuern mit verdünnter HCl (Kontrolle mit pH-Papier pH < 7, bzw. soviel, bis die Lösung klar wird) wird zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (100 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wird in Toluol (40 mL) gelöst, mit Molekularsieb versetzt und 5 h unter Rückfluss erhitzt. Danach wird das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer eingengt und nach säulenchromatographischer Reinigung wird das Phenol **18** als farbloses viskoses Öl erhalten (42.33 mmol, 13.05 g, 87 %, Lit.:^[73] Gesamtausbeute über drei Stufen 40 %).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.48 (s, 9H, ^tBu), 1.65 (s, 9H, ^tBu), 3.96 (s, 2H, 1'-H), 6.69 (d, *J*_{5,4} = 7.3 Hz, 1H, 5-H), 7.33 (dd, *J*_{4,5} = 7.3 Hz, *J*_{4,3} = 8.3 Hz, 1H, 4-H), 11.41 (s, 1H, OH).-

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 28.6 ($6 \times \text{CH}_3$), 43.6 (C-1''), 81.3 (C-1'''), 84.5 (C-1''''), 114.4 (C-5), 117.7 (C-3), 134.0 (C-4), 137.1 (C-2), 163.0 (C-6), 170.8 (C-1'), 171.2 (C-2').-

5.4.1.2 Darstellung von 2-*tert*-Butoxycarbonylmethyl-6-methoxybenzoesäure-*tert*-butylester (**19**)^[75]

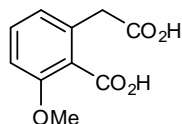


Zu einer Lösung des Phenols **18** (2.50 g, 8.11 mmol) in trockenem Aceton (20 mL) werden MeI (41 mmol, 2.53 mL) und Ag_2O (2.07 g, 8.92 mmol) zugegeben und die Reaktionslösung für 2 Stunden unter Rückfluss erhitzen. Das Rohprodukt wird chromatographisch gereinigt (Laufmittel: PE/EA 95/5 bis 9/1, 20 g Kieselgel für 1g Rohprodukt). Der Di-*tert*-butylester **19** wird als viskoses Öl erhalten (2.46 g, 7.63 mmol, 94%).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.48 (s, 9H, $t\text{Bu}$), 1.63 (s, 9H, $t\text{Bu}$), 3.60 (s, 2H, 1''-H), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 6.86 (d, $J_{5,4} = 8.3$ Hz, 1H, 5-H), 6.91 (d, $J_{3,4} = 8.3$ Hz, 1H, 3-H), 7.31 (t, $J_{4,5=4,3} = 8.3$ Hz, 1H, 4-H).-

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 28.5 (CH_3), 28.6 (CH_3), 40.01 (C-1''), 56.4 (OCH_3), 81.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 82.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 110.4 (C-5), 123.0 (C-3), 126.1 (C-1), 130.3 (C-4), 133.1 (C-2), 156.9 (C-6), 167.3 (C-1'), 170.5 (C-2').-

5.4.1.3 Darstellung von 2-Carbonylmethyl-6-methoxybenzoesäure (**20**)

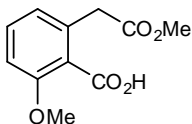


Der Di-*tert*-butylester **19** (6.56 g, 20.37 mmol) wird nach **AAV 2** umgesetzt. Die Dicarbonsäure wird in Form farbloser Kristallen erhalten (4.15 g, 19.76 mmol, 84 %, Smp.: 289°C).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, MeOH-d_4): δ [ppm] = 3.73 (s, 2H, CH_2), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 5.16 (bs, 2H, OH), 6.95 (d, $J_{5,4} = 7.7$ Hz, 1H, 5-H), 7.02 (d, $J_{3,4} = 8.4$ Hz, 1H, 3-H), 7.36 (dd, $J_{4,3} = 8.4$ Hz, $J_{4,5} = 7.7$ Hz, 1H, 4-H).-

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, MeOH- d_4): δ [ppm] = 38.6 (C-1''), 55.5 (OCH₃), 110.3 (C-5), 123.2 (C-3), 124.6 (C-1), 130.9 (C-2), 133.7 (C-4), 157.1 (C-6), 170.3 (C-1'), 173.7 (C-2'').-

5.4.1.4 Darstellung von 2-Methoxy-6-methoxycarbonylmethylbenzoesäure (**21**)^[72]

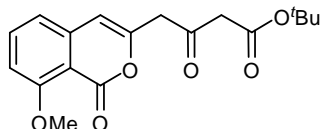


Die Dicarbonsäure **20** (20.13 mmol, 4.227 g) wird mit *p*-TsOH und abs. MeOH (20 mL) und Dichlormethan (30 mL) versetzt. Nachdem 2 h unter Rückfluss erhitzt wurde, wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer eingeengt und erneut mit abs. MeOH (30 mL) gelöst und weitere 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wird der Monomethylester **21** als farbloses, viskoses Öl erhalten (4.19 g, 18.72 mmol, 93 %, Lit.:^[72] 82 %, Smp.: 40 – 41.5 °C).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.75 (s, 3H, OCH₃), 3.97 (s, 2H, CH₂), 4.02 (s, 3H, OCH₃), 7.00 (dd, $J_{3,4} = 7.8$ Hz, $J_{5,4} = 8.3$ Hz, 2H, 3-H, 5-H), 7.47 (dd, $J_{4,5=4,3} = 8.3$ Hz, 1H, 4-H), 11.17 (s, 1H, OH).-

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 40.6 (C-1''), 55.5 (OCH₃), 110.3 (C-5), 123.2 (C-3), 124.6 (C-1), 130.9 (C-2), 133.7 (C-4), 157.1 (C-6), 170.3 (C-1'), 173.7 (C-2'').-

5.4.1.5 Darstellung von *tert*-Butyl-4-(8-methoxy-1-oxo-1H-isochromen-3-yl)-3-oxobutanoat (**22**)^[72]



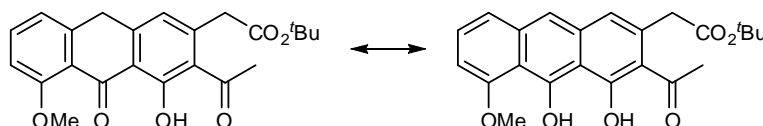
Nach der **AAV 1** wird die LDA-Lösung (116.10 mmol) frisch hergestellt und mit TBAA (7.53 mL, 46.44 mmol) gelöst in THF (10 mL) bei -78 °C versetzt. Die Lösung wird innerhalb 1 h auf -10 °C erwärmt. Es wird bei dieser Temperatur ca. 30 min. gerührt und erneut auf -78 °C gekühlt. Der Homophthalsäureester **21** (2.60 g, 11.61 mmol) wird in THF (10 mL) gelöst, bei 0 °C mit NaH (465 mg, 11.61 mmol) und nach ca. 10 min. Rühren zu der Dianion-Lösung gegeben. Nach 2 h auf Raumtemperatur gebracht, wird die Reaktionslösung bei 0 °C mit Essigsäure (50 mL) vorsichtig neutralisiert. Das Lösungsmittel wird vollständig am Rota-

tionsverdampfer eingengt, mit verdünnter HCl-Lösung (2 mol/L, 100 mL) aufgenommen und zweimal mit Essigsäureethylester (2 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (100 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingengt. Zur Dehydratisierung wird der Rückstand bei Raumtemperatur mit Essigsäureanhydrid versetzt (60mL) und 16 h bei 5 °C und danach 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird im Vakuum eingengt und das erhaltene Produkt säulenchromatographisch an Kieselgel (Laufmittel: DCM/MeOH = 98:2) gereinigt und das Isocoumarin **22** als orangebraunes Öl erhalten (3.20 g, 9.64 mmol, 83 %, Lit.:^[72] 22 %, Smp.: 89 – 92 °C).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.47 (s, 9H, ^tBu), 3.50 (s, 2H, CH₂), 3.72 (s, 2H, CH₂), 4.00 (s, 3H, OCH₃), 6.34 (s, 1H, 4'-H), 6.90 – 6.97 (dd, *J*_{5',6'} = 7.3 Hz, *J*_{7',6'} = 7.8 Hz, 2H, 5'-H, 7'-H), 7.61 (dd, *J*_{6',5'=6',7'} = 7.8 Hz, 1H, 6'-H).–

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 28.4 (3 × CH₃), 47.2 (C-2), 50.6 (C-4), 56.7 (OCH₃), 82.9 (C(CH₃)₃), 107.1 (C-4'), 109.5 (C-8a'), 110.7 (C-7'), 118.0 (C-5'), 136.4 (C-6'), 140.1 (C-4a'), 150.7 (C-3'), 159.4 (C-1'), 162.0 (C-8'), 166.3 (C-1), 197.9 (C-3).–

5.4.1.6 Darstellung von *tert*-Butyl-2-(3-acetyl-4-hydroxy-5-methoxy-10-oxo-9,10-dihydro-2-anthracenyl)acetat (**23**)^[57]



Nach **AAV 1** wird die LDA-Lösung [aus Diisopropylamin (8.70 mL, 62.16 mmol) und *n*-BuLi (23 mL, 60.00 mmol)] frisch hergestellt und mit Acetylaceton (2.74 mL, 26.7 mmol) gelöst in THF (10 mL) bei -78 °C versetzt. Die Lösung wird innerhalb 1 h auf -10 °C erwärmt. Es wird bei dieser Temperatur ca. 30 min. gerührt und erneut auf -78 °C gekühlt. Das Isocoumarin **22** (2.95 g, 8.88 mmol) wird in THF (10 mL) gelöst, bei 0 °C mit NaH (711 mg, 17.78 mmol) und nach ca. 10 min. Rühren zu der Dianion-Lösung gegeben. Nach 2 h auf Raumtemperatur erwärmt wird die Reaktionslösung bei 0 °C mit Essigsäure (3.72 mL, 65 mmol) vorsichtig neutralisiert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird mit verdünnter HCl-Lösung (2 mol/L, 100 mL) aufgenommen und zweimal mit Essigsäureethylester (2 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (100 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen, über

MgSO₄ getrocknet und eingengt. Nach Kristallisation aus Diethylether wird das Produkt **23** als orangenes Pulver erhalten (2.74 g, 6.93 mmol, 78 %, Smp.: 166,8 °C, Lit.:^[57] 39 %, Smp.: 168 °C).

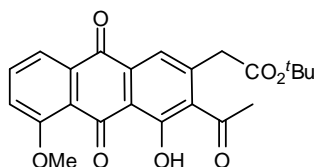
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] (Anthron) = 1.49 (s, 9H, ^tBu), 2.69 (s, 3H, COCH₃), 3.73 (s, 2H, CH₂), 4.05 (s, 3H, OCH₃), 4.34 (s, 2H, 9'-H), 6.75 (s, 1H, 1'-H), 6.96 (d, $J_{6',7'} = 8$ Hz, $J_{7',8'} = 8$ Hz, 1H, 8'-H), 7.58 (dd, $J_{6',7'} = 7,8'$ = 8 Hz, 1H, 7'-H), 13.81 (s, 1H, OH).–

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] (Anthranol) = 1.51 (s, 9H, ^tBu), 2.75 (s, 3H, COCH₃), 3.85 (s, 2H, CH₂), 4.18 (s, 3H, OCH₃), 7.06 (dd, $J_{6',8'} = 0.9$ Hz, $J_{6',7'} = 7.5$ Hz, 1H, 6'-H), 7.15 (s, 1H, 1'-H), 7.34 (t, $J_{7',6'=6',7'} = 7.5$ Hz, 1H, 7'-H), 7.48 ($J_{7',8'} = 8.5$ Hz, 1H, 8'-H), 7.70 (s, 1H, 9'-H), 11.35 (s, 1H, OH), 13.20 (s, 1H, OH).–

Die Resonanzsignale im ¹³C-NMR-Spektrum lassen sich nicht getrennt den beiden Tautomeren zuordnen. Zur Kennzeichnung werden die Signale des Anthrons mit K und die Signale des Anthranols mit E identifiziert.

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 28.2 (^tBu_K), 28.2 (^tBu_E), 32.0 (COCH_{3,K}), 32.2 (COCH_{3,E}), 33.6(C-9'_K), 40.6 (CH_{2,K}), 40.9 (CH_{2,E}), 56.3 (OCH_{3,K}), 56.3 (OCH_{3,E}), 81.3 (^tBu_K), 81.3 (^tBu_E), 103.6 (d), 110.7(s), 111.3 (d), 117.5 (d), 120.6 (s), 121.3 (d), 121.34 (d), 121.6 (s), 121.7 (d), 122.2 (d), 127.5 (d), 132.9 (s), 134.9 (s), 135.9 (d), 140.8 (s), 143.5 (s), 144.7 (s), 157.2 (s), 161.5 (s), 162.5 (s), 170.5 (s, CO₂^tBu), 171.4 (s, CO₂^tBu), 190.4 (s, C-10'), 203.3 (CO), 203.8 (CO).–

5.4.1.7 Darstellung von *tert*-Butyl-2-(3-acetyl-4-hydroxy-5-methoxy-9,10-dioxo-9,10-dihydro-2-anthracenyl)acetat (**24**)^[57]



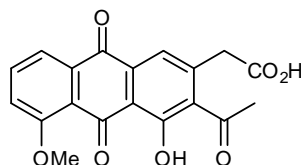
Entsprechend AAV **3** wird das Anthron **23** (1.00 g, 2.52 mmol) in feuchtem, peroxidfreiem THF (9 mL) innerhalb von 8 h unter O₂-Atmosphäre bei Raumtemperatur oxidiert. Die Reaktion wird mit Wasser (40 mL) gestoppt. Der ausgeflockte Feststoff wird abfiltriert und getrocknet.

Das Anthrachinon **24** wird nach Kristallisation aus CH₂Cl₂/Et₂O als orangener Feststoff (0.97 g, 2.37 mmol, 94 %, Smp.: 194 °C) (Lit.:^[57] 62 %, Smp.: 197 °C) erhalten.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.48 (s, 9H, ^tBu), 2.69 (s, 3H, CH₃), 3.78 (s, 2H, CH₂), 4.10 (s, 3H, OCH₃), 7.40 (dd, $J_{6',7'} = 8.4$ Hz, $J_{6',8'} = 0.8$ Hz, 1H, 6'-H), 7.65 (s, 1H, 1'-H), 7.78 (dd, $J_{6',7'} = 8.4$ Hz, $J_{7',8'} = 7.7$ Hz, 1H, 7'-H), 7.97 (dd, $J_{7',8'} = 7.7$ Hz, $J_{6',8'} = 0.8$ Hz, 1H, 8'-H), 13.43 (s, 1H, OH).–

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 28.4 (^tBu), 32.2 (OCH₃), 40.5 (CH₂), 57.1 (OCH₃), 82.2 (^tBu), 116.6 (C-4a'), 118.8 (C-6'), 120.6 (C-8'), 120.8 (C-3'), 121.5 (C-1'), 132.9 (C-10a'), 135.8 (C-8a'), 136.5 (C-7'), 136.6 (C-9a'), 141.1 (C-2'), 160.6 (C-5'), 161.4 (C-4'), 169.8 (CO₂), 182.4 (C-9'), 189.0 (C-10'), 203.8 (CO).–

5.4.1.8 Darstellung von 2-(3-Acetyl-4-hydroxy-5-methoxy-9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracen-2-yl)essigsäure (**25**)^[61]

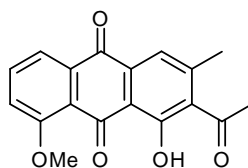


Nach **AAV 1** wird der *tert*-Butylester **24** (0.61 mmol, 250 mg) mit TFA (1.3 mL) in CH₂Cl₂ (2 mL) umgesetzt. Nach Aufarbeitung, Kristallisation aus Ethanol, wird das Anthrachinon **25** mit freier Säure als orangefarbener, kristalliner Feststoff (196 mg, 0.56 mmol, 91 %, Smp.: 233 °C) (Lit.:^[61] 89 %, Smp.: 197°C) erhalten.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.56 (s, 3H, CH₃), 3.71 (s, 2H, CH₂), 3.97 (s, 3H, OCH₃), 7.34 (dd, $J_{6',7'} = 8.6$ Hz, $J_{6',8'} = 1.0$ Hz, 1H, 6'-H), 7.54 (s, 1H, 1'-H), 7.70 (dd, $J_{6',7'} = 8.6$ Hz, $J_{7',8'} = 7.8$ Hz, 1H, 7'-H), 7.84 (dd, $J_{7',8'} = 7.8$ Hz, $J_{6',8'} = 1.0$ Hz, 1H, 8'-H).–

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 35.9 (CH₃), 43.1 (CH₂), 60.9 (OCH₃), 120.7 (C-4a'), 123.1 (C-6'), 123.1 (C-3'), 123.2 (C-10a'), 124.6 (C-1'), 124.7 (C-8a'), 125.5 (C-8'), 137.0 (C-9a'), 139.6 (C-2'), 140.8 (C-7'), 144.9 (C-5'), 165.4 (C-4'), 176.3 (C-1), 186.6 (C-9', C-10'), 208.6 (CO).–

5.4.1.9 Darstellung von 2-Acetyl-1-hydroxy-8-methoxy-3-methylanthracen-9,10-dion (26)

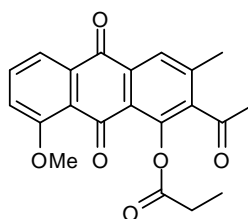


Zur Decarboxylierung wird die Carbonsäure **25** (538 mg, 1.52 mmol) mit trockenem DMF (5 mL) versetzt und über Nacht unter Schutzgasatmosphäre bei 40 °C gerührt. Die Reaktionslösung wird in Ethylacetat (10 mL) aufgenommen und nacheinander mit verdünnter HCl (2 mol/L, 2 mL), gesättigter NaHCO₃-Lösung (2 × 10 mL), Wasser (20 mL) und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird in Ethanol umkristallisiert und das Methylanthrachinon **26** als oranger, feinkristalliner Feststoff erhalten (419 mg, 1.37 mmol, 90 %, Smp.: 236.8 °C, Lit.:^[61] 76 %, Smp.: 238 °C).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.41 (s, 3H, COCH₃), 2.65 (s, 3H, CH₃), 4.11 (s, 3H, OCH₃), 7.41 (dd, $J_{6',7'} = 8.3$ Hz, $J_{5',7'} = 1.0$ Hz, 1H, 7-H), 7.64 (s, 1H, 4-H), 7.79 (dd, $J_{5',6'} = 7.8$ Hz, $J_{6',7'} = 8.3$ Hz, 1H, 6-H), 8.00 (dd, $J_{5',6'} = 7.8$ Hz, $J_{5',7'} = 1$ Hz, 1H, 5-H), 13.30 (s, 1H, OH).–

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 20.5 (CH₃), 32.3 (COCH₃), 57.1 (OCH₃), 115.6 (C-9a), 118.8 (C-4), 120.7 (C-7), 121.2 (C-5), 132.6 (C-8a), 136.0 (C-2), 136.4 (C-6), 136.7 (C-10a), 136.8 (C-4a), 144.2 (C-3), 160.0 (C-8), 161.4 (s, C-1), 182.8 (s, C-10), 188.9 (s, C-9), 203.9 (CO).–

5.4.1.10 Darstellung von 2-Acetyl-8-methoxy-3-methyl-9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracen-1-yl-propionat (61)



Das Methylanthrachinon **26** (419 mg, 1.35 mmol) wird in abs. CH₂Cl₂ (5 mL) gelöst, nacheinander bei Raumtempertur mit Pyridin (1 mL), Propionylchlorid (1 mL) und zuletzt mit einer katallytischer Menge DMAP (3 mol%) versetzt. Der Ester **61** wird in Form orange Kristalle erhalten (484 mg, 1.32 mmol, 98 %, Smp.: 146.7 °C).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.30 (t, $J_{2'',3''} = 7$ Hz, 3H, CH_3), 2.38 (s, 3H, CH_3), 2.48 (s, 3H, CH_3), 2.78 (q, 2H, $2''\text{-H}$), 3.97 (s, 3H, OCH_3), 7.30 (d, $J_{7,6} = 8.4$ Hz, 1H, 7-H), 7.65 (t, $J_{6,7-6,5} = 8.4$ Hz, 1H, 6-H), 7.85 (d, $J_{5,6} = 8.4$ Hz, 1H, 5-H), 7.98 (s, 1H, 4-H).-

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 8.7 (C-3''), 19.4 (C-1''), 27.8 (C-2''), 31.6 (C-2'), 56.7 (C-4'), 118.6 (C-7), 119.4 (C-5), 122.6 (C-9a), 124.6 (C-8a), 126.6 (C-4), 133.7 (C-10a), 134.8 (C-6), 135.2 (C-4a), 140.6 (C-2), 142.1 (C-3), 146.0 (C-1), 160.2 (C-8), 172.5 (C-1'''), 180.9 (C-9), 182.7 (C-10), 202.1 (C-1').-

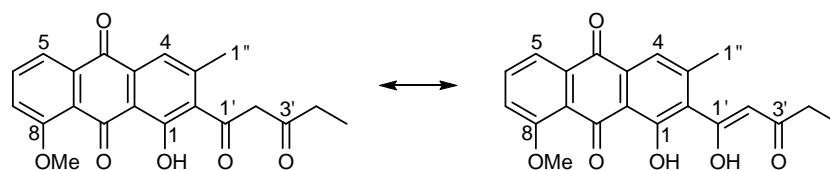
IR (ATR) ν [cm^{-1}] = 2918 1762, 1669, 1583, 1466, 1352, 1260, 1188, 1127, 1030, 751.-

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) [nm] = 378 (4.48), 256 (5.15), 218 (5.13).-

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 366 (10), 310 (90), 295 (100), 225 (10), 190 (10), 152 (12), 119 (20), 97 (20), 57 (80), 36 (10).-

HRMS (EI, 70 eV, $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_6$) = ber.: 366.1100
gef.: 366.1148

5.4.1.11 Darstellung von 1-Hydroxy-8-methoxy-3-methyl-2-(3-oxopentanoyl)anthracene-9,10-dion (**37**)



Nach **AAV 5** wird der Ester **61** (484 mg, 1.33 mmol) mit LiH (400 mg) in trockenem THF (30 mL) umgesetzt. Die Reaktion wird dünnschichtchromatographisch verfolgt. Das nach der Aufarbeitung sehr sauber erhaltene Rohprodukt wird durch Kristallisation gereinigt ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Ether}$). Die 1,3-Diketoverbindung **37** (446 mg, 1.22 mmol, 92 % Smp.: 139.1 °C) wird als feinkristalliner, gelber Feststoff erhalten und liegt in der NMR-Probenlösung vollständig enolisiert vor.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.20 (t, $J_{4',5'} = 7.5$ Hz, 3H, CH₃), 2.45 (s, 3H, CH₃), 2.48 (m, 1H, 4_a'-H), 2.60 (m, 1H, 4_b'-H), 4.07 (s, 3H, OCH₃), 5.82 (s, 1H, 2'-H), 7.37 (dd, $J_{7,5} = 0.7$ Hz, $J_{7,6} = 8.5$ Hz, 1H, 7-H), 7.62 (s, 1H, 4-H), 7.74 (t, $J_{6,7=6,5} = 8.5$ Hz, 1H, 6-H), 7.95 (d, $J_{5,6} = 8.5$ Hz, 1H, 5-H), 13.34 (s, 1H, OH), 15.50 (s, 1H, OH).-

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 9.4 (C-5'), 20.5 (C-1''), 31.8 (C-4'), 56.7 (C-1'''), 102.2 (C-2'), 115.2 (C-9a), 118.4 (C-7), 120.2 (C-5), 120.3 (C-4), 120.7 (C-8a), 132.2 (C-2), 132.4 (C-4a), 135.6 (C-10a), 135.9 (C-6), 145.4 (C-3), 160.0 (C-1), 161.0 (C-8), 182.5 (C-10), 184.7 (C-9), 188.4 (C-1'), 196.3 (C-3').-

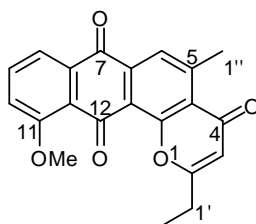
IR (ATR) ν [cm⁻¹] = 2954, 1583, 1487, 1348, 1266, 1182, 1125, 1001, 748.-

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) [nm] = 409 (4.38), 257 (4.90), 221 (5.08).-

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 366 (20), 316 (50), 295 (70), 252 (10), 196 (10), 156 (14), 149 (20), 85 (30), 57 (90), 36 (10).-

HRMS (EI, 70 eV, C₂₁H₁₈O₆) = ber.: 366.1100
gef.: 366.1065

5.4.1.12 Darstellung von 2-Ethyl-11-methoxy-5-methyl-1H-naphtho[2,3-h]chromen-4,7,12-trion (62)



Die 1,3-Diketoverbindung **37** (446 mg, 1.22 mmol) wird unter Schutzgasatmosphäre mit TFA (5 mL) versetzt. Nach vollständigem Umsatz wird CH₂Cl₂ (10 mL) zugegeben und am Rotationsverdampfer abdestilliert. Dieser Vorgang wird mehrmals wiederholt. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel (3 g, Laufmittel: CH₂Cl₂) gereinigt und aus PE/Et₂O kristallisiert, um gelbe Kristalle des Ringschlussproduktes **62** zu erhalten (322 mg, 0.93 mmol, 76 %, Smp.: 219.7 – 223.4 °C).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.44 (t, $J_{2,1'}$ = 7.5 Hz, 3H, CH₃), 2.80 (m, 2H, 1'-H), 2.99 (s, 3H, CH₃), 4.03 (s, 3H, OCH₃), 6.24 (s, 1H, 3-H), 7.36 (d, $J_{10,9}$ = 8.4 Hz, 1H, 7-H), 7.70 (dd, $J_{9,10}$ = 8.4 Hz, $J_{9,8}$ = 7.7 Hz 1H, 9-H), 7.85 (d, $J_{8,9}$ = 7.7 Hz, 1H, 8-H), 7.90 (s, 1H, 6-H).-

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 10.9 (C-2'), 23.9 (C-1''), 27.2 (C-1'), 56.7 (C-1'''), 110.9 (C-3), 118.5 (C-10), 119.3 (C-8), 122.4 (C-12a), 123.4 (C-11a), 124.4 (C-6), 126.5 (C-4a), 134.4 (C-9), 134.6 (C-7a), 135.0 (C-6a), 147.3 (C-5), 155.9 (C-12b), 159.7 (C-11), 170.6 (C-2), 179.5 (C-4), 180.6 (C-7), 183.1 (C-12).-

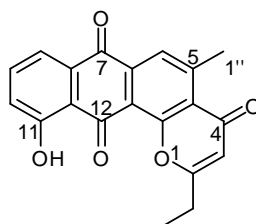
IR (ATR) = 2972, 1646, 1582, 1462, 1359, 1263, 1187, 1165, 900, 775.-

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) [nm] = 382 (3.98), 243 (4.60), 212 (4.43).-

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 348 (100), 331 (50), 264 (60), 259 (15), 208 (20), 186 (12), 119 (30), 91 (10), 57 (10), 37 (5).-

HRMS (EI, 70 eV, C₂₁H₁₆O₅) = ber.: 348.1000
gef.: 348.1178

5.4.1.13 Darstellung von 2-Ethyl-11-hydroxy-5-methyl-1H-naphtho[2,3-*h*]chromen-4,7,12-trion (63)



Das Methoxyanthrachinon **62** (787 mg, 2.31 mmol) wird unter Schutzgas in CH₂Cl₂ (70 mL) gelöst, bei -20 °C wird langsam eine BCl₃-Lösung (9 mL, 9 mmol) zugetropft. Nach vollständiger Umsetzung (DC-Kontrolle) wird bei 0 °C nacheinander mit NaHCO₃-Lösung (20 mL) und Wasser (20 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer eingengt. Nach Kristallisation aus Diethylether wird das Phenol **63** als oranger Feststoff erhalten (715 mg, 2.14 mmol, 93 % Smp.: 226.4 – 228.3 °C).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.44 (t, $J_{2',1'} = 7$ Hz, 3H, CH₃), 2.77 (m, 2H, 1'-H), 2.98 (s, 3H, CH₃), 6.23 (s, 1H, 3-H), 7.36 (dd, $J_{10,9} = 8.3$ Hz, $J_{10,8} = 1.1$ Hz, 1H, 10-H), 7.64 (dd, $J_{9,10} = 8.3$ Hz, $J_{9,8} = 7.7$ Hz, 1H, 9-H), 7.77 (dd, $J_{8,9} = 7.7$ Hz, $J_{8,10} = 1.1$ Hz, 1H, 8-H), 7.99 (s, 1H, 6-H), 12.81 (s, 1H, OH).-

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 10.8 (C-2'), 24.1 (C-1''), 27.3 (C-1'), 111.2 (C-3), 116.8 (C-11a), 119.2 (C-8), 119.6 (C-12a), 125.2 (C-10), 125.5 (C-6), 126.4 (C-4a), 132.2 (C-7a), 135.9 (C-6a), 136.2 (C-9), 149.7 (C-5), 156.6 (C-12b), 162.5 (C-11), 170.4 (C-2), 179.1 (C-4), 181.8 (C-7), 187.1 (C-12).-

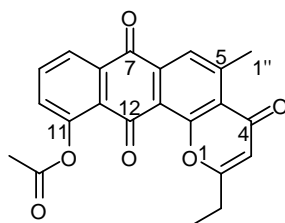
IR (ATR) ν [cm⁻¹] = 2974, 1671, 1644, 1580, 1455, 1342, 1259, 1192, 1162, 904, 769.-

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) [nm] = 400 (4.30), 235 (5.05), 212 (4.95).-

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 334 (100), 281 (30), 252 (20), 224 (5), 153 (25), 139 (25), 109 (10), 58 (32), 18 (15).-

HRMS (EI, 70 eV, C₂₀H₁₄O₅) = ber.: 334.0841
gef.: 334.0840

5.4.1.14 Darstellung von 2-Ethyl-5-methyl-4,7,12-trioxo-7,12-dihydro-4H-naphtho[2,3-h]chromen-11-yl acetat (64a)



Nach **AAV 5** entsprechend der **Methode B** wird Phenol **63** (789 mg, 2.36 mmol) in abs. CH₂Cl₂ (30 mL) gelöst und Pyridin (0.6 mL), Acetylchlorid (0.5 mL) und DMAP (3 mol%) zugegeben. Der nahezu quantitativ entstehende Ester kristallisiert aus CH₂Cl₂/Et₂O in Form gelber Kristalle (717 mg, 2.15 mmol, 91 %, Smp.: 237.3 - 242.6 °C).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.42 (t, $J_{2',1'} = 7.5$ Hz, 3H, CH₃), 2.47 (s, 3H, CH₃), 2.76 (m, 2H, 1'-H), 2.96 (s, 3H, CH₃), 6.20 (s, 1H, 3-H), 7.42 (dd, $J_{10,9} = 7.9$ Hz, $J_{10,8} = 1.2$ Hz, 1H, 10-H), 7.75 (t, $J_{9,10-9,8} = 7.9$ Hz, 1H, 9-H), 7.92 (s, 1H, 6-H), 8.16 (dd, $J_{8,9} = 7.9$ Hz, $J_{8,10} = 1.2$ Hz, 1H, 8-H).-

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 10.4 (C-2'), 21.1 (C-2'''), 23.9 (C-1''), 27.2 (C-1'), 111.2 (C-3), 121.4 (C-12a), 124.7 (C-6), 125.3 (C-8), 126.4 (C-11a), 126.5 (C-4a), 130.3 (C-10), 134.0 (C-7a), 134.3 (C-9), 135.0 (C-6a), 148.3 (C-5), 149.8 (C-11), 156.1 (C-12b), 169.5 (C-1'''), 170.2 (C-2), 179.2 (C-4), 179.9 (C-12), 182.1 (C-7).-

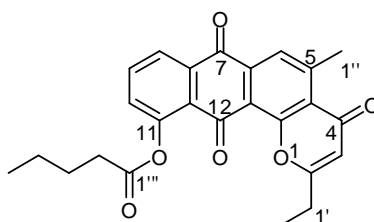
IR (ATR) ν [cm⁻¹] = 2980, 1758, 1661, 1277, 1192, 1139, 907, 782.-

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) [nm] = 378 (4.90), 244 (5.43), 217 (5.44).-

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 376 (80), 334 (100), 281 (20), 252 (10), 182 (5), 139 (15), 91 (20), 57 (20), 43 (40).-

HRMS (EI, 70 eV, C₂₂H₁₆O₆) = ber.: 376.0947
gef.: 376.0948

5.4.1.15 Darstellung von 2-Ethyl-5-methyl-4,7,12-trioxo-7,12-dihydro-4H-naphtho[2,3-*h*]chromen-11-yl pentanoat (64b)



Nach **AAV 5** entsprechend der **Methode B** wird Phenol **63** (200 mg, 0.6 mmol) in abs. CH₂Cl₂ (100 mL) gelöst und Pyridin (0.5 mL), Acetylchlorid (0.5 mL) und DMAP (3 mol%) zugegeben. Das Rohprodukt wird auf einer Kieselgelplatte chromatographisch gereinigt, um das Startmaterial **43** vom Produkt **44b** zu trennen. Der Ester **64b** kristallisiert aus CH₂Cl₂/Et₂O in Form gelber Kristalle (180 mg, 0.43 mmol, 72 %, Smp.: 212.8 – 215.4 °C).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.03 (t, $J_{5'',4''} = 7.4$ Hz, 3H, 5''-H), 1.42 (t, $J_{2',1'} = 7.5$ Hz, 3H, 2'-H), 1.55 (m, 2H, 4'''-H), 1.87 (m, 2H, 3'''-H), 2.74 (q, 2H, 1'-H), 2.79 (m, 2H, 2'''-H), 2.98 (s, 3H, 1''-H), 6.22 (s, 1H, 3-H), 7.42 (dd, $J_{10,9} = 7.9$ Hz, $J_{10,8} = 1.2$ Hz, 1H, 10-H), 7.76 (t, $J_{9,10=9,8} = 7.9$ Hz, 1H, 9-H), 7.96 (s, 1H, 6-H), 8.20 (dd, $J_{8,9} = 7.9$ Hz, $J_{8,10} = 1.2$ Hz, 1H, 8-H).-

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 10.6 (C-2'), 13.8 (C-5'''), 22.4 (C-4'''), 23.9 (C-1'''), 26.6 (C-3'''), 27.2 (C-1'), 34.1 (C-2'''), 111.2 (C-3), 121.5 (C-4a), 124.5 (C-6), 125.2 (C-8), 126.5 (C-11a), 126.6 (C-12a), 130.4 (C-10), 134.0 (C-7a), 134.2 (C-9), 135.0 (C-6a), 148.3 (C-5), 149.9 (s, C-11), 156.1 (C-13), 170.2 (C-2), 172.2 (C-1'''), 179.3 (C-4), 180.0 (s, C-12), 182.2 (C-7).-

IR (ATR) ν [cm⁻¹] = 2960, 1756, 1650, 1553, 1280, 1165, 1142, 918, 783.-

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) [nm] = 375 (4.69), 238 (5.43), 213 (5.30).-

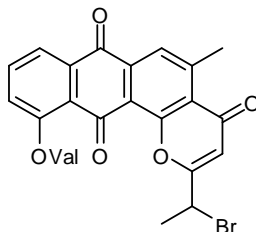
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 418 (30), 334 (100), 305 (10), 244 (25), 216 (10), 139 (5), 119 (15), 57 (30), 18 (20).-

HRMS (EI, 70 eV, C₂₅H₂₂O₆) = ber.: 418.1416
gef.: 418.1416

5.4.1.16 Radikalische Bromierung von **64b**^[63]

Zu einer Lösung des Chromens **64b** (80 mg, 0.19 mmol) in abs. CCl₄ (15 mL) wird eine verdünnte Lösung von Br₂ in CCl₄ (0.8 mmol, 0.08 mmol/mL, 10 mL) gegeben. Unter Schutzgasatmosphäre wird die Lösung für etwa 1-2 h mit einer 100 W Lampe bestrahlt und dabei der Reaktionsverlauf dünnschichtchromatographisch verfolgt. Die Reaktion wird abgebrochen, bevor die Ausgangsverbindung vollständig verbraucht ist. Das Lösemittel wird im Vakuum entfernt und nach der Trennung auf einer Kiesegelplatte (1 mm, Laufmittel: CH₂Cl₂) kann neben der einfach bromierten Verbindung **65a** (34 mg, 0.07 mmol, 36 %, Smp.: 179 – 183 °C) die zweifach bromierte Verbindung **65b** (35 mg, 0.06 mmol, 32 %, Smp.: 173 – 177 °C) isoliert werden und das Startmaterial (24 mg, 0.05 mmol, 30 %) zurück gewonnen werden.

Daten für 2-(1-Bromethyl)-5-methyl-4,7,12-trioxo-7,12-dihydro-4H-naphtho[2,3-h]chromen-11-yl pentanoat (45a):



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.03 (t, $J_{5'',4'''} = 7.4$ Hz, 3H, CH₃), 1.54 (m, 2H, 4'''-H), 1.88 (m, 2H, 3'''-H), 2.17 (d, $J_{2',1'} = 6.9$ Hz, 3H, 2'-H), 2.79 (m, 2H, 2'''-H), 2.97 (s, 3H, CH₃), 4.94 (q, $J_{1',2'} = 7$ Hz, 3H, 1'-H), 6.42 (s, 1H, 3-H), 7.45 (dd, $J_{10,9} = 7.8$ Hz, $J_{10,8} = 1.5$ Hz, 1H, 10-H), 7.77 (t, $J_{9,10-9,8} = 7.8$ Hz, 1H, 9-H), 8.00 (s, 1H, 6-H), 8.20 (dd, $J_{8,9} = 7.8$ Hz, $J_{8,10} = 1.5$ Hz, 1H, 8-H).-

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 13.8 (C-5'''), 22.4 (C-2'), 22.5 (C-4'''), 23.9 (C-1''), 26.6 (C-3'''), 34.2 (C-2'''), 41.7 (C-1'), 110.8 (C-3), 121.7 (C-4a), 125.2 (C-8), 125.2 (C-6), 126.4 (C-12a), 126.6 (C-11a), 130.5 (C-10), 133.9 (C-7a), 134.4 (C-9), 135.4 (C-6a), 148.3 (C-5), 150.0 (C-11), 155.9 (C-13), 165.9 (C-2), 172.2 (C-1'''), 179.3 (C-4), 179.7 (C-12), 182.1 (C-7).-

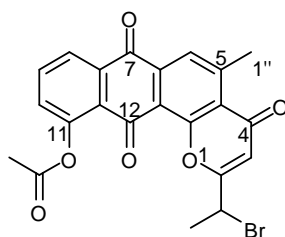
IR (ATR) ν [cm⁻¹] = 2957, 1750, 1644, 1269, 1200, 1136, 917, 759.-

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) [nm] = 364 (4.39), 246 (4.93), 212 (4.97).-

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 496 (60), 348 (15), 334 (85), 281 (25), 252 (10), 167 (10), 119 (20), 85 (90), 57 (100).-

HRMS (EI, 70 eV, C₃₇H₄₄O₆Si) = ber.: 496.0522
gef.: 496.0498

5.4.1.17 Radikalische Bromierung von **64a**^[63]



Zu einer Lösung des Chromens **64a** (100 mg, 0.27 mmol) in abs. CCl_4 (50 mL) wird eine verdünnte Lösung von Br_2 in CCl_4 (0.8 mmol, 0.08 mmol/mL, 10 mL) gegeben. Unter Schutzgasatmosphäre wird die Lösung für etwa 1-2 h mit einer 100 W Lampe bestrahlt und dabei der Reaktionsverlauf dünnschichtchromatographisch verfolgt. Die Reaktion wird abgebrochen, bevor die Ausgangsverbindung vollständig verbraucht ist. Das Lösemittel wird im Vakuum entfernt und nach der Trennung auf einer Kiesegelplatte (1 mm, Laufmittel: CH_2Cl_2) kann neben der einfach bromierten Verbindung **66** (60 mg, 0.13 mmol, 50 %, Smp.: 179 °C) das Startmaterial **64a** (50 mg, 0.13 mmol, 49 %) zurück gewonnen werden.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 2.18 (d, $J_{2',1'} = 6.9$ Hz, 3H, 2'-H), 2.51 (s, 3H, COCH_3), 2.98 (s, 3H, CH_3), 4.95 (q, $J_{1',2'} = 7$ Hz, 3H, 2'-H), 6.43 (s, 1H, 3-H), 7.46 (dd, $J_{10,9} = 7.9$ Hz, $J_{10,8} = 1.3$ Hz, 1H, 10-H), 7.78 (t, $J_{9,10-9,8} = 7.9$ Hz, 1H, 9-H), 8.01 (s, 1H, 6-H), 8.21 (dd, $J_{8,9} = 7.9$ Hz, $J_{8,10} = 1.3$ Hz, 1H, 8-H).-

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 22.4 (C-2'), 23.9 (C-1''), 41.3 (C-1'), 110.8 (C-3), 121.7 (C-4a), 125.2 (C-8), 125.2 (C-6), 126.4 (C-12a), 126.6 (C-11a), 130.5 (C-10), 133.9 (C-7a), 134.4 (C-9), 135.4 (C-6a), 148.3 (C-5), 150.0 (C-11), 155.9 (C-13), 165.9 (C-2), 179.3 (C-4), 179.7 (C-12), 182.1 (C-7).-

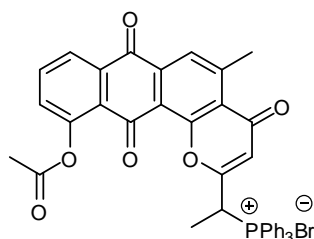
IR (ATR) ν [cm^{-1}] = 2957, 1733, 1655, 1464, 1446, 1309, 1189, 1075, 1020, 847.-

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) [nm] = 356 (3.99), 253 (4.74), 212 (5.13).-

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 454 (40), 412 (70), 374 (20), 333 (70), 281 (65), 252 (20), 197 (25), 141 (30), 111 (60), 57 (75), 43 (90).-

HRMS (EI, 70 eV, $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_6$) = ber.: 454.0052

gef.: 453.9987

5.4.1.18 Darstellung von 1-(11-Acetoxy-5-methyl-4,7,12-trioxo-7,12-dihydro-4H-naphtho[2,3-*h*]chromen-2-yl)ethyl)triphenylphosphoniumbromid (67)

Bromid **46** (84 mg, 0.17 mmol) wird mit Triphenylphosphin (44.5 mg, 0.17 mmol) in trockenem Toluol (10 mL) unter Rückfluß (4 h) erhitzt. Das Lösungsmittel wird danach auf die Hälfte eingengt und mit Diethylether (5 mL) versetzt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Ether gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

Das Phosphoniumsalz **47** wird als orangegelber Feststoff erhalten (123 mg, 0.16 mmol, 95 %, Smp.: 218 °C).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.42 (t, $J_{2',1'} = 7.5$ Hz, 3H, CH₃), 2.47 (s, 3H, CH₃), 2.76 (m, 2H, 1'-H), 2.96 (s, 3H, CH₃), 6.20 (s, 1H, 3-H), 7.42 (m, 16H, Phenyl-H, 10-H), 7.75 (t, $J_{9,10=9,8} = 7.9$ Hz, 1H, 9-H), 7.92 (s, 1H, 6-H), 8.16 (dd, $J_{8,9} = 7.9$ Hz, $J_{8,10} = 1.2$ Hz, 1H, 8-H).-

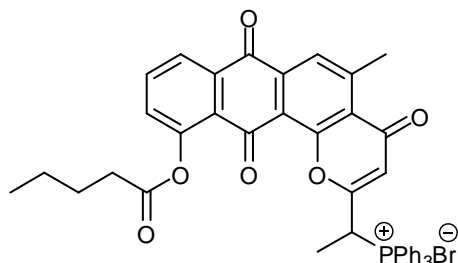
¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 10.4 (C-2'), 21.1 (C-2'''), 23.9 (C-1''), 111.2 (C-3), 121.4 (C-12a), 124.7 (C-6), 125.3 (C-8), 126.2 (C-11a), 126.5 (C-4a), 126.7 (C-Ph), 128.6 (C-Ph), 128.7 (C-Ph), 130.4 (C-10), 130.9 (C-Ph), 132.3 (C-Ph), 134.0 (C-Ph), 134.3 (C-7a), 134.3 (C-9), 135.0 (C-6a), 148.3 (C-5), 149.8 (C-11), 156.1 (C-12b), 169.5 (C-1'''), 170.2 (C-2), 179.2 (C-4), 179.9 (C-12), 182.1 (C-7).-

IR (ATR) ν [cm⁻¹] = 2934, 1757, 1648, 1442, 1237, 1137, 901, 758.-

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) [nm] = 368 (4.33), 225 (5.15), 208 (5.07).-

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 637 (2), 594 (2), 454 (4), 436 (4), 376 (5), 309 (25), 277 (100), 201 (30), 183 (80), 123 (35), 77 (40), 43 (45).-

5.4.1.19 Darstellung von (1-(5-methyl-4,7,12-trioxo-11-(pentanoyloxy)-7,12-dihydro-4*H*-naphtho[2,3-*h*]chromen-2-yl)ethyl)triphenylphosphoniumbromid (67)



Bromid **46** (60 mg, 0.12 mmol) wird mit Triphenylphosphin (31 mg, 0.12 mmol) in trockenem Toluol (10 mL) unter Rückfluß (4 h) erhitzt. Das Lösungsmittel wird danach auf die Hälfte eingengt und mit Diethylether (5 mL) versetzt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Ether gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

Das Phosphoniumsalz **47** wird als orangegelber Feststoff erhalten (84 mg, 0.11 mmol, 93 %, Smp.: 232.6 °C).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.03 (t, $J_{5''',4'''} = 7.4$ Hz, 3H, CH₃), 1.20 (t, $J_{1',2'} = 7.0$ Hz, 3H, 1'-H), 1.54 (m, 2H, 4'''-H), 1.88 (m, 2H, 3'''-H), 2.15 (d, $J_{2',1'} = 6.9$ Hz, 3H, 2'-H), 2.79 (m, 2H, 2'''-H), 2.97 (s, 3H, CH₃), 6.42 (s, 1H, 3-H), 7.42 – 7.69 (m, 16H, Phenyl-H, 10-H), 7.77 (t, $J_{9,10=9,8} = 7.8$ Hz, 1H, 9-H), 8.00 (s, 1H, 6-H), 8.20 (dd, $J_{8,9} = 7.8$ Hz, $J_{8,10} = 1.5$ Hz, 1H, 8-H).-

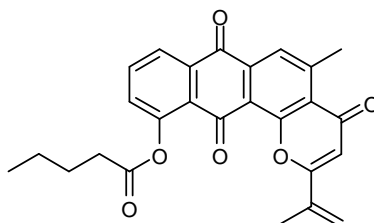
¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 13.8 (C-5'''), 22.4 (C-2'), 22.5 (C-4'''), 23.9 (C-1''), 26.6 (C-3'''), 34.2 (C-2'''), 41.7 (C-1'), 110.8 (C-3), 121.7 (C-4a), 125.2 (C-8), 125.2 (C-6), 126.4 (C-12a), 126.6 (C-11a), 126.7 (C-Ph), 128.4 (C-Ph), 128.6 (C-Ph), 130.1 (C-10), 130.6 (C-Ph), 131.9 (C-Ph), 133.7 (C-Ph), 130.5 (C-10), 133.9 (C-7a), 134.4 (C-9), 135.4 (C-6a), 148.3 (C-5), 150.0 (C-11), 155.9 (C-13), 165.9 (C-2), 172.2 (C-1'''), 179.3 (C-4), 179.7 (C-12), 182.1 (C-7).-

IR (ATR) ν [cm⁻¹] = 2957, 1750, 1644, 1269, 1200, 1136, 917, 759.-

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) [nm] = 359 (4.31), 241 (4.86), 214 (4.92).-

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 758 (60), 639 (5), 594 (5), 348 (15), 334 (85), 281 (25), 252 (10), 167 (10), 119 (20), 85 (90), 57 (100).-

5.4.1.19 Darstellung von 5-Methyl-4,7,12-trioxo-2-(prop-1-en-2-yl)-7,12-dihydro-4H-naphtho[2,3-*h*]chromen-11-yl-pentan (69b)^[96]



Der Ester **64b** (50 mg, 0.12 mmol) wird bei Raumtemperatur in DMF (5 mL) gelöst, nacheinander mit Pyridin (1 mL, 12.4 mmol), BrCH₂Cl (0.6 mL, 9 mmol) und DMAP (kat. Menge) versetzt. Die Reaktionslösung wird unter Rückfluss für 1 h gerührt. Der weisse Niederschlag wird über Celite abfiltriert. Die Reaktionslösung wird mit CH₂Cl₂ (30 mL) aufgenommen und mehrmals mit Wasser (3 x 20 mL) ausgeschüttelt, dann mit HCl-Lösung (2N, 20 mL) und erneut mit Wasser (20 mL) extrahiert. Die organische Phase wird über NaSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wird das Produkt **69b** als gelbliche Kristalle isoliert (39 mg, 0.09 mmol, 76 %, Smp.: 195.7 °C).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.05 (t, $J_{2',1'}$ = 7.4 Hz, 3H, H), 1.57 (m, 2H, 4'''-H), 1.89 (m, 2H, 3'''-H), 2.16 (s, 3H, 1'-H), 2.81 (m, 2H, 2'''-H), 3.03 (s, 3H, CH₃), 5.67 (s, 1H, 3a'-H), 6.44 (s, 1H, 3-H), 6.74 (s, 1H, 3b'-H), 7.46 (dd, $J_{10,9}$ = 7.8 Hz, $J_{10,8}$ = 1.3 Hz, 1H, 10-H), 7.79 (t, $J_{9,10-9,8}$ = 7.8 Hz, 1H, 9-H), 8.00 (s, 1H, 6-H), 8.23 (dd, $J_{8,9}$ = 7.8 Hz, $J_{8,10}$ = 1.3 Hz, 1H, 6-H).-

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 13.8 (C-5'''), 18.6 (C-1'), 22.4 (C-4'''), 23.9 (C-1''), 26.5 (C-3'''), 34.1 (C-2'''), 109.9 (C-3), 121.4 (C-4a), 122.6 (C-3'), 124.8 (C-6), 125.2 (C-8), 126.3 (C-12a), 126.5 (C-11a), 130.6 (C-10), 134.0 (C-7a), 134.3 (C-9), 135.0 (C-6a), 135.3 (C-2'), 148.4 (C-5), 150.0 (C-11), 155.7 (C-13), 162.8 (C-2), 172.1 (C-1'''), 179.9 (C-4), 180.2 (C-12), 182.2 (C-7).-

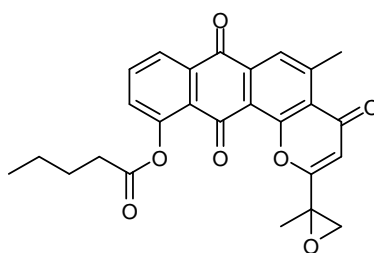
IR (ATR) ν [cm⁻¹] = 2924, 1647, 1464, 1341, 1314, 1262, 1141, 933, 830, 722.-

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) [nm] = 376 (3.43), 237 (4.11).-

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 430 (70), 346 (100), 318 (20), 252 (10), 223 (5), 168 (5), 139 (10), 85 (20), 57 (25).-

HRMS (EI, 70 eV, $C_{26}H_{22}O_6$) = ber.: 430.1416
gef.: 430.1415

5.4.1.20 Darstellung von 5-Methyl-2-(2-methyloxiran-2-yl)-4,7,12-trioxo-7,12-dihydro-4*H*-naphtho[2,3-*h*]chromen-11-yl-pentanoat (**70b**)^[103]



Das Olefin **69b** (20 mg, 0.05 mmol) wird nach **AAV 10** bei Raumtemperatur in abs. CH_2Cl_2 (5 mL) gelöst und mit *m*-CPBA (20 mg, 0.01 mmol) versetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohproduktes werden hellgelbe Kristalle des Epoxids **70b** erhalten (18 mg, 0.04 mmol, 89 %, Smp.: 181.1 °C).

¹H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.05 (t, $J_{2',1'} = 7.4$ Hz, 3H, 5'''-H), 1.57 (m, 2H, 4'''-H), 1.85 (s, 3H, 1'-H), 1.88 (m, 2H, 3'''-H), 2.80 (m, 2H, 2'''-H), 3.01 (s, 3H, 1''-H), 3.05 (d, $J_{3a',3b'} = 5.7$ Hz 1H, 3a'-H), 3.46 (d, $J_{3b',3a'} = 5.7$ Hz 1H, 3a'-H), 6.47 (s, 1H, 3-H), 7.45 (dd, $J_{10,9} = 7.8$ Hz, $J_{10,8} = 1.3$ Hz, 1H, 10-H), 7.78 (t, $J_{9,10=9,8} = 7.8$ Hz, 1H, 9-H), 8.01 (s, 1H, 6-H), 8.21 (dd, $J_{8,9} = 7.8$ Hz, $J_{8,10} = 1.3$ Hz, 1H, 8-H).-

¹³C-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 13.8 (C-5'''), 17.8 (C-1'), 22.4 (C-4'''), 23.9 (C-1''), 26.5 (C-3'''), 34.1 (C-2'''), 53.9 (C-2'), 55.8 (C-3') 110.4 (C-3), 121.4 (C-4a), 125.2 (C-6), 125.3 (C-8), 126.5 (C-12a), 126.6 (C-11a), 130.6 (C-10), 133.9 (C-7a), 134.4 (C-9), 135.3 (C-6a), 148.5 (C-5), 150.0 (C-11), 155.8 (C-13), 166.2 (C-2), 172.1 (C-1'''), 179.0 (C-4), 179.9 (C-12), 182.1 (C-7).-

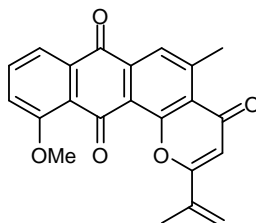
IR (ATR) ν [cm^{-1}] = 2939, 1653, 1464, 1446, 1341, 1281, 1142, 1080, 902, 833, 723.-

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) [nm] = 371 (3.14), 242 (3.87), 209 (4.02).-

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 446 (15), 398 (10), 362 (35), 344 (30), 281 (40), 223 (5), 167 (20), 149 (70), 139 (20), 97 (20), 85 (40), 69 (40), 57 (100), 57 (25).-

HRMS (EI, 70 eV, $C_{26}H_{22}O_7$) = ber.: 446.1366
gef.: 446.1369

5.4.1.21 Darstellung von 11-Methoxy-5-methyl-2-(prop-1-en-2-yl)-1H-naphtho[2,3-*h*]chromen-4,7,12-trion (69a)



Der Methoxyether **62** (80 mg, 0.23 mmol) wird bei Raumtemperatur mit Pyridin (1 mL, 12.4 mmol), $BrClCH_2$ (0.6 mL, 9 mmol) und einer kat. Menge DMAP (3 mol%) versetzt und bei 100 °C für 1 h unter Rückfluss erhitzt. Danach wird DMF (10 mL) hinzugefügt und für weitere 5 h unter Rückfluss erhitzt. Nach vollständigem Umsatz wird das DMF im Vakuum eingeeengt, der Rückstand mit CH_2Cl_2 (10 mL) aufgenommen und die organische Phase nacheinander mit HCl-Lsg (2 mol/L, 10 mL), Wasser (10 mL), gesättigter NaCl-Lsg. extrahiert, dann über Na_2SO_4 getrocknet und am Vakuum eingeeengt. Nach der säulenchromatographischen Reinigung werden gelbe Kristalle erhalten (65 mg, 0.18 mmol, 79 %, Smp.: 227.2 – 229.8 °C).

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 2.16 (s, 3H, 1'-H), 2.97 (s, 3H, 1''-H), 4.04 (s, 3H, 1'''-H), 5.69 (s, 1H, 3a'-H), 6.38 (s, 1H, 3-H), 6.79 (s, 1H, 3b'-H), 7.35 (d, $J_{10,9} = 8.0$ Hz, 1H, 10-H), 7.79 (t, $J_{9,10=9,8} = 8.0$ Hz, 1H, 9-H), 8.00 (s, 1H, 6-H), 8.23 (dd, $J_{8,9} = 8.0$ Hz, 1H, 6-H).-

^{13}C -NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 18.6 (C-1'), 23.8 (C-1''), 56.8 (C-1'''), 109.8 (C-3), 118.6 (C-10), 119.3 (C-8), 122.4 (C-4a), 123.4 (C-3'), 123.5 (C-11a), 124.5 (C-6), 126.3 (C-12a), 134.4 (C-6a), 134.5 (C-9), 135.5 (C-7a), 135.3 (C-2'), 147.3 (C-5), 155.5 (C-13), 159.8 (C-11), 162.9 (C-2), 180.1 (C-4), 180.7 (C-12), 183.1 (C-7).-

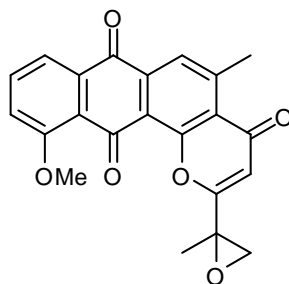
IR (ATR) ν [cm^{-1}] = 2925, 1643, 1557, 1465, 1443, 1330, 1279, 1127, 957, 823, 776.-

UV (MeOH): λ_{max} ($\lg \epsilon$) [nm] = 382 (4.44), 241 (5.12).-

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 360 (100), 343 (35), 314 (20), 293 (60), 266 (60), 248 (10), 202 (20), 180 (20), 152 (45), 139 (35), 101 (10), 76 (20), 57 (20).-

HRMS (EI, 70 eV, $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{O}_6$) = ber.: 360.0998
gef.: 360.0998

5.4.1.22 Darstellung von 11-Methoxy-5-methyl-2-(2-methyloxiran-2-yl)-1H-naphtho[2,3-*h*]chromen-4,7,12-trion (70a)



Das Olefin **69a** (40 mg, 0.11 mmol) wird nach **AAV 10** bei Raumtemperatur in abs. CH_2Cl_2 (5 mL) gelöst und mit *m*-CPBA (26 mg, 0.15 mmol) versetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohproduktes werden hellgelbe Kristalle des Epoxids **70a** erhalten (39 mg, 0.1 mmol, 93 %, Smp.: 236.7 °C).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.90 (s, 3H, 1'-H), 2.98 (s, 3H, 1''-H), 3.08 (d, $J_{3a',3b'} = 5.6$ Hz 1H, 3a'-H), 3.51 (d, $J_{3b',3a'} = 5.6$ Hz 1H, 3a'-H), 4.07 (s, 3H, 1'''-H), 6.49 (s, 1H, 3-H), 7.38 (d, $J_{10,9} = 7.8$ Hz, 1H, 10-H), 7.72 (t, $J_{9,10=9,8} = 7.8$ Hz, 1H, 9-H), 7.90 (s, 1H, 6-H), 7.98 (dd, $J_{8,9} = 7.8$ Hz, 1H, 6-H).-

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 14.1 (C-5'''), 18.2 (C-1'), 23.8 (C-1''), 53.9 (C-2'), 55.8 (C-3'), 110.3 (C-3), 118.4 (C-10), 119.5 (C-8), 122.5 (C-4a), 125.2 (C-6), 125.3 (C-8), 124.9 (C-12a), 125.4 (C-11a), 134.5 (C-9), 134.8 (C-7a), 135.2 (C-2'), 135.8 (C-6a), 147.4 (C-5), 155.7 (C-13), 159.8 (C-11), 166.4 (C-2), 179.8 (C-4), 182.8 (C-12), 183.0 (C-7).-

IR (ATR) ν [cm^{-1}] = 2932, 1638, 1551, 1465, 1446, 1332, 1283, 1127, 1082, 957, 823, 776.-

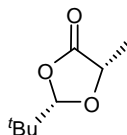
UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) [nm] = 367 (3.62), 231 (4.06).-

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 376 (100), 359 (80), 344 (60), 319 (20), 293 (70), 265 (20), 265 (20), 247 (20), 167 (10), 149 (40), 139 (15), 97 (20), 83 (25), 71 (20), 57 (40).-

HRMS (EI, 70 eV, $C_{26}H_{22}O_6$) = ber.: 376.0947
gef.: 376.0941

5.4.2 Konvergenter Syntheseweg

5.4.2.1 Darstellung von (2S, 5S)-2-tert-Butyl-5-methyl-1,3-dioxolan-4-on (47a)^[81]

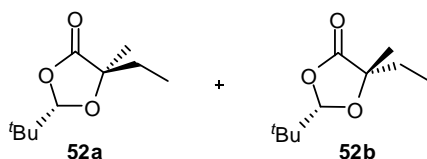


L-Milchsäure (**48**) (5 g, 55.5 mmol) wird mit Pivalaldehyd (**84**) (18 mL, 167 mmol) nach **AAV 8** zum Oxolan umgesetzt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EA, 95:5) gereinigt. Nur das *cis*-Produkt **47a** wird als farblose Flüssigkeit erhalten (7.72 g, 48.8 mmol, 88 %) (Lit.: 93 %, 4:1 *cis/trans*).^[81]

¹H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 0.91 (s, 9H, ^tBu), 1.42 (d, $J_{6,5} = 7$ Hz, 3H, 6-H), 4.29 (d x q, $J_{5,2} = 1$ Hz, $J_{5,6} = 7$ Hz, 1H, 5-H), 5.08 (d, $J_{2,5} = 1$ Hz, 1H, 2-H).-

¹³C-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 16.0 (C-3), 23.2 (C-2''), 34.2 (C-1''), 71.3 (C-2), 109.1 (C-1'), 173.7 (C-1).-

5.4.2.2 Darstellung von (2S,5R)-2-tert-Butyl-5-ethyl-5-methyl-1,3-dioxolan-4-on (85a) und (2S,5S)-2-tert-butyl-5-ethyl-5-methyl-1,3-dioxolan-4-on (85b)



2-Hydroxy-2-methylbuttersäure (**50**) (2 g, 25.4 mmol) wird mit Pivalaldehyd (**84**) (8.3 mL, 76.2 mmol) nach **AAV 8** zum Oxolan umgesetzt. Das Rohprodukt wird säulenchroma-

tographisch an Kieselgel (PE/EA, 95:5) gereinigt und zwei Produkte (**78a**) (2.1 g, 11.2 mmol, 44 %) und (**78b**) (2.17 g, 11.7 mmol, 46 %) erhalten.

¹H-NMR (MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.71 (t, $J_{7,6} = 2$ Hz, 3H, 7-H), 0.97 (C-2''), 1.18 (s, 3H, 1'-H), 1.81 (s, 2H, 6-H), 5.19 (m, 1H, 2-H).-

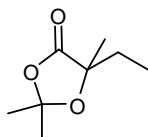
¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.9 (C-7), 24.2 (C-2''), 25.6 (C-1'), 30.4 (C-6), 34.7 (C-1''), 93.1 (C-5), 118.9 (C-2), 170.3 (C-4).-

IR (ATR) ν [cm⁻¹] = 2972, 2878, 1798, 1461, 1365, 1157, 1039, 971, 890.-

UV (CH₂Cl₂): λ_{\max} (lg ϵ) [nm] = 287 (4.14), 219 (4.94).-

MS (CI, *iso*-Butan): m/z (%) = 187 (25) [M+1]⁺, 159 (5), 113 (5), 57 (10), 43 (15).-

5.4.2.3 Darstellung von 5-Ethyl-2,2,5-trimethyl-1,3-dioxolan-4-on (**86**)



Das racemische Gemisch der α -Hydroxysäure **50** (2.54 g, 21.2 mmol) wird in CH₂Cl₂ (100 mL) gelöst, mit Aceton (10 mL) und BF₃-Etherat-Lösung (10 mL) versetzt. Die Lösung wird bei RT über Nacht gerührt und am nächsten Tag mit NH₄Cl-Lsg. (100 mL) extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser (100 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wird das Oxolan als eine farblose Flüssigkeit erhalten (3.6 g, 19.3 mmol, 91 %).

¹H-NMR (MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.78 (t, $J_{4,3} = 2$ Hz, 3H, 4-H), 1.27 (s, 3H, 1'-H), 1.41 (s, 6H, 2''-H), 1.55 (m, 2H, 3-H).-

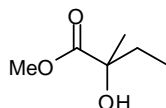
¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.9 (C-4), 24.2 (C-1'), 27.6 (C-2''), 31.6 (C-3), 80.4 (C-2), 108.8 (C-1''), 170.5 (C-1).-

IR (ATR) ν [cm⁻¹] = 2986, 1787, 1615, 1342, 1270, 1185, 1158, 771.-

UV (CH₂Cl₂): λ_{\max} (lg ϵ) [nm] = 258 (5.03), 207 (4.72).-

MS (CI, *iso*-Butan): m/z (%) = 159 (25) [M+1]⁺, 89 (5), 57 (10), 43 (10).-

5.4.2.4 Darstellung von Methyl 2-hydroxy-2-methylbutanoat (87)



Das Oxolan **79** (500 mg, 3.16 mmol) wird in Methanol (2 mL) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Nach ca. 5 min wird NaOMe (205 mg, 3.79 mmol) portionsweise zugegeben und für weitere 2 h gerührt. Danach wird gesättigter NH₄Cl-Lösung (10 mL) zugegeben und mit Ethylacetat (10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden dann mit Wasser (10 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingengt.

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EA, 3:1) gereinigt. Der Methyl ester **80** wird als farblose Flüssigkeit isoliert (384 mg, 2.91 mmol, 92 %).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.77 (t, 3H, CH₃), 1.28 (s, 3H, CH₃), 1.57 (m, $J_{3a',3b'}$ = Hz, 1H, 3a'-H), 1.66 (m, $J_{3b',3a'}$ = Hz, 1H, 3b'-H), 3.67 (s, 3H, CO₂Me).-

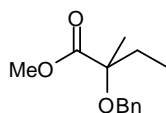
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.76 (C-4), 25.36 (C-2'), 32.97 (C-3), 52.40 (C-1'), 74.97 (C-2), 177.42 (C-1).-

IR (ATR) ν [cm⁻¹] = 3515, 2974, 1727, 1458, 1240, 1175, 977, 1146, 867, 757.-

UV (CH₂Cl₂): λ_{\max} (lg ϵ) [nm] = 236 (4.25).-

MS (CI, *iso*-Butan): m/z (%) = 133 (10) [M+1]⁺, 119 (10), 101 (8), 73 (10), 57 (10), 43 (25).-

5.4.2.5 Darstellung von Methyl 2-(benzyloxy)-2-methylbutanoat (88)



NaH (213 mg, 5.32 mmol) und THF (20 mL) werden in einem Kolben unter Schutzgas vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Der Alkohol **87** (351 mg, 2.66 mmol) wird in THF (10 mL) verdünnt, langsam zugetropft und ca. 30 min. gerührt. Danach wird Benzylbromid (0.48 mL, 4 mmol) zugetropft und eine katalytische Menge Tetrabutylammoniumiodid (30 mg) zugefügt. Die Reaktionslösung wird dann 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird ges. NH₄Cl-Lösung (50 mL) zugegeben und mit Ethylacetat (50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden dann mit Wasser (50 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EA, 9:1) gereinigt. Benzylether **88** wird als farblose Flüssigkeit isoliert (526 mg, 2.37 mol, 89 %).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.97 (t, $J_{4,3=3,4} = 7$ Hz, 3H, 4-H), 1.51 (s, 3H, 2'-H), 1.88 (m, 2H, 3-H), 3.76 (s, 3H, CO₂Me), 4.49 (s, 2H, 1''-H), 7.00 – 7.34 (m, 5H, Ar-H).-

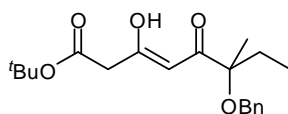
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.85 (C-4), 20.94 (C-2'), 31.59 (C-3), 51.84 (C-1'), 66.64 (C-1''), 80.84 (C-2), 127.54 (C-7'', C-3''), 128.23 (C-5''), 138.83 (C-6'', C-4''), 174.90 (C-1).-

IR (ATR) ν [cm⁻¹] = 3088, 1734, 1496, 1235, 1157, 861, 834.-

UV (CH₂Cl₂): λ_{\max} (lg ϵ) [nm] = 275 (4.00), 228 (4.14).-

MS (CI, *iso*-Butan): m/z (%) = 223 (20) [M+1]⁺, 177 (10), 133 (8), 91 (10), 73 (5), 57 (10), 43 (25).-

5.4.2.6 Darstellung von (Z)-*tert*-Butyl-6-(benzyloxy)-3-hydroxy-6-methyl-5-oxooct-3-enoat (**89**)



Zu einer Lösung von LDA (97.24 mmol) in THF (300 mL) wird bei -78 °C unter Schutzgas *tert*-Butylacetoacetat (7.63 mL, 45.97 mmol) gelöst in THF (10 mL), zugetropft und innerhalb

1 h auf $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt. Die Reaktionslösung wird für weiter 30 min. bei dieser Temperatur gehalten und dann erneut wieder auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Der Methylester **88** (2.54 g, 11.44 mmol) wird in THF (10 mL) gelöst, zu der Dianion-Lösung zugetropft und innerhalb 2 h auf Raumtemperatur gebracht. Anschließend wird bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit verdünnter HCl-Lösung (2 mol/L, 100 mL) angesäuert und mit Ethylacetat (100 mL) extrahiert. Die organische Phase wird zunächst mit Wasser (100 mL), dann mit gesättigter NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EA 40:1). Der 1,3-Diketo-*tert*-butylester **89** wird in Form einer farblosen Flüssigkeit erhalten (3.82 g, 10.98 mmol, 96 %).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.91 (t, $J_8 = 7.5$ Hz, 3H, 8-H), 1.44 (s, 3H, 1''-H), 1.47 (s, 9H, ^tBu), 1.83 (m, 2H, 7-H), 3.25 (s, 2H, CH_2), 4.41 (d, $J_{\text{gem}} = 11$ Hz, 2H, OCH_2Ph), 6.08 (s, 1H, 4-H), 7.33 – 7.36 (m, 5H, Ar-H).-

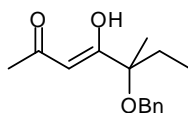
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.8 (C-8), 20.2 (C-1''), 27.9 (C-2'''), 30.7 (C-7), 45.8 (C-2), 65.3 (C-4'), 81.8 (C-1'''), 81.8 (C-6), 97.5 (C-4), 127.3 (C-3', C-7'), 127.4 (C-5'), 128.4 (C-4', C-6'), 138.7 (C-2'), 166.6 (C-1), 185.4 (C-3), 198.9 (C-5).-

IR (ATR) ν [cm^{-1}] = 3065, 1721, 1318, 1252, 1142, 804, 714.-

UV (CH_2Cl_2): λ_{max} (lg ϵ) [nm] = 276 (4.22), 234 (4.17).-

MS (CI, *iso*-Butan): m/z (%) = 349 (100) $[\text{M}+1]^+$, 335 (5), 293 (50), 242 (10), 223 (20), 163 (15), 129 (10), 105 (20), 57 (10), 43 (25).-

5.4.2.7 Darstellung von (*Z*)-5-(benzyloxy)-4-hydroxy-5-methylhept-3-en-2-on (**90**)



Der *tert*-Butylester **89** (1 g, 2.87 mmol) wird in CH_2Cl_2 (50 mL) gelöst, bei Raumtemperatur mit TFA (0.3 mL, 3.73 mmol) versetzt und über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wird dann vorsichtig am Rotationsverdampfer eingeengt. Dieser Vorgang wird mehrmals wiederholt bis die TFA entfernt ist. Anschließend wird in Toluol (50 mL) unter Rückfluss 3 h erhitzt. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wird das Lösungsmittel erneut am Rotationsverdamp-

fer eingengt und das Rohprodukt chromatographisch gereinigt. Das Acetylaceton-Derivat **90** wird in Form einer gelblichen Flüssigkeit erhalten (663 mg, 2.67 mmol, 93 %).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.91 (t, $J_{7,6} = 7.5$ Hz, 3H, 7-H), 1.43 (s, 3H, 1''-H), 1.85 (m, 2H, 6-H), 2.07 (s, 3H, 1-H), 4.44 (d, $J_{gem} = 11$ Hz, 2H, OCH₂Ph), 6.01 (s, 1H, 3-H), 7.29 – 7.38 (m, 5H, Ar-H).-

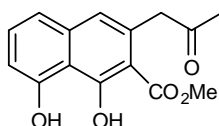
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.8 (C-7), 20.4 (C-1''), 24.3 (C-1), 30.7 (C-6), 65.2 (C-1'), 81.7 (C-5), 97.0 (C-3), 127.3 (C-3', C-7'), 127.4 (C-5'), 128.4 (C-4', C-6'), 138.9 (C-2'), 189.1 (C-2), 199.8 (C-4).-

IR (ATR) ν [cm⁻¹] = 3063, 1718, 1453, 1378, 1280, 1110, 744, 644.-

UV (CH₂Cl₂): λ_{max} (lg ϵ) [nm] = 275 (3.82), 238 (4.34).-

MS (CI, *iso*-Butan): m/z (%) = 249 (20) [M+1]⁺, 209 (5), 163 (5), 119 (10), 103 (5), 57 (10), 43 (15).-

5.4.2.8 Darstellung von Methyl 1,8-dihydroxy-3-(2-oxopropyl)-2-naphthoat (**77**)



Unter Inertgasatmosphäre wird der *tert*-Butylester **52a** (5.0 g, 13.36 mmol) in CH₂Cl₂ (200 mL) gelöst und mit TFA (1.3 mL, 17.37 mmol) versetzt. Die Lösung wird solange unter Rückfluss erhitzt, bis alles sich umgesetzt hat (DC-Kontrolle). Danach wird das Lösungsmittel eingengt. Durch Zugabe von CH₂Cl₂ und erneutem Einengen des Lösungsmittels wird die TFA entfernt. Sobald keine TFA mehr vorliegt, wird der Kolbeninhalt mit Toluol aufgenommen und ca. 5 h unter Rückfluss erhitzt. Das Keton **77** kristallisiert aus PE/EA (3:1) als leicht hellgelbliche Kristalle aus (3.55 g, 12.96 mmol, 97 %, Smp.: 152 – 155 °C).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.23 (s, 3H, COCH₃), 3.93 (s, 3H, CO₂CH₃), 4.02 (s, 2H, CH₂), 6.89 (dd, $J_{7,6} = 7.9$ Hz, $J_{7,5} = 1.1$ Hz, 1H, 7-H), 7.03 (s, 1H, 4-H), 7.15 (dd, $J_{5,6} =$

7.9 Hz, $J_{5,7} = 1.1$ Hz, 1H, 5-H), 7.49 (t, $J_{6,7=6,5} = 7.9$ Hz, 1H, 6-H), 9.75 (s, 1H, OH), 14.18 (s, 1H, OH).-

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 29.3 (COCH_3), 52.0 (CH_2), 52.5 (CO_2CH_3), 104.3 (C-2), 111.7 (C-7), 113.3 (C-8a), 118.1 (C-5), 123.8 (C-4), 130.8 (C-3), 131.9 (C-6), 137.9 (C-4a), 156.9 (C-8), 164.0 (C-1), 172.5 (C-1''), 205.7 (C-2').-

IR (ATR) ν [cm^{-1}] = 3390, 3063, 1706, 1675, 1397, 1272, 1069, 780, 756, 601.-

UV (CH_2Cl_2): λ_{max} ($\lg \epsilon$) [nm] = 362 (3.43), 252 (4.16).-

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 274 (40), 242 (90), 200 (100), 171 (15), 115 (30), 83 (10), 43 (40), 28 (10).-

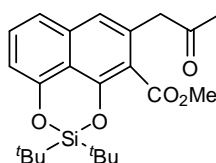
HRMS (EI, 70 eV, $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_5$) = ber.: 274.0841
gef.: 274.0840

5.4.2.9 Silylierung von 77

Nach **AAV 3** werden die beiden phenolischen OH-Gruppen der Verbindung **77** (1.79 g, 6.53 mmol) in Acetonitril (50 mL) mit NEt_3 (5.43 mL, 39.18 mol) und $(t\text{Bu})_2\text{SiCl}_2$ (1.52 mL, 7.18 mmol) geschützt. Nach säulenchromatographischer Reinigung werden ein Haupt- und ein Nebenprodukt isoliert. Das Isocoumarin **39** entsteht in kleiner Menge (324 mg, 0.85 mol, 13 %), wohingegen hauptsächlich der Silylether **79** (2.06 g, 4.96 mol, 76 %, Smp.: 110 °C) vorliegt.

Daten für Nebenprodukt 39 siehe 5.4.30:

Daten für Methyl 2,2-di-tert-butyl-5-(2-oxopropyl)naphtho[1,8-de][1,3,2]dioxasilin-4-carboxylat (79):



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.11 (s, 18H, Si(^tBu)₂), 2.22 (s, 3H, COCH₃), 3.87 (s, 2H, CH₂), 3.89 (s, 3H, CO₂CH₃), 6.89 (dd, $J_{7,6} = 7.7$ Hz, $J_{7,5} = 0.8$ Hz, 1H, 7-H), 7.17 (s, 1H, 4-H), 7.28 (dd, $J_{5,6} = 7.7$ Hz, $J_{5,7} = 0.8$ Hz, 1H, 5-H), 7.36 (t, $J_{6,7-6,5} = 7.7$ Hz, 1H, 6-H).-

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 21.2 (C-1'''), 26.2 (C-2'''), 29.5 (COCH₃), 49.0 (CH₂), 52.0 (CH₂), 51.8 (CO₂CH₃), 112.3 (C-7), 115.2 (C-8a), 116.8 (C-2), 120.0 (C-5), 122.0 (C-4), 129.1 (C-6), 131.2 (C-3), 136.2 (C-4a), 150.3 (C-8), 151.5 (C-1), 168.3 (C-1''), 205.7 (C-2').-

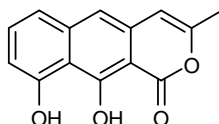
IR (ATR) ν [cm⁻¹] = 2940, 1775, 1576, 1368, 1269, 1089, 879, 864, 665.-

UV (CH₂Cl₂): λ_{\max} (lg ϵ) [nm] = 342 (3.39), 306 (3.41), 231 (4.20).-

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 414 (100), 382 (95), 372 (15), 326 (50), 283 (50), 227 (10), 213 (10), 171 (15), 115 (30), 91 (5), 58 (45), 29 (5).-

HRMS (EI, 70 eV, C₂₃H₃₀O₅Si) = ber.: 414.1863
gef.: 414.1863

5.4.2.10 Darstellung von 9,10-Dihydroxy-3-methyl-1*H*-benzo[*g*]isochromen-1-on (78)



Unter Inertgasatmosphäre wird Keton **77** (6.5 g, 24.7 mmol) in CH₂Cl₂ (250 mL) gelöst und mit frisch destilliertem NEt₃ (5.14 mL, 37 mmol) versetzt. Nach 3 h unter Rückfluss gerührt, ist die Cyclisierung nahezu vollständig. Das Lösungsmittel wird eingeeengt und der Reaktionskolben am Hochvakuum getrocknet. In CH₂Cl₂ gelöst fallen gelbe Kristalle aus (5.41 g, 22.3 mol, 94 %, Smp.: 225 °C).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.31 (s, 3H, CH₃), 6.30 (s, 1H, 4-H), 6.92 (dd, $J_{8,7} = 8$ Hz, $J_{8,6} = 0.8$ Hz, 1H, 8-H), 7.15 (s, 1H, 5-H), 7.27 (dd, $J_{6,7} = 7.9$ Hz, $J_{6,8} = 0.8$ Hz, 1H, 6-H), 7.53 (t, $J_{7,8-7,6} = 7.9$ Hz, 1H, 7-H), 9.41 (s, 1H, OH), 13.60 (s, 1H, OH).-

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 19.3 (C-1'), 99.23 (C-4a), 104.7 (C-4), 110.6 (C-8), 112.4 (C-9a), 113.6 (C-5), 118.6 (C-6), 130.9 (C-10a), 132.4 (C-7), 140.0 (C-5a), 152.4 (C-3), 157.0 (C-9), 162.2 (C-10), 168.3 (C-1).-

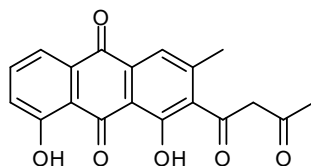
IR (ATR) ν [cm^{-1}] = 2984, 2923, 1467, 1360, 1188, 1044, 958, 781.-

UV (CH_2Cl_2): λ_{max} (lg ϵ) [nm] = 405 (3.37), 347 (3.45), 261 (4.22).-

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 242 (65), 211 (10), 167 (20), 149 (30), 97 (40), 57 (100), 28 (25).-

HRMS (EI, 70 eV, $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}_4$) = ber.: 242.0579
gef.: 242.0579

5.4.2.11 Darstellung von 1,8-Dihydroxy-3-methyl-2-(3-oxobutanoyl)anthracen-9,10-dion (**80**)



Das frisch hergestellte LDA (aus Diisopropylamin (1.51 mL, 11 mmol) und *n*-BuLi (3.75 mL, 9.5 mmol) wird bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ mit Acetylaceton (0.42 mL, 4.13 mmol) gelöst in THF (1 mL) versetzt. Innerhalb 10 min. wird die Lösung auf $-40\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt und 30 min. bei dieser Temperatur gehalten. Isocoumarin **78** (100 mg, 0.41 mmol) wird in THF (5 mL) gelöst und bei $-40\text{ }^\circ\text{C}$ zugegeben. Die Reaktionslösung wird innerhalb 2 h auf RT erwärmt, bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ mit einer 2 N HCl-Lösung (50 mL) vorsichtig neutralisiert und zweimal mit Ethylacetat (2 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (50 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingeeengt (120 mg, 0.36 mmol, 86 %, Smp.: $197\text{ }^\circ\text{C}$).

$^1\text{H-NMR}$ (MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 2.20 (s, 3H, COCH_3), 2.48 (s, 3H, CH_3), 5.82 (s, 1H, CH), 7.32 (dd, $J_{7,6} = 8.3\text{ Hz}$, $J_{7,5} = 1.2\text{ Hz}$, 1H, 7-H), 7.70 (dd, $J_{6,5} = 7.7\text{ Hz}$, $J_{6,7} = 8.3\text{ Hz}$, 1H, 6-H), 7.72 (s, 1H, 4-H), 7.85 (dd, $J_{5,6} = 7.7\text{ Hz}$, $J_{5,7} = 1.2\text{ Hz}$, 1H, 5-H), 11.98 (s, 1H, OH), 12.45 (s, 1H, OH).-

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 20.6 (C-1''), 25.1 (C-4'), 103.4 (C-2'), 114.1 (C-9a), 120.2 (C-5), 122.0 (C-4), 124.9 (C-7), 132.1 (C-4a), 133.1 (C-10a), 133.2 (C-2), 133.3 (C-8a), 137.3 (C-6), 147.2 (C-3), 159.8 (C-1), 162.6 (C-8), 181.5 (C-10), 184.9 (C-9), 191.9 (C-1'), 192.5 (C-3').-

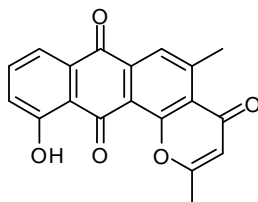
IR (ATR) ν [cm^{-1}] = 2923, 1620, 1467, 1371, 1275, 1213, 1156, 777.-

UV (CH_2Cl_2): λ_{max} (lg ϵ) [nm] = 436 (4.04), 272 (4.35).-

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 338 (60), 323 (100), 295 (90), 254 (15), 197 (20), 151 (20), 139 (20), 85 (45), 57 (80), 29 (10).-

HRMS (EI, 70 eV, $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{O}_6$) = ber.: 338.0790
gef.: 338.0791

5.4.2.12 Darstellung von 11-Hydroxy-2,5-dimethyl-1*H*-naphtho[2,3-*h*]chromene-4,7,12-trion (81)



Anthrachinon **72** (100 mg, 0.3 mmol) wird bei 0 °C mit TFA (1 mL) versetzt und eine 1 h gerührt. Danach wird weiter 30 min. bei RT gerührt. Das Pyranon **73** fällt kristallin aus EtOH aus (68 mg, 0.21 mol, 72 %, Smp.: 258 °C).

$^1\text{H-NMR}$ (MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 2.20 (s, 3H, COCH_3), 2.48 (s, 3H, CH_3), 5.82 (s, 1H, CH), 7.32 (dd, $J_{7,6} = 8.3$ Hz, $J_{7,5} = 1.2$ Hz, 1H, 7-H), 7.70 (dd, $J_{6,5} = 7.7$ Hz, $J_{6,7} = 8.3$ Hz, 1H, 6-H), 7.72 (s, 1H, 4-H), 7.85 (dd, $J_{5,6} = 7.7$ Hz, $J_{5,7} = 1.2$ Hz, 1H, -H), 11.98 (s, 1H, OH), 12.45 (s, 1H, OH).-

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 20.1 (C-1'), 24.1 (C-1''), 112 (C-3), 116.8 (C-11a), 119.2 (C-8), 119.5 (C-12a), 125.3 (C-10), 125.6 (C-6), 126.2 (C-4a) 132.2 (C-7a), 135.8 (C-6a), 136.3 (C-9), 149.7 (C-5), 156.7 (C-13), 162.5 (C-11), 165.8 (C-2), 178.8 (C-4), 182.1 (C-7), 187.1 (C-12).-

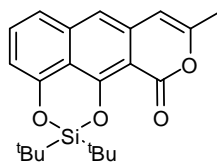
IR (ATR) ν [cm^{-1}] = 2924, 1713, 1660, 1455, 1359, 1271, 1219, 955, 766.-

UV (CH_2Cl_2): λ_{max} ($\lg \epsilon$) [nm] = 421 (4.05), 241 (4.57).-

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 320 (100), 292 (10), 252 (20), 224 (10), 168 (15), 146 (20), 105 (10), 67 (10), 28 (10).-

HRMS (EI, 70 eV, $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{O}_5$) = ber.: 320.0685
gef.: 320.0682

5.4.2.13 Darstellung von 9,10-Di-*tert*-butylsilyloxy-3-methyl-1*H*-benzo[*g*]isochromen-1-on (**39**)



Unter Inertgasatmosphäre wird das Coumarin **78** (3 g, 12.4 mmol) in abs. DMF (20 mL) gelöst, trockenes NEt_3 (7.54 mL, 74.4 mol) dazugegeben und für ca. 30 min. bei RT gerührt. Eine katalytische Menge an 1-Hydroxybenzotriazol-Hydrat wird hinzugefügt, anschließend wird mit Di-*tert*-butyldichlorsilan (3.93 mL, 18.6 mol) zugesetzt. Nach chromatographischer Reinigung werden leicht gelbe Kristalle des Silylethers **39** erhalten (4.45 g, 11.65 mmol, 94 %, Smp.: 163 °C).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.14 (s, 18H, $\text{Si}(\text{tBu})_2$), 2.21 (s, 3H, CH_3), 6.12 (s, 1H, 4-H), 6.86 (d, $J_{8,7} = 7.9$ Hz, $J_{8,6} = 1.1$ Hz, 1H, 8-H), 7.12 (s, 1H, 5-H), 7.31 (d, $J_{6,7} = 7.9$ Hz, $J_{6,8} = 1.1$ Hz, 1H, 6-H), 7.41 (t, $J_{7,8=7,6} = 7.9$ Hz, 1H, 7-H).-

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 19.6 (C-1'), 21.1 (C-1''), 26.2 (C-2''), 103.1 (C-4), 104.0 (C-4a), 111.7 (C-8), 113.8 (C-5), 115.2 (C-9a), 119.8 (C-6), 130.8 (C-7), 134.4 (C-10a), 138.6 (C-5a), 152.8 (C-9), 153.2 (C-10), 156.5 (C-3), 159.1 (C-1).-

IR (ATR) ν [cm^{-1}] = 2931, 1736, 1616, 1588, 1372, 1122, 1066, 1012, 887, 782, 658.-

UV (CH_2Cl_2): λ_{max} ($\lg \epsilon$) [nm] = 394 (3.34), 345 (3.51), 267 (4.22).-

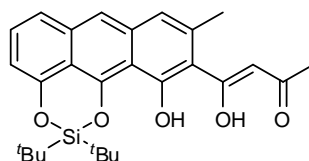
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 382 (100), 326 (50), 283 (30), 240 (5), 197 (10), 151 (5), 125 (10), 83 (15), 57 (50), 29 (10).-

HRMS (EI, 70 eV, $C_{22}H_{26}O_4Si$) = ber.: 382.1600
gef.: 382.1601

5.4.2.14 Reaktion von **39** mit Acetylaceton-Dianion

Unter Inertgasatmosphäre wird die nach **AAV 1** frisch hergestellte LDA-Lösung [aus Diisopropylamin (1 mL, 7.1 mmol) und mit *n*-BuLi (3.1 mL, 6.67 mol)] bei -78 °C mit einer Lösung aus Acetylaceton (0.32 mL, 3.14 mol), gelöst in THF (1 mL), versetzt. Nach weiteren 30 min. wird eine Lösung des Isocumarins **39** (300 mg, 0.79 mmol) in THF (10 mL) zuge tropft und innerhalb von 2 h auf RT erwärmt. Danach wird eine 2 N HCl-Lösung (50 mL) vorsichtig bei 0 °C zugegeben und zweimal mit Ethylacetat (2 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (50 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und eingengt. Es werden nach säulenchromatographischer Reinigung zwei Produkte erhalten, das Diketon **83a** (193 mg, 0.42 mmol, 53 %, Smp.: 182.3 – 184.6 °C) und das Pyranon **83b** (119 mg, 0.27 mmol, 34 %, Smp.: 205 °C).

Daten von (Z)-4-(2,2-Di-*tert*-butyl-11-hydroxy-9-methylanthra[9,1-*de*][1,3,2]dioxasilin-10-yl)-4-hydroxybut-3-en-2-on (83a**):**



1H -NMR (MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.19 (s, 9H, *t*Bu), 1.86 (s, 3H, $COCH_3$), 2.86 (s, 3H, CH₃), 3.13 (s, 2H, 2'-H), 6.83 (d, $J_{4,5} = 7.8$ Hz, $J_{4,6} = 0.8$ Hz, 1H 4-H), 7.22 (s, 1H, 8-H), 7.45 (t, $J_{5,4=5,6} = 7.8$ Hz, 1H, 5-H), 7.49 (d, $J_{6,5} = 7.8$ Hz, $J_{6,4} = 0.8$ Hz, 1H, 6-H), 7.81 (s, 1H, 7-H), 10.12 (s, 1H, OH).-

^{13}C -NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 20.3 (C-1''), 21.2 (C-1'''), 25.2 (C-4'), 26.3 (C-2'''), 104.1 (C-2'), 109.9 (C-4), 110.2 (C-1a), 112.2 (C-2), 116.6 (C-10), 118.1 (C-7), 118.2 (C-8),

120.8 (C-6), 127.3 (C-5), 134.1 (C-7a), 134.4 (C-9), 134.6 (C-8a), 148.1 (C-1), 149.9 (C-3), 152.8 (C-11), 187.8 (C-1'), 191.6 (C-3').-

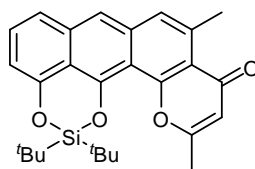
IR (ATR) ν [cm^{-1}] = 2934, 2895, 1619, 1586, 1366, 1184, 1060, 827, 737.-

UV (CH_2Cl_2): λ_{max} ($\lg \epsilon$) [nm] = 382 (4.19), 279 (4.84).-

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 464 (30), 406 (25), 380 (5), 350 (5), 293 (10), 279 (15), 253 (70), 204 (10), 167 (20), 149 (40), 119 (100), 71 (45), 43 (85).-

HRMS (EI, 70 eV, $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{O}_5\text{Si}$) = ber.: 464.2019
gef.: 464.2019

Daten von 2,2-Di-*tert*-butyl-2,5-dimethyl-4*H*-naphtho[2,3-*h*]chromen-4-on (83b):



$^1\text{H-NMR}$ (MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.19 (s, 9H, ^tBu), 2.43 (s, 3H, CH_3), 2.90 (s, 3H, CH_3), 6.32 (s, 1H, 3-H), 6.89 (dd, $J_{10,9} = 7.5$ Hz, $J_{10,8} = 0.8$ Hz, 1H, 10-H), 7.39 (s, 1H, 6-H), 7.41 (t, $J_{9,8-9,10} = 7.5$ Hz, 1H, 9-H), 7.48 (d, $J_{8,9} = 7.5$ Hz, 1H, 8-H), 7.77 (s, 1H, 7-H).-

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 20.7 (C-1'), 21.3 (C-1'''), 23.6 (C-1''), 26.5 (C-2'''), 110.0 (C-12a), 110.3 (C-10), 112.6 (C-4a), 113.8 (C-3), 117.7 (C-6), 120.5 (C-7), 126.0 (C-8), 128.4 (C-9), 134.1 (C-5), 134.3 (C-6a), 135.6 (C-7a), 150.1 (C-12), 151.6 (C-11), 158.3 (C-13), 162.9 (C-2), 179.7 (C-4).-

IR (ATR) ν [cm^{-1}] = 2932, 1733, 1467, 1403, 1110, 1077, 929, 840, 788.-

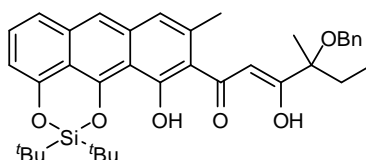
UV (CH_2Cl_2): λ_{max} ($\lg \epsilon$) [nm] = 375 (3.60), 259 (4.21).-

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 446 (40), 421 (10), 332 (10), 279 (15), 167 (20), 149 (50), 97 (20), 85 (70), 43 (100).-

HRMS (EI, 70 eV, $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{O}_6$) = ber.: 446.1913

gef.: 446.1915

5.4.2.15 Darstellung von (Z)-4-(Benzyloxy)-1-(2,2-di-tert-butyl-11-hydroxy-9-methylanthra[9,1-de][1,3,2]dioxasilin-10-yl)-1-hydroxy-4-methylhex-1-en-3-on (91)



Unter Inertgasatmosphäre wird die nach **AAV 1** frisch hergestellte LDA-Lösung [aus Diisopropylamin (0.33 mL, 2.33 mmol) und mit *n*-BuLi (0.74 mL, 1.99 mmol)] bei -78 °C mit einer Lösung aus Acetylaceton-Derivat **90** (145 mg, 0.584 mol) gelöst in THF (1 mL) versetzt. Nach weiteren 30 min. wird eine Lösung des Isocumarins **39** (223 mg, 0.58 mmol) in THF (2 mL) zugetropft und innerhalb von 2 h auf RT erwärmt. Danach wird eine 2 N HCl-Lösung (50 mL) vorsichtig bei 0 °C zugegeben und zweimal mit Ethylacetat (2 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (50 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt.

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (35 mg, 0.06 mmol, 10 %, Smp.: 180 °C).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.98 (t, $J_{6',5'} = 7.5$ Hz, 3H, 6'-H), 1.15 (s, 18H, Si(*t*Bu)₂), 1.51 (s, 3H, 1'''-H), 1.91 (m, 2H, 5'-H), 2.44 (s, 3H, CH₃), 4.54 (s, 2H, OCH₂Ph), 6.43 (s, 1H, 2'-H), 6.82 (dd, $J_{4,5} = 7.3$ Hz, $J_{4,6} = 1$ Hz, 1H, 4-H), 7.28 (s, 1H, 8-H), 7.22 – 7.38 (m, 5H, Ar-H), 7.46 (d, $J_{6,5} = 8$ Hz, 1H, 6-H), 7.80 (s, 1H, 7-H), 10.14 (s, 1H, OH), 15.83 (bs, 1H, OH).-

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.8 (C-6'), 20.3 (C-1'''), 20.7 (CH₃), 21.2 (Si(*t*Bu)₂), 26.3 (Si(*t*Bu)₂), 31.2 (C-5'), 65.6 (C-1''), 81.8 (C-4'), 101.2 (C-2'), 109.7 (C-4), 110.2 (C-1a), 112.2 (C-3a), 117.5 (C-10), 118.2 (C-7), 119.1 (C-8), 120.8 (C-6), 127.2 (C-3'', C-5'', C-7''), 128.3 (C-5, C-4'', C-6''), 134.1 (C-7a), 134.4 (C-9), 134.6 (C-8a), 138.9 (C-2''), 148.2 (C-1), 149.9 (C-3), 153.2 (C-11), 185.3 (C-1'), 199.6 (C-3').-

IR (KBr) ν [cm⁻¹] = 2923, 1629, 1586, 1461, 1367, 1268, 1124, 1092, 1025, 828, 754.-

UV (CH₂Cl₂): λ_{\max} (lg ϵ) [nm] = 418 (4.41), 261 (4.92).-

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 612 (50), 589 (10), 504 (10), 449 (14), 407 (20), 380 (90), 324 (20), 266 (30), 237 (10), 163 (14), 132 (12), 91 (100), 41 (10).-

HRMS (EI, 70 eV, C₃₇H₄₄O₆Si) = ber.: 612.2907
gef.: 612.2894

5 Abkürzungsverzeichnis

AA	Acetylaceton
AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
ATR	Attenuated Total Reflectance
Abb.	Abbildung
Ac	Acetyl
Ac ₂ O	Essigsäureanhydrid
AcCl	Acetylchlorid
Ag ₂ O	Silberoxid
Br ₂	Brom
BBr ₃	Bortribromid
BrClCH ₂	Bromchlormethan
BCl ₃	Bortrichlorid
BF ₃	Bortrifluorid
Bn	Benzyl
Ca(Oac) ₂	Calciumacetat
CH ₂ Cl ₂	Dichlormethan
CHCl ₃	Trichlormethan
CuBr ₂	Kupfer(II)-bromid
CuI	Kupferiodid
DC	Dünnschicht-Chromatogramm
DMAP	Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
DMFDMA	Dimethylformamiddimethylacetal
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DTBDCS	Di- <i>tert</i> -butyldichlorosilan
Et	Ethyl
Et ₂ O	Diethylether
EtOH	Ethanol
HCl	Salzsäure
H ₂ O	Wasser
H ₂ SO ₄	Schwefelsäure
IR	Infrarot
<i>J</i>	Kopplungskonstante
kat.	Katalytisch
K ₂ CO ₃	Kaliumcarbonat

konz.	konzentriert
LDA	Lithiumdiisoproylamid
LiH	Lithiumhydrid
Lit.	Literatur
Lsg.	Lösung
MAA	Methylacetoacetat
<i>m</i> -CPBA	<i>meta</i> -Chlorperpenzoensäure
Me	Methyl
MeLi	Methylithium
MeOH	Methanol
MgSO ₄	Magnesiumsulfat
min.	Minuten
MS	Massenspektroskopie
NaH	Natriumhydrid
NaOMe	Natriummethanolat
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
NEt ₃	Triethylamin
NH ₄ Cl	Ammoniumchlorid
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
PE	Petrolether
PPh ₃	Triphenylphosphin
Py	Pyridin
<i>p</i> -TsOH	<i>para</i> -Toloulsulfonsäure
rac	racemisch
RNA	Ribonukleinsäure
RT	Raumtemperatur
Sdp.	Siedepunkt
Smp.	Schmelzpunkt
TBA	<i>tert</i> -Butylelessigsäure
TBAA	<i>tert</i> -Butylacetessigsäureester
TBHP	<i>tert</i> -Butylhydroperoxid
TEA	Triethylamin
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
Val	Valeryl
UV	Ultraviolett

6 Literaturverzeichnis

- [1] Q. Zhao, M. Jin, W. E. G. Müller, W. Zhang, X. Yu, M. Deng, Attachment of Marine Sponge Cells of Hymeniacidon perleve on Microcarriers, *Biotechnol. Prog.* **2003**, *19*, 1569-1573.
- [2] G. M. Nicholas, A. J. Phillips, Marine natural products, *Nat. Prod. Rep.* **2006**, *23*, 79-99.
- [3] M. Cuendet, C. P. Oteham, R. C. Moon, J. M. Pezzuto, Quinone Reductase Induction as a Biomarker for Cancer Chemoprevention, *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 460-463.
- [4] J. W. Blunt, B. R. Copp, M. H. G. Munro, P. T. Northcote, M. R. Prinsep, *Nat. Prod. Rep.* **2006**, *23*, 26-78.
- [5] J. R. Pawlik; Marine Invertebrate Chemical Defenses. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1911-1922.
- [6] S. Wattanachaisaereekul, A. E. Lantz, M. L. Nielsen, Ó. S. Andrésón, J. Nielsen, *Biotechnol. Bioeng.* **2007**, *97(4)*, 893-900.
- [7] F. Pankewitz, A. Zöllmer, Y. Gräser, M. Hilker, *Arch. Insect Biochem. Physiol.* **2007**, *66(2)*, 98-108.
- [8] S. C. Mutka, S. M. Bondi, J. R. Carney, N. A. Da Silva, J. T. Kealey, *FEMS Yeast Res.* **2006**, *6 (1)*, 40-47.
- [9] H. C. Krebs, W. Ternes, *Naturstoffchemie*, Springer-Verlag, Heidelberg **2008**, 3. vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage.
- [10] M. Kettering, D. Weber, O. Sterner, T. Anke, *BioSpektrum* **2004**, *2*, 147-149.
- [11] Y. Aharonowitz, A. L. Demain, *Biotechnol. Bioeng.* **1980**, *22*, 5-9.
- [12] E. Baloglu, D. G. I. Kingston, *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 1448-1472.
- [13] K. C. Nicolaou, J. S. Chen, D. J. Edmonds, A. A. Estrada, *Angew. Chem.* **2009**, *121(4)*, 670-732.
- [14] S. Weber, C. Zolke, J. Rohr, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4211-4214.
- [15] B. J. Rawlings, *Nat. Prod. Rep.* **1997**, 523-556.
- [16] B. Shen, C. R. Hutchinson, *Science* **1993**, *262*, 1535-1540.
- [17] N. J. Collie, *J. Chem. Soc.* **1907**, 1806-1813.
- [18] F. Donovan, A. J. Birch, *Fortschr. Chem. Org. Naturstoffe* **1957**, *14*, 186-216.

- [19] J. Rohr, *J. Org. Chem.* **1989**, *42*, 1482-1488.
- [20] J. Rohr, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5217-5223.
- [21] J. Rohr, *Angew. Chem.* **1990**, 1091-1092.
- [22] C. Freund, *Dissertation*, Paderborn, **1999**.
- [23] J. Rohr, M. Schönefeld, G. Udavarnoki, K. Eckhardt, G. Schuhmann, C. Wagner, J. M. Beale, S. D. Sorey, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2547-2551.
- [24] R. W. Schuhmacher, B. S. Davidson, D. A. Montenegro, V. S. Bernan, *J. Nat. Prod.* **1995**, *58(4)*, 613-617.
- [25] J. Dietrichs, *Dissertation*, Paderborn, **2005**.
- [26] K. Krohn, N. Böker, C. Freund, U. Flörke, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2350-2356.
- [27] S. J. Gould, X. Cheng, C. Melville, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1800-1804.
- [28] G. Schneider, K. Hiller, *Arzneidrogen*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg **1999**, 4. Auflage, 393-436.
- [29] S. Ebel, H. J. Roth, *Lexikon der Pharmazie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart **1987**, 139-146.
- [30] S. A. Waksman, A. Schatz, *J. Am. Pharm. Ass.* **1945**, *11(22)*, 273-291.
- [31] S. A. Waksman, A. Schatz, D. M. Reynolds, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1946**, *48*, 35-40.
- [32] P. Imming, *Pharm. Unserer Zeit* **1989**, *18(1)*, 20-24.
- [33] A. Wyss, H. Seitert, U. Stockar, I. W. Marison, *Biotechnol. Bioeng.* **2005**, *91(2)*, 227-236.
- [34] A. L. Demain, *Med. Res. Rev.* **2009**, *29(6)*, 821-842.
- [35] K. M. Overbye, J. F. Barrett, *Drug Discov. Tod.* **2005**, *10*, 45-52.
- [36] B. Kasten, R. Reski, *J. Plant Physiol.* **1997**, *150*, 137-140.
- [37] W. Geobel, M. Kuhn, *BioSpektrum* **2004**, *6*, 734-737.
- [38] C. T. Walsh, G. Wright, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 391-393.
- [39] A. Zeeck, S. Eick, B. Krone, K. Schröder, *Chemie für Mediziner*, Urban & Fischer Verlag, München **2000**, 4. Auflage, 309-310.
- [40] U. Sequin, *The Antibiotics of the Pluramycin Group (4H-Anthra[1,2-b]pyran Antibiotics)*, in *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* **1986**, 58-122.
- [41] M. Uyeda, K. Yokomizo, A. Ito, K. Nakayama, H. Watanabe, Y. Kido, *J. Antibiot.* **1997**, *50*, 828-832.
- [42] J. S. Kim, Shin-Ya, J. Eishima, K. Furihata, H. Seto, *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 947-948.
- [43] D. S. Ireland, J. R. Brown, *J. Chem. Soc., Perkin T.* **1976**, 467-470.
- [44] M. Ceroni, U. Sequin, *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 302-316.

- [45] H. Nadig, U. Sequin, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 1217-1228.
- [46] R. P. Maskkey, E. Helmke, H.-H. Fiebig, H. Laatsch, *J. Antibiot.* **2002**, *55*, 1031-1035.
- [47] H. Nadig, U. Sequin, R. H. Bunge, T. R. Hurley, D. B. Murphy, J. C. French, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 1217-1228.
- [48] K. M. Byrne, S. K. Gonda, B. D. Hilton, *J. Antibiot.* **1985**, *38*, 1040-1049.
- [49] A. Fredenhagen, U. Sequin, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 391-402.
- [50] N. Abe, Y. Nakakita, T. Nakamura, N. Enoki, H. Uchida, M. Munekata, *J. Antibiot.* **1993**, *46*, 1530-1535.
- [51] F. Arcamone, Doxorubicin Anticancer Antibiotics: Medicinal Chemistry (Ed.: London Academic Press), **1981**.
- [52] K. Krohn, Building Blocks for the Total Synthesis of Anthracyclines in *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* **1989**, *50*.
- [53] J. Rohr, R. Thiericke, *Nat. Prod. Rep.* **1992**, *9*, 103-137.
- [54] M. R. Hansen, L. H. Hurley, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 249-258.
- [55] K. Eckardt, D. Tresselt, G. Schuhmann, W. Ihn, C. Wagner, *J. Antibiot.* **1985**, *38*, 1034-1039.
- [56] K. Eckardt, C. Wagner, *J. Basic Microbiol.* **1988**, *38*, 137-144.
- [57] K. Krohn, E. Roemer, M. Top, *Liebigs Ann.* **1996**, 271-277.
- [58] K. Krohn, E. Roemer, M. Top, C. Wagner, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1220-1221.
- [59] N. A. Böker, *Dissertation*, Paderborn, **1996**.
- [60] M. Top, *Dissertation*, Paderborn, **1995**.
- [61] J. Vitz, *Dissertation*, Paderborn, **2004**.
- [62] H. T. Tran-Thien, *Diplomarbeit*, Paderborn, **2006**.
- [63] K. Krohn, H. T. Tran-Thien, J. Vitz, A. Vidal, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1905-1911.
- [64] K. Krohn, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1351-1362.
- [65] I. C. Badhwar, K. S. Kang, K. Venkataraman, *J. Chem. Soc.* **1932**, 1107-1112.
- [66] W. Baker, *J. Chem. Soc.* **1933**, 1381-1389.
- [67] R. Brückner, *Reaktionsmechanismen*, 3. Auflage, Spektrum Akademischer Verlag, München **2004**.
- [68] K. Krohn, A. Vidal, J. Vitz, B. Westermann, M. Abbas, I. Green, *Tetrahedron Asym.* **2006**, *17*, 3051-3057.
- [69] B. Schmidt, H. Wildemann, *Synlett* **1999**, *10*, 1591-1593.
- [70] T. M. Harris, C. M. Harris, K. B. Hindley, *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* **1974**, *31*, 217-282.

- [71] S. G. Gilbreath, C. M. Harris, T. M. Harris, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6172-6179.
- [72] T. M. Harris, C. M. Harris, T. A. Oster, L. E. Brown, C. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6180-6186.
- [73] M. Yamaguchi, K. Hasebe, M. Uchida, A. Irie, T. Minami, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28(18)*, 2017-2020.
- [74] M. Yamaguchi, K. Hasebe, H. Higashi, M. Uchida, A. Irie, T. Minami, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1611-1623.
- [75] M. Yamaguchi, S. Nakamura, T. Okuma, T. Minami, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31(27)*, 3913-3916.
- [76] M. Yamaguchi, T. Okamura, A. Horiguchi, C. Ikeura, T. Minami, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1647-1649.
- [77] F. M. Hauser, R. P. Rhee, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101(6)*, 1628-1629.
- [78] M. Kitamura, K. Ohmori, T. Kawase, K. Suzuki, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 1229-1232.
- [79] W. Swamer, C. R. Hauser, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 1352-1356.
- [80] G. Frater, U. Müller, W. Günther, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22(42)*, 4221-4224.
- [81] D. Seebach, R. Naff, G. Calderari, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1313.1324.
- [82] L. F. Tietze, R. R. Singidi, K. Gericke, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 9939-9947.
- [83] W. Dröge, *Dissertation*, Paderborn, **1995**.
- [84] C. E. Mortimer, *Chemie - Das Basiswissen der Chemie*, Thieme Verlag, Stuttgart **2007**, 9. überarbeitete Auflage.
- [85] K. P. C. Vollhardt, N. E. Schore, *Organische Chemie*, Wiley-VCH, Weinheim **2000**, 3. Auflage.
- [86] K. Krohn, K. Vukics, *Synthesis* **2007**, *18*, 2894-2900.
- [87] K. Futura, Y. Miwa, K. Iwanaga, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6254-6255.
- [88] K. Krohn, A. Vidal, H. T. Tran-Thien, U. Flörke, A. Bechthold, G. Dujardin, I. Green, *Eur. J. Org. Chem.*, in press.
- [89] L. Fieser, M. M. Pechet, *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 2577-2580.
- [90] G. Schwedt, *Chromatographische Trennmethoden – Theoretische Grundlagen, Techniken und analytische Anwendung*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1979.
- [91] K. Kaltenböck, *Chromatographie für Einsteiger*, Wiley-VCH GmbH & Co. KGaA, Weinheim **2008**, 1. Auflage.
- [92] M. Schlosser, K. F. Christmann, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1967**, *708*, 1.

- [93] M. Schlosser, K. F. Christmann, *Angew. Chem.* **1966**, 78, 115.
- [94] R. M. Boden, *Synthesis* **1975**, 784.
- [95] C. K. Ghosh, S. Bhattacharyya, C. Gosh, A. Patra, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1999**, 3005-3013.
- [96] J. K. Augustine, Y. A. Naik, A. B. Mandal, N. Chowdappa, V. B. Praveen, *J. Org. Chem.* **2007**, 72(25), 9854-9856.
- [97] J. K. Augustine, Y. A. Naik, S. Poojari, N. Chowdappa, B. S. Sherigara, K. Areppa, *Synthesis* **2009**, 14, 2349-2356.
- [98] A. K. Sinha, A. Sharma, D. P. Joshi, *Tetrahedron* **2007**, 63(4), 960-965.
- [99] C. A. Kingsburg, G. Max, *J. Org. Chem.* **1978**, 43(16), 3131-3134.
- [100] Q.-F. Wang, L. Hui, H. Hou, C.-G. Yan, *J. Comb. Chem.* **2009**.
- [101] U. Bora, A. Saika, R. C. Boruah, *Org. Lett.* **2003**, 5(4), 435-438.
- [102] J. D. White, R. G. Carter, K. F. Sundermann, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 684-685.
- [103] I. Ahmed, *Dissertation*, Paderborn, **2007**.
- [104] J. Mulzer, B. Schöllhorn, *Angew. Chem.* **1990**, 102(12), 1529-1530.
- [105] J. P. Mario, F. Tucci, J. V. Comasseto, *Synlett* **1993**, 761-763.
- [106] B. H. Lipshutz, C. Hackmann, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 7437-7444.
- [107] B. H. Lipshutz, J. C. Barton, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 4495-4499.
- [108] R. P. Hatch, J. Shringarpure, S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 4173-4177.
- [109] K. Krohn, S. Cludius-Brand, *Synthesis* **2008**, 2369-2372.
- [110] K. C. Nicolaou, M. E. Bunnage, D. G. McGarry, S. H. Shi, P. K. Somers, P. A. Wallace, X. J. Chu, K. A. Agrios, J. L. Gunzner, Z. Yang, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 599-617.

Hiermit bestätige ich, dass ich die abgegebene Doktorarbeit selbstständig ausgeführt, verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe.

Paderborn, 18. Februar 2010

